

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 no dia 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. Metação. 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 quinolínicos 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 à 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. Letícia 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.	Erro! Indicador não definido.
Figura 10. Expansão do espectro de RMN ¹ H da 4,7-dicloroquinolina (79).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 11. Expansão do espectro de RMN ¹ H do produto (80).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 12. Espectro de massas do composto 91a , fonte de ionização ESI (electrospray) e analisador ion trap- modo positivo.	Erro! Indicador não definido.
Figura 13. Espectro de massas do composto 99 , fonte de ionização ESI (electrospray) e analisador ion trap- modo positivo.	Erro! Indicador não definido.
Figura 14. Expansão do espectro de RMN ¹ H do produto 99	Erro! Indicador não definido.
Figura 15. Expansão do espectro de RMN ¹³ C do produto 99	Erro! Indicador não definido.
Figura 16. Proposta geral do ciclo catalítico para reação de acoplamento de Negishi	Erro! Indicador não definido.

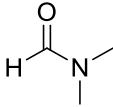
LISTA DE TABELAS

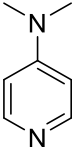

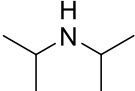
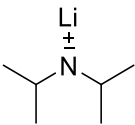
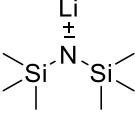
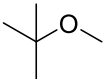
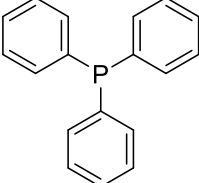
- Tabela 1.** Teste de condições para funcionalização da 4,7-dicloroquinolina **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2.** Reações de acoplamento com reagente de Grignard (83) **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 3.** Tabela de variação do tempo para troca iodo-magnésio da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando *i*-PrMgCl.LiCl (33)..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4.** Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando turbo-Grignard.. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5.** Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina utilizando turbo-Grignard seguida de redução com NaBH₄ **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.** Reações de acoplamento de Negishi para a 7-cloro-4-iodoquinolina (82) **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7.** Testes de variação dos reagentes de cobre visando a formação do produto 111 **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 8.** Tabela de condições para a troca bromo-lítio na 3-bromoquinolina (77). **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 9.** Tabela de condições para a reação de acoplamento com o aldeído..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 10.** Concentração inibitória 50% (IC50) in vitro dos derivados quinolínicos frente as cepa K1 e 3D7 de *P.falciparum* **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 11.** Porcentagens de inibição de células tumorais e sádias **Erro! Indicador não definido.**

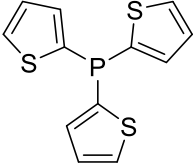
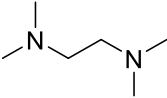
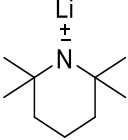
LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentagem de inibição de células tumorais dos derivados quinolínicos sintetizados**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac		Acetila
Ar		Arla
<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
<i>sec</i> -Bu		<i>Sec</i> -Butila
<i>t</i> -Bu		<i>terc</i> -Butila
TMEDA		<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletano-1,2-diamina
TMPH		2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPLi		2,2,6,6-tetrametil-piperidilamideto de lítio
TMS		Trimetilsilano
USFDA		<i>United States Food and Drug Administration</i>

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.....	Erro! Indicador não definido.
3.1	Estudo da funcionalização da 4,7-dicloroquinolina utilizando bases organometálicas	Erro! Indicador não definido.
3.2	Estudo da troca halogênio-metal no preparo de quinolinas de interesse sintético e medicinal	Erro! Indicador não definido.
3.2.1	Funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina (82) utilizando “turbo-Grignard” <i>i</i> -PrMgCl.LiCl	Erro! Indicador não definido.
3.2.2	Funcionalização da 7-cloro-4-iodo-quinolina (82) por acoplamento cruzado de Negishi.....	Erro! Indicador não definido.
3.3	Aplicação das metodologias estudadas na síntese do híbrido molecular planejado 114	Erro! Indicador não definido.
3.4	Funcionalização da 3-bromoquinolina através da troca halogênio-metal	Erro! Indicador não definido.
3.5	Avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados	Erro! Indicador não definido.
3.5.1	Avaliação da atividade antimalárica.....	Erro! Indicador não definido.
3.5.2	Avaliação da atividade anticâncer	Erro! Indicador não definido.
4	Considerações finais e conclusão	27
5	Bibliografia.....	30
6	Parte experimental	Erro! Indicador não definido.
6.1	Materiais e métodos.....	Erro! Indicador não definido.
6.1.1	Solventes e reagentes.....	Erro! Indicador não definido.
6.1.2	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	Erro! Indicador não definido.
6.1.3	Espectrometria de massas de alta resolução	Erro! Indicador não definido.
6.1.4	Espectrometria de infravermelho	Erro! Indicador não definido.
6.1.5	Espectrometria de massas	Erro! Indicador não definido.
6.1.6	Ponto de fusão	Erro! Indicador não definido.

