

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS ATRAVÉS
DE REAÇÕES DE FUNCIONALIZAÇÃO C-H DE
AZAARENOS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIPARASITÁRIA**

Natália Menezes Moreira Borges*

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título
de DOUTORA EM CIÊNCIAS,
área de concentração: QUÍMICA
ORGÂNICA

Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

* bolsista FAPESP

São Carlos – SP

2022



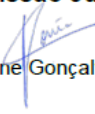
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Natália Menezes Moreira Borges, realizada em 28/01/2022.

Comissão Julgadora:


Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (UFSCar)

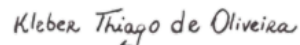
Profa. Dra. Angélica Venturini Moro (UFRGS)



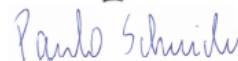
Prof. Dr. Eder João Lenardão (UFFel)



Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider (UFRGS)



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

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar e me sustentar em todos os meus caminhos.

À minha família pelo amor incondicional, por me dar todo o incentivo que precisava e por entenderem minha ausência em tantos momentos importantes. Em especial, à minha avó Graça, que sempre me apoiou e ajudou em tudo.

Ao meu esposo Vitor, pelo amor, amizade, companheirismo e por aguentar firme comigo nos momentos mais difíceis.

À Profa. Dra. Arlene G. Corrêa pela orientação, confiança, por todas as oportunidades que me foram dadas durante esses anos e por tanta dedicação em contribuir com a minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Till Opatz pela recepção em seu grupo de pesquisa.

Aos professores Adriano Andricopulo e Rafael Guido, pela colaboração com as análises de atividade biológica.

Aos membros da banca pela disponibilidade e contribuições feitas ao trabalho.

Aos colegas de laboratório pelas discussões sobre o trabalho; em especial, Júlia, Deborah, Marília e Bianca, que têm grande participação na minha formação, Lorena, Kyara e Ingrid Telles, que trabalharam diretamente na execução deste trabalho e à Rejeane por estar sempre disposta a ajudar com as questões burocráticas.

Ao CNPq pela bolsa concedida (134798/2016-3).

À FAPESP pelas bolsas concedidas (2017/19940-4, 2019/10608-2, 2020/10349-4).

LISTA DE ABREVIATURAS

AchE = acetilcolinesterase
BHT = 3,5-Di-*tert*-4-butilidroxitolueno
CCD = Cromatografia em Camada Delgada
DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD = Azodicarboxilato de dietila
DMAc = Dimetilacetamida
DMC = Carbonato de dimetila
DMI = 1,3-Dimetil-2-imidazolidinona
DMF = Dimetilformamida
DMPU = *N,N*-dimetil propileno ureia
DMSO = Dimetilsulfóxido
MO = Micro-ondas
NBS = *N*-Bromosuccinimida
NMP = *N*-metilpirrolidona
p-TSA = Ácido para-toluenossulfônico
TBAHS = Bissulfato de tetrabutílamônio
TEMPO = 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxil
TFA = Ácido trifluoroacético
TfOH = Ácido trifílico
THF = Tetraidrofurano

LISTA DE TABELAS

TABELA 3.1. OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA A SÍNTESE DE 4-METILQUINAZOLINAS.....	49
TABELA 3.2. AVALIAÇÃO DOS ÁCIDOS DE LEWIS.	55
TABELA 3.3. OTIMIZAÇÃO DE CATALISADORES.....	58
TABELA 3.4. AVALIAÇÃO DE SOLVENTES.	59
TABELA 3.5. AVALIAÇÃO DE OUTROS PARÂMETROS REACIONAIS.	61
TABELA 3.6. EXPERIMENTOS CONTROLE.....	67
TABELA 3.7. OTIMIZAÇÃO DE SOLVENTES PARA A SÍNTESE DE PIRROLO[1,2-C]QUINAZOLINAS.....	79
TABELA 3.8. OTIMIZAÇÃO DE CATALISADORES PARA A SÍNTESE DA PIRROLO[1,2-C]QUINAZOLINA 24A	81
TABELA 3.9. OTIMIZAÇÃO INICIAL PARA SÍNTESE DA PIRROLO[2,1-A]ISOQUINOLINA.	90
TABELA 3.10. OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS.	93

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1 EXEMPLOS DE AGENTES INFECCIOSOS CAUSADORES DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS.....	22
FIGURA 1.2. FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS.....	23
FIGURA 1.3. FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA.	24
FIGURA 1.4. FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE.	25
FIGURA 1.5. ESTRUTURAS GENÉRICAS DA QUINAZOLINA (A) E ISOQUINOLINA (B).....	26
FIGURA 1.6. EXEMPLOS DE QUINAZOLINAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA.	27
FIGURA 1.7. EXEMPLOS DE QUINAZOLINAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA.	28
FIGURA 1.8. REPRESENTAÇÃO GENÉRICA DAS REAÇÕES DE FUNCIONALIZAÇÃO C-H.	29
FIGURA 1.9. ESQUEMA GERAL DA FUNCIONALIZAÇÃO DE ALQUILAZAARENOS.	30
FIGURA 3.1. ESTRUTURA DE RAIO-X DO COMPOSTO 18A	54
FIGURA 3.2. (A) PADRÃO DE 18A . (B) BRUTO REACIONAL DA CONDIÇÃO OTIMIZADA. (C) BRUTO REACIONAL DA CONDIÇÃO OTIMIZADA + TEMPO.	69
FIGURA 3.3. ESPECTRO DE MASSAS ESI(+) DO BRUTO REACIONAL + TEMPO APÓS 30 MINUTOS DE REAÇÃO.	69
FIGURA 3.4. ESPECTRO DE MASSAS ESI(+) DO BRUTO REACIONAL APÓS 90 MINUTOS DE REAÇÃO.....	70
FIGURA 3.5. PIRROLO[1,2-C]QUINAZOLINAS COM ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA E DE INIBIÇÃO DA AChE.....	73
FIGURA 3.6. NOVA ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DE PIRROLO[1,2-C]QUINAZOLINAS.....	78
FIGURA 3.7. ANÁLISE DE ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO BRUTO REACIONAL (ESI+)... ..	85
FIGURA 3.8. ESQUELETO CARBÔNICO DA PIRROLO[2,1-A]ISOQUINOLINA.	87
FIGURA 3.9. EXEMPLOS DE LAMELARINAS COM ATIVIDADE ANTICÂNCER.....	87
FIGURA 3.10. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA FRENTE AO <i>P. FALCIPARUM</i>	96
FIGURA 3.11. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA FRENTE À <i>L. INFANTUM</i>	97
FIGURA 3.12. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA FRENTE AO <i>T. CRUZI</i>	98

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1. PRIMEIROS REGISTROS DA FUNCIONALIZAÇÃO DE AZAARENOS.	32
ESQUEMA 1.2. ADIÇÃO 1,2 DE AZAARENOS A IMINAS.	33
ESQUEMA 1.3. ADIÇÃO DE METILQUINOLINAS E METILPIRIDINAS A IMINAS.	33
ESQUEMA 1.4. ADIÇÃO DE LUTIDINAS A BENZALDEÍDOS.	34
ESQUEMA 1.5. ADIÇÃO DE METILPIRIDINAS A CETONAS.	34
ESQUEMA 1.6. RMC ATRAVÉS DA ADIÇÃO DE ALQUILAZAARENOS A ISATINAS.	35
ESQUEMA 1.7. RMC ENTRE METILQUINOLINAS, TMSCN E AMINAS.	36
ESQUEMA 1.8. RMC PARA A SÍNTESE DE SULFONAS ALÍLICAS.	36
ESQUEMA 1.9. AMINAÇÃO DE ALQUILAZAARENOS CATALISADA POR COBRE.	37
ESQUEMA 1.10. AMINAÇÃO DE 2-METILQUINOLINAS PARA A SÍNTESE DE QUINAZOLINAS.	37
ESQUEMA 1.11. ADIÇÃO DE AZAARENOS A CETONAS A,B-INSATURADAS UTILIZANDO ÁCIDOS DE LEWIS.	38
ESQUEMA 1.12. ADIÇÃO DE DERIVADOS DE AZAARENOS À MALONONITRILAS UTILIZANDO ÁCIDOS DE LEWIS.	39
ESQUEMA 1.13. FUNCIONALIZAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE BENZOXAZÓIS ATRAVÉS DA ADIÇÃO CONJUGADA A ALDEÍDOS A,B-INSATURADOS.	39
ESQUEMA 1.14. ADIÇÃO DE MICHAEL ORGANOCATALISADA DE OXINDÓIS A NITROESTIRENOS.	40
ESQUEMA 1.15. SÍNTESE DE IMINAS SUBSTITUÍDAS ATRAVÉS DA ADIÇÃO DE MICHAEL ORGANOCATALISADA.	41
ESQUEMA 1.16. SÍNTESE DE DIIDROFURANOS ATRAVÉS DA ADIÇÃO DE 1,3-DICARBONÍLICOS A NITROALCENOS.	41
ESQUEMA 1.17. ADIÇÃO DE MICHAEL DE 2-METILQUINOLINAS AO TRANS-B-NITROESTIRENOS.	42
ESQUEMA 3.1. SÍNTESE DAS NITROOLEFINAS.	45
ESQUEMA 3.2. SÍNTESE DOS □-NITROESTIRENOS A-SUBSTITUÍDOS.	46
ESQUEMA 3.3. SÍNTESE DE 4-METILQUINAZOLINAS DESCRITAS NA LITERATURA POR BHAT.	47
ESQUEMA 3.4. BROMAÇÃO DA 2'-AMINOACETOFENONA.	47
ESQUEMA 3.5. SÍNTESE DE 2'-AMINOACETOFENONAS.	48
ESQUEMA 3.6. SÍNTESE DE 4-METILQUINAZOLINAS.	50
ESQUEMA 3.7. SÍNTESE DA 4-AMINOQUINAZOLINA 12	50

ESQUEMA 3.8. MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS PRODUTOS 10A-G	51
ESQUEMA 3.9. ADIÇÃO DE MICHAEL DE 2-METILQUINOLINAS À CHALCONAS DESCRITA POR JAMAL.	52
ESQUEMA 3.10. ADIÇÃO DE MICHAEL DE 4-METILQUINAZOLINAS A CHALCONAS.	52
ESQUEMA 3.11. AVALIAÇÃO DE DIFERENTES ACEPTORES DE MICHAEL.	53
ESQUEMA 3.12. RESULTADOS PRELIMINARES DA REAÇÃO DE ADIÇÃO CONJUGADA DA 4-METILQUINAZOLINA AO TRANS-B-NITROESTIRENO.	53
ESQUEMA 3.14. SÍNTESE DE PIRROLOQUINAZOLINAS UTILIZANDO CuBr E HCl COMO CATALISADORES.	56
ESQUEMA 3.16. LIMITAÇÃO DA METODOLOGIA AO USO DE OUTROS AZAARENOS.	65
ESQUEMA 3.17. ADIÇÃO DE MICHAEL DE 2-METILQUINOLINAS AO TRANS-B-NITROESTIRENOS.	65
ESQUEMA 3.18. REAÇÃO DE OBTENÇÃO DA ACRILONITRILA 18A A PARTIR DO ADUTO DE MICHAEL ISOLADO.	66
ESQUEMA 3.19. INFLUÊNCIA DO USO DE OUTRO AGENTE OXIDANTE.	67
ESQUEMA 3.20. EXPERIMENTOS COM TRAPEADORES RADICALARES.	68
ESQUEMA 3.21. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DO DERIVADO DE QUINAZOLINA 18A	72
ESQUEMA 3.22. SÍNTESE DE PIRROLO[1,2-C]QUINAZOLINAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI.	74
ESQUEMA 3.23. SÍNTESE ORGANOCATALISADA DE PIRROLO-[1,2-C]QUINAZOLINAS.	74
ESQUEMA 3.24. SÍNTESE DE PIRROLO-[1,2-C]QUINAZOLINAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE ULLMANN.	75
ESQUEMA 3.25. UTILIZAÇÃO DE QUINAZOLINA PRÉ-FUNCIONALIZADAS PARA A FORMAÇÃO DO ANEL PIRROL.	75
ESQUEMA 3.26. UTILIZAÇÃO DE QUINAZOLINA PRÉ-FUNCIONALIZADA PARA A FORMAÇÃO DE HÍBRIDOS DE PIRROLO-[1,2-C]QUINAZOLINAS E CUMARINAS.	76
ESQUEMA 3.27. SÍNTESE DE PIRROLO-[1,2-C]QUINAZOLINAS ATRAVÉS DA FUNCIONALIZAÇÃO DE ISATINAS.	76
ESQUEMA 3.28. SÍNTESE DE PIRROLO-[1,2-C]QUINAZOLINAS ATRAVÉS DE REAÇÃO MULTICOMPONENTE.	77
ESQUEMA 3.29. ESCOPO E LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA DE SÍNTESE DE PIRROLOQUINAZOLINAS. DIVIDIR O ESQUEMA EM 2 E AUMENTAR O TAMANHO DAS ESTRUTURAS, TALVEZ REFORMATANDO A PAGINA	83

ESQUEMA 3.30. EXPERIMENTO COM TRAPEADOR RADICALAR.	84
ESQUEMA 3.31. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DA PIRROLO[1,2- C]QUINAZOLINA 24A	86
ESQUEMA 3.32. SÍNTESE DE PIRROLO[2,1-A]DIIDROISOQUINOLINAS A PARTIR DE DERIVADOS DA PAPAVERINA.	88
ESQUEMA 3.33. SÍNTESE DA PIRROLO[2,1-A]ISOQUINOLINA VISANDO SUA ATIVIDADE BIOLÓGICA.	88
ESQUEMA 3.34. SÍNTESE DE DERIVADO DE PIRROLO[2,1-A]DIIDROISOQUINOLINAS.	89
ESQUEMA 3.35. SÍNTESE DA ISOQUINOLINA 34	91
ESQUEMA 3.36. ESCOPO E LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA.	94
ESQUEMA 3.37. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DAS DIIDROPIRROLO[2,1- A]ISOQUINOLINAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE MICHAEL.	95

RESUMO

SÍNTESE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE FUNCIONALIZAÇÃO C-H DE AZAARENOS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

As doenças negligenciadas causadas por parasitas, como a Doença de Chagas, Doença do sono e a Leishmaniose, afetam milhares de pessoas todos os anos, principalmente em países tropicais e subdesenvolvidos. Devido à falta de medicamentos eficientes para o tratamento, estas doenças levam muitos dos seus infectados a óbito. Desta forma, é de suma importância o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese e funcionalização de compostos com potencial atividade antiparasitária.

Dentre os compostos orgânicos que atraem atenção da química medicinal, os heterociclos nitrogenados constituem uma classe de compostos privilegiados devido à grande variedade de atividades biológicas já descritas. As quinazolininas e isoquinolininas, por exemplo, são amplamente estudadas, uma vez que suas estruturas estão presentes em diversos compostos bioativos. As quinazolininas, em especial, já tiveram suas atividades antiparasitárias estudadas e reportadas.

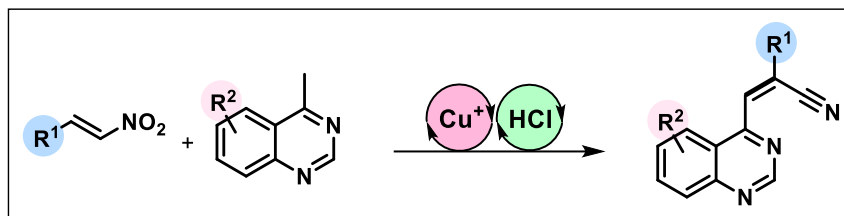
As reações de funcionalização C-H surgiram como uma importante ferramenta para a funcionalização de *N*-heterociclos. Essas reações permitem o aumento da diversidade estrutural sem utilizar moléculas previamente funcionalizadas. Assim, é possível obter uma coleção variada de compostos em um número reduzido de etapas, implicando na diminuição de reagentes utilizados e na geração de resíduos.

Dentre as reações englobadas pelo termo funcionalização C-H, as reações envolvendo ligações C(sp³)-H de azaarenos têm sido muito estudadas nos últimos anos, uma vez que permitem uma funcionalização direta sem o uso de condições reacionais drásticas, devido à reatividade favorecida dos alquilazaarenos.

Este trabalho teve como objetivo a síntese de derivados de quinazolininas e isoquinolininas empregando reações de funcionalização C-H de azaarenos através da adição conjugada destes a *trans*-β-nitroestirenos.

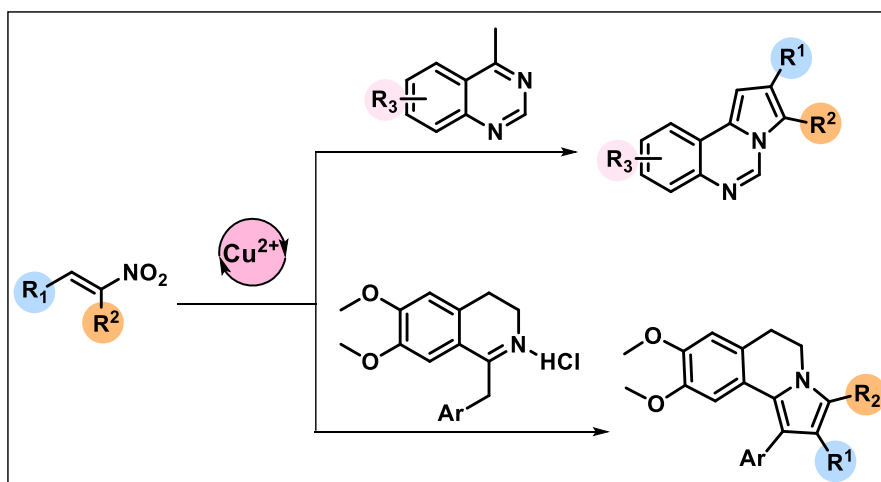
Iniciando os estudos acerca da funcionalização C(sp³)-H de 4-metilquinazolininas, foi realizada a síntese de *N*-heteroarenilacrilonitrilas através de uma

reação de adição de Michael, seguida da conversão direta do grupo nitro à nitrila, obtendo-se 22 exemplos com rendimentos de moderados a bons (Esquema 1). Também foi realizado o estudo do mecanismo reacional, a fim de se obter mais informações acerca das etapas envolvidas neste novo processo.



ESQUEMA 1. Síntese de *N*-heteroarenil acrilonitrilas.

Em seguida, foi estudada a reação de funcionalização C-H de 4-metilquinazolininas e 1-benzilisoquinolininas, utilizando β-nitroestirenos α-sustituídos. Nessa etapa, foram obtidas 20 pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas e 4 pirrolo[2,1-*a*]isoquinolininas (Esquema 2).



ESQUEMA 2. Síntese de pirroloquinazolininas e pirroloisoquinolininas.

Por fim, a atividade antiparasitária de alguns dos compostos sintetizados foi avaliada frente aos parasitas *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum* e *Leishmania infantum*. Foram obtidos resultados interessantes que possibilitam o prosseguimento do estudo em relação à atividade biológica contra a doença de Chagas.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NITROGEN HETEROCYCLES THROUGH C-H FUNCTIONALIZATION REACTIONS OF AZAARENES AND EVALUATION OF THE ANTIPARASITIC ACTIVITY

The neglected diseases caused by parasites, such as Chagas' disease, sleeping sickness and leishmaniasis, affect thousands of people every year, mainly in tropical and underdeveloped countries. Due to the lack of efficient drugs for the treatment, these diseases lead many of the infected to death. Thus, the development of new methods for the synthesis and functionalization of compounds with potential antiparasitic activity is of great importance.

Among the organic compounds which draws attention from the medicinal chemistry point of view, the nitrogen heterocycles constitute a class of privileged compounds due to their wide variety of biological activities. The quinazolines and isoquinolines, for example, are widely studied, since their structure are present in many bioactive compounds. Quinazolines, in particular, have had their antiparasitic activities studied and reported.

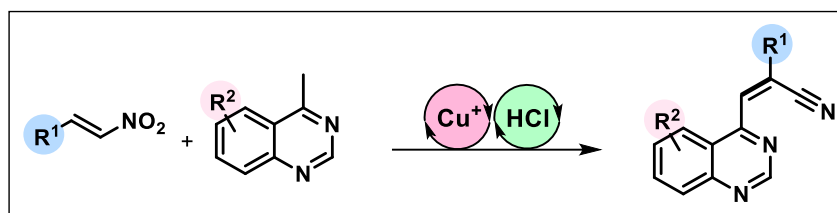
The C-H functionalization reactions have emerged as an important tool for the functionalization of *N*-heterocycles. These reactions allow the increase of structural diversity without the use of previously functionalized molecules. Thus, it is possible to obtain a diverse library of compounds in a reduced number of steps, implying in the reduction of reactants and waste generation.

Among the reactions named as C-H functionalization, the reactions involving C(sp³)-H bonds of azaarenes have been widely studied in recent years, once they allow direct functionalization without the use of harsh reaction conditions, given the favored reactivity of the azaarenes.

This work aimed the synthesis of quinazoline and isoquinoline derivatives employing C-H functionalization of azaarenes, through conjugated addition to *trans*- β -nitrostyrenes.

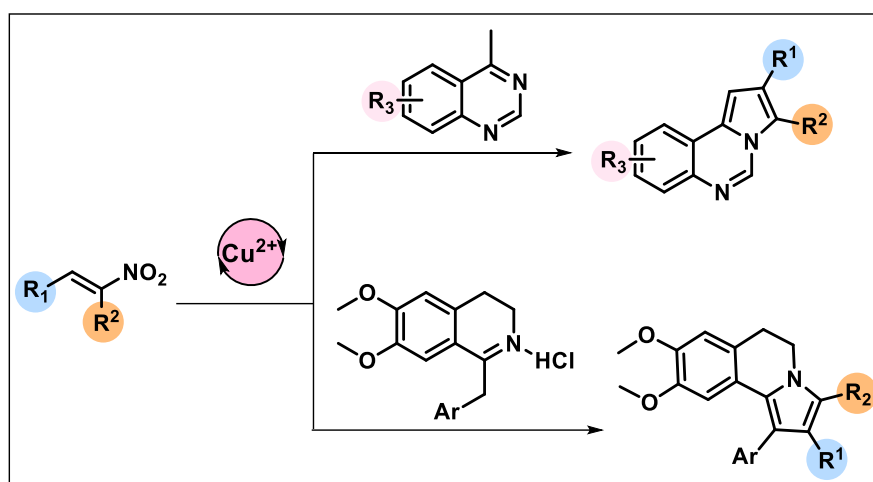
Initially, it was studied the synthesis of *N*-heteroarenylacrylonitriles through Michael addition of 4-methylquinazolines to β -nitrostyrenes, followed by direct conversion of the nitro group into a nitrile. Using the optimized conditions, 22 examples

were obtained with moderated to good yields (Scheme 1). The reaction mechanism has also been studied, in order to gain some insights about this new method.



SCHEME 1. Synthesis of *N*-heteroarenylacrylonitriles.

Posteriorly, it was studied the C(sp³)-H functionalization of 4-methylquinazolines and 1-benzylisoquinolines, utilizing α -substituted β -nitrostyrenes. In this step, 20 pyrrolo[1,2-*c*]quinazolines and 4 pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines were obtained (Scheme 2).



SCHEME 2. Synthesis of pyrroloquinazolines and pyrroloisoquinolines.

Finally, the antiparasitic activity of 20 synthesized compounds was evaluated against *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum* e *Leishmania infantum*. Interesting results were obtained concerning the biological activity against *T. cruzi*, which allows to continue the studies of compounds with potential activity for the treatment for Chagas' disease.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Doenças negligenciadas	22
1.2. Heterociclos nitrogenados.....	26
1.3. Reações de funcionalização C-H.....	28
1.3.1 Catálise com ácidos de Lewis	31
1.3.1.1 Adição a compostos carbonílicos	32
1.3.1.2 Reações multicomponente	35
1.3.1.3 Aminoação.....	36
1.3.1.4 Adição conjugada	37
1.4. Nitroalcenos	39
2. OBJETIVOS.....	43
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
3.1 Síntese dos materiais de partida.....	45
3.1.1 Síntese das nitroolefinas	45
3.1.2 Síntese das quinazolinas	46
3.1 Síntese de quinazolinas acrilonitrilas	51
3.2 Síntese de pirroloquinazolinas	73
3.3 Síntese de diidropirrolo[2,1-a]isoquinolinas	87
3.4 Avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados	96
4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	101
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	103
5.1 Informações gerais.....	103
5.2 Procedimentos de síntese.....	104
5.2.2 Síntese dos materiais de partida	104
5.2.2.1 Síntese de nitroolefinas	104
5.2.2.2. Síntese das quinazolinas.....	109
5.2.2.3. Síntese da papaverina.....	114

5.2.3	Síntese da 1,3-difenil-4-(quinazolin-4-il)butan-1-ona (14)	116
5.2.4	Síntese da 4-((1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)-4-fenilbuta-1,3-dien-1-il)quinazolina (16):.	117
5.2.5	Heteroarenilacrilonitrilas	117
	Procedimento geral para a síntese de heteroarenilacrilonitrilas.....	117
	Estudos mecanísticos	126
5.2.6	Síntese das pirroloquinazolinas.....	130
	Procedimento geral para a síntese de derivados de pirrolo[1,2- <i>c</i>]quinazolinas	
	130	
5.2.7	Síntese das 5,6-diidropirrolo[2,1- <i>a</i>]isoquinolinas	137
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	140

1. INTRODUÇÃO

O estudo da síntese e funcionalização de pequenas moléculas é uma importante área tanto na química orgânica sintética quanto na química medicinal, uma vez que se trata de um dos primeiros passos para a obtenção de compostos com potencial atividade biológica.

Existem várias estratégias utilizadas na busca por compostos bioativos, dentre as quais estão a avaliação baseada em fragmentos (“*fragment-based screening - FBS*”) e a síntese orientada pela diversidade (“*diversity-oriented synthesis - DOS*”). O *FBS* consiste em sintetizar coleções de compostos que possuem em comum algum fragmento molecular com atividade biológica já conhecida e o *DOS* visa a obtenção de compostos com a maior diversidade estrutural possível, a fim de serem utilizados em mais de um alvo biológico.¹

As coleções de compostos obtidas através de estudos de *FBS* normalmente são estudadas para um alvo específico, enquanto as sintetizadas baseadas na *DOS* são utilizadas em diferentes alvos biológicos. Dessa forma, uma mesma coleção de compostos pode abranger um maior espaço químico quando comparada à coleção de compostos que visa atingir um alvo biológico específico.

Ao iniciar o estudo de possíveis candidatos a fármacos, algumas informações são levadas em consideração, como o fato de moléculas com baixo peso molecular frequentemente possuírem maior probabilidade de apresentar boa atividade biológica e menor toxicidade comparadas às moléculas de maior peso molecular, além da presença das chamadas estruturas privilegiadas, assim denominadas por serem encontradas no esqueleto de diversos fármacos.

Além disso, é usada a chamada “regra dos 5”, proposta por Lipinski e colaboradores em 1997. Essa regra estabelece cinco parâmetros que as moléculas devem ter para que sejam bons candidatos a fármacos de administração oral. São eles: massa molecular menor que 500 daltons, logP menor ou igual a 5, até 5 doadores de ligação de hidrogênio e até 10 aceptores de ligação de hidrogênio.² Embora haja divergências quanto à viabilidade de seguir a regra dos 5, esses ainda são parâmetros muito utilizados na química medicinal.^{3,4}

Apesar dos estudos serem guiados por diversos parâmetros moleculares que visam a otimização do potencial bioativo das moléculas, a grande maioria dos compostos sintetizados estatisticamente não apresentará a atividade biológica desejada.⁵ Por isso, independente do modo em que as coleções são construídas, é de suma importância que mais compostos sejam sintetizados e avaliados quanto à sua atividade biológica, para que dessa forma a probabilidade de se obter uma molécula com potencial bioativo seja aumentada.

1.1. Doenças negligenciadas

As doenças negligenciadas são um grupo de vinte doenças causadas por diferentes parasitas ou agentes infecciosos (FIGURA 1.1). Normalmente, essas doenças afetam os moradores de países tropicais subdesenvolvidos e em desenvolvimento, uma vez que a disseminação dessas doenças está associada a situações de pobreza, como falta de saneamento básico e de água potável.

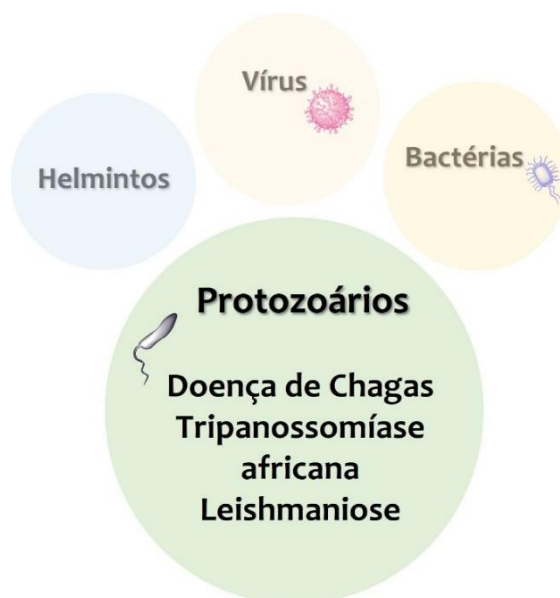


FIGURA 1.1 Exemplos de agentes infecciosos causadores das doenças negligenciadas.

Essas doenças são assim classificadas devido ao baixo interesse das grandes indústrias farmacêuticas em realizar pesquisas para encontrar

novos tratamentos terapêuticos e aos recursos financeiros escassos para as pesquisas relacionadas ao tema.

Estima-se que aproximadamente 1 bilhão de pessoas sejam afetadas por essas doenças por ano. Apesar de algumas dessas doenças possuírem uma baixa taxa de mortalidade, os efeitos colaterais causados pelas mesmas podem incapacitar os infectados de realizar atividades normais do dia a dia, diminuindo drasticamente a qualidade de vida desses indivíduos.⁶

As doenças causadas por protozoários dos gêneros *Leishmania* e *Trypanosoma* afetam milhares de pessoas todos os anos, na maioria das vezes levando a óbito muitos dos infectados. Essas doenças são transmitidas através da picada de insetos e compreendem a tripanossomíase africana, ou doença do sono, causada pelo parasita *T. brucei*, a doença de Chagas, causada pelo *T. cruzi*, e a leishmaniose, causada por várias espécies de *Leishmania*.⁷ A maioria dos fármacos utilizados no tratamento dessas doenças não é eficaz em estágios crônicos das mesmas e geralmente exibe alta toxicidade.

Apesar de haver dois medicamentos aprovados para o tratamento da Doença de Chagas, o nifurtimox e o benzonidazol (FIGURA 1.2), apenas o segundo é autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para comercialização no Brasil. Ambos os fármacos produzem substâncias tóxicas quando metabolizados, como peróxidos e tióis e são eficientes apenas para o tratamento no estágio inicial da doença, e sua eficácia é questionável quando a doença atinge sua fase crônica.⁸

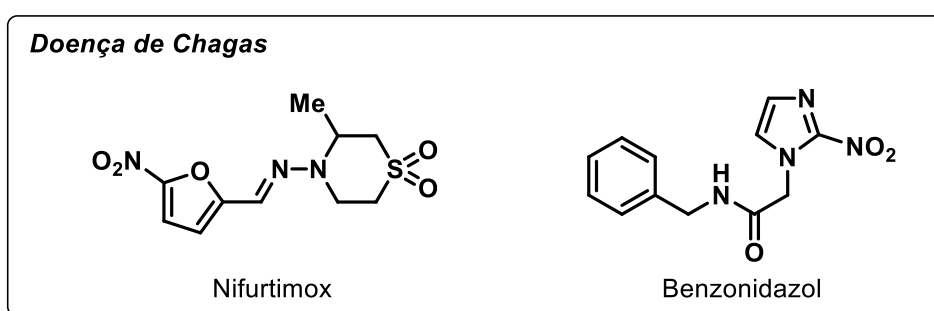


FIGURA 1.2. Fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas.

No caso da doença do sono, existem poucos fármacos atualmente disponíveis para utilização, e estes têm perdido significativamente sua eficácia

devido à resistência ao seu mecanismo de ação adquirida pelos protozoários ao longo dos anos em que os mesmos foram utilizados. A pentamidina e a suramina são fármacos utilizados no estágio inicial da doença, ao passo que o melarsoprol, sozinho ou combinado ao nifurtimox, é administrado no estágio crônico (FIGURA 1.3).⁹

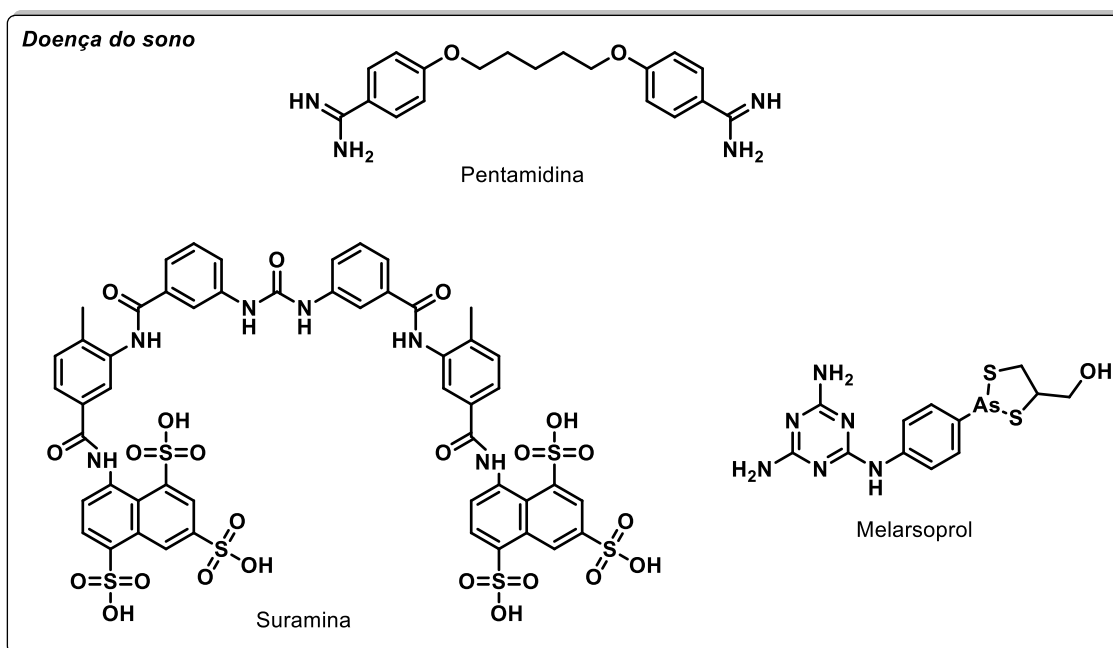


FIGURA 1.3. Fármacos utilizados no tratamento da tripanossomíase africana.

O tratamento da leishmaniose é ainda mais complicado, devido às diversas formas de manifestação da doença. Uma maior variedade de fármacos está disponível para tratamento dessa doença, porém são administrados via parenteral, como glucantime e pentostam (FIGURA 1.4). Esses compostos foram descobertos há mais de 50 anos e possuem diversos efeitos colaterais e alta toxicidade, principalmente devido à presença de antimônio em suas estruturas.¹⁰

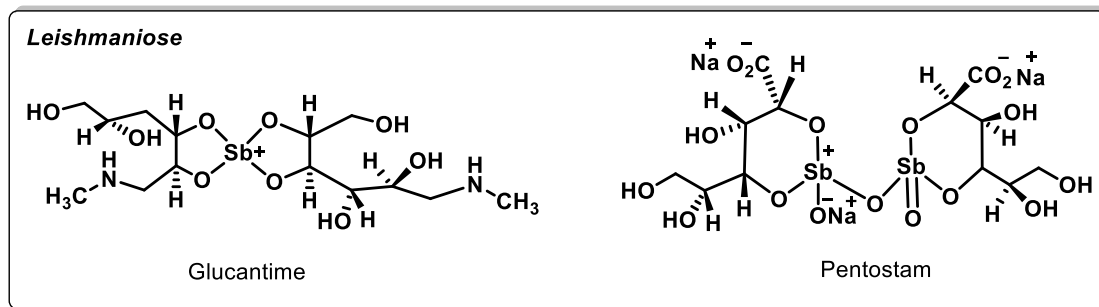


FIGURA 1.4. Fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.

Apesar de causarem doenças ligeiramente diferentes, *T. cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania sp.* possuem similaridades morfológicas, como a presença do cinetoplasto, uma organela localizada na base do flagelo que armazena o material genético e suas modificações morfológicas durante o ciclo de vida em hospedeiros insetos e mamíferos. Essas semelhanças sugerem que os possíveis fármacos que possam ser utilizados no tratamento dessas doenças também possuam similaridades, facilitando assim a descoberta de compostos mais eficientes e com menor toxicidade.¹¹

Baseando-se nessas informações, em 2015 um grupo de pesquisadores avaliou uma coleção de compostos da empresa GlaxoSmithKline (GSK) em relação a sua atividade antiparasitária. Diversos compostos nitrogenados apresentaram potencial atividade antiparasitária, atuando na inibição da proteína kinase, presente nos parasitas causadores dessas doenças. Alguns exemplos dos compostos avaliados são mostrados na FIGURA 1.5.¹²

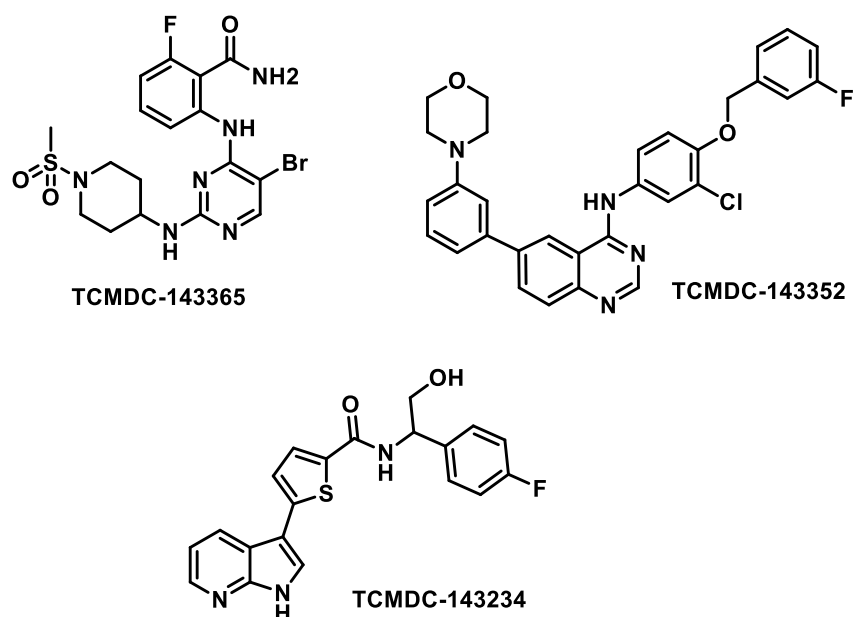


FIGURA 1.5. Compostos avaliados pela GSK com potencial atividade antiparasitária.

1.2 Heterociclos nitrogenados

Os heterociclos nitrogenados atraem atenção de pesquisadores de diversas áreas devido à sua extensa e variada gama de atividades biológicas, sendo encontrados na estrutura de diversos princípios ativos de fármacos. A grande maioria de compostos bioativos e fármacos atualmente comercializados possuem anéis nitrogenados em suas estruturas.¹³

Dentre esses heterociclos, destacam-se as quinazolininas e as isoquinolininas (FIGURA 1.6), uma vez que estão presentes na estrutura de diversos fármacos já disponíveis comercialmente, além de vários compostos com conhecida atividade biológica.¹⁴

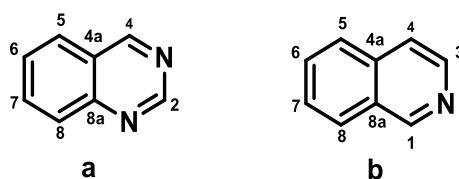


FIGURA 1.6. Estruturas genéricas da quinazolinina (a) e isoquinolina (b).

Na classe de quinazolininas já foram descritos na literatura muitos compostos com atividades anticâncer⁹, anticonvulsivante¹⁰ e antibacteriana¹¹, também com potencial para o tratamento de hipertensão¹² e de doenças tropicais como malária¹³, doença de Chagas e leishmaniose.¹⁴

Na FIGURA 1.7 são exemplificadas algumas quinazolininas já utilizadas como fármacos. O Doxazosin e o Erlotinib, dois fármacos com princípios ativos derivados de quinazolina, já são utilizados para o tratamento de diversas formas de câncer, tais como de mama, próstata e fígado. Recentemente, um estudo sugeriu que esses fármacos podem ser utilizados em outros tipos de câncer, como de endométrio, devido às suas capacidades em promover a apoptose em células cancerosas.¹⁵ Já a Prazosina atua como um vasodilatador e é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão e da hiperplasia benigna de próstata.¹⁶

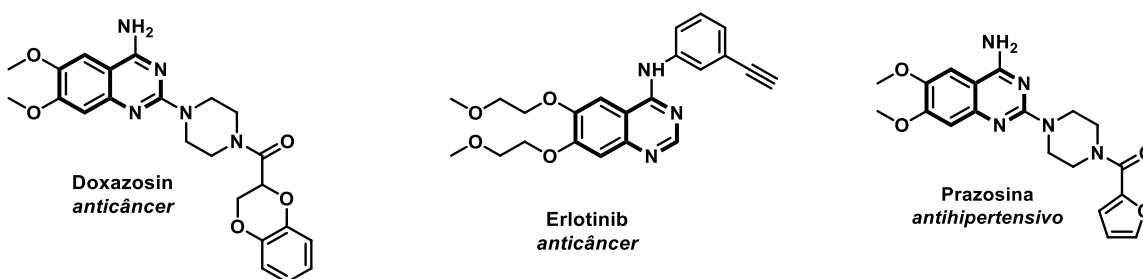


FIGURA 1.7. Exemplos de fármacos contendo quinazolina em suas estruturas.

Em relação às isoquinolinas, vários compostos com atividade biológica já foram isolados e estudados. Dentre as atividades já conhecidas, destacam-se propriedades antitumoral¹⁷, anti-inflamatória¹⁸ e antibacteriana¹⁹. Um exemplo de alcaloide que contém em seu esqueleto essas estruturas são as lamelarinas, isoladas pela primeira vez em 1985 do molusco *Lamellaria sp.* Em geral, todos os alcaloides pertencentes a essa classe possuem uma grande diversidade de atividade biológica e dentre as lamelarinas conhecidas, destaca-se a lamelarina D, um poderoso agente citotóxico.²⁰

Após a descoberta das lamelarinas, centenas de alcaloides contendo pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas em suas estruturas foram isolados da natureza.²¹ Em 2002, a (+)-crispina, um potente agente anticâncer, foi isolada do fungo *Clathrus crispus*.²² Os demais alcaloides descobertos também se

destacam devido suas atividades como inibidores de enzimas do HIV, anticâncer, anti-inflamatória, antibacteriana, entre outros.²³ Na FIGURA 1.8 estão exemplificados alguns desses alcaloides e suas respectivas atividades biológicas.

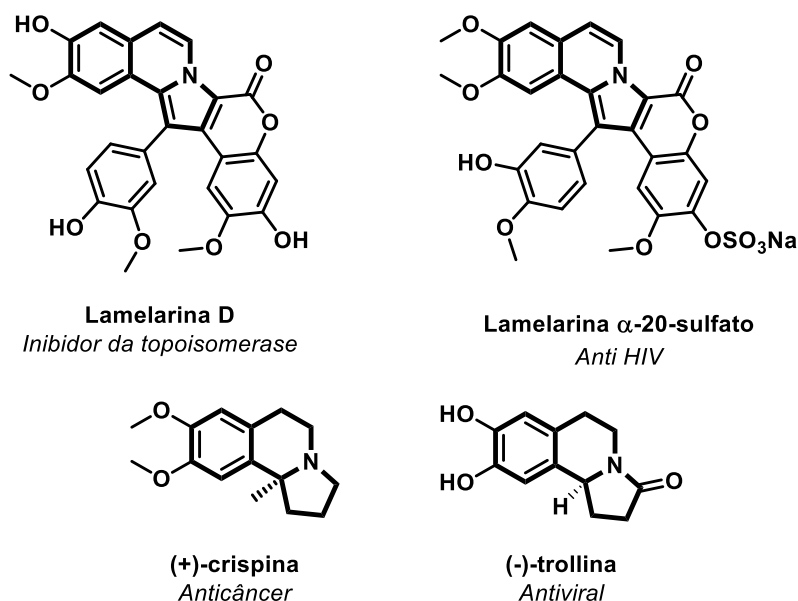


FIGURA 1.8. Exemplos de quinazolininas com atividade biológica.

Devido à ampla variedade de aplicações biológicas, é de grande interesse da química sintética medicinal o estudo de novas rotas para a obtenção de derivados desses alcaloides.

1.3. Reações de funcionalização C-H

As reações de funcionalização C-H emergiram nos últimos anos como uma poderosa ferramenta para a construção de ligações C-C ou C-heteroátomo em apenas uma etapa, uma vez que não é necessário realizar uma funcionalização prévia da ligação, como os métodos clássicos de síntese orgânica (FIGURA 1.9).²⁴

Do ponto de vista da Química Verde, as reações de funcionalização C-H permitem uma maior economia atômica e de etapas, quando comparadas às reações de acoplamento cruzado.²⁵ Além disso, muitos protocolos têm sido

publicados utilizando condições reacionais brandas, como reações em fluxo, fotocatalise e uso de solventes “verdes”.^{26,27}

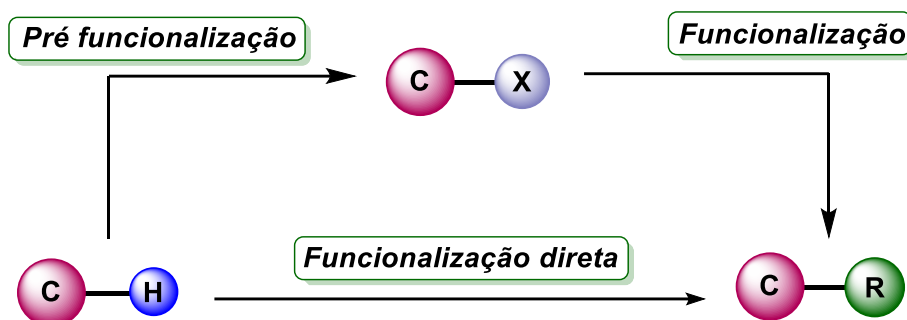


FIGURA 1.9. Representação genérica das reações de funcionalização C-H.

Atualmente, a conversão de ligações C-H a ligações com maior interesse sintético pode ser dividida em dois grupos: reações de funcionalização C-H e ativação C-H. As reações de ativação C-H são realizadas em ligações tidas como inertes e, dessa forma, necessitam de uma coordenação com o catalisador para que a funcionalização ocorra. No caso de reações que utilizam catalisadores metálicos como exemplo, essas reações ocorrem dentro da esfera de coordenação do metal e é formada uma ligação carbono-metal; logo, são chamadas de “*inner-sphere*”. Neste caso, geralmente são utilizados catalisadores de metais de transição - como ródio, rutênio ou irídio - capazes de formar a ligação C-M.²⁸

Já as reações de funcionalização C-H não necessariamente necessitam da etapa de formação de ligação carbono-metal, uma vez que o catalisador pode atuar como um auxiliar para o aumento da reatividade de uma ligação com uma reatividade já intrínseca da mesma. Nesse caso, a própria natureza do substrato pode auxiliar no aumento da reatividade da ligação quando na presença de um catalisador. Portanto, essas reações também podem ocorrer com mecanismos do tipo “*outer-sphere*”.²⁸

Dentre essa classe de reações, destacam-se as reações de funcionalização de alquilaarenos, *N*-heterociclos com um grupo alquila, geralmente uma metila, na posição α -nitrogênio.²⁹ A reatividade privilegiada dessas estruturas se deve ao fato da posição benzílica desses azaarenos ser

ativada pelo anel aromático. A natureza ácida inerente a esses hidrogênios benzílicos facilita a desprotonação e tautomerização, de forma que uma dupla ligação exocíclica nessa posição é formada.³⁰

A FIGURA 1.10 representa um mecanismo genérico para a funcionalização de 2-alkilazaarenos. Inicialmente, a ativação do heterociclo **I** ocorre com o uso de um catalisador, gerando um intermediário do tipo enamina **III**. Após essa etapa, o heterociclo adquire caráter nucleofílico e então pode reagir com diferentes eletrófilos, de forma que o produto **IV** é formado.

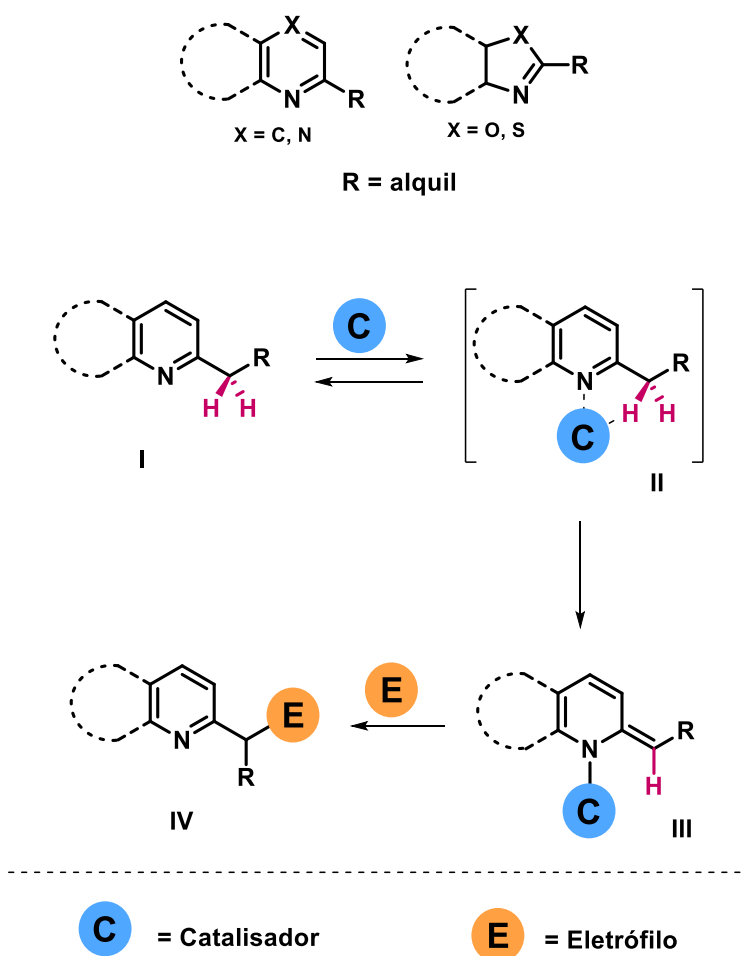


FIGURA 1.10. Esquema geral da funcionalização de alkilazaarenos.

O uso do termo “funcionalização C-H” para definir as reações de funcionalização de alkilazaarenos tem sido alvo de divergência de opiniões na comunidade científica. Nos primeiros trabalhos em que se registram essas transformações, o termo “ativação C-H” era aceito para definir as reações de funcionalização de alkilazaarenos. Após alguns anos, concluiu-se que esse termo não era adequado para especificar essa classe de reações, uma vez que

essas estruturas podem ser consideradas pró-nucleófilos devido à acidez dos hidrogênios benzílicos. Dessa forma, esses heterociclos já são previamente ativados e a ligação carbono-carbono formada parte de um carbono C(sp³)-H previamente ativado. Atualmente, apesar de ainda gerar discussões acerca do termo correto, utiliza-se apenas “funcionalização C-H” para especificar reações de adição de azaarenos a diferentes eletrófilos.

Independente da nomenclatura aceita para classificar essas reações, essa estratégia se caracteriza por ser um método simples e eficiente para a funcionalização de heterociclos, possibilitando um aumento da complexidade estrutural dessas moléculas em uma única etapa reacional. Além da reatividade, os alquilazaarenos são de custo acessível, disponíveis a partir de fontes comerciais ou mesmo sintetizados facilmente em laboratório. Essas características refletem em uma metodologia com alta economia de etapas.³¹

Dentre os heterociclos nitrogenados utilizados nesse tipo de transformação, as 2-metilquinolinas têm sido extensivamente estudadas e a funcionalização dessa estrutura já foi relatada utilizando diferentes sistemas catalíticos. Em alguns casos, a posição benzílica das 2-metilquinolinas pode ser ativada mesmo na ausência de um catalisador.³²

Nos últimos anos, metodologias variadas foram utilizadas para a funcionalização desses heterociclos, como reações catalisadas por iodo³³, catálise cooperativa³⁴, reações utilizando catalisadores recicláveis³⁵, reações fotoquímicas³⁶, dentre outras. Entretanto, até o início deste trabalho não havia sido descrita uma metodologia para a funcionalização C-H de metilquinazolinas.

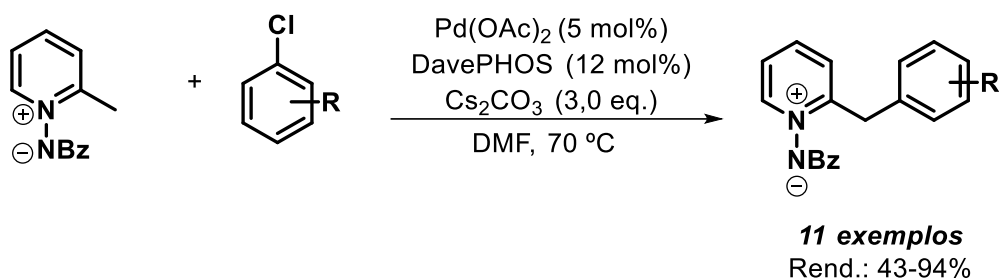
1.3.1 Catálise com ácidos de Lewis

O uso de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis é o meio mais utilizado para promover a formação dessa dupla ligação exocíclica.³⁷

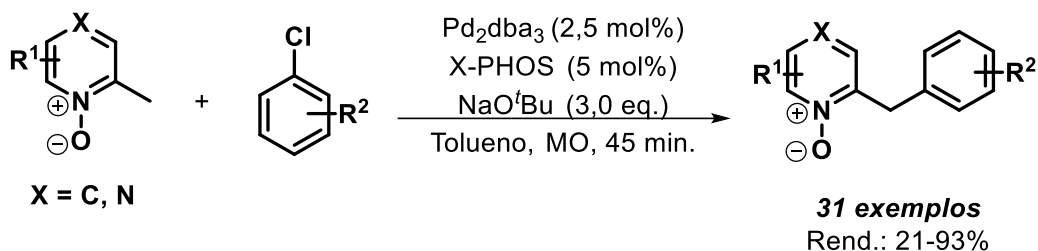
Os primeiros trabalhos realizando a funcionalização da posição benzílica de azaarenos utilizavam substratos pré-ativados para a formação do intermediário enamina, *N*-óxidos ou azaarenos contendo grupos de saída e sais de paládio como catalisadores. No ESQUEMA 1.1 são exemplificados dois desses trabalhos pioneiros. Monsseau e colaboradores empregaram sais de

piridínio para realizar a benzilação de 2-metilpiridinas catalisada por uma combinação de Pd(OAc)₂ e DavePHOS (ESQUEMA 1.1a).³⁸ Schipper *et al.* descreveram em 2009 a arilação de N-óxidos de picolina utilizando Pd₂dba₃ e X-Phos sob irradiação de micro-ondas (MO) (ESQUEMA 1.1b).³⁹

a) Monsseau *et al.*



b) Schipper *et al.*



ESQUEMA 1.1. Primeiros registros da funcionalização de azaarenos.

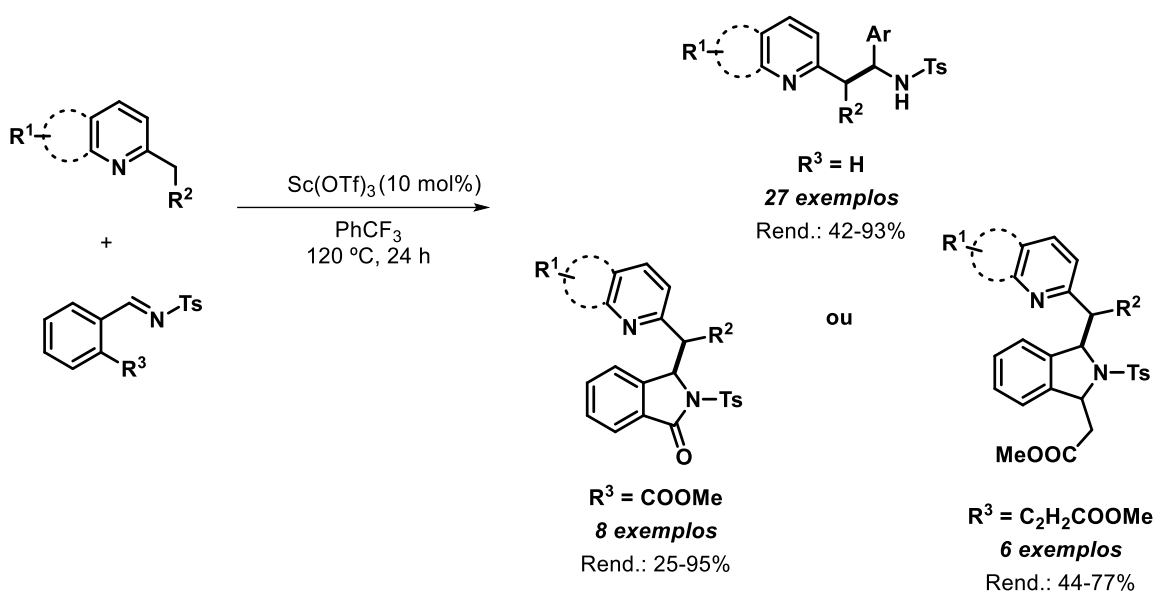
Os trabalhos apresentados acima foram essenciais para despertar o interesse de diversos grupos de pesquisa para o estudo da reatividade de azaarenos. Desde esses registros, vários sistemas catalíticos e condições reacionais já foram utilizados para esse tipo de transformação e algumas delas serão descritas a seguir.

1.3.1.1 Adição a compostos carbonílicos

As reações de adição de azaarenos a compostos carbonílicos foram bastante estudadas nos últimos dez anos. A partir da reatividade observada ao se utilizar cetonas, aldeídos ou iminas juntamente com azaarenos,

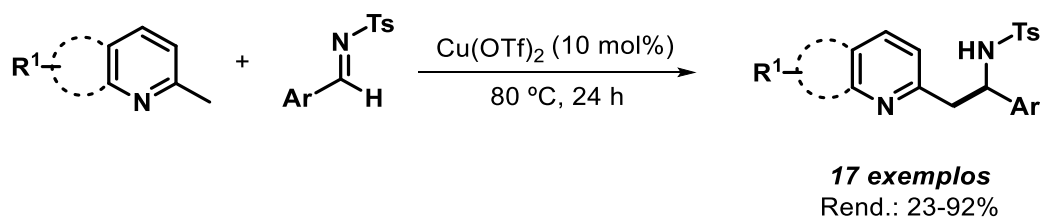
a reatividade desses compostos foi melhor compreendida e, posteriormente, utilizada para as mais diversas transformações.

Em 2010, Qian e colaboradores reportaram o uso de sulfonilaldiminas para a funcionalização de 2,6-lutidinas empregando como catalisador o triflato de escândio. Quando foram utilizadas arilaldiminas *orto*-substituídas, a funcionalização da posição benzílica seguida de uma ciclização intramolecular forneceu derivados de isoindolinonas e isoindolinas com rendimentos de moderados a ótimos. A metodologia também foi utilizada para realizar a funcionalização de 2-metilpiridinas e 2-metilquinolinas (ESQUEMA 1.2).⁴⁰



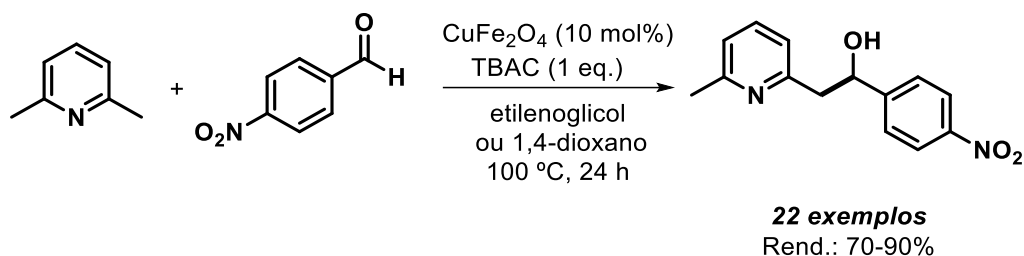
ESQUEMA 1.2. Adição 1,2 de azaarenos a iminas.

Dois anos após, Komai *et al.* desenvolveram uma metodologia para realizar a mesma transformação entre 2-metilpiridinas e sulfonilaldiminas sem solvente utilizando 10 mol% de triflato de cobre. Os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a excelentes (ESQUEMA 1.3).⁴¹



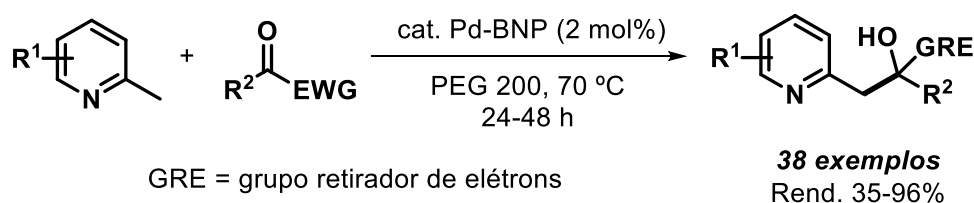
ESQUEMA 1.3. Adição de metilquinolinas e metilpiridinas a iminas.

Em 2015, Wang reportou a primeira funcionalização de C(sp³)-H de azaarenos utilizando catalisadores magneticamente recuperáveis. Neste caso, foi utilizado 10 mol% de um catalisador de ferrita de cobre para realizar a adição 1,2 de 2,6-lutidinas a benzaldeídos. Além disso, foi possível utilizar o mesmo catalisador por 4 ciclos sem que houvesse perda da atividade catalítica (ESQUEMA 1.4).⁴²

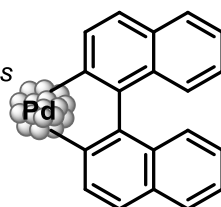


ESQUEMA 1.4. Adição de lutidinas a benzaldeídos.

Por fim, Parveen e colaboradores publicaram em 2019 um estudo utilizando apenas 2 mol% de um catalisador reutilizável de nanopartículas de paládio para realizar a funcionalização de 2-alkilquinolinas com cetonas ativadas. Os autores sintetizaram 38 exemplos com rendimentos de moderados a excelentes, além de ser possível reutilizar o catalisador em 5 ciclos sem que houvesse diminuição do rendimento reacional (ESQUEMA 1.5).⁴³



Pd-BNP:
(Nanopartículas suportadas
de Pd-binaftil)

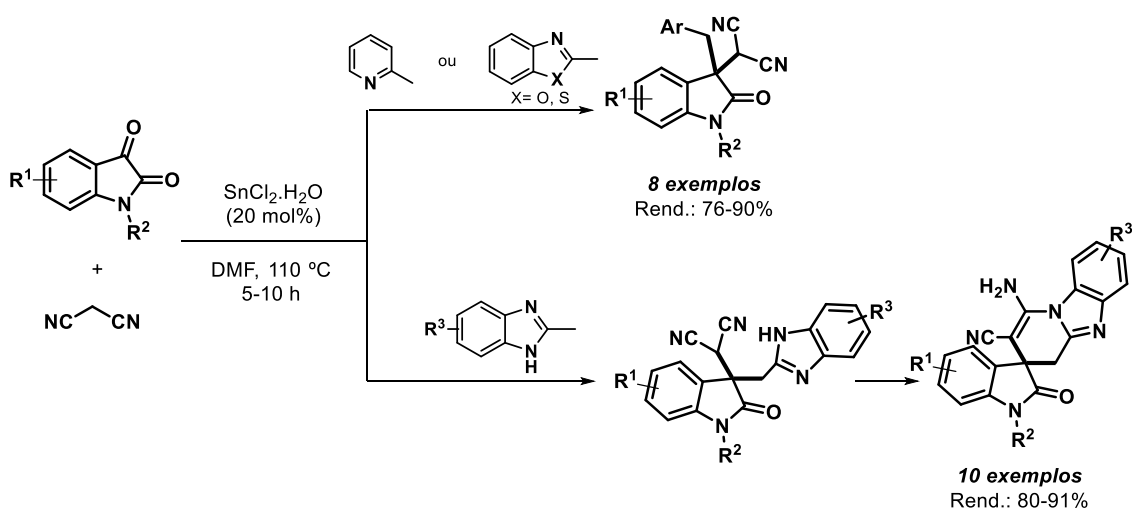


ESQUEMA 1.5. Adição de metilpiridinas a cetonas.

1.3.1.2 Reações multicomponente

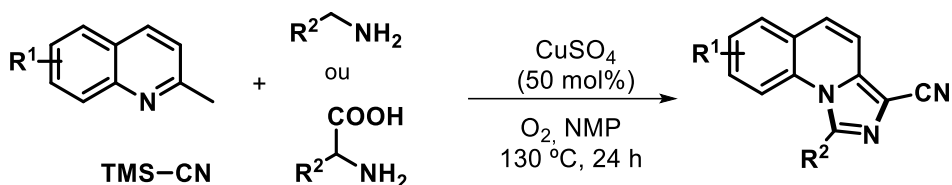
Outra classe de reações que têm atraído atenção para a funcionalização de alquilzaareno são as reações multicomponente (RMC), uma vez que essa estratégia permite que várias reações sequenciais ocorram de maneira *one-pot*.

Chavan *et al.* demonstraram a aplicabilidade das reações multicomponente empregando funcionalização C-H de azaareno através de reações dominó de Knoevenagel – Michael empregando cloreto de estanho como catalisador, isatinas, malononitrilas e diferentes alquilzaareno. Ao se utilizar metilbenzimidazóis, uma posterior ciclização intramolecular fornece os produtos do tipo spiro (ESQUEMA 1.6).⁴⁴



ESQUEMA 1.6. RMC através da adição de alquilzaareno a isatinas.

Em 2018, Feng e colaboradores utilizaram 2-metilquinolinas, TMSCN e alquilaminas ou aminoácidos para realizar uma reação multicomponente catalisada por sulfato de cobre visando a síntese de imidazo[1,5-a]quinolinas. Nesse caso, a oxidação do Cu(II) a Cu(III) permite a funcionalização da metila seguida de uma ciclização intramolecular (ESQUEMA 1.7).⁴⁵

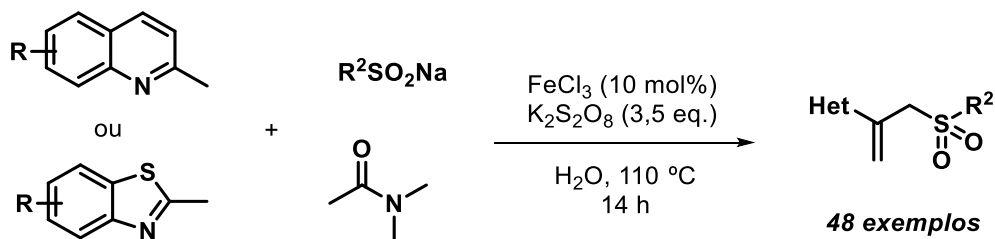


25 exemplos

Rend.: 38-99%

ESQUEMA 1.7. RMC entre metilquinolinas, TMSCN e aminas.

No mesmo ano, Xiao *et al.* desenvolveram uma metodologia para a síntese de sulfonas alílicas empregando cloreto férrico como catalisador. Neste caso, foram utilizados 2-metilquinolina ou 2-metilbenzotiazol, sulfinato sódico e dimetilacetamida como componentes da reação, que forneceu produtos com rendimentos de 17% a 95% (ESQUEMA 1.8).⁴⁶



48 exemplos

Rend.: 17-95%

Het = quinolina ou benzotiazol

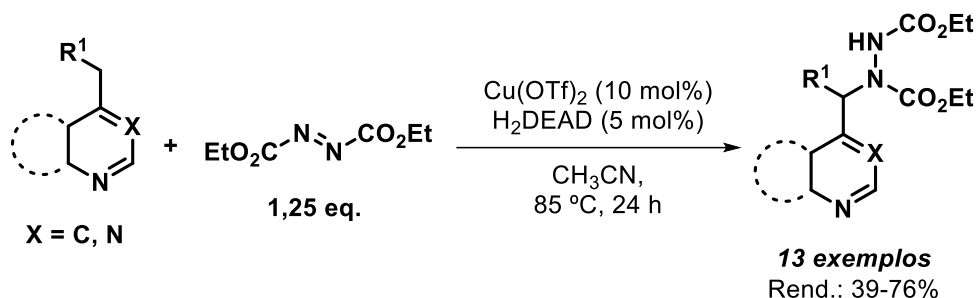
ESQUEMA 1.8. RMC para a síntese de sulfonas alílicas.

1.3.1.3 Aaminação

Outra classe muito estudada são as reações de aaminação. Recentemente, os estudos envolvendo esse tipo de transformação empregando funcionalização C-H de azaarenos têm avançado e as metodologias desenvolvidas têm se tornado mais brandas e seletivas.

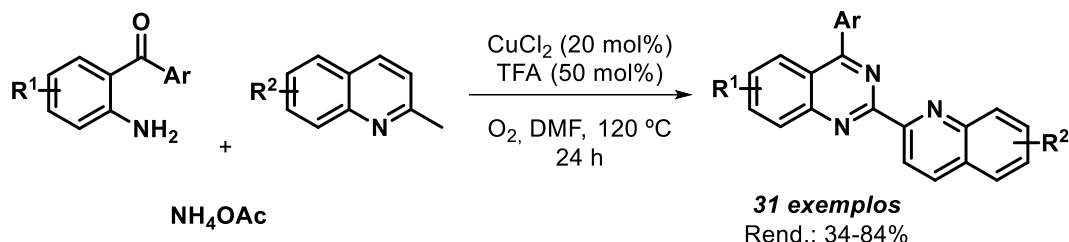
Bentley *et al.* utilizaram $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador para promover a aaminação de posições benzílicas de alquilazaarenos. Foi possível observar nesse estudo que a funcionalização ocorria de forma altamente seletiva mesmo na presença de outras ligações C-H com energias de dissociação similares, o que foi atribuído à atividade catalítica do ácido de Lewis. Apesar dos autores não

sugerirem uma mecanismo reacional, experimentos realizados pelo grupo sugerem que a reação ocorre de forma radicalar, em que um radical no nitrogênio do DEAD é formado através de abstração de hidrogênio (ESQUEMA 1.9).⁴⁷



ESQUEMA 1.9. Aminoação de alquilazaarenos catalisada por cobre.

Liang *et al.* reportaram em 2019 a síntese de derivados de quinazolininas através da oxidação e posterior aminoação da ligação C(sp³)-H de 2-metilquinolinas. A oxidação se procedeu fazendo uso de um catalisador de CuCl₂ em meio ácido na presença de oxigênio molecular como agente oxidante (ESQUEMA 1.10).⁴⁸



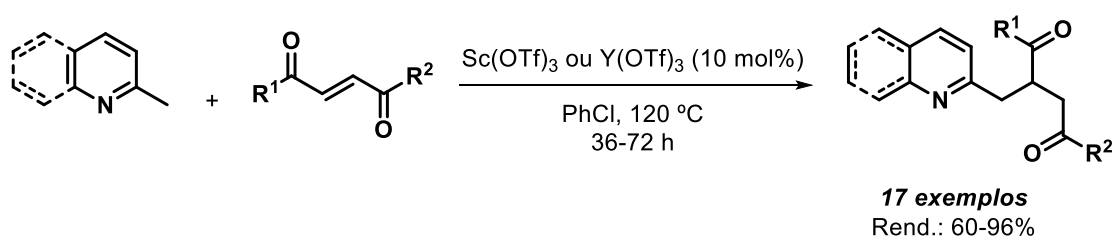
ESQUEMA 1.10. Aminoação de 2-metilquinolinas para a síntese de quinazolininas.

1.3.1.4 Adição conjugada

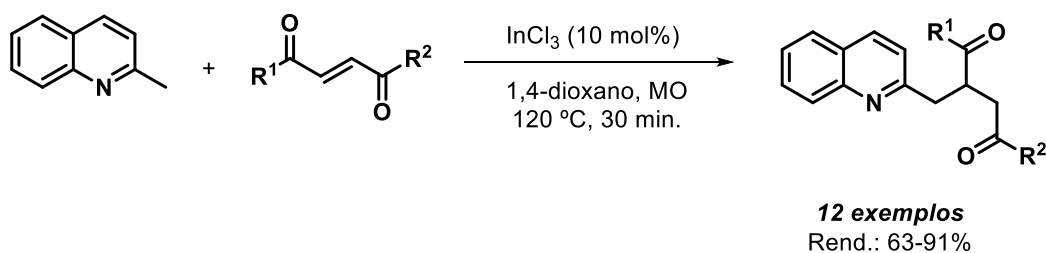
O eletrófilo mais utilizado para realizar funcionalização C-H de azaarenos via reações de adição conjugada são as cetonas α,β -insaturadas e diversos grupos já aprimoraram as metodologias existentes para essa transformação. Komai e colaboradores reportaram a adição de 2-metilpiridinas à cetonas α,β -insaturadas utilizando triflato de escândio ou ítrio como catalisadores (ESQUEMA 1.11a). O escopo reacional também foi avaliado utilizando outros azaarenos, como 1-metilisquinolinas, 2-metilfenantrolinas e 1-

metilisoaxazóis.⁴⁹ Após o trabalho de Komai, outros metais foram utilizados para realizar a adição de 2-metilpiridinas e 2-metilquinolinas a cetonas α,β -insaturadas. Chatterjee *et al.* descreveram a reação de 2-metilquinolinas e (*E*)-1,4-difenilbut-2-eno-1,4-dionas na presença de 10 mol% de InCl_3 em 1,4-dioxano sob irradiação de micro-ondas (ESQUEMA 1.11b).⁵⁰ No mesmo ano, Jamal *et al.* descreveram a adição 1,4 de 2-metilquinolinas a chalconas empregando CoCl_2 como catalisador (ESQUEMA 1.11c).⁵¹

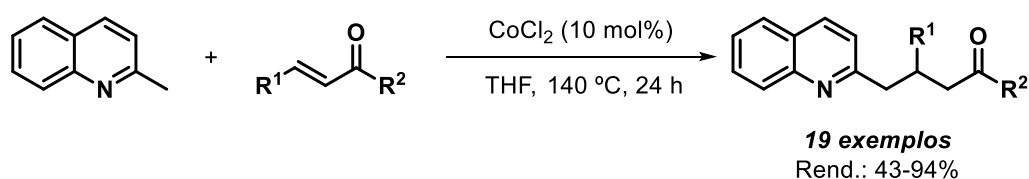
a) Komai *et al.* (2013)



b) Chatterjee *et al.* (2014)

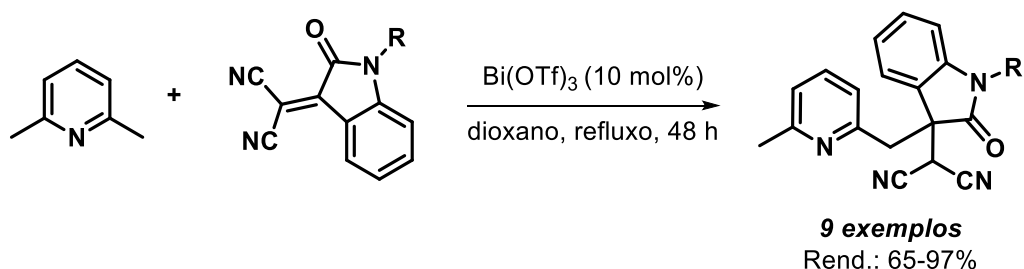


c) Jamal *et al.* (2014)



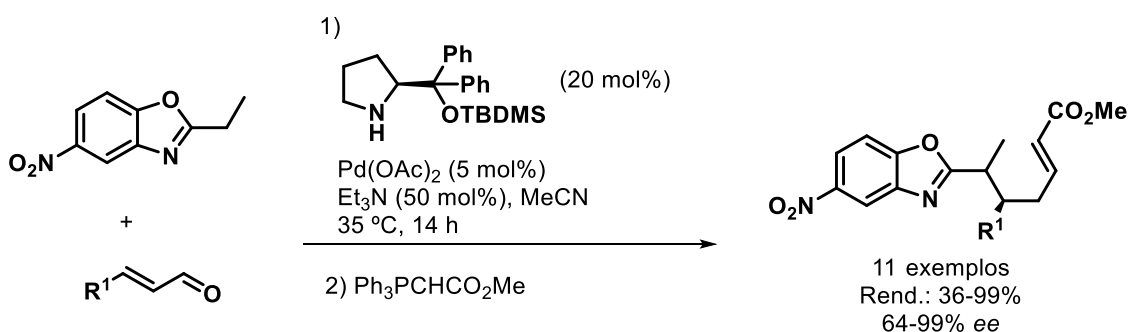
ESQUEMA 1.11. Adição de azaarenos a cetonas α,β -insaturadas utilizando ácidos de Lewis.

Além de 2-metilquinolinas e cetonas α,β -insaturadas, Lu e colaboradores utilizaram sua metodologia para realizar a funcionalização de metilpiridinas com derivados de malononitrilas e $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ como catalisador (ESQUEMA 1.12).⁵²



ESQUEMA 1.12. Adição de derivados de azaarenos à malononitrilas utilizando ácidos de Lewis.

Meazza *et al.* realizaram a adição conjugada enantiosseletiva de alquilbenzoxazóis a aldeídos α,β -insaturados. Nesse caso, o catalisador de ácido de Lewis ativa o azaareno, enquanto o organocatalisador derivado da prolina ativa o aldeído formando o íon imínio. Foram obtidos 11 exemplos com rendimentos de moderados a excelentes e excessos enantioméricos (*ee*) de bons a excelentes (ESQUEMA 1.13).⁵³



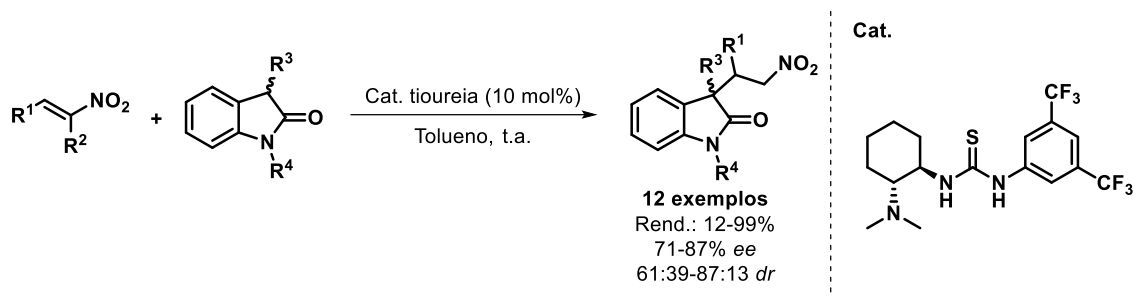
ESQUEMA 1.13. Funcionalização enantiosseletiva de benzoxazóis através da adição conjugada a aldeídos α,β -insaturados.

Mesmo tendo sido alvo de estudo de diversos grupos de pesquisa nos últimos anos, uma grande variedade de heterociclos ainda não teve sua reatividade explorada frente a essas reações de funcionalização C-H. Como exemplos desses heterociclos, podem ser citados alguns derivados de isoquinolinas e as quinazolininas substituídas na posição 4, que até o presente momento não se encontram registros de seu uso na literatura.

1.4. Nitroalcenos

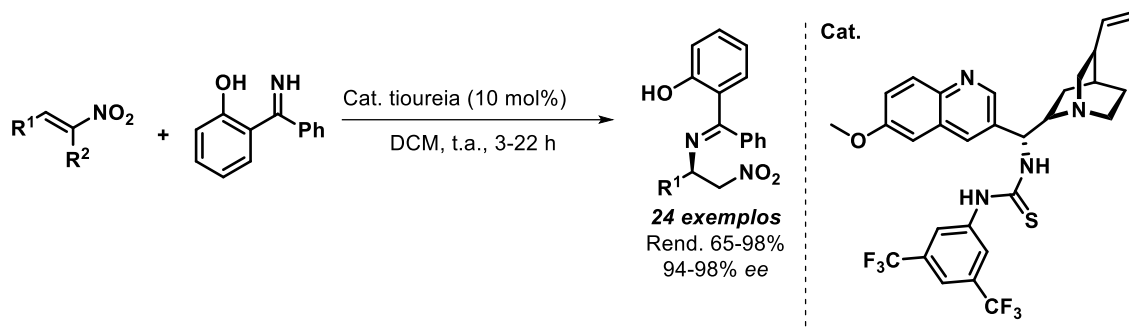
Os nitroalcenos são reagentes muito versáteis em síntese orgânica, sendo utilizados em diversas reações, além de serem utilizados como blocos construtores de moléculas com potencial bioativo.⁵⁴ Em relação às reações de adição conjugada, os nitroalcenos são ótimos eletrófilos, ou aceptores de Michael, uma vez que a alta eletronegatividade do grupo nitro gera uma densidade de carga parcialmente positiva no carbono na posição beta. Isso o torna suscetível a sofrer reações de adição por doadores de Michael.^{55, 56,57}

As reações de adição conjugada a nitroalcenos já foram estudadas em diversos contextos. Em 2014, Reiter *et al.* realizaram a síntese de oxindóis substituídos através da adição de Michael de oxindóis a nitroestirenos organocatalisada. Foi utilizado o catalisador de Takemoto, resultando em bons rendimentos e excessos enantioméricos (ESQUEMA 1.14).⁵⁸



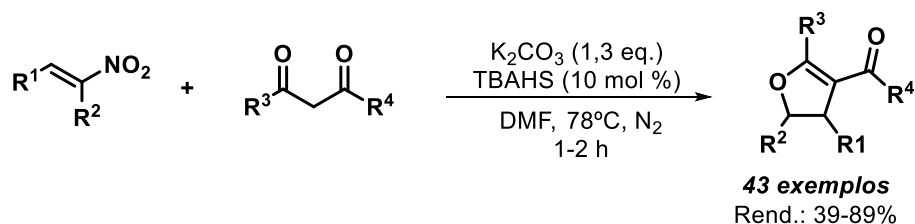
ESQUEMA 1.14. Adição de Michael organocatalisada de oxindóis a nitroestirenos.

Recentemente, Guerrero-Corella e colaboradores utilizaram nitroalcenos para realizar a adição de aza-Michael organocatalisada de o-iminofenóis a β -nitroestirenos (ESQUEMA 1.15).⁵⁹



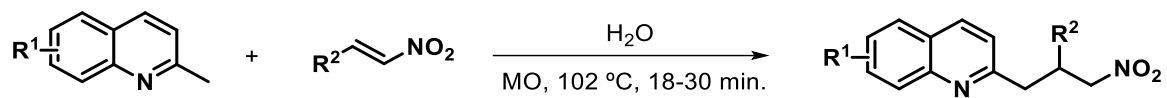
ESQUEMA 1.15. Síntese de iminas substituídas através da adição de Michael organocatalisada.

Além disso, muitos compostos contendo o grupo nitro em sua estrutura podem sofrer reações subseqüentes para conversão a outros grupos funcionais orgânicos ou atuar como um grupo de saída. Por exemplo, Wang *et al.* descreveram recentemente a reação tandem de adição de Michael/ciclização/eliminação entre nitroestirenos e compostos 1,3-dicarbonílicos. Após eliminação de NO_2 foram obtidos diidrofuranos com rendimentos de moderados a excelentes (ESQUEMA 1.16).⁶⁰



ESQUEMA 1.16. Síntese de diidrofuranos através da adição de 1,3-dicarbonílicos a nitroalcenos.

Além disso, nitroestirenos também já foram utilizados para realizar reações de funcionalização C-H de azaarenos, como é o caso da metodologia descrita por Rao,⁶¹ em que foi realizada a adição 1,4 de 2-metilquinolinas a nitroestirenos utilizando água como solvente e sem a utilização de catalisadores, obtendo-se então o produto da adição de Michael (ESQUEMA 1.17).



12 exemplos
 Rend.: 60-85%

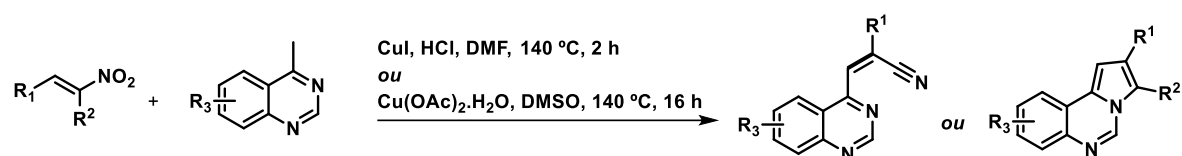
ESQUEMA 1.17. Adição de Michael de 2-metilquinolinas ao trans- β -nitroestirenos.

2. OBJETIVOS

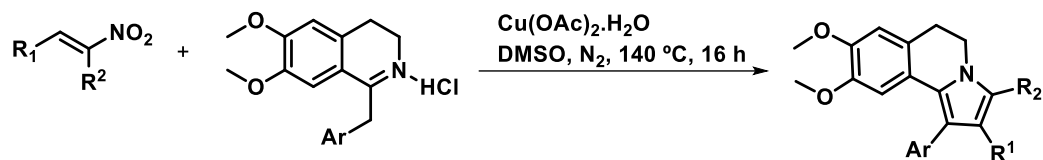
Os objetivos gerais desse trabalho consistiam no estudo de reações de funcionalização de alquilzaarenos, bem como a avaliação da atividade biológica dos compostos obtidos frente a diferentes doenças parasitárias.

Especificamente, os objetivos foram:

1) estudar reações de funcionalização C(sp³)-H de 4-metilquinazolininas a fim de sintetizar derivados com maior diversidade estrutural.



2) estudar a síntese de pirroloisoquinolinas a partir da reação entre nitroestirenos e derivados de papaverina.



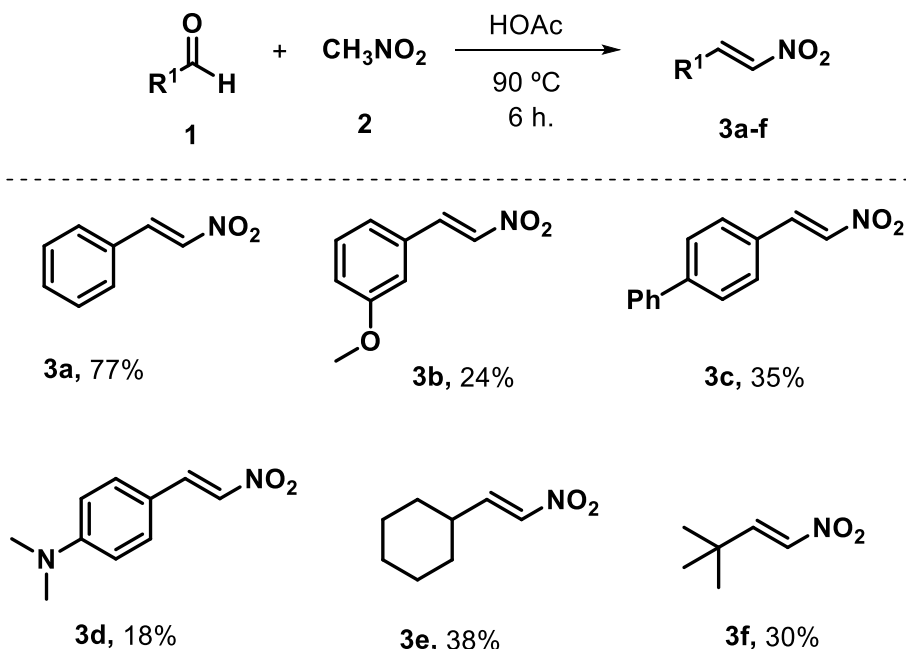
3) avaliar a atividade antiparasitária dos compostos sintetizados a fim de contribuir com estudos de relação estrutura-atividade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese dos materiais de partida

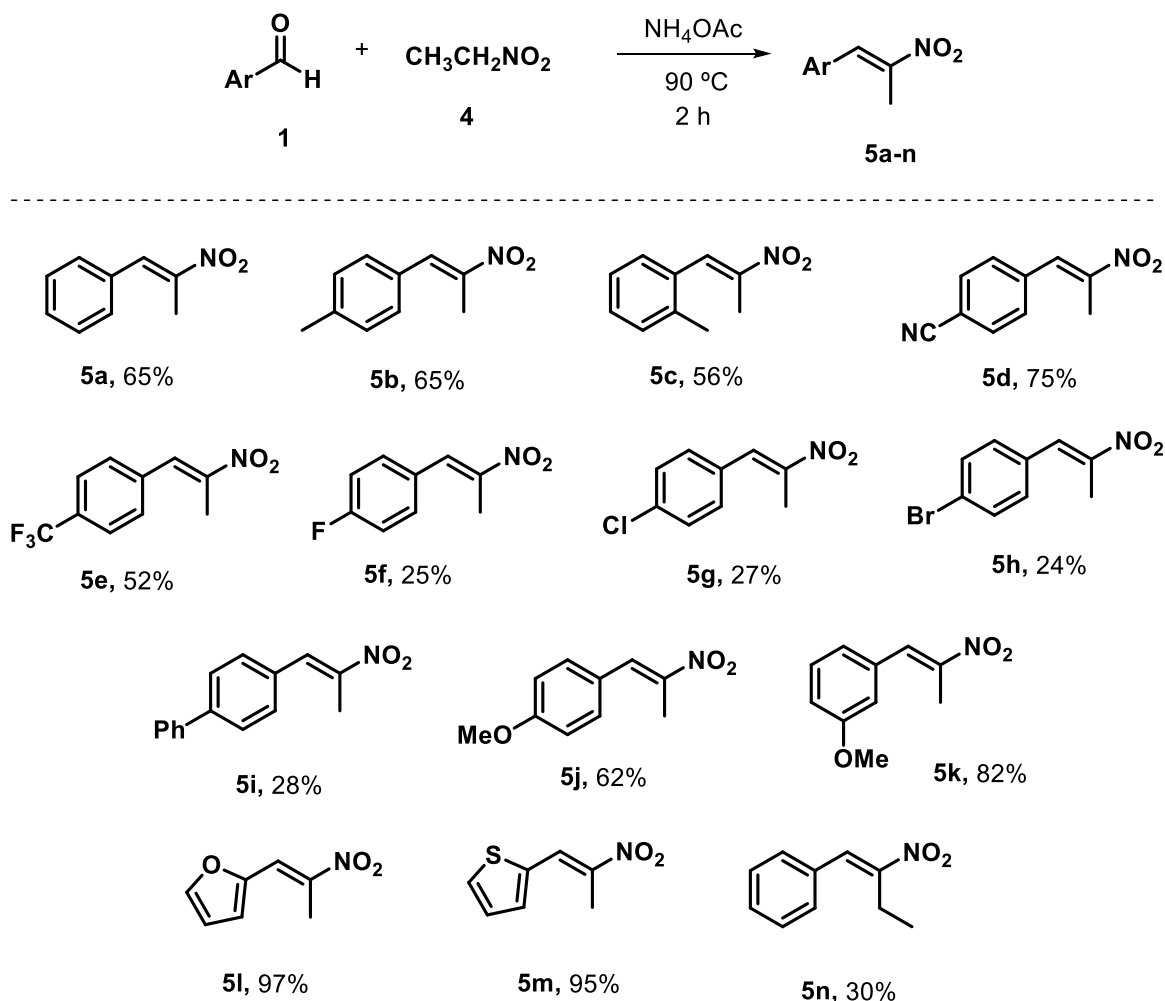
3.1.1 Síntese das nitroolefinas

O estudo das reações de funcionalização C(sp³)-H se iniciou com a síntese dos materiais de partida necessários para a reação. Os nitroestirenos utilizados no trabalho foram em parte obtidos no acervo de compostos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN), portanto já encontravam-se prontos para uso. As nitroolefinas **3a-f** foram sintetizadas de acordo com metodologia previamente descrita na literatura⁶² e obtidas com rendimentos de 18% a 77%. A grande variação de rendimento apresentada deve-se ao nível de pureza em que os materiais de partida se encontravam, sendo inviável realizar etapas de purificação, como destilação, devido à quantidade disponível no momento da síntese (ESQUEMA 3.1).



ESQUEMA 3.1. Síntese das nitroolefinas.

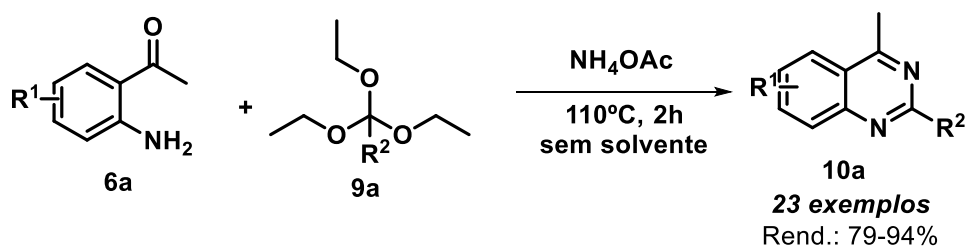
A mesma metodologia foi empregada para a síntese dos derivados substituídos de β -nitroestirenos; entretanto, os produtos não foram obtidos com rendimentos satisfatórios. Dessa forma, para a síntese desses derivados foi utilizada outra metodologia previamente descrita na literatura, utilizando benzaldeídos, e acetato de amônio e nitroetano como solvente e reagente.⁶³ Os produtos **5a-n** foram obtidos com rendimentos de 24-97% (ESQUEMA 3.2).



ESQUEMA 3.2. Síntese dos β -nitroestirenos α -substituídos.

3.1.2 Síntese das quinazolininas

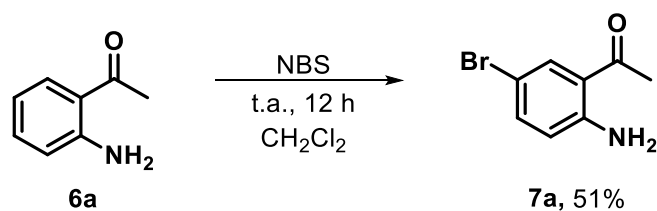
Para a síntese das 4-metilquinazolininas foi empregada uma metodologia já descrita previamente por Bhat,⁶⁴ que utiliza 2'-aminoacetofenonas, ortoésteres e acetato de amônio (ESQUEMA 3.3).



ESQUEMA 3.3. Síntese de 4-metilquinazolininas descritas na literatura por Bhat.

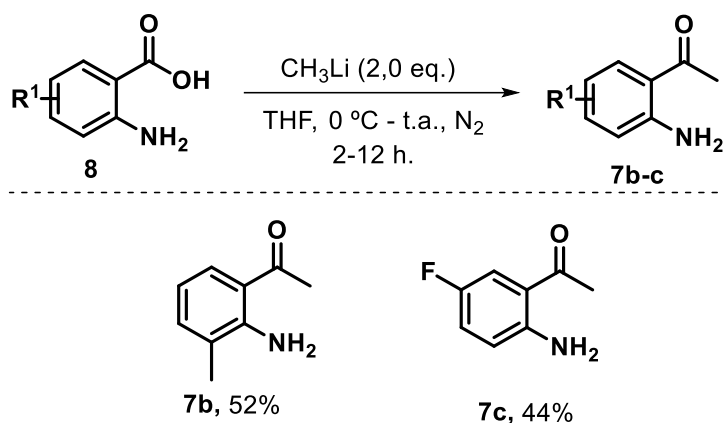
Para a síntese das 2'-aminoacetofenonas não comerciais, foram empregadas duas metodologias distintas.

A aminoacetofenona **6a**, obtida através de fontes comerciais, foi submetida à reação de bromação de com NBS para a obtenção de seu derivado bromado **7a**, conforme mostra o ESQUEMA 3.4. A metodologia utilizada para essa reação foi descrita por Devine.⁶⁵



ESQUEMA 3.4. Bromação da 2'-aminoacetofenona.

Já para a síntese das demais 2'-aminoacetofenonas, foi realizada a metilação de ácidos antranílicos com metil lítio, obtendo os produtos **7b** e **7c** com rendimentos de 52 e 44%, respectivamente. Uma vez que trata-se de uma reação altamente exotérmica, o metil lítio foi adicionado lentamente a 0°C e, após a adição completa, a mistura foi aquecida à temperatura ambiente. (ESQUEMA 3.5).⁶⁶



ESQUEMA 3.5. Síntese de 2'-aminoacetofenonas.

De posse dos materiais de partida, a metodologia de Bhat⁵⁹ foi testada, entretanto, não foi possível atingir os mesmos rendimentos reportados na literatura (TABELA 3.1, entrada 1). A reação então foi otimizada utilizando irradiação de micro-ondas, como mostra a TABELA 3.1. A reação foi realizada em micro-ondas na mesma temperatura utilizada em aquecimento convencional; nesse caso, observou-se um aumento no rendimento (TABELA 3.1, entrada 2). Alterando-se o tempo da reação de 40 minutos para 90 minutos, observou-se um ligeiro aumento do rendimento para 72% (TABELA 3.1, entrada 3). Em seguida, variou-se a temperatura da reação, sendo que a 130 °C resultou em um aumento significativo do rendimento (TABELA 3.1, entrada 4), ao passo que a 150 °C resultou em um decréscimo (TABELA 3.1, entrada 5).

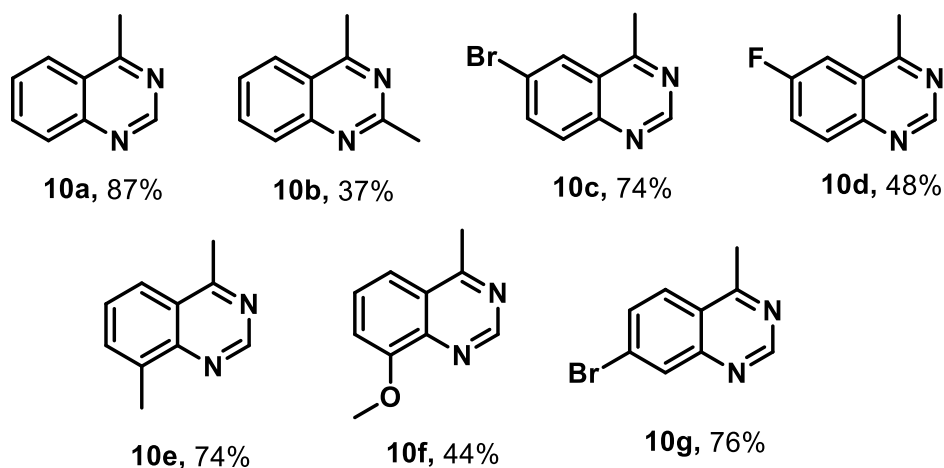
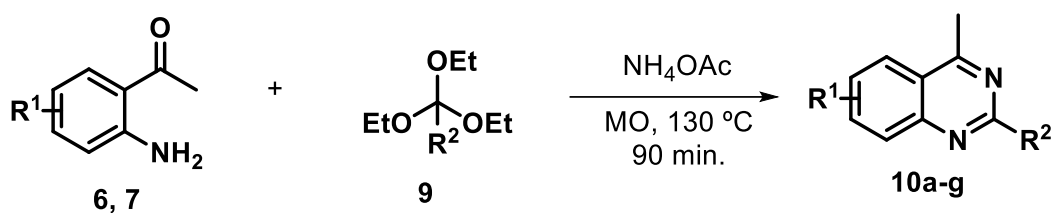
Como alternativa também foi testada a reação promovida por mecanoquímica.⁶⁷ As reações no moinho de bolas foram realizadas utilizando tanto reatores de carbeto de tungstênio como de aço-inox.⁶⁸ A reação utilizando o reator de carbeto de tungstênio resultou em apenas traços do produto (TABELA 3.1, entrada 6), enquanto o uso do reator de aço-inox resultou em um rendimento de 10% (TABELA 3.1, entrada 5). Devido aos resultados não satisfatórios utilizando o moinho, prosseguiu-se o estudo utilizando micro-ondas a 130 °C, por 90 minutos, conforme TABELA 3.1, entrada 4.

TABELA 3.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-metilquinazolininas.

Entrada	Tempo (h)	T (°C)	Rend. ^a (%)
1	30 ^b	110	47
2	0,67	110	65
3	1,5	110	72
4	1,5	130	87
5	1,5	150	64
6	2,5 ^c	-	traços
7	2,5 ^c	-	10

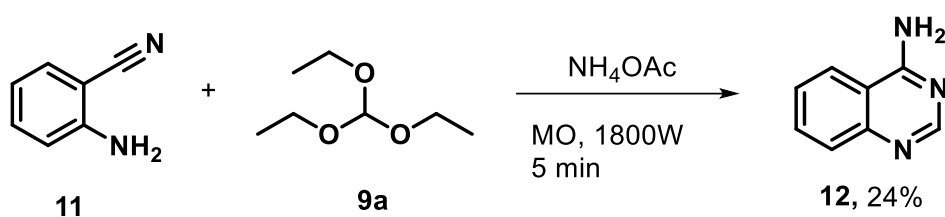
* Condições reacionais: 2'-aminoacetofefona (0,3 mmol), ortoformiato de trietila (0,45 mmol), NH₄OAc (0,45 mmol). ^a Rendimento isolado. ^b Aquecimento convencional. ^c Realizado no moinho de bolas, com reator de aço-inox, em um total de 10 ciclos (10 min. de agitação + 5 min. de pausa = 1 ciclo).

Após essa otimização, foram sintetizadas sete 4-metilquinazolininas com rendimentos de 37% a 87%, conforme descrito no ESQUEMA 3.6.



ESQUEMA 3.6. Síntese de 4-metilquinazolininas.

Já a 4-aminoquinazolina **12** foi sintetizada empregando a metodologia descrita por Rad-Moghadam⁶⁹, utilizando 2-aminobenzotrila, ortoformiato de trietila e acetato de amônio. O produto foi obtido com 24% de rendimento, conforme ESQUEMA 3.7.

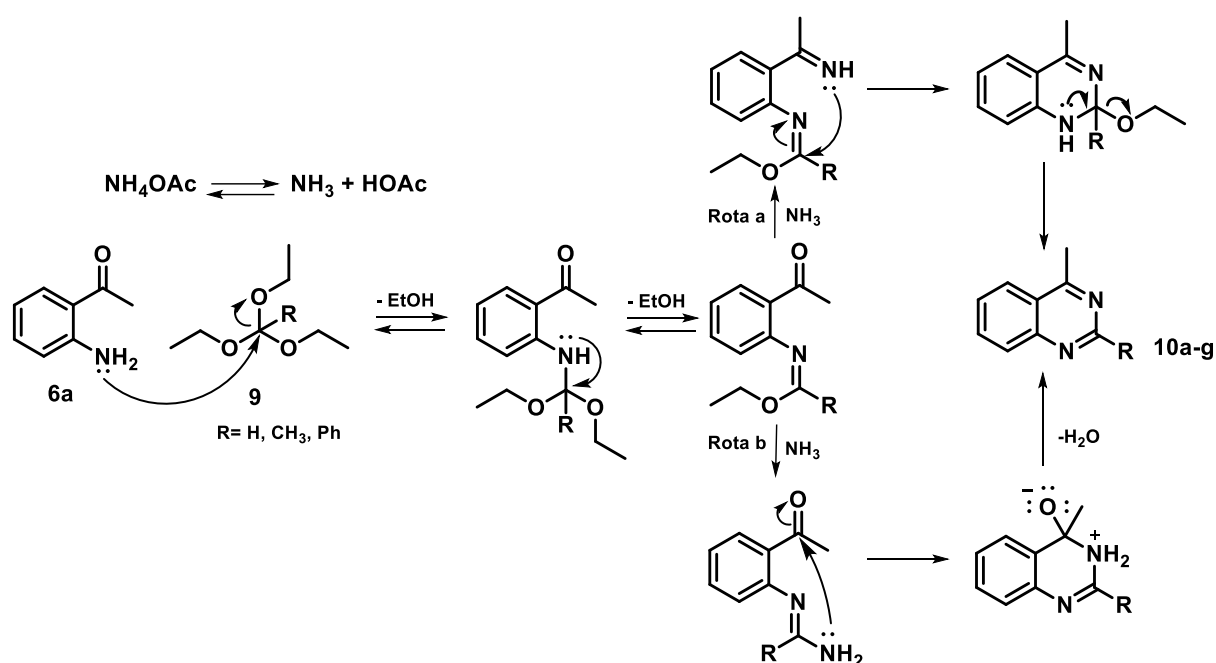


ESQUEMA 3.7. Síntese da 4-aminoquinazolinina **12**.

