UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese de biblioteca de derivados quinoidais e quinoxalínicos
visando à atividade biológica**

Márcia Silvana Freire Franco

**Ribeirão Preto
2017**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese de biblioteca de derivados quinoidais e quinoxalínicos
visando a atividade biológica**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas para
obtenção do Título de Doutor em
Ciências

Área de Concentração: Produtos
Naturais e Sintéticos.

Orientada: Márcia Silvana Freire
Franco

Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva
Emery

Ribeirão Preto
2017

Freire Franco, M.S.	Síntese de biblioteca de derivados quinoidais e quinoxalínicos visando à atividade biológica	Espaço de 2,5 cm reservado para etiqueta de localização da biblioteca	DOUTORADO FCFRPUSP 2017
------------------------	---	---	---------------------------------------

FICHA CATALOGRÁFICA

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.

Franco, Márcia Silvana Freire
Síntese de biblioteca de derivados quinoidais e quinoxalínicos visando à atividade biológica. Ribeirão Preto, 2017.

164p.; il.30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Emery, Flavio da Silva.

1. Quinoxalina, 2. ativação de C-H, 3. reação de Fujiwara-Moritani, 4. Vegfrecina, 5. aminação de Buchwald Hartwig.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Márcia Silvana Freire Franco

Título do trabalho: Síntese de biblioteca de derivados quinoidais e quinoxalínicos visando à atividade biológica

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas para obtenção
do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos
Naturais e Sintéticos.

Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva
Emery

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais, Pedro de Melo Franco e Maria Freire Franco, por terem proporcionado bases que me permitiram crescer através dos estudos, pelo exemplo de vida, a confiança, dedicação e principalmente o amor incondicional.

Aos meus irmãos Pedro e Letícia, e meus avós Antônio R. Freire e Antônia M. Freire, ao tio Osvaldo pelos conselhos, incentivos, companheirismo.

Aos meus tios Vilma, João, Clara, Paulo e todos os outros que de alguma forma participaram das etapas necessárias para que eu chegasse até aqui.

A Angélica Maria Botassari por ter me ajudado na construção de um suporte emocional mais sólido.

A Jaine A. Rupullo, Isa e Janice por terem me dado suporte em momentos de dificuldades que pareciam intransponíveis.

Agradecimento

Agradeço, primeiramente, a Deus por me capacitar quando eu me achava incapaz, por ver estradas onde eu via apenas o fim. Por me recordar quando me esqueci, me ensinar quando eu não sabia e me encontrar quando eu perdia a direção. Por ouvir meus segredos mesmo calada e me escutado quando eu falava, tentando compreender. Por tuas mãos seguras que me ajudaram a andar quando os meus olhos não podiam ver. Por me trazer novos sonhos para recomeçar, quando vi meus desmoronarem.

Ao meu orientador Prof. Dr Flavio da Silva Emery, por ter aceito me orientar na realização de meu doutorado. Pela confiança, dedicação, paciência e conhecimento compartilhado.

Aos meus colegas do laboratório QHETEM que caminharam junto comigo nesta empreitada: Gabriela Bianchi, Fernando Fumegali, Lucas Resende, Rodrigo Mello, Paulo Eliandro, Miguel Menezes, Shaiane Gil, Julia Gimenes. Ao técnico Murilo Elder de Paula. A pós doc Paulina Glowacka pela colaboração em meu trabalho.

Aos meus amigos Camila Fontes Neves, Pamela Oliveira, Miquéias, Daniel, Sayane, Maysa, Lia, Vanessa Müller, Clélia, Rubens, Samuel e sua esposa Isabel, Paulo Sérgio, Thiago Cavalline e sua esposa Viviane Cavalline, Lilian Kelly, Lilian Franco, Juliana Moraes, Jacqueline Querino Alves.

Aos professores Dr. Giuliano Clososki, Dr. Roberto Santana da Silva, Dra Sofia Nikolaou, Dra Joana Andrade, Daniela Gonçalves de Abreu.

Aos colegas de convívio diário da Casa 13, em especial a Simone, Silmara e Fernanda, pela parceria e momentos de descontração.

*“Isto é uma ordem: Sê firme e corajoso.
Não de atemorizes, não tenhas medo,
porque o Senhor está contigo em
qualquer parte por onde fores.”
Josué 1, 9*

*“Caíam mil homens à tua esquerda e dez mil à tua
Direita: tu não serás atingido. Porque o Senhor
é teu refugio. Escolheste, por asilo, o Altíssimo.”
Salmo 90, 7;9*

RESUMO

Franco Freire, M. S. **Síntese de biblioteca de derivados quinoidais e quinoxalínicos visando a atividade biológica**. 2017. 164f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Nesta tese são apresentados, em dois capítulos, os resultados da reatividade química de quinoxalinas e os estudos visando à síntese de quinona natural, a vegfrecina. Modificações específicas em estruturas privilegiadas, padrões estruturais relevantes para bioatividade, representam uma alternativa viável na busca de novos ligantes para alvos macromoleculares. Neste cenário, as quinoxalinas apresentam destacada importância no âmbito da química medicinal, sendo assim é de grande importância o desenvolvimento de metodologias de funcionalização que conduzam a diversidade molecular deste núcleo. Neste contexto, foram realizadas reações de ativação C – H, como uma estratégia para a síntese de derivados vinil quinoxalínicos, com base na abordagem de Fujiwara-Moritani. Os resultados obtidos com este estudo indicaram que a densidade eletrônica das olefinas utilizadas neste estudo foi determinante para o rendimento reacional. Assim, as reações envolvendo olefinas ricas em elétrons, resultaram em maior rendimento do produto alquenilado, alcançando 89%. A deoxidação ocorreu em rendimentos de 43 - 54%, levando a ampliação da coleção de compostos desenvolvidos neste projeto. Os compostos aqui desenvolvidos foram testados quanto à atividade antimicrobiana, entretanto, nenhum deles apresentou resultados promissores. O segundo capítulo desta tese abordou a síntese da Vegfrecina, que possui seletividade de inibição dos receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), bloqueando a ativação de VEGFR-1 e VEGFR-2 e, conseqüentemente, interferindo na vascularização, proliferação e metástase tumoral. Nossa estratégia utilizou o intermediário chave 6-Bromo-5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona em reações de aminação de Buchwald Hartwig com três anilinas diferentes. Embora tenhamos obtido três intermediários sintéticos inéditos, em bons rendimentos, a etapa de oxidação não foi promissora, impossibilitando a obtenção da Vegfrecina e de seus análogos.

Palavras-chave: 1. Quinoxalina, 2. ativação de C-H, 3. reação de Fujiwara-Moritani, 4. Vegfrecina, 5. aminação de Buchwald Hartwig

ABSTRACT

Franco Freire, M. S. 2017. **Synthesis of library of quinoidal and quinoxaline derivatives aiming biological activity**. 2017. 164f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

The study of chemistry reactivity of quinoxalines and the study aiming total syntheses of natural quinone, vegfrecine, are shown in this thesis in two chapters. The specific modifications privileged scaffold represents a promising way following for new macromolecular ligands targets. Considering the great importance of quinoxaline core in medicinal chemistry, the development of efficient methodologies in order to obtain molecular diversity have attracted large attention. In this context, using Fujiwara-Moritani approach the C-H activation reactions were performed as good strategy in synthesis of vinyl- quinoxaline derivatives. Our results indicated the importance of olefin electron density in the reaction yields. In this way, reactions involving high electron density olefines, results in the high alkenilated products, achieving 89% of yield. The deoxygenation process occurred in yields of 43 until 54. The compounds obtained were tested against *Mycobacterium tuberculosis*, however no promising results were observed. The second chapter in this thesis show our attempt to total synthesis of Vegfrecine, that have inhibitory activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), Our strategy used the 6-bromo-5,8-dimethoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one in Buchwald Hartwig reaction with three different olefins. Although these new synthetic intermediates were obtained with good yield, the last step of oxidation didn't work. Therefore, it was not possible to obtain the Vegfrecine and its analogous.

Keywords: Quinoxaline, 2. C-H activation, 3. Fujiwara-Moritani reaction, 4. Vegfrecina, 5. Buchwald Hartwig reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de medicamentos comercialmente disponíveis, contendo os anéis piridina, quinolina e quinoxalina.	1
Figura 2. Esquema geral de reações possíveis frente ao anel piridínico (a) e representação das formas canônicas do heterociclo (b).....	2
Figura 3. (A) Representação estrutural de diazinas; (B) representação da repulsão eletrônica de pares de elétrons da piridazina; (C) Efeito mesomérico da pirazina.	3
Figura 4. Reatividade de pirazinas	4
Figura 5. Estrutura de bicíclon provenientes da fusão do anel benzeno com as diazinas.	5
Figura 6. Reatividade no núcleo quinoxalínico.....	6
Figura 7. Derivados N-óxido de azinas e adiazinas.	14
Figura 8. Medicamentos de escolha para o tratamento de pacientes com tuberculose.	16
Figura 9. Estrutura molecular da quinoxalina e quinoxalina N-óxido.	19
Figura 10. Multiplicidade de sinais de hidrogênios da quinoxalina (29) e da quinoxalina N-óxido (30)	20
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 30.....	21
Figura 12. Expansão do espectro RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da quinoxalina N-óxido 30.	22
Figura 13. Análise comparativa dos rendimentos dos produtos de ativação de C-H utilizando olefinas conjugadas a éster.....	23
Figura 14. A) Expansão do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 30 ; B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 32a.	24
Figura 15. Espectros de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) comparativo entre: A) material de partida 30; B) Expansão da região aromática do espectro de ^{13}C do composto 32a.	25
Figura 16. Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 32a.	26
Figura 17. Ciclo catalítico de ativação C – H catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. ^{127, 126}	31
Figura 18. Expansão dos espectros de RMN de ^1H de 32e e 33e, uma análise comparativa. Onde A = Espectro expandido do material de partida 32e; B e C = Espectro expandido do produto de redução 33e.	35
Figura 19. Quinoxalina-2-carboxilato de isopropila.	37
Figura 20. Expansão dos espectros de RMN de ^1H do material de partida 39 (espectro superior) e do produto obtido 40 (espectro inferior). O sinal destacado em vermelho nos espectros corresponde ao H-3 destacado em vermelho na estrutura do material de partida no espectro superior, e no produto (espectro inferior) desta figura.	39
Figura 21. Análise comparativa de dados de RMN (figura 27) do material de partida 39.....	40
Figura 22. Espectro RMN HMBC ampliado do composto 40.	42
Figura 23. Derivado quinoxalínico (40).....	43
Figura 24. Complexo 42 proposto, onde o substrato 40 atua como ligante bidentado.....	44
Figura 25. 2-acetilpiridina 43 funciona como um ligante bidentado formando o complexo de rutênio.	45
Figura 26. Vegfrecina.....	61
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida (56).	65
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-(fenilamino)-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-ona 61a.....	68
Figura 29. Ciclo catalítico de ativação C – H catalisada por $\text{Pd}(\text{dba})_2$	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados espectroscópicos de RMN do composto 32a em CDCl_3	27
Tabela 2. Olefinação C – H seletiva da quinoxalina N-óxido 30 com diferentes alcenos.	28
Tabela 3. Reação de deoxidação de alguns compostos Quinoxalínicos N-óxido.	36
Tabela 4. Dados espectroscópicos de RMN do composto 40 em CDCl_3	41

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema geral de tipos de reações possíveis frente ao anel piridínico fundido ao anel benzênico.	3
Esquema 2. Regiosseletividade de reações de N-oxidação de pirazinas substituídas. ¹⁵	5
Esquema 3. Representação das principais vias sintéticas de obtenção do núcleo quinoxalínico. .	6
Esquema 4. Algumas reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio reportado por Ferreira e colaboradores.	7
Esquema 5. Ciclo catalítico da reação de acoplamento de Mizoroki-Heck mediada por paládio. 8	
Esquema 6. Esquema da abordagem inicial de olefinação direta de anéis aromáticos, não catalítica, descrita por Fujiwara e colaboradores em 1967. ⁵⁵	9
Esquema 7. Reação de acoplamento entre cetonas aromáticas e olefinas catalisada por rutênio. ⁵⁹	10
Esquema 8. Reação de diarilação direta de diciano e dinitroquinoxalinas. Análise comparativa da metodologia em relação às reações clássicas de Stille e Suzuki adaptado.	12
Esquema 9. Heterociclicização da quinoxalina via ativação de CH, realizada por Liu e colaboradores. ⁸²	13
Esquema 10. Arilação direta de quinoxalina N-óxido catalizada por paládio. ¹¹	14
Esquema 11. Acoplamento cruzado oxidativo seletivo de indóis e quinoxalina N-óxido. ¹⁰²	14
Esquema 12. Alquenilação da quinoxalina segundo a abordagem de Fujiwara-Moritani. ¹⁰⁰	15
Esquema 13. Redução enzimática proposta para os compostos quinoxalínicos 1,4-N-óxido 26.17	
Esquema 14. Reação de funcionalização do núcleo quinoxalínico.	19
Esquema 15 - Reação de mono-oxidação do núcleo quinoxalínico 29.	20
Esquema 16. Oxidação do núcleo quinoxalínico 29 utilizando ácido m-cloroperbenzóico.	22
Esquema 17. Reação teste de alquenilação de 30 via ativação C–H com acrilato de etila 31a... 23	
Esquema 18. Intermediário e estado de transição envolvendo a interconversão do intermediário de 4 membros ao intermediário de 6 membros, conforme estudos de Zhang e Fang.	32
Esquema 19. Proposta mecanística de determinação da regioquímica dos derivados quinoxalínicos N-óxido.	33
Esquema 20. Reação de desoxidação de 33e	34
Esquema 21. Obtenção do precursor, ácido 2-quinoxalinocarboxílico 37 e da quinoxalina-2-carboxilato de isopropila 39.	38
Esquema 22. Oxigenação do derivado quinoxalínico 39.	38
Esquema 23. Reação de Fujiwara-Moritani entre o derivado quinoxalínico N-óxido 7 e o acrilato de etila 41a.	43
Esquema 24. Reação de Fujiwara Moritani entre o derivado quinoxalínico N-óxido 7 e o estireno sem substituinte (31d).....	44
Esquema 25. Inibidores de receptores de fator de crescimento endotelial.	60
Esquema 26. Síntese da molécula de Vegfrecina. ¹⁶⁰	61
Esquema 27. Síntese da Vegfrecina e análogos.	62
Esquema 28. Análise retrosintética para a obtenção da Vegfrecina.	63
Esquema 29. Reação de esterificação do ácido 2,6-dihidroxibenzóico 51.....	63
Esquema 30. Reação de amidação	64
Esquema 31. Reação formação 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzamida 55, e 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida 56.	65

Esquema 32. Etapas sintéticas para a obtenção do intermediário chave 50.	66
Esquema 33. Esquema representativo da síntese do intermediário molecular halogenado 10....	66
Esquema 34. Esquema reacional da reação de aminação de Buchwald-Hartwig.	67
Esquema 35. Tentativas de obtenção do intermediário 62a oxidado.	70

ANEXOS

Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 30.....	92
Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32a.....	93
Anexo 3. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32a.	94
Anexo 4. Espectro de ESI-LC-MS do composto 32a.....	95
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32c.	96
Anexo 6. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32c.	97
Anexo 7. Espectro de ESI-LC-MS do composto 32c.....	98
Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32d.	99
Anexo 9. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32d.	100
Anexo 10. Espectro ESI-HR-MS do composto 32d.....	101
Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32e.	102
Anexo 12. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32e.	103
Anexo 13. Espectro ESI-HR-MS do composto 32e.	104
Anexo 14. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32f.....	105
Anexo 15. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32f.....	106
Anexo 16. Espectro ESI-HR-MS do composto 32f.	107
Anexo 17. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32g.	108
Anexo 18. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32g.....	109
Anexo 19. . Espectro ESI-HR-MS do composto 32g.....	110
Anexo 20. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32h.	111
Anexo 21. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 32h.	112
Anexo 22. Espectro ESI-HR-MS do composto 32h.....	113
Anexo 23. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 33c.	114
Anexo 24. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 33c.....	115
Anexo 25. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 33d.	116
Anexo 26. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 33d.	117
Anexo 27. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 33e.	118
Anexo 28. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 33e.	119
Anexo 29. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 33f.....	120
Anexo 30. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 33f.....	121
Anexo 31. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 33g.	122
Anexo 32. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 40	123
Anexo 33. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 40.	124
Anexo 34. Espectro ESI-HR-MS do composto 40.....	125
Anexo 35. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)do composto 53.	126
Anexo 36. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 54.	127
Anexo 37. Espectro de Infra vermelho do composto 55.	128
Anexo 38. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto 56.	129
Anexo 39. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 58.	130
Anexo 40. RMN de ^1H NMR (300 MHz, DMSO) do composto 59.	131
Anexo 41. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto 61a.....	132

Anexo 42. Espectro ESI-HR-MS do composto 61a.	133
Anexo 43. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto 61b.	134
Anexo 44. RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto 61b.	135
Anexo 45. Espectro ESI-HR-MS do composto 61b.	136
Anexo 46. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto 61c.	137
Anexo 47. RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto 61c.	138
Anexo 48. Espectro ESI-HR-MS do composto 61c.	139

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μM	Micromolar
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	Correlation spectroscopy
d	dublete
dd	duplo dublete
ddd	duplo duplo dublete
dddd	duplo duplo duplo dublete
dddq	duplo duplo duplo quadruplete
dddt	duplo duplo duplo tripleto
ddt	duplo duplo tripleto
DFT	Densidade Funcional Teórica
dq	duplo quadruplete
dqt	duplo quintuplete
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Agency
Flt-1	Receptor de domínio tirosinoquinase = VEGFR-1
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy
HMQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KDF/Flk	Receptor de domínio tirosinoquinase = VEGFR-2
m	multiplete
<i>m</i>	Orientação <i>meta</i>
MABA	Microplate Alamar Blue Array
mmol	Milimol
<i>o</i>	Orientação <i>orto</i>
<i>p</i>	Orientação <i>para</i>
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
q	quadruplete
qt	quintuplete
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze

RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	singleto,
s.l	singleto largo
t	triplete
td	triplo dubleto
tdd	triplo duplo dubleto
TK	Tyrosine Kinase
TMS	Tetrametilsilano
tq	triplo quarteto
tt	triplo triplete
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
δ	Deslocamento químico

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
$\text{\AA}$	Angstrom
β	beta

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ESQUEMAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
LISTA DE SÍMBOLOS	xi
CAPÍTULO I	15
Estudo da funcionalização direta de derivados Quinoxalínicos catalisada por paládio	15
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Azinas e Diazinas	1
1.2 Quinoxalinas.....	5
1.3 Formação de ligação C-C: Da química de Mizoroki-Heck à reação de Fujiwara-Moritani	7
1.4 Reações de ativação de ligação C-H envolvendo quinoxalinas	10
1.5 Atividade biológica envolvendo quinoxalinas N-óxido	15
2. OBJETIVOS	19
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	19
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
3.1 Obtenção da Quinoxalina N-óxido.....	20
3.2 Olefinação do núcleo quinoxalina N-óxido.....	22
3.3 Proposta mecanística dos resultados obtidos.....	30
3.4 Desoxigenações dos compostos quinoxalina N-óxido	33
3.5. Funcionalização da quinoxalina-2-carboxilato de isopropila.....	37
3.5.1. Obtenção da quinoxalina-N-óxido 2-carboxilato de isopropila	37
3.5.2 Estudos de funcionalização direta da 3-(isopropoxycarbonil)quinoxalina 1-óxido 6 utilizando reações de Fujiwara-Moritani.....	43
3.5.3 Estudos da atividade anti Mycobacterium tuberculosis dos compostos sintetizados.	45
4. CONCLUSÃO.....	46
5. PARTE EXPERIMENTAL	47
5.1 Materiais e métodos.....	47

5.1.1 Reagentes e Solventes	47
5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	47
5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução	47
5.1.4- Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas	48
5.2 Procedimentos Experimentais	48
5.2.1 Síntese da quinoxalina N-óxido.....	48
5.2.2 Procedimento experimental de alquilação da N-óxido quinoxalina.....	49
Procedimento geral:.....	49
5.2.2.1. Síntese do Óxido de 2-(3-etoxi-3-oxopropen-1-il)quinoxalina (32a)	49
5.2.2.2 Síntese do Óxido de 2-(4-(metoxycarbonil)stiril)quinoxalina (32c).....	50
5.2.2.3 Síntese do Óxido de 2-estirilquinoxalina (32d).....	50
5.2.2.4 Síntese do Óxido de -(3,4-dimetoxstiril)quinoxalina (32e).....	51
5.2.2.5 Síntese do Óxido de 2-(4-bromoestireno)quinoxalina (32f)	51
5.2.2.6 Síntese do Óxido de 2-(4-metoxiestireno)quinoxalina (32g)	52
5.2.2.7 Síntese do Óxido de 2-(4-acetoxestirenil)quinoxalina (32h).....	52
5.2.3 Procedimento experimental de deoxidação dos compostos N-óxido quinoxalina.	53
5.2.3.1 Síntese do 4-(2-(quinoxalin-2-il)vinil) de metila(33c)	53
5.2.3. 2-styrylquinoxalina (33d)	53
5.2.3.3 Síntese 2-(3,4-dimetoxestiril)quinoxaline (33e).....	54
5.2.3.4 Síntese do 2-(4-bromostyryl)quinoxaline (33f).....	54
5.2.3.5 Síntese do 2-(4-methoxystyryl)quinoxaline (33g)	55
5.2.4 Síntese da quinoxalina N-óxido.....	56
5.3.1 Obtenção de Mycobacterium tuberculosis	56
CAPÍTULO II.....	58
Síntese total da vegfrecina e análogos.....	58
1. INTRODUÇÃO	59
2. OBJETIVOS	62
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
4. CONCLUSÃO.....	71
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	72
5.1 Materiais e métodos.....	72
5.1.1 Reagentes e Solventes	72
5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	72

5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução	72
5.1.4- Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas	73
5.2 Procedimentos Experimentais	73
5.2.1 Síntese de 2,5-Dimetoxibenzoato de metila (53)	73
5.2.2 Síntese de 2,5-dimetoxibenzamida (54)	74
5.2.3 Síntese de 2,5-dimetoxi-6-nitrobenzamida (55)	74
5.2.4 Síntese de 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida (56)	75
5.2.5 Síntese de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (58)	75
5.2.6 Síntese de 6-bromo-5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-one (59)	76
5.2.7 Preparação do catalisador	76
5.2.8 Procedimento geral para reações de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig	77
5.2.9 Síntese de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-(fenilamino)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-one (61)	77
5.2.10 Síntese de 5,8-dimetoxi-6-(2-metoxifenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-one (61b)	78
5.2.11 Síntese de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-one	78
7. REFERÊNCIAS	79
ANEXOS	91

CAPÍTULO I

**Estudo da funcionalização direta de derivados Quinoxalínicos catalisada por
paládio**

1. INTRODUÇÃO

1.1 Azinas e Diazinas

Em 1988, Evans introduziu a teoria de “estruturas privilegiadas”, que após aprimorada e atualizada, pode ser resumida em “*padrões estruturais que são relevantes para bioatividade*”.^{1, 2} De maneira geral, através de modificações específicas nas estruturas, estas poderiam ser uma alternativa viável para a busca de novos ligantes para alvos macromoleculares.³

Dentro do contexto de estruturas privilegiadas, os anéis do tipo azina e diazina apresentam destacada importância no âmbito da química medicinal, como é o caso, por exemplo, das piridinas, quinolinas e quinoxalinas (Figura 1).^{4, 5}

Figura 1. Exemplos de medicamentos comercialmente disponíveis, contendo os anéis piridina, quinolina e quinoxalina.

