

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados
quinolínicos de interesse medicinal**

Paula Valim Nicolino

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 24/07/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados
quinolínicos de interesse medicinal**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos

Orientada: Paula Valim Nicolino

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar
Clososki

Ribeirão Preto
2015

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.

Nicolino, Paula Valim

Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados quinolínicos de interesse medicinal. Ribeirão Preto, 2015.

106 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1. Quinolinas. 2. Metalacão. 3. Troca halogênio-metal. 4. Organometálicos. 5. Acoplamento cruzado de Negishi 6. Antimaláricos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Paula Valim Nicolino

Título do trabalho: Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados quinolínicos de interesse medicinal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Aos meus amados pais, Fausto e Fátima.

À minha querida irmã Lívia.

Pelo amor, carinho, incentivo e suporte.

*Pelo constante esforço em garantir uma educação de qualidade,
por estarem sempre ao meu lado, por acreditarem em mim.*

Vocês são meus melhores exemplos, minha inspiração,

meu incentivo para crescer sempre.

Esta conquista é de vocês, a quem dedico esta dissertação.

Agradecimentos

A Deus pela oportunidade da vida através da qual posso trabalhar e evoluir, por iluminar sempre meu caminho.

Ao Prof. Giuliano pela orientação e ensinamentos. Meu orientador desde os primeiros passos na iniciação científica, agradeço pela confiança depositada em mim, pelo exemplo de competência, dedicação e disciplina, pelo total apoio para a execução do trabalho e, acima de tudo, pela amizade que desenvolvemos ao longo desses 8 anos de ensino e pesquisa.

A Fapesp, pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro ao projeto.

À Profa. Dra. Amanda Danuello Pivatto, pela inestimada colaboração desde o início do projeto, por todo suporte, mesmo estando distante fisicamente, pela amizade sincera e ensinamentos constantes.

Ao Prof. Dr. Ricardo Vessecchi pela colaboração, e todo o suporte nos estudos teóricos, pela amizade e apoio.

Ao Dr. Adrian Martin Pohlit, e Dr. Luiz Fernando, do INPA - Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, pela colaboração nos estudos de atividade antimetabólica.

À Profa. Dra. Leticia Veras Lotufo e sua equipe da UFC - Universidade Federal do Ceará, pela parceria nos estudos de atividade anticâncer.

A todos os funcionários e técnicos que, de forma direta ou indireta, são corresponsáveis pela realização deste trabalho. Em especial, aos queridos Izabel Cristina Casanova Turatti e José Carlos Tomaz, Jaqueline Nakau Mendonça e Felipe Salata Braga, pela disposição em ajudar sempre.

A Dra. Mônica Toledo (querida Monicat), pelo apoio incondicional, por todos os ensinamentos, pelo exemplo de profissional e de dedicação, pela companhia diária no laboratório. Acima de tudo, pela amizade de irmã, mais do que especial, pelos conselhos, pela paciência, poderia citar mil motivos pelos quais serei eternamente grata.

Aos amigos do grupo de síntese que participaram diariamente do meu trabalho: Rafael (Janjão), Rodolfo (Rufus), Bárbara, Camila, Artur, Valter, Leandro (Ceará), João, Simone, Samuel, Fernandinha, Shirley, Rafa, e Evelyn pela convivência e toda a troca de aprendizado.

Aos queridos amigos da família NPPNS, cada um de vocês, a seu modo, contribuiu para a realização deste trabalho. Um agradecimento especial ao Rafa (Bogus), à Denise, e à Ivanildes que tiveram participação fundamental na minha formação.

Ao meu querido Du, pelo grande incentivo, pela compreensão, por estar sempre comigo, por me confortar nos momentos difíceis, e por partilhar das minhas alegrias como se fossem dele. Serei eternamente grata pela forma como me ajudou a superar cada obstáculo deste caminho.

Às minhas queridas amigas Marília (Má), Flávia (Fafá), Sarinha, Núbia, e Laura (Preta), luzes da minha vida, com quem sempre pude contar.

A todos da minha família que não foram citados, mas que sempre me incentivaram e me deram força para continuar estudando.

A todos os amigos que ficaram fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

“ Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa, ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano continua misterioso diante de meus olhos. ”

- Isaac Newton

RESUMO

Nicolino, P. V. **Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados quinolínicos de interesse medicinal**. 2015. 106f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

O núcleo quinolínico constitui uma das classes de heterociclos nitrogenados de maior destaque, pois são amplamente encontradas em produtos naturais, além de comporem a lista dos considerados esqueletos “privilegiados”, relacionados com as diversas classes terapêuticas como: anticâncer, anticolinesterásicos, antimaláricos, *etc.* Diante das abordagens sintéticas de funcionalização de anéis heteroaromáticos, o uso de espécies organometálicas ocupa, hoje, uma posição central na química orgânica sintética, principalmente na formação de novas ligações carbono-carbono. Dessa forma, o presente trabalho explorou essencialmente a reatividade de quinolinas frente a reagentes organometálicos tais como alquil-lítio, amidetos de lítio, turbo-Grignard e amidetos mistos de magnésio e lítio. Inicialmente, foi estudada a funcionalização da 4,7-dicloroquinolina através da reação de metalação dirigida frente aos diferentes reagentes disponíveis. Em seguida, foi desenvolvida uma metodologia de troca iodo-magnésio para a 7-cloro-4-iodoquinolina visando a obtenção de derivados funcionalizados na posição C4 bastante estratégica para atividade antimalárica. Neste estudo foi utilizado o reagente turbo-Grignard para etapa de troca, seguida da reação com eletrófilos. Os compostos obtidos tiveram sua atividade antimalárica avaliada pelo grupo do Dr. Adrian M. Pohlit do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). A metodologia de troca iodo-magnésio do turbo-Grignard frente à 7-cloro-4-iodoquinolina também foi aplicada para a obtenção de outros derivados por reações de acoplamento cruzado de Negishi, e na rota sintética de um híbrido molecular planejado com potencial atividade antimalárica. Além disso, foi estudada a reação de troca halogênio-metal da 3-bromoquinolina frente a reagentes de lítio seguida da reação com aldeídos. Por fim, algumas das estruturas sintetizadas também tiveram avaliação da atividade anticâncer realizada pelo grupo da Prof. Dra. Leticia Lotufo da Universidade Federal do Ceará. Portanto, foram demonstradas neste trabalho estratégias simples e eficientes utilizando reagentes organometálicos para funcionalização de quinolinas de interesse sintético e medicinal.

Palavras-chave: Quinolinas; metalação; troca halogênio-metal; organometálicos; acoplamento cruzado de Negishi; antimaláricos.

ABSTRACT

Nicolino, P. V. **Application of organometallic reagents in the synthesis of new quinoline derivatives of medicinal interest**. 2015. 127. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

The quinoline unit is one of most important nitrogen heterocycle classes since it is found in a large number of natural products. Moreover, it is considered a privileged scaffold presenting a variety of pharmacologic activities such as: anti-cancer, anticholinesterase, antimalarial and others. Among the available aromatic heterocycle functionalization approaches, the organometallic chemistry have a prominent position mainly on the construction of new carbon-carbon bonds. In this context, this work have explored the quinoline reactivity against organometallic reagents like alkyl-lithium, lithium amides, turbo-Grignard and magnesium lithium amides. Initially, the functionalization of 4,7-dichloroquinoline was studied through the direct metalation reaction of the substrate with several available organometallic reagents. Afterwards, a new iodo-magnesium exchange methodology for the 7-chloro-4-iodoquinoline was developed in order to obtain C-4 functionalized quinoline derivatives. The turbo-Grignard was the reagent of choice in iodo-magnesium exchange reactions that were subsequently reacted with different electrophiles. The antimalarial activity of the compounds obtained in this study was evaluated by Dr. Adrian M. Pohlit group of National Institute of Amazon Research (INPA). The developed iodo-magnesium exchange methodology was further applied in Negishi cross-coupling reactions and on a synthetic study of a planned molecular hybrid with potential antimalarial activity. In addition, the halogen-metal exchange reaction on 3-bromoquinoline was studied using alkyl-lithium reagents with subsequent reaction with aldehydes. Finally, the anti-cancer activity of some of structures obtained in this work was evaluated by Prof. Dra Letícia Lotufo group of Federal University of Ceará.

Keywords: Quinolines; metalation; halogen-metal exchange; organometallic; Negishi cross-coupling; antimalarials.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de heterocíclcos considerados esqueletos privilegiados. Adaptado de JANG, 2009.....	3
Figura 2. Atividades farmacológicas associadas ao esqueleto quinolínico. Adaptado de BOLOGNESE; BONGARZONE, 2011.....	4
Figura 3. Derivados quinolínicos com atividade antimalárica.....	5
Figura 4. Análogos da cloroquina obtidos por modificação da cadeia lateral.....	6
Figura 5. Híbridos moleculares originados da Cloroquina (8) e Artemisinina (13) com atividade biológica.....	6
Figura 6. Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Negishi.....	15
Figura 7. Alguns reagentes organolítio clássicos.....	18
Figura 8. Alguns exemplos de bases mistas de magnésio e lítio.....	22
Figura 9. A) Valores de pKas obtidos utilizando o modelo computacional B3LYP/6-31+G(d,p), considerando o sistema solvente THF. B) Cargas atômicas obtidas através da análise populacional de Mulliken.....	28
Figura 10. Expansão do espectro de RMN ¹ H da 4,7-dicloroquinolina (79).....	33
Figura 11. Expansão do espectro de RMN ¹ H do produto (80).....	34
Figura 12. Espectro de massas do composto 91a , fonte de ionização ESI (electrospray) e analisador ion trap- modo positivo.....	42
Figura 13. Espectro de massas do composto 99 , fonte de ionização ESI (electrospray) e analisador ion trap- modo positivo.....	42
Figura 14. Expansão do espectro de RMN ¹ H do produto 99	43
Figura 15. Expansão do espectro de RMN ¹³ C do produto 99	44
Figura 16. Proposta geral do ciclo catalítico para reação de acoplamento de Negishi .	51

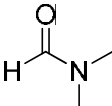
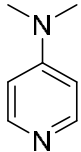

LISTA DE TABELAS

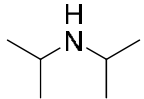
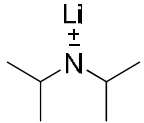
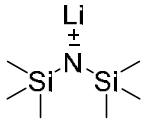
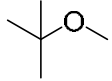
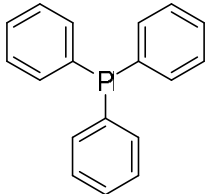
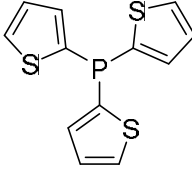
Tabela 1. Teste de condições para funcionalização da 4,7-dicloroquinolina	29
Tabela 2. Reações de acoplamento com reagente de Grignard (83).....	37
Tabela 3. Tabela de variação do tempo para troca iodo-magnésio da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando i-PrMgCl.LiCl (33).....	39
Tabela 4. Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando turbo-Grignard.....	39
Tabela 5. Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando turbo-Grignard seguida de redução com NaBH ₄	46
Tabela 6. Reações de acoplamento de Negishi para a 7-cloro-4-iodoquinolina (82)....	49
Tabela 7. Testes de variação dos reagentes de cobre visando a formação do produto 111	54
Tabela 8. Tabela de condições para a troca bromo-lítio na 3-bromoquinolina (77).....	57
Tabela 9. Tabela de condições para a reação de acoplamento com o aldeído.....	58
Tabela 10. Concentração inibitória 50% (IC ₅₀) in vitro dos derivados quinolínicos frente as cepa K1 e 3D7 de <i>P.falciparum</i>	60
Tabela 11. Porcentagens de inibição de células tumorais e sádias	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentagem de inibição de células tumorais dos derivados quinolínicos sintetizados	63
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac		Acetila
Ar		Arila
<i>n</i> -Bu		<i>n</i> -Butila
CG		Cromatografia em fase gasosa
CG/EM		Cromatografia em fase gasosa acoplado a espectrometria de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
DMF		<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMG		“ <i>Direct Metalation Group</i> ”
DMAP		4-Dimetilaminopiridina
DMSO		Dimetilsulfóxido
EMAR-ESI		Espectrometria de massas de alta resolução por <i>spray</i> de elétrons
Ent.		Entrada
Eq.		Equivalente
Hz		

		Hertz
<i>i</i> -Pr		Isopropila
(<i>i</i> -Pr) ₂ NH		Di-isopropilamina
IV		Infravermelho
LDA		Di-isopropilamideto de lítio
LiHMDS		Bis(trimetilsilil)amideto de lítio
MTBE		<i>Terc</i> -butil metil éter
PPh ₃		Trifenilfosfina
P(<i>o</i> -fúril) ₃		Tris(<i>o</i> -fúril)fosfina
p.f.		Ponto de fusão
Ph		Fenila
ppm		Partes por milhão
RMN de ¹ H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

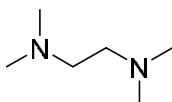
RMN de ^{13}C

Ressonância magnética nuclear de carbono

13

sec-Bu*Sec*-Butila*t*-Bu*terc*-Butila

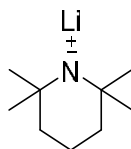
TMEDA

*N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina

TMPH

2,2,6,6-tetrametilpiperidina

TMPLi



2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de lítio

TMS

Trimetilsilano

USFDA

*United States Food and Drug
Administration*

UV/Vis

Espectroscopia no ultravioleta visível

Sumário

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE GRÁFICOS.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
1 Introdução	2
1.1 Quinolinas.....	3
1.1.2 Quinolinas como Antimaláricos	4
1.1.3 Quinolinas: síntese e reatividade	7
1.2 Reações Organometálicas.....	9
1.2.1 Reação de troca halogênio-metal.....	9
1.2.2 Reação de acoplamento cruzado de Negishi	14
1.2.3 Reação de metalação dirigida	16
2 Objetivo	25
3 Resultados e Discussão.....	27
3.1 Estudo da funcionalização da 4,7-dicloroquinolina utilizando bases organometálicas.....	27
3.2 Estudo da troca halogênio-metal no preparo de quinolinas de interesse sintético e medicinal	35
3.2.1 Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina (82) utilizando “turbo-Grignard” <i>i</i> -PrMgCl.LiCl	35
3.2.2 Funcionalização da 7-cloro-4-iodo-quinolina (82) por acoplamento cruzado de Negishi.....	48
3.3 Aplicação das metodologias estudadas na síntese do híbrido molecular planejado 114	52

3.4 Funcionalização da 3-bromoquinolina através da troca halogênio-metal	56
3.5 Avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados	59
3.5.1 Avaliação da atividade antimalárica	59
3.5.2 Avaliação da atividade anticâncer	61
4 Considerações finais e conclusão	66
5 Bibliografia	69
6 Parte experimental	80
6.1 Materiais e métodos	80
6.1.1 Solventes e reagentes	80
6.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	80
6.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução	81
6.1.4 Espectrometria de infravermelho	81
6.1.5 Espectrometria de massas	81
6.1.6 Ponto de fusão	82
6.1.7 Cromatografia em fase gasosa	82
6.2 Procedimentos experimentais	83
6.2.1 Procedimento geral para os ensaios de funcionalização 4,7-dicloroquinolina (79) utilizando as bases de lítio	83
6.2.2 Procedimento para preparação da base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (69)	83
6.2.3 Procedimento para preparação da base de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (81)	84
6.4 Procedimento geral para os ensaios de funcionalização 4,7-dicloroquinolina (79) utilizando as bases de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMPZnCl}_2\cdot\text{LiCl}$	84
6.5 Procedimento geral para as reações de acoplamento da 7-cloro-4-iodoquinolina (82) com eletrófilos	84
6.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi da 7-cloro-4-iodoquinolina (82)	89
6.7 Procedimento geral para os ensaios de substituição da bromoacetonitrila utilizando aditivos de cobre	90

6.8 Procedimento de preparo do derivado álcool (115).....	90
6.9 Procedimento geral para os ensaios de troca bromo-lítio da 3-bromoquinolina (77)	91
6.9.1 Procedimento geral para a reação de acoplamento da 3-bromoquinolina (77) com os aldeídos 84 e 85	91
7 Anexos	94

1 Introdução

A química orgânica sintética tem seu nascimento marcado principalmente pela síntese da uréia a partir do cianato de amônio por Friederich Wöhler, em 1828, e a tentativa frustrada de Willian H. Perkin, em 1856, de preparar quinina a partir de anilina resultando na síntese do corante mauveína (De Oliveira; Szczerbowski, 2009; WHOLER, 1828). As primeiras sínteses totais realizadas foram completamente baseadas nas estruturas dos produtos naturais isolados, no entanto, levaram a um avanço na compreensão de mecanismos de ação, análises conformacionais e, conseqüentemente, da reatividade química. Estes avanços abriram caminho para o desenvolvimento racional da química medicinal associada à química orgânica. Dentre os principais alvos escolhidos pelos químicos orgânicos, ao longo dos últimos anos, estão substâncias de origem natural com potentes e diversas atividades biológicas e farmacológicas.(Correia; Ferreira, 2002; NICOLAOU; SORENSEN, 1996)

O desenvolvimento de um novo fármaco a partir de uma substância natural se dá em várias etapas, desde a triagem biológica e avaliação química– isolamento, purificação e elucidação estrutural do princípio ativo – até estudos estrutura-atividade, mecanismos de ação, e sínteses de substâncias análogas (CHIBALE, 2005).

Atualmente, tal processo de investigação tem como principal aliado o avanço da tecnologia, que permitiu o desenvolvimento de novas metodologias que possibilitem a síntese química dos compostos de interesse, já que a “extração” de substâncias de fontes naturais para atender à demanda é, na maioria dos casos, inviável, devido às quantidades em que são produzidas pelo organismo natural (SMITH, A. B. *et al.*, 2000).

Dentre as diversas classes de produtos naturais, os compostos que contêm anéis heterocíclicos são de grande interesse sintético e merecem um destaque especial. A distribuição eletrônica, estrutura tridimensional e o fato de possuírem esqueletos rígidos são características determinantes para que essas moléculas desempenhem um papel chave em diversos processos biológicos como coenzimas, porfirinas, além de comporem estruturas fundamentais como DNA, RNA, etc. Conseqüentemente, encontram-se estruturalmente presentes em uma variedade de fármacos. Por muitas vezes, o mesmo núcleo pode ser associado à diferentes classes terapêuticas, estes são

chamados de esqueletos “privilegiados”, alguns deles encontram-se exemplificados na figura 1 (JANG, 2009; TAYLOR; LAWSON, 2014).

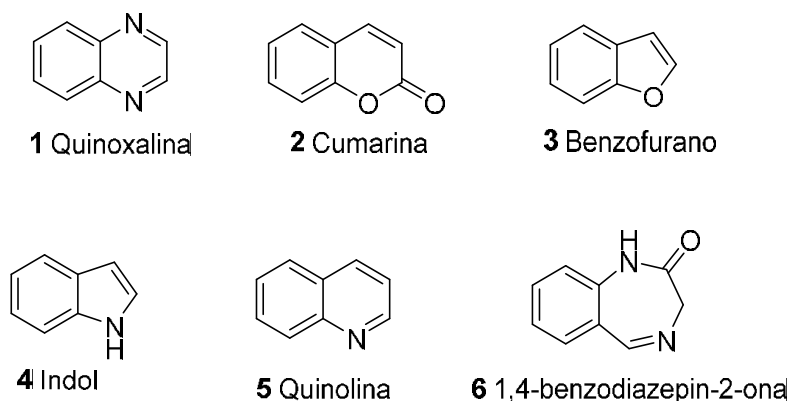


Figura 1. Exemplos de heterocíclios considerados esqueletos privilegiados. Adaptado de JANG, 2009

As estruturas contendo anéis heterocíclicos de nitrogênio são particularmente importantes para a indústria farmacêutica. Recentemente, análises do banco de dados do US FDA mostraram que 59% dos fármacos aprovados contém um heterociclo de nitrogênio, o que desperta o interesse da síntese orgânica quando da busca por novas moléculas bioativas. Além disso, essas estruturas geralmente conferem uma melhoria na solubilidade e facilitam a obtenção de sais derivados, propriedades estas determinantes para boa absorção oral e biodisponibilidade (KHAN *et al.*, 2014; VITAKU; SMITH; NJARDARSON, 2014).

1.1 Quinolinas

A quinolina é caracterizada por apresentar dois anéis fundidos, sendo um benzênico e o outro piridínico. Constitui uma das classes dos heterocíclios nitrogenados de maior destaque, pois são amplamente encontradas em produtos naturais principalmente na forma de alcaloides (PRAJAPATI *et al.*, 2014), além de comporem a lista dos considerados esqueletos “privilegiados” (JANG, 2009). Derivados da quinolina já foram relatados na literatura relacionados com as diversas classes terapêuticas como: antimaláricos, anticâncer, antifúngicos, anti-obesidade, antidiabéticos, anti-inflamatórios, anti-colinesterásicos (no tratamento de doenças neurodegenerativas) e anti HIV (Figura 2) (BONGARZONE; BOLOGNESI, 2011).

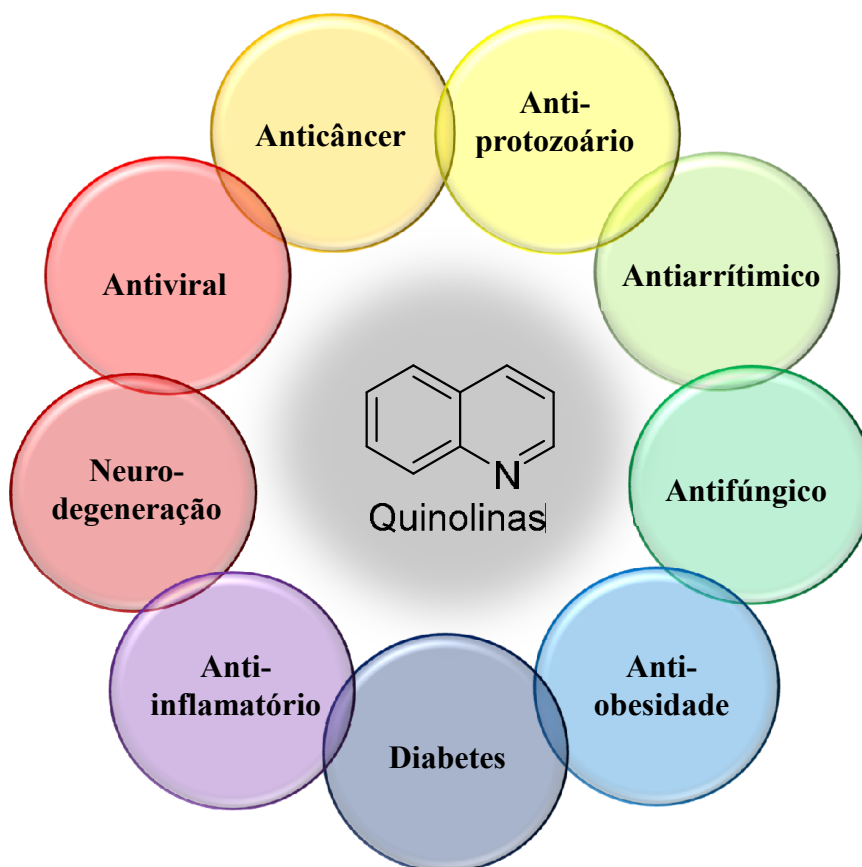


Figura 2. Atividades farmacológicas associadas ao esqueleto quinolínico. Adaptado de BOLOGNESE; BONGARZONE, 2011

1.1.2 Quinolinas como Antimaláricos

A malária é uma doença infecciosa que possui como agente etiológico um protozoário parasita do gênero *Plasmodium*. Atualmente, está entre as doenças de maior impacto em mais de 100 países subdesenvolvidos afetando de 300-500 milhões de pessoas e causando a morte de 1 a 3 milhões a cada ano. Embora a malária tenha sido amplamente erradicada em muitas partes do mundo, cerca de 40% da população mundial ainda vive em áreas de risco e o número de casos continua crescendo (FIDOCK *et al.*, 2004; MURRAY *et al.*, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Historicamente, o derivado quinolínico de maior destaque é a quinina (1), um alcaloide isolado em 1820 dos caules de espécies de *Cinchona* com potente atividade antimalárica. Embora a extração deste metabólito secundário quase tenha levado à extinção as árvores deste gênero na Amazônia, estudos de relação estrutura-atividade (REA) permitiram a descoberta de fármacos antimaláricos sintéticos como a

cloroquina (**8**), primaquina (**9**) e mefloquina (**10**) (Figura 3) (DE OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009; KUMAR; WALDMANN, 2009).

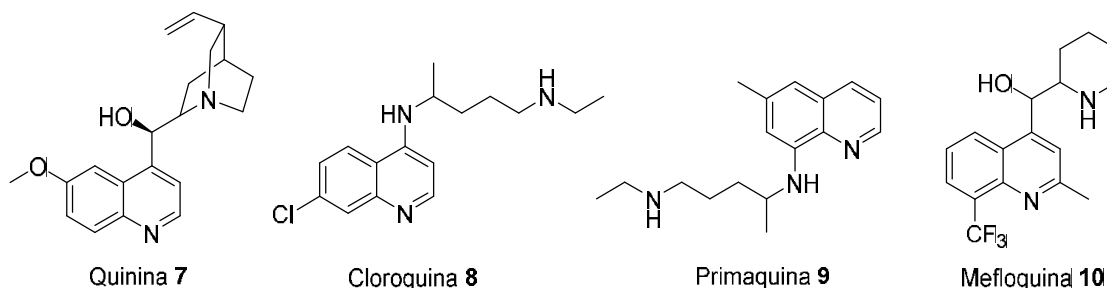


Figura 3. Derivados quinolínicos com atividade antimalárica.

A cloroquina **8** é, sem dúvida, o fármaco mais utilizado para o tratamento da malária, e apesar de seu uso em monoterapias ter diminuído devido à disseminação de parasitas resistentes a esta substância, ainda é utilizado em terapias combinatórias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). O desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos tem sido negligenciado desde a década de 1970 e somente nos últimos anos, em parte suportado pelo financiamento público, existiram incentivos para o desenvolvimento de novas substâncias (WIESNER *et al.*, 2003). Além disso, o surgimento de cepas resistentes à cloroquina alavancou o interesse pela busca de novos fármacos análogos baseados em sua estrutura (SINHA *et al.*, 2014).

Estudos demonstram que o esqueleto quinolínico é essencial para a atividade, visto que modificações neste núcleo causaram reduções significativas na capacidade antimalárica dos derivados, enquanto que modificações nas cadeias laterais deste esqueleto tem se mostrado uma ferramenta promissora, principalmente quando é mantido como núcleo base a 7-cloroquinolína (BEAVOGUI; BIENVENU, 2013; EGAN *et al.*, 2000; KANISHCHEV *et al.*, 2013). A incorporação de sulfonamidas e tioureias no núcleo 7-cloro-4-aminoquinolínico, por exemplo, resultou em compostos análogos à cloroquina com notável atividade inibitória de *P.falciparum* (Figura 4) (EKOUE-KOVI *et al.*, 2009).

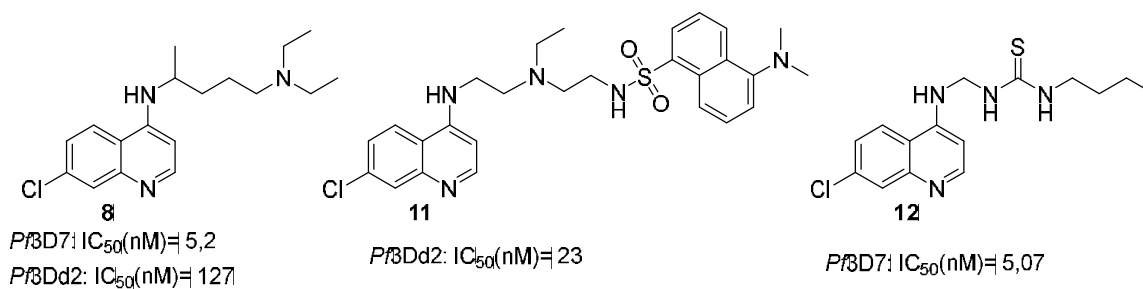


Figura 4. Análogos da cloroquina obtidos por modificação da cadeia lateral.

Outra abordagem que vem sendo recentemente empregada é a hibridação molecular (HM). Os híbridos são obtidos a partir de dois ou mais grupos farmacofóricos de substâncias ativas conhecidas, que são fundidos gerando novas arquiteturas moleculares mantendo as características pré-selecionadas dos modelos originais (VIEGAS-JUNIOR *et al.*, 2007). A HM entre **8** e artemisinina (**13**), outro potente antimalárico, levou a obtenção de três híbridos **14**, **15** e **16** com atividades biológicas melhores que aquelas observadas para os modelos originais (Figura 5) (PADMANABAN; NAGARAJ; RANGARAJAN, 2007).

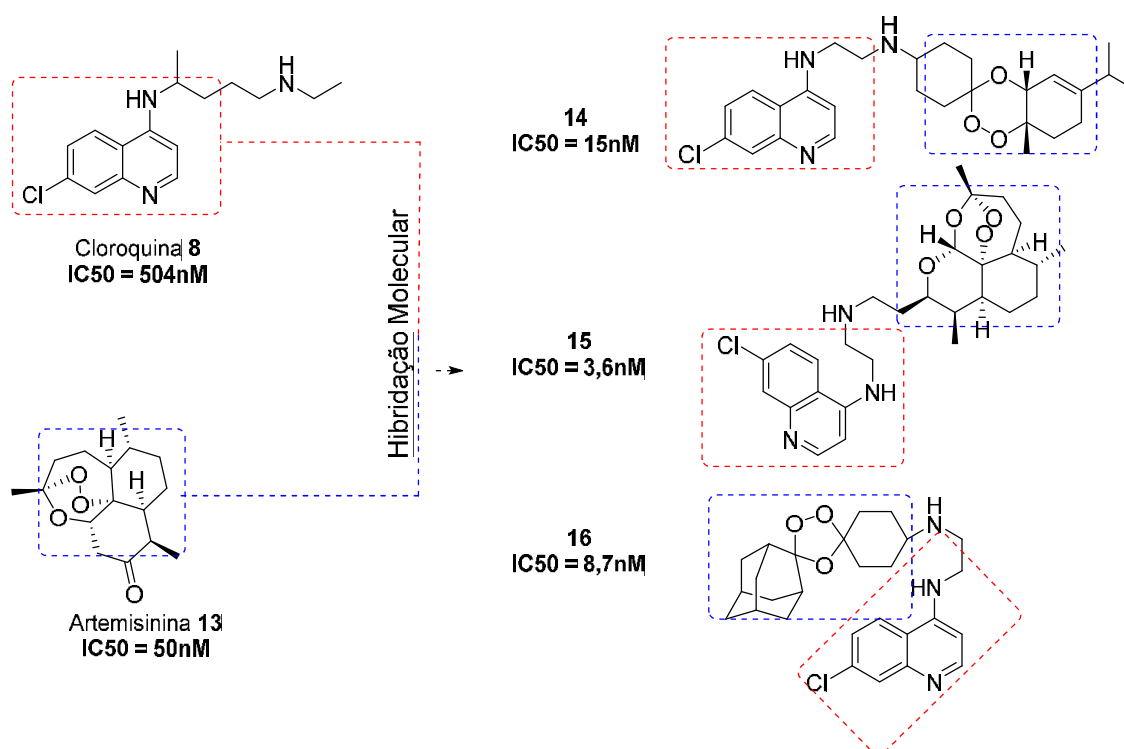
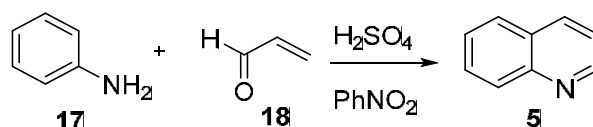


Figura 5. Híbridos moleculares originados da Cloroquina **8** e Artemisinina **13** com atividade biológica.

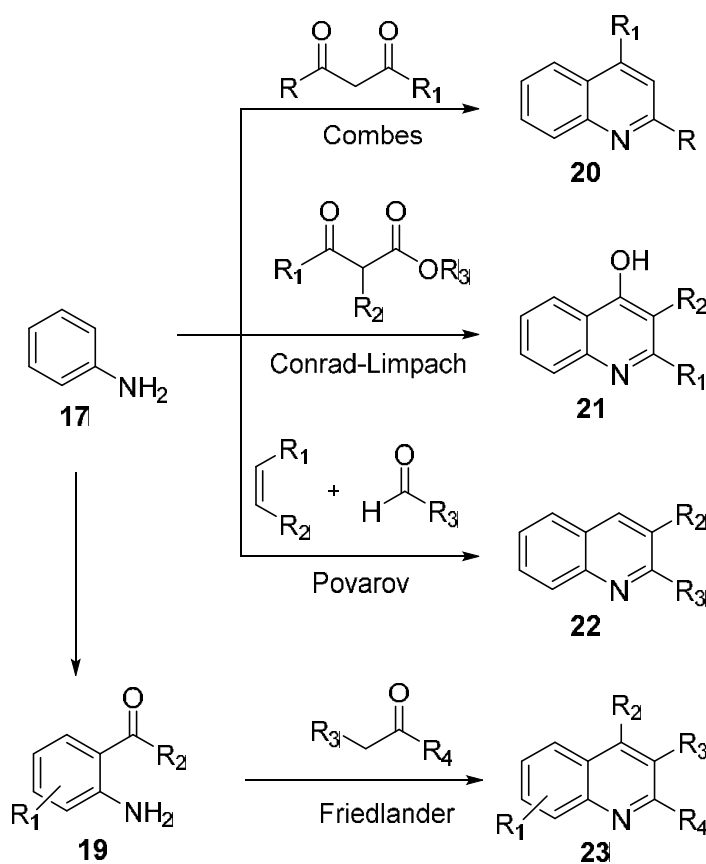
1.1.3 Quinolinas: síntese e reatividade

A primeira rota sintética formalmente publicada para obtenção do esqueleto quinolínico data do século passado quando Skraup e colaboradores relataram a obtenção da quinolina a partir da reação da anilina (**17**) com acroleína (**18**) na presença de ácido sulfúrico e aquecimento (esquema 1)(MANSKE; KULKA, 2011; PANDEYA; TYAGI, 2011).



Esquema 1

Atualmente, a química orgânica sintética conta com diversas outras estratégias para obtenção de quinolinas funcionalizadas a partir de reações de ciclização entre anilinas e compostos carbonílicos tais como dicetonas (Combes), β -cetoesteres (Conrad-Limpach), acetaldeído (Friedlander), benzaldeído (Povarov), entre outras (MADAPA; TUSI; BATRA, 2008; PRAJAPATI *et al.*, 2014).

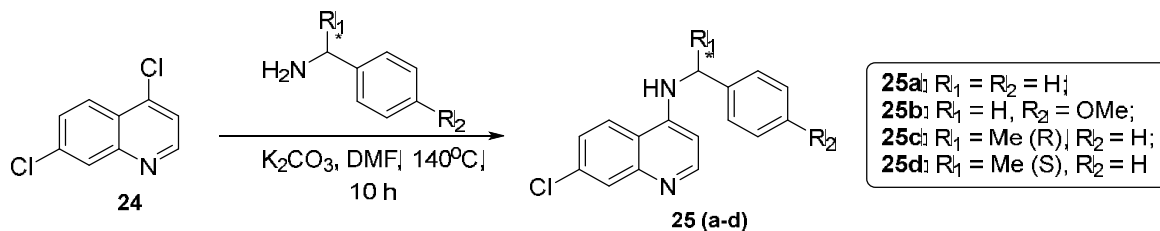


Esquema 2

No que diz respeito a reatividade das quinolinas, suas características estruturais (presença de um anel benzênico e um piridínico) fazem com que este núcleo seja capaz de reagir quando submetido às reações de substituição tanto eletrofílica como nucleofílica aromática originando derivados funcionalizados de interesse.

As reações de substituição nucleofílica, neste caso, são favorecidas essencialmente pela presença do anel piridínico que, por possuir um átomo de nitrogênio eletronegativo, provoca uma deficiência no sistema pi, tornando as posições C₂ e C₄ mais susceptíveis a essas reações (ALAJARÍN; BURGOS, 2011).

Desta forma, a substituição direta de bromoquinolinas e cloroquinolinas comerciais com diferentes nucleófilos é uma importante estratégia na síntese de quinolinas bioativas. Por exemplo, Kouznetsov e colaboradores prepararam uma série de derivados heterocíclicos com atividade antimalárica através da reação da 4,7-dicloroquinolina com benzaminas, como apresentado no esquema abaixo (Esquema 3) (ROJAS RUIZ *et al.*, 2011).



Esquema 3

Por outro lado, reações de substituição direta com eletrófilos são mais raras e tendem a ocorrer preferencialmente no anel benzênico, de maior densidade eletrônica, nas posições C₈, em alguns casos na posição C₅ e raramente em outra (ALAJARÍN; BURGOS, 2011).

Uma alternativa para funcionalização do anel piridínico com reagentes eletrofílicos, envolve a formação de intermediários organometálicos seguida da reação destes com os eletrófilos. Dentre as diversas abordagens sintéticas, o uso de espécies organometálicas ocupa, atualmente, uma posição de destaque na química orgânica sintética, principalmente na formação de ligações carbono-carbono (KNOCH, 2005).

Este trabalho explorou essencialmente a reatividade de quinolinas frente à reagentes organometálicos, com o intuito de preparar diversos derivados funcionalizados através da formação de novas ligações carbono-carbono. Desta forma, uma discussão sobre esta classe de reações é fundamental para a compreensão dos resultados obtidos nesta dissertação.

1.2 Reações Organometálicas

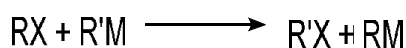
Os reagentes organometálicos se caracterizam por espécies orgânicas que contem em sua estrutura um íon de caráter metálico (normalmente Li, Mg, Zn, Cu e Sn). Como o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado, é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal (KNOCHEL, 2005; SMITH, M. B., 1994).

Quanto maior a diferença de eletronegatividade da ligação metal-carbono, maior o caráter iônico da ligação e, portanto, será maior a reatividade. Assim, os derivados de lítio e magnésio são mais comumente utilizados uma vez que, por serem mais eletropositivos, conferem maior polaridade de ligação M-C se comparados a outros organometálicos, como, por exemplo, os derivados de zinco (um metal menos eletropositivo) (CAREY; SUNDBERG, 2007; HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985). Além disso, a porção orgânica também pode contribuir para a reatividade, já que a eletronegatividade do átomo de carbono aumenta conforme aumenta o caráter “s” da ligação, portanto, $sp^3 < sp^2 < sp$ (HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985).

Dentre as estratégias sintéticas que envolvem os compostos organometálicos, neste trabalho destacaram-se as reações de: troca halogênio-metal, em que um halogênio de um haleto orgânico é substituído pelo metal do reagente organometálico; acoplamento cruzado do tipo Negishi; e a metalação dirigida, ou desprotonação direta, na qual um hidrogênio do composto orgânico é abstraído pelo reagente organometálico.