Segundo o mecanismo descrito,⁶⁴ a reação ocorre através do ataque nucleofílico da amina ao ortoéster, eliminando duas moléculas de etanol e formando o intermediário imidato. Então, existem dois caminhos possíveis para a reação, ambos levando à formação dos produtos **10a-g**.

Seguindo pela rota a, ocorre o ataque da amônia à carbonila, formando uma imina, seguida de uma adição nucleofílica ao carbono sp^2 do imidato, levando à ciclização e posterior aromatização através da eliminação de uma molécula de etanol.

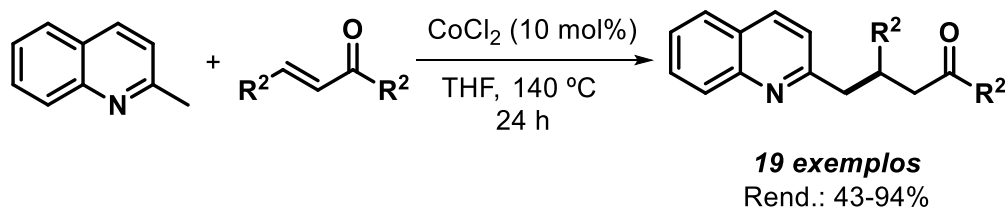
Já na rota b, a adição nucleofílica da molécula de amônia ocorre na porção imidato, levando ao intermediário amidina. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio à carbonila, levando à ciclização e posterior aromatização com eliminação de uma molécula de água (ESQUEMA 3.8).



ESQUEMA 3.8. Mecanismo de formação dos produtos **10a-g**.

3.1 Síntese de quinazolin-acrilonitrilas

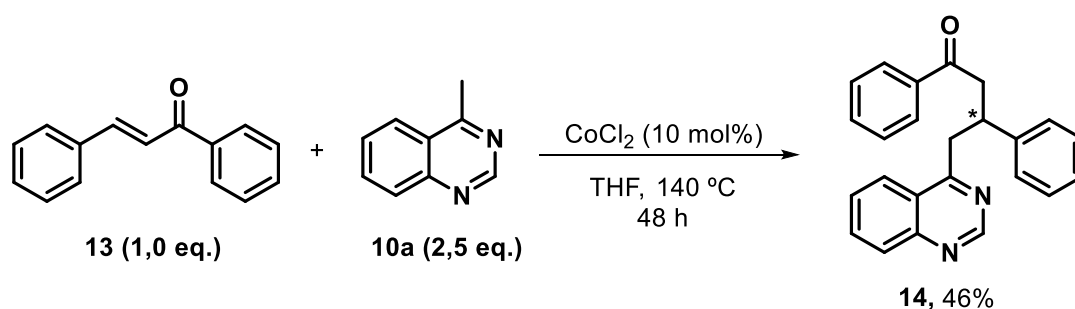
O estudo da funcionalização das 4-metilquinazolininas iniciou-se baseando-se no trabalho de Jamal *et al.*⁴⁷, em que os autores utilizam sais de cobalto para realizar a adição 1,4 de 2-metilquinolinas à chalconas. Dentre as variadas condições testadas no trabalho, o melhor resultado foi obtido utilizando 10 mol% de cloreto de cobalto em THF a 140 °C, por 24 h, conforme mostrado no ESQUEMA 3.9.



ESQUEMA 3.9. Adição de Michael de 2-metilquinolinas à chalconas descrita por Jamal.

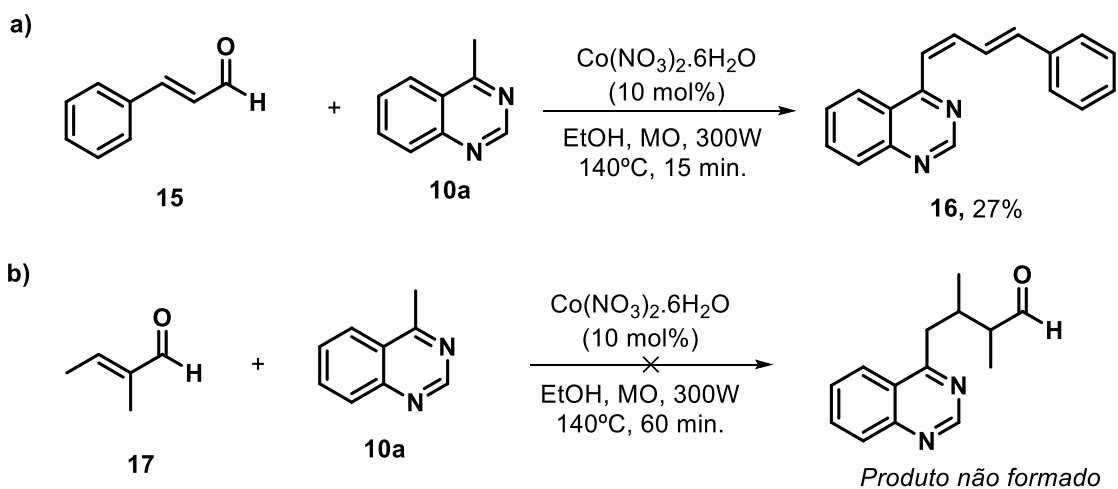
Visto que não havia sido encontrado na literatura nenhum registro acerca da funcionalização C(sp³)-H de quinazolinas, deu-se início ao estudo da funcionalização de 4-metilquinazolinas.

Inicialmente, foi utilizada a chalcona **13** como acceptor de Michael e o aduto de Michael **14** foi obtido com 46% de rendimento ao utilizar as mesmas condições descritas por Jamal⁴⁷ (ESQUEMA 3.10).



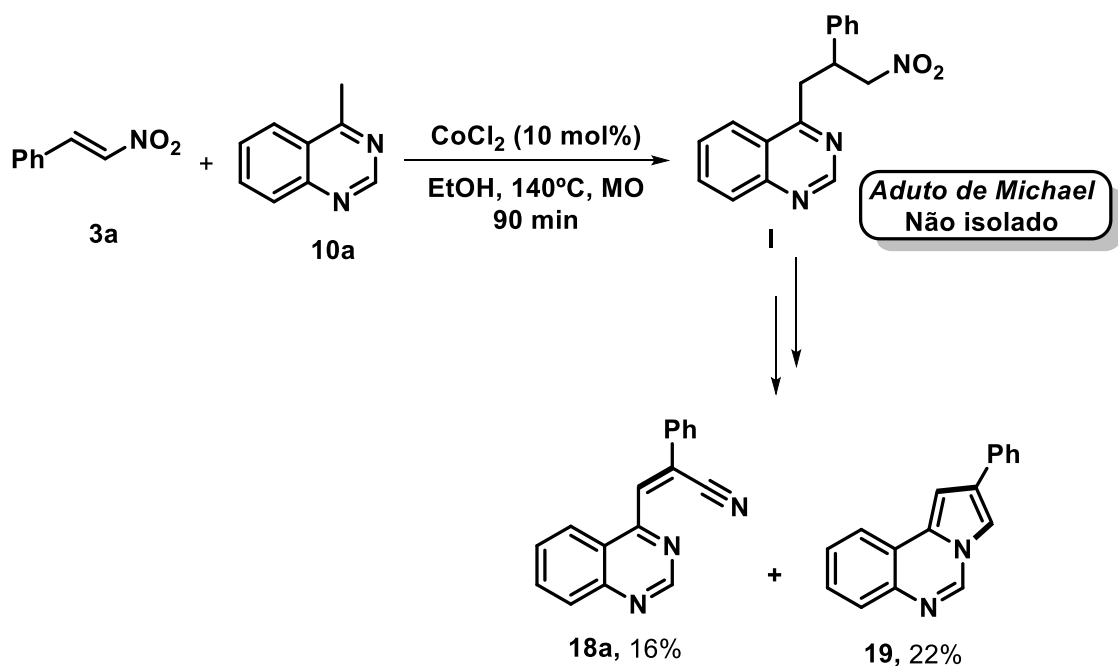
ESQUEMA 3.10. Adição de Michael de 4-metilquinazolinas a chalconas.

Visando métodos mais verdes, as reações subsequentes foram realizadas sob aquecimento por micro-ondas, e o solvente THF foi substituído por etanol. Com o objetivo de se obter melhores resultados em relação à funcionalização C-H das 4-metilquinazolinas, a metodologia adaptada do trabalho de Jamal⁴⁷ foi avaliada com outros aceptores de Michael, como aldeídos α,β -insaturados e nitroalcenos. Ao se utilizar o cinamaldeído **15**, foi observado o produto **16**, resultante da adição 1,2 da 4-metilquinazolina **10a** ao cinamaldeído, seguida de desidratação (ESQUEMA 3.11a). Já ao se utilizar o aldeído tíglico **17**, a reação resultou em uma complexa mistura de produtos através da análise de CCD, não sendo possível isolar o produto desejado (ESQUEMA 3.11b).



ESQUEMA 3.11. Avaliação de diferentes aceptores de Michael.

Quando foi utilizado o *trans*- β -nitroestireno **3a**, não foi possível observar a formação do aduto de Michael. Em vez disso, foram isolados dois novos produtos, a acilonitrila **18a**, com rendimento de 16%, e a pirroloquinazolina **19**, com rendimento de 26%, como mostra o ESQUEMA 3.12.



ESQUEMA 3.12. Resultados preliminares da reação de adição conjugada da 4-metilquinazolina ao *trans*- β -nitroestireno.

Os novos produtos **18a** e **19** foram caracterizados utilizando métodos espectroscópicos. Além disso, foi realizada a análise do composto **18a** por cristalografia de raio-X, em que a configuração *Z* da dupla ligação foi confirmada, conforme FIGURA 3.1.⁷⁰

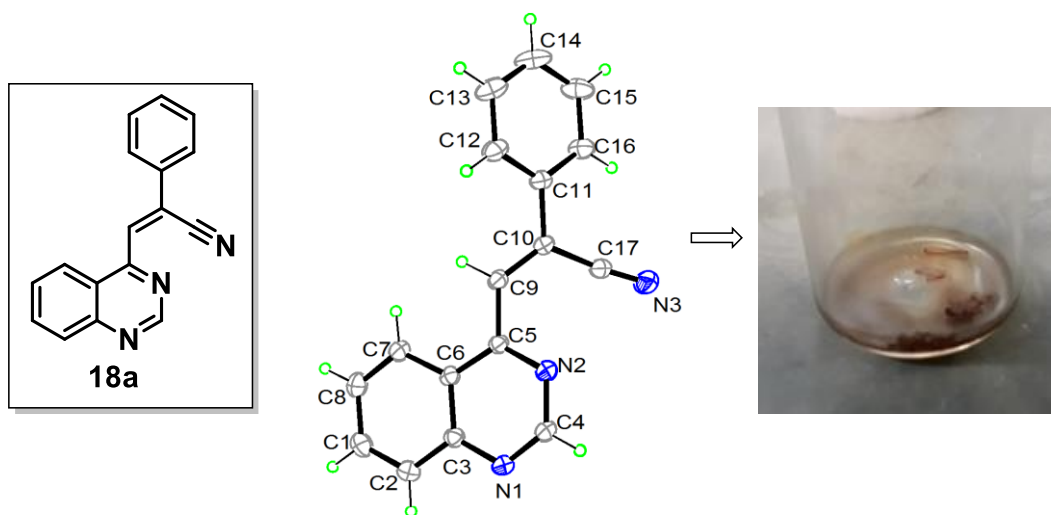


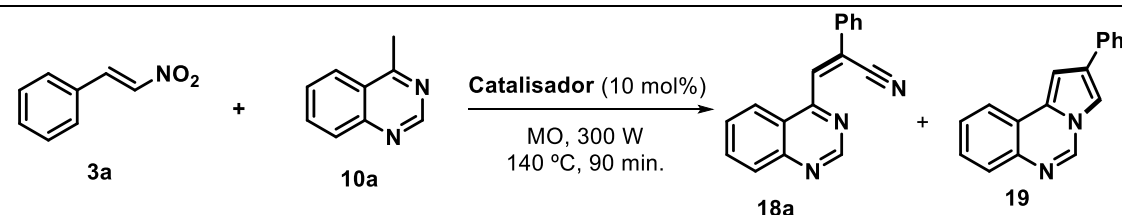
FIGURA 3.1. Estrutura de raio-X do composto **18a**.

Como se tratava de um produto novo, o mecanismo reacional foi estudado durante o projeto e os resultados serão apresentados ao final dessa seção. Além disso, foi feita uma busca na literatura a fim de se obter mais informações sobre outras metodologias similares. Uma vez que não foram encontrados relatos parecidos com a reação recém-descoberta, a pesquisa realizada encorajou o estudo da otimização das condições reacionais para a funcionalização da 4-metilquinazolina.

O estudo da otimização das condições reacionais se iniciou utilizando o *trans*- β -nitroestireno **3a** e a 4-metilquinazolina **10a** como substratos. Inicialmente, vários ácidos de Lewis foram avaliados e as reações foram realizadas utilizando etanol como solvente sob irradiação de micro-ondas. Ao utilizar 10 mol% de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, traços do produto **18a** foram obtidos, além de 26% da pirroloquinazolina **19** (TABELA 3.2, entrada 1). A reação também foi realizada à temperatura ambiente, porém apenas traços dos produtos puderam ser observados através da CCD (TABELA 3.2, entrada 2).

Continuando com a avaliação dos catalisadores ácidos de Lewis, o uso de outros sais de cobalto, como $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e CoCl_2 , não resultou em uma melhora no rendimento do produto **18a** (TABELA 3.2, entradas 3 e 4). Outros metais, como ferro, níquel, prata e estanho também foram avaliados quanto à sua atividade catalítica nesta transformação, porém esses catalisadores resultaram em baixos rendimentos do produto **18a** (TABELA 3.2, entradas 5-9). Ao utilizar $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, um pequeno aumento no rendimento dos produtos foi observado (TABELA 3.2, entrada 10). Ao utilizar $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, não foi observado aumento no rendimento (TABELA 3.2, entrada 11). Dessa forma, o melhor resultado obtido na avaliação inicial de catalisador foi utilizando $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, conforme entrada 10 da TABELA 3.2.

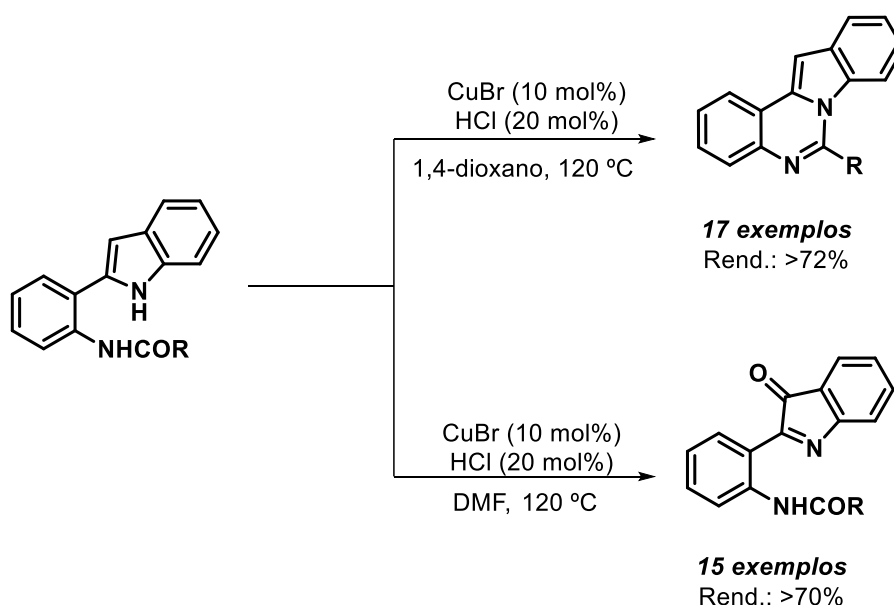
TABELA 3.2. Avaliação dos ácidos de Lewis.



Entrada ^a	Catalisador	Rend. 18a (%) ^b	Rend. 19 (%) ^b
1	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	traços	26
2 ^c	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	-	traços
3	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	traços	27
4	CoCl_2	16	22
5	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	-	23
6	NiBr_2	-	13
7	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	-	7
8	AgNO_3	traços	13
9	SnCl_2	-	11
10	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	13	32
11	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-	20

^a Condições reacionais: **3a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), catalisador (0,015 mmol, 10 mol%), etanol (0,5 mL). ^b Rendimento isolado. ^c A reação foi realizada à temperatura ambiente por 48 h.

Em 2018, Guo e colaboradores reportaram o uso de uma combinação de sais de cobre e ácidos de Brønsted para realizar reações de oxigenação de indóis e uma ciclização intramolecular para obtenção de pirroloquinazolininas, conforme exemplificado no ESQUEMA 3.13.⁷¹ Neste trabalho, os autores sugerem que a combinação dos catalisadores ácidos promove um aumento no rendimento e a presença de ácido clorídrico facilita a eliminação de água para a formação dos produtos. Como um dos produtos obtidos era similar a um dos produtos formados na reação sendo estudada, esse trabalho foi utilizado como base para as posteriores otimizações.



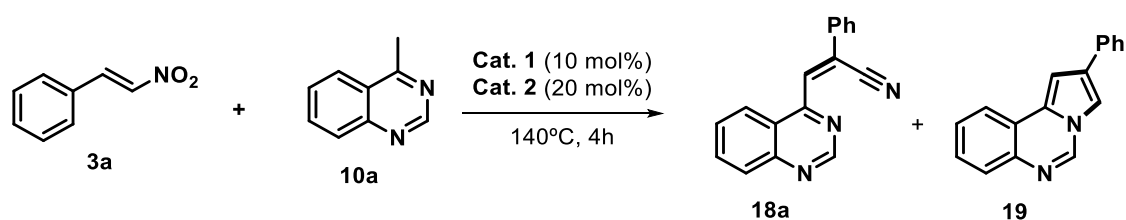
ESQUEMA 3.13. Síntese de pirroloquinazolininas utilizando CuBr e HCl como catalisadores.

Baseado no trabalho no Guo *et al.*, foi utilizada uma combinação de 10 mol% de Cu(OAc)₂ e 20 mol% de uma solução 0,5 M de HCl, etanol como solvente em aquecimento convencional (TABELA 3.3, entrada 1). Após 4 horas de reação, foram obtidos 26% e 25% dos produtos **18a** e **19**, respectivamente. A mesma reação foi realizada sem a presença de HCl e após 24 horas em aquecimento convencional, não foram obtidos os produtos desejados (TABELA 3.3, entrada 2). A reação foi então realizada utilizando o mesmo sistema utilizado por Guo *et al.*, em que foram empregados 10 mol% de CuBr e 20 mol% de HCl 0,5M em 1,4-dioxano ou DMF como solvente. Ao utilizar 1,4-dioxano como

solvente, o rendimento dos produtos permaneceu baixo (TABELA 3.3, entrada 3); porém, ao utilizar DMF como solvente, houve um aumento significativo do rendimento do produto **18a** (TABELA 3.3, entrada 4). Uma vez que a utilização de sais de Cu(I) possibilitou uma melhora significativa no rendimento do produto **18a**, foi então realizada uma avaliação de diferentes sais de Cu(I). O uso de CuCl como catalisador não resultou em aumento no rendimento de **18a** (TABELA 3.3, entrada 5), já o uso de CuI resultou em um pequeno aumento no rendimento de **18a** (TABELA 3.3, entrada 6). Dessa forma, o sal de cobre escolhido para dar continuidade aos estudos de otimização foi o CuI.

Após a escolha do ácido de Lewis, foi realizada uma pequena avaliação de ácidos de Brønsted. O uso de soluções 0,5 M de H₂SO₄, HOAc, *p*-TSA, TFA ou TfOH resultou em uma pequena diminuição do rendimento de **18a**, conforme TABELA 3.3, entradas 7 a 11. Portanto, os catalisadores ácidos de Lewis e Brønsted escolhidos para dar prosseguimento ao estudo foram CuI e HCl, respectivamente. O uso de 20 mol% de CuI e 40 mol% de HCl resultou em um decréscimo do rendimento (TABELA 3.3, entrada 12), bem como o uso de 10 mol% de CuI e 40 mol% de HCl (TABELA 3.3, entrada 13).

TABELA 3.3. Otimização de catalisadores



Entrada ^a	Cat. 1	Cat. 2 ^b	Solvente	Rend. 18a (%) ^c	Rend. 19 (%) ^c
1	Cu(OAc) ₂	HCl	EtOH	26	25
2 ^d	Cu(OAc) ₂	-	EtOH	-	-
3	CuBr	HCl	1,4-dioxano	16	16
4	CuBr	HCl	DMF	56	10
5	CuCl	HCl	DMF	53	38
6	CuI	HCl	DMF	62	22
7	CuI	H ₂ SO ₄	DMF	33	14
8	CuI	HOAc	DMF	34	12
9	CuI	<i>p</i> -TSA	DMF	32	12
10	CuI	TFA	DMF	43	13
11	CuI	TfOH	DMF	30	13
12 ^e	CuI	HCl	DMF	24	21
13 ^f	CuI	HCl	DMF	20	11

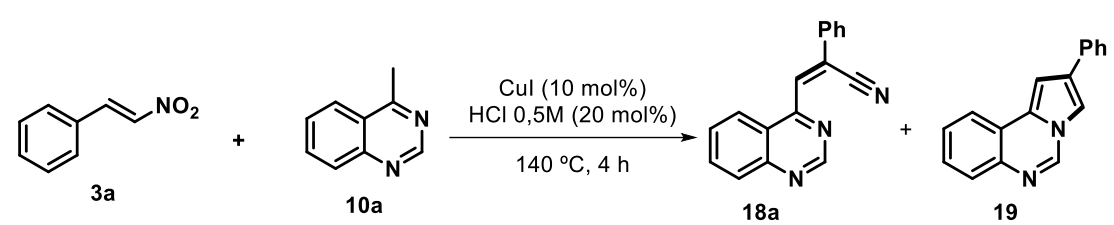
^a Condições reacionais: **3a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), solvente (0,5 mL), tubo selado. ^b Soluções de 0,5 mol.L⁻¹ ^c Rendimento isolado. ^d t = 24 h. ^e 20 mol% de CuI e 40 mol% de HCl 0,5 M. ^f 10 mol% de CuI e 40 mol% de HCl 0,5 M.

Após a otimização dos catalisadores utilizados, outros parâmetros reacionais foram avaliados, como solventes, temperatura, concentração e tempo reacional.

Com o objetivo de se utilizar solventes verdes, de acordo com o guia da GSK,⁷² uma avaliação de outros solventes polares apróticos foi realizada. A utilização de DMAc resultou em uma pequena diminuição no rendimento de **18a**, conforme TABELA 3.4, entrada 1. O uso de solventes como

DMSO, DMI e THF resultou em um baixo rendimento de **18a** (TABELA 3.4, entradas 2-4). Ao utilizar-se DMC, MeCN, tolueno e DMPU, apenas traços de ambos os produtos foram observados (TABELA 3.4, entradas 5-8); já quando foram utilizados AcOEt e anisol como solventes, não foi observada reação (TABELA 3.4, entradas 9-10).

TABELA 3.4. Avaliação de solventes.



Entrada ^a	Solvente	Rend. 18a (%) ^b	Rend. 19 (%) ^b
1	DMAc	52	14
2	DMSO	10	22
3	DMI	14	traços
4	THF	26	14
5	DMC	traços	traços
6	MeCN	traços	traços
7	Tolueno	traços	traços
8	DMPU	traços	traços
9	AcOEt	-	-
10	Anisol	-	-

^a Condições reacionais: **3a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), CuI (10 mol%), HCl 0,5M (20 mol%), solvente (0,5 mL), tubo selado. ^b Rendimento isolado.

Por fim, foram avaliados outros parâmetros reacionais, que constam na TABELA 3.5. Inicialmente, a reação foi realizada em diferentes concentrações. Comparada com a condição anterior que consta na TABELA 3.5, entrada 1, a realização da reação em um meio diluído não resultou em mudança no rendimento do produto (TABELA 3.5, entrada 2); entretanto, ao utilizar-se um meio mais concentrado, foi observado um decréscimo significativo do

rendimento do produto (TABELA 3.5, entrada 3). Ao realizar a reação a 160 °C e 120 °C foi observado um decréscimo do rendimento da reação (TABELA 3.5, entradas 4-5). Com o objetivo de diminuir a carga catalítica utilizada, a reação foi realizada utilizando 5 mol% de CuI, porém, não tendo sido observada variação no rendimento (TABELA 3.5, entrada 6); já a utilização de 5 mol% de HCl 0,5 M acarretou na diminuição do rendimento de **18a** (TABELA 3.5, entrada 7). Um pequeno aumento no rendimento do produto **18a** foi observado ao utilizar-se 10 mol% de CuI e 10 mol% de HCl 0,5 M (TABELA 3.5, entrada 8). A utilização de micro-ondas como fonte de aquecimento resultou em um decréscimo no rendimento (TABELA 3.5, entrada 9), bem como a utilização de 3,0 equivalentes da 4-metilquinazolina (**10a**) (TABELA 3.5, entrada 10).

Dessa forma, a condição selecionada para dar continuidade aos estudos foi utilizando 10 mol% de CuI, 10 mol% de HCl 0,5 M em DMF a 140 °C por 2 horas (TABELA 3.5, entrada 8).

TABELA 3.5. Avaliação de outros parâmetros reacionais.

Entrada ^a	T (°C)	C (mol.L ⁻¹)	CuI (mol%)	HCl (mol%)	Rend. 18a (%) ^b	Rend. 19 (%) ^b
1	140	0,3	10	20	62	22
2	140	0,1	10	20	61	traços
3	140	0,5	10	20	21	22
4	160	0,3	10	20	32	16
5	120	0,3	10	20	43	5
6	140	0,3	5	20	61	traços
7	140	0,3	10	5	56	traços
8^c	140	0,3	10	10	71	traços
9 ^d	140	0,3	10	20	40	16
10 ^e	140	0,3	10	20	62	traços

^a Condições reacionais: **3a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), DMF (0,5 mL), tubo selado. ^b Rendimento isolado. ^c A reação foi realizada utilizando 10 mol% de HCl 0,5M por 2 horas. ^d A reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas, a 300 W e 140 °C por 15 minutos. ^e A reação foi realizada utilizando 3,0 equivalentes de **10a**.

De posse da condição reacional ótima, o escopo reacional da metodologia foi avaliado. Foram utilizados β-nitroestirenos e 4-metilquinazolinás contendo diferentes substituintes (ESQUEMA 3.14).

Iniciando com o escopo de β-nitroestirenos, bons rendimentos foram obtidos ao utilizar-se β-nitroestirenos com substituintes alquílicos, como *p*-CH₃ e *p*-^tBu (**18b** e **18d**), e um leve decréscimo no rendimento foi observado ao se utilizar *o*-CH₃ (**18c**). Substituintes arila (**18e**) e halogênios (**18f-18g**) forneceram os produtos desejados com rendimentos de moderados a bons,

assim como β -nitroestirenos substituídos com grupos doadores de elétrons (**18i-18j**). O uso de nitroestireno com substituinte amina resultou em um decréscimo do rendimento, devido à possibilidade de complexação do catalisador utilizado e o grupamento amina (**18k**).

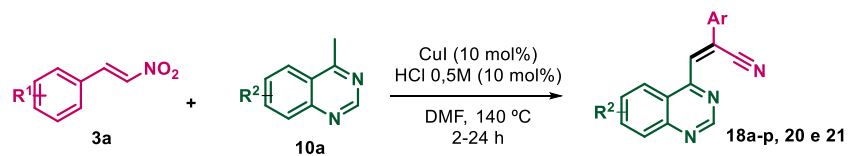
Quando foram utilizados β -nitroestirenos contendo grupos retiradores fortes de elétrons e heteroaromáticos à temperatura de 140°C apenas traços dos produtos foram obtidos, além de ser observada a formação de diferentes frações na reação ao acompanhá-la através de CCD; provavelmente, houve a decomposição do material de partida devido à alta temperatura. Dessa forma, essas reações foram realizadas a uma temperatura de 120°C e, após 24 horas de aquecimentos, foi possível obter os produtos **18n** e **18o** com rendimentos de baixos a moderados. Entretanto, apenas traços dos produtos foram observados quando foram utilizados os substituintes *p*-CN e *p*-NO₂.

Outra limitação observada na metodologia refere-se ao uso de nitroolefinas com substituintes alquílicos. Neste caso, somente traços dos produtos **18p** e **18q** foram observados.

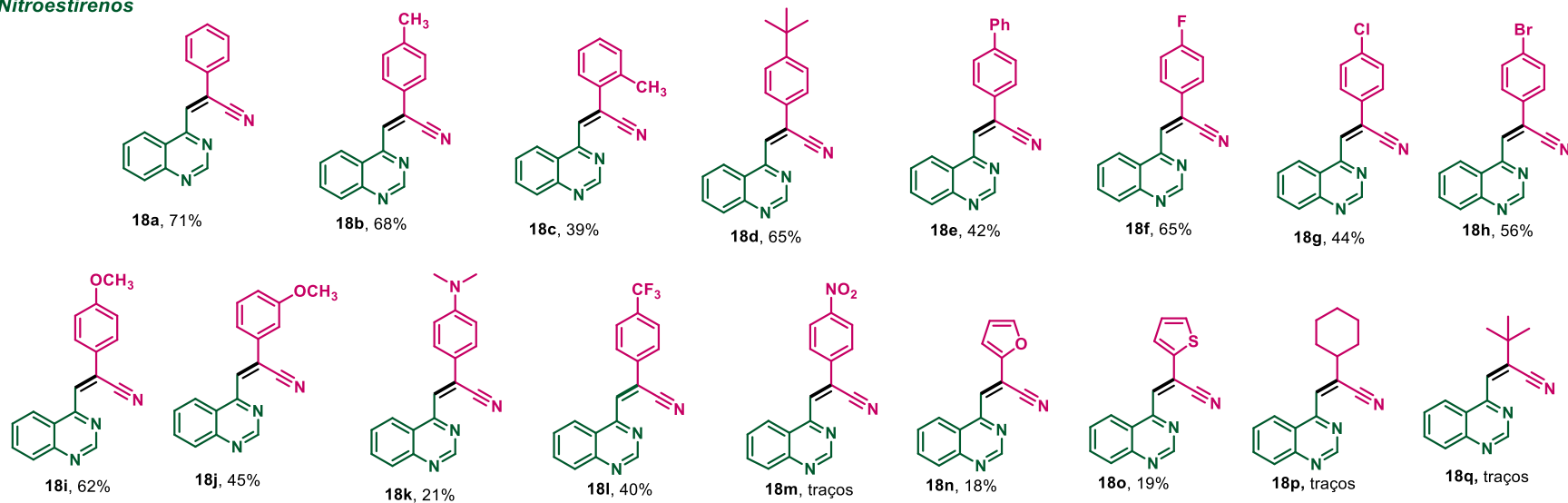
Em relação ao escopo das 4-metilquinazolininas substituídas, a presença do grupo metila no anel possibilitou a obtenção das quinazolininas **18r** e **18s** em bons rendimentos. Em relação ao produto **18r**, foi possível observar que essa é uma reação regioseletiva, uma vez que não foi observada a formação de produto de substituição na posição 2 da quinazolinina. Essa seletividade provavelmente se deve ao fato da base conjugada formada pela abstração do hidrogênio na posição 4 ser mais estável que a base conjugada que seria formada com a abstração do hidrogênio na posição 2. A presença de grupos doadores de elétrons no anel da quinazolinina, como o grupo metoxi, forneceu o produto com bom rendimento (**18t**), bem como a presença de halogênios, que também permitiu a obtenção dos respectivos produtos com bons rendimentos (**18u-18w**).

De uma forma geral, a metodologia desenvolvida mostrou-se bastante robusta, permitindo a obtenção de uma biblioteca variada de compostos com bons rendimentos, uma vez que se trata de reações sucessivas ocorrendo

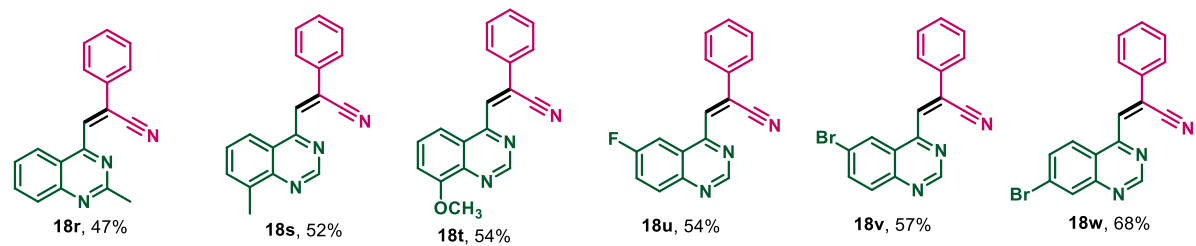
de maneira *one-pot*, levando a uma síntese com menor geração de resíduos e uma alta economia de etapas. Além disso, a maioria dos substituintes utilizados foi bem tolerada e os produtos de interesse foram obtidos.



Nitroestirenos

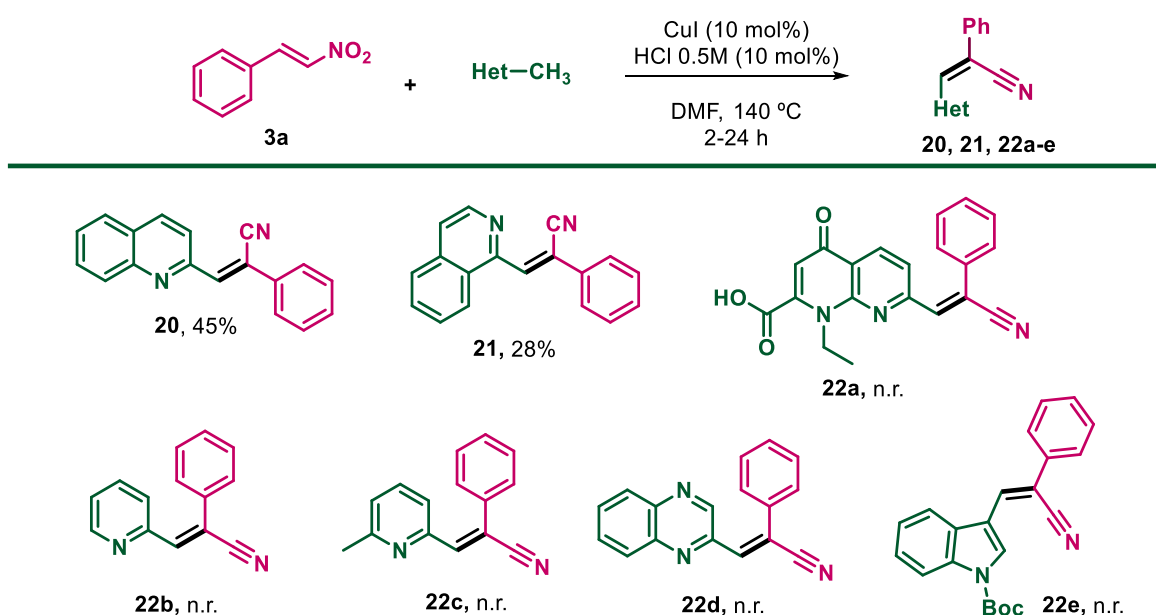


Quinazolinas



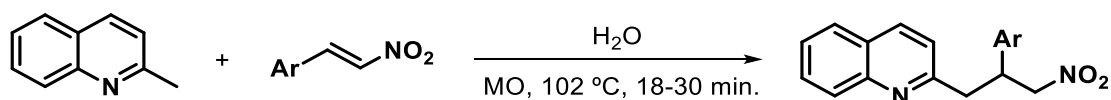
ESQUEMA 3.14. Escopo e limitações da metodologia para síntese de acrilonitrilas.

A maior limitação da metodologia observada foi com relação à utilização de outros azaarenos. Além da 4-metilquinazolina, a metodologia também pode ser utilizada para a funcionalização da 2-metilquinolina e da 1-metilisoquinolina e foram obtidos os produtos **20** e **21**, respectivamente, com rendimentos moderados. Também foram avaliados o ácido nalidíxico, derivados de piridinas, 2-metilquinoxalina e 3-metilindol, entretanto, em nenhum dos casos foi possível observar a formação dos produtos desejados **22a-e** (ESQUEMA 3.15).



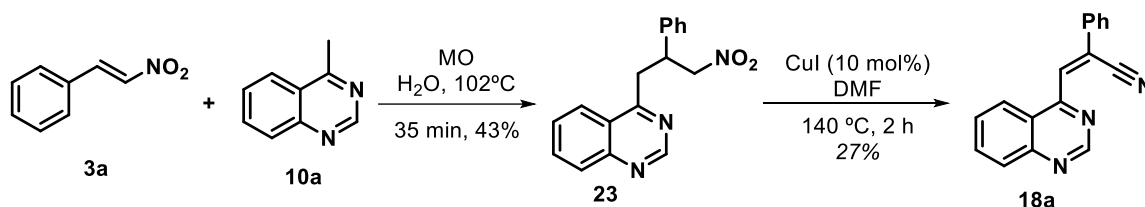
ESQUEMA 3.15. Limitação da metodologia ao uso de outros azaarenos.

Com o intuito de se obter um melhor entendimento acerca do mecanismo reacional, alguns experimentos-controle foram realizados. Primeiramente, utilizou-se como referência uma metodologia previamente descrita por Rao⁵⁷ (ESQUEMA 3.16).



ESQUEMA 3.16. Adição de Michael de 2-metilquinolinas ao *trans*-β-nitroestirenos.

A reação foi realizada utilizando *trans*- β -nitroestireno **3a** e 4-metilquinazolina **10a** em água a 102 °C por 35 minutos sob irradiação de micro-ondas. Ao final da reação, foi possível obter o aduto de Michael **23** com 43% de rendimento. Esse aduto foi então submetido à reação com 10 mol% de CuI em DMF e após 2 horas o produto **18a** foi obtido com rendimento de 27% (ESQUEMA 3.17). Esses resultados são um indicativo de que, apesar de não ser possível isolá-lo, o aduto de Michael é formado como intermediário da reação e que sua conversão ao produto final é possibilitada através do uso do catalisador de cobre. Além disso, é também um indicativo de que o ataque nucleofílico da 4-metilquinazolina **10a** ao nitroestireno **3a** é a primeira etapa da reação.

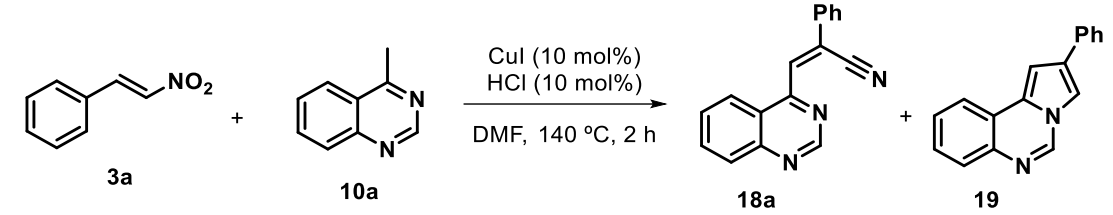


ESQUEMA 3.17. Reação de obtenção da acrilonitrila **18a** a partir do aduto de Michael isolado.

Com o objetivo de compreender o papel dos catalisadores na formação do produto, a reação foi realizada utilizando apenas um dos catalisadores. Sendo assim, utilizando-se apenas o catalisador de cobre, o produto **18a** foi obtido, porém em menor rendimento que a condição inicial (TABELA 3.6, entrada 1). Ao se utilizar apenas a solução de HCl 0,5M, o produto também foi obtido em menor rendimento (TABELA 3.6, entrada 2). Esses resultados indicam que, apesar do produto ser formado mesmo na ausência de um dos catalisadores, a combinação dos ácidos de Lewis e Brønsted é essencial para obtenção do produto em maior rendimento.

Além da necessidade do uso dos dois catalisadores, foi realizado um experimento para avaliar se havia alguma influência do oxigênio atmosférico na reação. Ao se utilizar atmosfera de nitrogênio no meio reacional, nenhuma reação foi observada (TABELA 3.6, entrada 3). Esse resultado sugere que o oxigênio é necessário para promover a reação atuando como oxidante.

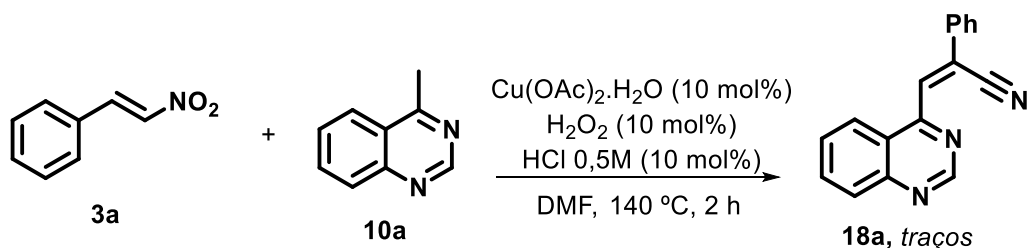
TABELA 3.6. Experimentos controle.



Entrada ^a	CuI	HCl	Rend. 18a (%) ^b	Rend. 19 (%) ^b
1	✓	-	44	Traços
2	-	✓	44	25
3 ^c	✓	✓	-	-

^[a]Condições reacionais: **3a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), catalisadores (0,015 mmol, 10 mol%), DMF (0,5 mL) em tubo selado sem degaseificação. ^[b]Rendimento isolado. ^[c]Reação realizada sob atmosfera de nitrogênio.

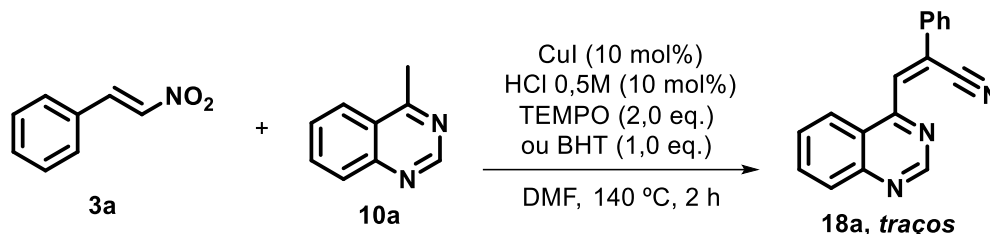
Reações de funcionalização C-H de heteroarenos promovidas por oxidantes são descritas na literatura.⁷³ Dessa forma, também foi avaliado para esta reação o uso de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como ácido de Lewis e H_2O_2 como oxidante. Entretanto, após transcorridas as duas horas de reação, apenas traços do produto **18a** foram observados na CCD (ESQUEMA 3.18). Esse resultado também foi um indicativo de que a combinação de Cu(I) e O_2 era o melhor meio para a formação do produto desejado.



ESQUEMA 3.18. Influência do uso de outro agente oxidante.

Foram também realizados experimentos utilizando trapeadores radiculares, como TEMPO e BHT, como mostra o ESQUEMA 3.19. Em ambos os casos, apenas traços do produto **18a** foram observados através da análise de

CCD, entretanto não foi possível isolar um intermediário acoplado ao TEMPO (ESQUEMA 3.19). Esses resultados são um indicativo de que essa reação apresenta um mecanismo que envolve a formação de radicais livres.



ESQUEMA 3.19. Experimentos com trapeadores radiculares.

A hipótese de que a reação poderia ocorrer por um mecanismo radicalar também foi corroborada após a realização de análises do bruto reacional em análise por cromatografia em fluido supercrítico. Inicialmente, o padrão do produto **18a** foi injetado, conforme cromatograma apresentado na FIGURA 3.2.a. Em seguida, o bruto reacional das condições padrão foi analisado, em que é possível observar a formação do produto de interesse (FIGURA 3.2.b). Por fim, a reação utilizando TEMPO foi analisada, e foi possível observar a presença majoritária de subprodutos, além da inibição quase completa da formação do produto **18a** comparado com a reação padrão (FIGURA 3.2.c).

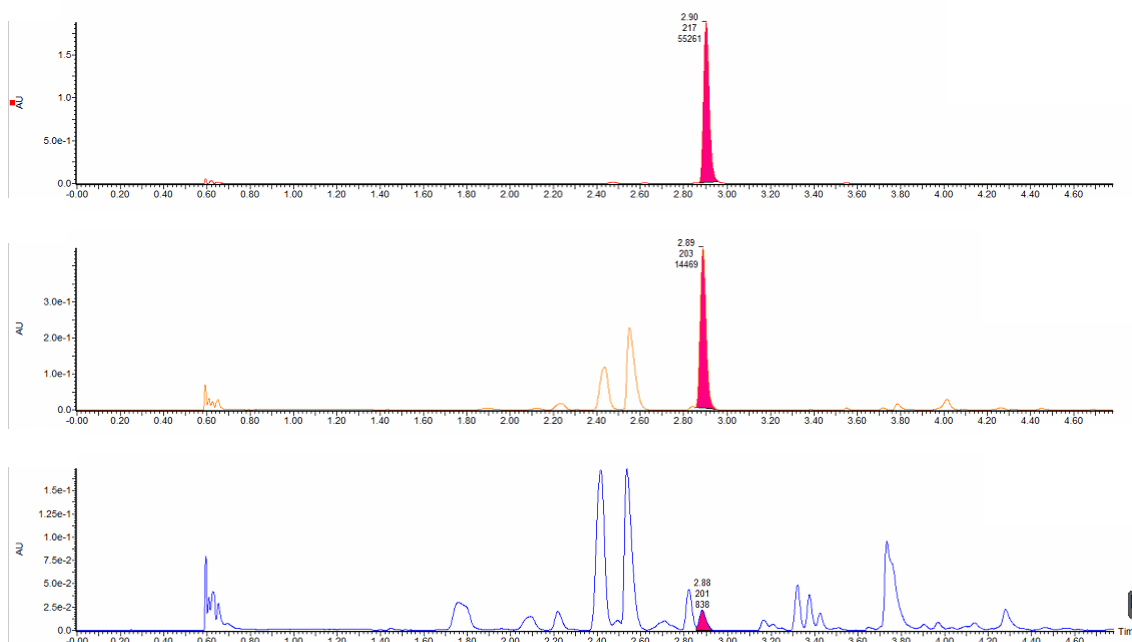


FIGURA 3.2. (a) Padrão de **18a**. (b) Bruto reacional da condição otimizada. (c) Bruto reacional da condição otimizada + TEMPO.

Com o objetivo de detectar alguns intermediários da reação, foram realizadas análises dos brutos das reações através de espectrometria de massas. Após 30 minutos de reação, foi possível detectar a presença de um fragmento de $m/z = 449$, referente ao aduto de Michael ligado ao TEMPO, assim como o fragmento de $m/z = 300$, referente ao material de partida **10a** ligado ao TEMPO, como exemplificado na FIGURA 3.3. A observação desses intermediários no bruto reacional sugere que a etapa da adição conjugada entre **10a** e **3a** ocorre através de um mecanismo radicalar do tipo Giese.⁷⁴

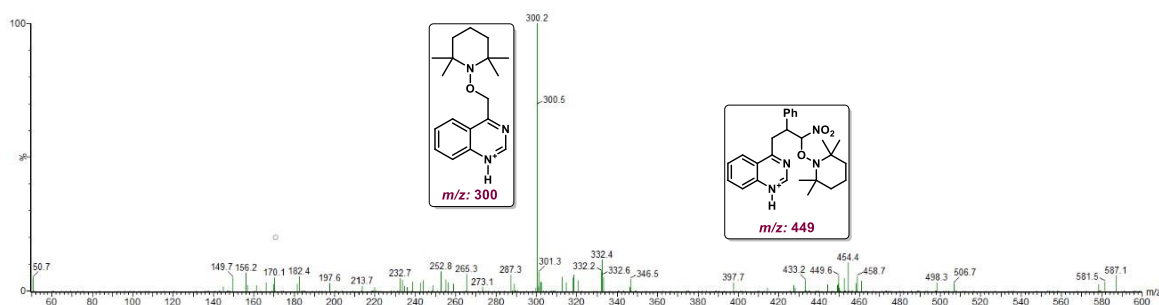


FIGURA 3.3. Espectro de massas ESI(+) do bruto reacional + TEMPO após 30 minutos de reação.

O bruto reacional da condição otimizada também foi analisado através de espectrometria de massas, como mostra a FIGURA 3.4. Após 90 minutos de reação, foi possível observar o pico referente ao aduto de Michael ($m/z = 294$), o pico referente ao produto **18a** ($m/z = 258$) e uma fragmentação correspondente à perda do grupo nitrila do produto ($m/z = 233$), além do pico referente à 4-metilquinazolina **10a** ($m/z = 145$).

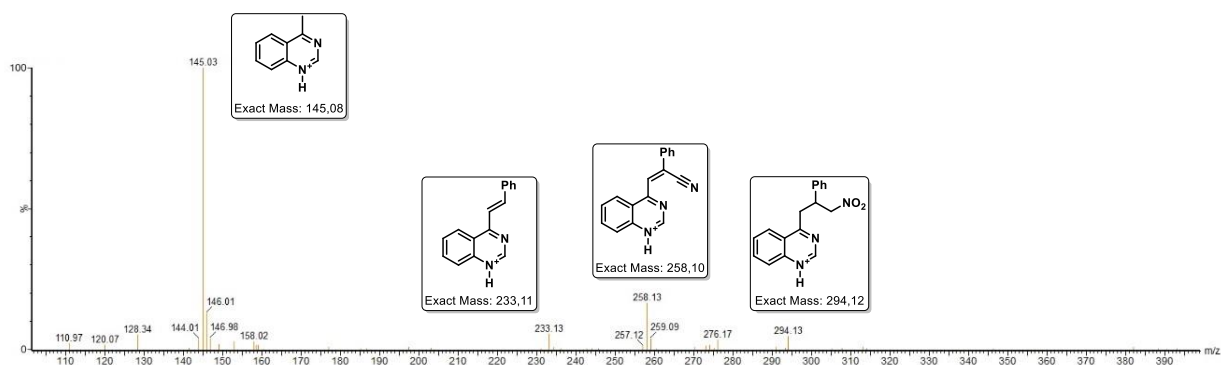


FIGURA 3.4. Espectro de massas ESI(+) do bruto reacional após 90 minutos de reação.

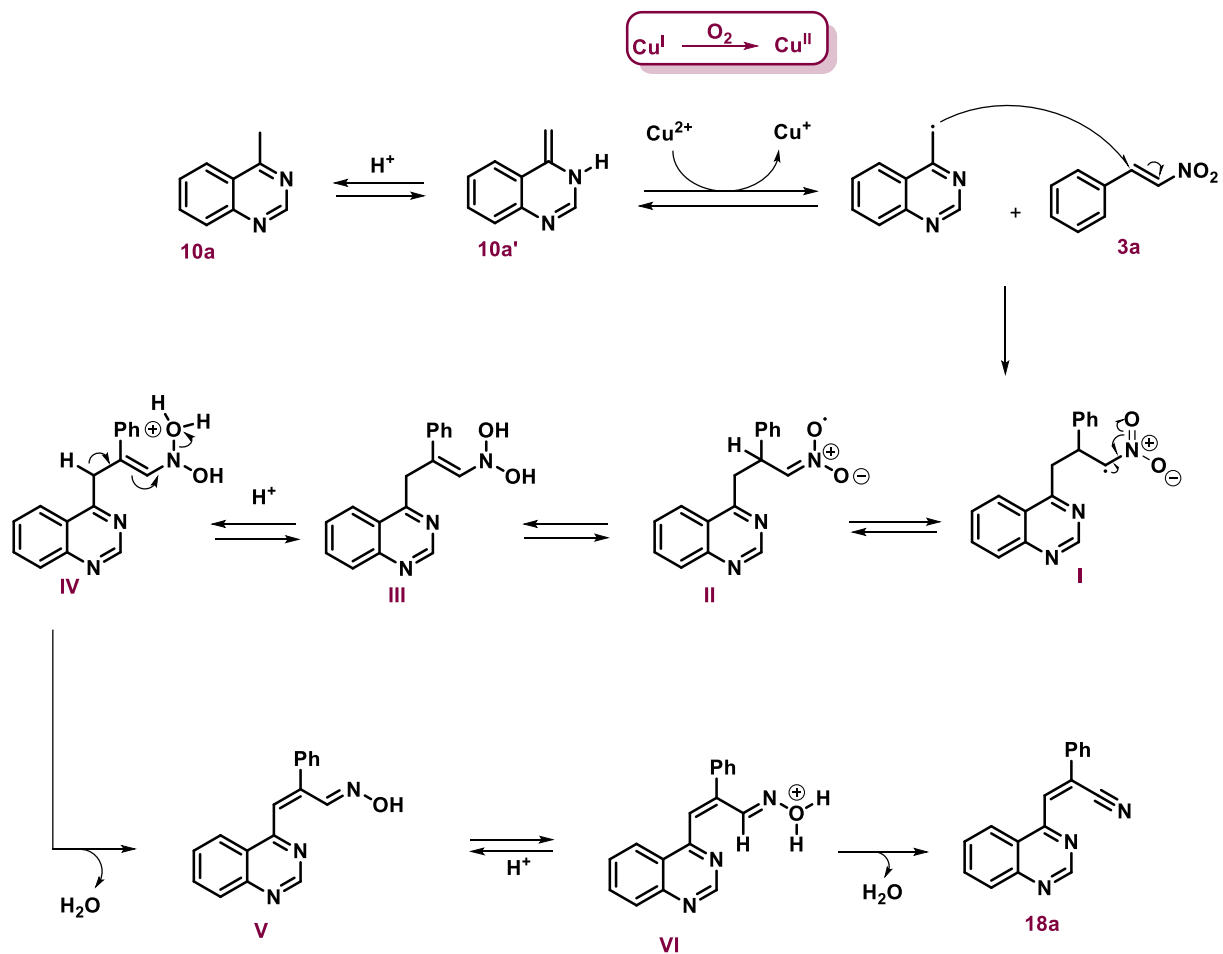
Existem registros na literatura do uso de sais de cobre para promover reações radicalares, e em alguns desses casos, o cobre pode ser utilizado juntamente com um agente oxidante⁷⁵ ou com oxigênio atmosférico. Jie *et al.* descreveram o uso de cobre para catalisar uma reação de desidrogenação para síntese de chalconas, que foram utilizadas em uma adição conjugada sequencial. Os autores propuseram um mecanismo em que o sal de cobre reage com a cetona para formar um complexo metal-enolato, e, em seguida a formação do intermediário radical ocorre através da homólise do enolato de Cu(II).⁷⁶ Guo *et al.* descreveram a síntese de 3*H*-indol-3-onas através da formação de um complexo de cobre superóxido (ESQUEMA 3.13). Recentemente, Chatterjee e colaboradores publicaram um estudo sobre a funcionalização de 2-(2-bromofenil)quinazolin-4(3*H*)-onas catalisada por cobre na presença de oxigênio atmosférico.⁷⁷

O uso de cobre (I) juntamente com oxigênio molecular é um método bastante conhecido e utilizado para promover a oxidação do cobre para a

espécie de Cu(II).⁷⁸ As espécies de cobre (II) são capazes de promover reações oxidativas nos mais variados substratos.⁷⁹

Baseando-se nesses registros da literatura e nas conclusões alcançadas através do estudo mecanístico, foi proposto um mecanismo reacional para a formação de **18a** e do subproduto **19** (ESQUEMA 3.20).

Para a formação do produto **18a**, o ácido de Brønsted inicialmente promove a formação do enolato da quinazolina **10a'**. Esse intermediário é oxidado pelo cobre (II), gerado *in situ*,⁸⁰ formando o radical benzílico **10a''**, que reage com o *trans*- β -nitroestireno **3a** em uma adição conjugada radicalar⁸¹, resultando no intermediário radical α -nitro **I**, que tautomeriza para o intermediário **II**. Esse intermediário provavelmente é o responsável por regenerar o catalisador de Cu(I). Então, uma protonação seguida de uma eliminação vinílica de água forma a dupla ligação presente no produto (**V**), que é formado após a eliminação de uma segunda molécula de água, gerando o produto **18a**.



ESQUEMA 3.20. Proposta mecanística para a formação do derivado de quinazolina **18a**.

Tendo concluído este estudo de síntese de uma série de quinazolina acrilonitrilas, passou-se então a estudar a obtenção das pirroquinazolinas como produtos majoritários.

3.2 Síntese de pirroloquinazolinas

As [1,2-c]pirroloquinazolinas são constituídas por 3 anéis aromáticos fundidos e possuem conhecida atividade contra doenças cardiovasculares e asma. Na FIGURA 3.5 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** são apresentadas algumas moléculas contendo a porção [1,2-c]pirroloquinazolina com atividade biológica, como anti-hipertensivo⁸² e como inibidor da enzima acetilcolinesterase (AChE).⁸³ Devido ao grande potencial biológico dessas estruturas, novas estratégias para sua síntese e aplicações em diversas áreas da química são de fundamental importância.⁸⁴

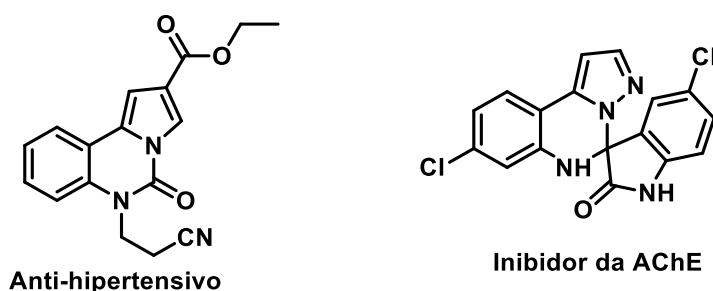
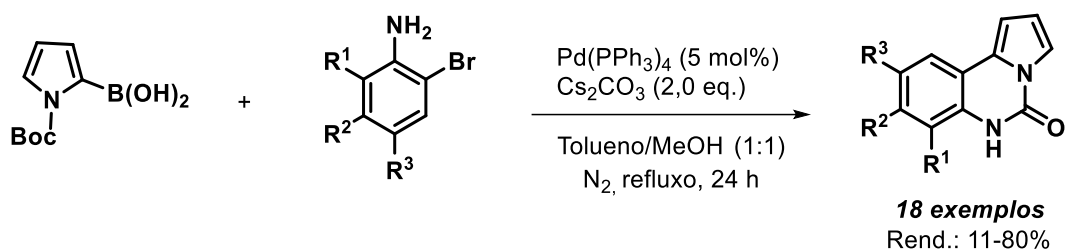


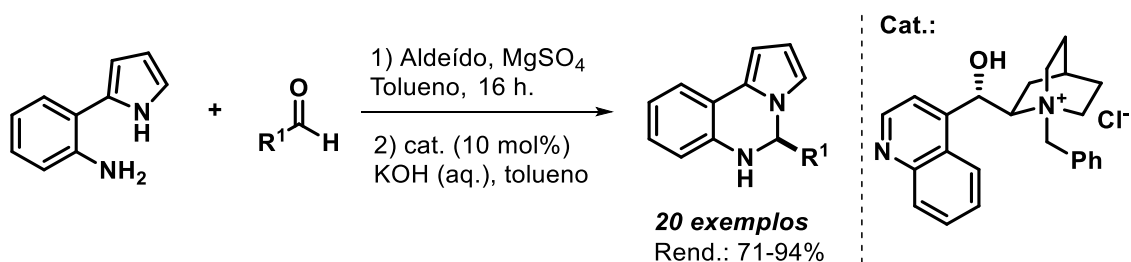
FIGURA 3.5. Pirrolo[1,2-c]quinazolinas com atividade anti-hipertensiva e de inibição da AChE.

A estratégia mais empregada para a síntese das pirrolo-[1,2-c]quinazolinas consiste na utilização de pirróis previamente funcionalizados em reações de ciclização para formação dos anéis fundidos. Petrovcic *et al.* descreveram a síntese de pirrolo[1,2-c]quinazolinas através de uma reação tandem de acoplamento de Suzuki entre *o*-bromoanilinas e ácidos borônicos derivados do *N*-Boc-pirrol seguida de uma ciclização intramolecular, fornecendo os produtos com rendimentos entre 11% e 80% (ESQUEMA 3.21).⁸⁵



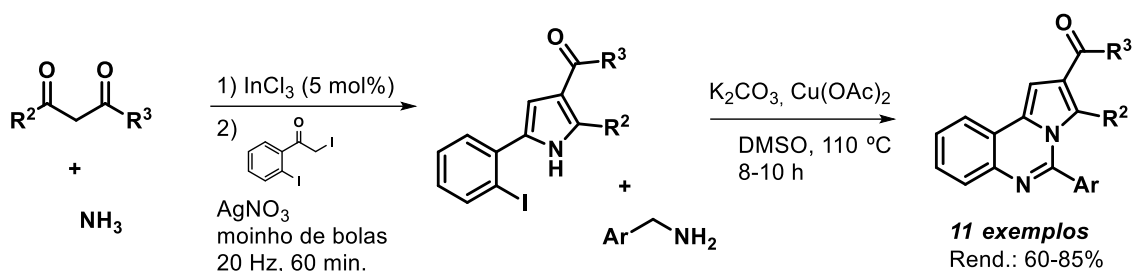
ESQUEMA 3.21. Síntese de pirrolo[1,2-c]quinazolinas através da reação de acoplamento de Suzuki.

Armstrong e colaboradores desenvolveram um protocolo para a síntese enantiosseletiva de pirrolo[1,2-c]quinazolinas através da condensação de pirroloanilinas e benzaldeídos utilizando um organocatalisador de transferência de fase. Os produtos foram obtidos com ótimos rendimentos e bons excessos enantioméricos⁸⁶ (ESQUEMA 3.22).



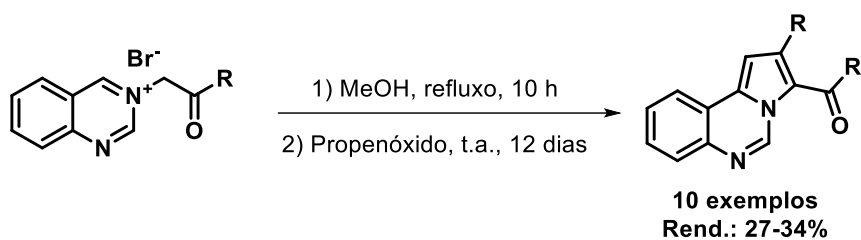
ESQUEMA 3.22. Síntese organocatalisada de pirrolo-[1,2-c]quinazolinas.

Em 2019, Leonardi *et al.* desenvolveram uma metodologia para a síntese de uma biblioteca de anéis fundidos ao pirrol, dentre eles as pirroloquinazolinas apresentadas no ESQUEMA 3.23.⁸⁷ A síntese inicia-se com a reação de Hantzsch, entre amônia e um composto β -dicarbonílico catalisada por cloreto de índio ou nitrato de cério. Após a obtenção dos pirróis, os mesmos reagiram com benzilaminas na presença de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e K_2CO_3 em uma reação de acoplamento de Ullmann, obtendo-se assim os produtos desejados.



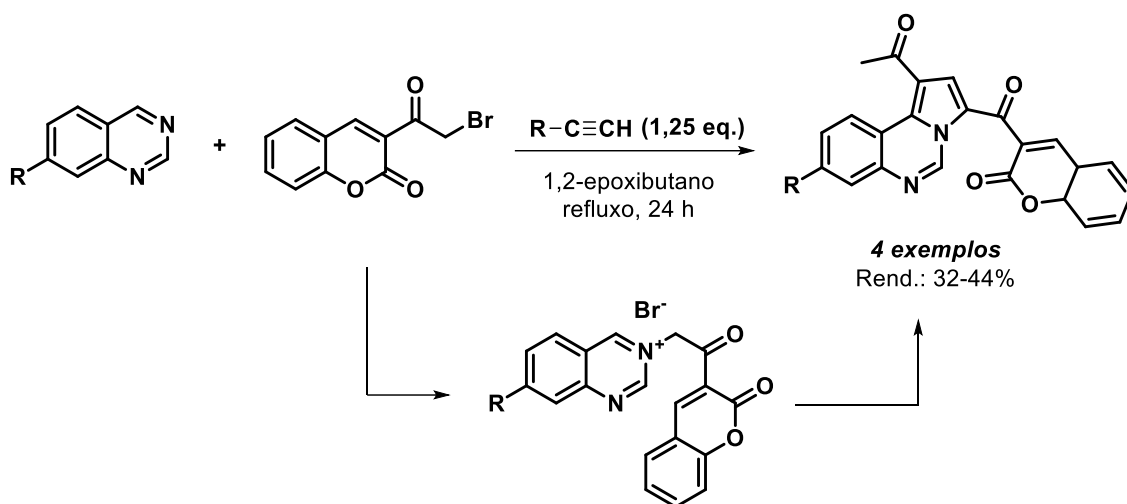
ESQUEMA 3.23. Síntese de pirrolo-[1,2-c]quinazolinás através da reação de acoplamento de Ullmann.

As pirrolo[1,2-c]quinazolinás também podem ser obtidas a partir de quinazolinás previamente funcionalizadas. Georgescu *et al.* descreveram a síntese desses compostos através da reação entre sais de quinazolina - formados a partir da reação da quinazolina correspondente com compostos α -bromocarbonílicos – com epóxidos. Entretanto, a reação apresenta baixos rendimentos de todos os produtos (ESQUEMA 3.24).⁸⁸



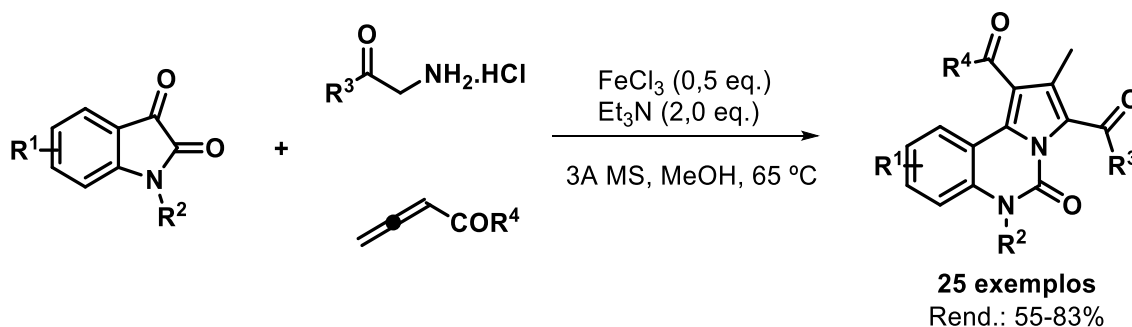
ESQUEMA 3.24. Utilização de quinazolinás pré-funcionalizadas para a formação do anel pirrol.

No mesmo ano, Popa e colaboradores reportaram a síntese de derivados de pirrolo[1,2-c]quinazolinás com uma porção cumarina substituída no pirrol através da 1,3-cicloadição dipolar entre alcinos deficientes de elétrons e sais de quinazolina ilida. Esses sais de quinazolina foram obtidos *in situ* através da reação entre a quinazolina correspondente e 3-(bromoacetil)-cumarinas. Utilizando esse protocolo, foram obtidos 4 derivados de pirroloquinazolinás com baixos rendimentos (ESQUEMA 3.25).⁸⁹



ESQUEMA 3.25. Utilização de quinazolina pré-funcionalizada para a formação de híbridos de pirrolo-[1,2-*c*]quinazolininas e cumarinas.

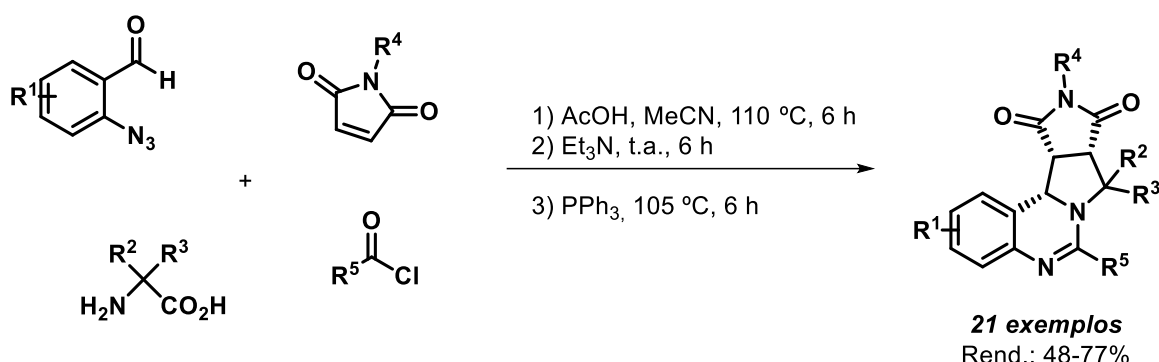
Além de se utilizar um dos anéis previamente funcionalizados para a síntese desses heterociclos fundidos, as pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas também já foram obtidas através de reações multicomponente. Essa estratégia foi reportada primeiramente por Zheng *et al.* em 2014. Neste trabalho, os autores utilizaram isatinas, 2,3-butadienoatos e glicinatos ou sais de α -amino cetonas para realizar a cicloadição [3+2] catalisada por FeCl_3 , obtendo as pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas com bons a ótimos rendimentos (ESQUEMA 3.26).⁹⁰



ESQUEMA 3.26. Síntese de pirrolo-[1,2-*c*]quinazolininas através da funcionalização de isatinas.

Baseados no trabalho descrito acima, no ano de 2020, Zhang e seu grupo estudaram a síntese de pirroloquinazolininas e pirrolobenzodiazepinas através da cicloadição 1,3-dipolar de azometina ilidas seguida da reação

Staudinger/aza-Wittig, obtendo os produtos desejados com bons a excelentes rendimentos, como exemplificado no ESQUEMA 3.27.⁹¹



ESQUEMA 3.27. Síntese de pirrolo-[1,2-c]quinazolinas através de reação multicomponente.

Devido ao interesse em sintetizar anéis fundidos de quinazolinas, uma vez que esses heterociclos possuem atividades biológicas promissoras, iniciou-se um novo estudo com o objetivo de se obter produtos similares ao produto **19**.

Conforme descrito na seção 3.1, ao se utilizar derivados de β -nitroestirenos não substituídos na posição α -nitro, foi observado que a eliminação do hidrogênio nessa posição é favorecida, levando à formação da acrilonitrila **18a** (ESQUEMA 3.12).⁹² A fim de evitar a eliminação do hidrogênio e formação do produto **18a**, foi utilizado um *trans*- β -nitroestireno substituído com uma metila, de forma a favorecer a ciclização e posterior eliminação de HNO_2 para formação do anel pirrólico (FIGURA 3.6).

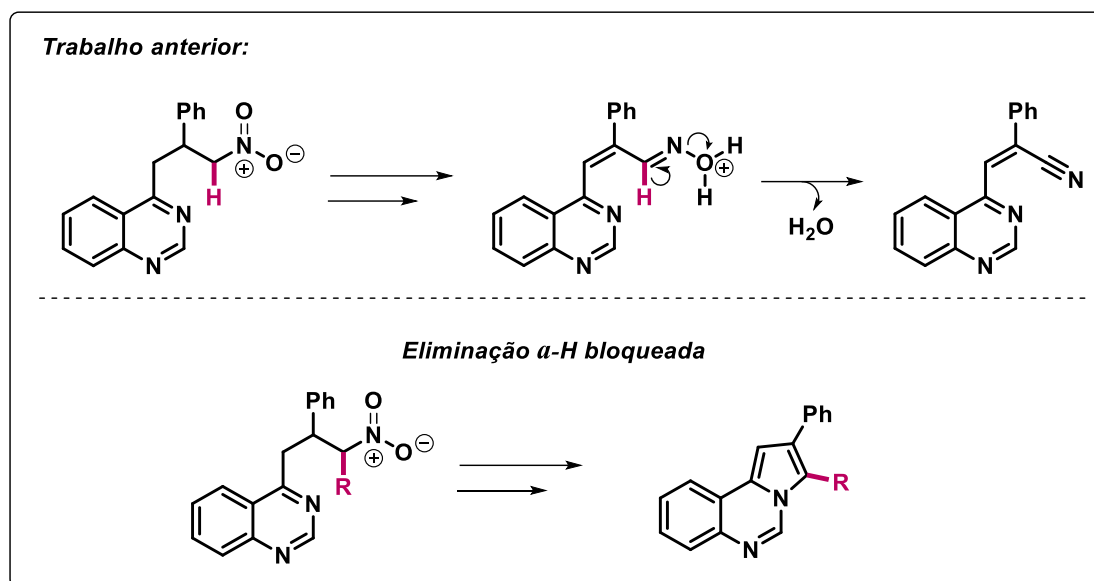
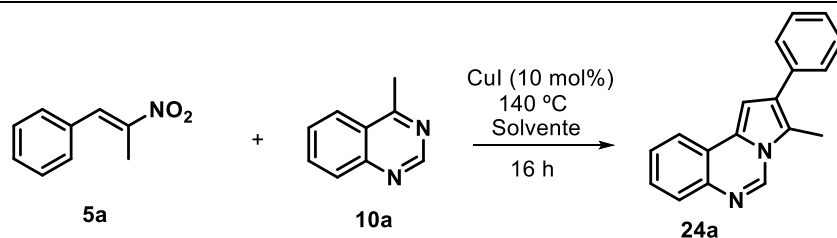


FIGURA 3.6. Nova estratégia para a síntese de pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas.

A otimização das condições reacionais para a síntese de pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas iniciou-se baseado no estudo realizado previamente para a síntese de quinazolininas acrilonitrilas, descrito na seção 3.2. Dessa forma, os catalisadores utilizados foram CuI (10 mol%) e HCl 0,5 M (10 mol%). Inicialmente, foi feita uma avaliação de solventes na reação entre 1-metil- β -nitroestireno **5a** e a 4-metilquinazolina **10a**, como mostrado na TABELA 3.7. Ao utilizar-se DMSO durante 16 horas a 140 °C, o produto desejado **24a** foi obtido com 58% de rendimento (TABELA 3.7, entrada 1). O uso de outros solventes polares apróticos, como AcOEt, DMC, DMAc e DMF não resultou em aumento no rendimento (TABELA 3.7, entradas 2-5). Ao se utilizar a condição descrita no trabalho anterior, com 10 mol% de CuI e 10 mol% de HCl, o produto desejado **24a** foi obtido com 54% de rendimento (TABELA 3.7, entrada 6).

TABELA 3.7. Otimização de solventes para a síntese de pirrolo[1,2-c]quinazolinas.



Entrada ^a	Solvente	Rend. 24a (%) ^b
1	DMSO	58
2	AcOEt	traços
3	DMC	24
4	DMAc	28
5	DMF	36
6 ^c	DMF	54

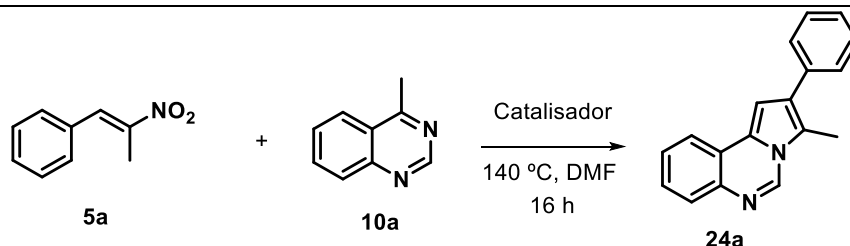
^[a]Condições reacionais: **5a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), CuI (0,015 mmol) e solvente (0,5 mL) em tubo selado. ^[b]Rendimento isolado. ^[c] Foram utilizados 10 mol% de CuI e 10 mol% de HCl 0,5 M.

Prosseguiu-se com a otimização das condições reacionais e alguns catalisadores foram testados para essa reação. Inicialmente, a reação foi realizada utilizando apenas a solução de HCl 0,5 M e o produto **24a** foi obtido com 51% de rendimento (TABELA 3.8, entrada 1). O uso de ácido *p*-toluenossulfônico ou iodo como catalisador não resultou em aumento do rendimento (TABELA 3.8, entradas 2-3), assim como a combinação de Cu(OAc)₂.H₂O e HCl 0,5 M (TABELA 3.8, entrada 4).

Em seguida, uma série de sais de Cu(II) foram testados na reação. O uso de CuCl₂ resultou em uma pequena diminuição do rendimento de **24a** (TABELA 3.8, entrada 5), já o uso de CuF₂ ou Cu(ClO₄).6H₂O resultaram em um pequeno aumento do rendimento (TABELA 3.8, entrada 6-7). Quando foi utilizado Cu(OAc)₂.H₂O, um aumento significativo no rendimento foi observado e o produto desejado foi obtido com 70% de rendimento (TABELA 3.8, entrada 8) e o uso de CoCl₂ não resultou em alteração no rendimento de **24a** (TABELA 3.8, entrada 9). Dessa forma, o Cu(OAc)₂.H₂O foi escolhido como catalisador da reação e prosseguiu-se com a otimização de outros parâmetros reacionais.

A diminuição da temperatura reacional para 120 °C acarretou uma pequena diminuição do rendimento de **24a** (TABELA 3.8, entrada 10). Quando foram utilizados 20 mol% de Cu(OAc)₂.H₂O houve uma grande diminuição do rendimento do produto (TABELA 3.8, entrada 11), bem como quando foram utilizados 5 mol% de Cu(OAc)₂.H₂O (TABELA 3.8, entrada 12). Por fim, foi avaliada a influência da concentração da reação. Ao realizar a reação em um meio mais concentrado, não houve mudança significativa do rendimento reacional (TABELA 3.8, entrada 13); ao diminuir a concentração da reação o produto foi obtido com 75% de rendimento (TABELA 3.8, entrada 14). Dessa forma, a condição escolhida para dar continuidade aos estudos foi utilizando 10 mol% de Cu(OAc)₂.H₂O em 1,0 mL de DMSO, a 140 °C por 16 horas.

TABELA 3.8. Otimização de catalisadores para a síntese da pirrolo[1,2-c]quinazolina **24a**.



Entrada ^a	Catalisador (10 mol%)	Rend. 24a (%) ^b
1	HCl 0,5M	51
2	<i>p</i> -TSA	49
3	I ₂	64
4	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O + HCl 0,5M (10 mol%)	45
5	CuCl ₂	48
6	CuF ₂	61
7	Cu(ClO ₄).6H ₂ O	57
8	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	70
9	CoCl ₂	69
10 ^c	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	64
11 ^d	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	22
12 ^e	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	38
13 ^f	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	75
14 ^g	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	67
15 ^h	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	75

^aCondições reacionais: **5a** (0,15 mmol), **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), catalisadores (0,015 mmol, 10 mol%), DMF (0,5 mL) em tubo selado.

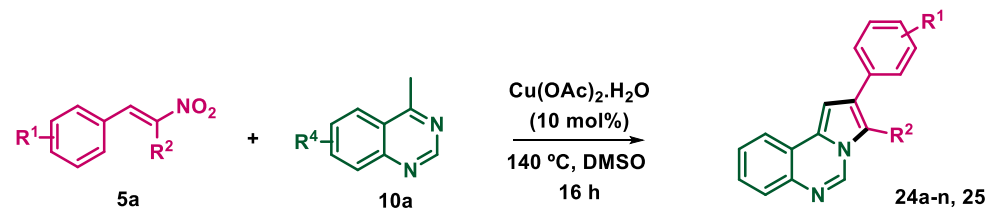
^bRendimento isolado. ^cT = 120 °C. ^dCatalisador: 20 mol%. ^eCatalisador: 5 mol%. ^fSolvente = DMSO (0,5 mL). ^gSolvente = 0,25 mL de DMSO ^hSolvente = DMSO (1,0 mL).

De posse da condição reacional otimizada, partiu-se para o estudo do escopo e das limitações da metodologia. Foram utilizados metil-β-nitroestirenos e 4-metilquinazolinas contendo diferentes substituintes (ESQUEMA 3.28).

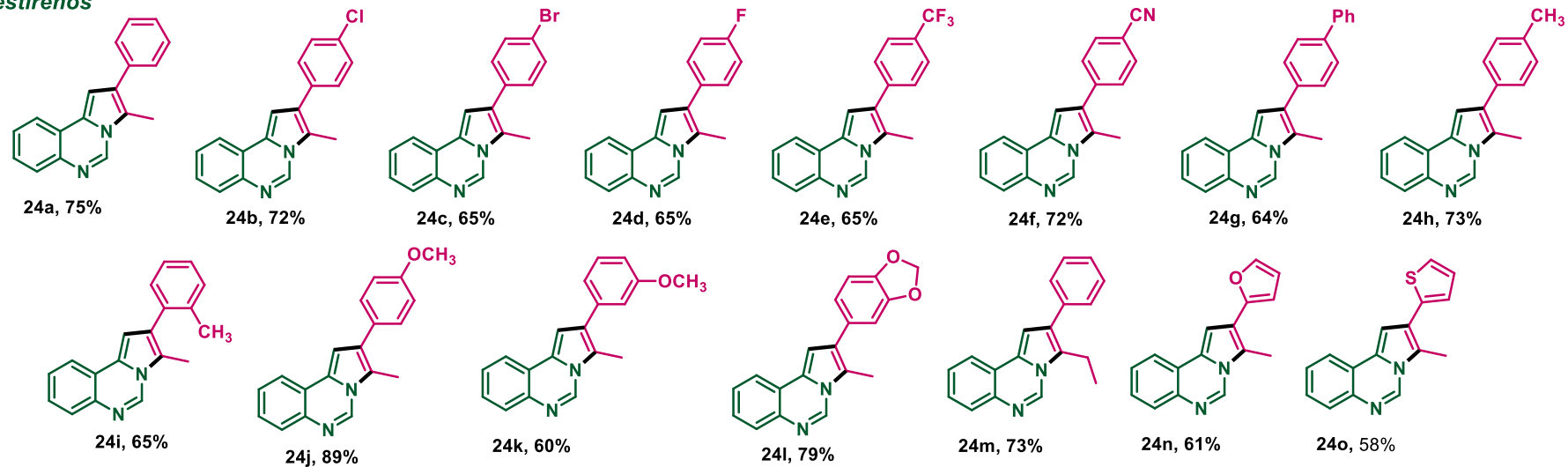
Em relação ao escopo de metil- β -nitroestirenos, bons rendimentos foram obtidos ao utilizar-se β -nitroestirenos substituídos com halogênios, como Cl, Br e F (**24b-d**) e grupos retiradores de elétrons, como CF₃ e CN (**24e-f**). A presença de um substituinte arila forneceu o produto **24g** com ótimo rendimento, bem como a presença de um substituinte alquila (**24h**). Um leve decréscimo no rendimento reacional foi observado ao utilizar-se um nitroestireno substituído com uma metila em posição *orto* (**24i**). O uso de nitroestireno substituído com *p*-metoxi forneceu o produto com excelente rendimento (**24j**) e rendimento moderado quando substituído em posição *meta* (**24k**). Quando foi utilizado o nitroestireno derivado do piperonal, o produto foi obtido em excelente rendimento (**24l**). Da mesma forma, o produto **24m** foi obtido com ótimo rendimento ao utilizar-se o etil-*trans*- β -nitroestireno. Também foram utilizados nitroestirenos com substituintes furano e tiofeno e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (**24n** e **24o**).

Com relação ao escopo das 4-metilquinazolininas substituídas, um leve decréscimo no rendimento foi observado ao utilizar-se quinazolininas substituídas com os halogênios Br e F (**24p** e **24q**). Ao utilizar-se a 8-metoxiquinazolinina, o produto foi obtido com 82% de rendimento (**24r**) e ao utilizar-se a 8-metilquinazolinina o produto foi obtido com 74% de rendimento (**24s**). Além das 4-metilquinazolininas, também foi utilizada a 4-aminoquinazolinina, fornecendo o produto imidazolo[1,2-*c*]quinazolinina (**25**) com 47% de rendimento.

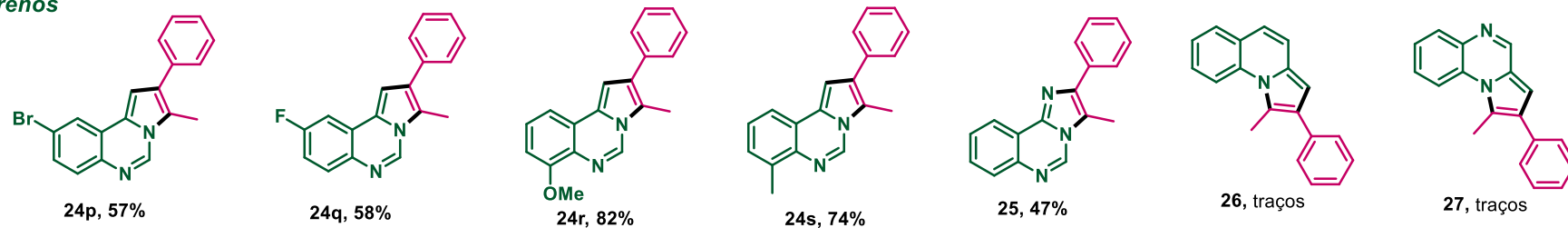
Uma limitação da metodologia refere-se ao uso de outros alcaloides, como a 2-metilquinolina e a 2-metilquinoxalina. Nestes casos, observou-se a formação de traços dos produtos **26** e **27** através de análise de espectrometria de massas, entretanto, não foi possível isolá-los.



Nitroestirenos

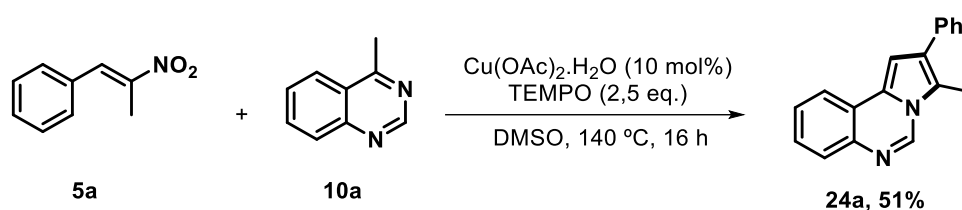


Azaarenos



ESQUEMA 3.28. Escopo e limitações da metodologia de síntese de pirroloquinazolinás.

Uma vez que a síntese das acrilonitrilas apresentadas na seção 3.2 ocorria através de um mecanismo radicalar e com o objetivo de determinar se a reação para formação das pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas ocorreria por via iônica ou radicalar, a reação padrão para a síntese de **24a** foi realizada na presença de 2,5 equivalentes do trapeador radicalar TEMPO. Após 16 horas de reação, o produto **24a** foi isolado com 51% de rendimento, um leve decréscimo comparado à condição padrão. Esse resultado é um indicativo de que a reação para obtenção dos derivados **24a-r** ocorre através de um mecanismo iônico (ESQUEMA 3.29).



ESQUEMA 3.29. Experimento com trapeador radicalar.

A reação acima também foi analisada através de espectrometria de massas, em que o bruto reacional foi injetado após 16 horas de reação. Foi possível observar a presença de um fragmento de razão $m/z = 281$, referente ao aduto de sódio do produto **24a**. Além disso, também foi possível observar a presença do fragmento $m/z = 163$, referente ao nitroestireno **5a** e um possível fragmento, com $m/z = 73$ (FIGURA 3.7). Não foi possível observar, em nenhuma condição, a formação de adutos do TEMPO acoplado a algum intermediário da reação. Esse resultado também sugere que a formação da pirrolo[1,2-*c*]quinazolina **24a** não ocorre através de um mecanismo radicalar.

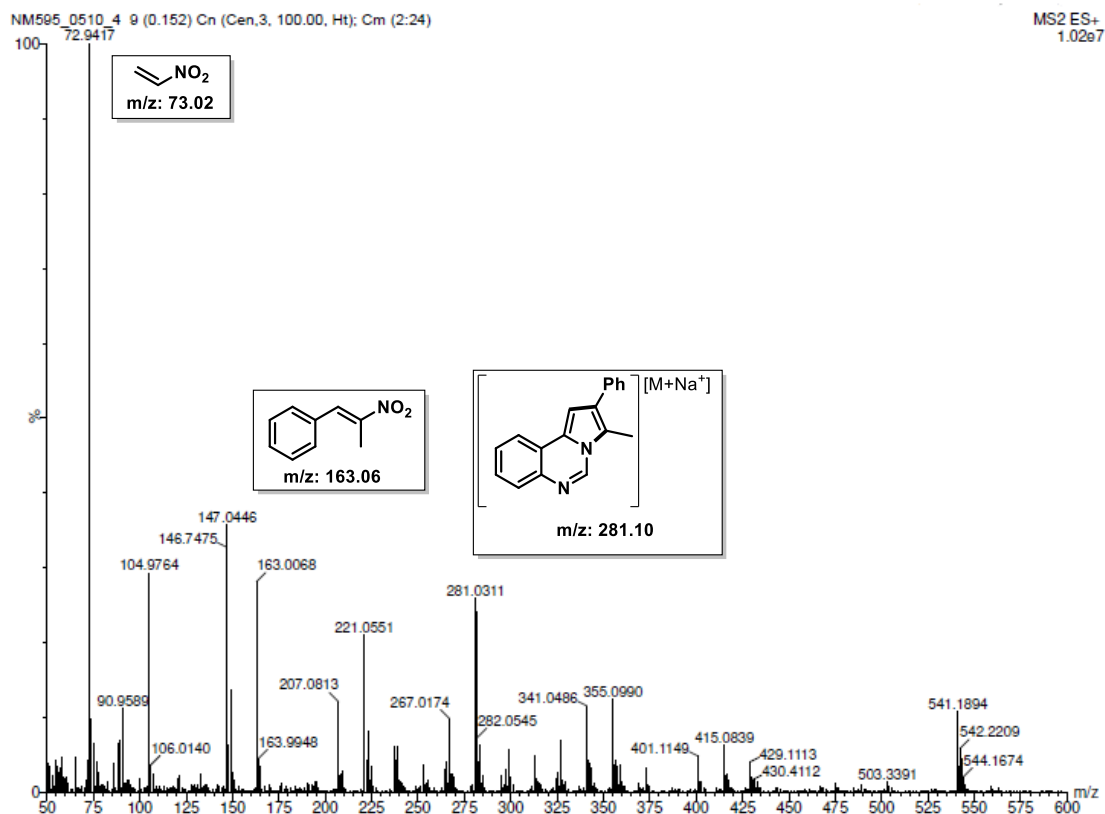
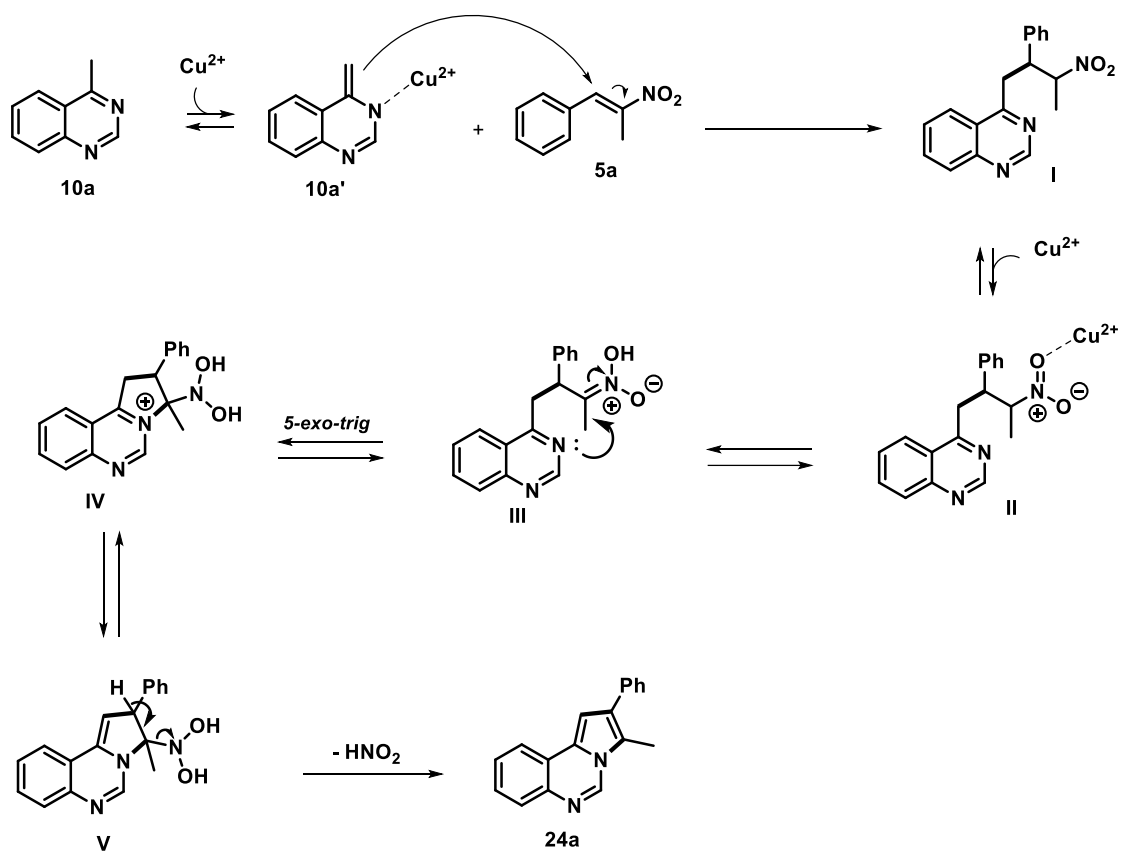


FIGURA 3.7. Análise de espectrometria de massas do bruto reacional (ESI+).

Baseado nos resultados obtidos, o mecanismo reacional para a formação do produto **24a** pode ser descrito conforme mostra o ESQUEMA 3.30. Inicialmente, a presença de íons Cu^{2+} favorece a tautomerização da 4-metilquinazolina **10a** para sua forma enamina **10a'**. Em seguida, a espécie nucleofílica **10a'** reage com o metil-*trans*- β -nitroestireno **5a** através de uma adição de Michael, formando *in situ* o aduto **I**. Após a adição 1,4 da 4-metilquinazolina ao nitroestireno, um ataque nucleofílico do nitrogênio da posição 3 da quinazolina à posição α -nitro gera o intermediário cíclico **IV**. Após essa etapa, a eliminação de HNO_2 é favorecida de forma a aromatizar o sistema e fornece o sistema conjugado do produto **24a**.



ESQUEMA 3.30. Proposta mecanística para a formação da pirrolo[1,2-c]quinazolina **24a**.

3.3 Síntese de diidropirrolo[2,1-a]isoquinolinas

As pirrolo[2,1-a]isoquinolinas (FIGURA 3.8) pertencem a uma classe de heterociclos nitrogenados muito estudados em química medicinal, pois estão presentes em diversos compostos contendo promissoras atividades biológicas.⁹³

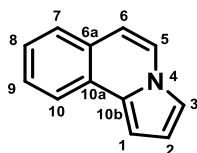


FIGURA 3.8. Estrutura da pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

Dentre os compostos derivados de pirroloisoquinolinas com atividades biológicas já reportadas, destacam-se as chamadas lamelarinas. Essas moléculas foram isoladas de algas marinhas⁹⁴ e desde então muito se tem estudado acerca de suas aplicações em química medicinal, além da necessidade de se desenvolver novos métodos sintéticos de obtenção das mesmas.⁹⁵ A FIGURA 3.9 traz dois exemplos dessas moléculas, as lamelarinas L e K, que possuem atividade anticâncer já reportada.⁹⁶

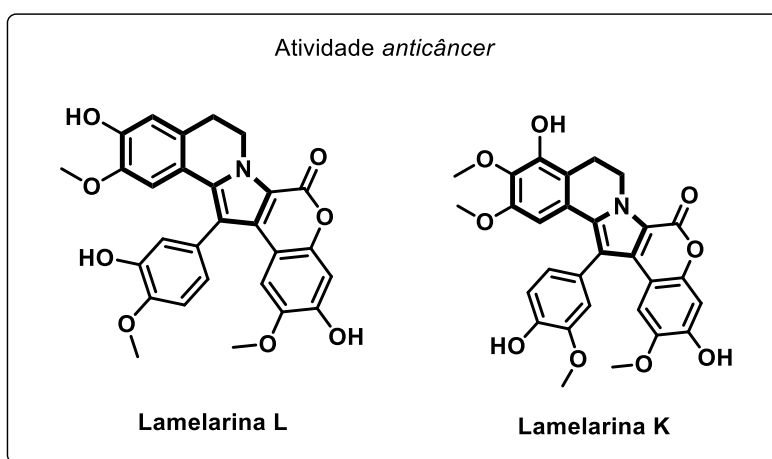
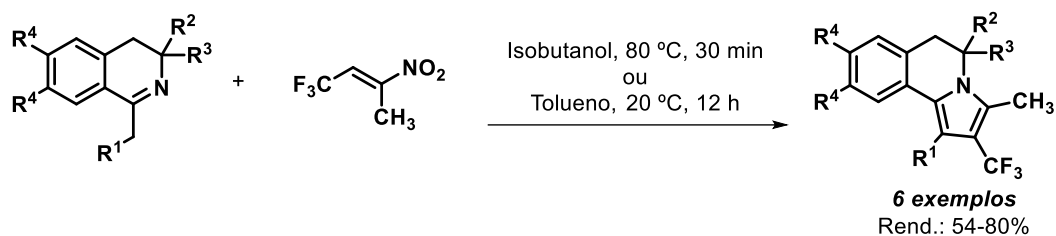


FIGURA 3.9. Exemplos de lamelarinas com atividade anticâncer.

Muitos trabalhos são encontrados descrevendo diferentes rotas sintéticas para a obtenção de pirrolo[2,1-a]isoquinolinas, como por exemplo

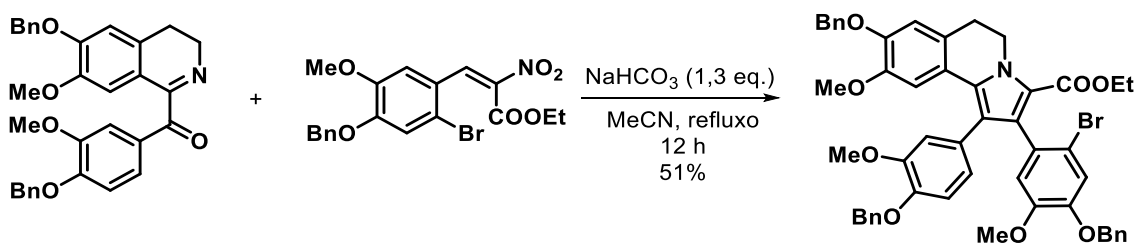
através de reações de cicloadição³¹, da reação de Barton-Zard¹¹, ciclização de adutos de Morita-Bayllis-Hillman⁹⁷, reações multicomponentes⁹⁸, entre outros.

Em relação ao método de funcionalização C-H através de reações de adição conjugada, alguns trabalhos foram publicados com o objetivo de obter estruturas similares às lamelarinas. Em 2012, Korotaev *et al.* descreveram a síntese de seis pirrolo[2,1-a]dihidroisoquinolinas utilizando derivados da papaverina e nitroalcenos. Os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons. Entretanto, para que a reação ocorresse, fez-se necessário o uso de nitroalcenos mais ativados contendo grupo retiradores de elétrons, como o -CF₃ (ESQUEMA 3.31).⁹⁹



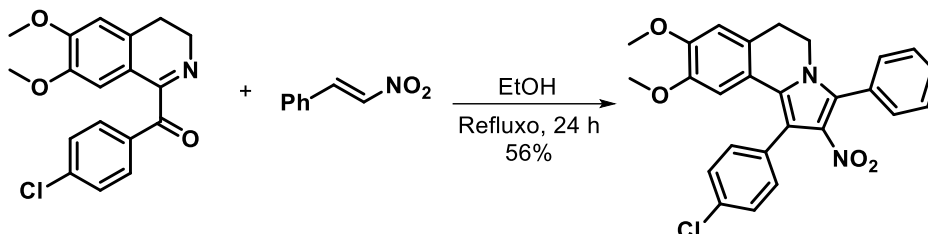
ESQUEMA 3.31. Síntese de pirrolo[2,1-a]dihidroisoquinolinas a partir de derivados da papaverina.

Visando a obtenção da lamelarina, Theppawong e colaboradores realizaram a adição da isoquinolina ao nitroestireno substituído, utilizando bicarbonato de sódio como base para promover a reação. O produto foi obtido com 51% de rendimento (ESQUEMA 3.32).¹⁰⁰



ESQUEMA 3.32. Síntese da pirrolo[2,1-a]isoquinolina visando sua atividade biológica.

Em 2018, um derivado de isoquinolina foi utilizado para realizar a adição ao nitroestireno. Nesse caso, foi obtido o composto desejado com 56% de rendimento (ESQUEMA 3.33).¹⁰¹



ESQUEMA 3.33. Síntese de derivado de pirrolo[2,1-a]dihidroisoquinolinas.

Em razão do grande interesse da química medicinal por esses compostos, é de fundamental importância o estudo de novas metodologias sintéticas visando sua obtenção.

As limitações observadas nas metodologias acima motivaram o início do estudo da reação de funcionalização de 3,4-dihidroisoquinolinas para a obtenção das pirrolo[2,1-a]dihidroisoquinolinas, empregando a metodologia previamente utilizada para a síntese das pirrolo[1,2-c]quinazolininas.

Os estudos iniciais foram realizados no grupo do Prof. Till Opatz na Universidade de Mainz, empregando o nitroestireno **5a** e a isoquinolina **28**, que foi sintetizada através de metodologia já utilizada no grupo da Alemanha.¹⁰²

Inicialmente, foi utilizado o Cu(OAc)₂.H₂O (10 mol%) como catalisador e HCl 0,5 M (20 mol%) como aditivo em DMF a 140 °C, entretanto, uma quantidade muito pequena do produto foi observada na CCD e na análise por RMN de ¹H (TABELA 3.9, entrada 1). A reação utilizando apenas Cu(OAc)₂.H₂O (10 mol%) forneceu o produto **29** com 33% de rendimento e 35% do sub-produto **30**, resultado da oxidação da isoquinolina **28** (TABELA 3.9, entrada 2). O uso de 2,5 equivalentes de NaOAc como aditivo juntamente com Cu(OAc)₂.H₂O ou CuCl₂ como catalisadores resultou em um leve decréscimo do produto formado (TABELA 3.9, entrada 3-4). Visando evitar a formação do sub-produto **30**, a reação foi realizada sob atmosfera inerte e utilizando DMF seco e degaseificado. Após 15 horas, o produto **29** foi obtido com 64% de rendimento e não foi observada a formação do sub-produto **30** (TABELA 3.9, entrada 5). Foi

realizada então uma pequena otimização de catalisadores de Cu(II), Co(II) e Cu(I), porém, em nenhum dos casos foi observado aumento do rendimento do produto **29** (TABELA 3.9, entradas 6-9).