O anel piridina é o mais simples heterociclo da classe das azinas. É uma base mais fraca (pK_aH 5,2) que aminas alifáticas, que apresentam valores de pK_aH entre 9 e 11. Devido ao efeito eletronegativo do nitrogênio e à hibridização deste átomo, ocorre a polarização da molécula, resultando em baixa densidade eletrônica nos átomos de carbono do anel. Adicionalmente, a polarização consequente do efeito mesomérico do átomo de nitrogênio no anel pode ser explicada pelas estruturas canônicas de ressonância representadas pela Figura 2 abaixo, nas quais o nitrogênio é carregado negativamente nas estruturas B, C e D.

As principais reações que envolvem o anel piridínico compreendem a redução catalítica do anel, a substituição radicalar,^{6, 7} a substituição nucleofílica no carbono α (ou C-2/C-6) ao nitrogênio, a adição eletrofílica ao nitrogênio na formação de sais de piridinium, a formação de N-óxidos e substituição eletrofílica na posição β ou C-3 (Figura 2).

Figura 2. Esquema geral de reações possíveis frente ao anel piridínico (a) e representação das formas canônicas do heterociclo (b).

A fusão entre um anel benzênico (A) e o anel piridínico (B) caracteriza a estrutura da quinolina e isoquinolina, dependendo da orientação de fusão, que tem influência sobre a reatividade da estrutura bicíclica. Neste caso, as substituições eletrofílicas ocorrem favoravelmente no anel benzênico, nas posições C-5 e C-8, onde geralmente as substituições envolvem o ataque em espécies formadas pela adição

eletrofílica ao nitrogênio, que consequentemente previne o ataque eletrofílico ao anel heterocíclico (Esquema 1).

Esquema 1. Esquema geral de tipos de reações possíveis frente ao anel piridínico fundido ao anel benzênico.

A introdução de um segundo nitrogênio ao anel piridínico caracteriza a estrutura das diazinas, como a piridazina, pirimidina e pirazina, que são heterociclos de seis átomos, contendo dois átomos de nitrogênio tipo imina, que diminuem ainda mais a densidade eletrônica dos carbonos do anel, em comparação à piridina (Figura 3 parte A). Consequentemente, as reações de substituição eletrofílica em diazinas não-substituídas são ainda mais lentas, comparativamente às piridinas simples.

Figura 3. (A) Representação estrutural de diazinas; (B) representação da repulsão eletrônica de pares de elétrons da piridazina; (C) Efeito mesomérico da pirazina.

A piridazina possui pK_aH de 2,3, a pirimidina 1,3 e a pirazina 0,65, sendo portanto, bases mais fracas que a piridina (pK_aH 5,2), o que é função da adição de um segundo átomo eletronegativo. Dentre as diazinas, a piridazina é a mais básica em função da repulsão eletrônica entre os pares de elétrons dos dois nitrogênios adjacentes

(parte **B**, Figura 3), resultando na protonação mais rápida. Por outro lado, no caso da pirazina é observada a interação mesomérica entre o nitrogênio protonado e o átomo de nitrogênio neutro, o que acaba por diminuir a basicidade deste último (Parte **C**, Figura 3).

As reações mais comumente observadas para diazinas compreendem as reações de substituição nucleofílica, adição eletrofílica ao nitrogênio^{8, 9, 10} e N-oxidação (Figura 4).

Figura 4. Reatividade de pirazinas

As reações de oxidação envolvendo pirazina, pirimidina e piridazina ocorrem por meio da utilização de perácidos, produzindo os compostos N-óxido.^{11, 12, 13, 14}

A formação de azina N-óxido aromática está relacionada com a nucleofilicidade do nitrogênio, que é influenciada pelo padrão de substituição do anel, e tende a favorecer os nitrogênios mais básicos e menos impedidos.¹⁵

Alternativamente, a N-oxidação do nitrogênio menos nucleofílico é realizada em meio ácido. Assim, em ambiente ácido como em ácido sulfúrico, ocorre forte favorecimento da protonação do nitrogênio mais básico, eliminando-o assim do centro da reação de oxidação. Nestes casos, embora a nucleofilicidade do nitrogênio remanescente seja reduzida, a eletrofilicidade do peracido, como o ácido persulfúrico, é suficiente para permitir a oxidação (Esquema 2).¹⁵

R= Grupos retiradores de elétrons

Esquema 2. Regiosseletividade de reações de N-oxidação de pirazinas substituídas.¹⁵

A fusão do anel benzênico com as diazinas leva a formação dos biciclos cinolina, ftalazina, quinazolina e quinoxalinas (Figura 5).

Figura 5. Estrutura de biciclos provenientes da fusão do anel benzeno com as diazinas.

Dentre as diazinas, a quinoxalina apresenta amplo espectro biológico, compreendendo atividades antibacteriana¹⁶, antiprotozoária¹⁷, anticâncer¹⁸, antidepressiva¹⁹ e inibidor de cinase.²⁰ Por esta razão, o núcleo quinoxalínico constitui uma estrutura privilegiada^{21, 22} e será discutida mais detalhadamente nesta tese.

1.2 Quinoxalinas

Dentre os compostos diazínicos fundidos ao anel benzeno, a quinoxalina constitui um dos mais importantes heterociclos, uma vez que representa dentre esses tipos de compostos, a principal estrutura de compostos biologicamente importantes.

As quinoxalinas, também denominadas benzopirazinas, como as demais azinas apresentam características π -deficientes, em sua porção heterocíclica, representada na figura abaixo como anel B. Assim, as substituições eletrofílicas ocorrem favoravelmente no anel benzênico (porção A), nas posições C-5 e C-8 e, por outro lado, as substituições nucleofílicas no anel diazínico (Figura 6)

Figura 6. Reatividade no núcleo quinoxalínico.

Várias metodologias são utilizadas para a síntese de derivados quinoxalínicos, dentre elas, destacam-se a condensação de 1,2-diaminas com α -dicetonas^{23, 24}, acoplamento oxidativo de epóxidos com 1,2-ene-diaminas²⁵, N-heteroanelação de α -nitroceteno N,S-anilinoacetal com POCl_3 ,^{26, 27} ciclização de α -arilimino oximas,²⁸ dentre outras.

Esquema 3. Representação das principais vias sintéticas de obtenção do núcleo quinoxalínico.

Recentemente, Ferreira e colaboradores realizaram um levantamento bibliográfico envolvendo as principais reações de funcionalizações seletivas do núcleo quinoxalínico.²⁹ Neste contexto, são observadas reações com bases de lítio,^{30, 31} reagentes de $\text{ZnCl}_2 \cdot n\text{LiCl}$ ($n=1,2$),³² reagentes de Grignard³³ e reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, como Negishi³⁴, Heck³⁵ e Suzuki-Miyaura³⁶. Além disso, o artigo retrata as metodologias de funcionalização de heterociclos mediada por ativação de C-H (Esquema 4).³⁷

Esquema 4. Algumas reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio reportado por Ferreira e colaboradores.

Dentre as reações descritas no trabalho de Ferreira citado anteriormente, se destacam as reações via ativação da ligação C-H. A funcionalização direta de aza heterociclos *via* ativação de ligação C – H compreende uma ferramenta bastante atrativa no âmbito da química orgânica sintética nos últimos anos. A metodologia garante uma eficiente alternativa de economia de átomos e envolve reações de acoplamento cruzado catalisadas geralmente por metais de transição, como por exemplo, o paládio.

1.3 Formação de ligação C-C: Da química de Mizoroki-Heck à reação de Fujiwara-Moritani

Um dos principais objetivos da química envolvendo catalisadores compreende a formação de ligações C–C de forma econômica. Neste contexto, a reação Mizoroki-

Heck compreende um marco histórico de interação entre a catálise e a síntese orgânica.^{38, 39}

Os metais de transição ganharam destaque como uma importante ferramenta na catálise de reações orgânicas a partir de 1970, quando Mizoroki-Heck reportaram pela primeira vez a capacidade dos metais de transição em viabilizar a inserção de olefinas em arenos substituídos (haleto de arila ou triflatos), conforme representado no Esquema 5.^{40, 41, 42, 43, 44, 45, 46} A reação de olefinação de arenos leva o nome dos dois grandes pesquisadores Tsutomu Mizoroki e Richard Fred Heck, que desenvolveram simultaneamente suas pesquisas de forma independente, e assim contribuíram de forma complementar ao progresso desta estratégia. Esta descoberta compreende o primeiro de todos os passos em direção às mais modernas químicas de acoplamento cruzado existentes, utilizadas para a formação de ligações C – C.^{47, 48, 49}

De maneira geral, o ciclo catalítico das reações de Mizoroki-Heck envolve a adição oxidativa ao Pd^0 (A), carbopaladação (B), eliminação de hidrogênio β com liberação do produto olefinado (C) e redução do catalisador de paládio (D), conforme apresentado no Esquema 5.

Esquema 5. Ciclo catalítico da reação de acoplamento de Mizoroki-Heck mediada por paládio.

Dentre os avanços mais recentes alcançados no âmbito da formação de ligações catalisadas por metais de transição, a ativação direta de ligações inertes como as de C-C, C-H, C-N e C-O,^{50, 51, 52} tem ganhado destaque na literatura.⁵³

A química de ativação direta de ligações de C-H tem sido intensamente estudada nos últimos anos, uma vez que este tipo de ligação é a mais abundante em moléculas orgânicas, o que a torna um interessante alvo para diferentes estratégias de funcionalização. Esta ferramenta é caracterizada pela quebra de ligações C-H, seguida de formação de uma ligação C-C, de forma direta, o que constitui um ideal sintético, com economia de etapas sintética e de átomos, sem a necessidade de pré-funcionalização e abstração de qualquer grupo funcional.⁵⁴

Dentre os estudos de funcionalização direta *via* ativação de C-H, Fujiwara e colaboradores tiveram grande destaque ao demonstrar a possibilidade de olefinação de compostos aromáticos, em pesquisas pioneiras que iniciaram em 1967.⁵⁵ De maneira geral, esta reação de olefinação abordada à época envolvia condições ácidas e previa a formação de complexos de cloreto de paládio com olefina (**1**), conforme demonstrado pelo Esquema 6.

Esquema 6. Esquema da abordagem inicial de olefinação direta de anéis aromáticos, não catalítica, descrita por Fujiwara e colaboradores em 1967.⁵⁵

Embora a olefinação de compostos aromáticos *via* ativação de C-H compreenda uma das metodologias da química orgânica sintética mais elegantes e promissoras,^{55, 56, 57, 58} esta permaneceu adormecida e assim sub-utilizada, visto que os primeiros exemplos destas reações envolviam quantidades estequiométricas de metais de transição, conforme mostrado acima, com raros exemplos de catálise, que apresentavam baixos rendimentos e baixo *turn over* (que consiste no número absoluto de passagens do metal de transição pelo ciclo catalítico, antes de se tornar inativo).

Somente em 1993, Murai e colaboradores descreveram a síntese de acoplamento de ligações de C-H com olefinas **7**, catalisada por rutênio de forma eficiente e seletiva, garantida pela assistência da quelação do grupo cetona. Desta forma, rutênio com baixa valência se coordena à carbonila aromática, direcionando a clivagem da ligação C-H do anel aromático **6** em posição α -cetona, formando o produto **9** (Esquema 7).⁵⁹

Esquema 7. Reação de acoplamento entre cetonas aromáticas e olefinas catalisada por rutênio.⁵⁹

Várias reações de ativação de ligações de C-H em compostos aromáticos *orto*-substituídos por cetonas, ésteres, iminas, imidatos, nitrilas e aldeídos foram realizadas utilizando metais de transição como catalisadores, ocupando o rutênio um lugar de destaque na eficiência de coordenação e consequentemente seletividade reacional.^{60, 61, 62, 63, 64, 65}

Os avanços no controle de seletividade das reações de formação de ligação C-C, envolvendo a ativação de ligação de C-H não-reativas, alcançados a partir destas pesquisas, tem atraído os olhares das indústrias químicas e farmacêuticas.³⁹ O estabelecimento desta área se deve ao fato de esta ser uma ferramenta limpa, simples e com economia de etapas sintéticas, uma vez que a etapa de pré-funcionalização, não se faz necessária, e assim, uma menor quantidade de resíduos é formada.

1.4 Reações de ativação de ligação C-H envolvendo quinoxalinas

Considerando a importância estrutural de azaheterociclos como fragmentos estruturais importantes em compostos bioativos, a busca por métodos regioseletivos

que permitam a construção de ligações C-C nestes núcleos tem atraído atenção contínua.^{66, 67}

Mais especificamente em quinoxalinas, alguns desafios envolvendo a funcionalização catalisada por metais de transição precisam ser vencidos, visto que em função da pobre densidade eletrônica do anel, há a alta propensão do centro metálico em se ligar ao nitrogênio (formação de complexo), com consequente desativação do catalisador e inviabilidade reacional.⁶⁸

Recentemente, Zang e colaboradores utilizaram a 6,7-dicianoquinoxalina (**10a**) e 6,7-dinitroquinoxalina (**10b**) como substratos para a arilação direta via ativação de ligação C-H, catalisada por paládio, com vários bromo-arenos.⁶⁹ O método de arilação direta *via* ativação de ligação C-H desenvolvido por Zang, apresentou resultados promissores (**17a** e **b**), mesmo utilizando as quinoxalinas substituídas por grupos nitro e ciano, que apresentam menor densidade eletrônica do anel (Esquema 8 C). Desta forma, estas reações demonstraram ser um enorme avanço em relação à metodologia tradicional dos organoestanhos (Reações de Stille), que classicamente envolvem haletos (**11**), ou pseudohaletos, ricos em elétrons. Além disso, a formação de intermediários contendo estanho que são conhecidos por sua toxicidade e dificuldade de remoção do meio reacional, não se faz presente.^{70, 71, 72}

Ademais, embora bem consolidadas, as reações de acoplamento cruzado de Suzuki e Stille podem apresentar problemas quando aplicadas a precursores pobres em elétrons, uma vez que estes são resistentes à halogenação eletrofílica. Além disso, anéis π -deficientes se apresentam como precursores litiados (**15**), instáveis para a síntese das estananas (**14**) e boranas (**16**) necessárias para os acoplamentos correspondentes (Esquema 8 A e B). Desta forma, a arilação direta apresentada por Zang (Esquema 8, Parte C), por meio da ativação direta de ligação de C-H, faz as etapas de formação dos intermediários litiados (**15**), bem como a formação de boranas (**16**) e estananas (**14**), desnecessárias.^{73, 74, 75, 76}

A) Acoplamento de Stille

Desvantagens

Alta toxicidade do estanho
Dificuldade de remoção do estanho do meio reacional
Nucleofilicidade reduzida

B) Acoplamento de Suzuki

Desvantagens

. Resistência à halogenação eletrofílica
. Instabilidade do reagente organolítio formado

C) Arilação direta

Esquema 8. Reação de diarilação direta de diciano e dinitroquinoxalinas. Análise comparativa da metodologia em relação às reações clássicas de Stille e Suzuki adaptado.

Além das reações envolvendo as posições C-6 e C-7 em quinoxalinas, a introdução de grupos funcionais, ou de fragmentos estruturais, na porção heterocíclica também é um dos objetivos mais buscados, entretanto, a funcionalização da posição C-2

de benzo-azinas e benzodiazinas é ainda uma estratégia desafiadora, apesar de alguns exemplos serem encontrados na literatura.^{35, 77, 78, 79, 80, 81}

Neste contexto, uma metodologia comumente aplicável, envolvendo quinoxalinas, compreende as reações de acoplamento catalisadas por metais de transição como o paládio. Em 2013, Liu e colaboradores desenvolveram pela primeira vez uma metodologia econômica em etapas sintéticas e seletiva, de heteroarilação à posição C-2 de azinas, incluindo a quinoxalina, *via* ativação de C-H, resultando em 45% de rendimento da quinoxalina funcionalizada (**19**), conforme apresentado no Esquema 9.⁸²

Esquema 9. Heterociclização da quinoxalina via ativação de CH, realizada por Liu e colaboradores.⁸²

Apesar de possibilitar a funcionalização, o método supracitado não apresenta bons rendimentos. Neste sentido, a utilização de grupos funcionais direcionadores é uma estratégia que leva ao aumento da eficiência e seletividade reacional, uma vez que possuem a capacidade de coordenação com centro metálico e consequentemente direcionam a funcionalização. Dentre a ampla variedade de grupos funcionais utilizados como direcionadores, os grupamentos carbonílicos são especialmente notórios, por conta de sua vasta disponibilidade e facilidade de interconversão em outros grupos funcionais, destacando neste propósito os ácidos carboxílicos, amidas, oximas e outros grupos hidroxilados.^{83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97}

Todavia, a metodologia de grupos dirigentes não é uma metodologia tão promissora quando são utilizados heteroarenos π -deficientes. Conceitualmente, a pobre densidade eletrônica do anel e a basicidade de Lewis atribuída ao nitrogênio piridínico conferem a este tipo de anel, um forte caráter coordenante, contribuindo assim negativamente em mecanismos envolvendo grupos direcionadores.⁹⁸

Levando em consideração as dificuldades de funcionalização direta de azinas e diazinas e outros heterociclos, os derivados N-óxidos (Figura 7) têm sido utilizados

desde 2005, quando Fagnou e colaboradores, lançaram mão da piridina N-óxido em substituição aos instáveis compostos 2-metalopiridínicos.^{99, 11, 100, 101, 102, 103, 104, 105,}

Figura 7. Derivados N-óxido de azinas e adiazinas.

Em 2006, Fagnou realizou a arilação direta da quinoxalina N-óxido utilizando paládio como catalisador, obtendo rendimentos reacionais entre 50 e 84% de **21**, dependendo do substituinte R presente no haleto de arila (**20**) (Esquema 10).¹¹

Esquema 10. Arilação direta de quinoxalina N-óxido catalizada por paládio.¹¹

Visando a obtenção de estruturas bi-heteroarílicas, Wang e colaboradores realizaram o acoplamento oxidativo cruzado entre heteroarénos e indóis (**11**), em reação catalisada por paládio. Dentre os compostos sintetizados, os pesquisadores obtiveram a quinoxalina N-óxido indolo-substituída (**23**), com 84% de rendimento (Esquema 11).¹⁰²

Esquema 11. Acoplamento cruzado oxidativo seletivo de indóis e quinoxalina N-óxido.¹⁰²

Baseado na química de Fujiwara-Moritane, Cho e colaboradores realizaram a olefinação de azinas-N-óxido, utilizando paládio como catalisador reacional e obtiveram 63% de rendimento de **25**, quando utilizaram a quinoxalina sob as condições estabelecidas, para formação do composto alquenilado (Esquema 12).¹⁰⁰

Esquema 12. Alquenação da quinoxalina segundo a abordagem de Fujiwara-Moritani.¹⁰⁰

As reações de acoplamento desenvolvidas por Cho demonstraram claramente a eficiência e a seletividade da metodologia. Neste sentido, o acoplamento direto entre anéis aromáticos e olefinas, catalisado por metais de transição, como o paládio, caracteriza as reações de Fujiwara-Moritani, que representam um avanço na catálise da química orgânica sintética, quando comparada às reações clássicas de Mizoroki-Heck.¹⁰⁰,

Considerando a importância dos derivados quinoxalínicos em torno de compostos farmacologicamente ativos, as estratégias abordadas aqui representam ferramentas úteis para a funcionalização deste núcleo e consequentemente expansão do espaço químico visando à produção de compostos quinoxalínicos inovadores na descoberta de biomoléculas ativas.^{16, 17}

1.5 Atividade biológica envolvendo quinoxalinas N-óxido

Nas últimas décadas, em virtude das importantes propriedades biológicas apresentadas pelas quinoxalinas,⁷⁸ destacadas anteriormente no tópico 1.1, alguns derivados mono- e di- N-óxidos estão sendo estudados frente a sua potencial aplicação medicinal em humanos e animais.

