

## RECENTES AVANÇOS NA FUNCIONALIZAÇÃO SELETIVA DE QUINOLINAS

Dartagnan S. P. Ferreira<sup>a</sup>, Valter E. Murie<sup>a, #</sup>, Thiago dos Santos<sup>a, #</sup>, Paulo C. Vieira<sup>a, b</sup>, Giuliano C. Clososki<sup>a, \*, b</sup><sup>a</sup>Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 14040-903 Ribeirão Preto – SP, Brasil

Recebido em 23/10/2020; aceito em 04/12/2020; publicado na web em 20/01/2021

RECENT ADVANCES IN SELECTIVE FUNCTIONALIZATION OF QUINOLINES. Heterocyclic compounds form an important and extensive group of organic substances. Among nitrogenous heterocyclic molecules, quinolines stand out for exhibiting attractive chemical and biological properties. These substances can be used as ligands, sensors, luminescent and agrochemical materials. In addition, quinoline-containing compounds can exhibit a wide spectrum of pharmacological properties, allowing their use in several approved drugs nowadays. Due to its importance, the synthesis of molecules containing this nucleus becomes a point of interest for synthetic chemists. In this way, several methodologies have been recently developed to prepare quinoline derivatives with high structural diversity. Such chemical transformations allow the chemical modification of these rings with high selectivity and tolerance to diverse functional groups and these properties have been conveniently used in the preparation of biologically active molecules containing this unit. Herein, we present a review of the main methodologies employed in the selective functionalization of quinolines in the last twenty years. In this context, a brief introduction addressing general synthetic and medicinal aspects related to the functionalization positions of the quinoline ring is presented. Several methodologies used in the functionalization of this moiety are discussed, as well relevant synthetic applications, both in the preparation and functionalization of substances of biological interest.

Keywords: quinoline; *N*-heterocycles; selective-metalation; C-H functionalization.

## INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos formam um importante e extenso grupo de substâncias orgânicas. Além de desempenharem um papel fundamental em diversos sistemas bioquímicos, eles possuem grande aplicabilidade nas áreas farmacêutica, agroquímica e industrial.<sup>1-3</sup> Em particular, de acordo com o banco de dados da U.S. FDA (*United States Food and Drug Administration*), os compostos heterocíclicos nitrogenados estão presentes em mais da metade dos medicamentos aprovados.<sup>4</sup> Dentre as substâncias heterocíclicas nitrogenadas, as quinolinas, compostos que se caracterizam pela presença de um anel benzênico e um piridínico fundidos, também chamadas de 1-azanaftaleno, 1-benzazina, ou benzo[*b*]piridina, se destacam por exibirem atraentes propriedades químicas e biológicas.

De forma geral, compostos contendo essa unidade bicíclica podem ser encontrados na forma de produtos naturais ou mesmo na estrutura molecular de fármacos.<sup>5</sup> Além disso, quinolinas podem ser empregadas como ligantes em complexos metálicos,<sup>6,7</sup> agente geleificante,<sup>8</sup> sondas fluorescentes,<sup>9,10</sup> em células solares sensibilizadas por corante<sup>11</sup> e na fabricação de polímeros com potencial aplicação em materiais eletrônicos, termorresistentes e microfibras dopados com metais na superfície.<sup>12,13</sup> É importante destacar que moléculas contendo essa unidade podem apresentar amplo espectro de atividades biológicas como atividade antiproliferativa,<sup>14-20</sup> antibacteriana,<sup>21,22</sup> leishmanicida,<sup>23</sup> antiviral,<sup>24-26</sup> antichagásica,<sup>27</sup> antimalárica,<sup>28,29</sup> inibitória de catepsina K<sup>30</sup> e inseticida.<sup>31,32</sup> A Figura 1 apresenta de forma geral alguns aspectos medicinais relacionados às posições de funcionalização do anel quinolínico.

As interessantes propriedades medicinais exibidas pelos derivados quinolínicos permitiram o desenvolvimento de vários fármacos, dentre os quais podem ser destacados o cabozantinibe,<sup>33</sup> lenvatinibe,<sup>34</sup> cloroquina,<sup>35</sup> mefloquina,<sup>36</sup> tafenoquina<sup>37</sup> e montelukaste<sup>38</sup> (Figura 2).

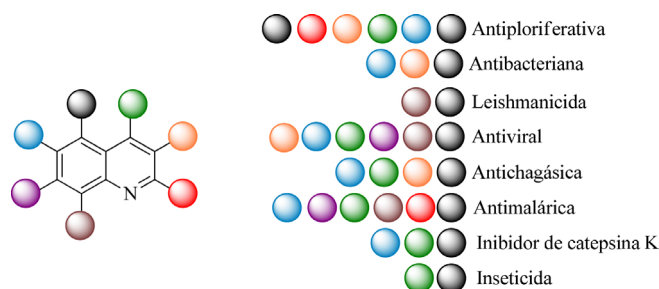


Figura 1. Atividades relacionados às posições de funcionalização do anel quinolínico

Dada a importância do grupo quinolina, a síntese de moléculas contendo este núcleo passa a ser um ponto de interesse por parte dos químicos sintéticos. É nesse contexto que diversas metodologias têm sido recentemente desenvolvidas com o objetivo de preparar derivados quinolínicos com diferentes funcionalizações. Em particular, a funcionalização seletiva de anéis quinolínicos tem apresentado significantes avanços nas últimas duas décadas. Tais transformações químicas permitem a funcionalização desses anéis com alta seletividade e tolerância a grupos funcionais diversos e estas propriedades têm sido convenientemente utilizadas na preparação de moléculas biologicamente ativas contendo esse núcleo.

Desta forma, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão crítica das principais metodologias empregadas na funcionalização seletiva de quinolinas, abordando relevantes aplicações sintéticas dessas transformações químicas, tanto na preparação como na funcionalização seletiva de substâncias de interesse biológico contendo esta unidade. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico das metodologias desenvolvidas nas últimas duas décadas (2000-2020). É importante destacar que em relação às reações de funcionalização C-H de anéis quinolínicos o levantamento feito nesta revisão compreendeu o período correspondente aos últimos cinco anos, tendo em vista os recentes

\*e-mail: gclososki@usp.br

<sup>#</sup>Estes autores contribuíram igualmente com o artigo.

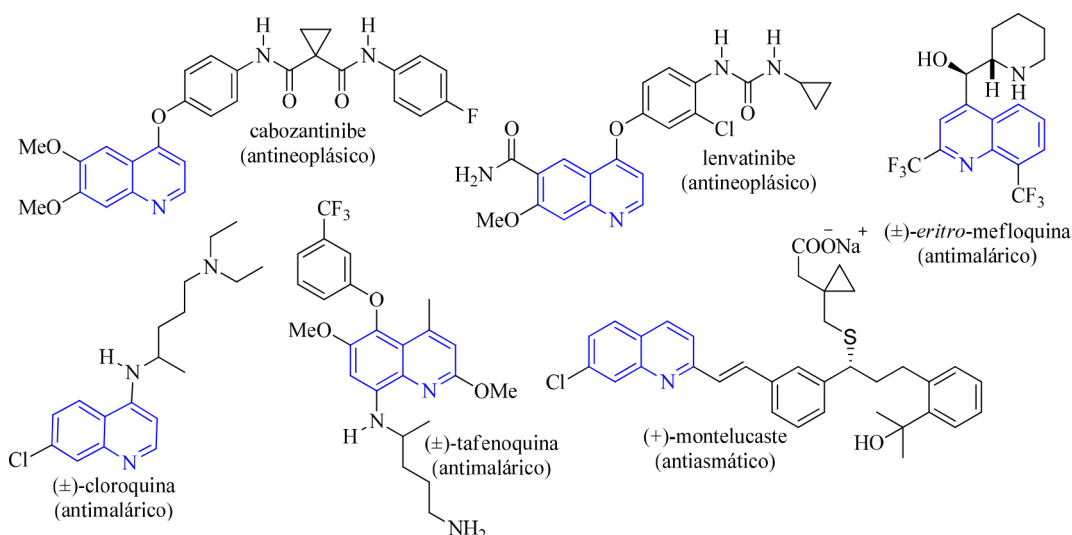


Figura 2. Estruturas de alguns fármacos contendo o núcleo quinolínico

artigos de revisão publicados que abordam tal transformação química.<sup>39-42</sup>

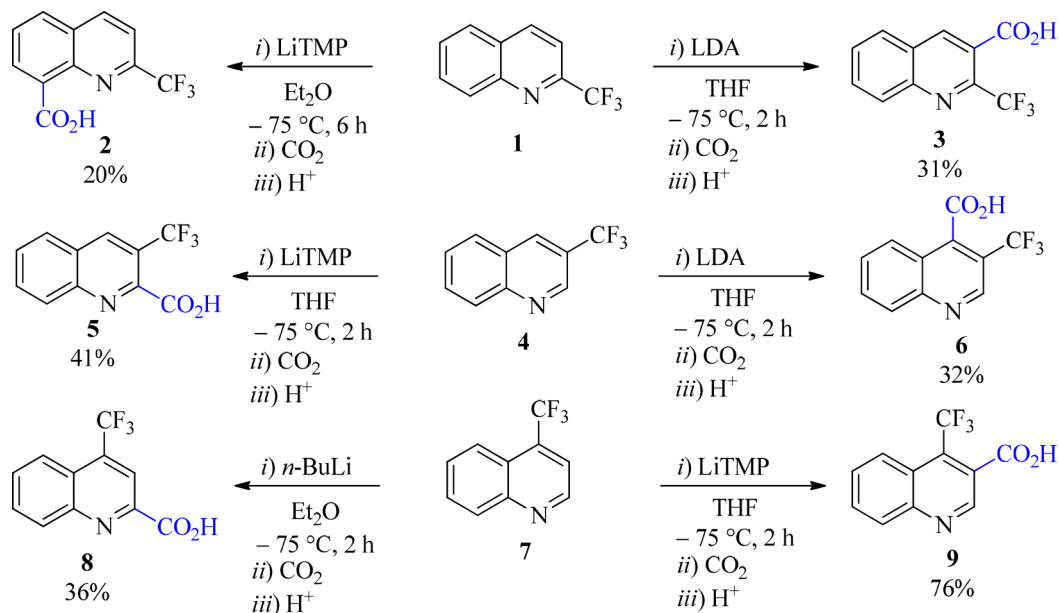
## FUNCIONALIZAÇÃO SELETIVA DE QUINOLINAS

