

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

VALTER EDUARDO MURIE

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

Ribeirão Preto
2020

VALTER EDUARDO MURIE

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

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

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Co-orientador: Prof. Dr. Ian Richard Baxendale

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

Ribeirão Preto
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE

Murie, Valter Eduardo

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

294 p. : il. ; 30cm

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

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar

Co-orientador: Baxendale, Ian Richard

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

FOLHA DE APROVAÇÃO

Valter Eduardo Murie

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

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

Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais, Valter e Neusa, por todo o amor e carinho. Por sempre acreditarem em mim e serem meus exemplos de vida. A minha família, Adriene, Nina, Belinha e Luke, por todos os momentos partilhados. A Adriene, minha esposa, por todos os sorrisos, alegrias e apoio. A minha madrinha Neide por todo carinho e apoio.

Agradecimentos

Primeiramente, a Jesus Cristo, meu Mestre e Senhor, por me dar fé, sabedoria, e me ensinar que “Ninguém tem amor maior do que aquele que dá a vida pelos amigos” (Jo 15,13). A Nossa Senhora Aparecida pela proteção e conversa diária no caminho para o laboratório.

Ao meu orientador Prof. Dr. Giuliano C. Clososki, por me acolher em seu grupo, por sua confiança, pelos conhecimentos transmitidos, apoio e orientação neste trabalho, além da amizade desenvolvida. Ao meu co-orientador Prof. Dr. Ian R. Baxendale, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pelo apoio e ensinamentos transmitidos.

A todos os docentes do NPPNS pela colaboração e amizade. Aos docentes de outras unidades e departamentos que colaboraram com os resultados desse trabalho. A todos os funcionários e técnicos, em especial José Carlos Tomaz e Izabel Cristina Casanova Turatti, pelo auxílio com as análises espectrais, pela disposição em ajudar e amizade.

Ao amigo Dr. Murilo B. M. de Mello, pelos ensinamentos teóricos, práticos e experiência laboratorial transmitidos, pelas discussões sobre química e por sua amizade.

Aos meus amigos de laboratório Rodolfo e Thiago. Aos colegas de laboratório atuais, Leandro, Camila, Artur, Franco, Caroline, Victor, Thaís e Henrique e aos que já deixaram o grupo. A todos os alunos do NPPNS. Aos alunos do grupo do Prof. Baxendale, Guido, Michelle, Wenjuan, Anna Maria, Antoine, Coralie, Teo, Eilish e Alex. Aos amigos de Durham, Victor, Arielly, Ângelo, Jaime e Exequiel.

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

À minha querida mãe Neusa, por estar sempre ao meu lado e por seu amor incondicional. Tudo que sou hoje agradeço a você. À minha querida esposa Adriene, pelo apoio, companheirismo, amor, compreensão e por estar ao meu lado durante todos estes anos. A todos os meus familiares pelo apoio, carinho e compreensão, cada um a seu modo, que contribuíram em mais esta etapa de minha vida, em especial minha madrinha Neide. À Nina, Belinha e Luke. Aos meus amigos Eduardo, Otávio, Luiz Ferro, Luís Fernando, Arcélia e Marina, pela amizade e por fazerem parte da minha história. E por todos que me ajudaram de alguma forma e o nome não se encontra escrito aqui.

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

“Seja quem você for, qualquer que seja a posição social que você tenha na vida, seja um nível altíssimo ou mais baixo, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira, você chega lá.”

Ayrton Senna da Silva

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Derivados quinolínicos bioativos.....	8
Figura 2 - Derivados quinolínicos ativos no tratamento da malária.....	9
Figura 3 - Fatores que afetam os controles termodinâmico e cinético da formação da espécie organometálica	12
Figura 4 – bromoquinolinas utilizadas nas reações de troca Br/Mg	23
Figura 5 - híbridos de pirimidinas-cloroquinolinas espaçadas por 1,2,3-triazóis.....	25
Figura 6 - Derivados quinolínicos bioativos sintetizados pós planejamento molecular	26
Figura 7 - Derivados quinolínicos com atividades antimalária e antitumoral	27
Figura 8 - Derivados furo[2,3-b]quinolinas.....	27
Figura 9 - Derivados pirazolo-quinolina	28
Figura 10 - Derivados quinolínicos e 1,2,3,4-tetraidroquinolínicos contendo substituintes do tipo fósforo.....	28
Figura 11 - Derivados quinolínicos como uma nova classe de fotossensibilizadores com atividade fotodinâmica para o tratamento do câncer.....	29
Figura 12 - Inibidores de EGFR, gefitinib (133), EKB-569 (134) e HKI-272 (135)	30
Figura 13 – Série das 3-nitroquinolinas, 4-anilinoquinazolinas e 4-anilinoquinolinas como inibidores de EGFR	30
Figura 14 - Derivado 4-fenoquinolinas 6,7-dissubstituídas 139 sintetizado a partir do foretinib (138)	31
Figura 15 - Derivados quinolínicos bioativos.....	31
Figura 16 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto 187	45
Figura 17 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do produto 190 ...45	45
Figura 18 - Ampliação da região aromática do mapa de correlação ^1H - ^{13}C do espectro de HMQC em CDCl_3 do produto 190	46
Figura 19 - Ampliação da região do sinal de H^a do mapa de correlação ^1H - ^{13}C do espectro de HMBC em CDCl_3 do produto 190	47
Figura 20 - Cromatograma da litiação com LiTMP a $-40\text{ }^\circ\text{C}$	48
Figura 21 - Cromatograma da litiação com LDA a $-40\text{ }^\circ\text{C}$	48
Figura 22 - Cromatograma da litiação com LDA a $0\text{ }^\circ\text{C}$	48
Figura 23 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do produto 191 ...52	52
Figura 24 - Valores de pK_a para a 4,7-dicloroquinolina e proposta do estado de transição para as magnesicações nas posições 2 e 8	67
Figura 25 - Cromatograma do bruto reacional da síntese do análogo 260 analisado por CG-DIC	73
Figura 26 - Derivados quinolínicos testados contra cepa de <i>Plasmodium falciparum</i> (3D7).....	74

Figura 27 - Curvas dose-resposta do composto 260 e dos antimaláricos utilizados como controle no experimento.....	76
Figura 28 – estrutura cristalina levemente azulada do composto 263	78
Figura 29 – Estrutura cristalográfica do composto 269	85
Figura 30 – Estrutura dos eletrófilos usados para magnesiação em condições de fluxo contínuo	86
Figura 31 - Cromatograma do bruto reacional do intermediário organomagnésio 283 com benzaldeído após 12 h de reação	90
Figura 32 - Espectro de massas do álcool 290	91
Figura 33 - Espectro de massas da cetona 289	91
Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da cetona 289 mostrando o sinal em 195,2 ppm correspondente ao carbono carbonílico	92
Figura 35 - Cromatograma do bruto reacional do composto 319	101
Figura 36 - Cromatograma do bruto reacional do composto 321	102
Figura 37 - Cromatograma do bruto reacional do composto 312	102
Figura 38 - Cromatograma do bruto reacional do composto 315	103
Figura 39 - Cromatograma do bruto reacional do composto 330	104
Figura 40 - Cromatograma do bruto reacional do composto 331	104
Figura 41 - Cromatograma do bruto reacional da reação de oxidação do álcool 290 obtido por CG-DIC	109
Figura 42 - Cromatograma do bruto reacional da reação de oxidação do álcool 290 obtido por CG-EM	109
Figura 43 – Espectro de massas de baixa resolução do pico cujo tempo de retenção é 22,078 min obtido por CG-EM	110
Figura 44 - Cromatograma da mistura racêmica do álcool 290 obtido por CLAE utilizando coluna quiral CHIRALPACK® AD-H e metanol como eluente	112
Figura 45 - Cromatograma do álcool 349 obtido por CLAE utilizando coluna quiral CHIRALPACK® AD-H e metanol como eluente	112
Figura 46 – Protocolo de planejamento adotado na seleção das quinolinas funcionalizadas para a avaliação da atividade antiproliferativa	114
Figura 47 – Derivados carbinólicos enviados para a avaliação da atividade antiproliferativa	116
Figura 48 – Conformações de 307 (laranja) e 316 (rosa) alojadas no sítio ativo do EGFR L858R+T790M contendo o Gefitinib (verde)	119
Figura 49 – Conformação do composto 307 docada no sítio ativo do EGFR L858R+T790M destacando-se os resíduos de aminoácidos.....	119
Figura 50 – Conformação do composto 316 docada no sítio ativo do EGFR L858R+T790M destacando-se os resíduos de aminoácidos.....	120
Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do bruto da reação de DreM do substrato 353	122

Figura 52 – Cromatograma obtido por CG-EM do bruto reacional da metalação da quinolina 250 usando TMPLi (entrada 3, tabela 23)	124
Figura 53 – Espectro de massas obtido por CG-EM da quinolina 250	125
Figura 54 – Espectro de massas obtido por CG-EM de P1 (entrada 3, tabela 23)	125
Figura 55 – Espectro de massas obtido por CG-EM de P2 (entrada 3, tabela 23)	125
Figura 56 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina 250 usando TMPLi (entrada 3, tabela 23)	126
Figura 57 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina 250 pré-complexada com ZnCl ₂ usando TMPLi (entrada 4, tabela 23)	126
Figura 58 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina 250 usando TPMgCl·LiCl (entrada 6, tabela 23).....	127
Figura 59 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina 250 usando TPMgCl·LiCl (entrada 10, tabela 23).....	128
Figura 60 - Proposta do estado de transição para as metalações das entradas 4, 5, 6 e 10	130
Figura 61 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ do produto 364	133
Figura 62 - Ampliação da região aromática do mapa de correlação ¹ H, ¹ H em CDCl ₃ do espectro de COSY do produto 364	133
Figura 63 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ¹³ C em CDCl ₃ do produto 364	134
Figura 64 – Deslocamento químico de alguns átomos de carbonos dos derivados iodados de <i>N</i> -óxido de quinolina.....	135
Figura 65 - Ampliação da região aromática do mapa de correlação ¹ H- ¹³ C em CDCl ₃ do espectro de HMBC do produto 364	135

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Litação do fluoreno.....	2
Esquema 2 – Metalação <i>orto</i> dirigida utilizando base de lítio	2
Esquema 3 – Equilíbrio de Schlenk.....	3
Esquema 4 – Magnesiação do benzoato de metila	5
Esquema 5 – Nitração e sulfonação da quinolina	6
Esquema 6 – Halogenação da quinolina.....	6
Esquema 7 – Adição de reagente misto de Grignard na posição 2 da 2-cloroquinolina	7
Esquema 8 – Aminação do ácido 8-quinolinosulfônico	7
Esquema 9 – Aminação via substituição nucleofílica de Vicarious.....	7
Esquema 10 – Hidoxilação da quinolina	8
Esquema 11 – Sínteses de Doebner-von Miller, Combes, Skrap e Conrad-Limpach-Knorr.....	10
Esquema 12 – Sínteses de Pfitzinger e Friedländer	10
Esquema 13 – Síntese de Povarov.....	10
Esquema 14 – Litação de fluoroquinolinas	11
Esquema 15 – Litação da 3-fluoroquinolina usando LDA ou LIDA-KOR.....	12
Esquema 16 – Litação da 2- e 4-cloroquinolinas usando LDA	13
Esquema 17 – Litação da 2-bromoquinolina usando LDA.....	13
Esquema 18 – Síntese do talnetant	14
Esquema 19 – Reação de troca halogênio-metal	15
Esquema 20 – Trabalhos pioneiros de Wittig e Gilman	15
Esquema 21 – Mecanismo nucleofílico da reação de troca halogênio-metal.....	16
Esquema 22 – Síntese de quinolina-8-carboxamidas via reação de troca Br/Li.....	17
Esquema 23 – Reação de troca Br/Li seguida de acoplamento de Negishi.....	17
Esquema 24 – Síntese de quinona heterocíclica via reação de troca Br/Li	17
Esquema 25 – Funcionalização seletiva da 2,4-dibromoquinolina via reação de troca Br/Li	18
Esquema 26 – Seletividade do Br da posição 4 da 2,4-dibromoquinolina substituída	18
Esquema 27 – Seletividade das posições 4 e 8 para reação de troca Br/Li	19
Esquema 28 – Influência do grupo dirigente na seletividade da troca Br/Li	19
Esquema 29 – Reação de troca Br/Mg usando tributilmagnesiato de lítio.....	20
Esquema 30 – Funcionalização de bromoquinolinas via reação de troca Br/Mg	20
Esquema 31 – Síntese de heteroarilquinolinas via intermediários arilmagnesiato	21
Esquema 32 – Acoplamento de Kumada-Tamao-Corriu usando haloquinolinas como eletrófilos	22
Esquema 33 – Reação de troca Br/Mg usando turbo-Grignard	23
Esquema 34 – Reação de troca Zn/I usando a 7-cloro-4-iodoquinolina	24
Esquema 35 – Configuração de micro reatores para intermediários de curto tempo de vida.....	33

Esquema 36 – Semi-síntese da artemisina (146) em fluxo contínuo	34
Esquema 37 – Síntese do ibuprofeno (150) em fluxo contínuo	34
Esquema 38 – Ciclização de Friedländer em fluxo contínuo.....	35
Esquema 39 – Reação de Conrad-Limpach em fluxo contínuo	35
Esquema 40 – Reação de Doebner-Miller em fluxo contínuo	36
Esquema 41 – Síntese de pirrolo[1,2-a]-quinolinas substituídas em fluxo contínuo.....	36
Esquema 42 – Trihalometilação de quinolinas em fluxo contínuo	37
Esquema 43 – Síntese de 2-cloroquinolinas substituídas em fluxo contínuo.....	37
Esquema 44 – Síntese do pró-fármaco (<i>E/Z</i>)-Tamoxifeno em fluxo contínuo.....	39
Esquema 45 – Magnesiação de acrilatos em fluxo contínuo	39
Esquema 46 – Magnesiação de cloropiridinas substituídas em fluxo contínuo	40
Esquema 47 – Síntese da TMPMgCl·LiCl.....	42
Esquema 48 – Síntese do TMPLi e LDA	42
Esquema 49 – Metalacção do substrato 187 usando <i>n</i> -BuLi	43
Esquema 50 – Litação do substrato 187 usando LDA ou TMPLi	44
Esquema 51 – Magnesiação do substrato 187 pré-complexado com ZnCl ₂	49
Esquema 52 – Metalacção do substrato 187 usando [(TMP) ₂ CuLi].....	49
Esquema 53 – Metalacção da posição 8 do substrato 187	50
Esquema 54 – Funcionalização regioseletiva das posições 2, 3 e 8 do substrato 187	53
Esquema 55 – Litação da posição 3 do substrato 187 seguida da reação com eletrófilo	53
Esquema 56 – Metalacção da posição 8 do substrato 187 pré-complexado com ZnCl ₂	57
Esquema 57 – Metalacção do substrato 187 na presença (A) ou ausência (B) de ZnCl ₂	57
Esquema 58 – Desprotonação do substrato 187 pré-complexado com ZnCl ₂ usando TMPMgCl·LiCl.....	58
Esquema 59 – Magnesiação da posição 8 do substrato 187 seguida da reação com eletrófilos	58
Esquema 60 – Metalacção da posição 8 do substrato 187 usando TMPZnCl·LiCl.....	61
Esquema 61 – Metalacção do substrato 187 usando LDA na presença e ausência de ZnCl ₂	62
Esquema 62 – Metalacção do substrato 187 usando LDA na presença e ausência de ZnCl ₂	62
Esquema 63 – Litação da 4-cloroquinolina e da 7-cloroquinolina usando LDA	65
Esquema 64 – Equilíbrio na desprotonação da 4-cloroquinolina usando LDA.....	66
Esquema 65 – Equilíbrio na desprotonação da 7-cloroquinolina usando LDA.....	66
Esquema 66 – Equilíbrio na desprotonação da 4,7-dicloroquinolina (187) usando LDA	67
Esquema 67 – Magnesiação da 4-cloroquinolina e da 7-cloroquinolina usando TMPMgCl·LiCl.....	68
Esquema 68 – Retrossíntese da cloroquina (39) e do análogo 258	69
Esquema 69 – Síntese da cloroquina via reação de aminação	70
Esquema 70 – Mecanismo de formação do derivado pirrolidínico 261	72
Esquema 71 – Síntese da cloroquina e do análogo 260 utilizando irradiação por microondas	74
Esquema 72 – Metalacção regioseletiva do substrato 187 usando LDA ou TMPMgCl·LiCl.....	77

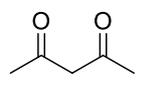
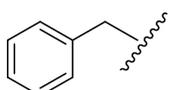
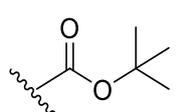
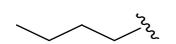
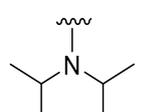
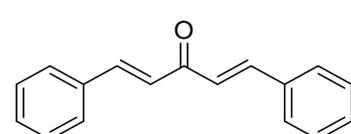
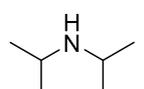
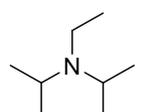
Esquema 73 – Magnesiação do substrato 187 sob fluxo contínuo usando reator de chip	78
Esquema 74 – Magnesiação do substrato 187 sob fluxo contínuo usando reator tubular	80
Esquema 75 – Metalação do substrato 187 seguida da reação com benzaldeído em fluxo contínuo ...	82
Esquema 76 – Metalação do substrato 187 nas condições de Barbier sob fluxo contínuo.....	83
Esquema 77 – Magnesiação do substrato 187 seguida da reação com aldeídos sob fluxo contínuo	83
Esquema 78 – Magnesiação do substrato 187 seguida da reação com eletrófilos sob fluxo contínuo .	85
Esquema 79 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 usando turbo-Grignard	87
Esquema 80 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida do acoplamento de Negishi	89
Esquema 81 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida da reação com benzaldeído	90
Esquema 82 – Mecanismo de formação do derivado cetônica via Oxidação de Oppenauer.....	93
Esquema 83 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida da reação com benzaldeído	93
Esquema 84 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida da reação com diferentes aldeídos.....	95
Esquema 85 – Reação de troca Br/Mg em presença de substituintes <i>orto</i>	105
Esquema 86 – Proposta de formação seletiva do alcóxido 335 usando isopropanol.....	105
Esquema 87 – Proposta de formação seletiva do alcóxido 337 usando ciclohexancarboxaldeído	106
Esquema 88 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida da reação com (SePh) ₂	106
Esquema 89 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida da reação com DMF.....	106
Esquema 90 – Proposta para a síntese enantiosseletiva de derivados carbinólicos.....	108
Esquema 91 – Oxidação do derivado alcoólico 290 usando MnO ₂ ou DMP.....	108
Esquema 92 – Síntese de derivados do tipo chalcona via reação de oxidação usando DMP	110
Esquema 93 – Síntese enantiosseletiva da mefloquina (347)	111
Esquema 94 – Redução enantiosseletiva da cetona 289	111
Esquema 95 – Síntese dos enantiômeros <i>R</i> e <i>S</i> via redução enantiosseletiva.....	113
Esquema 96 – Reação de troca I/Mg do substrato 109 seguida do acoplamento de Negishi	121
Esquema 97 – Reação de acoplamento de Negishi usando o composto 352 como eletrófilo	121
Esquema 98 – Reação de troca Br/Li do substrato 352 seguida do acoplamento de Negishi	121
Esquema 99 – Metalação dirigida remota usando TMPMgCl·LiCl	122
Esquema 100 – Funcionalização da quinolina 250	123
Esquema 101 – Metalação da quinolina 250 usando TMPMgCl·LiCl.....	128
Esquema 102 – Emprego das bases Li ^t BuTMPZn·2MgCl ₂ e Li ⁱ -PrTMPZn·2MgCl ₂ na funcionalização do substrato 250	129
Esquema 103 – Equilíbrio na desprotonação da quinolina 250 usando amideto de lítio	130
Esquema 104 – Síntese do composto 364 via <i>N</i> -óxido de quinolina	131
Esquema 105 – Magnesiação do <i>N</i> -óxido de quinolina 363 usando TMPMgCl·LiCl.....	131
Esquema 106 – Metalação do substrato 363	132

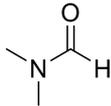
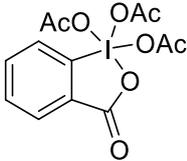
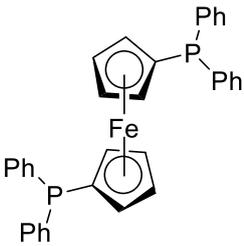
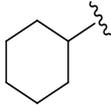
LISTA DE TABELAS

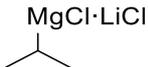
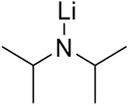
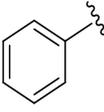
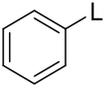
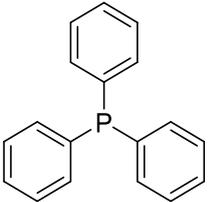
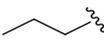
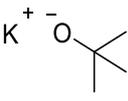
Tabela 1 – Litição da 4,7-dicloroquinolina usando <i>n</i> -BuLi.....	43
Tabela 2 – Litição da 4,7-dicloroquinolina usando amideto de lítio	44
Tabela 3 - Condições reacionais para a metalação da posição C8 da 4,7-dicloroquinolina	50
Tabela 4 – Metalação seletiva de 187 com LDA seguida pela reação com eletrófilos.....	53
Tabela 5 – Metalação seletiva do composto 187 com TMPMgCl·LiCl seguida pela reação com eletrófilos	59
Tabela 6 – Condições reacionais para a metalação da 4,7-dicloroquinolina usando amidetos mistos de zinco e lítio.....	63
Tabela 7 - Valores de pK_a e ΔG (kcal.mol ⁻¹) obtidos pelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as cloroquinas estudadas.....	63
Tabela 8 - Tabela condicional para síntese de cloroquina por meio de uma reação de substituição nucleofílica aromática empregando aquecimento em micro-ondas	70
Tabela 9 - Tabela correlacionando o método de purificação e o rendimento isolado do produto de interesse	73
Tabela 10 - Avaliação da atividade antiplasmodial dos compostos contra <i>P. falciparum</i> , cepa 3D7 cloroquina sensível.....	75
Tabela 11 - Avaliação da atividade citotóxica do composto 260 contra células de hepatoma humano (HepG2)	76
Tabela 12 - Metalação da 4,7-dichloroquinoline usando TMPMgCl·LiCl seguida da reação com iodo	79
Tabela 13 - Metalação da 4,7-dichloroquinoline empregando TMPMgCl·LiCl seguida da reação com iodo em reator tubular	80
Tabela 14 - Metalação regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina usando TMPMgCl·LiCl seguida da reação com benzaldeído.	82
Tabela 15 - Metalação regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina usando TMPMgCl·LiCl e benzaldeído sob as condições de Barbier.....	83
Tabela 16 - Metalação regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina usando TMPMgCl·LiCl seguida da reação com diferentes aldeídos.	84
Tabela 17 - Condições reacionais para a reação de troca halogênio-metal entre a 7-cloro-4-iodoquinolina (109) e o turbo-Grignard	88
Tabela 18 - Reação de troca halogênio-metal seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi com diferentes eletrófilos	89
Tabela 19 - Condições reacionais para reação do intermediário organomagnésio 283 com benzaldeído	93
Tabela 20 - Reação de troca halogênio-metal seguida da reação com diferentes aldeídos.....	95

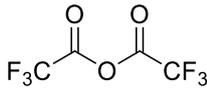
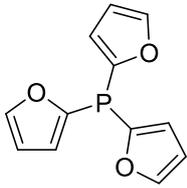
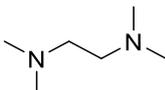
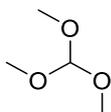
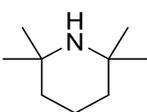
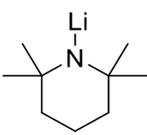
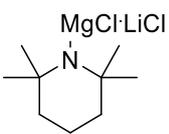
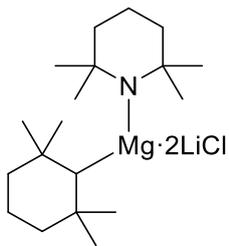
Tabela 21 - Reação de troca halogênio-metal seguida da reação com DMF.....	107
Tabela 22 – Aplicação da regra dos cinco de Lipinski e AutoDock Vina docking score	117
Tabela 23 - Reação de metalação da quinolina (250) com diferentes bases seguida da reação com eletrófilo.....	123
Tabela 24 - Reação de metalação do substrato 363 com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com iodo	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

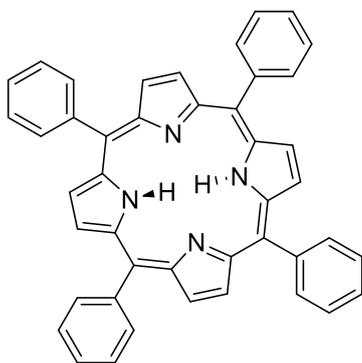
Ac		acetil
acac		Acetilacetato
ACN		Acetonitrila
Ar		aril
Bn		Benzila
Boc		<i>tert</i> -Butoxicarbonila
<i>n</i> -Bu		<i>n</i> -Butila
CCD		Cromatografia em camada delgada
CG-DIC		Cromatografia gasosa com detector por ionização em chama
CG-EM		Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CLAE		Cromatografia líquida de alta eficiência
CIPE		<i>Complex-Induced Proximity Effect</i>
COSY		<i>Homonuclear correlation spectroscopy</i>
DA		diisopropilamideto
dba		dibenzilidenoacetona
DCM	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DFT		<i>Density Functional Theory</i>
DIPA		<i>N,N</i> -diisopropilamina
DIPEA		<i>N,N</i> -diisopropiletilamina

DMF		Dimetilformamida
DMP		Dess-Martin Periodinana
DMG		<i>Direct metallation group</i>
DMSO		Dimetilsulfóxido
DoM		<i>Direct ortho Metallation</i>
dppf		bis(difenilfosfino)ferroceno
DreM		<i>Direct Remote Metallation</i>
E ⁺		eletrófilo
EGFR		<i>Epidermal growth fator receptor</i>
EMAR		Espectrometria de massas de alta resolução
Et		etila
FDA		<i>Food and Drug Administration</i>
GD		Grupo dirigente
GF		Grupo funcional
HER		<i>Human epidermal growth receptor</i>
Hex		hexil
HMBC		<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMQC		<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HRMS		<i>High resolution mass spectrometry</i>
<i>i</i> -Pr		isopropila

$i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$		Turbo-Grignard (cloreto de isopropil magnésio complexado com cloreto de lítio)
IUPAC		<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LDA		Diisopropilamideto de lítio
LUMO		<i>Low unoccupied molecular orbital</i>
Me		metila
MeLi	$\text{Li}-\text{CH}_3$	Metil lítio
MO		microondas
NBS		<i>N</i> -bromosuccinimida
Ph		Fenila
PhLi		Fenil lítio
PPh ₃		trifenilfosfina
ppm		Parte por milhão
Pr		propila
RMN de ¹³ C		Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SNAr		Substituição nucleofílica aromática
<i>tert</i> -Bu		<i>tert</i> -butila
KO ^t Bu		<i>tert</i> -Butóxido de potássio

TF		Taxa de fluxo
TFAA		Anidrido trifluoracético
tfp		Tri(<i>o</i> -fúril)fosfina
THF		Tetraidrofurano
TMEDA		Tetrametiletenodiamina
TMOF		Trimetil <i>orto</i> -formiato
TMPH		2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPLi		2,2,6,6-tetrametilpiperideto de lítio
TMPMgCl·LiCl		Cloreto de 2,2,6,6-tetrametilpiperideto de magnésio complexado com cloreto de lítio
TMPZnCl·LiCl		Cloreto de 2,2,6,6-tetrametilpiperideto de zinco complexado com cloreto de lítio
(TMP) ₂ Mg·2LiCl		bis(2,2,6,6-tetrametilpiperideto) de magnésio complexado com cloreto de lítio
TMSCl		Cloreto de trimetilsilano
TMS		Tetrametilsilano

TPP



Tetrafenilporfirina

TR

Tempo de residência

VR

Volume do reator

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento
®	Marca Registrada

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	ii
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE ESQUEMAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
LISTA DE SÍMBOLOS.....	xvi
1 Introdução.....	1
1.1 Compostos Organometálicos.....	1
1.2 Amidetos Metálicos.....	4
1.3 Contextualização medicinal de quinolinas, abordagem sintética clássica e funcionalização via metalação <i>orto</i> -dirigida.....	5
1.4 Reação de Troca Halogênio Metal e a funcionalização de halo-quinolinas.....	14
1.5 Quinolinas: compostos com potencial atividade antiproliferativa.....	25
1.6 Fluxo Contínuo.....	32
2 Objetivos.....	41
2.1 Objetivo geral.....	41
2.2 Objetivos específicos.....	41
3 Resultados e discussão.....	42
3.1 Estudo da funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina frente a amidetos metálicos.....	42
3.2 Funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquina utilizando LDA.....	53
3.3 Funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	57
3.4 Racionalização da regioseletividade da 4,7-dicloroquina utilizando cálculos de DFT.....	63
3.5 Aplicação sintética da metodologia de litiação na síntese de um análogo da cloroquina.....	68
3.6 Magnesiação da 4,7-dicloroquinolina sob condições de fluxo contínuo.....	77
3.7 Estudo metodológico para a funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina.....	87
3.8 Planejamento molecular de carbinóis obtidos por meio da funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina.....	114
3.9 Metalação dirigida remota (DreM) e metalação do <i>N</i> -óxido de quinolina.....	120
4 Conclusão e considerações finais.....	137
5 Referências bibliográficas.....	139
6 Parte Experimental.....	160
6.1 Materiais e métodos.....	160
6.2 Procedimentos Experimentais.....	163
7.1 Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C	214

1 Introdução

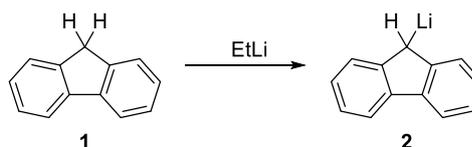
1.1 Compostos Organometálicos

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

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

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

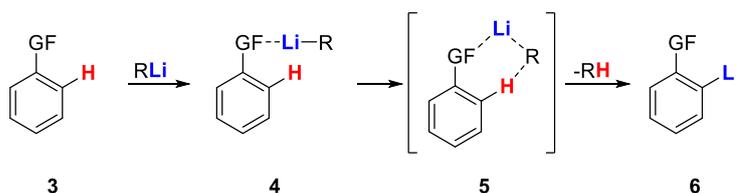
Os compostos do tipo organolítio, caracterizados por uma ligação polar C-Li, são compostos altamente reativos que podem atuar como um nucleófilo ou como uma base. Os primeiros compostos relatados na literatura foram o metil-lítio, o etil-lítio e o fenil-lítio, em 1917, por Schlenk e Holtz, por meio da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

Esquema 1 – Litação do fluoreno

Fonte: SMITH, 2010

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

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

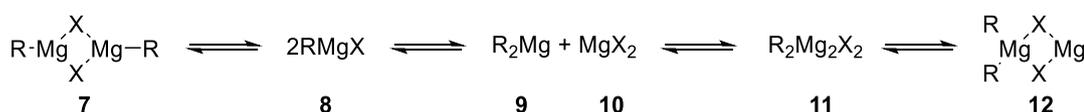
Esquema 2 – Metalação *orto* dirigida utilizando base de lítioFonte: VAN EIKEMA HOMMES; VON RAGUÉ SCHLEYER, 1994; WHISLER *et al.*, 2004

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

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

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

Esquema 3 – Equilíbrio de Schlenk



Fonte: ASHBY; PARRIS, 1971; SMITH, 2010

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

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

1.2 Amidetos Metálicos

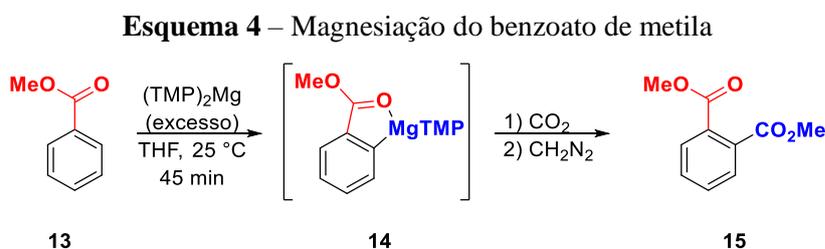
As reações de metalação começaram a ser observadas, a partir dos trabalhos de Schlenk e Bergmann, como relatado anteriormente na reação entre fluoreno **1** e o etil-lítio, e de Gilman e Wittig, que de forma independente, durante o estudo da reação de troca halogênio-metal do anisol observaram o produto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

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

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

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

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



Fonte: EATON; LEE; XIONG, 1989

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

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

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

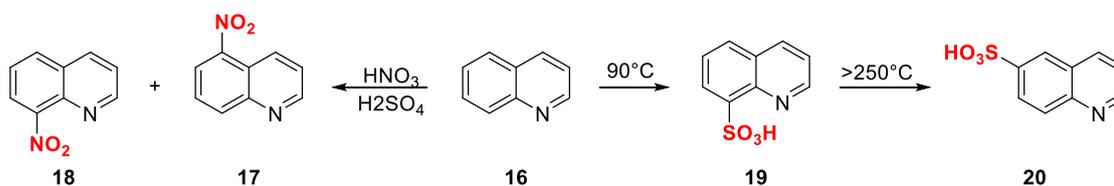
Compostos quinolínicos ocupam uma posição de destaque dentro da química orgânica devido à grande diversidade estrutural que eles conferem às diferentes classes de fármacos,

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

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

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

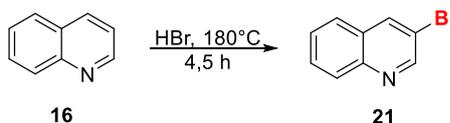
Esquema 5 – Nitração e sulfonação da quinolina



Fonte: JOULE; MILLS; SMITH, 1995

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

Esquema 6 – Halogenação da quinolina

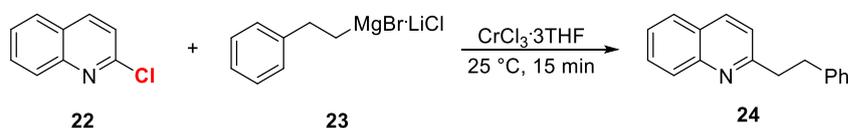


Fonte: KRESS; COSTANTINO, 1973

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

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

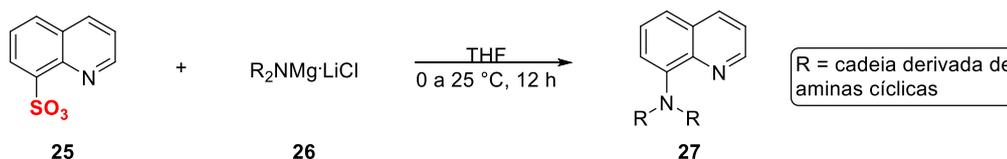
Esquema 7 – Adição de reagente misto de Grignard na posição 2 da 2-cloroquinolina



Fonte: BELLAN *et al.*, 2017

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

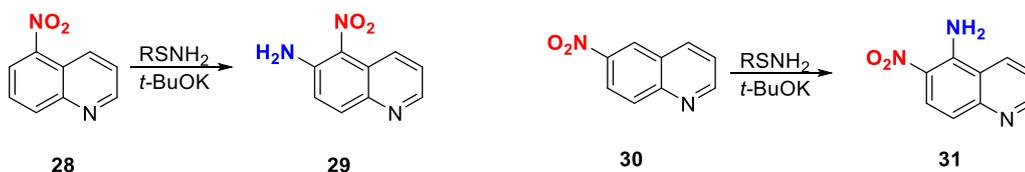
Esquema 8 – Aminação do ácido 8-quinolinosulfônico



Fonte: BALKENHOL; VALSAMIDOU; KNOCHHEL, 2019

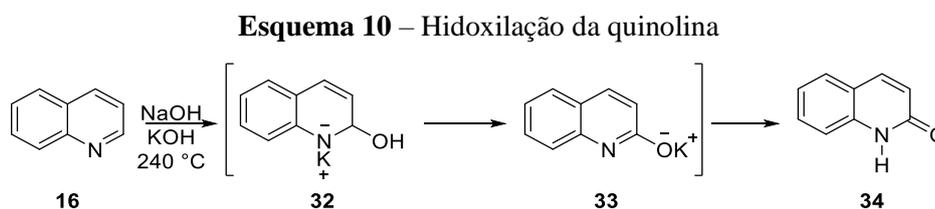
Contudo, aminações, via substituição nucleofílica de Vicarious (VNS), na porção benzeno foram relatadas em nitroquinolinas do tipo **28** e **30** por Makosza e Bialecki, sendo que a funcionalização ocorre na posição *orto* em relação ao grupo nitro (Esquema 9) (MAKOSZA; BIAŁECKI, 1998).

Esquema 9 – Aminação via substituição nucleofílica de Vicarious



Fonte: MAKOSZA; BIAŁECKI, 1998

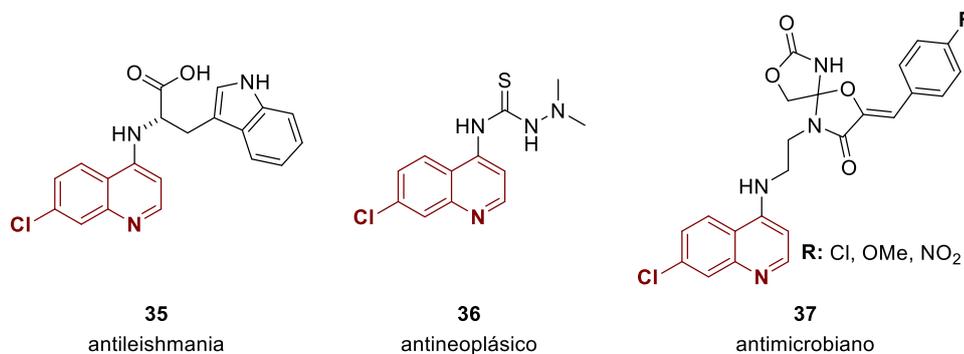
Além das funcionalizações citadas anteriormente, cabe destaque as reações de hidroxilação, as quais podem ocorrer na posição 2 da quinolina (**16**) não substituída e nas posições 2 e 4 de 2- e 4-haloquinolinas. Em ambos os casos há a formação de 2- (**34**) ou 4-quinolonas, em virtude do equilíbrio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



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

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

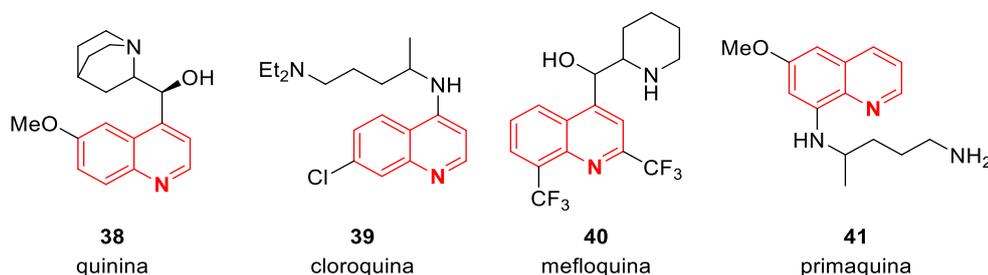
Figura 1 - Derivados quinolínicos bioativos



Fonte: BONGARZONE; BOLOGNESI, 2011; FIDOCK *et al.*, 2004; KAUR, K. *et al.*, 2010; MARELLA *et al.*, 2013; MUSIOL *et al.*, 2010; SOLOMON; LEE, 2011; TANWAR *et al.*, 2016; WIESNER *et al.*, 2003

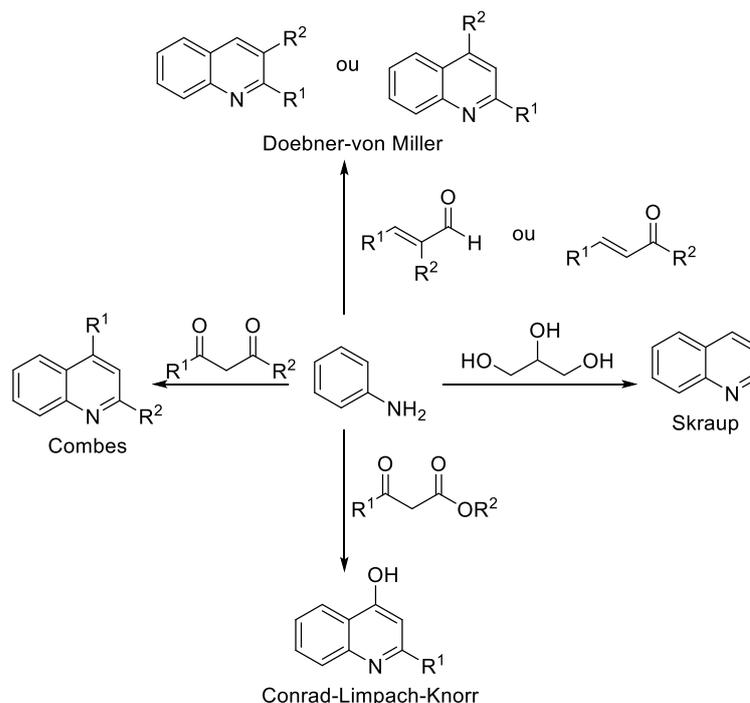
Historicamente, quinolinas (Figura 2) tem se destacado no tratamento da Malária desde o século XVII pelo uso da quinina (**38**), a qual tem sido substituída por outros fármacos, devido a seletividade, eficácia e tolerabilidade reduzidas (GARCIA-BUSTOS; GAMO, 2013; OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009; WIESNER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

Figura 2 - Derivados quinolínicos ativos no tratamento da malária

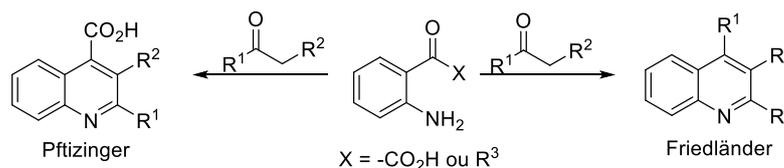


Fonte: GARCIA-BUSTOS; GAMO, 2013; OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009; WIESNER *et al.*, 2003; RAMANN; COWEN, 2016; WIESNER *et al.*, 2003.

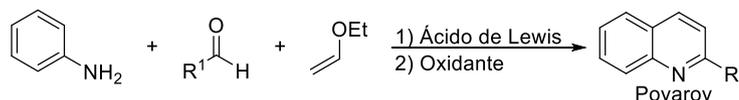
Quinolinas substituídas podem ser preparadas por meio de metodologias clássicas como as sínteses de Skraup, Conrad-Limpach, Combes, Doebner-von Miller (Esquema 11) Friedländer, Pfitzinger, (Esquema 12) e outras reações de ciclização, além da reação de cicloadição de Povarov (Esquema 13), uma reação multicomponente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

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

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

Esquema 8 – Sínteses de Pfitzinger e Friedländer

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

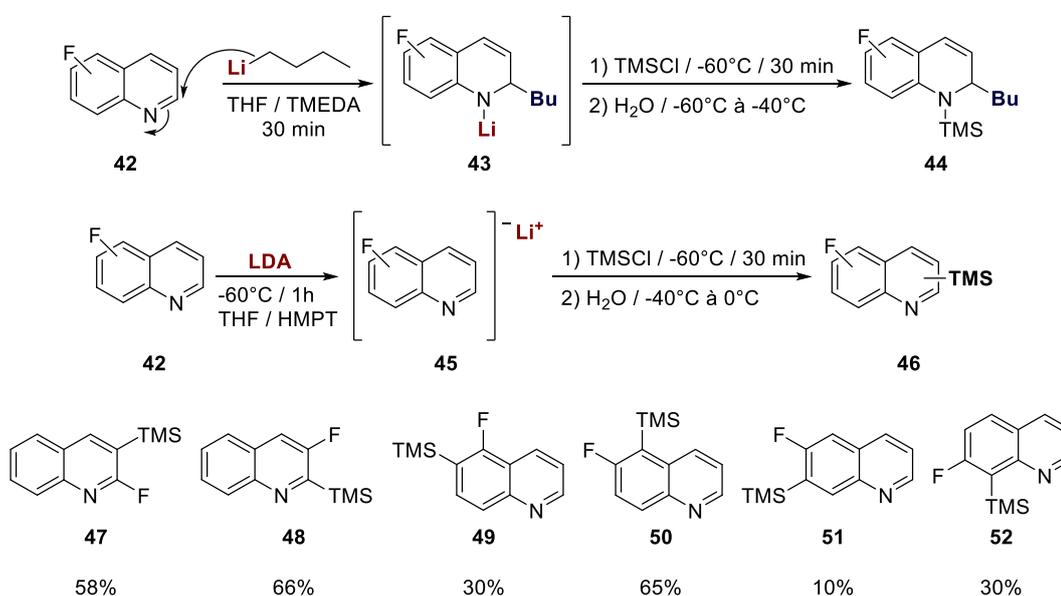
Esquema 9 – Síntese de Povarov

Fonte: DOMINGO *et al.* 2014.

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

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

Esquema 10 – Litação de fluoroquinolinas

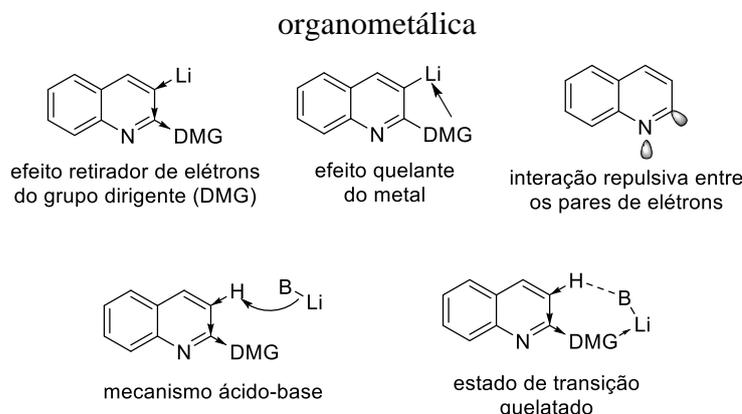


Fonte: MARSAIS *et al.* 1979

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

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

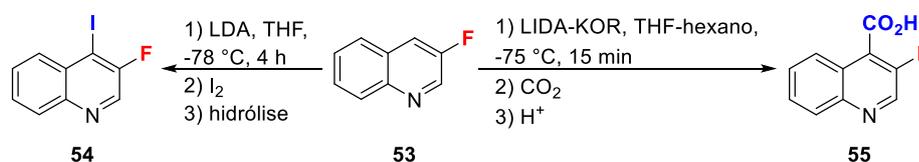
Figura 3 - Fatores que afetam os controles termodinâmico e cinético da formação da espécie



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

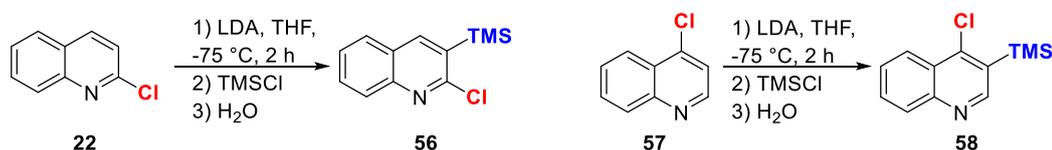
Fluoroquinolinas apresentam um LUMO de menor energia que a piridina, o que tem proporcionado a metalação na posição *orto* em relação ao flúor, o sítio mais ácido, em presença de LDA como base (KADIYALA *et al.*, 2013; MONGIN; QUÉGUINER, 2001; QUEGUINER *et al.*, 1991). Entretanto, em presença de bases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

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



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

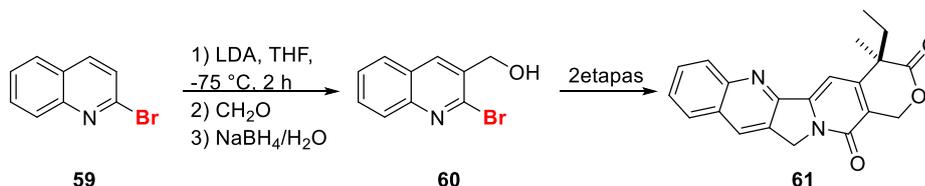
Esquema 12 – Litação da 2- e 4-cloroquinolinas usando LDA



Fonte: MARSAIS; GODARD, QUÉGUINER, 1989

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

Esquema 13 – Litação da 2-bromoquinolina usando LDA



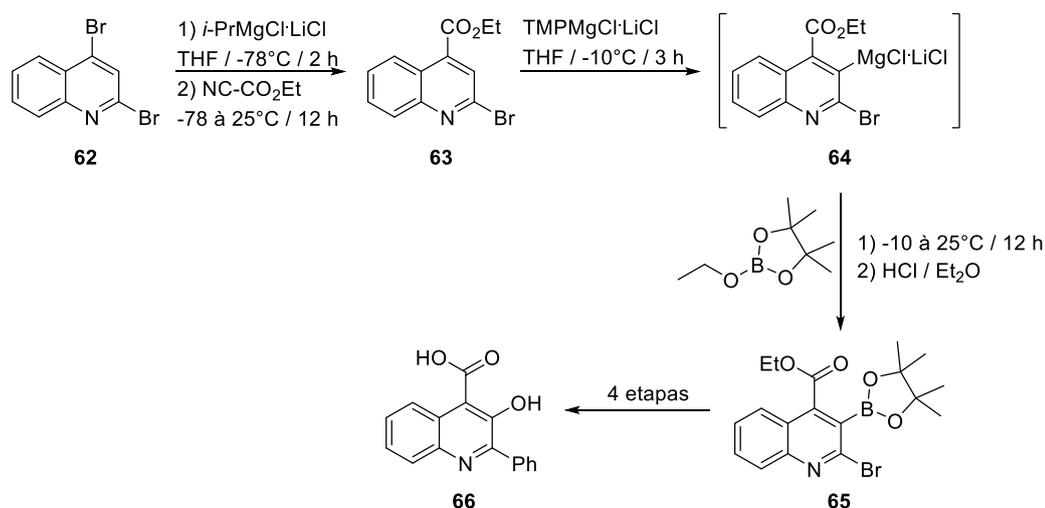
Fonte: COMINS *et al.*, 1994; DUMOUCHEL *et al.*, 2003A; SASE *et al.*, 2008.

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

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

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

Esquema 14 – Síntese do talnetant



Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007.

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

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

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

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

Esquema 19 – Reação de troca halogênio-metal

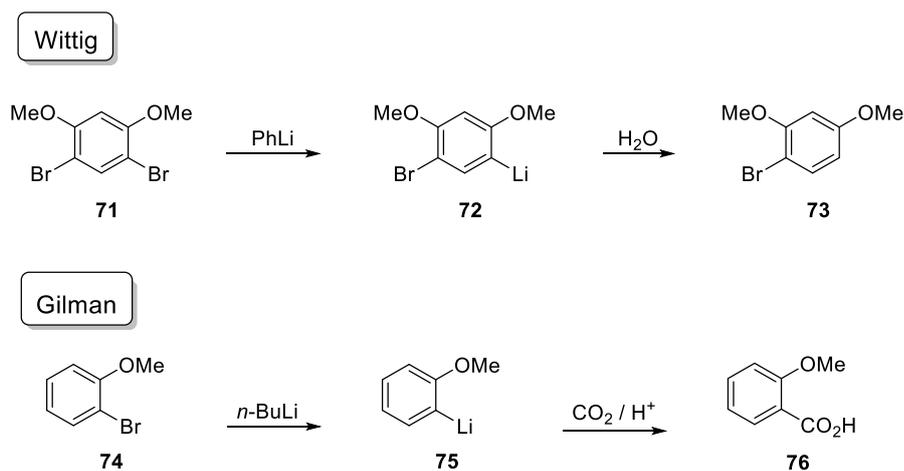


Fonte: SCHLOSSER, 2005

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

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

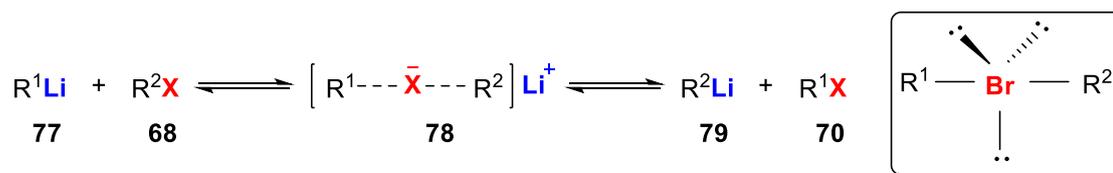
Esquema 20 – Trabalhos pioneiros de Wittig e Gilman



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

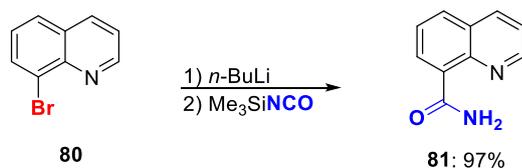
As reações de troca podem vir acompanhadas de outras reações laterais como β -eliminações, α -metalações, reduções de haletos orgânicos e acoplamentos do tipo Wurtz, o qual leva à mistura de hidrocarbonetos (BAILEY; PATRICIA, 1988). Desse modo, os estudos visando o estabelecimento do mecanismo reacional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

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



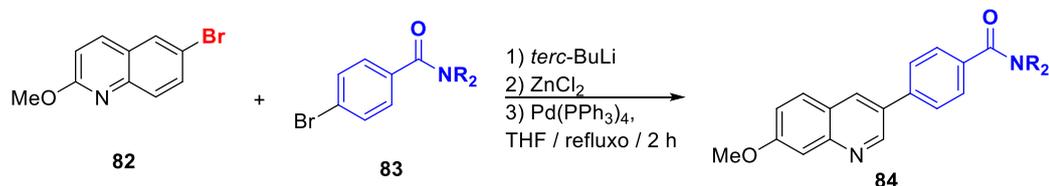
Fonte: BEAK; ALLEN, 1992.

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

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

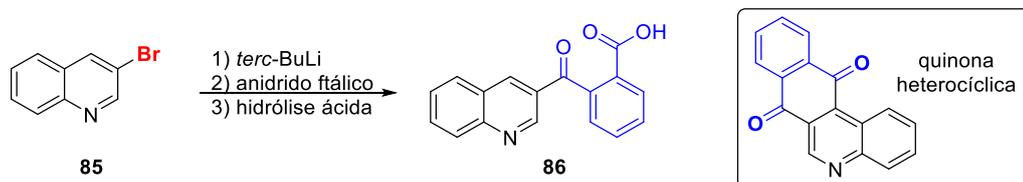
Fonte: LORD *et al.*, 2009; PRIJS *et al.*, 1954.

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

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

Fonte: BASTON; PALUSCZAK, HARTMANN, 2000

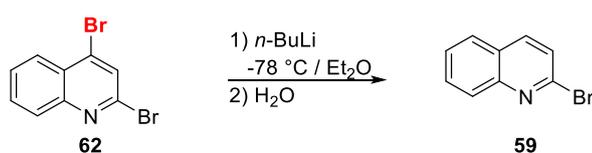
Além da funcionalização na porção benzeno do esqueleto quinolínico, foi possível a funcionalização na porção piridina a partir da reação de troca Br/Li entre a 3-bromoquinolína e o *tert*-BuLi, como demonstrado com sucesso por Rebstock, Mongin e colaboradores na síntese do produto **86**, o qual é um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

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

Fonte: REBSTOCK *et al.*, 2004.

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

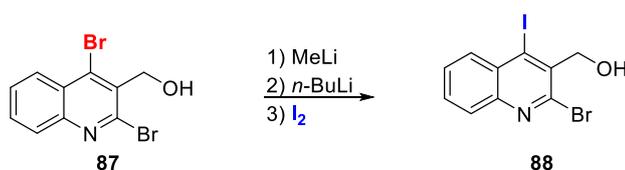
Esquema 25 – Funcionalização seletiva da 2,4-dibromoquinolina via reação de troca Br/Li



Fonte: COMINS; NOLAN; BORI, 2005.

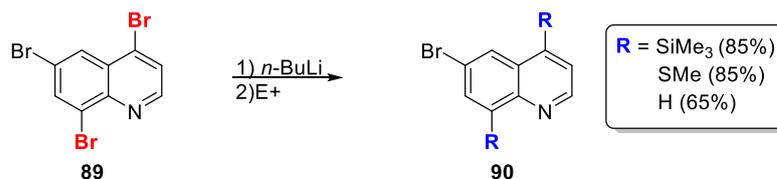
Os mesmos autores observaram a seletividade pelo bromo da posição 4 na presença de substituintes do tipo carbonílico ou carbinol (Esquema 26) na posição 3.

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



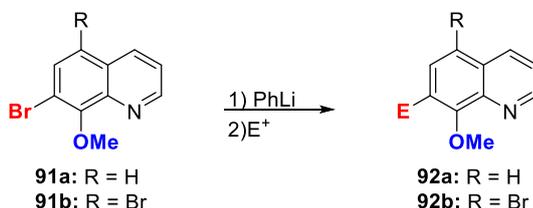
Fonte: COMINS; NOLAN; BORI, 2005.

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

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

Fonte: SAHIN *et al.*, 2008.

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

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

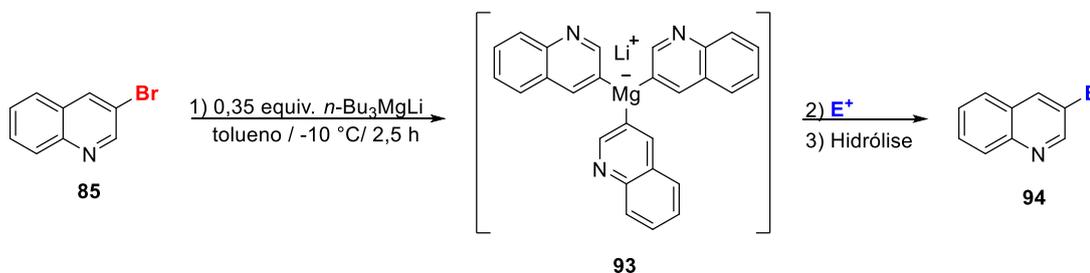
Fonte: TRÉCOURT *et al.*, 1995a; TRÉCOURT *et al.*, 1995b.

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

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

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

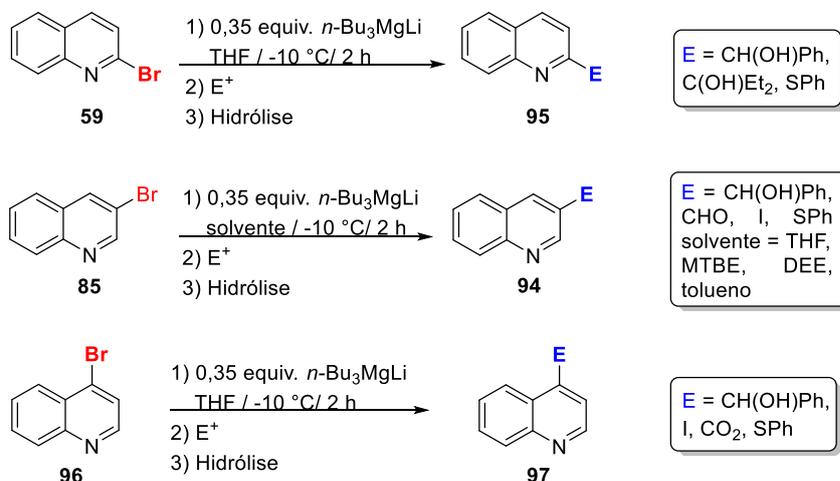
Esquema 29 – Reação de troca Br/Mg usando tributilmagnesiato de lítio



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

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

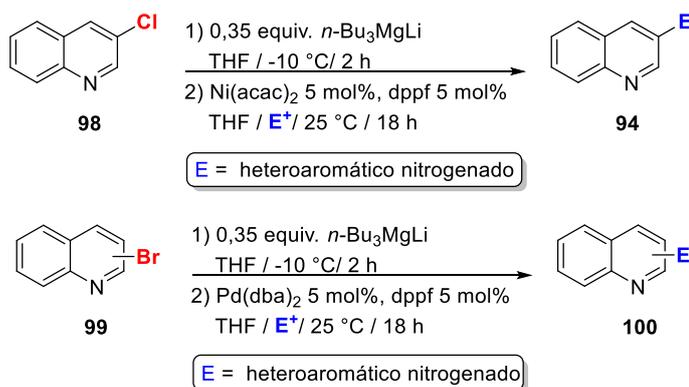
Esquema 30 – Funcionalização de bromoquinolinas via reação de troca Br/Mg



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

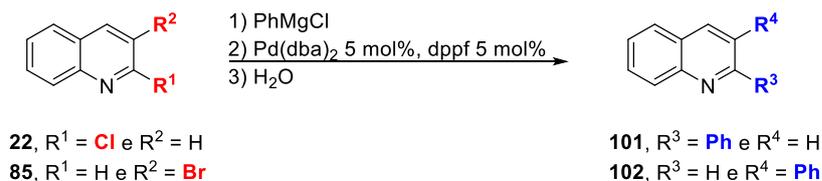
Posteriormente, os mesmos autores foram os primeiros a sintetizar uma série de heteroarilquinolinas a partir de reações de acoplamento cruzado entre os mesmos intermediários arilmagnesatos com cloretos e brometos de heteroarila utilizando $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ ou $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ como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

Esquema 31 – Síntese de heteroarilquinolinas via intermediários arilmagnesatos



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

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

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

Fonte: ORGAN *et al.*, 2007.

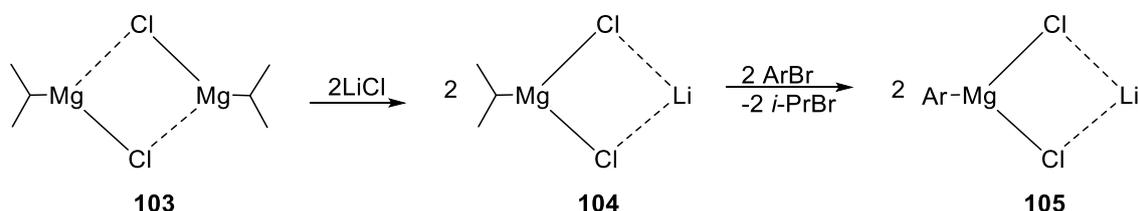
Haloquinolinas têm sido empregadas como reagentes em acoplamentos cruzados do tipo Sonogashira, Stille, Suzuki, Heck e Hiyama, como descrito numa revisão bibliográfica por Mphahlele e Lesenyeho (MPHAHLELE; LESENYEHO, 2013). Entretanto, nesse texto focaremos nas reações envolvendo espécies organometálicas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

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

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

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

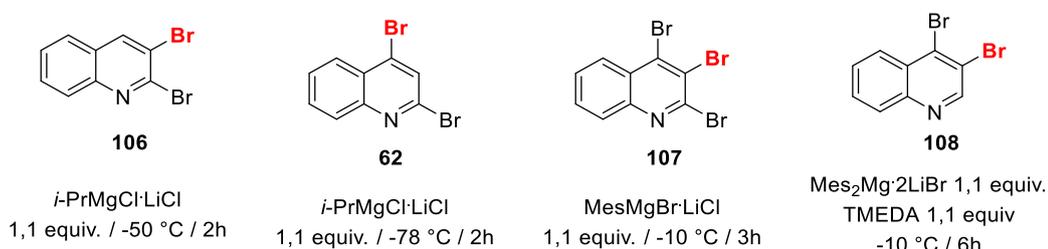
Esquema 33 – Reação de troca Br/Mg usando turbo-Grignard



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

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

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

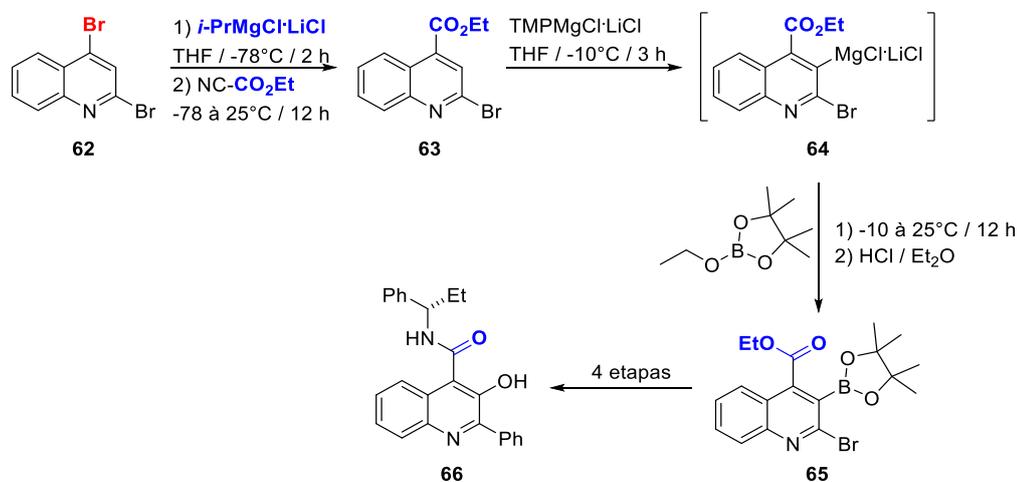


Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007.

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

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

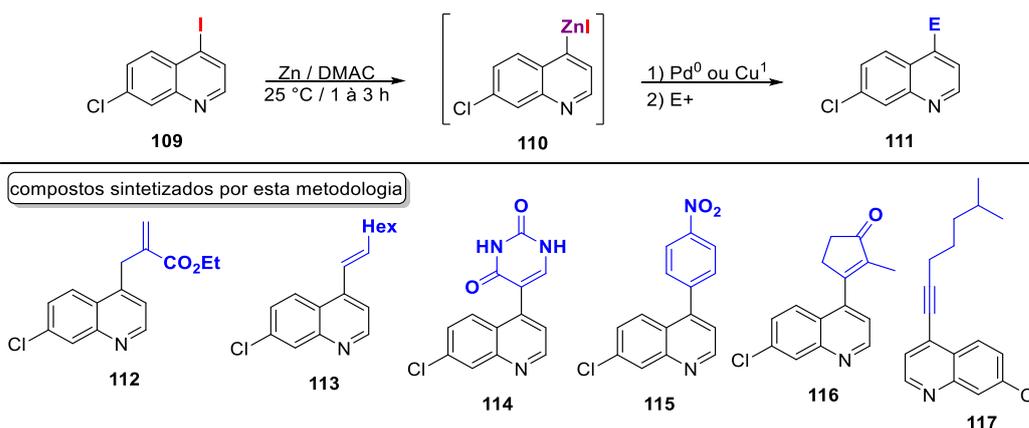
Esquema 18 – Síntese do talnetant



Fonte: BOUDET; LACHS; KNOCHHEL, 2007.

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

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

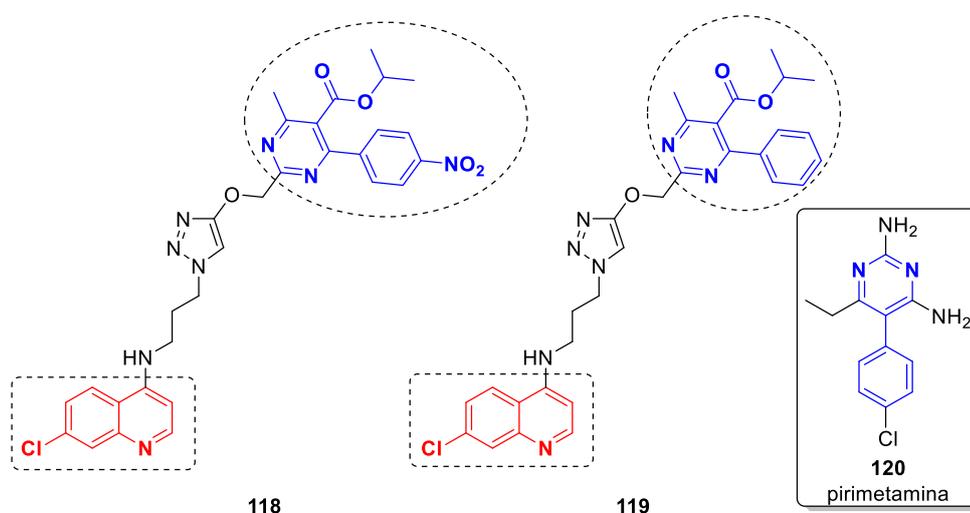


Fonte: BHANU PRASAD *et al.*, 1997.

1.5 Quinolinas: compostos com potencial atividade antiproliferativa

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

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

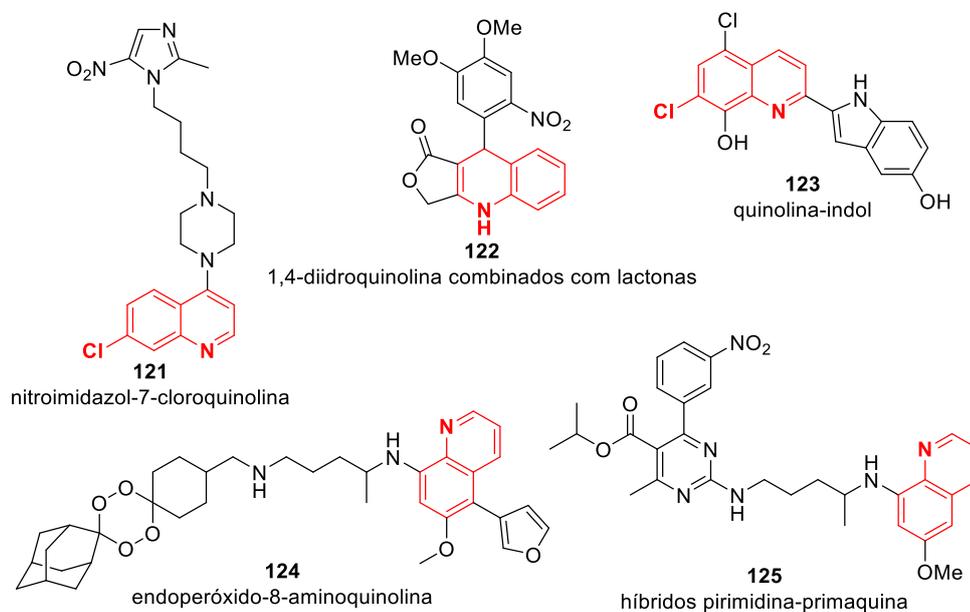


Fonte: CHOPRA; CHIBALE; SINGH, 2018; MUREGI; ISHIIH, 2009.

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

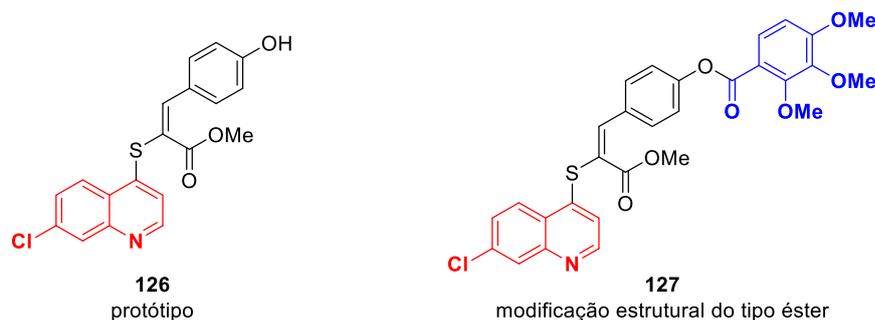
(antimicobactéria), derivados quinolina-indol como ligantes dirigidos para multialvos no tratamento da doença de Alzheimer, derivados 1,4-diidroquinolina combinados com lactonas como análogos sintéticos de lactonas ariltetralinas de lignanas com atividade antibacteriana, híbridos de endoperóxido-8-aminoquinolina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

Figura 6 - Derivados quinolínicos bioativos sintetizados pós planejamento molecular



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

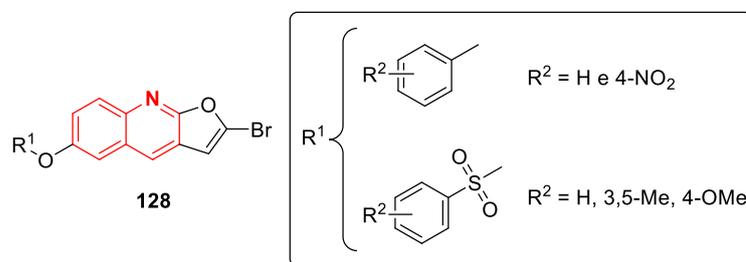
Além destes, Romero, Charris e colaboradores, no estudo de otimização do composto quinolínico protótipo **126** desenvolvido pelo próprio grupo de pesquisa, observaram que a nova série sintetizada, além de apresentar atividade antimalárica também apresentou atividade citotóxica para duas linhagens celulares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

Figura 7 - Derivados quinolínicos com atividades antimalária e antitumoral

Fonte: ROMERO *et al.*, 2018

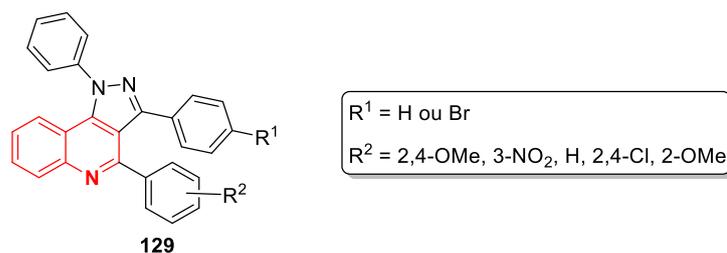
Nos últimos anos, alguns trabalhos publicados têm demonstrado a relevância do uso de quinolinas e seus análogos na busca por novos quimioterápicos, principalmente por meio da inibição de enzimas do tipo tirosina quinase, proteosoma e as envolvidas na polimerização da tubulina e no reparo de DNA (SOLOMON;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

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

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

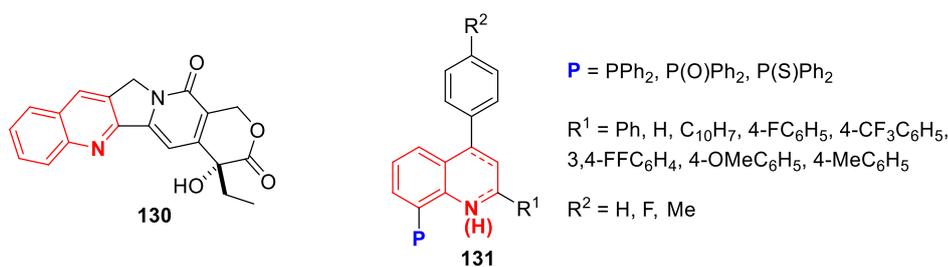
Fonte: WANG, B. *et al.*, 2018.

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

Figura 9 - Derivados pirazolo-quinolina

Fonte: KASABOINA *et al.*, 2018.

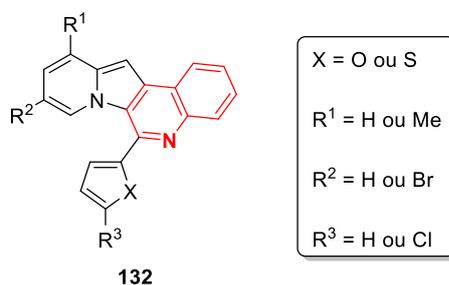
- derivados quinolínicos e 1,2,3,4-tetraidroquinolínicos contendo substituintes do tipo fósforo como agentes antiproliferativos (Figura 10), foram planejados e sintetizados como híbridos moleculares, em vista da estrutura do inibidor de topoisomerase I, camptotecina (**130**), utilizando como estratégia,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

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

Fonte: ALONSO *et al.*, 2018.

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

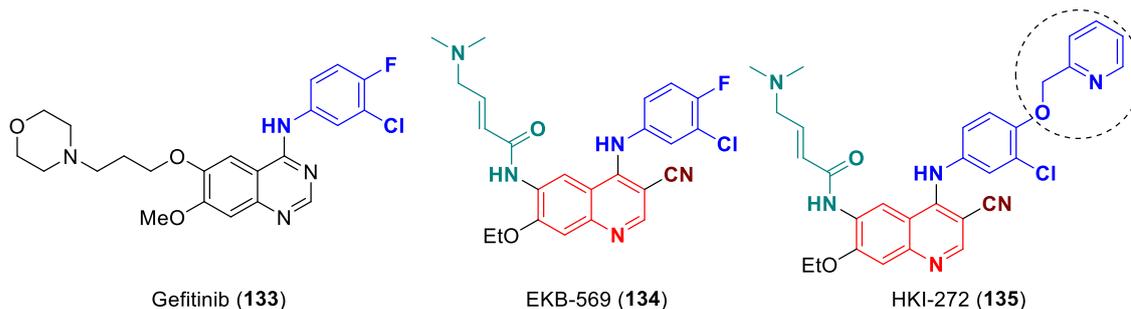
Figura 11 - Derivados quinolínicos como uma nova classe de fotossensibilizadores com atividade fotodinâmica para o tratamento do câncer



Fonte: KWON *et al.*, 2018.

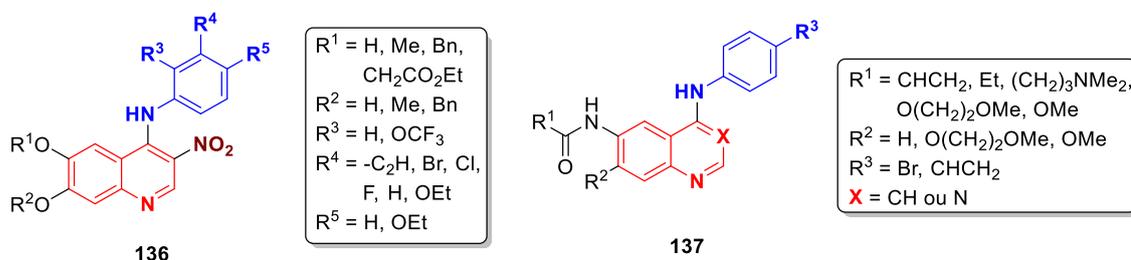
Além dos mecanismos de ação citados anteriormente usados no tratamento de neoplasias, um outro que merece destaque são os inibidores dos receptores da enzima tirosina quinase, uma vez que a presença de altos níveis de receptores de fator de crescimento epidermal (EGFR ou Her-1 ou ErbB-1) está associada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

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

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

Fonte: TSOU *et al.*, 2005.

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

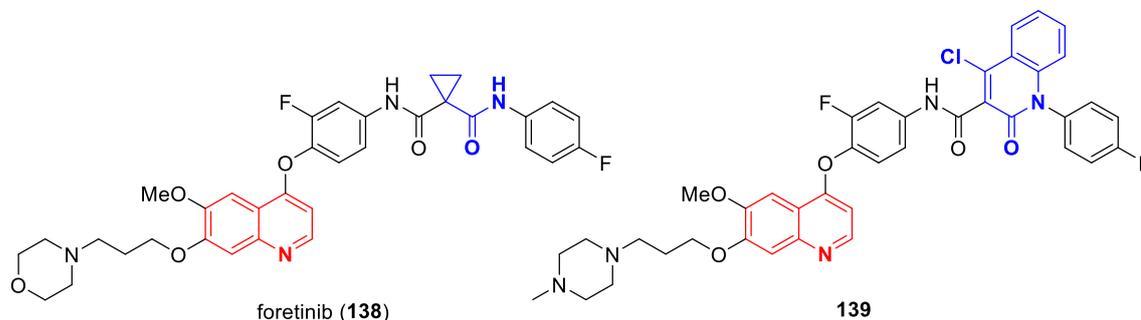
Figura 13 – Série das 3-nitroquinolinas, 4-anilinoquinazolininas e 4-anilinoquinolinas como inibidores de EGFR

Fonte: PAWAR *et al.*, 2010.

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

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

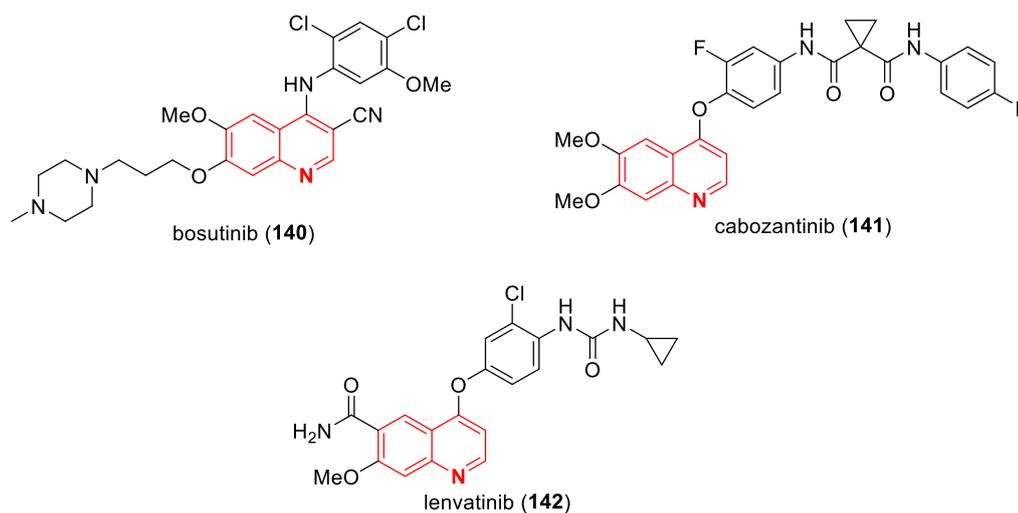
Figura 14 - Derivado 4-fenoxiquinolinas 6,7-dissubstituídas **139** sintetizado a partir do foretinib (**138**)



Fonte: TANG *et al.*, 2016.

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

Figura 15 - Derivados quinolínicos bioativos



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

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

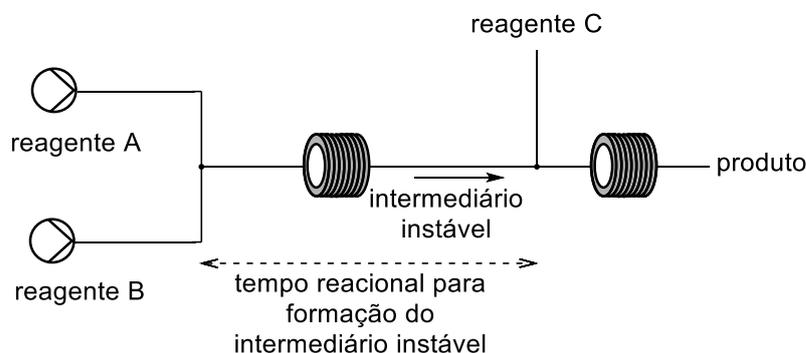
1.6 Fluxo Contínuo

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

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

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

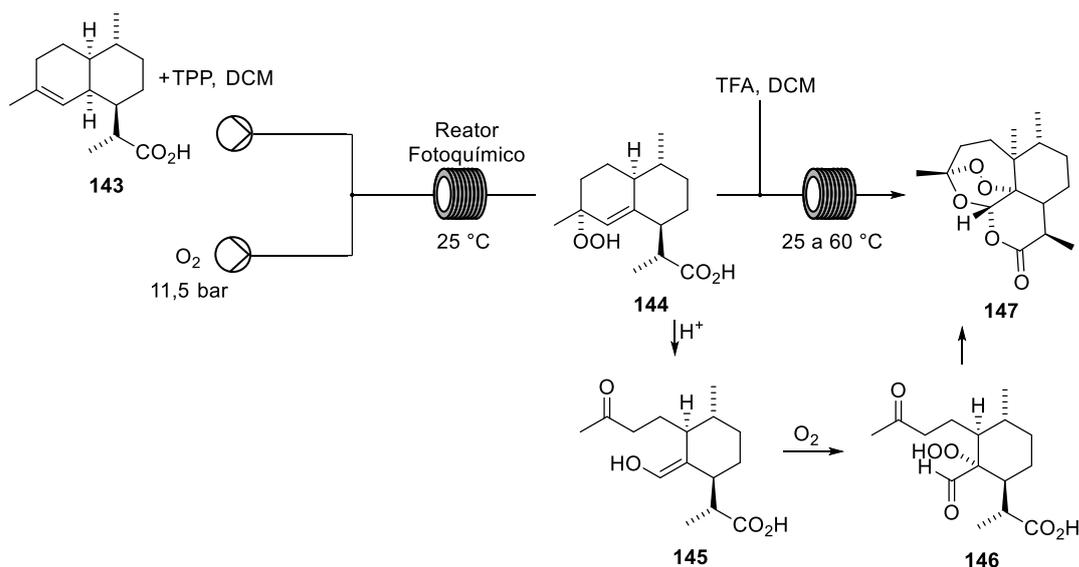
Esquema 35 – Configuração de micro reatores para intermediários de curto tempo de vida



Fonte: YOSHIDA, 2010.

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

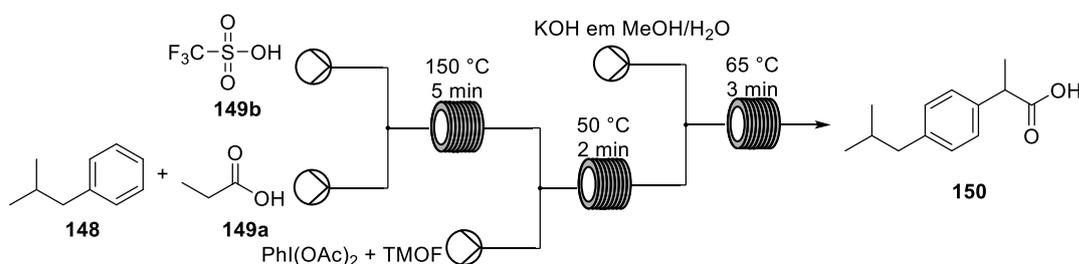
Esquema 36 – Semi-síntese da artemisina (146) em fluxo contínuo



Fonte: PASTRE; BROWNE; LEY, 2013

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

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

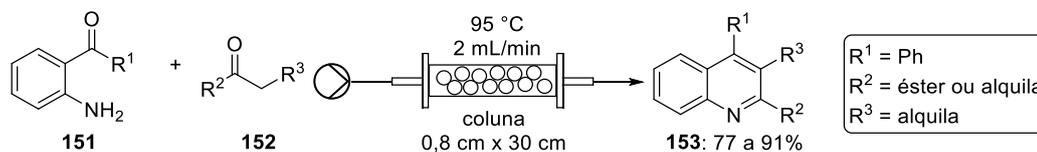


Fonte: BOGDAN *et al.*, 2009; DE ANGELIS *et al.*, 2019; GUETZOYAN *et al.*, 2013

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

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

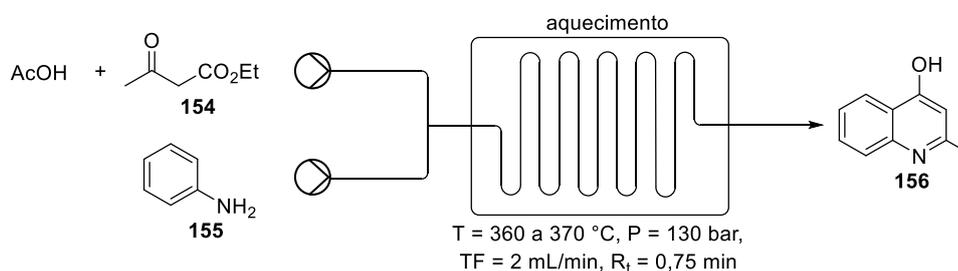
Esquema 38 – Ciclização de Friedländer em fluxo contínuo



Fonte: CRAVOTTO *et al.*, 2010.

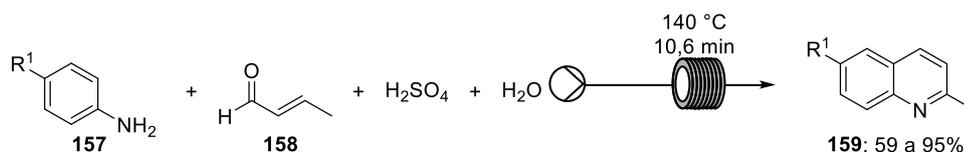
Em 2012, Lengyel, Dormán e colaboradores utilizando uma versão do reator X-Cube Flash^{TM10®}, como uma alternativa ao micro-ondas, realizaram a reação de ciclização térmica (reação de Conrad-Limpach) entre a anilina (**155**) e o β -cetoéster **154** para gerar a 2-metil-4-hidroxiquinolina **156** em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

Esquema 39 – Reação de Conrad-Limpach em fluxo contínuo



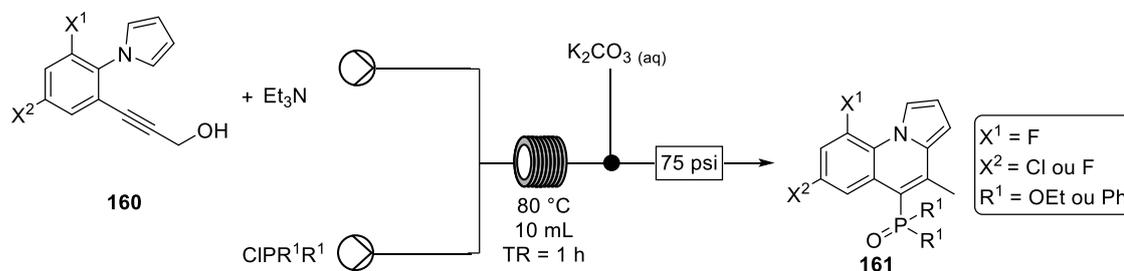
Fonte: LENGYEL *et al.*, 2012.

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

Esquema 40 – Reação de Doebner-Miller em fluxo contínuo

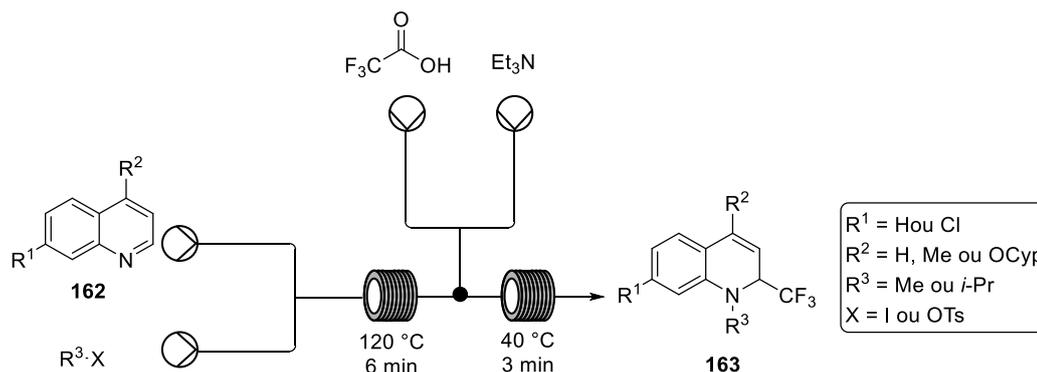
Fonte: YALGIN; LUART; LEN, 2016

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

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

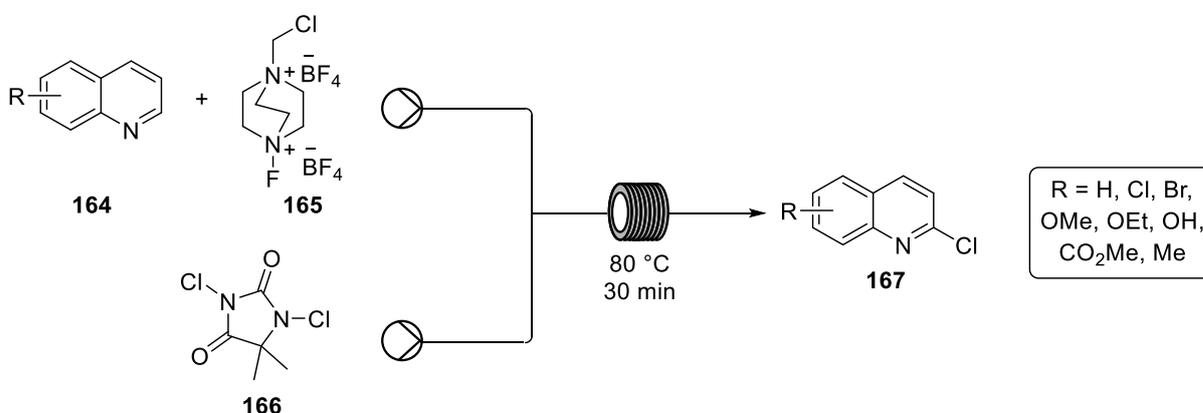
Fonte: BAUMANN; BAXENDALE, 2015

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

Esquema 42 – Trihalometilação de quinolinas em fluxo contínuo

Fonte: THERKELSEN; RASMUSSEN; LINDHARDT, 2015

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

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

Fonte: QI *et al.*, 2018.

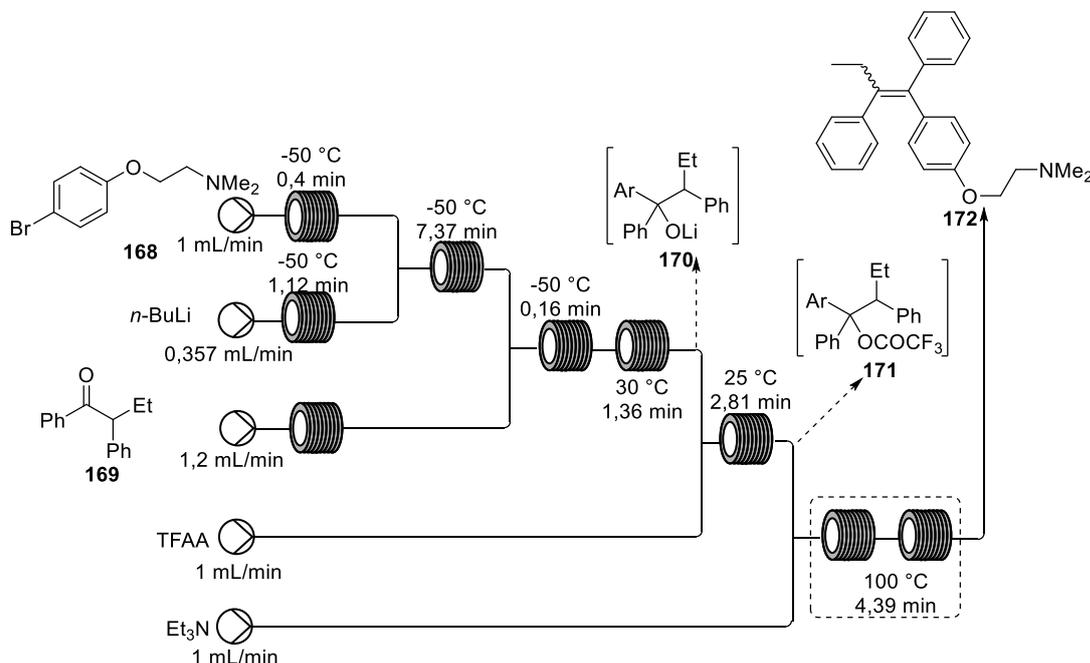
Dentre as estratégias utilizadas para a funcionalização de heteroarenos, as reações de metalação têm se mostrado uma alternativa interessante, uma vez que esta possibilita a formação de intermediários nucleofílicos capazes de reagir com uma ampla variedade de

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

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

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

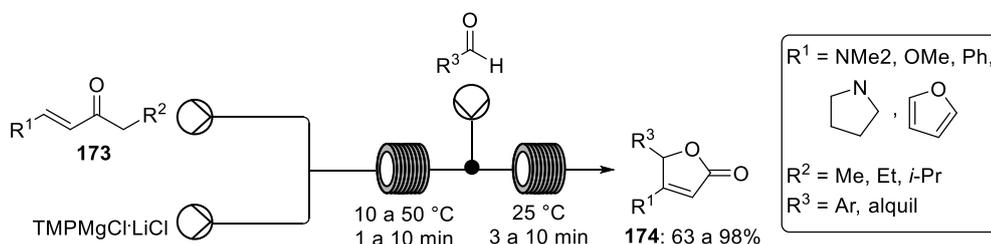
Esquema 44 – Síntese do pró-fármaco (*E/Z*)-Tamoxifeno em fluxo contínuo



Fonte: MURRAY *et al.*, 2013.

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

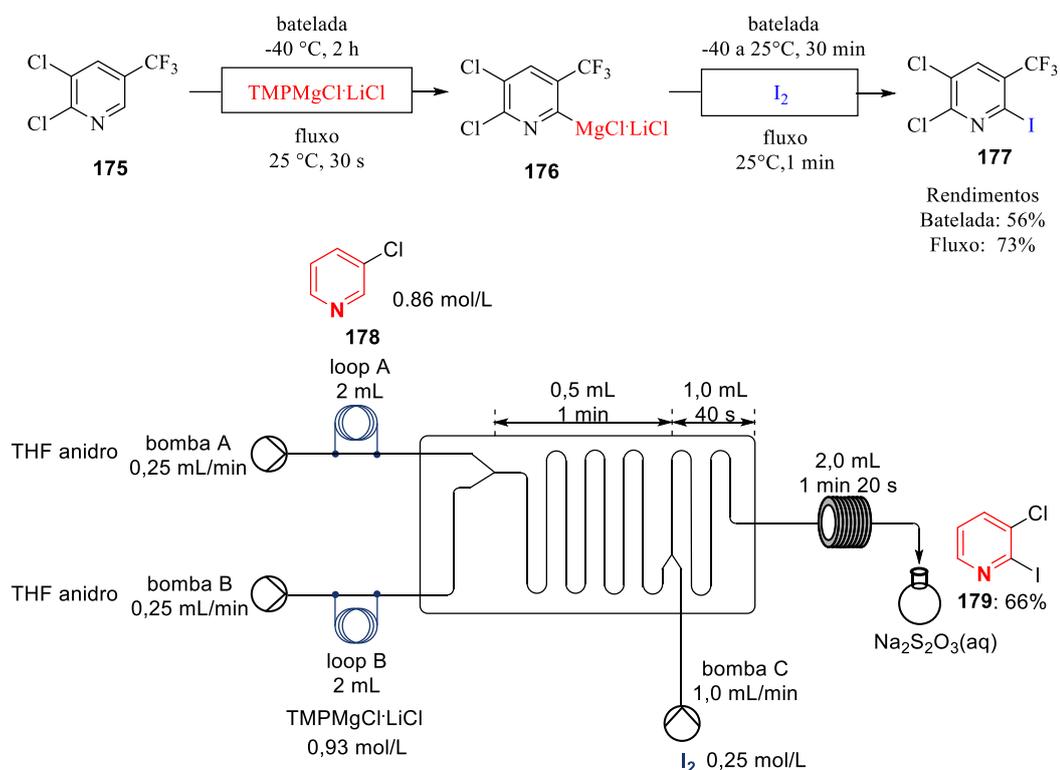
Esquema 45 – Magnesiação de acrilatos em fluxo contínuo



Fonte: GANIEK *et al.*, 2016.

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

Esquema 46 – Magnesiação de cloropiridinas substituídas em fluxo contínuo



Fonte: PETERSEN; BECKER; KNOCHEL, 2014.

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

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

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

2.2 Objetivos específicos

Este trabalho teve como objetivos específicos:

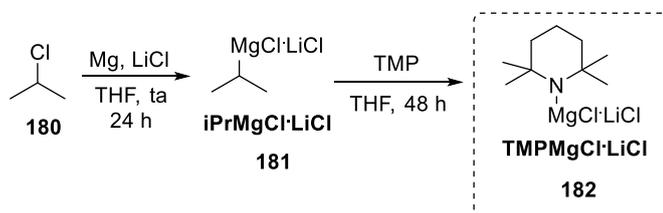
1. A funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina por meio da metalação *orto*-dirigida empregando amidetos metálicos, a qual engloba o estudo metodológico e a racionalização da seletividade;
2. Aplicação da magnesiação da 4,7-dicloroquinolina por meio do uso da base TMPMgCl.LiCl sob condições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

3 Resultados e discussão

3.1 Estudo da funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina frente a amidetos metálicos

A primeira atividade desenvolvida nesse trabalho foi o estudo de metalação da 4,7-dicloroquinolina, a qual foi objeto de estudo em outro trabalho de nosso grupo de pesquisa (VALIM, 2015). Previamente a isso, foi realizado o preparo da base mista de magnésio e lítio, $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**182**), a qual é obtida pela reação direta da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) com $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**181**), como representado no esquema 47 (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006).

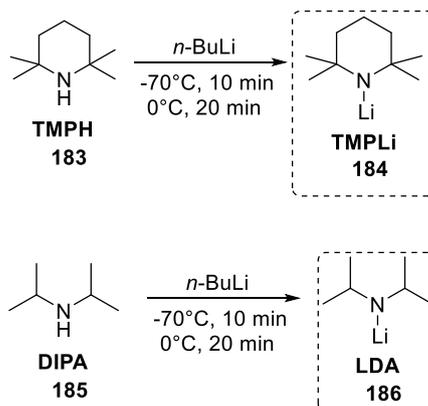
Esquema 47 – Síntese da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



Fonte: KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006.

Outros amidetos metálicos também foram utilizados como base, o LDA e o TMPLi , os quais foram preparados *in situ*, por meio da reação entre a respectiva amina secundária e o $n\text{-BuLi}$, disponível comercialmente (Esquema 48).

Esquema 48 – Síntese do TMPLi e LDA



Após o estabelecimento dos protocolos de síntese dos amidetos metálicos realizou-se a primeira parte dos estudos de metalação dirigida, o qual empregou inicialmente o iodo como eletrófilo padrão e o *n*-BuLi como base (Esquema 49). Os resultados estão apresentados na tabela 1.

Esquema 49 – Metalação do substrato **187** usando *n*-BuLi

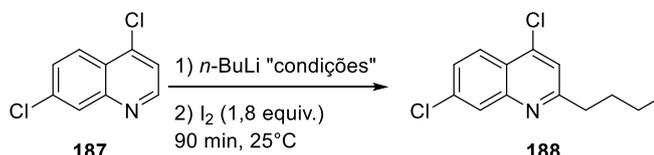


Tabela 1 – Litação da 4,7-dicloroquinolina usando *n*-BuLi

Entrada	Base	Quantidade de base (equiv.)	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Composição Cromatográfica (%) ^a	
					187	188
1	<i>n</i> -BuLi	1,0	20	-70	44	56
2	<i>n</i> -BuLi	1,0	40	-70	31	69
3	<i>n</i> -BuLi	1,0	60	-70	19	81

^a composição cromatográfica por GC-DIC

Inicialmente, foi testada a desprotonação do material de partida **187** com *n*-BuLi (Entradas de 1 a 3), o qual levou a formação de um único produto com 46% de rendimento isolado. O composto **188** foi identificado por CG-EM, RMN de ¹H e de ¹³C. Dessa forma temos que o reagente de lítio agiu como nucleófilo ao invés de abstrair hidrogênio, adicionando ao C2 seguida de oxidação para rearomatizar o anel heterocíclico (HIRNER; ZACUTO, 2009; MARSAIS, FRANCIS; BOULEY; QUEGUINER, 1979; NIKNAM; KARAMI; ZOLFIGOL, 2007; O'BYRNE; EVANS, 2008; SHMOILOVA; DYABLO; POZHARSKII, 2013; VALIM, 2015). Contudo, foi possível observar que a porcentagem de produto formado aumentou com o aumento do tempo reacional, sendo 60 minutos o utilizado nas etapas posteriores.

A partir dos resultados acima, foram testadas bases de lítio mais impedidas, como a LDA e a TMPLi, a fim de evitar a formação de produtos de adição nucleofílica (Esquema 50, Tabela 2, Entradas de 1 a 11).

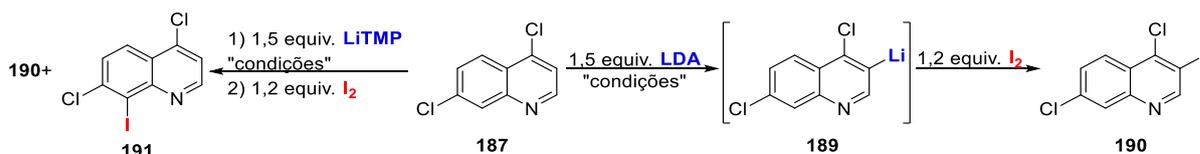
Esquema 50 – Litação do substrato **187** usando LDA ou TMPLi

Tabela 2 – Litação da 4,7-dicloroquinolina usando amideto de lítio

Entrada	Base	Equiv.	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Composição Cromatográfica (%) ^a		
					187	190	191
1	LDA	1.1	-70	30	100	-	-
2	LDA	1.1	-70	60	58	42	-
3 ^b	LDA	1.1	-70	60	37	1	62
4 ^c	LDA	1.1	-70	60	89	2	9
5	LDA	1.3	-70	60	31	67	2
6	LDA	1.5	-70	60	-	100	-
7	LDA ^d	1.5	-40	60	45	8	3
8	LDA ^e	1.5	0	60	23	35	27
9	LiTMP	1.1	-70	60	80	10	10
10	LiTMP	1.5	-70	60	20	39	41
11	LiTMP ^f	1.5	-40	60	12	8	9

^a composição cromatográfica por GC-DIC

^b pré-complexação do substrato com 0,5 equivalente de ZnCl₂ anterior a adição do LDA

^c adição de 0,5 equivalente de ZnCl₂ no LDA para a formação da base (DA)₂Zn·2LiCl

^d mistura complexa de produtos incluindo os produtos di-iodado e o de adição da base

^e mistura complexa de produtos incluindo o produto di-iodado

^f mistura complexa de produtos incluindo dímero e produto de adição da base

Primeiramente, o substrato quinolinico foi submetido a desprotonação com LDA, a qual levou a formação do produto **190** como majoritário (Entradas 2, 5 e 6). A análise por CG-DIC revelou a formação em pequena proporção de um isômero (composto **191**) com tempo de retenção maior que o do composto **190**, o que indica uma excelente seletividade para a abstração de hidrogênio (Entrada 5). De acordo com o resultado da entrada 6, verificou-se que foram necessários 1,5 equivalentes de base para a desprotonação total do substrato.

No intuito de descobrir a posição do hidrogênio abstraído, o produto da entrada 6 foi isolado com 70% de rendimento e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C . Para tanto, comparou-se os espectros de hidrogênio da 4,7-dicloroquinolina (Figura 16) e do produto **190** (Figura 17). A análise revelou alterações nos sinais dos hidrogênios H^{a} e H^{b} , os quais se apresentam como dois dupletos com constante de 4,7 Hz no substrato quinolínico. A primeira alteração refere-se ao duplete em δ 7,79 ppm, correspondente ao sinal de H^{b} , o qual encontra-se presente no material de partida e ausente no produto. A segunda refere-se ao duplete em δ 8,86 ppm, correspondente ao sinal do H^{a} na 4,7-dicloroquinolina, o qual é caracterizado como um simpleto em δ 9,01 ppm no produto, o que indica a ausência de acoplamento com H^{b} , resultado da ação da base sobre o substrato.

Figura 16 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **187**

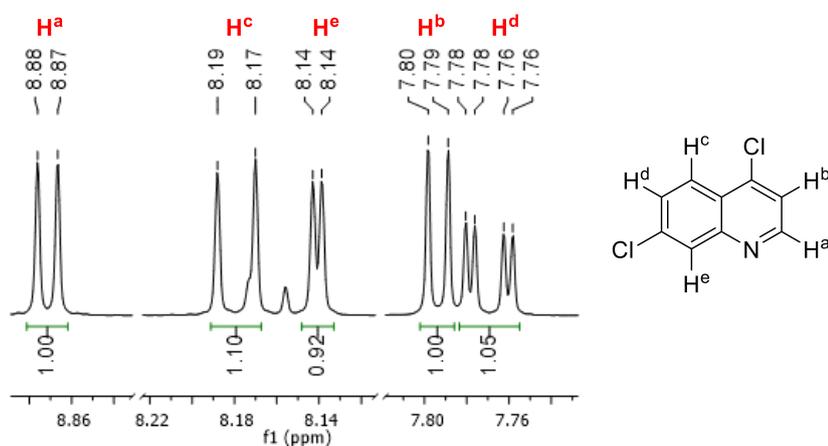
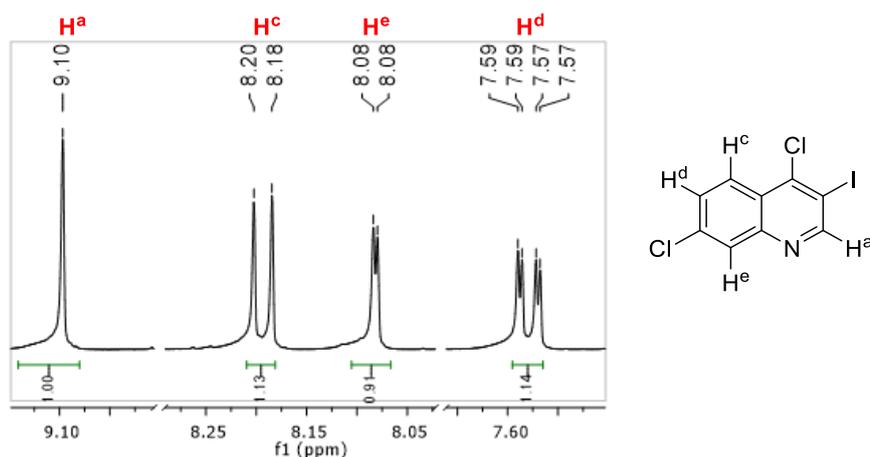


Figura 17 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do produto **190**.



A evidência da desprotonação na posição C3 também pode ser verificada pelo espectro de RMN de ^{13}C , uma vez que o sinal do carbono desta posição sofre uma blindagem do iodo deslocando-se de δ 122,0 ppm no material de partida para δ 95,3 ppm no produto. As evidências da funcionalização também puderam ser confirmadas por meio dos mapas de correlação de RMN bidimensionais, exemplificado pelo experimento do tipo HMQC, onde é possível observar a presença de um sinal que correlaciona o hidrogênio de δ 9,10 ppm ligado diretamente ao carbono de δ 157,8 ppm (Figura 18). Adicionalmente, foi obtido o mapa de correlação ^1H - ^{13}C utilizando a técnica HMBC, onde é possível observar os acoplamentos heteronucleares de H^a a longa distância, bem como as respectivas linhas satélites. Destaca-se neste último espectro as correlações do tipo J^2 e J^3 , as quais apresentam sinais mais intensos, correspondendo respectivamente aos acoplamentos com os carbonos das posições C3 e C4 (Figura 19).

Figura 18 - Ampliação da região aromática do mapa de correlação ^1H - ^{13}C do espectro de HMQC em CDCl_3 do produto **190**

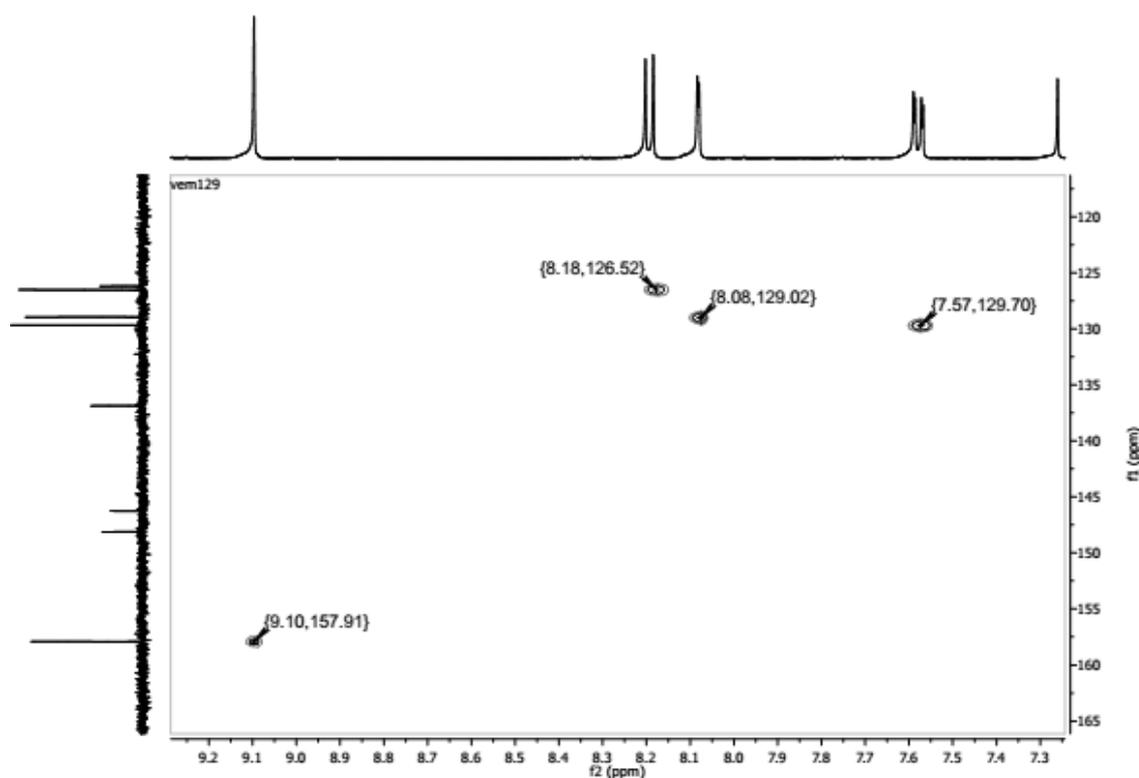
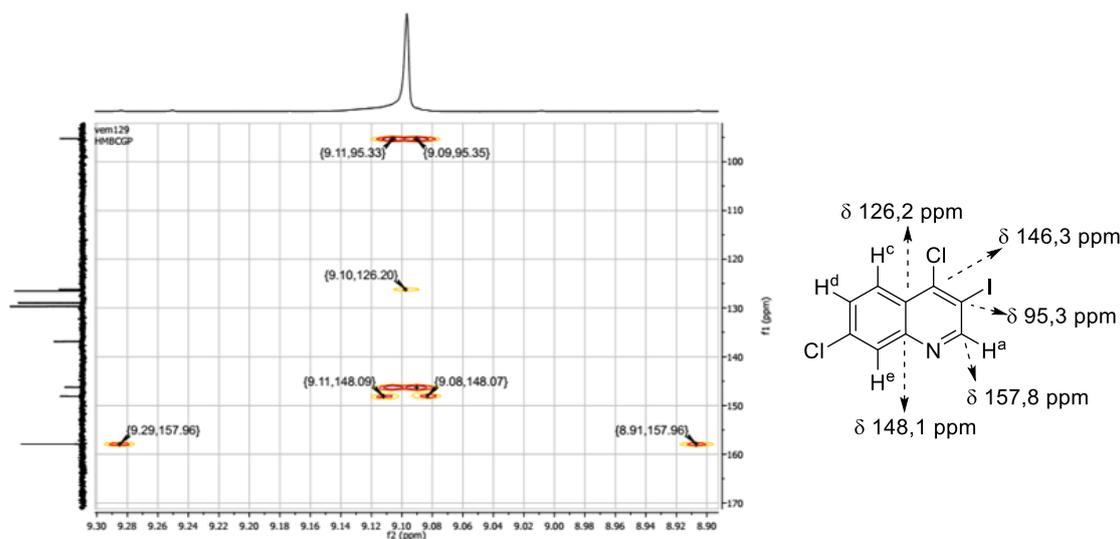


Figura 19 - Ampliação da região do sinal de H^a do mapa de correlação ¹H-¹³C do espectro de HMBC em CDCl₃ do produto **190**



A confirmação da funcionalização na posição 3 foi um resultado interessante, uma vez que são poucos os trabalhos na literatura que descrevem reações envolvendo esta posição do esqueleto quinolínico (C. N. M. BAKKER F. M. KASPERSEN A. VAN LANGEVELDE J. A. OOSTERHUIS E. K. J. PAUWELS, 1980). Logo, a LDA apresentou regioseletividade para funcionalizações na referida posição.

Posteriormente, uma segunda base de lítio foi utilizada neste estudo, a TMPLi, que apresenta diversas aplicações já descritas em síntese orgânica. Porém, o emprego deste reagente na desprotonação do substrato **187** levou a formação de dois produtos em aproximadamente igual proporção (tabela 2, entradas 9 e 10), conforme a análise por CG-DIC. A análise do bruto reacional por CG-EM mostrou que os picos referentes ao produtos apresentavam a mesma relação carga/massa (m/z 323), o que sugere a formação de isômeros, contudo os mesmos não foram isolados. Além disso, em virtude do resultado apresentado, o TMPLi se mostrou menos seletivo que o LDA, fato que já foi observado em outro trabalho de nosso grupo de pesquisa (AMARAL *et al.*, 2015).

De acordo com a tabela 2, litiações em temperaturas maiores (Entradas 7, 8 e 11) que a melhor condição determinada previamente (Entrada 6) levaram à diminuição da regioseletividade, além de gerar uma mistura complexa de produtos por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM (Figuras 20, 21 e 22).

Figura 20 - Cromatograma da litição com LiTMP a -40 °C

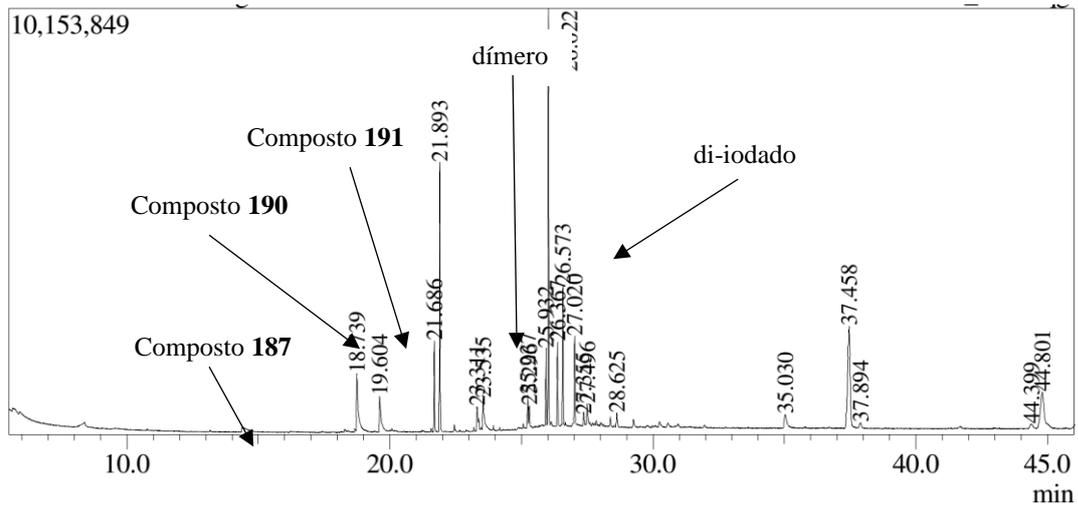


Figura 21 - Cromatograma da litição com LDA a -40 °C

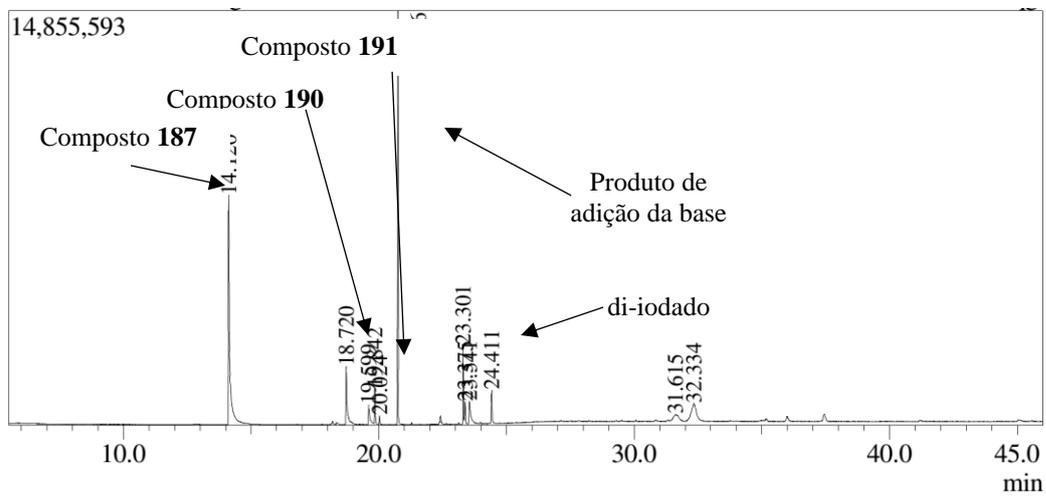
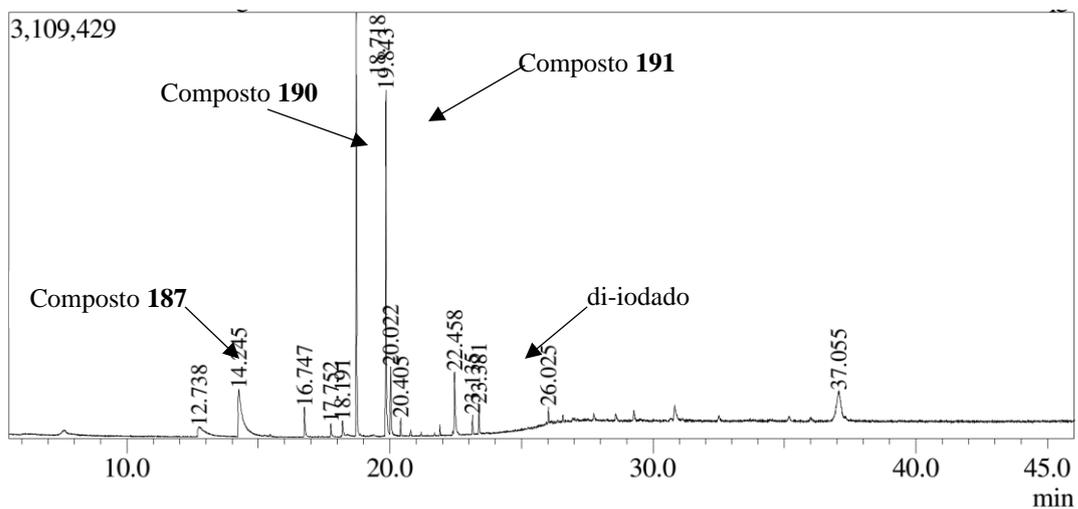
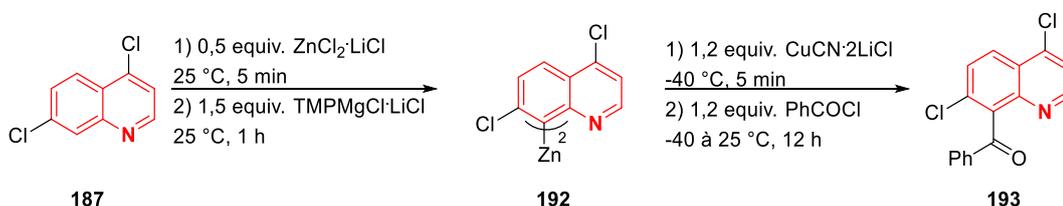


Figura 22 - Cromatograma da litição com LDA a 0 °C



Conforme relatado na introdução, o uso de amidetos de lítio neste sistema contendo 2 grupos *orto*-dirigentes competitivos (os átomos de cloro nas posições 4 e 7) para a funcionalização da posição C3 não está descrito na literatura. Por outro lado, a funcionalização na posição C8 da 4,7-dicloroquinolina já foi relatada por 2 importantes grupos de pesquisa. Unsinn, Knochel e colaboradores demonstraram que a complexação de 1 equivalente do substrato **187** com 0,5 equivalente de $ZnCl_2 \cdot LiCl$ anterior à adição de 1,2 equivalentes da base $TMPMgCl \cdot LiCl$ leva à metalação na posição C8. O organozinco **192** foi então transmetalado com 1,2 equivalentes de $CuCN \cdot 2LiCl$ para formar um intermediário organocobre, o qual reagiu com o cloreto de benzoíla (eletrófilo) levando ao produto **193** em 82% de rendimento (Esquema 51) (UNSINN; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2013; VALIM, 2015).

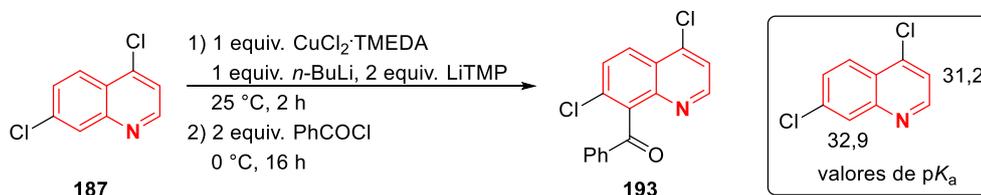
Esquema 51 – Magnesiação do substrato **187** pré-complexado com $ZnCl_2$



Fonte: UNSINN; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2013.

Um procedimento diferente foi utilizado por Snégaroff, Mongin e colaboradores, os quais prepararam a base $[(TMP)_2CuLi]$ *in situ* a partir de 1 equivalente de *n*-BuLi, 2 equivalentes de LiTMP e 1 equivalente de $CuCl_2 \cdot TMEDA$, a qual abstraiu o hidrogênio da posição C8 gerando um intermediário organocobre, o qual foi capturado com cloreto de benzoíla levando ao produto **155** em 10% de rendimento. Nesse trabalho são apresentados os cálculos de DFT para diversos heterociclos nitrogenados, dentre eles a 4,7-dicloroquinolina, a qual apresentou as posições C3 e C8 como as mais ácidas, respectivamente (Esquema 52). Os autores justificaram a funcionalização preferencial em C8 por meio da complexação da base “ato” de cobre ao nitrogênio do heterociclo (SNÉGAROFF *et al.*, 2011).

Esquema 52 – Metalação do substrato **187** usando $[(TMP)_2CuLi]$



Fonte: SNÉGAROFF *et al.*, 2011

Entretanto, os dois trabalhos apresentam a síntese de apenas um derivado quinolínico obtido a partir da reação de um intermediário organocobre com um eletrófilo específico, o cloreto de benzoíla. Nesse sentido, iniciou-se a investigação da funcionalização da 4,7-dicloroquinolina empregando a base mista de magnésio e lítio, devido a facilidade em se obter um intermediário organomagnésio, capaz de reagir com diferentes eletrófilos, o que traria relevância para as novas moléculas sintetizadas.

Dessa forma, inicialmente foi realizada uma varredura (Tabela 3) das condições reacionais para a funcionalização da posição C8 (Esquema 53). Nesse sentido, a desprotonação da 4,7-dicloroquinolina com a base mista $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi testada em diferentes condições reacionais (Tabela 3, Entradas de 1 a 15), nas quais foram variados os seguintes parâmetros: temperatura, quantidade da base e adição de 0,5 equivalente de ZnCl_2 .

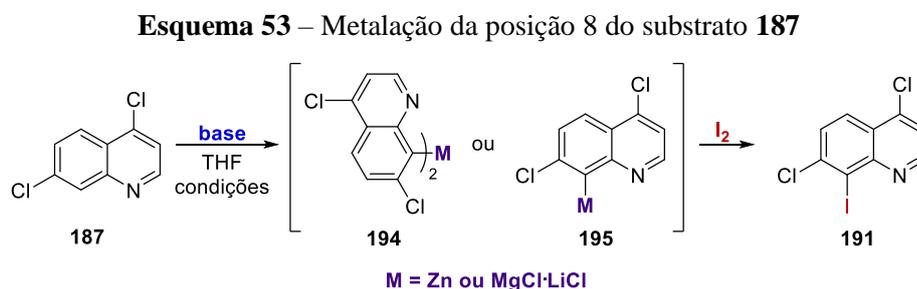


Tabela 3 - Condições reacionais para a metalação da posição C8 da 4,7-dicloroquinolina

Entrada	Base	Equiv.	ZnCl_2 (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (min)	Composição Cromatográfica (%) ^a	
						187	191
1	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.2	0.5	-20	60	9	91
2	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.3	-	-20	60	12	88
3	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.3	0.5	-20	60	8	92
4	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.3	-	0	60	18	82
5	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.3	0.5	0	60	13	87
6	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.1	-	25	60	23	77
7	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.2	-	25	30	54	46
8	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	1.2	-	25	60	26	74

9	TMPMgCl·LiCl	1.2	-	25	120	26	78
10	TMPMgCl·LiCl	1.2	0.5	25	60	13	87
11	TMPMgCl·LiCl	1.3	-	25	60	25	75
12	TMPMgCl·LiCl	1.3	0.5	25	60	18	82
13	TMPMgCl·LiCl	1.5	-	25	60	8	92
14	TMPMgCl·LiCl	1.5	0.5	25	60	<1	>99
15	(TMP) ₂ Mg·LiCl	0.55	-	25	60	44	56

^a Composição cromatográfica via CG-DIC

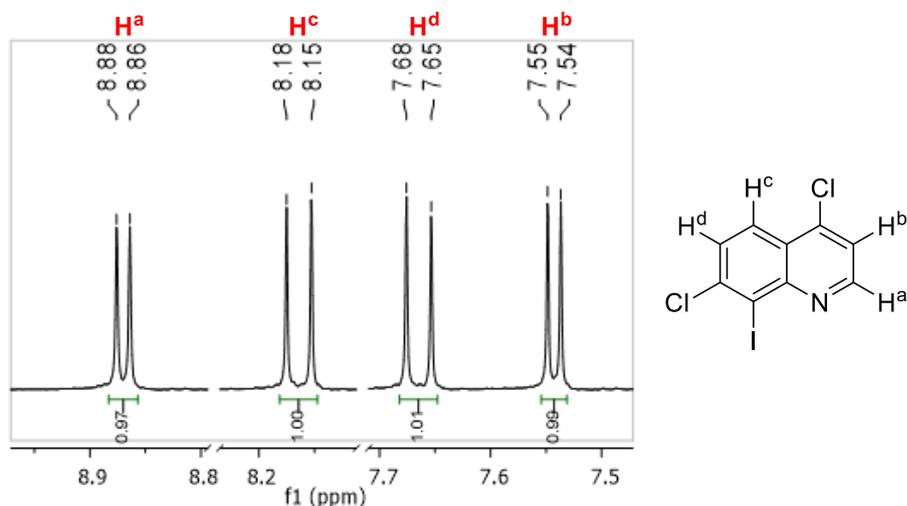
O emprego dos amidetos mistos de magnésio e lítio levou a formação de um único produto em conversões que vão de moderada a boas em função da condição reacional. No estudo metodológico, foram testadas concentrações crescentes da base TMPMgCl·LiCl, na presença e na ausência de 0,5 equivalente ZnCl₂, em 3 temperaturas diferentes (-20, 0 e 25 °C). As entradas de 1 a 6 e de 8 a 14 apresentaram conversões de boas a excelentes, sendo que aquelas em que o substrato foi precomplexado com ZnCl₂, apresentaram porcentagens ligeiramente maiores que na ausência do sal de zinco ao se comparar a composição cromatográfica das condições reacionais testadas (Tabela 3).

Nas entradas de 7 a 9, o tempo reacional foi a variável a ser controlada, a fim de se determinar a influência do efeito acelerador do sal de zinco relatado por Knochel e colaboradores. As diferenças nas porcentagens do produto **191** refletem que a desprotonação com TMPMgCl·LiCl ocorre em aproximadamente 60 min, uma vez que, dobrando o tempo, há apenas um aumento em 4% na formação do produto **191**. Comparando as entradas 8 e 10, tem-se que a presença do sal de zinco aumentou em 13% a formação do produto **191**. Desse modo, de acordo com as condições testadas, não foi possível observar uma melhora significativa em virtude do efeito acelerador quando comparado com os relatos da literatura, o que nos levou a aumentar o escopo da metodologia, a partir da reação entre o intermediário organomagnésio e diferentes eletrófilos (UNSINN; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2013).