1.2.1 Reação de troca halogênio-metal

Como mencionado anteriormente, esse tipo de reação consiste na substituição de um haleto “X” (iodo, bromo ou, raramente, cloro) de um haleto orgânico pelo metal “M” (principalmente lítio ou magnésio) de um reagente organometálico. Dessa forma, a reação dependerá da capacidade do grupamento orgânico suportar a carga negativa após a ligação com o metal (Esquema 4) (WAKEFIELD, 1974).

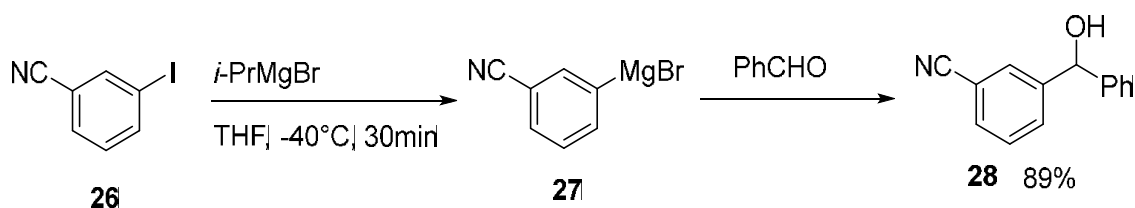


Esquema 4

A utilização de reagentes alquil-lítio como *terc*-BuLi, *sec*-BuLi e *n*-BuLi é bastante comum em mecanismos de troca halogênio-lítio, e sua aplicação já foi descrita na síntese de diversas moléculas com atividade biológica, produtos naturais e funcionalização de compostos heterocíclicos (AGEJAS; GARCIA-NAVIO; LAMAS, 2000; BERKOWITZ; CHOI; MAENG, 2000; BRADSHER *et al.*, 1981; BURY *et al.*, 1994; CAI; HUGHES; VERHOEVEN, 1996; MOLANDER; KOLLNER, 2000; MONGIN *et al.*, 1996; PETERSON; MITCHELL, 1997; SOTOMAYOR; LETE, 2003; WANG; RABBAT; O'SHEA, 2000). Entretanto, subprodutos de alquilação são frequentemente observados quando se faz uso destes reagentes, além disso, os compostos alquil-lítio possuem baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis podendo participar de reações competitivas e assim reduzindo o rendimento reacional (BAILEY; PATRICIA, 1988). Tais inconvenientes fazem com que haja a necessidade de baixas temperaturas e curto tempo reacional para que a reação seja seletiva, o que dificulta a reprodução das reações em escala industrial (ARZEL *et al.*, 2001; BENNACEF *et al.*, 2004; BLAKEMORE *et al.*, 2005; KONDO *et al.*, 1999; RIEGO *et al.*, 2005; SCHLOSSER; MARULL, 2003; SEO *et al.*, 2011).

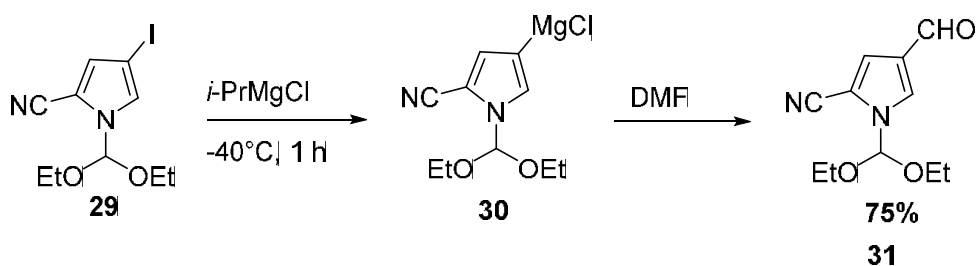
Contudo, foi demonstrado que reagentes de magnésio possuem maior tolerância a grupos funcionais sensíveis como ésteres, amidas, iminas e nitrilas (KNOCHEL, 2009). O maior caráter covalente da ligação carbono-magnésio faz com que estes reagentes sejam mais estáveis e, quando possível, estes preferencialmente utilizados em relação aos reagentes organolítio (KLATT; MARKIEWICZ; *et al.*, 2014).

Victor Grignard recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1912 por descrever reagentes do tipo RMgX , que são amplamente aplicados na síntese orgânica em uma variedade de transformações, dentre elas, na troca halogênio-magnésio (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, M. B., 1994). Um exemplo é a funcionalização de iodetos de arila substituídos com grupamento ciano (Esquema 5). Neste caso, a reação do substrato **26** com o reagente de Grignard *i*-PrMgBr **29** forma um intermediário organomagnésio que, em seguida, reage com o benzaldeído levando à formação do álcool **28** (BOYMOND *et al.*, 1998).



Esquema 5

A troca iodo-magnésio também tem se mostrado eficiente para substratos heterocíclicos aromáticos funcionalizados. Por exemplo, quando o substrato **29** foi submetido à reação com *i*-PrMgBr, à -40°C por 1 hora seguida da reação com DMF, produziu o aldeído **31** desejado em 75% de rendimento (BERGAUER; GMEINER, 2001) (esquema 6).

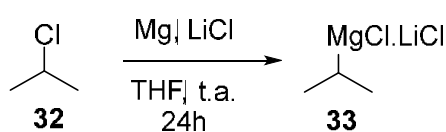


Esquema 6

Por outro lado, por apresentarem maior estabilidade, os reagentes de Grignard também possuem alguns inconvenientes em reação de troca halogênio-metal, incluindo formação competitiva de subprodutos de eliminação, reações lentas quando brometos são utilizados como substratos, e necessidade de altas temperaturas, podendo comprometer a estrutura de alguns substratos funcionalizados (BARL *et al.*,

2014; KLATT; MARKIEWICZ; *et al.*, 2014; STAUBITZ; DOHLE; KNOCHEL, 2003).

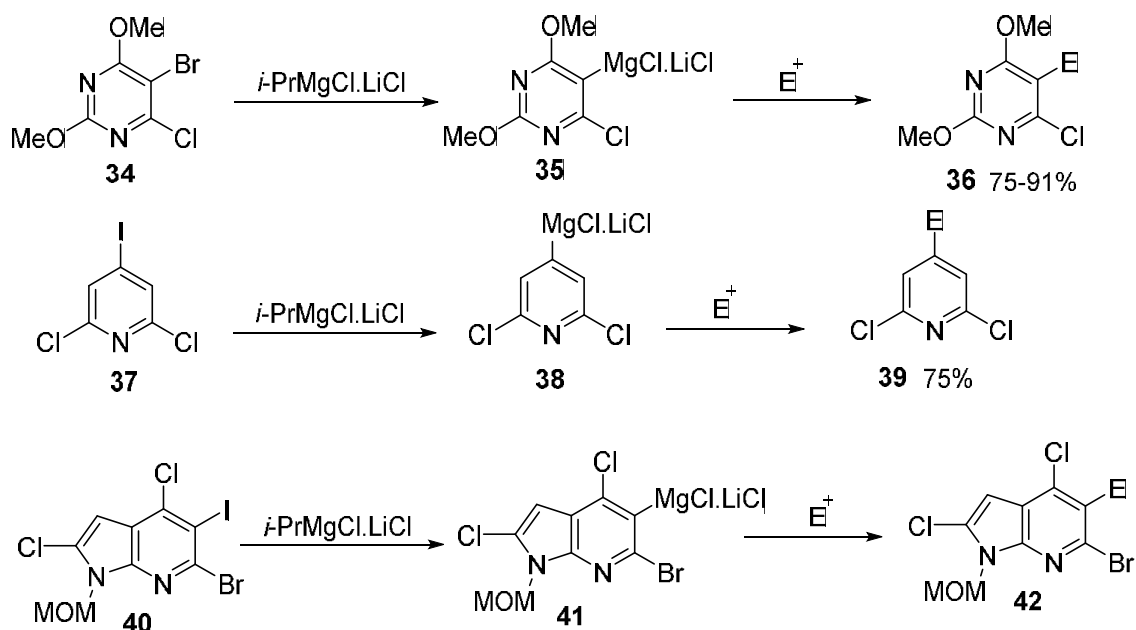
Diante deste contexto, Knochel e colaboradores demonstraram que um reagente de magnésio quando complexado com sais de lítio, por exemplo LiCl, proporciona reações de troca X-Mg mais rápidas, mais eficientes e em condições mais brandas (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). O novo reagente de magnésio (**33**) complexado com LiCl pode ser obtido reagindo o cloreto de isopropila, com magnésio na presença de cloreto de lítio equimolar, à temperatura ambiente, por 24h, conforme descrito no esquema 7:



Esquema 7

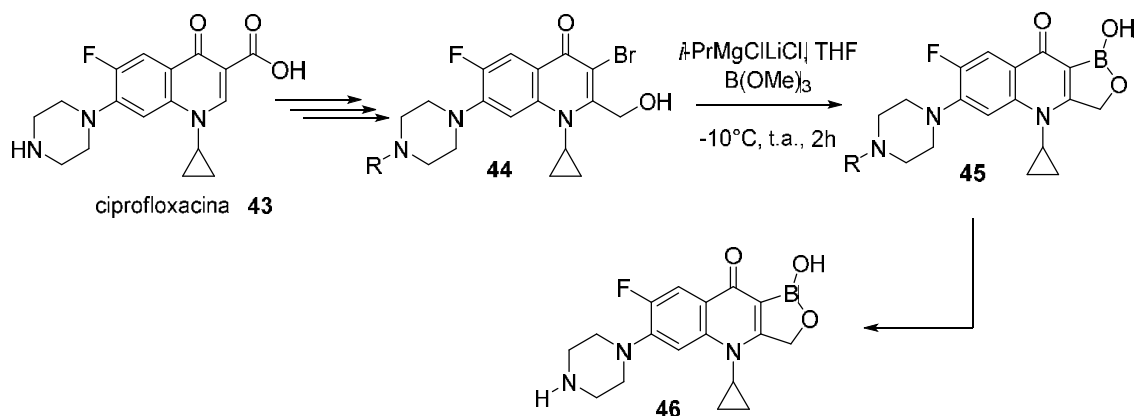
Isso se deve ao fato do LiCl ser capaz de “quebrar” agregados poliméricos, induzir uma maior nucleofilicidade do grupo isopropil através da formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$, além de minimizar a formação de subprodutos de eliminação, conseqüentemente aumentando a conversão reacional (KLATT; MARKIEWICZ; *et al.*, 2014; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; REN; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Devido às suas características quando comparado aos reagentes de Grignard convencionais, o novo reagente foi denominado “turbo-Grignard”.

Durante a última década o turbo-Grignard foi bastante investigado, e sua aplicação em mecanismos de troca halogênio-metal seguida de reação com eletrófilos em anéis heteroaromáticos poli-halogenados evidencia a ordem preferencial de reatividade dos haletos $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ (esquema 8) (BAO; ZHAO; SHI, 2015).



Esquema 8

Além disso, este reagente já vem sendo amplamente empregado na síntese de moléculas bioativas como: agentes anticâncer (TERMATH *et al.*, 2012), anti-HIV (OKELLO *et al.*, 2013), antibióticos (LI, X. *et al.*, 2013), entre outros. O esquema 9 demonstra a utilização do turbo-Grignard na síntese de um agente antibiótico a partir da ciprofloxacina (43), neste caso, o $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ conduziu a troca bromo-magnésio à temperatura de -10°C , por 2h, e que seguida da reação com borato de trimetila levou a obtenção do antibiótico 46 (LI, X. *et al.*, 2013).



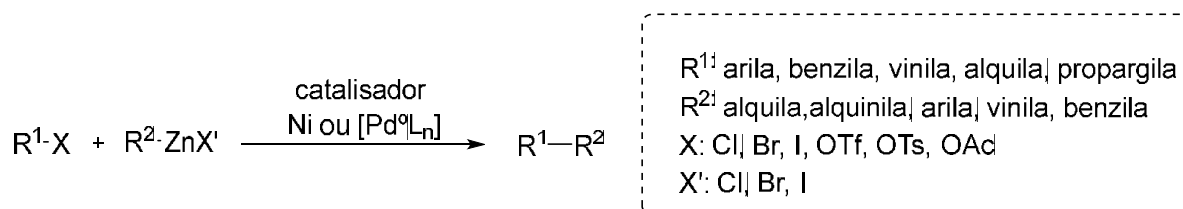
Esquema 9

O turbo-Grignard tem sido considerado um reagente promissor. Além de tornar mais eficiente as reações de troca halogênio-magnésio, sua aplicação já foi demonstrada em uma gama de outras transformações, obtendo resultados notáveis quando utilizado em escala preparativa, possibilitando seu uso em processos industriais (BAO; ZHAO; SHI, 2015).

1.2.2 Reação de acoplamento cruzado de Negishi

As reações de acoplamento cruzado vem sendo exploradas ao longo das últimas décadas, consideradas um dos métodos mais importantes na formação de ligações carbono-carbono (JOHANSSON SEECHURN *et al.*, 2012). Em 2010 houve um marco no reconhecimento desta metodologia quando Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki receberam o prêmio Nobel de Química devido às suas contribuições no desenvolvimento das reações de acoplamento utilizando catalisadores de paládio (BOLM, 2012; JOHANSSON SEECHURN *et al.*, 2012; NEGISHI, E. I., 2011). (BOL, 2012; JOHANSSON SEECHURN, 2012; NEGISHI, 2011).

O acoplamento cruzado do tipo Negishi é caracterizado pela reação entre um haleto orgânico e um composto organozinco na presença de catalisadores de paládio ou níquel, sendo que os melhores rendimentos são descritos quando utilizados complexos de paládio (esquema 10) (JOHANSSON SEECHURN *et al.*, 2012; KING; OKUKADO; NEGISHI, 1977; NEGISHI, E.; BRASE; MEIJERE, 2002; TSUJI, 2004).



Esquema 10

Desde o final da década de 70, Ei-ichi Negishi já havia relatado a aplicação de compostos organozinco como nucleófilos em reações de acoplamento cruzado

(KING; OKUKADO; NEGISHI, 1977). Os compostos organozinco possuem boa reatividade e notável seletividade, uma vez que toleram diversos grupos funcionais, podem ser utilizados em condições brandas e levam a bons rendimentos (JOHANSSON SEECHURN *et al.*, 2012; NEGISHI, E.; BRASE; MEIJERE, 2002). Estes reagentes podem ser preparados e utilizados *in situ* por adição oxidativa direta de zinco metálico em haletos orgânicos, ou ainda pela transmetalração de reagentes de Grignard, ou organolítio, com haletos de zinco ZnX_2 (CAREY; SUNDBERG, 2007; BHANU PRASSAD *et al.*, 1997).

O mecanismo geral proposto para este tipo de acoplamento consiste em um ciclo catalítico composto pelas etapas de adição oxidativa, transmetalração e eliminação redutiva, e encontra-se representado na Figura 6 (CAREY; SUNDBERG, 2007; NEGISHI, E.; BRASE; MEIJERE, 2002; TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007)

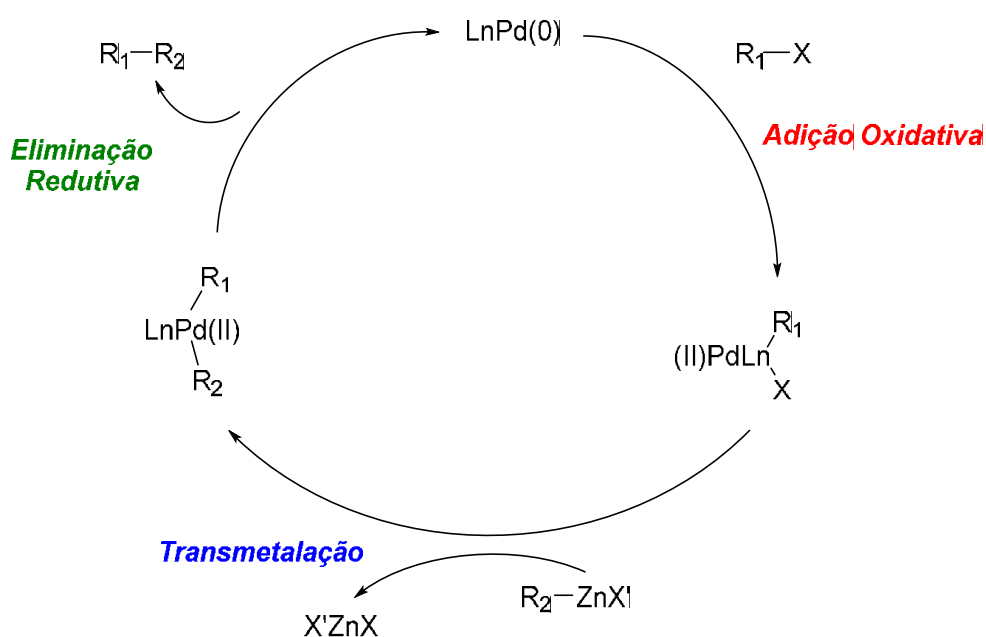
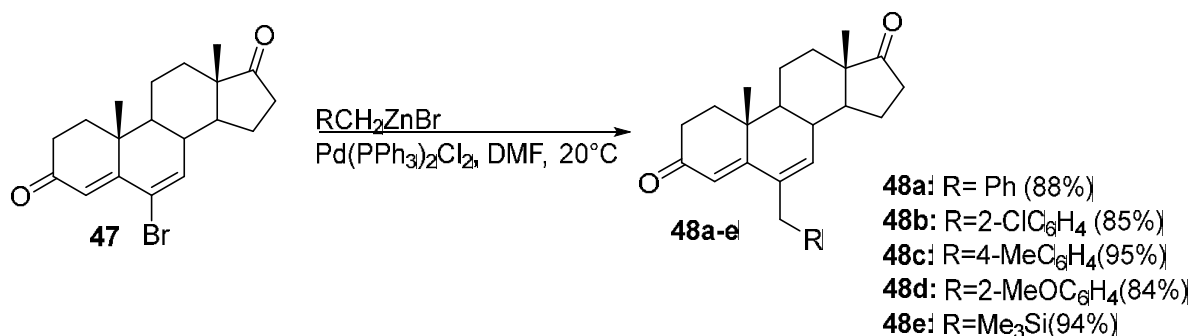


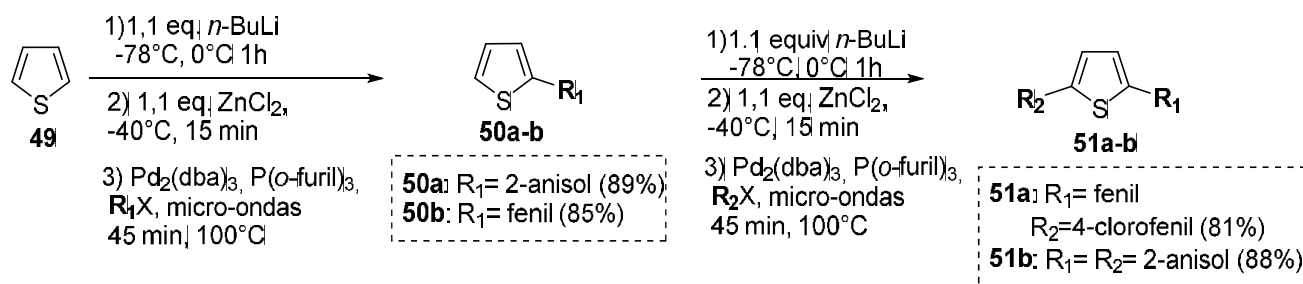
Figura 6. Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Negishi.

Ao longo dos anos este tipo de reação tem evoluído e, atualmente, permite a formação de ligações de carbono tanto sp^2-sp^2 , sp^2-sp , e sp^2-sp^3 (LI; GRIBBLE, 2007; TSUJI, 2004). Um exemplo da versatilidade das reações de acoplamento cruzado de Negishi é a atual aplicação da metodologia na alquilação de esteroides halogenados como demonstrado no esquema 11 (CZAJKOWSKA-SZCZYKOWSKA; MORZYCKI; WOJTKIELEWICZ, 2015).



Esquema 11

Demonstrando a aplicação desta metodologia em anéis heteroaromáticos com atividade biológica, Clososki e colaboradores descreveram o uso de acoplamento cruzado de Negishi na di-funcionalização de tiofenos com atividade leishmanicida (Esquema 12) (AMARAL *et al.*, 2014).



Esquema 12

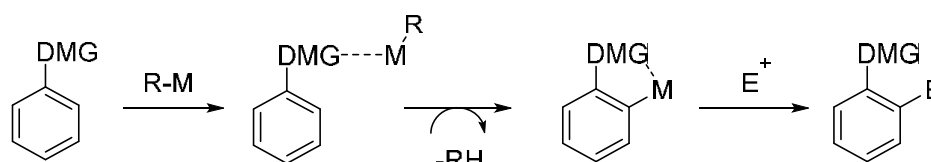
1.2.3 Reação de metalação dirigida

A reação de metalação de um substrato consiste na substituição de um átomo de hidrogênio do substrato por um metal do reagente utilizado. Quando se trata de compostos aromáticos, os anéis benzênicos são facilmente desprotonados por bases de alquil-sódio ou alquil-potássio. Entretanto, quando bases de alquil-lítio são utilizadas, por exemplo, encontra-se a necessidade de uma ativação adicional de grupos funcionais dirigentes, então chamamos de metalação dirigida (ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; RAPPOPORT; MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974).

Em outras palavras, a metalação dirigida consiste na desprotonação orientada na posição *orto* de um anel aromático que contenha um grupo funcional como

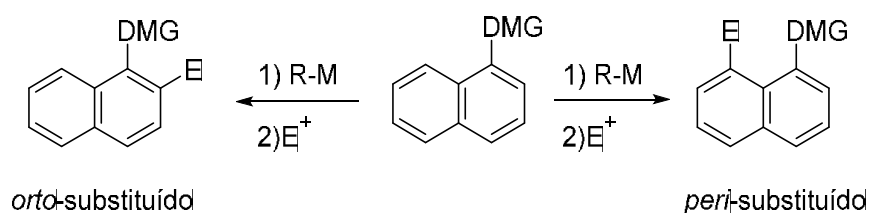
ativante (DMG – *Direct Metalation Group*). São diversos os considerados grupos funcionais ativantes para este tipo de reação, dentre eles encontram-se: carbamatos, metoxilas, amidas, triflatos, halogênios entre outros (CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006; RAPPOPORT; MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974). Em geral, estes grupos influenciam a metalação devido a efeitos de proximidade que podem ser: quelação, capacidade de estabilizar a carga negativa na posição *orto*, e/ou diminuindo o pKa do átomo de hidrogênio adjacente por efeito indutivo (QUÉRGUINER; MONGIN, 2001).

Esta é uma estratégia bastante interessante na funcionalização de aromáticos, uma vez que a metalação seguida da reação com diversos eletrófilos podem originar compostos seletivamente substituídos. (Esquema 13)



Esquema 13

Quando tratamos de anéis bicíclicos, o grupo funcional dirigente é capaz de orientar a metalação levando a produtos *orto* ou *peri* substituídos, dependendo essencialmente da natureza deste grupo (Esquema 14) (CLAYDEN *et al.*, 1999; RAPPOPORT; MAREK, 2008)



Esquema 14

Por outro lado, compostos heterocíclicos aromáticos não substituídos também são alvo dessas reações, visto que um heteroátomo com efeito indutivo retirador de elétrons é capaz de tornar o hidrogênio do carbono vizinho a ele consideravelmente ácido. Já foi descrito que, em alguns casos, mesmo que haja um substituinte dirigente

no anel heterocíclico, a desprotonação tende a ocorrer nas adjacências do heteroátomo (QUÉRGUINER; MONGIN, 2001; TURCK *et al.*, 2001).

As bases de lítio, como alquil-lítio (RLi) e amidetos de lítio (R₂NLi) são tradicionalmente usadas para realizar desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos (CHEVALLIER; MONGIN, 2008; L'HELGOUAL'CH *et al.*, 2008; MULVEY *et al.*, 2007; QUÉRGUINER; MONGIN, 2001). Alguns reagentes clássicos utilizados são mostrados na Figura 7.

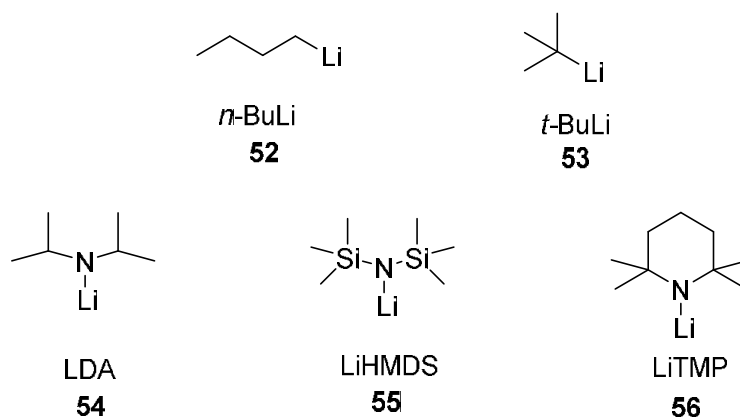
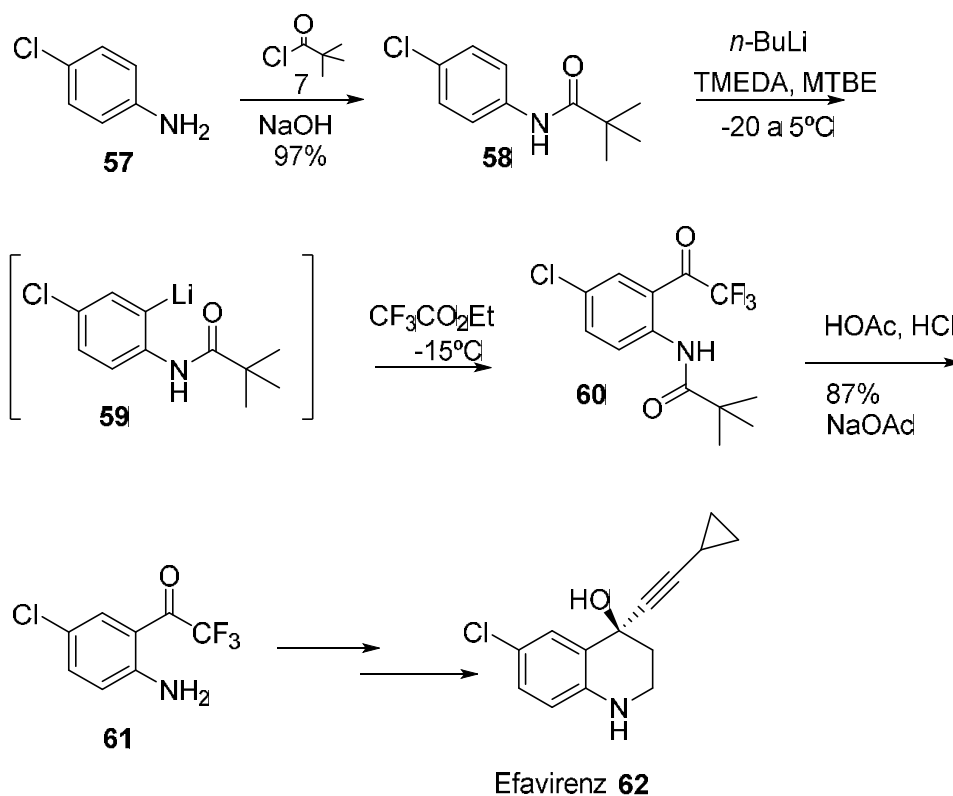


Figura 7. Alguns reagentes organolítio clássicos

Dentre os reagentes de lítio, as bases de alquil-lítio foram as pioneiras nas reações de metalação de aromáticos e possuem algumas vantagens, já que apresentam boa solubilidade em éteres e alcanos e são facilmente obtidas comercialmente (RAPPOPORT; MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974). Algumas aplicações de metalação dirigida utilizando bases desse tipo na síntese de moléculas de interesse medicinal já foram descritas como, por exemplo, na síntese do antiviral efavirenz utilizado no tratamento da Aids, conforme mostra o esquema 15 (HAAS, D. W. *et al.*, 2001).



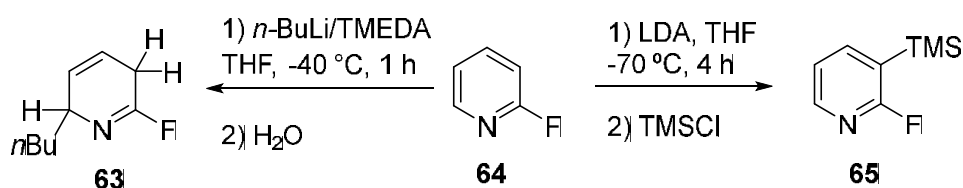
Esquema 15

Entretanto, as bases de alquila-lítio possuem alguns inconvenientes que limitam seu uso frente a diversos substratos. Esses reagentes possuem alto caráter nucleofílico e, por isso, apresentam baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis como ésteres, nitro, nitrilas, etc, bem como também são capazes de realizar adição nucleofílica em diversos compostos aromáticos e heteroaromáticos. Outra desvantagem ocorre quando se deseja utilizar substratos halogenados, visto que poderá ocorrer uma competição entre a desprotonação e a troca halogênio-lítio (BRUCKNER, 2002; CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006; RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, M. B., 1994).

Diante deste contexto, os amidetos de lítio demonstraram ser uma alternativa a estes inconvenientes (COLLUM; MCNEIL; RAMIREZ, 2007; HAMELL; LEVINE, 1949; OLOFSON; DOUGHERTY, 1973; QUÉRGUINER; MONGIN, 2001; TURCK *et al.*, 2001). Apesar da ligação N-Li ter propriedades análogas à ligação C-Li (ambas apresentam forte caráter iônico), os dialquilamidetos de lítio são mais volumosos e, por isso, mais estericamente impedidos. Tal característica faz com que eles sejam pouco nucleofílicos, agindo principalmente como bases. Desta forma, as reações de metalização dirigida podem ocorrer de forma completa sem a formação

dos subprodutos de alquilação e com tolerância aos grupos substituintes (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, M. B., 1994; WAKEFIELD, 1974).

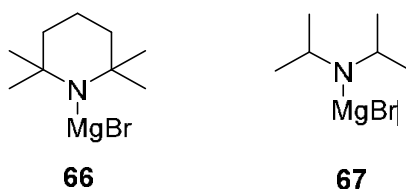
Queguiner e colaboradores demonstraram que quando utilizada a 2-fluoropiridina como substrato, a reação com *n*-BuLi/TMEDA a 40°C seguida de hidrólise leva preferencialmente ao produto de adição nucleofílica do *n*-Butil, enquanto que ao utilizar LDA, a -70° seguida da adição de TMSCl, apenas o produto de metalação é observado em 82% de rendimento (Esquema 16) (GÜNGÖR; MARSAIS; QUEGUINER, 1981; MARSAIS; GRANGER; QUEGUINER, 1981).



Esquema 16

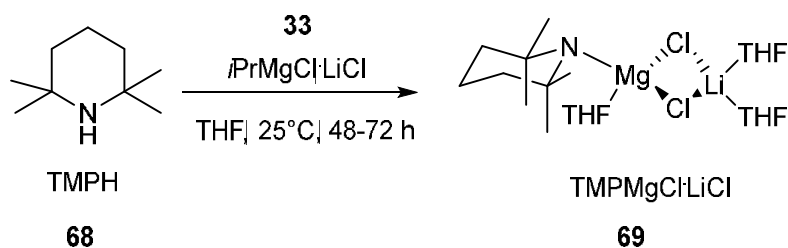
Por outro lado, os amidetos de lítio apresentam como desvantagens a baixa estabilidade à temperatura ambiente em solventes como THF, necessitam de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, além de que, devido à alta reatividade dos intermediários de lítio formados, podem propiciar a formação de dímeros através da reação do intermediário de lítio com o próprio substrato (EATON; MARTIN, 1988; RAPPOPORT; MAREK, 2008).

Outra opção consiste no uso das bases do tipo R₂NMgX e (R₂N)₂Mg, também conhecidas como bases de Hauser. Como já mencionado anteriormente, os intermediários de magnésio apresentam maior estabilidade se comparados aos de lítio, o que pode diminuir a formação de subprodutos indesejados. Contudo, as bases de Hauser possuem uma grande limitação: por possuírem baixa solubilidade em solventes orgânicos, torna-se necessário seu uso em excesso chegando em até 12 equivalentes de base para 1 equivalente de substrato (GARCÍA-ÁLVAREZ *et al.*, 2008; KONDO; SAKAMOTO, 1996; OOI; UEMATSU; MARUOKA, 2003; SHILAI; KONDO; SAKAMOTO, 2001).

**Esquema 17**

Diante deste cenário, de forma complementar ao desenvolvimento do turbo-Grignard, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases de magnésio complexadas com LiCl do tipo $R_2NMgCl \cdot LiCl$ e $(R_2N)_2Mg \cdot 2LiCl$ (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006). Estas bases apresentaram maior solubilidade em solventes orgânicos se comparadas às bases de Hauser, além de serem consideradas mais reativas (HAAG *et al.*, 2011; KLATT; MARKIEWICZ; *et al.*, 2014).

A primeira base desenvolvida foi a $TMPMgCl \cdot LiCl$, sintetizada por meio da reação de TMPH na presença de turbo-Grignard, em THF, à temperatura ambiente, por 24h (esquema 18) (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006) .

**Esquema 18**

Outros exemplos dessa nova classe de bases foram então desenvolvidos tais como mostra a figura 8.

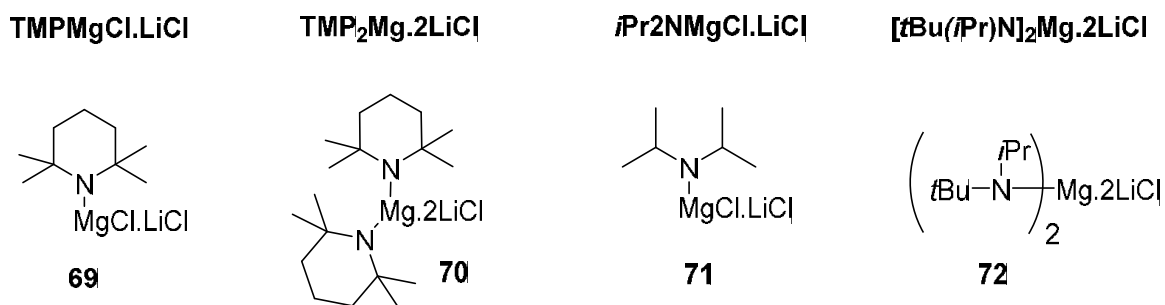
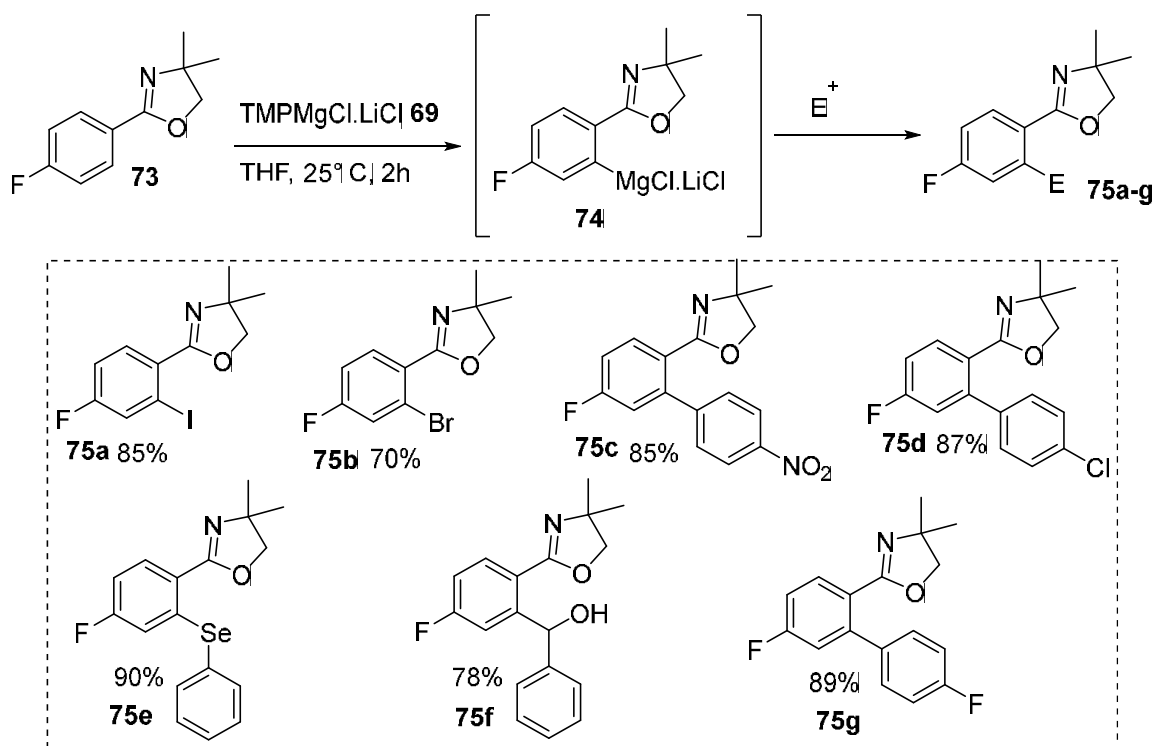


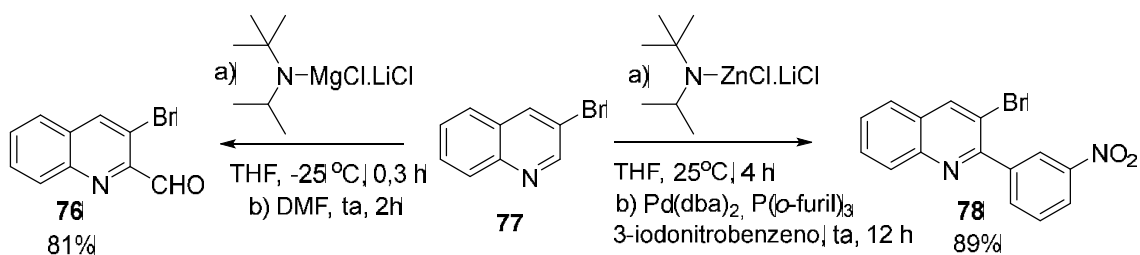
Figura 8. Alguns exemplos de bases mistas de magnésio e lítio

Apesar do desenvolvimento relativamente recente, as bases do tipo Knochel-Hauser vem sendo investigadas e já tem se demonstrado bastante eficientes na metalação dirigida de compostos aromáticos e heteroaromáticos com diferentes grupos funcionais, sendo particularmente favorecida quando na presença de substituintes retiradores de elétrons do anel (BOUDET; DUBBAKA; KNOCHEL, 2008; BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007; DESPOTOPOULOU; KLIER; KNOCHEL, 2009; HAAS, D.; MOSRIN; KNOCHEL, 2013; KLATT; ROMAN; *et al.*, 2014; LIN; BARON; KNOCHEL, 2006; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013).