### Metalação dirigida e troca halogênio-metal

Compostos heteroaromáticos funcionalizados podem, sob determinadas condições, ser convenientemente preparados pela reação de metalação dirigida de heteroarens.<sup>43-47</sup> Em particular, esse método sintético permite a desprotonação de compostos quinolínicos através da utilização de bases fortes não nucleofílicas, onde os amidetos de lítio e reagentes do tipo alquil-lítio são tradicionalmente empregados com esse objetivo.<sup>48</sup> De maneira geral, as limitações da metodologia residem na alta reatividade de alguns reagentes do tipo alquil-lítio frente aos anéis quinolínicos bem como à baixa estabilidade dos reagentes organolítio em solução.<sup>49</sup> Assim, o manuseio desses reagentes frequentemente requer o uso de baixas temperaturas reacionais, sendo este um fator limitante no escalonamento das reações de metalação dirigida de quinolinas bem como em aplicações

sintéticas adicionais.<sup>50-52</sup> Apesar das limitações citadas anteriormente, as bases orgânicas de lítio podem promover reações de metalação de anéis quinolínicos com alta regioseletividade, sob condições reacionais específicas. Esse fato foi observado por Schlosser e Marull durante estudos referentes à metalação de quinolinas promovida por diferentes bases de lítio.<sup>53</sup> Neste trabalho, quinolinas (**1**, **4** e **7**) contendo o substituinte  $-\text{CF}_3$  foram submetidas à reação de metalação utilizando bases LDA, LiTMP (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-eto de lítio) e *n*-BuLi, seguido da adição de gás  $\text{CO}_2$  como eletrófilo e posterior etapa de acidificação. Dessa forma, produtos contendo o grupo carboxílico em diversas posições do anel quinolínico foram obtidos regioseletivamente e em rendimentos variados (Esquema 1).

Nos últimos anos, amidetos de magnésio têm sido amplamente empregados na funcionalização de diversos arens e heteroarens.<sup>54-63</sup> Bases desse tipo possuem alta reatividade e são solúveis em THF quando na presença de LiCl, formando amidetos mistos de magnésio e lítio. Além disso, esses reagentes apresentam maior estabilidade em meio reacional quando comparados com amidetos de lítio, permitindo que reações de metalação dirigida de quinolinas sejam realizadas em condições reacionais mais brandas, na presença de grupos



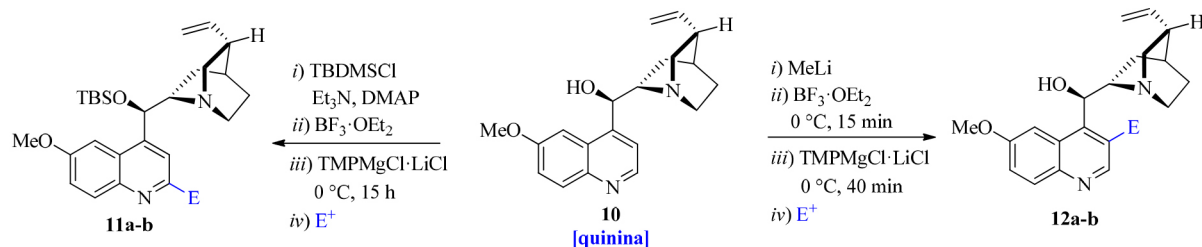
Esquema 1. Metalação regioseletiva de quinolinas substituídas promovida por diferentes bases de lítio

funcionais diversos.<sup>64</sup> Nesse contexto, Knochel e colaboradores estudaram o controle da regioselectividade das reações de metalacão do anel quinolinico presente na estrutura molecular da quinina (**10**), um alcaloide natural com atividade antimalária.<sup>65</sup> Nesse estudo, verificou-se que após uma etapa de proteção do grupo hidroxila presente em **10**, a metalacão na presença deste alcaloide e um ácido de Lewis levou à formação dos derivados sintéticos da quinina 2-funcionalizados **11a-b** em rendimentos moderados, após adição do eletrófilo correspondente.<sup>66</sup> A elevada regioselectividade observada nesta reação é influenciada pela presença do volumoso éter de silício, gerado por meio da reação do álcool secundário com TBDMSCl (Esquema 2).

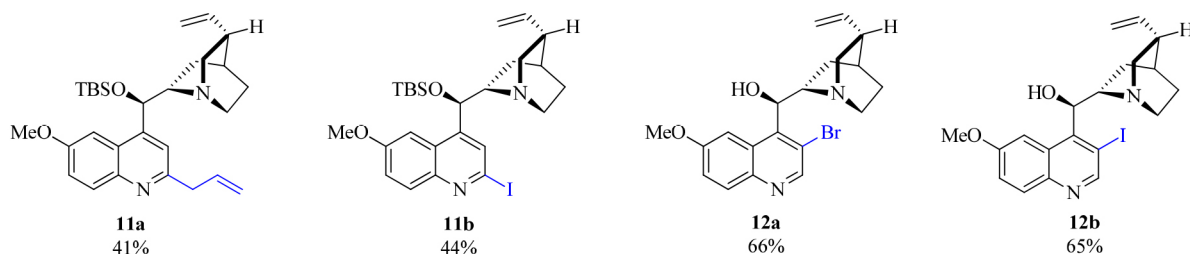
Por outro lado, a funcionalização da quinina na posição C3 do anel quinolinico correspondente foi alcançada quando **10** foi submetido inicialmente a uma etapa de desprotonação do grupo hidroxila usando MeLi, na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Após essa etapa, reações de metalacão seguidas pelas adições dos eletrófilos apropriados levaram aos derivados de quinina **12a-b**, em bons rendimentos. Além do controle de regioselectividade, ambas metodologias empregaram condições reacionais brandas.

A utilização de grupos dirigentes de metalacão (GDM) tem se

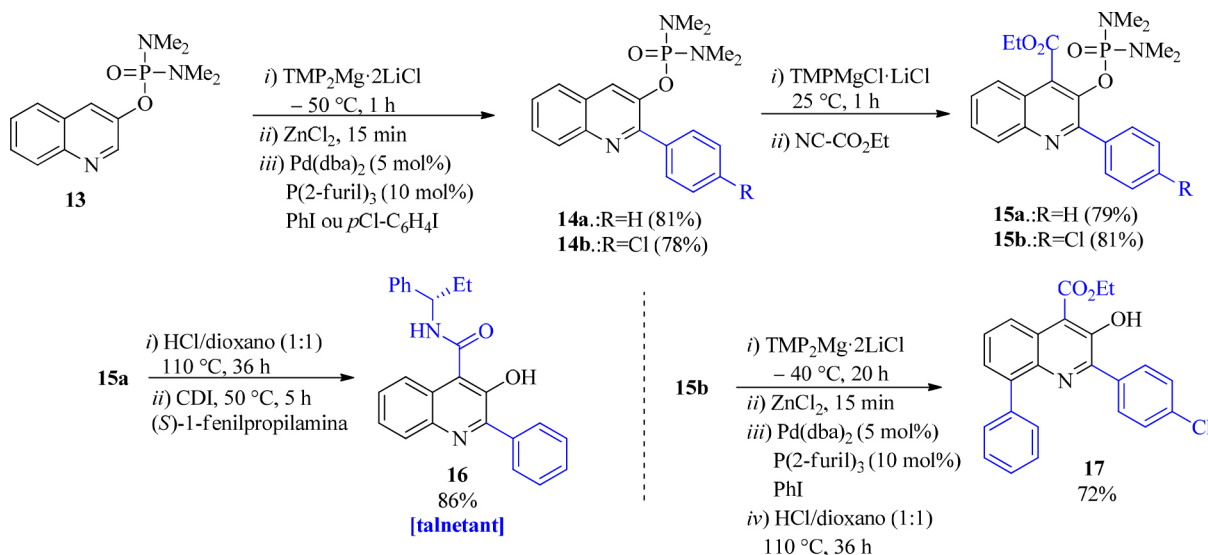
destacado por permitir a metalacão dirigida de arenos e heteroarenos com alta regioselectividade. Substituintes como halogênio, calcogênio, carboxilato e amida são alguns dos diversos grupos dirigentes de metalacão empregados atualmente para essa finalidade.<sup>43,48,67,68</sup> Em particular, o grupo fosfordiamidato tem sido utilizado como GDM de forma eficiente em reações de metalacão de quinolinas. Esse grupo orto-dirigente de metalacão permite a complexação deste núcleo com os amidetos mistos de Mg/Li.<sup>69</sup> Além de dirigir este tipo de reação, o grupo dirigente fosforado pode ser posteriormente removido através de uma hidrólise. Em 2010, Knochel e colaboradores empregaram o grupo fosfordiamidato como GDM nas reações de metalacão sucessivas visando à preparação de moléculas de interesse biológico.<sup>70</sup> Nesse trabalho, os intermediários sintéticos **14a-b** foram inicialmente preparados em bons rendimentos a partir da reação de metalacão de **13** promovida por  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ , seguida de transmetalacão e acoplamento de Negishi catalisado por paládio. Uma segunda reação de metalacão foi utilizada na obtenção das quinolinas **15a-b** a partir de **14a-b**. Nessa etapa de síntese,  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  foi empregado como base e as quinolinas **15a-b** foram obtidas em bons rendimentos, através da reação de metalacão à temperatura ambiente com adição de  $\text{NC-CO}_2\text{Et}$  como eletrófilo (Esquema 3).