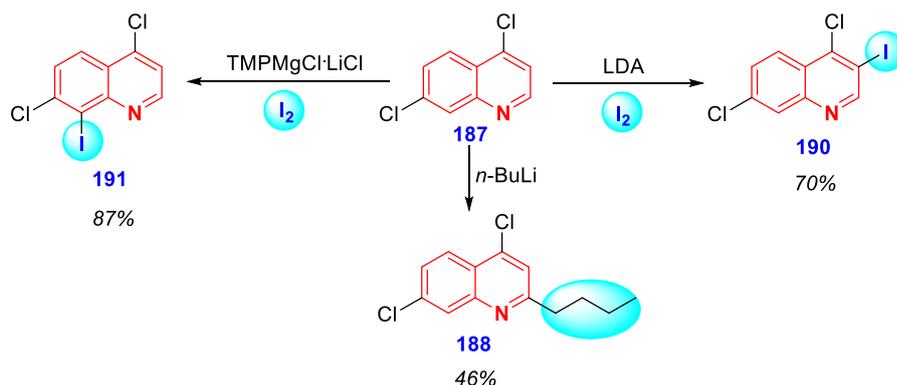
A desprotonação com a (TMP)₂Mg·2LiCl (diamideto de magnésio) em baixa concentração não foi superior ao monoamideto de magnésio (Tabela 1, Entrada 15), o que contribui para a priorização do uso da TMPMgCl·LiCl para o aumento do escopo da metodologia.

A análise comparativa dos espectros de RMN ^1H da 4,7-dicloroquinolina (figura 16) e do produto **191** (Figura 23) mostrou alterações nos sinais dos hidrogênios H^d e H^e , os quais acoplam com constante de $J = 2,1$ Hz, valor característico de acoplamento *meta*, como observado na figura 16. No espectro do produto **191**, o duplete δ 8,14 ppm, correspondente ao hidrogênio H^e , está ausente e o sinal do H^d corresponde a um duplete em δ 7,66 ppm, o qual era um duplo duplete no material de partida. Estes dados espectrométricos revelam que no composto **191** o H^d irá acoplar apenas com o H^c com constante $J = 9,0$ Hz cujo valor corresponde a um acoplamento *orto*, indicando que a base de magnésio abstraiu seletivamente o hidrogênio H^e . A substituição de H^e por iodo pode ser observada no espectro de RMN ^{13}C por meio do sinal em δ 108,1 ppm, o qual é mais blindado em relação ao substrato quinoliníco **187**.

Figura 23 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do produto **191**.

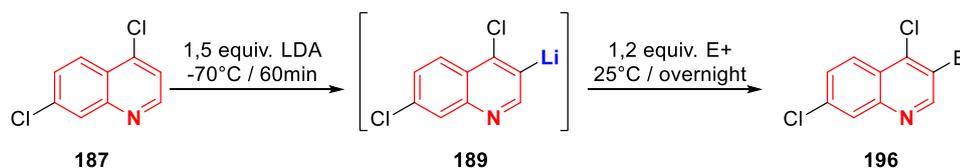


Logo, os resultados descritos acima mostram a funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina em função da base empregada, ou seja, por meio do LDA é possível funcionalizar a posição C3, enquanto que o $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ funcionaliza a posição C8 (Esquema 54).

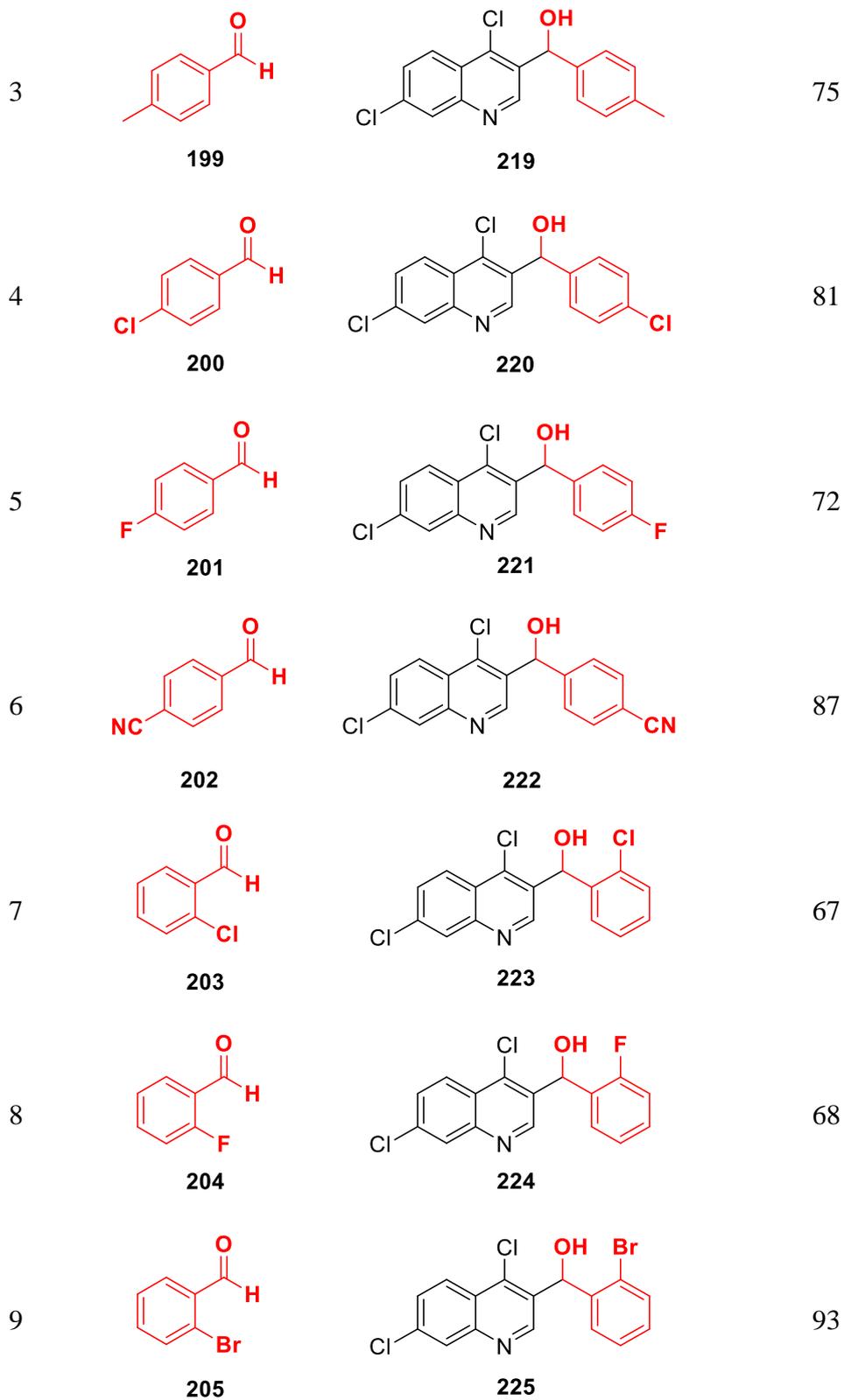
Esquema 54 – Funcionalização regioseletiva das posições 2, 3 e 8 do substrato **187**


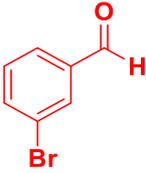
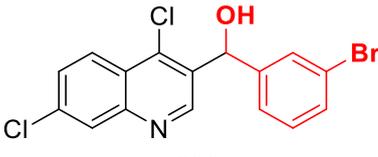
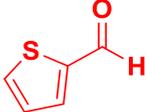
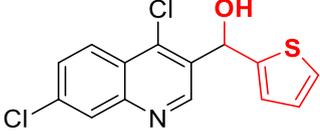
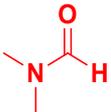
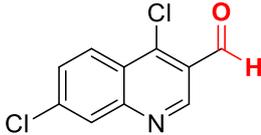
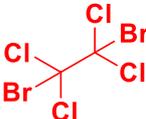
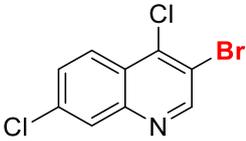
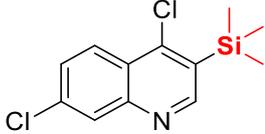
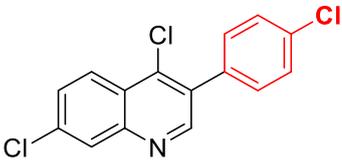
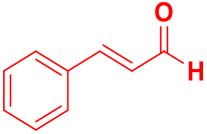
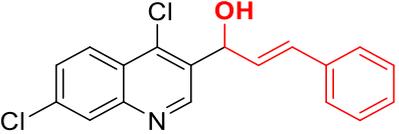
3.2 Funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina utilizando LDA

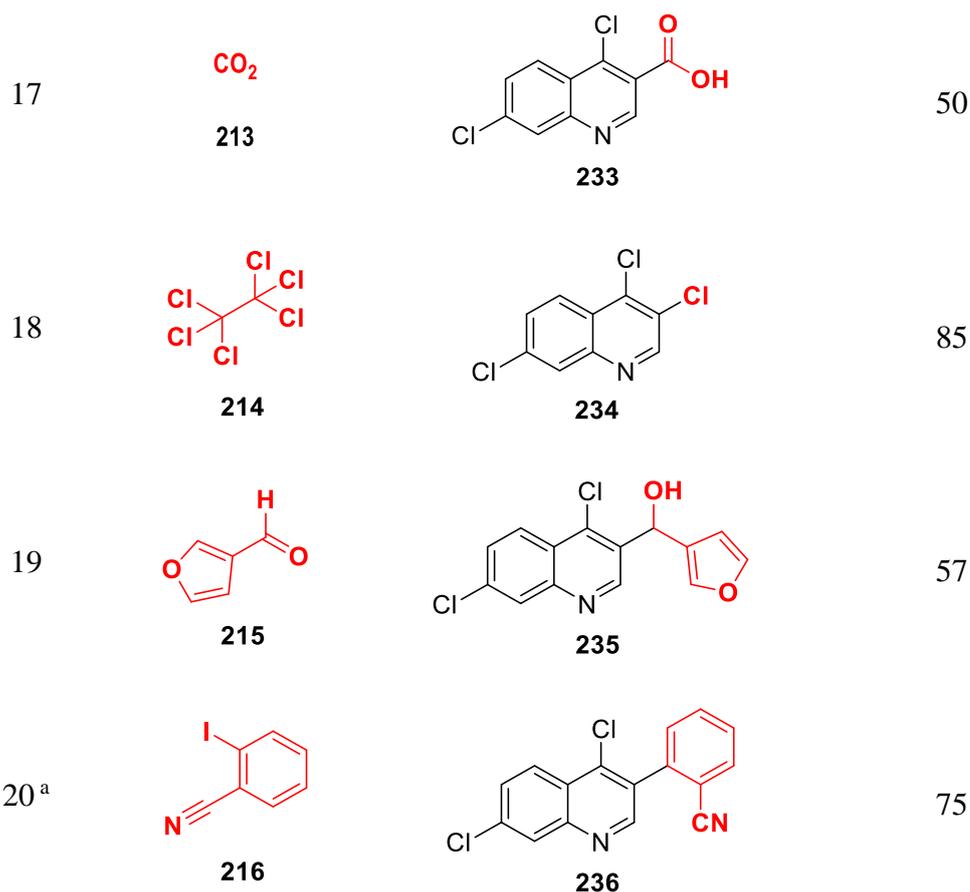
Após a determinação da regioseletividade em função do amideto metálico utilizado, a 4,7-dicloroquinolina (**187**) foi submetida a litiação com LDA, conforme condição pré-estabelecida (Tabela 2, entrada 6), para gerar o intermediário **189**, o qual foi submetido a reação com 1,2 equivalentes de diferentes eletrófilos como: aldeídos, doadores de halogênio, haleto de arila, amida e cloreto de trimetilsilinao (Esquema 55, Tabela 4).

Esquema 55 – Litiação da posição 3 do substrato **187** seguida da reação com eletrófilo

Tabela 4 – Metalação seletiva de **187** com LDA seguida pela reação com eletrófilos

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1			73
2			86



10	 <p>206</p>	 <p>226</p>	84
11	 <p>207</p>	 <p>227</p>	93
12	 <p>208</p>	 <p>228</p>	74
13	 <p>209</p>	 <p>229</p>	72
14	 <p>210</p>	 <p>230</p>	38
15 ^a	 <p>211</p>	 <p>231</p>	50
16	 <p>212</p>	 <p>232</p>	50



^a Acoplamento cruzado de Negishi utilizando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalisador

De acordo com a tabela 4, foi possível gerar uma família de derivados quinolínicos do tipo **196** em rendimentos que variam de moderados a excelentes, com exceção da entrada 14, que apresentou rendimento baixo. Cabe destacar as reações do intermediário **189** com diferentes aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos, contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons nas posições *orto*, *meta* e *para* em relação a carbonila do aldeído, a partir das quais foram sintetizados diversos derivados carbinólicos (compostos de **217** a **227**, **232** e **235**) em bons rendimentos. Além dos diferentes aldeídos utilizados, a metodologia se mostrou eficaz no preparo dos compostos **228**, **229** e **230**, a partir da reação do intermediário **189** com DMF, 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano e cloreto de trimetilsilila, respectivamente.

Além disso, o intermediário organolítio **189** foi reativo frente ao dióxido de carbono, formando um derivado ácido carboxílico **233** em 50% de rendimento, sem a necessidade de purificação por coluna em sílica gel, sendo uma extração ácido-base suficiente para o isolamento do produto. Foram obtidos em bons rendimentos os produtos **234**, **231** e **236**, sendo o primeiro uma molécula triclorada, a qual foi explorada na aplicação sintética a ser relatada adiante e os demais foram gerados por meio da reação de acoplamento cruzado de Negishi em

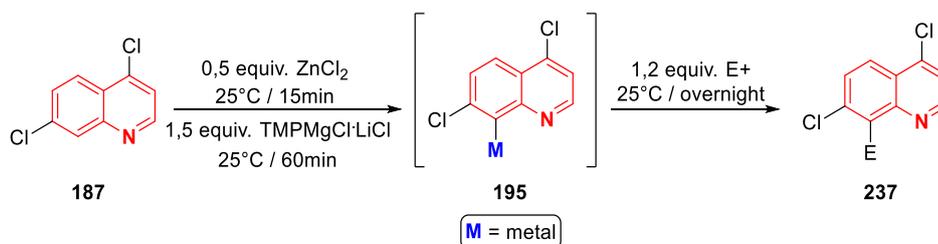
presença de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ como catalisador, após transmetalização do intermediário organolítico **189** com ZnCl_2 .

Por fim, foram realizadas algumas reações envolvendo o composto **187** e os seguintes eletrófilos: óxido de estireno, cloreto de benzoila e cloreto de tiofeno-2-carbonila, empregando diretamente o intermediário **189** no primeiro caso e acoplamento do tipo Negishi ou via formação de intermediário do tipo organocobre gerados por meio da transmetalização com $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ou $\text{CuCl}\cdot 2\text{LiCl}$. Contudo, não foi possível observar a formação do produto.

3.3 Funcionalização regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

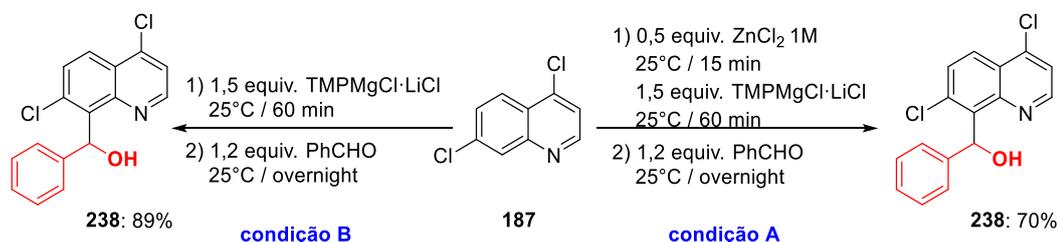
Após a obtenção de diferentes derivados quinolínicos funcionalizados na posição C3 e no intuito de gerar uma biblioteca maior de compostos, investigou-se a reatividade do intermediário organometálico **195** obtido pela desprotonação do substrato **187** com a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Esquema 56).

Esquema 56 – Metalação da posição 8 do substrato **187** pré-complexado com ZnCl_2



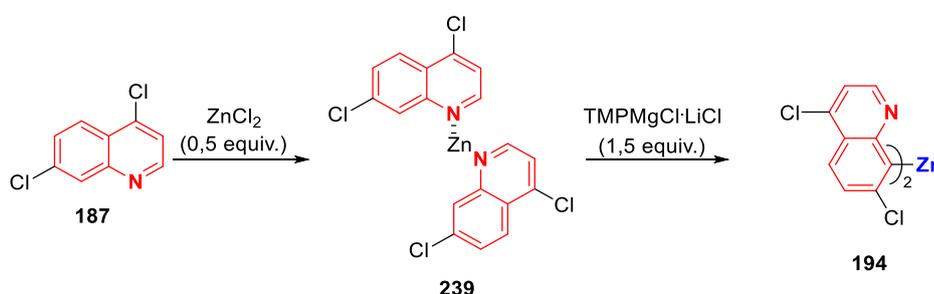
De acordo com a entrada 14 da tabela 3, a melhor condição para a iodação da posição 8 ocorreu na presença de ZnCl_2 , porém foi necessário realizar um ensaio inicial para comprovar a necessidade ou não desse aditivo para a síntese de derivados carbinólicos, utilizando benzaldeído como o eletrófilo padrão (Esquema 57).

Esquema 57 – Metalação do substrato **187** na presença (A) ou ausência (B) de ZnCl_2



A mesma reação foi testada na presença (condição A) e na ausência (condição B) de ZnCl_2 , cuja adição é anterior a da base mista de lítio e magnésio (DONG *et al.*, 2009). A análise dos cromatogramas dos brutos reacionais das duas condições revelou que na presença do sal de zinco apenas 70,2% do material de partida **187** era convertido no composto **237**, ao passo que na condição B a conversão foi total. Em 2010, Bernhardt, Knochel e colaboradores, a partir da reação de inserção oxidativa, relataram a adição direta de reagentes organozinco funcionalizados em benzaldeídos substituídos na presença de MgCl_2 (BERNHARDT, METZGER, KNOCHEL, 2010). Contudo, o intermediário **194** (Esquema 58) formado, por ser diferente do reportado por Knochel e colaboradores, em função da quantidade de magnésio presente no meio reacional, provavelmente não é reativo o bastante para reação com benzaldeído, o que nos motivou a usar uma condição reacional isenta de sais de zinco para o preparo de carbinóis.

Esquema 58 – Desprotonação do substrato **187** pré-complexado com ZnCl_2 usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



A partir dos resultados preliminares com benzaldeído, iniciou-se a síntese de derivados quinolínicos funcionalizados na posição C8 (Esquema 59, Tabela 5).

Esquema 59 – Magnesiação da posição 8 do substrato **187** seguida da reação com eletrófilos

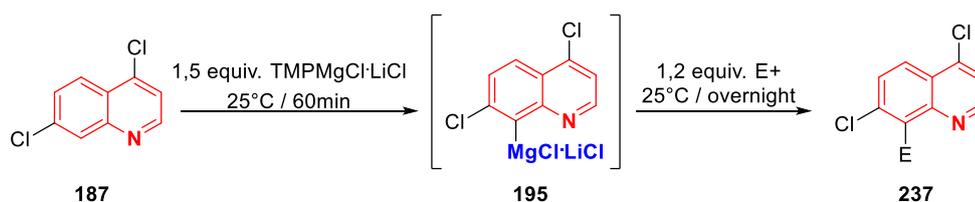
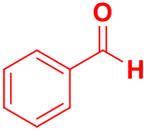
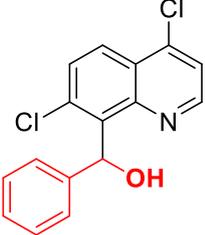
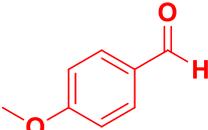
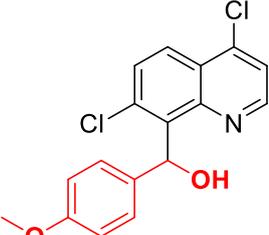
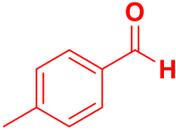
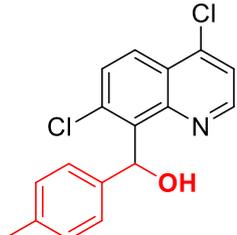
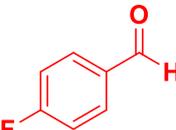
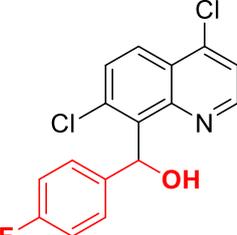
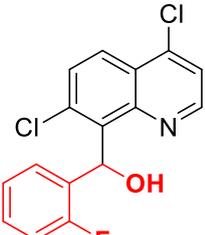
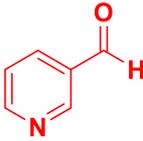
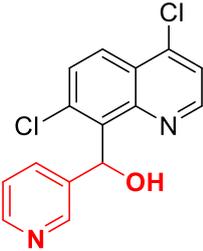
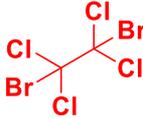
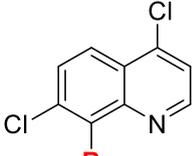
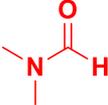
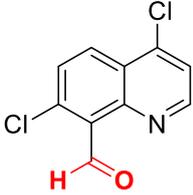
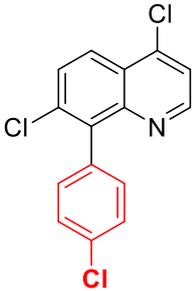


Tabela 5 – Metação seletiva do composto **187** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida pela reação com eletrófilos

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1	 197	 238	66
2	 198	 241	32
3	 199	 242	51
4	 201	 243	57
5	 204	 244	48

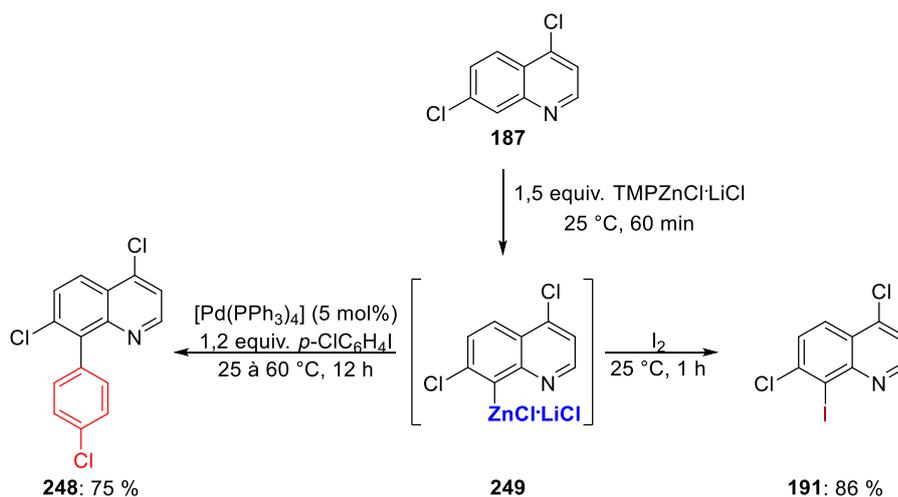
6	 240	 245	51
7	 209	 246	42
8	 208	 247	44
9	 211	 248	54

De acordo com a tabela 5, diferentes derivados quinolínicos do tipo carbinólico puderam ser sintetizados a partir de aldeídos heteroaromáticos e aromáticos contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons nas posições *orto* e *para* em relação a função carbonila. Os compostos **238** e de **241** a **245** foram obtidos em rendimentos moderados devido a formação de interações intramoleculares do tipo ligação de hidrogênio entre a hidroxila do álcool e o nitrogênio do anel heterocíclico, o que dificultou a purificação dos mesmos na forma de sólidos, em virtude da eluição conjunta com impurezas de polaridades semelhantes.

Além dos eletrófilos do tipo aldeído foram explorados DMF, 1-cloro-4-iodobenzeno e 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloretano. O derivado formilado **247** foi obtido em 44% de rendimento, o produto da reação de acoplamento cruzado de Negishi **248** foi isolado em 54% de rendimento, utilizando $[Pd(PPh_3)_4]$ como catalisador e o derivado bromado **246** foi isolado em 42% de rendimento.

Após a consolidação da metodologia de funcionalização da posição C8 a partir do intermediário organomagnésio **195** e do estudo metodológico que avaliou a possibilidade do uso de um intermediário diorganozinco do tipo **194**, foi investigada a formação de um intermediário do tipo organozinco **249** (Esquema 60). Dentre as bases de Hauser-Knochel, a $TMPZnCl \cdot LiCl$ tem sido uma base eficiente para a desprotonação de anéis aromáticos e heteroaromáticos (MOSRIN; KNOCHHEL, 2009). Nesse sentido, a base mista de zinco e lítio, preparada *in situ* a partir da $LiTMP$ e $ZnCl_2$, foi empregada na metalação do substrato **187** nas mesmas condições reacionais da base mista de magnésio e lítio, levando ao produto iodado **191** em 86% de rendimento. Foi permitido também ao intermediário **249** reagir com o 1-cloro-4-iodobenzeno levando ao produto **248** em 75% de rendimento, sob as condições reacionais do acoplamento cruzado de Negishi, na presença de $[Pd(PPh_3)_4]$ como catalisador (Esquema 60).

Esquema 60 – Metalação da posição 8 do substrato **187** usando $TMPZnCl \cdot LiCl$

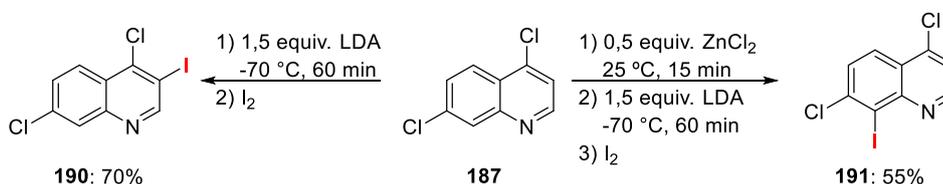


Contudo, nas condições de metalação estabelecidas acima, o intermediário organozinco **249** não foi capaz de reagir com o benzaldeído para formar derivados quinolínicos do tipo carbinólico. A baixa reatividade dos reagentes organozinco frente a eletrófilos carbonílicos, como aldeídos, cetonas e dióxido de carbono, já foi relatada na literatura, o que implica no uso de estratégias alternativas para a aplicação sintética de tais organometálicos como a transmetalção com metais de transição como Pd, Cu e outros sais e a complexação com ácido

de Lewis para ativação da carbonila (BERNHARDT *et al.*, 2011; MANOLIKAKES *et al.*, 2014; METZGER *et al.*, 2010).

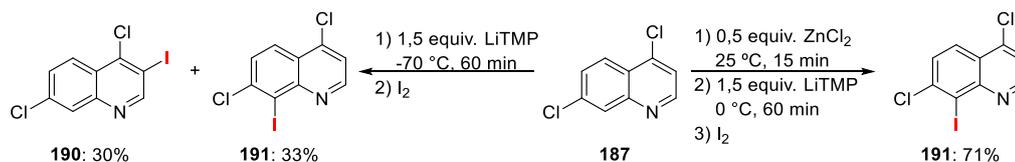
Logo, tanto a base mista de zinco e lítio quanto a base mista de magnésio e lítio proporcionam a funcionalização da posição C8 da 4,7-dicloroquinolina **187**, a qual já foi estabelecida nos trabalhos dos grupos de Knochel e Mongin. A partir do exposto acima e dos dados da literatura, os resultados obtidos até agora apontam para uma nova perspectiva para utilização dos sais de zinco em reações de metalações empregando amidetos metálicos, a qual se baseia no efeito dirigente da regioselectividade. A tabela de condições reacionais empregadas na etapa de litição apontava que a pré-complexação do substrato **187** com $ZnCl_2$ seguida da reação com LDA promovia a alteração do sítio de abstração do hidrogênio, ou seja, na ausência do sal de zinco a funcionalização ocorre na posição 3, enquanto que na presença do sal de zinco a posição 8 é a funcionalizada (Esquema 61).

Esquema 61 – Metalação do substrato **187** usando LDA na presença e ausência de $ZnCl_2$



Em nosso grupo de pesquisa vem sendo estudada a funcionalização de substratos heteroaromáticos pré-complexados com $ZnCl_2$ utilizando LiTMP, a qual foi aplicada na 4,7-dicloroquinolina **187** levando à formação majoritária do isômero funcionalizado na posição 8. Desse modo, o uso do sal de zinco dirigiu a seletividade da base LiTMP, a qual não se mostrou seletiva para as posições 3 e 8 (formação dos isômeros na proporção de 1:1), conforme descrito anteriormente (Esquema 62).

Esquema 62 – Metalação do substrato **187** usando LDA na presença e ausência de $ZnCl_2$



Nesse sentido, este trabalho pretende auxiliar futuramente na investigação do efeito da pré-complexação de $ZnCl_2$ com substratos heteroaromáticos na desprotonação de tais anéis utilizando LDA como base. Resultados preliminares apontam que esse protocolo mostra-se

mais eficiente que o preparo das bases mistas $\text{DAZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e $(\text{DA})_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (DA = di-isopropilamido), porém novas condições reacionais necessitam ser realizadas e otimizadas a fim de se estabelecer o melhor protocolo.

Tabela 6 – Condições reacionais para a metalação da 4,7-dicloroquinolina usando amidetos mistos de zinco e lítio

Entrada	Base ^a	Equiv.	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Composição Cromatográfica (%) ^b	
					187	191
1	$\text{DAZnCl}\cdot\text{LiCl}$	1.1	25	2	72	28
2	$\text{DAZnCl}\cdot\text{LiCl}$	1.1	25	12	100	-
3	$(\text{DA})_2\text{Zn}\cdot\text{LiCl}$	0.55	25	12	94	6
4	$\text{DAZnCl}\cdot\text{LiCl}$	1.1	25-60	2	100	-
5	$(\text{DA})_2\text{Zn}\cdot\text{LiCl}$	0.55	25-60	2	70	30

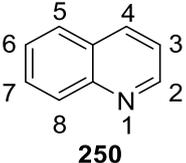
^a DA: di-isopropilamina

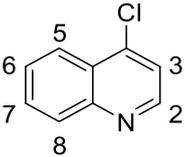
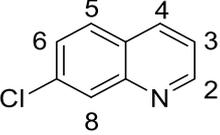
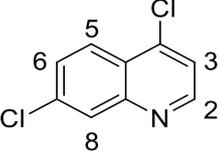
^b Composição cromatográfica obtida por CG-DIC

3.4 Racionalização da regioselectividade da 4,7-dicloroquina utilizando cálculos de DFT

A partir do estudo metodológico desenvolvido, foi possível construir uma biblioteca com 21 derivados quinolínicos funcionalizados na posição 3 e outros 10 funcionalizados na posição 8. Contudo, o êxito nas funcionalizações regioselectivas é dependente do papel dos átomos de cloro, o que levou a uma ampliação dos estudos de química computacional, a fim de racionalizar os resultados experimentais obtidos (Tabela 7).

Tabela 7 - Valores de $\text{p}K_a$ e ΔG ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtidos pelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as cloroquinas estudadas

Composto	Hidrogênio	$\text{p}K_a$	ΔG
 250	2	42.6	387.7
	3	39.3	380.6
	4	38.0	377.7

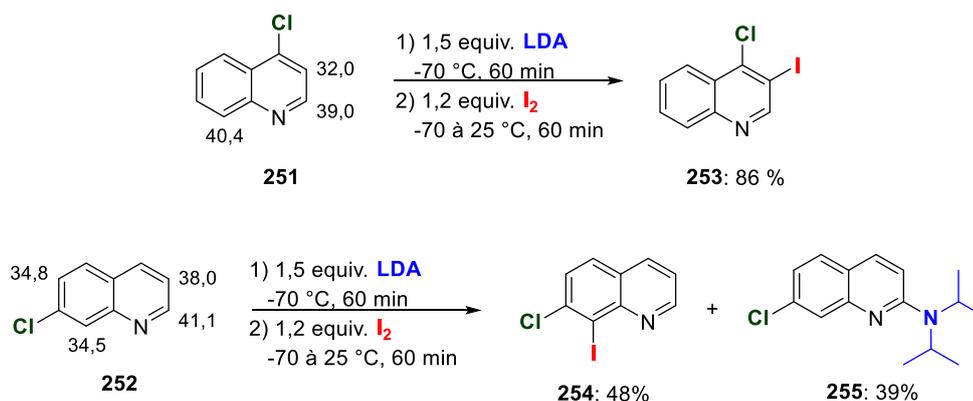
	5	40.6	381.7
	6	41.9	384.3
	7	42.1	385.2
	8	42.3	388.0
<hr/>			
	2	39.0	379.0
	3	32.0	367.7
 <p style="text-align: center;">251</p>	5	39.9	379.4
	6	40.5	380.6
	7	40.6	380.8
	8	40.4	382.3
	<hr/>		
	2	41.1	382.5
	3	38.0	375.7
 <p style="text-align: center;">252</p>	4	36.3	372.2
	5	36.6	372.5
	6	34.8	371.4
	8	34.5	373.9
	<hr/>		
	2	37.6	374.2
 <p style="text-align: center;">187</p>	3	30.8	363.2
	5	35.8	370.3
	6	33.5	367.9
	8	32.8	368.9
	<hr/>		

Os compostos avaliados foram: a quinolina não substituída (**250**), a 4-cloroquinolina (**251**), a 7-cloroquinolina (**252**) e a 4,7-dicloroquinolina (**187**). De acordo com os valores de pK_a expressos, na ausência de substituintes, como na quinolina (**250**), o hidrogênio mais ácido

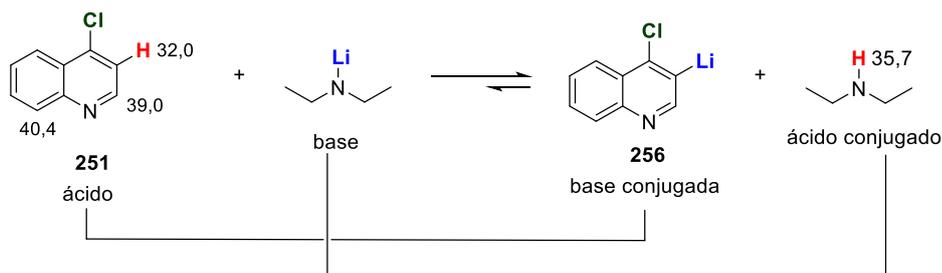
é o da posição 4 (H4, $pK_a = 38,0$), enquanto que, na presença de um átomo de cloro, como substituinte, os hidrogênios mais ácidos são os que se encontram em posição *orto* em relação ao halogênio. Logo, na 4-cloroquinolina o hidrogênio da posição 3 (H3, $pK_a = 32,0$) é o mais ácido, enquanto na 7-cloroquinolina, o hidrogênio de maior acidez é o da posição 8 (H8, $pK_a = 34,5$). Os valores de pK_a desses hidrogênios das quinolinas substituídas com apenas um átomo de cloro são menores em função do efeito retirador de elétrons dos átomos de cloro adjacentes, um dos fatores que contribuem para atuação desses halogênios como grupos *orto*-dirigentes em reações do tipo DoM, do inglês *Direct ortho Metallation* (MONGIN; QUÉGUINER, 2001; QUEGUINER *et al.*, 1991).

Aplicando a metodologia de litiação com LDA (Tabela 2, Entrada 6) nas cloroquinolinas **251** e **252**, a funcionalização ocorreu na posição *orto* em relação ao átomo de cloro (Esquema 63). Na 4-cloroquinolina a litiação na posição 3 está em conformidade com os resultados de Quéguiner e colaboradores, ao passo que na 7-cloroquinolina a iodação ocorreu na posição 8 (MARSAIS, F.; GODARD; QUEGUINER, 1989; WANG, C. *et al.*, 2011).

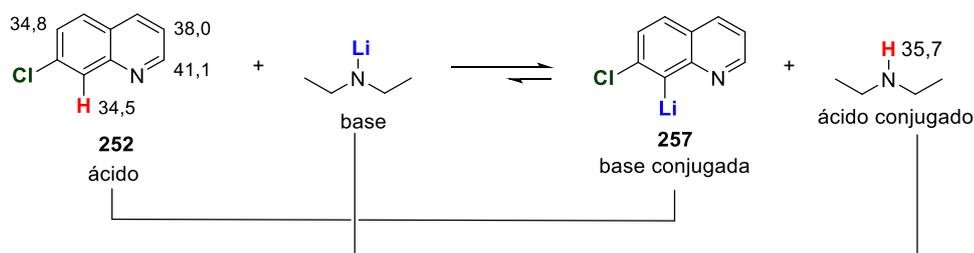
Esquema 63 – Litiação da 4-cloroquinolina e da 7-cloroquinolina usando LDA



A análise comparativa dos valores de pK_a dos sítios mais ácidos das cloroquinolinas com o valor de pK_a da di-isopropilamina ($pK_a = 35,7$) nos mostra que, no caso da 4-cloroquinolina, a abstração do H3 ($pK_a = 32,0$) é capaz de gerar um intermediário organolítico, o qual é base conjugada do composto **251**, cuja a basicidade é menor que a do amideto de lítio, o que favorece o deslocamento do equilíbrio no sentido da formação do intermediário **256** e da di-isopropilamina (Esquema 64). Ao passo que, a abstração de qualquer outro hidrogênio, cujo valor de pK_a é maior que o da di-isopropilamina, levaria a formação de um intermediário organolítico de basicidade maior que a do LDA, o qual rapidamente desprotonaria a amina regenerando os reagentes iniciais.

Esquema 64 – Equilíbrio na desprotonação da 4-cloroquinolina usando LDA

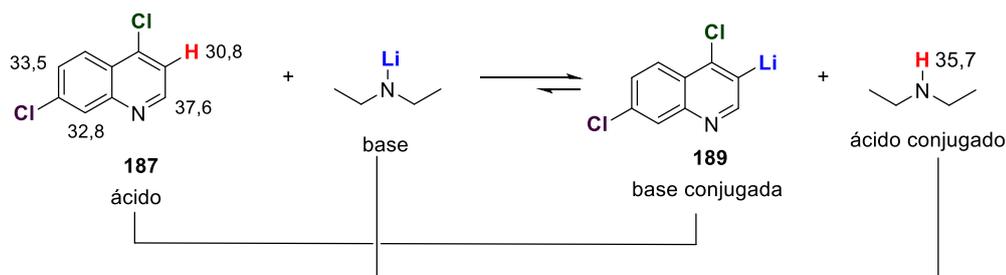
A mesma análise aplicada a 7-cloroquinolina mostra que, pelos valores de pK_a apresentados, há dois hidrogênios passíveis de abstração, os das posições 6 (H6, $pK_a = 34,8$) e 8 (H8, $pK_a = 34,5$), uma vez que os intermediários formados, os quais apresentam basicidade menor que a do LDA, podem deslocar o equilíbrio no sentido da formação dos produtos. Contudo, apenas um produto iodado foi formado, o composto **254**, o que pode ser justificado em função da estabilidade do carbânion gerado, visto que aquele cuja a carga se encontra na posição C8 é vizinho de dois átomos de carbonos deficientes de elétrons, o C7 ligado ao átomo de cloro e o carbono da junção de anel ligado ao nitrogênio, pois estão ligados à átomos mais eletronegativos. Logo, esses grupos retiradores de elétrons auxiliam na estabilização da carga negativa, o que favorece a formação do produto funcionalizado na posição 8 (Esquema 65).

Esquema 65 – Equilíbrio na desprotonação da 7-cloroquinolina usando LDA

Conforme demonstrado nas cloroquinolinas, ambos os átomos de cloro são capazes de dirigir a litiação para a posição *ortho*. Nesse sentido, a 4,7-dicloroquinolina (**187**) torna-se um sistema interessante, uma vez que a mesma possui dois átomos de cloro capazes de dirigir a litiação. A partir do estudo metodológico, as litiações utilizando LDA ocorrem preferencialmente na posição 3, o que implica na predominância do efeito dirigente do átomo de cloro da posição 4. Quando observamos os valores de pK_a dos hidrogênios do substrato **187**, há pelo menos três hidrogênios susceptíveis à abstração pelo LDA, os das posições 3 (H3, $pK_a = 30,8$), 6 (H6, $pK_a = 33,5$) e 8 (H8, $pK_a = 32,8$), porém ao considerarmos a estabilidade do carbânion formado, tem-se que o da posição C3 tem melhor capacidade de acomodar a carga

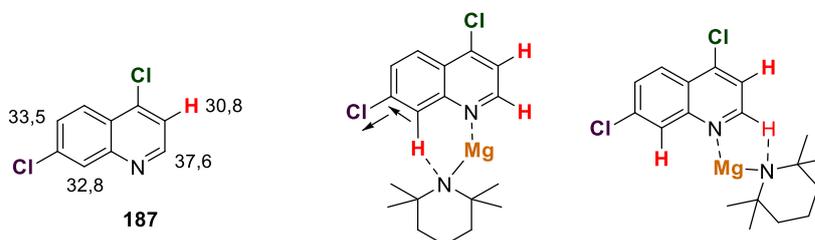
negativa, visto que o mesmo se encontra em um anel do tipo piridínico deficiente em elétrons, além da contribuição do efeito retirador de elétrons do átomo de cloro da posição 4 e do nitrogênio da posição 1. Dessa forma, o LDA abstrai seletivamente o H3 gerando o intermediário organolítio **189**, o qual possui uma basicidade menor que a do amideto de lítio, possibilitando que o equilíbrio seja deslocado no sentido da formação dos produtos (Esquema 66).

Esquema 66 – Equilíbrio na desprotonação da 4,7-dicloroquinolina (**187**) usando LDA



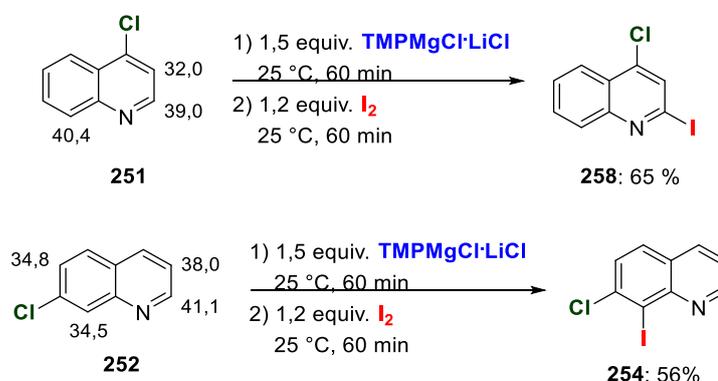
De acordo com o estudo metodológico, a regioseletividade para a magnesiação é diferente da litiação, uma vez que a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ abstrai exclusivamente o hidrogênio da posição 8 (H8, $\text{p}K_a = 32,8$). Se compararmos os valores de $\text{p}K_a$ dos hidrogênios da 4,7-dicloroquinolina com o da TMPH ($\text{p}K_a = 37,3$), com a exceção de H2, todos os demais são susceptíveis a abstração. Contudo, o principal efeito nessas reações é a complexação do magnésio com o par de elétrons do nitrogênio quinolínico, o que aumenta a acidez dos hidrogênios adjacentes, H2 ($\text{p}K_a = 37,5$) e H8 ($\text{p}K_a = 32,8$). Logo, em virtude de H8 apresentar um valor de $\text{p}K_a$ menor que o de H2 e ainda sofrer o efeito retirador de elétrons do átomo de cloro da posição 7, a desprotonação ocorre preferencialmente na posição C8. Dessa forma, o átomo de cloro em C7 contribui para a regioseletividade da magnesiação do substrato **187** (Figura 24).

Figura 24 - Valores de $\text{p}K_a$ para a 4,7-dicloroquinolina e proposta do estado de transição para as magnesiações nas posições 2 e 8



Para evidenciar o papel do cloro na regioselectividade das magnesiações, a metodologia de funcionalização da posição 8 com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Tabela 3, entrada 13) foi aplicada nas cloroquinolinas **251** e **252** (Esquema 67). Na 7-cloroquinolina, a abstração do hidrogênio da posição 8 (H8, $\text{p}K_a = 37,5$) é justificada em virtude dos mesmos fatores que na 4,7-dicloroquinolina, efeito retirador de elétrons do cloro da posição 7 somado a complexação do magnésio ao nitrogênio quinolínico. Contudo, na ausência do halogênio na posição 7, como na 4-cloroquinolina, há abstração do hidrogênio da posição 2 (H2, $\text{p}K_a = 39,0$), o qual apresenta menor valor de $\text{p}K_a$ quando comparado ao da posição 8 (H8, $\text{p}K_a = 40,4$). Porém, nesse caso prevalece o efeito da ligação coordenada entre o magnésio da base e o par de elétrons não ligante do nitrogênio quinolínico como dirigente da regioselectividade. Portanto, em magnesiações utilizando a base mista de magnésio e lítio o átomo de cloro na posição 7 é fundamental para que a regioselectividade da desprotonação ocorra na posição 8 do substrato **187**.

Esquema 67 – Magnesiação da 4-cloroquinolina e da 7-cloroquinolina usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



3.5 Aplicação sintética da metodologia de litiação na síntese de um análogo da cloroquina

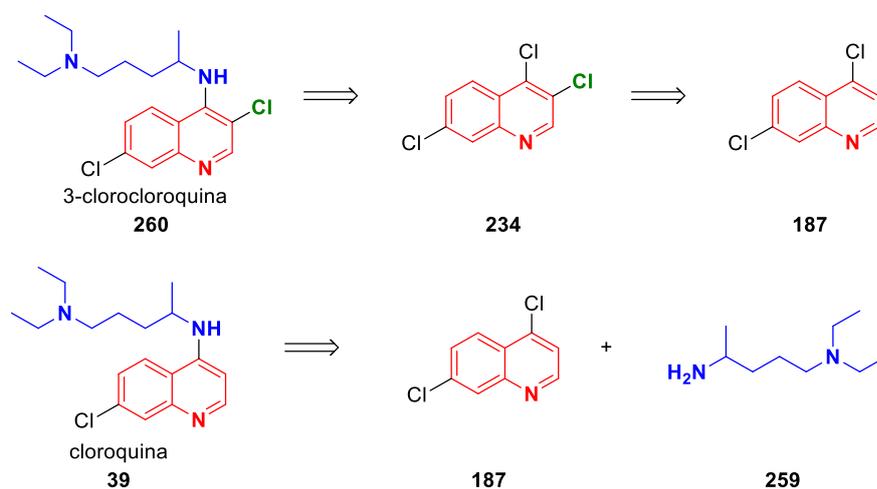
O estudo metodológico é uma etapa importante no desenvolvimento de uma nova reação, pois a partir dele é definido o escopo e as limitações da metodologia avaliada. Nesse contexto, este trabalho pretende ilustrar a relevância sintética da funcionalização na posição 3 por meio da síntese de um análogo de um tradicional fármaco utilizado no tratamento da malária, a cloroquina.

Análogos de cloroquina têm sido relatados nos últimos anos, sendo que alguns apresentaram-se mais ativos contra o parasita causador da malária, quando comparados ao próprio fármaco de referência (M. K. RISCOE, R. W. WINTER, S. POU, D. J. HINRICHS, J. X. KELLY, Y. LI, 2012). A fim de demonstrar a aplicabilidade das moléculas sintetizadas como

possíveis precursores sintéticos, foi realizada a síntese do análogo 3-clorocloroquina, o qual já foi descrito por Bakker e colaboradores como um dos produtos da mistura reacional envolvendo o sal de fosfato da cloroquina e a cloramina-T (BAKKER; KASPERSEN, 1978).

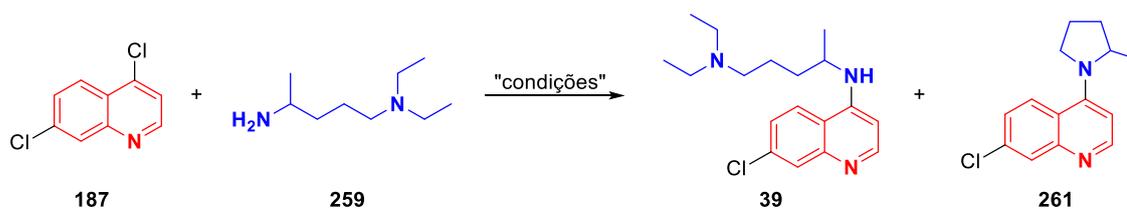
O planejamento para a aplicação sintética consistiu na determinação da melhor condição reacional para a reação de substituição nucleofílica aromática entre a 3,4,7-tricloroquinolina e a N^1,N^1 -dietilpentano-1,4-diamina (Esquema 68). Porém, a fim de se determinar a melhor condição para a reação do composto **234** com a amina de interesse **259**, a síntese da cloroquina, por meio de metodologias clássicas, foi empregada como reação modelo.

Esquema 68 – Retrossíntese da cloroquina (**39**) e do análogo **258**



A literatura descreve algumas condições reacionais para a síntese da cloroquina, as quais envolvem aquecimento, podendo ser convencional ou em micro-ondas, e meios reacionais polares ou ácidos, os quais são obtidos por meio do uso de solventes polares próticos, como fenol ou 2-etoxietanol, ou ainda pela combinação de um solvente aprótico, como acetonitrila, e um ácido de Lewis, como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou InCl_3 , o qual atua como catalisador (CRAIG *et al.*, 1988; PÉREZ *et al.*, 2012; STADERINI; BOLOGNESI; MENÉNDEZ, 2015). Catálise envolvendo compostos de paládio e ligantes do tipo fosfina também são descritos (MARGOLIS *et al.*, 2007).

De modo geral, a síntese da cloroquina pode ser realizada por meio de uma reação de substituição nucleofílica aromática a partir da 4,7-dicloroquinolina e a N^1,N^1 -dietilpentano-1,4-diamina (Esquema 69). Algumas condições baseadas nos métodos já descritos foram testadas e os resultados estão expressos na tabela 8. A reação foi realizada sob aquecimento convencional ou irradiação por micro-ondas e os parâmetros reacionais avaliados foram: solvente, temperatura, tempo e a presença ou ausência de catalisador.

Esquema 69 – Síntese da cloroquina via reação de aminação**Tabela 8** – Condições reacionais para síntese de cloroquina por meio da reação de substituição nucleofílica aromática empregando aquecimento em micro-ondas

Entrada	Solvente	Catalisador	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Composição Cromatográfica (%) ^a		
					187	261	39
1	ACN	10 mol% InCl ₃	120	1	63	18	19
2	ACN	10 mol% InCl ₃	120	2	>99	<1	<1
3	ACN	10 mol% BF ₃ ·Et ₂ O	120	1	>99	<1	<1
4	ACN	1 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	120	2	93	2	5
5	ACN	1 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	150	2	83	9	8
6	ACN	1 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	180	2	15	65	20
7	ACN	1 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	200	2	>99	<1	<1
8	MeOH	1 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	120	2	91	4	5
9	ACN	2 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	180	2	>99	<1	<1
10	ACN	2 equiv. BF ₃ ·Et ₂ O	200	2	>99	<1	<1

11 ^b	PhOH	-	120-130 ^d	18	-	17	83 ^c
12	PhOH	-	130	4	-	55	45
13	PhOH	-	130	1	-	73	27
14	PhOH	-	130	0,5	80	20	-
15	PhOH	-	130	0,17	90	10	-
16	Glicerina	-	130	1	93	1	6
17	Glicerina	-	130	2	62	6	32
18	Glicerina	-	130	3	32	12	56
19	Glicerina	-	130	4	-	24	76
20	Glicerina	-	150	4	-	28	72
21	ACN	-	130	4	84	1	15

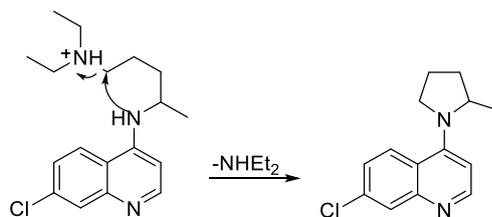
^a composição cromatográfica obtida por CG-DIC.

^b após 18h de reação, a mesma foi submetida a extração ácido base, sendo realizada a análise por CG-DIC da fase orgânica final, por isso a porcentagem não representa a real proporção de conversão do produto.

^c porcentagem do produto de interesse referente ao cromatograma do meio reacional após a realização de uma extração ácido-base, cujo rendimento isolado foi de apenas 10%

^d aquecimento convencional usando banho de óleo

De acordo com os resultados apresentados, quando a reação foi realizada em condições ácidas ou na presença de catalisadores do tipo ácido de Lewis, o produto majoritário da reação foi o derivado pirrolidínico **261** oriundo da ciclização da cadeia aberta da cloroquina, já reportada em alguns trabalhos da literatura (Esquema 70) (ANSARI; CRAIG, 1995; CARMACK *et al.*, 1946; SINGH, T. *et al.*, 1971).

Esquema 70 – Mecanismo de formação do derivado pirrolidínico **261**

Fonte: ANSARI; CRAIG, 1995; CARMACK *et al.*, 1946; SINGH, T. *et al.*, 1971.

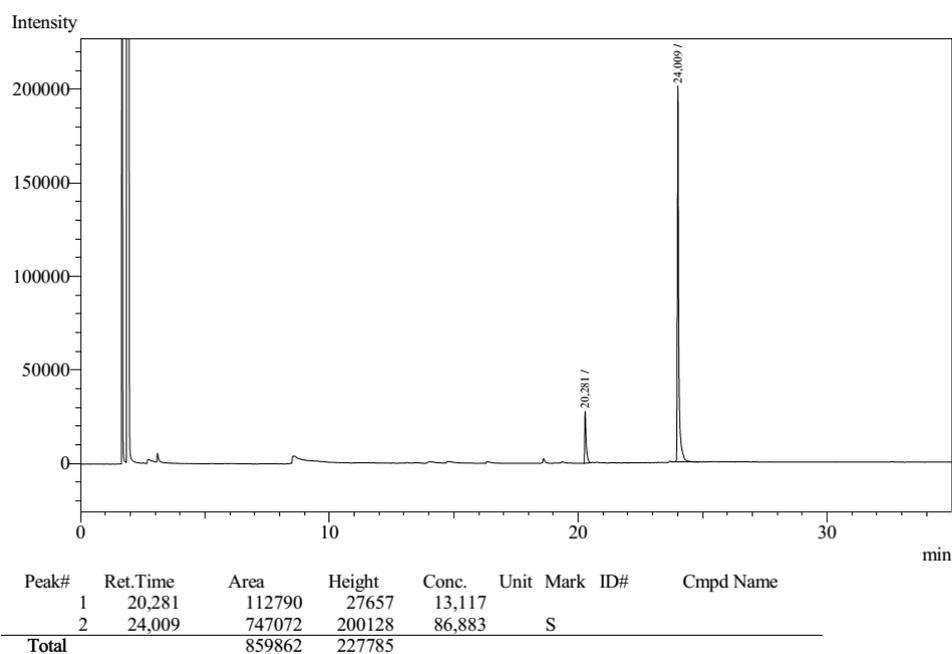
As entradas de 11 a 15, que empregaram fenol como solvente do meio reacional, apresentaram a formação da cloroquina em porcentagens maiores, porém o rendimento isolado do produto empregando métodos cromatográficos, como cromatografia clássica em coluna, usando sílica *flash* com fase estacionária e CLAE preparativa, foi muito baixo, variando de 10 a 19%.

Contudo, a síntese de análogos contendo o núcleo quinolínico substituído na posição 3 por grupos aril foi relatada com sucesso ao empregar aquecimento utilizando 2-etoxietanol como solvente, o qual pode ser considerado ecologicamente favorável, uma vez que não agride o meio ambiente (M. K. RISCOE, R. W. WINTER, S. POU, D. J. HINRICHS, J. X. KELLY, Y. LI, 2012).

Dessa forma, idealizou-se o uso de glicerina como solvente polar e ecologicamente favorável para o meio reacional. Nas condições exploradas, a cloroquina foi obtida majoritariamente e em bons rendimentos isolados de 56% a 63% (Entradas 19 e 20 respectivamente), ao passo que a substituição de glicerina por acetonitrila levou à formação de cloroquina em baixa quantidade, o que ressalta a importância do solvente na obtenção do produto.

Logo, a entrada 20 foi usada como referência para a síntese do análogo clorado na posição 3. O cromatograma do bruto reacional (Figura 25) mostrou que houve conversão total da 3,4,7-tricloroquinolina em 87% do composto **260** e 13% do correspondente derivado pirrolidínico **262** (Esquema 71).

Figura 25 - Cromatograma do bruto reacional da síntese do análogo **260** analisado por CG-DIC

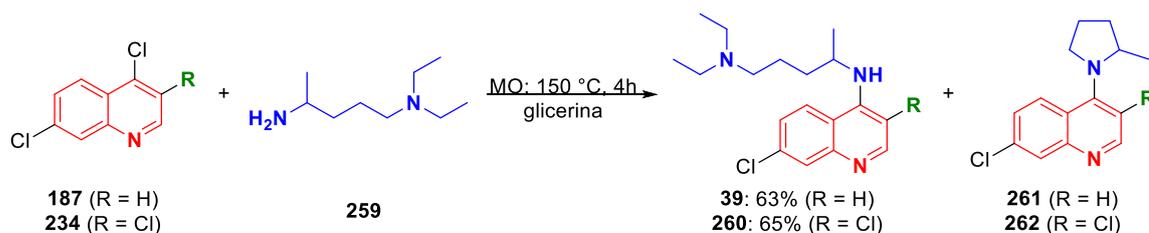


A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna clássica com sílica *flash* precedida ou não por extração ácido-base do meio reacional e por CLAE em escala preparativa. Os rendimentos isolados de cada técnica se encontram na tabela 9.

Tabela 9 – Correlação entre o método de purificação e o rendimento isolado do produto **260**

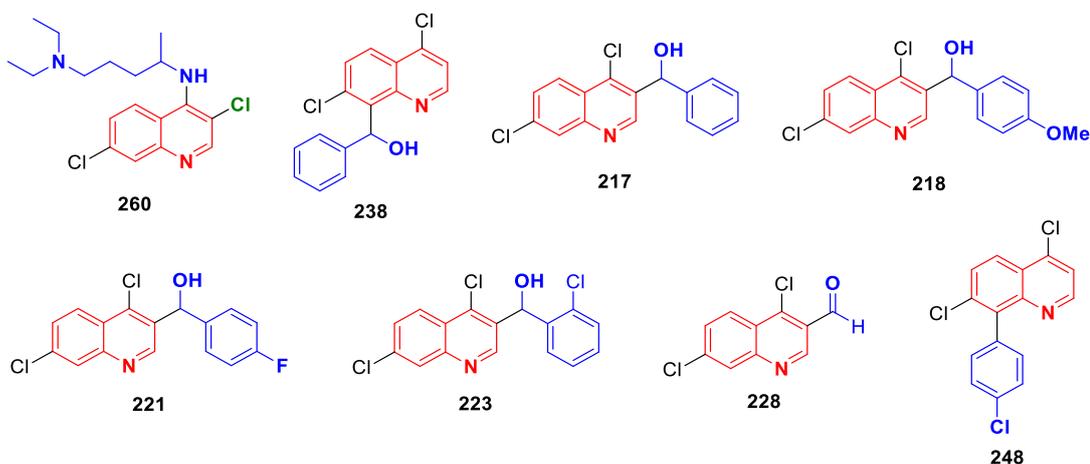
Método de purificação	Rendimento isolado (%)
Cromatografia em coluna com sílica <i>flash</i> precedida por extração ácido-base	49
Cromatografia em coluna com sílica <i>flash</i>	65
CLAE em escala preparativa	46

Conforme a tabela 9, o melhor método para a purificação do análogo **260** foi por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* como fase estacionária e uma solução de 1% de trietilamina em acetato de etila como fase móvel. Desse modo foi possível isolar o análogo 3-clorocloroquina em 65% e a cloroquina em 63%.

Esquema 71 – Síntese da cloroquina e do análogo **260** utilizando irradiação por microondas

Portanto, derivados de cloroquina funcionalizados na posição 3 podem ser obtidos a partir da 4,7-dicloroquinolina empregando a reação de metalação com LDA seguida de uma reação de substituição nucleofílica aromática com a N^1, N^1 -dietilpentano-1,4-diamina.

Após o preparo de uma biblioteca de derivados quinolínicos, os compostos **260**, **238**, **217**, **218**, **221**, **223**, **228** e **248**, (Figura 26) foram submetidos à avaliação de atividade inibitória frente a cultura de *Plasmodium falciparum* (3D7), a qual é sensível a cloroquina.

Figura 26 - Derivados quinolínicos testados contra cepa de *Plasmodium falciparum* (3D7)

Os tipos de ensaios utilizados empregaram os reagentes SYBR GREEN I e MTT (corante brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). O primeiro consiste na avaliação da atividade antiplasmodial por meio de um método de fluorescência, o qual se baseia na utilização do reagente SYBR para a quantificação de parasitas viáveis a partir da marcação do DNA. Já o segundo consiste na avaliação da citotoxicidade em células de hepatoma humano (linhagem HepG2) por meio de um método colorimétrico, o qual se baseia na quantificação de células viáveis após a incubação com os compostos, explorando a redução do reagente MTT somente por células vivas.

A avaliação da atividade antiplasmodial foi realizada em todos os compostos, os valores de IC₅₀ foram determinados em dois ensaios independentes e a média entre eles calculada para cada um dos compostos testados (Tabela 10).

Tabela 10 - Avaliação da atividade antiplasmodial dos compostos contra *Plasmodium falciparum*, cepa 3D7 cloroquina sensível

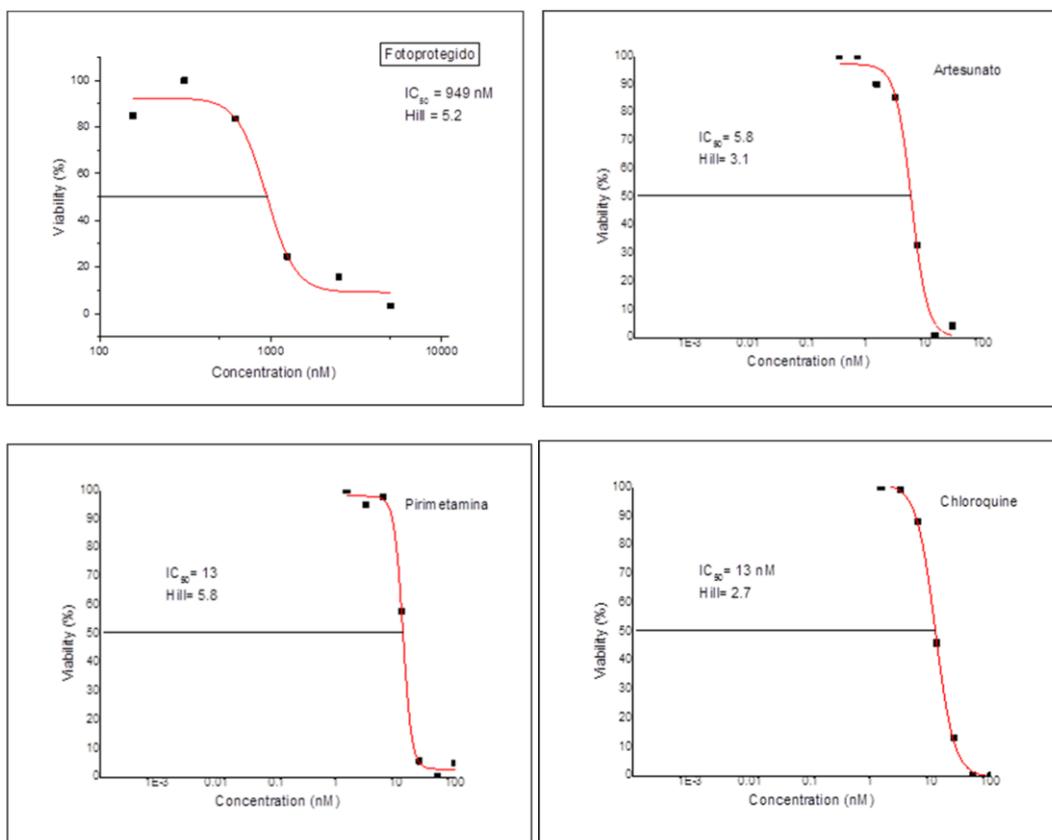
Entrada	Composto	IC ₅₀ <i>P. falciparum</i> (μM)		Média ± DP ^a (μM)
		Experimento 1	Experimento 2	
1	260	0,949	0,849	0,89 ± 0,07
2	238	> 10	> 10	> 10
3	217	> 10	> 10	> 10
4	218	> 10	> 10	> 10
5	221	> 10	> 10	> 10
6	223	> 10	> 10	> 10
7	228	> 10	> 10	> 10
8	248	> 10	> 10	> 10
9	39	0,012	0,018	0,015 ± 0,004
10	Artesunato ^b	0,006	0,005	0,005 ± 0,001
11	Pirimetamina ^b	0,013	0,022	0,017 ± 0,006

^a DP: desvio-padrão

^b Compostos usados como controle positivo para a reação

De acordo com a tabela 8, apenas o análogo **260** foi ativo nas condições do ensaio, cuja dose variou de 10 à 0,152 μM, os demais foram inativos na maior concentração avaliada. Assim, a curva dose-resposta foi determinada para o análogo **260**, a qual pode ser comparada com os controles positivos da atividade antiplasmodial (Figura 27).

Figura 27 - Curvas dose-resposta do composto **260** e dos antimaláricos utilizados como controle no experimento



A avaliação de citotoxicidade contra células de hepatoma humano (HepG2) expressa pelo valor de MDL₅₀ foi determinada apenas para o análogo **260**, visto que este composto foi ativo frente a atividade antiplasmodial. As dosagens seriadas nessa avaliação variaram de 800 a 0,12 M, sendo que o composto **260** não apresentou toxicidade nesse intervalo utilizado (Tabela 11).

Tabela 11 - Avaliação da atividade citotóxica do composto **260** contra células de hepatoma humano (HepG2)

Composto	MDL ₅₀ HepG2 (μM)		Média ± DP ^a (μM)
	Experimento 1	Experimento 2	
260	≥ 800	≥ 800	≥ 800

^a DP: desvio-padrão

Além das avaliações anteriores, foi calculado o índice de seletividade (IS), o qual é definido como a razão entre a concentração inibitória capaz de inibir 50% o número de protozoários da cultura (IC_{50}) e a dose letal mínima capaz de causar a morte de 50% do número de protozoários da cultura (MDL_{50}). O valor encontrado para o IS foi menor que 900, o que significa que o análogo sintetizado é uma molécula ativa, porém não foi tão potente quanto os antimaláricos utilizados como controle, dentre eles a própria cloroquina.

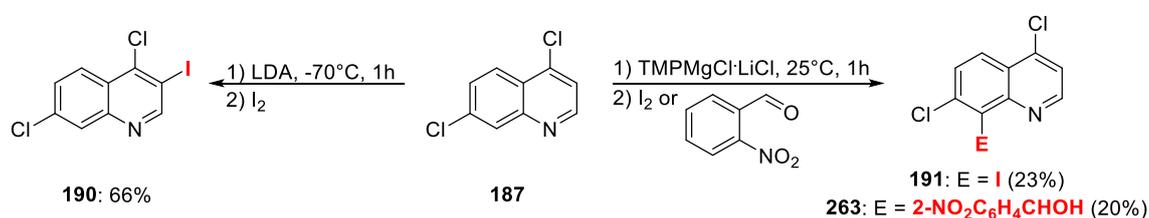
Embora o átomo de cloro na posição 3 tenha diminuído a potência da cloroquina do ponto de vista medicinal, a biblioteca de compostos sintetizados abre perspectivas para a síntese de novos análogos, os quais poderão ser avaliados quanto ao efeito do tipo de substituinte e a posição do mesmo em outros trabalhos futuros a serem explorados utilizando a 4,7-dicloroquinolina como material de partida.

3.6 Magnesiação da 4,7-dicloroquinolina sob condições de fluxo contínuo

Esta etapa do trabalho foi realizada no laboratório do professor Dr. Ian Richard Baxendale, atualmente uma das referências na área de química em fluxo.

Inicialmente a litiação e a magnesiação da 4,7-dicloroquinolina foram testadas sob condições de batelada, a fim de avaliar a viabilidade dos reagentes, já que as reações são muito sensíveis a pequenos sinais de umidade (Esquema 72).

Esquema 72 – Metalacão regioseletiva do substrato **187** usando LDA ou $TMPMgCl \cdot LiCl$



Embora os rendimentos de ambas as reações tenham sido inferiores aos obtidos no Brasil, foi possível obter o composto **263**, o qual é inédito e ao contrário do demais carbinóis preparados apresenta a forma física de cristais levemente azulados (Figura 28) ao invés da forma de sólido amorfo amarelo ou branco.

Figura 28 – estrutura cristalina levemente azulada do composto **263**

As magnesiações foram as reações selecionadas para a investigação em fluxo contínuo devido a disponibilidade da tubulação adequada para o uso em bombas peristálticas do tipo Vapourtec-E-series (tubos da série azul definida pelo fabricante, Vapourtec) e da possibilidade de estocagem da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; MURRAY *et al.*, 2013). A primeira configuração testada para a metalação da posição 8 do substrato **187** foi por meio do uso de um reator de chip (volume de 0,7 mL) em associação com um reator tubular de 0,5 mL (Esquema 73, Tabela 12).

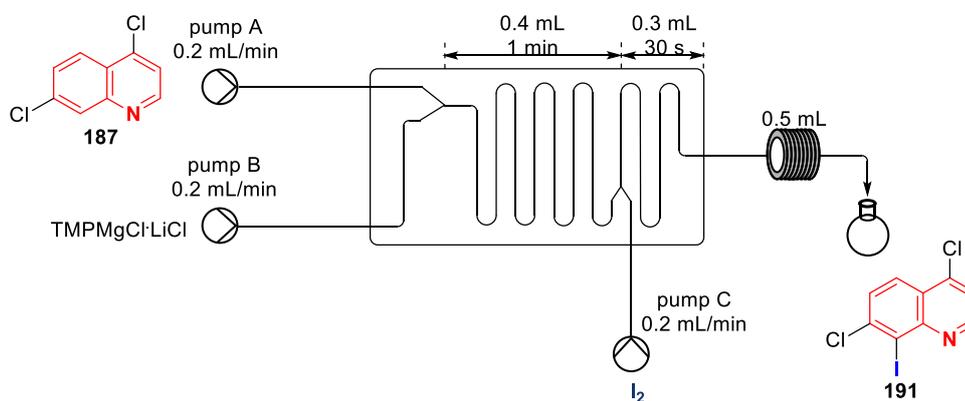
Esquema 73 – Magnesiação do substrato **187** sob fluxo contínuo usando reator de chip

Tabela 12 - Metalação da 4,7-dichloroquinoline usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com iodo

Entrada	[substrato 187] (mol/L)	[base] (mol/L)	[E ⁺] (mol/L)	TF (mL/min)	TR (min)	Rendimento do produto 191 ^c (%)
1	0,3	0,45	0,36	0,2	1	80
2	0,3	0,45	0,36	0,1	2	62 - 80
3 ^a	0,65	0,97	0,78	0,1	2	47
4 ^{a,b}	0,65	0,97	0,78	0,1	2	39

E⁺: electrófilo

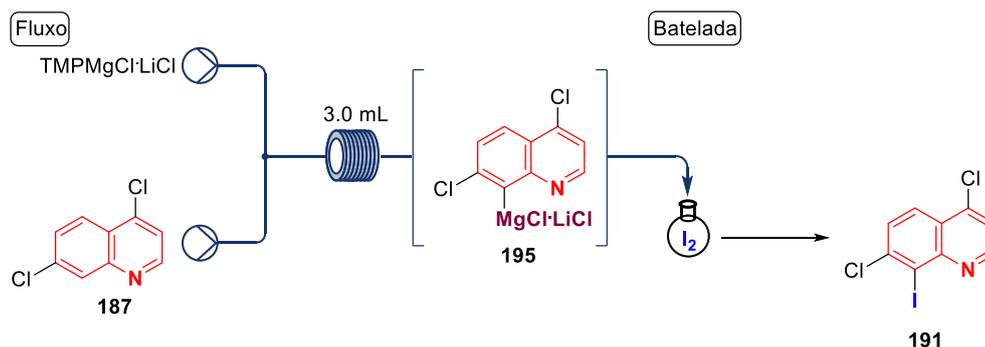
TF: taxa de fluxo

TR: tempo de residência da etapa de metalação

^a Baixa conversão devido ao bloqueio do reator^b A etapa da reação com o electrófilo foi realizada na ausência do reator tubular^c Calculado por RMN de ¹H usando fumarato de dimetila como padrão interno

De acordo com a tabela 12 foi possível criar um ambiente mais isento de umidade sob condições de fluxo contínuo, já que o produto 191 foi obtido em rendimentos de até 80% (Entradas 1 e 2). Contudo, a reprodutibilidade desses resultados não foi efetuada com êxito devido ao bloqueio dos reatores de chip ou tubular, especialmente quando foram utilizadas soluções mais concentradas dos reagentes (Entradas 3 e 4). Provavelmente, o bloqueio de um dos reatores foi em virtude da presença de umidade, uma vez que o amideto misto de magnésio e lítio é muito sensível a traços de água, os quais levam a formação de sólidos e precipitados, que são um desafio a serem superados em reações sob condições de fluxo contínuo (BROWNE, DUNCAN L. *et al.*, 2011; DEADMAN *et al.*, 2015; FILIPPONI; GIOIELLO; BAXENDALE, 2016; SEDELMEIER *et al.*, 2010).

Logo, algumas modificações foram realizadas a fim de melhorar o desempenho da etapa de metalação como a substituição do reator de chip por um tubular, o aumento na taxa de fluxo com conseqüente diminuição do tempo de residência e a combinação de ambos os modos de reação, fluxo e batelada. Nesse último caso, a etapa de metalação foi realizada em fluxo e a reação com o electrófilo em batelada, logo o intermediário organometálico gerado era gotejado, a partir da saída do reator tubular, num balão contendo uma solução de iodo sob atmosfera inerte (Esquema 74, Tabela 13).

Esquema 74 – Magnesiação do substrato **187** sob fluxo contínuo usando reator tubular**Tabela 13** - Metação da 4,7-dicloroquinoline empregando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com iodo em reator tubular

Entrada	Tipo de Misturador	Base (equiv.)	TF (mL/min)	TR (min)	Rendimento do produto 191 ^a (%)
1	Y	1,1	3	0,5	77,5
2	T	1,1	3	0,5	72,6
3	T	1,1	1,5	1	90,0
4	Y	1,1	1,5	1	82,8
5	T	1,2	1,5	1	78,5
6	Y	1,5	3	0,5	88
7	T	1,5	3	0,5	86,9
8	T	1,5	1,5	1	96,1
9	Y	1,5	1,5	1	87,6
10	T	1,5	1,5	2 ^b	84,8
11	Y	2,0	3	0,5	87,2
12	Y	2,0	1,5	1	85,6

TF: taxa de fluxo

TR: tempo de residência da etapa de metação

^a Calculado por RMN de ¹H usando fumarato de dimetila como padrão interno^b Nessa condição foi usado o reator tubular de 6 mL para se obter um tempo de residência de 2 min.

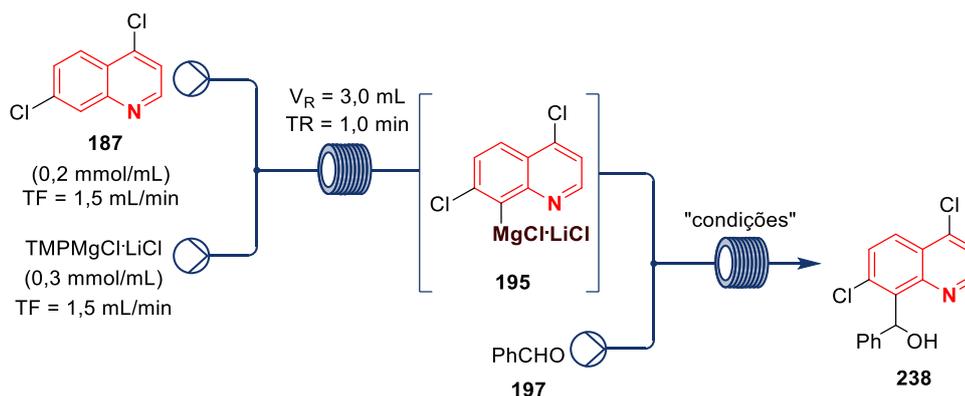
Nesse conjunto de reações, dois tipos de misturadores foram testados, o em forma Y e o em forma de T, respectivamente. De maneira geral, ambos os misturadores foram

responsáveis por pequenas variações nos valores de rendimento, o que nos motivou a usar os do tipo T, os quais teoricamente proporcionam uma mistura mais eficiente dos reagentes por meio da formação de fluxo de turbulência no ponto de encontro dos reagentes.

Os parâmetros reacionais avaliados foram o número de equivalentes da base TMPMgClLiCl , a taxa de fluxo e o tempo de residência, já que a temperatura foi a mesma utilizada nas reações em batelada (25 °C). De acordo com a tabela 13, o produto **191** foi obtido em 96% de rendimento quando foram utilizados 1,5 equivalentes do amideto misto de magnésio e lítio (Entrada 8), embora fosse possível usar apenas um pequeno excesso, já que o rendimento foi de 90% para 1,1 equivalentes de base (Entrada 3). Outro resultado interessante observado foi que a variação do tempo de residência de 0,5 a 2 min não causou grandes variações nos valores de conversão, indicando que a etapa de metalação se processa muito rapidamente sob condições de fluxo contínuo. Logo, dentre o conjunto de condições reacionais testadas, a melhor é a que apresenta tempo de residência de 1 min e taxa de fluxo de 1,5 mL/min para preparar a 4,7-dicloro-8-iodoquinolina em 92% de rendimento isolado, após purificação em coluna cromatográfica.

A partir da determinação da condição reacional para a metalação da 4,7-dicloroquinolina sob condições de fluxo contínuo foi possível estabelecer a primeira comparação com aquela obtida em batelada. Uma das grandes vantagens do resultado em fluxo é a possibilidade de sintetizar o composto **191** em apenas 1 min, ao passo que pelo protocolo em batelada são necessários no mínimo 90 min. Embora a diferença do rendimento isolado do produto em ambas as condições experimentais, 86% para batelada e 92% para fluxo, não seja acentuada, a execução da reação em sistema de fluxo permite uma maior produção no mesmo intervalo de tempo considerado.

O passo seguinte nessa etapa do trabalho foi a investigação da reação do intermediário organomagnésio **195** com outros eletrófilos, para tanto o benzaldeído foi escolhido como eletrófilo padrão. A fim de realizar todo o processo de forma contínua foram necessários o uso de uma terceira bomba e de um segundo reator (Esquema 75, Tabela 14).

Esquema 75 – Metalação do substrato **187** seguida da reação com benzaldeído em fluxo contínuo**Tabela 14** - Metalação regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina usando TMPMgCl·LiCl seguida da reação com benzaldeído.

Entrada	Misturador	[PhCHO] (mol/L)	Volume Reator (mL)	TF (mL/min)	TR (s)	Rendimento do produto 238 ^a (%)
1	T	0,24	3	1,5	40''	63,2
2	T	0,6	3	1,5	40''	93,9
3	T	0,6	10	1,5	133''	96,1

TF: taxa de fluxo

TR: tempo de residência da reação entre o intermediário organomagnésio **195** e o benzaldeído^a Calculado por RMN de ¹H usando fumarato de dimetila como padrão interno

De acordo com a tabela 14, foi necessário um maior excesso de benzaldeído (Entradas 2 e 3) para preparar o álcool **238** comparado ao utilizado em batelada (Entrada 1, 1,2 equivalentes em relação ao substrato). Dois tempos de residência foram testados, 40 e 133 segundos, utilizando os reatores de 3 e 10 mL, respectivamente, a fim de manter a mesma taxa de fluxo (1,5 mL/min). Contudo, a diferença nos valores de rendimento foi próxima a 2% para os diferentes volumes de reator, o que nos motivou a escolher a entrada 2 como a melhor condição para preparar o derivado carbinólico **238**, pois é possível obter o produto mais rapidamente, em apenas 1 minuto e 40 segundos. Além da diminuição no tempo reacional total, o composto **238** foi isolado em 83% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica, o que representa uma vantagem significativa da aplicação do processo em fluxo contínuo, uma vez que a porcentagem alcançada é superior àquela obtida em batelada, a qual foi de 66%.

Na tentativa de tornar o processo ainda mais rápido, a metalação da 4,7-dicloroquinolina foi testada sob as condições de Barbier empregando dois reatores tubulares de volumes

diferentes, 3 e 6 mL (Esquema 76), para os tempos de residência de 1 e 2 min, respectivamente, mas o produto foi observado apenas em baixo rendimento (Tabela 15).

Esquema 76 – Metalação do substrato **187** nas condições de Barbier sob fluxo contínuo

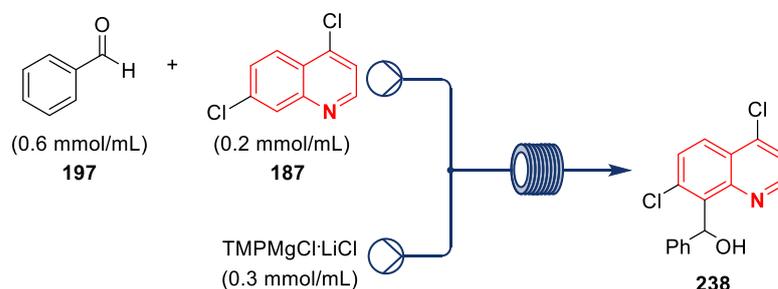


Tabela 15 - Metalação regiosseletiva da 4,7-dicloroquinolina usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e benzaldeído sob as condições de Barbier

Entrada	Misturador	Reator (mL)	TF (mL/min)	TR (min)	Rendimento do produto 238 ^a (%)
1	T	3	1,5	1	35,6
2	T	6	1,5	2	36,9

TF: taxa de fluxo

RT: tempo de residência da reação sob as condições de Barbier

^a Calculado por RMN de ^1H usando fumarato de dimetila como padrão interno

Após o estabelecimento da melhor condição para a reação com o benzaldeído (Tabela 14, Entrada 2), aldeídos diferentes dos aplicados em batelada foram utilizados para sintetizar novos derivados carbinólicos (Esquema 77, Tabela 16).

Esquema 77 – Magnesiação do substrato **187** seguida da reação com aldeídos sob fluxo contínuo

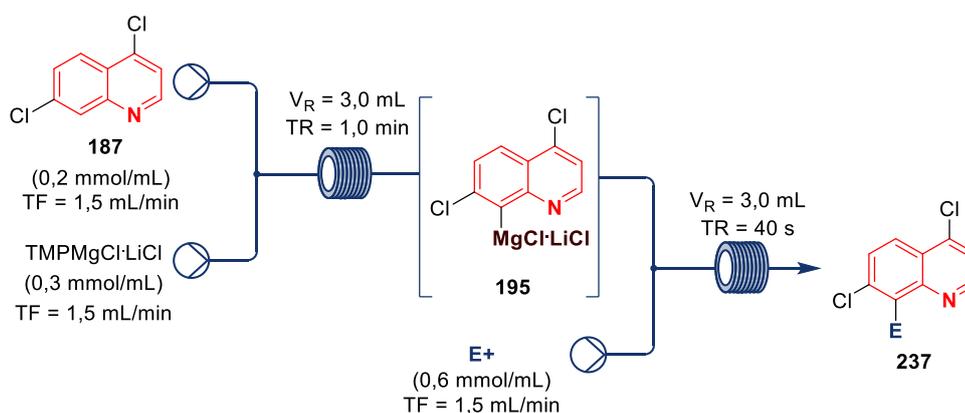
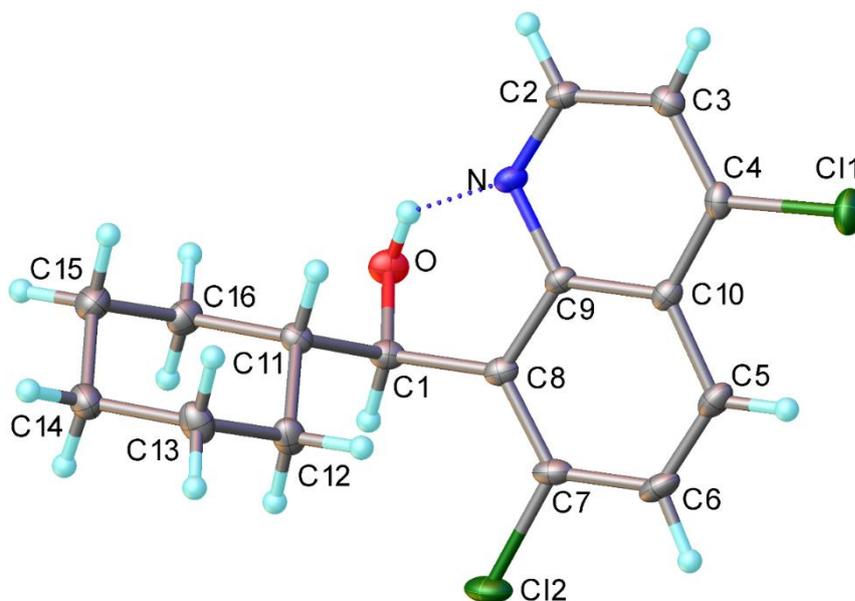


Tabela 16 - Metalação regioseletiva da 4,7-dicloroquinolina usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com diferentes aldeídos.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1	 264	 267	87
2	 265	 268	93
3	 266	 269	90

De acordo com a tabela 16, foi possível sintetizar novos derivados carbinólicos em elevados rendimentos reacionais de 87 a 93%. Todos os aldeídos alifáticos utilizados apresentam um hidrogênio α em sua estrutura, o que representa um desafio, devido ao caráter ácido deste. Desse modo, a seletividade para a reação de adição a carbonila frente a acidez dos eletrófilos utilizados pode ser vista como uma outra vantagem da metalação em fluxo contínuo. Cabe ressaltar que, após purificação empregando coluna clássica com sílica flash como fase estacionária e a mistura hexano/acetato de etila como fase móvel, o composto **269** foi obtido na forma de cristal. A partir da estrutura cristalográfica da molécula, é possível observar a ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo hidroxila e o nitrogênio do anel quinolínico (Figura 29).

Figura 29 – Estrutura cristalográfica do composto 269



A fim de demonstrar a relevância do processo em fluxo, diferentes eletrófilos foram submetidos a melhor condição reacional estabelecida para o benzaldeído (Tabela 14, Entrada 2). No entanto, o tempo de reação com cada tipo de eletrófilo pode ser diferente em função da natureza do mesmo, logo dois reatores tubulares diferentes, 3 e 10 mL, foram usados, no intuito de avaliar dois tempos de residências diferentes, 40 e 133 segundos, respectivamente (Esquema 78).

Esquema 78 – Magnesiação do substrato 187 seguida da reação com eletrófilos sob fluxo contínuo

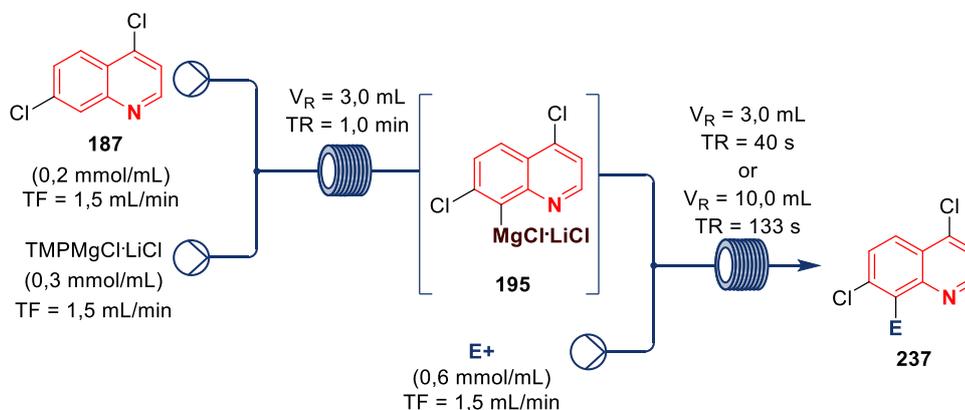
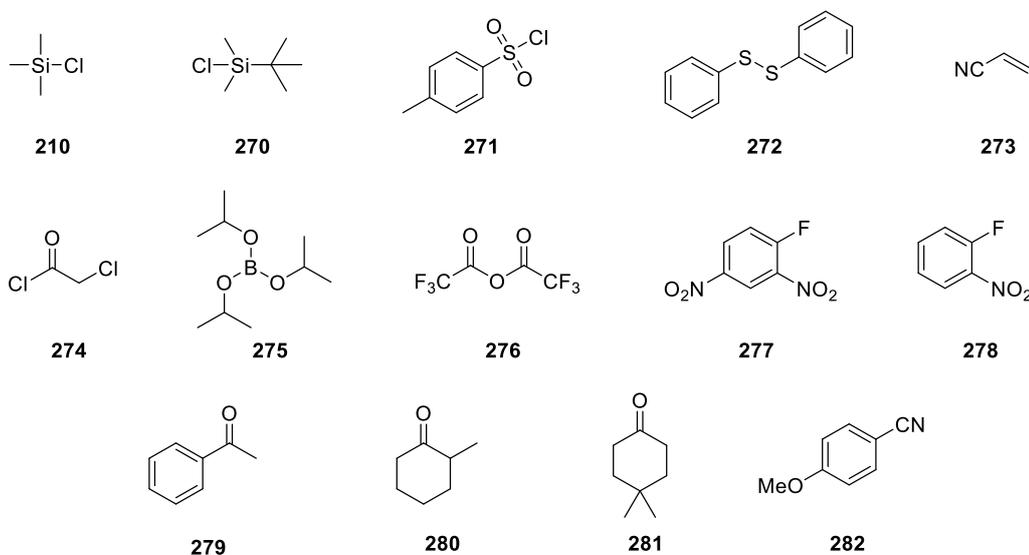


Figura 30 – Estrutura dos eletrófilos usados para magnesiação em condições de fluxo contínuo



Infelizmente, os produtos esperados não foram obtidos com sucesso. Surpreendentemente, os eletrófilos **210**, **270**, **271** e **272** não reagiram com o intermediário organomagnésio **195** nas condições testadas, uma vez que seu uso é clássico em reações em batelada. Por outro lado, uma reação de transmetalização do organomagnésio com sais de cobre, como $\text{CuCl}\cdot 2\text{LiCl}$ ou $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$, seria uma etapa prévia para a reação com os eletrófilos **273** e **274**. Além disso, a reação com o anidrido de ácido **276** causou o bloqueio no interior do reator, o que impossibilitou uma previsão acerca da reação.

No caso dos eletrófilos **277** e **278**, havia a expectativa da formação de uma nova ligação C-C na ausência de catalisador por meio de uma $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, embora reações de acoplamento cruzado na presença de catalisadores de paládio sejam metodologias clássicas. Adicionalmente, o éster borônico **275** e a benzonitrila substituída **282** também não reagiram com o intermediário organomagnésio nas condições testadas.

As cetonas **280** e **281** apresentaram alguma reatividade frente ao intermediário organomagnésio **195**, mas não foi possível obter massa suficiente do produto puro para confirmar a estrutura por meio da análise por espectros de RMN. Em contrapartida, a metilcetona **279** não apresentou reatividade nas condições avaliadas.

Dessa forma, os resultados obtidos até esse ponto revelam o potencial do emprego do processo em fluxo contínuo para o preparo de derivados quinolínicos funcionalizados na posição 8, porém uma investigação mais aprofundada acerca da reatividade do intermediário organomagnésio **195** com diferentes eletrófilos se faz necessário, já que os reagentes testados

com diferentes grupos funcionais podem ter diferentes tempos reacionais, bem como certas particularidades. Logo, as investigações continuarão, já que é interesse dos pesquisadores de ambos os grupos de pesquisa envolvidos, do Brasil e da Inglaterra, a conclusão dos resultados.

3.7 Estudo metodológico para a funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina

Esta etapa do trabalho investigou a funcionalização do substrato 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**), a fim de sintetizar derivados quinolínicos na posição 4, uma vez que alguns fármacos antimaláricos com esqueleto quinolínico apresentam substituintes nessa posição, como o caso da mefloquina, a qual possui um grupamento carbinólico ligado ao carbono C4. (KAUR, K. *et al.*, 2010) Além disso, como descrito na introdução, há uma ampla área de investigação quanto a atividade citotóxica de quinolinas substituídas na posição 4, o que inspirou a busca por compostos com esta potencial atividade antitumoral, já que um dos objetivos do trabalho é funcionalizar cloroquinolinas na referida posição (ABDELLATIF *et al.*, 2017; IBRAHIM *et al.*, 2015; SOLOMON; LEE, 2011).

Nos últimos anos compostos do tipo aril-aromáticos ou aril-heteroaromáticos tem sido funcionalizados por meio da reação de troca halogênio-metal, utilizando o cloreto de isopropilmagnésio complexado com cloreto de lítio, conhecido como “turbo-Grignard” (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; ZIEGLER, D. S.; WEI; KNOCHEL, 2019). Nesse sentido, foram testadas algumas condições reacionais (Tabela 17), a fim de se encontrar a melhor condição para a reação entre o substrato **109** e o *i*-PrMgCl·LiCl, a qual já havia sido investigada preliminarmente em outro trabalho de nosso grupo de pesquisa (VALIM, 2015) (Esquema 79).

Esquema 79 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** usando turbo-Grignard

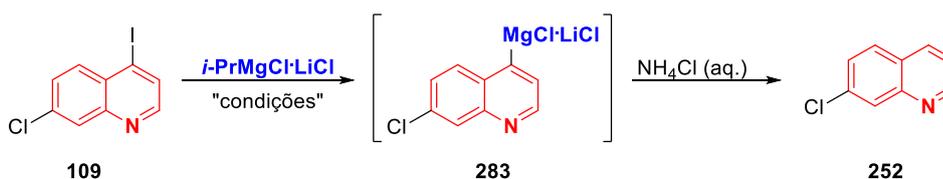


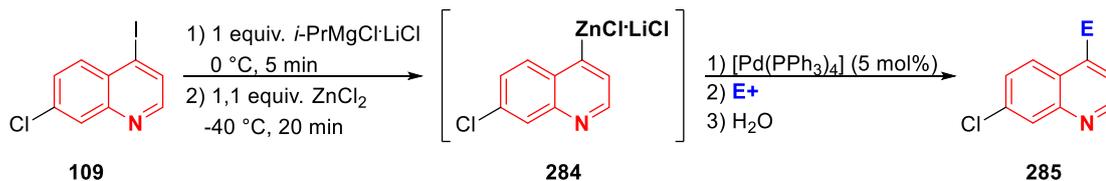
Tabela 17 - Condições reacionais para a reação de troca halogênio-metal entre a 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) e o turbo-Grignard

Entrada	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Composição cromatográfica (%) ^a	
				109	252
1	1,0	-20	10	8	92
2	1,1	-20	10	-	>99
3	1,0	0	10	-	>99
4	1,1	0	10	-	>99
5	1,0	25	10	-	>99
6	1,1	25	10	4	96
7	1,0	0	5	-	>99

^a composição cromatográfica determinada por GC-DIC

Os parâmetros reacionais avaliados foram a quantidade de *i*-PrMgCl·LiCl, a temperatura e o tempo reacionais. A eficiência da reação foi avaliada por meio da formação do produto **252**, após a finalização da reação com solução saturada de cloreto de amônio, a qual doa próton para o intermediário organomagnésio **283**. Em todas as entradas, a reação foi bem-sucedida levando a altas conversões do material de partida, logo, nas condições testadas, a temperatura e o número de equivalentes de turbo-Grignard pouco interferem na formação do intermediário **283**. Contudo, as reações a 0 °C levaram ao consumo total do substrato **109**, sendo a melhor condição aquela em que a troca I/Mg se dá em 5 minutos e com uso equimolar do reagente de Grignard (Entrada 7). A condição aqui determinada tem como vantagem o uso de uma temperatura mais amena e o menor consumo de turbo-Grignard comparada aquela utilizada no estudo anterior da mesma reação por nosso grupo de pesquisa (VALIM, 2015)

Posteriormente, o intermediário **283**, gerado de acordo com a entrada 7 da tabela 17, foi transmetalado com ZnCl₂ para formar o intermediário organozinco **284**, o qual reagiu com diferentes iodetos de arila, a fim de se obter produtos do acoplamento cruzado de Negishi (Esquema 80, Tabela 18).

Esquema 80 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida do acoplamento de Negishi**Tabela 18** - Reação de troca halogênio-metal seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi com diferentes eletrófilos

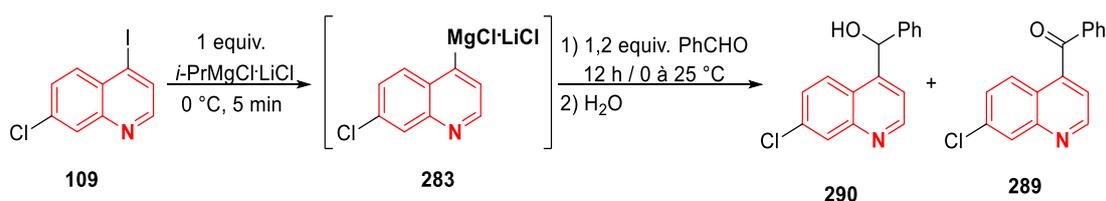
Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1			68
2			58
3			74

Conforme a tabela 18, derivados quinolínicos funcionalizados na posição 4 foram sintetizados em rendimentos de moderado a bom, por meio da reação de Negishi em presença de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ como catalisador. Os compostos de **286** a **288** possuem grupos retiradores ou doadores de elétrons nas posições *orto* e *para* do grupo arila substituinte no anel quinolínico,

sendo o composto **287** um substrato em potencial para reações de metalização dirigida remota (DreM).

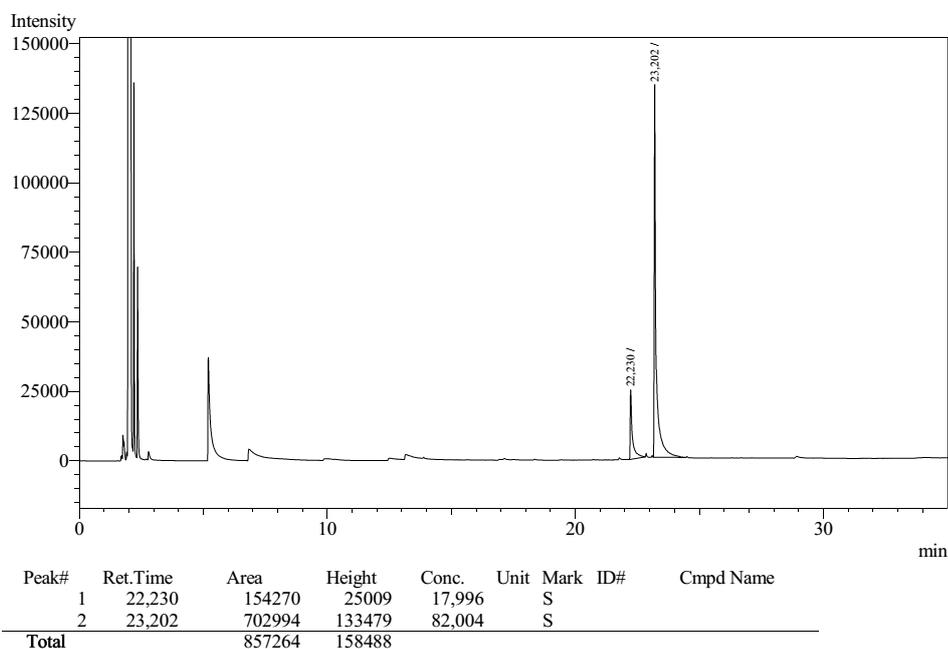
Além da reação catalisada por paládio com iodetos de arila, foi investigada a reação entre o intermediário **283** e diferentes aldeídos, para tanto, após a reação de troca I/Mg, utilizou-se inicialmente uma condição reacional similar àquela descrita no estudo anterior entre o intermediário organomagnésio de 4,7-dicloroquinolina **195** e o benzaldeído (1,2 equivalentes, 12 horas, de 0 à 25 °C) (Esquema 81) (MURIE *et al.*, 2018).

Esquema 81 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida da reação com benzaldeído



Contudo, a análise do bruto reacional por CG-DIC mostrou a formação de dois produtos, cujos tempos de retenção são 22,2 min e 23,2 min respectivamente, após 12 horas de reação (Figura 31).

Figura 31 - Cromatograma do bruto reacional do intermediário organomagnésio **283** com benzaldeído após 12 h de reação



Análises empregando a espectrometria de massas de alta resolução com de ionização do tipo *electrospray* mostraram que os produtos obtidos na reação correspondem, respectivamente, a estrutura de uma cetona e de um álcool, uma vez que a diferença de massa é de 2 unidades de massa (Figuras 32 e 33), conforme identificado anteriormente em outro trabalho do grupo de pesquisa (VALIM, 2015).

Figura 32 - Espectro de massas do álcool **290**

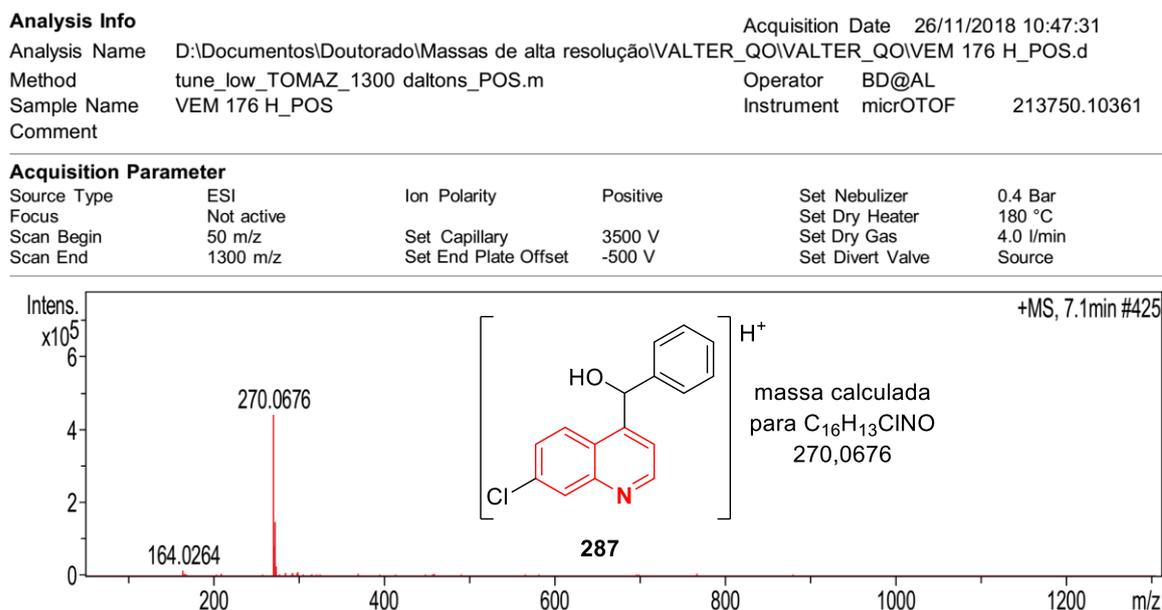
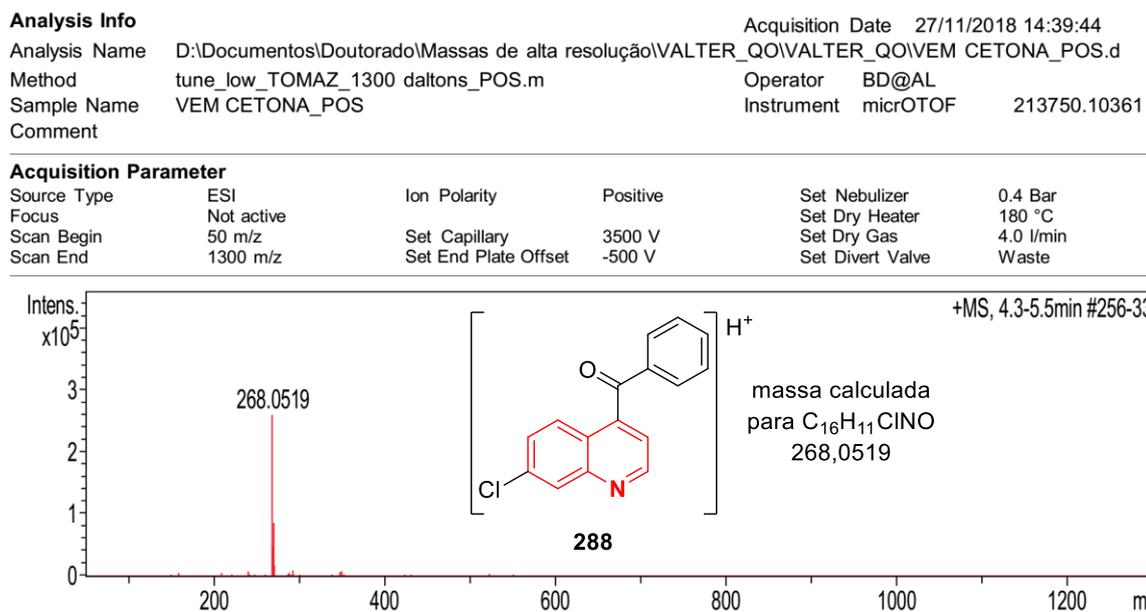
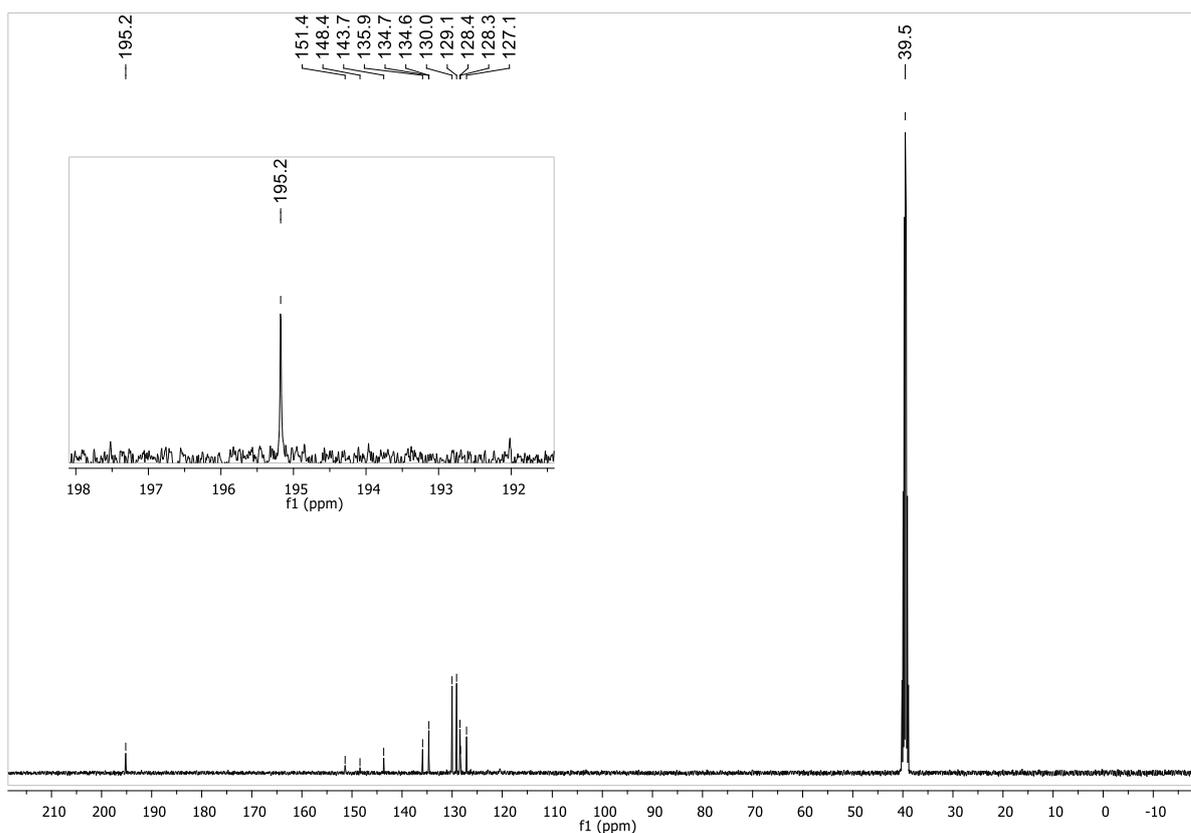


Figura 33 - Espectro de massas da cetona **289**



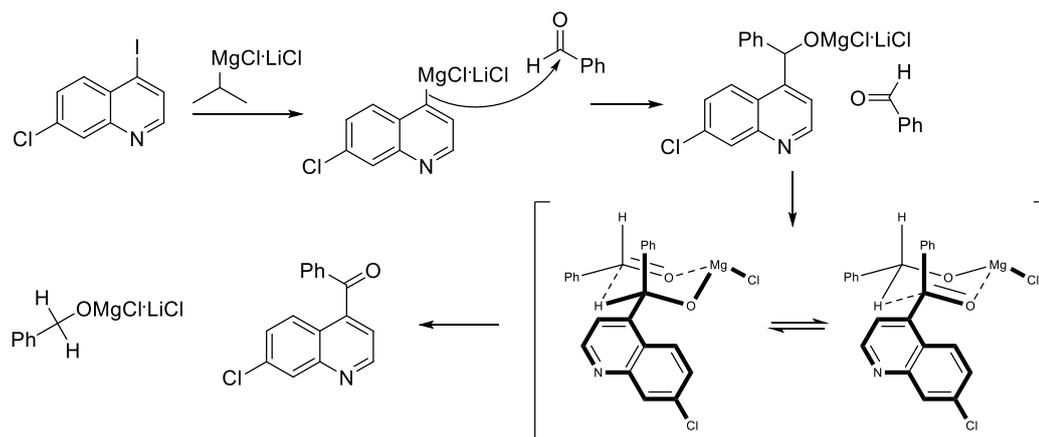
Posteriormente, os compostos **290** e **289** tiveram suas estruturas confirmadas por meio dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , sendo este último fundamental para a caracterização da função cetona, por meio da presença do sinal em 195,2 ppm, o qual é atribuído ao carbono carbonílico da cetona e ausência do sinal referente ao carbono carbinólico na região próxima a 72,9 ppm (Figura 34).

Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da cetona **289** mostrando o sinal em 195,2 ppm correspondente ao carbono carbonílico



Nessa reação esperava-se que apenas o produto **290** fosse formado, porém a formação da cetona **289** levou a uma nova investigação para a identificação de uma condição reacional que pudesse favorecer apenas um dos compostos ou o álcool ou a cetona. Contudo, a formação de produtos do tipo cetona em reações envolvendo reagentes de Grignard já foi relatada por Kloetzing, Knochel e colaboradores como uma variação da oxidação de Oppenauer, na qual o alcóxido de magnésio reage com uma molécula de benzaldeído levando a formação de cetonas (Esquema 82) (BYRNE; KARRAS, 1987; KLOETZING; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2007).

Esquema 82 – Mecanismo de formação do derivado cetônica via Oxidação de Oppenauer



Fonte: baseado em KLOETZING; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2007

Dessa forma, novas condições reacionais foram testadas, a fim de se favorecer a formação do composto **290** ou do **289** (Esquema 83, Tabela 19).

Esquema 83 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida da reação com benzaldeído

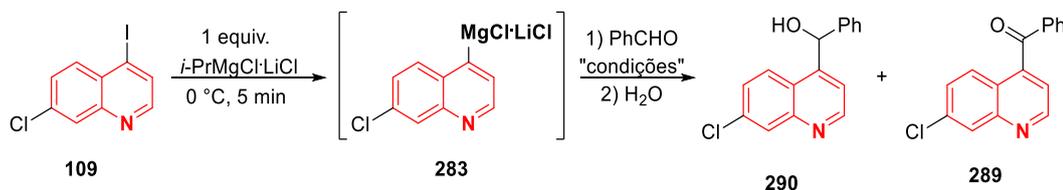


Tabela 19 - Condições reacionais para reação do intermediário organomagnésio **283** com benzaldeído

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Composição cromatográfica (%) ^a		
			109	290	289
1	0 à 20	12	-	82	18
2	25	12	5	80	15
3 ^c	0 à 20	12	6	82	12
4	25	1,5	20	71	20
5	-20 à 15	1,5	2	85	10
6	0 à 15	1,5	2	88	9
7	0 à 15	1	3	91	6

8 ^d	0	0,25	6	80	9
9 ^b	0	0,5	5	82	6
10	0	1	-	93	7

^a composição cromatográfica determinada por CG-DIC

^b o cromatograma do bruto reacional apresentou 7% de benzaldeído sem reagir

^c foi utilizado o dobro do volume do solvente reacional (THF), sendo que a relação é 0,5 mmol do substrato para 2 mL de THF

^d o cromatograma do bruto reacional apresentou 5% de benzaldeído sem reagir

As variáveis reacionais avaliadas foram a temperatura e o tempo, uma vez que em todas as entradas a quantidade de 1 equivalente de benzaldeído foi mantida constante, a fim de que não houvesse excesso de aldeído para a oxidação de Oppenauer, priorizando a formação do álcool **290**, o qual foi o produto majoritário nos testes preliminares.

Inicialmente, o tempo de reação do organometálico **283** com o eletrófilo foi fixado em 12 h, enquanto a temperatura foi permitida aumentar gradualmente até 20 °C (Entradas 1 e 3) ou fixa em 25 °C (Entrada 2). Nessas condições, houve a formação da cetona **289** em porcentagens que variaram de 12 a 18%.

Posteriormente, o tempo de reação com o eletrófilo foi diminuído para 1,5 h, a fim de minimizar a formação da cetona **289**, enquanto a temperatura foi permitido aumentar gradualmente até o valor de 15 °C (Entradas 5 e 6) ou fixa em 25 °C (Entrada 4). Nessas condições, o uso da temperatura ambiente favoreceu a formação de 20% da cetona **289**, ao passo que o aumento gradual da temperatura de -20 ou de 0 °C até o valor de 15 °C diminuiu para cerca de 10% a formação da mesma. Logo, esses resultados mostram a sensibilidade da oxidação frente a temperatura e o tempo de reação com o benzaldeído.

Em seguida, o tempo reacional foi reduzido para 1 h, o que levou a formação de apenas 6% de cetona (Entrada 7). A partir desse resultado, investigou-se a fixação da temperatura em 0 °C e variou-se o tempo reacional em 15, 30 e 60 minutos. A análise do cromatograma do bruto reacional das reações cujos tempos foram de 15 e 30 minutos apresentaram picos referentes ao benzaldeído e a 7-cloroquinolina **252**, sendo este último oriundo do intermediário **283** após a finalização da reação com água (Entradas 8 e 9). Dessa forma, há o indicativo de que a reação não foi completa em até 30 minutos. Logo, após 1 h de reação à 0 °C foi possível obter majoritariamente o composto **290** em 93% com apenas 7% de formação da cetona **289**. Após purificação por cromatografia em coluna clássica, o composto **290** foi isolado em 74% de rendimento.

Após a determinação da melhor condição reacional para a obtenção do derivado quinolínic do tipo carbinólico, uma série de derivados contendo a função álcool foram planejados por meio de *docking* molecular e sintetizados (Tabela 20, Esquema 84).

Esquema 84 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida da reação com diferentes aldeídos

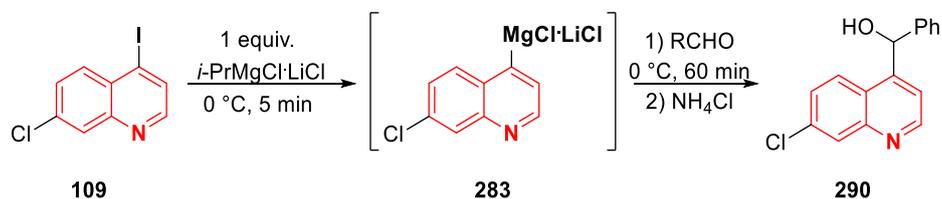
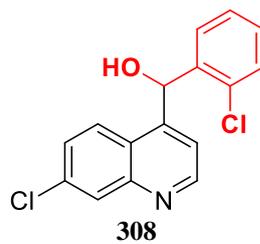


Tabela 20 - Reação de troca halogênio-metal seguida da reação com diferentes aldeídos

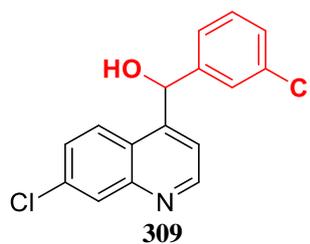
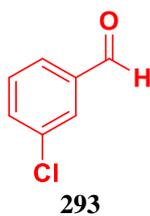
Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1			74
2			85
3			75

4



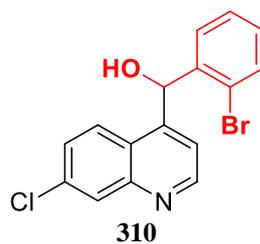
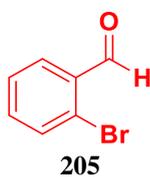
73

5



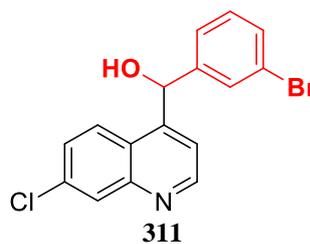
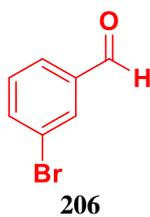
87

6



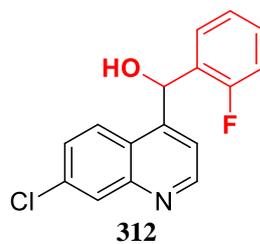
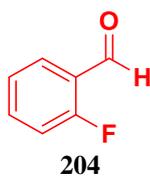
81

7

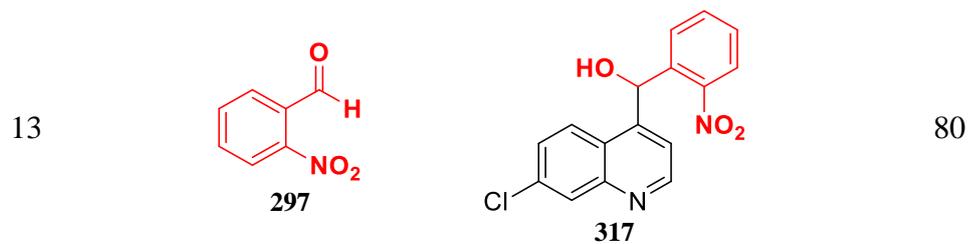
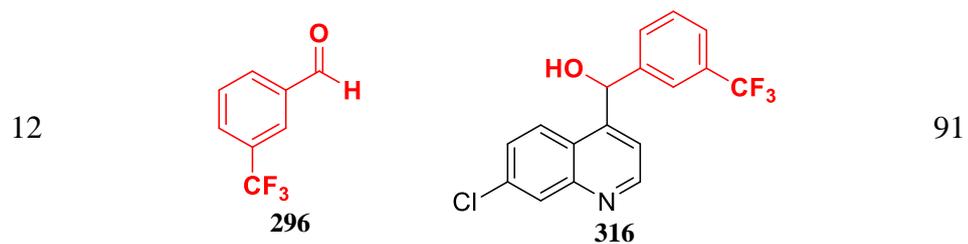
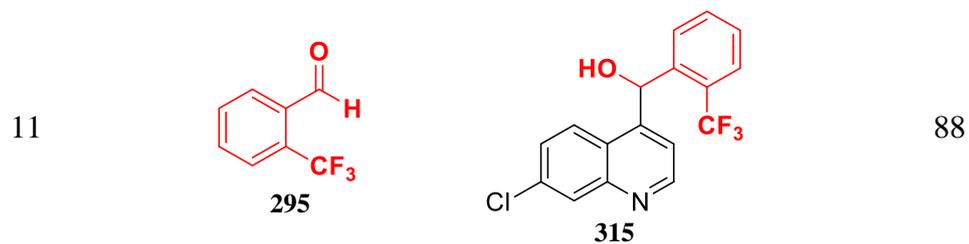
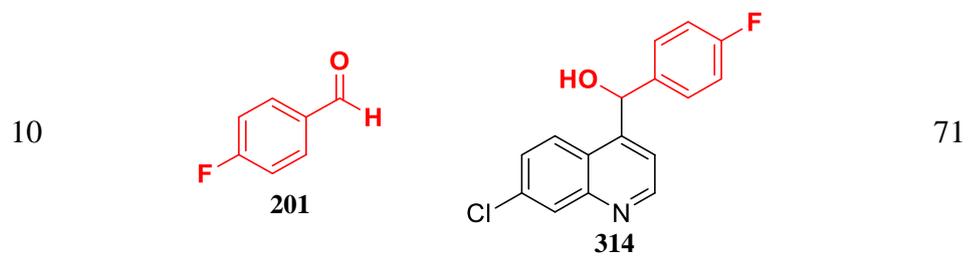
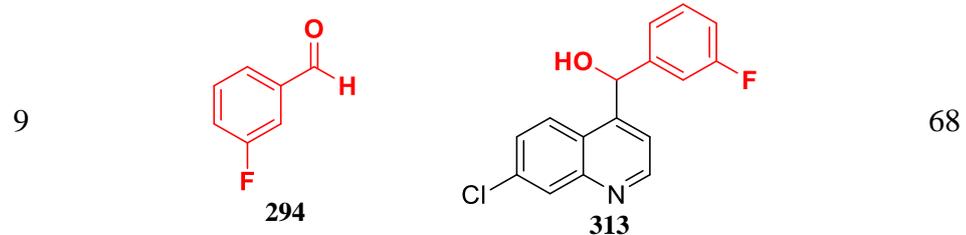


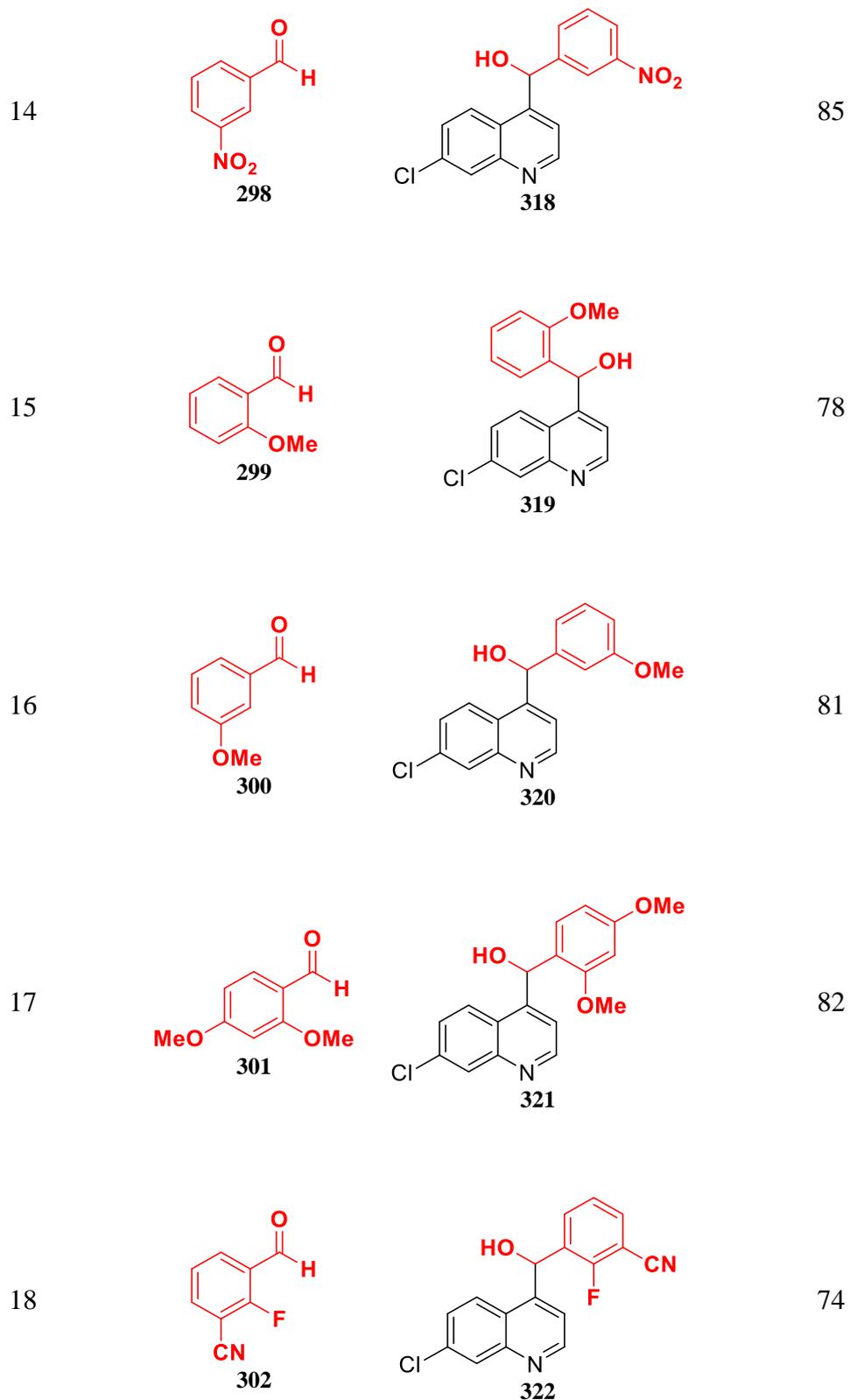
91

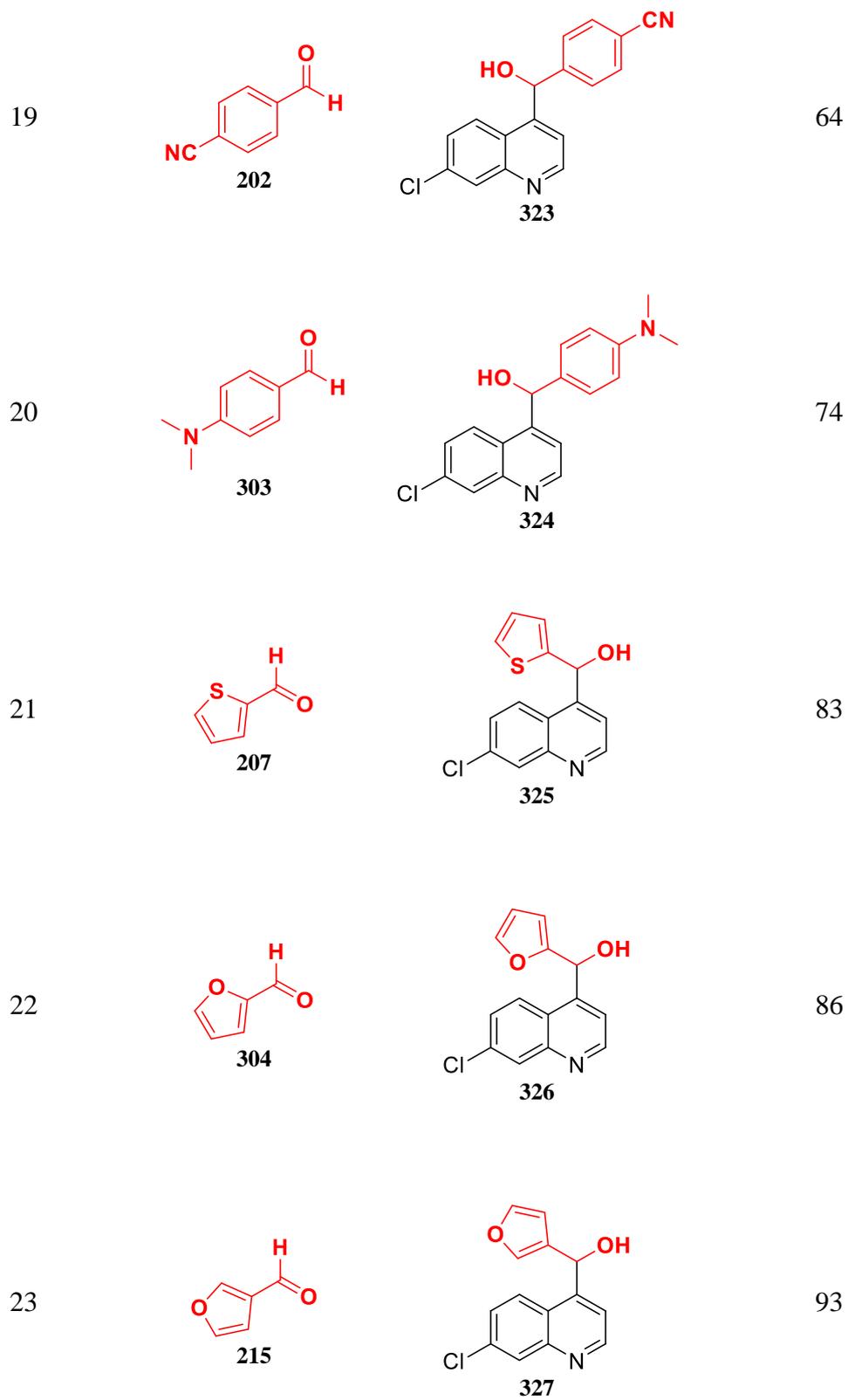
8

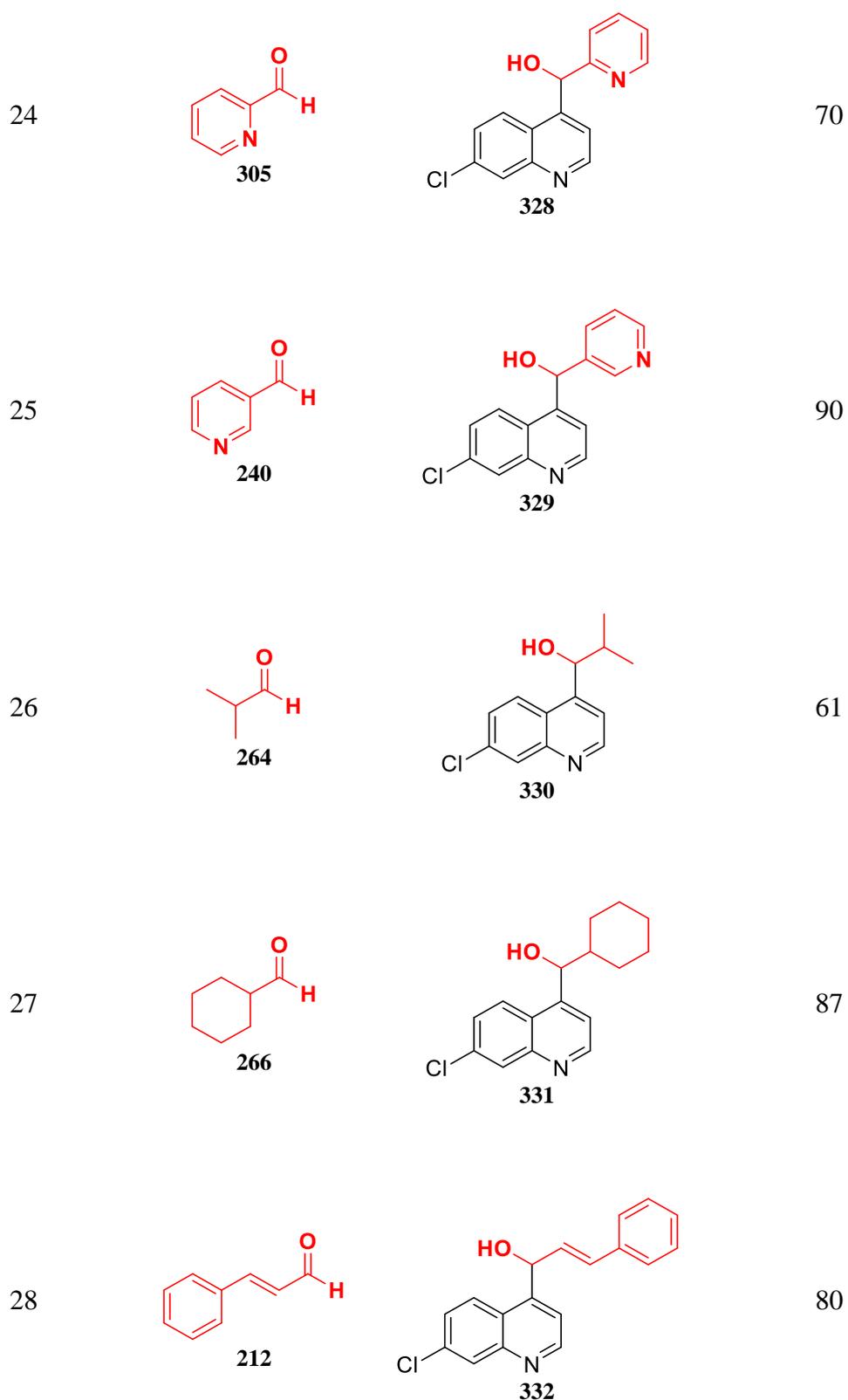


61





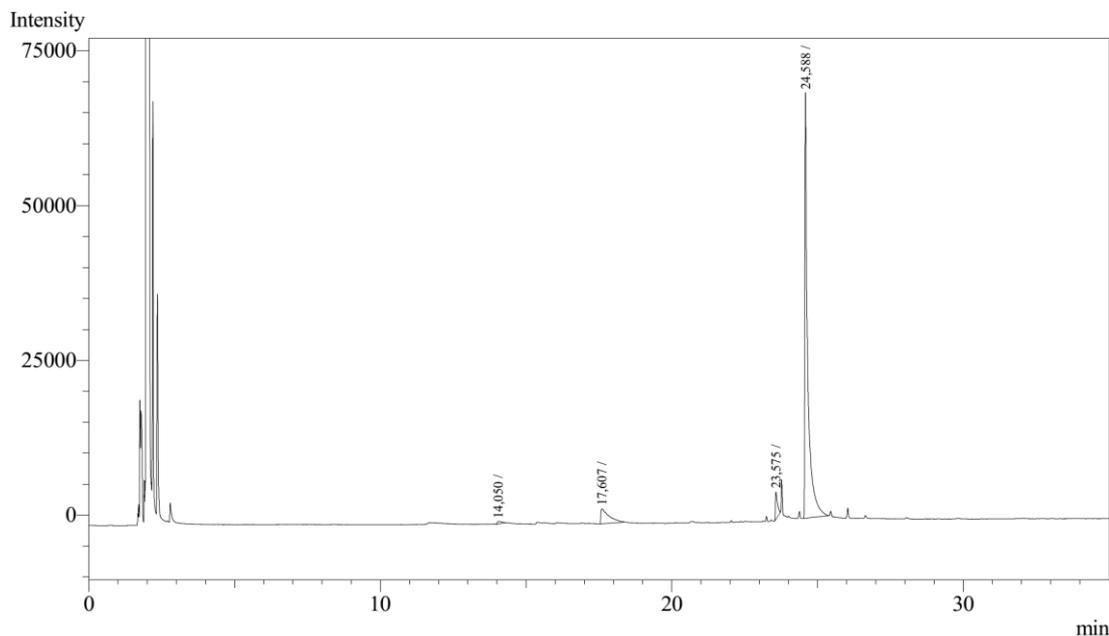




De acordo com a tabela 20, o intermediário organomagnésio do tipo **283** foi reativo frente a diferentes aldeídos aromáticos, contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons,

nas posições *orto*, *meta* e *para* em relação ao grupo carbonílico (tabela 20, entradas de 2 a 20). Dessa maneira foi possível sintetizar majoritariamente uma série de derivados carbinólicos em rendimentos de moderados a bons que variaram de 61 a 91%. Contudo, na análise dos cromatogramas do bruto reacional de todos os produtos foi possível observar a presença de um pico, cujo tempo de retenção difere em aproximadamente 1 minuto, em relação ao composto majoritário, o qual se refere ao derivado do tipo cetona. A formação desse subproduto ocorreu independentemente do tipo de grupo substituinte, doador ou retirador de elétrons, presente no aldeído usado como eletrófilo, como se pode verificar nos cromatogramas (Figuras 32, 33, 34 e 35) representativos abaixo dos compostos **319**, **321**, **312** e **315** (KLOETZING; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2007).