Em nosso grupo de pesquisa, o uso dessa classe de bases já foi relatado, por exemplo, na funcionalização de halo-fenil-oxazolinás. A reação da 4-fluorfenil-2-oxazolína com a base TMPMgCl.LiCl seguida por reação direta com eletrófilos, ou de acoplamento cruzado de Negishi, levou à obtenção de diversos derivados com bons rendimentos conforme descrito no Esquema 19 (BATISTA *et al.*, 2015).



Também já foi descrito na literatura o uso da base $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em substratos quinolínicos em reações de metalação dirigida seguida de reação direta com eletrófilos ou seguida de acoplamento cruzado de Negishi. (Esquema 20) (ROHBOGNER *et al.*, 2009).



Embora o potencial de aplicação desses reagentes na funcionalização de quinolinas já tenha sido demonstrado, os estudos realizados até o momento são bastante limitados, sendo restritos à funcionalização de bromo-quinolinas.

2 Objetivo

O objetivo do presente trabalho foi investigar o desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitissem a obtenção de quinolinas funcionalizadas de forma seletiva a partir de reações envolvendo diferentes reagentes organometálicos como: alquil-lítio, turbo-Grignard e amidetos mistos de lítio e magnésio.

Resultados e Discussão

3 Resultados e Discussão

3.1 Estudo da funcionalização da 4,7-dicloroquinolina utilizando bases organometálicas

A 4,7-dicloroquinolina (**79**) é um substrato de grande interesse sintético visto a ampla possibilidade de aplicação deste esqueleto como material de partida na síntese de moléculas com atividade biológica, como leishmanicida (COIMBRA *et al.*, 2011), antifúngica (DUVAL *et al.*, 2011), antitumoral (ESPARZA-RUIZ *et al.*, 2012; MONTENEGRO *et al.*, 2011) e antimalárica (POU *et al.*, 2012; ROJAS RUIZ *et al.*, 2011).

Sua aplicação é especialmente interessante quando da busca por novas estruturas com potencial atividade antimalárica, visto que permite a obtenção de derivados quinolínicos pela estratégia de modificação da cadeia lateral que tem se mostrado uma ferramenta promissora, sobretudo quando é mantido como núcleo base a 7-cloroquinolina (BEAVOGUI; BIENVENU, 2013; EGAN *et al.*, 2000; KANISHCHEV *et al.*, 2013). Embora possua amplo leque de aplicações, pouco se tem na literatura acerca da funcionalização deste substrato frente a reagentes organometálicos.

Diante deste contexto, foi realizado um estudo de metalação dirigida utilizando diversas bases organometálicas frente à 4,7-dicloroquinolina com o objetivo de se obter uma metodologia eficaz de funcionalização deste esqueleto que poderá ser aplicada na obtenção de novas moléculas bioativas.

Inicialmente, foram obtidos dados de cálculos computacionais realizados pelo Prof. Dr. Ricardo Vessecchi da FFCLRP-USP. O uso da química computacional para obtenção de valores de pKa consiste em uma ferramenta de orientação no planejamento experimental e vem sendo amplamente utilizada em estudos de metalação dirigida em anéis heterocíclicos (CHEVALLIER *et al.*, 2011, 2012; FRISCHMUTH *et al.*, 2014; HALAUKO *et al.*, 2010; KADIYALA *et al.*, 2013; SNÉGAROFF *et al.*, 2011).

Com auxílio da termoquímica computacional, Frischmuth e colaboradores desenvolveram uma metodologia de metalação regioseletiva de derivados tiofênicos, e demonstraram que as condições termodinâmicas e cinéticas afetam a regioseletividade da desprotonação, e nem sempre o hidrogênio mais ácido é o que

sofre o ataque, mas sim o hidrogênio mais próximo ao grupo dirigente (FRISCHMUTH *et al.*, 2014).

Desta forma, foram obtidos os valores de pKa em THF da 4,7-dicloroquinolina utilizando o método B3LYP/6-31+G(d,p), bem como os valores de cargas atômicas por análise populacional de Mulliken. Os cálculos indicaram que os hidrogênios nas posições 3 e 8 são os mais ácidos neste substrato (Figura 9). Entretanto, os cálculos não consideram fatores determinantes como efeito estérico promovido pelos substituintes na base e substrato.

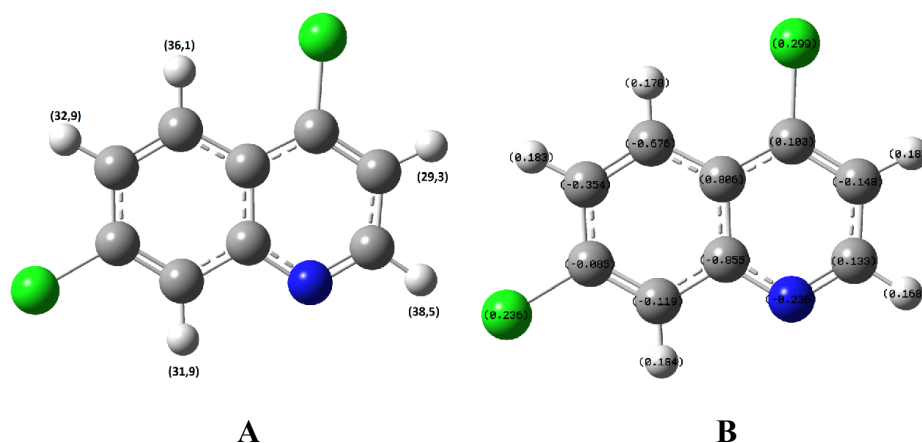
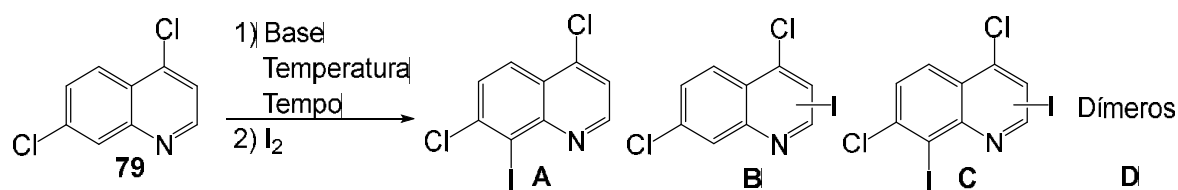


Figura 9. **A)** Valores de pKas obtidos utilizando o modelo computacional B3LYP/6-31+G(d,p), considerando o sistema solvente THF. **B)** Cargas atômicas obtidas através da análise populacional de Mulliken.

A acidez dos hidrogênios das posições 3 e 8 se deve sobretudo à presença dos substituintes cloreto que, por serem eletronegativos, tem efeito sacador de elétrons e portanto, atuam como grupos dirigentes da metalação. Contudo, também deve-se considerar o efeito sacador do heteroátomo de nitrogênio, neste caso o heteroátomo também atuaria como um grupo dirigente favorecendo a metalação nas posições 2 (*orto*) e posição 8 (*peri*).

A fim de se determinar experimentalmente a regioselectividade de metalação do substrato, a 4,7-dicloroquinolina **79** foi submetida às reações com diferentes bases, variando o equivalente de base, temperatura e tempo reacional (Esquema 21). O andamento das reações foi monitorado através da retirada de alíquotas, que foram rapidamente reagidas com iodo em THF anidro e então analisadas através de cromatografia gasosa (CG) e cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (CG-EM). Os resultados preliminares encontram-se descritos na tabela 1.

**Tabela 1.** Teste de condições para funcionalização da 4,7-dicloroquinolina

	Base	Equivalente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Resultado ^a
1	n-BuLi	1,05	-40	60	Adição <i>n</i> -Butil 72%
2	LDA	1,05	-20	15	29% D
3	LDA	1,05	-20	30	33% D
4	LDA	1,05	-20	60	32% D
5	LDA	1,05	-40	60	12% A+B; 3% C; 27% D
6	LDA	1,05	-40	30	15% A+B; 38% D
7	LDA	1,05	-78	60	8% A+B; 27% D
8	TMPLi	1,05	-78	30	35% A+B; 43% D
9	TMPLi	1,5	-78	30	68% A+B; 5% C; 15% D
10	TMPLi	1,8	-78	30	37% A+B; 32% D
11	TMPMgCl.LiCl	1,1	25	30	34%A
12	TMPMgCl.LiCl	1,5	25	30	49%A
13	TMPMgCl.LiCl	1,5	25	60	82%A

14	TMPZnCl ₂ .LiCl	1,5	25	60	*
----	----------------------------	-----	----	----	---

^a Composição de misturas determinada por CG e CG-MS

*Não foi observada formação de produto.

Como observado na tabela 1, as reações mostraram a possível formação de 4 tipos de produtos, sendo eles o produto iodado resultante da metalação em uma posição (**A** e/ou **B**), o produto di-iodado resultante da metalação de duas posições (**C**) e a formação de dímeros da 4,7-dicloroquinolina (**D**).

Como esperado, a entrada 1 mostra que quando a reação é feita utilizando como base *n*-BuLi, nas condições descritas, um produto de adição da cadeia *n*-butila à 4,7-dicloroquinolina é preferencialmente formado e a metalação dirigida não é observada.

O uso de amidetos de lítio como LDA à -20°C (entradas 2-4 da Tabela 1) resultou apenas na formação de dímeros da quinolina (**D**), por outro lado, quando a temperatura foi reduzida à -40°C (entradas 5 e 6) observou-se formação de produtos da metalação. Com o objetivo de reduzir ainda mais a formação de dímeros e favorecer os produtos de metalação, a temperatura foi novamente reduzida à -78°C (entrada 7), contudo, ainda que estendido o tempo reacional, a reação de metalação foi comprometida nesta temperatura e a formação dos dímeros permaneceu na mesma proporção.

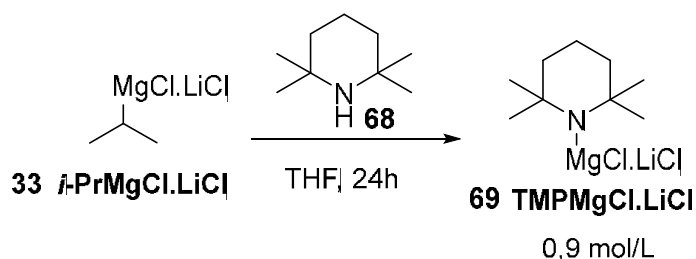
O uso da base de TMPLi (entradas 8-10) favoreceu o produto de metalação, entretanto, as melhores conversões para esta base foram observadas utilizando 1,5 equivalente de TMPLi, à temperatura de -78°C, por 30 minutos (entrada 9), sendo que o aumento do número de equivalentes para 1,8 resultou na formação de uma porcentagem maior de dímeros.

Os resultados obtidos nas entradas de 2-10 da Tabela 1 indicaram que, embora os amidetos de lítio favoreçam as reações de metalação em relação às bases de alquil-lítio, estas bases não apresentam regioselectividade definida frente a este substrato, visto a formação de dois produtos (**A** e **B**) em todos os testes realizados. Além disso, os intermediários de lítio formados apresentam baixa estabilidade, o que ocasionou a formação dos produtos dimerizados. Desta forma, para que ocorra a reação entre os intermediários quinolínicos metalados e o eletrófilo, são necessárias baixas temperaturas e curto tempo reacional.

Devido à formação de uma variedade de produtos e aos testes reacionais terem sido realizados em baixa escala (1mmol), os produtos obtidos até a presente etapa não foram isolados, e sua formação foi indicada por análise em CG-EM.

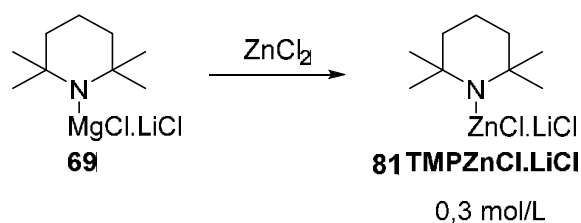
Outros testes foram então realizados utilizando como bases os amidetos de magnésio e de zinco $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **69** e $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ **81**. Como apresentado anteriormente, os intermediários de magnésio e zinco são mais estáveis que os de lítio, devido à menor diferença de eletronegatividade das ligações carbono-magnésio e carbono-zinco se comparadas com a ligação carbono-lítio. Assim, pode-se dizer que os intermediários de magnésio e zinco possuem um caráter mais covalente, enquanto que os intermediários de lítio possuem forte caráter iônico. Desta forma, utilizando as bases de magnésio e zinco pretendia-se reduzir a formação de dímeros da 4,7-dicloroquinolina.

A monobase mista de lítio e magnésio **69** foi obtida pela reação direta da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) **68** com *i*-PrMgCl.LiCl **33**, o “turbo-Grignard”. (Esquema 22), conforme descrito na literatura (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006; LIN; BARON e KNOCHEL, 2006). Após o tempo reacional, a base obtida foi titulada com ácido benzoico, utilizando 4-(fenilazo)difenilamina como indicador, e desta forma, esta foi obtida em THF na concentração de 0,9 mol/L.



Esquema 22

Já a monobase mista de lítio e zinco **81** foi obtida a partir da correspondente base de magnésio, através da adição de uma solução anidra de cloreto de zinco em THF (Esquema 23), a concentração também foi obtida através da titulação com ácido benzoico e 4-(fenilazo)difenilamina, neste caso, a concentração calculada ao final da titulação foi de 0,3 mol/L.



Esquema 23

As condições para as reações realizadas utilizando as bases previamente preparadas variaram conforme o descrito nas entradas 11-13 da Tabela 1. Através dos resultados obtidos, foi possível observar que nessas condições, a base de **TMPMgCl.LiCl 69** resultou na formação de apenas um produto que foi isolado e submetido à análise de RMN ^1H e ^{13}C , e conseqüente caracterização estrutural através da comparação do espectro do material de partida.

O espectro de RMN ^1H da 4,7-dicloroquinolina **79** (Figura 9) apresenta 5 sinais, sendo um duplete com deslocamento químico (δ) em 8,71 ppm com constante de acoplamento (J) 4,6 Hz atribuído ao H_D , um duplete na região de 8,08 ppm e $J = 9,0$ Hz atribuído ao H_A , um duplete em 8,04 e $J = 2,1$ Hz correspondente ao H_C , um duplo duplete na região de 7,51 ppm com $J = 9,0$ Hz e $J = 2,1$ Hz que corresponde ao H_B e por fim, um duplete na região de 7,4 ppm com $J = 4,6$ Hz atribuído ao H_E .

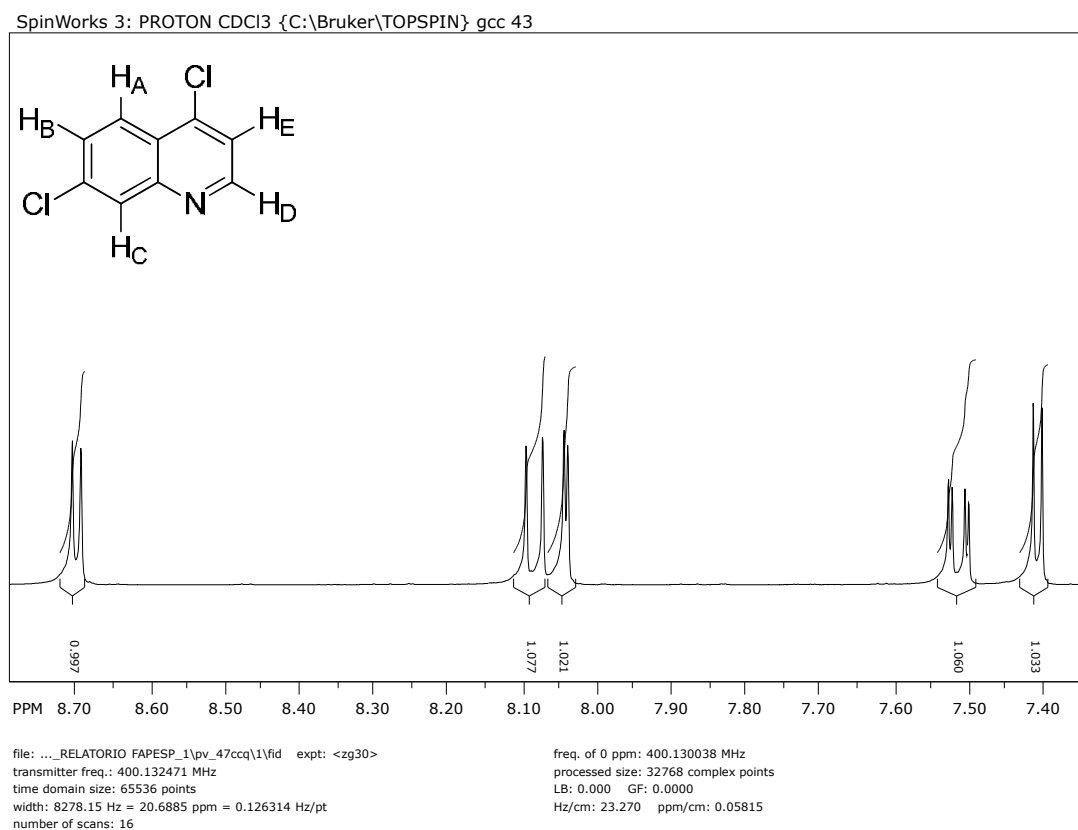


Figura 10. Expansão do espectro de RMN ^1H da 4,7-dicloroquinolina **79**

Por outro lado, o espectro de RMN ^1H (Figura 10) do produto iodado (**80**) obtido apresentou 4 sinais, sendo eles: um duplete na região de 8,80 ppm e $J = 4,6$ Hz atribuído ao H_D , um duplete em 8,09 ppm com $J = 9,0$ Hz correspondente ao H_A , um duplete em 7,59 ppm com $J = 9,0$ Hz atribuído ao H_B , e por fim, um duplete na região de 7,47 ppm com $J = 4,6$ Hz que corresponde ao sinal do H_E . A ausência do sinal de H_C em relação ao espectro do material de partida constitui uma evidência de que a metalação seguida da iodação tenha ocorrido nesta posição da molécula. Além disso, a multiplicidade do sinal H_B , que outrora fora apresentado no material de partida como um duplo-duplete com acoplamento em *orto* com sinal de H_A e acoplamento em *meta* com H_C , no produto aparece como um duplete com único acoplamento em *orto*.

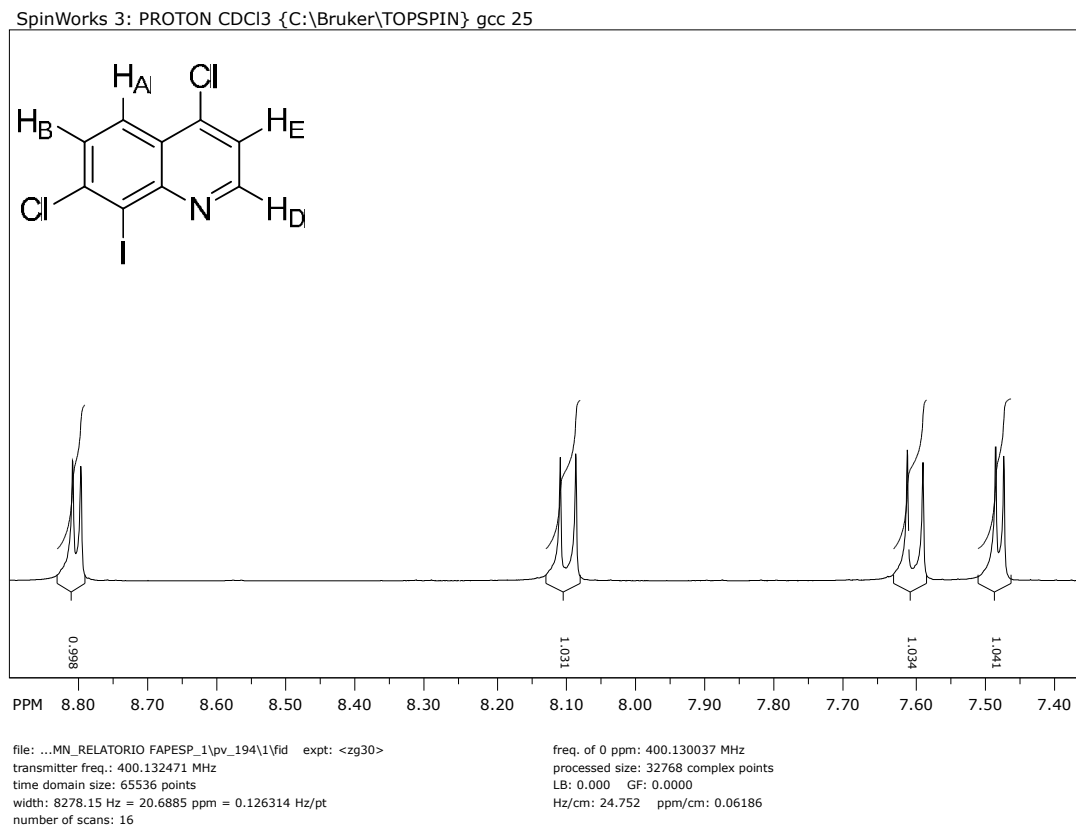
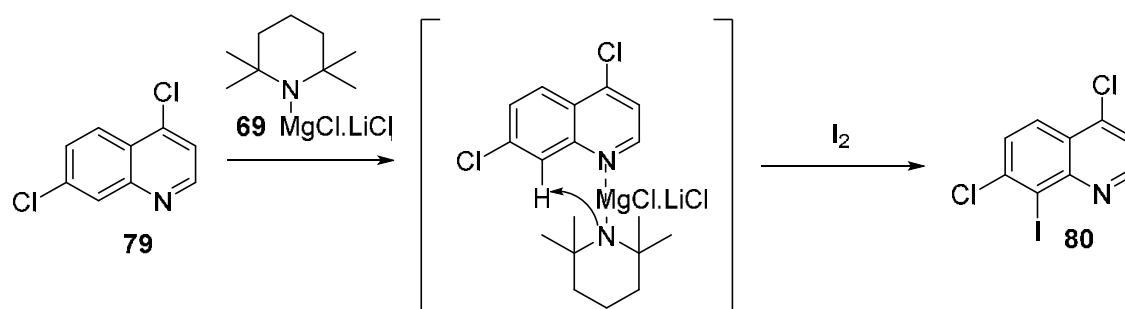


Figura 11. Expansão do espectro de RMN ^1H do produto **80**

Apesar dos cálculos computacionais indicarem os hidrogênios nas posições 3 e 8 como mais ácidos, os resultados obtidos evidenciaram que a desprotonação realizada com a base de magnésio ocorre seletivamente na posição 8.

Nesta posição somam-se dois efeitos dirigentes da metalação: o efeito sacador do átomo de cloro em relação *orto* à posição 8, além do efeito do heteroátomo de nitrogênio em relação *peri* a esta posição. Contudo, o fato de as bases de lítio não terem uma preferência para esta posição conforme descrito anteriormente, fez-se necessária uma discussão complementar. De acordo com a literatura, o magnésio da base possui uma capacidade particular de complexação com estruturas nitrogenadas (KLATT; MARKIEWICZ; *et al.*, 2014) e portanto, pode-se explicar a seletividade da metalação preferencialmente influenciada pelo heteroátomo, neste caso: o magnésio se complexa com o nitrogênio da estrutura quinolínica favorecendo a desprotonação próxima a este sítio (Esquema 24).



Esquema 24

A melhor condição encontrada para a formação de **80** foi quando utilizado 1,5 equivalentes da base **69**, à temperatura ambiente, por 1 hora (entrada 13 da tabela 1), através da qual foi obtida uma conversão de 82% via CG, e rendimento isolado de 76%.

Os testes envolvendo a base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ **81** (entrada 15) não indicaram formação de produto à temperatura ambiente.

Nesta etapa foi, portanto, desenvolvida uma metodologia eficiente e seletiva de funcionalização da 4,7-dicloroquinolina **79** através da metalação dirigida utilizando o amideto misto de magnésio e lítio $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **69** seguida da reação com I_2 agindo como eletrófilo. O sucesso desta metodologia abre perspectiva para o uso de diversos outros eletrófilos, bem como a utilização do produto obtido nessas reações como substrato da síntese de outros compostos de interesse sintético e farmacológico.

3.2 Estudo da troca halogênio-metal no preparo de quinolinas de interesse sintético e medicinal

3.2.1 Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina (**82**) utilizando “turbo-Grignard” $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Ainda com o objetivo de desenvolver novas metodologias, envolvendo reagentes organometálicos, que permitissem a obtenção de derivados quinolínicos mantendo a porção 7-cloroquinolina, nesta parte do trabalho foi investigada a funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina **82** frente ao reagente turbo-Grignard **33** visando a síntese de derivados quinolínicos com diferentes substituintes na posição 4.

Embora a troca halogênio-metal para substratos quinolínicos já tenha sido relatada na literatura, os estudos utilizando reagentes de Grignard envolvem apenas

bromo-quinolinas. Furukawa e colaboradores descreveram o uso de reagentes de Grignard frente a núcleos iodo-piridínicos, sendo que as reações relatadas foram lentas com o tempo reacional variando de 3 a 10 horas (FURUKAWA; SHIBUTANI; FUGIHARA, 1987).

Por outro lado, já fora mencionado que ao utilizar LiCl complexado ao reagente de Grignard, como no *i*-PrMgCl.LiCl (**33**), é observado um aumento da reatividade devido à diversos fatores como diminuição de agregados poliméricos comumente existentes em reagentes de Grignard comuns, maior nucleofilicidade conferida ao intermediário formado *i*-PrMgCl₂⁻ Li⁺ e diminuição de produtos de eliminação (HX). Todas essas características possibilitam ao *i*-PrMgCl.LiCl (**33**) reações mais eficientes e rápidas, justificando a escolha deste reagente.

Desta forma, com a finalidade de aplicar a troca halogênio-magnésio na síntese de derivados quinolínicos com potencial atividade antimalárica, optou-se por utilizar como substrato a 7-cloro-4-iodoquinolina **82**. O uso do derivado quinolínic iodado na posição 4 é vantajoso sobretudo pelo motivo de que uma vez conhecida a ordem preferencial de reatividade dos haletos I>Br>Cl frente ao turbo-Grignard (BAO; ZHAO; SHI, 2015), a troca é induzida para a posição 4, mantendo o esqueleto 7-cloroquinolina importante para a atividade. Além disso, a funcionalização da posição 4 é bastante estratégica já que uma série de quinolinas com atividade antimalárica possuem substituintes nessa posição do anel.

As primeiras reações de troca halogênio/magnésio foram realizadas utilizando 1,1 equivalente de turbo-Grignard **33** frente a 1 equivalente do substrato, sob a temperatura de -20°C, durante 45 minutos, conforme descrito no Esquema 25. O reagente de Grignard quinolínic **83**, gerado *in situ*, foi submetido à reação com eletrófilos que consistiram em diversos aldeídos aromáticos **84-89**, possibilitando a formação de álcoois derivados funcionalizados na posição 4 conforme apresentado na tabela 2.

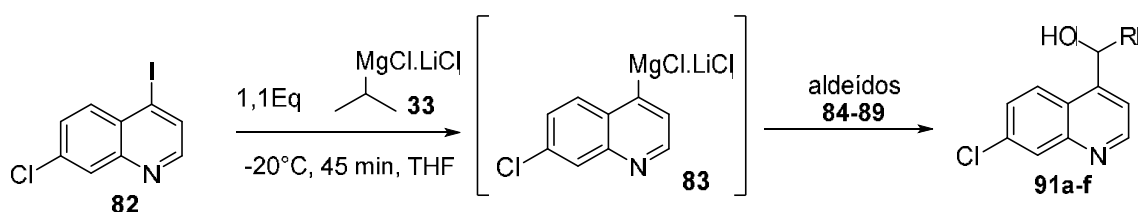
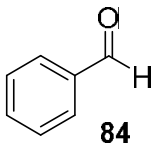
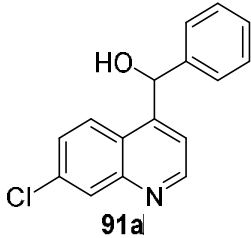
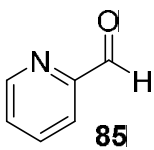
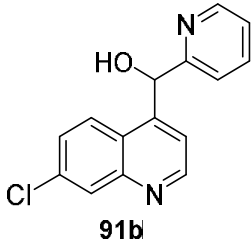
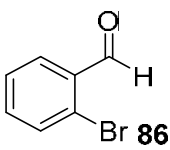
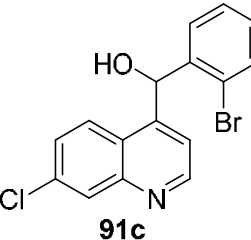
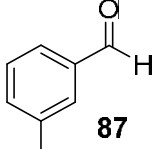
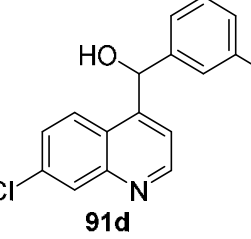
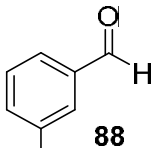
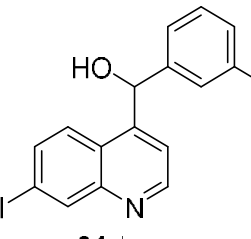
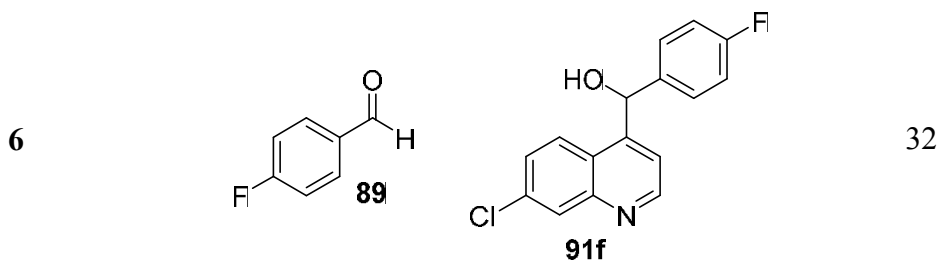


Tabela 2. Reações de acoplamento com reagente de Grignard **83**

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento(%)
1	 84	 91a	46
2	 85	 91b	45
3	 86	 91c	25
4	 87	 91d	36
5	 88	 91e	43

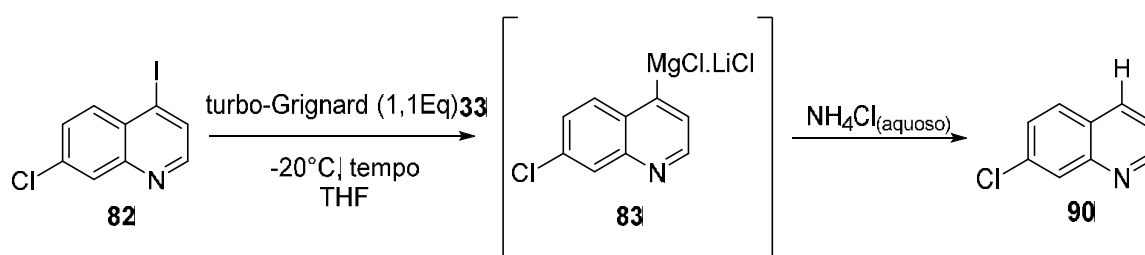


Através dos dados expostos na tabela 2, foi possível observar que, ao se empregar aldeídos aromáticos como eletrófilos desta reação, os rendimentos variaram de moderados a baixos. Sendo que os melhores resultados foram encontrados na faixa de 46-45% de rendimentos obtidos nas entradas 1 e 2. Por meio desta metodologia foi possível obter 6 derivados dos quais, apenas o produto **91a** (obtido na entrada 1 da tabela 2) já teve sua síntese relatada na literatura através da rota de redução da cetona correspondente catalisada por rutênio (MAERTEN *et al.*, 2008). Entretanto, os demais consistem em estruturas inéditas. E apesar de **91a** não ser inédita, sua potencial atividade antimalárica não havia sido estudada até o presente trabalho.

Embora tenha sido possível a obtenção dos produtos em baixos rendimentos, obtidos abriu-se perspectiva para um novo estudo visando a otimização reacional.

Optou-se então por investigar de forma isolada a primeira etapa reacional de troca iodo-magnésio. Logo nos primeiros testes, quando utilizado 1,1 equivalente do turbo-Grignard, à -20°C , por 45 minutos, conforme descrito anteriormente, já foi possível observar o consumo de todo material de partida. Entretanto, não havia sido realizado um estudo que confirmasse a necessidade deste tempo reacional.

Então, o substrato **82** foi submetido à reação com 1,1 equivalente de turbo-Grignard, à temperatura de -20°C , variando apenas o tempo (Esquema 26). Ao final de cada tempo, foi adicionada uma solução aquosa de NH_4Cl e o consumo do material de partida, bem como a formação da 7-cloroquinolina (**90**) como produto desejado foram analisados via CG e CG-EM. Os resultados encontram-se descritos na tabela 3.



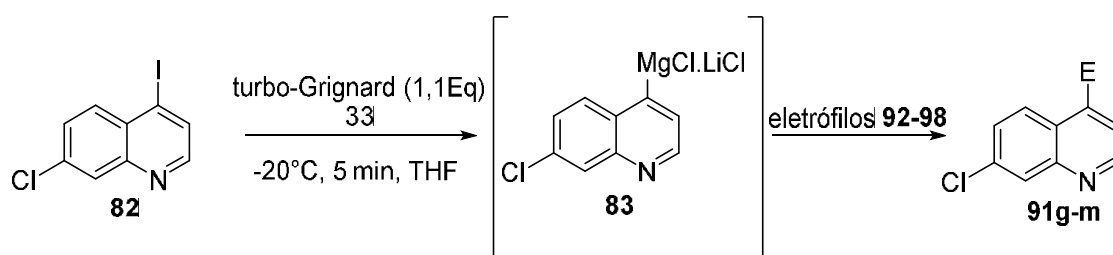
Esquema 26

Tabela 3. Tabela de variação do tempo para troca iodo-magnésio da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando i-PrMgCl.LiCl **33**

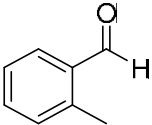
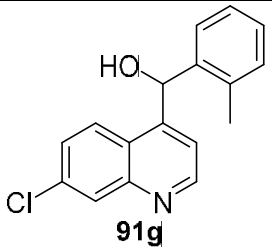
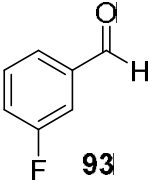
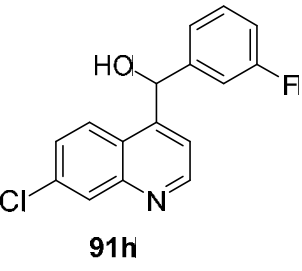
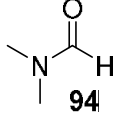
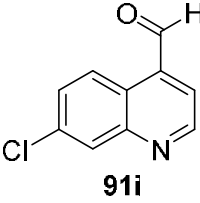
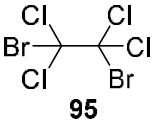
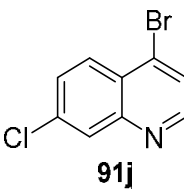
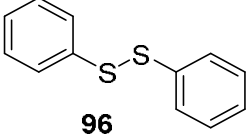
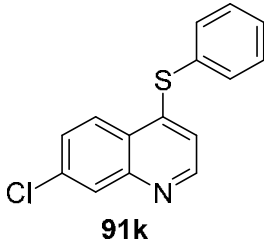
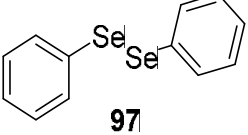
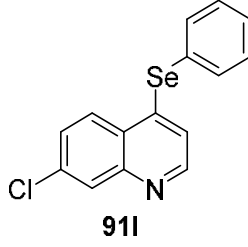
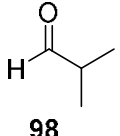
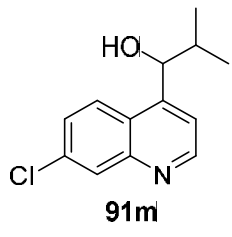
Entrada	Tempo (minutos)	7-cloroquinolina (%CG)	7-cloro-4-iodoquinolina (%CG)
1	45	≥99	≤0
2	30	≥99	≤0
3	15	≥99	≤0
4	10	≥99	≤0
5	5	≥99	≤0

O estudo demonstrou que na condição investigada, o turbo-Grignard (**33**) promove em apenas 5 minutos de reação a completa conversão do substrato **82** em 7-cloroquinolina (**90**).

De posse desses dados, passou-se então para o estudo de otimização da segunda etapa de reação com eletrófilos. Empregando a nova metodologia de troca iodo-magnésio, como descrito anteriormente, terminado os 5 minutos, foi adicionado à reação eletrófilos que variaram entre **92-98** (Esquema 27). Os produtos obtidos foram purificados em coluna flash em fase normal, e caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . Os rendimentos estão apresentados na tabela 4.

**Tabela 4.** Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando turbo-Grignard

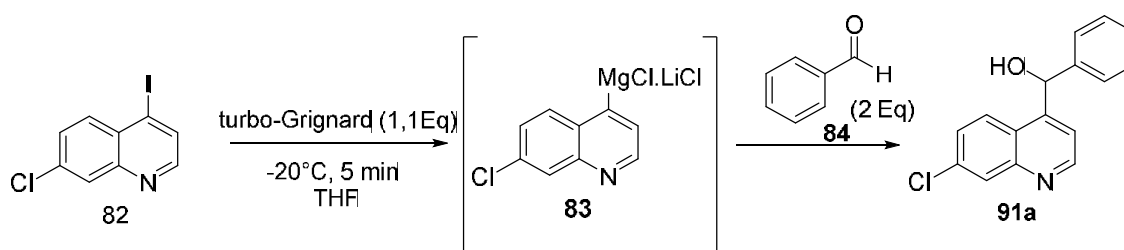
Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
---------	------------	---------	----------------

1	 92	 91g	36
2	 93	 91h	32
3	 94	 91i	70
4	 95	 91j	83
5	 96	 91k	60
6	 97	 91l	65
7	 98	 91m	66

Nesta etapa foram utilizadas diversas classes de eletrófilos, que envolveram aldeídos aromáticos (entradas 1 e 2), aldeído alifático (entrada 7), amida (entrada 3), haleto (entrada 4), e calcogênios (entradas 5 e 6). Desta forma, comparando os resultados obtidos para cada classe de eletrófilo, pode-se constatar que aqueles que apresentaram melhor reatividade, frente ao intermediário **83**, foram os eletrófilos: o haleto **95** que levou à produção da 4-bromo-7-cloroquinolina (**91j**) com 83% de rendimento; e a amida **94** que levou à formação do aldeído **91i** com 70% de rendimento. Também foram observados bons rendimentos quando empregados os derivados de calcogênios **96** e **97**, obtendo-se, nesses casos, uma faixa de rendimento entre 60-65%.