6.1.7 Cromatografia em fase gasosa.....	Erro! Indicador não definido.
6.2 Procedimentos experimentais	Erro! Indicador não definido.
6.2.1 Procedimento geral para os ensaios de funcionalização 4,7-dicloroquinolina (79) utilizando as bases de lítio	Erro! Indicador não definido.
6.2.2 Procedimento para preparação da base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (69)	Erro! Indicador não definido.
6.2.3 Procedimento para preparação da base de $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (81)	Erro! Indicador não definido.
6.4 Procedimento geral para os ensaios de funcionalização 4,7-dicloroquinolina (79) utilizando as bases de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMPZnCl}_2\cdot\text{LiCl}$	Erro! Indicador não definido.
6.5 Procedimento geral para as reações de acoplamento da 7-cloro-4-iodoquinolina (82) com eletrófilos	Erro! Indicador não definido.
6.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi da 7-cloro-4-iodoquinolina (82)	Erro! Indicador não definido.
6.7 Procedimento geral para os ensaios de substituição da bromoacetonitrila utilizando aditivos de cobre.....	Erro! Indicador não definido.
6.8 Procedimento de preparo do derivado álcool (115).....	Erro! Indicador não definido.
6.9 Procedimento geral para os ensaios de troca bromo-lítio da 3-bromoquinolina (77)	Erro! Indicador não definido.
6.9.1 Procedimento geral para a reação de acoplamento da 3-bromoquinolina (77) com os aldeídos 84 e 85	Erro! Indicador não definido.
7 Anexos.....	Erro! Indicador não definido.

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).

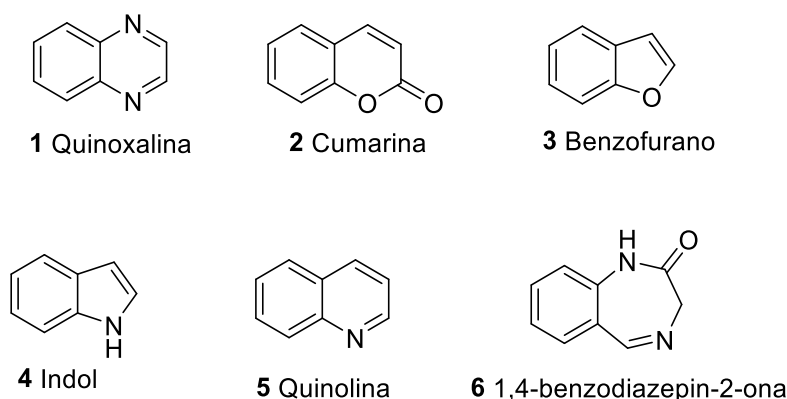


Figura 1. Exemplos de heterocíclios considerados esqueletos privilegiados. Adaptado de JANG, 2009

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).

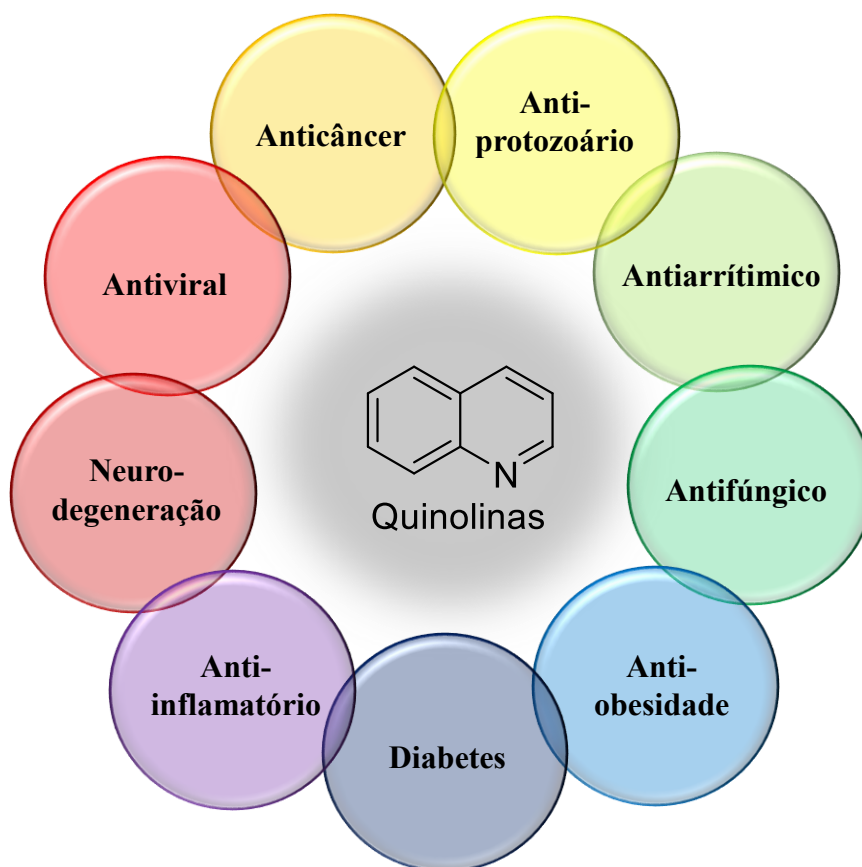


Figura 2. Atividades farmacológicas associadas ao esqueleto quinolínico. Adaptado de BOLOGNESE; BONGARZONE, 2011

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).

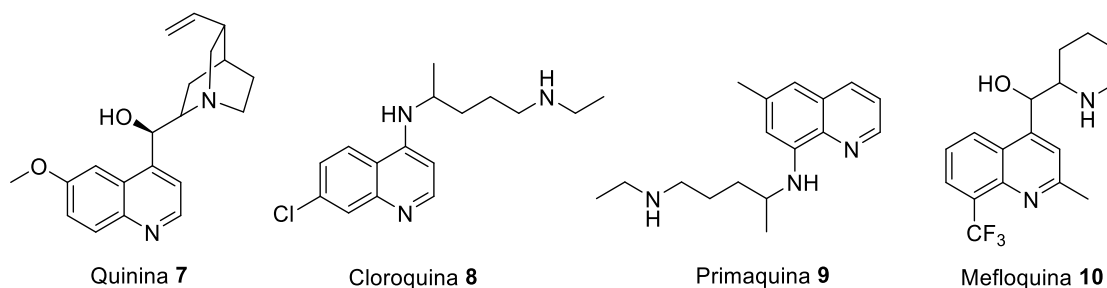


Figura 3. Derivados quinolínicos com atividade antimalárica.