Figura 35 - Cromatograma do bruto reacional do composto **319**



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	14,050	3645	357	0,680				
2	17,607	45920	2411	8,565				
3	23,575	21351	4379	3,982				
4	24,588	465244	68606	86,773				
Total		536160	75753					

Figura 36 - Cromatograma do bruto reacional do composto 321

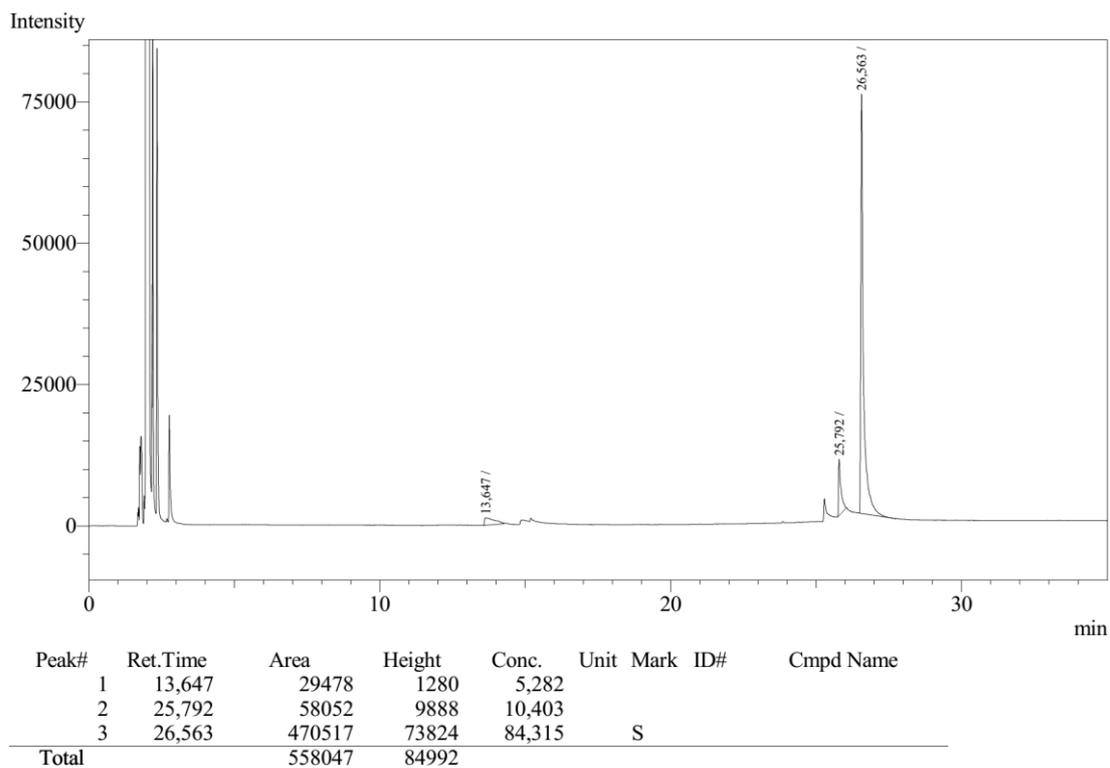


Figura 37 - Cromatograma do bruto reacional do composto 312

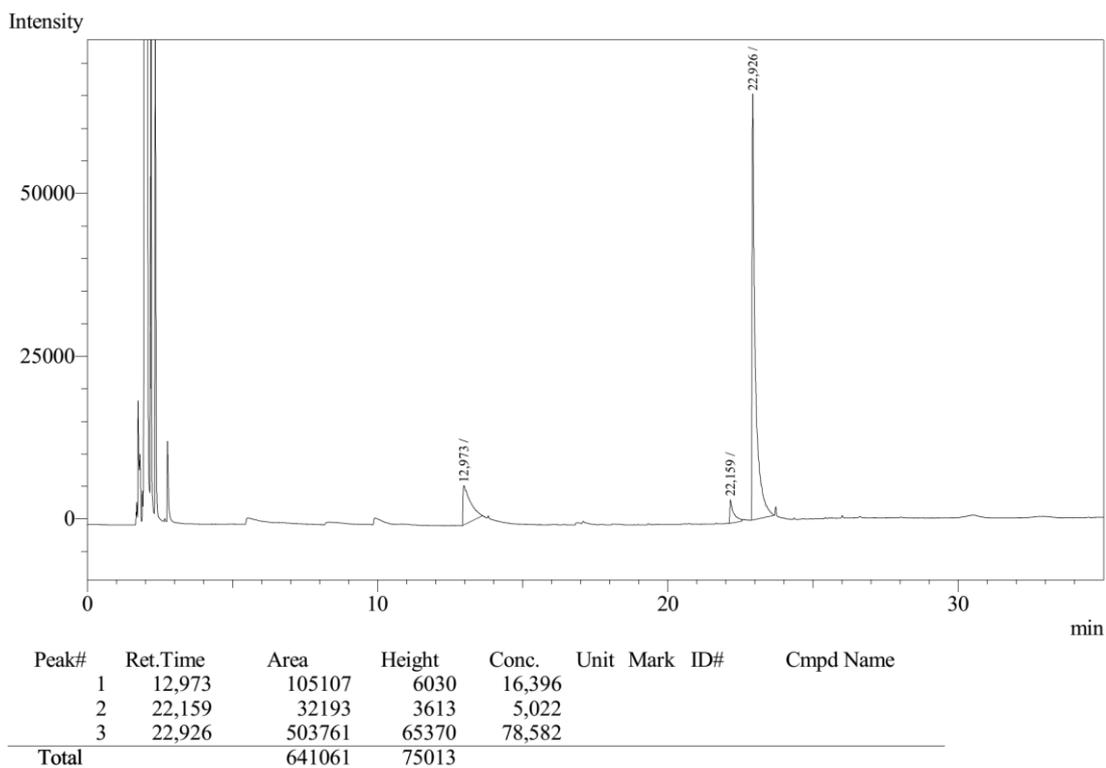
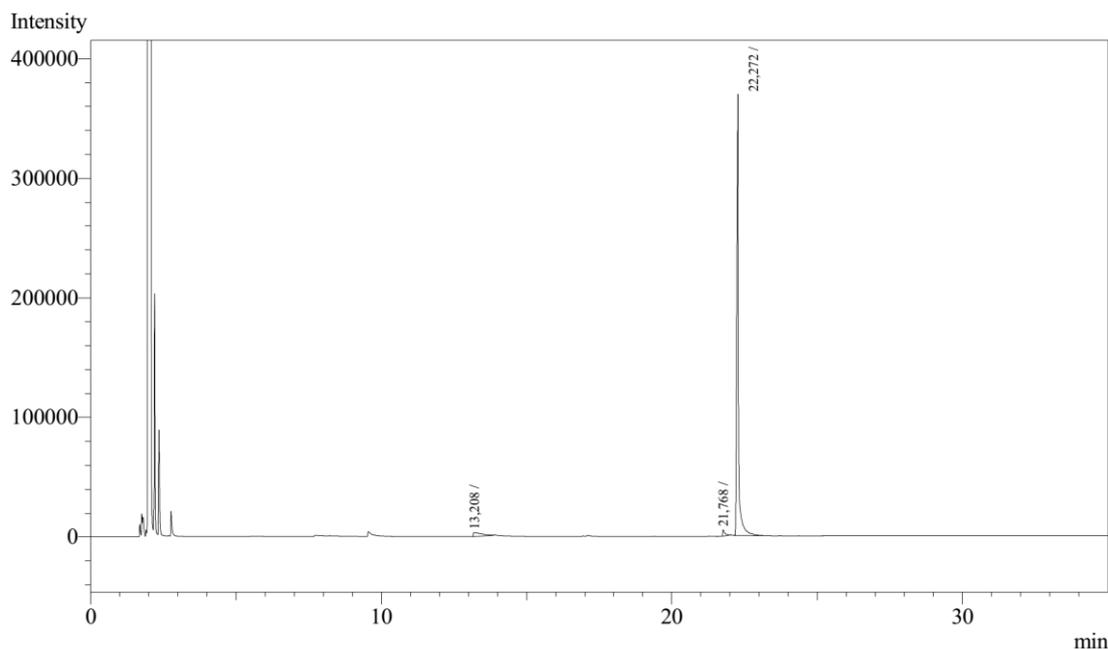


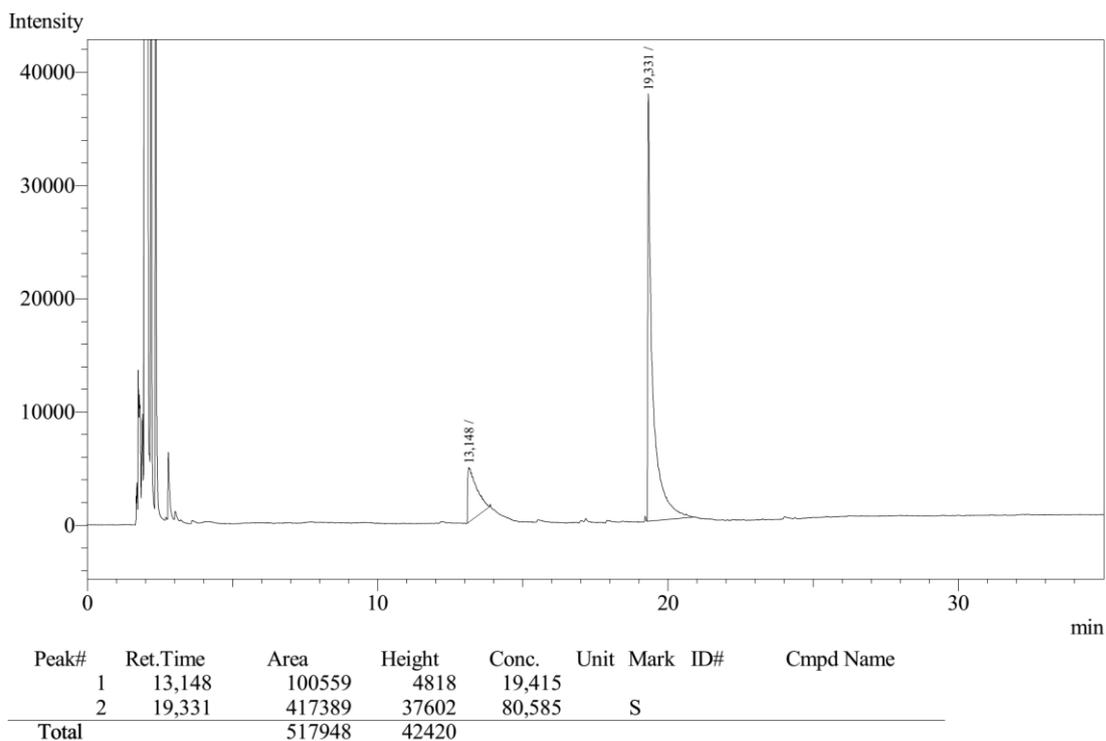
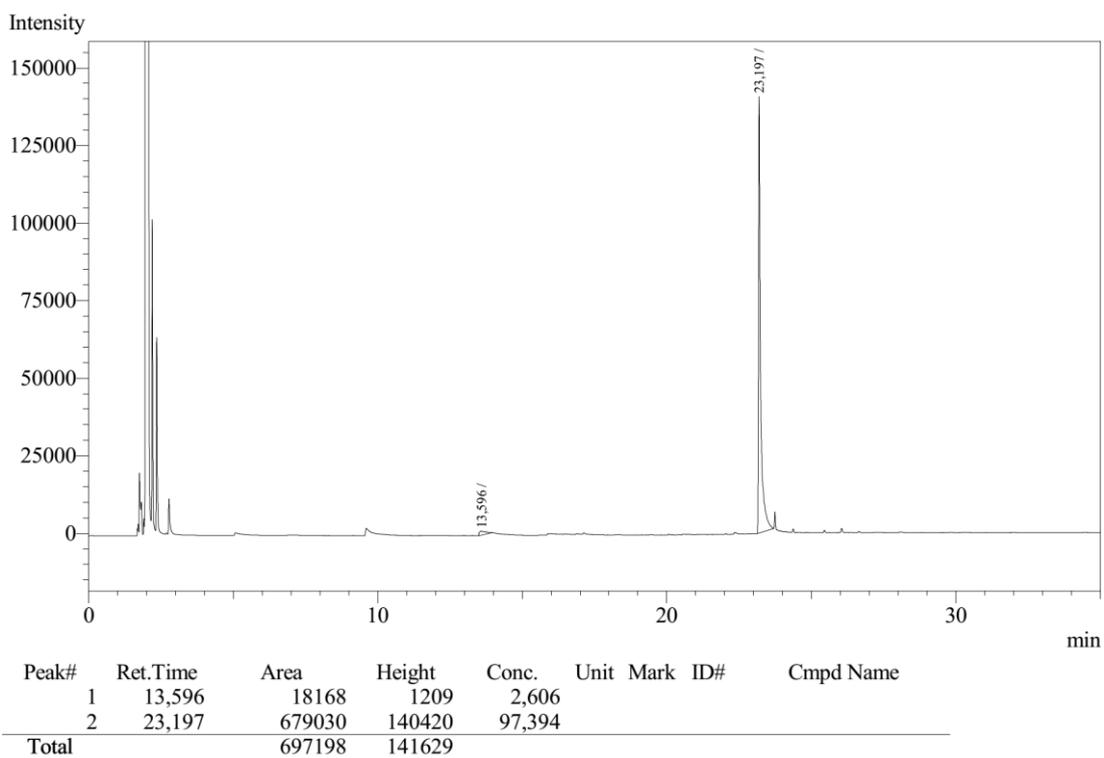
Figura 38 - Cromatograma do bruto reacional do composto 315



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	13,208	65769	3389	4,026				
2	21,768	28662	5261	1,755				
3	22,272	1539067	367752	94,219		S		
Total		1633498	376402					

Conforme descrito na etapa de planejamento, derivados quinolínicos do tipo carbinol contendo anéis heteroaromáticos foram sintetizados majoritariamente (Tabela 20, Entradas de 21 a 25), a partir de aldeídos contendo os heterociclos tiofeno, furano e piridina, em bons rendimentos reacionais, os quais variaram de 70 a 93%.

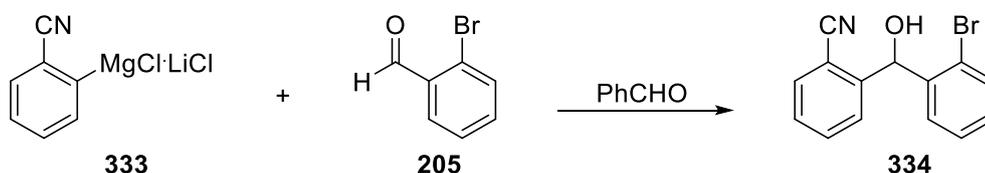
No intuito de avaliar a reatividade do intermediário **283**, aldeídos alifáticos foram utilizados como eletrófilos como: o isobutiraldeído, o cicloexanocarbaldeído e o *trans*-cinamaldeído ((*2E*)-3-fenilprop-2-enal). A partir desses, novos derivados quinolínicos do tipo álcool (Tabela 20, Entradas de 26 a 28) foram sintetizados em rendimentos que variaram de 61 a 87%. Contudo, uma peculiaridade foi observada nos cromatogramas dos brutos reacionais dos compostos **330** e **331**, a ausência do pico referente ao subproduto cetônico, conforme mencionado anteriormente (Figuras 39 e 40).

Figura 39 - Cromatograma do bruto reacional do composto 330**Figura 40 - Cromatograma do bruto reacional do composto 331**

Kloetzing, Knochel e colaboradores haviam observado que a presença de dois grupos *orto* como substituintes inibia a reação de oxidação de Oppenauer em alcóxidos de magnésio

devido ao grande impedimento estérico (Esquema 85) (KLOETZING; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2007).

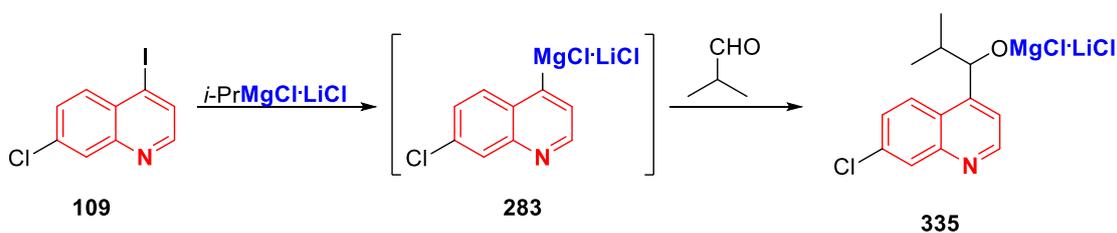
Esquema 85 – Reação de troca Br/Mg em presença de substituintes *orto*



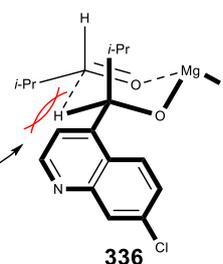
Fonte: KLOETZING; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2007.

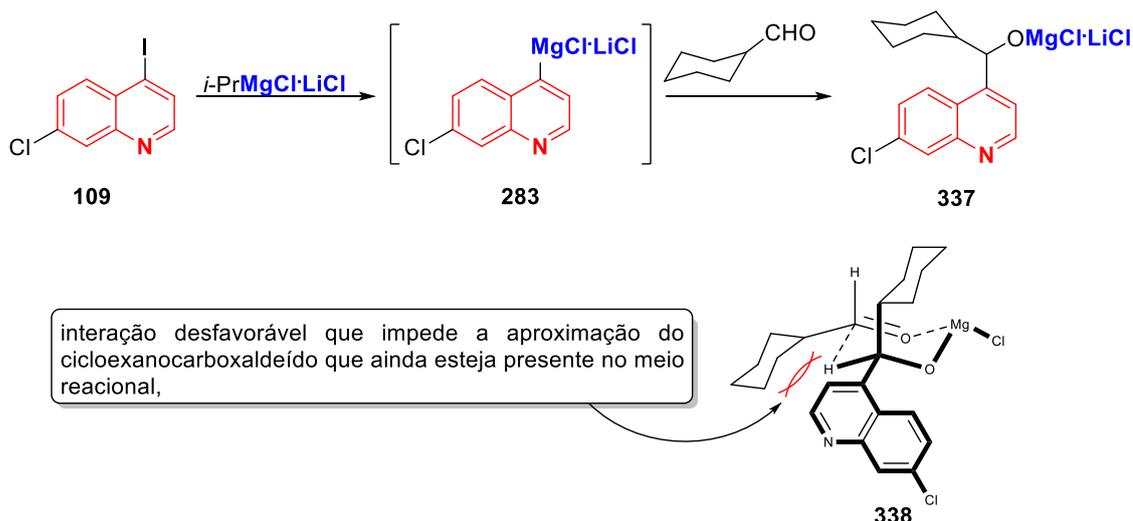
Desse modo, podemos inferir que o impedimento estérico também pode ser considerado o fator determinante para o impedimento da ocorrência da oxidação de Oppenauer. No preparo dos produtos **330** e **331**, os aldeídos utilizados apresentam os grupos volumosos: isopropila e cicloexanila. Logo, uma proposta para explicar a formação seletiva desses dois derivados do tipo álcool seria que, tais grupos alquílicos, presentes nos alcóxidos de magnésio gerados, **335** e **337**, inviabilizariam a formação dos estados de transição **336** e **338**, uma vez que, a isopropila e a cicloexanila desfavorecem a aproximação do aldeído presente no meio reacional, para que o mesmo atue como receptor de hidreto (Esquemas 86 e 87).

Esquema 86 – Proposta de formação seletiva do alcóxido **335** usando isopropanol

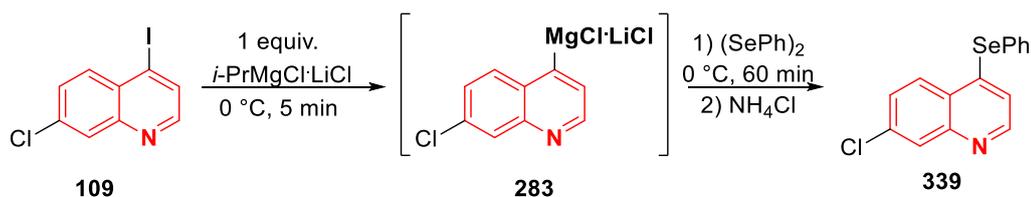


interação desfavorável que impede a aproximação do isobutiraldeído que ainda esteja presente no meio reacional,



Esquema 87 – Proposta de formação seletiva do alcóxido **337** usando ciclohexanocarboxaldeído

O escopo da metodologia para a funcionalização da posição 4 do substrato **109** foi ampliado utilizando 1 equivalente de disseleneto de difenila como eletrófilo, o que possibilitou a síntese do composto **339** em 91% de rendimento isolado (Esquema 88).

Esquema 88 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida da reação com $(\text{SePh})_2$ 

No mesmo intuito de ampliar a biblioteca de compostos funcionalizados, DMF foi empregado como eletrófilo, a fim de se obter o composto **340**, o que revelou uma limitação da metodologia utilizada até o momento, já que, com o tempo de reação de 1 hora entre o intermediário organomagnésio **283** e o DMF, foi possível isolar o derivado formilado em apenas 18% de rendimento. Logo, uma investigação mais detalhada para a determinação do tempo reacional foi realizada (Esquema 89, Tabela 21).

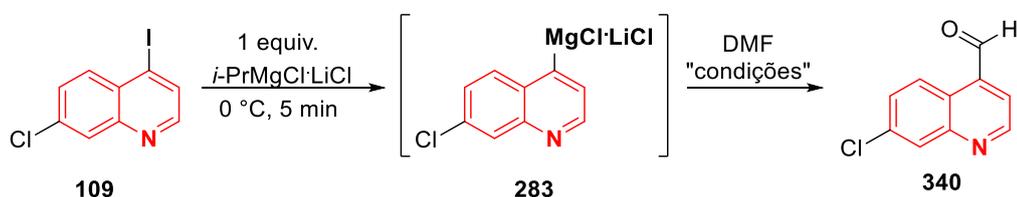
Esquema 89 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida da reação com DMF

Tabela 21 - Reação de troca halogênio-metal seguida da reação com DMF mostrada no esquema 87

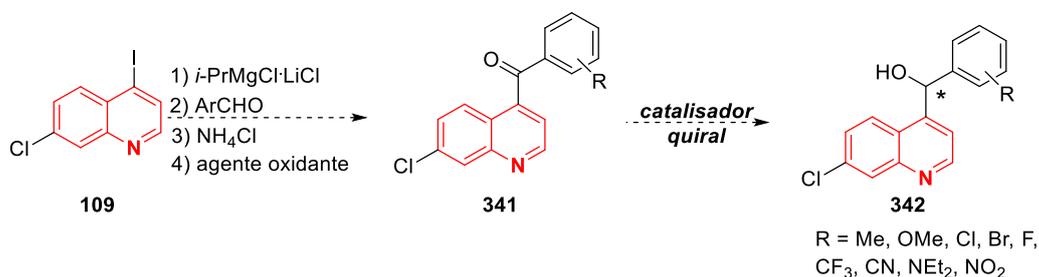
Entrada	DMF (equiv.)	Temperatura/tempo	Rendimento do produto 340
1	1,1	0 °C / 1 h	18%
2	1,2	0 °C / 12 h	58%
3	2,0	0 °C / 12 h	73%
4	3,0	0 °C / 12 h	77%

De acordo com a tabela 21, primeiramente avaliou-se o aumento do tempo reacional para 12 horas, o que levou ao aumento do rendimento isolado do produto **340** de 18% para 58% (Entradas 1 e 2). Pelo fato de o DMF ser um eletrófilo fraco e de, muito provavelmente, a reação ser mais lenta, excessos maiores foram utilizados, sendo que o dobro da quantidade de eletrófilo em relação ao substrato **109** implicou em aumento do rendimento de 58% para 73% (Entradas 2 e 3). Contudo, a quantidade de 3 equivalentes de DMF ocasionou apenas um pequeno aumento no rendimento reacional de 73 para 77%, sendo esta a melhor condição encontrada para a obtenção do produto **340**, o qual é um substrato interessante, uma vez que a partir da função aldeído é possível sintetizar o grupo dirigente oxazolina na posição 4 da cloroquinolina, o qual tem se mostrado como um excelente grupo para reações do tipo DoM utilizando TMPMgClLiCl como base em trabalhos recentes de nosso grupo de pesquisa (BATISTA *et al.*, 2015b; BOZZINI *et al.*, 2017; SNIECKUS, 1990; WHISLER *et al.*, 2004).

Dessa maneira, foi possível construir uma biblioteca com 33 derivados cloroquinolínicos funcionalizados na posição 4, dos quais 28 apresentam a função álcool na forma racêmica, como uma modificação bioisostérica da função amina de anilinoquinolinas e anilinoquinazolinas relatadas anteriormente na introdução. Os mesmos 28 compostos foram enviados para avaliação antineoplásica frente aos fármacos de referência, erlotinibe e gefitinibe, a qual indicará as moléculas com maior potencial para modificações moleculares posteriores. A partir dos resultados da avaliação mencionada, os compostos mais ativos passarão primeiramente por uma etapa de oxidação, a fim de se obter um derivado do tipo cetona **341**, o qual posteriormente passará por uma etapa de redução quiral para gerar de forma seletiva apenas um enantiômero dos carbinóis sintetizados de forma racêmica por meio da troca I/Mg, com a

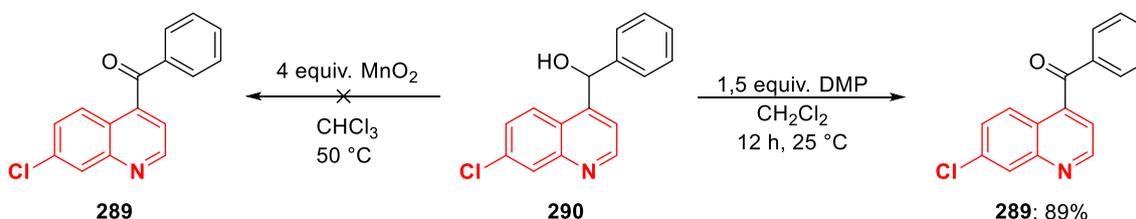
finalidade de identificar se a atividade antineoplásica está associada com um dos isômeros em específico ou com o composto quiral (Esquema 90).

Esquema 90 – Proposta para a síntese enantiosseletiva de derivados carbinólicos



A fim de estabelecer as melhores condições reacionais para a proposta de preparo de derivados carbinólicos assimétricos, foi utilizado o álcool **290** como protótipo, por ser um composto de estrutura mais simples desprovido de funcionalizações na fenila ligada ao carbono contendo o grupamento hidroxila. Como descrito anteriormente, a cetona **289** (Esquema 79) era um subproduto da reação de troca halogênio-metal na presença de excesso de benzaldeído. Logo, inicialmente foi investigada a formação da referida cetona a partir da oxidação do composto **290** empregando um agente de oxidação. Os oxidantes testados foram o dióxido de manganês (MnO_2) e a Dess-Martin periodinana (DMP, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona), porém apenas com o uso do segundo foi possível obter o produto oxidado **289** em 89% de rendimento (Esquema 91) (LUMERAS *et al.*, 2009; MEYER; SCHREIBER, 1994).

Esquema 91 – Oxidação do derivado alcoólico **290** usando MnO_2 ou DMP



A análise do cromatograma do bruto reacional por CG-DIC mostra o pico majoritário em 22,180 min, o qual se refere a cetona **289** (Figura 41). A mesma análise por CG-EM, mostra que o produto majoritário apresenta m/z 267, a qual corresponde a massa do produto esperado (Figuras 42 e 43).

Figura 41 - Cromatograma do bruto reacional da reação de oxidação do álcool **290** obtido por CG-DIC

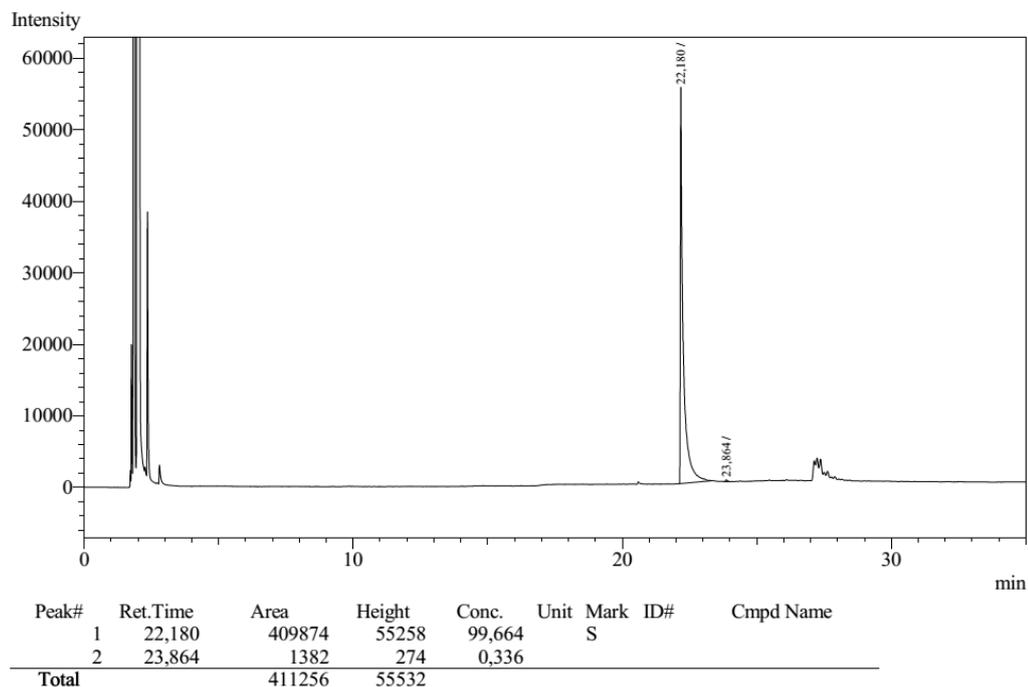


Figura 42 - Cromatograma do bruto reacional da reação de oxidação do álcool **290** obtido por CG-EM

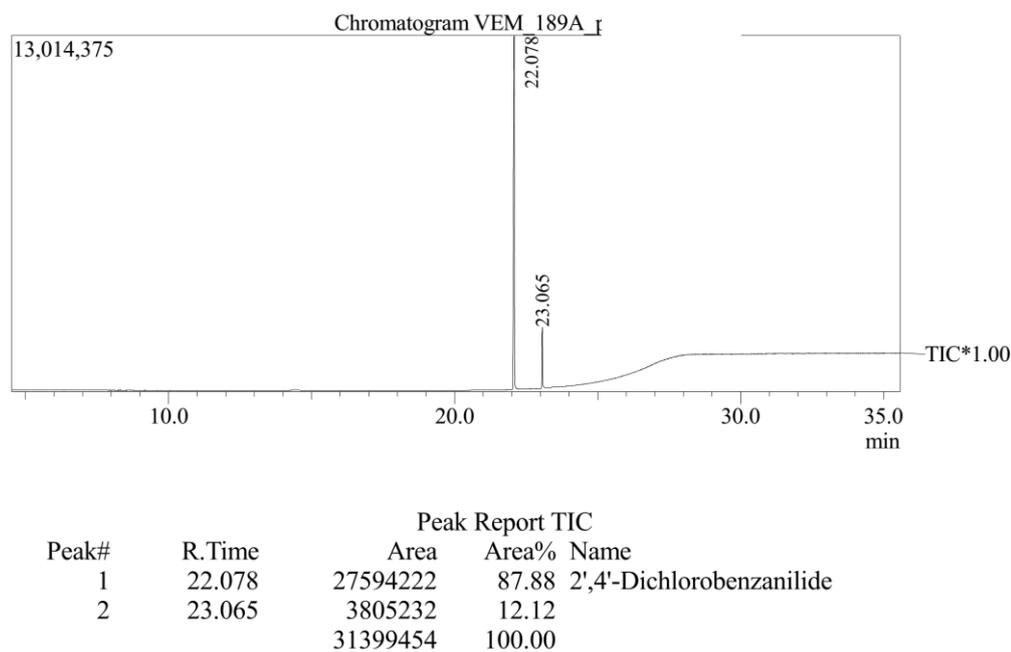
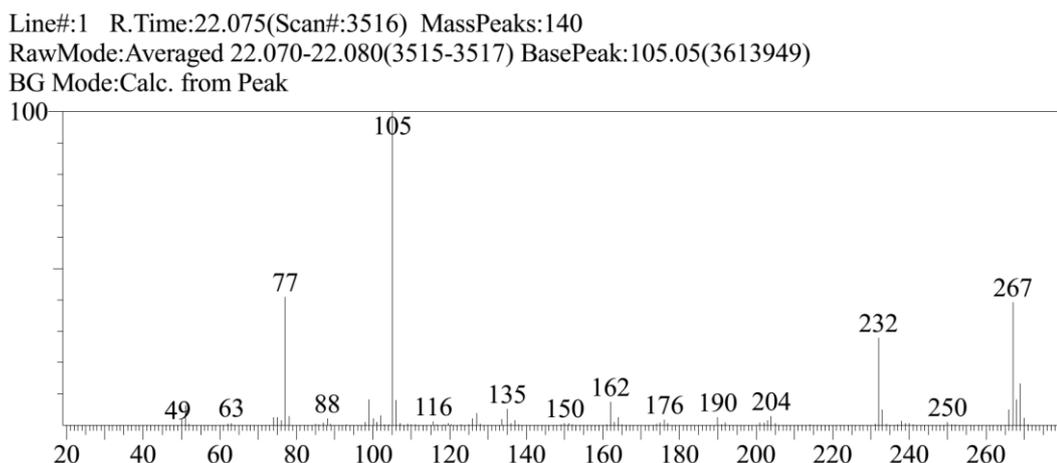
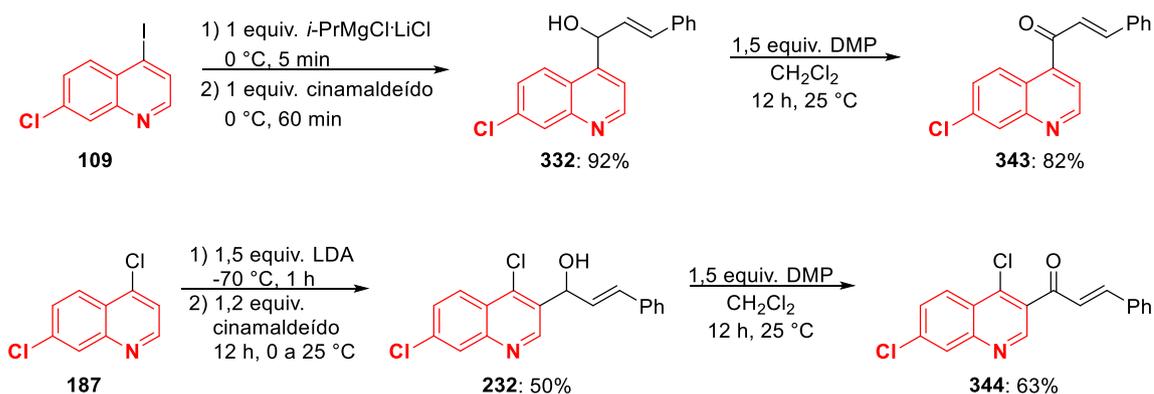


Figura 43 – Espectro de massas de baixa resolução do pico cujo tempo de retenção é 22,078 min obtido por CG-EM



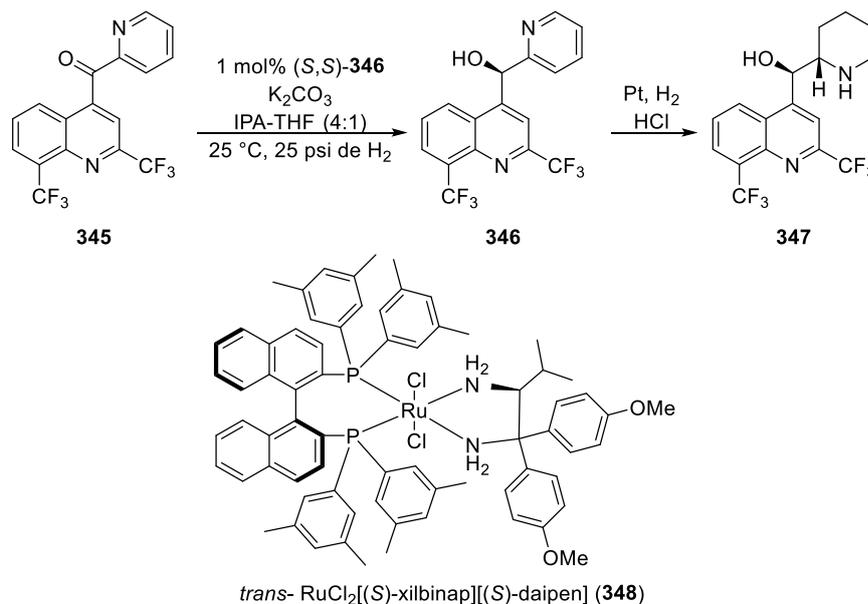
Em seguida, a mesma condição reacional para a oxidação de álcoois foi aplicada aos derivados quinolínicos do tipo álcool **232** e **332** para a síntese de compostos do tipo chalcona **343** e **344** em bons rendimentos reacionais (Esquema 92).

Esquema 92 – Síntese de derivados do tipo chalcona via reação de oxidação usando DMP

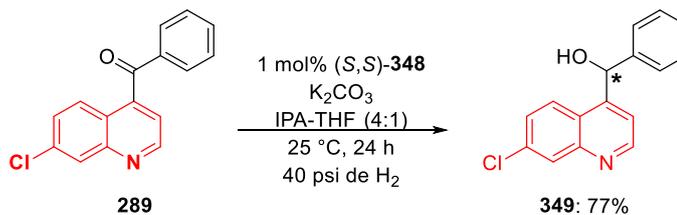


A transformação de cetonas pró-quirais em álcoois secundários enantiomericamente puros, derivados de sistemas heterocíclicos, é de relevância para a área farmacêutica e de estudos bioquímicos (BARBIERI; ROSSI; ORZECOWSKI, 1973; PAPA; SPERBER; SHERLOCK, 1951; RENNISON *et al.*, 2007; SAWADA *et al.*, 1982; SHIMADA *et al.*, 2014; TILFORD; SHELTON; CAMPEN, 1948). Nos últimos anos, catalisadores de rutênio têm sido empregados para a hidrogenação enantioselectiva de piridinil aril cetonas, como na síntese assimétrica proposta para a (*R,S*)-mefloquina (Esquema 93) (CHEN, C. *et al.*, 2003; SCHMID *et al.*, 1996).

Esquema 93 – Síntese enantiosseletiva da mefloquina (347)

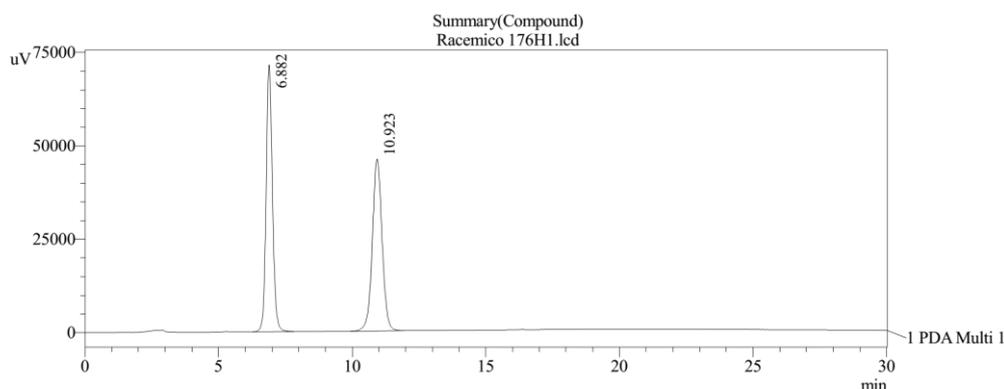


A mesma estratégia de hidrogenação enantiosseletiva foi utilizada para a redução do composto **289**. A partir do uso do catalisador de rutênio **348** foi possível obter o álcool quiral **349** em 77% de rendimento (Esquema 94).

Esquema 94 – Redução enantiosseletiva da cetona **289**

Após a obtenção do produto quiral, em colaboração com o pós-graduando Ícaro Perovani, sob a orientação do Prof. Dr. Anderson Rodrigo Moraes de Oliveira da FFCLRP-USP, foi realizada a determinação do excesso enantiomérico por meio da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando a coluna quiral CHIRALPACK® AD-H, cuja a fase estacionária é o polímero amilose tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato). Inicialmente, foram realizadas algumas corridas da mistura racêmica do álcool **290**, a fim de se determinar a melhor fase móvel e seu respectivo fluxo para a resolução dos dois enantiômeros. A partir das condições avaliadas o uso de metanol como fase móvel do tipo polar orgânica com fluxo de 1 mL/min permitiu a separação dos isômeros com resolução de 7,4 (Figura 44).

Figura 44 - Cromatograma da mistura racêmica do álcool **290** obtido por CLAE utilizando coluna quiral CHIRALPACK® AD-H e metanol como eluente



<< PDA >>

ID#1 Compound Name: Enantiômero 1

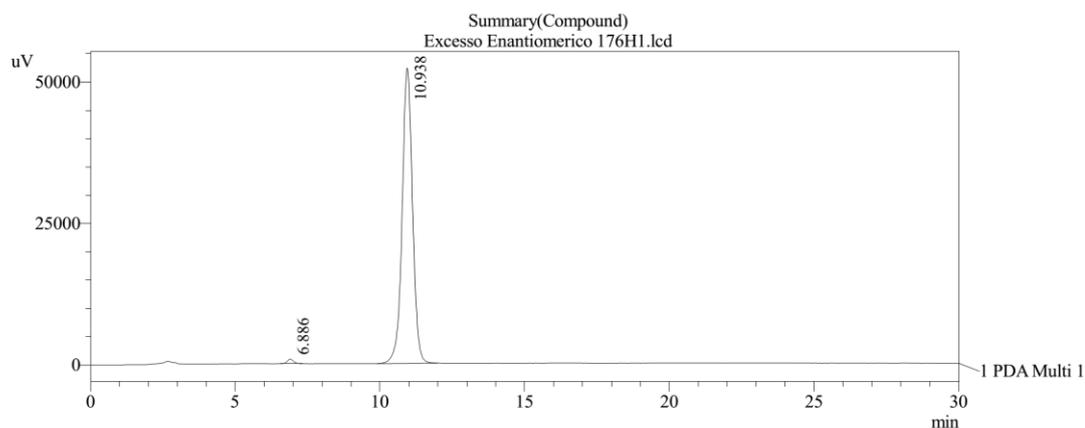
Title	Area %	Ret. Time	Area	Resolution
Racemico 176H1.lcd	49.876	6.882	1168911	0.000

ID#2 Compound Name: Enantiômero 2

Title	Area %	Ret. Time	Area	Resolution
Racemico 176H1.lcd	50.124	10.923	1174706	7.428

Em seguida, nas mesmas condições cromatográficas, foi realizada a corrida do produto **349** da reação de hidrogenação previamente purificado por cromatografia em coluna clássica. No cromatograma é possível observar um pico majoritário em 10,923 min referente a um dos isômeros, indicando que a hidrogenação foi enantiosseletiva para um dos enantiômeros carbinólicos **290**, o qual foi obtido em 98% de excesso enantiomérico (Figura 45).

Figura 45 - Cromatograma do álcool **349** obtido por CLAE utilizando coluna quiral CHIRALPACK® AD-H e metanol como eluente



<< PDA >>

ID#1 Compound Name: Enantiômero 1

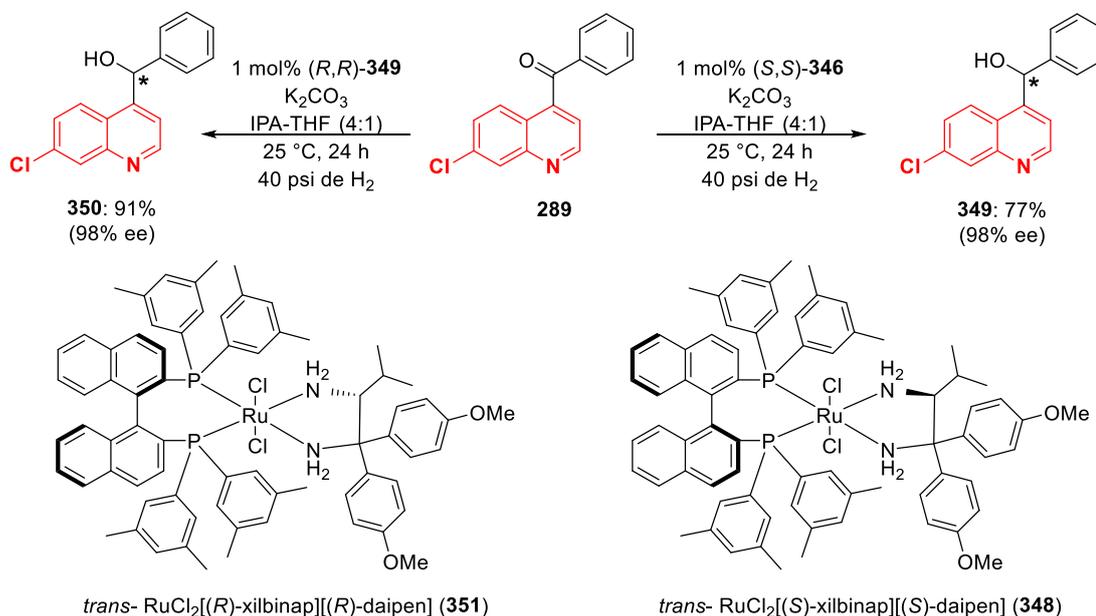
Title	Ret. Time	Resolution	Area %
Excesso Enantiomeric 176H1.lcd	6.886	0.000	0.939

ID#2 Compound Name: Enantiômero 2

Title	Ret. Time	Resolution	Area %
Excesso Enantiomeric 176H1.lcd	10.938	7.685	99.061

Desse modo, utilizando os mesmos procedimentos para a hidrogenação enantiosseletiva e para a determinação do excesso enantiomérico via CLAE quiral, foi possível sintetizar o outro enantiômero, cujo tempo de retenção é de 6,882 min (Figura 44), em presença do catalisador de rutênio **351** (Esquema 95).

Esquema 95 – Síntese dos enantiômeros *R* e *S* via redução enantiosseletiva



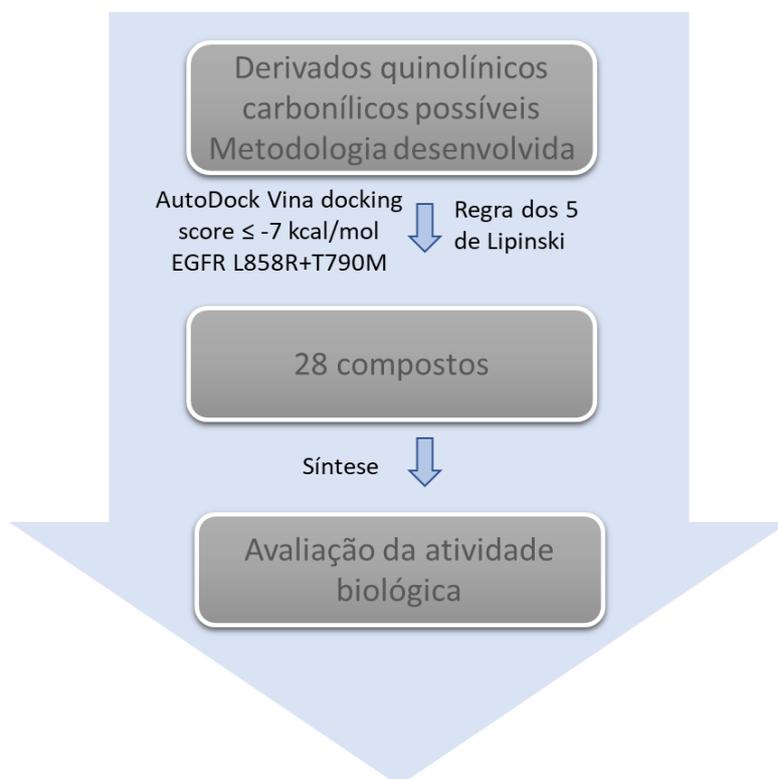
De acordo com a literatura, Castanet e colaboradores relataram a síntese de piridinil e quinolinil cetonas a partir da reação de acoplamento cruzado de Suzuki, sendo a cetona **289** um dos produtos obtidos por essa metodologia (MAERTEN *et al.*, 2003, 2007). Posteriormente, Agbossou-Niedercorn, Castanet e colabores, por meio da RMN de ^1H utilizando derivatização com reagente de Mosher, determinaram a configuração absoluta de álcoois derivados de piridinil aril metanol obtidos por hidrogenação enantiosseletiva em presença de catalisador quiral de rutênio (MAERTEN *et al.*, 2008). Nesse último trabalho, a redução do composto **289** em presença do catalisador de rutênio **351** gerou o enantiômero de configuração *R*, logo é possível inferir que as configurações dos produtos **349** e **350**, são respectivamente *S* e *R*.

Desse modo, como mencionado anteriormente, após a determinação dos compostos com maior potencial para atividade antiproliferativa de linhagens tumorais contendo receptores do tipo EGF, os mesmos serão submetidos aos protocolos já estabelecidos para o preparo de álcoois quirais. A atividade biológica da biblioteca de derivados quinolínicos funcionalizados na posição 4 se encontra sob investigação no momento, porém os estudos de *docking* molecular, os quais serão abordados no próximo tópico, predizem o potencial dos compostos sintetizados.

3.8 Planejamento molecular de carbinóis obtidos por meio da funcionalização da 7-cloro-4-iodoquinolina

O planejamento molecular de fármacos tem sido uma importante ferramenta na descoberta de moléculas bioativas mais eficazes, capazes de apresentar um melhor perfil de interação com alvos biológicos, uma vez que as interações entre as estruturas do fármaco e dos resíduos de aminoácidos do receptor são essenciais para o desencadeamento da resposta biológica (CHEN, L. *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2017). Nesse sentido, após a determinação da melhor condição reacional para a obtenção do derivado quinolínico do tipo carbinólico, uma série de derivados contendo a função álcool foram racionalmente planejados. Considerando que o núcleo quinolínico está presente em compostos dotados de atividade antiproliferativa atuando no receptor EGFR mutante, buscou-se explorar a potencial medicinal deste padrão estrutural. Para tal, o protocolo adotado compreendeu inicialmente a seleção de uma biblioteca de derivados quinolínicos carbinólicos que poderiam ser obtidos pela metodologia estabelecida com o uso de diferentes aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e não aromáticos (Figura 46).

Figura 46 – Protocolo de planejamento adotado na seleção das quinolinas funcionalizadas para a avaliação da atividade antiproliferativa



A estrutura cristalográfica do receptor EGFR duplo mutante (L858R+T790M) contendo alojado no sítio do ATP o fármaco Gefitinib (ligante cocristalizado) foi obtida no formato .pdb da base de dados *The Protein Data Bank* (PDB id: 4I22) (ROSE *et al.*, 2017). Scripts da suíte AutoDockTools foram empregados para a preparação do alvo (receptor) e ligantes (moléculas da biblioteca selecionada) (MORRIS *et al.*, 2009). O arquivo do alvo foi preparado pelo *script prepare_receptor4.py* com a remoção de moléculas de água de cristalização, heteroátomos e a adição de hidrogênios. As estruturas 3D das quinolinas funcionalizadas no formato .mol2 foram convertidas em arquivos .pdbqt (*script python prepare_ligand4.py*) com a adição de todos os hidrogênios para serem virtualmente docadas no sítio ativo deste receptor com o emprego do Software AutoDock Vina (TROTT; OLSON, 2009). O Autodock Vina foi então executado para todos os ligantes e alvo preparados mantendo os parâmetros *exhaustiveness*¹, *num_modes*² e *energy_range*³ em modo padrão e o valor de 22,5 angstroms para a caixa de *docking* (espaço virtual selecionado do sítio ativo para o *docking*). Os resíduos de aminoácidos do sítio ativo foram considerados como referências para a delimitação do espaço a ser explorado na docagem.

O protocolo de docking acima descrito foi validado com a realização da docagem molecular do próprio ligante cocristalizado (*redocking*) quando presente. Para isto, o ligante cocristalizado foi removido do alvo, preparado conforme o descrito para os ligantes e suas conformações alternativas foram obtidas pelo script *write_random_ligand.py*. Com o reancoramento molecular destas frente ao respectivo alvo preparado, os valores de desvio quadrático médio das posições atômicas, RMSD, foram obtidos pelo script *compute_rms_between_conformations.py* também presente no software AutoDockTools. Nesta etapa, o parâmetro *num_modes* foi configurado para 20, *energy_range* variável de 3-9 e *exhaustiveness* selecionado para 12 para o Autodock Vina.

Para a validação do protocolo docagem molecular, um valor de $\text{RMSD} \leq 2,0 \text{ \AA}$ é desejável e demonstra baixa distorção entre a conformação do ligante cocristalizado e a conformação gerada no *redocking* aos resíduos de aminoácidos do sítio ativo, reproduzindo assim o modo de ligação proteína/inibidor (RAVINDRANATH *et al.*, 2015). O valor obtido de RMSD foi de 1,6468.

A predição da afinidade das quinolinas da biblioteca selecionada pelo sítio ativo do ATP no EGFR é dada em valores negativos de *docking score* (- kcal/mol). Quanto menor for o valor obtido, mais negativo, melhor é a afinidade inferida para o sítio do alvo. Os compostos que

¹ Parâmetro relacionado ao tempo gasto para se efetuar a busca da conformação de melhor *score* global provável

² Número de conformações geradas para o *docking*

³ Máxima diferença energética entre a melhor conformação e a pior

apresentaram valores de *docking score* ≤ -7 kcal/mol e que atenderam a regra dos cinco de Lipinski (Massa molecular menor ou igual a 500 Dalton, CLogP menor que 5, número de grupos doadores de ligação de hidrogênio menor que 5 e aceptores menor que 10) foram selecionados para serem sintetizados (Figura 39) (LIPINSKI *et al.*, 2001). Estes parâmetros de *Drug-likeness* foram obtidos para cada composto através da plataforma SwissADME e estão reunidos na tabela 6. A atividade antiproliferativa destes compostos está sendo averiguada para linhagens tumorais que expressam o EGFR mutante em colaboração com um grupo de pesquisa colaborador do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS) (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Figura 47 – Derivados carbinólicos enviados para a avaliação da atividade antiproliferativa

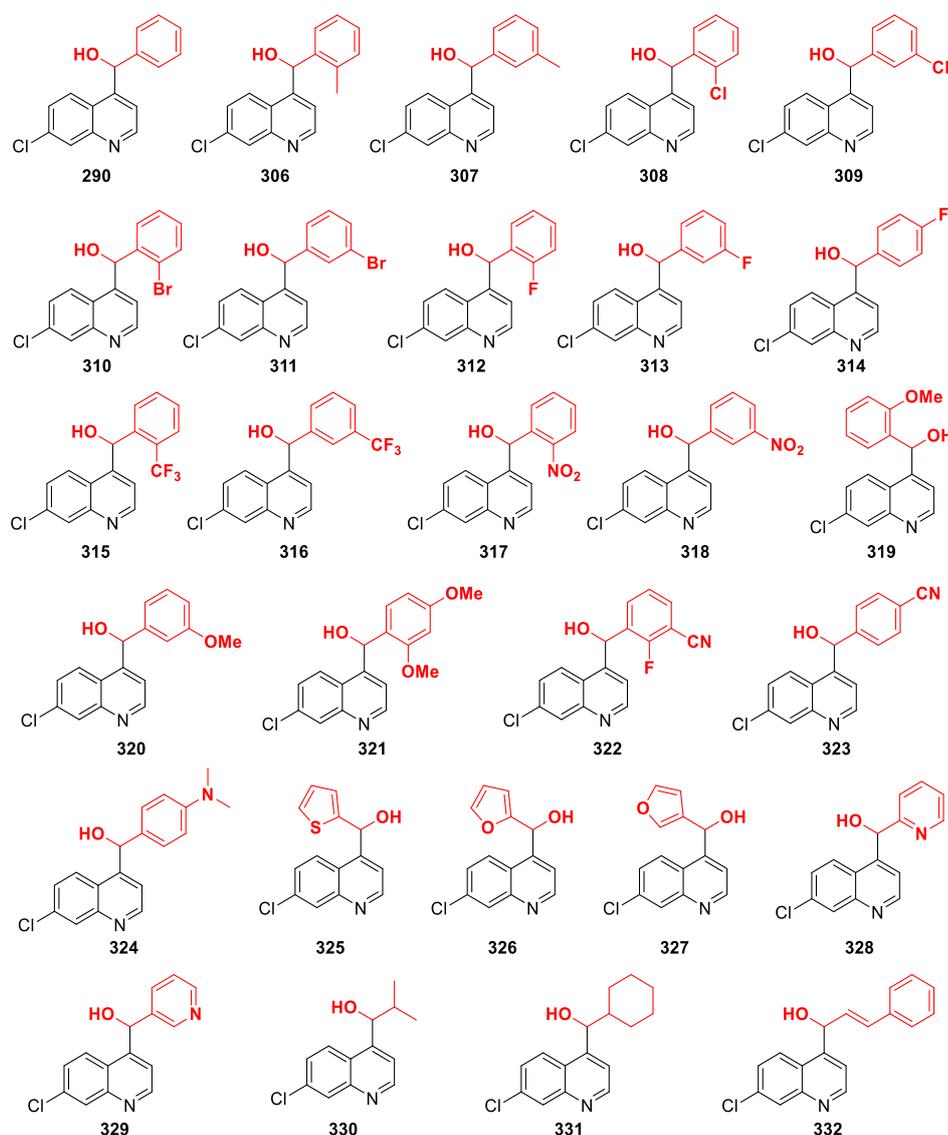


Tabela 22 – Aplicação da regra dos cinco de Lipinski e AutoDock Vina docking score

Composto	CLogP	Grupos aceptores Ligação Hidrogênio	Grupos doadores Ligação Hidrogênio	Massa Molecular g/mol	AutoDock Vina docking score kcal/mol
290	3,44	2	1	269,73	-8,0
306	3,77	2	1	283,75	-8,7
307	3,75	2	1	283,75	-9,0
308	3,96	2	1	304,17	-8,5
309	3,95	2	1	304,17	-8,3
310	4,05	2	1	348,62	-8,6
311	4,05	2	1	348,62	-8,3
312	3,75	3	1	287,72	-8,4
313	3,74	3	1	287,72	-8,2
314	3,74	3	1	287,72	-8,2
315	4,47	5	1	337,72	-8,8
316	4,47	5	1	337,72	-9,4
317	2,68	4	1	314,72	-9,0
318	2,63	4	1	314,72	-9,1
319	3,43	3	1	299,75	-8,2
320	3,41	3	1	299,75	-8,2
321	3,42	4	1	329,78	-8,0

322	3,49	4	1	312,73	-8,3
323	3,19	3	1	294,74	-8,3
324	3,44	2	1	312,79	-8,1
325	3,42	2	1	275,75	-7,6
326	2,71	3	1	259,69	-7,8
327	2,72	3	1	259,69	-7,3
328	2,71	3	1	270,71	-7,7
329	2,66	3	1	270,71	-7,7
330	3,07	2	1	235,71	-7,2
331	3,82	2	1	275,77	-8,3
332	3,95	2	1	295,76	-8,4
Erlotinib	3,27	6	1	393,44	-7,5
Gefitinib	3,86	7	1	446,90	-9,0

Ilustrando o observado nas docagens moleculares com as quinolinas selecionadas pela aplicação do protocolo, compostos **307** (metila em *meta*) e **316** (CF₃ em *meta*) apresentaram valores de *docking score* equiparáveis ou superiores ao observado para os inibidores de EGFR mutante Erlotinib e Gefitinib. Como verificado na figura 48, o núcleo quinolínico ocupa a mesma região verificada para o núcleo quinazolínico do fármaco Gefitinib que é correspondente ao local de alojamento do núcleo purínico do ATP. Para o composto **307** o anel benzênico monossustituído está ancorado na região de um bolsão hidrofóbico, local onde interações hidrofóbicas são importantes com destaque para os resíduos ALA743, MET790, LYS745 envolvidos (Figura 49). Adicionalmente, o nitrogênio do núcleo quinolínico estabelece uma ligação de hidrogênio crucial para a afinidade com o resíduo de MET793. Para o composto **316** (Figura 50), o resíduo de LYS745 efetua uma interação do tipo ligação de hidrogênio com o flúor do grupo CF₃ tendo então 2 interações deste tipo contribuindo com a afinidade.

Figura 48 – Conformações de **307** (laranja) e **316** (rosa) alojadas no sítio ativo do EGFR L858R+T790M contendo o Gefitinib (verde)

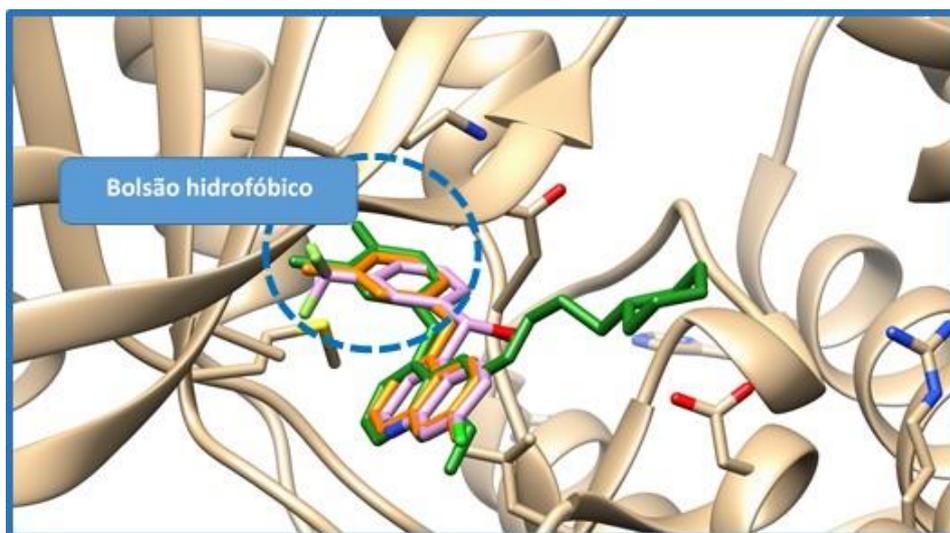


Figura 49 – Conformação do composto **307** docada no sítio ativo do EGFR L858R+T790M destacando-se os resíduos de aminoácidos

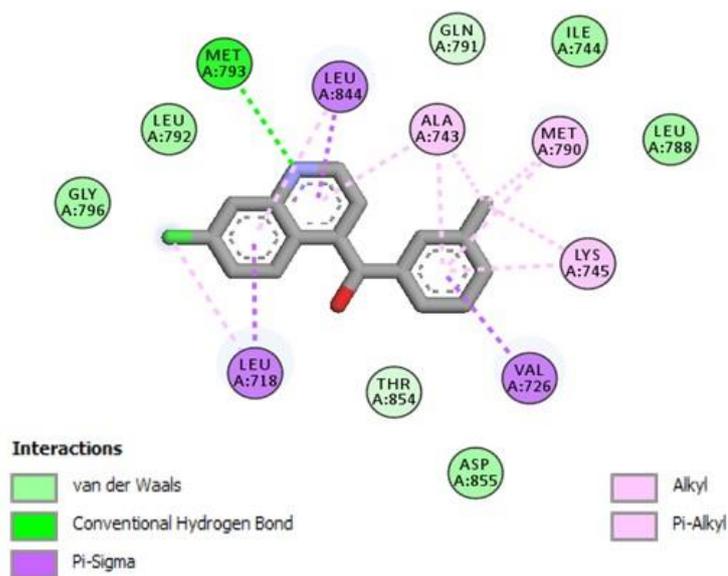
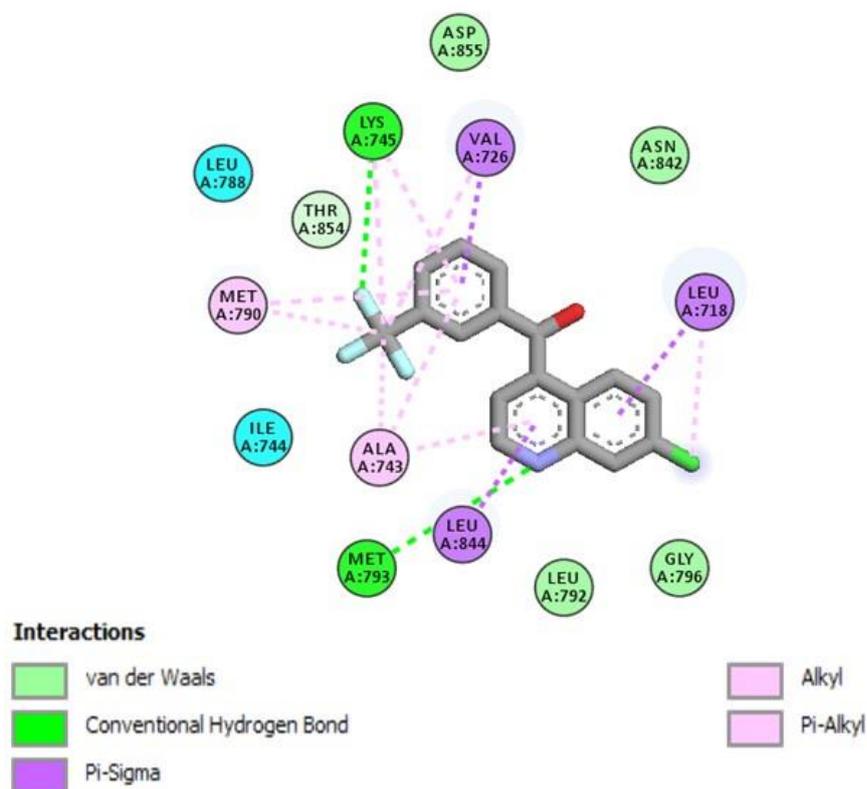
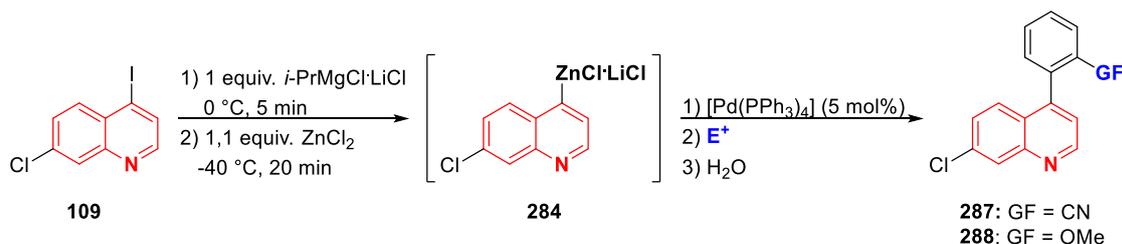


Figura 50 – Conformação do composto **316** docada no sítio ativo do EGFR L858R+T790M destacando-se os resíduos de aminoácidos

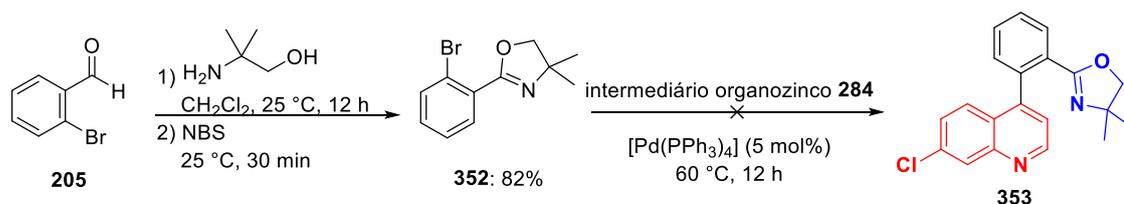


3.9 Metalção dirigida remota (DreM) e metalção do *N*-óxido de quinolina

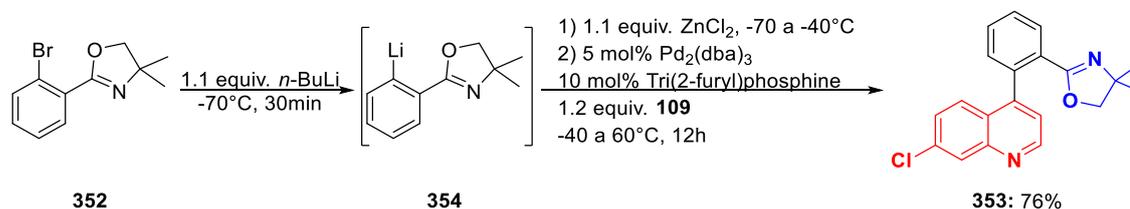
A metalção dirigida remota tem sido uma transformação chave para a síntese de produtos naturais, insumos farmacêuticos ativos (API) e diversos compostos de interesse (TILLY; MAGOLAN; MORTIER, 2012). Desse modo, para realizar o estudo metodológico de metalção dirigida por grupos distantes do sítio de desprotonação, os compostos **287** e **288**, obtidos por meio da reação de troca I/Mg seguida do acoplamento cruzado de Negishi após transmetalção com $ZnCl_2$ do intermediário organomagnésio são substratos adequados nessa etapa do trabalho (Esquema 96).

Esquema 96 – Reação de troca I/Mg do substrato **109** seguida do acoplamento de Negishi

Além dos compostos **287** e **288**, um derivado contendo o grupo funcional oxazolina, por ser considerado um bom grupo dirigente para reações de metalacão, também foi sintetizado em duas etapas reacionais (WHISLER *et al.*, 2004). Inicialmente, o derivado oxazolínico **352** foi preparado a partir do 2-bromobenzaldeído, do 2-amino-2-metilpropan-1-ol e da *N*-bromosuccinimida em 82% de rendimento (BATISTA *et al.*, 2015a; SCHWEKENDIEK; GLORIUS, 2006). Posteriormente, o composto **352** foi utilizado como eletrófilo para o intermediário organozinco **284** nas condições do acoplamento cruzado de Negishi, mas não foi observado a formação do produto **353** (Esquema 97).

Esquema 97 – Reação de acoplamento de Negishi usando o composto **352** como eletrófilo

Uma estratégia inversa foi utilizada para obtenção do composto **353**, ou seja, ao invés de utilizar o derivado ariloxazolínico **352** como eletrófilo, o mesmo foi empregado como substrato para a reação de troca Br/Li, a fim de gerar o intermediário organolítio **354**, o qual reagiu com 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) sob as condições de Negishi para formar o produto **353** em 76% de rendimento (Esquema 98).

Esquema 98 – Reação de troca Br/Li do substrato **352** seguida do acoplamento de Negishi

Os substratos **287**, **288** e **353** foram submetidos a desprotonação com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, nas mesmas condições empregadas para a 4,7-dicloroquinolina, mas não foi observado a formação de produtos do tipo **357** (Esquema 99), embora o espectro de RMN de ^{13}C indique a formação de um produto diferente devido a presença de um sinal com deslocamento químico na região de 192,9 ppm, o qual é característico da função cetona (Figura 51). Mesmo havendo indícios da formação de produto, a reação de DreM será investigada posteriormente devido ao elevado custo da 7-cloro-4-iodoquinolina, a qual é o material de partida para a síntese de todos os substratos investigados até o momento.

Esquema 99 – Metalação dirigida remota usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

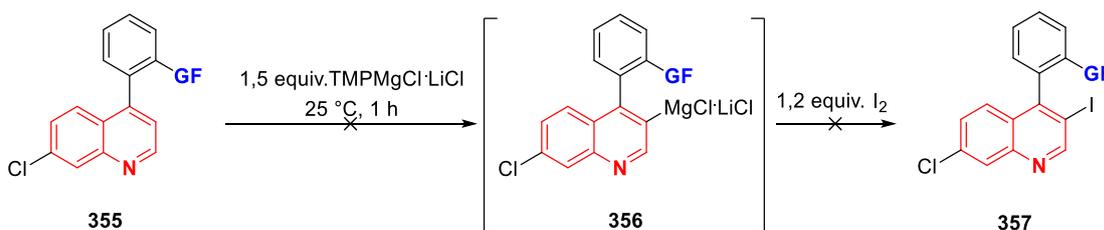
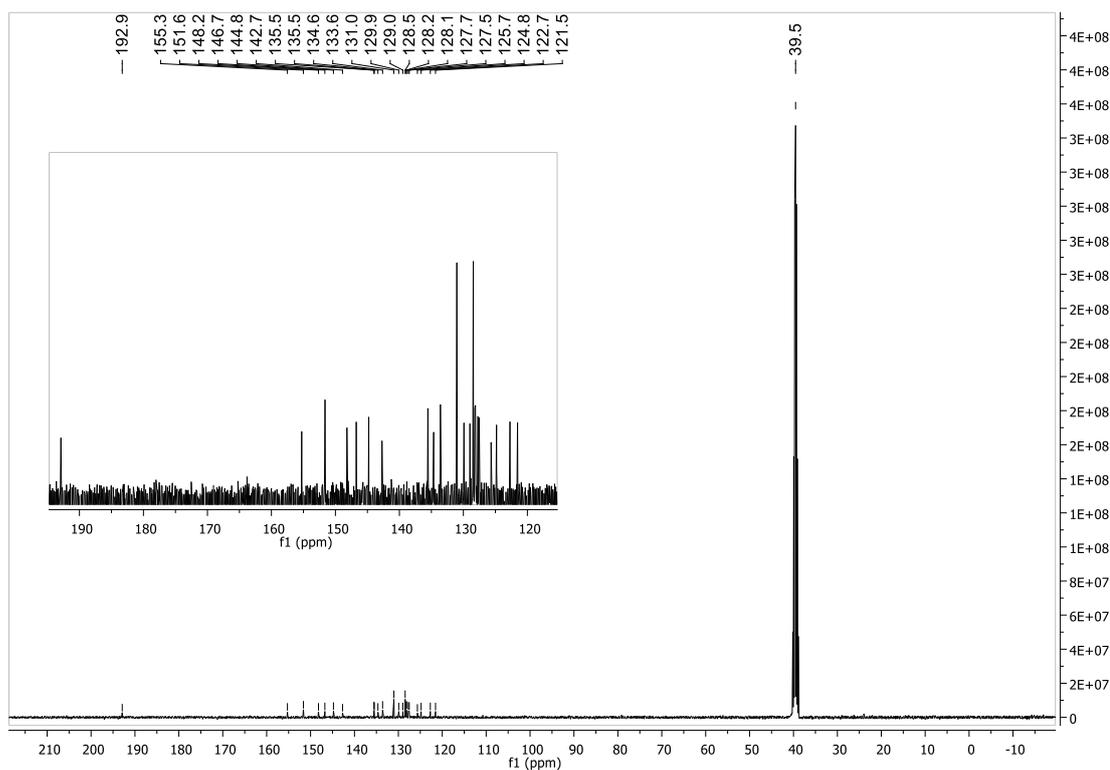


Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do bruto da reação de DreM do substrato **353**



Logo, em virtude do alto custo da 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**), algumas alternativas pouco exploradas na literatura foram investigadas, como a metalação da quinolina não substituída, a qual possui um menor custo (Esquema 100, Tabela 23)).

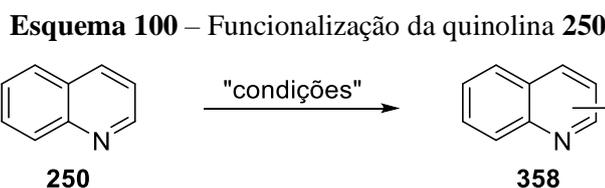


Tabela 23 - Reação de metalação da quinolina (**250**) com diferentes bases seguida da reação com eletrófilo

Entrada	Base (1,5 equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Composição cromatográfica (%) ^c		
				250	P1	P2
1	LDA	-70	0,5	100	-	-
2	LDA	-70	1	100	-	-
3	TMPLi	-70	1	88,6	1	10,4
4 ^a	TMPLi	0	1	73	1,9	25,1
5	TMPMgCl·LiCl	25	1	59	41	-
6	TMPMgCl·LiCl	25	2	42	58	-
7 ^a	TMPMgCl·LiCl	25	2	100	-	-
8	TMPMgCl·LiCl	25	4	100	-	-
9 ^b	TMPMgCl·LiCl	25	0,5	100	-	-
10 ^b	TMPMgCl·LiCl	25	1	21,9	45,2	32,9
11	(TMP) ₂ Mg·2LiCl (1,0 equiv.)	25	1	100	-	-

^a Pré-complexação do substrato com 1 equivalente de ZnCl₂

^b Pré-complexação do substrato com 0,5 equivalente de ZnCl₂

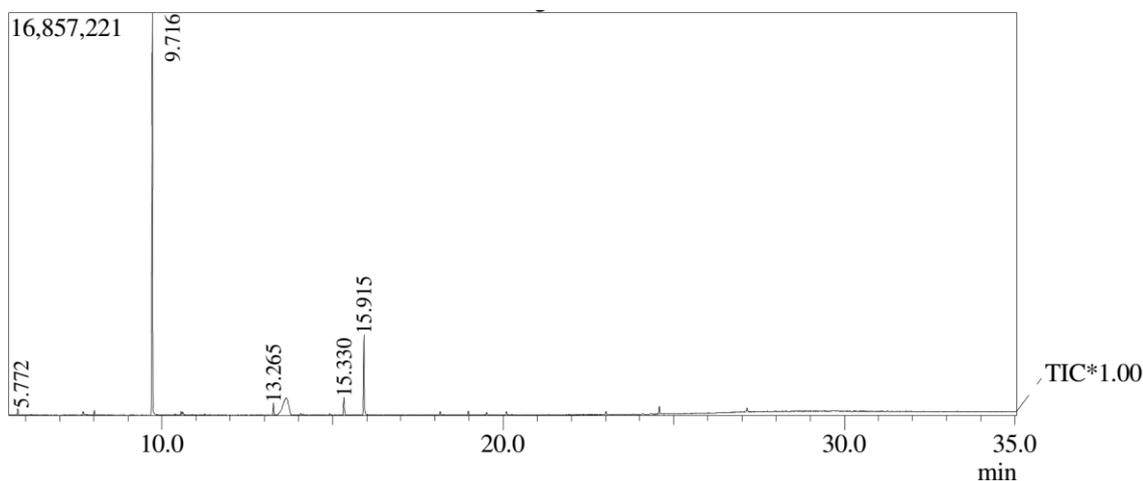
^c composição cromatográfica determinada por CG-DIC

Baseado no trabalho anterior envolvendo a metalação seletiva da 4,7-dicloroquinolina, foram testadas as bases de lítio, LDA e TMPLi e a base mista de magnésio e lítio,

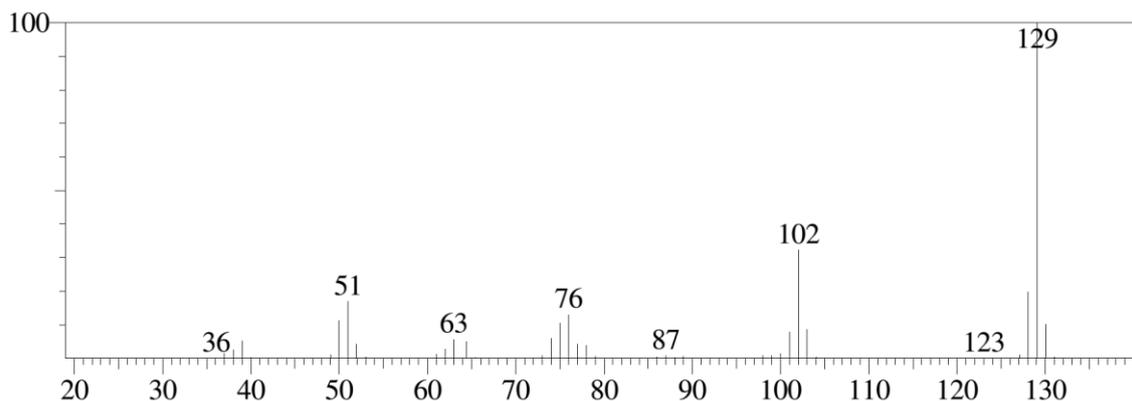
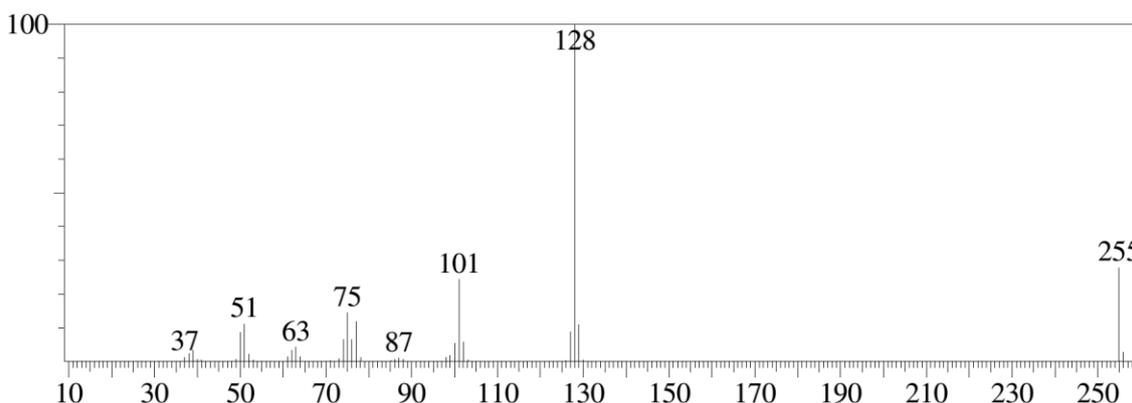
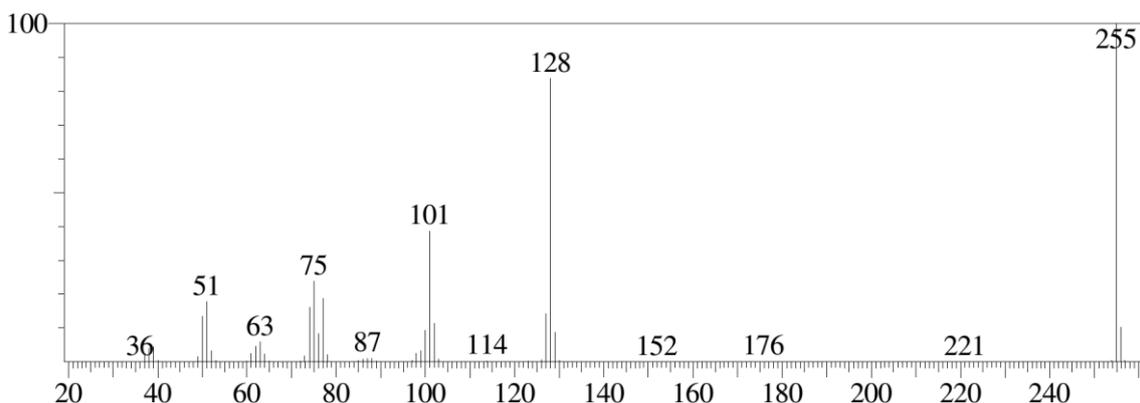
TMPMgCl·LiCl, nas mesmas quantidades usadas anteriormente (MURIE *et al.*, 2018). De acordo com a tabela 23, não foi possível observar a formação de produto nas reações com LDA (Entradas 1 e 2), (TMP)₂Mg·2LiCl (Entrada 11) e em algumas condições utilizando TMPMgCl·LiCl (Entradas 7, 8 e 9).

O uso de TMPLi (Entrada 3, Tabela 23) levou à formação de 2 produtos, **P1** ($t_R = 15,330$ min conforme método usado na análise por CG-EM) e **P2** ($t_R = 15,915$ min conforme método usado na análise por CG-EM), os quais apresentaram a mesma relação massa carga (m/z) de 255, um indicativo da presença de isômeros (Figura 43).

Figura 52 – Cromatograma obtido por CG-EM do bruto reacional da metalação da quinolina **250** usando TMPLi (entrada 3, tabela 23)



A comparação dos espectros de massas da quinolina **250** ($t_R = 9,716$ min conforme método usado na análise por CG-EM) e dos produtos **P1** e **P2**, mostra que nos espectros de ambos os produtos há um pico de m/z 128, o qual corresponde a uma perda de 127, a qual se refere ao iodo, já que os produtos são derivados iodados. O padrão de fragmentação encontrado para os produtos é semelhante ao da quinolina **250**, fato que corrobora para a presença de produtos de desprotonação do núcleo quinolínico seguido da reação com iodo molecular, utilizado como eletrófilo padrão para o estudo metodológico (Figuras 44, 45 e 46).

Figura 53 – Espectro de massas obtido por CG-EM da quinolina **250****Figura 54** – Espectro de massas obtido por CG-EM de **P1** (entrada 3, tabela 23)**Figura 55** – Espectro de massas obtido por CG-EM de **P2** (entrada 3, tabela 23)

A pré-complexação da quinolina **250** com ZnCl_2 (Entrada 4, Tabela 23) seguida da reação de desprotonação, usando TMPLi como base, levou a formação dos mesmos produtos descritos anteriormente, porém em porcentagem um pouco mais elevada a favor de **P2**, de 10% para 25% (Figuras 56 e 57).

Figura 56 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina **250** usando TMPLi (entrada 3, tabela 23)

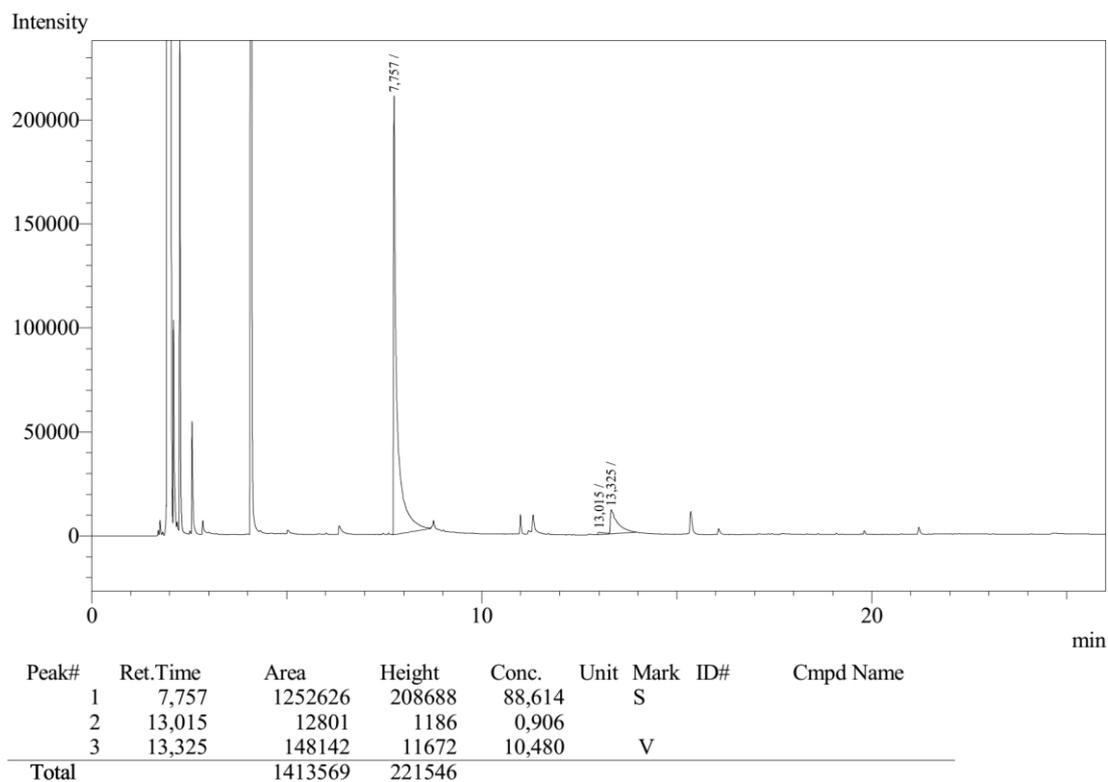
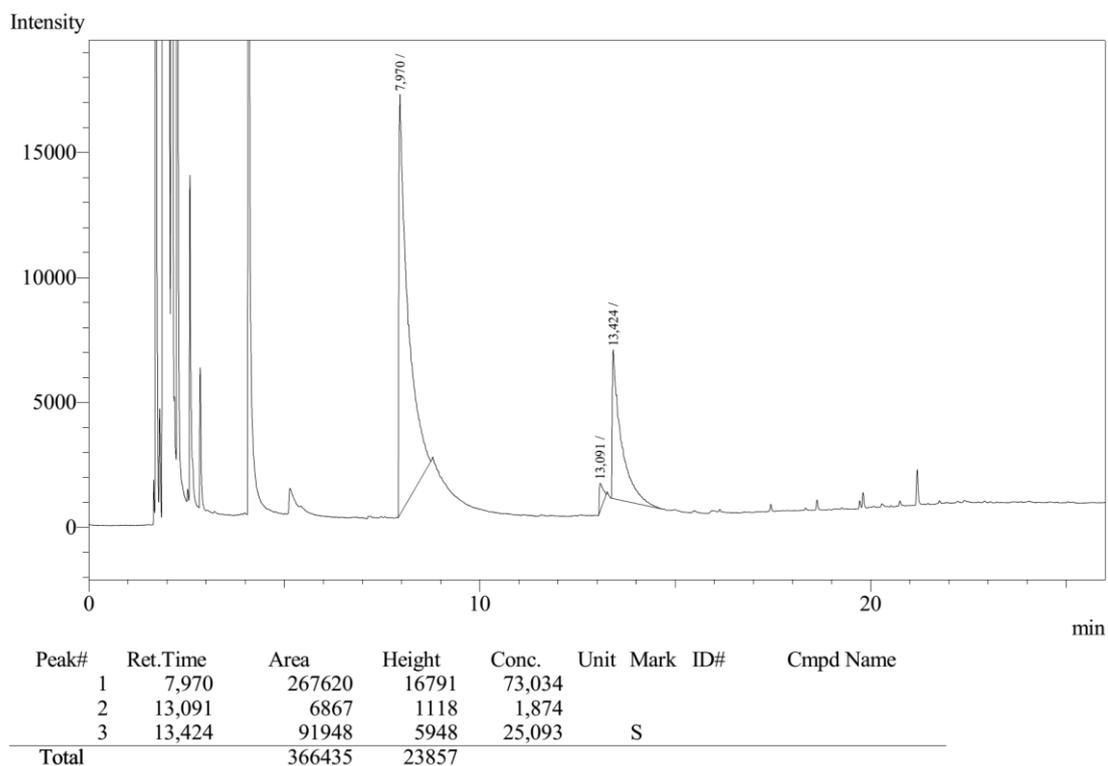


Figura 57 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina **250** pré-complexada com $ZnCl_2$ usando TMPLi (entrada 4, tabela 23)



Entretanto, de acordo com a tabela 23, a seletividade da reação foi alterada com o uso de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, uma vez que por meio da mesma foi possível observar apenas a formação de **P1** em 41% de conversão, sendo o tempo de desprotonação de 1 h (Entrada 5, Tabela 23). O aumento do tempo reacional para 2 h elevou a conversão de **P1** para 58% (Entrada 6, Figura 58), porém, períodos maiores desfavoreceram a formação do produto **P1** (Entrada 8). Cabe ressaltar também que a pré-complexação da quinolina **250** com ZnCl_2 (Entradas 7, 9 e 10, Tabela 23) seguida da reação de desprotonação com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ não favoreceu a formação majoritária de um dos produtos, embora tenha levado a maior conversão da quinolina **250** nos produtos **P1** e **P2** (Entrada 10, Figura 59).

Figura 58 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina **250** usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (entrada 6, tabela 23)

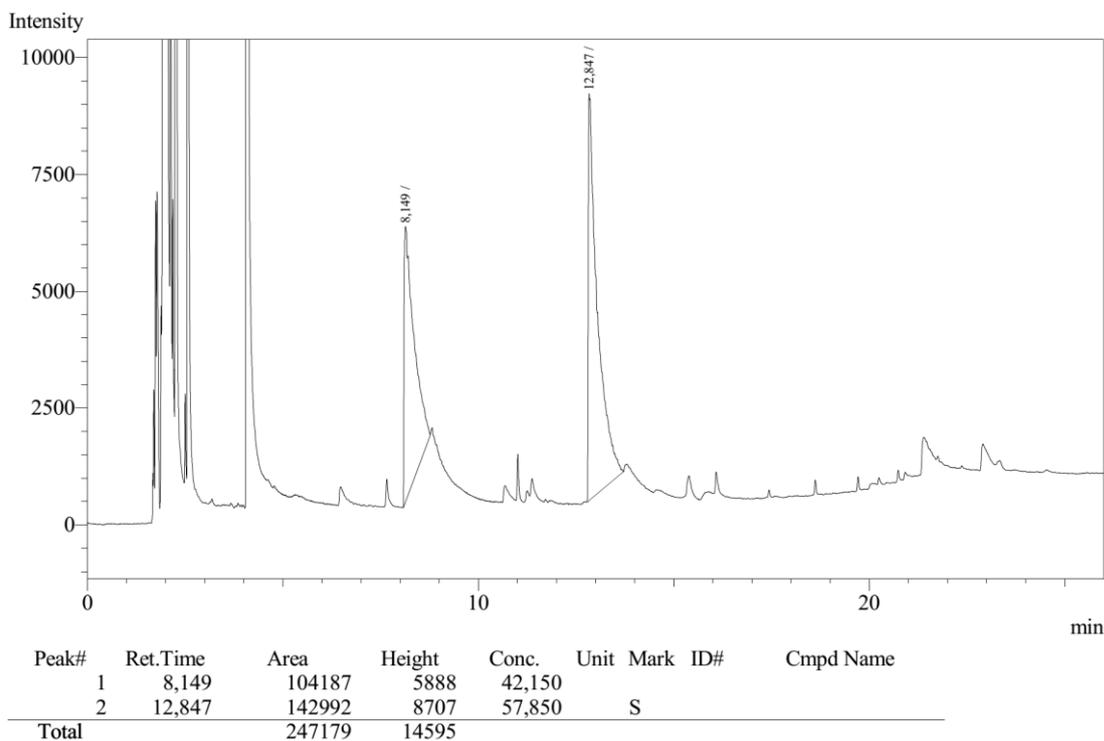
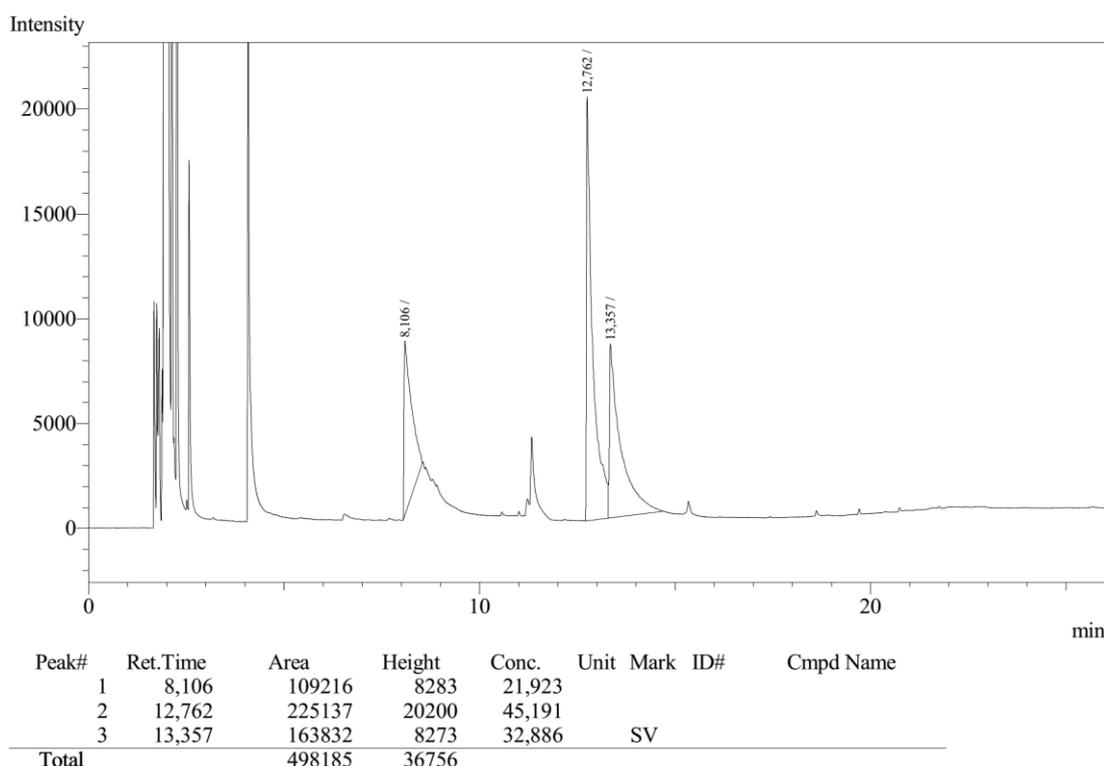
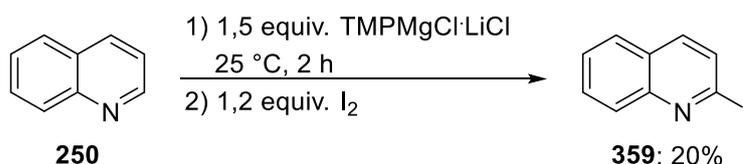


Figura 59 – Cromatograma obtido por CG-DIC do bruto reacional da metalação da quinolina **250** usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (entrada 10, tabela 23)



Dessa forma, por meio desses resultados iniciais é possível inferir a funcionalização seletiva da quinolina não substituída com base nas entradas 4 e 6 da tabela 23. Pelo fato de base mista de lítio e magnésio promover a formação de apenas 1 composto, tal reação foi repetida em escala maior, a fim de permitir a caracterização do produto iodado **357**, o qual foi obtido em apenas 20% de rendimento (Esquema 101).

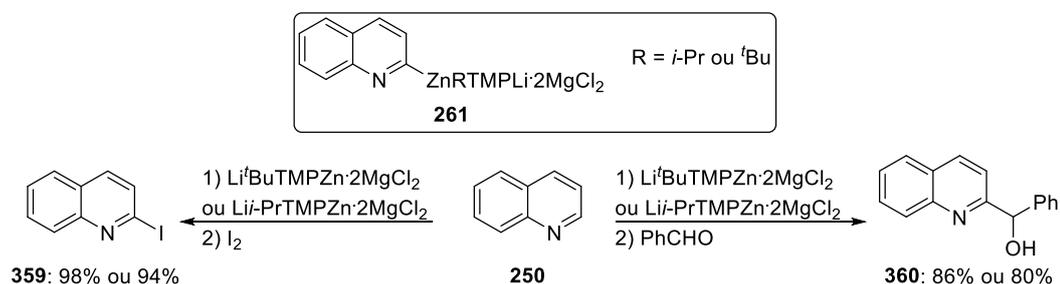
Esquema 101 – Metalação da quinolina **250** usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



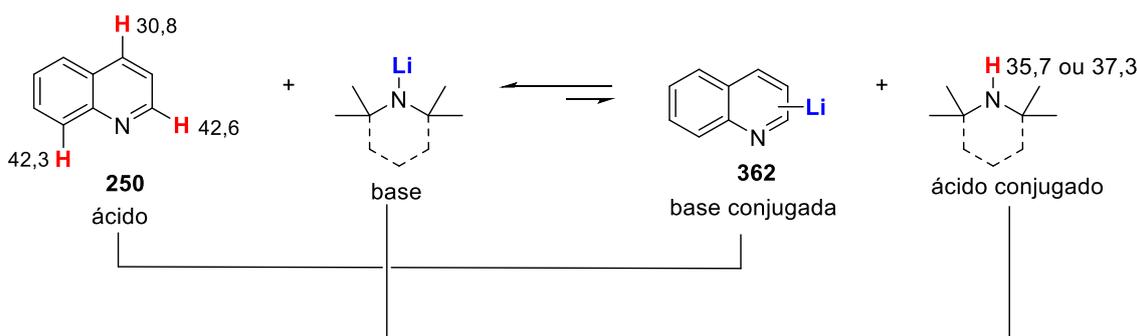
Contudo, a metalação da quinolina não substituída já foi descrita na literatura por meio do emprego das bases $\text{BuLi}\cdot\text{LiDMAE}$ ($\text{BuLi}\cdot\text{LiO}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$) e $\text{TMPZn}^t\text{Bu}_2\text{Li}$, sendo que, com esta última foi possível obter o composto **359** em 26% de rendimento e seu regioisômero, a 8-iodoquinolina, em 61% (GROS; FORT; CAUBÈRE, 1997; KONDO *et al.*, 1999). Recentemente, num trabalho publicado posteriormente aos experimentos detalhados acima, Namgoong e colaboradores relataram o emprego das bases $\text{Li}^t\text{BuTMPZn}\cdot 2\text{MgCl}_2$ e Li -

PrTMPZn·2MgCl₂ para a funcionalização do substrato **250** com obtenção de derivados quinolínicos funcionalizados na posição 2, dentre os quais, encontra-se o produto **359**, o qual foi sintetizado em 98% e 94%, de acordo com base utilizada (Esquema 102) (JEONG *et al.*, 2018). Os autores atribuem a funcionalização do substrato **250** ao intermediário 2-quinolilzincato **261** gerado por meio de uma das bases, o qual foi capaz de reagir com benzaldeído para formar o composto **360**, muito provavelmente em função da presença de magnésio, uma vez que na ausência do mesmo não foi possível observar a reação do intermediário organozinco da 4,7-dicloroquinolina e aldeídos aromáticos, como demonstrado em seções anteriores por esta tese de doutorado.

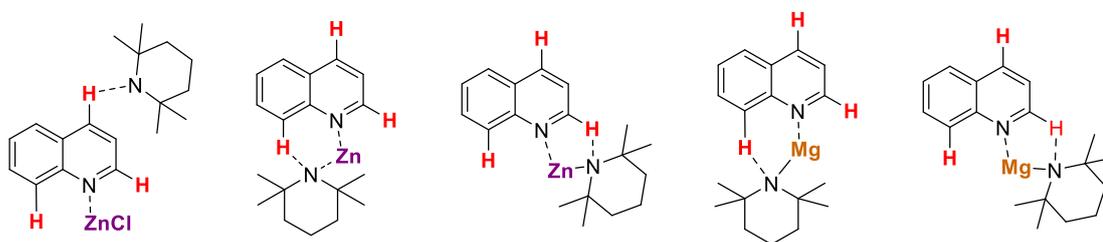
Esquema 102 – Emprego das bases Li^tBuTMPZn·2MgCl₂ e Li-PrTMPZn·2MgCl₂ na funcionalização do substrato **250**



A partir dos trabalhos da literatura citados acima e do estudo computacional apresentado anteriormente (Tabela 7) é possível fazer uma proposta racional de modo superficial para os resultados observados empregando a TMPMgCl·LiCl e a combinação TMPLi/ZnCl₂. Se verificarmos os valores de pK_a dos hidrogênios da quinolina **250**, temos que o hidrogênio da posição 4 (H3, pK_a = 38,0) é o mais ácido. Comparando o pK_a de H3 com os valores de pK_a das aminas dos amidetos de lítio utilizados como base, di-isopropilamina (pK_a = 35,7) e TMPH (pK_a = 37,3), tem-se que este é maior. Logo, a abstração de qualquer hidrogênio, cujo valor de pK_a é maior que o da di-isopropilamina e do TMPH, levaria à formação de um intermediário organolítico de basicidade maior que a do LDA ou a do TMPLi, o que deslocaria o equilíbrio no sentido dos reagentes em detrimento dos produtos (Esquema 103). Daí a ausência de produto ou a baixa porcentagem de produtos iodados nos cromatogramas das reações com amidetos de lítio (Tabela 23, Entradas de 1 a 3). Tal resultado reforça a importância dos grupos dirigentes, os quais promovem uma redução nos valores de pK_a dos hidrogênios vizinhos tornando-os mais ácidos e susceptíveis a abstração pelos amidetos de lítio.

Esquema 103 – Equilíbrio na desprotonação da quinolina **250** usando amideto de lítio

Por outro lado, nas reações de magnesiação com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e litiação com pré-complexação do substrato com ZnCl_2 anterior a adição de base, observa-se o mesmo que ocorreu na metalação da 4,7-dicloroquinolina apresentada nas seções anteriores, a prevalência do efeito da ligação coordenada entre o magnésio da base ou zinco do sal aditivo e o par de elétrons não ligante do nitrogênio quinolínico como fatores essenciais para a abstração do hidrogênio quinolínico e dirigente da regiosseletividade (Figura 60). Além disso, esses resultados experimentais corroboram para compreensão do efeito dirigente dos átomos de cloro nas reações de desprotonação das cloroquinolinas.

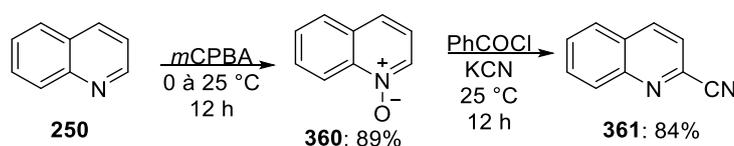
Figura 60 - Proposta do estado de transição para as metalações das entradas 4, 5, 6 e 10

No entanto, uma investigação mais detalhada das condições reacionais, aliada às análises das estruturas dos produtos formados por RMN de ^1H e ^{13}C e ao estudo computacional é necessária para uma racionalização melhor dos resultados preliminares apresentados.

Os trabalhos descritos na literatura somados aos resultados obtidos até o momento evidenciam a necessidade da complexação do nitrogênio quinolínico nas reações de metalação. Logo, uma maneira de promover uma ligação envolvendo o par de elétron do nitrogênio da quinolina é por meio da formação de *N*-óxido, o qual passou a ser a nova estratégia a ser investigada.

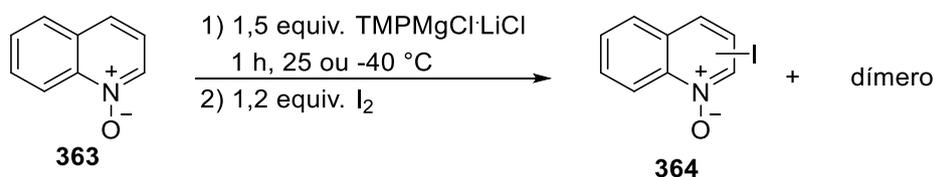
Inicialmente, a quinolina não substituída **250** foi oxidada com ácido *meta*-cloroperoxibenzoico para gerar o *N*-óxido **363** em 89% de rendimento, o qual foi posteriormente submetido a reações de metalação com o amideto misto de magnésio e lítio. Caso o estudo de metalação demonstre que seja possível funcionalizar em uma posição diferente da 2, será possível obter um derivado difuncionalizado com a remoção do oxigênio da ligação N-O, como por exemplo, por meio da reação com cloreto de benzoila e cianeto de potássio para formar a quinolina-2-carbonitrila (**364**), a qual foi obtida a partir do substrato **363** em 84% de rendimento (Esquema 104) (LI, G.-H. *et al.*, 2019; NEELAKANTAN *et al.*, 2017; QUINN; ZIMMERMAN, 2005; ROUDESLY *et al.*, 2018).

Esquema 104 – Síntese do composto **364** via *N*-óxido de quinolina

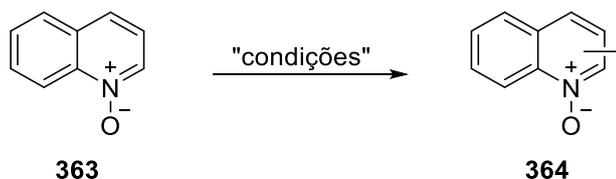


Testes preliminares mostraram que a reação a temperatura ambiente entre a base mista de magnésio e lítio e o *N*-óxido de quinolina, seguida da adição de iodo como eletrófilo, levaram a formação exclusiva do dímero de quinolina, o qual foi identificado por CG-EM. Porém, a mesma reação numa temperatura inferior, -40 °C, levou à formação de dois produtos sendo o majoritário o dímero e um minoritário de *m/z* 271, o qual sugere a formação de composto iodado (Esquema 105).

Esquema 105 – Magnesiação do *N*-óxido de quinolina **363** usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



Dessa forma, a desprotonação do substrato **363** foi melhor investigada, a fim de se determinar a melhor condição reacional (Esquema 106, Tabela 24).

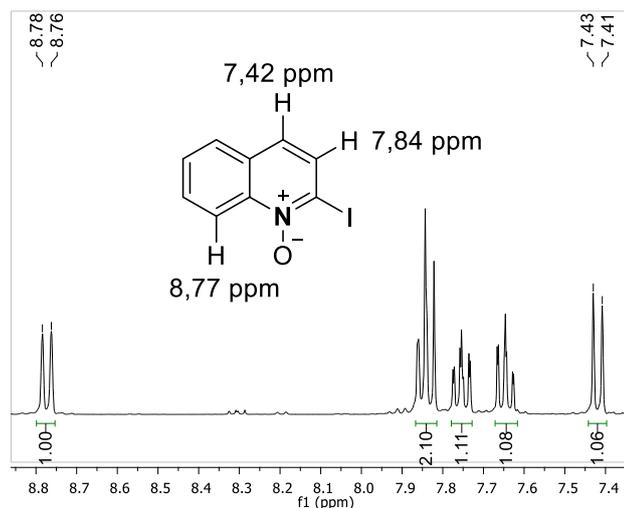
Esquema 106 – Metalação do substrato **363****Tabela 24** - Reação de metalação do substrato **363** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com iodo

Entrada	Base (1,05 equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Composição cromatográfica (%) ^c		
				363	364	dímero
1	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	60	4,7	49,7	45,6
2	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	30	12,8	45	42,2
3	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	20	7,1	37,6	55,3
4	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	10	10,3	42,1	47,6
5	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	1	7,9	80,2	11,9
6	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	0,5	15,5	50,7	33,8
7 ^a	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	0,5	55,3	22,3	22,4
8 ^b	$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$	-70	0,5	81	9,5	9,5

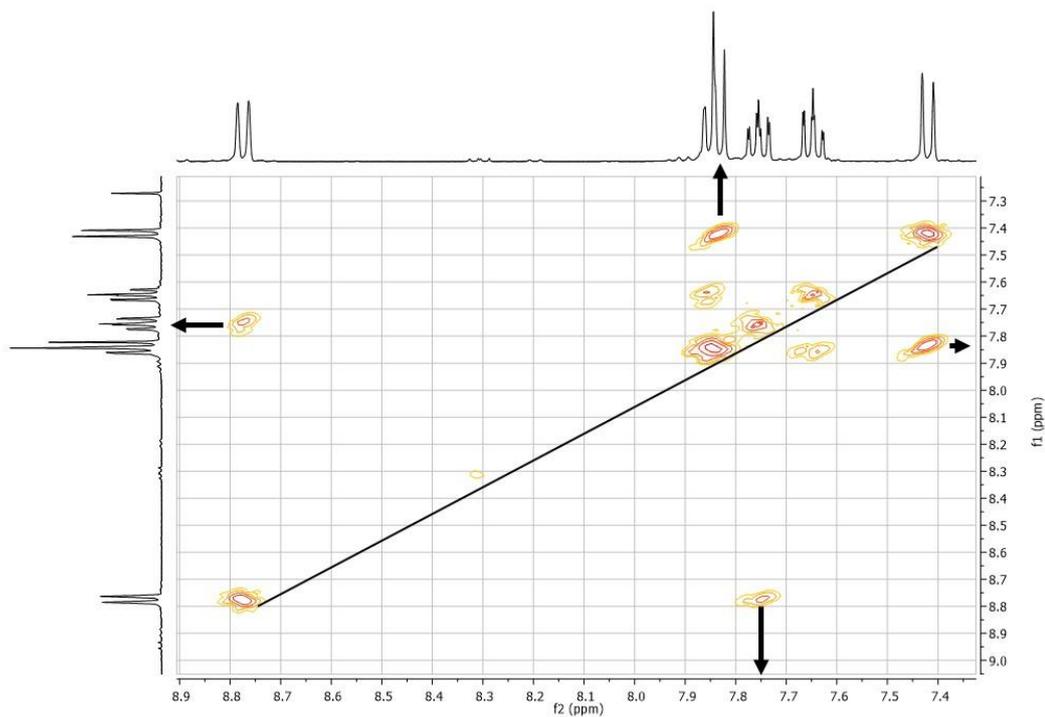
^a Pré-complexação do substrato com 0,5 equivalente de ZnCl_2 ^b Pré-complexação do substrato com 0,5 equivalente de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ^c composição cromatográfica determinada por CG-DIC

De acordo com a tabela 24, em todas as condições reacionais à temperatura de $-70\text{ }^\circ\text{C}$, foi possível identificar a presença do dímero e do produto **364**, sendo que, naquela de tempo de metalação de apenas 1 min o composto iodado é o majoritário (Entrada 5). Por outro lado, um menor tempo reacional e o uso de aditivos como ZnCl_2 e $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ levaram a um menor consumo do material de partida e diminuição da seletividade entre dímero e funcionalização de interesse (Entradas de 6 a 8).

O composto **364** foi isolado em 51% de rendimento e a análise dos espectros de RMN unidimensionais e bidimensionais sugerem que a substituição possa ter ocorrido na posição 2. Embora haja um duplete em 8,76 ppm, o mesmo não se refere ao hidrogênio da posição 2, o qual como sempre se encontra desblindado nos substratos quinolínicos abordados anteriormente (Figura 61).

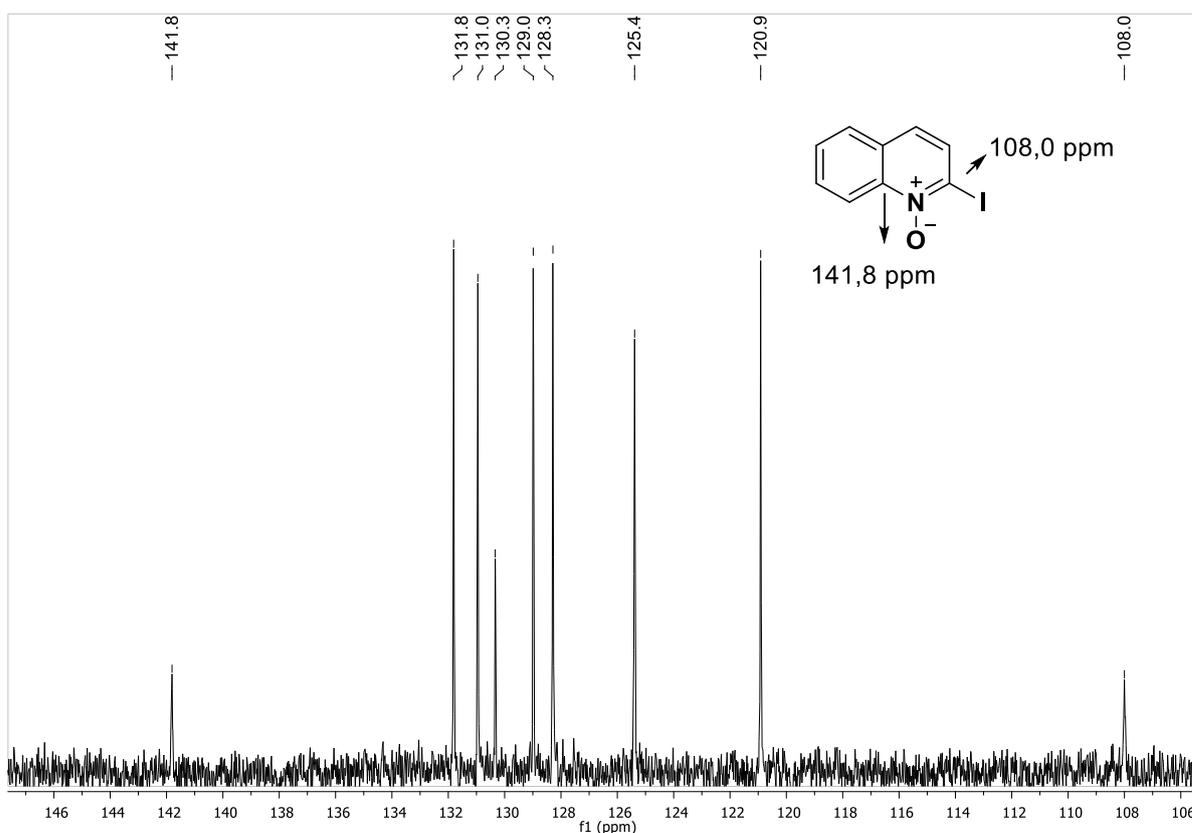
Figura 61 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do produto**364**

Considerando que um dos hidrogênios em 7,84 ppm é o da posição 3, deveria haver uma correlação entre esses núcleos no espectro de COSY, mas a mesma não é observada. O que podemos verificar são as correlações entre os hidrogênios de deslocamento 8,11 e 7,75 ppm e entre aqueles com deslocamentos de 7,42 e 7,84 ppm (Figura 62).

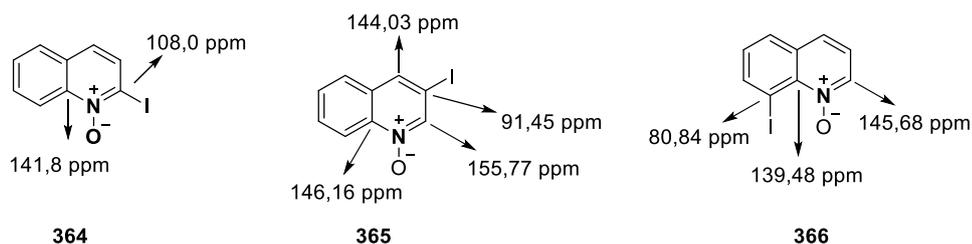
Figura 62 - Ampliação da região aromática do mapa de correlação ^1H , ^1H em CDCl_3 do espectro de COSY do produto **364**

O espectro de RMN de ^{13}C também nos mostra apenas um carbono desblindado (141,8 ppm) do tipo quaternário na região próxima de 140 ppm, sugerindo que a posição 2 foi substituída, uma vez que se a mesma apresentasse um carbono ligado a hidrogênio, o espectro apresentaria mais de um sinal na referida região (Figura 63).

Figura 63 - Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do produto **364**

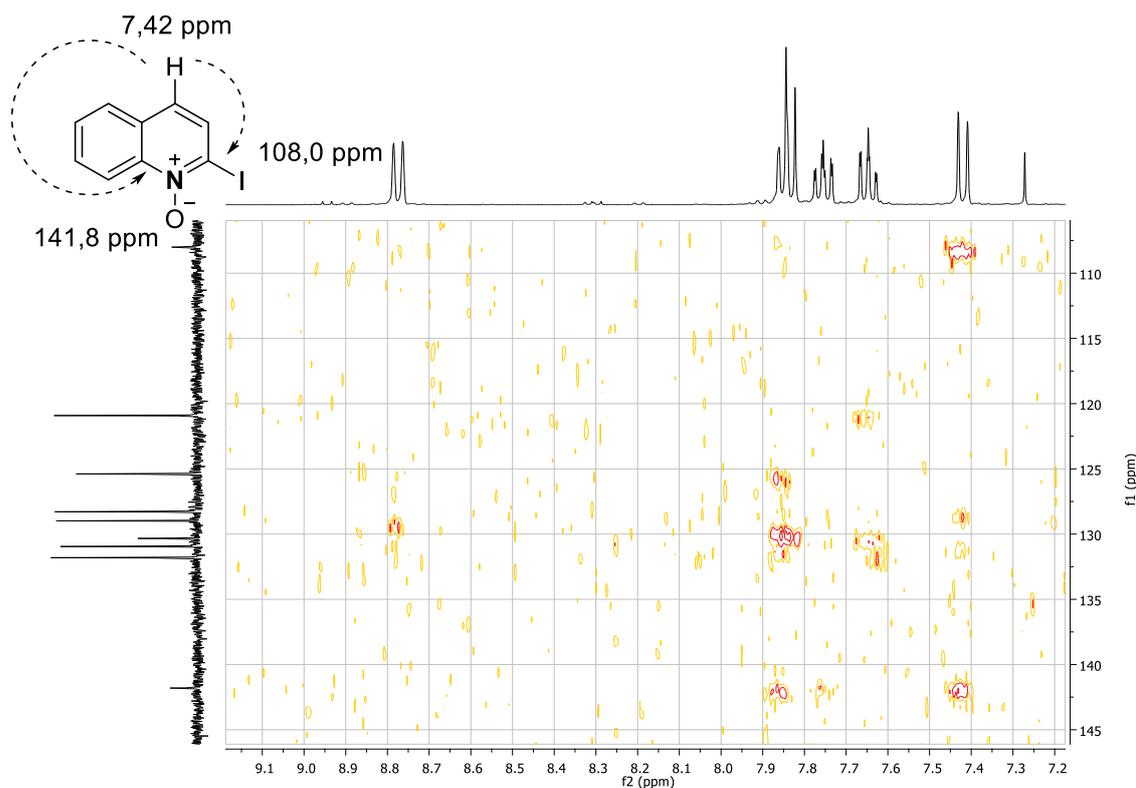


De acordo com os espectros dos derivados iodados do *N*-óxido de quinolina relatados na literatura, a presença de mais de um sinal de carbono na região próxima de 140 ppm indica uma substituição em uma posição diferente da 2, como nos trabalhos de Krasnokutskaya e colaboradores, os quais sintetizaram o composto **365** substituído na posição 3 e de Sharma e colaboradores, os quais prepararam o composto **366** substituído na posição 8 (Figura 64) (KRASNOKUTSKAYA; CHUDINOV; FILIMONOV, 2018; DHIMAN *et al.*, 2019).

Figura 64 – Deslocamento químico de alguns átomos de carbonos dos derivados iodados de*N*-óxido de quinolina

Fonte: KRASNOKUTSKAYA; CHUDINOV; FILIMONOV, 2018; DHIMAN *et al.*, 2019

Por fim, a análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear do tipo HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) corrobora para as evidências acerca da substituição na posição 2, uma vez que o hidrogênio em 7,42 ppm apresenta uma correlação forte com os carbonos em 108,0 e 141,8 ppm, sugerindo que o mesmo esteja na posição 4 (Figura 65).

Figura 65 - Ampliação da região aromática do mapa de correlação ^1H - ^{13}C em CDCl_3 do espectro de HMBC do produto **364**

Embora haja evidências da funcionalização da posição 2, os espectros não apresentaram uma resolução adequada para a confirmação da estrutura correta do composto **364**, contudo

novas análises estão sob investigação a fim de esclarecer as dúvidas pendentes, uma vez que a molécula é inédita na literatura.

Portanto, a conclusão desta última etapa será realizada após a redação desse texto em virtude da limitação do tempo, contudo os resultados alcançados podem ser considerados como promissoras para o prosseguimento da investigação das reações de metalacão envolvendo o N-óxidos de quinolina com outros amidetos metálicos e eletrófilos, ainda pouco exploradas na literatura.

4 Conclusão e considerações finais

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

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

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

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

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

5 Referências bibliográficas

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

- BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, n. 1–2, p. 1–46, set. 1988.
- BAKKER, C. N. M.; KASPERSEN, F. M. Labeling with ^{131}I of chloroquine-analogues for the detection of ocular melanoma. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 15, n. S1, p. 681–691, out. 1978.
- BAKKER, C. N. M. *et al.* A study on the electrophilic iodination of chloroquine. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 17, p. 667-680, 1980.
- BALKENHOHL, M.; VALSAMIDOU, V.; KNOCHEL, P. Amination of 2-Pyridinesulfonic and 8-Quinolinesulfonic Acids with Magnesium Amides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 31–32, p. 5165–5168, 1 set. 2019.
- BAO, R. L.-Y.; ZHAO, R.; SHI, L. Progress and developments in the turbo Grignard reagent $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$: a ten-year journey. **Chemical Communications**, v. 51, p. 6884–6900, 2015.
- BARBIERI, E. J.; ROSSI, G. V.; ORZECOWSKI, R. F. Effects of Antihistamine-Epinephrine Combinations on Adjuvant Arthritis in Rats. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, n. 4, p. 648–651, abr. 1973.
- BASTON, E.; PALUSCZAK, A.; HARTMANN, R. W. 6-Substituted 1H-quinolin-2-ones and 2-methoxy-quinolines: Synthesis and evaluation as inhibitors of steroid 5α reductases types 1 and 2. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 10, p. 931–940, out. 2000.
- BATISTA, J. H. C. *et al.* Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 5, p. 967–977, 2015.
- BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. Batch and Flow Synthesis of Pyrrolo[1,2- a]-quinolines via an Allene-Based Reaction Cascade. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 21, p. 10806–10816, nov. 2015.
- BEAK, P.; ALLEN, D. J. Experimental evaluation of transition structure geometry for an aryl bromide-alkyllithium exchange reaction: new information relevant to the reaction mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 9, p. 3420–3425, abr. 1992.
- BEAK, P.; SNIECKUS, V. Directed lithiation of aromatic tertiary amides: an evolving synthetic methodology for polysubstituted aromatics. **Accounts of Chemical Research**, v. 15, n. 10, p. 306–312, out. 1982.
- BELLAN, A. *et al.* Chromium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Alkylmagnesium Reagents with Halo-Quinolines and Activated Aryl Chlorides. **Synthesis**, n. 01, p. 188–194, abr. 2017.

- BÉRILLON, L. *et al.* Preparation of Highly Functionalized Pyridylmagnesium Reagents for the Synthesis of Polyfunctional Pyridines. **Synlett**, n. 12, p. 1359–1360, dez. 1998.
- BERNHARDT, S.; METZGER, A.; KNOCHEL, P. Direct Addition of Functionalized Organozinc Reagents to Carbon Dioxide, Ketones and Aldehydes in the Presence of MgCl₂. **Synthesis**, n. 22, p. 3802–3810, 2010.
- BERNHARDT, S. *et al.* Preparation of Solid Salt-Stabilized Functionalized Organozinc Compounds and their Application to Cross-Coupling and Carbonyl Addition Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 39, p. 9205–9209, 19 set. 2011.
- BHANU PRASAD, A. *et al.* Preparation and reactions of new zincated nitrogen-containing heterocycles. **Tetrahedron**, v. 53, n. 21, p. 7237–7254, maio 1997.
- BLADES, K. *et al.* Synthesis of Benzyl Alcohol Building Blocks Bearing an Aldehyde, Pinacol Borane or Carboxylic Acid Motif via Lithium–Bromide Exchange. **Synlett**, n. 01, p. 123–127, nov. 2013.
- BOCHE, G. *et al.* The Role of Ate Complexes in Halogen(Metalloid)–Metal Exchange Reactions: A Theoretical Study. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 1998, n. 9, p. 1851–1860, set. 1998.
- BOGDAN, A. R. *et al.* The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 45, p. 8547–8550, 26 out. 2009.
- BONGARZONE, S.; BOLOGNESI, M. L. The concept of privileged structures in rational drug design: focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 6, n. 3, p. 251–268, 18 mar. 2011.
- BONNET, V. *et al.* Syntheses of substituted pyridines, quinolines and diazines via palladium-catalyzed cross-coupling of aryl Grignard reagents. **Tetrahedron**, v. 58, n. 22, p. 4429–4438, maio 2002.
- BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHEL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, n. 26, p. 5525–5528, 2007.
- BOUDIER, A. *et al.* New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 24, p. 4414–4435, dez. 2000.
- BOZZINI, L. A. *et al.* Selective functionalization of cyano-phenyl-2-oxazolines using TMPMgCl·LiCl. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 44, p. 4186–4190, nov. 2017.
- BRODMANN, T. *et al.* Continuous Preparation of Arylmagnesium Reagents in Flow with Inline IR Monitoring. **Organic Process Research & Development**, v. 16, n. 5, p. 1102–1113, maio 2012.