Por outro lado, resultados curiosos foram obtidos quando desejava-se obter os álcoois derivados da reação utilizando aldeídos como eletrófilos. Através dos resultados demonstrados, pode-se observar que embora o aldeído alifático **98** tenha levado à formação do álcool **91m** em bom rendimento, o mesmo não foi observado durante o emprego dos aldeídos aromáticos (entradas 1 e 2 da tabela 4) que apresentaram baixos rendimentos na faixa de 32-36%. Fazendo uma análise comparativa com os resultados obtidos na tabela 2 (página 36) e na tabela 4 (página 38), pode-se concluir que a reação, embora apresente bons resultados para as demais classes de eletrófilos, os rendimentos permaneceram notavelmente inferiores para as reações com aldeídos aromáticos.

Tal conclusão indicou a necessidade de um estudo voltado para otimização das reações de troca iodo-magnésio seguida da reação com aldeídos aromáticos. Com essa finalidade, optou-se por repetir a reação da entrada 1 da tabela 2 (página 36) que utilizou benzaldeído (**84**) como eletrófilo. Este eletrófilo foi o escolhido por ser o aldeído aromático mais simples evitando efeitos de substituintes no rendimento da reação. Desta vez, foi empregada a nova metodologia de troca iodo-magnésio utilizando o tempo de 5 minutos (Esquema 28).



Ao final da reação, o produto bruto foi extraído, e uma alíquota foi submetida à análise de CL-EM. Como era esperado, foi observado no cromatograma um sinal com tempo de retenção do álcool quinolínico **91a**, confirmado pelo pico do íon molecular de

relação m/z 270 no espectro de massas obtido no modo positivo (Figura 11). Entretanto, além da presença do sinal do produto de interesse, também foi possível observar um sinal no cromatograma referente a um outro produto **99** reacional que apresentou tempo de retenção próximo ao do álcool **91a**, e o íon molecular com relação m/Z de 268u, 2 unidades de massa a menos que no produto esperado (Figura 12).

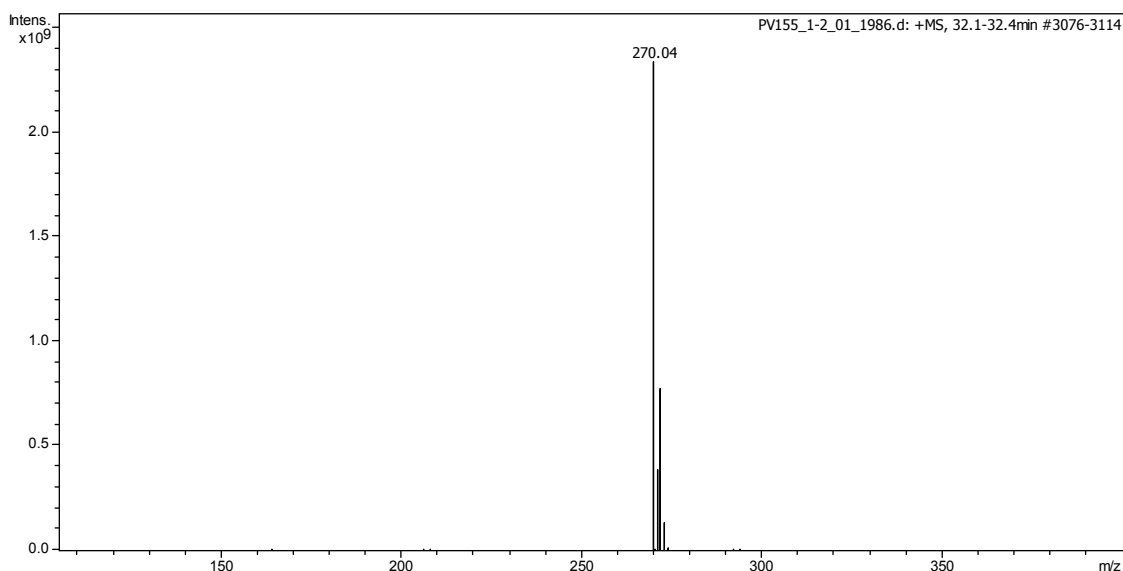


Figura 12. Espectro de massas do composto **91a**, fonte de ionização ESI (electrospray) e analisador ion trap- modo positivo.

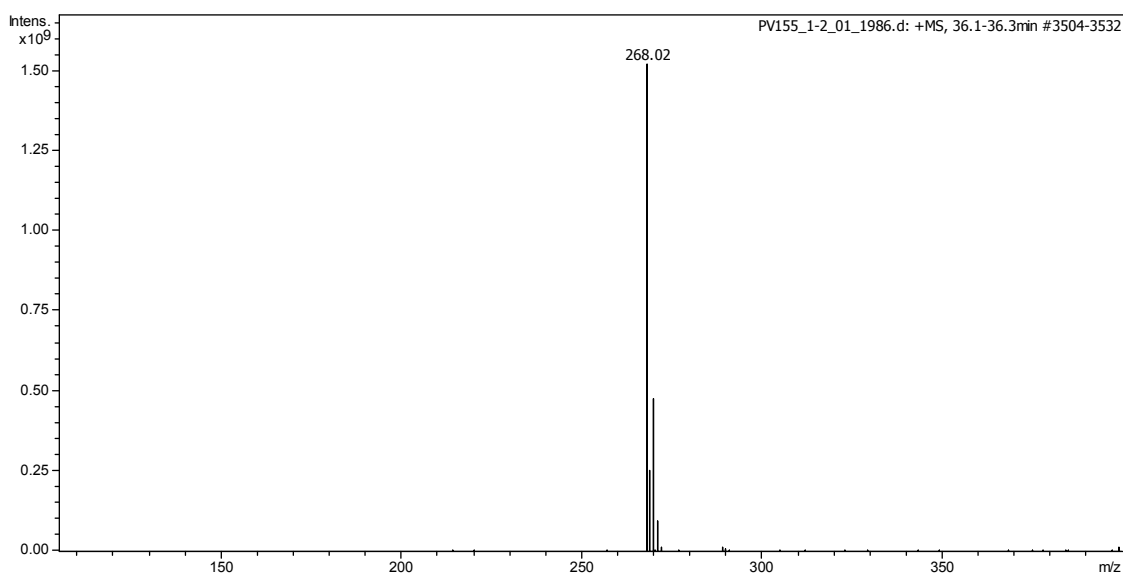


Figura 13. Espectro de massas do composto **99**, fonte de ionização ESI (electrospray) e analisador ion trap- modo positivo.

É importante ressaltar que, durante a fase inicial do estudo, quando foi utilizado o monitoramento da reação por CG-EM, as análises já demonstravam a formação de um

outro produto na proporção aproximada de 40% de área do pico cromatográfico em relação à área do pico correspondente ao álcool **91a** desejado. Todavia, sabe-se que devido às altas temperaturas em que a amostra é submetida para este tipo de análise, reações subsequentes podem ocorrer na coluna ou até mesmo no injetor do equipamento. Assim, a análise por CL-EM foi de considerável importância para garantir que o produto **99** teria sido formado durante o processo reacional e não durante o processo analítico.

Foi então realizada a purificação deste composto **99** por cromatografia em coluna flash – fase normal – utilizando fase móvel em gradiente de 5% de acetato de etila em hexano. O produto puro foi então submetido à análise de RMN ^1H e ^{13}C , através da qual foi possível caracterizar o composto **99**.

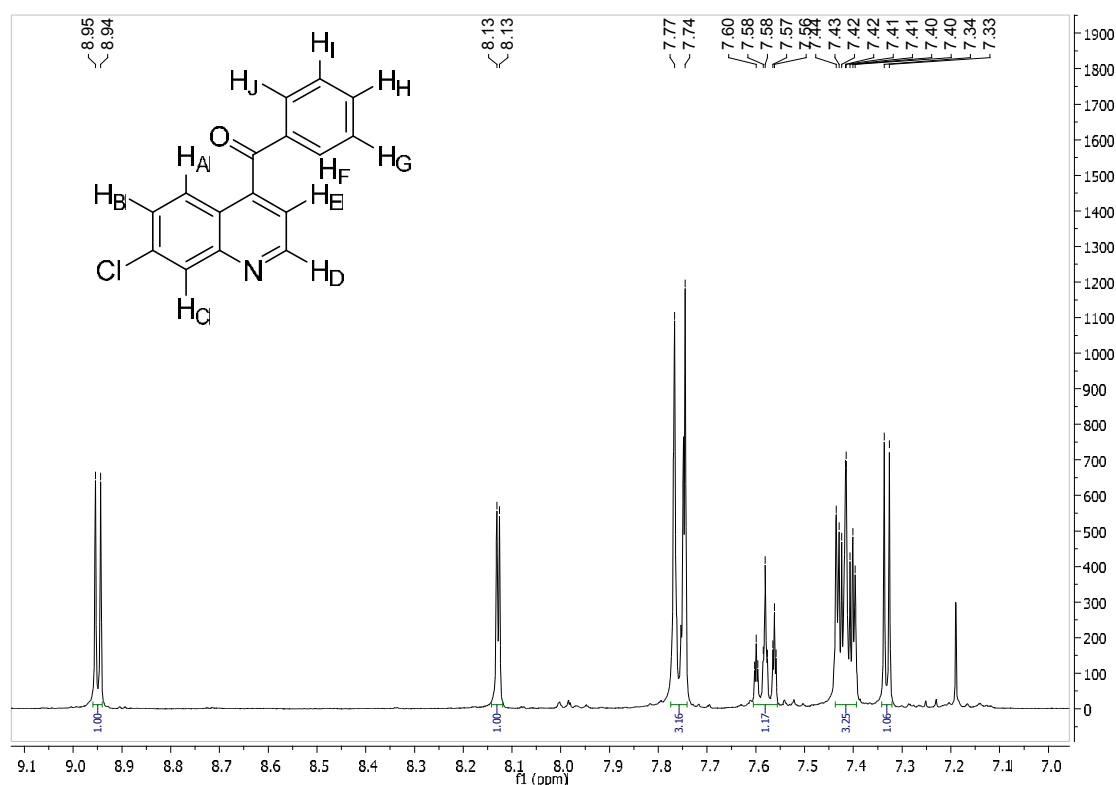


Figura 14. Expansão do espectro de RMN ^1H do produto **99**

Pode-se observar no espectro de RMN ^1H do produto **99** (figura 13) a presença de um duplete com deslocamento químico na região de 8,95 ppm, integrado para 1 hidrogênio, com $J = 4$ Hz, que foi atribuído ao H_D . Outro duplete foi observado na região de 8,13 ppm, integrado para 1 hidrogênio, com $J = 2$ Hz, atribuído ao H_C . Os sinais referentes aos hidrogênios H_A , H_F e H_J apareceram muito próximos, na forma de um multiplete na região de 7,75 ppm integrado para 3 hidrogênios. Na região de 7,58

ppm foi identificado o sinal referente ao H_H , e os sinais de H_B , H_G e H_I também apareceram muito próximos na região de 7,42 ppm na forma de um multipletto, integrado para 3 hidrogênios. Por fim, o dubleto na região de 7,34, integrado para 1 hidrogênio, com $J = 4$ Hz foi atribuído ao H_E .

A análise do espectro de RMN ^{13}C do composto **99** (figura 14) foi fundamental para sua caracterização, visto a presença do sinal com deslocamento químico na região de 195 ppm característico de carbono carbonílico de cetonas. Este sinal indicou que durante a reação estaria ocorrendo uma oxidação do produto desejado **91a** formando então a cetona derivada **99**.

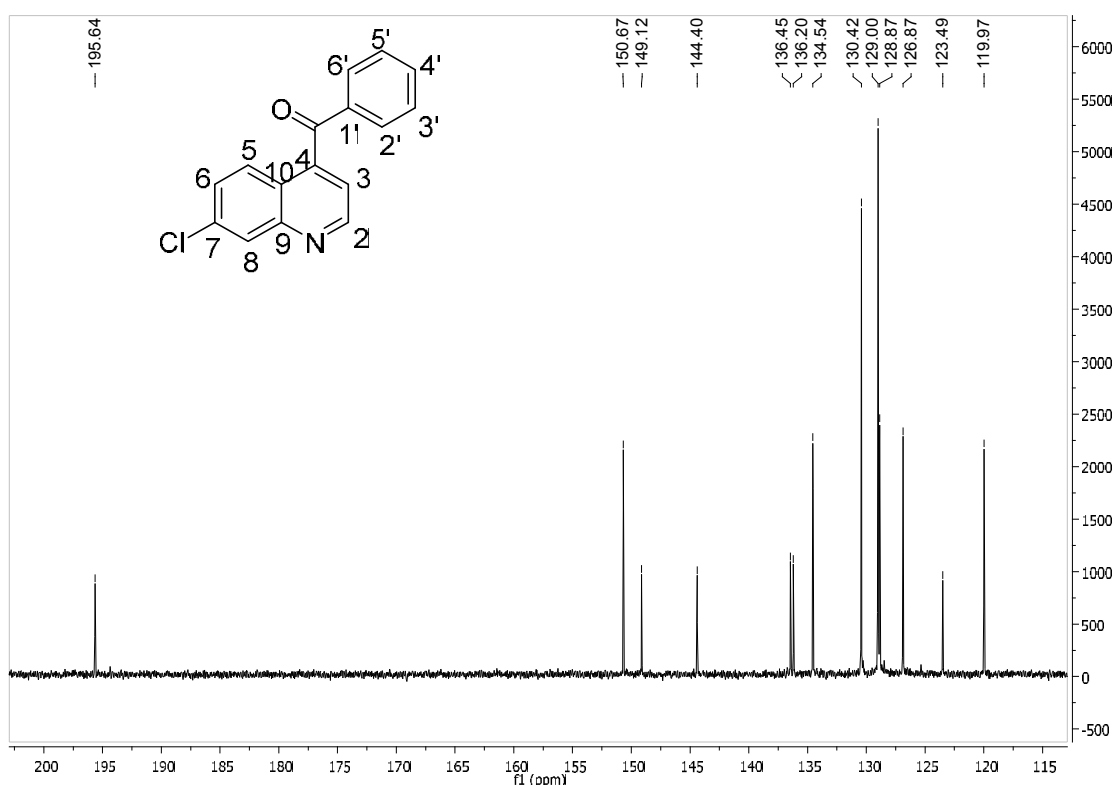
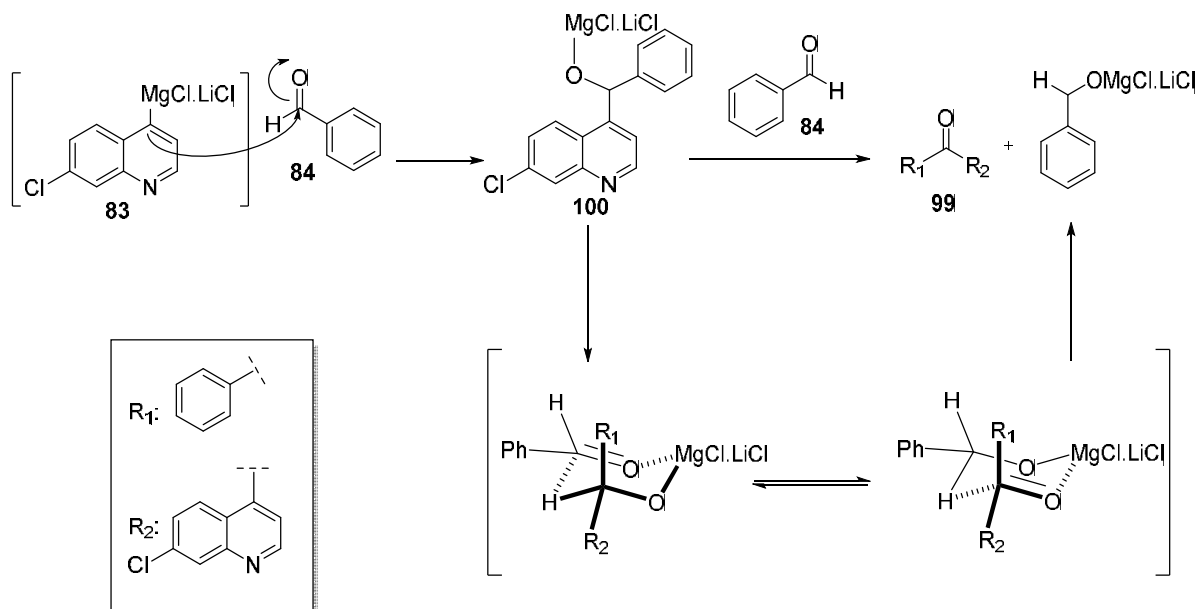


Figura 15. Expansão do espectro de RMN ^{13}C do produto **99**

Os demais sinais também foram atribuídos durante a caracterização: o sinal na região de 150 ppm refere-se ao carbono da posição 2 do anel quinolínico, o sinal em 149 ppm refere-se ao carbono da posição 9 o sinal em 144 ppm corresponde ao carbono da posição 4 do anel quinolínico, o sinal na região de 136,4 ppm corresponde ao carbono da posição 7, o sinal em 136,2 ppm foi atribuído ao carbono na posição 8 do anel quinolínico, os carbonos das posições 6 e 4' apresentaram deslocamento químico na região de 134 ppm, os sinais de deslocamento químico na região de 130 ppm, 129 ppm e 128 ppm foram atribuídos aos carbonos das posições 2' e 6', 5' e 3', e 1'

respectivamente. Também pode-se observar o sinal na região de 126 ppm que foi atribuído ao carbono da posição 10, o sinal em 123 ppm que foi atribuído ao carbono da posição 5 do anel quinolínico e, por fim, o sinal na região de 119 ppm que foi atribuído ao carbono da posição 3 do anel quinolínico.

A formação de cetonas em reações de Grignard na presença de LiCl já foram descritas na literatura por Knochel e colaboradores. O mecanismo proposto para esta reação consiste em uma variação da oxidação de Oppenauer, na qual o LiCl desempenha um papel fundamental, além de solubilizar o intermediário alcóxido formado, também pode agir como um ácido de Lewis ativando a carbonila do aldeído (KLOETZING; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2007). Desta forma, baseando-se nos dados da literatura, foi possível propor um mecanismo para a reação, descrito no esquema 29.

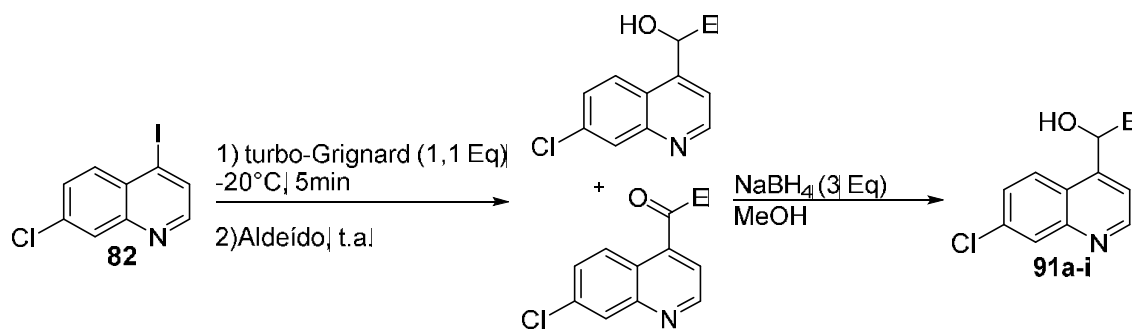


Esquema 29

Inicialmente ocorre a troca iodo-magnésio formando o ânion intermediário **83**, que por sua vez, quando adicionado o eletrófilo, ataca a carbonila do benzaldeído (**84**) e desloca a carga para o oxigênio formando o alcóxido de magnésio **100**. Na presença de outra molécula do eletrófilo **84**, parte deste alcóxido **100** tende a formar um intermediário de 6 membros com o benzaldeído, e durante o equilíbrio é capaz de transferir um hidreto, consequentemente, a uma reação de oxi-redução.

A formação da cetona ocorre de forma competitiva à formação do álcool, e foi observada em todas as reações em que aldeídos aromáticos foram utilizados como eletrófilo (entradas 1,2,3,4,6 e 7 da tabela 2 e 1 e 2 da tabela 4). Entretanto, o mesmo não ocorreu quando utilizado o aldeído de cadeia aberta (entrada 7 da tabela 4).

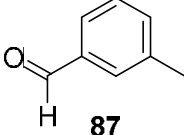
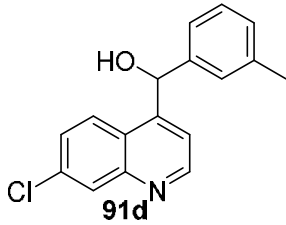
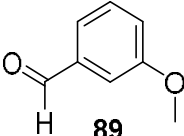
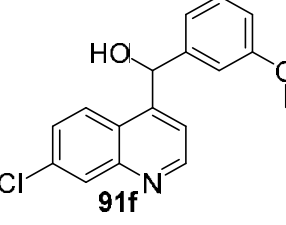
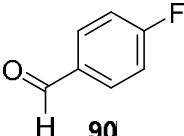
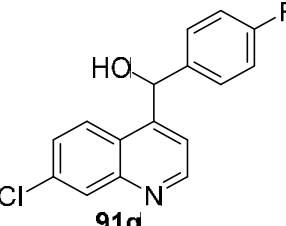
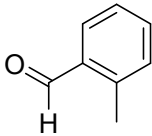
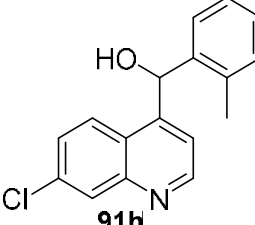
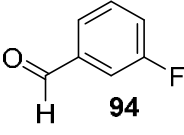
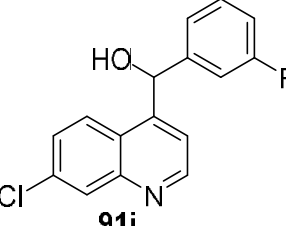
Como a ideia original era otimizar a obtenção dos álcoois, foi proposta uma etapa adicional à reação, que consistiu na redução das cetonas formadas, através da reação entre o bruto reacional obtido com excesso de NaBH_4 , em metanol (Esquema 30). Utilizando esta nova metodologia, todas as reações foram repetidas. Os produtos obtidos e seus respectivos rendimentos estão descritos na tabela 5.



Esquema 30

Tabela 5. Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando turbo-Grignard seguida de redução com NaBH_4

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1			75
2			74
3			76

4	 87	 91d	78
5	 89	 91f	64
6	 90	 91g	69
7	 93	 91h	79
8	 94	 91i	63

Nas entradas 1 e 2 da tabela 5, foram utilizados aldeídos aromáticos sem substituintes no anel, mas que diferenciaram entre si pela presença ou não de heteroátomo de nitrogênio no anel, já que na entrada 1 utilizou-se um aldeído de anel benzênico, e na entrada 2, um aldeído de anel piridínico. Apesar do heteroátomo de nitrogênio ser eletronegativo, fazendo com que o anel fique deficiente em elétrons quando comparado ao anel do benzaldeído, os rendimentos obtidos em ambas as entradas não apresentaram diferença significativa, obtidos na faixa de 74-75%, e, portanto, sugere-se que a presença do heteroátomo, neste caso, não apresentou grande influência sobre a reatividade da carbonila.

As demais entradas mostram uma variação de aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons nas diversas posições do anel. Apesar de se observar rendimentos diferenciados para cada um dos testes, essa variação não pode ser atribuída exclusivamente ao caráter doador ou retirador do grupo substituinte. Resultados que suportam esta afirmação se encontram nas entradas 4 e 5 da tabela, onde embora ambos eletrófilos utilizados tivessem substituintes doadores de elétrons na mesma posição, a entrada 4 apresentou um rendimento semelhante aos rendimentos utilizando aldeídos aromáticos sem substituintes, enquanto que a entrada 5 apresentou rendimento inferior. Nas entradas 3, onde foi utilizando aldeído aromático substituído com um grupo retirador de elétrons na posição *orto*, e 7, onde se utilizou um grupo doador na mesma posição, os rendimentos obtidos não tiveram uma variação significativa, ficando entre 76 e 79%.

Embora ainda não se tenha encontrado uma relação direta acerca da influência dos grupos substituintes sobre a reatividade da carbonila nos eletrófilos, analisando os resultados da tabela 5 de forma comparativa à tabela 2 (página 36) e tabela 4 (página 38), pode-se concluir que a inclusão da etapa de redução favoreceu de forma determinante o aumento dos rendimentos de maneira geral para todos os álcoois desejados.

Os compostos obtidos nesta etapa do trabalho foram submetidos à avaliação da atividade anti-malárica em parceria com o Dr. Adrian Martin Pohlit do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia e os resultados encontram-se descritos no item **3.3**.

3.2.2 Funcionalização da 7-cloro-4-iodo-quinolina **82 por acoplamento cruzado de Negishi**

A metodologia de troca iodo-magnésio utilizando o turbo-Grignard frente à 7-cloro-4-iodoquinolina (**82**) se mostrou rápida e eficiente, e seu sucesso levou ao desenvolvimento de um novo estudo visando preparação de mais uma família de compostos substituídos na posição 4, utilizando outra classe de eletrófilos. Assim, nesta etapa do trabalho, foram investigadas reações de acoplamento cruzado do tipo Negishi frente a um reagente organozinco preparado a partir da 7-cloro-4-iodoquinolina (**82**).

Os estudos sobre a aplicação de reações de acoplamento de Negishi tiveram início com a formação do intermediário de Grignard **83** a partir da 7-cloro-4-iodoquinolina (**82**) utilizando as mesmas condições descritas anteriormente, e em

seguida, foi adicionada uma solução de cloreto de zinco (1,1 Eq) culminando na formação do composto organozinco **101** em 15 minutos à -40°C . A partir do organozinco **101** gerado *in situ*, a próxima etapa consistiu na adição dos catalisadores e do eletrófilo no meio reacional seguida do aumento da temperatura para 60°C em sistema de refluxo, por 20 horas (Esquema 31). Os produtos **110a-h** obtidos a partir dos diversos eletrófilos **102-109** utilizados encontram-se descritos na tabela 6.

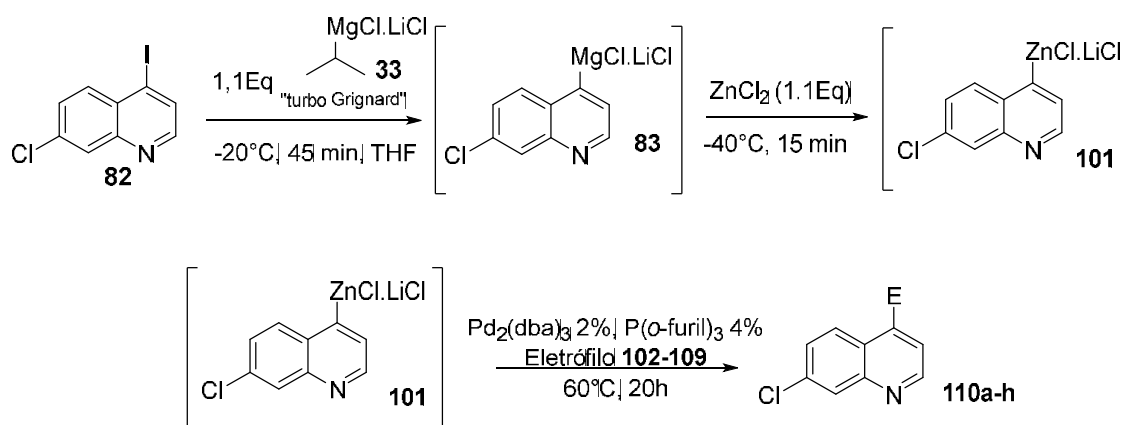
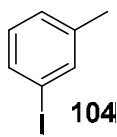
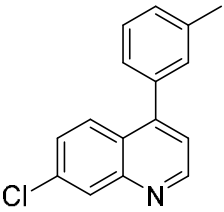
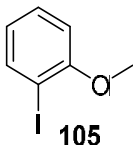
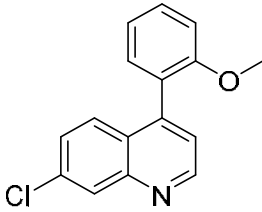
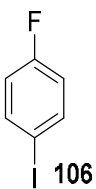
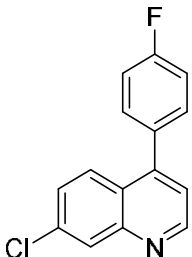
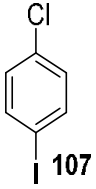
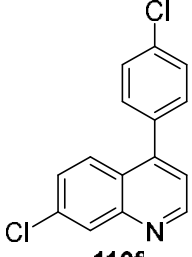
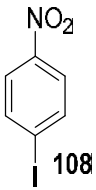
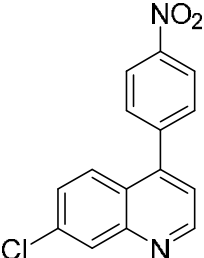
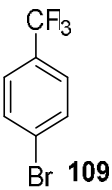
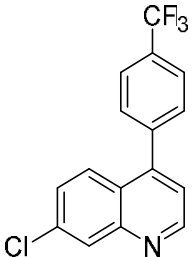


Tabela 6. Reações de acoplamento de Negishi para a 7-cloro-4-iodoquinolina **82**

Entrada	Eletrófilo	Produto	Conversão via CG (%)
1			79
2			73

3	 104	 110c	80
4	 105	 110d	84
5	 106	 110e	77
6	 107	 110f	73
7	 108	 110g	68
8	 109	 110h	58

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado na Figura 15, onde o ciclo catalítico se inicia com a espécie de paládio(0) sofrendo uma adição oxidativa na presença do haleto de arila resultando no complexo intermediário de paládio(II), aril-Pd(II)-haleto. Em seguida, juntamente com o sal de zinco quinolínico, passam pela etapa de transmetalção, em que há a troca da porção orgânica do composto zincado pelo haleto contido no complexo de paládio. O novo complexo intermediário formado aril-Pd(II)-quinolína através de uma eliminação redutiva, forma o produto de interesse e regenera a espécie de paládio (0), capaz então de reiniciar o ciclo catalítico.

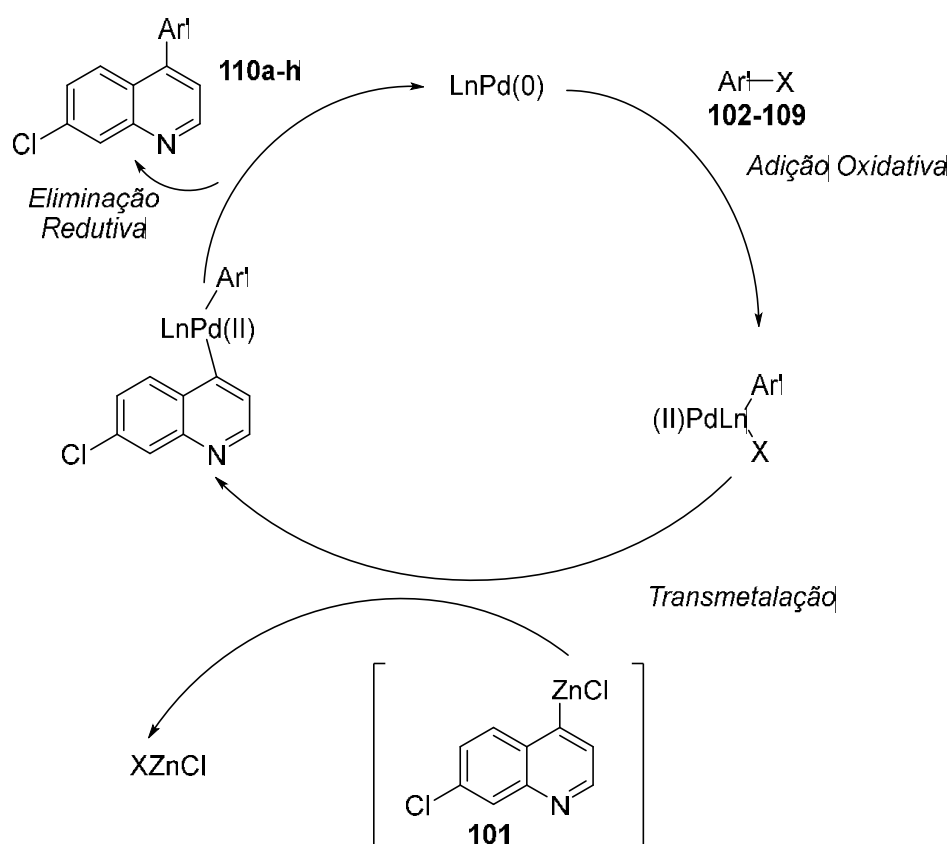


Figura 16. Proposta geral do ciclo catalítico para reação de acoplamento de Negishi

A análise das reações por CG-EM sugeriu para todas as reações que além da formação dos produtos esperados, houve também a formação de subprodutos reacionais, tais como um produto de homoacoplamento entre moléculas do eletrófilo (já esperado, uma vez que este é adicionado em excesso), e o produto de homoacoplamento entre moléculas do substrato. Além disso, pôde-se também observar que, ao final da reação,

parte do organozinco não havia reagido com o eletrófilo evidenciado pela presença do pico correspondente à 7-cloroquinolina **90** no cromatograma.

Ao realizar a purificação em coluna de sílica flash dos produtos obtidos, notou-se que, devido à semelhança dos fatores de retenção (Rfs) a 7-cloroquinolina e os produtos obtidos, não houve boa separação destes compostos. E embora tenha sido possível caracterizar os produtos desejados por análise de RMN ^1H , os espectros ficaram comprometidos pela presença do subproduto.

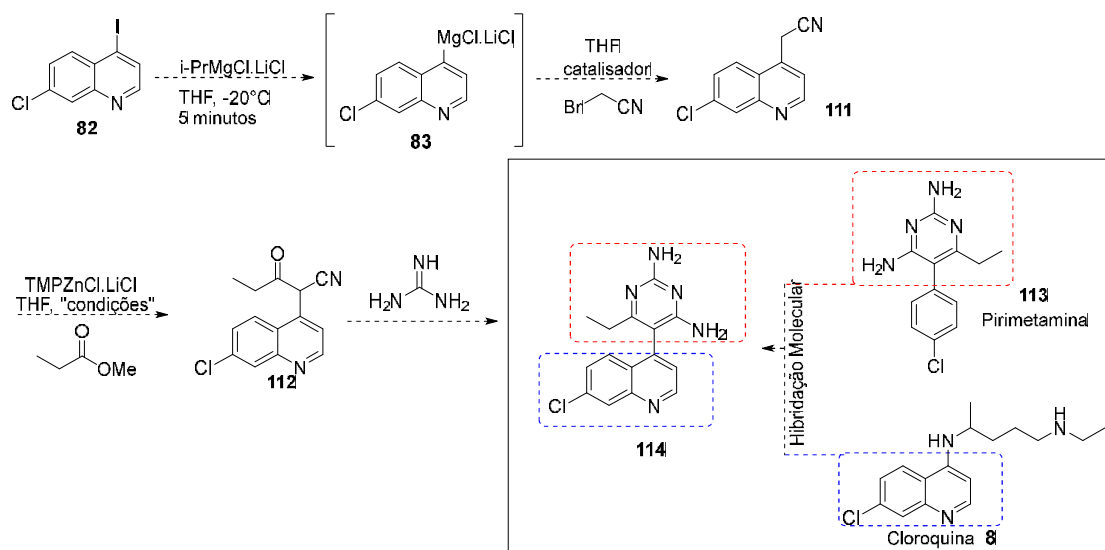
Para a purificação em coluna cromatográfica, foram testados o método isocrático e fase móvel por gradiente, para ambos os casos foram empregados como eluentes acetato de etila e hexano. Entretanto, as dificuldades na separação da 7-cloroquinolina do produto reacional sugerem que sejam avaliadas outras misturas de fase móvel.

Outra possibilidade seria a realização de um estudo de otimização da etapa de acoplamento, visto que a 7-cloroquinolina provavelmente é proveniente de parte do intermediário organozinco **101** que não foi capaz de reagir com o eletrófilo nessas condições. Assim, uma otimização desta etapa, por exemplo variando o catalisador, tempo ou temperatura, poderia favorecer a reação de acoplamento e desta forma, minimizar ou até mesmo extinguir a presença da 7-cloroquinolina ao final da reação.

3.3 Aplicação das metodologias estudadas na síntese do híbrido molecular planejado

114

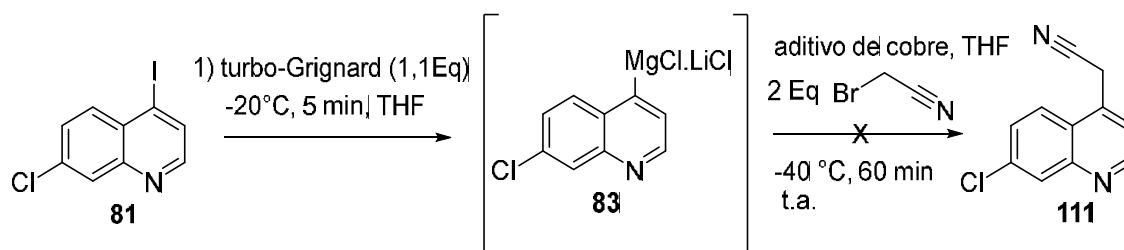
Também foi estudada, neste período, a síntese de um híbrido molecular inédito contendo porções da cloroquina (anel quinolínico) e pirimetamina (anel pirimidínico). A proposta original compreendeu a reação de troca iodo-magnésio da 7-cloro-4-iodoquinolina (**82**), seguida da conversão do reagente organometálico quinolínico à nitrila **111** através de uma reação de acoplamento com bromoacetoneitrila. Em seguida, através de uma acilação mediada pela base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$, a cianocetona **112** seria convertida à pirimidina **114**. Esquema 15.



Esquema 15

A primeira etapa reacional já teve suas condições estabelecidas anteriormente, assim, partiu-se para o estudo da segunda etapa que consistia em uma substituição com bromoacetonitrila na presença de um catalisador para formar o produto **111**.

Neste sentido, os catalisadores de cobre são uma boa opção devido sua capacidade de transmetalção com reagentes de Grignard, alterando a dureza do nucleófilo e deixando-o mais seletivo para reações de substituições (LIPSHUTZ; SENGUPTA, 2004). Foram então realizados alguns testes variando o reagente de cobre em proporções estequiométricas e catalíticas (Esquema 32). Nessas reações, o reagente de cobre e 2 equivalentes de bromoacetonitrila foram adicionados à temperatura de -40° , e após 1 hora nessas condições, deixou-se a temperatura subir lentamente até a temperatura ambiente. Contudo, nenhuma das reações indicou a formação do produto desejado. Os resultados encontram-se descritos na tabela 7.