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).

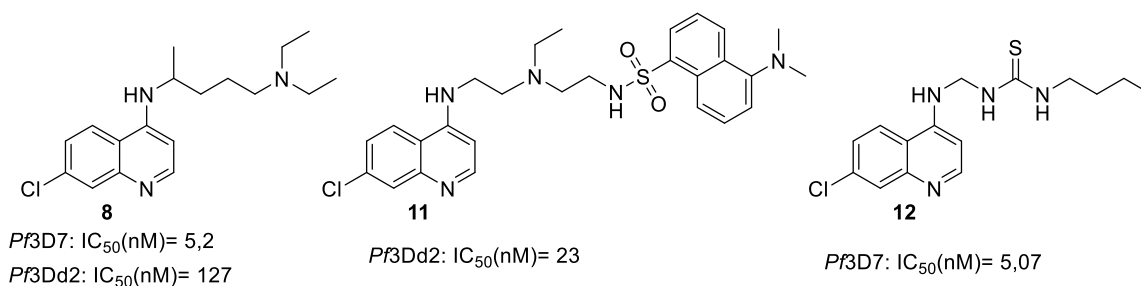


Figura 4. Análogos da cloroquina obtidos por modificação da cadeia lateral.

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).

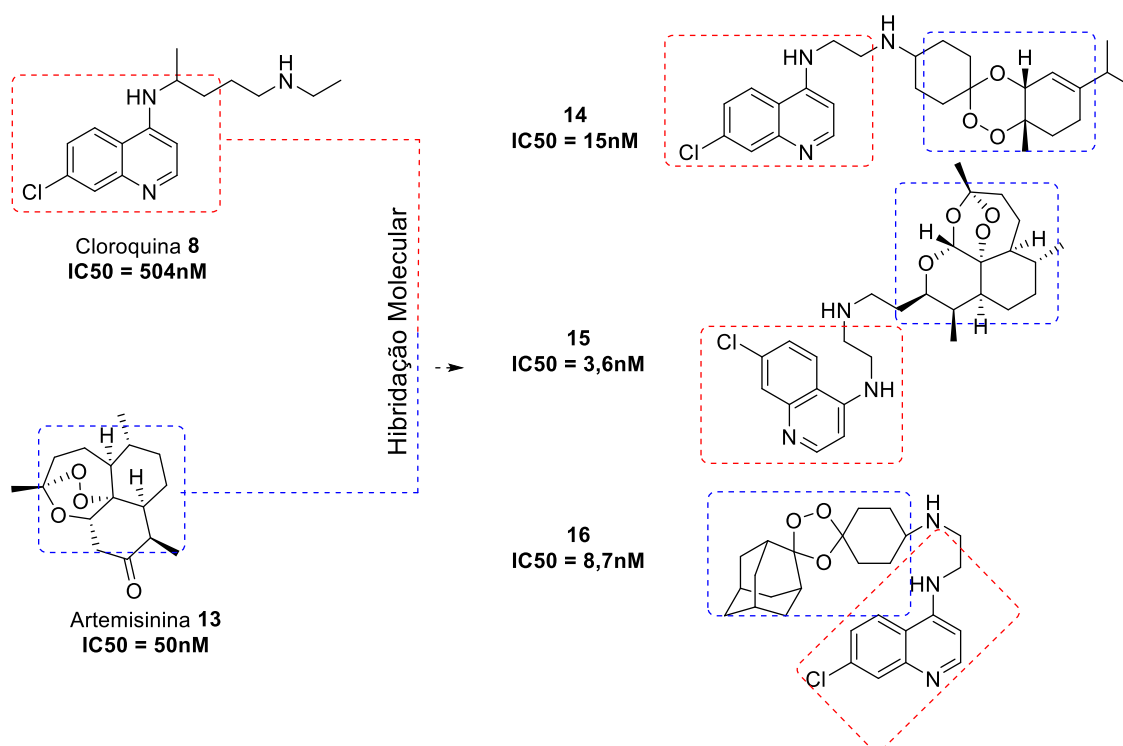
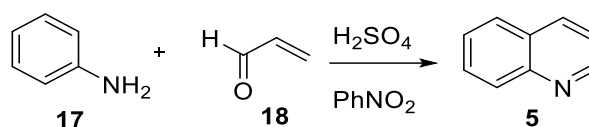


Figura 5. Híbridos moleculares originados da Cloroquina **8** e Artemisinina **13** com atividade biológica.

