



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de
substâncias bioativas**

Rodolfo Hideki Vicente Nishimura

Tese apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Doutor
em Ciências, Área: **Química**.

Ribeirão Preto

2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Rodolfo Hideki Vicente Nishimura

**Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de
substâncias bioativas**

Versão Corrigida

(A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Filosofia, Ciências e
Letras de Ribeirão Preto – USP)

Tese apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Doutor
em Ciências, Área: **Química**.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nishimura, Rodolfo Hideki Vicente

Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de substâncias bioativas. Ribeirão Preto, 2019.

234 p. : il. ; 30 cm.

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química de Ribeirão Preto - Área de concentração: Química.

Versão corrigida

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar

1. Compostos *N*-heterocíclicos. 2. Quinazolininas e quinazolinonas. 3. Metalação. 4. Troca halogênio-metal. 5. *N*-arilação. 6. Microrreatores de fluxo contínuo.

Folha de Aprovação

Rodolfo Hideki Vicente Nishimura

Título do trabalho: Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de substâncias bioativas.

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: **Química**.

Aprovado em: 18 de julho de 2019.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki – Presidente (Não votante)

FCFRP-USP

Prof. Dr. Paulo Marcos Donate – Julgamento: Aprovado

FFCLRP-USP

Profa. Dra. Dioneia Camilo Rodrigues de Oliveira – Julgamento: Aprovado

FCFRP-USP

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli – Julgamento: Aprovado

IQ-UNICAMP

Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes – Julgamento: Aprovado

FFCLRP-USP

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab – Julgamento: Aprovado

DQ-UFSCar

Aos meus pais, Adalberto e Lúcia e a minha irmã Raíssa,
pela compreensão, carinho, amor e os momentos de felicidades
que me ajudaram a continuar sempre em frente, lutando pelos meus objetivos.
Aos meus tios, Júlio e Maria pelo imenso carinho e dedicação para me proporcionar
um ensino de qualidade, que me ajudou a chegar até aqui.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Giuliano C. Clososki, que com dedicação, perseverança e compreensão, norteou a execução deste trabalho. Agradeço também pelos momentos de discussão sempre produtivos, os quais me proporcionaram conhecimentos até então inimagináveis.

Agradeço imensamente à luz da minha vida, minha noiva Larissa, que com muita sabedoria, compreensão e carinho me ajudou nos momentos mais difíceis, fazendo com que eu me acalmasse e conseguisse enxergar a melhor alternativa para solucionar os problemas.

A todos os funcionários e técnicos, pelo auxílio em diversos momentos desta caminhada, em especial, a Izabel Cristina e ao José Carlos Tomaz que se colocavam sempre à disposição para ajudar no que fosse preciso.

Aos amigos que passaram e aos que ainda estão no laboratório durante este período: Camila Rodrigues, Leandro (Ceará), Thiago dos Santos, Murilo, Jacqueline Nakau, Camila Godinho, Eduarda (Duda), Marília, Daniel (Cabeça), Alan Pilon, Juliano Amaral, pela amizade, compreensão e aprendizado adquirido durante esses anos. Em especial, gostaria de agradecer aos amigos Gibson, Valter, Artur, Rafael (Janjão), Daniel Demarque, Paula Valim, Mônica e Fabiano, que sempre estiveram juntos em todas as etapas desta dura jornada e me deram forças para superar as adversidades encontradas.

Ao professor Prof. Dr. João Luis Callegari Lopes pelos ensinamentos, colaborações e amizade.

Ao Prof. Dr. Norberto P. Lopes (Betão) pelos ensinamentos e conselhos e, principalmente, pelos momentos de amizade no futebol, nos churrascos e nas pescarias.

À Profa. Dra. Leticia Veras Costa Lotufo pela colaboração com os estudos de atividade biológica.

Ao Prof. Dr. Ricardo Vessecchi pela colaboração com os estudos de cálculo computacional.

Aos amigos do futebol, pelos momentos de descontração e amizade.

Aos amigos e colegas do grupo NPPNS.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

A CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelas bolsas concedidas, processos nº 2015/01466-9 e nº 2018/08856-5.

À minha família pelo apoio, força e compreensão ao longo de toda minha vida.

*“Success consists of going from failure to failure
without loss of enthusiasm”*

Winston Churchill

Resumo

Nishimura, R. H. V. **Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de substâncias bioativas**. 2019. 234f. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Compostos *N*-heterocíclicos tais como quinolinas, isoquinolinas, quinoxalinas, quinazolininas e quinazolinonas estão presentes em muitos fármacos, produtos naturais, polímeros e corantes. Nesse contexto, o presente trabalho teve como principal objetivo o desenvolvimento de metodologias de metalação, troca halogênio-metal e reações de *N*-arilação que pudessem ser aplicados na funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a preparação de substâncias bioativas. Inicialmente, investigamos a metalação de algumas quinazolinonas *N*-protegidas e de duas quinazolininas halogenadas, bem como reações de troca halogênio-metal dos substratos halogenados. Apesar das 4-cloro-2-fenil-6-haloquinazolininas terem possibilitado a eficiente formação dos respectivos derivados organometálicos usando ambas as estratégias, a baixa reatividade demonstrada pelos intermediários frente diversos eletrófilos inviabilizou o uso destas estratégias em outras etapas do trabalho. Como opção, investigamos a aplicação de TMPLi na presença de ZnCl₂, uma metodologia recentemente desenvolvida, na funcionalização de quinolinas, isoquinolinas, quinoxalinas e quinazolininas. Esta metodologia foi eficiente na metalação de todos os substratos investigados e proporcionou a formação de 15 produtos isolados em rendimentos de 45-90%. Posteriormente, por meio da *N*-arilação de 4-cloroquinazolininas, sintetizamos 20 compostos do tipo 4-anilinoquinazolinina em rendimentos isolados de 56-90%, as quais foram planejadas por docagem molecular visando a atividade antiproliferativa relacionada à possível interação com a tubulina (sítio da colchicina). Por fim, estudamos a troca halogênio-metal de brometos ou iodetos de heteroarila usando *n*-BuLi na presença de MgCl₂·LiCl em um microrreator de fluxo contínuo. Tais reações demonstraram-se mais rápidas (0,1 - 2,5 s), puderam ser realizadas na maioria das vezes com temperaturas mais amenas (-20 ou 0 °C) e foram mais seletivas quando comparadas as reações em batelada, resultando na formação de 20 produtos em rendimentos variando de 56-95%.

Palavras-chave: Compostos *N*-heterocíclicos, quinazolininas, quinazolinonas, metalação, *N*-arilação, troca halogênio-metal, fluxo-contínuo.

Abstract

Nishimura, R. H. V. **Functionalization of *N*-heterocyclic compounds aiming the synthesis of bioactive substances**. 2019. 234f. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

N-heterocyclic compounds such as quinolines, isoquinolines, quinoxalines, quinazolines and quinazolinones are present in many drugs, natural products, polymers and dyes. In this context, the main objective of this work was the development of methodologies of metalation, halogen-metal exchange and *N*-arylation reactions that could be used to the functionalization of *N*-heterocyclic compounds aiming the preparation of bioactive substances. Initially, we investigated the metalation of some *N*-protected quinazolinones and two halogenated quinazolines as well as the halogen-metal exchange of the halogenated substrates. Albeit the 4-chloro-6-halo-2-phenylquinazolines provided the efficient formation of the corresponding organometallic species through the use of both methodologies, the low reactivity of these intermediates against several electrophiles has precluded further applications of these strategies in our work. Consequently, we investigated the application of TMPLi in the presence of ZnCl₂, a recently developed methodology, in the functionalization of quinolines, isoquinolines, quinoxalines and quinazolines. This strategy was efficient in the metalation of all investigated substrates and allowed the isolation of 15 functionalized products in 45-90% yields. Posteriorly, by means of *N*-arylation of 4-chloroquinazolines, we synthesized 20 compounds of 4-anilinoquinazoline type in yields ranging from 56-90%, which were planned by molecular docking aiming the antiproliferative activity related to the possible interaction with tubulin colchicine site. Finally, we studied the halogen-metal exchange of heteroaryl bromides or iodides using *n*-BuLi in the presence of MgCl₂-LiCl in a flow continuous micro-reactor. These reactions were shown to be faster (0.1 - 2.5 s), most of them could be performed with milder temperatures (-20 or 0°C) and were more selective when compared to batch reactions, resulting in formation of 20 products in yields ranging from 56-95%.

Keywords: *N*-heterocyclic compounds, quinazolines, quinazolinones, metalation, *N*-arylation, halogen-metal exchange, continuous flow.

Lista de Figuras

Figura 1. Fármacos ou produtos naturais contendo os anéis quinolínicos, isoquinolínicos ou quinoxalínicos em sua estrutura	2
Figura 2. Fármacos contendo quinazolininas ou quinazolin-4(3 <i>H</i>)-onas em sua estrutura	3
Figura 3. Eletronegatividade de Pauling do lítio, magnésio e zinco.....	9
Figura 4. Amidetos mistos de Mg/Li, Zn/Li ou Zn/Mg/Li.....	11
Figura 5. Metações regioseletivas investigadas por nosso grupo de pesquisa....	16
Figura 6. Efeitos que controlam as reações de metalação	26
Figura 7. Ampliação do RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 6-cloro-5-iodoquinoxalina (94e).....	38
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (97a).....	43
Figura 9. 4-anilinoquinazolininas planejadas via docagem molecular visando a atividade antiproliferativa.....	47
Figura 10. Controle do tempo de residência para evitar a decomposição do intermediário reativo.....	57
Figura 11. Vantagens da utilização de microrreatores de fluxo contínuo	58
Figura 12. Ampliação do espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 2-(6-bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (125d).....	67

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições reacionais para a metalação das quinazolinonas <i>N</i> -protegidas	25
Tabela 2. Condições reacionais para metalação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (76a)	30
Tabela 3. Condições reacionais para reação de troca halogênio-metal da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (76b).....	31
Tabela 4. Condições reacionais para metalação da 5-bromoisoquinolina (92a) empregando TMPLi na presença de ZnCl ₂	36
Tabela 5. Funcionalização de compostos <i>N</i> -heterocíclicos usando TMPLi na presença de ZnCl ₂ ou ZnCl ₂ ·2LiCl.....	37
Tabela 6. Reação dos reagentes diorganozinco do tipo 93 com diferentes eletrófilos	40
Tabela 7. Condições para metalação da 4-cloroquinazolina (96)	42
Tabela 8. Deslocamentos químicos de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) e correlação com hidrogênios (HMQC e HMBC) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (97a).....	43
Tabela 9. Condições reacionais da <i>N</i> -arilação da 4-cloroquinazolina (96) em micro-ondas	46
Tabela 10. Preparação de 4-anilinoquinazolininas do tipo 101	48
Tabela 11. Funcionalização de haletos de heteroarila em fluxo contínuo pela reação de troca halogênio-lítio na presença MgCl ₂ ·LiCl.....	63
Tabela 12. Funcionalização regioseletiva de dibrometos de heteroarila em fluxo contínuo pela reação de troca halogênio-lítio na presença MgCl ₂ ·LiCl	66
Tabela 13. Deslocamentos químicos de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) e correlação com hidrogênios (HMQC e HMBC) da 2-(6-bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (125d)	68

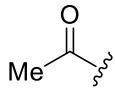
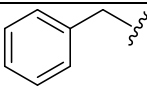
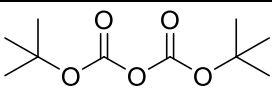
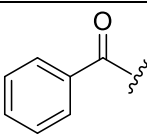
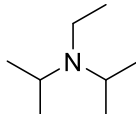
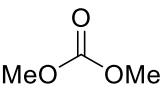
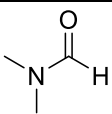
Lista de Esquemas



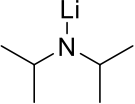
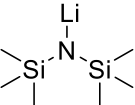
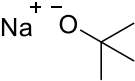
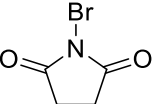
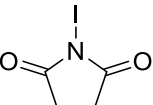
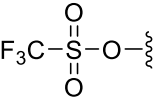
Esquema 1. Métodos de preparação de quinazolininas e quinazolinonas	4
Esquema 2. Preparação de quinazolininas pela reação de Ulmann a partir de compostos do tipo 2-bromo-arilcarbonílicos 2a e amidinas 3a	4
Esquema 3. Preparação de quinazolininas do tipo 1b pela reação de Ulmann a partir de 2-iodo-benzaldeídos 2b e amidinas 3b	4
Esquema 4. Preparação de quinazolinonas do tipo 4a por meio da reação de ciclocondensação seguida por desidrogenação empregando antranilamida (5a) e álcoois primários 7	5
Esquema 5. Preparação de quinazolinonas do tipo 4b por meio da reação de ciclocondensação seguida por desidrogenação empregando 2-nitrobenzaldeído (10) e aldeídos 6b	6
Esquema 6. Funcionalização de quinazolininas do tipo 11 empregando reações de acoplamento cruzado	7
Esquema 7. Preparação de reagentes de Grignard 15 pela reação de inserção oxidativa entre um haleto orgânico 14 e Mg ⁰	8
Esquema 8. Preparação de reagentes organometálicos 18 pela reação de troca halogênio-metal entre um haleto orgânico 16 e um reagente organometálico 17	8
Esquema 9. Troca Br/Mg usando <i>i</i> -PrMgCl·LiCl (turbo Grignard).....	9
Esquema 10. Magnesiação do benzoato de metila (23) usando TMP ₂ Mg	10
Esquema 11. Síntese total do Talnetant (29)	12
Esquema 12. Preparação da biocanina A (32) e crisina (34) usando amidetos de zinco.....	13
Esquema 13. Reação de acoplamento cruzado de Negishi	13
Esquema 14. Transmetalção de um reagente organomagnésio usando ZnCl ₂ , seguido por reação de Negishi	14
Esquema 15. Metalção usando TMP ₂ Mg·2LiCl na presença de ZnCl ₂	15
Esquema 16. Metalção usando TMPLi na presença de ZnCl ₂	15
Esquema 17. <i>N</i> -arilação catalisada por cobre (Reação de Ullmann)	17
Esquema 18. Acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig	18
Esquema 19. Mecanismo da substituição nucleofílica aromática (S _N Ar).....	18
Esquema 20. S _N Ar em compostos <i>N</i> -heterocíclicos em meio básico (KF)	19

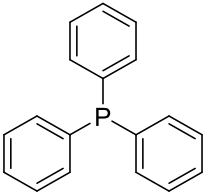
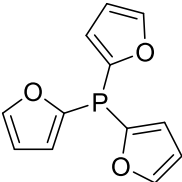

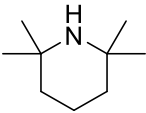
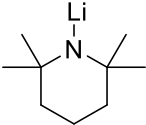
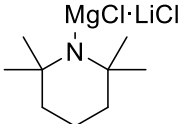
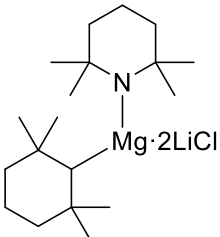

Esquema 21. Resumo de algumas metodologias de preparação de 4-aminoquinazolininas por S_NAr	20
Esquema 22. Preparação das <i>N</i> -metilquinazolin-4(3 <i>H</i>)-onas do tipo 66	22
Esquema 23. Preparação das <i>N</i> -Boc-quinazolin-4(3 <i>H</i>)-onas do tipo 67	23
Esquema 24. Preparação dos amidetos metálicos.....	24
Esquema 25. Estudo de metalação dirigida das quinazolinonas <i>N</i> -protegidas do tipo 66 e 67	24
Esquema 26. Análise retróssintética de estruturas do tipo 4-cloro-2-aryl-haloquinazolina (76).....	27
Esquema 27. Preparação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (76a).....	28
Esquema 28. Preparação da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (76b).....	28
Esquema 29. Estudo de metalação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (76a)....	29
Esquema 30. Funcionalização da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (76a) usando diferentes eletrófilos.....	30
Esquema 31. Estudo de troca halogênio-metal com 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (76b).....	31
Esquema 32. Funcionalização da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (76b) usando diferente eletrófilos.....	32
Esquema 33. Funcionalização da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (76b) usando acoplamento cruzado de Negishi.....	32
Esquema 34. Preparação do organozinco 87 a partir do 4-cloro-1-iodobenzeno (85) seguida de <i>work-up</i> com NH_4Cl	33
Esquema 35. Reação de Negishi usando o intermediário 87	33
Esquema 36. Metalação da 2,4-diclorobenzonitrila (89) usando $TMPZnCl \cdot LiCl$ ou $TMPLi$ na presença de $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$	34
Esquema 37. Estudo de metalação da 5-bromoisoquinolina (92a) usando $TMPLi$ na presença de $ZnCl_2$	36
Esquema 38. Funcionalização dos compostos <i>N</i> -heterocíclicos empregando a reação de Negishi.....	41
Esquema 39. Funcionalização da 4-cloroquinazolina (96) usando $TMPLi$ na presença de $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$	42
Esquema 40. Reação de Negishi usando a 4-cloroquinazolina (96).....	44
Esquema 41. Preparação da <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (100).....	45

Esquema 42. Preparação da <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (100) usando reator de micro-ondas.....	45
Esquema 43. Estudo da reação de <i>N</i> -arilação da 4-cloroquinazolina (96) em micro-ondas	46
Esquema 44. Preparação de 4-anilinoquinazolininas do tipo 101 planejadas pelo estudo de docagem molecular	48
Esquema 45. Preparação de 4-aminoquinazolininas do tipo 103 a partir de anilinas .	53
Esquema 46. Metilação das 4-aminoquinazolininas do tipo 101	53
Esquema 47. Preparação do Verubulin (105).....	54
Esquema 48. Preparação da 8-iodo- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (106).....	54
Esquema 49. Troca Br/Li entre <i>s</i> -BuLi (108) e 2-bromobenzoato de etila (107).....	59
Esquema 50. Preparação de carbamoil-lítio 113 na presença de eletrófilos carbonílicos 111 para levar a formação de α -hidroxi-amidas 114	60
Esquema 51. Sodiação de (hetero)arenos do tipo 115 usando NaDA (116), seguido por reação com diferentes eletrófilos	61
Esquema 52. Otimização da troca bromo-lítio na presença de MgCl ₂ ·LiCl em fluxo contínuo usando 3-bromoquinolina (119a).....	62
Esquema 53. Troca bromo-lítio na presença de MgCl ₂ ·LiCl em fluxo contínuo usando 2,5-dibromopirazina (123a).....	65

Lista de Abreviaturas, Siglas, Símbolos e Unidades

Ac		Acetila
Ar		Arila
Bn		Benzila
Boc ₂ O		Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butila
Bu		Butila
Bz		Benzoíla
CCD		Cromatografia em Camada Delgada
CG-DIC		Cromatografia Gasosa com Detector por Ionização em Chama
CG-EM		Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
CIPE		<i>Complex-Induced Proximity Effect</i>
δ		Deslocamento Químico
DCI		Denominação Comum Internacional
DFT		<i>Density Functional Theory</i>
DIEA		<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMC		Carbonato de dimetila
DMF		Dimetilformamida

DMSO		Dimetilsulfóxido
DoM		<i>Directed ortho-Metalation</i>
EGFR		<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMAR		Espectrometria de Massas de Alta Resolução
FDA		<i>Food and Drug Administration</i>
GD		Grupo Dirigente
<i>i</i> PrMgCl·LiCl	MgCl·LiCl 	Turbo Grignard
<i>J</i>		Constante de Acoplamento
LDA		Diisopropilamideto de lítio
LiHMDS		Bis(trimetilsilil)amideto de lítio
Me		Metila
NaO ^t Bu		<i>tert</i> -Butóxido de sódio
NBS		<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS		<i>N</i> -iodosuccinimida
OTf		Triflato
Ph		Fenila

PPh ₃		Trifenilfosfina
ppm		Parte por milhão
RMN de ¹³ C		Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN de ¹ H		Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
S _N Ar		Substituição Nucleofílica Aromática
tfp		Tri(o-furil)fosfina
THF		Tetraidrofurano
TMPH		2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPLi		2,2,6,6-tetrametilpiperideto de lítio
TMPMgCl·LiCl		2,2,6,6-tetrametilpiperideto de magnésio complexado com cloreto de lítio
TMP ₂ Mg·2LiCl		bis(2,2,6,6-tetrametilpiperideto) de magnésio complexado com cloreto de lítio
TMS		Tetrametilsilano

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de Figuras	iii
Lista de Tabelas	iv
Lista de Esquemas	v
Lista de Abreviaturas, Siglas, Símbolos e Unidades	viii
1 Introdução	1
1.1 Compostos <i>N</i> -heterocíclicos: aplicação, preparação e funcionalização	1
1.2 Compostos organometálicos e suas aplicações	7
1.3 Reação de <i>N</i> -arilação	17
2 Objetivo Geral	21
3 Capítulo I – Funcionalização de compostos <i>N</i> -heterocíclicos visando a síntese de substâncias bioativas	22
3.1 Objetivos Específicos	22
3.2 Resultados e Discussão	22
3.2.1 Preparação e estudo de metalação de quinazolinonas <i>N</i> -protegidas	22
3.2.2 Preparação e estudo de metalação ou troca halogênio-metal usando 4-cloro-2-fenil-6-haloquinazolininas	27
3.2.3 Metalação de compostos <i>N</i> -heterocíclicos usando TMPLi na presença de ZnCl ₂	33
3.2.4 Estudo e preparação de 4-anilinoquinazolininas	44
3.3 Considerações Finais	54
4 Capítulo II – Funcionalização de compostos heterocíclicos usando a troca halogênio-metal em microrreatores de fluxo contínuo	56
4.1 Introdução	56
4.1.1 Microrreatores de fluxo contínuo e sua aplicação na preparação de compostos organometálicos	56
4.2 Objetivo Específico	61
4.3 Resultados e Discussão	61
4.3.1 Troca halogênio-metal entre brometos ou iodetos de heteroarila usando <i>n</i> -BuLi na presença de MgCl ₂ ·LiCl	61
4.4 Considerações Finais	68
5 Referências Bibliográficas	70

6 Parte Experimental.....	80
6.1 Materiais e Métodos	80
6.2 Procedimentos Experimentais.....	82
Apêndices.....	137

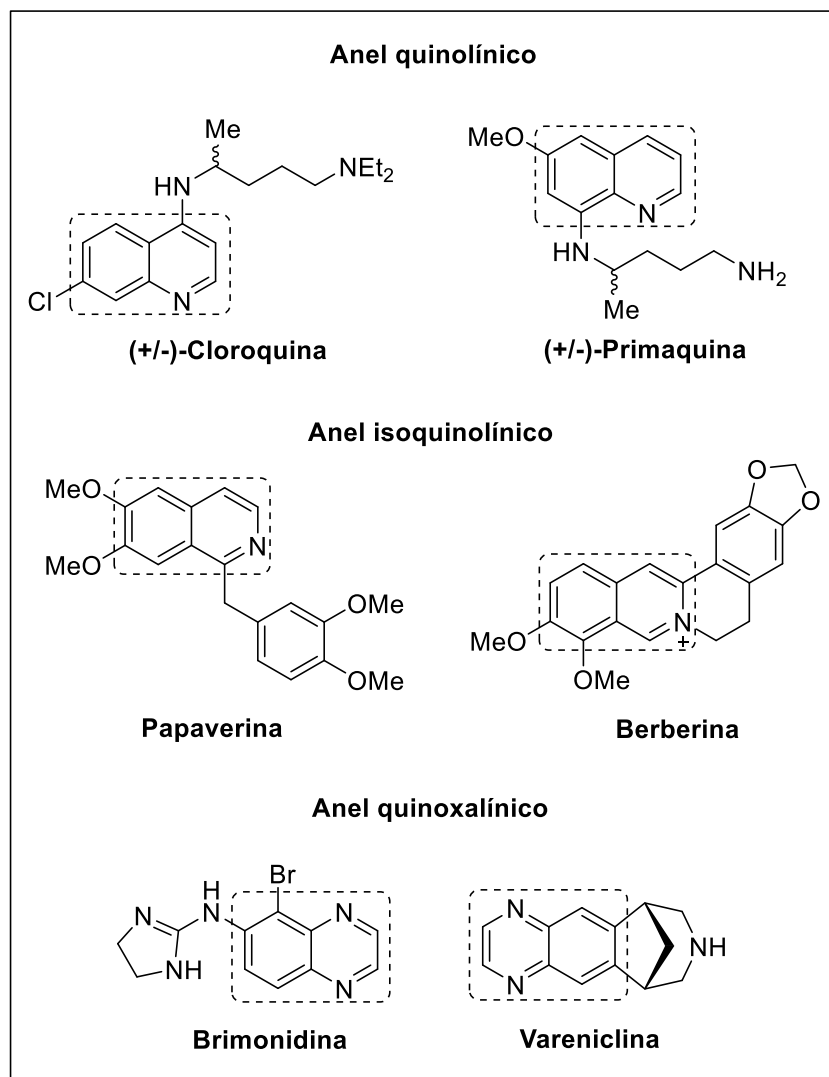
1 Introdução

1.1 Compostos *N*-heterocíclicos: aplicação, preparação e funcionalização

Os compostos *N*-heterocíclicos estão frequentemente presentes em produtos naturais, corantes, pesticidas e polímeros (BRAHMACHARI, 2018), além disso, ocupam uma posição proeminente na descoberta de novos fármacos, visto que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas tais como anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, antipsicótica, anti-hipertensiva, antifúngica, antidepressiva, dentre outras (LIU; ZHAO; WANG, 2019). Recentemente, Vítaku, Smith e Njardarson (2014) realizaram um levantamento na base de dados da FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*), focando apenas na denominação comum internacional (DCI), e observaram que 59% dos fármacos aprovados por esta organização continha pelo menos um heterociclo nitrogenado.

Em meio à grande diversidade de compostos dessa classe, podemos destacar os aza- e diazanaftalenos tais como quinolinas, isoquinolinas e quinoxalinas, os quais figuram entre as estruturas mais recorrentes em fármacos e produtos naturais contendo atividade biológica (HAIDER; CHITTIBOYINA; KHAN, 2018; KERI *et al.*, 2018; PRAJAPATI *et al.*, 2014). A título de ilustração, podemos observar na figura 1 dois fármacos antimaláricos contendo o anel quinolínico, a cloroquina e a primaquina (KALARIA; KARAD; RAVAL, 2018). Já o anel isoquinolínico é representado pelos produtos naturais papaverina (PRESLEY; LINDSLEY, 2018) e berberina (KUMAR *et al.*, 2015), o primeiro é usado como relaxante muscular e vasodilatador e o segundo possui um amplo espectro de atividades biológicas. Por fim, temos a brimonidina e vareniclina (FERREIRA *et al.*, 2015), as quais possuem o anel quinoxalínico e são usadas para o tratamento do glaucoma e para controlar as crises de abstinência de nicotina, respectivamente (Figura 1).

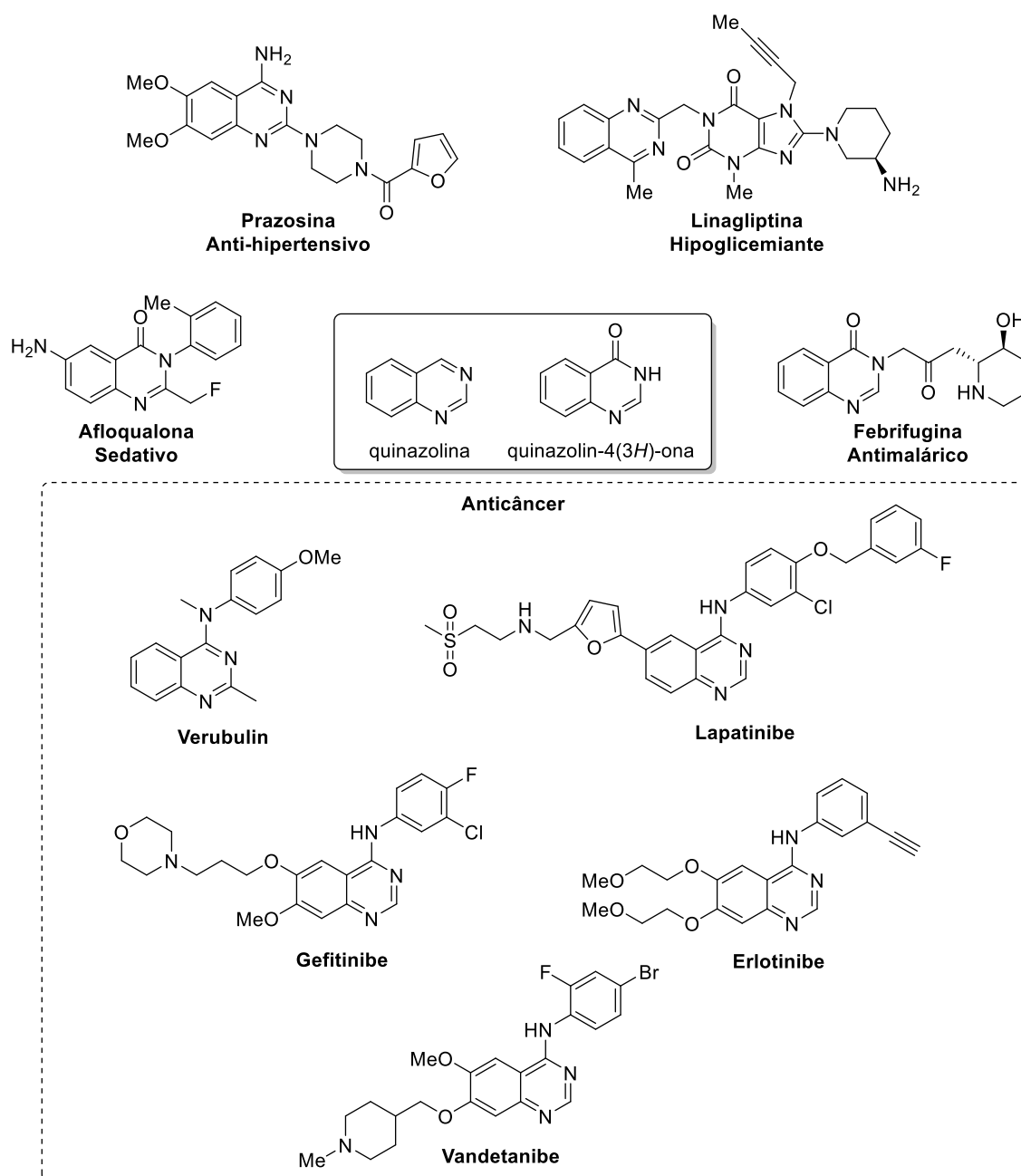
Figura 1. Fármacos ou produtos naturais contendo os anéis quinolínicos, isoquinolínicos ou quinoxalínicos em sua estrutura



Adaptado de: FERREIRA *et al.*, 2015; KALARIA; KARAD; RAVAL, 2018; KUMAR *et al.*, 2015; PRESLEY; LINDSLEY, 2018

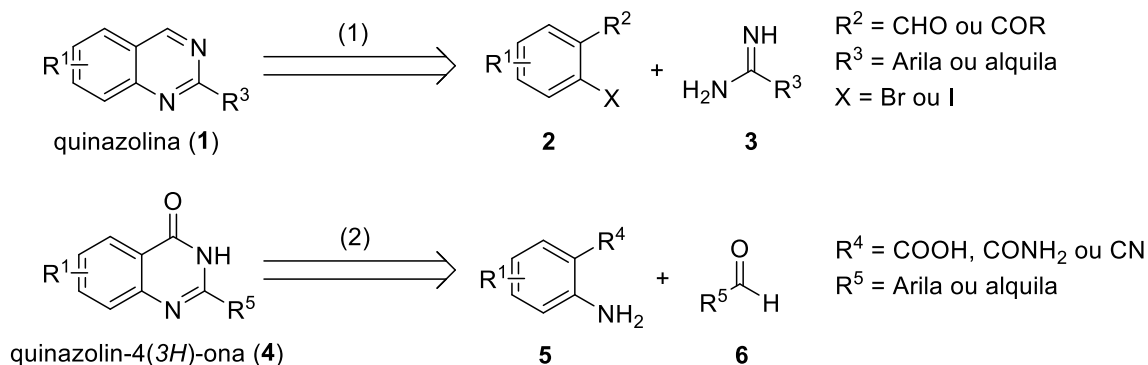
Além desses compostos, as quinazolininas e quinazolin-4(3H)-onas ocupam uma posição de destaque na busca por novos fármacos, uma vez que apresentam uma gama de atividades biológicas, como por exemplo, fazem parte da estrutura de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, antimaláricos, anti-inflamatórios, antioxidantes, antimicrobianos, antipsicóticos, antidepressivos, dentre outros (AJANI *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2018; HAMEED *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2015). Dentre a diversidade estrutural que pode ser obtida a partir destes compostos, a unidade 4-anilinoquinazolinina é observada em diversas moléculas com atividade antitumoral, tais como Verubulin, Lapatinibe, Gefitinibe, Erlotinibe e Vandetanibe (Figura 2).

Figura 2. Fármacos contendo quinazolininas ou quinazolin-4(3*H*)-onas em sua estrutura

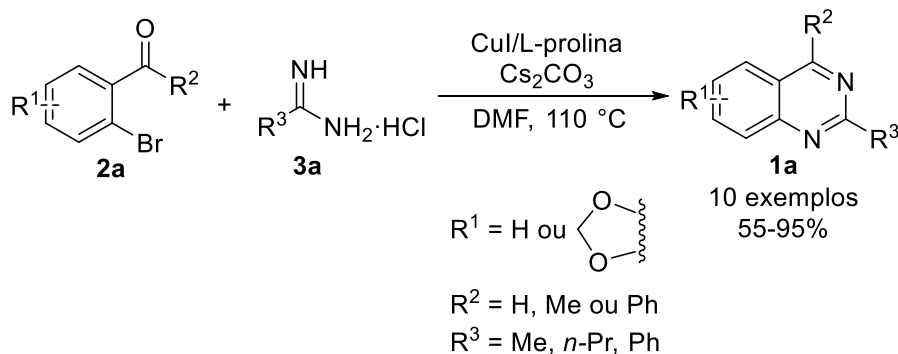


Adaptado de: AJANI *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2018; HAMEED *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2015

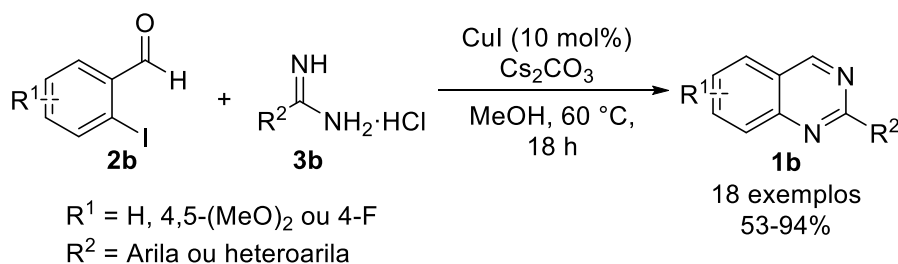
Dada a importância das quinazolininas, que também são conhecidas como benzo-1,3-diazina ou 1,3-diazanaftaleno, e das quinazolin-4(3*H*)-onas, diversas metodologias visando a preparação desses compostos vêm sendo constantemente desenvolvidas (MATHEW *et al.*, 2017). Dentre os principais métodos, podemos destacar: (1) a formação da ligação C-N catalisadas por cobre usando compostos do tipo 2-halo-arilcarbonílicos **2** e amidinas **3**; (2) e as condensações oxidativas entre derivados da antranilamida **5** e aldeídos **6** (Esquema 1).

Esquema 1. Métodos de preparação de quinazolininas e quinazolinonasAdaptado de: MATHEW *et al.*, 2017

Em 2008, Huang e colaboradores desenvolveram uma metodologia, na qual utilizaram compostos do tipo 2-halo-benzaldeído ou 2-halo-fenilcetona **2a** e amidinas **3a** em um meio reacional contendo base (Cs_2CO_3), ligante (L-prolina) e um catalisador de cobre (CuI) para levar a formação de dez quinazolininas do tipo **1a** em rendimentos de moderados a ótimos (55-95%), por meio da reação de Ullmann (Esquema 2).

Esquema 2. Preparação de quinazolininas pela reação de Ullmann a partir de compostos do tipo 2-bromo-arilcarbonílicos **2a** e amidinas **3a**Fonte: HUANG *et al.*, 2008

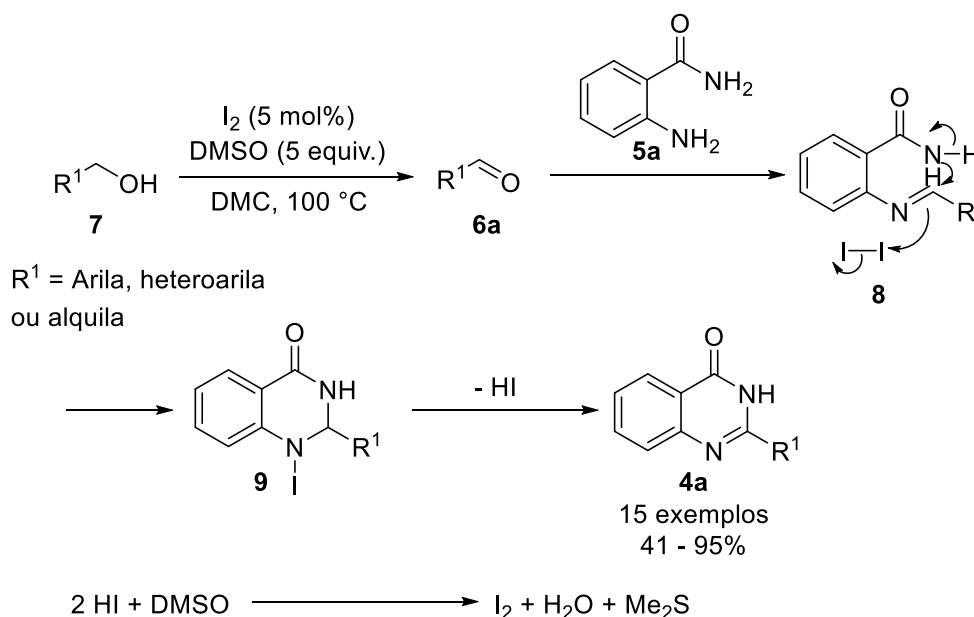
Adiante Truong e Morrow (2010) empregaram 2-iodo-benzaldeídos do tipo **2b** ao invés dos respectivos brometos com diversas amidinas **3b**, sendo capazes de obter as quinazolininas do tipo **1b** em bons rendimentos sem o uso de ligante na reação (Esquema 3).

Esquema 3. Preparação de quinazolininas do tipo **1b** pela reação de Ullmann a partir de 2-iodo-benzaldeídos **2b** e amidinas **3b**

Fonte: TRUONG; MORROW, 2010

Por outro lado, as quinazolinonas podem ser obtidas a partir da reação da 2-aminobenzamida (**5a**) com aldeídos do tipo **6a** usando oxidantes. Recentemente, Ge, Zhu e Wei (2013) demonstraram a preparação de quinazolinonas a partir de uma metodologia *one-pot* de duas etapas, usando 2-aminobenzamida (**5a**) e álcoois primários **7**. Nessa estratégia, a primeira etapa consistiu na oxidação do álcool do tipo **7** por iodo molecular, que foi seguida pela adição da 2-aminobenzamida (**5a**). Em sequência, um ataque nucleofílico do grupo amino levou à formação de uma imina **8** que, em seguida, sofreu uma ciclização intramolecular levando ao intermediário *N*-iodado **9**, o qual após eliminação de HI fornece a quinazolin-4(3*H*)-ona desejada do tipo **4a** (Esquema 4). Vale a pena ressaltar que o DMSO tem a função de oxidar o iodeto de hidrogênio gerado na reação, recuperando assim o I₂, sendo este usado em quantidade catalítica na reação.

Esquema 4. Preparação de quinazolinonas do tipo **4a** por meio da reação de ciclocondensação seguida por desidrogenação empregando antranilamida (**5a**) e álcoois primários **7**

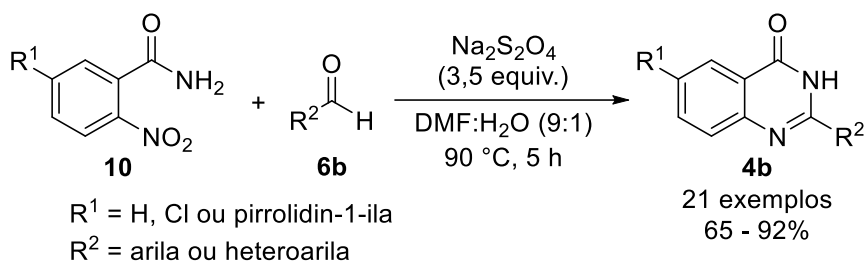


Fonte: GE; ZHU; WEI, 2013

No mesmo ano, uma outra metodologia *one-pot* foi desenvolvida pensando no mesmo tipo de reação entre 2-aminobenzamida e aldeídos (ROMERO; SALAZAR; LÓPEZ, 2013). Nesta estratégia, os autores partiram da 2-nitrobenzamida (**10**), a qual foi inicialmente reduzida para 2-aminobenzamida usando ditionito de sódio. Após a reação de ciclocondensação, um intermediário similar àquele formado com iodo é obtido com SO₂, o qual é produzido *in situ* pela decomposição de Na₂S₂O₄ por H₂O.

Assim, após eliminação de H_2SO_2 diversas quinazolinonas do tipo **4b** puderam ser obtidas em bons rendimentos (Esquema 5).

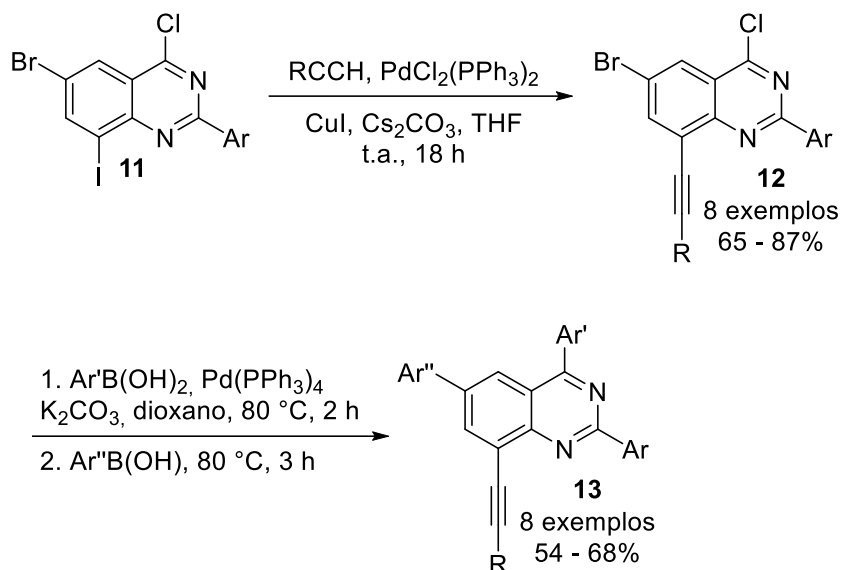
Esquema 5. Preparação de quinazolinonas do tipo **4b** por meio da reação de ciclocondensação seguida por desidrogenação empregando 2-nitrobenzaldeído (**10**) e aldeídos **6b**



Fonte: ROMERO; SALAZAR; LÓPEZ, 2013

Estas são apenas algumas das muitas estratégias de preparação de quinazolinonas e quinazolinonas usando reações de ciclização, no entanto, muitas variantes da reação de ciclocondensação oxidativa e reações catalisadas não apenas por cobre, mas também por paládio têm sido continuamente desenvolvidas (MATHEW *et al.*, 2017; PENG *et al.*, 2018; VAVSARI; ZIARANI, 2018). Além dessas reações, a funcionalização desses anéis usando reações de acoplamento cruzado e ativações C-H são ferramentas valiosas, visto que permite explorar diferentes posições do anel. Nesse contexto, Paumo e colaboradores (2016) demonstraram a polifuncionalização de algumas quinazolinonas 4,6,8-halogenadas **11** usando reações de acoplamento cruzado. Na primeira etapa, empregou-se a reação de Sonogashira com alguns arilacetilenos na presença de uma mistura de catalisadores $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$, resultando em quinazolinonas do tipo **12** substituídas na posição 8. Por fim, realizou-se a reação de Suzuki *one-pot*, sendo que primeiramente adicionou-se um equivalente do ácido arilborônico ($\text{Ar}'\text{B}(\text{OH})_2$) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalisador, levando preferencialmente à funcionalização da posição 4. Subsequentemente, adicionou-se um segundo ácido arilborônico ($\text{Ar}''\text{B}(\text{OH})_2$) nas mesmas condições reacionais, proporcionando as quinazolinonas polifuncionalizadas do tipo **13** (Esquema 6).

Esquema 6. Funcionalização de quinazolininas do tipo **11** empregando reações de acoplamento cruzado



Fonte: PAUMO *et al.*, 2016

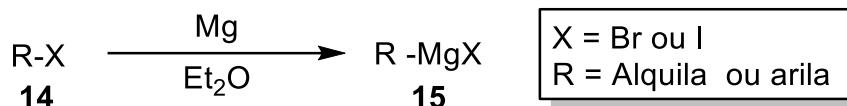
Dentre as diversas metodologias de ativação C-H, a metalação usando reagentes organometálicos principalmente aqueles de lítio, magnésio ou zinco, surge como uma importante ferramenta sintética para a funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos (HAAG *et al.*, 2011; MULVEY, 2009; NISHIMURA *et al.*, 2019). Nesse cenário, embora quinazolininas e quinazolinonas já tenham sido investigadas empregando tal estratégia, ainda existe a necessidade de melhor explorar estas reações (EL-HITI *et al.*, 2012).

1.2 Compostos organometálicos e suas aplicações

Durante a execução da síntese de uma molécula orgânica, a formação de novas ligações C-C pode ser bastante desafiadora, assim inúmeras metodologias são continuamente desenvolvidas e na grande maioria das vezes apontam para o uso de reagentes organometálicos. Nesse contexto, dentre os principais grupos dessa classe de reagentes estão os organometálicos de lítio, magnésio e zinco, os quais vêm desempenhando um papel fundamental desde os primórdios da química orgânica sintética (BENISCHKE *et al.*, 2016; MULVEY, 2009; SEYFERTH, 2001). Como exemplo, em 1900 o químico francês Victor Grignard desenvolveu os reagentes organomagnésio do tipo **15**, os quais levam o seu nome e são até hoje amplamente utilizados, pela reação de inserção oxidativa entre um haleto orgânico **14** e magnésio metálico (Esquema 7). Além disso, desse ano até o ano em que ele foi laureado com

o Prêmio Nobel (1912), ou seja, em um período de 12 anos, estima-se que mais de 700 artigos empregando tais reagentes foram publicados (KAGAN, 2012).

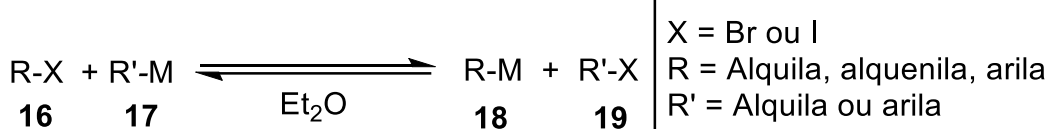
Esquema 7. Preparação de reagentes de Grignard **15** pela reação de inserção oxidativa entre um haleto orgânico **14** e Mg^0



Fonte: KAGAN, 2012

Além da inserção oxidativa, mais duas importantes metodologias foram desenvolvidas nos anos 1930 (SEYFERTH, 2006), a troca halogênio-metal e a metalação. A troca halogênio-metal foi estudada pelos grupos de Wittig (1938) e Gilman (1939) em trabalhos independentes e consiste na reação entre um haleto orgânico **16** e um reagente organometálico **17** para formar um novo reagente organometálico **18** (Esquema 8). Vale ressaltar que esta reação trata-se de um processo reversível que favorece a espécie organometálica (R-M ou R'-M) mais estável, que no caso da ligação C-M vai depender da hibridização do carbono, posto que quanto maior o caráter s ($sp > sp^2 > sp^3$) do orbital híbrido mais estável será o carbânion formado, ou seja, o par de elétrons será mais estável por estar em um orbital de menor energia (CAREY; SUNDBERG, 2007, p. 4–14).

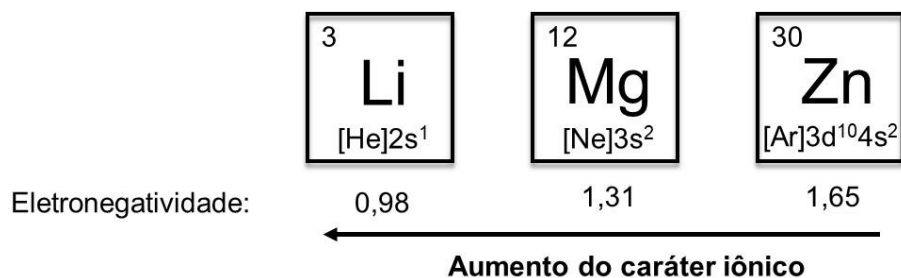
Esquema 8. Preparação de reagentes organometálicos **18** pela reação de troca halogênio-metal entre um haleto orgânico **16** e um reagente organometálico **17**



Fonte: SEYFERTH, 2006

Além disso, quando pensamos em reagentes organometálicos devemos levar em consideração a natureza do metal, visto que quanto maior for a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono, maior será o caráter iônico da ligação C-M (Figura 3), conseqüentemente, maior será a reatividade deste reagente e menor será a tolerância a grupos funcionais. Como exemplo, reagentes organolítio são compatíveis com grupos nitro ou nitrila somente a temperaturas muito baixas, próximas a $-100\text{ }^\circ\text{C}$ (HAAG *et al.*, 2011).

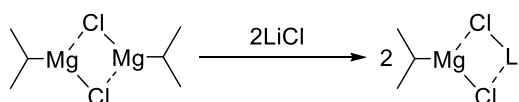
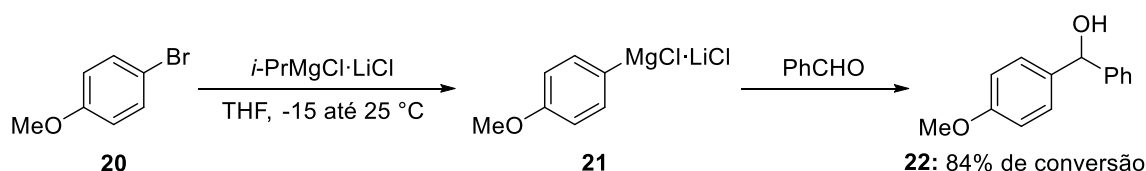
Figura 3. Eletronegatividade de Pauling do lítio, magnésio e zinco



Adaptado: CAREY; SUNDBERG, 2007, p. 8–11

Um último fator que deve ser levado em consideração nas reações de troca halogênio-metal, está relacionado com a força da ligação do haleto orgânico (KNOCHEL, 2005, p. 113–115), sendo que quanto mais fraca a ligação C-X maior é a probabilidade da reação acontecer (ordem de reatividade é I > Br > Cl >>> F). Tendo em mente a reatividade dos haletos orgânicos, as reações de troca I/Li e Br/Li são rápidas e ocorrem a baixa temperatura. Por outro lado, embora as reações de troca I/Mg sejam rápidas, as trocas Br/Mg são lentas e levam à formação de subprodutos devido a necessidade de utilização de condições reacionais mais drásticas como altas temperaturas. Nesse contexto, Krasovskiy e Knochel (2004) estudaram a troca Br/Mg entre cloreto de isopropil magnésio (*i*-PrMgCl) e 4-bromoanisol (**20**) a 25 °C por 68 h e obtiveram uma baixa conversão de 18%, após a adição de benzaldeído como eletrófilo. Dessa maneira, os autores decidiram investigar o efeito de sais na reação e desenvolveram um novo reagente de Grignard complexado com cloreto de lítio, *i*-PrMgCl·LiCl, o qual quando empregado na mesma reação levou ao produto **22** em uma ótima conversão de 84% (Esquema 9). Segundo os autores, o LiCl é responsável por quebrar os agregados diméricos dos reagentes de Grignard, levando à formação de uma espécie mais reativa e solúvel em solventes etéreos, que ficou conhecida como turbo Grignard.

Esquema 9. Troca Br/Mg usando *i*-PrMgCl LiCl (turbo Grignard)

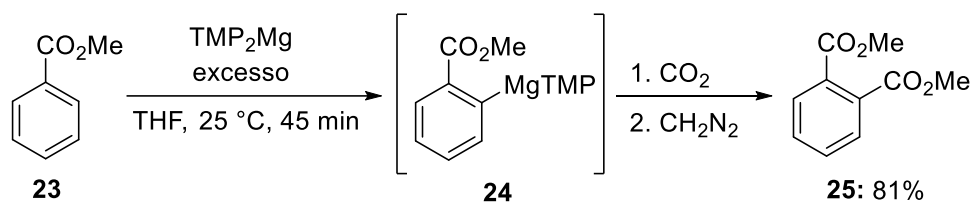


Fonte: KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004

Outra ferramenta muito importante na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos é a metalação, uma vez que é capaz de transformar uma ligação C-H relativamente inerte em uma ligação C-M mais reativa (MULVEY, 2009). Inicialmente, os principais reagentes utilizados nesta metodologia eram os alquil-lítios, como MeLi, *n*-BuLi ou *t*-BuLi, bem como os amidetos de lítio tais como LDA e TMPLi. Ainda nas primeiras investigações, os grupos de Wittig (1940) e Gilman (1939) observaram que a reação de compostos aromáticos contendo um grupo metoxila com PhLi ou BuLi, respectivamente, levavam à metalação da posição *orto* a este grupo. Atualmente, tal metodologia é conhecida como metalação *orto*-dirigida (DoM, do inglês *directed ortho-metalation*) e muitos grupos funcionais são conhecidos por induzir este efeito, que pode ser racionalizado ou pelo efeito retirador de elétrons, tanto indutivo quanto mesomérico (MONGIN; QUÉGUINER, 2001), ou por um efeito de proximidade induzido por complexo (CIPE, do inglês Complex-induced proximity effect) (WHISLER *et al.*, 2004).

Apesar de até hoje os reagentes de lítio serem extremamente importantes, sua alta reatividade pode limitar a presença de grupos funcionais sensíveis, como por exemplo, ésteres que podem sofrer um ataque nucleofílico, levando à formação de um produto de substituição. Como alternativa aos amidetos de lítio, Hauser e Walker (1947) desenvolveram dialquil- e bisdialquilamidetos de magnésio, os quais difundiram-se e passaram a ser empregados em reações de metalação. Em 1989, Eaton, Lee e Xiong (1989) utilizaram excesso de TMP_2Mg para realizar a *orto*-magnesiação do benzoato de metila (**23**) e gerar um intermediário do tipo **24**, o qual foi submetido a reação com dióxido de carbono, seguido por diazometano e proporcionou a formação do *o*-ftalato de dimetila (**25**) em 81% de rendimento isolado (Esquema 10).

Esquema 10. Magnesiação do benzoato de metila (**23**) usando TMP_2Mg



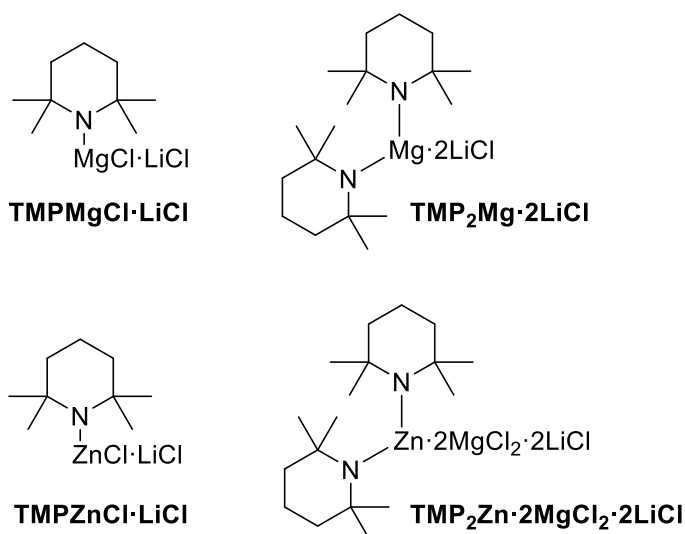
Fonte: EATON; LEE; XIONG, 1989

Subsequentemente, o escopo desta metodologia foi expandido empregando-se os amidetos de magnésio com alguns compostos heterocíclicos tais como piridinas,

indóis e tiazóis (KONDO; YOSHIDA; SAKAMOTO, 1996; SCHLECKER *et al.*, 1995a, b, c; SHILAI; KONDO; SAKAMOTO, 2001). Contudo, os amidetos de magnésio possuem uma forte tendência em formar agregados, diminuindo assim a sua solubilidade e, conseqüentemente, exigindo um grande excesso de base para realizar a desprotonação.

Nesse cenário, seguindo a mesma linha de raciocínio para o desenvolvimento do turbo Grignard, o grupo do professor Knochel (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; MOSRIN; KNOCHEL, 2009; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2007) desenvolveu um novo conjunto de amidetos mistos de Mg/Li, Zn/Li e Zn/Mg/Li (Figura 4). Estas novas bases não apresentaram somente uma melhor solubilidade e reatividade, mas também uma melhor quimio- e regioseletividade, sendo aplicadas na metalação de diversos compostos aromáticos e heteroaromáticos e até mesmo na síntese de diversos blocos de construção de produtos naturais e fármacos (NISHIMURA *et al.*, 2019).

Figura 4. Amidetos mistos de Mg/Li, Zn/Li ou Zn/Mg/Li

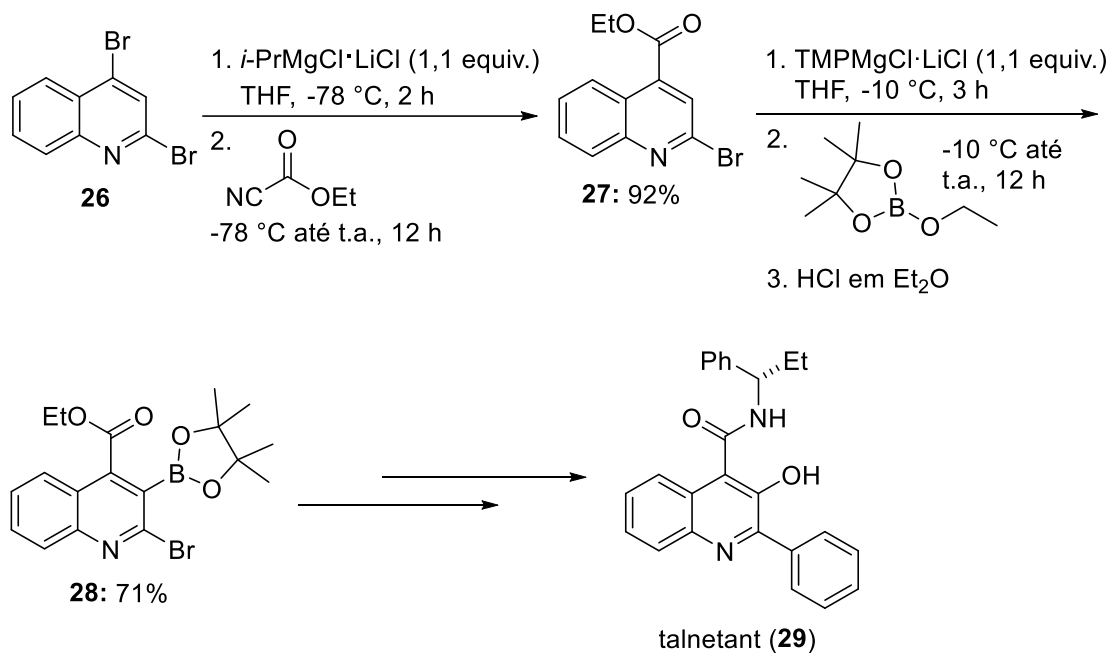


Fonte: CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; MOSRIN; KNOCHEL, 2009; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2007

Apenas um ano mais tarde, a importância de tais reagentes foi demonstrada na síntese do Talnetant (BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007), o qual é um antagonista seletivo do receptor NK-3 desenvolvido pela GlaxoSmithKline. Nesta síntese, utilizou-se o turbo Grignard para realizar uma troca Br/Mg regioseletiva, visto que a reação ocorreu seletivamente na posição 4 e, após a adição de cianoformato de etila, o éster do tipo **27** foi obtido com 92% de rendimento. Em seguida, a quinolina **27** foi

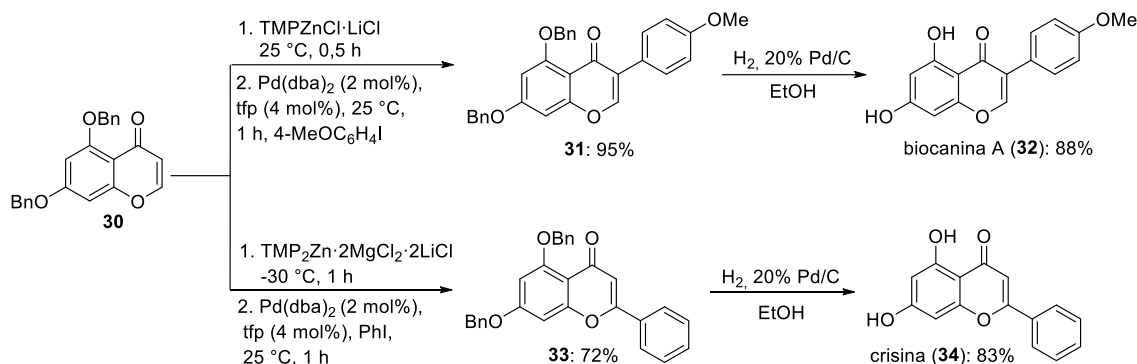
seletivamente desprotonada usando apenas 1,1 equiv. de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, resultando na formação do éster borônico do tipo **28** em 71% de rendimento isolado, após a reação com borato de etila (Esquema 11). Posteriormente, uma sequência de reação de Negishi, oxidação básica e amidação levou à formação do Talnetant (**29**).

Esquema 11. Síntese total do Talnetant (**29**)



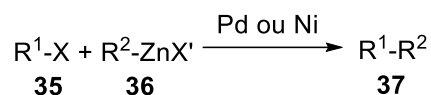
Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHER, 2007

Em 2012, Klier e colaboradores usaram $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ para metalar a cromona **30** na posição 3 e 2, respectivamente (Esquema 12). Após a formação dos intermediários de zinco de ambas as reações, realizou-se o acoplamento cruzado de Negishi usando 1-iodo-4-metoxibenzeno e iodobenzeno, para fornecer os produtos **31** e **33** em ótimos rendimentos. Estes foram submetidos a hidrogenólise, levando à formação dos produtos naturais biocanina A (**32**) e crisina (**34**) em 88 e 83% de rendimento, respectivamente. A diferença de regioseletividade observada quando $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ foi utilizada, se deve à presença do MgCl_2 na composição desta base, que pode agir como ácido de Lewis complexando na carbonila e dirigindo a reação para a posição 2.

Esquema 12. Preparação da biocanina A (**32**) e crisina (**34**) usando amidetos de zinco

Fonte: KLIER *et al.*, 2012

Embora reagentes de Grignard também possam ser usados em reações de acoplamento cruzado (Reação de Kumada), a reação de Negishi demonstrada anteriormente, possui algumas vantagens relacionadas a seletividade (regio- e estereoseletividade) e ao maior escopo dos reagentes organozinco frente a diversos eletrófilos (HAAS *et al.*, 2016; KÜRTI; CZAKÓ, 2005, p. 258–311). Tal reação envolve um haleto orgânico **35**, um organozinco **36** e catalisadores de Pd ou Ni (Esquema 13). Dessa maneira, estratégias como a metalação realizada anteriormente são necessárias para gerar o organometálico, que também pode ser obtido por inserção oxidativa usando zinco metálico ou por transmetalção de reagentes organolítio ou Grignard com haletos de zinco (ZnX_2).

Esquema 13. Reação de acoplamento cruzado de Negishi

R^1 = arila, alquenila, alquinila, acila

R^2 = arila, alquenila, alila, benzila, propargila

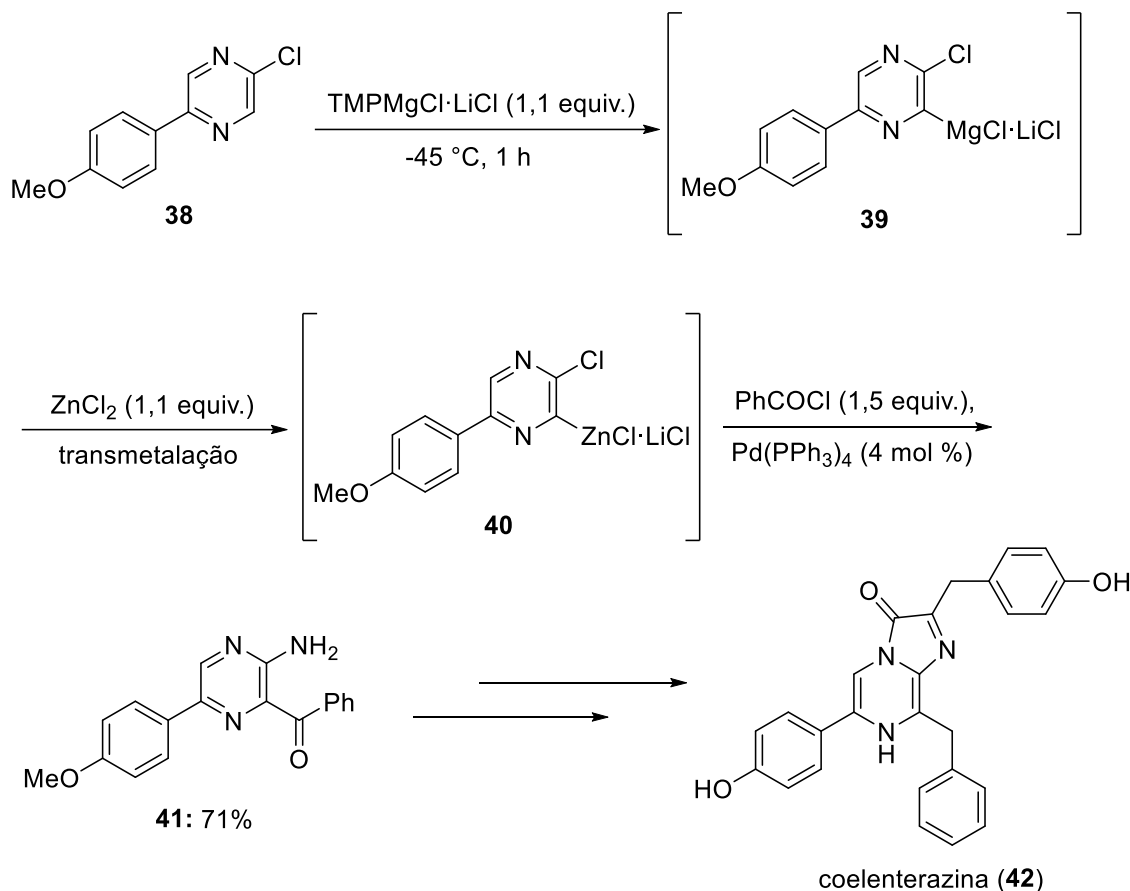
X = Cl, Br, I, OTf, OAc

X' = Cl, Br, I

Fonte: KÜRTI; CZAKÓ, 2005, p. 310–311

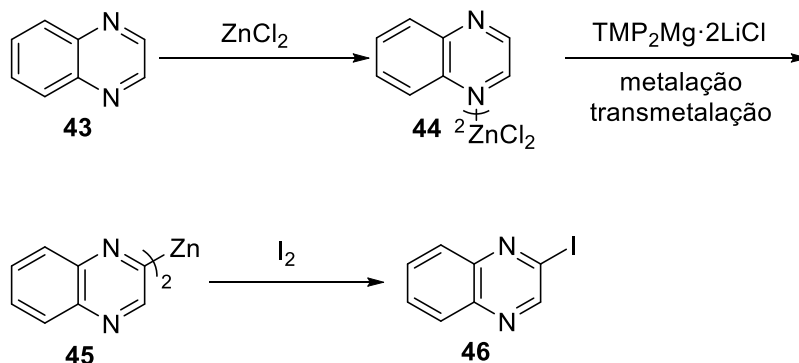
Nesse contexto, Mosrin, Bresser e Knochel (2009) empregaram $TMPMgCl \cdot LiCl$ para metalar a pirazina **38** e, em seguida, o intermediário organomagnésio **39** foi transmetalado com $ZnCl_2$, permitindo a obtenção do organozinco **40**, o qual foi submetido a reação com cloreto de benzoíla na presença de $Pd(PPh_3)_4$ para levar ao produto de acilação **41** (Esquema 14), que após mais algumas etapas levou à formação da coelenterazina (**42**), um produto natural marinho isolado de uma água viva bioluminescente da espécie *Aequorea victoria* (JIANG; DU; LI, 2016).

Esquema 14. Transmetalção de um reagente organomagnésio usando ZnCl_2 , seguido por reação de Negishi

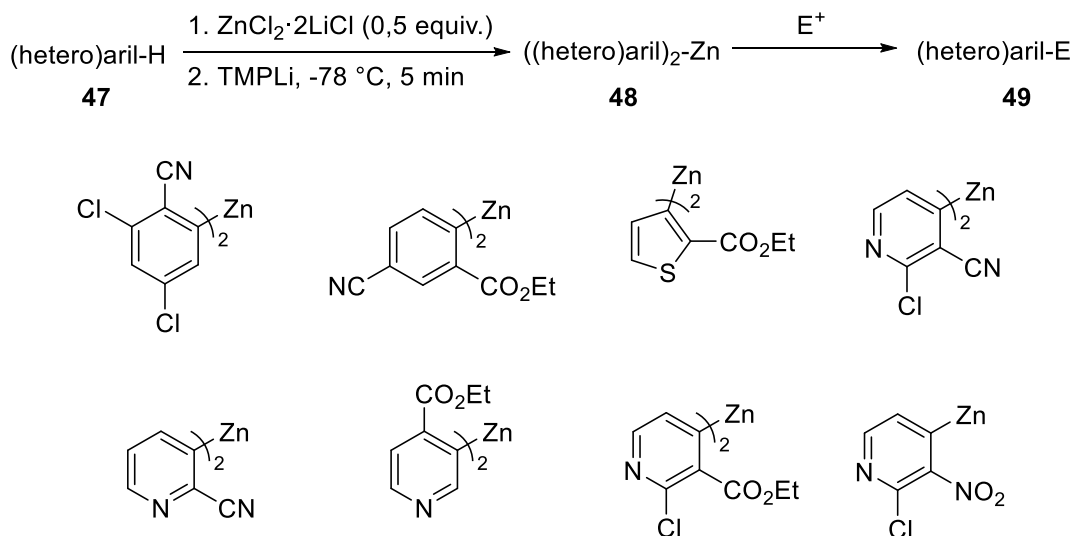


Fonte: MOSRIN; BRESSER; KNOCHEL, 2009

Compostos *N*-heterocíclicos possuem tendência de sofrer adições nucleofílicas (CHEVALLIER; MONGIN, 2008), dessa maneira, alguns intermediários organolítio ou organomagnésio gerados a partir desses compostos podem atacar outra molécula ainda não metalada e formar dímeros. Em 2009, Dong e colaboradores, na tentativa de preparar a quinoxalina **46** a partir de **43** usando $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ como base e iodo molecular como eletrófilo, observaram apenas traços do produto desejado juntamente com a presença de um produto de dimerização, o qual foi isolado em 34% de rendimento. Para solucionar o problema, os autores usaram 0,5 equiv. de ZnCl_2 como aditivo, o qual foi usado para promover a formação do intermediário **44**. Assim, após a adição do amideto de magnésio, a magnesiação seguida por uma rápida etapa de transmetalção *in situ* forneceu o composto diorganozinco **45** como intermediário mais estável, que ao reagir com iodo molecular levou a 2-iodoquinoxalina (**46**) em 94% de rendimento isolado (Esquema 15).

Esquema 15. Metalação usando $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ na presença de ZnCl_2 Fonte: DONG *et al.*, 2009

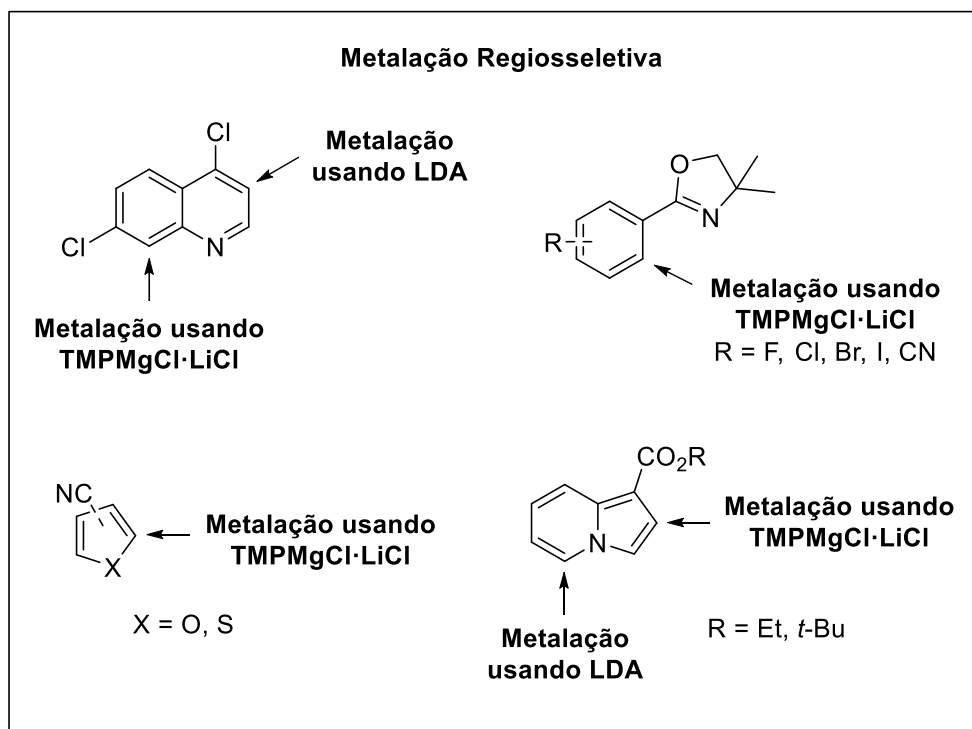
Interessantemente, tal estratégia mostrou-se versátil e permitiu o uso de TMPLi na metalação de compostos aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis tais como nitrilas, ésteres e nitro (Esquema 16). Vale ressaltar que a metalação usando esta estratégia é realizada por TMPLi , uma vez que quando $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ foi utilizada o mesmo produto não foi observado e o tempo de reação foi bem maior (FRISCHMUTH *et al.*, 2014).

Esquema 16. Metalação usando TMPLi na presença de ZnCl_2 Fonte: FRISCHMUTH *et al.*, 2014

Com todas essas estratégias em mente, nos últimos anos nosso grupo de pesquisa desenvolveu um novo carbenoide de magnésio, usando a reação de troca halogênio-metal com turbo Grignard, o qual mostrou-se muito quimiosseletivo, reagindo com aldeídos aromáticos ou alifáticos na presença de grupos funcionais como cetonas, amidas e ésteres, resultando em diversas cloridrinas funcionalizadas (NISHIMURA *et al.*, 2015; NISHIMURA *et al.*, 2013). Além disso, nosso grupo tem

explorado principalmente a metalação de compostos heterocíclicos tais como indolizinas, aril-oxazolinas, tiofenos e quinolinas (Figura 5), visando a obtenção de compostos de interesse, com potencial atividade biológica ou com propriedades fotofísicas, e estudar a influência de grupos dirigentes na regioselectividade da reação (AMARAL *et al.*, 2014, 2015; BATISTA *et al.*, 2015; BOZZINI *et al.*, 2017; DOS SANTOS *et al.*, 2015; MURIE *et al.*, 2018). Nesse contexto, com intuito de prever e racionalizar as reações de metalação, os cálculos computacionais baseados na teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) têm desempenhado um importante papel, uma vez que estes possibilitam o cálculo do pK_a de hidrogênios presentes nos substratos (BISBALLE *et al.*, 2018; KADIYALA *et al.*, 2013; SNÉGAROFF *et al.*, 2011). Ademais, tal técnica demonstrou-se capaz de prever a influência de espécies envolvidas, como por exemplo, a influência da coordenação de LiCl com grupos dirigentes no pK_a (AKIMOTO *et al.*, 2018; HEDIDI *et al.*, 2016).

Figura 5. Metalações regioselectivas investigadas por nosso grupo de pesquisa



Adaptado de: (AMARAL *et al.*, 2015; BATISTA *et al.*, 2015; BOZZINI *et al.*, 2017; DOS SANTOS *et al.*, 2015; MURIE *et al.*, 2018)

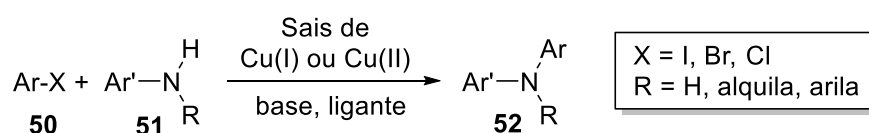
Em resumo, aqui demonstramos a importância de estratégias como a troca halogênio-metal e a metalação na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos, apresentando limitações e vantagens entre os diferentes reagentes

organometálicos. Contudo, outra importante estratégia visando a síntese de compostos biologicamente ativos é a reação de *N*-arilação, que será explorada adiante.

1.3 Reação de *N*-arilação

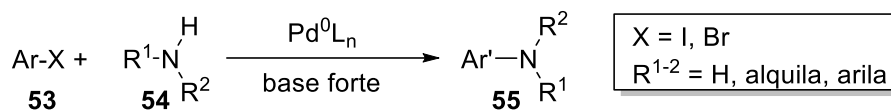
A reação de *N*-arilação, ou seja, a formação da ligação C(sp²)-N é um processo fundamental na química orgânica sintética, visto que muitos produtos naturais, fármacos e compostos com propriedades físico-química interessantes apresentam esse tipo de ligação (EVANO; BLANCHARD; TOUMI, 2008; RUIZ-CASTILLO; BUCHWALD, 2016). Dada tal importância, Ullmann (1903) relatou que usando uma quantidade estequiométrica de sais de cobre, alguns haletos de arila **50** poderiam reagir com anilinas **51** sob condições de refluxo para fornecer diarilaminas **52** (Esquema 17). Apenas três anos mais tarde, Goldberg (1906) demonstrou que os sais de cobre poderiam ser usados em quantidades catalíticas. Embora esse tipo de reação continue sendo aplicado até os dias de hoje, algumas desvantagens como condições reacionais drásticas (necessidade de uso de bases fortes e de altas temperaturas) e restrito escopo de substratos podem limitar o uso dessa estratégia.

Esquema 17. *N*-arilação catalisada por cobre (Reação de Ullmann)



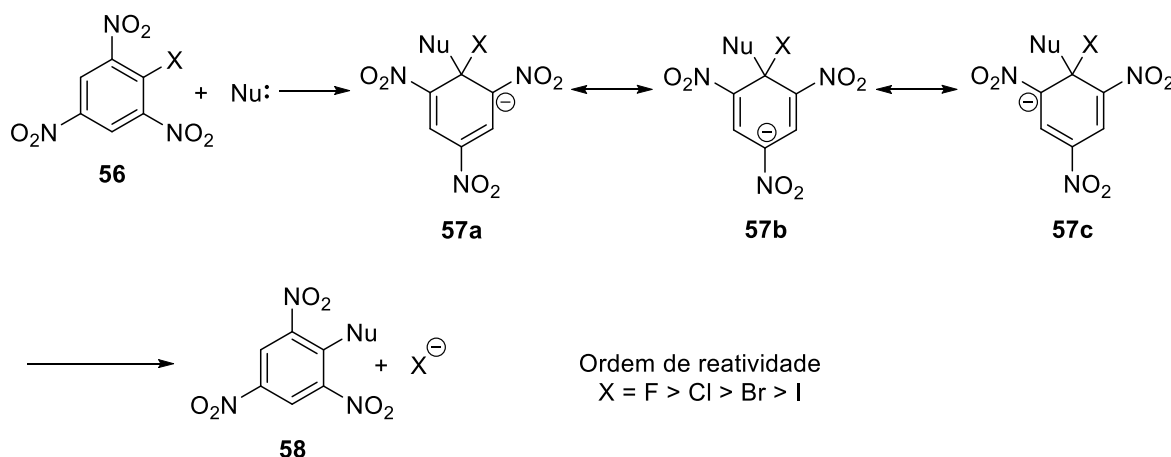
Fonte: EVANO; BLANCHARD; TOUMI, 2008

Em trabalhos independentes, os grupos de Buchwald (1995) e Hartwig (1995) desenvolveram uma das mais eficientes reações de *N*-arilação, posto que esta metodologia possui um amplo escopo de substratos e uma melhor tolerância a grupos funcionais. Nesta estratégia, também conhecida como acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig (Esquema 18), a formação da ligação C-N se dá pela reação entre uma amina **53** e um haleto de arila **54** catalisada por paládio, em um meio contendo uma base forte (por exemplo, LiHMDS ou NaO^tBu) e os catalisadores de Pd⁰ estão geralmente complexados com fosfinas tais como BINAP, Xantphos, dppf, entre outros (HERAVI *et al.*, 2018; KÜRTI; CZAKÓ, 2005, p. 70–71).

Esquema 18. Acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig

Fonte: KÜRTI; CZAKÓ, 2005, p. 70–71

Embora o acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig seja uma das metodologias de *N*-arilação mais versáteis, a utilização desta metodologia deve ser avaliada quando metodologias mais simples como a substituição nucleofílica aromática (S_NAr) levarem aos produtos desejados em rendimentos semelhantes, uma vez que os catalisadores e alguns ligantes possuem um custo elevado (WALSH; SNEDDON; MOODY, 2013). Um dos principais motivos para que o uso da S_NAr seja limitada, se deve ao fato de que o haleto de arila **56** deve ser deficiente em elétrons, ou seja, tal composto deve conter grupos fortemente retiradores de elétrons (como por exemplo, o NO_2) nas posições *orto* e *para*, uma vez que a etapa determinante da reação é a adição nucleofílica e a estabilização do intermediário formado favorece a reação (Esquema 19). Além disso, ao contrário das reações S_N1 e S_N2 em que o papel do grupo abandonador está geralmente relacionado com a força da ligação e, portanto, a ordem de reatividade é $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Como já mencionado, na S_NAr a etapa determinante é a formação do intermediário de adição, assim quanto mais polarizada for a ligação $\text{C}^{\delta+}\text{-X}^{\delta-}$ maior será a reatividade do haleto de arila e, conseqüentemente, a ordem de reatividade é $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ (CAREY; SUNDBERG, 2007, p. 816–824).

Esquema 19. Mecanismo da substituição nucleofílica aromática (S_NAr)

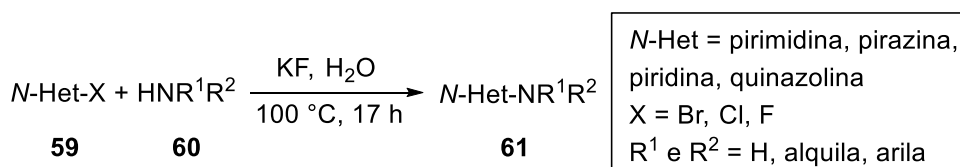
Fonte: CAREY; SUNDBERG, 2007, p. 817–818

Nesse contexto, alguns compostos *N*-heterocíclicos π -deficientes contendo o grupo abandonador no carbono adjacente ao nitrogênio (como exemplo, 2-halo-

piridinas), podem sofrer reação de substituição nucleofílica aromática. Além disso, todas as halo-diazinas, com exceção das 5-halo-pirimidinas, são mais reativas que as correspondentes halo-piridinas e apresentam uma boa reatividade com nucleófilos tais como aminas, tiolatos e malonatos (JOULE; MILLS, 2010, p. 255–259).

Embora essa reatividade seja conhecida, Walsh, Sneddon e Moody (2013) observaram que muitos grupos de pesquisa ainda utilizavam Pd para realizar a *N*-arilação de compostos como a 2-cloropirimidina e 2-cloropirazina. Como opção, desenvolveram uma metodologia empregando KF como base e água como solvente para realizar a S_NAr entre aminas e haletos de pirimidinas, pirazinas, piridinas e até mesmo quinazolininas. Em resumo, a 2-cloropirimidina e a 4-cloroquinazolinina demonstram-se altamente reativas com todas as aminas investigadas e levaram a formação dos produtos em ótimos rendimentos. Por outro lado, a 2-cloropirazina reagiu apenas com as aminas primárias e secundárias ricas em elétrons, proporcionando os produtos em rendimentos de moderados a bons. Com relação às piridinas, produtos só foram observados em rendimentos apreciáveis quando grupos retiradores de elétrons (CF_3 ou NO_2) estavam presentes em sua estrutura (Esquema 20).

Esquema 20. S_NAr em compostos *N*-heterocíclicos em meio básico (KF)

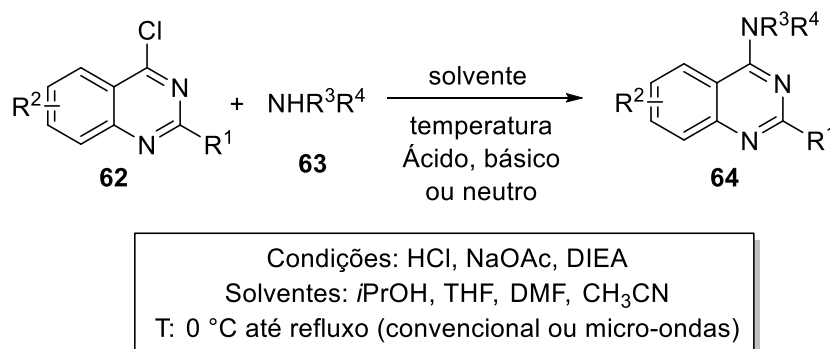


Fonte: WALSH; SNEDDON; MOODY, 2013

Atualmente, muitas metodologias visando a preparação de 4-aminoquinazolininas têm sido desenvolvidas, posto que estas estruturas apresentam um amplo espectro de atividades biológicas (ISMAIL *et al.*, 2016), principalmente como inibidores do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR, do inglês *Epidermal growth factor receptor*). No esquema 21, podemos observar um resumo geral de algumas metodologias presentes na literatura, na qual 4-aminoquinazolininas do tipo **64** são formadas pela reação de 4-cloroquinazolininas **62** e aminas primárias e secundárias do tipo **63**. Dentre as condições frequentemente empregadas, pode-se observar variações: 1) no meio reacional que pode ser ácido, básico ou mesmo neutro; 2) no solvente que pode ser isopropanol, THF, DMF ou CH_3CN ; 3) e na temperatura

que varia desde 0 °C até temperaturas de refluxo, as quais podem ser por aquecimento convencional ou por irradiação de micro-ondas (FAN *et al.*, 2018; HAO *et al.*, 2018; KRAPF *et al.*, 2019; KRAPF; GALLUS; WIESE, 2017; MPHAHLELE *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2016; VAN HORN *et al.*, 2014).

Esquema 21. Resumo de algumas metodologias de preparação de 4-aminoquinazolininas por S_NAr



Fonte: FAN *et al.*, 2018; HAO *et al.*, 2018; KRAPF *et al.*, 2019; KRAPF; GALLUS; WIESE, 2017; MPHAHLELE *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2016; VAN HORN *et al.*, 2014

Vale destacar que o grupo R¹ presente na posição 2 da quinazolinina do tipo **62** pode interferir na reatividade da posição 4 e, nesse sentido, grupos retiradores de elétrons aumentam a reatividade daquela posição por deixa-la mais deficiente em elétrons (SINCE *et al.*, 2011). Por outro lado, tais tipos de grupos presentes na amina do tipo **63** (R³ e R⁴) diminuem a nucleofilicidade da mesma, exigindo assim condições reacionais mais drásticas, como por exemplo, altas temperaturas (GELLIS *et al.*, 2014). Nesse sentido, embora existam diversas metodologias de *N*-arilação de 4-cloroquinazolininas usando a substituição nucleofílica aromática como estratégia, algumas limitações desta reação ainda precisam ser superadas visando expandir seu escopo de aplicações sintéticas.

2 Objetivo Geral

O presente trabalho teve como principal objetivo o desenvolvimento de metodologias de metalação, troca halogênio-metal e reações de *N*-arilação que pudessem ser aplicadas na funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos, principalmente, quinazolininas e quinazolinonas visando a preparação de substâncias bioativas.

3 Capítulo I – Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de substâncias bioativas

3 Capítulo I – Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos visando a síntese de substâncias bioativas

3.1 Objetivos Específicos

Nesta etapa do trabalho os objetivos foram:

- Preparar algumas quinazolinonas *N*-protegidas e quinazolinonas halogenadas para o estudo de funcionalização;
- Investigar a funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos usando compostos organometálicos;
- Estudar a reação de *N*-arilação de 4-cloroquinazolinonas empregando reações de substituição nucleofílica aromática;

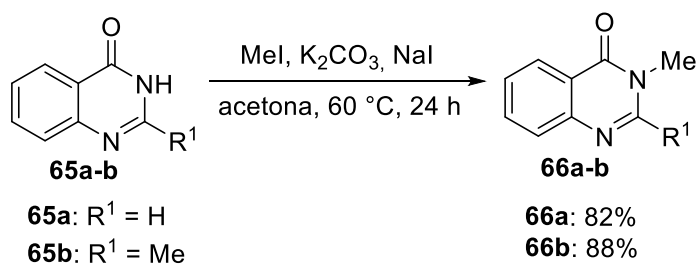
3.2 Resultados e Discussão

3.2.1 Preparação e estudo de metalação de quinazolinonas *N*-protegidas

Inicialmente, projetou-se a investigação da metalação de algumas quinazolinonas, as quais são estruturas com potencial atividade biológica e ainda pouco exploradas neste tipo de reação. Para tanto, o trabalho foi iniciado pela preparação de quatro quinazolinonas *N*-protegidas, utilizando duas metodologias diferentes.

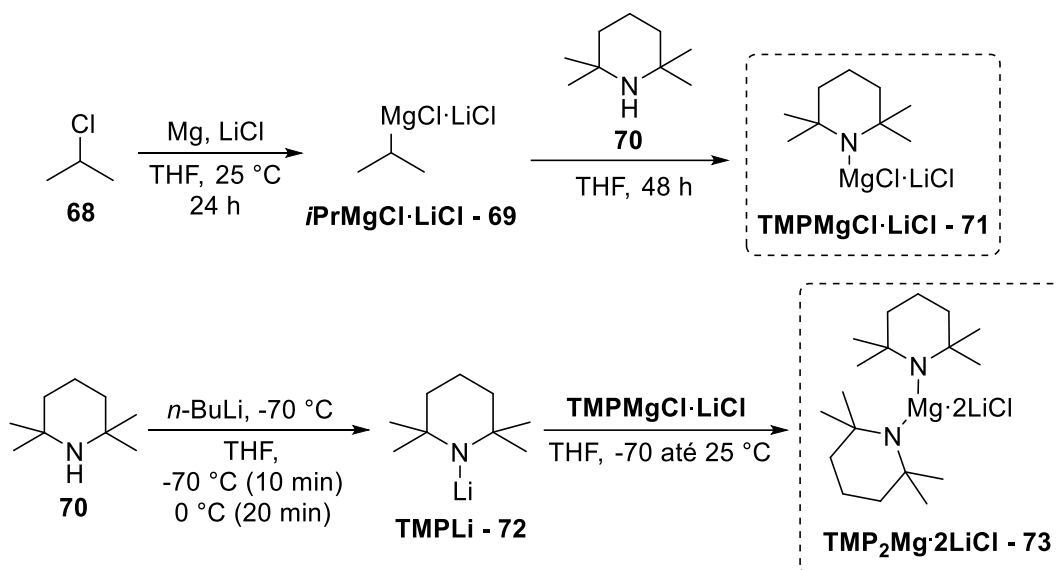
A primeira metodologia consistiu em uma reação de *N*-metilação empregando uma metodologia preestabelecida na literatura (ŠPULÁK *et al.*, 2013), a qual utiliza iodometano como agente alquilante e carbonato de potássio como base. Assim, a quinazolin-4(3*H*)-ona (**65a**) e 2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (**65b**) foram submetidas a esta reação e levaram à formação da 3-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (**66a**) e da 2,3-dimetilquinazolin-4(3*H*)-ona (**66b**) em rendimentos isolados de 82 e 88%, respectivamente (Esquema 22).

Esquema 22. Preparação das *N*-metilquinazolin-4(3*H*)-onas do tipo **66**



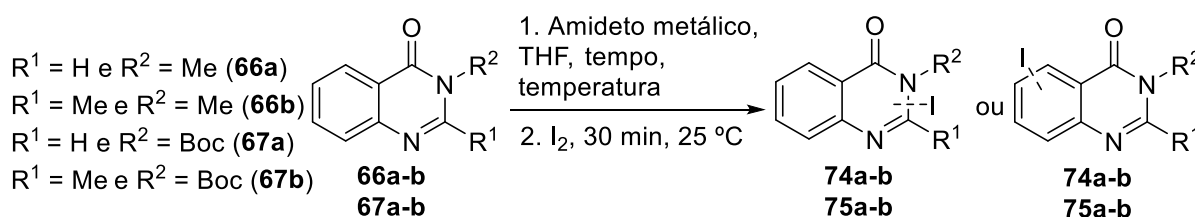
tetrametilpiperideto de magnésio complexado com cloreto de lítio (TMPMgCl·LiCl) foi preparado pela reação direta entre a 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH – **70**) e *i*-PrMgCl·LiCl (**69**) (Esquema 24). O amideto de lítio (TMPLi – **72**), por sua vez, foi preparado *in situ* pela reação direta entre TMPH (**70**) e *n*-BuLi a -70 °C durante 10 min e 0 °C durante 20 min. Por fim, o diamideto de magnésio (TMP₂Mg·2LiCl – **73**) foi também gerado *in situ* pela reação de TMPMgCl·LiCl (**71**) com a TMPLi (**72**).

Esquema 24. Preparação dos amidetos metálicos



Após a preparação dos amidetos metálicos, os quais tiveram sua concentração determinada por meio de titulações, iniciaram-se os estudos de metalação das quinazolinonas *N*-protegidas (Esquema 25). Com o intuito de encontrar o melhor amideto metálico para realizar a metalação das 3-metil-quinazolin-4(3*H*)-onas, primeiramente utilizamos TMPMgCl·LiCl (**71**), TMPLi (**72**) e TMP₂Mg·2LiCl (**73**) empregando condições reacionais adequadas, visto que dependendo da natureza do metal, certas condições como baixas temperaturas são requeridas. A partir dessa triagem inicial, nosso plano era encontrar o melhor amideto metálico para, posteriormente, avaliar diferentes condições reacionais que favorecem a formação do produto. No entanto, estas quinazolinonas não levaram à formação de nenhum produto (Tabela 1, entradas 1-6) e, portanto, novos testes não foram realizados.

Esquema 25. Estudo de metalação dirigida das quinazolinonas *N*-protegidas do tipo **66** e **67**



Dessa forma, decidiu-se investigar a metalação das *N*-Boc-quinazolin-4(3*H*)-onas (**67a-b**). Ao reagir a quinazolinona (**67a**) com os amidetos de magnésio **71** e **73** (Tabela 1, entradas 7 e 8) observou-se, por meio de cromatografia gasosa (CG-DIC e CG-EM), a formação de um produto majoritário, o qual não era iodado. Além disso, devido à complexidade da mistura formada o produto não pôde ser isolado e corretamente identificado. Por outro lado, quando o mesmo substrato foi reagido com 1,2 equiv. de TMPLi (**72**) por 60 min a -70 °C, seguido pela adição de I₂, observou-se uma conversão de 10% do material de partida por CG-DIC, levando a formação de um produto iodado (Tabela 1, entradas 9). Após variar condições como temperatura, tempo e quantidade de TMPLi (Tabela 1, entradas 10-14), a melhor condição obtida foi usando 2,0 equiv. de TMPLi por 60 min a -70 °C, a qual apresentou um consumo de 48% do material de partida (conversão cromatográfica). Com o objetivo de identificar a posição de metalação e tentar compreender a dificuldade de aumentar o rendimento, o produto **75a** foi isolado em 32% de rendimento e identificado como *N*-Boc-2-iodoquinazolin-4(3*H*)-ona por RMN de ¹H e de ¹³C. Ao empregarmos LDA como base (Tabela 1, entradas 15 e 16) os resultados mostraram-se inferiores aos alcançados com TMPLi. Por fim, a reação da quinazolinona (**67b**) com o amideto de lítio **72** não levou à formação de qualquer produto (Tabela 1, entrada 17).

Tabela 1. Condições reacionais para a metalação das quinazolinonas *N*-protegidas

Entrada	R ¹	R ²	Amideto metálico (equiv.)	t (min)	T (°C)	Conversão (%) ^a
1	H	Me	TMPMgCl·LiCl (1,5)	60	-40	0
2	H	Me	TMPMgCl·LiCl (1,5)	60	25	0
3	H	Me	TMPLi (1,5)	60	-70	0
4	Me	Me	TMPMgCl·LiCl (1,5)	60	25	0
5	Me	Me	TMPLi (1,5)	60	-70	0
6	Me	Me	TMP ₂ Mg·2LiCl (1,2)	60	25	0
7	H	Boc	TMPMgCl·LiCl (1,5)	60	25	38 ^b
8	H	Boc	TMP ₂ Mg·2LiCl (1,2)	60	25	76 ^b
9	H	Boc	TMPLi (1,2)	60	-70	10
10	H	Boc	TMPLi (1,5)	60	-70	30
11	H	Boc	TMPLi (1,8)	60	-70	39
12	H	Boc	TMPLi (2,0)	60	-70	48 ^c
13	H	Boc	TMPLi (2,0)	120	-70	42

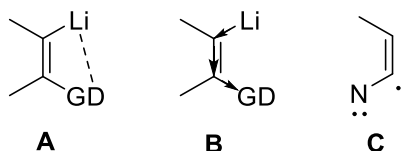
Continua

Entrada	R ¹	R ²	Amideto metálico (equiv.)	t (min)	T (°C)	Continuação
						Conversão (%) ^a
14	H	Boc	TMPLi (2,0)	60	0	29
15	H	Boc	LDA (1,2)	15	-70	5
16	H	Boc	LDA (1,5)	15	-70	15
17	Me	Boc	TMPLi (1,5)	60	-70	0

^aConversão = consumo do material de partida (CG-DIC); ^bmistura complexa de produtos; ^cproduto isolado em 32% de rendimento.