#### alguns compostos sintetizados



Esquema 2. Funcionalização regioselectiva da quinina (**10**)



Esquema 3. Metalações sucessivas na preparação de moléculas de interesse biológico

A partir do intermediário sintético **15a**, foi possível a preparação do talnetant (**16**), um antagonista do receptor NK3.<sup>71</sup> Adicionalmente, a quinolina **15b** foi empregada na obtenção de um inibidor de P-selectina (**17**), preparado em bom rendimento através de duas etapas sintéticas. Nessa síntese, a base  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ , na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , foi empregada na zincagem da posição C8 de **15b**, permitindo a arilação dessa posição após acoplamento de Negishi. Sendo assim, foi possível a obtenção de **17** após uma etapa adicional de remoção do grupo GDM.

Amidatos de zinco também podem ser empregados na reação de metalação dirigida de quinolinas. Sua utilização nesse tipo de transformação química tem permitido a funcionalização seletiva de quinolinas através de reações como, por exemplo, acoplamento cruzado de Negishi, homologação, metalação e hidroxilação.<sup>72</sup> Tendo em vista as diferentes reatividades dos amidatos de lítio, magnésio e zinco, Clososki e colaboradores demonstraram interesse no estudo da regiosseletividade das reações de metalação dirigida da 4,7-dicloroquinolina **18** (4,7-DCQ), empregando diferentes amidatos metálicos. Nesses estudos, derivados 4,7-DCQ 3-funcionalizados (**19a-b**) foram preparados pelo uso de LDA como base e um eletrófilo, à temperatura de  $-70^\circ\text{C}$  (Esquema 4).<sup>73</sup>

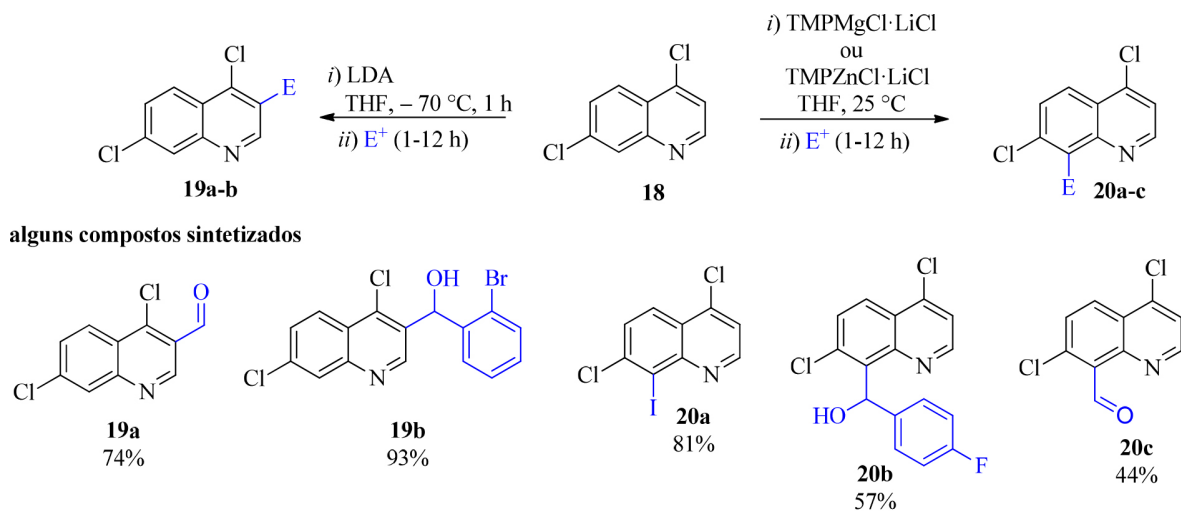
A alta regiosseletividade desta transformação química se deve à abstração preferencial do hidrogênio mais ácido do substrato. Por outro lado, metalação à temperatura ambiente empregando  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  e  $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$  forneceu derivados 4,7-DCQ 8-funcionalizados em rendimentos variando de moderados a bons, após adição dos eletrófilos correspondentes. Nesse caso, a funcionalização C8 foi possível devido à coordenação do nitrogênio quinolínico com os metais Mg e Zn, o que causa a diminuição do valor de  $\text{pK}_a$  do hidrogênio desta posição, como indicado por cálculos de DFT (do inglês, *Density Functional Theory*). Vale destacar que a funcionalização nessa posição (C8) é importante na obtenção de

quinolinas com propriedades antiviral, antimalárica e leishmanicida (Figura 1).

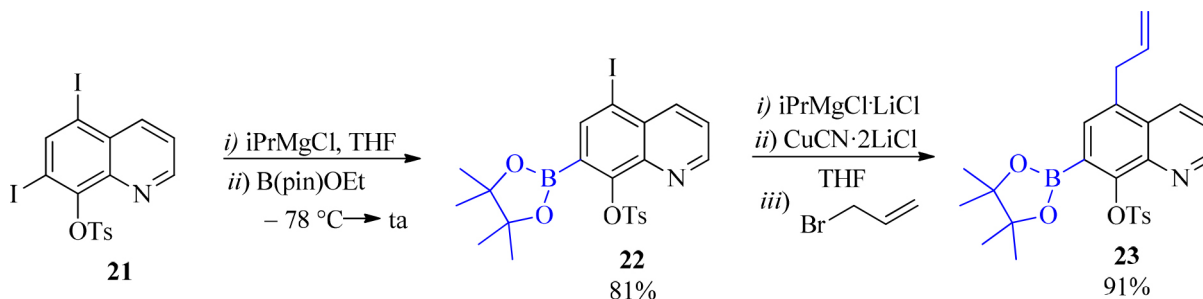
Reações de troca halogênio-metal constituem um método alternativo na funcionalização de compostos quinolínicos. Reagentes organometálicos do tipo  $\text{Bu}_3\text{MgLiBr}$ ,  $n\text{-BuLi}$  e  $\text{MesMgBr} \cdot \text{LiCl}$  podem ser empregados para essa finalidade.<sup>74-77</sup> Em particular, o reagente turbo-Grignard ( $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ) tem sido amplamente empregado em reações de troca halogênio-magnésio de diversos substratos halogenados.<sup>78-81</sup> A importância desta reação na funcionalização de quinolinas pode ser ilustrada pelo trabalho de Baron e Knochel, que realizaram a síntese do derivado quinolínico **23** através de duas etapas de troca I/Mg. Inicialmente, o reagente de partida **21** foi submetido a uma reação de troca halogênio-metal promovida por  $i\text{PrMgCl}$ , em THF como solvente (Esquema 5).<sup>82</sup>

Essa reação ocorreu de forma regiosseletiva na posição C7 do anel quinolínico de **21** e, assim, após adição do eletrófilo pinacol borato, foi possível a preparação do intermediário sintético **22** em 81% de rendimento. Em seguida, o reagente turbo-Grignard foi utilizado na segunda reação de troca I/Mg, seguido de posterior adição de  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ . Após formação do organocuprato correspondente, 3-bromopropeno foi adicionado como eletrófilo, fornecendo o produto de reação **23** em excelente rendimento reacional.

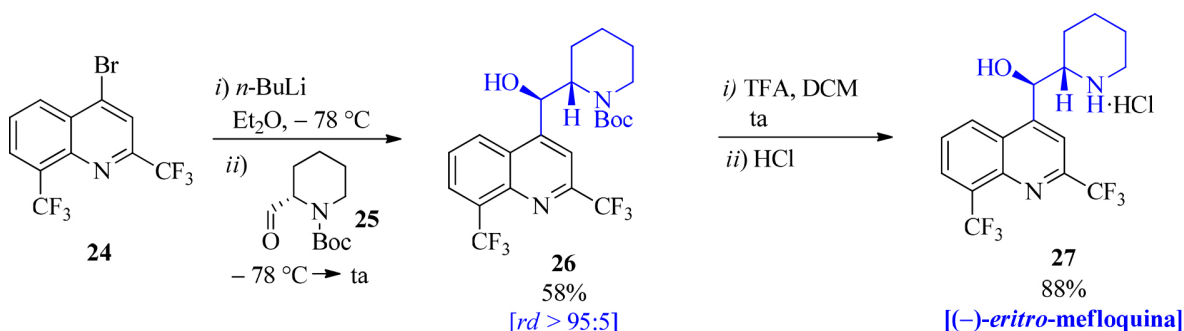
Chen e colaboradores empregaram a reação de troca Br/Li na preparação de um dos diastereoisômeros da mefloquina (Lariam®), um medicamento utilizado no tratamento da malária.<sup>83</sup> Os autores realizaram inicialmente uma reação de troca Br/Li a partir da quinolina **24**, empregando  $n\text{-BuLi}$  como base em  $\text{Et}_2\text{O}$  como solvente sob baixas temperaturas. Após adição do aldeído **25**, foi possível a preparação do intermediário sintético **26** com razão diastereoisomérica superior a 95:5. Após etapa de remoção do grupo protetor Boc e acidificação, o cloridrato de (-)-eritro-mefloquina (**27**) foi obtido em 88% de rendimento (Esquema 6).



Esquema 4. Controle da regiosseletividade de reações de metalação dirigida de 4,7-DCQ (**18**)



Esquema 5. Reações de trocas I/Mg de quinolinas promovidas por  $i\text{PrMgCl}$  e  $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$



Esquema 6. Síntese do cloridrato (-)-eritro-mefloquina (27) via troca Br/Li

A régio- e quimiosseletividade das reações de troca Br/Mg, em conjunto com as metalações dirigidas de quinolinas promovida por amidetos mistos de magnésio e lítio, foram exploradas por Knochel e colaboradores na preparação do talnetant (16).<sup>77</sup> Neste trabalho, a dibromoquinolina **28** foi inicialmente submetida à reação de troca Br/Mg na presença de  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ . Essa etapa de magnesiação ocorreu com alta regioseletividade e após adição do eletrófilo correspondente foi possível a obtenção da bromoquinolina **29**, em rendimento excelente. Em seguida, foi realizada uma etapa de metalação dirigida de **29** empregando  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  como base. Essa reação foi conduzida em condições reacionais brandas, e após adição do pinacol borato como eletrófilo e posterior acidificação, obteve-se o intermediário sintético **30** em 71% de rendimento. A partir desse intermediário (**30**), talnetant (**16**) foi preparado em rendimento moderado após três etapas sintéticas adicionais (Esquema 7).