Esquema 32

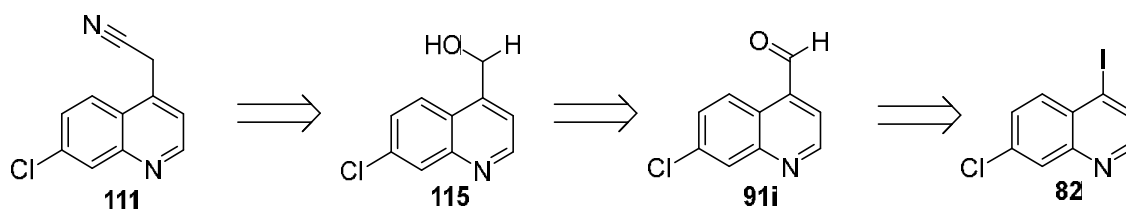
Tabela 7. Testes de variação dos reagentes de cobre visando a formação do produto **111**

Entrada	Aditivo	Equivalentes
1	CuCN	2,2
2	CuCN.LiCl	0,05
3	CuCN.LiCl	2,2
4	CuCl.LiCl	0,05
5	ZnCl ₂ , CuCl.LiCl	0,05

Inicialmente foi testado o uso do cianeto de cobre, 2,2 equivalentes, (entrada 1), entretanto durante a reação, observou-se que a reação permaneceu turva indicando que o sal de cobre não solubilizou em THF e, conseqüentemente, não favoreceu a formação de produto. Então, optou-se por preparar um catalisador de CuCN na presença de LiCl, aumentando assim sua solubilidade no meio reacional, e assim, realizaram-se dois testes utilizando 0,05 equivalente do catalisador e 2,2 equivalentes (entradas 2 e 3). Embora o aumento da solubilidade tenha sido observado, as análises em CG-EM indicaram a formação de um produto bromado, e não de substituição aderindo a porção nitrila do eletrófilo como desejado. Mais um teste foi realizado empregando desta vez CuCl.LiCl (entrada 4), e novamente foi observada apenas a formação do produto bromado sugerindo que o catalisador não estava sendo eficiente na transmetalção com **83**.

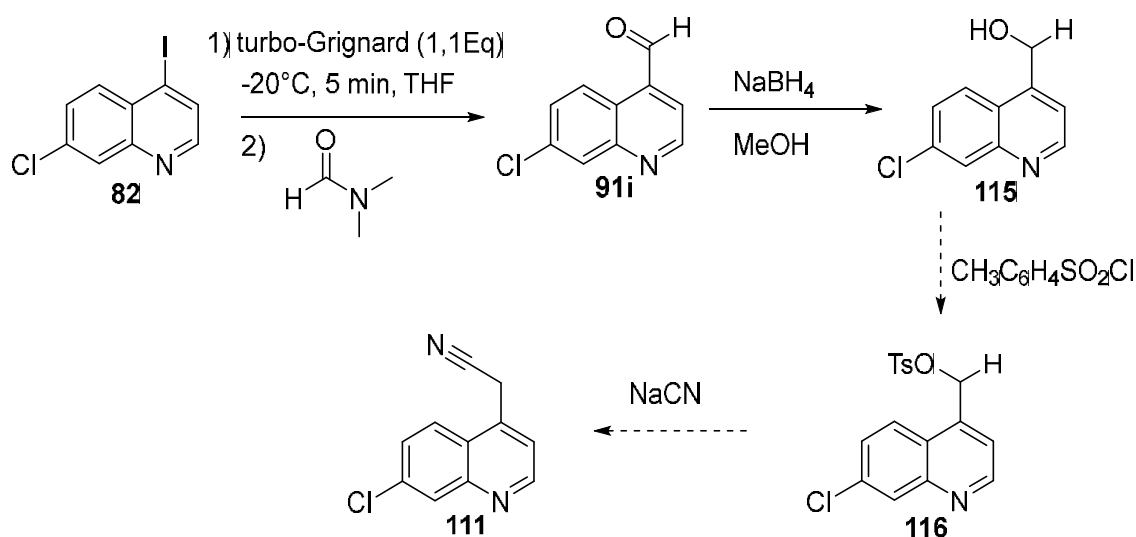
Por fim, na entrada 5 da tabela, após a formação do reagente de Grignard quinolínico foi adicionada ao meio reacional 1,1 equivalente ZnCl₂ em solução de THF, induzindo a transmetalção Mg-Zn, a fim de verificar se o reagente aril-zinco seria mais susceptível a ação do catalisador. Após 15 minutos em agitação, adicionou-se então CuCl.LiCl 0,05 equivalente e o eletrófilo, todavia, mais uma vez só foi observada a formação do produto bromado.

Devido às dificuldades na obtenção da nitrila desejada pelo método de catálise de cobre, optou-se por investigar uma nova rota. Assim, o aldeído **91i** (já sintetizado anteriormente) poderia servir de intermediário sintético conforme apresentado no esquema retrosintético 33.



Esquema 33

Desta forma, a rota sintética teve início com a reação de troca iodo-magnésio para a 7-cloro-4-iodoquinolina **82**, utilizando o reagente turbo-Grignard na proporção de 1,1 equivalente, à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, por 5 minutos, seguida da reação com DMF originando o aldeído **91i** em 73% de rendimento. Em seguida, o produto purificado foi submetido à reação com 3 equivalentes de NaBH_4 em metanol, e passadas 4 horas, o monitoramento por CCD indicou que todo aldeído **91i**, já havia sido consumido. O produto obtido foi purificado com 70% de rendimento, e caracterizado por análise de RMN ^1H e ^{13}C confirmando, assim, a formação do álcool derivado **115**. (Esquema 33).



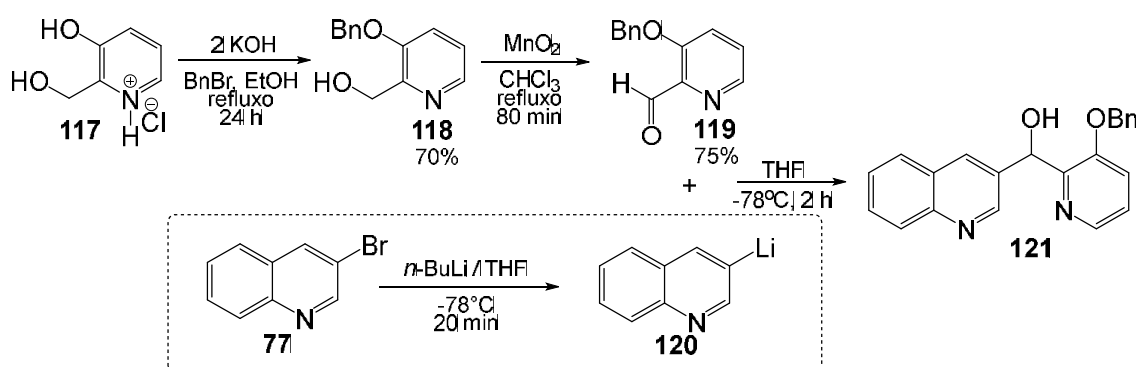
Esquema 34

Após a formação do álcool **115**, uma reação de tosilação seguida da reação com cianeto de sódio poderia levar à formação da nitrila desejada **111** (Esquema 34). Contudo, esta etapa não fora concluída até o momento da confecção desta dissertação, e novos estudos serão realizados pelo grupo nesse sentido.

3.4 Funcionalização da 3-bromoquinolina através da troca halogênio-metal

Complementar aos estudos já descritos, também foram investigadas, durante este trabalho, reações de troca halogênio-metal frente à 3-bromoquinolina (**77**) seguida da reação com aldeídos visando a obtenção de produtos de interesse biológico, em colaboração com a Prof. Dra. Amanda Danuello Pivatto da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

A proposta consistiu na otimização da etapa de troca halogênio-metal da rota sintética convergente apresentada no esquema **35** que visava a obtenção de um híbrido molecular com atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase. A rota sintética proposta inicialmente para obtenção de **121** envolveu uma reação de acoplamento entre o aldeído piridínico **119** e o organolítio **120** (Figura 1), sendo que a conversão obtida (CG-EM), nas condições descritas na literatura foi 2% (DANUELLO, 2010), indicando a necessidade da otimização.

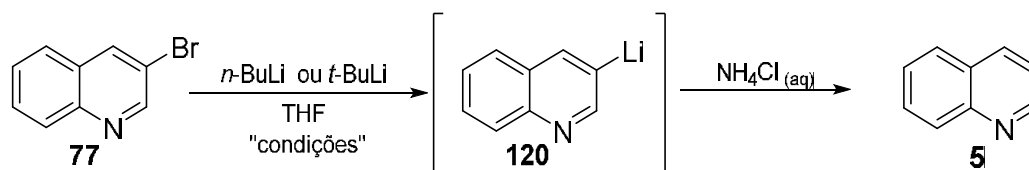


Esquema 35

Estudos anteriores demonstraram a baixa reatividade da 3-bromoquinolina (**77**) frente aos reagentes de magnésio convencionais (DUMOUCHEL *et al.*, 2003). Os testes iniciais envolvendo o turbo-Grignard realizados neste trabalho também não indicaram formação do produto de troca-halogênio-metal, desta forma, nesta etapa do trabalho optou-se por investigar os reagentes organolítio por serem mais reativos.

Assim, na primeira parte deste estudo foram empregados os reagentes *tert*-BuLi e *n*-BuLi frente à 3-bromoquinolina, variando temperatura e tempo reacional para determinar a melhor condição de troca bromo-lítio. As reações foram finalizadas com solução aquosa de cloreto de amônio, dessa forma, toda bromo-quinolina **77** submetida

à troca halogênio-metal é convertida à quinolina **5** sendo portanto possível comparar a porcentagem de conversão via CG. Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 8.



Esquema 36

Tabela 8. Tabela de condições para a troca bromo-lítio na 3-bromoquinolina **77**

Entrada	Organometálico	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Quinolina (%CG)	MP
1	$n\text{-BuLi}$	15	- 50	46%	13%
2	$n\text{-BuLi}$	15	- 78	37%	10%
3	$n\text{-BuLi}$	25	- 78	57%	13%
4	$n\text{-BuLi}$	35	- 78	49%	1%
5	$n\text{-BuLi}$	25	- 100	60%	14%
6	$n\text{-BuLi}$	35	- 100	65%	0
7	$t\text{-BuLi}$	15	- 78	45%	25%
8	$t\text{-BuLi}$	15	- 100	47%	19%
9	$t\text{-BuLi}$	25	- 100	52%	15%
10	$t\text{-BuLi}$	35	- 100	50%	0

As conversões foram estimadas de acordo com a porcentagem de área relativa de cada pico presente no cromatograma, considerando material de partida (MP) remanescente, quinolina, e dímeros da quinolina. De acordo com os dados, os melhores resultados foram obtidos na entrada 6 da tabela 8, quando utilizado $n\text{-BuLi}$ como fonte de lítio para a troca, a -100°C , e o tempo de 35 minutos foi necessário para que houvesse total consumo do material de partida (MP), nessas condições obteve-se 65% de quinolina ao final da reação.

Determinadas as condições de troca bromo-lítio, partiu-se então para o estudo das reações de acoplamento com aldeídos. Esses estudos compreenderam a reação de

troca nas condições estabelecidas, seguida de uma segunda etapa reacional com a adição de um aldeído. Foram utilizados: benzaldeído **84** e 2-piridino-carboxi-aldeído **85**, e as condições também foram variadas para que fossem obtidas as melhores conversões. A tabela 9 apresenta as conversões via CG obtidas em cada reação, sendo que os produtos formados foram confirmados por CG-EM e RMN.

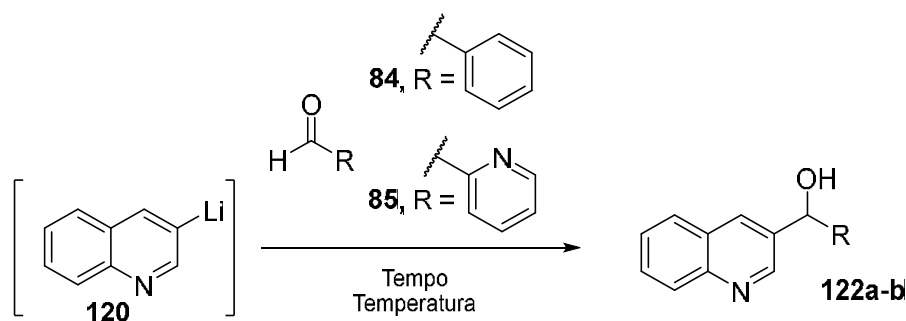


Tabela 9. Tabela de condições para a reação de acoplamento com o aldeído

Entrada	Aldeído	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Produto	Quinolina
1	84	15	- 100	56%	41%
2	84	15	- 78	48%	29%
3	84	15	- 40	47%	30%
4	84	15	0	48%	30%
5	84	15	25	44%	30%
6	84	30	- 100	55%	44%
7	84	35	- 100	56%	33%
8	84	45	- 100	56%	42%
9	84	60	- 100	55%	43%
10	84	35	- 40	54%	30%
11	85	35	- 100	33%	44%
12	85	35	- 40	20%	44%

Através dos dados apresentados na tabela 9, pode-se observar que as melhores conversões foram obtidas tanto para o benzaldeído (**84**) como para o 2-piridino-carboxialdeído (**85**) à temperatura de -100°C. O tempo nesta etapa reacional demonstrou pouca influência na porcentagem de formação do produto.

Foi observado também que, em todos os casos, houve uma porcentagem de quinolina **5** ao final da reação que corresponde à fração da 3-bromoquinolina (**77**) submetida à troca bromo-lítio que não reagiu com o aldeído, o que sugere que as condições dessa última etapa ainda podem ser otimizadas. Contudo, através desta metodologia foi possível a obtenção dos produtos de acoplamento com os aldeídos testados em conversões maiores do que as esperadas, o que viabiliza a aplicação desta metodologia na síntese em maior escala do híbrido **121**.

3.5 Avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados

3.5.1 Avaliação da atividade antimalárica

Desde a década de 40, o desenvolvimento de fármacos antimaláricos sintéticos tem demonstrado fundamental importância no controle e tratamento da malária, dentre os quais se destaca a cloroquina **8**, que devido à sua alta eficácia foi eleito fármaco de primeira escolha para o tratamento desta doença. No entanto, o uso difundido deste antimalárico causou a disseminação de parasitas *P.falciparum* resistentes, resultando no aumento da morbidade e mortalidade da malária (MITA; TANABE; KITA, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Na tentativa de contornar este inconveniente, a estrutura da cloroquina consiste em um alvo de grande interesse entre os pesquisadores na busca por análogos que tenham tamanha eficácia e atinjam parasitas resistentes (HAMANN *et al.*, 2014). Estudos demonstraram ainda que o esqueleto 7-cloroquinolina é fundamental para a atividade (BEAVOGUI; BIENVENU, 2013; EGAN *et al.*, 2000; KANISHCHEV *et al.*, 2013), além disso, derivados da 7-cloroquinolina funcionalizados na posição C-4 vem apresentando resultados notáveis quando avaliados acerca da atividade antimalárica (EKOUE-KOVI *et al.*, 2009; SINHA *et al.*, 2014).

Diante deste contexto, optou-se por avaliar a atividade dos produtos **91a-h** e **91i-91m** obtidos durante o trabalho, uma vez que atendiam às características mencionadas

acima. A avaliação da atividade antimalárica foi então realizada em parceria com o grupo do Dr. Adrian Martin Pohlit do INPA (Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia).

O teste foi realizado utilizando duas cepas de *P. falciparum* K1 (resistente à cloroquina) e 3D7 (sensível à cloroquina), como descrito por Andrade-Neto et al. (DE ANDRADE-NETO *et al.*, 2007). As diluições das amostras em DMSO foram aplicadas em poços de micro-placa contendo hemácias parasitadas. Cada concentração foi testada em triplicata. A placa foi incubada por 48 h a 37 °C. Após a incubação, o conteúdo dos poços foi avaliado por microscopia óptica. A inibição do crescimento dos parasitas foi determinada pela comparação com os controles de crescimento sem amostra, segundo fórmula abaixo:

$$\% \text{ inibição} = \left(\frac{\text{parasitemia do controle} - \text{parasitemia com amostra}}{\text{parasitemia do controle}} \right) \times 100$$

Os resultados obtidos encontram-se descritos na tabela 10.

Tabela 10. Concentração inibitória 50% (IC₅₀) in vitro dos derivados quinolínicos frente as cepa K1 e 3D7 de *P. falciparum*

Composto	IC ₅₀ (µg/mL)		Classificação da Atividade (K1/3D7)
	K1	3D7	
91a	33,0 ± 5,0	22,0 ± 7,0	I/I
91b	>50,0	48,5 ± 13,0	I/I
91c	6,5 ± 3,0	22,1 ± 5,0	A/PA
91d	8,9 ± 4,0	11,5 ± 2,0	A/A
91e	39,6 ± 10,0	5,5 ± 2,0	I/A
91f	12,3 ± 4,0	18,7 ± 3,0	A/PA
91g	38,8 ± 12,0	25,9 ± 5,0	I/PA
91h	10,3 ± 2,0	5,7 ± 1,0	A/A

91l	22,0 ± 3,0	17,4 ± 6,0	PA/PA
91m	19,4 ± 6,0	13,7 ± 3,0	PA/A
8	-	0,09 ± 0,02	-

*Como critério de atividade *in vitro* foi estabelecido que as amostras com IC₅₀ de:

< 1 µg/mL - Muito Ativo (MA)

1 a 15 µg/mL – Ativo (A)

16 a 30 µg/mL - Parcialmente Ativo (PA)

> 30 µg/mL – Inativo (I)

Os resultados apresentados indicaram que dos 10 compostos avaliados, 8 deles (**91c, 91d, 91e, 91f, 91g, 91h, 91l e 91m**) demonstraram ser ativos ou parcialmente ativos frente a pelo menos uma das cepas K1 ou 3D7. Destacando que 4 deles (**91c, 91d, 91f e 91h**) apresentaram atividade frente à cepa K1 de *P.falciparum* resistente à cloroquina.

3.5.2 Avaliação da atividade anticâncer

Conforme mencionado e exemplificado na introdução deste trabalho, o núcleo quinolínico é considerado “privilegiado” no sentido de que se encontra presente na estrutura de fármacos de diferentes classes terapêuticas. A atividade antimalárica é frequentemente associada a este núcleo devido ao grande impacto histórico da descoberta da quinina e ao amplo uso da cloroquina como fármaco de primeira escolha.

Entretanto, a própria cloroquina é um exemplo de estrutura que acumula mais de uma função terapêutica e estudos apresentaram bons resultados no seu uso como anti-inflamatório (AUGUSTIJNS; GEUSENS; VERBEKE, 1992), anti-HIV (SAVARINO *et al.*, [S.d.]) e nos últimos anos, tem emergido como um potencial agente anticâncer (SOLOMON; LEE, 2009).

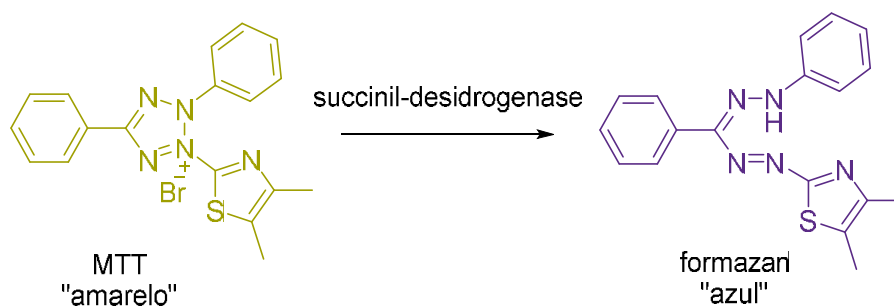
Já foi descrita a capacidade da cloroquina em induzir apoptose e necrose celular em altas concentrações, e tem se demonstrado ativa contra diferentes tipos de tumores humanos (KIM *et al.*, 2010). Tais características permitem que a cloroquina seja considerada um composto “líder” no planejamento de novos fármacos antitumorais (MONTENEGRO *et al.*, 2011).

Devido ao fato de os compostos sintetizados neste trabalho apresentarem semelhança estrutural com a cloroquina, uma vez que o esqueleto 7-cloroquinolina foi

mantido para quase todos eles, optou-se por realizar também a atividade antitumoral em parceria com o grupo da Profa. Letícia Veras Lotufo da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.5.2.1 Análise da atividade citotóxica em células tumorais *in vitro* – MTT

A citotoxicidade dos compostos foram avaliados através do método do MTT (MOSMANN, 1983) utilizando as seguintes linhagens: HCT-116 (carcinoma colorretal), OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário) e SF-295 (glioblastoma). O método consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolium (MTT), de cor amarela, para o formazan, composto de cor azul (Esquema 38). Essa conversão do MTT em formazan só ocorre em células viáveis e metabolicamente ativas, através da ação da enzima succinil-desidrogenase presente nas mitocôndrias, o que permite, desta forma, a quantificação indireta da porcentagem de células vivas.

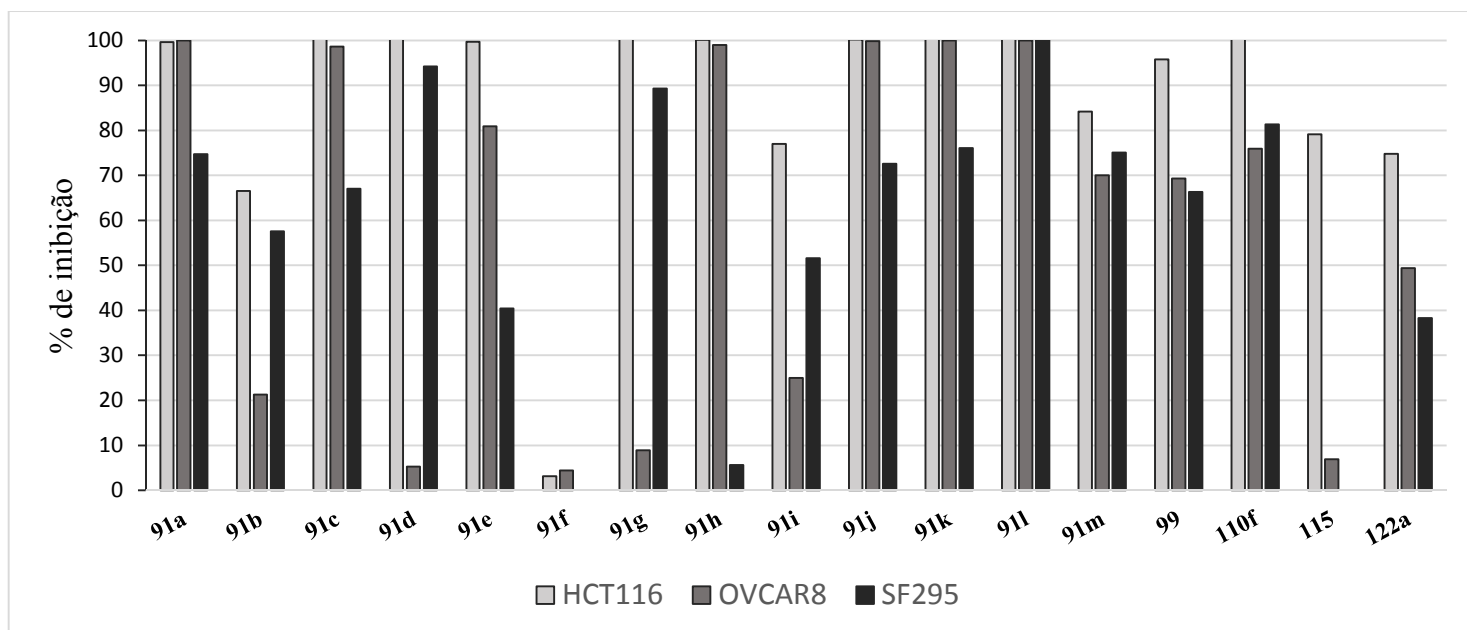


Esquema 38 – Adaptado de (EBADA *et al.*, 2008)

Inicialmente, as amostras foram testadas em uma concentração única de 5 µg/ mL, e as porcentagens de inibição obtidas para as linhagens tumorais encontram-se descritas na tabela 11, e estão representadas no gráfico 1. Também foi realizada a avaliação da citotoxicidade frente a uma linhagem L929 de células sadias e os resultados encontram-se descritos na tabela 11.

Tabela 11. Porcentagens de inibição de células tumorais e sádias

	Células tumorais			Células sádias
	HCT116	OVCAR8	SF295	L929
91a	99,6	100	74,7	<10
91b	66,5	21,3	57,6	*
91c	100,4	98,6	67	*
91d	100,6	5,3	94,2	*
91e	99,7	80,9	40,4	*
91f	3,1	4,4	0	*
91g	100,3	8,9	89,3	<10
91h	100,1	99	5,6	<10
91i	77	25	51,6	<10
91j	100,2	99,8	72,6	<10
91k	100,6	100	76,1	<10
91l	100,5	100	101,3	*
91m	84,2	70	75,1	<10
99	95,8	69,3	66,3	<10
110f	100,5	75,9	81,3	*
115	79,1	6,9	0	<10
122a	74,8	49,4	38,3	<10

**Gráfico 1.** Porcentagem de inibição de células tumorais dos derivados quinolínicos sintetizados

De acordo com os resultados apresentados na tabela 11 e representado no gráfico representado na figura 16, pode-se observar que 15 dos 17 compostos apresentaram porcentagem de inibição acima de 60% para pelo menos duas das

linhagens de células tumorais testadas, destacando que 9 dos 17 compostos avaliados (**91a, 91c, 91d, 91g, 91h, 91j, 91k e 110f**) apresentaram 100% de inibição das células da linhagem tumoral HCT116.

Por outro lado, os resultados descritos na tabela 11 para as células da linhagem L929 demonstraram que embora os compostos apresentem alta toxicidade frente às linhagens tumorais, o mesmo não foi observado frente à linhagem L929 sadia, já que nenhum dos compostos testados apresentou porcentagem de inibição maior que 10%.

Os resultados obtidos nessa parte do estudo ainda são bastante preliminares e outros testes estão sendo realizados, variando a concentração de cada amostra para que seja feita a determinação das IC_{50} de cada uma delas. Entretanto, os resultados preliminares foram bastantes promissores pois demonstraram a capacidade de inibição seletiva para as células tumorais, não apresentando, para esta concentração, citotoxicidade frente às células sadias.

Considerações Finais e Conclusão

4 Considerações finais e conclusão

De acordo com o objetivo proposto e analisando os resultados obtidos no decorrer deste trabalho, foi possível descrever algumas considerações referentes ao projeto desenvolvido.

Durante o período do curso de Mestrado, foram desenvolvidas metodologias de funcionalização de substratos quinolínicos utilizando diversos reagentes organometálicos tais como alquil-lítio, turbo-Grignard e amidetos mistos de magnésio e lítio. As estratégias envolveram reações de metalação dirigida, troca halogênio-metal, e acoplamento cruzado do tipo Negishi, visando a obtenção de quinolinas funcionalizadas de interesse farmacológico.

Primeiramente foi realizado um estudo acerca das reações de metalação dirigida utilizando reagentes alquil lítio, amidetos de lítio, e amidetos mistos de magnésio e zinco frente ao substrado 4,7-dicloroquinolina. Os resultados mostraram que o *n*-BuLi não foi capaz de realizar a metalação uma vez que o produto de substituição nucleofílica foi preferencialmente formado. Os amidetos de lítio demonstraram boa capacidade de metalação, sendo que o reagente TMPLi se destacou por fornecer as melhores conversões para esta classe de reagente. Contudo, os amidetos de lítio não apresentaram seletividade de metalação, e apenas quando utilizado o amideto misto de magnésio e lítio TMPMgCl.LiCl foi possível obter a formação de um único produto funcionalizado seletivamente na posição C8. Desta forma, foi desenvolvida uma metodologia bastante eficiente para a funcionalização desta posição na 4,7-dicloroquinolina.

Em uma segunda etapa, foi realizado um estudo de troca halogênio-metal utilizando o reagente turbo-Grignard frente à 7-cloro-4-iodoquinolina. Quando realizada a reação de troca iodo-magnésio seguida da reação com os diversos eletrófilos, foi possível a obtenção de uma família de derivados quinolínicos funcionalizados na posição C4. Embora os estudos iniciais tenham demonstrado baixos rendimentos quando utilizados aldeídos aromáticos como eletrófilos, os baixos rendimentos foram atribuídos à formação da cetona derivada como subproduto. Desta forma, a metodologia foi otimizada para esta classe de eletrófilos incluindo uma etapa final de redução com NaBH₄, e assim, foi possível a obtenção de diversos álcoois quinolínicos inéditos em rendimentos que variaram de moderados a bons. Os compostos obtidos nesta etapa tiveram sua atividade antimalárica avaliada em

parceria com o grupo do Dr. Adrian M. Pohlit do INPA, e 6 delas demonstraram ter atividade frente às cepas de *P.falciparum* testadas.

Uma vez estabelecidas as condições de troca iodo-magnésio na 7-cloro-4-iodoquinolina frente ao turbo-Grignard, foi possível a aplicação desta metodologia na obtenção de produtos de acoplamento cruzado do tipo Negishi. Após a etapa de troca iodo-magnésio, uma troca metal-metal utilizando solução de cloreto de zinco permitiu a obtenção do intermediário quinolínico de zinco necessário para as reações de acoplamento de Negishi. Diversos eletrófilos arílicos foram utilizados nesta etapa do trabalho para a obtenção dos produtos de interesse, contudo, dificuldades foram encontradas durante a etapa de purificação.

Ainda visando a aplicação da metodologia de troca iodo-magnésio da 7-cloro-4-iodoquinolina na síntese de derivados de interesse farmacológico, foi proposta a síntese de um híbrido molecular inédito com potencial atividade antimalárica baseado nas estruturas da cloroquina e da pirimetamina. Embora a rota sintética não tenha sido concluída devido às dificuldades encontradas no decorrer das reações, foi possível a obtenção de alguns intermediários reacionais importantes.

Também foi realizada durante o período uma parceria com a Profa. Dra. Amanda Danuello Pivatto da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, através da qual foi desenvolvida uma metodologia de troca bromo-lítio na 3-bromoquinolina utilizando *n*-BuLi seguida da reação com aldeídos, afim de otimizar uma etapa-chave da rota sintética do híbrido molecular **121** com atividade anticolinesterásica.

Algumas das estruturas sintetizadas tiveram sua atividade citotóxica avaliada frente às cepas de células tumorais e células saudáveis, em parceria com o grupo da Profa. Dra. Leticia Lotufo da Universidade Federal do Ceará. Os resultados preliminares indicaram que alguns compostos foram capazes de inibir 100% das células tumorais sem apresentar toxicidade às células saudáveis, podendo ser considerados fortes candidatos no desenvolvimento de novos fármacos anticâncer.

Portanto, o presente trabalho apresentou novas metodologias, simples e eficientes, para a funcionalização do esqueleto quinolínico em posições estratégicas, permitindo assim, a obtenção de derivados de interesse sintético e farmacêutico.

5 Bibliografía

AGEJAS, J.; GARCIA-NAVIO, J. L.; LAMAS, C. A straightforward synthesis of 4-substituted 3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine 2,2-dioxides. *Tetrahedron Letters*, v. 41, p. 9819–9823, 2000.

ALAJARÍN, R.; BURGOS, C. Six-Membered Heterocycles: Quinoline and Isoquinoline. In: ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J. J.; BARLUENGA, J. (Org.). *Modern Heterocyclic Chemistry*. first ed. WEINHEIN: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011. p. 1527–1629.

AMARAL, M. F. Z. J. *et al.* Application of the Negishi reaction in the synthesis of thiophene-based lignans analogues with leishmanicidal effects. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2014.

ARZEL, E. *et al.* New synthesis of benzo-delta-carbolines, cryptolepines, and their salts: in vitro cytotoxic, antiplasmodial, and antitrypanosomal activities of delta-carbolines, benzo-delta-carbolines, and cryptolepines. *Journal of medicinal chemistry*, v. 44, p. 949–960, 2001.

AUGUSTIJNS, P.; GEUSENS, P.; VERBEKE, N. Chloroquine levels in blood during chronic treatment of patients with rheumatoid arthritis. *European journal of clinical pharmacology*, v. 42, p. 429–433, 1992.

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, p. 1–46, 1988.

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 Communication.*, v. 51, p. 6884–6900, 2015.

BARL, N. M. *et al.* The halogen/magnesium-exchange using $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ and related exchange reagents. *Heterocycles*, v. 88, n. 2, p. 827–844, 2014.

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, p. 967–977, 2015.

BEAVOGUI, A. H.; BIENVENU, A. Incorporation of a 3-(2,2,2-Trifluoroethyl)- γ -hydroxy- γ -lactam Motif in the side chain of 4-aminoquinolines. *Journal of Medicinal Chemistry*, p. 73–83, 2013.

BENNACEF, I. *et al.* Lithiation of functionalized fluoroquinolines : synthesis of and in vitro evaluation as NK-3 receptor ligands for medical imaging studies. *Journal of Organic Chemistry*, p. 2622–2625, 2004.

BERGAUER, M.; GMEINER, P. Diethoxymethyl protected pyrroles: synthesis and regioselective transformations. *Synthesis*, v. 2001, p. 2281–2288, 2001.

- BERKOWITZ, D. B.; CHOI, S.; MAENG, J. Enzyme-assisted asymmetric total synthesis of (-)-podophyllotoxin and (-)-picropodophyllin. *Journal of Organic Chemistry*, p. 847–860, 2000.
- BLAKEMORE, P. R. *et al.* Harnessing anionic rearrangements on the benzenoid ring of quinoline for the synthesis of 6, 6' -disubstituted 7, 7' -dihydroxy-8, 8' -biquinolyls. n. 1, p. 373–376, 2005.
- BOLM, C. Cross-coupling reactions. *Journal of Organic Chemistry*, v. 77, p. 5221–3, 2012.
- 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, p. 251–268, 2011.
- BOUDET, N.; DUBBAKA, S. R.; KNOCHEL, P. Oxidative amination of cuprated pyrimidine and purine derivatives. *Organic Letters*, v. 10, n. c, p. 1715–1718, 2008.
- BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHEL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. *Organic Letters*, v. 9, n. 2, p. 5525–5528, 2007.
- BOYMOND, L. *et al.* Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 37, n. 2, p. 1701–1703, 1998.
- BRADSHER, C. K. *et al.* Schiff bases as external and internal electrophiles in reaction of functionalized organolithium reagents. A new route to isoindoline derivatives and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. *Journal of Organic Chemistry*, v. 330, p. 327–330, 1981.
- BRUCKNER, R. *Advanced organic chemistry*. Massachusetts: Harcourt/Academcis Press, 2002.
- BURY, P. *et al.* Two syntheses of manoalide via heteroatom-assisted alkyne carbometallation. *Tetrahedron*, v. 50, n. 29, p. 8793–8808, 1994.
- CAI, D.; HUGHES, D. L.; VERHOEVEN, T. R. A study of the lithiation of 2,6-dibromopyridine with butyllithium, and its application to synthesis of L-739,010. *Tetrahedron Letters*, v. 37, n. 15, p. 2537–2540, 1996.
- CHEVALLIER, F. *et al.* Deprotonation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3-triazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 10, n. 25, p. 4878–85, jul. 2012.
- CHEVALLIER, F. *et al.* N-aryl pyrazoles: DFT calculations of CH acidity and deprotonative metallation using a combination of lithium and zinc amides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 9, n. 12, p. 4671–84, jun. 2011.
- CHEVALLIER, F.; MONGIN, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. *Chemical Society reviews*, v. 37, p. 595–609, 2008.

- CHIBALE, K. Economic drug discovery and rational medicinal chemistry for tropical diseases. *Pure and Applied Chemistry*, v. 77, n. 11, p. 1957–1964, 2005.
- CLAYDEN, J. *et al.* Perilithiation and the synthesis of 8-substituted-1-naphthamides. *Tetrahedron*, v. 55, p. 14161–14184, 1999.
- CLAYDEN, J.; STIMSON, C. C.; KEENAN, M. Contra-Friedel-Crafts tert-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfonylation. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, p. 1393–1394, 2006.
- CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHER, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)₂Mg.2LiCl. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 46, p. 7681–7684, 2007.
- COIMBRA, E. S. *et al.* Amodiaquine analogs. Synthesis and anti-leishmanial activity. *Mediterranean Journal of Chemistry*, v. 1, n. 3, p. 106–113, 2011.
- COLLUM, D. B.; MCNEIL, A. J.; RAMIREZ, A. Lithium diisopropylamide: Solution kinetics and implications for organic synthesis. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 46, p. 3002–3017, 2007.
- CORREIA, C. R. D.; FERREIRA, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. *Química Nova*, v. 25, p. 74, 2002.
- CZAJKOWSKA-SZCZYKOWSKA, D.; MORZYCKI, J. W.; WOJTKIELEWICZ, A. Pd-catalyzed steroid reactions. *Steroids*, v. 97, p. 13–44, 2015.
- DANUELLO, A. C. *Estudos computacionais e sintéticos visando o planejamento racional de novos agentes anticolinesterásicos*. 2010. Universidade Estadual Paulista - UNESP - Araraquara, 2010.
- DE ANDRADE-NETO, V. F. *et al.* In vitro inhibition of Plasmodium falciparum by substances isolated from Amazonian antimalarial plants. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 102, n. June, p. 359–365, 2007.
- DE OLIVEIRA, A. R. M.; SZCZERBOWSKI, D. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. *Química Nova*, v. 32, n. 7, p. 1971–1974, 2009.
- DESPOTOPOULOU, C.; KLIER, L.; KNOCHER, P. Synthesis of fully substituted pyrazoles via regio- and chemoselective metalations. *Organic Letters*, v. 11, n. 8, p. 3326–3329, 2009.
- DUMOUCHEL, S. *et al.* Synthesis and reactivity of lithium tri(quinolinyl)magnesates. *Tetrahedron*, v. 59, p. 8629–8640, 2003.
- DUVAL, A. R. *et al.* 7-Chloroquinolin-4-yl arylhydrazone derivatives: Synthesis and antifungal activity. *The Scientific World Journal*, v. 11, p. 1489–1495, 2011.

EATON, P. E.; MARTIN, R. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: A direct route to o,o'-disubstituted benzenes. *Journal of Organic Chemistry*, p. 2728–2732, 1988.

EBADA, S. S. *et al.* Methods for isolation, purification and structural elucidation of bioactive secondary metabolites from marine invertebrates. *Nature protocols*, v. 3, p. 1820–1831, 2008.

EGAN, T. J. *et al.* Structure-function relationships in aminoquinolines: Effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of β -hematin formation, and antiplasmodial activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, p. 283–291, 2000.

EKOUE-KOVI, K. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of new 4-amino-7-chloroquinolyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 17, n. 1, p. 270–283, 2009.

ELSCHENBROICH, C.; SALZER, A. *Organometallics – A concise introduction*. 2. ed. WEINHEIN: Wiley-VCH, 1992.

ESPARZA-RUIZ, A. *et al.* Synthesis and in vitro anticancer activity of ferrocenyl-aminoquinoline-carboxamide conjugates. *Inorganica Chimica Acta*, v. 393, p. 276–283, 2012.

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

FRISCHMUTH, A. *et al.* New in situ trapping metalations of functionalized arenes and heteroarenes with TMPLi in the presence of ZnCl₂ and other metal salts. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, v. 53, n. 30, p. 7928–32, jul. 2014.