Segundo Mongin e Quéguiner (2001), existem três fatores que podem influenciar na reação de metalação usando amidetos metálicos como base, os dois primeiros são relacionados ao grupo dirigente e podem estabilizar o ânion formado, primeiro pela coordenação do heteroátomo do grupo dirigente com o átomo metálico (Figura 6A) e segundo pelo efeito indutivo retirador de elétrons exercido pelo grupo dirigente (Figura 6B). Além disso, a repulsão eletrônica entre o carbânion e o par de elétrons não ligante do nitrogênio de azinas pode causar um efeito de desestabilização (Figura 6C). Quando comparamos a 3-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (**66a**) e a *N*-Boc-quinazolin-4(3*H*)-ona (**67a**) podemos evidenciar a influência destes três efeitos, uma vez que ao empregarmos a quinazolinona **66a**, a qual contém um grupo metila (doador de elétrons), nenhum produto foi obtido, enquanto que quando um grupo carbamato (retirador de elétrons) estava presente na mesma posição o produto pôde ser obtido, ainda que em pequena quantidade. Por outro lado, devido à presença de dois átomos de nitrogênio vizinhos ao carbânion, o efeito de desestabilização por repulsão eletrônica prevaleceu para ambas as quinazolinonas investigadas.

Figura 6. Efeitos que controlam as reações de metalação

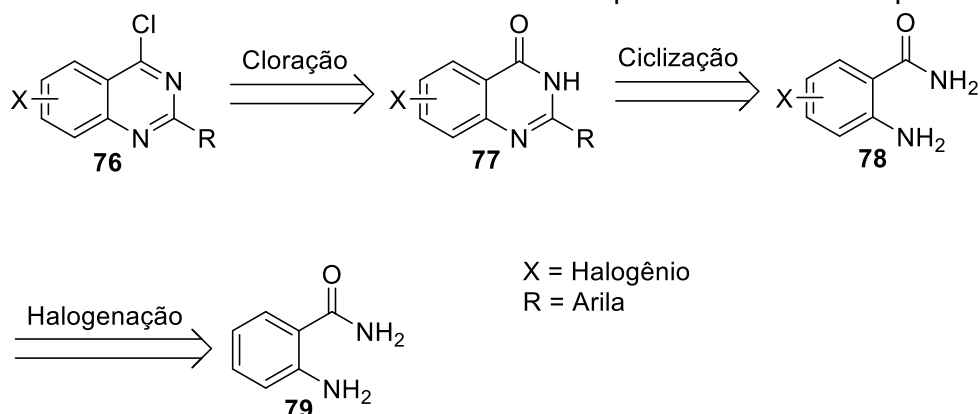


Fonte: MONGIN; QUÉGUINER, 2001

Com isso em mente, planejou-se a síntese de quinazolinonas contendo um grupo arila para bloquear a posição 2 e outro que pudesse induzir a metalação para a parte benzênica da estrutura, como por exemplo, átomos de halogênio. Além disso, visando a preparação futura de 4-aminoquinazolinonas, projetou-se a preparação de estruturas do tipo 4-cloro-2-aril-haloquinazolinona (**76**). Para obtenção dessas estruturas,

inicialmente foi feita uma análise retrossintética (Esquema 26), que indicou que os produtos poderiam ser alcançados após reações de cloração de quinazolinona do tipo **77**, as quais seriam sintetizadas por meio de reações de ciclocondensação de 2-amino-halobenzamida do tipo **78** com um aldeído, sendo estas estruturas oriundas de reações de halogenação da 2-aminobenzamida (**79**).

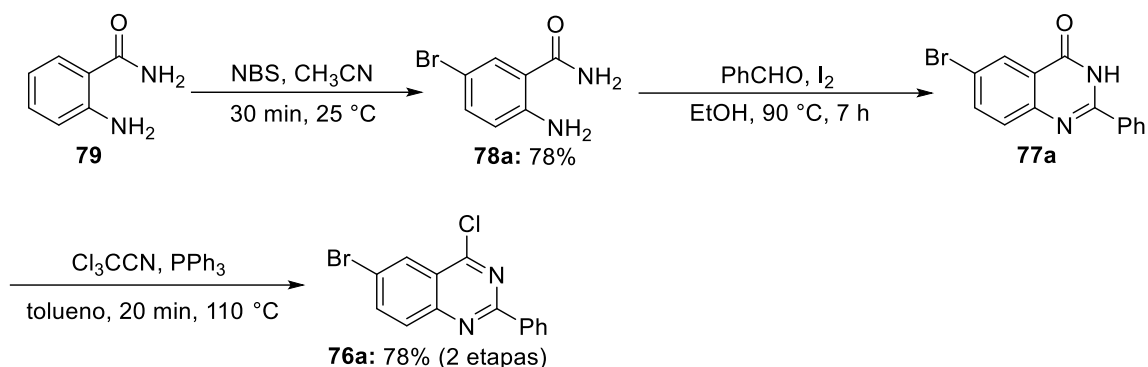
Esquema 26. Análise retrossintética de estruturas do tipo 4-cloro-2-aryl-haloquinazolina (**76**)



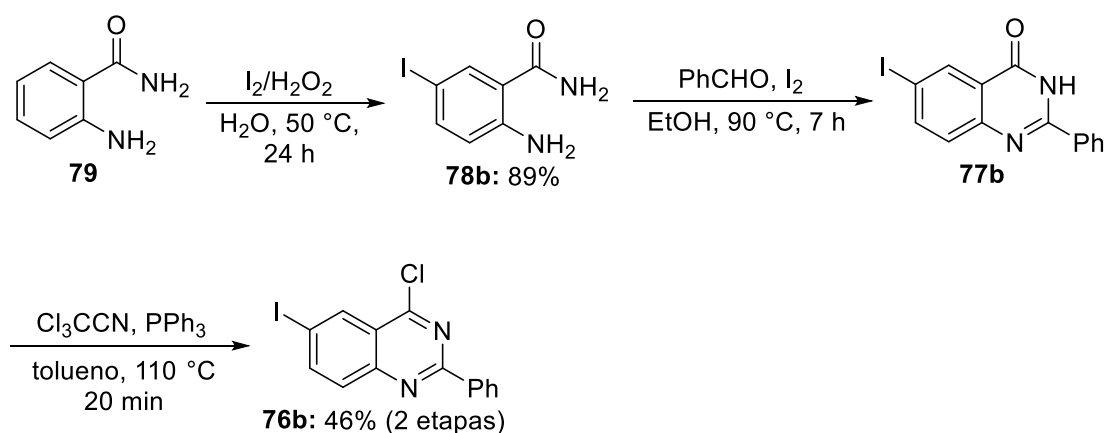
3.2.2 Preparação e estudo de metalação ou troca halogênio-metal usando 4-cloro-2-fenil-6-haloquinazolininas

Seguindo o delineamento anterior, planejamos a síntese da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolinona (**76a**) e 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolinona (**76b**), visando o estudo de metalação com amidetos metálicos e troca halogênio-metal com *i*-PrMgCl·LiCl, respectivamente.

Com base em duas estratégias descritas na literatura (KIJRUNGPHAIBOON; CHANTARASRIWONG; CHAVASIRI, 2012; PAUMO *et al.*, 2016), iniciamos a preparação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolinona (**76a**) pela reação da 2-aminobenzamida (**79**) com *N*-bromosuccinimida (NBS), a qual levou à formação regioseletiva da 2-amino-5-bromobenzamida (**78a**) como único produto em 78% de rendimento isolado. Em seguida, uma reação de ciclocondensação com benzaldeído seguida por uma desidrogenação forneceu a 6-bromo-2-fenilquinazolin-4(3*H*)-ona (**77a**), que foi utilizada na próxima etapa sem prévia purificação. Assim, a reação de cloração empregando tricloroacetoneitrila e trifenilfosfina permitiu a obtenção da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolinona (**76a**) com 78% de rendimento isolado, considerando-se as duas etapas (Esquema 27).

Esquema 27. Preparação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**)

Posteriormente, investigou-se a preparação da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**), a qual foi iniciada pela reação entre *N*-iodosuccinimida (NIS) e 2-aminobenzamida (**79**) e apresentou a formação de apenas um produto e o consumo total do material de partida. No entanto, visando a preparação de uma grande quantidade de material de partida esta estratégia mostrou-se inviável devido à baixa disponibilidade e ao alto custo do NIS. Assim, decidiu-se estudar outra metodologia já descrita na literatura (GALLO *et al.*, 2012), a qual utiliza iodo molecular e água oxigenada como reagentes. No primeiro teste, utilizou-se 2 equiv. de iodo e 4 equiv. de H₂O₂, levando à formação de uma mistura de regioisômeros. Porém, quando apenas 1 equiv. de iodo e 2 equiv. de H₂O₂ foram empregados, a reação levou a 2-amino-5-iodobenzamida (**78b**) em um ótimo rendimento isolado de 89%. Na sequência, reagiu-se a aminobenzamida do tipo **78b** com benzaldeído, para levar formação da 2-fenil-6-iodoquinazolin-4(3*H*)-ona (**77b**), a qual por motivos de solubilidade foi utilizada na próxima etapa sem prévia purificação. Assim, a reação da quinazolinona **77b** com a combinação Cl₃CCN/PPh₃ proporcionou a formação da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**) em 46% de rendimento isolado, considerando-se as duas etapas reacionais (Esquema 28).

Esquema 28. Preparação da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**)

A partir da quinazolina bromada do tipo **76a**, iniciou-se o estudo de metalação dirigida (Esquema 29). Primeiramente, testou-se a reação com 1,1 e 1,5 equiv. de TMPLi por 60 min a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabela 2, entradas 1 e 2), no entanto, estas reações levaram a uma mistura de produtos (**80a** e **80b**), os quais não puderam ser separados. Na sequência, empregou-se 1,2 equiv. de LDA e observou-se uma conversão de 97,5% da quinazolina **76a** (CG-DIC), resultando na formação preferencial do regioisômero **80b**, uma vez que a razão entre a área dos picos observados para os regioisômeros **80a** e **80b** foi de 1:194 (Tabela 2, entrada 3). Este foi purificado e obtido com 72% de rendimento isolado. A posição na qual o iodo foi inserido, ou seja, a posição em que a metalação ocorreu pode ser identificada por RMN de ^1H , posto que o espectro apresentou dois sinais na forma de simpletos, sendo que cada sinal integrava para um hidrogênio (δ 8,69 e δ 8,47), permitindo assim concluir que a iodação ocorreu na posição 7.

Em sequência, investigou-se a aplicação dos amidetos de magnésio, sendo que a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ não se mostrou eficiente, pois nenhum produto foi formado quando esta foi utilizada (Tabela 2, entrada 4). Por outro lado, a $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$ levou a uma inversão na seletividade, visto que quando realizamos a metalação a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, observou-se a formação do produto **80a** em maior quantidade (Tabela 2, entrada 5). A fim de conseguir o produto **80a** de forma ainda mais seletiva, tentou-se realizar a metalação a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, no entanto, nesta temperatura nenhum produto foi obtido (Tabela 2, entrada 6). Devido à complexidade de purificação entre as quinazolinas **80a** e **80b**, o produto **80a** não foi isolado e, portanto, não podemos afirmar em qual posição a iodação ocorreu.

Esquema 29. Estudo de metalação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**)

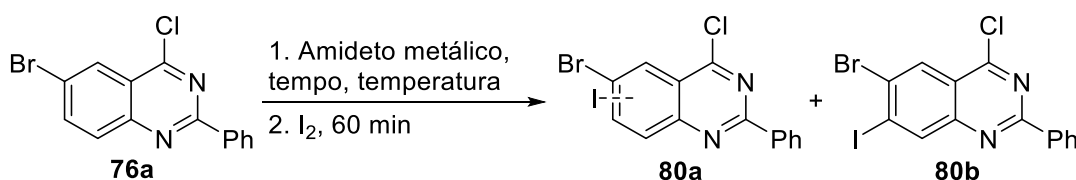
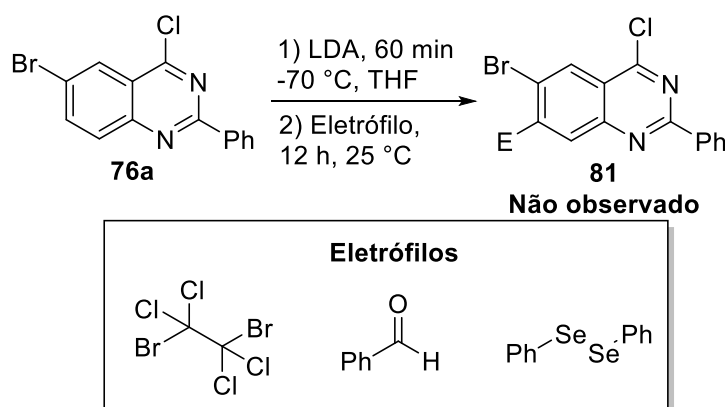


Tabela 2. Condições reacionais para metalação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**)

Entrada	Amideto metálico (equiv.)	t (min)	T (°C)	Composição Cromatográfica (%) ^a		
				76a	80a	80b
1	TMPLi (1,1)	60	-70	9	32	59
2	TMPLi (1,5)	60	-70	-	35	65
3	LDA (1,2)	60	-70	2,5	0,5	97
4	TMPMgCl·LiCl (1,5)	60	25	100	-	-
5	TMP ₂ MgCl·2LiCl (1,1)	60	0	5	71	22
6	TMP ₂ MgCl·2LiCl (1,1)	60	-40	100	-	-

^aComposição Cromatográfica obtida por CG-DIC.

Com o intuito de investigar a reatividade do organolítio gerado anteriormente e, conseqüentemente, expandir o escopo da metodologia, averiguou-se a aplicação da melhor condição reacional (Tabela 2, entrada 3) encontrada para a 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**) frente a outros eletrófilos comumente empregados em nosso grupo de pesquisa, como benzaldeído, disseleneto de difenila e 1,2-dibromotetracloroetano, porém, nenhuma das reações levou à formação de produto (Esquema 30).

Esquema 30. Funcionalização da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**) usando diferentes eletrófilos

Embora reagentes organolítio sejam reconhecidamente altamente reativos, o carbânion gerado da quinazolina **76a** demonstrou-se pouco reativo e não permitiu a obtenção de novos produtos, impossibilitando assim a continuidade desses estudos e nos fazendo pensar na funcionalização da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**) por meio da reação de troca I/Mg, a qual levaria à funcionalização da posição 6. Assim sendo, iniciaram-se os estudos empregando turbo Grignard (**69**) para realizar a reação

de troca halogênio-metal com a referida quinazolina **76b** (Esquema 31). Inicialmente, investigou-se qual seria a melhor temperatura reacional, para tanto empregou-se 1,2 equiv. de *i*-PrMgCl·LiCl (**69**) por 30 min, e as temperaturas variaram de -70 °C até 0 °C, após este tempo as reações foram finalizadas com uma solução saturada de NH₄Cl para determinar a eficiência da troca I/Mg pela formação do produto **82** (Tabela 3, entradas 1-3). Vimos que as temperaturas de -70 e -20 °C levaram aos melhores resultados (consumo total do material de partida via CG-DIC), enquanto a 0 °C houve uma ligeira perda de efetividade (94%). Dessa maneira, continuamos com a temperatura de -20 °C e variamos o tempo reacional (Tabela 3, entradas 4 e 5), os quais demonstraram que mesmo em 10 min a troca halogênio-metal já havia ocorrido, o produto **82** desta reação foi então isolado em um ótimo rendimento de 87%.

Esquema 31. Estudo de troca halogênio-metal com 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**)

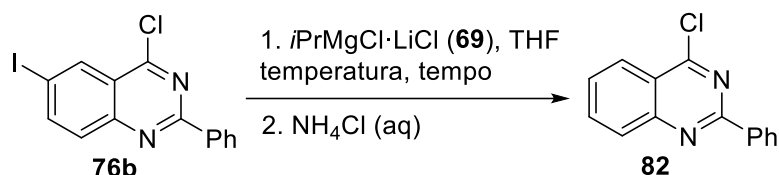


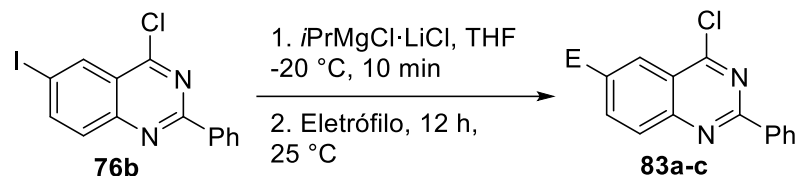
Tabela 3. Condições reacionais para reação de troca halogênio-metal da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**).

Entrada	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl (equiv.)	t (min)	T (°C)	Conversão (%) ^a
1	1,2	30	-70	>99
2	1,2	30	-20	>99
3	1,2	30	0	94
4	1,2	20	-20	>99
5	1,2	10	-20	>99 ^b

^aConversão = consumo do material de partida (CG-DIC); ^brendimento isolado = 87%.

Com a metodologia otimizada, decidiu-se explorar a reatividade do organomagnésio formado pela reação de troca halogênio-metal, frente a outros eletrófilos, porém, neste caso o carbânion formado também mostrou-se pouco reativo, posto que não reagiu com disseleneto de difenila e levou à formação apenas de traços dos produtos com os aldeídos (benzaldeído e 4-fluorbenzaldeído), (Esquema 32).

Esquema 32. Funcionalização da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**) usando diferente eletrófilos



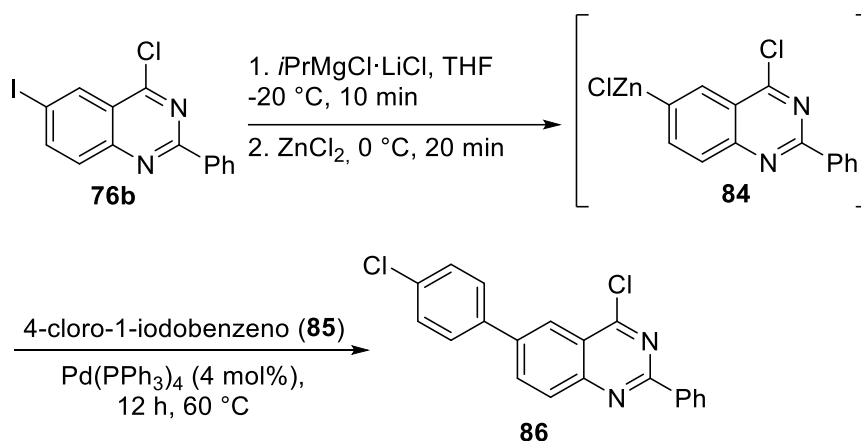
83a (E = PhSe) - produto não observado

83b (E = PhCHOH) - traços

83c (E = 4FC₆H₄CHOH) - traços

Para tentar superar os problemas encontrados, pensou-se na possibilidade de funcionalizar a quinazolina **76b** usando a reação de acoplamento cruzado de Negishi. Conseqüentemente, em nosso primeiro teste, realizou-se a troca halogênio-metal usando a metodologia previamente desenvolvida, em seguida, adicionou-se 1 equiv. de ZnCl₂ visando a reação de transmetalção e conseqüente formação do organozinco **84** (SÄMANN; HAAG; KNOCH, 2012). Por fim, 4-cloro-1-iodobenzeno (**85**) e Pd(PPh₃)₄ foram adicionados, levando a formação do produto **86**, no entanto, com um consumo de material de partida de apenas 36% (Esquema 33).

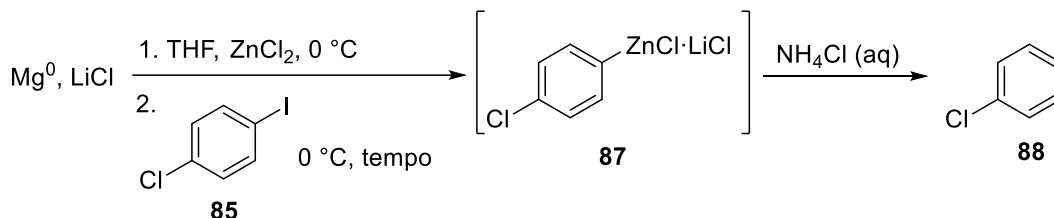
Esquema 33. Funcionalização da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**) usando acoplamento cruzado de Negishi



A fim de tentar melhorar o rendimento da reação de Negishi, decidiu-se investigar a preparação do organozinco do 4-cloro-1-iodobenzeno (**85**), conforme metodologia preestabelecida na literatura (DHAYALAN; KNOCH, 2015) e, posteriormente, empregar a quinazolina **76b** como eletrófilo da reação de Negishi. Tal metodologia emprega magnésio metálico, LiCl e ZnCl₂ para gerar o intermediário de zinco (**87**) por meio de uma reação de inserção oxidativa. O tempo para formação do intermediário de zinco **87** foi monitorado retirando alíquotas e finalizando-as com

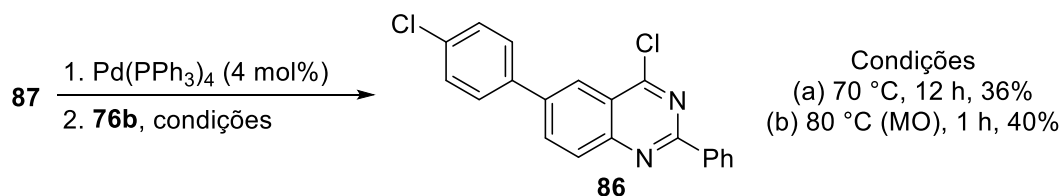
solução aquosa de NH_4Cl para obter um produto do tipo **88** (Esquema 34), assim o consumo máximo do iodeto de arila **85** se deu após uma hora de reação (conversão de 90% por CG-DIC).

Esquema 34. Preparação do organozinco **87** a partir do 4-cloro-1-iodobenzeno (**85**) seguida de *work-up* com NH_4Cl



Dessa maneira, realizaram-se dois testes visando aprimorar a reação de Negishi, sendo que em ambos os testes o reagente organometálico **87** foi gerado *in situ* e após a sua formação adicionou-se a quinazolina do tipo **76b** e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. No primeiro teste, a reação foi aquecida de forma convencional em banho de óleo ($70\text{ }^\circ\text{C}$) e no segundo por irradiação de micro-ondas ($80\text{ }^\circ\text{C}$), levando ao produto de acoplamento do tipo **86** (Esquema 35), porém, com baixo consumo de material de partida para ambas as reações (com conversões de 36 e 40%, respectivamente).

Esquema 35. Reação de Negishi usando o intermediário **87**



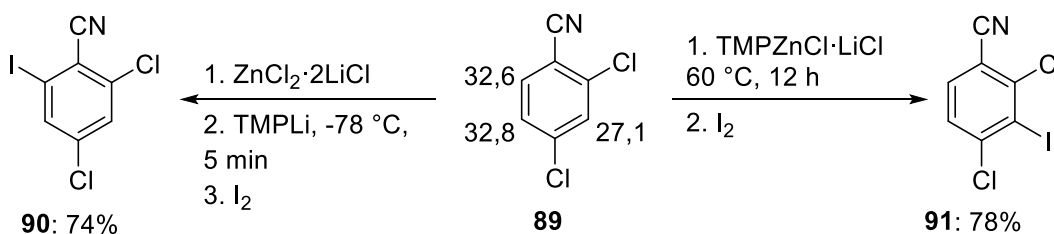
Após diversos estudos, verificou-se que as estratégias de metalação e de troca halogênio-metal empregando as quinazolinas ocorreram de forma eficiente, porém, a baixa reatividade frente a outros eletrófilos impossibilitou a obtenção de uma classe de compostos. Assim, decidiu-se investigar uma estratégia de metalação capaz de funcionalizar uma gama de compostos heterocíclicos para no fim aplicar esta metodologia com algumas quinazolinas de interesse biológico.

3.2.3 Metalação de compostos *N*-heterocíclicos usando TMPLi na presença de ZnCl_2

Em busca de uma metodologia que fosse capaz de funcionalizar uma diversidade de compostos *N*-heterocíclicos com potencial atividade biológica tais como isoquinolinas, quinolinas, quinoxalinas bem como quinazolinas, decidiu-se

investigar uma metodologia recentemente desenvolvida, a qual emprega TMPLi na presença de $ZnCl_2$ (FRISCHMUTH *et al.*, 2014). Em 2014, Frischmuth e colaboradores compararam a metalação de arenos e heteroarenos usando $TMPMgCl \cdot LiCl$ ou $TMPZnCl \cdot LiCl$ com a metalação usando esta metodologia. Além disso, neste trabalho utilizou-se o modelo da teoria do funcional de densidade (DFT) para calcular o pK_a dos compostos investigados e, dessa forma, tentar compreender a diferença de regioseletividade observada (Esquema 36). A partir dos resultados obtidos, as seguintes conclusões foram explicitadas: 1) A metalação completa dos compostos estudados foi bem mais rápida usando TMPLi (5 min de reação) do que usando $TMPZnCl \cdot LiCl$ ou $TMPMgCl \cdot LiCl$ (12 h ou 1 h de reação, respectivamente); 2) Os amidetos mistos de Mg/Li ou Zn/Li levam à desprotonação do hidrogênio mais ácido, enquanto que usando uma base mais forte de lítio a metalação cinética é favorecida; 3) A utilização de $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ ao invés de $ZnCl_2$ demonstrou uma melhora na solubilidade e frequentemente resultou em um aumento de rendimento na faixa de 10-20%.

Esquema 36. Metalação da 2,4-diclorobenzonitrila (**89**) usando $TMPZnCl \cdot LiCl$ ou TMPLi na presença de $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$



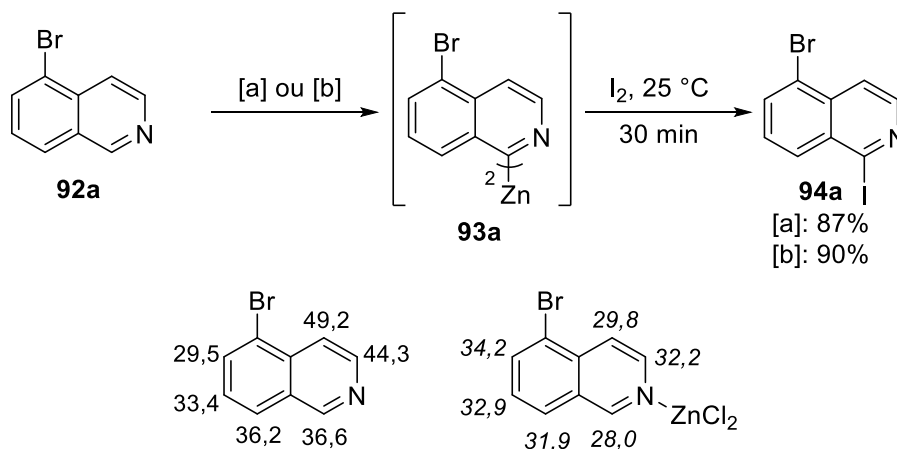
Fonte: FRISCHMUTH *et al.*, 2014

Embora a metalação usando a combinação $TMPLi/ZnCl_2$ tenha levado à desprotonação na posição 6, cujo hidrogênio não era o mais ácido, acreditamos que não é correto afirmar que tal metalação seja a cinética, visto que devemos levar em consideração a pré-complexação do $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ com o grupo dirigente (CN) ou com o heteroátomo quando este for o caso. Dessa forma, para tentar compreender de forma mais detalhada a metalação empregando esta estratégia planejamos investigar a influência da pré-complexação entre $ZnCl_2$ e o átomo de nitrogênio dos compostos *N*-heterocíclicos do nosso interesse. Assim, em parceria com o Prof. Dr. Ricardo Vessecchi do Departamento de Química da FFCLRP - USP, realizamos um estudo de pK_a utilizando o modelo da DFT para as moléculas antes e depois da complexação. Os valores de pK_a obtidos nesse estudo serão apresentados no decorrer do texto

conforme as reações forem apresentadas, porém, de maneira geral observamos uma diminuição considerável de pK_a dos hidrogênios vizinhos ao nitrogênio. Além disso, algumas vezes o hidrogênio que era mais ácido antes da complexação não era o mais ácido após a complexação, o que pode explicar a diferença na regioseletividade.

Inicialmente, um pequeno estudo de condições foi realizado, posto que esta metodologia já estava preestabelecida na literatura e não precisava de muitas modificações. Para tanto, no primeiro teste empregou-se a 5-bromoisoquinolina (**92a**) como substrato modelo (Esquema 37), 1,5 equiv. de TMPLi e 0,5 equiv. $ZnCl_2$ e monitorou-se a reação retirando alíquotas de 10 em 10 min e finalizando-as com uma solução de I_2 em THF. Assim, verificou-se por CG-DIC que após uma hora de reação obteve-se o maior consumo de material de partida (95%) (Tabela 4, entrada 1). Esta reação foi repetida e a 5-bromo-1-iodoisoquinolina (**94a**) foi isolada em 87% de rendimento. Em seguida, verificamos a possibilidade de utilizar 1,0 equiv. de $ZnCl_2$ para gerar o intermediário mono-organozinco, no entanto, esta reação levou a uma baixa conversão de 47% (Tabela 4, entrada 2). Na sequência, com o intuito de avaliar a utilização de uma quantidade menor do amideto de lítio, testou-se a reação com 1,1 e 1,3 equiv. de TMPLi (Tabela 4, entradas 3 e 4) e verificou-se a formação da isoquinolina iodada **94a**, contudo, com baixas conversões do material de partida (41% e 66%, respectivamente). Ainda, a fim de avaliar a utilização de $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$, foram realizados alguns estudos e na melhor condição a metalação se deu após 20 min de reação e o produto iodado **94a** foi isolado em 90% de rendimento (Tabela 4, entrada 5). Podemos observar pelos cálculos computacionais que após a complexação da molécula **92a** com $ZnCl_2$ o pK_a dos hidrogênios vizinhos ao nitrogênio diminuiu apreciavelmente, resultando na desprotonação do hidrogênio na posição 1, o qual fornece o intermediário mais estável, visto que leva a formação de uma base mais fraca.

Esquema 37. Estudo de metalação da 5-bromoisoquinolina (**92a**) usando TMPLi na presença de $ZnCl_2$



Procedimento a: 1. $ZnCl_2$ (0,5 equiv.); 2. TMPLi, THF, -70 até 0 °C, 1 h; Procedimento b: 1. $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ (0,5 equiv.); 2. TMPLi, THF, -70 até 0 °C, 20 min

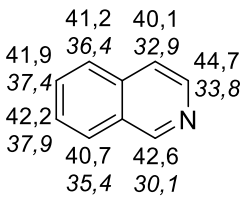
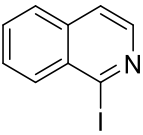
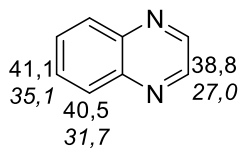
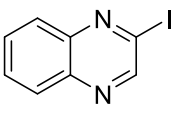
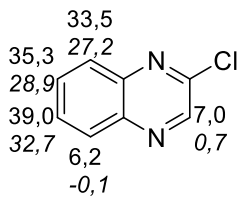
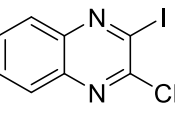
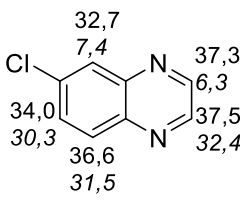
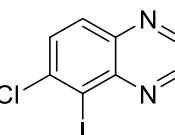
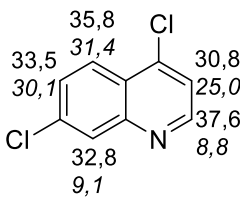
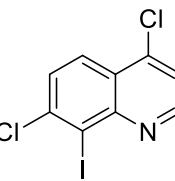
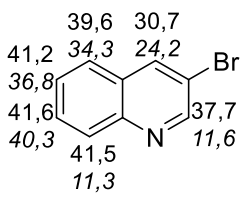
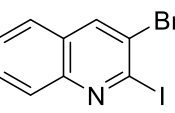
Tabela 4. Condições reacionais para metalação da 5-bromoisoquinolina (**92a**) empregando TMPLi na presença de $ZnCl_2$

Entrada	$ZnCl_2$ (equiv.)	LiCl (equiv.)	TMPLi (equiv.)	T (min)	Conversão (%) ^a
1	0,5	-	1,5	60	95 ^b
2 ^d	1,0	-	1,5	60	47
3	0,5	-	1,1	60	41
4	0,5	-	1,3	60	66
5	0,5	1,0	1,5	20	98 ^c

^aConversão = consumo do material de partida (CG-DIC); ^brendimento isolado = 87%; ^crendimento isolado = 90%; ^dNesta condição o intermediário de zinco formado foi o mono-organozinco.

Cabe ressaltar que após a desprotonação efetuada pela TMPLi, ocorre uma rápida transmetalção *in situ* com o $ZnCl_2$, formando um organozinco relativamente estável, que pode ser mantido a 0 °C. Seguindo com os estudos, as melhores condições reacionais tanto para quando foi usado $ZnCl_2$ (Procedimento A) quanto quando foi usado a $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ (Procedimento B) foram empregadas com os outros compostos *N*-heterocíclicos selecionados. Primeiramente, investigou-se a isoquinolina (**92b**), a qual também foi metalada na posição 1 e após a adição de I_2 , levou à formação da 1-iodoisoquinolina (**94b**) em 78% de rendimento para ambos os procedimentos empregados (Tabela 5, entrada 1).

Tabela 5. Funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos usando TMPLi na presença de $ZnCl_2$ ou $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$

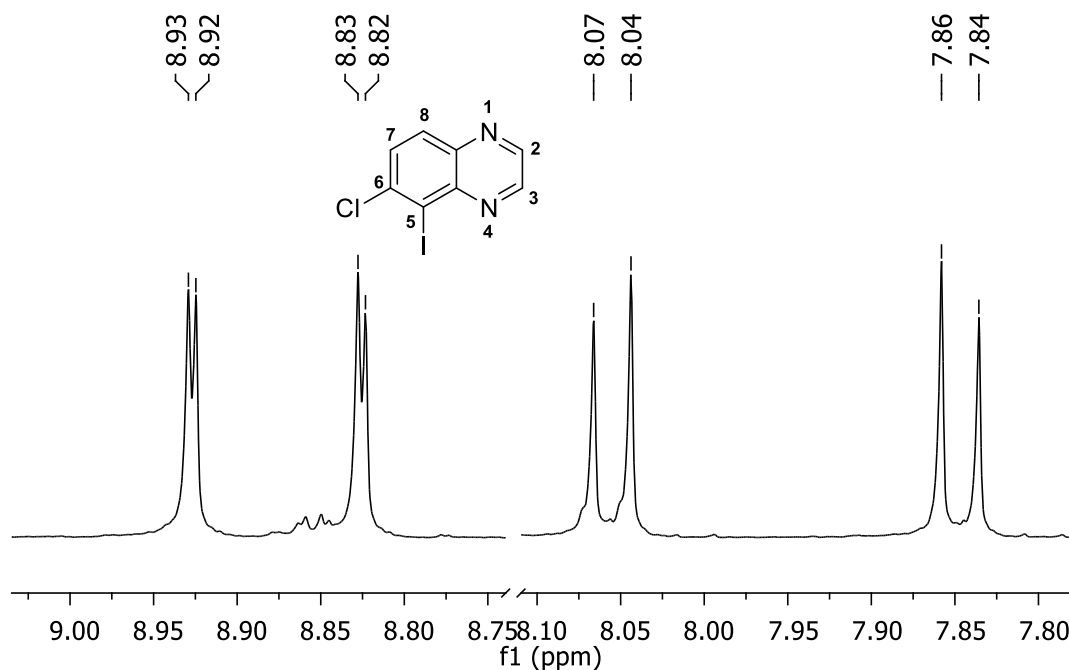
Entrada	Substrato ^a	Produto	Rendimento (%) ^b	
			Proced. A	Proced. B
1	 <p>92b</p>	 <p>94b</p>	78	78
2	 <p>92c</p>	 <p>94c</p>	66	70
3	 <p>92d</p>	 <p>94d</p>	83	84
4	 <p>92e</p>	 <p>94e</p>	55	69
5	 <p>92f</p>	 <p>94f</p>	71	68
6	 <p>92g</p>	 <p>94g</p>	84	88

^aEm itálico valores de pK_a após complexação com $ZnCl_2$; ^brendimento isolado.

Em seguida, testou-se a reação com diferentes quinoxalinas, sendo elas a quinoxalina (**92c**), 2-cloroquinoxalina (**92d**) e 6-cloroquinoxalina (**92e**). As duas primeiras foram metaladas no anel pirazínico, enquanto a quinoxalina **92e** foi desprotonada no anel benzênico e após a etapa de iodólise, levaram à formação das respectivas quinoxalinas iodadas **94c-94e** com rendimentos variando de 55% até 84% (Tabela 5, entradas 2-4).

Na figura 7, podemos observar uma ampliação do espectro de RMN de ^1H da 6-cloro-5-iodoquinoxalina (**94e**), o qual apresenta quatro dupletos cada um integrando para um hidrogênio. Na região de δ 8,93 ppm e δ 8,83 ppm, temos os hidrogênios H₂ e H₃, os quais apresentam constantes de acoplamento igual a 1,8 Hz, que são condizentes com acoplamento 3J de pirazinas e, portanto, excluí a possibilidade de funcionalização neste anel. Dessa forma, os dois outros dupletos permitiram inferir que a funcionalização ocorreu na posição 5, posto que as constantes de acoplamento ($J = 8,9$ Hz) para estes sinais (δ 8,05 ppm e δ 7,85 ppm) indicam que os hidrogênios são *orto*.

Figura 7. Ampliação do RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 6-cloro-5-iodoquinoxalina (**94e**)



Recentemente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que a 4,7-dicloroquinolina (**92f**) possui dois sítios de metalação (MURIE *et al.*, 2018)¹, os quais

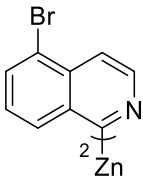
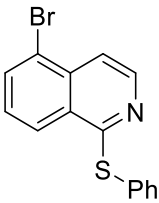
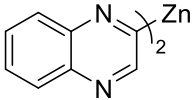
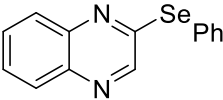
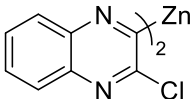
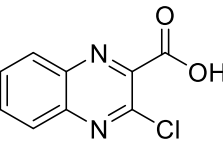
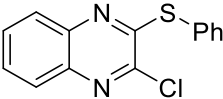
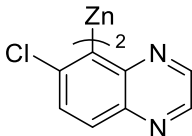
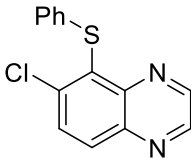
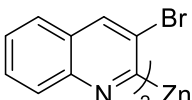
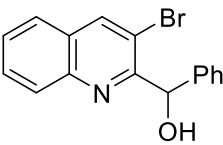
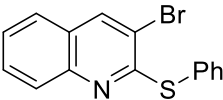
¹ Os valores de pK_a da 4,7-dicloroquinolina sem complexar com ZnCl_2 , foram retirados desse artigo.

podem ser seletivamente desprotonados usando amidetos metálicos diferentes. Quando se empregou LDA como base a litição ocorreu na posição 3, em contraponto a utilização de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ou $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ em que a metalação se deu na posição 8. Além disso, utilizando TMPLi uma mistura de regioisômeros ($\text{C3/C8} = 1:1$) foi obtida. Por outro lado, quando empregamos ZnCl_2 antes da adição de TMPLi , a desprotonação ocorreu preferencialmente na posição 8, levando à formação da 4,7-dicloro-8-iodoquinolina (**94f**) em 71% e 68% para os procedimentos A e B, respectivamente (Tabela 5, entrada 5). Cabe ressaltar que esta reação levou à formação da 4,7-dicloro-3,8-diiodoquinolina (**94f'**) como subproduto, a qual foi isolada em rendimentos de 15 e 23%. Por fim, a 3-bromoquinolina (**92g**) foi utilizada e o produto foi funcionalizado na posição 2, levando à formação da 3-bromo-2-iodoquinolina (**94g**) com ótimos rendimentos isolados de 84% e 88% (Tabela 5, entrada 6).

Com relação ao sítio de desprotonação foi possível observar duas tendências: primeiro, quando o substrato não tinha nenhum grupo substituinte, como por exemplo, a isoquinolina (**92b**) e a quinoxalina (**92c**), a desprotonação ocorreu no sítio mais ácido; e segundo, quando átomos de halogênios (Cl ou Br) se encontravam próximos aos hidrogênios mais ácidos dos compostos *N*-heterocíclicos **92d-92g**, a metalação ocorreu preferencialmente no hidrogênio vizinho a estes grupos, embora estes hidrogênios apresentassem valores de pK_a ligeiramente maiores. Tal fato pode ser racionalizado devido a uma estabilização extra do carbânion pelo efeito indutivo retirador de elétrons exercido pelos átomos de halogênio.

Apesar da baixa reatividade dos reagentes organozinco já terem sido demonstrada na literatura (KNOCHEL *et al.*, 2011), decidiu-se testar alguns eletrófilos tais como dissulfeto de difenila, disseleneto de difenila, dióxido de carbono e benzaldeído com o intuito de verificar a reatividade do reagente diorganozinco do tipo **93** (Tabela 6, entradas 1-7). Como esperado, com exceção da reação do reagente diorganozinco **93c** com disseleneto de difenila, que levou à formação do produto **94i** em 67% de rendimento (Tabela 6, entrada 2), todas as outras reações não levaram a formação de produtos.

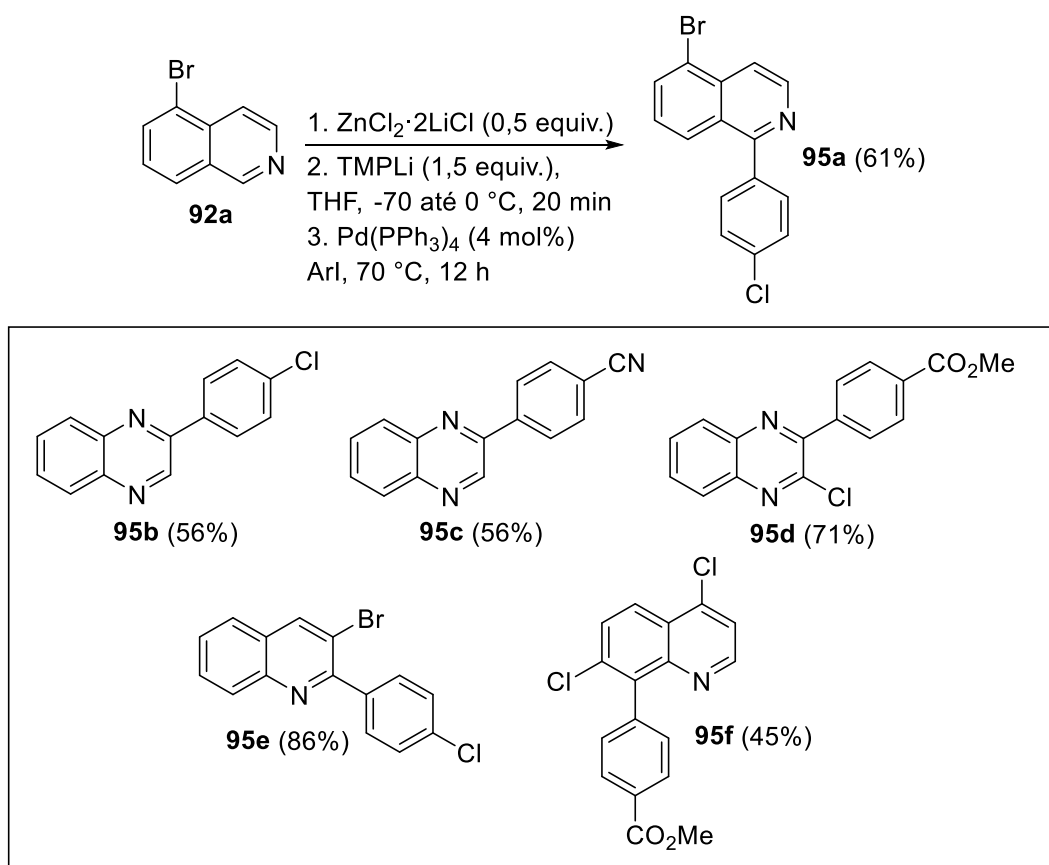
Tabela 6. Reação dos reagentes diorganozinco do tipo 93 com diferentes eletrófilos

Entrada	Reagente diorganozinco	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 93a	(PhS) ₂ ^c	 94h	NO ^b
2	 93c	(PhSe) ₂ ^c	 94i	67 ^b
3	 93d	CO ₂ ^d	 94j	NO ^b
4	93d	(PhS) ₂ ^c	 94k	NO ^b
5	 93e	(PhS) ₂ ^c	 94l	NO ^b
6	 93g	PhCHO ^e	 94m	NO ^b
7	93g	(PhS) ₂ ^c	 94n	NO ^b

NO = produto não observado; ^aRendimento isolado; ^bProcedimento B: 1. ZnCl₂·2LiCl (0,5 equiv.); 2. TMPLi, THF, -70 até 0 °C, 20 min; Quando o eletrófilo empregado foi: ^cdissulfeto de difenila ou disseleneto de difenila T = 25 °C e t = 12 h; ^ddióxido de carbono T = 0 °C e t = 3 h; ^ebenzaldeído T = 70 °C e t = 12 h;

Embora os intermediários diorganozinco do tipo **93** tenham demonstrado baixa reatividade quando aplicados com diferentes eletrófilos, tais espécies organometálicas são de extrema importância, visto que nos permite explorar a reação de acoplamento cruzado de Negishi (HAAS *et al.*, 2016). Nesse contexto, iniciou-se a investigação pela 5-bromo-isoquinolina (**92a**), a qual foi metalada pela estratégia previamente estudada e, posteriormente, foi reagida com 4-cloro-1-iodobenzeno na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalisador, levando à formação do produto **95a** em 61% de rendimento isolado. A partir de tal metodologia, utilizaram-se as quinoxalinas (**92c** e **92d**) e quinolinas (**92f** e **92g**) e alguns iodetos de arila, resultando na formação de cinco produtos de acoplamento cruzado de Negishi em rendimentos que variaram de 45-86% (Esquema 38).

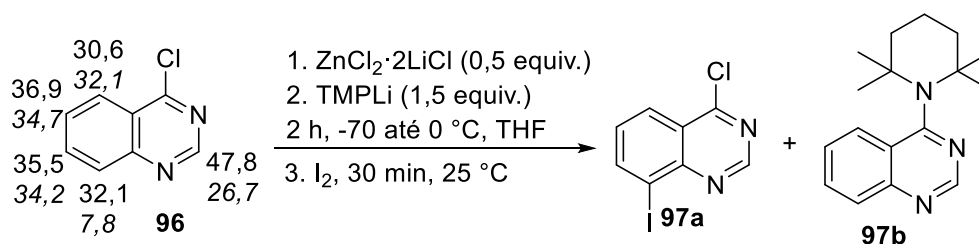
Esquema 38. Funcionalização dos compostos *N*-heterocíclicos empregando a reação de Negishi



Além dos compostos *N*-heterocíclicos avaliados, havia o interesse na funcionalização de 4-cloroquinazolinas, as quais são importantes intermediários sintéticos de alguns compostos com atividades biológicas do tipo 4-aminoquinazolinas (LIU, F. *et al.*, 2018). Dessa forma, investigou-se a reação da 4-cloroquinazolina (**96**) com 1,5 equiv. de TMPLi na presença de $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ durante 20 min, observando a

formação de dois produtos, sendo um produto iodado majoritário **97a** e o segundo um produto de substituição nucleofílica aromática **97b** referente ao ataque nucleofílico da TMPLi (Esquema 39), com uma razão entre os picos observados no cromatograma do CG-DIC para os produtos **97a** e **97b** de 8,6:1 (Tabela 7, entrada 1). Porém, nessa reação observou-se uma conversão de apenas 48% do material de partida. Em seguida, um aumento no tempo reacional (1 h), proporcionou à formação preferencial do produto **97a** com uma conversão de 80% da quinazolina **96** (Tabela 7, entrada 2). Por fim, o material de partida foi completamente convertido levando à formação preferencial da quinazolina iodada **97a**, aumentando-se o tempo reacional para duas horas (Tabela 7, entrada 3). Nessa etapa, isolou-se a 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**), a qual foi caracterizada por RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC e HMBC, em 83% de rendimento.

Esquema 39. Funcionalização da 4-cloroquinazolina (**96**) usando TMPLi na presença de $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$



Em itálico valores de pK_a após a complexação com ZnCl_2

Tabela 7. Condições para metalação da 4-cloroquinazolina (**96**)

Entrada	t (min)	Composição Cromatográfica (%) ^a		
		96	97a	97b
1	20	52	43	5
2	60	20	73	7
3	120	0	93 ^b	7

^aDeterminada por CG-DIC; ^brendimento isolado = 83%

A partir do espectro de RMN de ^1H (Figura 8), podemos obter informações importantes sobre a posição em que ocorreu a funcionalização, uma vez que o espectro apresenta um simpleto (δ 9,16) e três duplo-dupletos (δ : 8,55 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 8,29 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 7,48 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,5$ Hz)), cada um integrando para um hidrogênio. O simpleto nos indica que a funcionalização não ocorreu na posição 2, já os duplo-dupletos sugerem que a iodação poderia ter ocorrido na posição 5 ou na posição 8. Dessa forma, com base em experimentos de correlação

homonuclear (COSY) e heteronuclear (HMQC e HMBC – Tabela 8), identificou-se a presença do iodo na posição 8. Dentre as evidências que nos levaram a tal conclusão, podemos destacar que o hidrogênio H₆ (7,48), um duplo-duplete com duas constantes ³J, correlaciona com os carbonos C_{4a} e C₈ (δ 124,8 e δ 101,6, respectivamente) a três ligações de distância (³J). Além disso, caso a funcionalização tivesse ocorrido na posição 5, o carbono C₄ (δ 163,1) não correlacionaria com dois hidrogênios (H₂ e H₅) como está ocorrendo (Tabela 8).

Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**)

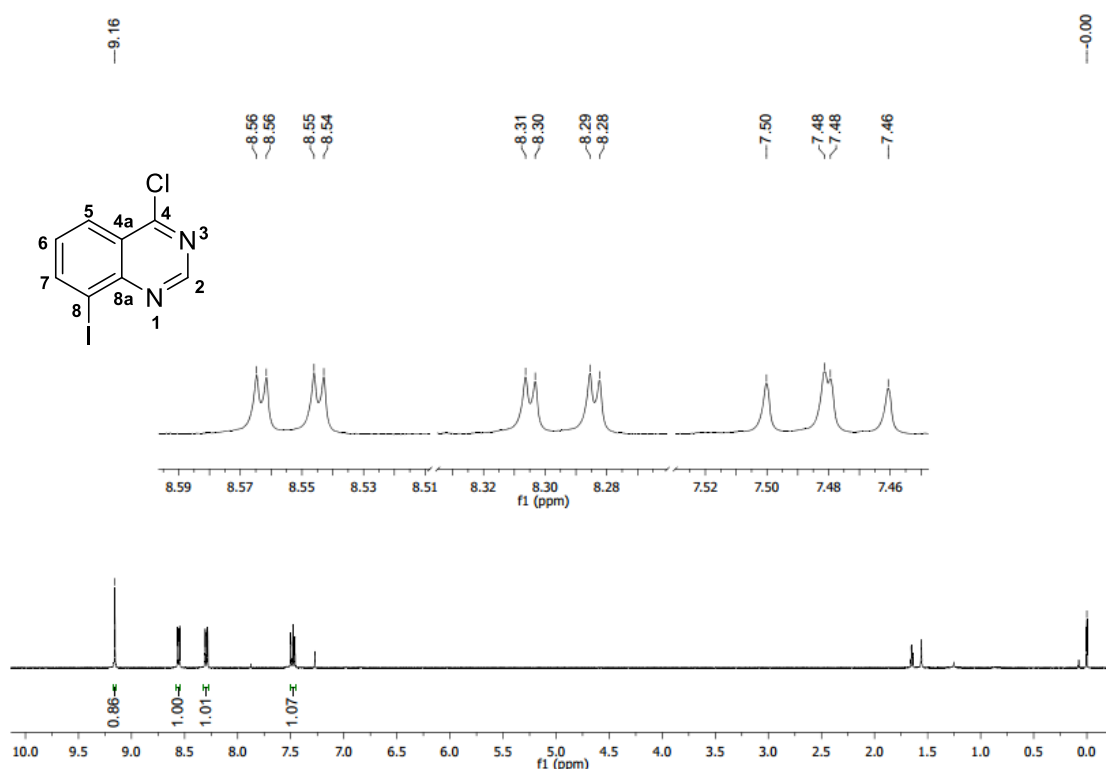
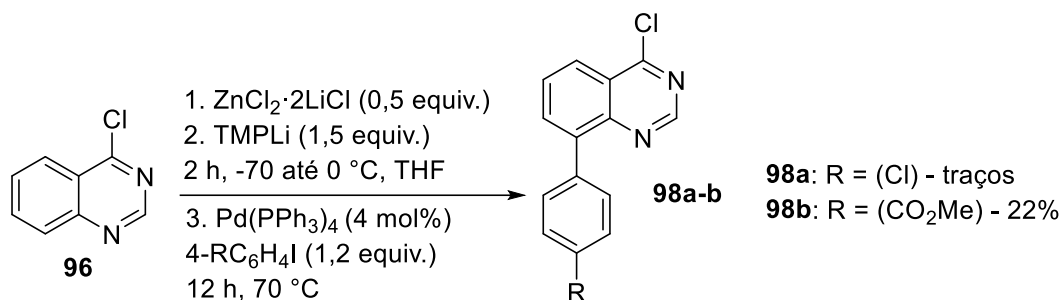


Tabela 8. Deslocamentos químicos de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) e correlação com hidrogênios (HMQC e HMBC) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**)

C	HMQC		HMBC
	δ _C	δ _H	²⁻³ J _{C-H}
2	154,5	9,16	-
4	163,1	-	H ₂ ; H ₅
4a	124,8	-	H ₆
5	126,6	8,29	H ₇
6	130,3	7,48	-
7	145,5	8,55	H ₅
8	101,6	-	H ₆ ; H ₇
8a	150,7	-	H ₂ ; H ₅ ; H ₇

Por fim, investigou-se a reação de Negishi entre o organozinco gerado a partir da 4-cloroquinazolina (**96**) e dois eletrófilos (Esquema 40). Contudo, quando se utilizou 4-cloro-1-iodobenzeno, observou-se apenas traços do produto **98a**. Enquanto quando se empregou 4-iodobenzoato de metila, o produto **98b** foi obtido em um baixo rendimento isolado de 22%.

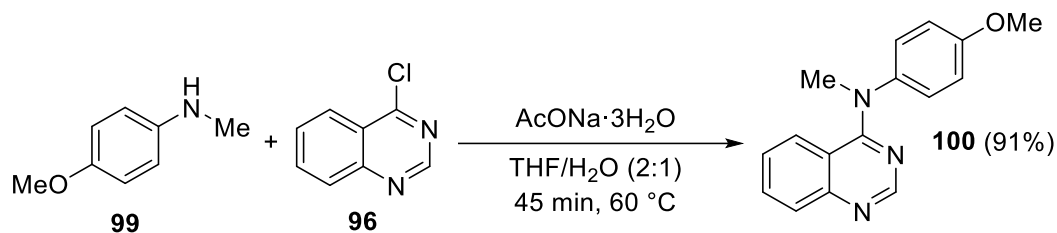
Esquema 40. Reação de Negishi usando a 4-cloroquinazolina (**96**)



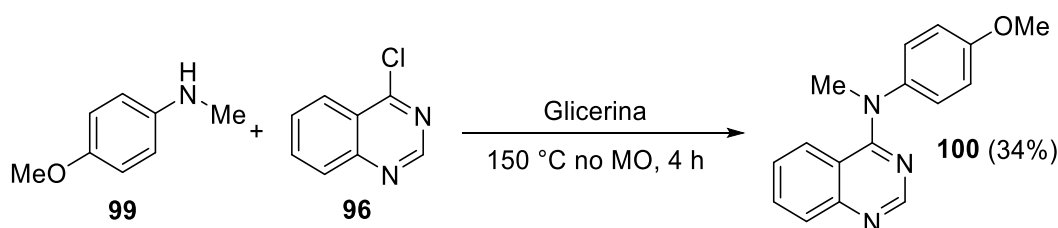
Como observado, a metalação usando TMPLi na presença de ZnCl_2 demonstrou-se eficiente para todos os substratos investigados e levou à formação de produtos iodados em rendimentos variando de bons a excelentes. No entanto, a baixa reatividade inerente aos reagentes organozinco não permitiu a funcionalização direta usando alguns eletrófilos, tais como aldeídos e dissulfetos ou disselenetos de difenila. Por outro lado, a aplicação das condições de acoplamento cruzado de Negishi levou ao isolamento de 6 derivados biarilados, demonstrando assim a aplicabilidade dessas espécies organometálicas em reações catalisadas. Além disso, nesta etapa do trabalho os cálculos de $\text{p}K_a$ nos forneceram informações importantes sobre o papel do ZnCl_2 no que diz respeito tanto a reatividade quanto a regioseletividade da reação.

3.2.4 Estudo e preparação de 4-anilinoquinazolininas

Além da funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos por metalação ou troca halogênio-metal, nossos objetivos incluíam desenvolver uma metodologia eficiente para a preparação de 4-aminoquinazolininas, as quais estão presentes em muitos compostos com atividade biológica. Para tanto, inicialmente tentamos reproduzir uma metodologia da literatura (ANDERSON *et al.*, 2010), utilizando a anilina **99** e a 4-cloroquinazolina (**96**) em um meio básico ($\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) sob refluxo (THF/ H_2O). Esta reação permitiu a obtenção da 4-aminoquinazolina **100** em 91% de rendimento isolado (Esquema 41).

Esquema 41. Preparação da *N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (**100**)

Com base na simplicidade da reação anterior, a qual utiliza acetato de sódio como base, uma mistura de solventes contendo água e THF, além disso, um curto tempo de reação, pensamos em utilizar uma metodologia preestabelecida em nosso grupo de pesquisa (MURIE *et al.*, 2018), cuja reação é realizada sem a presença de base, empregando glicerina como solvente e com aquecimento em micro-ondas. Vale ressaltar que embora o escalonamento das reações não seja possível em reatores de micro-ondas, esta ainda é uma ferramenta extremamente valiosa, pois nos permite explorar condições reacionais extremas tais como altas temperaturas e pressões. Além disso, após avaliar tais parâmetros reacionais usando este equipamento a reação pode ser explorada em microrreatores de fluxo contínuo, os quais também permitem a utilização de altas temperaturas e pressões e, acima de tudo, as reações são facilmente escalonáveis (CARNEIRO *et al.*, 2015; GLASNOV; KAPPE, 2011). Assim, investigou-se a reação entre anilina **99** e a quinazolina **96** em glicerina a 150 °C e observou-se a formação do produto **100** em apenas 34% de rendimento (Esquema 42).

Esquema 42. Preparação da *N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (**100**) usando reator de micro-ondas

Mesmo após este resultado, decidimos continuar explorando as reações com aquecimento no micro-ondas, porém, voltamos nossa atenção para a utilização de THF como solvente. Para iniciar os estudos, planejamos uma temperatura inicial de 100 °C e variamos o solvente, o tempo e a presença ou não de base (Esquema 43). Nas primeiras tentativas, realizaram-se as reações em THF, durante 60 minutos, com ou sem adição de trietilamina (Tabela 9, entradas 1 e 2), observando a formação

exclusiva do produto desejado para ambas as reações, sendo que para a segunda o material de partida foi completamente consumido. Vale a pena ressaltar que devido à ausência de base na reação da entrada 2, o produto foi obtido na forma de cloridrato e, portanto, precipitou no meio reacional o que viria a ser uma vantagem se pensarmos na etapa de purificação. Contudo, devido a importância medicinal de compostos do tipo 4-anilinoquinazolininas, no futuro seria desejável escalonar essas reações. Assim, investigamos a utilização de duas proporções de uma mistura de THF e água (2:1 ou 1:1), uma vez que o produto formado ficaria solúvel no meio reacional e permitiria o escalonamento utilizando microrreatores de fluxo contínuo, e para ambas as condições a eficiência foi mantida, ou seja, o consumo total da 4-cloroquinazolina (**96**) foi observado (Tabela 9, entradas 3 e 4). Por fim, investigou-se uma diminuição de tempo (Tabela 9, entrada 5) e observou-se que a eficiência foi mantida mesmo em 10 minutos de reação.

Esquema 43. Estudo da reação de *N*-arilação da 4-cloroquinazolina (**96**) em micro-ondas

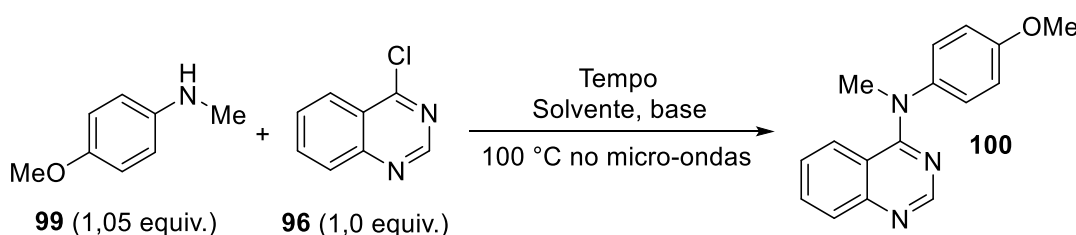


Tabela 9. Condições reacionais da *N*-arilação da 4-cloroquinazolina (**96**) em micro-ondas

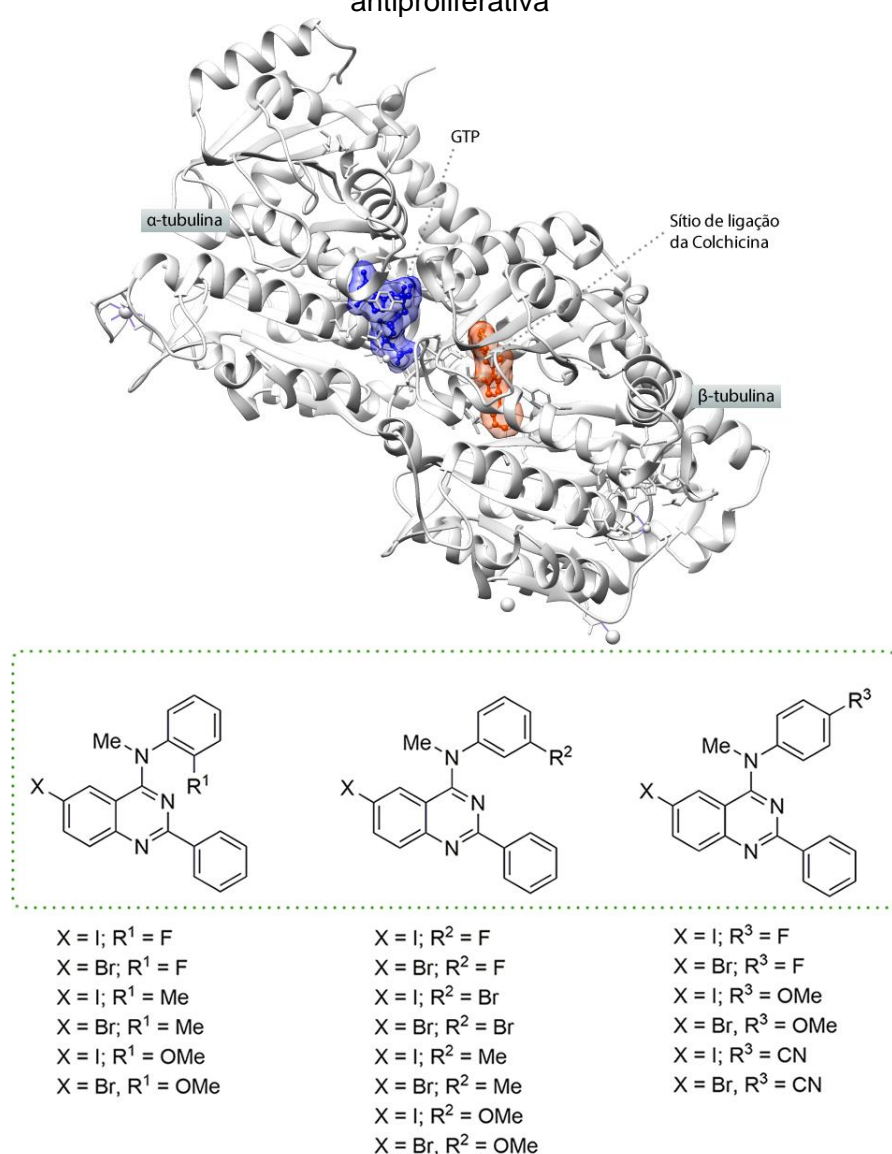
Entrada	t (min)	Solvente	Base (equiv.)	Conversão (%) ^a
1	60	THF	Et ₃ N (1,2)	91
2	60	THF	-	>99 ^b
3	60	THF/H ₂ O (2:1)	-	>99
4	60	THF/H ₂ O (1:1)	-	>99
5	10	THF/H ₂ O (1:1)	-	>99

^aConversão = consumo do material de partida (CG-DIC); ^bproduto precipitou na forma de cloridrato;

Com a metodologia de *N*-arilação estabelecida e considerando o grupo de análogos do Verubulin (YAN *et al.*, 2018), candidato a fármaco portador de afinidade pelo sítio da colchicina na tubulina, que poderiam ser obtidos usando diferentes *N*-metilanilinas, buscou-se explorar o potencial medicinal deste padrão estrutural. A possível capacidade de interação das quinazolininas pelo sítio da colchicina de forma análoga ao observado para o Verubulin, foi predita via docagem molecular (AutoDock Vina - TROTT; OLSON, 2009), pelo doutorando Thiago dos Santos, aluno de

doutorado do nosso grupo de pesquisa, considerando a estrutura cristalográfica do complexo Tubulina-Colchicina (PDB id = 4O2B)(PROTA *et al.*, 2014). A afinidade é dada em valores negativos de *docking score* ($- \text{kcal.mol}^{-1}$) e quanto menor for o valor obtido, ou seja, quanto mais negativo, melhor é a afinidade inferida para o sítio do alvo. As moléculas que apresentaram valores de *docking score* $\leq -7 \text{ kcal/mol}$ foram selecionadas para síntese e, posteriormente, encaminhadas para averiguação da atividade antiproliferativa perante linhagens tumorais em colaboração com a Profa. Dra. Leticia Veras Costa Lotufo do Departamento de Farmacologia do ICB-USP.

Figura 9. 4-anilinoquinazolininas planejadas via docagem molecular visando a atividade antiproliferativa²



² Gerado via UCSF Chimera 1.13.1 e Adobe Fireworks CS6 12.0.0.236.

Após o planejamento das moléculas, iniciaram-se as reações para preparar as 4-anilinoquinazolininas do tipo **101** a partir da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**) e 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**) usando diversas *N*-metilanilinas do tipo **99** (Esquema 44). No primeiro conjunto de reações, empregaram-se *N*-metil-anilinas contendo o grupo metoxila nas posições *orto*, *meta* e *para* com ambas as quinazolininas do tipo **76**, resultando nas respectivas 4-aminoquinazolininas **101a-f** em rendimentos de 63-90% (Tabela 10, entradas 1-6). Em seguida, *N*,2- e *N*,3-dimetilanilina (**99d-e**) foram reagidas com as 4-cloro-2-fenil-6-haloquinazolininas (**76a-b**), sendo que a primeira anilina não levou à formação de nenhum produto e a segunda permitiu a obtenção de dois produtos **101i-j** em ótimos rendimentos de 80-84% (Tabela 10, entradas 7-10). Na sequência, empregou-se 3-bromo-*N*-metilanilina (**99f**) para preparar duas aminoquinazolininas **101k-l** em bons rendimentos isolados de 72-73% (Tabela 10, entradas 11-12). Por fim, as quinazolininas do tipo **76** foram submetidas a reações com *N*-metilanilinas contendo fluor nas posições *meta* e *para*, permitindo a obtenção dos produtos desejados **101m-p** em rendimentos de 70-84% (Tabela 10, entradas 13-16).

Esquema 44. Preparação de 4-anilinoquinazolininas do tipo **101** planejadas pelo estudo de docagem molecular

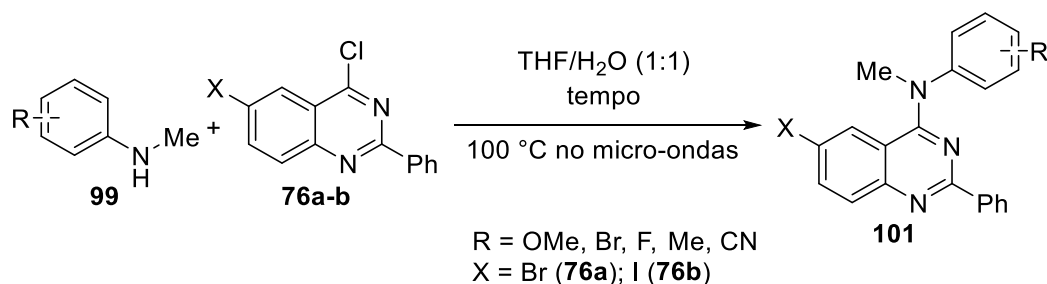
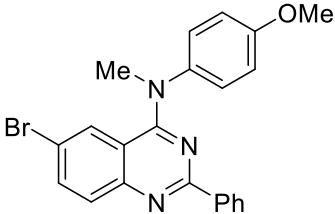
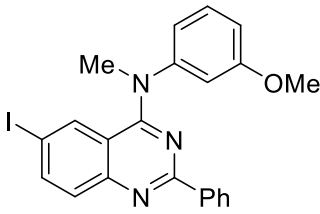
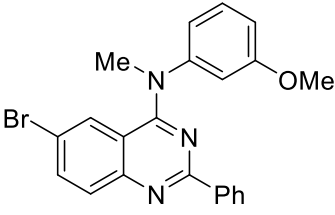
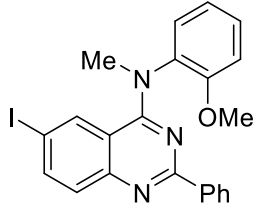
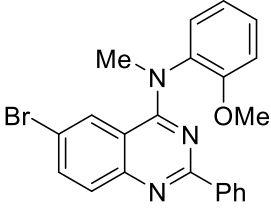
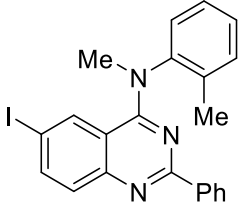


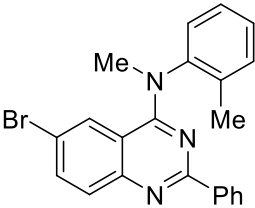
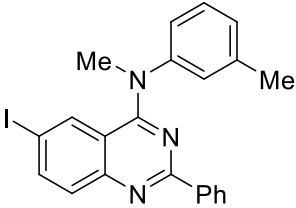
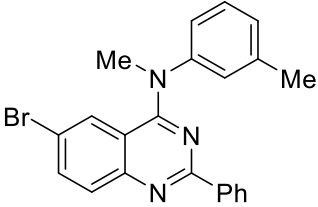
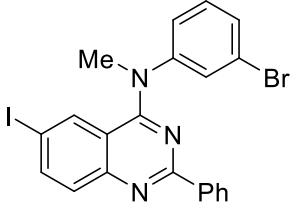
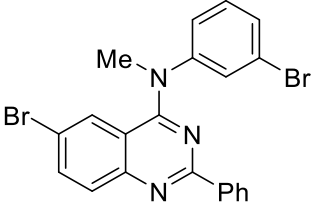
Tabela 10. Preparação de 4-anilinoquinazolininas do tipo **101**

Entrada	R	X	Produto	Rendimento (%) ^a
1	4-OMe (99a)	I		86 ^b

Continua

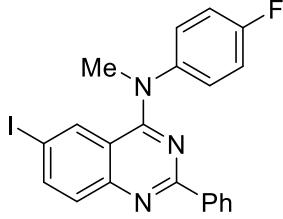
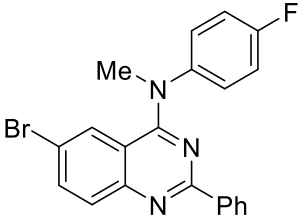
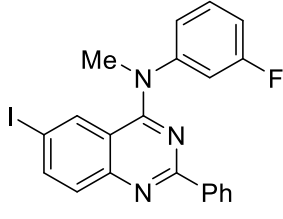
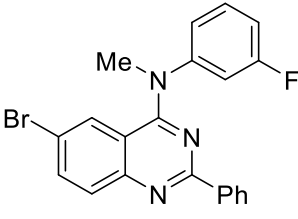
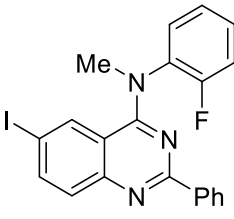
Entrada	R	X	Produto	Continuação
				Rendimento (%) ^a
2	4-OMe (99a)	Br	 101b	63 ^b
3	3-OMe (99b)	I	 101c	90 ^b
4	3-OMe (99b)	Br	 101d	84 ^b
5	2-OMe (99c)	I	 101e	87 ^c
6	2-OMe (99c)	Br	 101f	84 ^c
7	2-Me (99d)	I	 101g	NO ^{e,f}

Continua

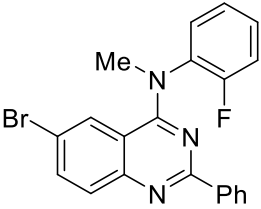
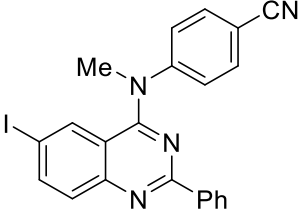
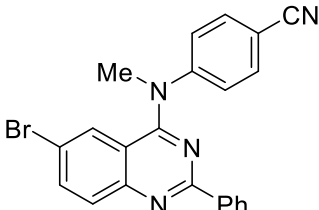
Continuação				
Entrada	R	X	Produto	Rendimento (%) ^a
8	2-Me (99d)	Br	 <p style="text-align: center;">101h</p>	NO ^{e,f}
9	3-Me (99e)	I	 <p style="text-align: center;">101i</p>	80 ^b
10	3-Me (99e)	Br	 <p style="text-align: center;">101j</p>	84 ^b
11	3-Br (99f)	I	 <p style="text-align: center;">101k</p>	72 ^b
12	3-Br (99f)	Br	 <p style="text-align: center;">101l</p>	73 ^b

Continua

Continuação

Entrada	R	X	Produto	Rendimento (%) ^a
13	4-F (99g)	I	 101m	84 ^d
14	4-F (99g)	Br	 101n	75 ^d
15	3-F (99h)	I	 101o	72 ^c
16	3-F (99h)	Br	 101p	70 ^b
17	2-F (99i)	I	 101q	NO ^{e,f}

Continua

Continuação				
Entrada	R	X	Produto	Rendimento (%) ^a
18	2-F (99i)	Br	 <p style="text-align: center;">101r</p>	NO ^{e,f}
19	4-CN (99j)	I	 <p style="text-align: center;">101s</p>	NO ^{e,f}
20	4-CN (99j)	Br	 <p style="text-align: center;">101t</p>	NO ^{e,f}

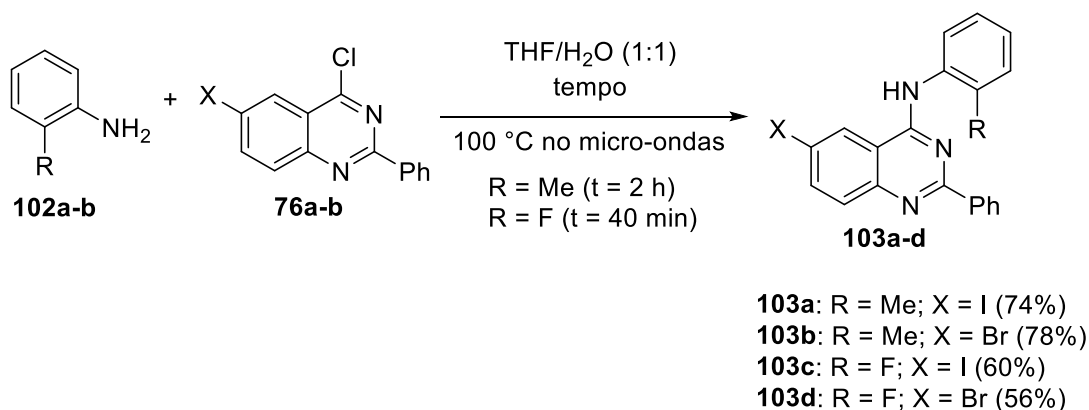
NO = produto não observado; ^aRendimento isolado; tempo de reação = ^b10 min; ^c20 min; ^d40 min; ^e1 h; ^ftemperatura = 120 °C;

Embora quatorze 4-anilinoquinazolininas do tipo **101** tenham sido obtidas em rendimentos de bons a excelentes, podemos observar que dois fatores limitaram a reação de *N*-arilação. O primeiro está relacionado a grupos retiradores de elétrons nas posições *orto* ou *para* das *N*-metilanilinas, visto que tais grupos diminuem a disponibilidade do par de elétrons do nitrogênio tanto pelo efeito de ressonância quanto pelo efeito indutivo retirador de elétrons. Dessa forma, tanto a 2-fluor-*N*-metilanilina (**99i**) quanto a 4-(metilamino)benzonitrila (**99j**) não levaram à formação de nenhum produto, mesmo após aumentar o tempo e a temperatura reacional (Tabela 10, entradas 17-20). Além dessas anilinas, os produtos advindos da 4-fluor-*N*-metilanilina (**99g**) foram obtidos apenas quando aumentamos o tempo reacional para 40 min. O segundo fator está associado ao impedimento estérico ocasionado por grupos presentes na posição *orto* das *N*-metilanilinas, uma vez que mesmo grupos doadores de elétrons como metila (**99d**) e metoxila (**99c**) afetaram a progresso da

reação, sendo que para o primeiro nenhum produto foi obtido e para o segundo um aumento do tempo reacional foi requerido.

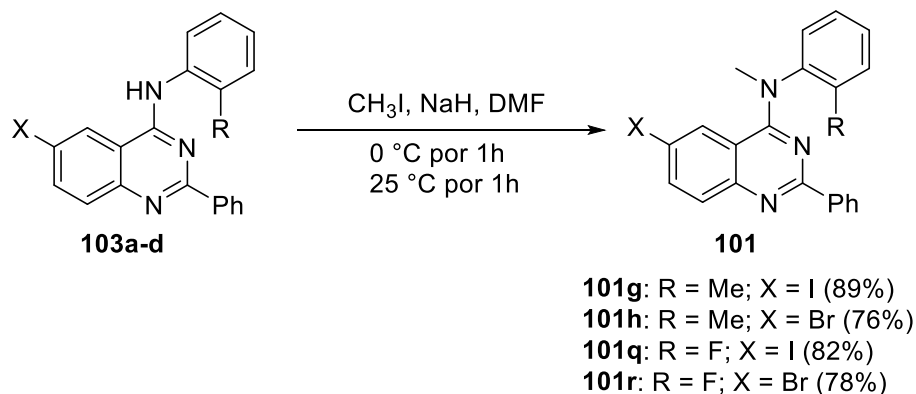
Com o intuito de conseguir as 4-aminoquinazolininas oriundas das *N*-metilanilinas *o*-substituídas, investigamos a reação de *N*-arilação utilizando as correspondentes anilinas primárias do tipo **102**. Interessantemente, a reação da 2-metilanilina (**102a**) com ambas as quinazolininas levou à formação de dois produtos **103a-b**, com bons rendimentos de 74-78%, após 2 h de reação. Enquanto, a 2-fluoranilina (**102b**) necessitou de 40 min de reação para fornecer os produtos desejados **103c-d** em rendimentos moderados de 56-60% (Esquema 45).

Esquema 45. Preparação de 4-aminoquinazolininas do tipo **103** a partir de anilinas



A partir das 4-aminoquinazolininas do tipo **103**, realizaram-se reações usando iodometano em um meio contendo NaH (CAI *et al.*, 2005), as quais levaram à metilação das aminas secundárias para fornecer as *N*-metilanilinoquinazolininas do tipo **101** em ótimos rendimentos isolados de 76-89% (Esquema 46).

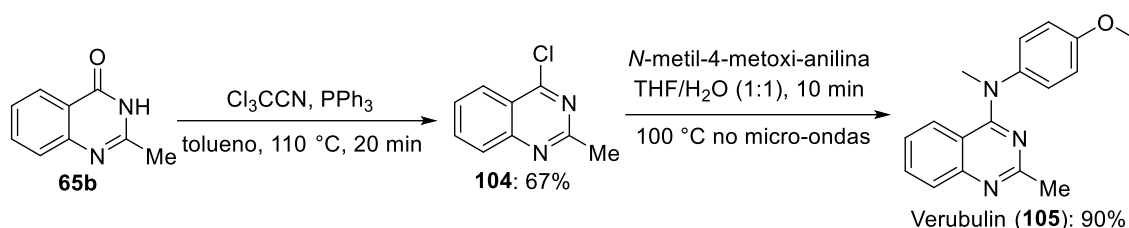
Esquema 46. Metilação das 4-aminoquinazolininas do tipo **101**



Antes de enviarmos as moléculas para avaliação biológica, sintetizamos o Verubulin (**105**), o qual está sendo utilizado como controle nos estudos. Assim, iniciou-

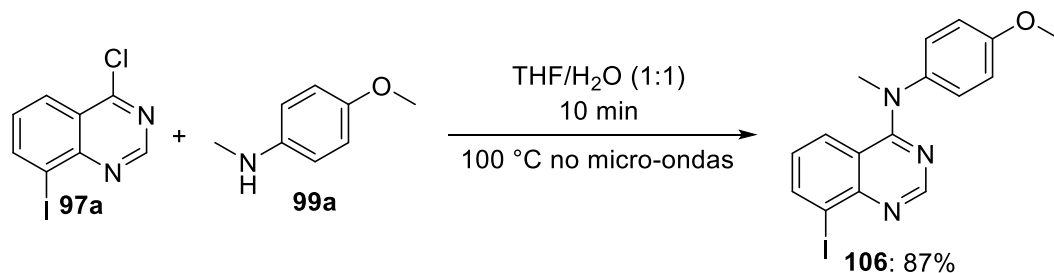
se a síntese desse composto pela reação de cloração da 2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (**65b**), usando uma mistura de tricloroacetnitrila e trifenilfosfina, que permitiu a obtenção da respectiva 4-cloroquinazolina **104** em 67% de rendimento. Posteriormente, a reação de **104** com *N*-metil-4-metoxianilina (**99a**) utilizando a metodologia previamente desenvolvida levou ao produto desejado **105** em 90% de rendimento (Esquema 47).

Esquema 47. Preparação do Verubulin (**105**)



Por fim, com o objetivo de sintetizar mais um análogo do Verubulin, utilizou-se a 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**), a qual foi obtida anteriormente pela reação de metalação da 4-cloroquinazolina (**96**), na reação de *N*-arilação com a *N*-metilanilina **99a**. Esta reação permitiu a obtenção da *N*-metilanilinoquinazolina **106** em 87% de rendimento isolado (Esquema 48).

Esquema 48. Preparação da 8-iodo-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (**106**)



3.3 Considerações Finais

Inicialmente, algumas quinazolinonas *N*-protegidas foram preparadas e submetidas a reações de metalação, sendo possível observar que os grupos presentes na posição 3 destas quinazolinonas influenciavam a desprotonação da posição 2, pela coordenação do heteroátomo do grupo dirigente com o átomo metálico e pelo efeito indutivo retirador de elétrons exercido por tal grupo. Por outro lado, um efeito de desestabilização gerado pela repulsão eletrônica entre os pares de elétrons livre dos átomos de nitrogênio e o carbânion formado, impossibilitou a formação do produto em rendimentos apreciáveis para as quinazolinonas investigadas. Nesse

contexto, com o intuito de dirigir a reação para a parte benzênica de tais estruturas, duas quinazolininas do tipo 4-cloro-2-fenil-6-haloquinazolininas foram planejadas e preparadas. Estes compostos foram submetidos à reação de metalacção e troca halogênio-metal, levando à formação dos produtos em bons rendimentos quando iodo ou uma solução saturada de NH_4Cl foram empregadas, respectivamente. No entanto, quando eletrófilos como aldeídos, dissulfeto ou disseleneto de difenila foram utilizados, os produtos não puderam ser observados.

Dessa forma, decidimos investigar a aplicação de uma metodologia recentemente desenvolvida, a qual utiliza TMPLi na presença de ZnCl_2 para fornecer um intermediário diorganozinco. Neste estudo, realizamos a funcionalização de quinolininas, isoquinolininas, quinoxalininas bem com uma quinazolinina, obtendo um total de 15 produtos em rendimentos isolados de 45-90%. Além disso, o uso de ferramentas computacionais como o DFT permitiu compreender o papel do ZnCl_2 na reatividade e na regioselectividade da reação.

Por fim, visando à preparação de compostos com potencial atividade anticâncer, algumas 4-anilinoquinazolininas foram planejadas e avaliadas por docagem molecular. Assim, desenvolveu-se uma metodologia de *N*-arilação em micro-ondas, que foi capaz de levar à formação de 20 produtos em rendimentos variando de 56-90%. Tais compostos encontram-se sobre investigação da atividade antiproliferativa perante linhagens tumorais com o grupo da Profa. Dra. Leticia Veras Costa Lotufo.

Em síntese, neste trabalho diversas metodologias de funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos, que são importantes blocos de construção para moléculas com atividade biológicas, foram investigadas. Assim sendo, este trabalho demonstrou a dificuldade em funcionalizar compostos como quinazolininas e quinazolinonas, no entanto, quando investigamos a utilização de TMPLi na presença de ZnCl_2 , quinolininas, isoquinolininas, quinoxalininas bem com uma quinazolinina pôde ser funcionalizada, levando à formação de produtos iodados e arilados. Por fim, desenvolvemos uma reação de *N*-arilação com o intuito de preparar algumas 4-anilinoquinazolininas que haviam sido submetidas a docagem molecular, esta metodologia demonstrou-se capaz de levar a formação dos produtos desejados, mesmo quando anilinas deficientes em elétrons foram empregadas ou quando grupos na posição *orto* estavam presentes.

4 Capítulo II – Funcionalização de compostos heterocíclicos usando a troca halogênio-metal em microrreatores de fluxo contínuo

4 Capítulo II – Funcionalização de compostos heterocíclicos usando a troca halogênio-metal em microrreatores de fluxo contínuo

Este trabalho foi desenvolvido durante um estágio no exterior, com uma Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) da FAPESP (Processo: 2018/08856-5), no grupo do Prof. Dr. Paul Knochel (Ludwig-Maximilians-Universität) em colaboração com o aluno de doutorado Niels Weidmann, no período de 01/09/2018 até 31/01/2019.

4.1 Introdução

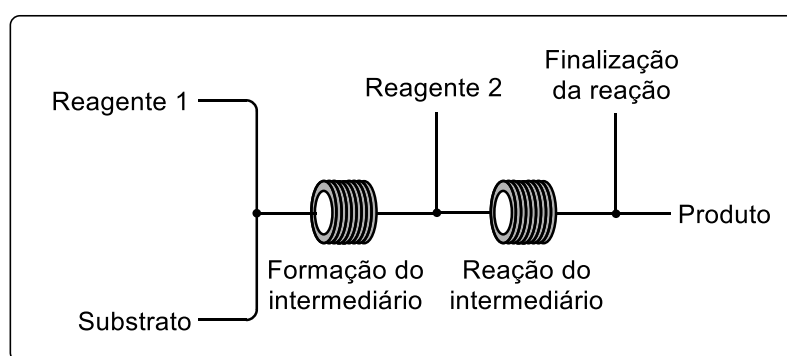
4.1.1 Microrreatores de fluxo contínuo e sua aplicação na preparação de compostos organometálicos

Desde o surgimento da química orgânica sintética, importantes metodologias e reações foram desenvolvidas, no entanto, embora cada tipo de metodologia tenha suas peculiaridades, exigindo infraestruturas específicas, o modo em que as reações são conduzidas tanto em escala laboratorial quanto em escala industrial permanece o mesmo, ou seja, as reações são realizadas em batelada (MACHADO *et al.*, 2014). Nesse âmbito, aliado à necessidade de criar metodologias mais eficientes e sustentáveis, os microrreatores de fluxo contínuo vêm ganhando força desde os anos de 1990. Antes de falarmos sobre as vantagens dessa nova tecnologia quando comparada às reações em batelada, vamos demonstrar aqui três importantes características derivadas do reduzido diâmetro dos reatores e do fluxo contínuo desse equipamento, que são (YOSHIDA; KIM; NAGAKI, 2011):

- 1) Mistura rápida: A mistura se deve à difusão molecular e o tempo necessário para que esta difusão ocorra é proporcional ao quadrado do comprimento do caminho de difusão. Portanto, o encurtamento acentuado do caminho de difusão em um microrreator resulta em uma mistura rápida, a qual não pode ser obtida em batelada.
- 2) Controle de temperatura: Os microrreatores possuem uma maior área superficial por unidade de volume do que os macrorreatores, conseqüentemente, a troca de calor ocorre rapidamente, possibilitando assim um rápido resfriamento ou aquecimento.
- 3) Controle do tempo de residência: O tempo em que a solução permanece dentro do reator é denominado tempo de residência. Este tempo aumenta com o tamanho do canal e diminui com o aumento da taxa de fluxo. O

controle deste tempo pode ser determinante quando intermediários reativos instáveis estão envolvidos, visto que conforme estes intermediários são gerados, eles podem ser submetidos à reação com o próximo reagente antes da decomposição (Figura 10). Vale destacar, que a formação do intermediário reativo pode ser monitorada por técnicas analíticas acopladas ao microrreator, como por exemplo, espectroscopia de Infravermelho (BAUMANN, 2018).

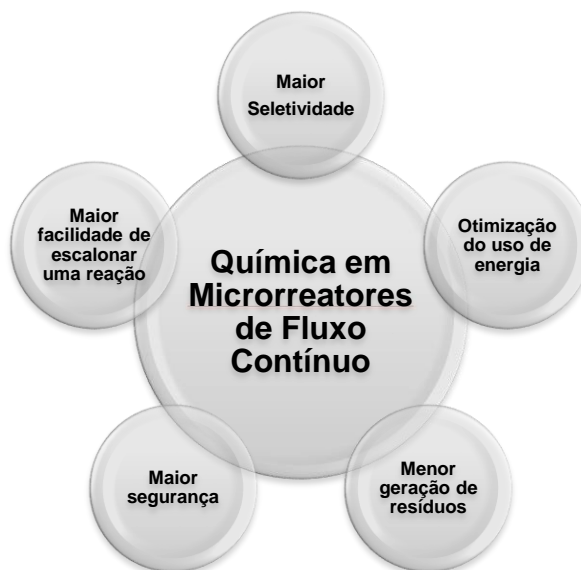
Figura 10. Controle do tempo de residência para evitar a decomposição do intermediário reativo



Adaptado de: YOSHIDA; KIM; NAGAKI, 2011

Estas três características permitem um controle preciso da estequiometria, da temperatura e do tempo de formação do intermediário reativo, resultando assim em reações mais seletivas e, conseqüentemente, com menor geração de subprodutos. Além dessa grande vantagem, os microrreatores de fluxo contínuo necessitam de pouco espaço físico para a instalação e operação do aparelho, permitem a aplicação de condições reacionais extremas (por exemplo, altas temperaturas), possuem alta reprodutibilidade e segurança inerente ao processo automatizado dos reatores e não requerem novos planejamentos para o escalonamento da reação, tais vantagens estão resumidas na figura 11 (FANELLI *et al.*, 2017; GÉRARDY *et al.*, 2018; GUTMANN; CANTILLO; KAPPE, 2015; MÁNDITY; ÖTVÖS; FÜLÖP, 2015; WILES; WATTS, 2014).

Figura 11. Vantagens da utilização de microrreatores de fluxo contínuo



Adaptado de: FANELLI *et al.*, 2017; GÉRARDY *et al.*, 2018; GUTMANN; CANTILLO; KAPPE, 2015; MÁNDITY; ÖTVÖS; FÜLÖP, 2015; WILES; WATTS, 2014

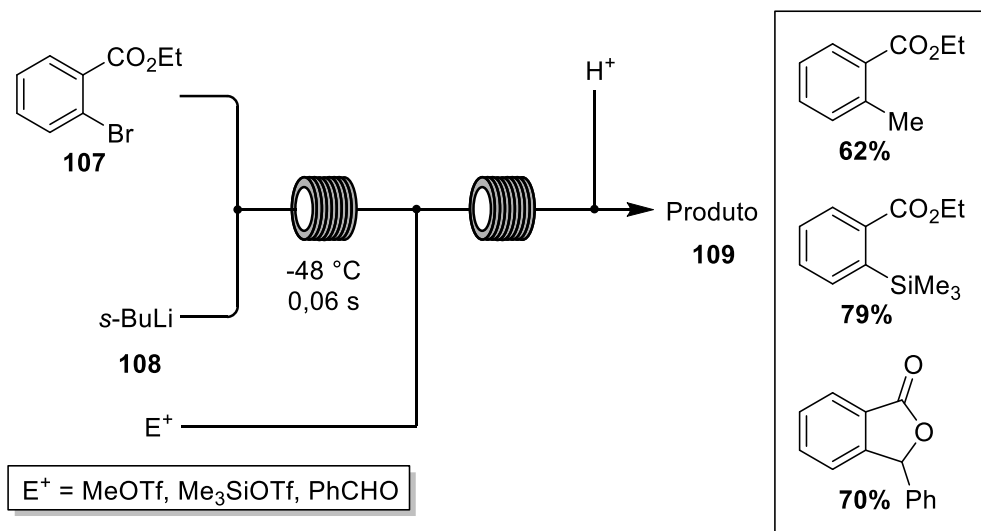
Desse modo, microrreatores de fluxo contínuo têm demonstrado sua aplicabilidade em várias áreas da síntese orgânica, tais como fotoquímica (POLITANO; OKSDATH-MANSILLA, 2018), eletroquímica (ATOBE; TATENO; MATSUMURA, 2018), biocatálise (THOMPSON *et al.*, 2019), organometálicos (BENISCHKE *et al.*, 2016; NOËL; BUCHWALD, 2011), dentre outros (LEY *et al.*, 2015).

Em 2005, Yoshida introduziu o termo “*Flash Chemistry*” para designar um campo da síntese química, onde reações extremamente rápidas são conduzidas de uma maneira altamente controlada para produzir os produtos desejados com um alto grau de seletividade. Embora nesse trabalho tenha sido demonstrado inúmeros exemplos de síntese eletroquímica, tal designação pode ser expandida para qualquer reação que envolva intermediários reativos que possam ser controlados de forma precisa por microrreatores (YOSHIDA, 2010; YOSHIDA; NAGAKI; YAMADA, 2008).

Nesse contexto, Yoshida e colaboradores demonstraram que um reagente altamente reativo (NAGAKI; KIM; YOSHIDA, 2008), como s-BuLi (**108**), reagiu de forma quimiosseletiva com 2-bromobenzoato de etila (**107**) a -48 °C em apenas 0,06 s, levando à formação de um intermediário organolítio pela reação de troca Br/Li, o qual foi submetido à reação com diversos eletrófilos para fornecer os produtos do tipo **109** em bons rendimentos (Esquema 49). A metodologia de troca Br/Li foi ainda

explorada para gerar diferentes intermediários de lítio e também em diferentes reações como homoacoplamento e aminação, sendo sempre muito rápida e algumas vezes a temperaturas mais amenas como 0 ou 20 °C (KIM; NAGAKI; YOSHIDA, 2011; KIM; YONEKURA; YOSHIDA, 2018; NAGAKI *et al.*, 2008, 2011, 2012).

Esquema 49. Troca Br/Li entre *s*-BuLi (108) e 2-bromobenzoato de etila (107)

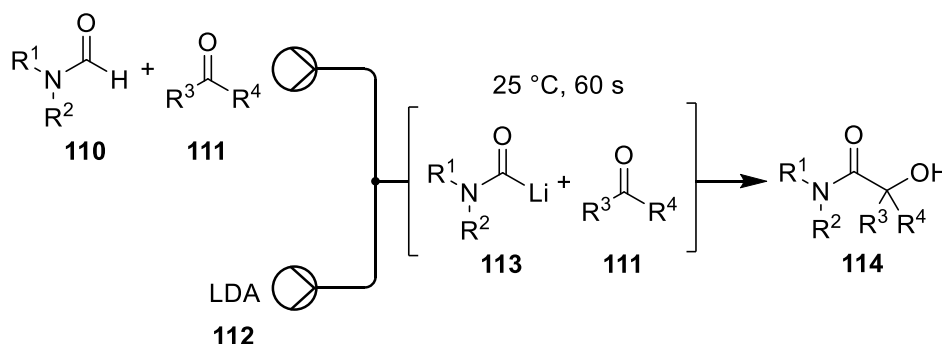


Fonte: NAGAKI; KIM; YOSHIDA, 2008

Recentemente, o grupo do professor Ley demonstrou a aplicabilidade das reações de troca halogênio-metal e metalação em microrreatores de fluxo contínuo, além de projetar importantes equipamentos e dispositivos, como por exemplo, microrreatores criogênicos que podem alcançar a temperatura de -88 °C sem o uso do tradicional banho de acetona com gelo seco (NEWBY; BLAYLOCK; WITT; PASTRE; *et al.*, 2014; NEWBY; BLAYLOCK; WITT; TURNER; *et al.*, 2014; NEWBY; HUCK; *et al.*, 2014). Dentre suas contribuições para essa área, podemos destacar a preparação do (*E/Z*)-tamoxifen, o qual é um pró-fármaco usado no tratamento do câncer de mama, que foi sintetizado por meio de quatro transformações químicas sequenciais de forma *one-pot*, ou seja, usando uma estratégia conhecida como *telescoped synthesis*. A síntese foi iniciada pela troca Br/Li entre um brometo de arila e *n*-BuLi, seguida pela adição a uma cetona para formar um alcóxido que, subsequentemente, foi reagido com anidrido trifluoroacético e após adição de trietilamina uma reação de eliminação levou à formação do (*E/Z*)-tamoxifen em 84% de rendimento isolado, a mistura isomérica foi determinada como sendo (*E/Z*) = 25:75. Vale ressaltar que realizando a reação contínua durante um período de 80 minutos, foram obtidos 12,43 g do produto puro (MURRAY *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, o grupo do professor Knochel tem empregado os amidetos mistos de Mg/Li e Zn/Li e também a estratégia usando TMPLi na presença de sais metálicos, na metalação de compostos aromáticos e heteroaromáticos em microrreatores de fluxo contínuo (BECKER; GANIEK; KNOCHEL, 2015; BECKER; KNOCHEL, 2015, 2016; GANIEK *et al.*, 2016; KETELS; KONRAD; *et al.*, 2017; KETELS; ZIEGLER; KNOCHEL, 2017; PETERSEN; BECKER; KNOCHEL, 2014). Ainda, seu grupo de pesquisa demonstrou a preparação de intermediários do tipo carbamoil-lítio **113** nas condições de Barbier usando LDA (**112**), esta estratégia é uma valiosa ferramenta que permite gerar reagentes organometálicos na presença do eletrófilo. Interessantemente, essas reações foram realizadas a 25 °C em apenas 1 minuto, e proporcionaram a formação de diversas α -hidroxi-amidas do tipo **114**, utilizando diferentes aldeídos e cetonas (Esquema 50), enquanto tentativas de gerar tal intermediário a esta temperatura na ausência do eletrófilo, levaram à decomposição do mesmo (GANIEK *et al.*, 2017).