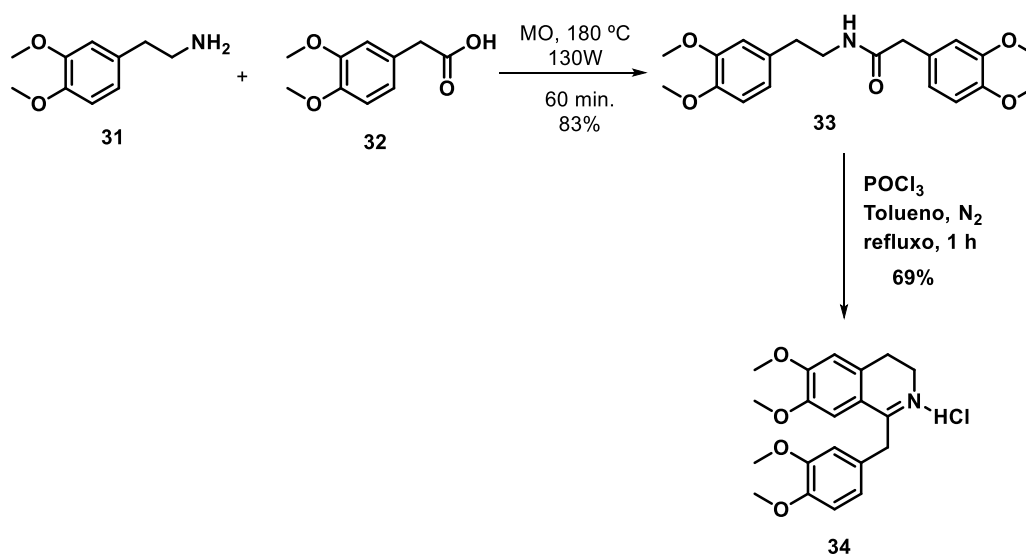
TABELA 3.9. Otimização inicial para síntese da pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

Entrada	Cat. (10 mol%)	Aditivo	Rend. 29 (%)	Rend. 30 (%)
1	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	HCl 0,5M (20 mol%)	traços	traços
2	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	-	33	35
3	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	NaOAc (2,5 eq.)	33	44
4	CuCl ₂	NaOAc (2,5 eq.)	26	33
5 ^a	Cu(OAc) ₂	-	64	-
6 ^a	CuCl ₂	-	24	-
7 ^a	CuBr ₂	-	49	-
8 ^a	CoCl ₂	-	53	-
9 ^a	CuI	-	55	-

5a (0,15 mmol), **28** (0,38 mmol), catalisador (0,015 mmol), 140 °C, 16 h. ^a A reação foi realizada em atmosfera de argônio e o solvente foi degaseificado por sonicação. ^a Determinado por RMN de ¹H utilizando benzoato de benzila como padrão interno.

Dando continuidade ao estudo no LSPN, foi necessário utilizar outra isoquinolina como material de partida, devido à indisponibilidade dos reagentes necessários. Dessa forma, foi feita a síntese da isoquinolina **34**, utilizando metodologia previamente descrita,⁹² através da reação entre 4,5-dimetoxifeniletilamina (**31**) e ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (**32**). A reação ocorre em um meio sem solvente e, após trituração, a amida **33** foi obtida com 83% de rendimento. Em seguida, ocorre a reação de ciclização de Bischler-Napieralski utilizando POCl₃ sob refluxo de tolueno. A isoquinolina **34** foi obtida com 69% de rendimento após trituração (ESQUEMA 3.34).

Para que a reação ocorra de forma adequada nas condições citadas acima, é necessário que a porção amina contenha um grupo fortemente doador de elétrons na posição 3, de forma a favorecer a ciclização de Bischler-Napieralski para obtenção da isoquinolina.



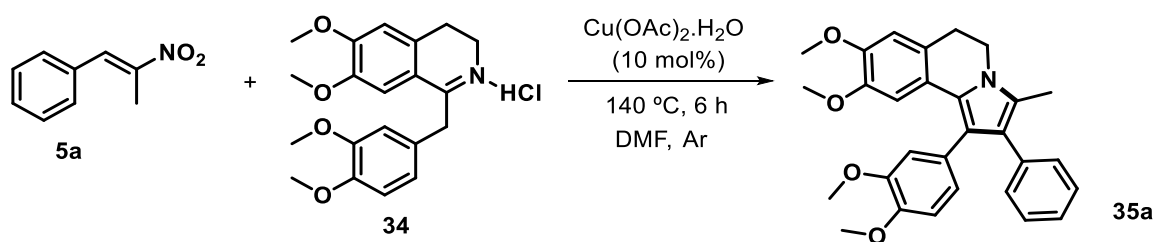
ESQUEMA 3.34. Síntese da isoquinolina **34**.

A otimização das condições reacionais com o novo material de partida iniciou-se com a reação de adição conjugada da isoquinolina **34** ao nitroestireno **5a**, conforme mostra a TABELA 3.10. Inicialmente, a reação foi realizada utilizando 10 mol% de Cu(OAc)₂·H₂O em DMF. Após 6 horas, o produto desejado foi obtido com 48% de rendimento (TABELA 3.10, entrada 1). Ao alterar o solvente para DMSO, não foi observada reação, sendo os materiais de partida

recuperados (TABELA 3.10, entrada 2). O uso de bases orgânicas para auxiliar a desprotonação da isoquinolina **34** resultou em uma brusca diminuição do rendimento reacional (TABELA 3.10, entradas 3 e 4). O uso de bases inorgânicas como acetato de sódio resultou em uma ligeira diminuição do rendimento (TABELA 3.10, entradas 5 e 6). Quando foi utilizada trietilamina, o produto foi obtido com 41% de rendimento (TABELA 3.10, entrada 7). O uso de ácido *p*-toluenossulfônico também não resultou em aumento do rendimento de **35a** (TABELA 3.10, entrada 8). Uma vez que nenhuma condição resultou no aumento do rendimento de **35a**, o catalisador da reação foi mantido como sendo $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Algumas outras condições reacionais foram avaliadas com o intuito de aumentar o rendimento de **35a**. A inversão da estequiometria, utilizando como reagente limitante a isoquinolina **34**, resultou em apenas traços do produto (TABELA 3.10, entrada 9), bem como a diminuição da temperatura para 120°C (TABELA 3.10, entrada 10). O uso de 3,0 equivalentes de **11** resultando em um pequeno aumento do rendimento para 51% (TABELA 3.10, entrada 11). Ao se utilizar 15 mol% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, o rendimento da reação diminuiu para 39% (TABELA 3.10, entrada 12), da mesma forma que ao utilizar um meio mais concentrado, em que o produto foi obtido com apenas 32% de rendimento (TABELA 3.10, entrada 13). Assim, a melhor condição possível foi utilizando 10 mol% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em DMF por 6 horas.

TABELA 3.10. Otimização das condições reacionais.

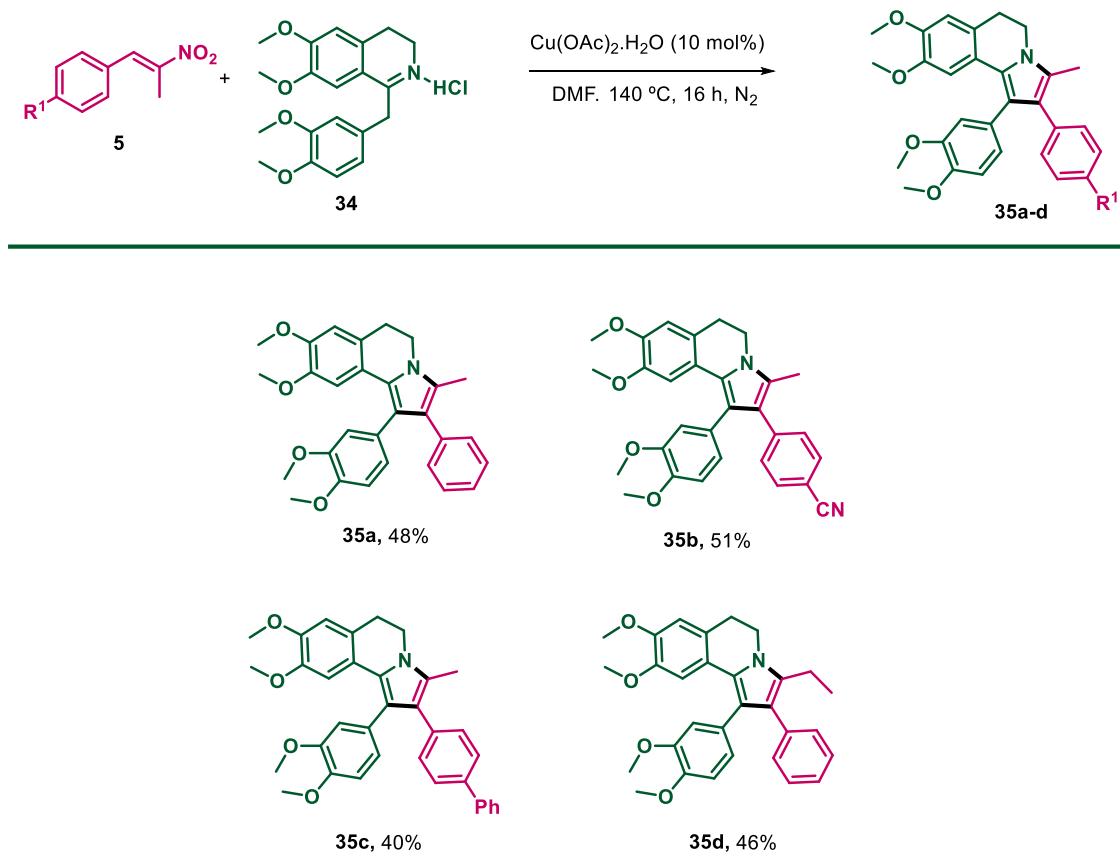


Entrada ^a	Variação da condição	Rend. 35a (%) ^b
1	-	48
2	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O em DMSO	n.r.
3	DBU (2,5 eq.)	11
4	DABCO	15
5	NaOAc (2,5 eq.)	38
6	NaOAc (4,0 eq.)	36
7	Et ₃ N (2,5 eq.)	41
8	<i>p</i> -TsOH.H ₂ O (2,5 e.q)	21
9	Esteq. inversa	5
10	T = 120 °C	traços
11	3,0 eq. de 34	51
12	15 mol% de Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	39
13	concentração = 0,3 M	32

^aCondições reacionais: **5a** (0,125 mmol), **34** (0,313 mmol, 2,5 eq.), catalisador (0,0125 mmol, 10 mol%), DMF degaseificado e anidro (0,5 mL) em tubo selado sob atmosfera de N₂. ^bRendimento isolado.

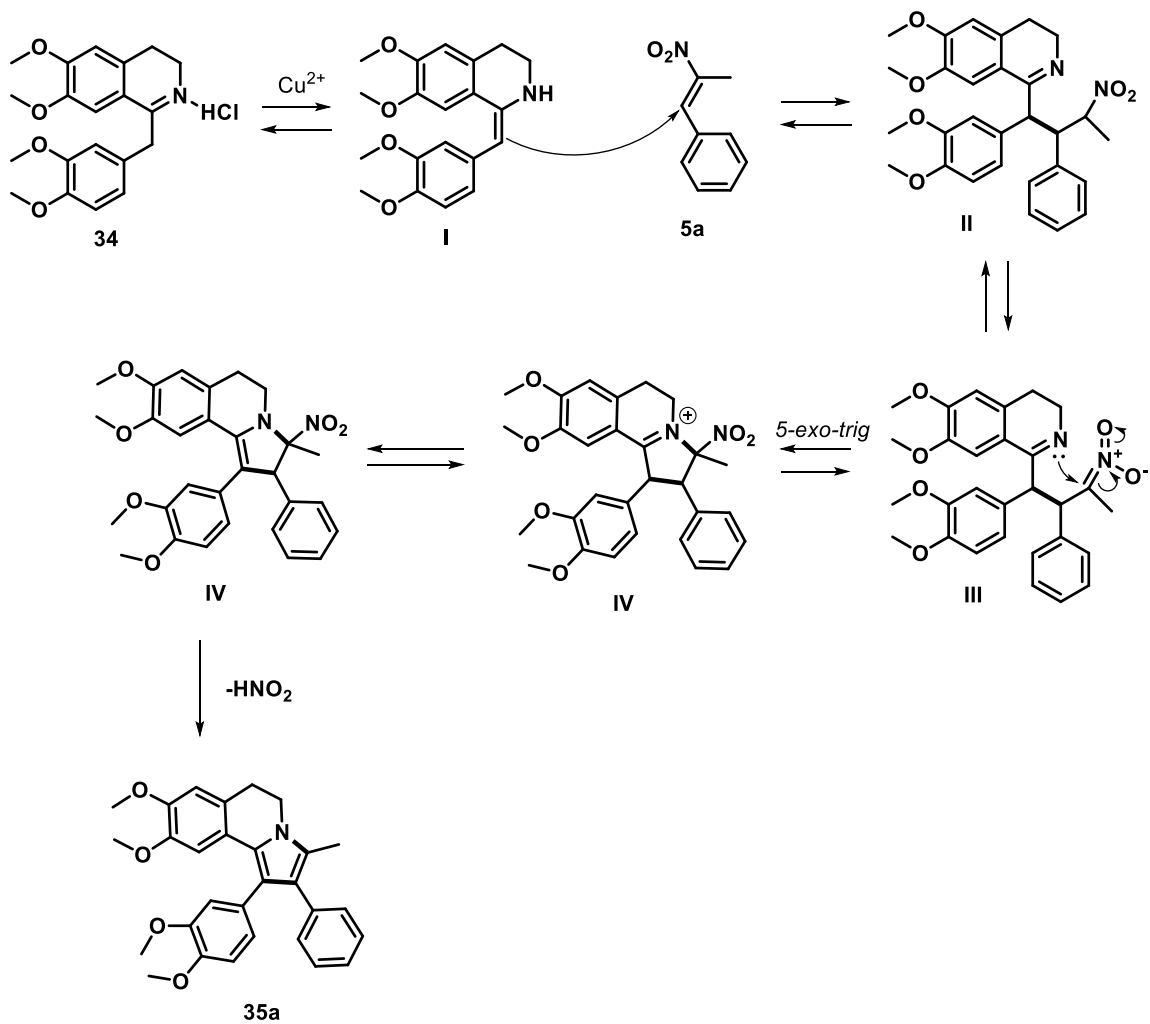
De posse dessa condição, iniciou-se o estudo do escopo com a síntese de quatro derivados de diidropirroló[2,1-a]isoquinolinas utilizando

diferentes nitroestirenos. Foi observado que o rendimento se manteve na faixa de 40-50% em todos os casos, obtendo-se então os produtos **35a-d** (ESQUEMA 3.35).



ESQUEMA 3.35. Escopo e limitações da metodologia.

O mecanismo de formação das diidropirrol[2,1-*a*]isoquinolinas pode ser descrito da mesma forma que para a formação das pirrolo[1,2-*c*]quinazolinas, mostrado na seção 3.2. Inicialmente, a presença de um catalisador ácido de Lewis favorece a formação da forma enamina **34**. Essa enamina reage com o nitroestireno através de uma adição conjugada 1,4 e, em seguida ocorre uma ciclização do tipo 5-exo-trig, formando o intermediário **IV**. Esse intermediário elimina uma molécula de HNO_2 , levando à formação do produto de interesse (ESQUEMA 3.36).



ESQUEMA 3.36. Proposta mecânica para a formação das diidropirrolo[2,1-a]isoquinolinas através da reação de adição de Michael.

3.4 Avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados

A avaliação da atividade antiparasitária dos compostos sintetizados foi feita no Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), coordenado pelo Prof. Dr. Glaucius Oliva no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC-USP).

Em relação aos testes contra a malária, os compostos testados foram os **LSPN802**, **LSPN803**, **LSPN807**, **LSPN808**, **LSPN809** e **LSPN810**. Os testes foram realizados em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Rafael Guido. Esses compostos tiveram suas atividades antiplasmodial avaliadas frente à cepa de *Plasmodium falciparum* a uma concentração de 10 μM e utilizando o artusinato como controle do experimento (FIGURA 3.10).

Das amostras avaliadas, apenas o **LSPN808** apresentou um IC_{50} menor ou igual a 10 μM , enquanto os demais não inibiram o crescimento do parasita na concentração utilizada. Entretanto, o valor não é satisfatório e suficiente para dar continuidade aos estudos, uma vez que o artusinato possui um valor de $\text{IC}_{50} = 15,9 \pm 0,1$ nM nas mesmas condições.

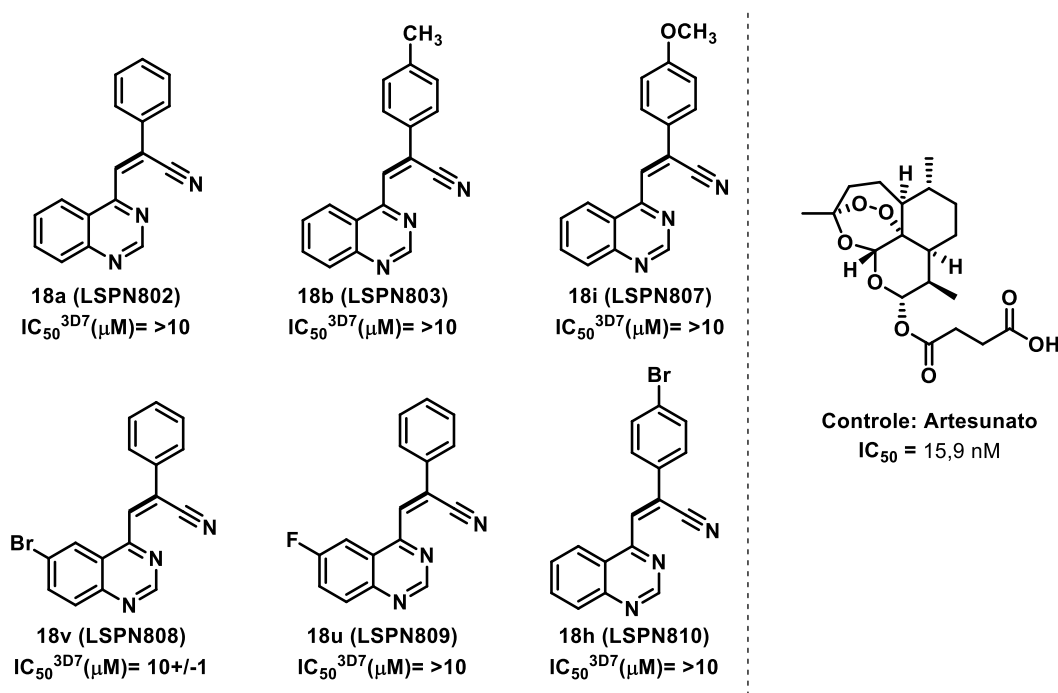


FIGURA 3.10. Avaliação da atividade biológica frente ao *P. falciparum*.

Em relação aos testes realizados, em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Adriano Andricopulo, contra a leishmaniose, os compostos testados foram os **LSPN803**, **LSPN807**, **LSPN808**, **LSPN810**, **LSPN813**, **LSPN814**, **LSPN817**, **LSPN860 - LSPN865**, **LSPN869**, **LSPN871**, **LSPN872**, **LSPN874** e **LSPN875**. Esses compostos tiveram suas atividades avaliadas frente à cepa de *L. infantum* a uma concentração de 16-64 μM e utilizando a miltefosina como controle do experimento (FIGURA 3.11).

Das 18 amostras avaliadas, o menor valor de IC_{50} obtido foi de 16,07 μM para o **LSPN817**, porém esse valor é muito alto quando comparado ao controle positivo. Dessa forma, não foi dada continuidade aos estudos referentes à Leishmaniose.

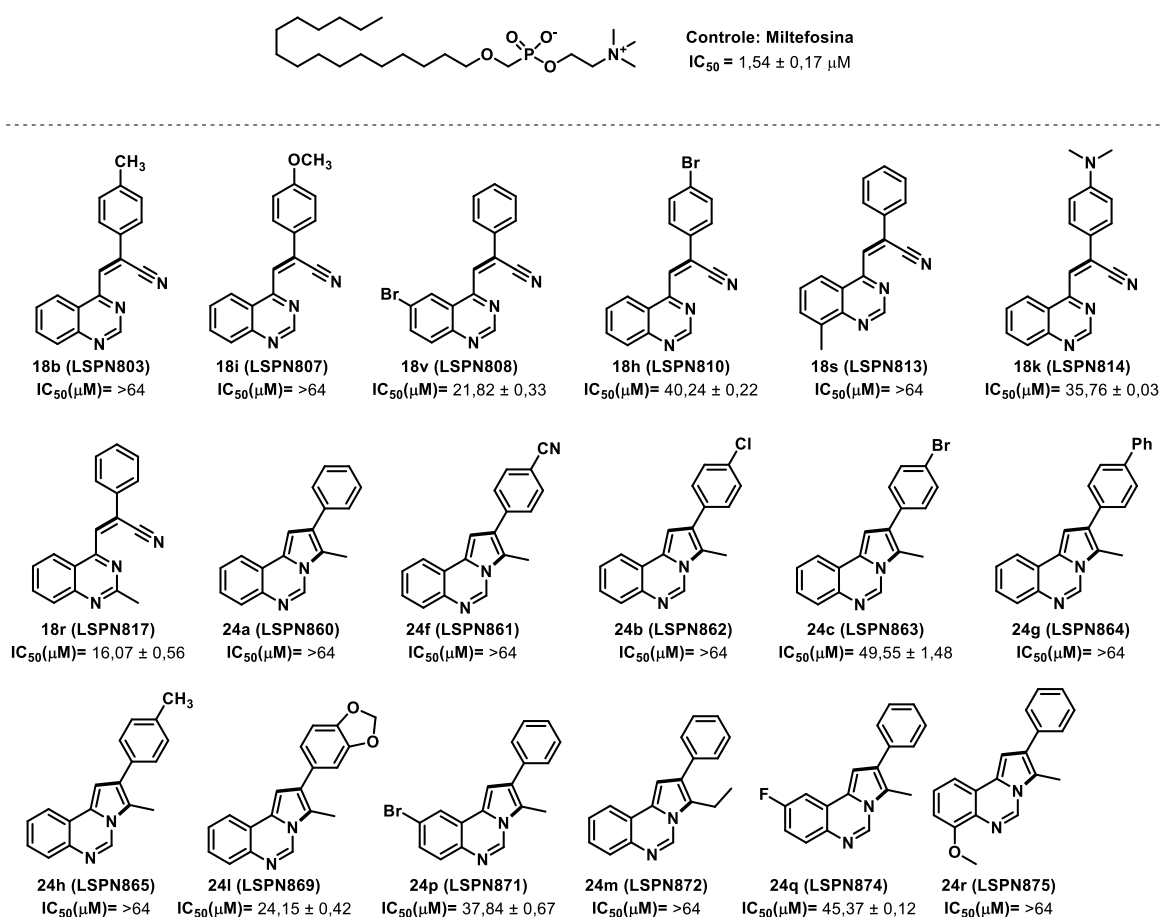


FIGURA 3.11. Avaliação da atividade biológica frente à *L. infantum*.

Em relação aos testes realizados contra a doença de Chagas, também em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Adriano Andricopulo, os compostos testados foram os **LSPN803**, **LSPN807**, **LSPN808**, **LSPN810**,

LSPN813, LSPN814, LSPN817, LSPN860 - LSPN865, LSPN869, LSPN871, LSPN872, LSPN874 e LSPN875. Esses compostos foram avaliados frente à cepa de *T. cruzi Tulahuen LacZ* a uma concentração de 0,13 μM e utilizando o benzonidazol como controle do experimento (FIGURA 3.12).

Das amostras avaliadas, destacam-se o **LSPN865** e **LSPN869**, com IC_{50} de 12,9 e 12,6 μM , respectivamente. Esses valores representam um resultado interessante, apesar de ligeiramente maiores que o benzonidazol (IC_{50} de 2,1 μM) utilizado como controle positivo, uma vez que a toxicidade do benzonidazol é muito alta e muitas vezes inviabiliza seu uso como tratamento, como foi apresentado na introdução da tese, seção 1.1. Dessa forma, futuros testes devem ser avaliados quanto à toxicidade dos compostos sintetizados. Caso os mesmos apresentem baixa toxicidade, outros testes poderão ser realizados a fim de se observar sua aplicabilidade frente à Doença de Chagas.

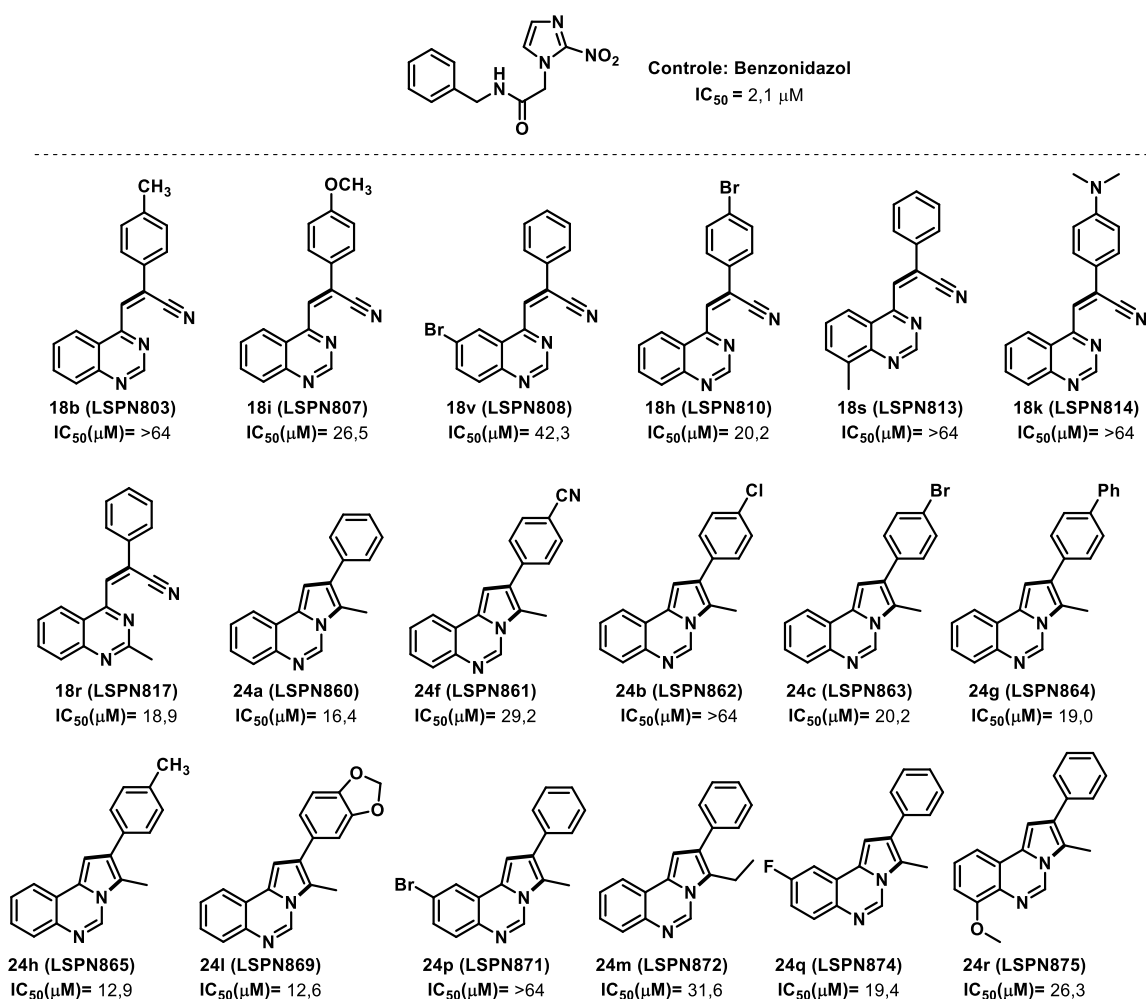


FIGURA 3.12. Avaliação da atividade biológica frente ao *T. cruzi*.

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Durante o período que compreendeu este doutorado, foi possível estudar metodologias de funcionalização de C(sp³)-H utilizando ácidos de Lewis como catalisadores da reação.

Em relação à síntese das *N*-heteroarenilacrilonitrilas quinazolininas, foi possível desenvolver uma metodologia simples para a obtenção *one-pot* da nitrila após a funcionalização C-H de 4-metilquinazolininas. Foram obtidos 22 compostos com rendimentos de moderados a bons. Realizou-se também o estudo do mecanismo para esta nova reação.

Em relação à síntese de pirrolo[1,2-*c*]quinazolininas, foi possível estudar uma nova metodologia para a síntese de anéis fundidos, onde foram obtidos 20 exemplos com rendimentos de bons a excelentes.

Já para a síntese de pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas, foi realizada uma otimização das condições reacionais com objetivo de sintetizar derivados com maior rendimento que os já reportados. Entretanto, foram obtidos rendimentos moderados para a formação de 4 derivados de 3,4-diidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas. O estudo do escopo desta reação deverá ser continuado a fim de aumentar a diversidade estrutural dos compostos, além de fazer a avaliação da atividade biológica.

Por fim, 20 dos compostos sintetizados foram enviados para avaliação da atividade biológica contra doenças causadas pelos parasitas *T. cruzi*, *P. falciparum* e *L. infantum*. Dois compostos testados demonstraram uma atividade biológica interessante contra o *T. cruzi*, causador da doença de Chagas. Dessa forma, futuros estudos acerca da citotoxicidade desses compostos devem ser realizados. Caso seja observada uma boa seletividade, um estudo da relação estrutura-atividade poderá servir de base para o planejamento e síntese de novos derivados mais potentes.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 Informações gerais

Todos os reagentes comercialmente disponíveis foram adquiridos pela Sigma-Aldrich ou Alfa Aesar e, quando necessário, tratados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) foram registrados em um espectrômetro Bruker ARX 300 e 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (tripleto), dt (duplo tripleto) e m (multiplete).

Os espectros de infravermelho vermelho (IV) foram obtidos em um aparelho SHIMADZU (IR-Prestige-21) e os espectros de massas foram obtidos em um equipamento da marca Waters (*Xevo TQD Triple Quadrupole Mass Spectrometry*).

A análise do ponto de fusão foi realizada em um equipamento Büchi, modelo M-560.

A análise da massa exata dos compostos (HRMS) foi realizada utilizando um espectrômetro de massa micrOTOF Q II TOF (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA) equipado com uma fonte de ionização por eletrospray – ESI (modo de ionização positivo) na FFCLRP-USP.

As reações utilizando micro-ondas foram realizadas utilizando um equipamento CEM Discovery fazendo uso do sistema de resfriamento do equipamento em todas as reações.

As reações utilizando moinho de bolas foram realizadas utilizando um equipamento FRITSCH Micro Mill PULVERISETTE 7.

O excesso de solvente foi evaporado em evaporadores Büchi Rotavapor R-114 com banho Büchi/Watherbath B-490.

A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 A, 70-230 mesh AldrichCo.

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de sílica gel 60 F254 suportada em folhas de alumínio e reveladas sobre luz ultravioleta e/ou coradas em reveladores vanilina ácida e permanganato de potássio.

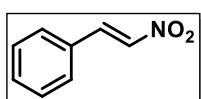
5.2 Procedimentos de síntese

5.2.2 Síntese dos materiais de partida

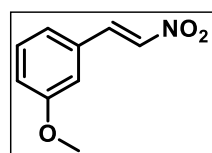
5.2.2.1 Síntese de nitroolefinas

Procedimento geral para a síntese das nitroolefinas 3a-f:

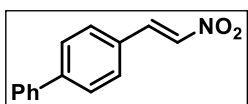
A um balão de fundo redondo foram adicionados o aldeído correspondente (1,0 eq.), acetato de amônio (2,4 eq.) e uma solução 1:2 nitrometano: ácido acético (6 mL para cada 1 mmol). A mistura foi agitada a 90 °C por 2 horas. Ao término da reação, a mistura foi diluída em água e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ e evaporadas sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, fornecendo os produtos desejados.



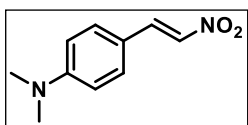
(E)-(2-nitrovinil)benzeno (3a): O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 77% de rendimento (3,85 mmol, 574 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,90 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 5H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 139,2, 137,2, 132,3, 130,2, 129,5, 129,3.



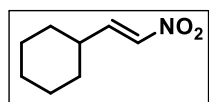
(E)-1-metoxi-3-(2-nitrovinil)benzeno (3b): O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 24% de rendimento (1,20 mmol, 214,1 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,97 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 160,1, 139,1, 137,3, 131,3, 130,4, 121,8, 117,9, 113,9, 55,4.



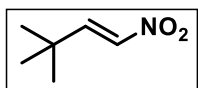
(E)-4-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenil (3c): O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 35% (0,9 mmol, 202,5 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 5H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 145,1, 139,7, 138,9, 136,9, 129,9, 129,2, 129,0, 128,5, 128,1, 127,2.



(E)-N,N-dimetil-4-(2-nitrovinil)anilina (3d): O produto foi obtido como um sólido vermelho com rendimento de 18% (0,6 mmol, 106 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,96 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 152,9, 140,4, 132,4, 131,6, 117,8, 112,3, 40,4.



(E)-(2-nitrovinil)ciclohexano(3e): O produto foi obtido como um óleo amarelo com rendimento de 38% (1,52 mmol, 236,6 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,17 (dd, *J* = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 13,5, 1,4 Hz, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 4H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,36 – 1,06 (m, 5H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 147,3, 138,2, 37,5, 31,4, 25,6, 25,4.

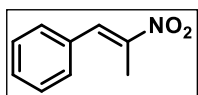


(E)-3,3-dimetil-1-nitrobut-1-eno (3f): O produto foi obtido como um óleo amarelo claro com rendimento de 30% (0,9 mmol, 116,0 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,26 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

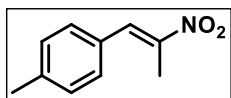
Procedimento geral para a síntese de α -alquil-*trans*- β -nitroestirenos 5a-n:

n:¹⁰³

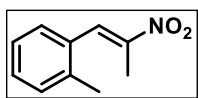
A um balão de fundo redondo equipado com uma barra magnética, foram adicionados benzaldeído (1,0 eq.), NH₄OAc (1,5 eq.) e nitroetano (5,0 mL para cada 1,0 mmol). A mistura foi mantida sob aquecimento de 90°C por duas horas. Ao término desse tempo, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água destilada (3 x 20 mL) e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando uma solução de hexano:acetato de etila 5%, obtendo-se os produtos desejados **5a-n**.



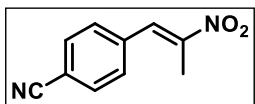
(E)-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (5a): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 65% de rendimento (3,24 mmol, 528,2 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,09 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 5H), 2,46 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 147,8, 133,6, 132,4, 129,9, 129,9, 128,9, 14,1.



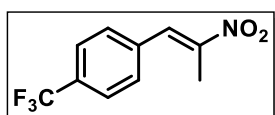
(E)-1-metil-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (5b): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 65% de rendimento (0,39 mmol, 69,1 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,07 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,26 (d (sinal sobreposto do CDCl₃, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 147,1, 140,7, 133,9, 130,3, 129,8, 129,7, 21,6, 14,3.



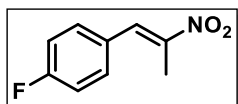
(E)-1-metil-2-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (5c): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 56% de rendimento (0,28 mmol, 49,0 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,09 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 148,4, 137,9, 132,8, 131,8, 130,6, 129,8, 128,9, 126,2, 20,1, 13,9.



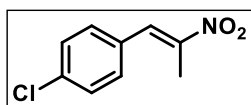
(E)-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzonitrila (5d): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 75% de rendimento (0,45 mmol, 84,6 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 149,9, 137,0, 132,6, 131,2, 130,2, 118,1, 113,3, 14,1.



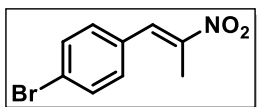
(E)-1-(2-nitroprop-1-en-1-il)-4-(trifluorometil)benzene (5e): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 52% de rendimento (0,31 mmol, 72,6 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,08 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 149,5, 136,2, 132,1, 131,8, 131,5-131,1 (d, *J* = 32,9 Hz) 130,1, 127,9-119,8 (q, *J* = 242,4 Hz), 125,9-125,9 (d, *J* = 3,4 Hz), 14,1.



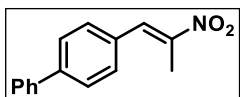
(E)-1-fluoro-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzene (5f): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 25% de rendimento (0,15 mmol, 27 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,06 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 5,5 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 164,8-162,3 (d, *J* = 252,2 Hz), 147,7, 132,6, 132,2-132,1 (d, *J* = 8,6 Hz), 128,7-128,6 (d, *J* = 3,2 Hz), 116,5-116,3 (d, *J* = 21,8 Hz), 14,1.



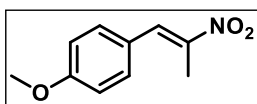
(E)-1-cloro-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzene (5g): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 27% de rendimento (0,16 mmol, 32 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,02 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 148,2, 136,2, 132,4, 131,3, 130,9, 129,4, 14,1.



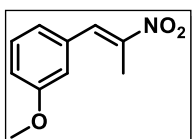
(E)-1-bromo-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (5h): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 24% de rendimento (0,14 mmol, 34,6 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,00 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,0 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 148,3, 132,4, 132,3, 131,5, 131,4, 124,5, 14,1.



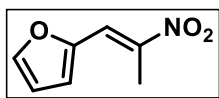
(E)-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)-1,1'-bifenil (5i): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 28% de rendimento (0,17 mmol, 40,6 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 147,7, 142,9, 139,9, 133,4, 131,4, 130,7, 129,1, 128,2, 127,7, 127,2, 14,3.



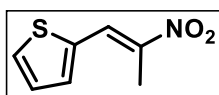
(E)-1-metoxi-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (5j): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 62% de rendimento (0,37 mmol, 71,7 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,05 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,46 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 161,2, 145,7, 133,7, 132,2, 124,8, 114,5, 55,5, 14,2.



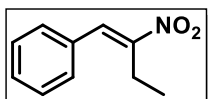
(E)-1-metoxi-3-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (5k): o produto foi obtido como um sólido amarelo com 82% de rendimento (0,38 mmol, 61,9 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,06 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,9, 148,1, 133,8, 133,6, 130,1, 122,4, 115,6, 115,5, 55,5, 14,3.



(E)-2-(2-nitroprop-1-en-1-yl)furan (5l): o produto foi obtido como um sólido laranja com 97% de rendimento (0,58 mmol, 89,4 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,61 – 6,54 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 148,0, 146,2, 144,5, 120,6, 119,3, 112,9, 14,0.



(E)-2-(2-nitroprop-1-en-1-yl)thiopheno (5m): o produto foi obtido como um sólido marrom com 95% de rendimento (0,57 mmol, 96,3 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,61 – 6,54 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 148,0, 146,2, 144,5, 120,6, 119,3, 112,9, 14,0.

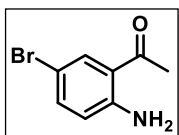


(E)-2-(2-nitrobut-1-en-1-yl)benzeno (5n): A reação foi realizada com nitropropano e o produto foi obtido como um óleo amarelo com 30% de rendimento (0,18 mmol, 31,4 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,03 (s, 1H), 7,51 – 7,28 (m, 5H), 2,87 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 153,4, 133,3, 132,5, 130,1, 129,8, 129,1, 20,9, 12,6.

5.2.2.2. Síntese das quinazolininas

Síntese de 2-amino-5-bromoacetofenona (7a):

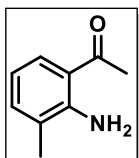
A um balão de 250 mL equipado com uma barra magnética adicionou-se aminoacetofenona (10 mmol, 1,22 mL) e diclorometano (63 mL) e a mistura foi mantida em banho de gelo por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se lentamente *N*-bromosuccinimida (NBS) (10 mmol, 1,78 g). O banho de gelo foi retirado e a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Ao término da reação, a mistura foi lavada com NaHCO₃ (20 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e uma mistura de 5% de Hexano:AcOEt.



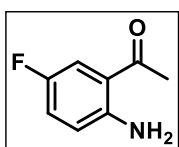
O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 51% (1,1g, 5,14 mmol). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,95 (sl, 2H), 2,56 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 199,68; 149,08; 137,01; 134,13; 119,40; 118,99; 106,65; 27,85.

Síntese de 2-amino-3-metilacetofenona e 2-amino-5-fluoroacetofenona (7b-c):

A um balão de duas vias equipado com uma barra magnética e sob atmosfera inerte foram adicionados o ácido antranílico correspondente (2,5 mmol, 378 mg), e THF seco (12,5 mL). A suspensão foi colocada em um banho de gelo e uma solução 3M de CH₃Li em éter dietílico (5,0 mmol, 5,7 mL) foi adicionada lentamente à solução. Após a adição do CH₃Li, o banho de gelo foi removido e a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação, a mistura foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e água destilada (20 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e uma mistura de 10% de Hexano:AcOEt.



1-(2-amino-3-metilfenil)etan-1-ona (7b): O produto foi obtido como um óleo amarelo com rendimento de 52% (181 mg, 5,14 mmol). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (sl, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 201,10; 148,86; 135,09; 130,13; 123,38; 117,65; 115,08, 28,14; 17,20.



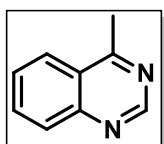
2-amino-5-fluoroacetofenona (7c):²⁴ O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 44% (271 mg, 1,77 mmol). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (dd, *J* = 2,96 Hz, 9,76 Hz, 1H), 7,05 (ddd, *J* = 2,96 Hz, 4,60, 9,04 Hz), 6,61 (dd, *J* = 4,60, 9,04 Hz, 1H), 6,13 (sl, 2H), 2,55 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 199,9, 153,5 (d, *J* = 234,6 Hz),

152,3, 146,9, 122,6 (d, $J = 23,3$ Hz), 122,5, 121,6, 118,5 (d, $J = 6,8$ Hz), 118,5, 116,6 (d, $J = 21,9$ Hz), 28,0.

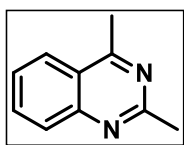
Síntese das 4-metilquinazolinas 10a-g:

Em um tubo de micro-ondas, foram adicionados acetato de amônio (0,45 mmol, 1,5 eq.), a 2'-aminoacetofenona correspondente (0,3 mmol, 1 eq.) e o ortoéster correspondente (0,45 mmol, 1,5 eq.). A mistura foi aquecida em micro-ondas por 90 minutos, a 130°C. Ao término da reação, a mistura foi diluída em AcOEt (3 x 10 mL) e lavada com água (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e um gradiente de 10-40% de Hexano:AcOEt.

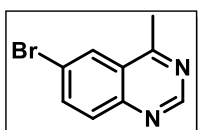
Para a reação utilizando o moinho de bolas, a mesma proporção de reagentes foi mantida, e foram adicionados ao reator de carbeto de tungstênio ou aço-inox aproximadamente 100 g de bolas de carbeto de tungstênio/aço-inox. A reação foi realizada em 10 ciclos de 10 minutos, com pausas de 5 minutos entre os ciclos. Ao término da reação, a mistura contendo o bruto reacional e as bolas metálicas foram lavadas com acetato de etila até que se percebesse a total extração do bruto reacional. A mistura foi diluída em AcOEt (3 x 10 mL) e lavada com água (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e um gradiente de 10-40% de Hexano:AcOEt.



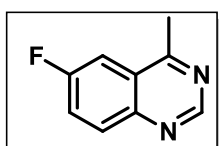
4-metil-quinazolina (10a)²⁸: O produto foi obtido como um óleo laranja com rendimento de 87% (37,5 mg, 0,26 mmol). **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,11 (s, 1H); 8,02 (ddd, $J = 8,4, 1,4, 0,8$ Hz, 1H); 7,96 (dt, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H); 7,82 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz 1H), 7,7 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,5$ Hz, 1H); 2,89 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 168,19; 154,41; 149,44; 133,65; 128,91; 127,56; 124,97; 124,40; 21,71.



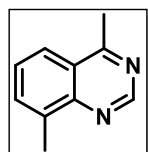
2,4-dimetilquinazolina (10b)²⁸: Rendimento 37% (0,111 mmol, 15,8 mg). O produto foi obtido como um óleo laranja. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (ddd, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,87 (ddd, *J* = 6,9, 8,4 Hz, 1H); 7,59 (ddd, *J* = 6,96, 8,3 Hz, 1H); 2,96 (s, 3H); 2,88 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 169,67; 162,55; 148,27; 134,93; 127,58; 127,22; 125,24; 122,11; 25,43; 21,62.



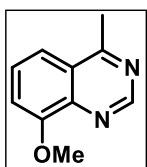
6-bromo-4-metilquinazolina (10c): O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 82% (0,25 mmol, 54,4 mg). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,20 (s, 1H); 8,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,9 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 167,44; 167,44; 154,52; 148,18; 137,32; 130,79; 127,45; 125,47; 121,43; 21,74.



6-fluor-4-metilquinazolina (10d). O produto foi obtido como um sólido laranja com 48% de rendimento (94 mg, 0,58 mmol). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,14 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,20, 9,14 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 2,91 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 167,75 (s), 167,79 (s), 160,55 (d, *J* = 251,1 Hz), 154,10 (d, *J* = 2,2 Hz), 146,82 (s), 131,89 (d, *J* = 8,7 Hz), 125,14 (d, *J* = 8,7 Hz), 124,10 (d, *J* = 25,5 Hz), 108,64 (d, *J* = 22,3 Hz), 21,85.

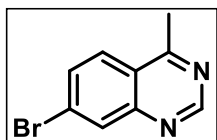


4,8-dimetilquinazolina (10e): O produto foi obtido como um óleo laranja com rendimento de 74% (x mg, x mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,19 (s, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 8,4 Hz, 1,4 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 7,1 Hz, 1,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,3 Hz, 7,1 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 168,20; 153,53; 148,71; 137,22; 133,58; 127,06; 124,40; 122,73; 21,97; 17,53.



8-metoxi-4-metilquinazolina (10f): O produto foi obtido como um sólido marrom com 44% de rendimento (53,65 mg, 0,31 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,17 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 0,93, 8,40 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 0,93, 8,40, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 167,94, 155,19, 153,70, 141,78, 127,64, 125,33, 116,32, 111,25, 56,18, 22,25.

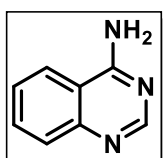


7-bromo-4-metilquinazolina (10g): O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 76% (0,16 mmol, 36,3 mg). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,2 (s, 1H), 8,3 (d, *J* = 2,0

Hz, 1H), 7,9 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,9 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,9 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 167,6, 154,7, 148,3, 137,4, 130,9, 127,6, 125,6, 121,6, 21,9.

Síntese da 4-aminoquinazolina (12):

Em um tubo de micro-ondas, foram adicionados 2-aminobenzonitrila (0,3 mmol, 1,0 eq.), ortoformiato de trietila (0,45 mmol, 1,5 eq.) e acetato de amônio (0,45 mmol, 1,5 eq.). A mistura foi aquecida em micro-ondas por 5 minutos, a 130°C. Ao término da reação, a purificação foi feita através de recristalização com etanol.



O produto foi obtido como um sólido branco com 24% de rendimento (0,47 mmol, 68,6 mg). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO)** δ: 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz,**

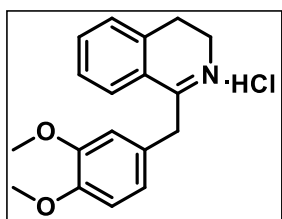
DMSO) δ: 161,8, 155,5, 149,6, 132,8, 127,4, 125,4, 123,6, 114,4.

5.2.2.3. Síntese da papaverina²⁶

Síntese do composto 28:

A um balão de fundo redondo foram adicionados 2-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-amina (4,0 mmol, 724,9 mg) e ácido fenilacético (4,0 mmol, 544,6 mg). A mistura foi agitada a 140°C por 3 horas. Após o término da reação, a mistura foi solubilizada em acetato de etila (20 mL) em banho de gelo e um precipitado branco foi formado. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o precipitado foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo foi utilizado na próxima etapa sem posterior purificação.

A uma suspensão de *N*-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenilacetamida (2,73 mmol, 828,2 mg) em tolueno seco (56 mL) foi adicionado POCl₃ (8,2 mmol, 0,76 mL) gota a gota a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora sob atmosfera de argônio e após transcorrido o tempo, resfriada à temperatura ambiente. O precipitado viscoso foi triturado com tolueno (50 mL) até que se formasse um sólido branco. A suspensão foi filtrada, lavada com éter dietílico e o sólido formado seco e armazenado sob vácuo, para prevenir absorção de umidade.

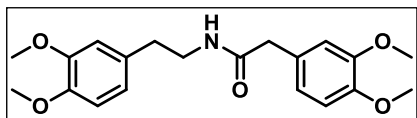


cloreto de 1-benzil-6,7-dimethoxy-3,4-dihidroisoquinolina (28): RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,54 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H).

Síntese do composto 34:

A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 2-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-amina (5,0 mmol, 843,5 μL) e ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (5,0 mmol, 981 mg). A mistura foi mantida sob agitação a

140 °C por 3 horas ou a 180 °C por 1 hora sob irradiação de micro-ondas. Ao término da reação, a mistura foi solubilizada em acetato de etila, precipitando um sólido branco, que foi utilizado sem purificações posteriores.



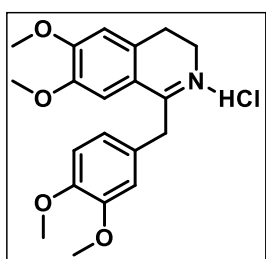
N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-

dimetoxifenil)acetamida (33): O produto foi obtido como um sólido branco com 83% de

rendimento (1,48 g, 4,12 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 6,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,42 (sl, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,47 (s, 2H), 3,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 171,4, 149,3, 149,1, 148,4, 147,7, 131,1, 127,2, 121,7, 120,7, 112,5, 111,7, 111,5, 111,2, 56,0, 55,9, 43,6, 40,8, 35,1.

A um balão de fundo redondo em atmosfera de N₂ foram adicionados *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-2-fenilacetamida (1,46 mmol, 523,2 mg) e tolueno (30 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e POCl₃ (0,3 mL) foi adicionado gota a gota. Após a adição, a solução foi aquecida à temperatura de refluxo por 1 hora e, após transcorrido o tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O líquido viscoso foi purificado por trituração com éter etílico gelado e o produto foi obtido como um sólido amarelo claro.

cloreto de (3,4-dimetoxibenzil)-6,7-dimetoxi-3,4-diidro-2,4-isoquinolina



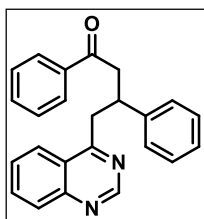
(34): O produto foi obtido com 69% de rendimento (1,32 mmol, 497 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 13,49 (sl, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 7,7 Hz,

2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 175,3, 156,4, 149,6, 148,7, 148,6, 134,2, 125,6, 121,2, 117,1, 112,4, 112,1, 111,6, 111,1, 56,7, 56,5, 56,2, 55,9, 41,2, 38,6, 25,3.

5.2.3 Síntese da 1,3-difenil-4-(quinazolin-4-il)butan-1-ona (14)

Em um tubo de micro-ondas equipado com uma barra magnética, adicionou-se o catalisador (0,03 mmol, 10 mol%), 4-metilquinazolina (0,6 mmol, 2eq.), chalcona (0,3 mmol, 1eq.) e etanol (1 mL). A mistura foi aquecida em micro-ondas por 90 minutos, a uma temperatura de 140°C.

Ao término da reação, a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 15 mL) utilizando um imã e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e um gradiente de 5-15% de Hexano:AcOEt.

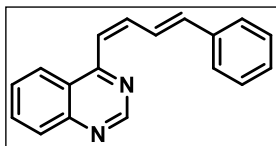


O produto foi obtido como um óleo laranja com rendimento de 54% (56,3 mg, 0,16 mmol). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 13,7, 7,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,54 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 17,3, 6,5 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 198,52; 169,33; 154,26; 149,96; 143,51; 136,93; 133,60; 133,16; 129,08; 128,61; 128,05; 127,72; 127,43; 126,80; 124,92; 124,31; 44,71; 41,35; 40,58.

5.2.4 Síntese da 4-((1Z,3E)-4-fenilbuta-1,3-dien-1-il)quinazolina (16):

Em um tubo de micro-ondas equipado com uma barra magnética foram adicionados cinamaldeído (0,15 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina (0,38 mmol, 2,5 eq.), $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,015 mmol, 10 mol%) e etanol (0,5 mL). A mistura foi aquecida em micro-ondas por 15 minutos, a 140°C e potência de 300 W.

Ao término da reação, a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 15 mL) utilizando um ímã e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e uma mistura de Hexano:AcOEt 30%.



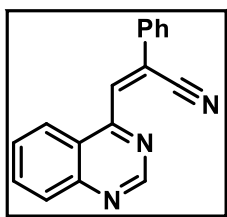
O produto foi obtido como um óleo amarelo com rendimento de 27% (10,5 mg, 0,041 mmol). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, $J=8,48$ Hz, 1H), 8,12-8,06 (dd, $J=10,93, 14,68$ Hz, 1H), 8,04-8,02 (d, $J=8,48$ Hz, 1H), 7,91-7,87 (ddd, $J=1,24, 6,92, 8,24$ Hz, 1H), 7,67-7,63 (ddd, $J=1,17, 6,92, 8,24$ Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,51-7,48 (d, $J=14,68$ Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,20-7,14 (dd, $J=10,93, 15,51$ Hz, 1H), 7,05-7,01 (d, $J=15,51$ Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 162,03, 154,81, 151,10, 140,21, 139,67, 136,49, 133,54, 129,02, 128,85, 127,84, 127,44, 127,14, 124,09, 123,82, 123,19, 122,91.

5.2.5 Heteroarenilacrilonitrilas

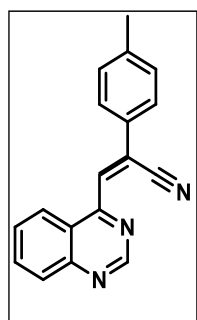
Procedimento geral para a síntese de heteroarenilacrilonitrilas

Uma mistura de β -nitroestireno (0,15 mmol), 4-metilquinazolina (0,38 mmol, 2,5 eq.), CuI (0,015 mmol, 10 mol%), HCl 0,5 M (0,015 mmol, 10 mol%) e DMF (0,5 mL) foram adicionados em um tubo selado equipado com uma barra magnética. O tubo foi mantido sob agitação a 120°C ou 140°C durante 2 a 24 horas, até que fosse observado o consumo do reagente limitante através de análise por CCD. Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL); as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com uma

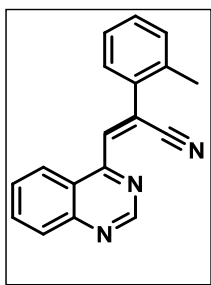
solução aquosa 5% de LiCl (10 mL) e água destilada (10 mL), secas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 70-30%, obtendo-se os produtos desejados **18a-w**, **20** e **21**.



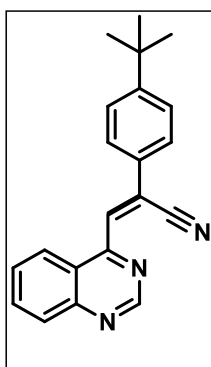
(Z)-2-fenil-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18a): O produto foi isolado com rendimento de 71% (27,5 mg, 0,11 mmol) como um sólido marrom. A reação foi realizada a 140°C por 2 horas. **P.F.:** 151°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (dt, *J* = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,87 – 7,86 (m, 1H), 7,85 – 7,84 (m, 1H), 7,72 (dt, *J* = 8,3, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,1, 154,8, 151,3, 134,4, 133,8, 133,4, 131,0, 129,7, 129,5, 128,6, 127,1, 123,5, 123,2, 121,6, 116,7. **RMN ¹³C DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃) δ:** 154,7, 134,3, 133,3, 130,9, 129,6, 129,4, 128,5, 127,0, 123,4. **IV (KBr, ν_{max}):** 3059, 3041, 2200, 1616, 1602, 1564, 1541, 1492, 1450, 1384, 760, 686 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₂N₃ [(M+H)]⁺: 258,1026, encontrado: 258,1028.



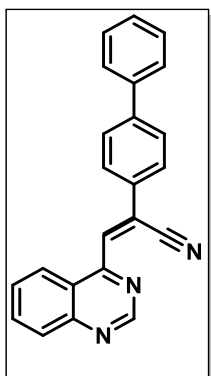
(Z)-3-(quinazolin-4-il)-2-(p-tolil)acrilonitrila (18b): O produto foi isolado com rendimento de 68% (27,7 mg, 0,10 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 183°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,50 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,1, 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,2, 154,7, 151,2, 141,5, 134,2, 132,1, 130,9, 130,1, 129,6, 128,4, 126,9, 123,4, 123,2, 116,7, 21,4. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃ [(M+H)]⁺: 272,1188, encontrado: 272,1182.



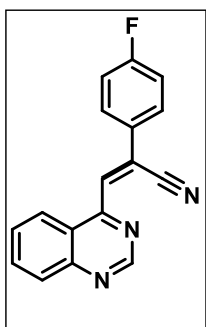
(Z)-3-(quinazolin-4-yl)-2-(o-tolil)acrilonitrila (18c): O produto foi isolado com rendimento de 39% (15,7 mg, 0,06 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 146°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,52 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 2,58 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 158,8, 154,7, 151,3, 138,4, 136,5, 134,8, 134,3, 131,3, 130,1, 129,6, 129,5, 128,5, 126,7, 123,3, 123,0, 121,7, 116,6, 20,33. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃ [(M+H)]⁺: 272,1182, encontrado: 272,1183.



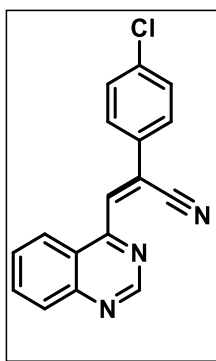
(Z)-2-(4-(tert-butil)fenil)-3-(quinazolin-4-yl)acrilonitrila (18d): O produto foi isolado com rendimento de 66% (30,9 mg, 0,10 mmol) como um sólido marrom. **P.F.:** 257 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 7,31 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,2, 154,7, 151,2, 134,2, 132,2, 130,9, 129,6, 128,4, 126,8, 126,3, 123,4, 123,2, 121,4, 121,3, 116,7, 34,9, 31,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₁H₂₀N₃ [(M+H)]⁺: 314,1657, encontrado: 314,1653.



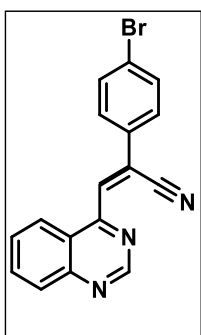
(Z)-2-([1,1'-bifenil]-4-yl)-3-(quinazolin-4-yl)acrilonitrila (18e): O produto foi isolado com rendimento de 42% (21,1 mg, 0,06 mmol) como um sólido marrom. **P.F.:** 211°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,76-7,73 (m, 3H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,0, 154,7, 151,3, 143,8, 139,6, 134,3, 132,7, 132,5, 129,6, 129,1, 128,5, 128,3, 127,9, 127,5, 127,2, 123,4, 123,2, 121,1, 116,6. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₃H₁₆N₃ [(M+H)]⁺: 334,1339, encontrado: 334,1339.



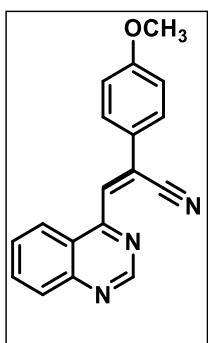
(Z)-2-(4-fluorofenil)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18f): O produto foi isolado com rendimento de 65% (26,6 mg, 0,10 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 128°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,02 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 7,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 164,2 (d, *J*_{C-F} = 253,0 Hz), 158,8, 154,6, 151,2, 134,3, 133,1, 129,9 (d, *J*_{C-C-C-F} = 2,9 Hz), 129,6, 129,1 (d, *J*_{C-C-C-F} = 8,7 Hz), 129,0, 128,5, 123,3, 123,1, 120,4, 116,6 (d, *J* = 22,2 Hz). **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁FN₃ [(M+H)]⁺: 276,0937, encontrado: 276,0933.



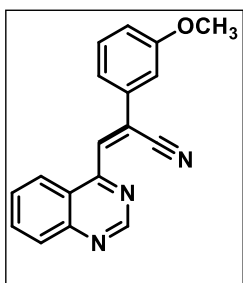
(Z)-2-(4-clorofenil)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18g): O produto foi isolado com rendimento de 44% (19,1 mg, 0,07 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 198 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 2H), 8,00 – 7,95 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,78 (dt, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 2H), 7,73 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (dt, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 158,7, 154,6, 151,3, 137,2, 134,4, 133,5, 132,1, 129,7, 129,6, 128,6, 128,3, 123,3, 123,1, 120,3, 116,3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁ClN₃ [(M+H)]⁺: 292,0642, encontrado: 292,0636.



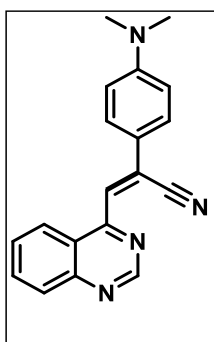
(Z)-2-(4-bromofenil)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18h): O produto foi isolado com rendimento de 56% (28,1 mg, 0,08 mmol) como um sólido esverdeado. **P.F.:** 176°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,44 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11-8,09 (dd, *J* = 4,1, 0,6 Hz, 1H), 8,09 – 8,07 (dd, *J* = 3,8, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 8,5, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 158,7, 154,7, 151,3, 134,4, 133,6, 132,6, 129,7, 128,6, 128,4, 125,5, 123,2, 123,1, 120,4, 116,3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁BrN₃ [(M+H)]⁺: 336,0136, encontrado: 336,0132.



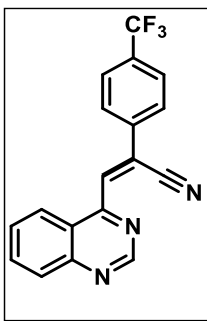
(Z)-2-(4-metoxifenil)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18i): O produto foi isolado com rendimento de 62% (26,9 mg, 0,09 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 184 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,38 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,1, 7,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 162,0, 159,4, 154,8, 151,3, 134,3, 130,6, 129,7, 128,7, 128,4, 126,3, 123,5, 123,3, 121,1, 116,9, 114,9, 55,7. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃O [(M+H)]⁺: 288,1137, encontrado: 288,1133.



(Z)-2-(3-metoxifenil)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18j): O produto foi isolado com rendimento de 64% (27,7 mg, 0,10 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 157°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 160,2, 159,0, 154,7, 151,2, 135,1, 134,3, 133,6, 130,4, 129,6, 128,5, 123,4, 123,2, 121,4, 119,3, 116,6, 116,4, 112,7, 55,6. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃O [(M+H)]⁺: 288,1137 encontrado: 288,1135.

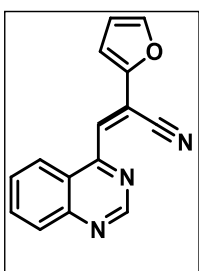


(Z)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18k): O produto foi isolado com rendimento de 21% (9,5 mg, 0,03 mmol) como um sólido marrom. **P.F.:** 196 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,43 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,8, 154,6, 152,0, 150,9, 133,9, 129,3, 128,5, 128,0, 126,2, 123,5, 123,2, 121,3, 121,2, 117,1, 111,9, 40,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₇N₄ [(M+H)]⁺: 301,1448, encontrado: 301,1447.



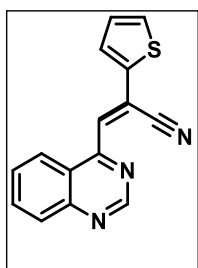
(Z)-3-(quinazolin-4-yl)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acrilonitrila (18l): O produto foi isolado com rendimento de 40% (19.3 mg, 0.06 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 215 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 158.4, 154.7,

151.4, 137.0, 135.5, 134.5, 129.8, 128.7, 127.4, 126.39, 126.36, 123.2, 123.1, 120.1, 116.1. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd para C₁₈H₁₁N₃F₃ [(M+H)]⁺: 326,0905, encontrado: 326.0896.



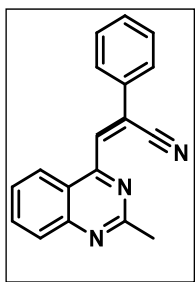
(E)-2-(furan-2-il)-3-(quinazolin-4-il)acrilonitrila (18n): O produto foi isolado com rendimento de 19% (7,2 mg, 0,03 mmol) como um sólido marrom. **P.F.:** 211°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,53 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 146,6, 141,9, 140,2, 136,7, 133,5, 130,8, 130,7, 129,0, 128,8, 127,7,

126,9, 125,3, 123,5, 119,9, 100,1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₅H₁₀N₃O[(M+H)]⁺: 248,0819, encontrado: 248,0816.

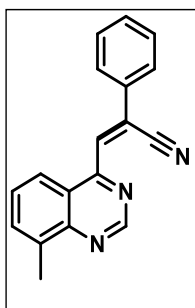


(E)-3-(quinazolin-4-il)-2-(tiofen-2-il)acrilonitrila (18o): O produto foi isolado com rendimento de 20% (7,9 mg, 0,30 mmol) como um sólido marrom. **P.F.:** 117°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 9,48 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (dd,

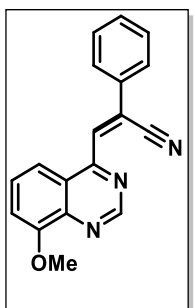
J = 3,8, 5,1 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 154,6, 138,8, 138,3, 134,2, 133,7, 130,9, 129,6, 129,4, 128,9, 128,8, 128,4, 123,2, 123,0, 115,7, 115,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₅H₁₀N₃S[(M+H)]⁺: 264,0590, encontrado: 264,0589.



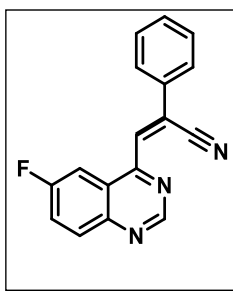
(Z)-3-(2-metilquinazolin-4-il)-2-fenilacrilonitrila (18r): O produto foi isolado com rendimento de 42% (17,0 mg, 0,06 mmol), como um sólido marrom. **P.F.:** 123°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,14 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97-7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86-7,84 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,79-7,77 (dd, *J* = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 7,57-7,54 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,46-7,44 (dd, *J* = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 164,1, 158,9, 151,7, 134,2, 133,8, 133,6, 130,8, 129,3, 128,8, 127,4, 126,9, 123,3, 121,5, 120,9, 116,6, 26,1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃ [(M+H)]⁺: 272,1188, encontrado: 272,1182.



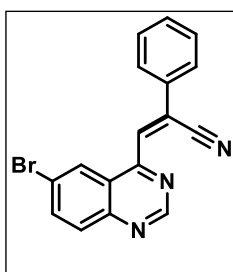
(Z)-3-(8-metilquinazolin-4-il)-2-fenilacrilonitrila (18s): O produto foi isolado com rendimento de 52% (21,1 mg, 0,08 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 154°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 9,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,62-7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 2,83 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 159,1, 153,7, 150,4, 137,9, 134,1, 133,9, 130,8, 129,3, 128,7, 128,0, 126,9, 123,1, 122,4, 121,1, 116,7, 17,6. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃ [(M+H)]⁺: 272,1188, encontrado: 272,1180.



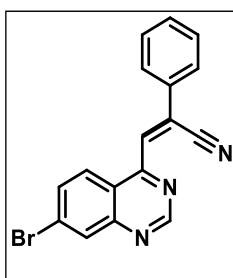
(Z)-3-(8-metoxiquinazolin-4-il)-2-fenilacrilonitrila (18t): O produto foi isolado com rendimento de 54% (23,3 mg, 0,08 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 143°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 9,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,9, 4,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 158,7, 155,5, 153,8, 143,6, 133,8, 133,6, 130,9, 129,3, 128,7, 127,0, 124,1, 121,4, 116,6, 114,6, 111,7, 56,3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₃O [(M+H)]⁺: 288,1137, encontrado: 288,1135.



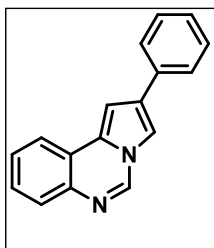
(Z)-3-(6-fluoroquinazolin-4-yl)-2-phenilacrilonitrila (18u): O produto foi isolado com rendimento de 54% (22,3 mg, 0,08 mmol), como um sólido amarelo. **P.F.:** 136°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 9,50 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,84 – 7,72 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 160,9 (d, *J*_{C-F} = 253,4 Hz), 158,6 (d, *J*_{C-C-C-F} = 6,1 Hz), 154,1, 148,5, 133,5, 132,6, 132,5 (d, *J*_{C-C-F} = 9,3 Hz), 131,1, 129,4, 127,0, 124,8 (d, *J*_{C-C-F} = 25,8 Hz), 123,8 (d, *J*_{C-C-F} = 9,1 Hz), 121,8, 116,5, 107,1 (d, *J*_{C-C-F} = 22,8 Hz). **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁FN₃ [(M+H)]⁺: 276,0937, encontrado: 276,0930.



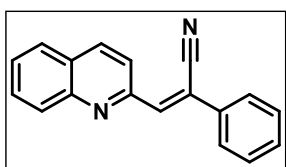
(Z)-3-(6-bromoquinazolin-4-yl)-2-phenilacrilonitrila (18v): O produto foi isolado com rendimento de 57% (28,4 mg, 0,08 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 166 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 9,49 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 158,1, 154,9, 149,9, 137,8, 133,5, 132,3, 131,3, 131,1, 129,4, 127,1, 125,8, 124,1, 122,5, 122,2, 116,5. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁BrN₃ [(M+H)]⁺: 336,0136, encontrado: 336,0131.



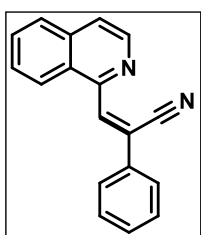
(Z)-3-(7-bromoquinazolin-4-yl)-2-phenilacrilonitrila (18w): O produto foi isolado com rendimento de 68% (34,1 mg, 0,10 mmol) como um sólido esverdeado. **P.F.:** 184°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 9,48 (s, 1H), 8,30 (sl, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,86 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 158,1, 154,8, 149,9, 137,8, 133,5, 132,3, 131,3, 131,1, 129,4, 127,1, 125,8, 124,0, 122,5, 122,1, 116,5. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁BrN₃ [(M+H)]⁺: 336,0136, encontrado: 336,0131.



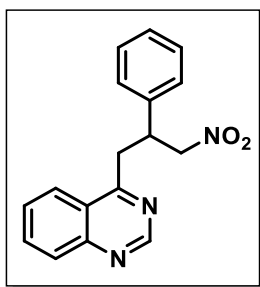
2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (19): O produto foi isolado com rendimento de 34% (12,44 mg, 0,05 mmol) como um sólido marrom. **RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,67 (d, J = 0,30 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 7,50-7,49 (ddd, J = 1,81, 5,17, 7,62, 2H), 7,47-7,40 (ddd, J = 1,81, 5,17, 7,62, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,21-7,19 (dd, J = 0,30, 1,38 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 138,1, 137,2, 130,5, 129,9, 128,9, 128,3, 127,9, 127,5, 127,6, 126,3, 121,8, 121,4, 109,7, 98,9. **RMN ¹³C DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃)** δ : 138,1, 128,9, 127,9, 127,3, 126,3, 121,8, 109,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₇H₁₃N₂ [(M+H)]⁺: 245,1079, encontrado: 245,1072.



(Z)-2-fenil-3-(quinolin-2-il)acrilonitrila (20): O produto foi isolado com rendimento de 45% (17,4 mg, 0,07 mmol) como um sólido amarelo. **P.F.:** 95 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 15,5, 8,6 Hz, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 152,2, 148,1, 143,9, 141,4, 136,9, 135,9, 134,0, 129,2, 129,0, 127,8, 127,6, 126,5, 121,7, 120,8, 117,4, 116,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₈H₁₃N₂ [(M+H)]⁺: 257,1073, encontrado: 257,1073.



(Z)-3-(isoquinolin-1-il)-2-fenilacrilonitrila (21): O produto foi isolado com rendimento de 20% (7,6 mg, 0,03 mmol) como um sólido marrom. **P.F.:** 144°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 142,5, 140,4, 136,5, 136,5, 134,4, 130,4, 130,0, 129,2, 128,7, 128,1, 127,7, 126,7, 126,6, 125,2, 123,9, 122,3, 117,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₈H₁₃N₂ [(M+H)]⁺: 257,1073, encontrado: 257,1070.



4-(3-nitro-2-fenilpropil)quinazolina (23): O produto foi isolado com rendimento de 43% (38,0 mg, 0,13 mmol) como um sólido marrom. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 9,13 (s, 1H), 7,95 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,81 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 4,87 (dd, $J = 12,8, 6,3$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 12,7, 8,6$ Hz, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 1H), 3,61 (qd, $J = 15,4, 7,4$ Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 167,3, 154,3, 149,9, 139,0, 133,9, 129,3, 129,1, 128,0, 127,9, 127,4, 124,01 (sinal sobreposto), 123,9, 79,5, 42,2, 37,3.

Estudos mecanísticos

Influência do catalisador

Influência do catalisador de cobre:

β -Nitroestireno (0,15 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina (0,38 mmol, 2,5 eq.), HCl 0,5 M (0,015 mmol, 10 mol%) e DMF (0,50 mL) foram adicionados a um tubo selado equipado com uma barra magnética. A mistura foi agitada por duas horas a uma temperatura de 140°C e a reação foi monitorada por CCD.

Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com LiCl 5% (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando uma utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 30%, obtendo-se o produto **18a** com rendimento de 44% (17,0 mg, 0,06 mmol).

- Influência do ácido de Brønsted:

β -nitroestireno **3a** (0,15 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.), CuI (0,015 mmol, 10 mol%) e DMF (0,50 mL) foram adicionados a um tubo selado equipado com uma barra magnética. A mistura foi agitada por duas horas a uma temperatura de 140°C e a reação foi monitorada por CCD.

Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com LiCl 5%

(10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando uma utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 30%, obtendo-se o produto **18a** com rendimento de 28% (10,7 mg, 0,04 mmol).

Experimento da influência da atmosfera

β -nitroestireno **3a** (0,15 mmol, 1,0 eq), 4-metilquinazolina **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq) Cul (0,015 mmol, 10 mol%) e HCl 0,5 M (0,015 mmol, 10 mol%) e DMF (0,50 mL) foram adicionados a um tubo Schlenk equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de. A mistura foi agitada por 2 horas a 140°C e a reação foi monitorada através de análise de CCD. Após se completar o tempo reacional, não foi possível detectar a formação do produto na CCD.

Experimento com trapeadores radicalares

Uma mistura de β -nitroestireno **3a** (0,15 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina **10a** (0,38 mmol, 2,5 eq.) Cul (0,015 mmol, 10 mol%), HCl 0,5 M (0,015 mmol, 10 mol%), DMF (0,50 mL) e TEMPO (0,30 mmol, 2,0 eq.) ou BHT (0,15 mmol, 1,0 eq.) foram adicionados em um tubo selado equipado com uma barra magnética. A mistura foi mantida sob agitação por 2 horas a 140°C. Ambas as reações foram monitoradas através de análise por CCD e a reação utilizando TEMPO também foi monitorada através de cromatografia (UPC²-MS- Waters).

Após se completar o tempo reacional, uma complexa mistura de produtos foi observada na CCD e uma pequena quantidade do produto foi detectada. Entretanto, não foi possível isolar o produto através de cromatografia.

*Isolamento do aduto de Michael **23***

β - nitroestireno **3a** (0,3 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina **10a** (0,45 mmol, 1,5 eq.) e água destilada (0,60 mL) foram adicionados a um tubo de micro-ondas equipado com uma barra magnética. A mistura foi agitada sob irradiação de micro-ondas por 35 minutos a 102 °C. Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada

sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash usando uma solução de 20% de acetato de etila em hexano, obtendo o aduto de Michael **I** com rendimento em 43% (28,0 mg, 0,10 mmol).

O aduto de Michael **23** (0,13 mmol, 1,0 eq), CuI (0,013 mmol, 10 mol%) e DMF (0,40 mL) foram adicionados a um tubo selado equipado com uma barra magnética. A mistura foi agitada por 2 horas a 140 °C e a reação foi monitorada através de análise de CCD.

Após se completar o tempo reacional, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa de LiCl 5% (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando uma solução de 30% de acetato de etila em hexano, obtendo o produto **3^a** com rendimento de 27% (9,2 mg, 0,03 mmol).

Análise no UPLC

β -nitroestireno **3a** (0,10 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina **10a** (0,25 mmol, 2,5 eq.) CuI (0,011 mmol, 10 mol%), HCl 0,5 M (0,011 mmol, 10 mol%) e DMF (0,33 mL) foram adicionados a um tubo selado equipado com uma barra magnética. A mistura foi agitada a 140°C e alíquotas de 10 μ L foram coletadas a cada 30 minutos (0, 30, 60 e 90 minutos).

Para a análise cromatográfica, as alíquotas foram diluídas em 1 mL de acetonitrila grau HPLC e filtradas com um filtro de seringa. As soluções foram injetadas em um equipamento de fluido supercrítico acoplado a um detector PDA (Acquity UPC² system, Waters[®]) utilizando uma mistura de CO₂/etanol (90:10) e uma coluna C₁₈ por 10 minutos.

Para a análise em espectrometria de massas, uma solução de 0,1 ppm foi preparada. A alíquota de 10 μ L foi diluída em 10 mL de acetonitrila grau HPLC; em seguida, 1 μ L da solução resultante foi diluída em 1 mL de uma solução de metanol/ácido fórmico 0,1% e filtradas com filtro de seringa. As soluções foram diretamente injetadas em um espectrômetro de massas (Xevo TQD Mass Spectrometer Waters[®]), e o espectro foi adquirido no modo ESI(+).

- *Análise do bruto – Condições padrão:*

Após 90 minutos de reação, a alíquota foi injetada e o espectro mostrado na figura S1 foi adquirido. Foi possível identificar a formação do aduto de Michael **7**, referente ao pico com $m/z = 294,13$, e também a formação do produto **3a** ($m/z = 258,13$) e também o pico referente ao material de partida **2** ($m/z = 145,03$). O pico com $m/z = 233,13$ é provavelmente um fragmento referente ao produto **3a**, formado após perda do grupo nitrila.

- *Análise do bruto – Uso de trapeadores radicalares:*

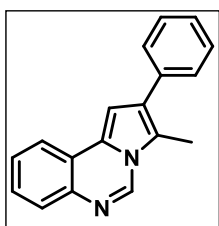
Para essa análise, 2,0 equivalentes de TEMPO foram adicionados ao meio reacional e o bruto reacional foi injetado em um cromatógrafo do tipo SFC acoplado com um detector PDA (UPC² - Waters®). Também foram injetados nas mesmas condições o padrão do produto **3a** e o bruto reacional referente às condições padrão da reação.

O bruto reacional também foi diretamente injetado em um espectrômetro de massas (Xevo TQD from Waters®) e o espectro foi adquirido após 30 minutos de reação, possibilitando identificar o pico referente ao TEMPO ($m/z = 449$) e um provável fragmente ($m/z = 300$).

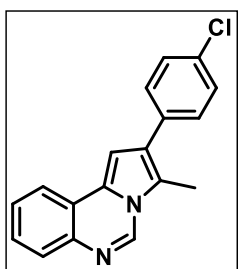
5.2.6 Síntese das pirroloquinazolininas

Procedimento geral para a síntese de derivados de pirrolo[1,2-c]quinazolininas

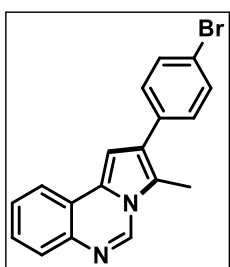
Uma mistura de 1-metil- β -nitroestireno (0,15 mmol, 1,0 eq.), 4-metilquinazolina (0,38 mmol, 2,5 eq.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,015 mmol, 10 mol%) e DMSO (1,0 mL) foram adicionados em um tubo selado equipado com uma barra magnética. O tubo foi mantido sob agitação a 140 °C durante 16 horas. Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL); as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água destilada (3 x 30 mL), secas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 7:3, obtendo-se os produtos desejados **24a-s** e **25**.



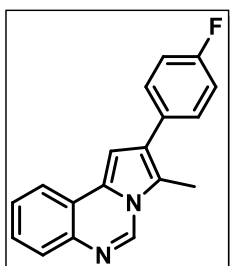
3-metil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolinina (24a): O produto foi isolado com rendimento de 87% (36,0 mg, 0,13 mmol) como um sólido amarelo. **PF:** 133°C **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,64 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,82-7,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,53-7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 7,48 – 7,43 (m, 4H), 7,37-7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,67 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 137,4, 136,2, 135,5, 128,9, 128,6, 128,1, 128,0, 127,7, 127,0, 126,8, 121,5, 121,3, 118,3, 100,5, 10,0. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ [(M+H)] $^+$: 259,1235, encontrado: 257,1073.



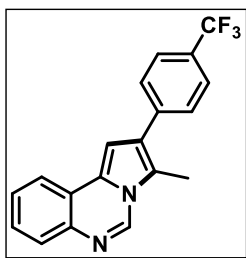
2-(4-clorofenil)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24b): O produto foi obtido como um sólido amarelo com 72% de rendimento (30,0 mg, 0,10 mmol). **PF:** 146°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,56 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 7,40-7,37 (t, $J = 6,76$ Hz, 2H), 7,35 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 2,156 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 137,3, 136,1, 133,9, 132,8, 130,1, 128,8, 128,2, 128,1, 127,9, 127,2, 126,9, 121,5, 121,2, 118,4, 100,3, 10,0. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₈H₁₃ClN₂ [(M+H)]⁺: 293,0846, encontrado: 293,0846.



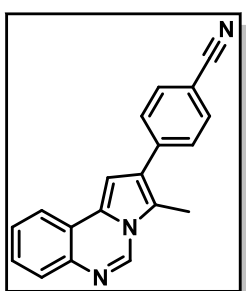
2-(4-bromofenil)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24c): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 73% de rendimento (29,9 mg, 0,11 mmol). **PF:** 123°C **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,71 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 2,66 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 136,2, 134,3, 131,8, 130,5, 128,2, 128,1, 127,6, 127,4 (2C, sinais sobrepostos), 121,6, 121,0, 121,0, 118,7, 100,6, 10,0. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₈H₁₃BrN₂ [(M+H)]⁺: 337,0340, encontrado: 337,0342.



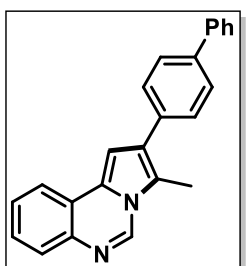
2-(4-fluorofenil)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24d): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 89% de rendimento (37,0 mg, 0,13 mmol). **PF:** 149°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,67 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 4H), 7,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 3H), 6,97 (s, 1H), 2,64 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 136,8, 136,3, 130,5, 130,4, 128,1, 127,9, 127,8, 127,4, 127,2, 121,5, 121,1, 118,4, 115,7, 115,5, 100,7, 9,9.



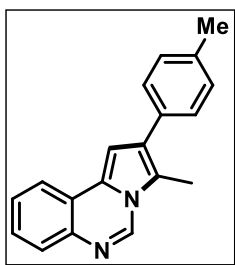
3-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolo[1,2-c]quinazolina (24e): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 65% de rendimento (30,9 mg, 0,09 mmol). **PF:** 192°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,72 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,56 – 7,45 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,69 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 139,1, 136,5, 136,2, 129,1, 128,4, 128,2, 127,6, 127,5, 127,1, 125,6, 125,6, 121,6, 121,0, 119,2, 100,7, 10,1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₃F₃N₂ [(M+H)]⁺: 327,1109, encontrado: 327,1109.



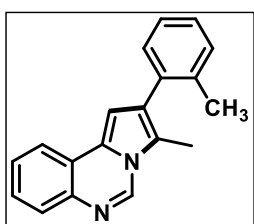
4-(3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolin-2-il)benzonitrila (24f): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 72% de rendimento (29,1 mg, 0,11 mmol). **PF:** 130°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,67 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,75-7,73 (d, *J* = 7,96 Hz, 2H), 7,62-7,60 (d, *J* = 7,96 Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 2,69 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 140,4, 137,2, 135,9, 132,4, 129,4, 128,6, 128,2, 128,1, 127,5, 126,3, 121,6, 121,1, 119,2, 119,0, 110,2, 100,1, 10,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₃N₃ [(M+H)]⁺: 284,1188, encontrado: 284,1186.



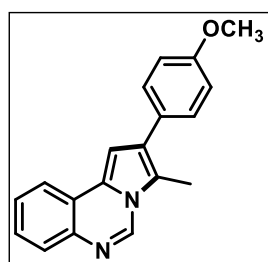
2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24g): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 64% de rendimento (32,2 mg, 0,10 mmol). **PF:** 184°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,70 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,50-7,46 (m, 5H), 7,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,72 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 140,8, 139,8, 136,9, 136,4, 134,5, 129,4, 128,9, 128,2, 128,1, 127,8, 127,5, 127,3, 127,2, 121,7, 121,3, 118,7, 100,9, 10,3.



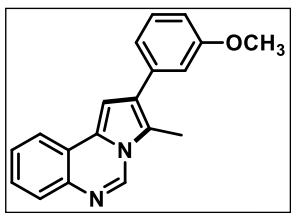
3-metil-2-(p-tolil)pirrolo[1,2-c]quinazolina (24h): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 73% de rendimento (29,9 mg, 0,11 mmol). **PF:** 138°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,67 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,328 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 136,7, 136,6, 136,3, 132,4, 129,4, 128,8, 128,3, 127,9, 127,9, 127,7, 127,1, 121,5, 121,2, 118,3, 100,8, 21,2, 10,0. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N₂ [(M+H)]⁺: 273,1392, encontrado: 273,1393.



3-metil-2-(o-tolil)pirrolo[1,2-c]quinazolina (24i): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 65% de rendimento (26,5 mg, 0,10 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,62 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 137,1, 136,8, 136,5, 134,9, 130,9, 130,3, 127,9, 127,8, 127,6, 127,1, 125,7, 121,6, 121,4, 119,4, 102,1, 20,5, 9,9. **PF:** 113°C. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N₂ [(M+H)]⁺: 273,1392, encontrado: 273,1386.



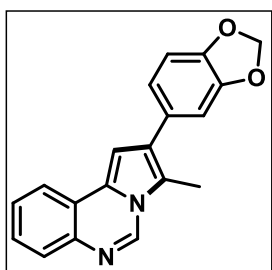
2-(4-metoxifenil)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24j): O produto foi isolado como um sólido alaranjado com 89% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 160°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: ¹H 8,67 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 158,8, 136,8, 136,4, 130,1, 128,2, 127,9, 127,9, 127,8, 127,2, 121,7, 121,3, 118,2, 114,3 (2C, sinais sobrepostos), 100,9, 55,5, 10,1.



2-(3-metoxifenil)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina

(24k): O produto foi isolado como um sólido alaranjado com 60% de rendimento (25,9 mg, 0,09 mmol). **PF:** 102°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,65 (s, 1H), 7,94

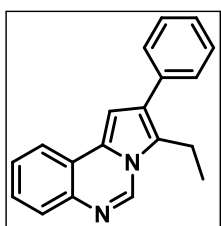
(d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,8, 137,1, 136,9, 136,3, 129,7, 128,1, 127,9, 127,2, 121,6, 121,5, 121,3, 118,6, 114,8, 112,2, 100,7, 55,4, 10,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N₂O [(M+H)]⁺: 289,1341, encontrado: 289,1336.



2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24l):

A purificação foi realizada utilizando uma solução de diclorometano: acetato de etila 8:2. O produto foi isolado como um sólido alaranjado com 79% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 156°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,61 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H),

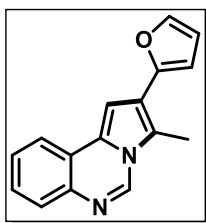
7,80 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 147,9, 146,7, 137,2, 136,3, 129,5, 128,0, 127,9, 127,9, 127,1, 122,5, 121,6, 121,3, 118,1, 109,5, 108,7, 101,2, 100,6, 10,1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₄N₂O₂ [(M+H)]⁺: 303,1134, encontrado: 303,1127.



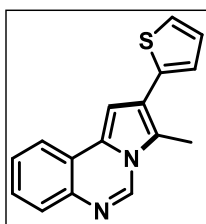
3-etil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24m):

A purificação foi realizada utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 8:2. O produto foi isolado como um sólido alaranjado com 73% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 121°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,71 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,2

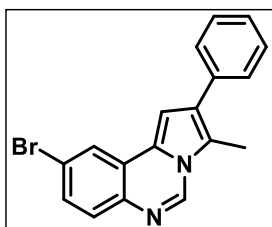
(d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,11 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 137,0, 136,3, 135,6, 128,8, 128,7, 128,6, 128,0, 127,9, 127,7, 127,1, 126,9, 124,6, 121,6, 121,5, 100,8, 17,3, 14,1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N₂ [(M+H)]⁺: 273,1392, encontrado: 257,1391.



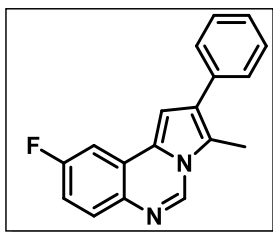
2-(furan-2-yl)-3-metilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24n): O produto foi isolado como um sólido alaranjado com 61% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 139°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,61 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 150,1, 141,6, 136,8, 135,9, 128,3, 127,9, 127,7, 127,3, 121,6, 121,0, 118,3, 118,2, 111,4, 106,4, 98,3, 10,2.



3-metil-2-(tiofen-2-yl)pirrolo[1,2-c]quinazolina (24o): O produto foi isolado como um sólido alaranjado com 58% de rendimento (22,9 mg, 0,09 mmol). **PF:** 138°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,65 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (pd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 3,6, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,74 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 137,6, 137,4, 136,1, 128,3, 128,1, 127,9, 127,8, 127,3, 124,9, 124,8, 121,7, 121,3, 121,1, 118,4, 100,3, 10,3.



9-bromo-3-metil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24p): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 57% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 141°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,68 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 136,7, 135,2, 135,1, 130,4, 129,2, 129,1, 128,9, 127,2, 126,8, 126,4, 124,3, 122,8, 121,8, 119,5, 102,1, 10,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₃BrN₂ [(M+H)]⁺: 337,0340, encontrado: 337,0339.

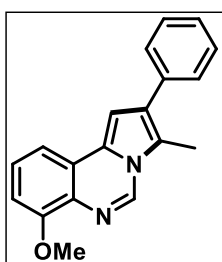


9-fluoro-3-metil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24q):

O produto foi isolado como um sólido amarelo com 58% de rendimento (0,09 mmol, 24,0 mg). **PF:** 132°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,60 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 4H),

7,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).

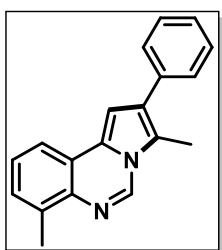
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 161,8 (*J* = 247,1 Hz), 135,6, 135,3, 133,9, 130,3 (*J* = 9,28 Hz), 129,1, 128,9, 128,4, 127,5, 127,0, 122,7 (*J* = 10,5 Hz), 119,0, 115,2 (*J* = 23,9 Hz), 106,9 (*J* = 24,06 Hz), 101,5, 10,2.



3,7-dimetil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24r): O produto foi isolado como um sólido amarelo com 74% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 125°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**

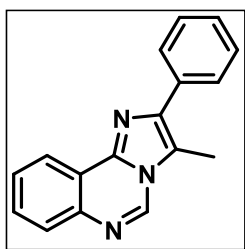
δ: 8,68 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **RMN**

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 136,2, 135,9, 135,6, 135,1, 128,9, 128,6, 128,4, 128,1, 128,0, 127,4, 126,7, 121,2, 119,4, 117,9, 100,3, 18,1, 9,9. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₆H₁₆N₂ [(M+H)]⁺: 273,1392, encontrado: 273,1385.



7-metoxi-3-metil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (24s): A purificação foi realizada utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 6:4. O produto foi isolado como um sólido amarelo com 82% de rendimento (28,6 mg, 0,08 mmol). **PF:** 203°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,71 (s, 1H), 7,54 - sinais

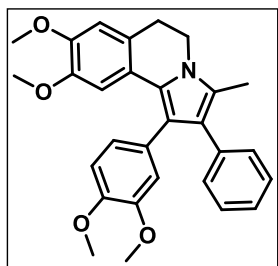
parcialmente sobrepostos (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 - sinais parcialmente sobrepostos (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 154,9, 135,4, 128,9, 128,7, 128,4, 127,9, 127,0, 126,8, 122,3, 118,5, 113,6, 107,6, 101,0, 56,1, 10,1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N₂O [(M+H)]⁺: 289,1314, encontrado: 289,1336.



3-metil-2-fenilimidazo[1,2-c]quinazolina (25): O produto foi obtido como um sólido amarelo com 47% de rendimento (0,07 mmol, 18,1 mg). **PF:** 144°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,77 (s, 1H), 8,66 (dd, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 2H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 2,76 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 141,9, 141,5, 140,8, 135,2, 130,1, 129,9, 128,8, 128,8, 128,6, 128,4, 128,0, 123,0, 119,1, 116,7, 9,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₇H₁₃N₃ [(M+H)]⁺: 260,1188, encontrado: 260,1181.

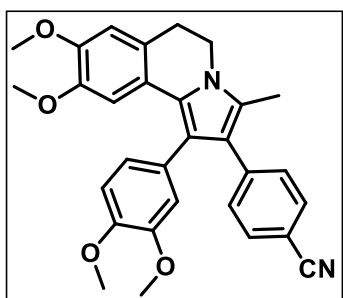
5.2.7 Síntese das 5,6-diidropirrolo[2,1-a]isoquinolinas

A um frasco Schlenk seco e sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados metil-*trans*- β -nitroestireno (0,125 mmol, 20,4 mg), (3,4-dimetoxibenzil)-6,7-dimetoxi-3,4-diidro-2,4-isoquinolina (0,313 mmol, 119,18 mg), Cu(OAc)₂.H₂O (0,0125 mmol, 2,5 mg) e DMF previamente degaseificado (0,5 mL). A mistura foi agitada a 140°C por 16 horas. Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água destilada (3 x 30 mL), secas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando uma solução de hexano: acetato de etila 30%, obtendo-se os produtos desejados **35a-d**.



1-(3,4-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-2-fenil-5,6-diidropirrolo[2,1-a]isoquinolina (35a): O produto foi obtido como um sólido amarelo com 48% de rendimento (0,06 mmol, 27,3 mg). **PF:** 168°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 7,26-7,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,23-7,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,16-7,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,11-7,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85-6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79-6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73-6,70 (m, 3H), 4,01 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,06 (sl, 2H), 2,32 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 148,6, 147,4, 146,7 (sinal parcialmente sobreposto), 146,6 (sinal parcialmente sobreposto),

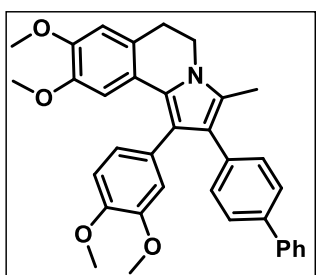
135,9, 130,6, 129,1, 127,9, 125,4, 125,1, 124,5, 123,8, 123,4, 122,6, 122,5, 119,2, 114,5, 111,1, 110,9, 107,6, 55,9, 55,8, 55,4, 41,3, 29,4, 10,8.



4-(1-(3,4-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il)benzonitrila

(35b): O produto foi obtido como um sólido amarelo com 51% de rendimento (0,06 mmol, 30,6 mg). **PF:** 188°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz,

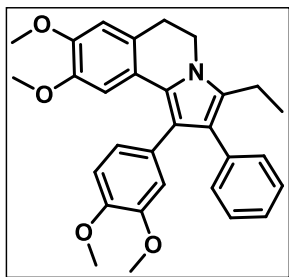
1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 148,8, 147,7, 147,4, 146,9, 141,2, 131,6, 130,7, 128,4, 125,7, 125,2, 123,8, 123,3, 121,9, 120,9, 119,5, 118,8, 114,1, 111,2, 110,9, 108,4, 107,5, 55,9, 55,8, 55,3, 41,2, 29,2, 10,9. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₃₀H₂₈N₂O₄ [(M+H)]⁺: 481,2127, encontrado: 481,2123.



2-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-diidropirrolo[2,1-a]isoquinolina

(35c): O produto foi obtido como um sólido amarelo com 40% de rendimento (0,05 mmol, 26,6 mg). **PF:** 160°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* =

7,5 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 148,7, 147,4, 146,7, 141,1, 137,9, 135,0, 130,9, 129,1, 128,8, 127,1, 126,9, 126,5, 125,3, 124,7, 123,9, 123,4, 122,6, 122,1, 122,0, 119,2, 114,5, 111,1, 110,9, 107,6, 55,9, 55,8, 55,4, 41,3, 29,4, 10,9. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₃₅H₃₆NO₄ [(M+H)]⁺: 532,2488, encontrado: 532,2482.



1-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-8,9-dimetoxi-2-fenil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina (35d): O produto foi obtido como um sólido amarelo com 46% de rendimento (0,06 mmol, 29,9 mg). **PF:** 170°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,68 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 148,5, 147,4, 147,3, 146,7, 136,1, 131,0, 130,6, 129,1, 127,9, 125,5, 124,4, 124,1, 123,3, 122,6, 122,2, 119,1, 114,5, 110,9, 110,9, 107,8, 55,9, 55,9, 55,8, 55,4, 41,3, 29,6, 18,2, 15,5.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 HAJDUK, P. J., GALLOWAY, W. R. J. D., SPRING D., "A question of library design" *Nature*, **470**: 42, 2011.
- 2 POLLASTRI, M. P. "Overview on the rule of five" *Curr. Protocol. Pharmacol.*, **9**: ph0912s49, 2010.
- 3 SHULTZ, M. D., "Two decades under the influence of the rule of five and the changing properties of approved oral drugs" *J. Med. Chem.*, **62**(4): 1701, 2019.
- 4 ZHANG, M., WILKINSON, B., "Drug discovery beyond the 'rule-of-five'" *COBIOT*, **18**(6): 478, 2007.
- 5 SHELAT, A. A., GUY, R. K., "Scaffold composition and biological relevance of screening libraries" *Nature Chemical Biology*, **3**(8): 442, 2007.
- 6 TILAHUN, B., GASHU, K. D., MEKONNEN, Z. A., ENDEHABTU, B. F., ANGAW, D. A. "Mapping the role of digital health technologies in the case detection, management, and treatment outcomes of neglected tropical diseases: a scoping review" *Trop. Med. Health*, **49**(17), 2021.
- 7 CAVALLI, A.; LIZZI, F.; BONZARZONE, S.; BELLUTI, F.; PIAZZI, L.; BOLOGNESI, M.L. "Complementary medicinal chemistry-driven strategies toward new antitrypanosomal and antileishmanial lead drug candidates". *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **58**(1): 51, 2010.
- 8 SANTOS, P.F.; MOREIRA, D.S.; BABA, E.H.; VOLPE, C.M.O.; RUIZ, J.C.; ROMANHA, A.J.; MURTA, M.F.; "Molecular characterization of lipamide dehydrogenase gene in *Trypanosoma cruzi* populations susceptible and resistant to benznidazole". *Exp. Parasitol.*, **170**: 1, 2016.
- 9 DICHIARA, M.; MARRAZZO, A.; PREZZAVENTO, O.; COLLINA, S.; RESCIFINA, A.; AMATA, E.; "Repurposing of human kinase inhibitors in neglected protozoan diseases." *ChemMedChem*, **12**(16): 1235, 2017.
- 10 MOLYNEUX, D.H.; SAVIOLI, L.; ENGELS, D.; "Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic." *The Lancet*, **389**(10066): 312, 2016.
- 11 KHARE, S.; NAGLE, A.S.; BIGGART, A.; LAI, Y.H.; DAVIS, L.C.; BARNES, S.W.; MATHISON, C.J.N.; MYBURGH, E.; GAO, M.; GILLESPIE, R.; LIU, X.; TAN, J.L.; STINSON, M.; RIVERA, I.C.; BALLARD, J.; YEH, V.; GROESSI, T.; FEDERE, G.; KOH, H.X.Y.; VENABLE, J.D.; BURSULAYA, B.; SHAPIRO, M.; MISHRA, P.K.; SPRAGGON G.; BROCK, A.; MORRTAM, J.C.; BUCKNER, F.S.; RAO, S.P.S.; WEN, B.G.; WALKER, J.R.; TUNTLAND, T.; MOLTENI, V.; CLYNNE, R.J.; SUPEK, F.; "GNF6702 clears parasites in mouse models of kinetoplastid infections." *Nature*, **537**: 229, 2016.

12 PEÑA, I.; MANZANO, M. P.; CANTIZANI, J.; KESSLER, A.; ALONSO-PADILLA, J.; BARDERA, A. I.; ALVAREZ, E.; COLMENAREJO, G.; COTILLO, I.; ROQUERO, I.; DIOS-ANTON, F.; BARROSO, V.; RODRIGUEZ, A.; GRAY, D. W.; NAVARRO, M.; KUMAR, V.; SHERSTNEV, A.; DREWRY, D. H.; BROWN, J. R.; FIANDOR, J. M.; MARTIN, J.; "New compound sets identified from high throughput phenotypic screening against three kinetoplastid parasites: an open resource" *Sci. Rep.*, **5**: 8771, 2015.

13 WELSCH, M. E., SNYDER, S. A., STOCKWELL, B. R. "Privileged scaffolds for library design and drug discovery". *Curr. Op. Chem. Biol.*, **14**(2): 347, 2010.

14 KHAN, I., ZAIB, S., BATOOL, S., ABBAS, N., ASHRAF, Z., IQBAL, J., SAEED, A., "Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification" *Bioorg. Med. Chem.*, **24**(11): 2361, 2016.

15 KARACA, B., BAKIR, E., YERER, M. B., CUMAOĞLU, A., HAMURCU, Z., EKEN, A. "Doxazosin and erlotinib have anticancer effects in the endometrial cancer cell and important roles in $E\alpha$ and Wnt/ β -catenin signaling pathways" *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **35**(11): e22905, 2021.

16 KING, L., CHRISTIE, D., DARE, W., BERNAITIS, N., CHESS-WILLIAMS, R., MCDERMOTT, C., FORBES, A., ANOOPKUMAR-DUKIE, S., "Quinazoline alpha-adrenoreceptor blockers as an adjunct cancer treatment: From bench to bedside" *Eur. J. Pharmacol.* **893**:173831, 2021.

17 LIU, D., MENG, X., WU, D., QIU, Z., LUO, H., "A Natural Isoquinoline Alkaloid With Antitumor Activity: Studies of the Biological Activities of Berberine" *Front. Pharmacol.* **10**: 9, 2019.

18 KUBO, M., MATSUDA, H., TOKUOKA, K., MA, S., SHIOMOTO, H., "Anti-inflammatory activities of methanolic extract and alkaloidal components from *corydalis tuber*" *Biol. Pharm. Bull.*, **17**(2): 262, 1994.

19 IRANSHAHY, M., QUINN, R. J., IRANSHAHI, M., "Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus *Corydalis*" *RSC Adv.*, **4**(31): 15900, 2013.

20 BAILLY, C., "Anticancer properties of lamellarins" *Mar. Drugs*, **13**: 1105, 2015.

21 SILYANOVA, E. A., SAMET, A., SALAMANDRA, L. K., KHRUSTALEV, V. N., SEMENOV, V. V. "Formation of 3,4-Diarylpyrrole- and Pyrrolocoumarin Core of Natural Marine Products via Barton-Zard Reaction and Selective O-demethylation" *Eur. J. Org. Chem.*, **2020** (14): 2393, 2020.