FURUKAWA, N.; SHIBUTANI, T.; FUGIHARA, H. Preparation of Pyridyl Grignard Reagents and Cross Coupling Reactions With Sulfoxides Bearing Azaheterocycles. *Tetrahedron Letters*, v. 28, p. 5845, 1987.

GARCÍA-ÁLVAREZ, P. *et al.* Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 47, n. Scheme 1, p. 8079–8081, 2008.

GÜNGÖR, T.; MARSAIS, F.; QUEGUINER, G. Metallation regioselective en serie pyridinique: Synthèse originale d'amino-2 aroyl-3 pyridines. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 215, p. 139–150, 1981.

HAAG, B. *et al.* Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. *Angewandte Chemie - International Edition*. [S.l.: s.n.], 2011

HAAS, D.; MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regioselective functionalization of the oxazole scaffold using TMP-bases of Mg and Zn. *Organic Letters*, v. 15, p. 6162–6165, 2013.

HAAS, D. W. *et al.* Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 183, p. 392–400, 2001.

HALAUKO, Y. S. *et al.* DFT calculations of CH acidity of substituted triazoles and experimental study of their ability to undergo mercuration. *Tetrahedron*, v. 66, n. 19, p. 3415–3420, 2010.

HAMANN, A. R. *et al.* Synthesis of novel triazole-linked mefloquine derivatives: Biological evaluation against *Plasmodium falciparum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, n. 23, p. 5466–5469, 2014.

HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effect by the alkali amides. IV. The reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides. *Journal of Organic Chemistry* v. 1120, n. 731, p. 162–168, 1949.

JANG, M. *Synthesis and biological evaluation of bicyclic heterocycles*. Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, 2009.

JOHANSSON SEECHURN, C. C. C. *et al.* Palladium-catalyzed cross-coupling: A historical contextual perspective to the 2010 nobel prize. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 51, p. 5062–5085, 2012.

KADIYALA, R. R. *et al.* Computed CH acidity of biaryl compounds and their deprotonative metalation by using a mixed lithium/zinc-TMP base. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, v. 19, n. 24, p. 7944–60, 2013.

KANISHCHEV, O. S. *et al.* New route to the 5-(arylthio- and heteroarylthio)methylene)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-furan-2(5H)-ones—Key intermediates in the synthesis of 4-aminoquinoline γ -lactams as potent antimalarial compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, n. 22, p. 6167–6171, 2013.

KHAN, I. *et al.* Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: Synthetic approaches and multifarious applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 76, p. 193–244, 2014.

KIM, E. L. *et al.* Chloroquine activates the p53 pathway and induces apoptosis in human glioma cells. *Neuro Oncology*, p. 389–400, 2010.

KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 683, 1977.

KLATT, T.; MARKIEWICZ, J. T.; *et al.* Strategies to prepare and use functionalized organometallic reagents. *Journal of Organic Chemistry*, v. 79, p. 4253–4269, 2014.

KLATT, T.; ROMAN, D. S.; *et al.* TMP-Magnesium and TMP-Zinc bases for the regioselective metalation of the ciannoline scalffold. *Organic Letters*, p. 1232–1235, 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, p. 215–227, 2007.

KNOCHEL, P. A flash of magnesium. *Nature chemistry*, v. 1, p. 740, 2009.

KNOCHEL, P. *Handbook of functionalized organometallics*. WEINHEIN: Wiley-VCH, 2005. p. 1–681

KONDO, Y. *et al.* TMP-zincate as highly chemoselective base for directed ortho metalation. *Journal of the American Chemical Society*, v. 121, n. 8, p. 3539–3540, 1999.

KONDO, Y.; SAKAMOTO, T. Magnesiumation of indoles with magnesium amide bases. *Journal of the Chemical Society, Perkin I I Perkin*, p. 2331–2332, 1996.

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

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type R₂NMgCl.LiCl as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 45, p. 2958–2961, 2006.

KUMAR, K.; WALDMANN, H. Synthesis of natural product inspired compound collections. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 48, p. 3224–3242, 2009.

L'HELGOUAL'CH, J. M. *et al.* Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium-zinc species. *Journal of Organic Chemistry*, v. 73, n. 2, p. 177–183, 2008.

LI, J. J.; GRIBBLE, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry – A Guide for the Synthetic Chemistry* 2. ed. Oxford: Elsevier, 2007.

LI, X. *et al.* Synthesis and antibacterial evaluation of a novel tricyclic oxaborole-fused fluoroquinolone. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, p. 963–966, 2013.

LIN, W.; BARON, O.; KNOCHEL, P. Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiumations with TMPMgCl·LiCl. *Organic Letters*, v. 8, n. c, p. 5673–5676, 2006.

LIPSHUTZ, B. H.; SENGUPTA, S. Organocopper reagents: Substitution, conjugate addition, carbo/metallocupration, and other reactions. *Organic reactions*. Nova York: Jonh Wiley & Sons Ltd, 2004. .

- MADAPA, S.; TUSI, Z.; BATRA, S. Advances in the Syntheses of Quinoline and Quinoline-Annulated Ring Systems#. *Current Organic Chemistry*, v. 12, n. 7428, p. 1116–1183, 2008.
- 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, p. 8700–8708, 2008.
- MANSKE, R. H. F.; KULKA, M. The Skraup synthesis of quinolines. *Organic Reactions*, p.59-98, 2011.
- MARSAIS, F.; GRANGER, P.; QUEGUINER, G. Synthesis and structural study of 2,5-dihydropyridines. competitive metalation of 2-fluoropyridine. *Journal of Organic Chemistry*, p. 4494–4497, 1981.
- MITA, T.; TANABE, K.; KITA, K. Spread and evolution of Plasmodium falciparum drug resistance. *Parasitology International*, v. 58, n. 3, p. 201–209, 2009.
- MOLANDER, G. A.; KOLLNER, C. Development of a protocol for eight- and nine-membered ring synthesis in the annulation of sp²,sp³-hybridized organic dihalides with keto esters. *Journal of Organic Chemistry*, v. 65, n. c, p. 8333–8339, 2000.
- MONGIN, F. *et al.* Pyridine hydrochloride: A new reagent for the synthesis of o-chloro hydroxy derivatives in pyridine and quinoline series. *Tetrahedron Letters*, v. 37, n. 37, p. 6695–6698, 1996.
- MONTENEGRO, R. *et al.* Synthesis and antitumoral evaluation of 7-chloro-4-quinolinylhydrazones derivatives. *Medicinal Chemistry*, v. 7, p. 599–604, 2011.
- MULVEY, R. E. *et al.* Deprotonative metalation using ate compounds: Synergy, synthesis, and structure building. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 46, p. 3802–3824, 2007.
- MURRAY, C. J. L. *et al.* Global malaria mortality between 1980 and 2010: A systematic analysis. *The Lancet*, v. 379, n. 9814, p. 413–431, 2012.
- NEGISHI, E.; BRASE, S.; MEIJERE, A. Palladium-catalyzed cascade carbopalladation: termination by nucleophilic reagents. In: NEGISHI, E. (Org.). . *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2002. p. 632–632.
- NEGISHI, E. I. Magical power of transition metals: Past, present, and future (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 50, p. 6738–6764, 2011.
- NICOLAOU, K. C.; SORENSEN, E. J. *Classics in total synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 1996.
- OKELLO, M. *et al.* Approaches to the synthesis of a novel, anti-HIV active integrase inhibitor. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 11, n. 45, p. 7852, 2013.

OLOFSON, R. A.; DOUGHERTY, C. . M. Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide and related, strong, proton-specific bases. Evaluation in synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, v. 95, n. 16, p. 582, 1973.

OOI, T.; UEMATSU, Y.; MARUOKA, K. New, improved procedure for the synthesis of structurally diverse N-spiro C2-symmetric chiral quaternary ammonium bromides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 4576–4578, 2003.

PADMANABAN, G.; NAGARAJ, V. A; RANGARAJAN, P. N. Drugs and drug targets against malaria. *Current Science*, v. 92, n. 11, p. 1545–1555, 2007.

PANDEYA, S. N.; TYAGI, A. Synthetic approaches for quinoline and isoquinoline. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 3, p. 52–61, 2011.

PETERSON, M. A.; MITCHELL, J. R. Efficient Preparation of 2-Bromo-6-lithiopyridine via Lithium-Bromine Exchange in Dichloromethane. *Journal of organic chemistry*, v. 62, n. 97, p. 8237–8239, 1997.

POU, S. *et al.* Sontochin as a guide to the development of drugs against chloroquine-resistant malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 7, p. 3475–3480, 2012.

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

QUÉRGUINER, G.; MONGIN, F. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. *Tetrahedron*, v. 57, n. 0, p. 4489–4505, 2001.

RAPPOPORT, Z.; MAREK, I. *The Chemistry of Organomagnesium Componds - Part 1*. Chichester: Jonh Wiley & Sons Ltd, 2008.

REN, H.; KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. Stereoselective preparation of functionalized acyclic alkenylmagnesium reagents using i-PrMgCl.LiCl. *Organic letters*, v. 6, n. 25 mL, p. 4215–4217, 2004.

RIEGO, E. *et al.* A new approach to 3-hydroxyquinoline-2-carboxylic acid. *Tetrahedron*, v. 61, p. 1407–1411, 2005.

ROHBOGNER, C. J. *et al.* New mixed Li/Mg and Li/Mg/Zn amides for the chemoselective metallation of arenes and heteroarenes. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 1781–1795, 2009.

ROJAS RUIZ, F. A. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of new heterocyclic hybrids based on chloroquine and thiazolidinone scaffolds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 15, p. 4562–4573, 2011.

- SAVARINO, A. *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet. Infectious diseases*, v. 6, p. 67, 2006.
- SCHLOSSER, M.; MARULL, M. The direct metalation and subsequent functionalization of trifluoromethyl-substituted pyridines and quinolines. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2003, p. 1569–1575, 2003.
- SEO, H. J. *et al.* Trimethyl borate-induced one-pot homologation reactions of isoquinoline with di-tert-butyl-TMP zincate. *Tetrahedron Letters*, v. 52, n. 29, p. 3747–3750, 2011.
- SHILAI, M.; KONDO, Y.; SAKAMOTO, T. Selective metallation of thiophene and thiazole rings with magnesium amide base. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, p. 442–444, 2001.
- SINHA, M. *et al.* Synthesis of chiral chloroquine and its analogues as antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 5950–5960, 2014.
- SMITH, A. B. *et al.* Evolution of a gram-scale synthesis of (+)-discodermolide. *Journal of the American Chemical Society*, v. 122, n. 7, p. 8654–8664, 2000.
- SMITH, M. B. *Organic Synthesis*. New York: McGraw-Hill, 1994.
- SNÉGAROFF, K. *et al.* Deprotonative metalation of chloro- and bromopyridines using amido-based bimetallic species and regioselectivity-computed CH acidity relationships. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, v. 17, n. 47, p. 13284–97, 2011.
- SOLOMON, V. R.; LEE, H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *Eur. J. Pharmacol.*, p. 220–233, 2009.
- SOTOMAYOR, N.; LETE, E. Aryl and heteroaryl lithium compounds by metal-halogen exchange. Synthesis of carbocyclic and heterocyclic systems. *Current Organic Chemistry*, v. 7, p. 275–300, 2003.
- STAUBITZ, A.; DOHLE, W.; KNOCHEL, P. Expedient functionalization of quinolines in positions 2 and 8 via polyfunctional aryl- and heteroarylmagnesium intermediates. *Synthesis*, p. 0233–0242, 2003.
- SU, X. C. *et al.* A dipicolinic acid tag for rigid lanthanide tagging of proteins and paramagnetic NMR spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, p. 10486–10487, 2008.
- TAYLOR, R. D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A. D. G. Rings in drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 57, p. 5845–5859, 2014.
- TERMATH, A. O. *et al.* Synthesis of oxa-B-ring analogs of colchicine through Rh-catalyzed intramolecular [5+2] cycloaddition. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 4501–4507, 2012.

TSUJI, J. *Palladium Reagents and Catalysts - New Perspectives for the 21st Century*. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2004.

TURCK, A. *et al.* Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. *Tetrahedron*, v. 57, p. 4489–4505, 2001.

UNSINN, A.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHER, P. Directed magnesiation of polyhaloaromatics using the tetramethylpiperidylmagnesium reagents $\text{TMP}2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ and $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. *Advanced Synthesis and Catalysis*, v. 355, p. 1553–1560, 2013.

VIEGAS-JUNIOR, C. *et al.* Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current medicinal chemistry*, v. 14, p. 1829–1852, 2007.

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

WAKEFIELD, B. J. *The chemistry of organolithium compounds*. Oxford: Pergamon, 1974.

WANG, X.; RABBAT, P.; O'SHEA, P. Selective monolithiation of 2, 5-dibromopyridine with butyllithium. *Tetrahedron*, v. 41, p. 4335–4338, 2000.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Malaria Report 2011. *World Malaria Report 2011*, p. 107, 2011.

Parte Experimental

6 Parte experimental

6.1 Materiais e métodos

6.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1980). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano, clorofórmio e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico e etanol foi seco com óxido de cálcio.

Os reagentes de alquil-lítio foram titulados com isopropanol seco, utilizando 1,10-fenantrolina como indicador e os reagentes de Grignard foram titulados com solução de iodo de concentração conhecida. Demais reagentes foram obtidos comercialmente.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (0,040 e 0,063 mm – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiosulfato de sódio foram utilizadas para extração dos diversos produtos.

6.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos a 300, 400 ou 500 MHz para ^1H e 75, 100 ou 125 para ^{13}C , em espectrômetros Bruker DPX 300, Bruker DRX 400 ou Bruker DRX 500 (Departamento de Química – FFCLRP).

Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (δ) em relação ao tetrametilsilano (δ) quando se utilizou CDCl_3 como solvente e em relação a H_2O (δ) quando utilizou-se $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ como solvente, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete, tt = triplo tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multiplete)¹, o número de hidrogênios deduzidos da integração relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

6.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF QII Bruker-Daltonics equipado com uma fonte de ionização por *electrospray*. Todas as soluções foram inseridas através de bomba de infusão com fluxo de $1 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Os espectros EMAR-ESI foram obtidos operando o espectrômetro em modo positivo, para obtenção dos íons $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ e $[\text{M}+\text{K}]^+$.

6.1.4 Espectrometria de infravermelho

Espectros obtidos na região do infravermelho (IV) foram realizados em um espectrômetro marca PerkinElmer, modelo 1420, operado em transformada de Fourier, com resolução de 4 cm^{-1} . As amostras sólidas foram analisadas na forma de pastilha de KBr e as amostras líquidas, na forma de filme líquido utilizando celas de KBr.

6.1.5 Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (C.G./E.M.) marca Shimadzu, modelo GC/MS-QP2010 (70 eV), ambos acoplados a um microcomputador. Foi utilizada uma

¹ Nomenclatura atualizada de acordo com AUREMN – Associação dos Usuários de Ressonância Magnética Nuclear

coluna DB-5-MS, marca J&W Scientific, empregando hélio como gás de arraste, o fluxo na coluna foi de 1,30 mL/min e pressão de 69,3 kPa.

Também foi utilizado neste trabalho cromatógrafo em fase líquida acoplada a espectrômetro de massas (C.L.A.E.-E.M.) da marca Shimadzu, de duas bombas C.L.-20AD, autoinjeter SIL-20AHT, arranjo de diodo (D.A.D.) SPD20A e controlador CBM-20A. A coluna utilizada foi Phenomenex Luna C18 5 μ m, 250x4,60 mm, com fase móvel composta por solvente A: H₂O com 0,1% de ácido fórmico e solvente B: Metanol com 0,1% de ácido fórmico; em modo gradiente linear de 10-100%B, 40-50 minutos 100%B, 50-51 minutos 100-10%B, e 51-60 minutos 10%B; fluxo de 1mL/min; detector de UV-DAD. O espectrômetro de massas é amazona SL da Bruker, fonte de ionização por eletrospray e analisador ion trap; as condições da fonte foram: End plate offset 500V; Capillary 3500V; Nebulazer 50 psi; Dry Gas 9,0L/min; e Dry temperature 300°C.

6.1.6 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho marca Büchi, modelo B-545.

6.1.7 Cromatografia em fase gasosa

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos e razão regioisomérica foi realizada em um cromatógrafo gasoso Shimadzu GC-2014 equipado com coluna Rtx-1, utilizando-se N₂ como fase móvel e detectores por ionização de chama. O fluxo na coluna foi de 1,30 mL/min e pressão de 98,5 kPa.

6.2 Procedimentos experimentais

6.2.1 Procedimento geral para os ensaios de funcionalização 4,7-dicloroquinolina **79** utilizando as bases de lítio (Esquema 3)

As bases LDA e TMPLi são geradas *in situ* de acordo com o seguinte procedimento:

Em um balão de 25mL, sob atmosfera inerte, foi adicionado THF e diisopropilamina (para formar LDA) ou tetrametilpiperidina (para formar TMPLi), a temperatura foi então reduzida à -78°C , e *n*-BuLi (2 equiv.) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional permaneceu por agitação a essa temperatura por 15 minutos, após, a temperatura foi elevada a 0°C , na qual permaneceu sob agitação por mais 30 minutos.

Em seguida, foi adicionada a 4,7-dicloroquinolina **79** em THF à mistura contendo a base de lítio gerada. As condições dessa etapa variaram de acordo com o descrito na tabela 1. Após o tempo reacional, uma solução contendo I_2 em excesso é adicionada. A extração do produto é realizada utilizando solução aquosa de bissulfito de sódio e acetato de etila.

6.2.2 Procedimento para preparação da base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **69**

Em um balão de 50 mL, seco, sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução de cloreto de isopropilmagnésio (25ml; 1,2 M em THF; 30 mmol) complexado com cloreto de lítio, em atmosfera inerte, adicionou-se 4,60 mL de TMPH (4,95 g; 31,5 mmol; 1,05 equivalente). A reação foi mantida à temperatura ambiente, sob agitação até o término da liberação de gás (24h).

6.2.2.1 Titulação da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **69** com ácido benzóico

Em um balão seco e sob nitrogênio foi adicionado ácido benzóico (0,0305 g; 0,25 mmol), o indicador 4-(Fenilazo)difenilamina e THF (2 mL). Sob agitação, à 0°C , gotejou-se a base **69** sobre à mistura, com auxílio de uma seringa, até que a solução mudasse de coloração (amarela para vermelha). Através do volume de **69** gasto na titulação, fez-se os cálculos e, foi obtida uma concentração de 0,9 mol/L.

6.2.3 Procedimento para preparação da base de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ **81**

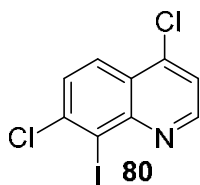
Em um balão, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ **69** (11 mL; 0,9 M em THF; 10 mmol) e a esta solução, gotejou-se 10 mL de cloreto de zinco (1 M em THF; 1 equivalente). A reação permaneceu sob agitação por 24h.

6.2.3.1 Titulação da base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ **81** com ácido benzóico

Em um balão seco e sob nitrogênio foi adicionado ácido benzóico (0,0305 g; 0,25 mmol), o indicador 4-(Fenilazo)difenilamina e THF (2 mL). Sob agitação, à 0 °C, gotejou-se a base **81** sobre a mistura, com auxílio de uma seringa, até que a solução mudasse de coloração (amarela para vermelha). Através do volume de **81** gasto na titulação, fez-se os cálculos e, foi obtida uma concentração de 0,3 mol/L.

6.4 Procedimento geral para os ensaios de funcionalização 4,7-dicloroquinolina **79** utilizando as bases de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMPZnCl}_2\cdot\text{LiCl}$

Em um balão seco, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se a solução contendo a base em temperatura ambiente, e em seguida, gotejou-se uma solução de 4,7-dicloroquinolina em THF (0,198 g; 1 mmol). Após o tempo reacional, uma solução de I_2 em excesso é adicionada à mistura – as condições desta etapa variaram conforme descrito na tabela 1. A extração do produto é realizada utilizando solução aquosa de bissulfito de sódio e acetato de etila. A purificação foi feita em coluna de sílica flash, fase móvel 1:10 AcOEt/Hex. O produto obtido com 82% foi então submetido à análise de RMN ^1H e ^{13}C .



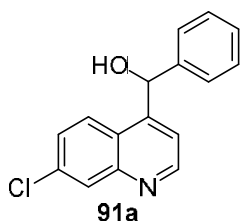
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.80 (1H, d, $J = 4,6$); δ 8.09 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7.59 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7.47 (1H, d, $J = 4,6$); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 151.45; 149.47; 142.92; 142.73; 128.60; 125.48; 124.72; 121.82; 107.97.

6.5 Procedimento geral para as reações de acoplamento da 7-cloro-4-iodoquinolina **82** com eletrófilos

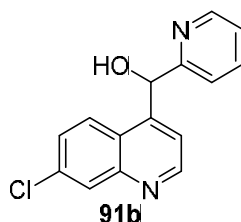
Primeiramente, uma solução de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio **33** (1 mL; 1,1 M em THF; 1,1 mmol) foi adicionada a um balão de 25mL seco, sob atmosfera de nitrogênio. A temperatura foi reduzida à -20°C e em seguida, uma solução de 7-cloro-4-iodoquinolina **82** (0,289 g, 1 mmol) em THF foi gotejada lentamente sobre o reagente turbo-Grignard. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à -20°C, por 5 minutos. Após este tempo, uma solução contendo 2 mmol do eletrófilo **84-89 92-98** (excesso: 2 equivalentes) foi adicionada e a temperatura aumentada lentamente até que chegasse a temperatura ambiente, a mistura foi mantida sob agitação por 20 horas. Ao final, adicionou-se uma solução aquosa de cloreto de amônio e o produto obtido foi extraído com acetato de etila, e seco em rotaevaporador.

Para os produtos **91a-h**, ao final da reação com eletrófilo, foram adicionados cada um a um balão contendo 10 mL de MeOH. Então, 3,3 mmol de NaBH₄ foi adicionado e manteve-se a mistura reacional sob agitação por 18h. A reação foi lavada com solução 10% EtOH em H₂O, e extraída com acetato de etila.

A purificação foi feita em coluna de sílica flash, utilizando como fase móvel uma mistura AcOEt/Hex cujas proporções variaram para cada produto. Todos os produtos foram caracterizados por análise de RMN ¹H e ¹³C, para os compostos inéditos foram obtidos espectros de infra-vermelho, massas de alta resolução e determinado o ponto de fusão.



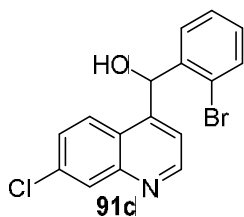
RMN H¹ (CDCl₃) δ 8,80 (1H, d, *J* = 4,6); δ 8,08 (1H, d, *J* = 2,1); δ 7,84 (1H, d, *J* = 9,0); δ 7,69 (1H, d, *J* = 4,6); δ 7,37 (1H, dd, *J* = 9,0; *J* = 2,1); δ 7,30 (5H, m); δ 6,46 (1H, s); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 151,14; 148,90; 148,44; 141,73; 135,07; 129,01; 128,72; 128,49; 127,63; 127,23; 125,45; 124,07; 100,62; 72,79.



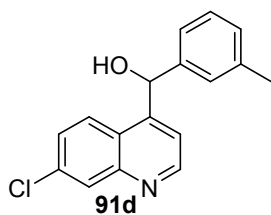
RMN H¹ (CDCl₃) δ 8,81 (1H, d, *J* = 4,6); δ 8,76 (1H, dd, *J* = *J* =); δ 8,04 (1H, d, *J* = 2,1); δ 7,82 (1H, d, *J* = 9,0); δ 7,68 (1H, d, *J* = 4,6); δ 7,35 (1H, dd, *J* = 2,1; *J* = 9,0); δ 7,29 (3H, m); δ 6,45 (1H, s); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 161,3; 151,6; 148,6; 147,2; 141,5; 136,2; 134,5; 129,4; 128,1; 125,7; 124,1; 122,3; 120,8; 71,1; CG-EM (70

eV; *m/z*, abundância relativa %): 270 (66, M⁺), 253 (35), 239 (21), 233 (2), 218 (13), 205 (7), 192 (12), 164 (24), 128 (29), 108 (100), 79 (69), 78 (63), 63 (7), 52 (31), 51 (32); p.f.: 149 °C; IV (pastilha KBr; ν_{máx.}, cm⁻¹): 3437, 3058, 2963, 1261, 1093, 1023, 802, 744,

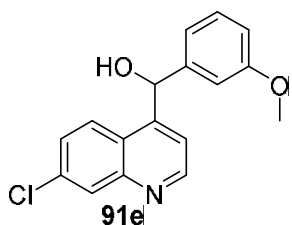
701, 662; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{15}H_{11}ClN_2O + H^+$ 271,0633; encontrado 271,0607.



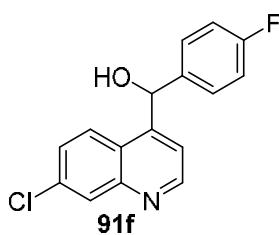
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,79 (1H, d, $J = 4,6$); δ 8,17 (1H, d, $J = 2,1$); δ 7,85 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7,68 (1H, d, $J = 4,6$); δ 7,57 (1H, dd, $J = 7,7$; $J = 1,7$); δ 7,46 (1H, dd, $J = 9,0$ $J = 2,1$); δ 7,13 (4H, m); δ 6,80 (1H, s); δ 2,28 (3H, s) RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 148,30; 140,12; 137,30; 133,34; 130,41; 129,22; 128,35; 126,13; 125,64; 124,50; 123,47; 119,13; 71,12; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 349 (35, M^+), 347 (26), 268 (13), 250 (15), 233 (13), 232 (11), 185 (100), 183 (93), 164 (64), 128 (30), 88 (18), 77 (65), 63 (7); p.f.:188 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 3107, 2361, 1498, 1438, 1069, 832, 754, 605; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{16}H_{11}BrClNO + H^+$ 349,6315; encontrado 349,9770.



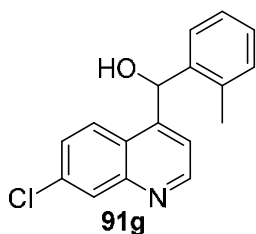
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, $J = 4,7$); δ 8,05 (1H, d, $J = 2,1$); δ 7,84 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7,72 (1H, d, $J = 4,7$); δ 7,38 (1H, dd, $J = 9,0$; $J = 2,1$); δ 7,17 (4H, m); δ 6,40 (1H, s); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 151,19; 149,03; 148,47; 141,76; 138,68; 135,12; 129,29; 128,84; 128,64; 127,90; 127,60; 125,44; 124,33; 124,15; 118,67; 72,70. CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 283 (34, M^+), 268 (9), 190 (10), 163 (35), 164 (30), 119 (100), 93 (44), 91 (42), 77 (24), 65 (13); p.f.:162 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 3146, 1499, 1233, 1095, 1047, 871, 824, 766, 700, 638, 449; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{17}H_{15}ClNO + H^+$ 284,0837; encontrado 284,0848.



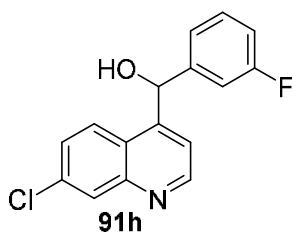
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,90 (1H, d, $J = 4,6$); δ 8,08 (1H, d, $J = 2,1$); δ 7,87 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7,69 (1H, dd, $J = 4,6$; $J = 0,7$); δ 7,40 (1H, dd, $J = 9,0$; $J = 2,1$); δ 7,25 (1H, m); δ 6,90 (2H, m); δ 6,80 (1H, ddd, $J = 8,0$; $J = 2,5$; $J = 0,7$); δ 6,41 (1H, s); δ 3,75 (3H, s) RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 160,01; 151,34; 148,72; 148,35; 143,24; 135,05; 130,10; 128,91; 127,61; 125,35; 124,09; 119,50; 118,68; 113,57; 113,08; 72,76; 55,25; p.f.:165 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{m\acute{a}x.}$, cm^{-1}): 3138, 2835, 1483, 1271, 1149, 1096, 1036, 869, 826, 746, 700, 623, 451; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{17}H_{15}ClNO_2 + H^+$ 300,0786; encontrado 300,0795.



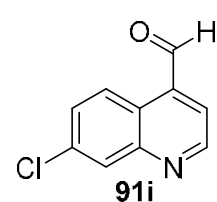
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,70 (1H, d, $J = 4,7$); δ 8,05 (1H, d, $J = 2,1$); δ 7,70 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7,61 (1H, dd, $J = 4,7$; $J = 0,4$); δ 7,34 (1H, dd, $J = 9,0$; $J = 2,1$); δ 7,23 (2H, m); δ 6,93 (2H, m); δ 6,38 (1H, s) RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 163,81; 161,33; 150,28; 147,36; 137,39; 135,87; 132,59; 128,87; 128,15; 127,87; 125,43; 123,95; 118,74; 116,06; 115,86; 72,11; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 287 (29, M^+), 234 (7), 163 (31), 128 (19), 125 (28), 123 (100), 99 (13), 97 (39), 77 (19); p.f.: 148 °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3118, 1509, 1235, 1095, 1027, 839, 769, 562, 449; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{16}H_{12}ClFNO + H^+$ 288,0586; encontrado 288,0588.



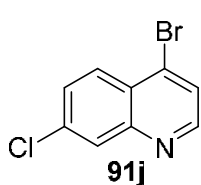
RMN H^1 ($(CD_3)_2SO$): δ 8,85 (1H, d, $J = 4,4$); δ 8,09 (1H, d, $J = 2,0$); δ 7,77 (1H, d, $J = 9,2$); δ 7,63 (1H, d, $J = 4,4$); δ 7,46 (1H, dd, $J = 9,2$; $J = 2,0$); δ 7,20 (4H, m); δ 6,69 (1H, s); δ 2,52 (3H, s) RMN ^{13}C ($(CD_3)_2SO$): δ 145,95; 143,53; 134,34; 130,73; 129,80; 128,51; 125,78; 123,32; 122,46; 121,86; 121,33; 119,94; 119,15; 113,86; 64,05; 13,96.



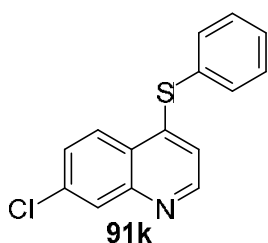
RMN H^1 ($(CD_3)_2SO$): δ 8,98 (1H, d, $J = 4,4$); δ 8,26 (1H, d, $J = 8,8$); δ 8,09 (1H, d, $J = 2,4$); δ 7,75 (1H, d, $J = 4,4$); δ 7,62 (1H, dd, $J = 8,8$; $J = 2,4$); δ 7,32 (3H, m); δ 7,08 (1H, d, $J = 2,8$); δ 6,50 (1H, s) RMN ^{13}C ($(CD_3)_2SO$): δ 163,29; 160,87; 158,82; 149,63; 148,42; 146,26; 146,20; 133,67; 130,35; 130,27; 128,17; 126,94; 126,79; 123,83; 122,85; 119,32; 114,24; 114,03; 113,64; 113,42; 70,27.



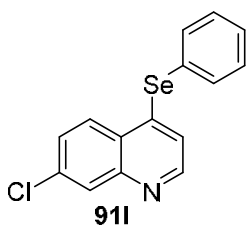
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 10,33 (1H, s); δ 9,15 (1H, d, $J = 4,2$); δ 8,91 (1H, d, $J = 9,3$); δ 8,13 (1H, d, $J = 2,4$); δ 7,71 (1H, d, $J = 4,2$); δ 7,60 (1H, dd, $J = 9,3$; $J = 2,4$) RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 191,56; 150,58; 148,68; 135,77; 135,35; 129,29; 127,91; 125,16; 125,03; 121,07.



RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,37 (1H, d, $J = 4,4$); δ 7,98 (1H, d, $J = 2,0$); δ 7,89 (1H, d, $J = 4,8$); δ 7,86 (1H, d, $J = 8,8$); δ 7,47 (1H, dd, $J = 8,8$; $J = 2,0$);
 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 150,73; 148,19; 136,49; 133,19; 132,76; 129,13; 129,00; 128,84; 111,52.

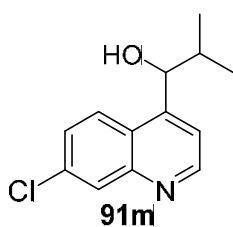


RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,48 (1H, d, $J = 4,8$); δ 8,09 (1H, d, $J = 9$); δ 8,00 (1H, d, $J = 2,1$); δ 7,45 (6H, m); δ 6,66 (1H, d, $J = 4,8$);
 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 149,42; 148,02; 147,15; 134,76; 134,30; 129,12; 128,86; 128,16; 127,83; 126,44; 123,94; 123,44; 116,97.



RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,50 (1H, d, $J = 4,6$); δ 8,08 (1H, d, $J = 2,1$); δ 8,01 (1H, d, $J = 9,0$); δ 7,65 (1H, dt, $J = 6,6$; $J = 3,0$; $J = 1,7$); δ 7,53 (1H, dd, $J = 9,0$; $J = 2,1$); δ 7,45 (3H, m); δ 6,90 (1H, d, $J = 4,6$);
 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 150,40; 148,04; 146,36; 136,41; 135,83; 130,17; 129,64; 129,59; 128,91; 127,76; 126,76; 126,71; 126,34;

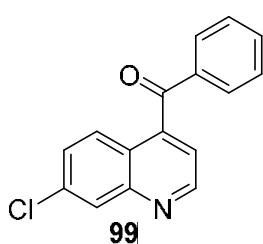
126,03; 121,94.



RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,75 (1H, d, $J = 4,8$); 7,98 (1H, d, $J = 2,0$); δ 7,89 (1H, d, $J = 8,8$); δ 7,40 (1H, d, $J = 4,4$); δ 7,37 (1H, dd, $J = 8,8$; $J = 2,0$); δ 5,10 (1H, d, $J = 5,6$); δ 2,10 (1H, q, $J = 5,6$); δ 0,91 (1H, dd, $J = 6,8$, $J = 4$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 149,88; 149,09; 147,52; 133,95; 127,83; 126,29;

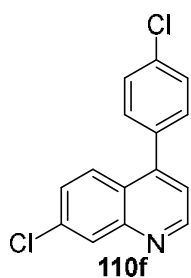
123,93; 123,28; 117,81; 74,06; 33,55; 18,96; 15,80; CG-EM (70 eV; m/z , abundância relativa %): 235 (33, M^+), 192 (80), 164 (100), 128 (42), 101 (23), 75 (10), 63 (45), 50 (7); °C; IV (pastilha KBr; $\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3418, 3152, 2968, 1361, 1090, 1029, 1003, 882, 828, 767, 449; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{13}H_{15}ClNO + H^+$ 236,0837; encontrado 236,0841.



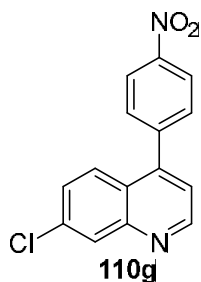
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8,95 (1H, d, $J = 4$); δ 8,13 (1H, d, $J = 2$); δ 7,75 (3H, m); δ 7,58 (1H, tt, $J = 7,6$, $J = 1,2$); δ 7,42 (3H, m); δ 7,34 (1H, d, $J = 4$)
 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 195; 149; 144; 136,4; 136,2; 134; 130; 129; 128; 126; 123; 119.

6.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi da 7-cloro-4-iodoquinolina **82**

Uma solução de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio **33** (1 mL; 1,1 M em THF; 1,1 mmol) foi adicionada a um balão de duas bocas de 25mL seco, sob atmosfera de nitrogênio, acoplado a um condensador de refluxo. A temperatura foi reduzida à -20°C e em seguida, uma solução de 7-cloro-4-iodoquinolina **82** (0,289 g; 1 mmol) em THF foi gotejada lentamente sobre o reagente turbo-Grignard **33**. A reação foi mantida sob agitação, à -20°C, por 5 minutos. Em seguida, abaixou-se a temperatura para -40°C, e uma solução de ZnCl₂ em THF (1,1 mL, 1 M em THF; 1,1 mmol) foi adicionada, a mistura foi mantida sob agitação nessas condições por mais 15 minutos. Após, foi adicionada uma solução contendo Pd₂(dba)₃ (Tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0)) (2 mol%) e (Tri(2-furil))fosfina (4 mol%), seguida da adição de uma solução contendo o eletrófilo **102-109** em excesso (2 equivalentes) em THF. A temperatura reacional foi então elevada para aproximadamente 60°C, sob um sistema de refluxo, e permaneceu sob agitação por 20 horas. Ao final, a mistura foi levada a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução aquosa de cloreto de amônio e o produto obtido foi extraído com acetato de etila. A purificação foi feita em coluna de sílica flash, fazendo uso de uma eluição em gradiente de AcOEt/Hex. Os produtos **110a-h** foram submetidos à análise por CG-EM e RMN ¹H e ¹³C. Devido às dificuldade na purificação, alguns espectros ficaram comprometidos.



RMN H¹ (CDCl₃) δ 8.93 (1H, d, *J* = 4,5); δ 8,16 (1H, d, *J* = 2,1); δ 7.79 (1H, d, *J* = 9,0); δ 7.46 (5H, m); δ 7.30 (1H, d, *J* = 4,5); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 150.99; 149.20; 147.30; 135.88; 135.49; 135.00; 130.72; 129.01; 128.87; 127.85; 126.92; 124.99; 121.35.



RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.90 (1H, d, $J = 4,6$); δ 8,34 (1H, d, $J = 8,7$); δ 8,13 (1H, d, $J = 1,9$); δ 7.43 (1H, dd, $J = 8,7$; $J = 1,9$); δ 7.21 (1H, d, $J = 4,6$); δ 7.61 (4H, m); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 151.36; 150.97; 149.06; 148.09; 146.03; 144.02; 135.89; 130.50; 129.11; 128.41; 127.71; 126.44; 124.41; 124.02; 121.36.

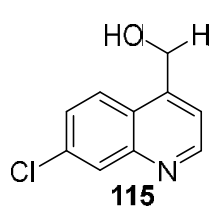
6.7 Procedimento geral para os ensaios de substituição da bromoacetnitrila utilizando aditivos de cobre

Uma solução de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio **33** (1,1 mL; 1,1 M em THF; 1,1 mmol) foi adicionada a um balão de 25mL seco, sob atmosfera de nitrogênio. A temperatura foi reduzida à -20°C e em seguida, uma solução de 7-cloro-4-iodoquinolina **82** (0,289 g; 1 mmol) foi gotejada lentamente sobre o reagente turbo-Grignard. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à -20°C , por 5 minutos.

Após este tempo, fazendo uso de gelo seco, a temperatura reacional foi abaixada para -40°C e uma solução contendo o catalisador em THF foi adicionada ao balão de reação, e posteriormente adicionou-se a bromoacetnitrila (0,15 mL; 0,262 g; 2,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação, nessas condições, e ao final de 1 hora deixou-se a temperatura subir lentamente até a temperatura ambiente. Os catalisadores e suas proporções variaram de acordo com a tabela 8, em nenhum dos testes foi observada a formação do produto.

