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 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. Metalações regiosseletivas investigadas por nosso grupo de pesquisa....	16
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

Lista de Tabelas

Lista de Esquemas

Esquema 1. Métodos de preparação de quinazolinas e quinazolinonas	4
Esquema 2. Preparação de quinazolinas pela reação de Ulmann a partir de compostos do tipo 2-bromo-arilcarbonílicos 2a e amidinas 3a	4
Esquema 3. Preparação de quinazolinas 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 quinazolinas 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_2Mg	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. Metalação usando $TMP_2Mg \cdot 2LiCl$ na presença de $ZnCl_2$	15
Esquema 16. Metalação 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_NAr).....	18
Esquema 20. S_NAr 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 49. Troca Br/Li entre <i>s</i> -BuLi (108) e 2-bromobenzoato de etila (107).....	59
Esquema 50. Preparação de carbamoiil-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

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		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	vii
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
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
5 Referências Bibliográficas	62

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, Vitaku, 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(3*H*)-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-anilinoquinazolina é observada em diversas moléculas com atividade antitumoral, tais como Verubulin, Lapatinibe, Gefitinibe, Erlotinibe e Vandetanibe (Figura 2).

Figura 2. Fármacos contendo 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 quinazolin-4(3*H*)-onas, 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 quinazolinas e quinazolinonas Adaptado 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 quinazolinas do tipo **1a** em rendimentos de moderados a ótimos (55-95%), por meio da reação de Ullmann (Esquema 2).

Esquema 2. Preparação de quinazolinas 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 quinazolinas do tipo **1b** em bons rendimentos sem o uso de ligante na reação (Esquema 3).

Esquema 3. Preparação de quinazolinas 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 ($\text{sp} > \text{sp}^2 > \text{sp}^3$) 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), consequentemente, 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 transmetalração de reagentes organolítio ou Grignard com haleto de zinco (ZnX₂).

Esquema 13. Reação de acoplamento cruzado de Negishi

Fonte: KÜRTI; CZAKÓ, 2005, p. 310–311

Nesse contexto, Mosrin, Bresser e Knochel (2009) empregaram TMPMgCl·LiCl para metalar a pirazina **38** e, em seguida, o intermediário organomagnésio **39** foi transmetalado com ZnCl₂, permitindo a obtenção do organozinco **40**, o qual foi submetido a reação com cloreto de benzoíla na presença de Pd(PPh₃)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. Transmetalização de um reagente organomagnésio usando ZnCl_2 , seguido por reação de Negishi

Fonte: MOSRIN; BRESSER; KNOCH, 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 transmetalização *in situ* forneceu o composto diorganozinc **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-oxazolininas, 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 metalção na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos, apresentando limitações e vantagens entre os diferentes reagentes

1.3 Reação de *N*-arilação

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

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 ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) 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 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 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 $\text{S}_{\text{N}}1$ e $\text{S}_{\text{N}}2$ 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 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 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, consequentemente, 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 ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)

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-cloroquinazolina 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; KRAPP *et al.*, 2019; KRAPP; 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; KRAPP *et al.*, 2019; KRAPP; GALLUS; WIESE, 2017; MPHAHLELE *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2016; VAN HORN *et al.*, 2014

Vale destacar que o grupo R^1 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** (R^3 e R^4) 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, quinazolinas 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 quinazolininas halogenadas para o estudo de funcionalização;
- Investigar a funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos usando compostos organometálicos;
- Estudar a reação de *N*-arilação de 4-cloroquinazolininas empregando reações de substituição nucleofílica aromática;

3.2 Resultados e Discussão

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, consequentemente, 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 6. 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 7. 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 22. 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 trifluoracético 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 23. 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 °C.

Esquema 24. 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

5 Referências Bibliográficas¹

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 TMPMgCl·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.; KNOCHER, P. Practical and Economic Lithiations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using Cy₂NLi in the Presence of Mg, Zn or La Halides in a Continuous Flow. **Chemical Science**, v. 6, p. 6649–6653, 2015.

BECKER, M. R.; KNOCHER, P. High-Temperature Continuous-Flow Zincations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using (Cy₂N)₂Zn·2LiCl. **Organic Letters**, v. 18, p. 1462–1465, 2016.

BECKER, M. R.; KNOCHER, 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 Deprotometallation. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3904–3913, 2018.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

- BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHER, 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.; KNOCHER, P. Direct Magnesiation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (tmp)₂Mg·2LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 7681–7684, 2007.
- DHAYALAN, V.; KNOCHER, 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 Magnesiation. **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 Magnesiation 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 Heteroaryl amino 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, Magnesiation, 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. Magnesiation 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.; KNOCHER, 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.; KNOCHER, 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.; KNOCHER, 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.; KNOCHEL, 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.; KNOCHEL, 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 N^2, N^4 -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.