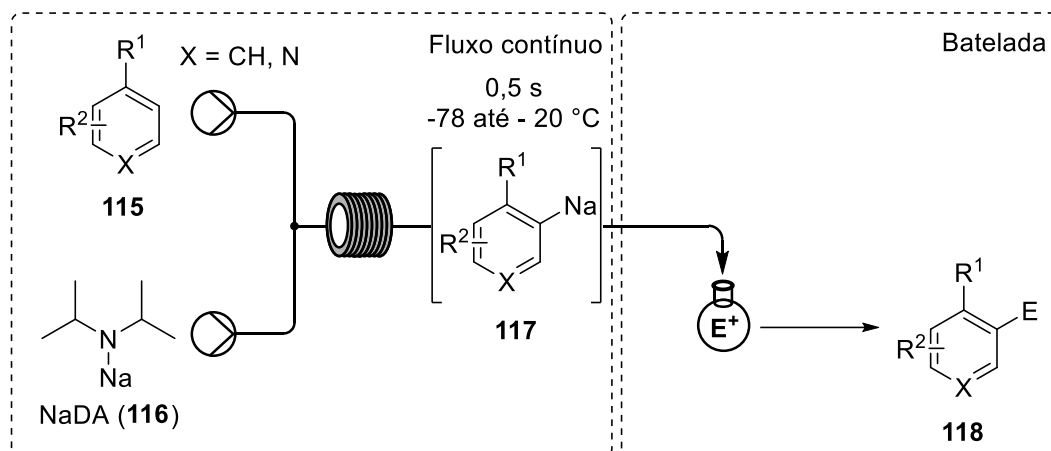
Esquema 50. Preparação de carbamoil-lítio **113** na presença de eletrófilos carbonílicos **111** para levar a formação de α -hidroxi-amidas **114**



Fonte: GANIEK *et al.*, 2017

Devido ao alto caráter iônico e a baixa solubilidade de amidetos de sódio, sua utilização em reações de metalação tem sido pouco explorada. No entanto, Weidmann, Ketels e Knochel (2018) demonstraram a aplicação do diisopropilamideto de sódio (NaDA - **116**) na metalação de diversos compostos aromáticos e heteroaromáticos do tipo **115** que, após a adição dos eletrófilos, produziram produtos do tipo **118** em bons rendimentos isolados (Esquema 51). Cabe destacar que tais intermediários organosódio foram gerados em fluxo contínuo em apenas 0,5 s e as temperaturas de metalação variaram de -78 até $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Esquema 51. Sodiação de (hetero)arenos do tipo **115** usando NaDA (**116**), seguido por reação com diferentes eletrófilos



Fonte: WEIDMANN; KETELS; KNOCHEL, 2018

4.2 Objetivo Específico

Nessa etapa do trabalho, objetivou-se estudar o uso de microrreatores de fluxo contínuo em reações de troca halogênio-metal envolvendo haletos de heteroarila, com o intuito de desenvolver metodologias sintéticas com condições reacionais mais amenas e, principalmente, com uma maior seletividade.

4.3 Resultados e Discussão

4.3.1 Troca halogênio-metal entre brometos ou iodetos de heteroarila usando *n*-BuLi na presença de MgCl₂·LiCl

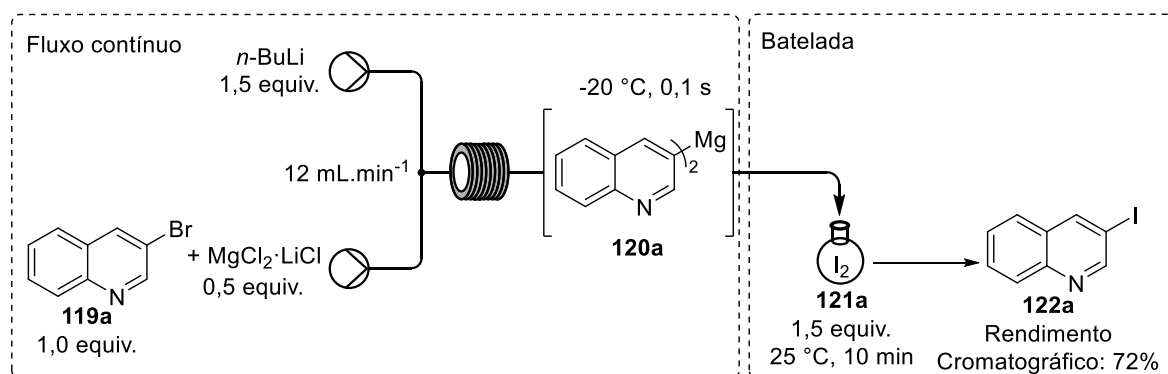
Além da metalação na presença de ZnCl₂ ou MgCl₂·LiCl, Knochel e colaboradores (FRISCHMUTH *et al.*, 2014) realizaram recentemente a troca halogênio-lítio na presença desses sais metálicos em fluxo contínuo, demonstrando a eficiência dessa estratégia com brometos ou iodetos arílicos contendo grupos funcionais sensíveis tais como ciano, éster, nitro, isotiocianato e azida (KETELS; GANIEK; *et al.*, 2017). Com o intuito de expandir o escopo desta metodologia, neste trabalho investigou-se a troca halogênio-lítio entre *n*-BuLi e brometos ou iodetos heteroarílicos na presença de MgCl₂·LiCl.

A fim de otimizar as reações, cada substrato passou por um estudo de condições no qual variamos o fluxo (6 – 12 mL.min⁻¹), o tempo de residência (0,1 – 2,5 s) e a temperatura (-78 – 0 °C). Essas reações eram monitoradas por CG-DIC que em conjunto com CG-EM nos fornecia duas informações, a primeira sobre a conversão que nos diz a respeito ao consumo do material de partida e o segundo sobre o

rendimento cromatográfico, o qual era obtido pela razão entre as áreas do produto e de um padrão interno previamente adicionado (tridecano, tetradecano ou hexadecano). Após a etapa de otimização das condições, estes substratos foram submetidos à reações com outros eletrófilos tais como aldeídos, cetonas, brometos de alila e dissulfetos de dialquila ou diarila.

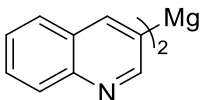
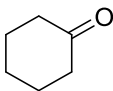
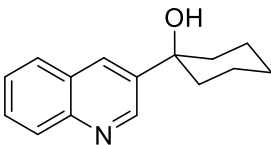
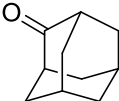
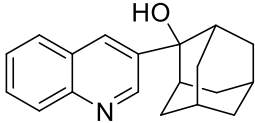
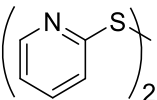
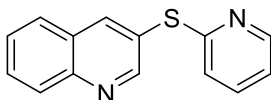
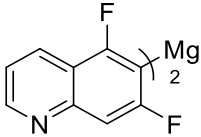
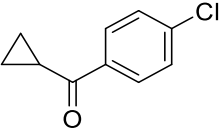
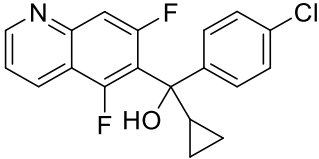
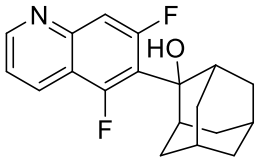
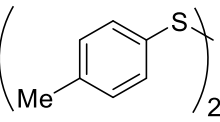
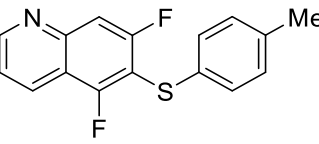
Assim, nosso estudo teve início usando a 3-bromoquinolina (**119a**) e após a etapa de otimização o melhor fluxo ($12 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), tempo de residência ($0,1 \text{ s}$) e temperatura ($-20 \text{ }^\circ\text{C}$) para gerar o respectivo intermediário de magnésio **120a** foram determinados. Este intermediário reagiu com I_2 (**121a**), levando ao produto **122a** em 72% de rendimento cromatográfico (Esquema 52). Posteriormente, averiguaram-se reações deste substrato com ciclo-hexanona (**121b**), 2-adamantanona (**121c**) e 2,2'-ditiodipiridina (**121d**), as quais proporcionaram os produtos desejados (**122b-d**) em rendimentos isolados de 62-88% (Tabela 11, entradas 1-3).

Esquema 52. Otimização da troca bromo-lítio na presença de $\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ em fluxo contínuo usando 3-bromoquinolina (**119a**)



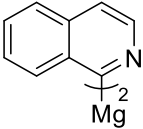
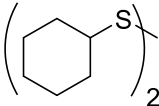
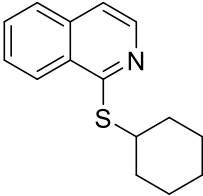
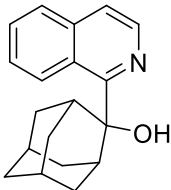
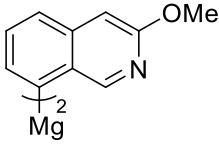
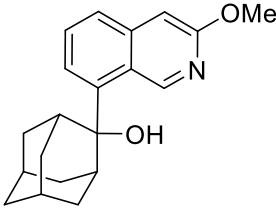
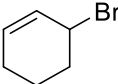
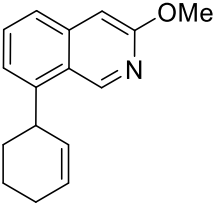
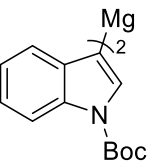
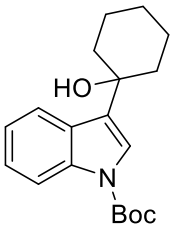
Em seguida, como resultado das reações entre o intermediário de magnésio gerado da 6-bromo-5,7-difluorquinolina (**119b**) e eletrófilos como (4-clorofenil)-(ciclopropil)metanona (**121e**), 2-adamantanona (**121c**) e dissulfeto de *p*-tolila (**121f**), isolaram-se os respectivos produtos **122e-g** em rendimentos de 73-95% (Tabela 11, entradas 4-6). Adiante, tal estratégia foi empregada com duas isoquinolinas **119c-d**, as quais forneceram quatro produtos **122h-k** em rendimentos isolados de 71-90% após a reação com os eletrófilos (Tabela 11, entradas 7-10). Por fim, quatro produtos **122l-o** foram obtidos em bons rendimentos (60-94%) quando brometos de compostos heterocíclicos tais como indol, tiofeno, benzotiofeno e furano foram utilizados como substrato (Tabela 11, entradas 11-14).

Tabela 11. Funcionalização de haletos de heteroarila em fluxo contínuo pela reação de troca halogênio-lítio na presença $MgCl_2 \cdot LiCl$

Entrada	Organometálico T [° C]; fluxo [mL.min ⁻¹]; t [s]	Eletrófilo	Produto ^a
1	 120a : -20; 12; 0.1 ^b	 121b^d	 122b : 62%
2	120a : -20; 12; 0.1 ^b	 121c^d	 122c : 72%
3	120a : -20; 12; 0.1 ^b	 121d^d	 122d : 88%
4	 120b : -78; 12; 0.1 ^b	 121e^d	 122e : 95%
5	120b : -78; 12; 0.1 ^b	121c^d	 122f : 95%
6	120b : -78; 12; 0.1 ^b	 121f^d	 122g : 73%

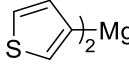
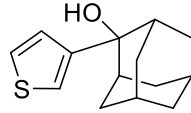
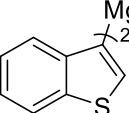
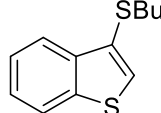
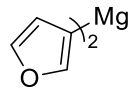
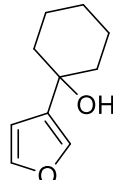
Continua

Continuação

Entrada	Organometálico T [° C]; fluxo [mL.min ⁻¹]; t [s]	Eletrófilo	Produto ^a
7	 120c: 0, 6, 2.5 ^c	 121g^d	 122h: 90%
8	120c: 0, 6, 2.5 ^c	121c^d	 122i: 73%
9	 120d: -20; 6; 2.5 ^b	121c^d	 122j: 73%
10	120d: -20; 6; 2.5 ^b	 121h^e	 122k: 71%
11	 120e: -20; 12; 1.3 ^b	121b^d	 122l: 60%

Continua

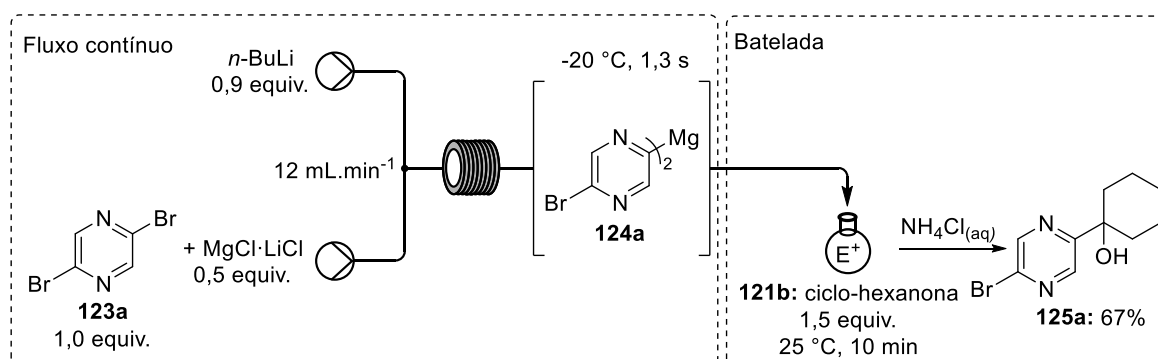
Continuação

Entrada	Organometálico T [° C]; fluxo [mL.min ⁻¹]; t [s]	Eletrófilo	Produto ^a
12	 120f : -20; 12; 1.3 ^b	121c^d	 122m : 92%
13	 120g : -20; 12; 1.3 ^b	BuS-SBu 121i^d	 122n : 94%
14	 120h : -40; 12; 0.1 ^b	121b^d	 122o : 60%

^aRendimento isolado; ^bOrganometálico preparado a partir do brometo de heteroarila; ^cOrganometálico preparado a partir do iodeto de heteroarila; ^d1,5 equiv., 10 min, 25 °C. ^e1,5 equiv., 0,1 equiv. de CuCN·LiCl, 10 min, 25 °C.

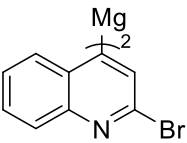
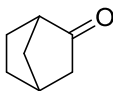
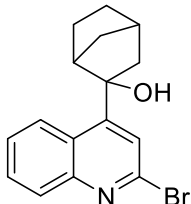
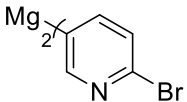
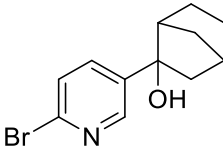
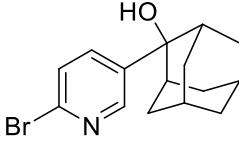
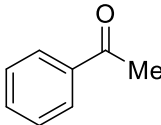
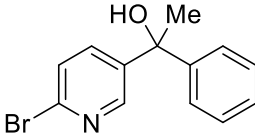
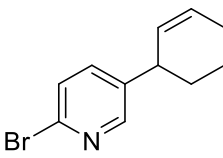
Seguindo com os estudos, decidimos explorar a reação de troca bromo-lítio usando dibrometos de heteroarila, com o intuito de observar a regioseletividade dessas reações. Inicialmente, selecionamos a 2,5-dibromopirazina (**123a**), uma molécula simétrica, para observar se empregando apenas 0,9 equiv. de *n*-BuLi o produto mono-funcionalizado era obtido. Após gerar o intermediário de magnésio **124a** adicionou-se ciclo-hexanona (**121b**) e o álcool desejado **125a** foi alcançado em 67% de rendimento isolado (Esquema 53).

Esquema 53. Troca bromo-lítio na presença de MgCl₂·LiCl em fluxo contínuo usando 2,5-dibromopirazina (**123a**)



Posteriormente, empregamos 2,4-dibromoquinolina (**123b**) e 2,5-dibromopiridina (**123c**) como substratos, também usando 0,9 equiv. de *n*-BuLi. Após a adição de alguns eletrófilos, a funcionalização regioseletiva foi observada para todos os casos, sendo que a quinolina **123b** forneceu um produto **125b** funcionalizado na posição 4 (Tabela 12, entrada 1), enquanto a piridina **123c** permitiu a síntese de quatro produtos funcionalizados na posição 5 (**125c-f**) em bons rendimentos (Tabela 12, entradas 2-5).

Tabela 12. Funcionalização regioseletiva de dibrometos de heteroarila em fluxo contínuo pela reação de troca halogênio-lítio na presença $MgCl_2 \cdot LiCl$

Entrada	Organometálico T [° C]; fluxo [mL.min ⁻¹]; t [s]	Eletrófilo	Produto ^a
1	 124b : -20; 12; 1.3 ^b	 121j ^c	 125b : 58%
2	 124c : 0; 12; 1.3 ^b	121j ^c	 125c : 68%
3	124c : 0; 12; 1.3 ^b	121c ^c	 125d : 67%
4	124c : 0; 12; 1.3 ^b	 121k ^c	 125e : 56%
5	124c : 0; 12; 1.3 ^b	121h ^d	 125f : 61%

^aRendimento isolado; ^bOrganometálico preparado a partir do dibrometo de heteroarila; ^c1,5 equiv., 10 min, 25 °C. ^d1,5 equiv., 0,1 equiv. de $CuCN \cdot LiCl$, 10 min, 25 °C.

Para caracterização dos produtos a utilização de técnicas bidimensionais de correlação homo e heteronuclear de RMN foram necessárias, como por exemplo, COSY, HMQC e HMBC. A título de ilustração, podemos observar na figura 12 o espectro de RMN de ^1H da 2-(6-bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**), o qual apresenta dois dupletos (δ 8,47 ppm e δ 7,47 ppm), o primeiro com constante de acoplamento igual a 2,7 Hz ($^4J-H_2$) e o segundo 8,4 Hz ($^3J-H_5$). Além disso, observa-se um duplo-duplete em δ 7,69 ppm (H_4) com constantes de acoplamento iguais a 8,4 e 2,7 Hz. Assim, a partir das análises de HMQC e HMBC, foi possível inferir que a funcionalização ocorreu na posição 3, visto que os hidrogênios H_4 e H_2 correlacionam com o carbono carbinólico (C_7) a três ligações de distância (Tabela 13).

Figura 12. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-(6-bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**)

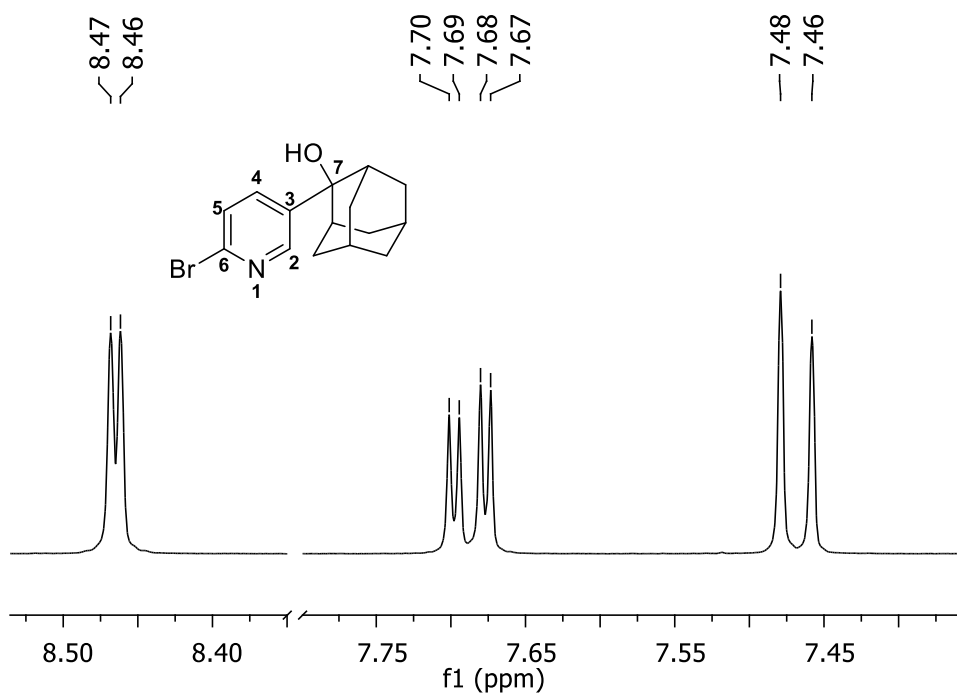


Tabela 13. Deslocamentos químicos de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e correlação com hidrogênios (HMQC e HMBC) da 2-(6-bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**)

C	HMQC		HMBC
	δ_{C}	δ_{H}	$^{2-3}J_{\text{C-H}}$
2	148,5	8,47	H ₄
3	140,2	-	H ₅ ; H ₂
4	136,6	7,69	H ₅ ; H ₂
5	128,2	7,47	H ₄
6	140,9	-	H ₄
7	74,8	-	H ₄ ; H ₂

Esses estudos, permitem afirmar que a troca halogênio-lítio na presença de $\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ usando haletos de heteroarila em fluxo contínuo emerge como uma importante ferramenta na obtenção de compostos heterocíclicos polifuncionalizados, uma vez que diversos compostos foram obtidos em ótimos rendimentos utilizando temperaturas mais amenas (como por exemplo, -20 ou 0 °C) e tempos reacionais extremamente curtos ($0,1 - 2,5$ s). Além disso, tal metodologia demonstrou sua versatilidade na troca bromo-lítio regioseletiva.

4.4 Considerações Finais

Com o intuito de expandir o escopo de uma metodologia previamente desenvolvida, investigou-se a troca halogênio-metal de brometos ou iodetos de heteroarila usando $n\text{-BuLi}$ na presença de $\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ em microrreatores de fluxo contínuo, tais reações foram aplicáveis para diversos compostos heterocíclicos tais como quinolinas, isoquinolinas, indol, tiofeno, benzotiofeno e furano, resultando na formação de 14 produtos após a reação com os respectivos eletrófilos em rendimentos isolados de 60-95%. Além disso, tal metodologia demonstrou-se regioseletiva quando empregamos dibrometos de heteroarila como substratos, resultando na formação de 6 produtos mono-funcionalizados com rendimentos de 56-68%. De modo geral, nesse trabalho demonstramos que a reação de troca halogênio-metal em microrreatores de fluxo contínuo apresenta vantagens sobre o mesmo tipo de reação realizada em batelada, uma vez que são mais rápidas ($0,1 - 2,5$ s) e na maioria das vezes necessitam de temperaturas mais amenas (-20 ou 0°C). Além disso, o controle preciso dos parâmetros reacionais, permitiu reações com maior grau de seletividade,

que é um dos grandes desafios da química orgânica sintética, visto que o aumento da eficiência sintética vai de encontro aos princípios da química verde por diminuir o consumo de reagentes e geração de subprodutos.

5 Referências Bibliográficas³

AJANI, O. O. *et al.* Undeniable Pharmacological Potentials of Quinazoline Motifs in Therapeutic Medicine. **American Journal of Drug Discovery and Development**, v. 7, p. 1–24, 2017.

AKIMOTO, G. *et al.* Deprotonative Metalation of Methoxy-Substituted Arenes Using Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide: Experimental and Computational Study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 13498–13506, 2018.

AMARAL, M. F. Z. J. *et al.* Directed Metalation of 1-Ester-Substituted Indolizines: Base/Electrophile-Controlled Regioselective Functionalization. **Organic Letters**, v. 17, p. 238–241, 2015.

AMARAL, M. F. Z. J. *et al.* Synthesis, Photophysical, and Electrochemical Properties of 2,5-diaryl-indolizines. **Tetrahedron**, v. 70, p. 3249–3258, 2014.

ANDERSON, M. B. *et al.* **Compounds and Therapeutical Use Thereof**. US 2010/0069383 A1, 2010

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5th. ed. Boodmin: MPG Books, 2003.

ATOBE, M.; TATENO, H.; MATSUMURA, Y. Applications of Flow Microreactors in Electrosynthetic Processes. **Chemical Reviews**, v. 118, p. 4541–4572, 2018.

BARONE, V. Vibrational Zero-Point Energies and Thermodynamic Functions Beyond the Harmonic Approximation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 120, p. 3059–3065, 2004.

BATISTA, J. H. C. *et al.* Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 967–977, 2015.

BAUMANN, M. Integrating Continuous Flow Synthesis with In-line Analysis and Data Generation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 5946–5954, 2018.

BECKE, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. **Physical Review A**, v. 38, p. 3098–3100, 1988.

BECKER, M. R.; GANIEK, M. A.; KNOCHEL, P. Practical and Economic Lithiations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using Cy_2NLi in the Presence of Mg, Zn or La Halides in a Continuous Flow. **Chemical Science**, v. 6, p. 6649–6653, 2015.

BECKER, M. R.; KNOCHEL, P. High-Temperature Continuous-Flow Zincations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using $(\text{Cy}_2\text{N})_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$. **Organic Letters**, v. 18, p. 1462–1465, 2016.

BECKER, M. R.; KNOCHEL, P. Practical Continuous-Flow Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using TMPLi in the Presence of Mg, Zn, Cu, or La Halides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 12501–12505, 2015.

BENISCHKE, A. *et al.* Polyfunctional Zinc and Magnesium Organometallics for Organic Synthesis: Some Perspectives. **Synthesis**, v. 48, p. 1101–1107, 2016.

BISBALLE, N. *et al.* Functionalization of Oxazolo[4,5-*b*]pyrazines by

³ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

- Deprotometallation. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3904–3913, 2018.
- BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHÉL, P. Multiple Regioselective Functionalizations of Quinolines via Magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, p. 5525–5528, 2007.
- BOZZINI, L. A. *et al.* Selective Functionalization of Cyano-phenyl-2-oxazolines Using TMPMgCl·LiCl. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 4186–4190, 2017.
- BRAHMACHARI, G. Synthesis of Biologically Relevant Heterocycles in Aqueous Media. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 1982–2004, 2018.
- CAI, S. X. *et al.* **Compounds and Therapeutical Use Thereof**. WO 2005/003100 A2, 2005
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms**. 5th ed. New York: Springer, 2007.
- CARNEIRO, P. F. *et al.* Process Intensified Flow Synthesis of 1*H*-4-Substituted Imidazoles: Toward the Continuous Production of Daclatasvir. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 3, p. 3445–3453, 2015.
- CHEVALLIER, F.; MONGIN, F. Functionalization of Diazines and Benzo Derivatives Through Deprotonated Intermediates. **Chemical Society Reviews**, v. 37, p. 595–609, 2008.
- CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHÉL, P. Direct Magnesyation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (tmp)₂Mg·2LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 7681–7684, 2007.
- DHAYALAN, V.; KNOCHÉL, P. Synthesis of Polyfunctional Secondary Amines by the Reaction of Functionalized Organomagnesium Reagents with Tertiary Nitroalkanes. **Synthesis**, v. 47, p. 3246–3256, 2015.
- DONG, Z. *et al.* Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl₂. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, p. 457–468, 2009.
- DOS SANTOS, F. *et al.* Directed Functionalization of Cyano-Substituted Furans and Thiophenes with TMPMgCl·LiCl. **Synlett**, v. 26, p. 2795–2800, 2015.
- EATON, P. E.; LEE, C. H.; XIONG, Y. Magnesium Amide Bases and Amido-Grignards. 1. Ortho Magnesyation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, p. 8016–8018, 1989.
- EL-HITI, G. A. *et al.* Reactions of Organolithium Reagents with Quinazoline Derivatives. **Arkivoc**, p. 35–78, 2012.
- EVANO, G.; BLANCHARD, N.; TOUMI, M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 108, p. 3054–3131, 2008.
- FAN, Y.-H. *et al.* Novel 4-Aminoquinazoline Derivatives Induce Growth Inhibition, Cell Cycle Arrest and Apoptosis via PI3K α Inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 1675–1685, 2018.
- FANELLI, F. *et al.* Contribution of Microreactor Technology and Flow Chemistry to the Development of Green and Sustainable Synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 520–542, 2017.

- FERREIRA, S. *et al.* Drug Likeness and Selective Functionalization of Quinoxalines. **Current Organic Synthesis**, v. 12, p. 714–729, 2015.
- FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 03**, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- FRISCHMUTH, A. *et al.* New In Situ Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes with TMPLi in the Presence of ZnCl₂ and Other Metal Salts. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, p. 7928–7932, 2014.
- GALLO, R. D. C. *et al.* Efficient and Eco-Friendly Synthesis of Iodinated Aromatic Building Blocks Promoted by Iodine and Hydrogen Peroxide in Water: a Mechanistic Investigation by Mass Spectrometry. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 5372–5375, 2012.
- GANIEK, M. A. *et al.* Barbier Continuous Flow Preparation and Reactions of Carbamoyllithiums for Nucleophilic Amidation. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, p. 10280–10284, 2017.
- GANIEK, M. A. *et al.* Continuous Flow Magnesiumation or Zincation of Acrylonitriles, Acrylates, and Nitroolefins. Application to the Synthesis of Butenolides. **Organic Letters**, v. 18, p. 828–831, 2016.
- GE, W.; ZHU, X.; WEI, Y. Iodine-Catalyzed Oxidative System for Cyclization of Primary Alcohols with *o*-Aminobenzamides to Quinazolinones Using DMSO as the Oxidant in Dimethyl Carbonate. **RSC Advances**, v. 3, p. 10817–10822, 2013.
- GELLIS, A. *et al.* A New DMAP-Catalyzed and Microwave-Assisted Approach for Introducing Heteroarylamino Substituents at Position-4 of the Quinazoline Ring. **Tetrahedron**, v. 70, p. 8257–8266, 2014.
- GÉRARDY, R. *et al.* Continuous Flow Organic Chemistry: Successes and Pitfalls at the Interface with Current Societal Challenges. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2301–2351, 2018.
- GILMAN, H.; BEBB, R. L. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX. * Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, p. 109–112, 1939.
- GILMAN, H.; LANGHAM, W.; JACOBY, A. L. Metalation as a Side Reaction in the Preparation of Organolithium Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, p. 106–109, 1939.
- GLASNOV, T. N.; KAPPE, C. O. The Microwave-to-Flow Paradigm: Translating High-Temperature Batch Microwave Chemistry to Scalable Continuous-Flow Processes. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, p. 11956–11968, 2011.
- GOLDBERG, I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 39, p. 1691–1692, 1906.
- GUPTA, T. *et al.* Current Perspectives on Quinazolines with Potent Biological Activities: A Review. **Synthetic Communications**, v. 48, p. 1099–1127, 2018.
- GURAM, A. S.; RENNELS, R. A.; BUCHWALD, S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, p. 1348–1350, 1995.
- GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Continuous-Flow Technology - A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 6688–6728, 2015.

HAAG, B. *et al.* Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 9794–9824, 2011.

HAAS, D. *et al.* Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. **ACS Catalysis**, v. 6, p. 1540–1552, 2016.

HAIDER, S.; CHITTIBOYINA, A. G.; KHAN, I. A. Effective Synthetic Strategies for the Construction of Isoquinoline Scaffold Found in Biologically Active Natural Products. **Current Organic Chemistry**, v. 22, p. 148–164, 2018.

HAMEED, A. *et al.* Quinazoline and Quinazolinone as Important Medicinal Scaffolds: a Comparative Patent Review (2011–2016). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 28, p. 281–297, 2018.

HAO, C. *et al.* Structure-Based Design of 6-Chloro-4-aminoquinazoline-2-carboxamide Derivatives as Potent and Selective p21-Activated Kinase 4 (PAK4) Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, p. 265–285, 2018.

HAUSER, C. R.; WALKER, H. G. Condensation of Certain Esters by Means of Diethylaminomagnesium Bromide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, p. 295–297, 1947.

HEDIDI, M. *et al.* Deprotometalation of Substituted Pyridines and Regioselectivity-Computed CH Acidity Relationships. **Tetrahedron**, v. 72, p. 2196–2205, 2016.

HERAVI, M. M. *et al.* Buchwald-Hartwig Reaction: An Overview. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 861, p. 17–104, 2018.

HUANG, C. *et al.* Highly Efficient Copper-Catalyzed Cascade Synthesis of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. **Chemical Communications**, p. 6333–6335, 2008.

ISMAIL, R. S. M. *et al.* Recent Advances in 4-Aminoquinazoline Based Scaffold Derivatives Targeting EGFR Kinases as Anticancer Agents. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, p. 9–19, 2016.

JIANG, T.; DU, L.; LI, M. Lighting up bioluminescence with coelenterazine: strategies and applications. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 15, p. 466–480, 2016.

JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. 5th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.

KADIYALA, R. R. *et al.* Computed CH Acidity of Biaryl Compounds and Their Deprotonative Metalation by Using a Mixed Lithium/Zinc-TMP Base. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, p. 7944–7960, 2013.

KAGAN, H. B. Victor Grignard and Paul Sabatier: Two Showcase Laureates of the Nobel Prize for Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p. 7376–7382, 2012.

KALARIA, P. N.; KARAD, S. C.; RAVAL, D. K. A Review on Diverse Heterocyclic Compounds as the Privileged Scaffolds in Antimalarial Drug Discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 158, p. 917–936, 2018.

KERI, R. S. *et al.* Quinoxaline and Quinoxaline-1,4-di-*N*-oxides: An Emerging Class of Antimycobacterials. **Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Science**, v. 351, p. e1700325, 2018.

- KETELS, M.; KONRAD, D. B.; *et al.* Selective Lithiation, Magnesiumation, and Zincation of Unsymmetrical Azobenzenes Using Continuous Flow. **Organic Letters**, v. 19, p. 1666–1669, 2017.
- KETELS, M.; GANIEK, M. A.; *et al.* Synthesis of Polyfunctional Diorganomagnesium and Diorganozinc Reagents through In Situ Trapping Halogen-Lithium Exchange of Highly Functionalized (Hetero)aryl Halides in Continuous Flow. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, p. 12770–12773, 2017.
- KETELS, M.; ZIEGLER, D.; KNOCHEL, P. Selective Zincation of 1,2-Dicyanobenzene and Related Benzonitriles in Continuous Flow Using In Situ Trapping Metalations. **Synlett**, v. 28, p. 2817–2822, 2017.
- KHAN, I. *et al.* Synthetic Approaches, Functionalization and Therapeutic Potential of Quinazoline and Quinazolinone Skeletons: The Advances Continue. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, p. 124–169, 2015.
- KIJRUNGPHAIBOON, W.; CHANTARASRIWONG, O.; CHAVASIRI, W. $\text{Cl}_3\text{CCN}/\text{PPh}_3$ and $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$: Two Efficient Reagent Systems for the Preparation of *N*-Heteroaromatic Halides. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 674–677, 2012.
- KIM, H.; NAGAKI, A.; YOSHIDA, J. A Flow-Microreactor Approach to Protecting-Group-Free Synthesis Using Organolithium Compounds. **Nature Communications**, v. 2, p. 264–269, 2011.
- KIM, H.; YONEKURA, Y.; YOSHIDA, J. A Catalyst-Free Amination of Functional Organolithium Reagents by Flow Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, p. 4063–4066, 2018.
- KLIER, L. *et al.* Lewis Acid-Triggered Selective Zincation of Chromones, Quinolones, and Thiochromones: Application to the Preparation of Natural Flavones and Isoflavones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, p. 13584–13587, 2012.
- KNOCHEL, P. *et al.* Functionalization of Heterocyclic Compounds Using Polyfunctional Magnesium and Zinc Reagents. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 1261, 2011.
- KNOCHEL, P. **Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis**. Weinheim: WILEY-VCH, 2005.
- KOHN, W.; BECKE, A. D.; PARR, R. G. Density Functional Theory of Electronic Structure. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, p. 12974–12980, 1996.
- KONDO, Y.; YOSHIDA, A.; SAKAMOTO, T. Magnesiumation of Indoles with Magnesium Amide Bases. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 2331–2332, 1996.
- KRAPF, M. K. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Quinazoline Derivatives – A SAR Study of Novel Inhibitors of ABCG2. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 161, p. 506–525, 2019.
- KRAPF, M. K.; GALLUS, J.; WIESE, M. Synthesis and Biological Investigation of 2,4-Substituted Quinazolines as Highly Potent Inhibitors of Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 139, p. 587–611, 2017.
- KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the

Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroarylmagnesium Compounds from Organic Bromides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 3333–3336, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li Amides of the Type $R_2NMgCl \cdot LiCl$ as Highly Efficient Bases for the Regioselective Generation of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 2958–2961, 2006.

KUMAR, A. *et al.* Current Knowledge and Pharmacological Profile of Berberine: An Update. **European Journal of Pharmacology**, v. 761, p. 288–297, 2015.

KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis**. 1st ed. Burlington: Elsevier Academic Press, 2005.

LEY, S. V. *et al.* Machine-Assisted Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 10122–10136, 2015.

LIU, F. *et al.* Synthesis and Antitumor Activity of Novel 6,7,8-trimethoxy *N*-aryl-substituted-4-aminoquinazoline Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, p. 2561–2565, 2018.

LIU, S.; ZHAO, Z.; WANG, Y. Construction of *N*-Heterocycles through Cyclization of Tertiary Amines. **Chemistry – A European Journal**, v. 25, p. 2423–2441, 2019.

LOUIE, J.; HARTWIG, J. F. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 3609–3612, 1995.

MACHADO, A. H. L. *et al.* Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis. **Revista Virtual de Química**, v. 6, p. 1076–1085, 2014.

MÁNDITY, I. M.; ÖTVÖS, S. B.; FÜLÖP, F. Strategic Application of Residence-Time Control in Continuous-Flow Reactors. **ChemistryOpen**, v. 4, p. 212–223, 2015.

MATHEW, T. *et al.* Benzodiazines: Recent Synthetic Advances. **Chemical Society Reviews**, v. 46, p. 3060–3094, 2017.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the Directed Metallation of Azines and Diazines (Pyridines, Pyrimidines, Pyrazines, Pyridazines, Quinolines, Benzodiazines and Carbolines). Part 1: Metallation of Pyridines, Quinolines and Carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, p. 4059–4090, 2001.

MOSRIN, M.; BRESSER, T.; KNOCHEL, P. Regio- and Chemoselective Multiple Functionalization of Chloropyrazine Derivatives. Application to the Synthesis of Coelenterazine. **Organic Letters**, v. 11, p. 3406–3409, 2009.

MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. $TMPZnCl \cdot LiCl$: A New Active Selective Base for the Directed Zincation of Sensitive Aromatics and Heteroaromatics. **Organic Letters**, v. 11, p. 1837–1840, 2009.

MPHAHLELE, M. J. *et al.* Benzofuran–Appended 4-Aminoquinazoline Hybrids as Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 33, p. 1516–1528, 2018.

MULVEY, R. E. Avant-Garde Metalating Agents: Structural Basis of Alkali-Metal-Mediated Metallation. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, p. 743–755, 2009.

- MURIE, V. E. *et al.* Base-Controlled Regioselective Functionalization of Chloro-Substituted Quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 871–880, 2018.
- MURRAY, P. R. D. *et al.* Continuous Flow-Processing of Organometallic Reagents Using an Advanced Peristaltic Pumping System and the Telescoped Flow Synthesis of (E/Z)-Tamoxifen. **Organic Process Research & Development**, v. 17, p. 1192–1208, 2013.
- NAGAKI, A. *et al.* Generation and Reactions of Vinylolithiums Using Flow Microreactor Systems. **Journal of Flow Chemistry**, v. 2, p. 70–72, 2012.
- NAGAKI, A. *et al.* Homocoupling of Aryl Halides in Flow: Space Integration of Lithiation and FeCl₃ Promoted Homocoupling. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 1064–1069, 2011.
- NAGAKI, A. *et al.* Selective Monolithiation of Dibromobiaryls Using Microflow Systems. **Organic Letters**, v. 10, p. 3937–3940, 2008.
- NAGAKI, A.; KIM, H.; YOSHIDA, J. Aryllithium Compounds Bearing Alkoxy carbonyl Groups: Generation and Reactions Using a Microflow System. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, p. 7833–7836, 2008.
- NARA, H. *et al.* Thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2-carboxamides Bearing a Carboxybenzene Group at 5-position: Highly Potent, Selective, and Orally Available MMP-13 Inhibitors Interacting with the S1'' Binding Site. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 5487–5505, 2014.
- NEWBY, J. A.; BLAYLOCK, D. W.; WITT, P. M.; PASTRE, J. C.; *et al.* Design and Application of a Low-Temperature Continuous Flow Chemistry Platform. **Organic Process Research & Development**, v. 18, p. 1211–1220, 2014.
- NEWBY, J. A.; HUCK, L.; *et al.* Investigation of a Lithium-Halogen Exchange Flow Process for the Preparation of Boronates by Using a Cryo-Flow Reactor. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, p. 263–271, 2014.
- NEWBY, J. A.; BLAYLOCK, D. W.; WITT, P. M.; TURNER, R. M.; *et al.* Reconfiguration of a Continuous Flow Platform for Extended Operation: Application to a Cryogenic Fluorine-Directed ortho -Lithiation Reaction. **Organic Process Research & Development**, v. 18, p. 1221–1228, 2014.
- NISHIMURA, R. *et al.* (Chloromethyl)magnesium Chloride–Lithium Chloride: A Chemoselective Reagent for the Synthesis of Functionalized Aromatic Chlorohydrins. **Synthesis**, v. 47, p. 1455–1460, 2015.
- NISHIMURA, R. H. V. *et al.* Efficient Synthesis of Chlorohydrins Using ClCH₂MgCl·LiCl. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 287–290, 2013.
- NISHIMURA, R. H. V. *et al.* Recent Applications of Magnesium- and Zinc-TMP Amides in the Synthesis of Bioactive Targets. **Tetrahedron**, v. 75, p. 464–474, 2019.
- NOËL, T.; BUCHWALD, S. L. Cross-Coupling in Flow. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 5010–5029, 2011.
- PAUMO, H. K. *et al.* Synthesis, Photophysical Properties and DFT Study of Novel Polycarbo-Substituted Quinazolines Derived from the 2-aryl-6-bromo-4-chloro-8-iodoquinazolines. **Tetrahedron**, v. 72, p. 123–133, 2016.
- PENG, J.-B. *et al.* Palladium-Catalyzed Four-Component Carbonylative Synthesis of

2,3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)-ones: Convenient Methaqualone Preparation. **Journal of Catalysis**, v. 365, p. 10–13, 2018.

PETERSEN, T. P.; BECKER, M. R.; KNOCHER, P. Continuous Flow Magnesiumation of Functionalized Heterocycles and Acrylates with TMPMgCl·LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, p. 7933–7937, 2014.

POLITANO, F.; OKSDATH-MANSILLA, G. Light on the Horizon: Current Research and Future Perspectives in Flow Photochemistry. **Organic Process Research & Development**, v. 22, p. 1045–1062, 2018.

PRAJAPATI, S. M. *et al.* Recent Advances in the Synthesis of Quinolines: A Review. **RSC Advances**, v. 4, p. 24463–24476, 2014.

PRESLEY, C. C.; LINDSLEY, C. W. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, p. 2503–2518, 2018.

PROTA, A. E. *et al.* The Novel Microtubule-Destabilizing Drug BAL27862 Binds to the Colchicine Site of Tubulin with Distinct Effects on Microtubule Organization. **Journal of Molecular Biology**, v. 426, p. 1848–1860, 2014.

ROMERO, A.; SALAZAR, J.; LÓPEZ, S. A Simple One-Pot Synthesis of 2-Substituted Quinazolin-4(3*H*)-ones from 2-Nitrobenzamides by Using Sodium Dithionite. **Synthesis**, v. 45, p. 2043–2050, 2013.

RUIZ-CASTILLO, P.; BUCHWALD, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 12564–12649, 2016.

SÄMANN, C.; HAAG, B.; KNOCHER, P. Highly Regioselective Preparation of Heteroaryl-Magnesium Reagents by Using a Br/Mg Exchange. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, p. 16145–16152, 2012.

SCHLECKER, W. *et al.* Regioselective Metalation of 9-Methoxymethyl- β -carboline-3-carboxamides with Amidomagnesium Chlorides. **Synthesis**, p. 1225–1227, 1995a.

SCHLECKER, W. *et al.* Regioselective Metalation of Pyridinylcarbamates and Pyridinecarboxamides with (2,2,6,6-Tetramethylpiperidino)magnesium Chloride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p. 8414–8416, 1995b.

SCHLECKER, W. *et al.* Regioselective Monometalation of 2,5-Pyridinedicarboxamides with (2,2,6,6-Tetramethylpiperidino)magnesium chloride (TMPMgCl). **Liebigs Annalen**, p. 1441–1446, 1995c.

SEYFERTH, D. Alkyl and Aryl Derivatives of the Alkali Metals: Useful Synthetic Reagents as Strong Bases and Potent Nucleophiles. 1. Conversion of Organic Halides to Organoalkali-Metal Compounds. **Organometallics**, v. 25, p. 2–24, 2006.

SEYFERTH, D. Zinc Alkyls, Edward Frankland, and the Beginnings of Main-Group Organometallic Chemistry. **Organometallics**, v. 20, p. 2940–2955, 2001.

SHEN, C. *et al.* Synthesis of Benzimidazo[1,2-*c*]quinazolines via Metal-Free Intramolecular C–H Amination Reaction. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 55, p. 3177–3181, 2016.

SHILAI, M.; KONDO, Y.; SAKAMOTO, T. Selective Metallation of Thiophene and Thiazole Rings with Magnesium Amide Base. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 442–444, 2001.

- SINCE, M. *et al.* First S_NAr Reaction Using TDAE-Initiated Carbanions in Quinazoline Series. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 3810–3813, 2011.
- SNÉGAROFF, K. *et al.* Deprotonative Metalation of Chloro- and Bromopyridines Using Amido-Based Bimetallic Species and Regioselectivity-Computed CH Acidity Relationships. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, p. 13284–13297, 2011.
- ŠPULÁK, M. *et al.* The Unambiguous Synthesis and NMR Assignment of 4-Alkoxy and 3-Alkylquinazolines. **Tetrahedron**, v. 69, p. 1705–1711, 2013.
- THOMPSON, M. P. *et al.* Biocatalysis Using Immobilized Enzymes in Continuous Flow for the Synthesis of Fine Chemicals. **Organic Process Research & Development**, v. 23, p. 9–18, 2019.
- TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, p. 455–461, 2009.
- TRUONG, V. L.; MORROW, M. Mild and Efficient Ligand-Free Copper-Catalyzed Condensation for the Synthesis of Quinazolines. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 758–760, 2010.
- ULLMANN, F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 36, p. 2382–2384, 1903.
- VAN HORN, K. S. *et al.* Antibacterial Activity of a Series of N²,N⁴-Disubstituted Quinazoline-2,4-diamines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 3075–3093, 2014.
- VAVSARI, V. F.; ZIARANI, G. M. Synthesis of 4-Quinazolinones by Transition Metal-Catalyzed Processes. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 54, p. 317–319, 2018.
- VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 10257–10274, 2014.
- WALSH, K.; SNEDDON, H. F.; MOODY, C. J. Amination of Heteroaryl Chlorides: Palladium Catalysis or S_NAr in Green Solvents? **ChemSusChem**, v. 6, p. 1455–1460, 2013.
- WEIDMANN, N.; KETELS, M.; KNOCHEL, P. Sodiation of Arenes and Heteroarenes in Continuous Flow. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, p. 10748–10751, 2018.
- WHISLER, M. C. *et al.* Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 2206–2225, 2004.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous Process Technology: a Tool for Sustainable Production. **Green Chemistry**, v. 16, p. 55–62, 2014.
- WITTIG, G.; FUHRMANN, G. Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). **Chemische Berichte**, v. 73, p. 1197–1218, 1940.
- WITTIG, G.; POCKELS, U.; DRÖGE, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch

gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. **Chemische Berichte**, v. 71, p. 1903–1912, 1938.

WUNDERLICH, S. H.; KNOCHEL, P. (tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl: A Chemoselective Base for the Directed Zincation of Sensitive Arenes and Heteroarenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 7685–7688, 2007.

YAN, W. *et al.* SKLB060 Reversibly Binds to Colchicine Site of Tubulin and Possesses Efficacy in Multidrug-Resistant Cell Lines. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 47, p. 489–504, 2018.

YOSHIDA, J. Flash Chemistry: Flow Microreactor Synthesis Based on High-Resolution Reaction Time Control. **The Chemical Record**, v. 10, p. 332–341, 2010.

YOSHIDA, J. Flash Chemistry Using Electrochemical Method and Microsystems. **Chemical Communications**, p. 4509–4516, 2005.

YOSHIDA, J.; KIM, H.; NAGAKI, A. Green and Sustainable Chemical Synthesis Using Flow Microreactors. **ChemSusChem**, v. 4, p. 331–340, 2011.

YOSHIDA, J.; NAGAKI, A.; YAMADA, T. Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis by Using Microreactors. **Chemistry - A European Journal**, v. 14, p. 7450–7459, 2008.

6 Parte Experimental

6.1 Materiais e Métodos

6.1.1 Solventes e reagentes

THF foi tratado com sódio metálico na presença de benzofenona como indicador e destilado imediatamente antes do uso. Os demais reagentes e solventes foram previamente purificados de acordo com métodos descritos na literatura (ARMAREGO; CHAI, 2003).

***n*-BuLi** foi adquirido da Sigma Aldrich e titulado da seguinte maneira:

Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética e atmosfera de N₂, adicionou-se uma ponta de espátula de 1,10-fenantrolina, 2 mL de THF e 1 mL de *n*-BuLi. Em seguida, esta solução foi resfriada para 0 °C e isopropanol foi adicionado lentamente até que a solução passasse de marrom para amarelo claro. Esta operação foi realizada em triplicata.

***i*-PrMgCl·LiCl** foi adquirido da Sigma Aldrich e titulado da seguinte maneira:

Em um balão seco munido de atmosfera de N₂, adicionou-se I₂ (0,5 mmol, 127 mg) e 1 mL de THF. Em seguida, *i*-PrMgCl·LiCl foi adicionado lentamente até que a solução passasse de marrom para amarelo claro. Esta operação foi realizada em triplicata.

Solução de ZnCl₂ (1,0 M em THF) foi preparada secando ZnCl₂ (25,0 mmol, 3,4 g) em um frasco de Schlenk a 140 °C por 4 h sob pressão reduzida. Depois de resfriar sob atmosfera de N₂, adicionou-se 25 mL de THF e agitou-se até a completa solubilização do sal.

Solução de ZnCl₂·2LiCl (0,5 M em THF) foi preparada secando LiCl (30,0 mmol, 1,3 g) e ZnCl₂ (15,0 mmol, 2,0 g) em um frasco de Schlenk a 140 °C por 4 h sob pressão reduzida. Depois de resfriar sob atmosfera de N₂, adicionou-se 30 mL de THF e agitou-se até a completa solubilização do sal.

Solução de LiCl (0,7 M em THF) foi preparada secando LiCl (30,0 mmol, 1,3 g) em um frasco de Schlenk a 140 °C por 4 h sob pressão reduzida. Depois de resfriar sob atmosfera de N₂, adicionou-se 43 mL de THF e agitou-se até a completa solubilização do sal.

Solução de CuCN·2LiCl (1,0 M em THF) foi preparada secando CuCN (8,96 g, 100 mmol) e LiCl (8,48 g, 200 mmol) em um frasco de Schlenk a 150 °C por 5 h sob

pressão reduzida. Depois de resfriar a 25 °C, adicionou-se 100 mL de THF seco e agitou-se até a completa solubilização do sal.

6.1.2 Cromatografia em camada delgada (CCD) e colunas cromatográficas

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada em placas obtidas da marca Fluka Analytical com indicador fluorescente em 254 nm. Para revelação das mesmas empregou-se luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. As colunas cromatográficas foram realizadas com sílica gel do tipo *flash* da Aldrich®, com as seguintes especificações: tamanho da partícula 230-400 mesh, 40-63 µm e tamanho do poro 60 Å, como fase móvel utilizou-se uma mistura de hexano e acetato de etila ou isohexano e acetato de etila.

6.1.3 Cromatografia em fase gasosa com detector por ionização de chama (CG-DIC)

Capítulo I – Para análises de cromatografia em fase gasosa utilizou-se um equipamento da Shimadzu®, modelo GC-2014 com injetor automático AOC-20i. A coluna utilizada foi do tipo RTX-1 (100 % dimetil polisiloxano) da marca Restek.

Capítulo II – Utilizaram-se equipamentos da Hewlett-Packard®, modelos 6890 ou 5860. A coluna utilizada foi do tipo HP-5 (5% poli(fenilmetilsiloxano)).

6.1.4 Cromatografia em fase gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) e Espectrometria de massas de alta resolução (EMAR)

Capítulo I – A Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) foi efetuada em um equipamento da Shimadzu®, modelo QP2010. O sistema operou via ionização por elétrons (70 eV), com uma coluna DB-5 MS (J&W Scientific®) empregando hélio como gás de arraste. O fluxo na coluna foi de 1,20 mL.min⁻¹ e pressão de 68,1 kPa. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos utilizando um equipamento LC-MS - Bruker Daltonics®, modelo MicroTOF QII, equipado com uma fonte de ionização por electrospray e um analisador *time of flight* (TOF). Os espectros foram obtidos no modo positivo, podendo levar aos íons [M+H]⁺, [M+Na]⁺ ou [M+K]⁺.

Capítulo II – Tanto CG-EM quanto EMAR foram realizados em equipamentos da Finnigan®, modelos MAT95Q ou MAT90 via ionização por elétrons (IE) ou ionização por electrospray (IES).

6.1.5 Espectrometria de infravermelho (IV)

Capítulo I – Os espectros obtidos na região do infravermelho (IV) foram realizados em um espectrômetro marca PerkinElmer®, modelo IR 400, equipado de dispositivo ATR (refletância total atenuada) com cristal de seleneto de zinco na faixa de 600 a 4000 cm^{-1} . A resolução de aquisição foi de 4 cm^{-1} sendo os espectros obtidos após o resultado médio de 16 aquisições.

Capítulo II – Os espectros obtidos na região do infravermelho (IV) foram realizados em um espectrômetro marca PerkinElmer®, modelo IR 281, equipado de dispositivo ATR com cristal de diamante na faixa 400 – 4000 cm^{-1} .

6.1.6 Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C)

Capítulo I – Os espectros de RMN foram obtidos nos seguintes equipamentos da Bruker®: DPX-300, DRX-400 e DRX-500 usando como padrão interno tetrametilsilano (TMS δ 0,00). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz) e as multiplicidades são indicadas por *s* (simpleto), *d* (duplete), *t* (triplete), *dd* (duplo duplete), *td* (triplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete), *m* (multiplete), *sl* (simpleto largo), entre outros.

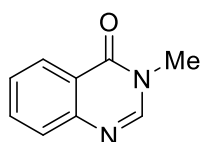
Capítulo II – Os espectros de RMN foram obtidos nos seguintes equipamentos da Bruker®: WH 400 ou AMX 600. Os valores de deslocamento químico (δ) são relativos aos sinais dos solventes deuterados CDCl_3 (δH : 7,26; δC : 77,2) ou CD_2Cl_2 (δH : 5,32; δC : 54,0).

6.1.7 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão foram obtidos em aparelhos da Buchi®, modelo M-560 (**Capítulo I**) ou B-540 (**Capítulo II**).

6.2 Procedimentos Experimentais

6.2.1 Preparação da 3-metilquinazolin-4(3H)-ona (66a)



Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, uma mistura de quinazolin-4(3H)-ona (15,0 mmol, 2,19 g), iodeto de sódio (1,5 mmol, 224 mg), carbonato de potássio (75,0 mmol, 10,4 g), iodometano (16,5 mmol, 1,0 mL) e 100 mL de acetona foi agitada a 55 °C por 24 h. A solução resultante foi diluída com AcOEt (100 mL) e lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, o produto foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*,

empregando uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1) como fase móvel, levando a um sólido branco (1,96 g, 12,24 mmol, 82%).

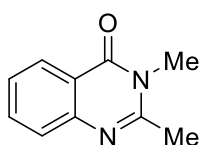
Número CAS: 2436-66-0;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,31 (ddd, $J = 8,0, 1,5, 0,5$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,2, 1,3, 0,5$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,7, 148,4, 146,9, 134,3, 127,6, 127,4, 126,7, 122,1, 34,1;

CG-EM (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 160 (100), 132 (42), 119 (24), 104 (14), 92 (19).

6.2.2 Preparação da 2,3-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (66b)



Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, uma mistura de 2-metilquinazolin-4(3H)-ona (15,0 mmol, 2,4 g), iodeto de sódio (1,5 mmol, 224 mg), carbonato de potássio (75,0 mmol, 10,4 g), iodometano (16,5 mmol, 1,0 mL) e 100 mL de acetona foi agitada a 55 °C por 24 h. A solução resultante foi diluída com AcOEt (100 mL) e lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, o produto foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1) como fase móvel, levando a um sólido branco (2,29 g, 13,15 mmol, 88%).

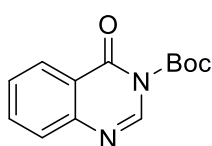
Número CAS: 1769-25-1;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,25 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 8,3, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 8,0, 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 162,4, 154,6, 147,3, 134,3, 126,9, 126,7, 126,5, 120,3, 31,1, 23,7;

CG-EM (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 174 (100), 159 (63), 146 (33), 131 (12), 117 (14).

6.2.3 Preparação da N-Boc-quinazolin-4(3H)-ona (67a)



Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se NaH (18,0 mmol, 720 mg), o qual foi devidamente tratado com hexano para a remoção do óleo mineral, em seguida, a temperatura foi reduzida a 0 °C e uma solução de quinazolin-4(3H)-ona (15,0 mmol, 2,2 g) em 100 mL de THF foi

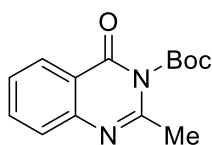
adicionada, esta mistura foi agitada a 0 °C por 3 h. Posteriormente, uma solução de dicarbonato de di-*tert*-butila (22,5 mmol, 4,9 g) em 40 mL de THF foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 3 h a 25 °C. Por fim, a reação foi finalizada com H₂O (100 mL) e extraída com AcOEt (3 × 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e concentrada por pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3) como fase móvel, levando a um sólido branco (2,31 g, 9,38 mmol, 63%).

Número CAS: 438055-43-7;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,46 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (td, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (td, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 1,67 (s, 9H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 158,9, 149,7, 146,7, 142,8, 135,2, 128,1, 127,8, 127,7, 122,8, 87,2, 28,0 (3C).

6.2.4 Preparação da *N*-Boc-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (67b)



Em um balão seco com atmosfera de N₂, adicionou-se NaH (18,0 mmol, 720 mg), o qual foi devidamente tratado com hexano para a remoção do óleo mineral, em seguida, a temperatura foi reduzida a 0 °C e uma solução de 2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (15,0 mmol, 2,4 g) em 100 mL de THF foi adicionada, esta mistura foi agitada a 0 °C por 3 h. Posteriormente, uma solução de dicarbonato de di-*tert*-butila (22,5 mmol, 4,9 g) em 40 mL de THF foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 3 h a 25 °C. Por fim, a reação foi finalizada com H₂O (100 mL) e extraída com AcOEt (3 × 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e concentrada por pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3) como fase móvel, levando a um sólido branco (2,03 g, 7,80 mmol, 52%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,3, 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,67 (s, 9H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,4, 150,5, 149,7, 147,5, 135,1, 127,2, 127,1, 126,8, 120,4, 87,6, 27,6 (3C), 21,7.

6.2.5 Preparação da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (71)

Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (20,0 mmol, 1,05 mol.L⁻¹, 19,0 mL), em seguida, TMPH (22,0 mmol, 3,74 mL) foi adicionado gota a gota. O balão foi protegido da luz com papel alumínio e a mistura permaneceu sob agitação por 48 h a 25 °C.

6.2.6 Titulação da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se ácido benzoico (0,32 mmol, 39 mg), uma ponta de espátula de 4-(fenilazo)difenilamina e 1,0 mL de THF. Em seguida, $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi adicionado lentamente até que a solução passasse de amarelo para vinho. Esta operação foi realizada em triplicata.

6.2.7 Procedimento geral (PG-1) para reações de magnesiação com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol⁻¹). Em seguida, $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,5 equiv.) foi lentamente adicionada a 25 °C, esta mistura permaneceu sob agitação durante 60 min. Posteriormente, uma solução contendo I_2 (1.5 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol⁻¹) foi adicionada e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 min a 25 °C. Após o término da reação, esta foi finalizada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e extraída com AcOEt (3 x). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna de sílica *flash* empregando como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila.

6.2.8 Preparação de amidetos de lítio

Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se uma amina secundária (1,1 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol⁻¹), em seguida, esta mistura foi resfriada a -70 °C e $n\text{-BuLi}$ (1,0 equiv.) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada por 10 min a -70 °C e por mais 20 min a 0 °C. Após este tempo, esta solução foi imediatamente usada em reações de litiação.

6.2.9 Procedimento geral (PG-2) para reações de litiação

Uma solução de substrato (1,0 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol⁻¹), foi lentamente adicionada sobre um amideto de lítio (1,1 – 1,5 equiv.) a -70 °C, o qual havia sido preparado previamente. Esta etapa foi agitada durante um período que foi estudado para cada substrato (ver Tabelas). Subsequentemente, adicionou-se uma solução de eletrófilo (1,5 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol⁻¹) e a reação foi agitada por um tempo

que variou de acordo com cada eletrófilo (ver Tabelas). Após o término da reação, esta foi finalizada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ou NH_4Cl e extraída com AcOEt (3 x). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada por pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna de sílica *flash* empregando como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila.

6.2.10 Preparação da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (73)

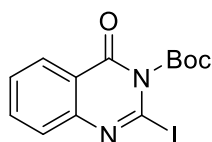
Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se TMPH (1,1 equiv.) e THF (1,0 $\text{mL}\cdot\text{mmol}^{-1}$), em seguida, esta mistura foi resfriada a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ e $n\text{-BuLi}$ (1,0 equiv.) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada por 10 min a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ e por mais 20 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, adicionou-se $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,0 equiv.) e agitou-se a mistura por 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após este tempo, esta solução foi imediatamente usada em reações de magnesiação.

6.2.11 Procedimento geral (PG-3) para reações de magnesiação com $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$

Uma solução de substrato (1,0 equiv.) em THF (1,0 $\text{mL}\cdot\text{mmol}^{-1}$), foi lentamente adicionada sobre $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (1,1 – 1,2 equiv.) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, o qual havia sido preparado previamente. Em seguida, a mistura reacional foi agitada a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 60 min. Subsequentemente, adicionou-se uma solução de I_2 (1,5 equiv.) em THF (1,0 $\text{mL}\cdot\text{mmol}^{-1}$) e a reação foi agitada por 30 min a $25\text{ }^\circ\text{C}$. Após o término da reação, esta foi finalizada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e extraída com AcOEt (3 x). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna de sílica *flash* empregando como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila.

Molécula obtida:

N-Boc-2-iodoquinazolin-4(3*H*)-ona (75a)



Procedimento: De acordo com PG-2, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: *N*-Boc-quinazolin-4(3*H*)-ona (0,5 mmol, 123 mg), TMPH (1,1 mmol, 0,18 mL), $n\text{-BuLi}$ (1,0 mmol, 2,35 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 0,42 mL) e I_2 (1,0 mmol, 254 mg); **Tempo de metalação:** 1 h;

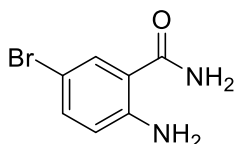
Rendimento: 60 mg (0,16 mmol, 32%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,22 (ddd, $J = 8,0, 1,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 8,2, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (ddd, $J = 8,2, 1,2, 0,5$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,0, 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 1,69 (s, 9H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 159,0, 149,6, 148,2, 135,5, 128,2, 127,4, 127,1, 121,1, 101,3, 88,6, 27,6 (3C);

6.2.12 Preparação da 2-amino-5-bromobenzamida (78a)

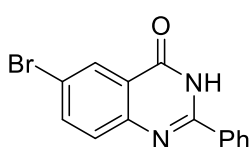


Em um balão, adicionou-se 2-aminobenzamida (50,0 mmol, 6,8 g) e 120 mL de CH_3CN . Em seguida, adicionou-se NBS (52,5 mmol, 9,3 g) e agitou-se a mistura reacional por 30 min a 25 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação pela adição de água gelada. Por fim, o precipitado foi filtrado e recristalizado com acetonitrila, levando a obtenção de um sólido amarelo claro (8,35 g, 38,83 mmol, 78%).

Número CAS: 16313-66-9;

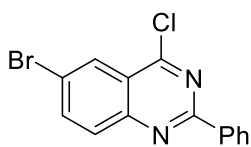
RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm) δ : 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,90 (s, 4H).

6.2.13 Preparação da 6-bromo-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona (77a)



Em um balão, adicionou-se 2-amino-5-bromobenzamida (19,4 mmol, 4,2 g), benzaldeído (23,3 mmol, 2,4 mL), I_2 (38,8 mmol, 9,9 g) e 150 mL de etanol. A mistura reacional foi agitada por 7 h a 80 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução saturada de tiosulfato de sódio gelada. O precipitado foi filtrado e recristalizado com etanol. Devido à baixa solubilidade do composto, este foi utilizado na próxima etapa sem ser analisado e, portanto, o rendimento foi calculado apenas na próxima etapa.

6.2.14 Preparação da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (76a)



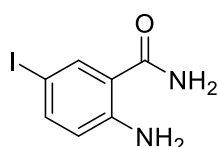
Em um balão, adicionou-se 6-bromo-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona obtida na etapa anterior, PPh_3 (58,2 mmol, 15,3 g), Cl_3CCN (29,1 mmol, 2,9 mL) e 150 mL de tolueno. A mistura reacional foi agitada por 20 min a 110 °C. Após este tempo, filtrou-se a reação em uma coluna contendo sílica do tipo *flash*. O filtrado foi concentrado por pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1) como fase móvel. O produto foi obtido como sólido amarelo (4,83 g, 15,1 mmol, 78%).

Número CAS: 412923-42-3;

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,57-8,55 (m, 2H), 8,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,53-7,52 (m, 3H);

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,4, 160,6, 150,8, 138,5, 136,5, 131,6, 130,8, 128,9 (2C), 128,9 (2C), 128,2, 123,6, 122,1.

6.2.15 Preparação da 2-amino-5-iodobenzamida (78b)



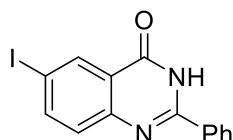
Em uma suspensão, contendo 2-aminobenzamida (30,0 mmol, 4,1 g), I_2 (30,0 mmol, 7,6 g) e 150 mL de H_2O , adicionou-se H_2O_2 (60,0 mmol, 6,8 mL). Em seguida, a mistura reacional foi agitada por 24 h a 50 °C. Após este tempo, a reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada por pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização com CH_3CN , levando a um sólido marrom (6,99 g, 26,67 mmol, 89%).

Número CAS: 32658-67-6;

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ : 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,36 (s, 4H);

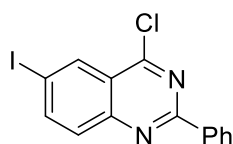
RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ : 169,9, 149,7, 139,8, 136,5, 118,9, 116,1, 74,4.

6.2.16 Preparação da 2-fenil-6-iodoquinazolin-4(3H)-ona (77b)



Em um balão, adicionou-se 2-amino-5-iodobenzamida (14,7 mmol, 3,9 g), benzaldeído (17,6 mmol, 1,8 mL), I_2 (29,4 mmol, 7,5 g) e 120 mL de etanol. A mistura reacional foi agitada por 7 h a 80 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução saturada de tiosulfato de sódio gelada. O precipitado foi filtrado e recristalizado com etanol. Devido à baixa solubilidade do composto, este foi utilizado na próxima etapa sem ser analisado e, portanto, o rendimento foi calculado apenas na próxima etapa.

6.2.17 Preparação da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (76b)



Em um balão, adicionou-se 2-fenil-6-iodoquinazolin-4(3H)-ona obtida na etapa anterior, PPh_3 (44,1 mmol, 11,5 g), Cl_3CCN (22,0 mmol, 2,2 mL) e 120 mL de tolueno. A mistura reacional foi agitada por 20 min a 110 °C. Após este tempo, filtrou-se a reação em uma coluna contendo sílica do tipo *flash*. O filtrado foi concentrado por pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*, empregando uma mistura de

hexano e acetato de etila (19:1) como fase móvel. O produto foi obtido como sólido amarelo (2,47 g, 6,74 mmol, 46%).

Número CAS: 257624-25-2;

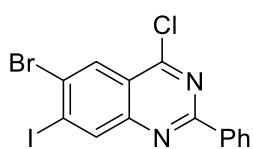
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,62 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,57 – 8,55 (m, 2H), 8,15 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 3H);

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,1, 160,6, 151,1, 143,8, 136,5, 134,8, 131,6, 130,6, 129,0 (2C), 128,9 (2C), 124,0, 93,4;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 368 (24), 366 (72), 331 (100), 204 (37), 101 (34).

Molécula obtida:

6-Bromo-4-cloro-2-fenil-7-iodoquinazolina (80b)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-2, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,3 mmol, 96 mg), DIPA (0,4 mmol, 0,06 mL), $n\text{-BuLi}$ (0,36 mmol, 2,35 mol.L $^{-1}$, 0,15 mL) e I_2 (0,45 mmol, 0,114 g);

Ponto de fusão: 177 – 179 °C;

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: 96 mg (0,22 mmol, 72%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,69 (s, 1H), 8,56-8,54 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H);

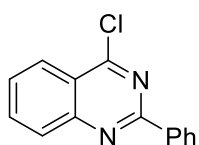
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,5, 161,2, 150,6, 140,9, 136,2, 131,9, 129,2, 129,1 (2C), 128,9 (2C), 128,4, 123,0, 110,4;

IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 1588, 1519, 1327, 1289, 985, 884, 762, 695;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 448 (21), 446 (87), 444 (69), 411 (99), 409 (100), 207 (38), 203 (83), 100 (85);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrClIN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444,8599; encontrado 444,8590.

6.2.18 Preparação da 4-cloro-2-fenilquinazolina (82)



Em um balão seco com atmosfera de N_2 , adicionou-se 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,5 mmol, 183 mg) e 2 mL de THF, em seguida, resfriou-se a solução para -20 °C. Então, $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0,6 mmol, 1,05

mol.L⁻¹, 0,57 mL) foi adicionado lentamente e a reação foi agitada por 10 min. Após este tempo, a reação foi finalizada com uma solução saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt (3 × 15 mL). O produto foi purificado por coluna de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (19:1). O produto foi obtido como sólido branco (105 mg, 0,44 mmol, 87%).

Número CAS: 6484-25-9;

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,61-8,57 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,2, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H);

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 242 (12), 240 (35), 205 (100), 102 (21), 77 (24).

6.2.19 Procedimento geral (PG-4) para reações de zincação empregando TMPLi na presença de ZnCl₂.

Em um balão seco com atmosfera de N₂, adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol⁻¹), em seguida, uma solução de ZnCl₂ (0,5 equiv.) foi adicionada e a mistura foi agitada por 20 min. Após este tempo, TMPLi (1,5 equiv.) que havia sido previamente preparada, foi transferida para o balão contendo o substrato utilizando-se uma cânula, a reação foi então mantida por 1 h a 0 °C. Por fim, adicionou-se uma solução de I₂ (1,5 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol⁻¹) e agitou-se a mistura reacional por mais 30 min a 25 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação pela adição de uma solução de Na₂S₂O₃. Em seguida, extraiu-se a reação empregando como solvente AcOEt (3 ×), a fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

6.2.20 Procedimento geral (PG-5) para reações de zincação empregando TMPLi na presença de ZnCl₂·2LiCl.

Em um balão seco com atmosfera de N₂, adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol⁻¹), em seguida, uma solução de ZnCl₂·2LiCl (0,5 equiv.) foi adicionada e a mistura foi agitada por 20 min. Após este tempo, TMPLi (1,5 equiv.) que havia sido previamente preparada, foi transferida para o balão contendo o substrato utilizando-se uma cânula, a reação foi então mantida por 20 min a 0 °C. Subsequentemente, adicionou-se uma solução de eletrófilo (1,5 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol⁻¹) e a reação foi agitada por um tempo que variou de acordo com cada eletrófilo (ver Tabelas). Após

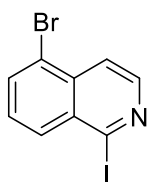
este tempo, finalizou-se a reação pela adição de uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (I_2) ou NH_4Cl (outros eletrófilos). Em seguida, extraiu-se a reação empregando como solvente AcOEt (3 x), a fase orgânica foi reunida, seca com MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

6.2.21 Estudos computacionais⁴

Geometrias para os compostos neutros e desprotonados foram otimizadas usando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) (BECKE, 1988; KOHN; BECKE; PARR, 1996). As frequências vibracionais harmônicas foram calculadas pelo mesmo modelo com o intuito de obter o mínimo na superfície de energia potencial. Os cálculos para o sistema de solvente (THF) foram realizados usando o modelo PCM (BARONE, 2004) no nível B3LYP/6-311++G(d,p). As energias de Gibbs de solvatação foram obtidas e os valores de $\text{p}K_a$ estimados usando reações hipotéticas, usando piridina como composto de referência ($\text{p}K_a(\text{THF}) = 40,2$) (KADIYALA *et al.*, 2013). A influência da complexação com ZnCl_2 foi estudada empregando os mesmos modelos. Todos os cálculos foram realizados no Gaussian 03 (FRISCH *et al.*, 2004).

Moléculas Obtidas:

5-bromo-1-iodo-isoquinolina (94a)



Número CAS: 1206200-73-8;

Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 5-bromoisoquinolina (1,0 mmol, 208 mg), ZnCl_2 (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I_2 (1,5 mmol, 381 mg);

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: PG-4 (290 mg, 0,87 mmol, 87%); PG-5 (301 mg, 0,90 mmol, 90%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

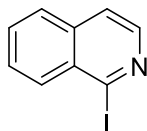
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 5,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,5, 7,6$ Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 144,5, 135,3, 134,9, 133,2, 132,8, 129,2, 127,5, 121,9, 120,5;

⁴ Os cálculos de $\text{p}K_a$ foram realizados pelo Prof. Dr. Ricardo Vessecchi da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 335 (30), 333 (29), 206 (77), 127 (100), 100 (34), 74 (30).

1-iodo-isoquinolina (94b)



Número CAS: 19658-77-6;

Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: isoquinolina (1,0 mmol, 129 mg), ZnCl₂ (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou ZnCl₂·2LiCl (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg);

Aparência: Sólido amarelo;

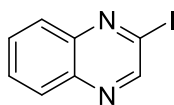
Rendimento: PG-4 (199 mg, 0,78 mmol, 78%); PG-5 (200 mg, 0,78 mmol, 78%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 5,6, 0,7 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 143,2, 136,3, 133,0 132,1, 131,2, 129,1, 127,6, 127,4, 121,5.

2-iodoquinoxalina (94c)



Número CAS: 36856-92-5;

Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: quinoxalina (1,0 mmol, 130 mg), ZnCl₂ (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou ZnCl₂·2LiCl (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg);

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: PG-4 (169 mg, 0,66 mmol, 66%); PG-5 (179 mg, 0,70 mmol, 70%);

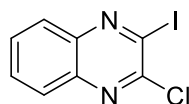
Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,99 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 2H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 152,2, 144,9, 141,1, 131,0, 130,6, 129,6, 128,9, 118,2;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 256 (29), 129 (100), 102 (56), 75 (26).

2-cloro-3-iodoquinoxalina (94d)



Número CAS: 258506-64-8;

Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 2-cloroquinoxalina (1,0 mmol, 164 mg),

ZnCl₂ (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou ZnCl₂·2LiCl (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg);

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: PG-4 (241 mg, 0,83 mmol, 83%); PG-5 (244 mg, 0,84 mmol, 84%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

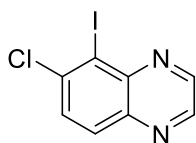
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,07 – 8,05 (m, 1H), 8,01 – 7,99 (m, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H);

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 150,7, 142,3, 140,6, 131,6, 131,0, 128,6, 128,5, 118,5;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 292 (14), 290 (41), 165 (31), 163 (100), 102 (82), 75 (35).

6-cloro-5-iodoquinoxalina (94e)

Inédita



Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-cloroquinoxalina (1,0 mmol, 164 mg), ZnCl₂ (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou ZnCl₂·2LiCl

(0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg);

Ponto de fusão: 149 – 152 °C;

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: PG-4 (160 mg, 0,55 mmol, 55%); PG-5 (200 mg, 0,69 mmol, 69%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

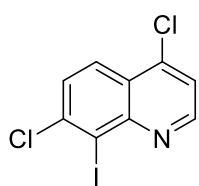
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 146,5, 145,5, 144,3, 142,2, 141,8, 131,2, 130,7, 107,0;

IV (ATR, cm⁻¹): 3071, 1700, 1599, 1519, 1474, 1287, 1263, 1038, 971, 755, 736;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 292 (33), 290 (100), 163 (48), 127 (25), 109 (27), 74 (23);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₈H₅ClIN₂ [M+H]⁺: 290,9180; encontrado 290,9178.

4,7-dicloro-8-iodoquinolina (94f)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4,7-dicloroquinolina (1,0 mmol, 198 mg), ZnCl₂ (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou ZnCl₂·2LiCl

(0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg);

Ponto de fusão: 132 – 134 °C;

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: PG-4 (230 mg, 0,71 mmol, 71%); PG-5 (220 mg, 0,68 mmol, 68%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

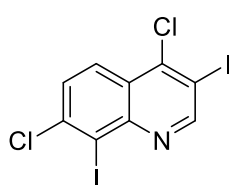
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,88 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 151,6, 149,7, 143,0, 142,9, 128,8, 125,6, 124,9, 122,0, 108,1;

IV (ATR, cm⁻¹): 3078, 1580, 1475, 1389, 1133, 1061, 843, 816, 728;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 325 (64), 323 (100), 196 (37), 161 (51), 124 (20), 99 (34);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₉H₅Cl₂I [M+H]⁺: 323,8838; encontrado 323,8825.

4,7-dicloro-3,8-diiodoquinolina (94f')**Inédita****Subproduto da reação anterior**

Ponto de fusão: 154 – 156 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: PG-4 (67 mg, 0,15 mmol, 15%); PG-5 (103 mg, 0,23 mmol, 23%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

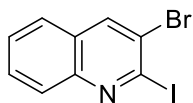
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 9,18 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 158,4, 148,5, 146,3, 143,0, 129,5, 126,5, 125,8, 108,0, 96,2;

IV (ATR, cm⁻¹): 1582, 1335, 1258, 883, 848, 810, 769, 731;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 451 (63), 449 (100), 324 (15), 322 (24), 197 (21), 195 (34);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₉H₄Cl₂I₂N [M+H]⁺: 449,7805; encontrado 449,7794.

3-bromo-2-iodoquinolina (94g)

Número CAS: 898559-23-4;

Procedimento: De acordo com PG-4 ou PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 3-bromoquinolina (1,0 mmol, 207 mg), ZnCl₂ (0,50 mmol, 1,0 mol.L⁻¹, 0,50 mL) ou ZnCl₂·2LiCl (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg);

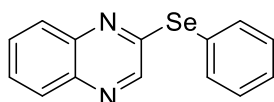
Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: PG-4 (280 mg, 0,84 mmol, 84%); PG-5 (294 mg, 0,88 mmol, 88%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (4:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,28 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,58 (ddd, *J* = 8,0, 5,7, 1,0 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 147,5, 138,1, 130,7, 129,0, 128,2, 128,2, 126,9, 125,2, 124,5.

2-(fenilselanyl)quinoxalina (94i)

Inédita

Procedimento: De acordo com PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: quinoxalina (1,0 mmol, 130 mg),

ZnCl₂·2LiCl (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), (PhSe)₂ (1,2 mmol, 375 mg).

Ponto de fusão: 60 – 62 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 190 mg (0,67 mmol, 67%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,45 (s, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,96 – 7,93 (m, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 2H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 155,8, 145,3, 143,2, 140,3, 136,4 (2C), 130,5, 130,1 (2C), 129,5, 129,4, 129,1, 128,6, 126,3;

IV (ATR, cm⁻¹): 1534, 1239, 1063, 954, 757, 733;

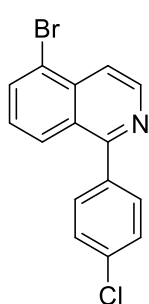
CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 285 (72), 206 (20), 129 (74), 102 (100), 77 (32);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₁₄H₁₁N₂Se⁺ [M+H]⁺: 287,0082; encontrado 287,0083.

6.2.22 Procedimento geral (PG-6) para reações de Negishi.

Em um balão seco com atmosfera de N₂ e equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol⁻¹), em seguida, adicionou-se uma solução de ZnCl₂·2LiCl (0,5 equiv.) e a mistura foi então agitada por 20 min. Após este tempo, TMPLi (1,5 equiv.) que havia sido previamente preparada, foi transferida para o balão contendo o substrato utilizando-se uma cânula, a reação foi então mantida por 20 min a 0 °C. Posteriormente, adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (4 mol%) e um iodeto de arila (1,2 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol⁻¹). Esta mistura reacional permaneceu sob agitação a 70 °C por 12 h. Após este tempo, finalizou-se a reação pela adição de uma solução aquosa de NH₄Cl. Em seguida, extraiu-se a reação empregando como solvente AcOEt (3 x), a fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

5-bromo-1-(4-clorofenil)isoquinolina (95a)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 5-bromoisquinolina (1,0 mmol, 208 mg), ZnCl₂·2LiCl (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,04 mmol, 46 mg), 1-cloro-4-iodobenzeno (1,2 mmol, 286 mg);

Ponto de fusão: 154 – 155 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 194 mg (0,61 mmol, 61%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (4:1);

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,70 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H);

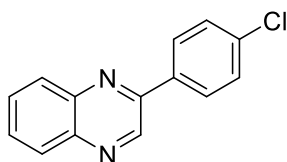
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,0, 143,7, 137,7, 136,1, 135,2, 134,0, 131,5 (2C), 128,8 (2C), 127,9, 127,7, 127,2, 122,3, 119,2;

IV (ATR, cm⁻¹): 3050, 1483, 1390, 1341, 1122, 1091, 1015, 807, 751;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 318 (74), 282 (44), 238 (100), 203 (59), 119 (37), 101 (55);

EMAR (IES) m/z calculado para $C_{15}H_{10}BrClN^+$ $[M+H]^+$: 317,9680; encontrado 317,9679.

2-(4-clorofenil)quinoxalina (95b)



Número CAS: 17286-63-4;

Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: quinoxalina (1,0 mmol, 130 mg), $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol),

$Pd(PPh_3)_4$ (0,04 mmol, 46 mg), 1-cloro-4-iodobenzeno (1,2 mmol, 286 mg);

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 135 mg (0,56 mmol, 56%);

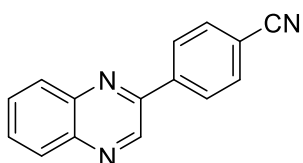
Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 9,29 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 4H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H);

RMN de ¹³C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 150,7, 143,0, 142,4, 141,8, 136,7, 135,3, 130,6, 129,9, 129,7, 129,5 (2C), 129,3, 128,9 (2C);

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 242 (32), 240 (100), 205 (41), 178 (32), 120 (11).

4-(quinoxalin-2-il)benzoniitrila (95c)



Número CAS: 1048007-25-5;

Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: quinoxalina (1,0 mmol, 130 mg), $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5

mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 mmol, 46 mg), 4-iodobenzoniitrila (1,2 mmol, 275 mg);

Aparência: Sólido amarelo;

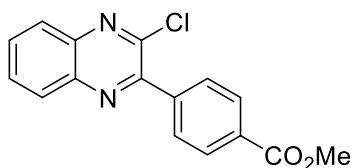
Rendimento: 130 mg (0,56 mmol, 56%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (8:2);

RMN de ¹H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 9,35 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,17 (ddd, $J = 8,2, 6,4, 2,4$ Hz, 2H), 7,87 – 7,79 (m, 4H);

RMN de ¹³C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 149,7, 142,9, 142,3, 142,2, 141,0, 133,0 (2C), 130,9, 130,7, 129,9, 129,4, 128,1 (2C), 118,6, 113,8;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 231 (100), 204 (34), 177 (10), 129 (4).

4-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzoato de metila (95d)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 2-cloroquinoxalina (1,0 mmol, 165 mg), $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 mmol, 46 mg), 4-iodobenzoato de metila (1,2 mmol, 314 mg);

Ponto de fusão: 164 – 166 °C;

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: 212 mg (0,71 mmol, 71%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

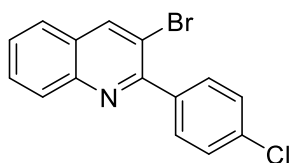
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,18 – 8,14 (m, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,85 – 7,80 (m, 2H), 3,98 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 166,7, 152,1, 145,9, 141,4, 141,1, 141,1, 131,4, 131,3, 130,8, 129,9 (2C), 129,6 (2C), 129,5, 128,3, 52,5;

IV (ATR, cm^{-1}): 3057, 2955, 1718, 1285, 1088, 763, 696;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 300 (20), 298 (58), 263 (100), 102 (39), 76 (22);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{NaO}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321,0401; encontrado 321,0405.

3-bromo-2-(4-clorofenil)quinolina (95e)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 3-bromoquinolina (1,0 mmol, 208 mg), $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,50 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 mmol, 46 mg), 1-cloro-4-iodobenzeno (1,2 mmol, 286 mg);

Ponto de fusão: 173 – 175 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 274 mg (0,86 mmol, 86%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,49 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,59 (ddd, $J = 8,1, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 157,1, 146,8, 140,3, 138,4, 135,2, 131,1 (2C), 130,4, 129,7, 128,4 (3C), 127,8, 126,6, 116,7;

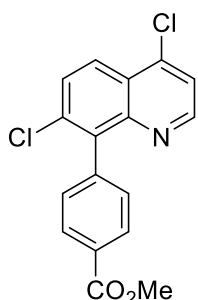
IV (ATR, cm^{-1}): 3055, 1482, 1294, 1090, 954, 829, 780, 750, 726;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 319 (28), 317 (23), 238 (100), 203 (39), 119 (13);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrClN}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317,9680; encontrado 317,9680.

4-(4,7-dicloroquinolin-8-il)benzoato de metila (95f)

Inédita



Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4,7-dicloroquinolina (1,0 mmol, 198 mg), $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,50 mmol, 0,5 mol.L $^{-1}$, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 mmol, 46 mg), 4-iodobenzoato de metila (1,2 mmol, 314 mg);

Ponto de fusão: 163 – 165 °C;

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: 149 mg (0,45 mmol, 45%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,72 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H);

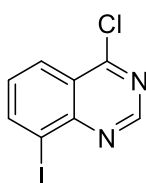
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 167,1, 150,8, 148,5, 142,8, 141,6, 138,7, 135,6, 130,8 (2C), 129,7, 129,4 (2C), 129,3, 125,5, 125,2, 121,4, 52,3;

IV (ATR, cm^{-1}): 3087, 2962, 1722, 1432, 1281, 1107, 853, 762, 706;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 333 (21), 331 (35), 330 (100), 316 (31), 272 (91), 237 (21);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332,0240; encontrado 332,0239.

4-cloro-8-iodoquinazolina (97a)



Número CAS: 125096-73-3;

Procedimento: De acordo PG-5, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloroquinazolina (1,0 mmol, 165 mg), $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,50

mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 1,0 mL), TMPLi (1,5 mmol), I₂ (1,5 mmol, 381 mg); **Tempo de metalação:** 2 h;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 241 mg (0,83 mmol, 83%);

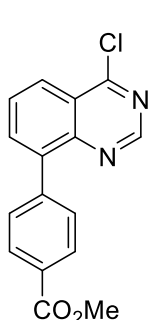
Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 9,16 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,3, 7,5 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 163,1, 154,5, 150,7, 145,5, 130,3, 126,6, 124,8, 101,6;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 292 (32), 290 (100), 255 (74), 128 (48), 101 (45);

4-(4-cloroquinazolin-8-il)benzoato de metila (98b)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-6, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloroquinazolina (0,5 mmol, 82 mg), ZnCl₂·2LiCl (0,25 mmol, 0,5 mol.L⁻¹, 0,5 mL), TMPLi (1,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,02 mmol, 23 mg), 4-iodobenzoato de metila (0,6 mmol, 157 mg); **Tempo de metalação:** 2 h;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 33 mg (0,11 mmol, 22%);

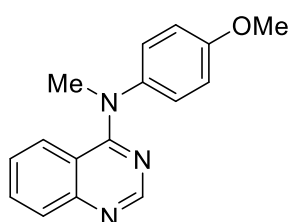
Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (98:2 até 9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 9,07 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 167,0, 163,1, 153,7, 149,0, 142,2, 139,8, 135,5, 130,7 (2C), 129,8, 129,6 (2C), 128,8, 126,1, 124,6, 52,3;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 300 (16), 298 (48), 283 (30), 239 (100), 177 (27).

6.2.23 Preparação da *N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (100)



Em um balão, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,53 mmol, 72 mg), 4-cloroquinazolina (0,5 mmol, 82 mg), AcONa·3H₂O (1,0 mmol, 136 mg), 6,5 mL de THF e 3,5 mL de H₂O. Esta mistura

reacional foi agitada por 45 min a 60 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução aquosa de NaCl e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1 até 1:1). O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (121 mg, 0,46 mmol, 91%).

Número CAS: 827030-63-7;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,80 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 8,3, 5,5, 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,06 – 7,03 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 161,7, 158,3, 154,4, 151,5, 141,4, 131,9, 128,5, 127,4 (2C), 126,4, 125,0, 116,8, 115,4 (2C), 55,6, 42,9;

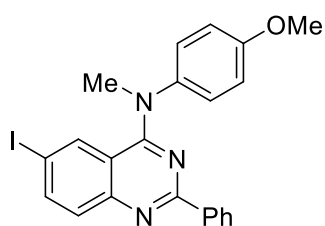
CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 265 (68), 264 (100), 249 (14), 136 (31), 121 (31), 102 (26).

6.2.24 Preparação da *N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (100)

Em um vial de micro-ondas, adicionou-se *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,75 mmol, 102 mg), 4-cloroquinazolina (0,5 mmol, 82 mg) e 4,4 g de glicerina. Esta mistura reacional foi agitada por 4 h a 150 °C no micro-ondas. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução aquosa de NaHCO₃ e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1 até 1:1). O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (45 mg, 0,17 mmol, 34%).

6.2.25 Procedimento geral (PG-7) para reações de *N*-arilação em micro-ondas.

Em um vial de micro-ondas, adicionou-se uma anilina (1,05 equiv.), uma 4-cloroquinazolina (1,0 equiv.) e uma mistura de THF e H₂O (1:1, 6 mL.mmol⁻¹). Esta mistura reacional foi agitada por um tempo, que variou de acordo com cada reação, a 100 °C no micro-ondas. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução aquosa de NaHCO₃ e extraiu-se com AcOEt (3 x). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (101a)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,5 mmol, 183 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,53 mmol, 72 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 141 – 143 °C;**Aparência:** Sólido amarelo;**Rendimento:** 202 mg (0,43 mmol, 86%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (9:1);

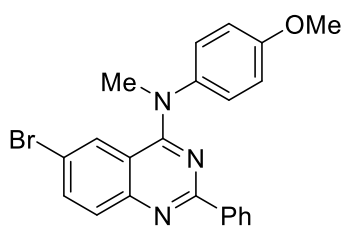
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,76 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,3, 160,1, 158,9, 151,9, 140,7, 140,3, 138,6, 135,9, 130,6, 130,5, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 127,6 (2C), 117,0, 115,6 (2C), 88,4, 55,9, 42,7;

IV (ATR, cm⁻¹): 3064, 2926, 1484, 1371, 1244, 1097, 1033, 827, 706, 690;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 467 (100), 452 (7), 204 (25), 136 (55), 121 (43);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₉IN₃O⁺ [M+H]⁺: 468,0567; encontrado 468,0567.

6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (101b)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,24 mmol, 77 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,26 mmol, 35 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 151 – 153 °C;**Aparência:** Sólido amarelo claro;**Rendimento:** 64 mg (0,15 mmol, 63%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,61 – 8,59 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H);

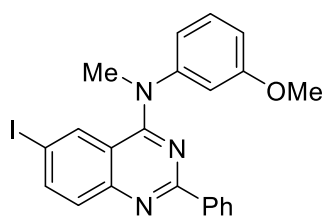
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,7, 160,0, 158,7, 151,5, 140,8, 138,6, 135,1, 130,5, 130,5, 129,1, 128,5 (3C), 127,6 (2C), 117,3, 116,5, 115,6 (3C), 55,8, 42,9;

IV (ATR, cm^{-1}): 3066, 2931, 1487, 1372, 1245, 1033, 837, 708;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 421 (85), 419 (80), 340 (10), 285 (29), 136 (100), 121 (75), 77 (80);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420,0706; encontrado 420,0707.

2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(3-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (101c)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,2 mmol, 73 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina

(0,21 mmol, 29 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 115 – 117 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 84 mg (0,18 mmol, 90%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,61 – 8,59 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,91 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 7,9, 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 6,75 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H);

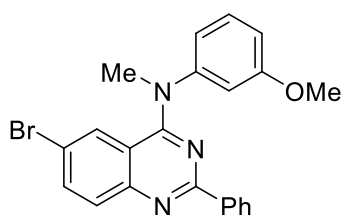
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,2, 160,4, 160,1, 151,8, 149,0, 140,6, 138,5, 135,8, 131,0, 130,6 (2C), 128,6 (2C), 128,5 (2C), 118,5, 117,2, 112,7, 112,2, 88,6, 55,8, 42,4;

IV (ATR, cm^{-1}): 3044, 2934, 1526, 1487, 1378, 1220, 1048, 823, 698;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 467 (100), 340 (21), 233 (18), 205 (19), 136 (69), 77 (18);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{IN}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468,0567; encontrado 468,0562.

6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(3-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (101d)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-

fenilquinazolina (0,2 mmol, 64 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,21 mmol, 29 mg).

Tempo de reação: 10 min;

Ponto de fusão: 131 – 133 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 71 mg (0,17 mmol, 84%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,62 – 8,59 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 8,4, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H);

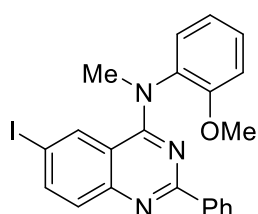
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 161,2, 160,8, 160,1, 151,5, 149,1, 138,5, 135,3, 131,0, 130,6, 130,5, 129,0, 128,5 (3C), 118,5, 117,5, 116,7, 112,6, 100,1, 112,1, 55,7, 42,5;

IV (ATR, cm⁻¹): 2923, 1553, 1485, 1390, 1227, 1097, 948, 828, 705;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 421 (63), 419 (65), 340 (14), 286 (22), 210 (15), 136 (100), 77 (47);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₉BrN₃O⁺ [M+H]⁺: 420,0706; encontrado 420,0712.

2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(2-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (101e)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,32 mmol, 117 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,33 mmol, 45 mg).

Tempo de reação: 20 min;

Ponto de fusão: 180 – 182 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 130 mg (0,28 mmol, 87%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,63 – 8,60 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 7,41 (ddd, *J* = 8,3, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,5, 160,0, 154,9, 151,5, 140,2, 138,8, 135,9, 134,7, 130,5, 130,4, 129,2, 128,6 (2C), 128,5 (3C), 121,9, 117,2, 112,9, 88,1, 55,8, 41,1;

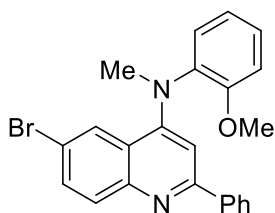
IV (ATR, cm^{-1}): 3064, 2976, 1484, 1371, 1232, 1095, 1019, 839, 750, 703;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 467 (6), 436 (100), 309 (17), 204 (11), 136 (10), 77 (14);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468,0567; encontrado 468,0568.

6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(2-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (101f)

Inédita



Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,34 mmol, 109 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,35 mmol, 48 mg). **Tempo de reação:** 20 min;

Ponto de fusão: 193 – 195 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 120 mg (0,29 mmol, 84%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,63 – 8,61 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,40 (ddd, $J = 8,3, 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,9, 160,0, 154,9, 151,2, 138,8, 135,9, 135,0, 130,4, 130,4, 129,2, 128,6 (2C), 128,5 (3C), 127,9, 121,9, 117,1, 116,7, 112,9, 55,8, 41,2;

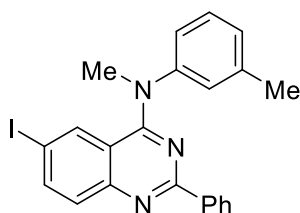
IV (ATR, cm^{-1}): 3059, 2941, 1530, 1486, 1252, 1025, 873, 743, 703;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 421 (4), 419 (4), 390 (100), 388 (100), 285 (10), 194 (10), 136 (16), 77 (44);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420,0706; encontrado 420,0704;

2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(3-tolil)quinazolin-4-amina (101i)

Inédita



Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-

iodoquinazolina (0,25 mmol, 92 mg), *N*,3-dimetilanilina (0,26 mmol, 32 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 168 – 170 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 90 mg (0,20 mmol, 80%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,61 – 8,59 (m, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (sl, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,37 (s, 3H);

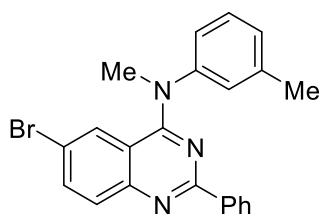
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,3, 160,1, 151,8, 147,7, 140,5, 140,5, 138,6, 136,0, 130,5, 130,1, 128,6 (2C), 128,5 (3C), 128,0, 126,9, 123,3, 117,1, 88,3, 42,5, 21,5;

IV (ATR, cm⁻¹): 3068, 2915, 1551, 1483, 1389, 1306, 1093, 942, 832, 703;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 451 (100), 324 (26), 205 (25), 120 (94), 101 (25), 77 (21);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₉N₃⁺ [M+H]⁺: 452,0618; encontrado 452,0617.

6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(3-tolil)quinazolin-4-amina (101j)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,25 mmol, 80 mg), *N*,3-dimetilanilina (0,26 mmol, 32 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 142 – 144 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: (85 mg, 0,21 mmol, 84%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,62 – 8,59 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (sl, 1H), 7,01 (dl, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,36 (s, 3H);

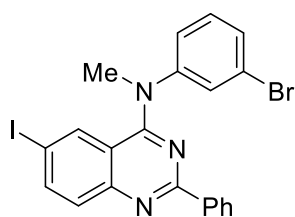
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,7, 160,1, 151,5, 147,8, 140,5, 138,6, 135,2, 130,5, 130,5, 130,1, 129,1, 128,5 (2C), 128,5 (2C), 127,9, 126,8, 123,3, 117,3, 116,6, 42,6, 21,5;

IV (ATR, cm^{-1}): 2917, 1553, 1484, 1390, 1306, 1094, 943, 834, 703;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 405 (40), 403 (38), 286 (16), 284 (16), 205 (12), 120 (100), 77 (51);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404,0757; encontrado 404,0757.