Neste contexto, é notório o maior número de publicações abordando a síntese e a atividade biológica de derivados quinoxalínicos 1,4-di-N-óxido frente a diversas

patologias como agente antimicrobiano¹⁰⁶, anti-tripanosoma e anti-leishmania^{107, 108}, anti-tumoral,¹⁰⁹ e destacadamente contra *Mycobacterium tuberculosis*.^{110, 111, 112, 113}.

A *Mycobacterium tuberculosis* é a bactéria patogênica responsável pelo desenvolvimento da tuberculose. A tuberculose consiste em uma doença contagiosa, que afeta principalmente os pulmões, e atualmente ainda é causa de morte dentre as doenças infecciosas, mesmo possuindo terapias adequadas para o seu tratamento e possível cura.

A terapia de escolha no tratamento da tuberculose envolve a administração de quatro medicações (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, linezolida, imipenem), com durabilidade mínima de tratamento de seis meses (Figura 8).^{114, 115}. Recentemente o bedaquiline e delamanid foram condicionalmente aprovados pela EMA (European Medicines Agency) e FDA (Food and Drug Agency).¹¹⁶

Figura 8. Medicamentos de escolha para o tratamento de pacientes com tuberculose.

A resistência ao tratamento medicamentoso é um problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento, já que este consiste em um longo tempo de

farmacoterapia e alto custo do medicamento. O tratamento da tuberculose multidroga-resistente, resistentes a isoniazida e rifampicina, é mais longo e requer drogas mais caras e tóxicas.¹¹⁷

A primeira abordagem em torno da quinoxalinas di-N-óxido como agente antimicobacteriano foi realizada em 1998 pela equipe de Monge e colaboradores, através de estudos comparativos de atividade anti-tuberculose entre os compostos 2-quinoxalinacarbonitrila e seus derivados N-oxidados.¹¹⁸

De acordo com estudos em torno da estrutura reatividade das quinoxalinas 1,4-N-óxido, é sugerido que esta se liga ao centro ativo da subunidade B da DNA girase da micobactéria da mesma forma que a observada na estrutura de raio X da novobiocina.¹¹⁹

Em 2001, a equipe de Gates e colaboradores realizaram uma pesquisa com o intuito de entender o mecanismo de ação da quinoxalina 1,4-dióxido, bem como determinar suas propriedades químicas. Segundo os resultados obtidos, a clivagem do DNA envolve um processo redox, que requer a redução enzimática de um elétron do composto 1,4-di-N-óxido **26** ao intermediário ativo **27**, atribuindo assim as características de citotoxicidade e mutagenicidade desta classe de compostos (Esquema 13).¹²⁰ Neste contexto, Gates utilizou a solução enzimática de xantina/xantina oxidase, como agente redutor de 1 elétron, para a ativação do composto **26** sob condições anaeróbicas.¹²¹

Esquema 13. Redução enzimática proposta para os compostos quinoxalínicos 1,4-N-óxido **26**.

Dentre os vários relatos em torno da atividade biológica das quinoxalinas N-óxido, apenas algumas publicações envolvendo as quinoxalinas mono-oxidadas são encontradas, como por exemplo, as atividades antibacteriana ¹²² e antagonista dos receptores de angiotensina II ¹²³.

Diante dos poucos relatos bibliográficos em torno da química das quinoxalinas mono-oxygenadas, bem como de sua atividade biológica, o estudo da funcionalização deste substrato, via reações de ativação direta de ligação de C-H, se apresenta como uma importante estratégia moderna de diversificação estrutural para estudos químico-medicinais.

Nesta tese é apresentado o estudo da reatividade química e seletividade reacional da posição C-2 no anel de quinoxalina-N-óxido *via* reação de ativação de ligação de C-H do tipo Fujiwara Moritani. Através desta pesquisa, obtivemos de forma econômica e eficiente uma biblioteca de quinoxalinas N-oxidados e neutras, que nos permitiu explorar sua atividade biológica.

2. OBJETIVOS

Estudo da reatividade do núcleo quinoxalina N-óxido **2** frente à metodologia de ativação direta de ligação C-H, visando à busca por diversidade molecular para a obtenção de uma biblioteca de compostos quinoxalínicos.

Figura 9. Estrutura molecular da quinoxalina e quinoxalina N-óxido.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Estudo da reação do tipo Heck de Fujiwara e Moritani envolvendo quinoxalina N-óxido.

Esquema 14. Reação de funcionalização do núcleo quinoxalínico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção da Quinoxalina N-óxido

De acordo com o planejamento sintético realizado, foi utilizado o procedimento de mono-N-oxidação do núcleo quinoxalínico, conforme descrito por Larionov e colaboradores.¹²⁴ Assim, foi proposta a obtenção da quinoxalina N-óxido **30**, a partir da oxidação do núcleo quinoxalínico **29**, na presença de AmCPB em CH₂Cl₂ (Esquema 15).

Esquema 15 - Reação de mono-oxidação do núcleo quinoxalínico **29**.

Quinoxalina N-óxido **30**, na forma de cristais brancos, foi obtida com rendimento de 80%. A estrutura de **30** foi confirmada por análise dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, que são condizentes com o descrito na literatura.¹²⁴

Como demonstrado na Figura 10, a quinoxalina **29** (material de partida) consiste de uma estrutura simétrica, e consequentemente, apresenta hidrogênios equivalentes (H_a=H_{a'}; H_b=H_{b'}; H_c=H_{c'}). A N-oxidação de um dos nitrogênios do anel quinoxalínico, resulta em perda do plano de simetria e assim, são observados 6 tipos de hidrogênios diferentes.

Figura 10. Multiplicidade de sinais de hidrogenios da quinoxalina (**29**) e da quinoxalina N-óxido (**30**)

Através do espectro de RMN ¹H, foi possível observar que em consequência ao efeito de anisotropia diamagnética do oxigênio em N-1, os hidrogênios mais próximos à

ligação N-O (H-2 e H-8) encontram-se mais blindados, se comparados aos H-3 e H-5. Em δ 8,70 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H) foi observado H-3 que acopla com H-2, conforme demonstrado na Figura 11.

O duplo duplete em δ 8,5 corresponde ao H-5, o qual acopla com o hidrogênio H6 ($J=8,6$ Hz) e H7 ($J=1,3$ Hz) em *orto* e *meta*, respectivamente. Em δ 8,39 foi observado um duplete ($J= 3,6$ Hz) referente ao hidrogênio ácido H-2, *orto* à função N-O. O duplo duplete ($J=8,4$ e $1,0$ Hz) em δ 8,20 corresponde ao hidrogênio H-7, o segundo hidrogênio mais próximo a função N-Óxido.

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30**.

O espectro de RMN de ^{13}C ratifica os resultados de RMN de ^1H . Da mesma forma que observado anteriormente, o efeito anisotrópico influencia os deslocamentos químicos dos átomos de carbono. Além disso, no espectro de RMN de ^{13}C da quinoxalina N-óxido foi observado maior número de sinais quando comparado ao material de partida **29**, em decorrência da perda de simetria da molécula **29** após ser mono-oxidada a **30**.

Assim como o que foi concluído por Kluge e colaboradores, o espectro de RMN de ^{13}C apresentou diferença de blindagem dos C-2 e C-9, quando comparado aos pares C-2/C-3 e C-8a/C-4a.¹²⁵

Figura 12. Expansão do espectro RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da quinoxalína N-óxido **30**.

O mecanismo de oxidação do núcleo quinoxalínico por meio da utilização de perácidos (AMCPB), envolve o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio ao oxigênio do perácido,¹⁵ em seguida o mecanismo segue com abstração do próton e liberação da molécula de quinoxalina oxidada **30** (Esquema 16).

Esquema 16. Oxidação do núcleo quinoxalínico **29** utilizando ácido *m*-cloroperbenzóico.

De acordo com o planejamento sintético a oxidação de um dos nitrogênios da quinoxalina **29** tem como objetivo principal direcionar o metal catalisador, visando a alquenação do heterociclo, conforme apresentado no Esquema 14, na seção Objetivos.

3.2 Olefinação do núcleo quinoxalina N-óxido

Com o objetivo de estudar a reatividade do núcleo quinoxalínico N-óxido **30** frente às reações de ativação C – H, conforme proposto no Esquema 14, foram realizadas reações de alquenação, seguindo a abordagem de Fujiwara-Moritani, que utiliza $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador.¹⁰⁰

O acrilato de etila **31a** foi utilizado como exemplo da classe de olefinas conjugada a éster, também chamada de acrilato, classe esta muito bem explorada por Cho. A escolha deste reagente para os estudos de alquenação de quinoxalinas foi

inspirada em estudos anteriores, descritos na literatura, que demonstraram a viabilidade desta metodologia ao reagir azinas com acrilato de tert-butila (Figura 14).¹⁰⁰

Figura 13. Análise comparativa dos rendimentos dos produtos de ativação de C-H utilizando olefinas conjugadas a éster.

Ao reagir quinoxalina **30** com o acrilato **31a**, na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, base (Ag_2CO_3) e piridina como ligante, foi possível obter um sólido amorfo de coloração rosada, caracterizado como o produto **32a**, em 25% de rendimento, (Esquema 17).

Esquema 17. Reação teste de alquenação de **30** via ativação C-H com acrilato de etila **31a**.

O produto **32a** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , onde foi observada seletividade à posição C-2, sem formação de seu regioisômero.

A análise comparativa entre os espectros de RMN de ^1H do produto **32a** e do material de partida **30** indicou a olefinação, uma vez que foi observado somente um simpleto em δ 8,88 (destacado em vermelho na estrutura e no espectro da Figura 14, Parte B), referente ao hidrogênio do anel diazina. Por outro lado, no material de partida **30**, são detectados dois dupletos referentes a H-2 e H-3 ($J = 3,6$ Hz), conforme pode ser analisado na parte A da Figura 14.

Ainda através da análise dos espectros de RMN de ^1H (Figura 14, parte B) não foi observado o duplete mais blindado em δ 8,38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), comprovando a ocorrência do acoplamento oxidativo da quinoxalina N-óxido **30** com o acrilato de etila **31a**, previamente proposto.

Além disso, foram observados dois dupletos em δ 7,99 e δ 7,49, os quais correspondem aos hidrogênios da função alceno (H-10 e H-9, destacados em azul na estrutura e no espectro), com constantes de acoplamento de 16,1 Hz, coerente com a estrutura de isômero E (Figura 14, parte B). A constante de acoplamento de 3J 16,1 Hz é um valor típico de acoplamentos *trans* próton-próton. Desta forma, a reação de ativação C–H entre o acrilato de etila **3a** e o substrato **2** resultou seletivamente na formação do isômero E, compatível com os resultados descritos na literatura para este tipo de reação. Os hidrogênios H-12 e H-13 encontram-se em δ 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H) e δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), conforme pode ser analisado no espectro em Anexo 2.

Figura 14. A) Expansão do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30** ; B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **32a**.

As mudanças observadas no RMN de ^1H foram também evidentes nas análises por RMN de ^{13}C . O composto **32a** apresenta o carbono carbonílico em δ 166,5 e os carbonos do grupamento etila do acrilato mais blindados em δ 61,4 e δ 14,3. Os sinais referentes aos carbonos do alceno foram observados em δ 136,1 e δ 126,3. A Figura 15 demonstra a expansão da região aromática dos espectros de RMN de ^{13}C do material de partida **2**, na parte A e do produto **32a** na parte B da figura.

Figura 15. Espectros de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) comparativo entre: A) material de partida **30**; B) Expansão da região aromática do espectro de ^{13}C do composto **32a**.

Partindo dos indícios obtidos através das análises dos RMN de ^1H e ^{13}C , e visando a confirmação estrutural do produto obtido, a estrutura da molécula **32a** também foi estudada por experimentos de RMN 2D, como por exemplo, espectros de COSY, HMQC e HMBC.

O espectro de experimento de HMBC do composto **32a** (Figura 16 e Tabela 1), em CDCl_3 , demonstra as correlações de 2J do H-9 com o C-3, C-9 e C-11. Estes dados confirmam que o produto obtido corresponde ao produto reacional proposto **32a** no Esquema 17.

Todas as correlações dos experimentos de RMN 2D foram tabelados na Tabela 1, com o intuito de uma verificação mais minuciosa dos dados, e uma completa caracterização do derivado quinoxalínico **32a**.

Figura 16. Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **32a**.

Tabela 1. Dados espectroscópicos de RMN do composto **32a** em CDCl₃

Número do carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral	Multiplicidade ^1H	J (Hz)	Correlação gHMQC	Correlação gHMBC
1	--	--	--	--	--	--	--
2	136,3	--	--	--	--	--	--
3	146,6	8,91	1H	s	--	H ₃ -C ₃	H ₃ -C ₂ H ₃ -C _{4a}
4	--	--	--	--	--	--	--
4a	143,7	--	--	--	--	--	--
5	119,5	8,61	1	dd		H ₅ -C ₅	H ₅ -C ₆ H ₅ -C _{4a}
6	131,5	7,84	1	ddd	H ₆ -H ₇ H ₆ -H ₈ H ₆ -H ₅	H ₆ -C ₆	H ₆ -C ₅ H ₆ -C _{4a}
7	131,0	7,79	1	ddd	H ₇ -H ₆ H ₇ -H ₅ H ₇ -H ₈	H ₇ -C ₇	H ₇ -C _{8a} H ₇ -C ₈
8	129,5	8,15	1	dd		H ₈ -C ₈	H ₈ -C ₇
8a	137,6	--	--	--	--	--	--
9	126,2	7,49	--	--	--	---	H ₉ -C ₂
10	131,4	8,01	--	--	--	--	H ₁₀ -C ₉ H ₁₀ -C ₃ H ₁₀ -C ₁₁
11	165,8	—	—	—	—	—	—
12	61,6	4,36	2	qt			H ₁₂ -C ₁₃
13	14,5	1,39	3	tp			H ₁₃ -C ₁₂

Em decorrência do resultado obtido com o teste realizado da reação com o acrilato de etila **31a**, o escopo da reação foi examinado, utilizando outras olefinas. Desta

forma, a reação da quinoxalina N-óxido **30** frente a várias olefinas substituídas, resultou em sete compostos inéditos, conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2. Olefinação C – H seletiva da quinoxalina N-óxido **30** com diferentes alcenos.

Entrada	R	Produto	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^a
1 ^b	CN	32b	110	0
2 ^b	PhCO ₂ Me	32c	110	11
3	PhCO ₂ Me	32c	120	26
4	Ph	32d	120	64
5	Ph(OMe) ₂	32e	120	48
6	PhBr	32f	120	68
7	PhOMe	32g	120	89
8	PhOCOMe	32h	120	56

^a Rendimento isolado

^b Condições reacionais a 110°C: Olefina (0,25 mmol; 1 equiv) quinoxalina N-óxido (1 mmol; 4 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Ag₂CO₃ (0,375mmol; 1,5 equiv) em 1,4-dioxano (0,5 mL) a 100°C por 12h. Reação com temperatura de 120°C por 16h.

Ao reagir a acrilonitrila **31b** com o substrato **30** (Tabela 2, Entrada 1), nas condições previamente estabelecidas de acoplamento catalisada por Pd(OAc)₂, não foi observada a formação do produto **32b**.

Levando em consideração o fato de o grupamento ciano (CN) ser um grupo retirador de elétrons, é possível inferir que esta é a principal razão da não formação do produto desejado, já que neste caso a olefina encontra-se extremamente deficiente em elétrons. Ao utilizar o 4-vinilbenzoato de metila **31c**, foi observado 11% de rendimento para formação de **32c**, ressaltando a influência do grupamento carboxila como retirador de elétrons do anel, que afeta eletronicamente a olefina em orientação *para* ao éster (Tabela 2, Entrada 2). Interessantemente, durante o estudo com o estireno **31c** foi observado maior rendimento para obtenção de **32c** (26%), ao empregar a temperatura de 120°C, conforme demonstrado na Tabela 2, Entrada 3.

Esta observação foi coerente com os experimentos realizados por Cho e colaboradores, que observaram o mesmo comportamento reacional com a variação de temperatura¹⁰⁰. Neste sentido, todos os estirenos foram submetidos ao processo reacional sob a temperatura de 120°C.

Ao realizar a reação com estireno não-substituído, foi possível observar a formação de **32d** (Tabela 2, Entrada 4). Neste caso, foi observado o aumento do rendimento reacional (64%) em relação aos dois exemplos anteriores, o que pode ser explicado pela ausência de grupos retiradores de elétrons.

Neste contexto, alguns estirenos *para*-substituídos com grupos doadores de elétrons foram submetidas às condições reacionais de Fujiwara aqui estabelecidas. Assim, ao utilizar 1,2-dimetoxi-4-vinilbenzeno **31e** como agente alquenilante, foi observado rendimento de 48% do produto **32e** (Entrada 5, Tabela 2).

O fato de o 1,2-dimetoxi-4-vinilbenzóico **31e** possuir dois grupos metoxi doadores de densidade eletrônica ao anel aromático, e consequentemente tornar o alceno terminal mais rico em elétrons pelo efeito mesomérico, não garantiu maiores rendimentos, quando comparado ao estireno monometoxilado **32g** (Tabela 2, Entrada 7).

O efeito de doadores de elétrons é observado também no estireno *para*-bromo **31f**, que apesar de apresentar efeito indutivo retirador de elétrons, este doa elétrons ao anel por efeito mesomérico, garantindo assim 68% de rendimento do produto **32f** (Entradas 6, Tabela 2).

O outro estireno submetido à olefinação de Fujiwara foi o **31h**, contendo o grupo acetato, que é caracteristicamente um fraco grupo doador de elétrons, o que provavelmente corroborou o rendimento de 56% de **32h** (Tabela 2, Entrada 8).

Os dados espectroscópicos dos produtos **32b-h** são condizentes com o observado para **32a**, anteriormente analisado (Figura 14 e Figura 15). Para estes produtos, considerando que os valores de 3J *trans* de ligação dupla compreendem valores entre 14-19 Hz e, analisando todos os espectros de RMN de ^1H dos produtos obtidos, os quais estão disponíveis em anexo, foi observada a formação de apenas produtos em conformação *E*. Ademais, há seletividade para a posição C-2, assim como os resultados obtidos nos experimentos realizados pelo grupo de Cho em suas pesquisas.¹⁰⁰

Desta forma, em nossa pesquisa foi possível observar que embora os acrilatos tenham apresentado bons resultados na alquenação de anéis azina e diazinas N-óxido nos estudos de Cho, este não foi tão promissor em nosso estudo, demonstrando a

influência da densidade eletrônica da olefina, que posteriormente pode ser comprovada ao utilizar a acrilonitrila **31b**.

3.3 Proposta mecanística dos resultados obtidos

A alquênicação de compostos arilados foi relatada pela primeira vez em 1967 por Fujiwara e Moritani. De maneira geral, o processo consiste na olefinação de compostos aromáticos simples, não-funcionalizados.^{55, 57} via metalação de uma ligação C-H. A estratégia explorada envolve anéis aromáticos neutros ou ricos em elétrons e um sistema catalítico de complexos de paládio (II) com acentuado caráter eletrofílico. A formação do intermediário-chave ocorre através da metalação eletrofílica, com mecanismo semelhante à substituição aromática eletrofílica.

De acordo com a **Figura 17**, o mecanismo proposto do ciclo catalítico envolve três principais etapas. A primeira consiste na ativação da ligação C-H através da metalação eletrofílica, em que o complexo $L_2Pd(OAc)_2$ se conecta ao carbono *alfa* em relação à função N-óxido do substrato **30**, em um processo de metalação-deprotonação, liberando uma molécula de ácido acético (AcOH), com formação do complexo σ -quinoxalinapaládio.

A segunda etapa envolve a coordenação do complexo σ -quinoxalinapaládio com a olefina, formando o complexo π , com posterior formação da ligação C-C, através de uma inserção migratória, seguido de β -eliminação, e com liberação do produto (

Figura 17).

