

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

VALTER EDUARDO MURIE

**Funcionalização regioseletiva de cloroquinolinas visando a
síntese de compostos de interesse medicinal**

Ribeirão Preto
2020

VALTER EDUARDO MURIE

**Funcionalização regioseletiva de cloroquinolinas visando a
síntese de compostos de interesse medicinal**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Co-orientador: Prof. Dr. Ian Richard Baxendale

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 09/03/2020. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2020

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

Murie, Valter Eduardo

Funcionalização regioseletiva de cloroquinolinas visando a síntese de compostos de interesse medicinal. Ribeirão Preto, 2020.

294 p. : il. ; 30cm

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos naturais e sintéticos.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar

Co-orientador: Baxendale, Ian Richard

1. Compostos *N*-heterocíclicos 2. Quinolinas e cloro-quinolinas 3. Metalação dirigida 4. Troca halogênio-metal 5. Química em fluxo

FOLHA DE APROVAÇÃO

Valter Eduardo Murie

Título do trabalho: Funcionalização regioseletiva de cloroquinolinas visando a síntese de compostos de interesse medicinal

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelas bolsas concedidas, processos nº 2015/21364-6 e 2019/05838-9. Ao CNPq.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.”

RESUMO

MURIE, V. E. **Funcionalização regioseletiva de cloroquinolinas visando a síntese de compostos de interesse medicinal**. 2020. 294f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Quinolina é um dos heterociclos do tipo azanaftaleno mais estudado como esqueleto privilegiado, uma vez que sua estrutura está presente em moléculas com potencial atividade biológica como: antimaláricos, antineoplásicos, fármacos para o tratamento da leishmaniose, antibióticos entre outros. Neste contexto, esse trabalho teve como foco a funcionalização de cloroquinolinas visando a obtenção de compostos de interesse em química medicinal. A metalação da 4,7-dicloroquinolina foi regioseletiva para as posições C3 e C8, sendo a mesma controlada pelo tipo de base empregado. A posição C3 foi metalada seletivamente com LDA, enquanto a posição C8 foi metalada com amidetos mistos de lítio e magnésio (TMPMgCl·LiCl) ou lítio e zinco (TMPZnCl·LiCl). A partir dos resultados experimentais e de estudos computacionais, a seletividade das bases utilizadas pôde ser racionalizada em termos da acidez dos hidrogênios quinolínicos, bem como pela complexação do metal ao nitrogênio do heterociclo. Uma biblioteca de derivados quinolínicos funcionalizados na posição 3 ou 8 foi sintetizada a partir da reação dos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos. A fim de ilustrar a relevância sintética da regioseletividade demonstrada, um análogo da cloroquina já reportado na literatura foi sintetizado empregando para tanto uma condição reacional moderna, em anuência com os princípios da química verde. A funcionalização da posição C8 também foi estudada sob condições de fluxo contínuo empregando reatores tubulares e a base TMPMgCl·LiCl. O processo em fluxo se mostrou mais rápido e em rendimentos reacionais superiores quando comparado ao em batelada. De acordo com a literatura, 4-anilinoquinolinas e 4-aminoquinazolinas são esqueletos chave como inibidores do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). Logo, a partir de estudos de *docking molecular* tendo o erlotinibe e o gefitinibe como fármacos de referência, propusemos a síntese de carbinóis visando a substituição bioisostérica do grupo R^1R^2NH por CHR^1R^2OH . A estratégia sintética utilizada foi a reação de troca I/Mg entre a 7-cloro-4-iodoquinolina e o Turbo-Grignard, a qual pode ser realizada de forma rápida, sob condições brandas de temperatura e em elevado rendimento reacional. Uma biblioteca de derivados quinolínicos funcionalizados na posição 4 foi sintetizada e os derivados carbinólicos se encontram sob investigação acerca da atividade antiproliferativa frente a diferentes linhagens tumorais. Derivados do tipo cetona foram submetidos a hidrogenação enantiosseletiva em presença de catalisador de rutênio para o preparo de álcoois assimétricos. Os produtos gerados sob condições do acoplamento cruzado de Negishi foram testados para a reação de metalação dirigida remota. A necessidade de um material de partida de menor custo propiciou o início do estudo de metalação do *N*-óxido de quinolina, o qual será investigado após a redação final deste trabalho.

Palavras-chave: compostos *N*-heterocíclicos, quinolina, metalação dirigida, troca halogênio-metal, química em fluxo.

ABSTRACT

MURIE, V. E. **Regioselective functionalization of chloroquinolines to synthesize compounds of medicinal interest.** 2020. 294f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Quinoline is one of the most investigated heterocycles of azanaphthalene type since it is present in some prominent biologic compounds such as antimalarial, anticancer, antileishmanial, antibiotic and others. In this context, this work is focused on the functionalization of chloroquinolines to synthesize compounds of medicinal interest. The regioselective metallation of 4,7-dichloroquinoline at C3 and C8 positions was found to be controlled by base type. Deproto-metallation using LDA took place at C3 position while C8 was preferentially accounted for either mixed lithium-magnesium amide (TMPMgCl·LiCl) or mixed lithium-zinc amide (TMPZnCl·LiCl). The selectivity of the bases can be associated with hydrogen acidities and metal coordination capability of the quinolinic nitrogen by DFT calculations and experimental results. A library of functionalized chloroquinolines at C3 and C8 positions was synthesized by trapping the organometallic intermediate with different electrophiles. To demonstrate the relevance of this results, a chloroquine analog has already reported in the literature was synthesized using a microwave reactor in agreement with green chemistry. The functionalization of C8 position was investigated under flow conditions using coil reactors and TMPMgCl·LiCl. The reaction time in such mode was shorter with high yields than in a batch setting. According to the literature, 4-anilinoquinoline and 4-aminoquinazoline are key scaffolds as epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR). Thus, from molecular docking studies of antitumoral activity using erlotinib and gefitinib as reference standards, we proposed the synthesis of quinoline-4-carbinol derivative envisaging the bioisosteric replacement of R^1R^2NH group for CHR^1R^2OH . The iodo/magnesium exchange between 7-chloro-4-iodoquinoline and Turbo-Grignard was used as synthetic strategy to prepare compounds in a fast way, at smoothly temperature conditions and high yield. A library of 4-substituted quinolines was synthesized and the antiproliferative activity in tumor cell lines of carbinol derivatives is under investigation. The ketone derivatives were submitted to enantioselective hydrogenation to prepare asymmetric alcohol in the presence of ruthenium catalyst. The compounds prepared under Negishi conditions were tested in direct remote metallation reaction. Finally, the search for a starting material of low cost gave us the opportunity to explore the metallation of the quinoline *N*-oxide, which is going to be investigated after this composition.

Key words: *N*-heterocyclic compounds, quinoline, direct metallation, halogen-metal exchange, flow chemistry

1 Introdução

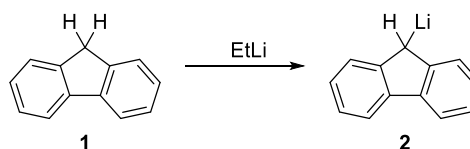
1.1 Compostos Organometálicos

Compostos organometálicos são definidos, de acordo com a IUPAC, como aqueles que apresentam em sua estrutura um ou mais átomos metálicos ligados a um ou mais átomos de carbono pertencente a grupos orgânicos (MCNAUGHT; WILKINSON, 1997). Dentre esses compostos destacam-se aqueles em que o átomo de carbono ligado ao centro metálico, como Li, Mg, Cu, Zn, Sn e outros, pode atuar como um nucleófilo, uma vez que possibilita a formação de uma nova ligação C-C (carbono – carbono) (KNOCHEL; KOPP, 2005).

Nessa classe de compostos, a ligação C-M (carbono – metal) apresenta um caráter intermediário entre uma ligação iônica e uma covalente, devido ao tipo do metal e da hibridização do carbono, ou seja, quanto maior for a diferença de eletronegatividade entre estes átomos, maior será o caráter iônico da ligação entre os referidos átomos. Logo, a ligação C-Li por ser altamente polarizada apresenta maior caráter iônico e nucleofilicidade do que a ligação C-Zn, por exemplo. Com relação ao átomo de carbono, observa-se que, embora ele apresente um valor numérico na escala de eletronegatividade de Pauling, o estado de hibridização é fundamental, uma vez que quanto maior for a extensão do caráter “s” ($sp^3 < sp^2 < sp$) maior será sua eletronegatividade, o que propicia a atuação destes reagentes como nucleófilos frente a eletrófilos (MURPHY *et al.*, 2000; PAULING, 1932; SMITH, 2010).

Entre os reagentes organometálicos mais utilizados em síntese orgânica, pode-se destacar o uso dos organolítios e dos organomagnésios, sendo estes últimos mais conhecidos como reagentes de Grignard.

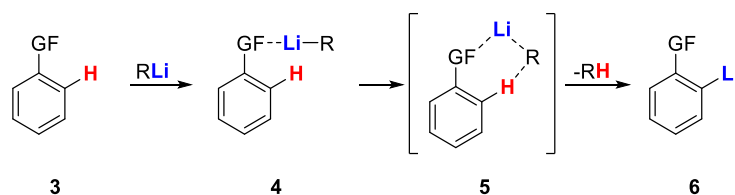
Os compostos do tipo organolítio, caracterizados por uma ligação polar C-Li, são compostos altamente reativos que podem atuar como um nucleófilo ou como uma base. Os primeiros compostos relatados na literatura foram o metil-lítio, o etil-lítio e o fenil-lítio, em 1917, por Schlenk e Holtz, por meio da reação de troca a partir de derivados de mercúrio e amalgama de lítio. Schlenk descreveu que o metil-lítio queimava o ar formando uma chama vermelha brilhante com um banho de faíscas douradas (TIDWELL, 2001). Posteriormente, a partir de 1930, com o trabalho de Ziegler e Colonius, passou-se a empregar reações que envolviam o lítio metálico e um haleto de alquila, o que levou a síntese de um dos compostos de lítio mais utilizado até os dias de hoje, o *n*-butil-lítio, a partir da reação do lítio com o clorobutano (SMITH, 2010). Contudo, o uso de compostos de lítio como bases já havia sido relatado por Schlenk e Bergmann, na reação entre o fluoreno (**1**) e o etil-lítio (Esquema 1).

Esquema 1 – Litaçãoção do fluoreno

Fonte: SMITH, 2010

Apesar de serem representados como estruturas monoméricas, na realidade, tais compostos ocorrem como estruturas oligoméricas, geralmente na forma de tetrâmeros, como o MeLi, ou hexâmeros, como o *n*-BuLi (GESSNER; DÄSCHLEIN; STROHMANN, 2009). As estruturas dos reagentes de lítio em solução são afetadas por interações eletrostáticas, pela esfera do átomo de lítio e a presença ou ausência de impedimento estérico no carbono ligado ao lítio (GESSNER; DÄSCHLEIN; STROHMANN, 2009). A compreensão de tais fatores é essencial para a reatividade e solubilidade destas espécies, uma vez que a agregação afeta a velocidade das reações de troca halogênio-metal e hidrogênio-metal (SMITH, 2010).

Bases de Lewis e a habilidade de coordenação do solvente, como THF e TMEDA, por exemplo, podem aumentar tanto a solubilidade quanto a reatividade do organolítio por meio da desagregação molecular. Por serem bases muito fortes, reagentes de lítio são frequentemente usados em reações de desprotonação como: metalação *orto* dirigente e reações de adição com aduto alquil-lítio quiral (GESSNER; DÄSCHLEIN; STROHMANN, 2009; NAJERA; YUS, 2003). Tais reações acontecem possivelmente em duas etapas (Esquema 2), sendo que a primeira se dá por meio de um complexo intermediário **5** no qual os grupos reativos estão próximos e a segunda consiste na desprotonação ou no ataque nucleofílico, dependendo da reação que se deseja realizar. Esse mecanismo de reação é conhecido como efeito da proximidade do complexo induzido (CIPE), o qual por sua vez contribui para a desagregação do organolítio e conseqüentemente na reatividade (VAN EIKEMA HOMMES; VON RAGUÉ SCHLEYER, 1994; WHISLER *et al.*, 2004).

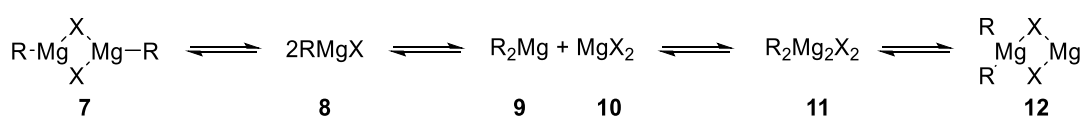
Esquema 2 – Metalação *orto* dirigida utilizando base de lítioFonte: VAN EIKEMA HOMMES; VON RAGUÉ SCHLEYER, 1994; WHISLER *et al.*, 2004

Embora a aplicabilidade dos organolítios seja grande, tais compostos apresentam algumas limitações como as condições reacionais empregadas, as quais geralmente exigem baixas temperaturas, e a tolerância a grupo funcionais sensíveis (BOUDIER *et al.*, 2000). Nesse sentido, o emprego de reagentes de Grignard surgem como alternativas interessantes na funcionalização de compostos orgânicos (BOUDIER *et al.*, 2000).

Os reagentes do tipo organomagnésio foram desenvolvidos por Victor Grignard, que foi contemplado, em 1912, com o Prêmio Nobel de Química por este trabalho (KAGAN, 2012). Os reagentes de Grignard (RMgX) são formados pela reação de inserção oxidativa entre o magnésio metálico e um haleto de alquila ou arila. A ligação C-Mg também se apresenta como um dipolo negativo sob o átomo de carbono, porém o caráter da ligação é mais covalente quando comparada à C-Li (BOUDIER *et al.*, 2000).

Quanto a estrutura, os organomagnésios são representados como monômeros, porém em solução as espécies do tipo RMgX estão em equilíbrio com o dialquilmagnésio ou diarilmagnésio e o haleto de magnésio, o qual é conhecido como equilíbrio de Schlenk (Esquema 3). Ashby e colaboradores relataram que em solventes etéreos, todas as espécies estão presentes com certo predomínio da monomérica (ASHBY; PARRIS, 1971). Em THF, predominam as espécies **8**, **9** e **10**. Contudo, a composição do equilíbrio depende do solvente utilizado, sendo possível encontrar até estruturas nas formas diméricas e triméricas (SMITH, 2010; PELTZER *et al.*, 2020). Convém ressaltar, que as soluções etéreas de organomagnésios são estáveis se armazenadas sob atmosfera de nitrogênio em tubo selado (GILMAN; ESMAY, 1957).

Esquema 3 – Equilíbrio de Schlenk



Fonte: ASHBY; PARRIS, 1971; SMITH, 2010

Nesse contexto, reagentes organometálicos são importantes ferramentas sintéticas para a obtenção de novos blocos de construção utilizados para a síntese de uma diversidade de moléculas funcionalizadas (SCHLOSSER, 2005). Logo, os mesmos podem participar de diferentes tipos de reação, como reações de substituição de um hidrogênio (metalação dirigida), ou halogênio (troca halogênio-metal), ou metal (transmetalização ou troca metal-metal), ou heteroátomo, ou heterogrupofuncional, ou outra espécie de carbono; reações de adição

nucleofílica em alcinos, ou alcenos ou derivados carbonílicos (carbometalação); e reações de eliminação (β -eliminação) (SCHLOSSER, 2013). Tais características demonstram a grande versatilidade sintética desses reagentes.

1.2 Amidetos Metálicos

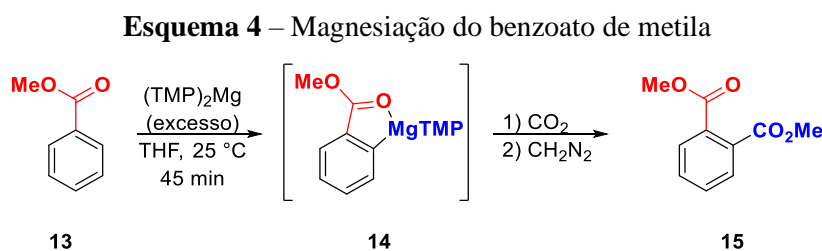
As reações de metalação começaram a ser observadas, a partir dos trabalhos de Schlenk e Bergmann, como relatado anteriormente na reação entre fluoreno **1** e o etil-lítio, e de Gilman e Wittig, que de forma independente, durante o estudo da reação de troca halogênio-metal do anisol observaram o produto de litiação *orto* em relação ao grupo metóxi, o qual atuou como grupo dirigente da metalação (DMG) (MULVEY, 2009; SMITH, 2010; WITTIG, GEORG; POCKELS; DRÖGE, 1938).

Contudo, a partir de 1932, Ziegler foi o primeiro a introduzir dialquilamidetos de lítio como bases, as quais primeiro foram aplicadas na enolização de compostos carbonílicos e as contribuições mais efetivas em reações de DoM surgiram a partir dos trabalhos de Beak, Meyers e Snieckus.(BEAK; SNIECKUS, 1982; HAMELL; LEVINE, 1950; MULVEY, 2009; QUEGUINER *et al.*, 1991; WHISLER *et al.*, 2004; ZIEGLER, K.; OHLINGER, 1932)

Amidetos de lítio como LDA, LiHMDS e LiTMP, embora apresentem um átomo de nitrogênio com características nucleofílicas, apresentam impedimento estérico suficiente para serem nucleófilos pobres, fato que as torna excelentes bases para abstração de hidrogênios (SMITH, 2010). Tais reagentes de lítio, mostram-se eficientes na abstração de hidrogênio de sistemas heteroaromáticos do tipo π deficientes, como por exemplo as piridinas, as quais são metaladas na posição *orto* ao grupo dirigente, uma vez que essa regioseletividade pode ser explicada em função da acidez da ligação C-H que pode ser prevista por cálculos de termoquímica computacional, como por exemplo, DFT (A. EL-HITI; SMITH; S. HEGAZY, 2015; KADIYALA *et al.*, 2013; SNÉGAROFF *et al.*, 2011).

Apesar dos amidetos de lítio apresentarem algumas vantagens importantes, como a facilidade de preparação, o uso de tais reagentes implica em alguns inconvenientes, como baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis e a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, o que dificulta a reprodução das reações em escala industrial (HAAG *et al.*, 2011). Além disso, a baixa estabilidade dos amidetos de lítio em soluções de THF a temperatura ambiente, como LDA, por exemplo, requerem a geração *in situ* (HAAG *et al.*, 2011). Uma alternativa a essas inconveniências tem sido o uso de bases de magnésio, pois o maior caráter covalente da ligação carbono-magnésio permite que os reagentes organometálicos

produzidos sejam mais estáveis (BOUDIER *et al.*, 2000). Os amidetos de magnésio do tipo R_2NMgX e $(R_2N)_2Mg$ foram relatados por Hauser e Walker, em 1947, e ficaram conhecidos como bases de Hauser. A eficiência de tais bases nas reações de metalacção *orto* em relação ao grupo dirigente foi demonstrada por Eaton e colaboradores na reação do benzoato de metila (**13**) com $(TMP)_2Mg$, onde o produto **15** após a reação com eletrófilo foi isolado em 81% de rendimento (Esquema 4) (EATON; LEE; XIONG, 1989).



Fonte: EATON; LEE; XIONG, 1989

Entretanto, as bases de Hauser eram pouco solúveis em THF, fato que implicava o uso em excesso, o qual chegava a ser de até 10 equivalentes para a metalacção completa. Logo, a velocidade das reações empregando estes reagentes era baixa, uma vez que essa é dependente da concentração do substrato e da quantidade de base empregados. Como alternativa à baixa solubilidade em função de estruturas oligoméricas dos amidetos de magnésio, a adição de LiCl catalisa as metalacções, além de promover a desagregação por meio da formação de pontes entre os átomos de cloro e os átomos de Li e Mg. (GARCÍA-ÁLVAREZ *et al.*, 2008; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; PILLER *et al.*, 2008, 2009)

Nos últimos anos, diversos trabalhos na literatura têm demonstrado a aplicação dessa nova classe de bases de magnésio complexadas com cloreto de lítio, as quais por apresentarem maior solubilidade e capacidade de magnesiação que as correspondentes de magnésio, possibilitaram a funcionalização de substratos aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos sensíveis como ésteres, nitrilas e cetonas (AMARAL *et al.*, 2015; BATISTA *et al.*, 2015b; DOS SANTOS *et al.*, 2015).

1.3 Contextualização medicinal de quinolinas, abordagem sintética clássica e funcionalização via metalacção *orto*-dirigida

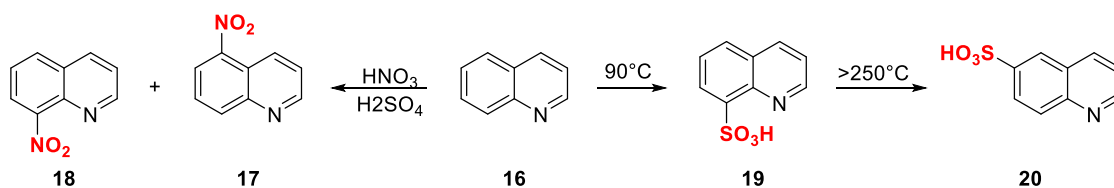
Compostos quinolínicos ocupam uma posição de destaque dentro da química orgânica devido à grande diversidade estrutural que eles conferem às diferentes classes de fármacos,

além de estarem presentes em muitos produtos naturais (MICHAEL, 2004). Recentemente, análises do banco de dados do US FDA mostraram que 59% dos fármacos aprovados contêm um heterociclo de nitrogênio, o que desperta o interesse da síntese orgânica em obter moléculas desse tipo com potencial atividade biológica (VITAKU; SMITH; NJARDARSON, 2014). Nesse contexto, quinolinas e seus derivados têm sido alvo de muitos pesquisadores.

Quinolina é um heterociclo aromático de nitrogênio com dois anéis fundidos, sendo um piridínico e o outro benzênico. Tal estrutura permite tanto reações de substituição eletrofílica, nas posições 3, 5 e 8, quanto nucleofílica, principalmente na parte pirídica, nas posições 2 e 4, por se tratar de um sistema π deficiente (J. A. JOULE, K. MILLS, 1995).

As reações de substituição eletrofílica do tipo nitração e sulfonação ocorrem na parte benzenóide, sendo que na primeira é observado uma mistura dos isômeros (**17** e **18**) funcionalizados nas posições 5 e 8 e na segunda o produto majoritário, composto **19** ou **20**, é dependente da temperatura reacional (Esquema 5).

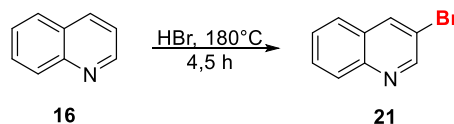
Esquema 5 – Nitração e sulfonação da quinolina



Fonte: JOULE; MILLS; SMITH, 1995

Ao passo que, halogenações podem ocorrer na parte pirídica, como no caso da bromação em condições brandas, levando a formação de 3-bromoquinolina como relatado por Kress e Constantino (Esquema 6) (KRESS; COSTANTINO, 1973).