- BROWNE, D. L.; HARJI, B. H.; LEY, S. V. Continuous Cold without Cryogenic Consumables: Development of a Convenient Laboratory Tool for Low-Temperature Flow Processes. **Chemical Engineering & Technology**, v. 36, n. 6, p. 959–967, jun. 2013.
- BROWNE, DUNCAN L. *et al.* Continuous Flow Processing of Slurries: Evaluation of an Agitated Cell Reactor. **Organic Process Research & Development**, v. 15, n. 3, p. 693–697, 20 maio 2011.
- BROWNE, DUNCAN L. *et al.* Continuous flow reaction monitoring using an on-line miniature mass spectrometer. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 26, n. 17, p. 1999–2010, set. 2012.
- BRYCE-SMITH, D. 318. Organometallic compounds of the alkali metals. Part VI. Evidence for the formation of free alkyl radicals during certain Wurtz reactions. Homolytic reactions between alkyl-lithium compounds and alkyl halides. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 1603, 1956.
- BRZOZOWSKI, M. *et al.* Flow Chemistry: Intelligent Processing of Gas–Liquid Transformations Using a Tube-in-Tube Reactor. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 2, p. 349–362, fev. 2015.
- BUNSE, P.; WÜRTHWEIN, E.-U.; WÜNSCH, B. Synthesis of Substituted 1-Alkylidenephthalanes via Lithium-Promoted 5- exo - dig Cyclization. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 15, p. 1806–1812, abr. 2018.
- BUTTRUS, N. H. *et al.* Some sterically hindered lithium alkylbromo- and alkylchloro-magnesates, -cadmates, and -manganates. Crystal and molecular structures of $[\text{Li}(\text{thf})_2(\mu\text{-Br})_2\text{Mg}\{\text{C}(\text{SiMe}_3)_3\}(\text{thf})]$, $[\text{Li}(\text{thf})_4][\{\text{Cd}[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]\}_3(\mu\text{-Br})_3(\mu_3\text{-Br})]\cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_{12}$, $[\{\text{Li}(\text{thf})_3(\mu_3\text{-Br})_3(\mu_3\text{-OSiMe}_3)\text{Cd}\{\text{C}(\text{SiMe}_3)_3\}]$, and $[\text{Li}(\text{thf})_4][\{\text{Mn}[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]\}_3(\mu\text{-Cl})_4(\text{thf})]$ (thf = tetrahydrofuran). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 2, p. 381–391, 1988.
- BYRNE, B.; KARRAS, M. Magnesium-oppenauer oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 7, p. 769–772, jan. 1987.
- CAPELA, R. *et al.* Endoperoxide-8-aminoquinoline hybrids as dual-stage antimalarial agents with enhanced metabolic stability. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 149, p. 69–78, abr. 2018.
- CARMACK, M. *et al.* The Synthesis of 4-(4'-Amino-1'-methylbutylamino)-7-chloroquinoline and Some 4-(4'-Monoalkylamino-1'-methylbutylamino) -7-chloroquinolines¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 68, n. 7, p. 1220–1225, jul. 1946.
- CARMO, A. M. L. *et al.* Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II)

- complexes as new antileishmanial and antitubercular agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 3, p. 204–209, jun. 2011.
- CHAUHAN, M. *et al.* Dual inhibitors of epidermal growth factor receptor and topoisomerase II α derived from a quinoline scaffold. **RSC Advances**, v. 6, n. 81, p. 77717–77734, 2016.
- CHEN, C. *et al.* Highly Enantioselective Hydrogenation of Aromatic-Heteroaromatic Ketones. **Organic Letters**, v. 5, n. 26, p. 5039–5042, dez. 2003.
- CHEN, L. *et al.* Recent Progress of Small-Molecule Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against C797S Resistance in Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 10, p. 4290–4300, 24 maio 2018.
- CHENG, C.-C.; YAN, S.-J. The Friedländer Synthesis of Quinolines. In: Dauben, W. G. **Organic Reactions**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1982. p. 37–201.
- CHOPRA, R.; CHIBALE, K.; SINGH, K. Pyrimidine-chloroquinoline hybrids: Synthesis and antiplasmodial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 39–53, mar. 2018.
- CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct Magnesiumation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (TMP) $_2$ Mg·2 LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681–7684, out. 2007.
- COIMBRA, E. S. *et al.* Synthesis, Cytotoxicity and Antileishmanial Activity of Some N-(2-(indol-3-yl)ethyl)-7-chloroquinolin-4-amines. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 75, n. 6, p. 628–631, mar. 2010.
- Combes quinoline synthesis. In: Li, J. J. **Name Reactions**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 144–146.
- COMINS, D. L. *et al.* A Six-Step Synthesis of (+-)-Camptothecin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 18, p. 5120–5121, set. 1994.
- COMINS, D. L.; NOLAN, J. M.; BORI, I. D. Regioselective lithium–halogen exchange and palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 2,4-dihaloquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 39, p. 6697–6699, set. 2005.
- Conrad-Limpach Quinoline Synthesis. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- CRAIG, J. C. *et al.* Absolute configuration of the enantiomers of 7-chloro-4-[[4-(diethylamino)-1-methylbutyl]amino]quinoline (chloroquine). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1167–1170, mar. 1988.
- CRAVOTTO, G. *et al.* Intensification of organic reactions with hybrid flow reactors. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 49, n. 9, p. 930–935, set. 2010.

- DAGOUSSET, G. *et al.* Preparation of Functionalized Lithium, Magnesium, Aluminum, Zinc, Manganese-, and Indium Organometallics from Functionalized Organic Halides. **Synthesis**, n. 23, p. 3133–3171, out. 2014.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/srep42717>>. Acesso em: 01 nov. 2018.
- DE ANGELIS, S. *et al.* Development of a continuous flow synthesis of propranolol: tackling a competitive side reaction. **Journal of Flow Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 231–236, dez. 2019.
- DEADMAN, B. J. *et al.* Back Pressure Regulation of Slurry-Forming Reactions in Continuous Flow. **Chemical Engineering & Technology**, v. 38, n. 2, p. 259–264, fev. 2015.
- DHIMAN, A. K. *et al.* Rh(III)-Catalyzed C(8)-H activation of quinoline *N*-oxides: regioselective C-Br and C-N bond formation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 20, p. 12871-12880, jul. 2019.
- DING, H. X. *et al.* Synthetic approaches to the 2012 new drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 7, p. 2005–2032, abr. 2014.
- Doebner-Miller Reaction. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- DOMINGO, L. R. *et al.* Understanding the mechanism of the Povarov reaction. A DFT study. **RSC Advances**, v. 4, n. 48, p. 25268-25278, 2014.
- DONG, Z. *et al.* Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl₂. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 2, p. 457–468, jan. 2009.
- DOS SANTOS, F. *et al.* Directed Functionalization of Cyano-Substituted Furans and Thiophenes with TMPMgCl·LiCl. **Synlett**, n. 20, p. 2795–2800, out. 2015.
- DUMOUCHEL, S. *et al.* First cross-coupling reactions of arylmagnesates: a convenient access to heteroarylquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 19, p. 3877–3880, maio 2003a.
- DUMOUCHEL, S. *et al.* Tributylmagnesium ate complex-mediated bromine-magnesium exchange of bromoquinolines: A convenient access to functionalized quinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 10, p. 2033–2035, mar. 2003b.
- EATON, P. E.; LEE, C. H.; XIONG, Y. Magnesium amide bases and amido-Grignards. 1. Ortho magnesiation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 20, p. 8016–8018, set. 1989.
- EL-SAYED, M. A.-A. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinolines as

- antitumour agents and EGFR kinase inhibitors: molecular docking study. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 199–209, 18 jan. 2018.
- FANELLI, F. *et al.* Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 520–542, 14 mar. 2017.
- FELDMAN, K. S.; GONZALEZ, I. Y.; BROWN, J. E. Functionalization of 2-bromo- N -benzyl indole via lithium–bromide exchange. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 23, p. 3564–3566, jun. 2015.
- FIDOCK, D. A. *et al.* Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 3, n. 6, p. 509–520, 2004.
- FILIPPONI, P.; GIOIELLO, A.; BAXENDALE, I. R. Controlled Flow Precipitation as a Valuable Tool for Synthesis. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 2, p. 371–375, fev. 2016
- FLICK, A. C. *et al.* Synthetic Approaches to the New Drugs Approved During 2015. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 15, p. 6480–6515, ago. 2017.
- FRY, D. W. Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor Family of Tyrosine Kinases as an Approach to Cancer Chemotherapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 2–3, p. 207–218, maio 1999.
- GANIEK, M. A. *et al.* Barbier Continuous Flow Preparation and Reactions of Carbamoyllithiums for Nucleophilic Amidation. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, n. 43, p. 10280–10284, 17 ago. 2017.
- GANIEK, M. A. *et al.* Continuous Flow Magnesiumation or Zincation of Acrylonitriles, Acrylates, and Nitroolefins. Application to the Synthesis of Butenolides. **Organic Letters**, v. 18, n. 4, p. 828–831, 19 fev. 2016.
- GARCÍA-ÁLVAREZ, P. *et al.* Unmasking Representative Structures of TMP-Active Hauser and Turbo-Hauser Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 42, p. 8079–8081, 6 out. 2008.
- GARCIA-BUSTOS, J. F.; GAMO, F. J. Antimalarial drug resistance and early drug discovery. **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 2, p. 270–281, 2013.
- GESSNER, V. H.; DÄSCHLEIN, C.; STROHMANN, C. Structure Formation Principles and Reactivity of Organolithium Compounds. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 14, p. 3320–3334, 23 mar. 2009.
- GILMAN, H.; REBB, R. L. Relative reactivities of organometallic compounds. XX. Metalation. **Journal of American Chemical Society**, v. 571, p. 197-201, 1938.

- GILMAN, H.; ESMAY, D. L. Stability of an Ether Solution of Methylmagnesium Iodide. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 22, n. 9, p. 1011–1013, set. 1957.
- GROS, P.; FORT, Y.; CAUBÈRE, P. Aggregative activation in heterocyclic chemistry. Part 5.† Lithiation of pyridine and quinoline with the complex base BuLi·Me₂N(CH₂)₂OLi (BuLi·LiDMAE). **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 3597–3600, 1997.
- GUETZOYAN, L. *et al.* Flow chemistry synthesis of zolpidem, alpidem and other GABA A agonists and their biological evaluation through the use of in-line frontal affinity chromatography. **Chemical Science**, v. 4, n. 2, p. 764–769, 2013.
- GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Continuous-Flow Technology-A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 23, p. 6688-6728, jun. 2015.
- HAAG, B. *et al.* Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794–9824, 10 out. 2011.
- HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effected by the alkali amides. IV. The reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides¹. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 162–168, jan. 1950.
- HAUSER, C. R.; WALKER, H. G. Condensation of Certain Esters by Means of Diethylaminomagnesium Bromide 1,2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 2, p. 295–297, fev. 1947.
- HIRNER, J. J.; ZACUTO, M. J. 7-Chloroquinoline: a versatile intermediate for the synthesis of 7-substituted quinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 35, p. 4989–4993, set. 2009.
- IBRAHIM, D. A. *et al.* Molecular design and synthesis of certain new quinoline derivatives having potential anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 115–131, set. 2015.
- INOUE, A. *et al.* Selective Halogen–Magnesium Exchange Reaction via Organomagnesium Ate Complex. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 12, p. 4333–4339, jun. 2001. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo015597v>>.
- JOULE, J. A.; MILLS, K.; SMITH, G. F. Quinolines and Isoquinolines: Reactions and synthesis. In: **Heterocyclic Chemistry**. 3. ed. Londres: Chapman & Hall, 1995. p. 120–144. ISBN 0 412 41340 X.
- JENSEN, A. E. *et al.* Preparation and Reactions of Functionalized Arylmagnesium Reagents. **Synthesis**, n. 4, p. 565–569, 2002.

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

- KNOCHEL, P.; KOPP, F. Introduction. In: KNOCHEL, P. **Handbook of Functionalized Organometallics**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2005. p. 1–5. ISBN 9783527311316.
- KONDO, Y. *et al.* TMP–Zincate as Highly Chemoselective Base for Directed Ortho Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 14, p. 3539–3540, abr. 1999.
- KRASNOKUTSKAYA, E. A.; CHUDINOV, A. A.; FILIMONOV, V. D.; A new, simple, and general synthesis of *N*-oxides of iodopyridines and iodoquinolines via the diazotization-iodination of heterocyclic amino *N*-oxides in the presence of *p*-toluenesulfonic acid in water. **Synthesis**, v. 50, n. 6, p. 1368-1372, 2018.
- KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 43, n. 25, p. 3333–3336, 2004.
- KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li Amides of the Type R₂NMgCl·LiCl as Highly Efficient Bases for the Regioselective Generation of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958–2961, abr. 2006.
- KRESS, T. J.; COSTANTINO, S. M. Selective brominations in nitrobenzene. A convenient synthesis of 3-bromoquinoline, 4-bromoisoquinoline, and 4-phenyl-5-bromopyrimidine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 409–410, jun. 1973.
- KUNDU, C. N. *et al.* Anti-malarials are anti-cancers and vice versa – One arrow two sparrows. **Acta Tropica**, v. 149, p. 113–127, set. 2015.
- KWON, S. *et al.* Mitochondria-targeting indolizino[3,2- c]quinolines as novel class of photosensitizers for photodynamic anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 116–127, mar. 2018.
- LAURENTIZ, R. S. *et al.* Synthesis and antibacterial activity of new lactone 1,4-dihydroquinoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 4, p. 1074–1084, abr. 2018.
- LENGYEL, L. *et al.* Highly efficient thermal cyclization reactions of alkyldiene esters in continuous flow to give aromatic/heteroaromatic derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 738–743, fev. 2012.
- LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 7, p. 1706–1709, fev. 2012.
- LI, G.-H. *et al.* Copper-Catalyzed Deoxygenative C2-Sulfonylation of Quinoline N-Oxides

- with DABSO and Phenyl diazonium Tetrafluoroborates for the Synthesis of 2-Sulfonylquinolines via a Radical Reaction. **Synthesis**, v. 51, n. 17, p. 3313–3319, 15 set. 2019.
- LI, H. *et al.* Discovering novel 3-nitroquinolines as a new class of anticancer agents. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 29, n. 12, p. 1529–1538, dez. 2008.
- LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings¹. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1–3, p. 3–26, mar. 2001.
- LIU, L. *et al.* CuX-Activated N -Halosuccinimide: Synthesis of 3-Haloquinolines via Electrophilic Cyclization of Alkynyl Imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 9, p. 4625–4630, maio 2017.
- LORD, A.-M. *et al.* Design, Synthesis, and Evaluation in Vitro of Quinoline-8-carboxamides, a New Class of Poly(adenosine-diphosphate-ribose)polymerase-1 (PARP-1) Inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 868–877, fev. 2009.
- LUMERAS, W. *et al.* Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Aminopyridine N -Oxides, a Novel Scaffold for the Potent and Selective Inhibition of p38 Mitogen Activated Protein Kinase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 17, p. 5531–5545, set. 2009.
- OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY;. THE UNITED STATES GOVERNMENT. Department of veterans affairs (Estados Unidos). Michael K. Riscoe, Rolf W. Winter, Sovitj Pou, David J. Hinrichs, Jane Xu Kelly, Yuexin Li, Aaron Nielsen. **Compounds, compositions and associated methods comprising 3-aryl quinolines**. WO 2013/106847 A1. 18 jul. 2013.
- MACHADO, A. H. L. *et al.* Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, 2014.
- MADRID, P. B. *et al.* Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 4, p. 1015–1018, fev. 2005.
- MAERTEN, E. *et al.* Direct Synthesis of Benzoylpyridines from Chloropyridines via a Palladium-Carbene Catalyzed Carbonylative Suzuki Cross-Coupling Reaction. **Synlett**, n. 12, p. 1874–1876, 2003.
- MAERTEN, E. *et al.* Palladium-N-heterocyclic carbene an efficient catalytic system for the carbonylative cross-coupling of pyridine halides with boronic acids. **Tetrahedron**, v. 63, n. 3, p. 682–689, jan. 2007.
- MAERTEN, E. *et al.* Preparation of pyridinyl aryl methanol derivatives by enantioselective hydrogenation of ketones using chiral Ru(diphosphine)(diamine) complexes. Attribution of

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Isoquinolines with Ate Bases and Their Alkali Metal Salt-Modified Congeners. In: Schnürch M.; Mihovilovic. **Metalation of azines and diazines. Topics in Heterocyclic Chemistry**. Berlin: Springer, 2012. p. 65–92. ISBN 978-3-642-35021-4.
- METZGER, A. *et al.* MgCl₂-Accelerated Addition of Functionalized Organozinc Reagents to Aldehydes, Ketones, and Carbon Dioxide. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 27, p. 4665–4668, 21 jun. 2010.
- MEYER, S. D.; SCHREIBER, S. L. Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 24, p. 7549–7552, dez. 1994.
- MICHAEL, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. **Natural product reports**, v. 21, n. 5, p. 650–68, out. 2004.
- MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 19, p. 4059–4090, maio 2001.
- MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, dez. 2009.
- MORTIER, J.; VAULTIER, M. Réactions d'ortho lithiation de composés benzéniques et hétéroaromatiques- π -excédentaires dirigées par la fonction acide carboxylique. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry**, v. 1, n. 8, p. 465–478, ago. 1998.
- MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. TMPZnCl-LiCl: A New Active Selective Base for the Directed Zincation of Sensitive Aromatics and Heteroaromatics. **Organic Letters**, v. 11, n. 8, p. 1837–1840, abr. 2009.
- MPHAHLELE, M. J.; LESENYEHO, L. G. Halogenated Quinolines as Substrates for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions to Afford Substituted Quinolines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n. 1, p. 1–16, jan. 2013.
- MULVEY, R. E. Avant-Garde Metalating Agents: Structural Basis of Alkali-Metal-Mediated Metalation. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, n. 6, p. 743–755, jun. 2009.
- MUREGI, F. W.; ISHIIH, A. Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design. **Drug Development Research**, v. 71, p. 20-32, 2010.
- MURIE, V. E. *et al.* Base-Controlled Regioselective Functionalization of Chloro-Substituted Quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 871–880, jan. 2018.
- MURPHY, L. R. *et al.* Evaluation and Test of Pauling's Electronegativity Scale. **The Journal**

- of **Physical Chemistry A**, v. 104, n. 24, p. 5867–5871, jun. 2000.
- MURRAY, P. R. D. *et al.* Continuous Flow-Processing of Organometallic Reagents Using an Advanced Peristaltic Pumping System and the Telescoped Flow Synthesis of (E/Z)-Tamoxifen. **Organic Process Research & Development**, v. 17, n. 9, p. 1192–1208, set. 2013.
- MUSIOL, R. *et al.* Quinoline-Based Antifungals. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 1960–1973, jun. 2010.
- NAJERA, C.; YUS, M. Functionalized Organolithium Compounds: New Synthetic Adventures. **Current Organic Chemistry**, v. 7, n. 9, p. 867–926, jun. 2003.
- NEELAKANTAN, H. *et al.* Structure–Activity Relationship for Small Molecule Inhibitors of Nicotinamide N -Methyltransferase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 12, p. 5015–5028, jun. 2017.
- NEWBY, J. A.; HUCK, L.; *et al.* Investigation of a Lithium-Halogen Exchange Flow Process for the Preparation of Boronates by Using a Cryo-Flow Reactor. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 1, p. 263–271, jan. 2014.
- NEWBY, J. A.; BLAYLOCK, D. W.; *et al.* Reconfiguration of a Continuous Flow Platform for Extended Operation: Application to a Cryogenic Fluorine-Directed ortho -Lithiation Reaction. **Organic Process Research & Development**, v. 18, n. 10, p. 1221–1228, out. 2014.
- NIKNAM, K. *et al.* Molybdato-phosphoric Acid/ NaNO_2 /Wet SiO_2 as an Efficient System for the Aromatization of 1,2-Dihydroquinolines under Mild and Heterogeneous Conditions. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 7, p. 1091–1096, abr. 2007.
- NIKNAM, K.; KARAMI, B.; ZOLFIGOL, M. A. Silica sulfuric acid promoted aromatization of 1,2-dihydroquinolines by using NaNO_2 as oxidizing agent under mild and heterogeneous conditions. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 9, p. 1427–1430, set. 2007.
- NISHIMURA, R. H. V. *et al.* Recent applications of magnesium- and Zinc-TMP amides in the synthesis of bioactive targets. **Tetrahedron**, v. 75, n. 4, p. 464–474, jan. 2019.
- NORDSTRØM, L. U. *et al.* Discovery of Autophagy Inhibitors with Antiproliferative Activity in Lung and Pancreatic Cancer Cells. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 6, n. 2, p. 134–139, fev. 2015.
- O'BRIEN, M. *et al.* A prototype continuous-flow liquid–liquid extraction system using open-source technology. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 35, p. 7031, 2012.
- O'BYRNE, A.; EVANS, P. Rapid synthesis of the tetrahydroquinoline alkaloids: angustureine, cuspareine and galipinine. **Tetrahedron**, v. 64, n. 35, p. 8067–8072, ago. 2008.
- OLIVEIRA, A. R. M. DE; SZCZERBOWSKI, D. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1971–1974, 2009.

- ORGAN, M. G. *et al.* Biaryls Made Easy: PEPPSI and the Kumada-Tamao-Corriu Reaction. **Chemistry - A European Journal**, v. 13, n. 1, p. 150–157, jan. 2007.
- PAPA, D.; SPERBER, N.; SHERLOCK, M. Pyridyl-aryloxy Alkamine Ethers as Histamine Antagonists 1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 3, p. 1279–1280, mar. 1951.
- PARK, H. *et al.* Discovery of EGF Receptor Inhibitors That Are Selective for the d746 - 750/T790M/C797S Mutant through Structure-Based de Novo Design. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 26, p. 7634–7638, 19 jun. 2017.
- PASTRE, J. C.; BROWNE, D. L.; LEY, S. V. Flow chemistry syntheses of natural products. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 23, p. 8849, 2013.
- PAULING, L. The nature of the chemical bond. IV. The energy of single bonds and relative electronegativity of atoms. **Journal of the American Chemical Society**, v. 54, n. 9, p. 3570–3582, set. 1932.
- PAWAR, V. G. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of 4-Anilinoquinolines as Potent Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2892–2901, abr. 2010.
- PELTZER, R. M. *et al.* The Grignard reaction - unraveling a chemical puzzle. **Journal of American Chemical Society**, v. 142, p. 2984–2994, jan. 2020.
- PÉREZ, B. C. *et al.* Novel cinnamic acid/4-aminoquinoline conjugates bearing non-proteinogenic amino acids: Towards the development of potential dual action antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 887–899, ago. 2012.
- PETERSEN, T. P.; BECKER, M. R.; KNOCHEL, P. Continuous flow magnesiation of functionalized heterocycles and acrylates with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 30, p. 7933–7937, 2014.
- PIALA, A.; MAYI, D.; HANDY, S. T. Studies of one-pot double couplings on dibromoquinolines. **Tetrahedron**, v. 67, n. 23, p. 4147–4154, jun. 2011.
- PILLER, F. M. *et al.* Convenient Preparation of Polyfunctional Aryl Magnesium Reagents by a Direct Magnesium Insertion in the Presence of LiCl . **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 36, p. 6802–6806, ago. 2008.
- PILLER, F. M. *et al.* Preparation of Polyfunctional Arylmagnesium, Arylzinc, and Benzylic Zinc Reagents by Using Magnesium in the Presence of LiCl . **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 29, p. 7192–7202, jul. 2009.
- POLYZOS, A. *et al.* The Continuous-Flow Synthesis of Carboxylic Acids using CO_2 in a Tube-In-Tube Gas Permeable Membrane Reactor. **Angewandte Chemie International Edition**, v.

50, n. 5, p. 1190–1193, fev. 2011.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- structural information. **Nucleic acids research**, v. 45, n. D1, p. D271–D281, jan. 2017.
- ROTTLÄNDER, M. *et al.* New Polyfunctional Magnesium Reagents for Organic Synthesis. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, n. 5, p. 767–770, mar. 2000.
- ROUDESLY, F. *et al.* Pd-Catalyzed Direct C–H Alkenylation and Allylation of Azine N - Oxides. **Organic Letters**, v. 20, n. 8, p. 2346–2350, abr. 2018.
- SAHIN, A. *et al.* Efficient and selective synthesis of quinoline derivatives. **Tetrahedron**, v. 64, n. 43, p. 10068–10074, out. 2008.
- SASE, S. *et al.* One-Pot Negishi Cross-Coupling Reactions of In Situ Generated Zinc Reagents with Aryl Chlorides, Bromides, and Triflates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 18, p. 7380–7382, set. 2008.
- SAVEGNAGO, L. *et al.* Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 1, p. 40–44, jan. 2013.
- SAWADA, H. *et al.* Kinetic Mechanisms in the Reduction of Aldehydes and Ketones Catalyzed by Rabbit Liver Aldehyde Reductases and Hydroxysteroid Dehydrogenases¹. **The Journal of Biochemistry**, v. 92, n. 1, p. 185–191, 1982.
- SCHLOSSER, M. Organometallic Chemistry. In: **Organometallics in Synthesis**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2013. p. 1–222.
- SCHLOSSER, M. The 2×3 Toolbox of Organometallic Methods for Regiochemically Exhaustive Functionalization. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 3, p. 376–393, jan. 2005.
- SCHMID, R. *et al.* New developments in enantioselective hydrogenation. **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, n. 1, p. 131–138, jan. 1996.
- SCHWEKENDIEK, K.; GLORIUS, F. Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines. **Synthesis**, n. 18, p. 2996–3002, ago. 2006.
- SEDELMEIER, J. *et al.* KMnO₄-Mediated Oxidation as a Continuous Flow Process. **Organic Letters**, v. 12, n. 16, p. 3618–3621, ago. 2010.
- SHALINI *et al.* Alkylated/aminated nitroimidazoles and nitroimidazole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and anti-mycobacterial evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 8, p. 1309–1312, maio 2018.
- SHEWCHUK, L. *et al.* Binding Mode of the 4-Anilinoquinazoline Class of Protein Kinase Inhibitor: X-ray Crystallographic Studies of 4-Anilinoquinazolines Bound to Cyclin-Dependent Kinase 2 and p38 Kinase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 133–138, jan. 2000.
- SHIMADA, H. *et al.* Comparative inhibition of tetrameric carbonyl reductase activity in pig heart cytosol by alkyl 4-pyridyl ketones. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal**

- Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 397–400, jun. 2014.
- SHMOILOVA, E. A.; DYABLO, O. V.; POZHARSKII, A. F. Synthesis of 4,5-Bis(Dimethylamino)Quinolines and the Dual Direction of their Protonation. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 49, n. 9, p. 1308–1322, dez. 2013.
- SINGH, P. *et al.* Synthesis, docking and in vitro antimalarial evaluation of bifunctional hybrids derived from β -lactams and 7-chloroquinoline using click chemistry. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 1, p. 57–61, jan. 2012.
- SINGH, T. *et al.* Antimalarials. 7-Chloro-4-(substituted amino)quinolines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 283–286, abr. 1971.
- SMITH, M. B. C^d Disconnect Products: Nucleophilic Species that Form Carbon-Carbon Bonds. In: **Organic Synthesis**. 3. ed. Academic Press: Elsevier, 2010. p. 623–779.
- SNÉGAROFF, K. *et al.* Deprotonative Metalation of Chloro- and Bromopyridines Using Amido-Based Bimetallic Species and Regioselectivity-Computed CH Acidity Relationships. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 47, p. 13284–13297, 18 nov. 2011.
- SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 6, p. 879–933, set. 1990.
- SOLOMON, V. R.; LEE, H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. **Current medicinal chemistry**, v. 18, n. 10, p. 1488–508, 2011.
- STADERINI, M.; BOLOGNESI, M. L.; MENÉNDEZ, J. C. Lewis Acid-Catalyzed Generation of C-C and C-N Bonds on π -Deficient Heterocyclic Substrates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 1, p. 185–195, jan. 2015.
- TANG, Q. *et al.* Synthesis and antiproliferative activity of 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives bearing the 2-oxo-4-chloro-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 7, p. 1794–1798, abr. 2016.
- TANWAR, B. *et al.* Design, development of new synthetic methodology, and biological evaluation of substituted quinolines as new anti-tubercular leads. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 24, p. 5960–5966, dez. 2016.
- THERKELSEN, M.; RASMUSSEN, M. T.; LINDHARDT, A. T. Decarboxylative Reissert type trifluoro- and trichloro-methylation of (iso)quinoline derivatives in batch and continuous flow. **Chemical Communications**, v. 51, n. 47, p. 9651–9654, 2015.
- TIDWELL, T. T. Wilhelm Schlenk: The Man Behind the Flask. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, n. 2, p. 331–337, jan. 2001.
- TILFORD, C. H.; SHELTON, R. S.; CAMPEN, M. G. VAN. Histamine Antagonists. Basically

- Substituted Pyridine Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 12, p. 4001–4009, dez. 1948.
- TILLY, D.; MAGOLAN, J.; MORTIER, J. Directed Remote Aromatic Metalations: Mechanisms and Driving Forces. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 13, p. 3804–3820, mar. 2012.
- TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* Substituted 8-Methoxyquinolines: Regioselective Bromination, Coupling Reactions and Cyclization to an 11 H -Indolo[3,2-C]quinoline. **Synthetic Communications**, v. 25, n. 24, p. 4011–4024, dez. 1995a.
- TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* New Syntheses of Substituted Pyridines via Bromine–Magnesium Exchange. **Tetrahedron**, v. 56, n. 10, p. 1349–1360, mar. 2000.
- TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* Pyridylmagnesium chlorides from bromo and dibromopyridines by bromine-magnesium exchange: A convenient access to functionalized pyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 23, p. 4339–4342, jun. 1999.
- TRÉCOURT, FRANÇOIS *et al.* Synthesis of Substituted 8-Methoxyquinolines by Regioselective Bromine-Lithium Exchange of 5,7-Dihalo-8-methoxyquinolines and 7-Bromo-8-methoxyquinoline. **Synthesis**, n. 09, p. 1159–1162, set. 1995b.
- TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, p. 455-461, 2010.
- TSOU, H.-R. *et al.* Optimization of 6,7-Disubstituted-4-(arylamino)quinoline-3-carbonitriles as Orally Active, Irreversible Inhibitors of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Kinase Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 4, p. 1107–1131, fev. 2005.
- UNSINN, A.; WUNDERLICH, S. H.; KNOCHEL, P. Accelerated Zincations for an Efficient and Mild Functionalization of Aromatics and Heterocycles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 5, p. 989–995, 25 mar. 2013.
- VALIM, P. N. **Aplicação de reagentes organometálicos na síntese de novos derivados quinolínicos de interesse medicinal**. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-25092015-152242/pt-br.php>. Acesso em: 10 nov. 2019.
- VAN EIKEMA HOMMES, N. J. R.; VON RAGUÉ SCHLEYER, P. Mechanisms of aromatic lithiation. **Tetrahedron**, v. 50, n. 20, p. 5903–5916, jan. 1994.
- VANDEWALLE, J. J. M. *et al.* Notiz über eine verbesserte Darstellung von Isocarbostyryl und Carbostyryl. **Chemische Berichte**, v. 108, n. 12, p. 3898–3899, dez. 1975.

- VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257–10274, dez. 2014.
- WALDMANN, C. *et al.* A Closer Look at the Bromine–Lithium Exchange with tert - Butyllithium in an Aryl Sulfonamide Synthesis. **Organic Letters**, v. 15, n. 12, p. 2954–2957, jun. 2013.
- WANG, B. *et al.* Design, synthesis, and cytotoxic evaluation of novel furo[2,3-b]quinoline derivatives. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 91, n. 4, p. 957–961, abr. 2018.
- WANG, C. *et al.* Synthesis of 7,7'-Dihydroxy-8,8'-biquinolyl (azaBINOL) via Pd-Catalyzed Directed Double C–H Functionalization of 8,8'-Biquinolyl: Emergence of an Atropos from a Tropos State. **Organic Letters**, v. 13, n. 15, p. 4024–4027, 5 ago. 2011.
- WANG, Z. Pfitzinger Reaction. In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- WANG, Z. Conrad-Limpach Quinoline Synthesis. In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- WANG, Z. Doebner-Miller Reaction. In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- WANG, Z. *et al.* Design, Synthesis, and Evaluation of Orally Bioavailable Quinoline–Indole Derivatives as Innovative Multitarget-Directed Ligands: Promotion of Cell Proliferation in the Adult Murine Hippocampus for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 5, p. 1871–1894, mar. 2018.
- WEE, P.; WANG, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. **Cancers**, v. 9, n. 12, p. 52, maio 2017.
- WEIDMANN, N.; KETELS, M.; KNOCHEL, P. Sodiation of Arenes and Heteroarenes in Continuous Flow. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 33, p. 10748–10751, ago. 2018.
- WHISLER, M. C. *et al.* Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 17, p. 2206–2225, abr. 2004.
- WHITTELL, L. R. *et al.* Synthesis and antimalarial evaluation of novel isocryptolepine derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 24, p. 7519–7525, dez. 2011.
- WIESNER, J. *et al.* New Antimalarial Drugs. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 43, p. 5274–5293, nov. 2003.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. **Green Chemistry**, v. 14, n.

1, p. 38–54, 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Parte Experimental

6.1 Materiais e métodos

A avaliação da atividade inibitória dos compostos **260**, **238**, **217**, **218**, **221**, **223**, **228** e **248** frente a cultura de *Plasmodium falciparum* (3D7) foi realizada em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Rafael V. C. Guido do Instituto de Física de São Carlos da USP. Os ensaios efetuados empregaram os reagentes SYBR GREEN I e MTT (corante brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). Os protocolos adotados são os mesmos estabelecidos para outros trabalhos do grupo de pesquisa.⁴ A atividade antiplasmodial foi medida por meio da fluorescência, já a citotoxicidade em células de hepatoma humano (linhagem HepG2) foi efetuada por meio do método colorimétrico para a quantificação de células viáveis após a incubação com os compostos.

Os estudos de funcionalização regioseletiva do substrato 4,7-dicloroquinolina sob fluxo contínuo foi realizada no laboratório do professor Dr. Ian Richard Baxendale, no Departamento de Química da Universidade de Durham (Reino Unido), por meio de uma bolsa estágio de pesquisa no exterior (BEPE) financiada pela FAPESP (Processo n° 2019/05838-9). A excelente infraestrutura do grupo de pesquisa muito auxiliou este trabalho para a aplicação da metodologia de metalação desenvolvida no Brasil sob condições de fluxo contínuo.

6.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme PERRIN, ARMAREGO, (1980). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador e destilado antes do uso. Metanol, diclorometano, acetona, acetonitrila e piridina foram tratados sob CaH₂ e agitação magnética por 12 horas, em seguida, destilados e armazenados sob peneira molecular 4A°.

Os seguintes reagentes foram adquiridos comercialmente da empresa Sigma Aldrich: 4,7-dicloroquinolina, 7-cloro-4-iodoquinolina, *n*-BuLi, *i*-PrMgCl·LiCl, 2,2,6,6-tetrametipiperidina, diisopropilamina e todos os eletrófilos utilizados.

⁴ Gongrin-Salarini, K. L. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 1624.

A solução de ZnCl_2 (1,0 mol/L em THF) foi preparada secando ZnCl_2 (3,4 g, 25,0 mmol) em um frasco de Schlenk à 140 °C por 4 h sobre pressão reduzida. Depois de resfriar sobre atmosfera de N_2 , adicionou-se 25 mL de THF e agitou-se até a completa solubilização do sal.

A solução de LiCl (0,5 mol/L em THF) foi preparada secando LiCl (2,1 g, 50 mmol) em um frasco de Schlenk à 140 °C por 4 h sobre pressão reduzida. Depois de resfriar sobre atmosfera de N_2 , adicionou-se 100 mL de THF e agitou-se até a completa solubilização do sal.

A solução de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1,0 M em THF) foi preparada secando CuCN (1,1195 g, 12,5 mmol) em um frasco de Schlenk à 120 °C por 5 h sobre pressão reduzida. Depois de resfriar à 25 °C, adicionou-se 50 mL da solução de LiCl em THF seco e agitou-se até a completa solubilização do sal.

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

6.1.2 Análises cromatográficas

6.1.2.1 Cromatografia em camada delgada e coluna clássica

As placas de cromatografia em camada delgada de sílica gel UV254 (0,20 mm) foram obtidas comercialmente. O método empregado para revelação dos produtos obtidos foi luz ultravioleta. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, sendo para tanto utilizado uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK), como fase estacionária e mistura de solventes adequados como fase móvel.

6.1.2.2 Cromatografia gasosa

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento de algumas reações foi realizada em um cromatógrafo gasoso Shimadzu GC-2014 equipado com injetor automático AOC-20i e coluna RTX-1 (100 % dimetil polisiloxano) da marca Restek, utilizando-se N_2 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.

A Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) foi realizada em um equipamento da Shimadzu®, modelo QP2010. O sistema operou via impacto eletrônico (70 eV), com uma coluna DB-5 MS (J&W Scientific®) empregando hélio como gás de arraste. O fluxo na coluna foi de 1,20 mL.min⁻¹ e pressão de 68,1 kPa.

6.1.2.3 Cromatografia líquida de alta eficiência

A cromatografia líquida preparativa foi realizada em um aparelho da Shimadzu, modelo LC-20AP constituído de duas bombas equipado com detector DAD. A coluna utilizada foi a ODS (250 x 50 mm, 5 μ m). As corridas foram monitoradas nos comprimentos de onda de 254 e 343 nm. O eluente foi um gradiente de 870 mL de solução aquosa de ácido fórmico 1%, 120 mL de acetonitrila e 10 mL de isopropanol. Os volumes injetados via seringa foram de 0,5 mL com fluxo de 100 a 150 mL.min⁻¹ a temperatura de 25 °C. O controle da coleta de frações e o processamento dos dados foram realizados por meio do software Lab Solution da Shimadzu.

A cromatografia em fase estacionária quiral utilizou a coluna cromatográfica Chiralpack[®] AD-H (4,6 x 250 mm x 5 μ m) e metanol grau HPLC como fase móvel polar orgânica. As injeções foram no volume de 10 μ L, a um fluxo de 1mL.min⁻¹ e o comprimento de onda utilizado foi o de 225 nm. O controle da coleta de frações e o processamento dos dados foram realizados por meio do software Lab Solution da Shimadzu. O equipamento e a coluna foram cedidos pelo Prof. Dr. Anderson Rodrigo Moraes de Oliveira do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto.

6.1.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um espectrômetro micrOTOF QII Bruker-Daltonics equipado com fonte de ionização por *eletrospray* e analisador do tipo *time of light* (TOF). Todas as soluções foram inseridas através de bomba de infusão com fluxo de 1 μ L.min⁻¹. Os espectros EMAR-IES foram obtidos operando o espectrômetro em modo positivo, para obtenção dos íons [M+H]⁺, [M+Na]⁺ e [M+K]⁺.

6.1.4 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros obtidos na região do infravermelho (IV) foram realizados em um espectrômetro marca PerkinElmer[®], modelo IR 400, equipado de dispositivo ATR (refletância total atenuada) com cristal de seleneto de zinco na faixa de 600 a 4000 cm⁻¹. A resolução de aquisição foi de 4 cm⁻¹ sendo os espectros obtidos após o resultado médio de 16 aquisições.

6.1.5 Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos a 400 e 500 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , em espectrômetros Bruker DRX-400 e DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão interno, os quais foram DMSO- d_6 (2,50 ppm), Metanol- d_4 (3,31 ppm) e tetrametilsilano (0 ppm), sendo este último apenas quando CDCl_3 foi utilizado como solvente. Em cada valor de deslocamento foi colocado entre parênteses a multiplicidade (*s* (simpleto), *d* (duplete), *t* (triplete), *dd* (duplo duplete), *td* (triplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete), *m* (multiplete) entre outros), a constante de acoplamento (*J*) expressa em hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzido da integração do sinal.

6.1.6 Aferição do ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão foram obtidos em aparelhos da Buchi[®], modelo M-560.

6.2 Procedimentos Experimentais

6.2.1 Procedimento para a preparação da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Em um balão de 50 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N_2 , contendo 19,0 mL de *i*-PrMgCl·LiCl (20,0 mmol, 1,05 mol.L⁻¹) foram adicionados gota-a-gota, à temperatura de 10°C, 3,71 mL de TMPH (22,0 mmol). A mistura reacional foi protegida da luz e mantida sob agitação magnética, à temperatura de 25 °C e atmosfera inerte por 48 h.

6.2.2 Titulação da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N_2 , contendo 0,039 g de ácido benzoico (0,32 mmol), quantidade suficiente do indicador 4-(fenilazo)difenilamina e 1,0 mL de THF anidro, foi adicionado gota-a-gota e lentamente $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ até que o ponto de viragem do indicador fosse atingido, ou seja, até que a mistura reacional mudasse da cor vermelha roxeada para amarelo claro. As titulações foram realizadas sempre em triplicata.

6.2.3 Titulação do *n*-BuLi

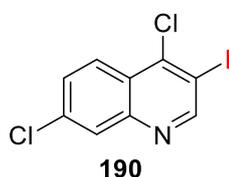
Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo 1,0 mL de *n*-BuLi, quantidade suficiente do indicador 1,10-fenantrolina e 2,0 mL de THF anidro, a 0 °C sob agitação magnética, foi adicionado gota-a-gota e lentamente isopropanol até que o ponto de viragem do indicador fosse atingido. As titulações foram realizadas sempre em triplicata.

6.2.4 Titulação do *i*-PrMgCl·LiCl

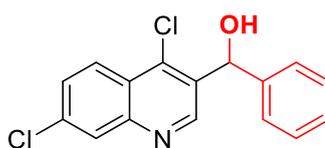
Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo 0,127 g de iodo e 2,0 mL de THF anidro, a 0 °C sob agitação magnética, foi adicionado gota-a-gota e lentamente *i*-PrMgCl·LiCl até a solução ficar incolor. As titulações foram realizadas sempre em triplicata.

6.2.5 Procedimento típico (PT 1) para litiações com LDA e TMPLi

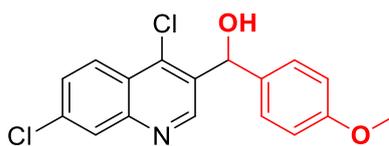
Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo uma amina secundária (0,82 mmol) e 1,0 mL de THF anidro, a -70 °C, foi adicionado lentamente e gota-a-gota 0,32 mL de *n*-BuLi (0,75 mmol, concentração 0,9 mol.L⁻¹) e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 10 min a -70 °C e por 20 min a 0 °C. Em seguida, o balão reacional foi resfriado a -70°C e foi adicionado 0,099 g de 4,7-dicloroquinolina (0,5 mmol) dispersos em 2 mL de THF e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 60 min. Após este tempo, foi adicionado o eletrófilo (0,228 g de iodo (0,9 mmol) ou 0,6 mmol do correspondente eletrófilo) e ao meio reacional foi permitido atingir a temperatura de 25 °C, permanecendo sob agitação magnética por um período de tempo que variou de 1 à 12 h em função do eletrófilo utilizado. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel.



4,7-dicloro-3-iodoquinolina (190): Número CAS: 858470-87-8. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (98,0 mg, 0,49 mmol) e iodo (150,8 mg, 0,59 mmol) forneceram **190** (112,8 mg, 70 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:19) como fase móvel; p.f. 110-112 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 2918, 2851, 1602, 1545, 1333, 1117, 1078, 888, 812, 687; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H); 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,58 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157,9; 148,1; 146,3; 137,0; 129,7; 129,0; 126,5; 126,2; 95,3. HRMS (ESI) m/z 323,8833 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{IN}$: 323,8838).

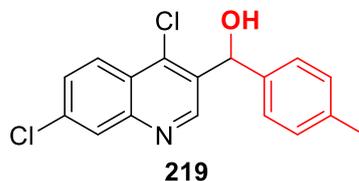
**217**

(4,7-dicloroquinolin-3-il)(fenil)metanol (217): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (160,0 mg, 0,81 mmol) e benzaldeído (0,09 mL, 0,97 mmol) forneceram **217** (179,9 mg, 73 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 165-167 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3077, 1605, 1552, 1064, 874, 761, 701; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,13 (s, 1H); 8,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,77 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,46 – 7,44 (m, 2H); 7,35 – 7,32 (m, 2H); 7,27 – 7,23 (m, 1H); 6,53 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 151,3; 147,7; 142,8; 138,0; 135,5; 135,0; 128,9; 128,4 (2C); 128,0; 127,5; 126,5 (2C); 126,0; 123,8; 70,0. HRMS (ESI) m/z 304,0271 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}$: 304,0290).

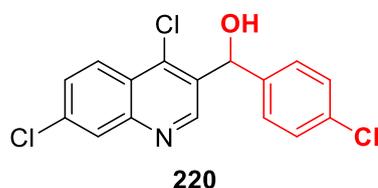
**218**

(4,7-dicloroquinolin-3-il)(4-metoxifenil)metanol (218): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (170,0 mg, 0,86 mmol) e 4-metoxibenzaldeído (0,08 mL, 0,72 mmol) forneceram **218** (246,7 mg, 86 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 125-127 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3131, 1607, 1508, 1245, 1170, 1046, 878, 785; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,14 (s, 1H); 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,76 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz,

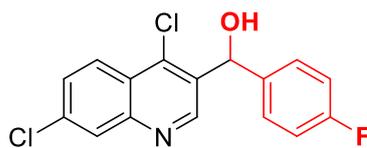
1H); 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,40 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 6,21 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 3,70 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5; 151,2; 147,6; 137,8; 135,7; 134,9; 134,8; 128,8; 128,0; 127,8 (2C); 125,9; 123,8; 113,8 (2C); 69,7; 55,1. HRMS (ESI) m/z 334,0378 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 334,0396).



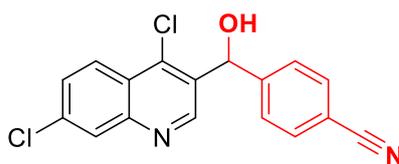
(4,7-dicloroquinolin-3-il)(4-metilfenil)metanol (219): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolin (**187**) (118,2 mg, 0,60 mmol) e 4-metilbenzaldeído (0,08 mL, 0,72 mmol) forneceram **219** (142,1 mg, 75 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 157-159 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3121, 1608, 1556, 1475, 1342, 1048, 879, 783; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H); 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,76 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,45 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 6,23 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 2,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 151,3; 147,7; 139,8; 137,9; 136,6; 135,7; 134,9; 129,0 (2C); 128,8; 128,0; 126,4 (2C); 126,0; 123,8; 69,9; 20,6. HRMS (ESI) m/z 318,0429 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 318,0447).



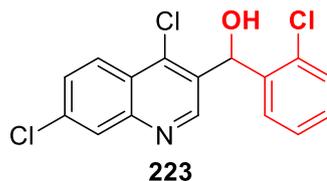
(4-clorofenil)(4,7-dicloroquinolin-3-il)metanol (220): Molécula Inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (229,1 mg, 1,16 mmol) e 4-clorobenzaldeído (195,1 mg, 1,39 mmol) forneceram **220** (317,5 mg, 81 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 177-178 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3098, 1607, 1550, 1475, 1342, 1048, 880, 820, 769; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,79 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,62 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 151,2; 147,8; 141,7; 138,2; 135,1; 135,0; 132,1; 129,0; 128,4 (2C); 128,4 (2C); 128,0; 126,0; 123,6; 69,4. HRMS (ESI) m/z 337,9892 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}$: 337,9901).

**221**

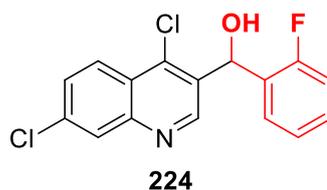
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(4-fluorfenil)metanol (221): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (129,0 mg, 0,65 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (0,08 mL, 0,79 mmol) forneceram **221** (150,3 mg, 72 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 196-198 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3077, 2849, 1604, 1504, 1337, 1214, 1074, 844, 795, 689; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,78 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,79 – 7,77 (m, 2H); 7,18 – 7,14 (m, 2 H); 6,57 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 161,4 (d, $J = 243,3$ Hz, 1C); 151,2; 147,8; 139,0 (d, $J = 2,1$ Hz, 1C); 138,1; 135,3; 135,0; 128,9; 128,6 (d, $J = 8,2$ Hz, 2C); 128,0; 126,0; 123,8; 115,2 (d, $J = 21,3$ Hz, 2C); 69,4. HRMS (ESI) m/z 322,0177 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FNO}$: 322,0196).

**222**

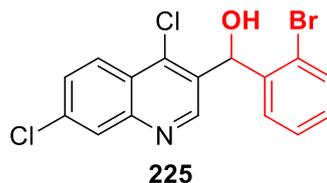
4-((4,7-dicloroquinolin-3-il)(hidroxi)metil)benzonitrila (222): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (125,8 mg, 0,63 mmol) e 4-formilbenzonitrila (99,9 mg, 0,76 mmol) forneceram **222** (182,0 mg, 87 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 182-184 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 2228, 1606, 1557, 1250, 1075, 877, 785, 683; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H); 8,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,82 – 7,78 (m, 3H); 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,78 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 6,35 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151,2; 148,1; 147,8; 138,5; 135,2; 134,5; 132,5 (2C); 129,0; 128,0; 127,4 (2C); 126,1; 123,8; 118,7; 110,3; 69,6. HRMS (ESI) m/z 329,0239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 329,0243).



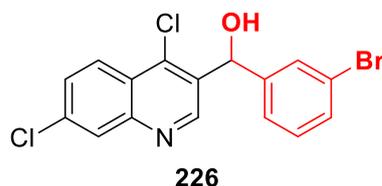
(2-clorofenil)(4,7-dicloroquinolin-3-il)metanol (223): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (114,0 mg, 0,57 mmol) e 2-clorobenzaldeído (0,08 mL, 0,69 mmol) forneceram **223** (130,5 mg, 67 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 175-176 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3139, 1606, 1556, 1474, 1338, 1073, 879, 820, 754; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H); 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,80 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J^3 = 7,6$ Hz, $J^4 = 1,5$ Hz, 1H); 7,43 (ddd, $J^3 = 8,1$ Hz, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 3,0$ Hz, 2H); 7,35 (td, $J^3 = 7,5$ Hz, $J^4 = 1,7$ Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151,3; 147,8; 139,7; 139,6; 135,3; 133,5; 131,9; 129,5 (2C); 129,0; 128,8; 128,0; 127,4; 126,1; 124,0; 67,6. HRMS (ESI) m/z 337,9890 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}$: 337,9901).



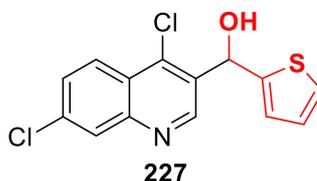
(4,7-dicloroquinolin-3-il)(2-fluorfenil)metanol (224): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (228,0 mg, 1,15 mmol) e 2-fluorobenzaldeído (0,12 mL, 1,38 mmol) forneceram **224** (252,0 mg, 68 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 197-199 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3114, 2853, 1557, 1487, 1218, 1077, 878, 755; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,78 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,55 (td, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,6$ Hz, 1H); 7,36 – 7,33 (m, 1H); 7,22 (td, $J^3 = 7,5$ Hz, $J^4 = 1,0$ Hz, 1H); 7,18 – 7,13 (m, 1H); 6,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H); 6,45 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,5 (d, $J = 245,8$ Hz, 1C); 151,3; 147,8; 138,4; 135,1; 134,1; 129,8 (d, $J = 8,2$ Hz, 1C); 129,4 (d, $J = 13,4$ Hz, 1C); 128,9; 128,8 (d, $J = 4,0$ Hz, 1C); 128,0; 126,0; 124,6 (d, $J = 3,2$ Hz, 1C); 123,9; 115,4 (d, $J = 21,3$ Hz, 1C); 64,9 (d, $J = 2,8$ Hz, 1C). HRMS (ESI) m/z 322,0183 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FNO}$: 322,0196).



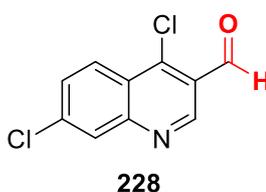
(2-bromofenil)(4,7-dicloroquinolin-3-il)metanol (225): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (153,9 mg, 0,78 mmol) e 2-bromobenzaldeído (0,11 mL, 0,93 mmol) forneceram **225** (276,5 mg, 93 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 176-178 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3105, 1606, 1555, 1470, 1067, 877, 752, 705; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H); 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,80 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,64-7,61 (m, 2H); 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,28 (td, $J^3 = 7,6$ Hz, $J^4 = 1,5$ Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 6,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151,2; 147,9; 141,1; 140,1; 135,3; 133,4; 132,8; 129,8; 129,1; 129,0; 128,0; 127,9; 126,1; 124,0; 122,4; 69,8. HRMS (ESI) m/z 381,9381 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{NO}$: 381,9396).



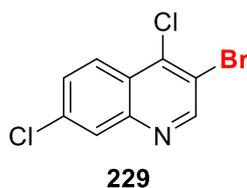
(3-bromofenil)(4,7-dicloroquinolin-3-il)metanol (226): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (107,0 mg, 0,54 mmol) e 3-bromobenzaldeído (0,08 mL, 0,65 mmol) forneceram **226** (172,5 mg, 84 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 153-155 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3134, 1607, 1557, 1340, 1061, 878, 763; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H); 8,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,77 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,66 (aps, 1H); 7,47 – 7,45 (m, 1H); 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151,2; 147,8; 145,5; 138,3; 135,1; 134,8; 130,7; 130,4; 129,1; 128,9; 128,0; 126,0; 125,6; 123,8; 121,8; 69,4. HRMS (ESI) m/z 381,9382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{NO}$: 381,9396).



(4,7-dicloroquinolin-3-il)(tiofen-2-il)metanol (227): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (143,0 mg, 0,72 mmol) e tiofen-2-carbaldeído (0,10 mL, 1,07 mmol) forneceram **227** (208,3 mg, 93 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 155-157 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3123, 1591, 1499, 1371, 1319, 1098, 904, 778, 729; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H); 8,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,79 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 1H); 6,95 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H); 6,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 6,49 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 150,8; 147,8; 146,9; 138,0; 135,2; 135,0; 129,0; 128,0; 126,8; 126,1; 125,8; 124,6; 123,8; 66,5. HRMS (ESI) m/z 309,9846 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NOS}$: 309,9855).

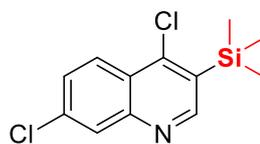


4,7-dicloroquinolin-3-carbaldeído (228): Número CAS: 2090289-17-9. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (166,0 mg, 0,84 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (0,08 mL, 1,00 mmol) forneceram **228** (140,6 mg, 74 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 118-120 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3048, 2879, 1694, 1551, 1334, 1076, 827, 770, 701; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,68 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,69 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 188,7; 151,3; 150,0; 148,1; 139,8; 129,9; 129,4; 126,6; 124,6; 124,3; HRMS (ESI) m/z 225,9809 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}$: 225,9821).

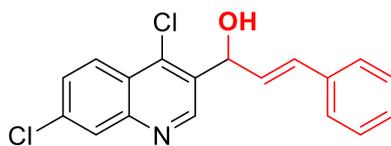


3-bromo-4,7-dichloroquinoline (229): Número CAS: 860194-90-7. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (155,3 mg, 0,78 mmol) e 1,2-dibromotetracloroetano (306,4 mg, 0,94 mmol) forneceram **229** (155,7 mg, 72 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:49) como fase móvel; p.f. 105-107 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3049, 1605, 1550, 1475, 1332, 1082, 886, 812, 697; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

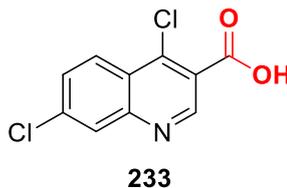
8,93 (s, 1H); 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,60 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,0; 147,7; 141,7; 136,7; 129,7; 129,0; 126,0; 126,0; 118,4. HRMS (ESI) m/z 275,8970 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{N}$: 275,8977).

**230**

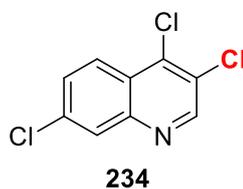
4,7-dicloro-3-(trimetilsilil)quinolina (230): Número CAS: 2184394-14-5. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (99,0 mg, 0,5 mmol) e cloreto de trimetilsilila (0,08 mL, 0.60 mmol) forneceram **230** (51,3 mg, 38 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:49) como fase móvel; p.f. 155-157 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,56 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 2,1$ Hz, 1H); 0,48 (s, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155,4; 150,3; 149,9; 136,7; 131,3; 128,6 (2C); 125,8; 125,1; -0,7 (3C).

**232**

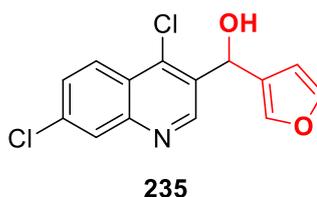
(E)-1-(4,7-dicloroquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ol (232): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (378,0 mg, 1,91 mmol) e (*E*)-3-fenilacrilaldeído (0,29 mL, 2,29 mmol) forneceram **232** (315,0 mg, 9350 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,10 (s, 1H); 8,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,78 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,46 – 7,44 (m, 1H); 7,31 – 7,28 (m, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 1H); 6,75 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,51 (dd, $J = 15,8$ Hz, $J = 6,1$ Hz, 1H); 6,27 (s, 1H); 5,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 151,4; 147,8; 138,0; 136,2; 134,9; 134,4; 130,2; 129,9; 128,8; 128,0; 127,8; 126,5; 126,0; 123,9; 69,1. HRMS (ESI) m/z 330,0444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 330,0447).



Ácido 4,7-dicloroquinolin-3-carboxílico (233): Número CAS: 630067-21-9. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (118,0 mg, 0,60 mmol) e dióxido de carbono (excesso) forneceram **233** (73,0 mg, 50 %) como um sólido amarelo pálido depois de uma extração ácido-base como método de purificação; p.f. 271-273 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3071, 1611, 1457, 1198, 1080, 909, 794; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 8,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,98 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,61 (dd, $J^3 = 8,7$ Hz, $J^4 = 2,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 177,9; 166,1; 145,8; 140,3; 138,4; 127,3; 126,6; 123,2; 118,9; 108,1. HRMS (ESI) m/z 241,9783 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 241,9770).

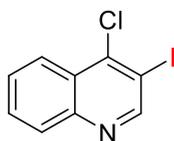


3,4,7-tricloroquinoline (234): Número CAS: 651730-42-6. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (355,0 mg, 1,79 mmol) e hexacloroetano (480,0 mg, 2,02 mmol) forneceram **234** (352,9 mg, 85 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:49) como fase móvel; p.f. 115-116 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3059, 1548, 1331, 1295, 1079, 925, 894, 812, 714; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J^3 = 9.0$ Hz, $J^4 = 2.1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150,8; 147,3; 139,4; 136,5; 129,7; 129,0; 127,7; 125,7; 125,5. HRMS (ESI) m/z 230,9401 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}$: 230,9409).

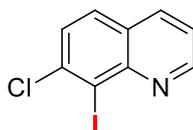


(4,7-dicloroquinolin-3-il)(furan-3-il)metanol (235): Molécula inédita. Seguindo PT1, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (557,0 mg, 2,81 mmol) e furan-3-carbaldeído (0,30 mL, 3,37 mmol) forneceram **235** (471,1 mg, 57 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 149-151 °C; IR (ATR, cm^{-1}):

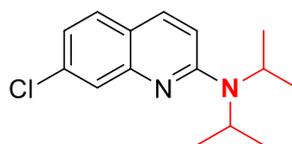
3141, 1607, 1557, 1155, 1058, 871, 784, 775; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,14 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,78 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,59 (apd, $J = 1,4$ Hz, 2H); 6,49 (apt, $J = 1,4$ Hz, 1H); 6,36 (s, 1H); 6,20 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 151,2; 147,8; 143,7 (2C); 139,7; 137,8; 134,9; 128,8; 128,0; 127,6; 126,0; 123,8; 109,4; 63,6. HRMS (ESI) m/z 294,0087 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 294,0083).

**253**

4-chloro-3-iodoquinoline (253): Número CAS: 590371-90-7. Seguindo PT1, 4-cloroquinolina (**251**) (81,8 mg, 0,50 mmol) e iodo (149,2 mg, 0,59 mmol) forneceram **253** (140,0 mg, 86 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:49) como fase móvel; p.f. 99-100 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H); 8,26 (dd, $J^3 = 8,5$ Hz, $J^4 = 1,2$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,76 (ddd, $J^3 = 8,4$ Hz, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,2$ Hz, 1H); 7,65 (ddd, $J^3 = 8,4$ Hz, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156,7; 147,8; 146,2; 130,7; 130,0; 128,6; 127,7; 125,0; 95,1. HRMS (ESI) m/z 289,9230 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}$: 289,9228).

**254**

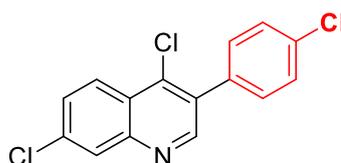
7-chloro-8-iodoquinoline (254): Molécula inédita. Seguindo PT1, 7-chloroquinoline (**252**) (174,1 mg, 1,06 mmol) e iodo (324,3 mg, 1,28 mmol) forneceram **254** (148,8 mg, 48 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 73-74 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (dd, $J^3 = 4,3$ Hz, $J^4 = 1,7$ Hz, 1H); 8,10 (dd, $J^3 = 8,2$ Hz, $J^4 = 1,7$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J^3 = 8,7$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J^3 = 8,7$ Hz, 1H); 7,44 (dd, $J^3 = 8,2$ Hz, $J^3 = 4,3$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152,3; 148,9; 141,5; 136,7; 129,2; 127,9; 126,7; 121,9; 107,9. HRMS (ESI) m/z 289,9218 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}$: 289,9228).

**255**

7-cloro-*N,N*-diisopropilquinolin-2-amina (255): Molécula inédita. Seguindo PT1, 7-chloroquinoline (**252**) (174,1 mg, 1,06 mmol) e iodo (324,3 mg, 1,28 mmol) forneceram **255** (109,0 mg, 39 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 51-52 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,08 (dd, $J^3 = 8,5$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 4,39 (hept, $J = 6,6$ Hz, 2H); 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156,9; 149,0; 135,8; 134,8; 128,3; 125,6; 122,0; 120,8; 112,0; 46,2; 21,1. HRMS (ESI) m/z 263,1302 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}$: 263,1310).

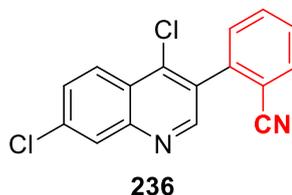
6.2.6 Procedimento Típico 2 (PT2): Litação seletiva de cloroquinolinas seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi

Depois da etapa de litiação (de acordo com PT1), a temperatura foi aumentada até -40 °C e foi adicionado gota-a-gota uma solução etérea de ZnCl_2 (1.0 M in THF, 1.65 equiv.) a mistura reacional, a qual foi mantida inicialmente a -40 °C por 20 min. Em seguida, 1 mL de uma solução de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (5 mol%) em THF e 1 mL de um solução do eletrófilo apropriado (1.2 equiv.) em THF foram adicionados e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura de 60 °C por 12 h. A reação foi finalizada com solução saturada aquosa de NH_4Cl , os produtos foram extraídos com acetato de etila (3 x 15 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel *flash* como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila como fase móvel.

**231**

4,7-dicloro-3-(4-clorofenil)quinolina (231): Molécula inédita. Seguindo PT2, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (207,0 mg, 1,04 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (299,1 mg, 1,25 mmol) forneceram **231** (160,4 mg, 50 %) como um sólido cristalino branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 167-169 °C; IR (ATR,

cm^{-1}): 1496, 1340, 1101, 1074, 900, 817, 687; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H); 8,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,52 – 7,46 (m, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152,3; 148,6; 140,1; 136,6; 135,0; 134,4; 132,4; 131,3 (2C); 129,3; 129,0 (2C); 128,8; 126,3; 125,0. HRMS (ESI) m/z 307,9781 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}$: 307,9795).

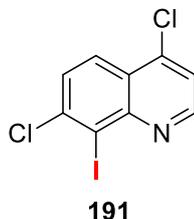


2-(4,7-dicloroquinolin-3-il)benzonitrila (236): Molécula inédita. Seguindo PT2, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (523,0 mg, 2,64 mmol) e 2-iodobenzonitrila (725,7 mg, 3,17 mmol) forneceram **236** (597,0 mg, 75 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 133-135 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3085, 2234, 1602, 1545, 1338, 1075, 897, 826, 766; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H); 8,29 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,86 (dd, $J^3 = 7,8$ Hz, $J^4 = 0,9$ Hz, 1H); 7,76 (td, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,3$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,61 (td, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,3$ Hz, 1H); 7,54 (dd, $J^3 = 7,8$ Hz, $J^4 = 0,9$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,4; 149,2; 141,5; 139,7; 137,3; 133,4; 133,0; 131,2; 130,5; 129,5; 129,3; 129,0; 126,4; 124,7; 117,4; 113,7. HRMS (ESI) m/z 299,0123 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2$: 299,0137).

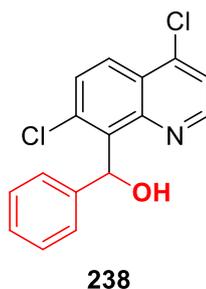
6.2.7 Procedimento típico (PT 3) para magnesiões com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N_2 , contendo 0,099 g de 4,7-dicloroquinolina (0,5 mmol) e 2,0 mL de THF anidro, foi adicionado 0,25 mL de ZnCl_2 (0,25 mmol, solução 1,0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e o conteúdo do balão foi mantido a 25°C sob agitação magnética por 15 min. Após este tempo foi adicionado lentamente e gota-a-gota 0,83 mL de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0,75 mmol, concentração 0,9 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e a mistura reacional foi mantida a 25°C sob agitação magnética por 60 min. Em seguida foi adicionado o eletrófilo (0,228g de iodo (0,9 mmol) ou 0,6 mmol do correspondente eletrófilo) e o balão reacional foi mantido a 25°C, sob agitação magnética, por um período de tempo que variou de 1 h à 12 h em função do eletrófilo utilizado. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de NH_4Cl e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por

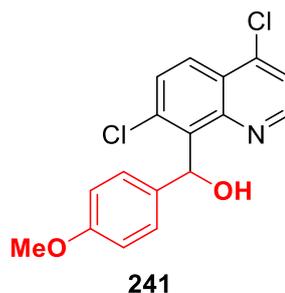
cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel.



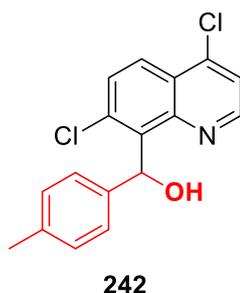
4,7-dicloro-8-iodoquinolina (191): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (65,0 mg, 0,33 mmol) e iodo (99,9 mg, 0,39 mmol) forneceram **191** (80,7 mg, 81 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:19) como fase móvel; p.f. 139-141 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 1475, 1388, 1206, 1134, 1064, 813, 724; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,6; 149,6; 143,0; 142,9; 128,7; 125,6; 124,9; 121,9; 108,1. HRMS (ESI) m/z 323,8847 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{IN}$: 323,8838).



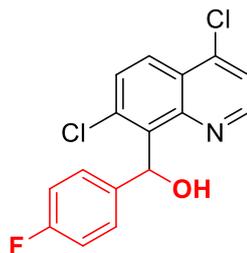
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(fenil)metanol (238): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (200,0 mg, 1,01 mmol) e benzaldeído (0,12 mL, 1,21 mmol) forneceram **238** (201,9 mg, 66 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 116-118 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3334, 1595, 1481, 1172, 1092, 810, 695; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,38 – 7,36 (m, 2H); 7,21 – 7,16 (m, 2H); 7,13 – 7,10 (m, 1H); 6,60 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,7; 148,1; 144,1; 144,0; 137,1; 135,6; 129,8; 128,3 (2C); 127,2; 126,4; 126,3 (2C); 124,7; 121,6; 74,4. HRMS (ESI) m/z 304,0282 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}$: 304,0290).



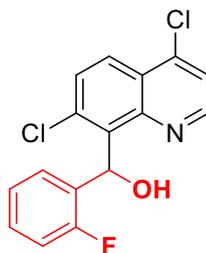
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(4-metoxifenil)metanol (241): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (159,0 mg, 0,80 mmol) e 4-meoxilbenzaldeído (0,11 mL, 0,96 mmol) forneceram **241** (85,5 mg, 32 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 132-134 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3246, 1595, 1485, 1170, 1064, 829, 792, 667; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,66 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,61 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H); 3,74 (s, 3H).. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,8; 148,6; 148,1; 144,1; 137,2; 136,2; 135,5; 129,8; 127,7 (2C); 126,4; 124,6; 121,5; 113,7 (2C); 74,2; 55,3. HRMS (ESI) m/z 334,0391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 334,0396).



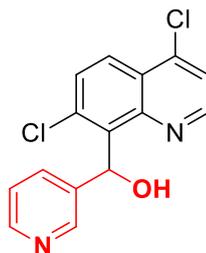
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(4-metilfenil)metanol (242): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (159,0 mg, 0,80 mmol) e 4-metilbenzaldeído (0,11 mL, 0,96 mmol) forneceram **242** (129,2 mg, 51 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 132-134 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3246, 1595, 1485, 1170, 1064, 829, 792, 667; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,63 (s, 1H); 2,27 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,6; 148,1; 144,0; 137,2; 136,8; 135,5; 129,7; 129,0 (2C); 126,3; 126,3 (2C); 124,5; 121,5; 74,3; 21,1. HRMS (ESI) m/z 318,0431 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 318,0447).

**243**

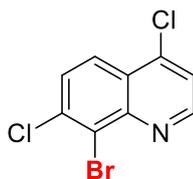
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(4-fluorfenil)metanol (243): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (152,0 mg, 0,77 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (0,10 mL, 0,92 mmol) forneceram **243** (141,0 mg, 57 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 103-105 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3266, 1595, 1509, 1216, 1064, 845, 667; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,42 – 7,39 (m, 2H); 6,96 – 6,91 (m, 2H); 6,62 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 162,0 (d, $J = 245,1$ Hz, 1C); 148,8; 148,0; 144,2; 139,7; 136,8; 135,6; 129,8; 128,0 (d, $J = 8,0$ Hz, 1C); 126,4; 124,8; 121,7; 115,1 (d, $J = 21,3$ Hz, 1C); 73,9. HRMS (ESI) m/z 322,0166 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FNO}$: 322,0196).

**244**

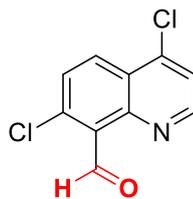
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(2-fluorfenil)metanol (244): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (130,0 mg, 0,66 mmol) e 2-fluorobenzaldeído (0,08 mL, 0,79 mmol) forneceram **244** (100,6 mg, 48 %) como um sólido amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 119-121 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3246, 1584, 1485, 1226, 1089, 825, 808, 755; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,93 – 7,91 (m, 1H); 7,65 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,23 – 7,17 (m, 2H); 7,06 – 7,01 (m, 1H); 6,98 – 6,94 (m, 1H); 6,92 – 6,90 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160,7 (d, $J = 248,6$ Hz, 1C); 148,6; 144,2; 136,0; 135,5; 130,5; 130,4; 130,0; 129,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 1C); 129,0; 126,2; 124,8; 123,8; 121,6; 115,8 (d, $J = 21,7$ Hz, 1C); 69,7. HRMS (ESI) m/z 322,0192 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FNO}$: 322,0196).

**245**

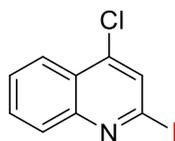
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(piridin-3-il)metanol (245): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (114,0 mg, 0,57 mmol) e 3-piridinecarboxaldeído (0,06 mL, 0,69 mmol) forneceram **245** (89,3 mg, 51 %) como um sólido marrom após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 123-125 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 2924, 1576, 1472, 1268, 1094, 884, 815, 714; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 – 8,65 (m, 2H); 8,44 (dd, $J^b = 4,7$ Hz, $J^d = 1,2$ Hz, 1H); 8,17 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,82 – 7,79 (m, 1H); 7,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 7,53 ($J = 4,8$ Hz, 1H); 7,22 – 7,18 (m, 1H); 6,70 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,8; 148,4; 147,9; 147,7; 144,2; 139,3; 135,8; 135,5; 133,9; 129,6; 126,3; 125,1; 123,1; 121,7; 72,4. HRMS (ESI) m/z 305,0233 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 305,0243).

**246**

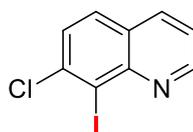
8-bromo-4,7-dicloroquinoline (246): Número CAS: 1694567-12-8. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinoline (**187**) (171,0 mg, 0,86 mmol) e 1,2-dibromotetracloroetano (337,3 mg, 1,04 mmol) forneceram **246** (101,0 mg, 42 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 125-127 °C; IV (KBr): 3081,3; 2927,1; 1592,4; 1528,5; 1476,6; 1393,1; 1322,4; 1270,4; 1141,8; 1064,3; 890,5; 825,8; 728,7; 625,7. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,5; 147,5; 143,3; 138,1; 129,3; 126,0; 125,4; 124,4; 122,1. HRMS (ESI) m/z 275,8962 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{N}$: 275,8977).

**247**

4,7-dicloroquinolina-8-carbaldeído (247): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (166,0 mg, 0,84 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (0,08 mL, 1,00 mmol) forneceram **247** (83,0 mg, 44 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 158-160 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3107, 3061, 1688, 1552, 1284, 1180, 1083, 915, 838, 736; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,27 (s, 1H); 8,89 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,35 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150,8; 148,6; 142,9; 138,4; 135,9; 135,0; 134,2; 132,1 (2C); 129,3; 128,5 (2C); 125,6; 125,0; 121,4. HRMS (ESI) m/z 225,9811 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}$: 225,9821).

**258**

4-cloro-2-iodoquinolina (258): Número CAS: 5652-08-4. Seguindo PT3, 4-cloroquinolina (**251**) (81,8 mg, 0,5 mmol) e iodo (149,2 mg, 0,59 mmol) forneceram **255** (42,0 mg, 65 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:12) como fase móvel; p.f. 113-114 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,69 (ddd, $J^3 = 7,6$ Hz, $J^3 = 7,6$ Hz $J^4 = 1,3$ Hz, 1H); 7,58 (ddd, $J^3 = 7,6$ Hz, $J^3 = 7,6$ Hz $J^4 = 1,3$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150,0; 142,6; 131,4; 131,3; 129,3; 128,1; 125,7; 124,5; 117,0. HRMS (ESI) m/z 289,9229 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClIN}$: 289,9228).

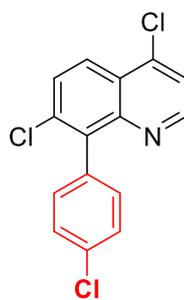
**254**

7-chloro-8-iodoquinoline (254): Molécula inédita. Seguindo PT3, 7-cloroquinolina (**252**) (128,0 mg, 0,78 mmol) e iodo (237,7 mg, 0,94 mmol) forneceram **254** (127,0 mg, 56 %) como

um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 73-74 °C; os dados espectroscópicos foram relatados anteriormente.

6.2.8 Procedimento Típico 4 (PT4): Magnesiação seletiva de cloroquinas seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi

Depois da etapa de magnesiação de 4,7-dicloroquinolina (**187**), 207,0 mg, 1,04 mmol), (de acordo com PT3), a temperatura foi abaixada até -40 °C e foi adicionado gota-a-gota uma solução etérea de ZnCl₂ (1.0 M in THF, 1.65 equiv.) à mistura reacional, a qual foi mantida inicialmente a -40 °C por 20 min. Em seguida, 1 mL de uma solução de [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%) em THF e 1 mL de um solução do eletrófilo apropriado (1,2 equiv.) em THF foram adicionados e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura de 60 °C por 12 h. A reação foi finalizada com solução saturada aquosa de NH₄Cl, os produtos foram extraídos com acetato de etila (3 x 15 mL), a fase orgânica foi seco com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel *flash* como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila (1:9) como fase móvel. O composto **248** (165,8 mg, 54 %) foi isolado como um sólido branco; p.f. 164-166 °C; IV (ATR, cm⁻¹): 3365, 1916, 1583, 1479, 1275, 1130, 838, 814, 775; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,50 – 7,28 (m, 3H); 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191,8; 151,3; 149,4; 143,2; 137,0; 130,7; 129,8; 129,2; 125,3; 122,2. HRMS (ESI) *m/z* 307,9797 ([M+H]⁺ calcd para C₁₅H₈Cl₃N: 307,9795).

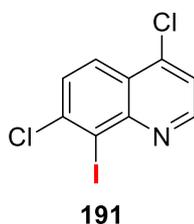


248

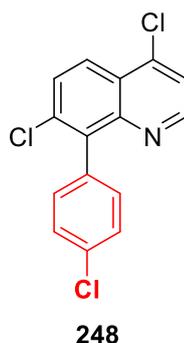
6.2.9 Procedimento Típico 5 (PT5): Zincação seletiva da 4,7-dicloroquinolina usando TMPZnCl·LiCl

Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, sob agitação contendo 1 mL of THF e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,82 mmol, 0,14 mL) à

-70 °C, foi adicionado lentamente e gota-a-gota *n*-BuLi (2.35 M in hexanes, 0.75 mmol, 0.32 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 10 min a -70 °C e por 20 min a 0 °C. Após este tempo, o sistema foi resfriado até -40 °C e uma solução anidra de ZnCl₂ (1.0 M in THF, 0.75 mmol, 0.75 mL) foi adicionada gota-a-gota. A mistura reacional foi mantida a -40 °C por 10 min, em seguida a 0 °C por 10 min e, por fim, foi permitido ao sistema atingir a temperatura de 25 °C, sob a qual, o mesmo permaneceu sob agitação por 20 min. Em seguida, uma solução contendo 4,7-dicloroquinolína (**187**) (99,0 mg, 0,50 mmol) em THF (2,0 mL) foi adicionada lentamente. Após 60 min, uma solução de iodo (152.4 mg, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) em THF (1.0 mL) foi adicionada e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 1 h. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de Na₂S₂O₃ e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel.

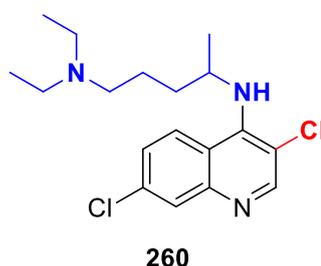


4,7-dicloro-8-iodoquinolína (191): Molécula inédita. Seguindo PT5, 4,7-dicloroquinolína (**187**) (111,0 mg, 0,56 mmol) e iodo (156.6 mg, 0.61 mmol) forneceu **191** (156,4 mg, 86 %) como um sólido branco, o qual após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:19) como fase móvel; p.f. 139-141 °C; os dados espectroscópicos foram relatados anteriormente.



4,7-dicloro-8(4-clorofenil)quinolína (248): Depois da etapa de zincação da 4,7-dicloroquinolína (**187**) (207,0 mg, 1,04 mmol) (de acordo com o PT5), 1 mL de uma solução

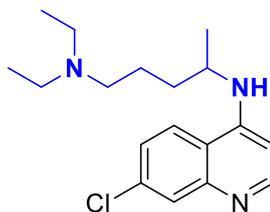
de [Pd(PPh₃)₄] (61.2 mg, 5 mol%) em THF e 1 mL de uma solução de 1-cloro-4-iodobenzene (299,1 mg, 1,25 mmol) em THF foram adicionadas à mistura reacional, a qual foi mantida sob agitação por 12 h à 60°C. A reação foi finalizada com solução saturada aquosa de NH₄Cl, os produtos foram extraídos com acetato de etila (3 x 15 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel *flash* como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila (1:9) para formar o composto **248** (188,9 mg, 75 %) como um sólido branco; p.f. 164-166 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 3365, 1916, 1583, 1479, 1275, 1130, 838, 814, 775; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,50 – 7,28 (m, 3H); 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191,8; 151,3; 149,4; 143,2; 137,0; 130,7; 129,8; 129,2; 125,3; 122,2. HRMS (ESI) *m/z* 307,9797 ([M+H]⁺ calcd para C₁₅H₈Cl₃N: 307,9795).



6.2.10 Síntese do *N*⁴-(3,7-dicloroquinolin-4-il)-*N*¹,*N*¹-dietilpentano-1,4-diamina (**260**)

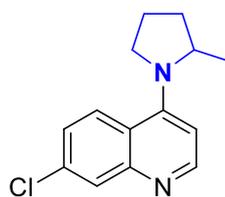
Número CAS: 70237-26-2. *N*¹,*N*¹-dietilpentano-1,4-diamina (0,15 mL, 0,81 mmol) foi adicionado em um vial de micro-ondas de 10 mL contendo 3,4,7-tricloroquinolina (**234**) (117,0 mg, 0,50 mmol) e glicerina (4,40 g). O micro-ondas foi programado para executar a reação em 150 °C por 4 hours. Depois de finalizada, a mistura reacional foi extraída com clorofórmio (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaOH 10 % (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel *flash* como fase estacionária e uma mistura acetato de etila/trietilamina (100:1) para formar o composto **260** (116,0 mg, 65 %) como um óleo amarelo; IV (KBr): 2972,3; 2927,1; 2882,0; 2804,5; 1612,0; 1573,6; 1496,1; 1418,7; 1071,1; 890,5. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,49 (s, 1H); 8,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J*³ = 9,1 Hz, *J*⁴ = 1,8 Hz, 1H); 4,42 – 4,36 (m, 1H); 2,96 – 2,88 (m, 6H); 1,81 – 1,66 (m, 4H); 1,37 (d, *J* = 6,44 Hz, 3H); 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD) δ 152,5; 149,8; 149,1; 136,7; 128,5; 127,5; 125,8; 121,5; 114,0; 53,9;

48,2 (2C); 36,4; 22,7; 22,3; 9,7 (2C). HRMS (ESI) m/z 354,1495 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{26}Cl_2N_3$: 354,1498).

**39**

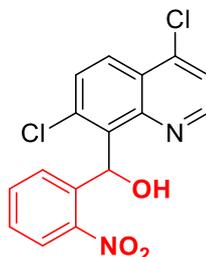
6.2.11 Síntese da cloroquina (39)

Número CAS: 54-05-7. N^1,N^1 -dietilpentano-1,4-diamina (0,16 mL, 0,84 mmol) foi adicionado em um vial de micro-ondas de 10 mL contendo 4,7-dicloroquinolina (**187**) (104,0 mg, 0,52 mmol) e glicerina (4,58 g). O micro-ondas foi programado para executar a reação em 150 °C por 4 horas. Depois de finalizada, a mistura reacional foi extraída com clorofórmio (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaOH 10 % (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel *flash* como fase estacionária e uma mistura acetato de etila/trietilamina (100:1) para formar o composto **39** (105,5 mg, 63 %) como um óleo amarelo; RMN de 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 6,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 3,88 – 3,79 (m, 1H); 2,57 – 2,48 (m, 6H); 1,75 – 1,58 (m, 4H); 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); 1,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 152,4 (2C); 152,2; 149,9; 136,3; 127,6; 125,8; 124,4; 118,8; 99,9; 53,6; 47,7 (2C); 35,1; 24,0; 20,4; 11,1 (2C).

**261**

7-cloro-4-(2-metilpirrolidin-1-il)quinolina (261): Número CAS: 6281-58-9. Isolado em pequena quantidade como subproduto da reação. RMN de 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,29 (dd, $J^3 = 9,2$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,10 – 3,96 (m, 2H); 3,57 – 3,53 (m, 1H); 2,31 – 2,23 (m, 1H); 2,02 – 1,96 (m, 1H); 1,76 – 1,68 (m, 2H); 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100

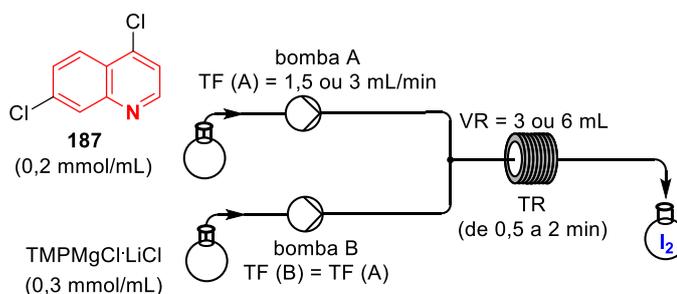
MHz, MeOD) δ 155,0; 150,1 (2C); 136,2; 128,7; 126,6; 125,0; 121,3; 105,4; 57,2; 56,1; 34,9; 26,2; 19,0.



263

6.2.12 Síntese do (4,7-dicloroquinolin-8-il)(2-nitrofenil)metanol (263): Molécula inédita. Seguindo PT3, 4,7-dicloroquinolina (**187**) (198,0 mg, 1 mmol) e 2-nitrobenzaldeído (181,34 mg, 1,2 mmol) forneceram **263** (69,8 mg, 20 %) como um sólido azul claro cristalino após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:4) como fase móvel; p.f. 180,1-182,0 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3228, 1525, 1354, 1281, 1099, 1031, 811, 680; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,80 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz 1H); 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 7,36 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,22 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 6,63 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz 1H). RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150,3; 148,9; 148,4; 144,5; 137,1; 136,8; 134,1; 131,9; 129,8; 128,6; 128,4; 126,4; 125,5; 124,6; 121,8; 70,9. HRMS (ESI) m/z 349,0130 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 349,0141).

6.2.13 Procedimento Típico 6 (PT6): Magnesiação da posição 8 da 4,7-dicloroquinolina utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ sob condições de fluxo contínuo

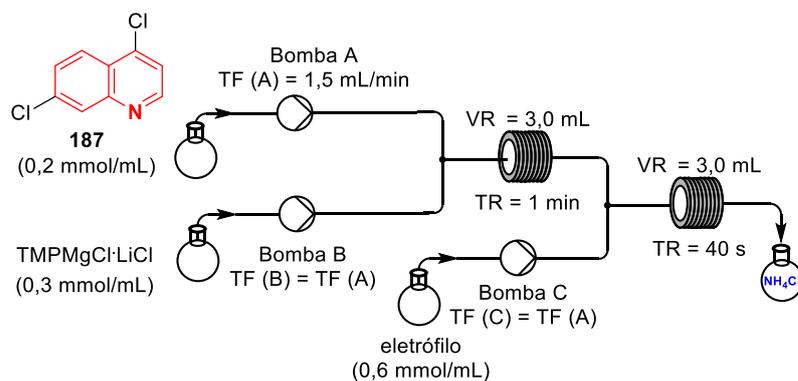


Esquema 105

Fumarato de dimetila foi utilizado como padrão interno para o cálculo da conversão reacional por RMN de ^1H . Todos os balões utilizados permaneceram em estufa por 12h, foram

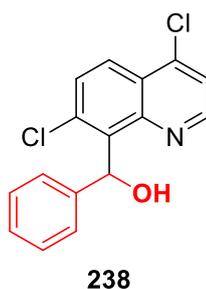
secos com soprador térmico (650 °C) e resfriados sob atmosfera de nitrogênio anteriormente ao uso. Todos os balões foram mantidos fechados com septo sob atmosfera inerte. Os reagentes e solventes foram transferidos com seringas, as quais foram previamente purgadas com nitrogênio. Para essas reações foi utilizado o equipamento da Vapourtec easy-MedChem E-series integrado ao sistema de química em fluxo contendo três bombas peristálticas do tipo V-3 com tubulação azul (especificação do fabricante), três válvulas seletoras e kit para reações envolvendo reagentes organometálicos. Os reatores utilizados foram chip (*Vapourtec glass chip microreactor 3-40-1775* de 700 µL contendo 3 canais e 2 misturadores) ou tubular. Os reatores tubulares foram construídos a partir de tubos de PEEK (diâmetro interno de 0,762 mm e externo de 1,587 mm) nos volumes de 3 e 10 mL. Os conectores de PTFE utilizados foram os em formato Y ou T com diâmetro interno de 0,508 mm. Anteriormente a realização das reações, todo o sistema contendo agulhas e reatores foi seco por meio da passagem de THF anidro por 30 min utilizando a taxa de fluxo de 1,0 mL/min para cada bomba. Para as reações de metalação foram preparadas soluções em THF anidro da 4,7-dicloroquinolina (0,2 mol/L, 1 equiv.) e $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0,3 mol/L, 1,5 equiv. em relação ao substrato). As soluções foram bombeadas a partir de seus frascos (balões fechados com septo sob atmosfera inerte) por meio de agulhas nas taxas de fluxo de 1,5 ou 3 mL/min. As soluções do substrato e da base foram bombeadas nos fluxos de 1,5 ou 3 mL/min por 3 min e 20 s ou 1 min e 40s, respectivamente. As soluções de cada reagente, substrato (utilizando a bomba A) e base (utilizando a bomba B), foram misturados em conectores do tipo Y ou T e a mistura reacional passou por um reator tubular (volume do reator (VR) de 3 ou 6 mL, tempo de residência (TR) de 0,5 a 2 min) e, em seguida, foi injetada em balão, sob atmosfera de nitrogênio, contendo iodo (304,8 mg, 1,2 mmol). As reações empregando iodo como eletrófilo foram finalizadas com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. O THF foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional foi extraído com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional teve sua conversão avaliada por RMN de ^1H . A melhor condição reacional teve o bruto reacional purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica *flash* e uma mistura hexano/acetato de etila (9:1) como fase móvel.

6.2.13 Procedimento Típico 7 (PT7): Magnesiação da posição 8 da 4,7-dicloroquinolina utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida da reação com eletrófilo sob condições de fluxo contínuo

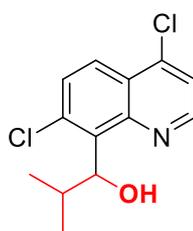


Esquema 106

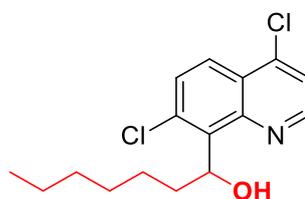
Foram preparadas soluções em THF anidro da 4,7-dicloroquinolina (0,2 mol/L, 1 equiv.), $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0,3 mol/L, 1,5 equiv.) e do respectivo eletrófilo (0,6 mol/L, 3 equiv.). As soluções foram bombeadas a partir de seus frascos (balões fechados com septo sob atmosfera inerte) por meio de agulhas na taxa de fluxo de 1,5 mL/min. As soluções do substrato e da base foram bombeadas no fluxo de 1,5 mL/min por 3 min e 20 s, pelas bombas A e B respectivamente. As soluções encontraram-se em um misturador do tipo T e a mistura reacional passou por um reator tubular de 3 mL com tempo de residência de 1 min. Após 1 min do início do processo, a solução do eletrófilo foi bombeada pela bomba C com taxa de fluxo de 1,5 mL/min. As soluções deste último e do intermediário organomagnésio foram misturadas em um misturador do tipo T. O fluxo combinado dos reagentes passou por um reator tubular de 3 mL com tempo de residência de 40 s. Em seguida, a mistura reacional foi finalizada em balão contendo 20 mL de solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi recolhida em funil de separação e fase aquosa foi lavado com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica *flash* e uma mistura hexano/acetato de etila (9:1) como fase móvel.



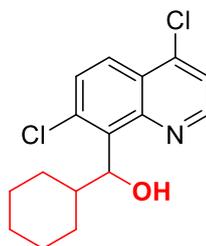
(4,7-dicloroquinolin-8-il)(fenil)metanol (238): Seguindo PT7, uma solução de 4,7-dicloroquinolina (**187**) em THF (0,2 mol/L, 1 equiv.) e uma solução de benzaldeído em THF (0,6 mol/L, 3 equiv.) forneceram **238** (252,46 mg, 83%) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando hexano/acetato de etila (2:8) como fase móvel; p.f. 116 – 118 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3376, 3334, 1593, 1449, 1092, 809, 612; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 2H); 7,22 – 7,17 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,7; 147,9; 144,2; 143,9; 137,0; 135,7; 129,8; 128,3 (2C); 127,2; 126,4; 126,3 (2C); 124,7; 121,6; 74,3; HRMS (ESI) m/z 304,0284 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}$: 304,0290).

**267**

1-(4,7-dicloroquinolin-8-il)-2-metilpropan-1-ol (267): Seguindo PT7, uma solução de 4,7-dicloroquinolina (**187**) em THF (0,2 mol/L, 1 equiv.) e uma solução de isobutiraldeído em THF (0,6 mol/L, 3 equiv.) forneceram **267** (235,03 mg, 87%) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando hexano/acetato de etila (1:9) como fase móvel; p.f. 83,6 – 86,8 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3311, 2959, 1595, 1275, 1089, 820, 669; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 5,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 2,45 – 2,33 (m, 1H); 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,3; 148,2; 143,9; 137,7; 135,7; 129,7; 126,1; 124,0; 121,4; 78,8; 36,1; 19,5; 19,2; HRMS (ESI) m/z 270,0450 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 270,0447).

**268**

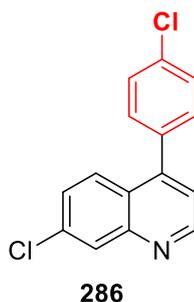
1-(4,7-dicloroquinolin-8-il)heptan-1-ol (268): Seguindo PT7, uma solução de 4,7-dicloroquinolina (**187**) em THF (0,2 mol/L, 1 equiv.) e uma solução de heptanal em THF (0,6 mol/L, 3 equiv.) forneceram **268** (290,38 mg, 93%) como um óleo transparente após purificação em coluna clássica utilizando hexano/acetato de etila (1:9) como fase móvel; IV (ATR, cm^{-1}): 3376, 2926, 1596, 1401, 1089, 821, 635; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 6,83 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H); 5,48 – 5,43 (m, 1H); 1,49 – 1,21 (m, 10H); 0,90 – 0,83 (m, 3H).RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,2; 148,1; 143,9; 138,5; 134,4; 129,6; 126,1; 123,9; 121,3; 73,5; 38,9; 31,9; 29,2; 26,2; 22,7; 14,2; HRMS (ESI) m/z 312,0912 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}$: 312,0916).

**269**

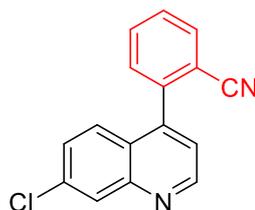
cicloexil(4,7-dicloroquinolin-8-il)metanol (269): Seguindo PT7, uma solução de 4,7-dicloroquinolina (**187**) em THF (0,2 mol/L, 1 equiv.) e uma solução de cicloexanocarboxialdeído em THF (0,6 mol/L, 3 equiv.) forneceram **269** (279,20 mg, 90%) como um cristal transparente após purificação em coluna clássica utilizando hexano/acetato de etila (1:9) como fase móvel; p.f. 168,6 – 170,8 °C; IV (ATR, cm^{-1}): 3394, 2850, 1597, 1272, 1020, 843, 638; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 5,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,18 – 2,15 (m, 1H); 2,08 – 2,00 (m, 1H); 1,80 – 1,76 (m, 1H); 1,64 – 1,59 (m, 2H); 1,28 – 1,14 (m, 5H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,3; 148,3; 143,9; 137,5; 135,7; 129,7; 126,1; 124,0; 121,4; 78,0; 45,7; 29,7; 29,6; 26,5; 26,4; 26,3; HRMS (ESI) m/z 310,0771 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}$: 310,0760); Dados cristalográficos para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ ($M = 310,20$ g/mol): monoclinico, grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$ (no. 14), $a = 10,4145(5)$ Å, $b = 10,1079(5)$ Å, $c = 13,6710(7)$ Å, $\beta = 91,857(2)^\circ$, $V = 1438,37(12)$ Å³, $Z = 4$, $T = 120$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,446$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1,432$ g/cm³, 33825 medidas de reflexões ($5,012^\circ \leq 2\Theta \leq 63,008^\circ$), 4777 único ($R_{\text{int}} = 0,0424$, $R_{\text{sigma}} = 0,0307$) o qual foi usado em todos os cálculos. O R_1 final foi 0,0338 ($I > 2\sigma(I)$) e wR_2 foi 0,0866 (todos os dados).

6.2.14 Procedimento Típico 8 (PT8): Reação de troca halogênio/metal entre a 7-cloro-4-iodoquinolina e o *i*-PrMgCl·LiCl, seguida da reação de acoplamento cruzado de Negishi

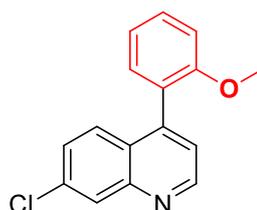
Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo 144,7 mg de 7-cloro-4-iodoquinolina (0,5 mmol) e 2,0 mL de THF anidro à temperatura de 0 °C, foi adicionado 0,51 mL de *i*-PrMgCl·LiCl (0,50 mmol, concentração 0,97 mol.L⁻¹). A mistura reacional foi mantida a 0 °C sob agitação magnética por 5 min. Após esse tempo, o sistema foi resfriado a -40 °C e 0,52 mL de uma solução de ZnCl₂ (0,52 mmol, solução 1,0 mol.L⁻¹) em THF foi adicionada à mistura reacional, a qual permaneceu nesta temperatura por 20 min. Em seguida, foram adicionados 1 mL de uma solução de [Pd(PPh₃)₄] (27,9 mg, 5 mol%) em THF e 1 mL de uma solução de eletrófilo (0,6 mmol do correspondente eletrófilo) em THF. A temperatura foi elevada até 60°C e o balão reacional foi mantido sob agitação magnética por 12 h. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel.



7-cloro-4-(4-clorofenil)quinolina (286): Número CAS: 1318249-22-7. Seguindo PT8, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (232,0 mg, 0,80 mmol) e 1-cloro-4-iodobenzeno (210,2 mg, 0,88 mmol) forneceram **286** (149,0 mg, 68 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 103-105°C; IV (ATR, cm⁻¹): 1597, 1572, 1486, 1418, 1368, 1096, 1071, 1010, 871, 818, 773, 647; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (dd, *J*³ = 9,0 Hz, *J*⁴ = 2,1 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 151,1; 149,3; 147,4; 136,0; 135,6; 135,1; 130,9 (2C); 129,2 (2C); 129,0; 128,0; 127,1; 125,1; 121,5. HRMS (ESI) *m/z* 274,0193 ([M+H]⁺ calcd para C₁₅H₉Cl₂N: 274,0185).

**287**

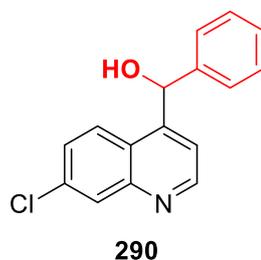
2-(7-cloroquinolin-4-il)benzonitrila (287): Molécula inédita. Seguindo PT8, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (193,0 mg, 0,67 mmol) e 2-iodobenzonitrila (183,0 mg, 0,80 mmol) forneceram **287** (102,0 mg, 58 %) como um sólido amarelado após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 166-168°C; IV (ATR, cm^{-1}): 2230, 1583, 1482, 1416, 879, 828, 781, 770; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 8,23 – 8,20 (m, 1H); 7,89 (dd, $J^3 = 7,8$ Hz, $J^4 = 0,9$ Hz, 1H); 7,77 (ddd, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,4$ Hz, 1H); 7,64 (ddd, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,4$ Hz, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 3H); 7,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,0; 149,1; 144,4; 141,0; 136,0; 133,7; 132,9; 130,9; 129,3; 129,2; 128,5; 126,6; 124,9; 122,1; 117,3; 113,1. HRMS (ESI) m/z 265,0535 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$: 265,0527).

**288**

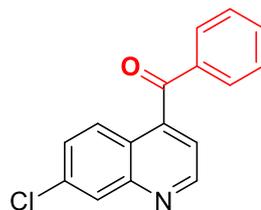
7-cloro-4-(2-metoxifenil)quinolina (288): Número CAS: 1663480-67-8. Seguindo PT8, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (172,0 mg, 0,59 mmol) e 1-iodo-2-metoxibenzeno (0,08 mL, 0,65 mmol) forneceram **288** (102,0 mg, 58 %) como um óleo amarelo após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; IV (ATR, cm^{-1}): 1601, 1576, 1486, 1264, 1238, 1111, 1024, 878, 822, 749; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,51 – 7,46 (m, 1H); 7,39 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 7,27 – 7,22 (m, 1H); 7,11 (ddd, $J^3 = 7,5$ Hz, $J^3 = 7,5$ Hz, $J^4 = 1,0$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 3H); 3,71 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156,8; 151,1; 148,9; 146,1; 135,1; 131,3; 130,4; 128,6; 128,0; 127,3; 126,4; 126,1; 122,4; 120,9; 111,3; 55,6. HRMS (ESI) m/z 270,0696 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}$: 270,0680).

6.2.15 Procedimento Típico 9 (PT9): Reação de troca halogênio/metal entre a 7-cloro-4-iodoquinolina e o *i*-PrMgCl·LiCl, seguida da reação com aldeído

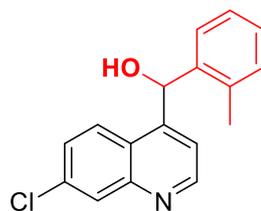
Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo 144,7 mg de 7-cloro-4-iodoquinolina (0,5 mmol) e 2,0 mL de THF anidro à temperatura de 0 °C, foi adicionado 0,51 mL de *i*-PrMgCl·LiCl (0,50 mmol, concentração 0,97 mol.L⁻¹). A mistura reacional foi mantida a 0 °C sob agitação magnética por 5 min. Após esse tempo, foi adicionado 1 equivalente do eletrófilo ao balão reacional, o qual permaneceu sob agitação magnética à 0 °C por 1 h. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel.



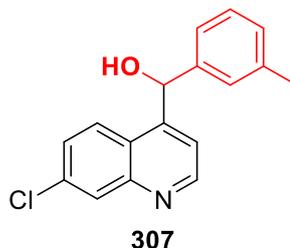
(7-cloroquinolin-4-il)(fenil)metanol (290): A molécula racêmica não apresenta número CAS, o qual existe apenas para o enantiômero *R* (Número CAS 1061206-53-8). Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (171,0 mg, 0,59 mmol) e benzaldeído (0,06 mL, 0,59 mmol) forneceram **290** (118,0 mg, 74 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 138-140°C; IV (ATR, cm⁻¹): 3139, 1604, 1585, 1572, 1487, 1445, 1062, 890, 838, 756, 695; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, *J*³ = 4,5 Hz, 1H); 8,02 (d, *J*⁴ = 2,2 Hz, 1H); 7,85 (d, *J*³ = 9,1 Hz, 1H); 7,69 (d, *J*³ = 4,5 Hz, 1H); 7,37 (dd, *J*³ = 9,1 Hz, *J*⁴ = 2,2 Hz, 1H); 7,34 -7,27 (m, 5H); 6,43 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 151,4; 148,9; 148,8; 141,9; 135,2; 129,1 (2C); 129,0; 128,6; 127,7; 127,3 (2C); 125,5; 124,2; 118,8; 72,9. HRMS (ESI) *m/z*. 270,0676 ([M+H]⁺ calcd para C₁₆H₁₃ClNO: 270,0680).

**289**

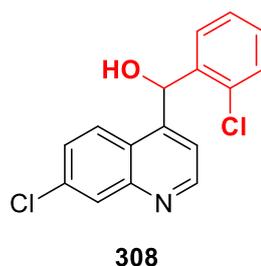
(7-cloroquinolin-4-il)(fenil)metanona (289): Número CAS: 169957-11-3. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**108**) (219,0 mg, 0,76 mmol) e benzaldeído (0,07 mL, 0,75 mmol) forneceram **289** (8,1 mg, 4 %) como um sólido amarelado após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 106-109°C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,09 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,82 – 7,79 (m, 3H); 7,75 (dddd, $J = 7,4$ Hz, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,2$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,59 – 7,55 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 195,2; 151,5; 148,4; 143,7; 135,9; 134,7; 134,7; 130,0 (2C); 129,1 (2C); 128,5; 128,3; 127,1; 122,8; 120,4. HRMS (ESI) m/z 268,0519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClNO}$: 268,0524).

**306**

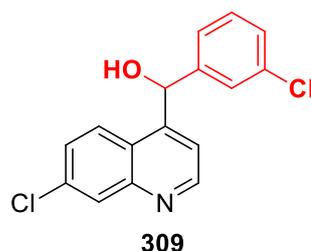
(7-cloroquinolin-4-il)(2-metilfenil)metanol (306): A molécula racêmica não apresenta número CAS, o qual existe apenas para os enantiômeros *R* (CAS: 1061206-55-0) e *S* (CAS: 1061206-56-1). Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (261,0 mg, 0,90 mmol) e 2-metilbenzaldeído (0,1 mL, 0,90 mmol) forneceram **306** (218,2 mg, 85 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 164-166°C; IV (ATR, cm^{-1}): 3099, 3074, 2841, 1613, 1585, 1491, 1323, 1230, 1054, 879, 822, 749, 723; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,27 - 7,21 (m, 2H); 7,10 (ddt, $J^3 = 7,0$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J^3 = 7,5$ Hz, 1H); 6,62 (s, 1H); 2,46 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,4; 148,8; 148,7; 139,7; 136,1; 135,2; 131,2; 129,1; 128,8; 127,9; 127,2; 126,8; 125,3; 124,5; 119,2; 69,6; 19,3. HRMS (ESI) m/z 284,0830 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}$: 284,0837).



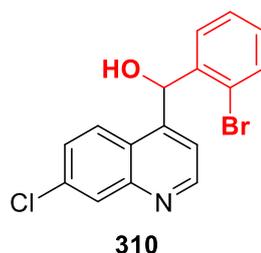
(7-cloroquinolin-4-il)(3-metilfenil)metanol (307): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (226,0 mg, 0,78 mmol) e 2-metilbenzaldeído (0,09 mL, 0,78 mmol) forneceram **307** (166,6 mg, 75 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 162-164°C; IV (ATR, cm^{-1}): 3122, 3061, 2922, 2832, 1605, 1588, 1499, 1091, 1033, 867, 822, 760, 740, 699; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,71 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J^3 = 7,5$ Hz, 1H); 7,14 -7,10 (m, 3H); 6,39 (s, 1H); 2,30 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,5; 148,8; 141,9; 138,9 (2C); 135,1; 129,5; 129,0 (2C); 128,0; 127,7; 125,2; 124,5; 124,3; 118,8; 73,0; 21,6. HRMS (ESI) m/z 284,0803 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}$: 284,0837).



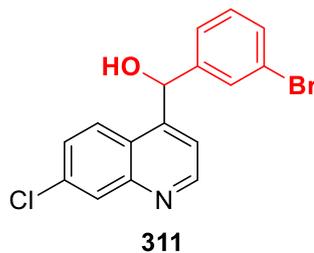
(2-clorofenil)(7-cloroquinolin-4-il)metanol (308): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (260,0 mg, 0,90 mmol) e 2-clorobenzaldeído (0,1 mL, 0,90 mmol) forneceram **308** (199,1 mg, 73 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 174-176°C; RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,58 -7,54 (m, 2H); 7,48 -7,45 (m, 1H); 7,37 -7,26 (m, 3H); 6,85 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 152,5; 151,2; 149,4; 140,9; 136,5; 134,2; 130,8; 130,7; 130,1; 128,8; 128,8; 128,5; 127,0; 126,0; 120,6; 69,2. HRMS (ESI) m/z 304,0285 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}$: 304,0290).



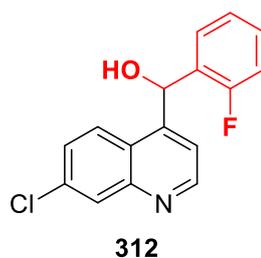
(3-clorofenil)(7-cloroquinolin-4-il)metanol (309): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (248,0 mg, 0,85 mmol) e 3-clorobenzaldeído (0,09 mL, 0,85 mmol) forneceram **309** (225,8 mg, 87 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 206-209°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,24 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,60 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,35 -7,28 (m, 3H); 6,52 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 6,44 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,8; 149,5; 148,4; 145,8; 133,7; 133,0; 130,3; 128,2; 127,3; 127,0; 126,7; 126,6; 125,5; 123,8; 119,3; 70,2. HRMS (ESI) m/z 304,0298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}$: 304,0290).



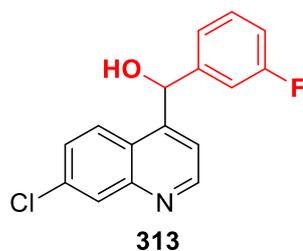
(2-bromofenil)(7-cloroquinolin-4-il)metanol (310): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (225,0 mg, 0,78 mmol) e 2-bromobenzaldeído (0,1 mL, 0,90 mmol) forneceram **310** (220,4 mg, 81 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 198-200°C; IV (ATR, cm^{-1}): 3102, 3070, 2850, 1590, 1572, 1430, 1320, 1234, 1067, 834, 741, 723; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,67 -7,64 (m, 1H); 7,62 (dd, $J^3 = 4,5$ Hz, $J^4 = 0,7$ Hz, 1H); 7,44 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,26 -7,18 (m, 2H); 7,11 -7,08 (m, 2H); 6,85 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,8; 148,6; 148,4; 141,5; 133,8; 132,8; 129,9; 129,3; 128,3; 128,1; 127,4; 126,1; 124,5; 122,7; 119,4; 69,5. HRMS (ESI) m/z 347,9753 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClNO}$: 347,9785).



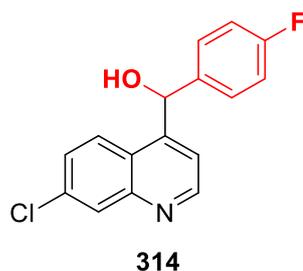
(3-bromofenil)(7-cloroquinolin-4-il)metanol (311): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (265,0 mg, 0,91 mmol) e 3-bromobenzaldeído (0,1 mL, 0,91 mmol) forneceram **311** (290,3 mg, 91 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 191-194°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,23 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,63 – 7,62 (m, 1H); 7,60 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,45 -7,42 (m, 1H); 7,36 – 7,34 (m, 1H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 6,51 (d, $J^3 = 4,4$ Hz, 1H); 6,43 (d, $J^3 = 4,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,9; 149,5; 148,4; 146,1; 133,7; 133,6; 130,3; 129,5; 128,2; 127,0; 126,8; 125,9; 123,8; 121,7; 119,3; 70,2 HRMS (ESI) m/z 347,9762 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClNO}$: 347,9785).



(7-cloroquinolin-4-il)(2-fluorfenil)metanol (312): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (296,0 mg, 1,02 mmol) e 2-fluorbenzalaldeído (0,11 mL, 1,02 mmol) forneceram **312** (179,8 mg, 61 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 144-145°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,41 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,31 -7,26 (m, 1H); 7,20 (td, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,8$ Hz, 1H); 7,11 - 7,05 (m, 2H); 6,80 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160,1 (d, $J^1 = 247,4$ Hz, 1C); 151,4; 148,7; 148,1; 135,3; 130,5 (d, $J^3 = 8,6$ Hz, 1C); 129,1; 129,0; 128,8 (d, $J^3 = 2,9$ Hz, 1C); 127,9; 125,0; 124,9 (d, $J^4 = 3,3$ Hz, 1C); 124,1; 118,8; 115,9 (d, $J^2 = 21,9$ Hz, 1C); 65,8 (d, $J^3 = 4,0$ Hz, 1C). HRMS (ESI) m/z 288,0578 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFNO}$: 288,0586).

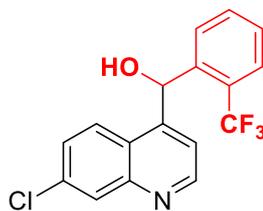


(7-cloroquinolin-4-il)(3-fluorfenil)metanol (313): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (198,0 mg, 0,68 mmol) e 3-fluorbenzaldeído (0,07 mL, 0,68 mmol) forneceram **313** (133,6 mg, 68 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 165-167°C; IV (ATR, cm^{-1}): 3119, 2841, 1593, 1438, 1253, 1230, 1095, 1030, 870, 822, 769, 749, 695; RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,91 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,35 -7,30 (m, 1H); 7,19 - 7,16 (m, 1H); 7,02 - 6,97 (m, 1H); 6,47 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 164,3 (d, $J^1 = 245,2$ Hz, 1C); 152,5; 151,9; 149,5; 146,7 (d, $J^3 = 6,8$ Hz, 1C); 136,5; 131,5 (d, $J^3 = 8,1$ Hz, 1C); 128,7; 128,6; 127,6; 125,7; 124,1 (d, $J^4 = 2,9$ Hz, 1C); 120,5; 115,6 (d, $J^2 = 21,2$ Hz, 1C); 115,0 (d, $J^2 = 22,5$ Hz, 1C); 72,6 (d, $J^4 = 1,2$ Hz, 1C). HRMS (ESI) m/z 288,0584 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFNO}$: 288,0586).

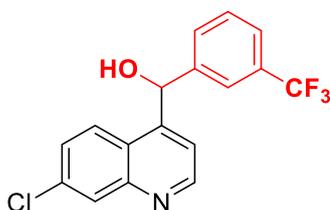


(7-cloroquinolin-4-il)(4-fluorfenil)metanol (314): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (287,0 mg, 0,99 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (0,1 mL, 0,99 mmol) forneceram **314** (203,0 mg, 71 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 152-154°C; IV (ATR, cm^{-1}): 3115, 2845, 1604, 1499, 1225, 1095, 875, 838, 813, 765, 748, 662; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,34 -7,29 (m, 2H); 7,04 - 6,98 (m, 2H); 6,42 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 163,9 (d, $J^1 = 248,0$ Hz, 1C); 151,4; 148,8; 148,7; 137,8 (d, $J^4 = 3,1$ Hz, 1C); 135,3; 129,2; 129,1 (d, $J^3 = 6,4$ Hz, 2C); 127,9; 125,4; 124,1; 118,8; 116,1 (d, J^2

= 21,4 Hz, 2C); 72,2. HRMS (ESI) m/z 288,0589 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{16}H_{12}ClFNO$: 288,0586).

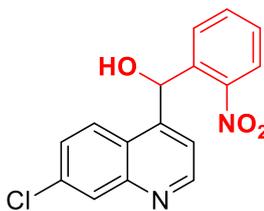
**315**

(7-cloroquinolin-4-il)(2-(trifluormetil)fenil)metanol (315): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (272,0 mg, 0,94 mmol) e 2-(trifluormetil)benzaldeído (0,12 mL, 0,94 mmol) forneceram **315** (278,5 mg, 88 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 187-190°C; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J^3 = 7,7$ Hz, 1H); 7,72 – 7,66 (m, 2H); 7,60 – 7,56 (m, 2H); 7,21 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J^3 = 6,0$ Hz, 1H); 6,58 (d, $J^3 = 6,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ; 151,7; 148,7; 148,4; 140,6; 133,8; 132,9; 129,5; 128,5; 128,3; 127,4; 126,4 (q, $J^2 = 30,0$ Hz, 1C); 126,1 (q, $J^3 = 5,8$ Hz, 1C); 125,9; 124,4 (q, $J^1 = 274,7$ Hz, 1C); 124,3; 119,7; 66,4 (d, $J^4 = 1,7$ Hz, 1C). HRMS (ESI) m/z 388,0550 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{12}ClF_3NO$: 388,0554).

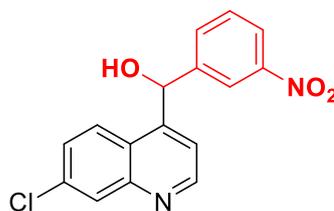
**316**

(7-cloroquinolin-4-il)(3-(trifluormetil)fenil)metanol (316): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (283,0 mg, 0,98 mmol) e 3-(trifluormetil)benzaldeído (0,13 mL, 0,98 mmol) forneceram **316** (298,8 mg, 91 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 161-163°C; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,27 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,73 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,64 – 7,59 (m, 3H); 7,55 – 7,51 (m, 1H); 6,61 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 6,56 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ; 151,9; 149,4; 148,5; 144,7; 133,8; 130,9; 129,5; 129,1 (q, $J^2 = 31,5$ Hz, 1C); 128,2; 127,0; 126,7; 124,2

(q, $J^3 = 3,7$ Hz, 1C); 124,1 (q, $J^1 = 272,6$ Hz, 1C); 123,8; 123,2 (q, $J^3 = 3,9$ Hz, 1C); 119,4; 70,2. HRMS (ESI) m/z 338,0549 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{12}ClF_3NO$: 338,0554).

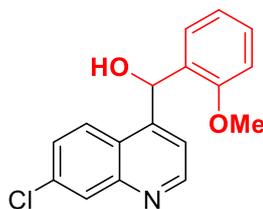
**317**

(7-cloroquinolin-4-il)(2-nitrofenil)metanol (317): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (269,0 mg, 0,93 mmol) e 2-nitrobenzaldeído (140,4 mg, 0,93 mmol) forneceram **317** (233,9 mg, 80 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 195-197°C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,27 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,13 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 8,07 (dd, $J^3 = 8,1$ Hz, $J^4 = 1,1$ Hz, 1H); 7,79 (ddd, $J^3 = 7,8$ Hz, $J^4 = 1,1$ Hz, $J^4 = 0,6$ Hz, 1H); 7,73 – 7,68 (m, 2H); 7,66 – 7,61 (m, 1H); 7,10 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J^3 = 6,2$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J^3 = 6,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,8; 148,4; 148,1; 147,8; 137,1; 133,9; 133,7; 129,3; 129,2; 128,2; 127,4; 126,4; 124,7; 124,6; 119,2; 66,3. HRMS (ESI) m/z 315,0525 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{16}H_{12}ClN_2O_3$: 315,0531).

**318**

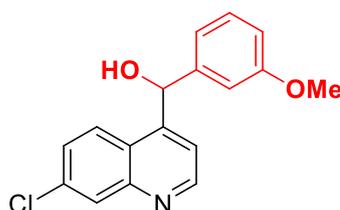
(7-cloroquinolin-4-il)(3-nitrofenil)metanol (318): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (262,0 mg, 0,90 mmol) e 3-nitrobenzaldeído (136,7 mg, 0,90 mmol) forneceram **318** (242,2 mg, 85 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 198-200°C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, $J^3 = 4,4$ Hz, 1H); 8,34 – 8,33 (m, 1H); 8,28 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,11 (ddd, $J^3 = 8,2$ Hz, $J^4 = 2,3$ Hz, $J^4 = 0,9$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J^3 = 7,8$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J^3 = 4,4$ Hz, 1H); 7,62 – 7,58 (m, 2H); 6,73 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 6,61 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,9; 149,1; 148,5; 147,8; 145,6; 133,8; 133,4;

130,0; 128,3; 127,1; 126,8; 123,8; 122,4; 121,3; 119,6; 70,0. HRMS (ESI) m/z 315,0537 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{16}H_{12}ClN_2O_3$: 315,0531).



319

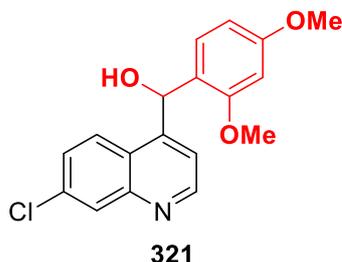
(7-cloroquinolin-4-il)(2-metoxifenil)metanol (319): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (350,0 mg, 1,21 mmol) e 2-metoxibenzaldeído (164,6 mg, 1,21 mmol) forneceram **319** (283,7 mg, 78 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 170-171°C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,61 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,28 -7,23 (m, 2H); 7,04 - 7,01 (m, 1H); 6,90 (td, $J^3 = 7,5$ Hz, $J^4 = 0,9$ Hz, 1H); 6,68 (d, $J^3 = 5,0$ Hz, 1H); 6,12 (d, $J^3 = 5,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 155,7; 151,7; 150,5; 148,2; 133,5; 131,0; 128,9; 128,1; 127,7; 126,9; 126,2; 124,3; 120,5; 119,0; 111,1; 64,2; 55,5. HRMS (ESI) m/z 300,0782 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{15}ClNO_2$: 300,0786).



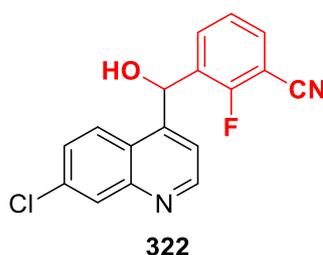
320

(7-cloroquinolin-4-il)(3-metoxifenil)metanol (320): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (277,0 mg, 0,95 mmol) e 3-metoxibenzaldeído (0,11 mL, 0,95 mmol) forneceram **320** (231,1 mg, 81 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 168-169°C; IV (ATR, cm^{-1}): 3115, 2834, 1606, 1585, 1483, 1266, 1234, 1026, 867, 826, 774, 745, 704; RMN de 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,89 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,01 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 7,48 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,21 (t, $J^3 = 7,9$ Hz, 1H); 6,98 (t, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J^3 = 7,9$ Hz, 1H); 6,82 (dd, $J^3 = 7,9$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H); 3,73 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 161,4; 152,4; 152,3; 149,4; 145,3; 136,4; 130,7; 128,6;

128,4; 127,6; 125,8; 120,6; 120,3; 114,2; 114,2; 73,1; 55,6. HRMS (ESI) m/z 300,0784 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{15}ClNO_2$: 300,0786).

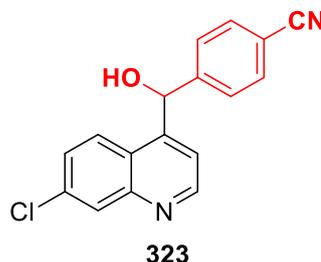


(7-cloroquinolin-4-il)(2,4-dimetoxifenil)metanol (321): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (259,0 mg, 0,89 mmol) e 2,4-dimetoxibenzaldeído (148,6 mg, 1,21 mmol) forneceram **321** (242,9 mg, 82 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 194-196°C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,06 (m, 2H); 7,63 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,3$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J^3 = 8,5$ Hz, 1H); 6,58 -6,60 (m, 2H); 6,45 (dd, $J^3 = 8,5$ Hz, $J^4 = 2,4$ Hz, 1H); 5,98 (d, $J^3 = 4,9$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,72 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 160,0; 156,8; 151,7; 150,8; 148,2; 133,5; 128,6; 128,1; 126,9; 126,2; 124,2; 123,5; 118,8; 105,1; 98,3; 63,9; 55,6; 55,2. HRMS (ESI) m/z 330,0889 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{17}ClNO_3$: 330,0891).

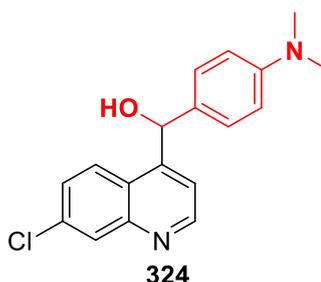


3-((7-cloroquinolin-4-il)(hidróxi)(metil)-2-fluorbenzonitrila (322): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (302,0 mg, 1,04 mmol) e 2-fluor-3-formilbenzonitrila (155,4 mg, 1,04 mmol) forneceram **322** (240,3 mg, 74 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 194-196°C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,13 - 8,10 (m, 2H); 7,88 (ddd, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,4$ Hz, 1H); 7,65 - 7,62 (m, 2H); 7,40 (t, $J^3 = 7,7$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J^3 = 5,0$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J^3 = 5,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,8 (d, $J^1 = 257,3$ Hz, 1C); 151,9; 148,4; 147,7; 134,4 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1C); 133,9; 133,5; 131,3 (d, $J^2 = 12,4$ Hz, 1C); 128,3; 127,4; 126,0; 125,7 (d, $J^3 = 3,6$ Hz, 1C);

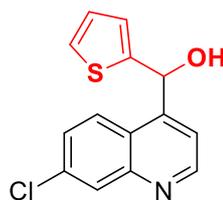
123,7; 119,5; 113,9; 100,4 (d, $J^2 = 15,3$ Hz, 1C); 64,6. HRMS (ESI) m/z 313,0540 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{11}ClFNO_2$: 313,0538).



4-((7-cloroquinolin-4-il)(hidróxi)metil)benzonitrila (323): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (386,0 mg, 1,33 mmol) e 4-formilbenzonitrila (174,8 mg, 1,33 mmol) forneceram **323** (253,2 mg, 64 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 181-183°C; RMN de 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,97 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,24 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J^3 = 8,3$ Hz, 2H); 7,71 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,62 – 7,57 (m, 3H); 6,65 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 6,52 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 151,8; 149,2; 148,7; 148,5; 133,8; 132,3 (2C); 128,2; 127,7 (2C); 127,0; 126,8; 123,8; 119,6; 118,7; 110,1; 70,4. HRMS (ESI) m/z 295,0655 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{12}ClN_2O$: 295,0633).

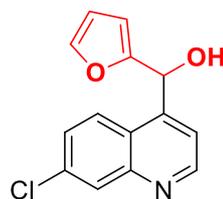


(7-cloroquinolin-4-il)(4-(dimetilamino)fenil)metanol (324): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (306,0 mg, 1,06 mmol) e 4-(dimetilamino)benzaldeído (157,7 mg, 1,06 mmol) forneceram **324** (246,1 mg, 74 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 196-198°C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,53 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,15 (d, $J^3 = 8,7$ Hz, 2H); 6,62 (t, $J^3 = 8,7$ Hz, 2H); 6,30 (d, $J^3 = 4,2$ Hz, 1H); 6,05 (d, $J^3 = 4,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,7; 151,0; 149,7; 148,3; 133,4; 130,8; 128,1; 127,9 (2C); 126,8; 126,6; 123,9; 118,6; 112,1 (2); 70,6; 40,0 (2C). HRMS (ESI) m/z 313,1108 ($[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{18}ClN_2O$: 313,1102).



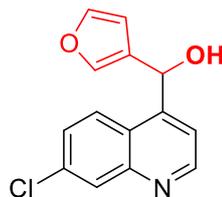
325

(7-cloroquinolin-4-il)(tiofen-2-il)metanol (325): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (258,0 mg, 0,89 mmol) e tiofeno-2-carbaldeído (0,08 mL, 0,89 mmol) forneceram **325** (203,7 mg, 83 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 180-182°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,27 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,41 (dd, $J^3 = 4,8$ Hz, $J^4 = 1,5$ Hz, 1H); 6,92 – 6,89 (m, 2H); 6,69 – 6,65 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,9; 149,9; 148,4; 147,1; 133,7; 128,2; 126,9; 126,7; 126,6; 125,6; 125,1; 123,7; 118,5; 67,0. HRMS (ESI) m/z 276,0253 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNOS}$: 276,0244).



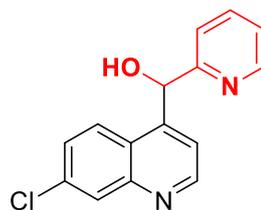
326

(7-cloroquinolin-4-il)(furan-2-il)metanol (326): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (292,0 mg, 1,01 mmol) e furano-2-carbaldeído (0,08 mL, 1,01 mmol) forneceram **326** (226,6 mg, 86 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 139-141°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,17 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,55 (dd, $J^3 = 1,8$ Hz, $J^4 = 0,9$ Hz, 1H); 6,47 – 6,45 (m, 2H); 6,37 (dd, $J^3 = 3,2$ Hz, $J^3 = 1,8$ Hz, 1H); 6,25 (d, $J^3 = 3,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 155,4; 151,8; 148,2; 147,7; 142,6; 133,6; 128,1; 126,9; 126,4; 123,9; 119,2; 110,4; 107,6; 64,9. HRMS (ESI) m/z 260,0452 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$: 260,0473).



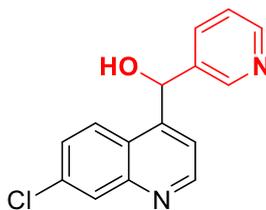
327

(7-cloroquinolin-4-il)(furan-3-il)metanol (327): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (284,0 mg, 0,98 mmol) e furano-3-carbaldeído (0,08 mL, 0,98 mmol) forneceram **327** (237,2 mg, 93 %) como um óleo amarelado transparente após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,26 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,60 – 7,57 (m, 2H); 7,54 (t, $J^3 = 1,6$ Hz, 1H); 6,38 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 6,34 (m, 1H); 6,22 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,8; 149,9; 148,4; 143,4; 140,0; 133,6; 128,4; 128,1; 126,8; 126,6; 123,8; 118,8; 109,7; 63,9. HRMS (ESI) m/z 260,0463 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$: 260,0473).

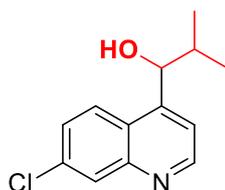


328

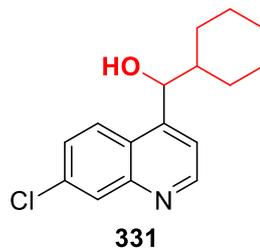
(7-cloroquinolin-4-il)(piridin-2-il)metanol (328): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (367,0 mg, 1,27 mmol) e piridina-2-carbaldeído (0,12 mL, 1,27 mmol) forneceram **328** (239,9 mg, 70 %) como um óleo incolor após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,60 (d, $J^3 = 4,6$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,60 (td, $J^3 = 7,7$ Hz, $J^4 = 1,7$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,37 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^3 = 2,2$ Hz, 1H); 7,24 (ddd, $J^3 = 7,1$ Hz, $J^3 = 5,0$ Hz, $J^4 = 0,3$ Hz, 1H); 6,39 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 159,5; 151,4; 149,2; 148,5; 148,1; 137,4; 135,2; 129,1; 127,8; 125,9; 124,8; 123,2; 121,4; 120,0; 72,6. HRMS (ESI) m/z 271,0628 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$: 271,0633).

**329**

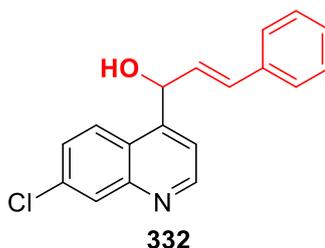
(7-cloroquinolin-4-il)(piridin-3-il)metanol (329): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (308,0 mg, 1,06 mmol) e piridina-3-carbaldeído (0,10 mL, 1,06 mmol) forneceram **329** (259,7 mg, 90 %) como um cristal incolor após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 100-102°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 8,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,44 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 8,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 7,70 (ddd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 3H); 7,58 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,2 Hz, 1H); 7,31 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 6,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 6,51 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 151,9; 149,4; 148,7; 148,4 (2C); 138,7; 134,5; 133,8; 128,3; 127,1; 126,6; 123,7; 123,6; 119,2; 68,9. HRMS (ESI) m/z 271,0629 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$: 271,0633).

**330**

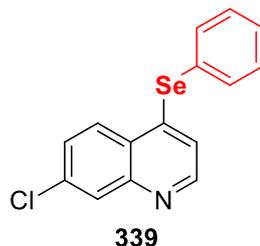
1-(7-cloroquinolin-4-il)-2-metilpropan-1-ol (330): Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (231,0 mg, 0,80 mmol) e isobutiraldeído (0,07 mL, 0,80 mmol) forneceram **330** (93,7 mg, 61 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 113-114°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,97 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 5,15 (d, $J^3 = 5,4$ Hz, 1H); 2,21 – 2,09 (m, 1H); 0,97 (d, $J^3 = 6,7$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J^3 = 6,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,0; 150,2; 148,7; 135,1; 129,0; 127,4; 125,1; 124,4; 119,0; 75,2; 34,7; 20,1; 17,0. HRMS (ESI) m/z 236,0833 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}$: 236,0837).