O processo de migração altera o estado de oxidação do Pd^{II} a Pd^0 , sendo necessária a regeneração da espécie ao $Pd(II)$. Desta forma, a terceira etapa envolve a combinação da espécie de Pd^0 com o Ag_2CO_3 (oxidante) que reoxida o mesmo à espécie Pd^{II} e completa o ciclo catalítico.^{126, 127, 128.}

A utilização de piridina consiste em uma importante ferramenta, pois está é utilizada como ligante para aumentar a seletividade e a reatividade do catalisador de $Pd(II)$. Desta forma, o complexo formado entre a piridina e o $Pd(II)$ apresenta características estéricas que diminuem a probabilidade de formação de isômeros. A formação de um complexo mais volumoso leva a formação do complexo π decorrendo do ataque pela face menos impedida do alceno. Além disso, a piridina aumenta a reatividade do catalisador frente ao substrato, tornando seu caráter mais eletrofílico que o $Pd(OAc)_2$.¹²⁹

Figura 17. Ciclo catalítico de ativação C – H catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.^{127, 126}

Zhang e Fang demonstraram o efeito do grupo N-óxido como *orto* direcionador em reações de ativação de ligação C-H catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. No estudo, partindo de pressupostos experimentais de que os produtos provenientes deste tipo de reação suportavam a ativação direta de C-H dirigida por um intermediário de 4 membros, os pesquisadores levantaram a hipótese de que este mecanismo não era tão predominante

quando um correspondente de 5 ou 6 membros. Partindo desta hipótese, foram feitos cálculos de densidade funcional teórica (DFT) para explorar os aspectos cinéticos e termodinâmicos da reação de ativação de C-H da piridina N-óxido catalisada por paládio.¹³⁰ Os cálculos apontaram para uma competição entre um mecanismo indireto (em vermelho) e um caminho direcionado por 4 membros (em azul). De acordo com os estudos, o processo mais provável deve envolver a formação do complexo de paládio mais estável (6 membros), a partir da conversão do intermediário de 4 membros, por meio de um estado de estado de transição de interconversão, conforme demonstrado no Esquema 18.

Esquema 18. Intermediário e estado de transição envolvendo a interconversão do intermediário de 4 membros ao intermediário de 6 membros, conforme estudos de Zhang e Fang.

Além disso, outro fator importante para a regioseletividade da ativação *orto* N-óxido pelo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ consiste nas distâncias das ligações $\text{N-O}\cdots\text{H}$ e $\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ que são, respectivamente, de 1,06 e 1,47 Å, indicando a proximidade do átomo de H-2 em *orto*, uma vez que a distância dos hidrogênios em *meta* e *para* são muito maiores para permitir tal interação.¹³⁰

Conforme pode ser constatado pelos resultados obtidos, a adição dos alcenos à quinoxalina N-óxido **30** forneceu predominantemente produtos com configuração *E*. A seletividade para esta configuração pode ser sugerida pela formação do intermediário C, representado no Esquema 19.

Por apresentar sensibilidade aos efeitos estéricos, geralmente os complexos de paládio formados são os menos impedidos. Desta forma, a coordenação do intermediário de paládio **A** ocorre na face *anti* ao substituinte no alcano (R_2), conforme apresentado no Esquema 19 abaixo. Este fator determina todas as outras etapas

mecanísticas (carbopalação e β -eliminação), que deve ser *syn*, levando ao produto *trans*, ou *E*. Sendo assim, a necessidade da eliminação β ser *syn*, também explica a preferência regioquímica da eliminação.¹³¹

Esquema 19. Proposta mecanística de determinação da regioquímica dos derivados quinoxalínicos N-óxido.

É importante destacar a ideia de que a força motriz da ativação da ligação C-H, neste caso, é o caráter eletrofílico do paládio. Aliado a este, a riqueza de elétrons do substrato, neste caso a quinoxalina N-óxido **30**, que viabilizam o processo discutido acima. No caso dos estudos realizados, foi observada também uma relação intrínseca entre a maior densidade eletrônica das olefinas e o maior rendimento reacional.

3.4 Desoxigenações dos compostos quinoxalina N-óxido

Em função do sucesso alcançado na funcionalização direta do núcleo quinoxalínico N-óxido **30** catalisada por Pd(II), o próximo objetivo traçado foi a obtenção dos derivados quinoxalínicos alquenilados não oxigenados.

Utilizando o protocolo descrito por Aoyagi e colaboradores, foi utilizado zinco metálico e solução aquosa de NH₄Cl para realizar a deoxigenação dos compostos obtidos.¹³² Para a padronização da metodologia, a molécula de óxido de E-2-(3,4-dimetoxiestiril)-quinoxalina **32e** foi submetida às condições reacionais de

deoxigenação, sob temperatura ambiente por 40 minutos, resultando na quinoxalina **33e**, obtida com 50% de rendimento (Esquema 20).

Esquema 20. Reação de desoxidação de **33e**

Para a caracterização da 2-(3,4-dimetoxiestiril) quinoxalina **33e** foram realizadas análises de RMN de ^1H , e os dados obtidos do mesmo foram comparados ao espectro do material de partida (**32e**) (Figura 18).

Através da análise comparativa entre **33e** e **32e**, foi possível observar o simpleto referente ao H-3 com deslocamento químico de δ 9,11, no espectro do produto **33e** (Figura 18, Parte B), enquanto que no material de partida este sinal aparecia em δ 9,07

Além disso, os hidrogênios H-5 e H-8 do núcleo quinoxalínico do produto **33e** (Figura 18, Parte B) se encontram em δ 8,15 e δ 8,08, respectivamente, mais blindados que aqueles do material de partida **32e**, que se apresentam como um multiplete em δ 8,61 e δ 8,14 (Figura 18 Parte A). Os sinais dos H-6 e H-7 do produto compreendem dois duplo duplo dupletos em δ 7,78 ($J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H) e δ 7,72 ($J = 8.3, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), diferente do que é observado para os mesmos hidrogênios em **32e**, que aparecem como um multiplete entre δ 7,76–7.

Ademais, o mutilpleto em δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), referente aos hidrogênios H-15 e H-16, e o duplete em δ 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), referente ao H-12, assim como os sinais referentes às metoxilas podem ser analisados nos espectros de RMN de ^1H do produto desoxidado **33e**, disponível no Anexo 27.

Figura 18. Expansão dos espectros de RMN de ^1H de **32e** e **33e**, uma análise comparativa. Onde **A** = Espectro expandido do material de partida **32e**; **B** e **C** = Espectro expandido do produto de redução **33e**.

A reação de deoxigenação foi aplicada aos compostos quinoxalínicos N-óxidos obtidos em maiores rendimentos nos estudos iniciais. Durante a realização da síntese foi observado que a natureza dos substituintes não interfere no rendimento reacional do processo de redução.

Tabela 3. Reação de deoxidação de alguns compostos Quinoxalínicos N-óxido.

Entrada	Quinoxalina N-óxido	Produto	Rendimento [%]
1	<p>32d</p>	<p>33d</p>	43
2	<p>32c</p>	<p>33c</p>	44
3	<p>32e</p>	<p>33e</p>	50
4	<p>32f</p>	<p>33f</p>	52
5	<p>32g</p>	<p>33g</p>	54

De acordo com a Tabela 3, Entrada 1, foi obtido 43% de rendimento do produto **33b**, a partir da reação de deoxigenação do estireno não substituído. Este valor é muito próximo da reação envolvendo **32c** (44%), cujo estireno é *para*-substituído com grupo carboxílico, retirador de elétrons (Tabela 3, Entrada 2).

A desoxigenação dos substratos contendo estirenos com grupos substituintes em *para*, doadores de elétrons, apresentaram rendimentos de 50% (**33e**), 52% (**33f**), 54%

(**33g**), conforme pode ser analisado através da Tabela 3, nas Entradas 3, 4 e 5, respectivamente, demonstrando assim uma diferença pequena em relação ao estireno sem substituinte **33d**.

O zinco é um agente redutor suave, que remove seletivamente grupos funcionais de oxigênio e enxofre por meio de um mecanismo geral de redução de dois elétrons, com saída do oxigênio como um ânion.¹³³

3.5. Funcionalização da quinoxalina-2-carboxilato de isopropila

3.5.1. Obtenção da quinoxalina-N-óxido 2-carboxilato de isopropila

Tomando como base o sucesso da funcionalização tipo Heck de Fujiwara-Moritani, previamente apresentados, esta estratégia foi estudada com a quinoxalina substituída em C-2 (quinoxalina-2-carboxilato de isopropila).

Figura 19. Quinoxalina-2-carboxilato de isopropila.

A quinoxalina-2-carboxilato de isopropila foi obtida, em parceria com o Dr. Samuel Remotto Alves Ferreira do laboratório de Clososki, através da condensação da frutose **34** com a *o*-fenilenodiamina **35** na presença de ácido acético, água, peróxido de hidrogênio e aquecimento (Esquema 21), segundo a metodologia descrita por Harms.¹³⁴ Posteriormente, o ácido obtido **37** foi convertido ao cloreto de ácido **38**, seguida da adição do álcool isopropílico, resultando na formação da quinoxalina-2-carboxilato de isopropila **39** (Esquema 21).

Esquema 21. Obtenção do precursor, ácido 2-quinoxalinocarboxílico **37** e da quinoxalina-2-carboxilato de isopropila **39**.

Desta forma, a primeira etapa para a funcionalização deste derivado, assim como anteriormente descrito (Esquema 15), consiste na formação do intermediário N-óxido, para posterior funcionalização direta de ligação de C-H.

O procedimento de mono-oxigenação do núcleo quinoxalínico **39**, foi o mesmo descrito por Larionov.¹²⁴ Desta forma, o derivado quinoxalínico **39** foi submetido a oxigenação na presença de solução de *m*-CPBA em CH₂Cl₂, conforme demonstra o Esquema 22.

Esquema 22. Oxigenação do derivado quinoxalínico **39**.

Como descrito previamente no item 4.1 deste capítulo, o mecanismo de oxidação com o ácido *m*-cloroperbenzóico, envolve o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio ao oxigênio do perácido. Sendo assim, é necessário que o nitrogênio possua nucleofilicidade suficiente para atacar o oxigênio com caráter eletrofílico do perácido.

No caso da quinoxalina-2-carboxilato de isopropila **39** o nitrogênio N-4 é o mais nucleofílico do anel, uma vez que o nitrogênio N-1 tem sua nucleofilicidade diminuída pelo efeito retirador de elétrons da carboxila em α .

A 3-(isopropoxycarbonil)-quinoxalina 1-óxido **40** foi caracterizada principalmente por meio de análises de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, incluindo experimentos bidimensionais. A título de comparação, a seguir são

apresentados os dados de RMN de ^1H do material de partida **39** e do produto reacional isolado (Figura 20).

Figura 20. Expansão dos espectros de RMN de ^1H do material de partida **39** (espectro superior) e do produto obtido **40** (espectro inferior). O sinal destacado em vermelho nos espectros corresponde ao H-3 destacado em vermelho na estrutura do material de partida no espectro superior, e no produto (espectro inferior) desta figura.

Ao observar as expansões da porção aromática do material de partida **39** e do produto reacional **40**, é possível notar o H-3 mais blindado no produto (δ 9,0), quando comparado ao material de partida **39** que se encontra em δ 9,51. Os hidrogênios H-5 e H-8 no material de partida apresentam deslocamento químico δ 8,12 e δ 8,32. Ao ser submetido às condições de oxidação o produto obtido demonstra os hidrogênios, nas mesmas posições, mais desblindados com deslocamento químico δ 8,34 e δ 8,59, para H-5 e H-8, respectivamente.

Além disso, outra notável diferença pode ser constatada com relação aos deslocamentos químicos dos carbonos C-5 e C-8 quando são comparados os espectros de RMN de ^{13}C do material de partida e produto obtido. Desta forma, o carbono C-5 que se apresentava em δ 128,4 no material de partida, ficou mais desblindado (δ 131,67) após passar pelo processo de oxigenação e formação do produto. Já o carbono C-8 que anteriormente a oxidação apresentava δ 130,8, após o processo reacional foi mais blindado, aparecendo em δ 119,1.

Material de partida

Produto esperado

C	$\delta\text{H}(\text{ppm})$	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	Multip	$J(\text{Hz})$	$\delta\text{H}(\text{ppm})$	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	Multip	$J(\text{Hz})$
3	9,51	145,1	s	-- $J=8,6$	9,0	130,2	s	-- $J=8,1$
5	8,12	128,4	dd	$J=1,7$ $J=8,6$	8,59	119,1	dd	$J=1,6$ $J=8,1$
6	7,87	132,3	ddd	$J=6,9$ $J=1,7$ $J=8,6$	7,87	132,5	ddd	$J=6,9$ $J=1,2$ $J=8,1$
7	7,87	130,9	ddd	$J=6,9$ $J=1,8$ $J=8,6$	7,87	132,2	ddd	$J=6,9$ $J=1,2$ $J=8,1$
8	8,32	130,8	ddd	$J=1,8$	8,34	131,6	dd	$J=1,6$

Figura 21. Análise comparativa de dados de RMN (figura 27) do material de partida **39**.

Partindo dos indícios obtidos através das análises dos RMN de ^1H e ^{13}C , e visando a confirmação estrutural do produto obtido, a estrutura da molécula **40** também foi estudada por experimentos de RMN 2D, como COSY, HMQC e HMBC.

O espectro de experimento de HMBC do composto **40** (Figura 22 e Tabela 4), em CDCl_3 , mostra a correlação de 2J do H-3 com o C-2, e 2J do H-5 com o C-10. Estes dados confirmam que o produto obtido corresponde ao produto reacional proposto **40** no Esquema 22.

Todas as correlações dos experimentos de RMN 2D foram tabelados na Tabela 4, com o intuito de uma verificação mais minuciosa dos dados, e uma completa caracterização do derivado quinoxalínico oxidado **40**.

Tabela 4. Dados espectroscópicos de RMN do composto **40** em CDCl₃

Número do carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral	Multiplicidade ^1H	J (Hz)	Correlação gHMQC	Correlação gHMBC
1	--	--	--	--	--	--	--
2	145,7			s	--	--	--
3	130,7	9,0	1H	s	--	H ₃ -C ₃	H ₃ -C ₂
4	--	--	--	--	--	--	--
5	131,6	8,34	1H	m		H ₅ -C ₅	H ₅ -C ₆ H ₅ -C ₇
6	132,2	7,87	1	m	H ₆ -H ₇ H ₆ -H ₈ H ₆ -H ₅	H ₇ -C ₇	H ₆ -C ₅ H ₆ -C ₇ H ₆ -C ₈
7	132,5	7,87	1	m	H ₇ -H ₆ H ₇ -H ₅ H ₇ -H ₈	H ₆ -C ₆	H ₇ -C ₅ H ₇ -C ₆ H ₇ -C ₈
8	119,1	8,59	1	m		H ₈ -C ₈	H ₈ -C ₆ H ₈ -C ₇
8a	138,0	--	--	--	--	--	--
4a	144,9	--	--	--	--	---	--
11	162,2	--	--	--	--	--	--
12	72,2	5,40	1		H ₁₂ -H ₁₃ =6,3	H ₁₂ -C ₁₂	H ₁₂ -C ₂₁₃
13	21,8	1,46	6	d	H ₁₃ -H ₁₂ =6,3	H ₁₃ -C ₁₃	H ₁₃ -C ₁₂

Figura 22. Espectro RMN HMBC ampliado do composto **40**.

3.5.2 Estudos de funcionalização direta da 3-(isopropoxycarbonil)quinoxalina 1-óxido **6** utilizando reações de Fujiwara-Moritani.

Após completa investigação e confirmação da formação do intermediário sintético 3-(isopropoxycarbonil)quinoxalina 1-óxido **40** (Figura 23), iniciou-se o estudo de funcionalização direta tipo Heck de Fujiwara Moritani.

Figura 23. Derivado quinoxalínico (**40**)

Inicialmente, foi testada a reação da quinoxalina **40** com o acrilato de etila **31a**. A escolha deste reagente para os estudos de alquenação foi inspirada em estudos anteriormente descritos no item 4.2 deste capítulo. Nestas reações, a quinoxalina **40** reage com o acrilato **31a**, na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, base (Ag_2CO_3) e piridina como ligante. Sob estas condições, o produto **41a** não foi formado e o material de partida **40** foi recuperado.

Considerando a importância do ligante na promoção da reação (já discutida anteriormente no tópico 4.3 deste capítulo), as condições reacionais foram mantidas, utilizando-se como ligante a Boc-Val-OH e a fenantrolina, todavia não foi observada a formação do produto esperado.¹²⁹

Esquema 23. Reação de Fujiwara-Moritani entre o derivado quinoxalínico N-óxido **7** e o acrilato de etila **41a**.

Levando em consideração que a reação de acoplamento entre estireno **31d** e o núcleo quinoxalínico **30**, sem substituinte, descrito no item 4.2, apresentou bom

rendimento (64%), realizamos a tentativa de alquenição de **40** com este estireno (Esquema 24).

Esquema 24. Reação de Fujiwara Moritani entre o derivado quinoxalínico N-óxido **7** e o estireno sem substituinte (**31d**).

Apesar de ter apresentado bons resultados reacionais, nos acoplamentos entre estireno e quinoxalina N-óxido descritos anteriormente no item 4.2, este não se repetiu ao utilizar o 3-(isopropoxycarbonyl)quinoxalina 1-óxido **40**, evidenciando a necessidade de maiores estudos em torna da reatividade deste substrato(**40**).

Como descrito anteriormente, observam-se poucos exemplos de funcionalização, por ativação de ligação de C-H, de anéis tipo piridínicos assistidas por grupos direcionadores. A falha da funcionalização da 3-(isopropoxycarbonyl)quinoxalina 1-óxido **40**, aqui descrita pode estar relacionada a formação de um complexo **42**, onde o composto **40** atua como um ligante bidentado, e não viabiliza a inserção do Pd(II) na posição α N-óxido e, conseqüentemente, a formação do composto alquenilado **41**.

Figura 24. Complexo **42** proposto, onde o substrato **40** atua como ligante bidentado.

O mesmo resultado foi observado por Grigg e Savic ao realizar estudos de alquilação de anéis piridínicos acetilados, embora utilizando condições distintas das descritas aqui neste estudo. Os pesquisadores observaram que ao reagir 3-, ou 4-acetil piridina com alcenos na presença de $\text{RuH}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3$, os produtos mono ou di-alquilados eram obtidos porém, ao submeter a 2-acetil piridina **43** às mesmas condições reacionais, não era observada a formação do produto. Sendo assim os pesquisadores

atribuíram a baixa reatividade ao fato do substrato 2-acetil-piridina **43** funcionar como ligante bidentado **44** (Figura 25).¹³⁵

Figura 25. 2-acetilpiridina **43** funciona como um ligante bidentado formando o complexo de rutênio.

3.5.3 Estudos da atividade anti *Mycobacterium tuberculosis* dos compostos sintetizados.

Considerando os relatos promissores de atividade anti *Mycobacterium tuberculosis*, envolvendo as quinoxalinas di-N-óxido, submetemos as moléculas **32a**, **32c**, **32d**, **32f**, **32g** à avaliação de atividade anti *M. tuberculosis* via antibiograma. Além disso, em consequência das várias pesquisas em torno de derivados 2-acetil, 2-benzoil e 2-carboxamida como agentes anti-*Mycobacterium tuberculosis*,^{111, 136} o derivado carboxilato N-oxidado **40** obtido em nosso estudo sintético também teve sua atividade avaliada. Para a avaliação a Rifampicina foi utilizada como controle positivo e o meio de cultura como negativo.

Embora a classe das quinoxalinas N-óxido apresentem destacada atividade frente a *M. tuberculosis*, nossos compostos não apresentaram atividade frente a esta classe de bactérias.

Assim como observado nos estudos biológicos anteriormente por Ortega e colaboradores, para seus derivados quinoxalínicos, os compostos testados **32a**, **32c**, **32d**, **32f**, **32g** apresentaram pouca solubilidade em DMSO e no meio de cultura. O derivado 3-(isopropoxycarbonil)quinoxalina 1-óxido **40**, embora tenha apresentado maior solubilidade, também não apresentou halo de inibição no antibiograma.

Neste contexto a solubilidade pode ser considerada um dos fatores contribuintes para o resultado negativo observado.

4. CONCLUSÃO

De maneira geral, os resultados obtidos neste estudo de olefinação de quinoxalina N-óxido com estirenos diversos foram semelhantes aos descritos para outras azinas N-óxidos, envolvendo outros agentes alquenilantes, como acrilatos, por exemplo.

No estudo aqui desenvolvido, foi observada a influência dos grupos retiradores e doadores de elétrons na reatividade dos estirenos testados. Consequentemente, este fator também foi determinante nos rendimentos obtidos. Em geral, estirenos mais deficientes em elétrons apresentavam mais baixo rendimento reacional.

A partir dos resultados e dados obtidos, foi possível levantar a hipótese da aplicação da metodologia ao derivado quinoxalina-2-carboxilato de isopropila. Apesar da etapa inicial de oxidação seletiva ao nitrogênio mais nucleofílico ter ocorrido como previsto, o substrato oxidado não reagiu segundo as condições de Fujiwara estabelecidas. Desta forma, são necessários estudos mais aprofundados em torno deste substrato, uma vez que a reatividade do mesmo pode estar diminuída em função do mesmo funcionar como um ligante bidentado, desviando a seletividade do catalisador de paládio da posição esperada.

O estudo da alquenação direta do núcleo quinoxalina N-óxido resultou em sete compostos 2-alquilquinoxalina N-óxido inéditos (**32a** e **32c-h**). Além disso, a oxidação do nitrogênio β carbonílico do quinoxalina-2-carboxilato de isopropila **39** resultou na molécula, também inédita, 3-(isopropoxycarbonil)quinoxalina 1-óxido **40**.

A deoxigenação dos compostos obtidos em maiores rendimentos resultou nas 2-estirilquinoxalinas **32c-f**, descritas na literatura e de importância fotoquímica bastante estudada.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Reagentes e Solventes

Todos os solventes utilizados foram previamente purificados e secos. O acetato de paládio foi comprador da Sigma-Aldrich e utilizado sem purificação previa. Todas as reações seguiram sob contínua agitação magnética e atmosfera de nitrogênio em vidrarias devidamente secas. As reações foram monitoradas utilizando cromatografia de camada delgada e as mesmas foram visualizadas sob luz ultravioleta. Além disso, as plaquinha também foram reveladas com solução de KMnO_4 e *p*-anisaldeído.