***N*-(3-Bromofenil)-2-fenil-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (101k)**



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,31 mmol, 114 mg), 3-bromo-*N*-metilanilina (0,32 mmol, 59 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 164 – 166 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 115 mg (0,22 mmol, 72%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

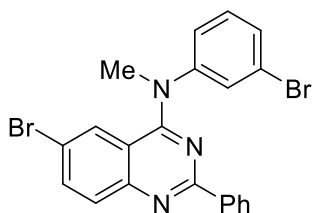
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,60 – 8,58 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,47 (ddd, $J = 8,0, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,4, 160,1, 151,8, 149,4, 140,9, 138,2, 135,5, 131,3, 130,7 (2C), 129,8, 128,9, 128,6 (2C), 128,6 (2C), 124,5, 123,5, 117,0, 89,0, 42,4;

IV (ATR, cm^{-1}): 3041, 2921, 1526, 1486, 1375, 1314, 1010, 825, 764, 700;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 517 (100), 515 (100), 390 (26), 388 (27), 332 (81), 217 (46), 205 (76), 154 (50), 101 (70), 77 (55);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrIN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515,9567; encontrado 515,9566.

6-Bromo-*N*-(3-bromofenil)-2-fenil-*N*-metilquinazolin-4-amina (101l)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,29 mmol, 93 mg), 3-bromo-*N*-metilanilina (0,30 mmol, 56 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 160 – 161 °C;**Aparência:** Sólido branco;**Rendimento:** 100 mg (0,21 mmol, 73%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

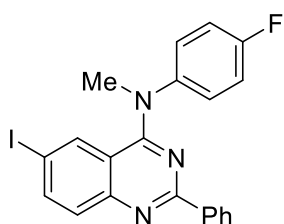
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,45 (ddd, *J* = 8,0, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,9, 160,1, 151,6, 149,5, 138,3, 135,7, 131,3, 130,8, 130,7, 129,7, 128,9, 128,7, 128,6 (4C), 124,4, 123,6, 118,0, 116,6, 42,4;

IV (ATR, cm⁻¹): 3039, 2919, 1529, 1488, 1376, 1315, 1070, 1012, 874, 827, 770, 700;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 471 (36), 469 (73), 467 (36), 390 (14), 388 (16), 286 (56), 284 (56), 186 (41), 104 (44), 77 (100);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₆Br₂N₃⁺ [M+H]⁺: 467,9705; encontrado 467,9708.

2-Fenil-*N*-(4-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (101m)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,30 mmol, 110 mg), 4-fluor-*N*-metilanilina (0,31 mmol, 39 mg).

Tempo de reação: 40 min;**Ponto de fusão:** 169 – 171 °C;**Aparência:** Sólido amarelo claro;**Rendimento:** 115 mg (0,25 mmol, 84%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 4H), 3,72 (s, 3H);

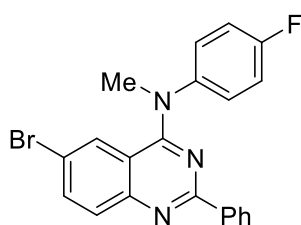
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,3 (d, $J = 248,3$ Hz), 160,4 (2C), 151,9, 144,1 (d, $J = 2,3$ Hz), 140,6, 138,4, 135,6, 130,7, 130,6, 128,6 (2C), 128,6 (2C), 127,9 (d, $J = 8,4$ Hz, 2C), 117,2 (d, $J = 22,7$ Hz, 2C), 116,9, 88,7, 42,7;

IV (ATR, cm^{-1}): 3075, 2924, 1482, 1367, 1218, 1094, 833, 707;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 455 (100), 332 (31), 227 (15), 205 (31), 124 (65), 101 (27), 77 (19);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FIN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456,0367; encontrado 456,0365.

6-Bromo-2-fenil-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (101n)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,23 mmol, 74 mg), 4-fluor-*N*-metilanilina (0,24 mmol, 30 mg). **Tempo de reação:** 40 min;

Ponto de fusão: 159 – 161 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 70 mg (0,17 mmol, 75%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

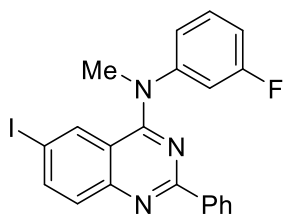
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,21 – 7,11 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 161,3 (d, $J = 247,7$ Hz), 160,8 (2C), 151,6, 144,2 (d, $J = 2,0$ Hz), 138,4, 135,4, 130,8, 130,6, 128,8, 128,6 (4C), 127,9 (d, $J = 8,4$ Hz, 2C), 117,6, 117,3 (d, $J = 22,7$ Hz, 2C), 116,4, 42,8;

IV (ATR, cm^{-1}): 3077, 2934, 1485, 1368, 1219, 1095, 835, 707;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 409 (79), 407 (77), 286 (40), 284 (38), 205 (26), 124 (100), 104 (30), 77 (68);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrFN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408,0506; encontrado 408,0506.

2-Fenil-*N*-(3-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (101o)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,23 mmol, 84 mg), 3-fluor-*N*-metilanilina (0,24 mmol, 30 mg).

Tempo de reação: 20 min;

Ponto de fusão: 151 – 153 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 75 mg (0,16 mmol, 72%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

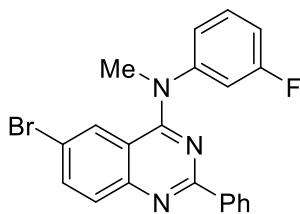
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,82 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,05 (tdd, *J* = 8,3, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 2H), 3,75 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 163,7 (d, *J* = 248,3 Hz), 160,6, 160,2, 151,8, 149,6 (d, *J* = 10,0 Hz), 140,9, 138,3, 135,5, 131,3 (d, *J* = 9,2 Hz), 130,7 (2C), 128,6 (2C), 128,6 (2C), 121,5 (d, *J* = 2,1 Hz), 117,1, 113,7 (d, *J* = 21,3 Hz), 113,2 (d, *J* = 22,9 Hz), 89,0, 42,3;

IV (ATR, cm⁻¹): 3073, 2925, 1549, 1479, 1389, 1363, 1307, 1095, 1069, 952, 834, 791, 702;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 455 (100), 332 (40), 227 (13), 205 (37), 164 (16), 124 (61), 101 (34), 77 (24);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₆FIN₃⁺ [M+H]⁺: 456,0367; encontrado 456,0368.

6-Bromo-2-fenil-*N*-(3-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (101p)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,35 mmol, 112 mg), 3-fluor-*N*-metilanilina (0,36 mmol, 45 mg). **Tempo de reação:** 10 min;

Ponto de fusão: 133 – 135 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 100 mg (0,24 mmol, 70%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,03 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 2H), 3,75 (s, 3H);

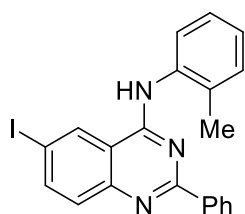
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 163,7 (d, $J = 249,0$ Hz), 161,0, 160,2, 151,6, 149,7 (d, $J = 9,3$ Hz), 138,3, 135,6, 131,4 (d, $J = 9,4$ Hz), 130,8, 130,7, 128,7, 128,6 (4C), 121,5 (d, $J = 2,1$ Hz), 117,9, 116,7, 113,7 (d, $J = 21,3$ Hz), 113,1 (d, $J = 22,9$ Hz), 42,4;

IV (ATR, cm^{-1}): 3073, 2922, 1552, 1480, 1390, 1308, 1096, 952, 836, 791, 701;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 409 (73), 407 (74), 286 (50), 284 (49), 205 (31), 124 (100), 104 (36), 77 (85);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrFN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408,0506; encontrado 408,0507.

2-Fenil-6-iodo-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (103a)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolin-4-amina (0,47 mmol, 172 mg), 2-toluidina (0,49 mmol, 52 mg). **Tempo de reação:** 2 h;

Ponto de fusão: 203 – 205 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 153 mg (0,35 mmol, 74%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

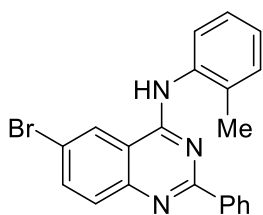
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,43 – 8,40 (m, 2H), 8,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (dl, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 3H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 2,38 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,9, 156,7, 150,5, 141,7, 138,3, 136,4, 131,5, 131,2, 130,9, 130,6, 129,8, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 126,8, 125,8, 124,7, 115,9, 90,1, 18,4;

IV (ATR, cm^{-1}): 3425, 3025, 1557, 1415, 1358, 1064, 831, 740, 708;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 437 (100), 422 (23), 334 (32), 295 (14), 206 (20), 155 (22), 101 (26), 77 (26);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{IN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438,0462; encontrado 438,0462.

6-Bromo-2-fenil-N-(2-tolil)quinazolin-4-amina (103b)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,36 mmol, 115 mg), 2-toluidina (0,37 mmol, 40 mg). **Tempo de reação:** 2 h;

Ponto de fusão: 176 – 178 °C;**Aparência:** Sólido branco;**Rendimento:** 110 mg (0,28 mmol, 78%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

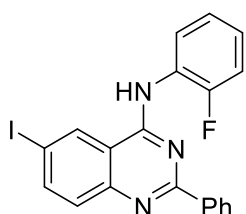
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,44 – 8,40 (m, 2H), 8,0 – 7,97 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,45 – 7,42 (m, 3H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 2,39 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,8, 157,0, 150,1, 138,3, 136,5, 136,3, 131,3, 131,2, 130,9, 130,6, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 126,8, 125,7, 124,6, 123,3, 119,2, 115,2, 18,4;

IV (ATR, cm⁻¹): 3058, 2977, 1551, 1518, 1356, 1308, 872, 826, 745, 705;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 391 (92), 389 (96), 375 (21), 373 (24), 288 (39), 286 (42), 206 (28), 155 (23), 104 (40), 77 (100);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₇BrN₃⁺ [M+H]⁺: 390,0600; encontrado 390,0601.

2-Fenil-N-(2-fluorfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina (103c)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (0,45 mmol, 165 mg), 2-fluoranilina (0,46 mmol, 51 mg). **Tempo de reação:** 40 min;

Ponto de fusão: 169 – 170 °C;**Aparência:** Sólido branco;**Rendimento:** 120 mg (0,27 mmol, 60%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,74 (td, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,50 – 8,46 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),

7,56 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 3H), 7,29 (tl, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (ddd, $J = 11,1, 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H);

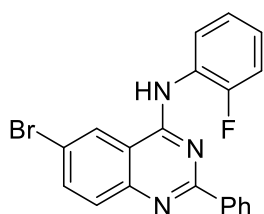
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,7, 155,8, 153,6 (d, $J = 242,9$ Hz), 150,4, 141,9, 138,3, 131,2, 130,8, 129,5, 128,7 (2C), 128,6 (2C), 127,0 (d, $J = 9,3$ Hz), 124,6 (d, $J = 3,5$ Hz), 124,3 (d, $J = 7,8$ Hz), 123,1, 116,0, 115,2 (d, $J = 19,5$ Hz), 90,7;

IV (ATR, cm^{-1}): 3427, 3054, 1551, 1522, 1355, 1256, 1122, 826, 748, 699;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 441 (64), 422 (100), 295 (20), 204 (21), 101 (31), 77 (19);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FIN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,0211; encontrado 442,0211.

6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-quinazolin-4-amina (103d)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (0,50 mmol, 160 mg), 2-fluoranilina (0,51 mmol, 57 mg). **Tempo de reação:** 40 min;

Ponto de fusão: 154 – 156 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 110 mg (0,28 mmol, 56%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (98:2);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,76 (td, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,50 – 8,48 (m, 2H), 8,00 (sl, 1H), 7,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (ddd, $J = 11,2, 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,7, 156,2, 153,6 (d, $J = 244,1$ Hz), 150,0, 138,3, 136,6, 131,3, 130,7, 128,6 (4C), 127,1 (d, $J = 9,2$ Hz), 124,6 (d, $J = 2,9$ Hz), 124,3 (d, $J = 7,4$ Hz), 123,1 (d, $J = 10,2$ Hz), 119,7, 115,3 (2C), 115,2 (d, $J = 19,4$ Hz);

IV (ATR, cm^{-1}): 3449, 3027, 1553, 1523, 1401, 1358, 1318, 1183, 829, 736, 697;

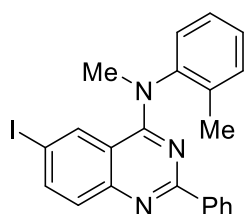
CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 395 (41), 393 (42), 376 (89), 374 (100), 147 (14), 101 (18), 77 (80);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrFN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394,0350; encontrado 394,0347.

6.2.26 Procedimento geral (PG-8) para reações de metilação de 4-anilinoquinazolininas.

Em um balão, contendo 4-anilinoquinazolina (1,0 equiv.) e DMF (15 mL.mmol⁻¹), a 0 °C adicionou-se NaH (2,0 equiv., 60% em óleo mineral) e CH₃I (24 equiv.). A mistura reacional foi agitada por 1 h a 0 °C e por mais 1 h a 25 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução aquosa de NaCl e extraiu-se com AcOEt (3 x). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (101g)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-8, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 2-fenil-6-iodo-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (0,20 mmol, 88 mg), NaH (0,40 mmol, 16 mg), DMF (3 mL), CH₃I (4,8 mmol, 0,30 mL).

Ponto de fusão: 185 – 187 °C;

Aparência: Sólido amarelo claro;

Rendimento: 80 mg (0,18 mmol, 89%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

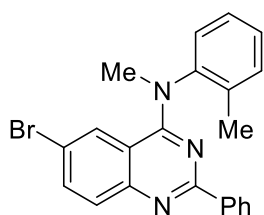
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,62 – 8,60 (m, 2H), 7,76 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,40 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,18 (dl, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,1, 159,7, 151,7, 145,8, 140,4, 138,7, 135,4, 134,7, 132,2, 130,6, 130,5, 128,6 (2C), 128,5 (3C), 128,2, 127,8, 116,9, 88,5, 41,3, 17,9;

IV (ATR, cm⁻¹): 3058, 2923, 1483, 1369, 1091, 826, 769, 702;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 451 (79), 436 (100), 333 (32), 309 (19), 225 (18), 205 (25), 120 (43), 104 (47), 77 (25);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₉IN₃⁺ [M+H]⁺: 452,0618; encontrado 452,0618.

6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (101h)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-8, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-2-fenil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (0,13 mmol, 51 mg), NaH (0,26 mmol, 10 mg), DMF (2 mL), CH₃I (3,1 mmol, 0,19 mL);

Ponto de fusão: 186 – 188 °C;**Aparência:** Sólido branco;**Rendimento:** 40 mg (0,10 mmol, 76%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

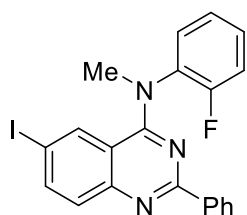
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,63 – 8,60 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,39 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,18 (dl, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,19 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 160,1, 160,0, 151,4, 145,9, 138,7, 135,4, 135,2, 132,2, 130,5, 130,5, 128,5 (2C), 128,5 (3C), 128,2, 127,9, 127,9, 117,4, 116,4, 41,4, 17,9;

IV (ATR, cm⁻¹): 3059, 2922, 1485, 1369, 1092, 828, 703;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 405 (53), 403 (53), 390 (96), 388 (100), 285 (50), 120 (71), 104 (85), 77 (83);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₉BrN₃⁺ [M+H]⁺: 404,0757; encontrado 404,0757.

2-Fenil-*N*-(2-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (101q)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-8, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina (0,25 mmol, 110 mg), NaH (0,50 mmol, 20 mg), DMF (4 mL), CH₃I (6,0 mmol, 0,37 mL);

Ponto de fusão: 152 – 154 °C;**Aparência:** Sólido branco;**Rendimento:** 93 mg (0,20 mmol, 82%);**Fase móvel da coluna:** Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,62 – 8,60 (m, 2H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 3,73 (s, 3H);

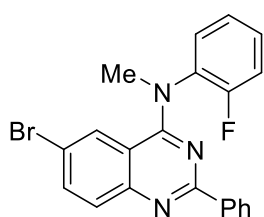
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,4, 160,0, 157,8 (d, $J = 251,5$ Hz), 151,7, 140,7, 138,5, 135,2 (d, $J = 12,1$ Hz), 134,4, 130,8, 130,6, 129,1 (d, $J = 7,8$ Hz, 2C), 128,7, 128,6, 128,5 (2C), 125,7 (d, $J = 2,8$ Hz), 117,6 (d, $J = 19,9$ Hz), 116,9, 88,8, 41,4;

IV (ATR, cm^{-1}): 3062, 2928, 1529, 1482, 1368, 1313, 1091, 839, 756, 704;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 455 (100), 436 (100), 332 (21), 205 (37), 124 (70), 101 (40), 77 (40);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FIN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456,0367; encontrado 456,0368.

6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (101r)



Inédita

Procedimento: De acordo PG-8, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 6-bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-quinazolin-4-amina (0,25 mmol, 99 mg), NaH (0,50 mmol, 20 mg), DMF (4 mL), CH_3I (6,0 mmol, 0,37 mL);

Ponto de fusão: 150 – 152 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 80 mg (0,20 mmol, 78%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (19:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,62 – 8,60 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H);

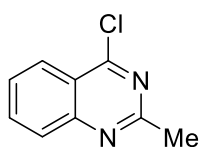
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 160,8, 160,0, 157,8 (d, $J = 250,3$ Hz), 151,4, 138,5, 135,4, 135,3 (d, $J = 11,6$ Hz), 130,8, 130,6, 129,1 (d, $J = 7,4$ Hz, 2C), 128,7, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 127,7, 125,7 (d, $J = 3,2$ Hz), 117,7 (d, $J = 20,4$ Hz), 116,4, 41,5;

IV (ATR, cm^{-1}): 3064, 2925, 1532, 1484, 1370, 1314, 1091, 840, 758, 704;

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 409 (52), 407 (56), 390 (76), 388 (76), 285 (27), 205 (24), 124 (93), 77 (100);

EMAR (IES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrFN}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408,0506; encontrado 408,0507.

6.2.27 Preparação da 4-cloro-2-metilquinazolina (104)



Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se 2-metilquinazolin-4(3H)-ona (10,0 mmol, 1,60 g), PPh₃ (30,0 mmol, 7,86 g), Cl₃CCN (15,0 mmol, 1,50 mL) e 50 mL de tolueno.

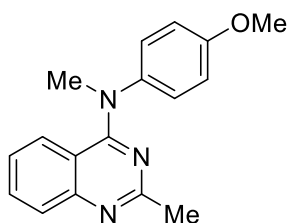
A mistura reacional foi agitada por 20 min a 110 °C. Após este tempo, filtrou-se a reação em uma coluna contendo sílica do tipo *flash*. O filtrado foi concentrado por pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica contendo sílica do tipo *flash*, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1) como fase móvel. O produto foi obtido como sólido amarelo claro (1,19 g, 6,7 mmol, 67%).

Número CAS: 6484-24-8;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,22 (ddd, *J* = 8,4, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 8,4, 1,4, 0,6, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 8,1, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 163,6, 162,3, 151,6, 135,0, 128,1 (2C), 125,8, 121,9, 26,2.

6.2.28 Preparação do *N*,2-dimetil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (Verubulin, 105).



Número CAS: 827031-83-4;

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-2-metilquinazolina (0,50 mmol, 89 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,51 mmol, 70 mg).

Tempo de reação: 10 min;

Aparência: Sólido amarelo;

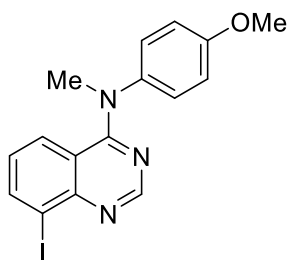
Rendimento: 126 mg (0,45 mmol, 90%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (4:1 até 1:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 7,73 (dd, *J* = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,4, 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (ddd, *J* = 8,5, 1,6, 0,6 Hz, 1H), 6,96 (ddd, *J* = 8,0, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (s, 3H);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 163,5, 161,8, 158,1, 152,3, 141,7, 131,8, 127,8, 127,4 (2C), 126,3, 124,0, 115,3 (2C), 114,8, 55,6, 42,8, 26,6;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 279 (100), 264 (14), 248 (8), 171 (21), 136 (49), 121 (42);

8-Iodo-N-metil-N-(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (106)**Inédita**

Procedimento: De acordo PG-7, utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: 4-cloro-8-iodoquinazolina (0,3 mmol, 87 mg), *N*-metil-4-metoxi-anilina (0,32 mmol, 44 mg).

Tempo de reação: 10 min;

Ponto de fusão: 134 – 136 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 102 mg (0,26 mmol, 87%);

Fase móvel da coluna: Hexano/Acetato de Etila (9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,89 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,75 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H);

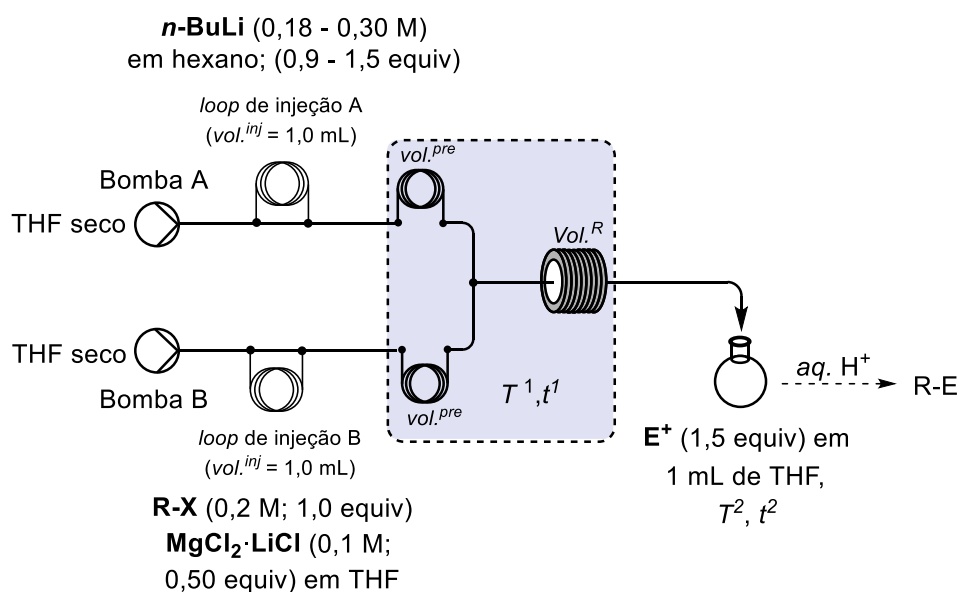
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 162,1, 158,4, 155,2, 151,0, 142,4, 141,4, 127,3 (2C), 127,0, 126,0, 117,3, 115,5 (2C), 101,5, 55,7, 43,3;

IV (ATR, cm⁻¹): 3027, 2948, 1539, 1481, 1232, 1029, 913, 755, 696;

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 391 (96), 390 (100), 196 (21), 136 (40), 121 (39);

EMAR (IES) *m/z* calculado para C₁₆H₁₅I N₃O⁺ [M+H]⁺: 392,0254; encontrado 392,0254.

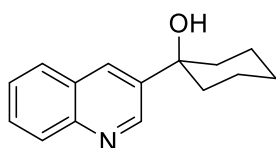
6.2.29 Procedimento Geral (PG-9) para reações de troca halogênio-metal na presença de MgCl₂·LiCl no equipamento de fluxo contínuo da Uniqsis.



Em balões de fundo cônico previamente secos, prepararam-se uma solução de *n*-BuLi em hexano (0,18 – 0,30 M, 0,9 – 1,5 equiv.) e uma solução contendo um haleto de heteroarila (R-X, 0,20 M, 1,0 equiv.) e MgCl₂·LiCl (0,1 M, 0,5 equiv.) em THF. O *loop* de injeção A (vol^{inj} = 1,0 mL) foi preenchido com a solução de *n*-BuLi e o *loop* de injeção B foi preenchido com a solução do substrato (R-X) contendo MgCl₂·LiCl. As soluções foram injetadas simultaneamente em canais separados com fluxo de THF (bomba A: THF; bomba B: THF, fluxo: 1,5 – 6,0 mL.min⁻¹) e cada solução passou por um *looping* de pré-resfriamento (vol^{pre} = 1,0 – 2,0 mL, tempo de residência = 10 – 80 s), antes de chegar até o misturador na forma de T (PFA ou PTFE, I.D. = 0,5 mm). O fluxo combinado passou pelo reator de PTFE (Vol^R = 0,02 – 0,25 mL, tempo de residência = 0,1 – 2,5 s, T¹ = -78 – 0 °C) e, subsequentemente, foi injetado em um balão contendo uma solução de eletrófilo E⁺ (1,5 equiv.) em THF (1 mL.mmol⁻¹), permanecendo sob agitação por 10 min a 25 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação com uma solução aquosa de NH₄Cl e extraiu-se com AcOEt (3 x). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica *flash*, empregando como fase móvel uma mistura de isohexano/acetato de etila.

Produtos obtidos:

1-(Quinolin-3-il)ciclo-hexanol (122b)



Número CAS: 33063-48-8;

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 3-bromoquinolina (**119a**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂·LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); ciclo-hexanona (**121b**, 30 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,02 mL; temperatura = -20 °C; tempo de residência = 0,1 s.

Ponto de fusão: 153,5 – 155,0 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 28 mg (0,12 mmol, 62%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 → 9:1 → 8:2);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 9,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,96 – 1,76 (m, 7H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 1,40 – 1,23 (m, 1H).

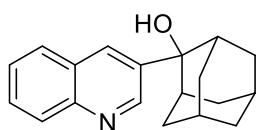
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 149,1, 147,1, 142,0, 131,3, 129,2, 129,0, 128,1, 127,8, 126,8, 72,4, 38,8 (2C), 25,4, 22,1 (2C).

IV (ATR, cm^{-1}): 3153, 3059, 2926, 1574, 1495, 1448, 1427, 1369, 1267, 1235, 1183, 1151, 1131, 1041, 982, 972, 967, 961, 918, 896, 817, 785, 749.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 227 (13), 209 (38), 184 (100), 171 (43), 156 (53), 128 (51).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}]$: 227,1310; encontrado 227,1315.

2-(Quinolin-3-il)adamantan-2-ol (**122c**)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 3-bromoquinolina (**119a**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $\text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; $n\text{-BuLi}$ (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); 2-adamantanona (**121c**, 45 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = $12 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; Reator = 0,02 mL; temperatura = $-20 \text{ }^\circ\text{C}$; tempo de residência = 0,1 s.

Ponto de fusão: 239,1 – 240,0 $^\circ\text{C}$;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 40 mg (0,14 mmol, 72%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 \rightarrow 9:1 \rightarrow 8:2);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,47 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 10H).

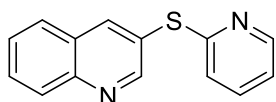
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 149,6, 147,4, 137,9, 132,8, 129,6, 129,1, 128,2 (2C), 126,9, 75,3, 37,7, 35,8 (2C), 35,0 (2C), 32,9 (2C), 27,6, 26,9.

IV (ATR, cm^{-1}): 2907, 2896, 2889, 1493, 1104, 1089, 1052, 1026, 921, 907, 783, 747.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 278 (18), 260 (15), 253 (24), 225 (100), 207 (51), 150 (27), 129 (59), 79 (30).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}]$: 278,1550; encontrado 278,1540 (M – H).

3-(Piridin-2-iltio)quinolina (122d)



Número CAS: 1542495-09-9;

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 3-bromoquinolina (**119a**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $\text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; $n\text{-BuLi}$ (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); 2,2'-ditiodipiridina (**121d**, 66 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; Reator = 0,02 mL; temperatura = $-20\text{ }^\circ\text{C}$; tempo de residência = 0,1 s.

Ponto de fusão: 90,9 – 92,8 $^\circ\text{C}$;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 42 mg (0,18 mmol, 88%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (9:1 \rightarrow 8:2 \rightarrow 7:3);

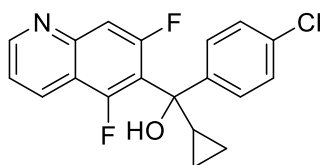
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,42 – 8,40 (m, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 – 7,81 (m, 1H), 7,77 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,1, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,0, 7,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 159,5, 154,9, 150,0, 147,6, 141,8, 137,0, 130,5, 129,6, 128,4, 127,9, 127,4, 125,3, 122,0, 120,8.

IV (ATR, cm^{-1}): 3043, 2985, 1568, 1556, 1488, 1443, 1419, 1370, 1352, 1324, 1277, 1256, 1227, 1150, 1144, 1123, 1086, 1043, 1017, 984, 960, 946, 916, 866, 788, 761, 750, 724.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 238 (13), 237 (100).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{S}]$: 237,0492; encontrado 237,0483 (M – H).

(4-Clorofenil)(ciclopropil)(5,7-difluorquinolin-6-il)metanol (122e)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 6-bromo-5,7-difluorquinolina (**119b**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $MgCl_2 \cdot LiCl$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona (**121e**, 54 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,02 mL; temperatura = -78 °C; tempo de residência = 0,1 s.

Ponto de fusão: 170,6 – 172,0 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 66 mg (0,19 mmol, 95%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 → 95:5 → 8:2);

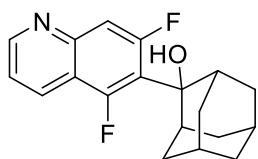
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,94 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (ddd, *J* = 8,5, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,17 (dd, *J* = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 0,79-0,73 (m, 1H), 0,69-0,58 (m, 3H).

RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 161,2 (dd, *J* = 250,2, 10,3 Hz), 155,4 (dd, *J* = 258,9, 10,3 Hz), 152,7, 147,6 (dd, *J* = 16,1, 5,4 Hz), 145,0, 133,4, 130,2 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz), 128,4 (2C), 127,1 (2C), 121,2 (t, *J* = 2,7 Hz), 120,7 (dd, *J* = 17,3, 12,6 Hz), 117,1 (d, *J* = 19,3, 1,2 Hz), 110,6 (dd, *J* = 24,6, 4,5 Hz), 77,3 (d, *J* = 2,5 Hz), 22,1 (dd, *J* = 7,4, 2,7 Hz), 2,5 (t, *J* = 2,9 Hz, 2C).

IV (ATR, cm⁻¹): 1642, 1580, 1488, 1380, 1366, 1328, 1171, 1143, 1106, 1102, 1092, 1055, 1021, 1011, 974, 849, 837, 829, 818, 812, 804, 762.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 319 (34), 318 (20), 317 (100), 192 (54), 165 (12), 164 (12), 139 (20), 111 (11), 43 (17).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₉H₁₄ClF₂NO]: 345,0732; encontrado 345,0741.

2-(5,7-Difluorquinolin-6-il)adamantan-2-ol (122f)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 6-bromo-5,7-difluorquinolina (**119b**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂-LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); 2-adamantanona (**121c**, 45 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,02 mL; temperatura = -78 °C; tempo de residência = 0,1 s.

Ponto de fusão: 201,5 – 202,9 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 60 mg (0,19 mmol, 95%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 → 95:5 → 8:2);

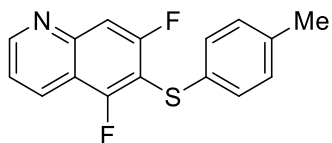
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,44 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 162,8 (dd, *J* = 252,9, 12,5 Hz), 155,9 (dd, *J* = 259,7, 11,8 Hz), 152,5, 147,2 (dd, *J* = 16,7, 6,0 Hz), 130,3 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz), 120,9 (t, *J* = 2,8 Hz), 119,9 (dd, *J* = 16,9, 13,1 Hz), 117,4 (dd, *J* = 21,0, 1,2 Hz), 110,9 (dd, *J* = 26,7, 4,2 Hz), 79,9 (dd, *J* = 3,2, 2,3 Hz), 37,6 (2C), 36,6, 36,1, 35,6, 33,2, 26,6 (2C), 26,5.

IV (ATR, cm⁻¹): 3311, 3280, 2968, 2937, 2915, 2897, 2891, 2848, 1633, 1626, 1576, 1483, 1457, 1406, 1382, 1369, 1358, 1353, 1328, 1285, 1272, 1193, 1177, 1164, 1103, 1084, 1057, 1049, 1033, 1026, 1014, 1000, 971, 939, 853, 820, 805, 760.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 315 (87), 297 (57), 219 (24), 194 (100), 192 (99), 178 (27), 165 (30), 121 (23), 79 (35).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₉H₁₉F₂NO]: 315,1435; encontrado 315,1430;

5,7-Difluor-6-(*p*-toliltio)quinolina (122g)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 6-bromo-5,7-difluorquinolina (**119b**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂-LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); dissulfeto de *p*-tolila (**121f**, 74 mg, 0,30 mmol);

Parâmetros utilizados: Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,02 mL; temperatura = -78 °C; tempo de residência = 0,1 s.

Ponto de fusão: 99,5 – 101,5 °C;

Aparência: Sólido amarelo;

Rendimento: 42 mg (0,15 mmol, 73%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 → 95:5 → 8:2);

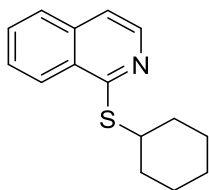
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,95 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 9,6, 1,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 161,9 (dd, *J* = 250,9, 5,5 Hz), 158,9 (dd, *J* = 257,4, 6,7 Hz), 152,9, 148,5 (dd, *J* = 14,2, 4,9 Hz), 137,6, 130,8, 130,4 (2C), 130,1 (3C), 129,8 (dd, *J* = 4,2, 2,1 Hz), 121,1 (t, *J* = 2,7 Hz), 116,6 (dd, *J* = 18,0, 1,7 Hz), 110,0 (dd, *J* = 23,2, 4,8 Hz), 21,2.

IV (ATR, cm⁻¹): 2918, 2853, 1628, 1589, 1573, 1555, 1490, 1483, 1455, 1431, 1397, 1376, 1362, 1342, 1333, 1302, 1280, 1203, 1162, 1146, 1116, 1088, 1082, 1041, 1018, 1013, 850, 837, 804, 758, 703, 695.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 287 (71), 268 (72), 253 (30), 143 (26), 91 (31), 85 (11), 83 (11).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₆H₁₁F₂NS]: 287,0580; encontrado 287,0583.

1-(Ciclo-hexiltio)isoquinolina (122h)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 1-iodoisoquinolina (**119c**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂-LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); dissulfeto de dicitlo-hexila (**121g**, 69 mg, 0,30 mmol);

Parâmetros utilizados: Fluxo total = 6 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = 0 °C; tempo de residência = 2,5 s.

Aparência: Óleo amarelo claro;

Rendimento: 44 mg (0,18 mmol, 90%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (98:2 → 19:1);

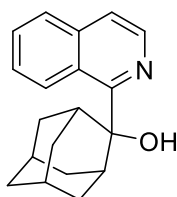
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 2,18 – 2,15 (m, 2H), 1,83 – 1,79 (m, 2H), 1,68 – 1,65 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 4H), 1,38 – 1,33 (m, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 159,8, 142,0, 135,6, 130,3, 127,4, 127,2, 127,0, 124,9, 117,1, 42,6, 33,4 (2C), 26,3, 26,0 (2C).

IV (ATR, cm⁻¹): 3048, 2924, 2849, 1619, 1582, 1549, 1493, 1460, 1447, 1333, 1307, 1297, 1260, 1227, 1204, 1182, 1147, 1142, 1025, 1013, 997, 987, 886, 864, 841, 811, 793, 782, 741, 704, 675.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 210 (17), 162 (11), 161 (100), 134 (12), 128 (18), 67 (17).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₅H₁₇NS]: 243,1082; encontrado 243,1081.

2-(Isoquinolin-1-il)adamantan-2-ol (122i)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 1-iodoisoquinolina (**119c**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂-LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em

hexano, 0,30 mmol); 2-adamantanona (**121c**, 45 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 6 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = 0 °C; tempo de residência = 2,5 s.

Ponto de fusão: 174,1 – 176,0 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 41 mg (0,15 mmol, 73%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 → 95:5 → 8:2);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (ddd, *J* = 8,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 3H), 1,78 – 1,68 (m, 7H).

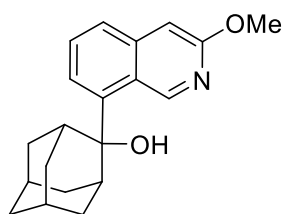
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 163,4, 139,8, 137,8, 129,2, 128,5, 127,7, 126,6, 125,8, 120,6, 80,5, 47,1, 39,4, 38,2, 38,0 (2C), 35,2, 33,6, 27,7, 27,4.

IV (ATR, cm⁻¹): 3424, 3052, 2951, 2939, 2932, 2920, 2903, 2894, 2848, 1619, 1590, 1556, 1467, 1451, 1442, 1350, 1342, 1315, 1310, 1304, 1286, 1174, 1137, 1103, 1073, 1044, 1035, 1013, 992, 962, 938, 914, 867, 820, 805, 799, 744, 694, 681, 665.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 278 (100), 260 (80), 225 (70), 207 (67), 184 (27), 167 (29), 156 (28), 129 (87), 79 (38).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₉H₂₀NO]: 278,1550; encontrado 278,1544 (M – H).

2-(3-Metoxi-isoquinolin-8-il)adamantan-2-ol (**122j**)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 8-bromo-3-metoxi-isoquinolina (**119d**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂·LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); 2-adamantanona (**121c**, 45 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 6 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = -20 °C; tempo de residência = 2,5 s;

Ponto de fusão: 190,0 – 193,2 °C;

Aparência: Cristal branco;

Rendimento: 45 mg (0,15 mmol, 73%);

Fase móvel da coluna: isoexano:EtOAc (100:0 → 95:5 → 8:2);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 9,97 (s, 1H), 7,55 (dl, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,63 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,96 – 1,93 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 9H).

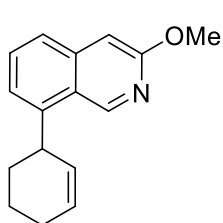
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 160,2, 151,2, 142,4, 141,6, 128,8, 126,3, 123,6, 123,3, 102,0, 77,9, 54,2, 38,4 (2C), 37,9 (2C), 33,5, 27,8 (2C), 27,1 (2C).

IV (ATR, cm^{-1}): 3411, 2956, 2935, 2913, 2902, 2887, 2855, 2845, 1618, 1592, 1484, 1462, 1447, 1427, 1381, 1339, 1321, 1308, 1289, 1257, 1250, 1225, 1188, 1162, 1147, 1103, 1095, 1077, 1037, 1017, 1007, 996, 965, 948, 869, 805, 762, 736, 704, 664.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 309 (19), 291 (21), 290 (12), 188 (17), 187 (12), 186 (100), 172 (14), 165 (12), 160 (31), 159 (26), 158 (27), 157 (26), 150 (20), 129 (10), 115 (12), 91 (20), 81 (11), 80 (13), 79 (42), 77 (16).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2]$: 309,1729; encontrado 309,1725.

8-(Ciclo-hex-2-en-1-il)-3-metoxi-isoquinolina (122k)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 8-bromo-3-metoxi-isoquinolina (**119d**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $\text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ (0,1 M, 0,10 mmol) em

THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); 3-bromociclo-hex-1-eno (**121h**, 48 mg, 0,30 mmol); $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (0,02 mL, 1 M em THF, 0,1 equiv.); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 6 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = -20 °C; tempo de residência = 2,5 s.

Aparência: Óleo amarelo claro;

Rendimento: 34 mg (0,14 mmol, 71%);

Fase móvel da coluna: isoexano:EtOAc (100:0 → 95:5 → 8:2);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 9,29 (s, 1H), 7,54 (dl, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,3, 6,9$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 6,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,05 – 6,00 (m,

1H), 5,81 (ddd, $J = 10,0, 4,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,22 – 2,15 (m, 3H), 1,80 – 1,67 (m, 3H).

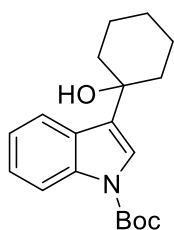
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 161,1, 147,4, 143,5, 140,3, 130,3, 129,5, 129,4, 124,4, 123,7, 123,2, 102,0, 54,3, 37,1, 31,6, 25,3, 21,0.

IV (ATR, cm^{-1}): 3017, 2928, 2857, 2833, 1621, 1590, 1567, 1487, 1465, 1445, 1422, 1391, 1349, 1318, 1289, 1258, 1247, 1228, 1222, 1176, 1169, 1146, 1133, 1074, 1038, 1018, 975, 882, 876, 852, 796, 765, 743, 723, 694, 681, 664.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 239 (69), 238 (100), 210 (90), 180 (49), 167 (63), 154 (52), 139 (44), 115 (47), 79 (41).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}]$: 239,1310; encontrado 239,1309.

3-(1-Hidroxiciclo-hexil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butila (122I)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: *N*-Boc-3-bromoindol (**119e**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $\text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); ciclo-hexanona (**121b**, 30 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = $12 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; Reator = 0,25 mL; temperatura = $-20 \text{ }^\circ\text{C}$; tempo de residência = 1,3 s.

Ponto de fusão: 128,6 – 130,3 $^\circ\text{C}$;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 38 mg (0,12 mmol, 60%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 \rightarrow 95:5 \rightarrow 8:2);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (sl, 1H), 7,30 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 2,04 – 1,94 (m, 4H), 1,87 – 1,71 (m, 4H), 1,67 (s, 10H), 1,42 – 1,30 (m, 1H).

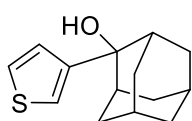
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 150,0, 136,3, 129,0, 128,5, 124,3, 122,4, 121,7, 121,5, 115,5, 83,8, 71,1, 38,0 (2C), 28,4 (3C), 25,9, 22,1 (2C).

IV (ATR, cm^{-1}): 3530, 2939, 2923, 2853, 1704, 1473, 1454, 1442, 1380, 1365, 1349, 1306, 1298, 1275, 1261, 1253, 1228, 1190, 1182, 1148, 1141, 1119, 1091, 1055, 1047, 1031, 1019, 983, 966, 907, 852, 842, 809, 771, 765, 747, 713, 655.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 259 (31), 241 (68), 197 (67), 168 (43), 130 (21), 117 (20), 57 (100), 43 (81).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3]$: 315,1834; encontrado 315,1824.

2-(tiofen-3-il)adamantan-2-ol (122m)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 3-bromotiofeno (**119f**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; $n\text{-BuLi}$ (0,30 M em hexano, 0,30 mmol); 2-adamantanona (**121c**, 30 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = $12 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; Reator = 0,25 mL; temperatura = $-20 \text{ }^\circ\text{C}$; tempo de residência = 1,3 s.

Aparência: Óleo amarelo claro;

Rendimento: 43 mg (0,18 mmol, 92%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 \rightarrow 95:5);

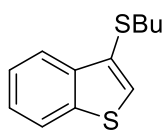
RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ / ppm = 7,31 (dd, $J = 5,0, 2,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 2,9, 1,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,0, 1,4 \text{ Hz}$, 1H), 2,37 (d, $J = 9,9 \text{ Hz}$, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 9H), 1,57 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): δ / ppm = 149,0, 126,3, 126,1, 121,6, 74,6, 38,3, 37,9 (2C), 35,6 (2C), 33,4 (2C), 28,1, 27,9.

IV (ATR, cm^{-1}): 3552, 3442, 3106, 2901, 2854, 1468, 1449, 1409, 1352, 1324, 1287, 1264, 1233, 1184, 1172, 1102, 1078, 1042, 1007, 999, 980, 941, 927, 888, 868, 844, 795, 781, 766, 736, 670.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 234 (21), 219 (13), 217 (37), 216 (12), 187 (10), 150 (26), 111 (20), 79 (13), 42 (25).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}]$: 234,1078; encontrado 234,1075.

3-(Butiltio)benzo[*b*]tiofeno (122n)

Número CAS: 54965-44-5;

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 3-bromobenzo[*b*]tiofeno (**119g**, 0,20 m, 0,20 mmol) contendo MgCl₂·LiCl (0,1 m, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 m em hexano, 0,30 mmol); dissulfeto de dibutila (**121i**, 54 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL·min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = -20 °C; tempo de residência = 1,3 s.

Aparência: Óleo amarelo claro;

Rendimento: 42 mg (0,19 mmol, 94%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 → 99:1);

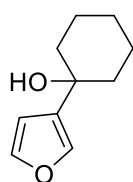
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7,94 (ddd, *J* = 7,8, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (ddd, *J* = 7,8, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 8,2, 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,66 – 1,58 (m, 2H), 1,50-1,41 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 140,0, 139,3, 127,5, 126,2, 124,9, 124,5, 123,0, 122,7, 34,6, 31,7, 21,9, 13,8.

IV (ATR, cm⁻¹): 3096, 3060, 2954, 2925, 2869, 1737, 1480, 1463, 1453, 1435, 1419, 1377, 1308, 1272, 1253, 1223, 1146, 1099, 1062, 1018, 962, 937, 914, 825, 780, 753, 730, 723, 703.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 222 (32), 166 (100), 165 (14), 134 (12), 121 (20).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₂H₁₄S₂]: 222,0537; encontrado 222,0532.

1-(Furan-3-il)ciclo-hexan-1-ol (122o)

Número CAS: 118959-04-9;

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 3-bromofurano (**119h**, 0,20 m, 0,20 mmol) contendo MgCl₂·LiCl (0,1 m, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,30 m em hexano, 0,30 mmol); ciclo-hexanona (**121b**, 30 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros**

utilizados: Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,02 mL; temperatura = -40 °C; tempo de residência = 0,1 s.

Aparência: Óleo amarelo claro;

Rendimento: 20 mg (0,12 mmol, 60%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 → 9:1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7,38 – 7,36 (m, 2H), 6,42 (dd, *J* = 1,6, 1,1 Hz, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 4H), 1,65 – 1,49 (m, 6H), 1,37 – 1,30 (m, 1H).

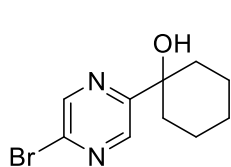
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 143,2, 138,3, 108,5 (2C), 69,4, 38,7 (2C), 25,7, 22,3 (2C).

IV (ATR, cm⁻¹): 3445, 2930, 2857, 2360, 1753, 1633, 1448, 1341, 1318, 1280, 1260, 1178, 1161, 1147, 1134, 1114, 1088, 1052, 1033, 1021, 972, 956, 929, 888, 872, 837, 787, 725.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 166 (77), 148 (26), 123 (100), 110 (19), 95 (58), 81 (28), 77 (13).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₀H₁₄O₂]: 166,0994; encontrado 166,0988.

1-(5-Bromopirazin-2-il)ciclo-hexan-1-ol (125a)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 2,5-dibromopirazina (**123a**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂·LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,18 M em hexano, 0,18 mmol); ciclo-hexanona (**121b**, 30 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = -20 °C; tempo de residência = 1,3 s.

Ponto de fusão: 70,4 – 72,8 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 31 mg (0,12 mmol, 67%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 → 9:1 → 8:2);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,59 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 1,91 – 1,65 (m, 9H), 1,39 – 1,30 (m, 1H).

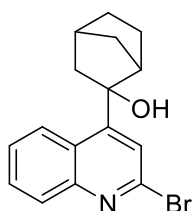
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 160,5, 145,5, 142,0, 138,9, 73,1, 37,9 (2C), 25,3, 21,8 (2C).

IV (ATR, cm^{-1}): 3460, 2917, 2851, 1737, 1727, 1443, 1377, 1365, 1353, 1303, 1271, 1259, 1227, 1158, 1144, 1132, 1118, 1108, 1099, 1037, 1028, 1014, 981, 927, 905, 891, 851, 835, 764.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 230 (84), 228 (88), 215 (54), 203 (15), 187 (95), 185 (100), 174 (75), 172 (79), 159 (31), 157 (29).

EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}]$: 256,0211; encontrado 256,0205.

2-(2-Bromoquinolin-4-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125b**)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 2,4-dibromoquinolina (**123b**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $\text{MgCl}_2\text{-LiCl}$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,18 M em hexano, 0,18 mmol); norcânfora (**121j**, 33 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = $12 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; Reator = 0,25 mL; temperatura = $-20 \text{ }^\circ\text{C}$; tempo de residência = 1,3 s.

Ponto de fusão: 216,8 – 218,2 $^\circ\text{C}$;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 33 mg (0,11 mmol, 58%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 \rightarrow 95:5 \rightarrow 9:1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8,46 (dd, $J = 8,6, 1,0 \text{ Hz}$, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,4, 0,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,53 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,49 (s, 1H), 2,92 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,33 (t, $J = 3,9 \text{ Hz}$, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,95 (dd, $J = 13,3, 3,3 \text{ Hz}$, 1H), 1,76 – 1,51 (m, 5H).

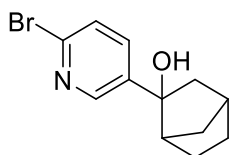
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 155,5, 150,3, 141,8, 130,0, 129,7, 127,9, 126,5, 125,4, 121,3, 80,5, 48,3, 46,2, 39,2, 37,6, 29,0, 22,0.

IV (ATR, cm^{-1}): 3378, 2961, 2940, 2928, 2867, 1572, 1554, 1500, 1409, 1357, 1339, 1312, 1280, 1267, 1254, 1225, 1165, 1147, 1096, 1084, 1045, 1023, 1002, 994, 959, 888, 872, 836, 796, 770, 753, 692.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 251 (58), 249 (62), 238 (43), 236 (36), 209 (37), 207 (37), 170 (100), 154 (42), 140 (53), 127 (88), 115 (84), 77 (26).

EMAR (EI) m/z calculado para $[C_{16}H_{16}BrNO]$: 317,0415; encontrado 317,0410.

2-(6-Bromopiridin-3-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (125c)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 2,5-dibromopiridina (**123c**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $MgCl_2 \cdot LiCl$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; $n-BuLi$ (0,18 M em hexano, 0,18 mmol); norcânfora (**121j**, 33 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = $12 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; Reator = 0,25 mL; temperatura = $0 \text{ }^\circ\text{C}$; tempo de residência = 1,3 s.

Ponto de fusão: $150,8 - 152,3 \text{ }^\circ\text{C}$;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 33 mg (0,12 mmol, 68%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 \rightarrow 9:1 \rightarrow 8:2);

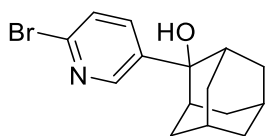
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm = 8,47 (dd, $J = 2,7, 0,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,4, 2,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,4, 0,7 \text{ Hz}$, 1H), 2,51 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,36 (t, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 1H), 2,21 (ddd, $J = 13,3, 4,8, 2,8 \text{ Hz}$, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,71 – 1,63 (m, 1H), 1,53 – 1,48 (m, 3H), 1,47 – 1,42 (m, 1H), 1,38 (dq, $J = 10,3, 1,7 \text{ Hz}$, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm = 148,2, 143,7, 140,5, 137,0, 127,7, 79,5, 47,6, 47,0, 38,8, 37,8, 28,9, 22,3.

IV (ATR, cm^{-1}): 3352, 2952, 2870, 2360, 1576, 1558, 1457, 1358, 1310, 1294, 1147, 1089, 1022, 974, 958, 909, 829, 731.

CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 214 (38), 212 (39), 202 (31), 201 (58), 200 (33), 199 (60), 186 (98), 184 (100), 158 (18), 156 (18), 133 (20).

EMAR (EI) m/z calculado para $[C_{12}H_{14}BrNO]$: 267,0259; encontrado 267,0252.

2-(6-Bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (125d)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 2,5-dibromopiridina (**123c**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $MgCl_2 \cdot LiCl$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,18 M em hexano, 0,18 mmol); 2-adamantanona (**121c**, 45 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = 0 °C; tempo de residência = 1,3 s.

Ponto de fusão: 163,0 – 164,8 °C;

Aparência: Sólido branco;

Rendimento: 37 mg (0,12 mmol, 67%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 → 9:1 → 8:2);

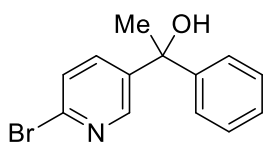
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,91 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,78 (d, *J* = 13,0 Hz, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 148,5, 140,9, 140,2, 136,6, 128,2, 74,8, 37,6, 35,6 (2C), 34,8 (2C), 32,7 (2C), 27,4, 26,7.

IV (ATR, cm⁻¹): 3356, 2906, 2855, 2361, 1575, 1559, 1458, 1364, 1090, 1049, 1008, 969, 912, 831.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 309 (20), 307 (23), 291 (98), 289 (100), 228 (32), 186 (61), 184 (63), 151 (58), 81 (43), 79 (39).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₅H₁₃BrNO]: 307,0572; encontrado 307,0566.

1-(6-Bromopiridin-3-il)-1-feniletan-1-ol (125e)**Inédita**

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 2,5-dibromopiridina (**123c**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo $MgCl_2 \cdot LiCl$ (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,18 M em hexano, 0,18 mmol); acetofenona (**121k**, 28 mg, 0,30 mmol); **Parâmetros utilizados:**

Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = 0 °C; tempo de residência = 1,3 s.

Aparência: Óleo incolor;

Rendimento: 28 mg (0,10 mmol, 56%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (95:5 → 9:1 → 8:2);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,34 (td, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 2H), 7,28 (dt, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,96 (s, 3H).

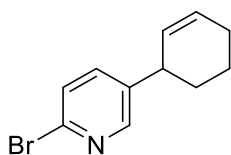
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 148,1, 146,4, 143,0, 140,7, 136,7, 128,7 (2C), 127,8, 127,6, 125,8 (2C), 74,9, 30,8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2920, 2361, 2342, 2332, 1576, 1559, 1457, 1449, 1374, 1093, 1022, 766, 700.

CG-EM (70 eV, *m/z*, abundância relativa, %): 265 (12), 264 (96), 263 (13), 262 (100), 186 (63), 184 (64), 158 (15), 156 (15).

EMAR (EI) *m/z* calculado para [C₁₃H₁₂BrNO]: 277,0102; encontrado 277,0098.

2-Bromo-5-(ciclo-hex-2-en-1-il)piridina (125f)



Inédita

Procedimento: De acordo com PG-9, as seguintes soluções foram preparadas e utilizadas: 2,5-dibromopiridina (**123c**, 0,20 M, 0,20 mmol) contendo MgCl₂·LiCl (0,1 M, 0,10 mmol) em THF; *n*-BuLi (0,18 M em hexano, 0,18 mmol); 3-bromociclo-hex-1-eno (**121h**, 48 mg, 0,30 mmol); CuCN·2LiCl (0,02 mL, 1 M em THF, 0,1 equiv.); **Parâmetros utilizados:** Fluxo total = 12 mL.min⁻¹; Reator = 0,25 mL; temperatura = 0 °C; tempo de residência = 1,3 s.

Aparência: Óleo incolor;

Rendimento: 26 mg (0,11 mmol, 61%);

Fase móvel da coluna: isohexano:EtOAc (100:0 → 98:2 → 95:5);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8,22 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 5,97 – 5,92 (m, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 10,0, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 2,01 – 1,98 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 2H), 1,53 – 1,45 (m, 1H).

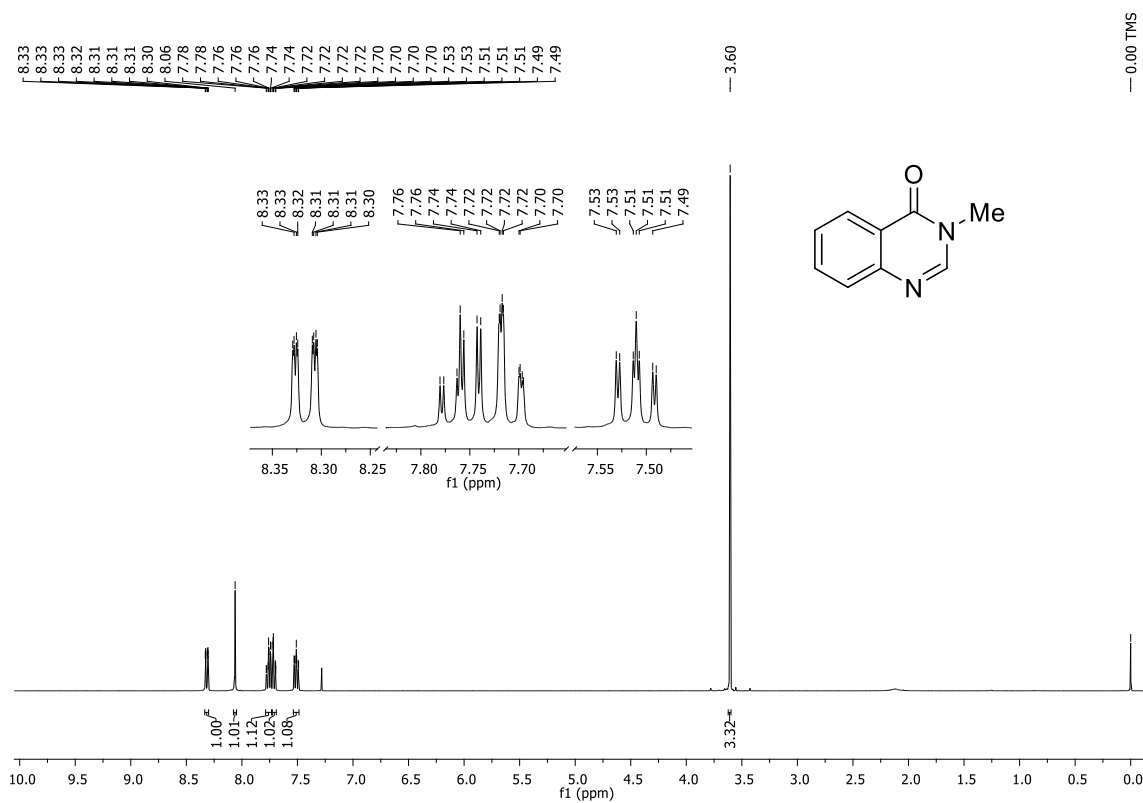
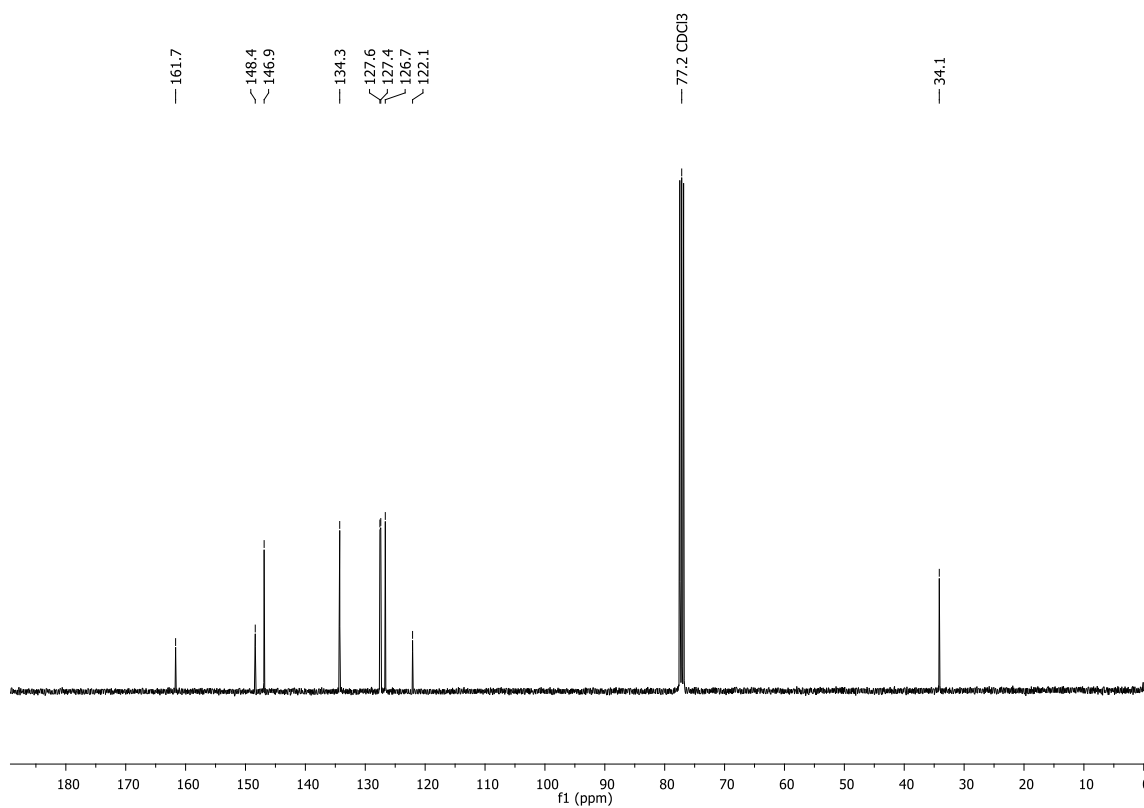
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 150,0, 141,3, 139,7, 138,1, 130,1, 128,2, 127,8, 38,8, 32,4, 24,9, 20,8.

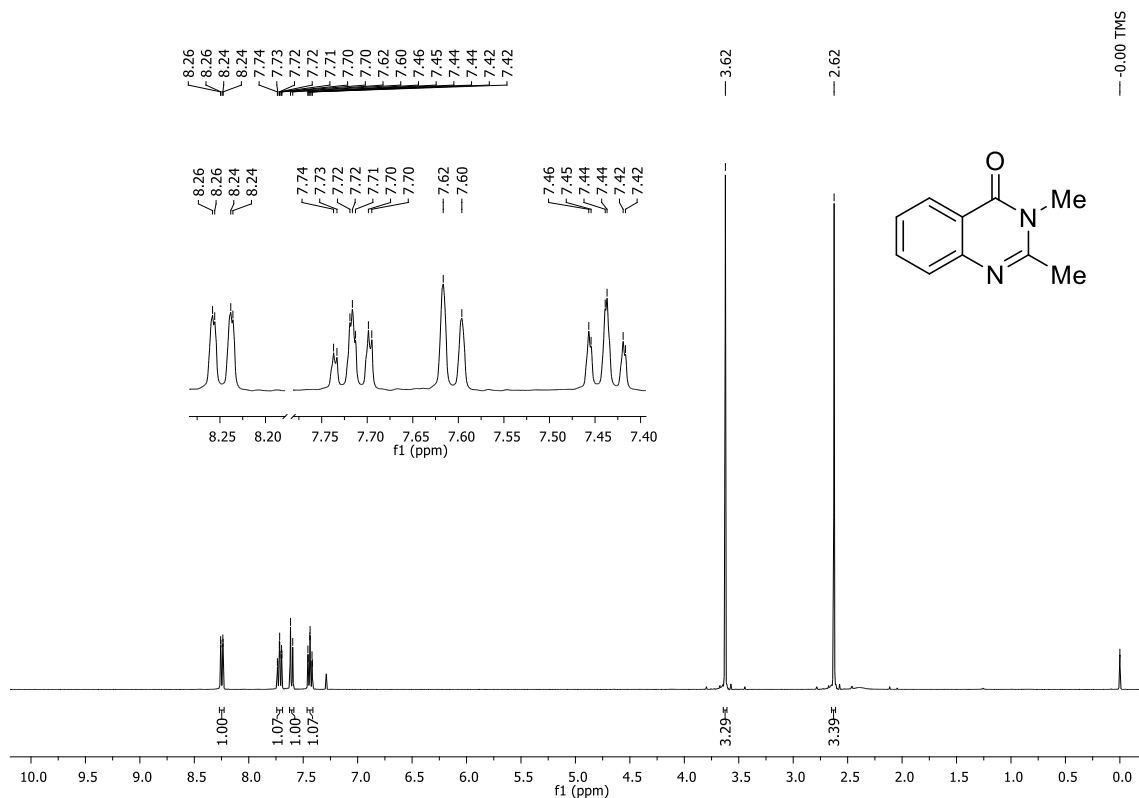
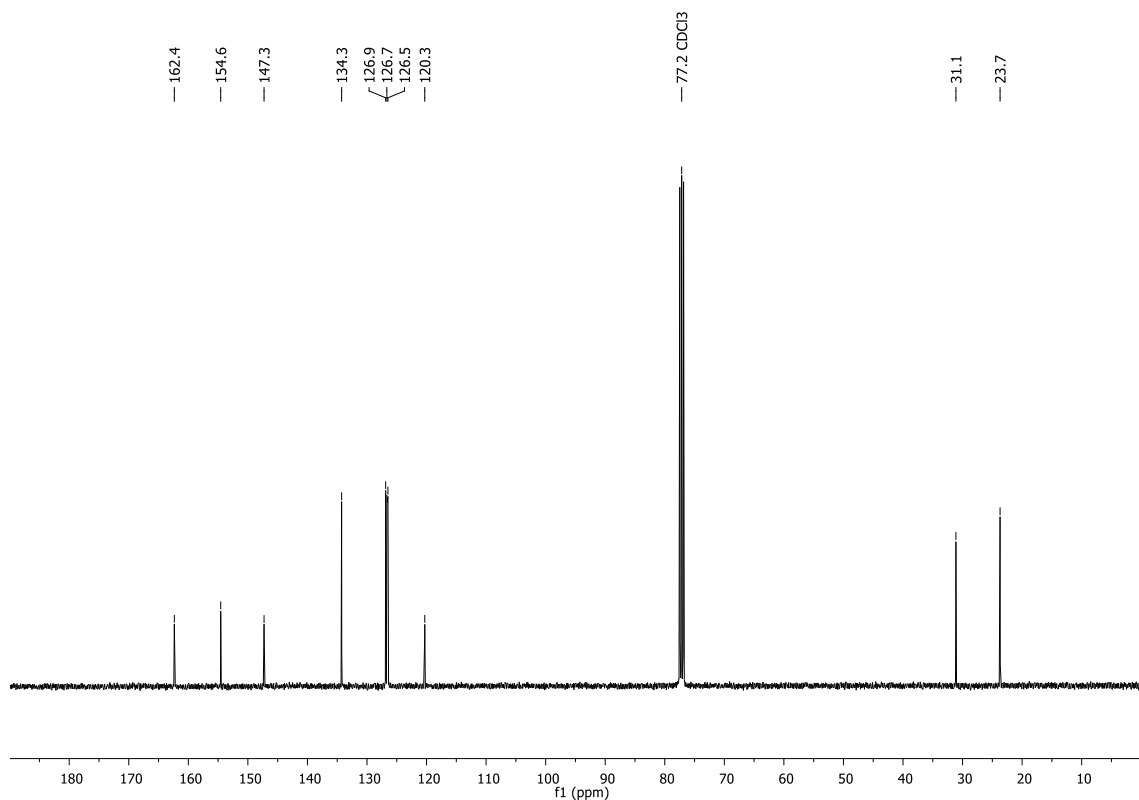
IV (ATR, cm^{-1}): 3021, 2931, 2860, 2836, 2360, 2342, 1670, 1653, 1576, 1559, 1451, 1395, 1377, 1346, 1300, 1131, 1088, 1022, 882, 848, 829, 793, 737, 724.

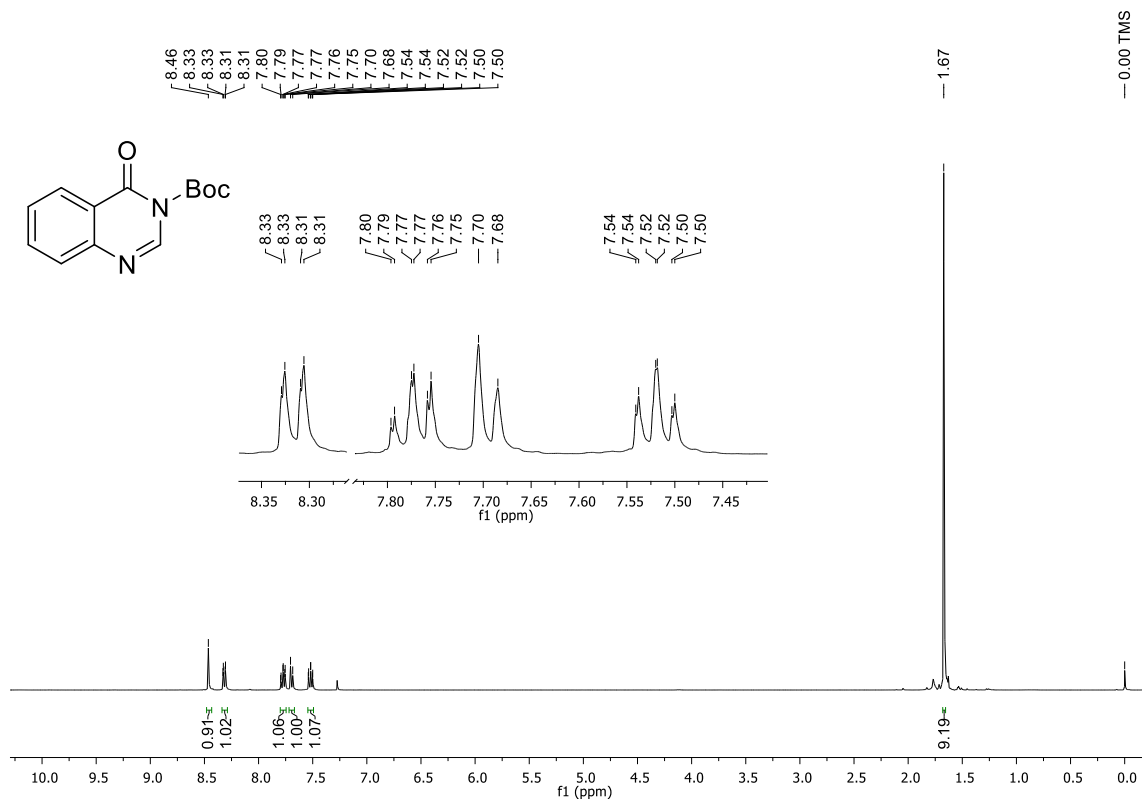
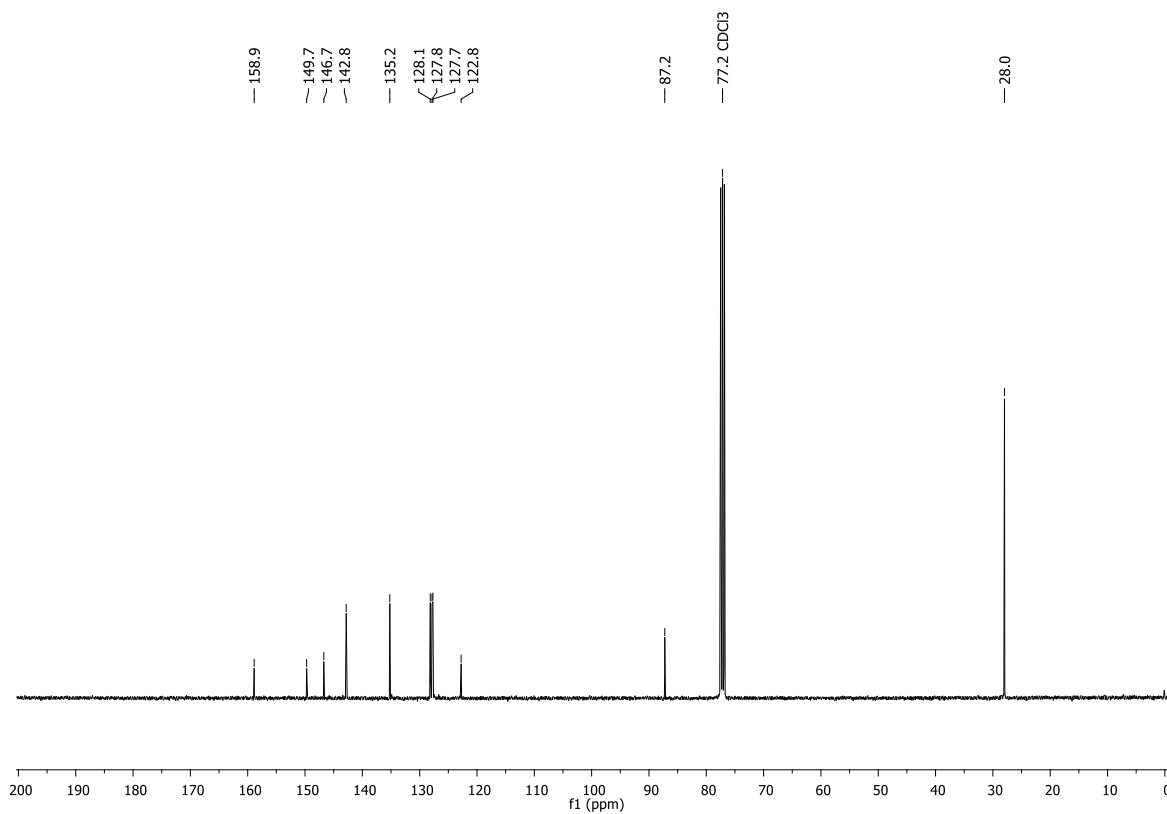
CG-EM (70 eV, m/z , abundância relativa, %): 239 (38), 237 (40), 224 (45), 222 (46), 211 (16), 209 (17), 158 (70), 130 (100), 77 (12).

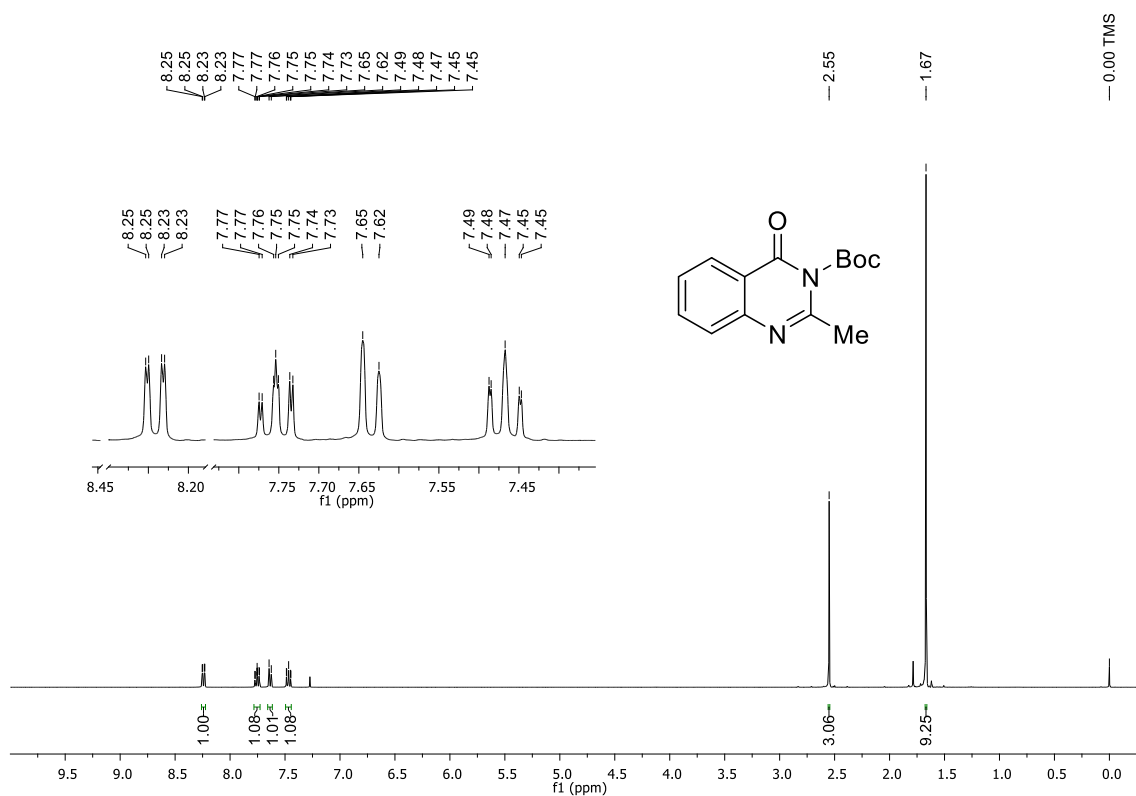
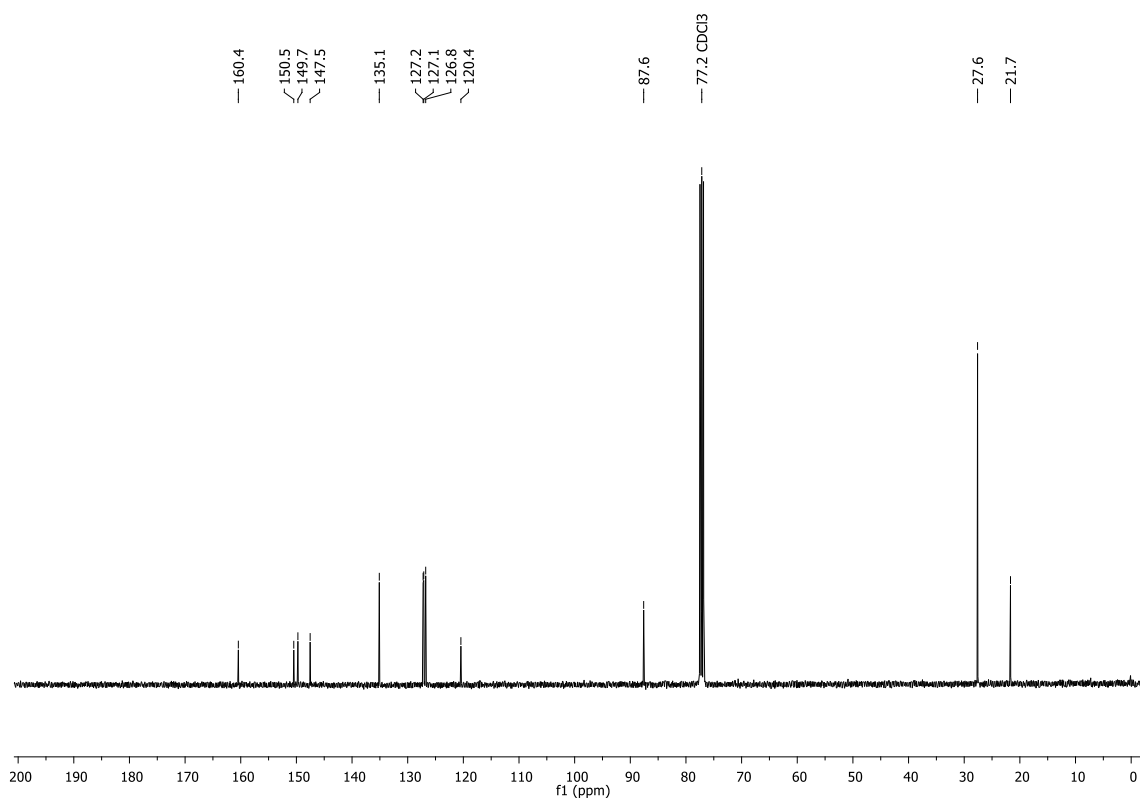
EMAR (EI) m/z calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}]$: 237,0153; encontrado 237,0145.

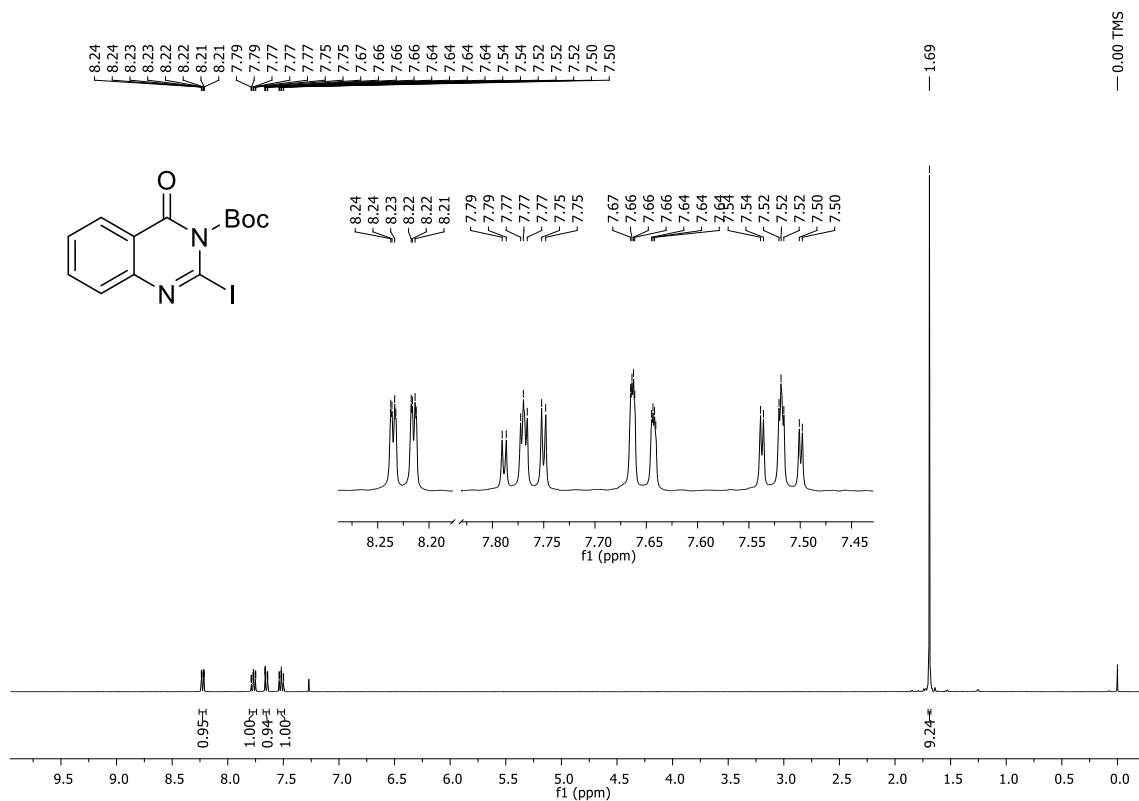
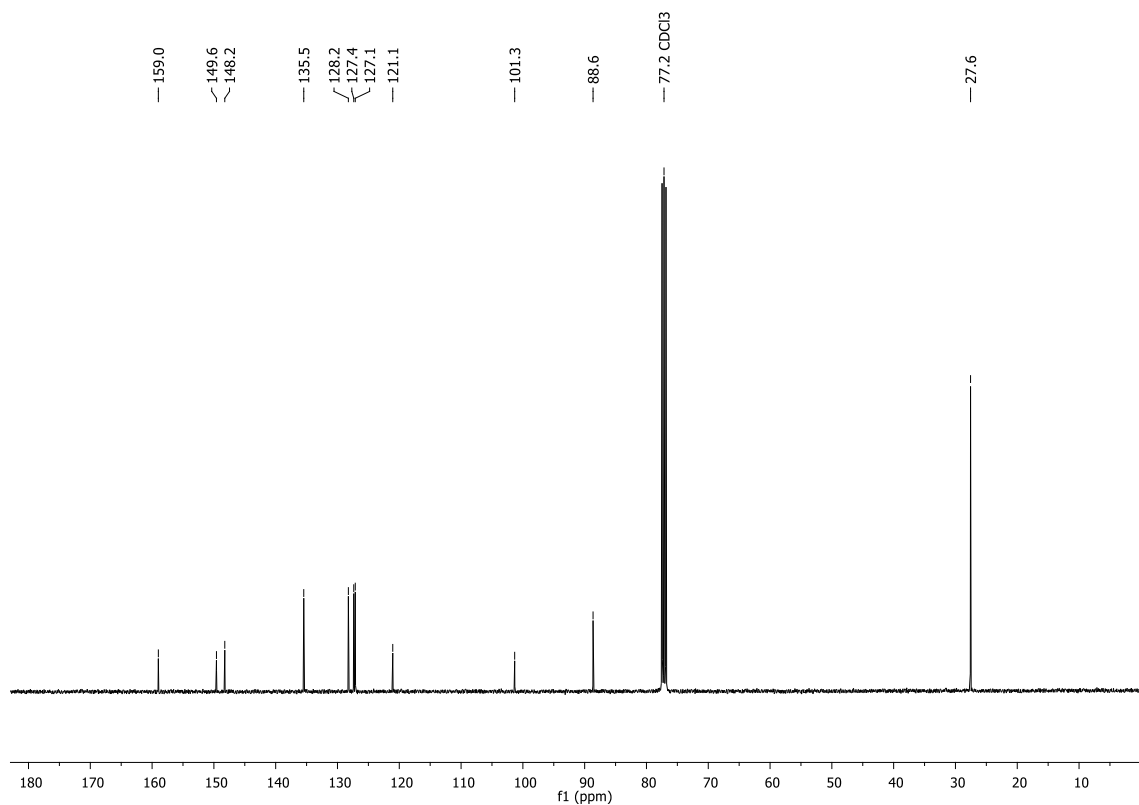
Apêndices

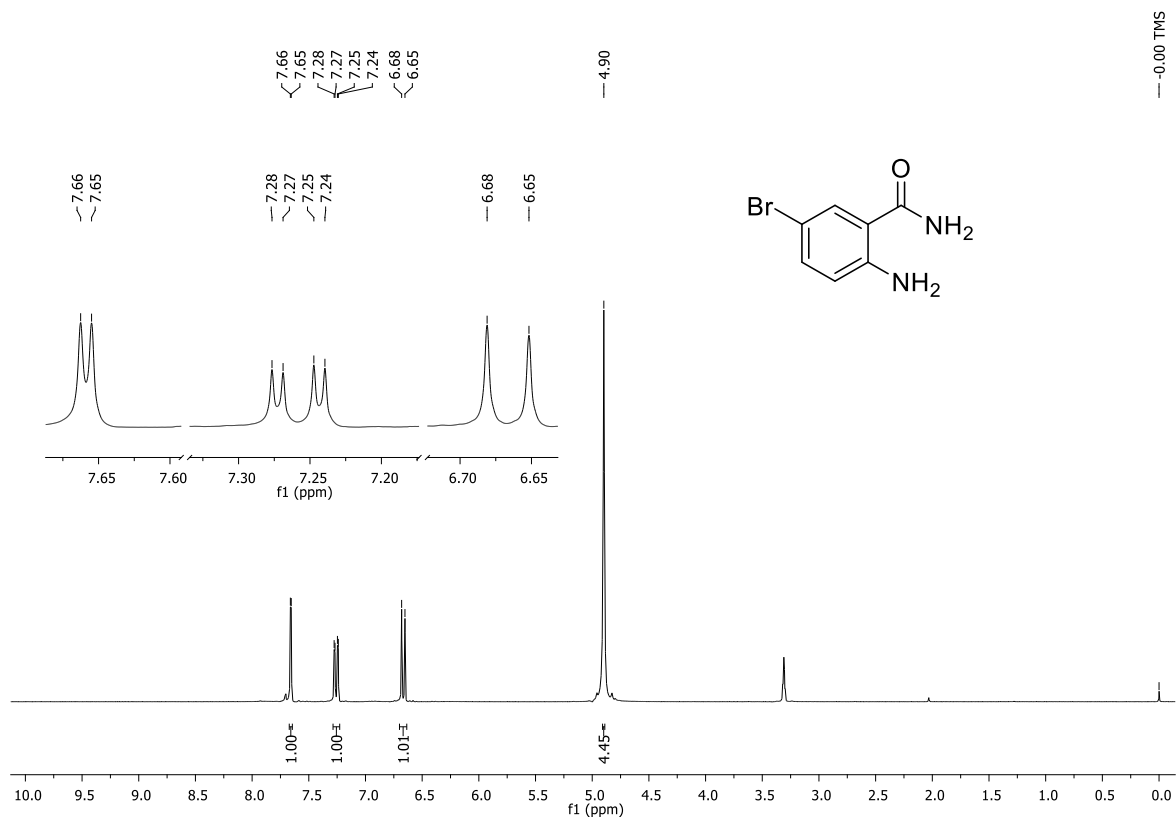
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-metilquinazolin-4(3H)-ona (**66a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-metilquinazolin-4(3H)-ona (**66a**)

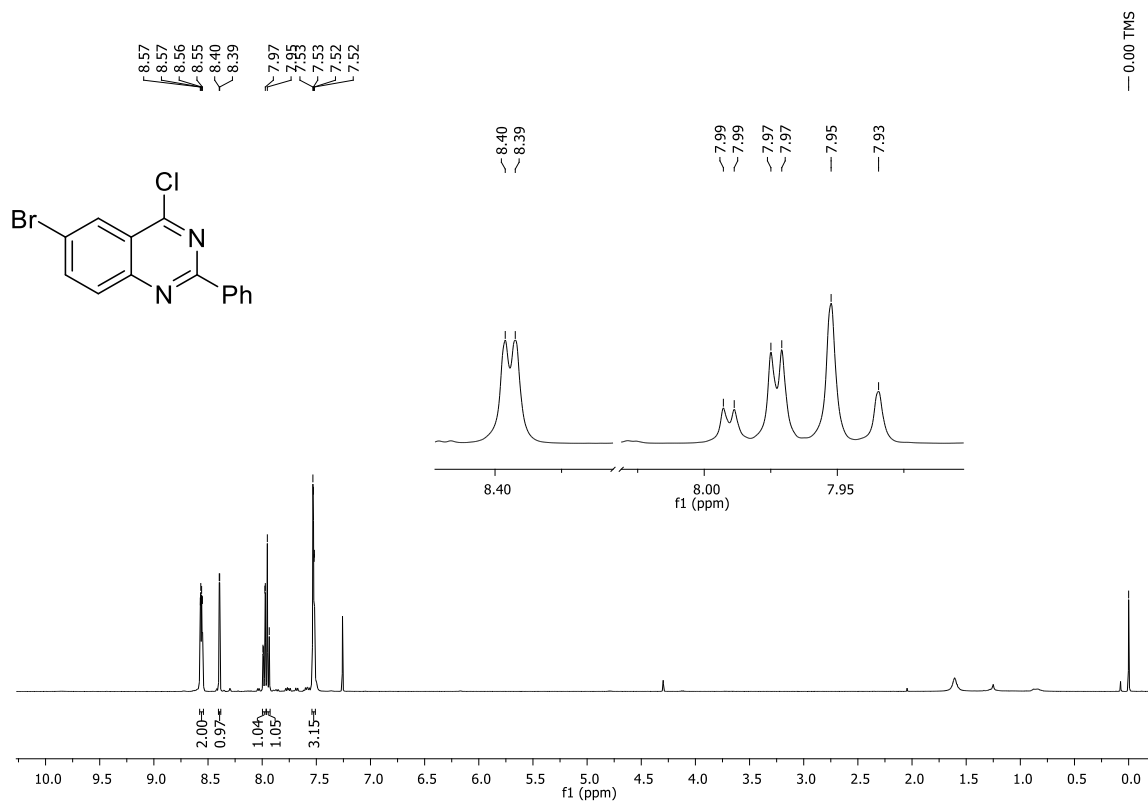
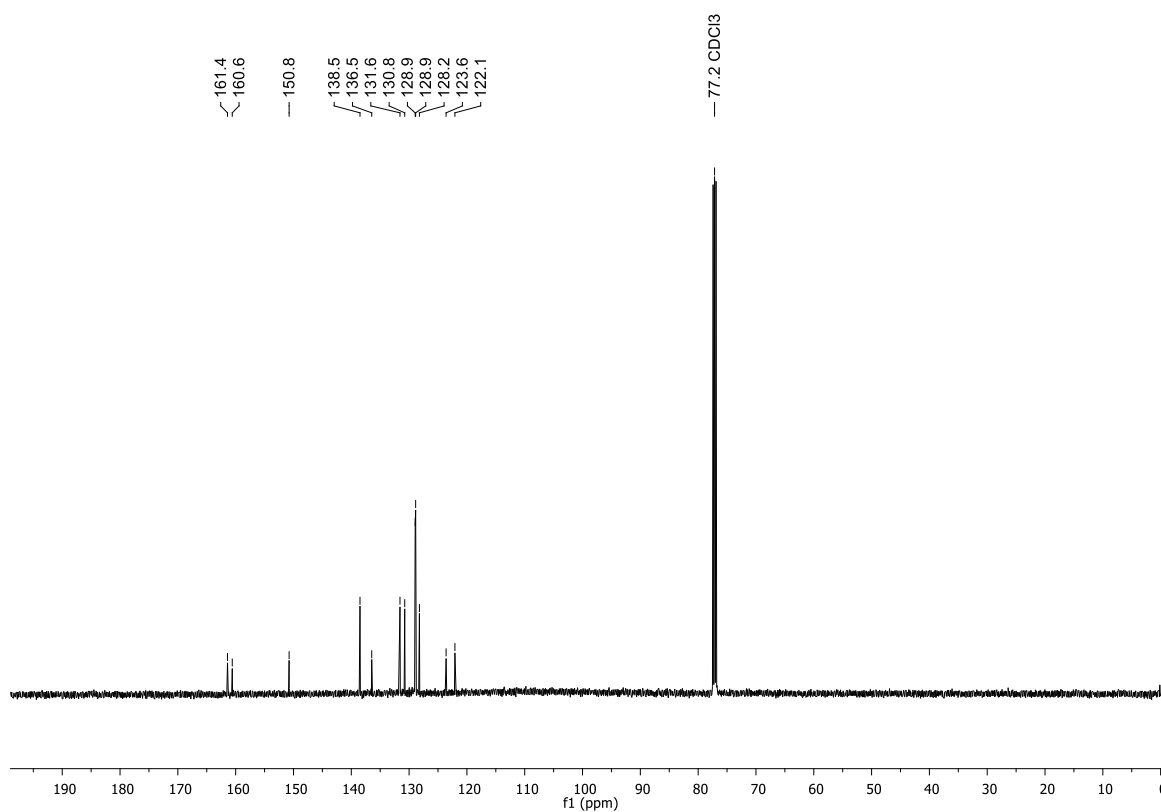
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2,3-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (**66b**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2,3-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (**66b**)

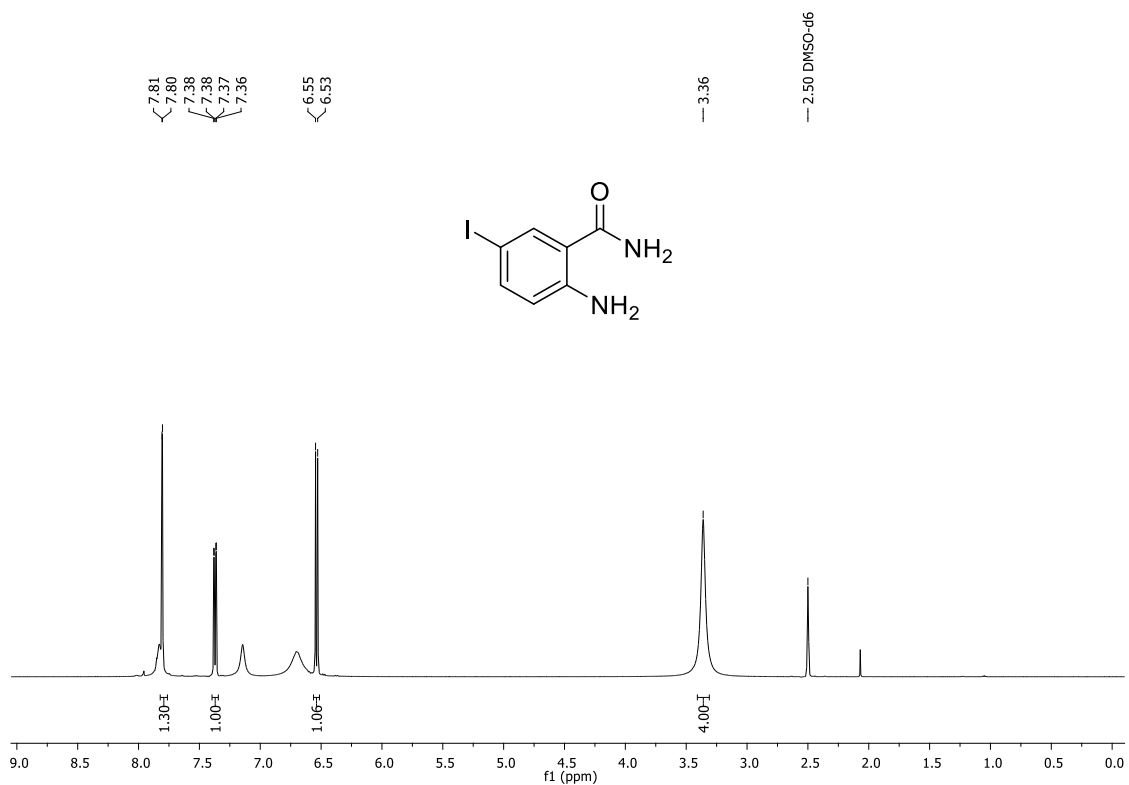
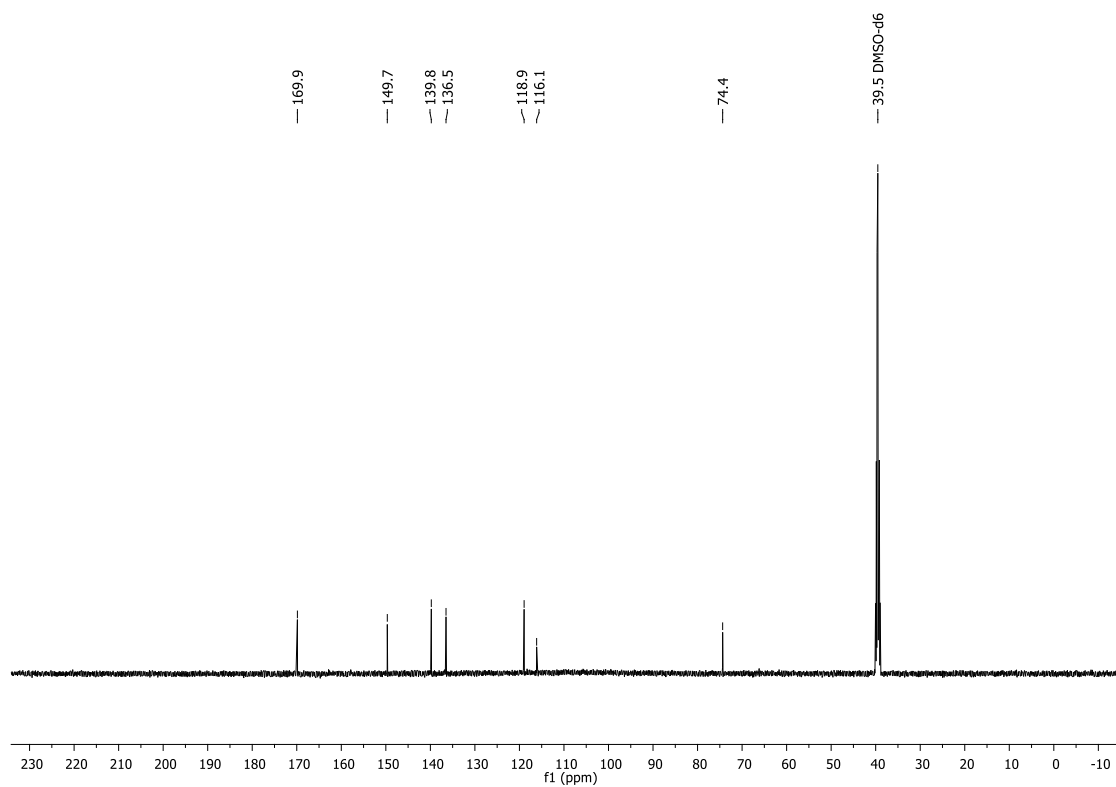
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-Boc-quinazolin-4(3*H*)-ona (**67a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-Boc-quinazolin-4(3*H*)-ona (**67a**)