22 ALLIN, S. M., GASKELL, S. N., TOWLER, J. M. R., PAGE, P. C. B., SAHA, B., MCKENZIE, M. J., MARTIN, W. P. "A New Asymmetric Synthesis of the Anti-Tumor Alkaloid (R)-(+)-Crispine A." *J. Org. Chem.*, **72**(23): 8972, 2007.

23 [a] IMBRI, D., TAUBER, J., OPATZ, T., "Synthetic Approaches to the Lamellarins- A Comprehensive Review" *Mar. Drugs*, **12**: 6142, 2014.
[b] MATVEEVA, M. D., PURGATORIO, R., VOSKRESSENSKY, L. G., ALTOMARE, C. D., "Pyrrolo[2,1-a]isoquinoline scaffold in drug discovery: advances in synthesis and medicinal chemistry" *Future Med. Chem.*, **11**(20): 2735, 2019.

24 KAUR, M., VAN HUMBECK, J. F., "Recent trends in catalytic sp³ C–H functionalization of heterocycles" *Org. Biomol. Chem.*, **18**(4): 606, 2020.

25 DALTON, T., FABER, T., GLORIUS, F., "C-H activation: toward sustainability and applications" *ACS Cent. Sci.*, **7**(2): 245, 2021.

26 DHAWA, U., KAPLANERIS, N., ACKERMANN, L., "Green strategies for transition metal-catalyzed C-H activation in molecular synthesis" *Org. Chem. Front.* **8**(17): 4886, 2021.

27 SANTORO, S., MARROCCHI, A., LANARI, D., ACKERMANN, L., VACCARO, L., "Towards sustainable C-H functionalization reactions: the emerging role of bio-based reaction media" *Chem. Eur. J.*, **24**(51): 13383, 2018.

28 ROGGE, T., KAPLANERIS, N., CHATANI, B., KIM, J., CHANG, S., PUNJI, B., SCHAFER, L. L., MUSAIEV, D. G., WENCEL-DELDOR, J., ROBERTS, C. A., SARPONG, R., WILSON, Z. E., BRIMBLE, M. A., JOHANSSON, M. J., ACKERMANN, L., "C-H activation" *Nat. Rev. Methods Primers*, **1**(43): 1, 2021.

29 ZHENG, Z., WU, Q., LIU, C.-X., YANG, Z., LIU, H. "Catalyst-free benzylic C(sp³)-H functionalization of methyl quinolines with tryptanthrins." *Synthetic Communications*, **48**(9): 1092, 2018.

30 KAUR, M., HUMBECK, J. F. V., "Recent trends in catalytic sp³ C–H functionalization of heterocycles" *Org. Biomol. Chem.*, **18**(4): 606, 2020.

31 ZHANG, J., ZHENG, T., ZHANG, J. (2020). "I₂/K₂S₂O₈ Mediated Direct Oxidative Annulation of Alkylazaarenes with Amidines for the Synthesis of Substituted 1,3,5-Triazines" *Eur. J.Org.Chem.*, **2020**(7): 869, 2020.

-
- 32 Exemplos selecionados de reações utilizando 2-metilquinolinas: [a] LATHA, D. S., YARAGORLA, S., "C(sp³)-H Functionalization of 2-Methyl Azaarenes: Highly Facile Approach to Aza-Heterocyclic Compounds" *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**(15): 2455, 2020.
- [b] WANG, F.-F., LUO, C.-P., DENG, G., & YANG, L. "C(sp³)-C(sp³) bond formation via copper/Brønsted acid co-catalyzed C(sp³)-H bond oxidative cross-dehydrogenative-coupling (CDC) of azaarenes" *Green Chem.*, **16**(5): 2428, 2014.
- [c] MUTHUKUMAR, A., SEKAR, G., "Zinc-Catalyzed Chemoselective Alkylation of α -Keto Amides with 2-Alkylazaarenes" *Org. Biomol. Chem.*, **15**(3): 691, 2017.
- [d] JAMAL, Z., TEO, Y., LIM, G. S., "Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)-H functionalization under catalytic InCl₃ activation" *Tetrahedron*, **72**(17): 2132, 2016.
- 33 LUO, W., XU, C., YANG, L., "I₂/TBHP mediated multiple Csingle bondH bonds functionalization of azaarenes with methylarenes to synthesize iodoisoquinolinones via iodination/N-benzylation/amidation sequence" *Tetrahedron Lett.*, **60**(52): 151328, 2019.
- 34 RAI, P., WAIBA, S., MAJI, K., SAHOO, D., MAJI, B., "Cooperative Lewis Acid Catalysis for the Enantioselective C(sp³)-H Bond Functionalizations of 2-Alkyl Azaarenes" *Org. Lett.*, **23**(22): 8888, 2021.
- 35 CHAVAN, S. S., PATHAN, M. Y., MULLA, S. A. R. "Solvent free one-pot multi-component synthesis of β -azaarene substituted ketones via a Sn-catalyzed C(sp³)-H functionalization of 2-alkylazaarenes." *RSC Adv.*, **5**(125): 103091, 2015.
- 36 DANTAS, J. A., ECHEMENDÍA, R., SANTOS, M. S., PAIXÃO, M. W., FERREIRA, M. A. B., CORRÊA, A. G., "Green Approach for Visible-Light-Induced Direct Functionalization of 2-Methylquinolines" *J. Org. Chem.*, **85**(18): 11663, 2020.
- 37 Exemplos selecionados: [a] LI, S.-S., FU, S., WANG, L., XU, L., XIAO, J. "t-BuOK-Mediated Oxidative Dehydrogenative C(sp³)-H Arylation of 2-Alkylazaarenes with Nitroarenes." *J. Org. Chem.*, **82**(16): 8703, 2017.
- [b] SUZUKI, H., IGARASHI, R., YAMASHITA, Y., KOBAYASHI, S. "Catalytic Direct-type 1,4-Addition Reactions of Alkylazaarenes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**(16): 4520, 2017.
- [c] BEST, D., LAM, H. W. "C=N-Containing Azaarenes as Activating Groups in Enantioselective Catalysis." *J. Org. Chem.*, **79**(3): 831, 2013.
- 38 MOUSSEAU, J. J., LAVIRÉE, A., CHARETTE, A. B. "Palladium-catalyzed benzylic C-H insertion of 2-substituted N-Iminopyridinium ylides" *Org. Lett.*, **10**(80): 1641, 2008.
- 39 SCHIPPER, D. J., CAMPEAU, L., FAGNOU, K., "Catalyst and base controlled site-selective sp² and sp³ direct arylation of azine N-oxides" *Tetrahedron*, **65**(16): 3155, 2009.

-
- 40 QIAN, B., GUO, S., XIA, C., HUANG, H., "Lewis acid-catalyzed C-H functionalization for synthesis of isoindolinones and isoindolines" *Adv. Synth. Catal.*, **352**(18): 3195, 2010.
- 41 KOMAI, H., YOSHINO, T., MATSUNAGA, S., KANAI, M., "Lewis acid catalyzed benzylic C-H bond functionalization of azaarenes: addition to imines and enones" *Synthesis*, **44**(14): 2185, 2012.
- 42 WANG, Z., "Magnetically separable CuFe₂O₄ nanoparticles as a recoverable catalyst for the addition reaction of C(sp³)-H bond of azaarenes to aldehydes" *RSC Adv.*, **5**(8): 5563, 2015.
- 43 PARVEEN, N., MUTHUKUMAR, A., SEKAR, G., "Ligand-free and reusable palladium nanoparticles-catalyzed alkylation of 2-alkylazaarenes with activated ketones under neutral conditions" *Adv. Synth. Catal.*, **361**(18): 4255, 2019.
- 44 CHAVAN, S. S., PATHAN, M. Y., THORAT, S. H., GONNADE, R., MULLA, S. A. R., "A novel one-pot multi-component synthesis of 3,3'-disubstituted oxindole and spirooxindole scaffolds via Sn-catalyzed C(sp³)-H functionalization of azaarenes by sequential Knoevenagel-Michael-cyclization reaction" *RSC Adv.*, **5**(99): 81103, 2015.
- 45 FENG, C., WEI, H., LI, J., PENG, Y., XU, K., "Synthesis of cyanide-functionalized imidazo[1,5-a]quinolines via copper-mediated aerobic three-component cyclizations" *Adv. Synth. Catal.*, **360**(24): 4726, 2018.
- 46 XIAO, F., LIU, C., YUAN, S., HUANG, H., DENG, G., "A four-component reaction for the synthesis of β -quinoline allylic sulfones under iron catalysis" *J. Org. Chem.*, **83**(17): 10420, 2018.
- 47 BENTLHEY, K. W., DUMMIT, K. A., VAN HUMBECK, J. F. "A highly site-selective radical sp³ C-H amination of azaheterocycles" *Chem. Sci.*, **9**(30): 6440, 2018.
- 48 LIANG, E., WU, Y., CHEN, J., XIONG, W., ZHAO, J., YAO, X., TANG, X., "Copper-catalyzed aerobic oxidative cyclization protocol for the synthesis of quinazolines via amination of C(sp³)-H bonds of methylazaarenes" *Tetrahedron*, **75**(52): 130783, 2019.
- 49 KOMAI, H., YOSHINO, T., MATSUNAGA, S., KANAI, M., "Lewis acid catalyzed benzylic C-H bond functionalization of azaarenes: addition to enones" *Org. Lett.*, **13**(7): 1706, 2011.
- 50 CHATTERJEE, S., BHATTACHARJEE, P., TEMBURU, J., NANDI, D., JAISANKAR, P., "Indium trichloride catalyzed sp³ C-H bond functionalization of 2-alkyl azaarenes under microwave irradiation" *Tetrahedron Lett.*, **55**(49): 6680, 2014.

-
- 51 JAMAL, Z., TEO, Y., WONG, L., "Functionalization of the Benzylic C–H Bonds in Azaarenes by Cobalt-Catalyzed 1,4-Addition to Enones" *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**(33): 7343, 2014.
- 52 B. LU, Q. LU, S. ZHUANG, J. CHENG, B. HUANG, "Bi(OTf)₃-catalyzed C–H bond functionalization of azaarenes for the facile access to oxindoles featuring quaternary carbon centers" *RSC Adv.*, **5**(11): 8285, 2015.
- 53 MEAZZA, M., CEBAN, V., PITAK, M. B., COLES, S. J., RIOS, R., "Synergistic catalysis: enantioselective addition of alkylbenzoxazoles to enals" *Chem. Eur. J.*, **20**(51): 16853, 2014.
- 54 BARRET, A. G. M., "Conjugated nitroalkenes: versatile intermediates in organic synthesis" *Chem. Rev.*, **86**(5): 751, 1986.
- 55 HALIMEHJANI, A. Z., NAMBOOTHIRI, I. N. N., HOOSHMAND, S. E., "Part I: nitroalkenes in the synthesis of heterocyclic compounds" *RSC Adv.*, **4**(89): 48022, 2014.
- 56 HALIMEHJANI, A. Z., NAMBOOTHIRI, I. N. N., HOOSHMAND, S. E., "Part II: nitroalkenes in the synthesis of heterocyclic compounds" *RSC Adv.*, **4**(93): 51794, 2014.
- 57 BALLINI, R., GABRIELLI, S., PALMIERI, A., "β-nitroacrylates as an emerging, versatile class of functionalized nitroalkenes for the synthesis of a variety of chemicals" *Curr. Org. Chem.*, **14**(1): 54, 2010.
- 58 REITER, C., LÓPEZ-MOLINA, S., SCHIMID, B., NEISS, C., GÖRLING, A., "Michael addition of N-unprotected 2-oxindoles to nitrostyrene catalyzed by bifunctional tertiary amines: crucial role of dispersion interactions" *ChemCatChem.*, **6**(5): 1324, 2014.
- 59 GUERRERO-CORELLA, A., VALLE-AMORES, M. A., FRAILE, A., ALEMÁN, J., "Enantioselective organocatalyzed aza-Michael addition reactions of 2-hydroxybenzophenone imines to nitroolefins under batch and flow conditions" *Adv. Synth. Catal.*, **363**(15): 3845, 2021.
- 60 WANG, Z., YUE, G., JI, X., SONG, H., YAN, P., ZHAO, J., JIA, X., "Tandem Michael addition-cyclization of nitroalkenes with 1,3-dicarbonyl compounds accompanied by removal of nitro group" *J. Org. Chem.*, **86**(20): 14131, 2021.
- 61 RAO, N. N., Meshram, H. M., "Microwave promoted catalyst-free benzylic C–H functionalization of methyl quinoline and Michael addition to beta-nitro styrene" *Tetrahedron Lett.*, **54**(10): 1315, 2013.
- 62 CHEN, H., HAN, X., QIN, N., WEI, L., YANG, Y., RAO, L., CHI, B., FENG, L., REN, Y., WAN, J., "Synthesis and biological evaluation of novel inhibitors against 1,3,8-trihydroxynaphthalene reductase from *Magnaporthe grisea*" *Bioorg. Med. Chem.*, **24**(6): 1225, 2016.

-
- 63 AKULA, P. S., HONG, B., LEE, G. "Catalyst- and substituent-controlled switching of chemoselectivity for the enantioselective synthesis of fully substituted cyclobutane derivatives via 2+2 annulation of vinylogous ketone enolates and nitroalkene" *Org. Lett.*, **20**(24): 7835, 2018.
- 64 BHAT, S. I., DAS, U. K., TRIVEDI, D. R., "An efficient three-component, one-pot synthesis of quinazolines under solvent-free and catalys-free condition" *J. Heterocyclic Chem.*, **52**(4): 1253, 2015.
- 66 DEVINE, W.; WOODRING, J.L.; SWAMINATHAN, U.; AMATA, E.; PATEL, G.; ERATH, J.; RONCAL, N.E.; LEE, P.J.; LEED, S.E.; RODRIGUEZ, A.; MENSA-WILMOT, K.; SCIOTTI, R.J.; POLLASTRI, M.P.; "Protozoan parasite growth inhibitors discovered by cross-screening yield potent scaffolds for lead discovery." *J. Med. Chem.*, **58**(14): 5522, 2015.
- 67 WANG, G., "Mechanochemical organic synthesis" *Chem. Soc. Rev.*, **42**(18): 7668, 2013.
- 68 HERNÁNDEZ, J.G.; TURBERG, M.; SCHIFFERS, I.; BOLM, C.; "Mechanochemical strecker reaction access to α -Aminonitriles and tetrahydroisoquinolines under ball-milling conditions" *Chem. Eur. J.*, **22**(41): 14513, 2016.
- 69 RAD-MOGHADAM, K., SAMAVI, L., "One-pot three-component synthesis of 2-substituted 4-aminoquinazolines" *J. Heterocycl. Chem.*, **43**(4): 913, 2009.
- 70 CCDC- 1995804 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- 71 GUO, S., WANG, F., TAO, L., ZHANG, X., FAN, X. "Solvent-dependent copper-catalyzed indolyl C3-oxygenation and N1-cyclization reactions: selective synthesis of 3H-indol-3-ones and indolo[1,2-c]quinazolines" *J. Org. Chem.*, **83**(7): 3889, 2018.
- 72 ALDER, C. M., HAYLER, J. D., HENDERSON, R. K., REDMAN, A. M., SHUKLA, L., SHUSTER, L. E., SNEDDON, H. F., "Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide" *Green Chem.*, **18**(13): 3879, 2016.
- 73 ZHANG, J., XU, L., LIAO, Y., DENG, J., TANG, R., "Advances in radical oxidative C-H alkylation of *N*-heteroarenes" *Chi. J. Chem.*, **35**(3): 271, 2017.
- 74 ABADIE, B., JARDEL, D., POZZI, G., TOULLEC, P, "Dual benzophenone/copper-photocatalyzed giese-type alkylation of C(sp³)-H bonds" *Chem. Eur. J.*, **25**(70): 16120, 2019.
- 75 KONG, L., WANG, M., ZHANG, F., XU, M., LI, Y., "Copper-catalyzed oxidative dearomatization/spirocyclization of indole-2-carboxamides: synthesis of 2-spiro-pseudoindoxyls" *Org. Lett.*, **18**(23): 6124, 2016.

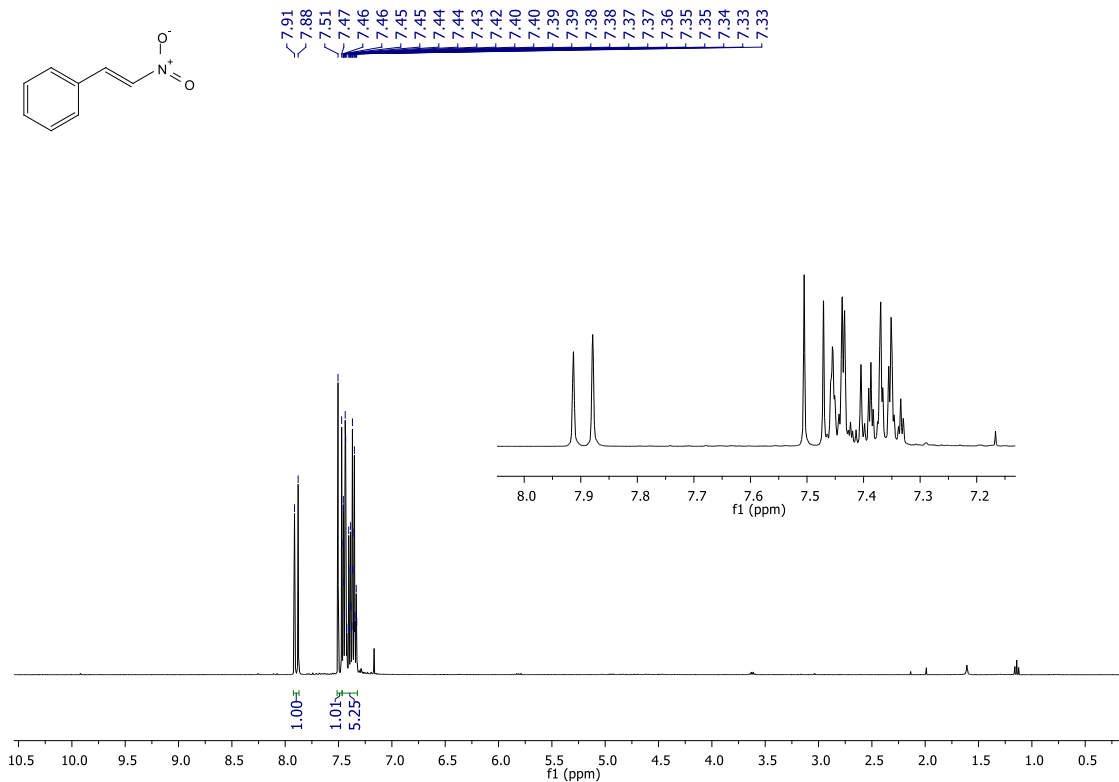
-
- 76 JIE, X., SHANG, Y., ZHANG, X., SU, W., "Cu-catalyzed sequential dehydrogenation–conjugate addition for β -functionalization of saturated ketones: scope and mechanism" *J. Am. Chem. Soc.*, **138**(17): 5623, 2016.
- 77 CHATTERJEE, S., SRINATH R., BERA S., KHAMARU K., RAHMAN A., BANERJI B., "Cu-catalyzed direct diversification of 2-(2-bromophenyl)quinazolin-4(3H)-ones through orthogonal reactivity modulation" *Org. Lett.*, **21**(22): 9028, 2019.
- 78 Zuberbühler, A. D., "Dioxygen activation and homogeneous catalytic oxidation" *Studies in Surface Science and Catalysis*, **66**: 249, 1991.
- 79 WENDLANDT, A. E., SUESS, A. M., STAHL, S. S., "Copper-catalyzed aerobic oxidative C-H functionalizations: trends and mechanistic insights" *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**(47): 11062, 2011.
- 80 BAILEY, W. D., GAGNON, N. L., ELWELL, C. E., CRAMBLITT, A. C., BOUCHEY, C. J., TOLMAN, W. B., "Revisiting the Synthesis and Nucleophilic Reactivity of an Anionic Copper Superoxide Complex" *Inorg. Chem.*, **58**(8): 4706, 2019.
- 81 STREUFF, J., GANSÄUER, A. "Metal-catalyzed β -functionalization of Michael acceptors through reductive radical addition reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**(48): 14232, 2015.
- 82 BANDURCO, V. T., WONG, E. M., LEVINE, S. D., HAJOS, Z. G., "Antihypertensive pyrrolo[1,2-c]quinazolines and pyrrolo[1,2-c]quinazolinones" *J. Med. Chem.*, **24**(12): 1455, 1981.
- 83 REHUMAN, N. A., AL-SEHEMI, A. G. A., PARAMBI, D. G. T., RANGARAJAN, T. M., NICOLLOTTI, O., KIM, H., MATHEW, B., "Current progress in quinazoline derivatives as acetylcholinesterase and monoamine oxidase inhibitors" *ChemistrySelect*, **6**(28): 7162, 2021.
- 84 Sandeep C, Katharigatta N. Venugopala, Mohammed A.Khedr, Mahesh Attimarad, Basavaraj Padmashali, Rashmi S. Kulkarni, Rashmi Venugopala, Bharti Odhav. "Review on Chemistry of Natural and Synthetic Indolizines with their Chemical and Pharmacological Properties." *J Basic Clin Pharma* **8**:49, 2017.
- 85 PETROVČIĆ, M., ALEŠKOVIĆ, M., MLINARIĆ-MAJERSKI, K., "One-Pot Synthesis of Pyrrolo[1,2-c]quinazolinone Derivatives" *Synlett* **25**(19): 2769, 2014.
- 86 ARMSTRONG, R. J., D'ASCENZIO, M., SMITH, M. D., "Cation-Directed Enantioselective N-Functionalization of Pyrroles" *Synlett* **27**(01): 6, 2015.
- 87 LEONARDI, M., ESTÉVEZ, V., VILLACAMPA, M., MENÉNDEZ, J. C., "Diversity-oriented synthesis of complex pyrrole-based architectures from very simple starting materials" *Adv. Synth. Catal.*, **361**(9): 2054, 2019.

-
- 88 GEORGESCU, E., GEORGESCU, F., CAIRA, M. R., NICOLESCU, A., DELEANU, C., DANILA, M. G., FILIP, P., DUMITRASCU, F., "A new synthesis of pyrrolo[1,2-c]quinazoline from quinazolinium *N*-ylides: a re-investigation" *ARKIVOC*, **2009**(12): 232, 2009.
- 89 POPA, M. M., GEORGESCU, E., DRAGHICI, C., GEORGESCU, F., DUMITRASCU, F., DUMITRESCU, D., "Coumarin substituted pyrrolo-fused heterocyclic systems by 1,3-dipolar cycloaddition reactions" *Monatsh Chem.*, **146**(12): 2029, 2015.
- 90 ZHENG, H., YU, Z., YUAN, W., TANG, Z., CLOUGH, J., GU, Y., SHI, D. "FeCl₃-Mediated Three-Component Cascade Reaction: An Effective Approach to the Construction of Highly Functionalized Pyrrolo[1,2-c]quinazolinones" *Chem. Eur. J.*, **20**(6):1711, 2014.
- 91 MA, X., ZHANG, X., AWAD, J. M., XIE G., QIU, W., MURIPH, R. E., ZHANG, W., "Sequential decarboxylative [3+2] cycloaddition and Staudinger/aza-Wittig reactions for diastereoselective synthesis of tetrahydro-pyrroloquinazolines and tetrahydro-pyrrolobenzodiazepines" *Tetrahedron Lett.*, **61**(2): 151392, 2020.
- 92 MOREIRA, N. M., MARTELLI, L. S. R., DE JULIO, K. I. R., ZUKERMAN-SCHPECTOR, J., OPATZ, T., CORRÊA, A. G., "Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3-(*N*-Heteroarenyl)acrylonitriles through Radical Conjugated Addition of β -Nitrostyrene to Methylazaarenes" *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**: 4563, 2020.
- 93 MOGHADDAM, F. M., MOAFL, A., JAFARL, B., VILINGER, A., LANGER, P., "Regio- and Diastereoselective Synthesis of Novel Polycyclic Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines Bearing Indeno[1,2-b]quinoxaline Moieties by a Three-Component [3+2]-Cycloaddition Reaction" *Synlett*, **31**(03): 267, 2020.
- 94 SILYANOVA, E. A., SAMET, A., SALAMANDRA, L. K., KHRUSTALEV, V. N., SEMENOV, V. V. "Formation of 3,4-Diarylpyrrole- and Pyrrolocoumarin Core of Natural Marine Products via Barton-Zard Reaction and Selective O-demethylation" *Eur. J. Org. Chem.*, **2020** (14): 2393, 2020.
- 95 [a] IMBRI, D., TAUBER, J., OPATZ, T., "Synthetic Approaches to the Lamellarins- A Comprehensive Review" *Mar. Drugs*, **12**: 6142, 2014.
[b] MATVEEVA, M. D., PURGATORIO, R., VOSKRESSENSKY, L. G., ALTOMARE, C. D., "Pyrrolo[2,1-a]isoquinoline scaffold in drug discovery: advances in synthesis and medicinal chemistry" *Future Med. Chem.*, **11**(20): 2735, 2019.
- 96 BAILLY, C., "Anticancer properties of lamellarins" *Mar. Drugs*, **13**: 1105, 2015.
- 97 CUI, H., JIANG, L., TAN, H., LIU, S., "Direct Synthesis of Dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolines through FeCl₃ Promoted Oxidative Aromatization" *Adv. Synth. Catal.*, **361**(20): 4772, 2019.

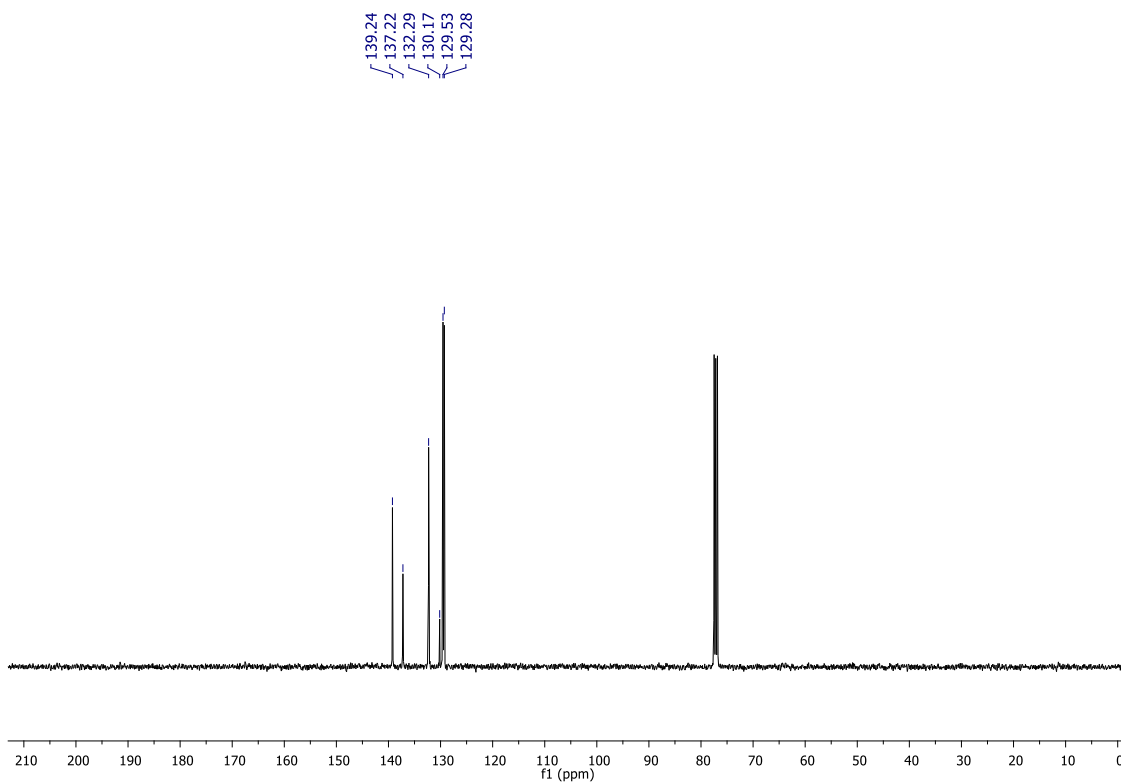
-
- 98 GHOSH, A., KOLLE, S., BARAK, D. S., KANT, R., BATRA, S., "Multicomponent reaction for the synthesis of 5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolines" ACS Omega, **4**(24): 20854, 2019.
- 99 KOROTAEV, V. Y., SOSNOVSKIKH, V. Y., BARKOV, A. Y., SLEPUKHIN, P. A., SHKLYAEV, Y. V., "Synthesis of Novel 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolines via Grob Reaction between (E)-1,1,1-Trifluoro-3-nitro-2-butene and 3,4-Dihydroisoquinolines" J. Heterocyclic Chem., **49**(4): 856, 2012.
- 100 THEPPAWONG, A., PLOYPRADITH, P., CHUAWONG, P., RUCHIRAWAT, S., CHITTCHANG, M., "Facile and Divergent Synthesis of Lamellarins and Lactam-Containing Derivatives with Improved Drug Likeness and Biological Activities" Chem. Asian. J., **10**(12): 2631, 2015.
- 101 NEVKAYA, A. A., MATVEEVA, M. D., BORISOVA, T. N., NISO, M., COLABUFO, N. A., BOCCARELLI, A., PURGATORIO, R., CANDIA, M., CELLAMARE, S., VOSKRESSENSKY, L. G., ALTOMARE, C. D., "A new class of 1-aryl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives as reversers of p-glycoprotein-mediated multidrug resistance in tumor cells" ChemMedChem, 2018, **13**(15): 1588, 2018.
- 102 KLINTWORTH, R., KONING, C. B., OPATZ, T., MICHAEL, J. P. "A xylochemically inspired synthesis of lamellarin G trimethyl ether via an enaminone intermediate" J. Org. Chem. **84**(17): 11025, 2019.
- 103 AKULA, P. S., HONG, B., LEE, G. "Catalyst- and substituent-controlled switching of chemoselectivity for the enantioselective synthesis of fully substituted cyclobutane derivatives via 2+2 annulation of vinylogous ketone enolates and nitroalkene" Org. Lett., **20**(24): 7835, 2018.



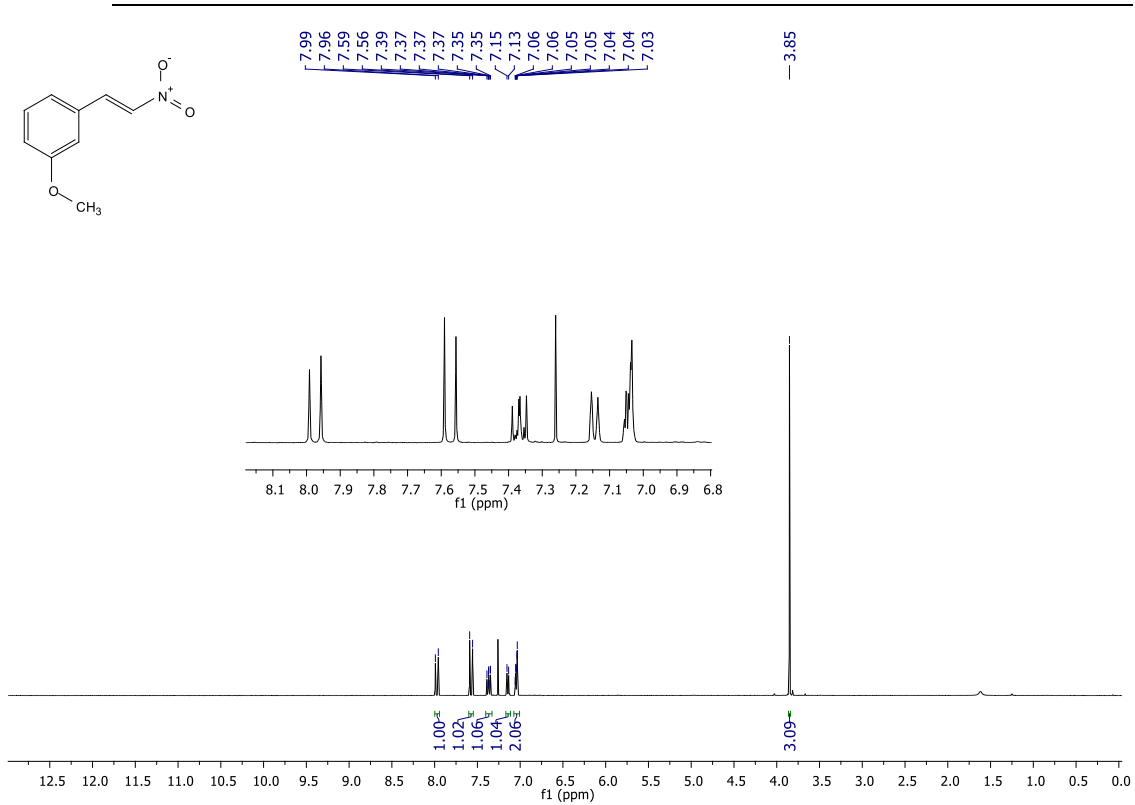
ANEXOS



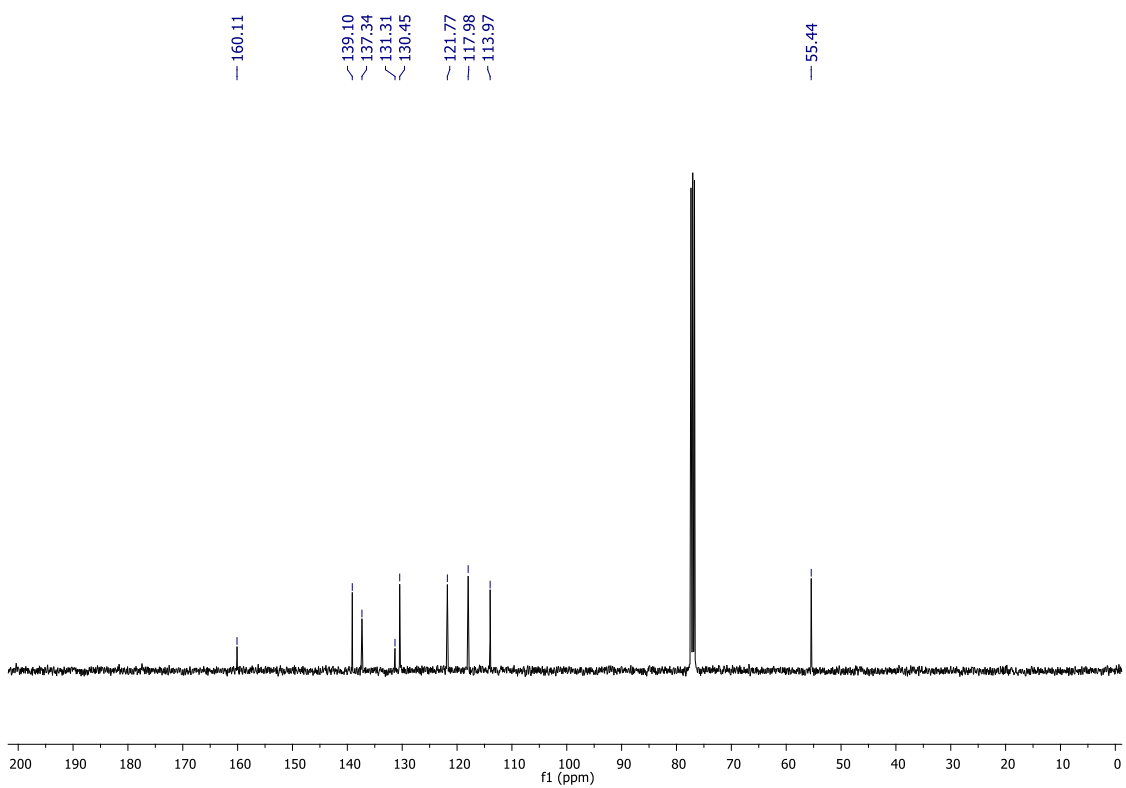
RMN ¹H do composto **3a** (CDCl₃, 400 MHz).



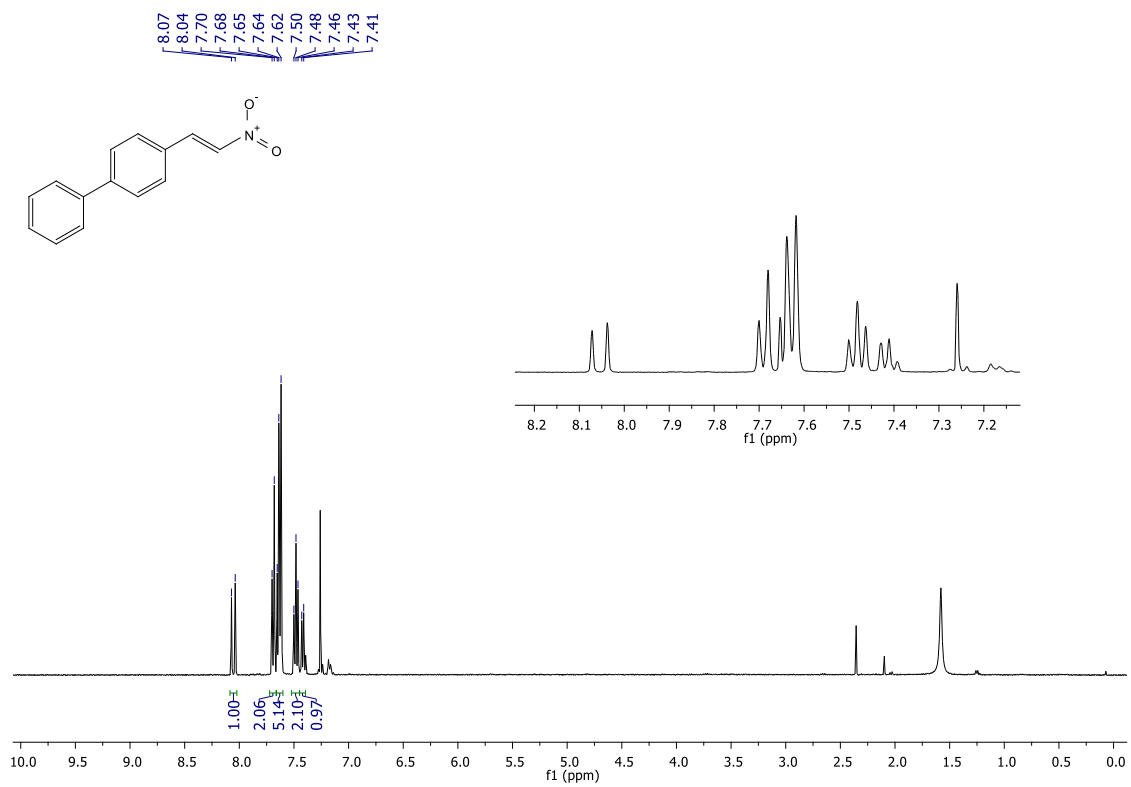
RMN ¹³C do composto **3a** (CDCl₃, 100 MHz).



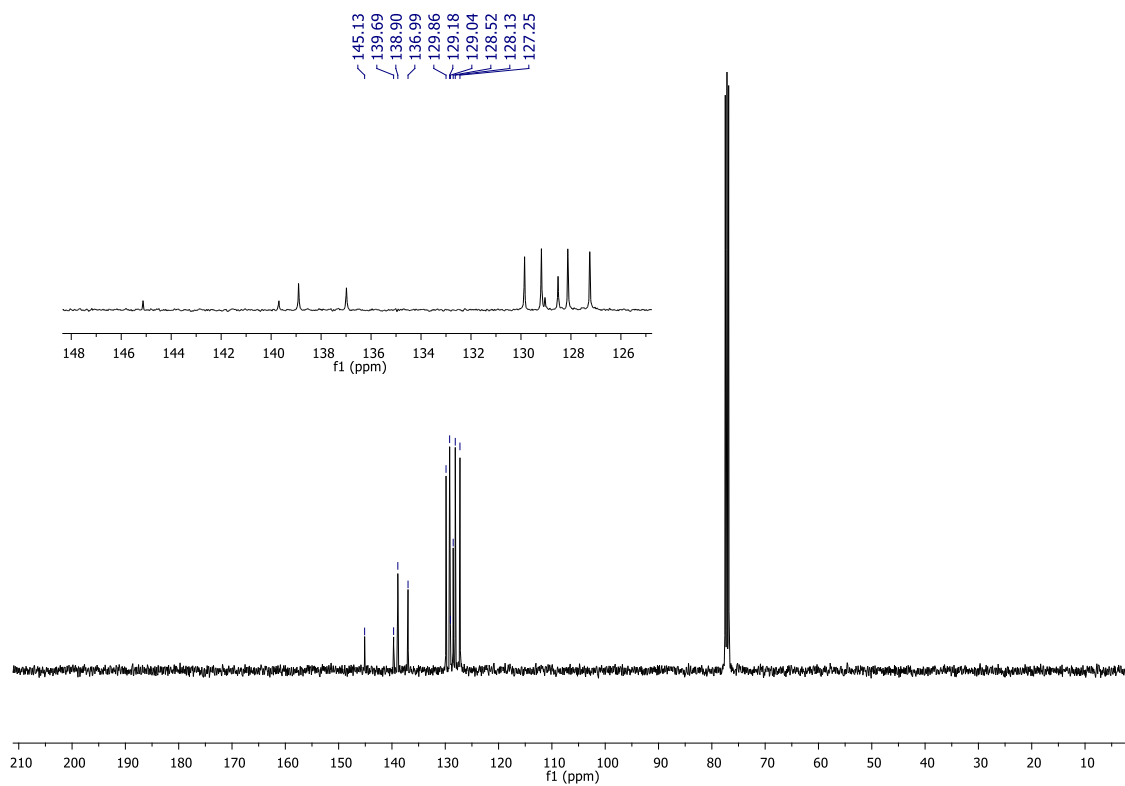
RMN ¹H do composto **3b** (CDCl₃, 400 MHz).



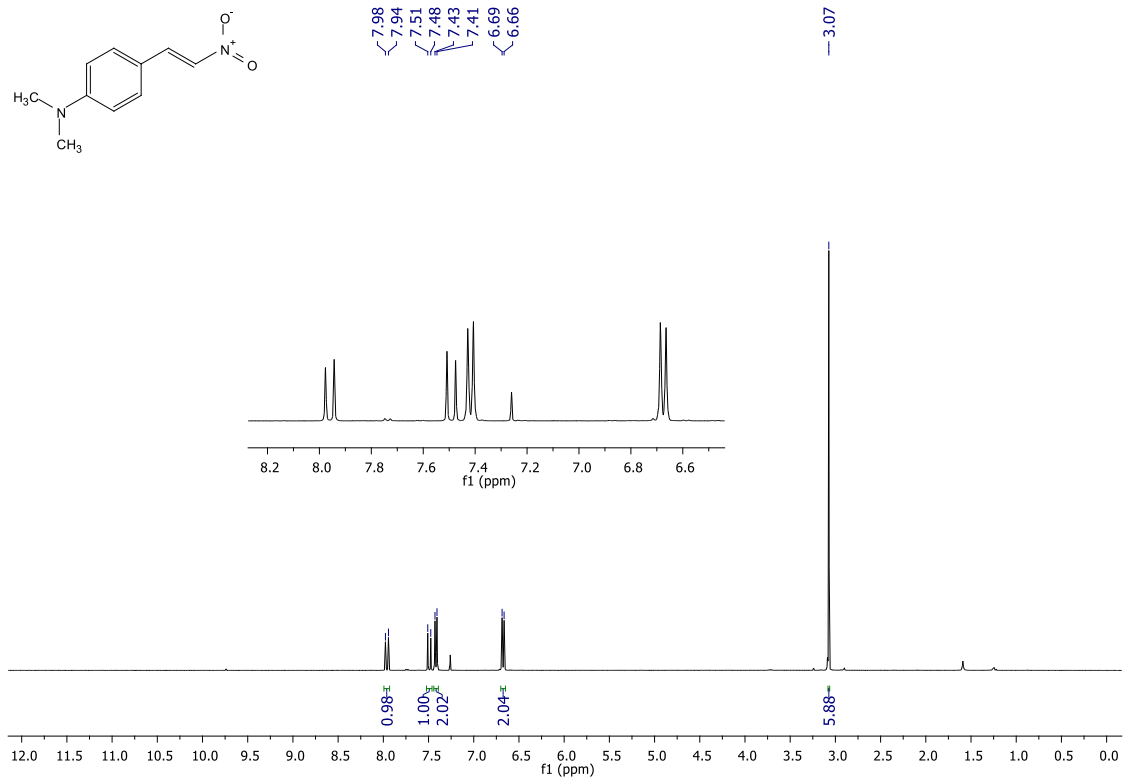
RMN ¹³C do composto **3b** (CDCl₃, 100 MHz)..



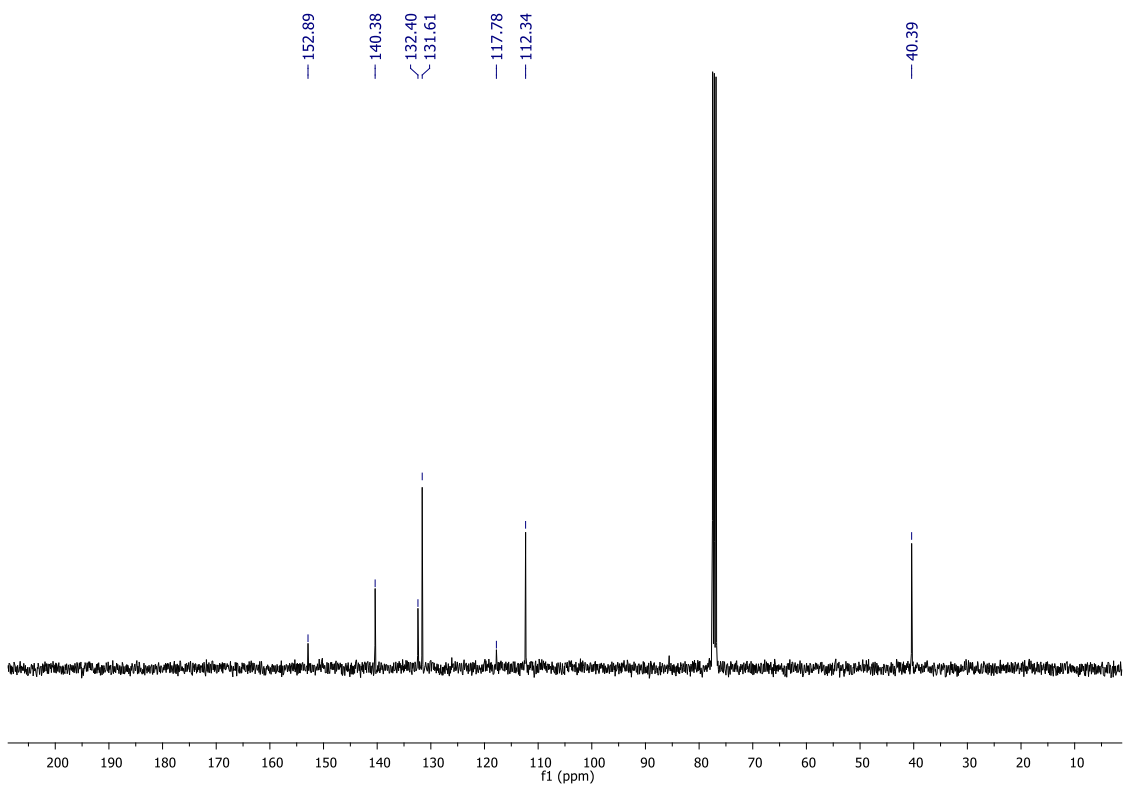
RMN ¹H do composto **3c** (CDCl₃, 400 MHz).



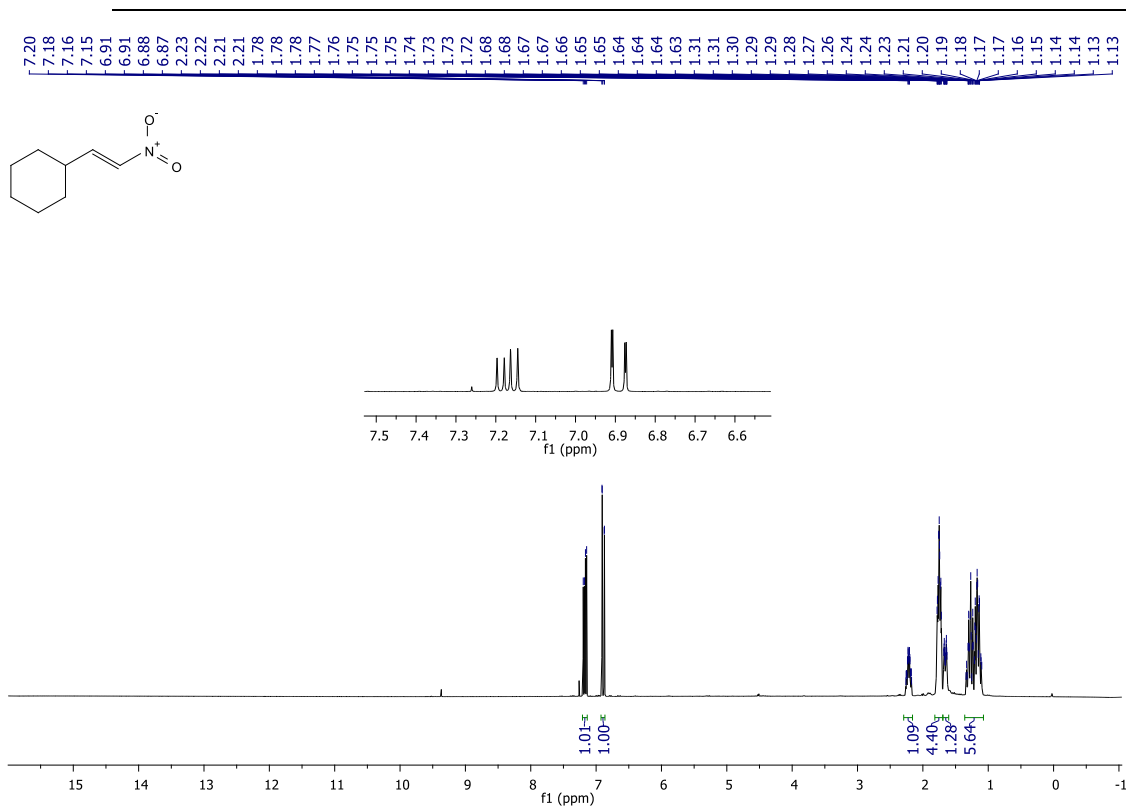
RMN ¹³C do composto **3c** (CDCl₃, 100 MHz).



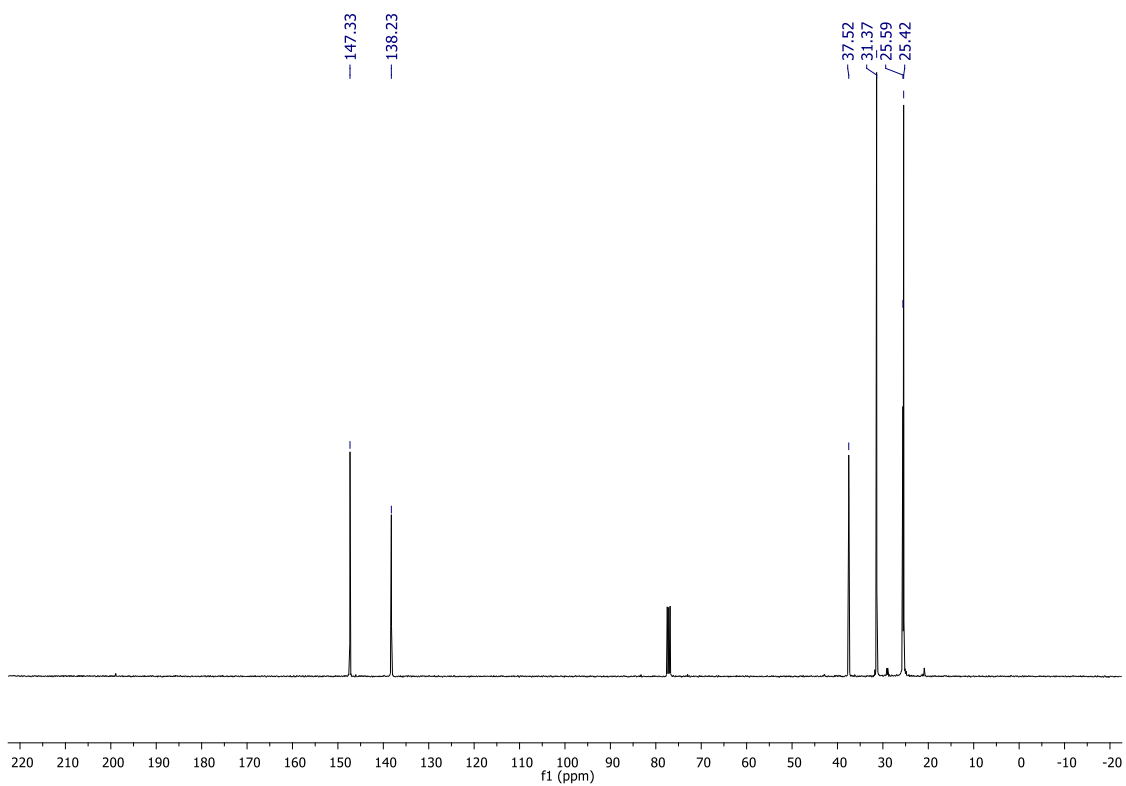
RMN ^1H do composto **3d** (CDCl_3 , 400 MHz).



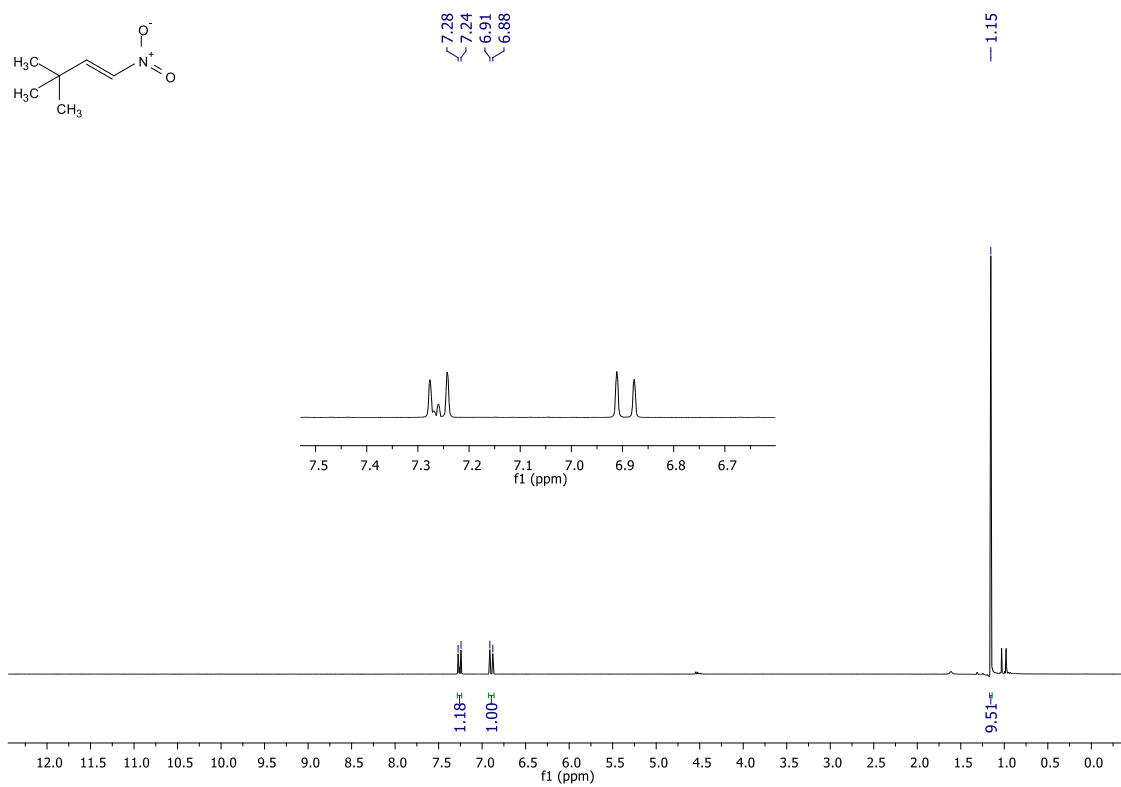
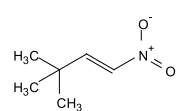
RMN ^{13}C do composto **3d** (CDCl_3 , 100 MHz).



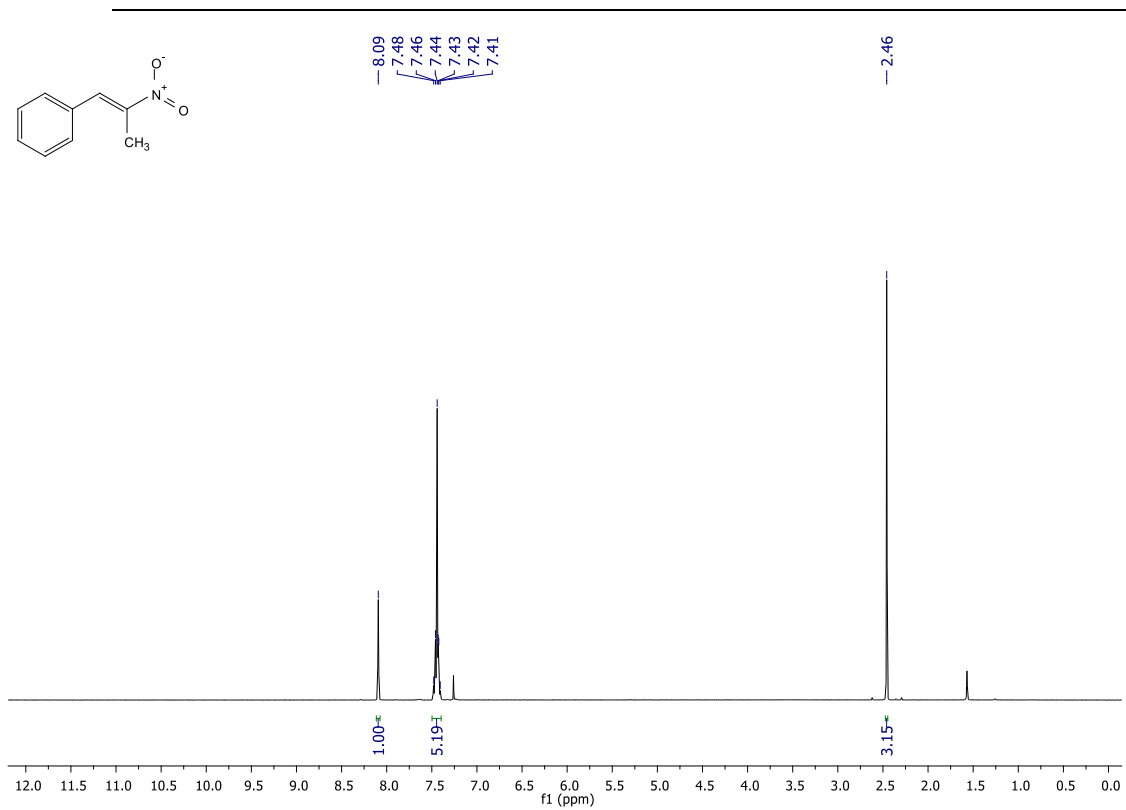
RMN ¹H do composto **3e** (CDCl₃, 400 MHz).



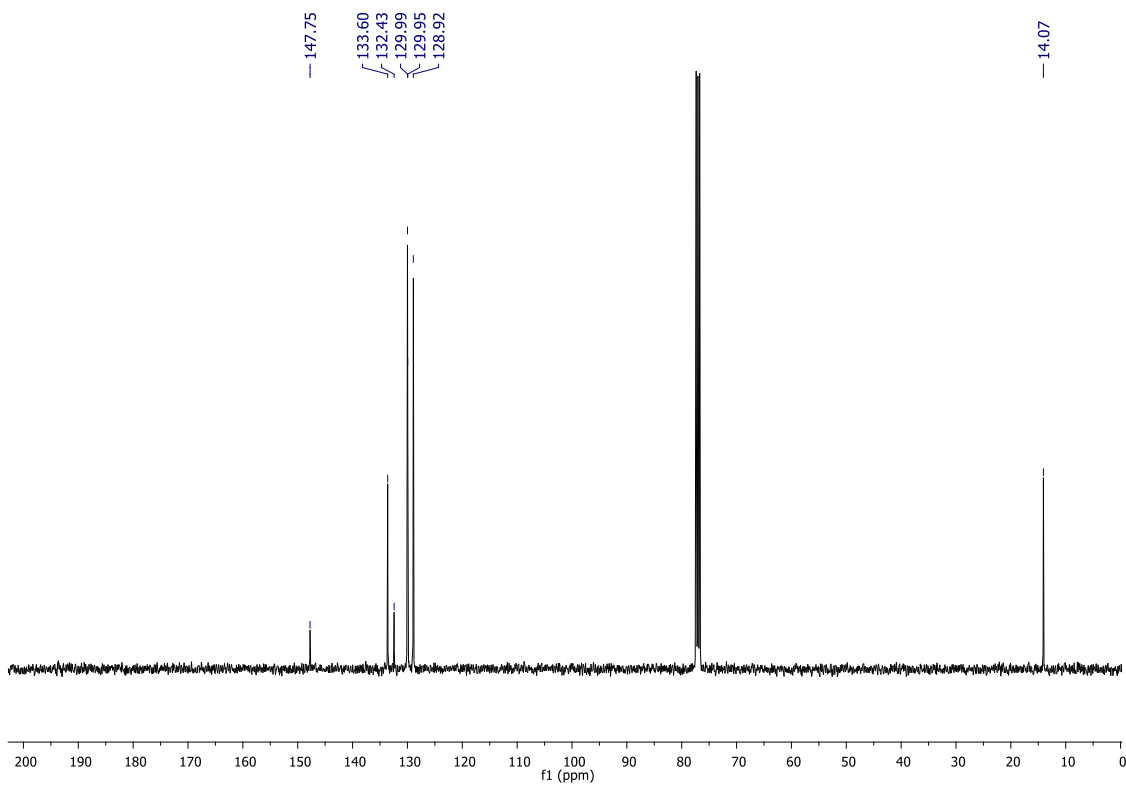
RMN ¹³C do composto **3e** (CDCl₃, 100 MHz).



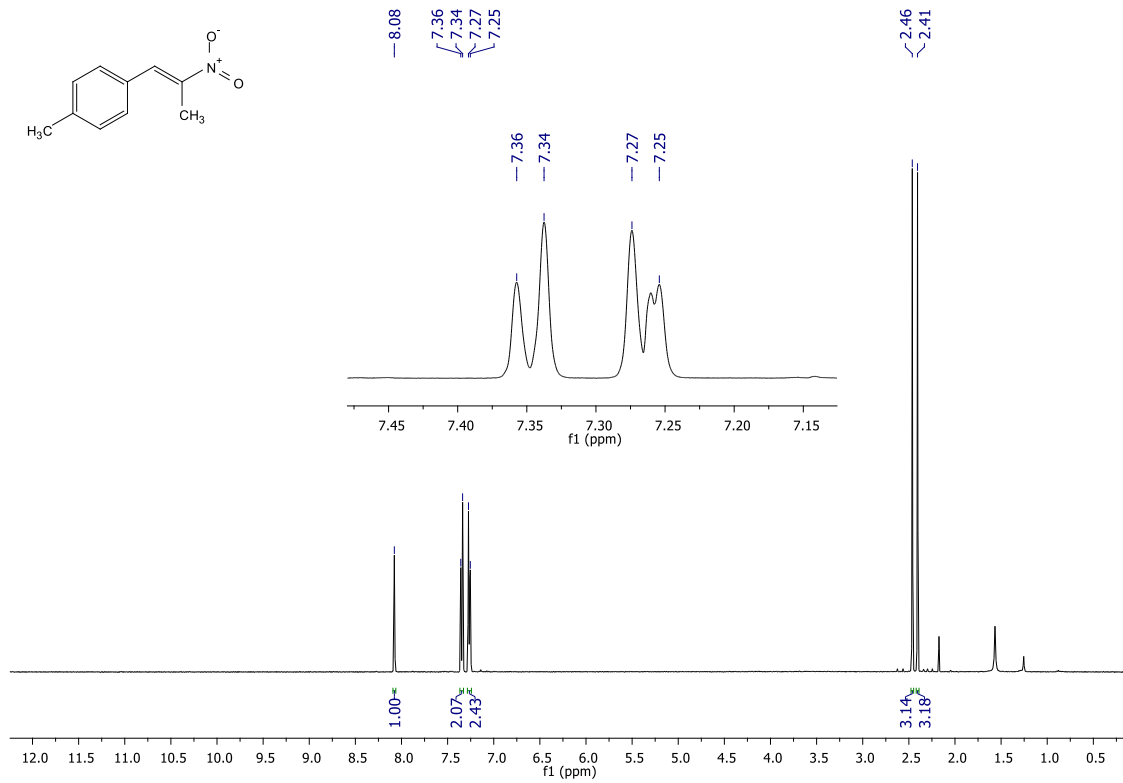
RMN ¹H do composto **3f** (CDCl₃, 400 MHz).



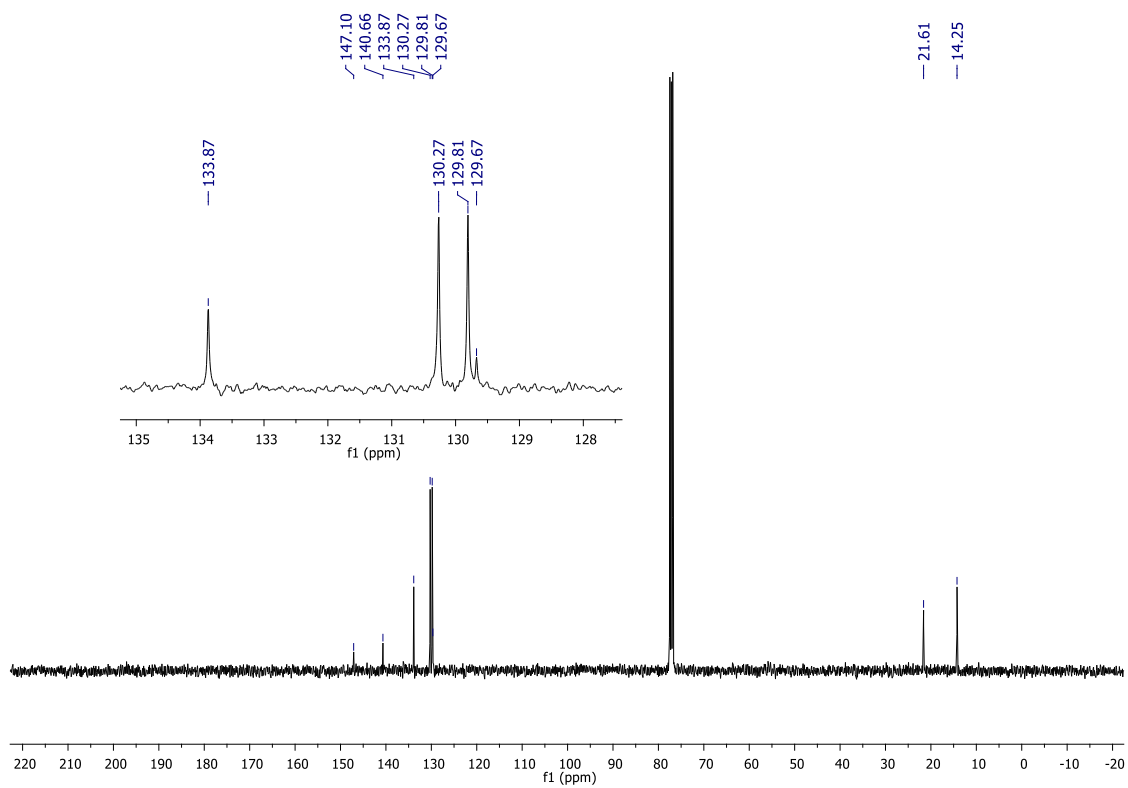
RMN ¹H do composto **5a** (CDCl₃, 400 MHz).



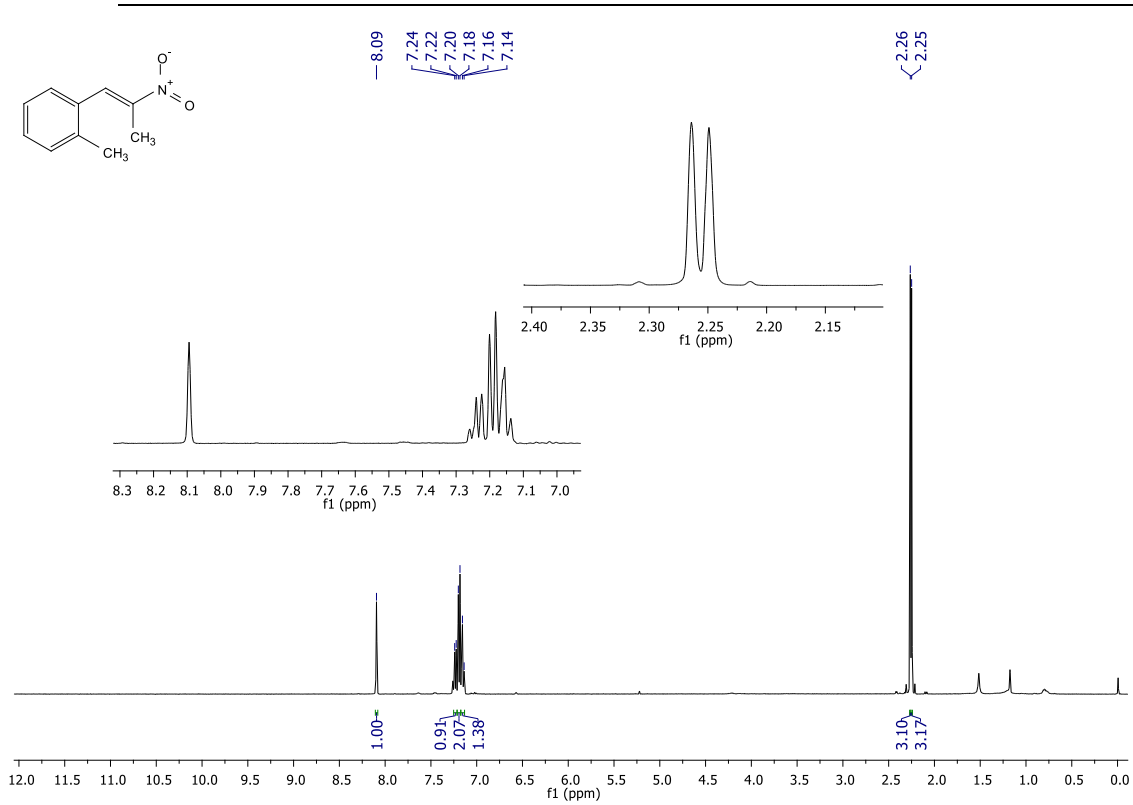
RMN ¹³C do composto **5a** (CDCl₃, 100 MHz).



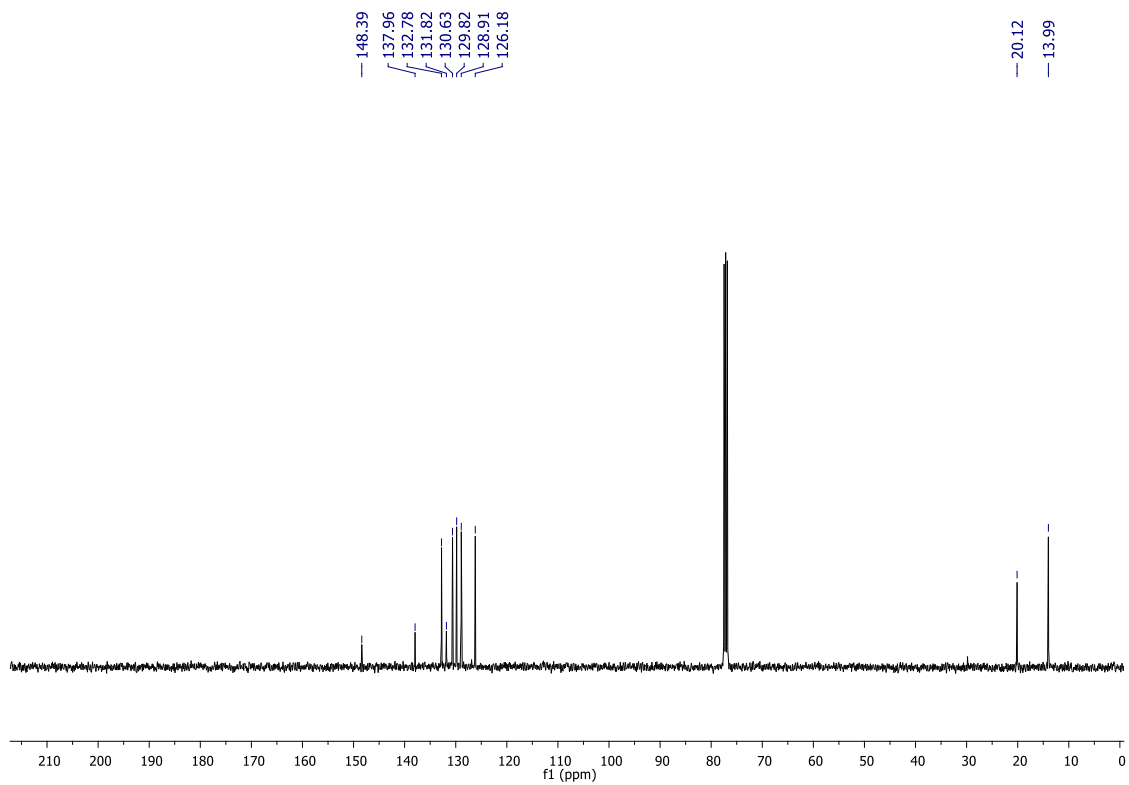
RMN ¹H do composto **5b** (CDCl₃, 400 MHz).



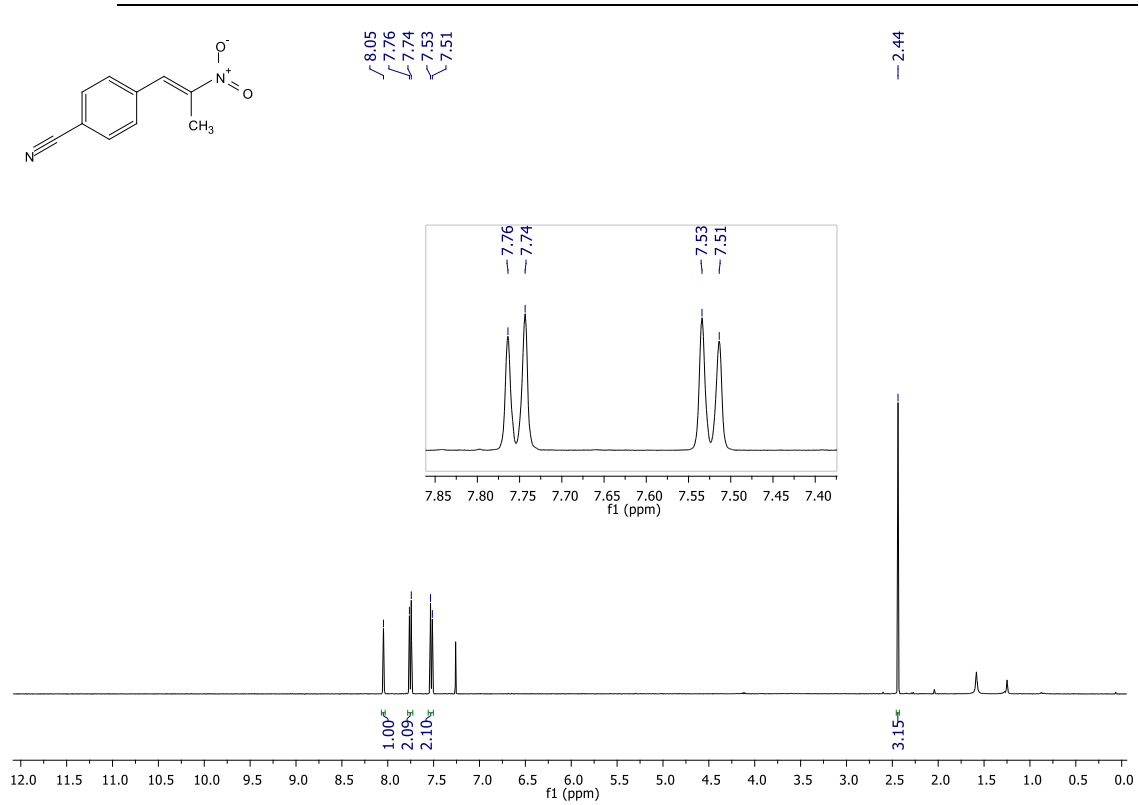
RMN ¹³C do composto **5b** (CDCl₃, 100 MHz).



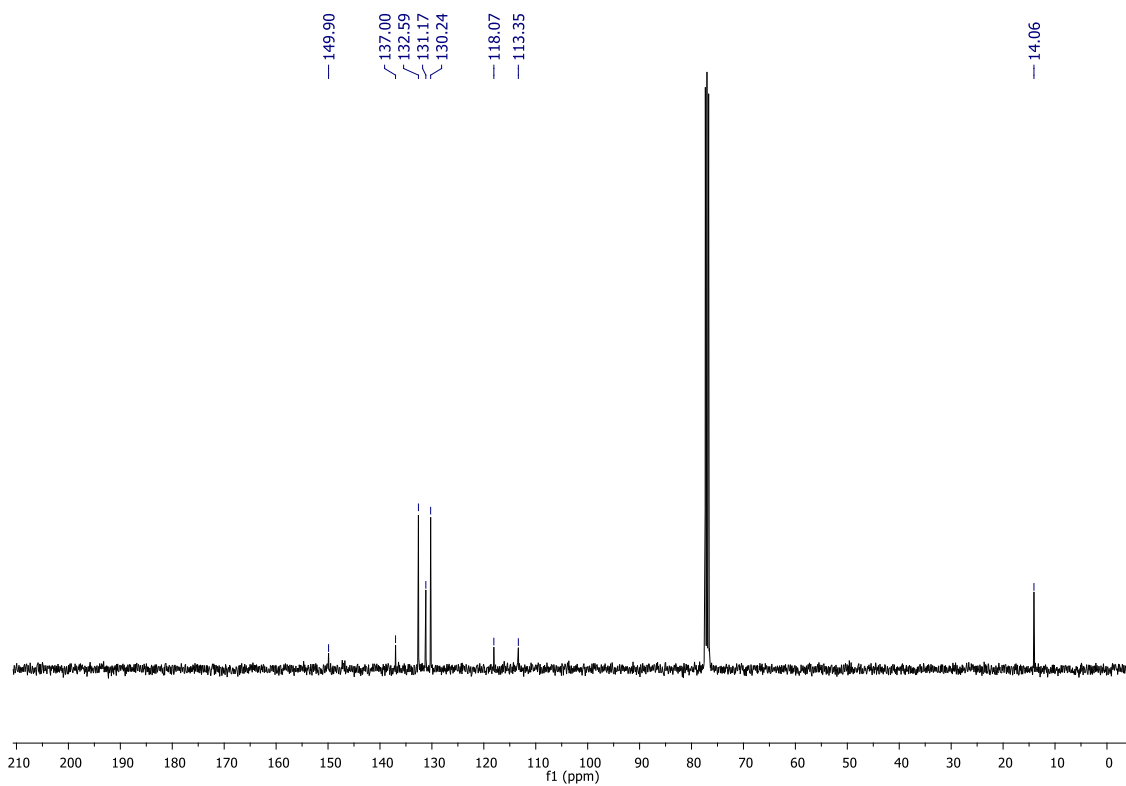
RMN ^1H do composto **5c** (CDCl₃, 400 MHz).



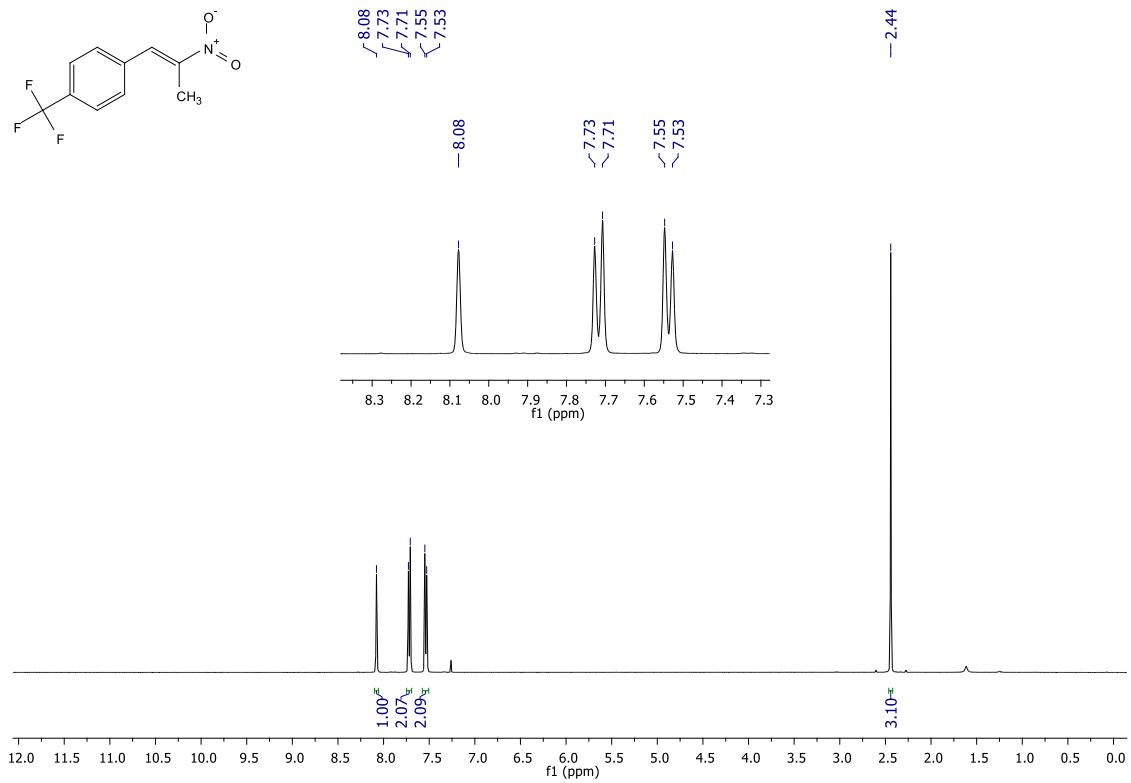
RMN ^{13}C do composto **5c** (CDCl₃, 100 MHz).



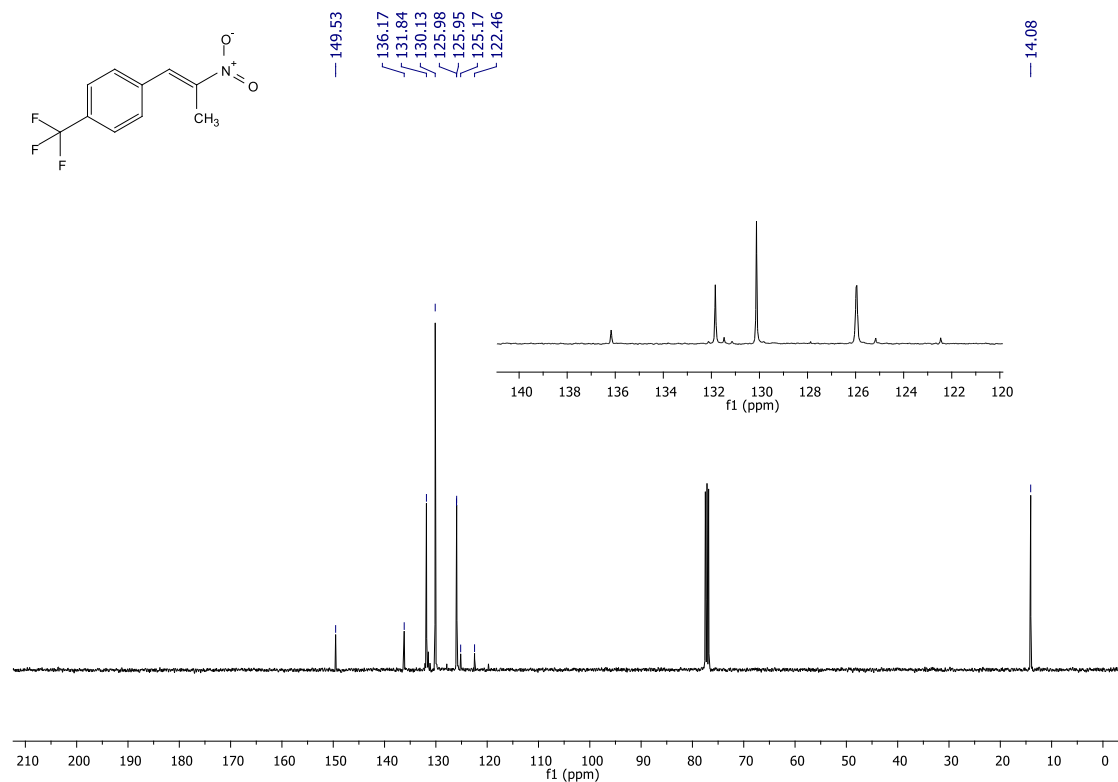
RMN ^1H do composto **5d** (CDCl_3 , 400 MHz).



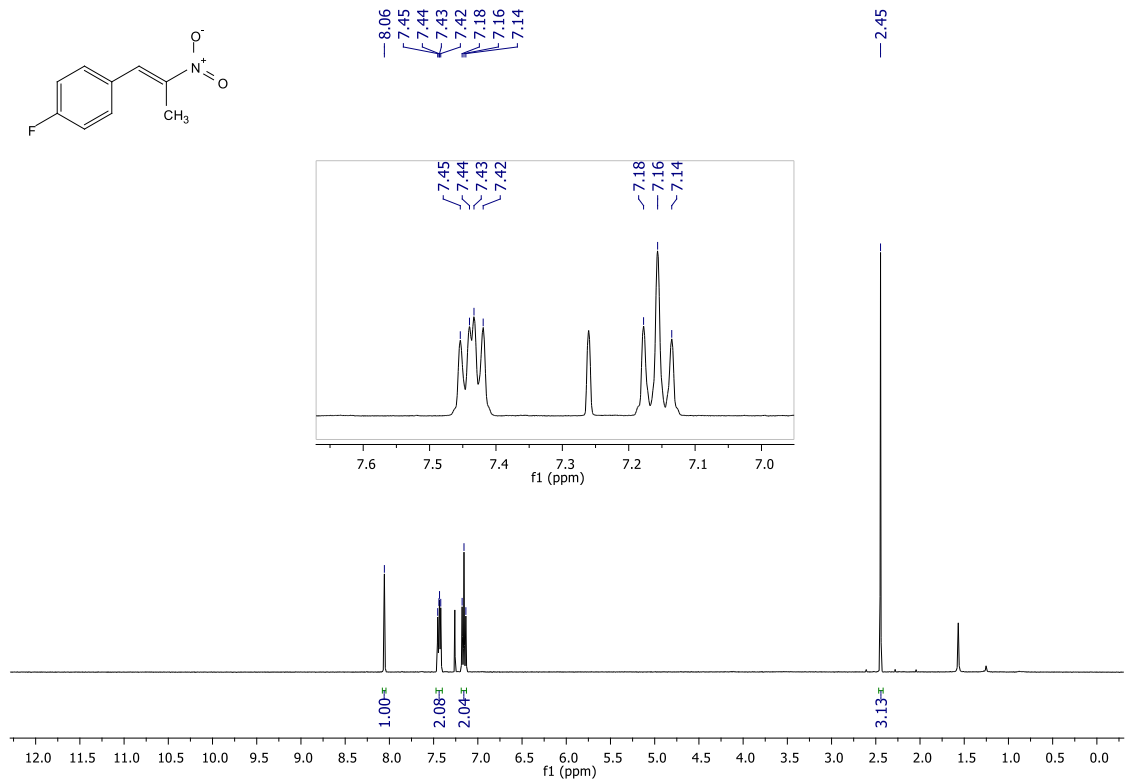
RMN ^{13}C do composto **5d** (CDCl_3 , 100 MHz).



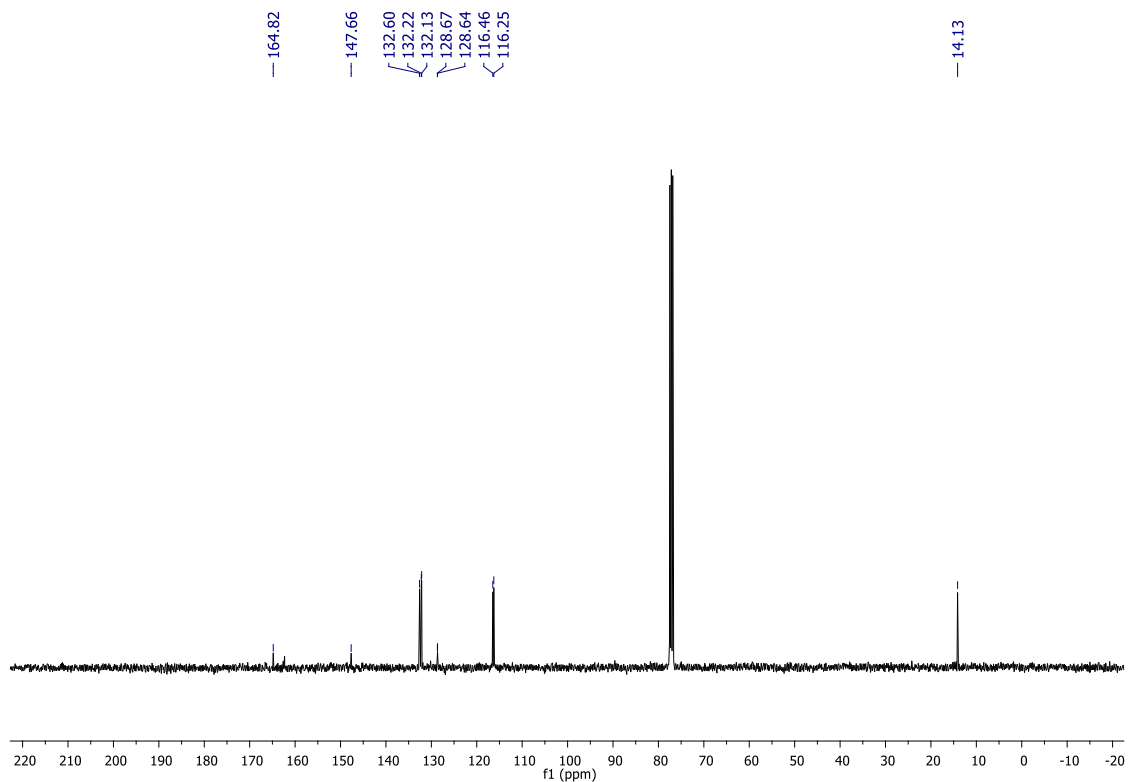
RMN ¹H do composto **5e** (CDCl₃, 400 MHz).



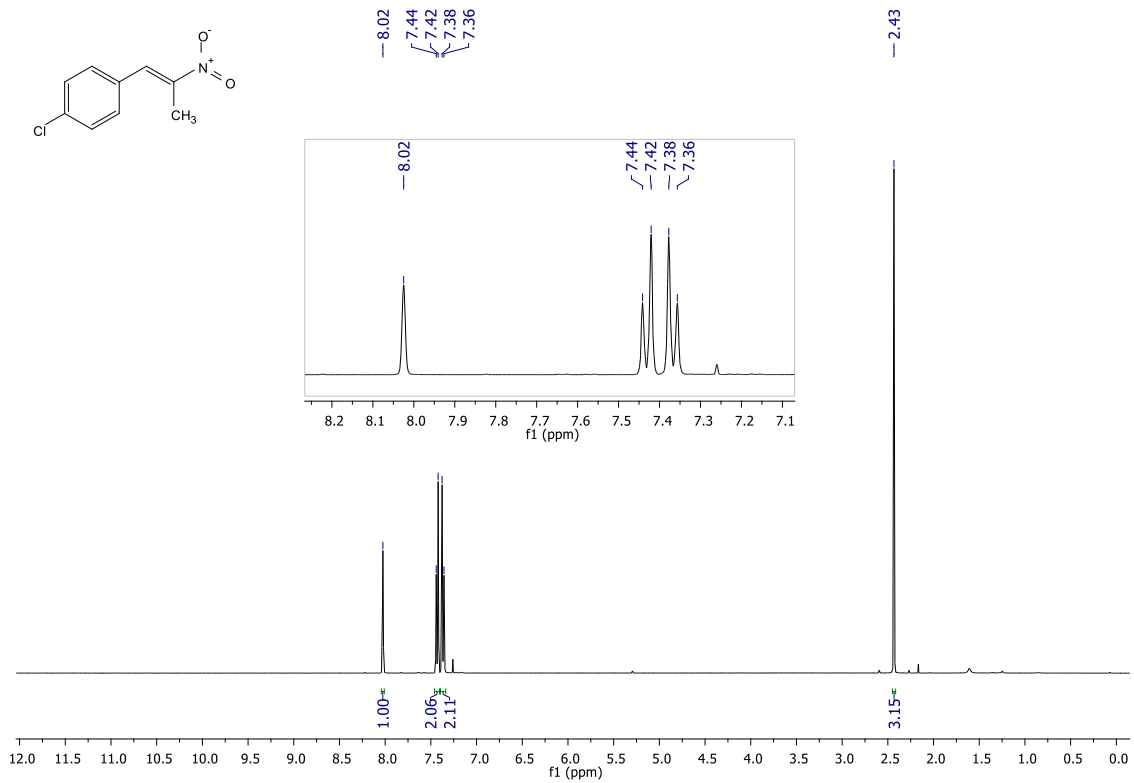
RMN ¹³C do composto **5e** (CDCl₃, 100 MHz).



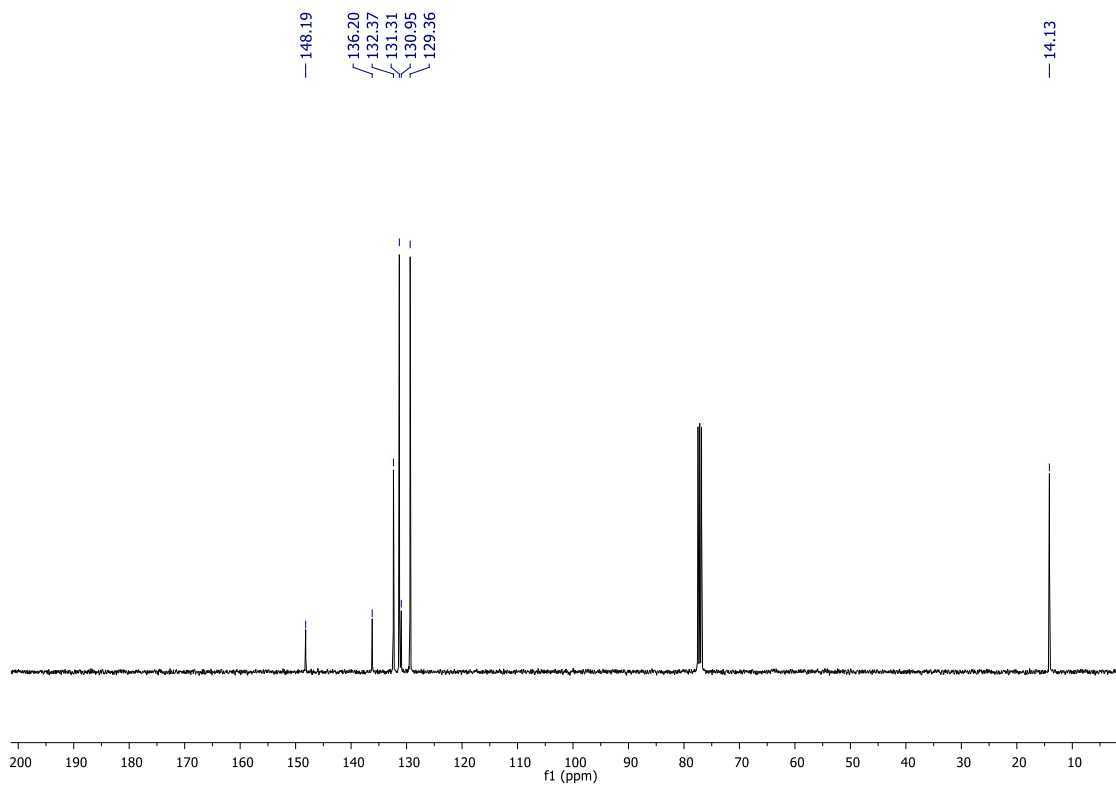
RMN ^1H do composto **5f** (CDCl₃, 400 MHz).



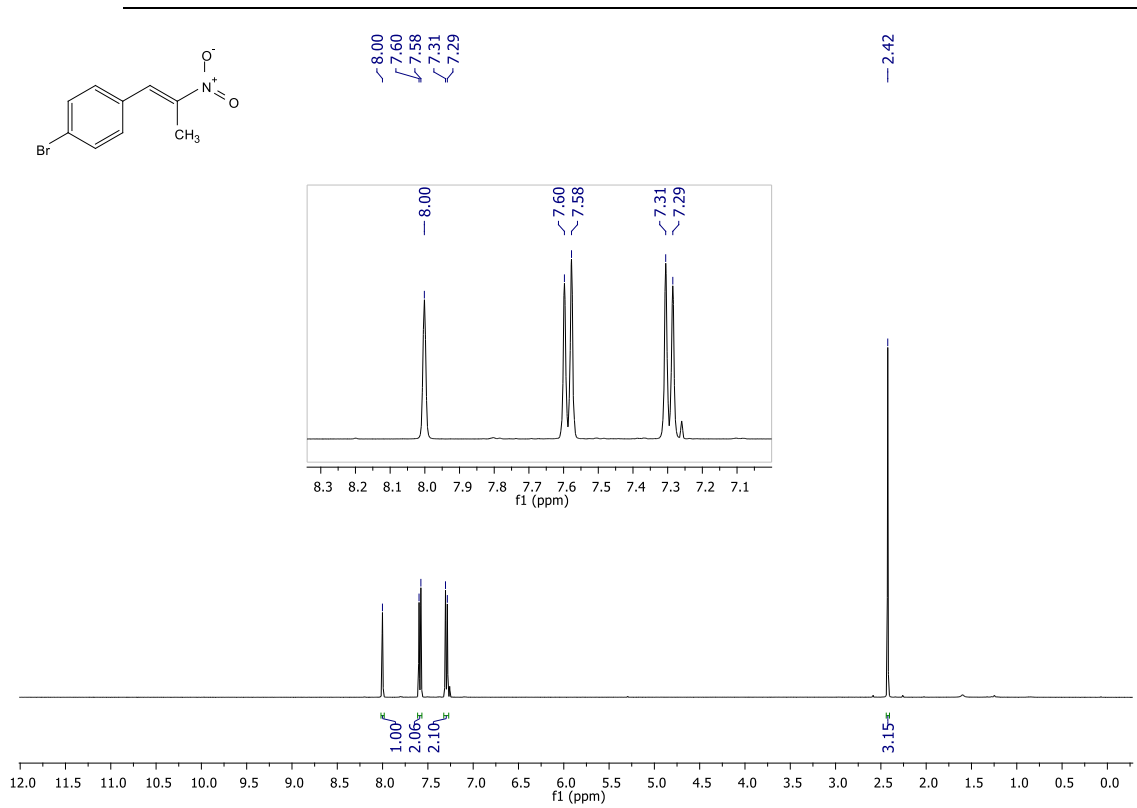
RMN ^{13}C do composto **5f** (CDCl₃, 100 MHz).



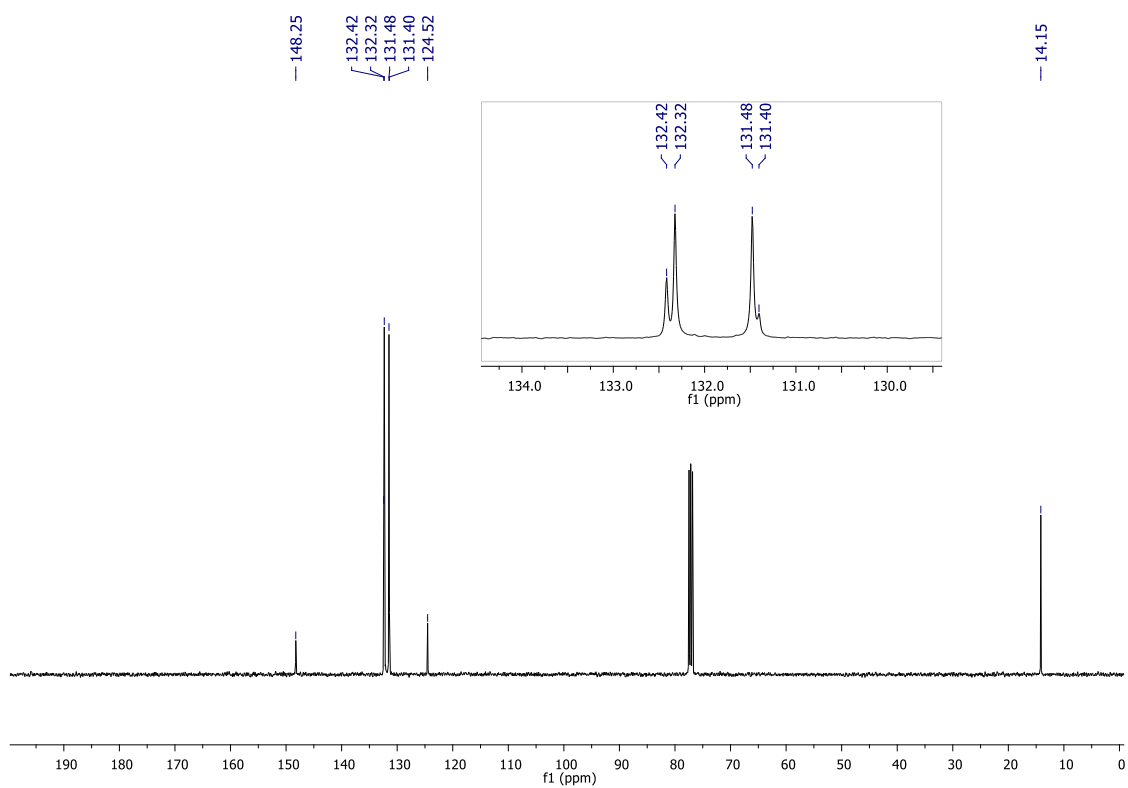
RMN ¹H do composto **5g** (CDCl₃, 400 MHz).