Esquema 6 – Halogenação da quinolina

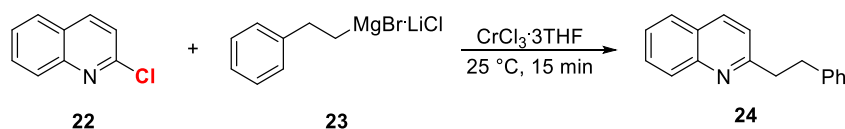


Fonte: KRESS; COSTANTINO, 1973

Por se tratar de um sistema deficiente em elétrons, reações de substituição nucleofílica são mais comuns, podendo o grupo abandonador ser um hidreto ou um halogênio (J. A. JOULE, K. MILLS, 1995). A adição de reagentes organometálicos, organolítio ou organomagnésio, na posição 2 leva a produtos de alquilação e arilação do tipo diidroquinolinas, as quais podem ser

oxidadas, o que leva a rearomatização do heterociclo (NIKAM *et al.*, 2007; O'BYRNE; EVANS, 2008; SHMOILOVA; DYABLO; POZHARSKII, 2013). Recentemente, Bellan, Knochel e colaboradores relataram a adição de reagentes de Grignard na 2-cloroquinolina (**22**), utilizando CrCl_3 como catalisador (Esquema 7) (BELLAN *et al.*, 2017).

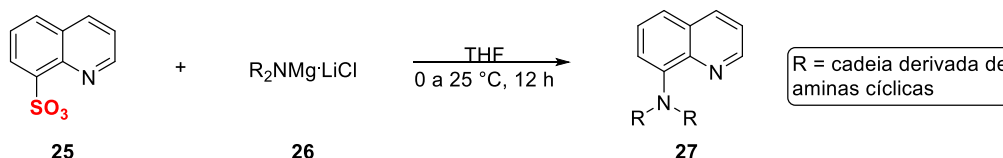
Esquema 7 – Adição de reagente misto de Grignard na posição 2 da 2-cloroquinolina



Fonte: BELLAN *et al.*, 2017

Num recente trabalho, Balkenhohl, Knochel e colaboradores relataram a aminação do ácido 8-quinolinosulfônico (**25**) empregando diferentes amidetos de magnésio para gerar derivados nitrogenados na posição 8 em bons rendimentos reacionais (Esquema 8) (BALKENHOHL; VALSAMIDOU; KNOCHEL, 2019).

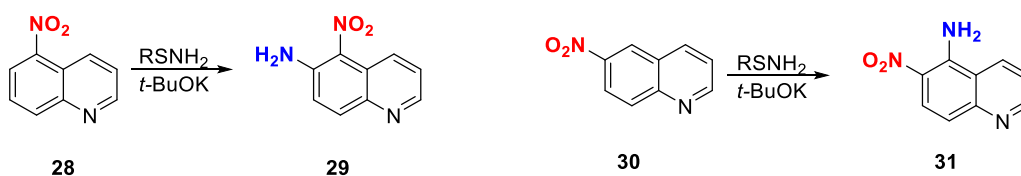
Esquema 8 – Aminação do ácido 8-quinolinosulfônico



Fonte: BALKENHOL; VALSAMIDOU; KNOCHEL, 2019

Contudo, aminações, via substituição nucleofílica de Vicarious (VNS), na porção benzeno foram relatadas em nitroquinolinas do tipo **28** e **30** por Makosza e Bialecki, sendo que a funcionalização ocorre na posição *orto* em relação ao grupo nitro (Esquema 9) (MAKOSZA; BIAŁECKI, 1998).

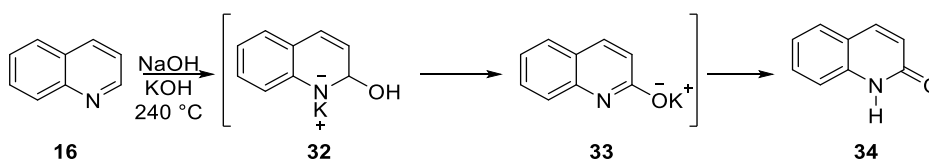
Esquema 9 – Aminação via substituição nucleofílica de Vicarious



Fonte: MAKOSZA; BIAŁECKI, 1998

Além das funcionalizações citadas anteriormente, cabe destaque as reações de hidroxilação, as quais podem ocorrer na posição 2 da quinolina (**16**) não substituída e nas posições 2 e 4 de 2- e 4-haloquinolinas. Em ambos os casos há a formação de 2- (**34**) ou 4-quinolonas, em virtude do equilíbrio cetoenólico estabelecido entre as formas tautoméricas do derivado quinolínico (Esquema 10) (J. A. JOULE, K. MILLS, 1995; VANDEWALLE *et al.*, 1975).

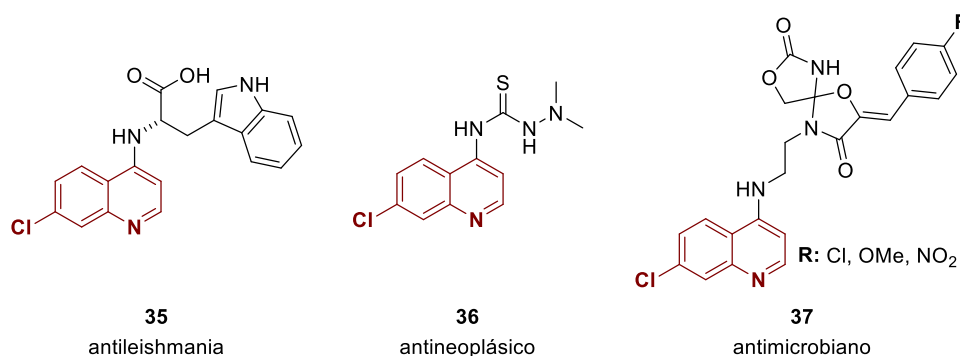
Esquema 10 – Hidoxilação da quinolina



Fonte: JOULE; MILLS; SMITH, 1995; VANDEWALLE *et al.* 1975.

Dessa forma, as quinolinas apresentam uma grande versatilidade reacional, a qual proporciona a aplicação de diversas estratégias para a funcionalização deste esqueleto, o que resulta na formação de diferentes compostos. Dentre eles constam moléculas com atividades antifúngicas, antimicrobianas (composto **37**), antileishmania (composto **35**), antimaláricos, antituberculose, antineoplásicos (composto **36**) e no tratamento de doenças neurodegenerativas, sendo algumas estruturas representadas abaixo (Figura 1) (BONGARZONE; BOLOGNESI, 2011; FIDOCK *et al.*, 2004; KAUR, K. *et al.*, 2010; MARELLA *et al.*, 2013; MUSIOL *et al.*, 2010; SOLOMON; LEE, 2011; TANWAR *et al.*, 2016; WIESNER *et al.*, 2003).

Figura 1 - Derivados quinolínicos bioativos

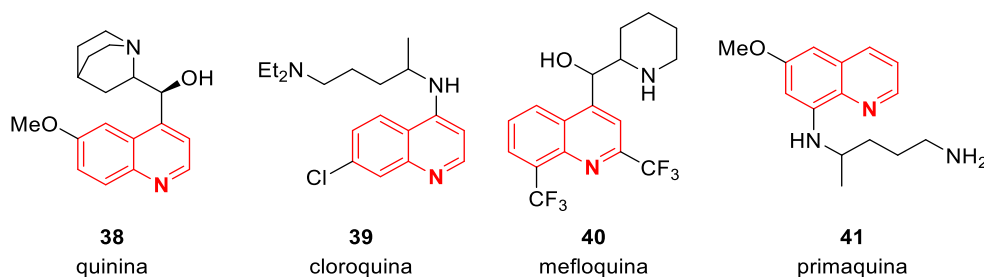


Fonte: BONGARZONE; BOLOGNESI, 2011; FIDOCK *et al.*, 2004; KAUR, K. *et al.*, 2010;

MARELLA *et al.*, 2013; MUSIOL *et al.*, 2010; SOLOMON; LEE, 2011; TANWAR *et al.*, 2016; WIESNER *et al.*, 2003

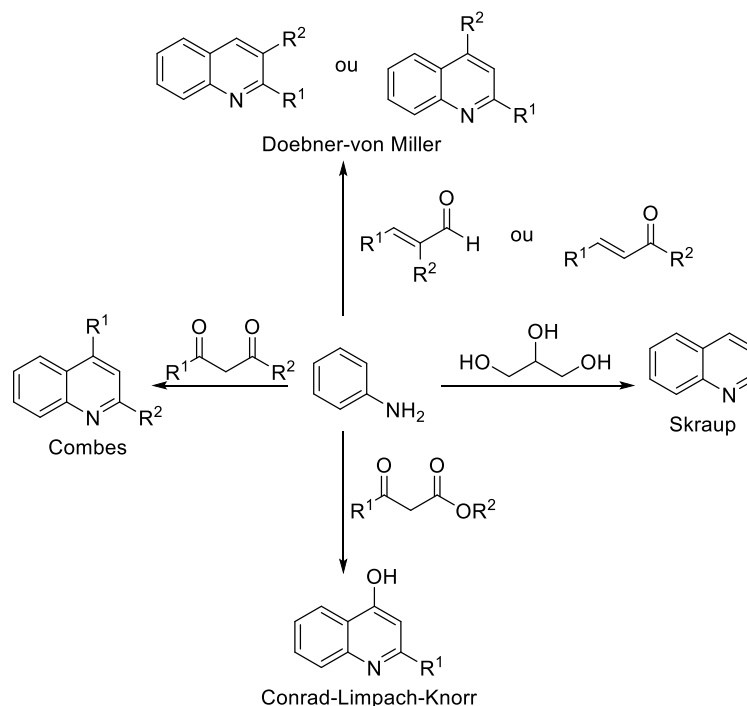
Historicamente, quinolinas (Figura 2) tem se destacado no tratamento da Malária desde o século XVII pelo uso da quinina (**38**), a qual tem sido substituída por outros fármacos, devido a seletividade, eficácia e tolerabilidade reduzidas (GARCIA-BUSTOS; GAMO, 2013; OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009; WIESNER *et al.*, 2003). Por outro lado, cloroquina (**39**), sintetizada desde 1934, por ser mais bem tolerada, altamente seletiva ao parasita e ser de baixo custo para a produção, assumiu o papel de fármaco de primeira escolha para o tratamento desta parasitose (RAMANN; COWEN, 2016; WIESNER *et al.*, 2003). Atualmente, o número de cepas de *P. falciparum* tem aumentado cada vez mais em áreas endêmicas, o que torna a busca por novos compostos com atividade potencial contra o parasita uma emergência real (KAUR, K. *et al.*, 2010; WIESNER *et al.*, 2003).

Figura 2 - Derivados quinolínicos ativos no tratamento da malária

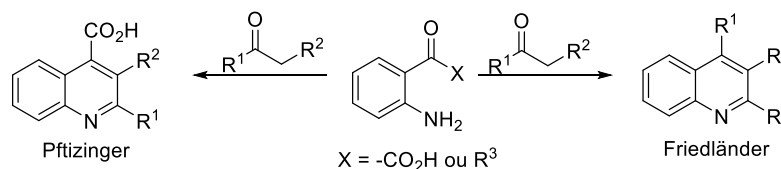


Fonte: GARCIA-BUSTOS; GAMO, 2013; OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009; WIESNER *et al.*, 2003; RAMANN; COWEN, 2016; WIESNER *et al.*, 2003.

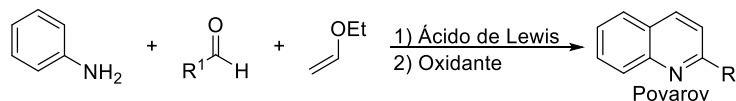
Quinolinas substituídas podem ser preparadas por meio de metodologias clássicas como as sínteses de Skraup, Conrad-Limpach, Combes, Doebner-von Miller (Esquema 11) Friedländer, Pfitzinger, (Esquema 12) e outras reações de ciclização, além da reação de cicloadição de Povarov (Esquema 13), uma reação multicomponente do tipo aza Diels-Alder (CHENG; YAN, 1982; “Combes quinoline synthesis”, 2006; “Conrad-Limpach Quinoline Synthesis”, 2010; “Doebner-Miller Reaction”, 2010; “Pfitzinger Reaction”, 2010; DOMINGO *et al.*, 2014; MANSKE; KULKA, 2011; PRAJAPATI *et al.*, 2014).

Esquema 11 – Sínteses de Doebner-von Miller, Combes, Skraup e Conrad-Limpach-Knorr

Fonte: “Combes quinoline synthesis”, 2006; WANG, 2010; MANSKE; KULKA, 2011.

Esquema 8 – Sínteses de Pftizinger e Friedländer

Fonte: WANG, 2010; CHENG; YAN, 1982.

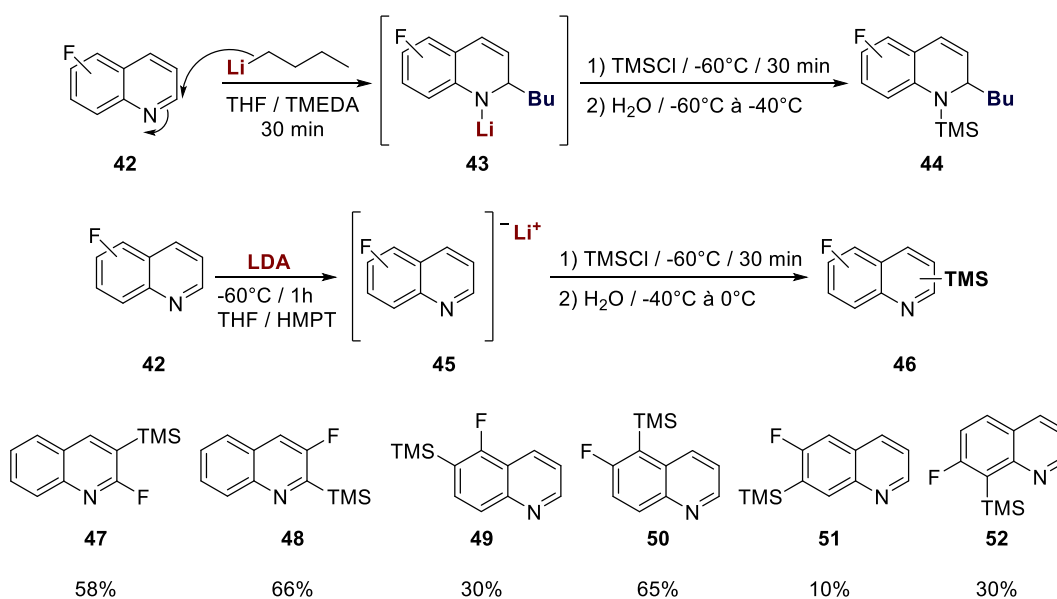
Esquema 9 – Síntese de Povarov

Fonte: DOMINGO *et al.* 2014.

Uma outra estratégia interessante para funcionalizar este tipo de anel π -deficiente são reações envolvendo metais como troca halogênio-metal e metalacção *orto* dirigida (DoM). No que se refere a desprotonação de quinolinas, tem-se que a mesma é dependente da assistência do nitrogênio quinolínico, bem como a presença de certos grupos que atuam dirigindo a reação para sítios específicos, tais grupos são chamados de dirigentes (DMG) e podem ser do tipo: halogênios, ésteres, éteres, amidas e outros (MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

Reagentes do tipo alquilítio, como o *n*-butillítio (*n*-BuLi), são usados na metalação de compostos heterocíclicos do tipo π -excessivos (MORTIER; VAULTIER, 1998). Contudo, em heterociclos π -deficientes como as quinolinas, a adição nucleofílica do organolítio na ligação dupla C=N (grupo azametino) são passíveis de ocorrer (MONGIN; QUÉGUINER, 2001). Tal fato foi observado por Marsais, Quéguiner e colaboradores no estudo de metalação dirigida de diferentes fluoroquinolinas, uma vez que, independentemente da posição do flúor no substrato, o produto da reação em presença de *n*-BuLi sempre era o de adição. No mesmo estudo, a utilização de diisopropilamideto de lítio (LDA) como base, foi eficiente na desprotonação do anel quinolínico na posição *orto* em relação ao flúor. Os produtos metalados (**47** a **52**) foram capturados com cloreto de trimetilsilano (TMSCl) (Esquema 14) (MARSAIS, FRANCIS; BOULEY; QUEGUINER, 1979).

Esquema 10 – Litação de fluoroquinolinas

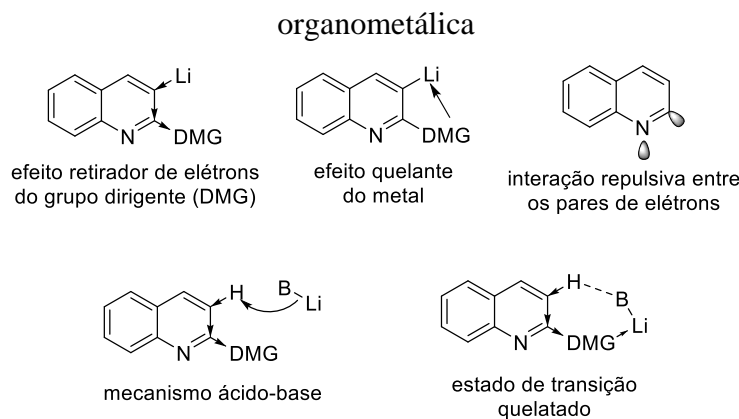


Fonte: MARSAIS *et al.* 1979

A regioseletividade em reações de DoM é obtida em função do efeito retirador de elétrons do DMG (1), da força da ligação coordenada entre o heteroátomo e o metal (2) e a repulsão eletrônica entre o carbânion gerado pela desprotonação e o par de elétrons não ligante do nitrogênio do anel heterocíclico (3) (Figura 3). Tais fatores contribuem para a estabilização (1 e 2) ou desestabilização (3) da espécie organometálica gerada, quando a reação com amidetos metálicos está sob controle termodinâmico. Por outro lado, a reação de desprotonação com alquilítio ocorre sob controle cinético, e neste caso, o curso da reação é dirigido pelo

mecanismo ácido-base e pelo estado de transição quelatado (Figura 3) (MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

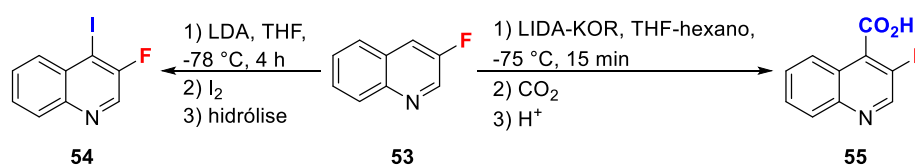
Figura 3 - Fatores que afetam os controles termodinâmico e cinético da formação da espécie



Nos últimos anos haloquinolinas tem se mostrado substratos interessantes para o preparo de diferentes derivados quinolínicos, devido ao fato de a ligação C-X (carbono-halogênio) ser versátil e lábil para uma variedade de reações (KITAMURA *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2017; PIALA; MAYI; HANDY, 2011; RAMANATHAN; LIU, 2017; SAHIN *et al.*, 2008; WHITTELL *et al.*, 2011). Nesse sentido, halogênios tornam-se importantes grupos dirigentes em DoM.

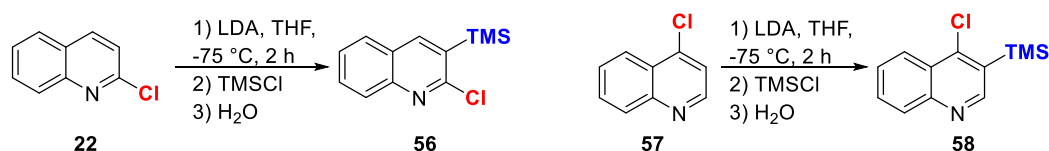
Fluoroquinolinas apresentam um LUMO de menor energia que a piridina, o que tem proporcionado a metalação na posição *orto* em relação ao flúor, o sítio mais ácido, em presença de LDA como base (KADIYALA *et al.*, 2013; MONGIN; QUÉGUINER, 2001; QUEGUINER *et al.*, 1991). Entretanto, em presença de bases mais fortes a desprotonação da 3-fluoroquinolina (**53**) ocorre de forma mais rápida, porém a posição de metalação permanece a mesma (Esquema 15).(MONGIN; QUÉGUINER, 2001)

Esquema 115 – Litação da 3-fluoroquinolina usando LDA ou LIDA-KOR



Cloroquinolinas, a exemplo das fluoroquinolinas, também são funcionalizadas na posição *orto* em relação ao cloro, em desprotonações utilizando LDA como base, como observado com a 2-cloroquinolina e a 4-cloroquinolina (Esquema 16) (MARSAIS, F.; GODARD; QUÉGUINER, 1989).

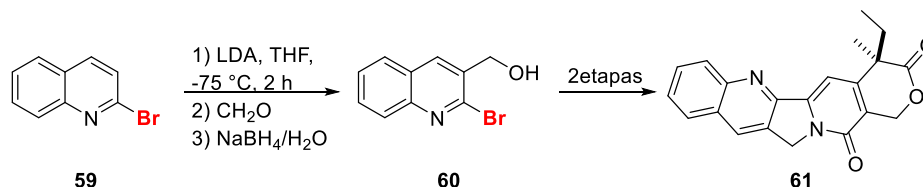
Esquema 12 – Litição da 2- e 4-cloroquinolinas usando LDA



Fonte: MARSAIS; GODARD, QUÉGUINER, 1989

As bromoquinolinas, por sua vez, são relatadas na literatura mais frequentemente em reações de troca halogênio-metal e reações de acoplamento cruzado, contudo a metalacção da 2-bromoquinolina (**59**), nas mesmas condições reacionais relatada para a 2-cloroquinolina (**22**), foi utilizada como uma das etapas para síntese do alcaloide antineoplásico camptotecina (**58**), por Comins e colaboradores (Esquema 17). (COMINS *et al.*, 1994; DUMOUCHEL *et al.*, 2003a; SASE *et al.*, 2008)

Esquema 13 – Litição da 2-bromoquinolina usando LDA



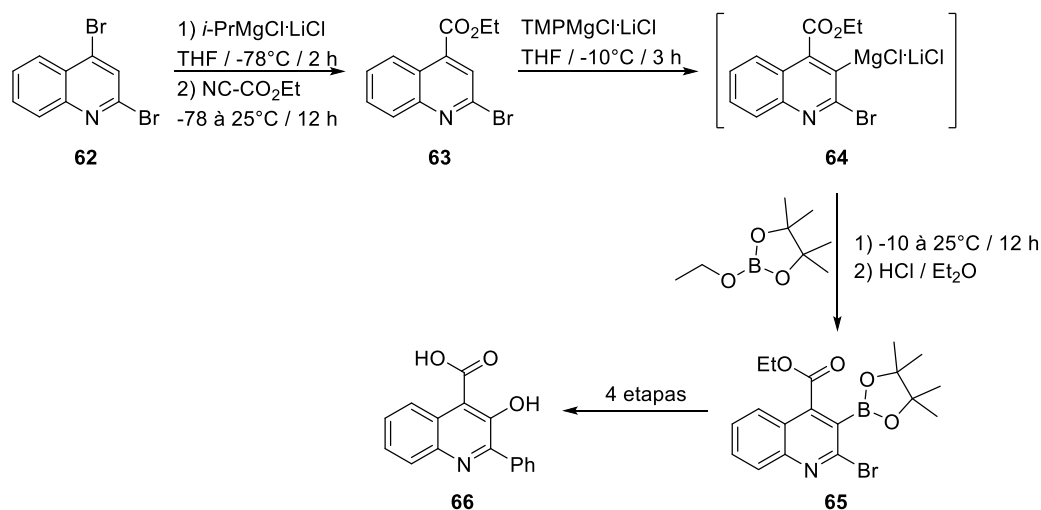
Fonte: COMINS *et al.*, 1994; DUMOUCHEL *et al.*, 2003A; SASE *et al.*, 2008.