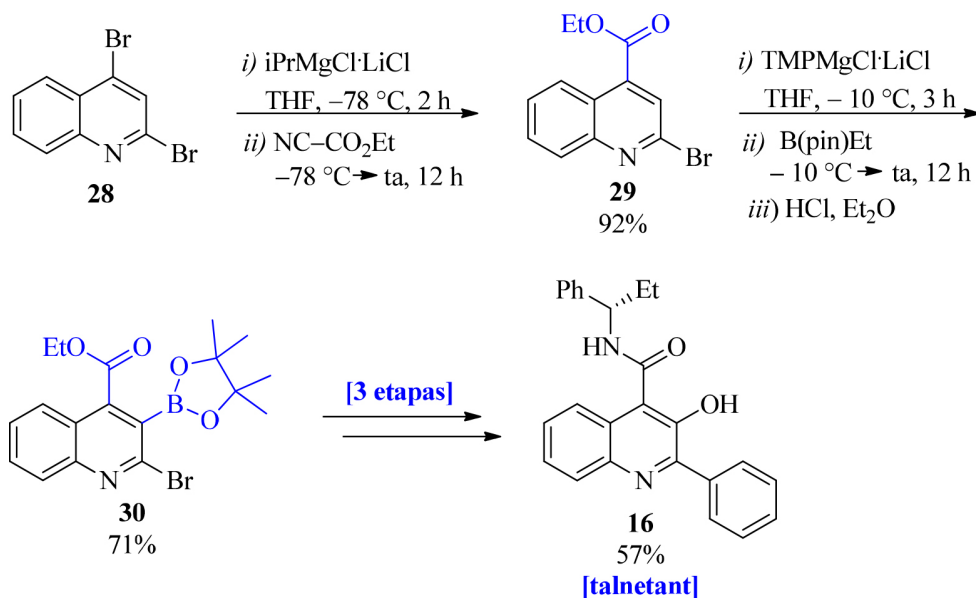
### Funcionalização C-H

Nos últimos anos, as reações de ativação C-H têm sido empregadas de forma alternativa na funcionalização seletiva de quinolinas. Essas reações permitem a modificação de ligações químicas do tipo C-H relativamente inertes, com alta seletividade e tolerância a diversos grupos funcionais.<sup>40,41</sup> Nesse contexto, as reações de borilação catalisadas por irídio têm se apresentado como um dos principais métodos de ativação C-H de heterociclos.<sup>84-87</sup> Em 2012, uma metodologia de ativação C-H de compostos aromáticos e quinolínicos foi desenvolvida por Steel e colaboradores utilizando pequenas quantidades de  $[\text{Ir}(\text{OMe})\text{cod}]_2$  (**33**) como catalisador e

dtbpy (**34**), na presença de  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  em MTBE como solvente.<sup>88</sup> Os autores investigaram os efeitos estéricos e eletrônicos envolvidos nessas reações, chegando inclusive a realizar previsões relacionadas à regioseletividade destas através do deslocamento químico de hidrogênios ligados diretamente a anéis quinolínicos com diferentes padrões de substituição, por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ . De forma geral, essa metodologia se mostrou eficiente na funcionalização de quinolinas dissustituídas, fornecendo produtos de ativação C-H em bons rendimentos. Além disso, essa metodologia apresentou alta tolerância a diferentes grupos funcionais, alta regioseletividade e excelente conversão química. Vale destacar que o respectivo protocolo permitiu a instalação do grupo boronato no anel quinolíneo, uma funcionalidade bastante útil quando modificações químicas posteriores são desejadas (Esquema 8).

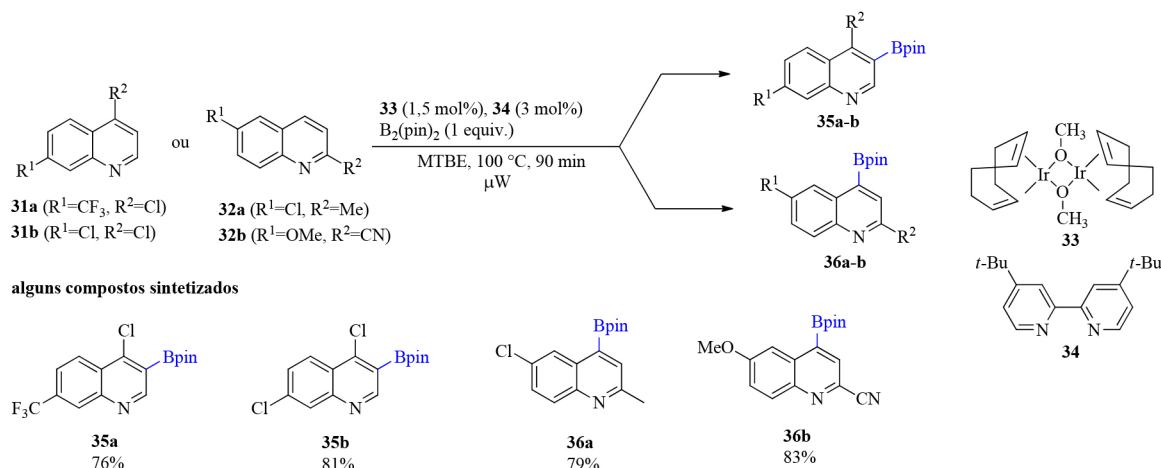
Recentemente, Wang e colaboradores desenvolveram uma metodologia sintética de alquilação de ligação C-H em compostos quinolínicos, empregando um fotocatalisador de irídio.<sup>89</sup> Nesse trabalho, a funcionalização de quinolinas 4-substituídas foi realizada empregando apenas 1 mol% de  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ , (**38**) um catalisador contendo irídio III coordenado com 3 ligantes bipyridínicos com diferentes substituições. Além disso, foram empregados nesta reação *t*-BPA, TFA e um iodeto de alquila. Essa metodologia permitiu a síntese dos híbridos quinolínicos **39a-b** em bons rendimentos, empregando condições reacionais brandas (Esquema 9 - condição 1).

No mesmo período, este grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia de alquilação C-H de quinolinas empregando oxalatos (Esquema 9 - condição 2).<sup>90</sup> Nesse segundo trabalho, Wang e colaboradores realizaram funcionalizações remotas de quinolinas

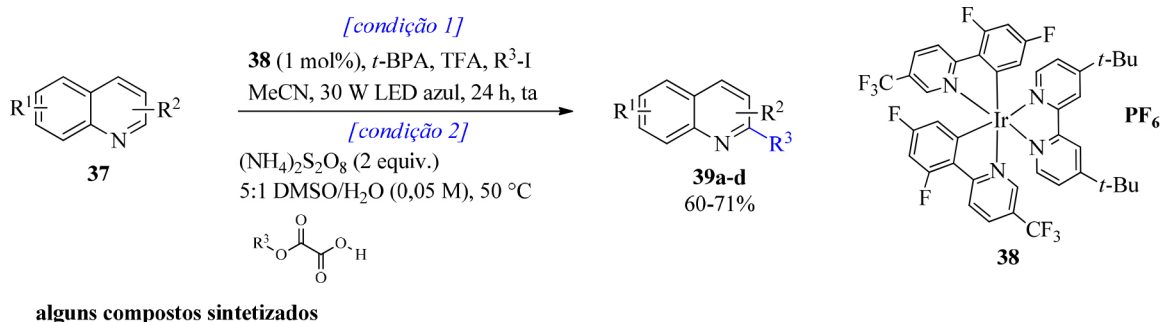


Esquema 7. Preparação do talnetant (16)





Esquema 8. Borilação de quinolinas 4,7- e 2,6- dissubstituídas



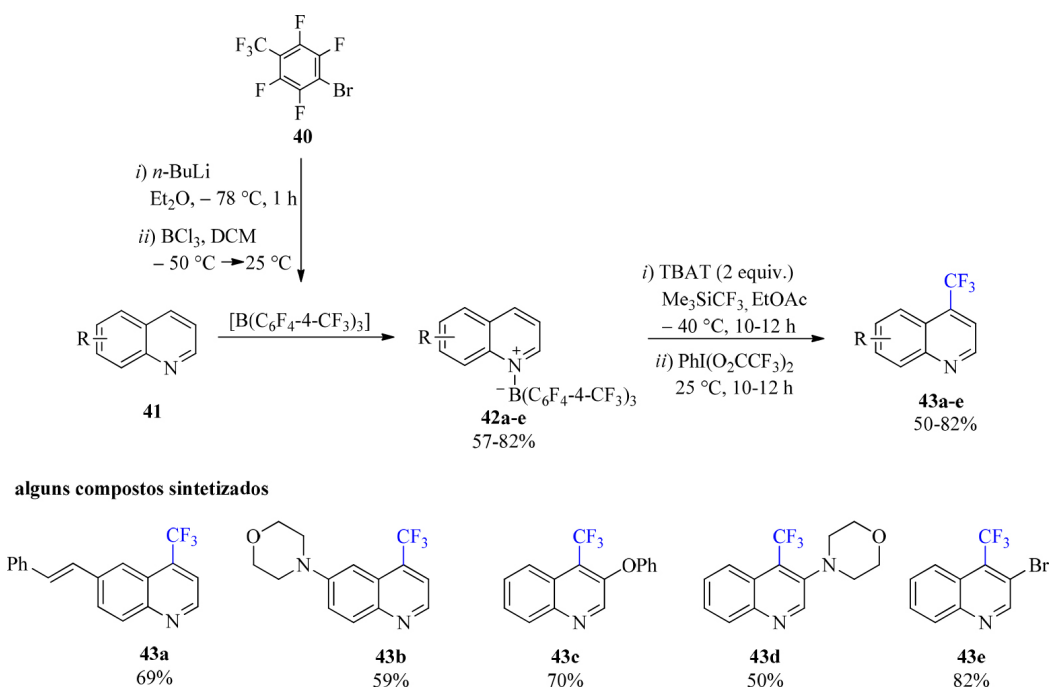
Esquema 9. Alquilação C-H de derivados quinolínicos

presentes na estrutura molecular de produtos naturais e farmacêuticos na ausência de metais, fotocatalisadores ou radiação, empregando persulfato como agente oxidante, na presença de oxalatos com diferentes substituintes. Este protocolo não exigiu altas temperaturas nem excesso de substrato, sendo uma importante alternativa na funcionalização de quinolinas de interesse biológico. Ambas as metodologias mencionadas anteriormente permitiram a alquilação C-H na posição C2 de anéis quinolínicos substituídos através de radicais alquílicos gerados *in situ*, a partir de iodetos ou álcoois correspondentes. Funcionalizações nessa posição do anel quinolínico estão relacionadas com as mais variadas atividades biológicas relacionadas a esta unidade bicíclica (Figura 1).