6.8 Procedimento de preparo do derivado álcool 115

O produto **91i** (1mmol) preparado como descrito no item 5.5, foi adicionado em um balão de 25ml contendo 10 mL de MeOH. Em seguida, 3,3 mmol de NaBH_4 foram adicionados e a mistura reacional permaneceu sob agitação. A reação foi monitorada por CCD, e ao final de 4 horas todo material de partida fora consumido. A reação foi então lavada com solução 10% EtOH em H_2O , e extraída com acetato de etila. A purificação foi realizada em coluna de sílica flash, fase normal, utilizando como fase móvel 1:1 AcOEt/Hex. O produto puro foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C .



RMN ^1H (MeOD) δ 8,73 (1H, d, $J = 4,4$); δ 7,96 (1H, d, $J = 8,8$); δ 7,90 (1H, d, $J = 2,4$); δ 7,55 (1H, d, $J = 4,4$); δ 7,49 (1H, dd, $J = 8,8$; $J = 2,4$); δ 5,03 (2H, s);

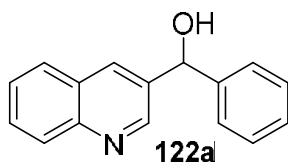
RMN ^{13}C (MeOD): δ 152,56; 150,22; 148,88; 136,57; 128,72; 128,53; 126,43; 125,83; 119,81; 61,45.

6.9 Procedimento geral para os ensaios de troca bromo-lítio da 3-bromoquinolina 77

Em um balão devidamente seco, sob atmosfera inerte, é adicionado THF e o reagente organolítio (*n*-BuLi ou *terc*-Buli). A temperatura foi reduzida conforme a tabela 9, e então adicionou-se a 3-bromoquinolina **77** (0,14 mL; 0,208 g; 1 mmol) solubilizada em THF. As condições reacionais variam de acordo com a tabela 9. Ao final da reação, uma solução aquosa de cloreto de amônio foi adicionada e a extração foi realizada utilizando acetato de etila.

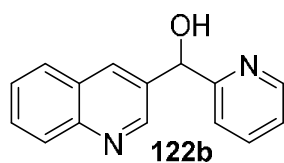
6.9.1 Procedimento geral para a reação de acoplamento da 3-bromoquinolina 77 com os aldeídos **84** e **85**

Primeiramente foi realizada a reação de troca bromo-lítio conforme descrito no item anterior. Contudo, ao final da reação de troca, uma solução contendo 2 equivalentes do aldeído (benzaldeído **84** ou 2-piridino-carboxi-aldeído **85**) em THF foi adicionada ao meio reacional. As condições variaram de acordo com a tabela 10. Os produtos obtidos foram lavados com solução aquosa de cloreto de amônio e extraídos com acetato de etila. A purificação foi feita em coluna de sílica flash, com fase móvel 1:1 AcOEt/Hex. Os produtos foram então submetidos à análise de RMN ^1H e ^{13}C .



RMN ^1H (CDCl_3) δ 5.59 (1H, s); δ 7,25 (5H, m); δ 7.48 (1H, t, $J = 7,6$); δ 7.61 (1H, dt, $J = 8.4$; $J = 1.2$); δ 7.71 (1H, d, $J = 8.4$); δ 8.03 (1H, d, $J = 8.4$); δ 8,10 (1H, s); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 73.9; 126.78; 127.43; 127.57; 128.05; 128.15; 128.85; 130.24;

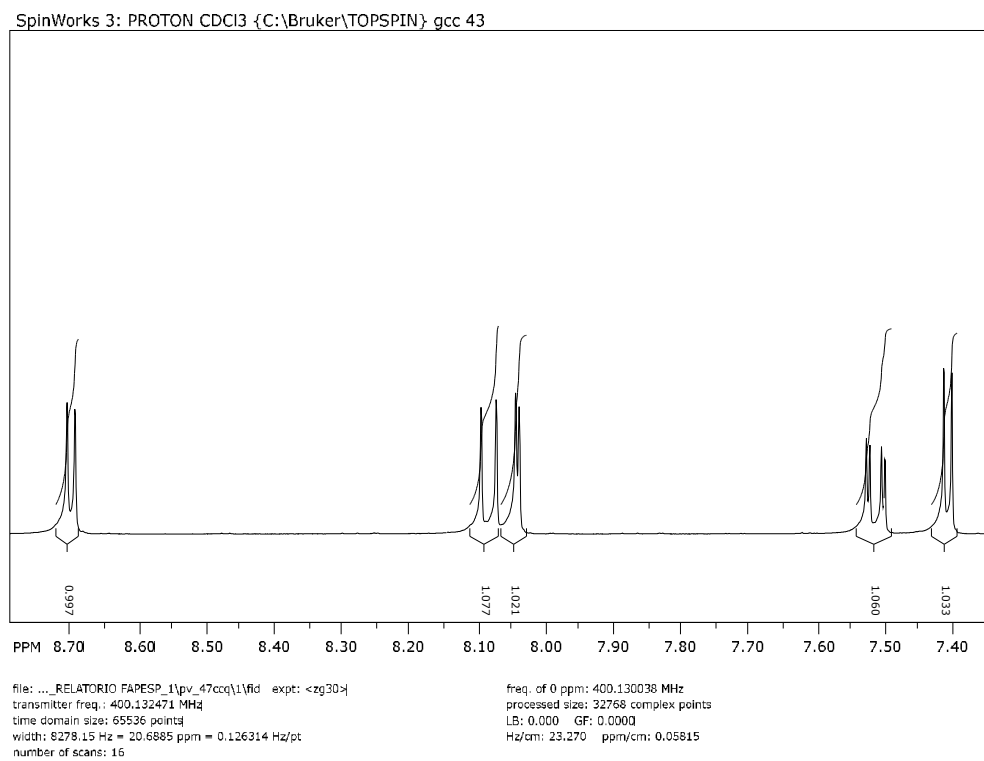
134.68; 134.68; 137.65; 142.78; 145.38; 148.65.



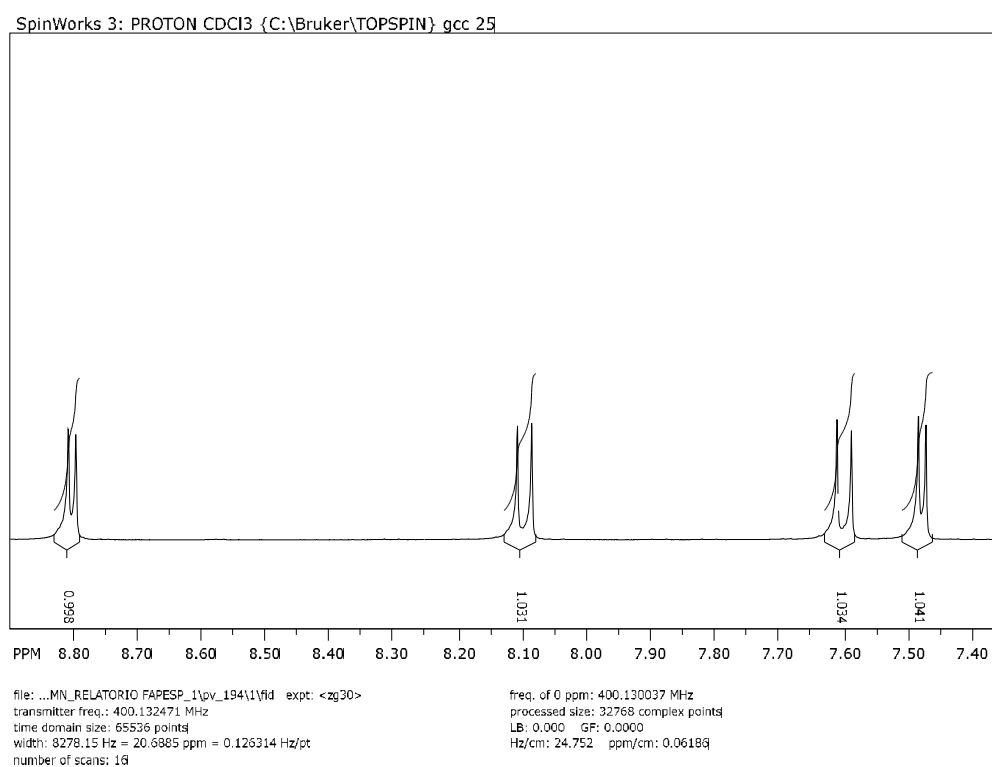
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 8.20 (1H, d, $J = 2,08$ Hz); δ 7,8 (1H, d, $J = 8,44$ Hz); δ 7.54 (1H, m); δ 7.69 (1H, m); δ 8.09 (1H, dd, $J = 0.84$ Hz e $J = 8.32$ Hz); δ 8.90 (1H, d, $J = 2.24$); δ 6.00 (1H, s); δ 7.25 (1H, d, $J = 8.0$); δ 7,96 (1H, m); δ 7.64 (1H, m); δ 8.58 (1H, m); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 159.9; 149.7; 148.2; 147.18; 137.23; 134.39; 130.1; 129.7; 128,9; 128.8; 127.9; 127.2; 126.9; 122.89; 73.2.

7 Anexos

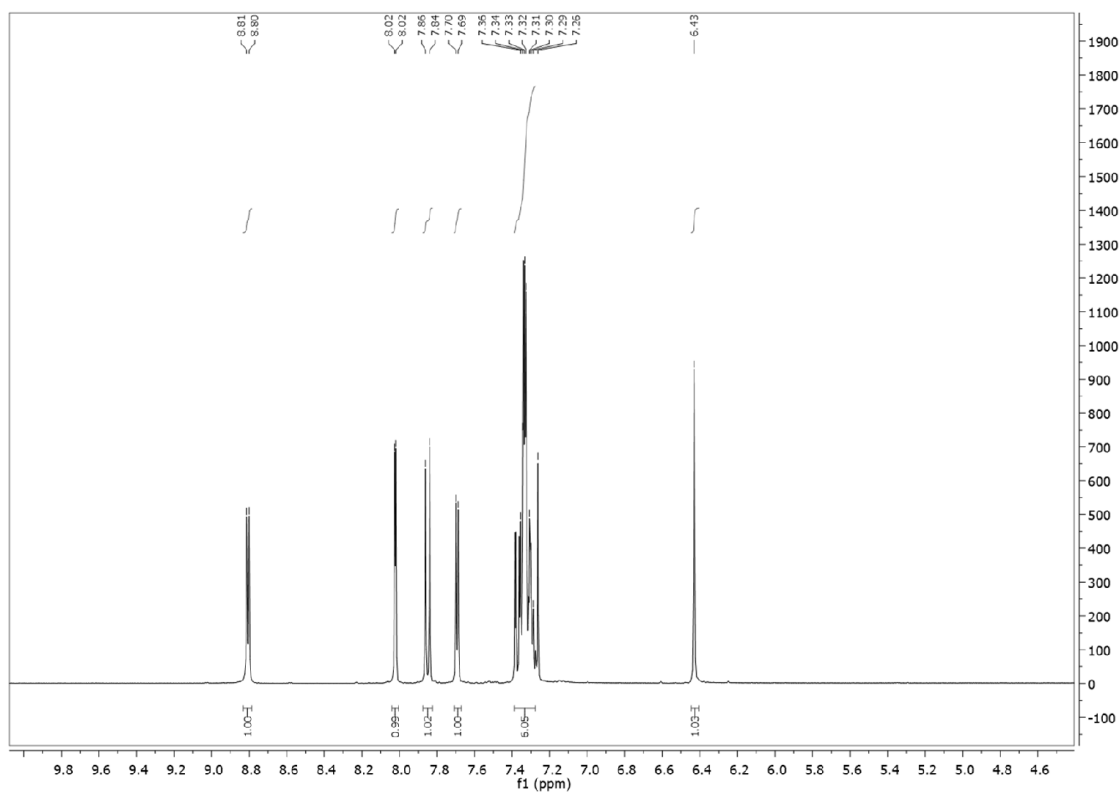
7.1 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 79



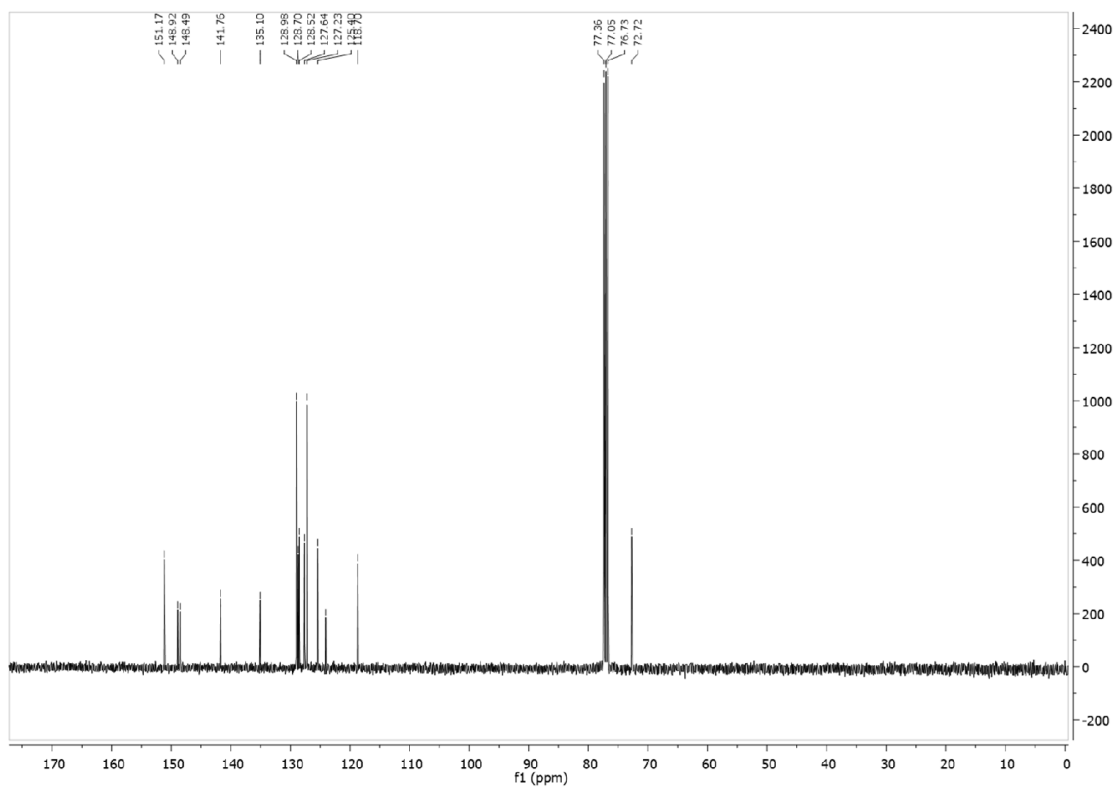
7.2 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 80



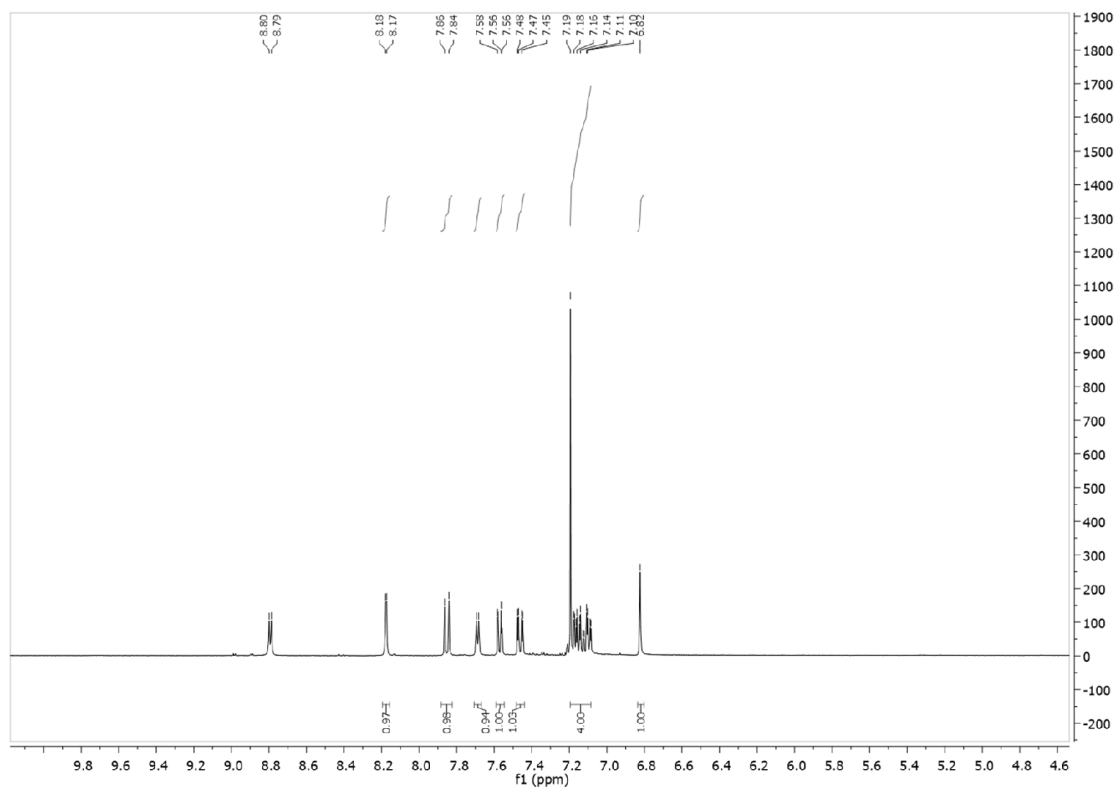
7.3 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91a



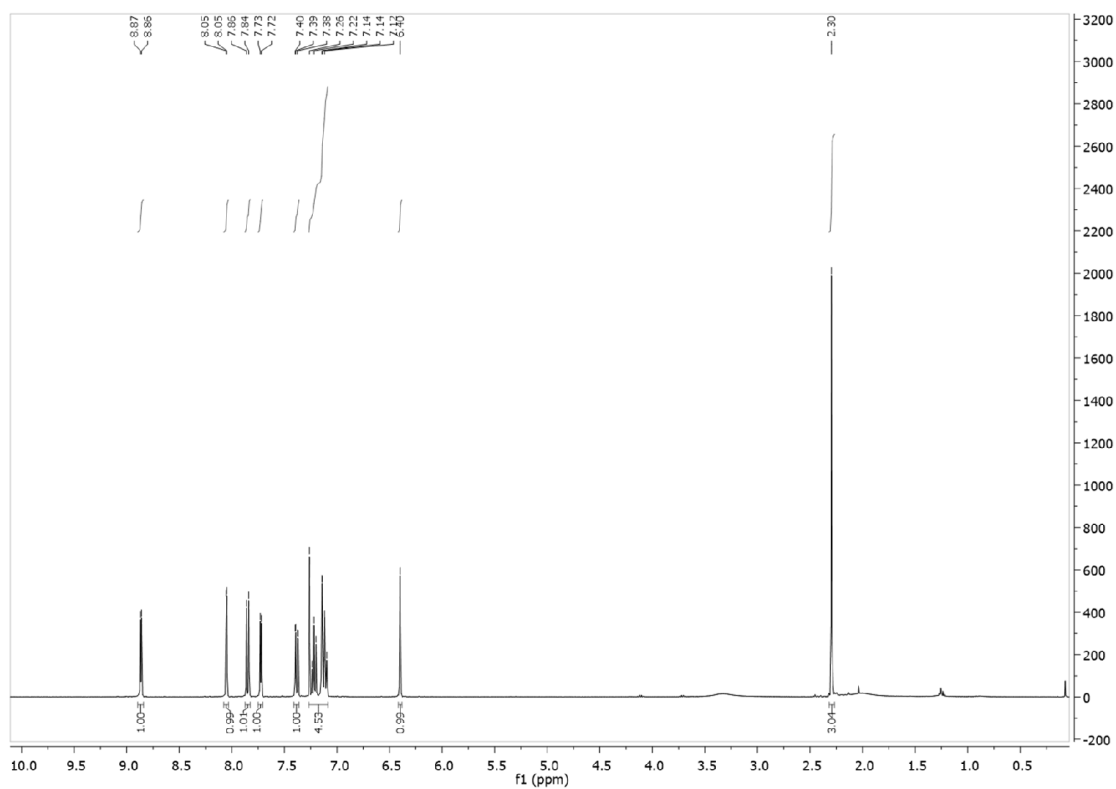
7.4 Espectro de RMN ^{13}C expandido do composto 91a



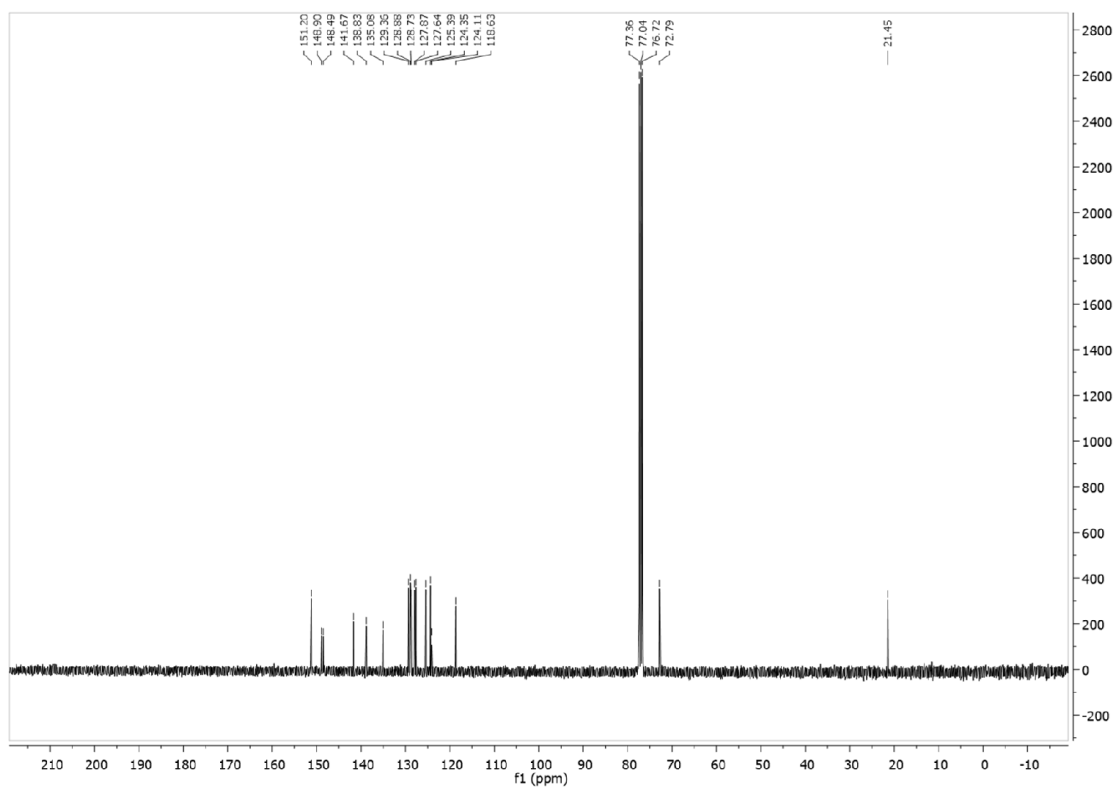
7.5 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91c



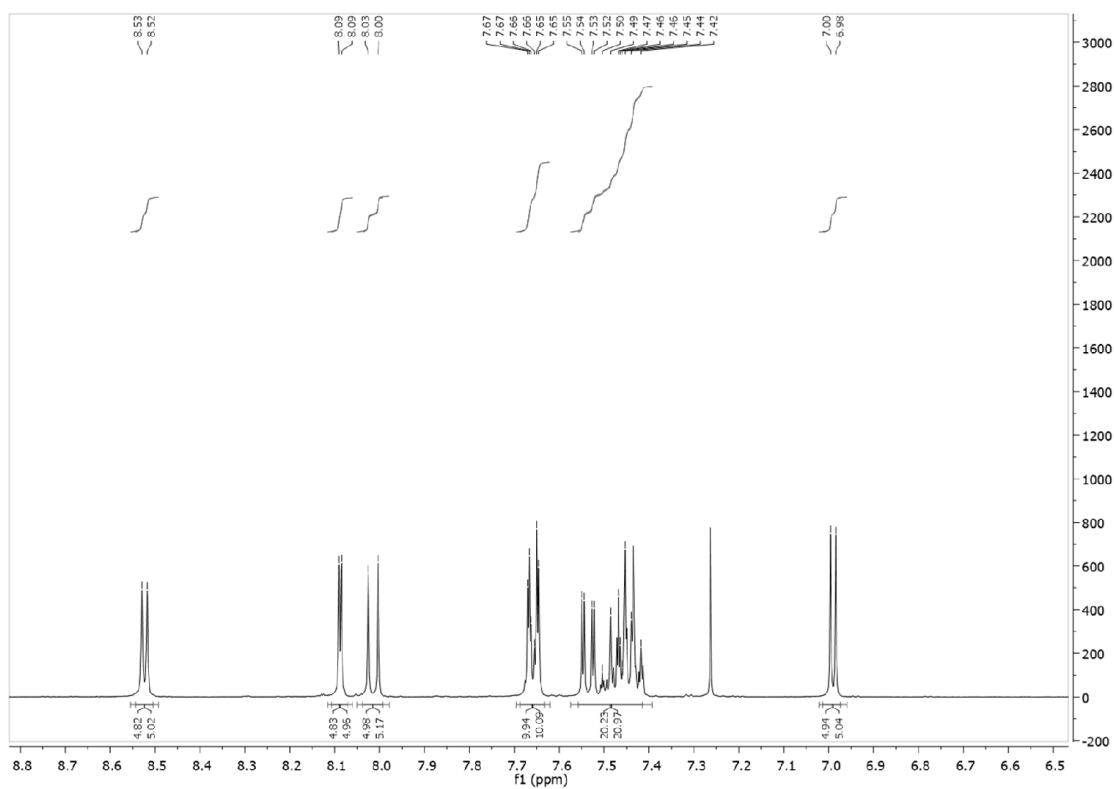
7.6 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91d



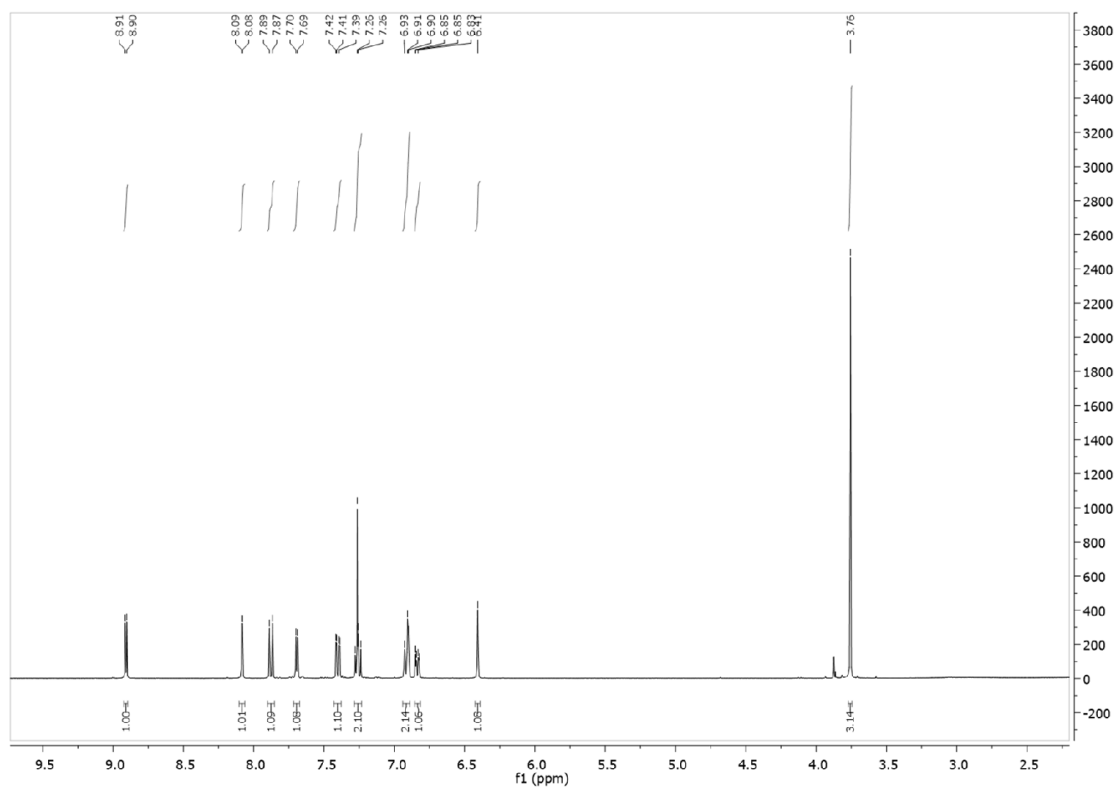
7.7 Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 91d



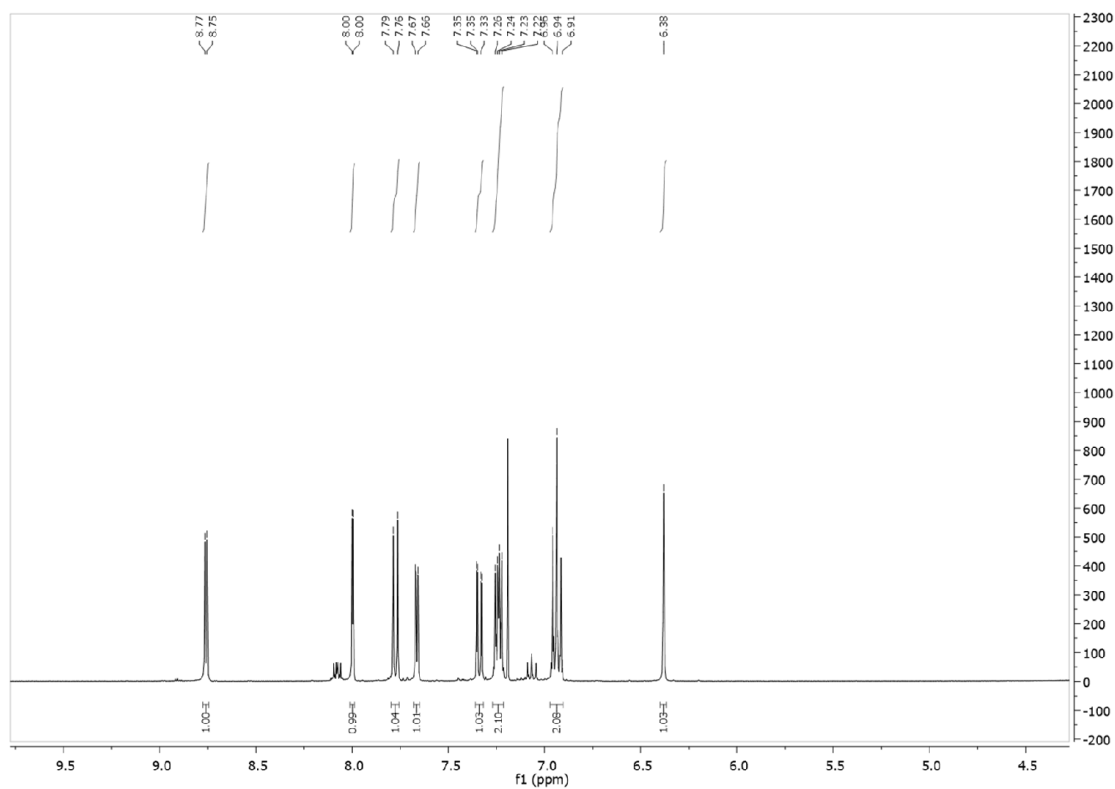
7.8 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91l



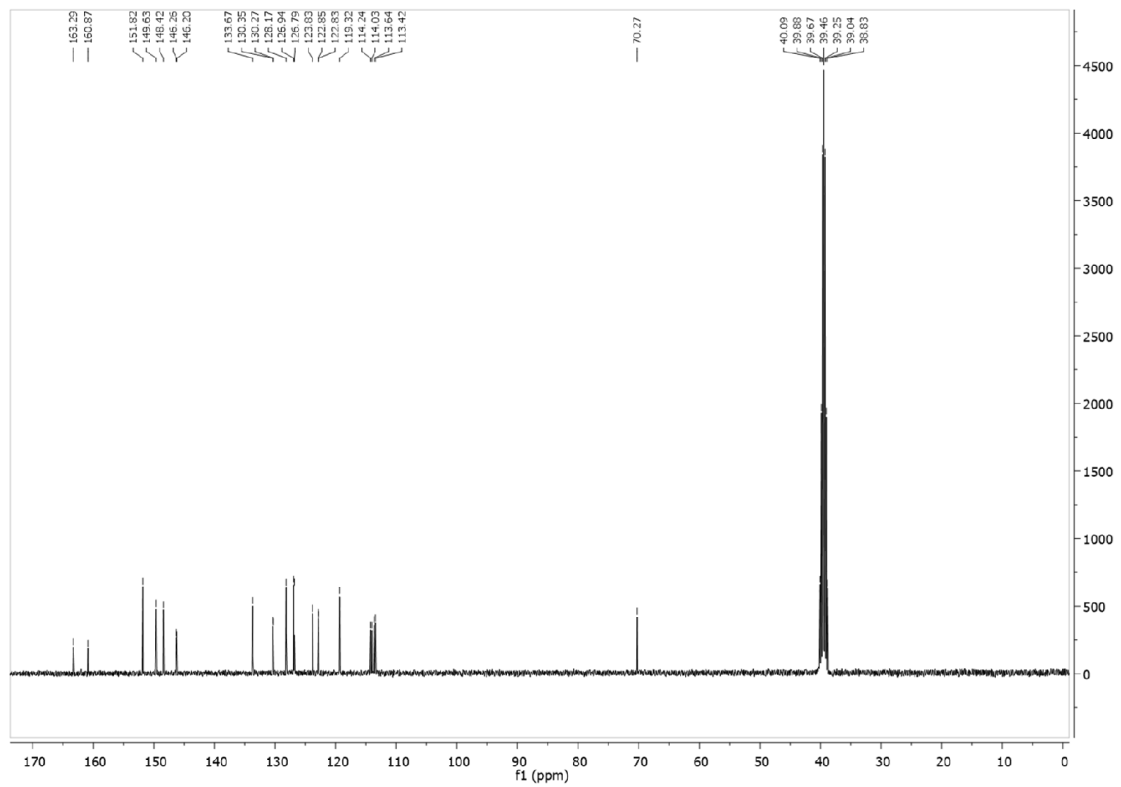
7.9 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91e



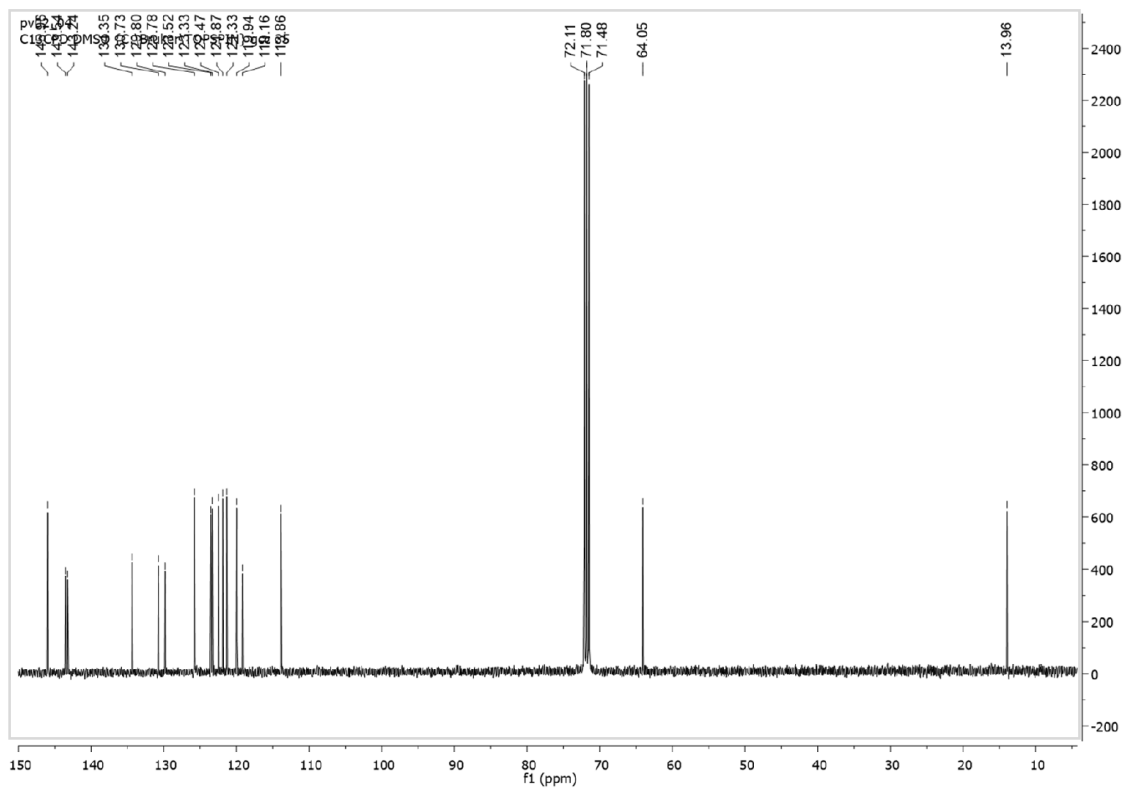
7.10 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91f



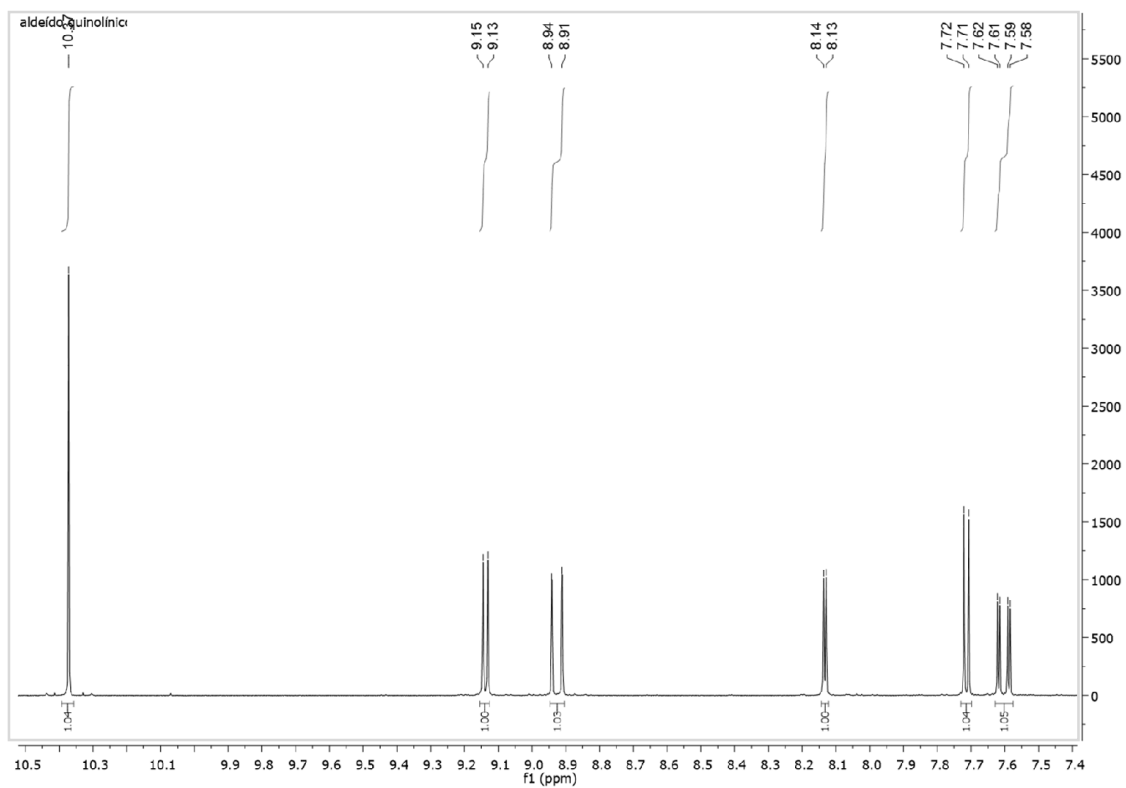
7.11 Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 91g