Embora os amidetos de lítio tenham uma ampla aplicação na funcionalização de moléculas, em alguns casos a alta reatividade destes reagentes pode ser restrita frente a substratos funcionalizados com grupos sensíveis como ésteres, nitrilas e outros (METALLINOS; STROMSKI, 2012). A desprotonação de compostos aromáticos e heteroaromáticos pode ser realizada em presença de amidetos de magnésio ou de zinco como base (EATON; LEE; XIONG, 1989; HAUSER; WALKER, 1947; KONDO *et al.*, 1999). Dentre esses reagentes, destacam-se os amidetos mistos de magnésio e lítio desenvolvidos pelo grupo de pesquisa do Professor Knochel, os quais se mostraram mais solúveis em soluções etéreas à temperatura ambiente, compatibilidade com substratos sensíveis, melhor eficiência e

velocidade de magnesiação, bem como interessantes resultados na regioselectividade obtida na funcionalização de arenos e heteroarenos (HAAG *et al.*, 2011; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006).

Recentemente, o emprego das bases mistas de magnésio e lítio, $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, na funcionalização de quinolinas substituídas foi relatado na literatura. A partir do estudo metodológico envolvendo a 2,4-dibromoquinolina **62** foi possível sintetizar o talnetant **66** (Esquema 18), um antagonista do receptor de neurocinina 3, estudado para uso em incontinência urinária, síndrome do intestino irritado e esquizofrenia (BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007).

Esquema 14 – Síntese do talnetant



Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007.

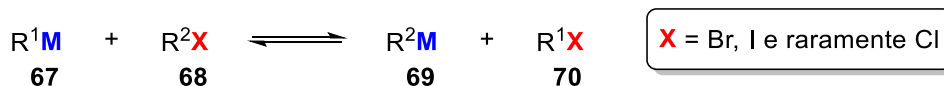
Dessa forma, o núcleo quinolínico tem sido um dos esqueletos azanftalenos mais estudados pelo fato de se tratar de uma estrutura privilegiada do ponto de vista biológico e de alta relevância em química medicinal (CARMO *et al.*, 2011; COIMBRA *et al.*, 2010; MAHAJAN *et al.*, 2007; SAVEGNAGO *et al.*, 2013). Contudo, dentre a diversidade de derivados quinolínicos pesquisados, as cloroquinolinas e a 7-cloro-4-iodoquinolina ainda permanecem pouco exploradas em funcionalizações envolvendo reações de metalação.

1.4 Reação de Troca Halogênio Metal e a funcionalização de halo-quinolinas

As reações de metalação são importantes ferramentas sintéticas na funcionalização de heterociclos, dentre as quais se destacam a metalação *orto* dirigida (DoM), abordada

anteriormente, e a troca halogênio-metal, a qual como o próprio nome menciona, consiste na troca do átomo de halogênio de um haleto orgânico por um metal oriundo de um reagente organometálico (Esquema 19) (SCHLOSSER, 2005).

Esquema 19 – Reação de troca halogênio-metal

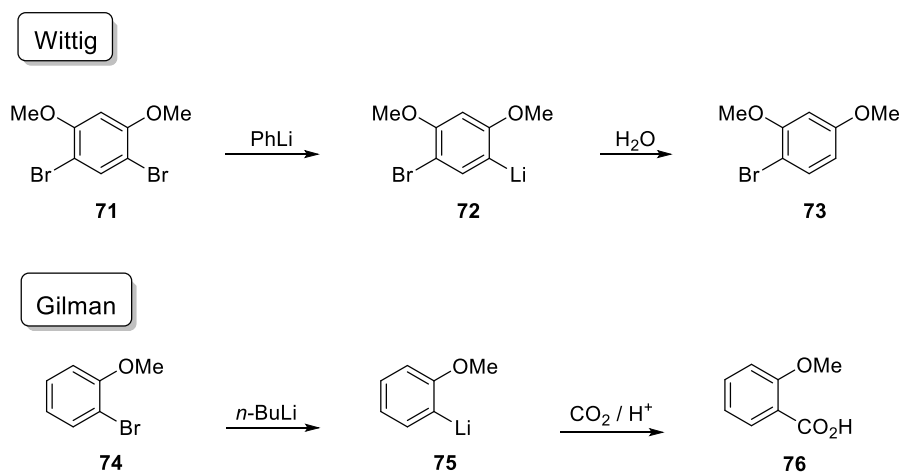


Fonte: SCHLOSSER, 2005

As reações de troca halogênio-metal são conhecidas entre os químicos orgânicos a mais de 80 anos, desde os primeiros relatos de Gilman e Wittig, que de forma independente, destacaram-se nos estudos da reação de troca bromo-lítio (Esquema 20) (MULVEY, 2009; GILMAN; REBB, 1938; WITTIG; POCKELS; DRÖGE, 1938). Os produtos obtidos nos experimentos foram propostos serem oriundos de intermediários do tipo organolítio, o que levaram as seguintes conclusões (BAILEY; PATRICIA, 1988):

1. Fluoretos e cloretos de arila não são suscetíveis a reações de troca (BAILEY; PATRICIA, 1988);
2. A velocidade de reação decresce do iodo para o cloro (I > Br > Cl) (BAILEY; PATRICIA, 1988);
3. A reação de troca é um processo reversível, o qual leva a um equilíbrio que favorece a formação do organolítio mais estável (BAILEY; PATRICIA, 1988).

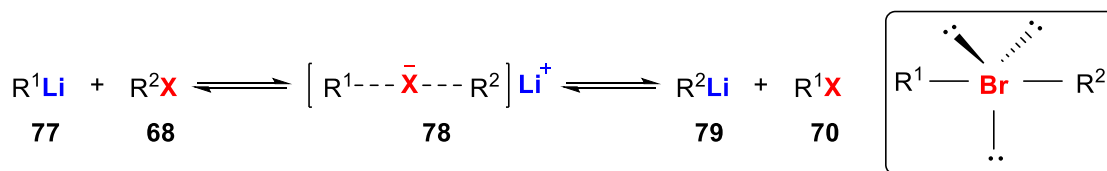
Esquema 20 – Trabalhos pioneiros de Wittig e Gilman



Fonte: MULVEY, 2009; GILMAN; REBB, 1938; WITTIG *et al.*, 1938.

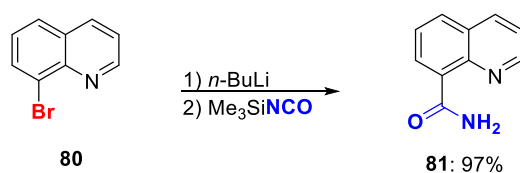
As reações de troca podem vir acompanhadas de outras reações laterais como β -eliminações, α -metalacões, reduções de haletos orgânicos e acoplamentos do tipo Wurtz, o qual leva à mistura de hidrocarbonetos (BAILEY; PATRICIA, 1988). Desse modo, os estudos visando o estabelecimento do mecanismo reacional são afetados sensivelmente, o que levou à formulação de algumas proposições mecanísticas como: transferência de um elétron (SET, *single electron transfer*, o qual envolve radicais livres) proposto por Bryce-Smith, o modelo do estado de transição de quatro centros de Wakefield e o mecanismo nucleofílico proposto por Wittig e Schöllkopf, o qual procede via a formação do intermediário **78** denominado complexoato (Esquema 21) (BOCHE *et al.*, 1998; BRYCE-SMITH, 1956; WITTIG, G., 1958; WITTIG, G.; SCHÖLLKOPF, 1958). Dentre estes, de acordo com Beak e Allen, o último mecanismo parece ser o preferido para a reação de troca entre brometos e alquilítios, de forma que o bromo assume a posição central de uma pirâmide trigonal com pares de elétrons apicais e equatoriais e os grupos de entrada e abandonador em posição linear em relação ao átomo central (Esquema 21) (BEAK; ALLEN, 1992).

Esquema 21 – Mecanismo nucleofílico da reação de troca halogênio-metal



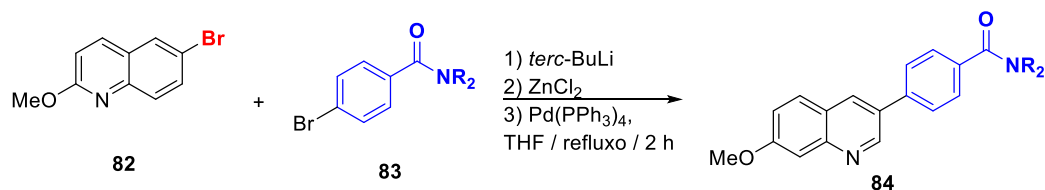
Fonte: BEAK; ALLEN, 1992.

A utilização desta metodologia na funcionalização de uma variedade de compostos aromáticos e heteroaromáticos, a partir do uso de reagentes do tipo alquilítio, como o *n*-BuLi e o *terc*-BuLi, vem sendo abordada por diferentes grupos de pesquisa (BLADES *et al.*, 2013; BUNSE; WÜRTHWEIN; WÜNSCH, 2018; FELDMAN; GONZALEZ; BROWN, 2015; WALDMANN *et al.*, 2013). Nesse contexto, funcionalizações de haloquinolinas tem sido exploradas por meio das reações de troca bromo-lítio, como por exemplo na síntese de uma nova classe de inibidores da enzima poli(ADP ribose) polimerase (PARP-1) (LORD *et al.*, 2009). Lord, Threadgill e colaboradores sintetizaram uma classe de quinolina-8-carboxamidas e para tanto utilizaram a reação de troca bromo-lítio, a qual forneceu o produto **81** em alto rendimento (Esquema 22), como uma rota alternativa ao procedimento descrito por Prijs e colaboradores (LORD *et al.*, 2009; PRIJS *et al.*, 1954).

Esquema 22 – Síntese de quinolina-8-carboxamidas via reação de troca Br/Li

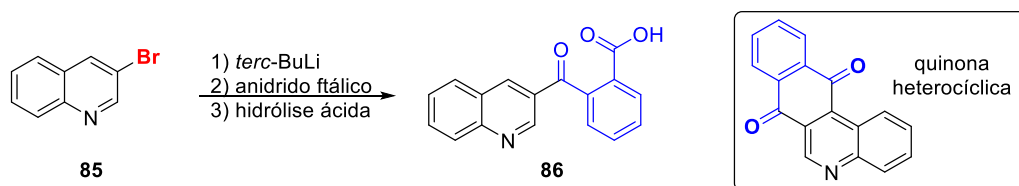
Fonte: LORD *et al.*, 2009; PRIJS *et al.*, 1954.

A utilização de intermediários do tipo organolítio gerados por meio da reação de troca Br/Li em reações de acoplamento cruzado também já foram descritas por Baston, Hartmann e colaboradores, que a partir da 6-bromo-2-metoxiquinolína e *tert*-BuLi sintetizaram uma classe de inibidores das enzimas 5 α redutase de esteroides tipo 1 e 2, sob condições reacionais do acoplamento de Negishi, após a transmetalacão com ZnCl₂ na presença de [Pd(PPh₃)₄] como catalisador (Esquema 23) (BASTON; PALUSCZAK; HARTMANN, 2000).

Esquema 23 – Reação de troca Br/Li seguida de acoplamento de Negishi

Fonte: BASTON; PALUSCZAK, HARTMANN, 2000

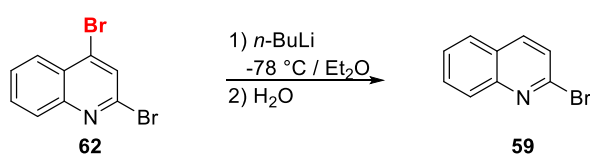
Além da funcionalização na porção benzeno do esqueleto quinolínico, foi possível a funcionalização na porção piridina a partir da reação de troca Br/Li entre a 3-bromoquinolína e o *tert*-BuLi, como demonstrado com sucesso por Rebstock, Mongin e colaboradores na síntese do produto **86**, o qual é um precursor para o preparo de novas quinonas heterocíclicas (Esquema 24) (REBSTOCK *et al.*, 2004).

Esquema 24 – Síntese de quinona heterocíclica via reação de troca Br/Li

Fonte: REBSTOCK *et al.*, 2004.

Em sistemas competitivos como a 2,4-dibromoquinolina, a funcionalização empregando *n*-BuLi foi seletiva para posição 4 segundo as investigações de Comins e colaboradores, os quais atribuíram a regioselectividade em função da estabilidade do intermediário lítio-quinolina formado, no qual a ligação C-Li encontra-se mais distante do átomo de nitrogênio (Esquema 25) (COMINS; NOLAN; BORI, 2005). A estabilidade atribuída foi a mesma proposta por Mongin, Quéguiner e colaboradores na metalacção de bromopiridinas (MONGIN; QUÉGUINER, 2001; QUEGUINER *et al.*, 1991).

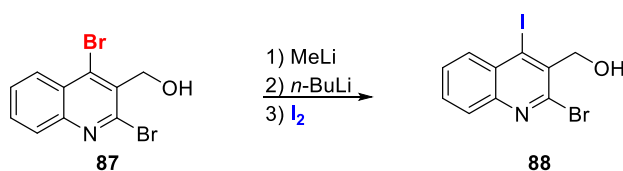
Esquema 25 – Funcionalização seletiva da 2,4-dibromoquinolina via reação de troca Br/Li



Fonte: COMINS; NOLAN; BORI, 2005.

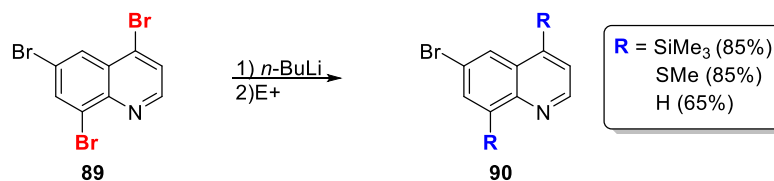
Os mesmos autores observaram a seletividade pelo bromo da posição 4 na presença de substituintes do tipo carbonílico ou carbinol (Esquema 26) na posição 3.

Esquema 26 – Seletividade do Br da posição 4 da 2,4-dibromoquinolina substituída



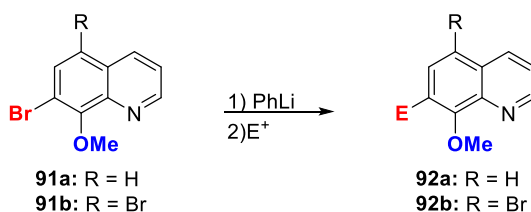
Fonte: COMINS; NOLAN; BORI, 2005.

A preferência pela reatividade do halogênio na posição 4 em sistemas competitivos pode ser observada num estudo semelhante, onde Sahin, Cakmak e colaboradores investigaram a difuncionalização da 4,6,8-tribromoquinolina com 2 equivalentes de *n*-BuLi obtendo derivados bromoquinolínicos substituídos nas posições 4 e 8 (Esquema 27) (SAHIN *et al.*, 2008). Além da posição 4, a posição 8 mostrou-se suscetível para a reação de troca halogênio-metal em função do efeito dirigente do nitrogênio quinolínico (MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

Esquema 27 – Seletividade das posições 4 e 8 para reação de troca Br/Li

Fonte: SAHIN *et al.*, 2008.

A presença de grupos dirigentes influencia a seletividade da troca bromo-lítio como observado por Trécourt, Quéguiner e colaboradores na funcionalização dos derivados 7-bromoquinolina e 5,7-dibromoquinolina, uma vez que em ambos os substratos a reação ocorreu na posição *orto* em relação ao grupo dirigente metoxi (Esquema 28). (TRÉCOURT *et al.*, 1995a; TRÉCOURT, *et al.*, 1995b)

Esquema 28 – Influência do grupo dirigente na seletividade da troca Br/Li

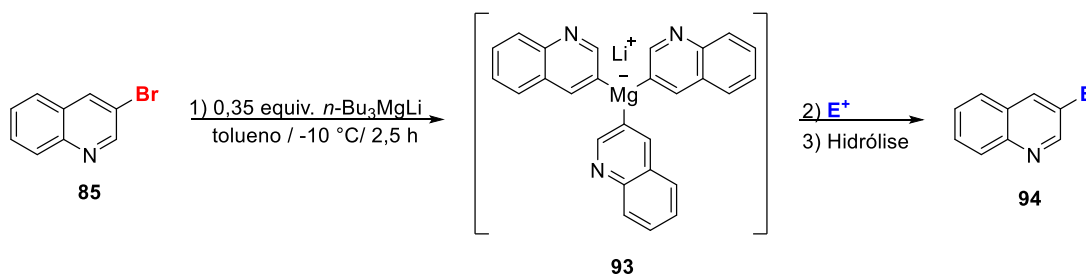
Fonte: TRÉCOURT *et al.*, 1995a; TRÉCOURT *et al.*, 1995b.

Contudo, além da reação envolvendo compostos do tipo organolítio, há o uso de reação de troca do tipo bromo-magnésio, a qual foi descrita pela primeira vez por Prévost em 1931, na conversão do brometo de cinamila em brometo de cinamilmagnésio por meio do uso do brometo de etilmagnésio (PRÉVOST, 1931). Em virtude da ocorrência de reações de adição nucleofílica com o uso de reagentes do tipo alquilítio em sistemas contendo a ligação azometina (C = N), as reações de troca halogênio-magnésio em sistemas aromáticos do tipo π -deficientes têm sido realizadas como alternativas interessantes, principalmente por meio do emprego de duas classes de organomagnésios, os magnesiatos como o $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ e os pseudo-magnesiatos como o $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$. (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; MANOLIKAKES *et al.*, 2013; METALLINOS; STROMSKI, 2012; MONGIN; QUÉGUINER, 2001)

O uso de magnesiatos ou complexos ato de magnésio (R_3MgLi) foi publicado pela primeira vez por Wittig em 1951 (WITTIG, GEORG; MEYER; LANGE, 1951). Tais complexos são preparados a partir de 2 equivalentes de $n\text{-BuLi}$ e 1 equivalente de $n\text{-BuMgBr}$ e foram aplicados por Inoue, Oshima e colaboradores nas reações de troca bromo-magnésio e

iodo-magnésio em haletos heteroaromáticos de piridina e tiofeno (INOUE *et al.*, 2001). A partir de estudos prévios em bromopiridinas, Dumouchel, Trécourt, Mongin e colaboradores relataram o uso de tributilmagnesiato de lítio, Bu_3MgLi , em reações de troca bromo-magnésio utilizando a 3-bromoquinolina como substrato padrão para o estudo metodológico (Esquema 29) (DUMOUCHEL *et al.*, 2003b; TRÉCOURT *et al.*, 1999, 2000).

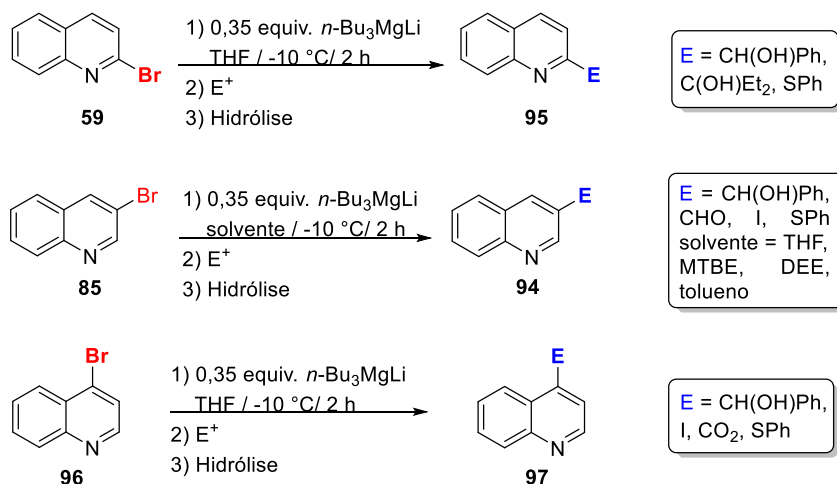
Esquema 29 – Reação de troca Br/Mg usando tributilmagnesiato de lítio



Fonte: DUMOUCHEL *et al.*, 2003b; TRÉCOURT *et al.*, 1999.

Os autores ampliaram o estudo englobando a 2- e a 4-bromoquinolina, as quais ao reagirem com $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ geraram complexos intermediários, semelhantes ao intermediário **93** (estando o magnésio ligado ao átomo de carbono que continha o bromo no correspondente substrato). Esse por sua vez, ao reagir com diferentes eletrófilos possibilitou a síntese de diferentes quinolinas substituídas nas posições 2, 3 e 4 (Esquema 30) (DUMOUCHEL *et al.*, 2003b).

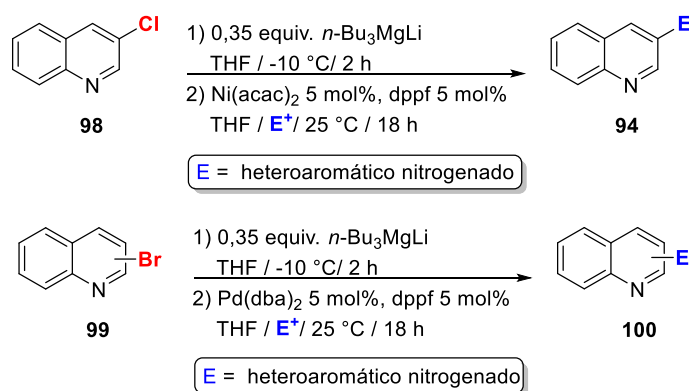
Esquema 30 – Funcionalização de bromoquinolinas via reação de troca Br/Mg



Fonte: DUMOUCHEL *et al.*, 2003b.

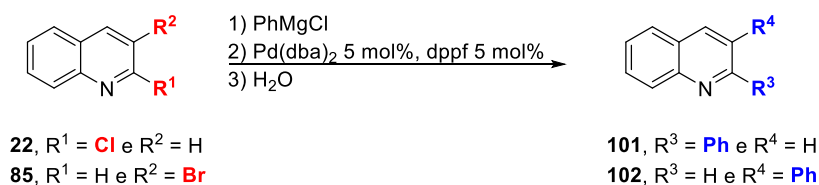
Posteriormente, os mesmos autores foram os primeiros a sintetizar uma série de heteroarilquinolinas a partir de reações de acoplamento cruzado entre os mesmos intermediários arilmagnésios com cloretos e brometos de heteroarila utilizando $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ ou $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ como catalisadores, para cloretos e brometos respectivamente, e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) como ligante para ambos (Esquema 31) (DUMOUCHEL *et al.*, 2003a).

Esquema 31 – Síntese de heteroarilquinolinas via intermediários arilmagnésios



Fonte: DUMOUCHEL *et al.*, 2003a.

Reagentes de Grignard clássicos, como *i*-PrMgCl, *i*-PrMgBr e *i*-Pr₂Mg, têm sido usados na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos (ABARBRI; DEHMEL; KNOCHER, 1999; ROTTLÄNDER *et al.*, 2000). Em reações de acoplamento cruzado do tipo Kumada, as quais fazem uso de reagentes do tipo organomagnésio, Bonnet, Quéguiner e colaboradores sintetizaram a 2- e 3-fenilquinolina a partir dos respectivos eletrófilos 2-cloroquinolina e da 3-bromoquinolina na presença de PhMgCl, utilizando $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ como catalizador e dppf como ligante (Esquema 32) (BONNET *et al.*, 2002). Num trabalho semelhante, Organ e colaboradores usaram a 2-cloro-4-metilquinolina como eletrófilo numa reação de acoplamento sob as condições de Kumada-Tamao-Corriu, a qual foi um dos exemplos para o desenvolvimento do emprego de ligantes do tipo PEPPSI (*pyridine, enhanced, precatalyst, preparation, stabilization e initiation*) para complexos de paládio nesse tipo de acoplamento cruzado (ORGAN *et al.*, 2007).