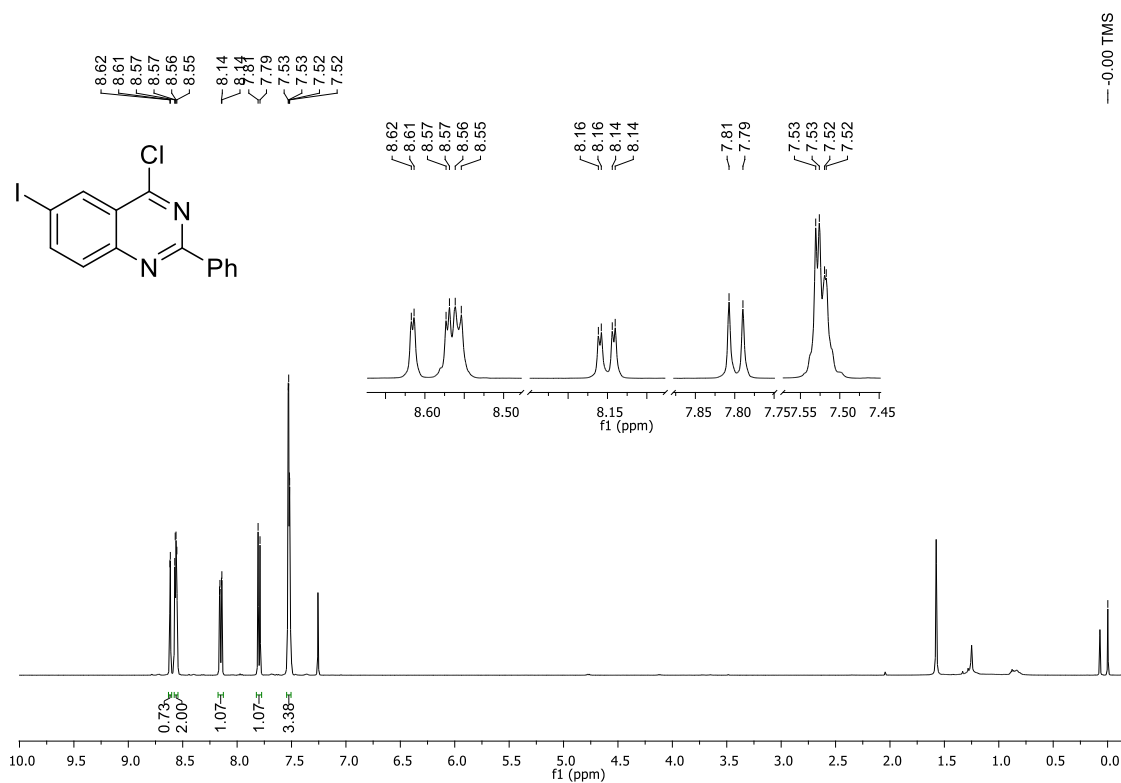
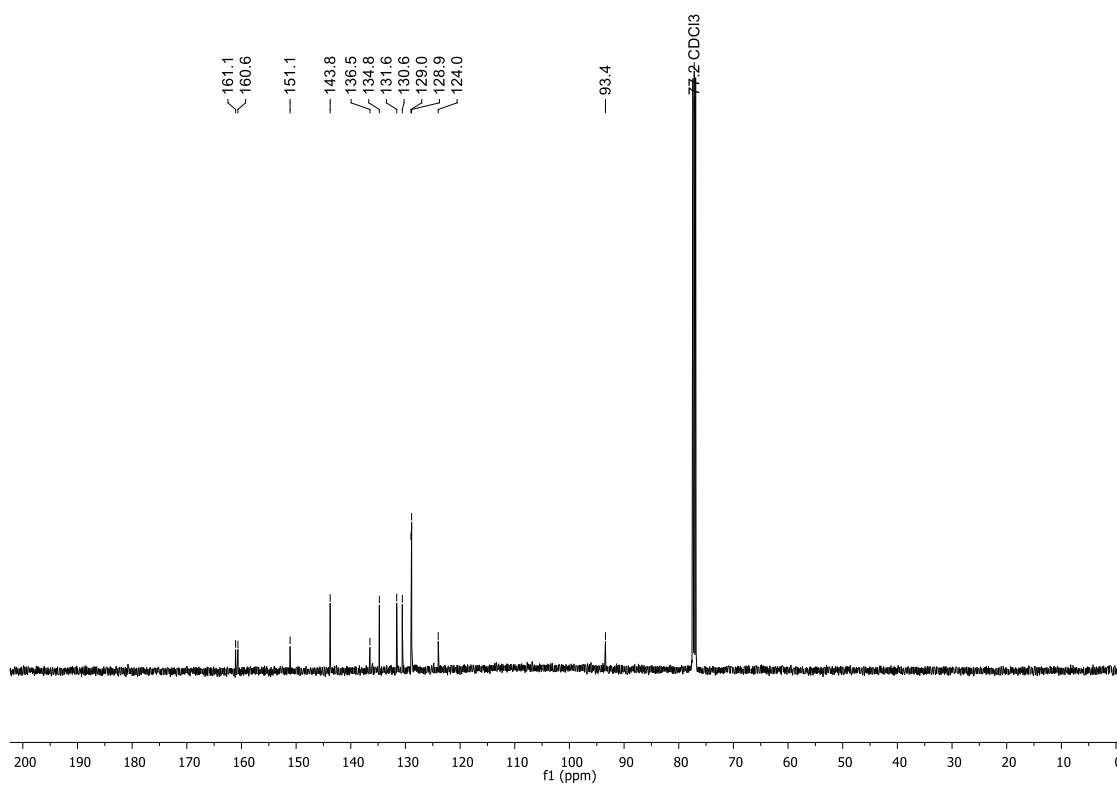
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-Boc-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (**67b**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-Boc-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (**67b**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-Boc-2-iodoquinazolin-4(3*H*)-ona (**75a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-Boc-2-iodoquinazolin-4(3*H*)-ona (**75a**)

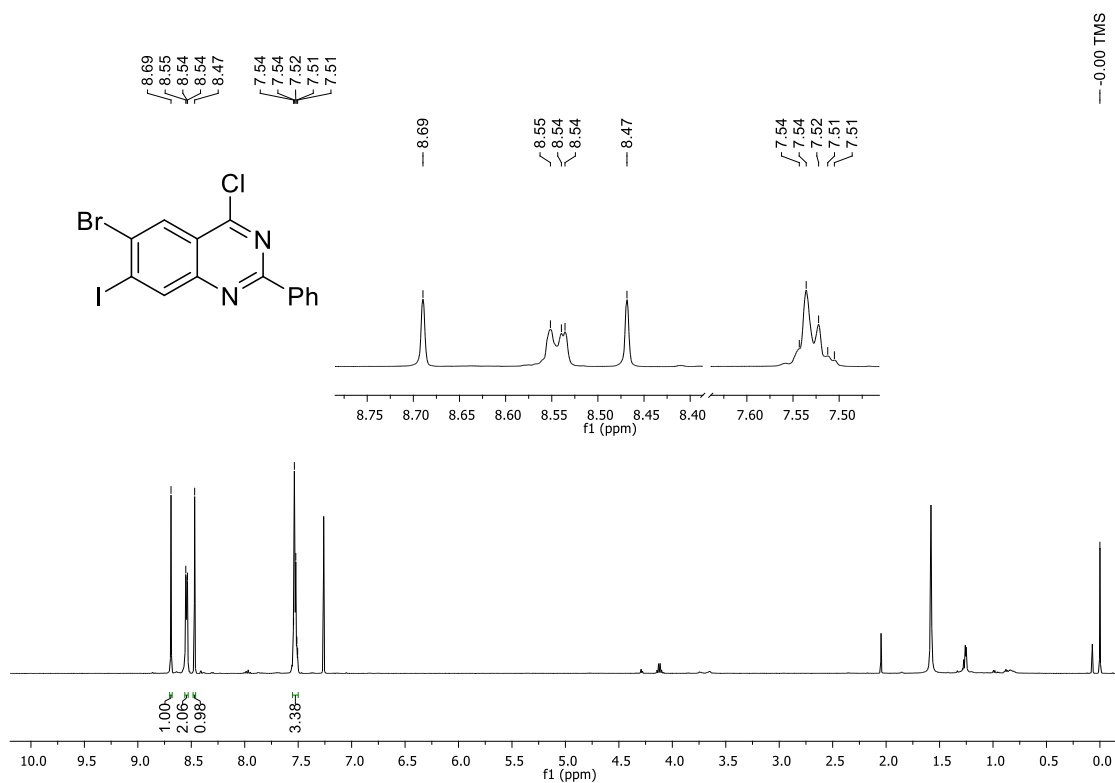
RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm) da 2-amino-5-bromobenzamida (**78a**)

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**)RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-bromo-4-cloro-2-fenilquinazolina (**76a**)

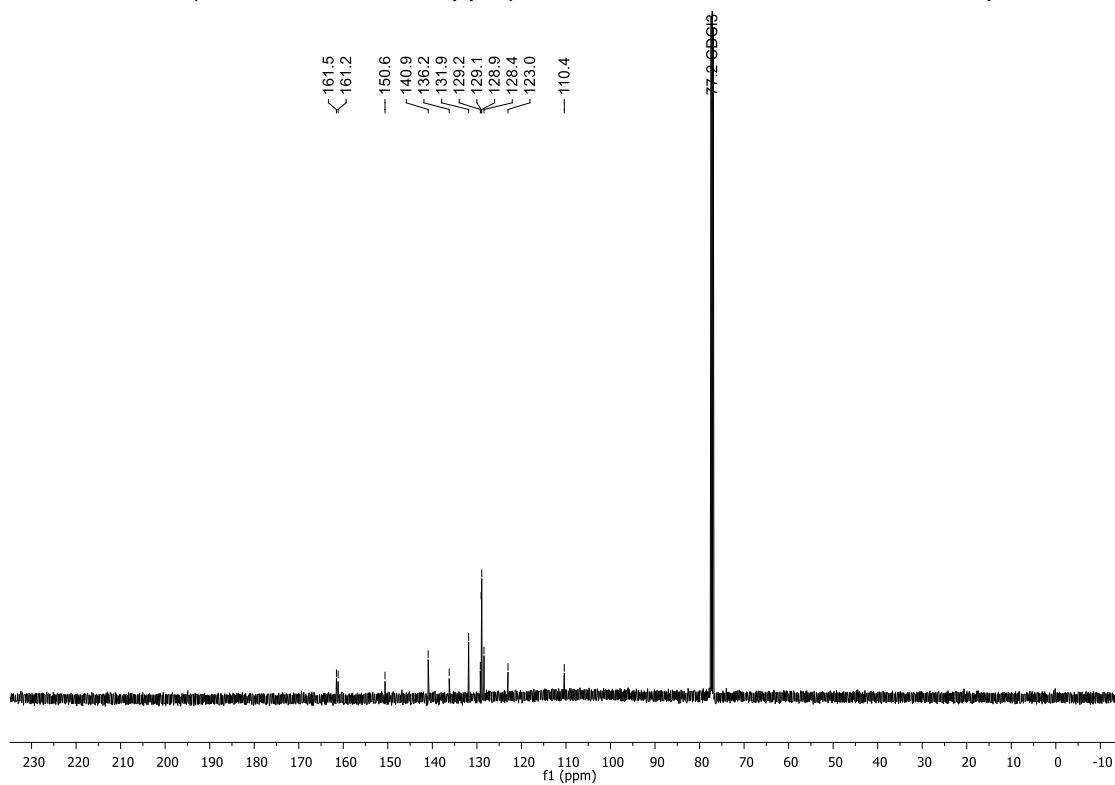
RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) da 2-amino-5-iodobenzamida (**78b**)RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm) da 2-amino-5-iodobenzamida (**78b**)

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**)RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-cloro-2-fenil-6-iodoquinazolina (**76b**)

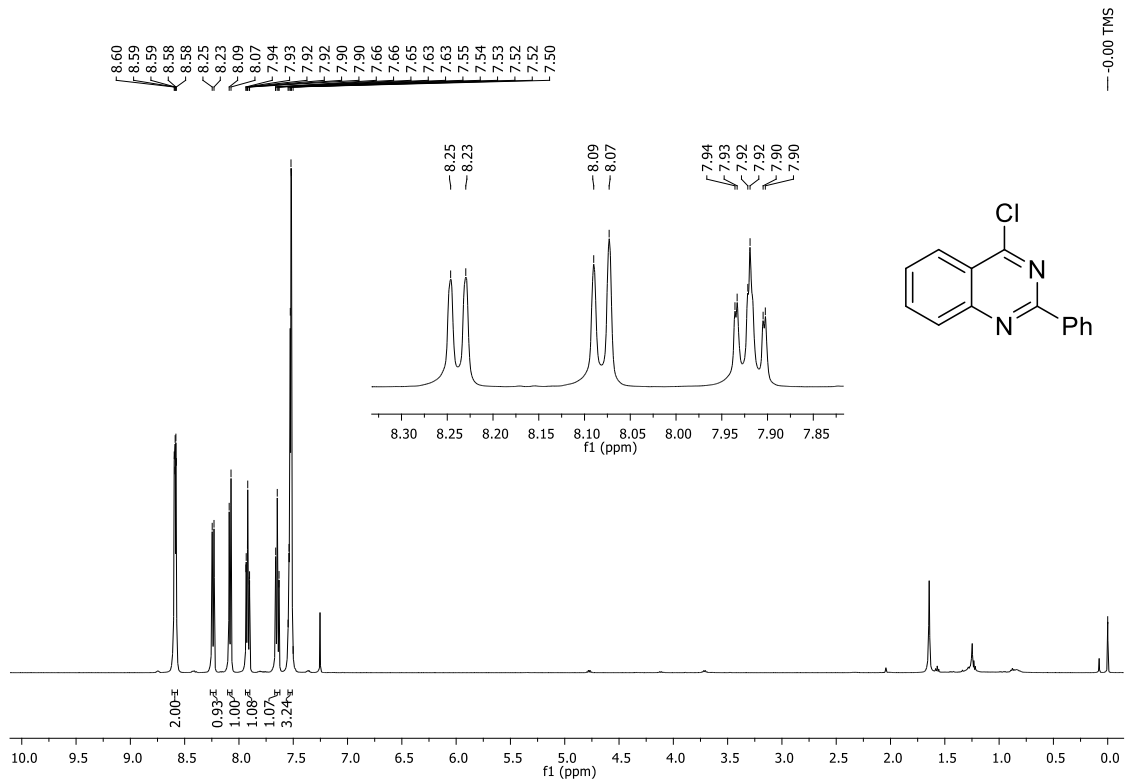
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-4-cloro-2-fenil-7-iodoquinazolina (**80b**)

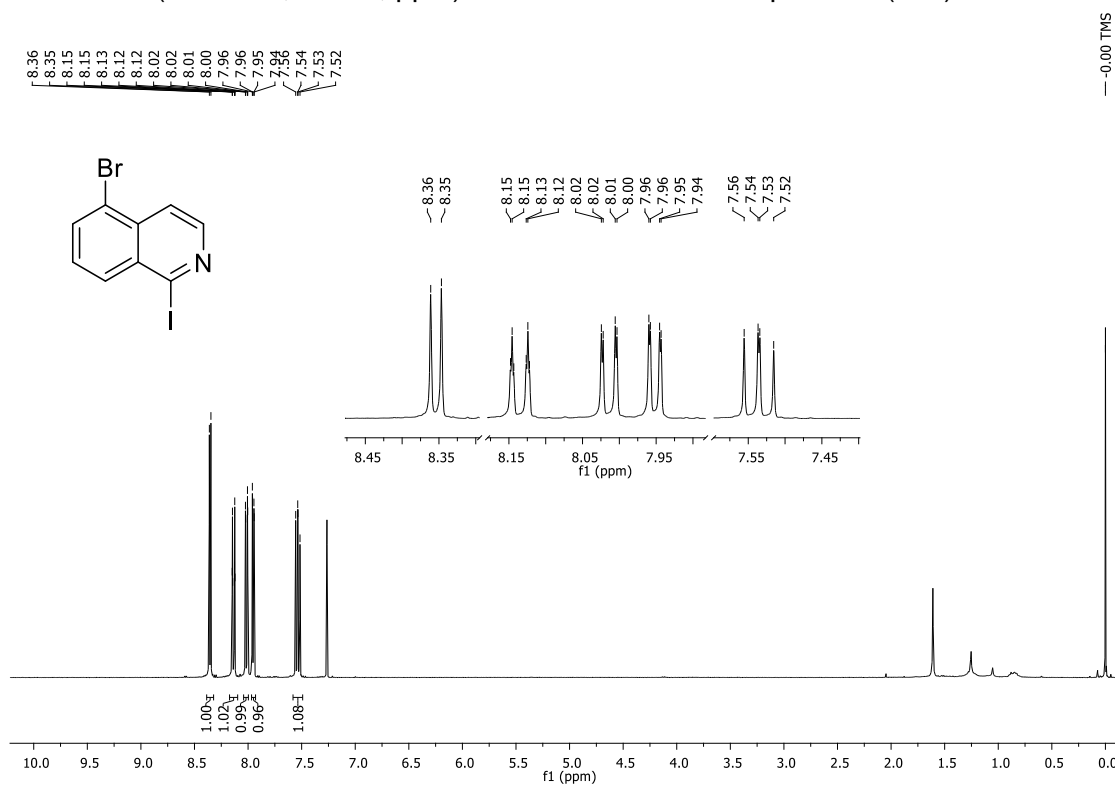
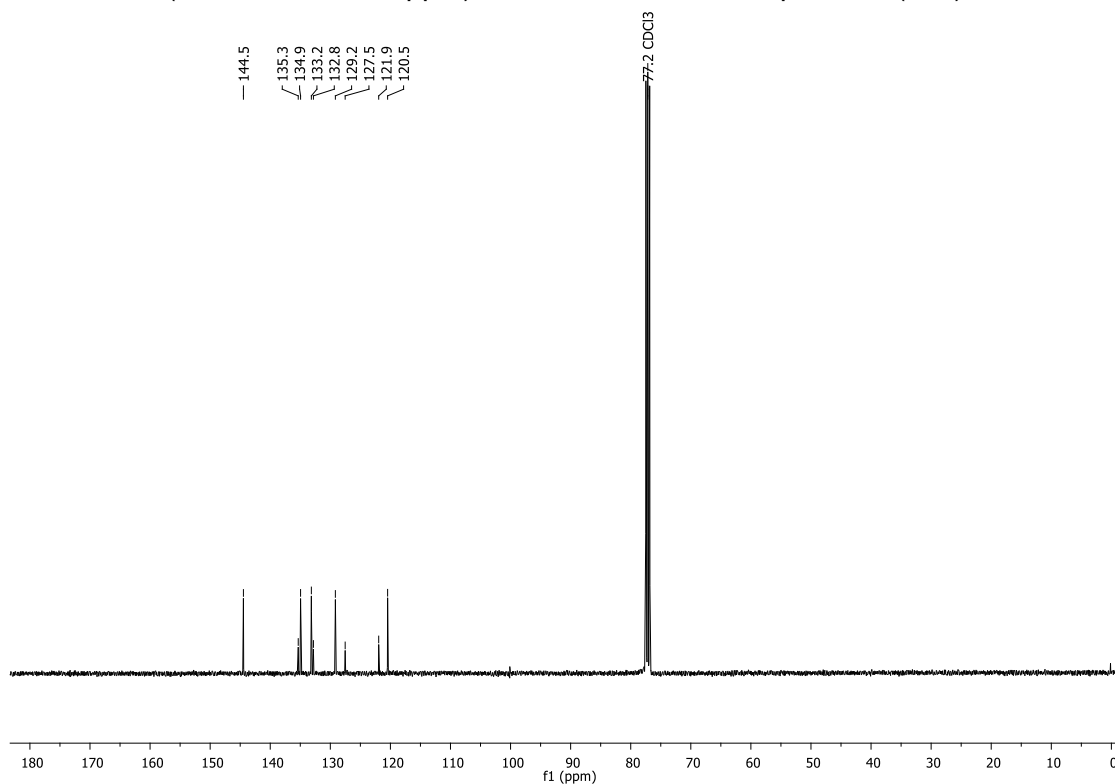


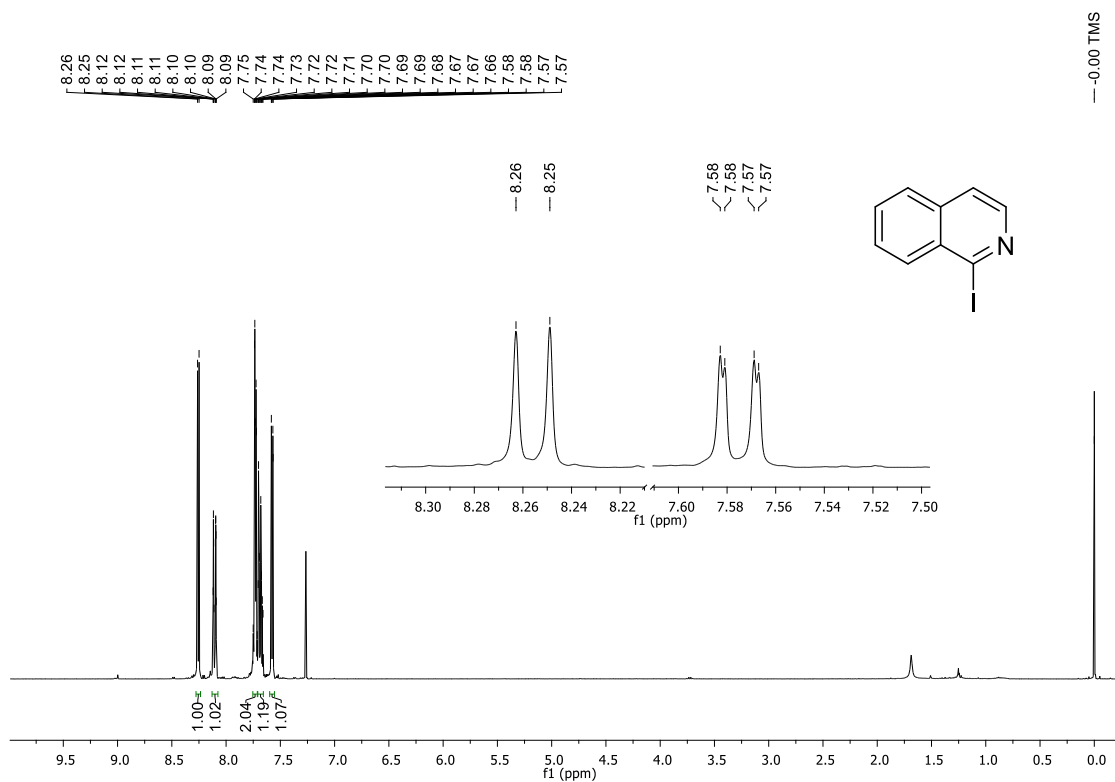
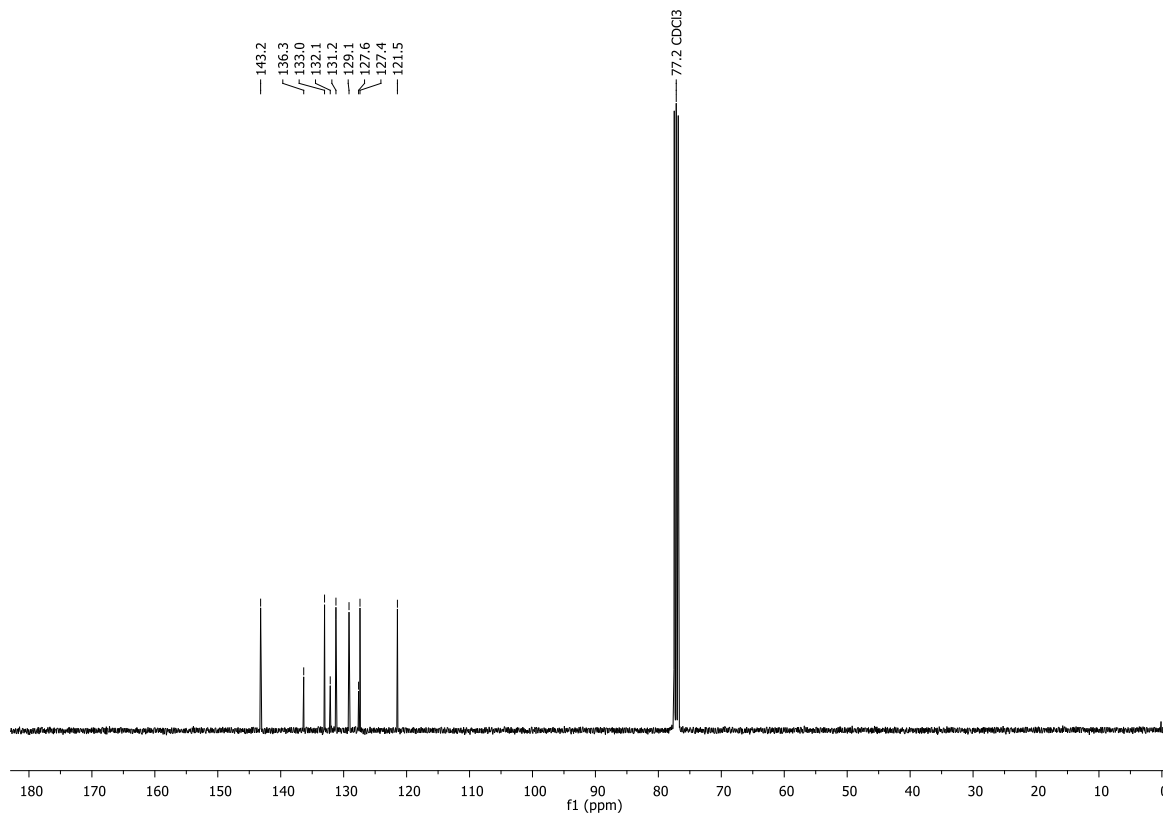
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-4-cloro-2-fenil-7-iodoquinazolina (**80b**)

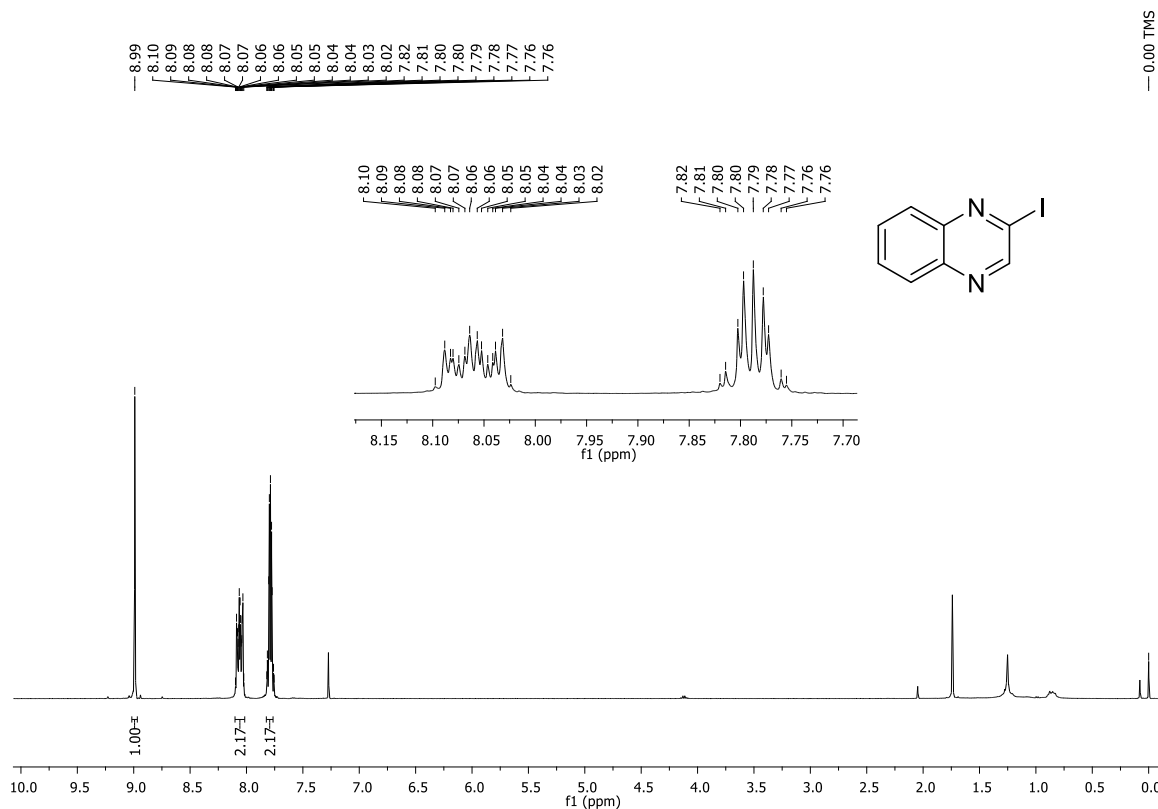
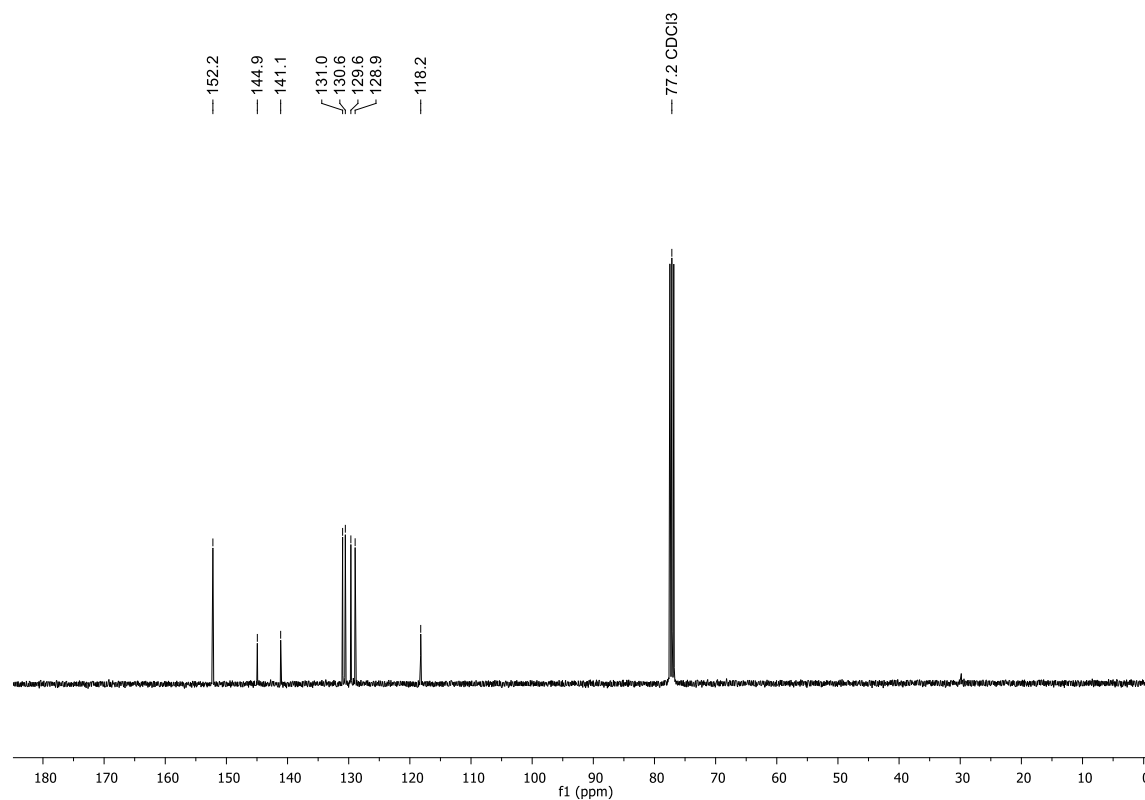


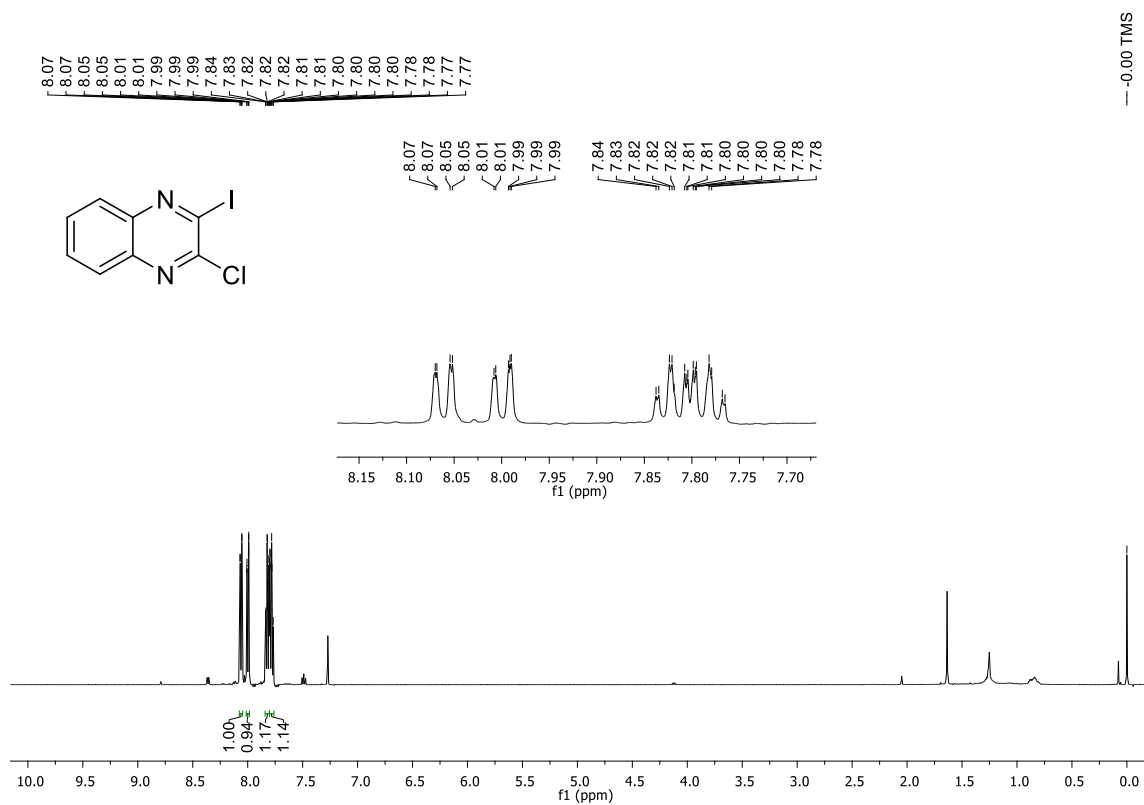
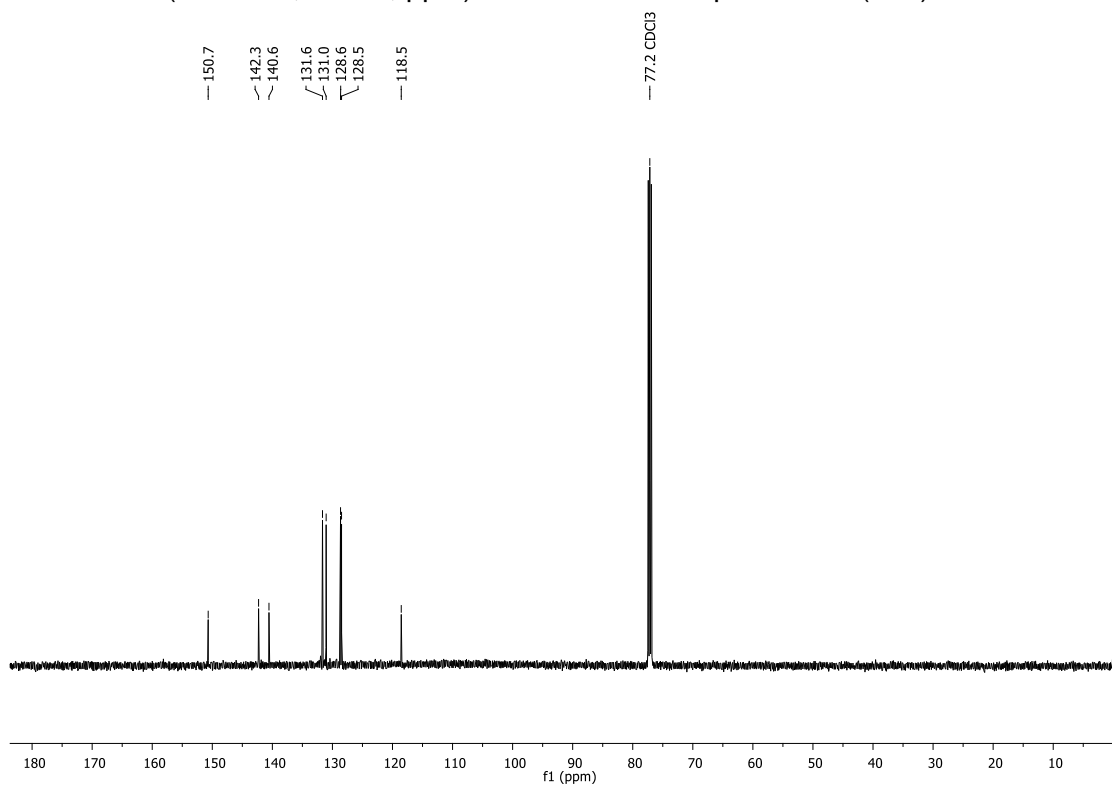
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) da 4-cloro-2-fenilquinazolina (**82**)

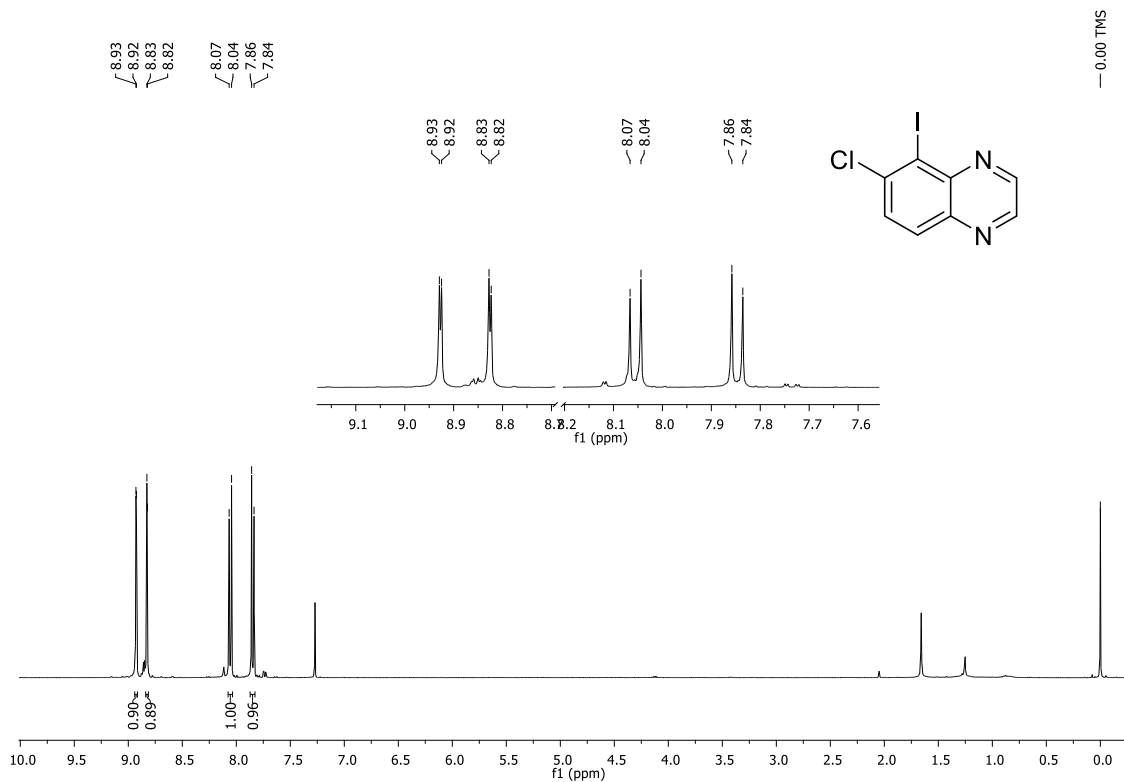
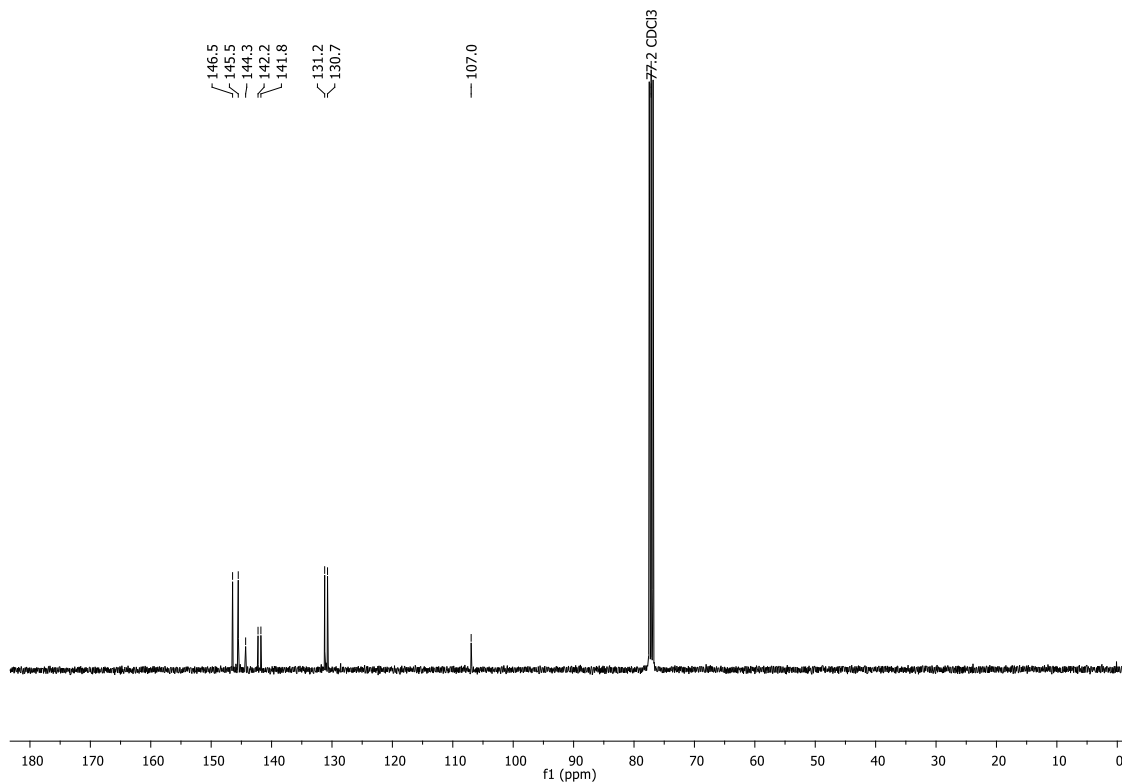


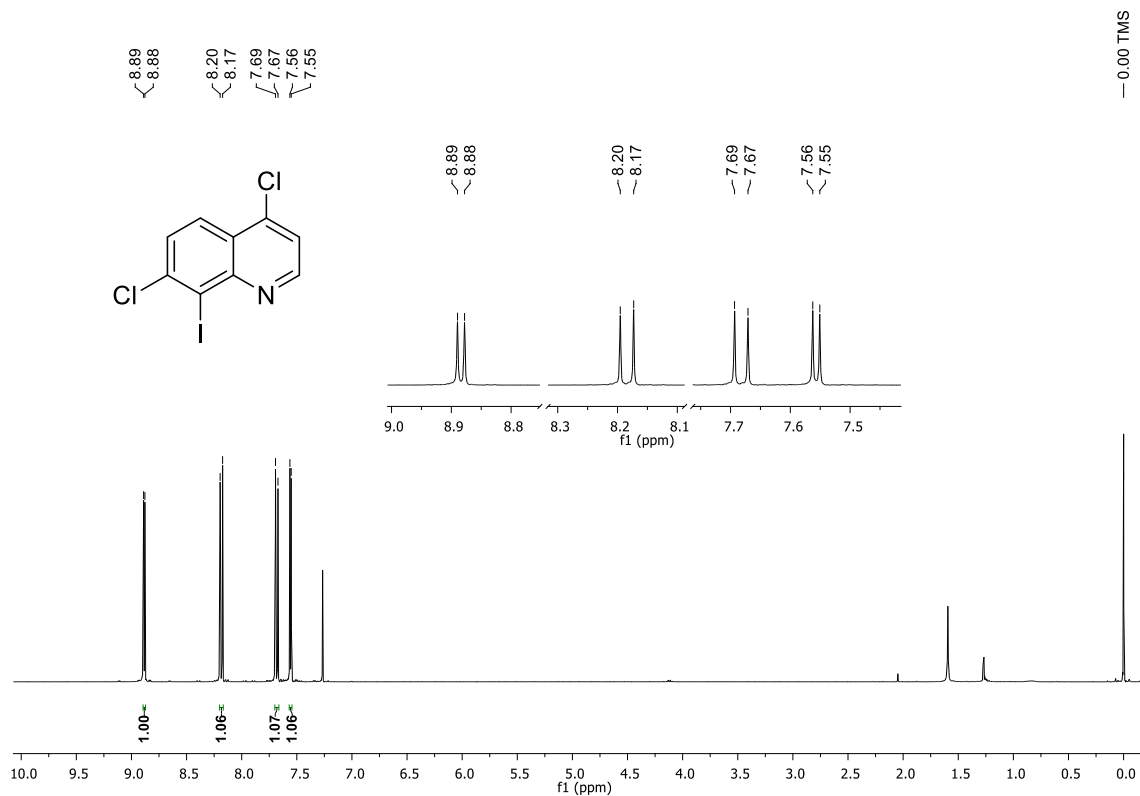
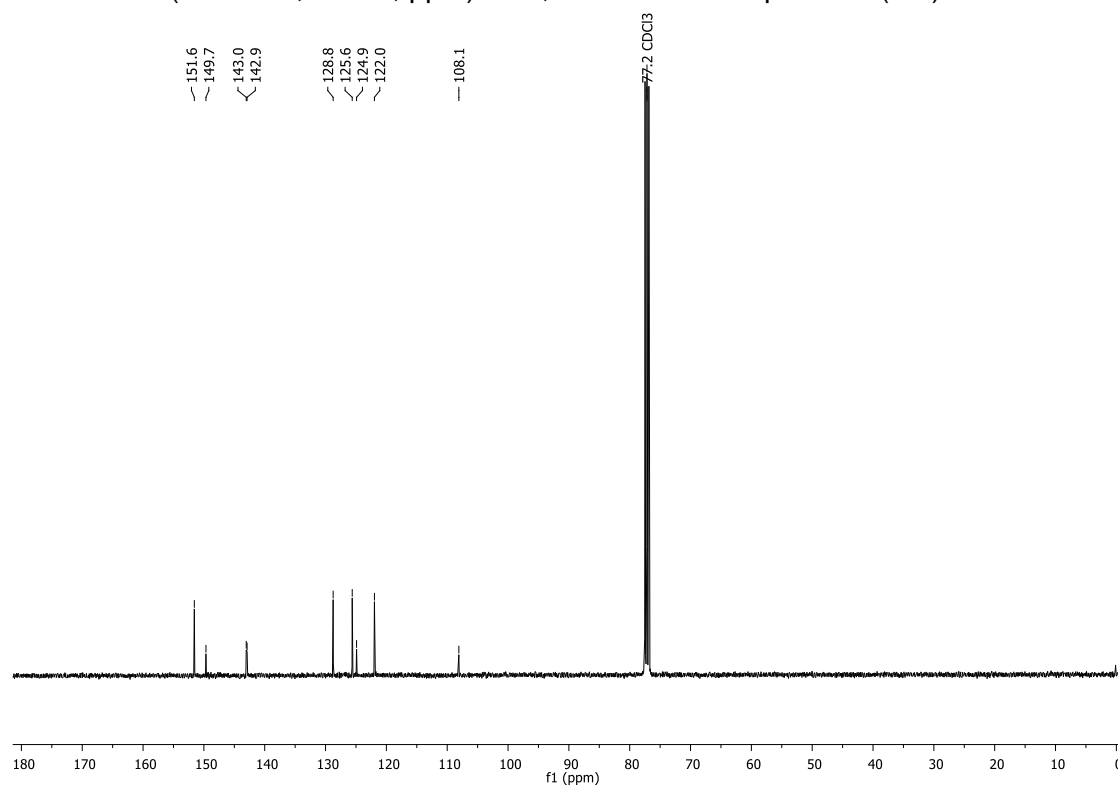
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 5-bromo-1-iodo-isoquinolina (**94a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 5-bromo-1-iodo-isoquinolina (**94a**)

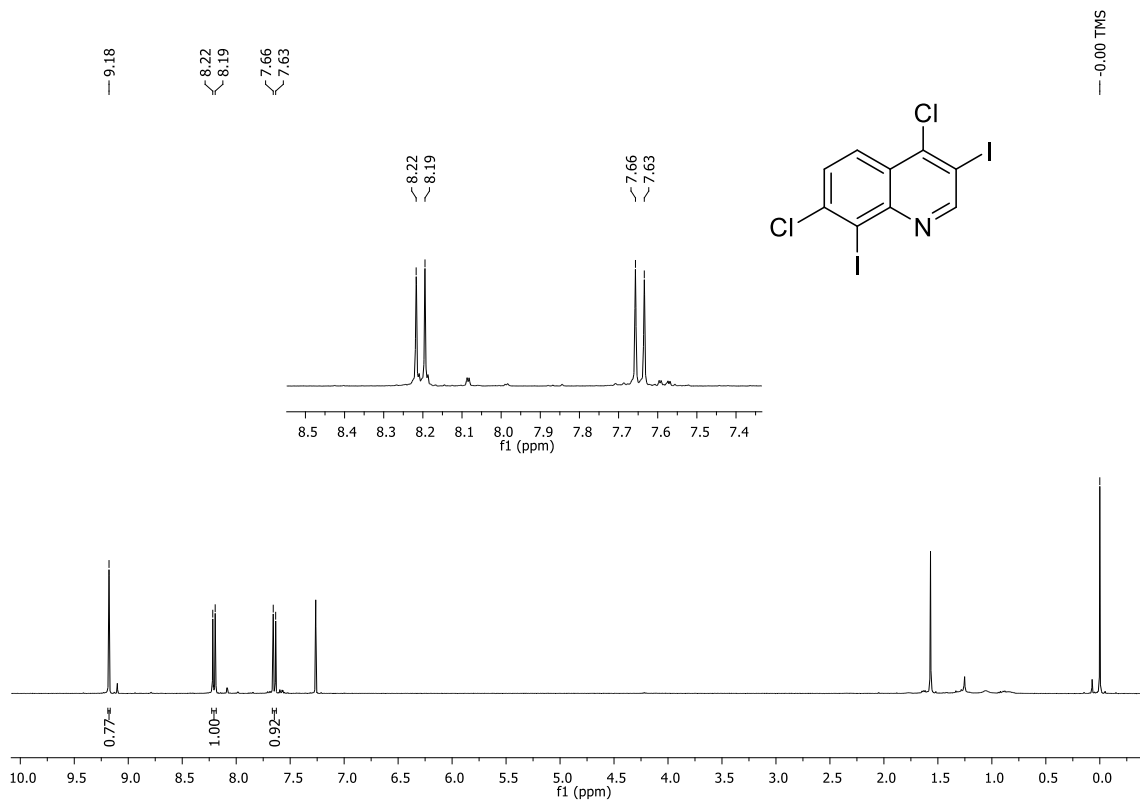
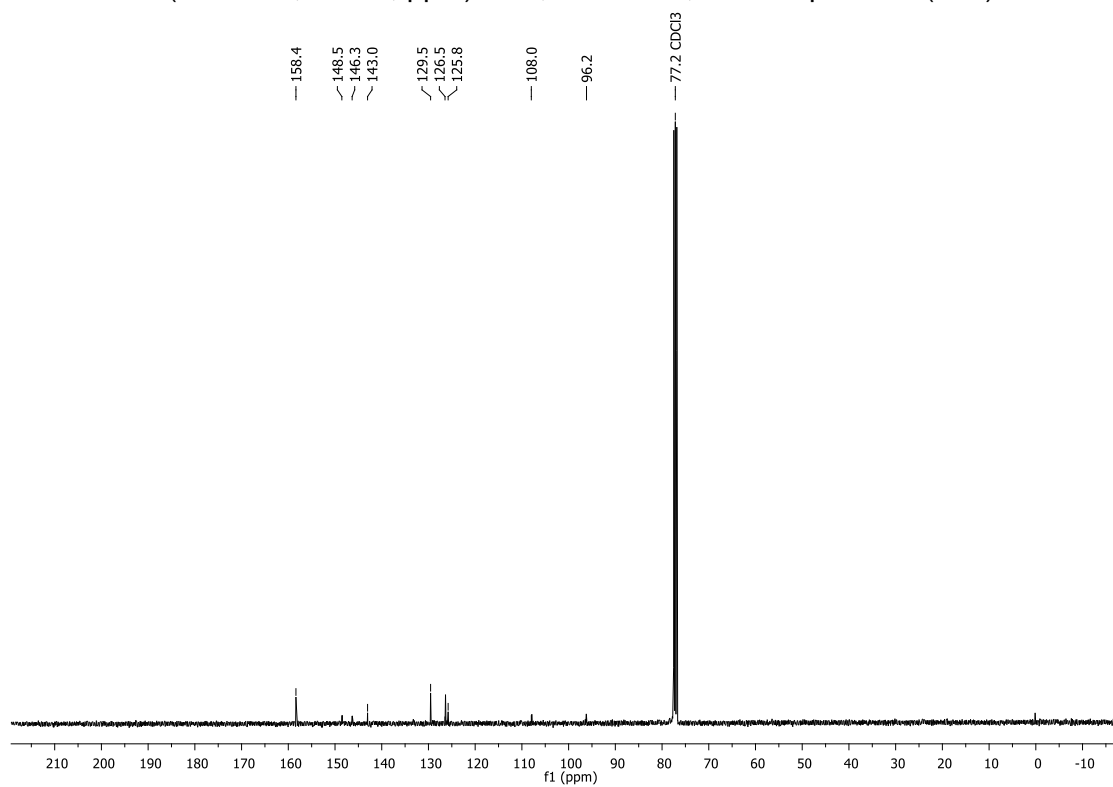
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-iodo-isoquinolina (**94b**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-iodo-isoquinolina (**94b**)

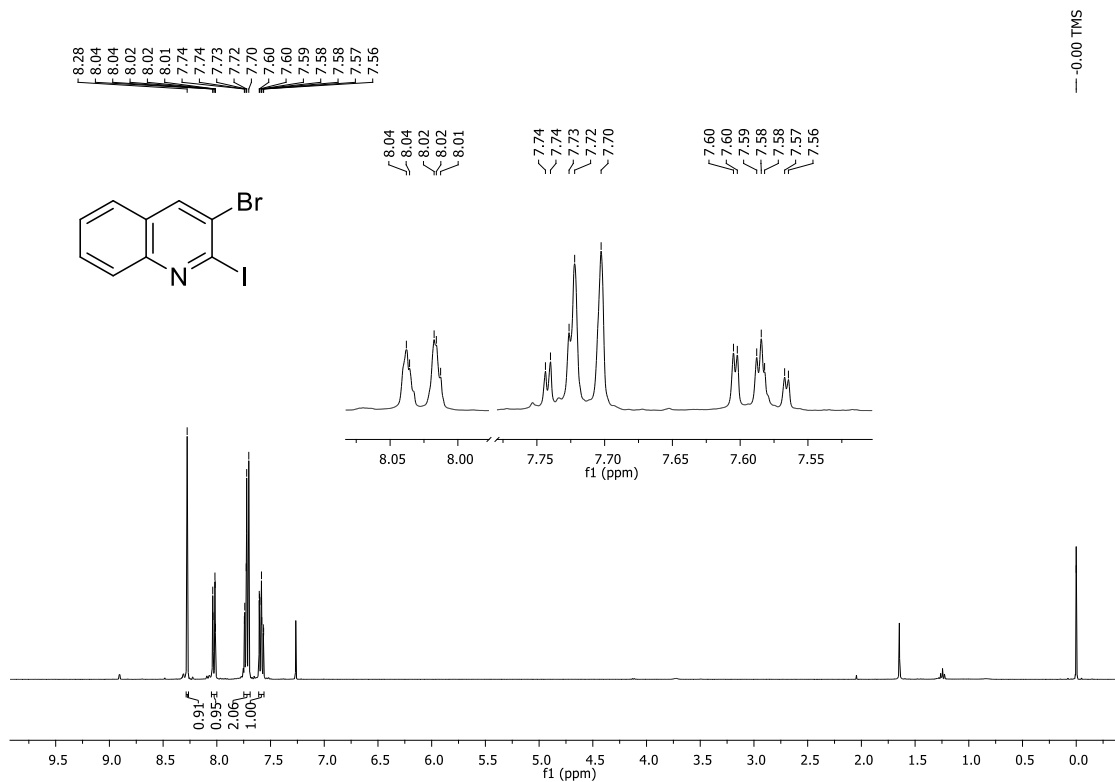
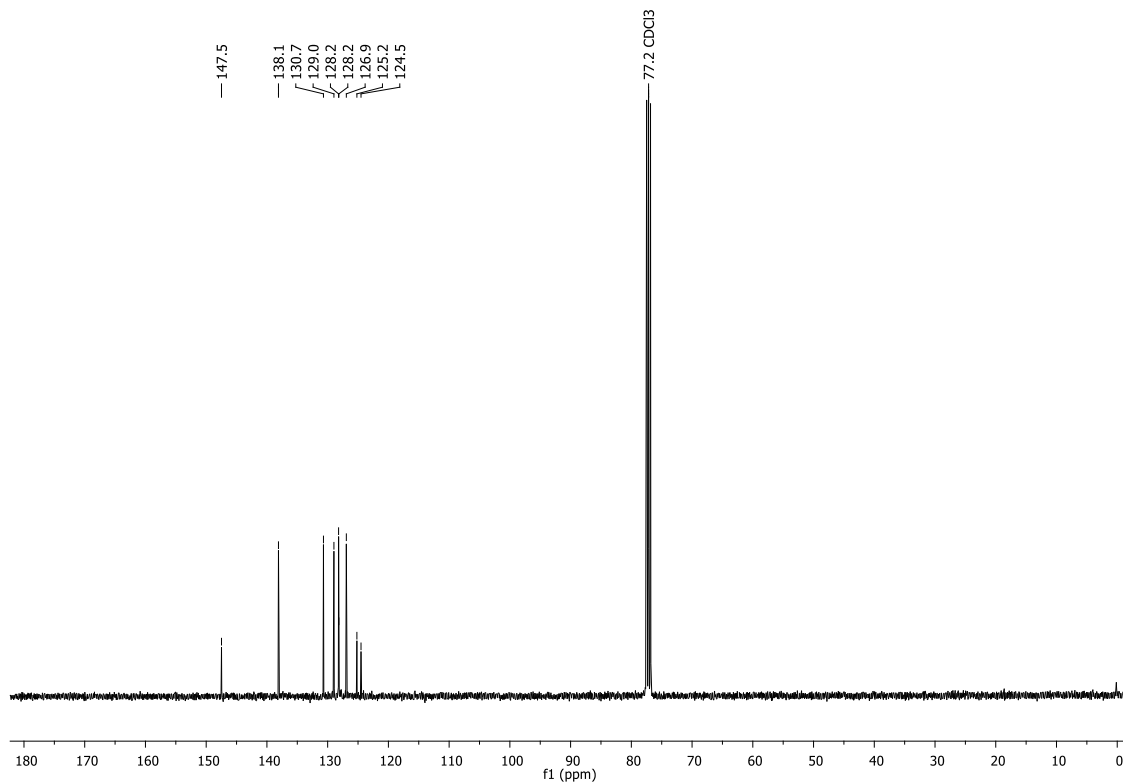
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-iodoquinoxalina (**94c**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-iodoquinoxalina (**94c**)

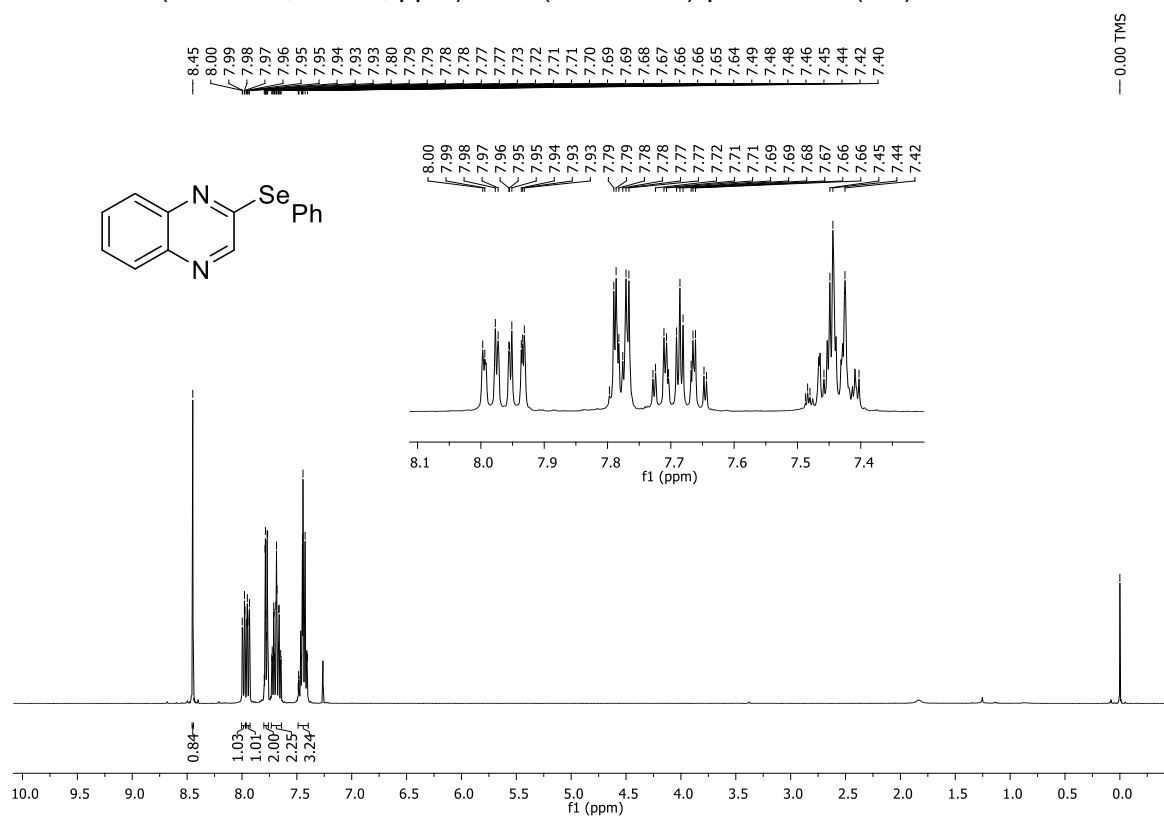
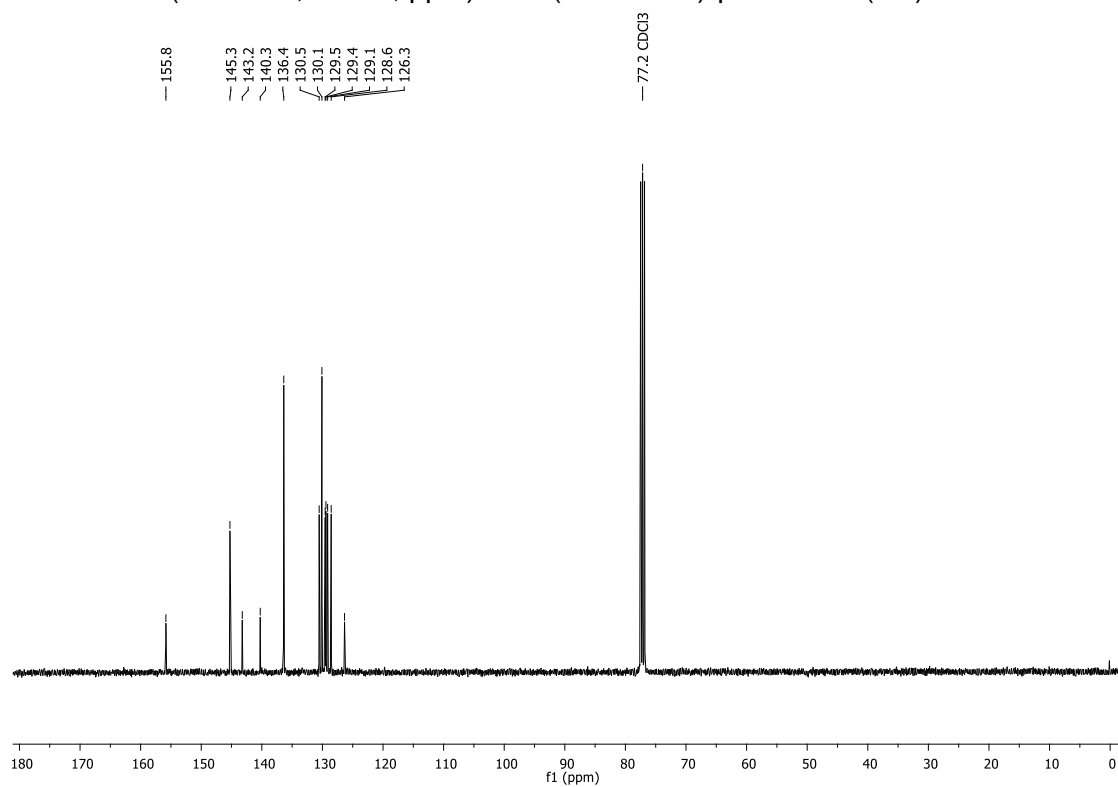
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-cloro-3-iodoquinoxalina (**94d**)RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-cloro-3-iodoquinoxalina (**94d**)

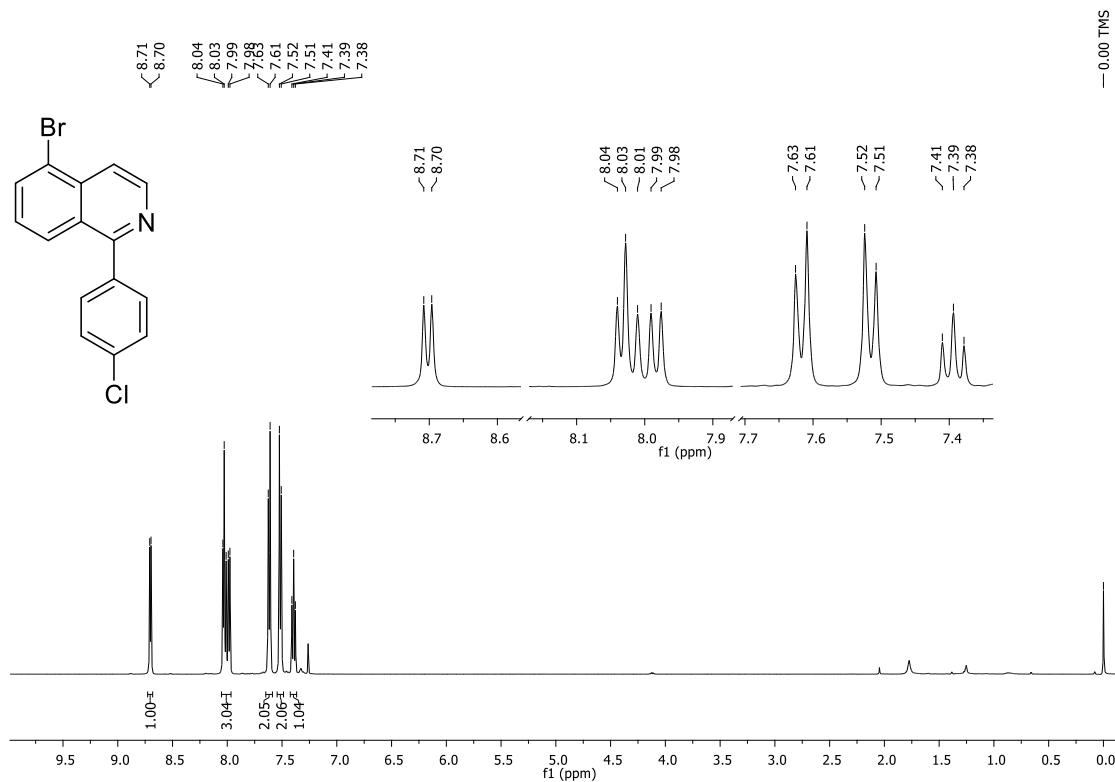
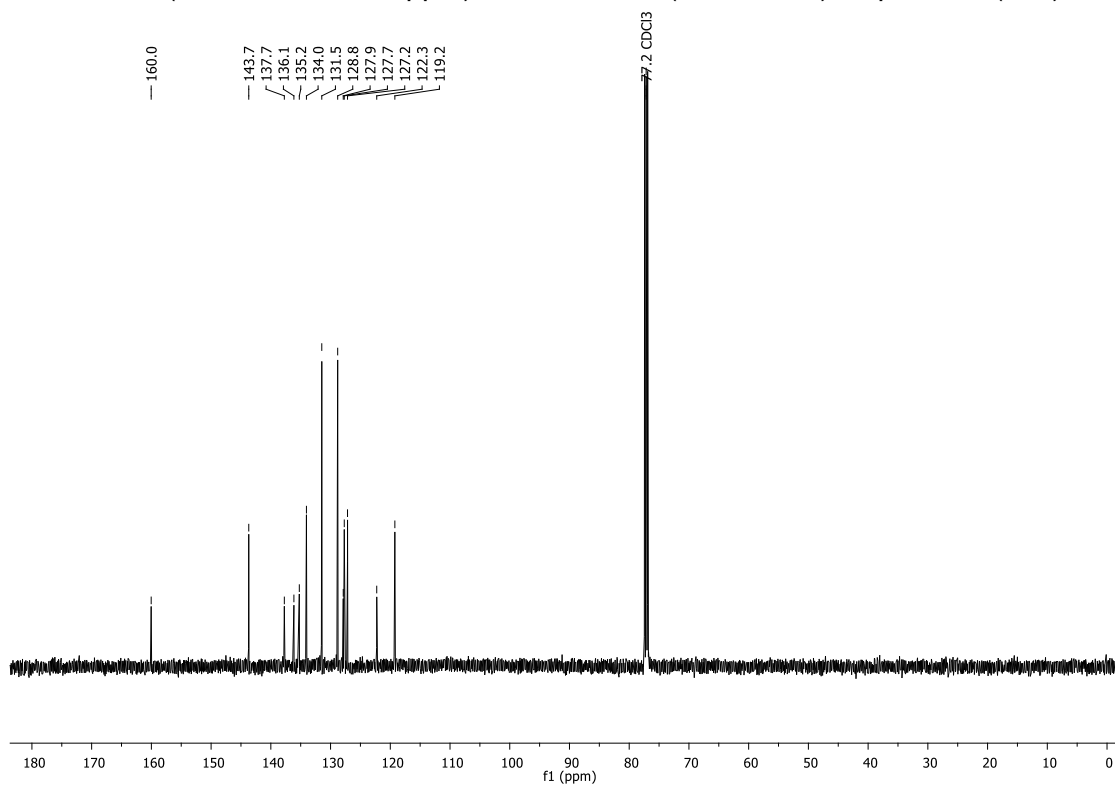
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-cloro-5-iodoquinoxalina (**94e**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-cloro-5-iodoquinoxalina (**94e**)

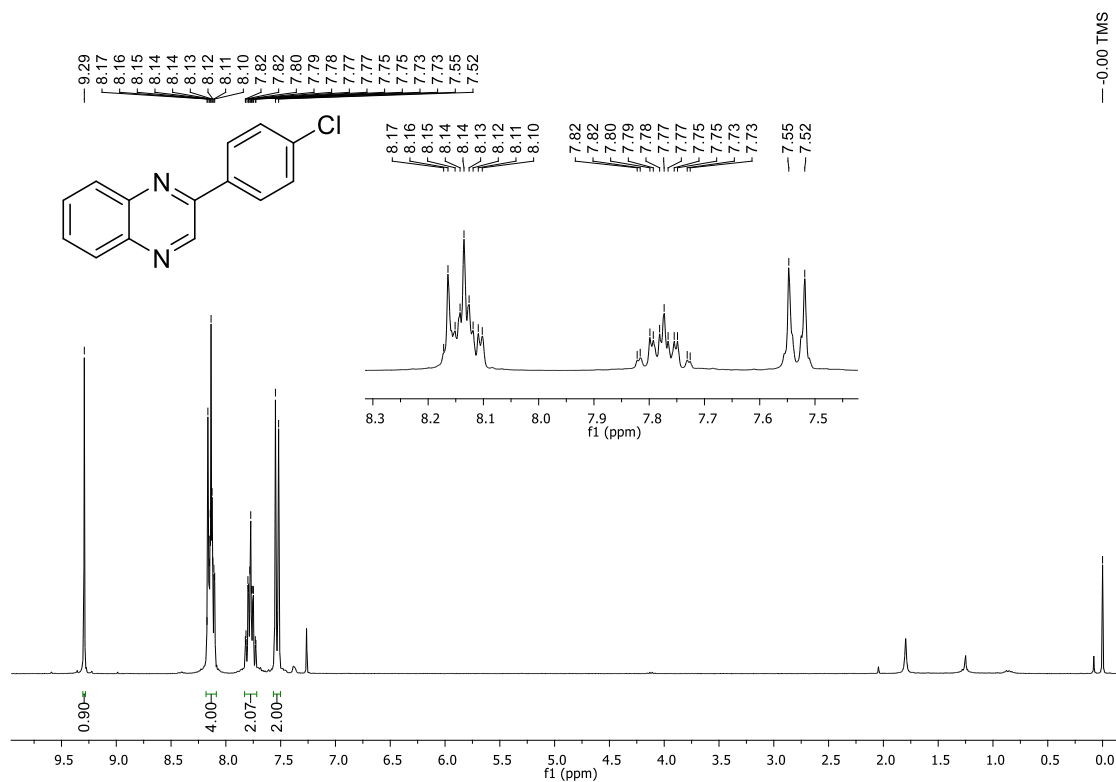
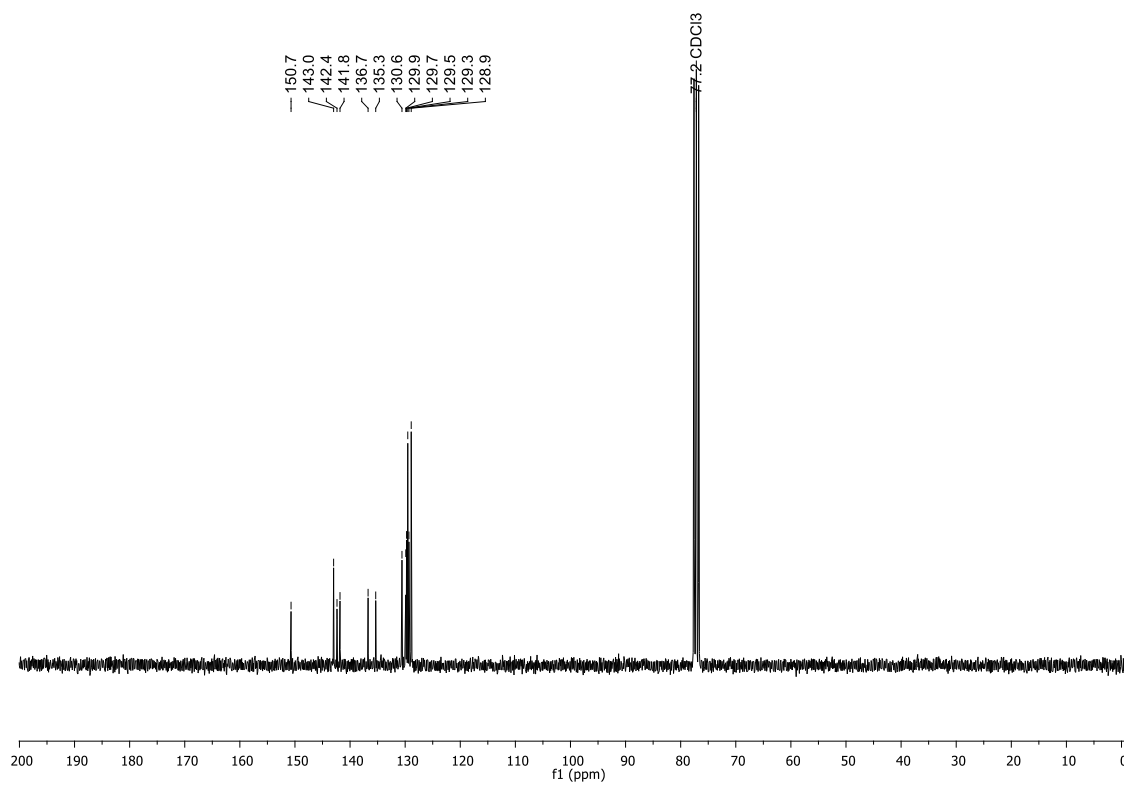
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4,7-dicloro-8-iodoquinolina (**94f**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4,7-dicloro-8-iodoquinolina (**94f**)

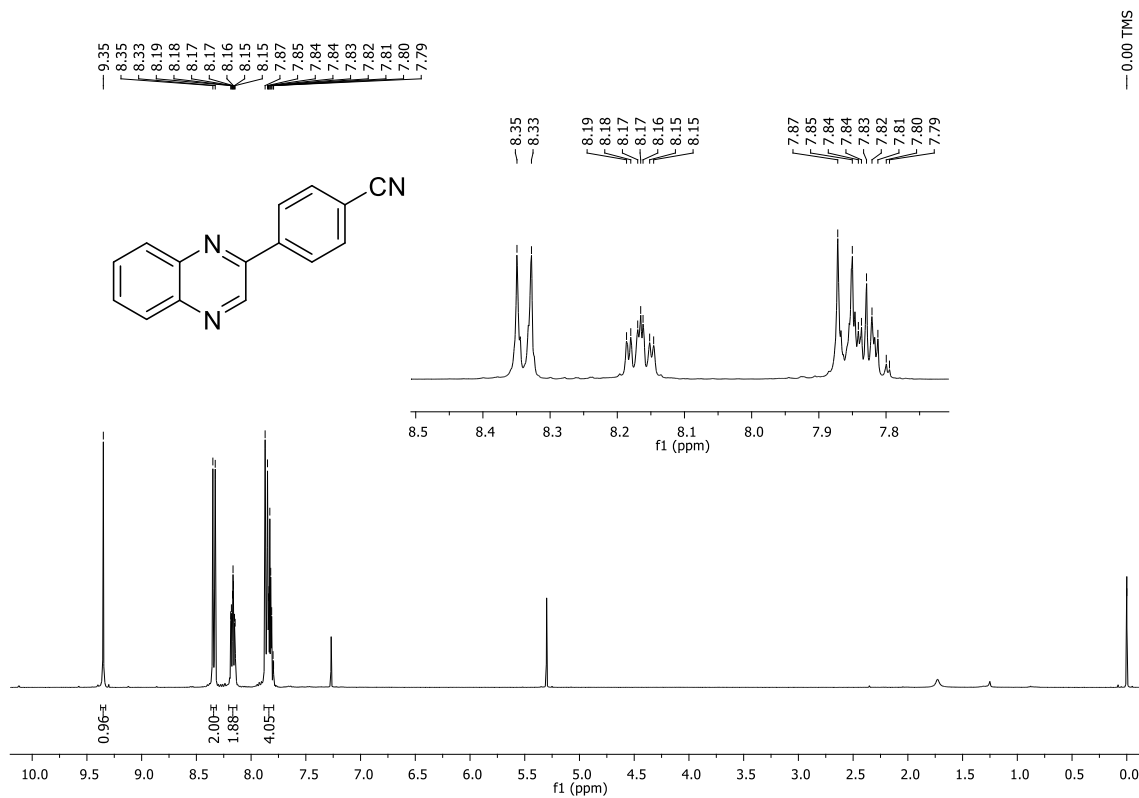
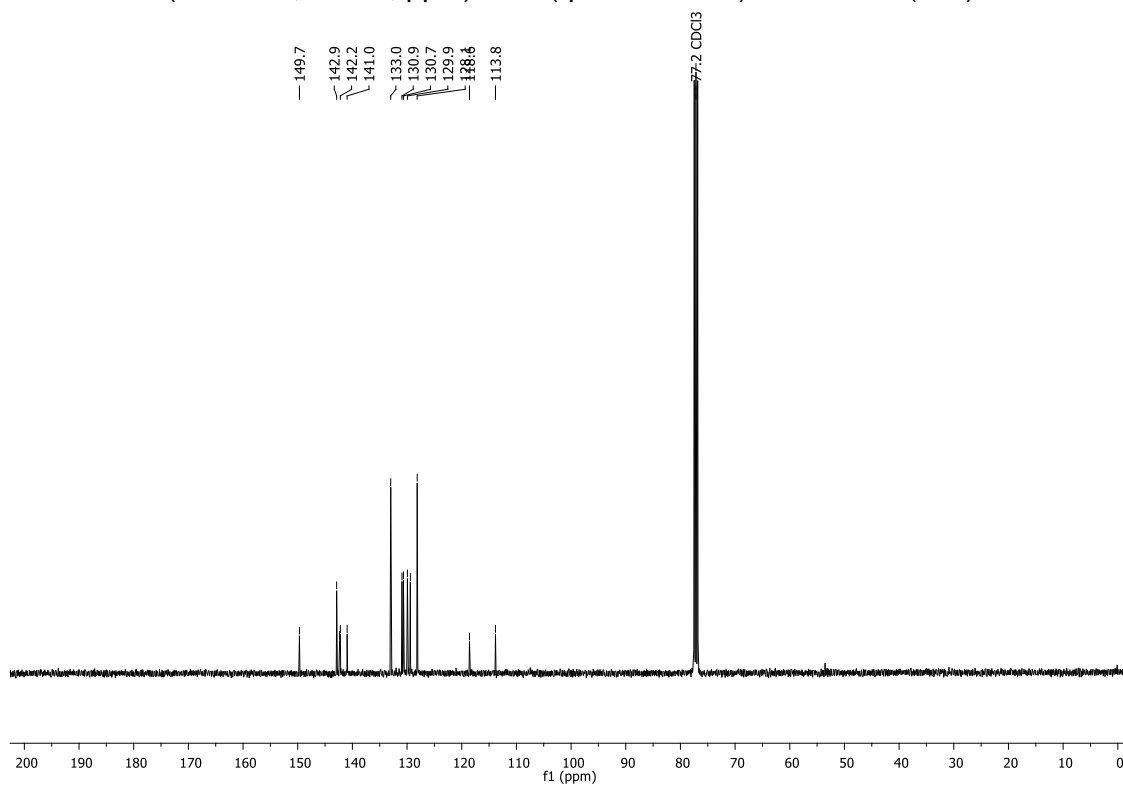
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4,7-dicloro-3,8-diiodoquinolina (**94f'**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4,7-dicloro-3,8-diiodoquinolina (**94f'**)

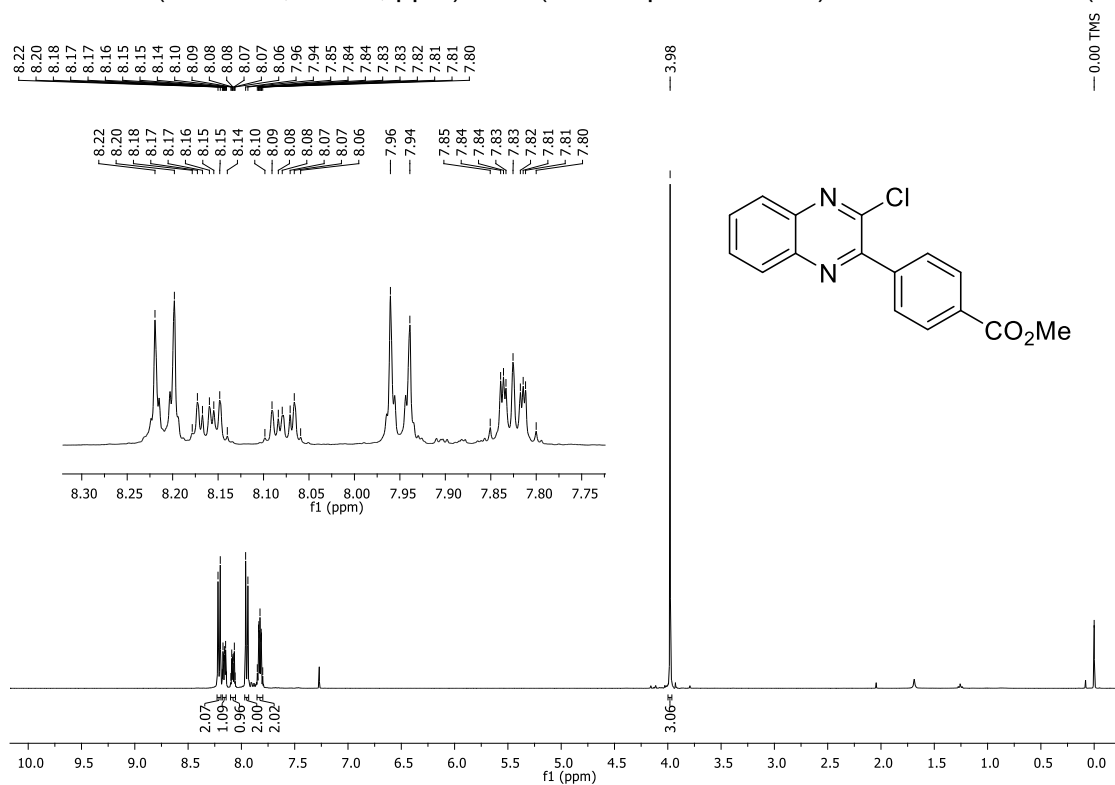
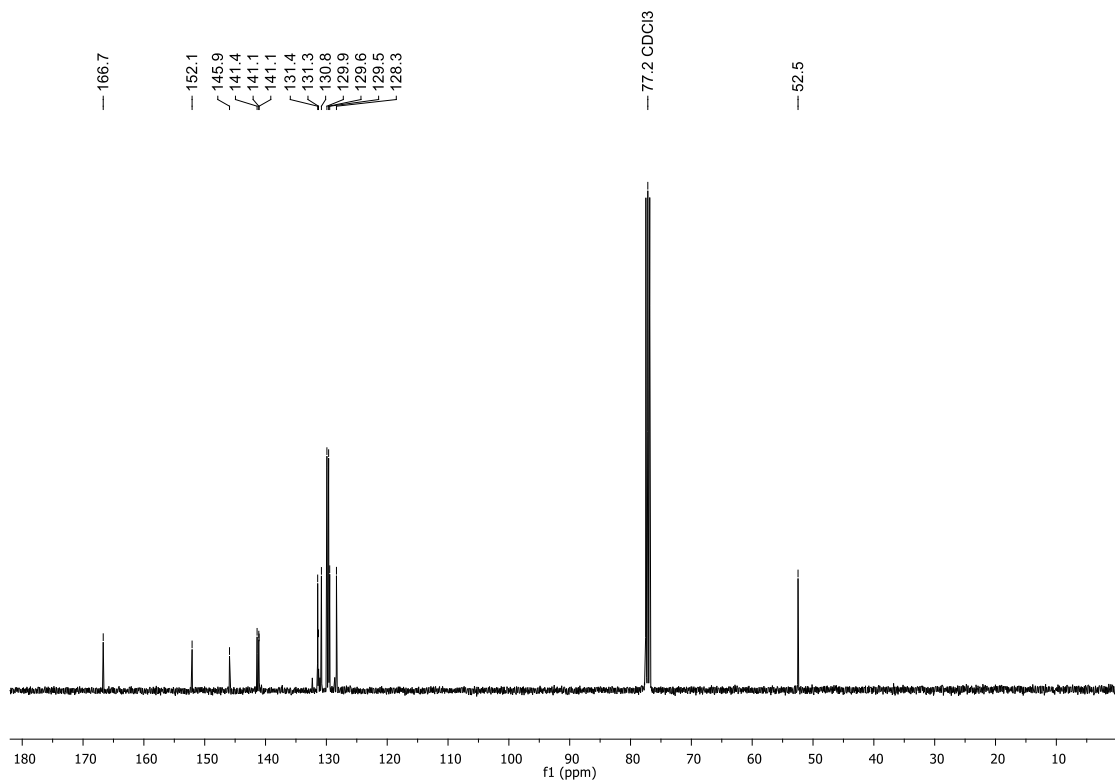
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-bromo-2-iodoquinolina (**94g**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-bromo-2-iodoquinolina (**94g**)

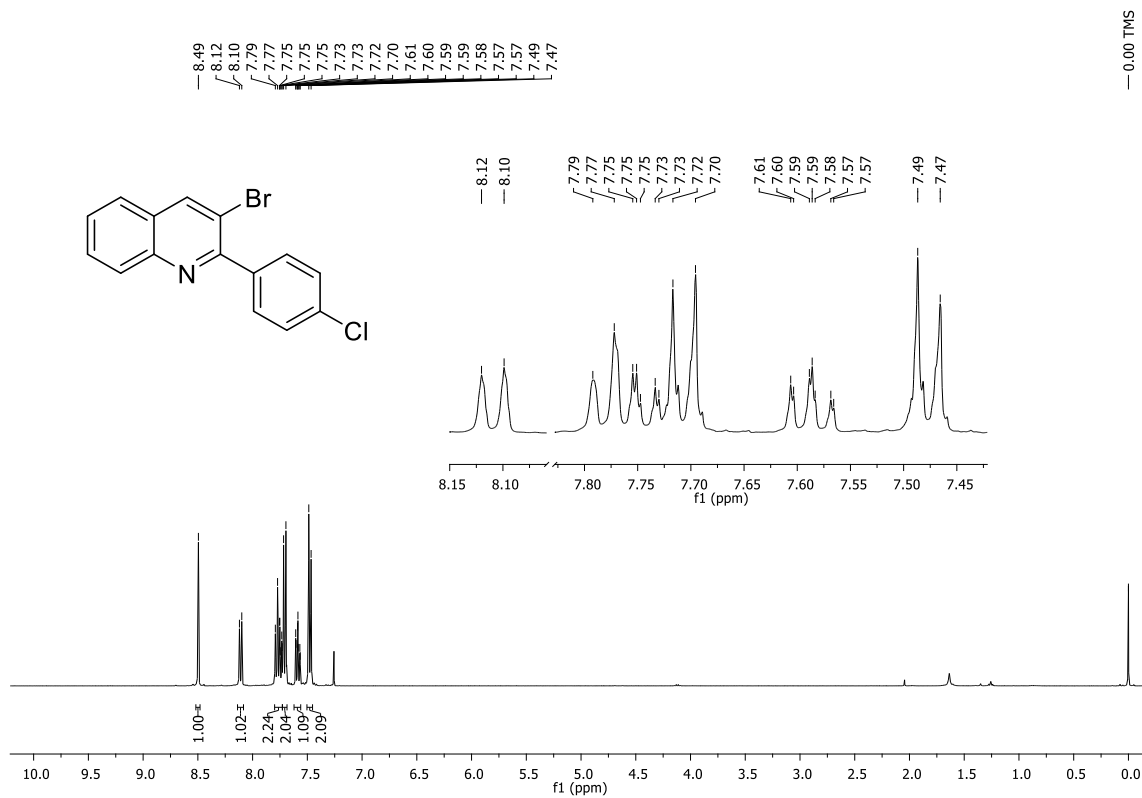
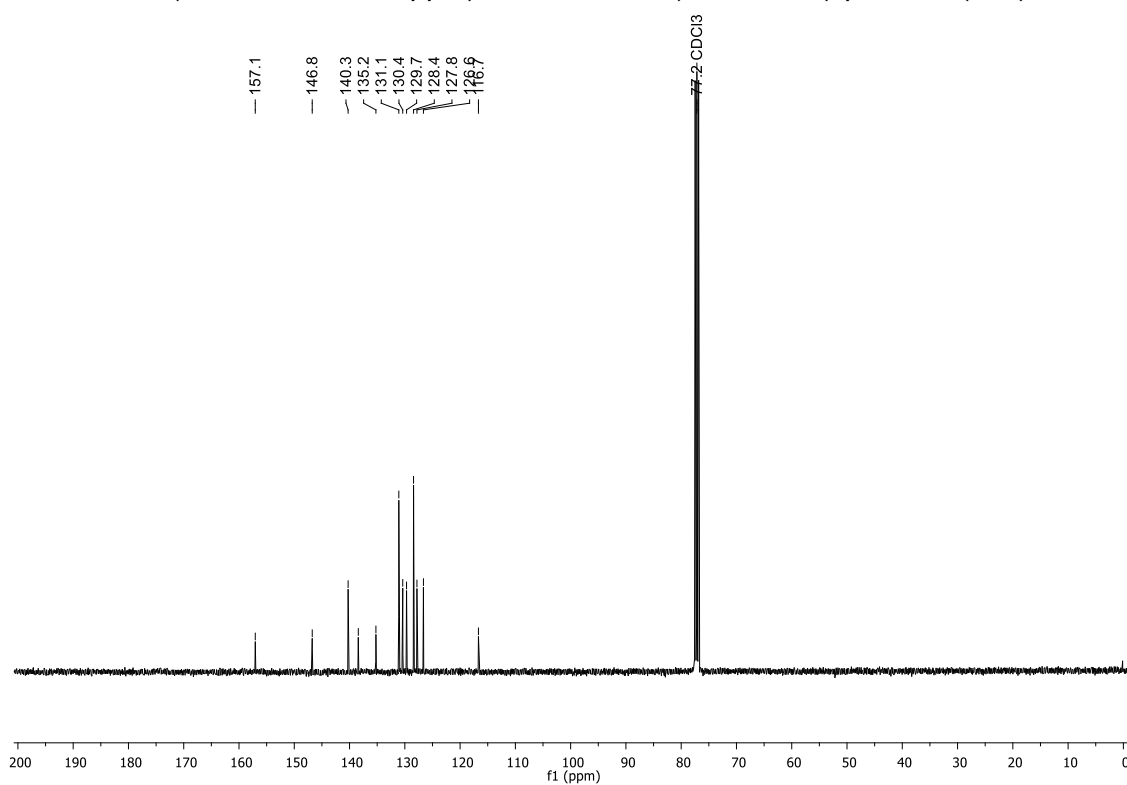
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(fenilselânil)quinoxalina (**94i**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(fenilselânil)quinoxalina (**94i**)

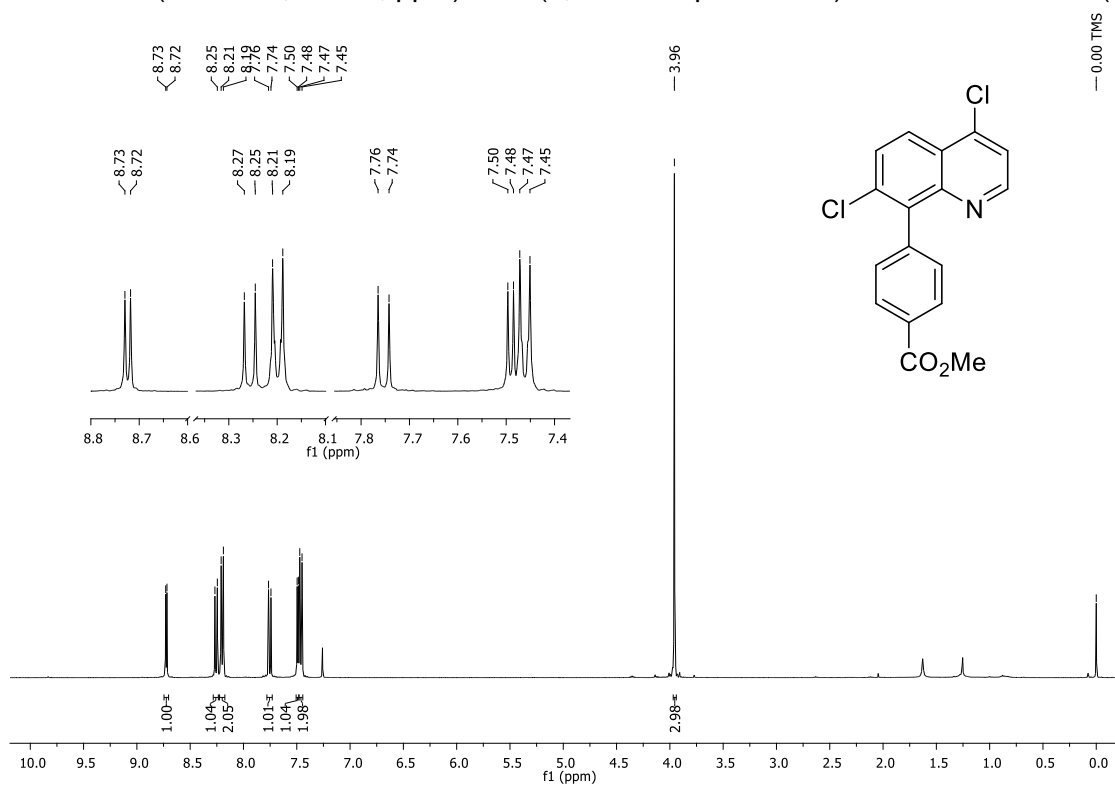
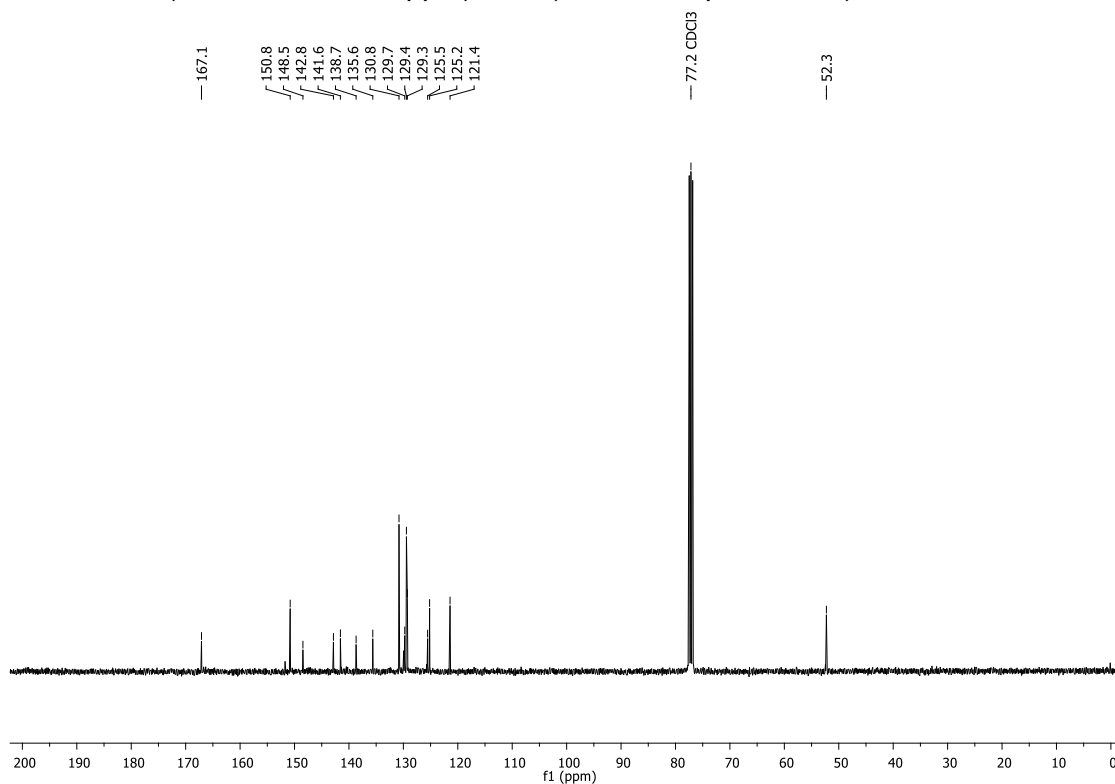
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) da 5-bromo-1-(4-clorofenil)isoquinolina (**95a**)RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) da 5-bromo-1-(4-clorofenil)isoquinolina (**95a**)