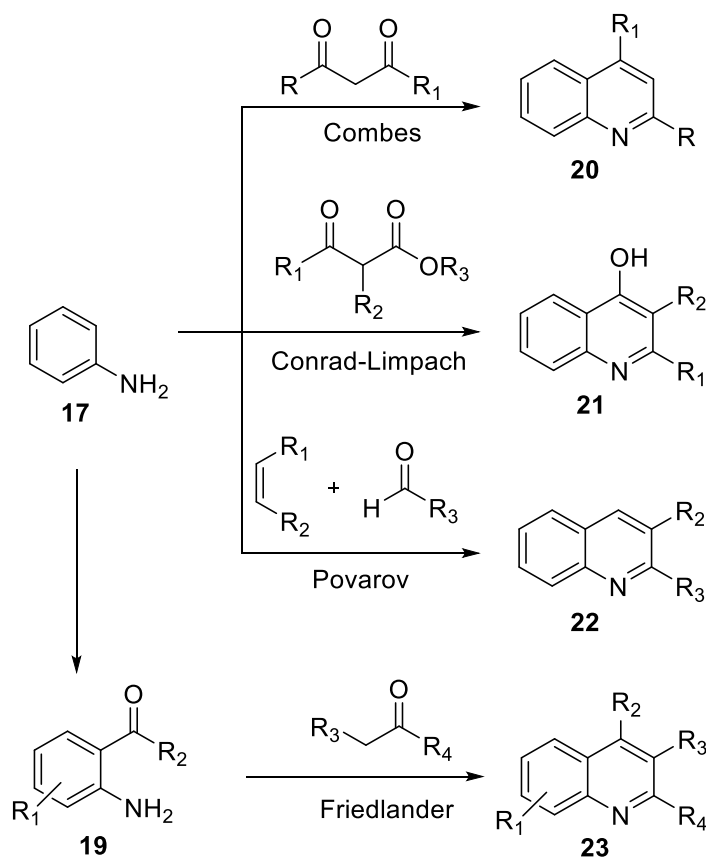
1.1.3 Quinolinas: síntese e reatividade

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).

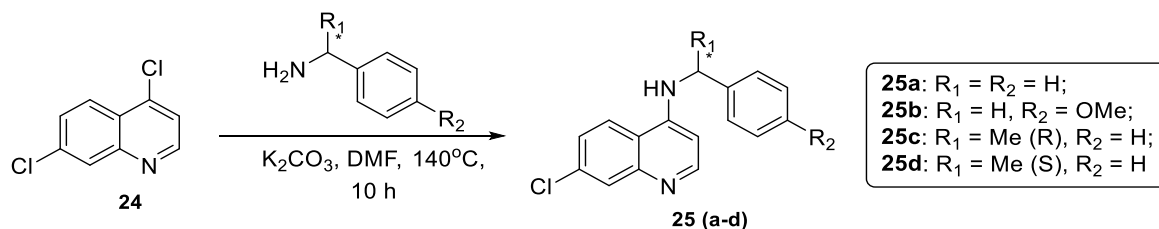


Esquema 2

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 (KNOCHEL, 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

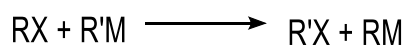
Os reagentes organometálicos se caracterizam por espécies orgânicas que contem em sua estrutura um íon de caráter metálico (normalmente Li, Mg, Zn, Cu e Sn). Como o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado, é possível controlar 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).

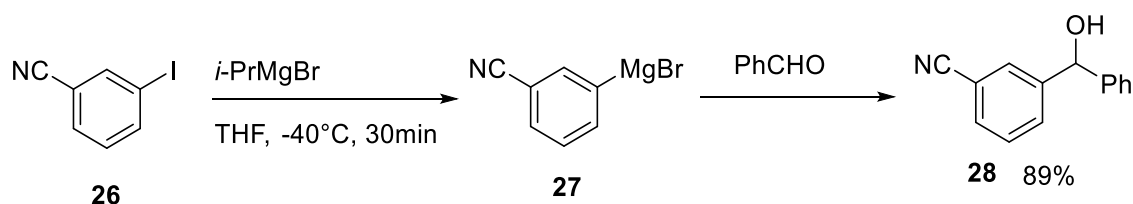


Esquema 4

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).

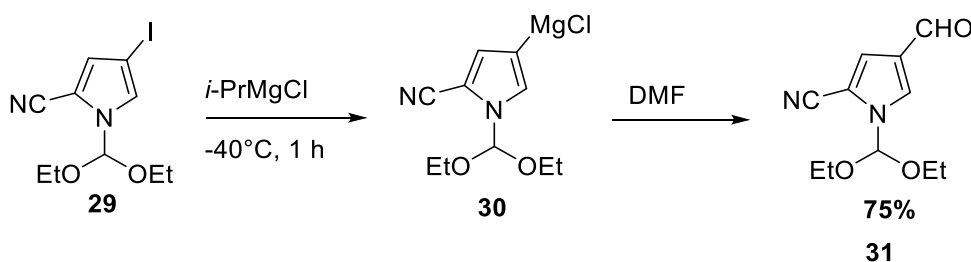
Contudo, foi demonstrado que reagentes de magnésio possuem maior tolerância a grupos funcionais sensíveis como ésteres, amidas, iminas e nitrilas (KNOCHEL, 2009). O maior caráter covalente da ligação carbono-magnésio faz com que estes reagentes sejam mais estáveis e, quando possível, estes preferencialmente 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).

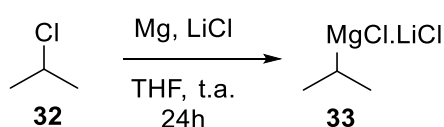


Esquema 6

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).