Esquema 32 – Acoplamento de Kumada-Tamao-Corriu usando haloquinolinas como eletrófilos

Fonte: ORGAN *et al.*, 2007.

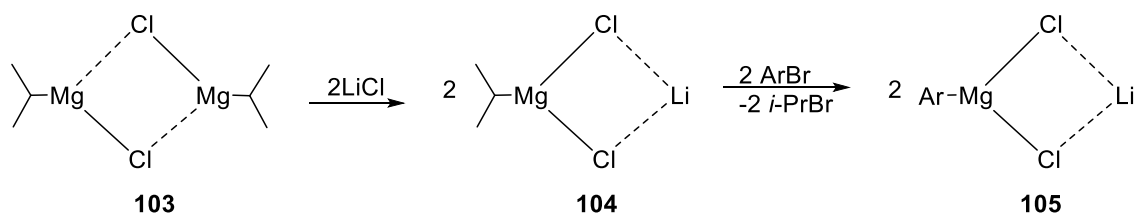
Haloquinolinas têm sido empregadas como reagentes em acoplamentos cruzados do tipo Sonogashira, Stille, Suzuki, Heck e Hiyama, como descrito numa revisão bibliográfica por Mphahlele e Lesenyeho (MPHAHLELE; LESENYEHO, 2013). Entretanto, nesse texto focaremos nas reações envolvendo espécies organometálicas geradas a partir de haloquinolinas por meio da troca bromo-metal ou iodo-metal.

Logo, temos que as velocidades das reações de troca iodo-magnésio e bromo-magnésio são diferentes, sendo os brometos trocados mais lentamente que os iodetos, além de serem influenciadas pela temperatura, uma vez que iodetos podem reagir em temperaturas mais baixas, pela presença de grupos retiradores de elétrons e pela presença de grupos quelantes que quando em posição *orto* em relação ao bromo aumentam a eficiência da troca (BOUDIER *et al.*, 2000; DAGOUSSET *et al.*, 2014). Diversos trabalhos foram publicados empregando esses reagentes na funcionalização de halopiridinas substituídas (ABARBRI *et al.*, 2000; BÉRILLON *et al.*, 1998; JENSEN *et al.*, 2002; TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.*, 1999, 2000).

Dessa forma, devido às limitações expostas acima, como a nucleofilicidade de reagentes alquilídeos, a baixa velocidade reacional na troca de bromo por magnésio (Br/Mg), a exigência de temperaturas mais altas incompatíveis com grupos funcionais sensíveis e a formação do subproduto de eliminação HX em haletos de alquila na presença de substratos ricos em elétrons, Knochel e colaboradores, baseados em estudos prévios de adição de Li(acac) em reações de troca iodo-zinco, a fim de solucionar os inconvenientes citados, passaram a investigar a adição de sais como LiBF₄, LiClO₄, LiBr, LiI e LiCl na velocidade da troca Br/Mg (KNEISEL; DOCHNAHL; KNOCHEL, 2004; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Os estudos culminaram na síntese de um novo reagente, *i*-PrMgCl·LiCl, denominado de turbo-Grignard, o qual foi capaz de funcionalizar uma diversidade de substratos aromáticos e heteroaromáticos, a partir dos respectivos brometos (BAO; ZHAO; SHI, 2015; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Neste trabalho, os autores demonstram que o LiCl aumenta a reatividade do *i*-PrMgCl por quebrar os agregados poliméricos dos reagentes de Grignard, o que aumenta o caráter

magnesiato, responsável por torna-lo mais reativo (Esquema 33) (BUTTRUS *et al.*, 1988; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004).

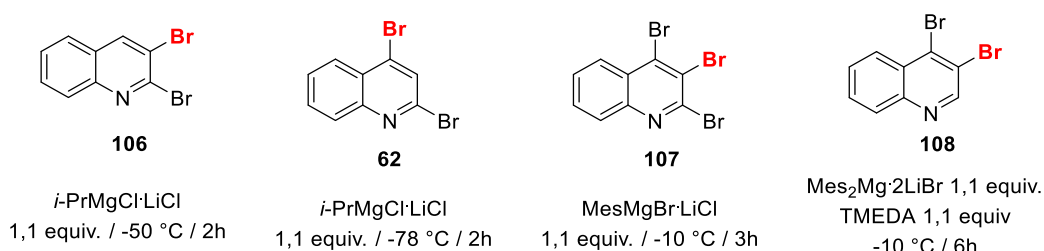
Esquema 33 – Reação de troca Br/Mg usando turbo-Grignard



Fonte: BUTTRUS *et al.*, 1998; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004.

A funcionalização seletiva de bromoquinolinas por meio da reação de troca Br/Mg utilizando reagentes do tipo organomagnésio complexados com sais de lítio foi descrita por Boudet, Knochel e colaboradores (BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007). Na 2,3-dibromoquinolina e na 2,4-dibromoquinolina, o *i*-PrMgCl·LiCl reagiu seletivamente com os bromos das posições 3 e 4 respectivamente. Contudo, para as bromoquinolinas **107** e **108**, o uso de turbo-Grignard gerou mistura regioisomérica de produtos metalados da mesma maneira como havia sido relatado para dibromopiridinas (MALLET; QUEGUINER, 1986; TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.*, 2000). O uso de reagentes com maior impedimento estérico na presença ou ausência de TMEDA propiciou a magnesiação seletivas da 2,3,4-tribromoquinolina e da 3,4-dibromoquinolina (Figura 4) (BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007).

Figura 4 – bromoquinolinas utilizadas nas reações de troca Br/Mg

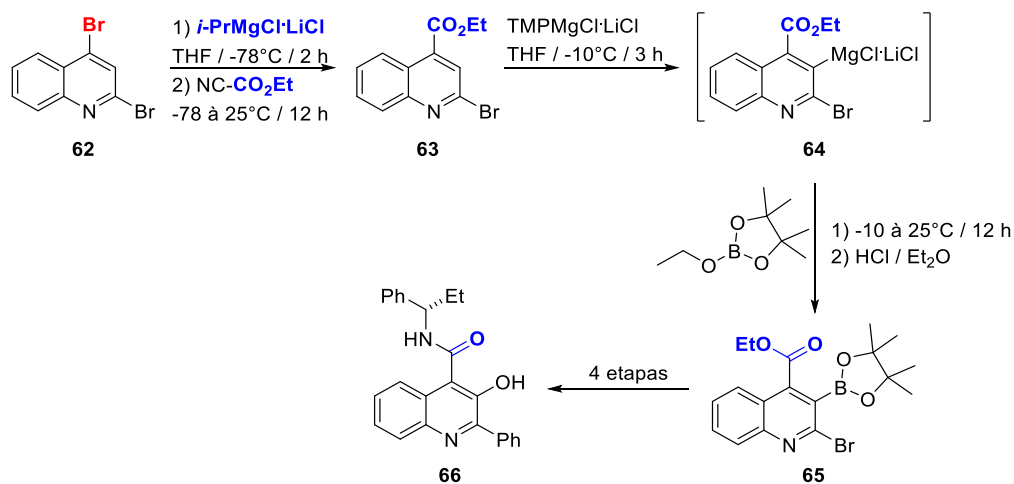


Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007.

Nesse mesmo trabalho, como aplicação sintética, os autores por meio do estudo metodológico desenvolvido para funcionalização regioseletiva múltipla de quinolinas via magnesiação, empregando tanto os reagentes organometálicos citados acima como as bases mistas de magnésio e lítio, $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $(\text{TMP})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, sintetizaram o talnetant **63**

(Esquema 18), um antagonista do receptor de neurocinina 3, estudado para uso em incontinência urinária, síndrome do intestino irritado e esquizofrenia (BOUDET; LACHS; KNOCHHEL, 2007).

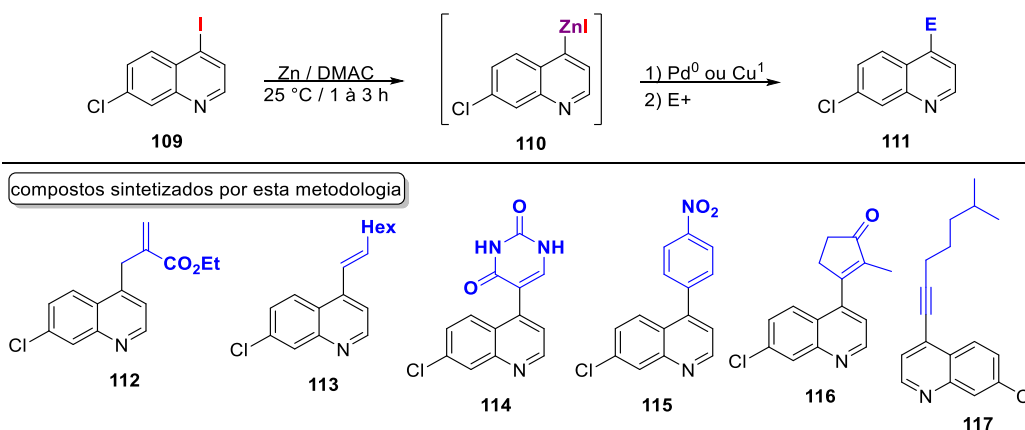
Esquema 18 – Síntese do talnetant



Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHHEL, 2007.

No entanto, o uso do reagente turbo-Grignard na funcionalização de outras haloquinolinas, como a 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**), um potencial substrato para as reações de troca I/Mg, ainda permanece pouco explorado. A reatividade deste substrato foi descrita por Bhanu Prasad, Knochel e colaboradores na preparação de reagentes do tipo organozinco, por meio da reação de inserção metálica, que não serão abordados nas investigações deste trabalho, a partir de heterociclos nitrogenados em reações de acoplamento cruzado de Negishi (Esquema 34) (BHANU PRASAD *et al.*, 1997).

Esquema 34 – Reação de troca Zn/I usando a 7-cloro-4-iodoquinolina

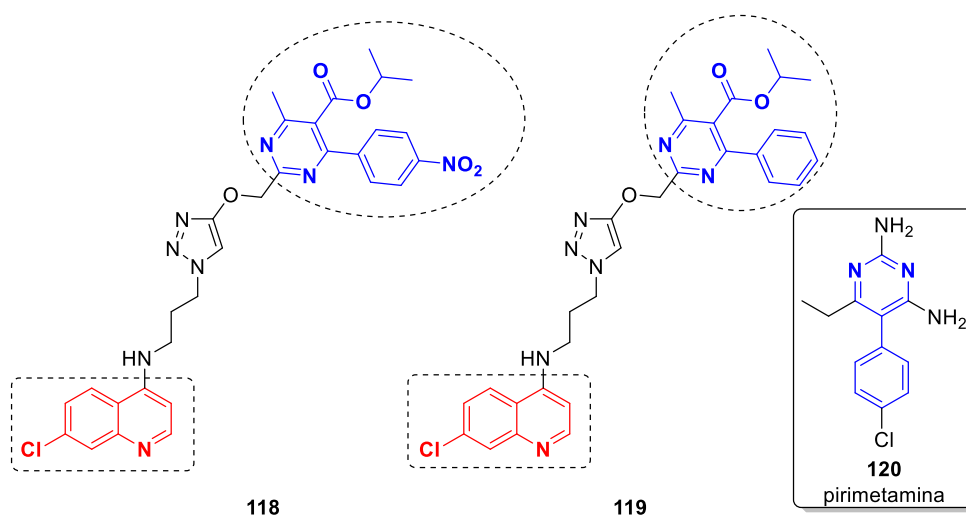


Fonte: BHANU PRASAD *et al.*, 1997.

1.5 Quinolininas: compostos com potencial atividade antiproliferativa

Recentemente, Singh e colaboradores sintetizaram uma série de híbridos de pirimidinas-cloroquinolinas espaçadas por 1,2,3-triazóis, dos quais dois compostos, **118** e **119**, foram ativos frente as cepas Dd2 de *P. falciparum* que são resistentes à cloroquina (Figura 5) (CHOPRA; CHIBALE; SINGH, 2018). Nesse trabalho os autores propõem o uso de híbridos moleculares contendo dois grupos farmacofóricos (porção da molécula responsável por desencadear uma resposta biológica quando em contato com o alvo terapêutico) importantes para o tratamento da malária, a cloroquinolina, presente nos fármacos cloroquina e primaquina, e a pirimidina, presente no fármaco pirimetamina, os quais estão ligados por meio de uma cadeia carbônica contendo o anel triazólico (CHOPRA; CHIBALE; SINGH, 2018). A proposta desses novos compostos bioativos é o planejamento racional de suas estruturas visando a “biterapia covalente”, a qual envolve a união de dois farmacóforos num único composto contendo duas porções ativas, o que possibilita a agregação de algumas vantagens na terapêutica de enfermidades como a adequação da dose a ser administrada, minimização da toxicidade, capacidade de melhorar a combinação de fármacos e oferecer uma alternativa para o desenvolvimento da resistência do parasita invasor (MUREGI; ISHIH, 2009).

Figura 5 - híbridos de pirimidinas-cloroquinolinas espaçadas por 1,2,3-triazóis

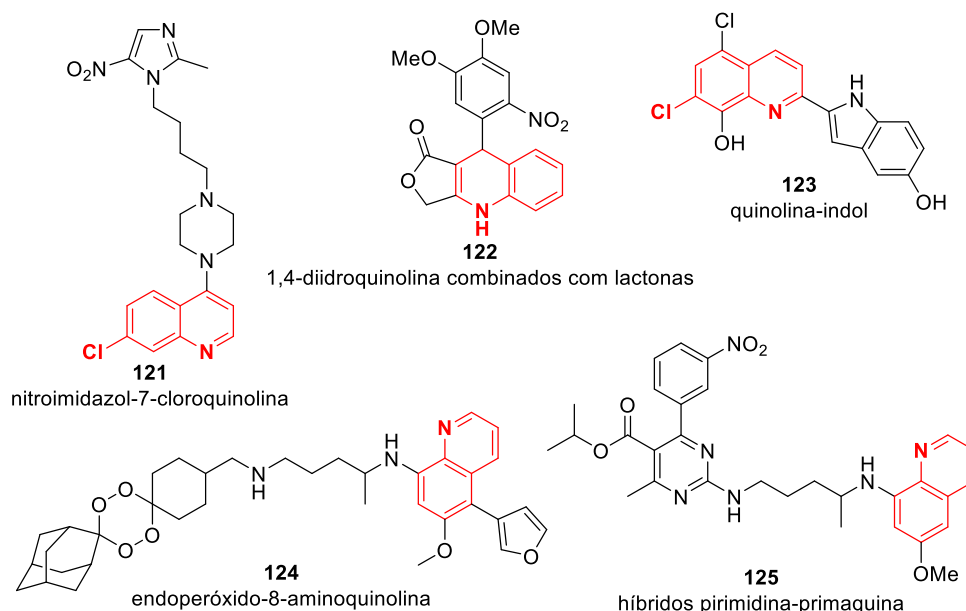


Fonte: CHOPRA; CHIBALE; SINGH, 2018; MUREGI; ISHH, 2009.

Diversos compostos envolvendo o núcleo quinolínico têm sido sintetizados em abordagens planejadas para aplicação em química medicinal (Figura 6) como: conjugados de nitroimidazol-7-cloroquinolina como agentes contra a *Mycobacterium tuberculosis*

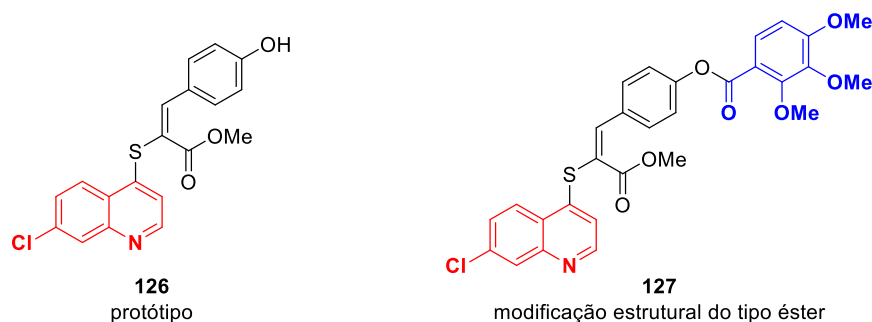
(antimicobactéria), derivados quinolina-indol como ligantes dirigidos para multialvos no tratamento da doença de Alzheimer, derivados 1,4-diidroquinolina combinados com lactonas como análogos sintéticos de lactonas ariltetralinas de lignanas com atividade antibacteriana, híbridos de endoperóxido-8-aminoquinolina como agente antimalárico de duas fases (agindo em diferentes fases do ciclo de vida dos parasitas causadores de malária, no estágio em que o *P. falciparum* encontra-se no interior dos eritrócitos e no estágio que o *P. berghei* encontra-se no fígado), híbridos pirimidina-primaquina com atividade antiplasmodial, também com atuação em dois estágios do ciclo do parasita, dentre outros exemplos presentes na literatura (CAPELA *et al.*, 2018; KAUR, H. *et al.*, 2015; LAURENTIZ *et al.*, 2018; SHALINI *et al.*, 2018; WANG, Z. *et al.*, 2018).

Figura 6 - Derivados quinolínicos bioativos sintetizados pós planejamento molecular



Fonte: CAPELA *et al.*, 2018; KAUR, H. *et al.*, 2015; LAURENTIZ *et al.*, 2018; SHALINI *et al.*, 2018; WANG, Z. *et al.*, 2018

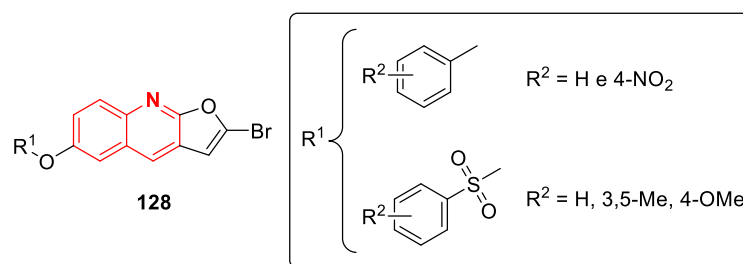
Além destes, Romero, Charris e colaboradores, no estudo de otimização do composto quinolínico protótipo **126** desenvolvido pelo próprio grupo de pesquisa, observaram que a nova série sintetizada, além de apresentar atividade antimalárica também apresentou atividade citotóxica para duas linhagens celulares humanas presentes na leucemia (Figura 7). A atuação de agentes antimaláricos como antineoplásicos já foi relatada para algumas moléculas, sendo um exemplo clássico, a cloroquina, um fármaco de primeira escolha no tratamento da malária, a qual causa a morte de células cancerosas por induzir apoptose das células e aumentar a autofagia em gliomas (KIM *et al.*, 2010; KUNDU *et al.*, 2015; NORDSTRØM *et al.*, 2015).

Figura 7 - Derivados quinolínicos com atividades antimalária e antitumoral

Fonte: ROMERO *et al.*, 2018

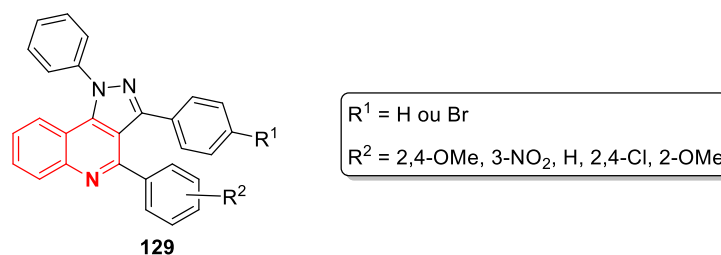
Nos últimos anos, alguns trabalhos publicados têm demonstrado a relevância do uso de quinolinas e seus análogos na busca por novos quimioterápicos, principalmente por meio da inibição de enzimas do tipo tirosina quinase, proteosoma e as envolvidas na polimerização da tubulina e no reparo de DNA (SOLOMON; LEE, 2011). Como exemplo dos avanços nessa área de investigação que alia síntese orgânica e as ferramentas da química medicinal temos:

- a síntese de novos derivados furo[2,3-b]quinolinas (Figura 8), os quais foram planejados via estudos de *docking* com ligantes de DNA-Topo II, como inibidores da atividade proliferativa de células tumorais de câncer de mama, cólon, pulmão e osteosarcoma (WANG, B. *et al.*, 2018);

Figura 8 - Derivados furo[2,3-b]quinolinas

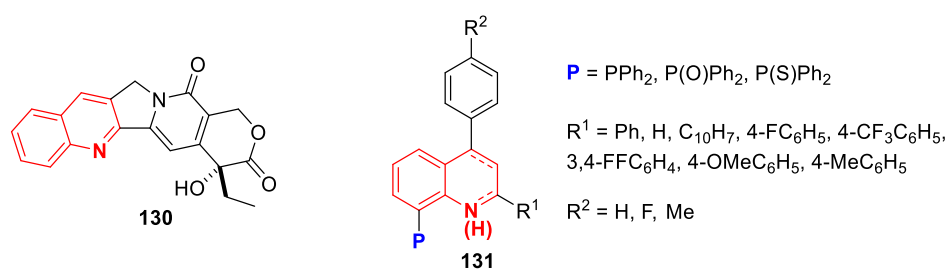
Fonte: WANG, B. *et al.*, 2018.

- derivados pirazolo-quinolina (Figura 9), sintetizados com base em dados de atividade da literatura dos heterociclos separados, utilizando a estratégia de fundir os núcleos num único agente, o qual foi eficaz em inibir a atividade proliferativa das linhagens de câncer de pulmão, de medula cervical, de neuroblastoma, de fígado e de glândulas mamárias (KASABOINA *et al.*, 2018);

Figura 9 - Derivados pirazolo-quinolina

Fonte: KASABOINA *et al.*, 2018.

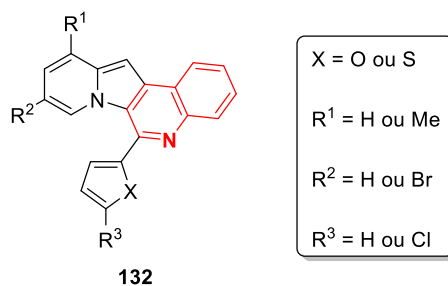
- derivados quinolínicos e 1,2,3,4-tetraidroquinolínicos contendo substituintes do tipo fósforo como agentes antiproliferativos (Figura 10), foram planejados e sintetizados como híbridos moleculares, em vista da estrutura do inibidor de topoisomerase I, camptotecina (**130**), utilizando como estratégia, a incorporação de grupamentos fosfina, sulfeto de fosfina e óxido de fosfina num anel heterocíclico de estrutura privilegiada em ativos farmacêuticos, como a quinolina, mantendo uma planaridade similar a estrutura de referência (ALONSO *et al.*, 2018);

Figura 10 - Derivados quinolínicos e 1,2,3,4-tetraidroquinolínicos contendo substituintes do tipo fósforo

Fonte: ALONSO *et al.*, 2018.

- uma nova classe de fotossensibilizadores com atividade fotodinâmica para o tratamento do câncer inclui compostos do tipo indolizino[3,2-c]quinolinas (Figura 11), as quais induzem quebras no DNA por meio da luz, o que leva a uma disfunção mitocondrial e apoptose das células tumorais (KWON *et al.*, 2018).