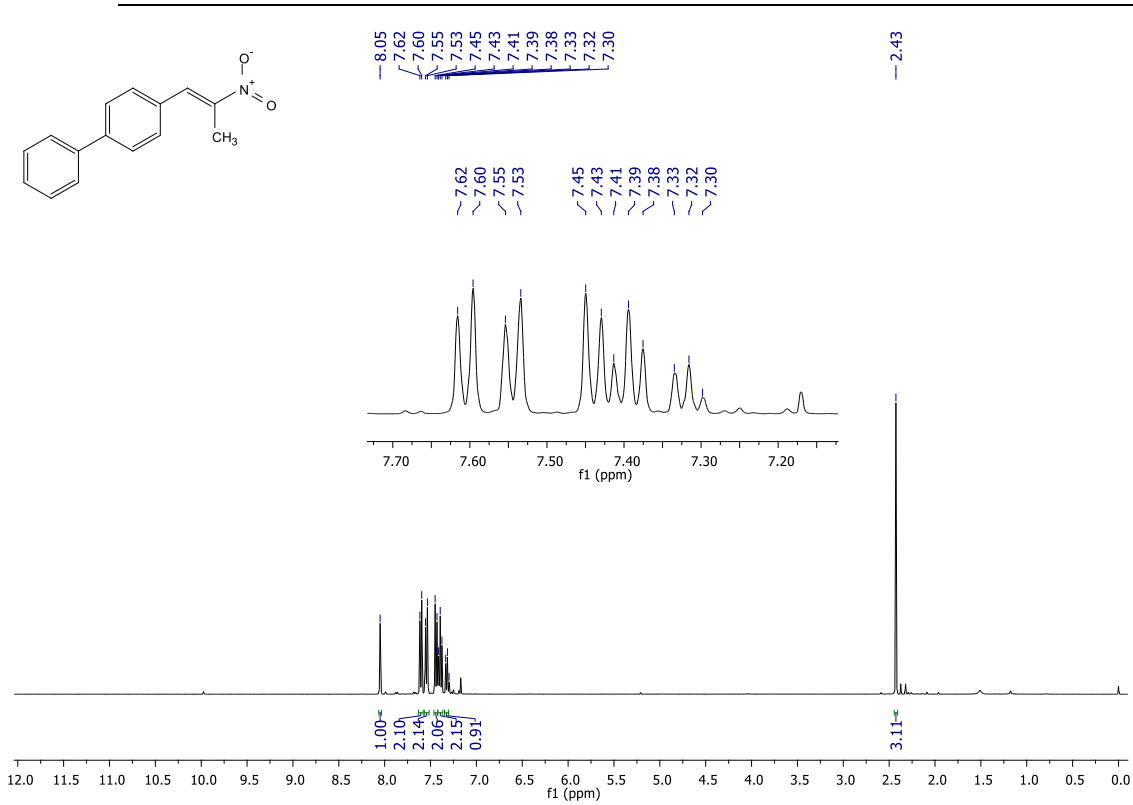
RMN ¹³C do composto **5g** (CDCl₃, 100 MHz).



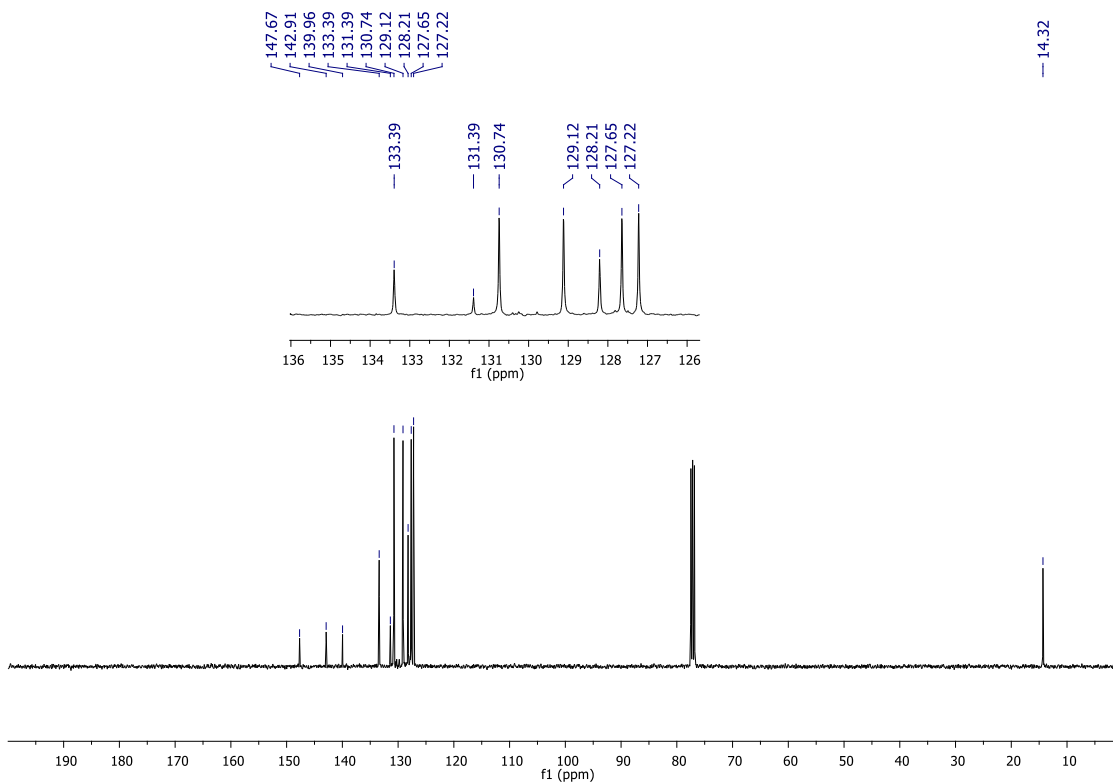
RMN ^1H do composto **5h** (CDCl₃, 400 MHz).



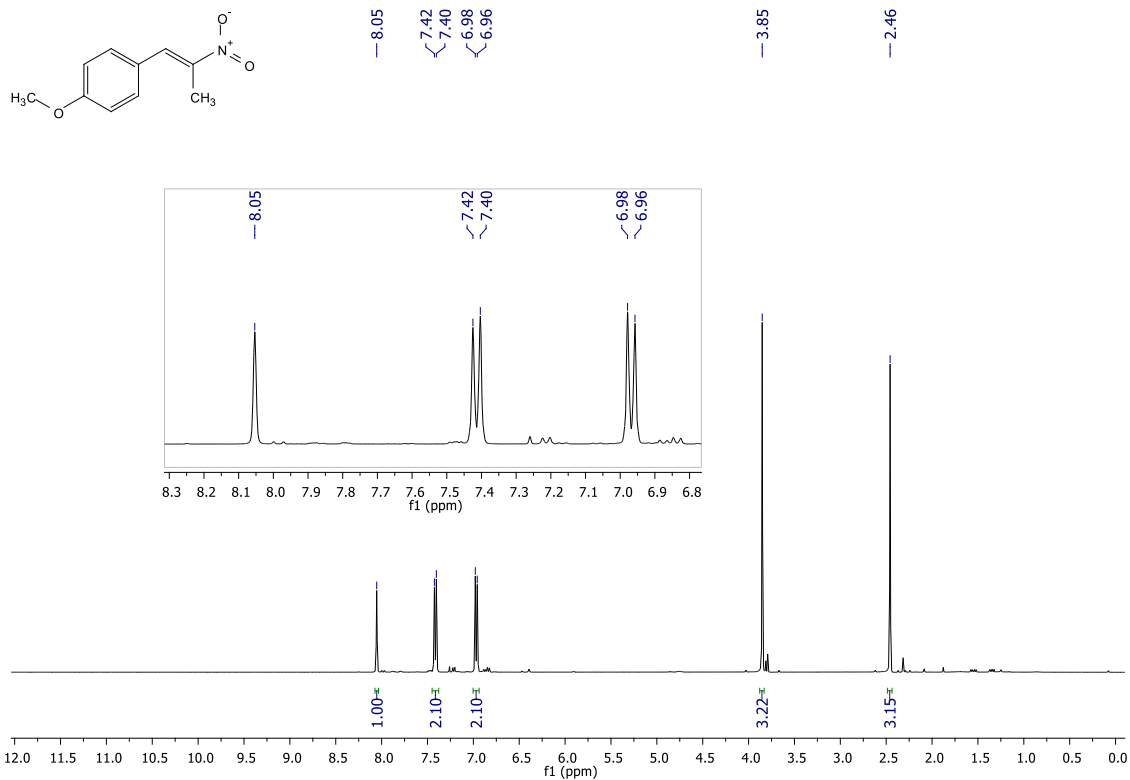
RMN ^{13}C do composto **5h** (CDCl₃, 100 MHz).



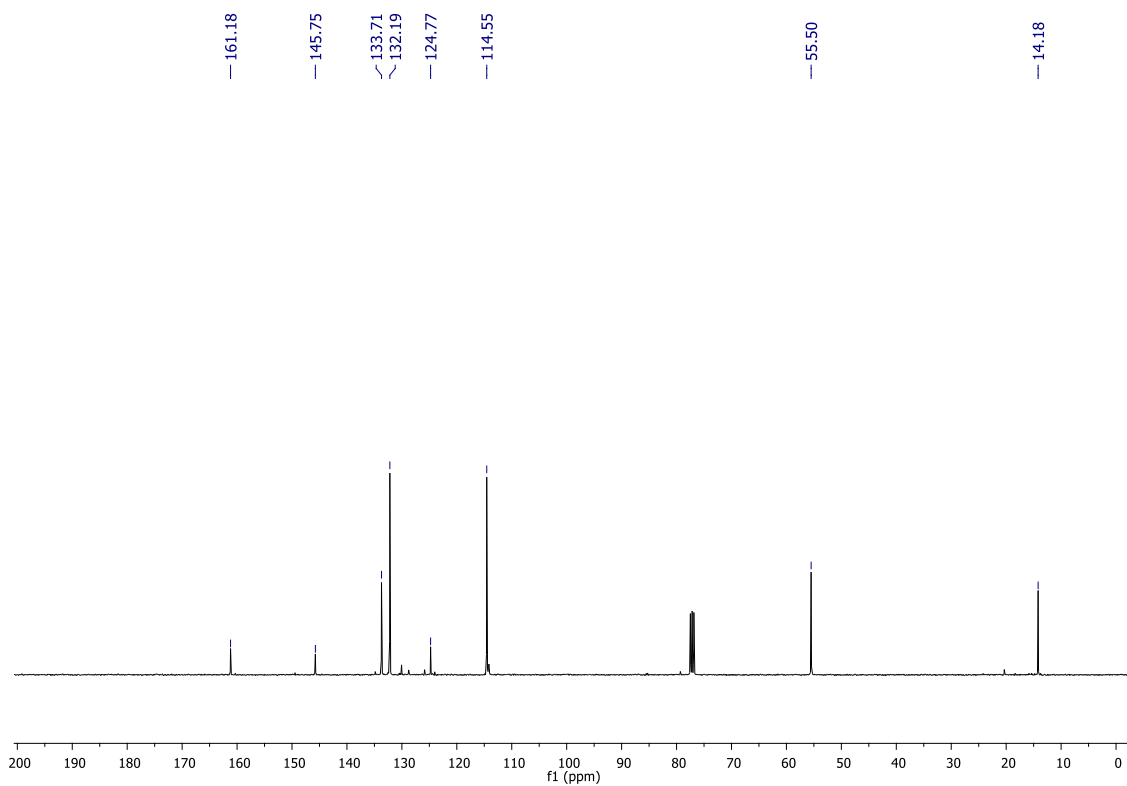
RMN ¹H do composto **5i** (CDCl₃, 400 MHz).



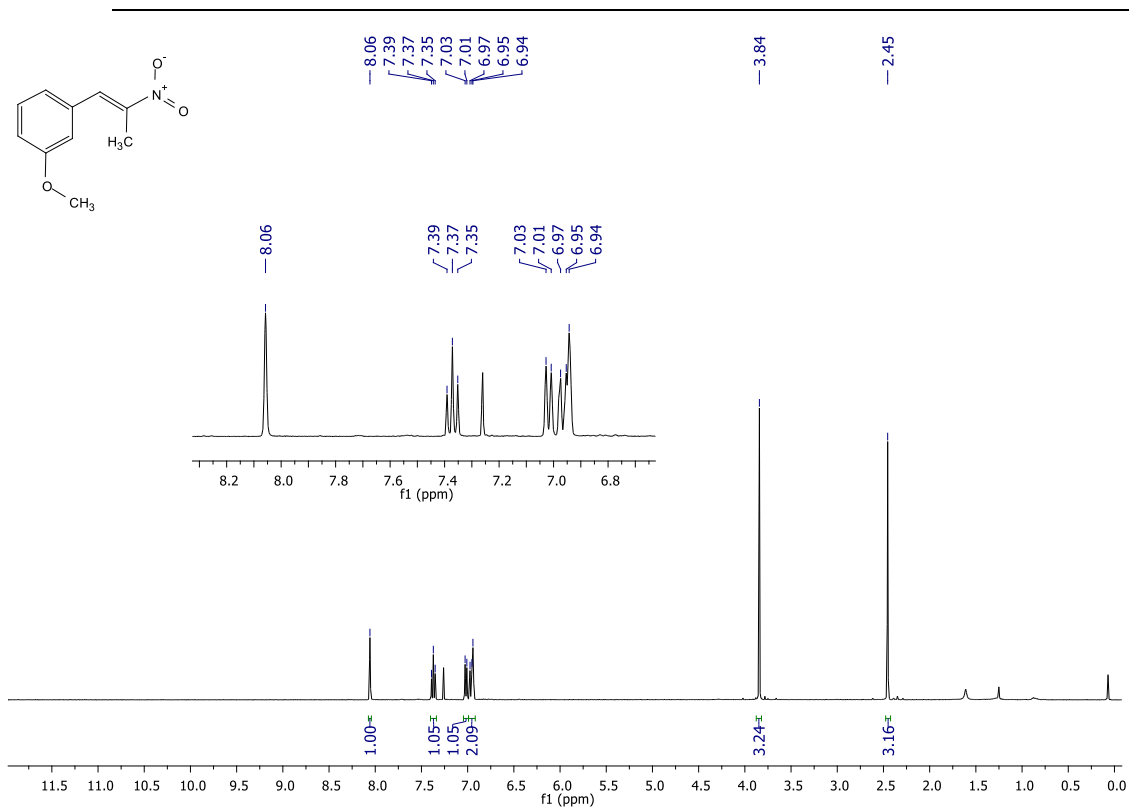
RMN ¹³C do composto **5i** (CDCl₃, 100 MHz).



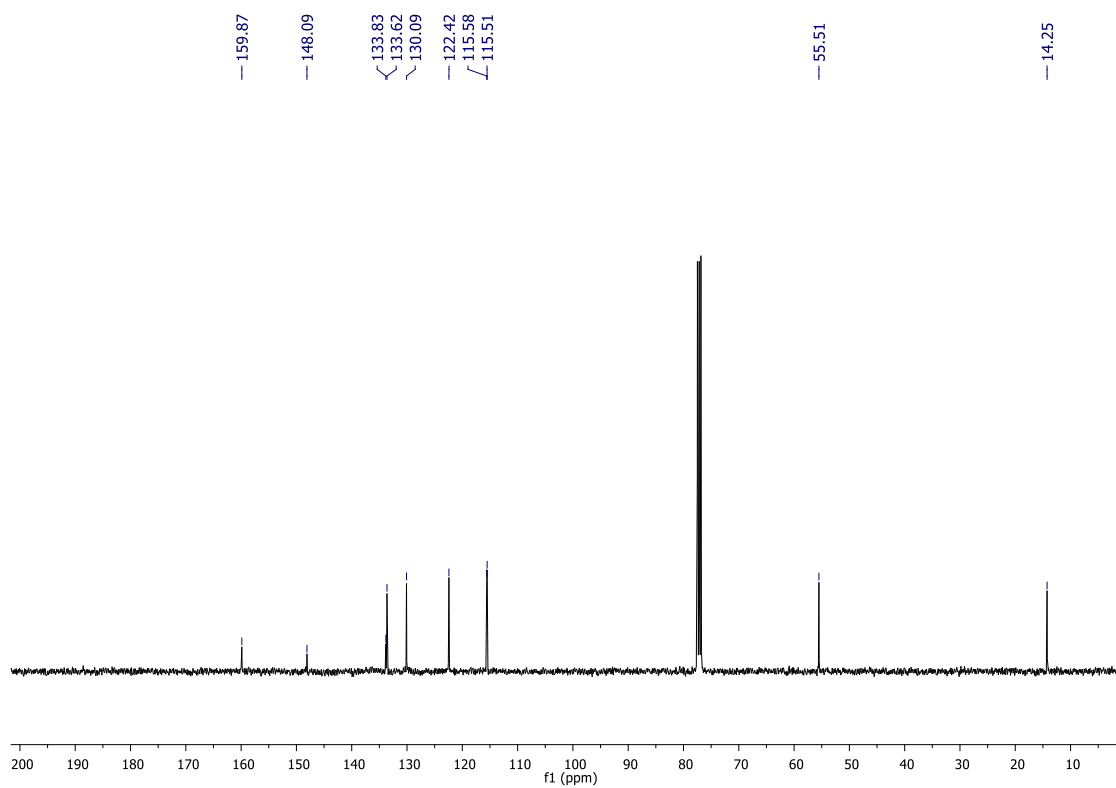
RMN ^1H do composto **5j** (CDCl_3 , 400 MHz).



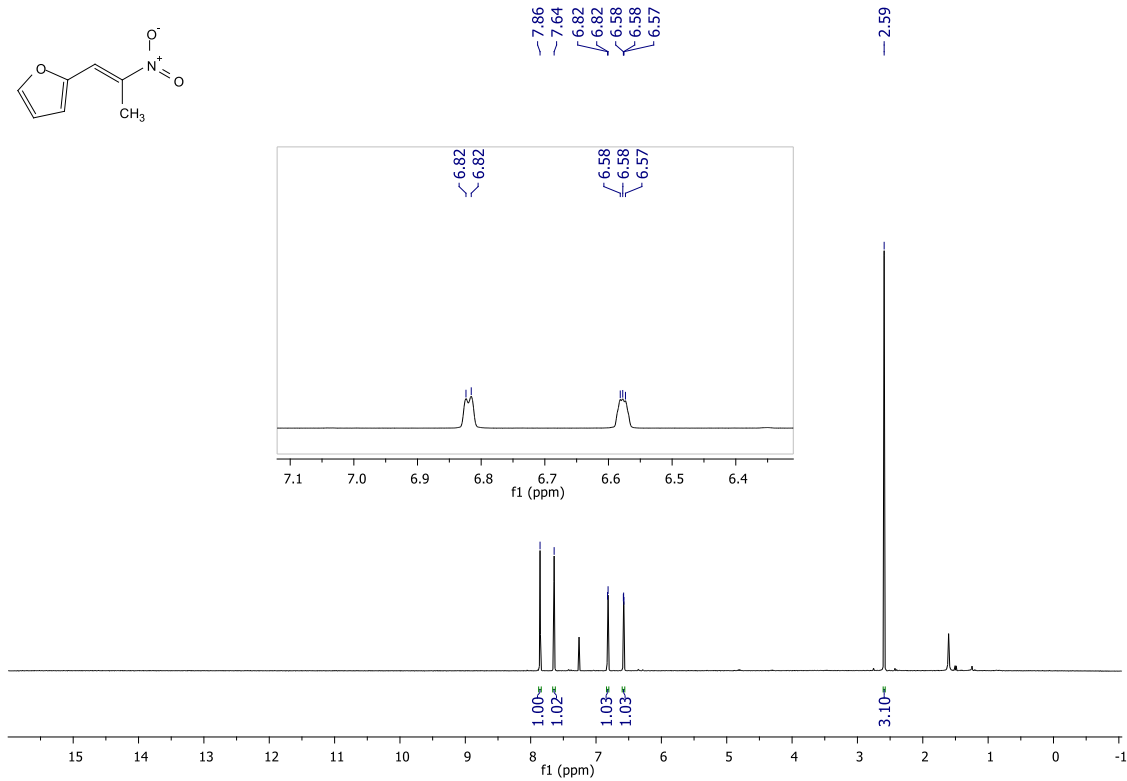
RMN ^{13}C do composto **5j** (CDCl_3 , 100 MHz).



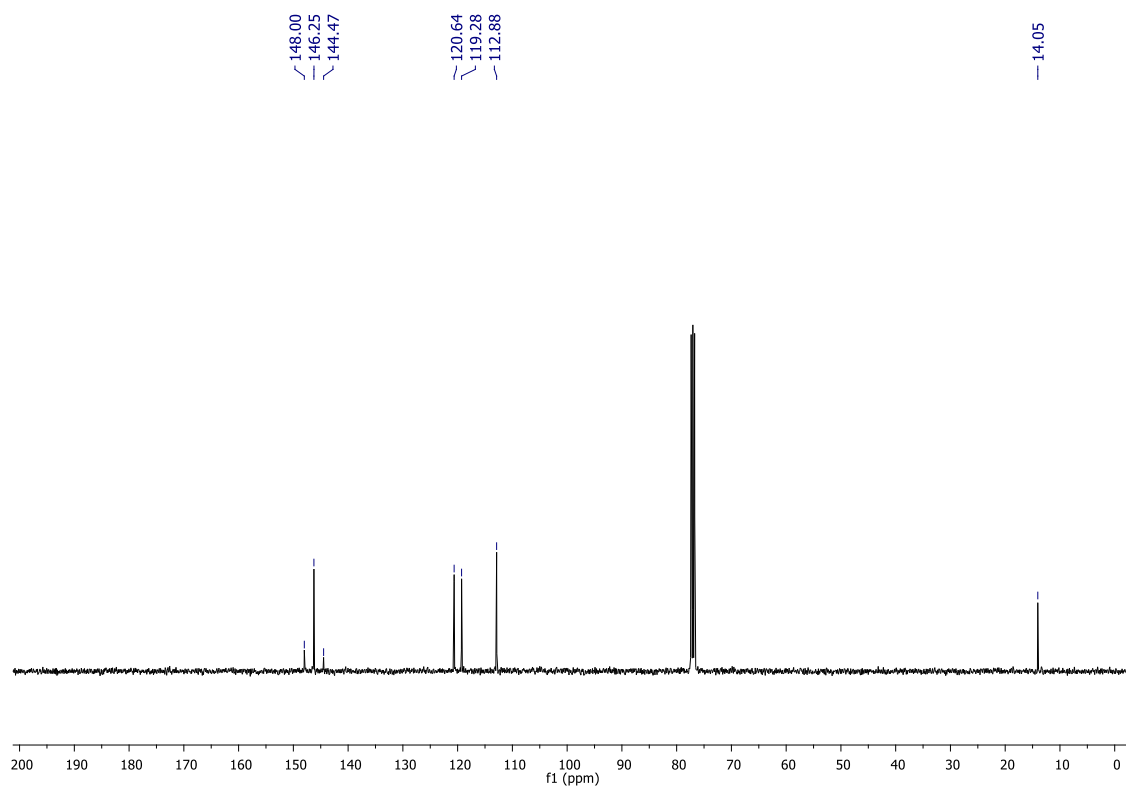
RMN ¹H do composto **5k** (CDCl₃, 400 MHz).



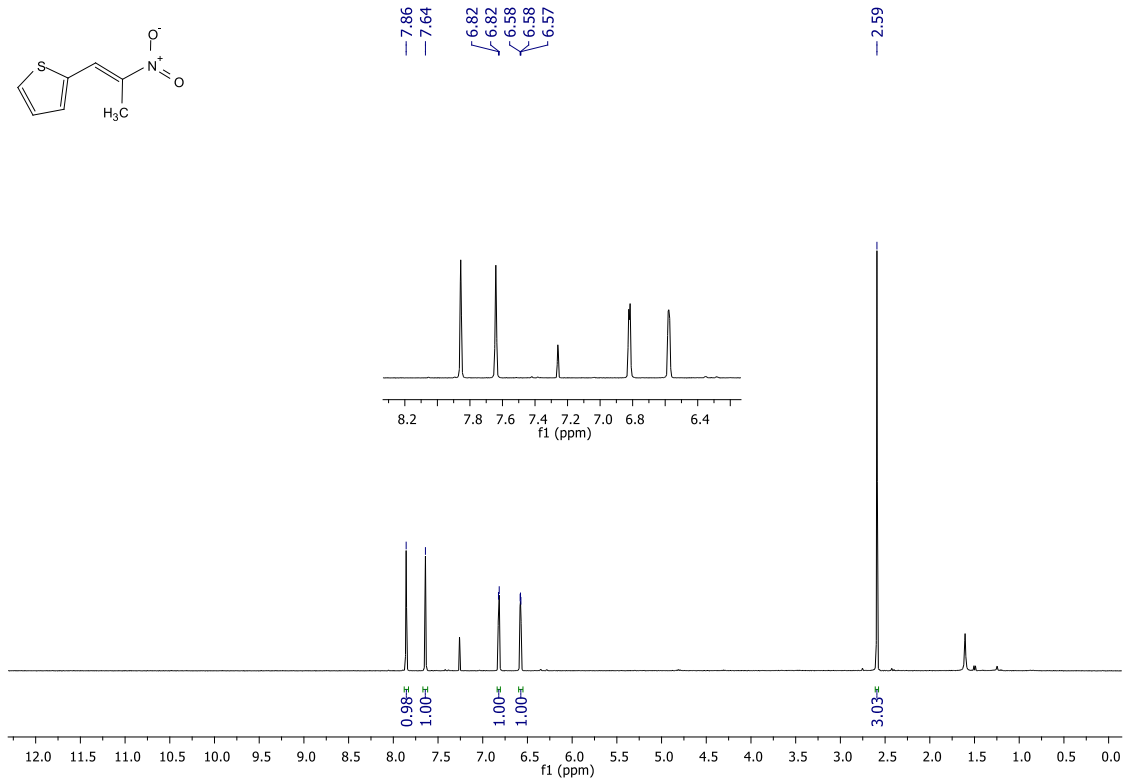
RMN ¹³C do composto **5k** (CDCl₃, 100 MHz).



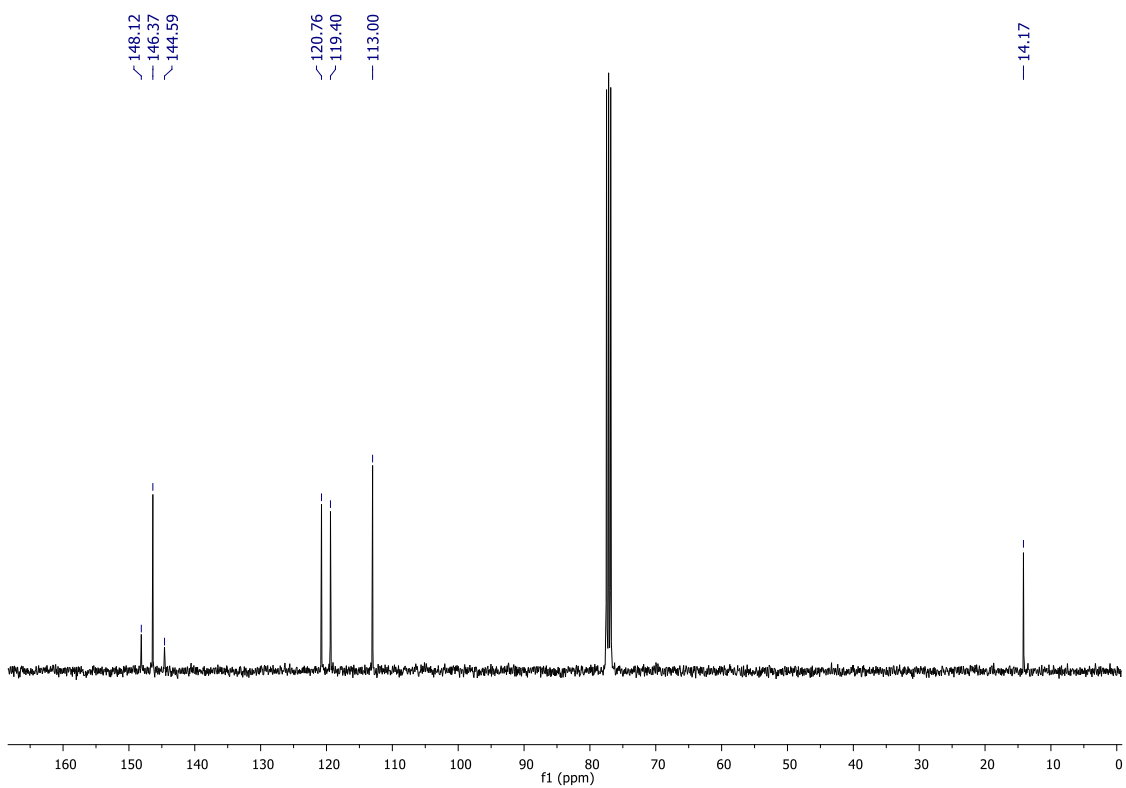
RMN ¹H do composto **5I** (CDCl₃, 400 MHz).



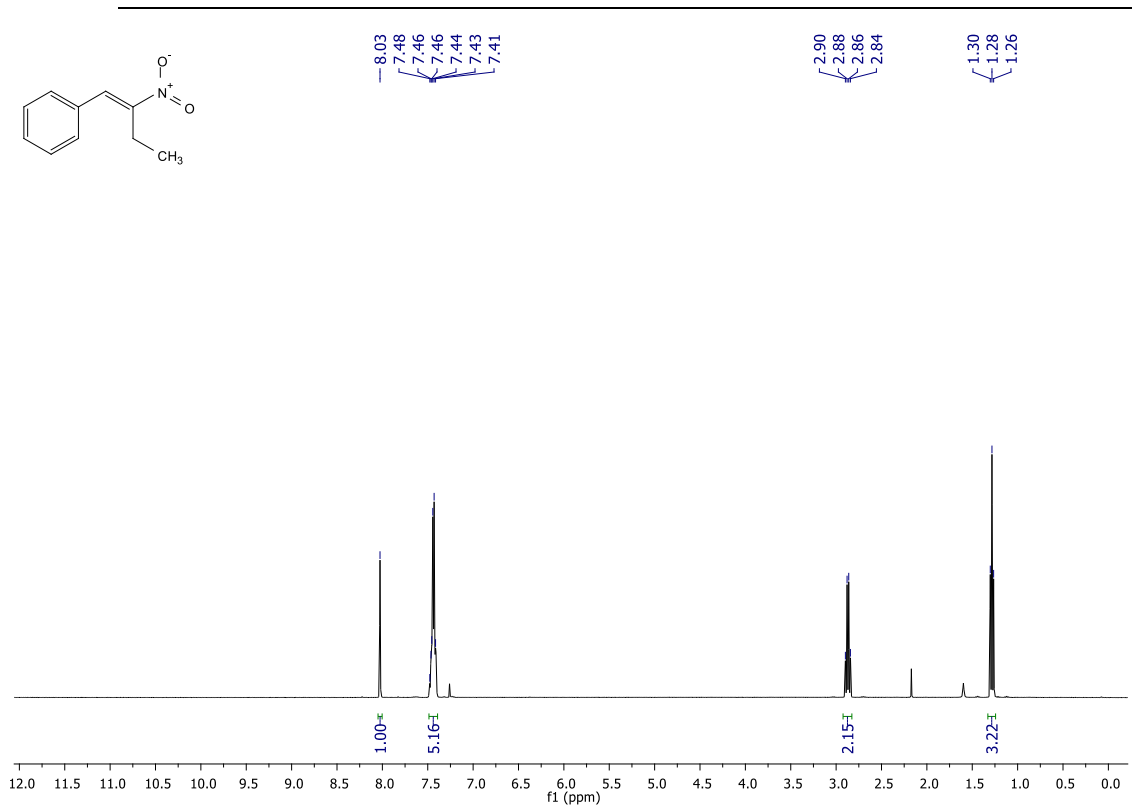
RMN ¹³C do composto **5I** (CDCl₃, 100 MHz).



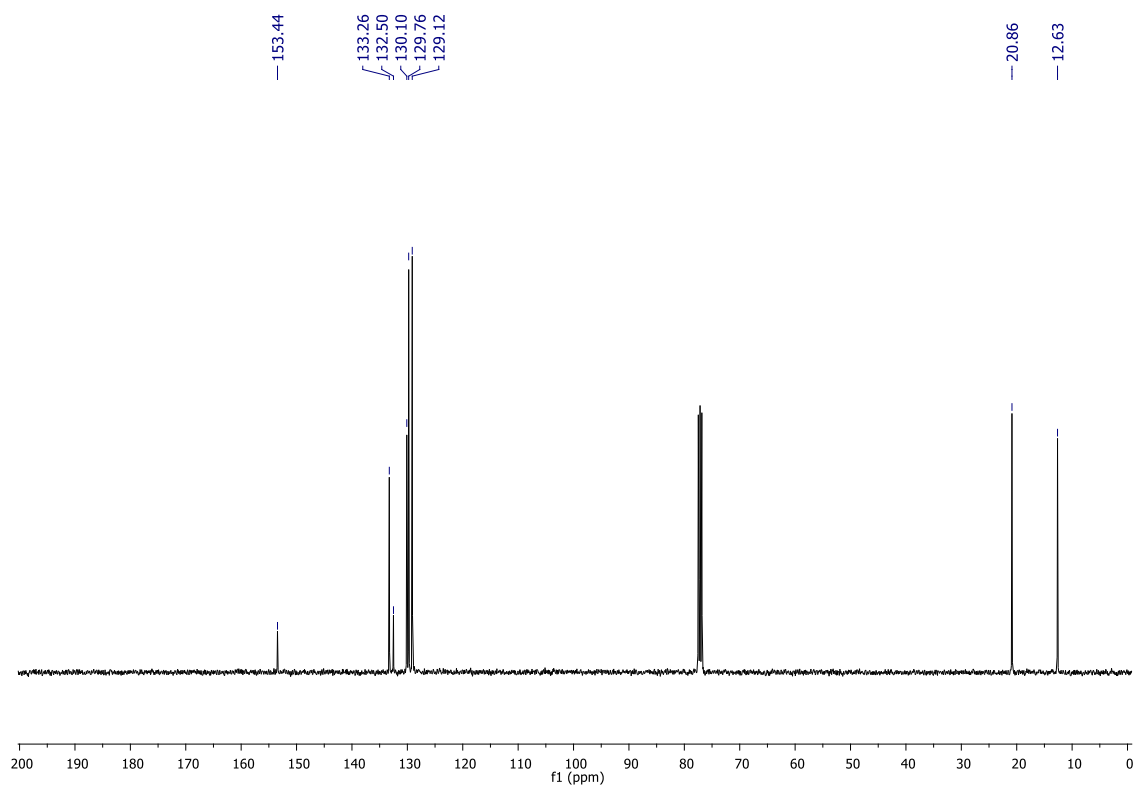
RMN ¹H do composto **5m** (CDCl₃, 400 MHz).



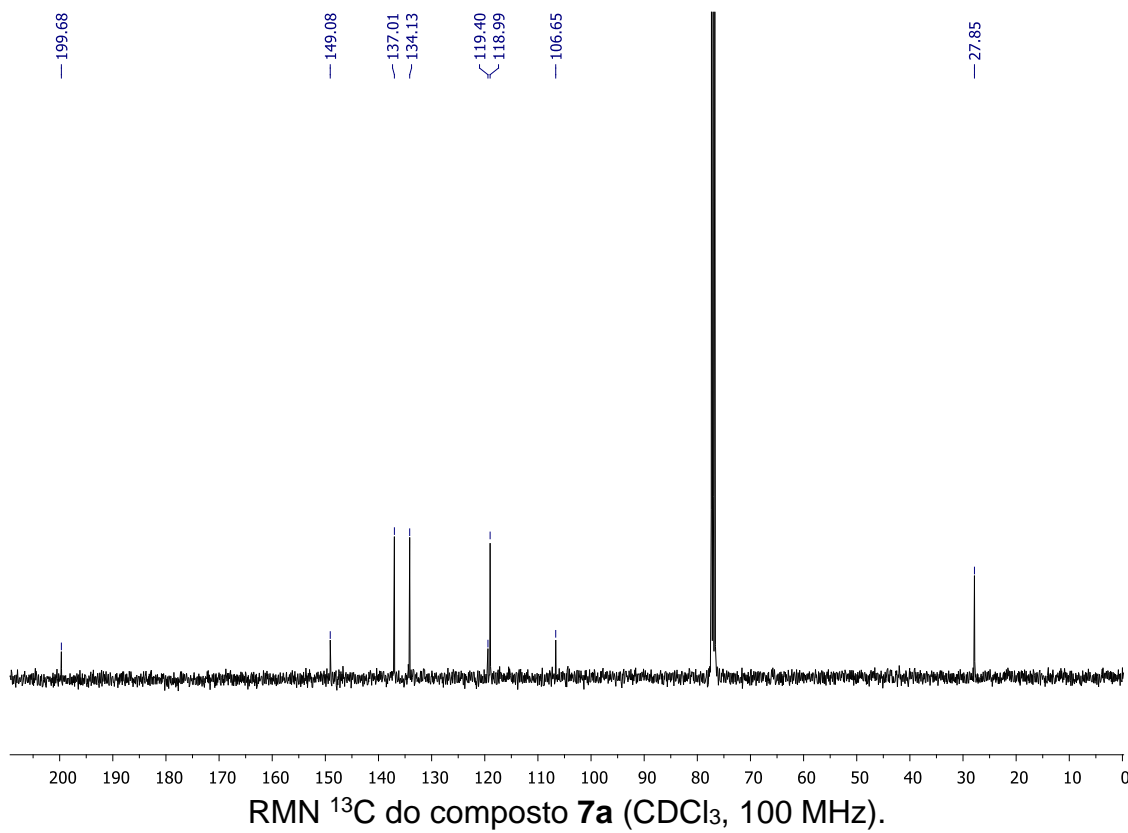
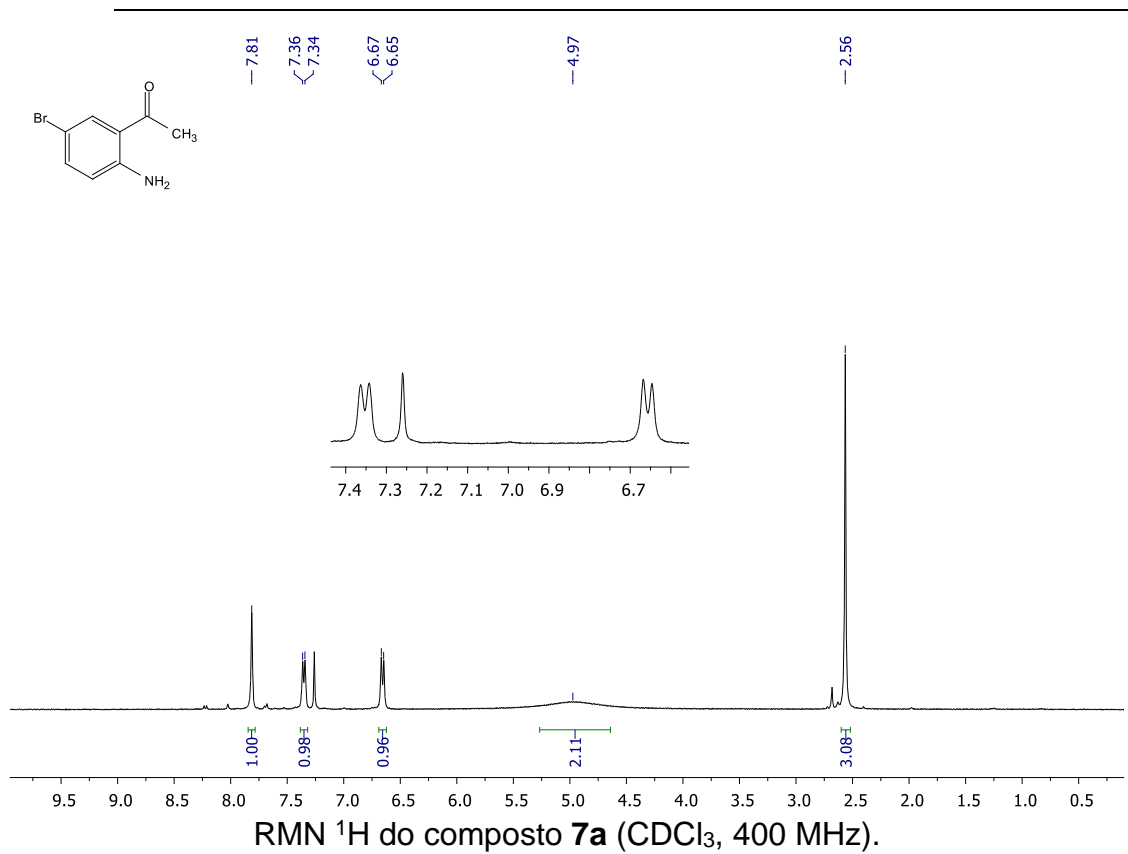
RMN ¹³C do composto **5m** (CDCl₃, 100 MHz).

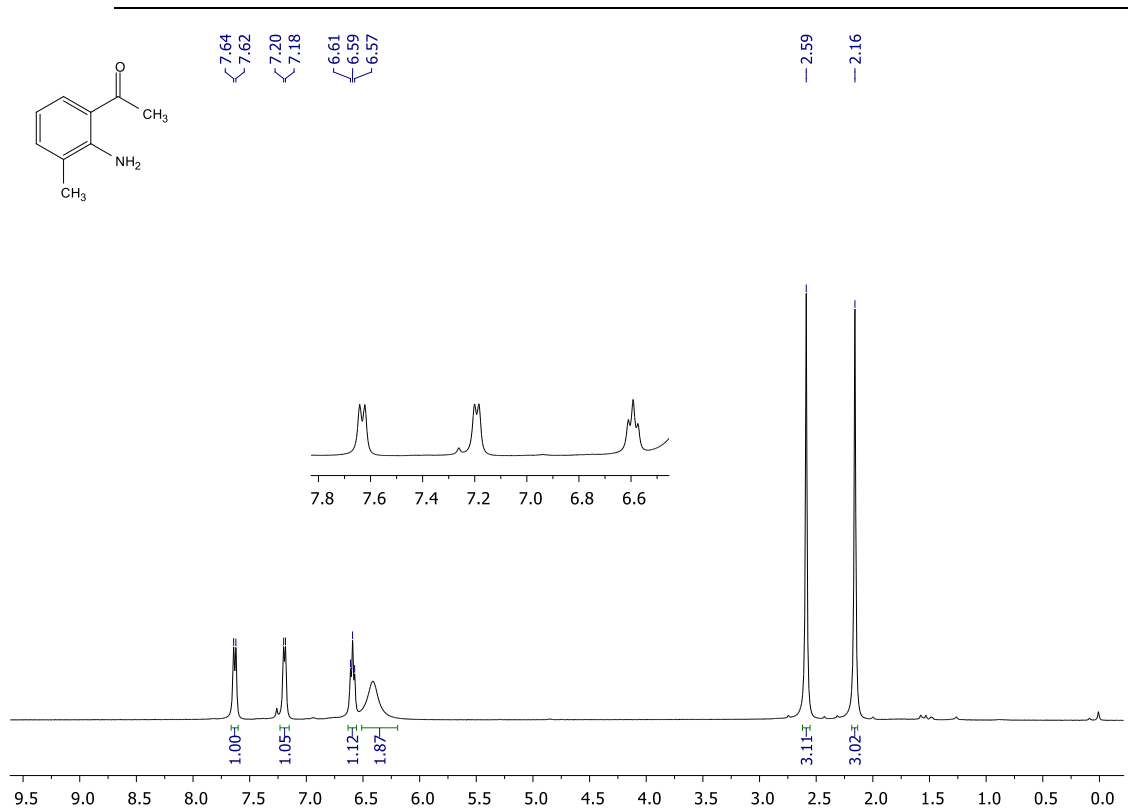


RMN ¹H do composto **5n** (CDCl₃, 400 MHz).

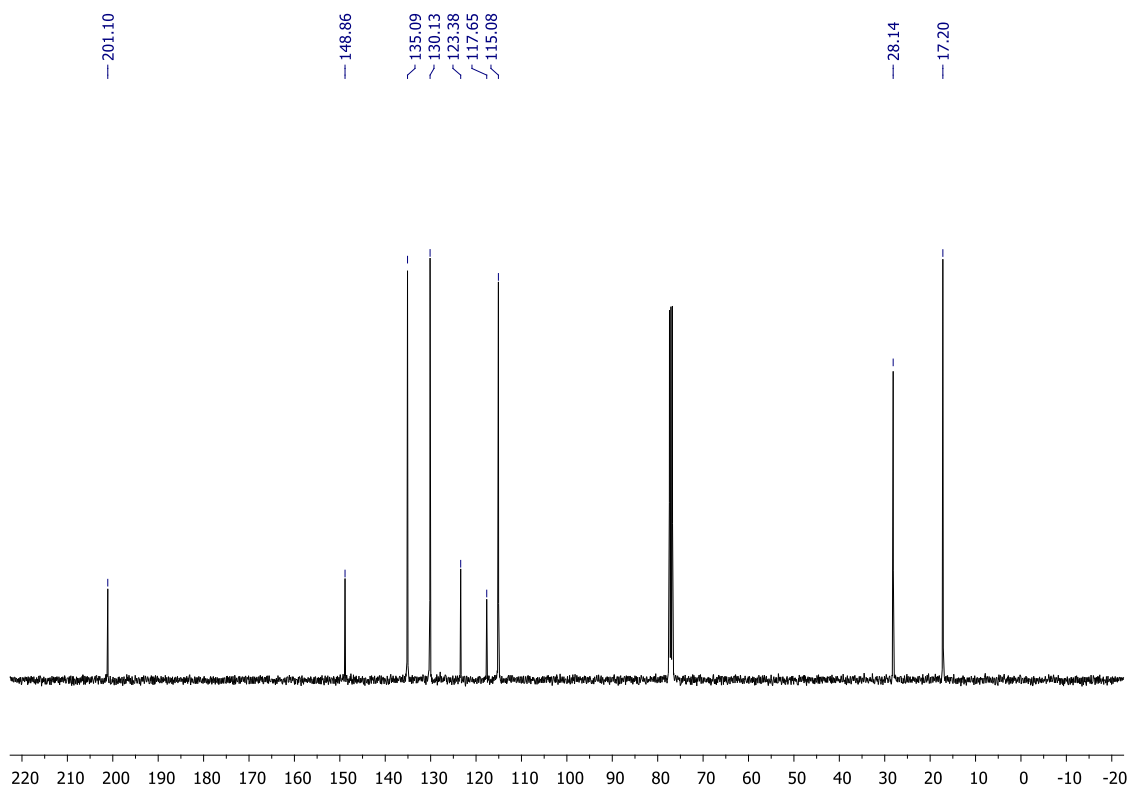


RMN ¹³C do composto **5n** (CDCl₃, 100 MHz).

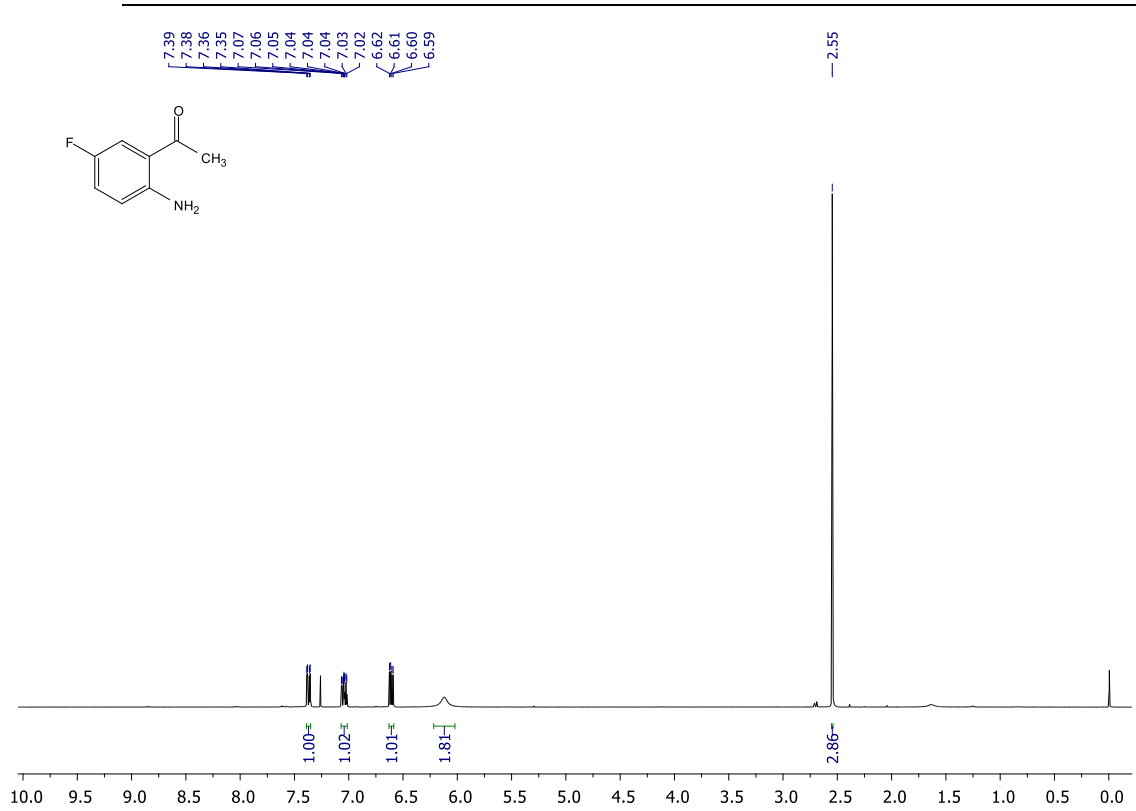




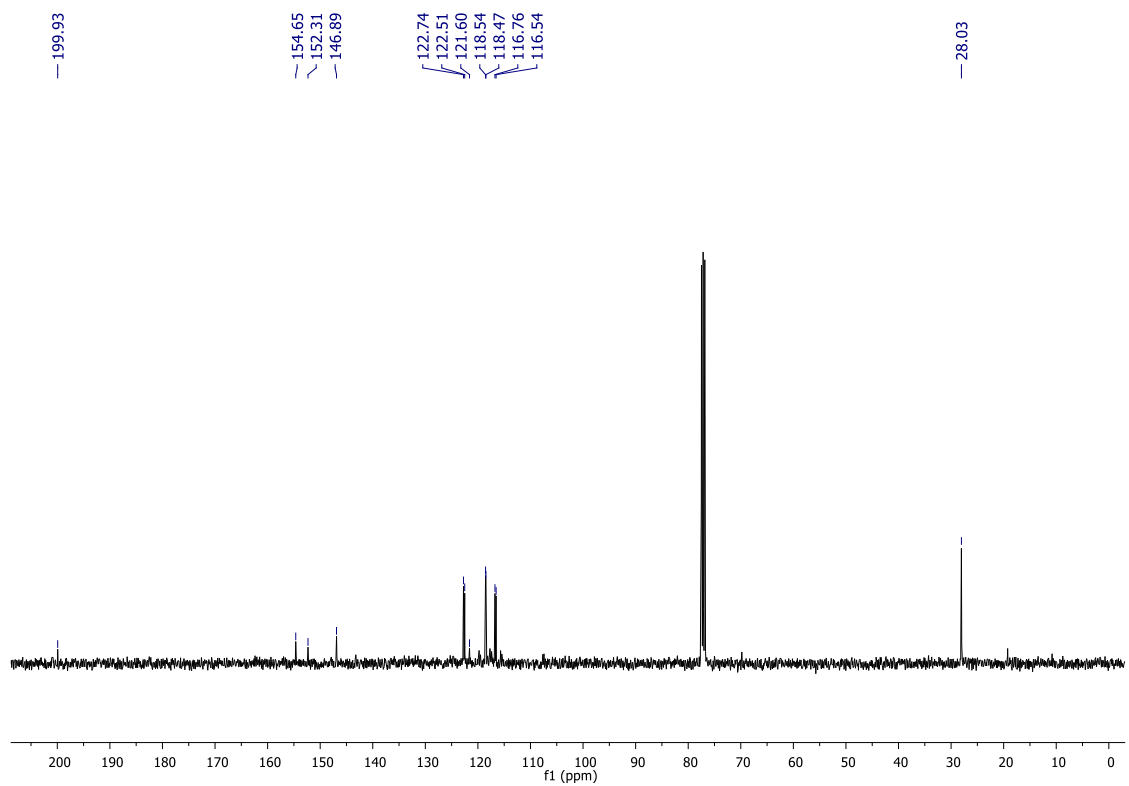
RMN ^1H do composto **7b** (CDCl₃, 400 MHz).



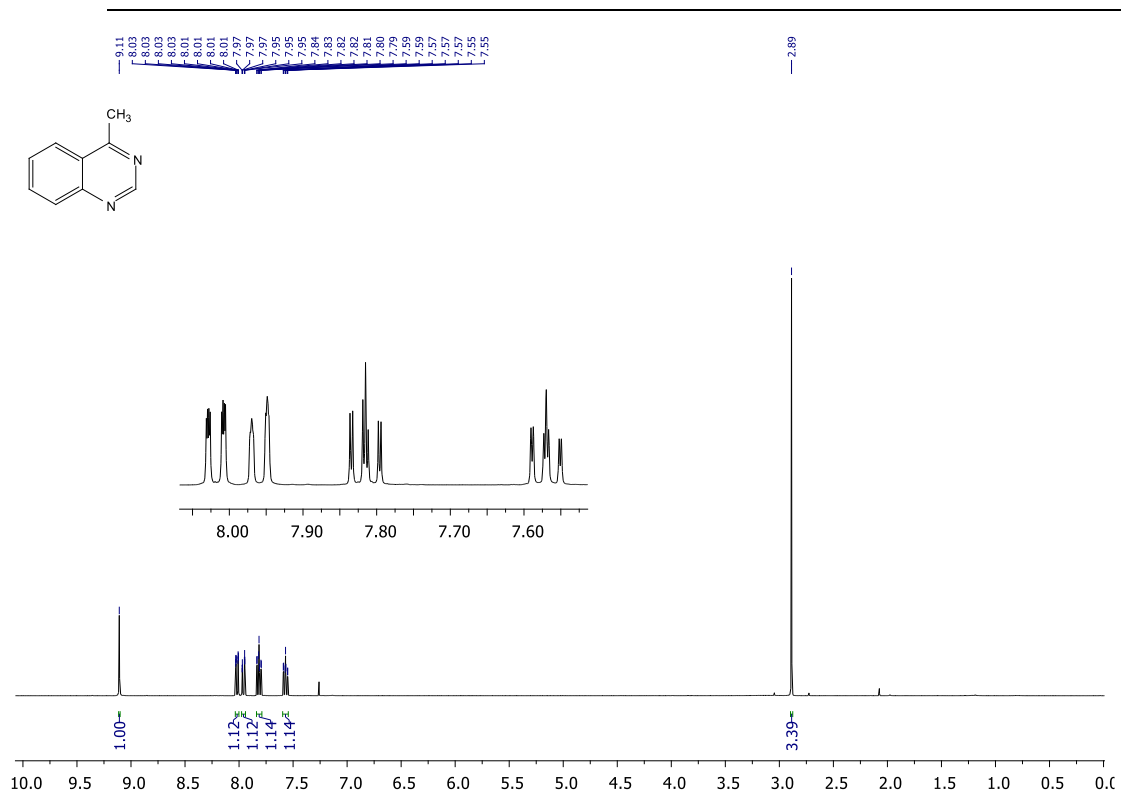
RMN ^{13}C do composto **7b** (CDCl₃, 100 MHz).



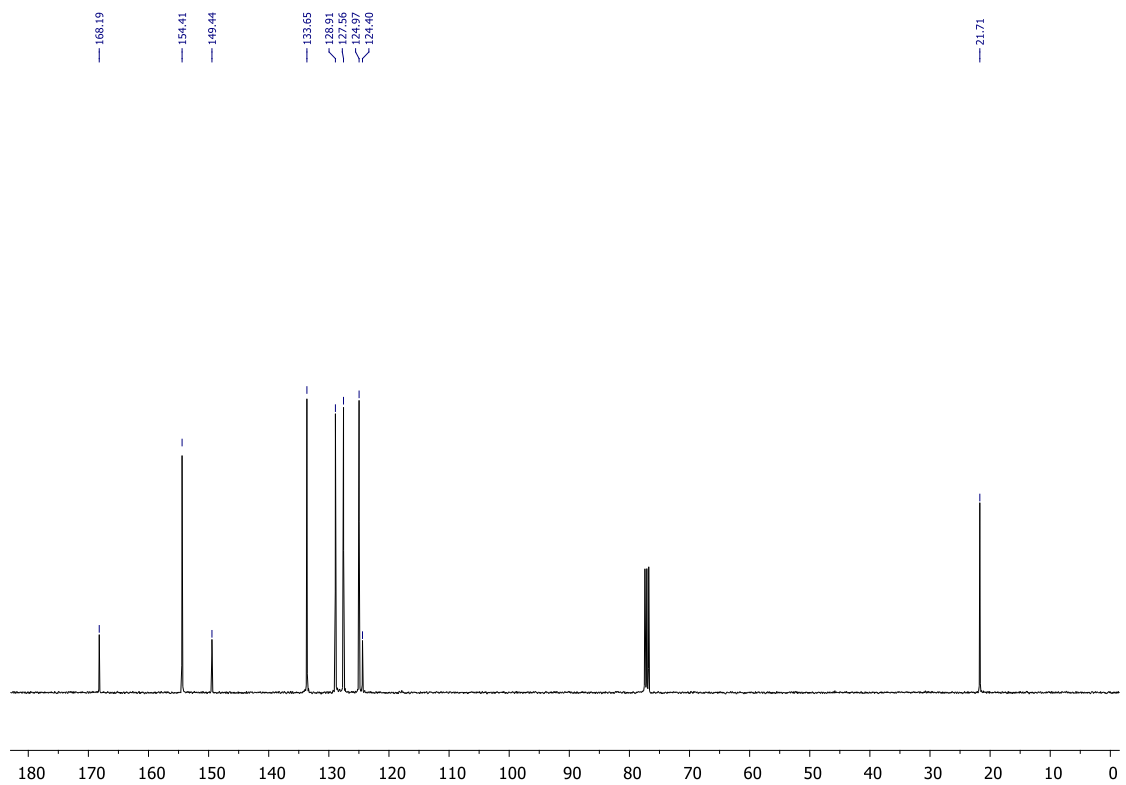
RMN ¹H do composto **7c** (CDCl₃, 400 MHz).



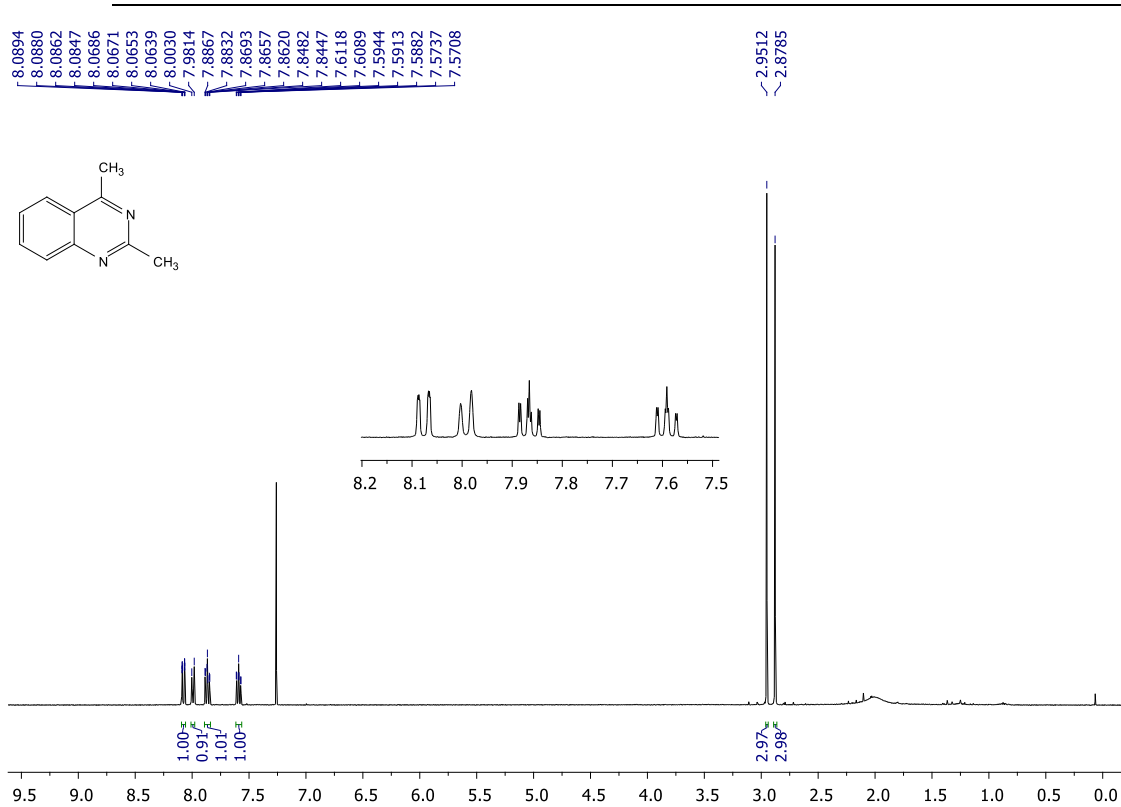
RMN ¹³C do composto **7c** (CDCl₃, 100 MHz).



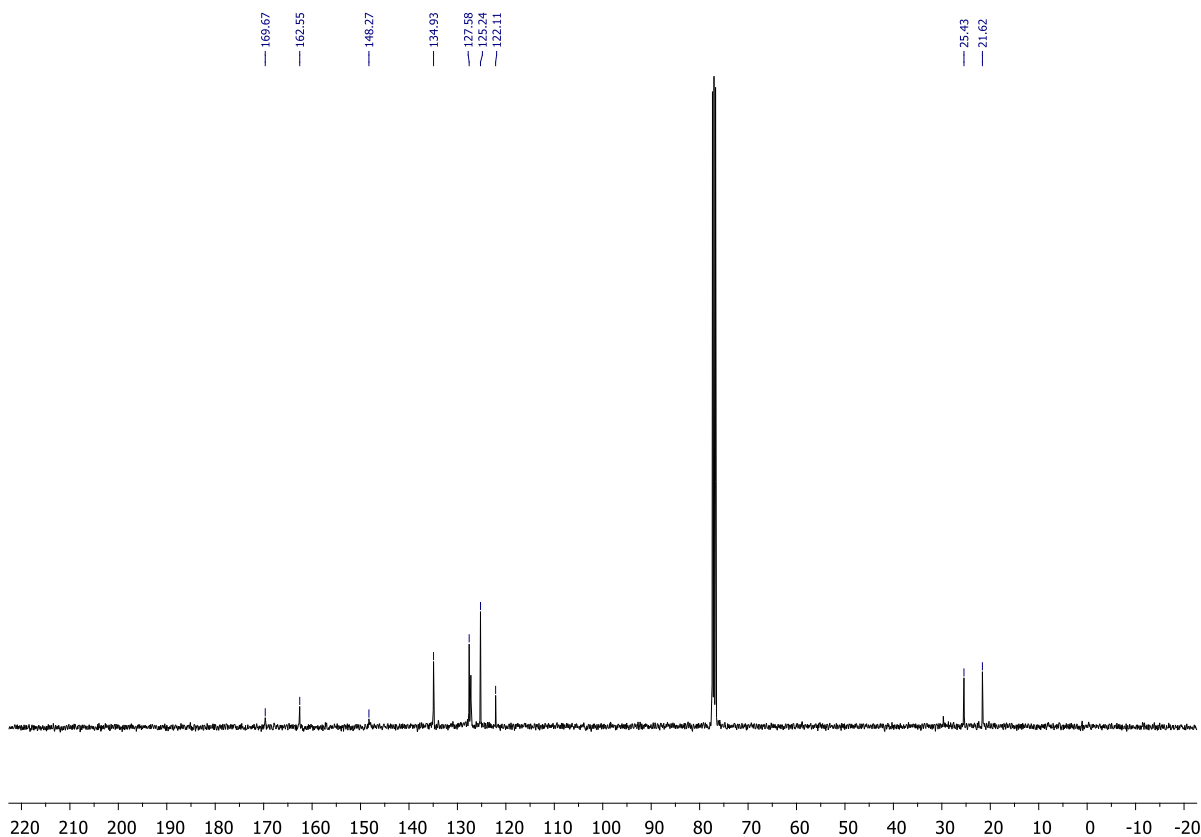
RMN ^1H do composto **10a** (CDCl₃, 400 MHz).



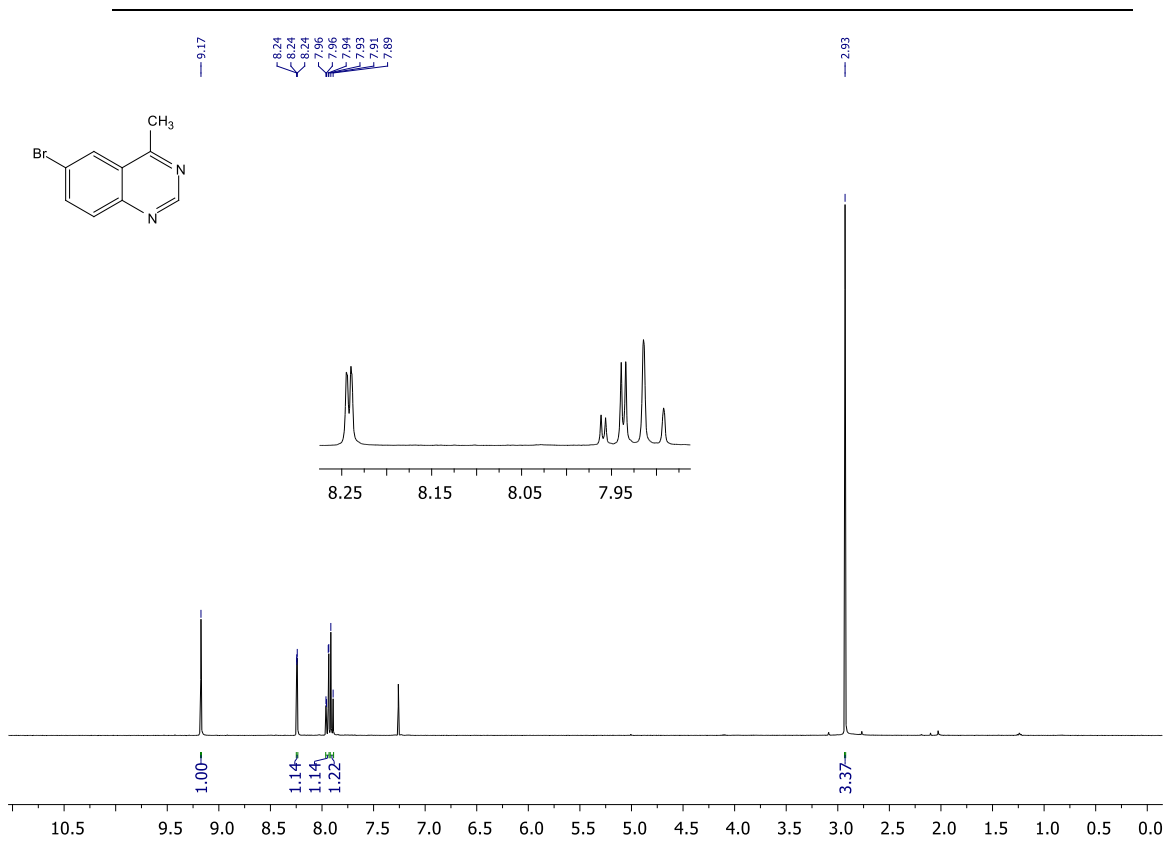
RMN ^{13}C do composto **10a** (CDCl₃, 100 MHz).



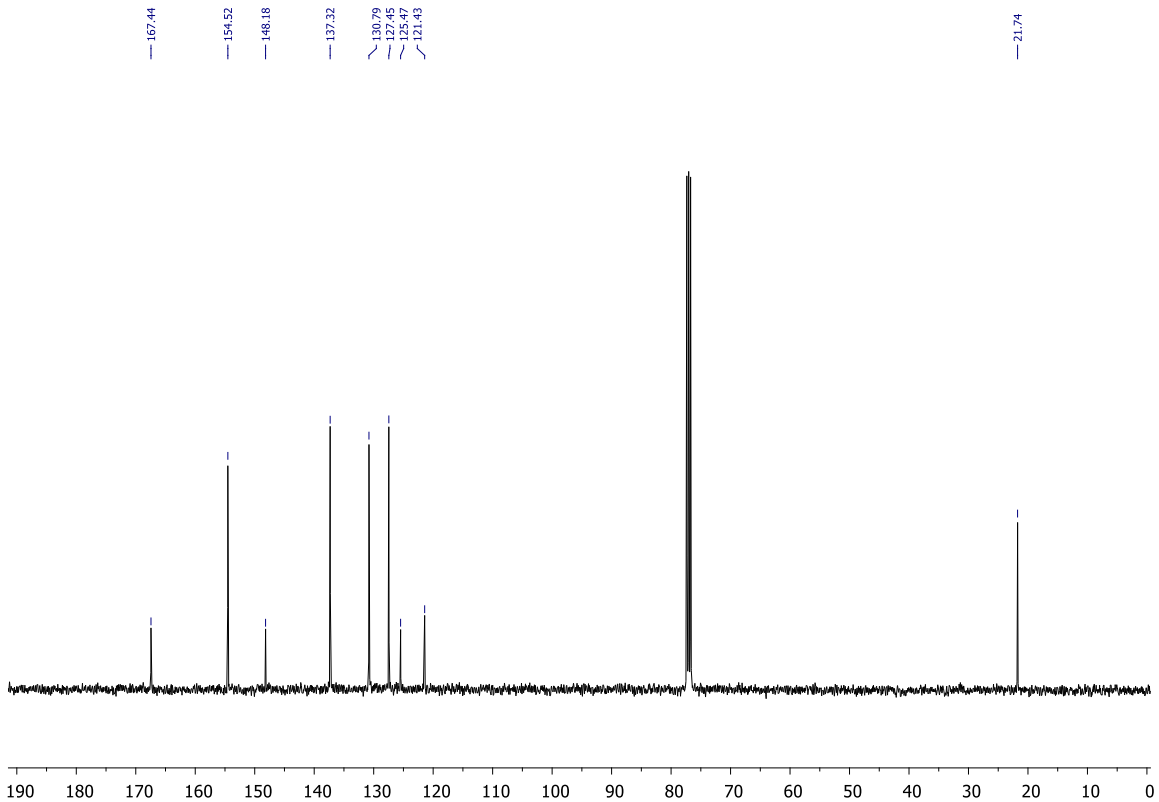
RMN ¹H do composto **10b** (CDCl₃, 400 MHz).



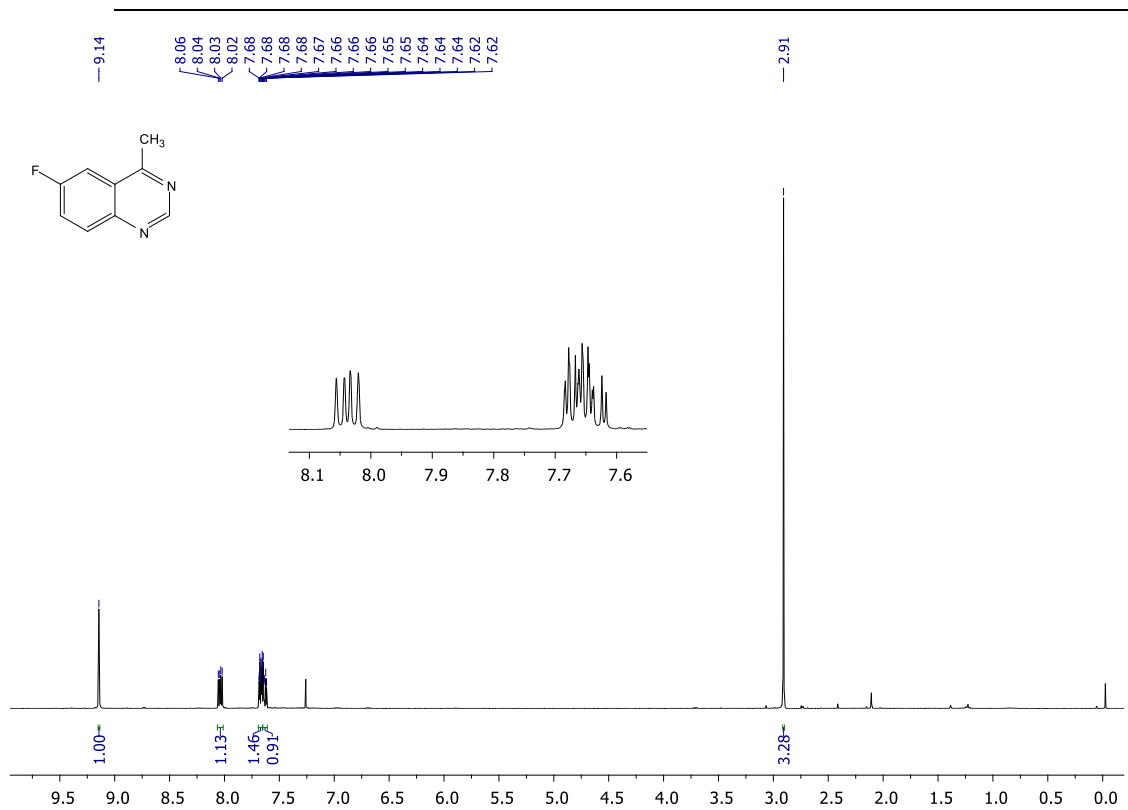
RMN ¹³C do composto **10b** (CDCl₃, 100 MHz).



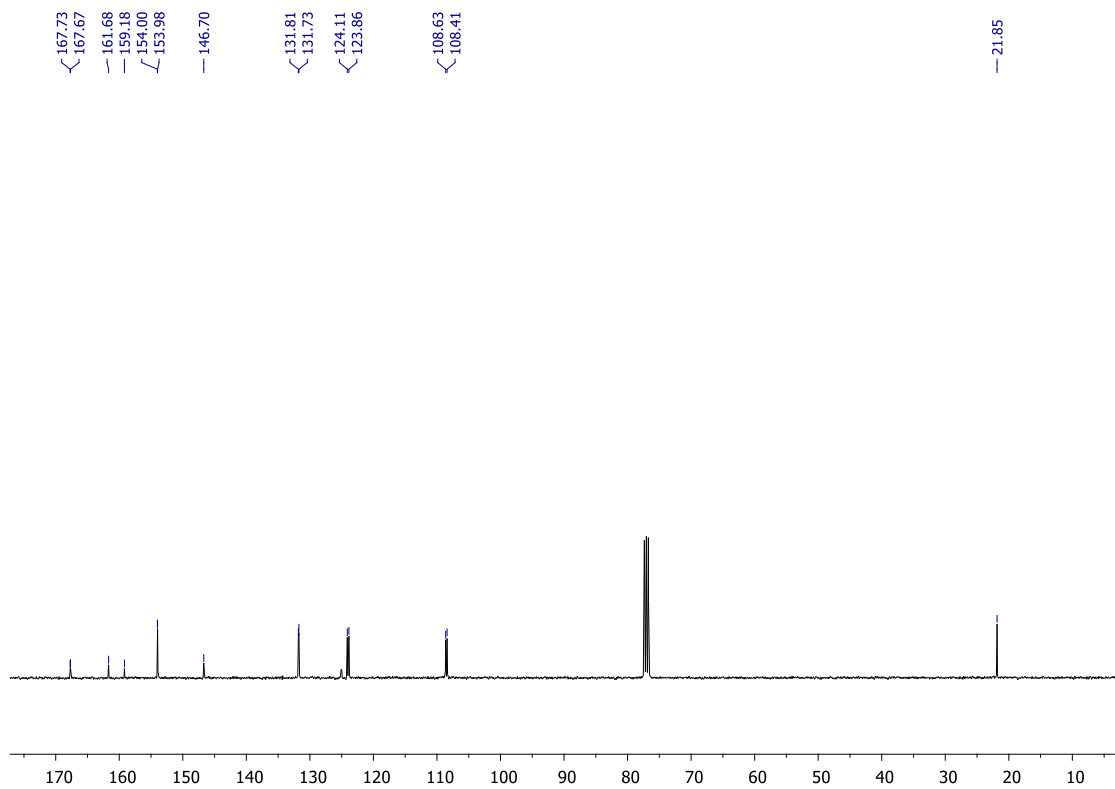
RMN ¹H do composto 10c (CDCl₃, 400 MHz).



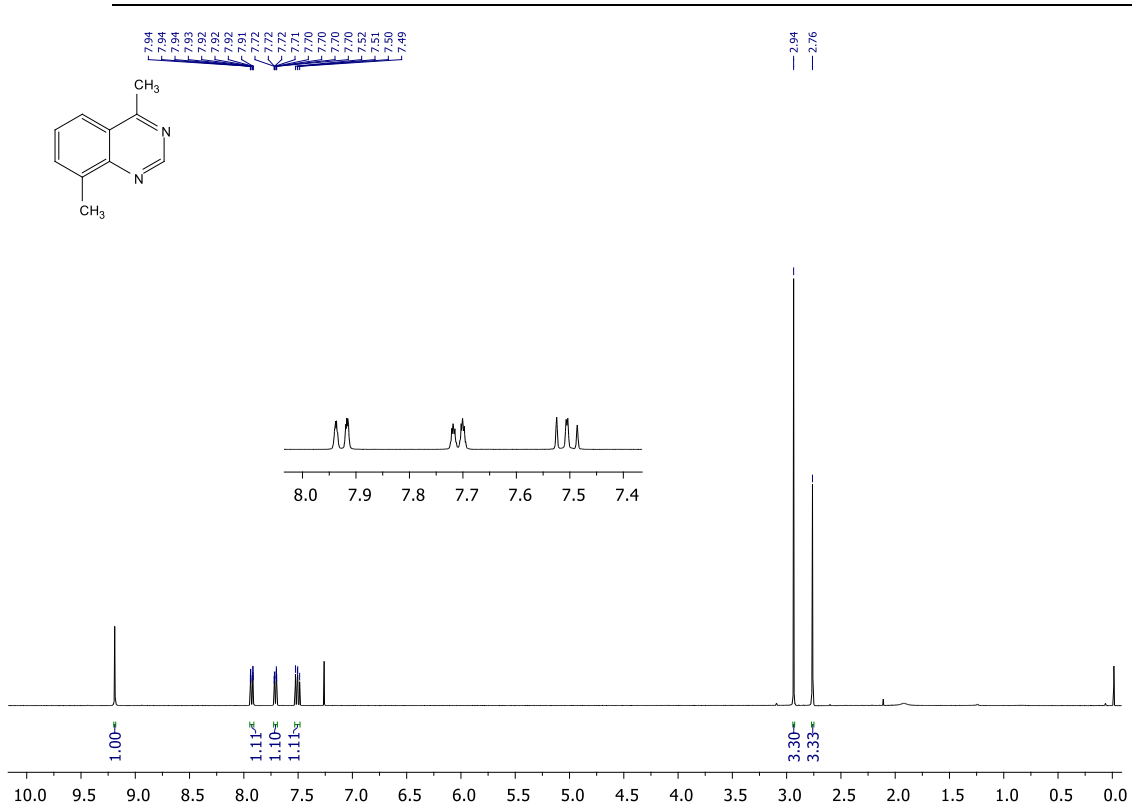
RMN ¹³C do composto 10c (DMSO-d₆, 100 MHz).



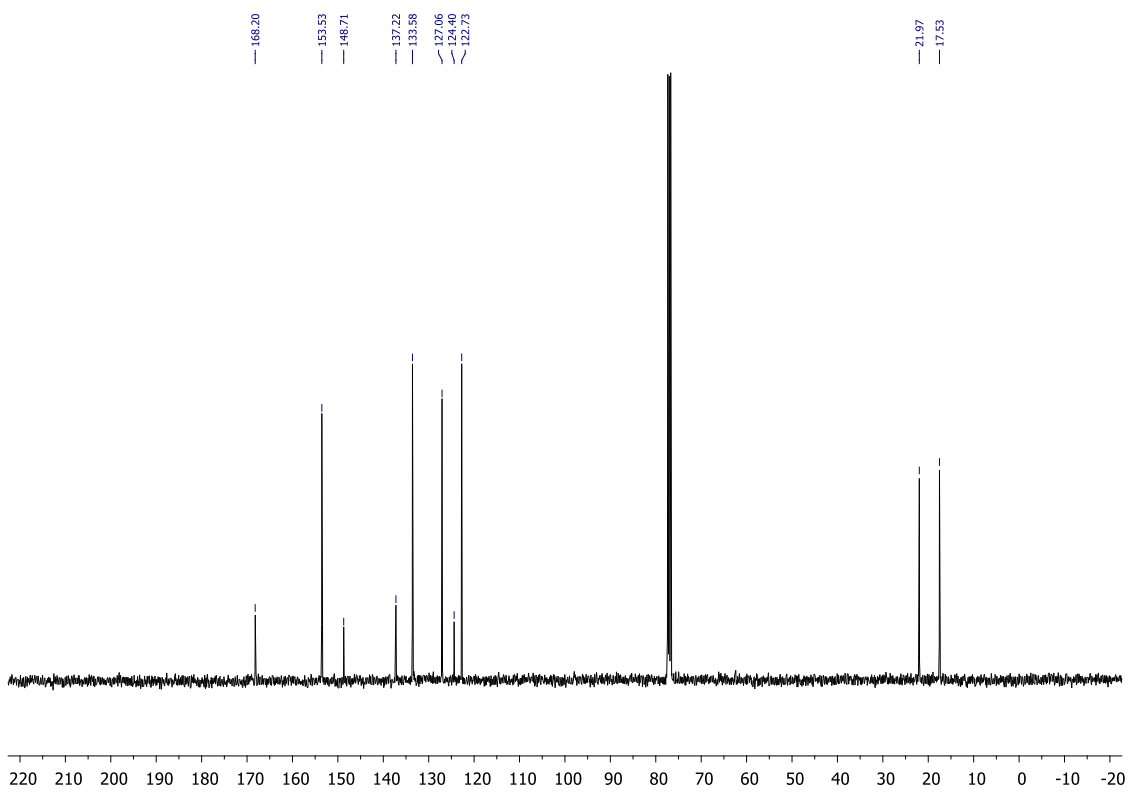
RMN ¹H do composto **10d** (CDCl₃, 400 MHz).



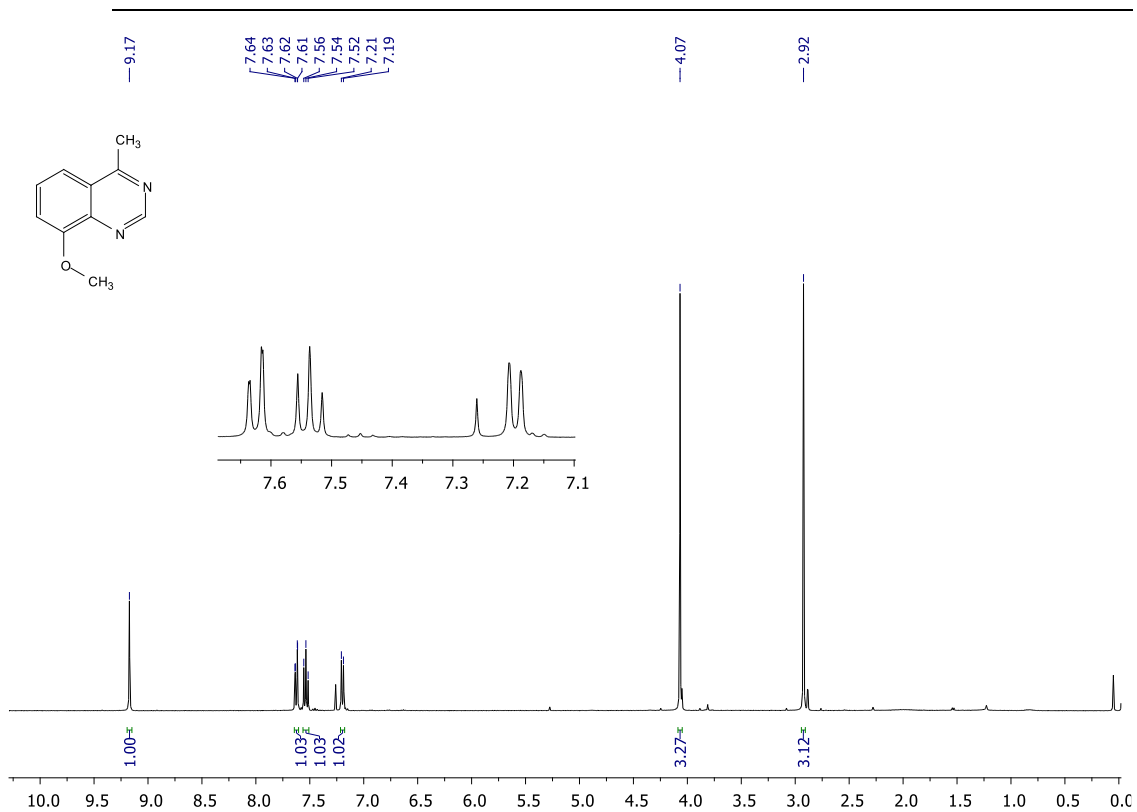
RMN ¹³C do composto **10d** (DMSO-d₆, 100 MHz).



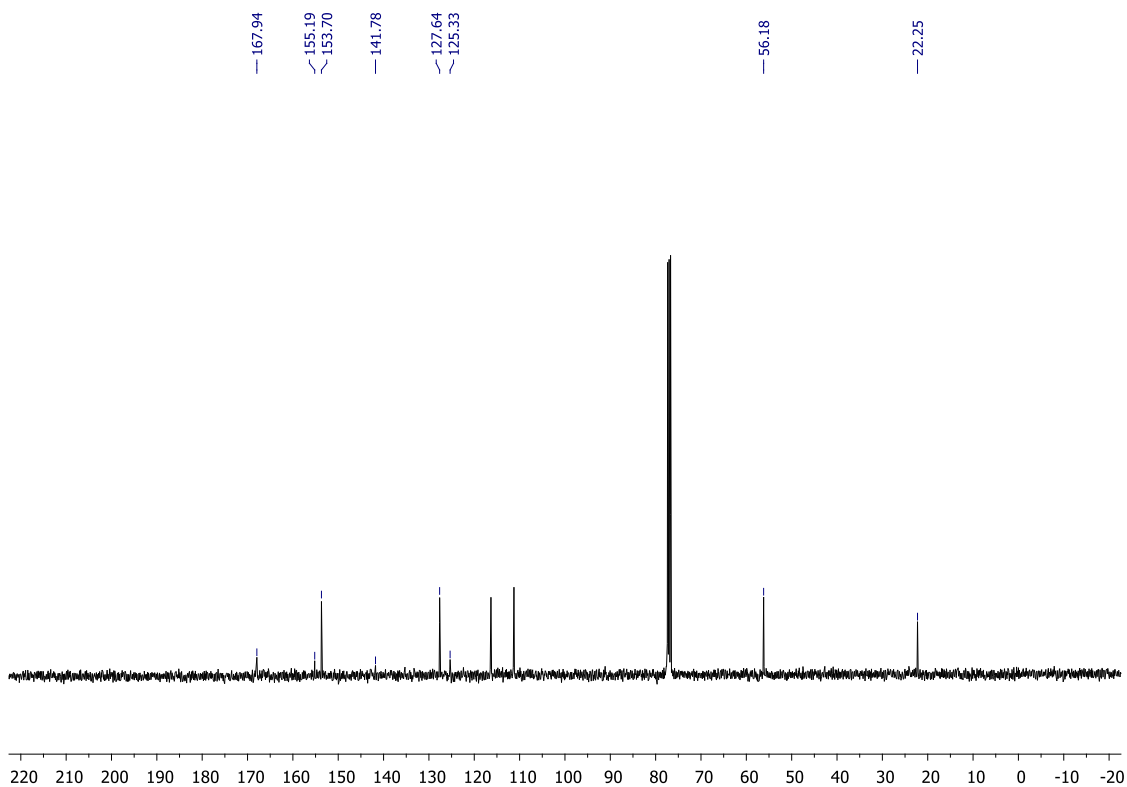
RMN ¹H do composto **10e** (CDCl₃, 400 MHz).



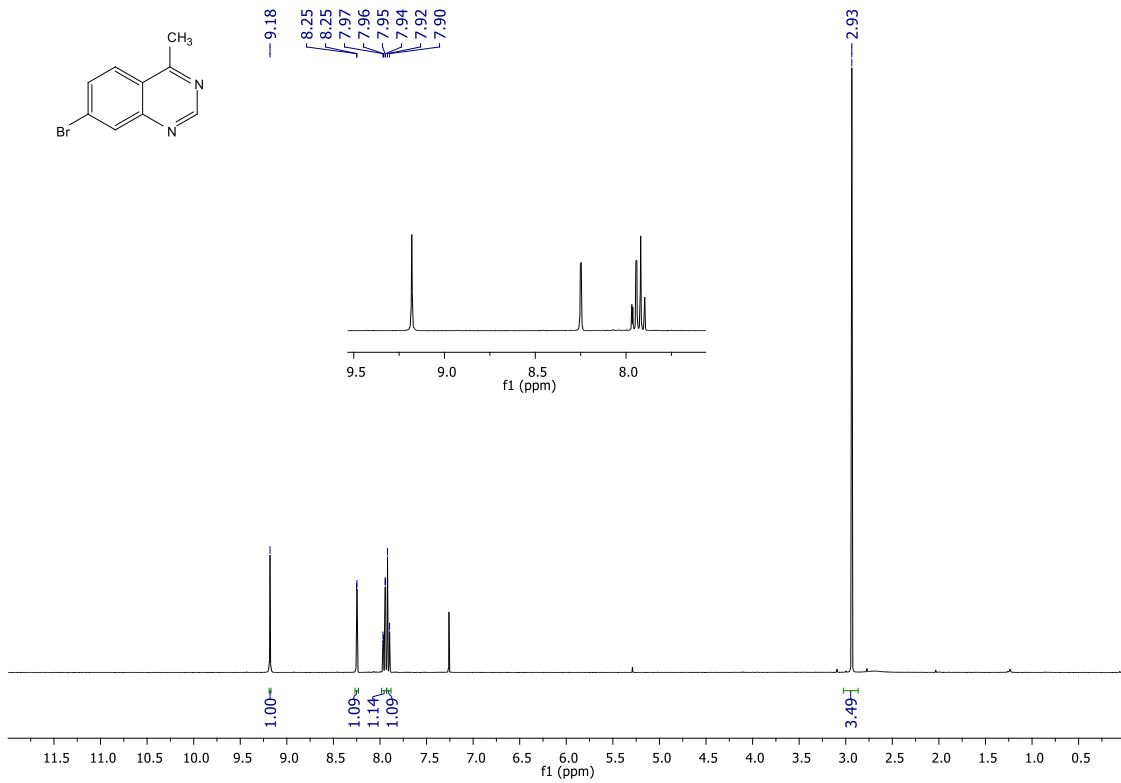
RMN ¹³C do composto **10e** (DMSO-d₆, 100 MHz).



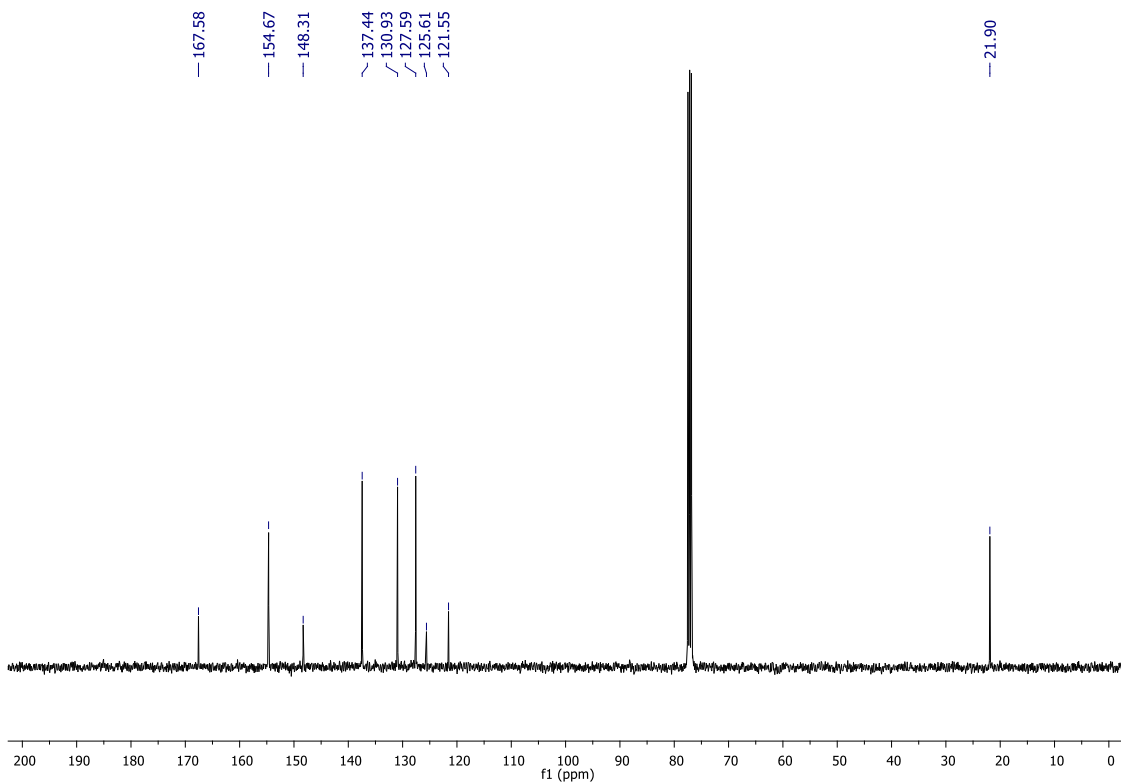
RMN ¹H do composto **10f** (CDCl₃, 400 MHz).



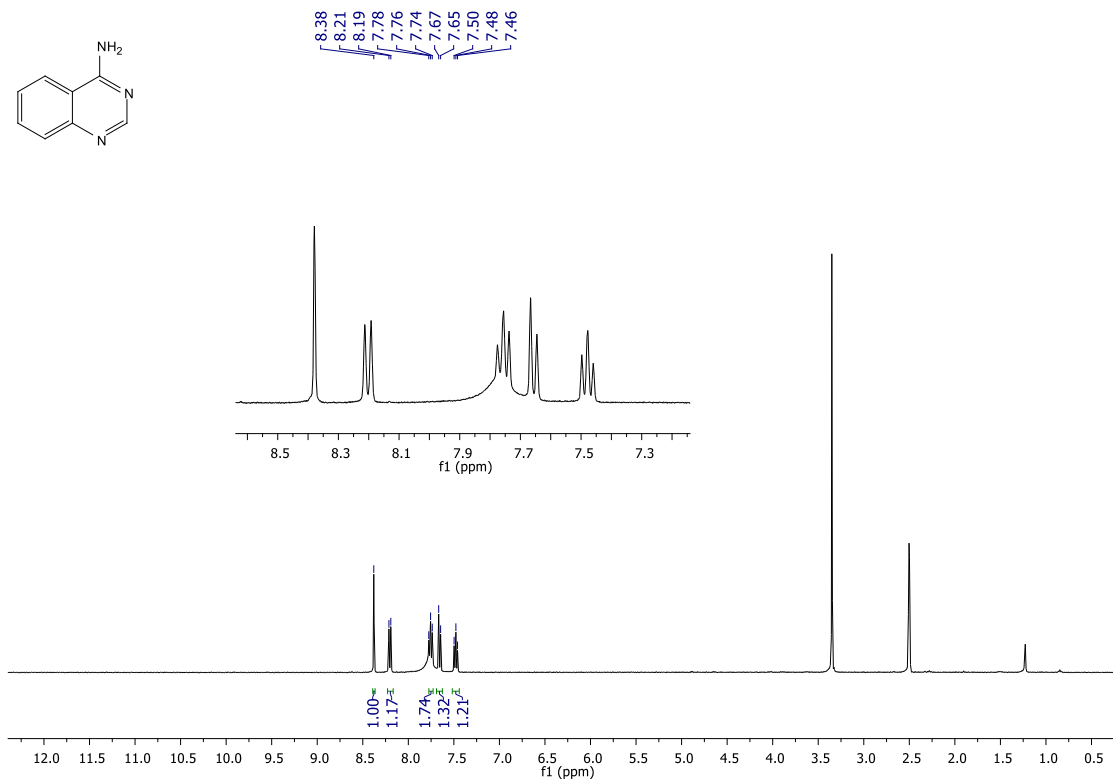
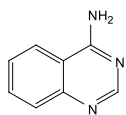
RMN ¹³C do composto **10f** (CDCl₃, 100 MHz).



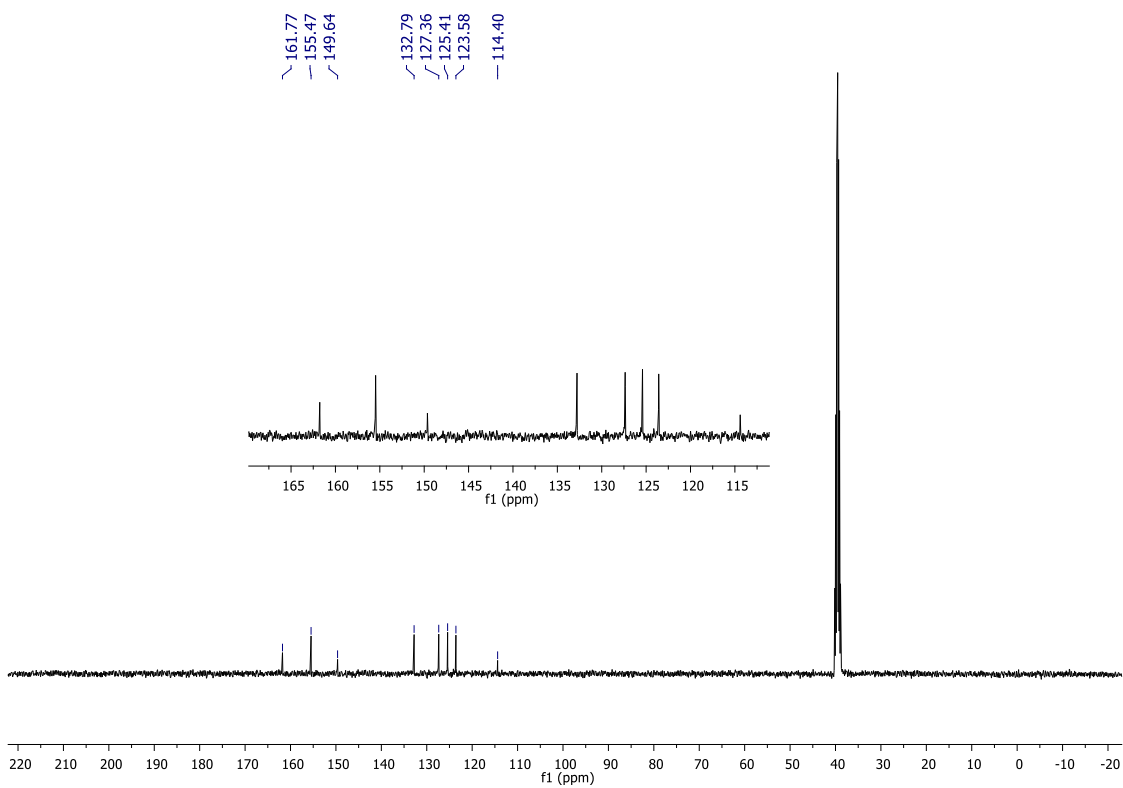
RMN ¹H do composto **10g** (CDCl₃, 400 MHz).



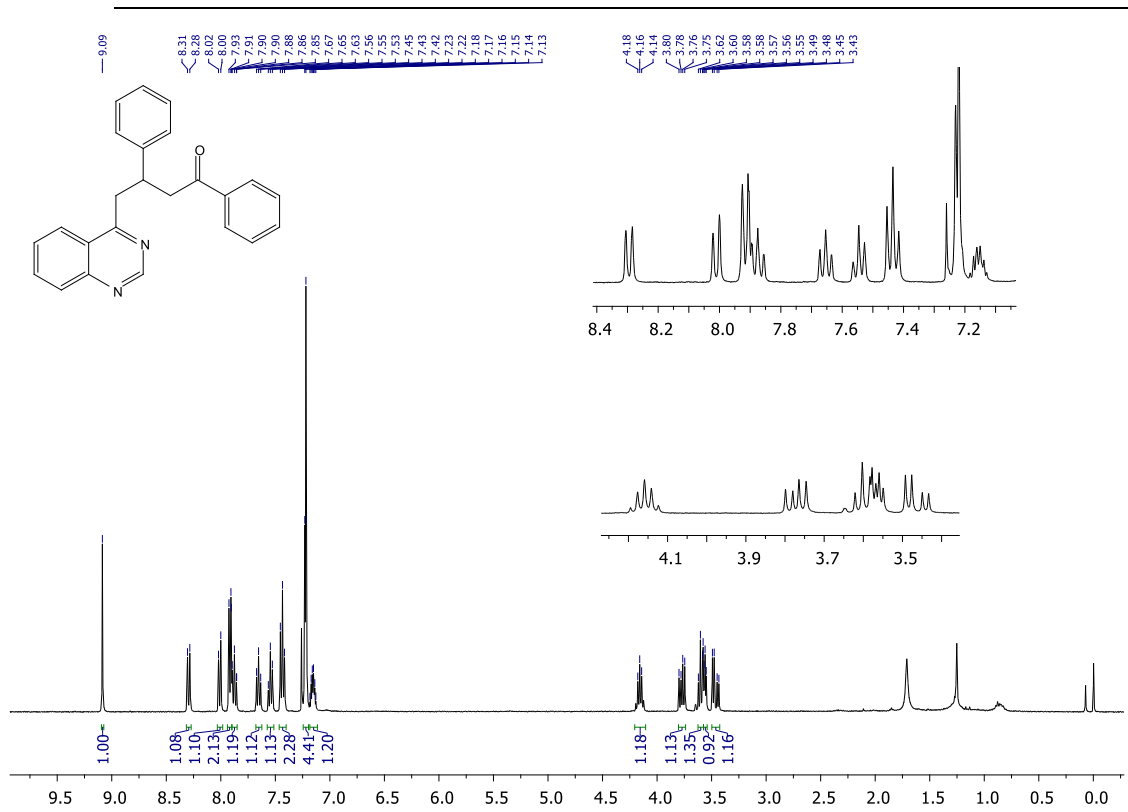
RMN ¹³C do composto **10g** (CDCl₃, 100 MHz).



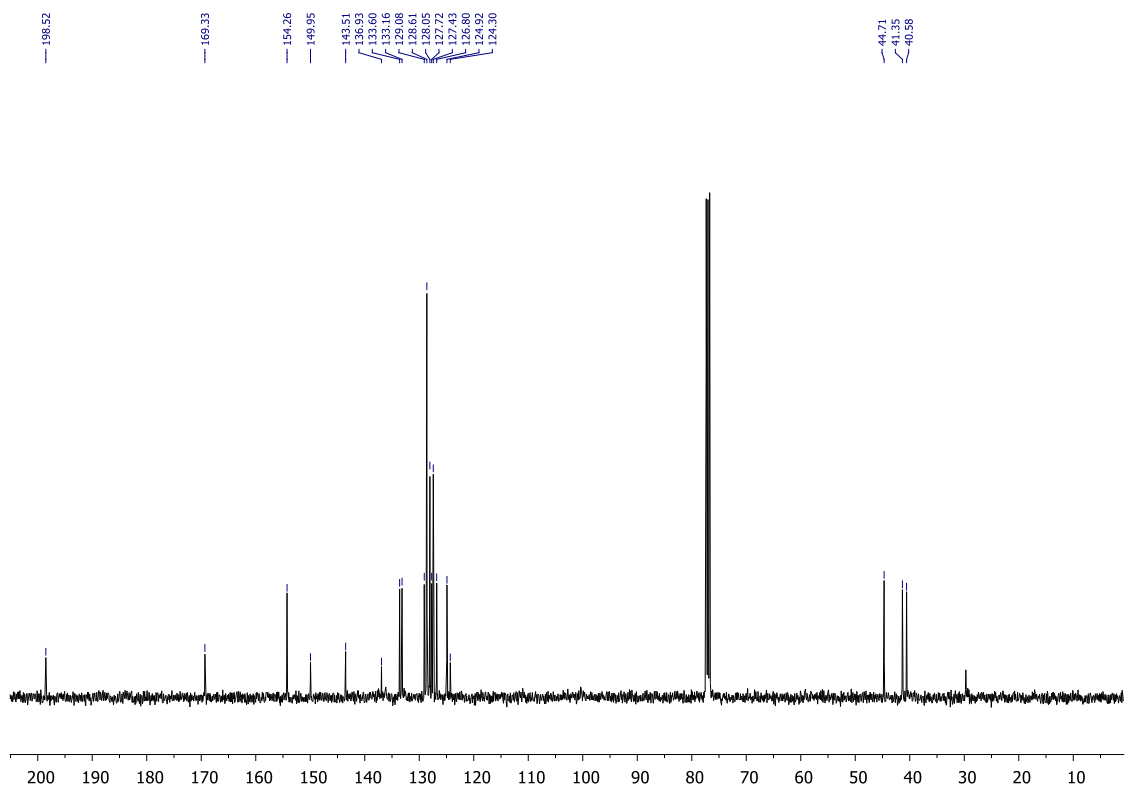
RMN ¹H do composto **12** (DMSO, 400 MHz).