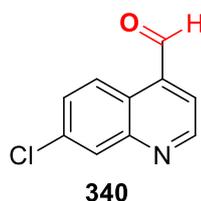
(7-cloroquinolin-4-il)(cicloexil)metanol (331): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (239,0 mg, 0,82 mmol) e ciclohexanocarbaldeído (0,10 mL, 0,82 mmol) forneceram **331** (198,5 mg, 87 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 141-143°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,29 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,62 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 5,57 (d, $J^3 = 4,4$ Hz, 1H); 5,05 (t, $J^3 = 4,4$ Hz, 1H); 1,67 – 1,54 (m, 5H); 1,36 – 1,33 (m, 1H); 1,21 – 1,04 (m, 5H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,2; 150,9; 148,3; 133,5; 128,2; 126,6; 126,6; 124,4; 119,6; 72,9; 44,2; 29,6; 27,3; 25,9; 25,8; 25,5. HRMS (ESI) m/z 276,1152 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClNO}$: 276,1150).



(7-cloroquinolin-4-il)(cicloexil)metanol (332): Molécula inédita. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (244,0 mg, 0,84 mmol) e *trans*-cinamaldeído (0,11 mL, 0,84 mmol) forneceram **332** (200,3 mg, 80 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (2:8) como fase móvel; p.f. 142-146°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 8,40 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J^3 = 4,5$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,2$ Hz, 1H); 7,42 – 7,39 (m, 2H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,23 – 7,19 (m, 1H); 6,80 (d, $J^3 = 15,9$ Hz, 1H); 6,49 (dd, $J^3 = 15,9$ Hz, $J^3 = 6,2$ Hz, 1H); 6,15 (d, $J^3 = 4,3$ Hz, 1H); 6,01 – 5,99 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 151,9; 149,7; 148,4; 136,2; 133,7; 131,5; 130,0; 128,6 (2C); 128,2; 127,7; 126,9; 126,7; 126,4 (2C); 124,0; 118,8; 69,6. HRMS (ESI) m/z 296,0829 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}$: 296,0837).



7-cloro-4-(fenilselenil)quinolina (339): Número CAS: 1415931-33-7. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (283,0 mg, 0,98 mmol) e disseleneto de difenila (329,5 mg, 1,05 mmol) forneceram **339** (284,2 mg, 91 %) como um sólido amarelo pálido após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:19) como fase móvel; p.f. 93-95°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J^3 = 4,7$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,68 – 7,65 (m, 2H); 7,53 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 6,99 (d, $J^3 = 4,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 150,6; 148,4; 146,2; 136,4 (2C); 135,9; 130,3 (2C); 129,7; 129,1; 127,8; 126,9; 126,5; 126,3; 122,2. HRMS (ESI) m/z 319,9729 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClNSe}$: 319,9740).

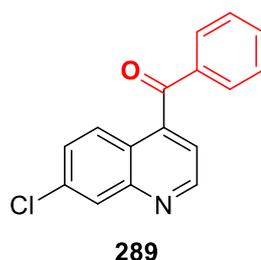


7-cloroquinolina-4-carbaldeído (340): Número CAS: 35714-48-8. Seguindo PT9, 7-cloro-4-iodoquinolina (**109**) (318,0 mg, 1,10 mmol) e DMF (0,25 mL, 3,29 mmol) forneceram **340** (162,0 mg, 77 %) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 112-113 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,45 (s, 1H); 9,21 (d, $J^3 = 4,2$ Hz, 1H); 8,99 (d, $J^3 = 9,1$ Hz, 1H); 8,20 (d, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J^3 = 4,2$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J^3 = 9,1$ Hz, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 192,7; 151,7; 149,8; 136,9; 136,5; 130,4; 129,1; 126,3; 126,2; 122,2. HRMS (ESI) m/z 192,0217 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClNO}$: 192,0211).

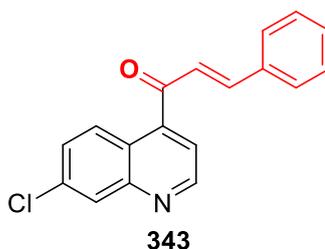
6.2.16 Procedimento Típico 10 (PT10): Reação de oxidação dos derivados carbinólicos de cloroquinolinas

Em um balão de 100 mL, devidamente seco, contendo uma solução do álcool **290** (669,0 mg, 2,48 mmol) em diclorometano anidro (49,6 mL) foi adicionado lentamente DMP (1,5793 g, 3,72 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética

por 12 h. Após esse tempo, o bruto reacional foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi solubilizado em 30 mL de éter dietílico. A fase etérea foi lavada com 15 mL de uma solução 1:1 preparada a partir das soluções de Na₂S₂O₃ 10% e saturada de NaHCO₃. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com água (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). O combinado de todas as fases aquosas foi lavado com 20 mL de éter dietílico. As duas porções de fase orgânica foram secas MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt (9:1) como fase móvel.

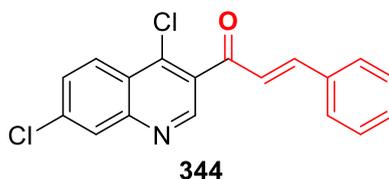


(7-cloroquinolin-4-il)(fenil)metanona (289): Número CAS: 169957-11-3. Seguindo PT10, o álcool **290** (669,0 mg, 2,48 mmol) e DMP (1,5793 g, 3,72 mmol) forneceram **289** (590,2 mg, 89%) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; p.f. 106-109°C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H); 8,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,82 – 7,79 (m, 3H); 7,75 (dddd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,2 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,59 – 7,55 (m, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195,2; 151,5; 148,4; 143,7; 135,9; 134,7; 134,7; 130,0 (2C); 129,1 (2C); 128,5; 128,3; 127,1; 122,8; 120,4. HRMS (ESI) *m/z* 268,0519 ([M+H]⁺ calcd para C₁₆H₁₁ClNO: 268,0524).



(E)-1-(7-cloroquinolin-4-il)-3-fenilprop-2-em-1ona (343): Molécula inédita. Seguindo PT10, o álcool **332** (301,0 mg, 1,02 mmol) e DMP (647,5 mg, 1,52 mmol) forneceram **343** (246,0 mg, 82%) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (d, *J*³ = 4,3 Hz, 1H);

8,19 (d, $J^4 = 2,1$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J^3 = 9,0$ Hz, 1H); 7,57 – 7,51 (m, 5H); 7,45 – 7,39 (m, 3H); 7,21 (d, $J^3 = 16,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194,1; 150,9; 149,4; 148,4; 144,6; 136,2; 134,0; 131,6; 129,3 (2C); 129,1; 129,0; 128,9 (2C); 126,9; 126,0; 123,1; 119,5. HRMS (ESI) m/z 294,0674 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}$: 294,0680).

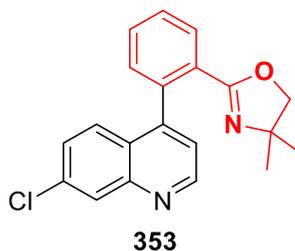


(E)-1-(4,7-dicloroquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (344): Molécula inédita. Seguindo PT10, o álcool **232** (175,0 mg, 0,53 mmol) e DMP (337,4 mg, 0,79 mmol) forneceram **344** (110,0 mg, 63%) como um sólido branco após purificação em coluna clássica utilizando acetato de etila/hexano (1:9) como fase móvel; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H); 8,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,69 (dd, $J^3 = 9,0$ Hz, $J^4 = 2,0$ Hz, 1H); 7,61 – 7,54 (m, 3H); 7,46 – 7,40 (m, 3H); 7,25 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,6; 150,1; 149,7; 147,4; 140,4; 138,0; 134,2; 131,9; 131,5; 129,7; 129,3 (2C); 129,0; 128,9 (2C); 126,4; 126,1; 124,5. HRMS (ESI) m/z 328,0284 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 328,0290).

6.2.17 Procedimento Típico 11 (PT11): Reação de redução enantiosseletiva dos derivados cetônicos de cloroquinolinas

Em um balão de 25 mL, devidamente seco, contendo uma solução da cetona **289** (276,0 mg, 1,03 mmol) em uma mistura de THF – IPA (3 mL, THF:IPA (1:4)) foram adicionados K_2CO_3 (34,5 mg, 0,25 mmol) e o catalisador de rutênio **348** (12 mg, 0,01 mmol). A mistura reacional foi degaseificada sob vácuo e purga com nitrogênio. Em seguida, a mesma foi hidrogenada sob a pressão de 40 psi por 24h a temperatura ambiente. Após esse tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1) como fase móvel. Seguindo PT 11, a cetona **289** (276,0 mg, 1,03 mmol) e o catalisador de rutênio **348** (12,0 mg, 0,01 mmol) forneceram o produto **349** (215,0 mg, 0,80 mmol, 77%, 98% ee) como um sólido branco após purificação em coluna clássica empregando sílica *flash* como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1) como fase móvel. Seguindo PT 11, a cetona **289** (267,0 mg, 1,00 mmol) e o catalisador de rutênio **351**

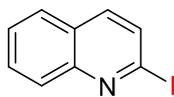
(12,0 mg, 0,01 mmol) forneceram o produto **350** (247,0 mg, 0,91 mmol, 91%, 98% ee) como um sólido branco após purificação em coluna clássica empregando sílica *flash* como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1) como fase móvel.



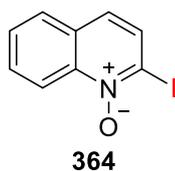
6.2.18 Síntese do 2-(2-(7-cloroquinolin-4-il)fenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazol (**353**):

Inicialmente foi preparado o composto **352** (número CAS: 32664-13-4). Em um balão de 100mL contendo 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,67 mL, 7 mmol) solubilizado em 42 mL de diclorometano, adicionou-se 2-bromobenzaldeído (0,82 mL, 7 mmol) e peneira molecular de 4 Å (10,5 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 12 h à 25 °C. Após esse tempo, adicionou-se *N*-bromosuccinamida, NBS, (1,25 g, 7 mmol) e a mistura reacional ficou sob agitação por mais 30 min, até a mesma adquirir a coloração vermelha. Em seguida a mistura foi filtrada e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (4 vezes de 70 mL) e água (70 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel flash como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila (8:2) como fase móvel para obter o composto **352** (1,455 g, 82 %) como um sólido amarelo. Com o reagente **352** em mãos procedeu-se com o preparo do composto **353**. Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo uma solução do composto **352** (220 mg, 0,87 mmol) em THF anidro (3,48 mL) à temperatura de -70 °C, foi adicionado gota-a-gota *n*-BuLi (0,4 mL, 0,95 mmol, concentração 2,35 mol.L⁻¹). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a -70 °C por 30 min. Após esse tempo, foi permitido ao sistema elevar a temperatura para -40 °C, sendo mantido nessa condição por 5 min. Ao final dos 5 min, uma solução de ZnCl₂ (1 mL, 1,04 mmol, concentração 1,0 mol.L⁻¹) em THF foi adicionada à mistura reacional, a qual permaneceu por 20 min na temperatura de -40 °C. Em seguida, foram adicionados 1 mL de uma solução de [Pd₂(dba)₃] (39,6 mg, 5 mol%) e tri(2-furil)fosfina (86,6 mg, 10 mol%) em THF (2 mL) e 1 mL de uma solução de 7-cloro-4-iodoquinolina (300 mg, 1,04 mmol) em THF (4 mL). A temperatura foi elevada até 60°C e o balão reacional foi mantido sob agitação magnética por 12 h. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente

removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel para fornecer o composto **353** (221,0 mg, 76%) como um sólido amarelo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,89 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); 7,70 (ddd, $J = 7,6$ Hz, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 7,63 (ddd, $J = 7,6$ Hz, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); 7,55 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,47 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,44 – 7,41 (m, 2H); 3,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 3,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 0,90 (s, 3H); 0,66 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160,3; 151,3; 147,8; 147,7; 136,5; 133,6; 131,1; 130,7; 129,4; 128,8; 128,1; 127,9; 127,2; 127,1; 125,4; 121,7; 78,2; 67,3; 27,5; 27,0. HRMS (ESI) m/z 337,1098 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$: 337,1102).

**359**

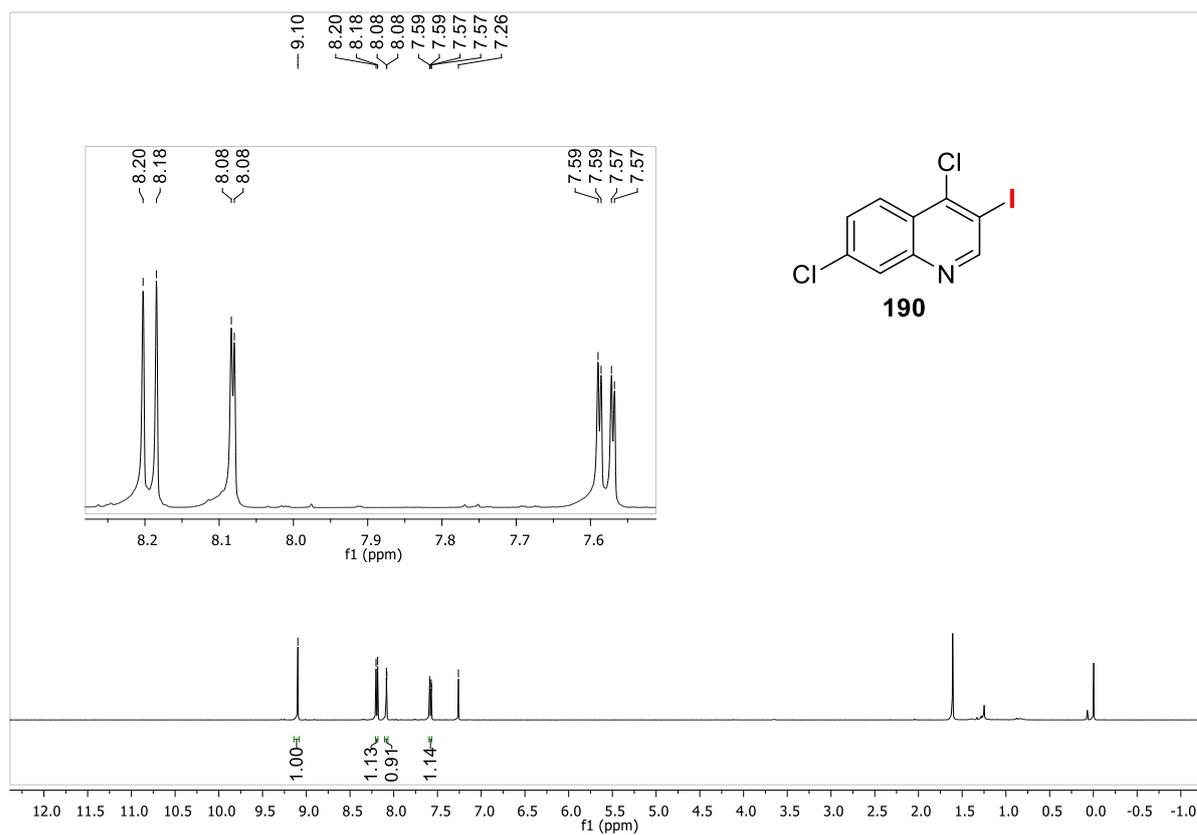
6.2.19 Síntese da 2-iodoquinolina (359): Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N_2 , contendo um solução da quinolina (**250**) (0,36 mL, 3,0 mmol) em THF anidro (5,0 mL), foi adicionado $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (5,0 mL, 4,50 mmol, concentração $0,9 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) gota-a-gota e a mistura reacional foi mantida a 25°C sob agitação magnética por 2 h. Em seguida foi adicionado uma solução de iodo (838,2 g, 3,3 mmol) em THF anidro (1,0 mL) e o balão reacional foi mantido a 25°C , sob agitação magnética, por 30 min. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel para fornecer o produto **359** (150,0 mg, 20%) como um sólido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,78 – 7,69 (m, 4H); 7,56 (ddd, $J = 7,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 149,7; 137,2; 132,1; 130,4; 129,1; 127,9; 127,3; 119,1. HRMS (ESI) m/z 255,9616 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_9\text{H}_7\text{IN}$: 255,9618).



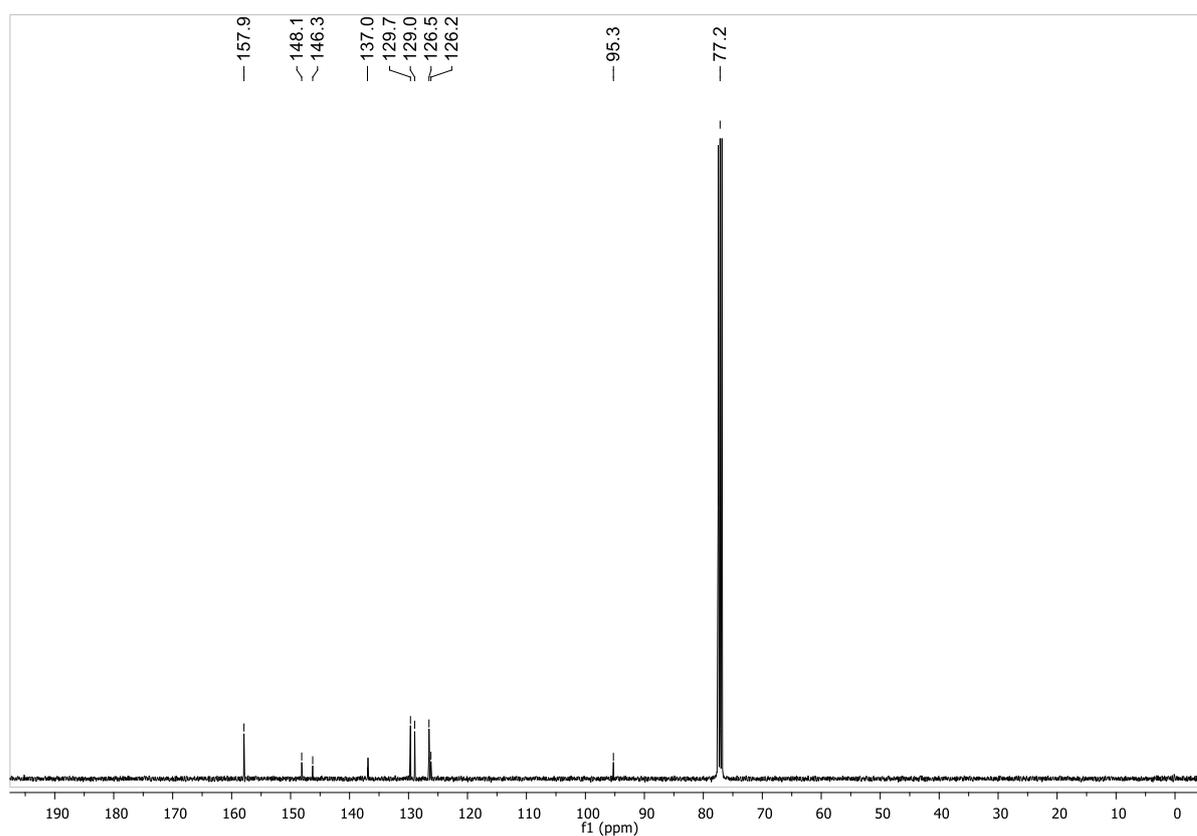
6.2.19 Síntese da 2-iodoquinolina 1-óxido (364): Em um balão de 10 mL, devidamente seco, fechado hermeticamente sob atmosfera de N₂, contendo um solução do *N*-óxido de quinolina (**363**) (72,5 mg, 0,5 mmol) em THF anidro (4,0 mL) a temperatura de -70 °C, foi adicionado TMPMgCl·LiCl (0,51 mL, 0,53 mmol, concentração 1,03 mol.L⁻¹) gota-a-gota por 20 s. Após 1 min da adição da base, foi adicionado uma solução de iodo (132,76 mg, 0,53 mmol) em THF anidro (1,0 mL) e o balão reacional foi mantido a -70 °C, sob agitação magnética, por 30 min. Após o término da reação, a mesma foi finalizada com solução saturada de Na₂S₂O₃ e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* como fase estacionária e um gradiente da mistura dos solventes hexano e AcOEt como fase móvel para fornecer o produto **364** (69,0 mg, 51%) como um sólido amarelo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,86 – 7,82 (m, 2H); 7,75 (ddd, *J* = 7,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,65 (ddd, *J* = 7,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 141,8; 131,8; 131,0; 130,3; 129,0; 128,3; 125,4; 120,9; 108,0. HRMS (ESI) *m/z* 271,9563 ([*M*+*H*]⁺ calcd para C₉H₇IN: 271,9567).

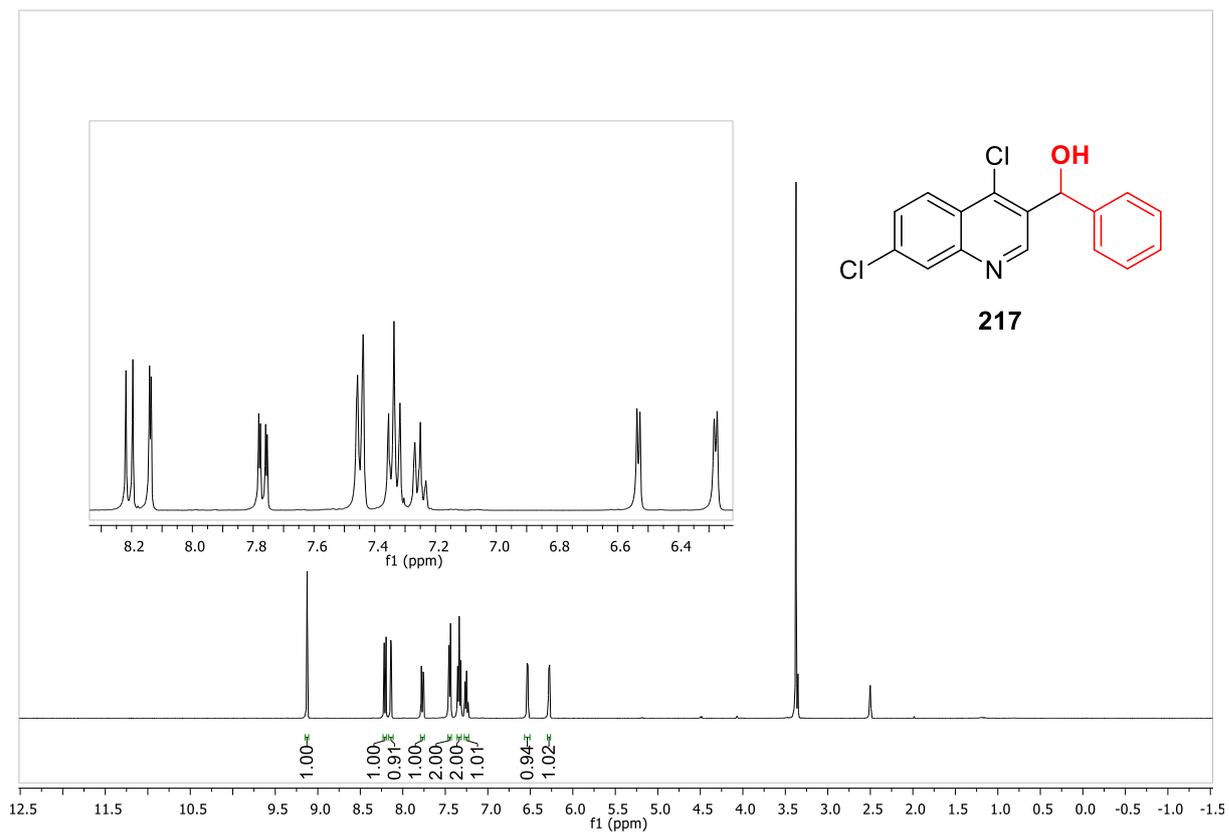
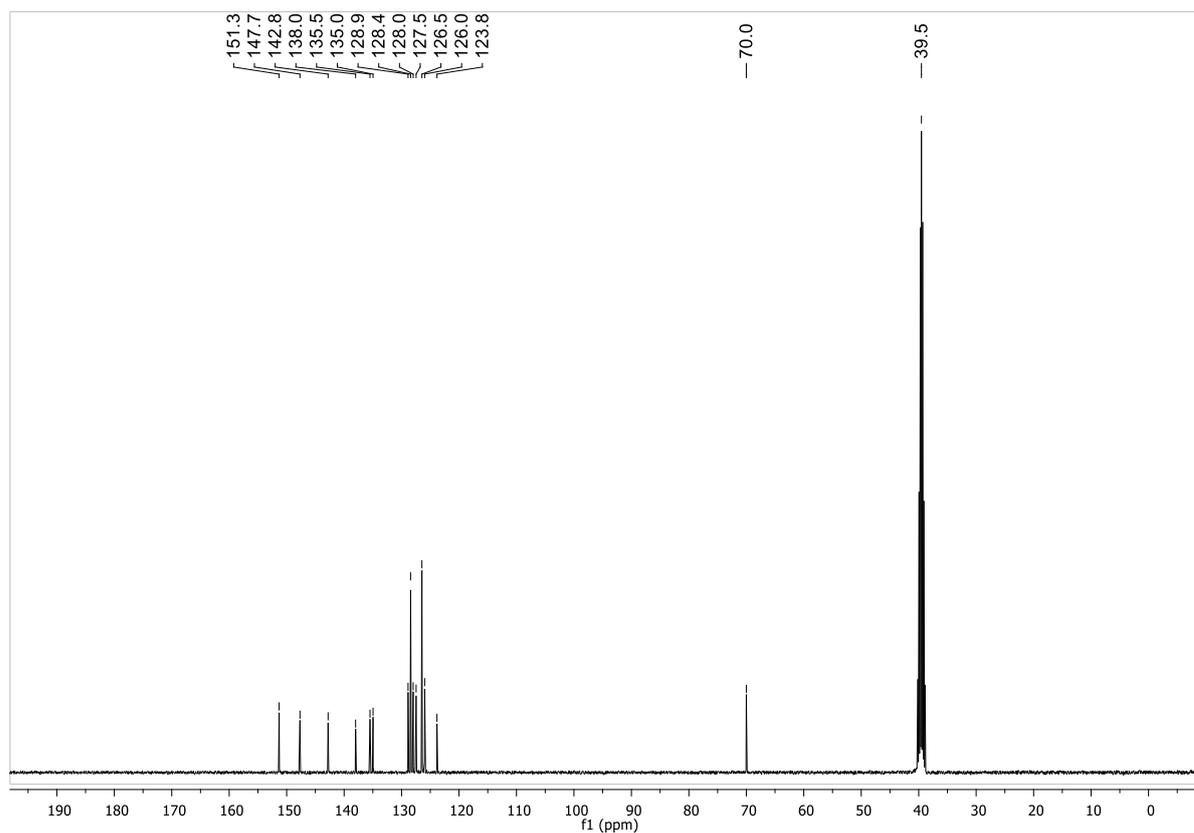
Anexos

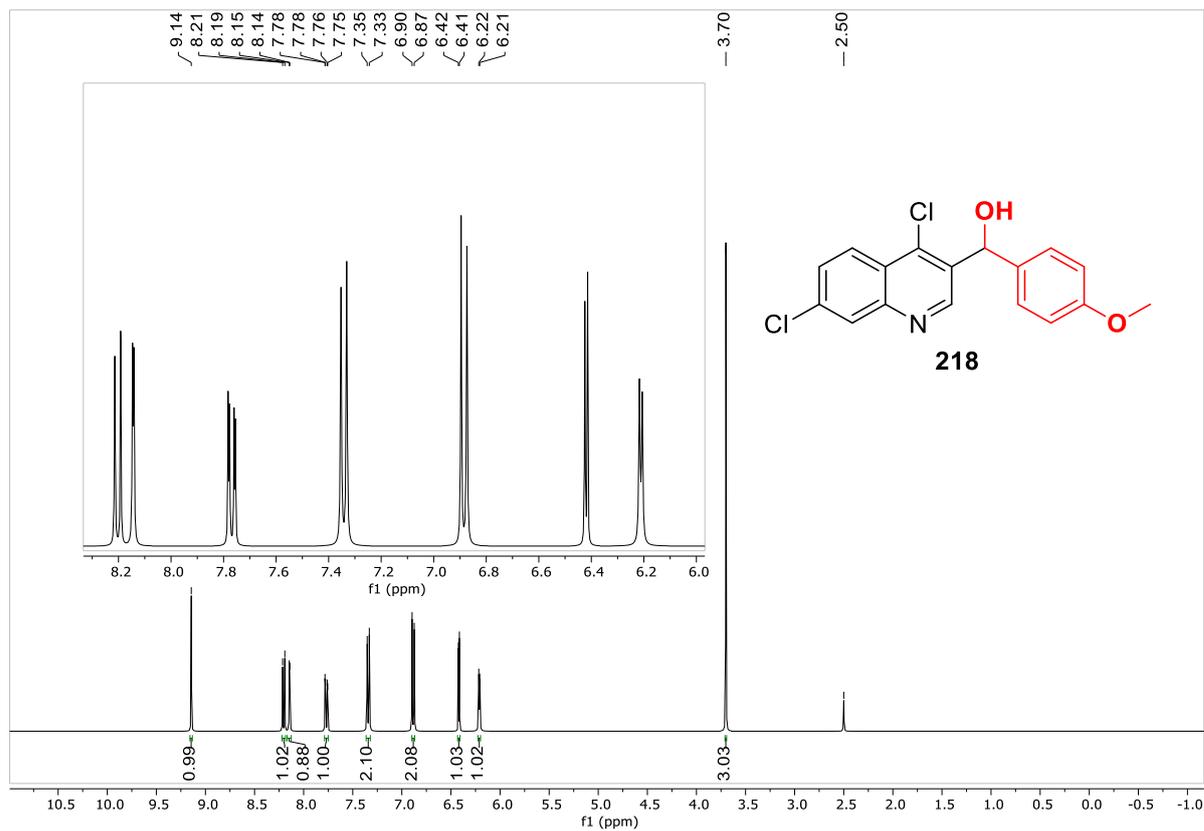
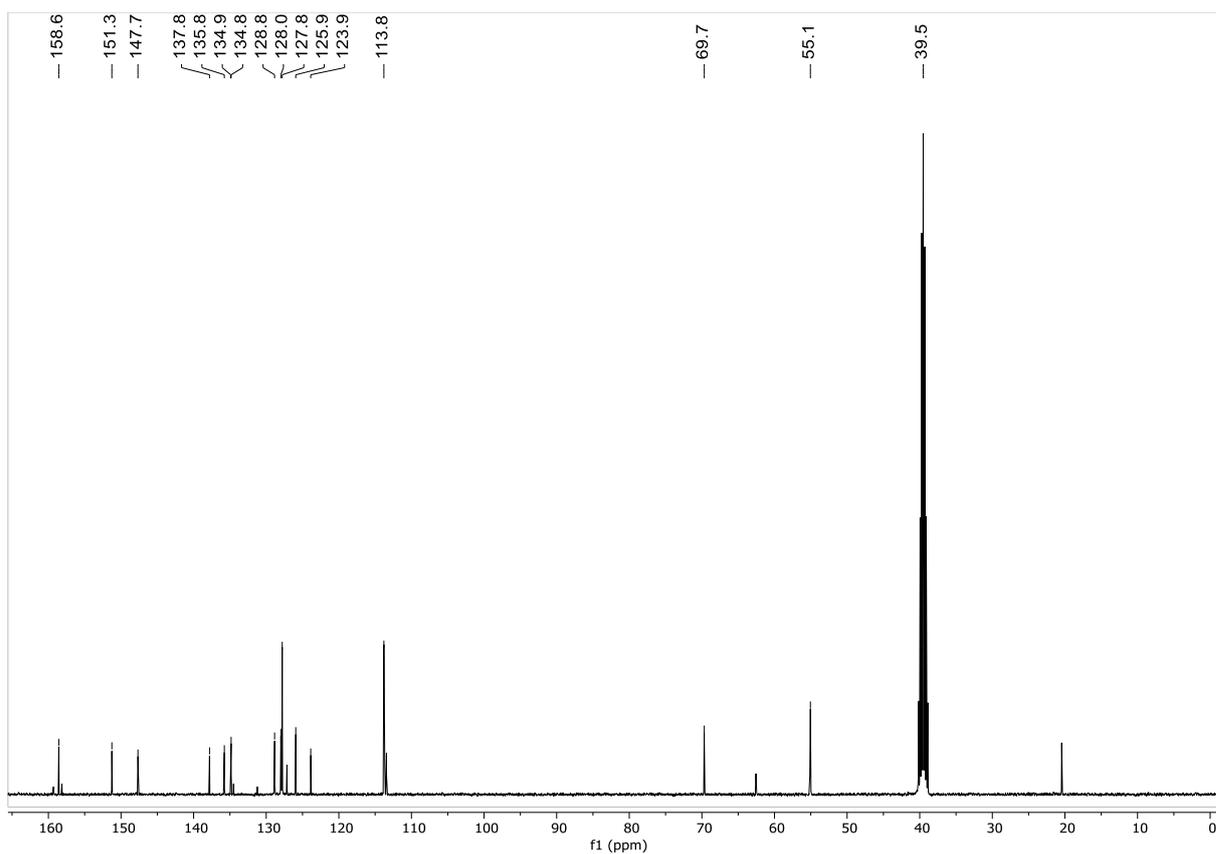
7.1 Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **190**

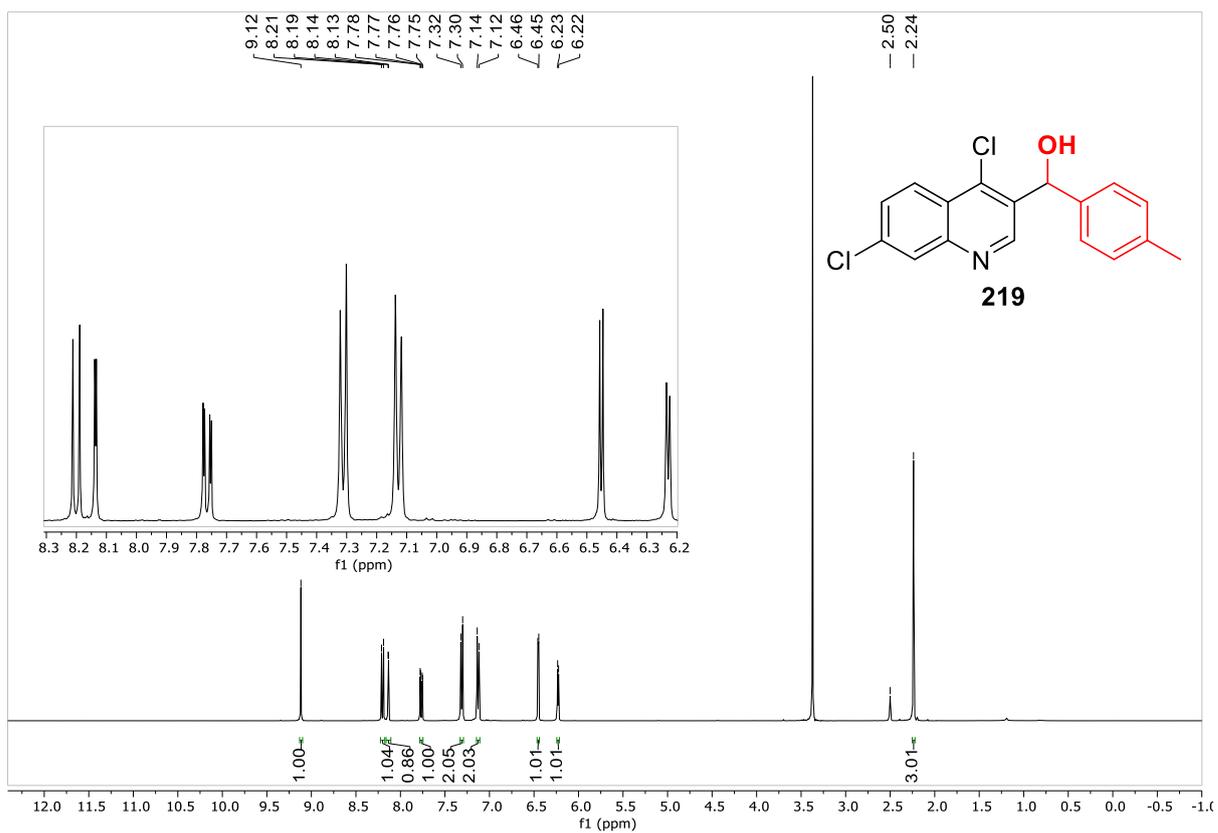
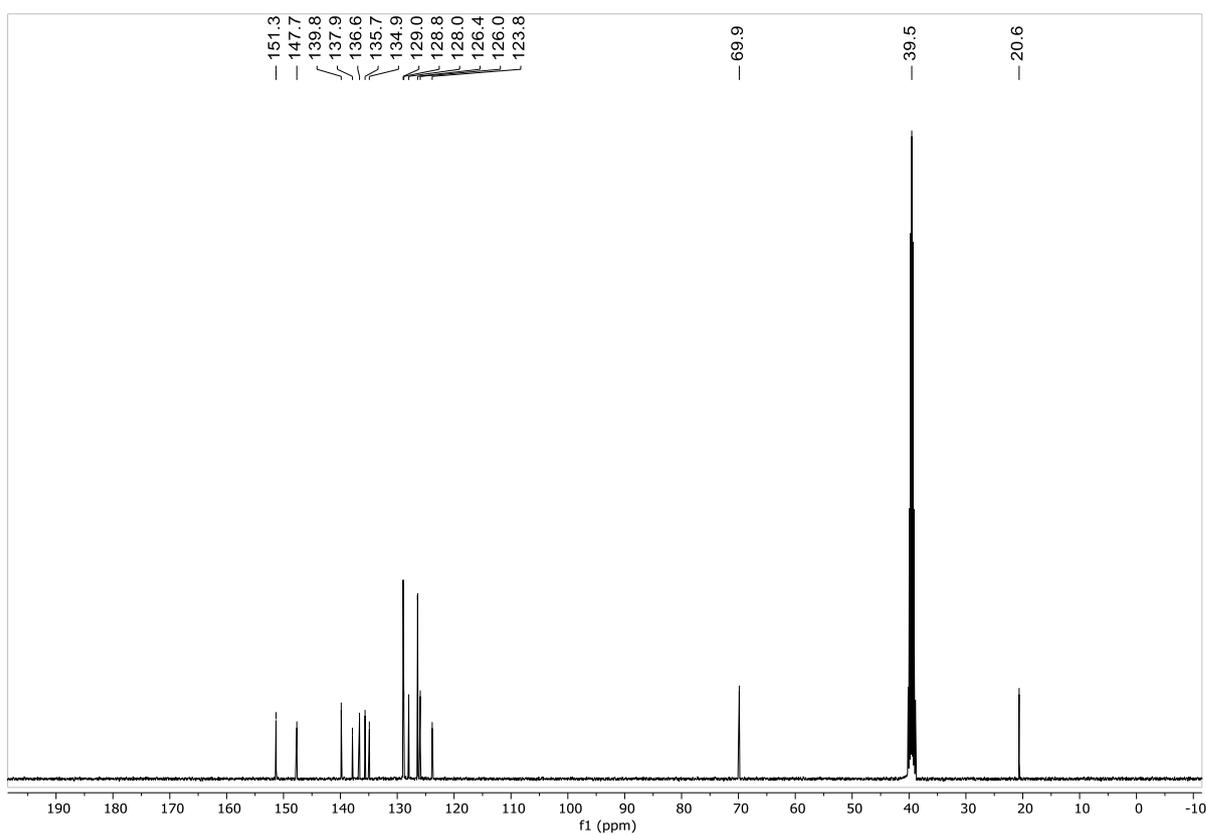


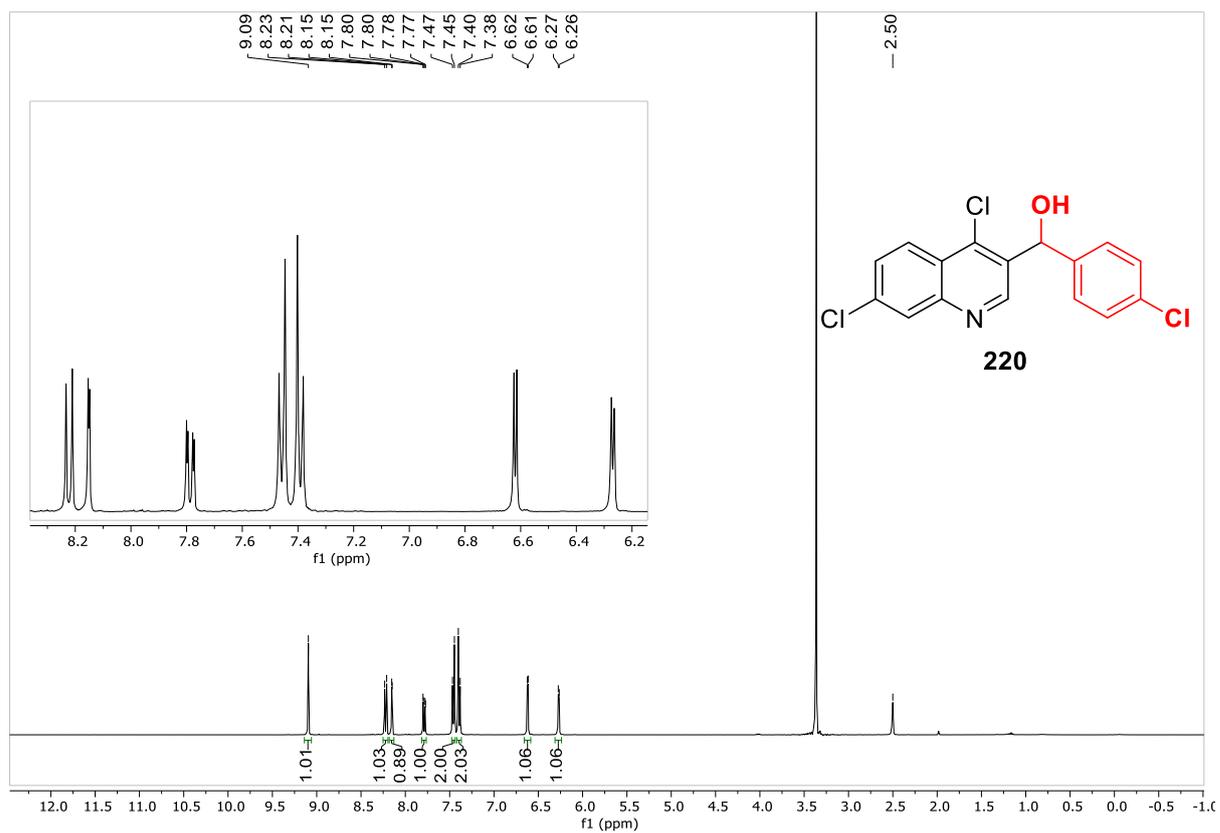
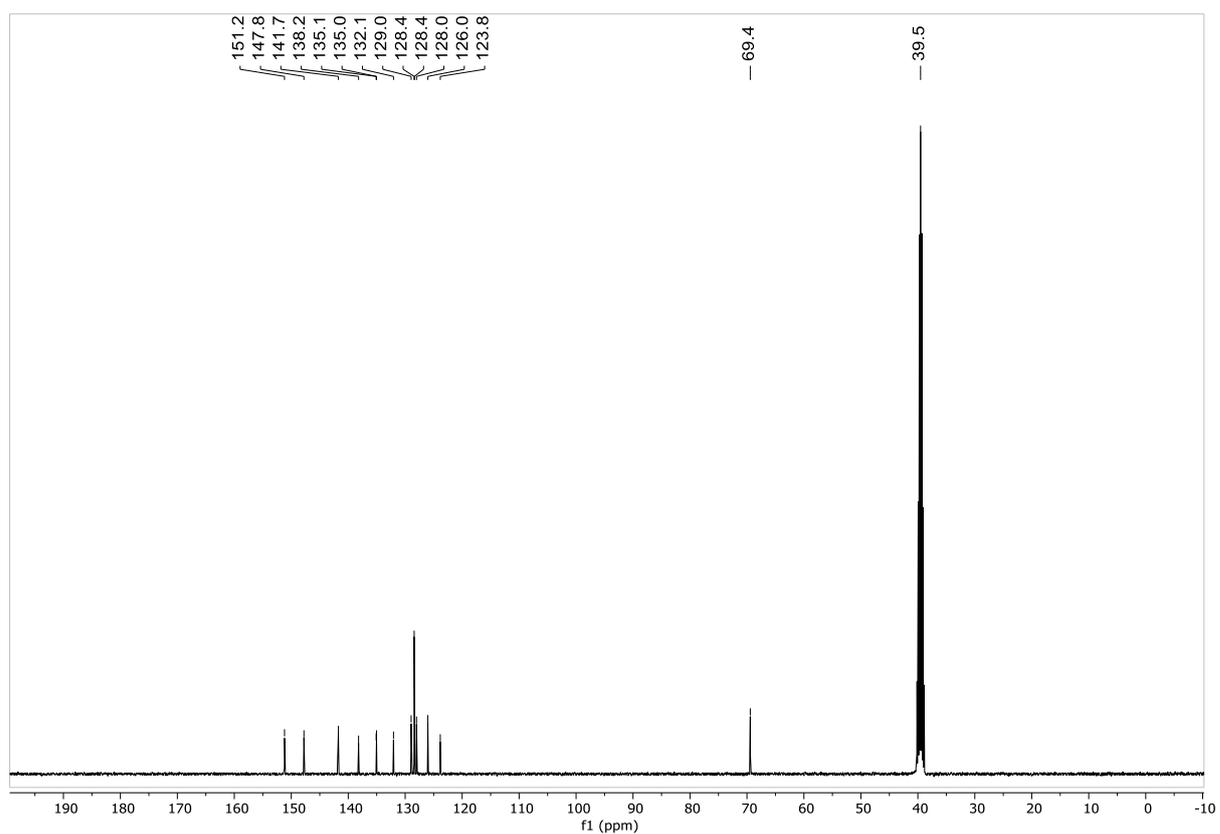
Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **190**

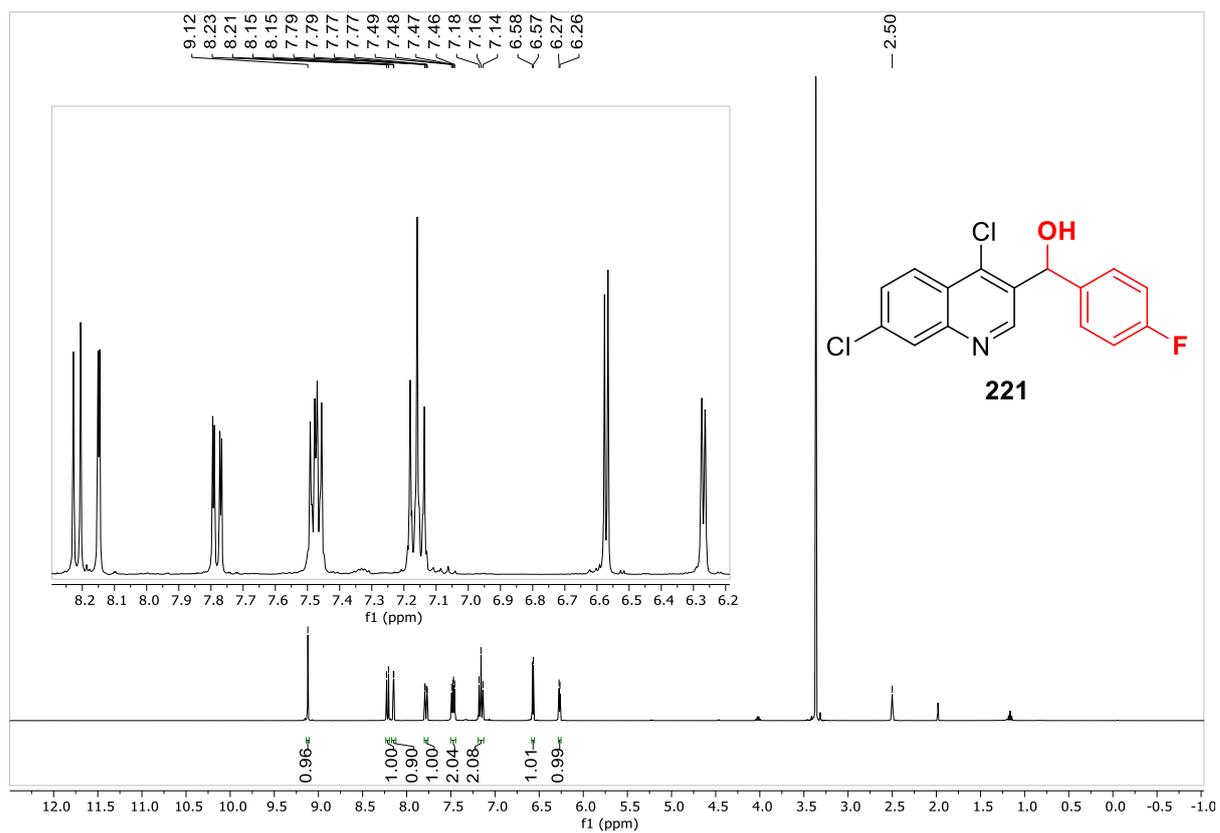
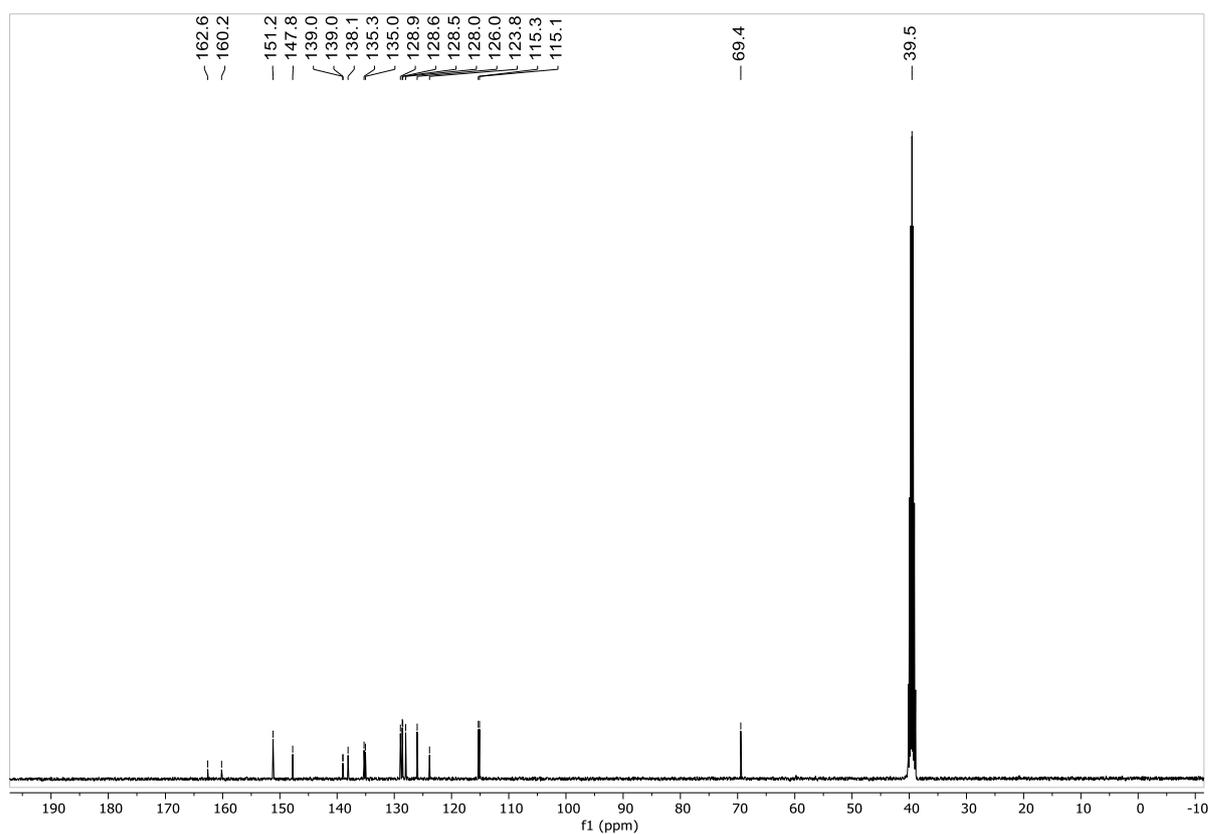


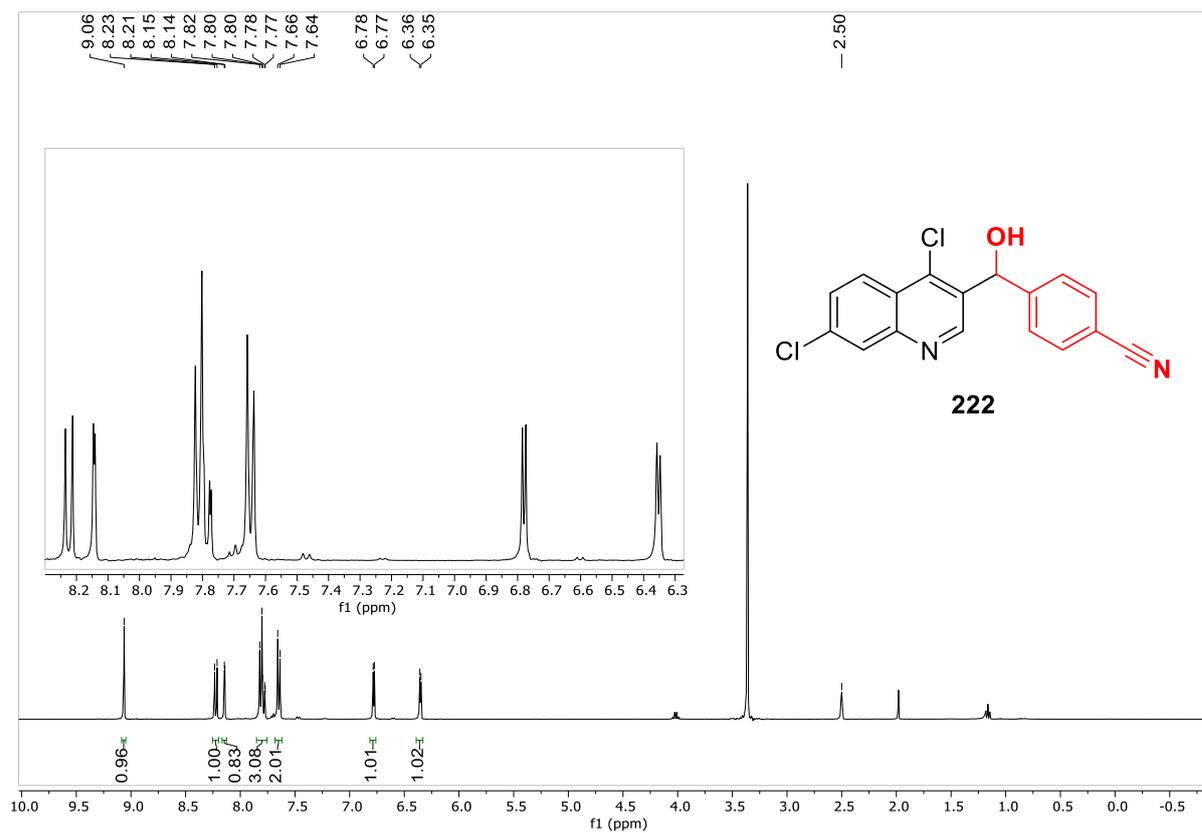
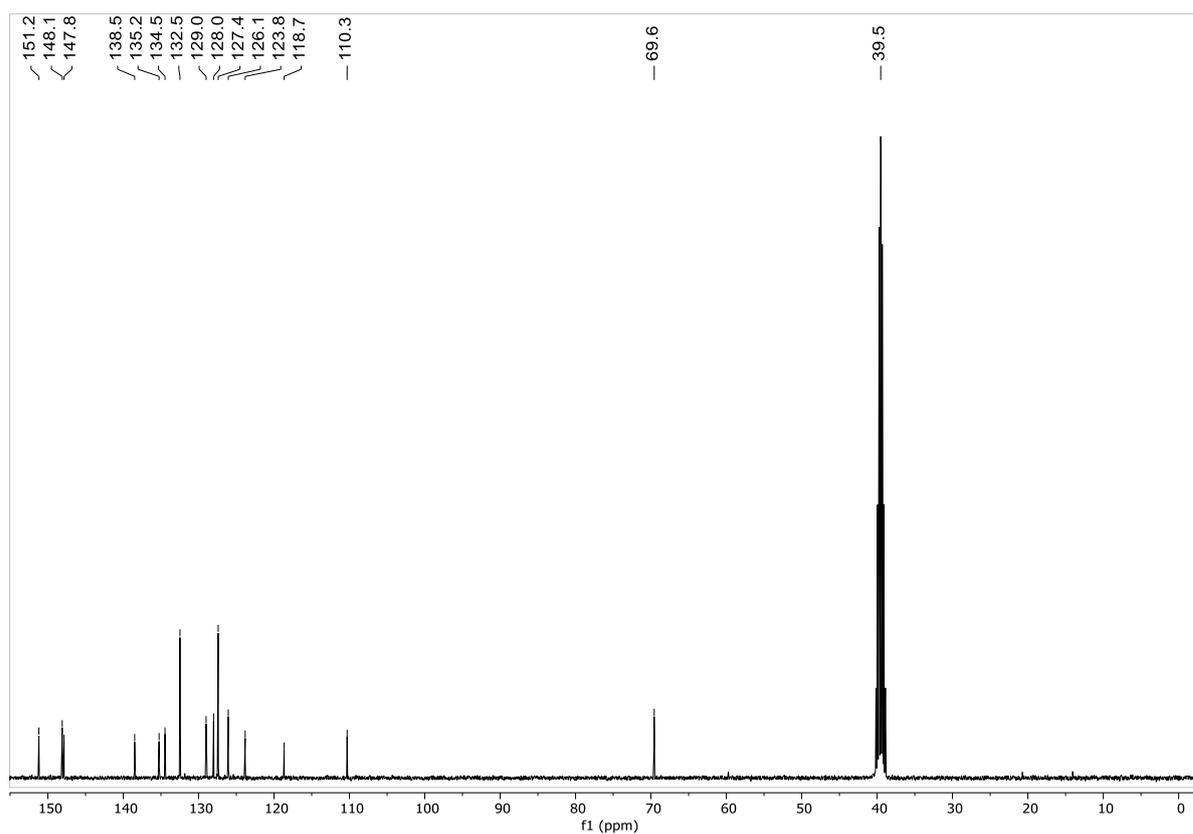
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **217**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **217**

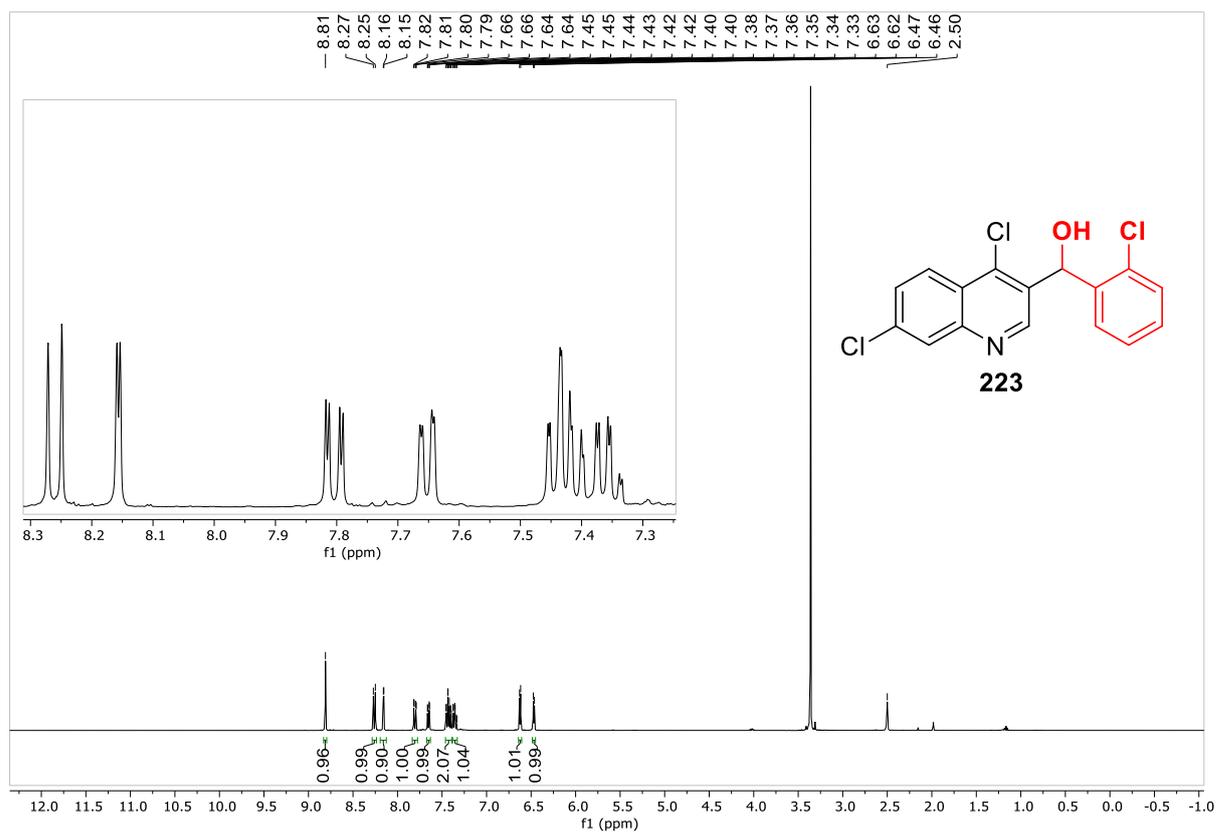
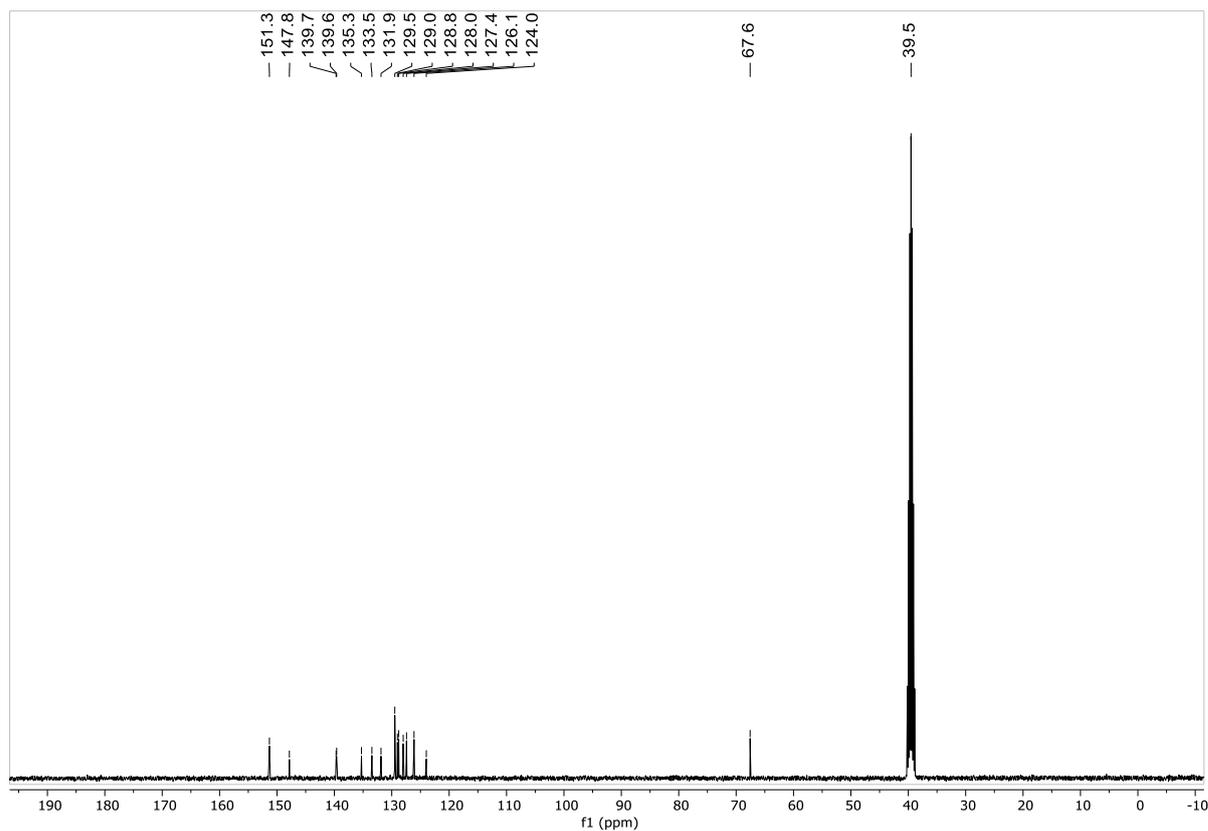
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **218**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **218**

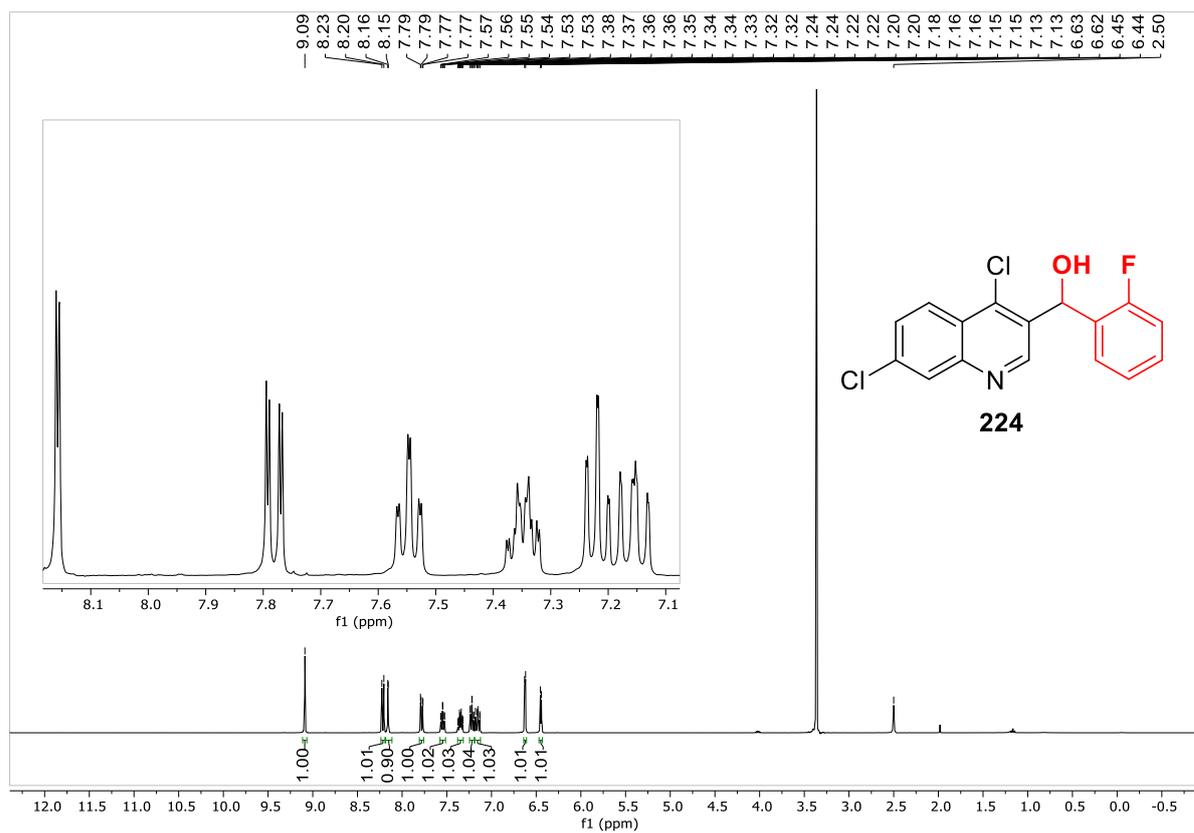
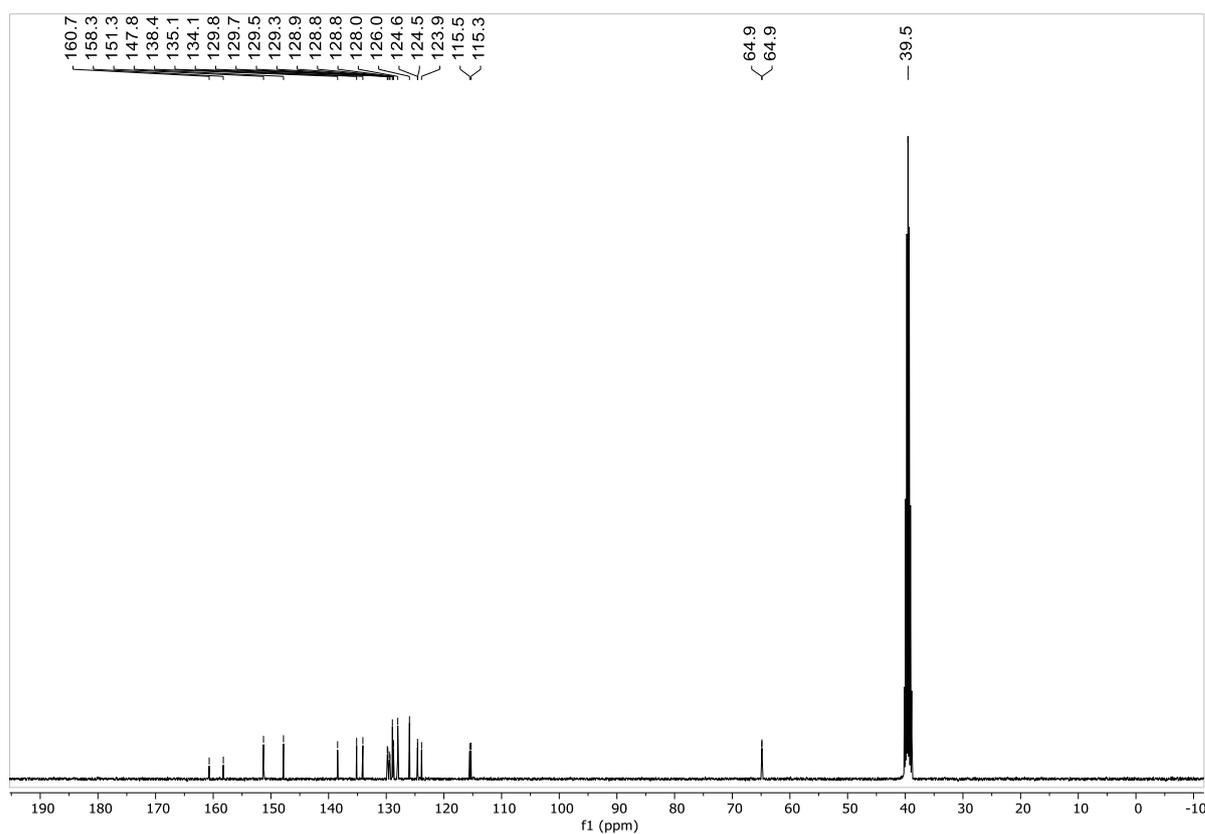
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **219**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **219**

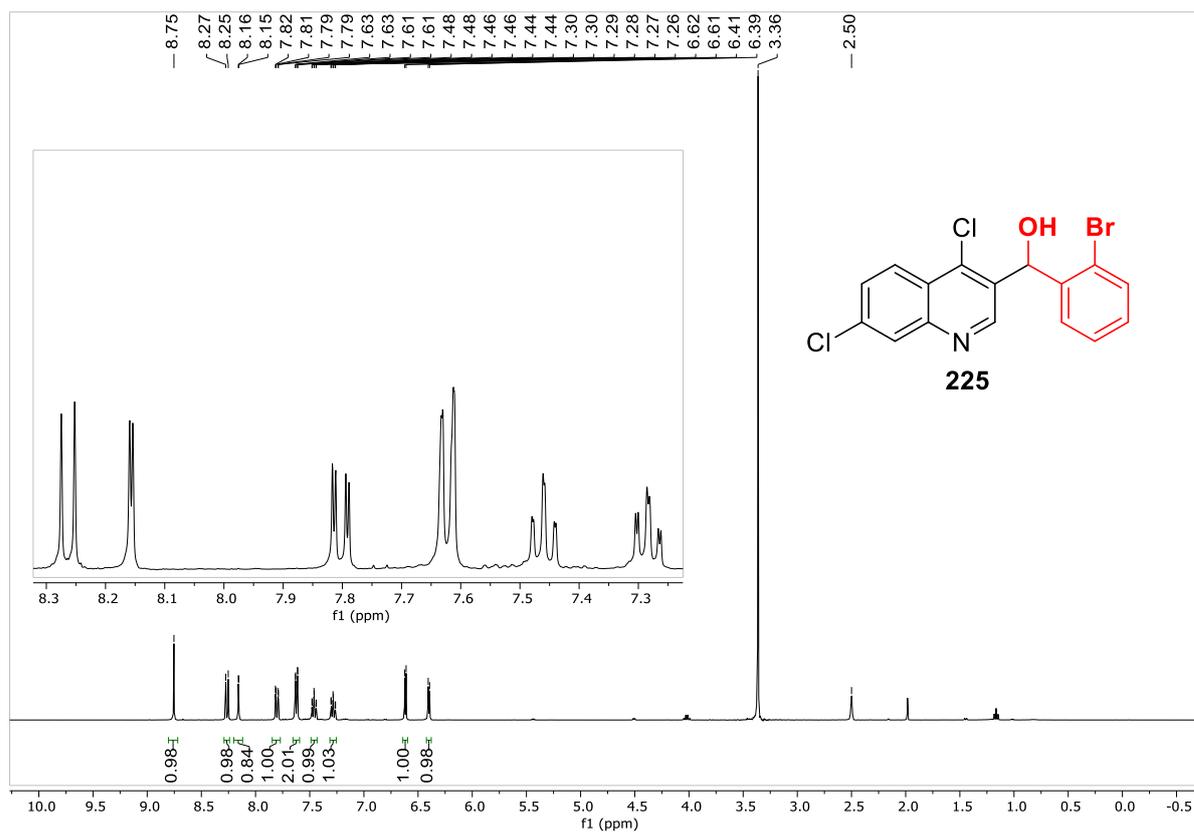
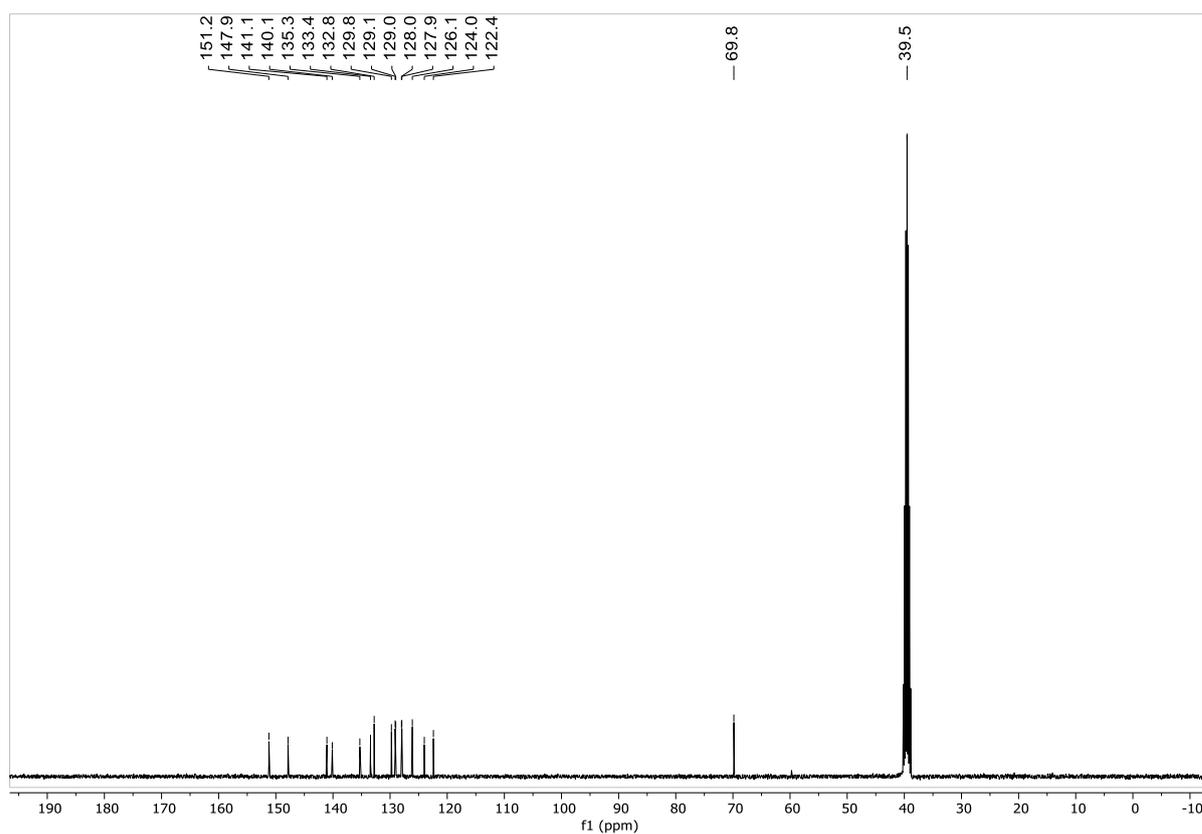
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **220**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **220**

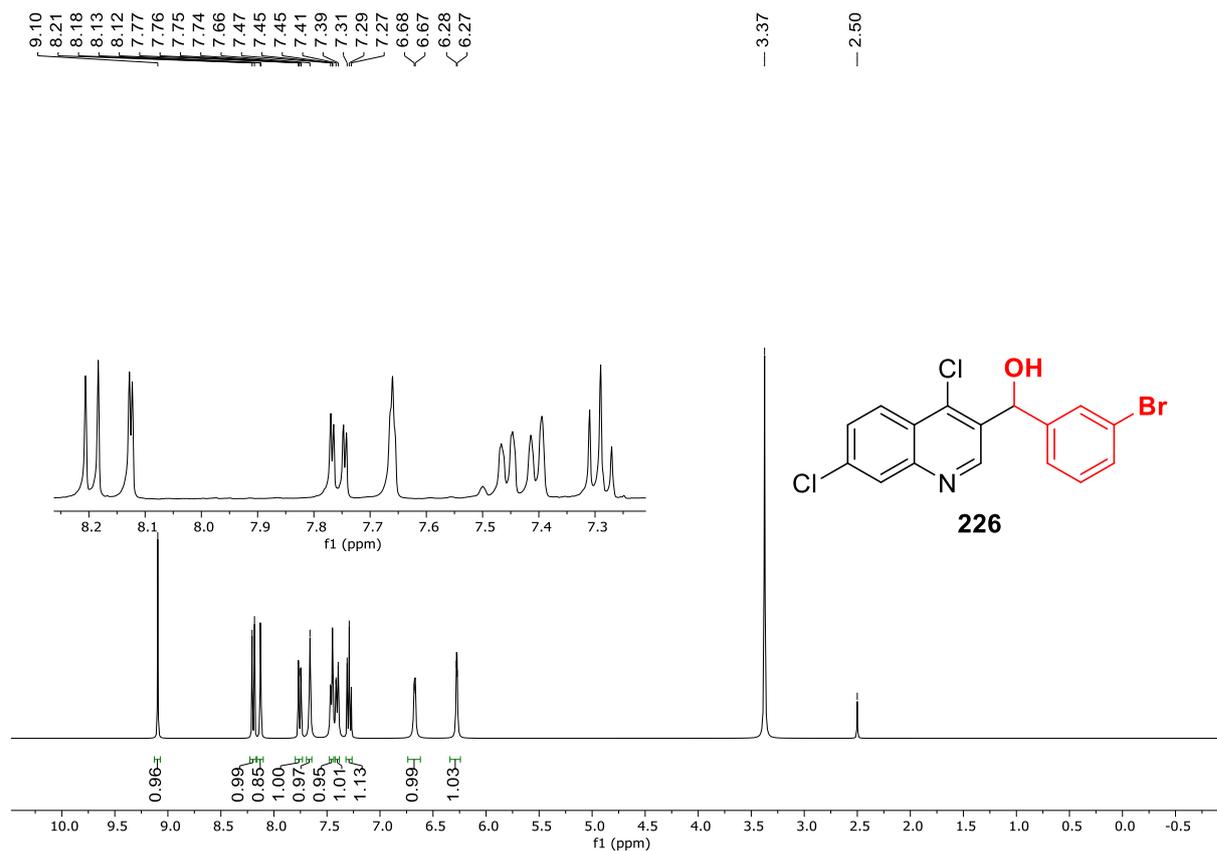
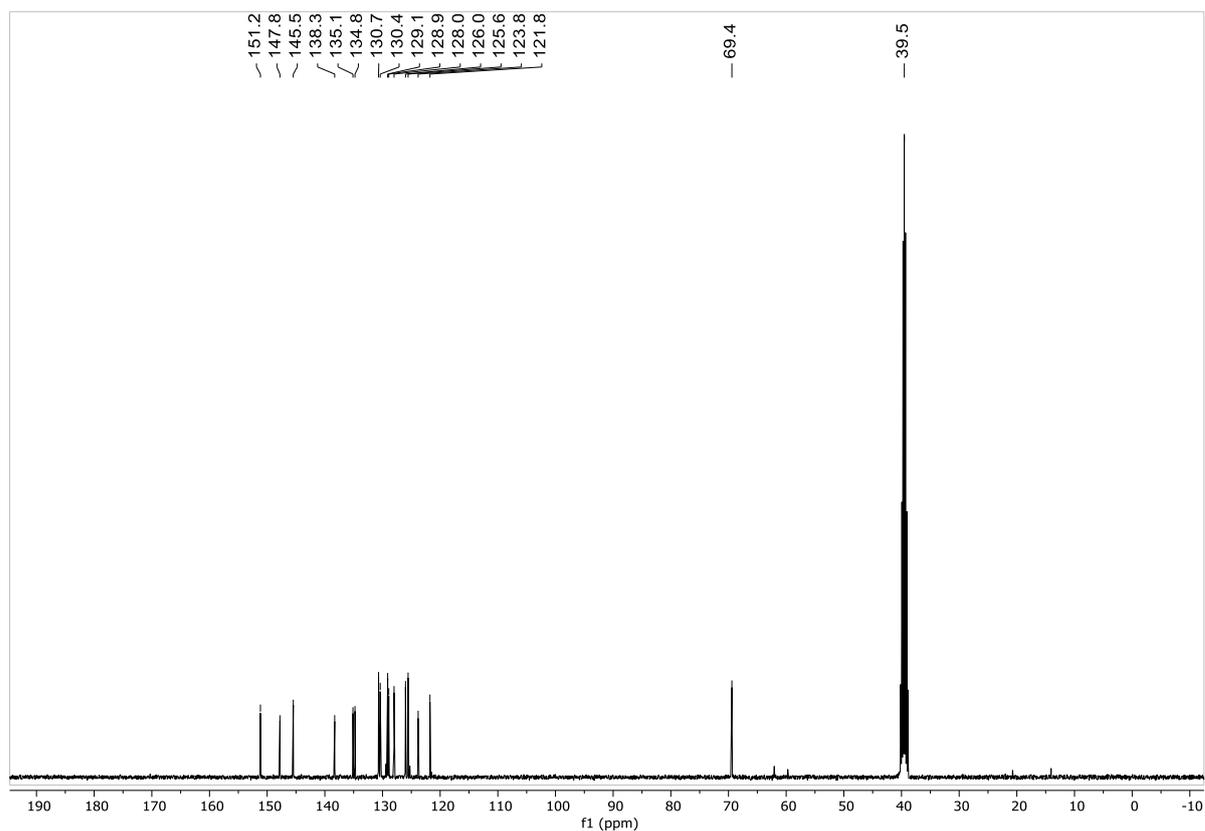
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **221**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **221**

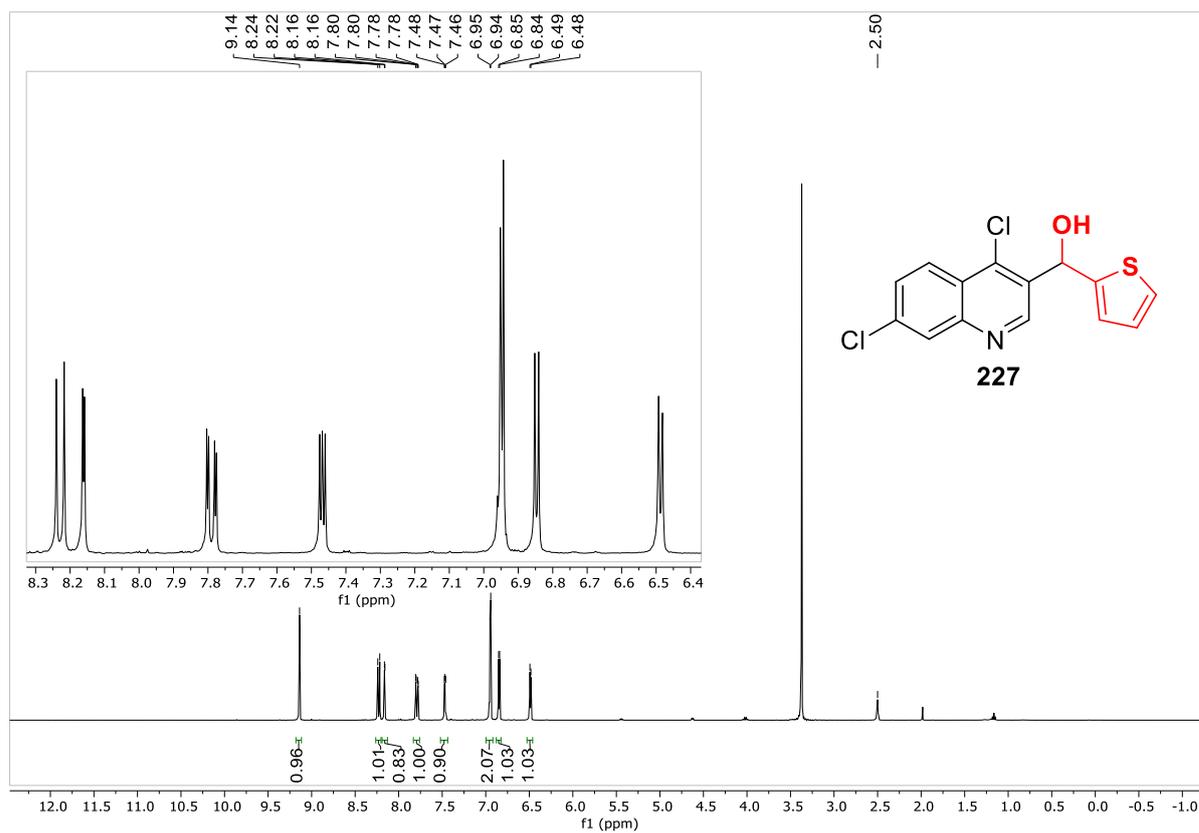
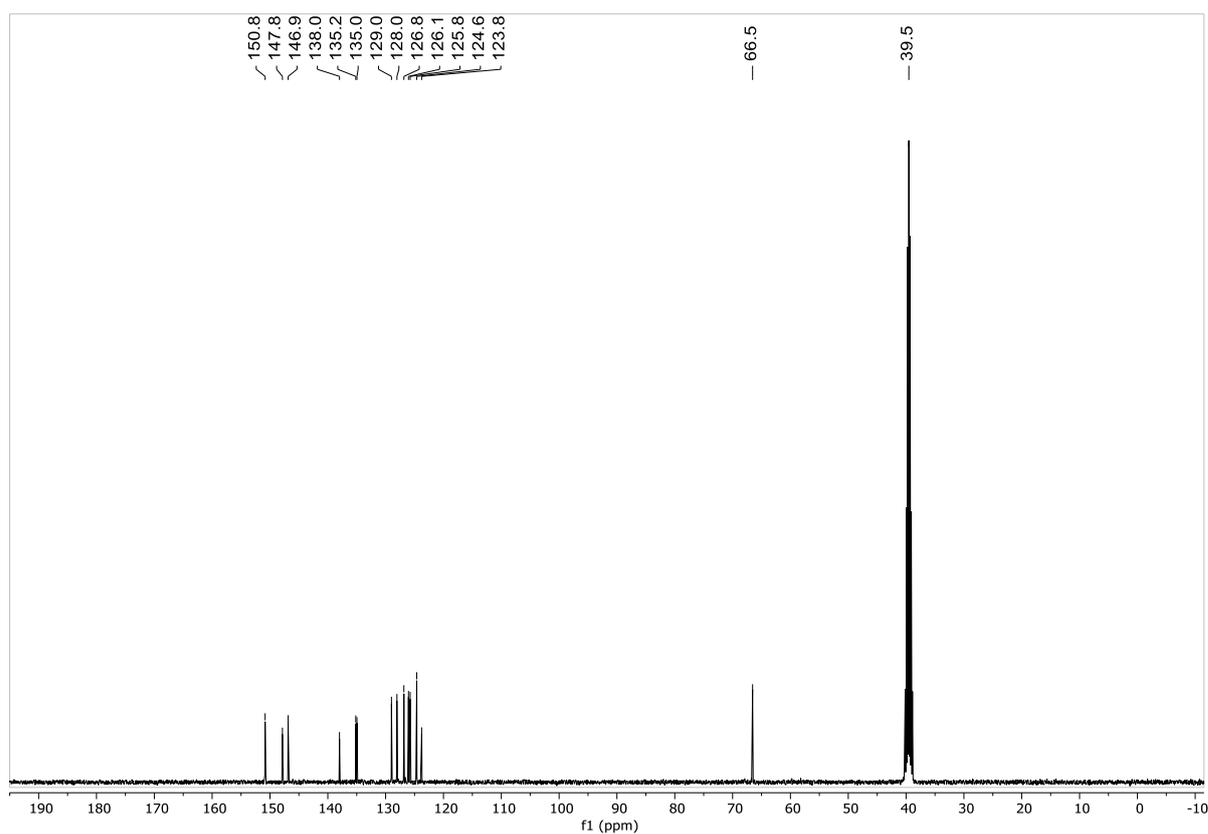
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **222**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **222**

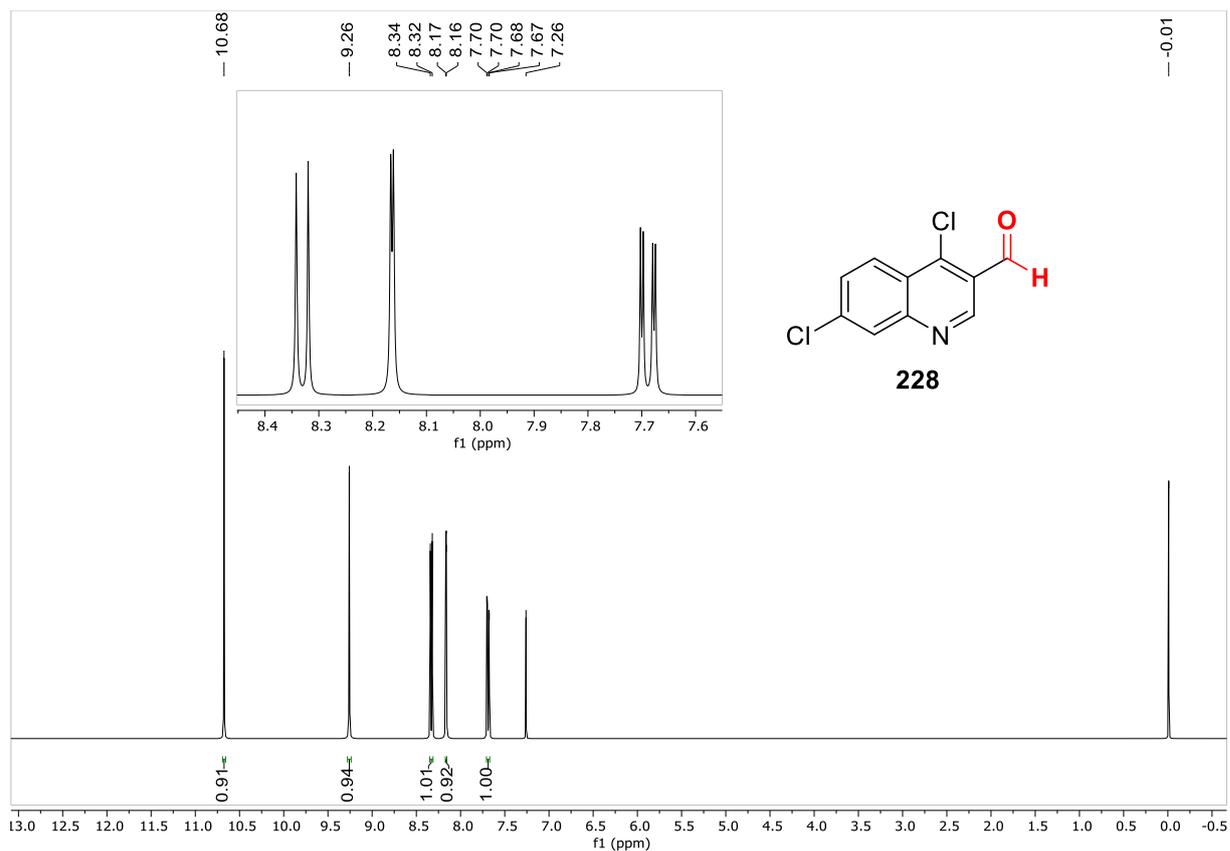
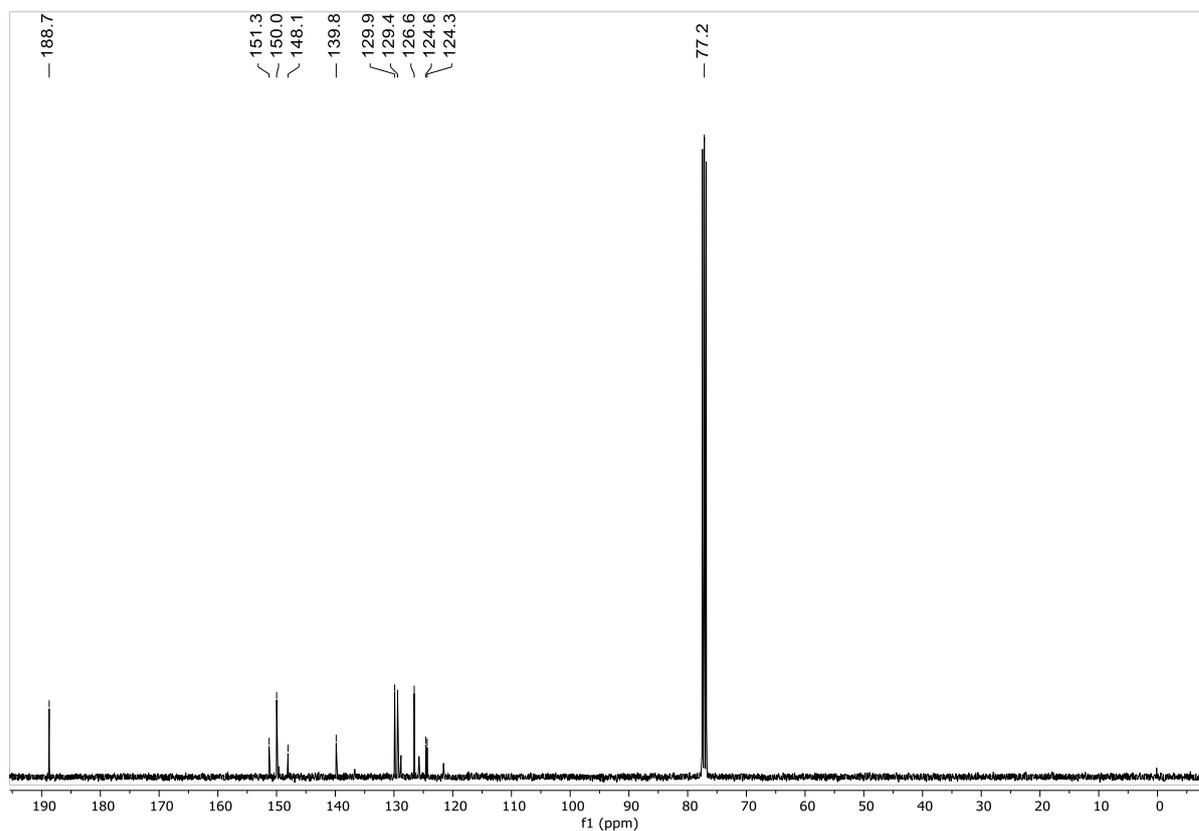
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **223**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **223**

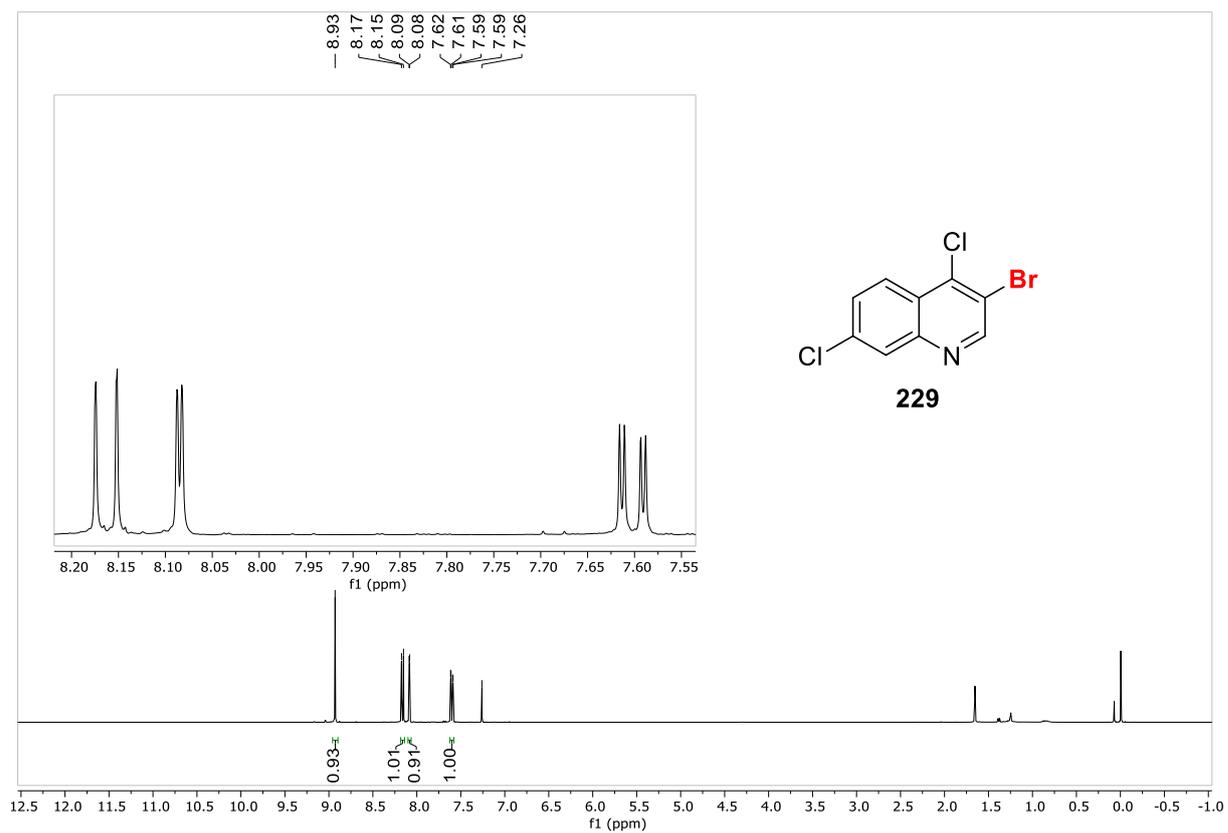
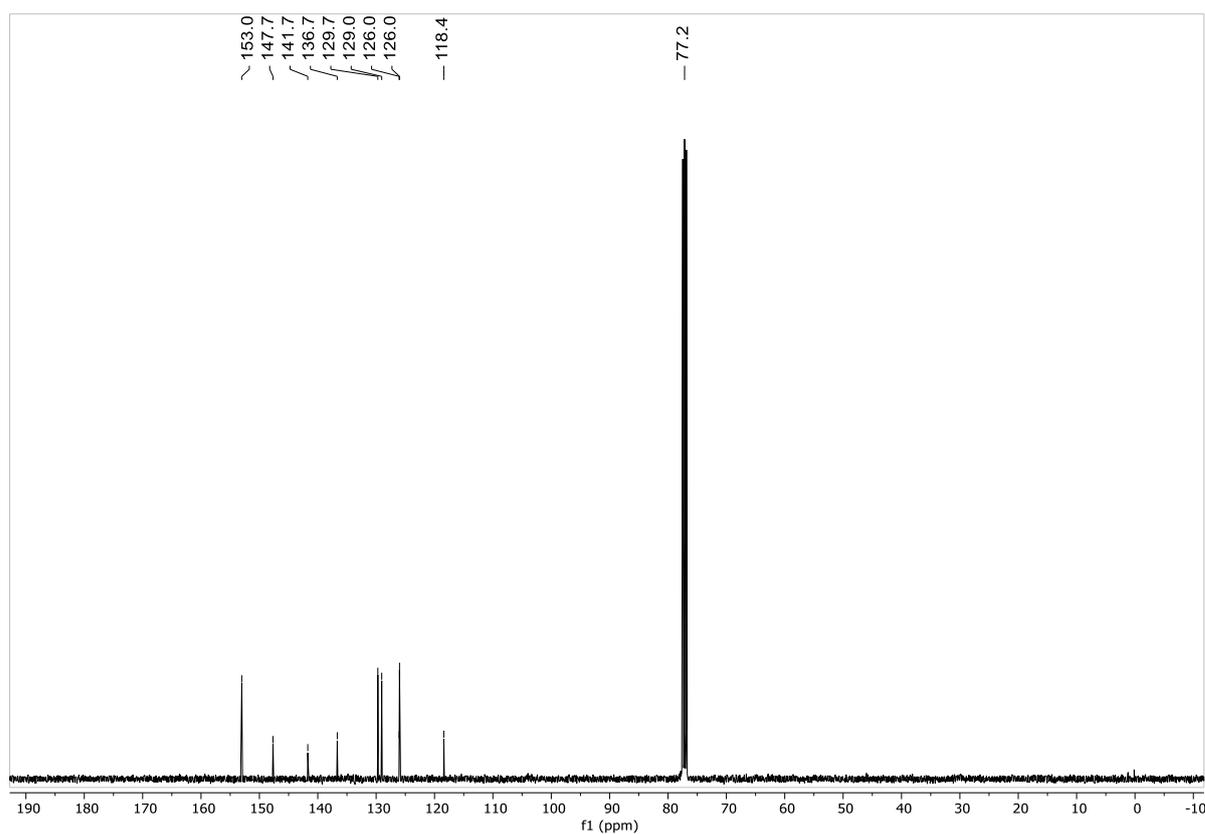
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **224**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **224**

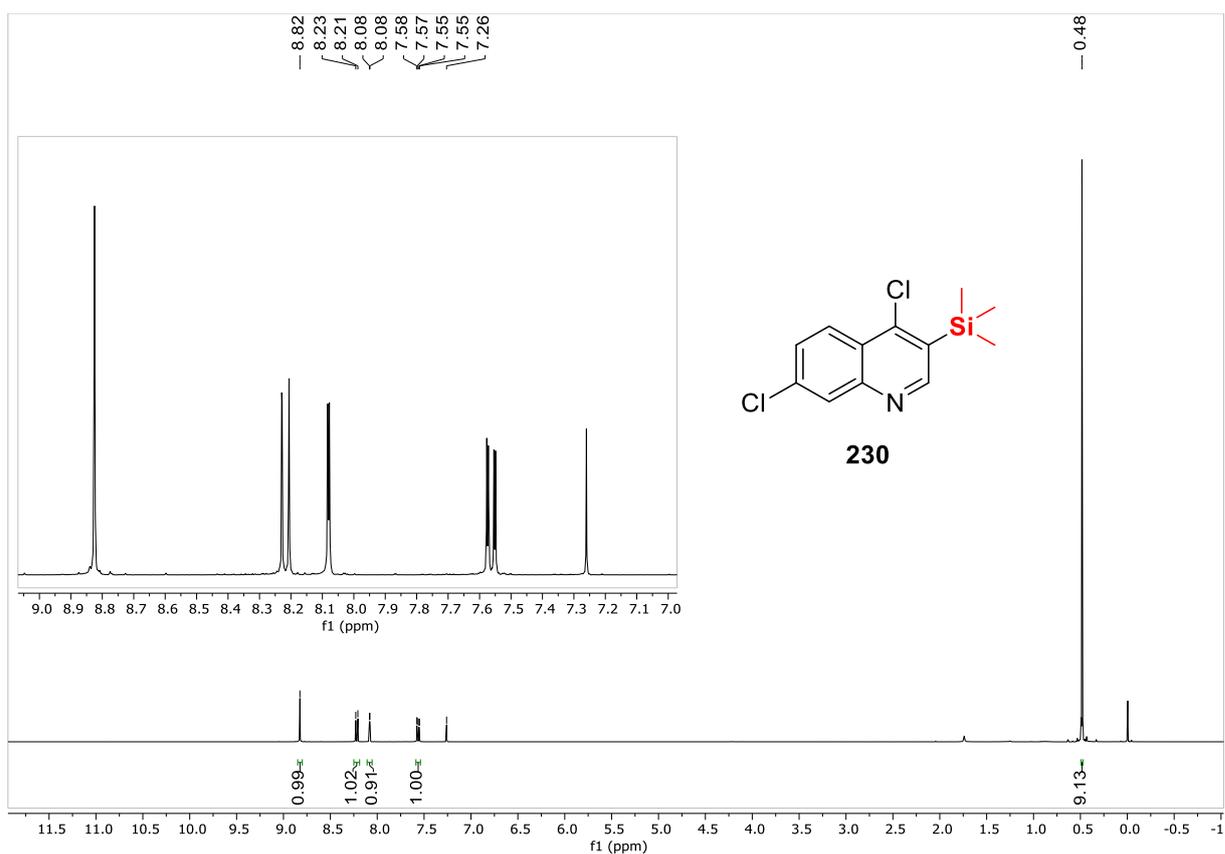
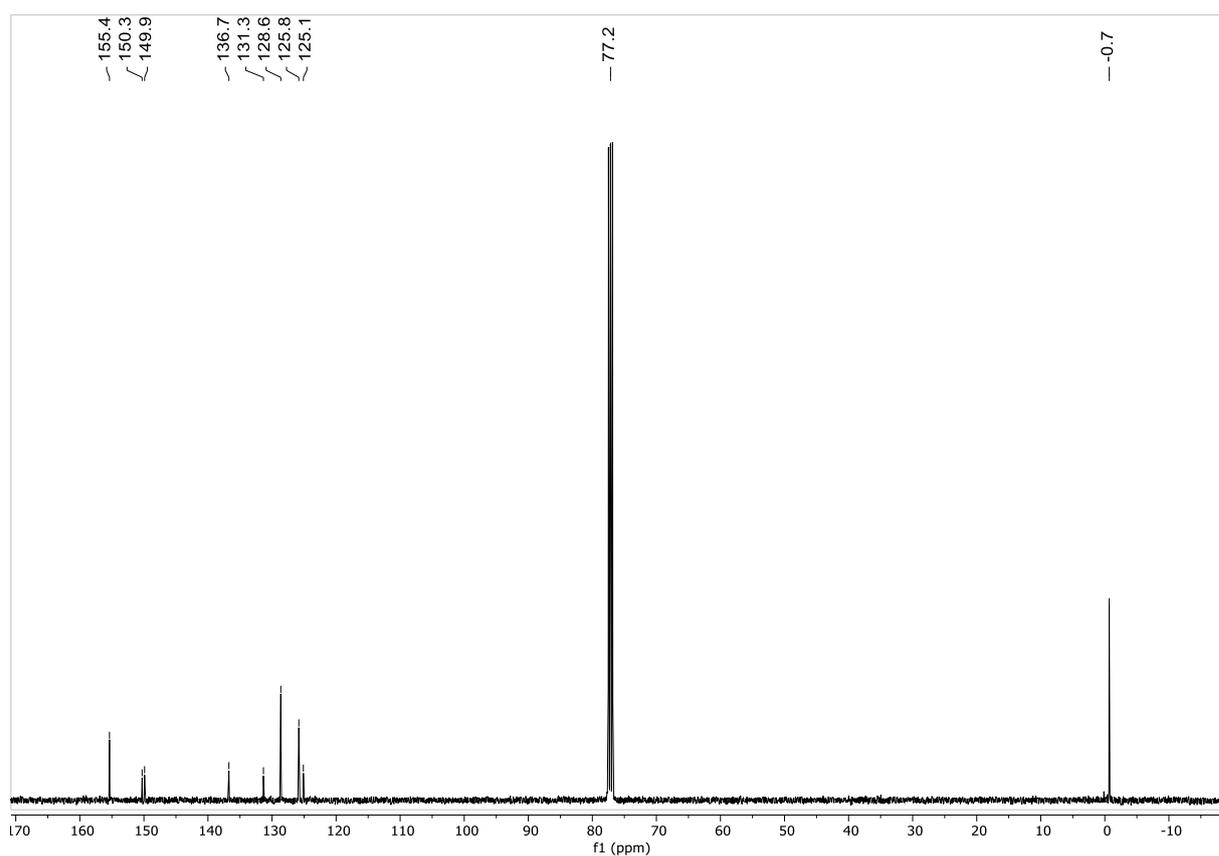
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **225**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **225**

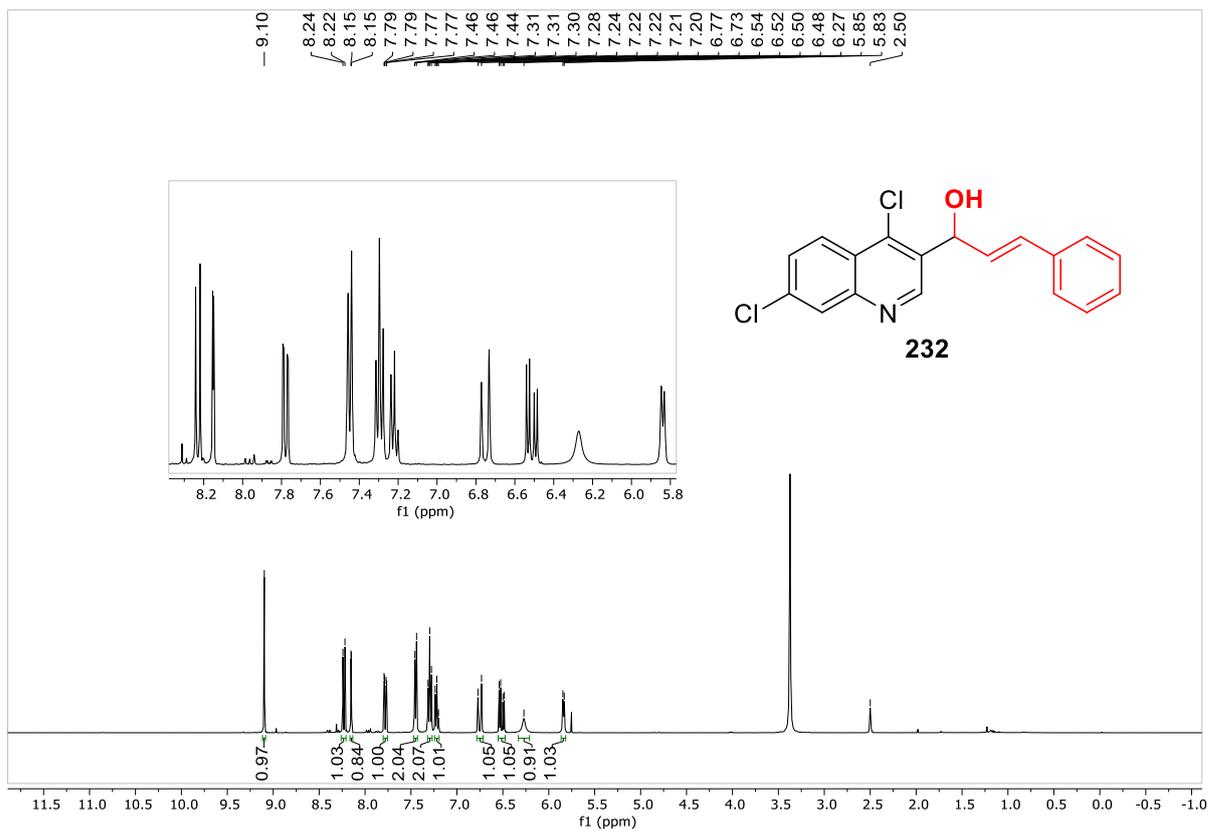
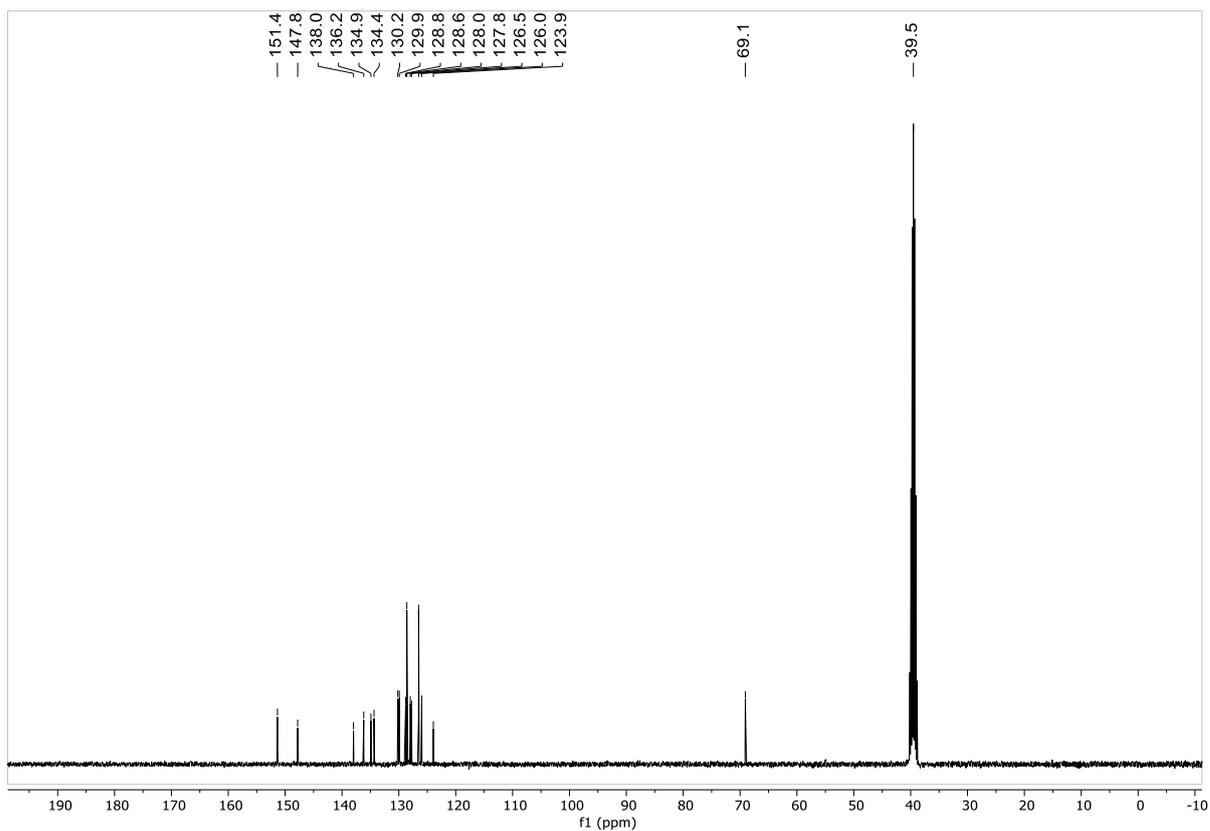
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **226**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **226**

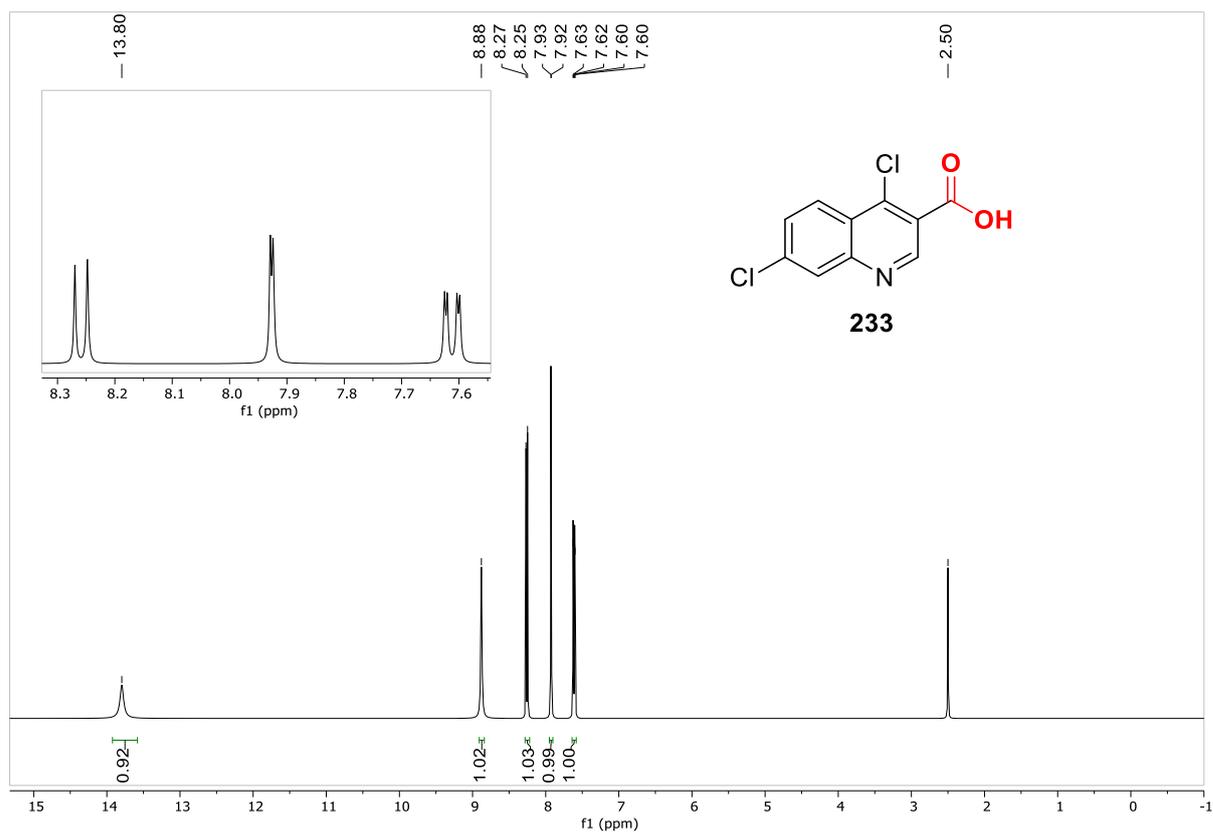
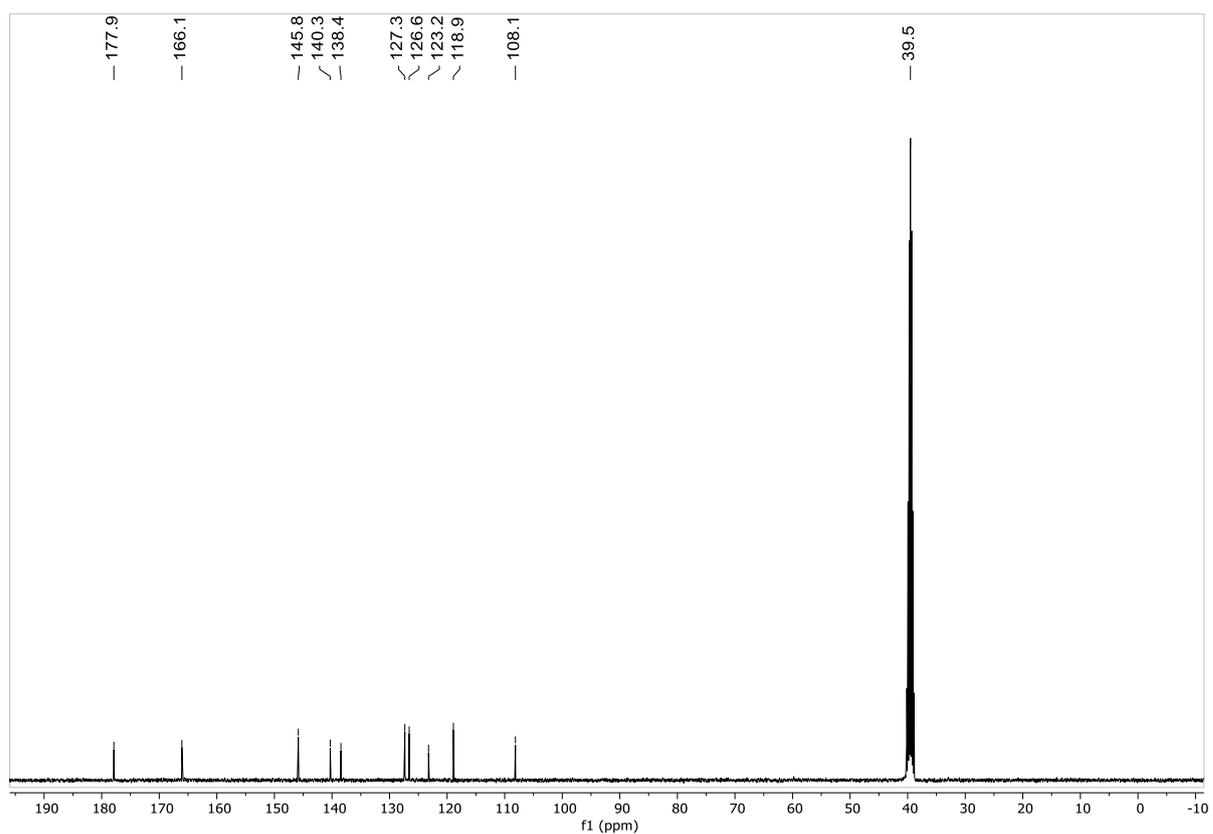
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **227**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **227**

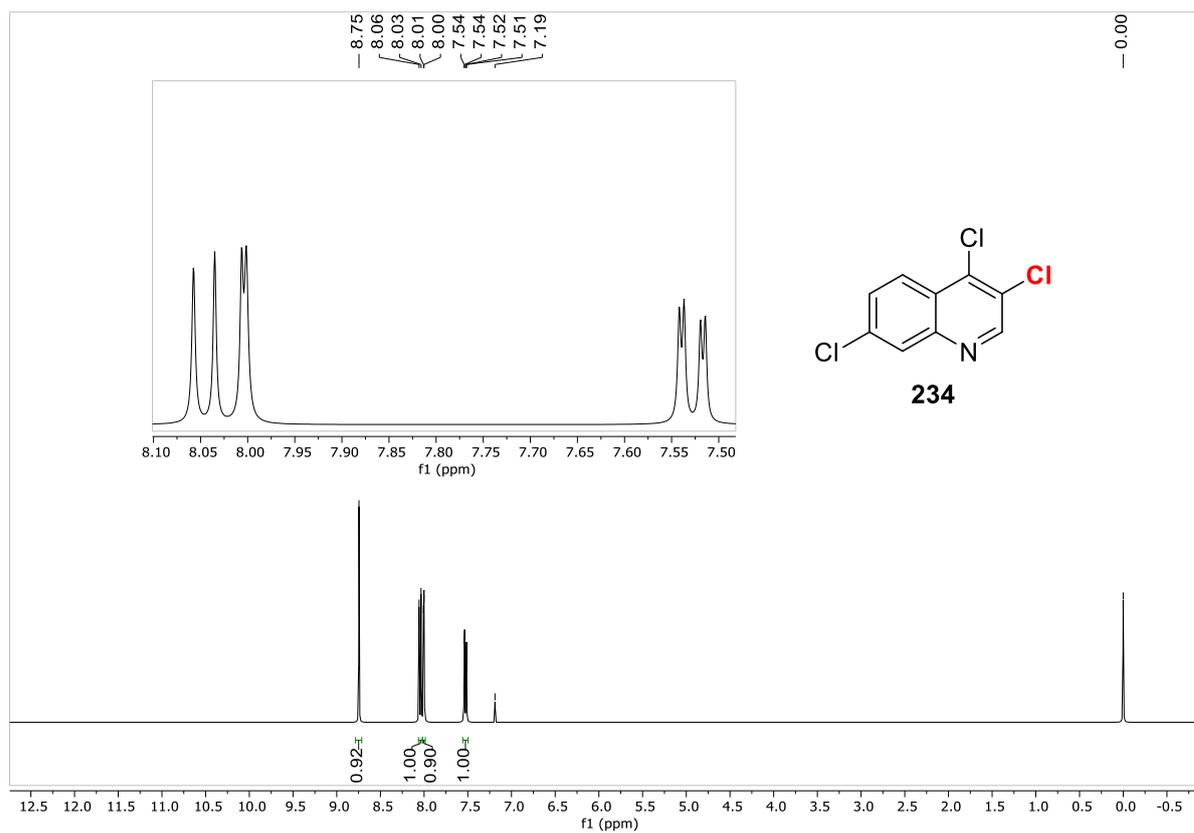
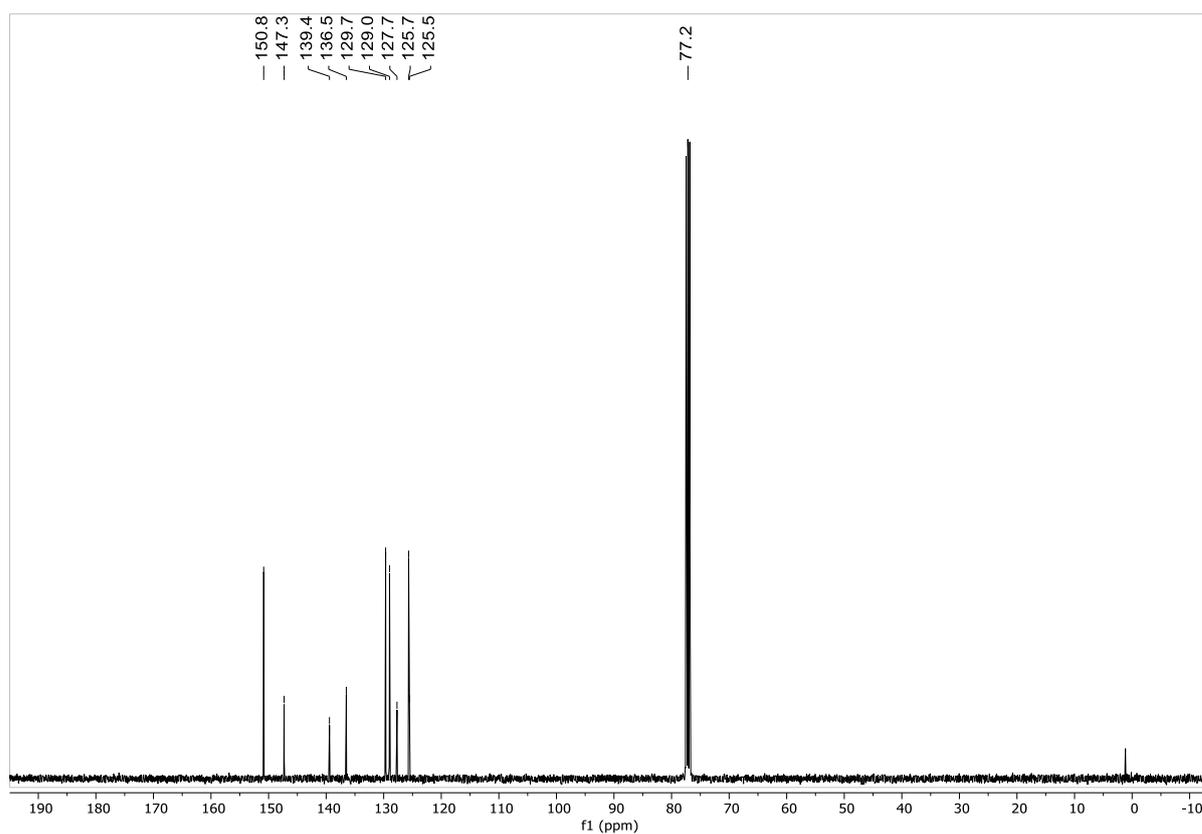
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **228**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **228**

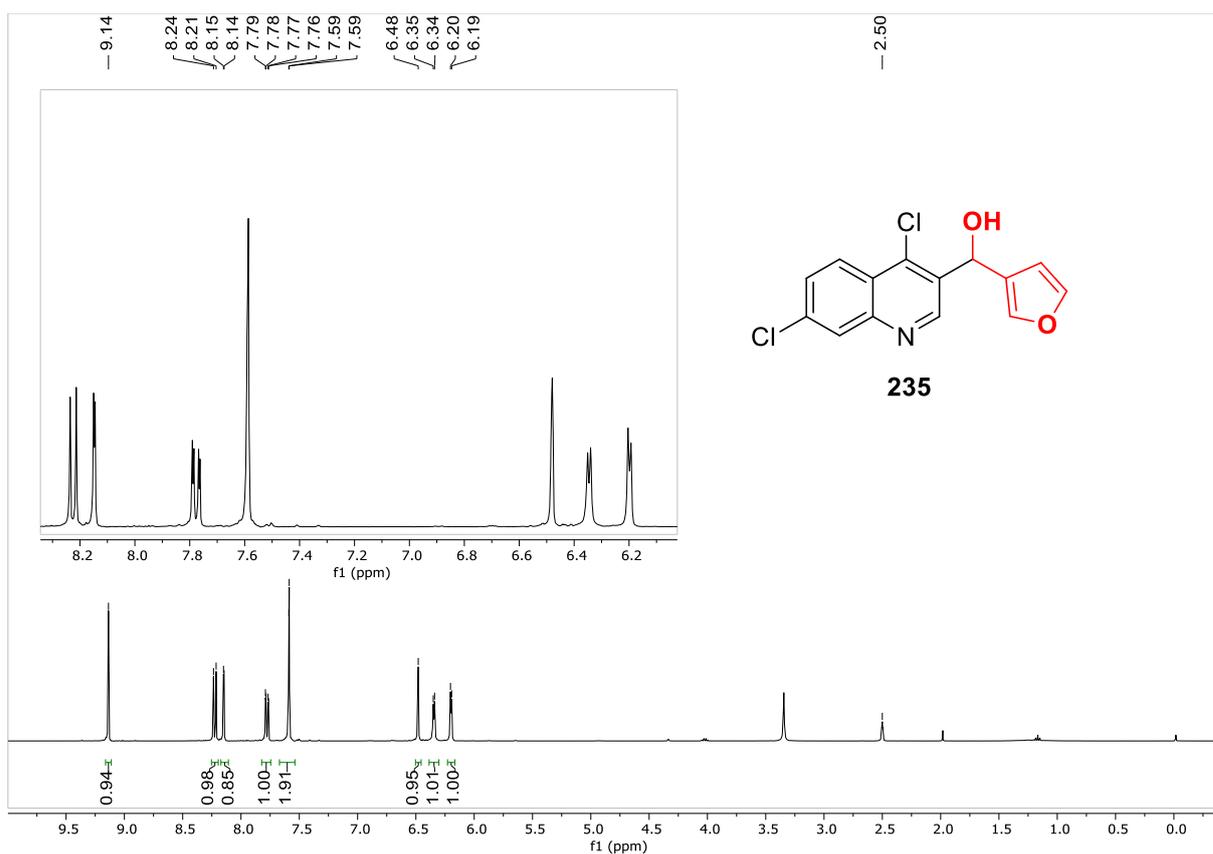
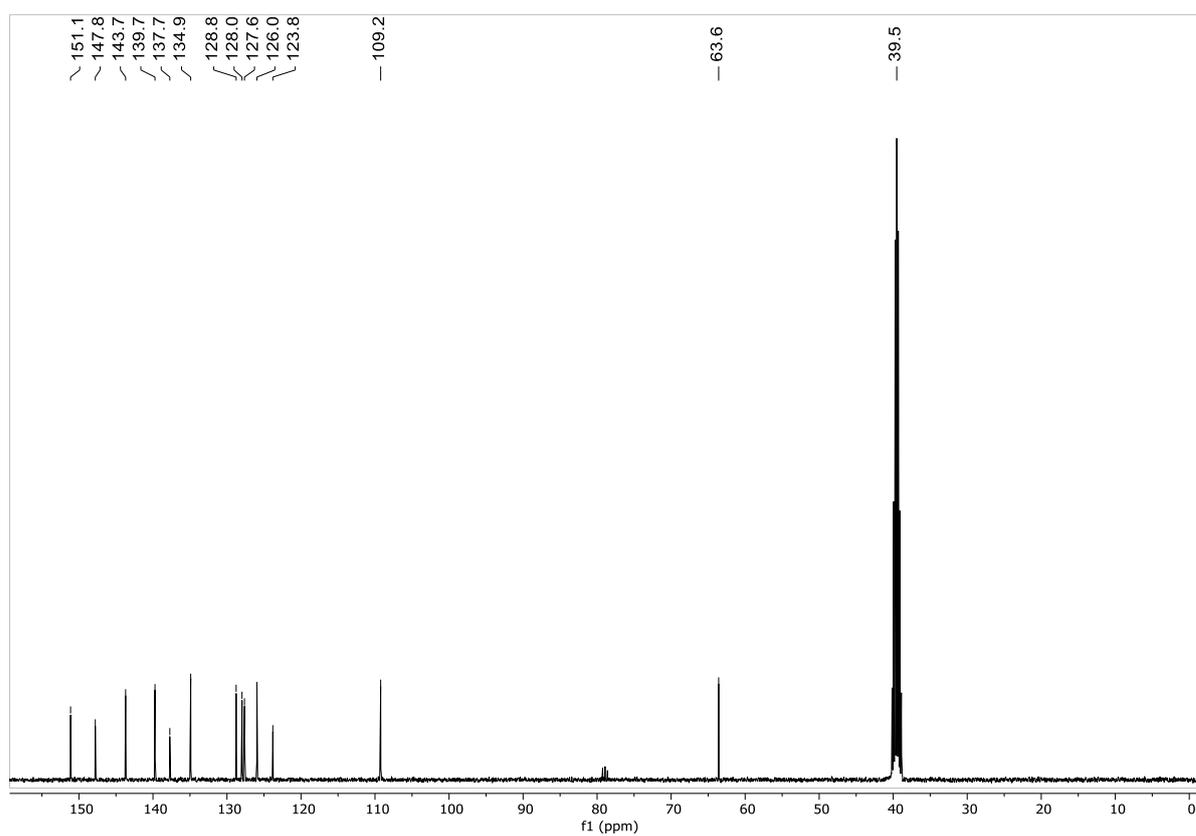
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **229**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **229**