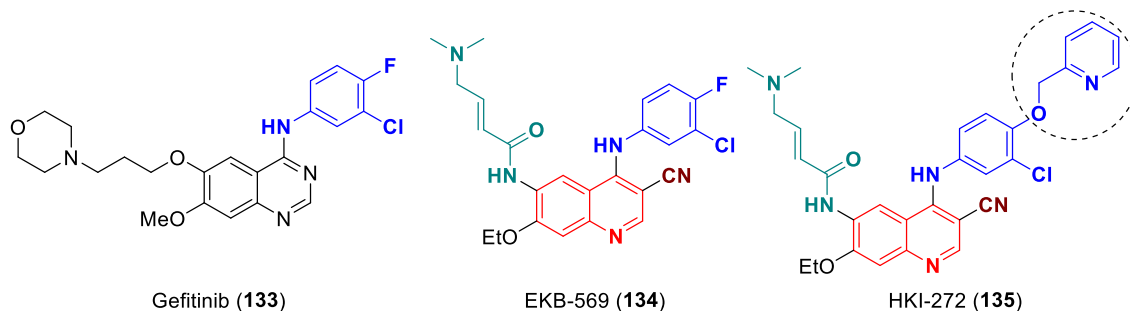
Figura 11 - Derivados quinolínicos como uma nova classe de fotossensibilizadores com atividade fotodinâmica para o tratamento do câncer



Fonte: KWON *et al.*, 2018.

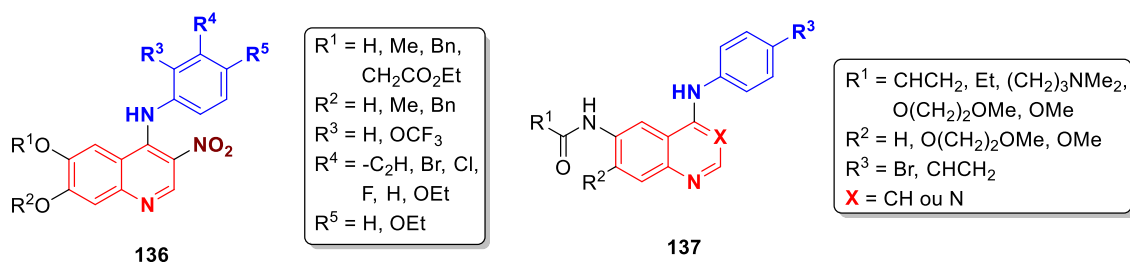
Além dos mecanismos de ação citados anteriormente usados no tratamento de neoplasias, um outro que merece destaque são os inibidores dos receptores da enzima tirosina quinase, uma vez que a presença de altos níveis de receptores de fator de crescimento epidermal (EGFR ou Her-1 ou ErbB-1) está associada com tumores sólidos (FRY, 1999). O EGFR é um receptor que se caracteriza por apresentar uma porção extracelular de natureza glicoproteica, uma porção transmembrana e um domínio intracelular com atividade de enzima quinase, a qual é a porção afetada pelos inibidores, uma vez que a transdução do sinal mediado por este domínio interfere na proliferação, migração, diferenciação e apoptose celular (ADAMS, 2001; WEE; WANG, 2017).

A investigação de compostos quinolínicos como inibidores de EGFR foi descrito por Wissner e colaboradores, os quais em trabalhos prévios envolvendo *docking* molecular em anilinoquinazolininas, sintetizaram uma série de 4-anilinoquinolinas substituídas na posição 3 por uma nitrila (que mimetizaria o correspondente nitrogênio no núcleo quinazolínico, além de estabilizar a distribuição de carga necessária para interação com EGFR), na posição 6 por um grupo aceptor de Michael (no intuito de estabelecer uma ligação covalente com resíduo 773 do aminoácido cisteína) e na posição 7 por grupos capazes de interagir com a água, dos quais o composto **134** denominado de EKB-569 apresentou melhor atividade antitumoral (Figura 9) (WISSNER *et al.*, 2002, 2003). Posteriormente, Tsou e colaboradores, a partir de um estudo de relação estrutura atividade (SAR), propuseram que grupos lipofílicos maiores aumentariam a interação com receptores do tipo HER-2 ou ErbB-2, uma subfamília dos receptores EGFR, sendo que o composto **135**, denominado de HKI-272, foi o que apresentou melhor perfil de inibição (Figura 12) (TSOU *et al.*, 2005).

Figura 12 - Inibidores de EGFR, gefitinib (**133**), EKB-569 (**134**) e HKI-272 (**135**)

Fonte: TSOU *et al.*, 2005.

Uma modificação estrutural na posição 3 do anel quinolínico foi descrita por Liu e colaboradores, os quais sintetizaram uma série de 3-nitroquinolinas dissustituídas com grupos alcoxi nas posições 6 e 7 e uma porção anilina na posição 4 (Figura 13) (LI, H. *et al.*, 2008). O grupo nitro é responsável por fazer uma interação do tipo ligação de hidrogênio com a proteína alvo, do mesmo modo que o grupo ciano nas quinolina-3-carbonitrilas e o nitrogênio da posição 3 em quinazolininas, uma vez que este espaço contém uma molécula de água, a qual pode ser substituída por grupos pequenos (LI, H. *et al.*, 2008; SHEWCHUK *et al.*, 2000). Por outro lado, Pawar e colaboradores sintetizaram uma série de 4-anilinoquinazolininas e 4-anilinoquinolinas dissustituídas nas posições 6 e 7 e com grupos na posição *meta* da porção anilina, visando uma interação irreversível do tipo covalente entre o grupo da posição 7 do anel quinolínico e o resíduo 797 do aminoácido cisteína do receptor (Figura 13) (PAWAR *et al.*, 2010).

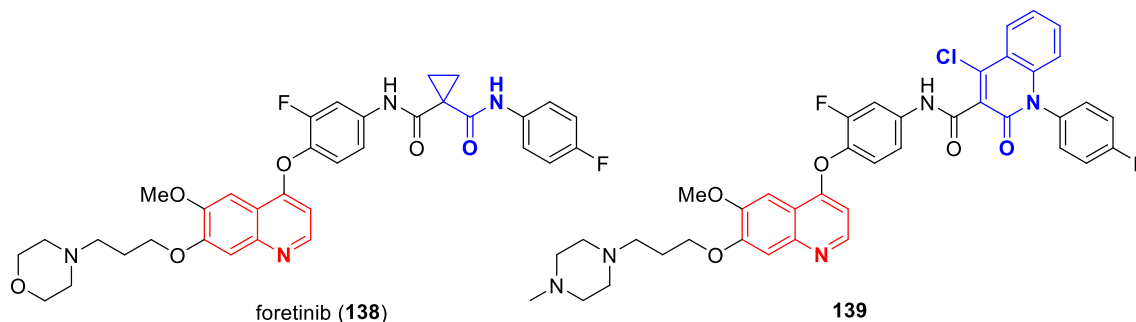
Figura 13 – Série das 3-nitroquinolinas, 4-anilinoquinazolininas e 4-anilinoquinolinas como inibidores de EGFR

Fonte: PAWAR *et al.*, 2010.

A substituição da porção 4-anilina foi descrita por Zheng, Tang e colaboradores, os quais sintetizaram uma série de derivados 4-fenoxiquinolinas 6,7-disubstituídas partindo do foretinib (**138**) como composto líder modelo, propondo a alteração do grupo ciclopropil por uma δ -lactama fundida a um benzeno, sendo o composto **139** avaliado como sendo duas vezes

mais citotóxico que o fármaco de referência **138** para as linhagens de células tumorais de pulmão, cólon e glioblastoma (Figura 14) (TANG *et al.*, 2016).

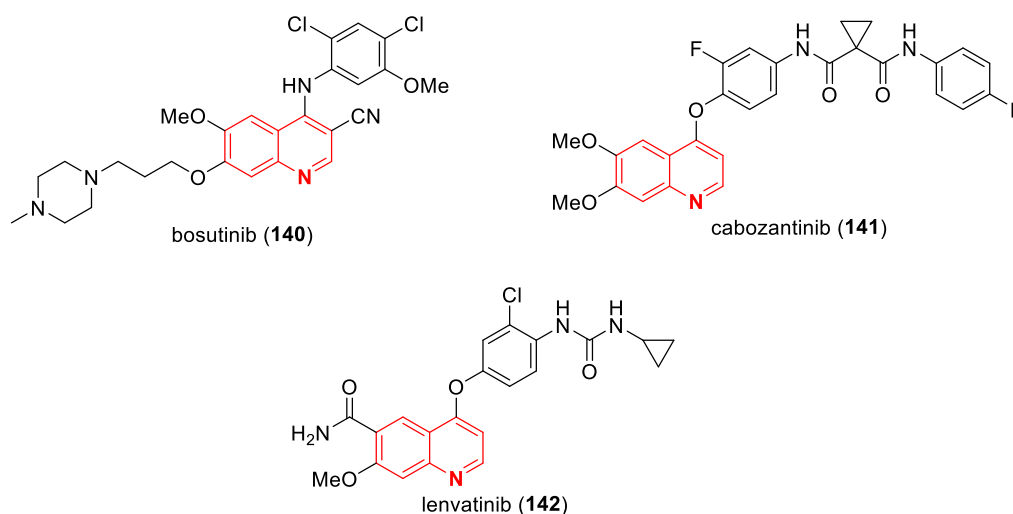
Figura 14 - Derivado 4-fenoxiquinolinas 6,7-dissubstituídas **139** sintetizado a partir do foretinib (**138**)



Fonte: TANG *et al.*, 2016.

Diversos trabalhos têm sido publicado nos últimos anos envolvendo modificações estruturais no esqueleto quinolínico, posições 2, 3, 4, 6 e 7 como abordados anteriormente, em busca de novos agentes citotóxicos no combate a diferentes linhagens de células tumorais (ABDELLATIF *et al.*, 2017; ALY *et al.*, 2017; CHAUHAN *et al.*, 2016; EL-SAYED *et al.*, 2018; IBRAHIM *et al.*, 2015; YADAV *et al.*, 2016). Recentemente, alguns fármacos contendo o núcleo quinolínico foram aprovados como inibidores do receptores do tipo tirosina quinase mutantes como: bosutinib (**140**), cabozantinib (**141**) e lenvatinib (**142**) (Figura 15) (DING *et al.*, 2014; FLICK *et al.*, 2017).

Figura 15 - Derivados quinolínicos bioativos



Fonte: DING *et al.*, 2014; FLICK *et al.*, 2017.

Dessa forma, o núcleo quinolínico tem sido um dos esqueletos azanaftalenos mais estudados pelo fato de se tratar de uma estrutura privilegiada do ponto de vista biológico e de alta relevância em química medicinal (CARMO *et al.*, 2011; COIMBRA *et al.*, 2010; MAHAJAN *et al.*, 2007; SAVEGNAGO *et al.*, 2013). Contudo, dentre a diversidade de derivados quinolínicos pesquisados, a 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**), um potencial substrato para funcionalização por meio da troca I/Mg, ainda permanece pouco explorado na síntese de cloroquinolinas substituída na posição 4 com grupos contendo a função álcool, uma vez que tais compostos podem ser vistos como bioisómeros das anilinoquinolinas descritas anteriormente, as quais apresentam um perfil adequado para a atividade citotóxica em linhagens tumorais de glioblastoma, glioma e de câncer de cólon retal e de mama por meio da inibição dos receptores do tipo EGFR.

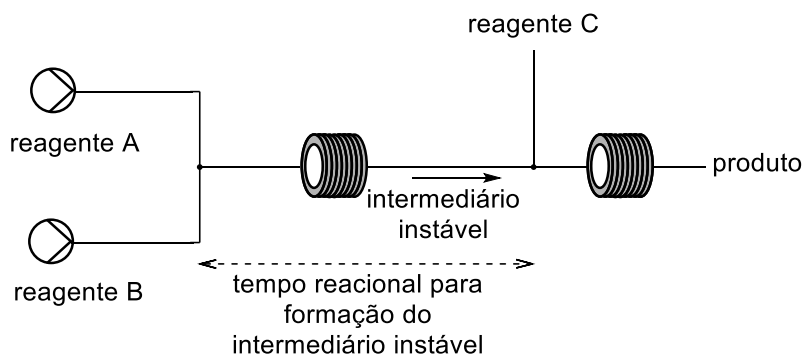
1.6 Fluxo Contínuo

Nos últimos anos, os processos em fluxo contínuo têm se destacado como uma interessante alternativa para a realização de reações de maneira segura, mais rápida, escalonável, com menor custo e melhor economia de átomos (ANASTAS; ZIMMERMAN, 2003; GUTMANN; CANTILLO; KAPPE, 2015; MACHADO *et al.*, 2014). A química em fluxo também proporcionou um ganho no tempo de análise das reações a partir do monitoramento *on-line* de reações com o acoplamento do sistema de reatores a espectrômetros de massa e espectrofotômetros de infra-vermelho, por exemplo (BRODMANN *et al.*, 2012; BROWNE, DUNCAN L. *et al.*, 2012; PASTRE; BROWNE; LEY, 2013). Uma das mais interessantes vantagens que o emprego desta tecnologia nos apresenta é a utilização de micro reatores, os quais por apresentarem diâmetros reduzidos, proporcionam um melhor ambiente reacional, uma vez que as transferências de massa e calor se processam de forma otimizada (YOSHIDA, 2010).

Outras vantagens relacionadas ao uso de micro reatores são: a eficiência na mistura entre os reagentes, a qual é obtida por meio de fluxos turbulentos e da redução dos caminhos de difusão, e o controle do tempo reacional, chamado de tempo de residência, o qual é definido como o tempo em que a solução do reagente permanece no interior do reator (ANASTAS; ZIMMERMAN, 2003; MACHADO *et al.*, 2014). Este último é determinante para reações envolvendo intermediários instáveis muito reativos, uma vez que a utilização do mesmo antes da decomposição é essencial para a formação do produto. Nesse sentido, o uso de micro reatores

permite o uso mais adequado desses intermediários de curto tempo de vida, por meio do controle do tempo de residência e do comprimento do reator (Esquema 35) (YOSHIDA, 2010).

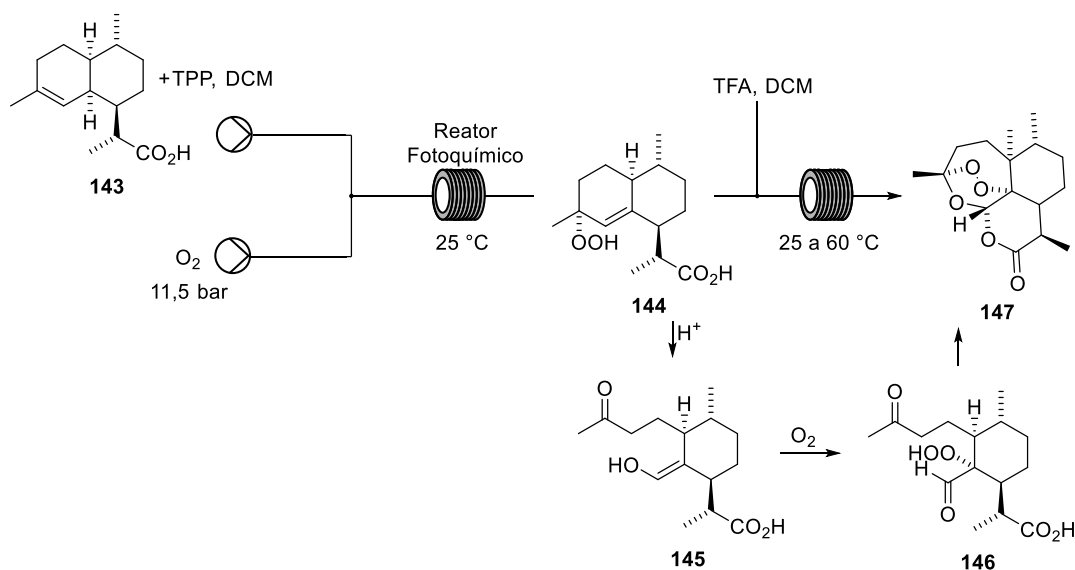
Esquema 35 – Configuração de micro reatores para intermediários de curto tempo de vida



Fonte: YOSHIDA, 2010.

As características mencionadas anteriormente permitem um fino controle da estequiometria da reação, o que resulta em maior seletividade, menor geração de resíduos e subprodutos de reações colaterais indesejáveis (FANELLI *et al.*, 2017; WILES; WATTS, 2012). Nos últimos anos, diversas metodologias em regimes de fluxo contínuo têm sido relatadas na literatura como ferramentas sintéticas eficientes para a obtenção de produtos naturais, como a semi-síntese do anti-malárico artemisinina (**147**) (Esquema 36), por exemplo (PASTRE; BROWNE; LEY, 2013). Nesse trabalho, os autores utilizaram um reator fotoquímico para promover uma reação entre o ácido diidroartemisínico (**143**) e o oxigênio para gerar o intermediário **144**, o qual, após uma clivagem de Hock seguida de uma oxidação, sofrerá sucessivas condensações para gerar a artemisinina em 39% de rendimento. Logo, o emprego do reator fotoquímico possibilitou a obtenção do fármaco em 4,5 minutos, além de propiciar o escalonamento em baixo custo, sendo a produção de 200 g de fármaco por dia (LÉVESQUE; SEEBERGER, 2012).

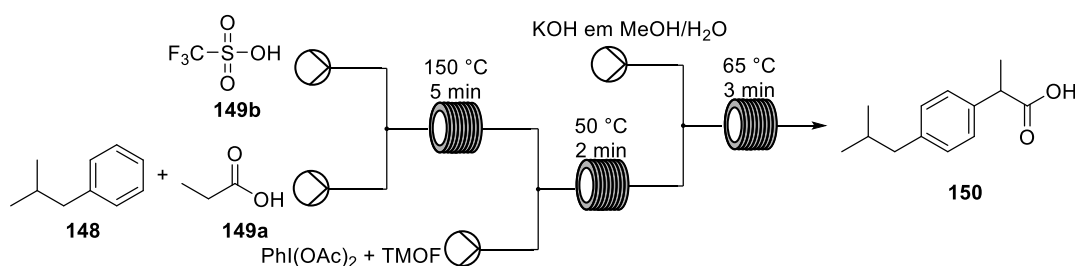
Esquema 36 – Semi-síntese da artemisina (146) em fluxo contínuo



Fonte: PASTRE; BROWNE; LEY, 2013

Além da fotoquímica, a química em fluxo tem sido combinada a outras tecnologias como a irradiação por micro-ondas, a imobilização de catalisadores e eletroquímica, por exemplo, para o preparo de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) (PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016). Essa versatilidade propicia a realização de todas as etapas de uma síntese de modo contínuo, dispondo os diferentes reatores de cada etapa em linha, a fim de obter o produto final ao término da corrida. Tal estratégia foi empregada, por exemplo, nas sínteses do alpidem, propranolol e do ibuprofeno (Esquema 37) (BOGDAN *et al.*, 2009; DE ANGELIS *et al.*, 2019; GUETZOYAN *et al.*, 2013).

Esquema 37 – Síntese do ibuprofeno (150) em fluxo contínuo

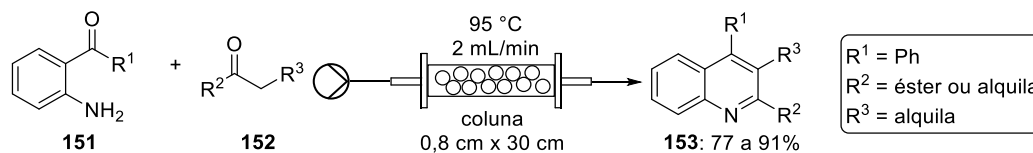


Fonte: BOGDAN *et al.*, 2009; DE ANGELIS *et al.*, 2019; GUETZOYAN *et al.*, 2013

Nesse contexto, Cravotto e colaboradores empregando um reator de fluxo simples contendo uma bomba de HPLC e um catalisador imobilizado (coluna preenchida com sílica gel contendo ácido 3-propilsulfônico e um adsorvente comercial) sintetizaram quinolinas

funcionalizadas por meio da ciclização de Friedländer (Esquema 38) (CRAVOTTO *et al.*, 2010).

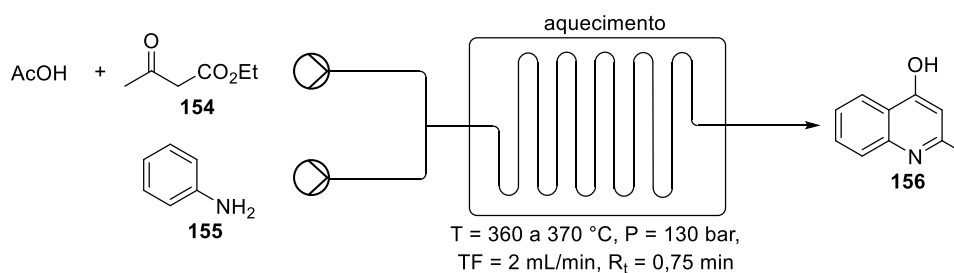
Esquema 38 – Ciclização de Friedländer em fluxo contínuo



Fonte: CRAVOTTO *et al.*, 2010.

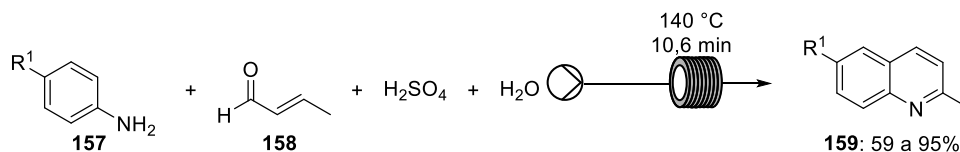
Em 2012, Lengyel, Dormán e colaboradores utilizando uma versão do reator X-Cube Flash^{TM10®}, como uma alternativa ao micro-ondas, realizaram a reação de ciclização térmica (reação de Conrad-Limpach) entre a anilina (**155**) e o β -cetoéster **154** para gerar a 2-metil-4-hidroxiquinolina **156** em 92% de rendimento (Esquema 39) (LENGYEL *et al.*, 2012). O procedimento em fluxo contínuo permitiu o uso de THF como solvente, ao invés do éter difenílico, o qual possibilitou uma finalização mais fácil da reação, bem como a automação e o escalonamento, pelo fato de se poder usar um solvente de mais baixo ponto de ebulição sob alta pressão. A partir do mesmo sistema outros derivados quinolínicos foram sintetizados em bons rendimentos reacionais.

Esquema 39 – Reação de Conrad-Limpach em fluxo contínuo



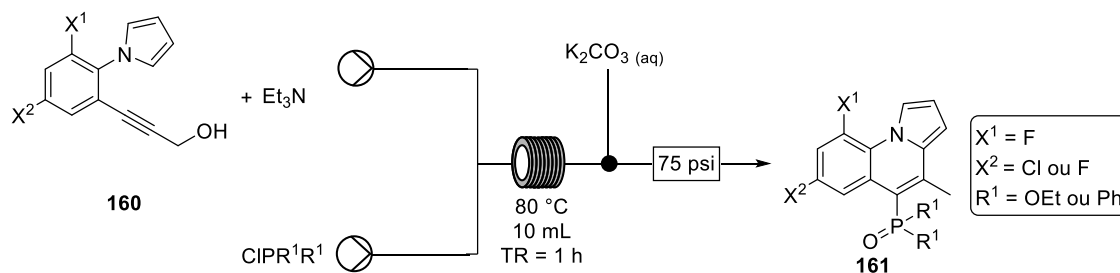
Fonte: LENGYEL *et al.*, 2012.

Ainda dentro dos métodos clássicos de preparo de quinolinas, Yalgın, Len e colaboraderes desenvolveram um protocolo, de acordo com os princípios da química verde, para o preparo de 2-metilquinolinas funcionalizadas utilizando a reação de Doebner-Miller (YALGIN; LUART; LEN, 2016). A mistura reacional contendo arilamina, crotonaldeído, ácido sulfúrico e água foi bombeada para um reator tubular à $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ empregando uma taxa de fluxo de 1 mL/min e um tempo de residência de $10,6\text{ min}$ para obter derivados do tipo **159** em bons rendimentos reacionais (Esquema 40).