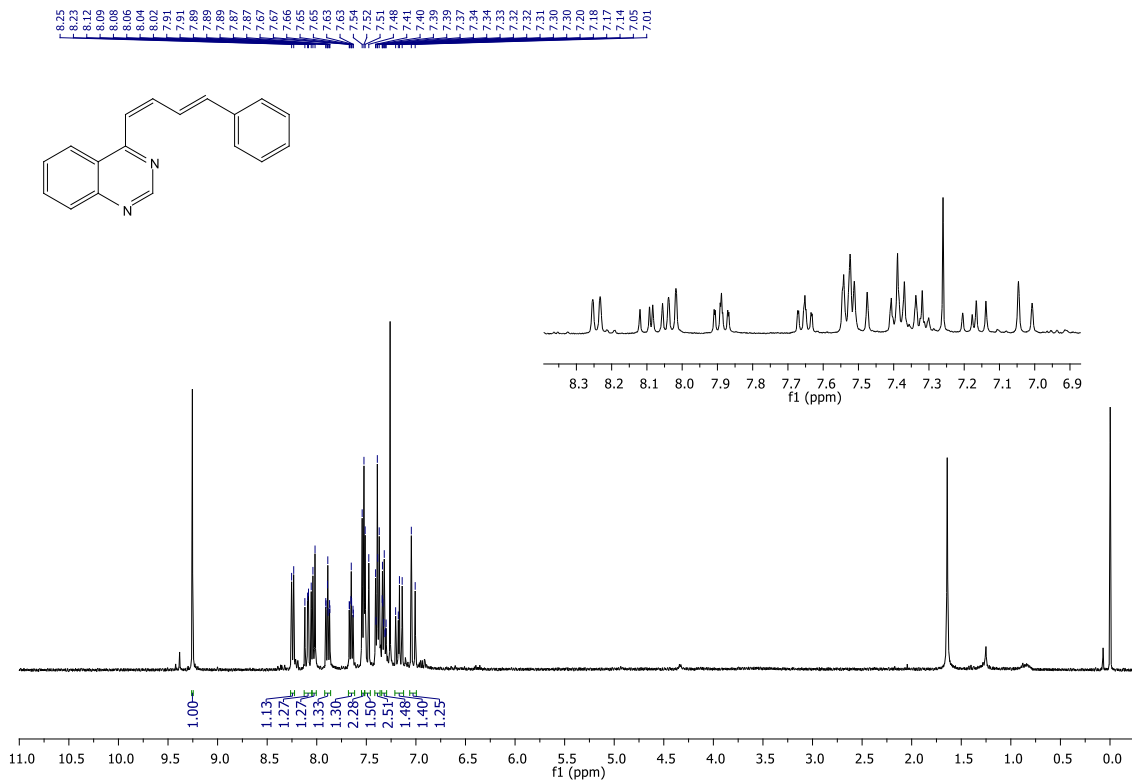
RMN ¹³C do composto **12** (DMSO, 100 MHz).



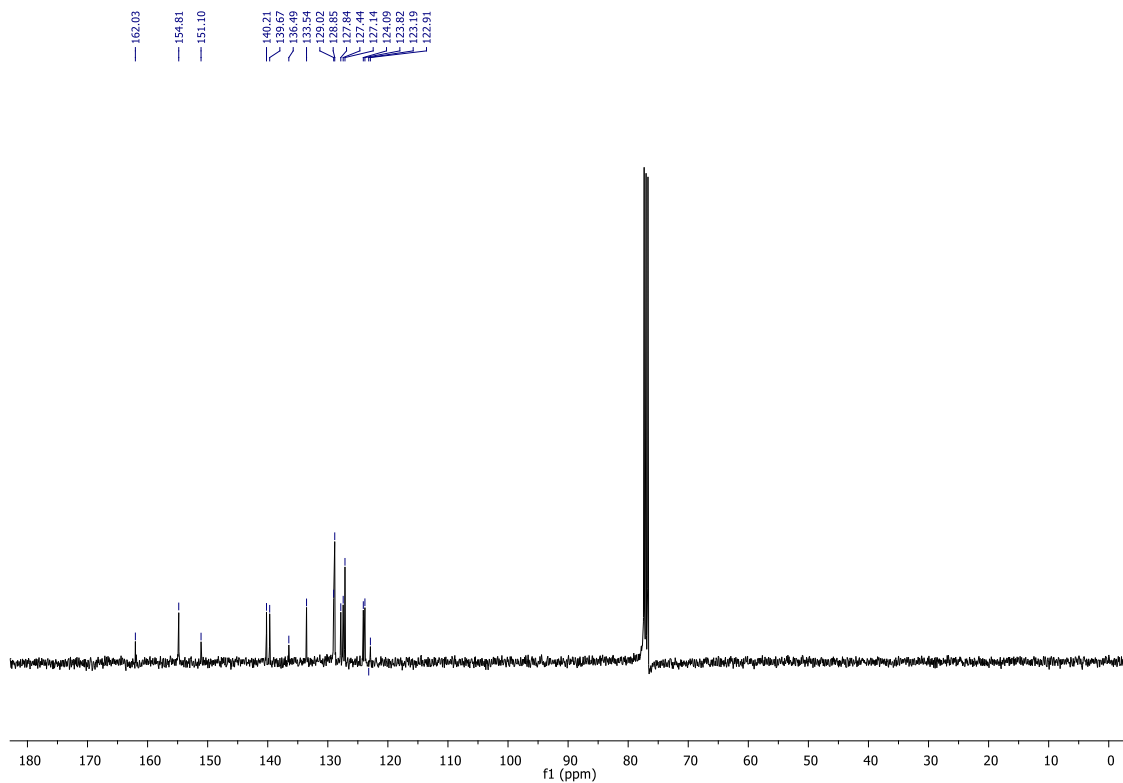
RMN ¹H do composto 14 (CDCl₃, 400 MHz).



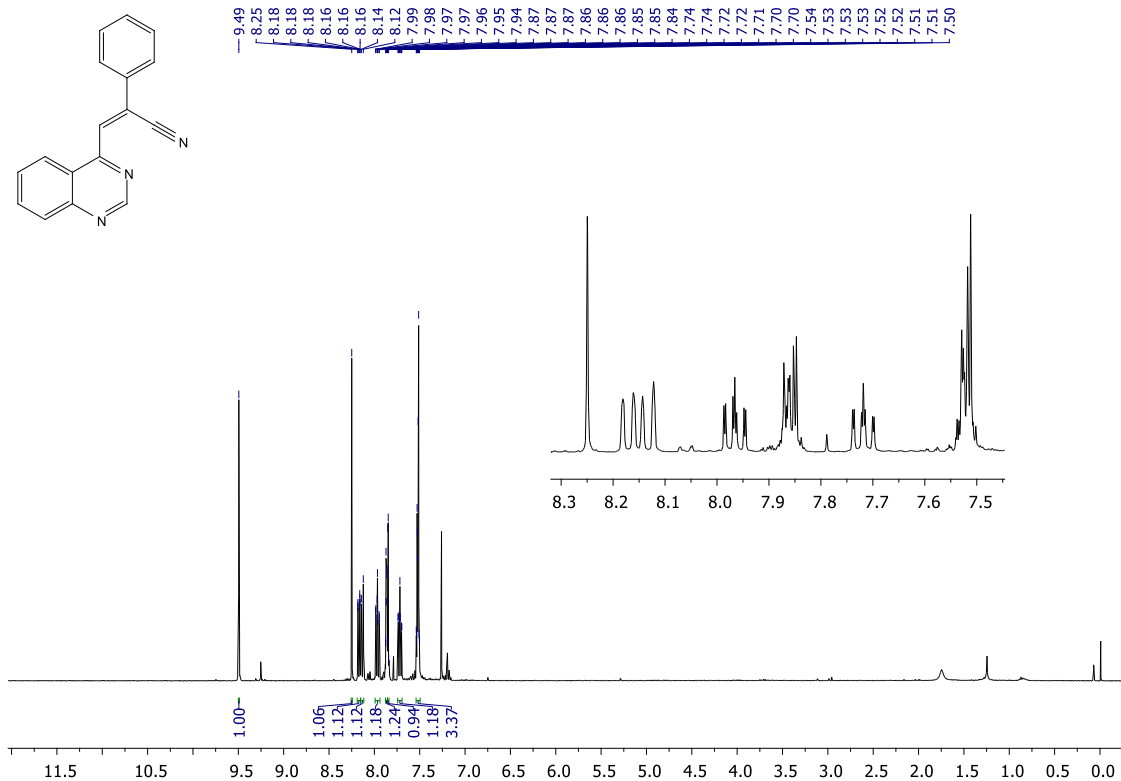
RMN ¹³C do composto 14 (CDCl₃, 100 MHz).



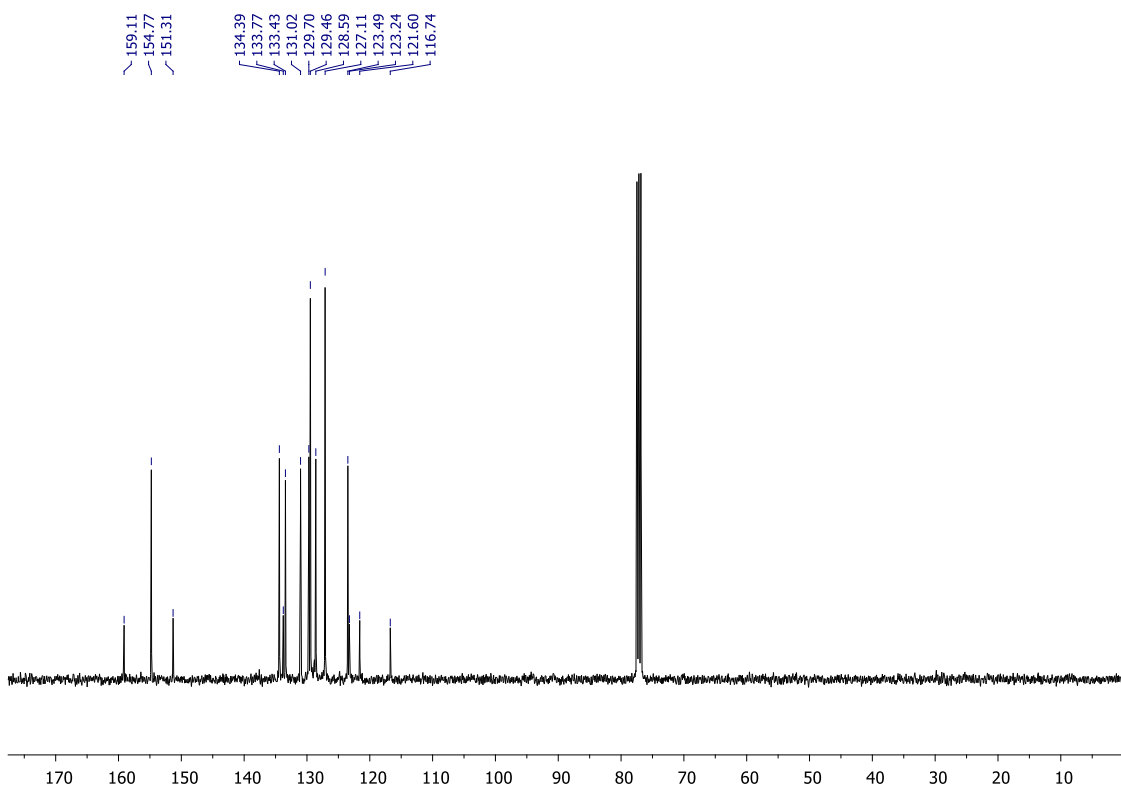
RMN ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 400 MHz).



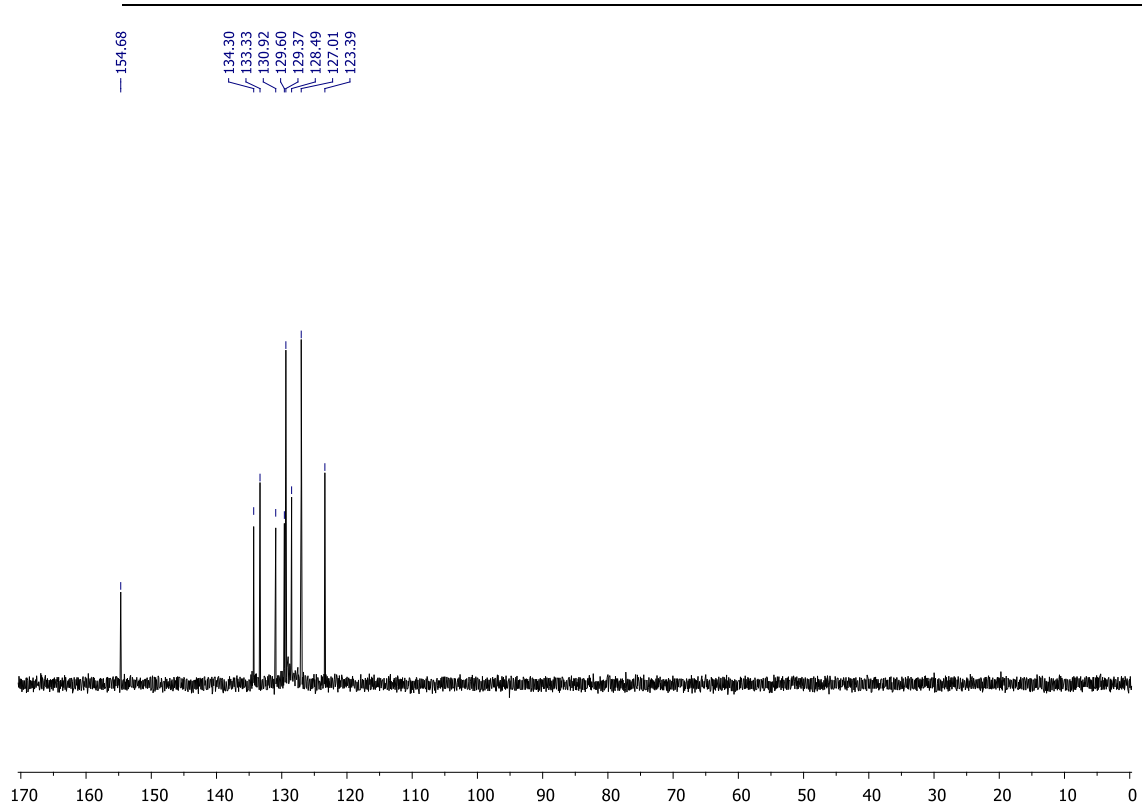
RMN ^{13}C do composto **16** (CDCl_3 , 100 MHz).



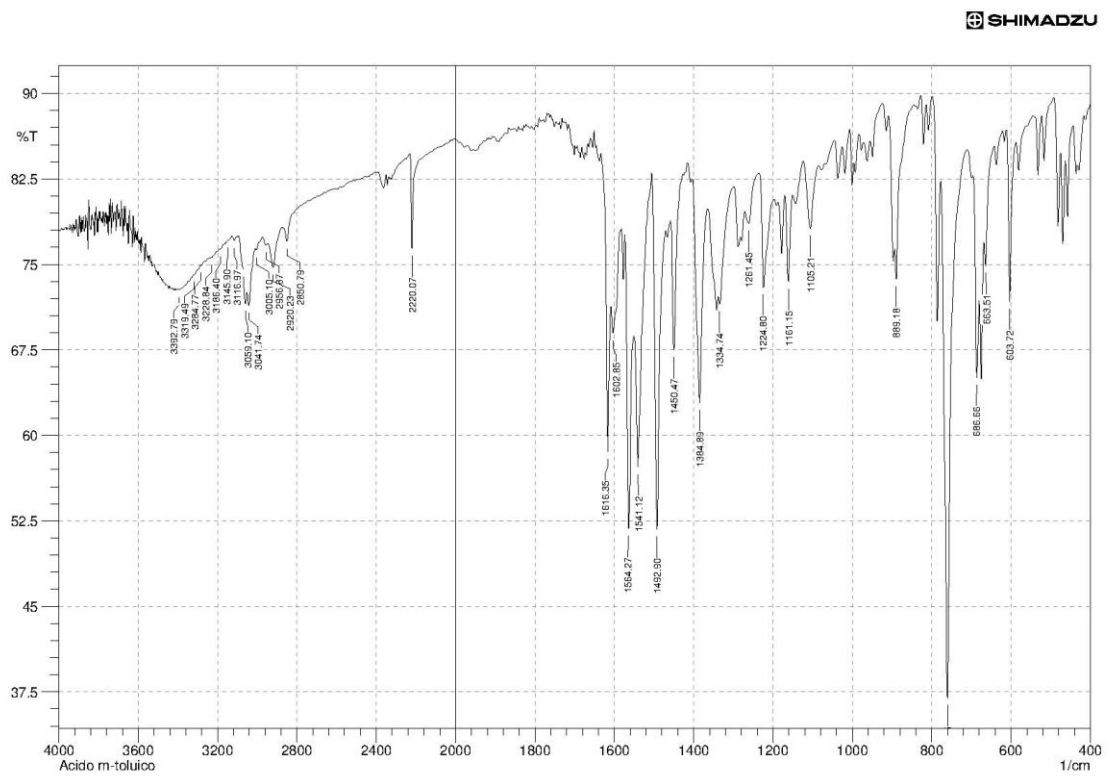
RMN ¹H do composto **18a** (CDCl₃, 400 MHz).



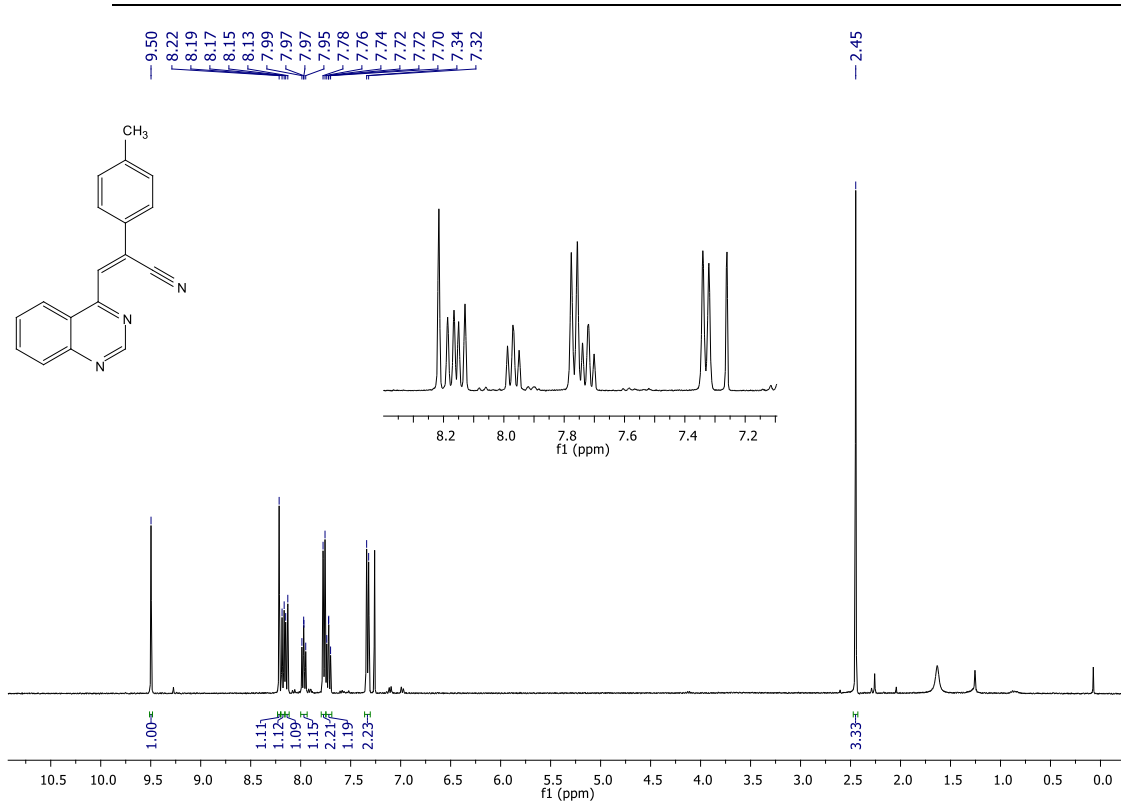
RMN ¹³C do composto **18a** (CDCl₃, 100 MHz).



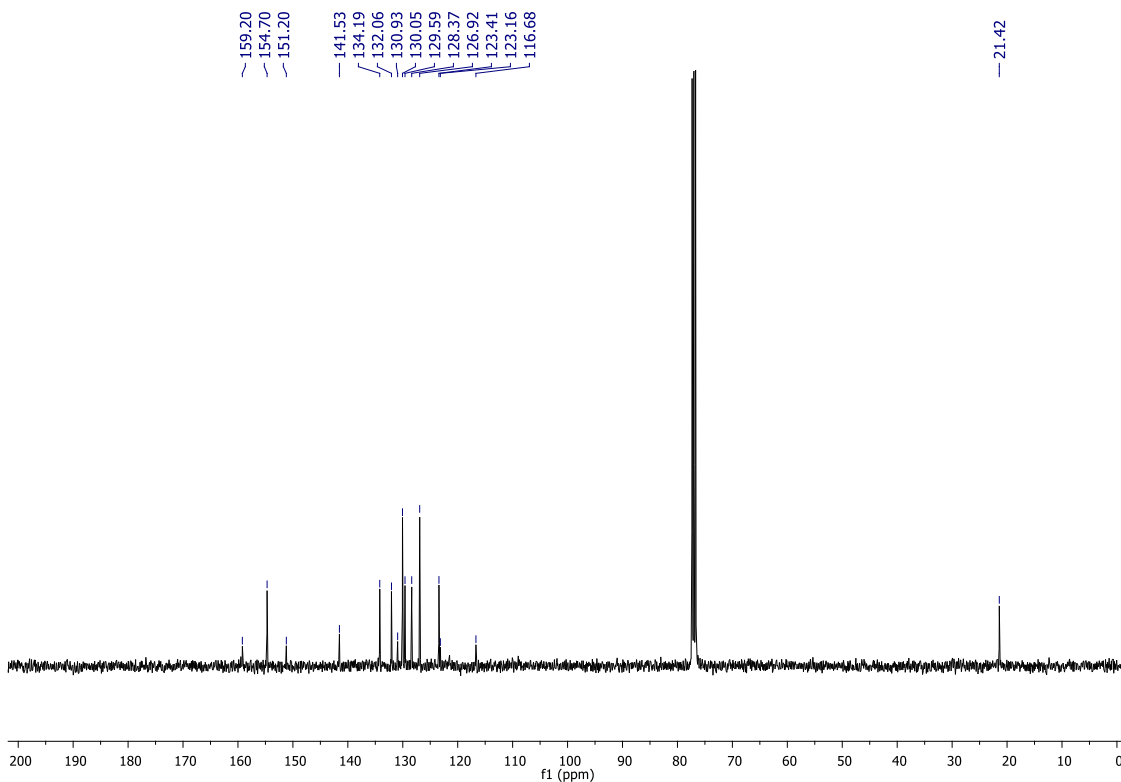
RMN ^{13}C DEPT135 do composto **18a** (CDCl_3 , a 100 MHz).



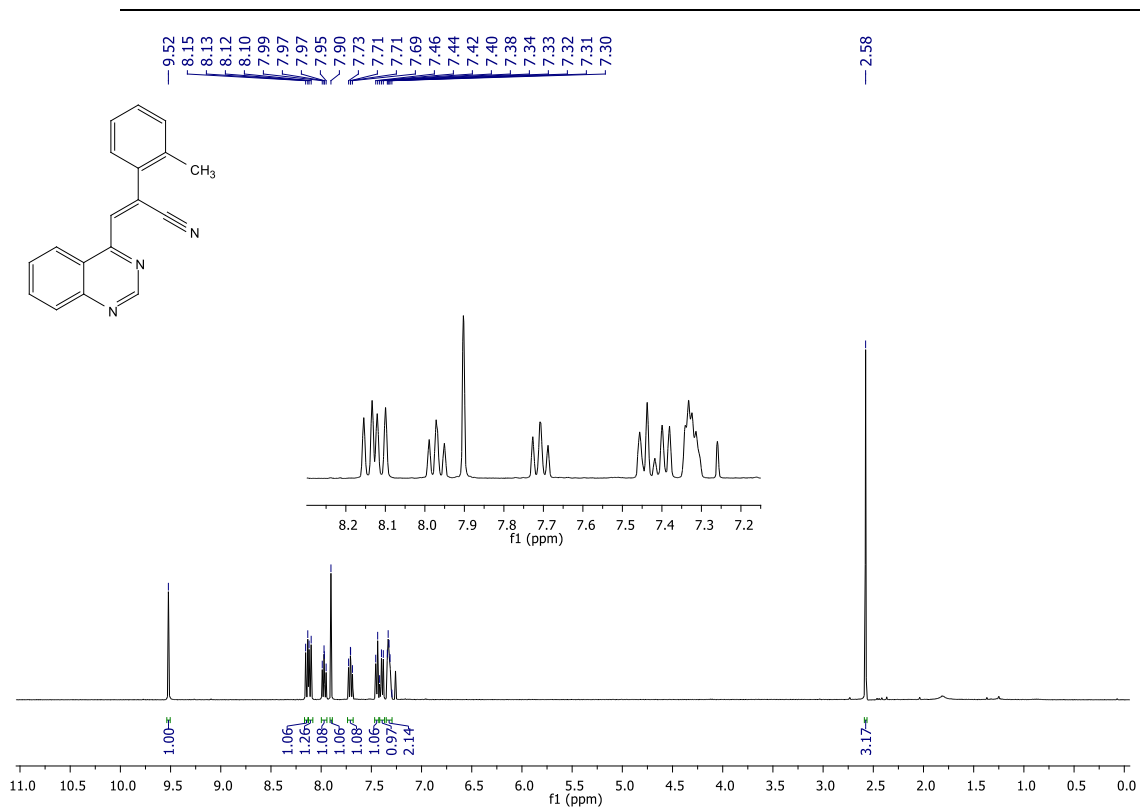
Espectro de infravermelho do composto **18a** (pastilha de KBr).



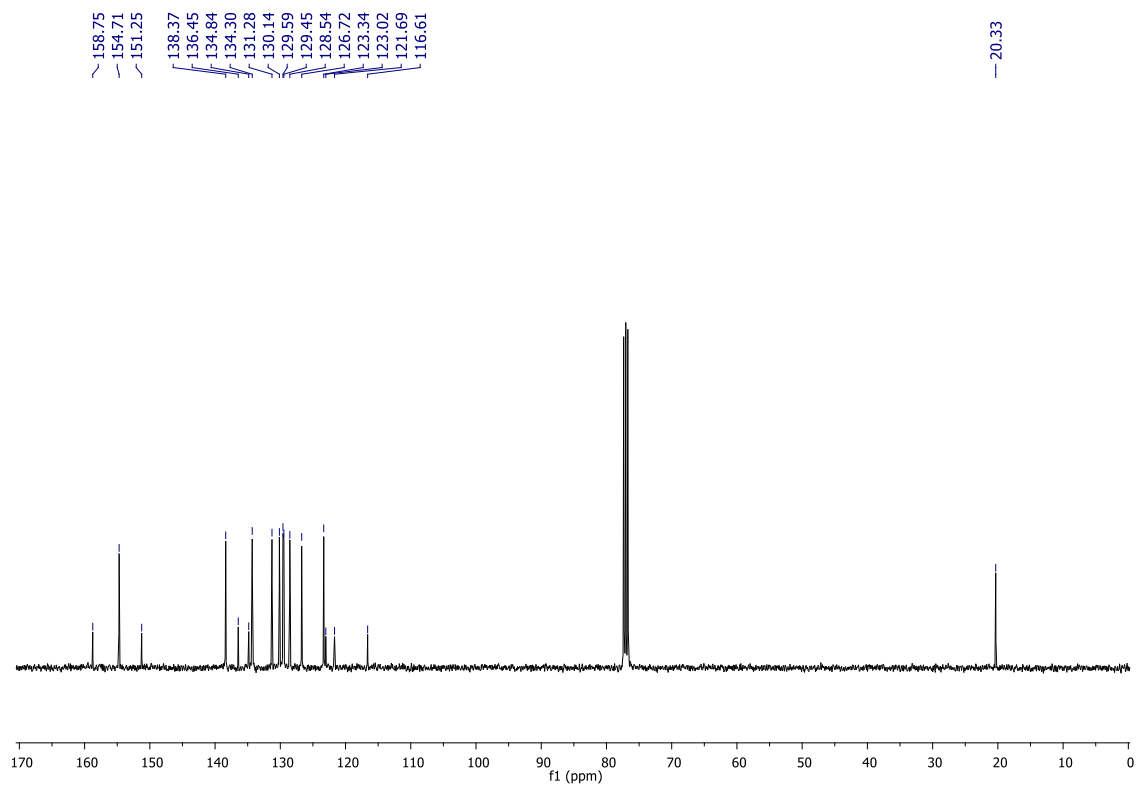
RMN ¹H do composto **18b** (CDCl₃, 400 MHz).



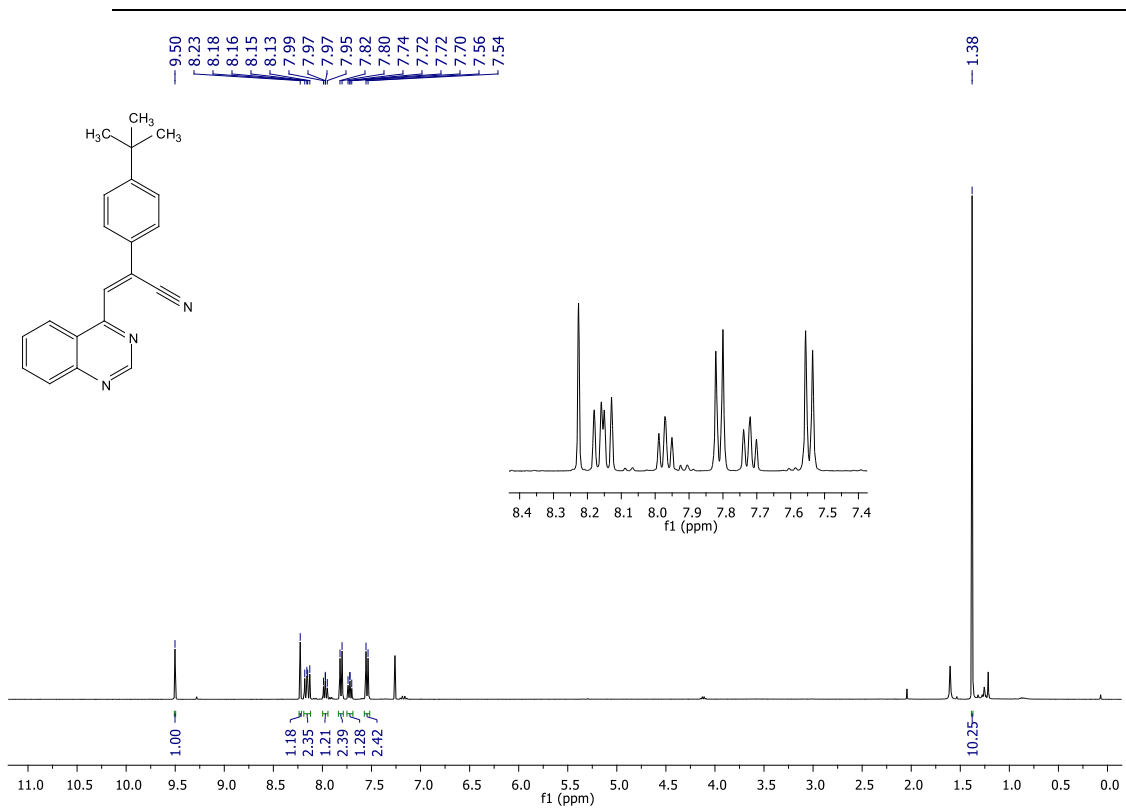
RMN ¹³C do composto **18b** (CDCl₃, 100 MHz).



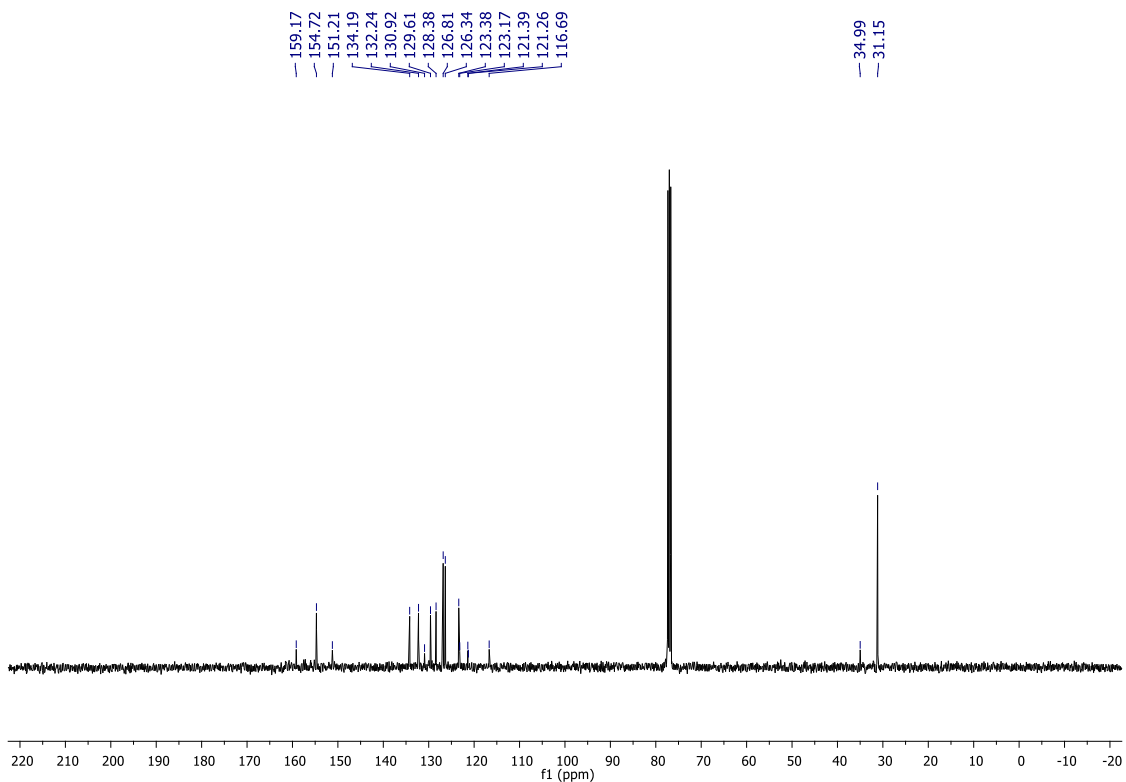
RMN ¹H do composto **18c** (CDCl₃, 400 MHz).



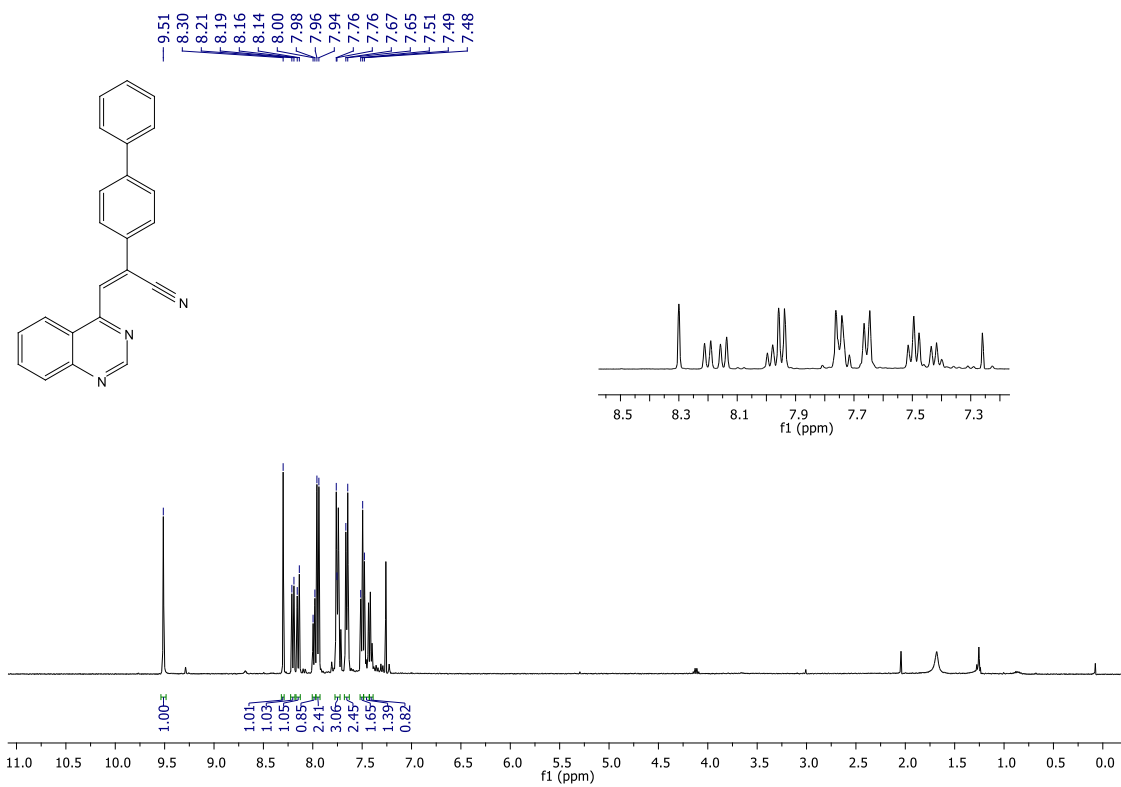
RMN ¹³C do composto **18c** (CDCl₃, 100 MHz).



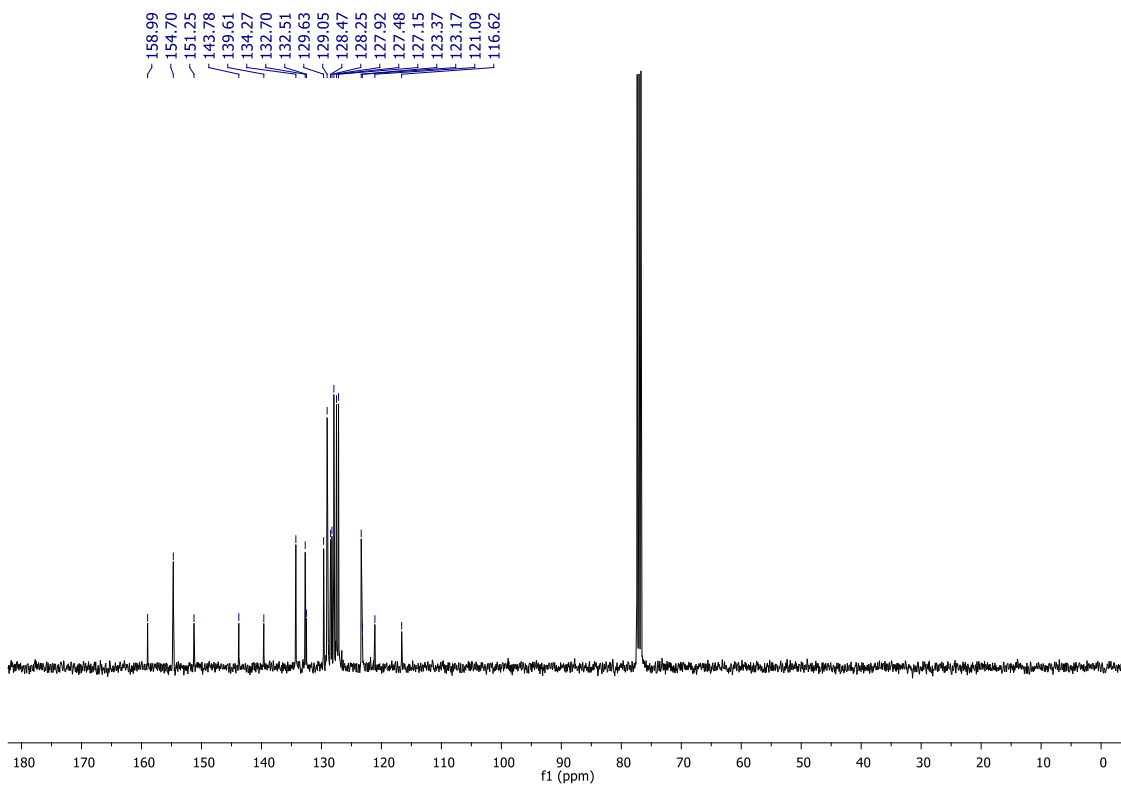
RMN ¹H do composto **18d** (CDCl₃, 400 MHz).



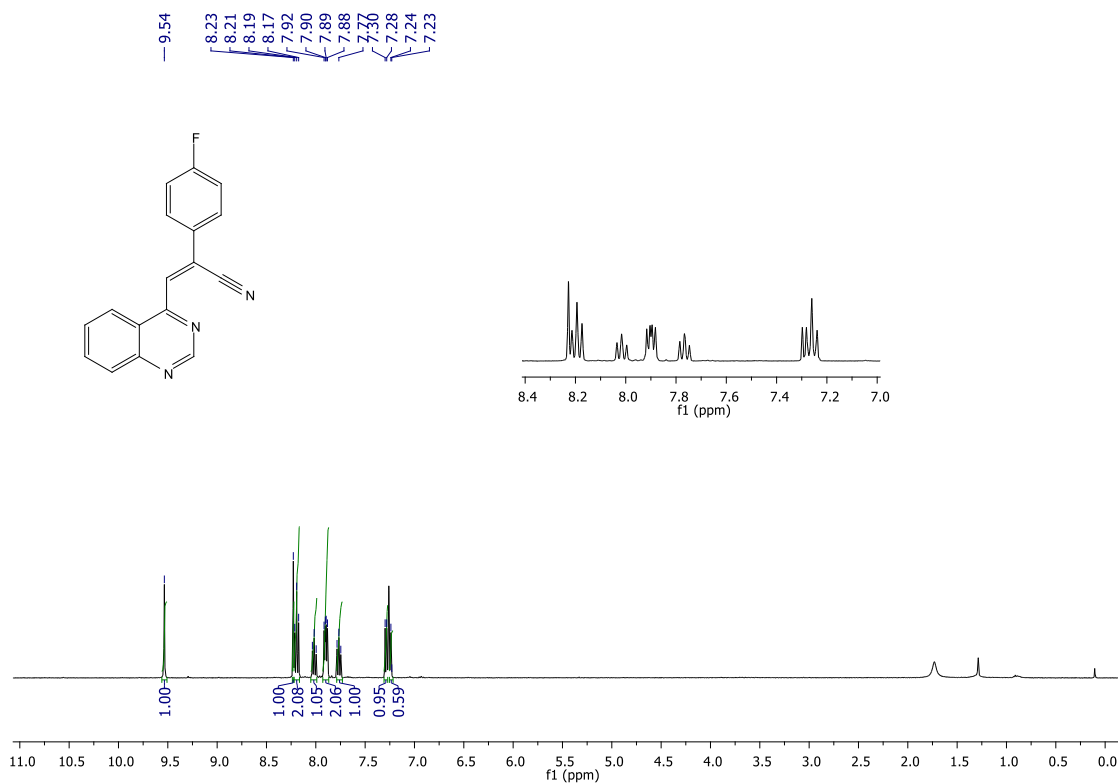
RMN ¹³C do composto **18d** (CDCl₃, 100 MHz).



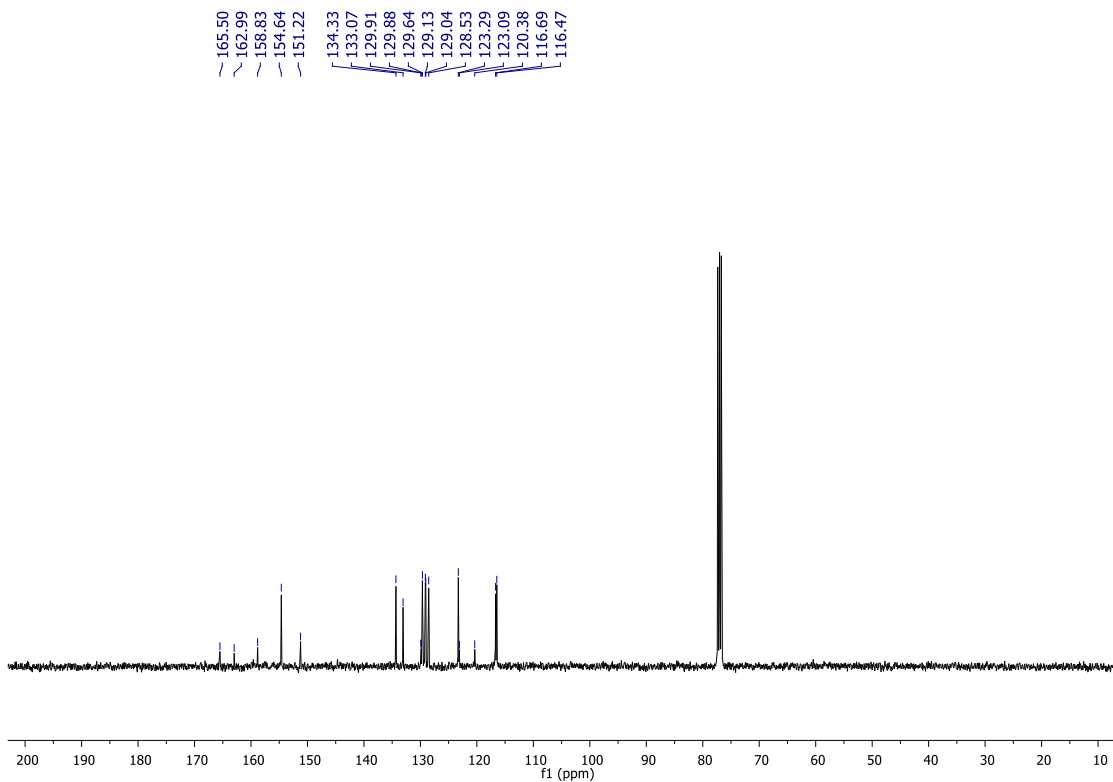
RMN ¹H do composto **18e** (CDCl₃, 400 MHz).



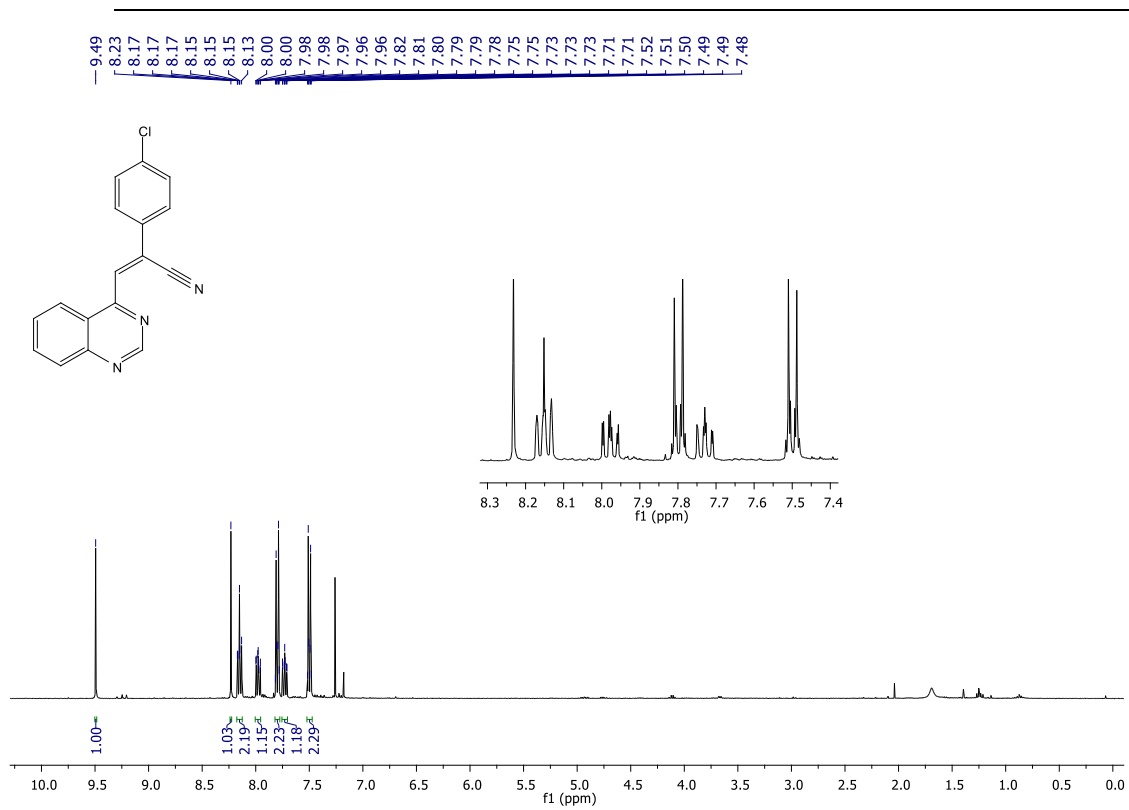
RMN ¹³C do composto **18e** (CDCl₃, 100 MHz).



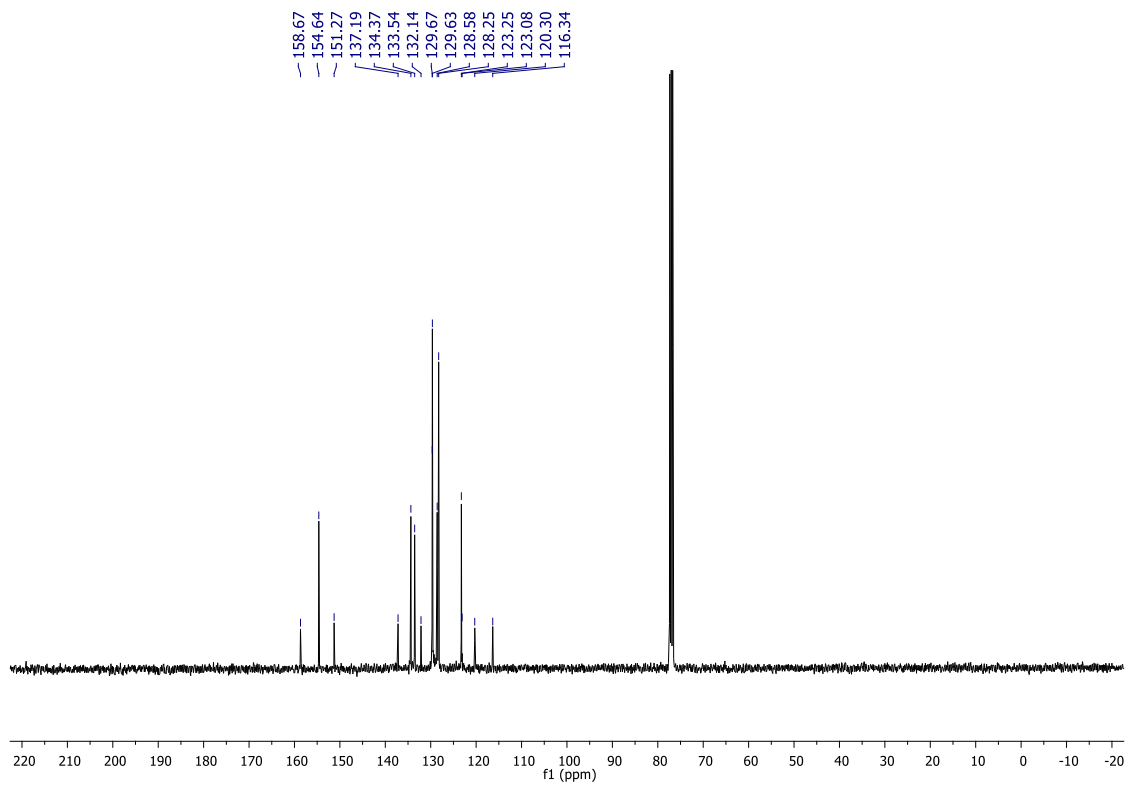
RMN ¹H do composto **18f** (CDCl₃, 400 MHz).



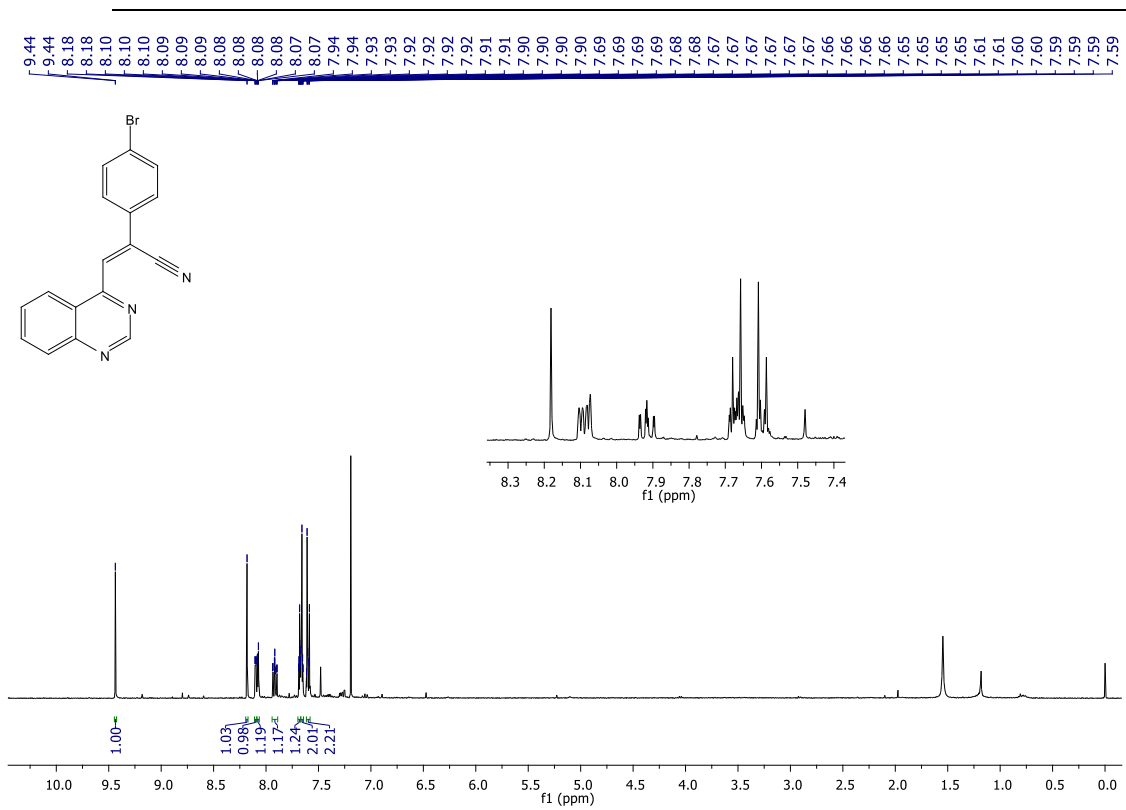
RMN ¹³C do composto **18f** (CDCl₃, 100 MHz).



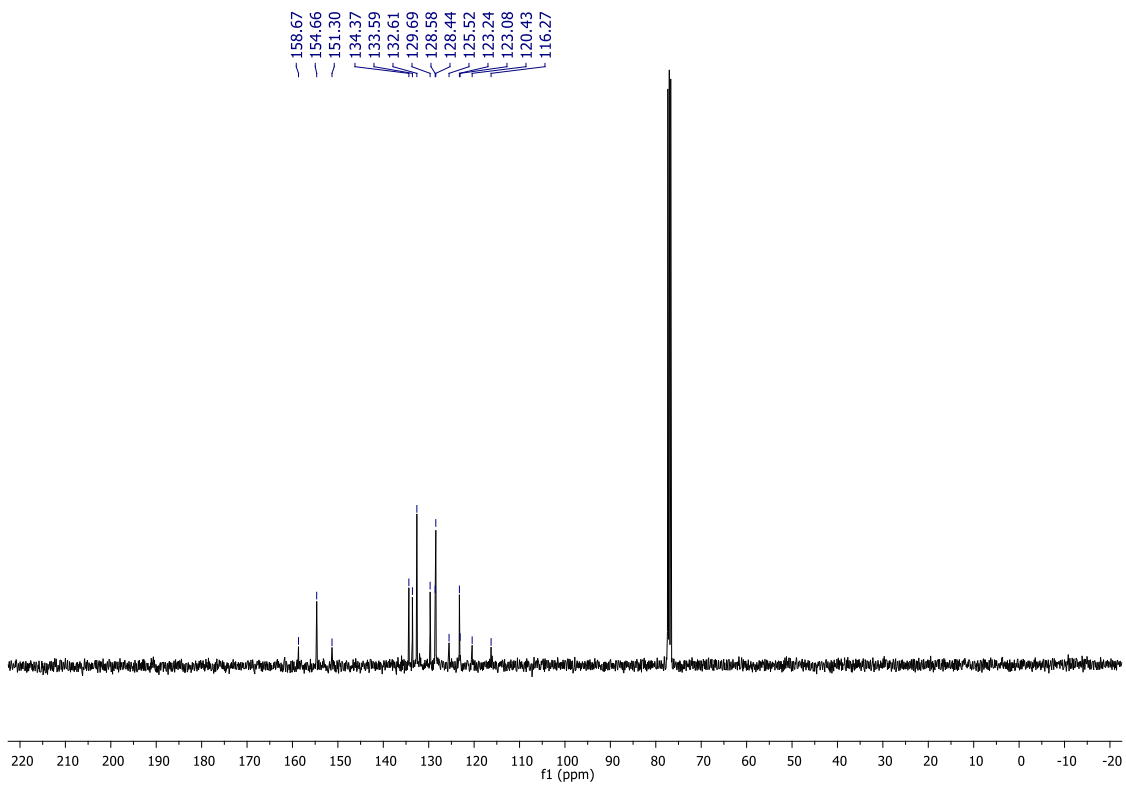
RMN ^1H do composto **18g** (CDCl_3 , 400 MHz).



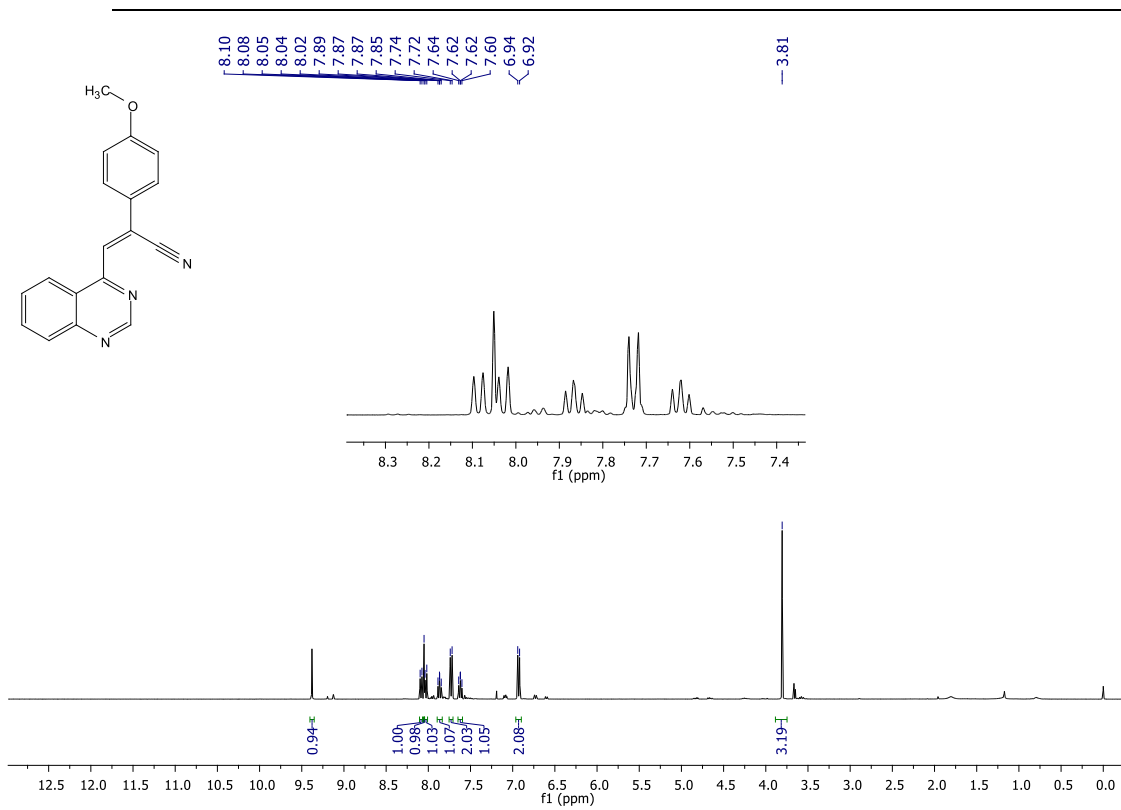
RMN ^{13}C do composto **18g** (CDCl_3 , 100 MHz).



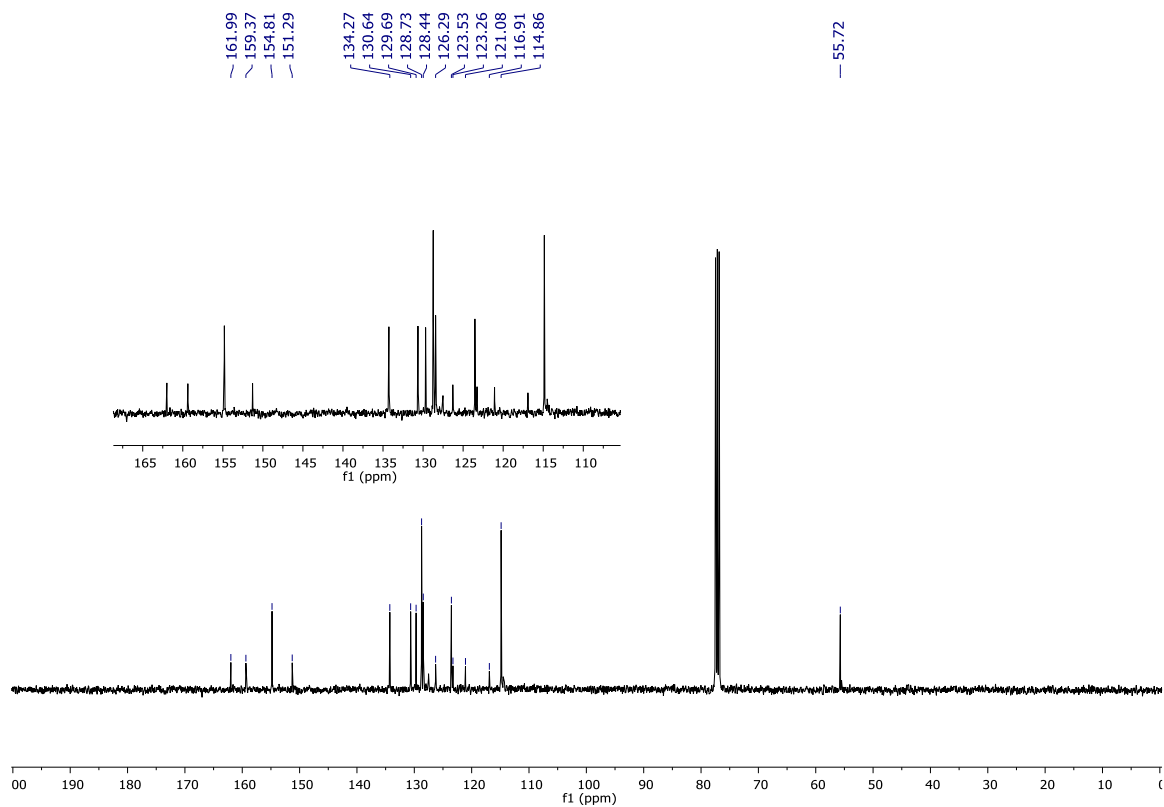
RMN ¹H do composto **18h** (CDCl₃, 400 MHz).



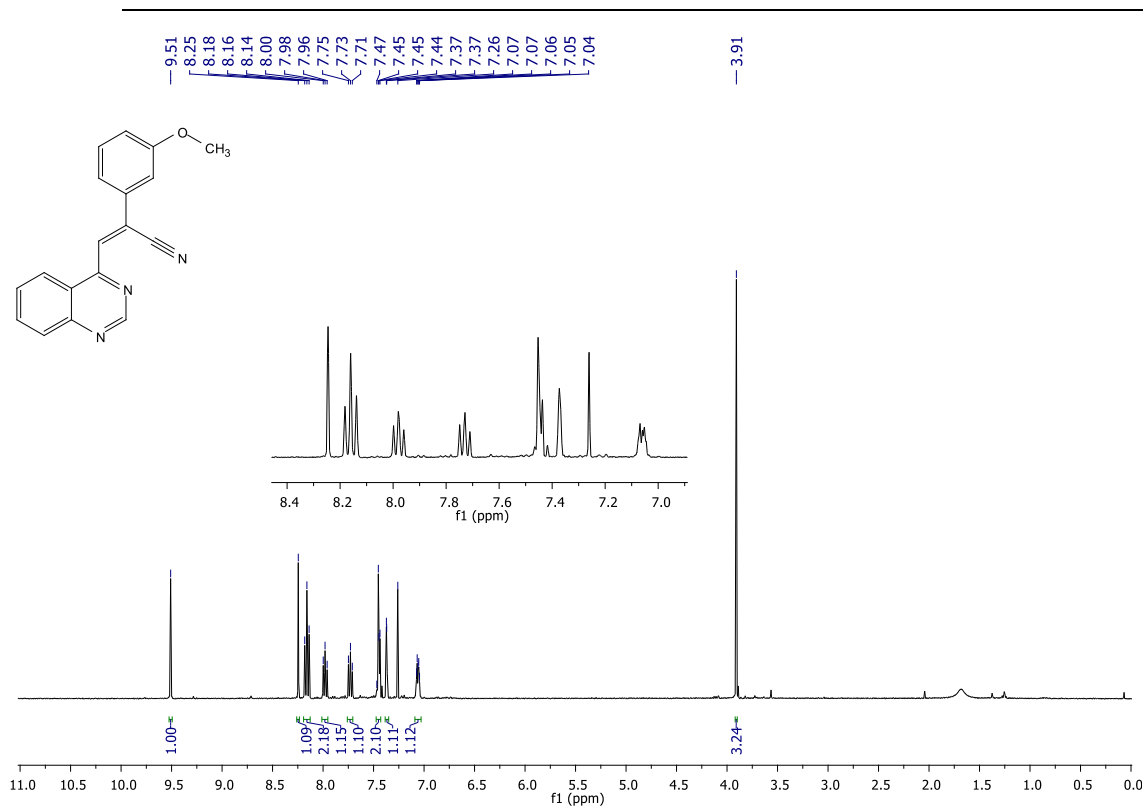
RMN ¹³C do composto **18h** (CDCl₃, 100 MHz).



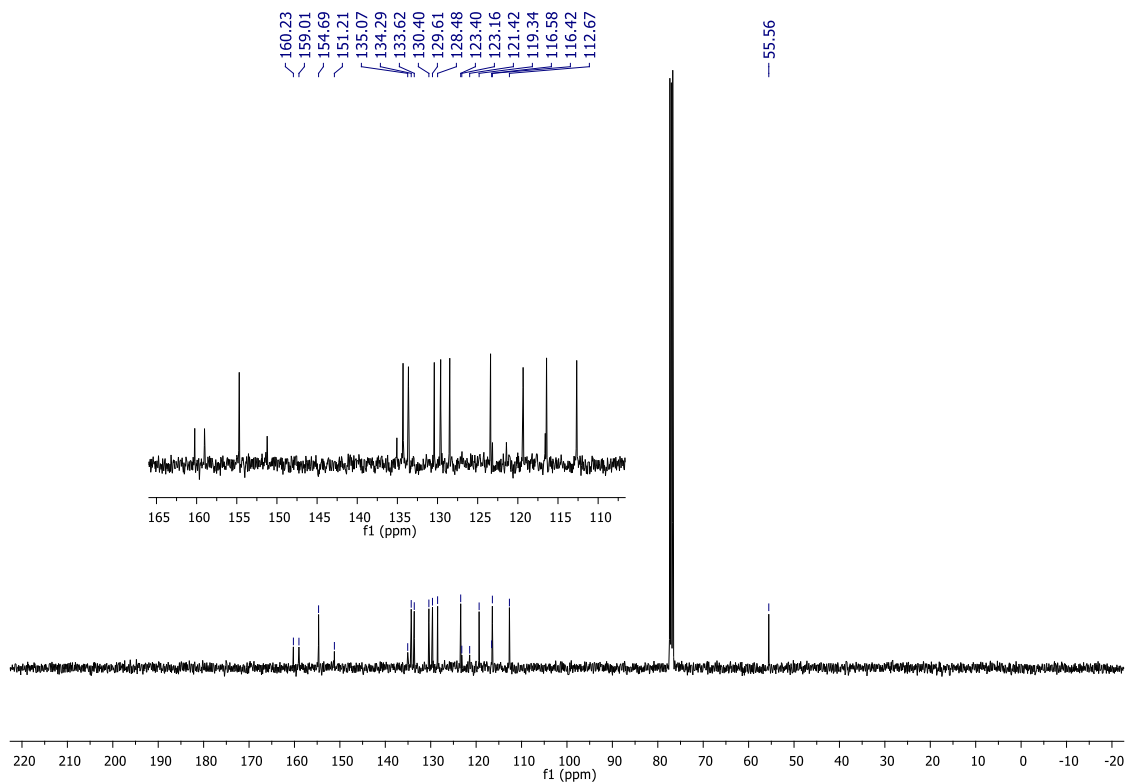
RMN ¹H do composto **18i** (CDCl₃, 400 MHz).



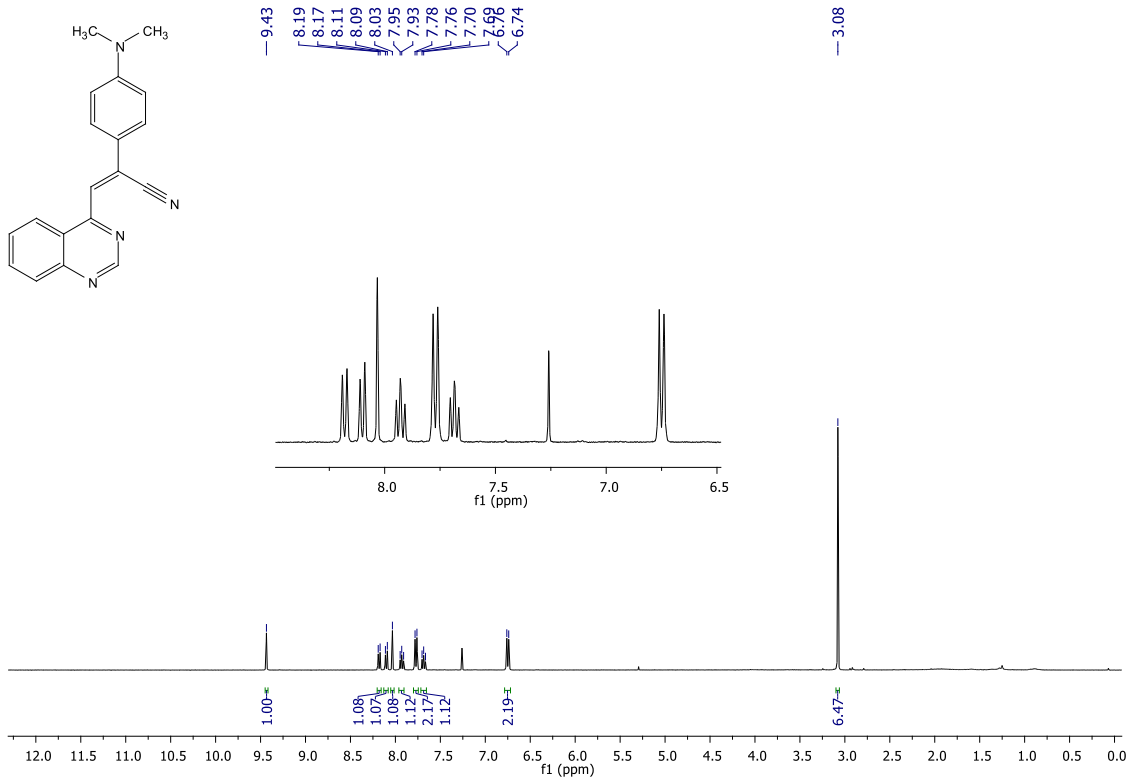
RMN ¹³C do composto **18i** (CDCl₃, 100 MHz).



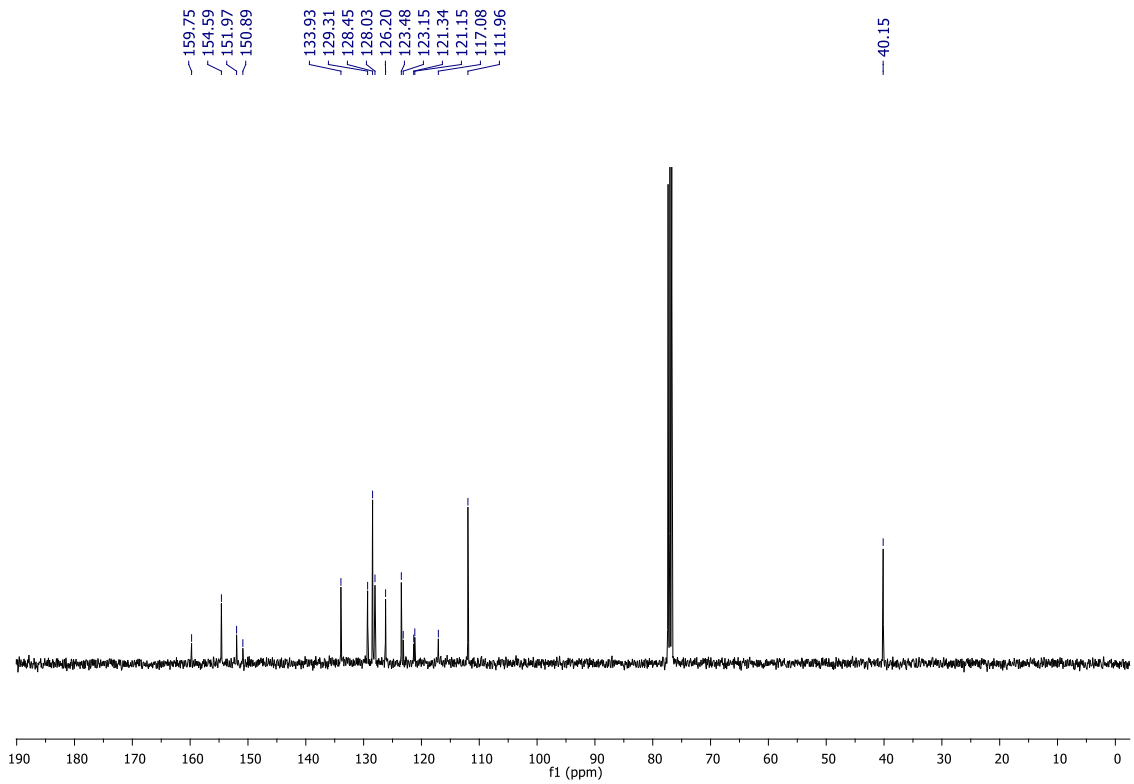
RMN ¹H do composto **18j** (CDCl₃, 400 MHz).



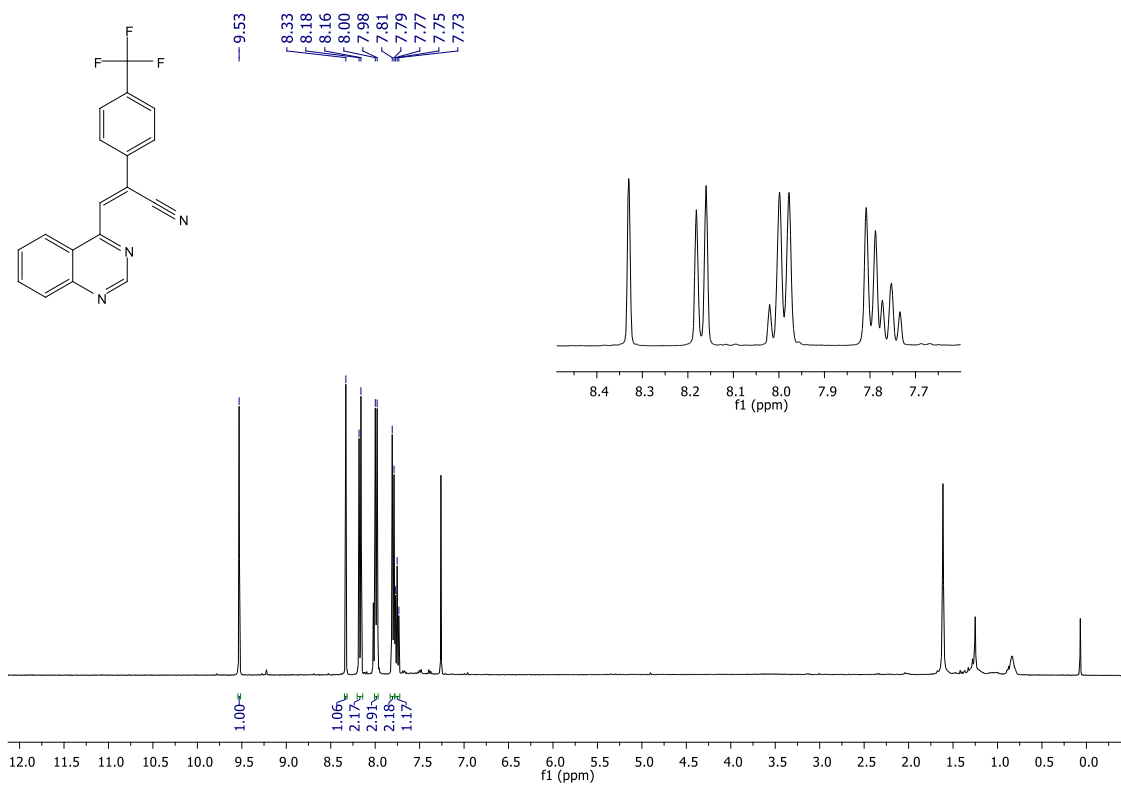
RMN ¹³C do composto **18j** (CDCl₃, 100 MHz).



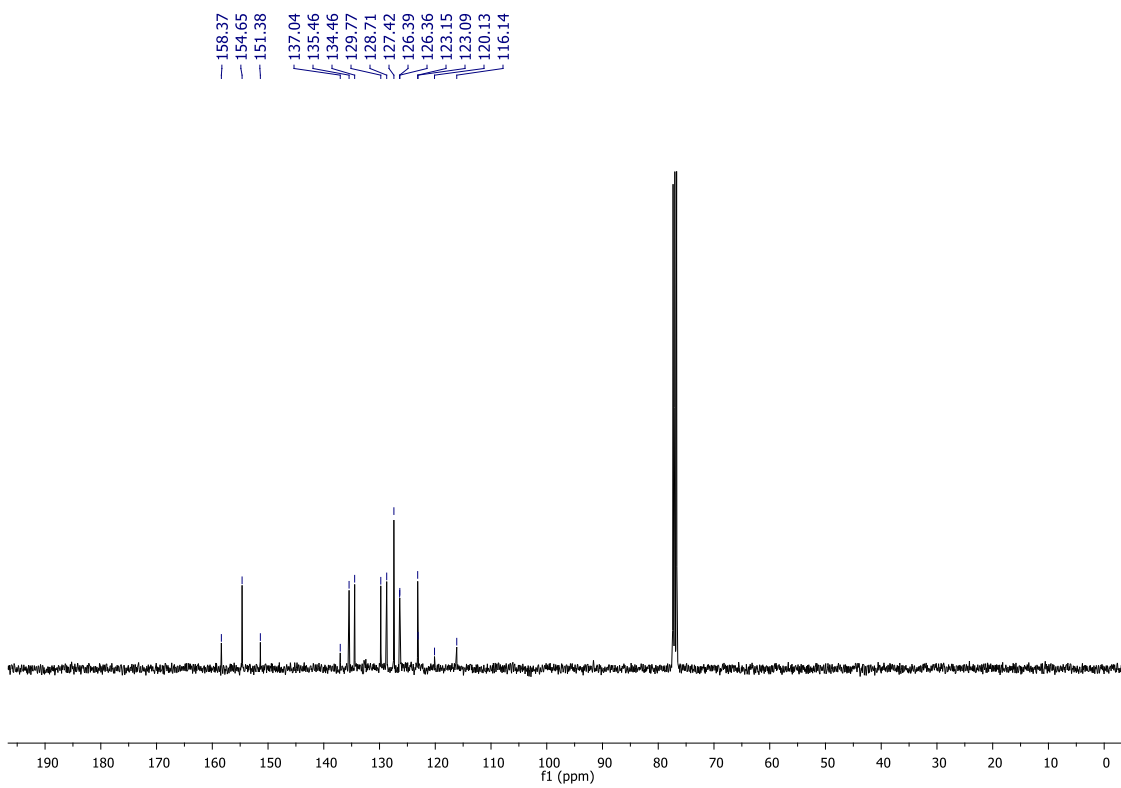
RMN ¹H do composto **18k** (CDCl₃, 400 MHz).



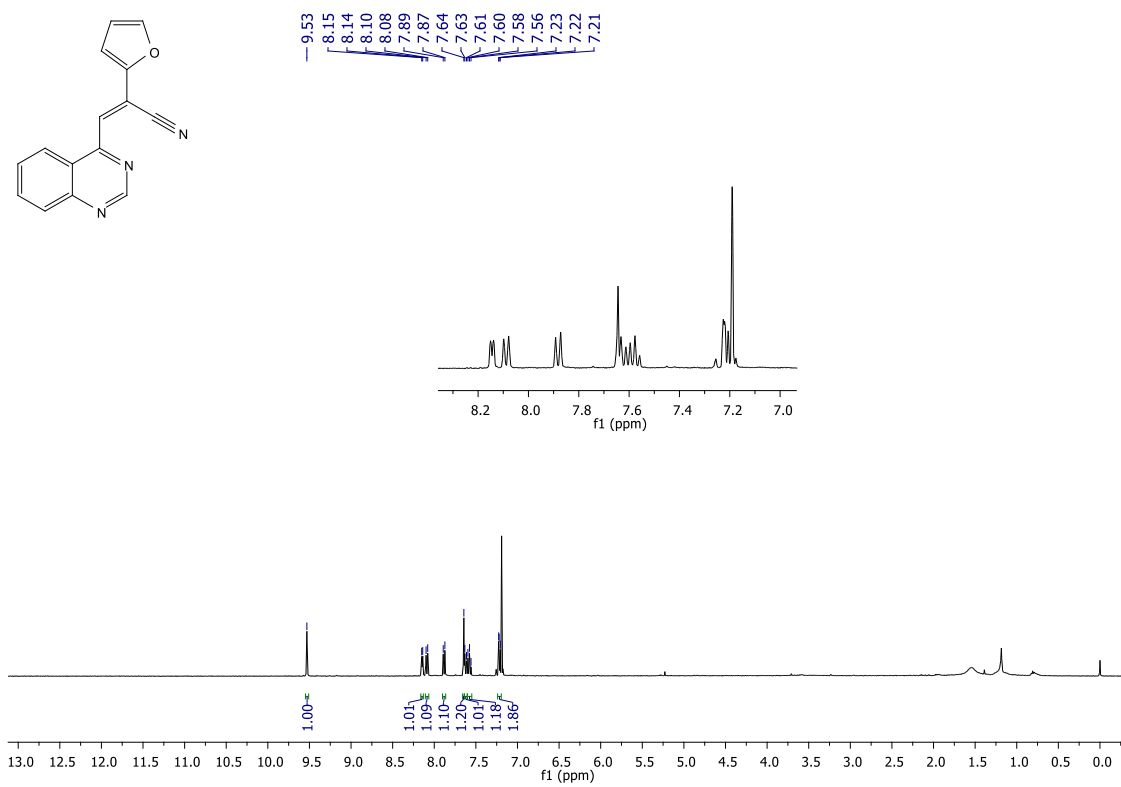
RMN ¹³C do composto **18k** (CDCl₃, 100 MHz).



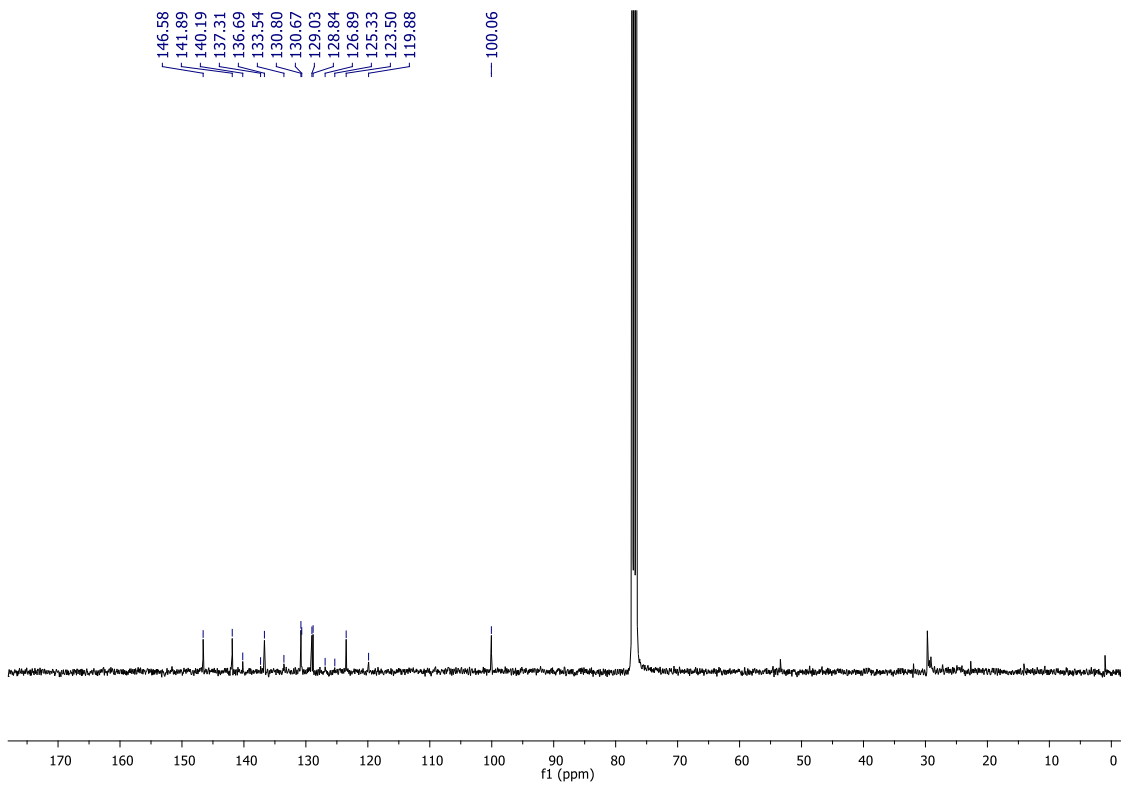
RMN ¹H do composto **18I** (CDCl₃, 400 MHz).



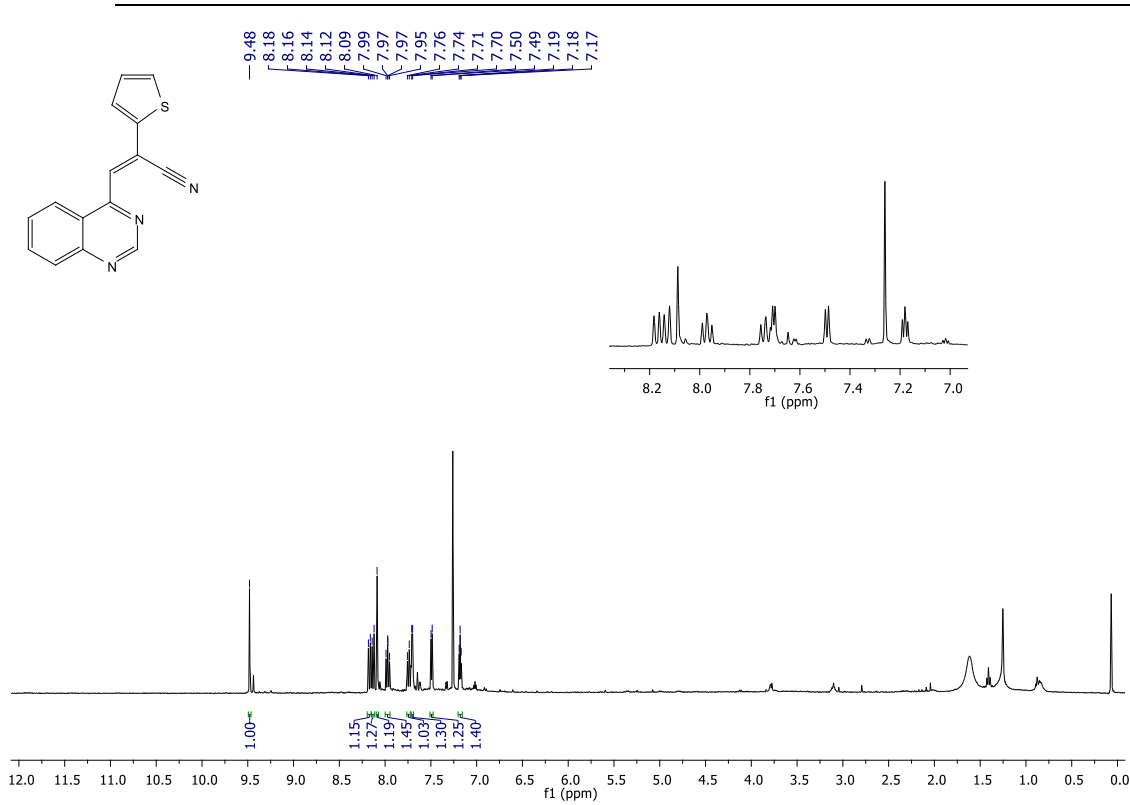
RMN ¹³C do composto **18I** (CDCl₃, 100 MHz).



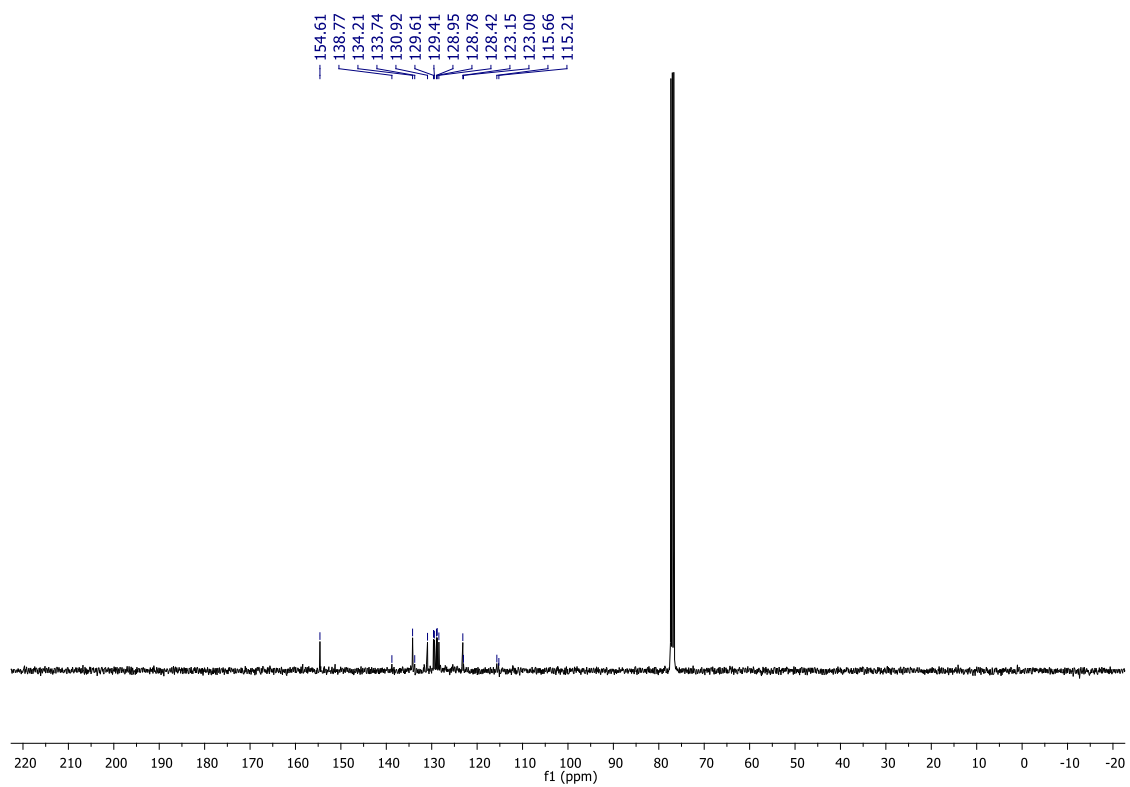
RMN ¹H do composto **18n** (CDCl₃, 400 MHz).



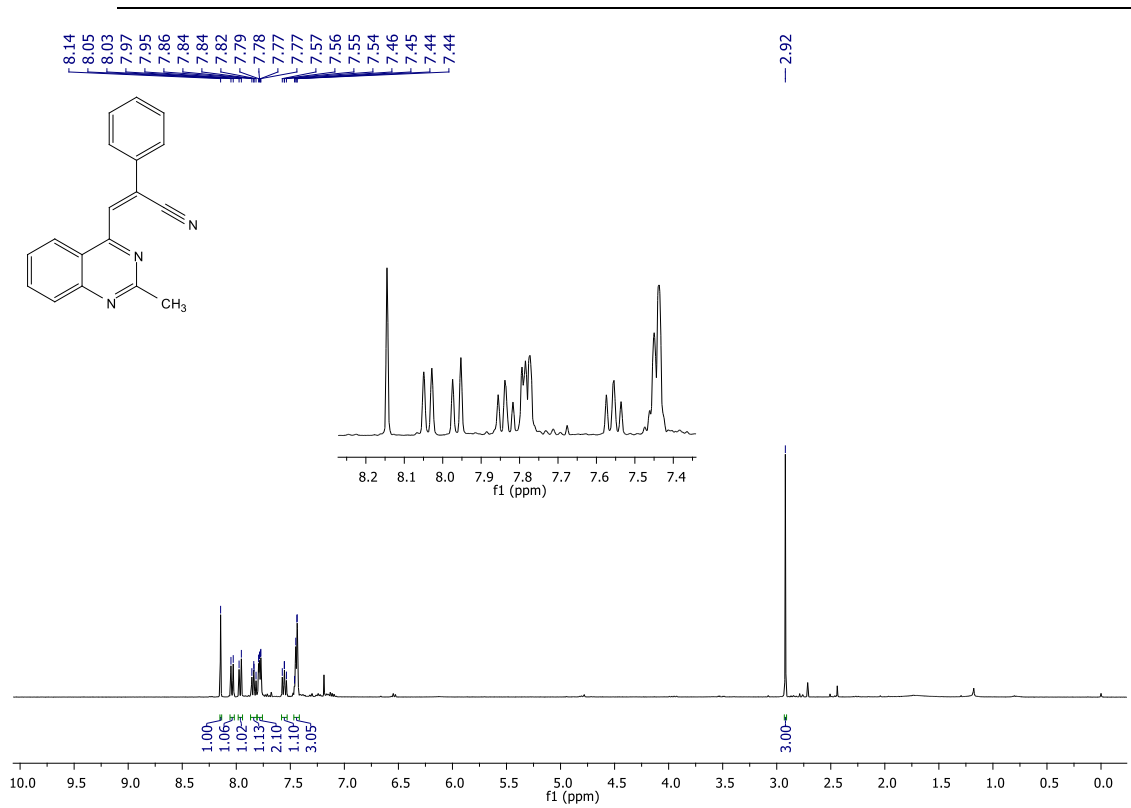
RMN ¹³C do composto **18n** (CDCl₃, 100 MHz).



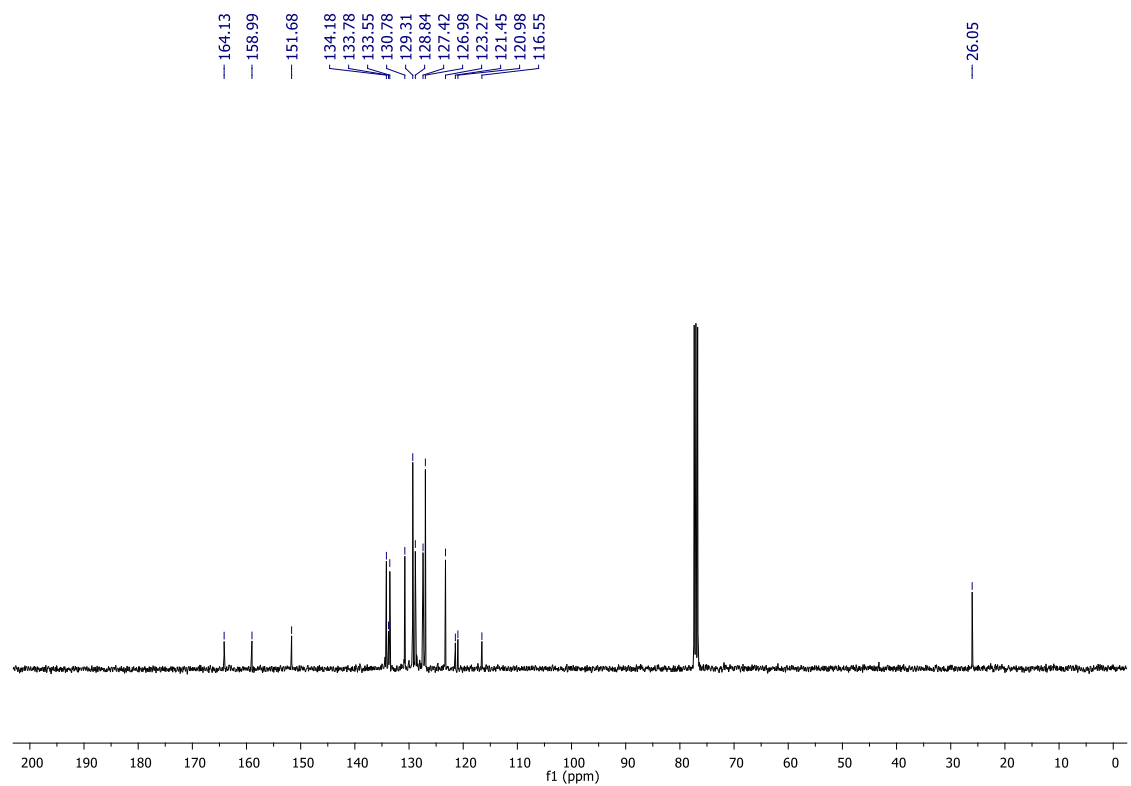
RMN ¹H do composto **18o** (CDCl₃, 400 MHz).



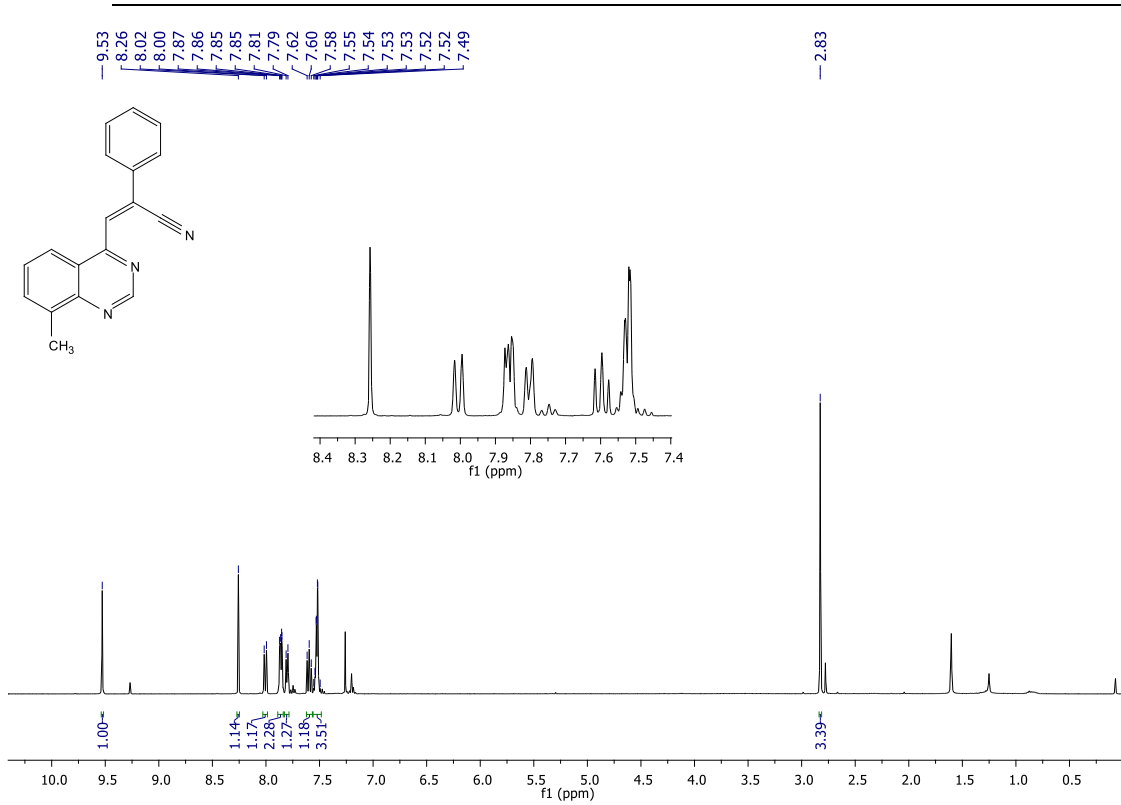
RMN ¹³C do composto **18o** (CDCl₃, 100 MHz).