Em 2016, Kanai e colaboradores desenvolveram uma metodologia de funcionalização C-H através da trifluorometilação de diversos derivados quinolínicos, uma importante transformação explorada em química medicinal.<sup>91</sup> Nesse trabalho, várias quinolinas reagiram na presença de  $B(C_6F_4-4-CF_3)_3$ , um ácido de Lewis gerado *in situ* a partir da reação de troca  $Br/Li$  de **40** seguido da adição de  $BCl_3$  como eletrófilo. Com isso, foi possível a obtenção dos adutos quinolínicos **42a-e** em rendimentos variados. A formação desses adutos permitiu a funcionalização na posição C4 do anel quinolínico devido a

ativação causada pela coordenação entre o átomo de nitrogênio desse heterociclo com  $B(C_6F_4-4-CF_3)_3$ . Desta forma, **42a-e** foram submetidos à reação de trifluorometilação com  $Me_3SiCF_3$  e TBAT, em acetato de etila como solvente, levando à formação de intermediários sintéticos contendo o grupo  $-CF_3$  na posição C4. Após essa etapa, foi realizada uma reação de oxidação na presença de  $PhI(O_2CCF_3)_2$ , fornecendo as quinolinas **43a-e** com rendimentos variando de moderado a bons (Esquema 10).

Poucos anos atrás, Baidya e colaboradores desenvolveram uma metodologia sintética de funcionalização C-H de diversas quinolinas empregando catalisadores de cobre.<sup>92</sup> Nesse sentido, 8-amidoquinolinas foram submetidas à reação com a uma *N*-halossuccinimida (NIS ou NBS), na presença de quantidades catalíticas de  $Cu(OTf)_2$ , em DME como solvente. Essa etapa forneceu 5-haloquinolinas **46a-d** com alta regioselectividade e bons rendimentos, permitindo inclusive a obtenção de um desses produtos (**46a**) em pouco mais de 1 grama em massa. De forma geral, essa metodologia permitiu a reação de bromação e iodação de várias quinolinas com alta tolerância a diversos grupos funcionais, através de um protocolo simples e robusto. Como aplicação sintética, os autores empregaram a metodologia desenvolvida nesse trabalho na preparação

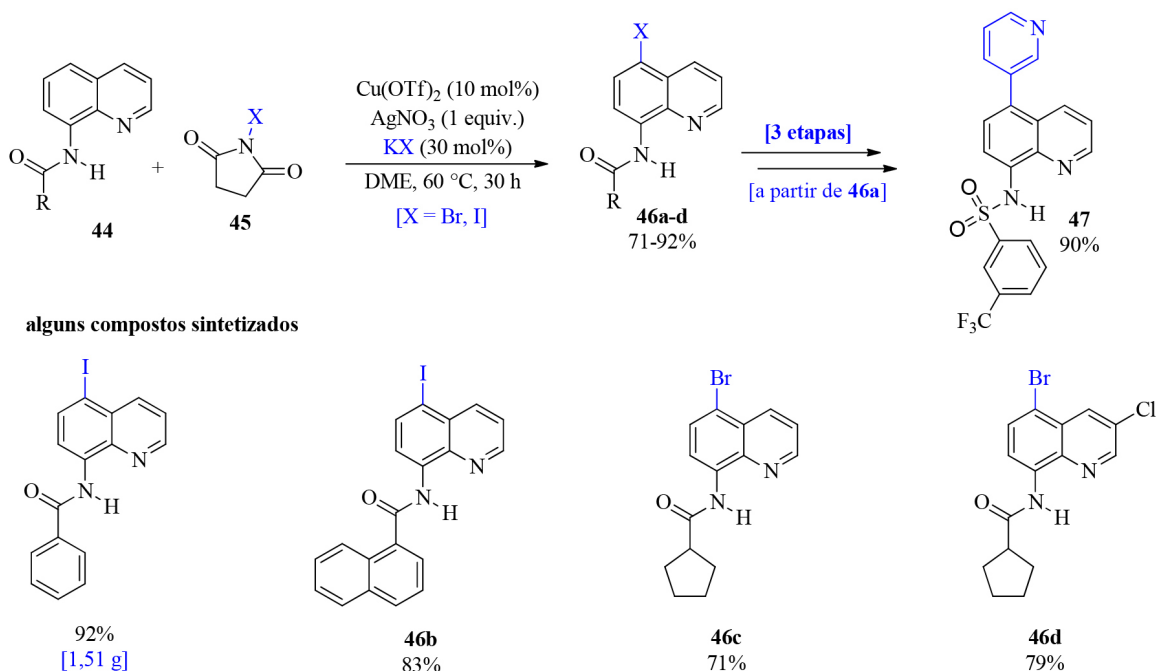


Esquema 10. Trifluorometilação de quinolinas

de uma molécula que apresenta atividade de supressão tumoral contra fibrossarcoma (HT1080) e células tumorais pulmonares (A549).<sup>93</sup> Sendo assim, três etapas reacionais adicionais foram necessárias para o isolamento de **47** em 90% de rendimento (Esquema 11).

Motati e colaboradores empregaram reações de funcionalização C-H na preparação de uma extensa série de quinolinas 5-substituídas e 5,7-dissubstituídas. Os autores desenvolveram uma metodologia de funcionalização regioselectiva e livre do uso de metais de transição, empregando várias fontes comerciais de halogênio de baixo custo e fácil acesso, como ácidos tri-halocianúricos.<sup>94</sup> Nesse trabalho, estas reações foram realizadas à temperatura ambiente e na presença de TXCA (0,36 equiv.), sem a necessidade de atmosfera inerte. Vale destacar que a presente metodologia permitiu a obtenção de quinolinas

de interesse biológico. Neste contexto, o composto **48** foi empregado na preparação da dicloroquinolina **51**, uma substância que atua como agente amiloidogênico. Para isso, TCCA foi inicialmente utilizado na cloração de **48** e em seguida foi realizada uma etapa de oxidação na presença de SeO<sub>2</sub>,<sup>95</sup> fornecendo o produto desejado **51** em 86% de rendimento. Adicionalmente, foi realizada a síntese do clioquinol (**52**), um fármaco com propriedade antifúngica e antiprotozoária.<sup>96</sup> Desta forma, **49** foi submetido a uma reação de iodação regioselectiva na presença de NIS como fonte de iodo, em CHCl<sub>3</sub> como solvente. Em seguida, clioquinol foi preparado através de uma reação de cloração promovida por TCCA a partir de **49**, fornecendo o produto desejado **52** em rendimento moderado. Por último, os autores descreveram a síntese do agente supressor de tumor **47**. Nessa síntese, TBCA foi



Esquema 11. Funcionalização C-H de 8-amidoquinolinas

**Esquema 13.** Funcionalização C-H do bosutinibe (54)





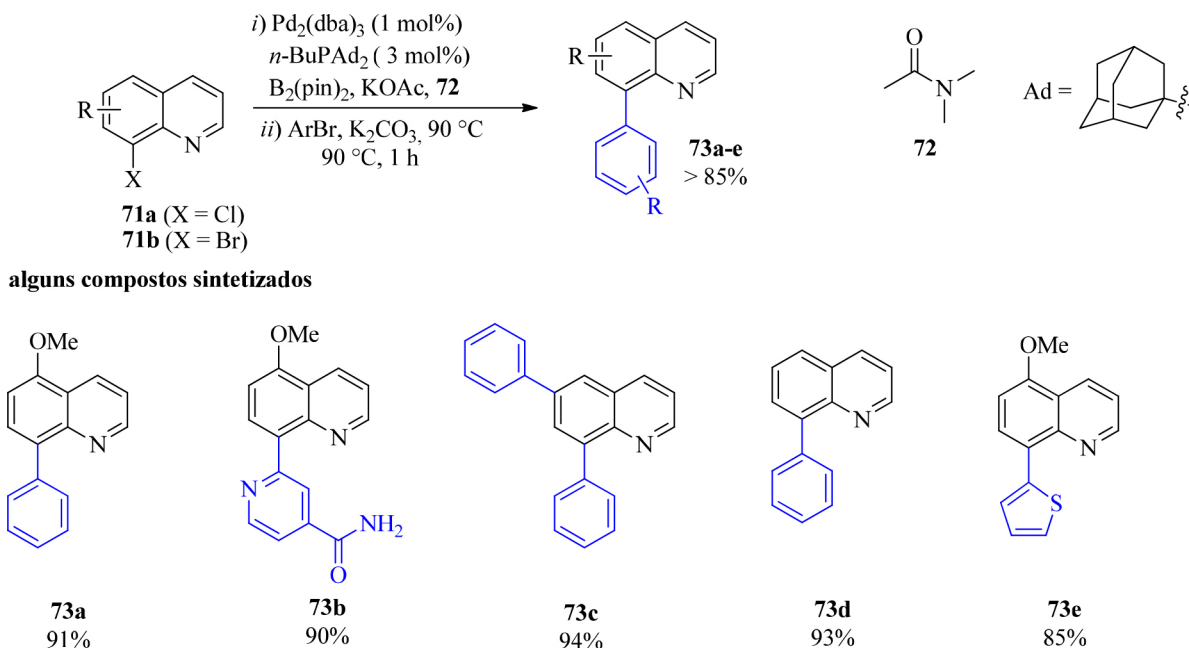
desenvolvida pelos autores se mostrou robusta, apresentando amplo escopo e alta tolerância a grupos funcionais diversos, fornecendo os produtos de arilação em ótimos rendimentos (Esquema 17).<sup>125</sup> Esse trabalho permitiu o acesso a 8-arylquinolinas, um núcleo que pode ser empregado como ligante e em importantes estruturas em ciências dos materiais, além de que está presente em diferentes estruturas moleculares de substâncias de interesse biológico.