Esquema 40 – Reação de Doebner-Miller em fluxo contínuo

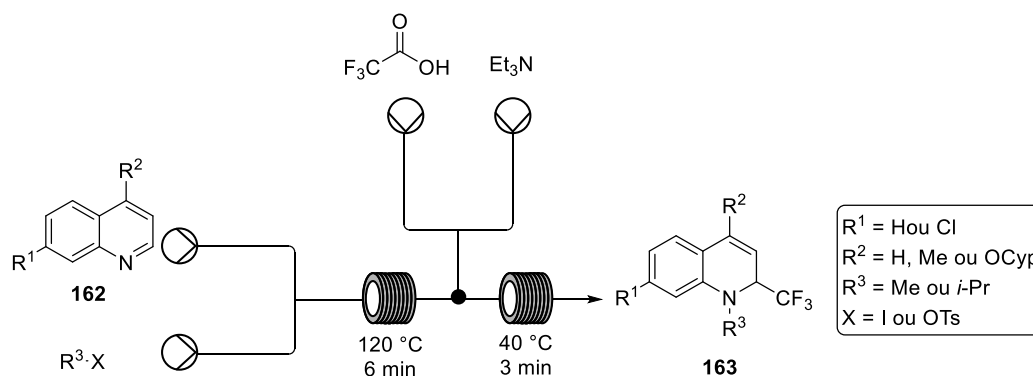
Fonte: YALGIN; LUART; LEN, 2016

Entretanto, além das metodologias clássicas, outras estratégias podem ser utilizadas no preparo de quinolinas, como a utilizada por Baxendale e Baumann, que sintetizaram pirrolo[1,2-a]-quinolinas substituídas, a partir do rearranjo sigmatrópico [2,3] de um derivado de álcool propargílico **160** contendo um anel pirrólico em sua estrutura, empregando um sistema de fluxo da Vapourtec-E-series® (Esquema 41) (BAUMANN; BAXENDALE, 2015). A aplicação do processo em fluxo reduziu o tempo reacional quando comparada ao de batelada (de 1 a 8 h), além de possibilitar a produção na escala de 18 mmol/h.

Esquema 41 – Síntese de pirrolo[1,2-a]-quinolinas substituídas em fluxo contínuo

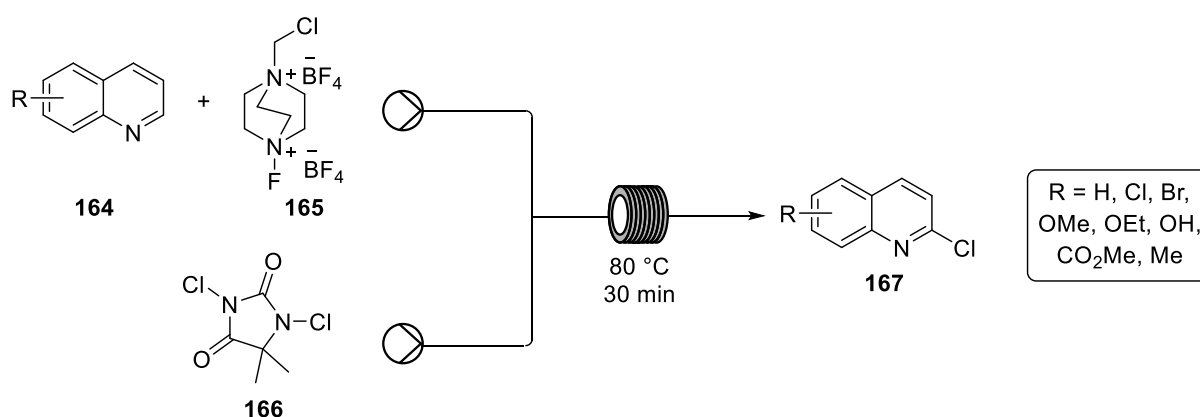
Fonte: BAUMANN; BAXENDALE, 2015

Porém, além da síntese do anel quinolínico em fluxo, a funcionalização do mesmo pode ser realizada de modo semelhante como no trabalho de Therkelsen, Lindhardt e colaboradores, os quais desenvolveram um método para a obtenção de amins heterocíclicas difuncionalizadas (THERKELSEN; RASMUSSEN; LINDHARDT, 2015). Os autores utilizaram dois reatores tubulares para a *N*-alquilação e α -trihalometilação de quinolinas e isoquinolinas, com a vantagem de que as últimas puderam ser escalonadas para a produção de 94 mmol/h com o tempo de residência de 9 min (Esquema 42).

Esquema 42 – Trihalometilação de quinolinas em fluxo contínuo

Fonte: THERKELSEN; RASMUSSEN; LINDHARDT, 2015

Como descrito anteriormente, cloroquinolinas são importantes intermediários em química medicinal, logo o preparo de tais compostos é de extrema relevância para a síntese de fármacos (CHOPRA; CHIBALE; SINGH, 2018; HIRNER; ZACUTO, 2009; MADRID *et al.*, 2005; SINGH, P. *et al.*, 2012). Nesse sentido, Qi, Guo e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia, de modo verde e eficiente, para a síntese de 2-cloroquinolinas substituídas **167** por mediação de compostos fluorados em reatores de fluxo contínuo (QI *et al.*, 2018). No referido trabalho, os autores utilizaram um sistema da Vapourte-R-series[®] e um reator tubular de 6 mL, o qual possibilitou um melhor rendimento da reação de cloração quando comparado ao em batelada, além de diminuir o tempo reacional (Esquema 43).

Esquema 43 – Síntese de 2-cloroquinolinas substituídas em fluxo contínuo

Fonte: QI *et al.*, 2018.

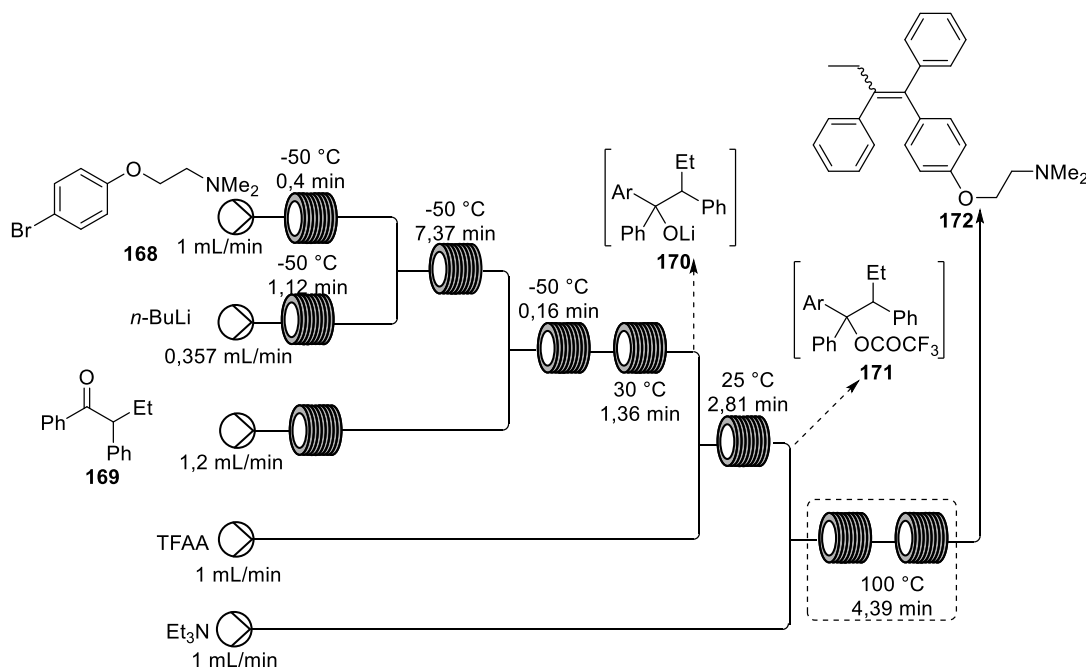
Dentre as estratégias utilizadas para a funcionalização de heteroarenos, as reações de metalação têm se mostrado uma alternativa interessante, uma vez que esta possibilita a formação de intermediários nucleofílicos capazes de reagir com uma ampla variedade de

eletrófilos disponíveis em síntese orgânica, no intuito de construir uma diversidade de compostos dentro do espaço químico almejado (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHER, 2007; KLATT *et al.*, 2014; METALATION *et al.*, 2015; NISHIMURA *et al.*, 2019). Tais reações são muito exotérmicas e sua execução geralmente requer um rigoroso controle de temperatura e das condições reacionais, como umidade e atmosfera, a fim de garantir maior seletividade e reduzir a formação de dímeros (DONG *et al.*, 2009; PETERSEN; BECKER; KNOCHER, 2014). Dessa forma, a química em fluxo, a qual tem como características marcantes a melhoria nas transferências de calor, maior eficiência na mistura de reagentes e consequentemente maior seletividade na execução de reações, tem encorajado o uso de micro reatores em protocolos de metalação, visto que estes são capazes de criar um ambiente adequado para reações extremamente sensíveis à umidade e a outras variáveis críticas como tempo e temperatura (BRODMANN *et al.*, 2012; MURRAY *et al.*, 2013; PETERSEN; BECKER; KNOCHER, 2014).

Nos últimos anos, o grupo do Professor Steven Ley, da Universidade de Cambridge no Reino Unido, um dos pioneiros na área de fluxo, tem demonstrado a aplicação de diversas reações em regime de fluxo contínuo, dentre as quais se encontram a reação de troca halogênio-lítio e metalação *orto*-dirigida (NEWBY; BLAYLOCK; *et al.*, 2014; NEWBY; HUCK; *et al.*, 2014). Além dessas, a contribuição do grupo de pesquisa inclui o desenvolvimento de equipamentos e dispositivos, como por exemplo micro reatores criogênicos, reatores tubo-em-tubo com membrana permeável a gás, sistema de extração líquido-líquido acoplado ao sistema de fluxo contínuo e outros (BROWNE, D. L.; HARJI; LEY, 2013; BRZOZOWSKI *et al.*, 2015; O'BRIEN *et al.*, 2012; POLYZOS *et al.*, 2011). Dentre as inúmeras contribuições, destaca-se a síntese do pró-fármaco (*E/Z*)-Tamoxifeno, utilizado no tratamento do câncer de mama (MURRAY *et al.*, 2013). Nesse trabalho, os autores iniciam a síntese a partir da reação de troca bromo-lítio, entre o composto **168** e o *n*-BuLi utilizando a cetona **169** como eletrófilo, para gerar o alcóxido de lítio **170**, que após reação com anidrido trifluoroacético (TFAA) formará o composto **171**, o qual dará origem à molécula alvo após uma reação de eliminação para a formação da dupla ligação, como representado de forma simplificada no esquema abaixo (Esquema 44). Cabe ressaltar que nesse trabalho foi aplicada a estratégia telescopada, do inglês *telescoped approach*, já que as reações de metalação/adição/eliminação foram telescopadas em uma única corrente de fluxo reacional (*single reaction stream*) em condições contínuas, de modo que ao final de cada etapa o referido produto apresentasse um pK_a menor, o que tornou o processo termodinamicamente favorável. Logo, o composto de interesse foi obtido em 84% de

rendimento, sendo possível sintetizar 12,43 g de tamoxifeno a cada 80 min de bombeamento dos reagentes.

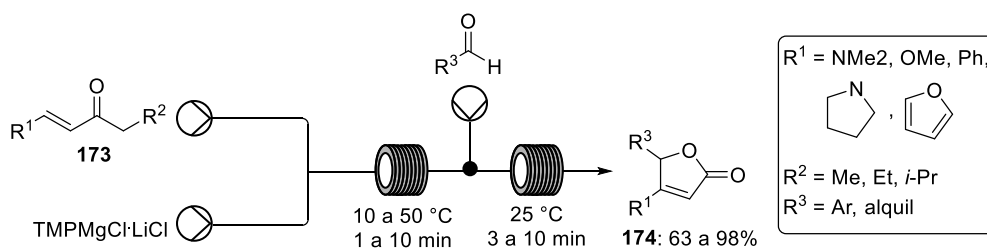
Esquema 44 – Síntese do pró-fármaco (*E/Z*)-Tamoxifeno em fluxo contínuo



Fonte: MURRAY *et al.*, 2013.

Contudo, o grupo do professor Knochel, referência mundial na química de organometálicos e de amidetos metálicos mistos, tem aplicado os mesmos reagentes, bem como amidetos de lítio e sódio e outras estratégias de metalacção, em diferentes protocolos sob condições de fluxo contínuo (GANIEK *et al.*, 2017; KETELS *et al.*, 2017; KETELS; ZIEGLER; KNOCHEL, 2017; WEIDMANN; KETELS; KNOCHEL, 2018). Dentre os trabalhos, citamos aqui a magnesiação de acrilatos utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em condições de química em fluxo, onde foi possível preparar compostos do tipo **174** em bons rendimentos reacionais, como representado de modo simplificado abaixo (Esquema 45) (GANIEK *et al.*, 2016).

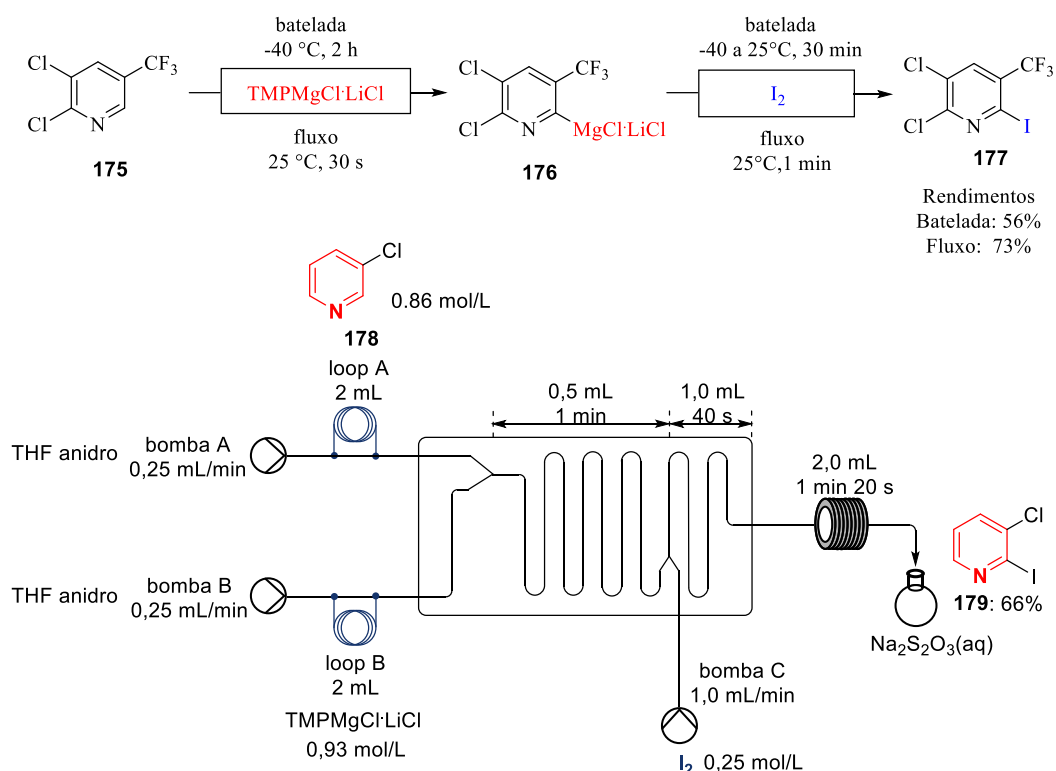
Esquema 45 – Magnesiação de acrilatos em fluxo contínuo



Fonte: GANIEK *et al.*, 2016.

Recentemente, Petersen, Knochel e colaboradores relataram a funcionalização de cloropiridinas em condições de fluxo contínuo utilizando reator em chip e o amideto misto de magnésio e lítio de forma mais rápida e em bons rendimentos reacionais quando comparada ao procedimento em batelada (Esquema 46) (PETERSEN; BECKER; KNOCHEL, 2014).

Esquema 46 – Magnesiação de cloropiridinas substituídas em fluxo contínuo



Fonte: PETERSEN; BECKER; KNOCHEL, 2014.

Embora a cloração de quinolinas em fluxo contínuo já tenha sido relatada na literatura, como mencionado anteriormente, as reações de metalações empregando as bases de Knochel-Hauser em regime de fluxo contínuo ainda permanecem pouco exploradas para as cloroquinolinas.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho foi focado no desenvolvimento de metodologias sintéticas envolvendo intermediários organometálicos, para realizar a funcionalização regiosseletiva de cloroquinolinas com o objetivo de obter bibliotecas de compostos de interesse medicinal.

2.2 Objetivos específicos

Este trabalho teve como objetivos específicos:

1. A funcionalização regiosseletiva da 4,7-dicloroquinolina por meio da metalação *orto*-dirigida empregando amidetos metálicos, a qual engloba o estudo metodológico e a racionalização da seletividade;
2. Aplicação da magnesiação da 4,7-dicloroquinolina por meio do uso da base TMPMgCl.LiCl sob condições de fluxo contínuo;
3. A funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina por meio da reação de troca halogênio-metal empregando o turbo-Grignard, a qual compreende o estudo metodológico, o planejamento molecular, a síntese de álcoois quirais e de substratos com aplicação para metalação dirigida remota (DreM);
4. Realização de ensaios biológicos de alguns compostos a fim de verificar o perfil de atividade das bibliotecas sintetizada

4 Conclusão e considerações finais

A metodologia desenvolvida neste trabalho permitiu a funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina, a qual foi funcionalizada na posição 3 por meio do uso da base LDA e na posição 8 por meio da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. O escopo da metodologia foi ampliado, e para demonstrar a relevância sintética dessa metodologia, um análogo do fármaco cloroquina foi sintetizado em bom rendimento empregando uma condição reacional em concordância com os princípios da química verde. A racionalização da regioseletividade encontrada foi realizada por meio de estudos de termoquímica computacional utilizando cálculos de DFT. De acordo com a aplicação da metodologia desenvolvida para os substratos, 4-cloroquinolina e 7-cloroquinolina, foi possível ressaltar o papel dos átomos de cloro como grupo dirigente nas litiações e magnesiações. De uma maneira geral, as reações são regidas pelos valores de $\text{p}K_a$ dos hidrogênios quinolínicos e por meio do efeito da complexação do metal da base com o par de elétrons não ligante do nitrogênio quinolínico.

A metalação dirigida utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi aplicada sobre condições de fluxo contínuo durante a realização de um estágio no laboratório do Prof. Dr. Ian Baxendale, cuja área de pesquisa é a química em fluxo. A aplicação do regime contínuo possibilitou a diminuição do tempo reacional e aumento nos rendimentos reacionais dos derivados carbinólicos de quinolina quando comparados ao processo em batelada.

Além da metalação dirigida usando amidetos metálicos, as reações de troca halogênio-metal realizadas nesse trabalho permitiram a funcionalização da posição 4 da 7-cloro-4-iodoquinolina, o qual é um potencial substrato para as reações de troca I/Mg. A partir do estudo metodológico desenvolvido foi possível preparar 33 compostos dos quais 20 são moléculas inéditas. O intermediário organomagnésio gerado pela reação de troca halogênio/metal com o $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ reagiu com diferentes eletrófilos: iodetos de arila, disseleneto de difenila, DMF e aldeídos alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos, em rendimentos reacionais que variaram de moderados a bons. Os derivados contendo a função álcool foram sintetizados como produtos majoritários frente à possibilidade da formação de compostos do tipo cetona, como uma variação da oxidação de Oppenauer em presença de reagentes de Grignard. Uma constatação interessante foi que as reações com aldeídos alifáticos não geraram cetonas, uma vez que o impedimento estérico das cadeias alquílicas desfavorecia a formação do estado de transição do tipo cadeira para a reação de oxidação. A biblioteca de compostos sintetizados nesta etapa apresenta potencialidade para atividade antiproliferativa, uma vez que o planejamento de suas estruturas foi baseado em anilinoquinolinas, as quais são descritas na literatura como sendo

parte da estrutura de fármacos utilizados no combate ao câncer como bosutinib e cabozantinib. Atualmente, a série de derivados encontra-se sob investigação da atividade biológica, com um grupo de pesquisa colaborador do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS). Os candidatos que se apresentarem mais promissores serão alvos para o preparo de carbinóis quirais. O protocolo para a síntese de derivados assimétricos foi desenvolvido utilizando o (7-cloroquinolin-4-il)(fenil)metanol (**290**), o qual foi oxidado primeiramente a cetona, que por sua vez, por meio da hidrogenação enantiosseletiva em presença de catalisadores quirais de rutênio levou à formação de álcoois assimétricos em 98% de excesso enantiomérico.

Na parte final do trabalho, substratos contendo grupos funcionais remotos foram submetidos a reações de metalação com a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, porém os resultados não permitiram o isolamento de um produto específico. O custo de se obter tais substratos pode ser considerado, o que nos motivou a investigar quinolinas mais simples que culminaram em resultados interessantes pouco explorados na literatura, a metalação do *N*-óxido de quinolina. Embora, a limitação do tempo de doutorado não tenha permitido o avanço nos resultados, os mesmos são promissores e possibilitam a obtenção de novos derivados quinolínicos.

5 Referências bibliográficas

- A. EL-HITI, G.; SMITH, K.; S. HEGAZY, A. Directed Lithiation and Substitution of Pyridine Derivatives. **Heterocycles**, v. 91, n. 3, p. 479, 2015.
- ABARBRI, M. *et al.* Preparation of New Polyfunctional Magnesiated Heterocycles Using a Chlorine-, Bromine-, or Iodine-Magnesium Exchange. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 15, p. 4618–4634, jul. 2000.
- ABARBRI, M.; DEHMEL, F.; KNOCHER, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 42, p. 7449–7453, out. 1999.
- ABDELLATIF, K. R. A. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of new 4-(4-substituted-anilino)quinoline derivatives as anticancer agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 5, p. 929–939, 23 maio 2017.
- ADAMS, J. A. Kinetic and Catalytic Mechanisms of Protein Kinases. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 8, p. 2271–2290, ago. 2001.
- ALONSO, C. *et al.* Novel topoisomerase I inhibitors. Syntheses and biological evaluation of phosphorus substituted quinoline derivatives with antiproliferative activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 149, p. 225–237, abr. 2018.
- ALY, R. M. *et al.* Novel quinoline-3-carboxamides (Part 2): Design, optimization and synthesis of quinoline based scaffold as EGFR inhibitors with potent anticancer activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p. 368–392, dez. 2017.
- AMARAL, M. F. Z. J. *et al.* Directed Metalation of 1-Ester-Substituted Indolizines: Base/Electrophile-Controlled Regioselective Functionalization. **Organic Letters**, v. 17, n. 2, p. 238–241, jan. 2015.
- ANASTAS, P. T.; ZIMMERMAN, J. B. Peer Reviewed: Design Through the 12 Principles of Green Engineering. **Environmental Science & Technology**, v. 37, n. 5, p. 94A-101A, mar. 2003.
- ANSARI, A. M.; CRAIG, J. C. A Convenient, Short Synthesis of Desethylchloroquine [7-Chloro-4-(4'-ethylamino-1'-methyl-butylamino)quinoline]. **Synthesis**, n. 02, p. 147–149, fev. 1995.
- ASHBY, E. C.; PARRIS, G. E. Composition of grignard compounds. VII. Composition of methyl- and tert-butylmagnesium halides and their dialkylmagnesium analogs in diethyl ether and tetrahydrofuran as inferred from nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 5, p. 1206–1213, mar. 1971.

BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, n. 1–2, p. 1–46, set. 1988.

BAKKER, C. N. M.; KASPERSEN, F. M. Labeling with ^{131}I of chloroquine-analogues for the detection of ocular melanoma. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 15, n. S1, p. 681–691, out. 1978.

BAKKER, C. N. M. *et al.* A study on the electrophilic iodination of chloroquine. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 17, p. 667–680, 1980.

BALKENHOHL, M.; VALSAMIDOU, V.; KNOCHER, P. Amination of 2-Pyridinesulfonic and 8-Quinolinesulfonic Acids with Magnesium Amides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 31–32, p. 5165–5168, 1 set. 2019.

BAO, R. L.-Y.; ZHAO, R.; SHI, L. Progress and developments in the turbo Grignard reagent $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$: a ten-year journey. **Chemical Communications**, v. 51, p. 6884–6900, 2015.

BARBIERI, E. J.; ROSSI, G. V.; ORZECOWSKI, R. F. Effects of Antihistamine-Epinephrine Combinations on Adjuvant Arthritis in Rats. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, n. 4, p. 648–651, abr. 1973.

BASTON, E.; PALUSZAK, A.; HARTMANN, R. W. 6-Substituted 1H-quinolin-2-ones and 2-methoxy-quinolines: Synthesis and evaluation as inhibitors of steroid 5α reductases types 1 and 2. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 10, p. 931–940, out. 2000.

BATISTA, J. H. C. *et al.* Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 5, p. 967–977, 2015.

BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. Batch and Flow Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]-quinolines via an Allene-Based Reaction Cascade. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 21, p. 10806–10816, nov. 2015.

BEAK, P.; ALLEN, D. J. Experimental evaluation of transition structure geometry for an aryl bromide-alkyllithium exchange reaction: new information relevant to the reaction mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 9, p. 3420–3425, abr. 1992.

BEAK, P.; SNIECKUS, V. Directed lithiation of aromatic tertiary amides: an evolving synthetic methodology for polysubstituted aromatics. **Accounts of Chemical Research**, v. 15, n. 10, p. 306–312, out. 1982.

BELLAN, A. *et al.* Chromium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Alkylmagnesium Reagents with Halo-Quinolines and Activated Aryl Chlorides. **Synthesis**, n. 01, p. 188–194, abr. 2017.

BÉRILLON, L. *et al.* Preparation of Highly Functionalized Pyridylmagnesium Reagents for the Synthesis of Polyfunctional Pyridines. **Synlett**, n. 12, p. 1359–1360, dez. 1998.

BERNHARDT, S.; METZGER, A.; KNOCHEL, P. Direct Addition of Functionalized Organozinc Reagents to Carbon Dioxide, Ketones and Aldehydes in the Presence of MgCl₂. **Synthesis**, n. 22, p. 3802–3810, 2010.

BERNHARDT, S. *et al.* Preparation of Solid Salt-Stabilized Functionalized Organozinc Compounds and their Application to Cross-Coupling and Carbonyl Addition Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 39, p. 9205–9209, 19 set. 2011.

BHANU PRASAD, A. . *et al.* Preparation and reactions of new zincated nitrogen-containing heterocycles. **Tetrahedron**, v. 53, n. 21, p. 7237–7254, maio 1997.

BLADES, K. *et al.* Synthesis of Benzyl Alcohol Building Blocks Bearing an Aldehyde, Pinacol Borane or Carboxylic Acid Motif via Lithium–Bromide Exchange. **Synlett**, n. 01, p. 123–127, nov. 2013.

BOCHE, G. *et al.* The Role of Ate Complexes in Halogen(Metalloid)–Metal Exchange Reactions: A Theoretical Study. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 1998, n. 9, p. 1851–1860, set. 1998.

BOGDAN, A. R. *et al.* The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 45, p. 8547–8550, 26 out. 2009.

BONGARZONE, S.; BOLOGNESI, M. L. The concept of privileged structures in rational drug design: focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 6, n. 3, p. 251–268, 18 mar. 2011.

BONNET, V. *et al.* Syntheses of substituted pyridines, quinolines and diazines via palladium-catalyzed cross-coupling of aryl Grignard reagents. **Tetrahedron**, v. 58, n. 22, p. 4429–4438, maio 2002.

BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHEL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, n. 26, p. 5525–5528, 2007.

BOUDIER, A. *et al.* New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 24, p. 4414–4435, dez. 2000.

BOZZINI, L. A. *et al.* Selective functionalization of cyano-phenyl-2-oxazolines using TMPMgCl·LiCl. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 44, p. 4186–4190, nov. 2017.

BRODMANN, T. *et al.* Continuous Preparation of Arylmagnesium Reagents in Flow with Inline IR Monitoring. **Organic Process Research & Development**, v. 16, n. 5, p. 1102–1113, maio 2012.

BROWNE, D. L.; HARJI, B. H.; LEY, S. V. Continuous Cold without Cryogenic Consumables: Development of a Convenient Laboratory Tool for Low-Temperature Flow Processes. **Chemical Engineering & Technology**, v. 36, n. 6, p. 959–967, jun. 2013.

BROWNE, DUNCAN L. *et al.* Continuous Flow Processing of Slurries: Evaluation of an Agitated Cell Reactor. **Organic Process Research & Development**, v. 15, n. 3, p. 693–697, 20 maio 2011.

BROWNE, DUNCAN L. *et al.* Continuous flow reaction monitoring using an on-line miniature mass spectrometer. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 26, n. 17, p. 1999–2010, set. 2012.

BRYCE-SMITH, D. 318. Organometallic compounds of the alkali metals. Part VI. Evidence for the formation of free alkyl radicals during certain Wurtz reactions. Homolytic reactions between alkyl-lithium compounds and alkyl halides. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 1603, 1956.

BRZOZOWSKI, M. *et al.* Flow Chemistry: Intelligent Processing of Gas–Liquid Transformations Using a Tube-in-Tube Reactor. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 2, p. 349–362, fev. 2015.

BUNSE, P.; WÜRTHWEIN, E.-U.; WÜNSCH, B. Synthesis of Substituted 1-Alkylidenephthalanes via Lithium-Promoted 5- exo - dig Cyclization. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 15, p. 1806–1812, abr. 2018.

BUTTRUS, N. H. *et al.* Some sterically hindered lithium alkylbromo- and alkylchloro-magnesates, -cadmates, and -manganates. Crystal and molecular structures of $[\text{Li}(\text{thf})_2(\mu\text{-Br})_2\text{Mg}\{\text{C}(\text{SiMe}_3)_3\}(\text{thf})]$, $[\text{Li}(\text{thf})_4][\{\text{Cd}[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]\}_3(\mu\text{-Br})_3(\mu_3\text{-Br})]\cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_{12}$, $[\{\text{Li}(\text{thf})_3(\mu_3\text{-Br})_3(\mu_3\text{-OSiMe}_3)\text{Cd}\{\text{C}(\text{SiMe}_3)_3\}]_3]$, and $[\text{Li}(\text{thf})_4][\{\text{Mn}[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]\}_3(\mu\text{-Cl})_4(\text{thf})]$ (thf = tetrahydrofuran). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 2, p. 381–391, 1988.

BYRNE, B.; KARRAS, M. Magnesium-oppenauer oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 7, p. 769–772, jan. 1987.

CAPELA, R. *et al.* Endoperoxide-8-aminoquinoline hybrids as dual-stage antimalarial agents with enhanced metabolic stability. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 149, p. 69–78, abr. 2018.

CARMACK, M. *et al.* The Synthesis of 4-(4'-Amino-1'-methylbutylamino)-7-chloroquinoline and Some 4-(4'-Monoalkylamino-1'-methylbutylamino) -7-chloroquinolines¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 68, n. 7, p. 1220–1225, jul. 1946.

CARMO, A. M. L. *et al.* Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II)

complexes as new antileishmanial and antitubercular agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 3, p. 204–209, jun. 2011.

CHAUHAN, M. *et al.* Dual inhibitors of epidermal growth factor receptor and topoisomerase II α derived from a quinoline scaffold. **RSC Advances**, v. 6, n. 81, p. 77717–77734, 2016.

CHEN, C. *et al.* Highly Enantioselective Hydrogenation of Aromatic-Heteroaromatic Ketones. **Organic Letters**, v. 5, n. 26, p. 5039–5042, dez. 2003.

CHEN, L. *et al.* Recent Progress of Small-Molecule Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against C797S Resistance in Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 10, p. 4290–4300, 24 maio 2018.

CHENG, C.-C.; YAN, S.-J. The Friedländer Synthesis of Quinolines. In: Dauben, W. G. **Organic Reactions**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1982. p. 37–201.

CHOPRA, R.; CHIBALE, K.; SINGH, K. Pyrimidine-chloroquinoline hybrids: Synthesis and antiplasmodial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 39–53, mar. 2018.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct Magnesiumation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (TMP) $_2$ Mg \cdot 2 LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681–7684, out. 2007.

COIMBRA, E. S. *et al.* Synthesis, Cytotoxicity and Antileishmanial Activity of Some N-(2-(indol-3-yl)ethyl)-7-chloroquinolin-4-amines. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 75, n. 6, p. 628–631, mar. 2010.

Combes quinoline synthesis. In: Li, J. J. **Name Reactions**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 144–146.

COMINS, D. L. *et al.* A Six-Step Synthesis of (+-)-Camptothecin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 18, p. 5120–5121, set. 1994.

COMINS, D. L.; NOLAN, J. M.; BORI, I. D. Regioselective lithium–halogen exchange and palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 2,4-dihaloquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 39, p. 6697–6699, set. 2005.

Conrad-Limpach Quinoline Synthesis. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.

CRAIG, J. C. *et al.* Absolute configuration of the enantiomers of 7-chloro-4-[[4-(diethylamino)-1-methylbutyl]amino]quinoline (chloroquine). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1167–1170, mar. 1988.

CRAVOTTO, G. *et al.* Intensification of organic reactions with hybrid flow reactors. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 49, n. 9, p. 930–935, set. 2010.

DAGOUSSET, G. *et al.* Preparation of Functionalized Lithium, Magnesium, Aluminum, Zinc, Manganese-, and Indium Organometallics from Functionalized Organic Halides. **Synthesis**, n. 23, p. 3133–3171, out. 2014.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/srep42717>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

DE ANGELIS, S. *et al.* Development of a continuous flow synthesis of propranolol: tackling a competitive side reaction. **Journal of Flow Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 231–236, dez. 2019.

DEADMAN, B. J. *et al.* Back Pressure Regulation of Slurry-Forming Reactions in Continuous Flow. **Chemical Engineering & Technology**, v. 38, n. 2, p. 259–264, fev. 2015.

DHIMAN, A. K. *et al.* Rh(III)-Catalyzed C(8)-H activation of quinoline *N*-oxides: regioselective C-Br and C-N bond formation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 20, p. 12871-12880, jul. 2019.

DING, H. X. *et al.* Synthetic approaches to the 2012 new drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 7, p. 2005–2032, abr. 2014.

Doebner-Miller Reaction. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.

DOMINGO, L. R. *et al.* Understanding the mechanism of the Povarov reaction. A DFT study. **RSC Advances**, v. 4, n. 48, p. 25268-25278, 2014.

DONG, Z. *et al.* Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl₂. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 2, p. 457–468, jan. 2009.

DOS SANTOS, F. *et al.* Directed Functionalization of Cyano-Substituted Furans and Thiophenes with TMPMgCl·LiCl. **Synlett**, n. 20, p. 2795–2800, out. 2015.

DUMOUCHEL, S. *et al.* First cross-coupling reactions of arylmagnesates: a convenient access to heteroarylquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 19, p. 3877–3880, maio 2003a.

DUMOUCHEL, S. *et al.* Tributylmagnesium ate complex-mediated bromine-magnesium exchange of bromoquinolines: A convenient access to functionalized quinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 10, p. 2033–2035, mar. 2003b.

EATON, P. E.; LEE, C. H.; XIONG, Y. Magnesium amide bases and amido-Grignards. 1. Ortho magnesiation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 20, p. 8016–8018, set. 1989.

EL-SAYED, M. A.-A. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinolines as

antitumour agents and EGFR kinase inhibitors: molecular docking study. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 199–209, 18 jan. 2018.

FANELLI, F. *et al.* Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 520–542, 14 mar. 2017.

FELDMAN, K. S.; GONZALEZ, I. Y.; BROWN, J. E. Functionalization of 2-bromo- N -benzyl indole via lithium–bromide exchange. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 23, p. 3564–3566, jun. 2015.

FIDOCK, D. A. *et al.* Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 3, n. 6, p. 509–520, 2004.

FILIPPONI, P.; GIOIELLO, A.; BAXENDALE, I. R. Controlled Flow Precipitation as a Valuable Tool for Synthesis. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 2, p. 371–375, fev. 2016

FLICK, A. C. *et al.* Synthetic Approaches to the New Drugs Approved During 2015. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 15, p. 6480–6515, ago. 2017.

FRY, D. W. Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor Family of Tyrosine Kinases as an Approach to Cancer Chemotherapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 2–3, p. 207–218, maio 1999.

GANIEK, M. A. *et al.* Barbier Continuous Flow Preparation and Reactions of Carbamoyllithiums for Nucleophilic Amidation. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, n. 43, p. 10280–10284, 17 ago. 2017.

GANIEK, M. A. *et al.* Continuous Flow Magnesiumation or Zincation of Acrylonitriles, Acrylates, and Nitroolefins. Application to the Synthesis of Butenolides. **Organic Letters**, v. 18, n. 4, p. 828–831, 19 fev. 2016.

GARCÍA-ÁLVAREZ, P. *et al.* Unmasking Representative Structures of TMP-Active Hauser and Turbo-Hauser Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 42, p. 8079–8081, 6 out. 2008.

GARCIA-BUSTOS, J. F.; GAMO, F. J. Antimalarial drug resistance and early drug discovery. **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 2, p. 270–281, 2013.

GESSNER, V. H.; DÄSCHLEIN, C.; STROHMANN, C. Structure Formation Principles and Reactivity of Organolithium Compounds. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 14, p. 3320–3334, 23 mar. 2009.

GILMAN, H.; REBB, R. L. Relative reactivities of organometallic compounds. XX. Metalation. **Journal of American Chemical Society**, v. 571, p. 197-201, 1938.

GILMAN, H.; ESMAY, D. L. Stability of an Ether Solution of Methylmagnesium Iodide. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 22, n. 9, p. 1011–1013, set. 1957.

GROS, P.; FORT, Y.; CAUBÈRE, P. Aggregative activation in heterocyclic chemistry. Part 5.† Lithiation of pyridine and quinoline with the complex base BuLi·Me₂N(CH₂)₂OLi (BuLi·LiDMAE). **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 3597–3600, 1997.

GUETZOYAN, L. *et al.* Flow chemistry synthesis of zolpidem, alpidem and other GABA A agonists and their biological evaluation through the use of in-line frontal affinity chromatography. **Chemical Science**, v. 4, n. 2, p. 764–769, 2013.

GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Continuous-Flow Technology-A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 23, p. 6688–6728, jun. 2015.

HAAG, B. *et al.* Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794–9824, 10 out. 2011.

HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effected by the alkali amides. IV. The reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides¹. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 162–168, jan. 1950.

HAUSER, C. R.; WALKER, H. G. Condensation of Certain Esters by Means of Diethylaminomagnesium Bromide 1,2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 2, p. 295–297, fev. 1947.

HIRNER, J. J.; ZACUTO, M. J. 7-Chloroquinoline: a versatile intermediate for the synthesis of 7-substituted quinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 35, p. 4989–4993, set. 2009.

IBRAHIM, D. A. *et al.* Molecular design and synthesis of certain new quinoline derivatives having potential anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 115–131, set. 2015.

INOUE, A. *et al.* Selective Halogen–Magnesium Exchange Reaction via Organomagnesium Ate Complex. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 12, p. 4333–4339, jun. 2001. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo015597v>>.

JOULE, J. A.; MILLS, K.; SMITH, G. F. Quinolines and Isoquinolines: Reactions and synthesis. In: **Heterocyclic Chemistry**. 3. ed. Londres: Chapman & Hall, 1995. p. 120–144. ISBN 0 412 41340 X.

JENSEN, A. E. *et al.* Preparation and Reactions of Functionalized Arylmagnesium Reagents. **Synthesis**, n. 4, p. 565–569, 2002.

- JEONG, H. J. *et al.* The Diverse One-Pot Reactions of 2-Quinolylzincates: Homologation, Electrophilic Trapping, Hydroxylation, and Arylation Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 45, p. 6343–6349, dez. 2018.
- KADIYALA, R. R. *et al.* Computed CH Acidity of Biaryl Compounds and Their Deprotonative Metalation by Using a Mixed Lithium/Zinc-TMP Base. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 24, p. 7944–7960, jun. 2013.
- KAGAN, H. B. Victor Grignard and Paul Sabatier: Two Showcase Laureates of the Nobel Prize for Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 30, p. 7376–7382, jul. 2012.
- KASABOINA, S. *et al.* Iodine mediated pyrazolo-quinoline derivatives as potent anti-proliferative agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 4, p. 664–667, fev. 2018.
- KAUR, H. *et al.* Primaquine–pyrimidine hybrids: Synthesis and dual-stage antiplasmodial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 266–273, ago. 2015.
- KAUR, K. *et al.* Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3245–3264, ago. 2010.
- KETELS, M. *et al.* Selective Lithiation, Magnesiumation, and Zincation of Unsymmetrical Azobenzenes Using Continuous Flow. **Organic Letters**, v. 19, n. 7, p. 1666–1669, abr. 2017.
- KETELS, M.; ZIEGLER, D.; KNOCHEL, P. Selective Zincation of 1,2-Dicyanobenzene and Related Benzonitriles in Continuous Flow Using In Situ Trapping Metalations. **Synlett**, v. 28, n. 20, p. 2817–2822, 6 dez. 2017.
- KIM, E. L. *et al.* Chloroquine activates the p53 pathway and induces apoptosis in human glioma cells. **Neuro-Oncology**, v. 12, n. 4, p. 389–400, 1 abr. 2010.
- KITAMURA, Y. *et al.* Ligand-Free and Heterogeneous Palladium on Carbon-Catalyzed Hetero-Suzuki-Miyaura Cross-Coupling. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 352, n. 4, p. 718–730, mar. 2010.
- KLATT, T. *et al.* Strategies To Prepare and Use Functionalized Organometallic Reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 10, p. 4253–4269, 16 maio 2014.
- KLOETZING, R. J.; KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. The Mg-oppenauer oxidation as a mild method for the synthesis of aryl and metallocenyl ketones. **Chemistry - A European Journal**, v. 13, n. 1, p. 215–227, 2007.
- KNEISEL, F. F.; DOCHNAHL, M.; KNOCHEL, P. Nucleophilic Catalysis of the Iodine–Zinc Exchange Reaction: Preparation of Highly Functionalized Diaryl Zinc Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 8, p. 1017–1021, fev. 2004.

KNOCHEL, P.; KOPP, F. Introduction. In: KNOCHEL, P. **Handbook of Functionalized Organometallics**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2005. p. 1–5. ISBN 9783527311316.

KONDO, Y. *et al.* TMP–Zincate as Highly Chemoselective Base for Directed Ortho Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 14, p. 3539–3540, abr. 1999.

KRASNOKUTSKAYA, E. A.; CHUDINOV, A. A.; FILIMONOV, V. D.; A new, simple, and general synthesis of *N*-oxides of iodopyridines and iodoquinolines via the diazotization-iodination of heterocyclic amino *N*-oxides in the presence of *p*-toluenesulfonic acid in water. **Synthesis**, v. 50, n. 6, p. 1368–1372, 2018.

KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 43, n. 25, p. 3333–3336, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li Amides of the Type R₂NMgCl·LiCl as Highly Efficient Bases for the Regioselective Generation of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958–2961, abr. 2006.

KRESS, T. J.; COSTANTINO, S. M. Selective brominations in nitrobenzene. A convenient synthesis of 3-bromoquinoline, 4-bromoisoquinoline, and 4-phenyl-5-bromopyrimidine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 409–410, jun. 1973.

KUNDU, C. N. *et al.* Anti-malarials are anti-cancers and vice versa – One arrow two sparrows. **Acta Tropica**, v. 149, p. 113–127, set. 2015.

KWON, S. *et al.* Mitochondria-targeting indolizino[3,2-*c*]quinolines as novel class of photosensitizers for photodynamic anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 116–127, mar. 2018.

LAURENTIZ, R. S. *et al.* Synthesis and antibacterial activity of new lactone 1,4-dihydroquinoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 4, p. 1074–1084, abr. 2018.

LENGYEL, L. *et al.* Highly efficient thermal cyclization reactions of alkylidene esters in continuous flow to give aromatic/heteroaromatic derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 738–743, fev. 2012.

LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 7, p. 1706–1709, fev. 2012.

LI, G.-H. *et al.* Copper-Catalyzed Deoxygenative C2-Sulfonylation of Quinoline *N*-Oxides

with DABSO and Phenylidiazonium Tetrafluoroborates for the Synthesis of 2-Sulfonylquinolines via a Radical Reaction. **Synthesis**, v. 51, n. 17, p. 3313–3319, 15 set. 2019.

LI, H. *et al.* Discovering novel 3-nitroquinolines as a new class of anticancer agents. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 29, n. 12, p. 1529–1538, dez. 2008.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings¹. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1–3, p. 3–26, mar. 2001.

LIU, L. *et al.* CuX-Activated N -Halosuccinimide: Synthesis of 3-Haloquinolines via Electrophilic Cyclization of Alkynyl Imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 9, p. 4625–4630, maio 2017.

LORD, A.-M. *et al.* Design, Synthesis, and Evaluation in Vitro of Quinoline-8-carboxamides, a New Class of Poly(adenosine-diphosphate-ribose)polymerase-1 (PARP-1) Inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 868–877, fev. 2009.

LUMERAS, W. *et al.* Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Aminopyridine N -Oxides, a Novel Scaffold for the Potent and Selective Inhibition of p38 Mitogen Activated Protein Kinase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 17, p. 5531–5545, set. 2009.

OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY; THE UNITED STATES GOVERNMENT. Department of veterans affairs (Estados Unidos). Michael K. Riscoe, Rolf W. Winter, Sovitj Pou, David J. Hinrichs, Jane Xu Kelly, Yuexin Li, Aaron Nielsen. **Compounds, compositions and associated methods comprising 3-aryl quinolines**. WO 2013/106847 A1. 18 jul. 2013.

MACHADO, A. H. L. *et al.* Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, 2014.

MADRID, P. B. *et al.* Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 4, p. 1015–1018, fev. 2005.

MAERTEN, E. *et al.* Direct Synthesis of Benzoylpyridines from Chloropyridines via a Palladium-Carbene Catalyzed Carbonylative Suzuki Cross-Coupling Reaction. **Synlett**, n. 12, p. 1874–1876, 2003.

MAERTEN, E. *et al.* Palladium-N-heterocyclic carbene an efficient catalytic system for the carbonylative cross-coupling of pyridine halides with boronic acids. **Tetrahedron**, v. 63, n. 3, p. 682–689, jan. 2007.

MAERTEN, E. *et al.* Preparation of pyridinyl aryl methanol derivatives by enantioselective hydrogenation of ketones using chiral Ru(diphosphine)(diamine) complexes. Attribution of

their absolute configuration by ¹H NMR spectroscopy using Mosher's reagent. **Tetrahedron**, v. 64, n. 37, p. 8700–8708, set. 2008.

MAHAJAN, A. *et al.* Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential antimalarial and anticancer agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 20, p. 5683–5685, out. 2007.