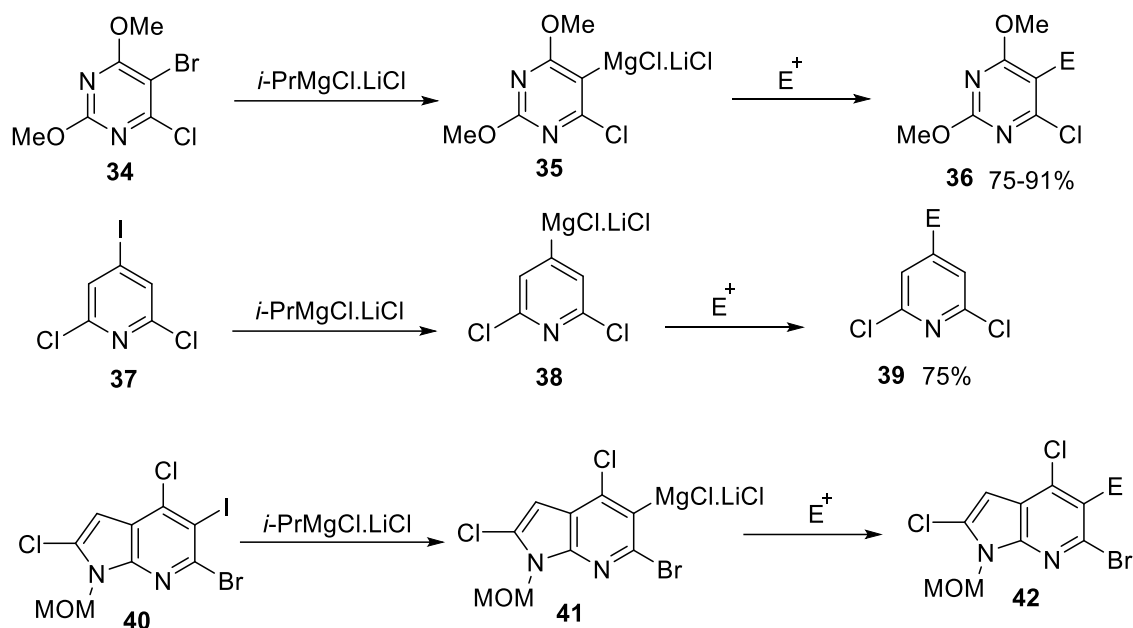
Diante deste contexto, Knochel e colaboradores demonstraram que um reagente de magnésio quando complexado com sais de lítio, por exemplo LiCl, proporciona reações de troca X-Mg mais rápidas, mais eficientes e em condições mais brandas (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). O novo reagente de magnésio (**33**) 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

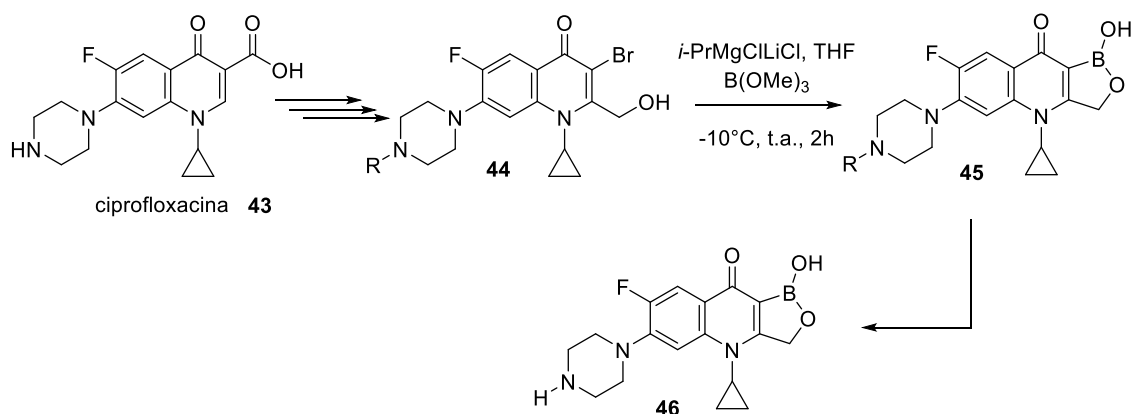
Isso se deve ao fato do LiCl ser capaz de “quebrar” agregados poliméricos, induzir uma maior nucleofilicidade do grupo isopropil através da formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$, além de minimizar a formação de subprodutos de eliminação, conseqüentemente aumentando a conversão reacional (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*-PrMgCl.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).



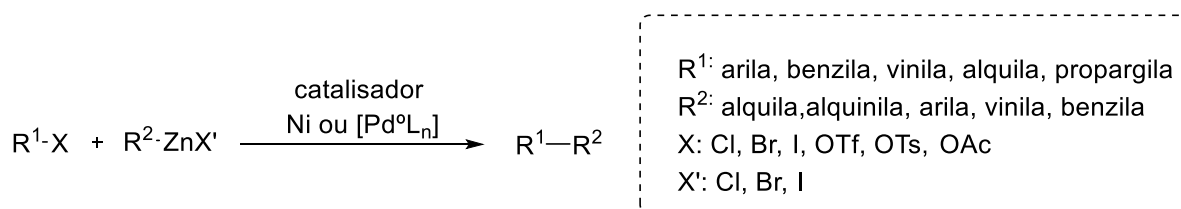
Esquema 9

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)