A diferença de reatividade entre ligações do tipo carbono-halogênio (C-X, X = F, Cl, Br e I) frente às reações de acoplamento tem sido explorada na manipulação quimiosseletiva de derivados quinolínicos. Neste sentido, Billard e colaboradores descreveram a aplicação dessa estratégia na arilação regioseletiva de quinolinas, através do acoplamento dessulfatativo de cloro-iodo-quinolinas. Nesse trabalho, as quinolinas **75a-d** foram sintetizadas a partir de **74a-d** na presença de  $\text{PhSO}_2\text{Na}$  e quantidades catalíticas de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , na ordem de 2,5 mol%, fornecendo os produtos de acoplamento em rendimentos variando de moderados a bons (Esquema 18).<sup>126</sup>

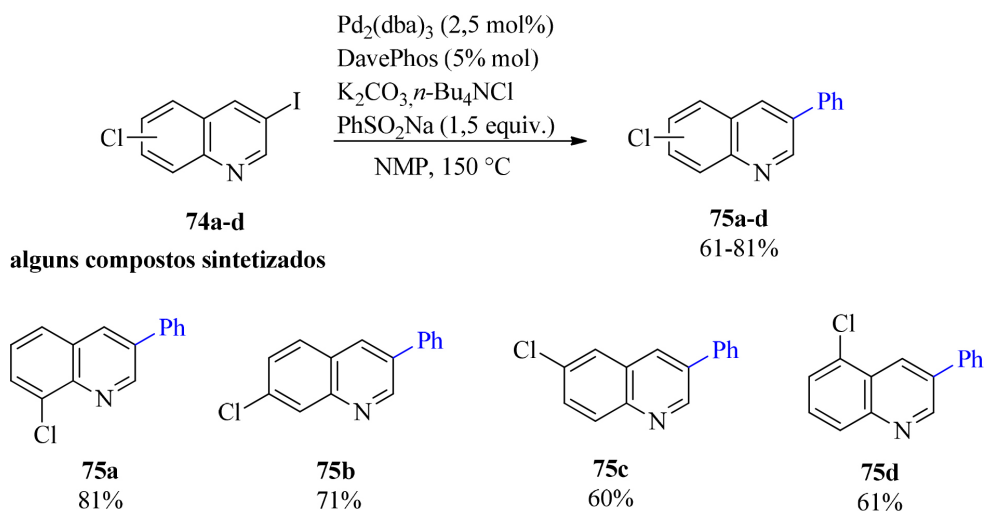
Além da alta seletividade frente aos compostos heteroaromáticos com diferentes substituições, essa metodologia se mostrou como uma

alternativa aos reagentes organometálicos tradicionais utilizados nas reações de acoplamento. De forma geral, esse protocolo se mostrou eficiente no acoplamento de 3-iodoquinolinas e o aquecimento empregado nesse procedimento favorece a liberação de  $\text{SO}_2$  como subproduto de reação.

Sen e colaboradores descreveram a preparação de furo[3,2-*h*]quinolinas através de uma reação dominó composta por acoplamento de Sonogashira e ciclização entre a di-haloquinolina **76** e um alquino.<sup>127</sup> Nesse trabalho, uma alquilinação foi inicialmente realizada de forma quimiosseletiva na posição C7 do anel quinolínico de **76**, na presença de nanopartículas de paládio como catalisador (Pd nps). Essa reação ocorreu na ausência de ligantes, cocatalisador de cobre e solventes orgânicos ou líquidos iônicos e, dessa forma, após formação *in situ* dos intermediários de reação **77a-e**, esses foram ciclizados aos derivados furo[3,2-*h*]quinolinas **78a-e** correspondentes em rendimentos variando de bons a excelentes. Vale destacar que o catalisador empregado nesse trabalho pôde ser recuperado e reciclado por cinco reações consecutivas sem perda significativa de atividade catalítica, ao se investigar os efeitos do reciclo frente a isolidina **79** (Esquema 19).



Esquema 17. Preparação de 8-arylquinolinas via borilação-arilação catalisada por paládio



Esquema 18. Acoplamento dessulfatativo de cloro-iodo-quinolinas

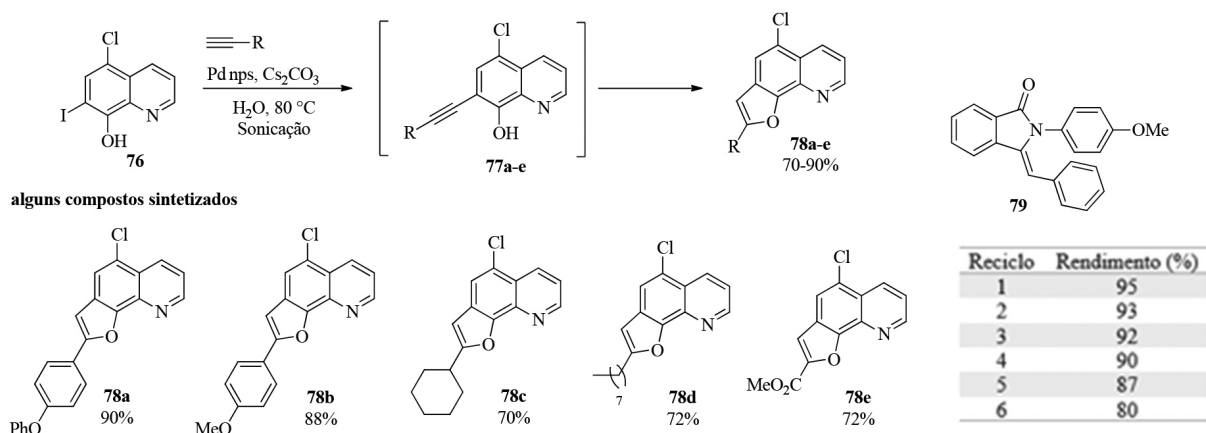
4,7-Dicloroquinolina (**18**) foi utilizada como substrato em reações de acoplamento do tipo  $sp^2$ - $sp^3$  catalisadas por ferro com o objetivo de sintetizar quinolinas 4-funcionalizadas.<sup>115</sup> Nesse trabalho, Malhotra e colaboradores realizaram a funcionalização quimiosseletiva da 4,7-DCQ (**18**) através da reação de acoplamento cruzado empregando pequenas quantidades de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , um catalisador de baixo custo e fácil preparação. Essa reação foi realizada à temperatura ambiente e dispensou o uso de ligantes e aditivos, fornecendo os produtos de reação desejados (**80a-e**) em rendimentos variando de moderado a excelentes. Além disso, essa metodologia permitiu a introdução do grupo ciclopil de forma eficiente. Esse grupo é frequentemente observado na estrutura molecular de diversos candidatos a drogas em estágio clínico e pré-clínico (Esquema 20).<sup>128</sup>

Duplo acoplamento catalisado por paládio foi realizado por Pal e colaboradores durante estudos referentes à dialquinilação da quinolina **81**. Inicialmente, os autores realizaram a iodação da 2,4-dicloroquinolina **81** empregando cloreto de acila (**82**) e NaI, em MeCN como solvente.<sup>129</sup> Em seguida, o intermediário sintético **83** foi submetido à reação de acoplamento com um alquino, na presença de quantidades catalíticas de Pd/C e CuI. Além de empregar catalisadores de baixo custo e fornecer os produtos de duplo acoplamento (**84a-c**) em ótimos rendimentos, essa metodologia utilizou água como solvente da reação. Dessa forma, os autores apresentaram uma alternativa sintética atrativa na obtenção de produtos de duplo acoplamento com simplicidade operacional, utilizando reagentes de partida de fácil acesso (Esquema 21).