5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de próton (RMN de ^1H) foram registrados a 400, ou 500 MHz, e os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram registrados a 101 ou 126 MHz em espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 e DRX500 Ultra Shield, no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP. Os valores de deslocamento químicos (δ) estão mensurados em partes por milhão (ppm), tendo o Tetrametilsilano (TMS) como referência. Entre parênteses é apresentada a multiplicidade (s = singleto, s.l = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, td = triplo dubleto, tt = triplo tripleto, tq = triplo quarteto, qt = quintupeto, dqt = duplo quintupeto, dd = duplo dubleto, dq = duplo quadrupeto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, ddt = duplo duplo tripleto, tdd = triplo duplo dubleto, dddt = duplo duplo duplo tripleto, dddq = duplo duplo duplo quadrupeto, m = multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram registrados a 101 ou 126 MHz em espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 e DRX500 Ultra Shield, no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP, e foram traçadas de acordo com a conveniência, utilizando as técnicas de BB – Broad Band (^{13}C (^1H) - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio; e DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas foram realizadas no Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP. Espectrometria de massas por tempo de voo com ionização por eletrospray (ESI-TOF-MS) foi realizada em aparelho modelo ultrOTOFG - IES-TOF da Bruker Daltonics enquanto a espectrometria de massas com ionização por elétrons (EI-MS) foi realizada em um espectrômetro de massas SHIMADZU QP-2010. Os espectros foram obtidos operando no modo positivo, resultando nos íons $[M+H]^+$ e $[M+Na]^+$.

5.1.4- Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (C.G./E.M.) marca Shimadzu, modelo GC/MS-QP2010 (70 eV), ambos acoplados a um microcomputador. Foi utilizada uma coluna DB-5- MS, marca J&W Scientific, empregando hélio como gás de arraste, o fluxo na coluna foi de 1,30 mL/min e pressão de 69,3 kPa.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Síntese da quinoxalina N-óxido

Em um balão de 10 mL, contendo solução de quinoxalina **29** (0,295 g, 1,71 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL), resfriada a 0°C , sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foi adicionada uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,150 g, 1,150 mmol em 3mL de CH_2Cl_2) gota a gota. Após a adição do ácido *m*-cloroperbenzóico, a reação permaneceu à temperatura ambiente e agitação por 16 horas, quando foi observado consumo total do material de partida por cromatografia em camada delgada. À mistura reacional foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio e a fase orgânica foi separada após extração com CH_2Cl_2 (3X10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O

resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando acetato de etila: metanol (8:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de cristais brancos (0,133g; 80%). Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, J = 3,6 Hz; 1H), 8,58 (dd, J = 8,6; 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 3,6 Hz; 1H), 8,20 (dd, J = 8,4; 1,0 Hz; 1H), 7,86 (ddd, J = 8,4; 7,0; 1,5 Hz; 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4; 7,0; 1,4 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz) δ 145,4; 145,3; 137,8; 132,2; 130,6; 129,7; 129,6; 119,1.¹

5.2.2 Procedimento experimental de alquilação da N-óxido quinoxalina.

Procedimento geral:

Em um frasco âmbar de 1mL, equipado com barra magnética, foram adicionados $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.025mmol), Ag_2CO_3 (0.37 mmol, 1.5 equiv.) e quinoxalina N-óxido (1 mmol, 4 equiv.). Em seguida, o frasco foi hermeticamente fechado com uma tampa forrada de teflon, e o meio reacional foi purgado com nitrogênio. À esta mistura foi adicionado, com o auxílio de uma seringa, 1,4- dioxano seco (0,6mL), piridina (0,25 mmol, 1equiv.) previamente destilada e seca; e por último o acrilato de etila correspondente (0,25 mmol). A reação permaneceu sob agitação a 100°C por 12 horas, quando foi observado o consumo total do acrilato de etila por cromatografia em camada delgada (TLC). A reação foi então resfriada à temperatura ambiente, filtrada sob celite e lavada com acetato de etila.

5.2.2.1. Síntese do Óxido de 2-(3-etoxi-3-oxopropen-1-il)quinoxalina (32a)

O sólido obtido foi purificado em coluna cromatografia clássica (Hexano/ Acetato de etila = 4/1), do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração laranja (15 mg, 24%); p.f. 90,4 ° C. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,84 (1H, s, C-H), 8,54 (1H, dd, J = 8,6, 1,3 Hz, C5 – H), 8,11 (1H dd, J = 8,3; 1,1 Hz, C8 – H), 7,93 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,4; 7,0; 1,5 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,4; 7,0; 1,4 Hz, 1 H); 7,43 (d, J = 16,1 Hz; 1H); 4,26 (q, J = 7,1 Hz; 2 H); 1,30 (t; J = 7,1 Hz; 3 H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166,55; 146,47; 143,3; 137,84; 136,18; 132,38; 131,43; 131,06; 129,80; 126,37; 119,45; 61,41; 14,39. **ESI-HR-MS**: Calculado para ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^+$): 245.08 . Obtido: 245.0925.

5.2.2.2 Síntese do Óxido de 2-(4-(metoxicarbonil)stiril)quinoxalina (32c)

O material sólido obtido foi purificado em coluna cromatografia clássica (Acetato de etila/Hexano = 4/1), do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração amarela (20 mg, 26%); p.f. 162,9-166,0 °C. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (s; 1H); 8,65 – 8,57 (m; 1H), 8,17 – 8,12 (m; 1H), 8,08 (d; J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (d; J = 17,0 Hz, 1H), 7,80 (d; J = 16,7 Hz; 1H); 7,81 – 7,77 (m; 2H) 7,72 (d; J = 8,4 Hz, 2H); 3,94 (s; 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 166,71; 145,64; 143,69; 140,52; 137,84; 137,25; 136,10; 131,22; 130,80; 130,73; 130,34; 130,12; 127,60; 119,35; 119,23; 52,40. **ESI-HR-MS**: Calculado para : ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$) 306,10 + H^+ : 307,10 . Obtido: 307,1078.

5.2.2.3 Síntese do Óxido de 2-estirilquinoxalina (32d)

O material sólido obtido foi purificado em coluna cromatografia clássica (Hexano/Acetato de etila = 4:1)², do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração amarela (40 mg, 64,5%); p.f. 168,3 – 170,4°C, **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (s, 1H), 8,65 – 8,60 (m, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 8,00 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 6H), 7,46 – 7,37 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ

145,5; 143,4; 138,3; 137,6; 137,2; 136,2; 130,9; 130,6; 130,0; 129,8; 129,12; 127,8; 119,2; 117,0. **ESI-HR-MS**: Calculado para(C₁₆H₁₂N₂O): 248,09 +Na⁺: 271,09 Obtido: 217,0841

5.2.2.4 Síntese do Óxido de -(3,4-dimetoxstiril)quinoxalina (32e)

O material sólido obtido foi purificado em coluna (Hexano/Acetato de etila = 4:1) do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração amarela (37 mg; 48%); p.f. 170,1 - 172°C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s; 1H); 8,64 – 8,59 (m; 1H); 8,15 (dd; *J* = 6,7, 2,9 Hz; 1H); 7,92 (d; *J* = 16,6 Hz; 1H); 7,81 – 7,74 (m; 2H), 7,64 (d; *J* = 16,6 Hz; 1H); 7,21 (dd; *J* = 6,3; 2,0 Hz; 2H); 6,93 – 6,89 (m; 1H); 3,97 (s; 3H); 3,94 (s; 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 150,9; 149,5; 144,4; 137,8; 131,0; 130,8; 129,3; 129,0; 122,4; 119,1; 114,4; 111,2; 109,2; 56,1. **ESI-HR-MS**: Calculado para : (C₁₈H₁₆N₂O₃) 308,12 + H⁺: 308,12 . Obtido: 309.1240.

5.2.2.5 Síntese do Óxido de 2-(4-bromoestireno)quinoxalina (32f)

O material sólido obtido foi purificado em coluna (Acetato de etila/ Hexano = 4:1) do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração amarela (56 mg; 68%); p.f.135.4 - 138°C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s; 1H); 8,65 – 8,59 (m; 1H); 8,12 – 8,08 (m; 1H); 7,96 (d; *J* = 16,7 Hz; 1H); 7,81 – 7,75 (m; 2H); 7,71 (d; *J*

= 16,7 Hz; 1H); 7,58 – 7,51 (m; 4H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 145,6; 143,6; 138,0; 137,2; 136,1; 135,2; 132,3; 131,0; 130,6; 130,1; 12,1; 123,9; 119,2; 117,7.

5.2.2.6 Síntese do Óxido de 2-(4-metoxiestireno)quinoxalina (32g)

O material sólido obtido foi purificado em coluna (Acetato de etila/ Hexano = 4:1) do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração amarela (62 mg; 89%); **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 8,97 (s; 1H); 8,61 – 8,55 (m; 1H); 8,09 – 8,05 (m; 1H); 7,94 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 7,74 (dd; J = 6,2; 3,4 Hz; 2H); 7,62 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,97 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,62 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 3,97 (s; 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 161,1; 145,5; 143,3; 137,3; 130,6; 130,5; 130,4; 130,2; 130,0; 129,4; 129,0; 119,1; 119,0; 114,7; 114,6; 114,5; 55,5. **ESI-HR-MS**: Calculado para: ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$) 278,11 + Na^+ : 301,11. Obtido: 301,09.

5.2.2.7 Síntese do Óxido de 2-(4-acetoxiestirenil)quinoxalina (32h)

O material sólido obtido foi purificado em coluna (Acetato de etila/ Hexano = 4:1) do qual foi possível isolar o produto sólido amorfo de coloração amarela (45mg; 56%); **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 9,02 (s; 1H); 8,66 – 8,59 (m; 1H); 8,13 – 8,07 (m; 1H); 8,01 (d; J = 16,7 Hz; 1H); 7,80 – 7,73 (m; 2H); 7,69 (dd; J = 12,7; 4,0 Hz; 3H); 7,20 – 7,14 (m; 2H); 2,33 (s; 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 169,3; 151,7; 145,6; 143,6; 136,4; 134,0; 130,9; 130,6; 130,1; 128,8; 122,3; 119,2; 117,2; 21,2. **ESI-HR-MS**: Calculado para : ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$) 306,10 + Na^+ : 329,1. Obtido: 329,0887

5.2.3 Procedimento experimental de deoxidação dos compostos N-óxido quinoxalina.

5.2.3.1 Síntese do 4-(2-(quinoxalin-2-il)vinil) de metila (33c)

O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando Hexano/ Acetato de etila (4:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de sólido amarelo (8mg; 44%).³ **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9,06 (s; 1H); 8,09 (d; $J = 8,6$ Hz; 5H); 7,92 (d; $J = 16,3$ Hz; 1H); 7,83 – 7,68 (m; 4H); 7,49 (d; $J = 16,3$ Hz; 1H); 3,94 (s; 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 166,8; 150,1; 144,6; 142,5; 141,8; 140,4; 135,3; 130,7; 130,5; 130,3; 129,8; 129,4; 129,3; 127,6; 127,4; 52,4.

5.2.3. 2-styrylquinoxalina (33d)

Em um balão de duas bocas, foi adicionado o derivado N-óxido quinoxalina **32d** (21 mg, 0,084mmol) e THF seco (1mL), à esta foi adicionada solução de NH_4Cl 30% (1mL) e zinco (24mg). A reação permaneceu sob agitação á temperatura ambiente por 15minutos, quando foi observado o consumo total do estireno **32d** por cromatografia em camada delgada (TLC). O precipitado foi removido por filtração em celite e lavado com éter etílico e a fase orgânica foi separada após extração com éter etílico (3 x 30mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando Hexano/ Acetato de etila (4:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de sólido amarelo (4mg, 43%); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ 9,05 (s; 1H); 8,09 (dd; $J = 4,8; 3,0$ Hz; 2H); 7,88 (d; $J = 16,3$ Hz; 1H); 7,80 – 7,64 (m; 5H); 7,47 –

7,38 (m; 4H); 7,47 – 7,38 (m; 4H); 7,39 (d; $J = 16,4$ Hz; 4H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: δ 150,7; 144,5; 142,5; 141,7; 136,5; 136,1; 130,5; 129,4; 129,4; 129,3; 129,0; 128,8; 127,6; 125,8; 125,4.

5.2.3.3 Síntese 2-(3,4-dimetoxestiril)quinoxaline (33e)

Em um balão de duas bocas, foi adicionado o derivado N-óxido quinoxalina **32e** (17mg, 0,055mmol) e THF seco (1mL), à esta foi adicionada solução de NH_4Cl 30% (1mL) e zinco (16mg). A reação permaneceu sob agitação á temperatura ambiente por 15 minutos, quando foi observado o consumo total do estireno **32e** por cromatografia em camada delgada (TLC). O precipitado foi removido por filtração em celite e lavado com éter etílico e a fase orgânica foi separada após extração com éter etílico (3 x 30mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando Hexano/ Acetato de etila (4:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de sólido amarelo (8 mg; 50%).³ Acetato de etila/ Hexano = 4:1; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 9,11 (s; 1H); 8,15 (d; $J = 8,6$ Hz; 1H); 8,08 (dd; $J = 8,3$; 1,3 Hz; 1H); 7,88 (d; $J = 16,3$ Hz; 1H); 7,78 (DDD; $J = 8,4$; 7,0; 1,5 Hz; 1H); 7,72 (DDD; $J = 8,3$; 7,0; 1,5 Hz; 1H); 7,35 (d; $J = 16,3$ Hz; 1H); 7,26 – 7,21 (m; 2H); 6,91 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 3,97 (s; 3H); 3,93 (s; 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)**: δ 150,8; 150,1; 149,4; 141,4; 131,0; 129,5; 128,8; 128,1; 122,3; 111,2; 109,2; 56,1; 56,0. **ESI-HR-MS**: Calculado para : $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2)$ 292,12 + H^+ : 293,12. Obtido: 293,1292.

5.2.3.4 Síntese do 2-(4-bromostyryl)quinoxaline (33f)

Em um balão de duas bocas, foi adicionado o derivado N-óxido quinoxalina **32f** (20mg, 0,063 mmol) e THF seco (1mL), à esta foi adicionada solução de NH_4Cl 30% (1mL) e zinco (21mg). A reação permaneceu sob agitação á temperatura ambiente por 15 minutos, quando foi observado o consumo total do estireno **32f** por cromatografia em camada delgada (TLC). O precipitado foi removido por filtração em celite e lavado com éter etílico e a fase orgânica foi separada após extração com éter etílico (3 x 30mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando. Hexano/ Acetato de etila (4:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de sólido amarelo (10,3mg 52%); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ 9,03 (s; 1H); 8,11 – 8,05 (m; 2H); 7,82 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H); 7,74 (ddd; $J = 8,4$; 7,6; 1,5 Hz; 2H); 7,59 – 7,50 (m; 5H); 7,37 (d; $J = 16,3$ Hz; 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: δ 150,3; 144,5; 142,5; 141,8; 135,2; 135,0; 132,2; 130,6; 129,6; 129,3; 129,0; 126,0; 123,4; 29,8.

5.2.3.5 Síntese do 2-(4-methoxystyryl)quinoxaline (**33g**)

Em um balão de duas bocas, foi adicionado o derivado N-óxido quinoxalina **32g** (30 mg, 0,107mmol) e THF seco (1mL) à esta foi adicionada solução de NH_4Cl 30% (1mL) e zinco (31mg). A reação permaneceu sob agitação á temperatura ambiente por 15 minutos, quando foi observado o consumo total do estireno **32g** por cromatografia em camada delgada (TLC). O precipitado foi removido por filtração em celite e lavado com éter etílico e a fase orgânica foi separada após extração com éter etílico (3 x 30mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando. Hexano/ Acetato de etila (4:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de um sólido amarelo (15,2mg, 54%);³ **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ 8,98 (s; 1H); 8,04 (dd; $J = 8,1$; 1,3 Hz; 2H); 7,83 (d; $J = 15,8$ Hz; 1H); 7,77 – 7,71 (m; 1H); 7,71 – 7,65 (m; 1H); 7,61 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 6,97 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 3,97 (s; 3H).

5.2.4 Síntese da quinoxalina N-óxido

Em um balão de 10 mL, contendo solução de quinoxalina **30** (0,398 g, 1,73 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (6,5 mL), resfriada a 0°C , sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foi adicionada uma solução de *m*-cloroperbenzóico (0,446 g, 2,6 mmol em 6,5 mL de CH_2Cl_2) gota a gota. Após a adição do ácido *m*-cloroperbenzóico, a reação permaneceu à temperatura ambiente e agitação por 16 horas, quando foi observado consumo total do material de partida por cromatografia em camada delgada. À mistura reacional foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio e a fase orgânica foi separada após extração com CH_2Cl_2 (3X10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica clássica utilizando hexano : acetato de etila (4:1) como fase móvel, do qual foi possível isolar o produto na forma de cristais brancos (0,254g; 60%); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9,01 (s; 1H), 8,59 (dd; $J = 8,3; 1,7$ Hz; 1H); 8,34 (dd; $J = 8,2; 1,6$ Hz; 1H); 7,94 – 7,82 (m; 2H); 5,40; (dt; $J = 12,5, 6,3$ Hz; 1H); 5,47 – 5,34 (m; 1H); 1,49 – 1,45 (m; 6H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 162,2; 145,7; 144,9; 138,0; 132,5; 132,2; 131,6; 130,2; 119,0; 71,3; 21,9.

5.3

5.3.1 Obtenção de *Mycobacterium tuberculosis*

Todos os procedimentos envolvendo a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv foram desenvolvidos na sala de segurança biológica nível 3 da FMRP -USP, seguindo as regras de biossegurança estabelecidas no país para manipulação de amostras biológicas, com devido treinamento e utilização de EPI e EPCs.

Foram utilizadas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (isolada de paciente), que foram armazenadas a -70°C , repicadas em meio líquido 7H9 enriquecido com Middlebrook ADCTM (BD Biosciences, Sparks, USA) e incubadas a 37°C por 11

dias até o crescimento bacteriano atingir a densidade óptica correspondente a 1×10^7 micobactérias/mL. A suspensão micobacteriana foi centrifugada a 3500 rpm por 20 minutos e o sedimento ressuspendido em 2 mL de PBS estéril. Para avaliação de concentração as micobactérias foram semeadas em meio sólido 7H11 para contagem do CFU.

CAPÍTULO II

Síntese total da vegfrecina e análogos

1 INTRODUÇÃO

O suprimento de oxigênio ao complexo organismo humano é garantido por um sistema altamente desenvolvido chamado sistema vascular. O mesmo propicia a oxigenação de células em todas as dimensões do organismo com um limite entre 100 a 200 μm . A manutenção deste sistema de oxigenação é mantida através da angiogênese.¹³⁷

A angiogênese consiste na proliferação de vasos sanguíneos a partir de uma rede vascular pré-existente, necessária ao crescimento normal e ao desenvolvimento de tecidos. Na vida adulta, a angiogênese ocorre durante o desenvolvimento de folículos, no sistema reprodutor feminino; durante a ovulação, no corpo lúteo; e ainda na placenta após a gravidez. A angiogênese também ocorre normalmente em processos de reparação no corpo, como cicatrização e reparação de fraturas.¹³⁸ Porém, a angiogênese descontrolada frequentemente está associada a doenças,¹³⁹ dentre elas a psoríase, artrite, cegueira e câncer incluindo metástase.^{138, 140}

Os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF - Vascular endothelial growth factor) são os estimuladores da hipóxia induzida em células endoteliais de crescimento e angiogênese, que podem também ser reguladas por vários hormônios e citocinas.^{141, 142, 143} Os VEGF são ligantes para os receptores de tirosina quinase VEGFR-1 (Flt-1) e VEGFR-2 (KDR/Flk-1). A VEGFR-2 é expressa principalmente nas células endoteliais e a VEGFR-1 pode ser encontrada em monócitos.¹⁴⁴

Considerando a vascularização como um processo fundamental para o crescimento tumoral, a busca por inibidores angiogênicos efetivos e seguros constitui uma das estratégias bem estabelecidas para a descoberta de novos fármacos antitumorais.^{145, 146, 147}

Segundo estudos realizados por Cohen e colaboradores, o fator de crescimento endotelial vascular 121 (VEGF₁₂₁) está associado a receptores VEGFR em melanomas humanos onde, linhagens de células de melanomas primárias e metastáticas humanas expressam o VEGFR-2 ou VEGFR-1.¹⁴⁸ Além disso, a densidade superficial desses receptores é variável dentre linhagens celulares. Tais receptores não são detectáveis em melanócitos humanos normais, evidenciando que a expressão destes receptores é uma das mudanças ligadas na transformação de melanócitos em melanoma. Uma vez que haja o bloqueio do VEGFR-1 ou VEGFR-2, há a inibição de patologias angiogênicas, como o câncer e formação de metástases.

Numerosos estudos pré-clínicos demonstram as múltiplas estratégias para a inibição de VEGFR, com a finalidade de dificultar o crescimento tumoral.¹⁴⁹ Neste contexto, vários fármacos que agem na neutralização da VEGF, como por exemplo, o bevacizumabe,^{150 151, 152} e inibidores da tirosina quinase de VEGFR; como sorafenibe, pazopanibe,^{153, 154} sunitinibe,^{155 156} axitinibe,^{157, 158} regorafenibe,¹⁵⁹ constituem parte de uma ampla gama de fármacos desta classe em uso na clínica.

Esquema 25. Inibidores de receptores de fator de crescimento endotelial.