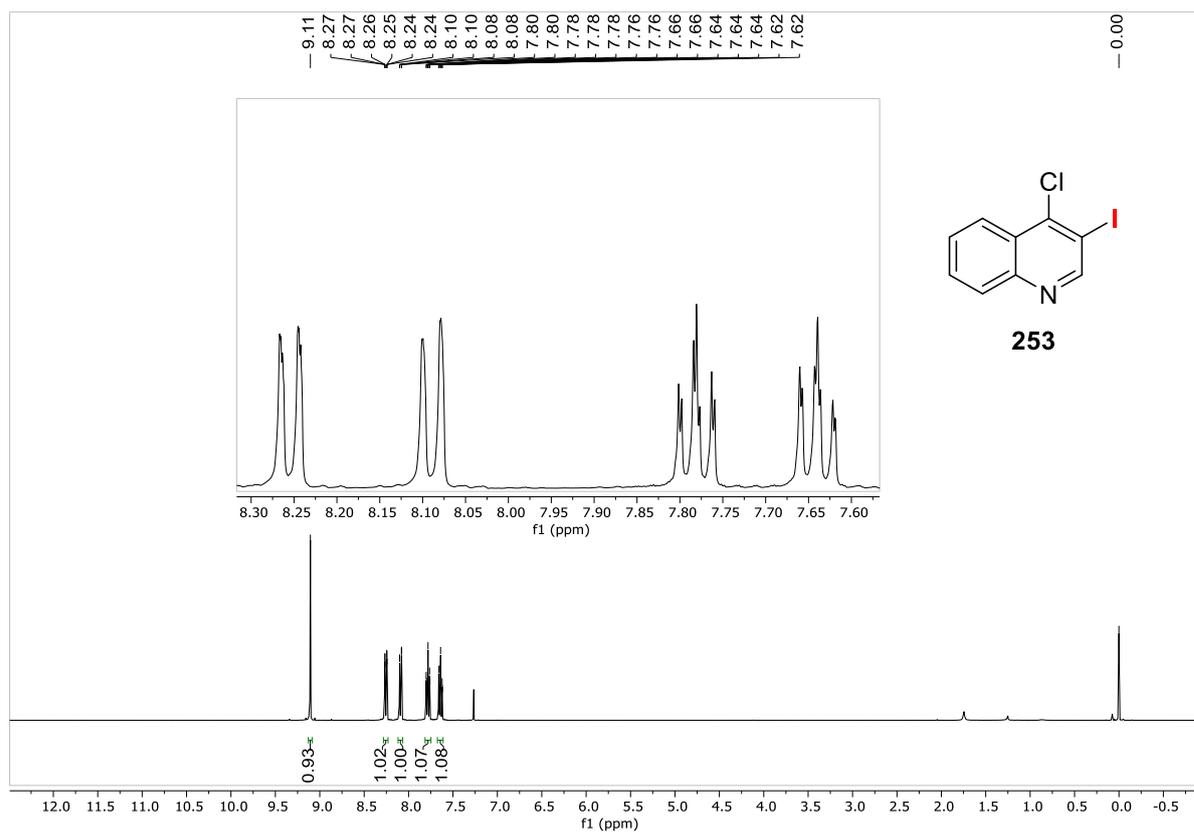
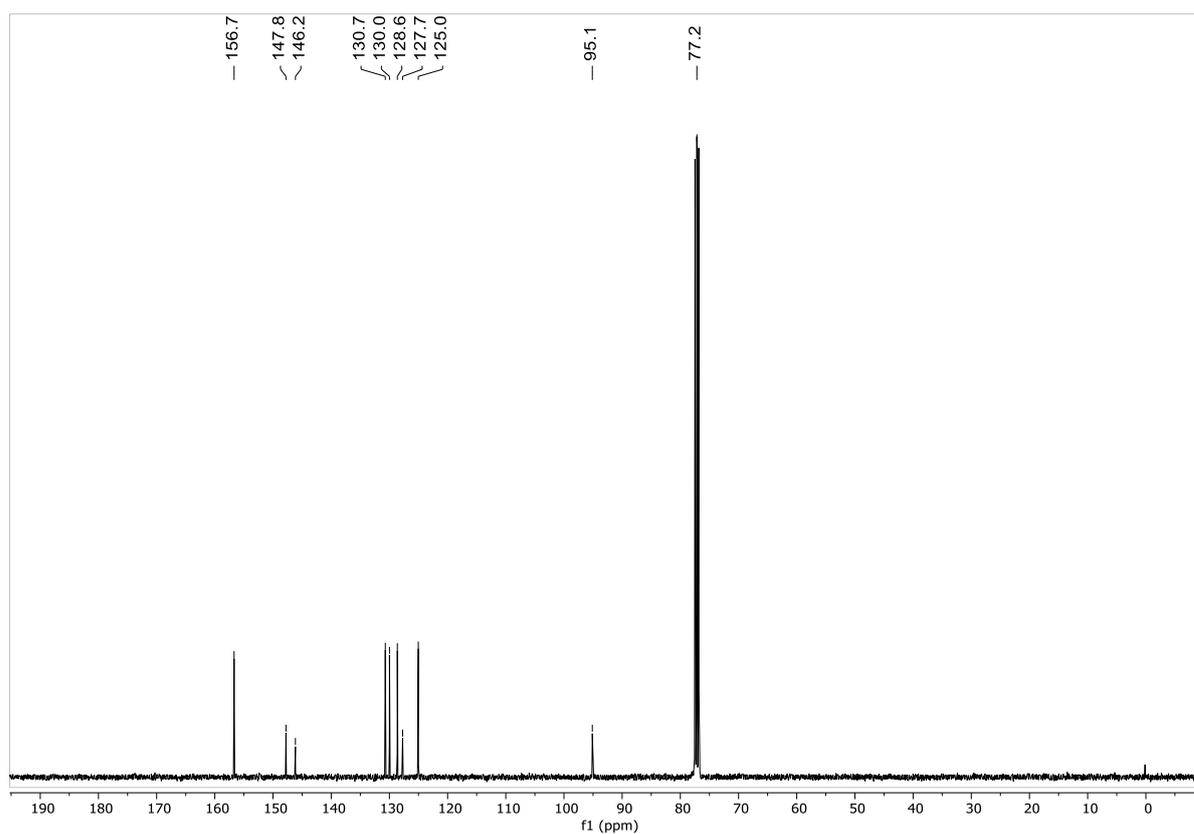
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **230**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **230**

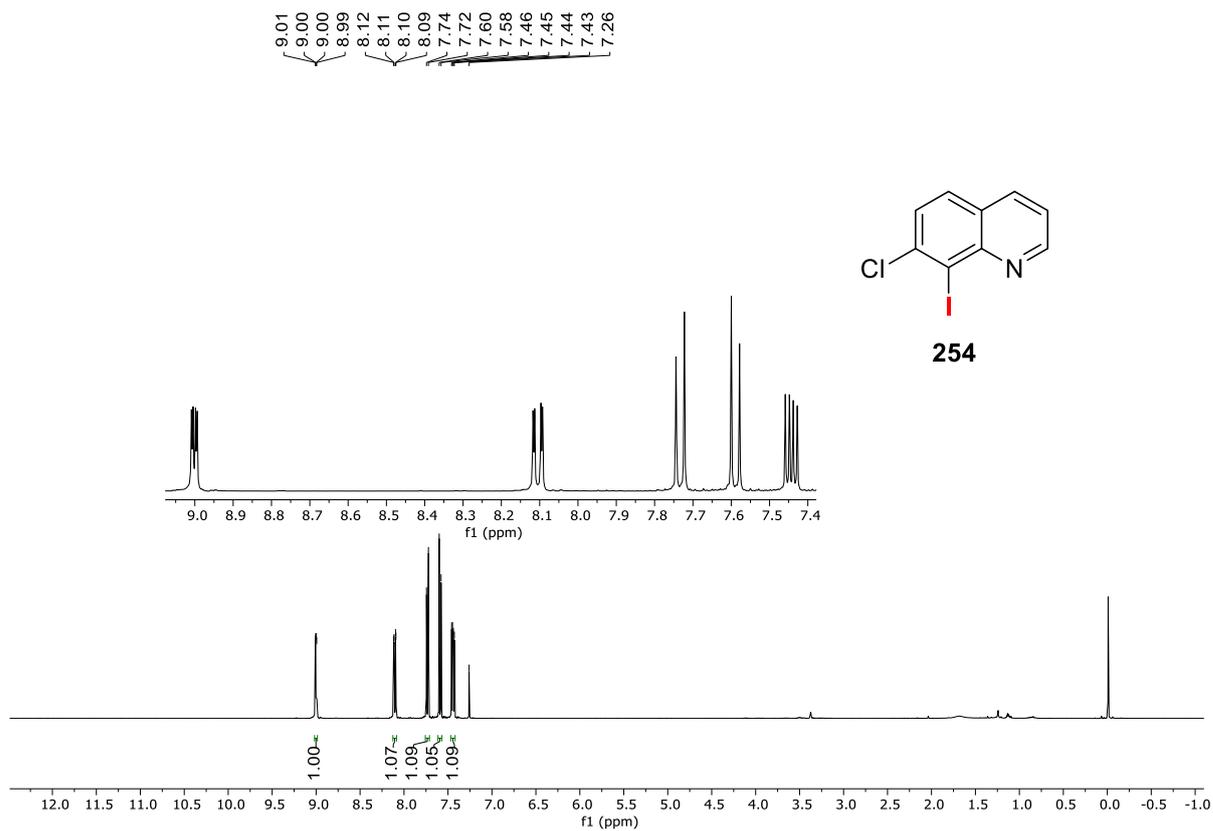
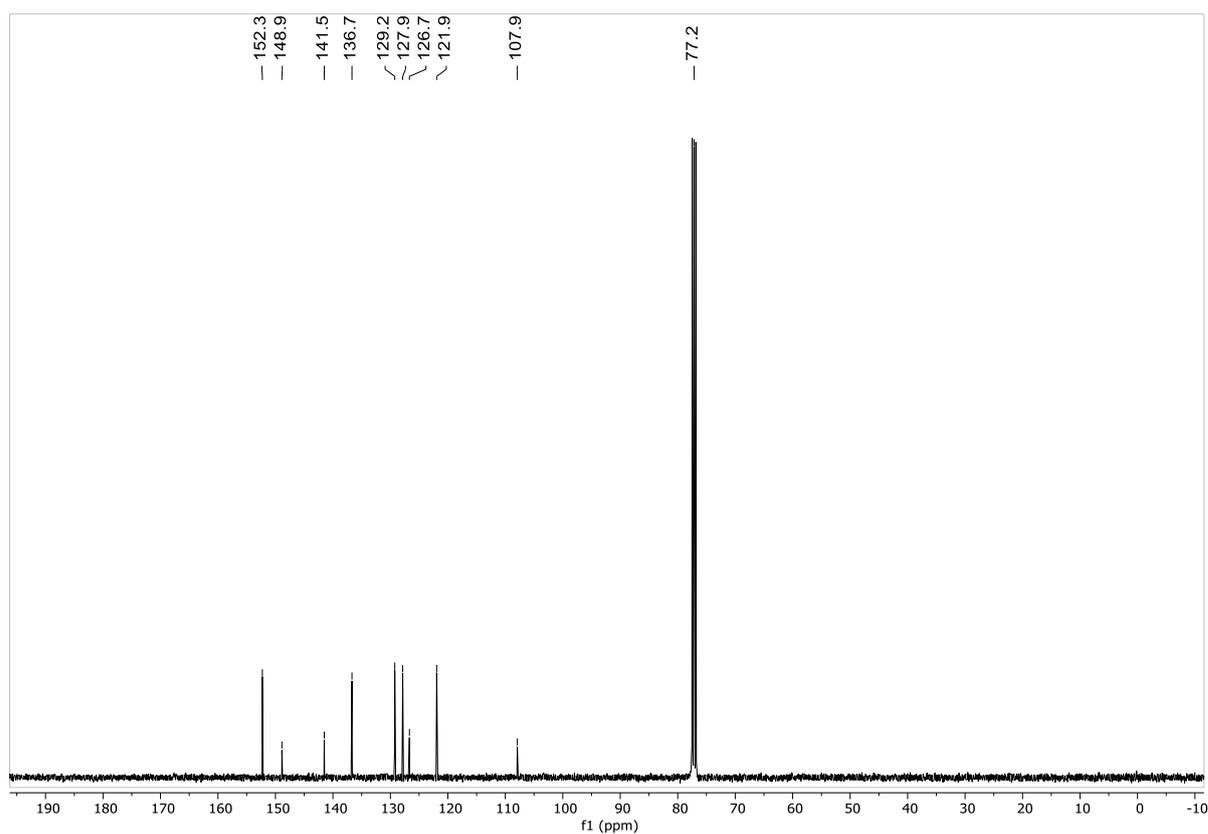
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **232**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **232**

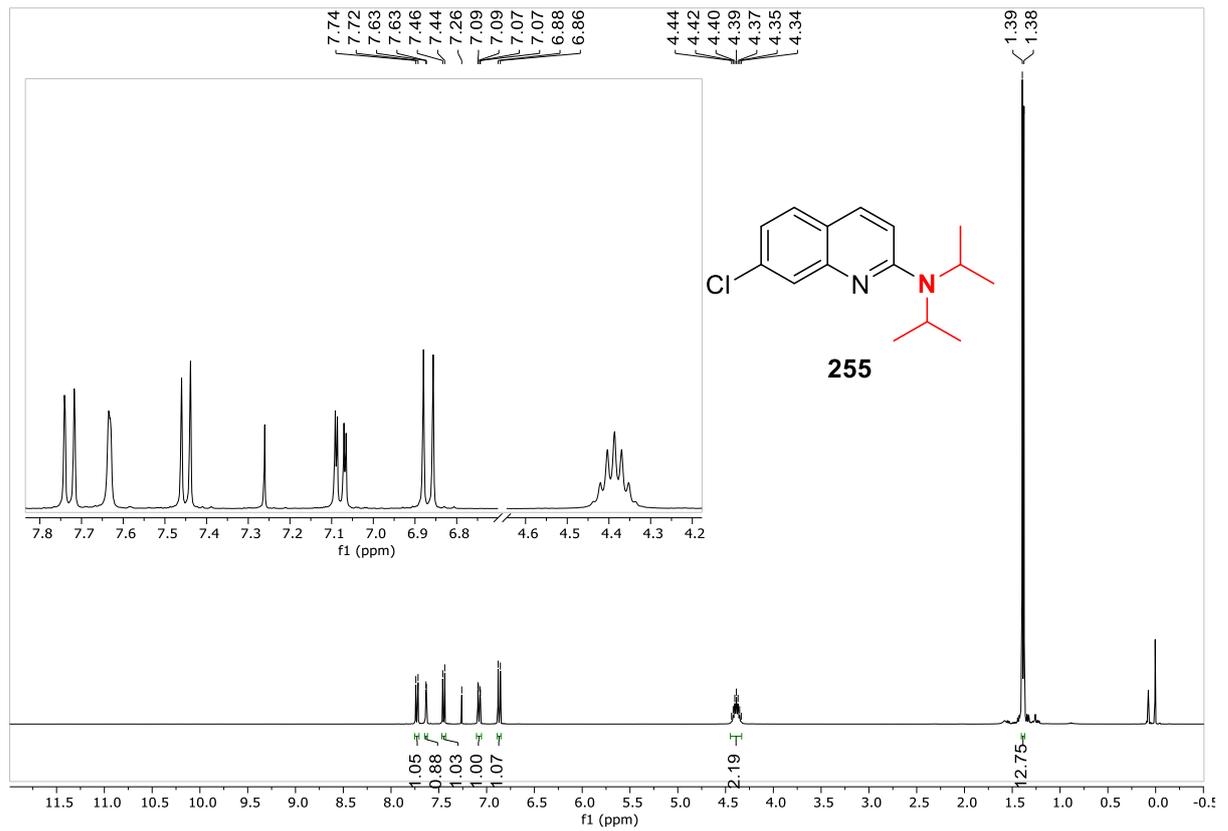
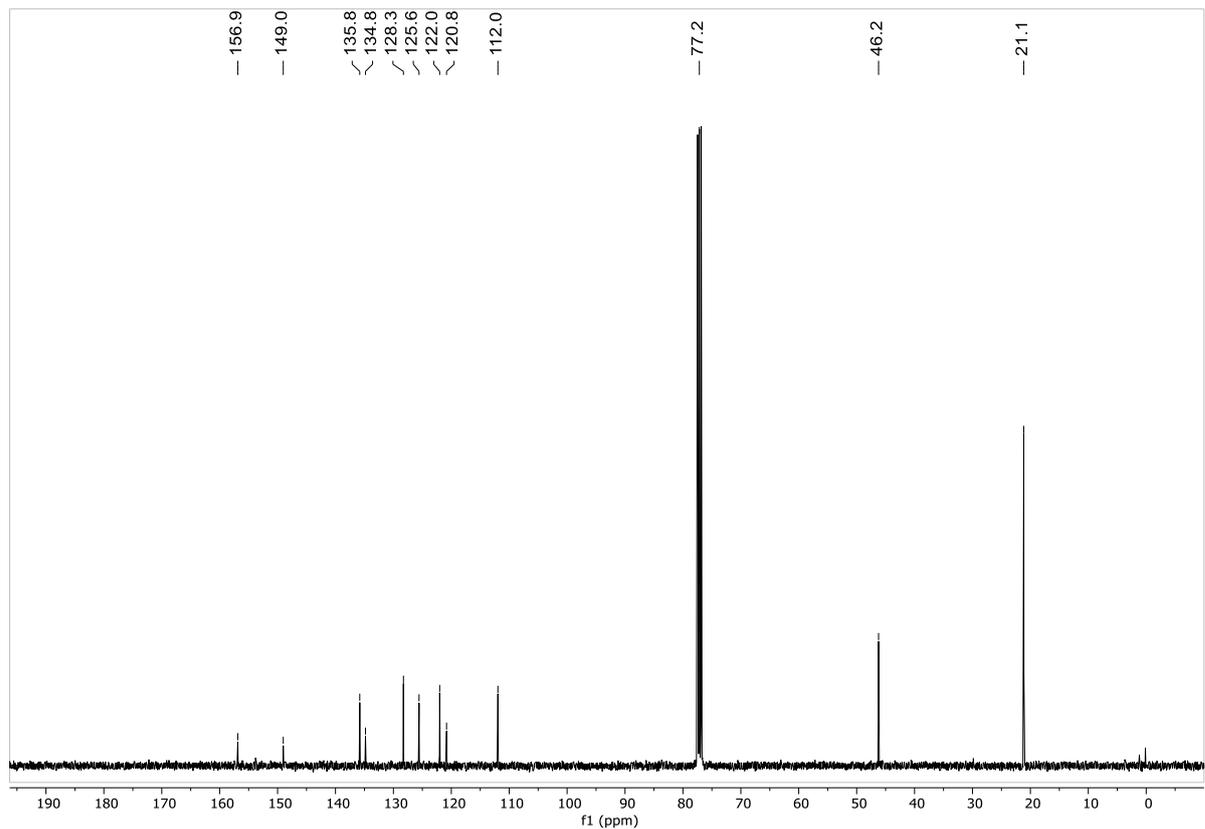
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **233**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **233**

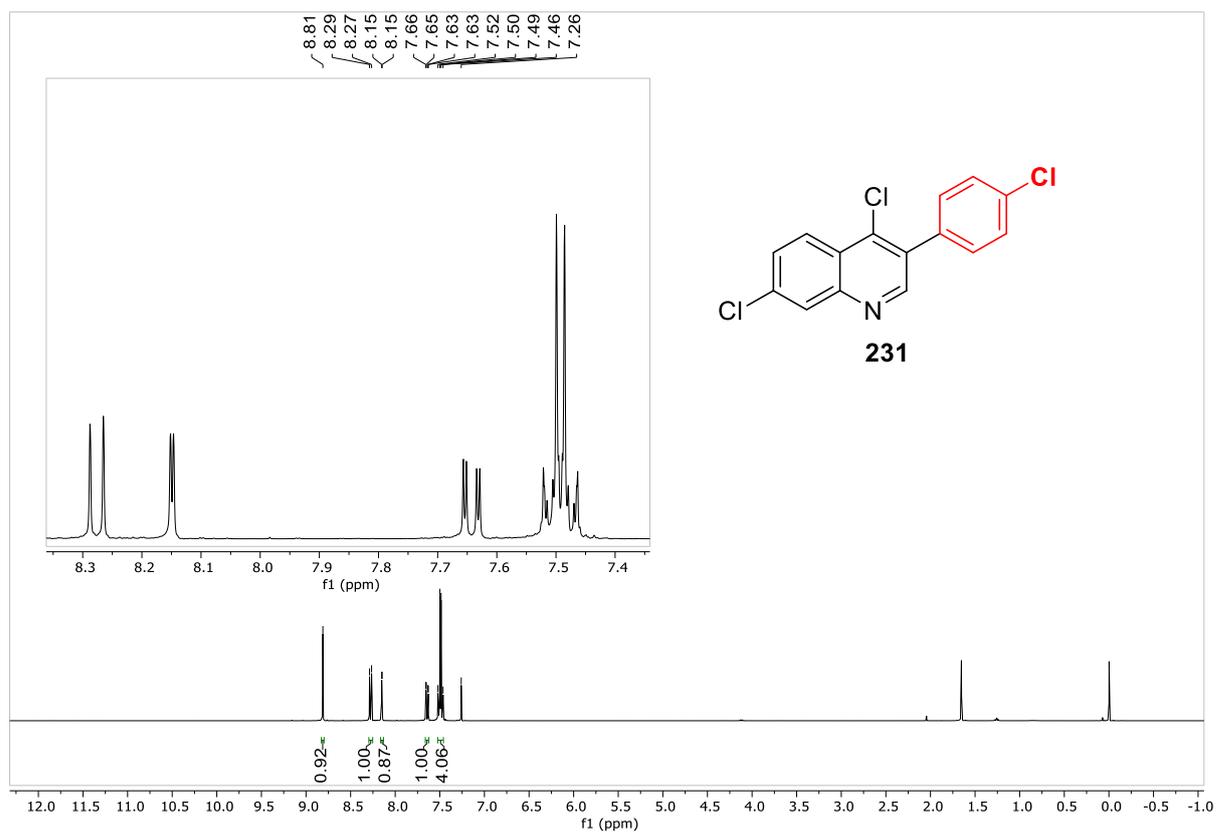
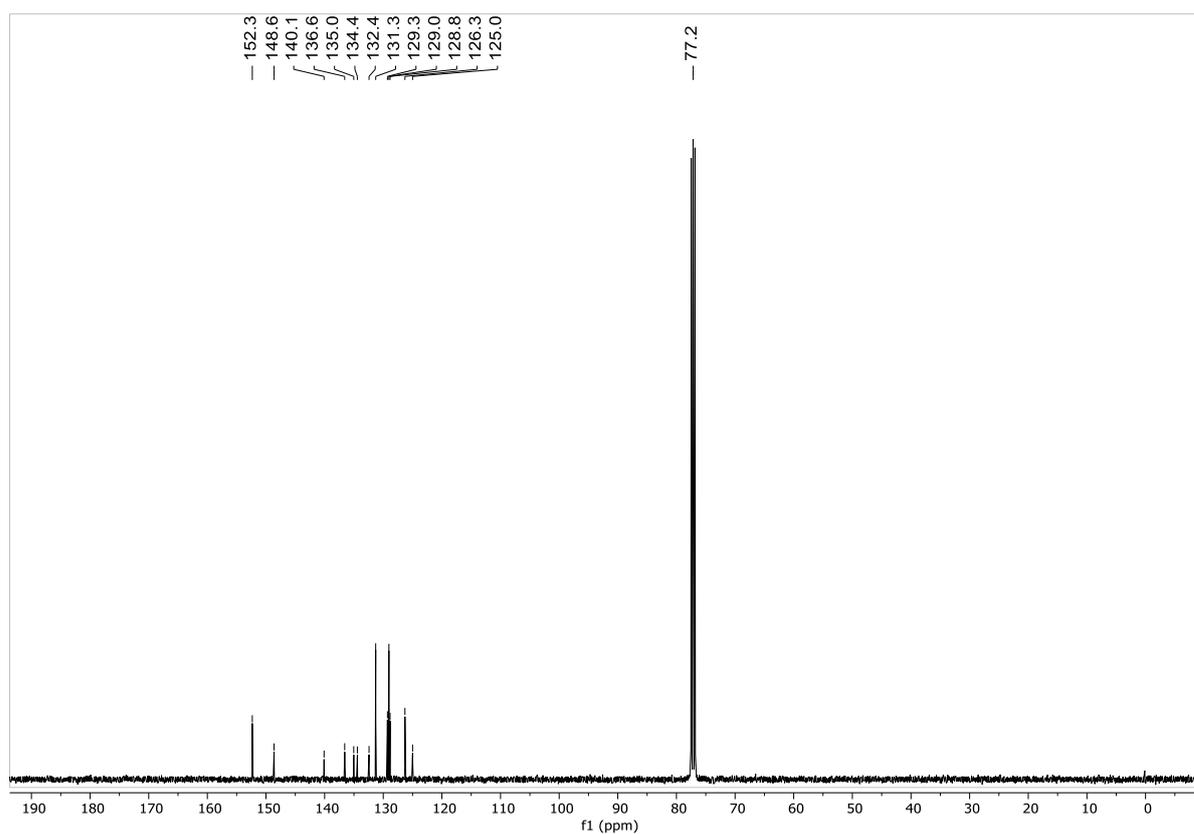
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **234**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **234**

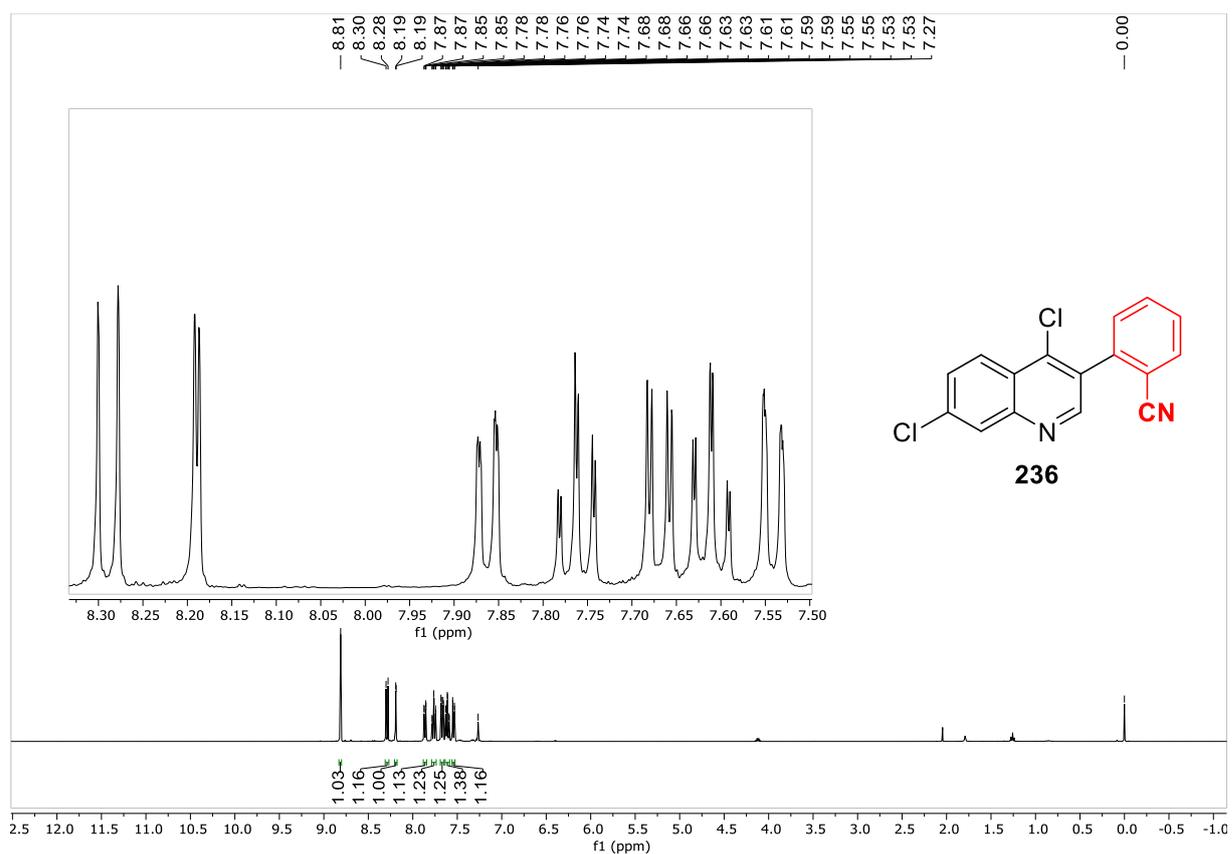
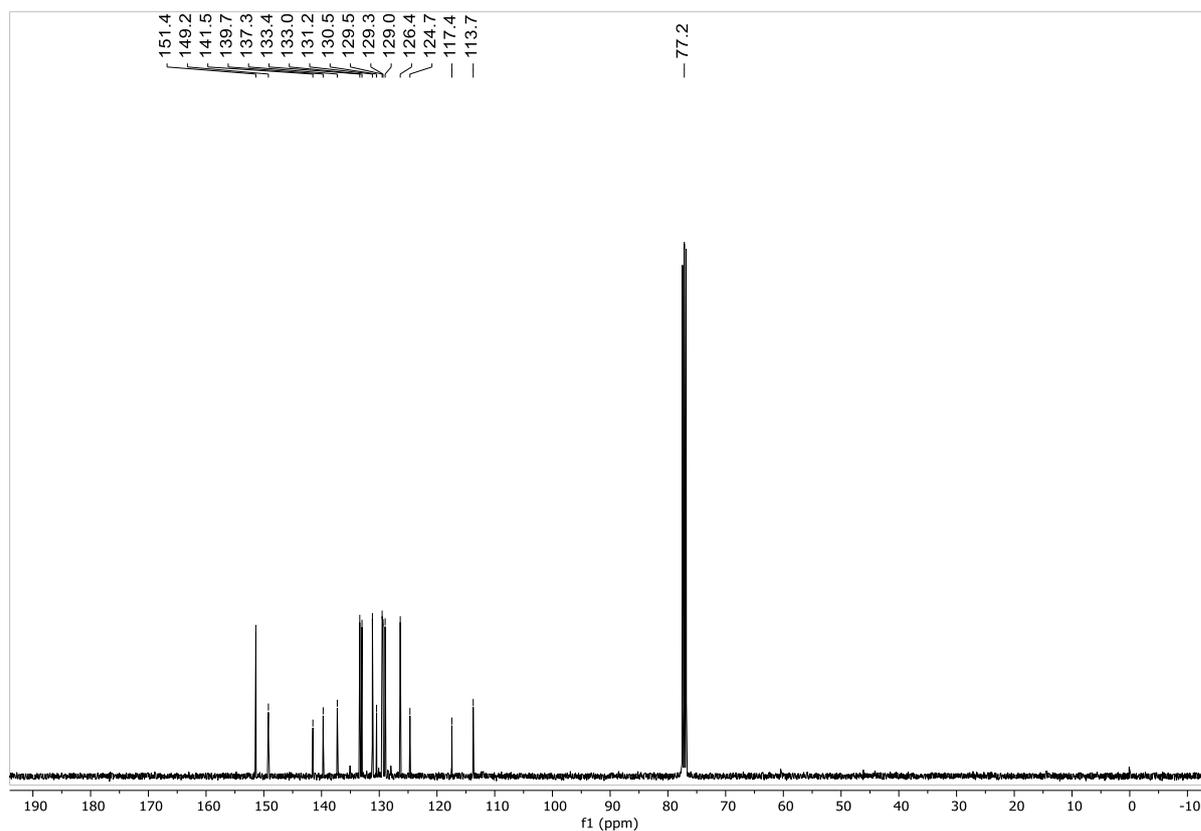
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **235**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **235**

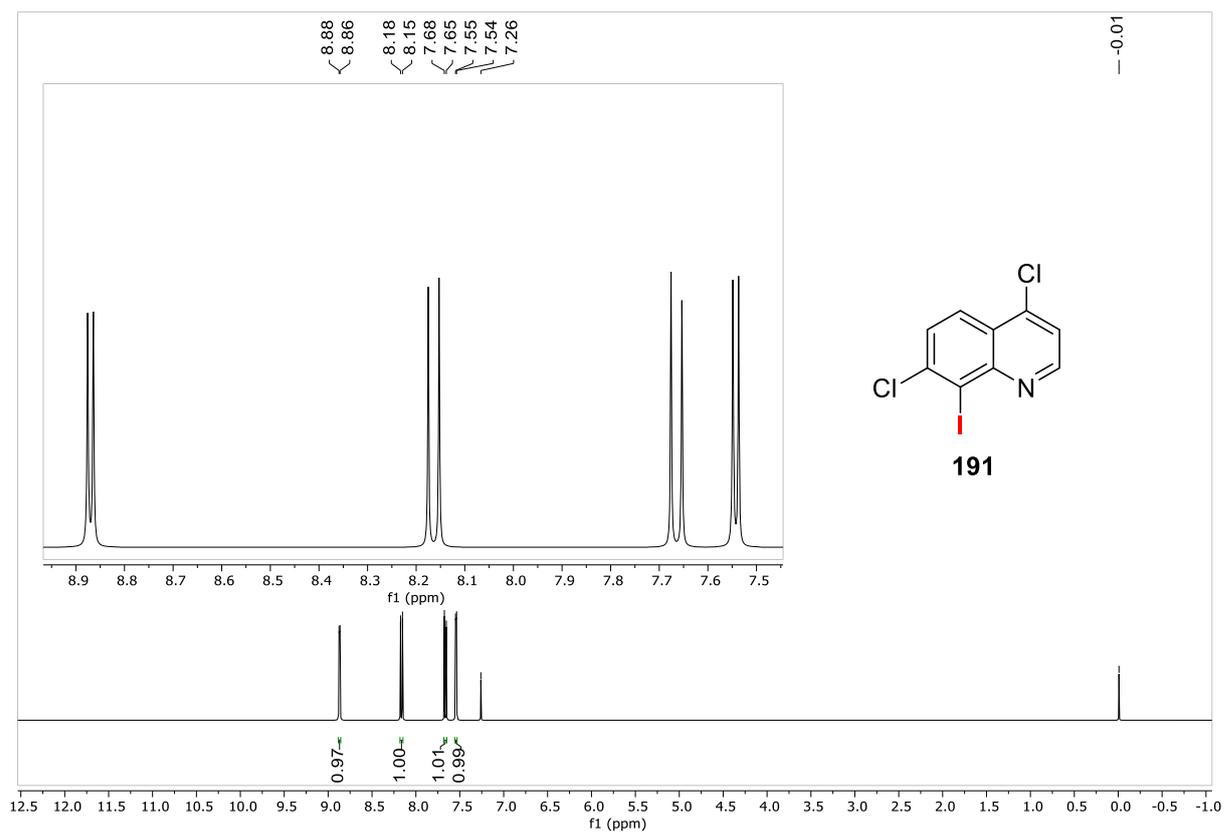
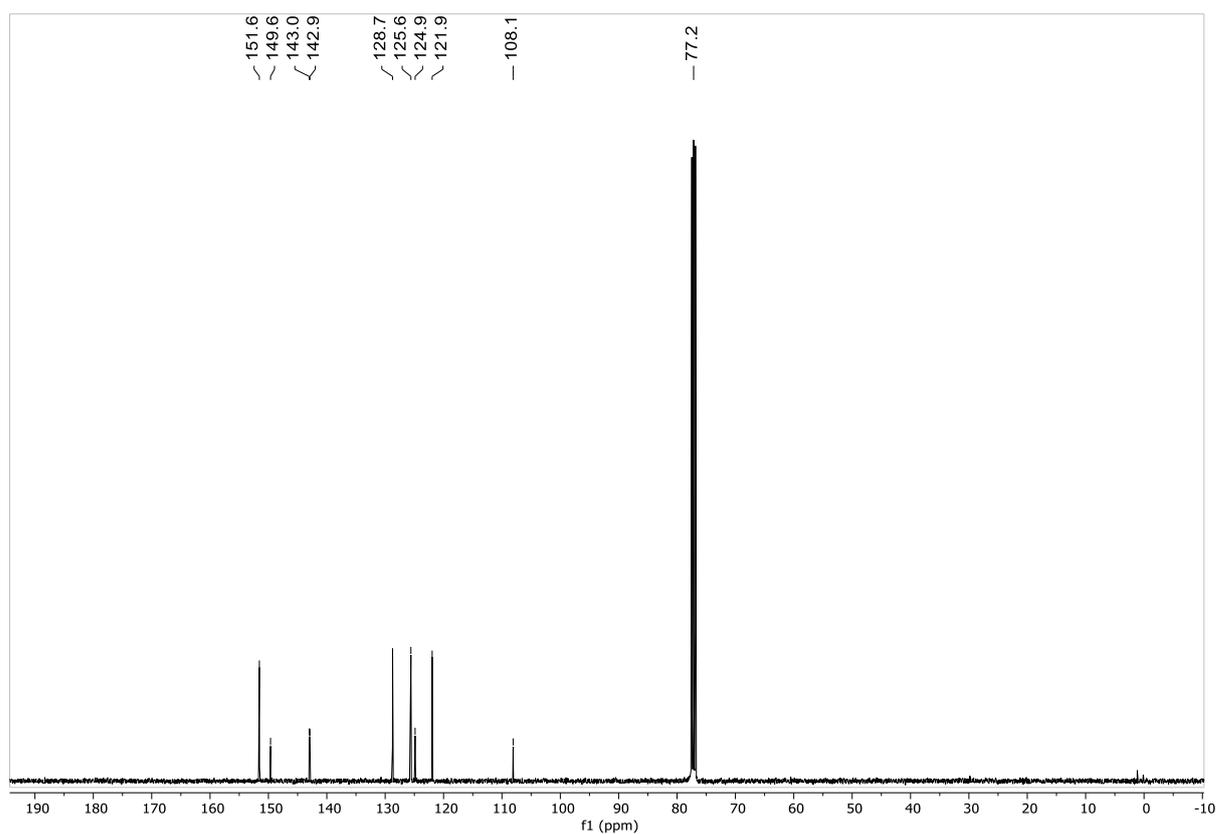
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **253**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **253**

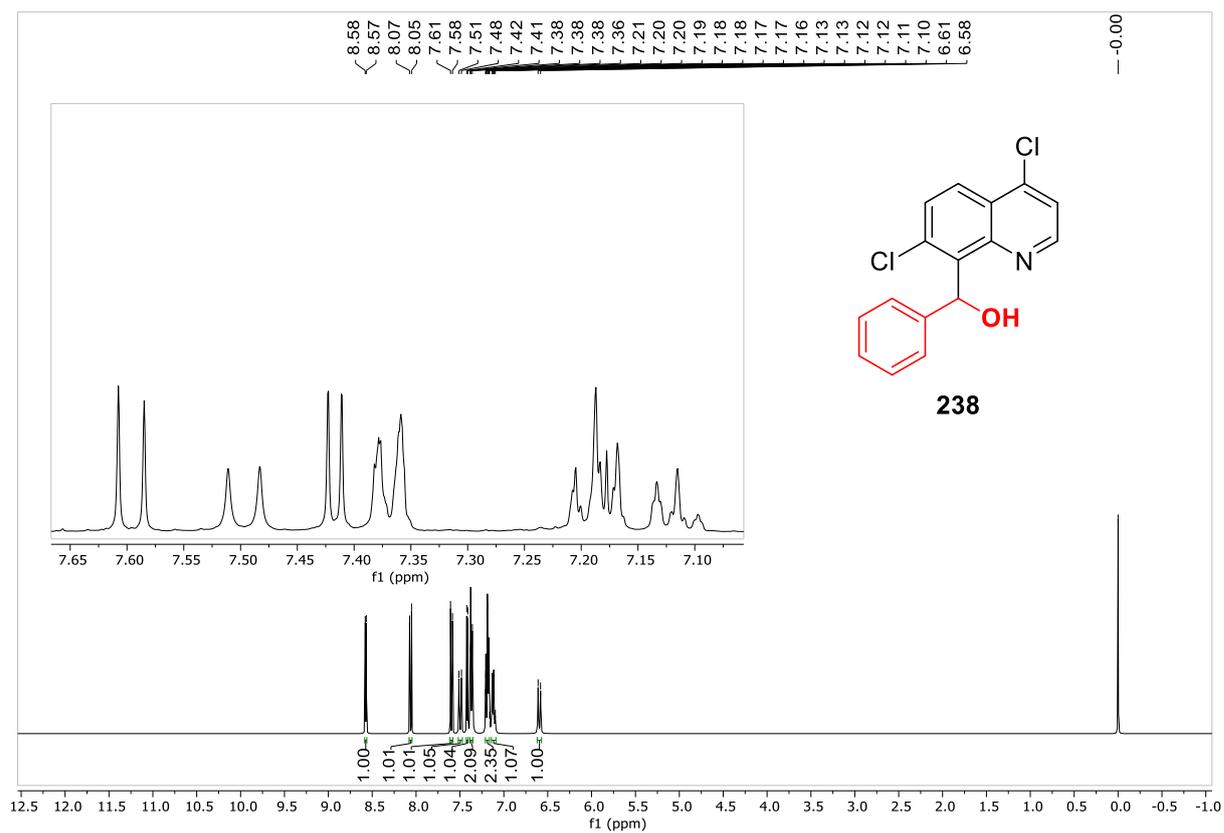
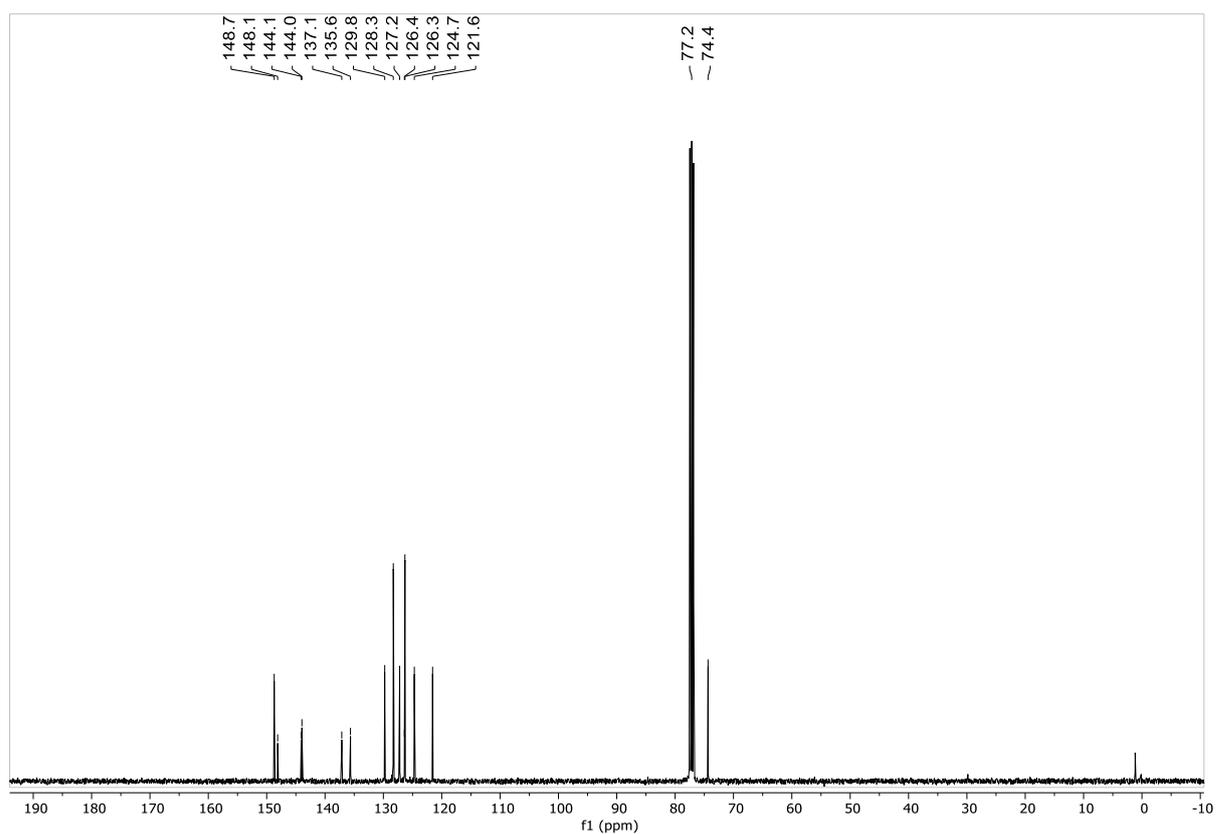
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **254**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **254**

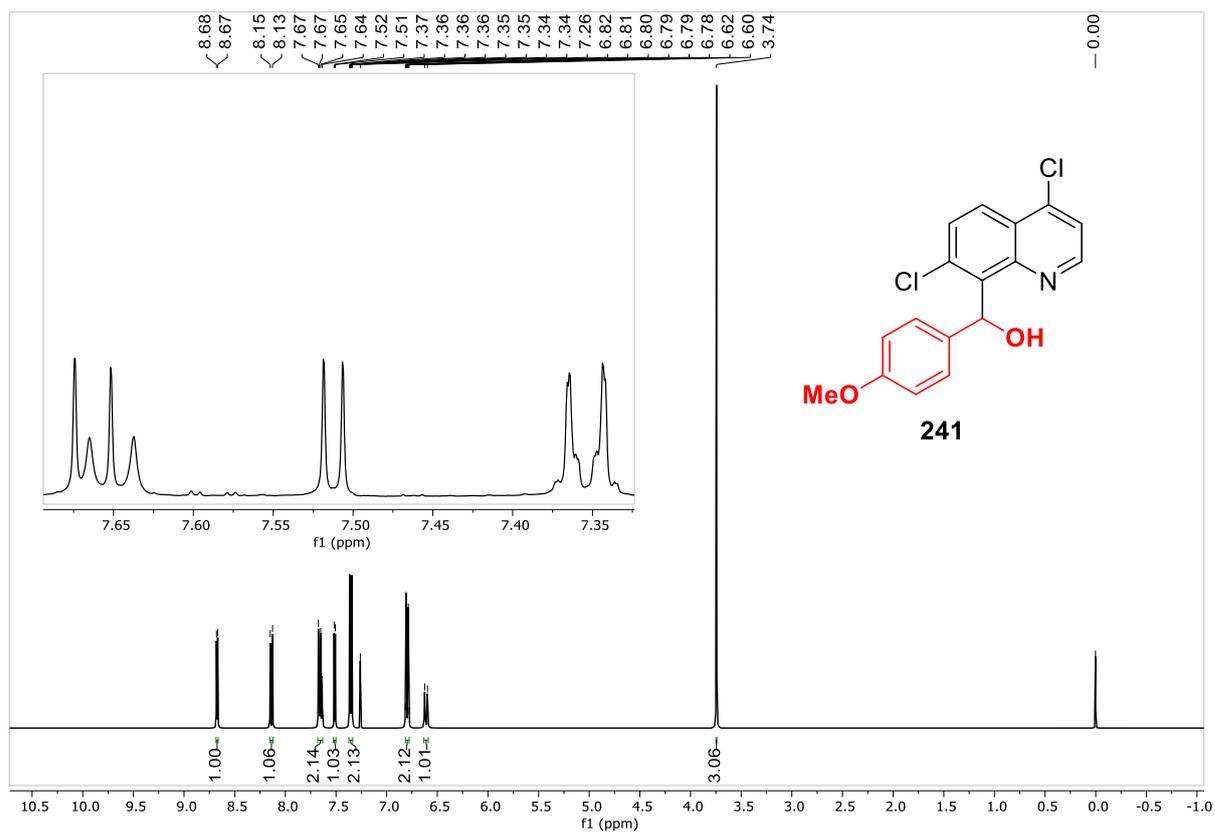
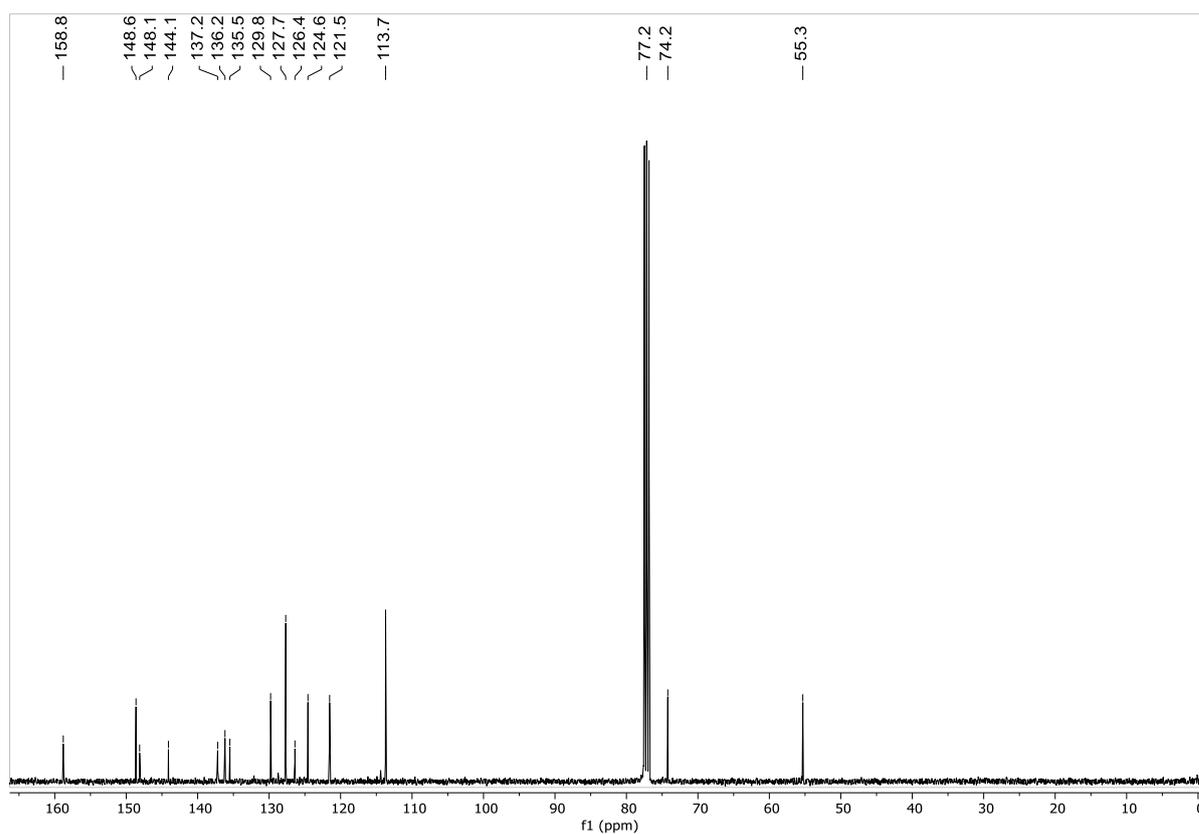
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **255**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **255**

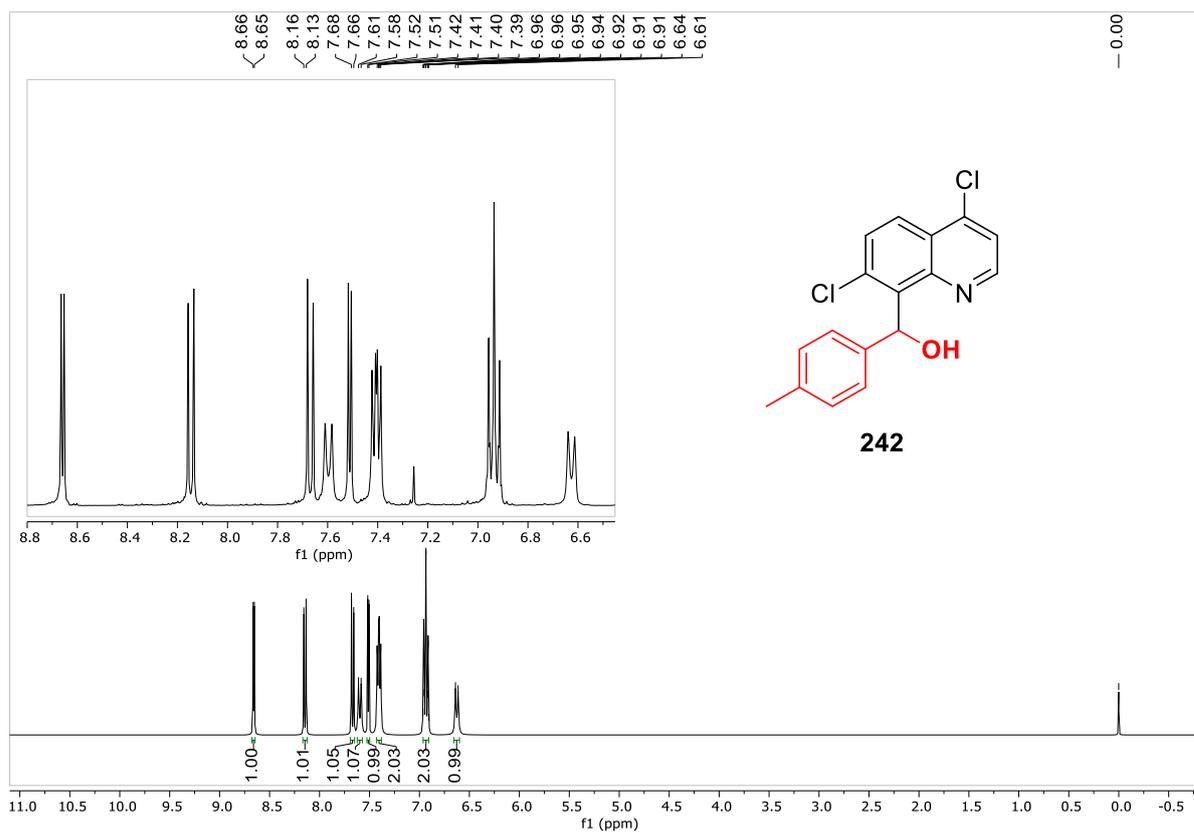
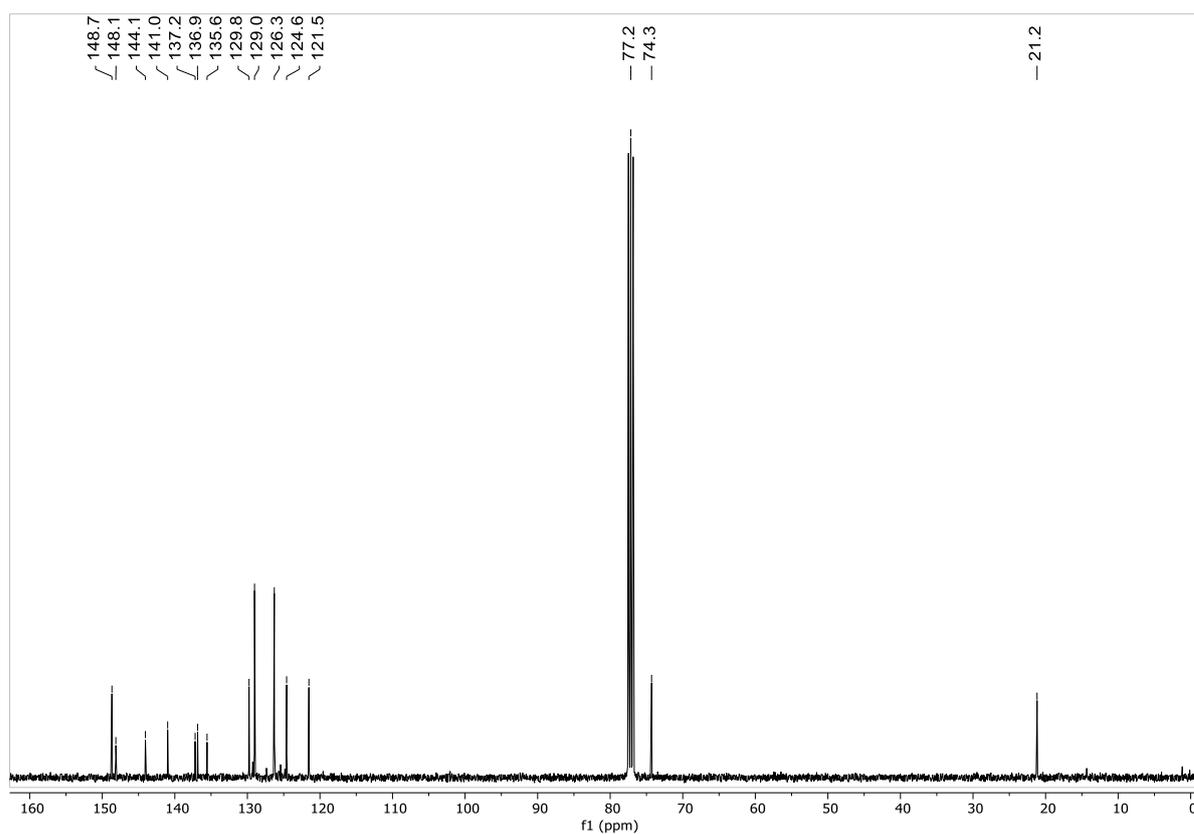
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **231**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **231**

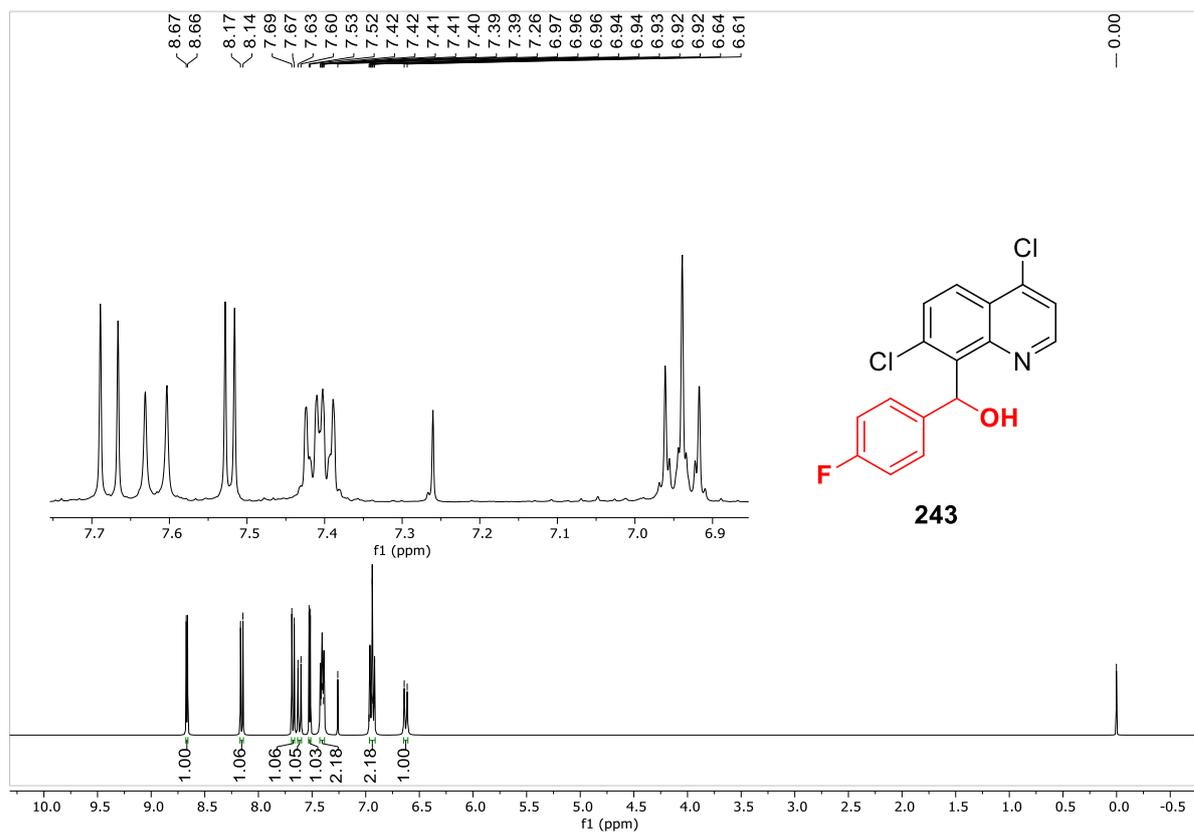
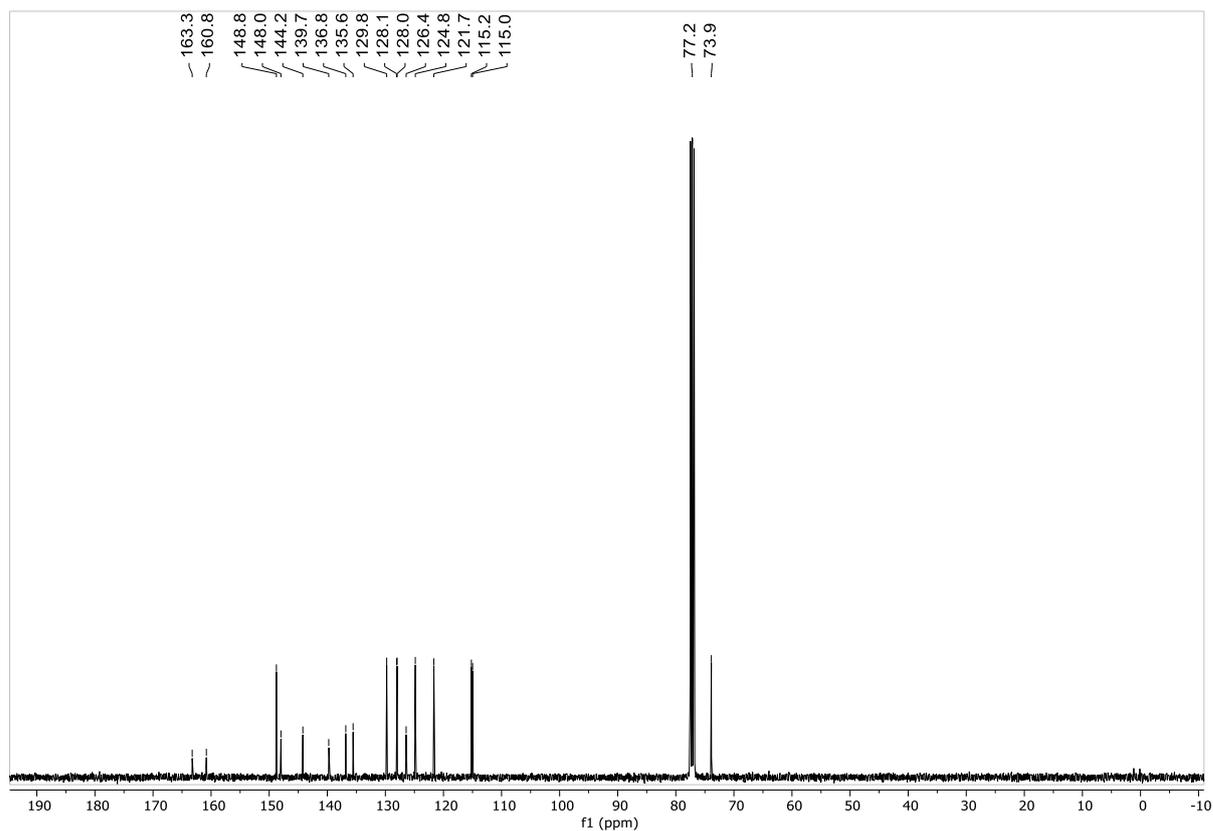
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **236**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **236**

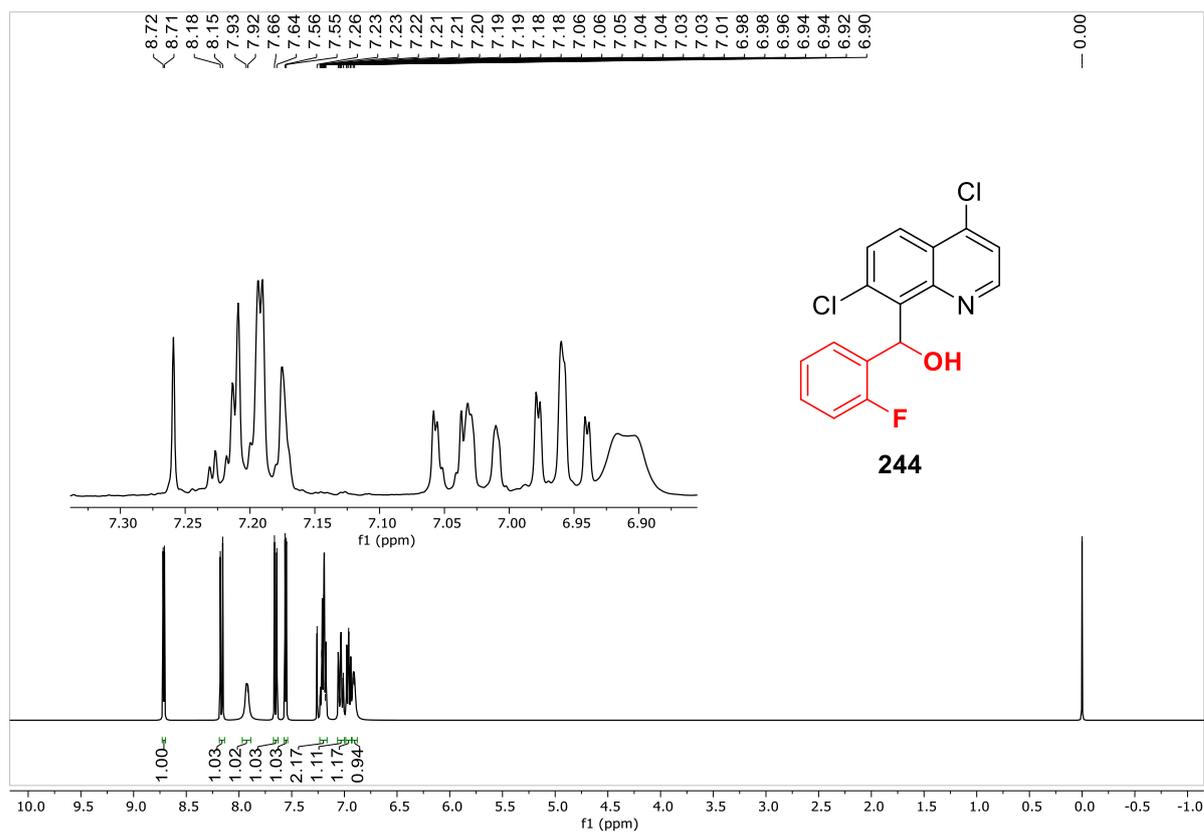
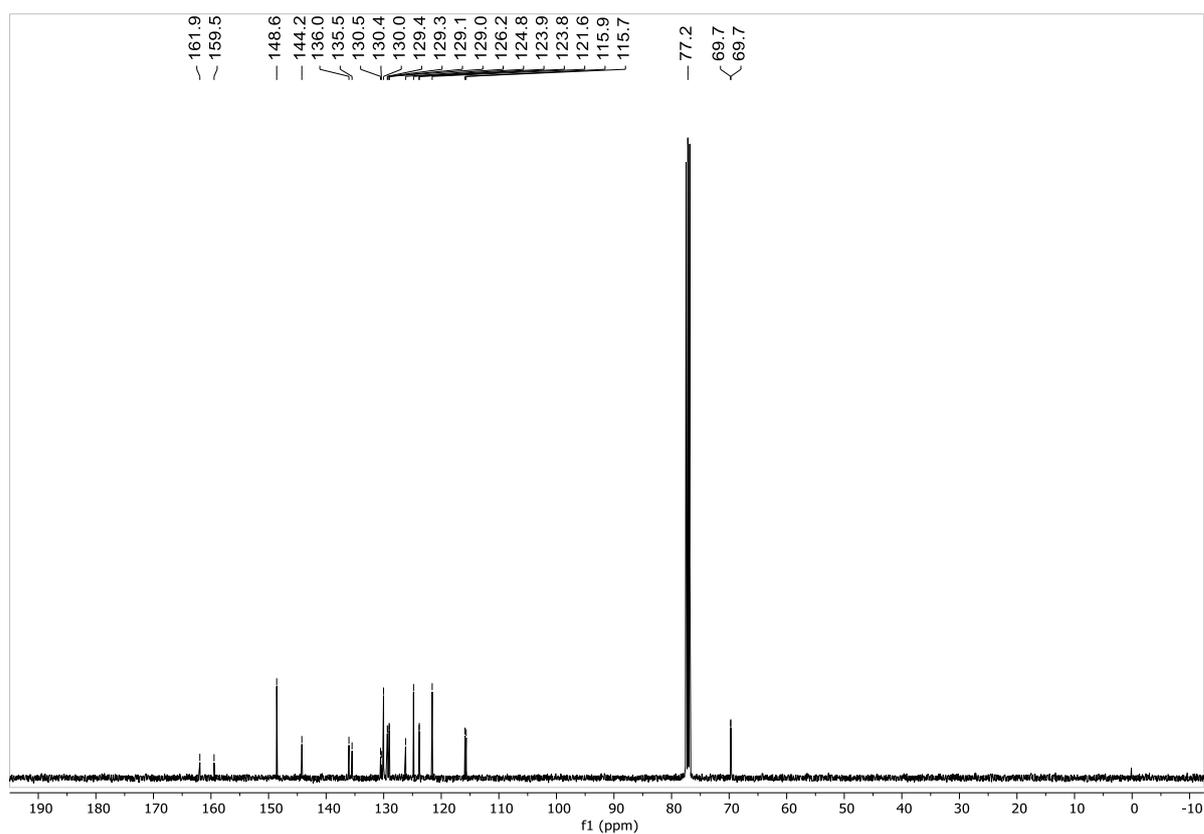
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **191**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **191**

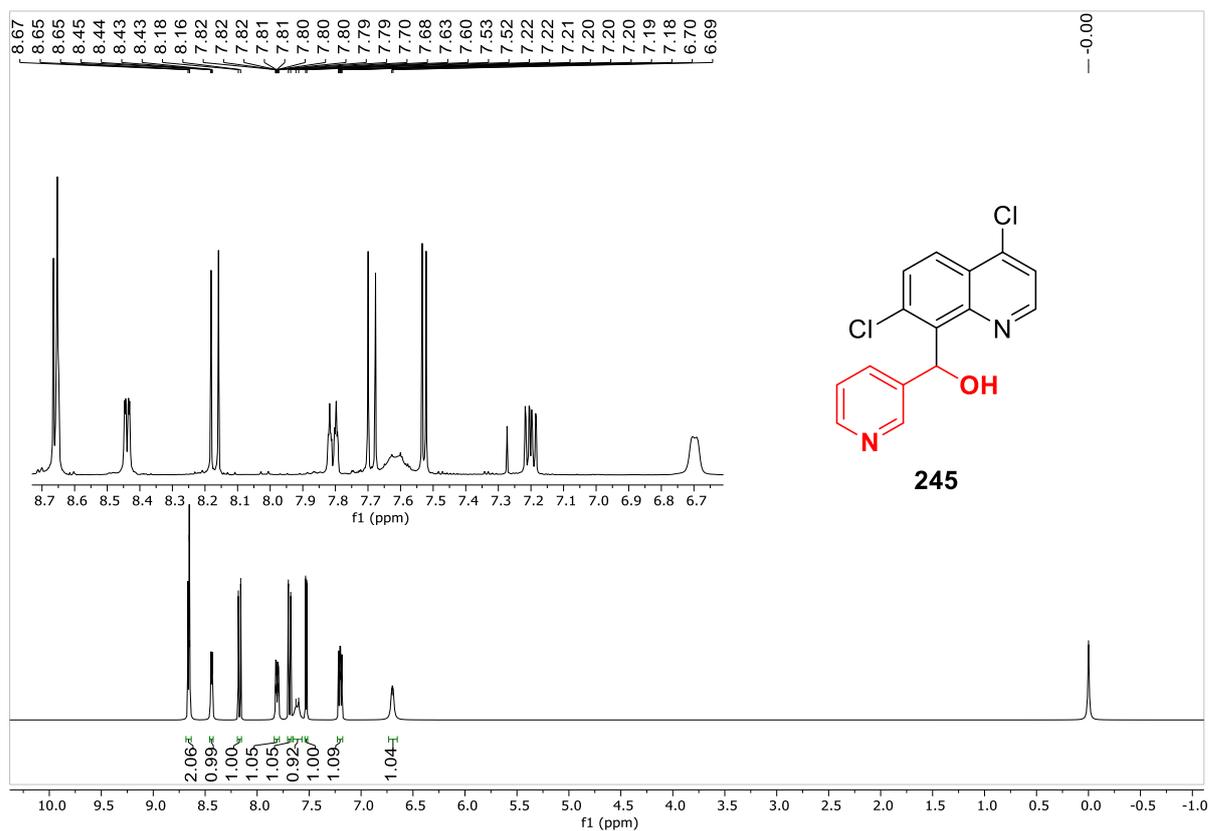
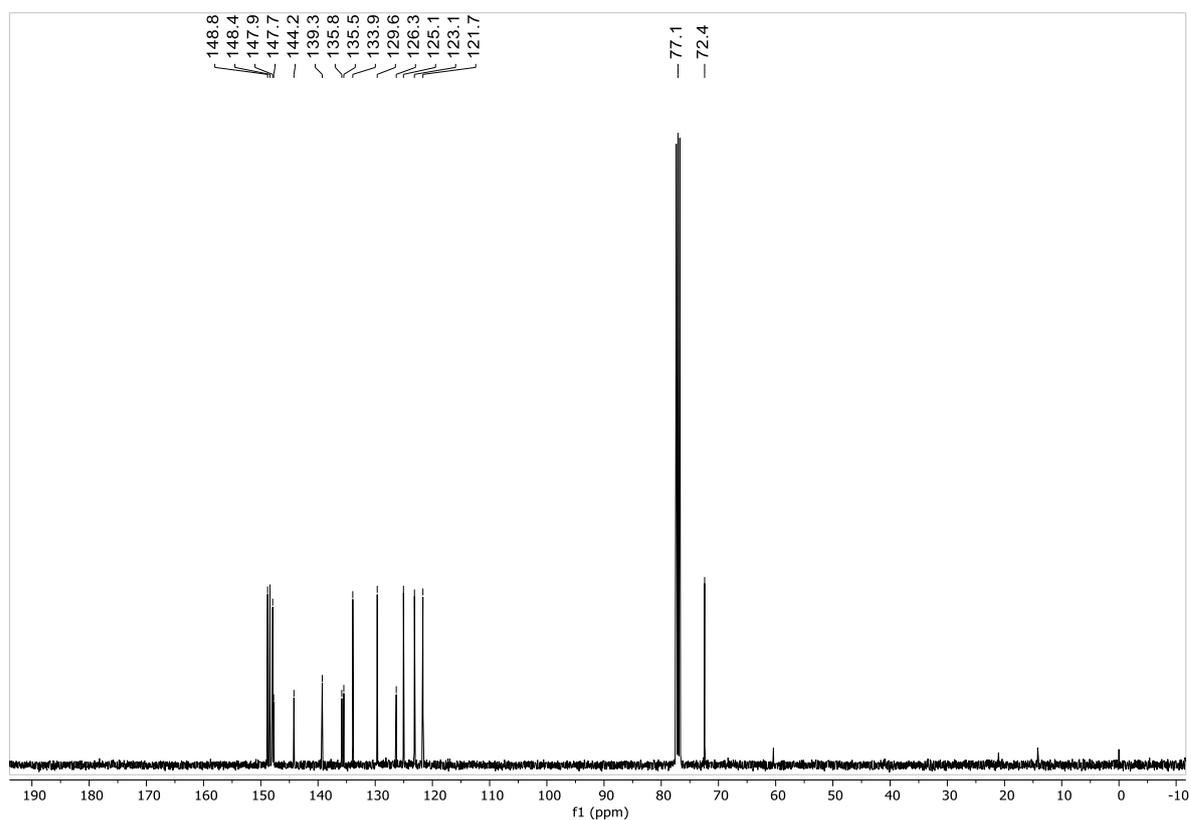
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **238**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **238**

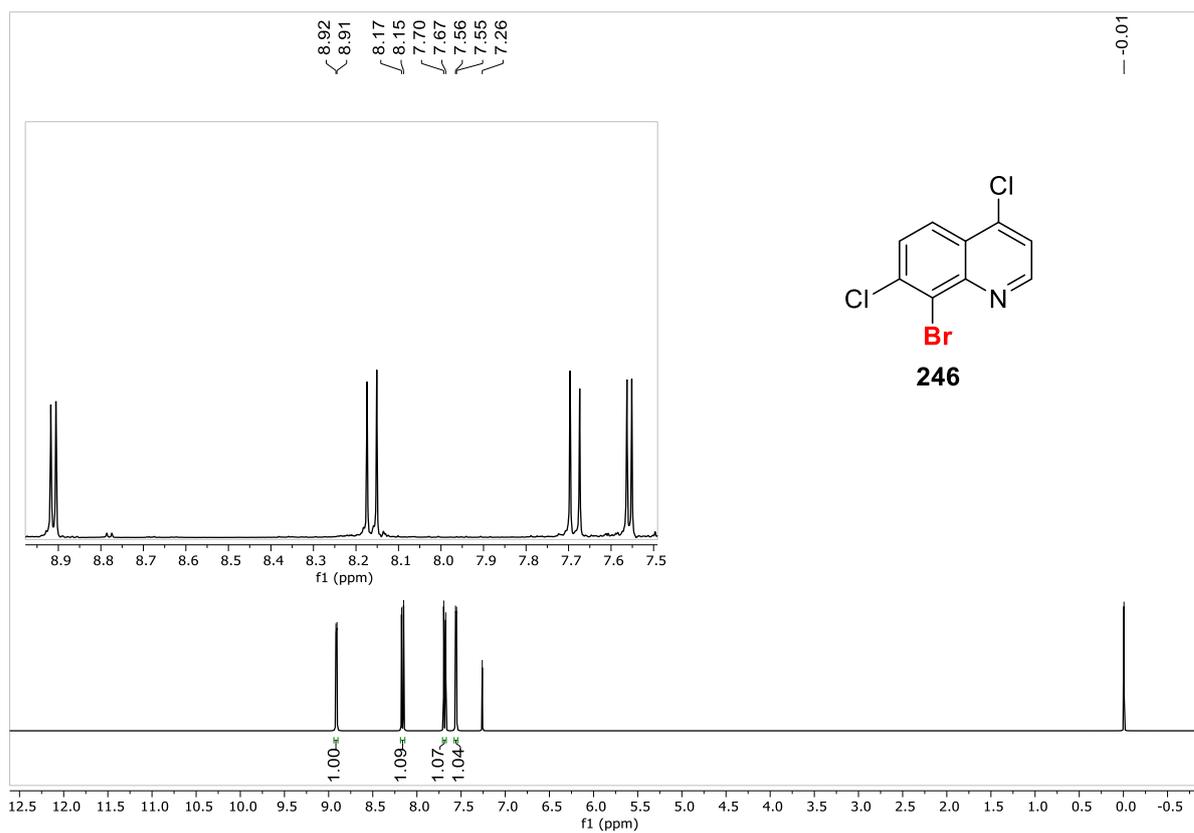
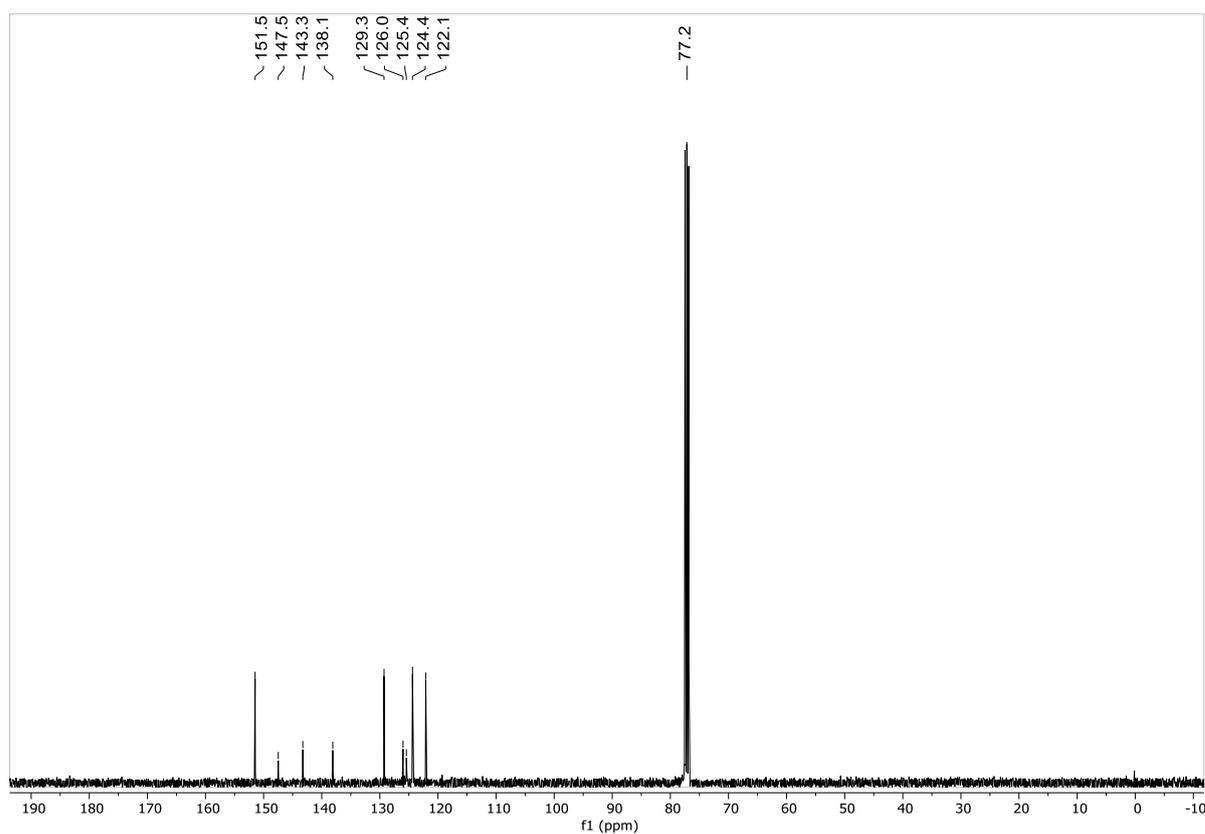
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **241**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **241**

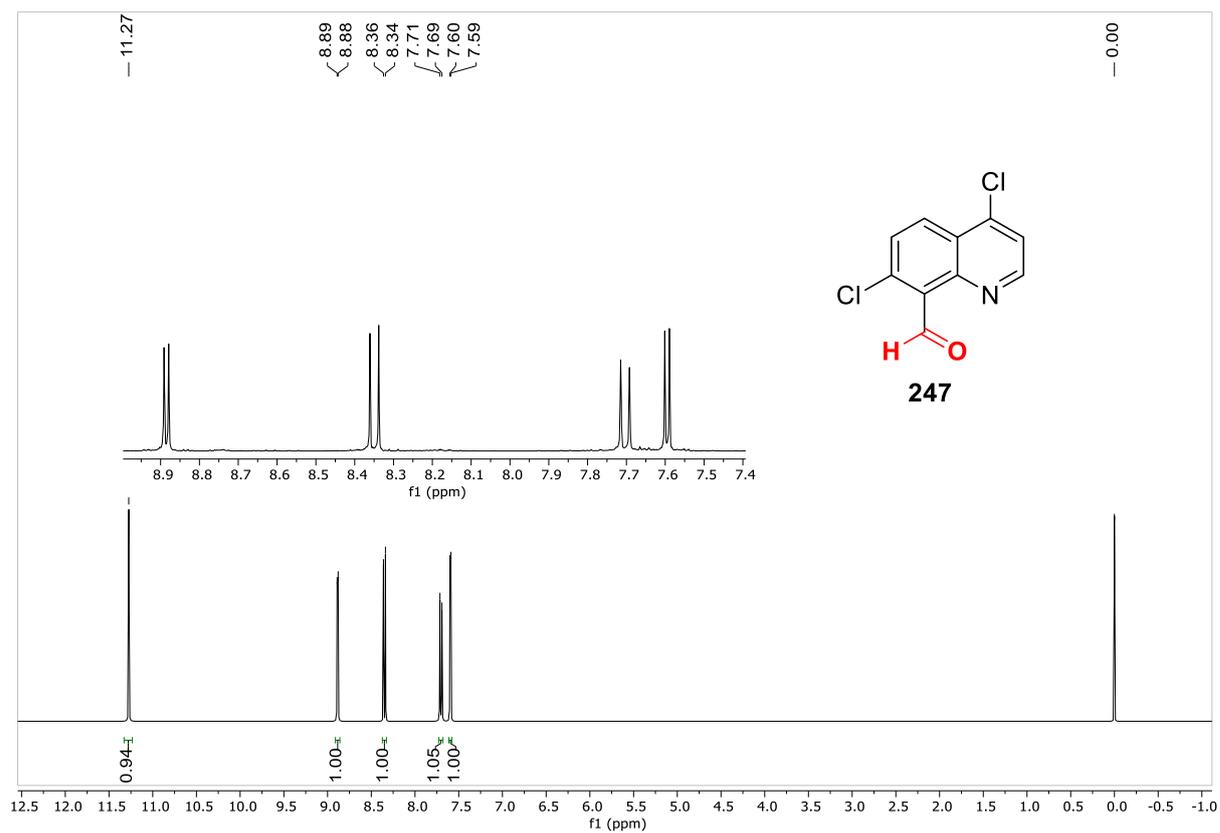
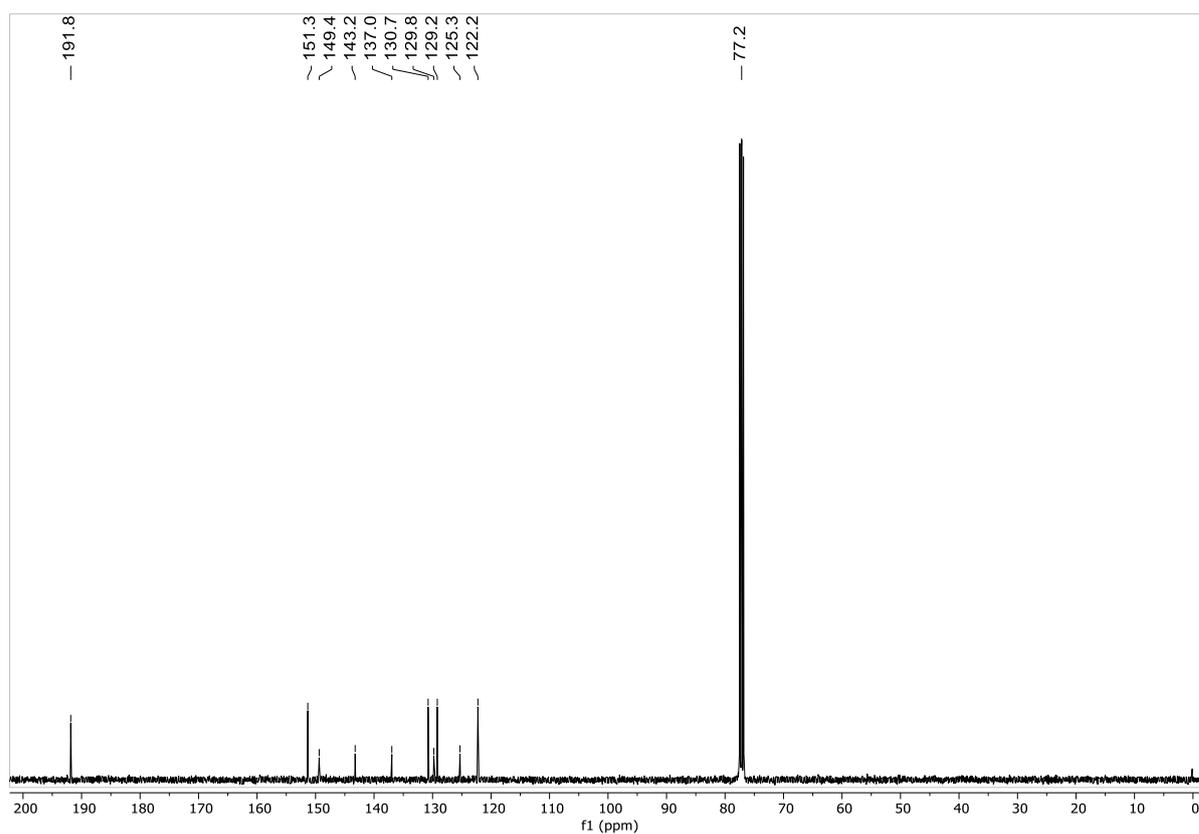
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **242**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **242**

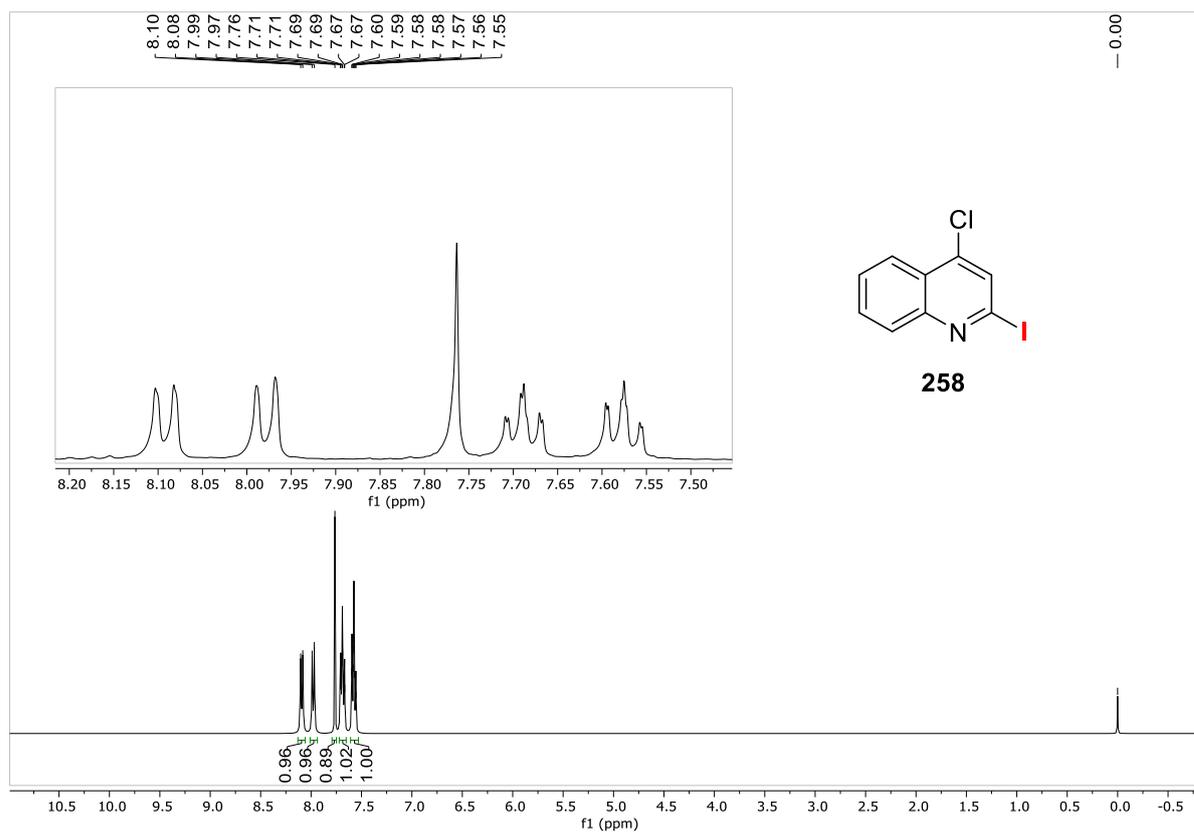
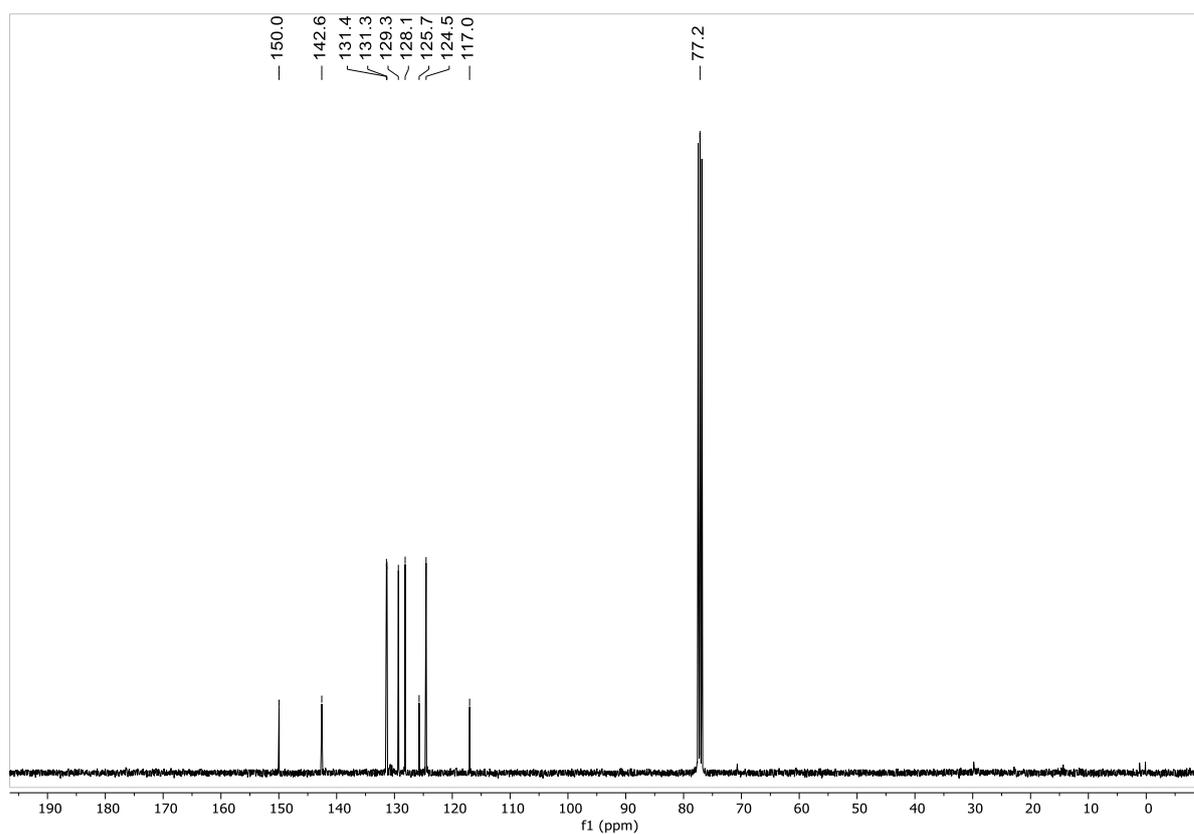
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **243**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **243**

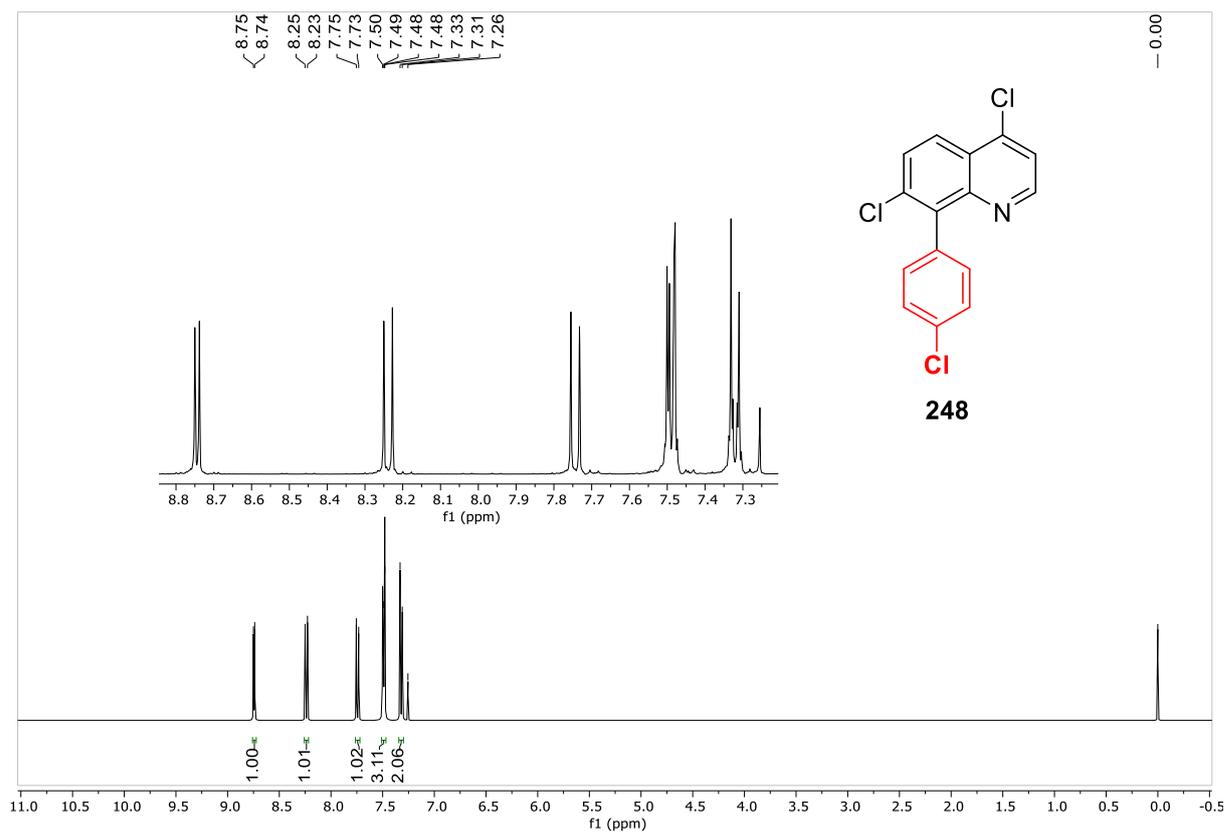
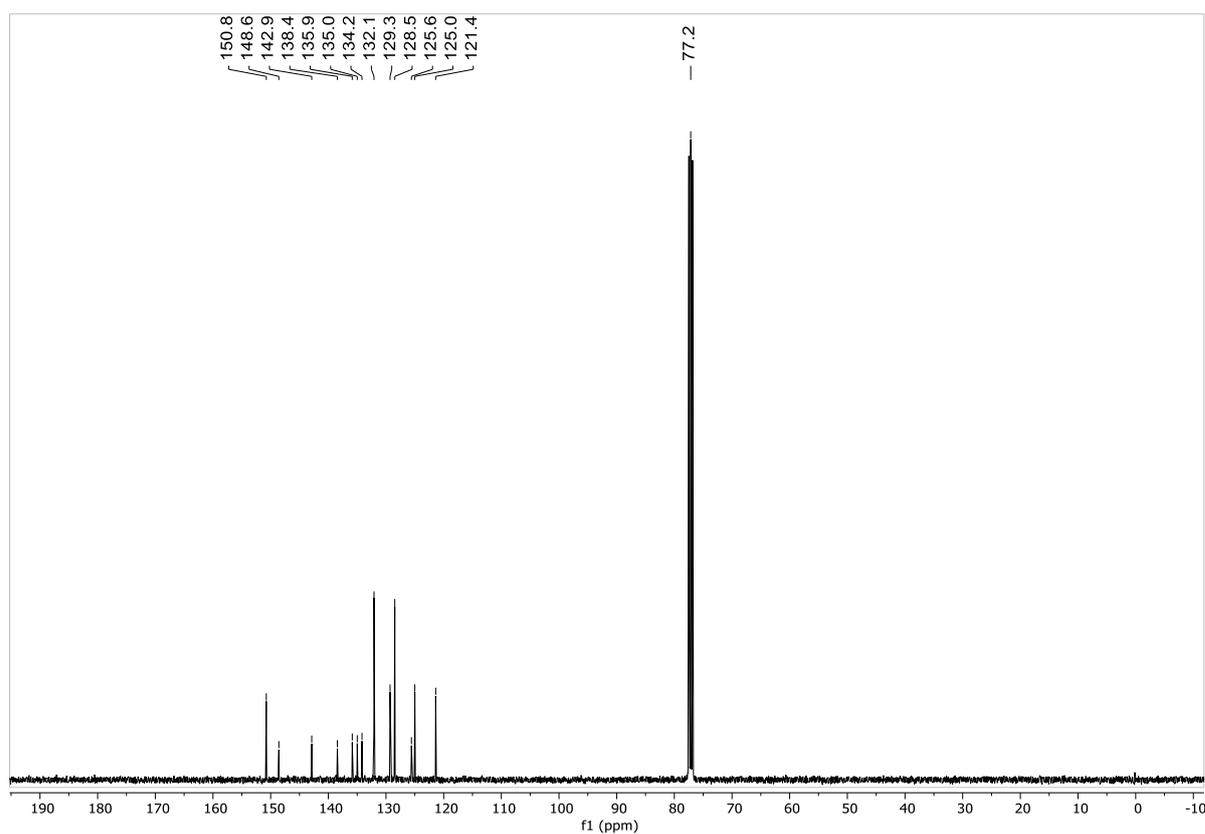
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **244**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **244**

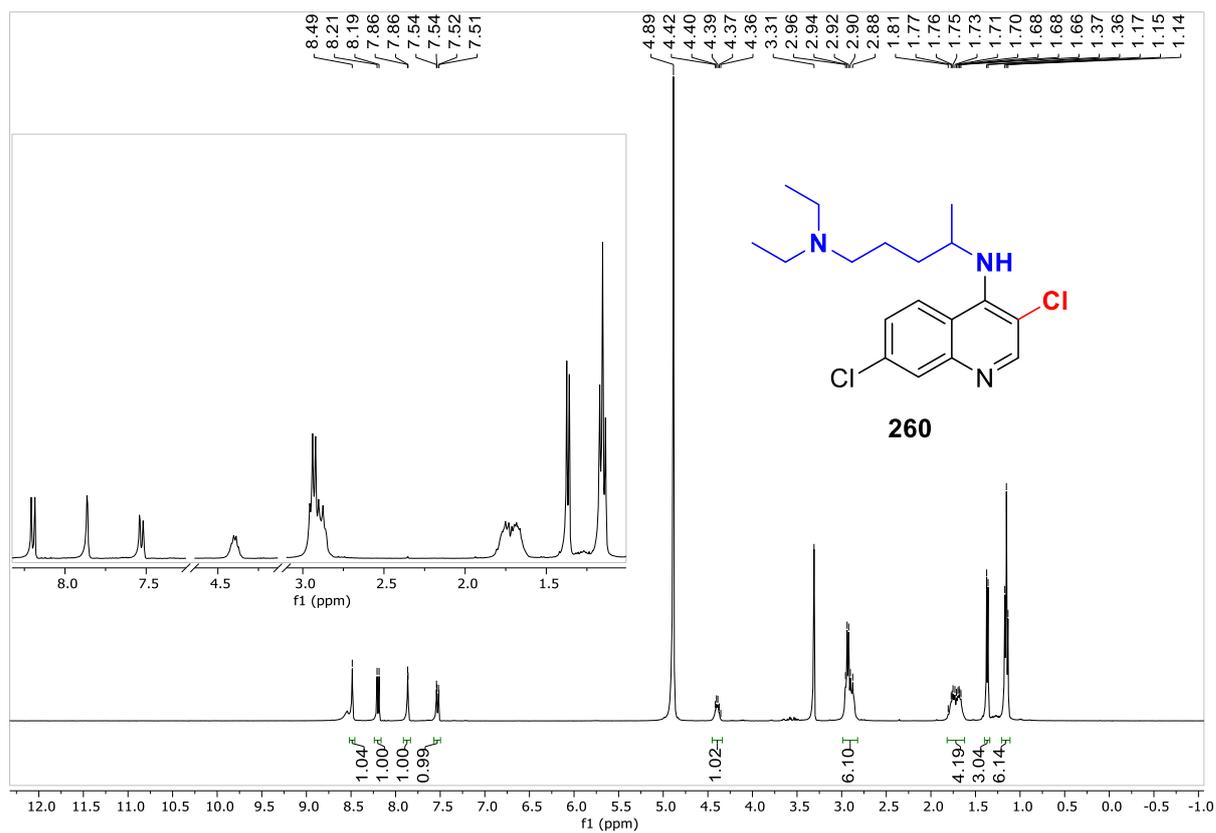
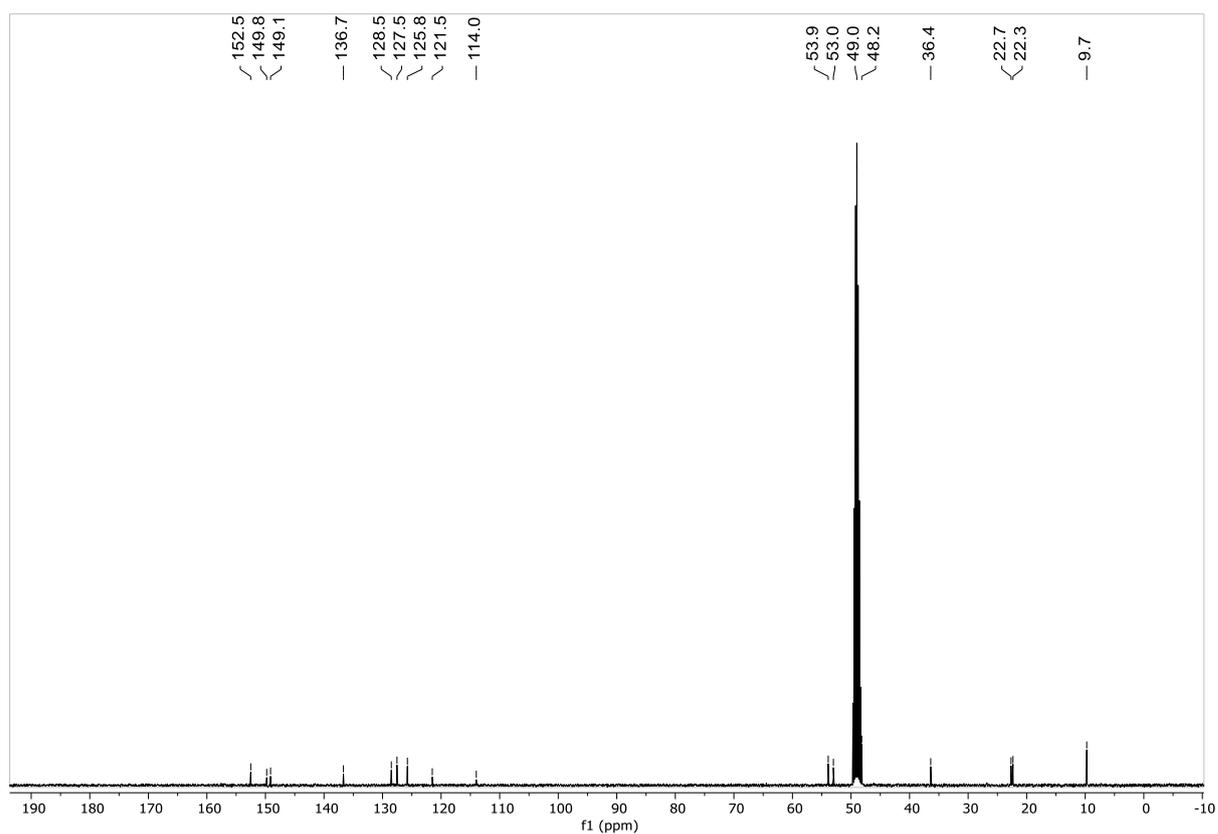
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **245**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **245**

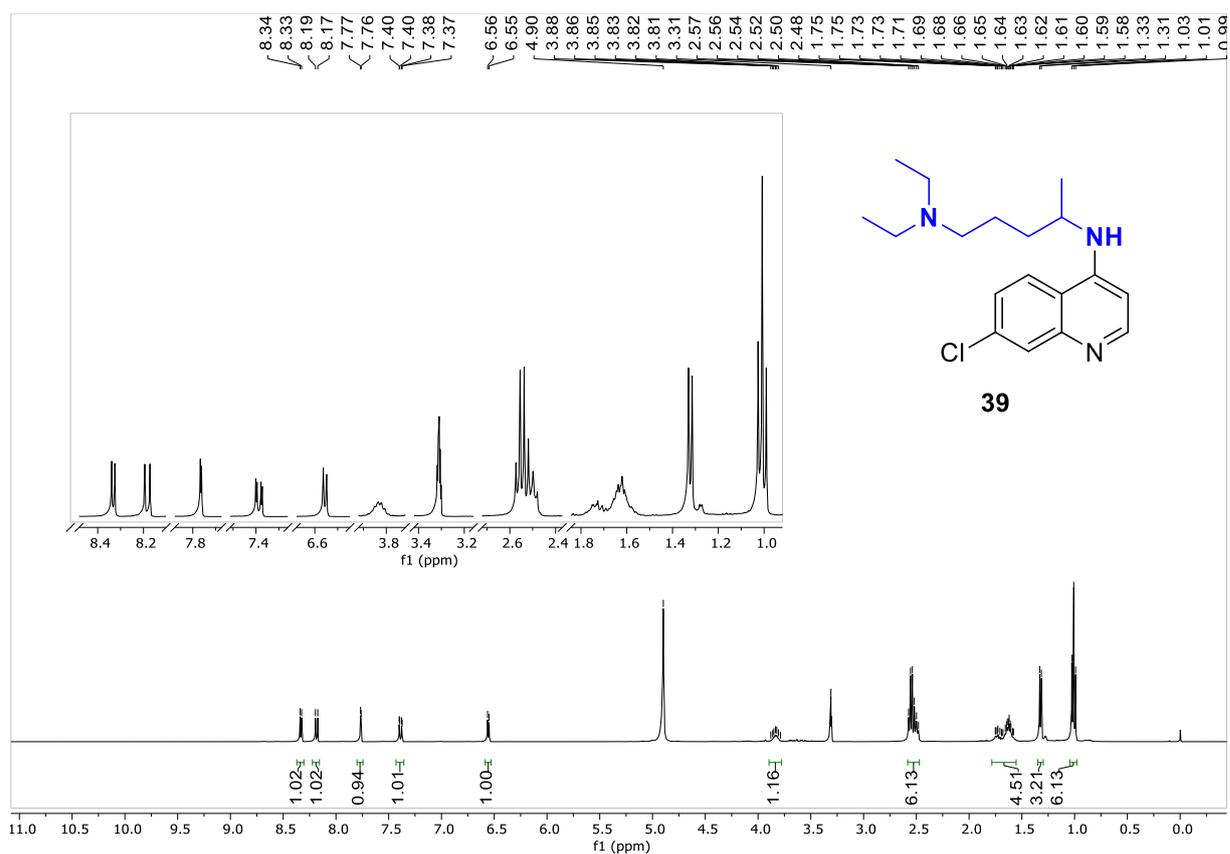
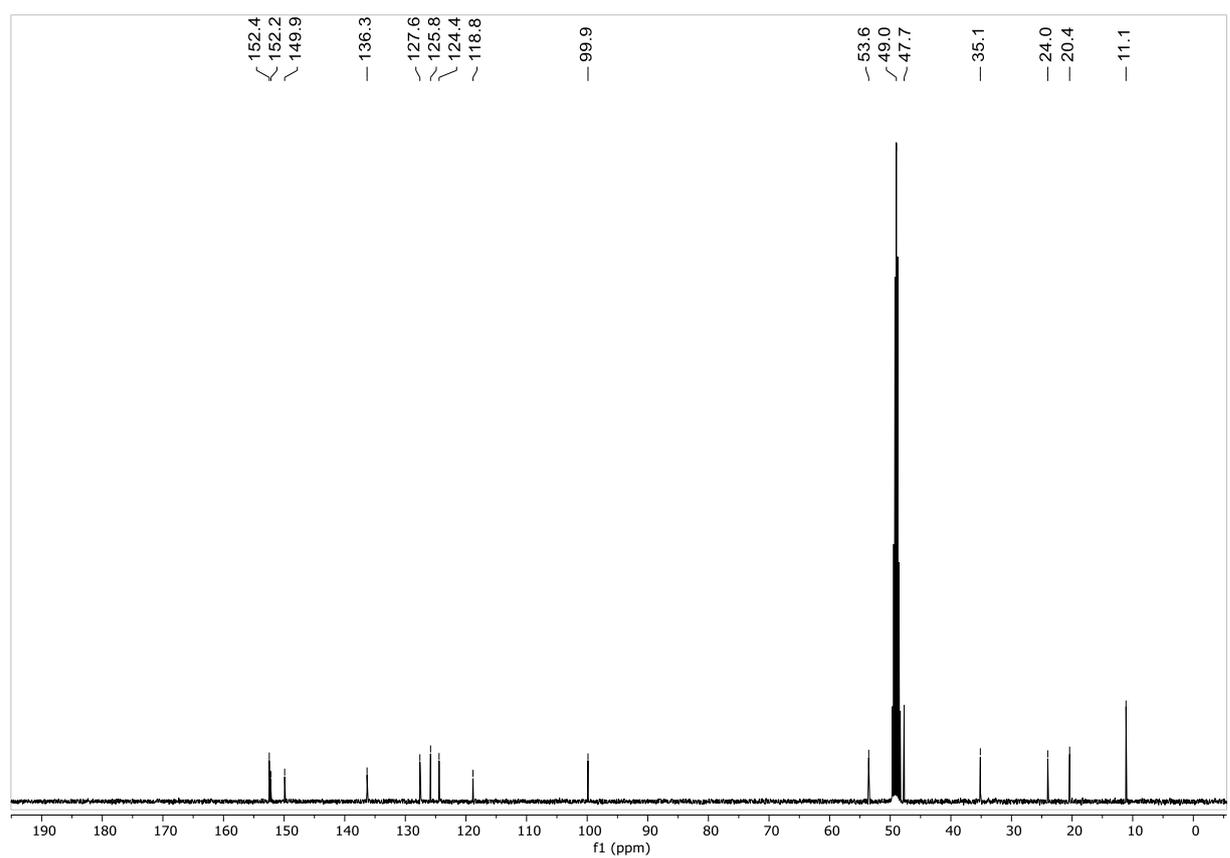
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **246**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **246**

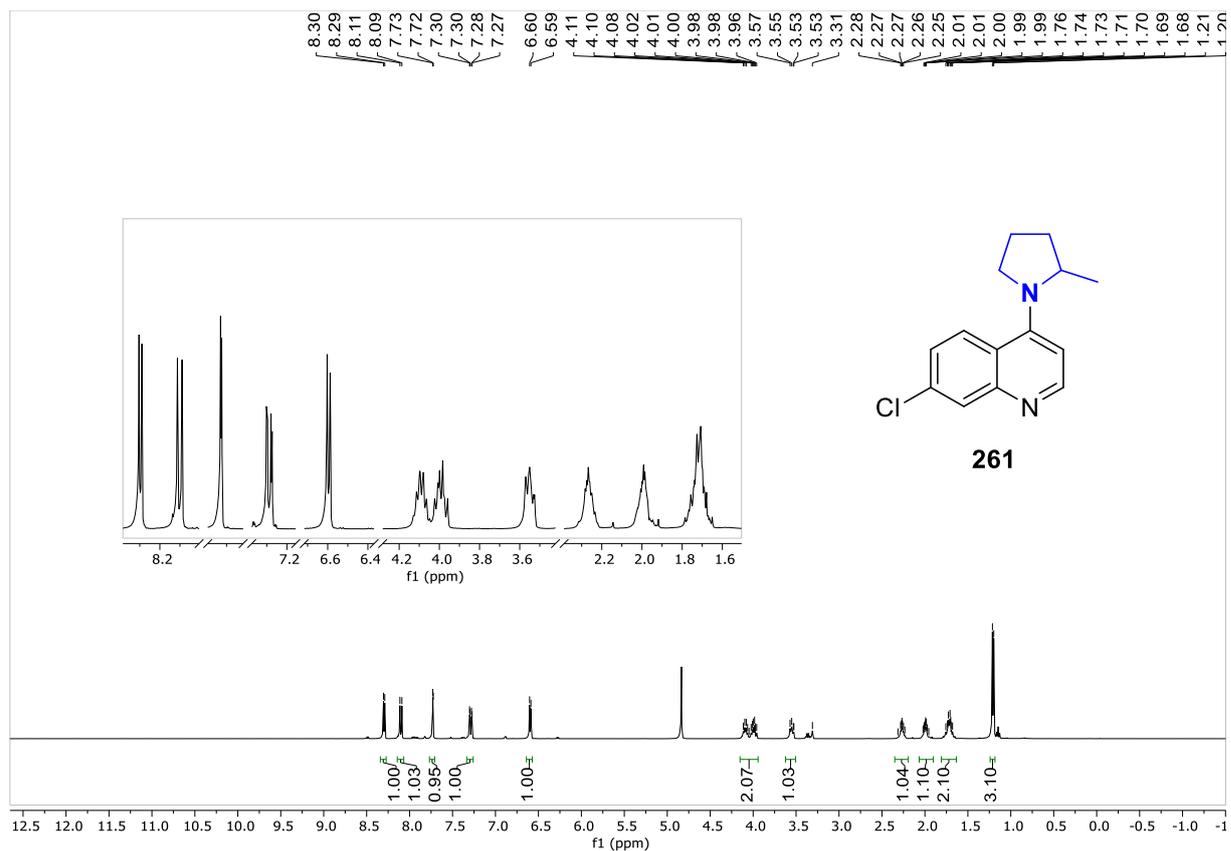
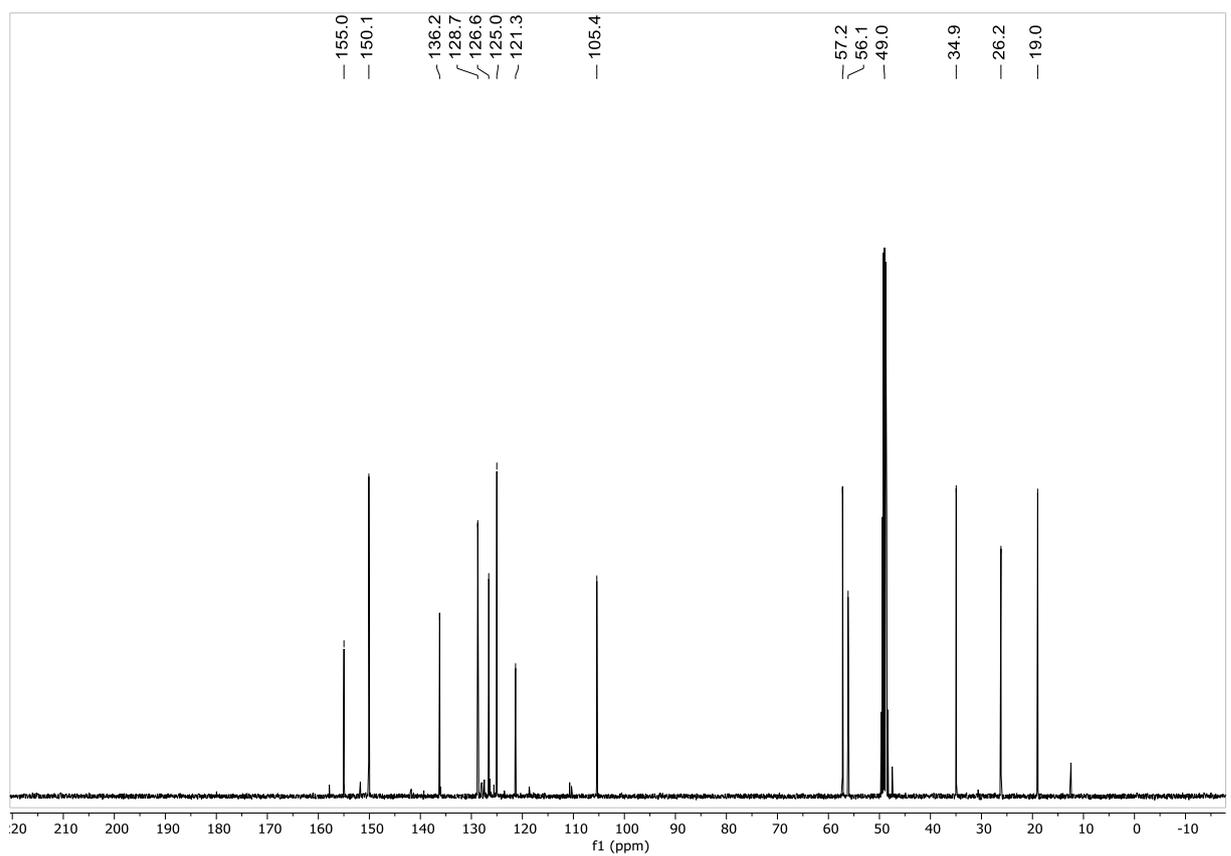
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **247**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **247**

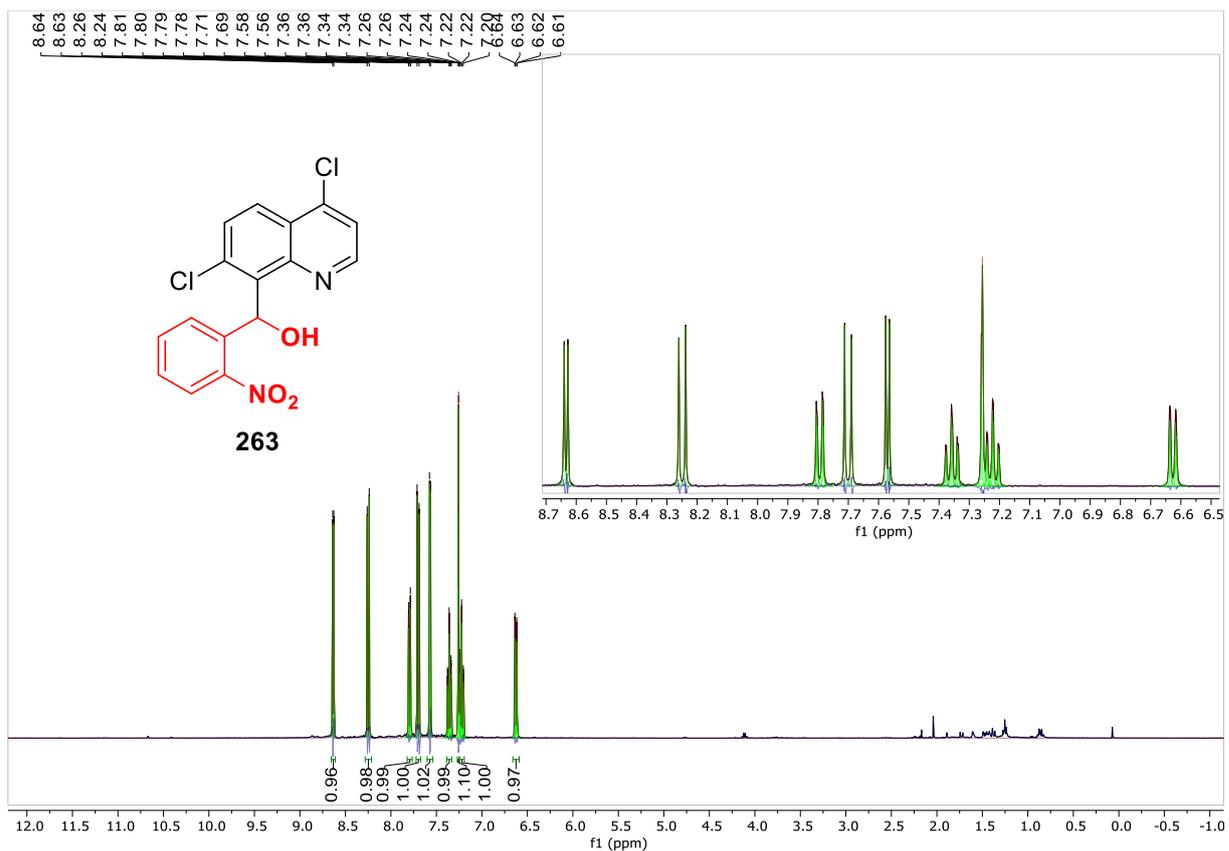
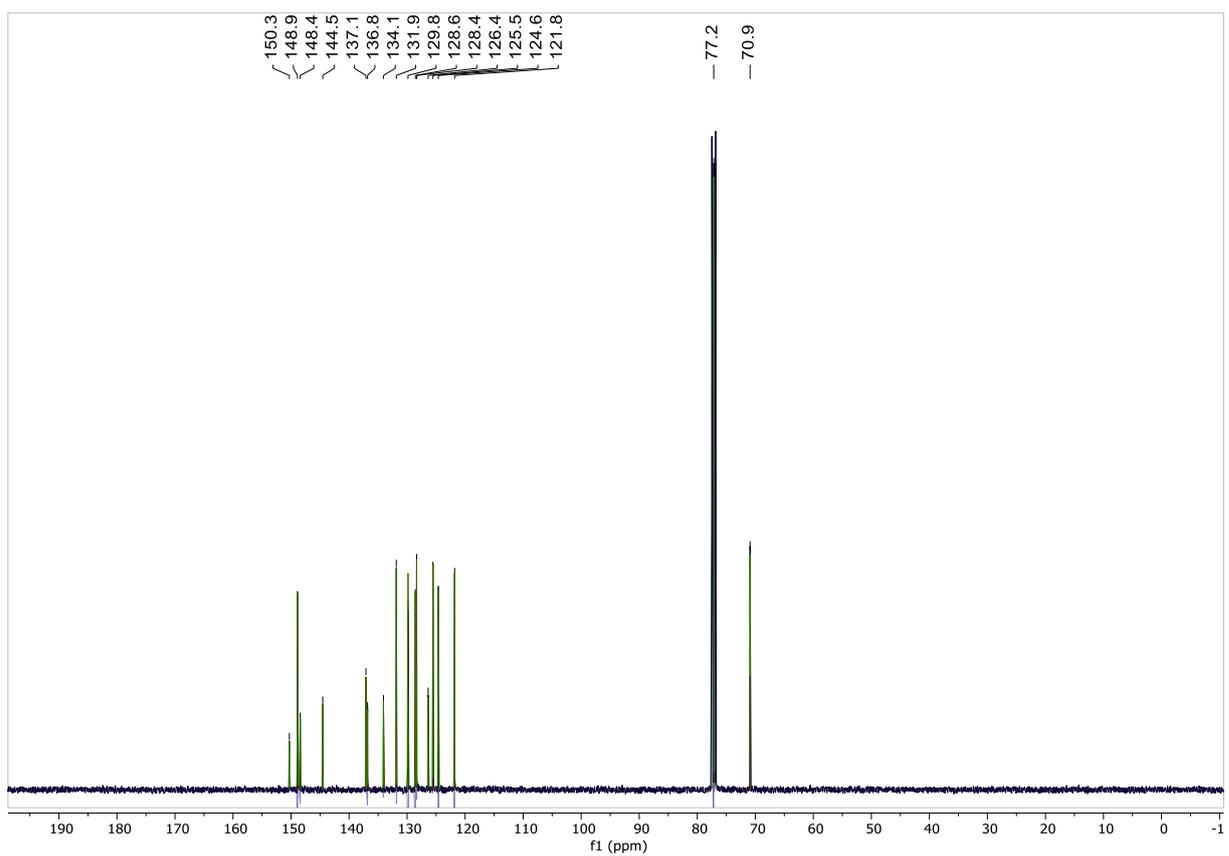
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **258**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **258**