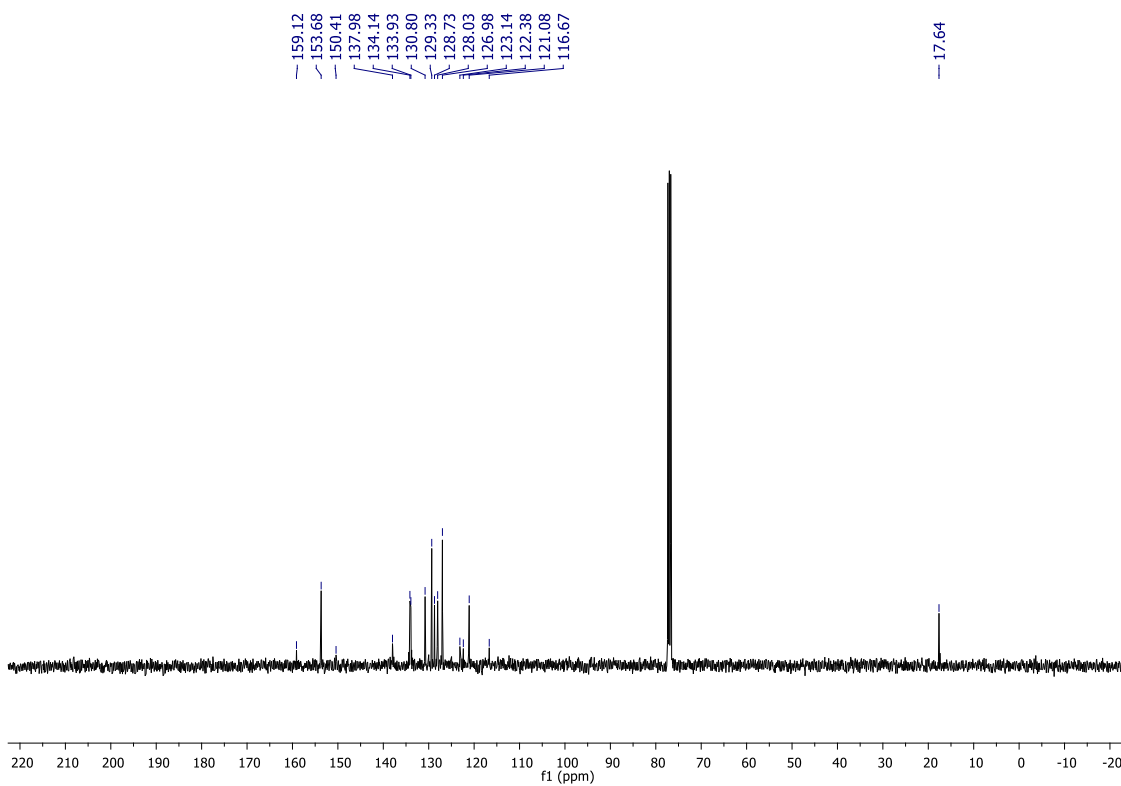
RMN ¹H do composto **18r** (CDCl₃, 400 MHz).



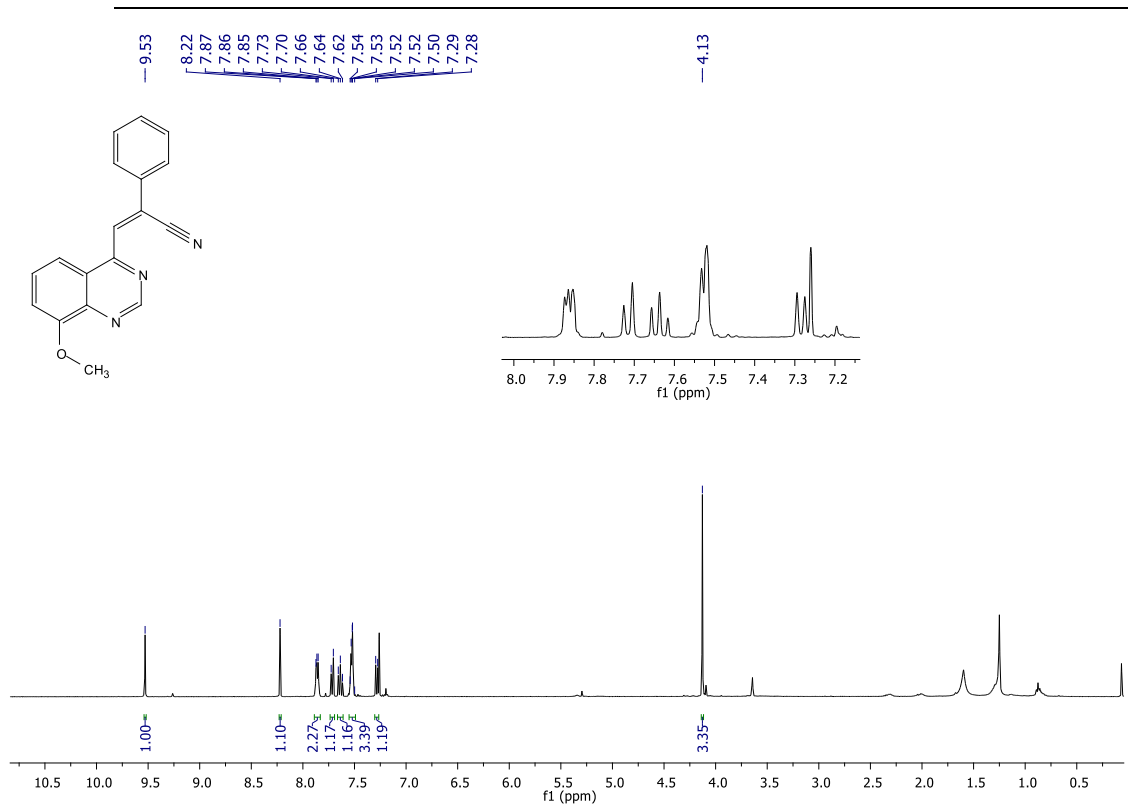
RMN ¹³C do composto **18r** (CDCl₃, 100 MHz).



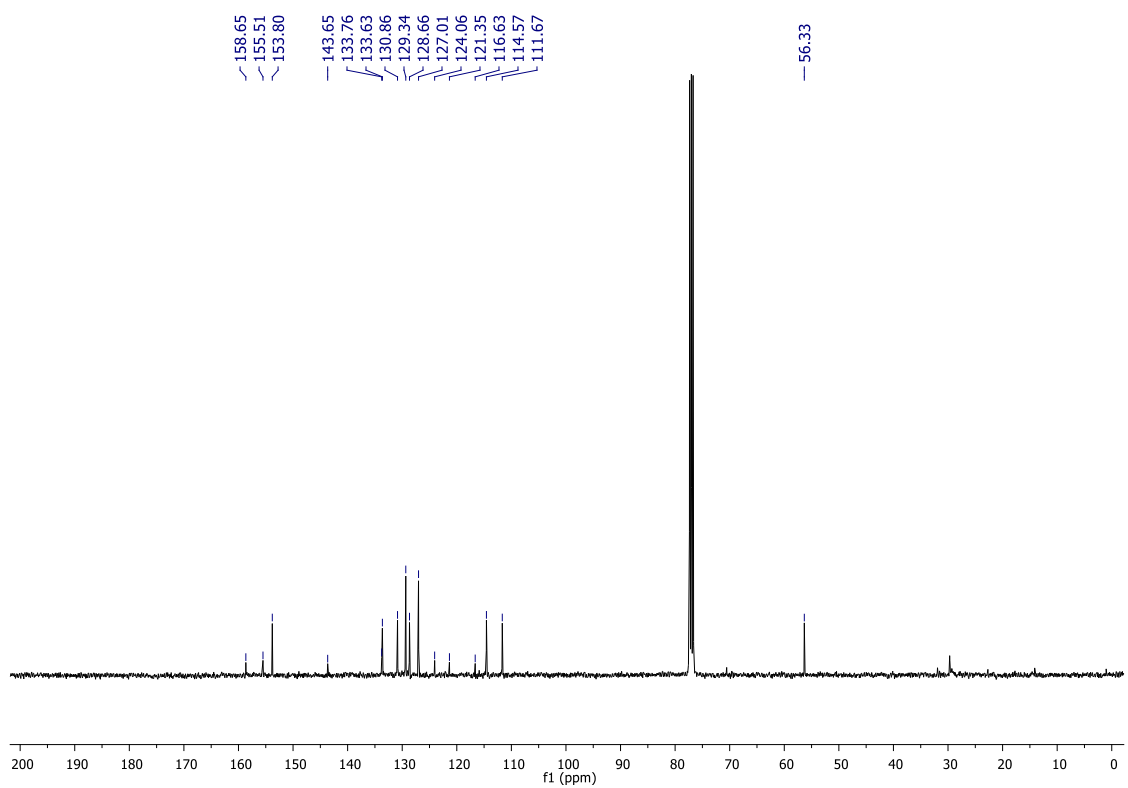
RMN ^1H do composto **18s** (CDCl₃, 400 MHz).



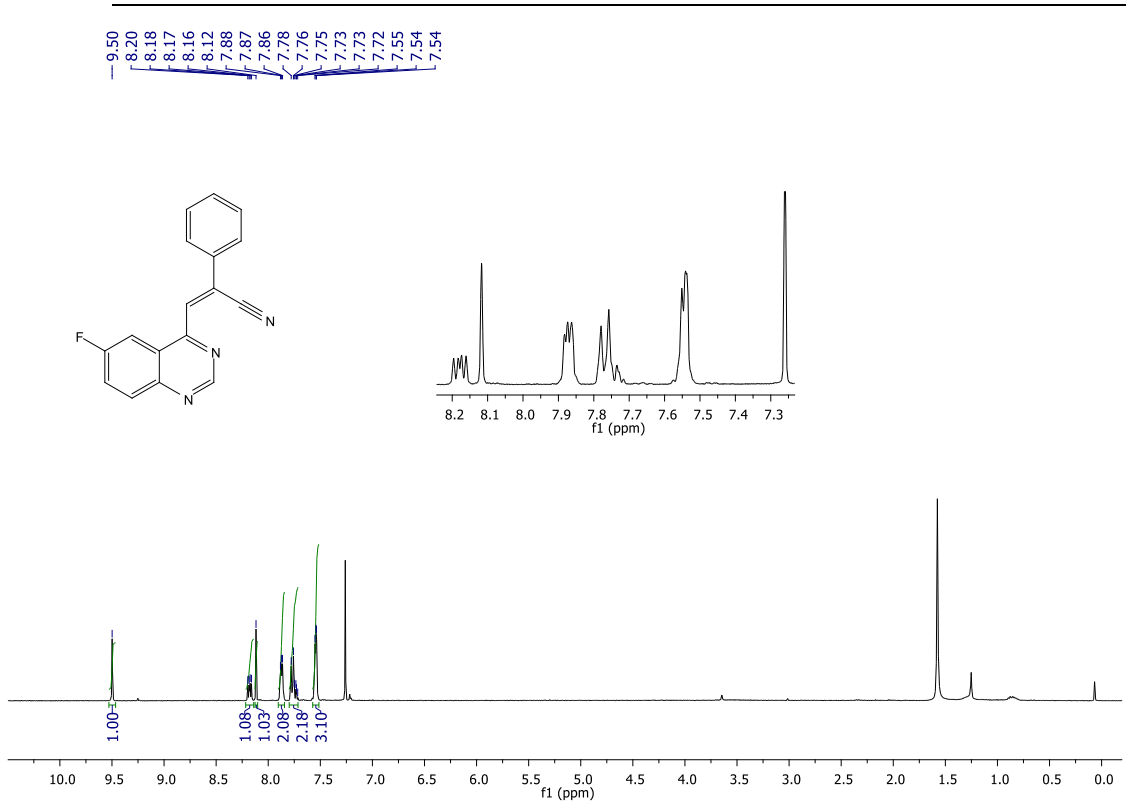
RMN ^{13}C do composto **18s** (CDCl₃, 100 MHz).



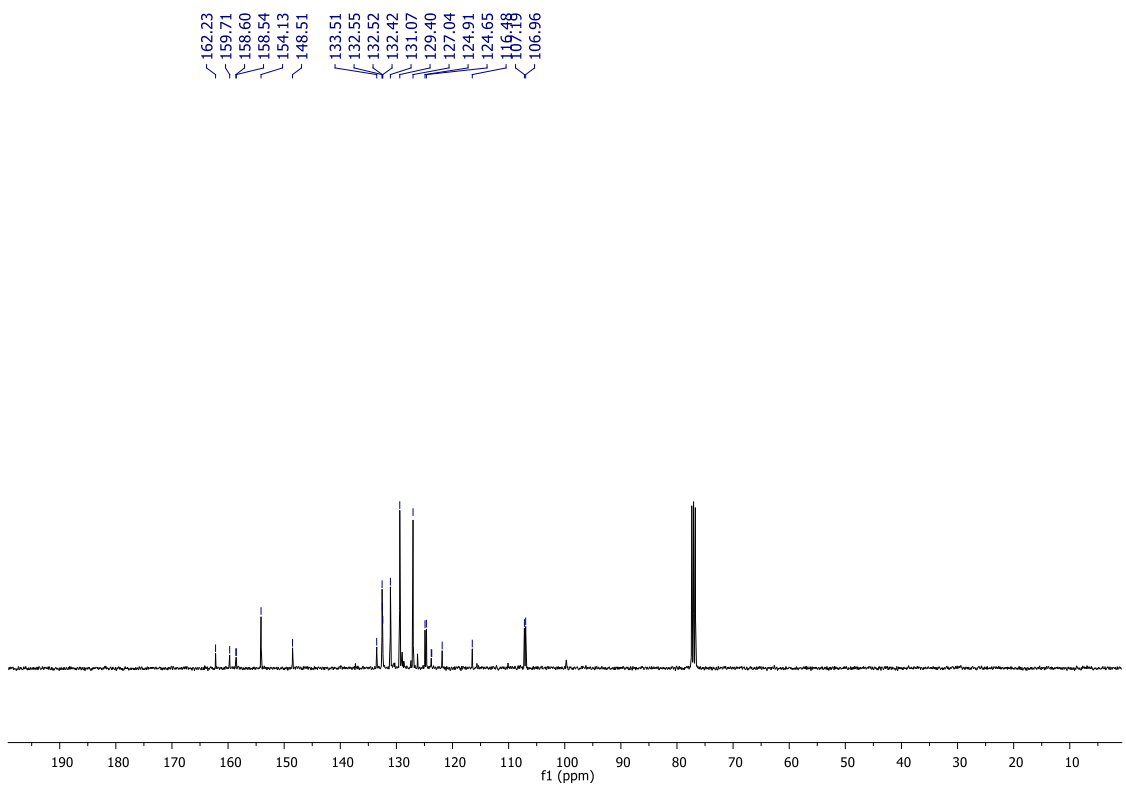
RMN ¹H do composto **18t** (CDCl₃, 400 MHz).



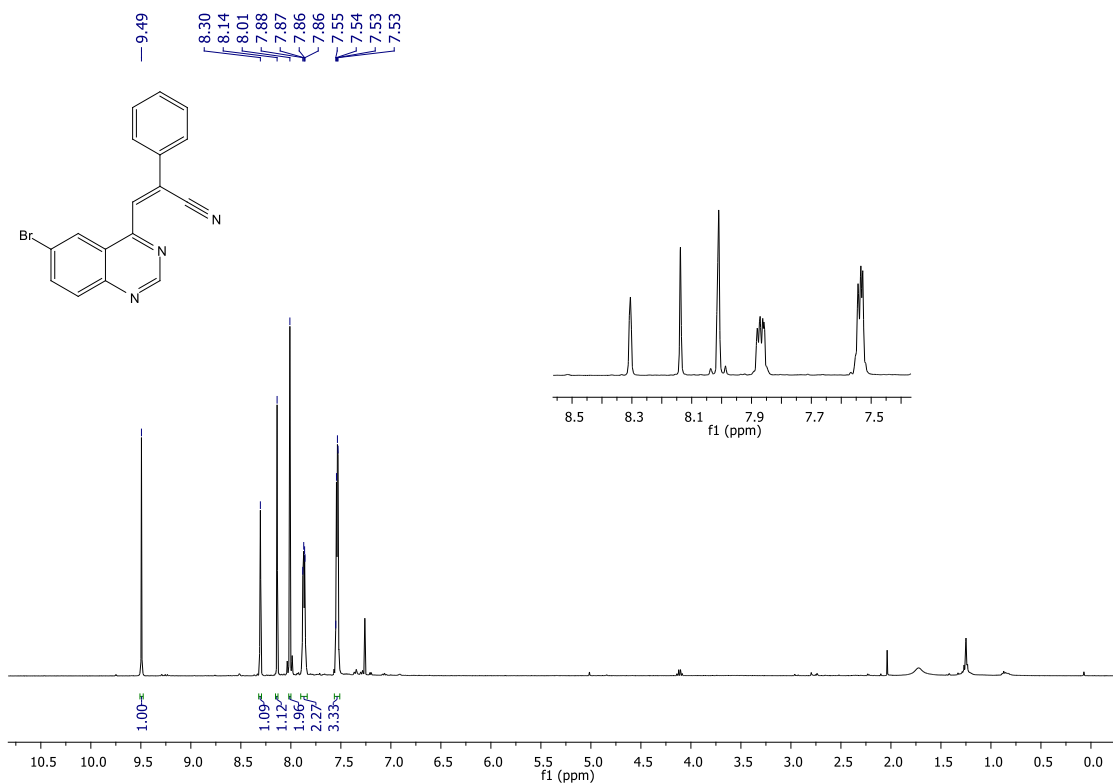
RMN ¹³C do composto **18t** (CDCl₃, 100 MHz).



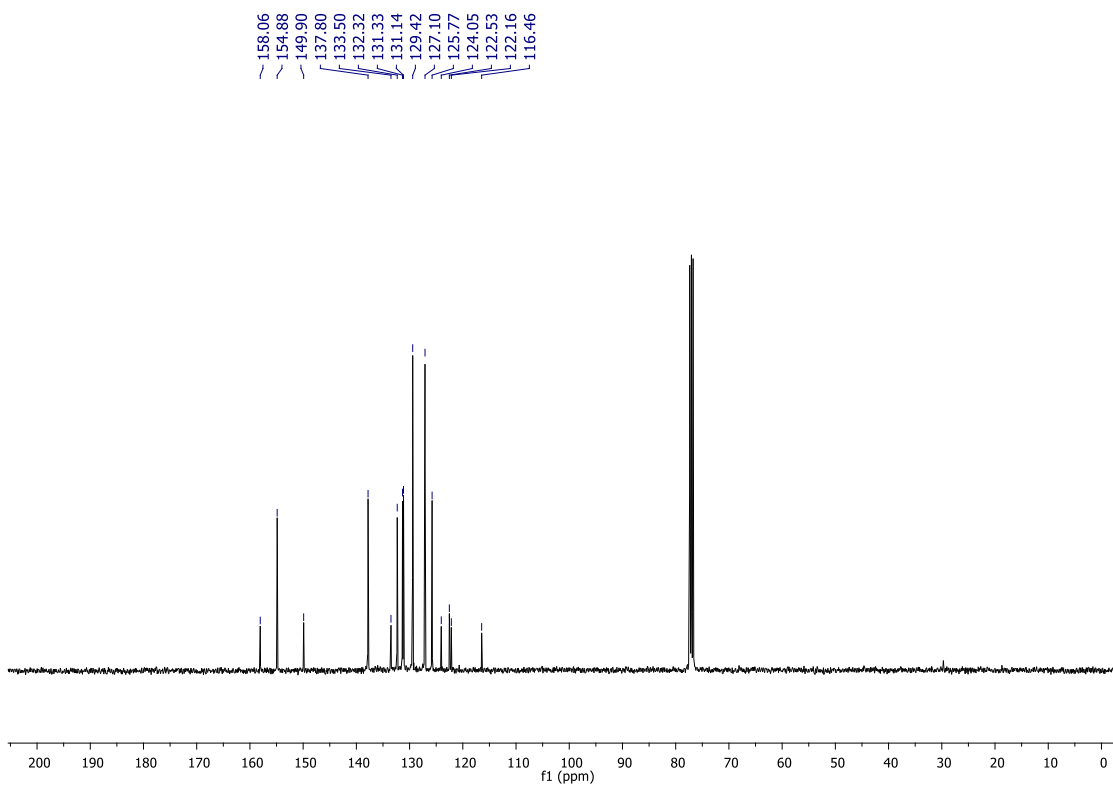
RMN ¹H do composto **18u** (CDCl₃, 400 MHz).



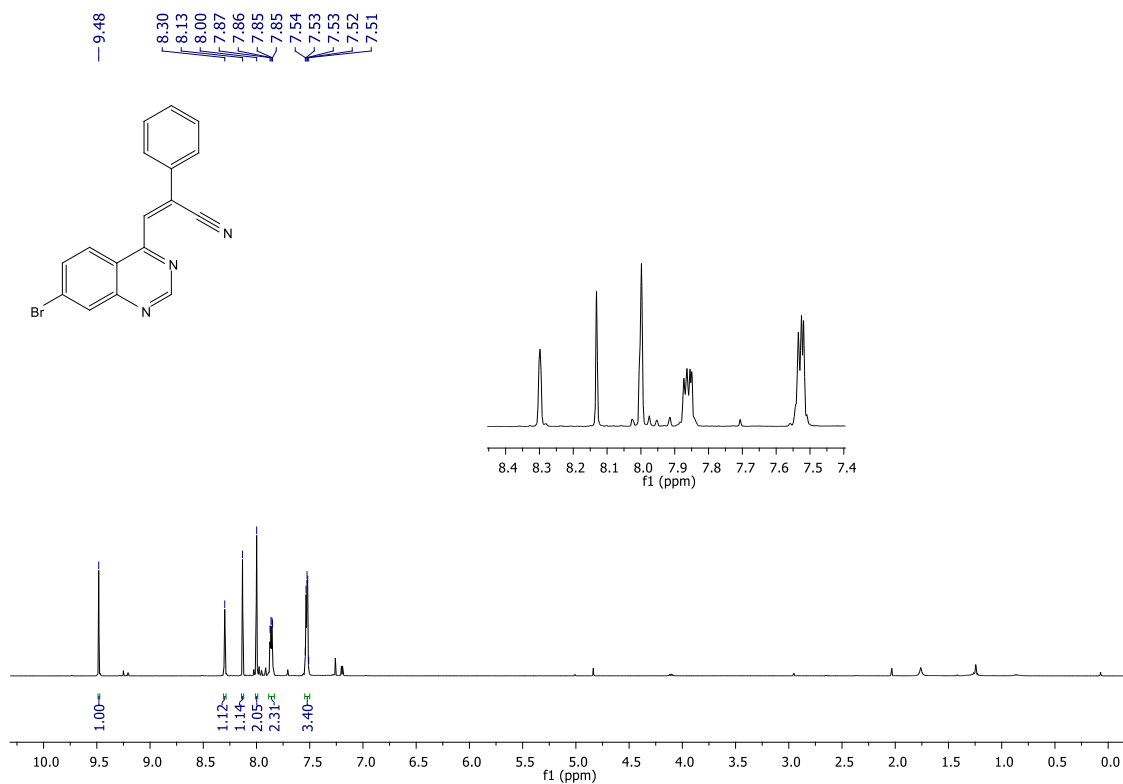
RMN ¹³C do composto **18u** (CDCl₃, 100 MHz).



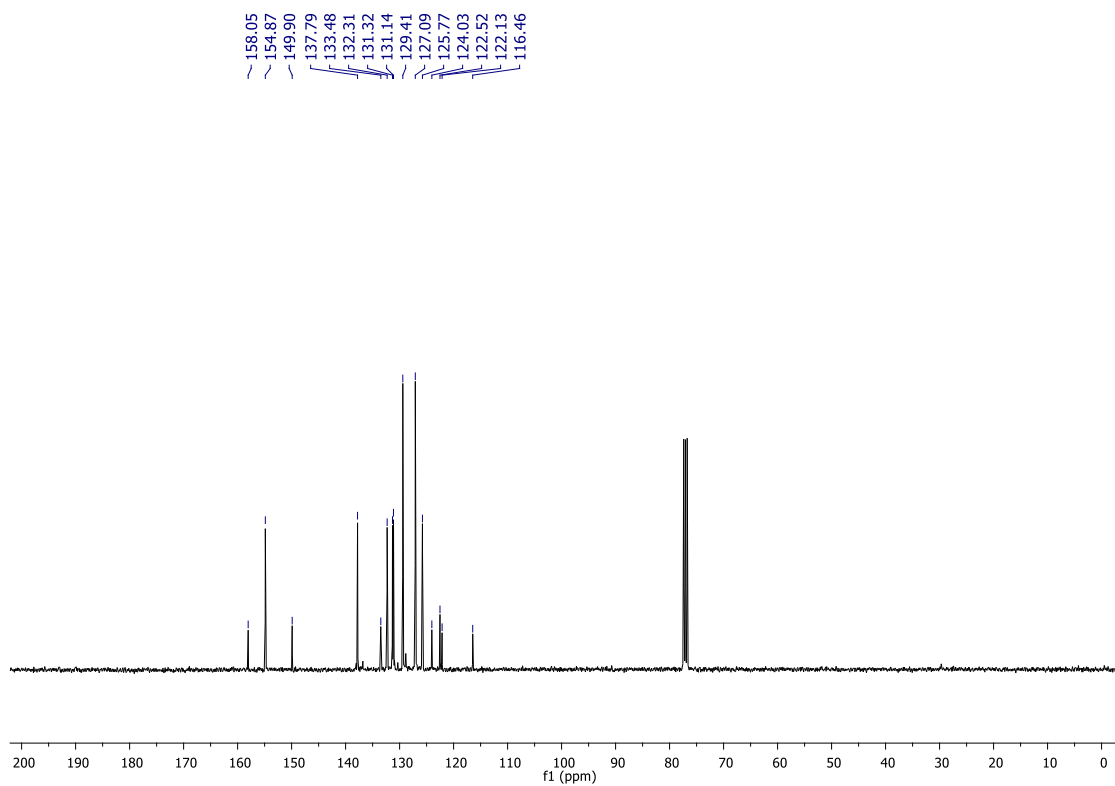
RMN ¹H do composto **18v** (CDCl₃, 400 MHz).



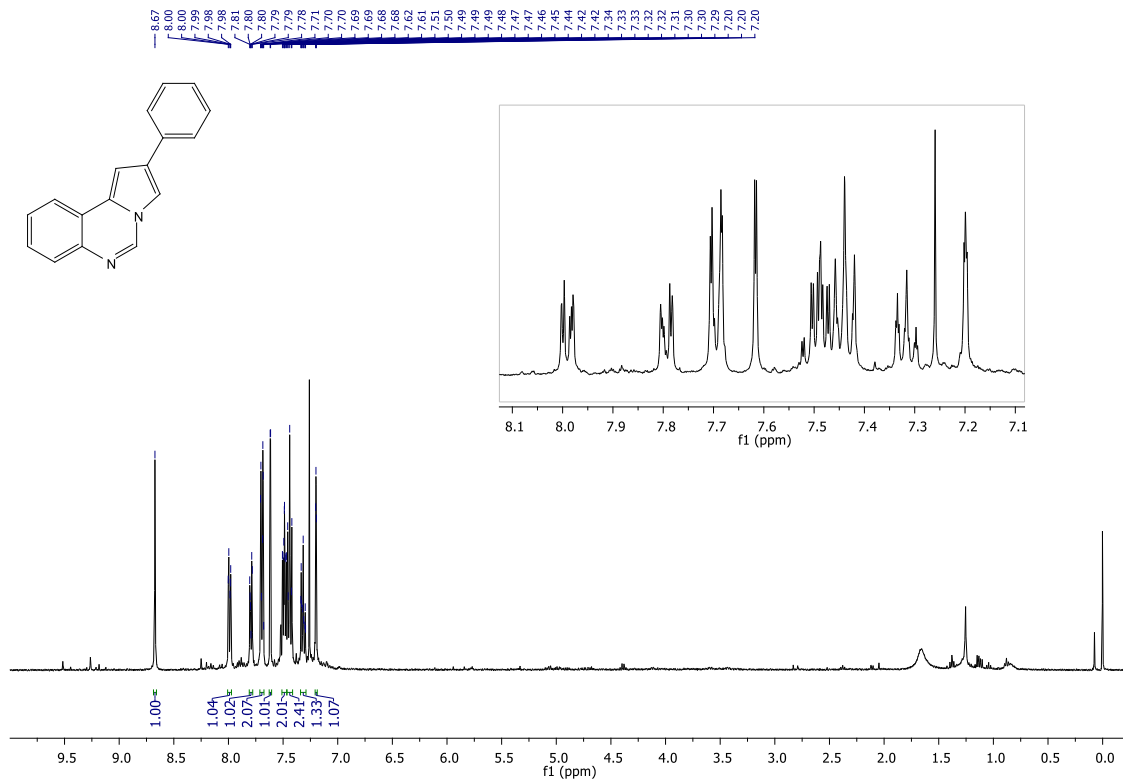
RMN ¹³C do composto **18v** (CDCl₃, 100 MHz).



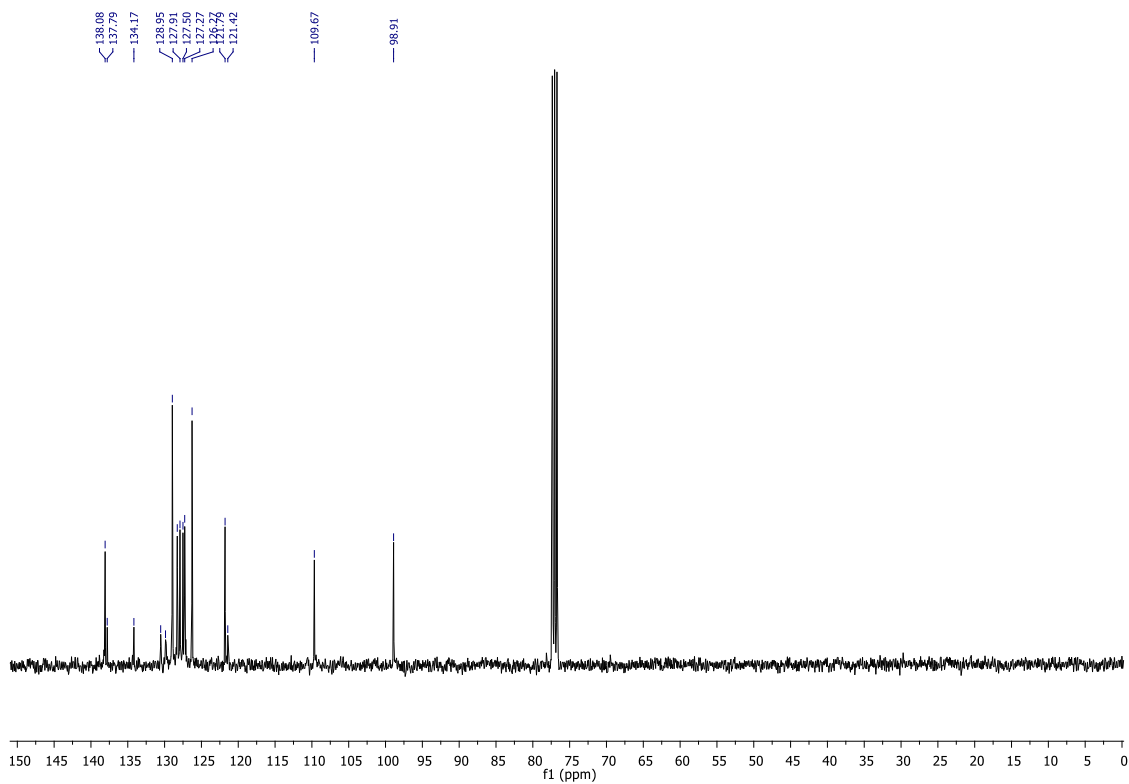
RMN ^1H do composto **18w** (CDCl₃, 400 MHz).



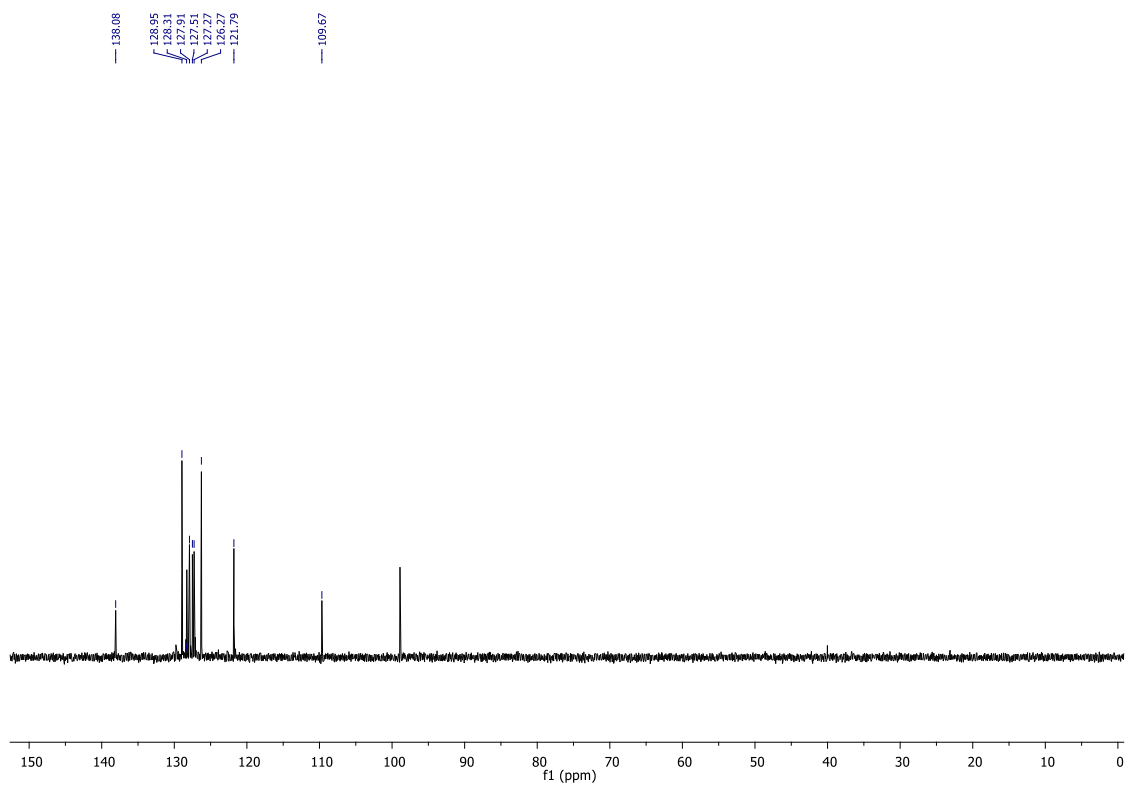
RMN ^{13}C do composto **18w** (CDCl₃, 100 MHz).



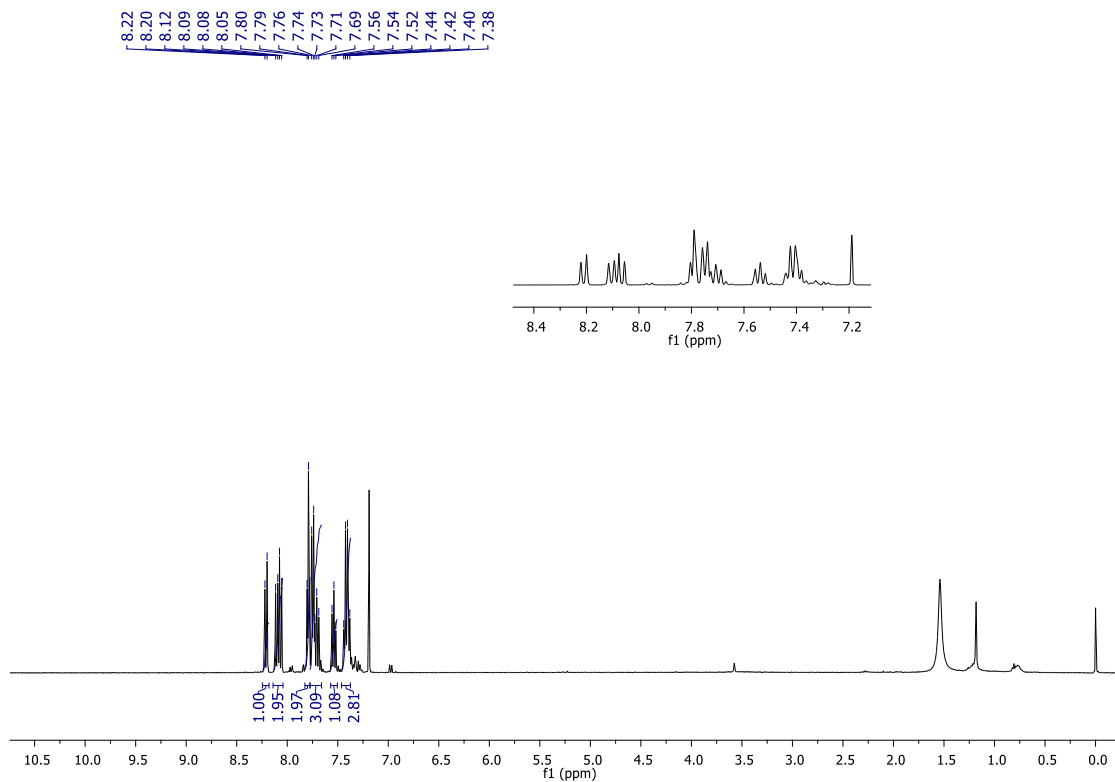
RMN ^1H do composto **19** (CDCl_3 , 400 MHz).



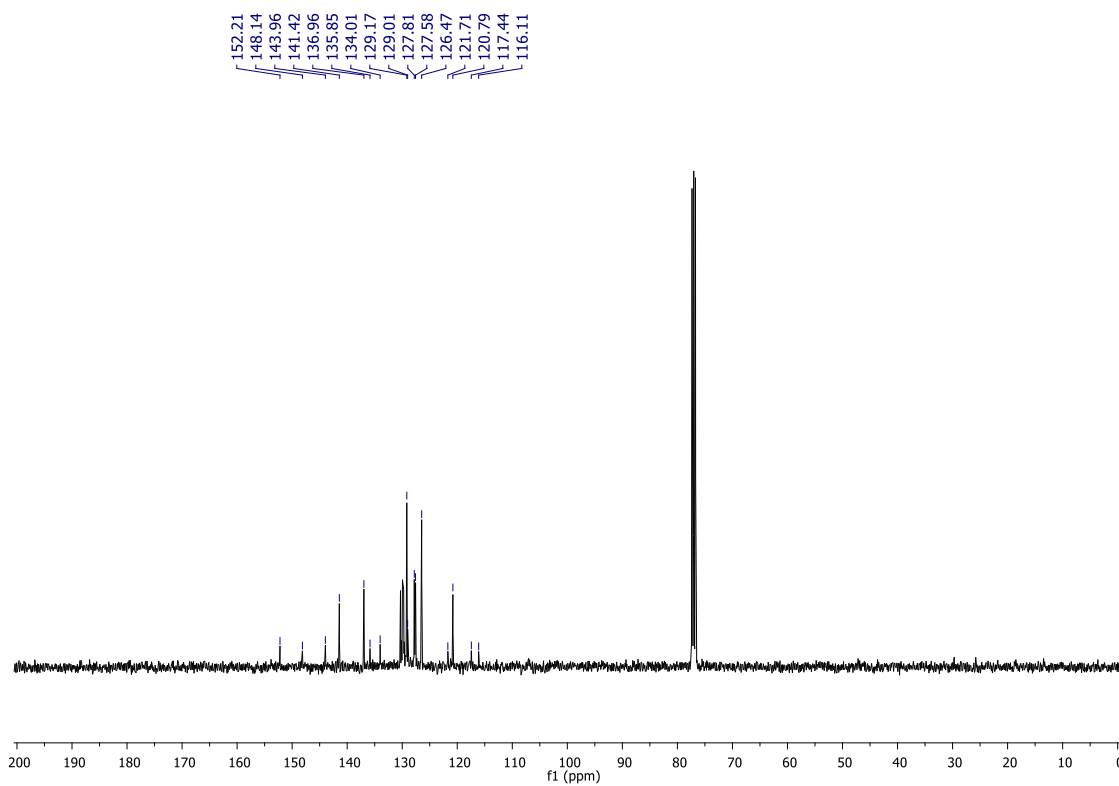
RMN ^{13}C do composto **19** (CDCl_3 , 100 MHz).



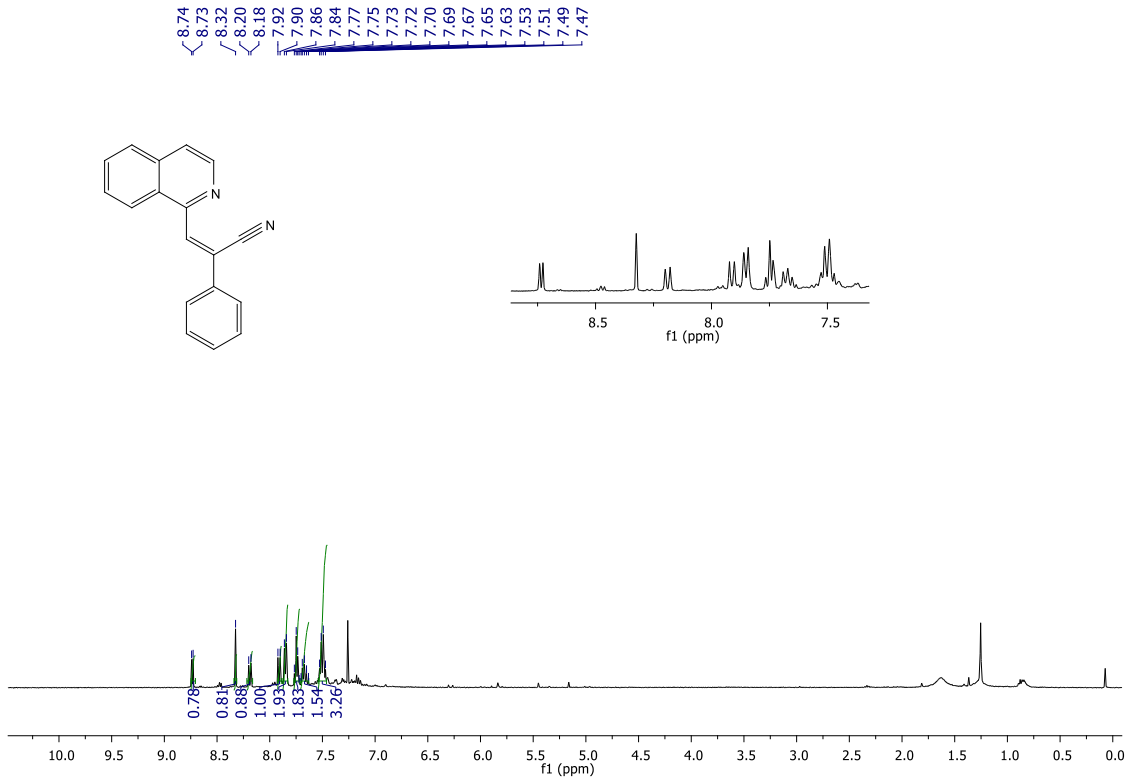
Espectro de RMN de ^{13}C DEPT135 do composto **19** em CDCl_3 , a 100 MHz.



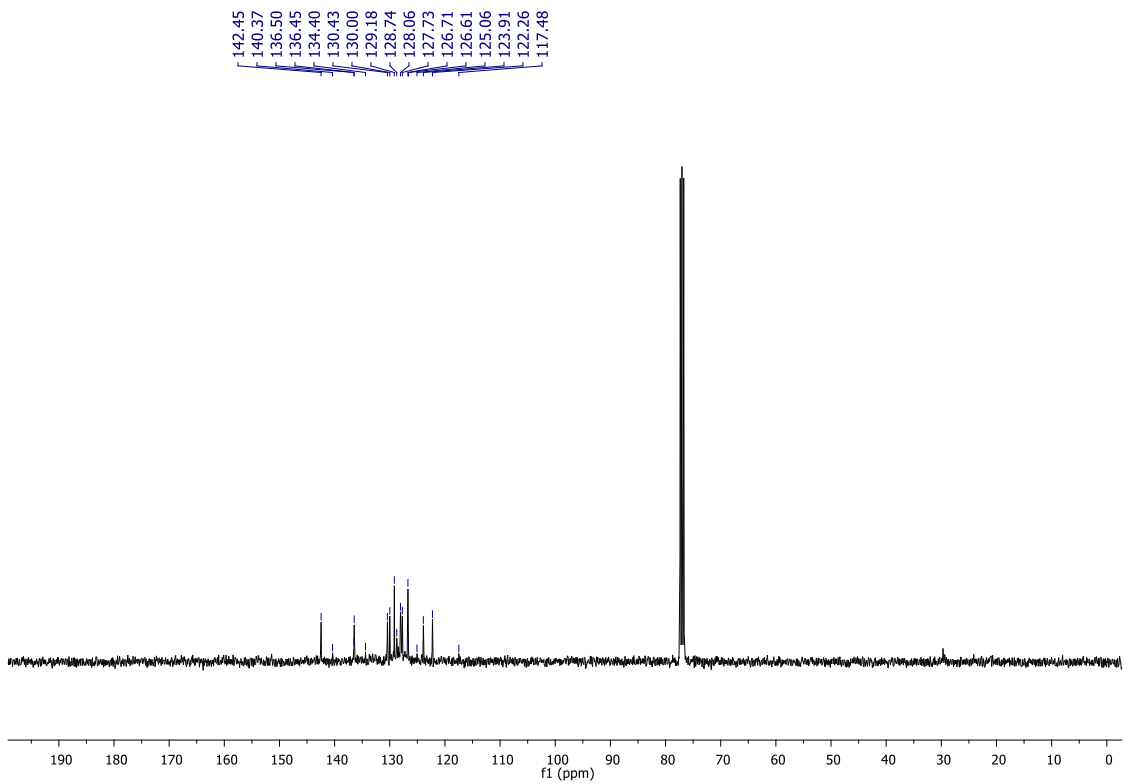
RMN ^1H do composto **20** (CDCl_3 , 400 MHz).



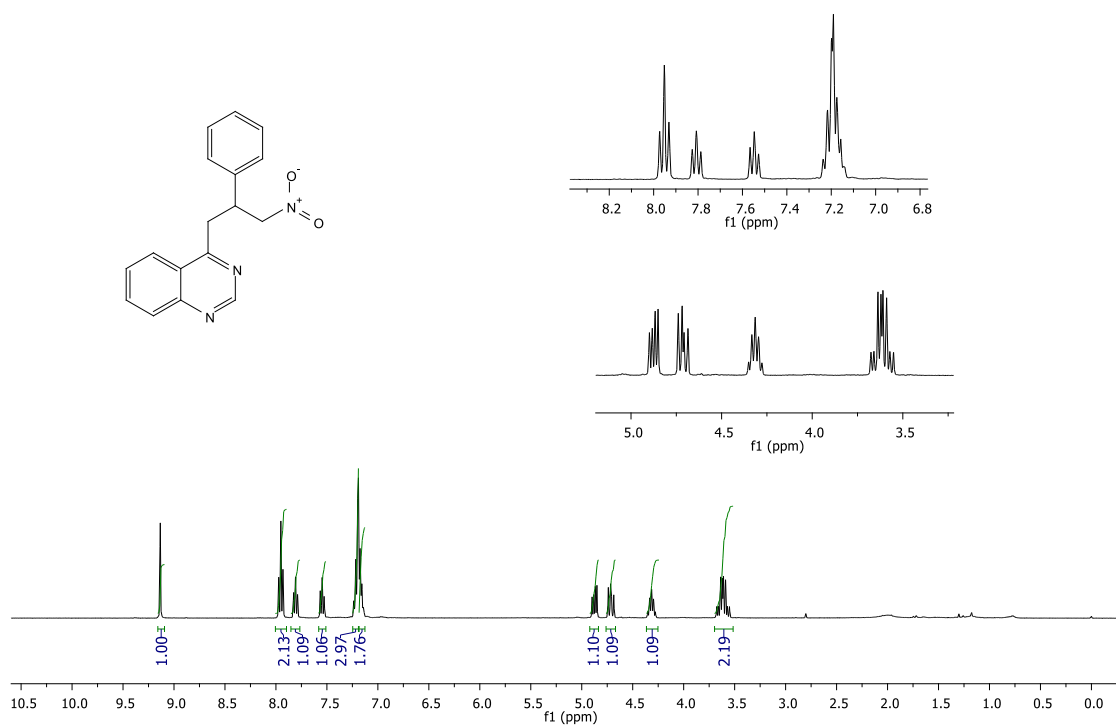
RMN ^{13}C do composto **20** (CDCl_3 , 100 MHz).



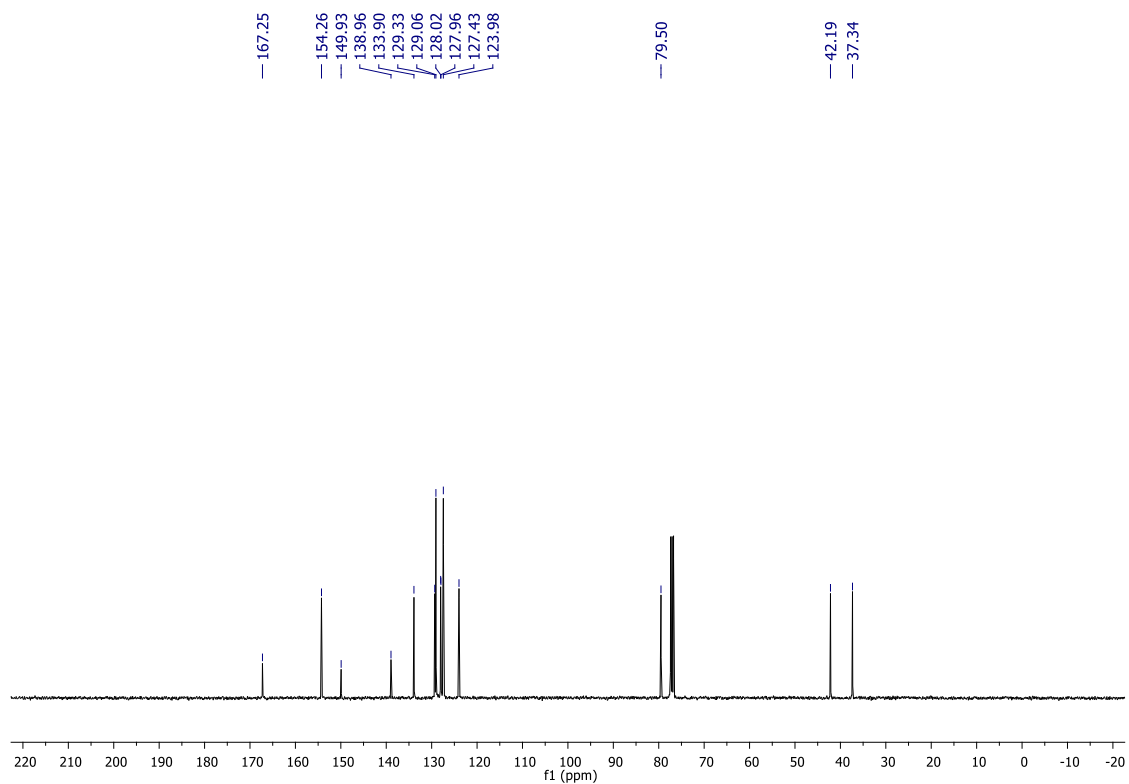
RMN ^1H do composto **21** (CDCl_3 , 400 MHz).



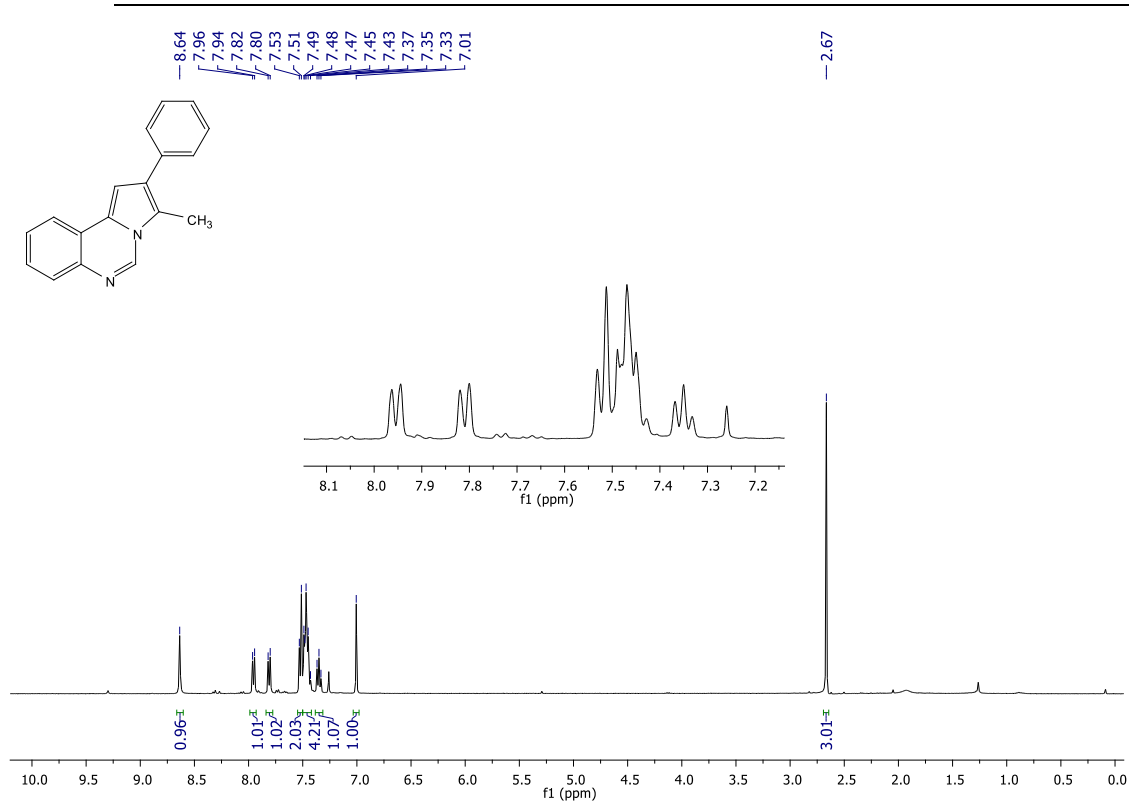
RMN ^{13}C do composto **21** (CDCl_3 , 100 MHz).



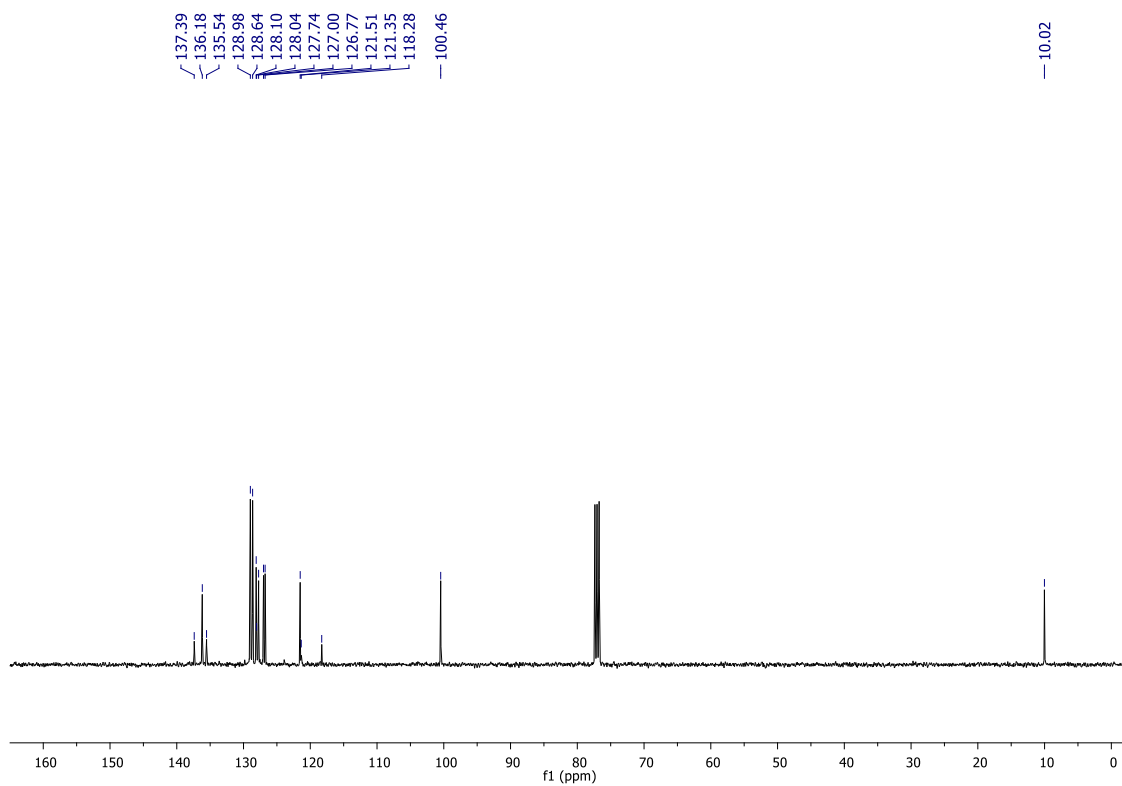
RMN ^1H do composto **23** (CDCl₃, 400 MHz).



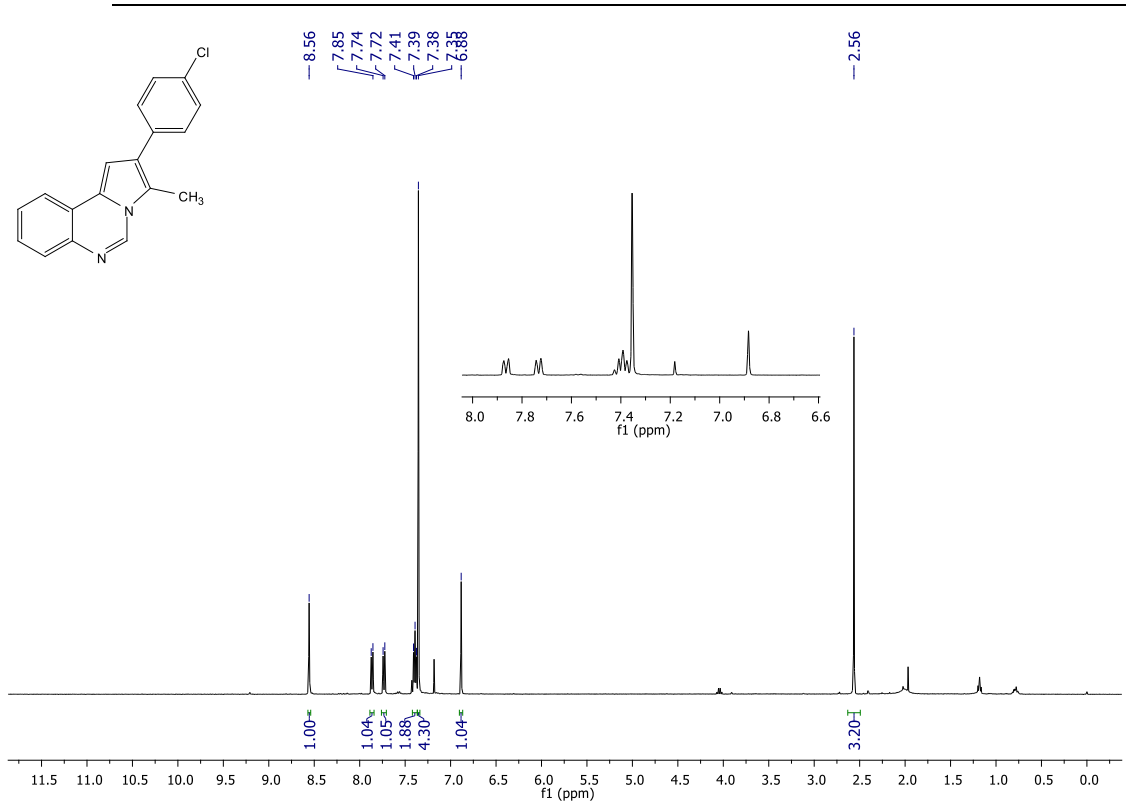
RMN ^{13}C do composto **23** (CDCl₃, 100 MHz).



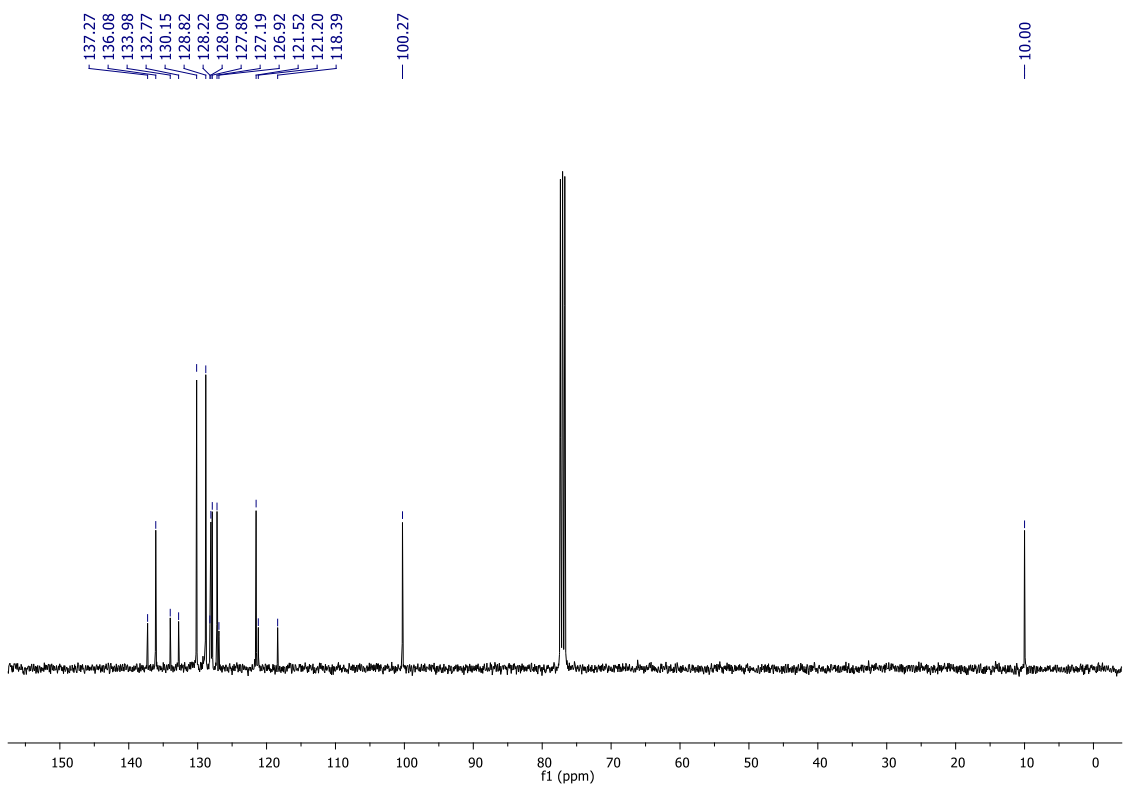
RMN ¹H do composto **24a** (CDCl₃, 400 MHz).



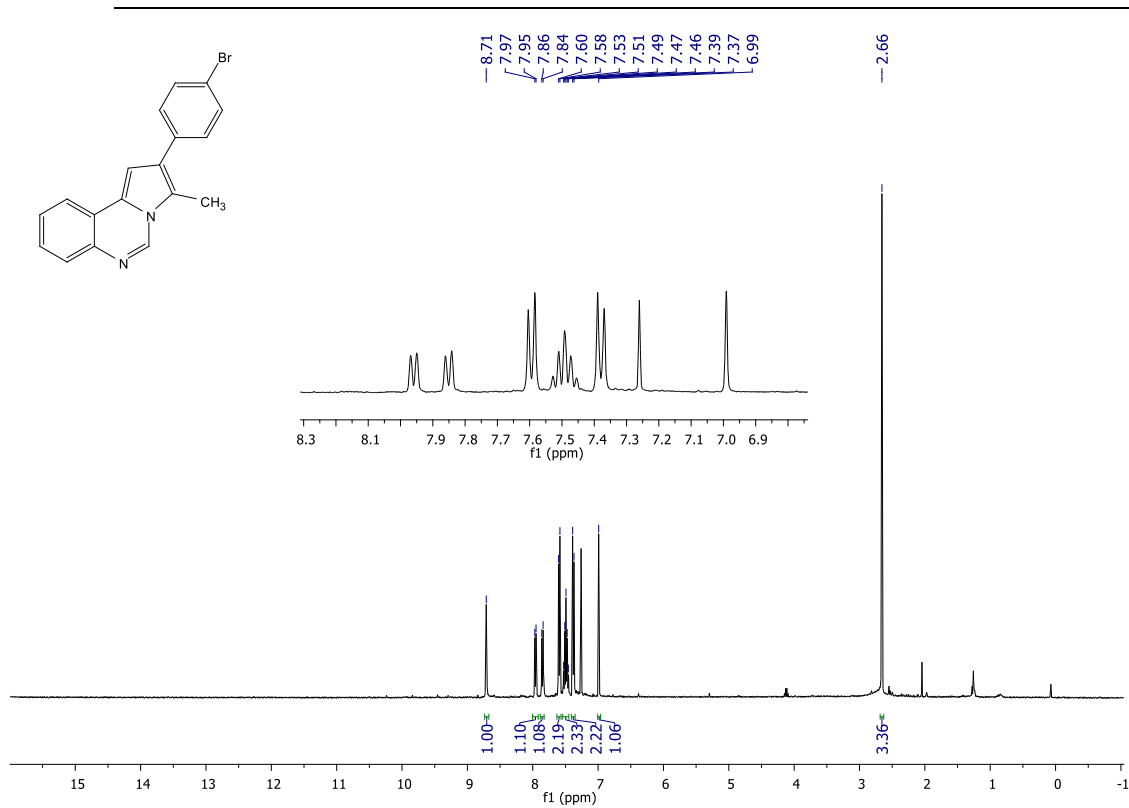
RMN ¹³C do composto **24a** (CDCl₃, 100 MHz).



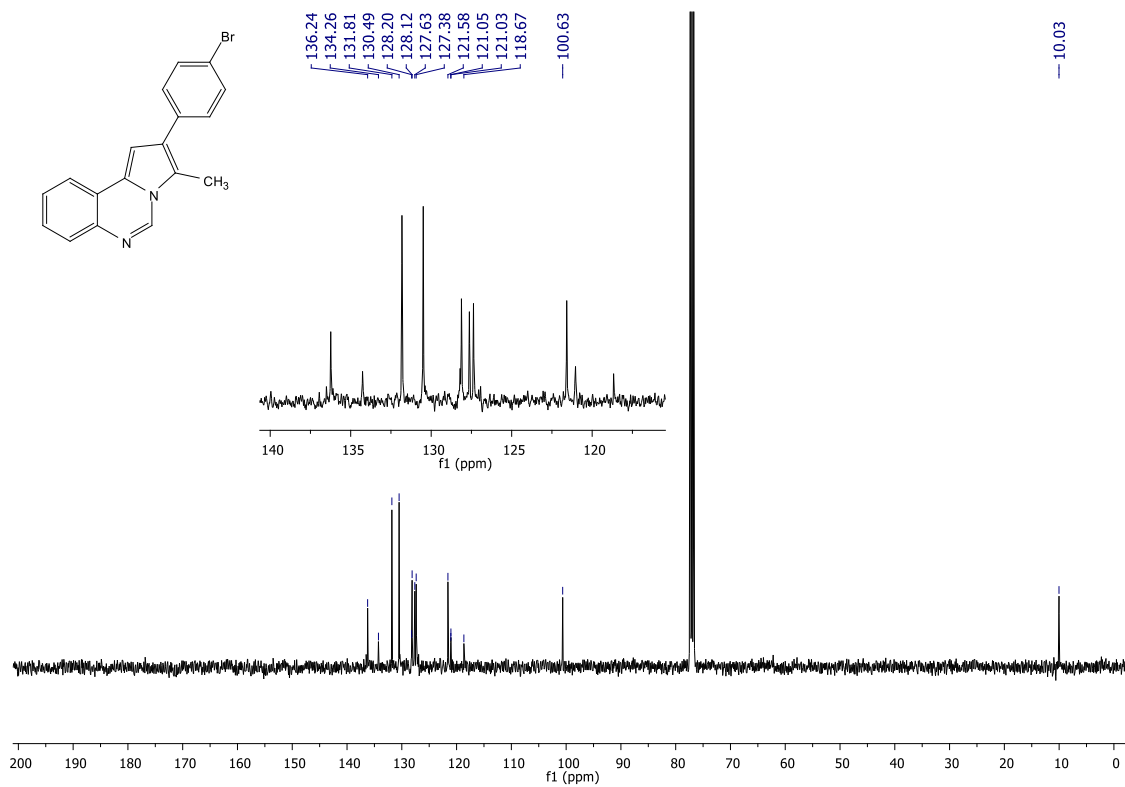
RMN ¹H do composto **24b** (CDCl₃, 400 MHz).



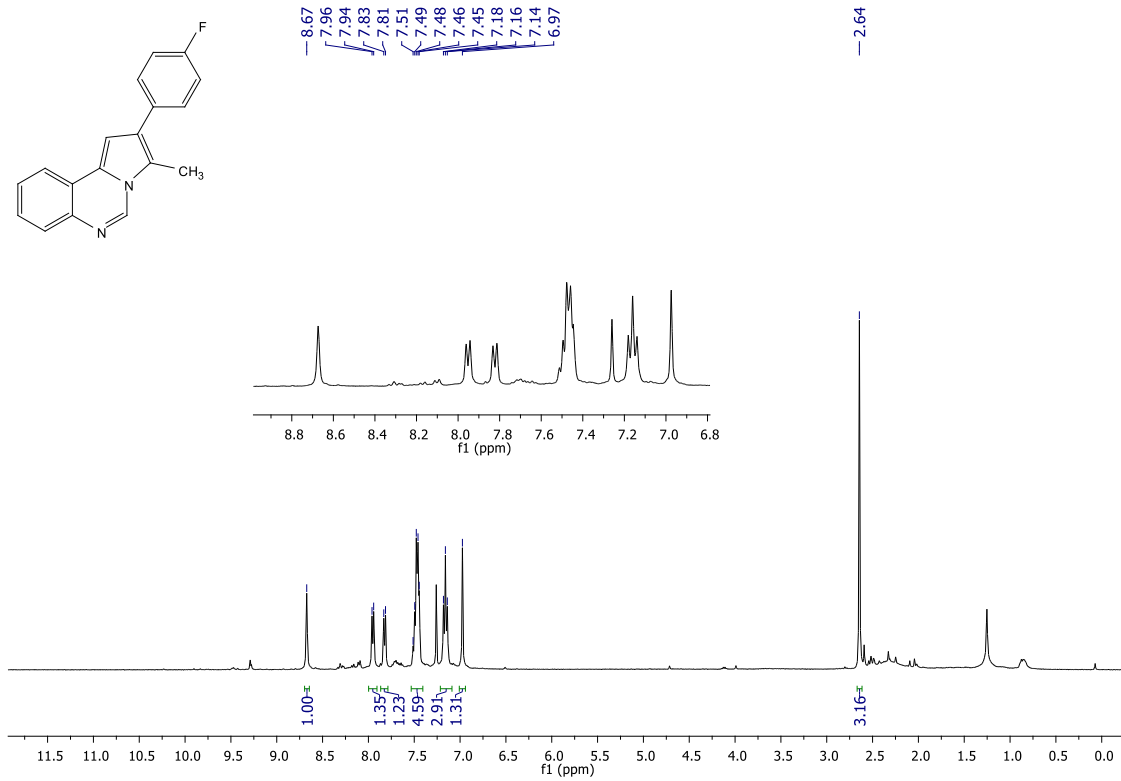
RMN ¹³C do composto **24b** (CDCl₃, 100 MHz).



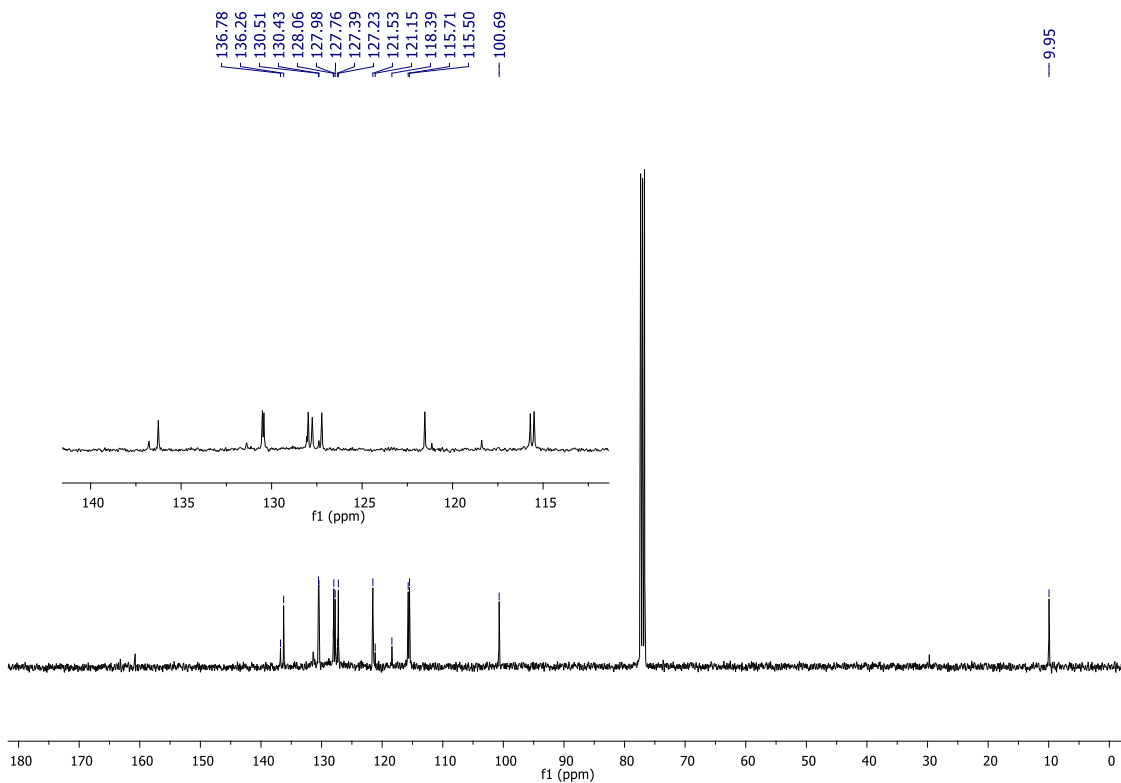
RMN ¹H do composto **24c** (CDCl₃, 400 MHz).



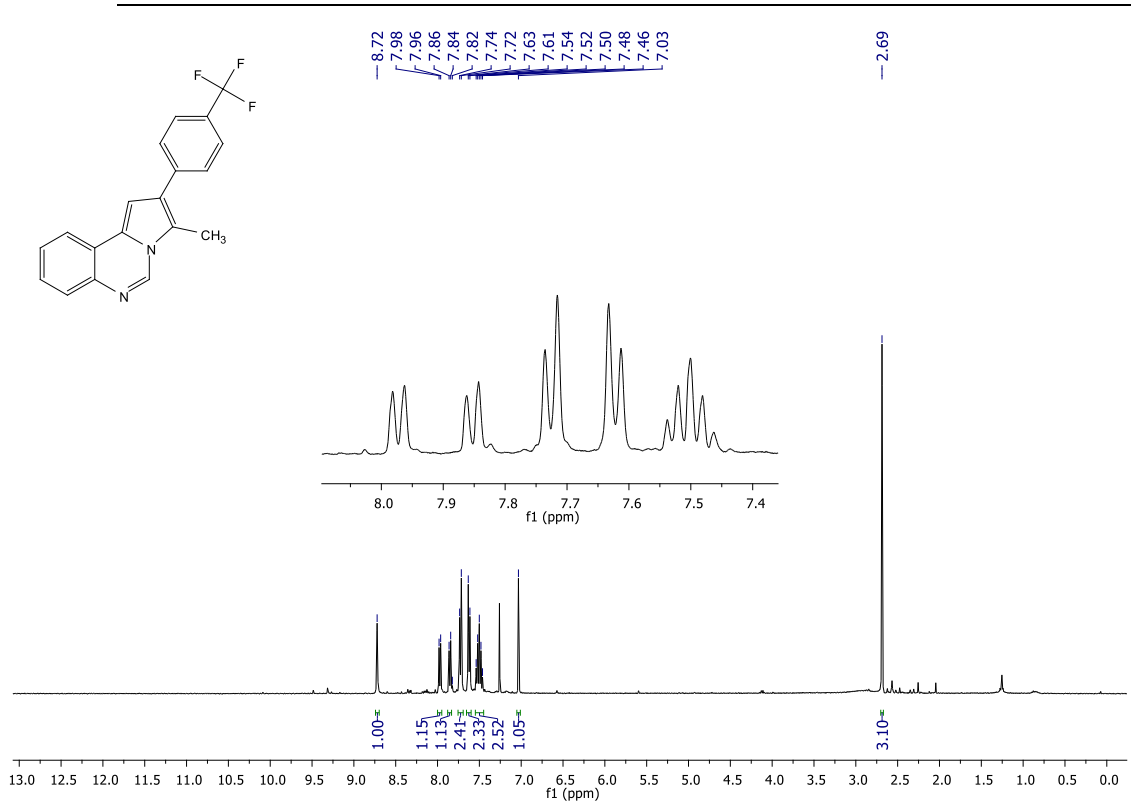
RMN ¹³C do composto **24c** (CDCl₃, 100 MHz).



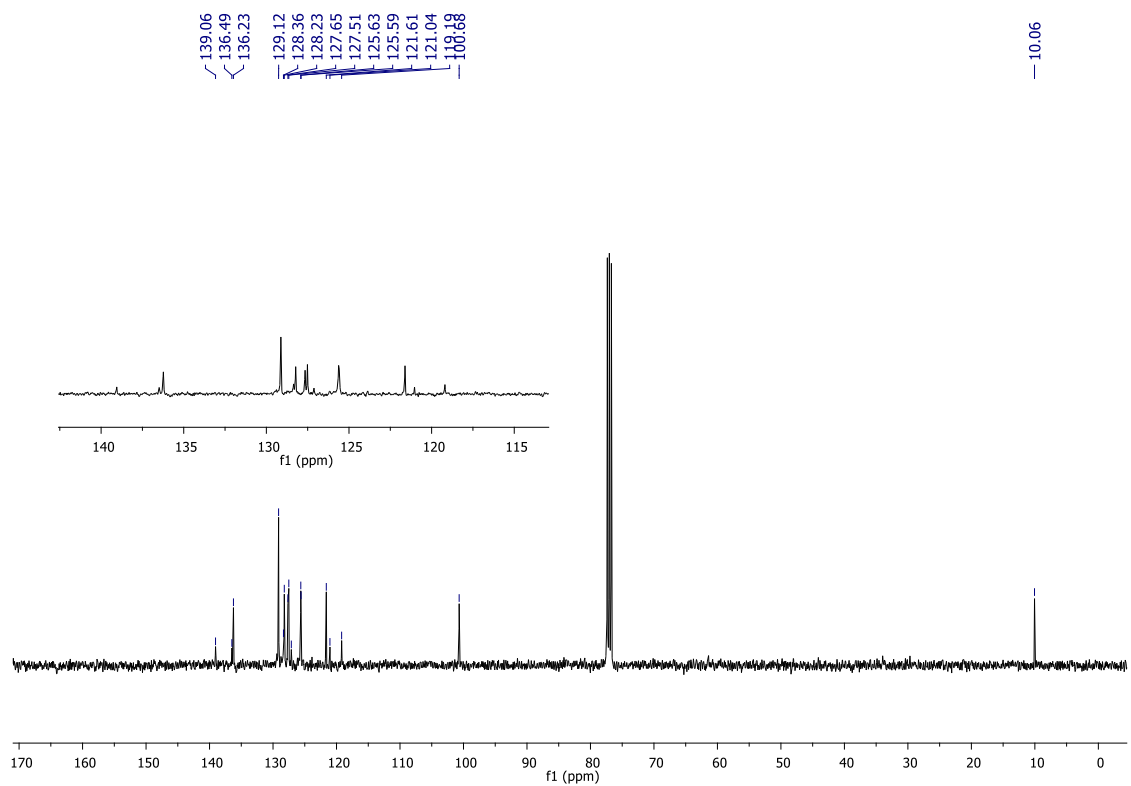
RMN ^1H do composto **24d** (CDCl₃, 400 MHz).



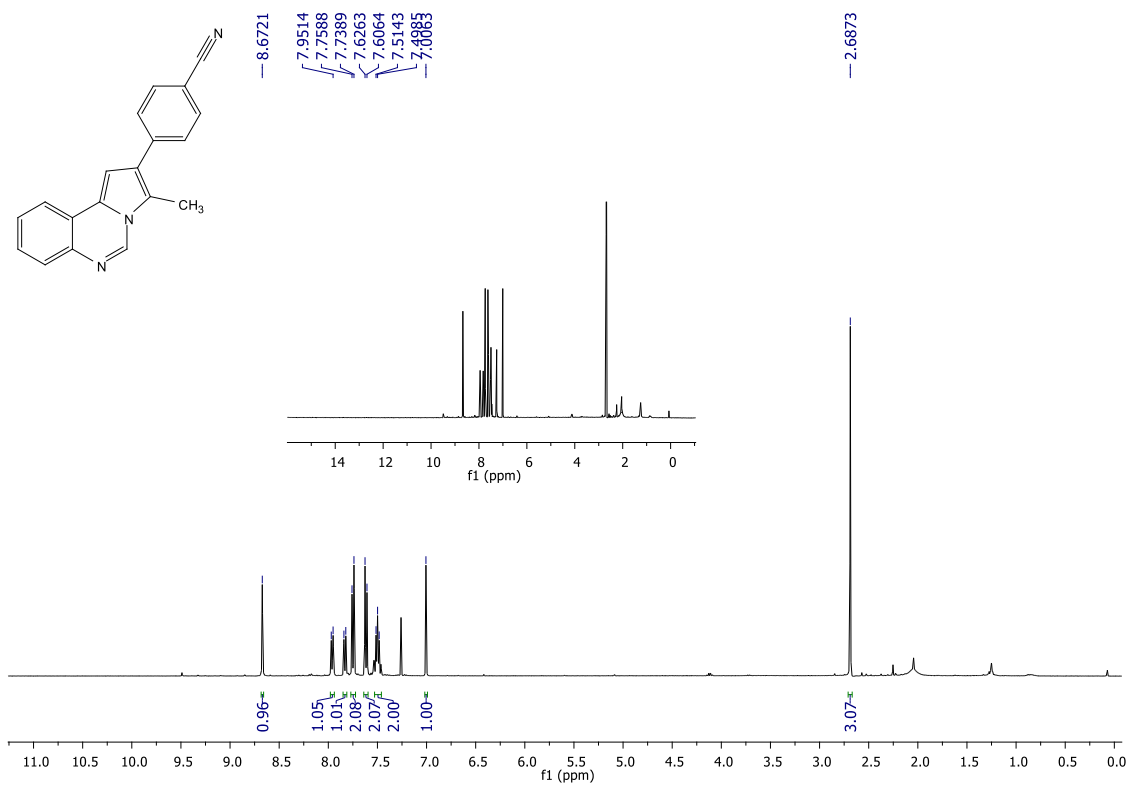
RMN ^{13}C do composto **24d** (CDCl₃, 100 MHz).



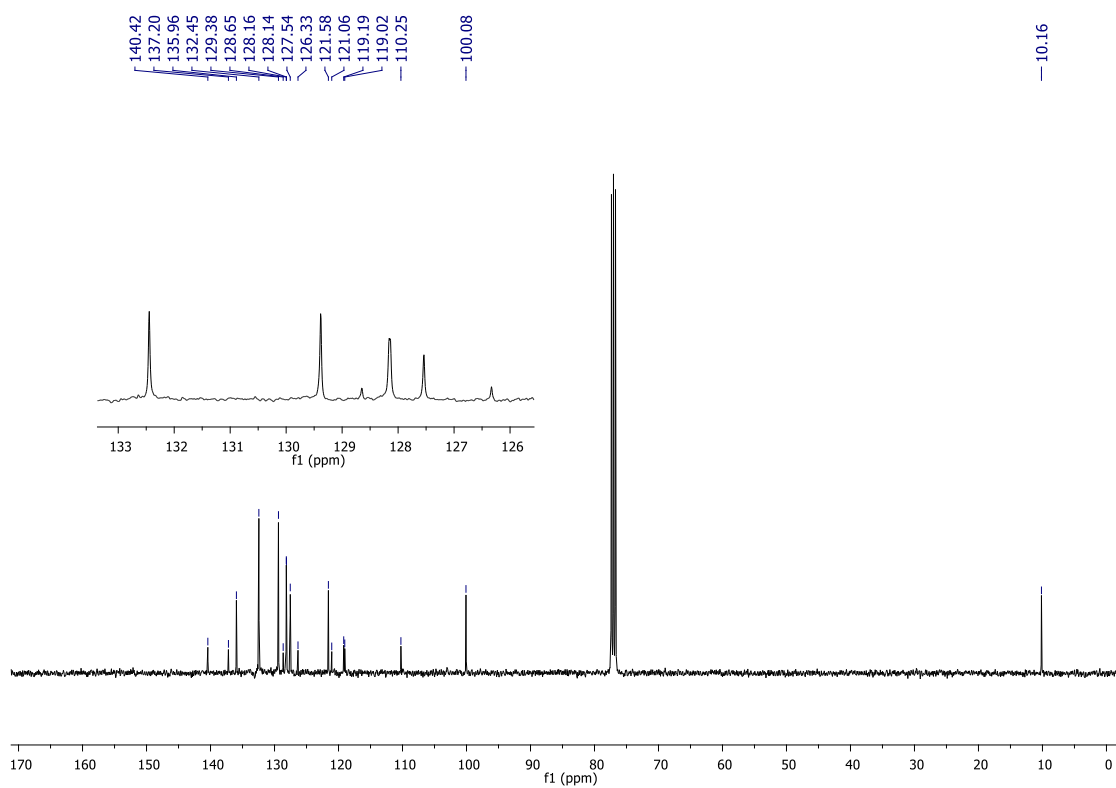
RMN ¹H do composto **24e** (CDCl₃, 400 MHz).



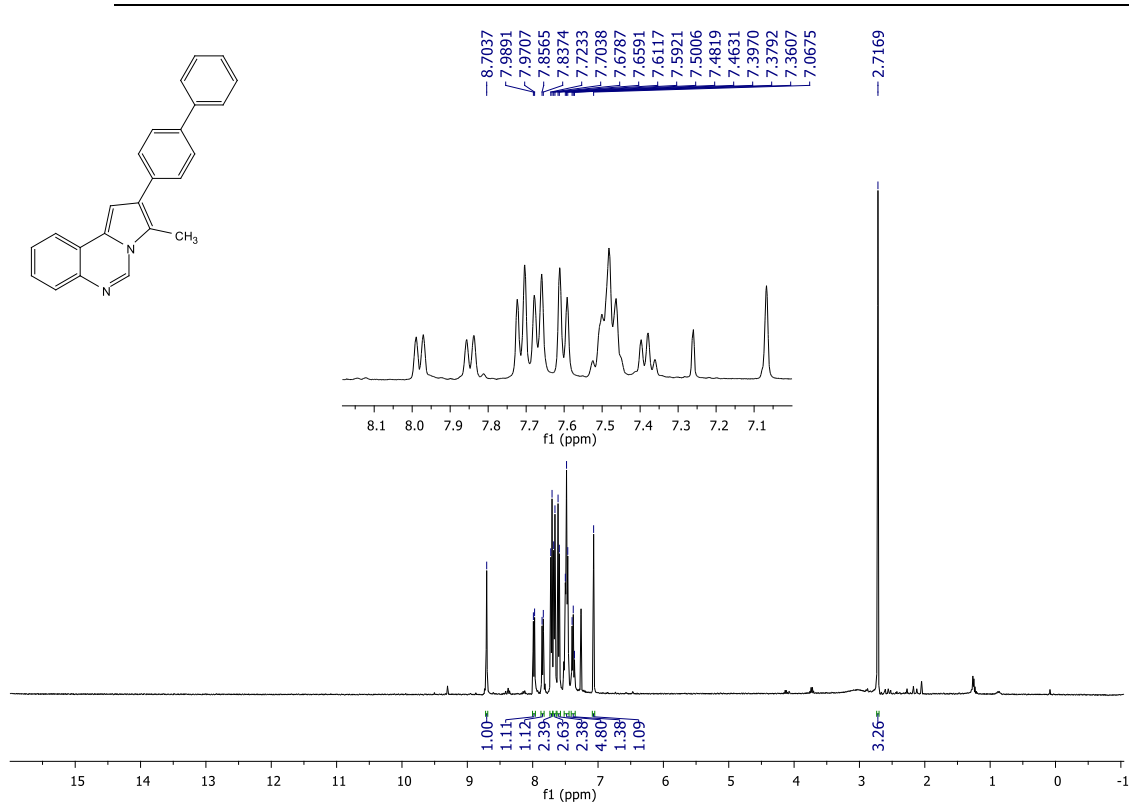
RMN ¹³C do composto **24e** (CDCl₃, 100 MHz).



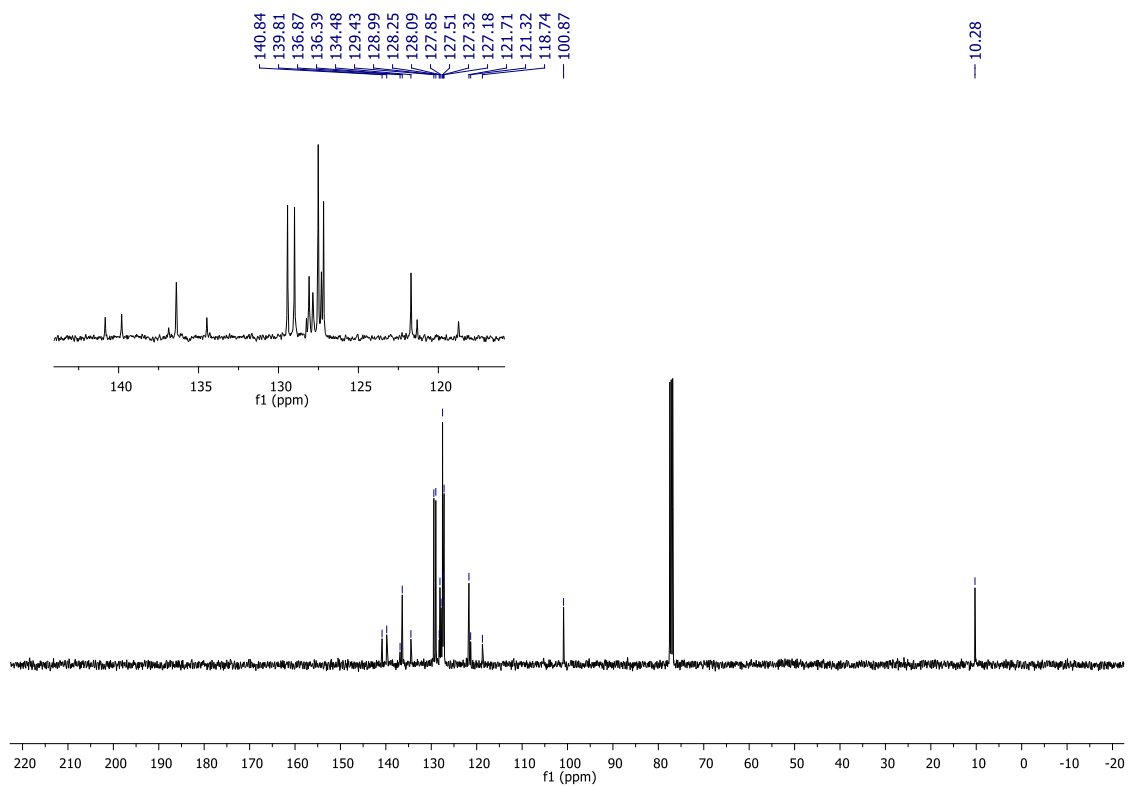
RMN ¹H do composto **24f** (CDCl₃, 400 MHz).



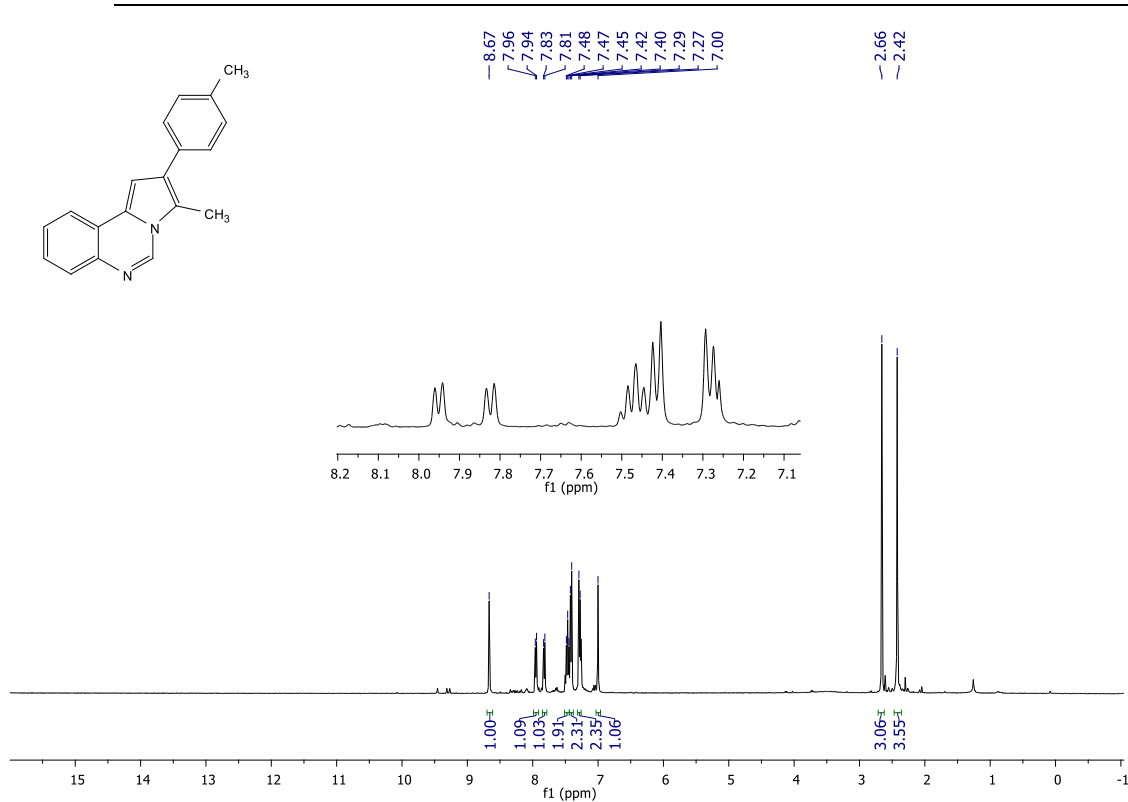
RMN ¹³C do composto **24f** (CDCl₃, 100 MHz).



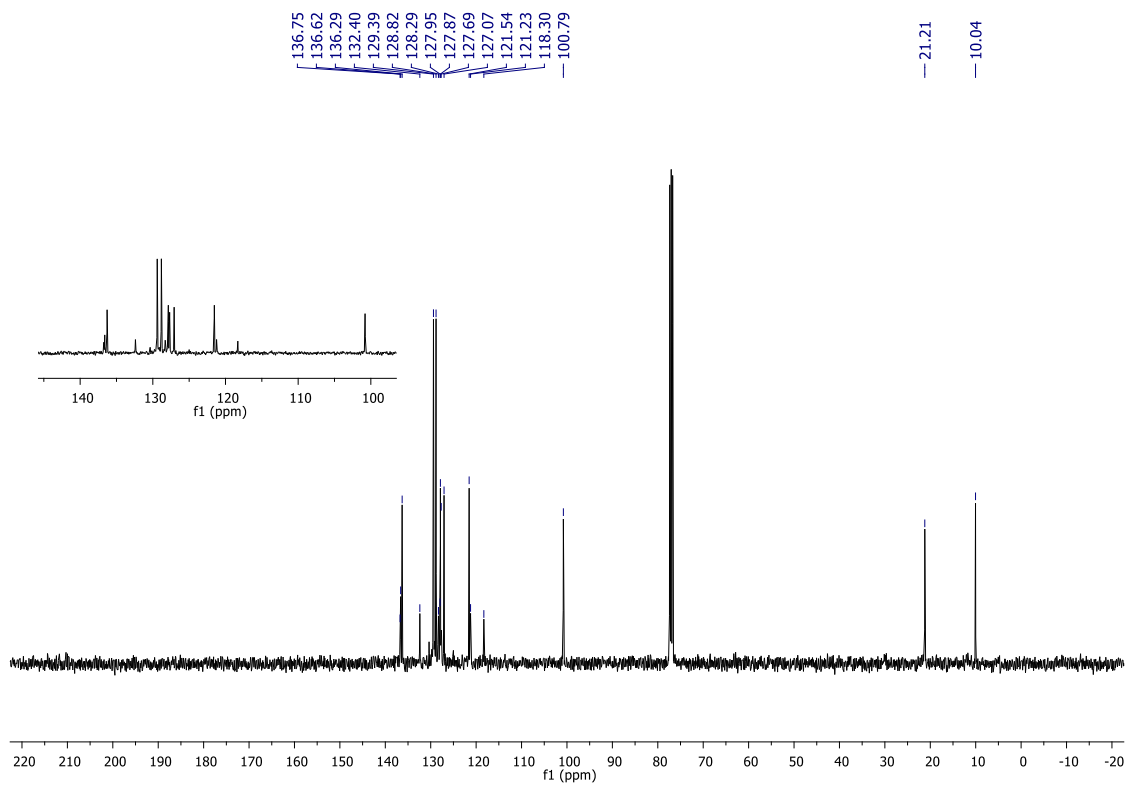
RMN ¹H do composto **24g** (CDCl₃, 400 MHz).



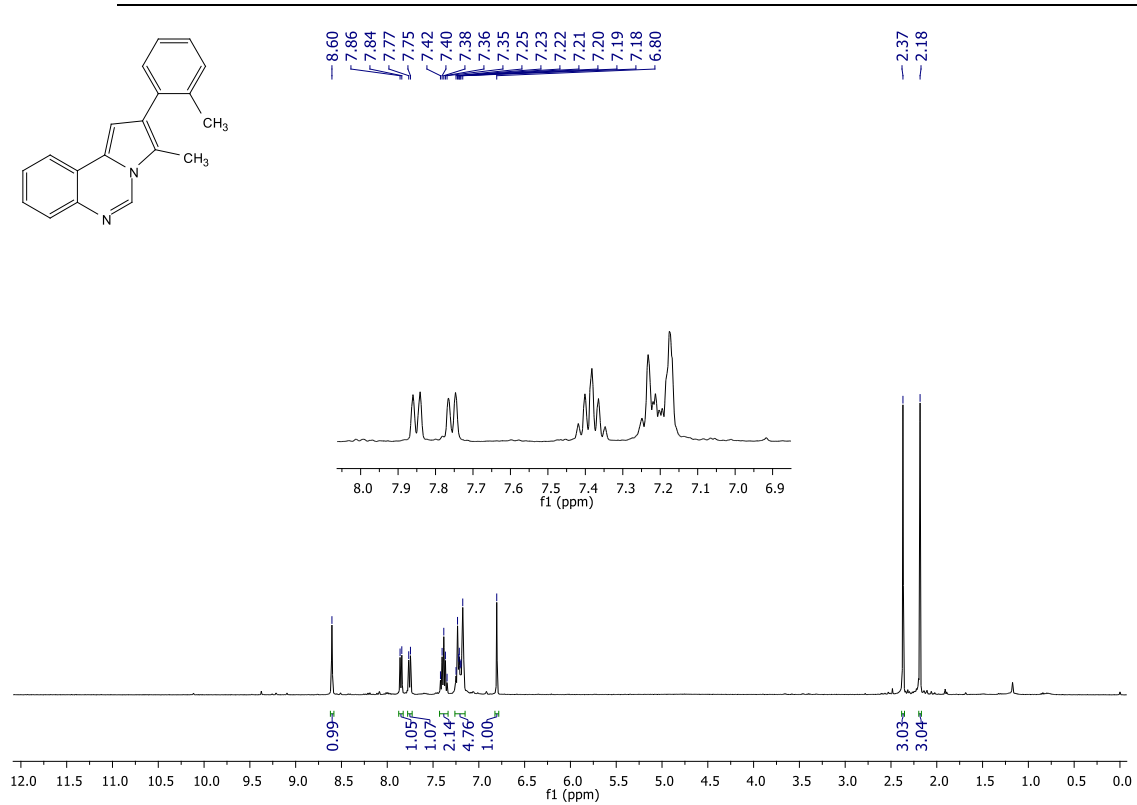
RMN ¹³C do composto **24g** (CDCl₃, 100 MHz).



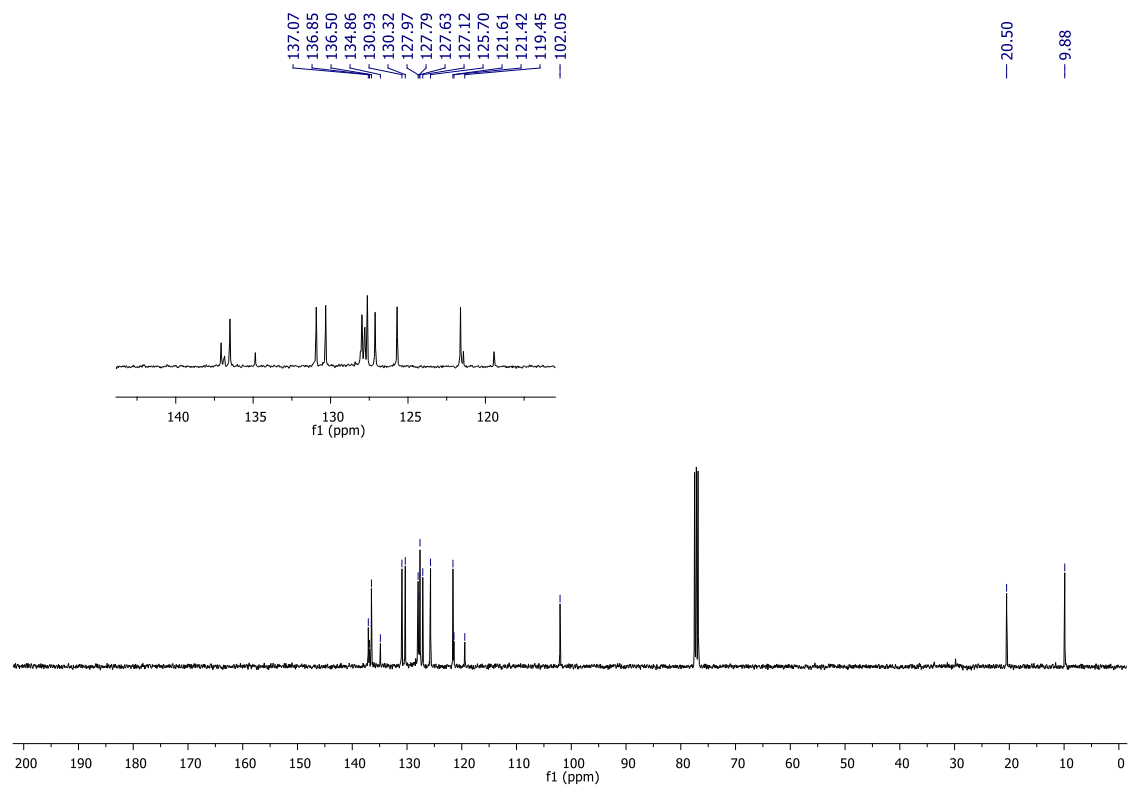
RMN ^1H do composto **24h** (CDCl₃, 400 MHz).