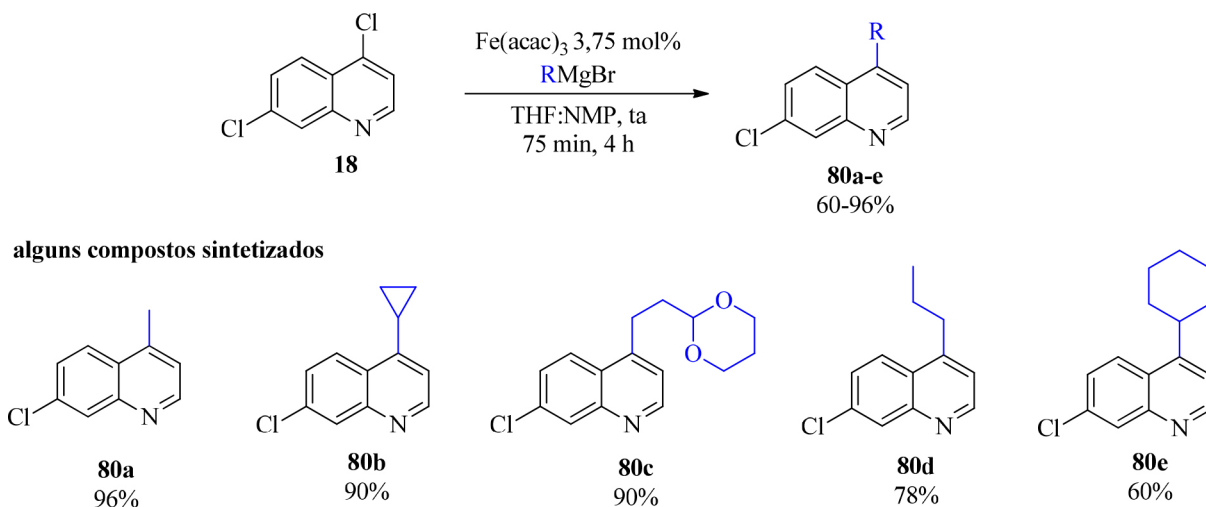
Há poucos anos, Wolkenberg e colaboradores realizaram a derivatização controlada de quinolinas poli-halogenadas através de sucessivas reações de acoplamento cruzado.<sup>130</sup> Nesse trabalho, os autores realizaram inicialmente arilação da quinolina **85** na presença de um ácido borônico e quantidades catalíticas de paládio, mesmo na presença de diversas ligações do tipo carbono-halogênio disponíveis. Essa reação permitiu a obtenção da quinolina **86** com alta seletividade e bom rendimento. Em seguida, condições reacionais similares foram empregadas na preparação quimiosseletiva da quinolina **87**. Esse derivado quinolínicco pôde ser preparado devido à diferença de reatividade das ligações C-Br e C-Cl. Por último, uma etapa adicional de arilação foi necessária na preparação da quinolina **88**. Dessa forma, a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura ocorreu de forma quimiosseletiva na posição C4 do anel quinolínicco de **87**, fornecendo o produto desejado **88** em 73% de rendimento (Esquema 22).

### Reações de substituição aromática

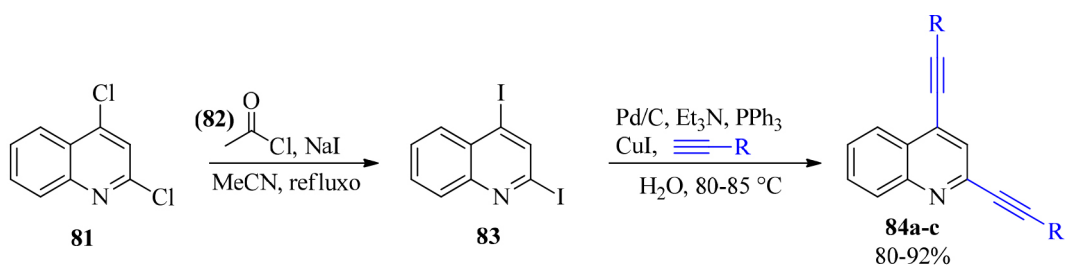
Reações de substituição nucleofílica aromática são frequentemente empregadas na preparação de diversos derivados quinolínicos de interesse medicinal.<sup>131-133</sup> De forma geral, essas reações ocorrem nas posições C2 e C4 na porção piridínica do grupo quinolina.<sup>134</sup> Em 2010, Saidian e colaboradores desenvolveram uma metodologia sintética na preparação de piranoquinolinas, uma classe de derivados quinolínicos que apresenta atividades antialérgica, anti-inflamatória, psicotrópica e estrogênica.<sup>135</sup> Nesse trabalho, as quinolinas **91a-d** foram inicialmente geradas *in situ* através da condensação de



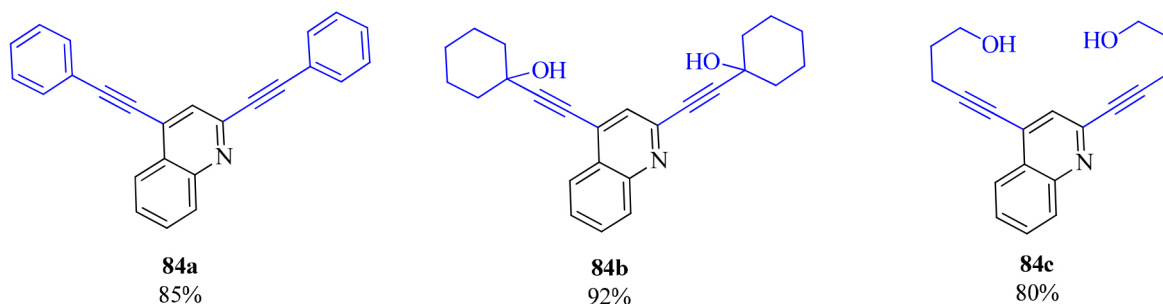
Esquema 19. Síntese de furo[3,2-h]quinolinas via acoplamento catalisado por paládio



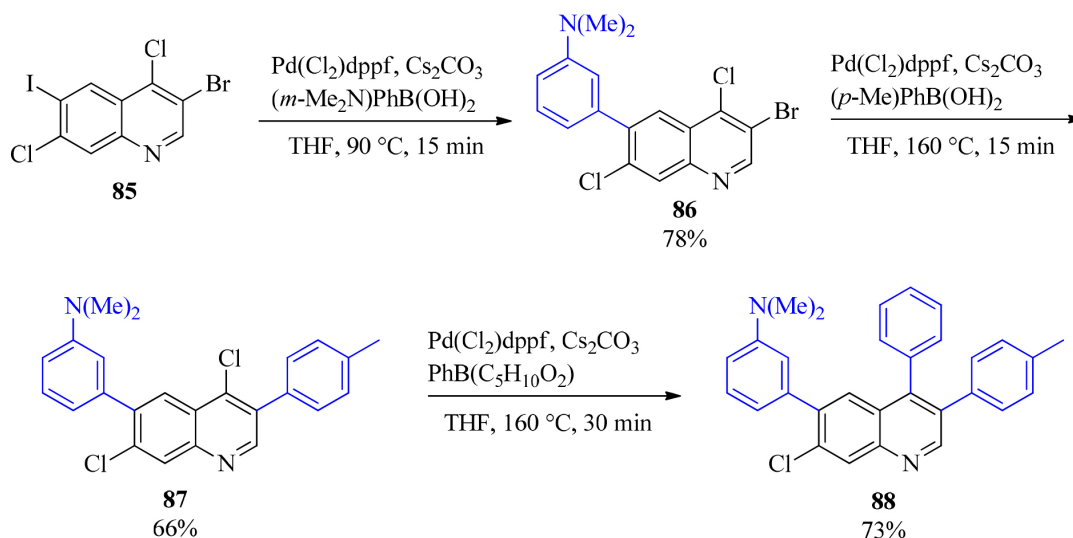
Esquema 20. Alquilação regioseletiva de 4,7-dicloroquinolina (**18**)



**alguns compostos sintetizados**



**Esquema 21.** Quinolinas preparadas por duplo acoplamento catalisado por paládio



**Esquema 22.** Arilação controlada da quinolina poli-halogenada **85**

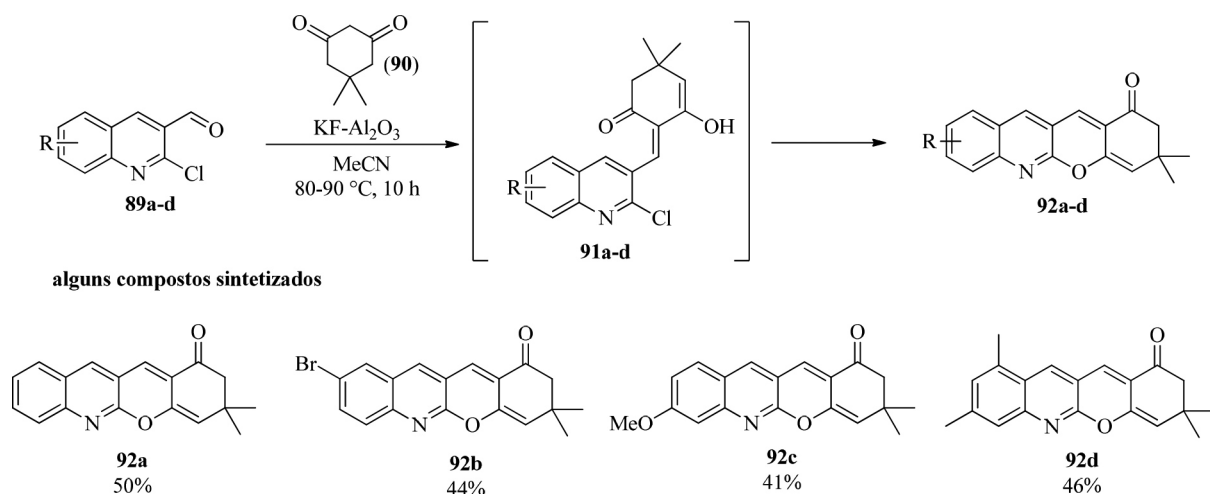
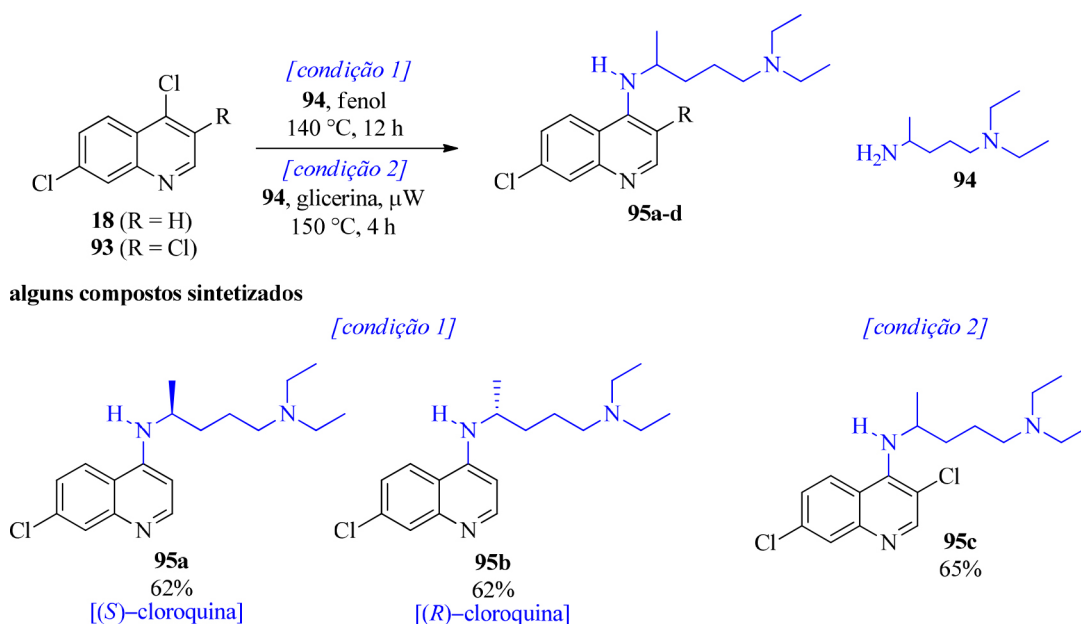
Knoevenagel a partir de 2-cloroquinolinas **89a-d**, empregando uma  $\beta$ -dicetona (**90**) na presença de  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  como base. Após condensação, esses intermediários (**91a-d**) sofreram uma reação de substituição nucleofílica intramolecular levando à formação das piranoquinolinas **92a-d**, em rendimentos moderados (Esquema 23).