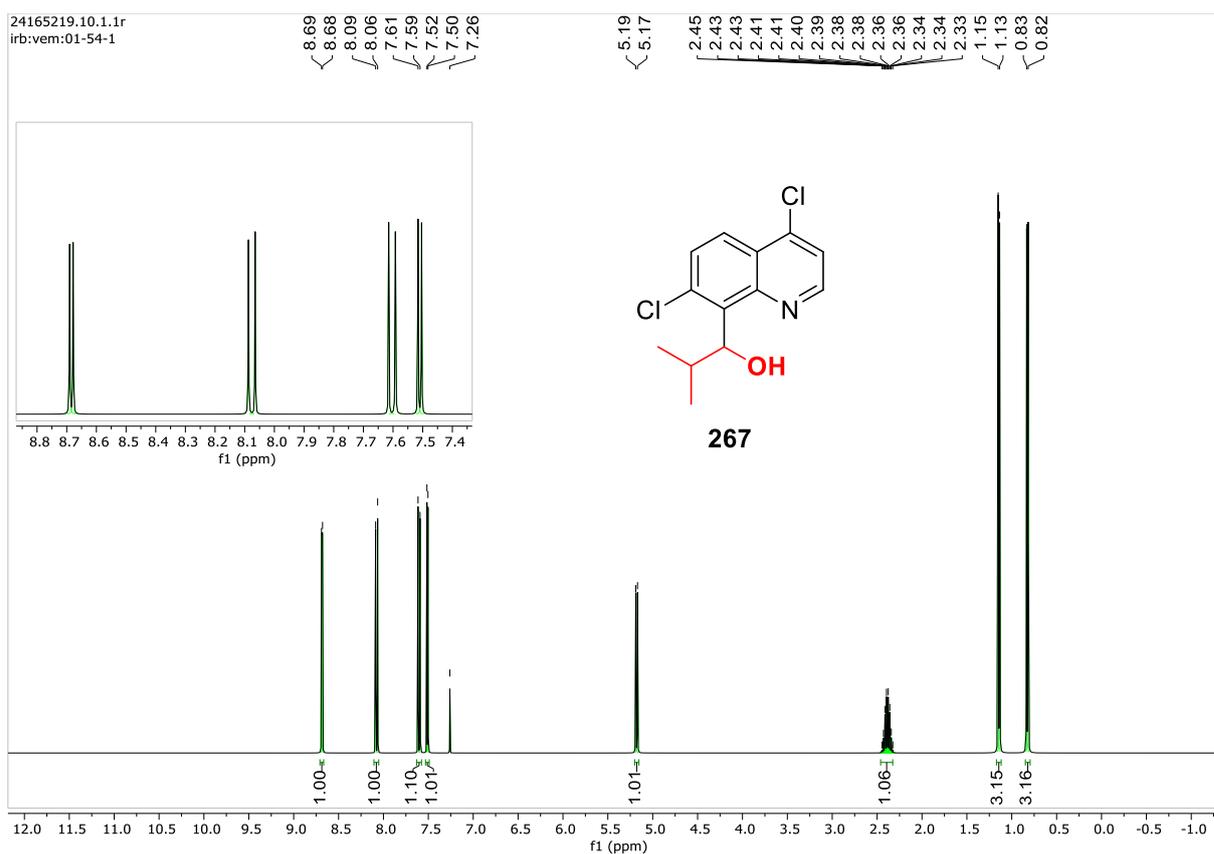
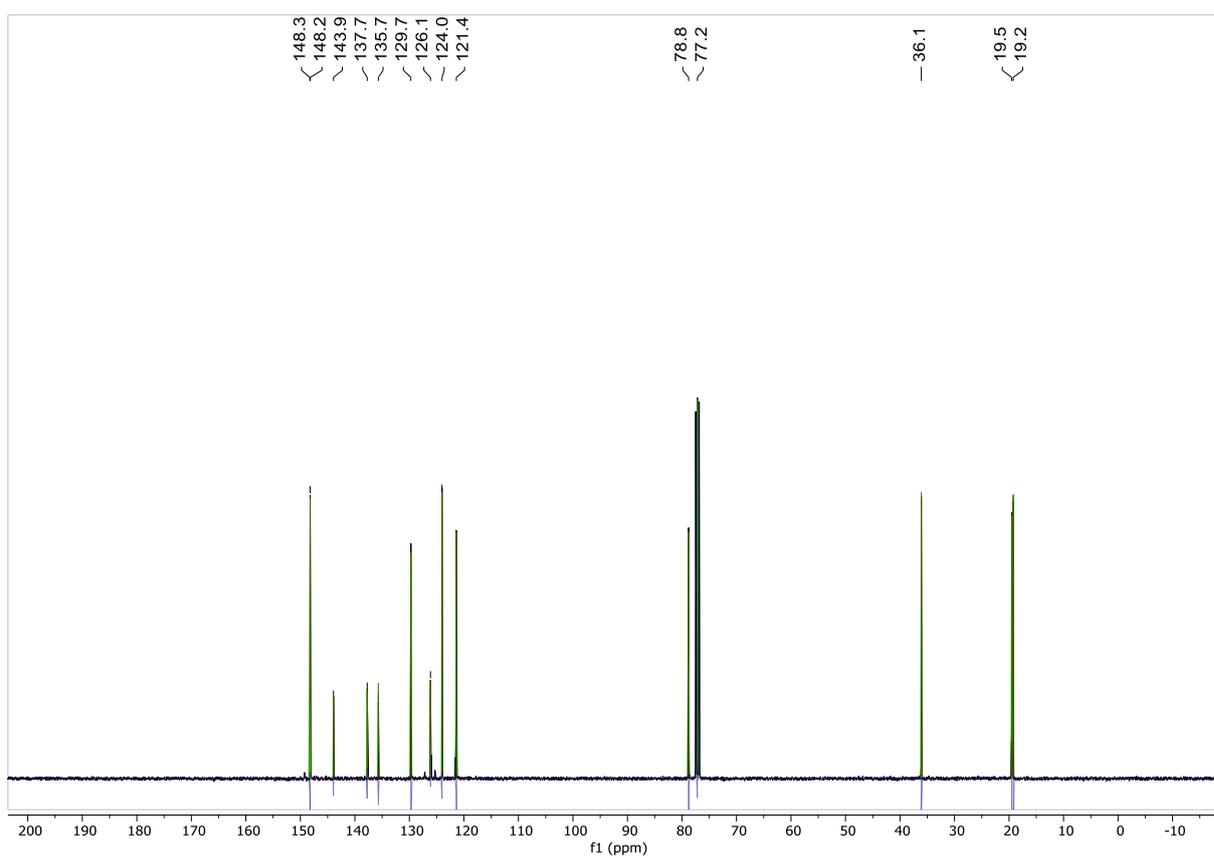
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **248**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **248**

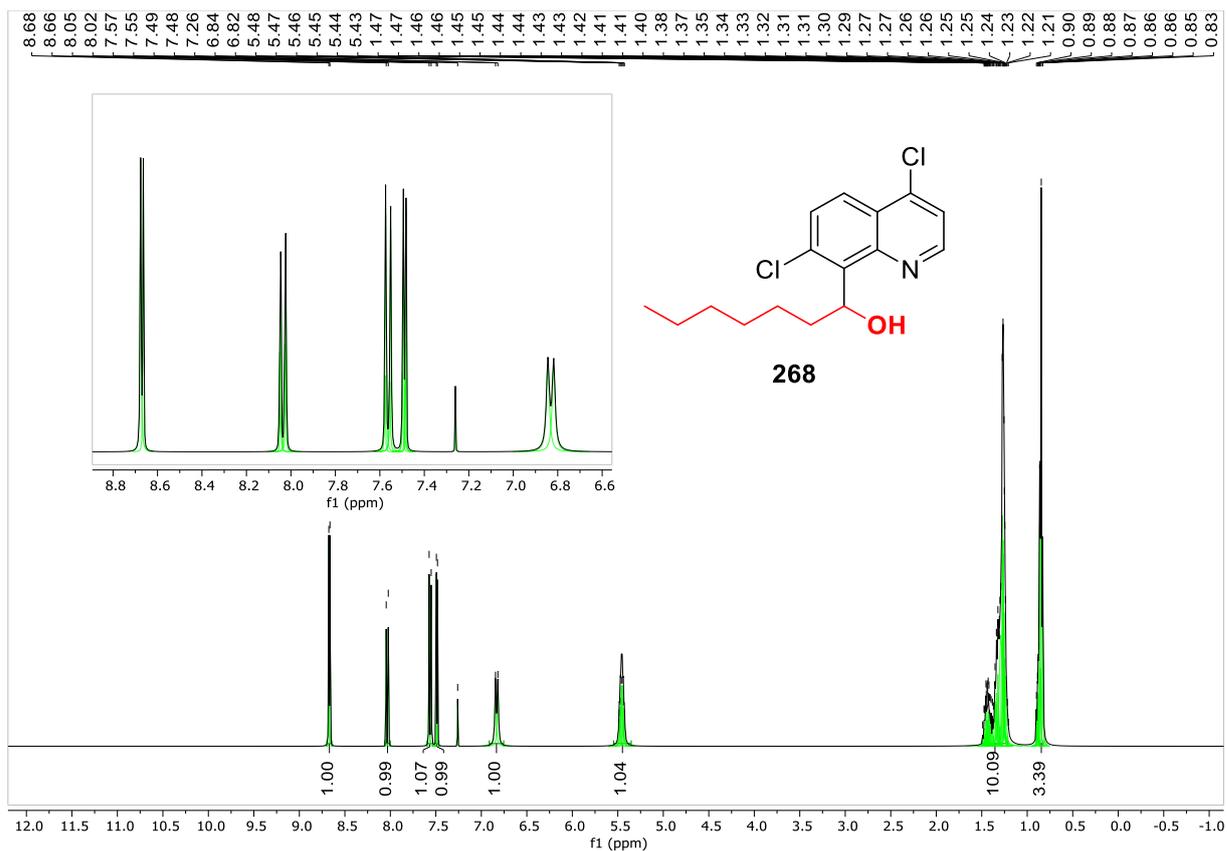
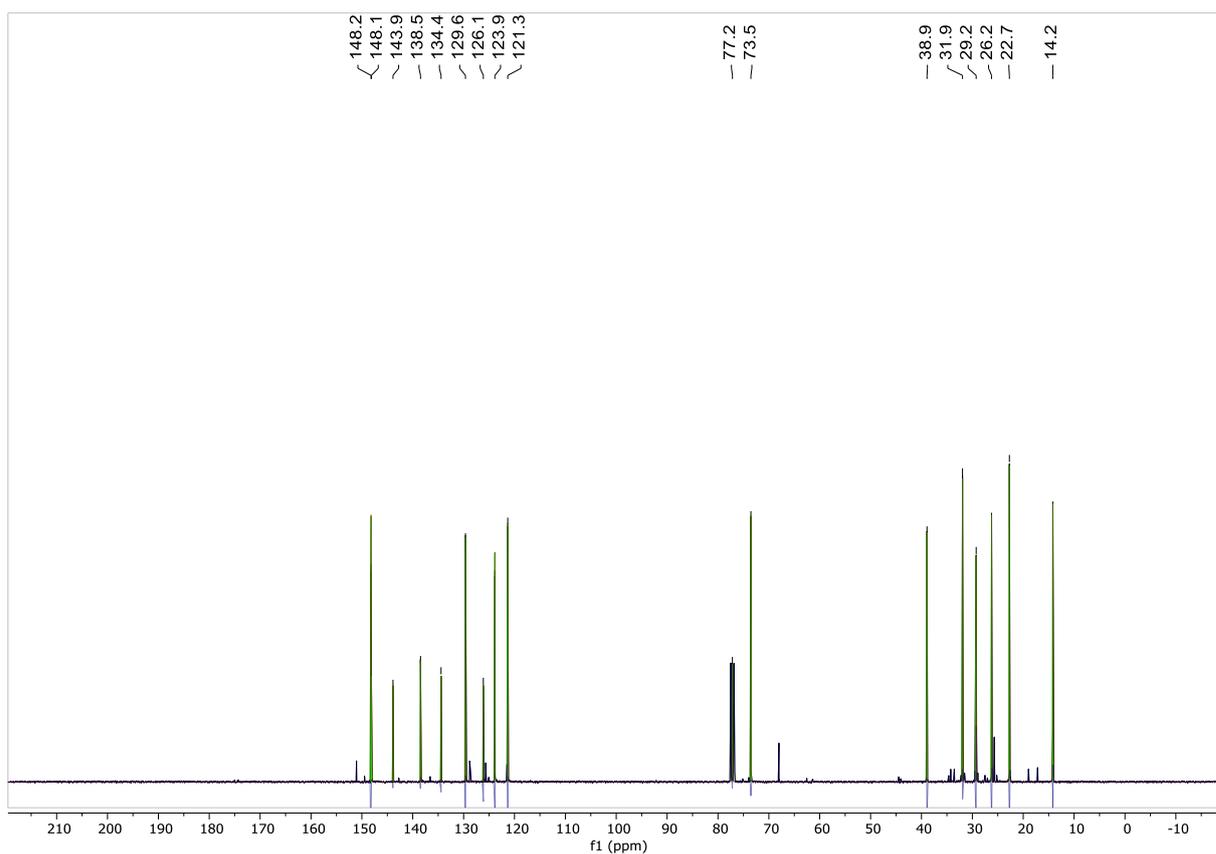
Espectro de RMN de ^1H em MeOD- d_4 do composto **260**Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD- d_4 do composto **260**

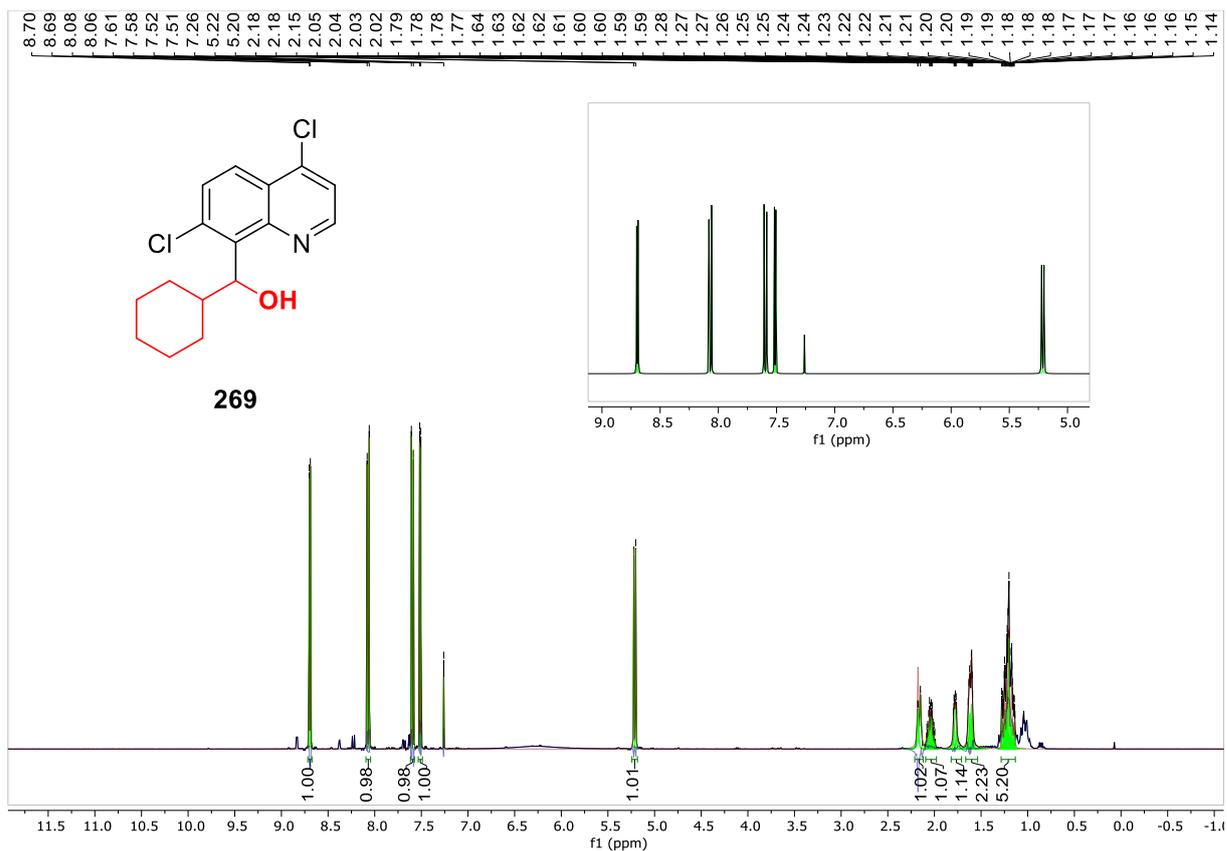
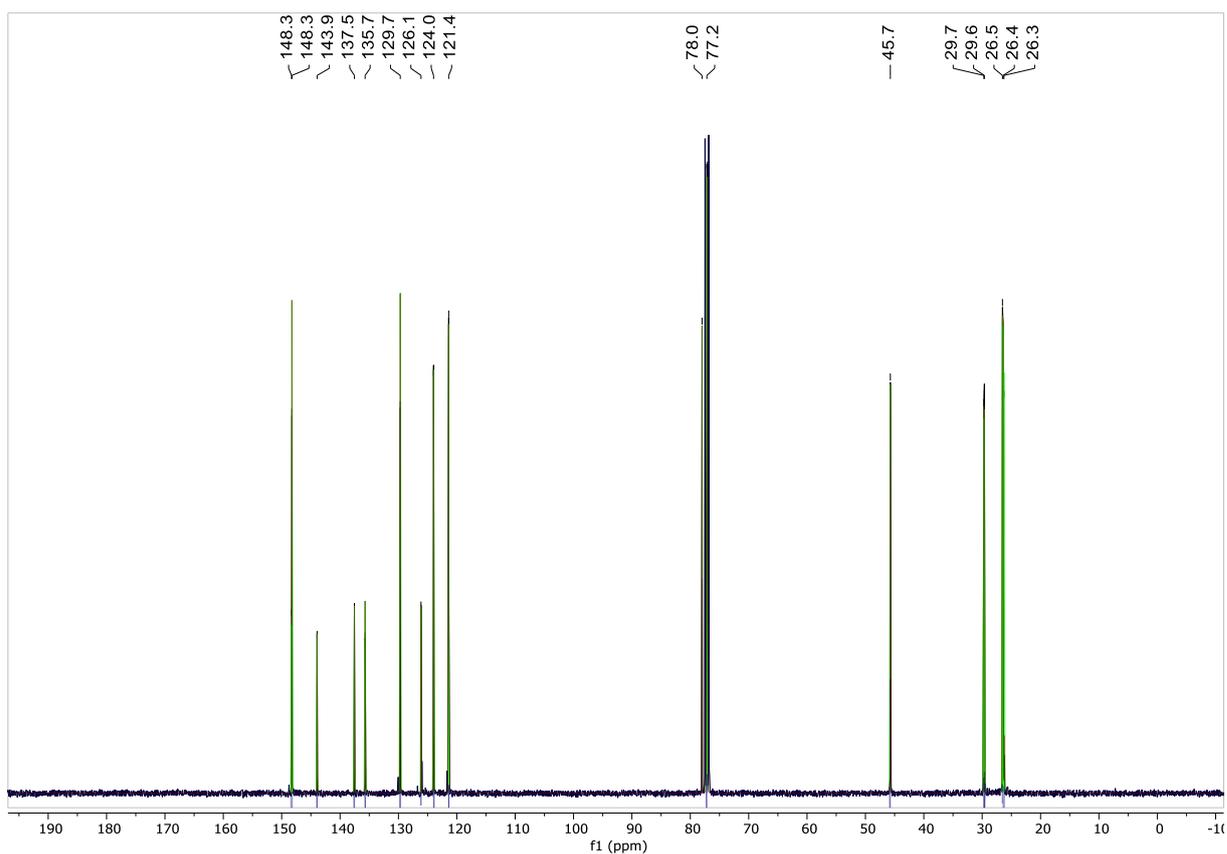
Espectro de RMN de ^1H em MeOD- d_4 do composto **39**Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD- d_4 do composto **39**

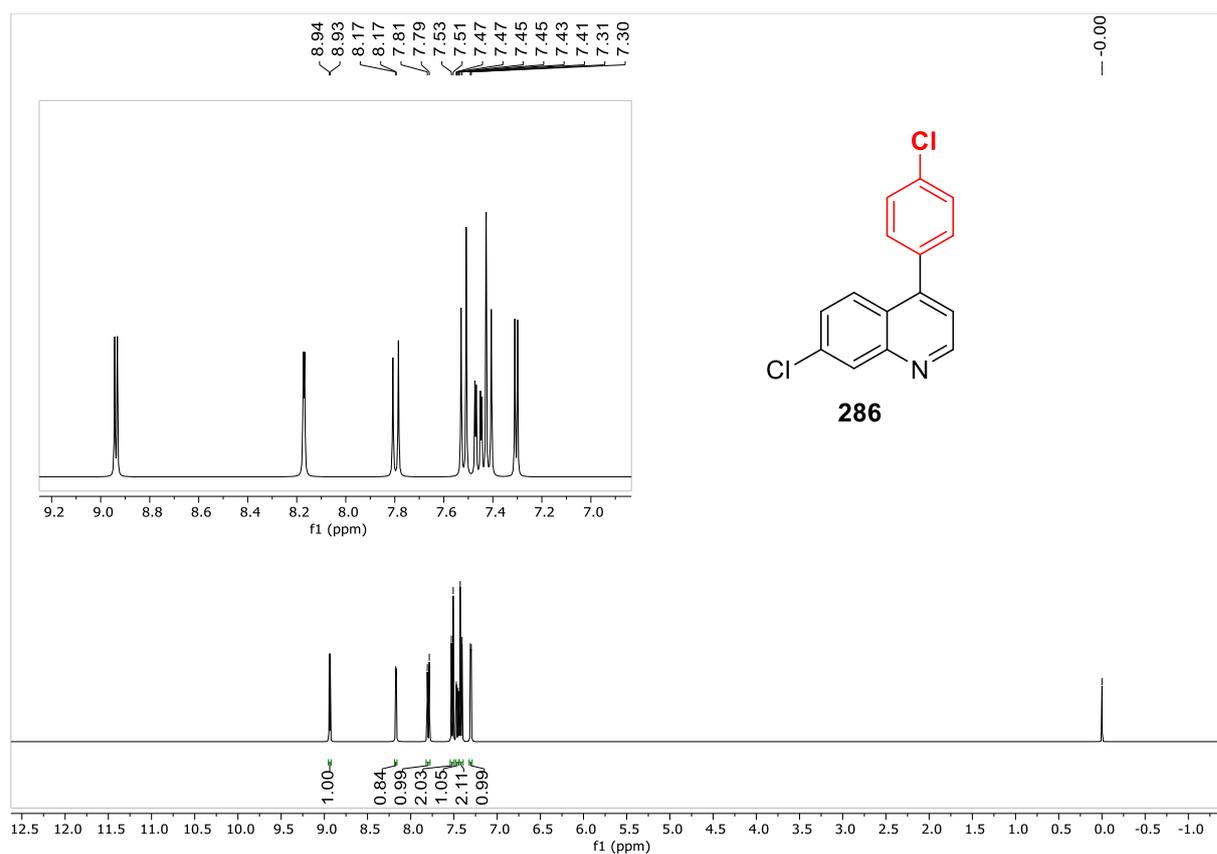
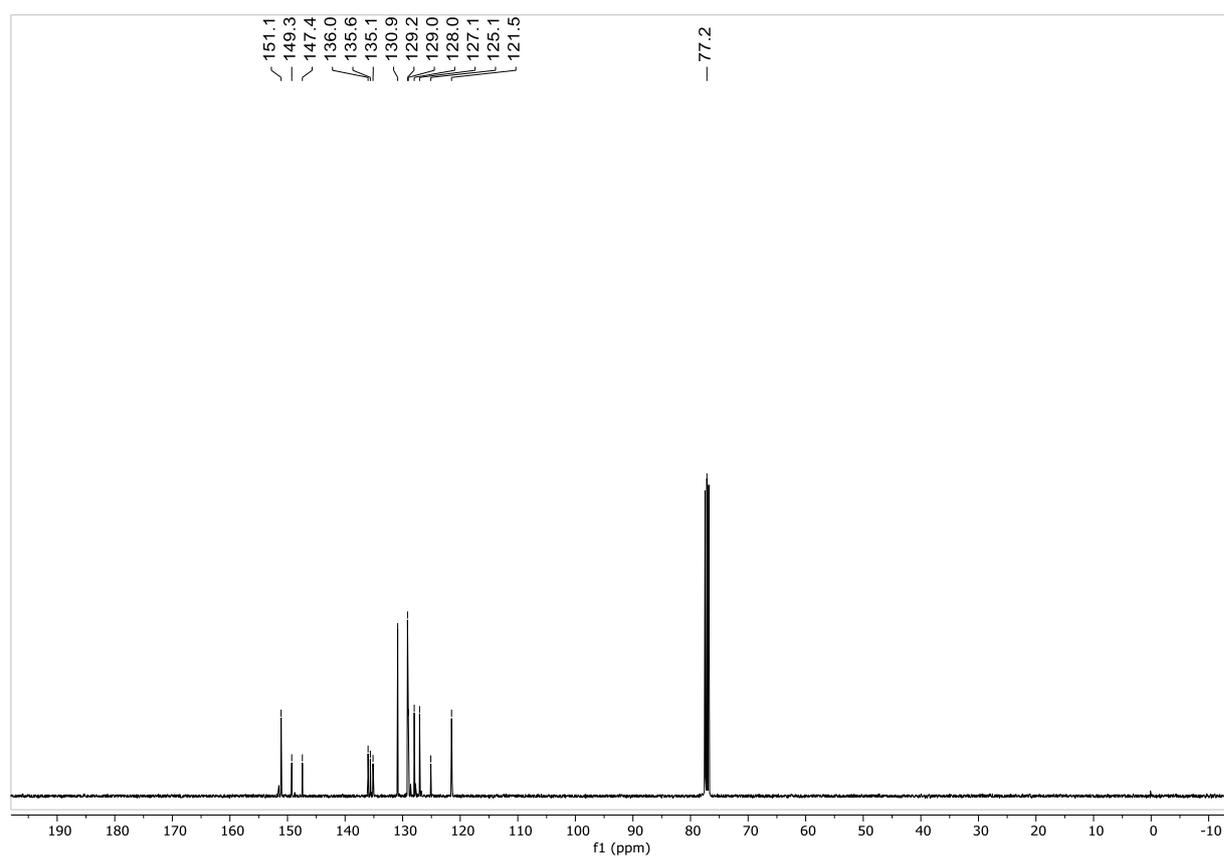
Espectro de RMN de ^1H em MeOD-d_4 do composto **261**Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD-d_4 do composto **261**

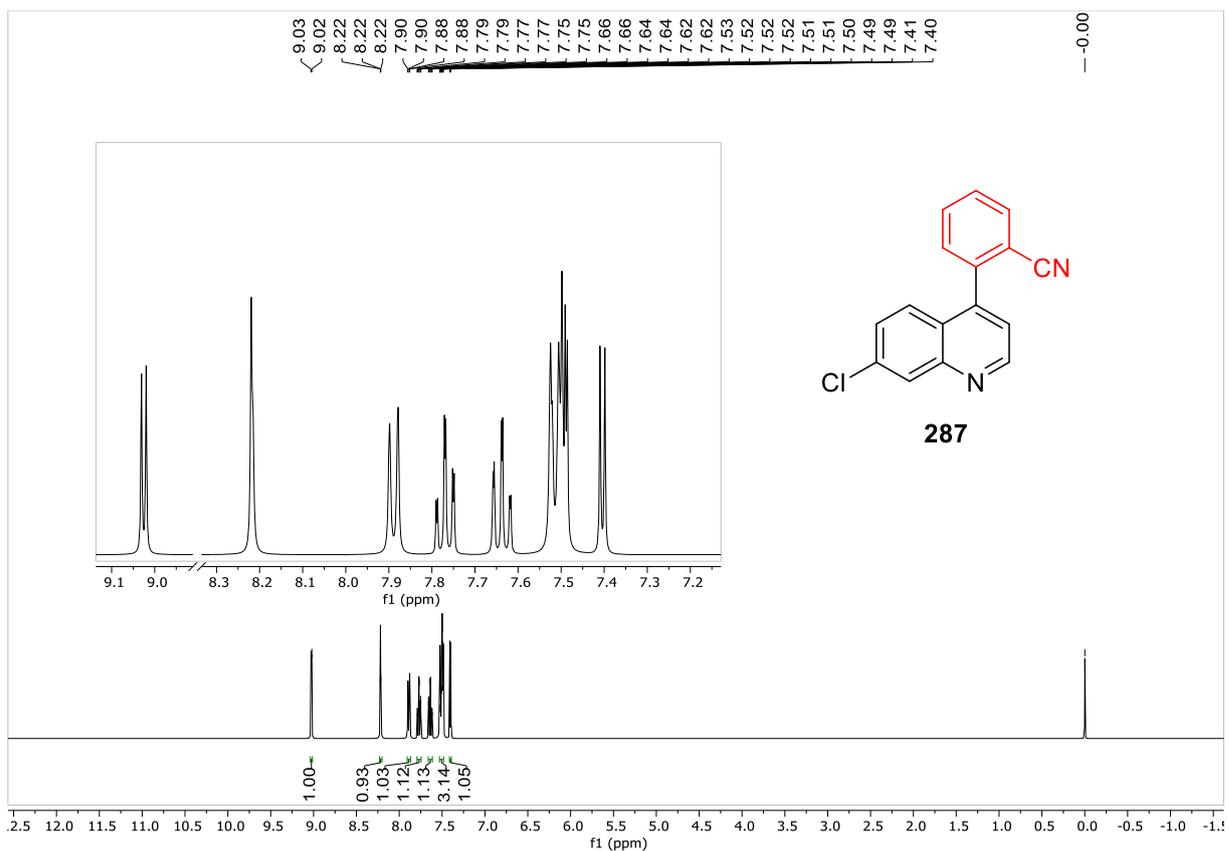
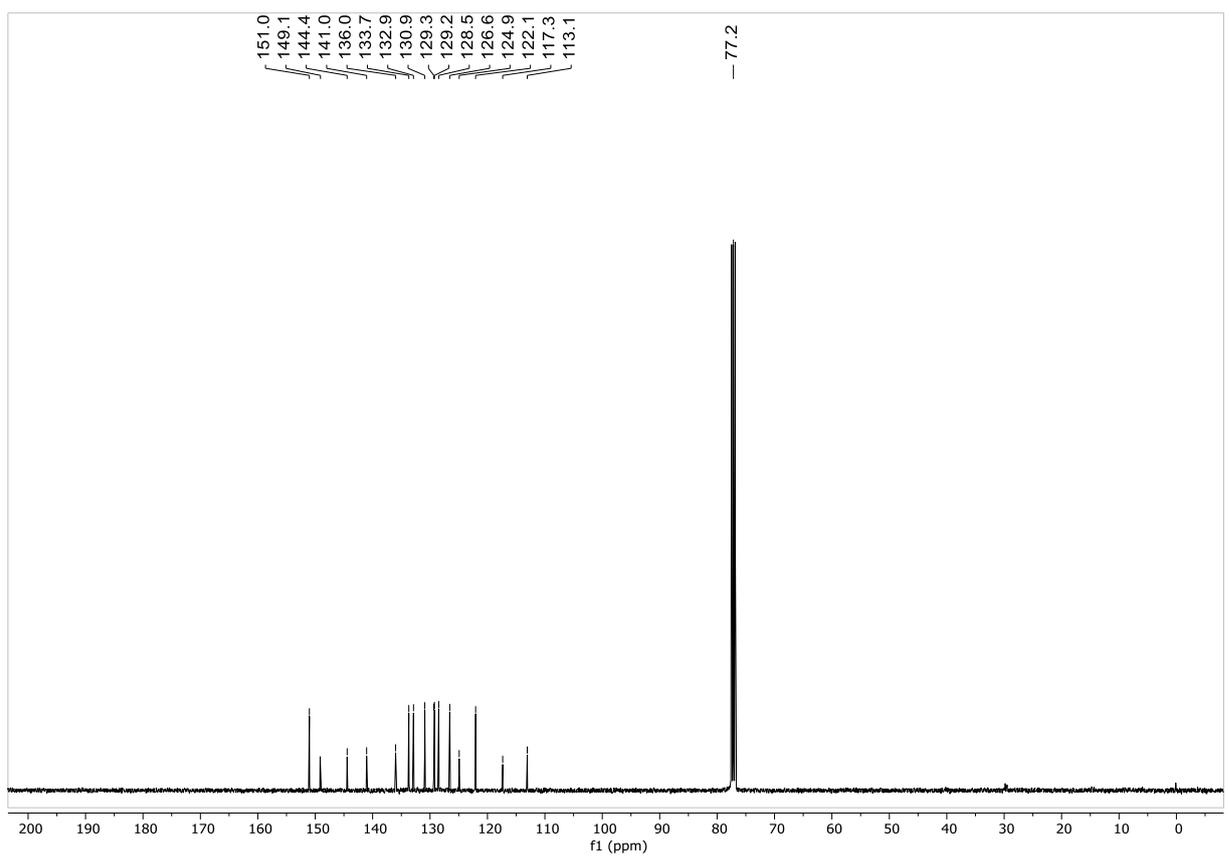
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **263**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **263**

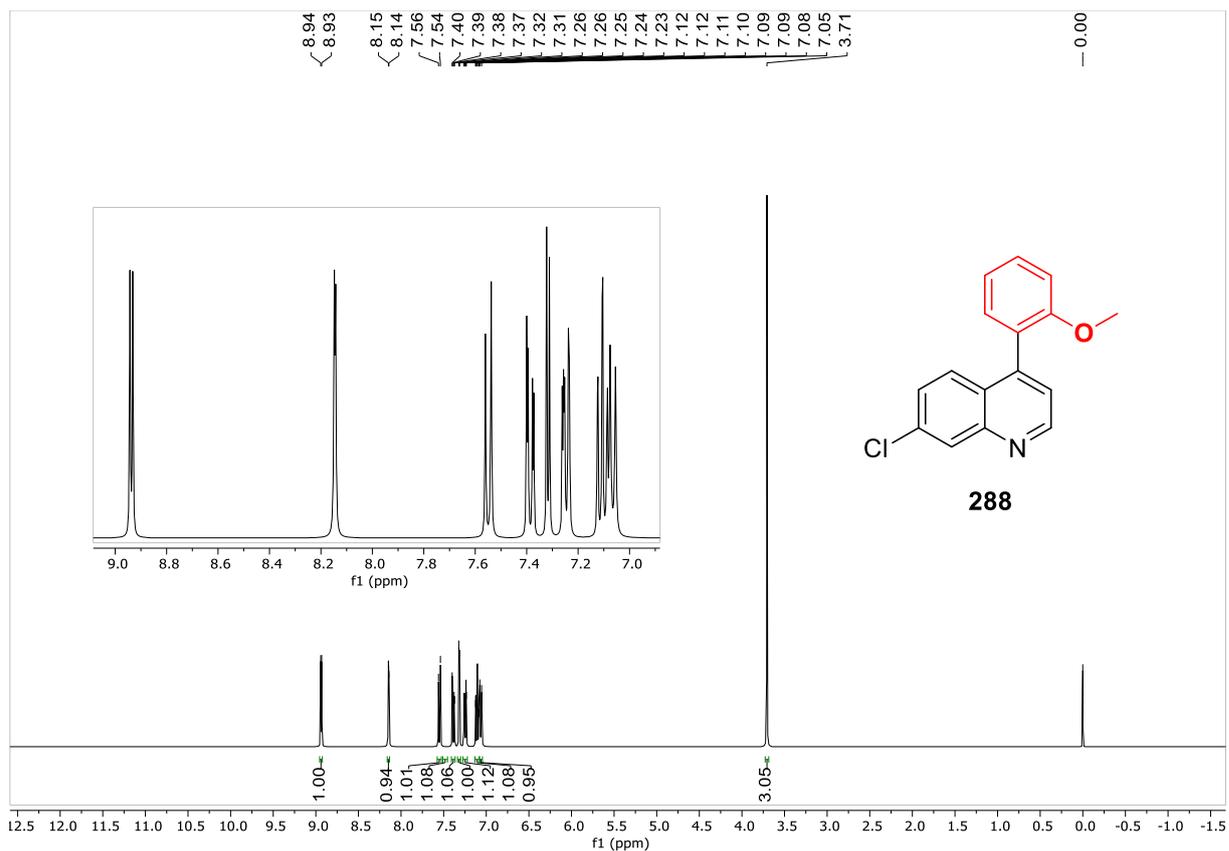
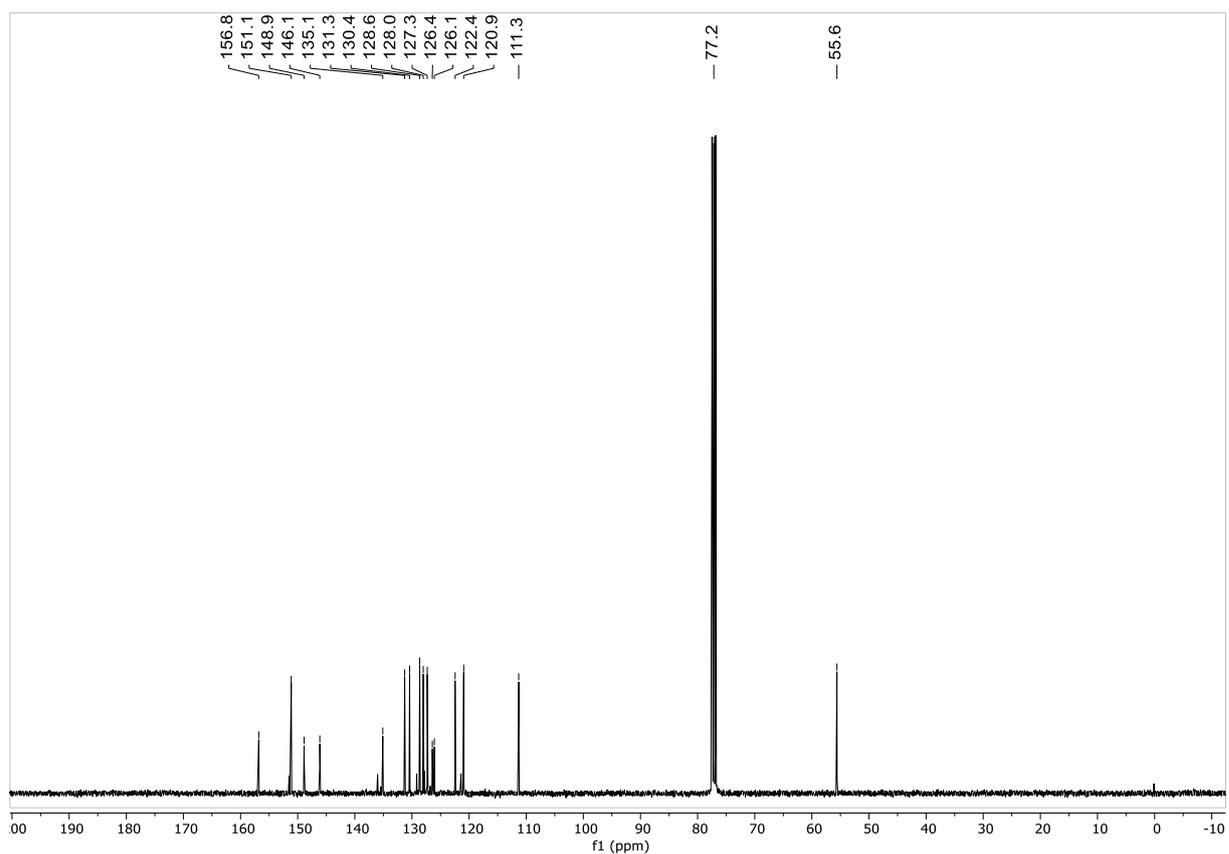
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **267**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **267**

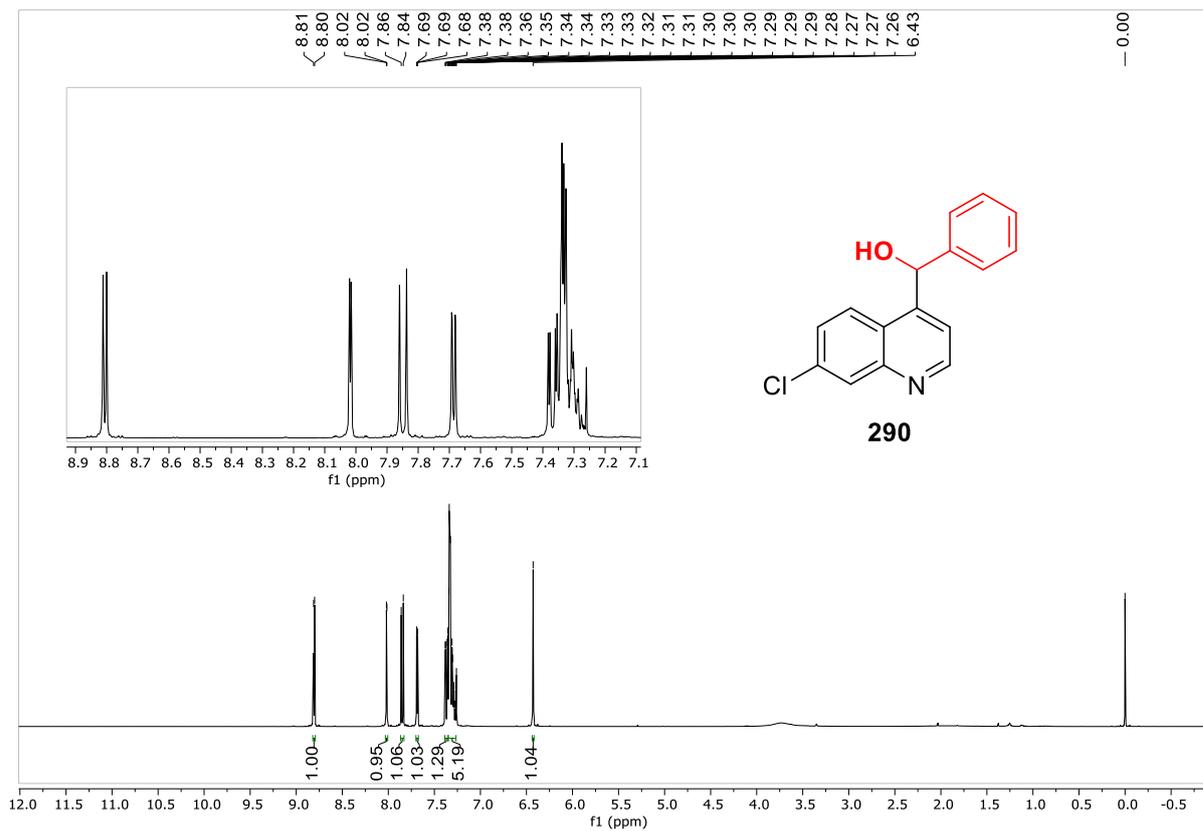
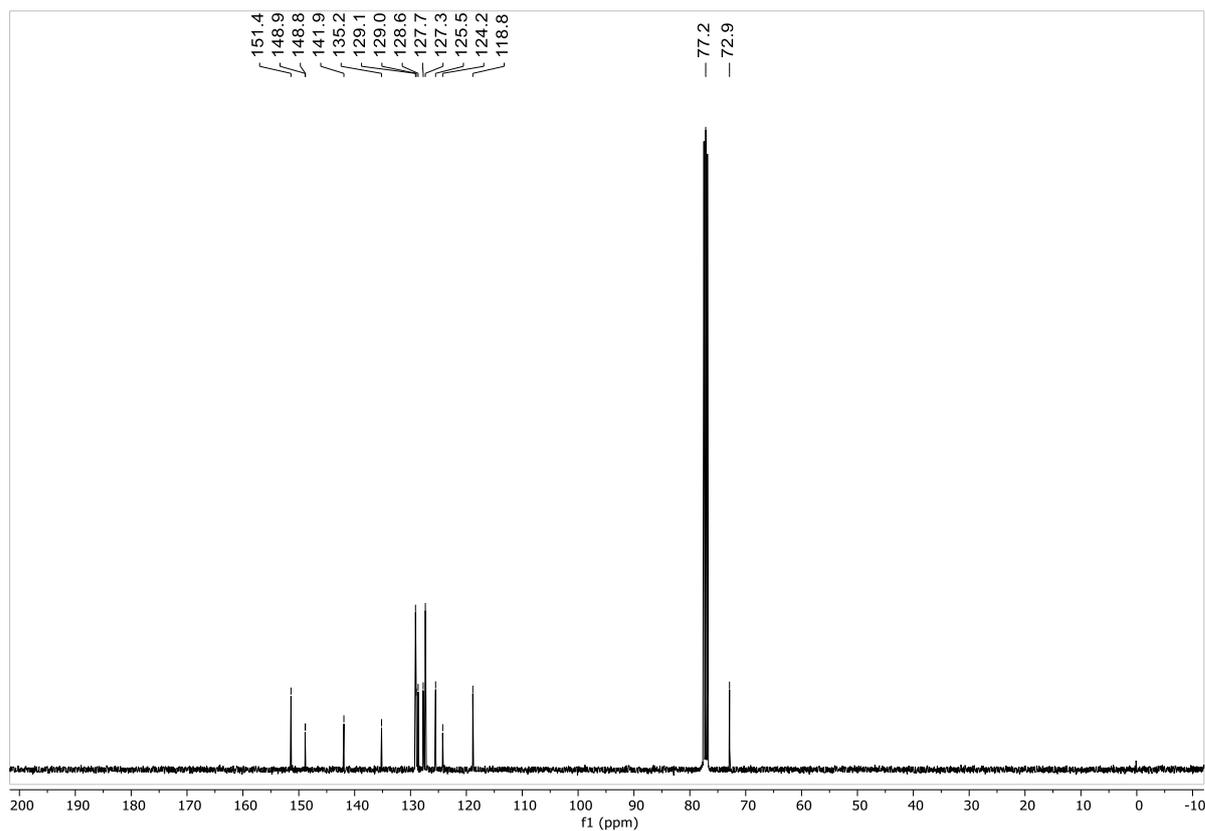
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **268**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **268**

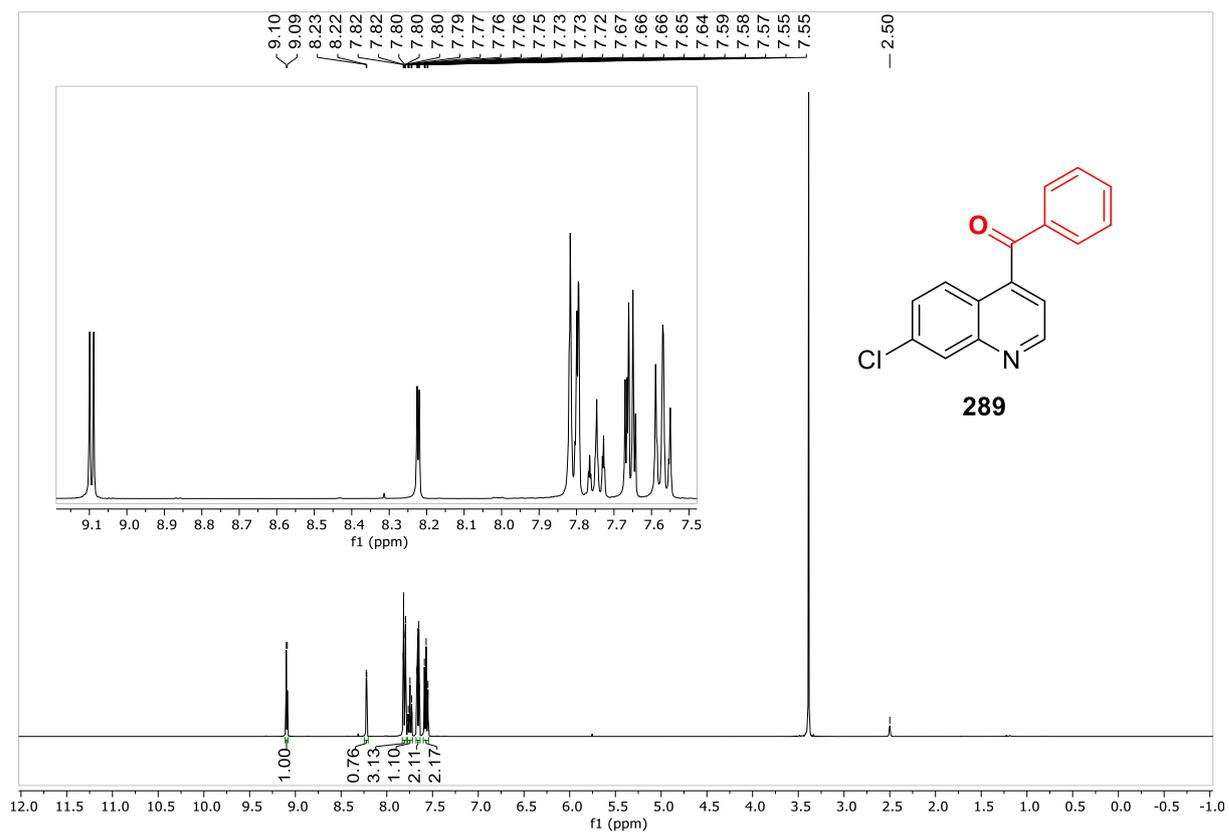
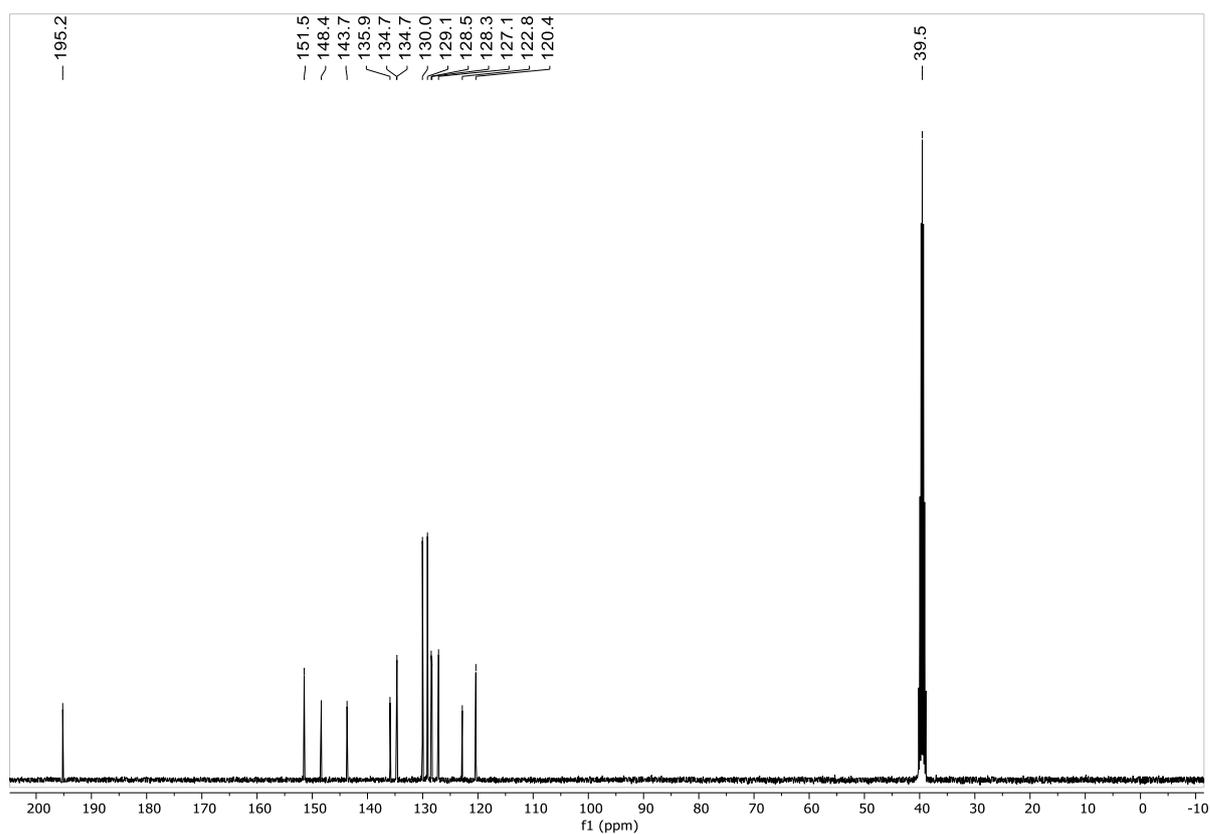
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **269**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **269**

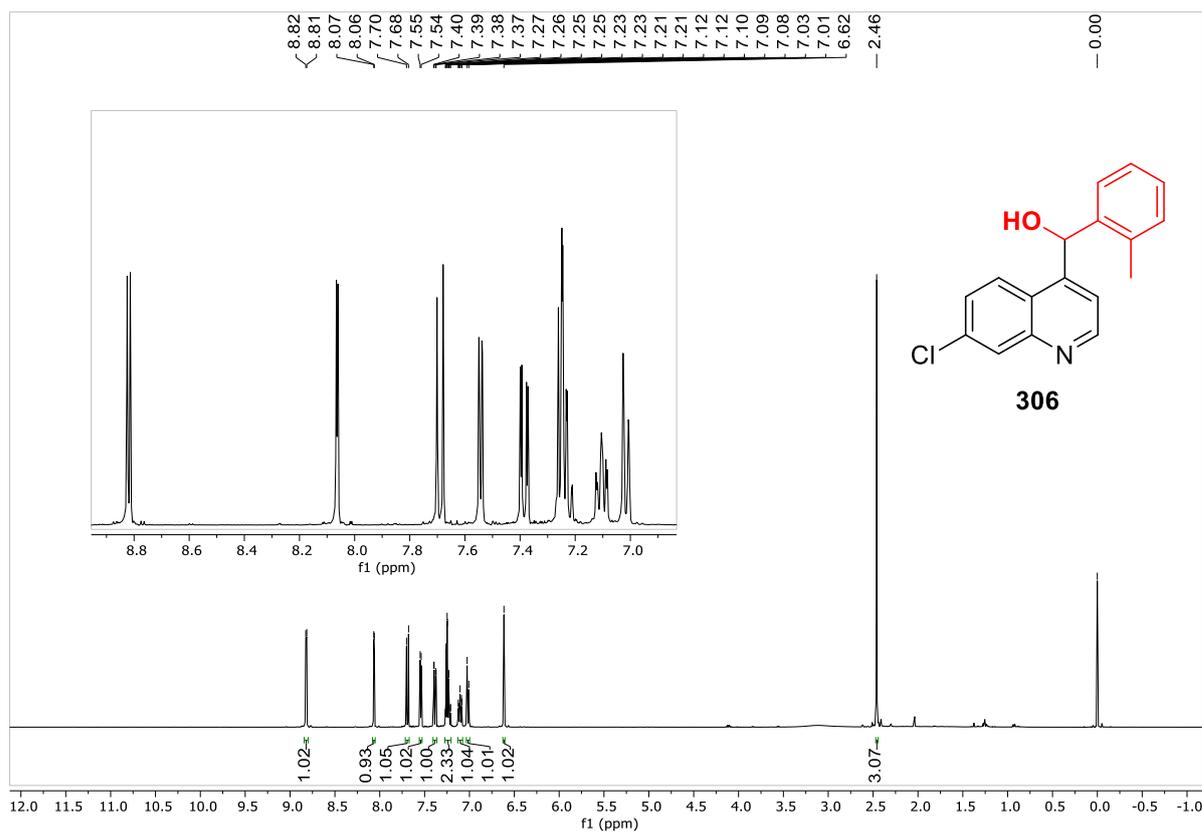
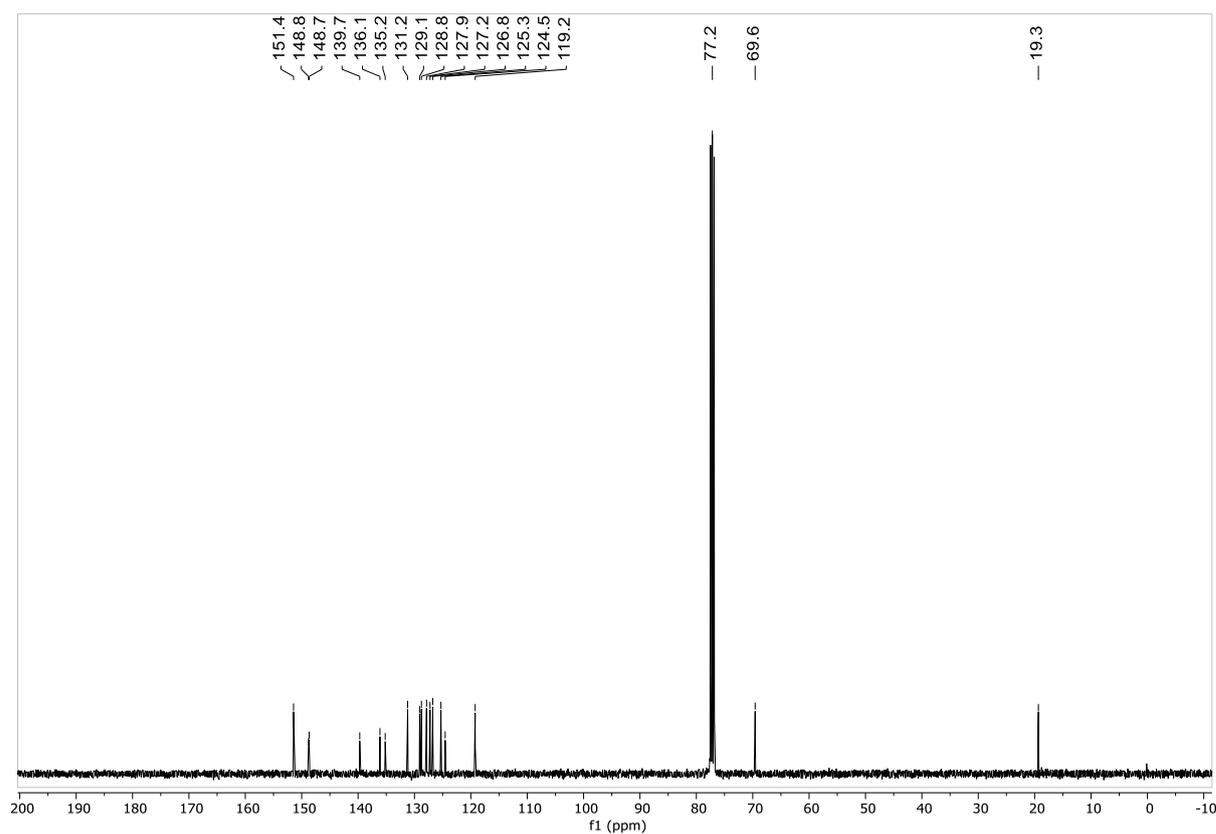
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **286**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **286**

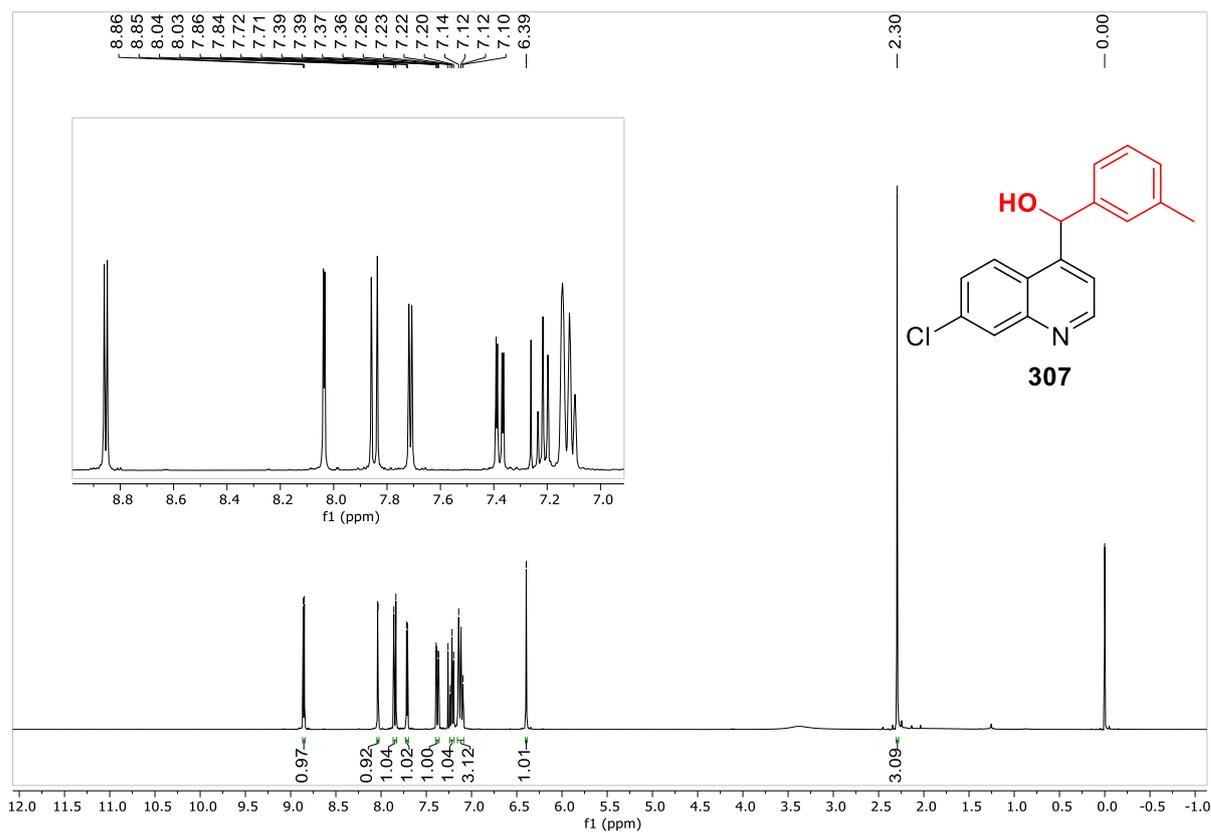
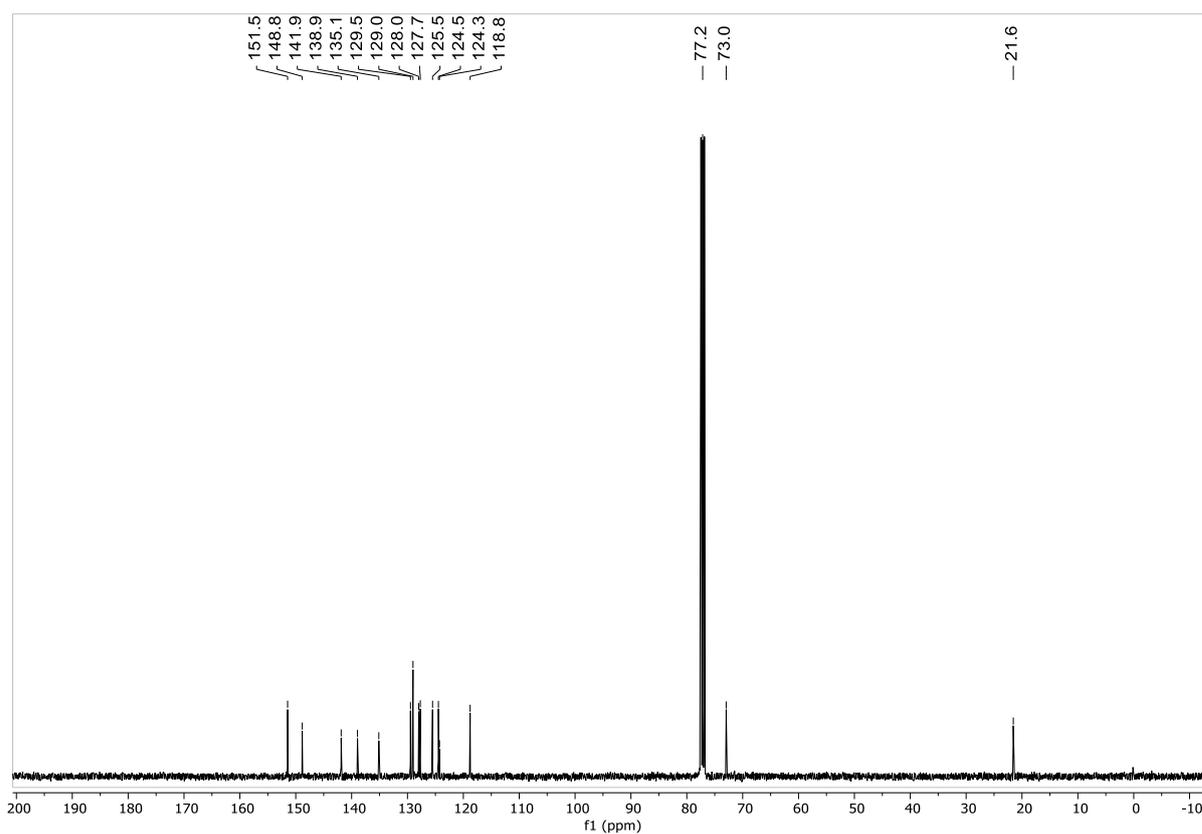
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **287**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **287**

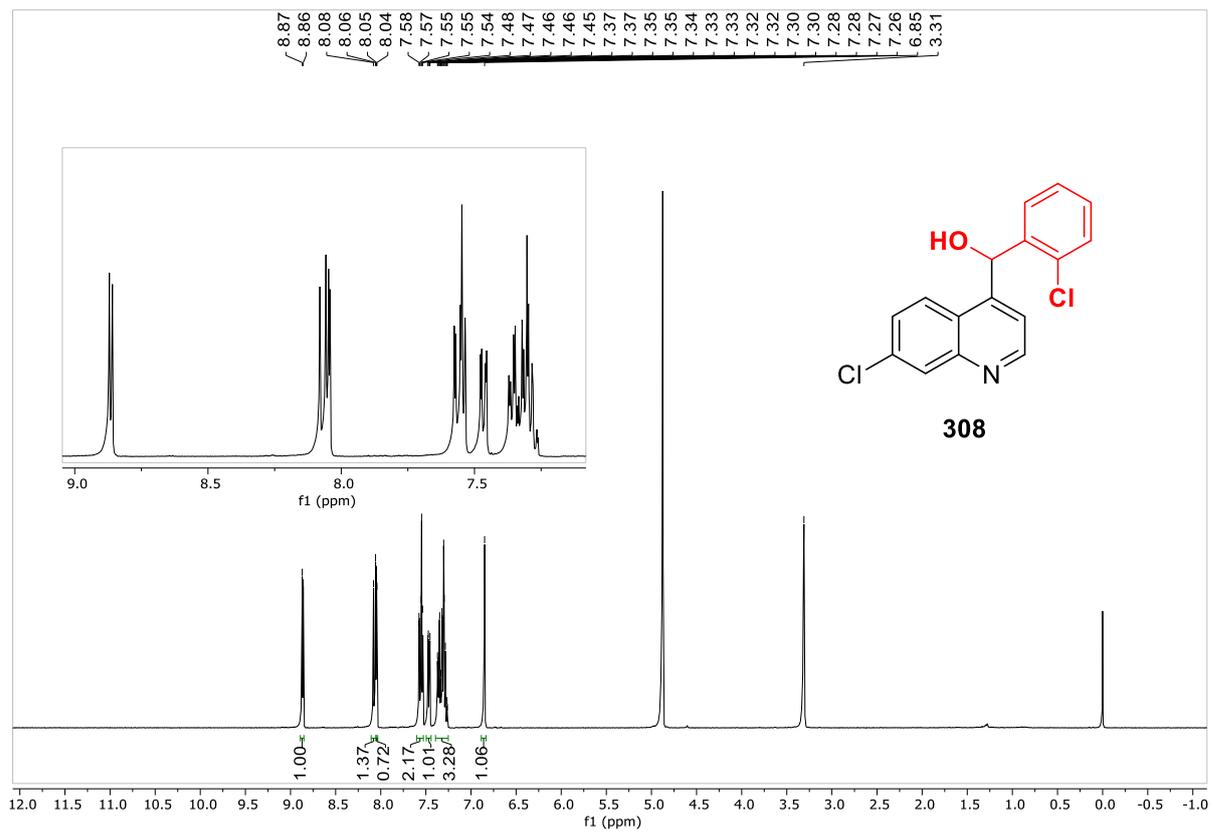
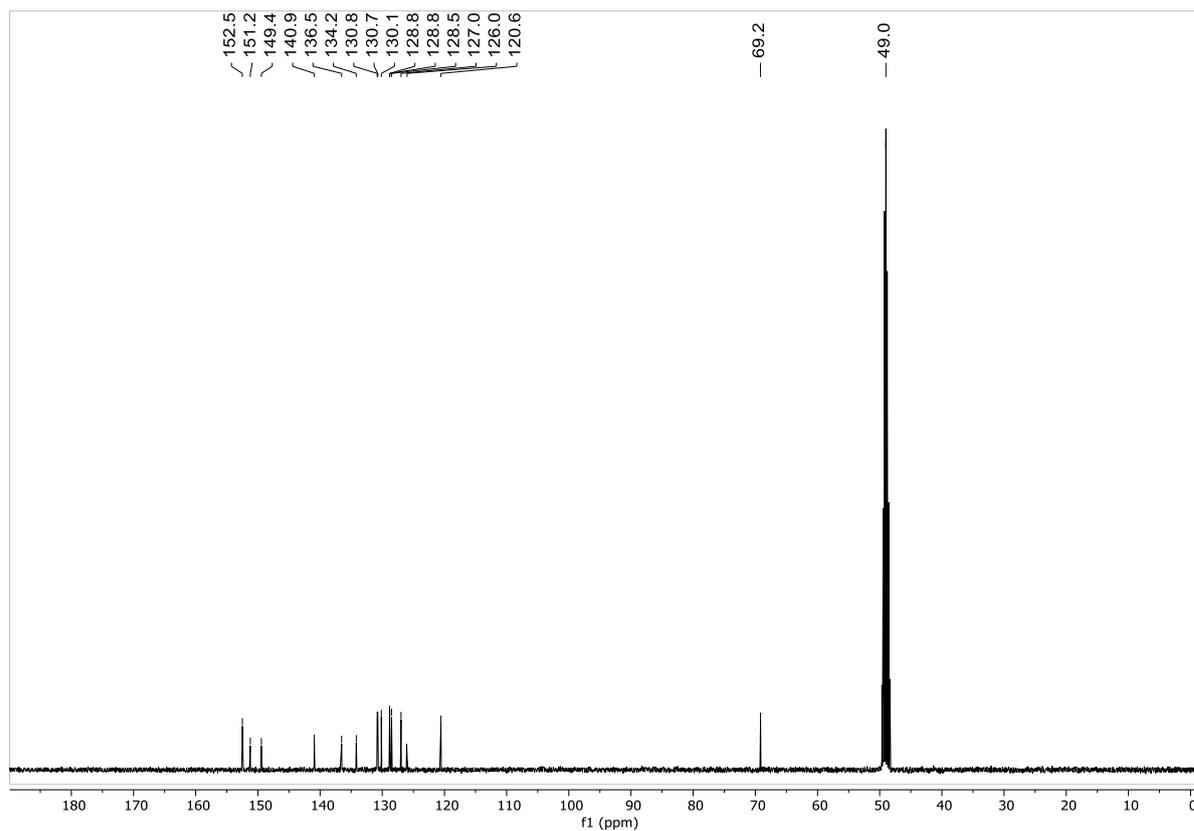
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **288**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **288**

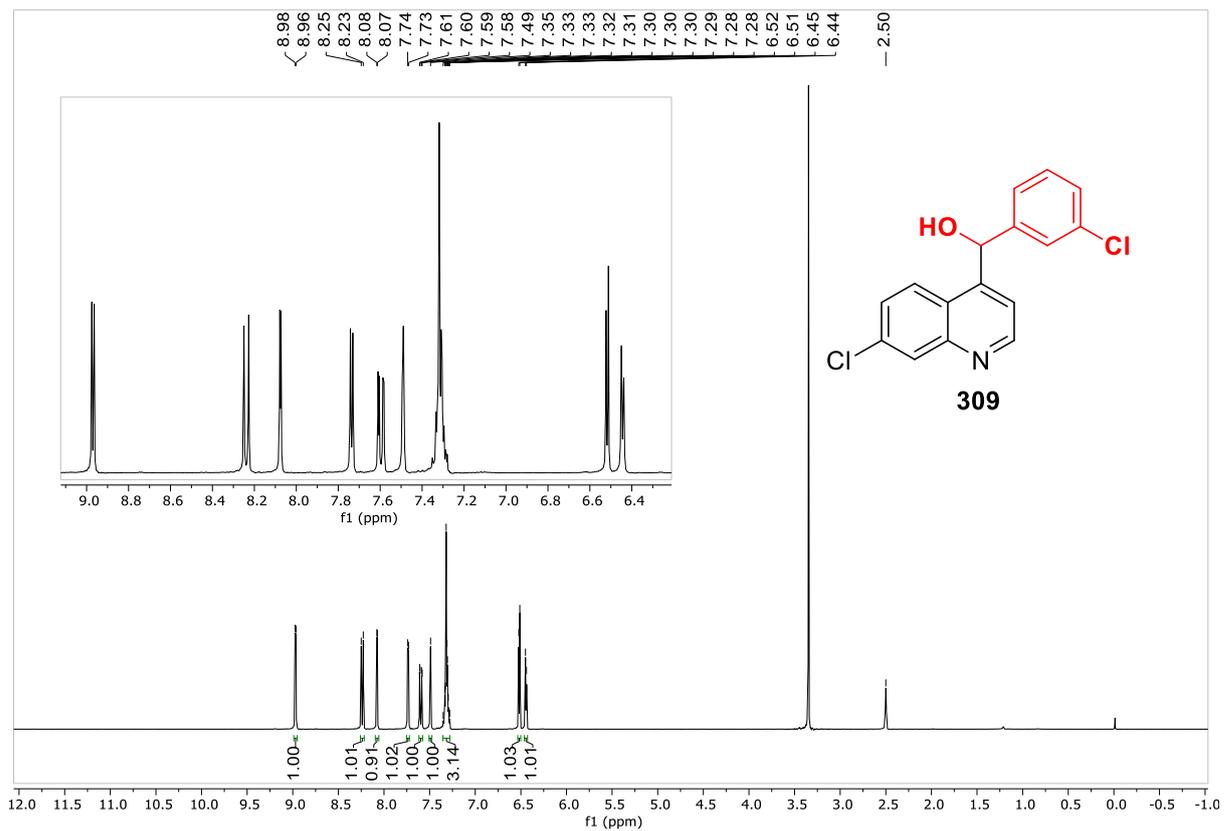
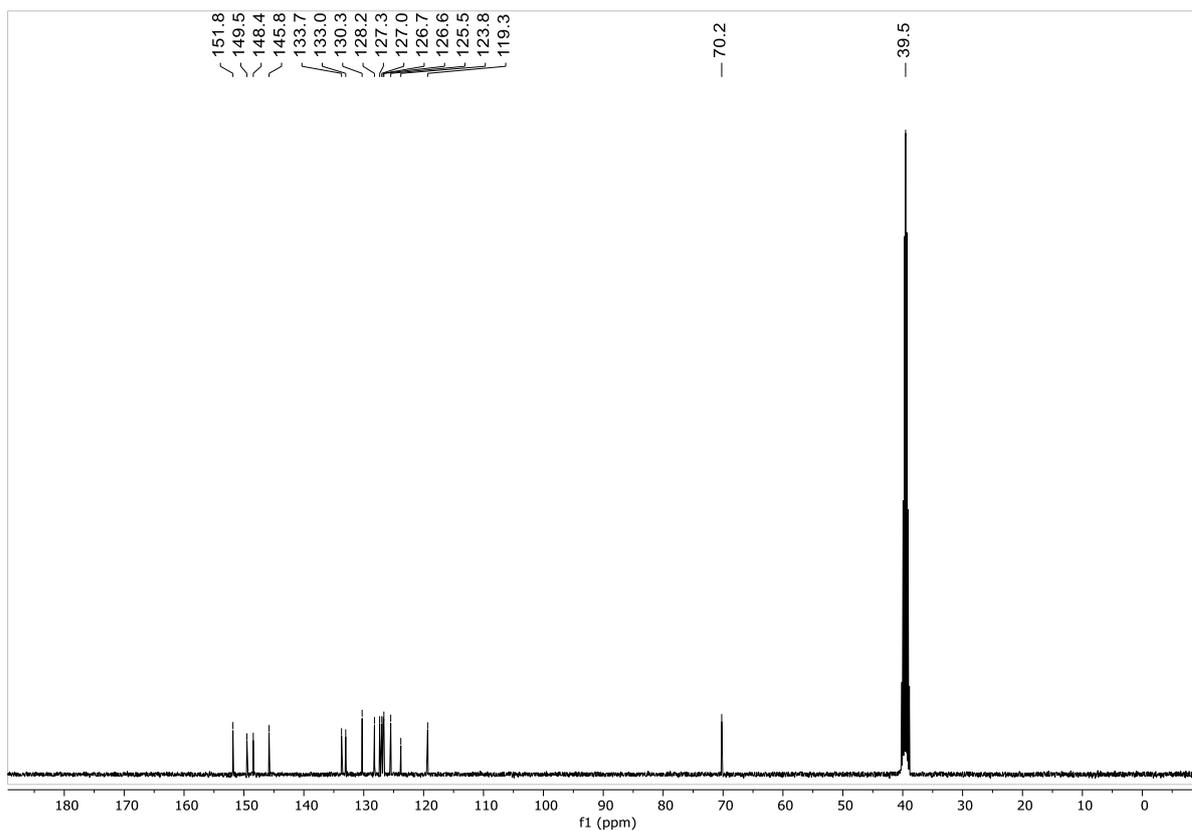
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **290**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **290**

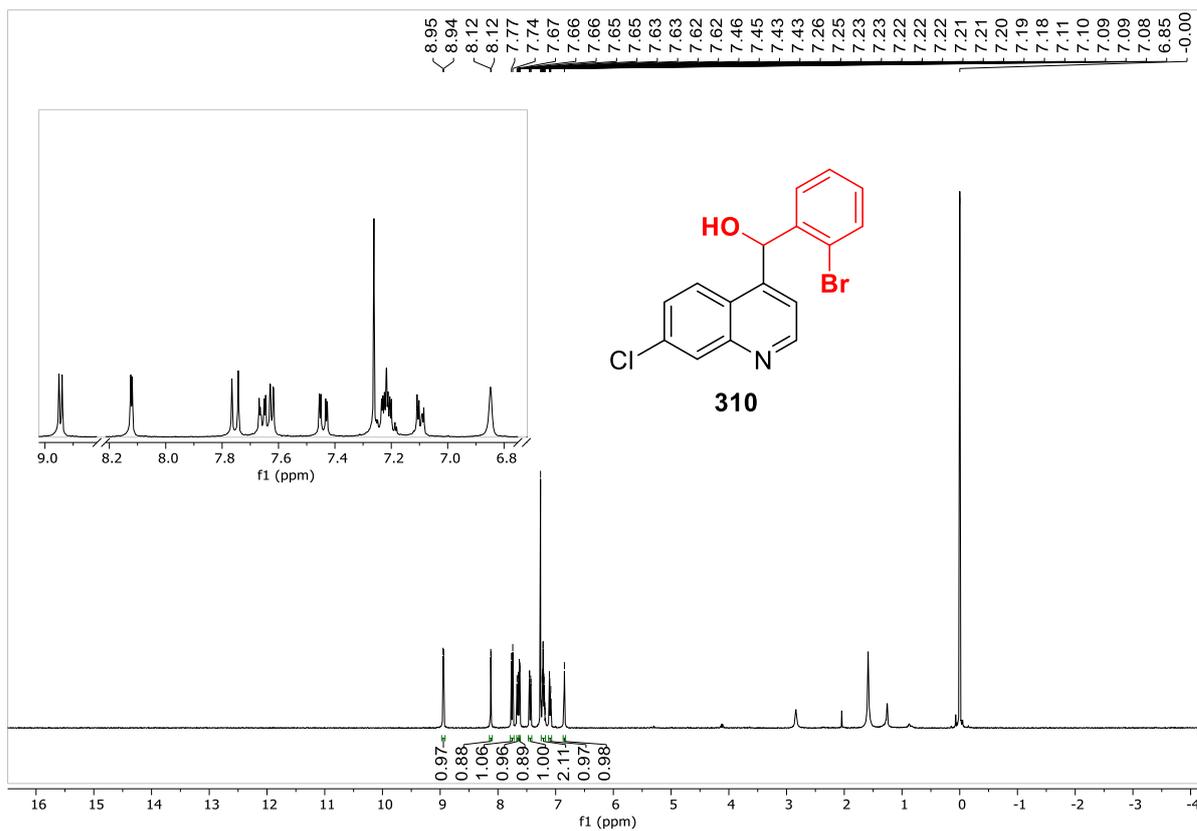
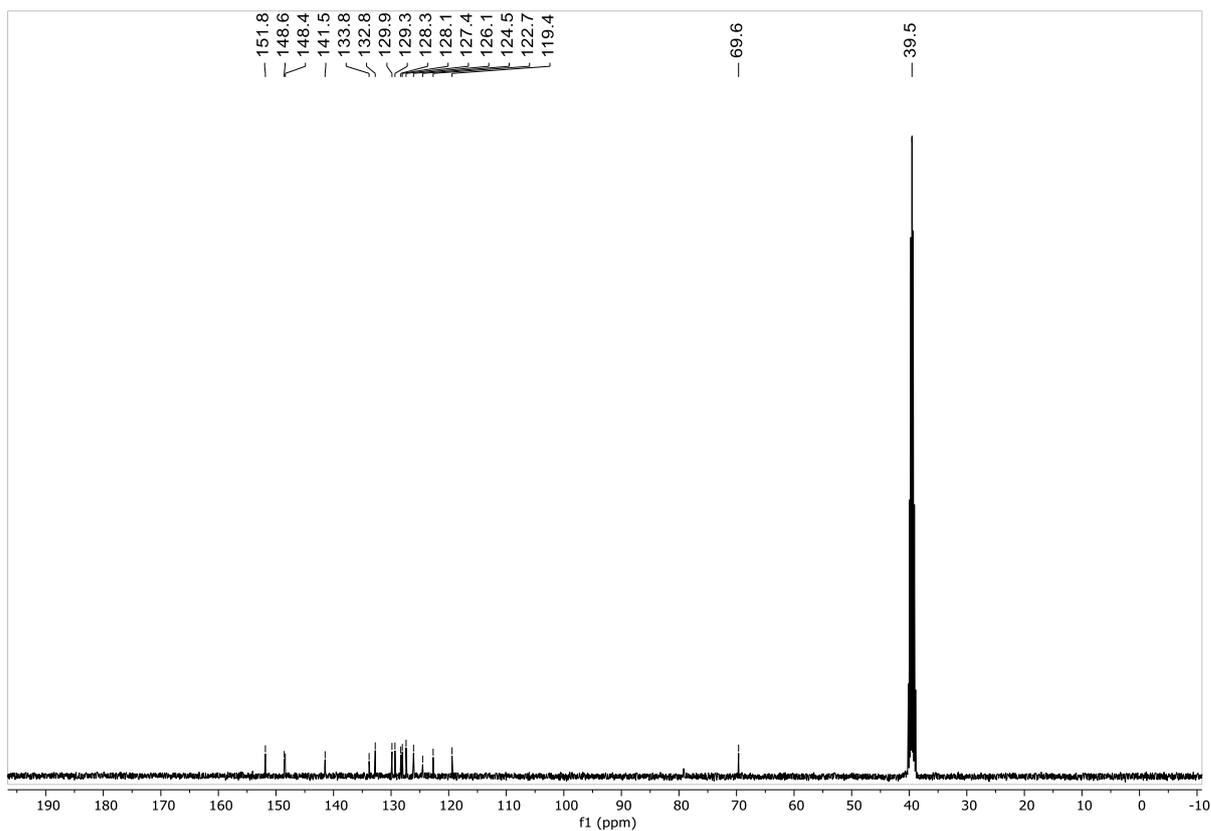
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **289**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **289**

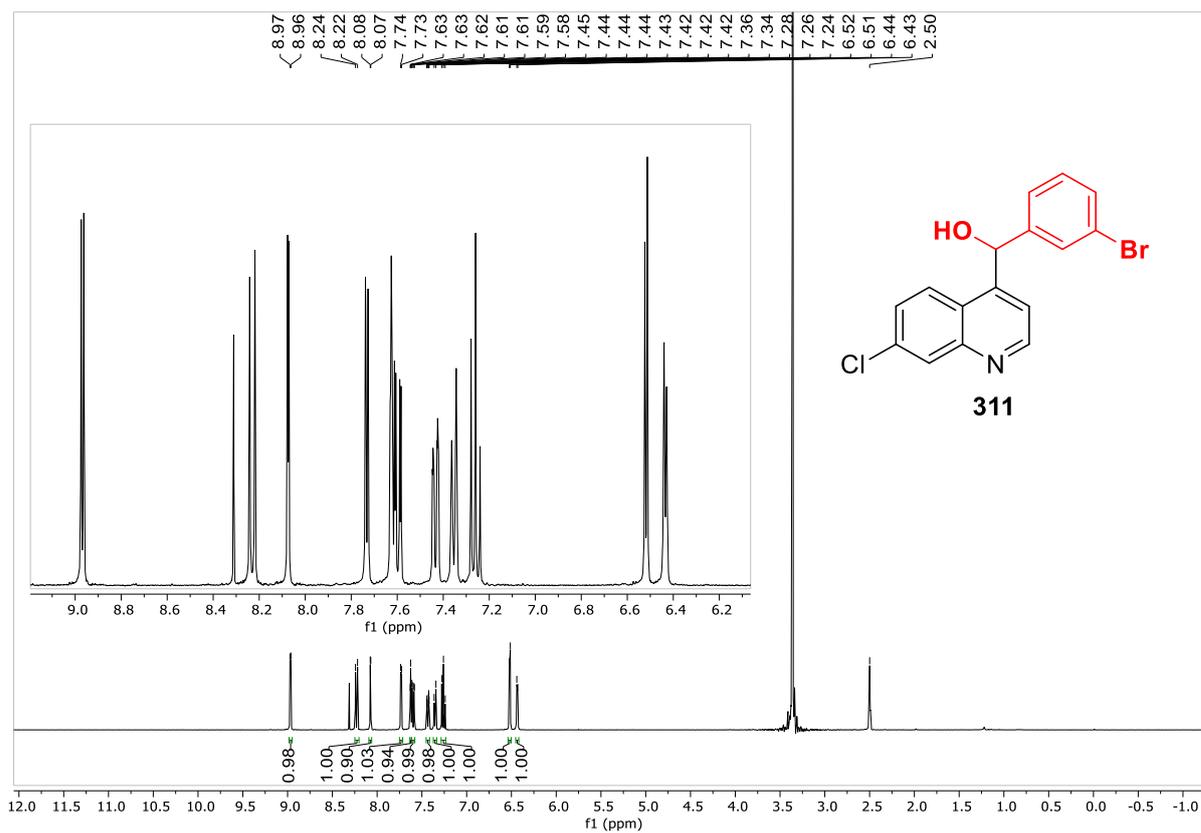
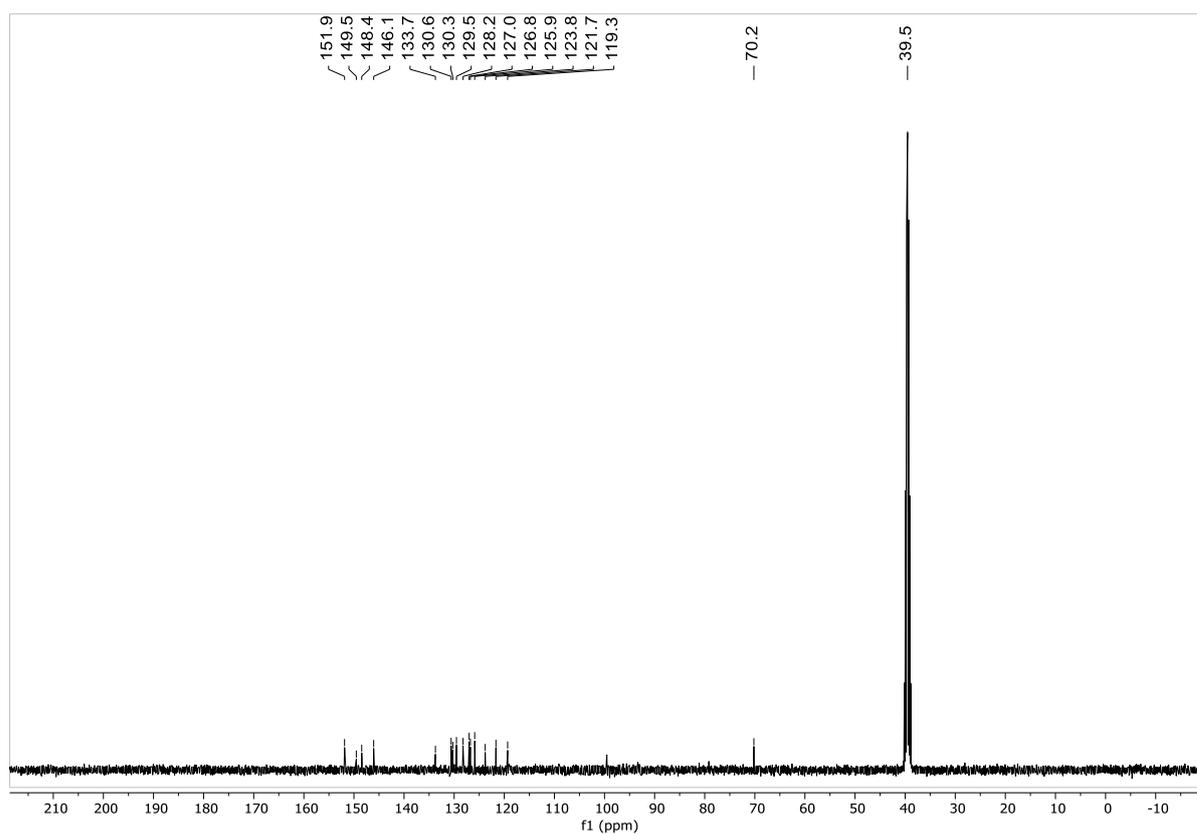
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **306**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **306**

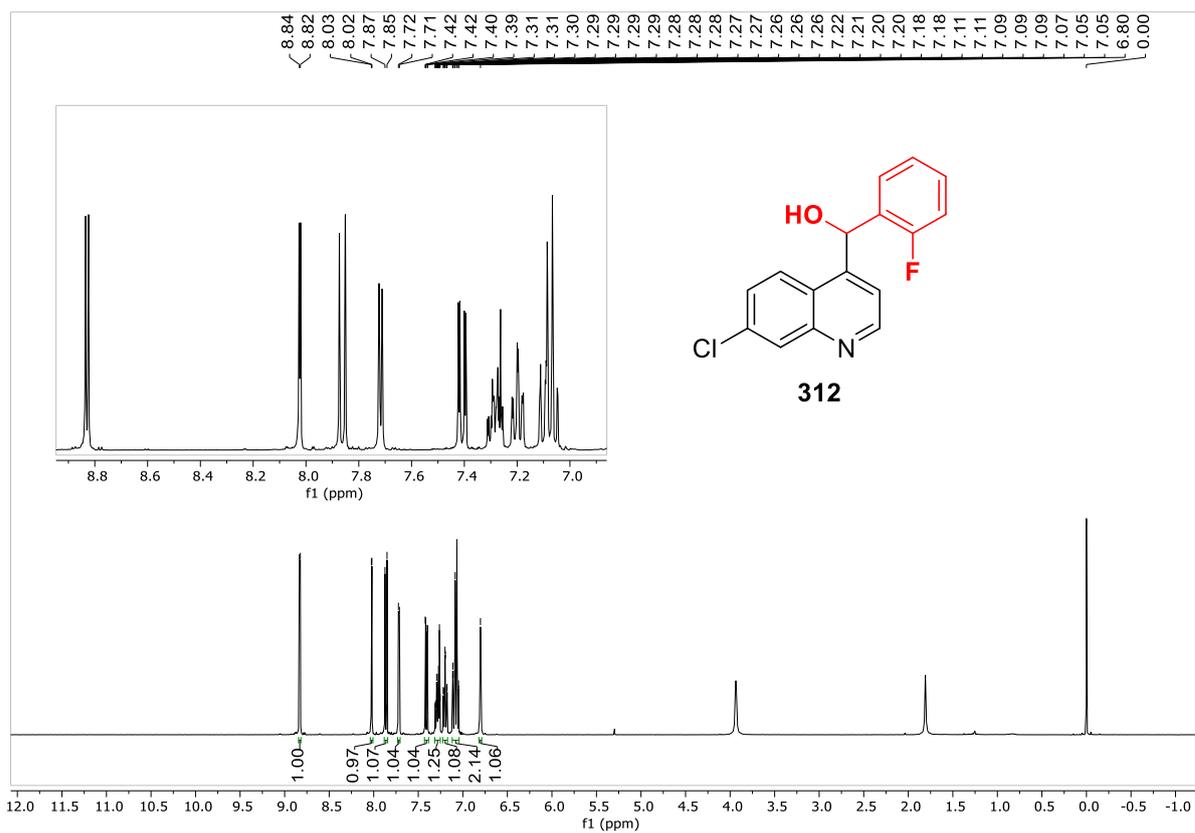
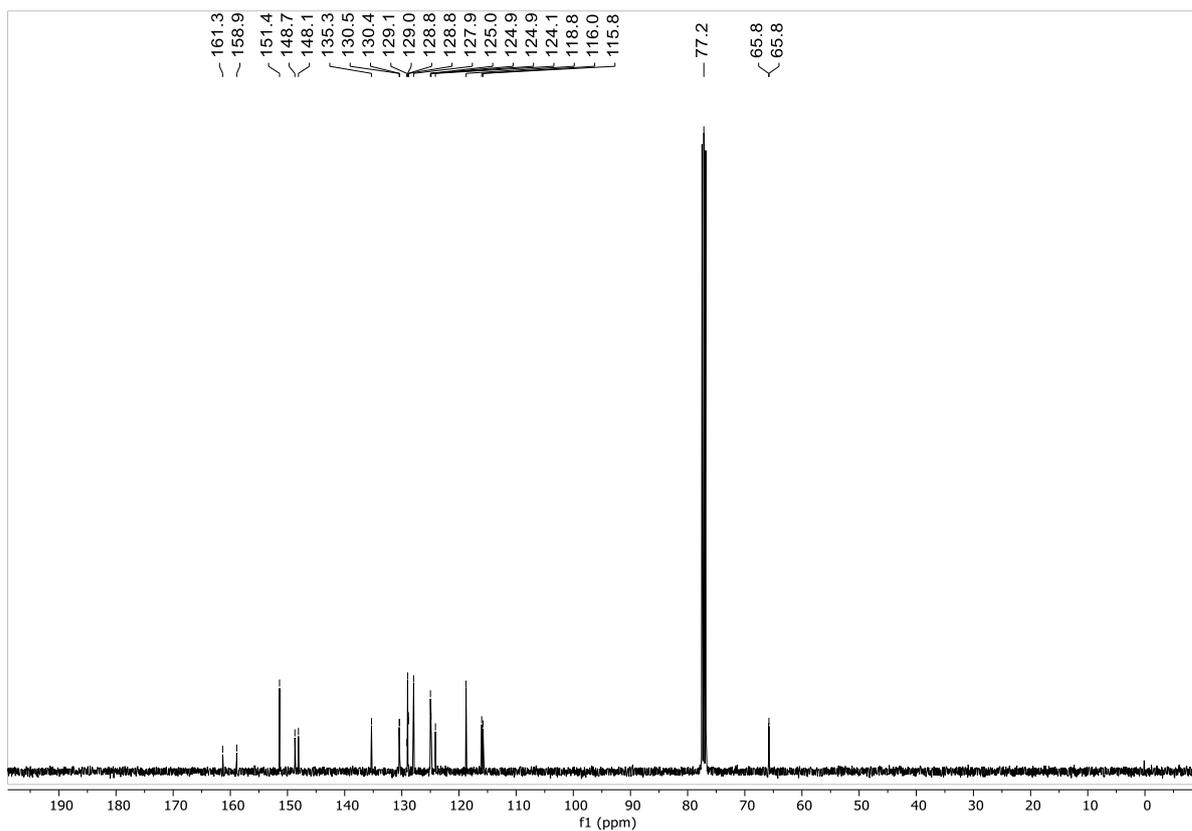
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **307**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **307**

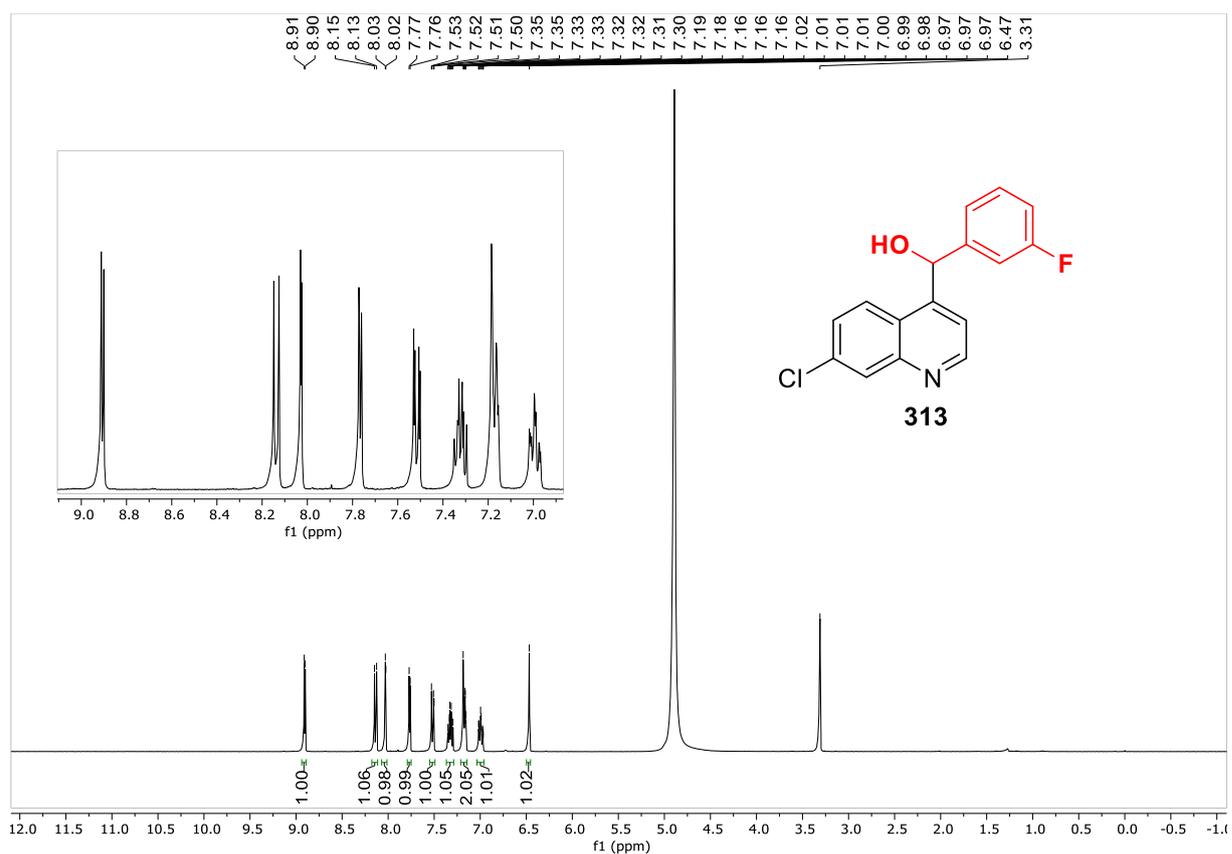
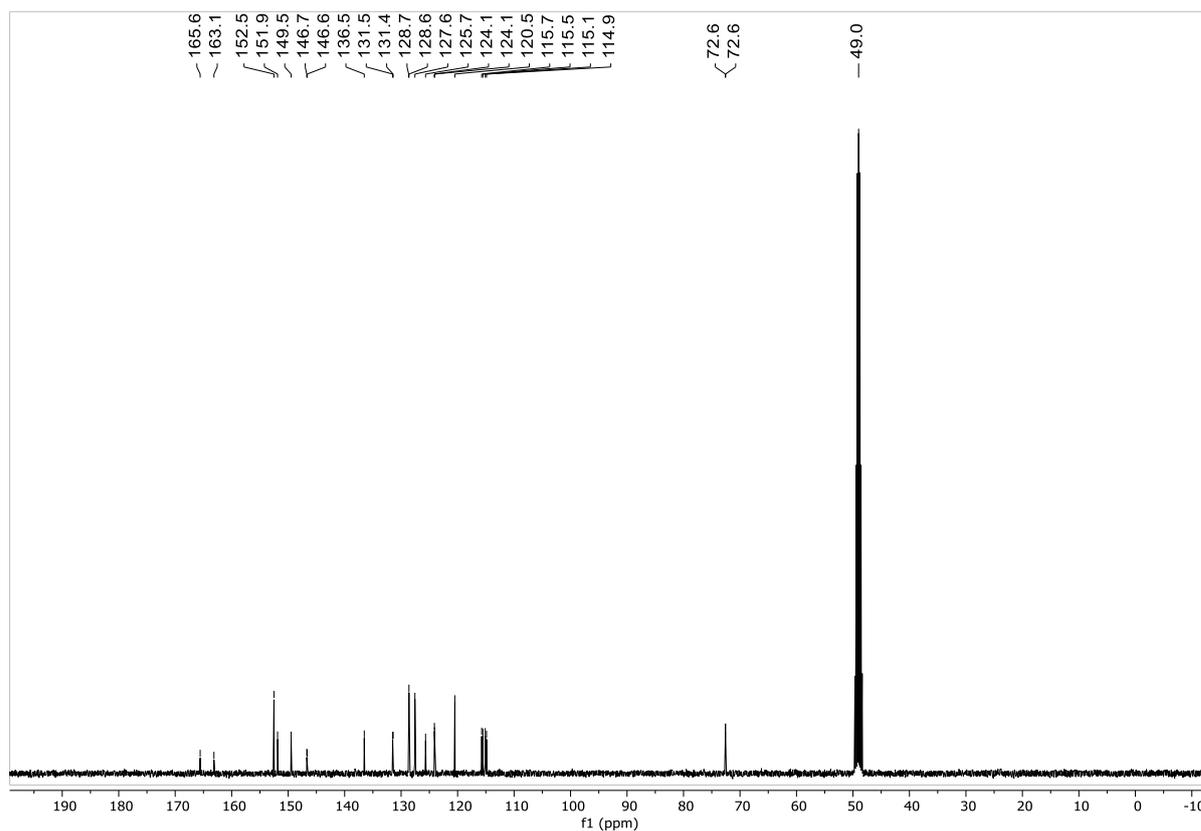
Espectro de RMN de ^1H em MeOD- d_4 do composto **308**Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD- d_4 do composto **308**

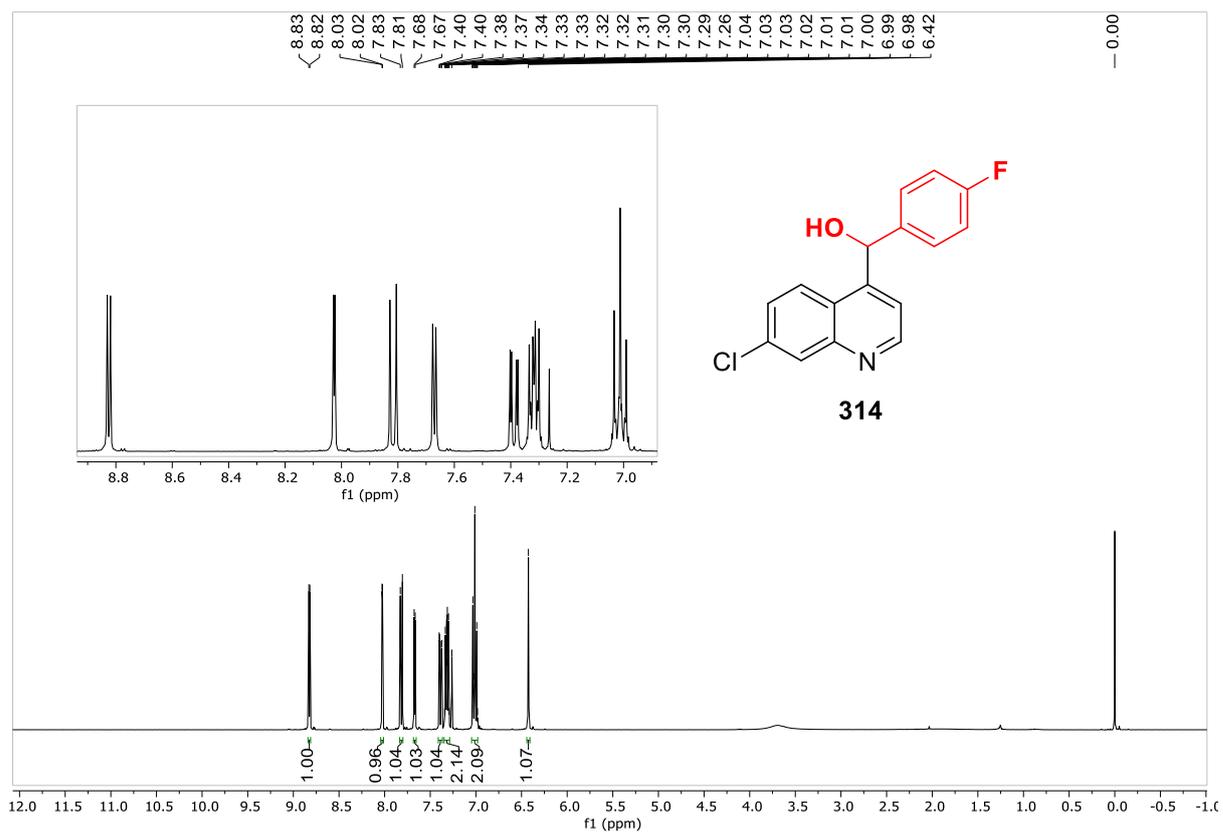
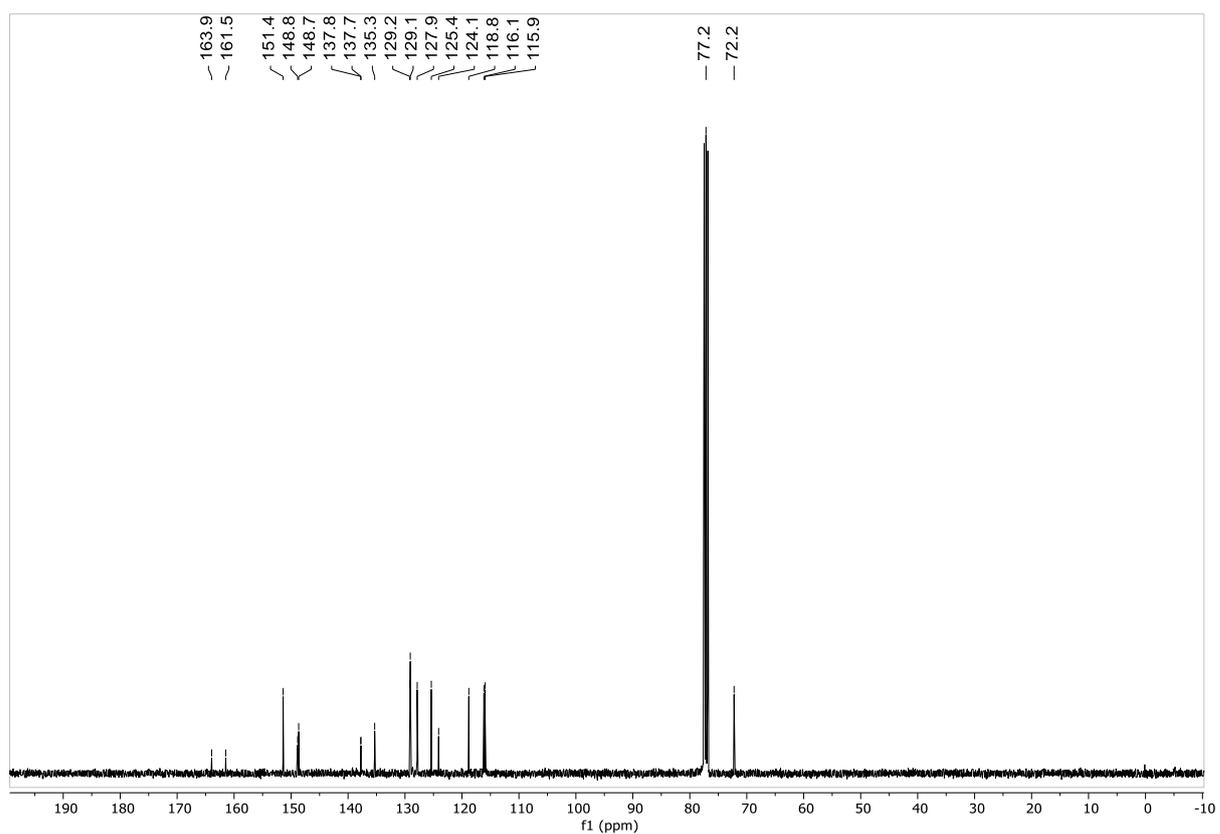
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **309**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **309**

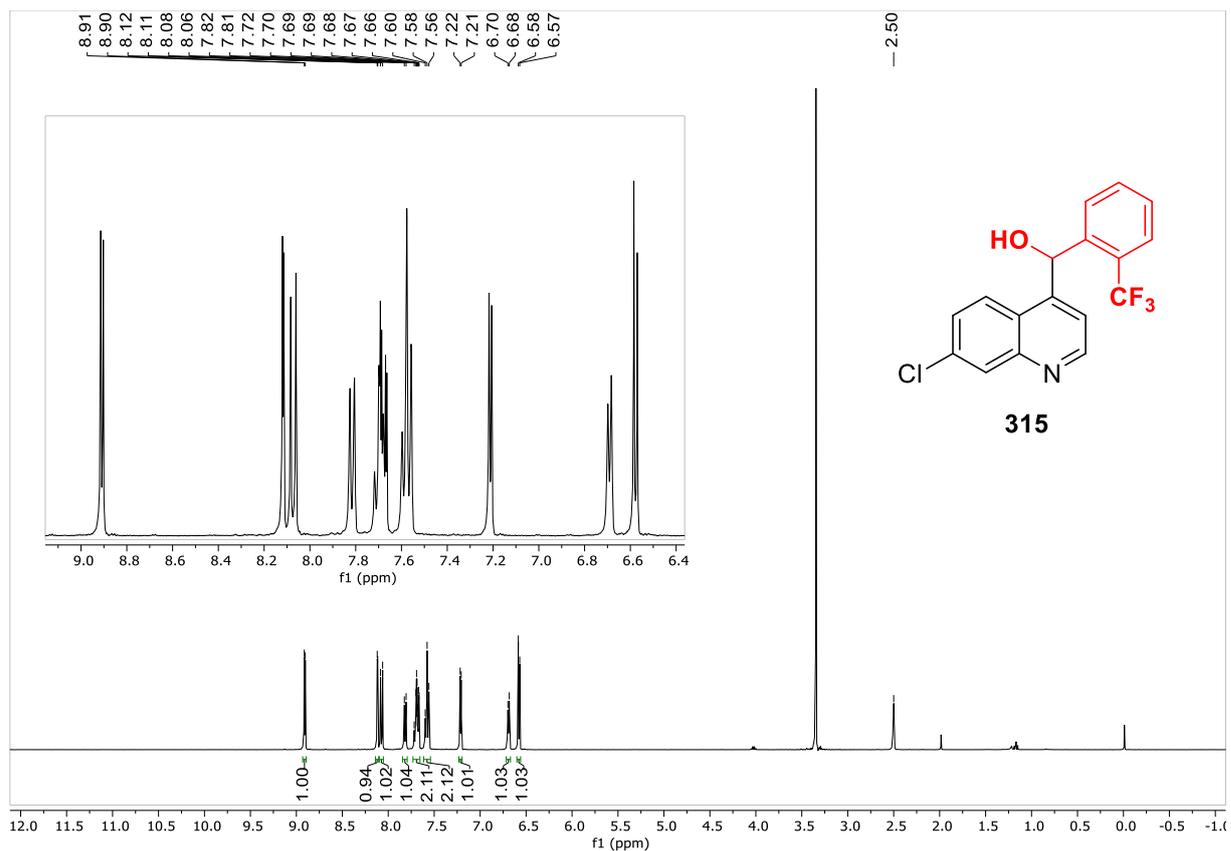
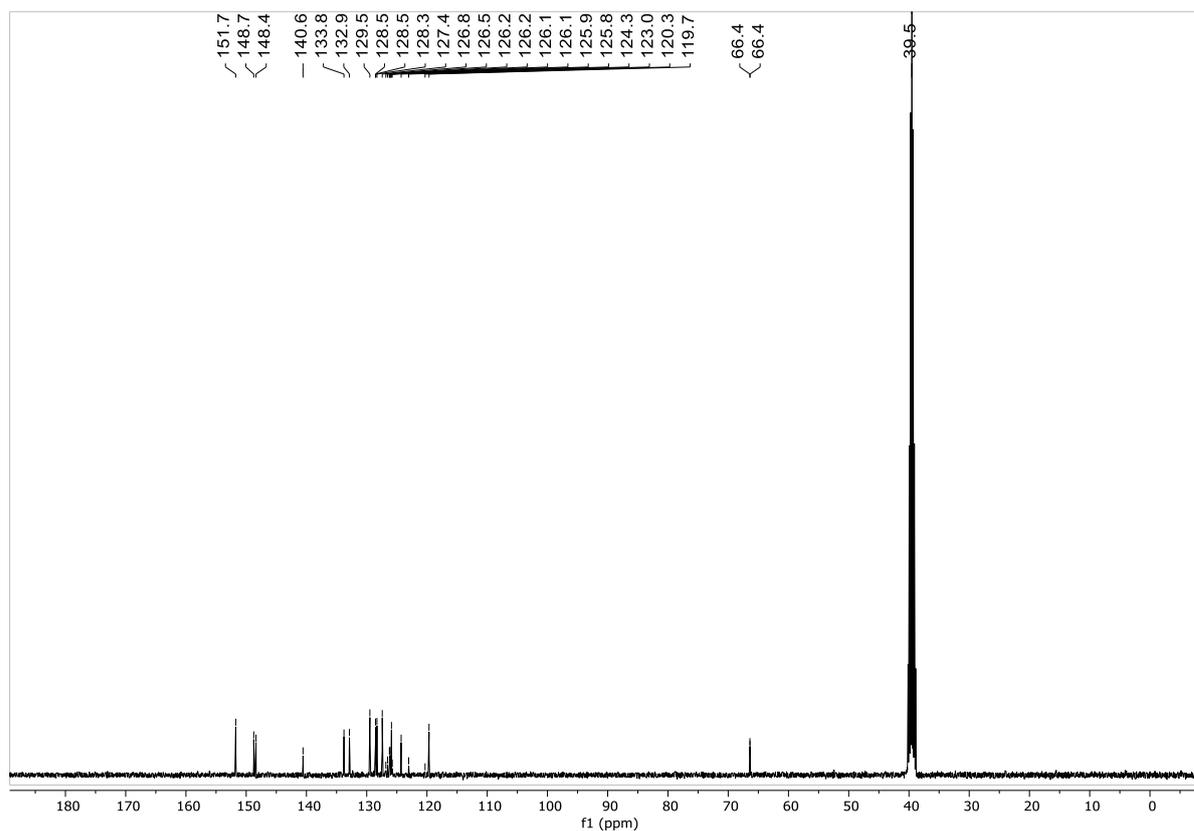
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **310**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **310**

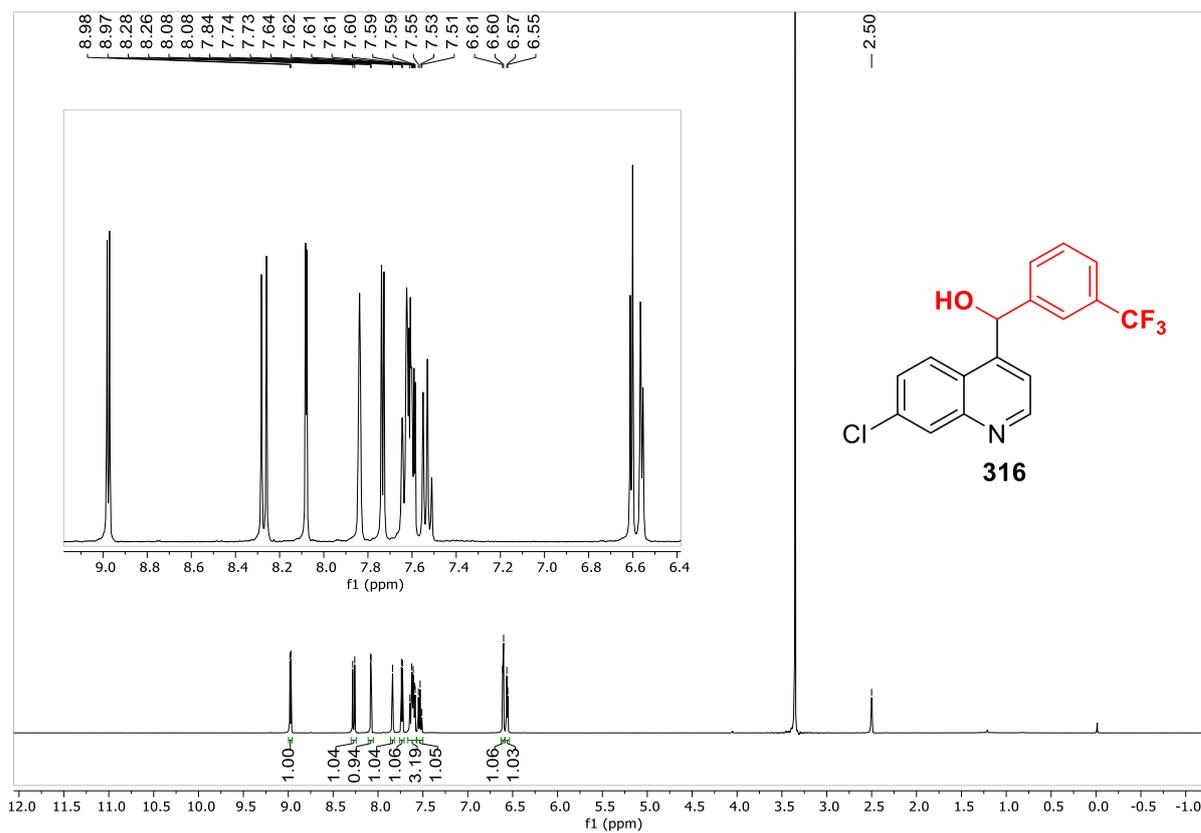
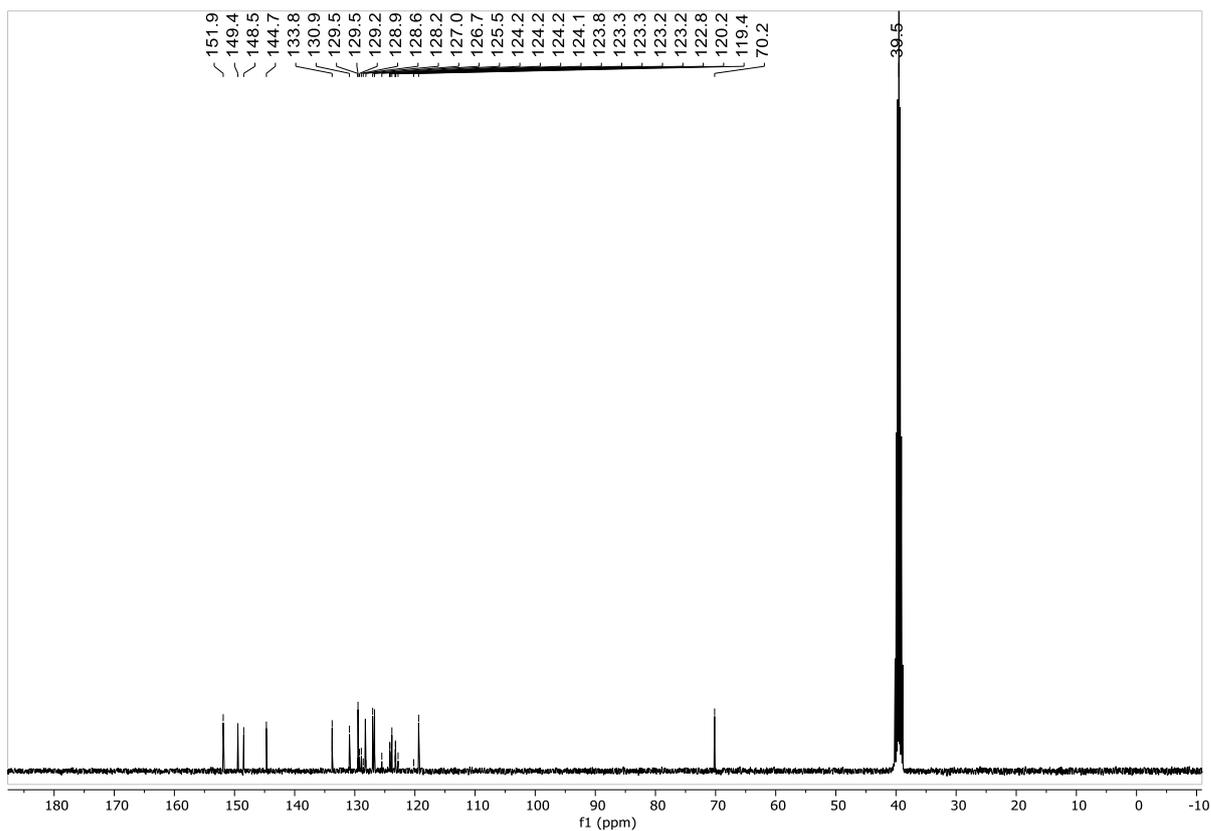
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **311**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **311**

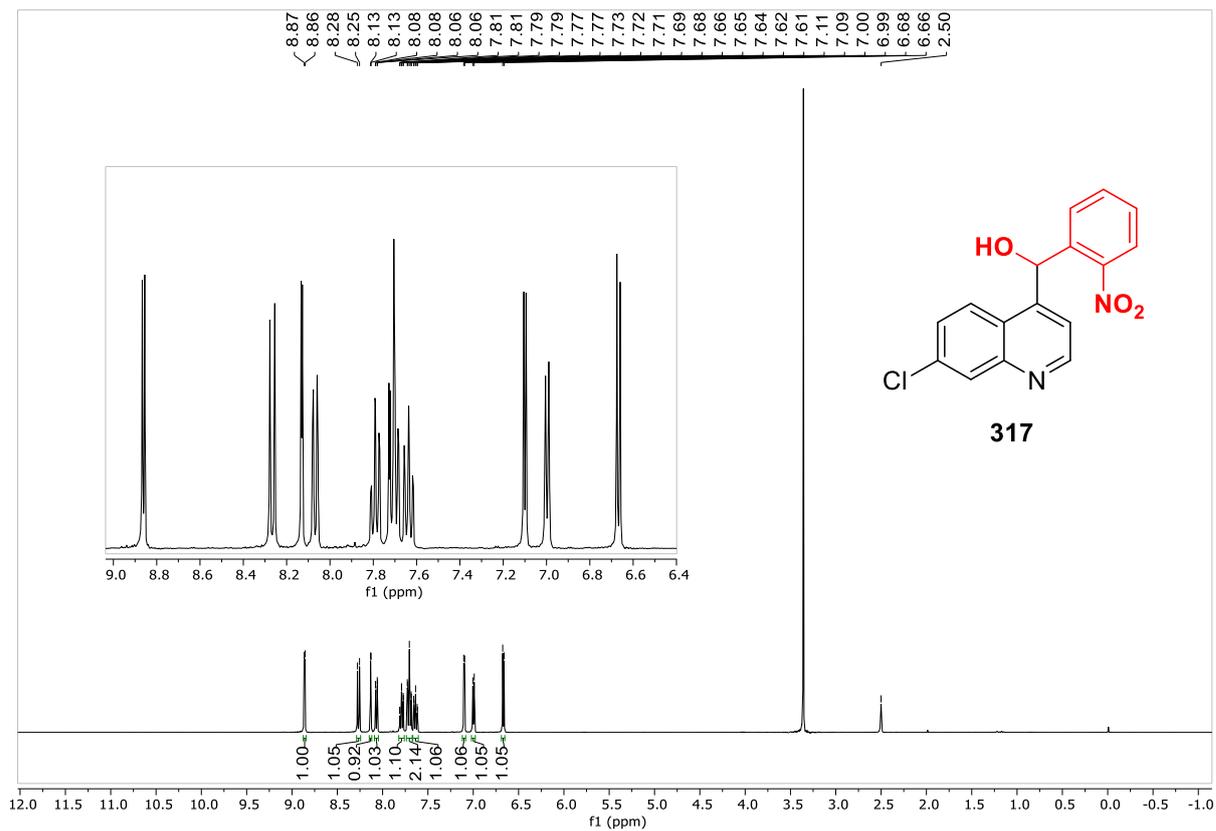
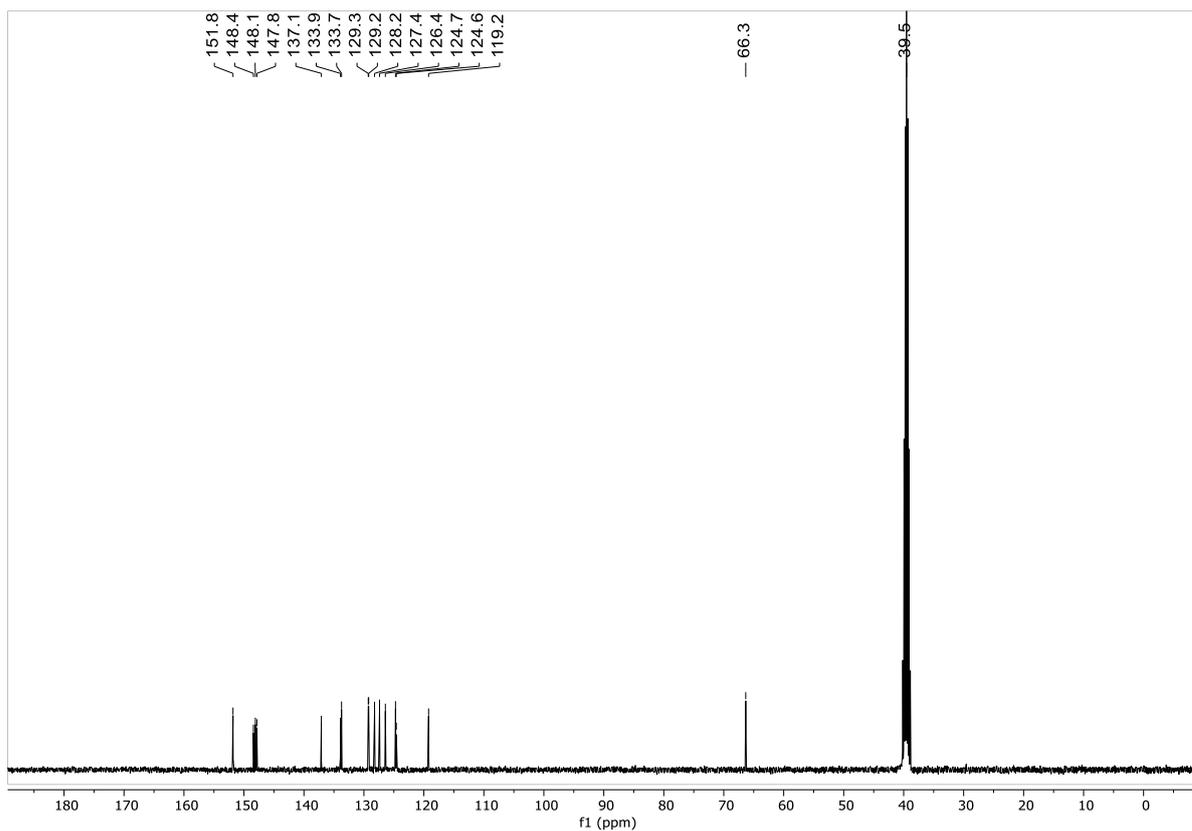
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **312**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **312**

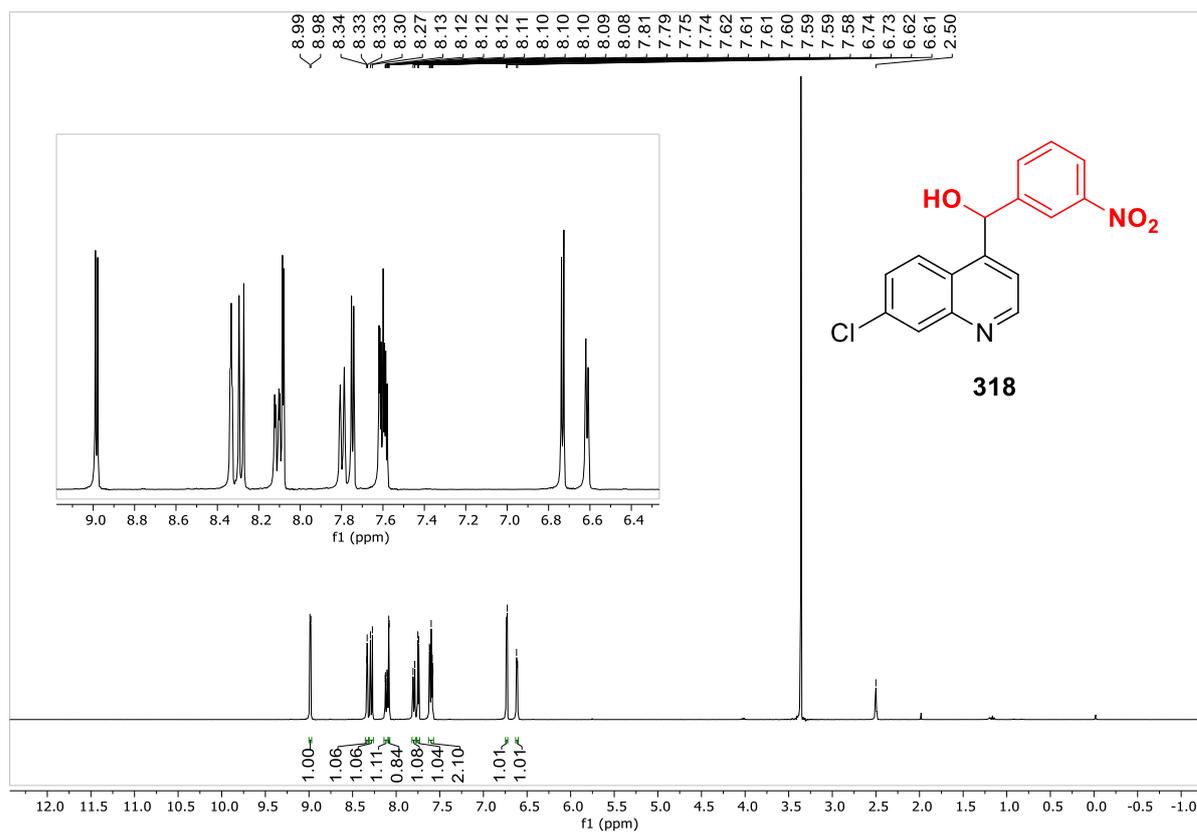
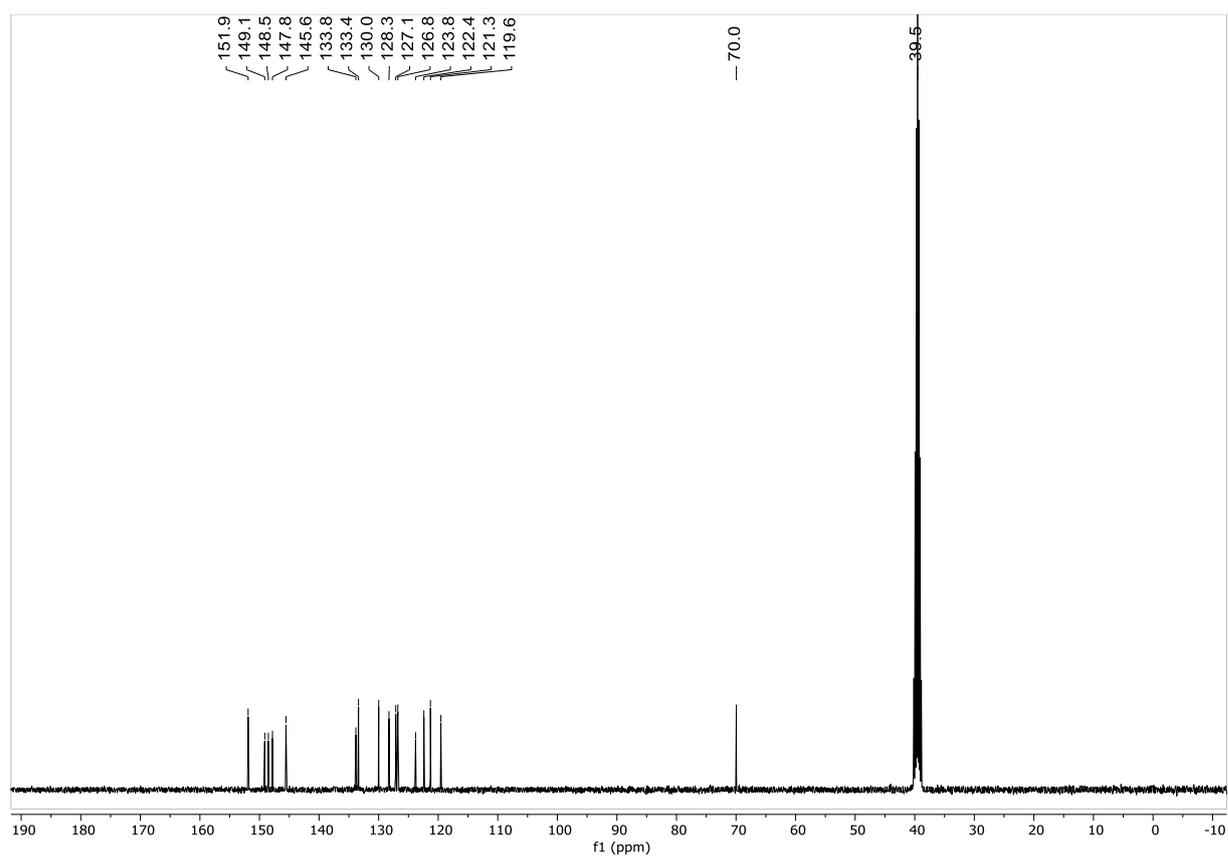
Espectro de RMN de ^1H em MeOD- d_4 do composto **313**Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD- d_4 do composto **313**