MAKOSZA, M.; BIAŁECKI, M. Nitroarylamines via the Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen: Amination, Alkylamination, and Arylation of Nitroarenes with Sulfenamides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 15, p. 4878–4888, jul. 1998.

MALLET, M.; QUEGUINER, G. Homotransmetallation des halogéno-3 pyridines bromées en -2 ou -4 par le n-butyllithium. proposition d'un nouveau mécanisme de télesubstitution du brome. **Tetrahedron**, v. 42, n. 8, p. 2253–2262, jan. 1986.

MANOLIKAKES, S. M. *et al.* Air-Stable Solid Aryl and Heteroaryl Organozinc Pivalates: Syntheses and Applications in Organic Synthesis. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 38, p. 12289–12297, set. 2014.

MANOLIKAKES, S. M. *et al.* Review. Regioselective Functionalization of Pyridines using a Directed Metalation or a Halogen/Metal Exchange. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 68, n. 5–6, jan. 2013.

MANSKE, R. H. F.; KULKA, M. The Skraup Synthesis of Quinolines. **Organic Reactions**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 59–98.

MARELLA, A. *et al.* Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 21, n. 1, p. 1–12, jan. 2013.

MARGOLIS, B. J. *et al.* Assembly of 4-Aminoquinolines via Palladium Catalysis: A Mild and Convenient Alternative to S_NAr Methodology. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 6, p. 2232–2235, mar. 2007.

MARSAIS, F.; GODARD, A.; QUEGUINER, G. Directed ortho-lithiation of chloroquinolines. Application to synthesis of 2,3-disubstituted quinolines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 1589–1594, mar. 1989.

MARSAIS, FRANCIS; BOULEY, E.; QUEGUINER, G. Nouvelle réaction de la quinoléine: métallation régiosélective de fluoroquinoléines. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 171, n. 3, p. 273–282, maio 1979.

MCNAUGHT, A. D.; WILKINSON, A. organometallic compounds. **IUPAC Compendium of Chemical Terminology**. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 1997. p. 1307. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/O04328.html>>. Acesso em 01 nov. 2017.

METALLINOS, C.; STROMSKI, K. Metalation Reactions of Pyridines, Quinolines, and

Isoquinolines with Ate Bases and Their Alkali Metal Salt-Modified Congeners. In: Schnürch M.; Mihovilovic. **Metalation of azines and diazines. Topics in Heterocyclic Chemistry**. Berlin: Springer, 2012. p. 65–92. ISBN 978-3-642-35021-4.

METZGER, A. *et al.* MgCl₂-Accelerated Addition of Functionalized Organozinc Reagents to Aldehydes, Ketones, and Carbon Dioxide. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 27, p. 4665–4668, 21 jun. 2010.

MEYER, S. D.; SCHREIBER, S. L. Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 24, p. 7549–7552, dez. 1994.

MICHAEL, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. **Natural product reports**, v. 21, n. 5, p. 650–68, out. 2004.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 19, p. 4059–4090, maio 2001.

MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, dez. 2009.

MORTIER, J.; VAULTIER, M. Réactions d'ortho lithiation de composés benzéniques et hétéroaromatiques- π -excédentaires dirigées par la fonction acide carboxylique. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry**, v. 1, n. 8, p. 465–478, ago. 1998.

MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. TMPZnCl-LiCl: A New Active Selective Base for the Directed Zincation of Sensitive Aromatics and Heteroaromatics. **Organic Letters**, v. 11, n. 8, p. 1837–1840, abr. 2009.

MPHAHLELE, M. J.; LESENYEHO, L. G. Halogenated Quinolines as Substrates for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions to Afford Substituted Quinolines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n. 1, p. 1–16, jan. 2013.

MULVEY, R. E. Avant-Garde Metalating Agents: Structural Basis of Alkali-Metal-Mediated Metalation. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, n. 6, p. 743–755, jun. 2009.

MUREGI, F. W.; ISHIIH, A. Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design. **Drug Development Research**, v. 71, p. 20-32, 2010.

MURIE, V. E. *et al.* Base-Controlled Regioselective Functionalization of Chloro-Substituted Quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 871–880, jan. 2018.

MURPHY, L. R. *et al.* Evaluation and Test of Pauling's Electronegativity Scale. **The Journal**

of **Physical Chemistry A**, v. 104, n. 24, p. 5867–5871, jun. 2000.

MURRAY, P. R. D. *et al.* Continuous Flow-Processing of Organometallic Reagents Using an Advanced Peristaltic Pumping System and the Telescoped Flow Synthesis of (E/Z)-Tamoxifen. **Organic Process Research & Development**, v. 17, n. 9, p. 1192–1208, set. 2013.

MUSIOL, R. *et al.* Quinoline-Based Antifungals. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 1960–1973, jun. 2010.

NAJERA, C.; YUS, M. Functionalized Organolithium Compounds: New Synthetic Adventures. **Current Organic Chemistry**, v. 7, n. 9, p. 867–926, jun. 2003.

NEELAKANTAN, H. *et al.* Structure–Activity Relationship for Small Molecule Inhibitors of Nicotinamide N -Methyltransferase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 12, p. 5015–5028, jun. 2017.

NEWBY, J. A.; HUCK, L.; *et al.* Investigation of a Lithium-Halogen Exchange Flow Process for the Preparation of Boronates by Using a Cryo-Flow Reactor. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 1, p. 263–271, jan. 2014.

NEWBY, J. A.; BLAYLOCK, D. W.; *et al.* Reconfiguration of a Continuous Flow Platform for Extended Operation: Application to a Cryogenic Fluorine-Directed ortho -Lithiation Reaction. **Organic Process Research & Development**, v. 18, n. 10, p. 1221–1228, out. 2014.

NIKNAM, K. *et al.* Molybdato-phosphoric Acid/NaNO₂ /Wet SiO₂ as an Efficient System for the Aromatization of 1,2-Dihydroquinolines under Mild and Heterogeneous Conditions. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 7, p. 1091–1096, abr. 2007.

NIKNAM, K.; KARAMI, B.; ZOLFIGOL, M. A. Silica sulfuric acid promoted aromatization of 1,2-dihydroquinolines by using NaNO₂ as oxidizing agent under mild and heterogeneous conditions. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 9, p. 1427–1430, set. 2007.

NISHIMURA, R. H. V. *et al.* Recent applications of magnesium- and Zinc-TMP amides in the synthesis of bioactive targets. **Tetrahedron**, v. 75, n. 4, p. 464–474, jan. 2019.

NORDSTRØM, L. U. *et al.* Discovery of Autophagy Inhibitors with Antiproliferative Activity in Lung and Pancreatic Cancer Cells. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 6, n. 2, p. 134–139, fev. 2015.

O'BRIEN, M. *et al.* A prototype continuous-flow liquid–liquid extraction system using open-source technology. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 35, p. 7031, 2012.

O'BYRNE, A.; EVANS, P. Rapid synthesis of the tetrahydroquinoline alkaloids: angustureine, cuspareine and galipinine. **Tetrahedron**, v. 64, n. 35, p. 8067–8072, ago. 2008.

OLIVEIRA, A. R. M. DE; SZCZERBOWSKI, D. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1971–1974, 2009.

ORGAN, M. G. *et al.* Biaryls Made Easy: PEPPSI and the Kumada-Tamao-Corriu Reaction. **Chemistry - A European Journal**, v. 13, n. 1, p. 150–157, jan. 2007.

PAPA, D.; SPERBER, N.; SHERLOCK, M. Pyridyl-aryloxy Alkamine Ethers as Histamine Antagonists 1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 3, p. 1279–1280, mar. 1951.

PARK, H. *et al.* Discovery of EGF Receptor Inhibitors That Are Selective for the d746 - 750/T790M/C797S Mutant through Structure-Based de Novo Design. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 26, p. 7634–7638, 19 jun. 2017.

PASTRE, J. C.; BROWNE, D. L.; LEY, S. V. Flow chemistry syntheses of natural products. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 23, p. 8849, 2013.

PAULING, L. The nature of the chemical bond. IV. The energy of single bonds and relative electronegativity of atoms. **Journal of the American Chemical Society**, v. 54, n. 9, p. 3570–3582, set. 1932.

PAWAR, V. G. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of 4-Anilinoquinolines as Potent Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2892–2901, abr. 2010.

PELTZER, R. M. *et al.* The Grignard reaction - unraveling a chemical puzzle. **Journal of American Chemical Society**, v. 142, p. 2984–2994, jan. 2020.

PÉREZ, B. C. *et al.* Novel cinnamic acid/4-aminoquinoline conjugates bearing non-proteinogenic amino acids: Towards the development of potential dual action antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 887–899, ago. 2012.

PETERSEN, T. P.; BECKER, M. R.; KNOCHEL, P. Continuous flow magnesiation of functionalized heterocycles and acrylates with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 30, p. 7933–7937, 2014.

PIALA, A.; MAYI, D.; HANDY, S. T. Studies of one-pot double couplings on dibromoquinolines. **Tetrahedron**, v. 67, n. 23, p. 4147–4154, jun. 2011.

PILLER, F. M. *et al.* Convenient Preparation of Polyfunctional Aryl Magnesium Reagents by a Direct Magnesium Insertion in the Presence of LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 36, p. 6802–6806, ago. 2008.

PILLER, F. M. *et al.* Preparation of Polyfunctional Arylmagnesium, Arylzinc, and Benzylic Zinc Reagents by Using Magnesium in the Presence of LiCl. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 29, p. 7192–7202, jul. 2009.

POLYZOS, A. *et al.* The Continuous-Flow Synthesis of Carboxylic Acids using CO_2 in a Tube-In-Tube Gas Permeable Membrane Reactor. **Angewandte Chemie International Edition**, v.

50, n. 5, p. 1190–1193, fev. 2011.

PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 1, p. 2–25, jan. 2016.

PRAJAPATI, S. M. *et al.* Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. **RSC Advances**, v. 4, n. 47, p. 24463–24476, 2014.

PRÉVOST, C. **Bulletin de la Société Chimique de France**, v. 49, p. 1372, 1931.

PRIJS, B. *et al.* Über einige Derivate heterocyclischer Carbonsäuren I. Metallionen und biologische Wirkung, 16. Mitteilung. **Helvetica Chimica Acta**, v. 37, n. 1, p. 90–94, 1954.

QI, H. *et al.* Regioselective Chlorination of Quinoline Derivatives via Fluorine Mediation in a Microfluidic Reactor. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 38, p. 10689–10693, out. 2018.

QUEGUINER, G. *et al.* Directed Metalation of Pi-Deficient Azaaromatics: Strategies of Functionalization of Pyridines, Quinolines, and Diazines. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 52, p. 187–304, 1991.

QUINN, J. R.; ZIMMERMAN, S. C. Structure–Function Studies on a Synthetic Guanosine Receptor That Simultaneously Binds Watson–Crick and Hoogsteen Sites. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 19, p. 7459–7467, set. 2005.

RAMANATHAN, M.; LIU, S.-T. Cascade annulations of aryldiazonium salts, nitriles and haloalkynes leading to 3-haloquinolines. **Tetrahedron**, v. 73, n. 30, p. 4317–4322, jul. 2017.

RAMANN, G.; COWEN, B. Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. **Molecules**, v. 21, n. 8, p. 986, jul. 2016.

RAVINDRANATH, P. A. *et al.* AutoDockFR: Advances in Protein-Ligand Docking with Explicitly Specified Binding Site Flexibility. **PLOS Computational Biology**, v. 11, n. 12, p. e1004586, dez. 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1004586>>. Acesso em 02 abr. 2018

REBSTOCK, A. *et al.* Metallation of pyridines and quinolines in the presence of a remote carboxylate group. New synthesis of heterocyclic quinones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 2, n. 3, p. 291–295, 2004.

RENNISON, D. *et al.* Synthesis and activity studies of analogues of the rat selective toxicant norbormide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 2963–2974, abr. 2007.

ROMERO, J. A. *et al.* Optimization of antimalarial, and anticancer activities of (*E*)-methyl-2-(7-chloroquinolin-4-ylthio)-3-(4-hydroxyphenyl) acrylate. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 815–823, 2018.

ROSE, P. W. *et al.* The RCSB protein data bank: integrative view of protein, gene and 3D

structural information. **Nucleic acids research**, v. 45, n. D1, p. D271–D281, jan. 2017.

ROTTLÄNDER, M. *et al.* New Polyfunctional Magnesium Reagents for Organic Synthesis. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, n. 5, p. 767–770, mar. 2000.

ROUDESLY, F. *et al.* Pd-Catalyzed Direct C–H Alkenylation and Allylation of Azine N - Oxides. **Organic Letters**, v. 20, n. 8, p. 2346–2350, abr. 2018.

SAHIN, A. *et al.* Efficient and selective synthesis of quinoline derivatives. **Tetrahedron**, v. 64, n. 43, p. 10068–10074, out. 2008.

SASE, S. *et al.* One-Pot Negishi Cross-Coupling Reactions of In Situ Generated Zinc Reagents with Aryl Chlorides, Bromides, and Triflates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 18, p. 7380–7382, set. 2008.

SAVEGNAGO, L. *et al.* Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 1, p. 40–44, jan. 2013.

SAWADA, H. *et al.* Kinetic Mechanisms in the Reduction of Aldehydes and Ketones Catalyzed by Rabbit Liver Aldehyde Reductases and Hydroxysteroid Dehydrogenases¹. **The Journal of Biochemistry**, v. 92, n. 1, p. 185–191, 1982.

SCHLOSSER, M. Organoalkali Chemistry. In: **Organometallics in Synthesis**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2013. p. 1–222.

SCHLOSSER, M. The 2×3 Toolbox of Organometallic Methods for Regiochemically Exhaustive Functionalization. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 3, p. 376–393, jan. 2005.

SCHMID, R. *et al.* New developments in enantioselective hydrogenation. **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, n. 1, p. 131–138, jan. 1996.

SCHWEKENDIEK, K.; GLORIUS, F. Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines. **Synthesis**, n. 18, p. 2996–3002, ago. 2006.

SEDELMEIER, J. *et al.* KMnO₄-Mediated Oxidation as a Continuous Flow Process. **Organic Letters**, v. 12, n. 16, p. 3618–3621, ago. 2010.

SHALINI *et al.* Alkylated/aminated nitroimidazoles and nitroimidazole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and anti-mycobacterial evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 8, p. 1309–1312, maio 2018.

SHEWCHUK, L. *et al.* Binding Mode of the 4-Anilinoquinazoline Class of Protein Kinase Inhibitor: X-ray Crystallographic Studies of 4-Anilinoquinazolines Bound to Cyclin-Dependent Kinase 2 and p38 Kinase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 133–138, jan. 2000.

SHIMADA, H. *et al.* Comparative inhibition of tetrameric carbonyl reductase activity in pig heart cytosol by alkyl 4-pyridyl ketones. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal**

Chemistry, v. 29, n. 3, p. 397–400, jun. 2014.

SHMOILOVA, E. A.; DYABLO, O. V.; POZHARSKII, A. F. Synthesis of 4,5-Bis(Dimethylamino)Quinolines and the Dual Direction of their Protonation. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 49, n. 9, p. 1308–1322, dez. 2013.

SINGH, P. *et al.* Synthesis, docking and in vitro antimalarial evaluation of bifunctional hybrids derived from β -lactams and 7-chloroquinoline using click chemistry. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 1, p. 57–61, jan. 2012.

SINGH, T. *et al.* Antimalarials. 7-Chloro-4-(substituted amino)quinolines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 283–286, abr. 1971.

SMITH, M. B. C^d Disconnect Products: Nucleophilic Species that Form Carbon-Carbon Bonds. In: **Organic Synthesis**. 3. ed. Academic Press: Elsevier, 2010. p. 623–779.

SNÉGAROFF, K. *et al.* Deprotonative Metalation of Chloro- and Bromopyridines Using Amido-Based Bimetallic Species and Regioselectivity-Computed CH Acidity Relationships. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 47, p. 13284–13297, 18 nov. 2011.

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 6, p. 879–933, set. 1990.

SOLOMON, V. R.; LEE, H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. **Current medicinal chemistry**, v. 18, n. 10, p. 1488–508, 2011.

STADERINI, M.; BOLOGNESI, M. L.; MENÉNDEZ, J. C. Lewis Acid-Catalyzed Generation of C-C and C-N Bonds on π -Deficient Heterocyclic Substrates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 1, p. 185–195, jan. 2015.

TANG, Q. *et al.* Synthesis and antiproliferative activity of 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives bearing the 2-oxo-4-chloro-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 7, p. 1794–1798, abr. 2016.

TANWAR, B. *et al.* Design, development of new synthetic methodology, and biological evaluation of substituted quinolines as new anti-tubercular leads. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 24, p. 5960–5966, dez. 2016.

THERKELSEN, M.; RASMUSSEN, M. T.; LINDHARDT, A. T. Decarboxylative Reissert type trifluoro- and trichloro-methylation of (iso)quinoline derivatives in batch and continuous flow. **Chemical Communications**, v. 51, n. 47, p. 9651–9654, 2015.

TIDWELL, T. T. Wilhelm Schlenk: The Man Behind the Flask. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, n. 2, p. 331–337, jan. 2001.

TILFORD, C. H.; SHELTON, R. S.; CAMPEN, M. G. VAN. Histamine Antagonists. Basically

Substituted Pyridine Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 12, p. 4001–4009, dez. 1948.

TILLY, D.; MAGOLAN, J.; MORTIER, J. Directed Remote Aromatic Metalations: Mechanisms and Driving Forces. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 13, p. 3804–3820, mar. 2012.

TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* Substituted 8-Methoxyquinolines: Regioselective Bromination, Coupling Reactions and Cyclization to an 11 H -Indolo[3,2-C]quinoline. **Synthetic Communications**, v. 25, n. 24, p. 4011–4024, dez. 1995a.

TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* New Syntheses of Substituted Pyridines via Bromine–Magnesium Exchange. **Tetrahedron**, v. 56, n. 10, p. 1349–1360, mar. 2000.

TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* Pyridylmagnesium chlorides from bromo and dibromopyridines by bromine-magnesium exchange: A convenient access to functionalized pyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 23, p. 4339–4342, jun. 1999.

TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* Synthesis of Substituted 8-Methoxyquinolines by Regioselective Bromine-Lithium Exchange of 5,7-Dihalo-8-methoxyquinolines and 7-Bromo-8-methoxyquinoline. **Synthesis**, n. 09, p. 1159–1162, set. 1995b.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, p. 455–461, 2010.

TSOU, H.-R. *et al.* Optimization of 6,7-Disubstituted-4-(arylamino)quinoline-3-carbonitriles as Orally Active, Irreversible Inhibitors of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Kinase Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 4, p. 1107–1131, fev. 2005.

UNSINN, A.; WUNDERLICH, S. H.; KNOCHEL, P. Accelerated Zincations for an Efficient and Mild Functionalization of Aromatics and Heterocycles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 5, p. 989–995, 25 mar. 2013.

VALIM, P. N. **Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados quinolínicos de interesse medicinal**. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-25092015-152242/pt-br.php>. Acesso em: 10 nov. 2019.

VAN EIKEMA HOMMES, N. J. R.; VON RAGUÉ SCHLEYER, P. Mechanisms of aromatic lithiation. **Tetrahedron**, v. 50, n. 20, p. 5903–5916, jan. 1994.

VANDEWALLE, J. J. M. *et al.* Notiz über eine verbesserte Darstellung von Isocarbostyryl und Carbostyryl. **Chemische Berichte**, v. 108, n. 12, p. 3898–3899, dez. 1975.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257–10274, dez. 2014.

WALDMANN, C. *et al.* A Closer Look at the Bromine–Lithium Exchange with tert - Butyllithium in an Aryl Sulfonamide Synthesis. **Organic Letters**, v. 15, n. 12, p. 2954–2957, jun. 2013.

WANG, B. *et al.* Design, synthesis, and cytotoxic evaluation of novel furo[2,3-b]quinoline derivatives. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 91, n. 4, p. 957–961, abr. 2018.

WANG, C. *et al.* Synthesis of 7,7'-Dihydroxy-8,8'-biquinolyl (azaBINOL) via Pd-Catalyzed Directed Double C–H Functionalization of 8,8'-Biquinolyl: Emergence of an Atropos from a Tropos State. **Organic Letters**, v. 13, n. 15, p. 4024–4027, 5 ago. 2011.

WANG, Z. Pfitzinger Reaction. In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.

WANG, Z. Conrad-Limpach Quinoline Synthesis. In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.

WANG, Z. Doebner-Miller Reaction. In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.

WANG, Z. *et al.* Design, Synthesis, and Evaluation of Orally Bioavailable Quinoline–Indole Derivatives as Innovative Multitarget-Directed Ligands: Promotion of Cell Proliferation in the Adult Murine Hippocampus for the Treatment of Alzheimer’s Disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 5, p. 1871–1894, mar. 2018.

WEE, P.; WANG, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. **Cancers**, v. 9, n. 12, p. 52, maio 2017.

WEIDMANN, N.; KETELS, M.; KNOCHEL, P. Sodiation of Arenes and Heteroarenes in Continuous Flow. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 33, p. 10748–10751, ago. 2018.

WHISLER, M. C. *et al.* Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 17, p. 2206–2225, abr. 2004.

WHITTELL, L. R. *et al.* Synthesis and antimalarial evaluation of novel isocryptolepine derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 24, p. 7519–7525, dez. 2011.

WIESNER, J. *et al.* New Antimalarial Drugs. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 43, p. 5274–5293, nov. 2003.

WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. **Green Chemistry**, v. 14, n.

1, p. 38–54, 2012.

WISSNER, A. *et al.* Syntheses and EGFR and HER-2 kinase inhibitory activities of 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles: analogues of three important 4-anilinoquinazolines currently undergoing clinical evaluation as therapeutic antitumor agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 20, p. 2893–2897, out. 2002.

WISSNER, A. *et al.* Synthesis and Structure–Activity Relationships of 6,7-Disubstituted 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles. The Design of an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and the Human Epi. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 1, p. 49–63, jan. 2003.

WITTIG, G. Komplexbildung und Reaktivität in der metallorganischen Chemie. **Angewandte Chemie**, v. 70, n. 3, p. 65–71, fev. 1958.

WITTIG, G.; SCHÖLLKOPF, U. Zum chemismus der Halogen-Lithium-Austauschreaktion. **Tetrahedron**, v. 3, n. 1, p. 91–93, jan. 1958.

WITTIG, GEORG; MEYER, F. J.; LANGE, G. Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 571, n. 3, p. 167–201, fev. 1951.

WITTIG, GEORG; POCKELS, U.; DRÖGE, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 71, n. 9, p. 1903–1912, set. 1938.

YADAV, D. K. *et al.* New arylated benzo[h]quinolines induce anti-cancer activity by oxidative stress-mediated DNA damage. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 38128, dez. 2016.

YALGIN, H.; LUART, D.; LEN, C. First examples of Doebner-Miller reaction in flow: Efficient production of 2-methylquinoline derivatives in water. **Journal of Flow Chemistry**, v. 6, n. 2, p. 80–85, jun. 2016.

YOSHIDA, J.-I. Flash chemistry: flow microreactor synthesis based on high-resolution reaction time control. **The Chemical Record**, v. 10, n. 5, p. 332–341, out. 2010.

ZIEGLER, D. S.; WEI, B.; KNOCHEL, P. Improving the Halogen-Magnesium Exchange by using New Turbo-Grignard Reagents. **Chemistry - A European Journal**, v. 25, n. 11, p. 2695–2703, fev. 2019.

ZIEGLER, K.; OHLINGER, H. Über einige neue Reaktionen aliphatischer Nitrile. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 495, n. 1, p. 84–112, 1932.