Neste sentido, Nosaka e colaboradores testaram a Vegfrecina como um novo inibidor de receptores tirosina quinase (VEGFR). A Vegfrecina (Figura 26) foi isolada de uma cultura de *Streptomyces sp.* MK931-CF8 e apresentou-se com um IC₅₀ de 0,018μM para Flt-1 (VEGFR-1), 0,011 μM para KDR (VEGFR-2) e 0.0018 μM para Flt-4 (VEGFR-3), sendo assim, uma molécula promissora na inibição da VEGF para o tratamento do câncer e doenças inflamatórias.¹⁶⁰

Figura 26. Vegfrecina

Até o presente momento apenas uma proposta sintética para a vegfrecina foi publicada, consistindo em quatro etapas, de acordo com o apresentado no Esquema 26. Desta forma, Nosaka e colaboradores realizaram a proteção da hidroxila da 2-fenilamina **45**, resultando na anilina **46** que foi então utilizada na aminação. Em uma abordagem *one-pot*, a 2,5-dihidroxibenzamida **47** foi oxidada e aminada na presença de NaIO_4 (agente oxidante) e da anilina **46**, resultando na quinona **48**. As etapas finais consistiram na formação da amina primária *orto* carbonila, levando ao intermediário **49**. Após desproteção do álcool na presença de TBAF e ácido acético, foi obtidaa Vegfrecina.¹⁶⁰

Esquema 26. Síntese da molécula de Vegfrecina.¹⁶⁰

Neste contexto, este estudo teve como objetivo a síntese total da vegfrecina, assim como de possíveis análogos, visando desenvolver um método mais robusto para obtenção de compostos com ampla diversidade estrutural, para posteriores ensaios de atividade inibitória frente à VEGFR-1 e VEGFR-2 e avaliação da atividade anti-melanoma.

2 OBJETIVOS

Este capítulo teve por objetivo a síntese total da Vegfrecina e de análogos, por meio de uma rota sintética inédita, visando a criação de uma pequena coleção de análogos estruturais do produto natural, de acordo com a proposta retrosintética abaixo (Esquema 27).

Esquema 27. Síntese da Vegfrecina e análogos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os objetivos propostos neste capítulo, inicialmente traçamos uma análise retrosintética (Esquema 28), na qual a construção da molécula seria efetuada a partir do ácido 2,5-dihidroxibenzoico **51**, visando a obtenção do intermediário chave **50**, que seria utilizado como substrato em reações de aminação de Buchwald-Hartwig, utilizando o 2-aminofenol para a obtenção da Vegfrecina (Esquema 28).

Esquema 28. Análise retrosintética para a obtenção da Vegfrecina.

Após o estabelecimento da proposta sintética, iniciamos a síntese do produto natural pela esterificação e metilação das hidroxilas do ácido 2,6-dihidroxibenzoico **51**, utilizando sulfato de dimetila na presença carbonato de potássio, sob atmosfera inerte e refluxo. O produto desejado **53** foi obtido com 68% (Esquema 29), e foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. O espectro de RMN de ^1H apresentou os sinais das três metoxilas como simpletos em δ 3,89 (3H), 3,86 (3H), 3,79 (3H), e conforme pode ser observado em Anexo 35.^{161, 162 163, 164}

Esquema 29. Reação de esterificação do ácido 2,6-dihidroxibenzoico **51**.

O composto **53** foi pensado como precursor direto da quinona, a partir dos métodos clássicos de oxidação de p-dimetoxibenzeno, entretanto, considerando a estratégia planejada, a formação da quinona seria realizada em etapas finais desta

síntese. Por outro lado, a funcionalização com éster permite a obtenção direta da amida **54**, de acordo com o padrão de substituição observado para o produto natural.

Neste sentido, a formação da amida **54** ocorreu como o previsto, de acordo com os métodos disponíveis na literatura.¹⁶⁵ Assim, ao reagir **53** com NH_4OH por 16 h, foi possível observar a formação do produto desejado em 82% de rendimento, como um sólido branco cristalino (Esquema 30).

Esquema 30. Reação de amidação

Continuando a estratégia planejada anteriormente, foi realizada a nitração de **54**, por meio da reação com ácido nítrico a 0°C . A reação ocorreu de forma seletiva na posição *orto* à amida, fornecendo a 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzamida **55** em 82% de rendimento, como um sólido amorfo amarelo, analisado através do espectro de infravermelho em anexo (Anexo 37).

A redução do composto nitrado **55** levou a formação do de 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida **56**, com 64% de rendimento, o que reforçou o fato da nitração de **55** ter ocorrido na posição desejada. A análise do espectro de RMN da 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida **56** (Figura 27) apresenta os hidrogênios da amida, H_a e H_b , como dois simpletos em δ 7,62 e 7,36 ppm, que por apresentarem giro restrito experimentam ambientes magneticamente diferentes. Além disso, são observados somente dois dupletos aromáticos, em δ 6,78 ppm ($J = 8,8$ Hz) e 6,13 ppm ($J = 8,8$ Hz) referentes a H-4 e H-5, respectivamente. Tais valores confirmam a formação do produto substituído em C-2, como planejado.¹⁶⁶

Esquema 31. Reação formação 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzamida **55**, e 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida **56**.

Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida (**56**).

Após obtenção do composto aminado, a etapa seguinte consistiu na reação de halogenação para formação do substrato necessário para os estudos das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig (Esquema 32).

Esquema 32. Etapas sintéticas para a obtenção do intermediário chave **50**.

Nesta etapa, foi observada a presença de uma amina livre, que de acordo com experiências anteriores do laboratório e de relatos da literatura, poderia ser instável sob as condições de oxidação com alto potencial para a polimerização da molécula.¹⁶⁷ Desta forma, foram realizadas tentativas de proteção, com dicarbonato de terc-butila (Boc_2O) e, cloroformiato de benzila (Cbz), variando as condições reacionais como tempo, adição de base e solventes.^{168, 169} Porém, apesar de todas as condições testadas serem específicas para a proteção de aminas aromáticas, não foi observada proteção em nenhum dos casos.

Considerando a ineficiência das metodologias sintéticas aplicadas anteriormente, utilizamos a metodologia de redução em metal dissolvido, seguida de ciclização, visando a proteção simultânea dos nitrogênios, anilina e amida.¹⁷⁰ Desta forma, o tratamento da nitrobenzamida **55** com acetona e ferro em pó, sob refluxo em ácido acético, resultou em 67% da quinazolinona **58**.

Após comparação com os dados espectroscópicos descritos na literatura e confirmação da obtenção do composto desejado, o composto **58** foi submetido à halogenação, através da adição da mistura de Br_2 em solução de ácido acético (6,49M) e CH_2Cl_2 , resultando no produto halogenado **10**, com 57% de rendimento.¹⁶⁵

Esquema 33. Esquema representativo da síntese do intermediário molecular halogenado **10**.

Uma vez obtido o substrato halogenado, foi iniciado o estudo das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig, seguindo a metodologia sintética utilizada por Roiban e colaboradores.¹⁷¹ Desta forma, inicialmente o substrato **59** foi submetido às

condições de aminação para reação com a anilina sem substituinte, na presença de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ e 2-Diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenil como ligante, visando a obtenção de análogo simplificado da vegfrecina e para avaliar o processo da reação. Para esta reação, observamos a formação de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-(fenilamino)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona **61a** em 60% de rendimento de produto isolado, na forma de um sólido marrom.

Para testar o escopo desta reação, realizamos testes com a *o*-anisidina e com a *m*-trifluorometilanilina, anilina alta e baixa densidade eletrônica, respectivamente. Nestes casos, a densidade eletrônica da anilina não teve muito efeito, visto que foram obtidos rendimentos similares para as duas aminas utilizadas (compostos **61b** e **61c**, Esquema 34).

Esquema 34. Esquema reacional da reação de aminação de Buchwald-Hartwig.

Durante a análise do espectro de RMN de ^1H do produto **60a** foi observado um simpleto em δ 8,31 e outro em δ 7,83 ppm referentes aos hidrogênios do nitrogênio da amida e da amina componente do anel quinazolinona, respectivamente. Além disso, são observados dois dupletos aparentes em δ 7,11 ppm e δ 6,8 ppm, e um tripleto aparente em δ 6,64 ppm, que em conjunto referem-se aos hidrogênios do anel anilina (ANEL B). É observado ainda um simpleto em δ 5,81 ppm referente ao hidrogênio do anel A. Por fim, em δ 3,56 e δ 3,73 ppm são observados dois simpletos referentes às metoxilas, e em δ 1,39, um simpleto com integração para 6 átomos de hidrogênio, referente aos hidrogênios de metila do grupo de proteção utilizado.

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-(fenilamino)-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-ona **61a**.

O mecanismo de aminação de Buchwald envolve quatro variáveis chaves, precursores catalíticos de paládio, ligantes, bases e solventes. Os ciclos catalíticos das reações de Buchwald-Hartwig são propostos de acordo com os ligantes e substratos utilizados.¹⁶⁷ De maneira geral, o ciclo catalítico proposto é iniciado após a formação da espécie catalítica $\text{Pd}(0)\text{Ln}$, que segue à adição oxidativa do haleto de arila ao $\text{Pd}(0)\text{Ln}$ e a coordenação com a amina, resultando no intermediário paládio (II). A base realiza a desprotonação da amina e o produto arilado é formado por eliminação redutiva e regeneração do catalisador.

Figura 29. Ciclo catalítico de ativação C – H catalisada por $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

A taxa de adição oxidativa depende das propriedades eletrônicas e estéricas do catalisador e do substrato, sendo que, quando mais rico em elétrons e mais impedido estericamente, for o catalisador, maior será a taxa de adição oxidativa.¹⁷² A natureza do haleto utilizado também afeta a taxa de adição, uma vez que a ligação carbono halogênio é quebrada quanto mais forte a ligação menor a taxa de adição oxidativa. Desta forma, a reatividade dos substratos de acordo com os halogênios segue sua força eletromagnética, ou seja, $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.¹⁷³

Uma vez realizadas as reações de aminação de Buchwald-Hartwig, foram iniciados os testes para as reações de oxidação às quinonas, de acordo com o planejamento sintético inicialmente apresentado. Para tal, o intermediário sintético **12a** foi submetido à várias condições reacionais de oxidação, para posterior desproteção e obtenção de análogo da Vegfrecina. Para esta etapa, foram utilizadas as condições com óxido de prata¹⁷⁴ e outra com nitrato cérico amoniacal,^{175, 165, 176} porém ao final de todas reações realizadas foi observada apenas a degradação do material de partida.

Esquema 35. Tentativas de obtenção do intermediário **62a** oxidado.

Assim, os precursores de quinonas aqui desenvolvidos merecem ser estudados de forma mais aprofundada, visando a obtenção do produto natural e de análogos, para prosseguimento aos estudos de atividade biológica de interesse para este projeto.

4 CONCLUSÃO

Este estudo teve como principal foco, o desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese da molécula Vegfrecina e análogos, utilizando a metodologia de aminação de Buchwald-Hartwig como etapa-chave para o desenvolvimento de uma série de compostos. As reações de aminação resultaram em três moléculas inéditas.

Embora várias condições reacionais tenham sido investigadas, os estudos de oxidação dos intermediários sintéticos obtidos (61a, b e c), não levaram aos resultados esperados. Neste contexto, embora vários exemplos na literatura descreverem metodologias de oxidação à quinonas, neste estudo foi observada somente a aparente decomposição do intermediário 61a.

Assim, considerando os objetivos iniciais deste capítulo, é possível concluir que embora não tenhamos conseguido concluir a síntese total da vegfrecina, os estudos contribuíram com o conhecimento da reatividade do intermediário 59 frente às reações de aminação de Buchwald-Hartwig, ao utilizar anilinas substituídas por grupos doadores e aceptores de elétrons.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Reagentes e Solventes

Todos os solventes utilizados foram previamente purificados e secos. O acetato de paládio foi comprador da Sigma-Aldrich e utilizado sem purificação previa. Todas as reações seguiram sob contínua agitação magnética e atmosfera de nitrogênio em vidrarias devidamente secas. As reações foram monitoradas utilizando cromatografia de camada delgada e as mesmas foram visualizadas sob luz ultravioleta. Além disso, as plaquinha também foram reveladas com solução de KMnO_4 e *p*-anisaldeído.

5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de próton (RMN de ^1H) foram registrados a 400, ou 500 MHz, e os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram registrados a 101 ou 126 MHz em espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 e DRX500 Ultra Shield, no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP. Os valores de deslocamento químicos (δ) estão mensurados em partes por milhão (ppm), tendo o Tetrametilsilano (TMS) como referência. Entre parênteses é apresentada a multiplicidade (s = singleto, s.l = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupletto, td = triplo dubleto, tt = triplo tripleto, tq = triplo quarteto, qt = quintupletto, dqt = duplo quintupletto, dd = duplo dubleto, dq = duplo quadrupletto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, ddt = duplo duplo tripleto, tdd = triplo duplo dubleto, dddt = duplo duplo duplo tripleto, dddq = duplo duplo duplo quadrupletto, m = multipletto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram registrados a 101 ou 126 MHz em espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 e DRX500 Ultra Shield, no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP, e foram traçadas de acordo com a conveniência, utilizando as técnicas de BB – Broad Band (^{13}C (^1H) - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio; e DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas foram realizadas no Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP. Espectrometria de massas por tempo de voo com ionização por eletrospray (ESI-TOF-MS) foi realizada em aparelho modelo ultrOTOFG - IES-TOF da Bruker Daltonics enquanto a espectrometria de massas com ionização por elétrons (EI-MS) foi realizada em um espectrômetro de massas SHIMADZU QP-2010. Os espectros foram obtidos operando no modo positivo, resultando nos íons $[M+H]^+$ e $[M+Na]^+$.

5.1.4- Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (C.G./E.M.) marca Shimadzu, modelo GC/MS-QP2010 (70 eV), ambos acoplados a um microcomputador. Foi utilizada uma coluna DB-5- MS, marca J&W Scientific, empregando hélio como gás de arraste, o fluxo na coluna foi de 1,30 mL/min e pressão de 69,3 kPa.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Síntese de 2,5-Dimetoxibenzoato de metila (53)

Em um balão de 50mL contendo o ácido 2,5-dihidroxibenzoato de metila **51** (3g; 19,4 mmol) foi adicionado acetona seca (75mL), K_2CO_3 (13,4g, 97,32mmol) e sulfato de dimetila (12,27g; 9,22mL 97,32mmol). A mistura reacional foi refluxada por 16h, sob atmosfera de nitrogênio. Ao final da reação, acompanhada por cromatografia em camada delgada, a mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente, o resíduo sólido filtrado e a solução foi destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido formado foi dissolvido em éter etílico, à solução foi adicionado com trietilamina, solução de HCl 10%, seguida de solução de bicarbonato para neutralização e secada com Na_2SO_4 . A solução foi então filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto formado foi purificado em coluna cromatográfica clássica, utilizando acetato de

etila/Hexano (1/4) como eluente, para obtenção de **53** com rendimento de 68% (2,61g, 13,30mmol) de um óleo amarelo claro. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, C6 – H), 7.02 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, C4 – H), 6.91 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, C3 – H), 3.89 (3H, s, C9 – H), 3.86 (3H, s, C8 – H), 3.79 (3H, s, C10 – H).⁴

5.2.2 Síntese de 2,5-dimetoxibenzamida (**54**)

Em um balão contendo 2,61 g de 2,5-dimetoxibenzoato de metila **53** (2,61g; 13,30mmol) foi adicionado NH_4OH concentrado (16 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, sob temperatura ambiente, por todo o período da noite. Posteriormente, o meio reacional foi resfriado a 0°C e o precipitado branco formado foi filtrado e lavado com água gelada, para posterior recristalização com água quente, resultando em agulhas brancas de 2,5-dimetoxibenzamida **53** (1,8g; 9,89mmol, 75% de rendimento); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (1H, s, N – H); 7,74 (1H, d, $J = 3,3$ Hz, C6 – H); 7,05 (1H, dd, $J = 9,0, 3,3$ Hz, C4 – H); 6,94 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, C3 – H); 6,27 (1H, s, N – H); 3,94 (3H, s, C8 – H); 3,82 (3H, s, C9 – H).¹⁶⁵

5.2.3 Síntese de 2,5-dimetoxi-6-nitrobenzamida (**55**)

Em um balão contendo 2,5-dimetoxibenzamida (706 mg, 0.390 mmol) foi adicionado HNO_3 65% (3 mL) pré resfriado a 0°C . A mistura reacional permaneceu sob agitação a 15°C por 50 minutos e em seguida foi vertida em água gelada. O precipitado amarelo foi filtrado e lavado com água gelada e recristalizado em acetona, fornecendo 82% de 2,5-dimetoxi-6-nitrobenzamida.¹⁶⁵ O produto seguiu para redução tão logo fora isolado.

5.2.4 Síntese de 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida (**56**)

A uma solução de 5-dimetoxi-6-nitrobenzamida **55** (40 mg, 0.176 mmol) em acetato de etila (5 mL) foi adicionado cloreto de estanho monohidratado (196 mg, 1.035 mmol). A suspensão foi agitada sob refluxo por 2 horas e em seguida resfriada a temperatura ambiente. O pH reacional foi ajustado a 8 com solução saturada de NaHCO_3 e o precipitado formado foi filtrado sob celite. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com acetato de etila. As fases orgânicas foram juntadas e lavadas com água, solução saturada de NaCl , seca com MgSO_4 , e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica clássica com acetato de etila/ hexano (1/1) fornecendo 64% de 2-amino-3,6-dimetoxibenzamida **56** puro. **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO) δ 7,62 (1H, s, NH); 7,35 (1H, s, NH); 6,78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C4 – H), 6,17 (2H, s, NH_2), 6,13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C5 – H); 3,73 (6H, d, $J = 1,1$ Hz, O – Me). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ 169,2 (C7); 152,2 (C6); 141,35 (C3); 140,9 (C2); 111,7 (C1); 105,0 (C4); 96,2 (C5), 55,9 (C9); 55,73 (C8).¹⁶⁶

5.2.5 Síntese de 5,8-dimetox-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (**58**)

Em um balão reacional de três bocas equipado com condensador, barra magnética e linha de nitrogênio, foi adicionado 38 mL de ácido acético glacial, 1,51g (6,7 mmol) de 2,5-dimetoxi-6-nitrobenzamida **55** e 0,491 mL (6,7 mmol) de acetona. A mistura reacional foi aquecida à 105°C para a solubilização dos reagentes. Após solubilização o balão foi brevemente resfriado, para a adição de 1,894 mg de ferro em pó (33,5mmol, 5 equiv) (>100 mesh) à solução. A solução foi novamente aquecida até refluxo e mantida sob agitação por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi

resfriada à temperatura ambiente e vertida em solução aquosa de cloreto de sódio e extraída com acetato de etila (2 X 30mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (2X) e cloreto de sódio (1X), e então seco com sulfato de magnésio filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando em um óleo marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna clássica, resultando em 1,06 mg (67%) do produto **58**. **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO) δ 7,65 (s, 1H); 6,6 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,94 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 1,35 (s, 6H).¹⁷⁷

5.2.6 Síntese de 6-bromo-5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-one (**59**)

Em um balão reacional de uma boca, a uma solução de 1,06 g (4,48mmol) de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona **58** em CH_2Cl_2 (15 mL), foi adicionada gota a gota uma solução de 0,627 mL Br_2 em ácido acético (6,49M; 9,74 mmol). A solução marrom foi agitada por minutos e então vagarosamente vertida em solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 lavada com água, e posteriormente com solução NaCl e então seca sob MgSO_4 . Após filtração, a solução foi destilada sob pressão reduzida. O resíduo sólido formado foi purificado em coluna isocrática clássica (1/1 Acetato de etila/Hexano), resultando em 803 mg (57%) do produto **59** puro. **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.37 (s, 7H).¹⁷⁷

5.2.7 Preparação do catalisador.

Em um balão, previamente seco com pistola de aquecimento e sob atmosfera de nitrogênio seco, foi adicionado $\text{Pd}(\text{dba})_2$ e posteriormente 2-Diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenil (2 equiv, em relação ao $\text{Pd}(\text{dba})_3$). O balão foi vedado com septo de borracha e purgado nitrogênio seco por aproximadamente 30 segundos, para que fosse adicionado o tolueno seco. A solução foi homogeneizada utilizando IKA® Vortex VG 3S32 por 30 segundos, sob atmosfera inerte, garantida por balão de nitrogênio anexo ao

frasco reacional. A solução foi agitada por 10 minutos adicionais para só então ser adicionada ao meio reacional de acoplamento. A quantidade de catalisador recém-preparada foi adicionada utilizando uma seringa de 1 mL. Para cada conjunto de reação, uma nova quantidade de catalisador foi preparada.¹⁷¹

5.2.8 Procedimento geral para reações de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig

Em um balão de 10mL previamente seco foi adicionado 61 mg de NaOtBu (0,634 mmol) e 100 mg de 6-bromo-5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (0,317 mmol). O balão foi vedado, purgado com nitrogênio seco por aproximadamente 2 minutos para seguir à adição de tolueno seco. A esta suspensão foram adicionados o catalisador previamente preparado (volume calculado baseado na concentração de catalisador desejada) e a anilina correspondente (0,634 mmol), resultando num volume total de 3 mL. O balão reacional hermeticamente fechado foi agitado utilizando o mini shaker IKA MS2 por aproximadamente 2 minutos. Em seguida, o meio reacional foi aquecido (banho previamente aquecido) a 105°C, mantido sob agitação magnética, até o total consumo do material de partida bromado. O monitoramento do progresso reacional foi realizado utilizando cromatografia de camada delgada. Quando todo o material de partida foi consumido a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, seguida de adição de acetato de etila e solução satura de NaCl. A solução resultante foi transferida a um funil de separação, as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (4 X 30mL). Posteriormente, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados em coluna isocrática clássica acetato de etila/metanol (4/1).¹⁷¹