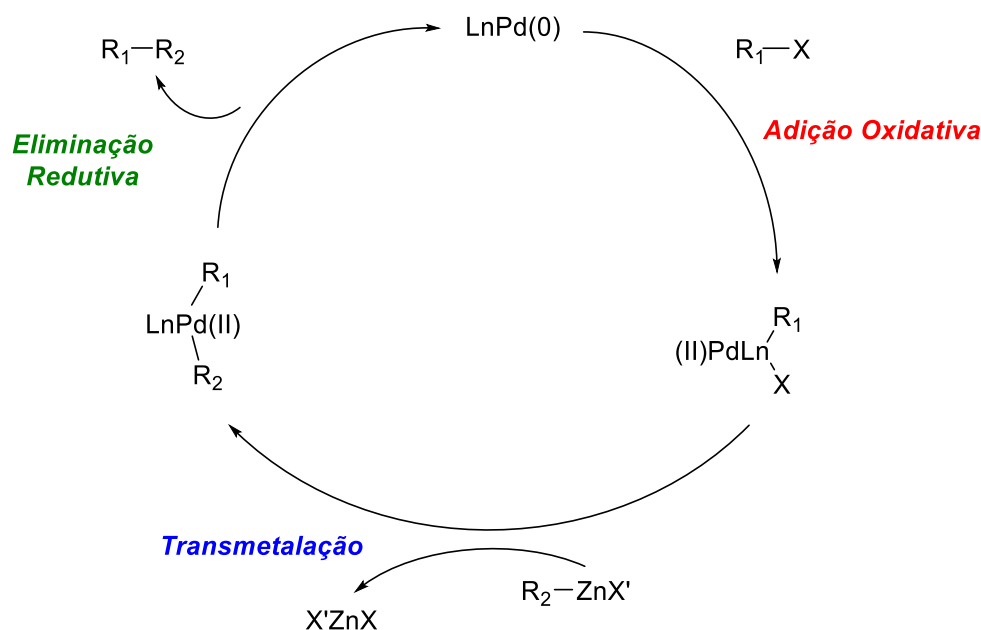
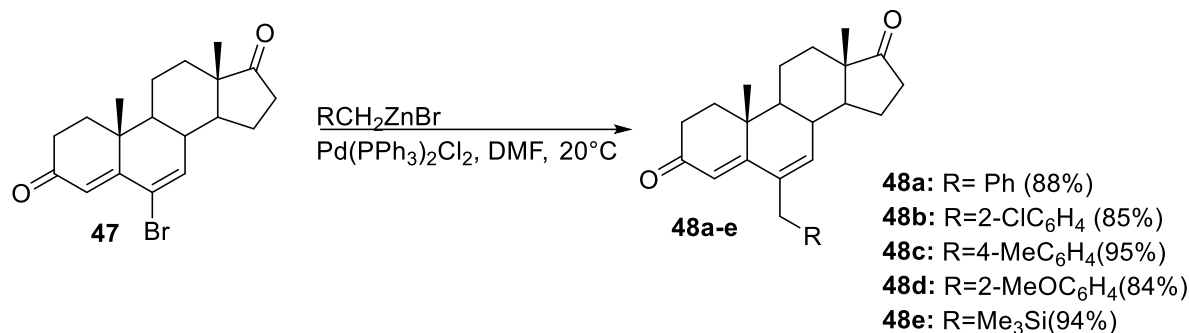


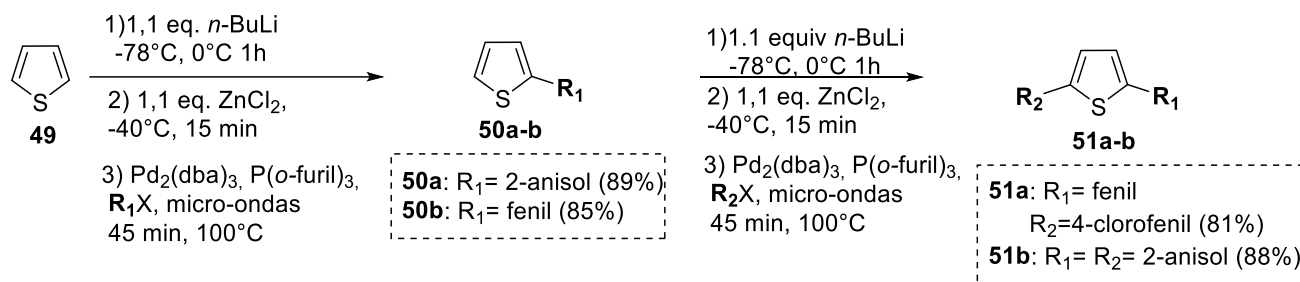
Figura 6. Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Negishi.

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

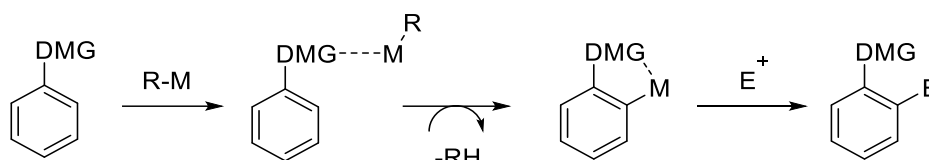
1.2.3 Reação de metalação dirigida

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

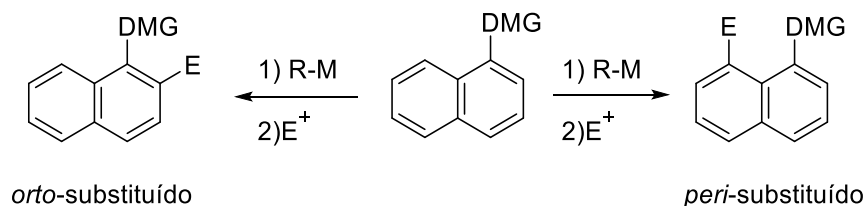
ativante (DMG – *Direct Metalation Group*). São diversos os considerados grupos funcionais ativantes para este tipo de reação, dentre eles encontram-se: carbamatos, metoxilas, amidas, triflatos, halogênios entre outros (CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006; RAPPOPORT; MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974). Em geral, 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.