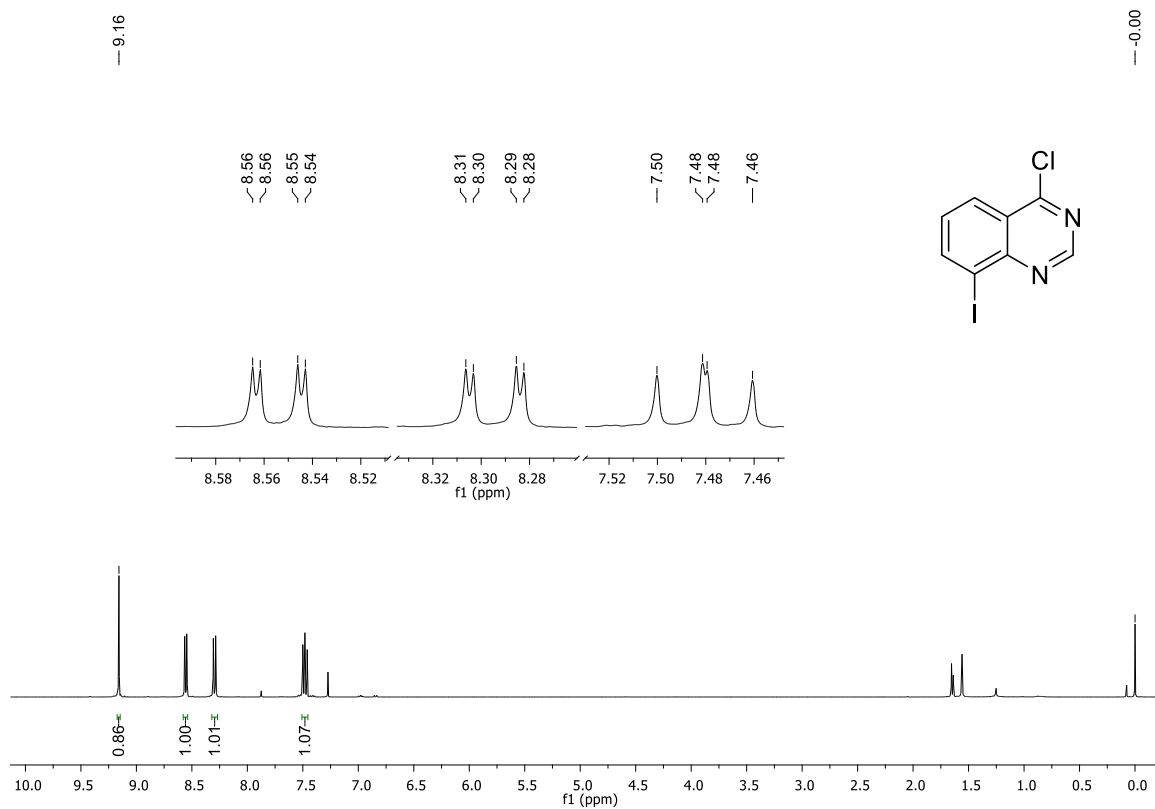
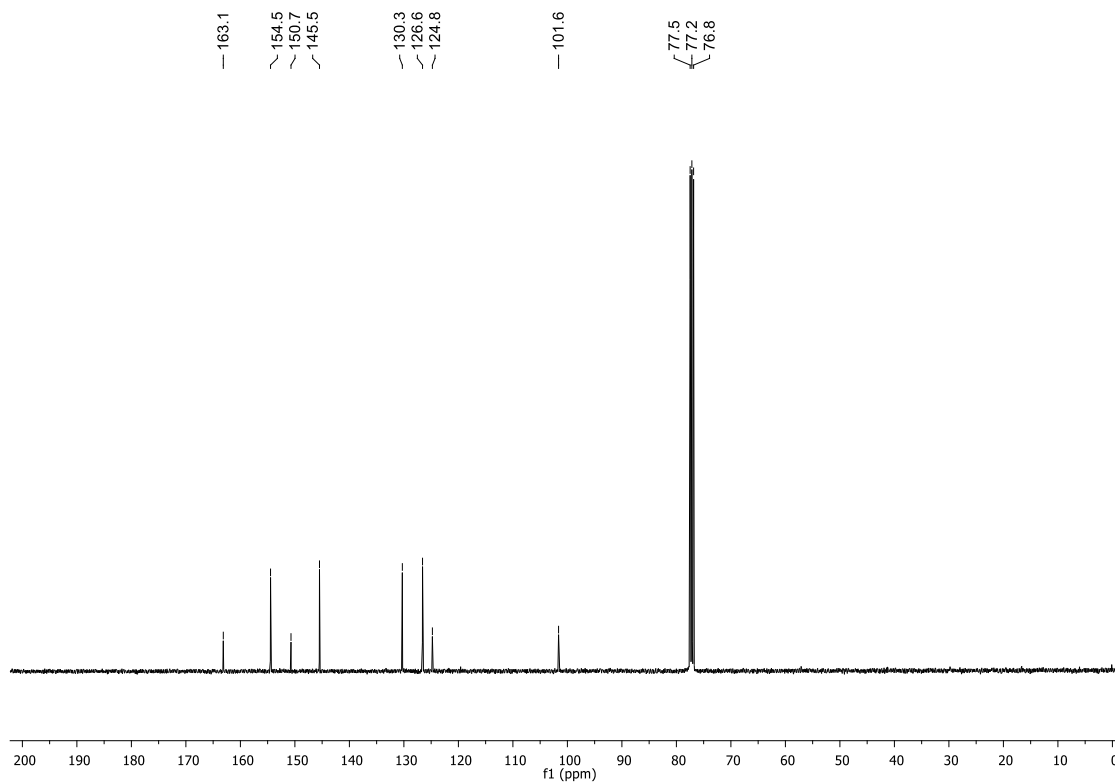
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(4-clorofenil)quinoxalina (**95b**)RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(4-clorofenil)quinoxalina (**95b**)

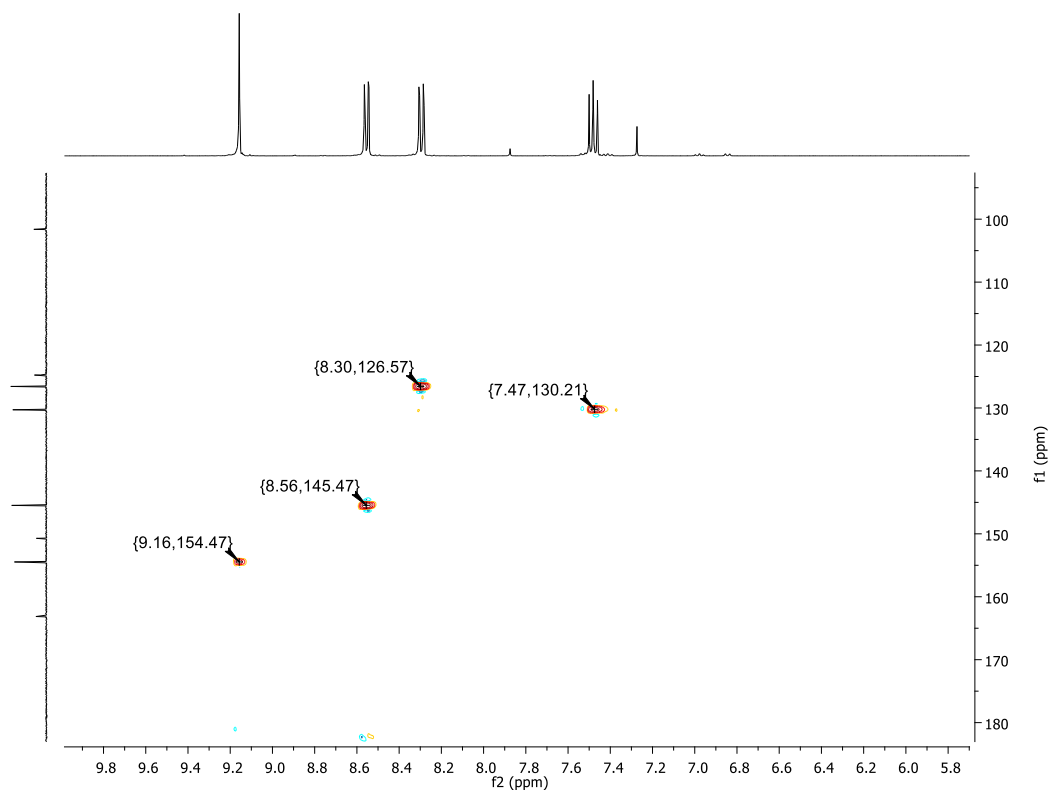
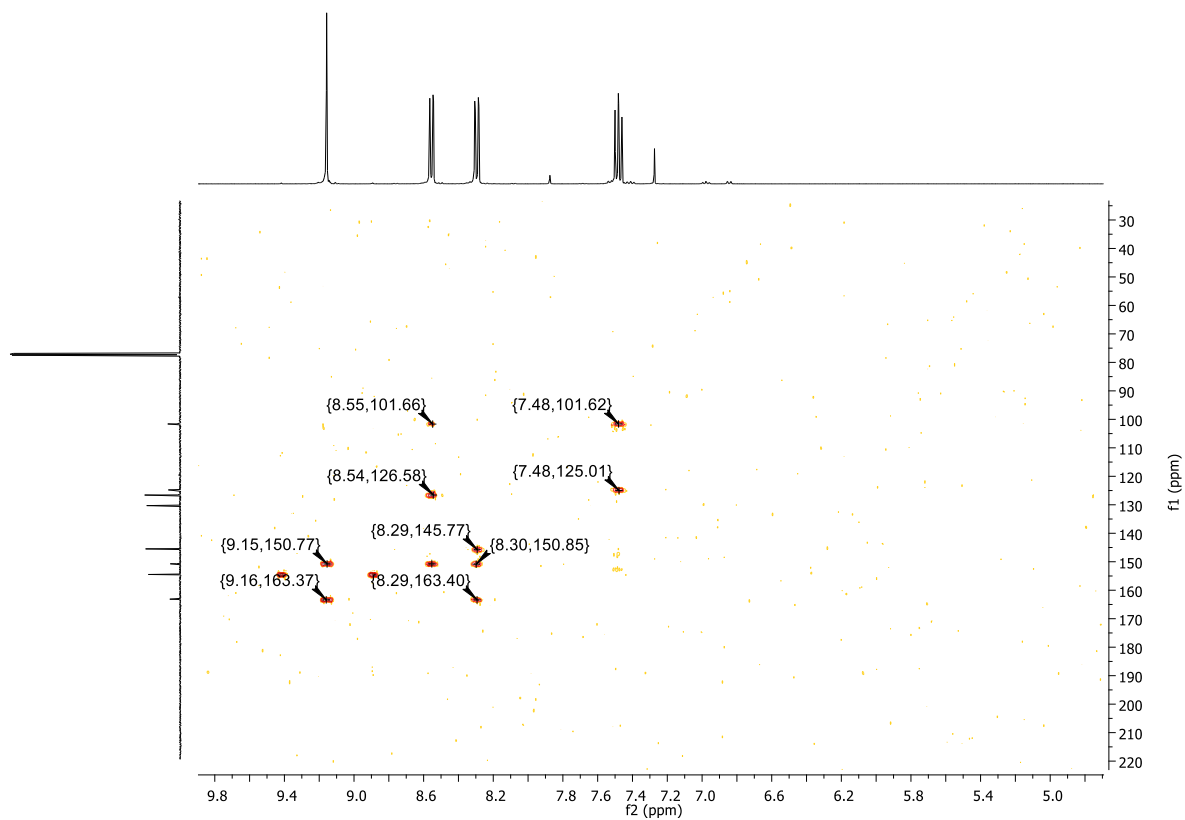
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(quinoxalin-2-il)benzonitrila (**95c**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(quinoxalin-2-il)benzonitrila (**95c**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzoato de metila (**95d**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzoato de metila (**95d**)

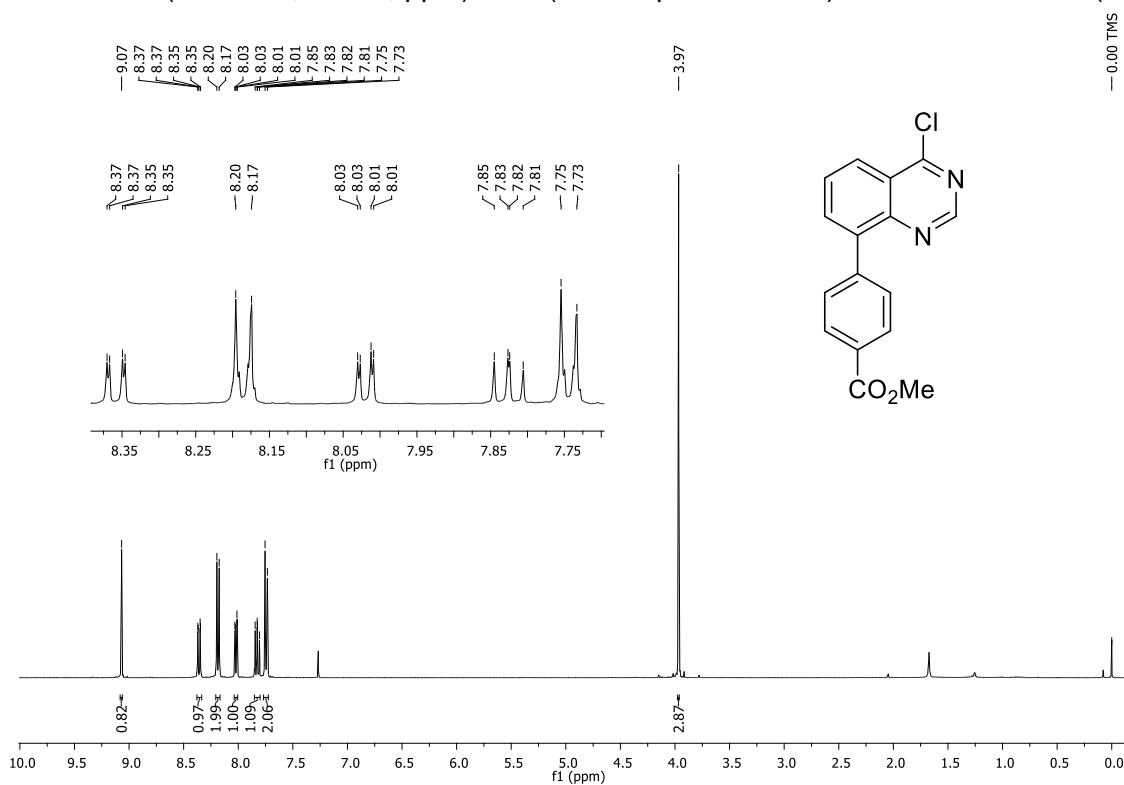
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-bromo-2-(4-clorofenil)quinolina (**95e**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-bromo-2-(4-clorofenil)quinolina (**95e**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(4,7-dicloroquinolin-8-il)benzoato de metila (**95f**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(4,7-dicloroquinolin-8-il)benzoato de metila (**95f**)

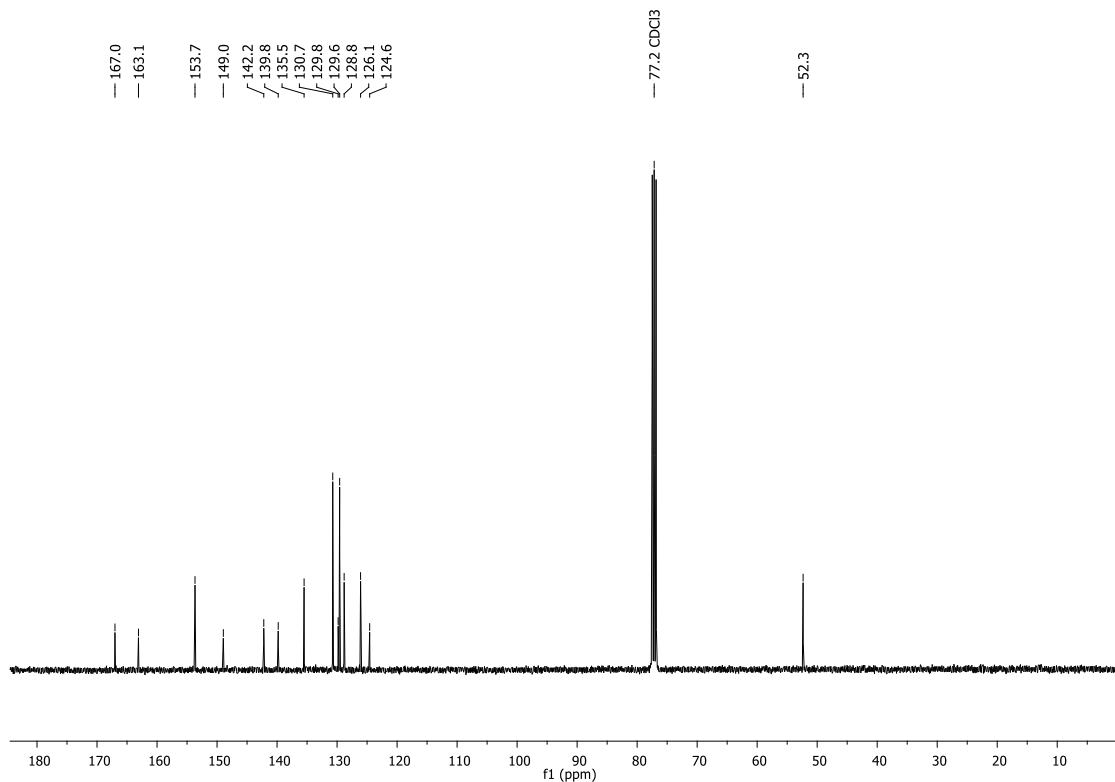
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**)

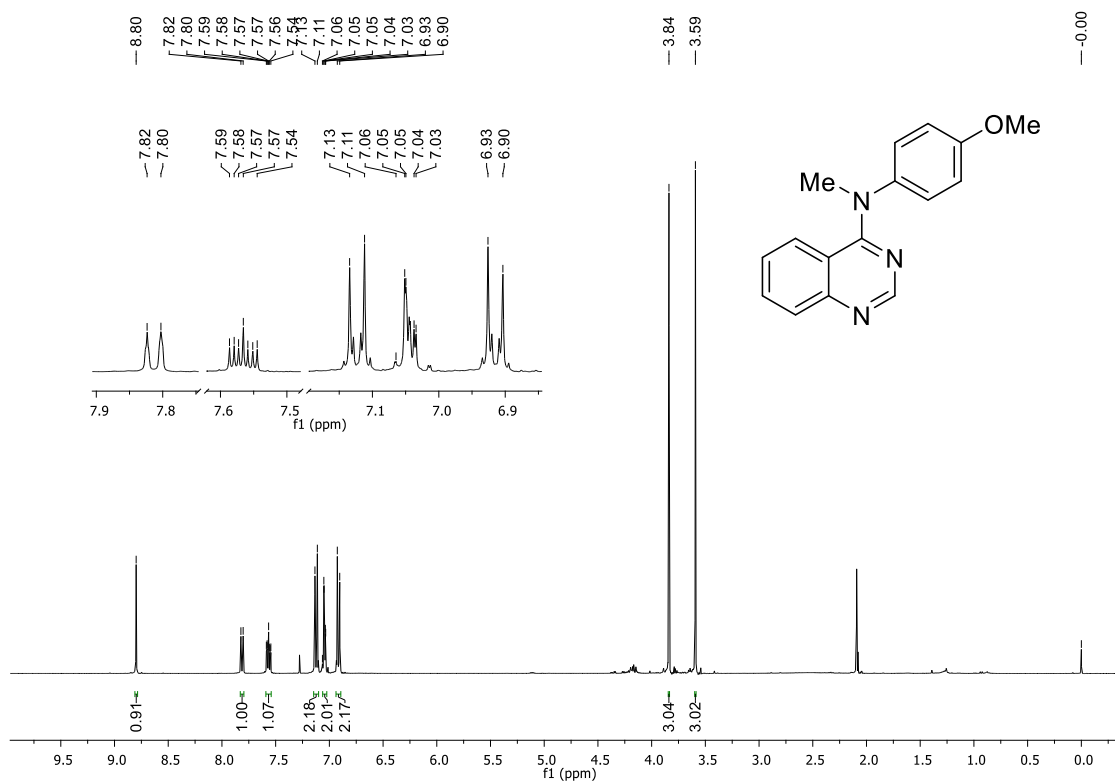
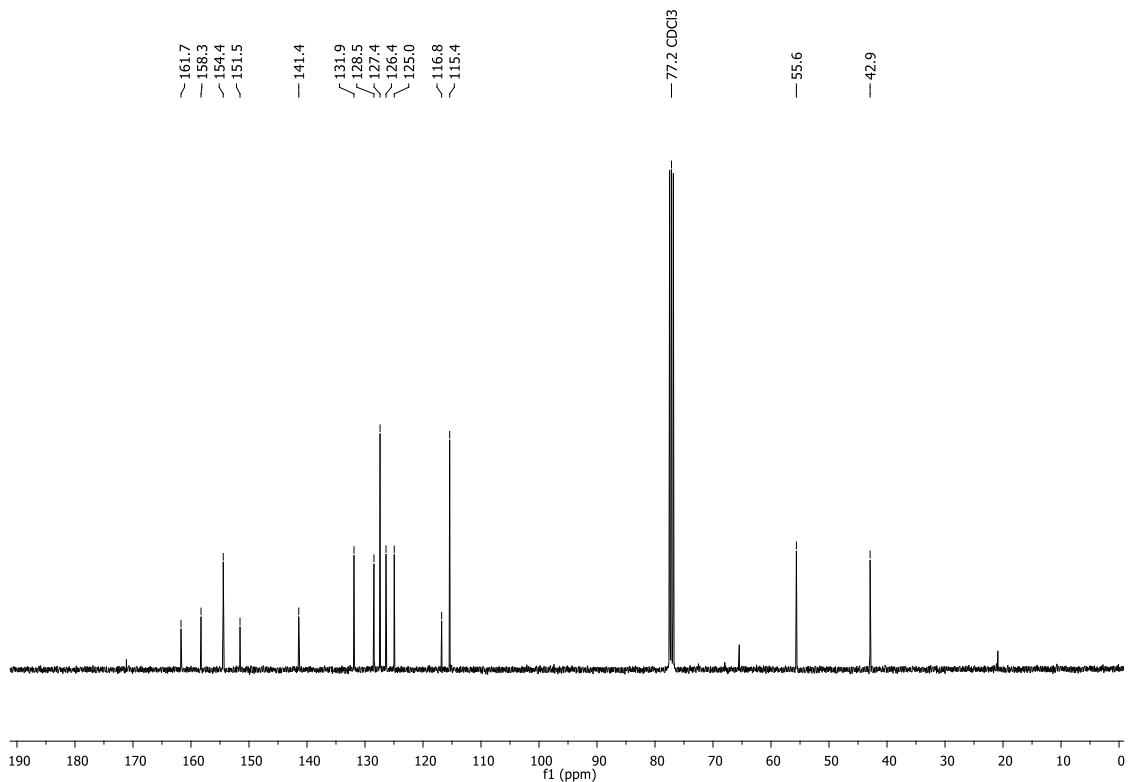
HMQC (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**)HMBC (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 4-cloro-8-iodoquinazolina (**97a**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(4-cloroquinazolin-8-il)benzoato de metila (**98b**)

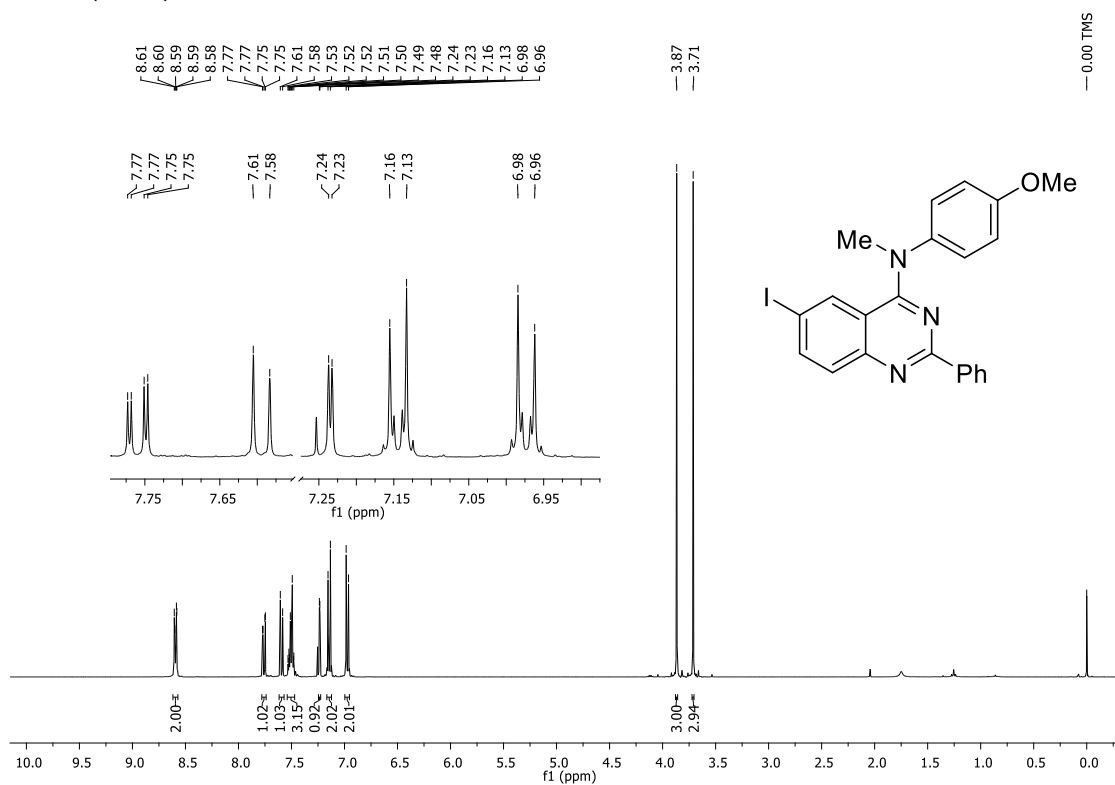


RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-(4-cloroquinazolin-8-il)benzoato de metila (**98b**)

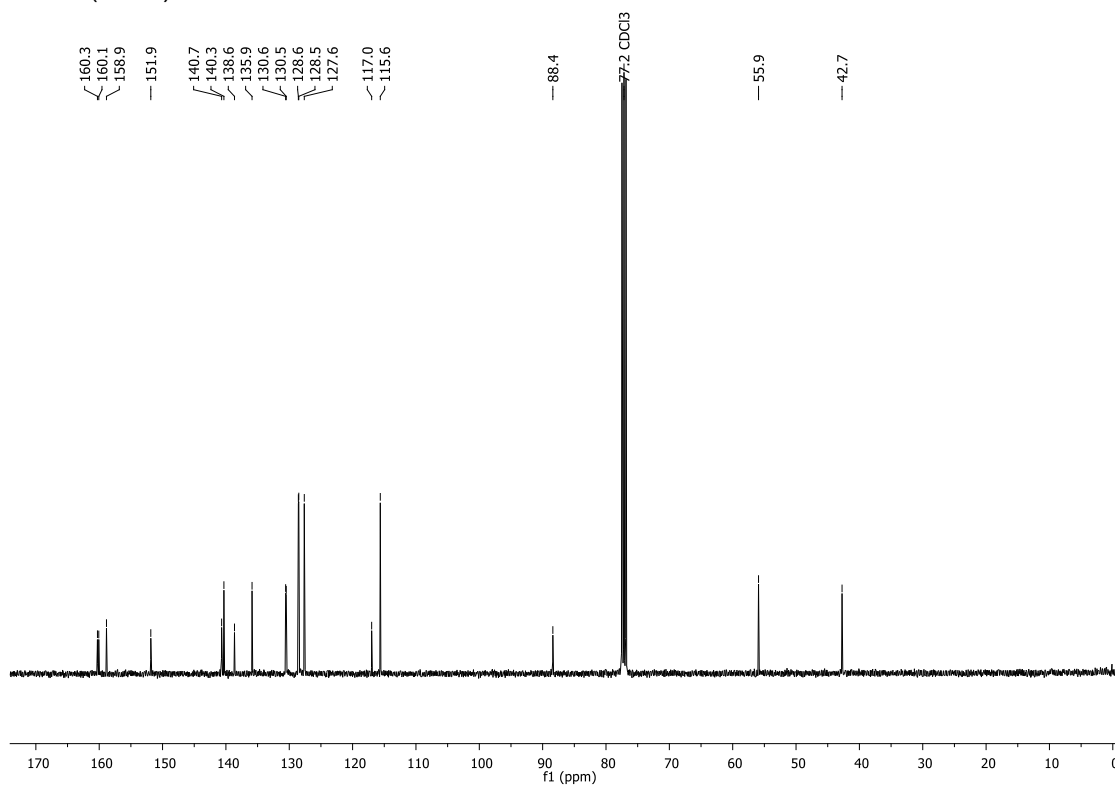


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**100**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**100**)

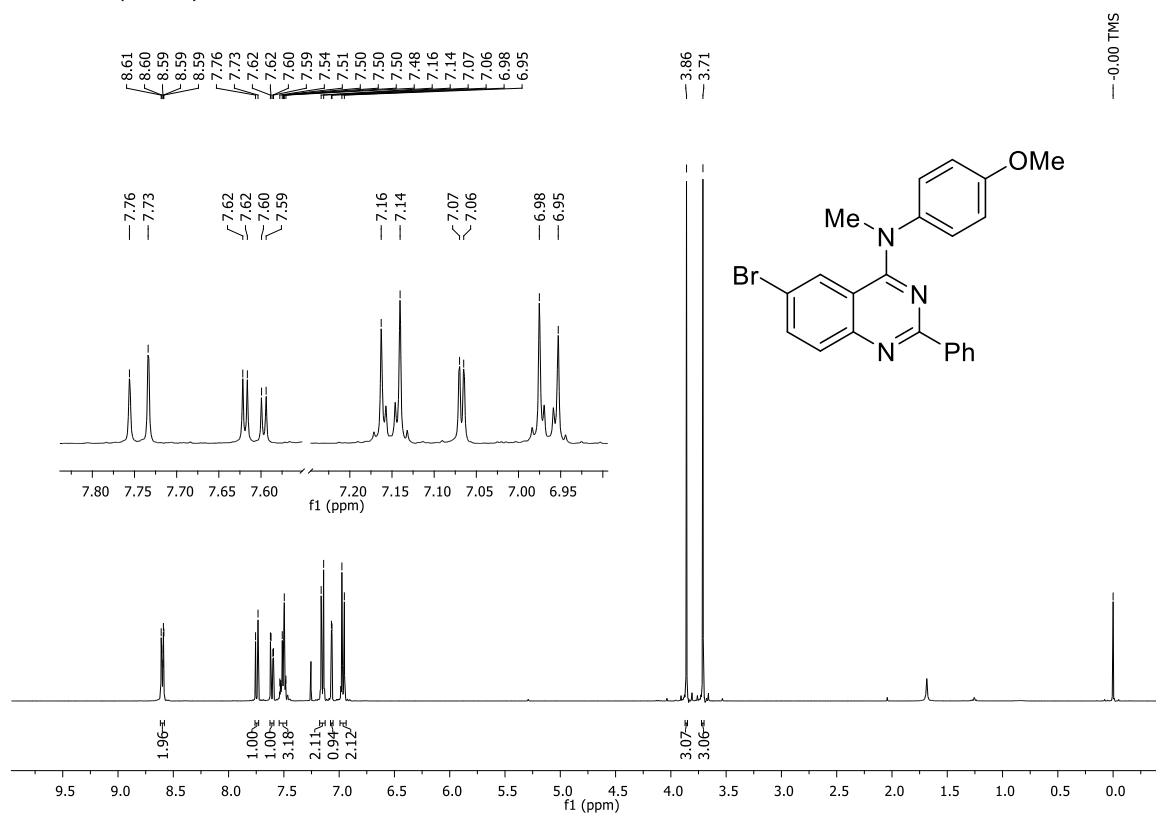
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101a**)



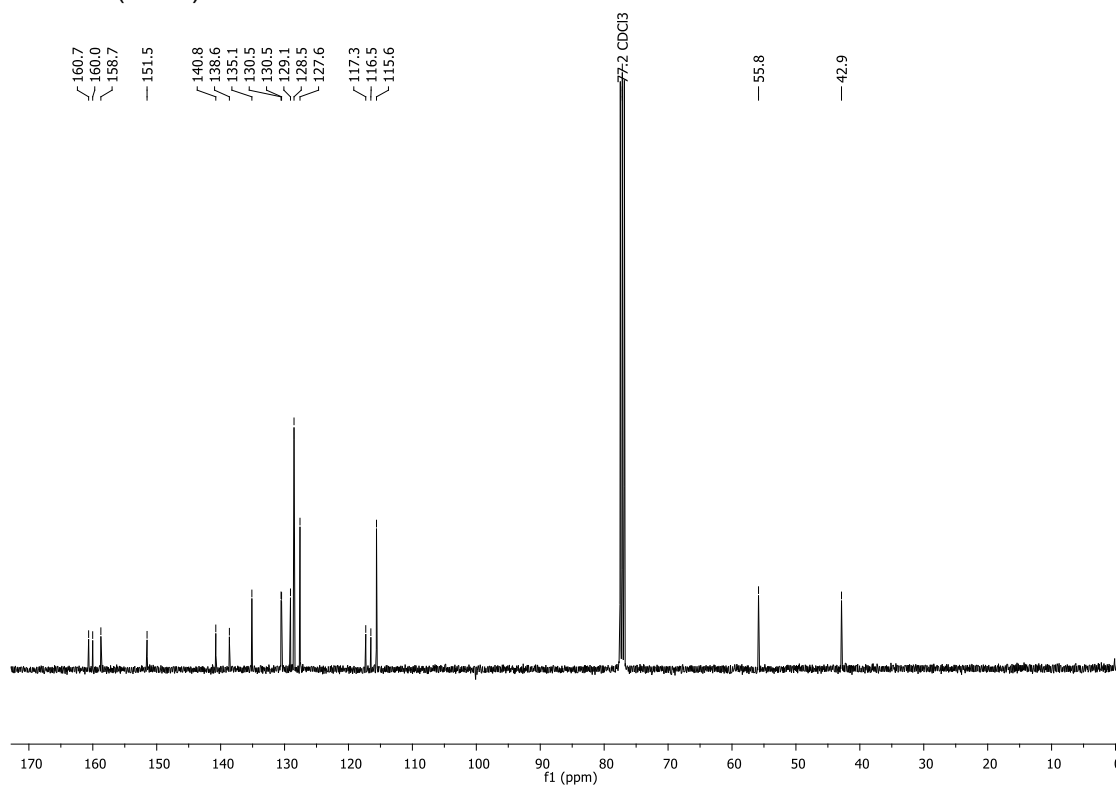
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101a**)



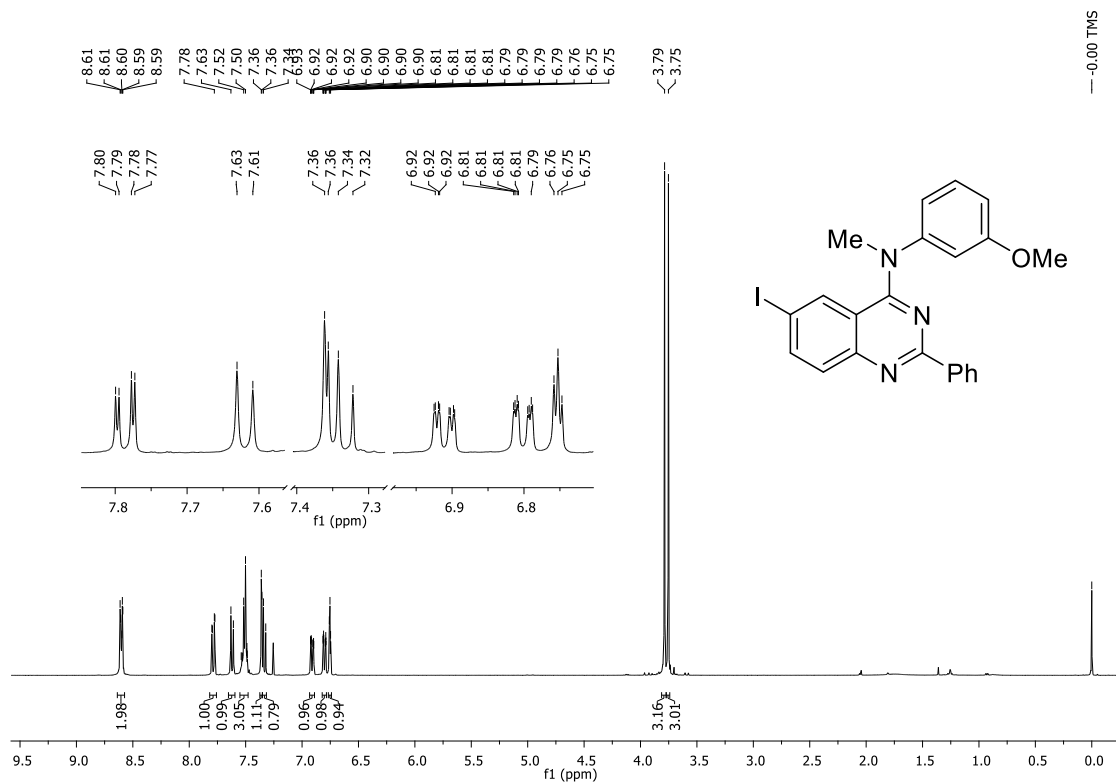
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101b**)



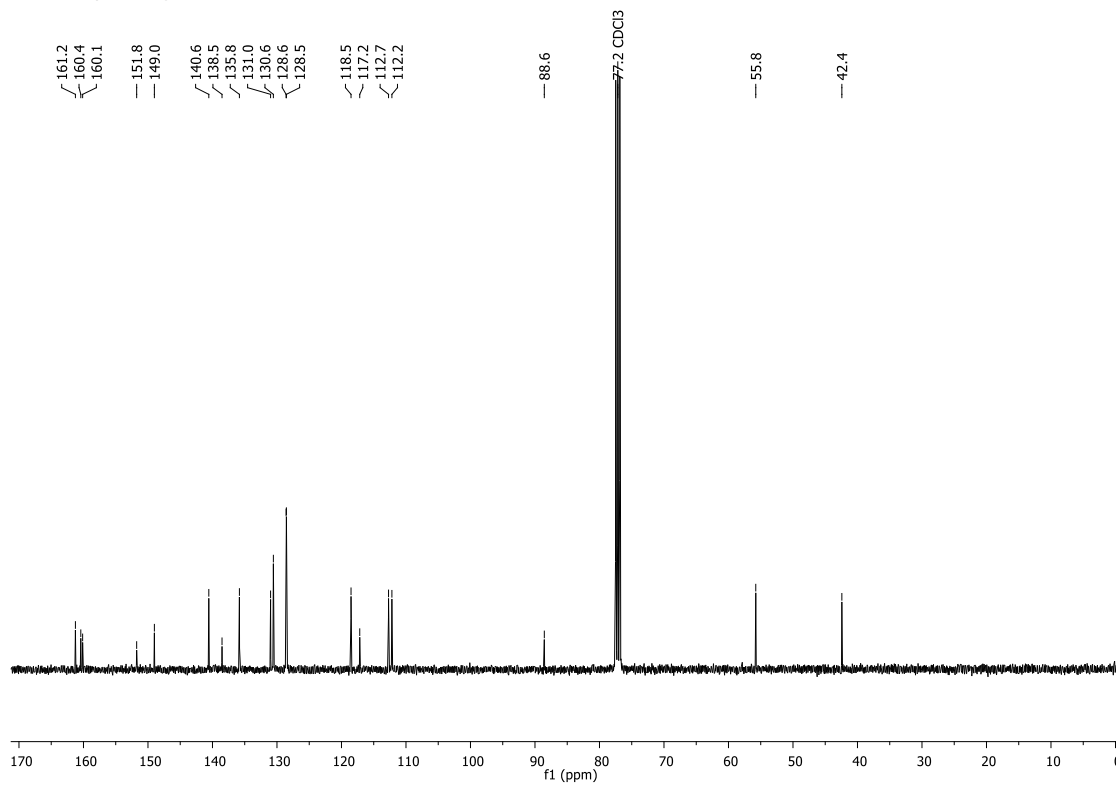
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101b**)



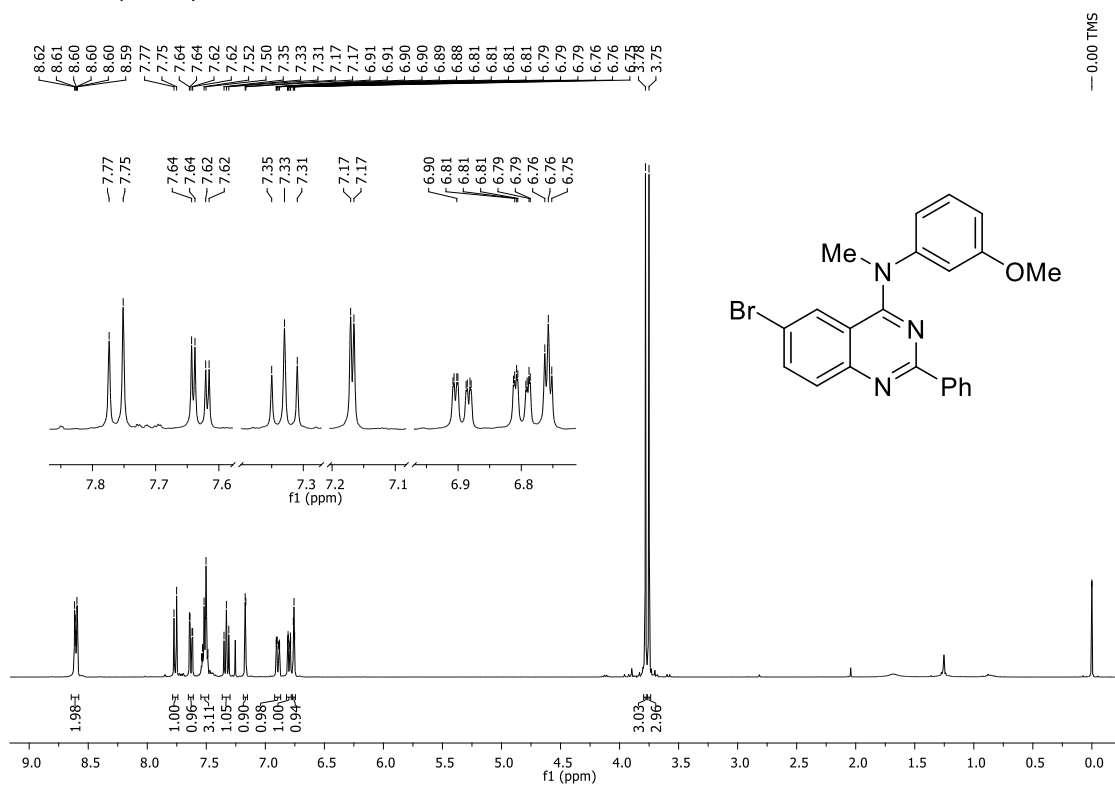
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(3-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101c**)



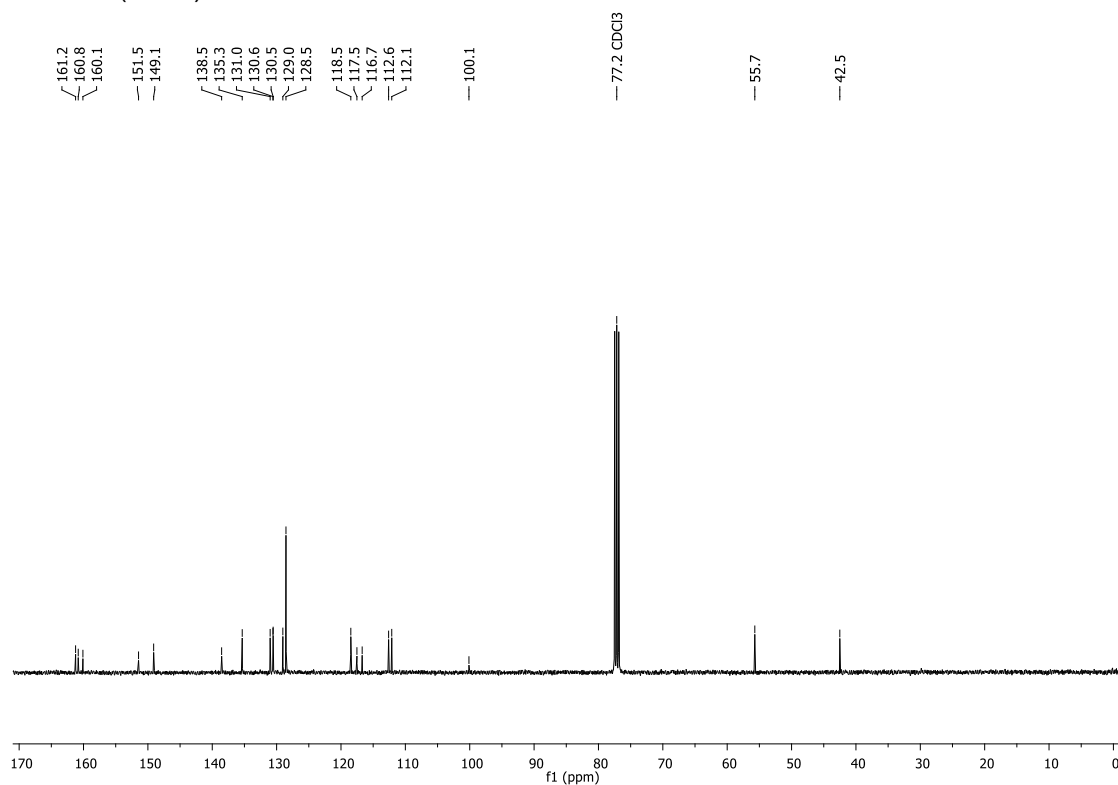
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(3-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101c**)



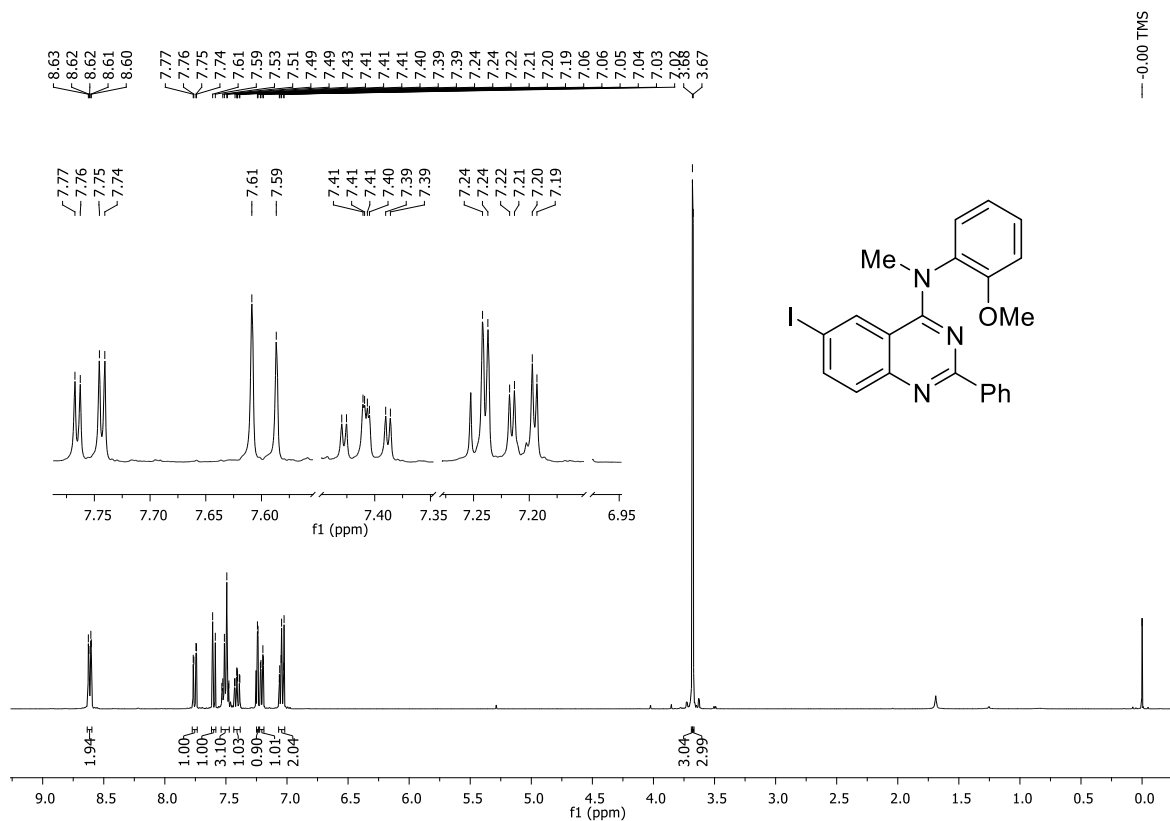
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(3-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101d**)



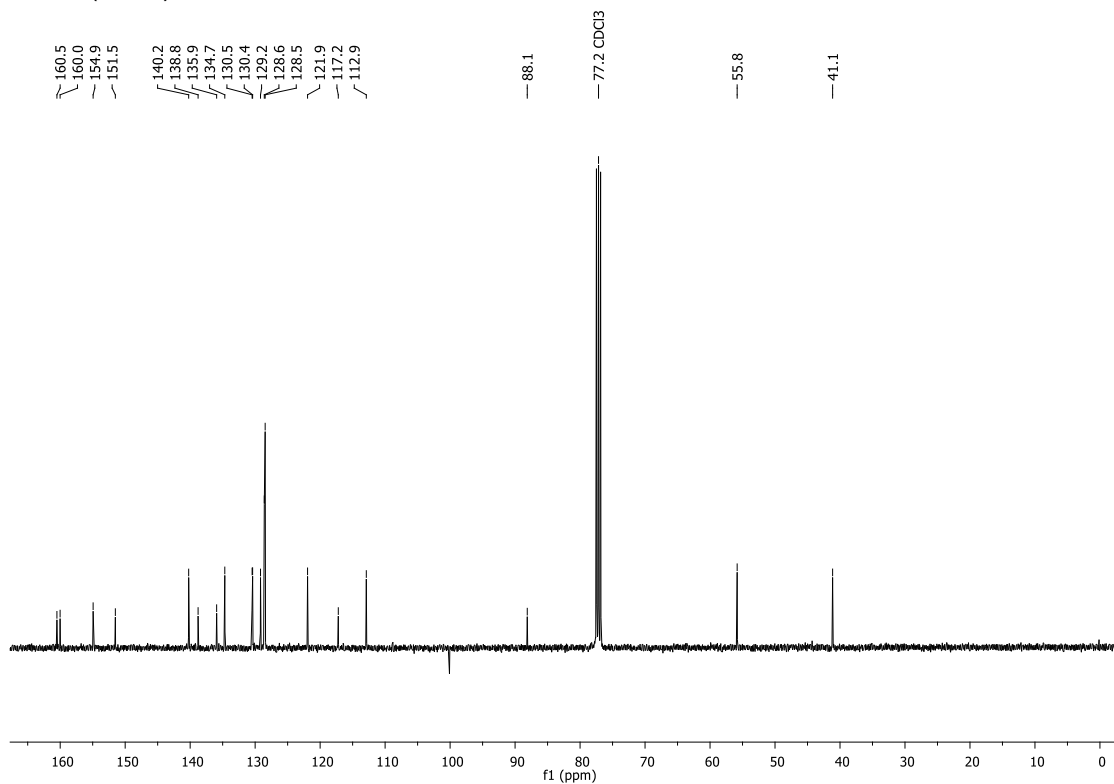
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(3-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101d**)



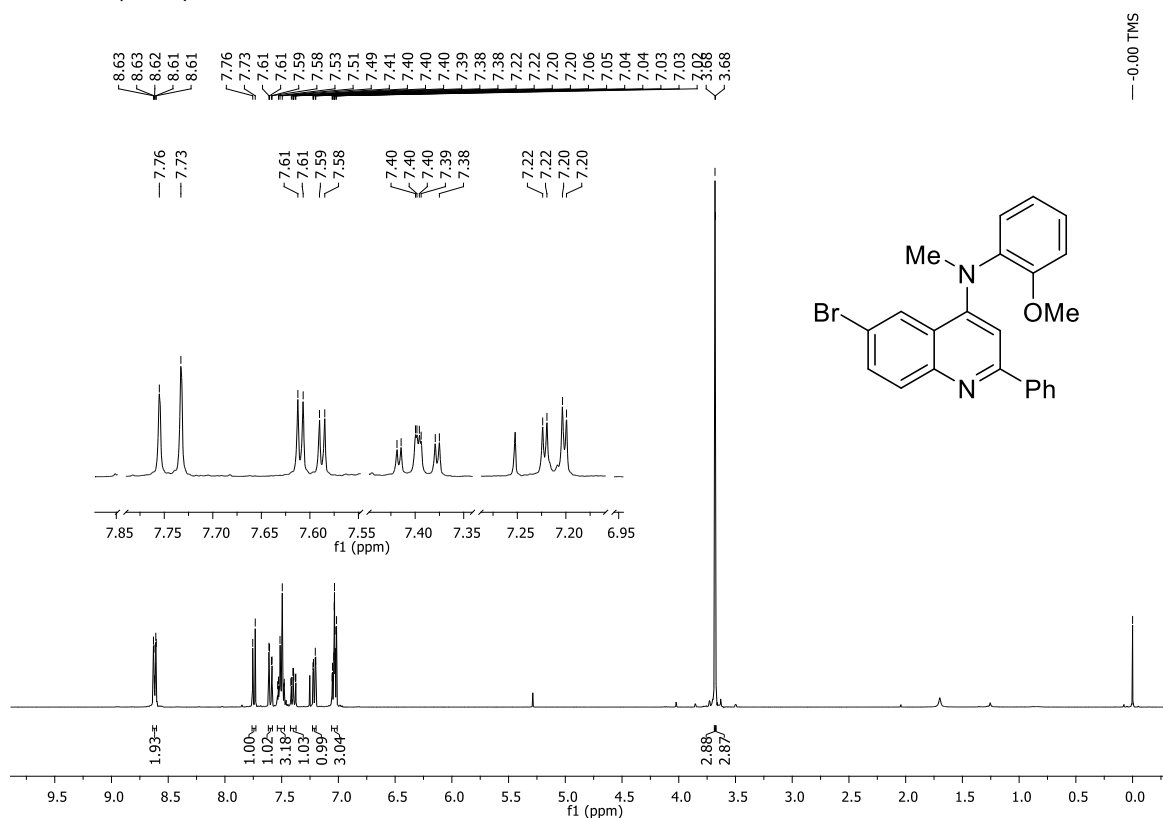
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(2-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101e**)



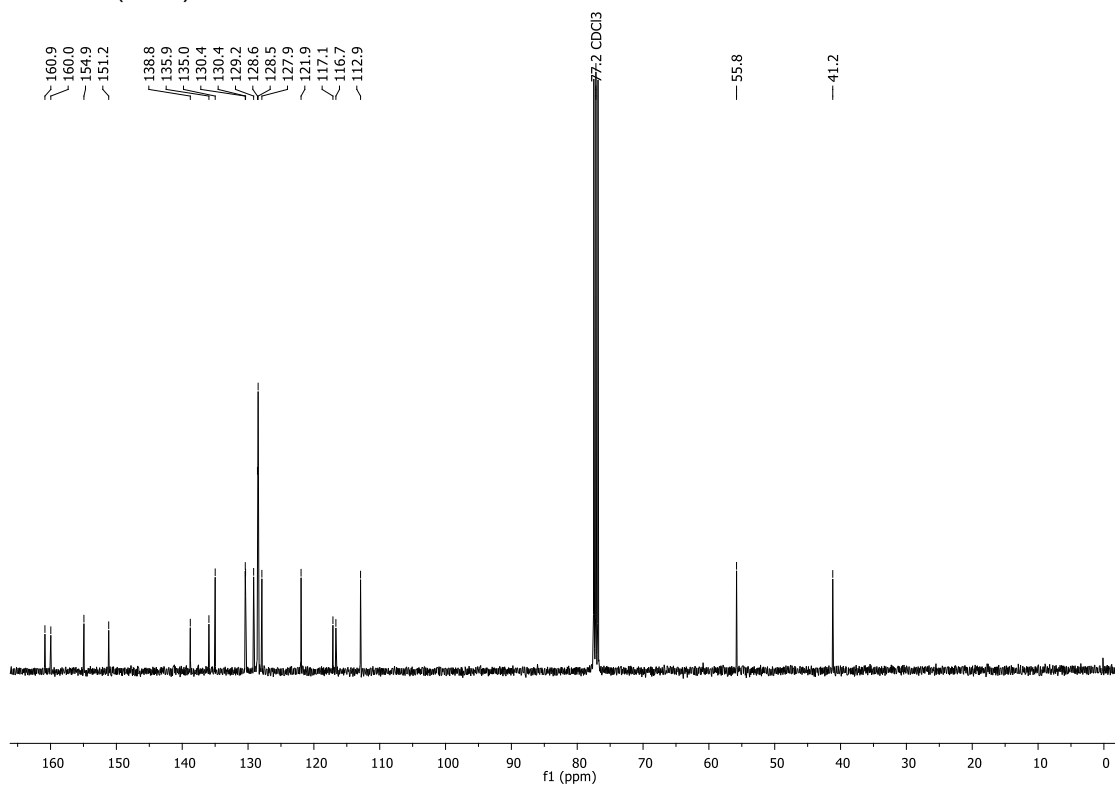
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(2-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101e**)



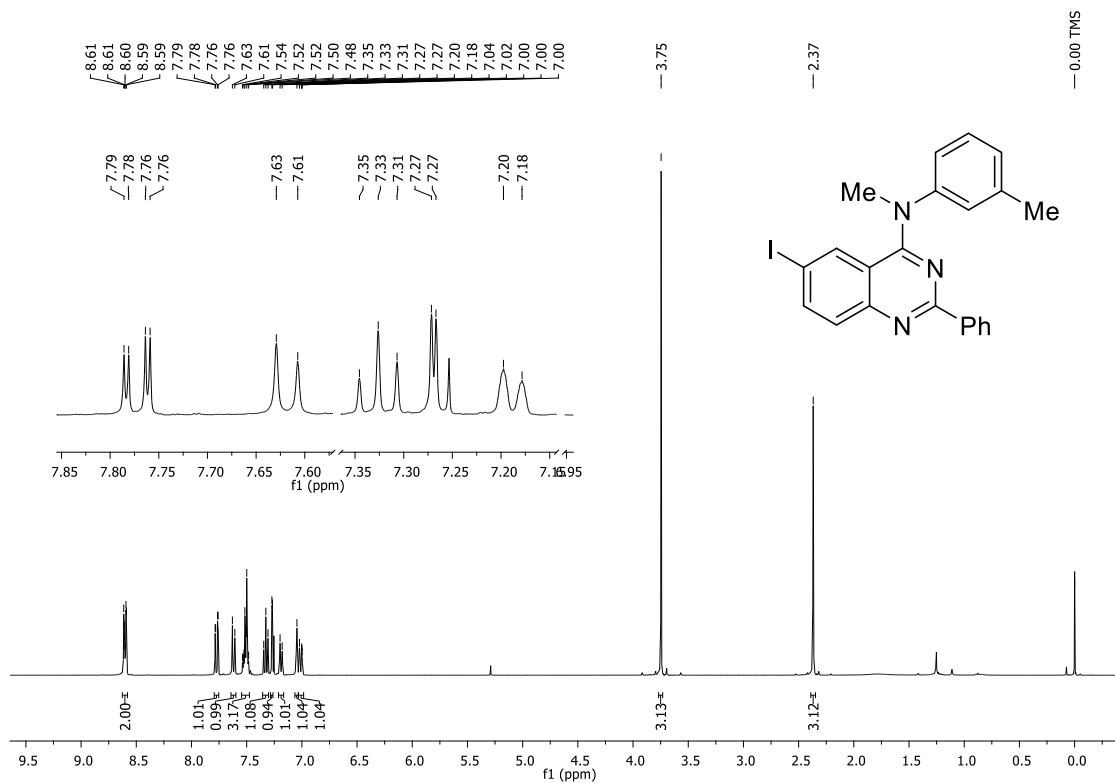
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(2-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101f**)



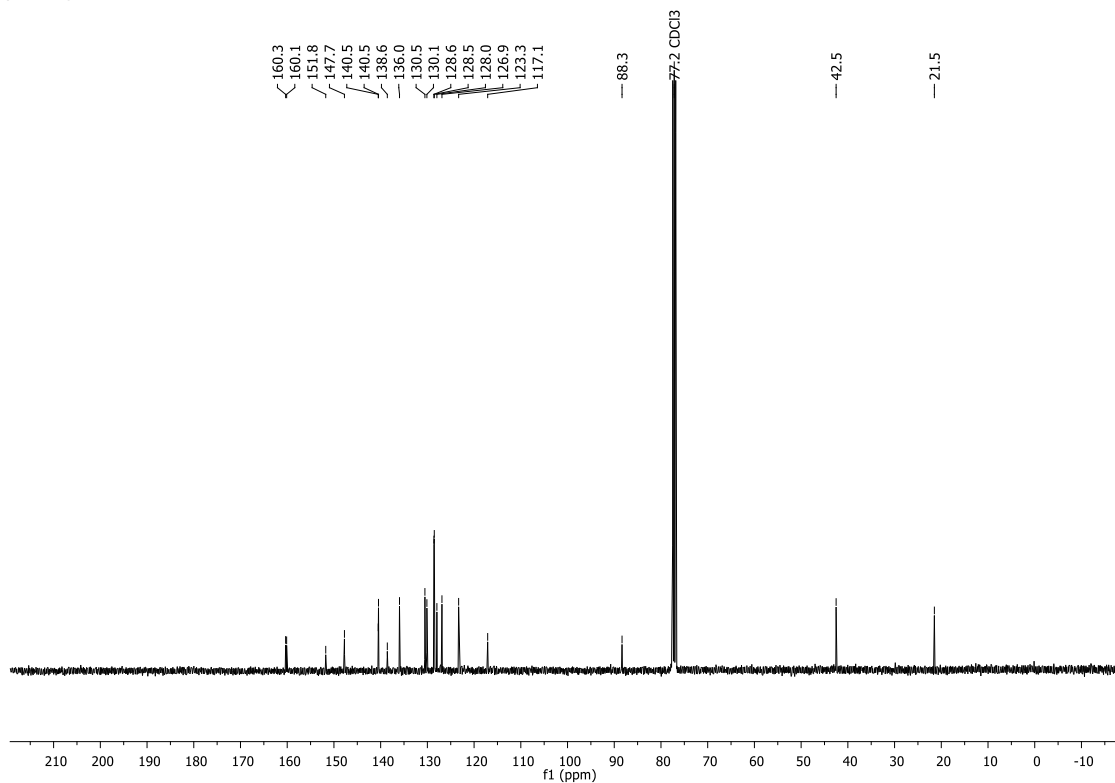
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(2-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (**101f**)



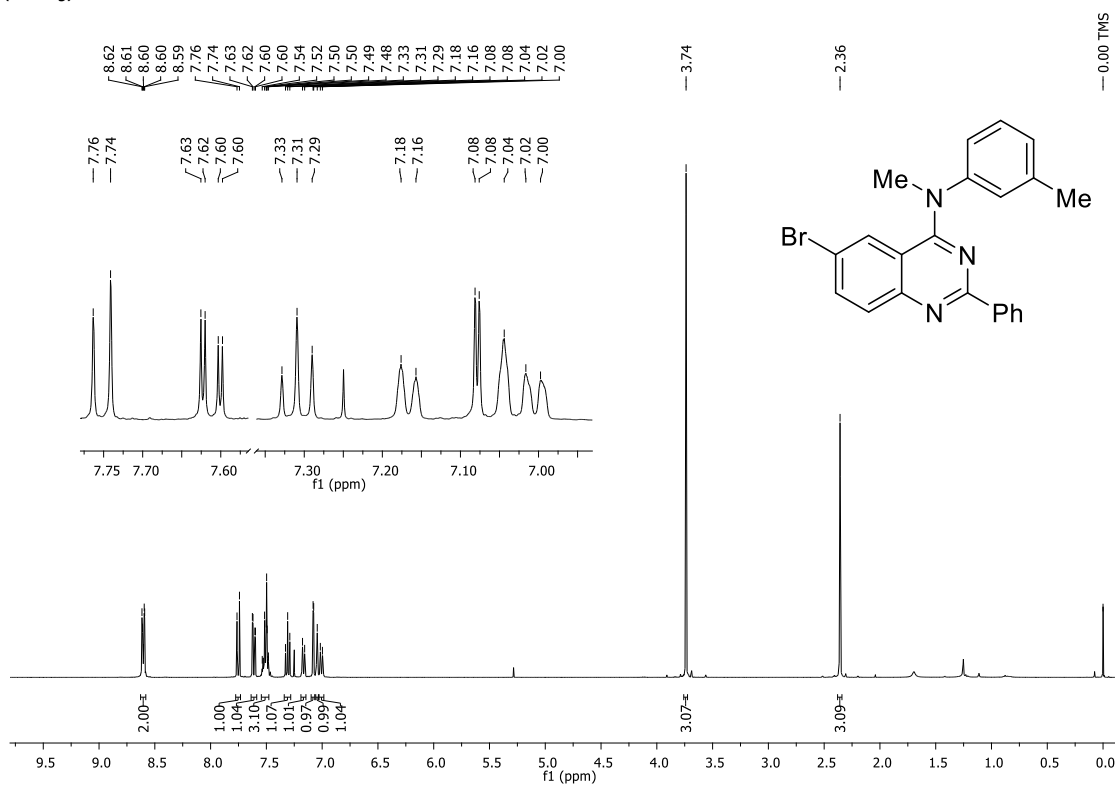
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(3-tolil)quinazolin-4-amina (101i)



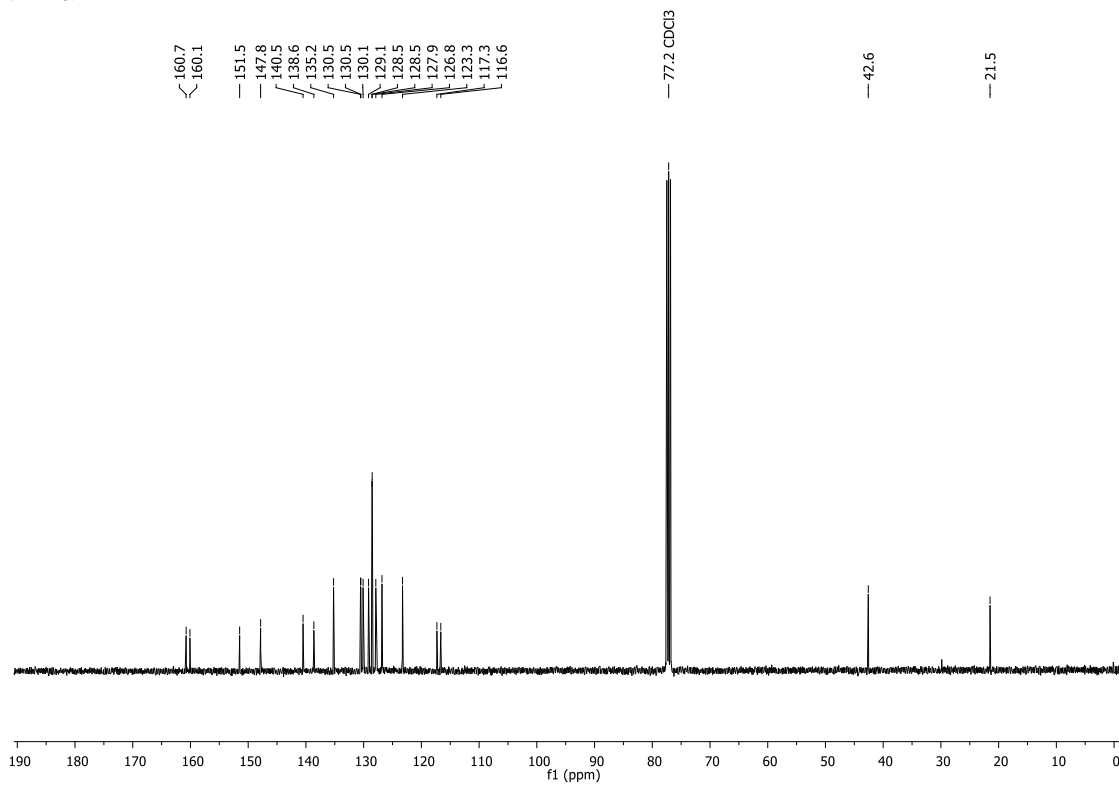
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(3-tolil)quinazolin-4-amina (101i)



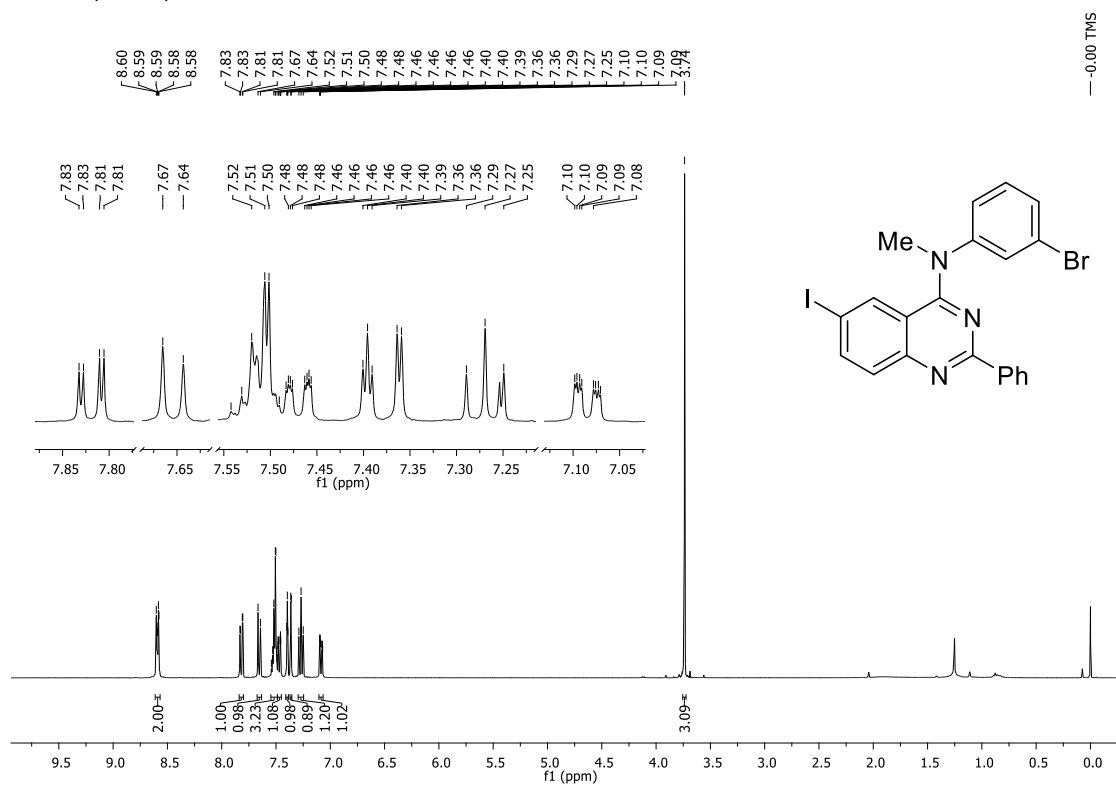
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(3-tolil)quinazolin-4-amina (101j)



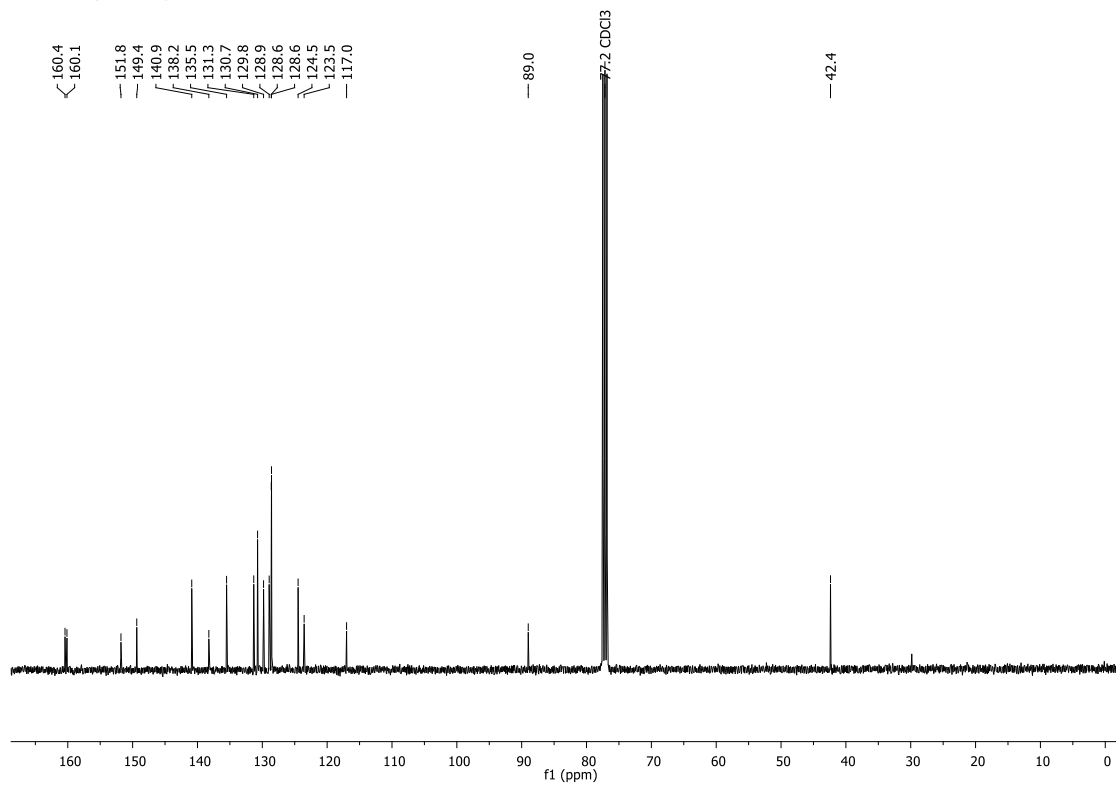
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(3-tolil)quinazolin-4-amina (101j)



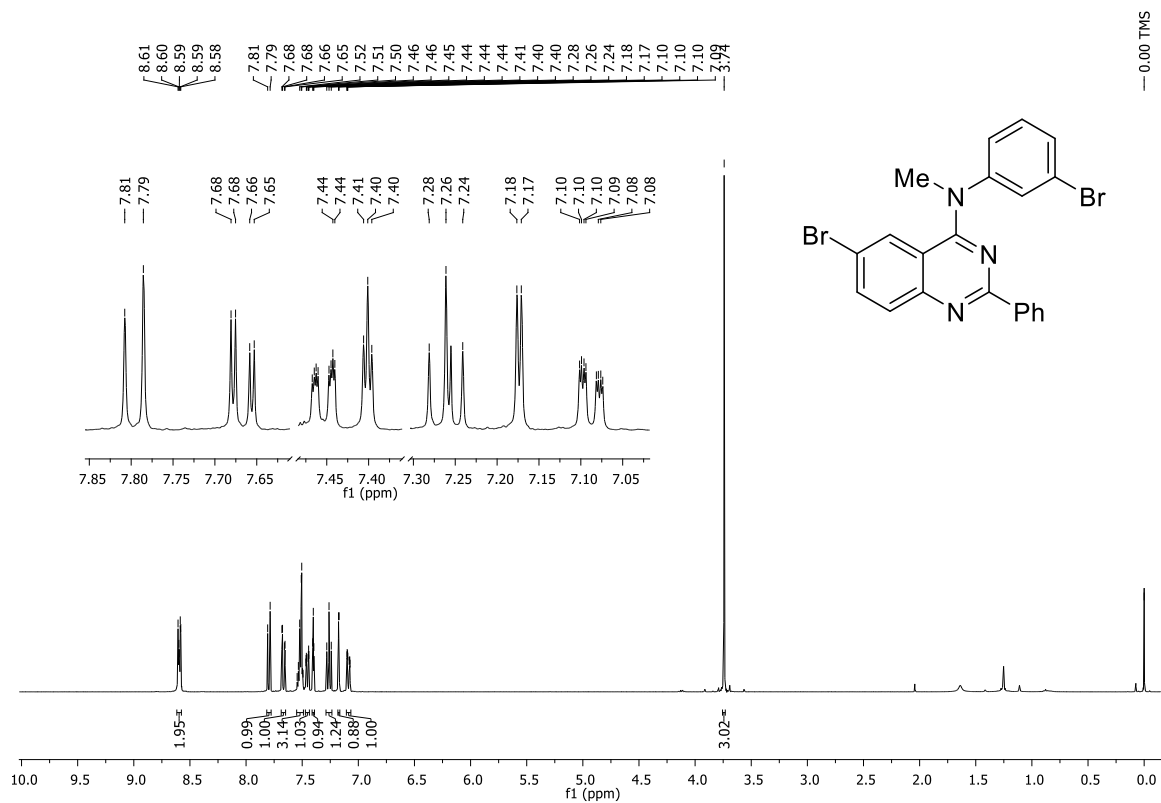
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-(3-Bromofenil)-2-fenil-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101k**)



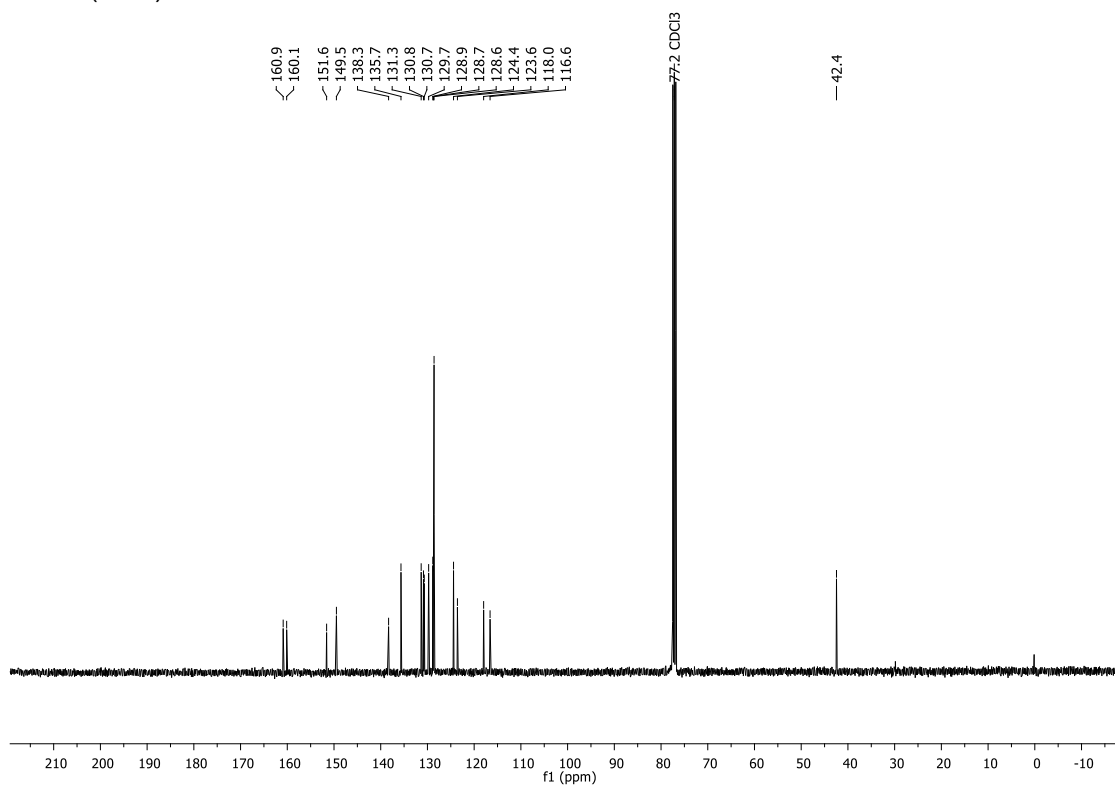
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*-(3-Bromofenil)-2-fenil-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101k**)



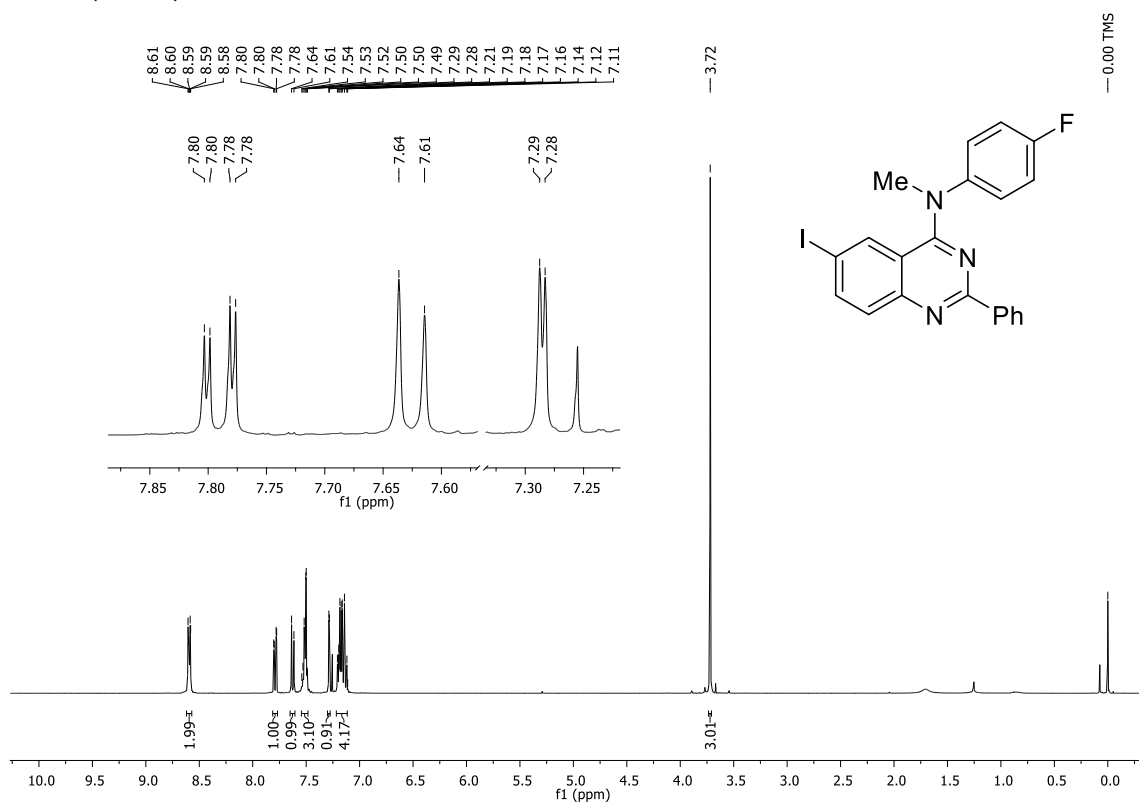
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-*N*-(3-bromofenil)-2-fenil-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101I**)



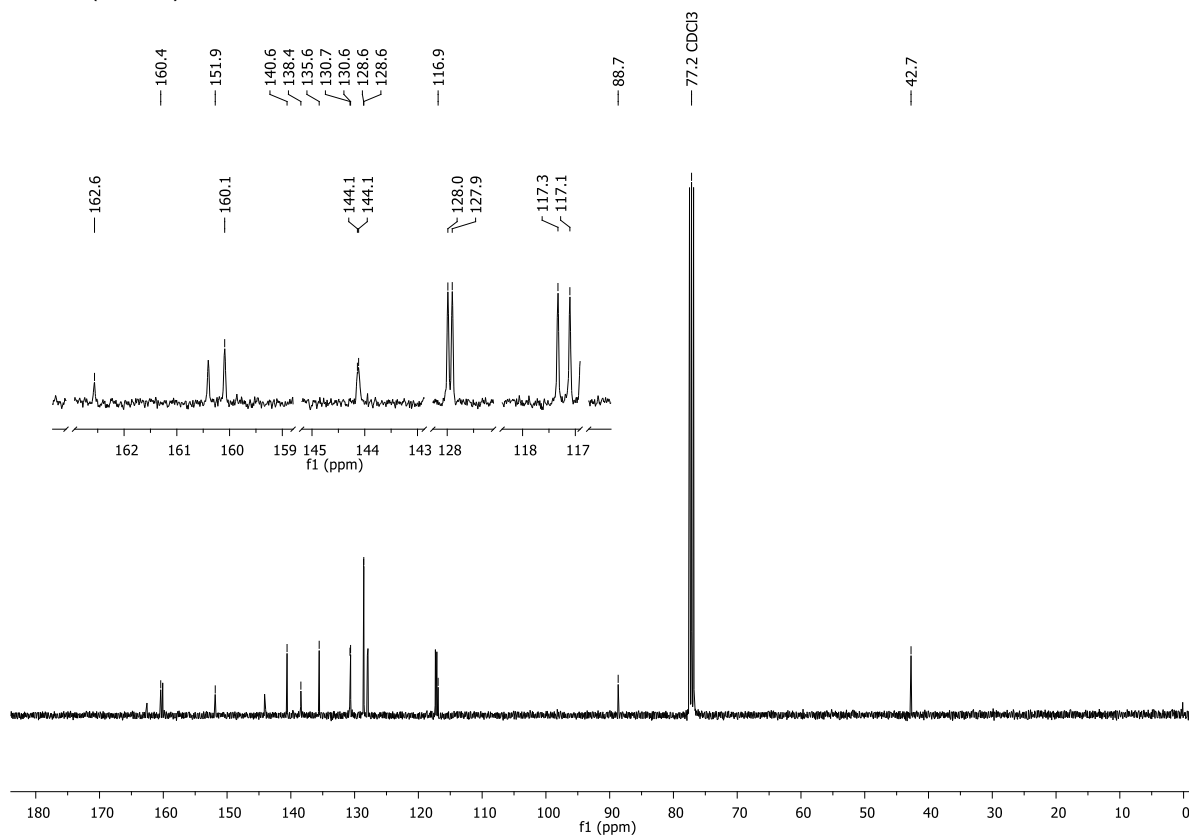
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-*N*-(3-bromofenil)-2-fenil-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101I**)



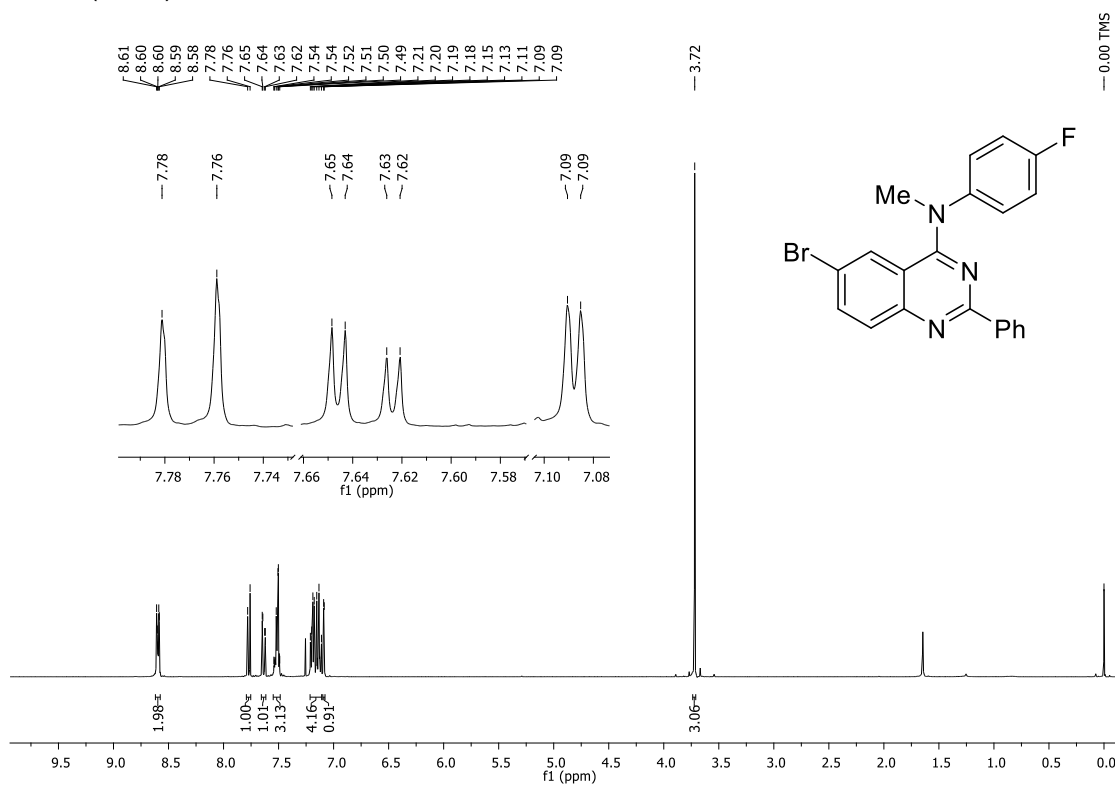
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(4-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101m**)



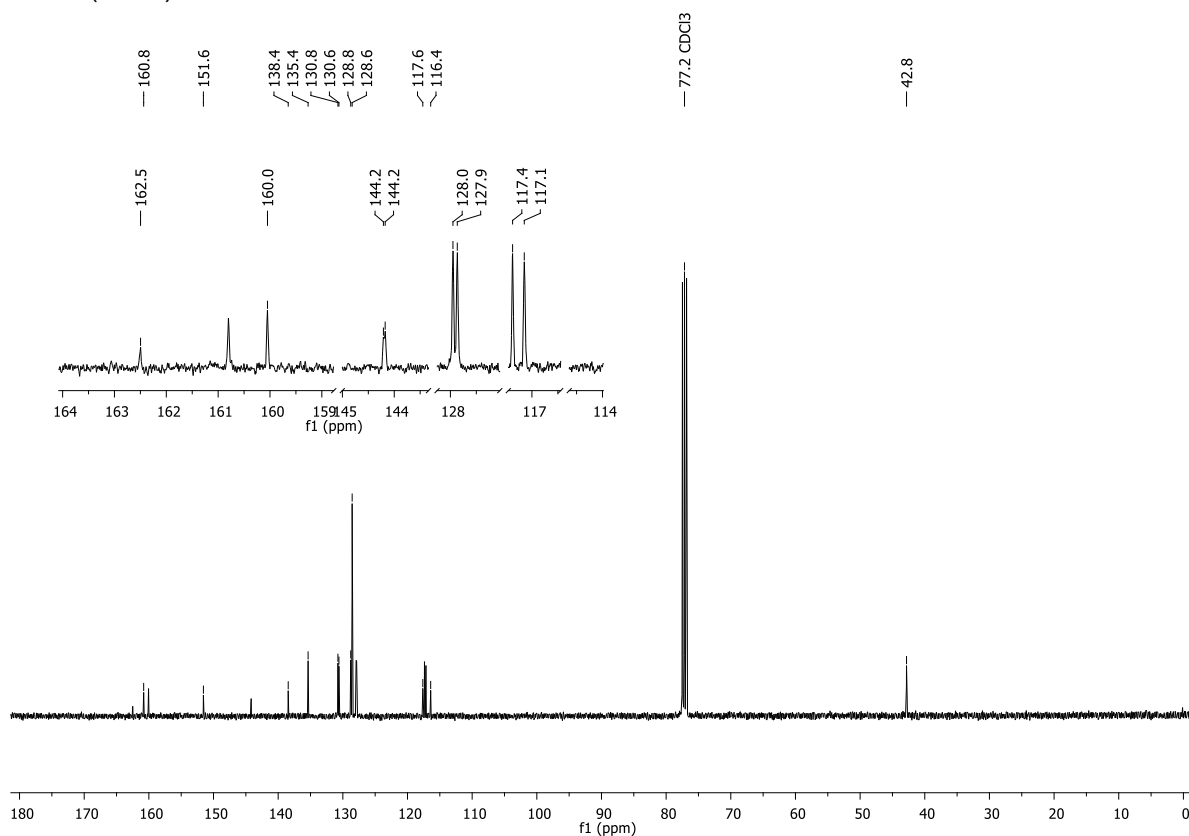
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(4-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101m**)



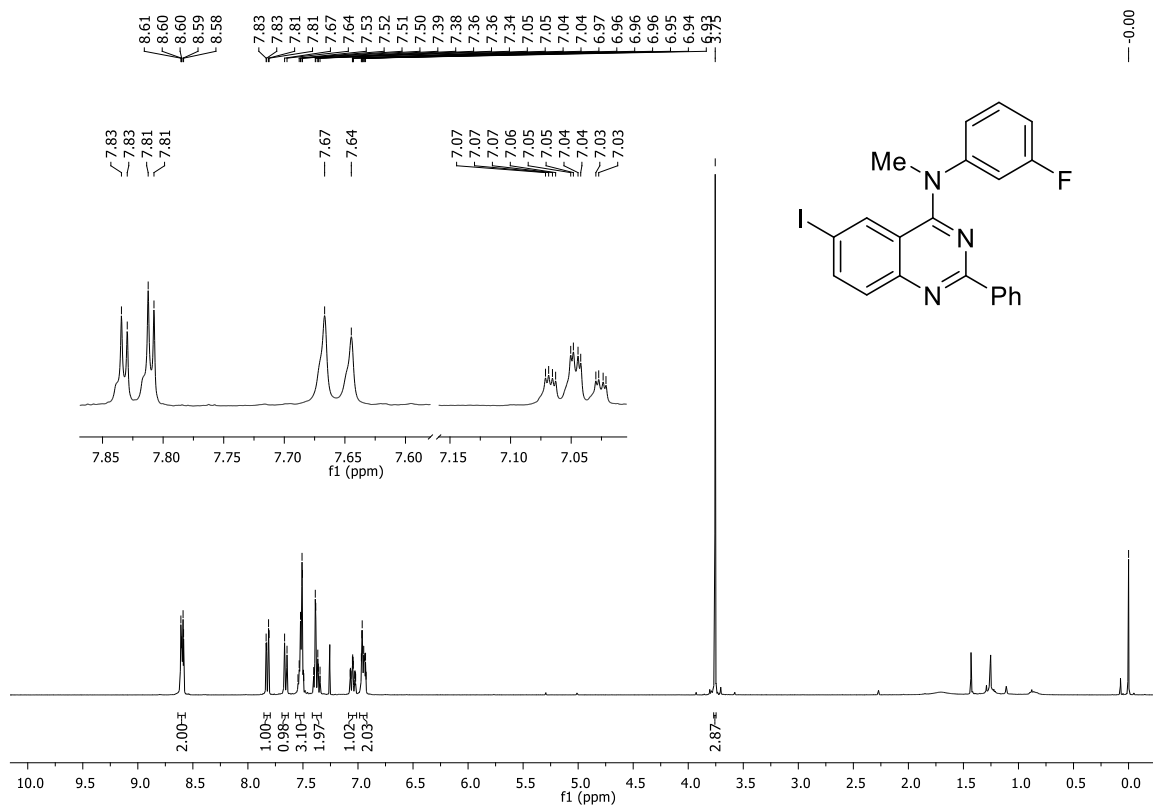
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101n**)



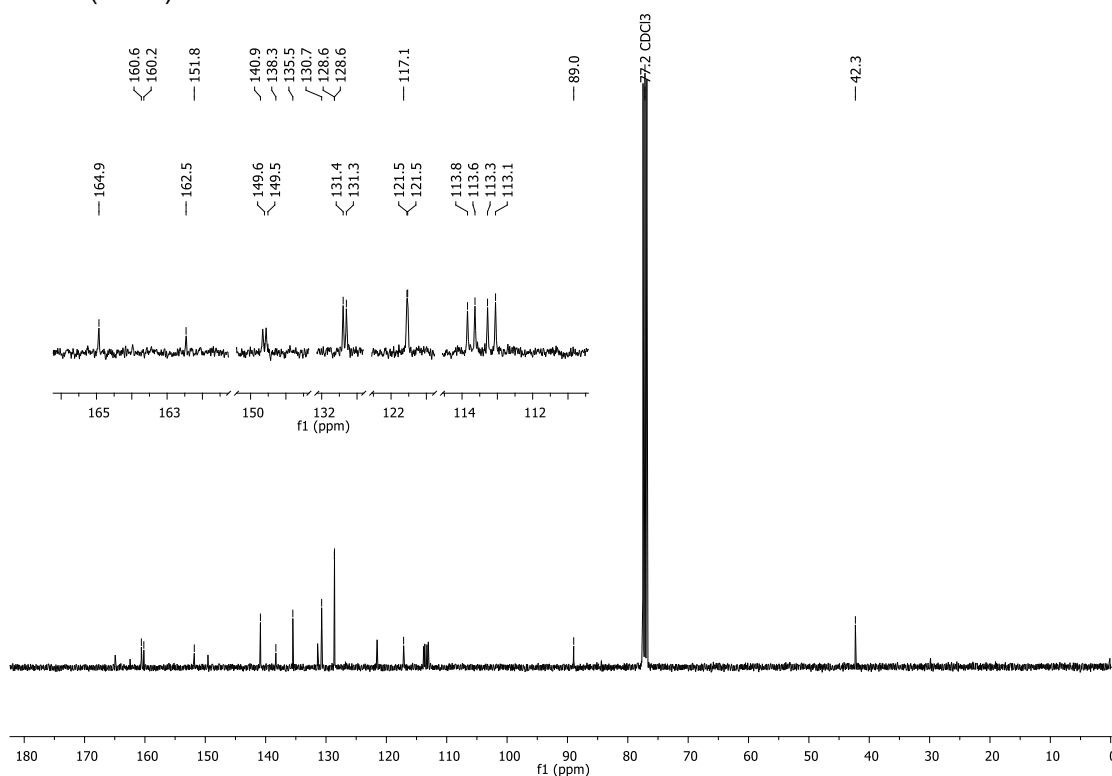
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101n**)