5.2.9 Síntese de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-(fenilamino)-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-one (61)

Sólido marrom (62mg, 60%). **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO)** δ 7.66 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz, 3H), 6.73 – 6.63 (m, 3H), 6.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53

(s, 3H), 1.42 (s, 6H). **ESI-HR-MS**: Calculado para: (C₁₈H₂₁N₃O₃) 327,1583 + H⁺= 328,1583. Obtido: 328,1684

5.2.10 Síntese de 5,8-dimetoxi-6-(2-metoxifenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-one (61b)

Sólido marrom (78mg, 70%). **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO)** δ 7.86 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 – 6.67 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.38 (s, 6H). **RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO)** δ 161,3; 147,4; 145,7; 142,1; 135,0; 134,1; 124,5; 120,8; 118,2; 112,3; 110,6; 109,2; 108,2; 66,5; 61,0; 28,2. **ESI-HR-MS**: Calculado para: (C₁₉H₂₃N₃O₄) 357,1689 + Na⁺= 380,1624. Obtido: 380,1689

5.2.11 Síntese de 5,8-dimetoxi-2,2-dimetil-6-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-one

Sólido amarelo (95mg, 76%). **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO)**: δ 7.87 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 13.6, 8.5 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.39 (s, 6H). **RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO)** δ 161,2; 148,1; 147,9; 142,2; 135,8; 129,9; 122,7; 108,1; 66,5; 28,30. **ESI-HR-MS**: Calculado para: (C₁₉H₂₀F₃N₃O₃) 395,1457 + H⁺= 396,1457. Obtido: 396,1561

7. REFERÊNCIAS

- 1 DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A., Privileged structures: Applications in drug discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2004**, 7 (5), 473-493.
- 2 Costantino, L.; Barlocco, D., Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Current Medicinal Chemistry* **2006**, 13 (1), 65-85.
- 3 Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J., Methods for drug discovery - Development of potent, selective, orally effective cholecystikinin antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31 (12), 2235-2246.
- 4 Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T., Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, 4 (12), 2337-2347.
- 5 Baumann, M.; Baxendale, I. R., An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 2265-2319.
- 6 Murphy, J. A.; Sherburn, M. S., Intramolecular Free-Radical Substitution Of Pyridinium Rings. *Tetrahedron* **1991**, 47 (24), 4077-4088.
- 7 Murphy, J. A.; Sherburn, M. S., Intramolecular free-radical substitution-reactions of pyridinium rings - efficient formation of 5,6 -fused and 6,7 -fused ring-systems. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31 (24), 3495-3496.
- 8 Curphey, T. J.; Prasad, K. S., Diquaternary salts .1. Preparation and characterization of diquaternary salts of some diazines and diazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1972**, 37 (14), 2259-&.
- 9 Guo, T. X.; Dechert, S.; Meyer, S.; Meyer, F., Convenient Synthetic Route to Palladium Complexes of Unconventional N-Heterocyclic Carbenes Derived from Pyridazine and Phthalazine. *Organometallics* **2012**, 31 (24), 8537-8543.
- 10 Gao, Y.; Shreeve, J. M., Quaternization of pyrazine, pyridazine, and pyrimidine with alkyl and polyfluoroalkyl halides: Formation of low melting salts. *Synthesis-Stuttgart* **2004**, (7), 1072-1082.
- 11 Leclerc, J.-P.; Fagnou, K., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of diazine N-oxides with aryl chlorides, bromides, and iodides. *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, 45 (46), 7781-7786.
- 12 Bredereck, H.; Gompper, R.; Morlock, G., Formamid-reaktionen .8. eine neue pyrimidin-synthese. *Chemische Berichte-Recueil* **1957**, 90 (6), 942-952.
- 13 Koelsch, C. F.; Gumprecht, W. H., SOME DIAZINE-N-OXIDES. *Journal of Organic Chemistry* **1958**, 23 (11), 1603-1606.
- 14 Sato, N., Studies on pyrazines .9. The facile synthesis of pyrazine 1-oxides substituted at c-2 with cyano, methoxycarbonyl and carboxy groups. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1983**, 20 (1), 169-171.
- 15 Mixan, C. E.; Pews, R. G., Selective n-oxidations of chlorinated pyrazines and quinoxalines. *Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42 (11), 1869-1871.
- 16 Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C., Synthesis and antimycobacterial activity of pyrazine and quinoxaline derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45 (25), 5604-5606.

- 17 Hui, X.; Desrivot, J.; Bories, C.; Loiseau, P. M.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B., Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16* (4), 815-820.
- 18 Lindsley, C. W.; Zhao, Z. J.; Leister, W. H.; Robinson, R. G.; Barnett, S. F.; Defeo-Jones, D.; Jones, R. E.; Hartman, G. D.; Huff, J. R.; Huber, H. E.; Duggan, M. E., Allosteric Akt (PKB) inhibitors: discovery and SAR of isozyme selective inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (3), 761-764.
- 19 Sarges, R.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L. A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K., 4-amino 1,2,4 triazolo 4,3-a quinoxalines - a novel class of potent adenosine receptor antagonists and potential rapid-onset antidepressants. *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (8), 2240-2254.
- 20 Srinivas, C.; Kumar, C.; Rao, V. J.; Palaniappan, S., Efficient, convenient and reusable polyaniline-sulfate salt catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2007**, *265* (1-2), 227-230.
- 21 Wilhelmsson, L. M.; Kingi, N.; Bergman, J., Interactions of Antiviral Indolo 2,3-b quinoxaline Derivatives with DNA. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51* (24), 7744-7750.
- 22 Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L., The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (3), 893-930.
- 23 Zhao, Z. J.; Wisnoski, D. D.; Wolkenberg, S. E.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Lindsley, C. W., General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of quinoxalines and heterocyclic pyrazines. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (25), 4873-4876.
- 24 Bhosale, R. S.; Sarda, S. R.; Ardhapure, S. S.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P., An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (42), 7183-7186.
- 25 Antoniotti, S.; Dunach, E., Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (22), 3971-3973.
- 26 Nandi, G. C.; Samai, S.; Kumar, R.; Singh, M. S., Silica-gel-catalyzed efficient synthesis of quinoxaline derivatives under solvent-free conditions. *Synthetic Communications* **2011**, *41* (3), 417-425.
- 27 Venkatesh, C.; Singh, B.; Mahata, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H., Heteroannulation of nitroketene N,S-arylaminoacetals with POCl₃: A novel highly regioselective synthesis of unsymmetrical 2,3-substituted quinoxalines. *Organic Letters* **2005**, *7* (11), 2169-2172.
- 28 Xekoukoulotakis, N. P.; Hadjiantoniou-Maroulis, C. P.; Maroulis, A. J., Synthesis of quinoxalines by cyclization of alpha-arylimino oximes of alpha-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (52), 10299-10302.
- 29 Ferreira, S. R. A.; Franco, M. S. F.; Diniz, E.; Emery, F. D.; Clososki, G. C., Drug Likeness and Selective Functionalization of Quinoxalines. *Current Organic Synthesis* **2015**, *12* (6), 714-729.
- 30 Ward, J. S.; Merritt, L., The convergent syntheses of pyrazinyl and quinoxaliny phenylmethanones from 2-lithio pyrazines and quinoxalines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1991**, *28* (3), 765-768.
- 31 Turck, A.; Ple, N.; Mongin, F.; Queguiner, G., Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. *Tetrahedron* **2001**, *57* (21), 4489-4505.

- 32 Unsinn, A.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P., Directed Magnesiation of Polyhaloaromatics using the Tetramethylpiperidylmagnesium Reagents TMP2Mg2LiCl and TPMgCILiCl. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, 355 (8), 1553-1560.
- 33 Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Clososki, G. C., (Chloromethyl) magnesium Chloride-Lithium Chloride: A Chemoselective Reagent for the Synthesis of Functionalized Aromatic Chlorohydrins. *Synthesis-Stuttgart* **2015**, 47 (10), 1455-1460.
- 34 Wunderlich, S. H.; Rohbogner, C. J.; Unsinn, A.; Knochel, P., Scaleable Preparation of Functionalized Organometallics via Directed Ortho Metalation Using Mg- and Zn-Amide Bases. *Organic Process Research & Development* **2010**, 14 (2), 339-345.
- 35 Pu, X. T.; Li, H. B.; Colacot, T. J., Heck Alkynylation (Copper-Free Sonogashira Coupling) of Aryl and Heteroaryl Chlorides, Using Pd Complexes of t-Bu-2(p-NMe2C6H4)P: Understanding the Structure-Activity Relationships and Copper Effects. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78 (2), 568-581.
- 36 Ali, I.; Siyo, B.; Al-Soud, Y.; Villinger, A.; Langer, P., Regioselective Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of 2,6-Dichloroquinoxaline. *Synthesis-Stuttgart* **2012**, 44 (11), 1637-1646.
- 37 Reddy, B. V. S.; Ramesh, K.; Yadav, J. S., First Example of Quinoxaline-Directed C-H Activation: A Novel Method for Acetoxylation of Arenes. *Synlett* **2011**, (2), 169-172.
- 38 Petrovic, Z. D.; Markovic, S.; Simijonovic, D.; Petrovic, V., Mechanistic insight into the preactivation of a modern palladium catalyst precursor in phosphine-free Heck reactions. *Monatshefte Fur Chemie* **2009**, 140 (4), 371-374.
- 39 Snieckus, V., New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications. *Johnson Matthey Technology Review* **2016**, 60 (2), 99-105.
- 40 Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, 44 (2), 581-+.
- 41 Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A., Arylation of olefin with iodobenzene catalyzed by palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1973**, 46 (5), 1505-1508.
- 42 Dieck, H. A.; Heck, R. F., Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution-reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96 (4), 1133-1136.
- 43 Jutand, A.; Mosleh, A., Rate and mechanism of oxidative addition of aryl triflates to zerovalent palladium complexes - evidence for the formation of cationic (sigma-aryl)palladium complexes. *Organometallics* **1995**, 14 (4), 1810-1817.
- 44 Fu, X. Y.; Zhang, S. Y.; Yin, J. G.; McAllister, T. L.; Jiang, S. A.; Tann, C. H.; Thiruvengadam, T. K.; Zhang, F. C., First examples of a tosylate in the palladium-catalyzed Heck cross coupling reaction. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43 (4), 573-576.
- 45 Hansen, A. L.; Skrydstrup, T., Regioselective Heck couplings of alpha,beta-unsaturated tosylates and mesylates with electron-rich olefins. *Organic Letters* **2005**, 7 (25), 5585-5587.
- 46 Kikukawa, K.; Matsuda, T., Reaction of diazonium salts with transition-metals .1. arylation of olefins with arenediazonium salts catalyzed by zero valent palladium. *Chemistry Letters* **1977**, (2), 159-162.
- 47 Bendavid, Y.; Portnoy, M.; Gozin, M.; Milstein, D., Palladium-catalyzed vinylation of aryl chlorides - chelate effect in catalysis. *Organometallics* **1992**, 11 (6), 1995-1996.
- 48 Heck, R. F., Palladium-catalyzed arylation of enol esters ethers and halides . A new synthesis of 2-aryl aldehydes and ketones. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, 90 (20), 5535-&.

- 49 Heck, R. F., Electronic and steric effects in olefin arylation and carboalkoxylation reactions with organopalladium compounds. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93 (25), 6896-&.
- 50 Murakami, M.; Amii, H.; Ito, Y., Selective activation of carbon-carbon bonds next to a carbonyl group. *Nature* **1994**, 370 (6490), 540-541.
- 51 Zhang, X.; Xu, X. F.; Wu, Y. K.; Wang, Z. Q.; Yu, L. T.; Zhao, Q.; Shi, F., Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation and C-C Coupling/Cyclization of Benzamidine and Terminal Alkynes Using an Internal Oxidant. *Synlett* **2015**, 26 (13), 1885-1889.
- 52 Hie, L.; Nathel, N. F. F.; Hong, X.; Yang, Y. F.; Houk, K. N.; Garg, N. K., Nickel-Catalyzed Activation of Acyl C-O Bonds of Methyl Esters. *Angewandte Chemie-International Edition* **2016**, 55 (8), 2810-2814.
- 53 Wencel-Delord, J.; Glorius, F., C-H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules. *Nature Chemistry* **2013**, 5 (5), 369-375.
- 54 Lyons, T. W.; Sanford, M. S., Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions. *Chemical Reviews* **2010**, 110 (2), 1147-1169.
- 55 Moritani, I.; Fujiwara, Y., Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. *Tetrahedron Letters* **1967**, (12), 1119-&.
- 56 Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranish.S, Aromatic substitution of olefins .6. arylation of olefins with palladium(ii) acetate. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91 (25), 7166-&.
- 57 Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S., Aromatic-substitution of olefins .25. reactivity of benzene, naphthalene, ferrocene, and furan toward styrene, and substituent effect on reaction of monosubstituted benzenes with styrene. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41 (10), 1680-1683.
- 58 Tsuji, J.; Nagashima, H., Palladium-catalyzed oxidative coupling of aromatic-compounds with olefins using tert-butyl perbenzoate as a hydrogen acceptor. *Tetrahedron* **1984**, 40 (14), 2699-2702.
- 59 Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N., Efficient catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins. *Nature* **1993**, 366 (6455), 529-531.
- 60 Trost, B. M.; Imi, K.; Davies, I. W., Elaboration of conjugated alkenes initiated by insertion into a vinylic c-h bond. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117 (19), 5371-5372.
- 61 Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N.; Murai, S., Catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins with the aid of ruthenium complexes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, 68 (1), 62-83.
- 62 Sonoda, M.; Kakiuchi, F.; Chatani, N.; Murai, S., Directing effect of functional-groups in ruthenium-catalyzed addition of substituted acetophenones to an olefin. *Journal of Organometallic Chemistry* **1995**, 504 (1-2), 151-152.
- 63 Kakiuchi, F.; Tanaka, Y.; Sato, T.; Chatani, N.; Murai, S., Catalytic addition of olefinic c-h bonds to olefins. *Chemistry Letters* **1995**, (8), 679-680.
- 64 Sonoda, M.; Kakiuchi, F.; Kamatani, A.; Chatani, N.; Murai, S., Ruthenium-catalyzed addition of aromatic esters at the ortho C-H bonds to olefins. *Chemistry Letters* **1996**, (2), 109-110.
- 65 Kakiuchi, F.; Yamauchi, M.; Chatani, N.; Murai, S., Ruthenium-catalyzed addition of aromatic imines at the ortho C-H bonds to olefins. *Chemistry Letters* **1996**, (2), 111-112.

- 66 Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R., Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14* (3), 347-361.
- 67 Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B., Activation of C-H bonds by metal complexes. *Chemical Reviews* **1997**, *97* (8), 2879-2932.
- 68 Nakao, Y., Transition-Metal-Catalyzed C-H Functionalization for the Synthesis of Substituted Pyridines. *Synthesis-Stuttgart* **2011**, (20), 3209-3219.
- 69 Zhang, J. X.; Parker, T. C.; Chen, W.; Williams, L.; Khrustalev, V. N.; Jucov, E. V.; Barlow, S.; Timofeeva, T. V.; Marder, S. R., C-H-Activated Direct Arylation of Strong Benzothiadiazole and Quinoxaline-Based Electron Acceptors. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (2), 360-370.
- 70 Espinet, P.; Echavarren, A. M., The mechanisms of the Stille reaction. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, *43* (36), 4704-4734.
- 71 Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. P., Stille Polycondensation for Synthesis of Functional Materials. *Chemical Reviews* **2011**, *111* (3), 1493-1528.
- 72 Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E., Scope of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Potassium Heteroaryltrifluoroborates. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (3), 973-980.
- 73 Brown, H. C.; Racherla, U. S., Organoboranes .43. A convenient, highly efficient synthesis of triorganylboranes via a modified organometallic route. *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51* (4), 427-432.
- 74 Brown, H. C.; Cole, T. E.; Srebnik, M., organoboranes .40. a simple preparation of borinic esters from organo-lithium reagents and selected boronic esters. *Organometallics* **1985**, *4* (10), 1788-1792.
- 75 Soderquist, J. A.; Hsu, G. J. H., Pure, unsolvated (alpha-methoxyvinyl)lithium and related acyl anion equivalents via the transmetalation of organotin compounds. *Organometallics* **1982**, *1* (6), 830-833.
- 76 Eaborn, C.; Hornfeld, H. L.; Walton, D. R. M., Preparation of some aryltrialkyl- and tetraaryl-stannanes. *Journal of Organometallic Chemistry* **1967**, *10* (3), 529-&.
- 77 Malik, I.; Hussain, M.; Ali, A.; Toguem, S. M. T.; Basha, F. Z.; Fischer, C.; Langer, P., Synthesis of 2,3-disubstituted pyrazines and quinoxalines by Heck cross-coupling reactions of 2,3-dichloropyrazine and 2,3-dichloroquinoxaline. Influence of the temperature on the product distribution. *Tetrahedron* **2010**, *66* (9), 1637-1642.
- 78 Kumar, K. S.; Rambabu, D.; Sandra, S.; Kapavarapu, R.; Krishna, G. R.; Rao, M. V. B.; Chatti, K.; Reddy, C. M.; Misra, P.; Pal, M., AlCl₃ induced (hetero)arylation of 2,3-dichloroquinoxaline: A one-pot synthesis of mono/disubstituted quinoxalines as potential antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (5), 1711-1722.
- 79 Singh, P. P.; Aithagani, S. K.; Yadav, M.; Singh, V. P.; Vishwakarma, R. A., Iron-catalyzed Cross-Coupling of Electron-Deficient Heterocycles and Quinone with Organoboron Species via Innate C-H Functionalization: Application in Total Synthesis of Pyrazine Alkaloid Botryllazine A. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (6), 2639-2648.
- 80 Molander, G. A.; Colombel, V.; Braz, V. A., Direct Alkylation of Heteroaryls Using Potassium Alkyl- and Alkoxyethyltrifluoroborates. *Organic Letters* **2011**, *13* (7), 1852-1855.
- 81 Matcha, K.; Antonchick, A. P., Metal-Free Cross-Dehydrogenative Coupling of Heterocycles with Aldehydes. *Angewandte Chemie-International Edition* **2013**, *52* (7), 2082-2086.

- 82 Liu, B.; Huang, Y. M.; Lan, J. B.; Song, F. J.; You, J. S., Pd-catalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling of pyridines with heteroarenes. *Chemical Science* **2013**, 4 (5), 2163-2167.
- 83 Giri, R.; Maugel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q., Palladium-catalyzed methylation and arylation of sp(2) and sp(3) C-H bonds in simple carboxylic acids. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (12), 3510-+.
- 84 Wang, D.-H.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q., Versatile Pd(II)-Catalyzed C-H Activation/Aryl-Aryl Coupling of Benzoic and Phenyl Acetic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (52), 17676-+.
- 85 Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M., Regioselective arylation of benzanilides with aryl triflates or bromides under palladium catalysis. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41 (15), 2655-2658.
- 86 Wang, D.-H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J.-Q., Pd(II)-catalyzed cross-coupling of sp(3) C-H bonds with sp(2) and sp(3) boronic acids using air as the oxidant. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (23), 7190-+.
- 87 Shabashov, D.; Daugulis, O., Auxiliary-Assisted Palladium-Catalyzed Arylation and Alkylation of sp(2) and sp(3) Carbon-Hydrogen Bonds. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (11), 3965-3972.
- 88 Satoh, T.; Kametani, Y.; Terao, Y.; Miura, M.; Nomura, M., Palladium-catalyzed multiple arylation of phenyl ketones with aryl bromides. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40 (29), 5345-5348.
- 89 Terao, Y.; Kametani, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M., Multiple arylation of alkyl aryl ketones and alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds via palladium catalysis. *Tetrahedron* **2001**, 57 (28), 5967-5974.
- 90 Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S., A ruthenium-catalyzed reaction of aromatic ketones with arylboronates: A new method for the arylation of aromatic compounds via C-H bond cleavage. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125 (7), 1698-1699.
- 91 Gandeepan, P.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H., Synthesis of Phenanthrone Derivatives from sec-Alkyl Aryl Ketones and Aryl Halides via a Palladium-Catalyzed Dual C-H Bond Activation and Enolate Cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (25), 8569-+.
- 92 Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S., Palladium-catalyzed oxygenation of unactivated sp(3) C-H bonds. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (31), 9542-9543.
- 93 Ren, Z.; Mo, F.; Dong, G., Catalytic Functionalization of Unactivated sp(3) C-H Bonds via exo-Directing Groups: Synthesis of Chemically Differentiated 1,2-Diols. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134 (41), 16991-16994.
- 94 Lu, Y.; Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q., Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C-H Olefination Enabled by Monoprotected Amino Acid Ligands. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (16), 5916-5921.
- 95 Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q., Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C-H Activation/C-O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (35), 12203-12205.
- 96 Simmons, E. M.; Hartwig, J. F., Iridium-Catalyzed Arene Ortho-Silylation by Formal Hydroxyl-Directed C-H Activation. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (48), 17092-17095.