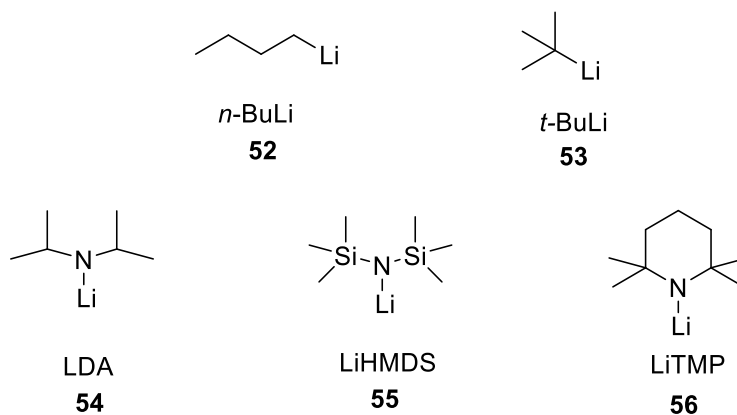
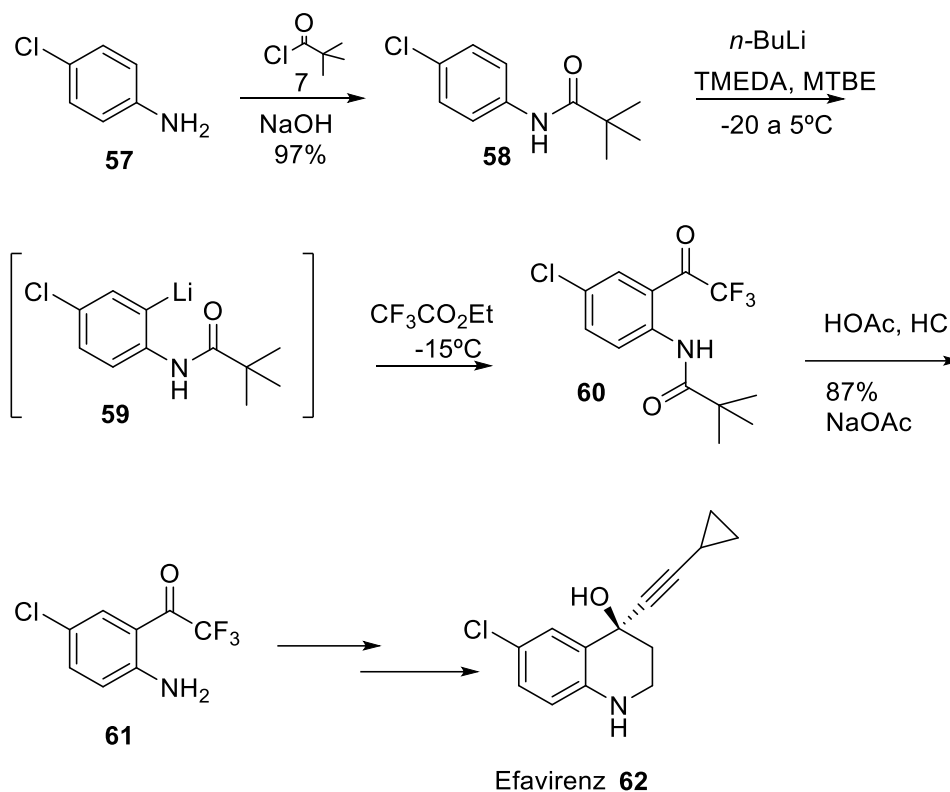


Figura 7. Alguns reagentes organolítio clássicos

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).



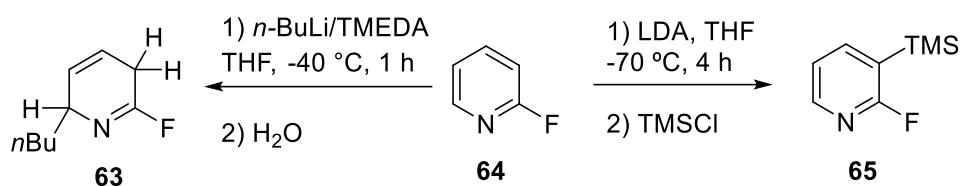
Esquema 15

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 metalacção 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).

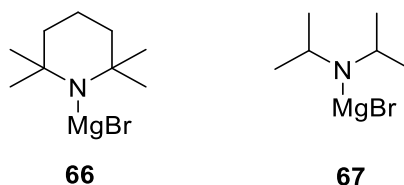
Queguiner e colaboradores demonstraram que quando utilizada a 2-fluoropiridina como substrato, a reação com *n*-BuLi/TMEDA a 40°C seguida de hidrólise leva preferencialmente ao produto de adição nucleofílica do *n*-Butil, enquanto que ao utilizar LDA, a -70° seguida da adição de TMSCl, apenas o produto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



Esquema 16

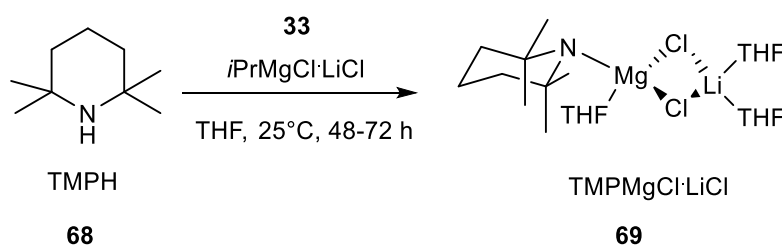
Por outro lado, os amidetos de lítio apresentam como desvantagens a baixa estabilidade à temperatura ambiente em solventes como THF, necessitam de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, além de que, devido à alta reatividade dos intermediários de lítio formados, podem propiciar a formação 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.