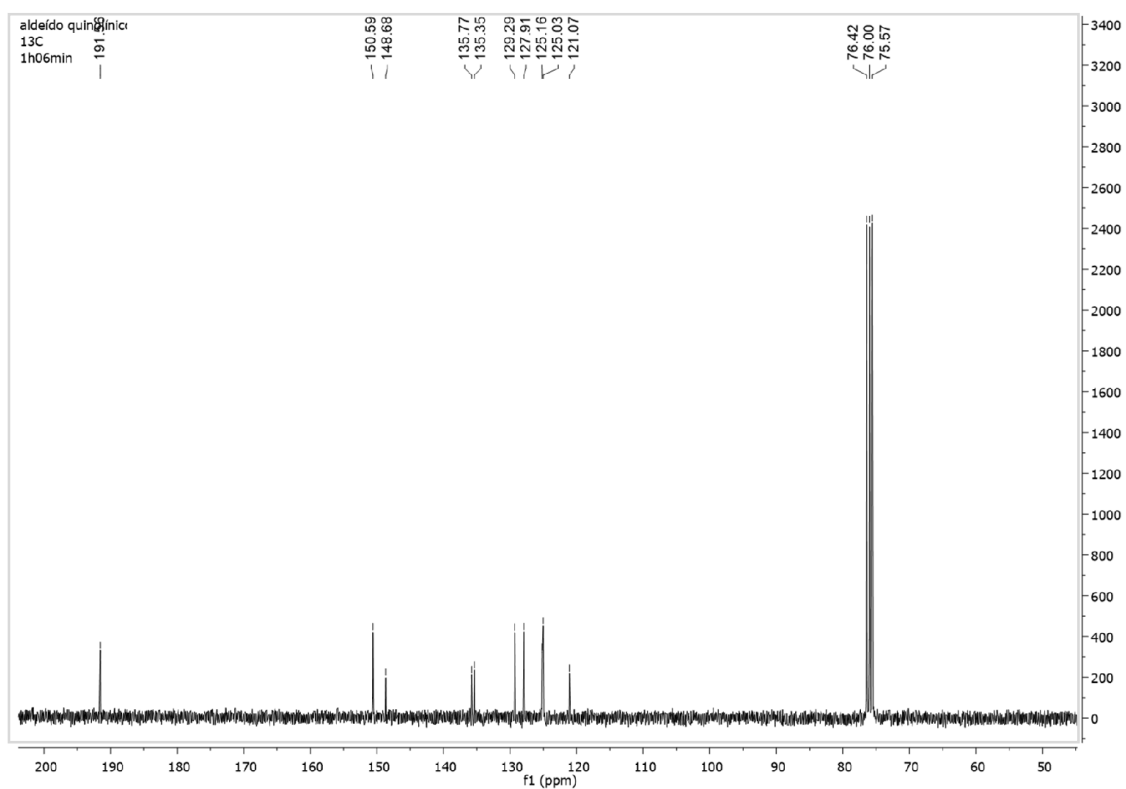
7.12 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91h



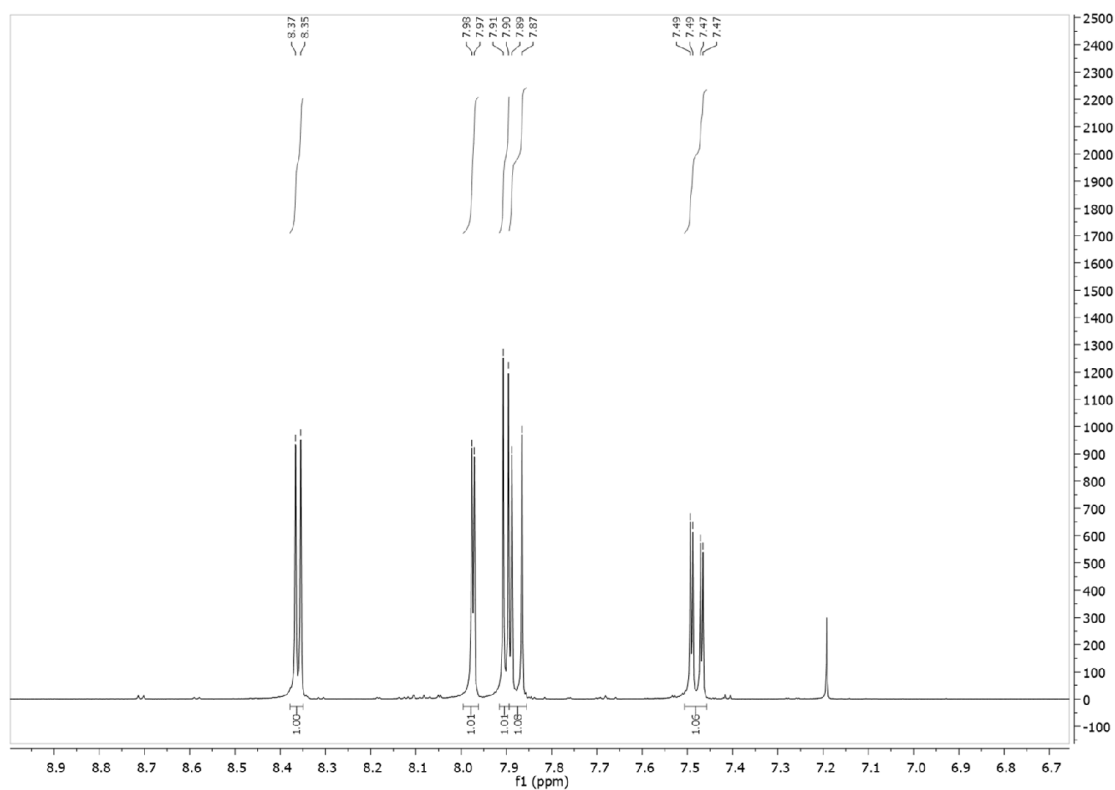
7.13 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91i



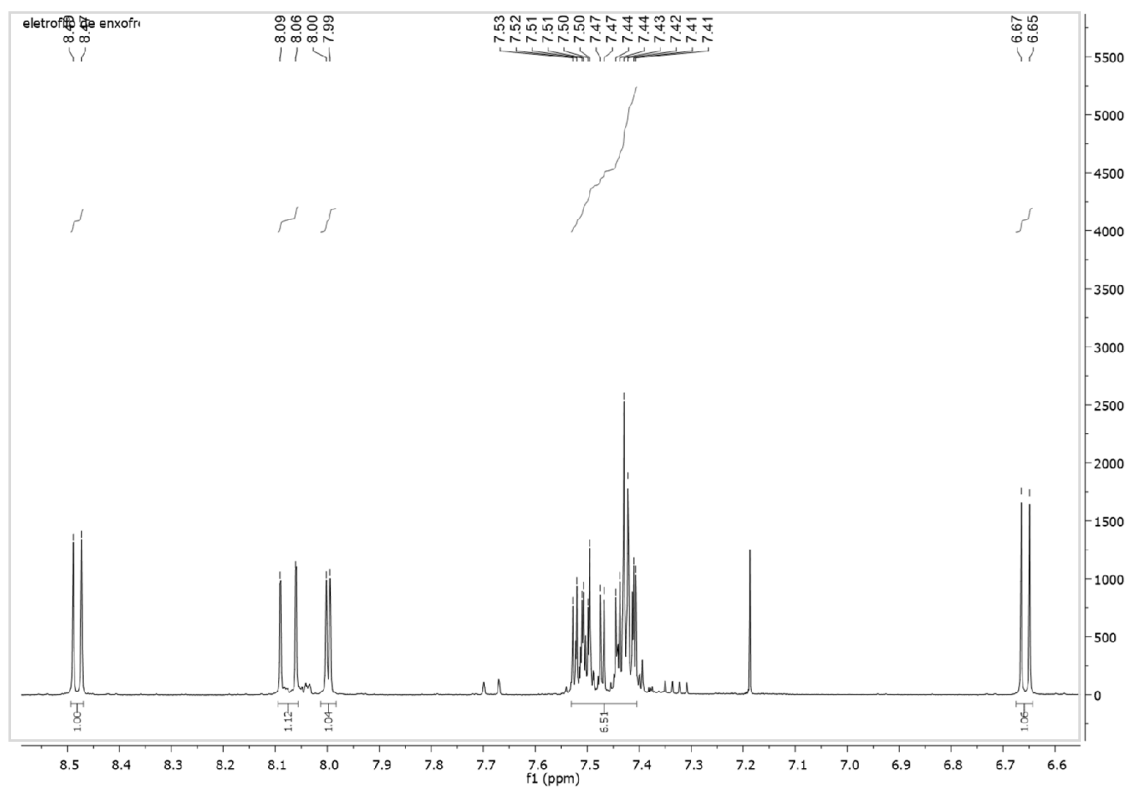
7.14 Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 91i



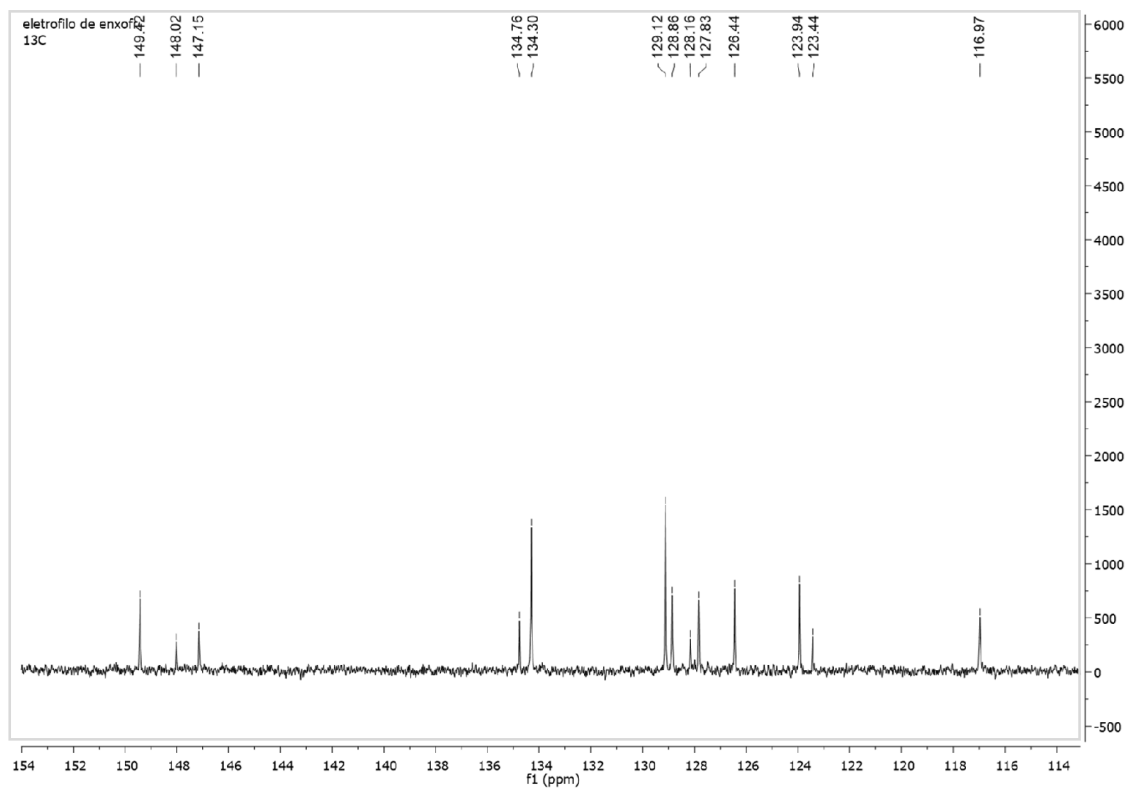
7.15 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91j



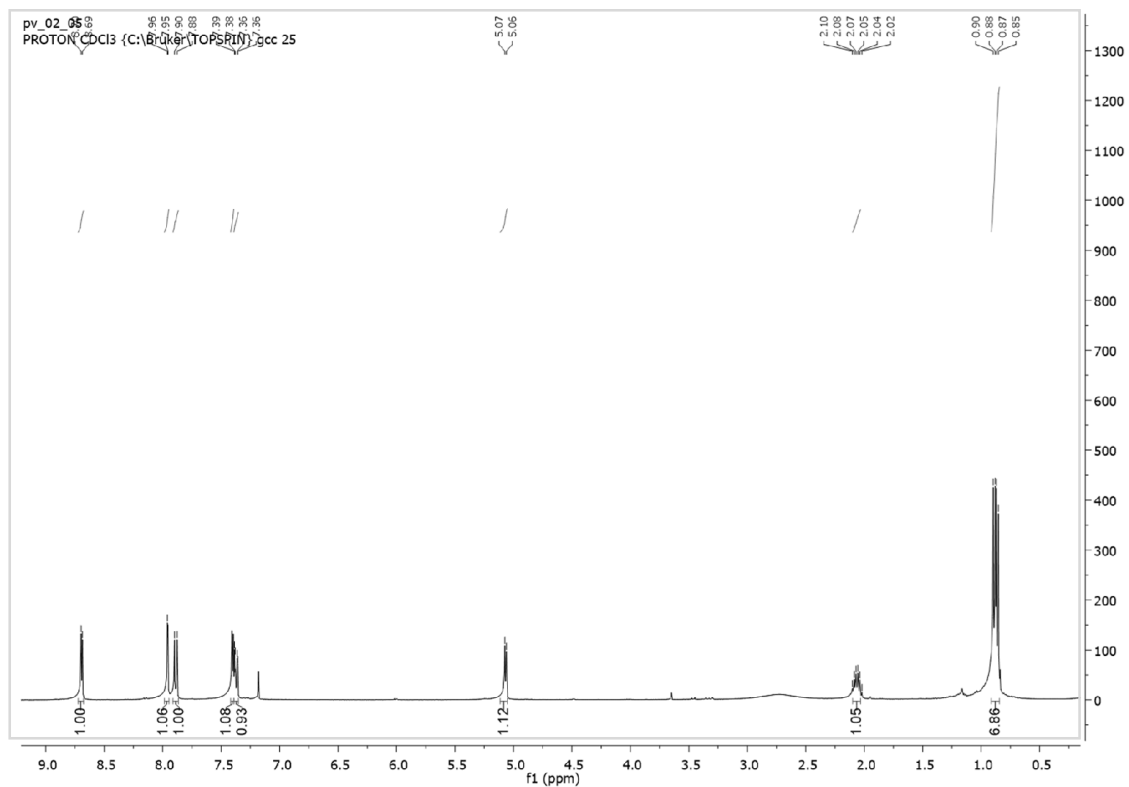
7.16 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91k



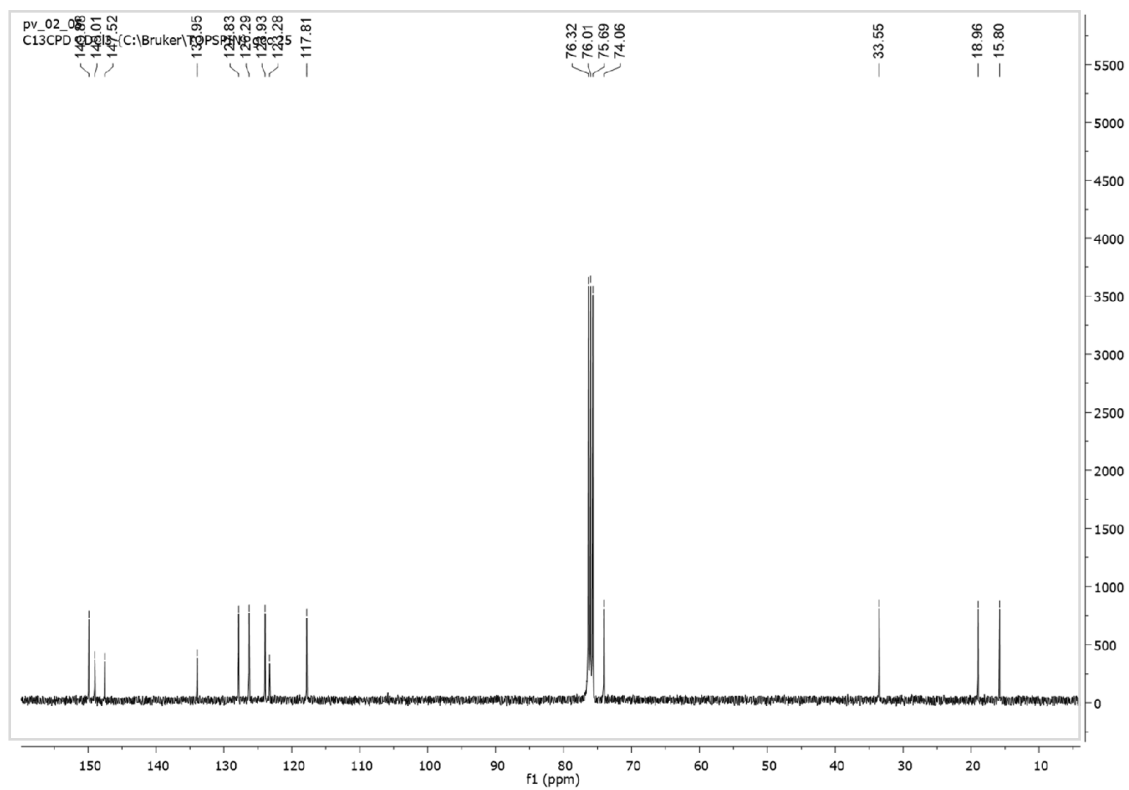
7.17 Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 91k



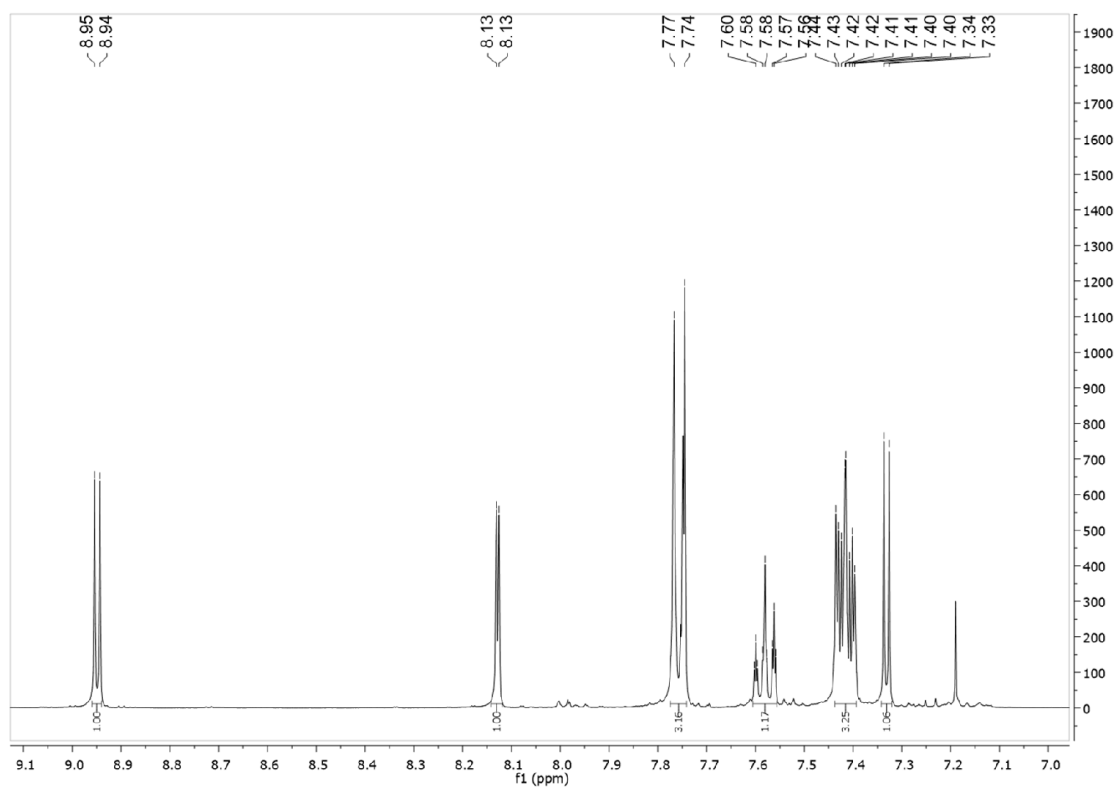
7.18 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 91m



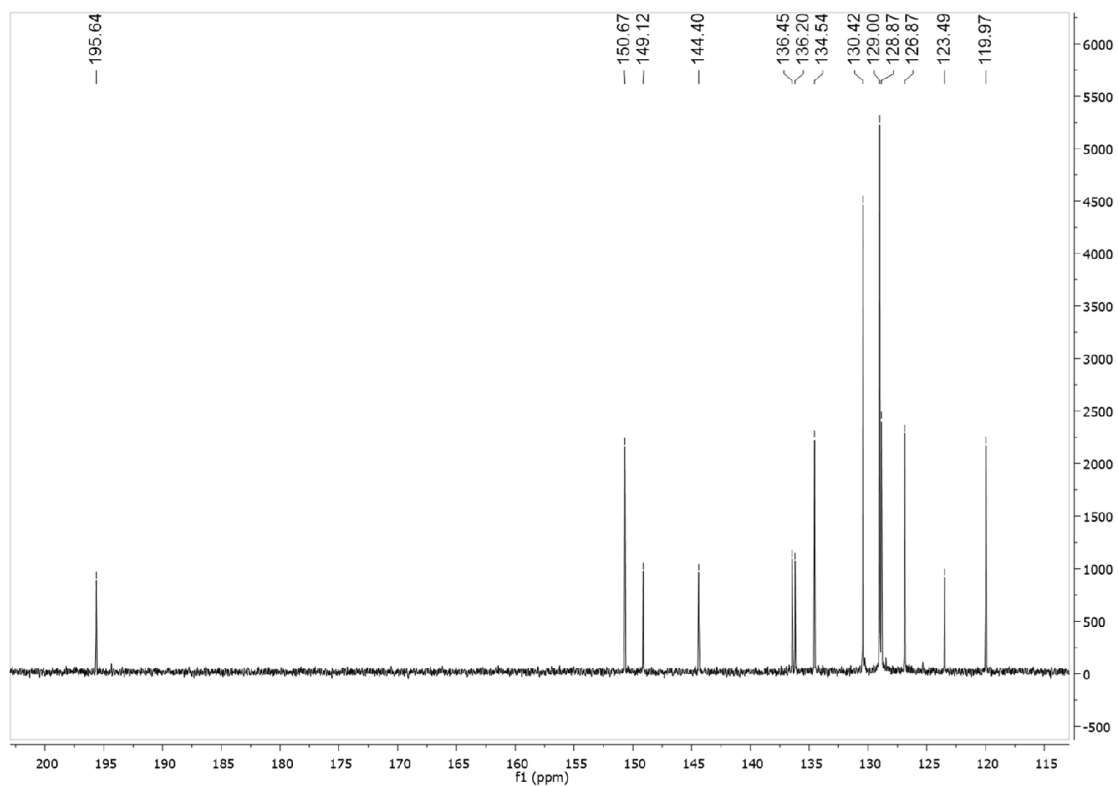
7.19 Expansão do espectro de RMN ¹³C do composto 91m



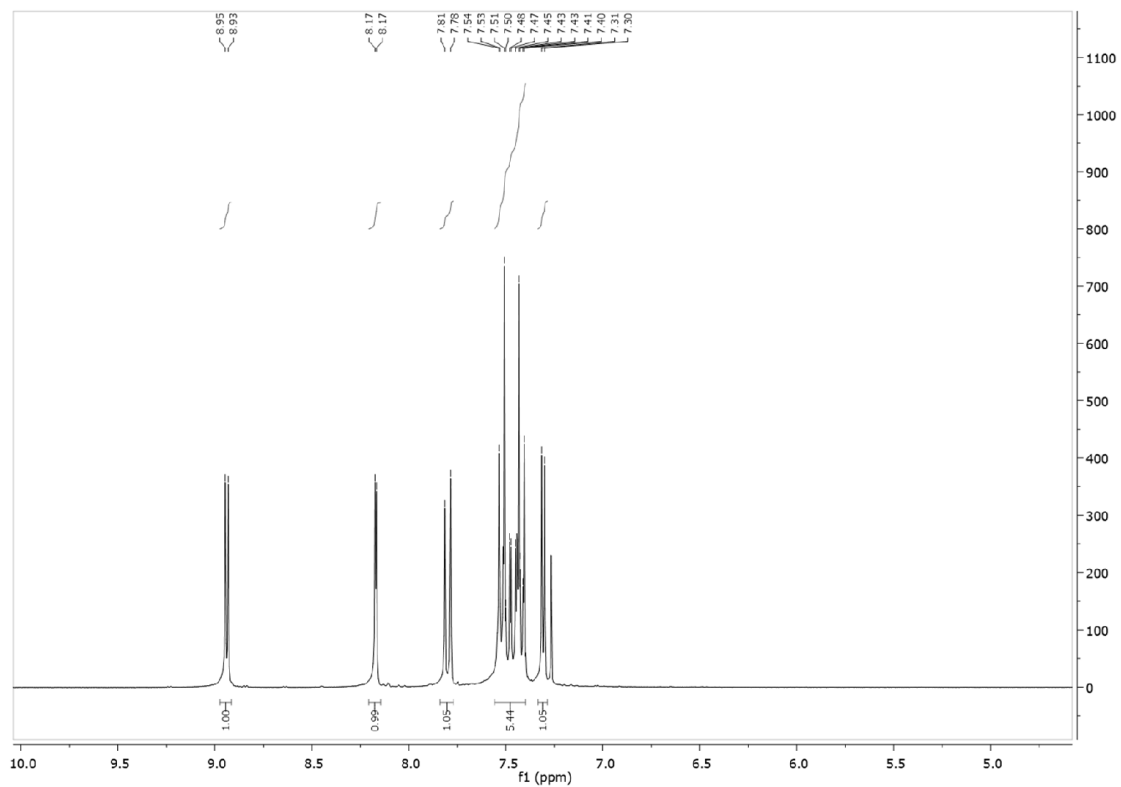
7.20 Expansão do espectro de RMN ¹H do composto 99



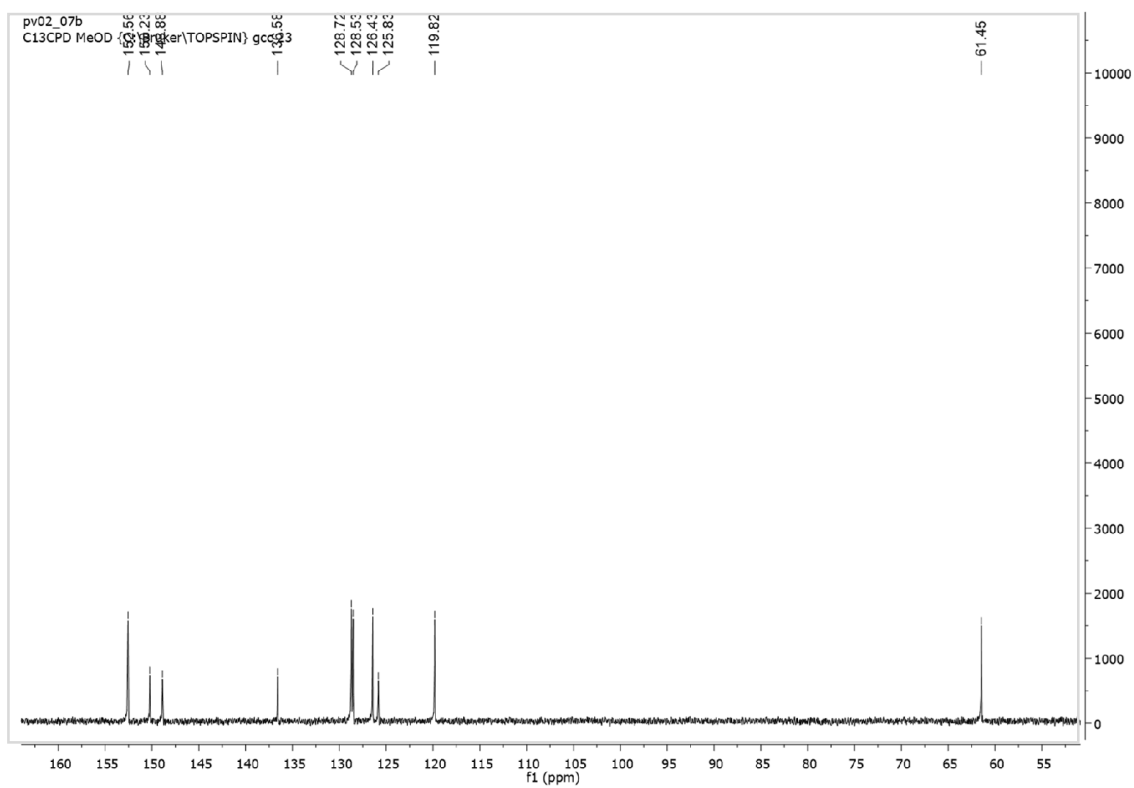
7.21 Expansão do espectro de RMN ¹³C do composto 99



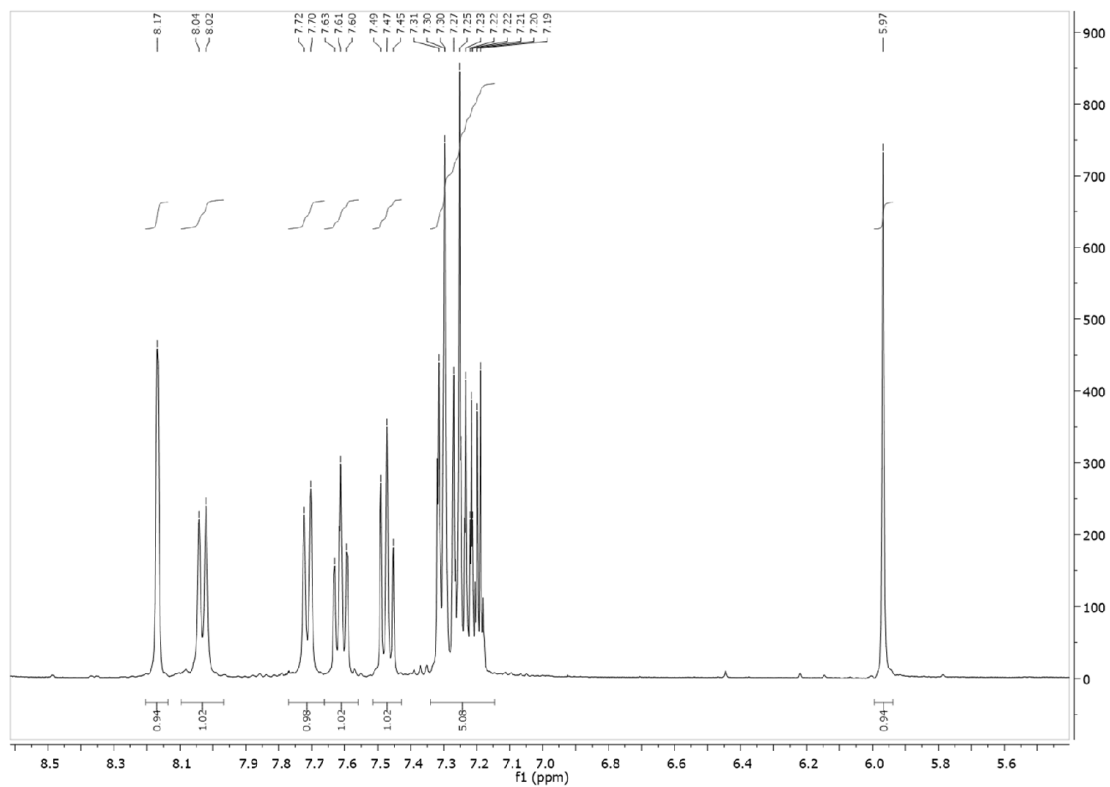
7.22 Expansão do espectro de RMN ¹H do composto 110f



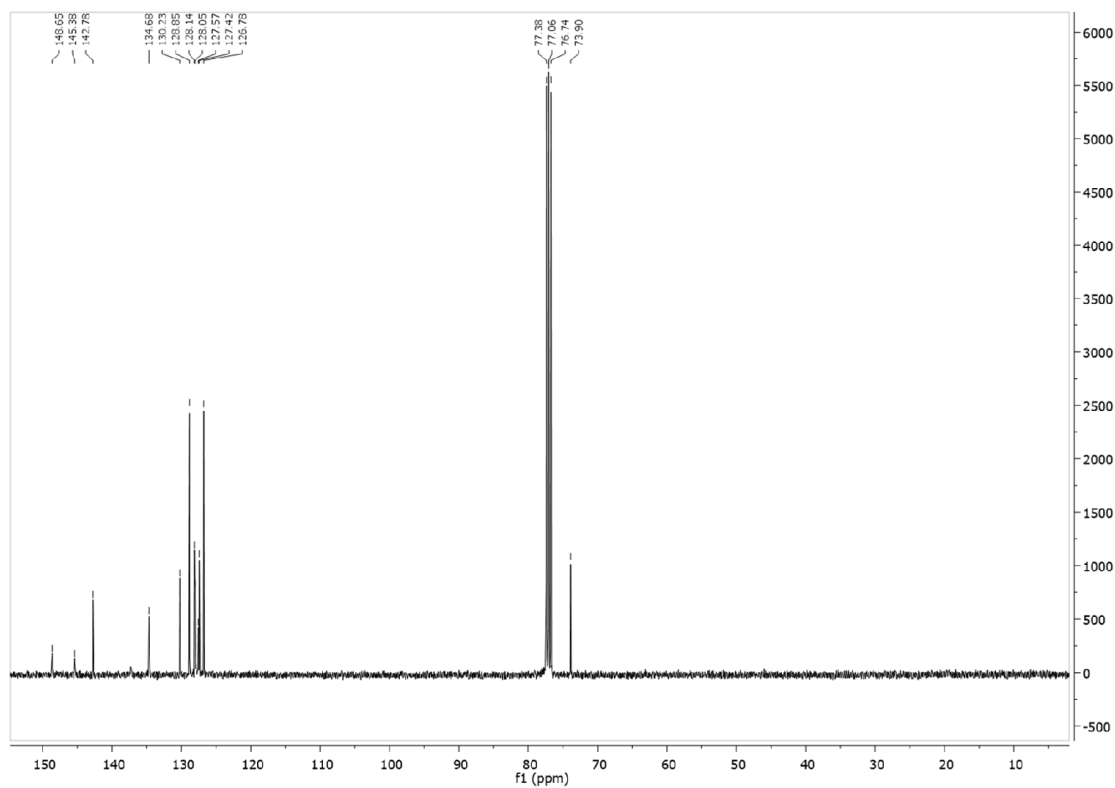
7.23 Expansão do espectro de RMN ¹³C do composto 115



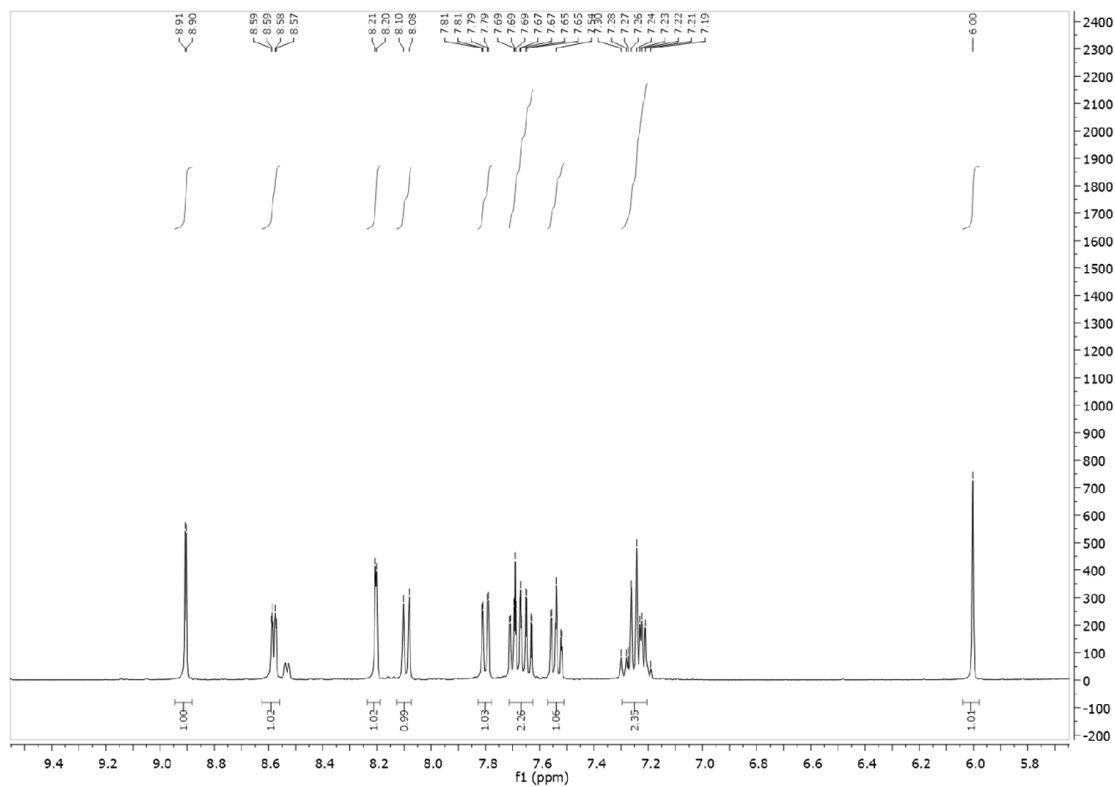
7.24 Expansão do espectro de RMN ¹H do composto 122a



7.25 Expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto 122a



7.26 Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 122b



7.27 Expansão do espectro de RMN ¹³C do composto 122b