- 97 Lu, Y.; Leow, D.; Wang, X.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q., Hydroxyl-directed C-H carbonylation enabled by mono-N-protected amino acid ligands: An expedient route to 1-isochromanones. *Chemical Science* **2011**, 2 (5), 967-971.
- 98 Thenarukandiyil, R.; Choudhury, J., Rhodium(III)-Catalyzed Activation and Functionalization of Pyridine C-H Bond by Exploring a Unique Double Role of "N-Heterocyclic Carbene-Pyridyl" Ligand Platform. *Organometallics* **2015**, 34 (10), 1890-1897.
- 99 Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K., A solution to the 2-pyridyl organometallic cross-coupling problem: Regioselective catalytic direct arylation of pyridine N-oxides. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (51), 18020-18021.
- 100 Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S., Palladium-catalyzed C-H functionalization of pyridine N-oxides: Highly selective alkenylation and direct arylation with unactivated arenes. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (29), 9254-+.
- 101 Duric, S.; Tzschucke, C. C., Synthesis of Unsymmetrically Substituted Bipyridines by Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of Pyridine N-Oxides. *Organic Letters* **2011**, 13 (9), 2310-2313.
- 102 Wang, Z.; Li, K. Z.; Zhao, D. B.; Lan, J. B.; You, J. S., Palladium-Catalyzed Oxidative C-H/C-H Cross-Coupling of Indoles and Pyrroles with Heteroarenes. *Angewandte Chemie-International Edition* **2011**, 50 (23), 5365-5369.
- 103 Gong, X.; Song, G. Y.; Zhang, H.; Li, X. W., Palladium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling between Pyridine N-Oxides and Indoles. *Organic Letters* **2011**, 13 (7), 1766-1769.
- 104 Ackermann, L.; Fenner, S., Direct arylations of electron-deficient (hetero)arenes with aryl or alkenyl tosylates and mesylates. *Chemical Communications* **2011**, 47 (1), 430-432.
- 105 Myers, J. T.; Hanna, J. M., Palladium-catalyzed direct arylation of pyridine N-oxide with 2-bromoacetanilides. Synthesis of benzisoxazolo 2,3-a pyridinium tetrafluoroborates. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53 (6), 612-615.
- 106 Radwan, A. A.; Abdel-Mageed, W. M., In Silico Studies of Quinoxaline-2-Carboxamide 1,4-di-N-Oxide Derivatives as Antimycobacterial Agents. *Molecules* **2014**, 19 (2), 2247-2260.
- 107 Perez-Silanes, S.; Torres, E.; Arbilla, L.; Varela, J.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; Azqueta, A.; Moreno-Viguri, E., Synthesis and biological evaluation of quinoxaline di-N-oxide derivatives with in vitro trypanocidal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26 (3), 903-906.
- 108 Carlos Villalobos-Rocha, J.; Sanchez-Torres, L.; Noguera-Torres, B.; Segura-Cabrera, A.; Garcia-Perez, C. A.; Bocanegra-Garcia, V.; Palos, I.; Monge, A.; Rivera, G., Anti-Trypanosoma cruzi and anti-leishmanial activity by quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives. *Parasitology Research* **2014**, 113 (6), 2027-2035.
- 109 Ghattass, K.; El-Sitt, S.; Zibara, K.; Rayes, S.; Haddadin, M. J.; El-Sabban, M.; Gali-Muhtasib, H., The quinoxaline di-N-oxide DCQ blocks breast cancer metastasis in vitro and in vivo by targeting the hypoxia inducible factor-1 pathway. *Molecular Cancer* **2014**, 13.
- 110 Torres, E.; Moreno, E.; Ancizu, S.; Barea, C.; Galiano, S.; Aldana, I.; Monge, A.; Perez-Silanes, S., New 1,4-di-N-oxide-quinoxaline-2-ylmethylene isonicotinic acid hydrazide derivatives as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (12), 3699-3703.

- 111 Jaso, A.; Zarranz, B.; Aldana, I.; Monge, A., Synthesis of new 2-acetyl and 2-benzoyl quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *38* (9), 791-800.
- 112 Vicente, E.; Perez-Silanes, S.; Lima, L. M.; Ancizu, S.; Burguete, A.; Solano, B.; Villar, R.; Aldana, I.; Monge, A., Selective activity against Mycobacterium tuberculosis of new quinoxaline 1,4-di-N-oxides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17* (1), 385-389.
- 113 Jaso, A.; Zarranz, B.; Aldana, I.; Monge, A., Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48* (6), 2019-2025.
- 114 Bass, J. B.; Farer, L. S.; Hopewell, P. C.; O'Brien, R.; Jacobs, R. F.; Ruben, F.; Snider, D. E.; Thornton, G., TREATMENT OF TUBERCULOSIS AND TUBERCULOSIS INFECTION IN ADULTS AND CHILDREN (REPRINTED FROM AM J RESPIRATORY CRITICAL CARE MED, VOL 149, PG 1359-74, 1994). *Clinical Infectious Diseases* **1995**, *21* (1), 9-27.
- 115 Arbex, M. A.; de Siqueira, H. R.; D'Ambrosio, L.; Migliori, G. B., The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of Sao Paulo, Brazil: a report of three cases. *Jornal Brasileiro De Pneumologia* **2015**, *41* (6), 554-559.
- 116 Hoagland, D. T.; Liu, J. Y.; Lee, R. B.; Lee, R. E., New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2016**, *102*, 55-72.
- 117 Tiemersma, E. W.; van der Werf, M. J.; Borgdorff, M. W.; Williams, B. G.; Nagelkerke, N. J. D., Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *Plos One* **2011**, *6* (4).
- 118 Montoya, M. E.; Sainz, Y.; Ortega, M. A.; De Cerain, A. L.; Monge, A., Synthesis and antituberculosis activity of some new 2-quinoxalinecarbonitriles. *Farmaco* **1998**, *53* (8-9), 570-573.
- 119 Villalobos-Rocha, J. C.; Sanchez-Torres, L.; Noguera-Torres, B.; Segura-Cabrera, A.; Garcia-Perez, C. A.; Bocanegra-Garcia, V.; Palos, I.; Monge, A.; Rivera, G., Anti-Trypanosoma cruzi and anti-leishmanial activity by quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives. *Parasitology Research* **2014**, *113* (6), 2027-2035.
- 120 Ganley, B.; Chowdhury, G.; Bhansali, J.; Daniels, J. S.; Gates, K. S., Redox-activated, hypoxia-selective DNA cleavage by quinoxaline 1,4-di-N-oxide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, *9* (9), 2395-2401.
- 121 Daniels, J. S.; Gates, K. S., DNA cleavage by the antitumor agent 3-amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxide (SR4233): Evidence for involvement of hydroxyl radical. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (14), 3380-3385.
- 122 Dirlam, J. P.; Presslitz, J. E.; Williams, B. J., Synthesis and anti-bacterial activity of some 3- (alkylthio)methyl quinoxaline 1-oxide derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **1983**, *26* (8), 1122-1126.
- 123 Kim, K. S.; Qian, L. G.; Bird, J. E.; Dickinson, K. E. J.; Moreland, S.; Schaeffer, T. R.; Waldron, T. L.; Delaney, C. L.; Weller, H. N.; Miller, A. V., Quinoxaline n-oxide containing potent angiotensin-ii receptor antagonists - synthesis, biological properties, and structure-activity-relationships. *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, *36* (16), 2335-2342.
- 124 Larionov, O. V.; Stephens, D.; Mfuh, A.; Chavez, G., Direct, Catalytic, and Regioselective Synthesis of 2-Alkyl-, Aryl-, and Alkenyl-Substituted N-Heterocycles from N-Oxides. *Organic Letters* **2014**, *16* (3), 864-867.

- 125 Kluge, A. F.; Maddox, M. L.; Lewis, G. S., Formation of quinoxaline monoxides from reaction of benzofurazan oxide with enones and c-13 nmr correlations of quinoxaline n-oxides. *Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45* (10), 1909-1914.
- 126 Babu, B. P.; Meng, X.; Backvall, J.-E., Aerobic Oxidative Coupling of Arenes and Olefins through a Biomimetic Approach. *Chemistry-a European Journal* **2013**, *19* (13), 4140-4145.
- 127 Zhou, L.; Lu, W., Towards Ideal Synthesis: Alkenylation of Aryl C-H Bonds by a Fujiwara-Moritani Reaction. *Chemistry-a European Journal* **2014**, *20* (3), 634-642.
- 128 Le Bras, J.; Muzart, J., Intermolecular Dehydrogenative Heck Reactions. *Chemical Reviews* **2011**, *111* (3), 1170-1214.
- 129 Kubota, A.; Emmert, M. H.; Sanford, M. S., Pyridine Ligands as Promoters in Pd-II/O-Catalyzed C-H Olefination Reactions. *Organic Letters* **2012**, *14* (7), 1760-1763.
- 130 Zhang, L.; Fang, D. C., An Explicit Interpretation of the Directing Group Effect for the Pd(OAc)(2)-Catalyzed Aromatic C-H Activations. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (17), 7400-7410.
- 131 Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M., Catalytic C - H bond functionalization with palladium(II): Aerobic oxidative annulations of indoles. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (32), 9578-9579.
- 132 Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A., Facile and efficient deoxygenation of aromatic N-oxides with zinc and aqueous ammonium chloride. *Synthesis-Stuttgart* **1997**, (8), 891-&.
- 133 Zon, M. A.; Angulo, M.; Mellado, J. M. R., Study of the reduction-mechanism of the n-oxides of pyridine monocarboxylic acids at mercury-electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **1994**, *365* (1-2), 213-220.
- 134 Harms, A. E., An efficient synthesis of 2-quinoxalinecarboxylic acid. *Organic Process Research & Development* **2004**, *8* (4), 666-669.
- 135 Grigg, R.; Savic, V., Transition metal catalysed alkylation of pyridines and indoles. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (32), 5737-5740.
- 136 Villar, R.; Vicente, E.; Solano, B.; Perez-Silanes, S.; Aldana, I.; Maddry, J. A.; Lenaerts, A. J.; Franzblau, S. G.; Cho, S. H.; Monge, A.; Goldman, R. C., In vitro and in vivo antimycobacterial activities of ketone and amide derivatives of quinoxaline 1,4-di-N-oxide. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2008**, *62* (3), 547-554.
- 137 Hoebe, A.; Landuyt, B.; Highley, M. S.; Wildiers, H.; Van Oosterom, A. T.; De Bruijn, E. A., Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews* **2004**, *56* (4), 549-580.
- 138 Carmeliet, P., Angiogenesis in health and disease. *Nature Medicine* **2003**, *9* (6), 653-660.
- 139 Klagsbrun, M., Regulators of angiogenesis. *Annual Review of Physiology* **1991**, *53*, 217-239.
- 140 Lin, J. D.; Chao, T. C., Vascular endothelial growth factor in thyroid cancers. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* **2005**, *20* (6), 648-661.
- 141 Ferrara, N.; DavisSmyth, T., The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews* **1997**, *18* (1), 4-25.
- 142 Shibuya, M., Role of VEGF-FLT receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Advances in Cancer Research, Vol 67* **1995**, *67*, 281-316.
- 143 Ferrara, N., Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney International* **1999**, *56* (3), 794-814.
- 144 Clauss, M.; Weich, H.; Breier, G.; Knies, U.; Rockl, W.; Waltenberger, J.; Risau, W., The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities -

- Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *Journal of Biological Chemistry* **1996**, 271 (30), 17629-17634.
- 145 Ingber, D.; Fujita, T.; Kishimoto, S.; Sudo, K.; Kanamaru, T.; Brem, H.; Folkman, J., Synthetic analogs of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor-growth. *Nature* **1990**, 348 (6301), 555-557.
- 146 Kim, K. J.; Li, B.; Winer, J.; Armanini, M.; Gillett, N.; Phillips, H. S.; Ferrara, N., Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor-growth invivo. *Nature* **1993**, 362 (6423), 841-844.
- 147 Millauer, B.; Shawver, L. K.; Plate, K. H.; Risau, W.; Ullrich, A., Glioblastoma growth inhibited in-vivo by a dominant-negative flk-1 mutant. *Nature* **1994**, 367 (6463), 576-579.
- 148 Cohen, R. B.; Webb, M. L.; Dickinson, K. E. J., Peptidases and smooth-muscle cell angiotensin-ii receptor pharmacology. *Peptides* **1993**, 14 (2), 345-352.
- 149 Folkman, J., Opinion - Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, 6 (4), 273-286.
- 150 Okamoto, S.; Nitta, M.; Maruyama, T.; Sawada, T.; Komori, T.; Okada, Y.; Muragaki, Y., Bevacizumab changes vascular structure and modulates the expression of angiogenic factors in recurrent malignant gliomas. *Brain Tumor Pathology* **2016**, 33 (2), 129-136.
- 151 Sahade, M.; Caparelli, F.; Hoff, P. M., Cediranib: a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor. *Future Oncology* **2012**, 8 (7), 775-781.
- 152 Motzer, R. J.; Michaelson, M. D.; Redman, B. G.; Hudes, G. R.; Wilding, G.; Figlin, R. A.; Ginsberg, M. S.; Kim, S. T.; Baum, C. M.; DePrimo, S. E.; Li, J. Z.; Bello, C. L.; Theuer, C. P.; George, D. J.; Rini, B. I., Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* **2006**, 24 (1), 16-24.
- 153 Sonpavde, G.; Hutson, T. E.; Sternberg, C. N., Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2008**, 17 (2), 253-261.
- 154 Zhang, L. L.; Wang, H. A.; Li, W.; Zhong, J. C.; Yu, R. C.; Huang, X. F.; Wang, H. H.; Tan, Z. K.; Wang, J. G.; Zhang, Y. J., Pazopanib, a novel multi-kinase inhibitor, shows potent antitumor activity in colon cancer through PUMA-mediated apoptosis. *Oncotarget* **2017**, 8 (2), 3289-3303.
- 155 McIntyre, J. A.; Castaner, J., Sunitinib malate - Oncolytic drug multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Drugs of the Future* **2005**, 30 (8), 785-792.
- 156 Saber, M. M.; Bahrainian, S.; Dinarvand, R.; Atyabi, F., Targeted drug delivery of Sunitinib Malate to tumor blood vessels by cRGD-chitosan-gold nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, 517 (1-2), 269-278.
- 157 Revill, P.; Mealy, N.; Bayes, M.; Bozzo, J.; Serradell, N.; Rosa, E.; Bolos, J., Axitinib - VEGFR/PDGFR tyrosine kinase inhibitor antiangiogenic agent. *Drugs of the Future* **2007**, 32 (5), 389-398.
158. Griebeling, T. L., Re: Efficacy and Safety of Axitinib in Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology* **2017**, 197 (2), 316-317.
- 159 Marrari, A.; George, S., REGORAFENIB Broad-Spectrum Kinase Inhibitor Oncolytic. *Drugs of the Future* **2011**, 36 (1), 17-23.
- 160 Nosaka, C.; Adachi, H.; Sawa, R.; Nakae, K.; Atsumi, S.; Kinoshita, N.; Kubota, Y.; Igarashi, M.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibuya, M.; Nishimura, Y.; Akamatsu, Y., Vegfrecine, an Inhibitor of VEGF Receptor Tyrosine Kinases Isolated from the Culture Broth of Streptomyces sp. *Journal of Natural Products* **2013**, 76 (4), 715-719.

- 161 Mazzini, F.; Alpi, E.; Salvadori, P.; Netscher, T., First synthesis of (8-H-2(3))-(all-rac)-delta-tocopherol. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, (15), 2840-2844.
- 162 Youssif, S., Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxides. *Arkivoc* **2001**, 242-268.
- 163 Fu, H.; Chang, H.; Shen, J.; Yu, L.; Qin, B.; Zhang, K.; Zeng, H., An unusual macrocyclization reagent for highly selective one-pot synthesis of strained macrocyclic aromatic hexamers. *Chemical Communications* **2014**, 50 (27), 3582-3584.
- 164 Song, Y. M.; Ha, Y. M.; Kim, J.-A.; Chung, K. W.; Uehara, Y.; Lee, K. J.; Chun, P.; Byun, Y.; Chung, H. Y.; Moon, H. R., Synthesis of novel azo-resveratrol, azo-oxyresveratrol and their derivatives as potent tyrosinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22 (24), 7451-7455.
- 165 Gould, S. J.; Eisenberg, R. L.; Hillis, L. R., Synthesis directed towards putative advanced intermediates in sarubicin-a biosynthesis. *Tetrahedron* **1991**, 47 (35), 7209-7218.
- 166 Wang, G.-T.; Zhao, X.; Li, Z.-T., Hydrogen bonded arylamide-linked cholesteryl dimesogenic liquid crystals: a study of the length and side chain effects. *Tetrahedron* **2011**, 67 (1), 48-57.
- 167 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* **1995**, 34 (12), 1348-1350.
168. Prashanth, M. K.; Revanasiddappa, H. D., Synthesis of some new glutamine linked 2,3-disubstituted quinazolinone derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, 22 (6), 2665-2676.
- 169 Tasneem; Rajanna, K. C., Ferric Chloride-Promoted Efficient and Facile BOC Protection of Amines. *Synthetic Communications* **2011**, 41 (5), 715-719.
- 170 Bunce, R. A.; Nammalwar, B., New Conditions for Synthesis of (+/-)-2-Monosubstituted and (+/-)-2,2-Disubstituted 2,3-Dihydro-4(1H)-quinazolinones from 2-Nitro- and 2-Aminobenzamide. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2011**, 48 (5), 991-997.
- 171 Roiban, G. D.; Mehler, G.; Reetz, M. T., Palladium-Catalysed Amination of Aryl- and Heteroaryl Halides Using tertButyl Tetraisopropylphosphorodiamidite as an Easily Accessible and Air-Stable Ligand. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 2014 (10), 2070-2076.
- 172 Lundgren, R. J.; Stradiotto, M., Recent Advances in the Buchwald-Hartwig Amination Reaction Enabled by the Application of Sterically Demanding Phosphine Ancillary Ligands. *Aldrichimica Acta* **2012**, 45 (3), 59-65.
- 173 Chen, L.; Yu, G. A.; Li, F.; Zhu, X. L.; Zhang, B.; Guo, R.; Li, X. Z.; Yang, Q. H.; Jin, S.; Liu, C. C.; Liu, S. H., Preparation of anionic phosphine ligands in situ for the palladium-catalyzed Buchwald/Hartwig amination reactions of aryl halides. *Journal of Organometallic Chemistry* **2010**, 695 (14), 1768-1775.
- 174 Snyder, C. D.; Rapoport, H., Oxidative cleavage of hydroquinone ethers with argentic oxide. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, 94 (1), 227-&.
- 175 Jacob, P.; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli, N., Convenient synthesis of quinones from hydroquinone dimethyl ethers - oxidative demethylation with ceric ammonium-nitrate. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41 (22), 3627-3629.
- 176 Krohn, K.; Vitz, J., Oxidation of hydroquinones and hydroquinone monomethyl ethers to quinones with tert-butyl hydroperoxide and catalytic amounts of ceric ammonium nitrate (CAN). *Journal Fur Praktische Chemie-Practical Applications and Applied Chemistry* **2000**, 342 (8), 825-827.

177 Skibo, E. B., Synthesis of quinazoline-2,4,5,8(h-1,h-3)-tetrones and their amine nucleophilic-addition chemistry. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50 (24), 4861-4865.

ANEXOS

Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30**.

Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32a**.

Anexo 3. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **32a**.

Anexo 4. Espectro de ESI-LC-MS do composto **32a**.

Anexo 5. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32c**.

Anexo 6. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **32c**.

Anexo 7. Espectro de ESI-LC-MS do composto **32c**.

Anexo 8. Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32d**.

Anexo 9. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **32d**.

Anexo 10. Espectro ESI-HR-MS do composto **32d**.

Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32e**.

Anexo 12. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **32e**.

Anexo 13. Espectro ESI-HR-MS do composto **32e**.

Anexo 14. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32f**.

Anexo 15. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **32f**.

Anexo 17. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32g**.

Anexo 18. RMN de ¹³(101 MHz, CDCl₃) do composto **32g**.

Anexo 19. . Espectro ESI-HR-MS do composto **32g**.

Anexo 20. RMN de ¹H(400 MHz, CDCl₃) do composto **32h**.

Anexo 21. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **32h**.

Anexo 22. Espectro ESI-HR-MS do composto 32h.

Anexo 23. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **33c**.

Anexo 24. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto **33c**.

Anexo 25. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto **33d**.

Anexo 26. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **33d**.

Anexo 27. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **33e**.

Anexo 28. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **33e**.

Anexo 29. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **33f**.

Anexo 30. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **33f**.

Anexo 31. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **33g**.

Anexo 32. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **40**

Anexo 33. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **40**.

Anexo 34. Espectro ESI-HR-MS do composto **40**.

Anexo 35. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)do composto **53**.

Anexo 36. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **54**.

Anexo 37. Espectro de Infra vermelho do composto **55**.

Anexo 38. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto **56**.

Anexo 39.RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) do composto **58**.

Anexo 40. RMN de ¹H NMR (300 MHz, DMSO) do composto **59**.

Anexo 41. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto **61a**.

Anexo 42. Espectro ESI-HR-MS do composto **61a**.

Anexo 43. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) do composto **61b**.

Anexo 44. RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **61b**.

Anexo 45. Espectro ESI-HR-MS do composto **61b**.

Anexo 46. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) do composto **61c**.

Anexo 47. RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **61c**.

Anexo 48. Espectro ESI-HR-MS do composto **61c**.