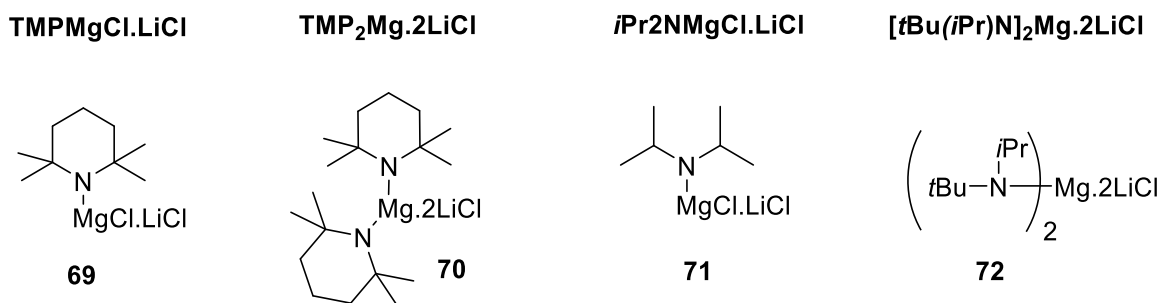
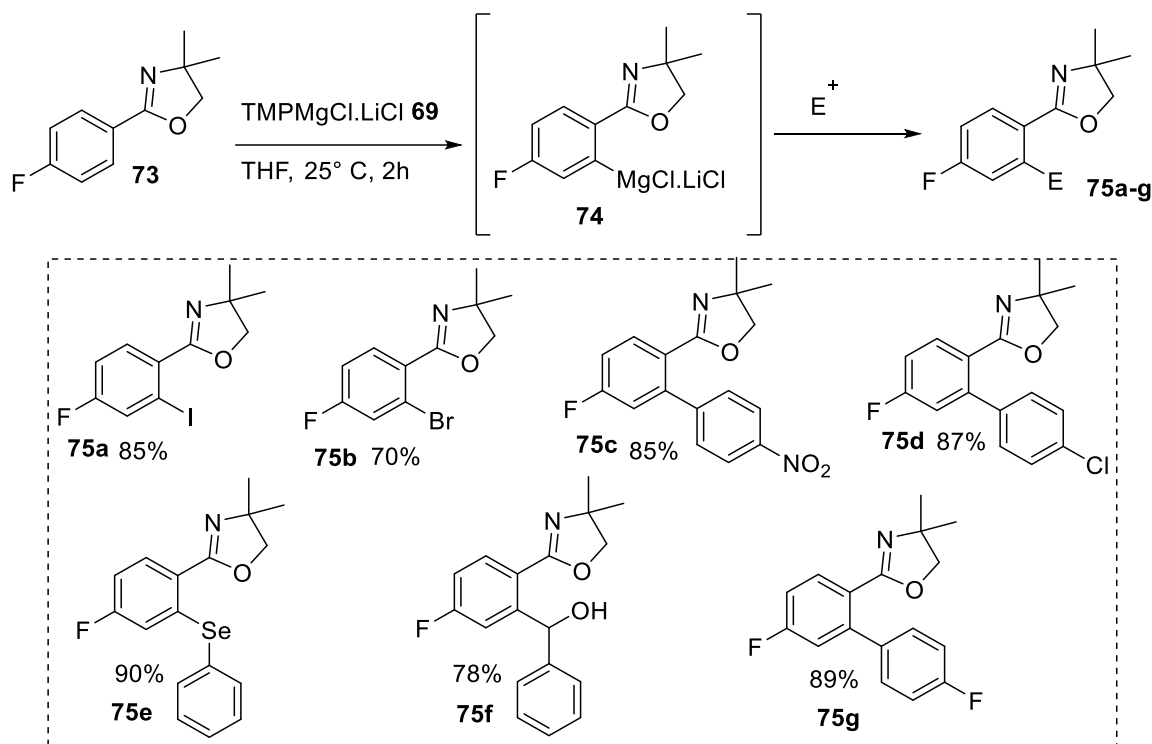


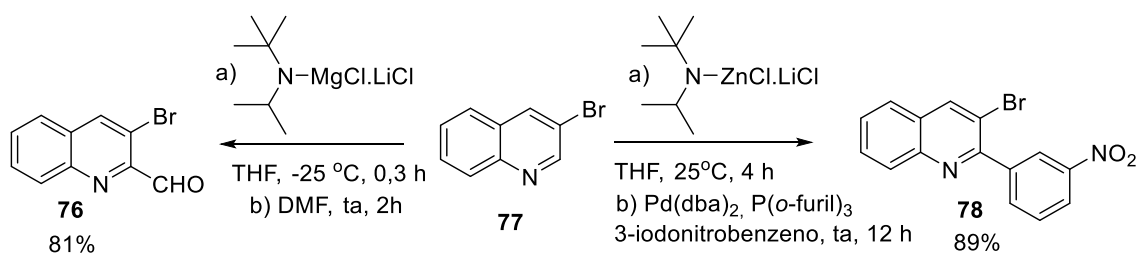
Figura 8. Alguns exemplos de bases mistas de magnésio e lítio

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.

Objetivo

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.

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 substrato 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. Letícia 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.

Bibliografía

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. WEINHEIM: 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/Academis 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 sulfinylation. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, p. 1393–1394, 2006.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, 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 anticolinésterásicos*. 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.; KNOCHEL, 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 arylhydrazones 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 II 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 Compounds - Part 1*. Chichester: John 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 heteroaryllithium compounds by metal - halogen exchange. Synthesis of carbocyclic and heterocyclic systems. *Current Organic Chemistry*, v. 7, p. 275–300, 2003.
- STAUBITZ, A.; DOHLE, W.; KNOCHER, 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.