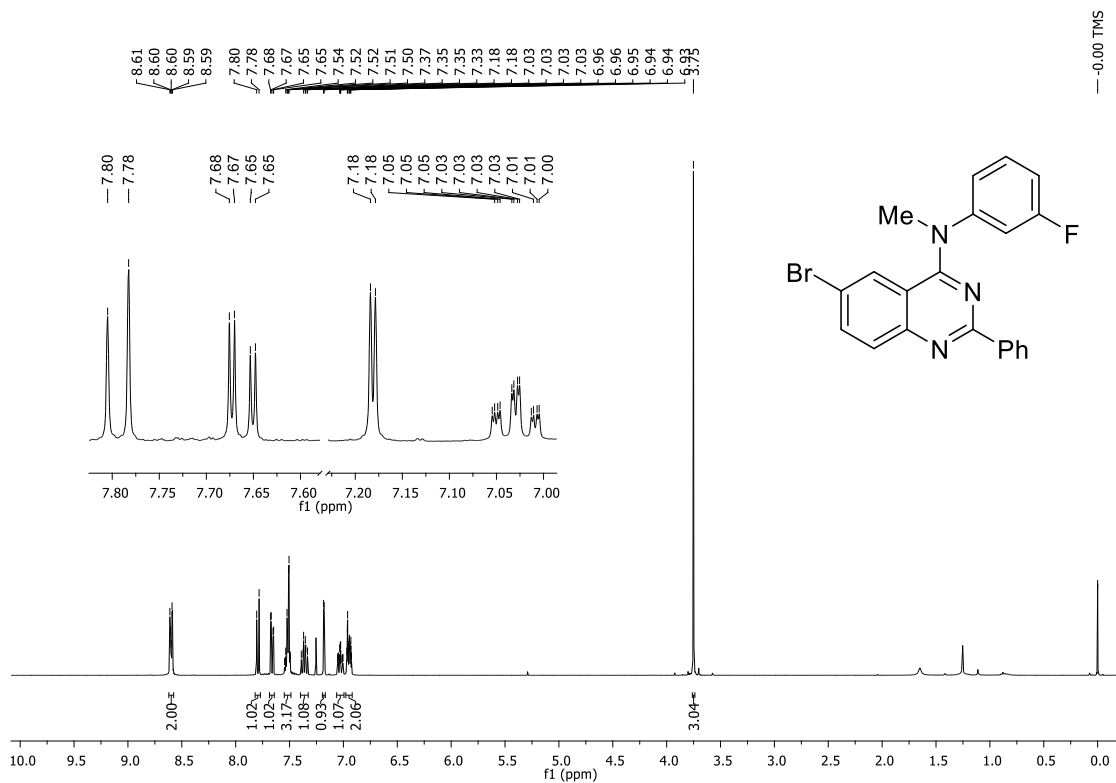
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(3-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101o**)



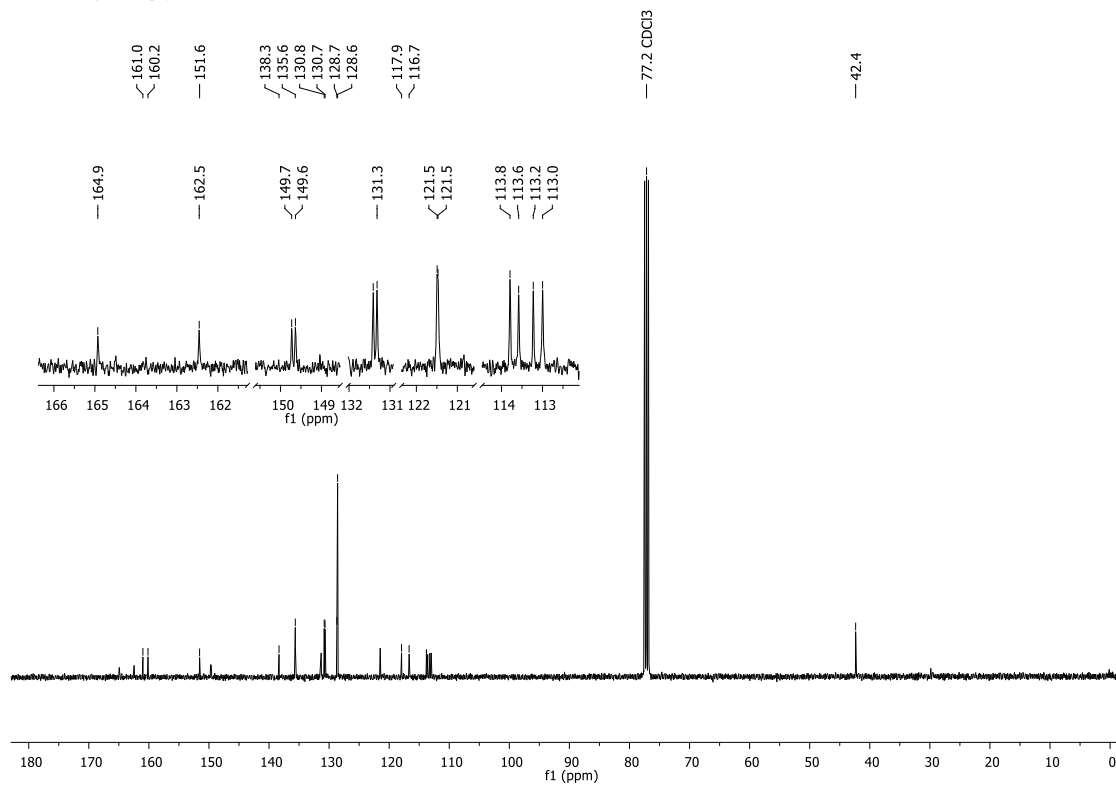
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(3-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101o**)

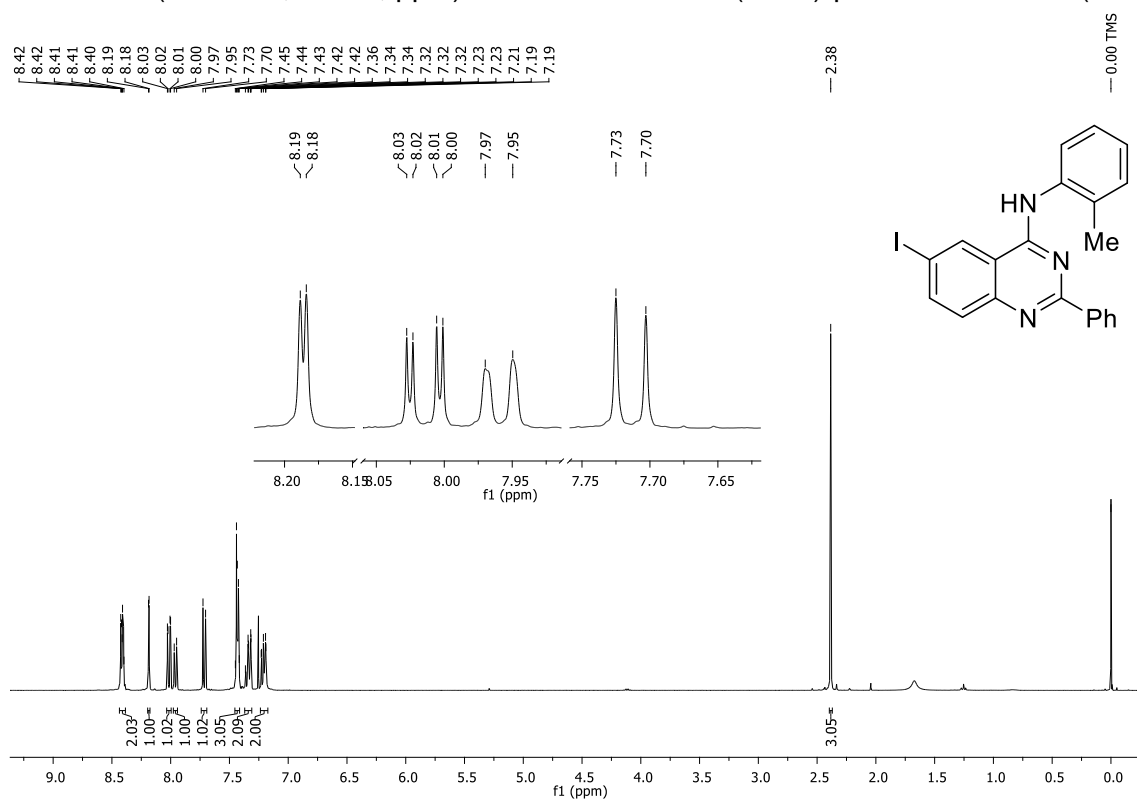
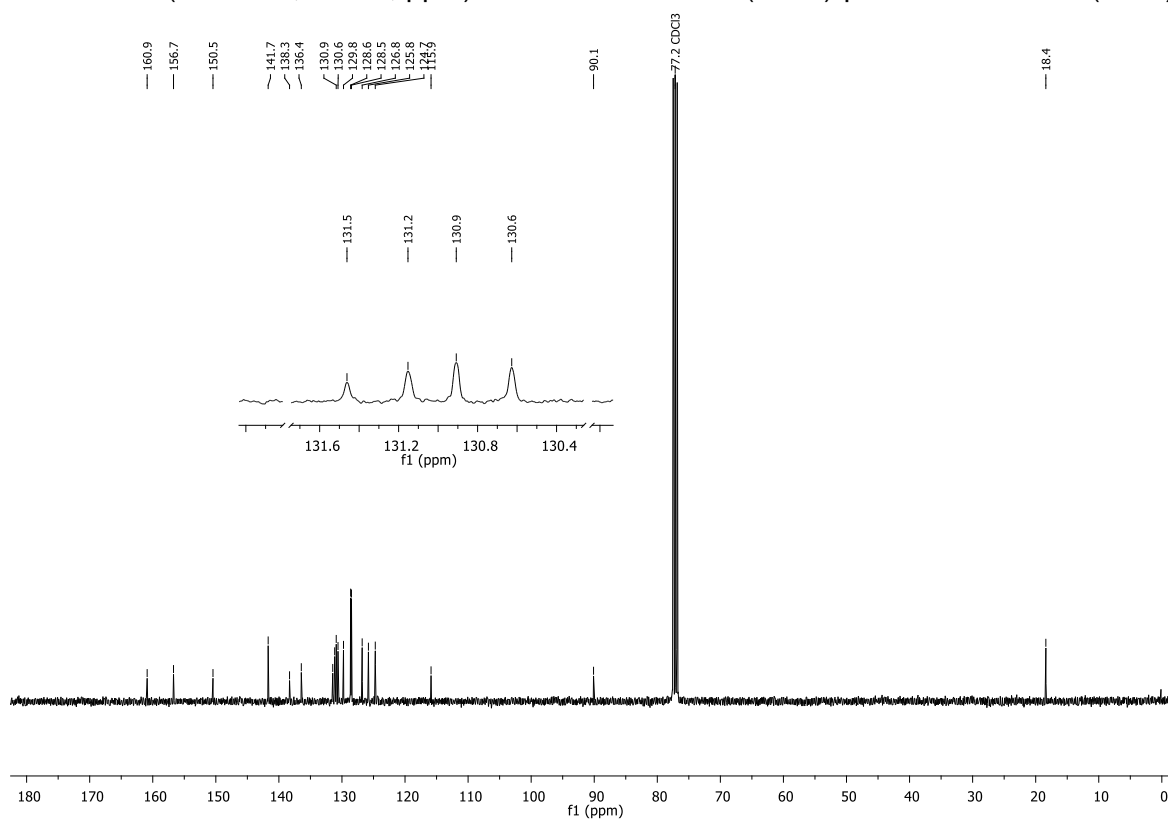


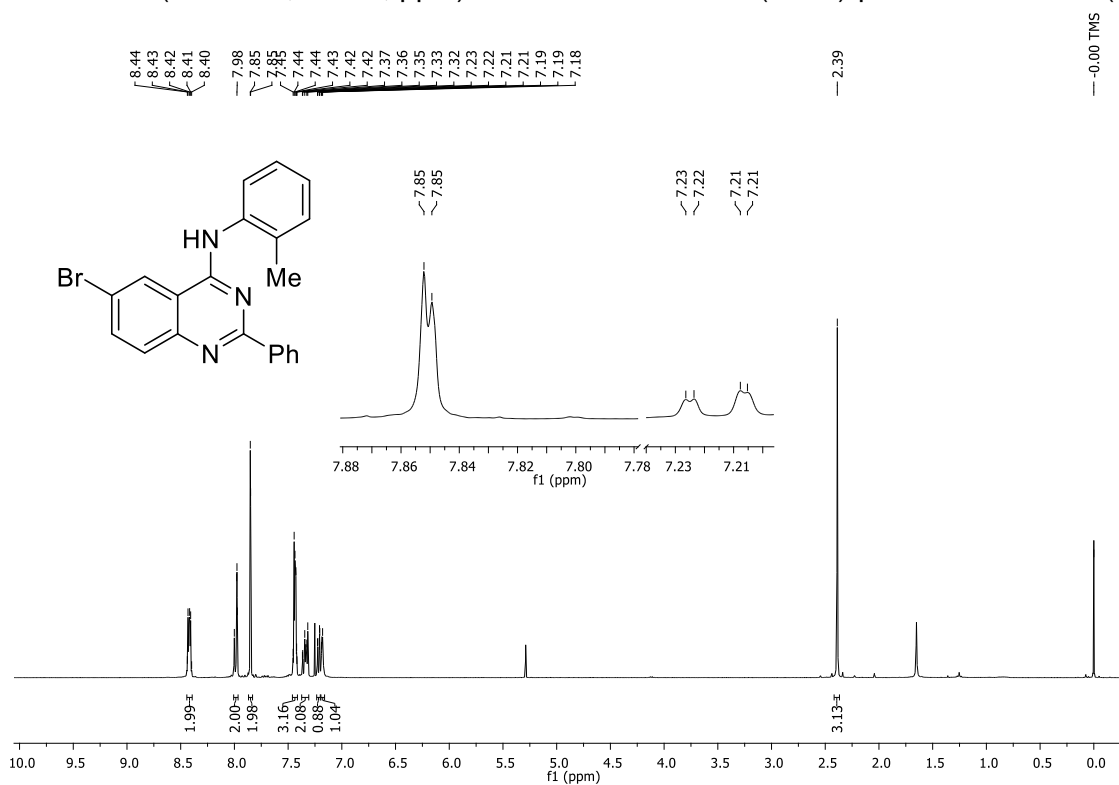
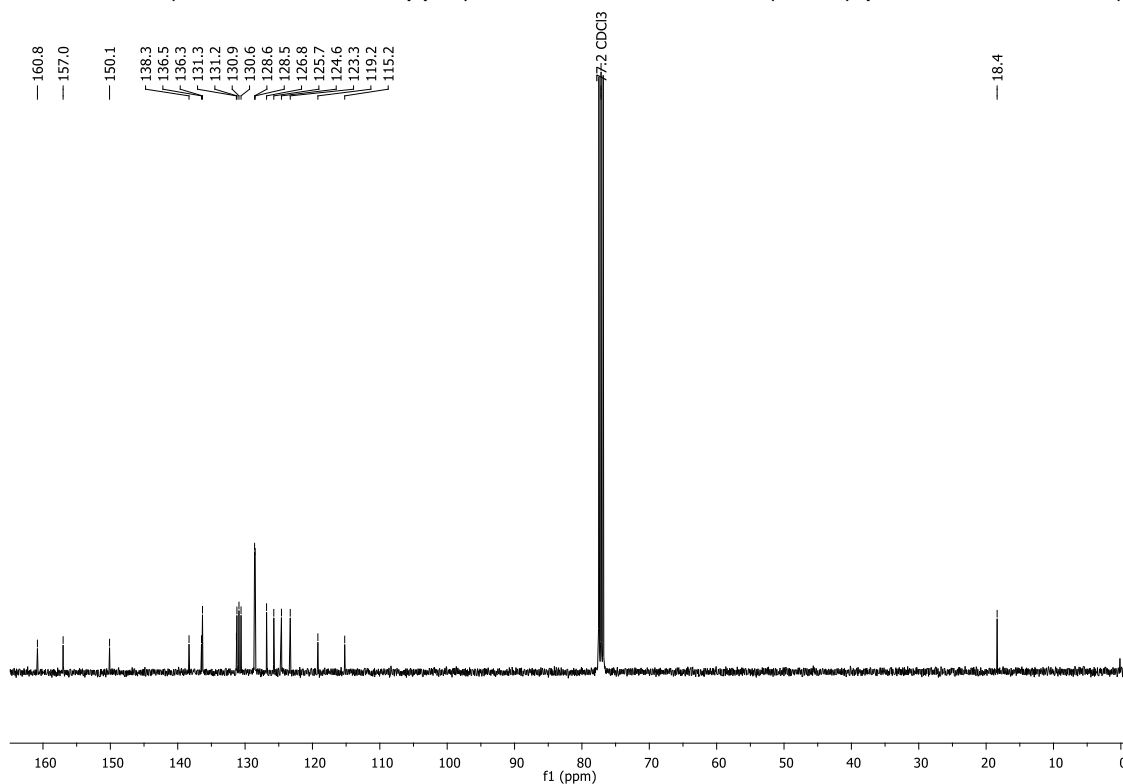
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(3-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101p**)



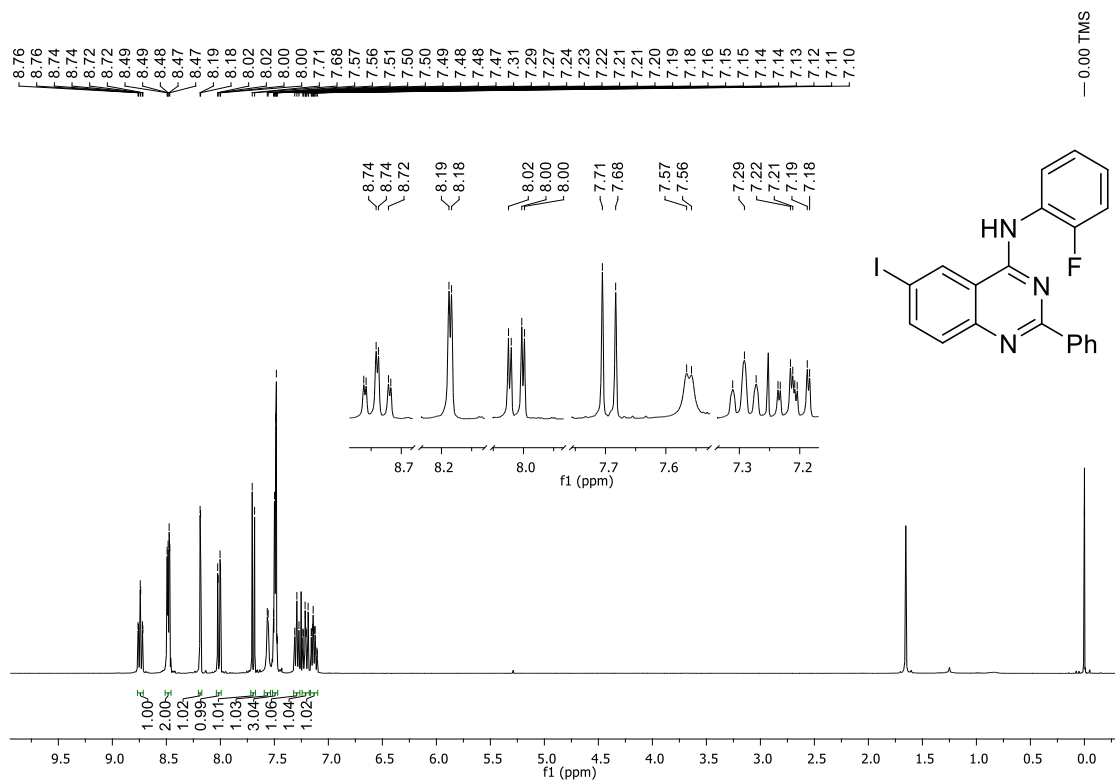
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(3-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101p**)



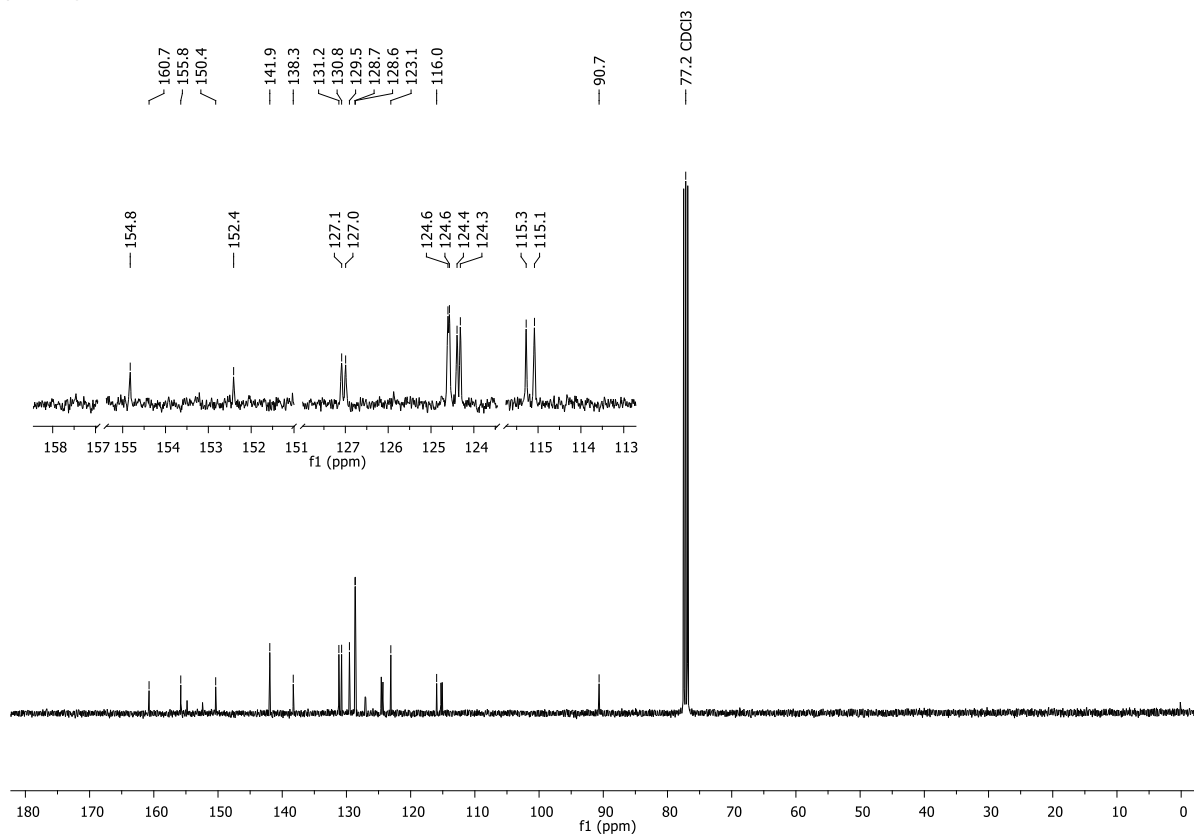
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (**103a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (**103a**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (**103b**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (**103b**)

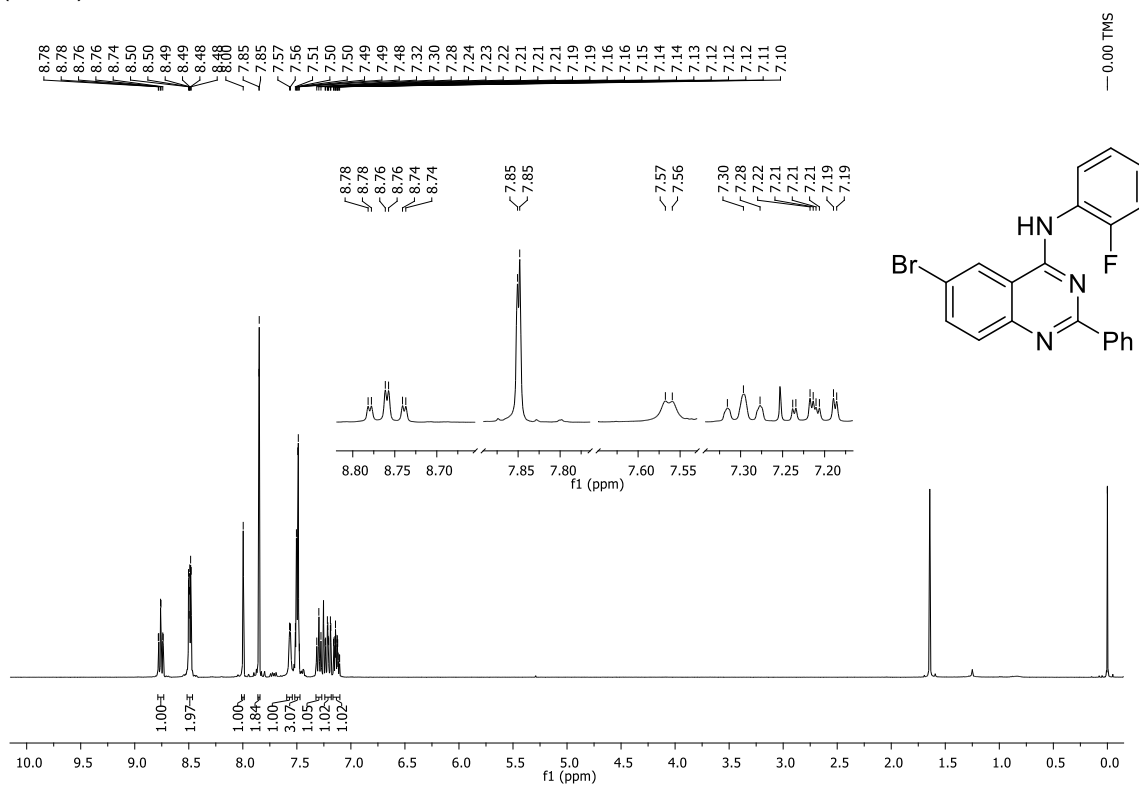
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(2-fluorfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina (103c)



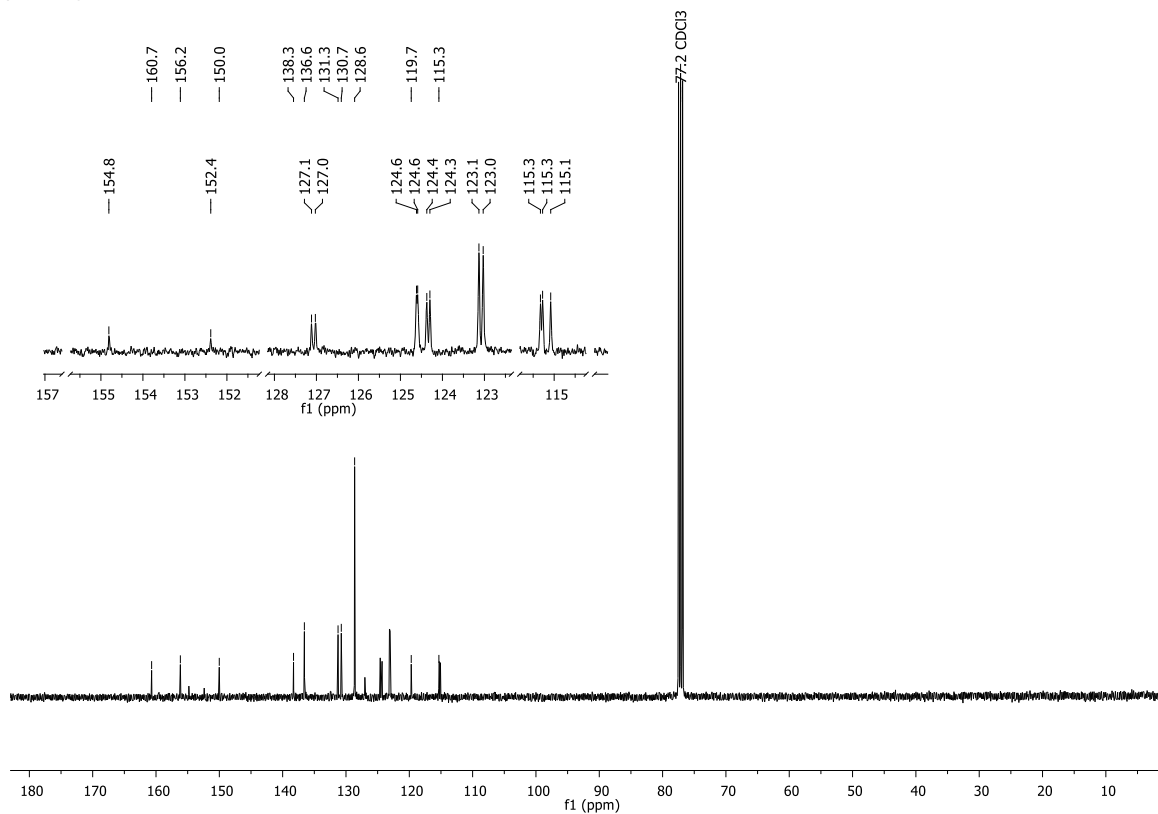
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(2-fluorfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina (103c)



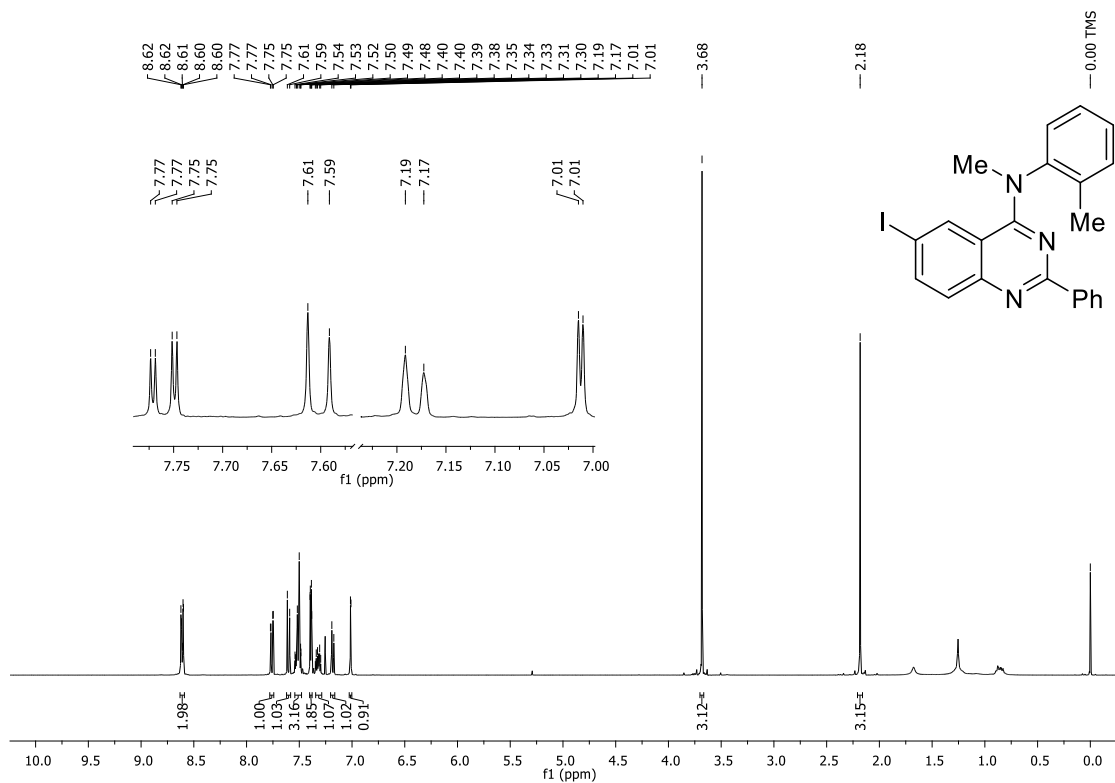
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-quinazolin-4-amina (103d)



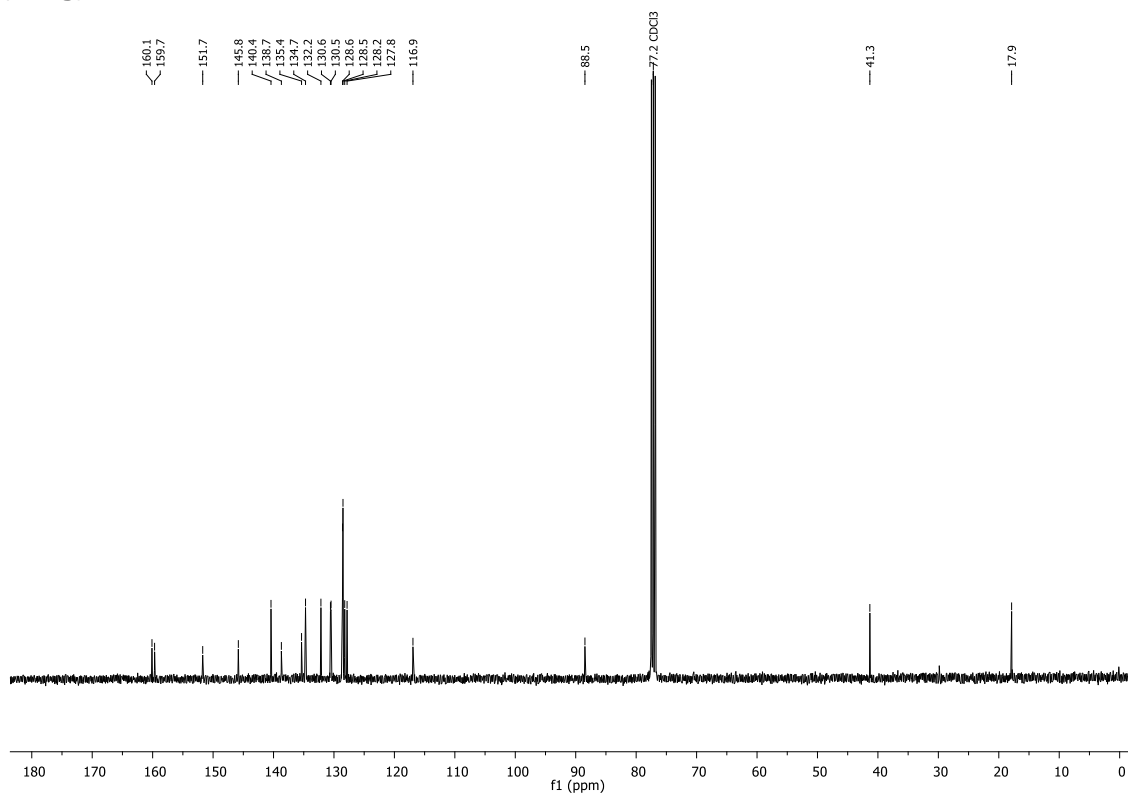
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-quinazolin-4-amina (103d)



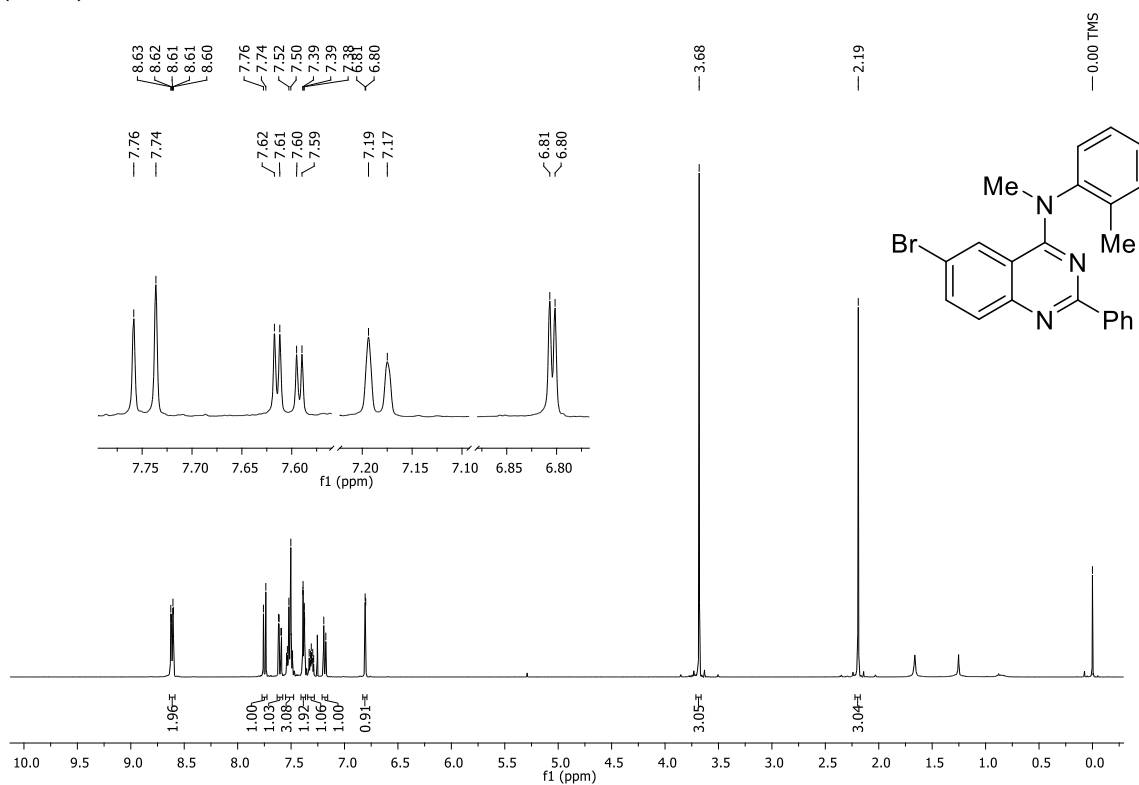
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (101g)



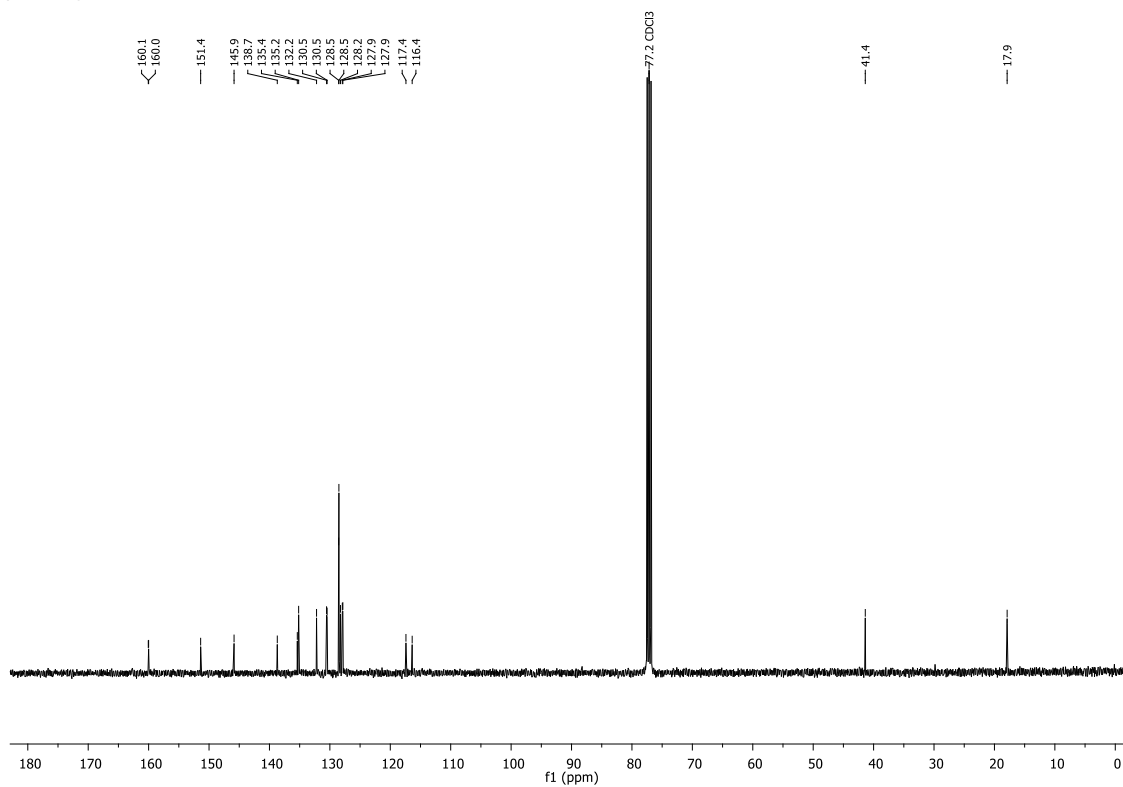
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-6-iodo-*N*-metil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (101g)



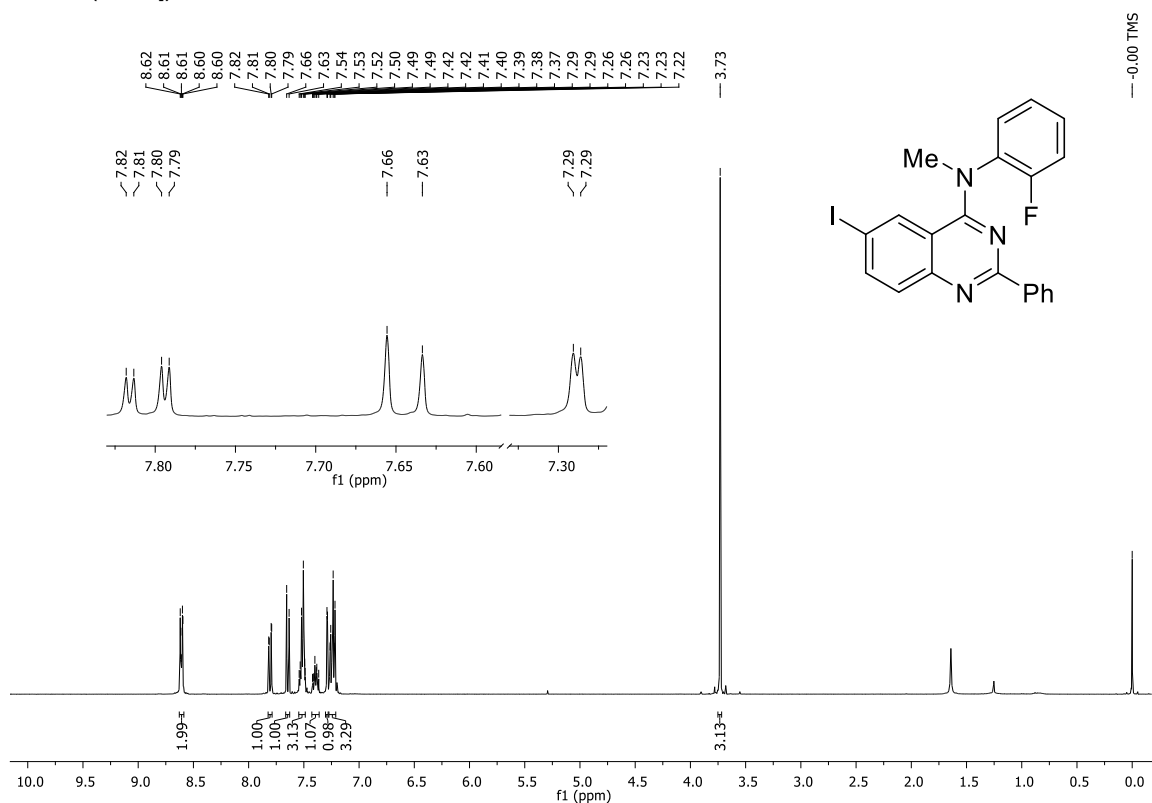
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (101h)



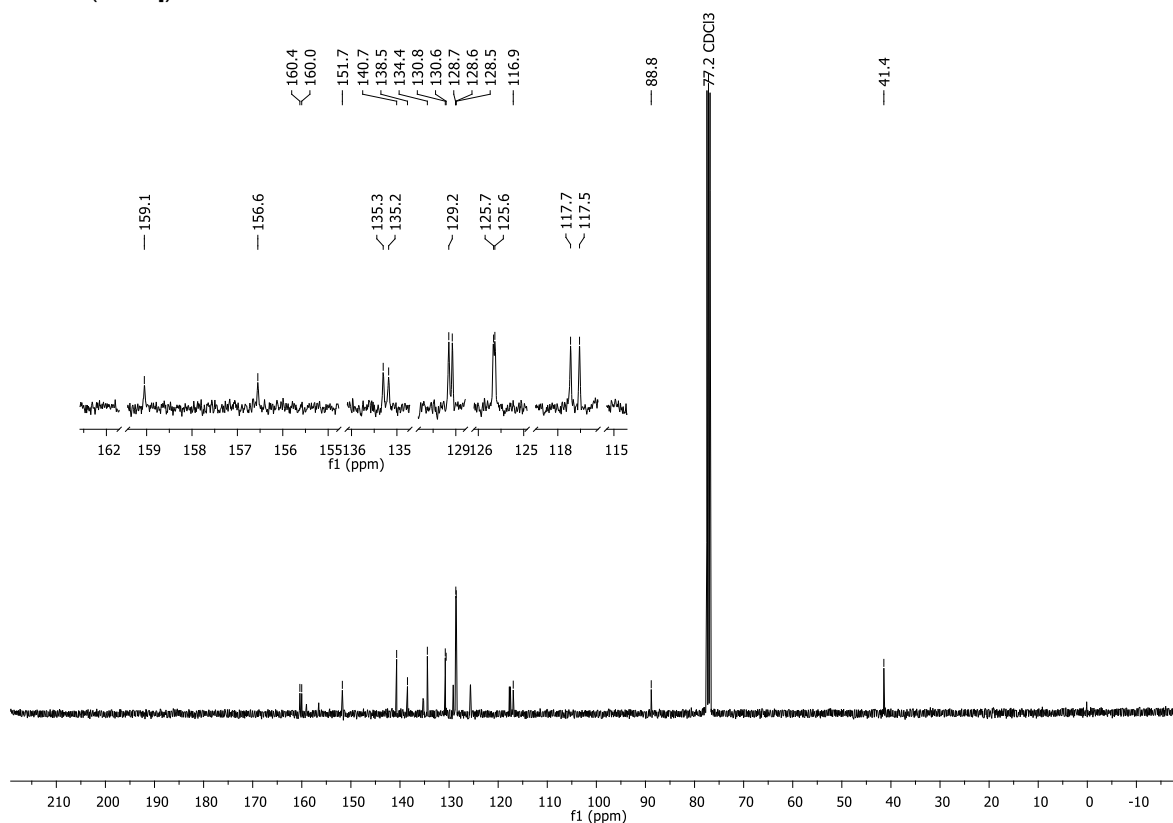
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-metil-*N*-(2-tolil)quinazolin-4-amina (101h)



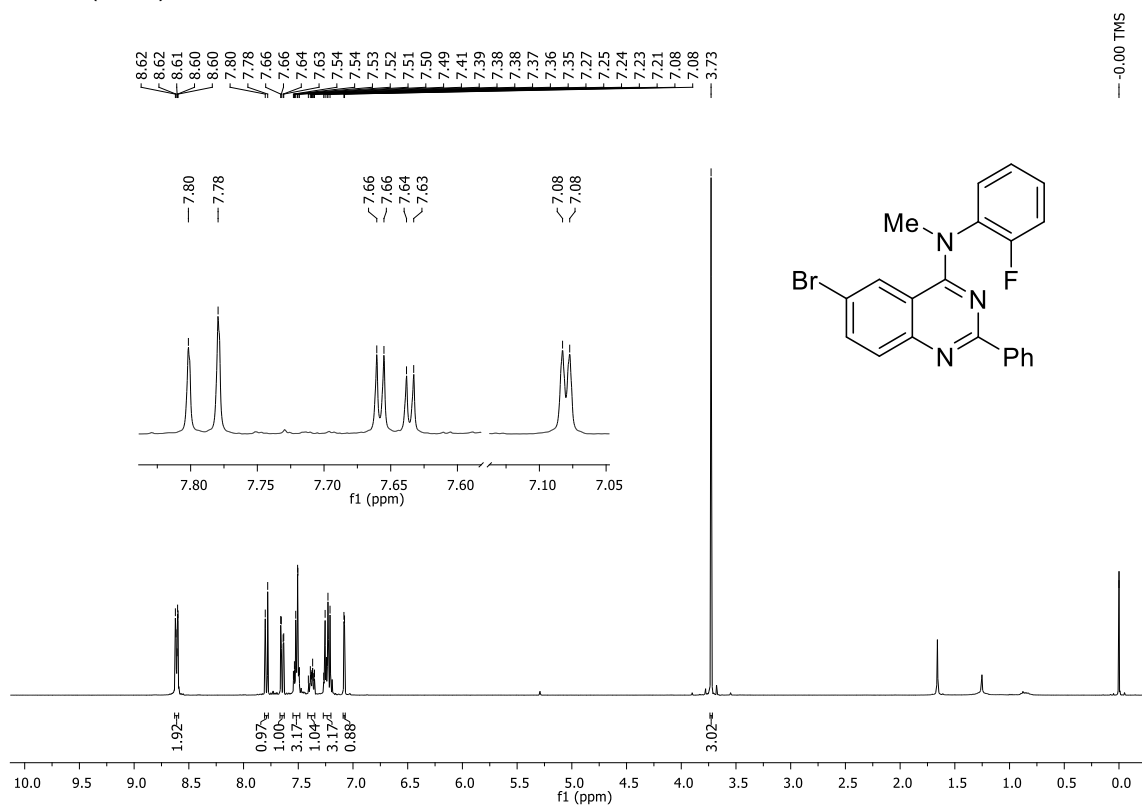
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(2-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101q**)



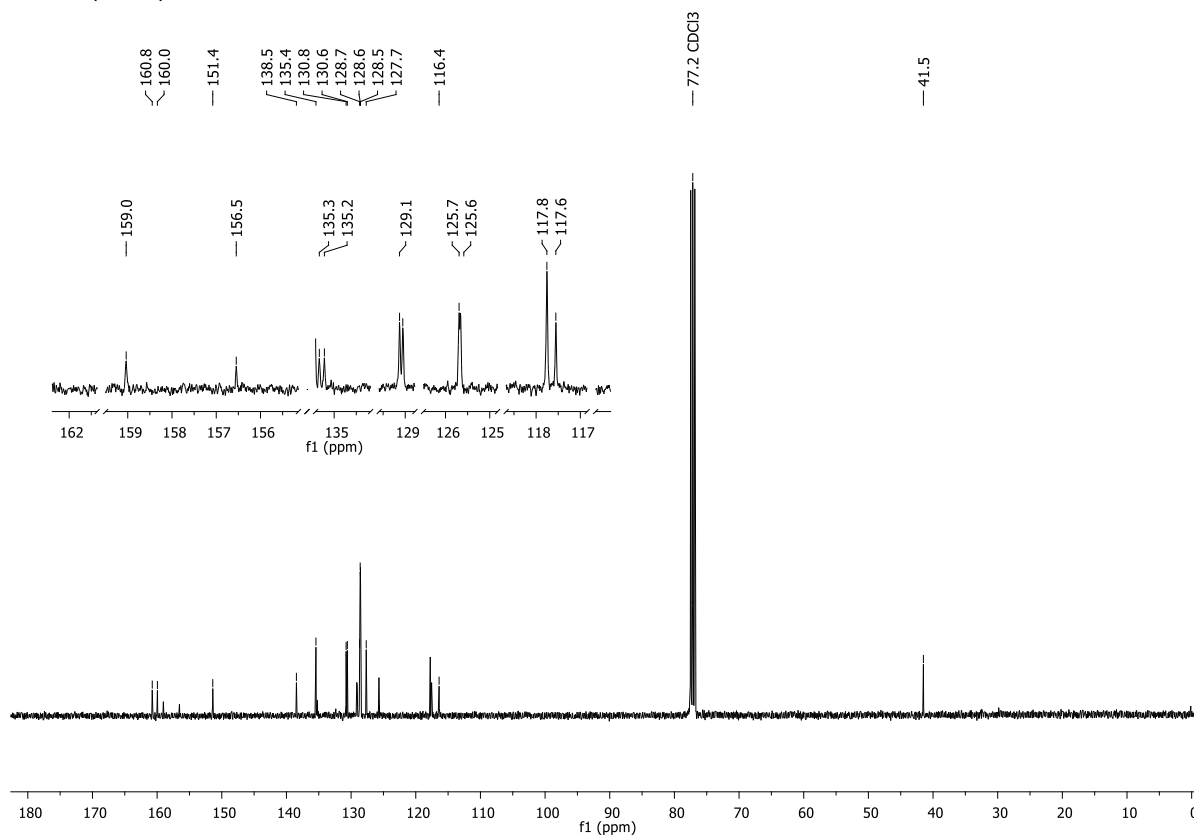
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Fenil-*N*-(2-fluorfenil)-6-iodo-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101q**)

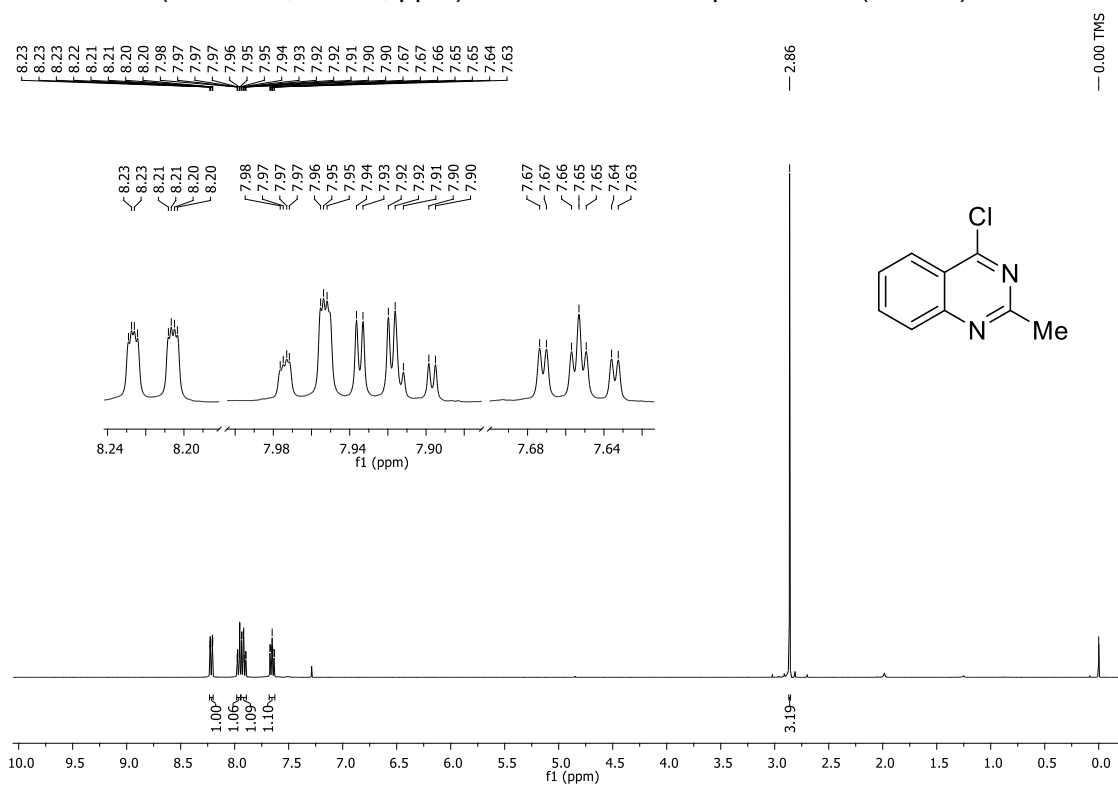
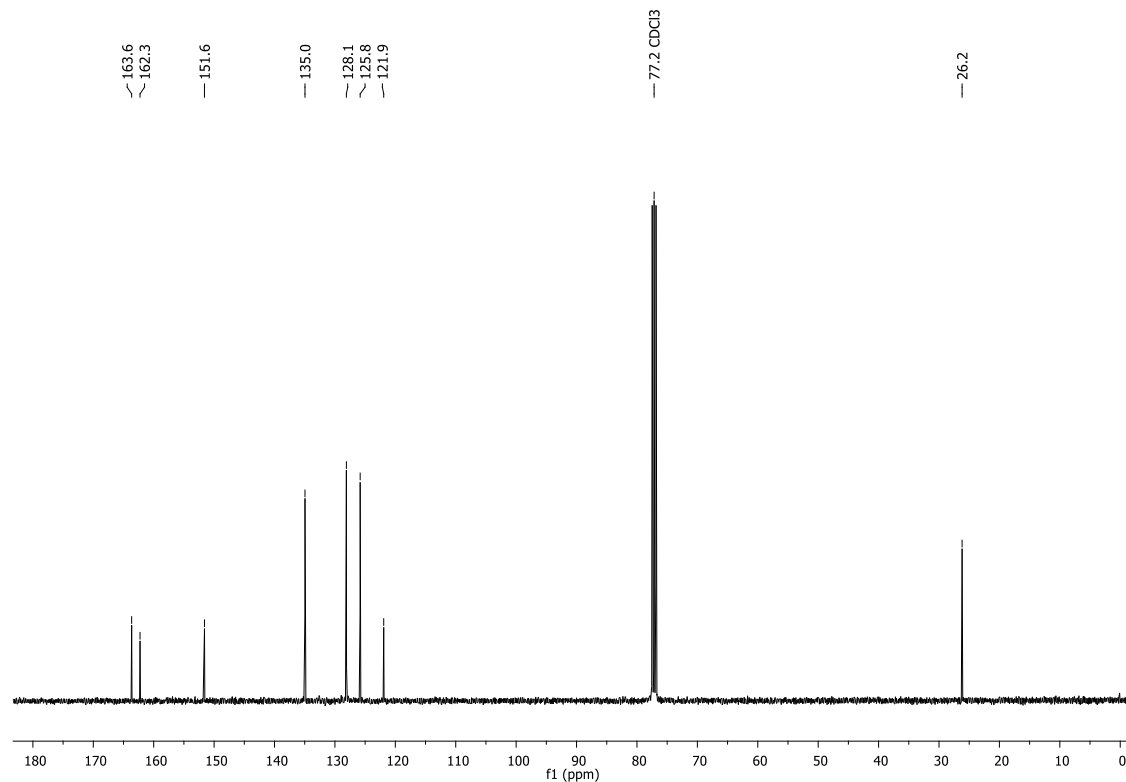


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101r**)

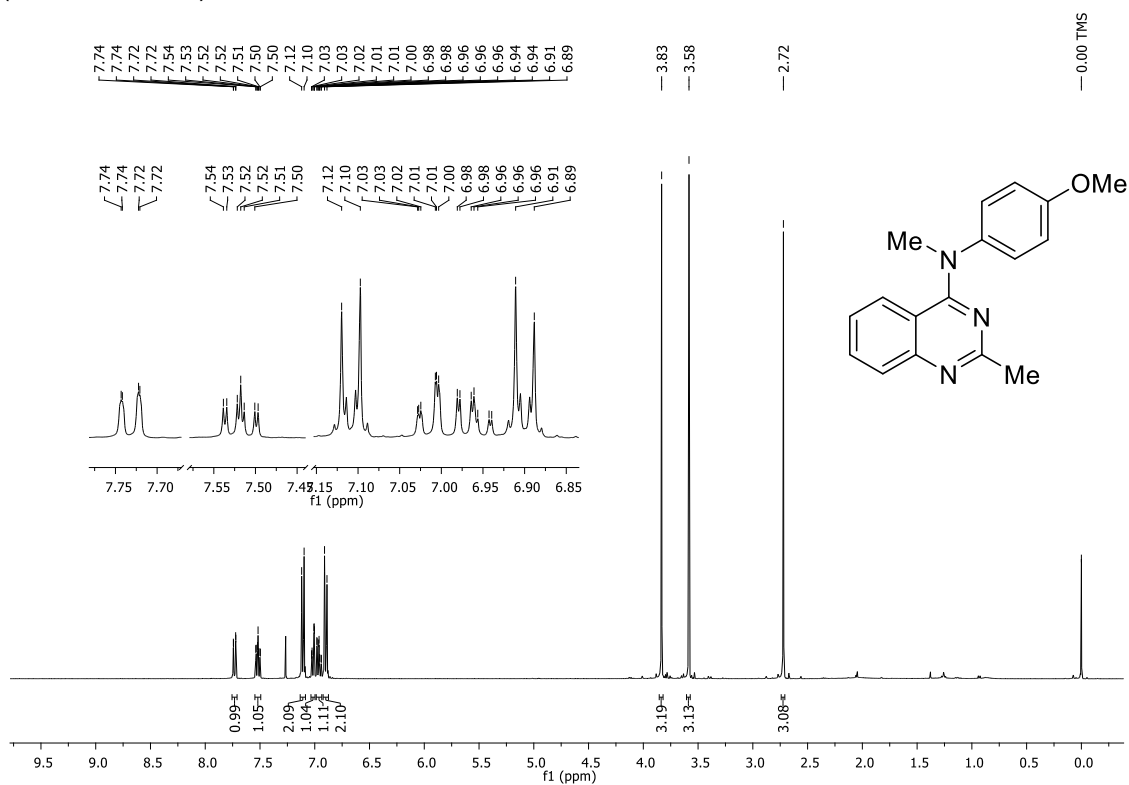


RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 6-Bromo-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-*N*-metilquinazolin-4-amina (**101r**)

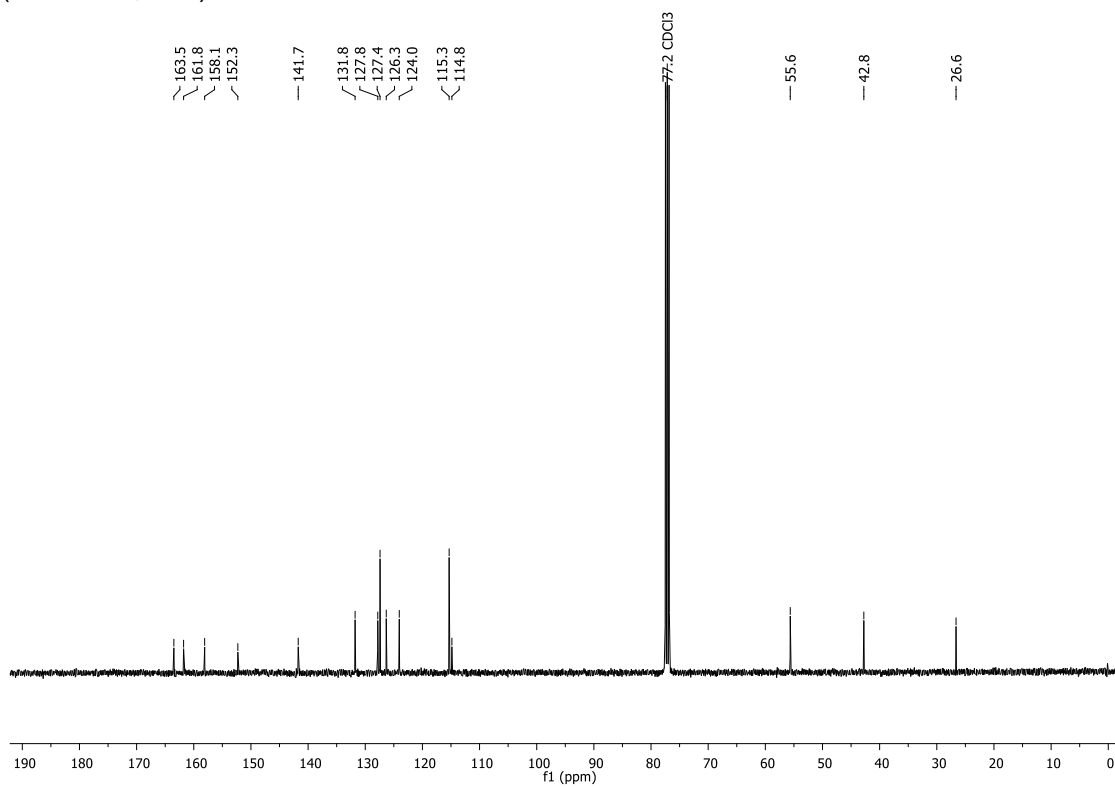


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-cloro-2-metilquinazolina (RH104)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 4-cloro-2-metilquinazolina (RH104)

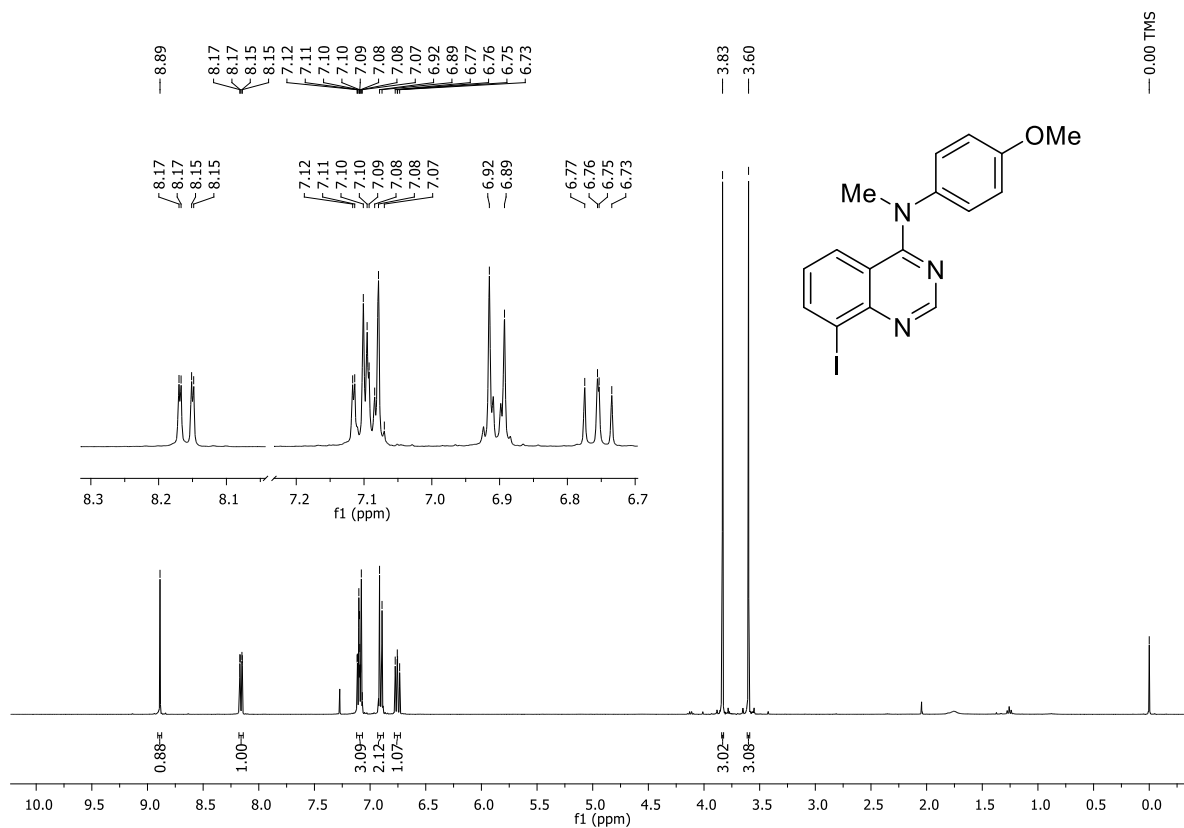
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*,2-dimetil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (Verubulin, **105**).



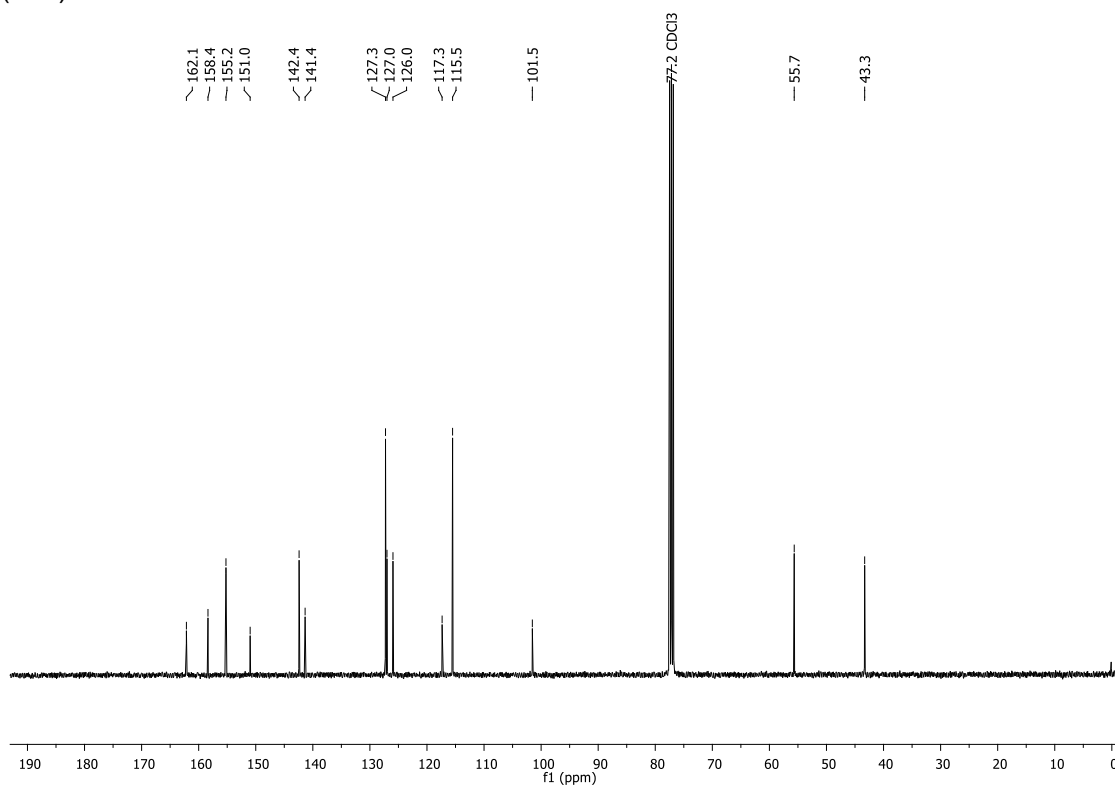
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da *N*,2-dimetil-*N*-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-amina (Verubulin, **105**).

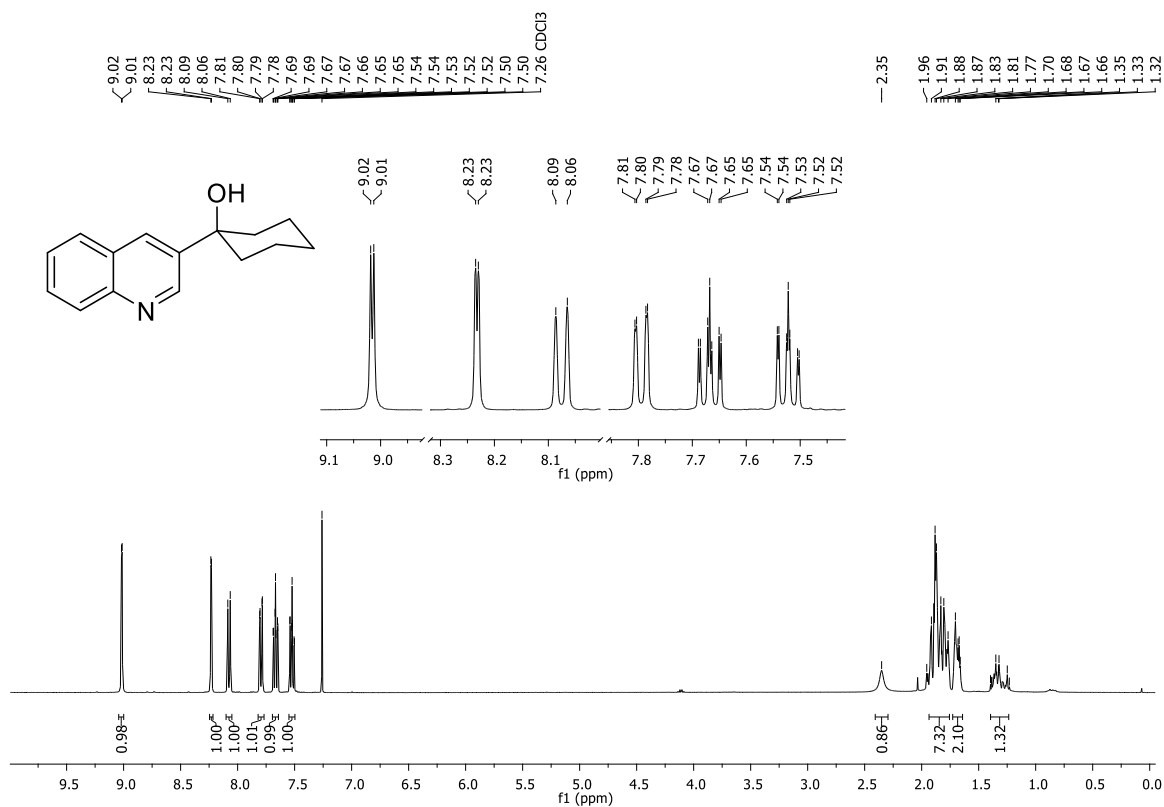
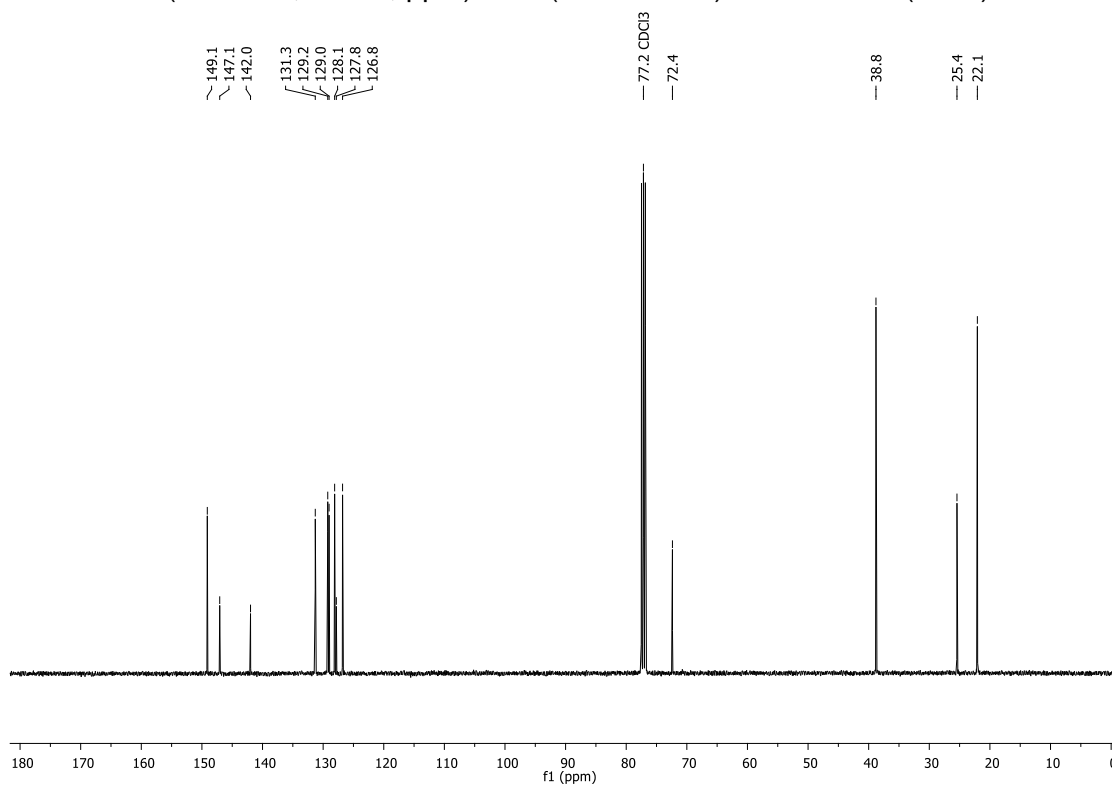


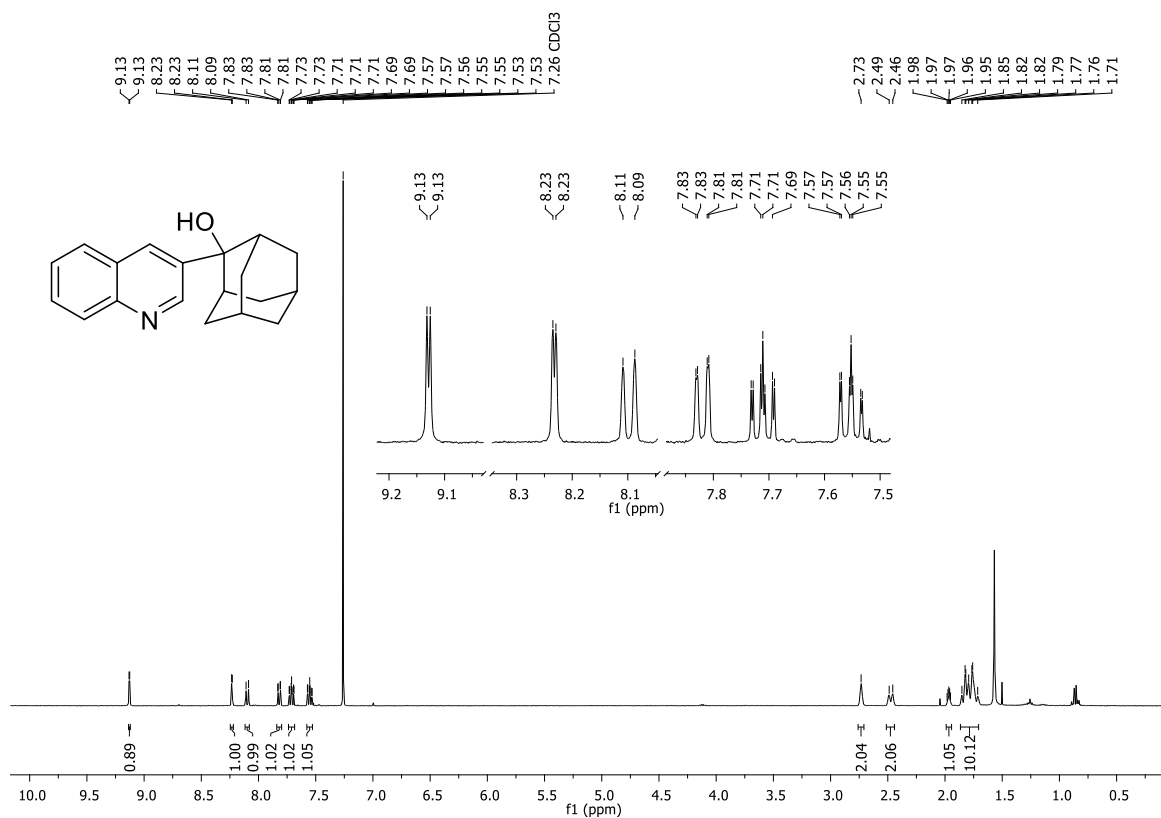
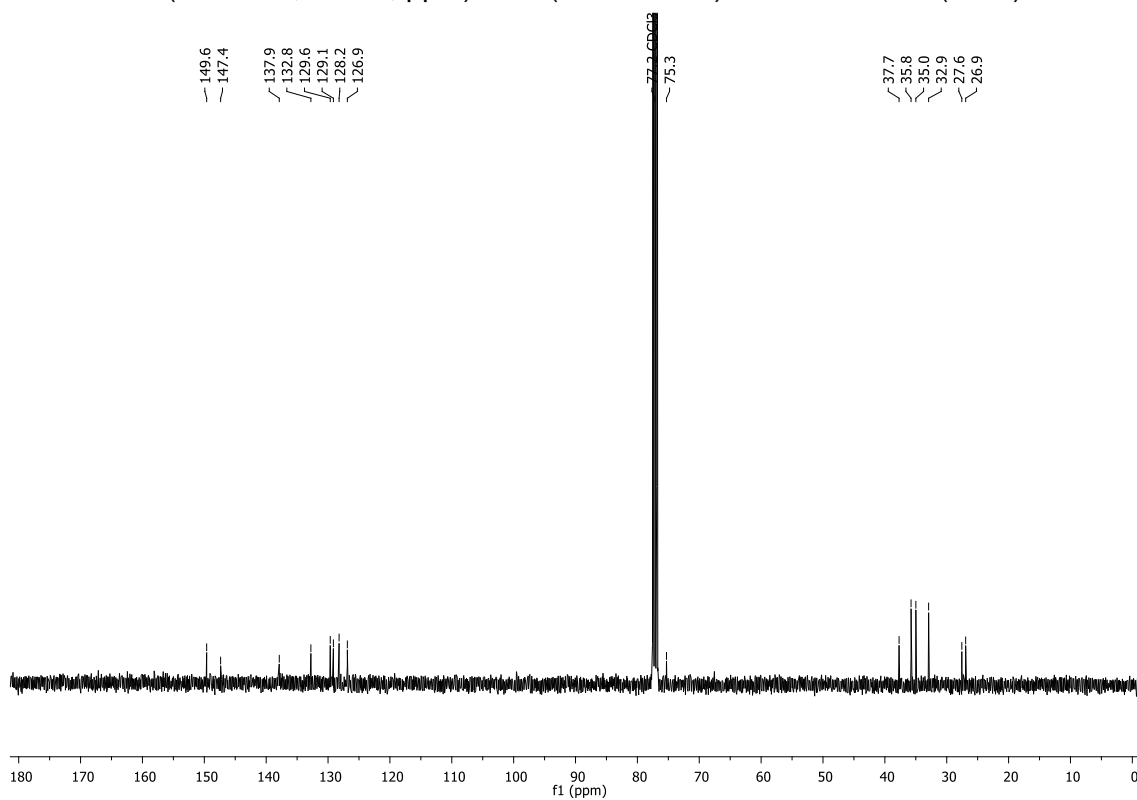
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 8-Iodo-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (106)

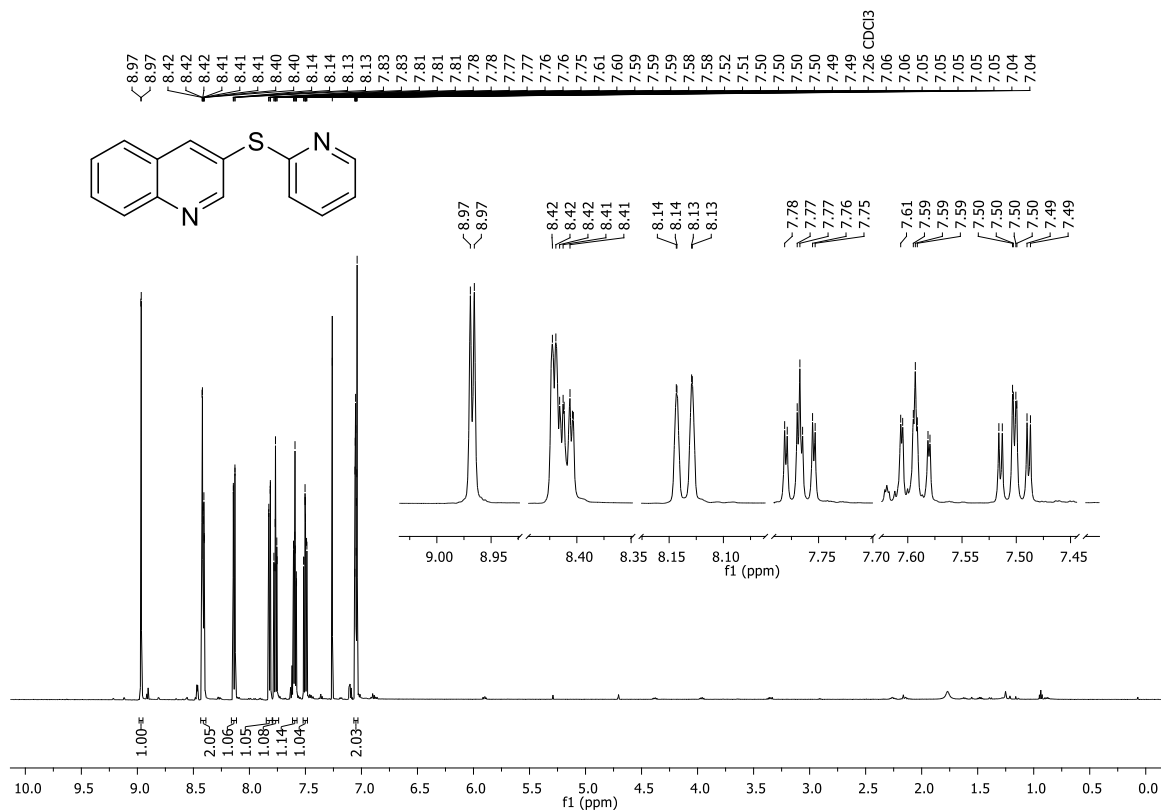
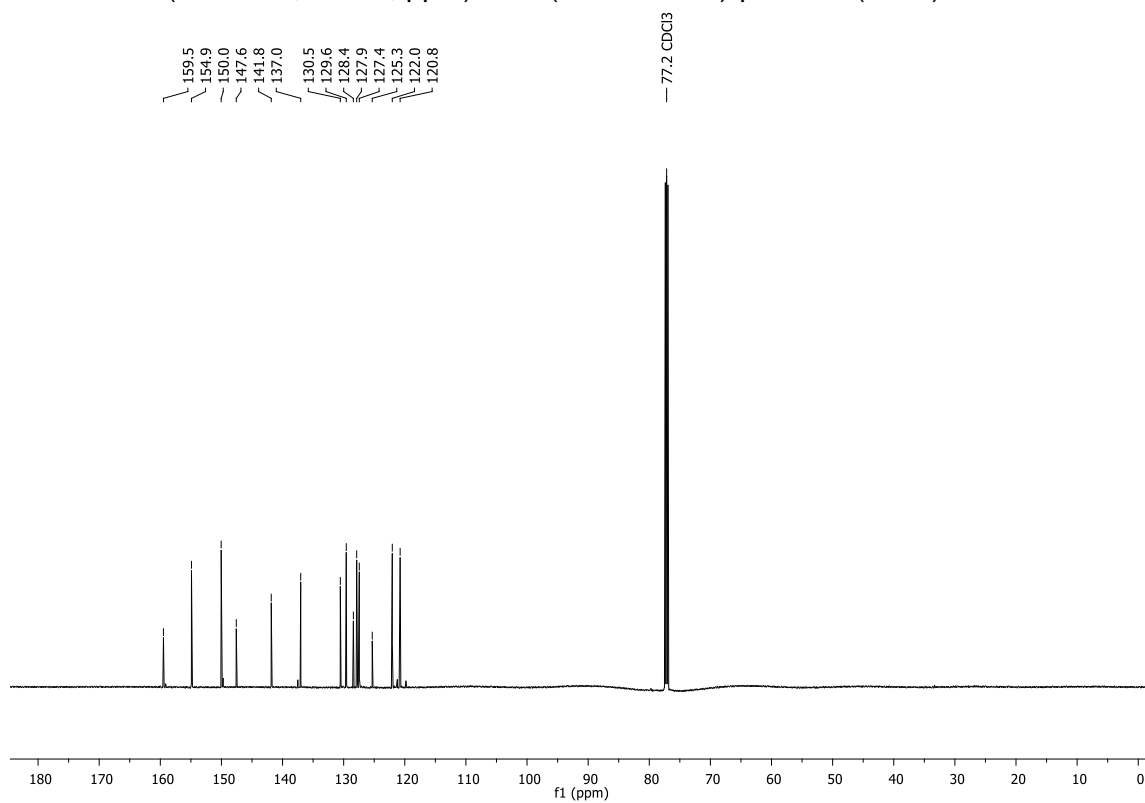


RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 8-Iodo-*N*-metil-*N*-(4-metoxifenil)quinazolin-4-amina (106)

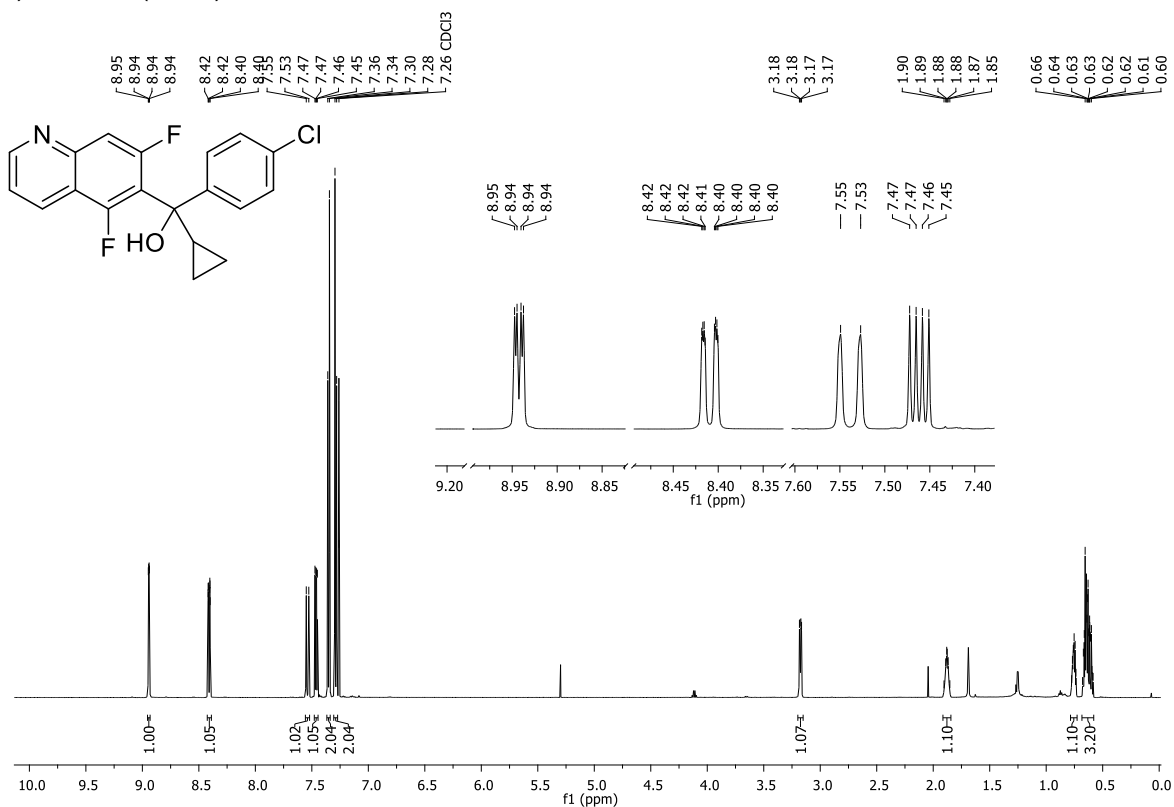


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(Quinolin-3-il)ciclo-hexanol (**122b**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(Quinolin-3-il)ciclo-hexanol (**122b**)

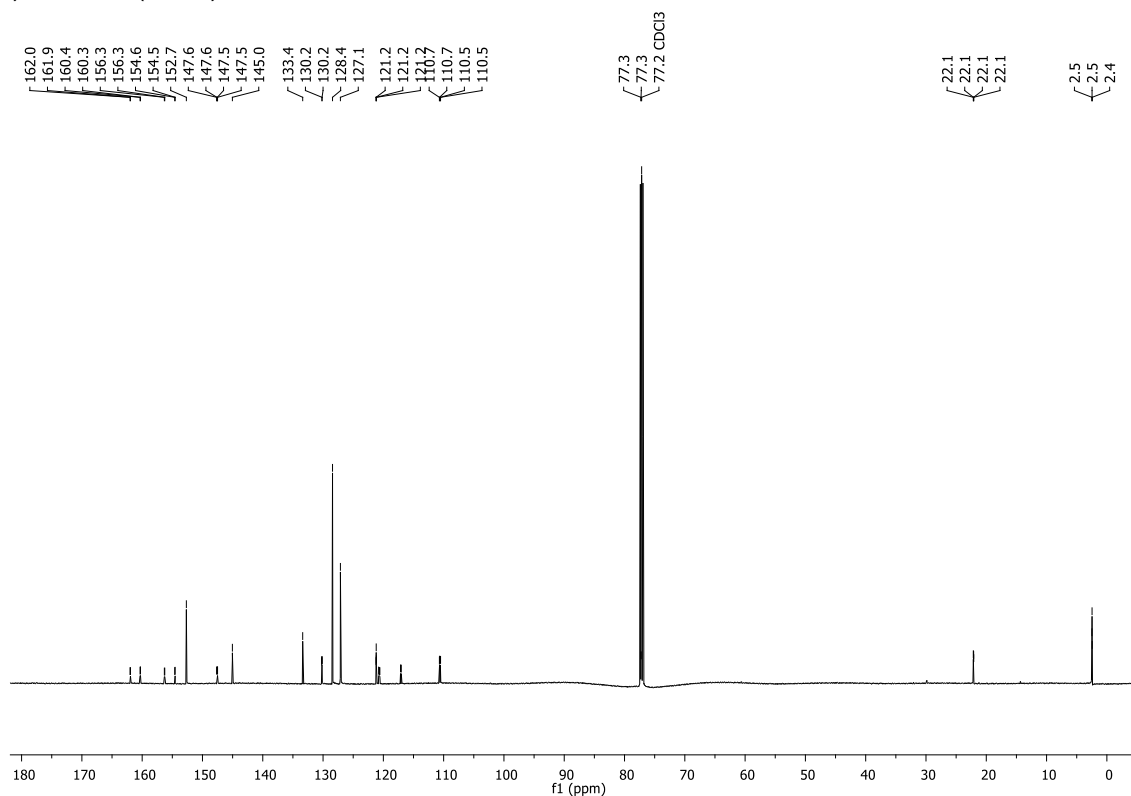
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(Quinolin-3-il)adamantan-2-ol (**122c**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(Quinolin-3-il)adamantan-2-ol (**122c**)

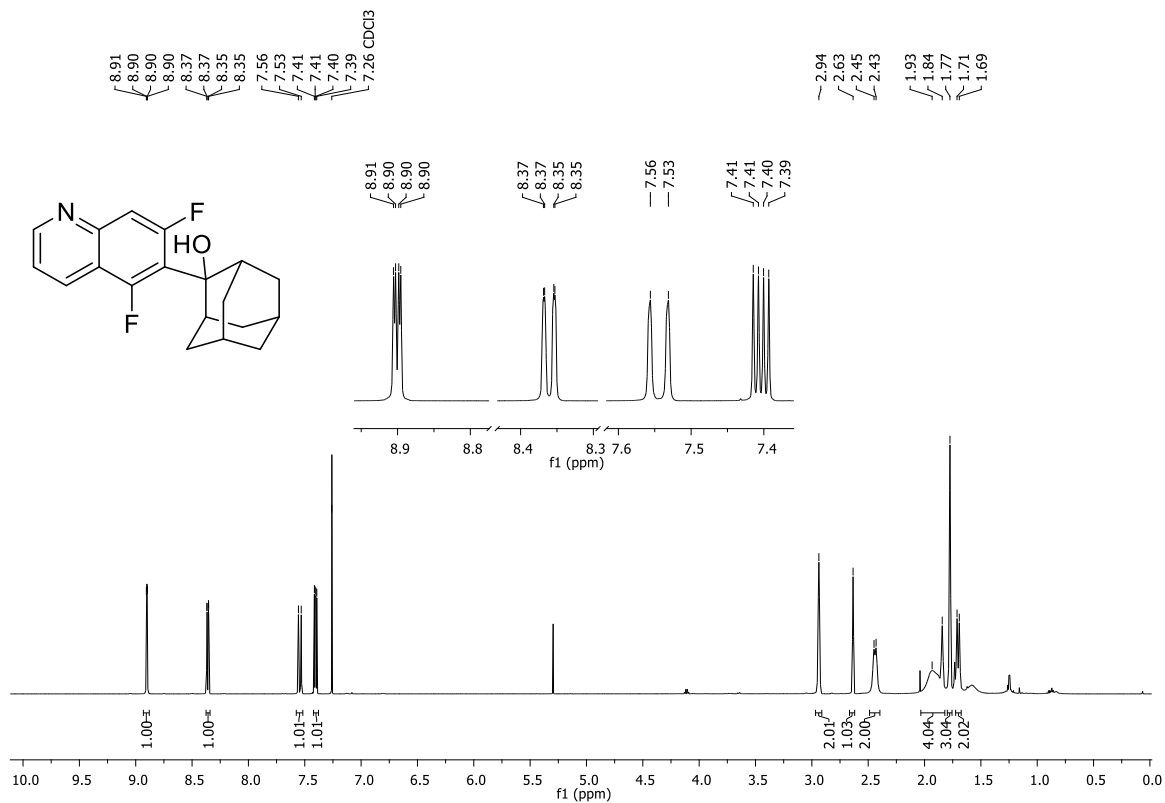
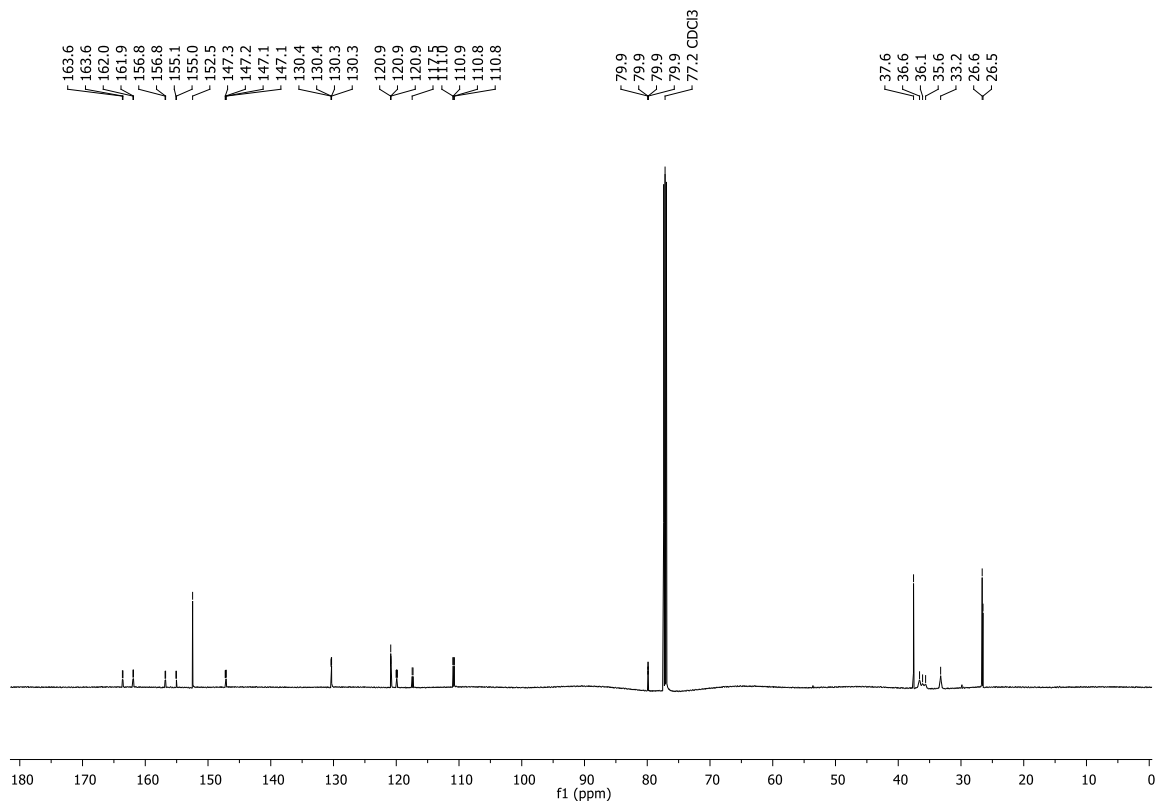
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-(Piridin-2-iltio)quinolina (**122d**)RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-(Piridin-2-iltio)quinolina (**122d**)