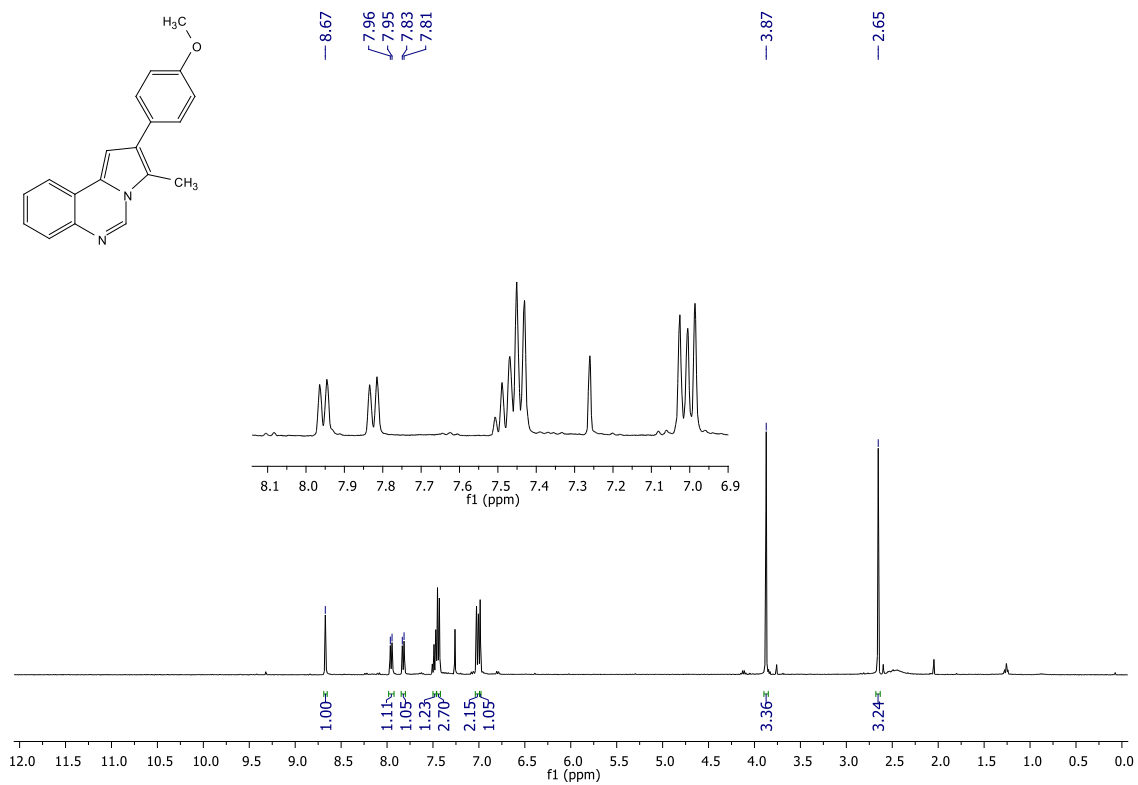
RMN ^{13}C do composto **24h** (CDCl₃, 100 MHz).



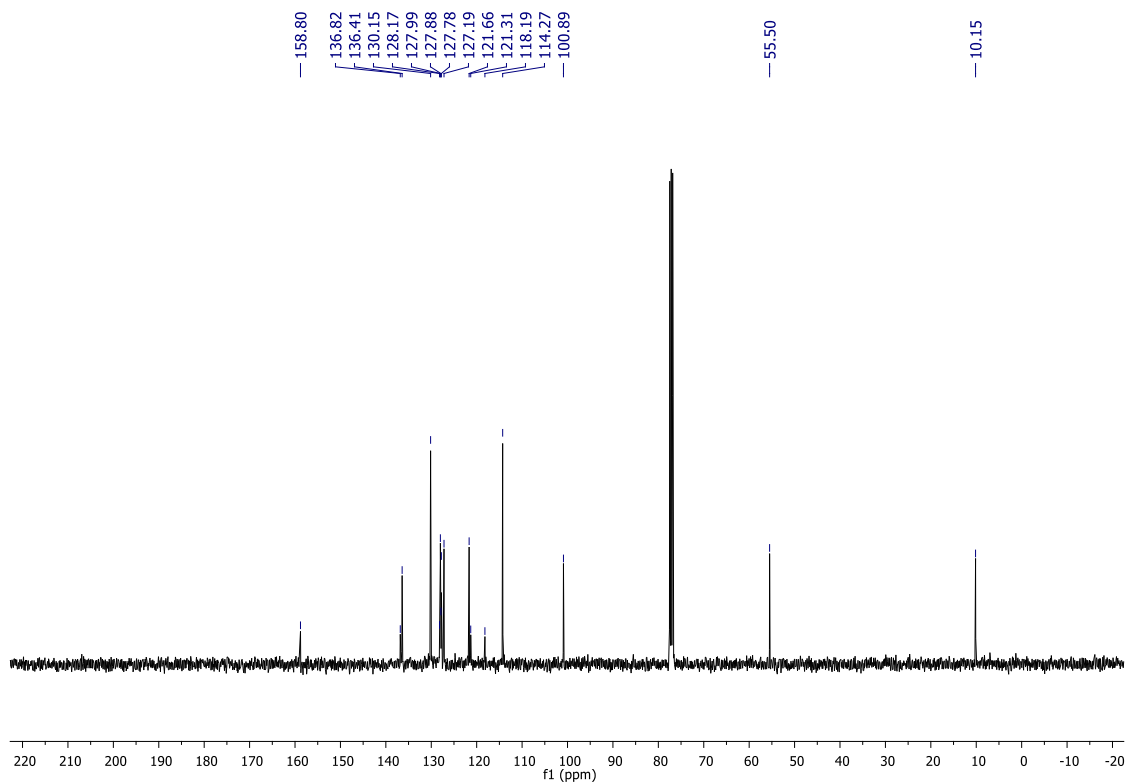
RMN ^1H do composto **24i** (CDCl₃, 400 MHz).



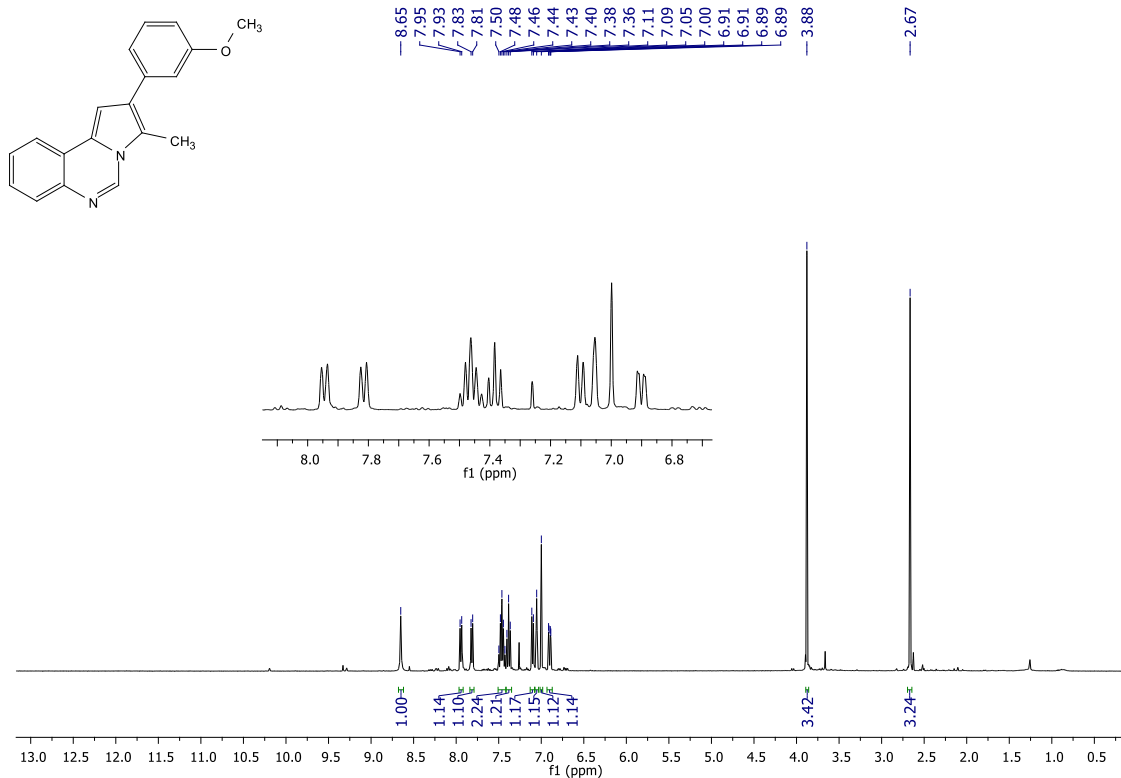
RMN ^{13}C do composto **24i** (CDCl₃, 100 MHz).



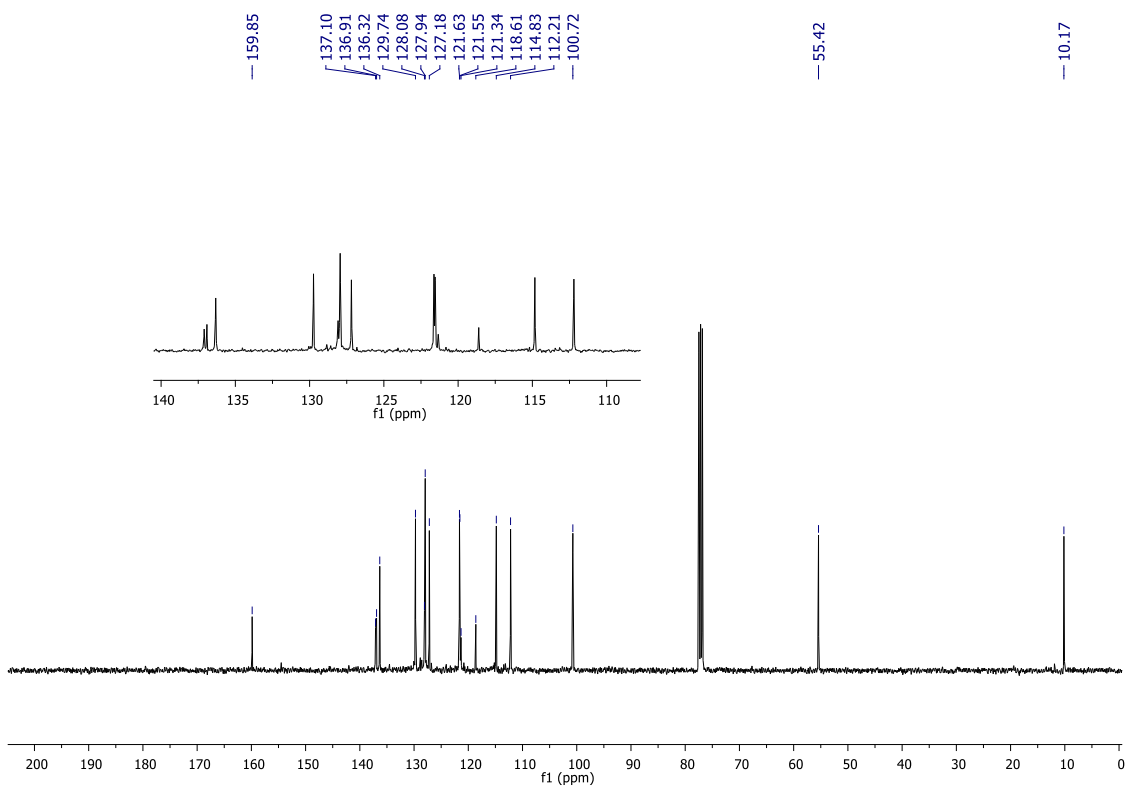
RMN ¹H do composto **24j** (CDCl₃, 400 MHz).



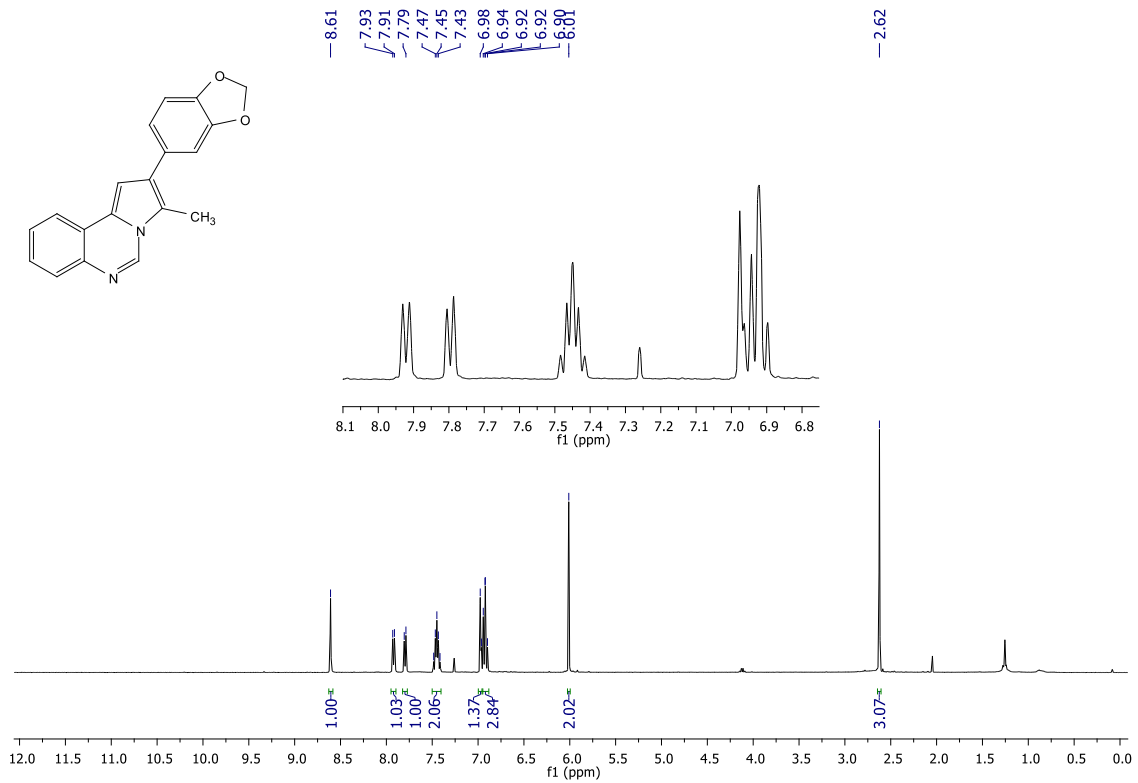
RMN ¹³C do composto **24j** (CDCl₃, 100 MHz).



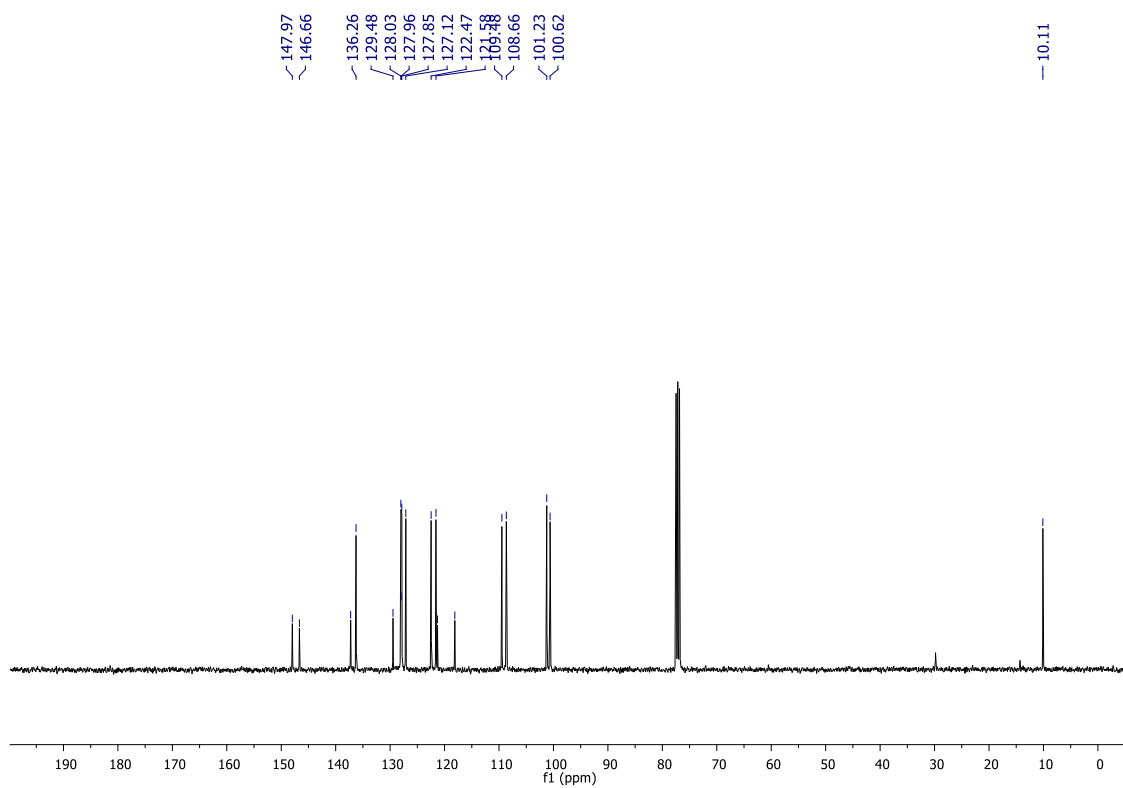
RMN ¹H do composto **24k** (CDCl₃, 400 MHz).



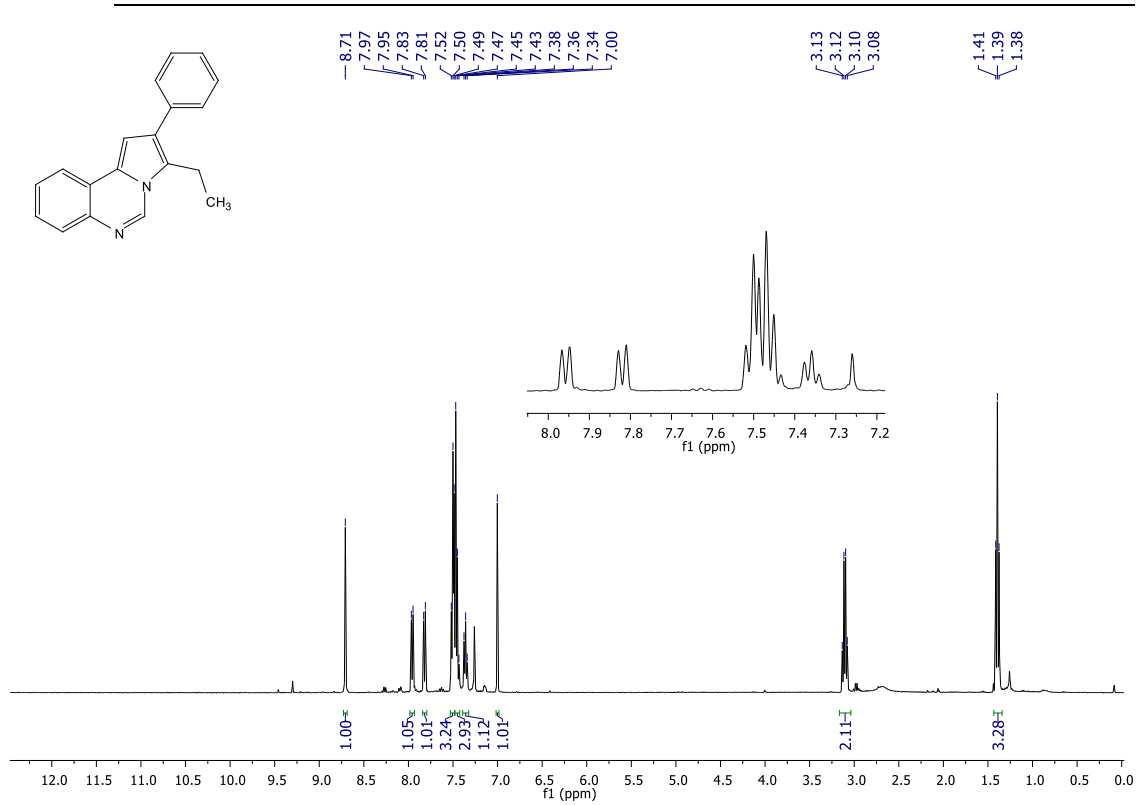
RMN ¹³C do composto **24k** (CDCl₃, 100 MHz).



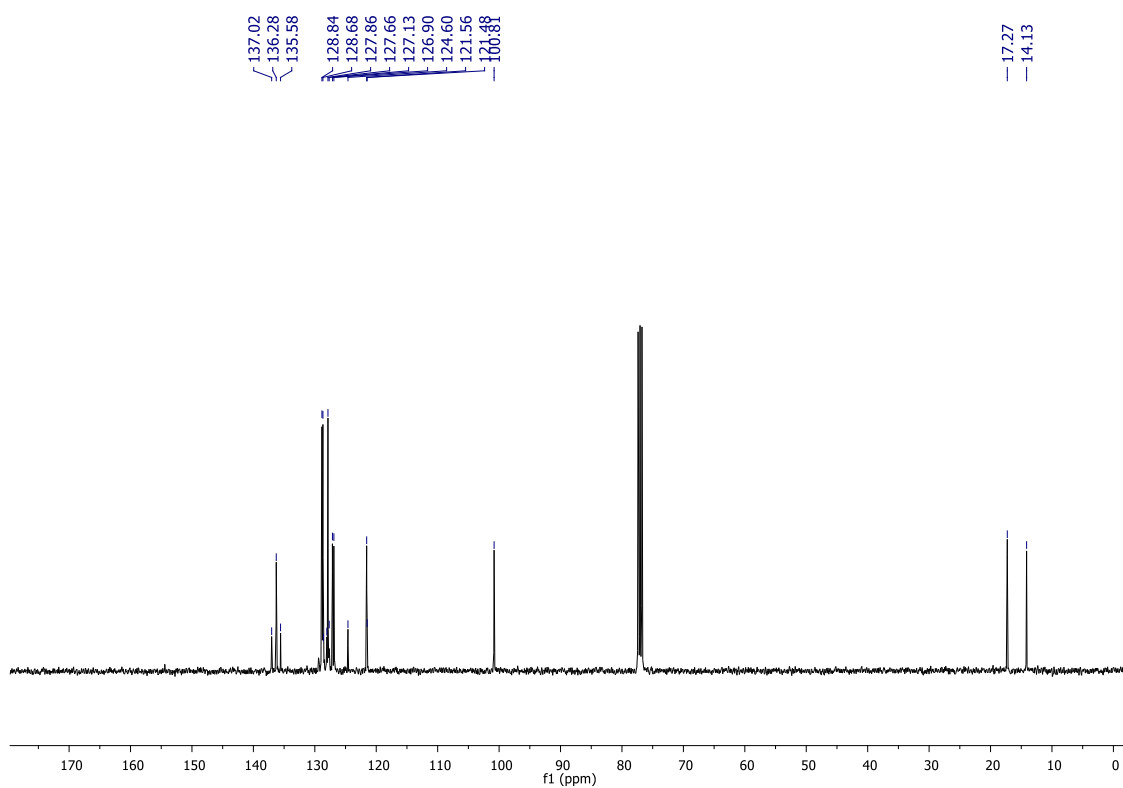
RMN ¹H do composto **24I** (CDCl₃, 400 MHz).



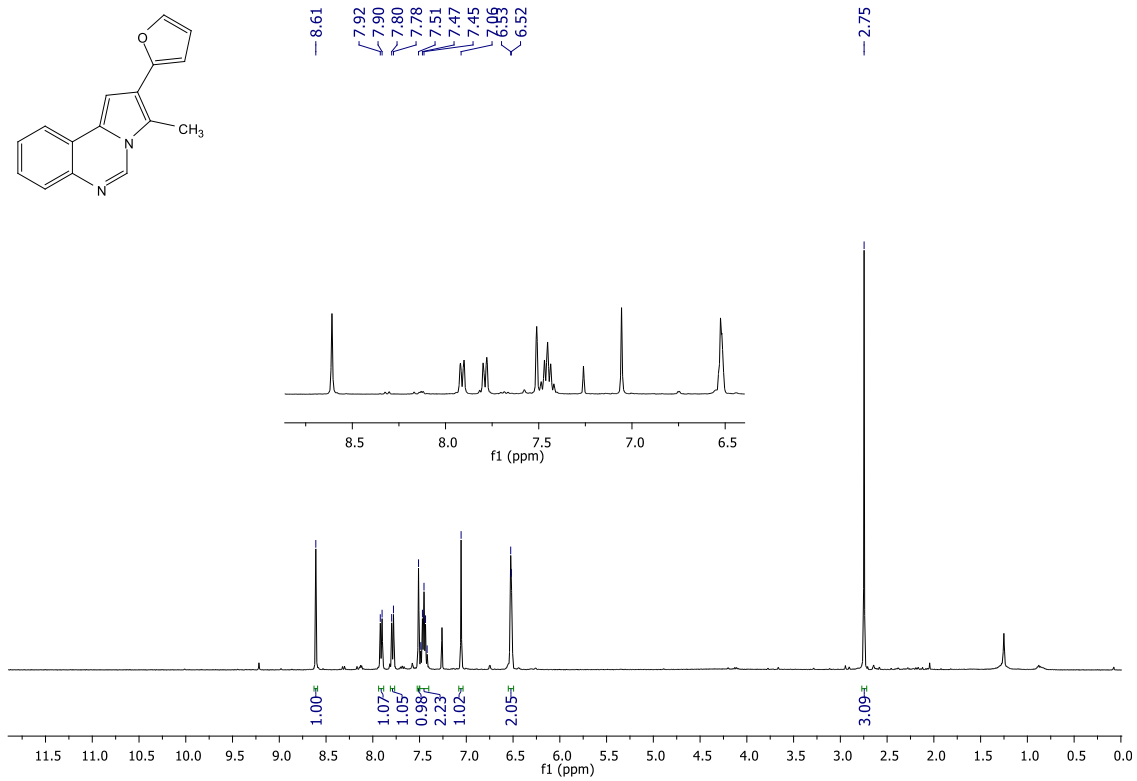
RMN ¹³C do composto **24I** (CDCl₃, 100 MHz).



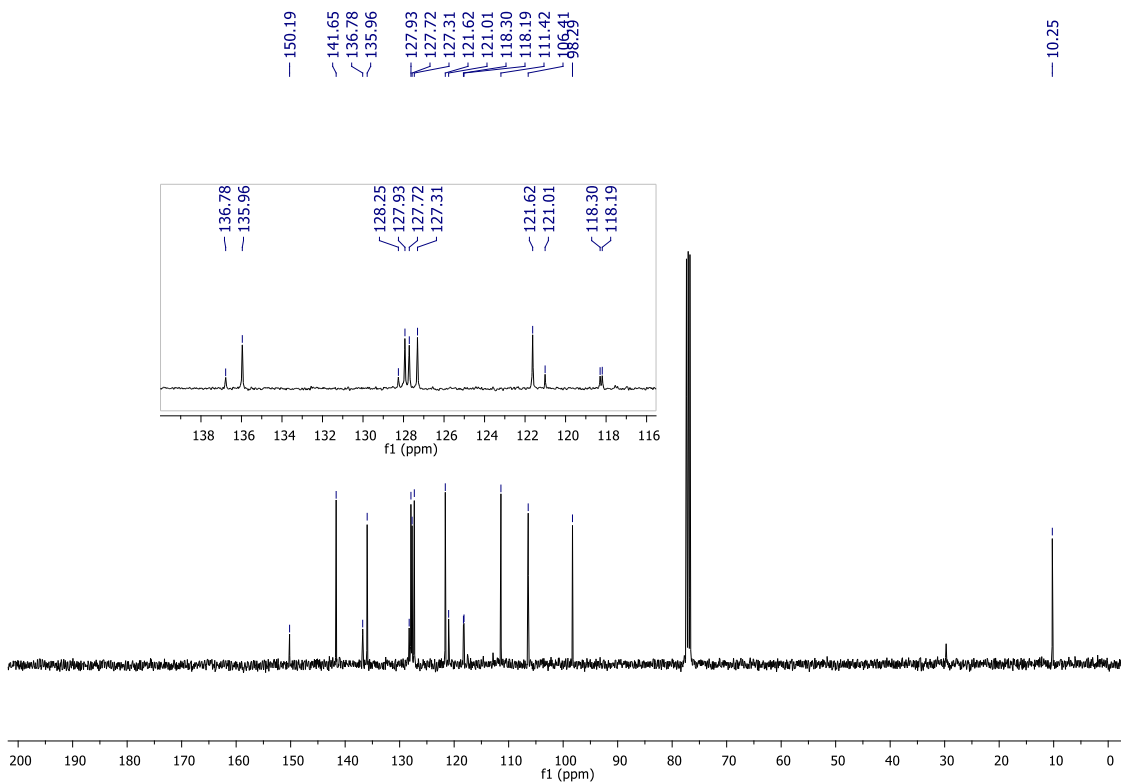
RMN ¹H do composto **24m** (CDCl₃, 400 MHz).



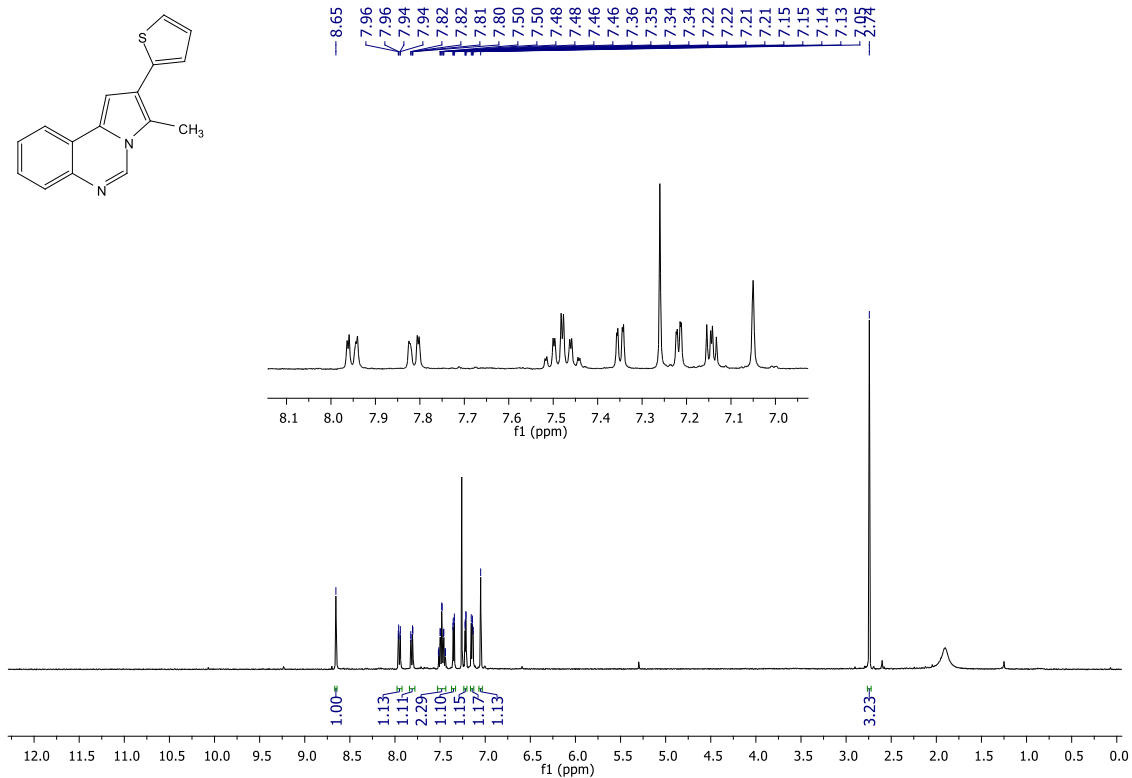
RMN ¹³C do composto **24m** (CDCl₃, 100 MHz).



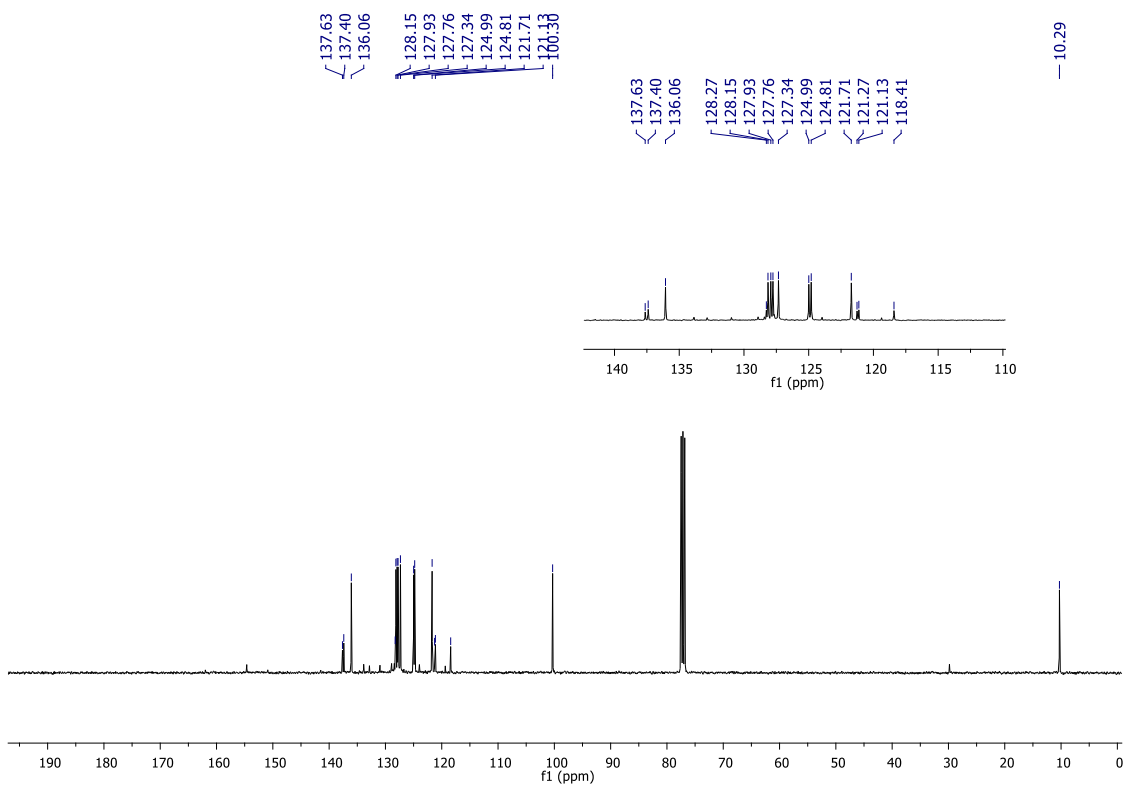
RMN ¹H do composto **24n** (CDCl₃, 400 MHz).



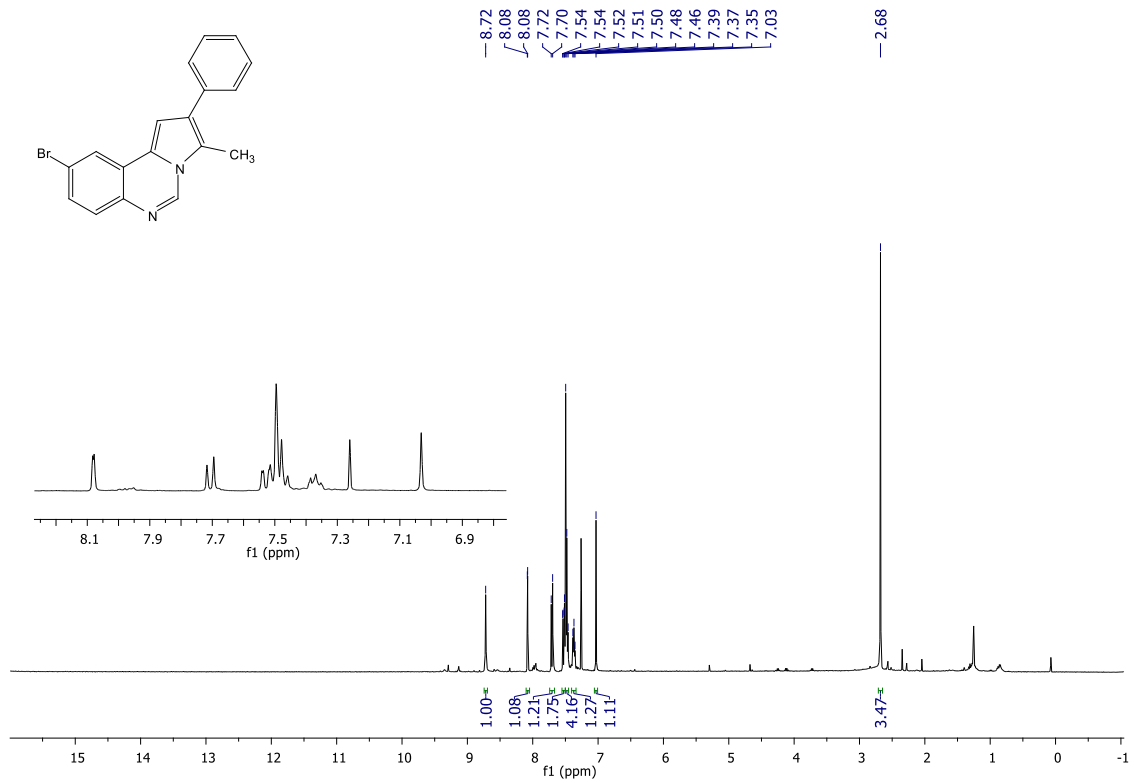
RMN ¹³C do composto **24n** (CDCl₃, 100 MHz).



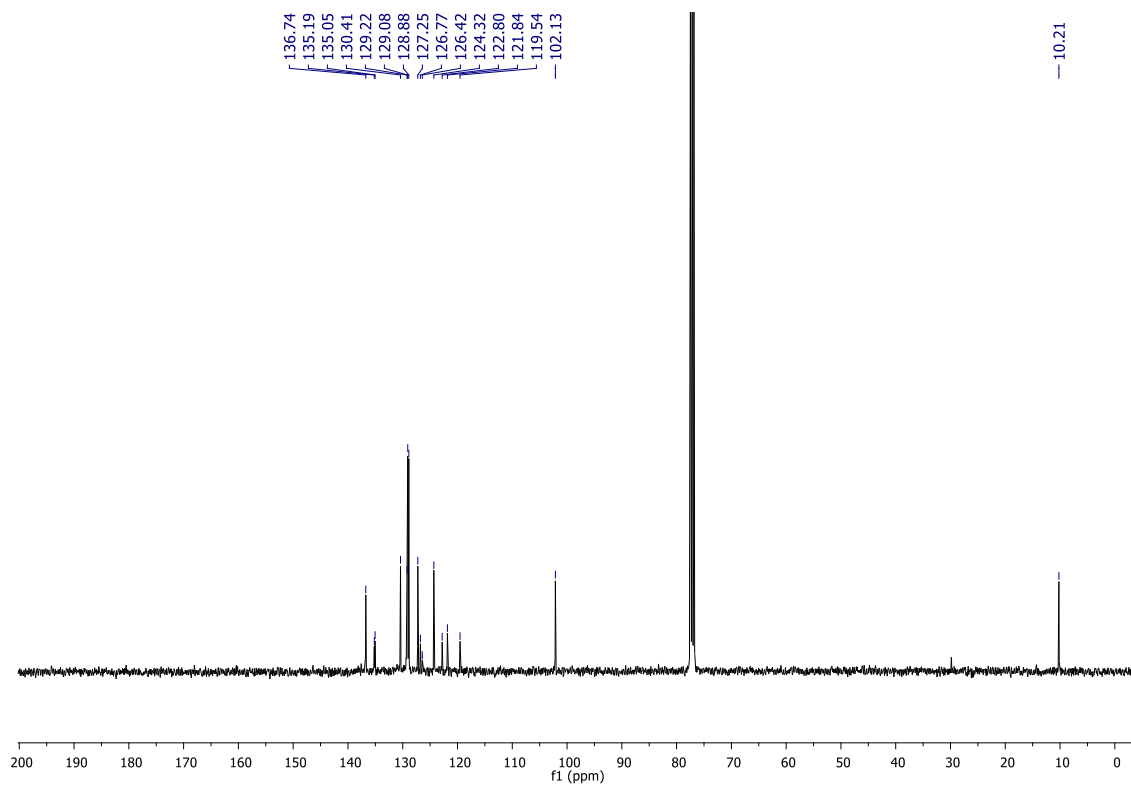
RMN ¹H do composto **24o** (CDCl₃, 400 MHz).



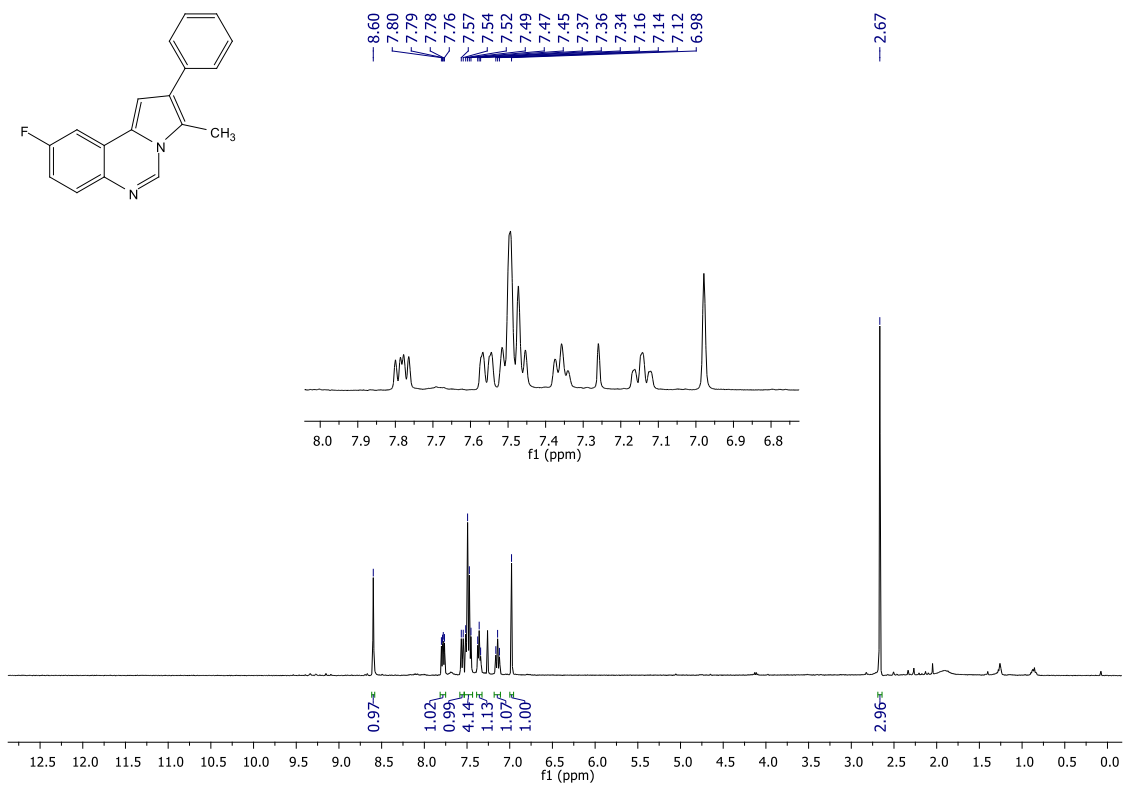
RMN ¹³C do composto **24o** (CDCl₃, 100 MHz).



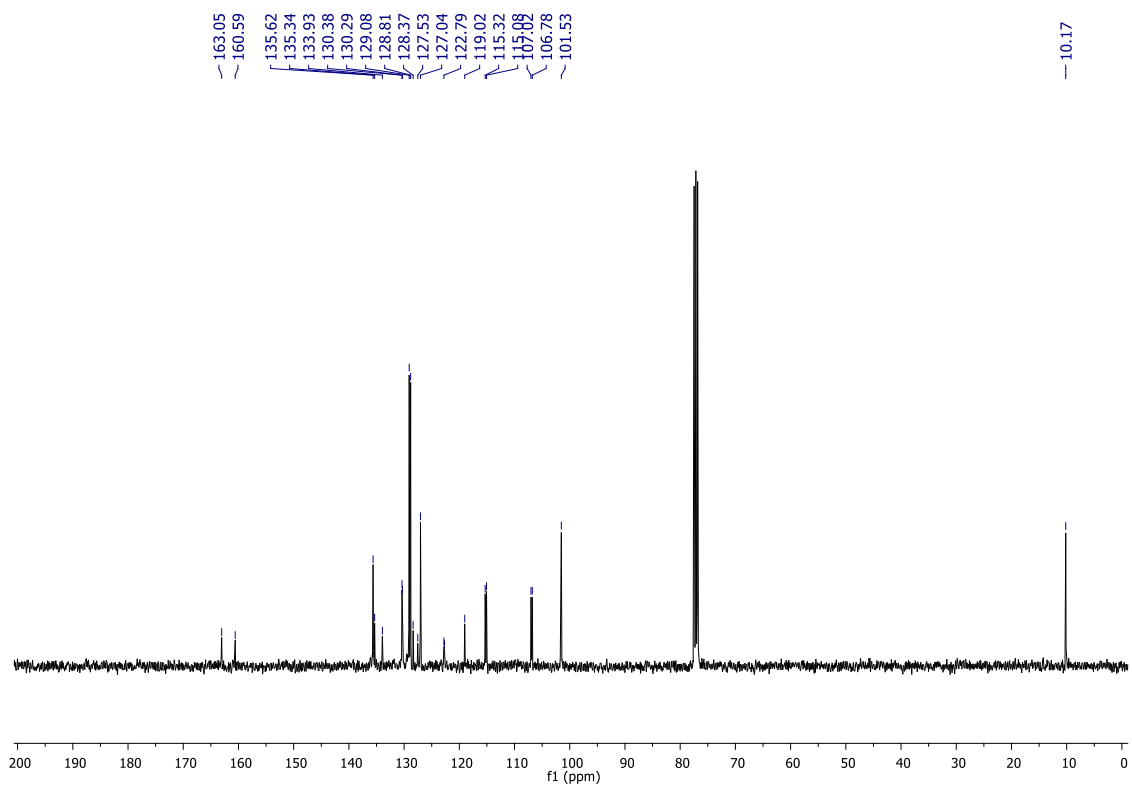
RMN ¹H do composto **24p** (CDCl₃, 400 MHz).



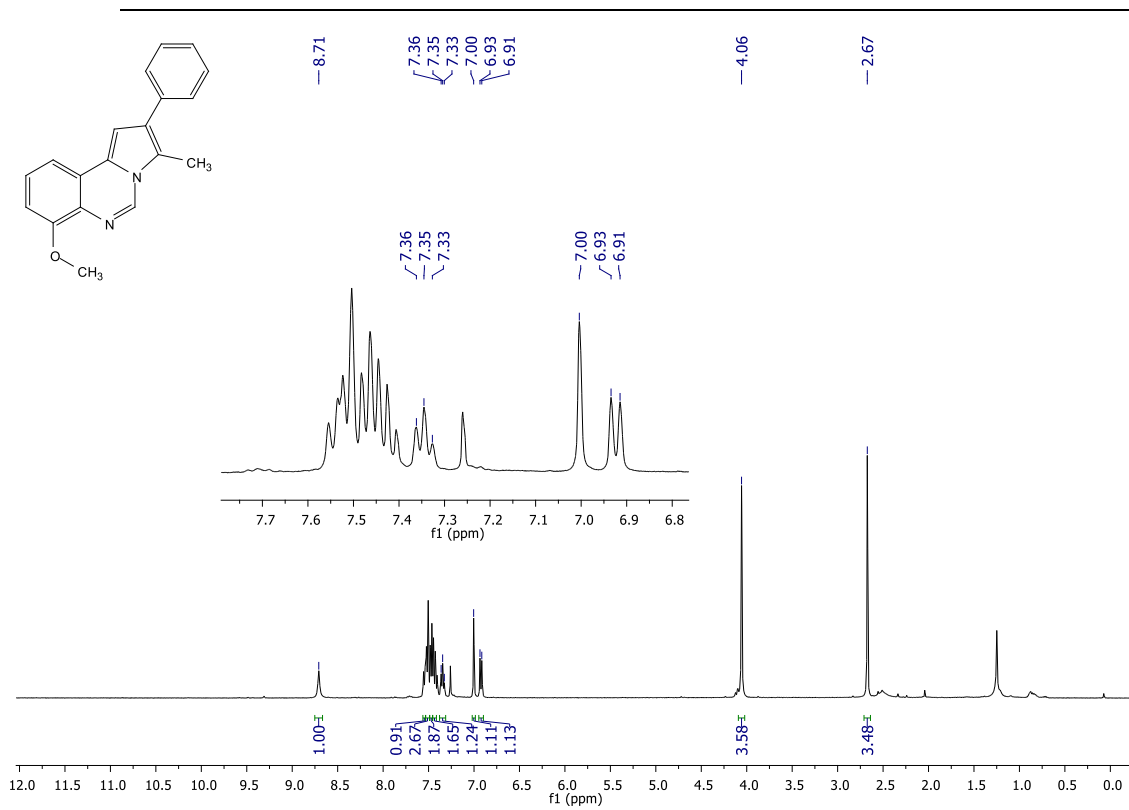
RMN ¹³C do composto **24p** (CDCl₃, 100 MHz).



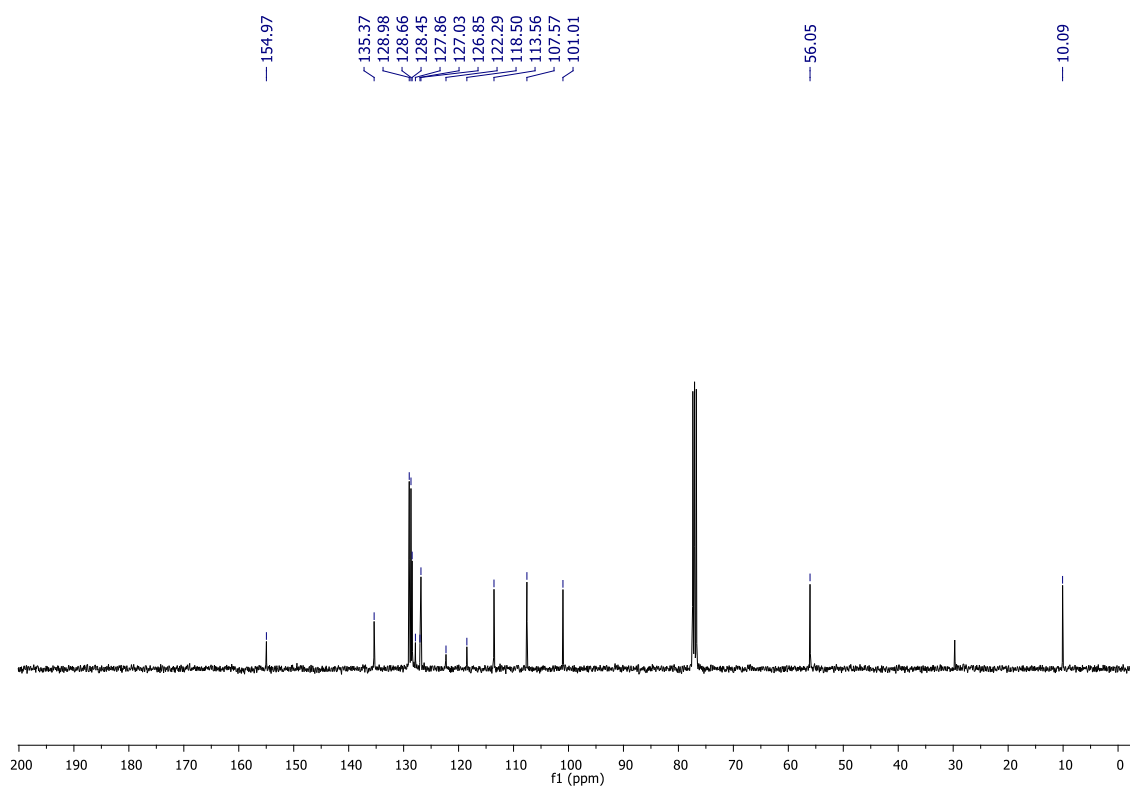
RMN ¹H do composto **24q** (CDCl₃, 400 MHz).



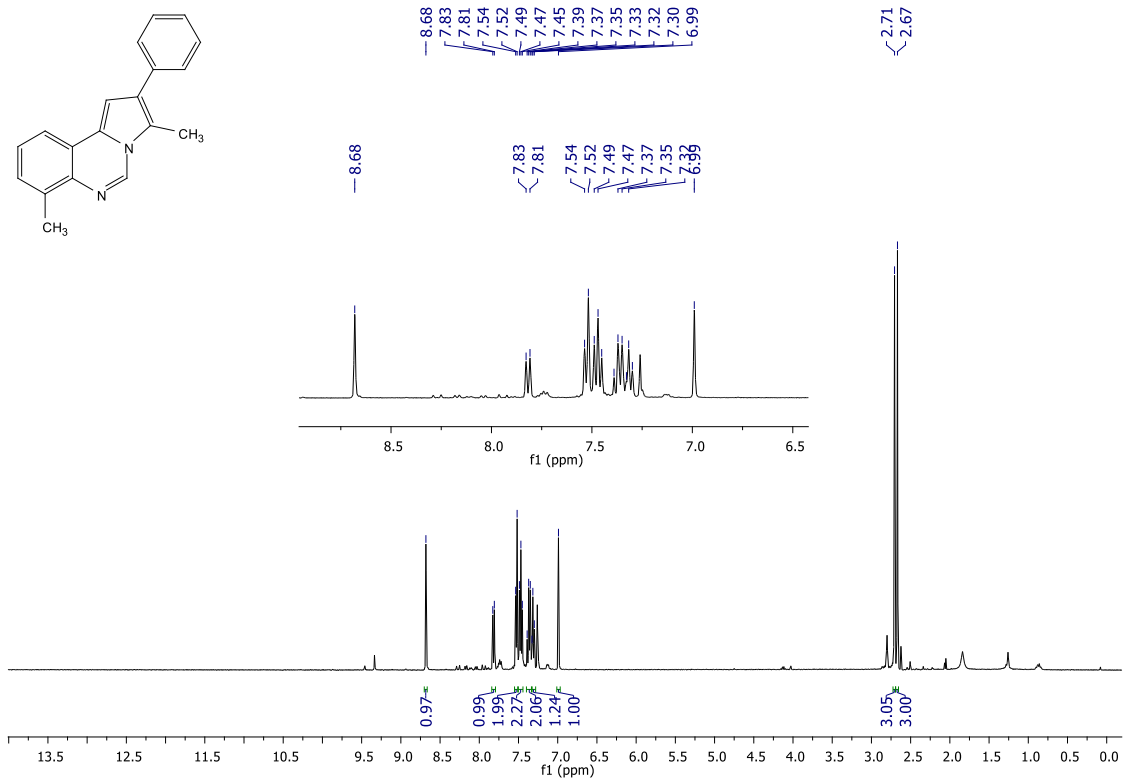
RMN ¹³C do composto **24q** (CDCl₃, 100 MHz).



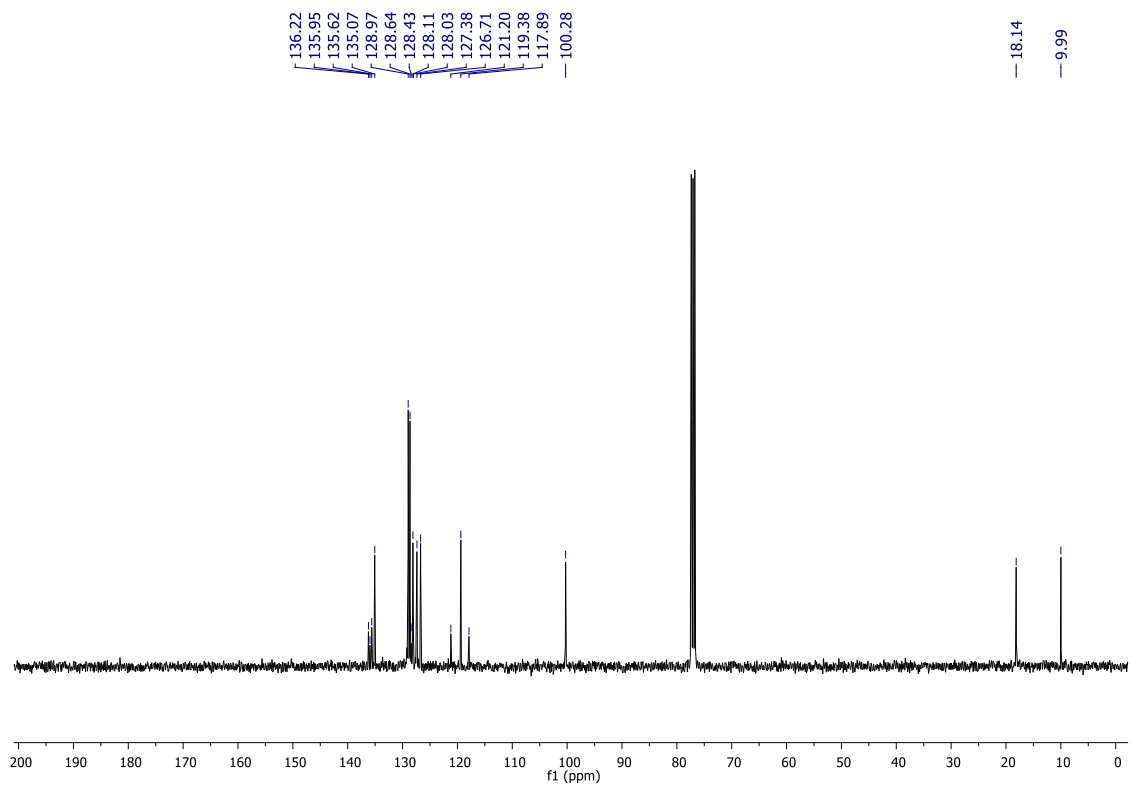
RMN ¹H do composto **24r** (CDCl₃, 400 MHz).



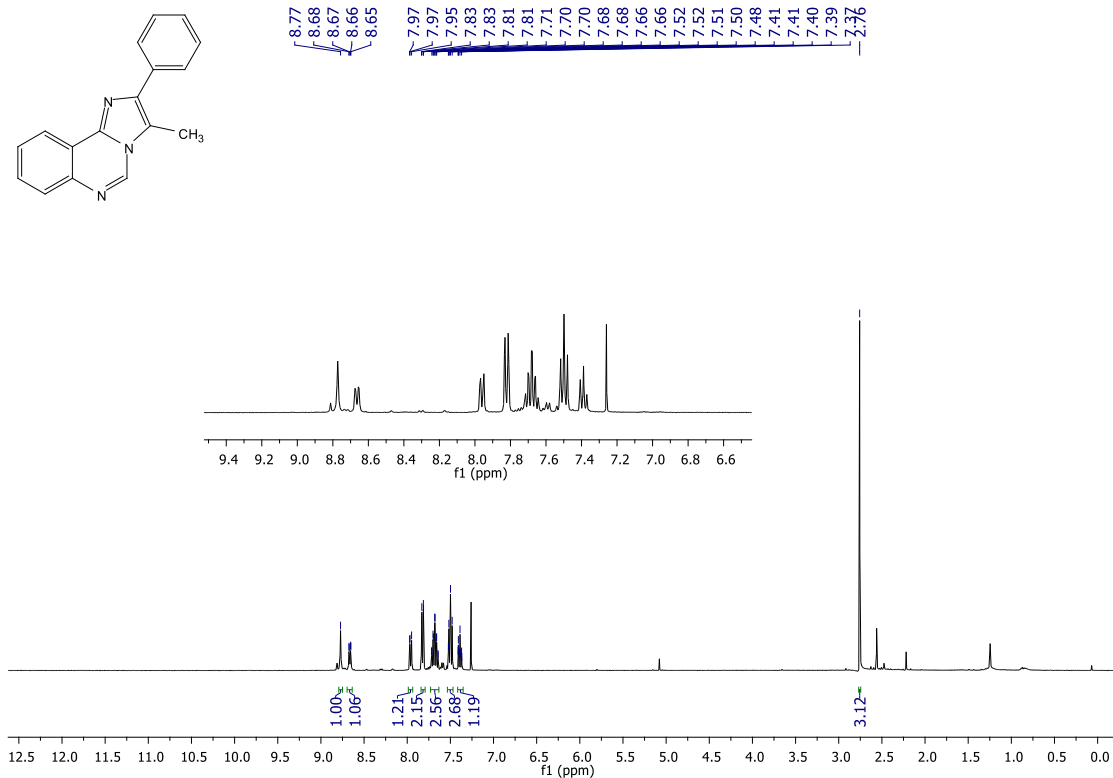
RMN ¹³C do composto **24r** (CDCl₃, 100 MHz).



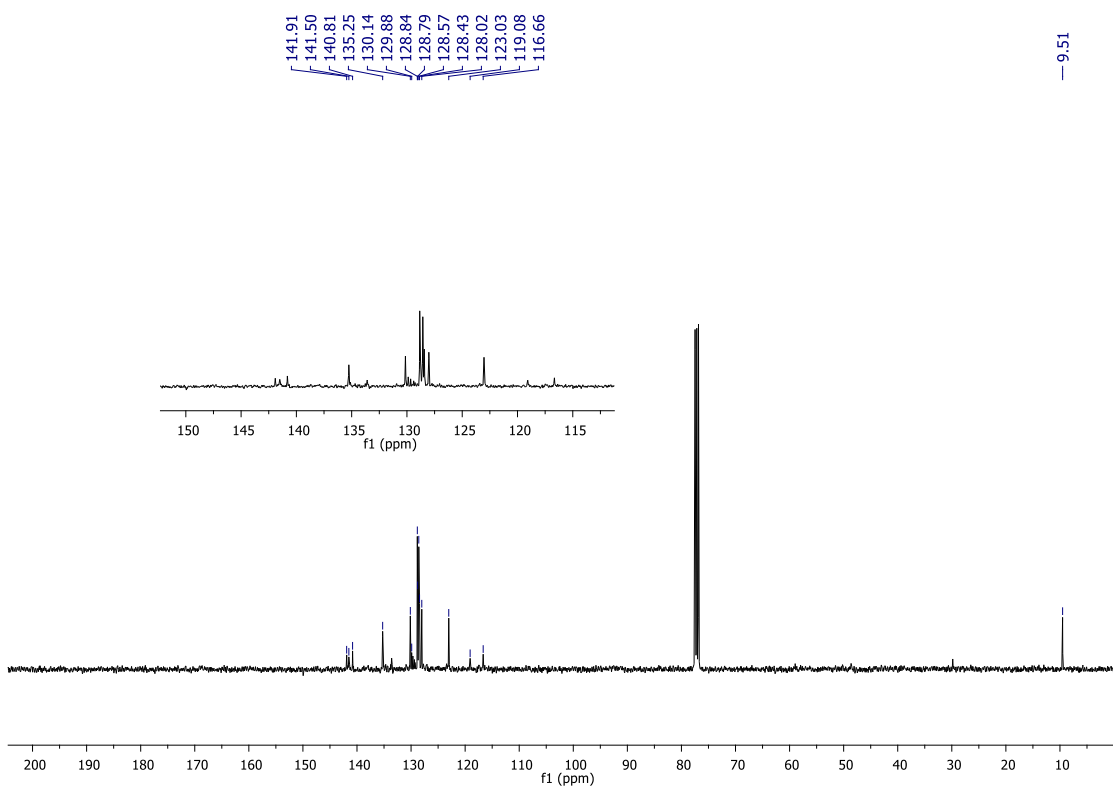
RMN ¹H do composto **24s** (CDCl₃, 400 MHz).



RMN ¹³C do composto **24s** (CDCl₃, 100 MHz).

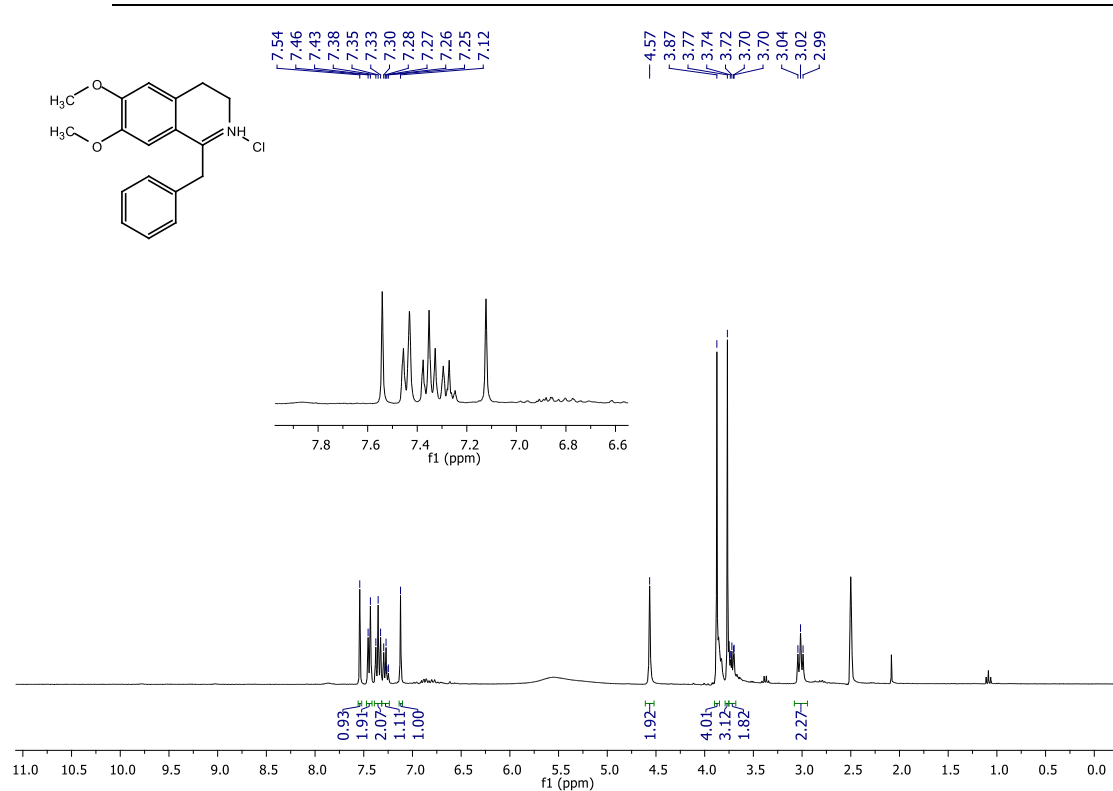


RMN ¹H do composto **25** (CDCl₃, 400 MHz).

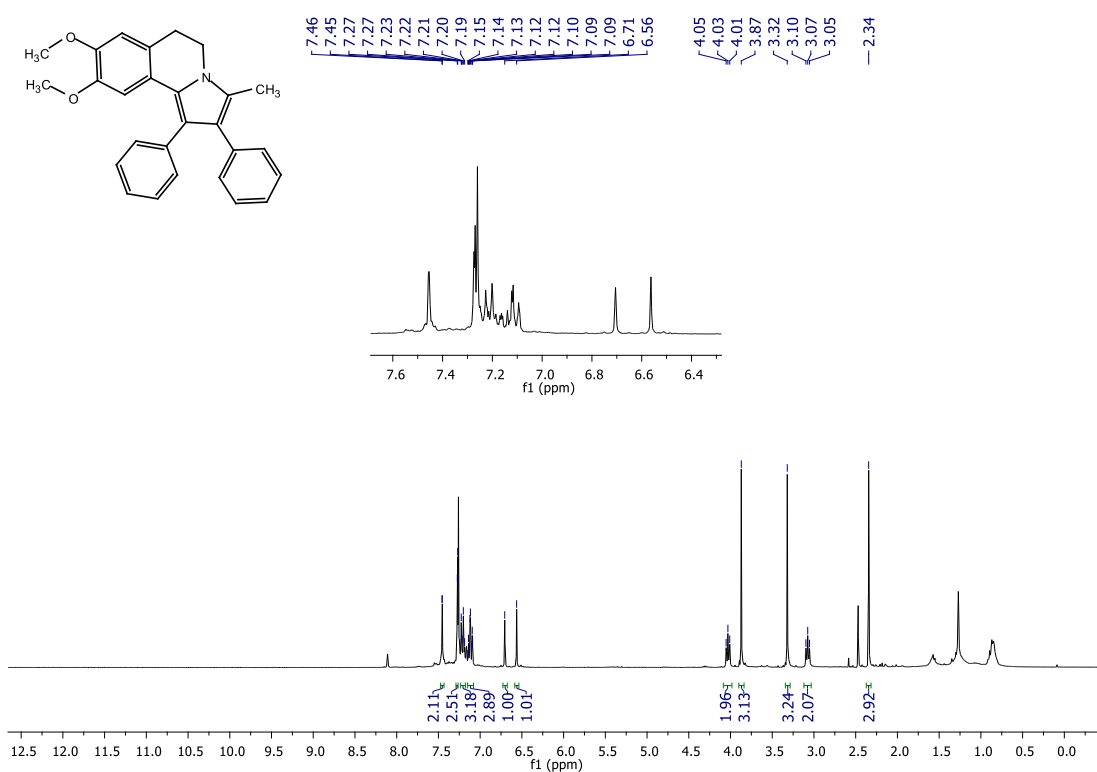


RMN ¹³C do composto **25** (CDCl₃, 100 MHz).

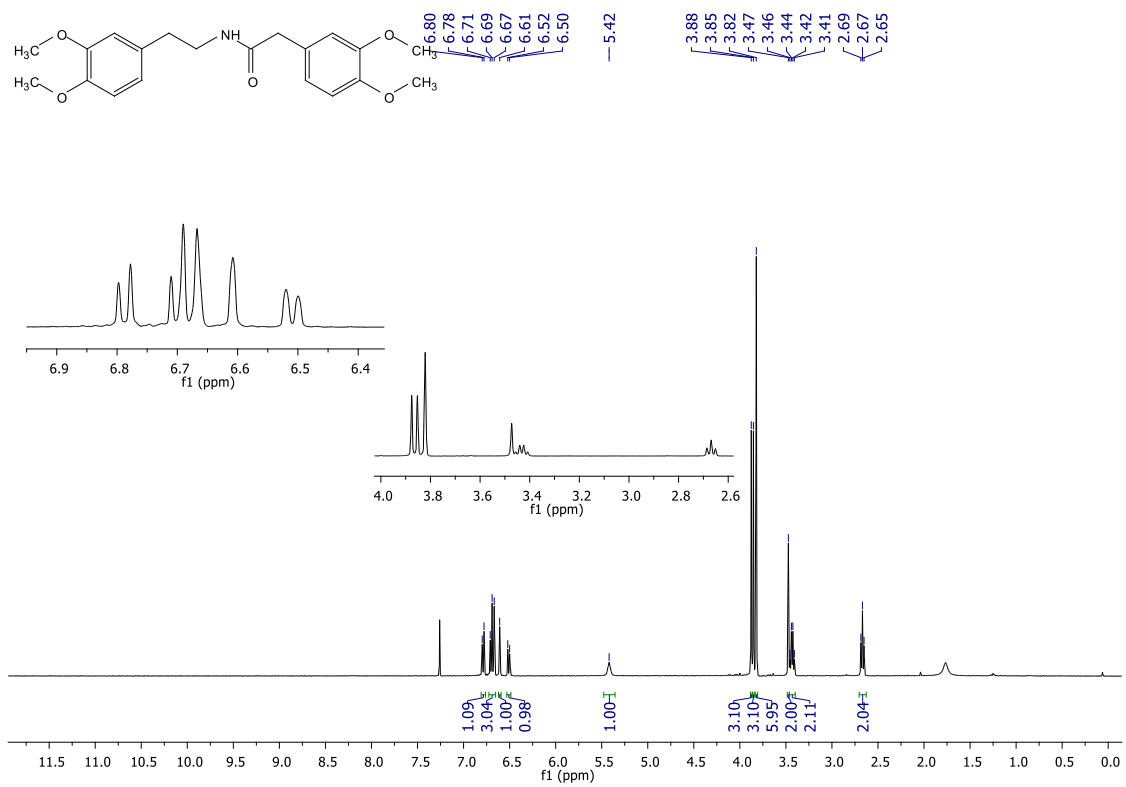
— 9.51



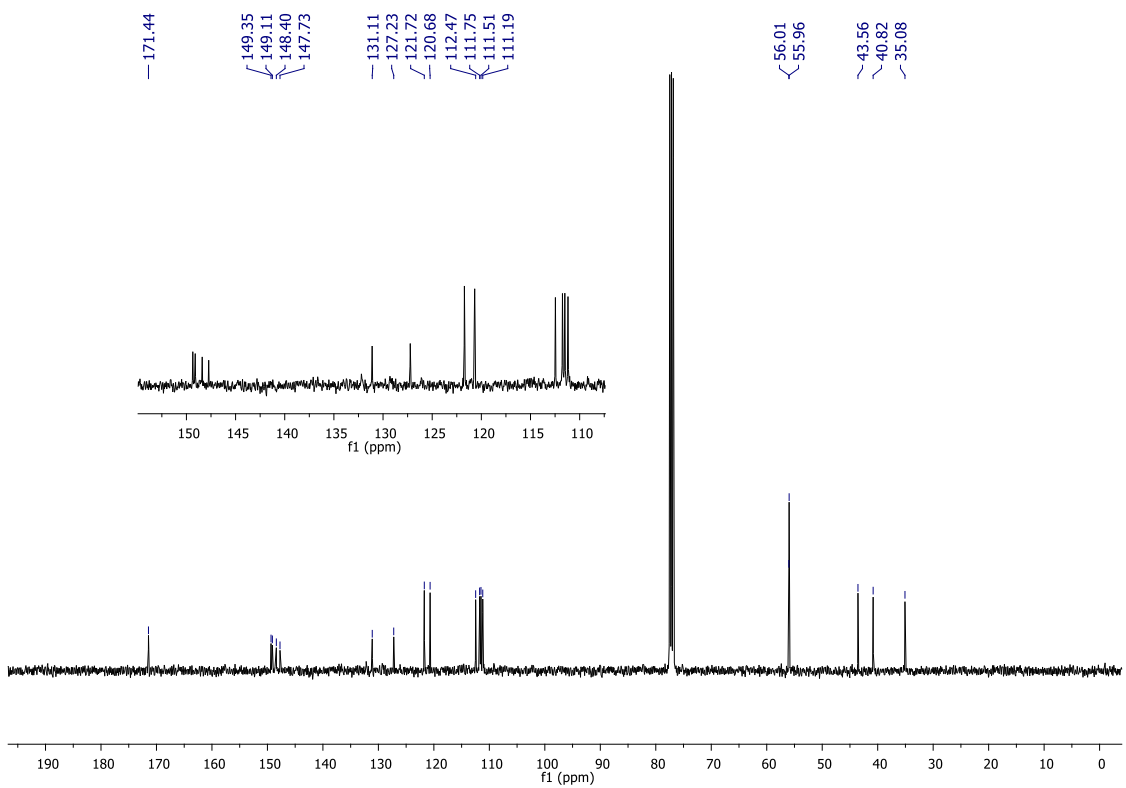
RMN ¹H do composto **28** (DMSO, 300 MHz).



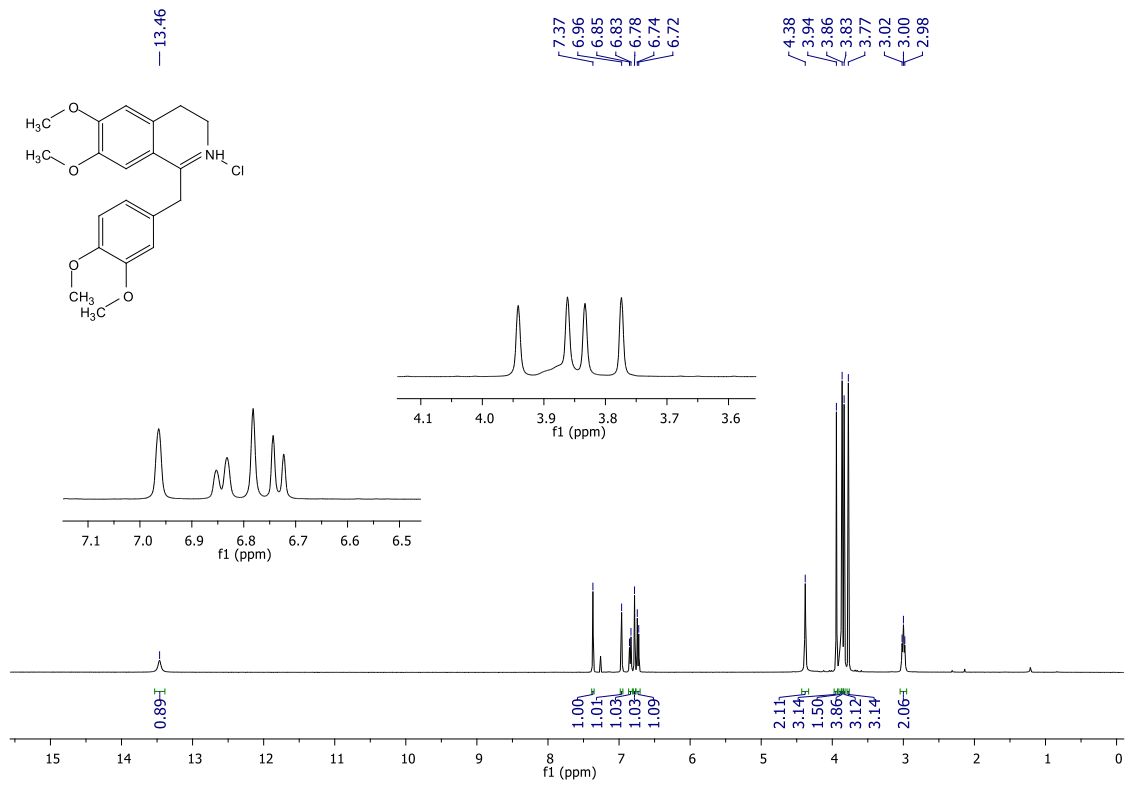
RMN ¹H do composto **29** (CDCl₃, 300 MHz).



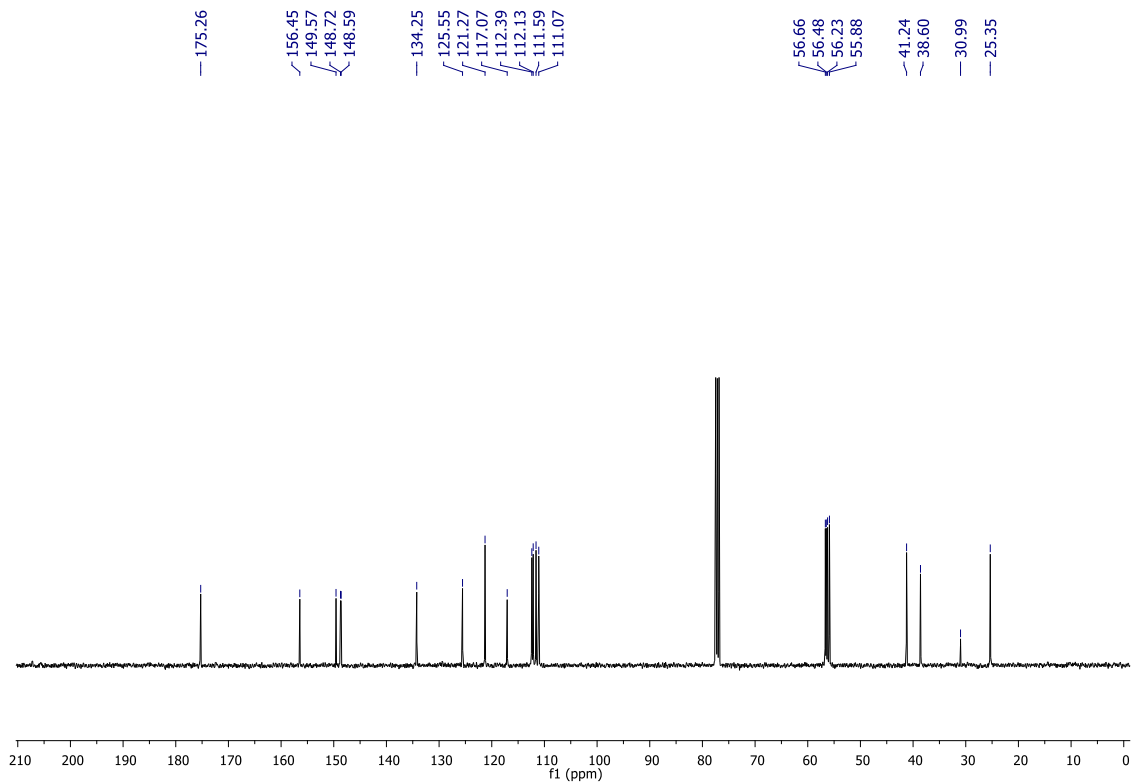
RMN ^1H do composto **33** (CDCl₃, 400 MHz).



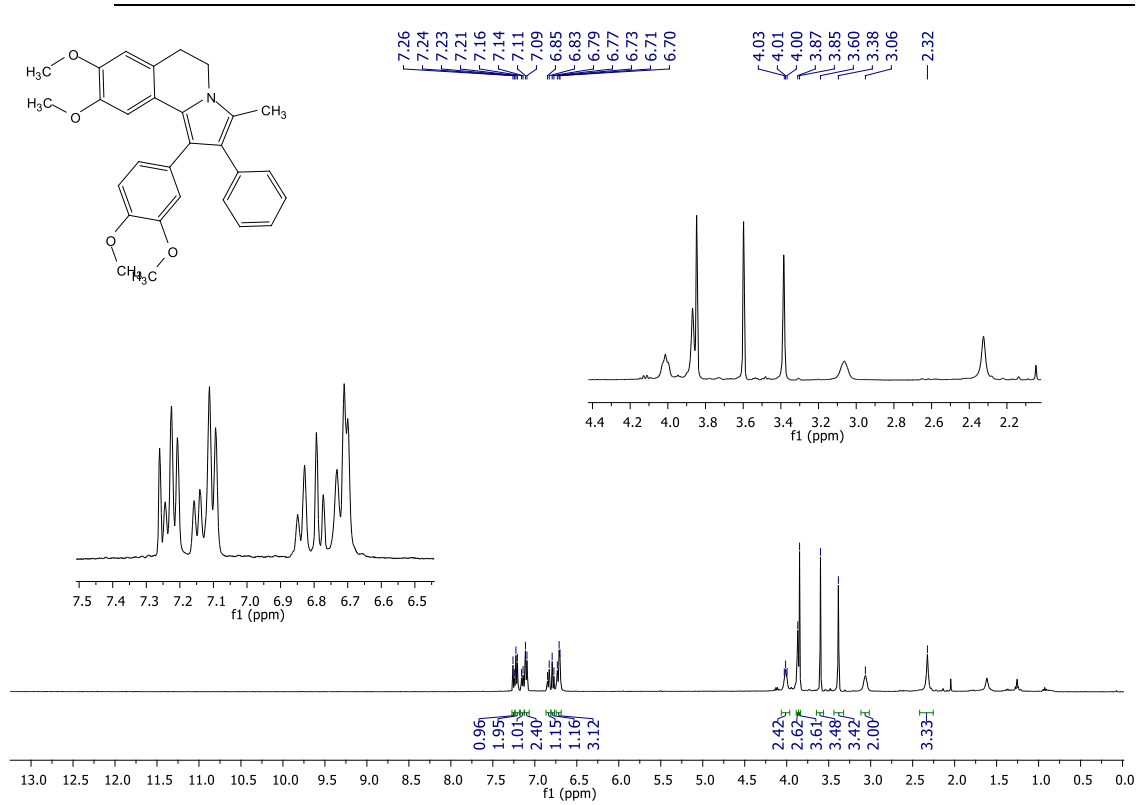
RMN ^{13}C do composto **33** (CDCl₃, 100 MHz).



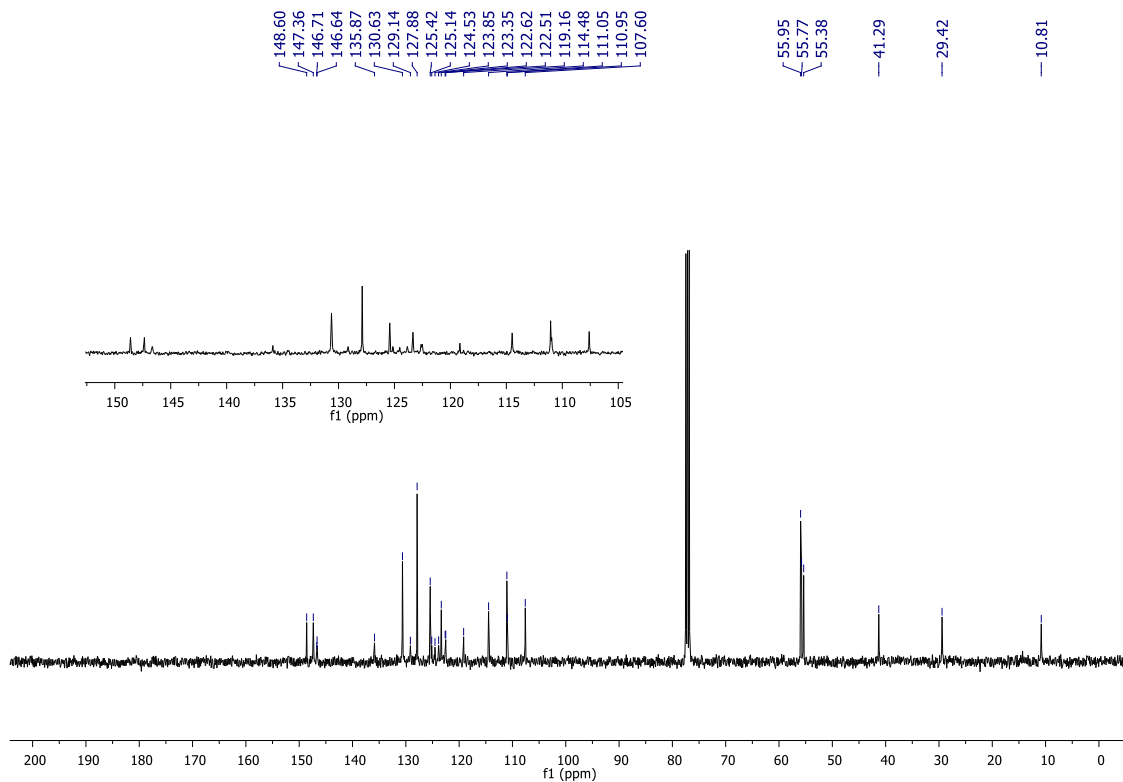
RMN ^1H do composto **34** (CDCl₃, 400 MHz).



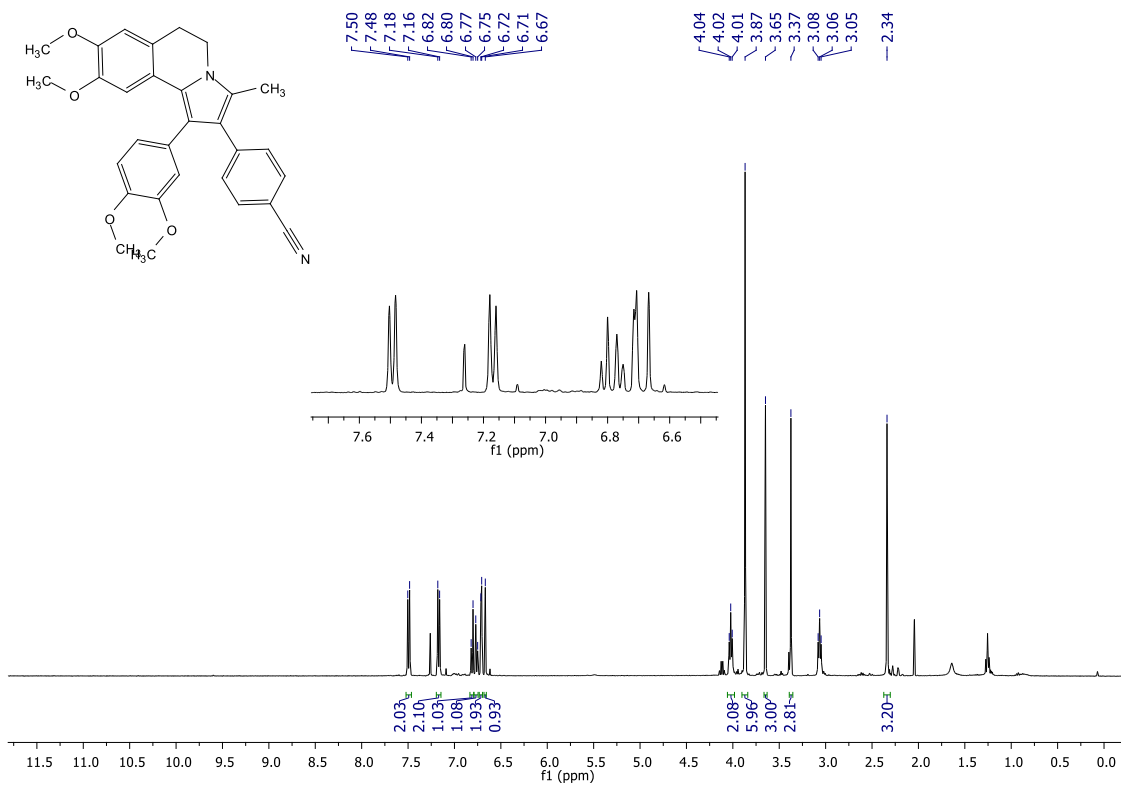
RMN ^{13}C do composto **34** (CDCl₃, 100 MHz).



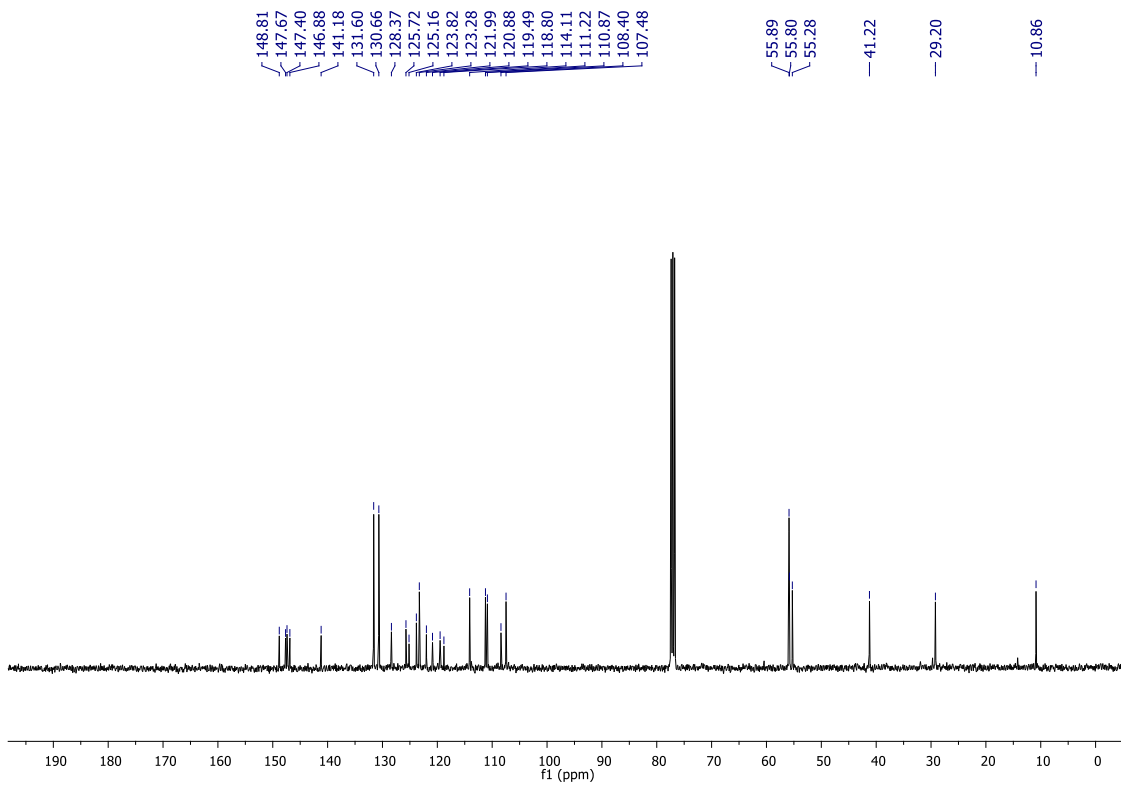
RMN ¹H do composto **35a** (CDCl₃, 400 MHz).



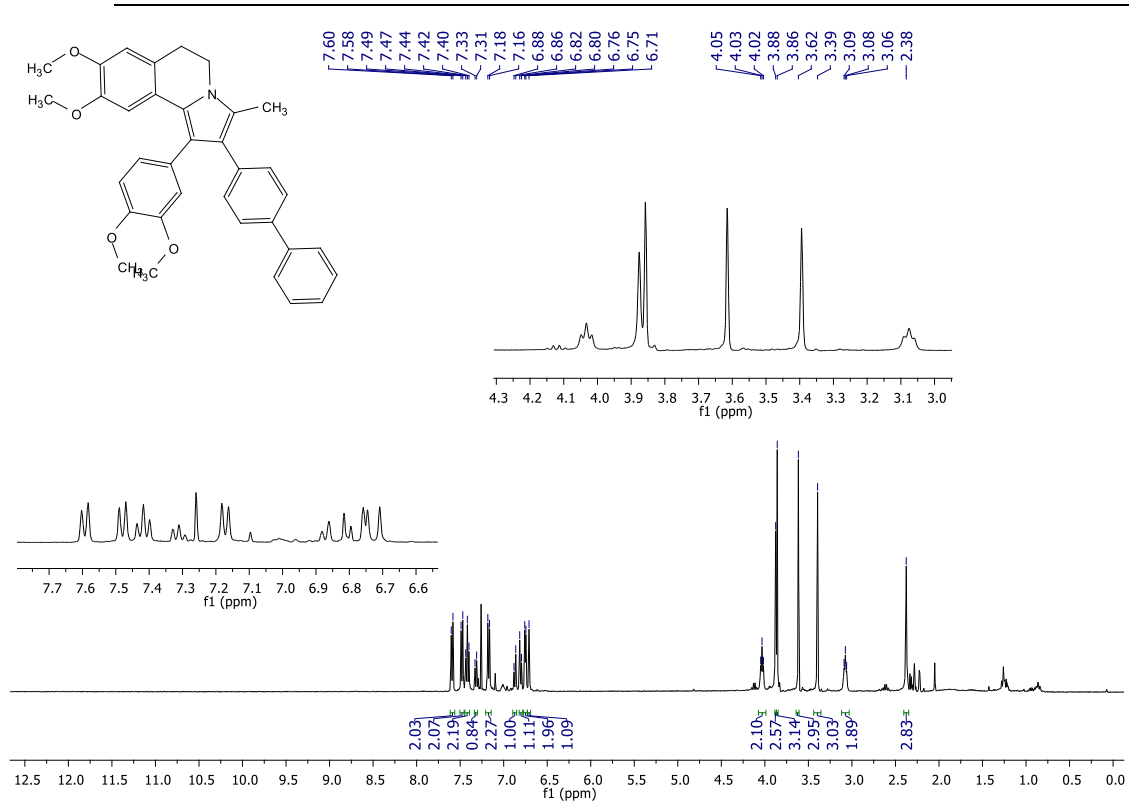
RMN ¹³C do composto **35a** (CDCl₃, 100 MHz).



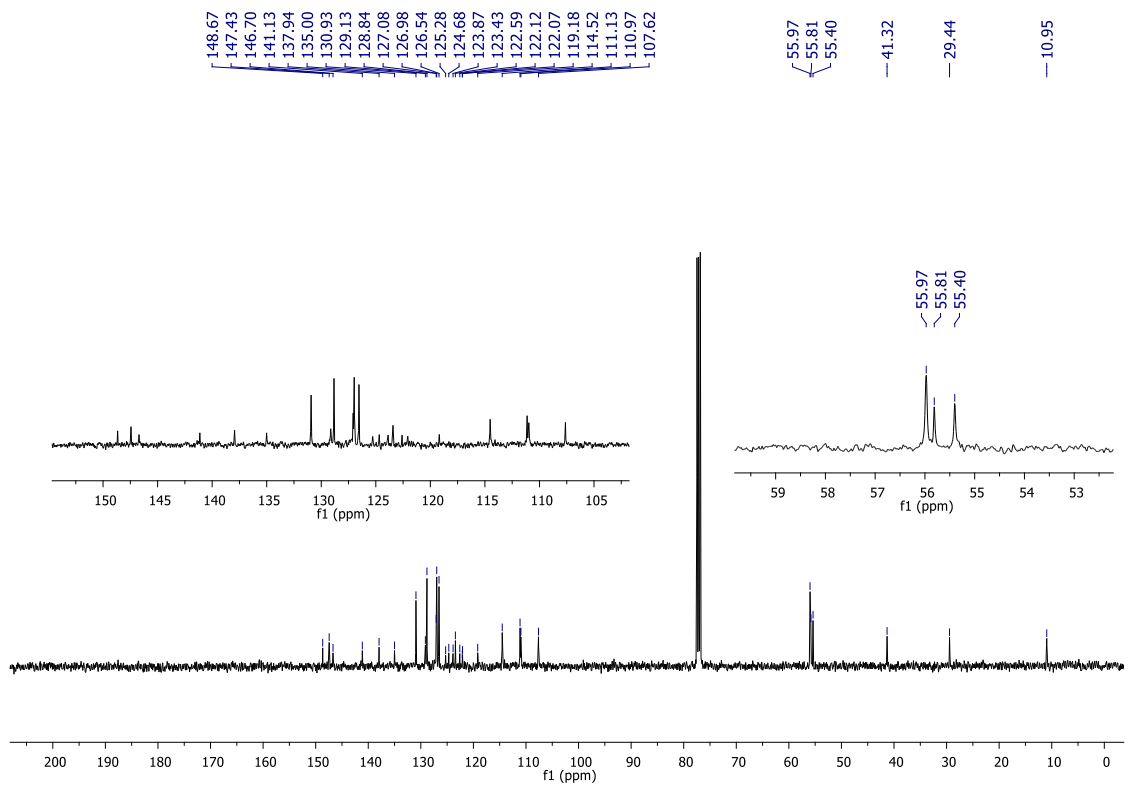
RMN ¹H do composto **35b** (CDCl₃, 400 MHz).



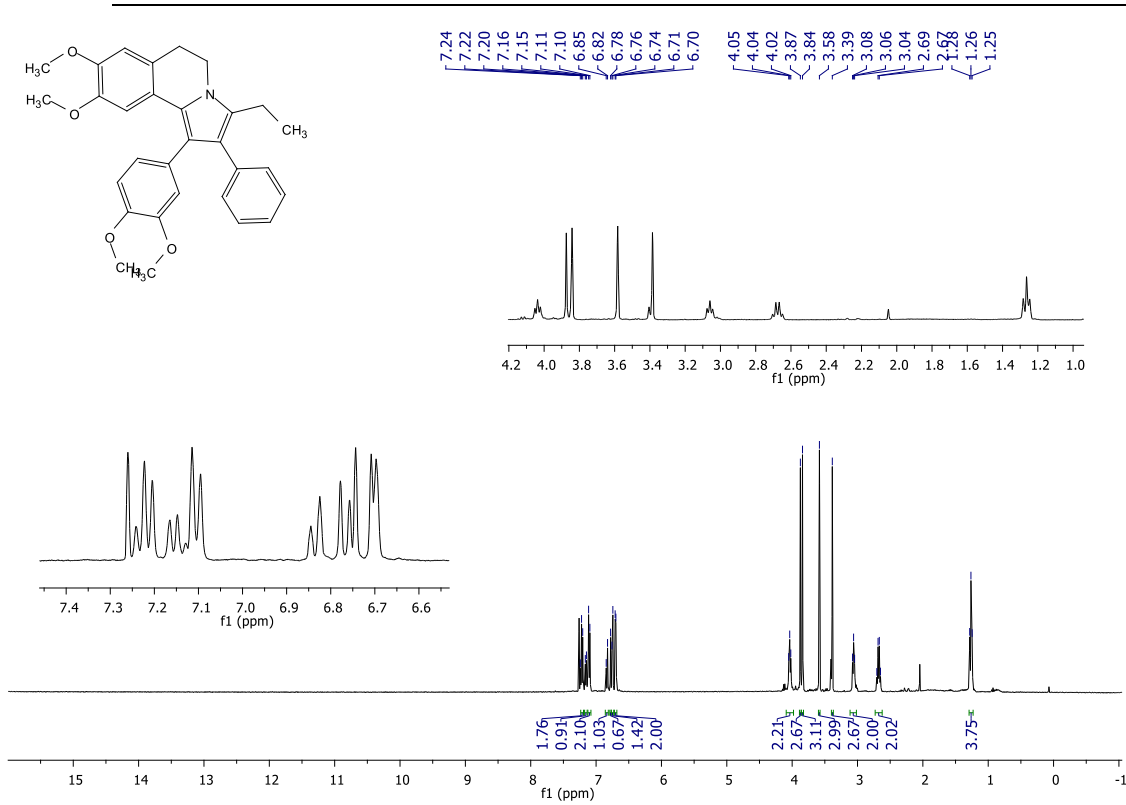
RMN ¹³C do composto **35b** (CDCl₃, 100 MHz).



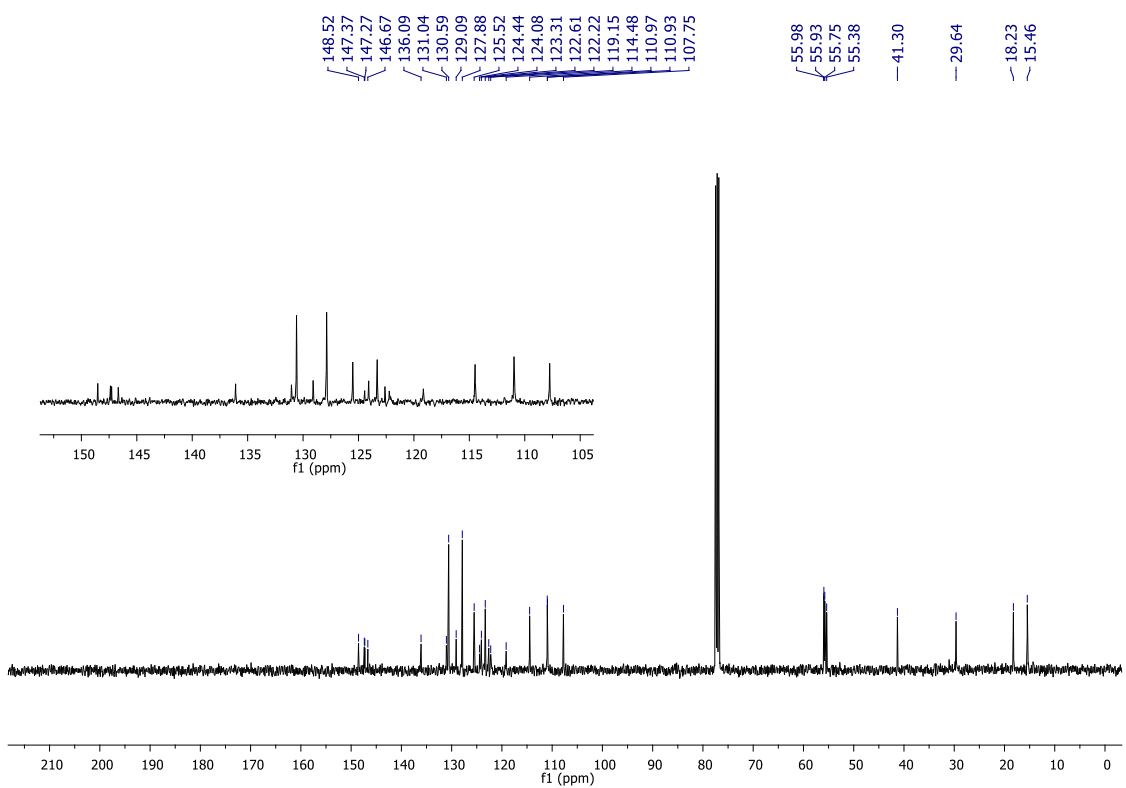
RMN ^1H do composto **35c** (CDCl₃, 400 MHz).



RMN ^{13}C do composto **35c** (CDCl₃, 100 MHz).



RMN ^1H do composto **35d** (CDCl₃, 400 MHz).



RMN ^{13}C do composto **35d** (CDCl₃, 100 MHz).