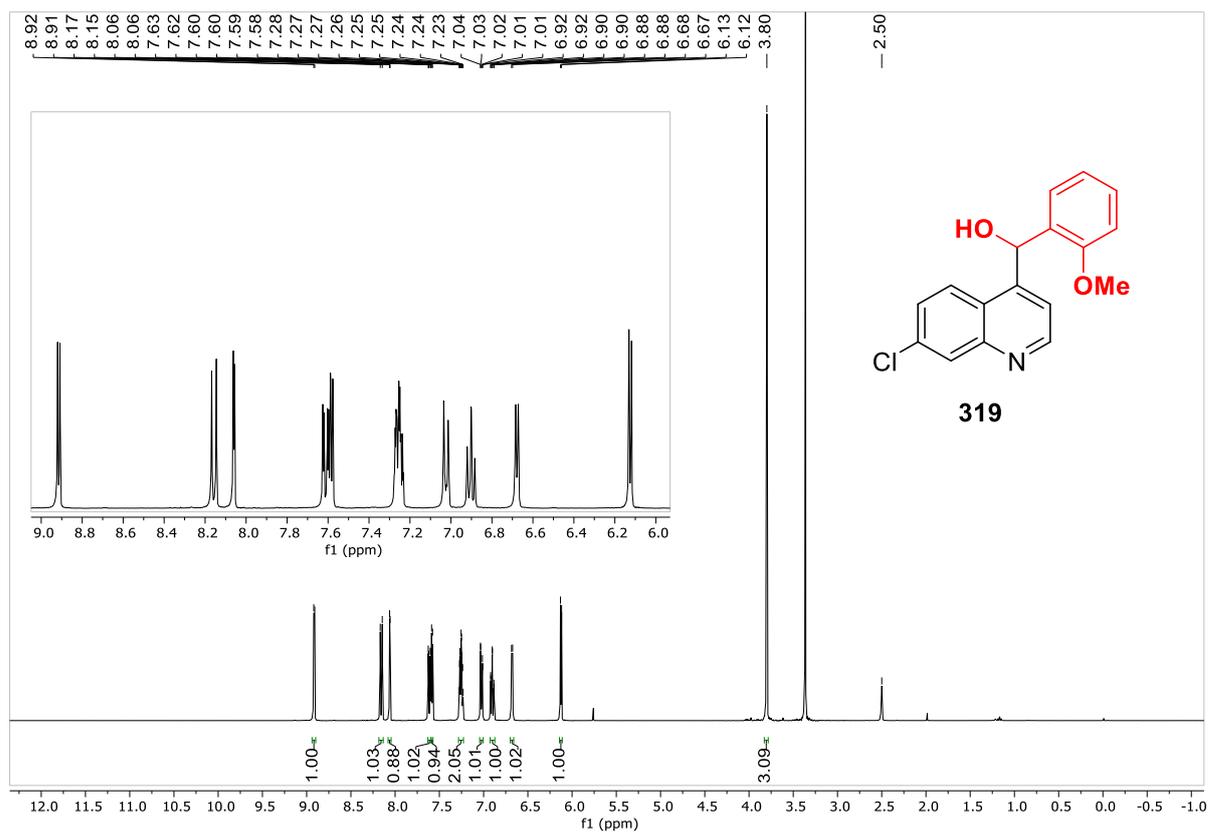
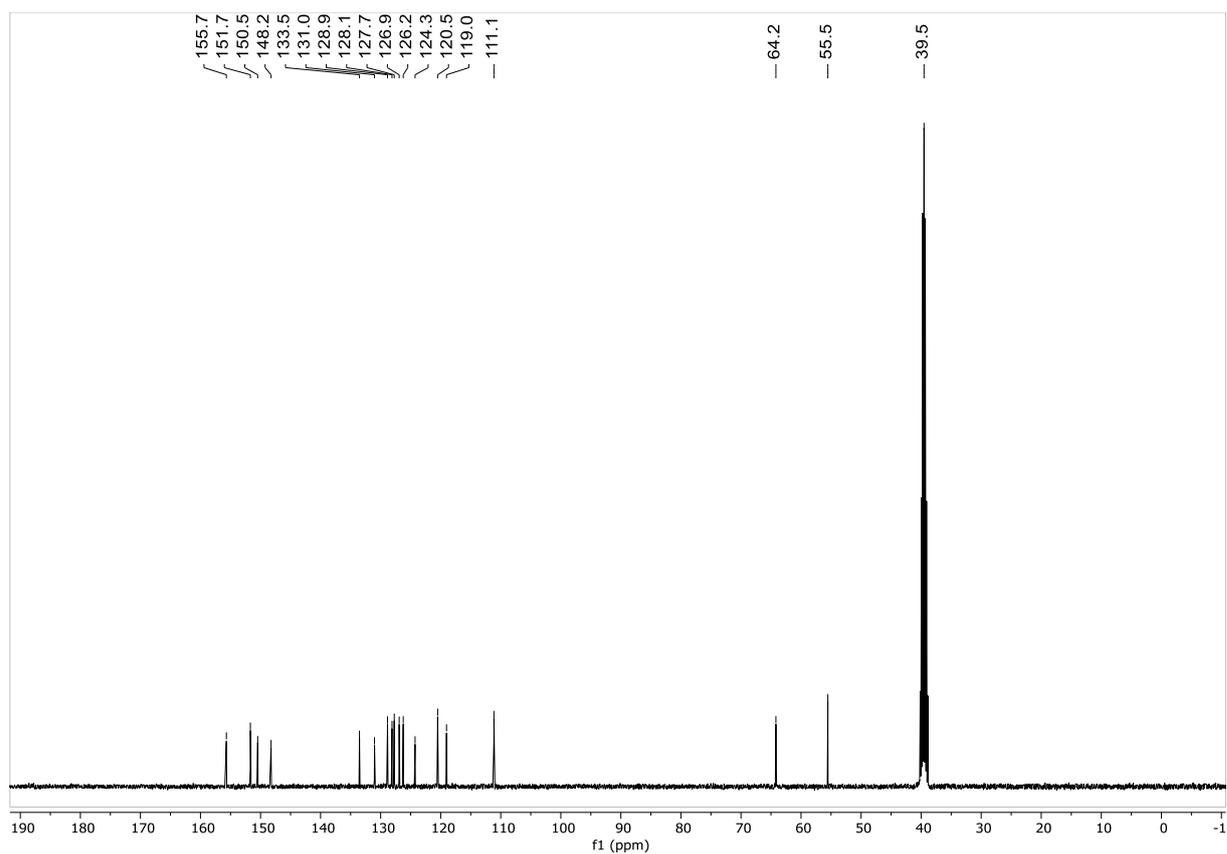
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **314**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **314**

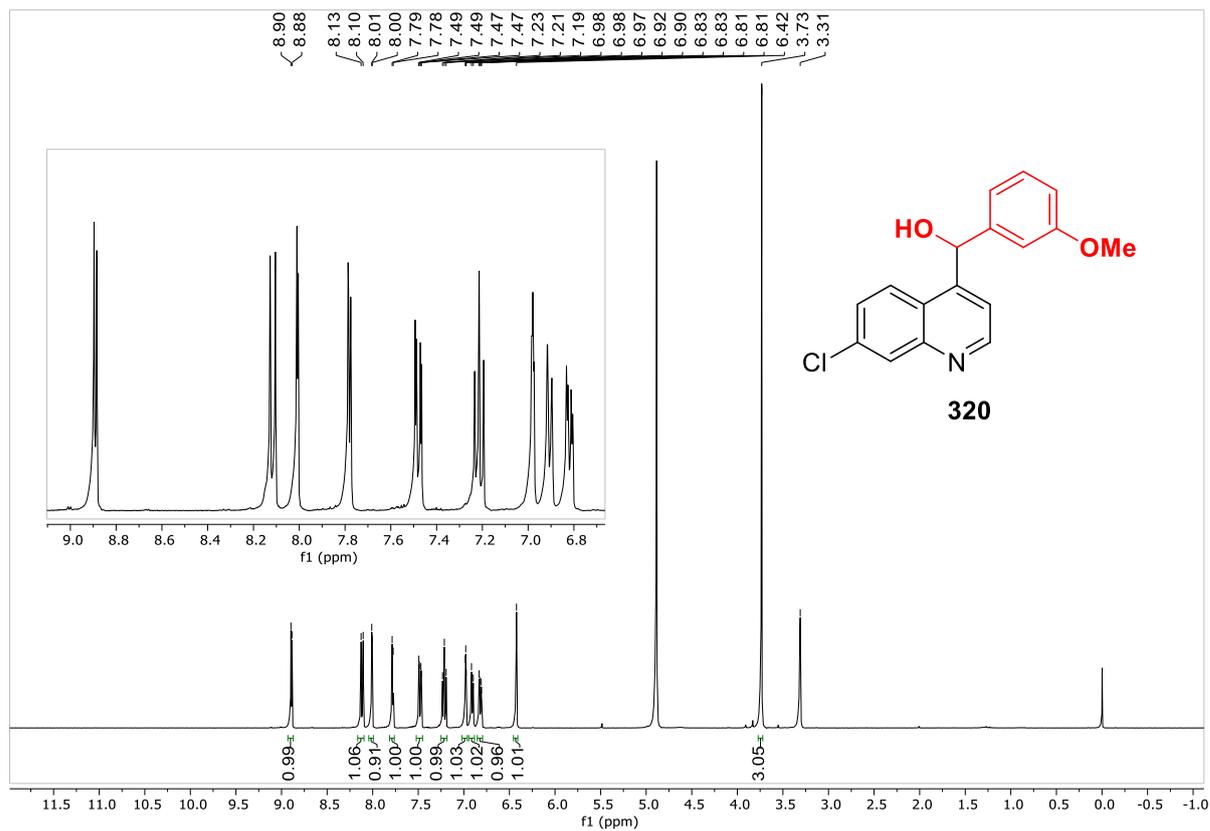
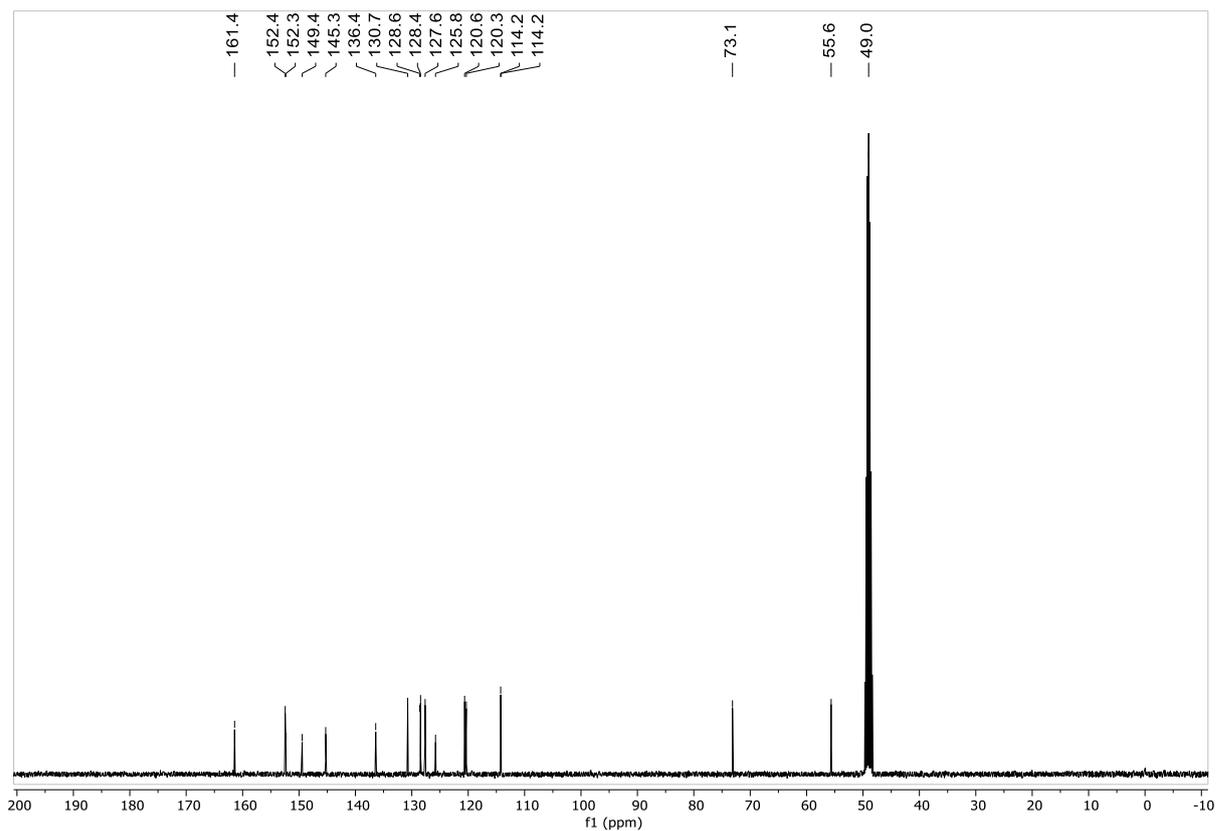
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **315**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **315**

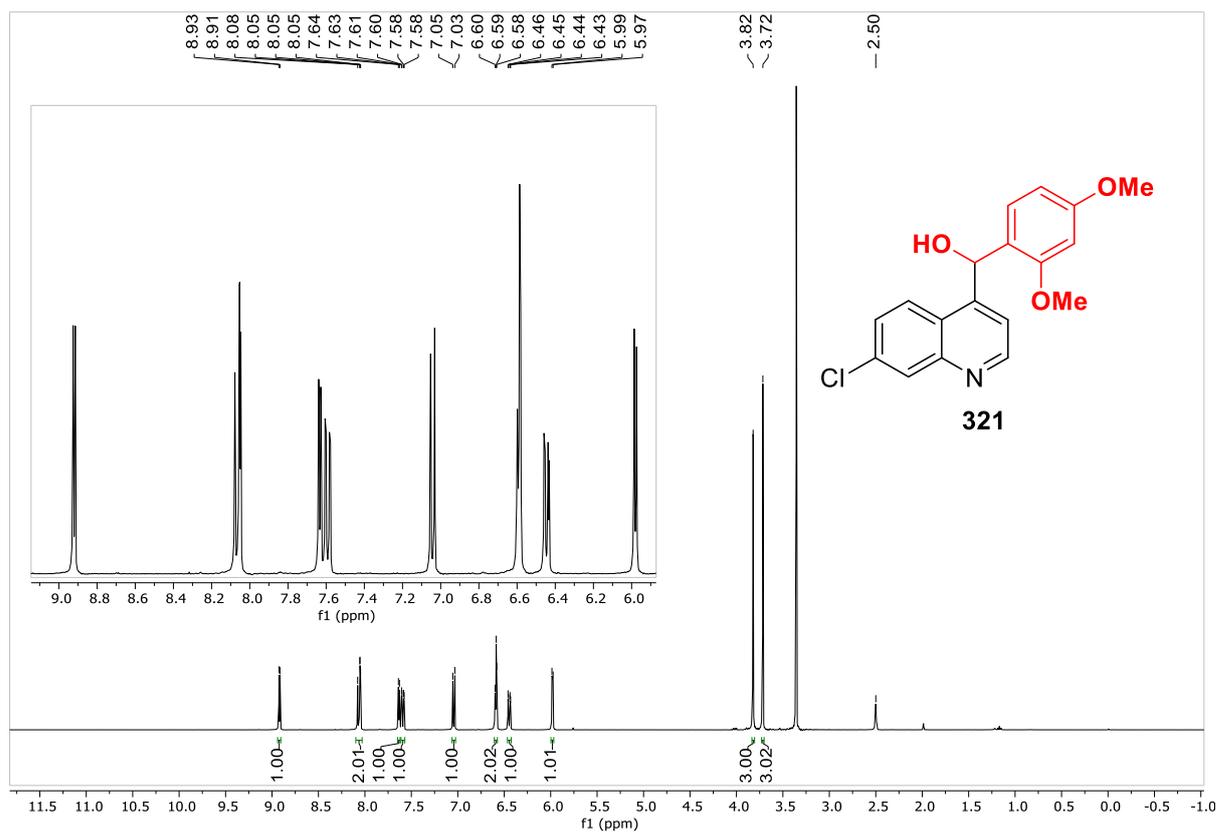
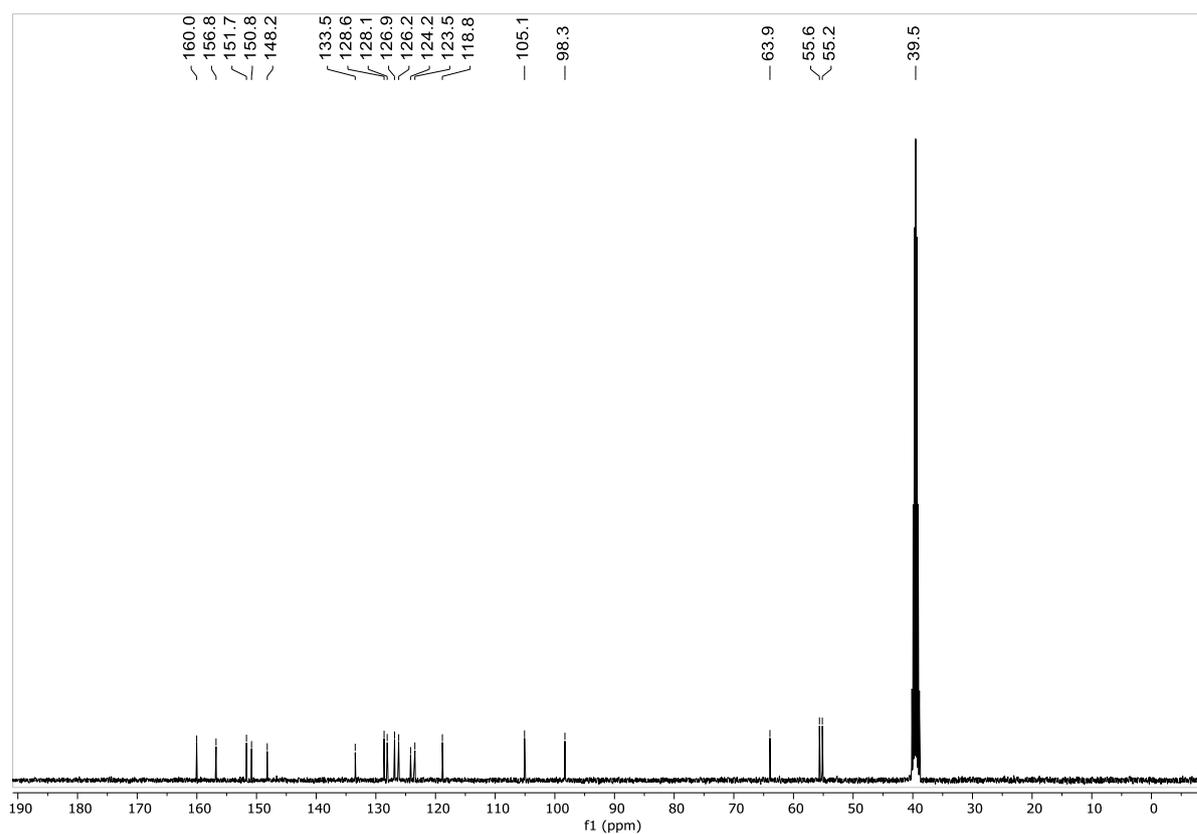
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **316**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **316**

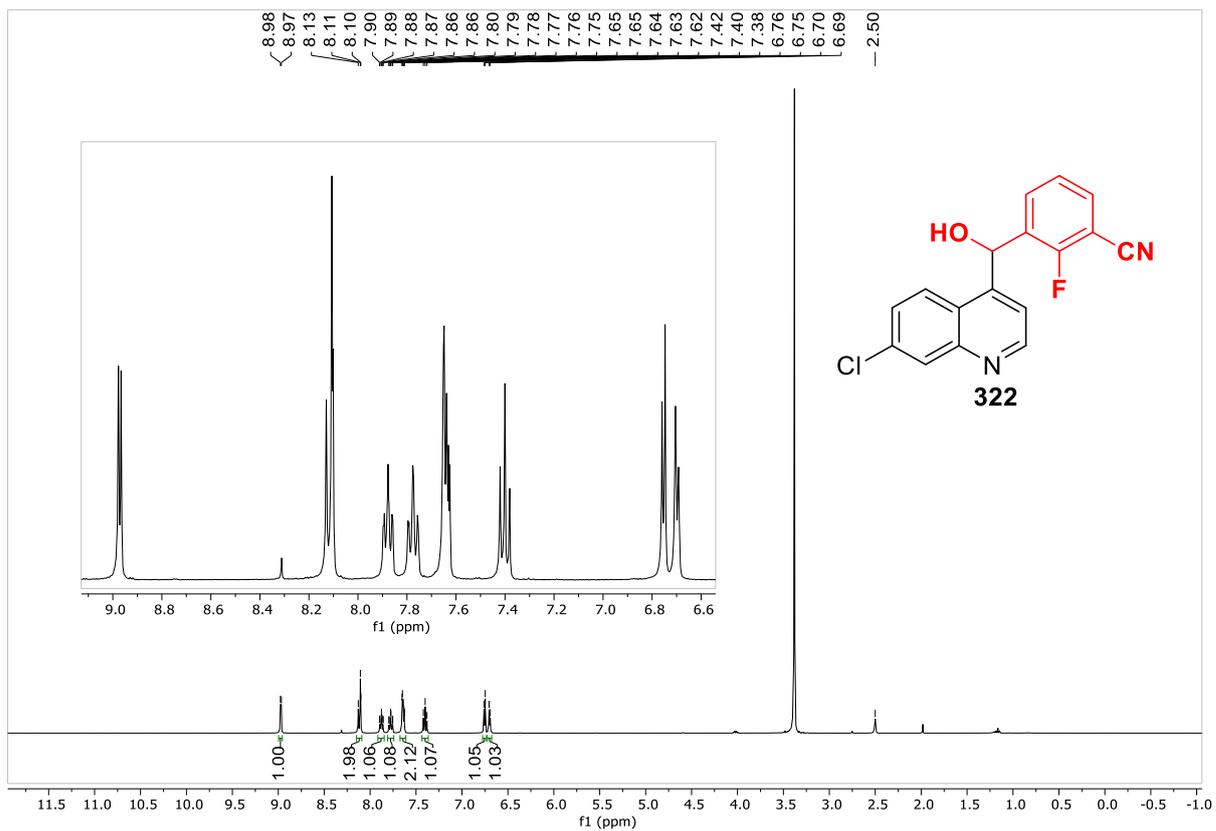
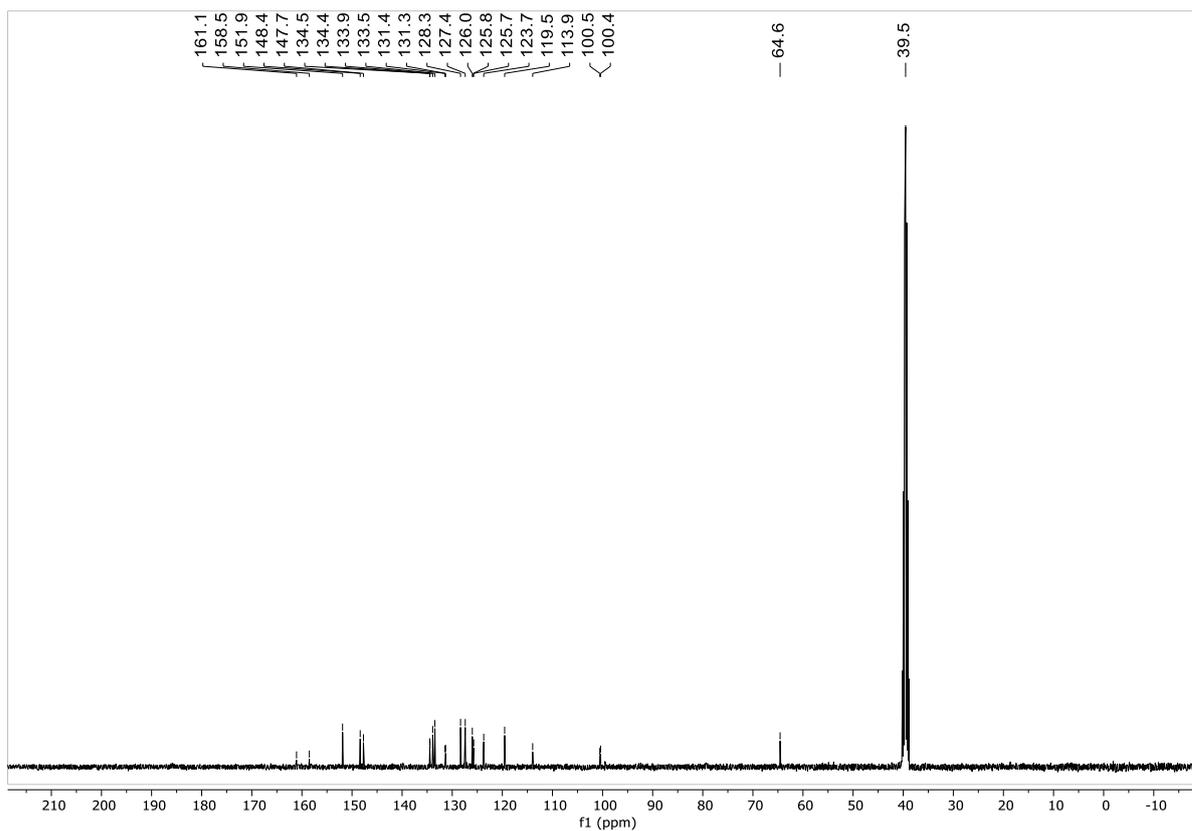
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **317**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **317**

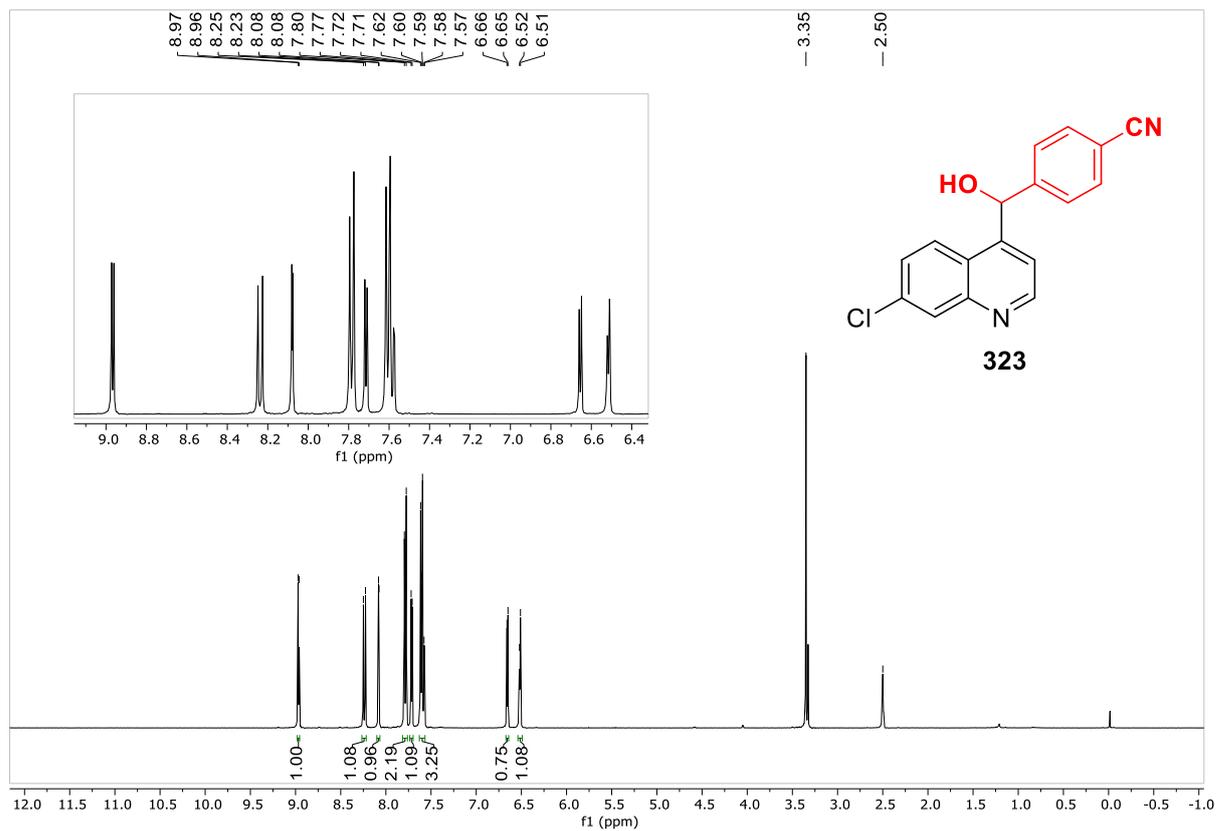
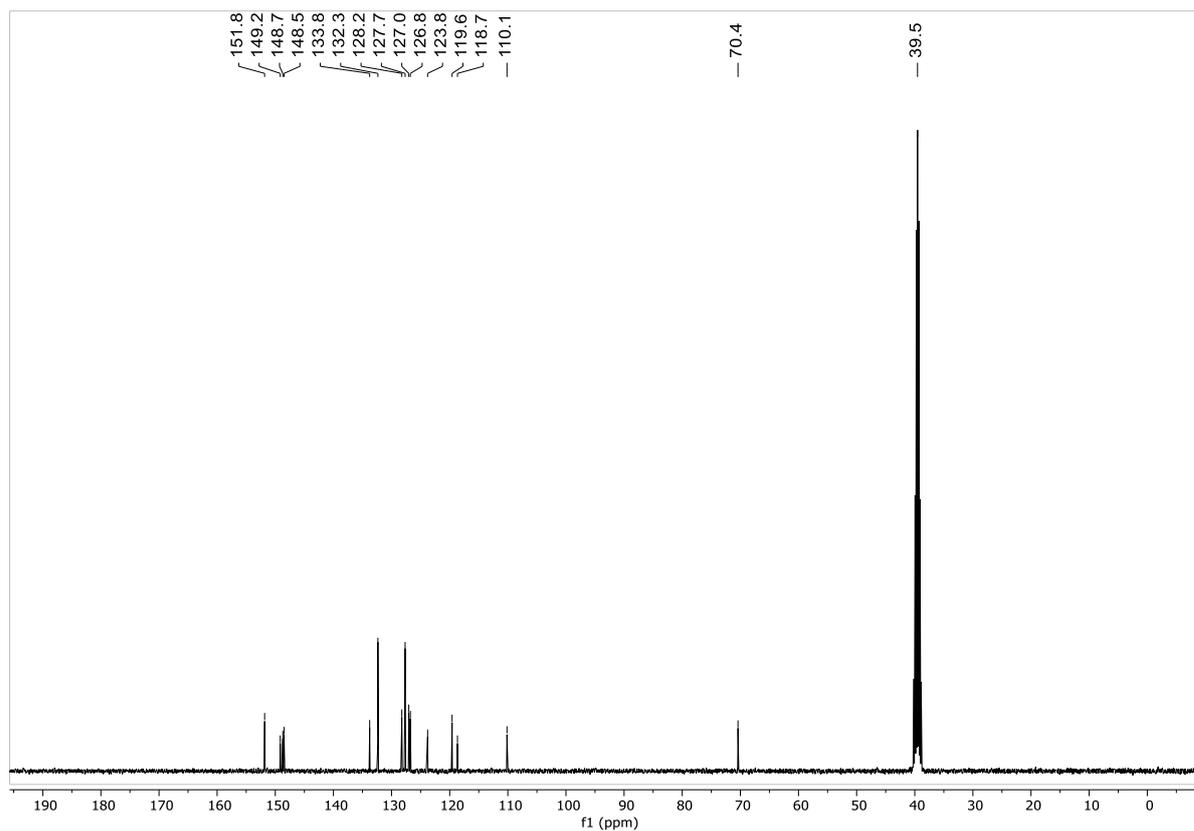
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **318**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **318**

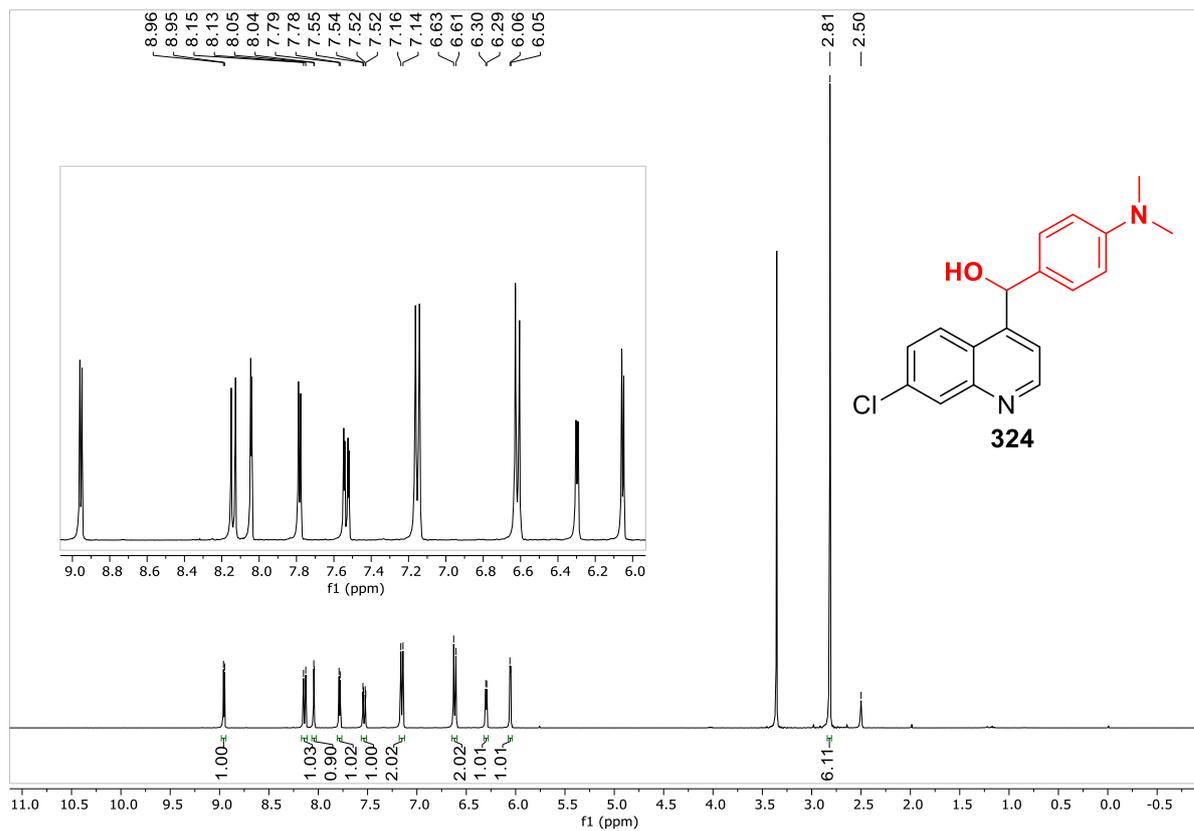
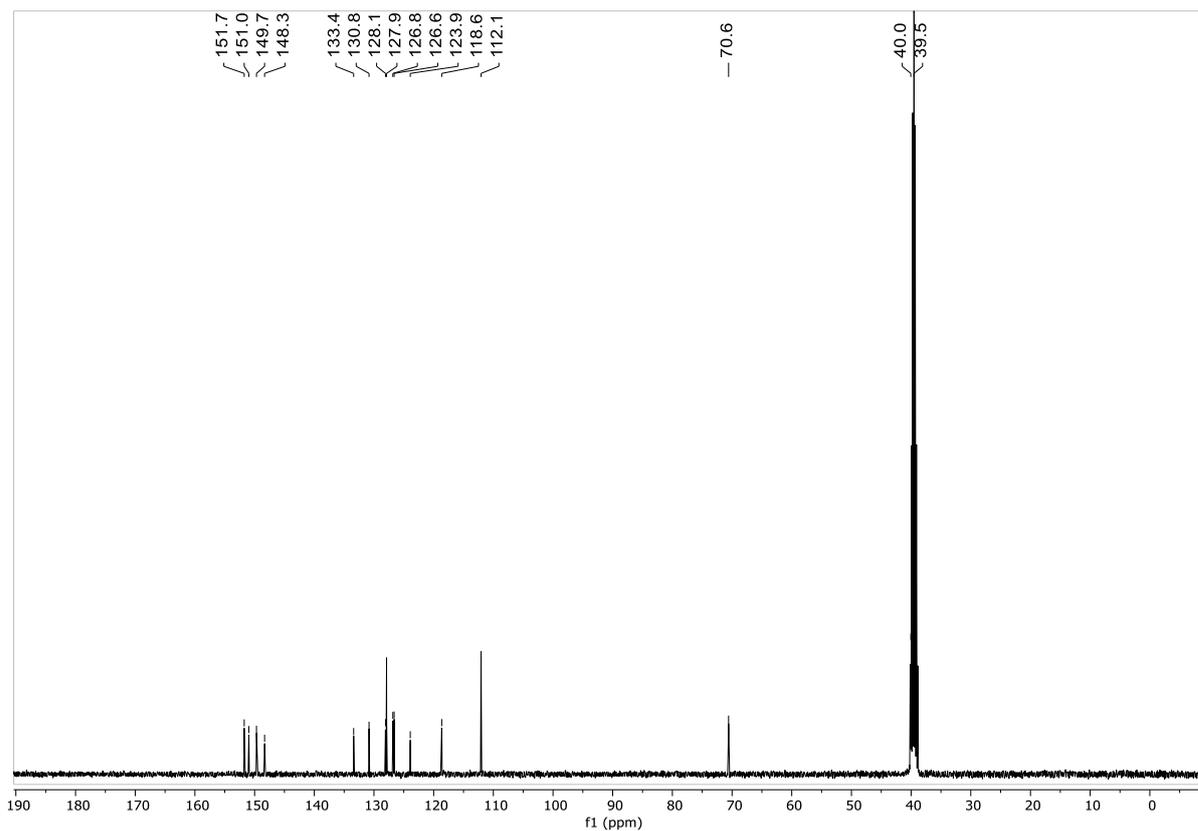
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **319**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **319**

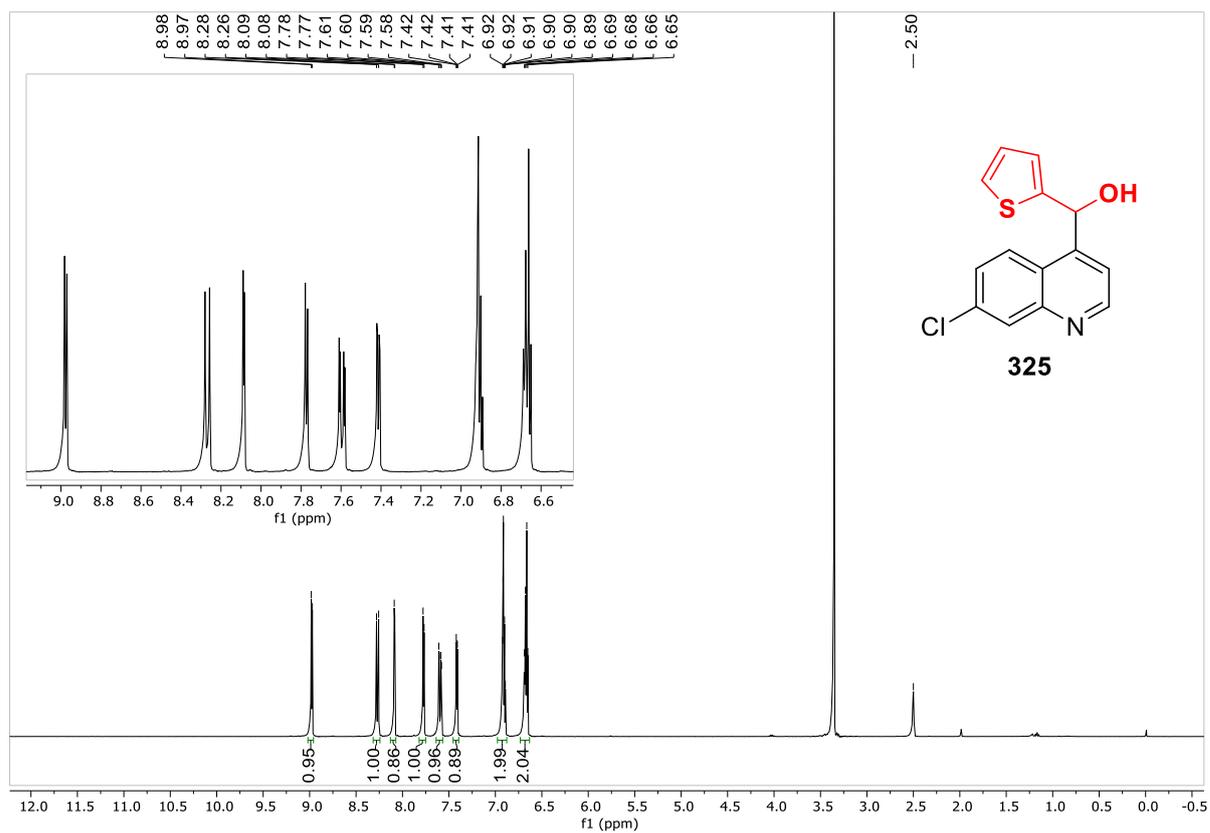
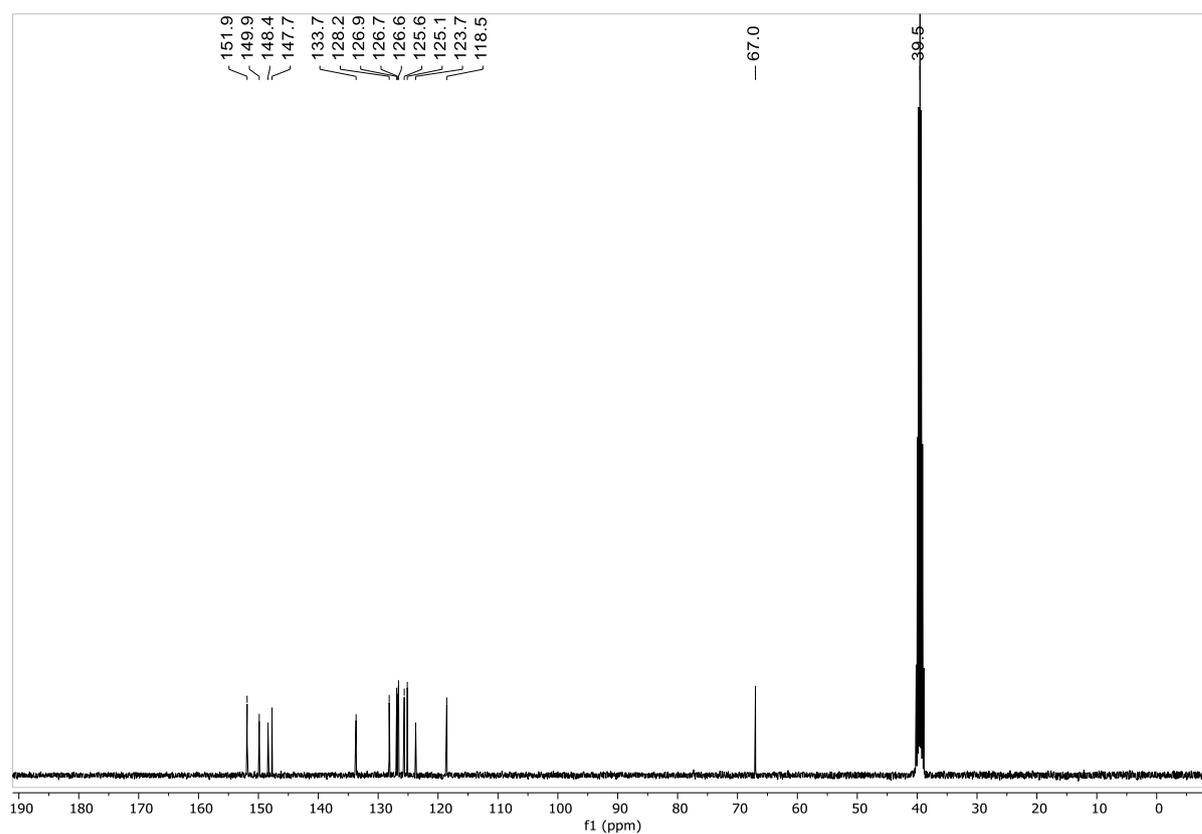
Espectro de RMN de ^1H em MeOD- d_4 do composto **320**Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD- d_4 do composto **320**

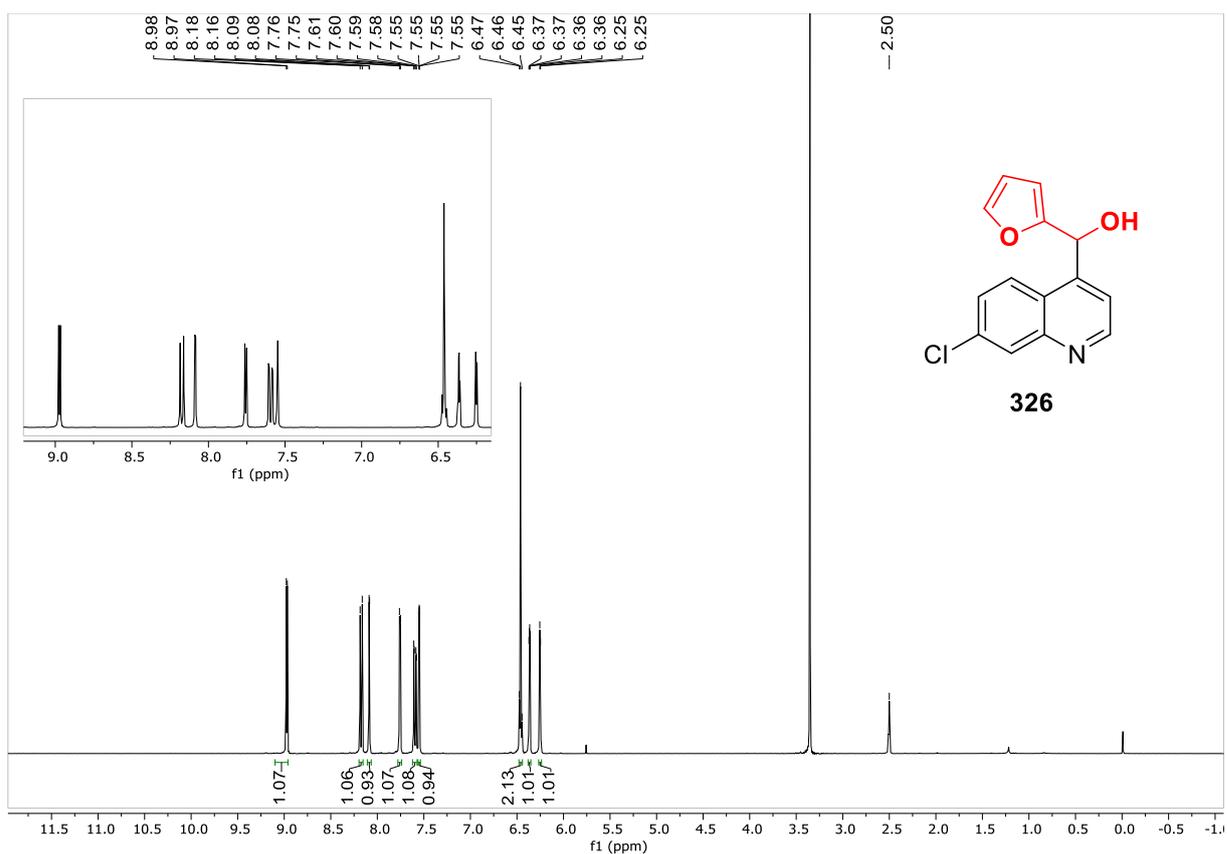
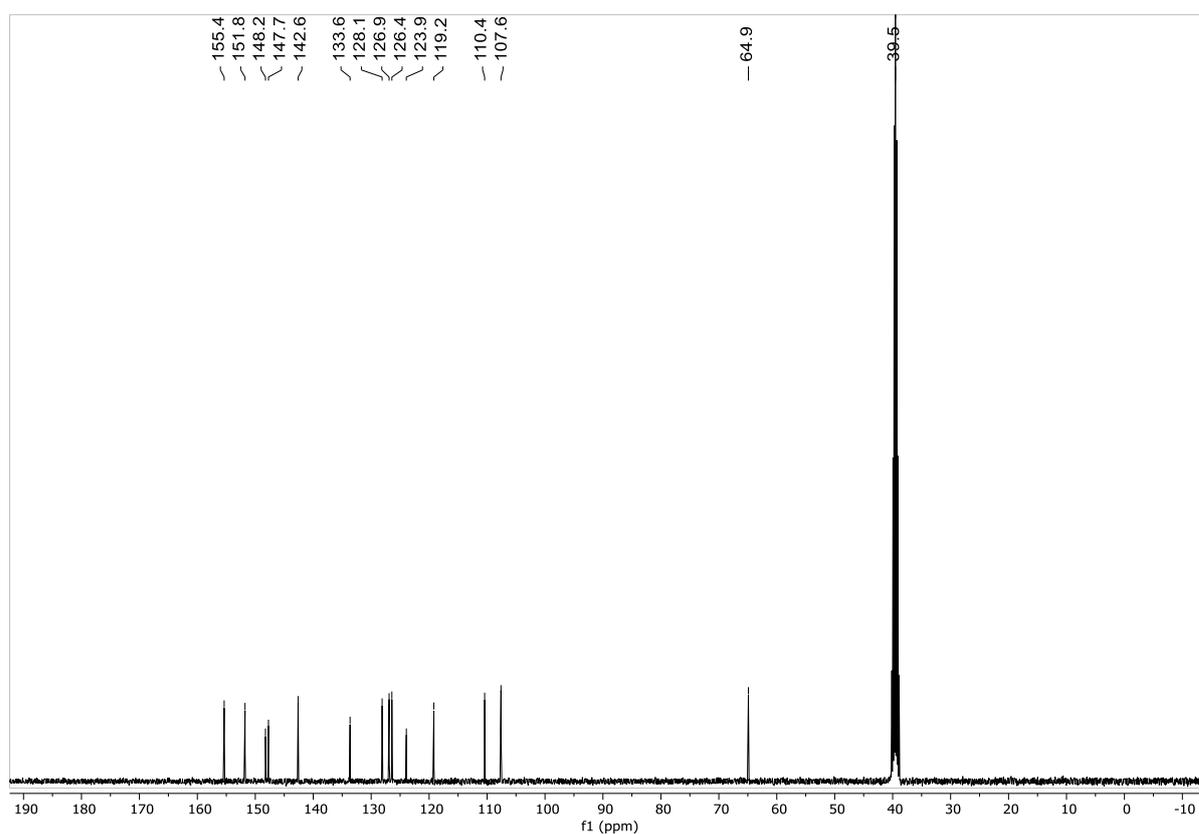
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **321**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **321**

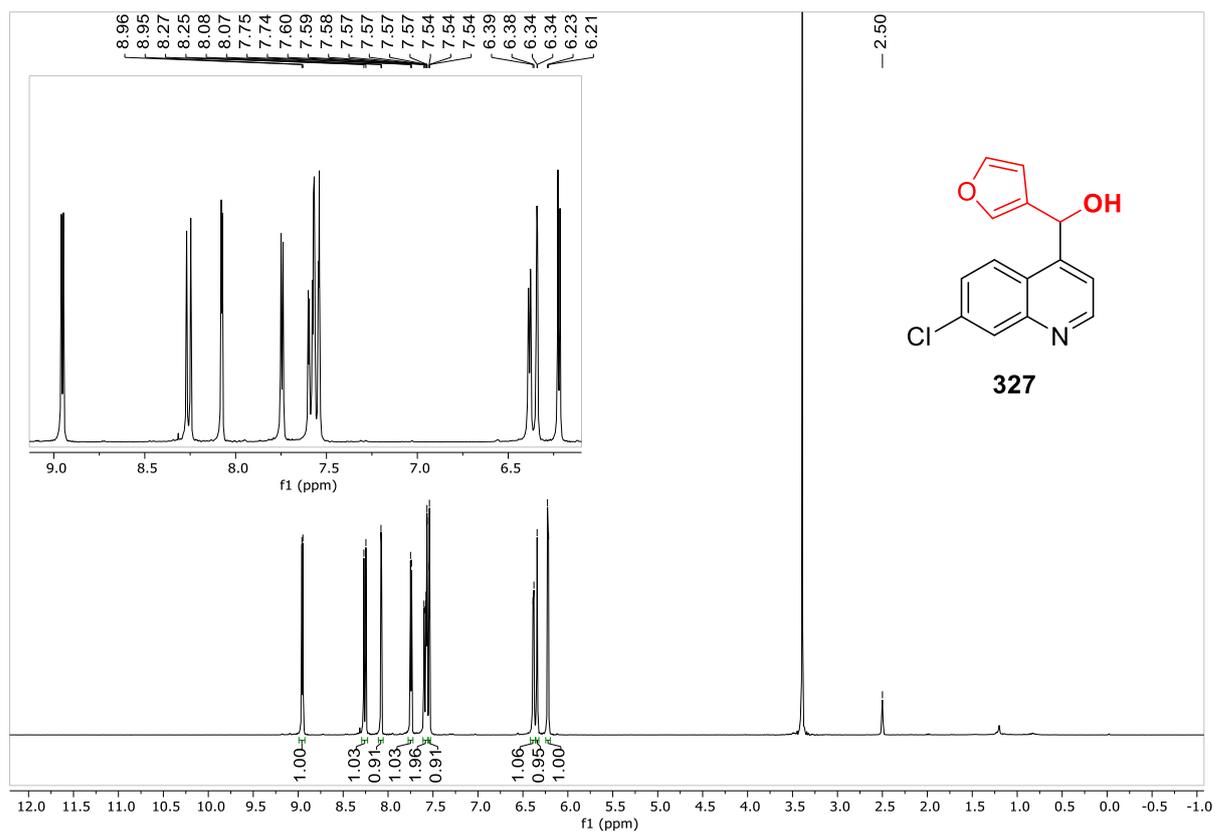
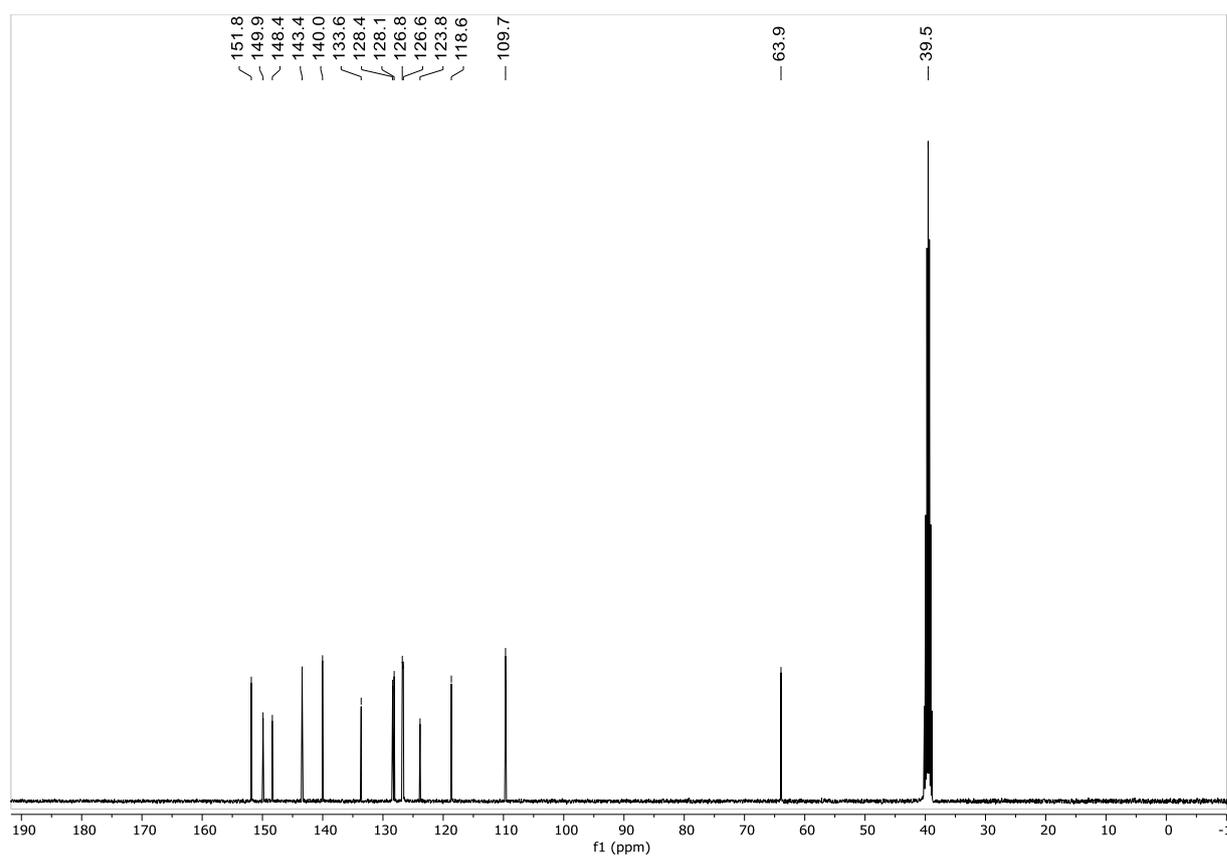
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **322**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **322**

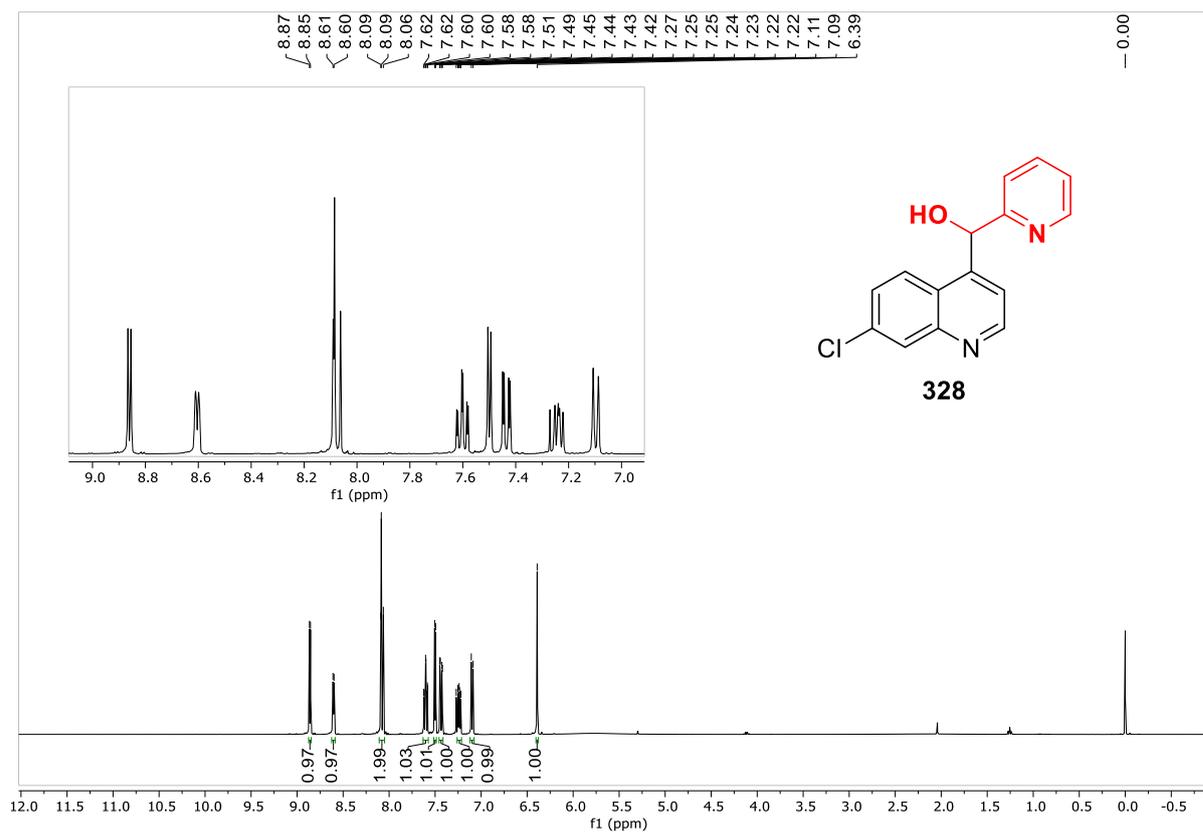
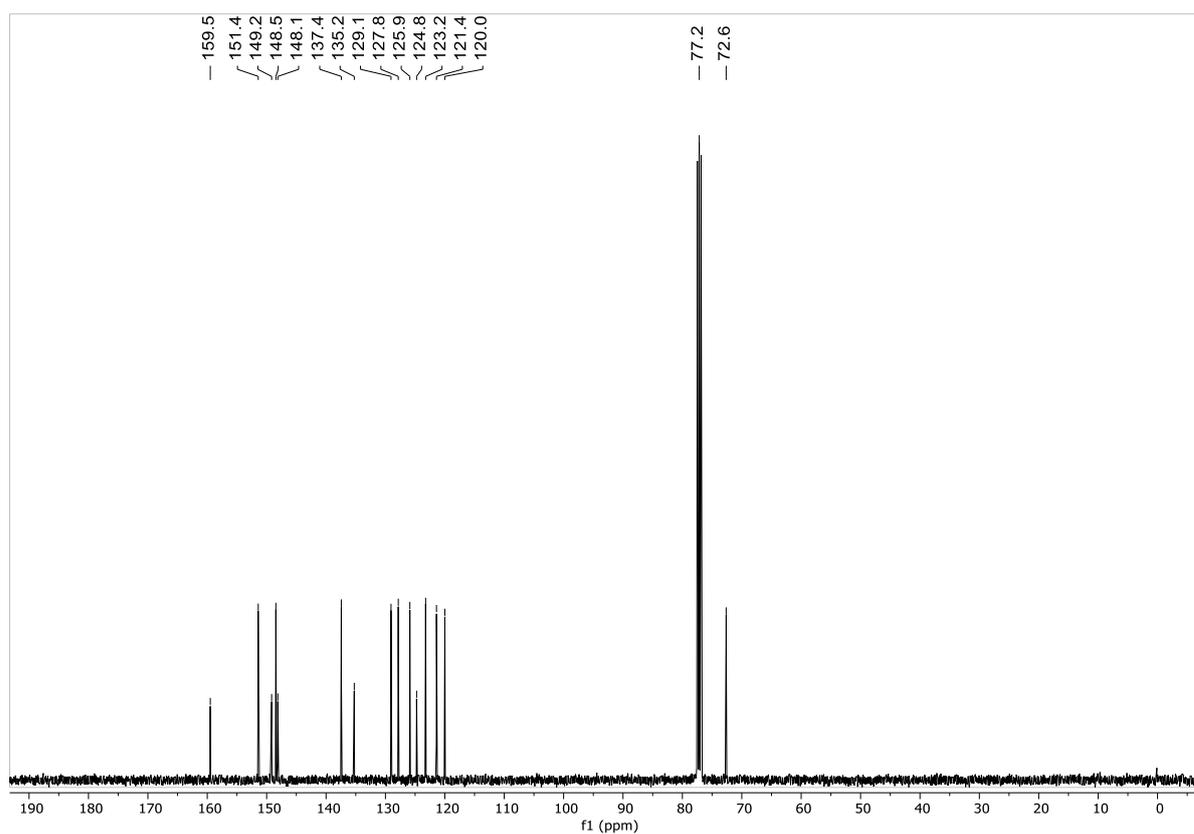
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **323**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **323**

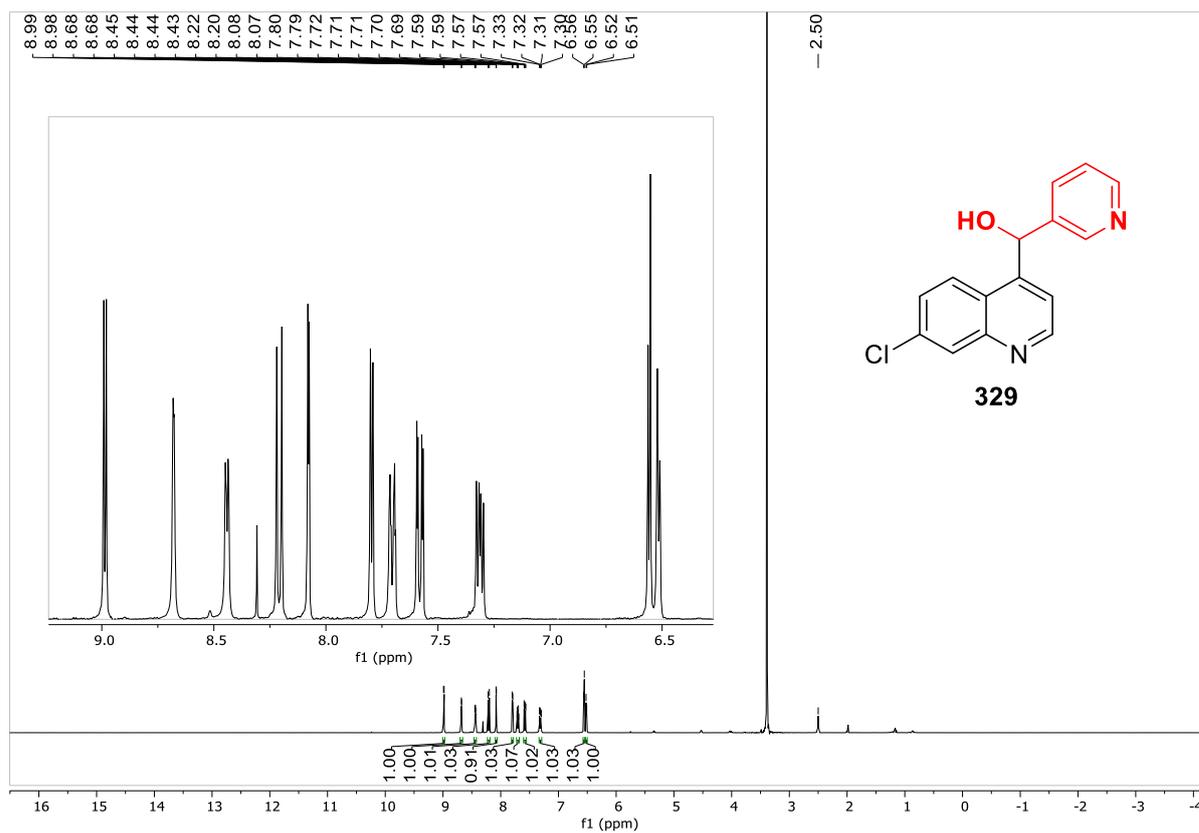
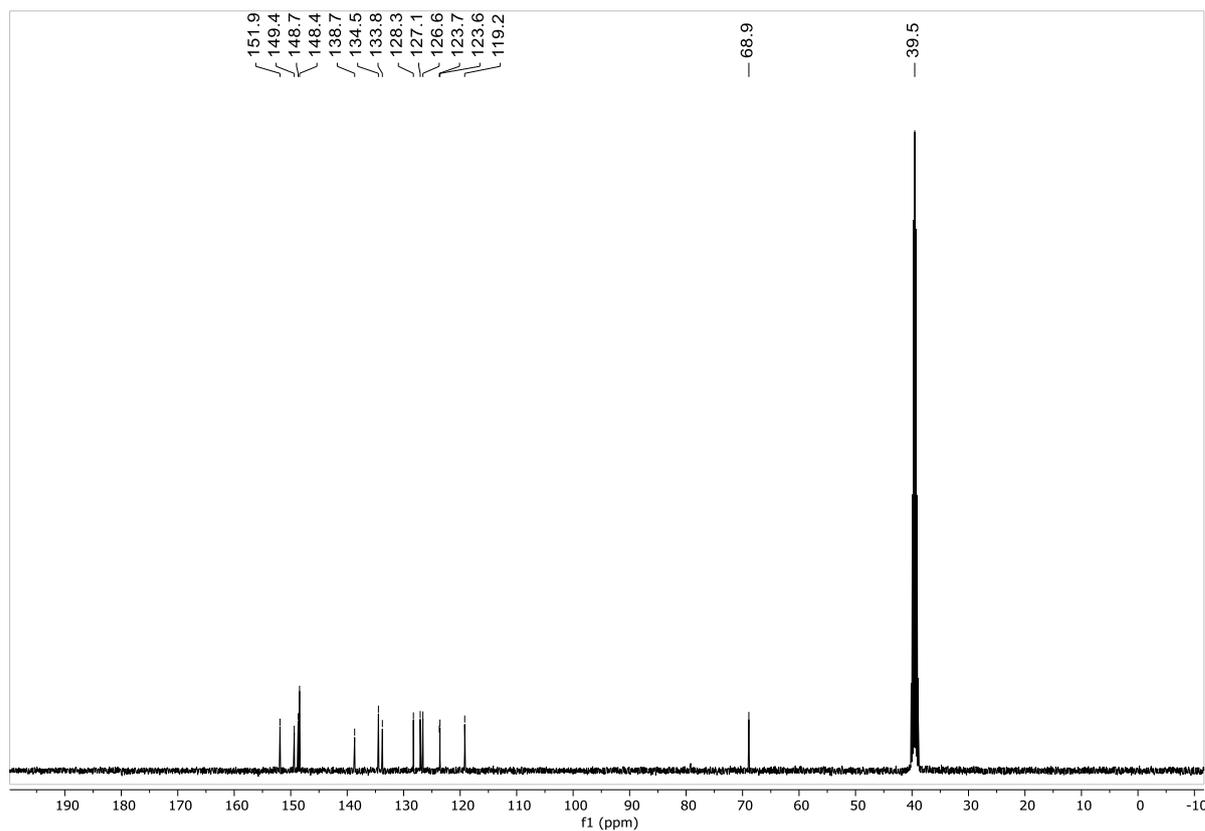
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **324**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **324**

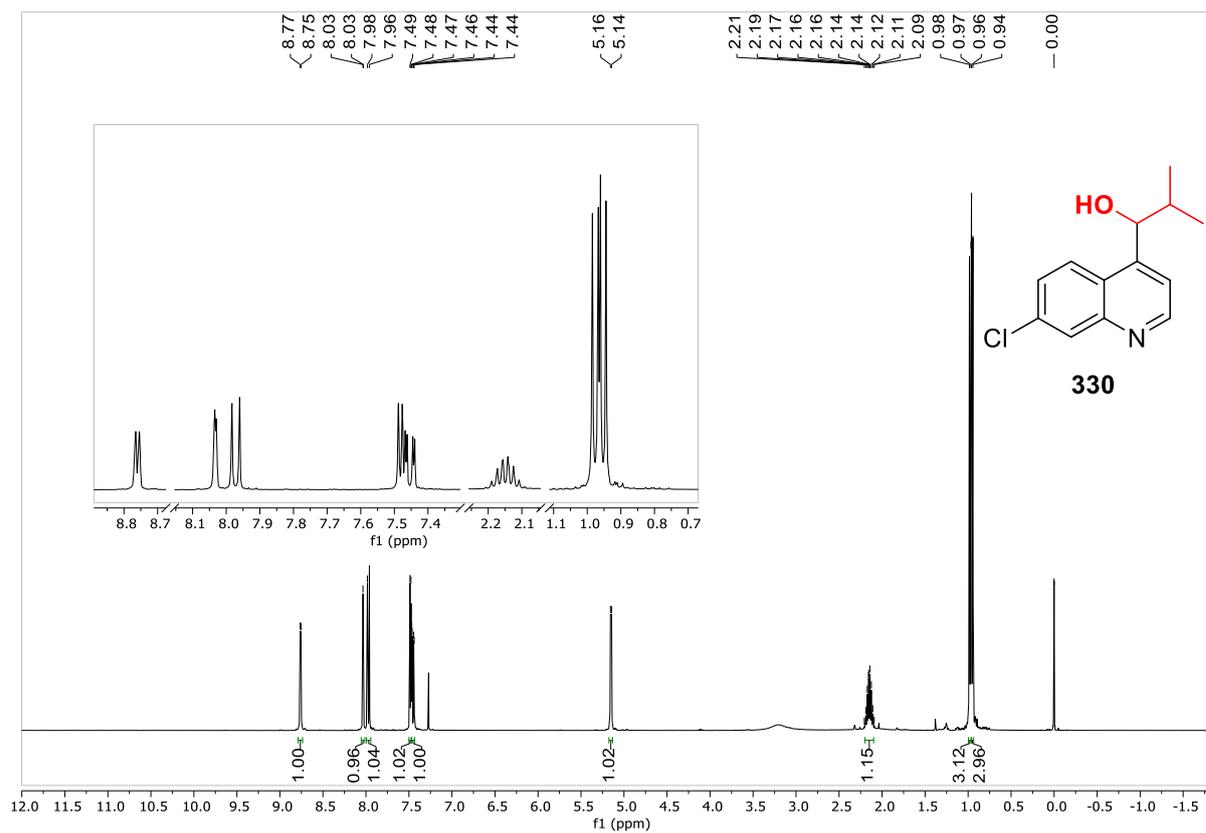
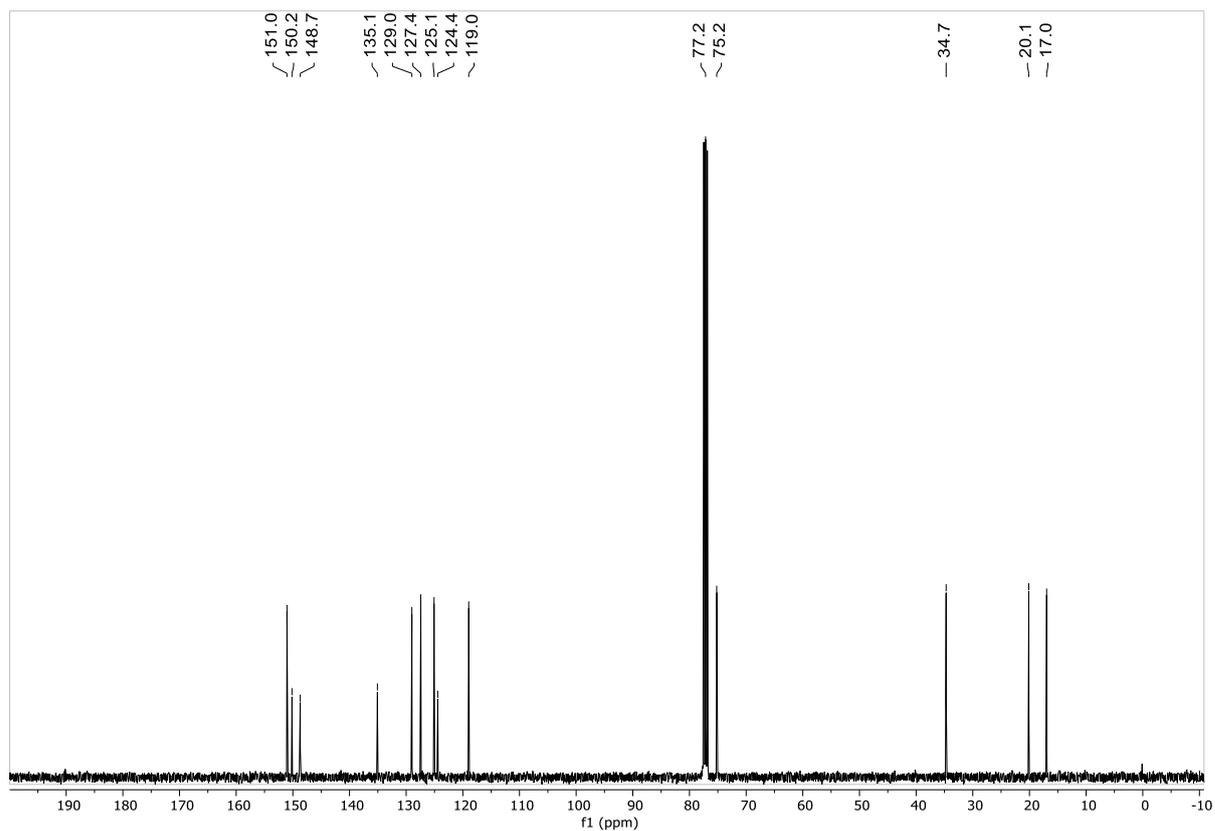
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **325**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **325**

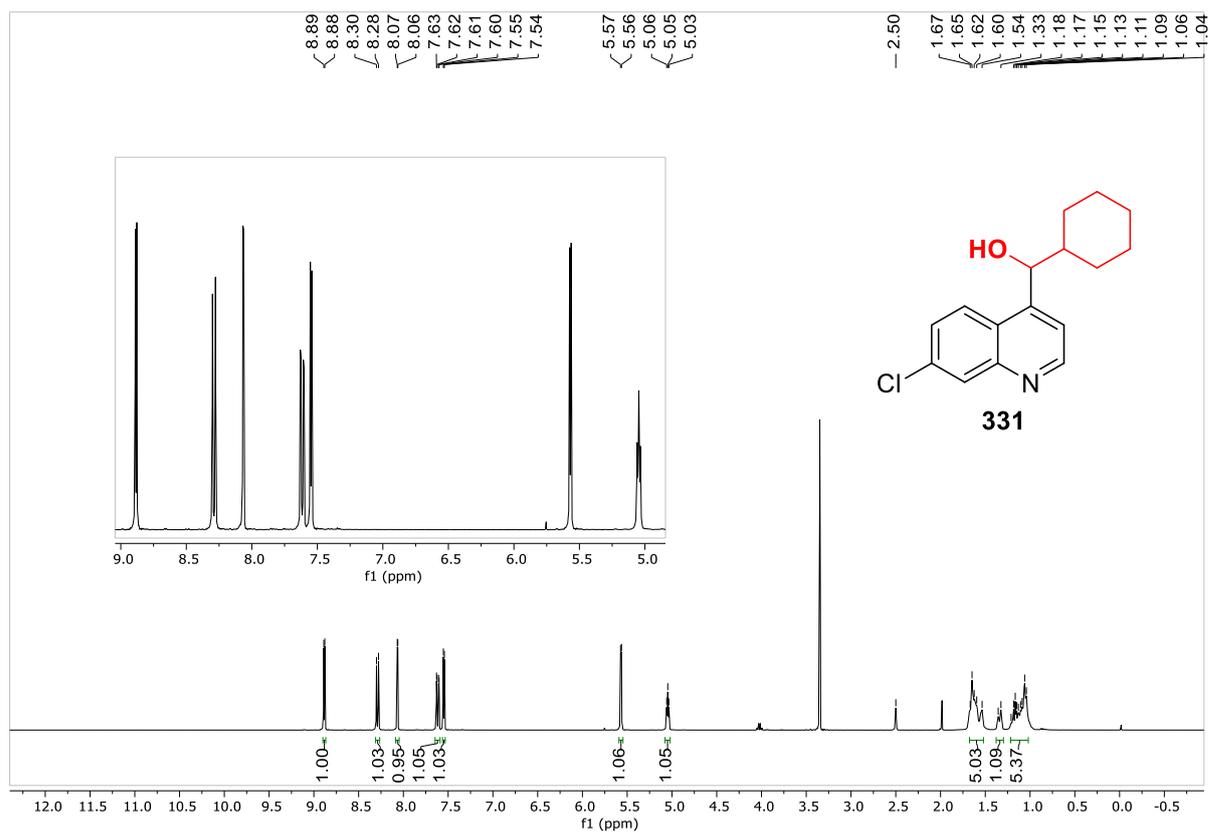
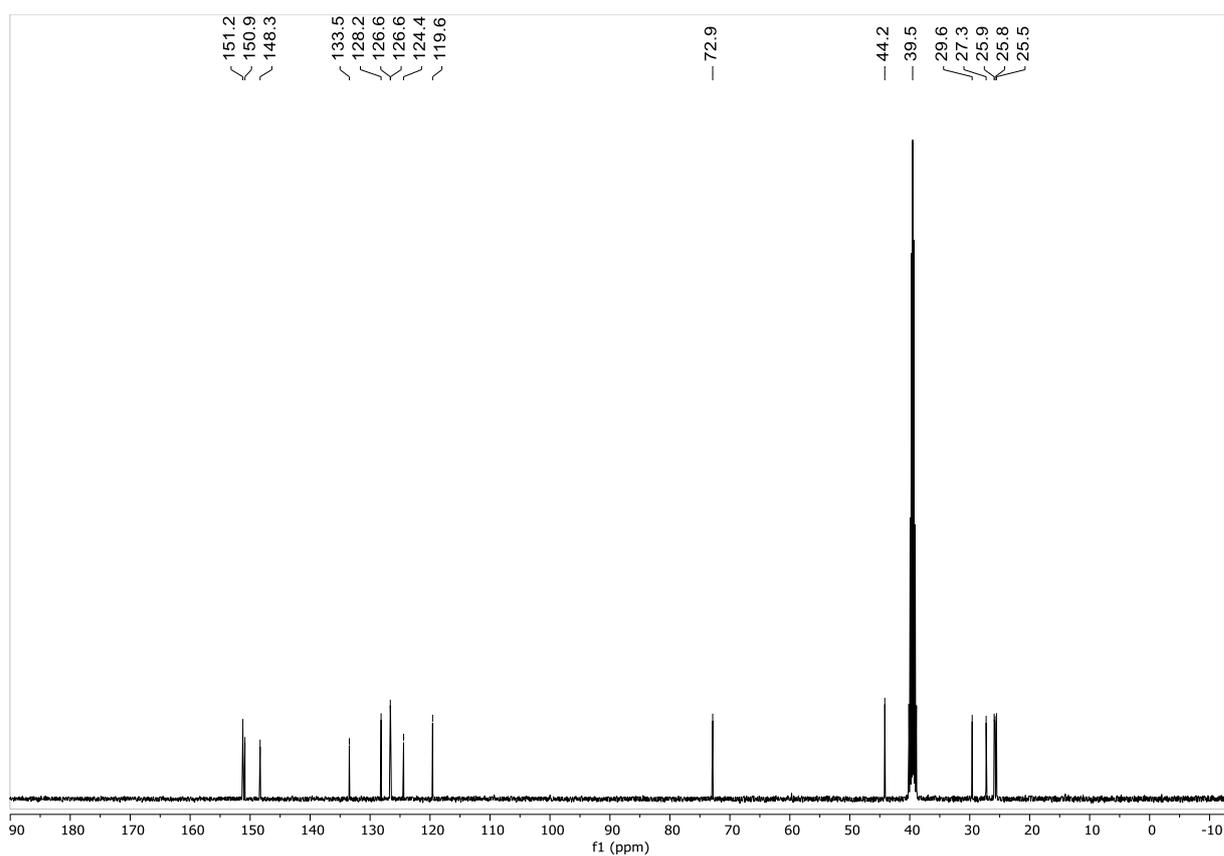
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **326**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **326**

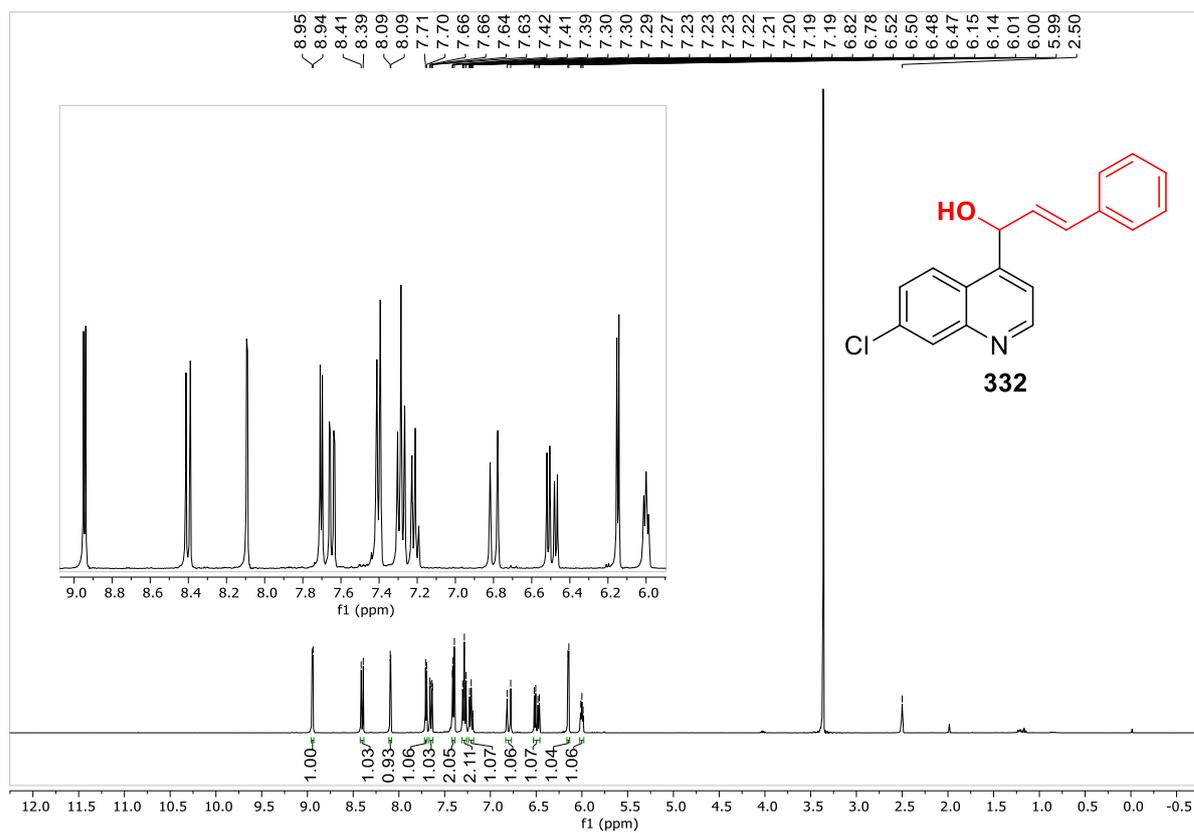
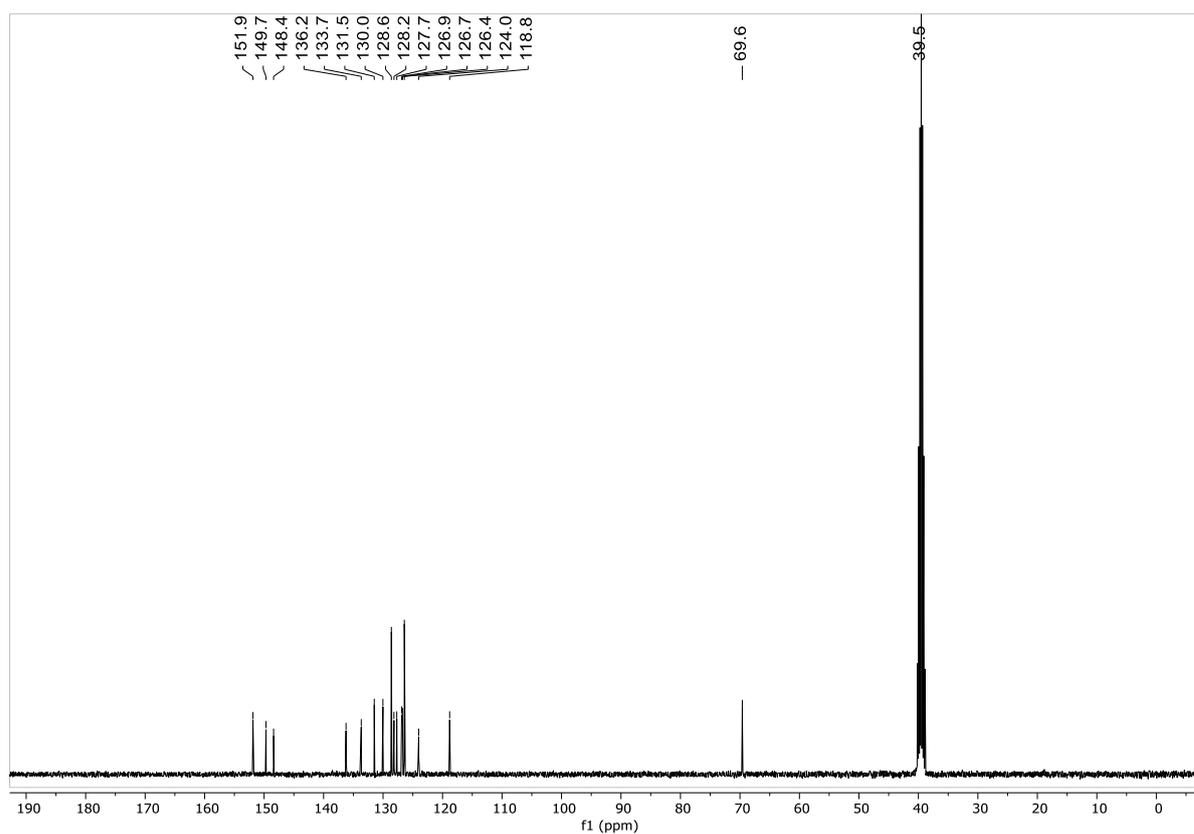
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **327**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **327**

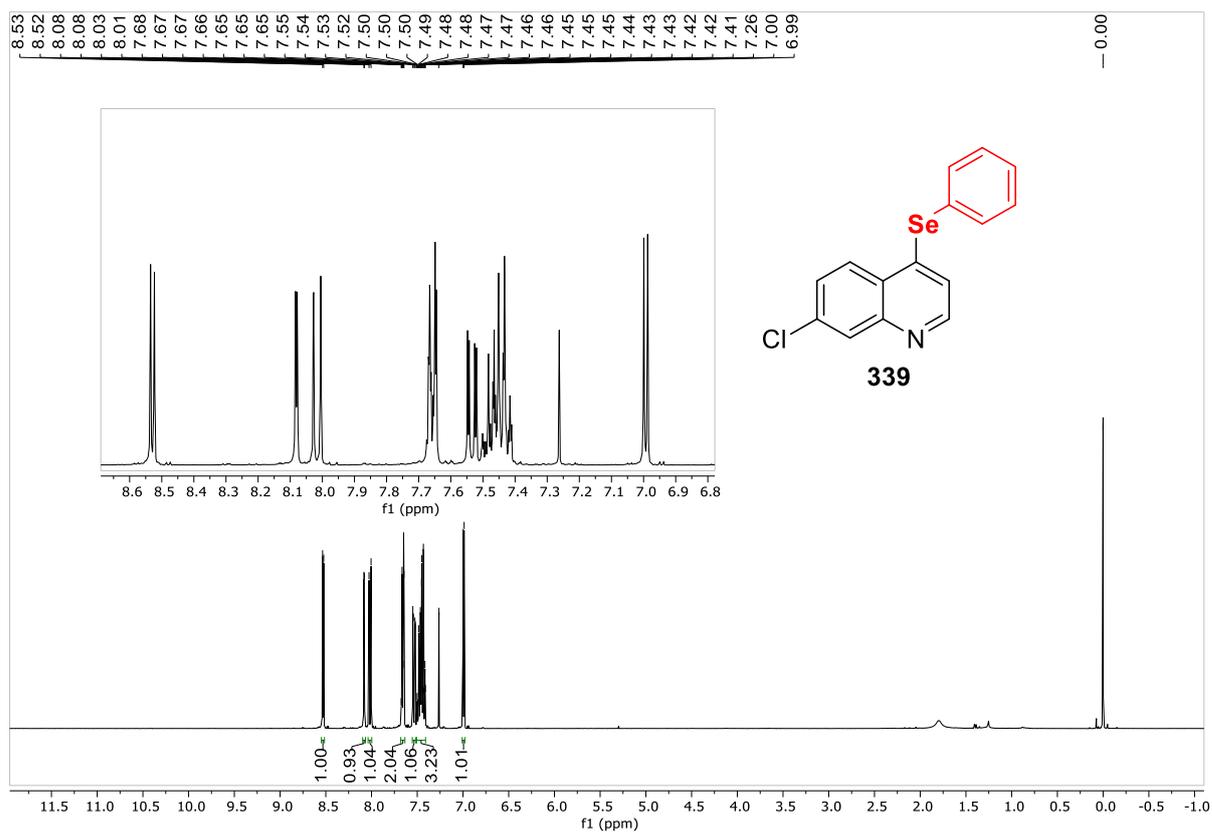
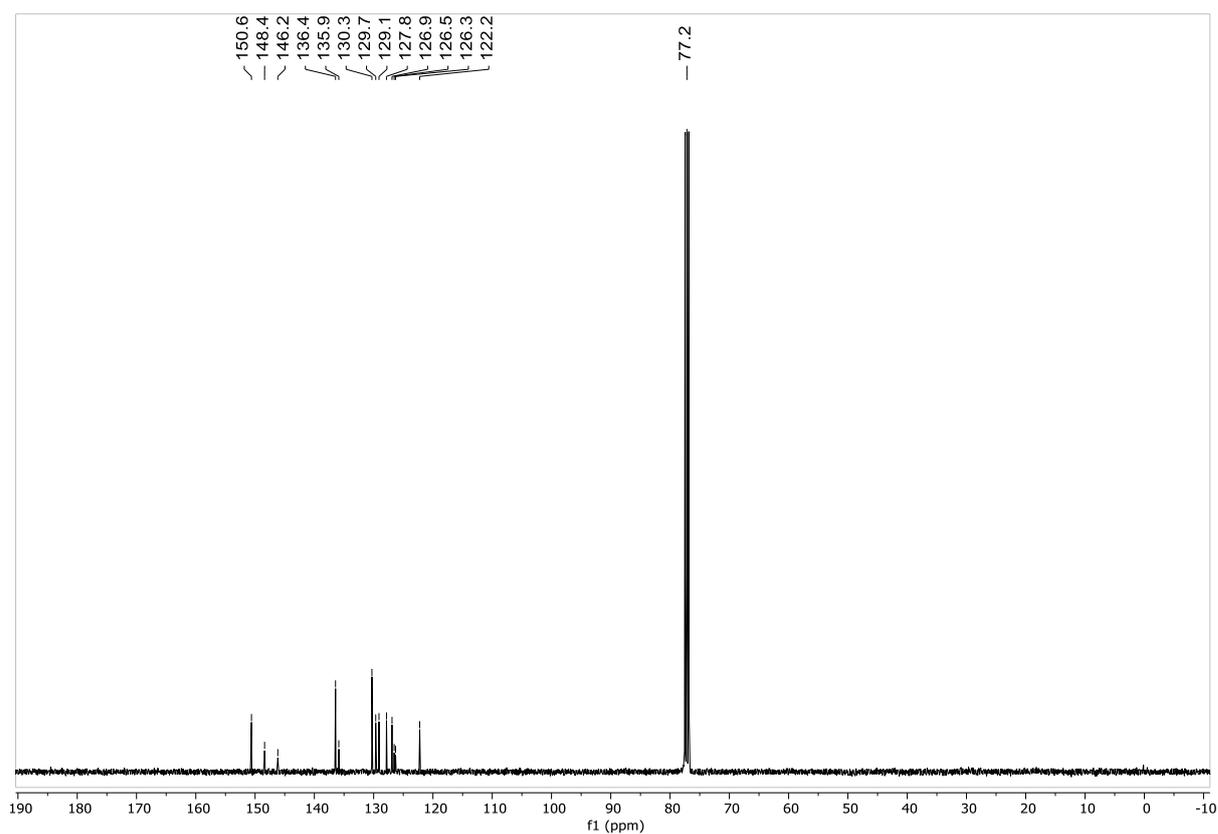
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **328**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **328**

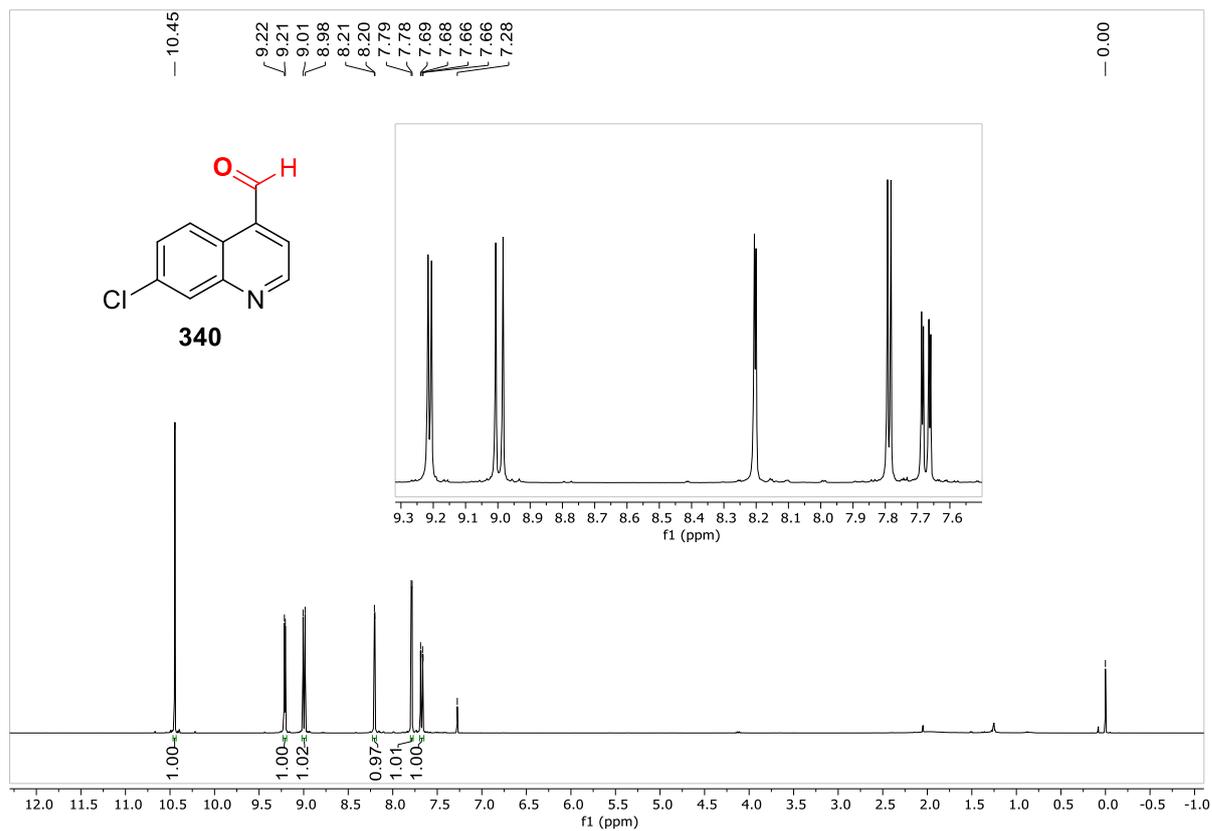
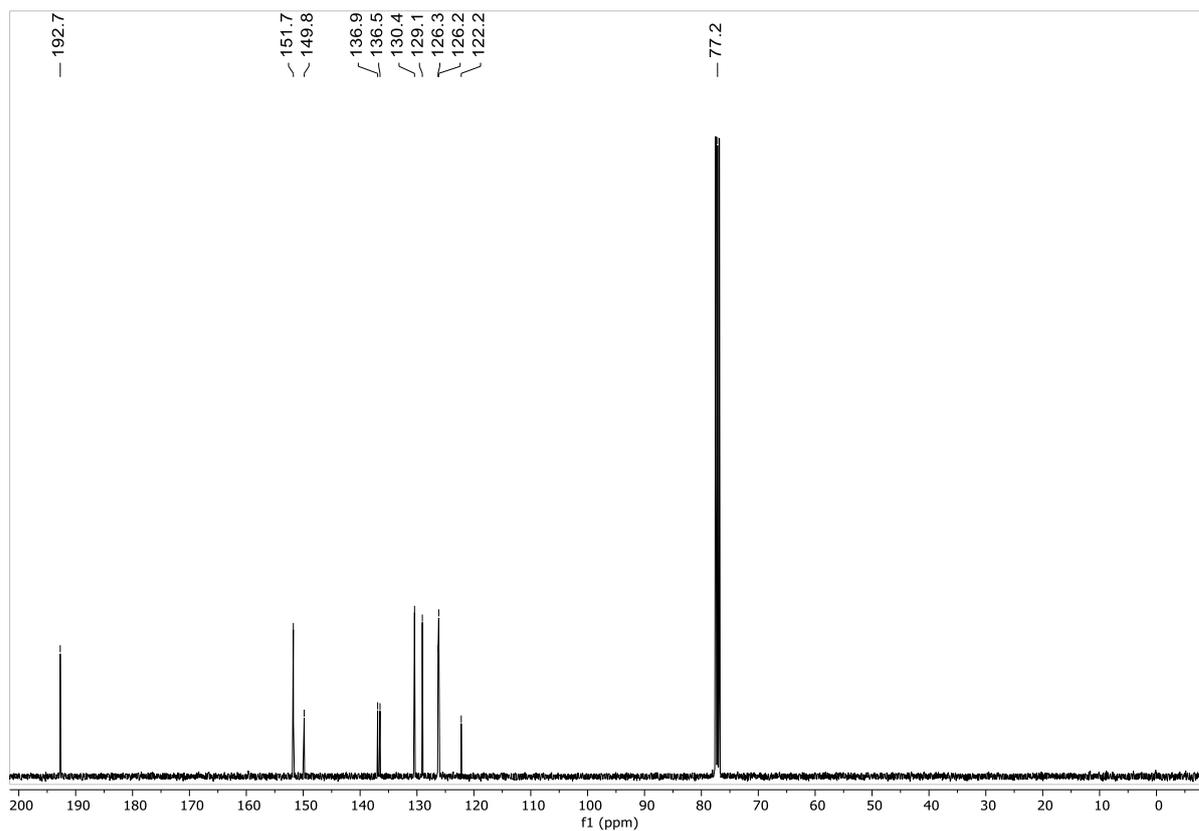
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **329**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **329**

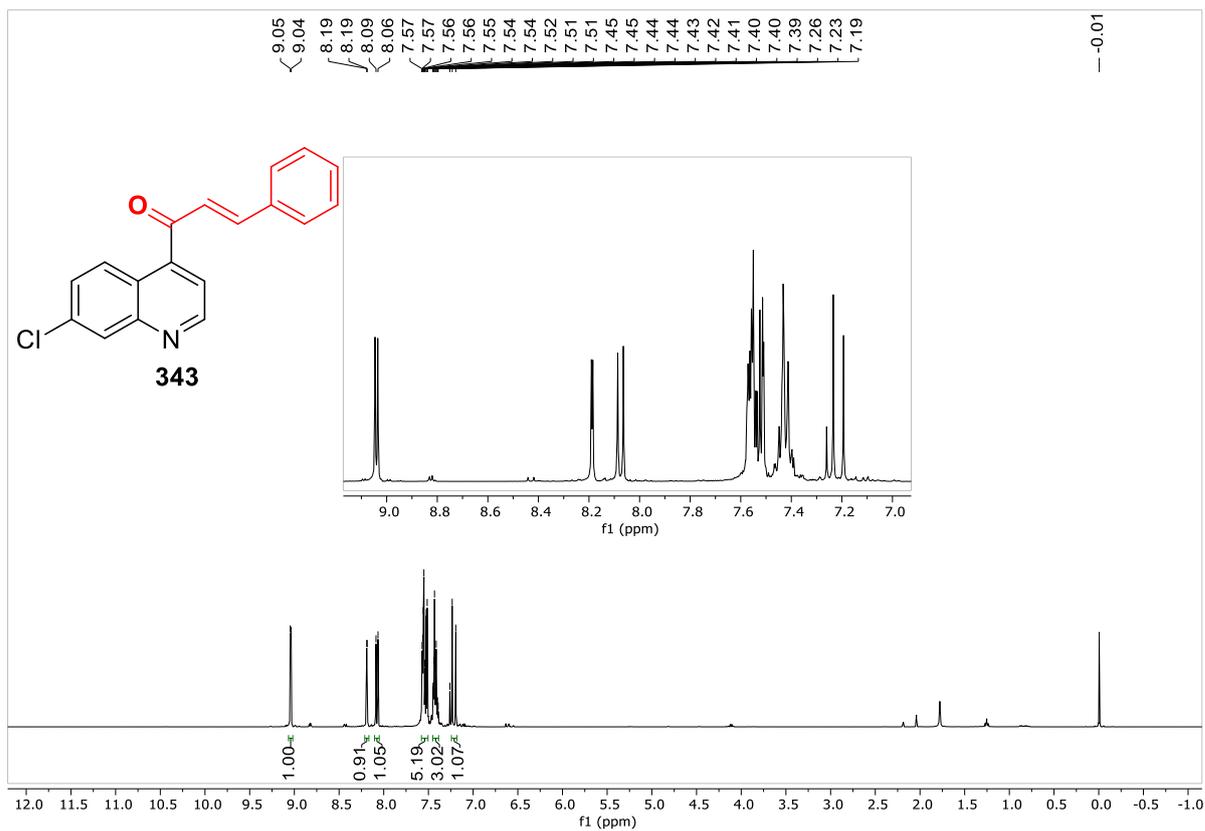
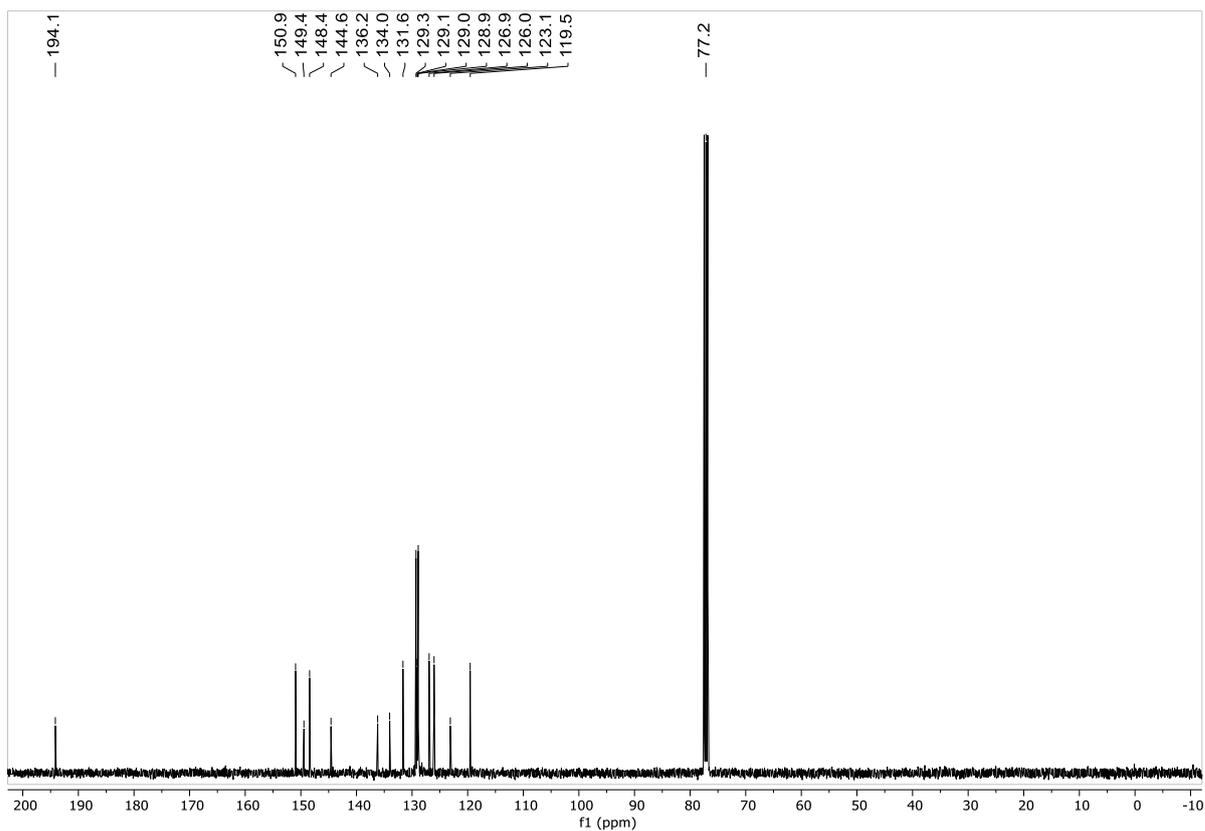
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **330**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **330**

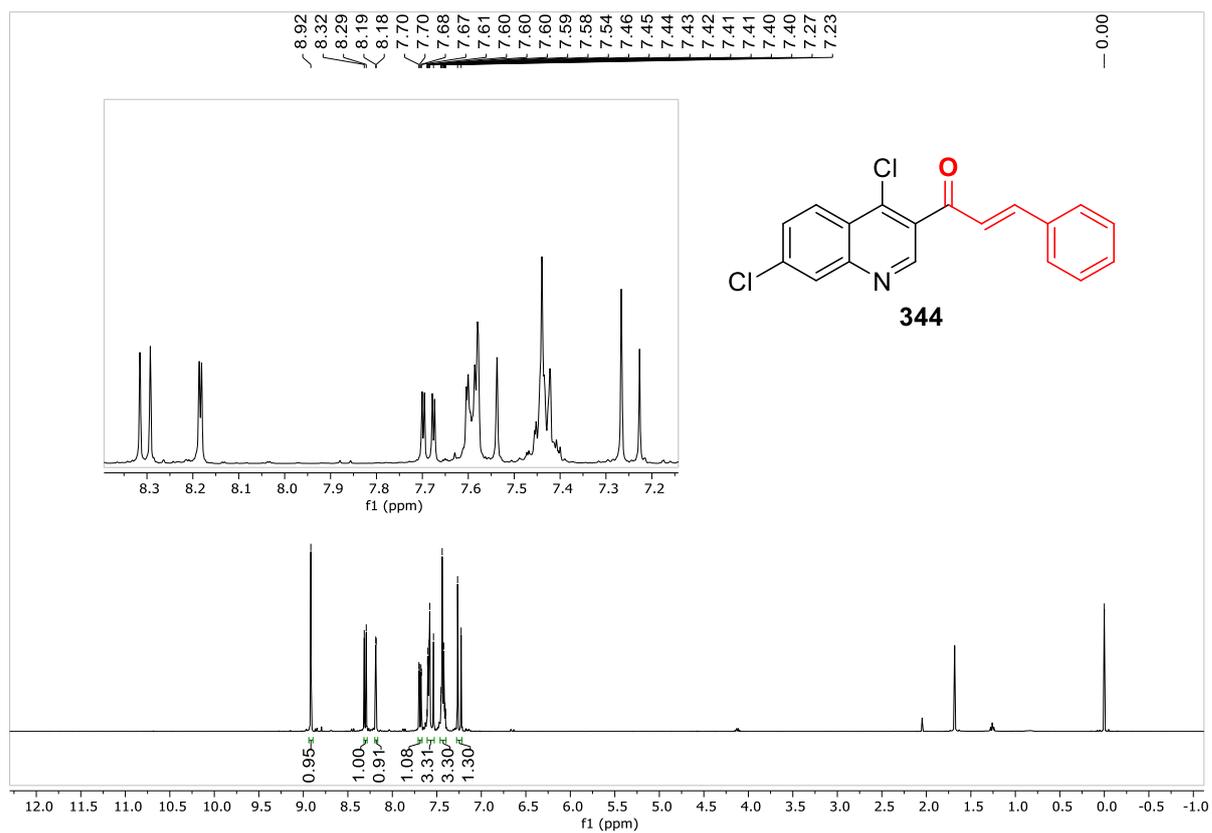
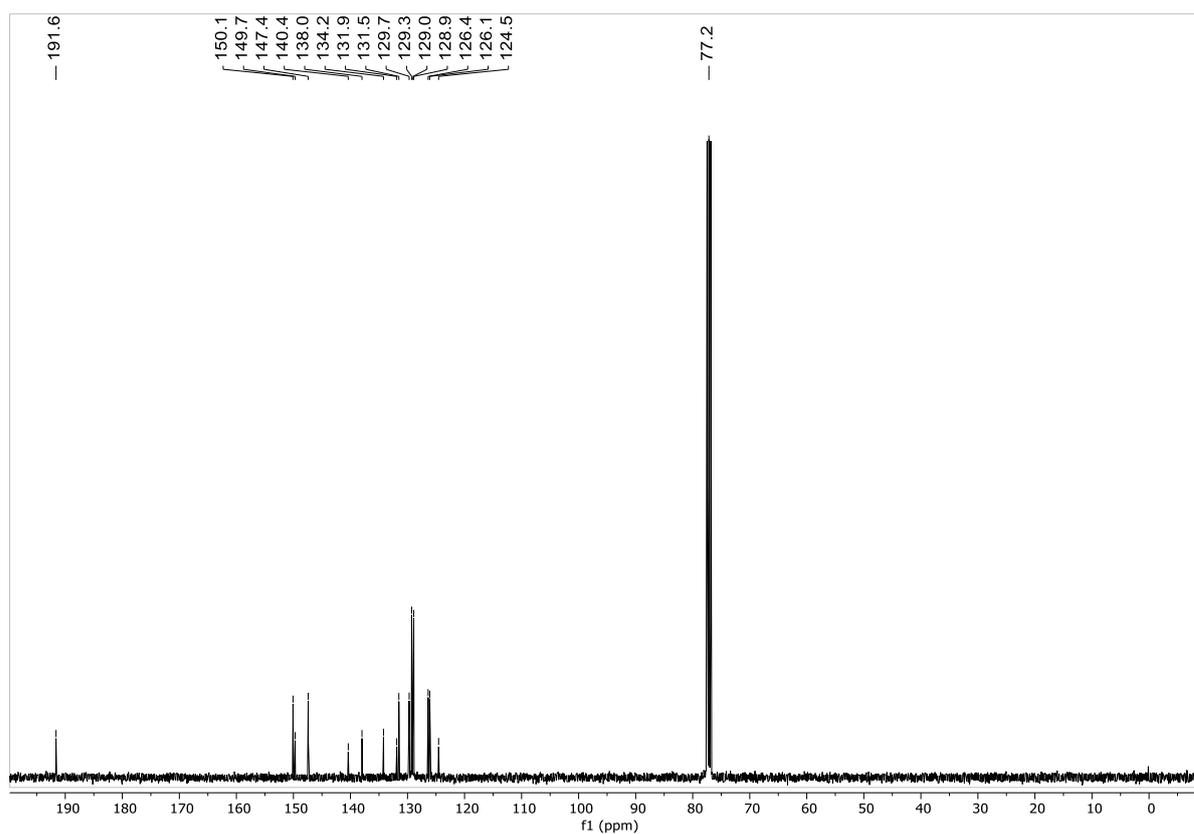
Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do composto **331**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 do composto **331**

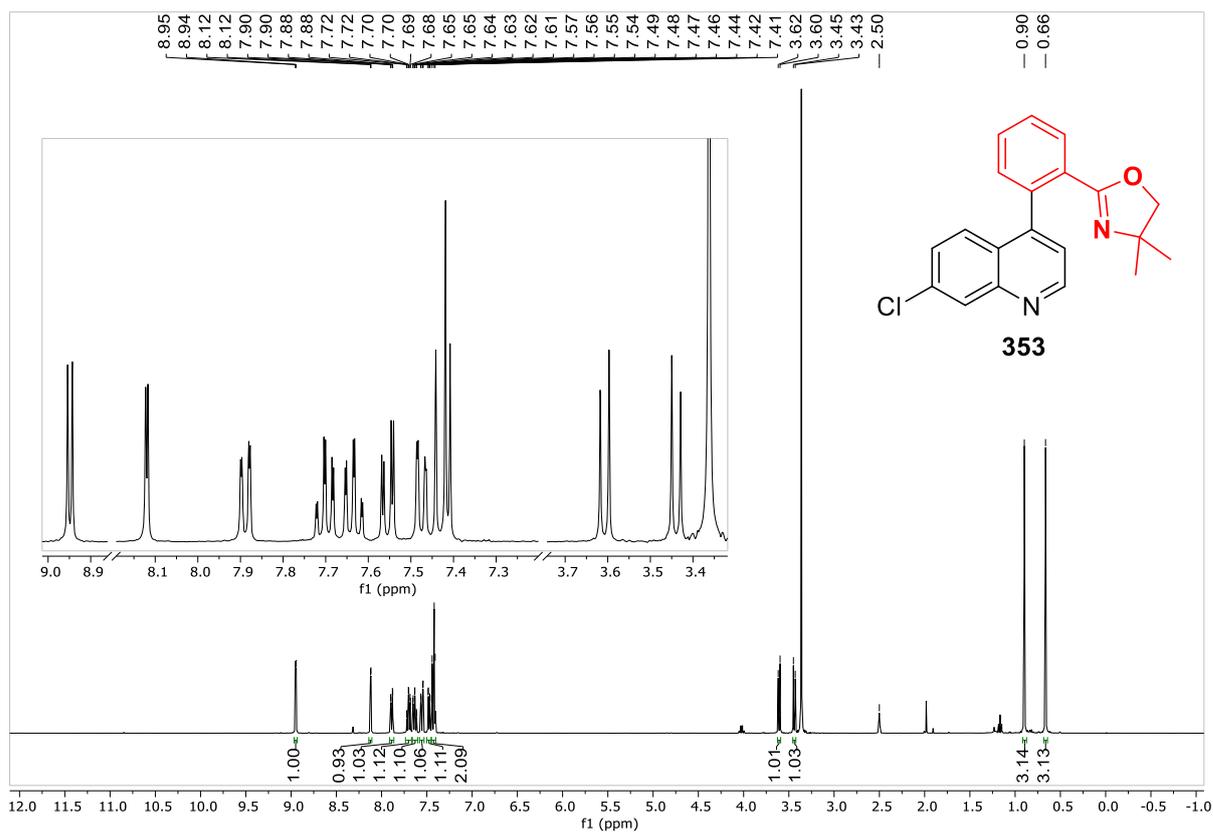
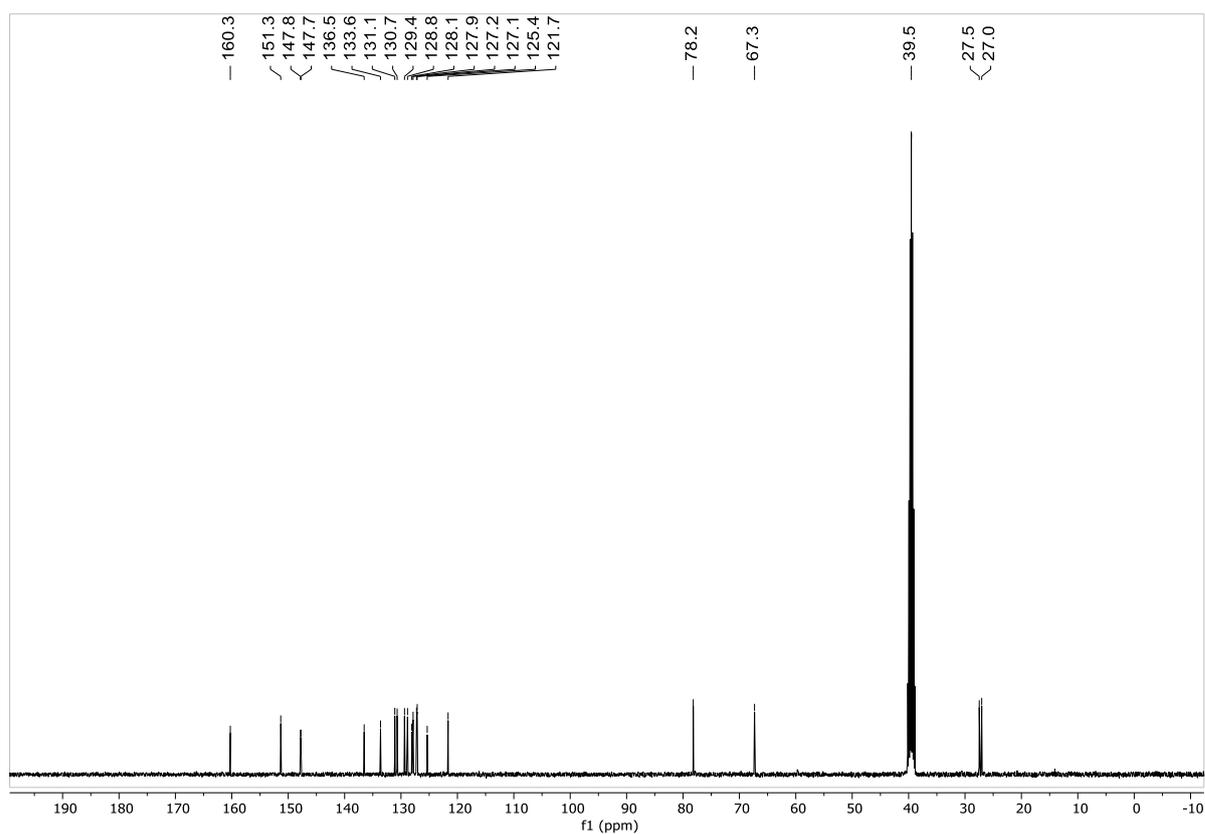
Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **332**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **332**

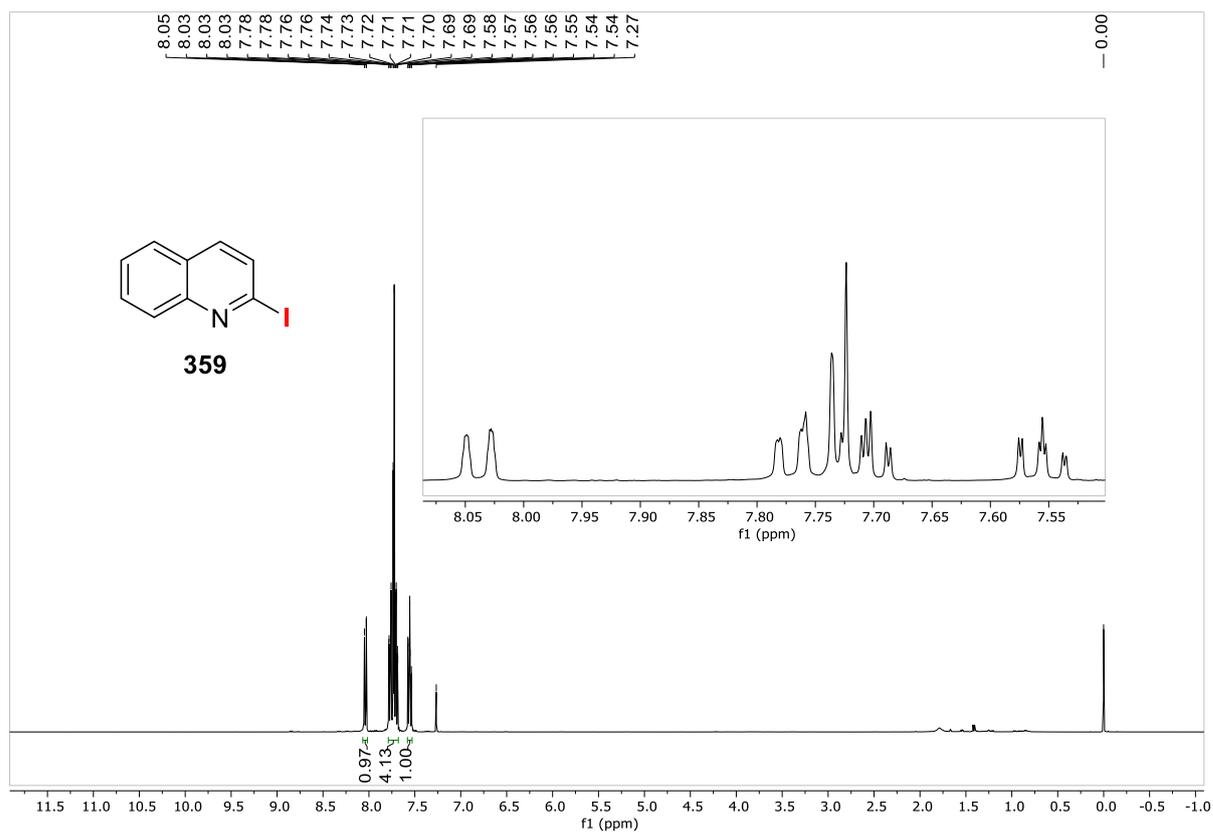
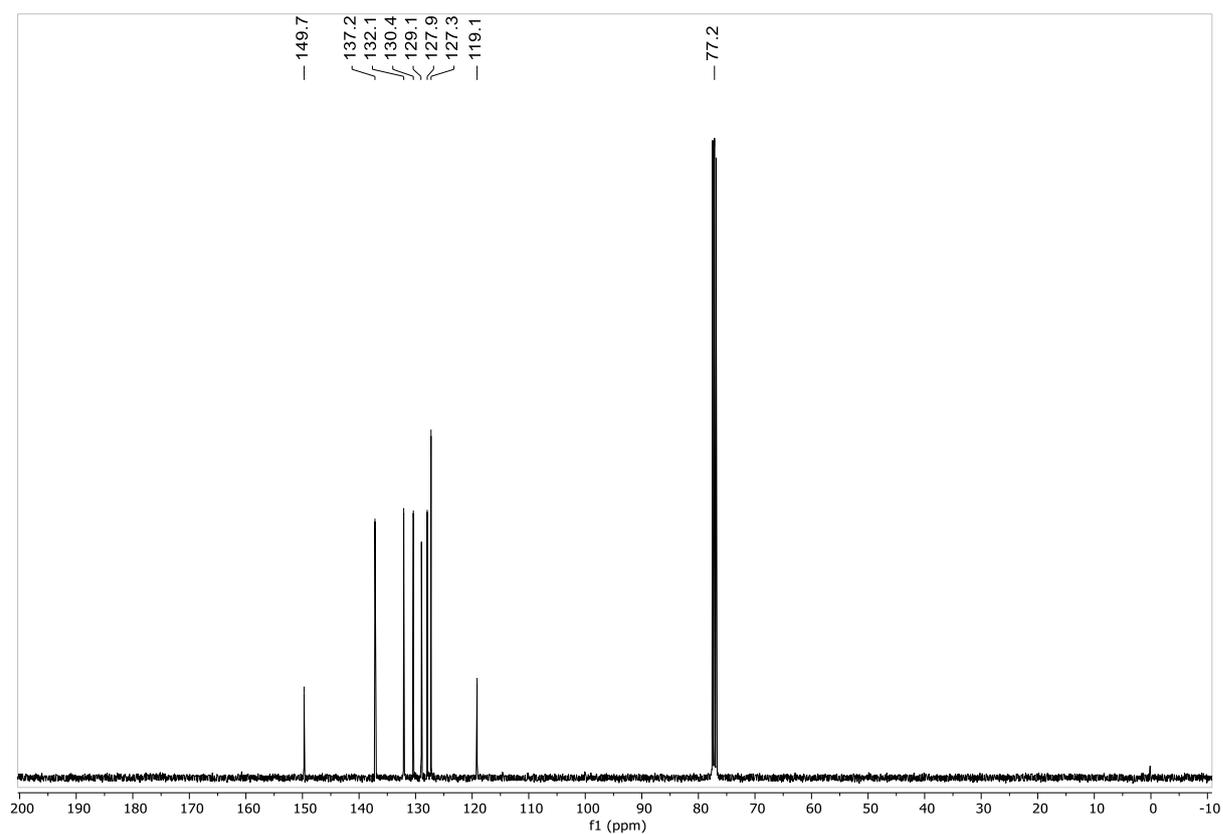
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **339**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **339**

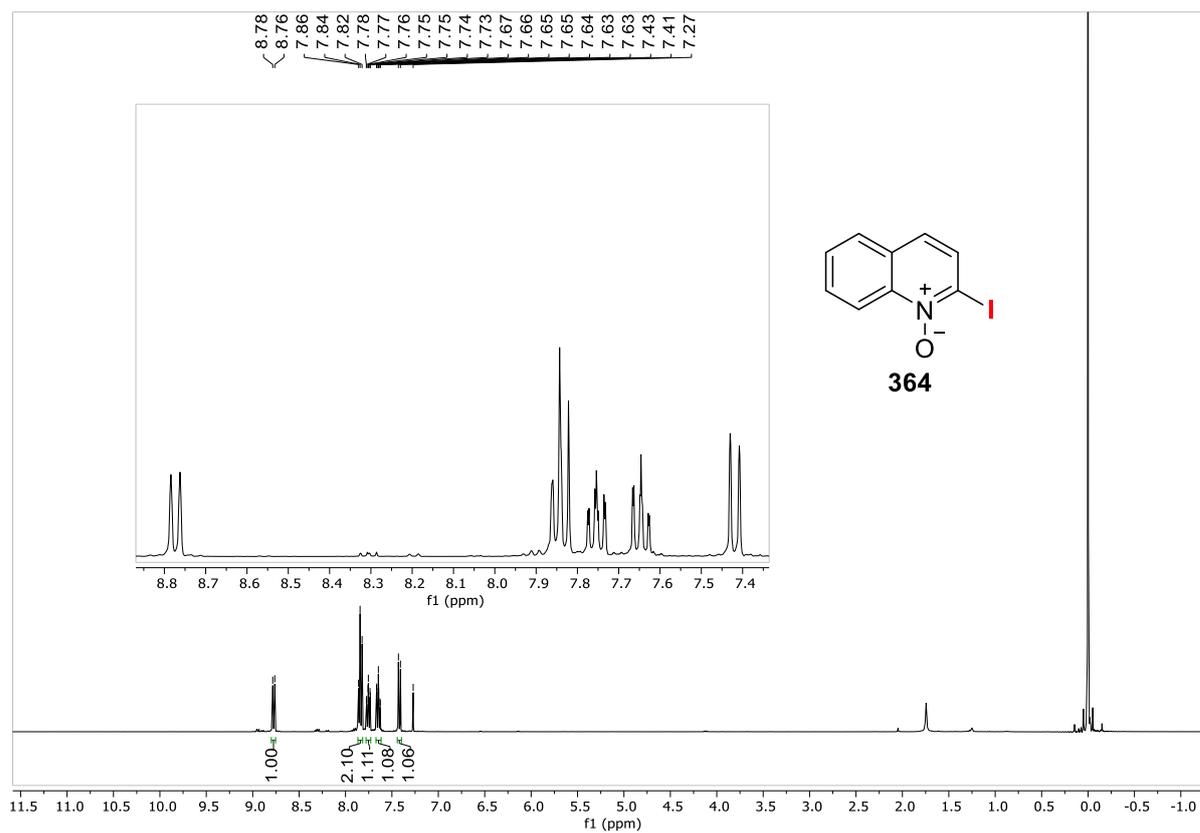
Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **340**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **340**

Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **343**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **343**

Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **344**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **344**

Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do composto **353**Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 do composto **353**

Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **359**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **359**

Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **364**Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **364**