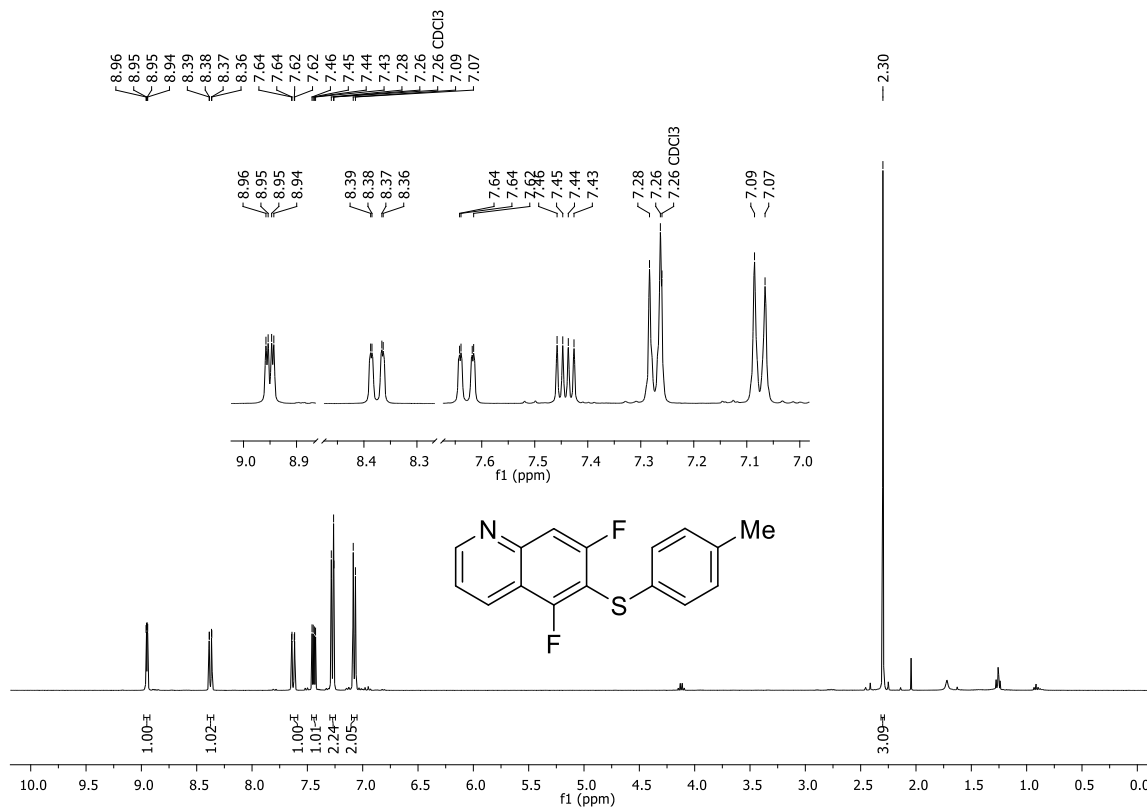
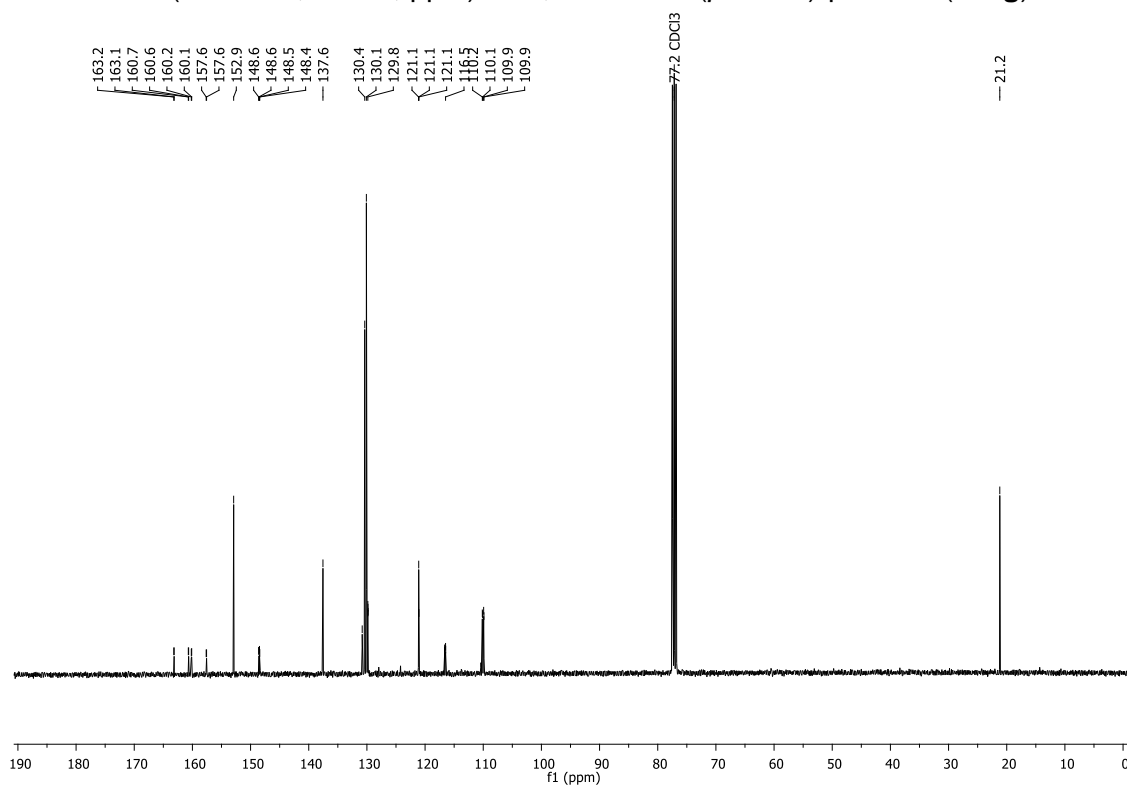
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3 , ppm) da (4-Clorofenil)(ciclopropil)(5,7-difluorquinolin-6-il)metanol (**122e**)

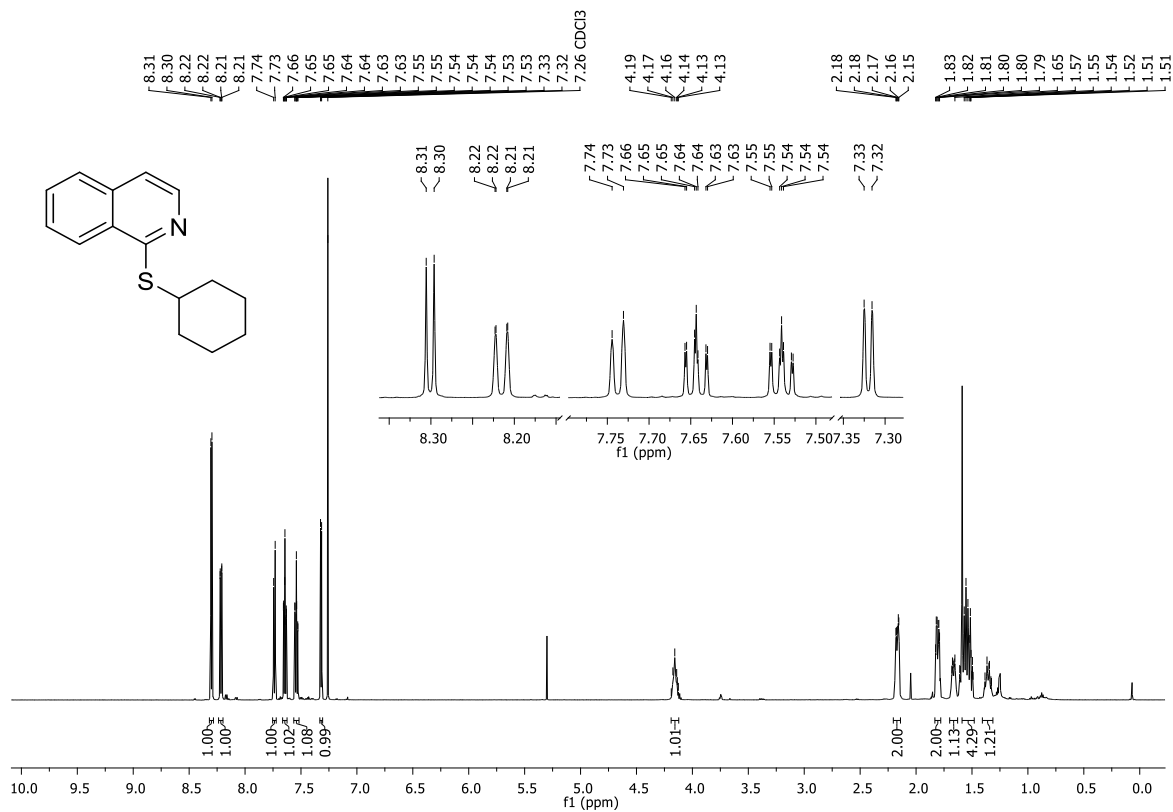
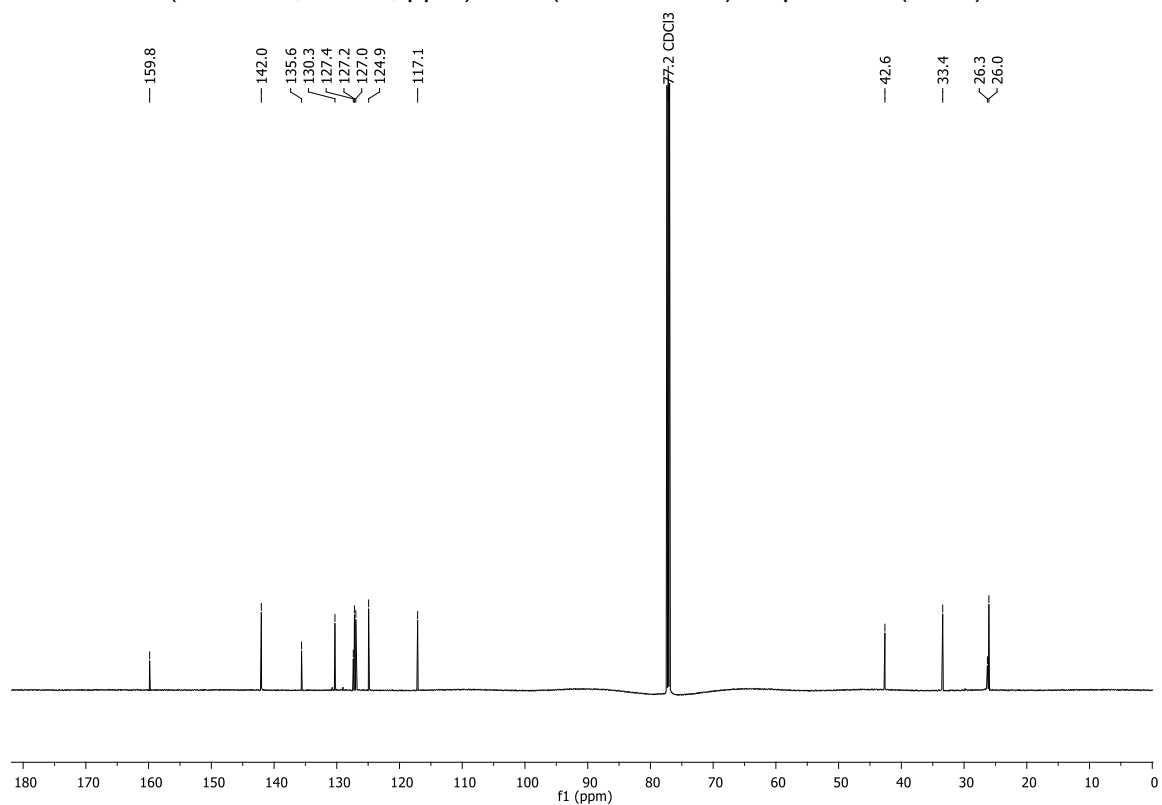


RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , ppm) da (4-Clorofenil)(ciclopropil)(5,7-difluorquinolin-6-il)metanol (**122e**)

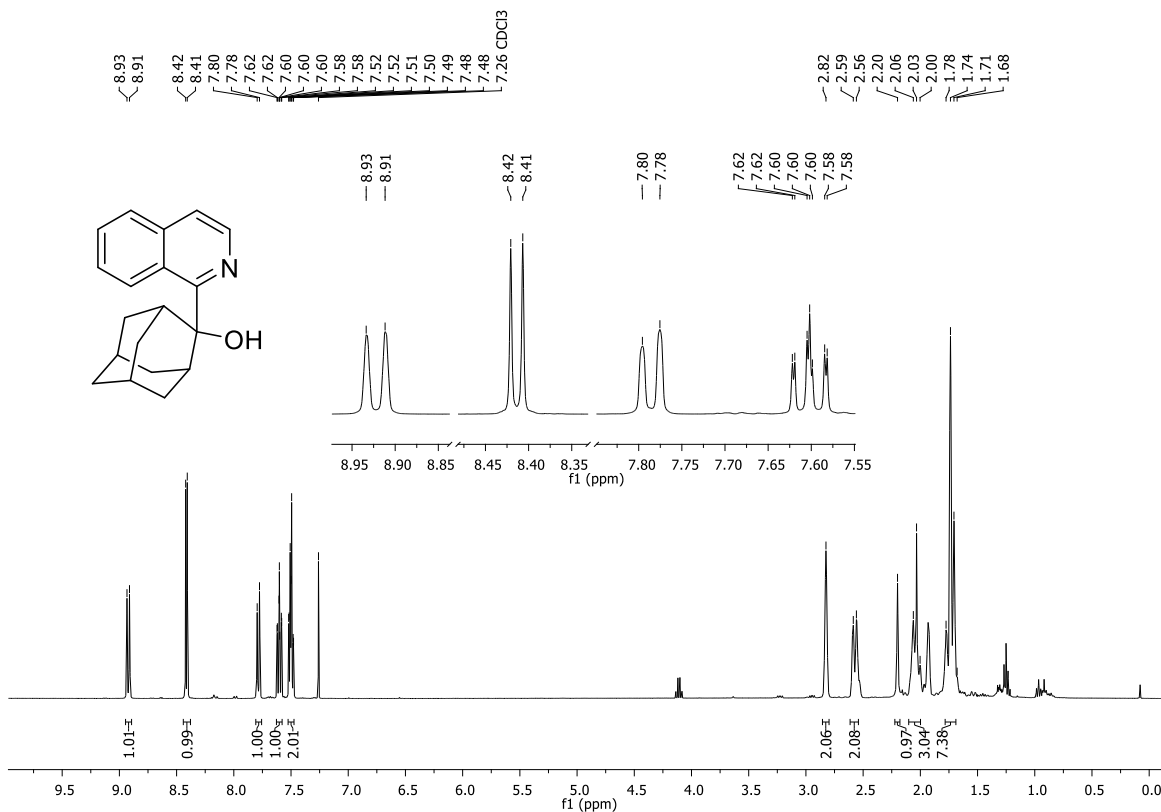


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(5,7-Difluorquinolin-6-il)adamantan-2-ol (**122f**)RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(5,7-Difluorquinolin-6-il)adamantan-2-ol (**122f**)

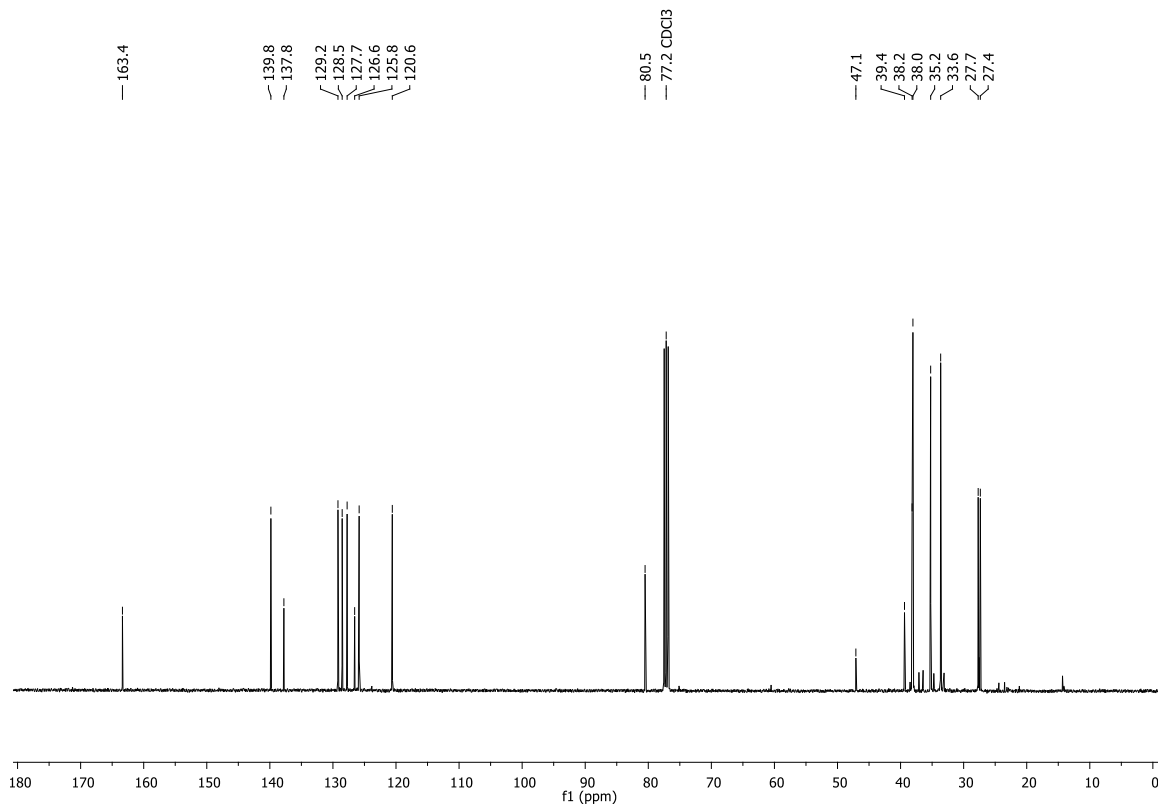
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 5,7-Difluor-6-(*p*-tolilto)quinolina (**122g**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 5,7-Difluor-6-(*p*-tolilto)quinolina (**122g**)

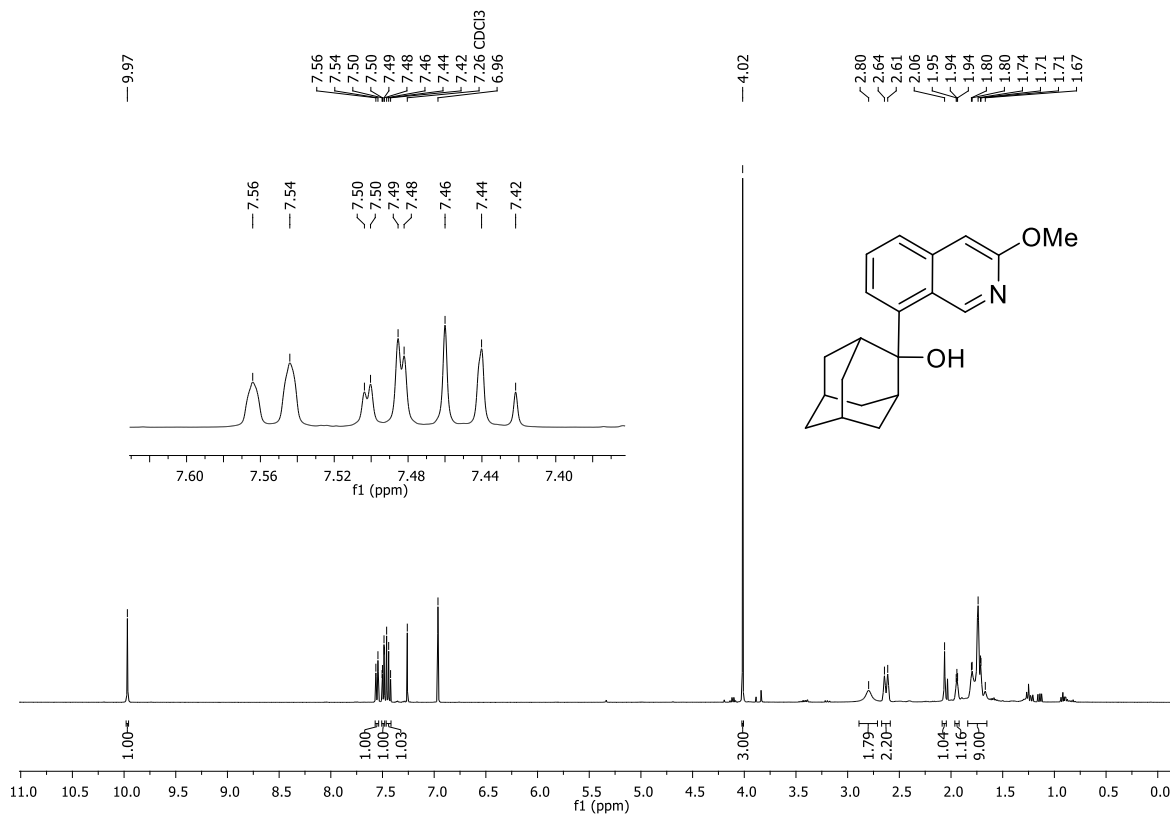
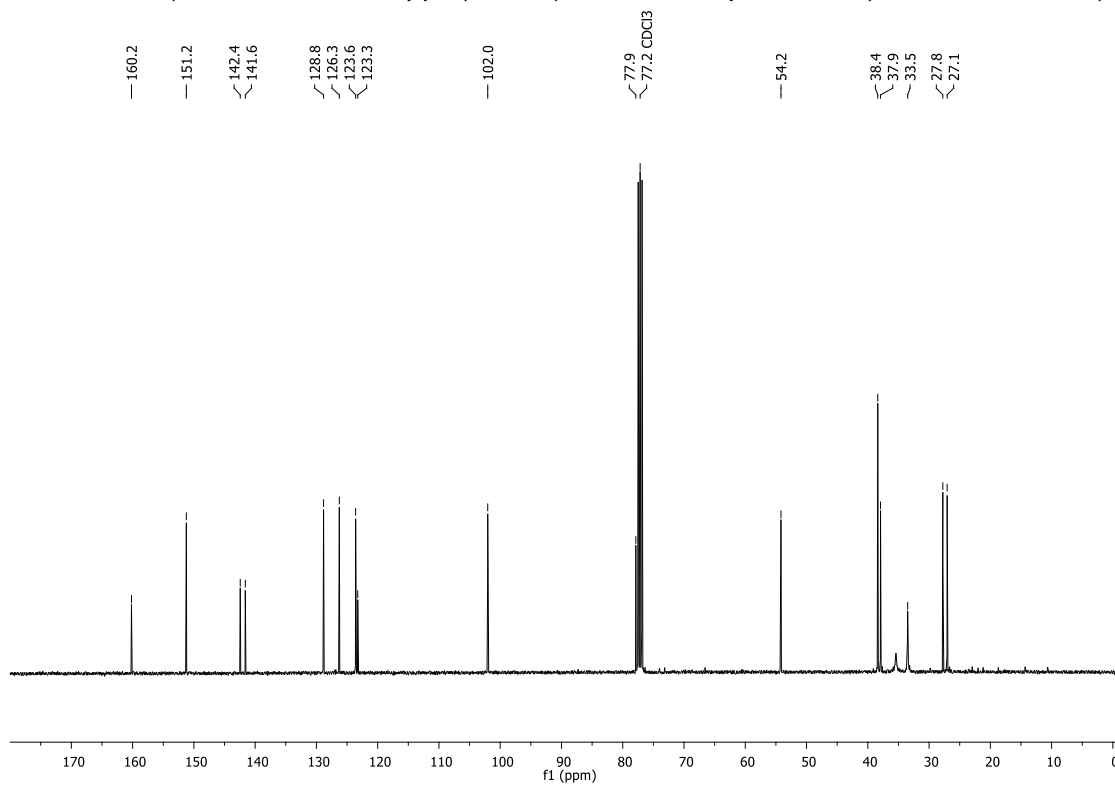
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(Ciclo-hexiltio)isoquinolina (**122h**)RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(Ciclo-hexiltio)isoquinolina (**122h**)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 2-(Isoquinolin-1-il)adamantan-2-ol (**122i**)

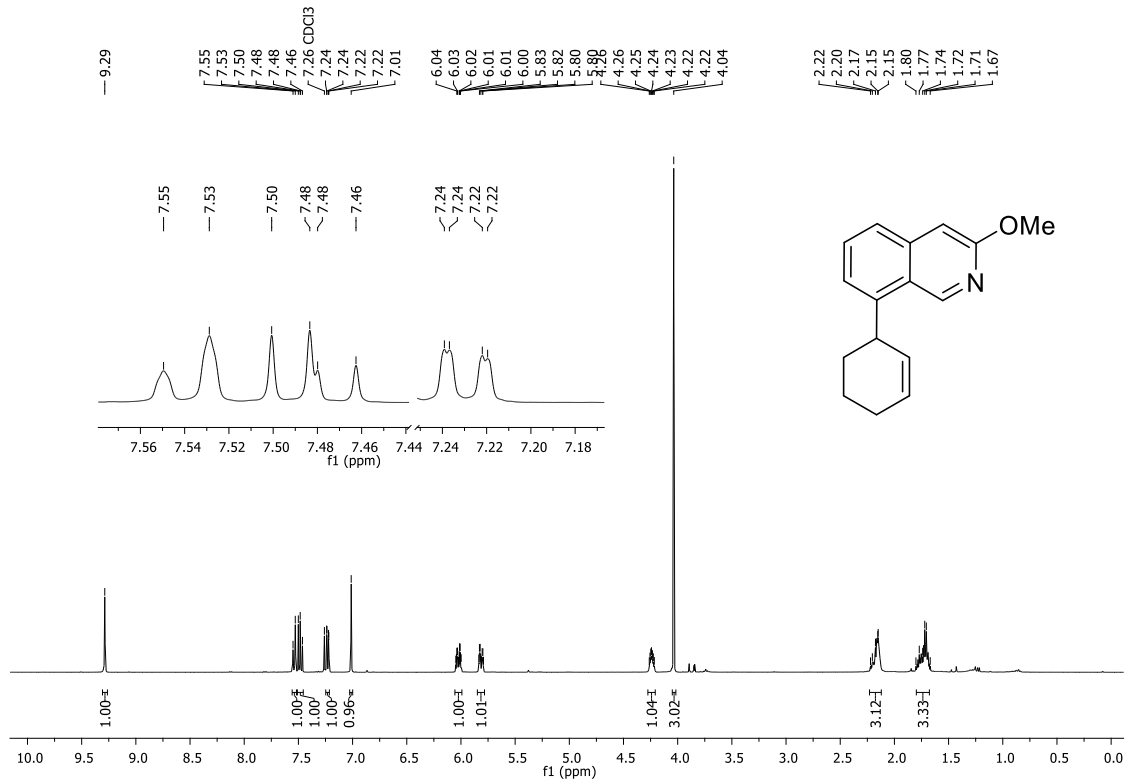


RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) da 2-(Isoquinolin-1-il)adamantan-2-ol (**122i**)

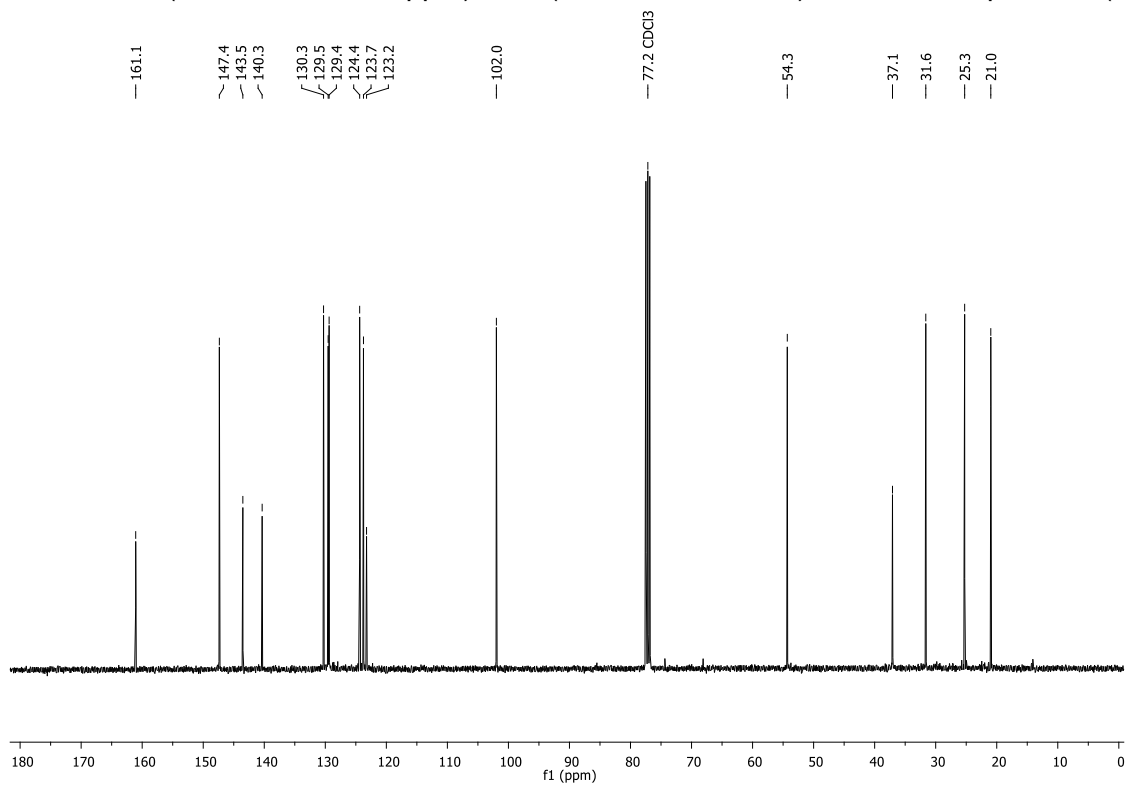


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(3-Metoxi-isoquinolin-8-il)adamantan-2-ol (**122j**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(3-Metoxi-isoquinolin-8-il)adamantan-2-ol (**122j**)

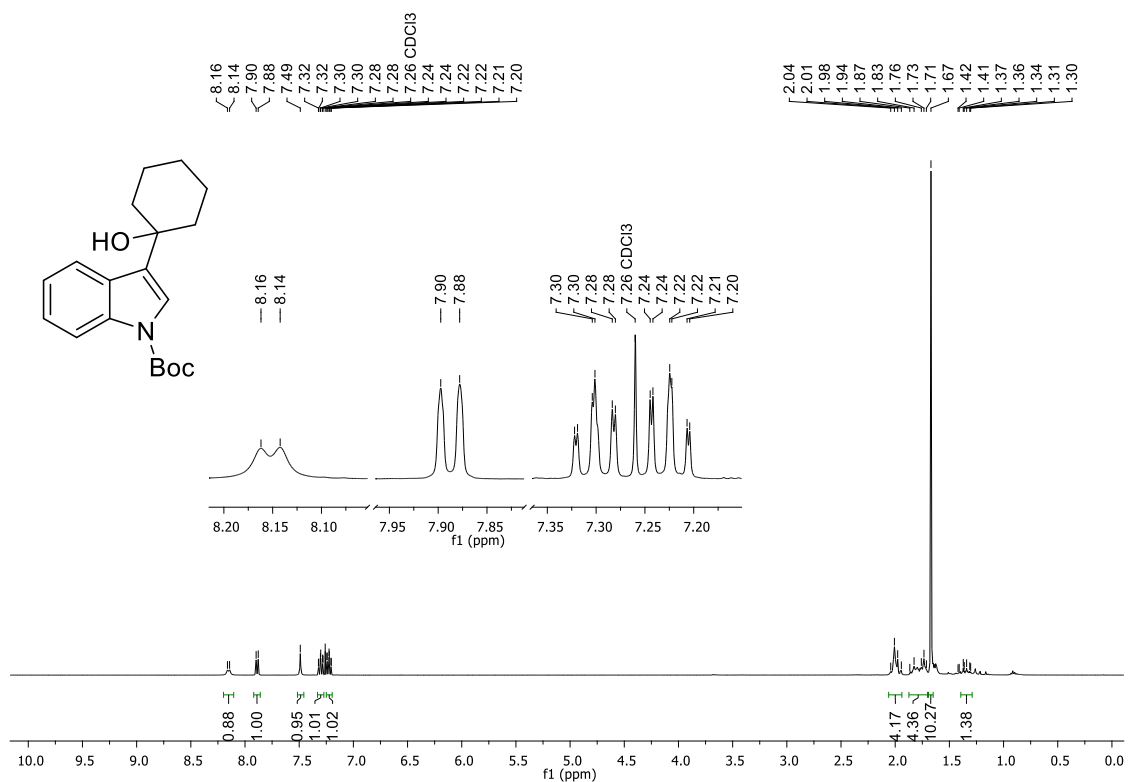
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 8-(Ciclo-hex-2-en-1-il)-3-metoxi-isoquinolina (**122k**)



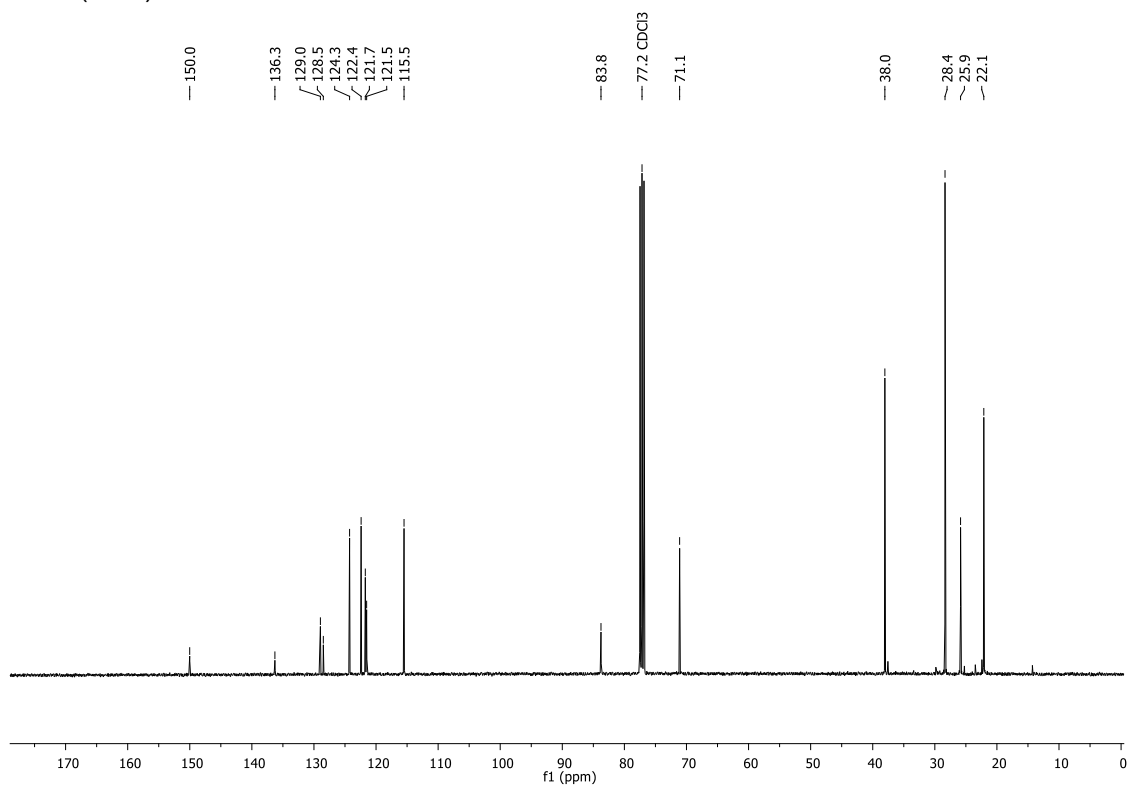
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm) da 8-(Ciclo-hex-2-en-1-il)-3-metoxi-isoquinolina (**122k**)

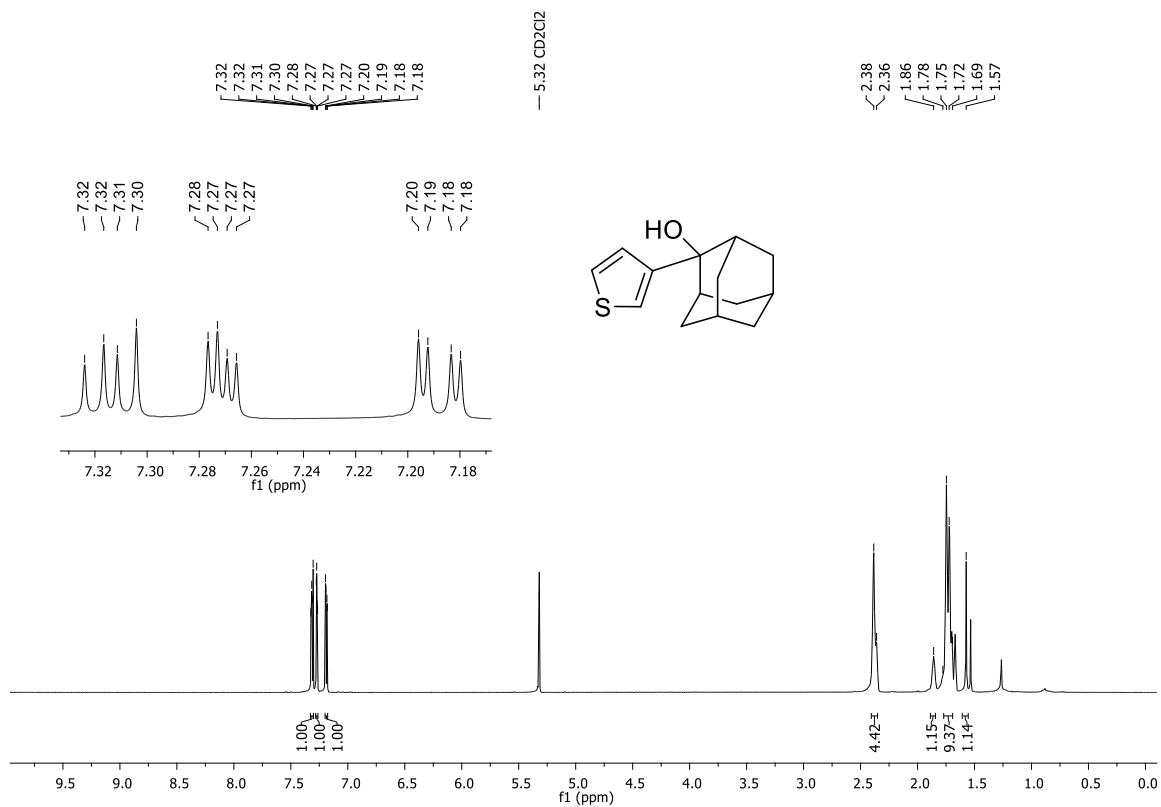
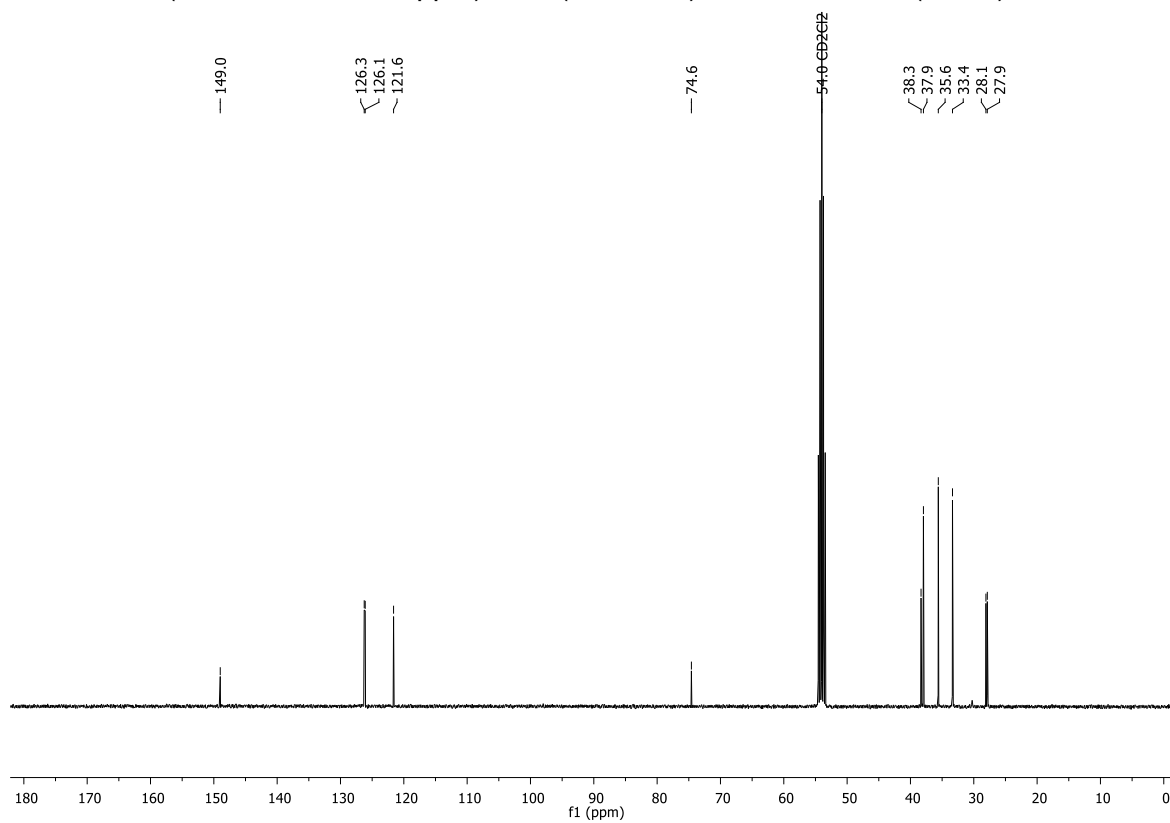


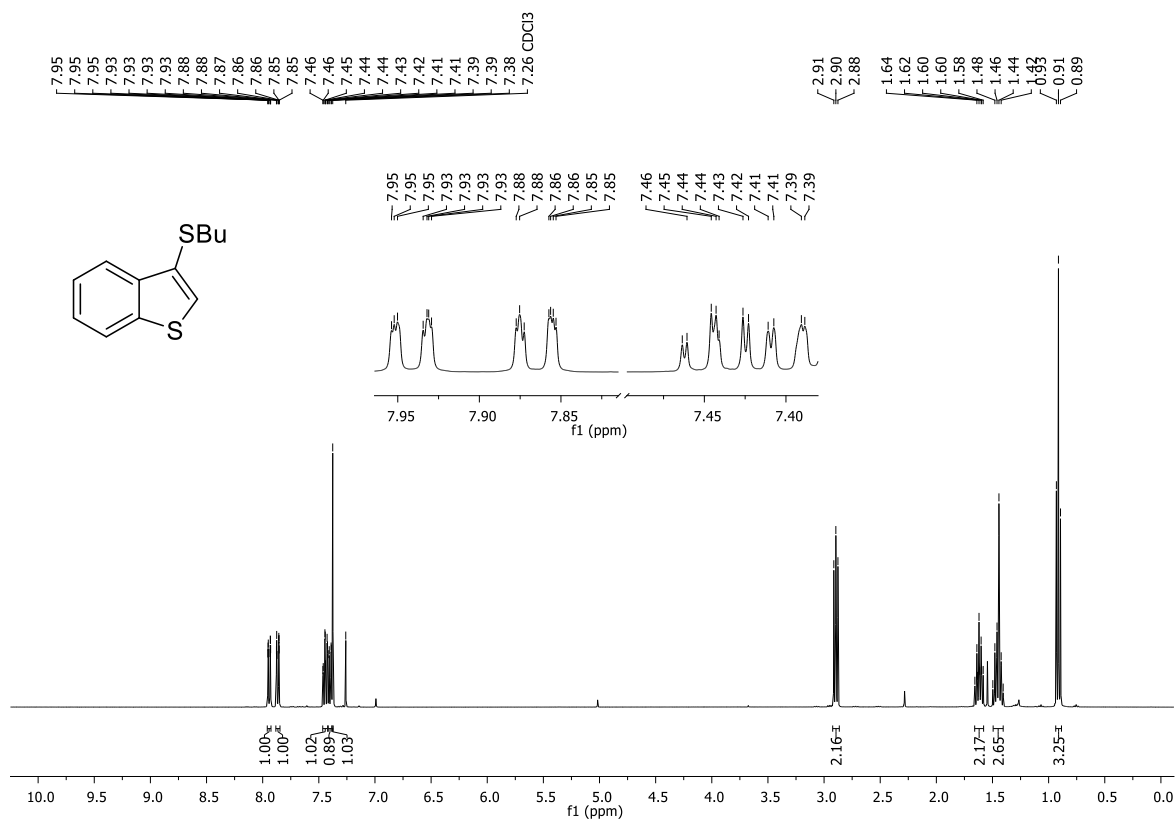
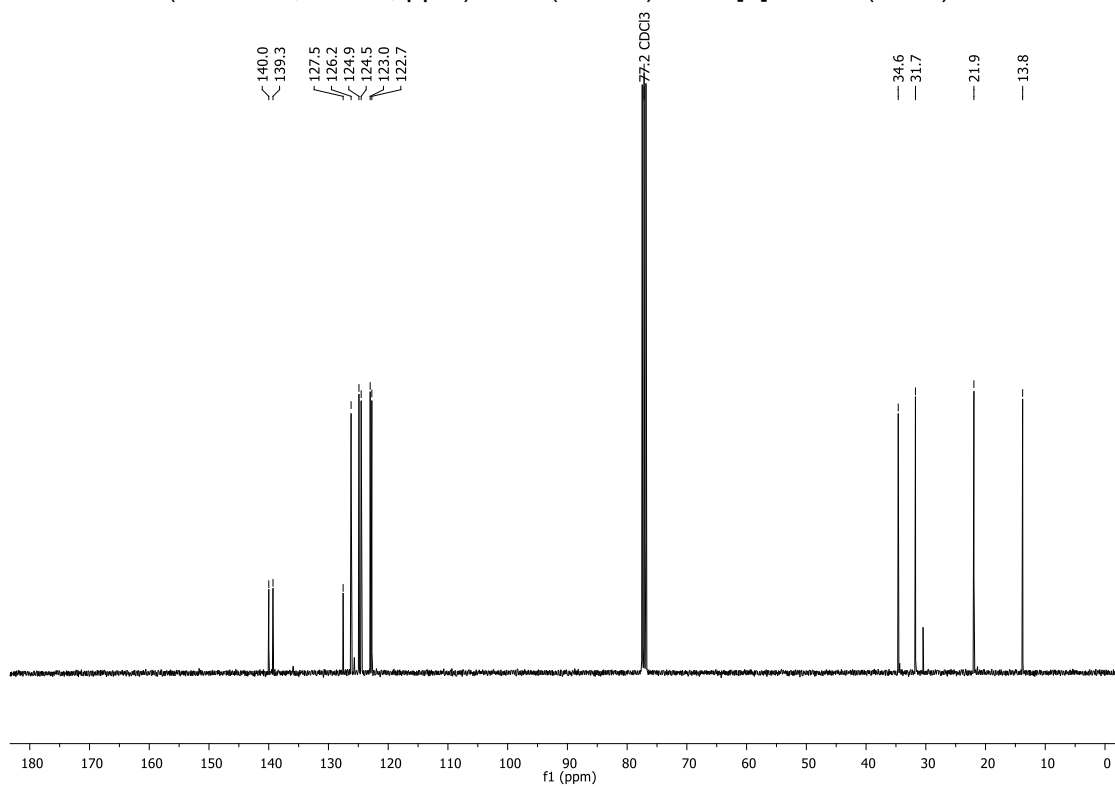
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-(1-Hidroxiciclo-hexil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butila (**122I**)

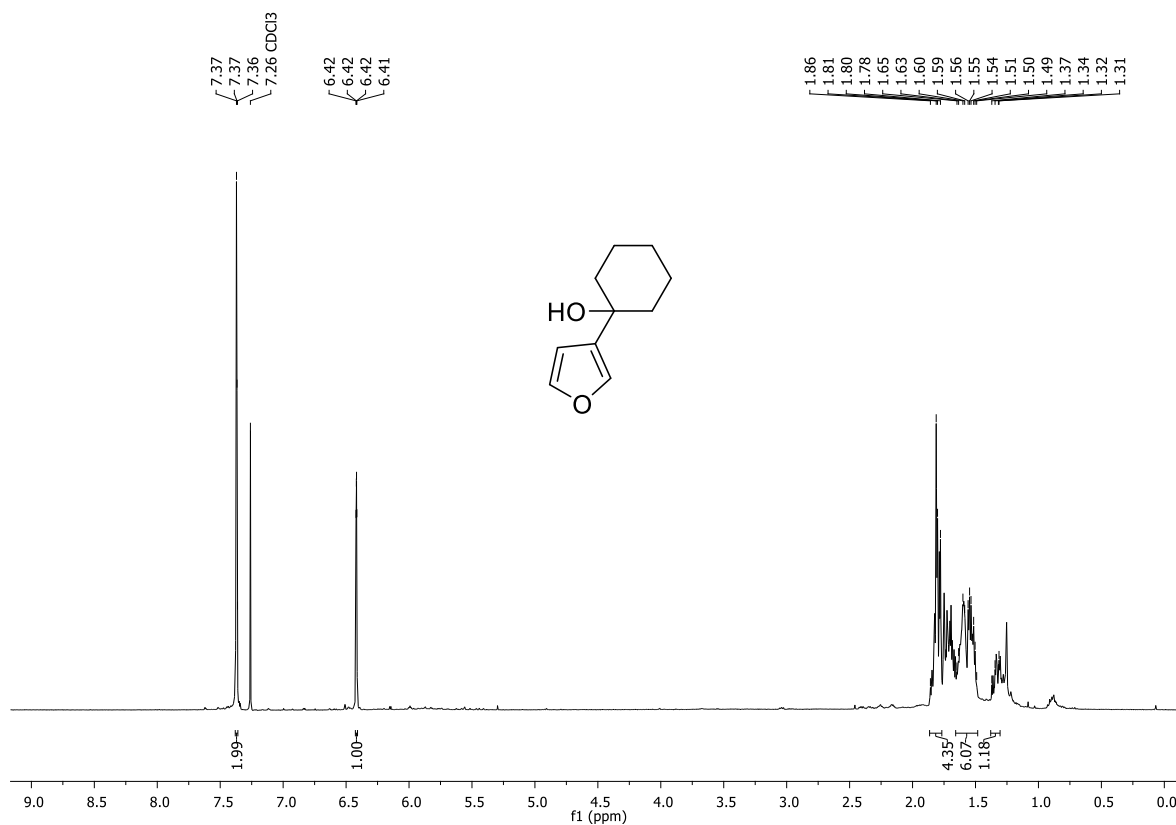
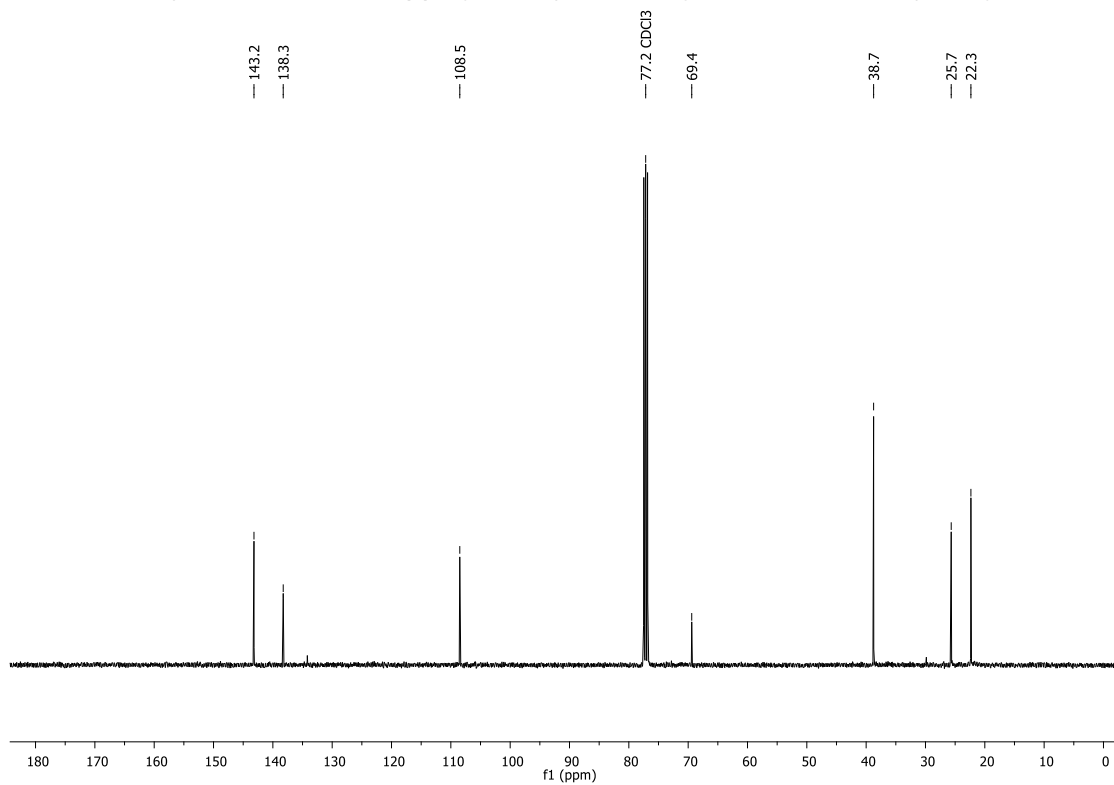


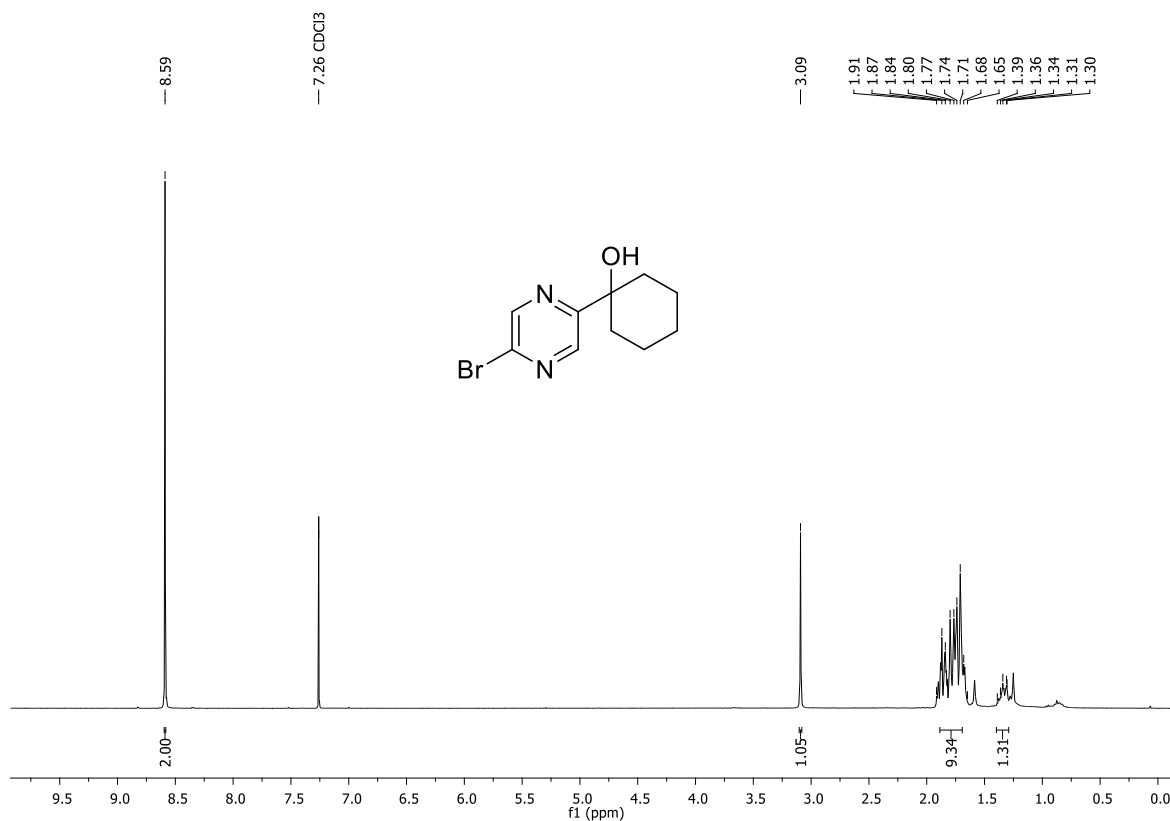
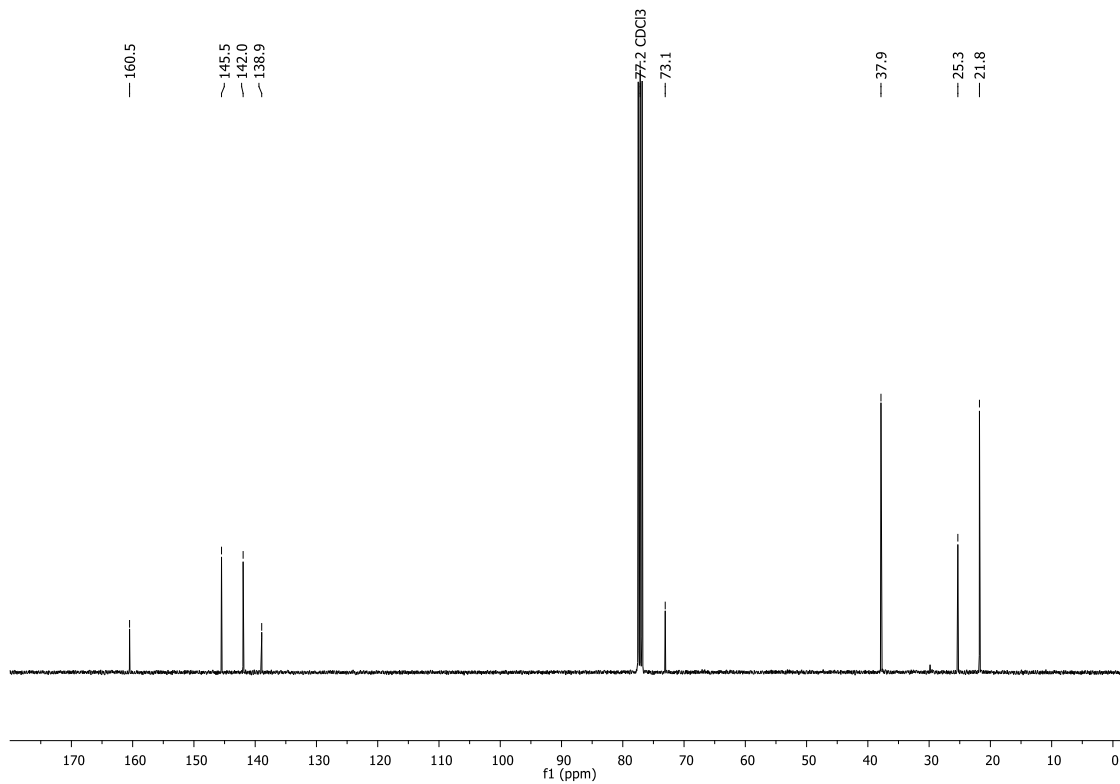
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-(1-Hidroxiciclo-hexil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butila (**122I**)

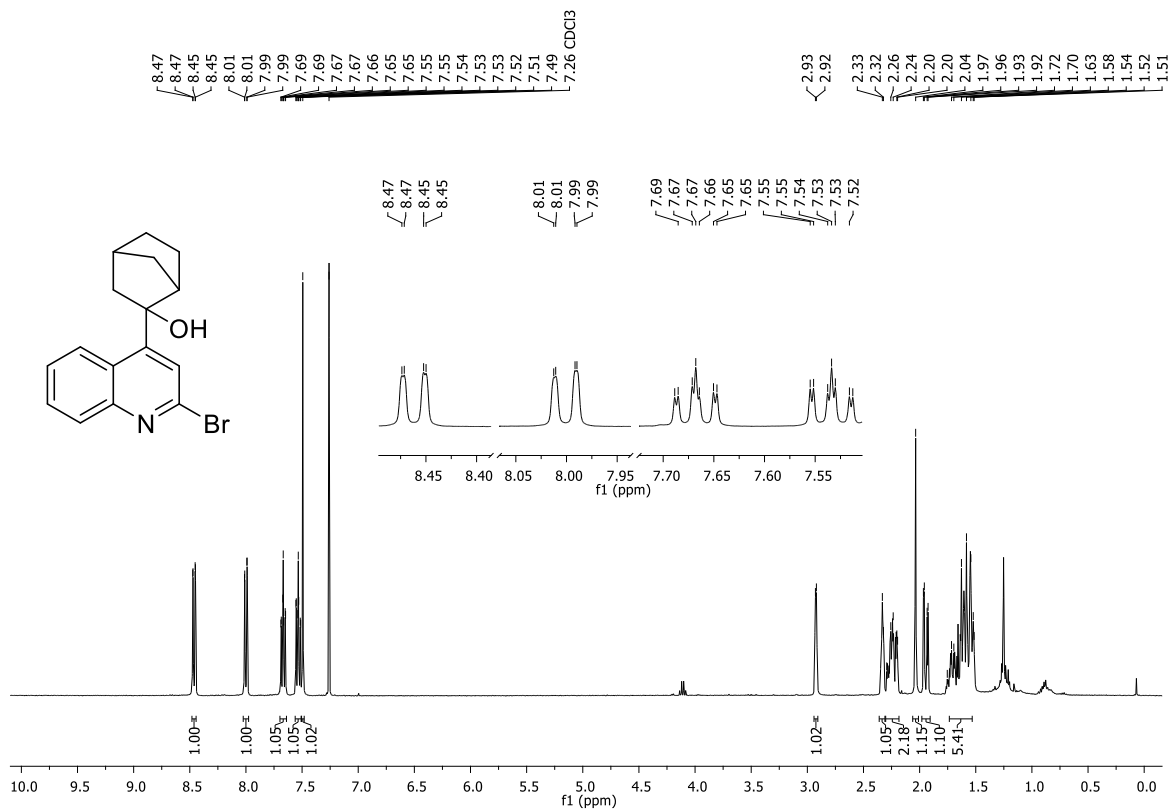
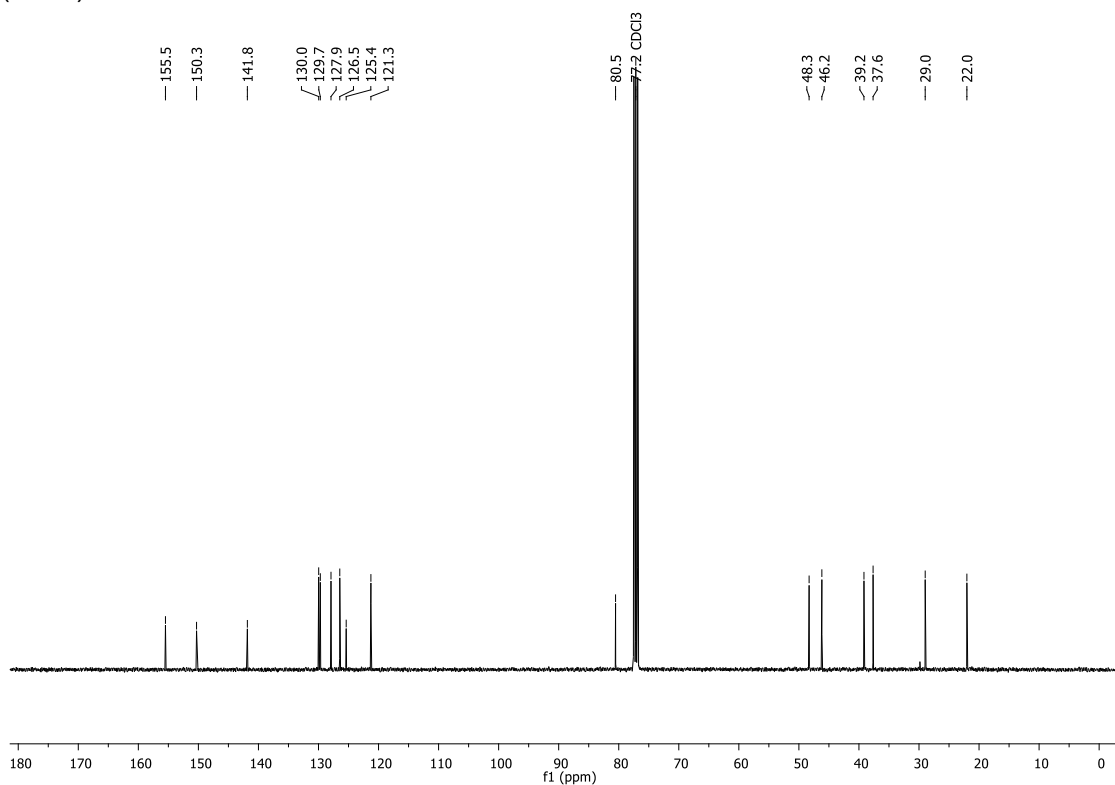


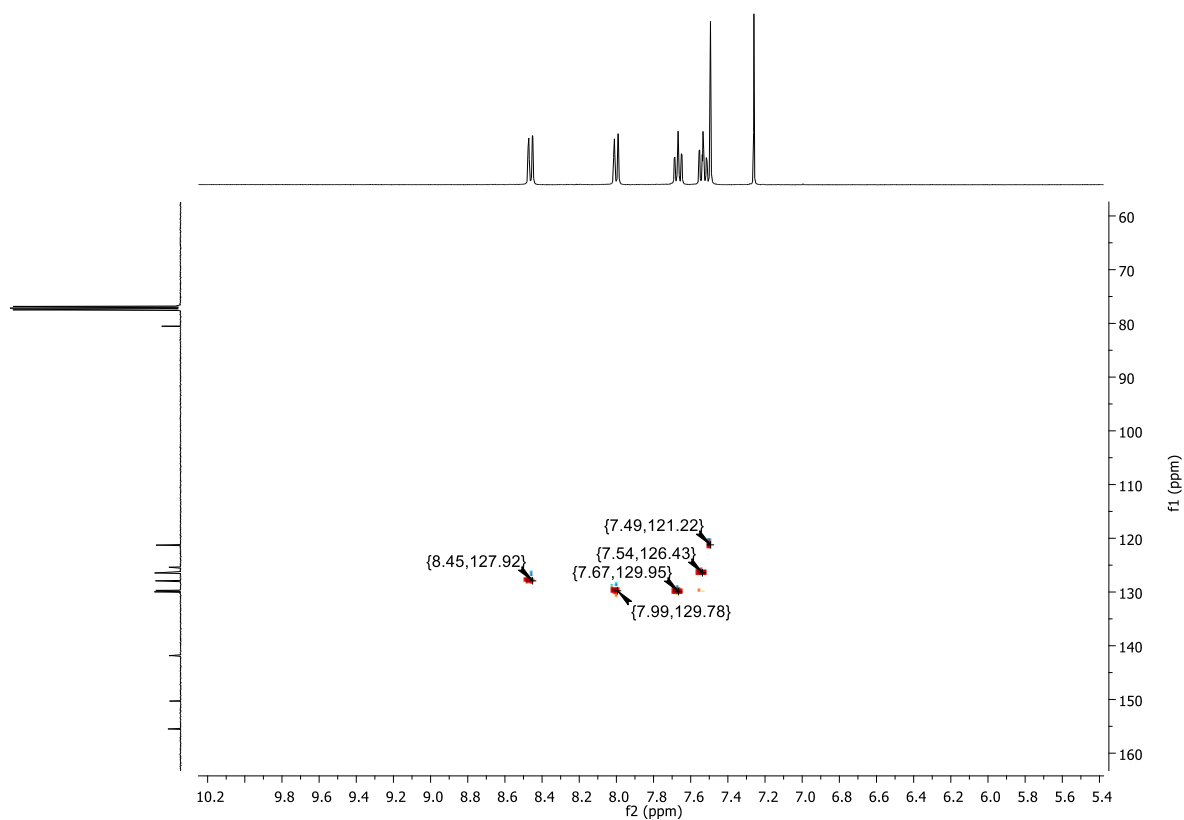
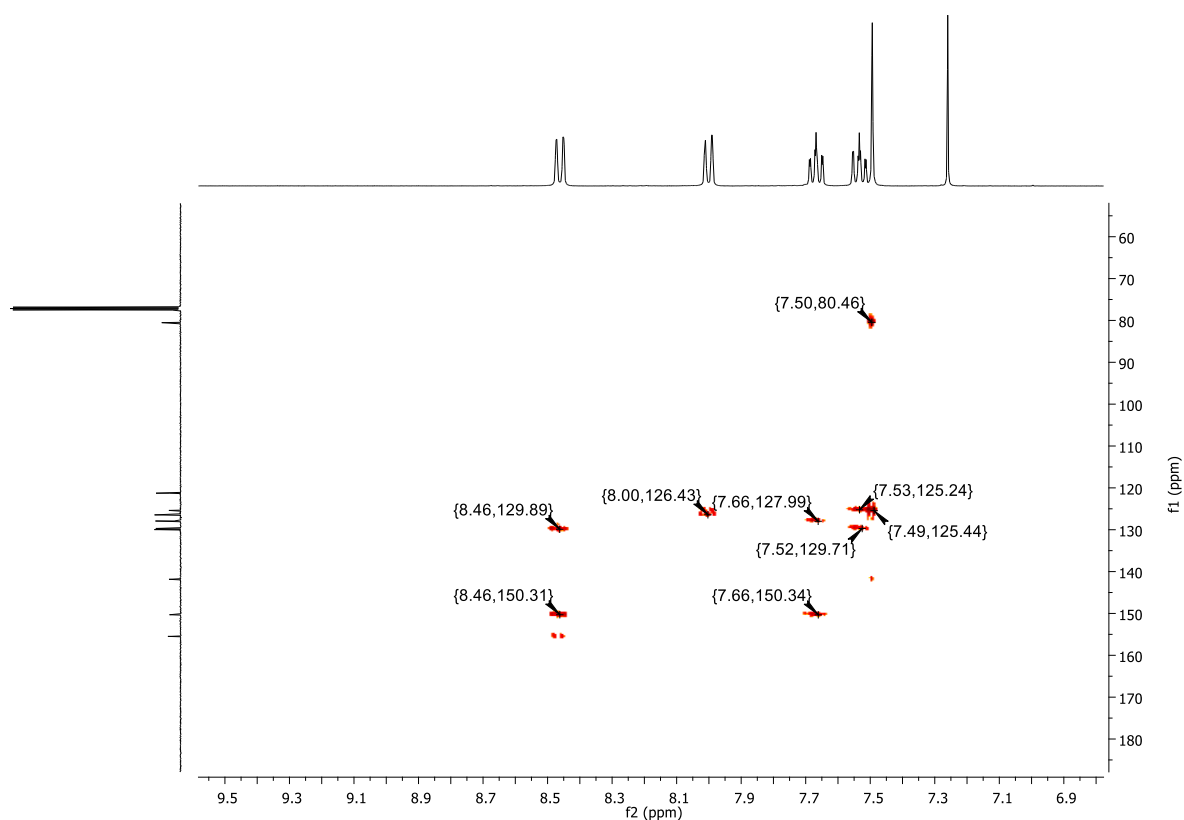
RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , ppm) da 2-(tiofen-3-il)adamantan-2-ol (**122m**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2 , ppm) da 2-(tiofen-3-il)adamantan-2-ol (**122m**)

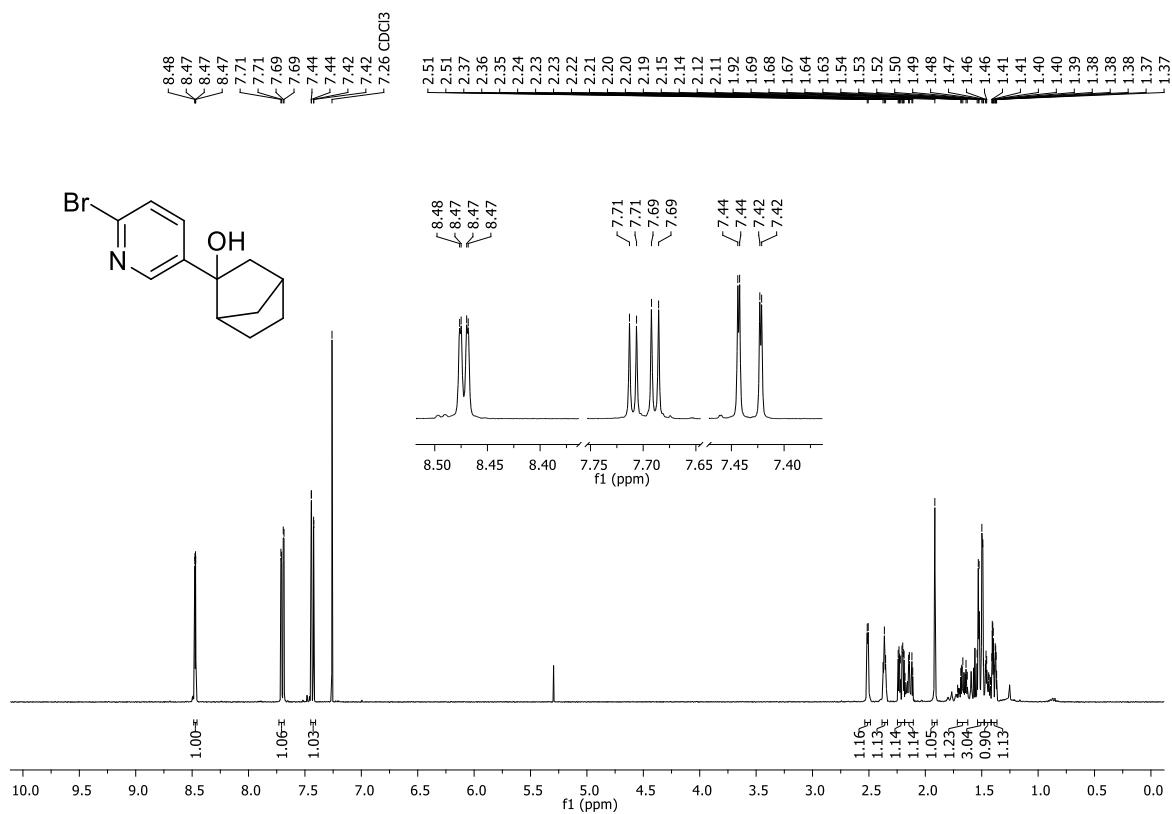
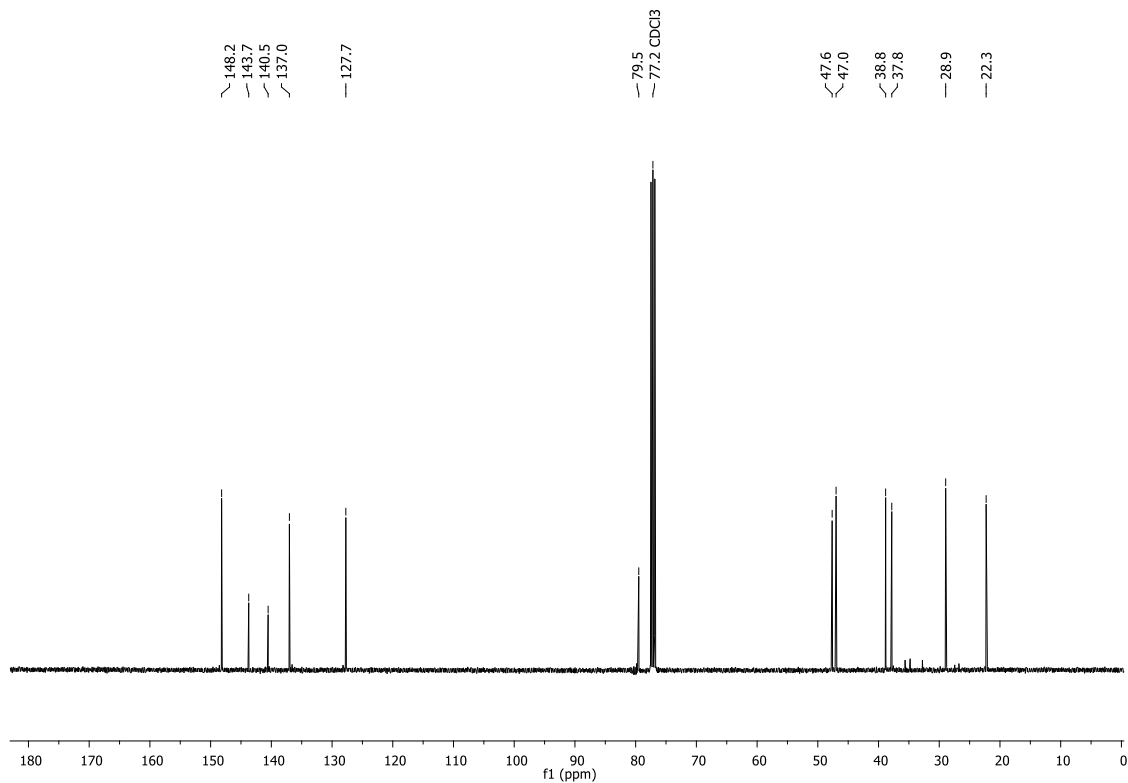
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-(Butiltio)benzo[*b*]tiofeno (**122n**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 3-(Butiltio)benzo[*b*]tiofeno (**122n**)

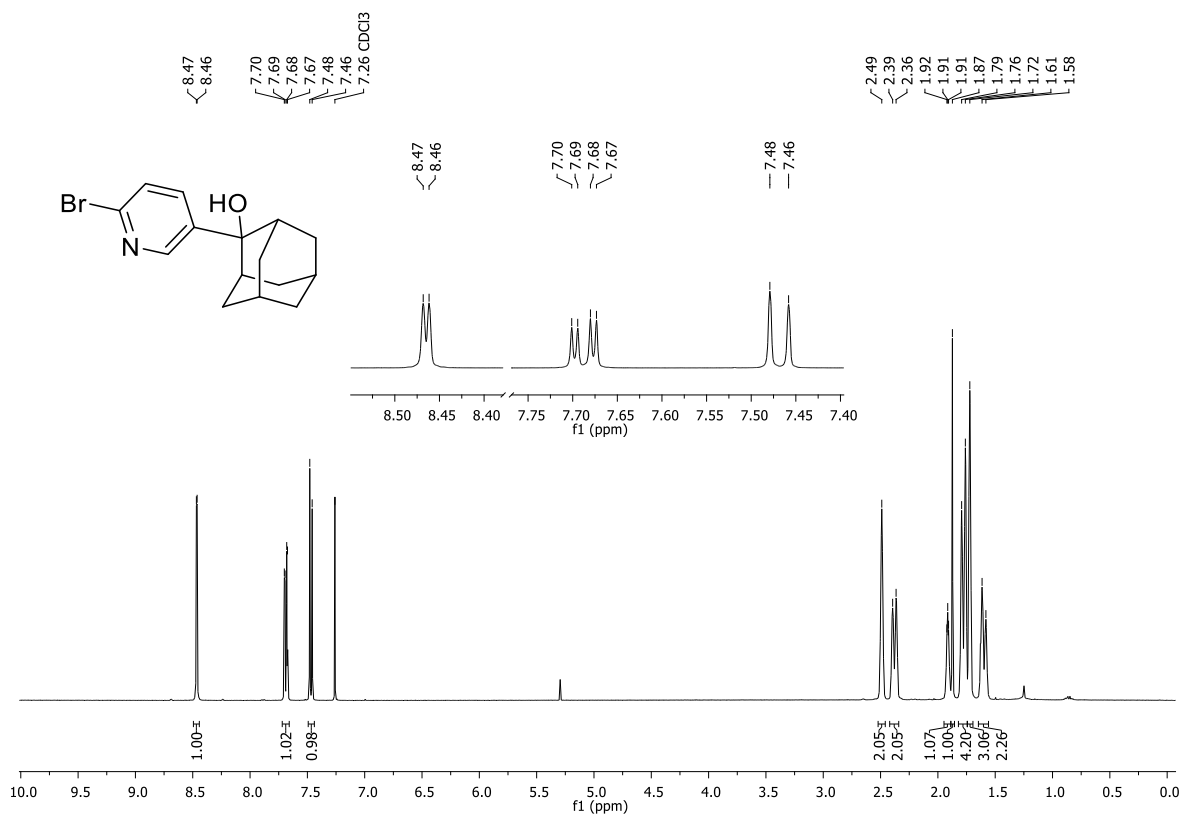
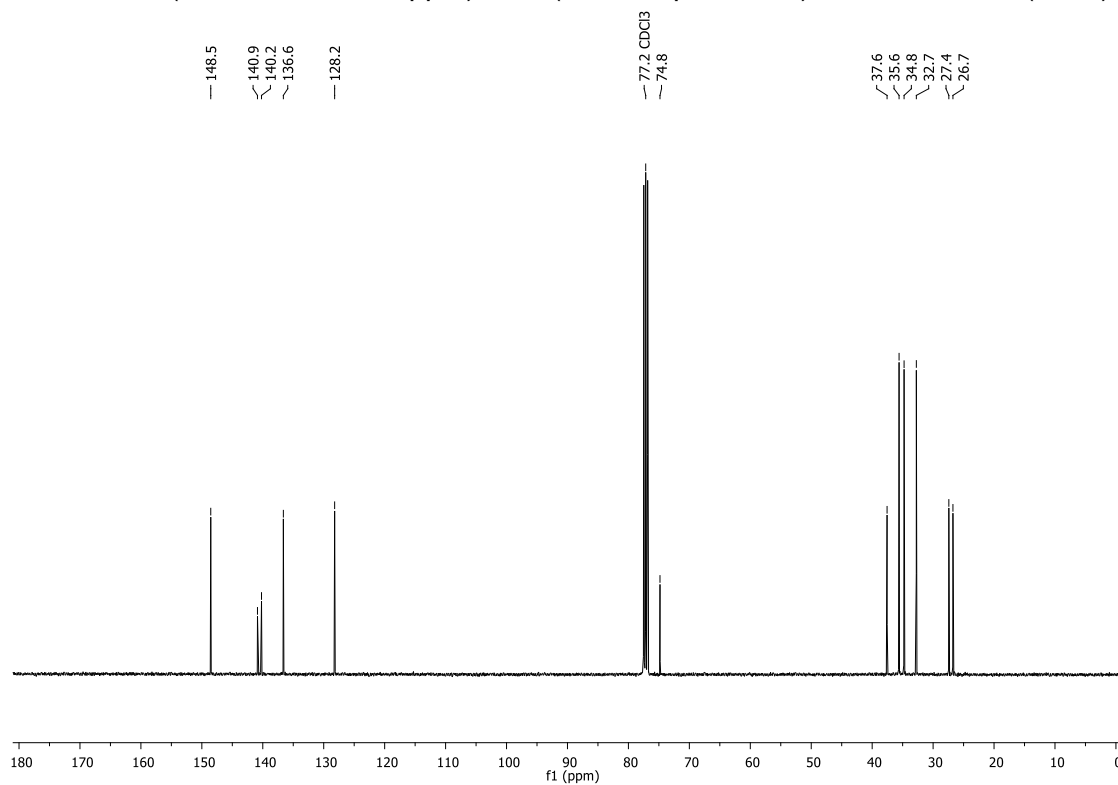
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(Furan-3-il)ciclo-hexan-1-ol (**122o**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(Furan-3-il)ciclo-hexan-1-ol (**122o**)

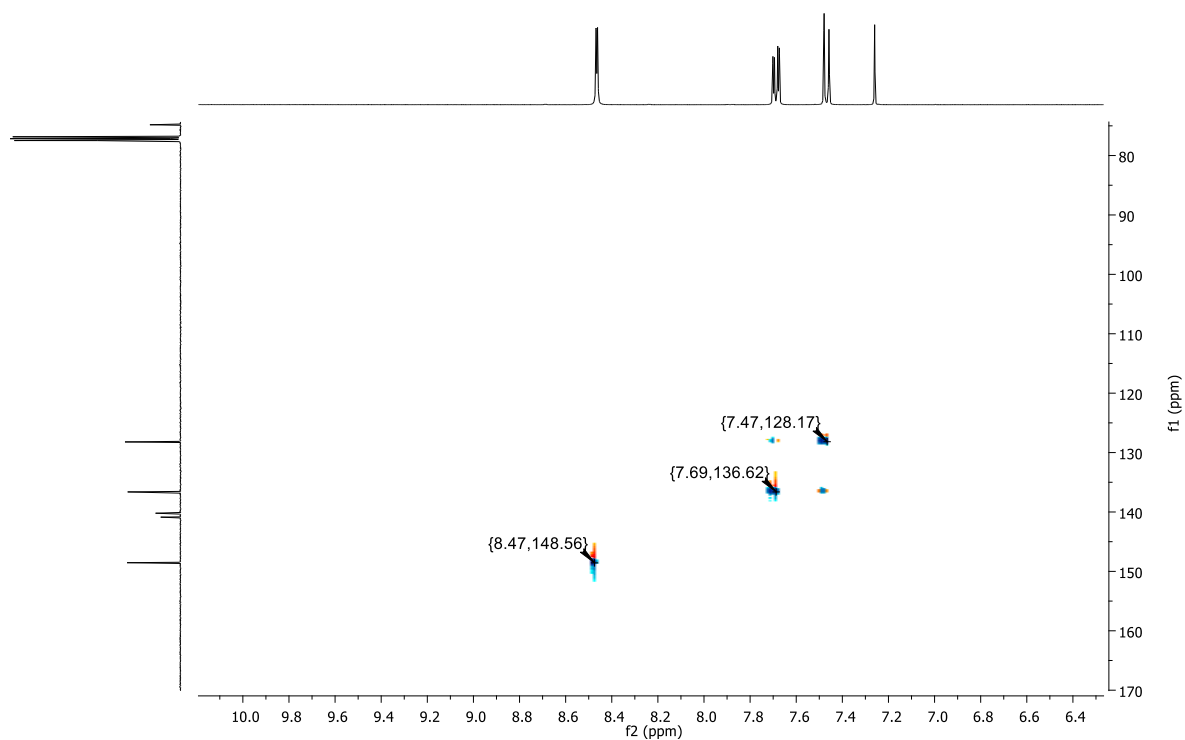
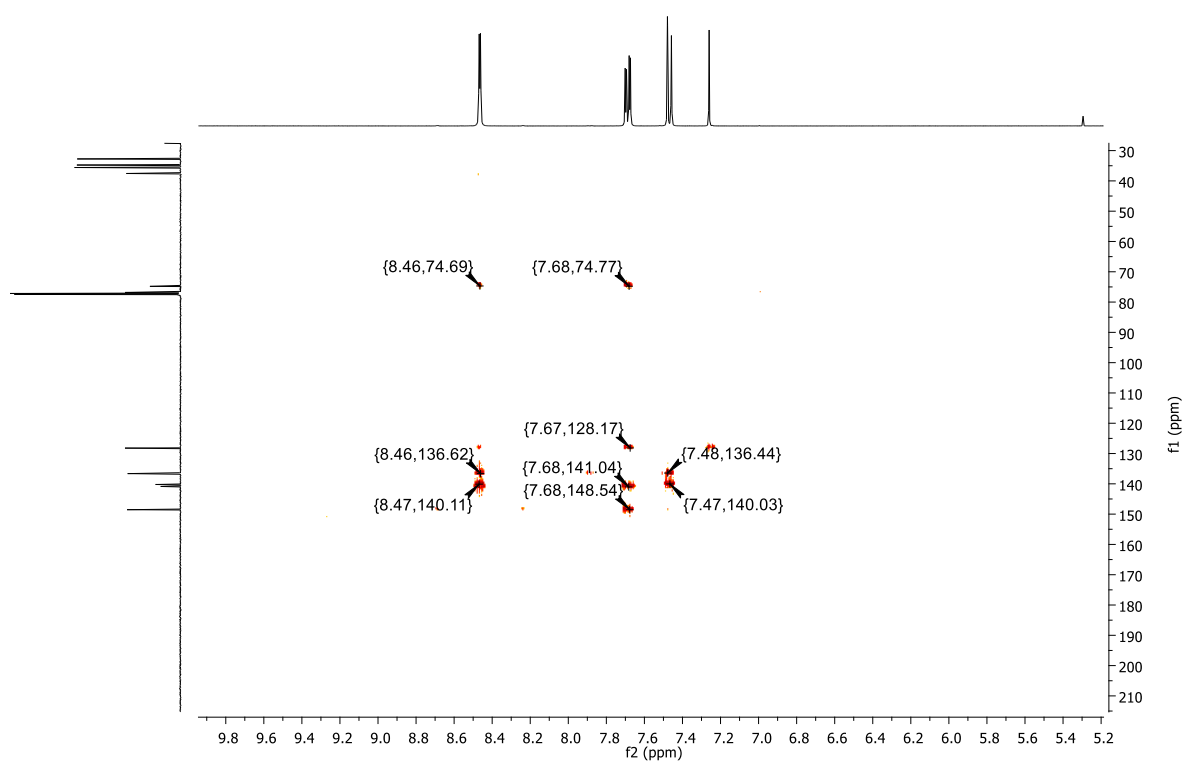
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(5-Bromopirazin-2-il)ciclo-hexan-1-ol (**125a**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(5-Bromopirazin-2-il)ciclo-hexan-1-ol (**125a**)

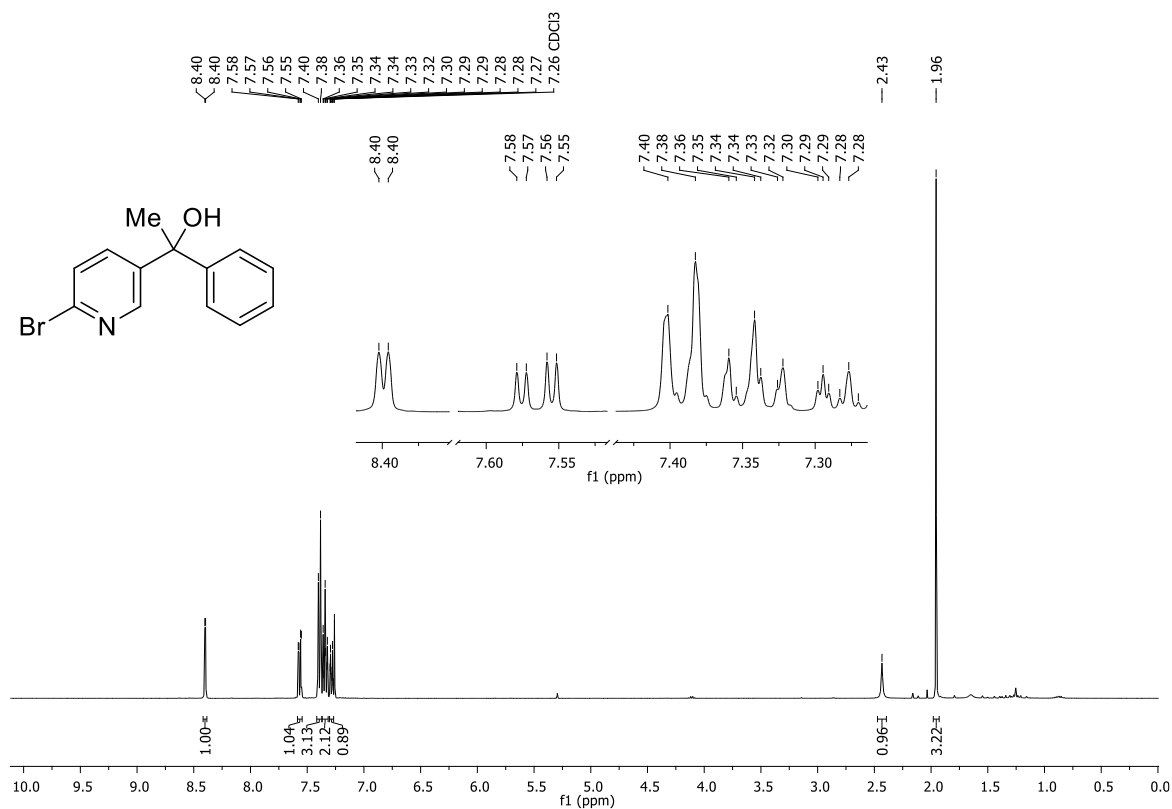
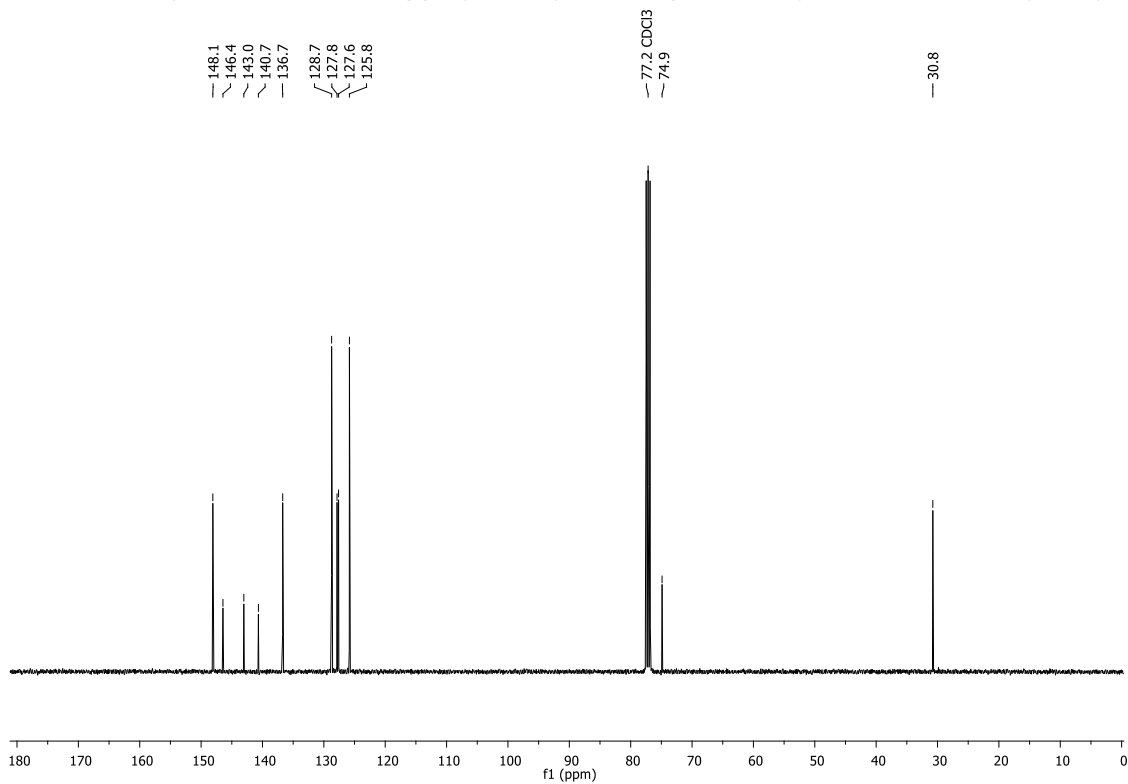
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(2-Bromoquinolin-4-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125b**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(2-Bromoquinolin-4-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125b**)

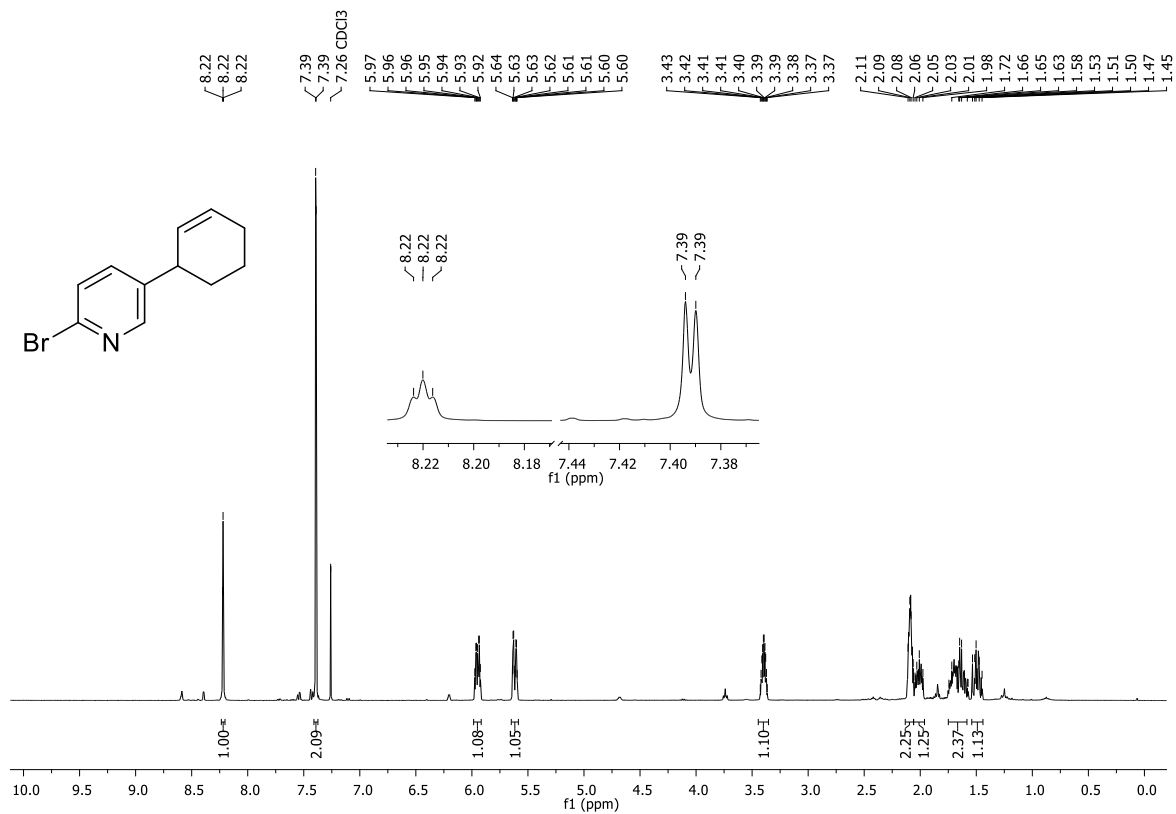
HMQC (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 2-(2-Bromoquinolin-4-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125b**)HMBC (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 2-(2-Bromoquinolin-4-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125b**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(6-Bromopiridin-3-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125c**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(6-Bromopiridin-3-il)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**125c**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(6-Bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-(6-Bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**)

HMQC (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 2-(6-Bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**)HMBC (400 MHz, CDCl₃, ppm) da 2-(6-Bromopiridin-3-il)adamantan-2-ol (**125d**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(6-Bromopiridin-3-il)-1-feniletan-1-ol (**125e**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 1-(6-Bromopiridin-3-il)-1-feniletan-1-ol (**125e**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Bromo-5-(ciclohex-2-en-1-il)piridina (**125f**)RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) da 2-Bromo-5-(ciclohex-2-en-1-il)piridina (**125f**)