Reações de aminação são importantes transformações químicas na obtenção de compostos quinolínicos nitrogenados biologicamente ativos.<sup>136-138</sup> Essa reação permite a funcionalização do grupo quinolínic através da formação de ligação do tipo C-N, podendo ser empregada na síntese de importantes fármacos como a amodiaquina e a cloroquina.<sup>139</sup> Nesse sentido, Katti e colaboradores empregaram reações de substituição nucleofílica na preparação de diversos análogos sintéticos da cloroquina, uma substância com propriedade antimalárica (Esquema 24 - condição 1).<sup>140</sup>

Além da preparação de vários análogos enantiomericamente puros da cloroquina, esse trabalho descreveu a síntese de ambos enantiômeros desta substância (**95a-b**). De forma geral, esses derivados de quinolina foram preparados a partir da reação entre 4,7-DCQ (**18**) e **94** em fenol como solvente, com rendimentos

moderados. Alternativamente, Clososki e colaboradores realizaram a preparação de um análogo sintético da cloroquina (**95c**), empregando condições reacionais verdes. Nesta metodologia, a reação foi realizada sob micro-ondas, utilizando glicerina como solvente, fornecendo assim o produto desejado **95c** em 65% de rendimento (Esquema 24 - condição 2).<sup>73</sup>

Reações de substituição eletrofílica também podem ser empregadas na funcionalização de quinolinas. Essas transformações químicas são mediadas por um ácido de Lewis e ocorrem comumente na porção carbocíclica do anel quinolínic, mais precisamente nas posições C5 e C8.<sup>141-145</sup> Billard e colaboradores empregaram uma reação de substituição eletrofílica na preparação da quinolina **97**. Nesse trabalho, a cloroquinolina **96** foi submetida inicialmente a uma reação de heteroacoplamento catalisado por paládio. Em seguida, a reação de substituição eletrofílica foi realizada empregando NIS como fonte de iodo em  $\text{AcOH}$  como solvente, fornecendo o produto desejado halogenado em C5 (**97**), em 73% de rendimento.<sup>146</sup> Adicionalmente, quando a quinolina **96** foi submetida à reação de substituição eletrofílica sob as mesmas condições reacionais, o

Esquema 23. Síntese de piranoquinolinas **92a-d**

Esquema 24. Aminoação de quinolinas halogenadas

produto de iodação em C3 (**98**) foi obtido como único regioisômero, em ótimo rendimento (Esquema 25).

### Funcionalização seletiva de quinolinas sob fluxo contínuo

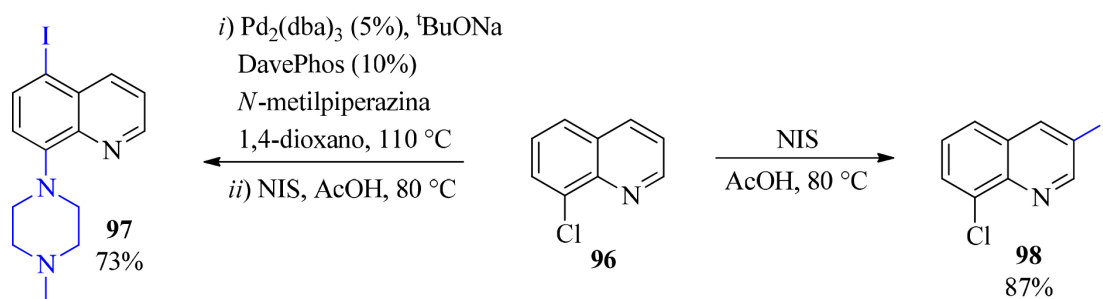
Nos últimos anos, diferentes protocolos reacionais têm sido executados sob regime de fluxo contínuo por meio do uso de microrreatores, os quais apresentam diâmetros reduzidos e proporcionam um melhor ambiente reacional, uma vez que as transferências de massa e calor se processam de forma otimizada.<sup>147-149</sup> Além disso, a química em fluxo tem se destacado como uma alternativa interessante para a realização de reações de maneira segura, rápida, escalonável, com menor custo e maior economia atômica.<sup>150,151</sup> Nesse contexto, algumas metodologias clássicas para a síntese de quinolinas substituídas como as reações de Friedländer, Conrad-Limpach e Doebner-Miller, bem como as reações de cicloadição, foram realizadas com êxito sob condições de fluxo contínuo.<sup>152-156</sup> A funcionalização do núcleo quinolínic foi demonstrada no trabalho de Lindhardt e colaboradores, por meio do uso de dois reatores tubulares para a *N*-alquilação e  $\alpha$ -tri-halometilação de quinolinas e isoquinolinas, com a vantagem de que as últimas puderam ser

escalonadas para a produção de 94 mmol/h com o tempo de residência de 9 min (Esquema 26).<sup>157</sup>

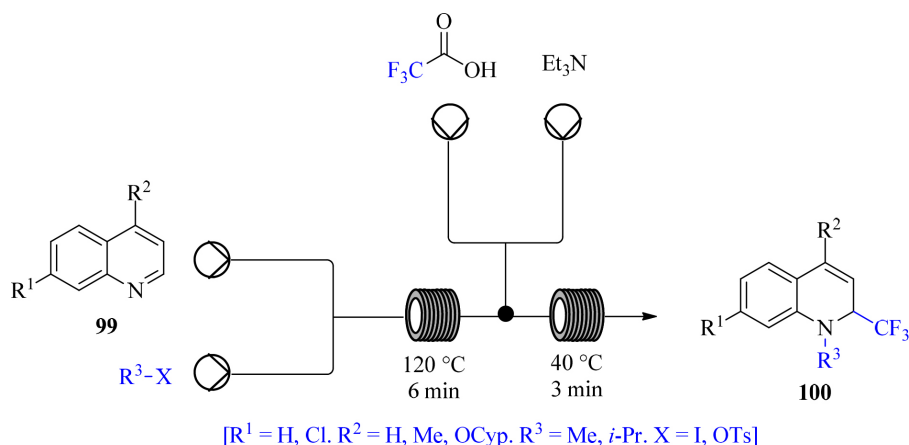
Por fim, vale destacar a cloração de quinolinas sob condições de fluxo contínuo, devido à grande importância medicinal dessa classe de compostos.<sup>158</sup> Recentemente, Guo e colaboradores desenvolveram uma metodologia sustentável para a síntese de 2-cloroquinolinas substituídas por meio de intermediários fluorados em reatores de fluxo contínuo (Esquema 27).<sup>159</sup> Nesse trabalho, os autores compararam os processos em batelada e em fluxo contínuo para a cloração da quinolina não substituída e observaram que executando a reação em balão reacional convencional foi possível obter um rendimento máximo de 34% do produto (2-cloroquinolina) após 8 horas de reação, ao passo que a utilização de um sistema de fluxo contínuo para a mesma reação, equipado com um reator tubular de 6 mL e com bombas peristálticas configuradas para um bombeamento das soluções reagentes na taxa de 0,1 mL min<sup>-1</sup>, viabilizou um rendimento reacional de 87% após 30 minutos de reação. Dessa forma, o uso de microrreatores possibilitou um melhor rendimento e um menor tempo reacional quando comparado ao processo em batelada.

De forma geral, ambas metodologias se mostraram eficientes na funcionalização do núcleo quinolínic, evidenciando a importância

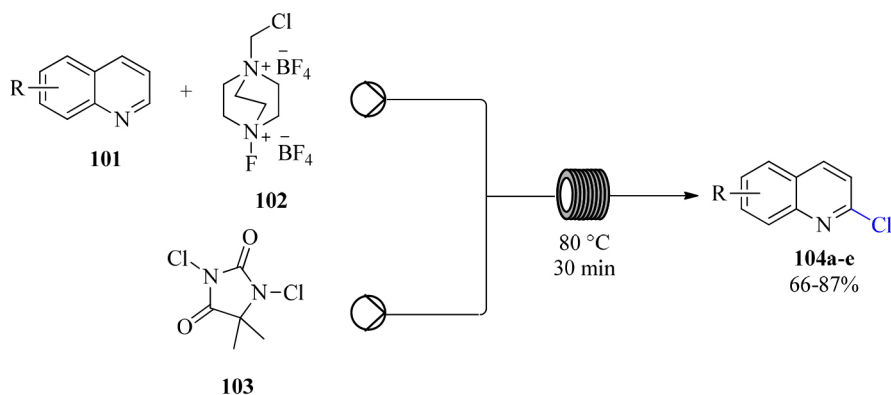




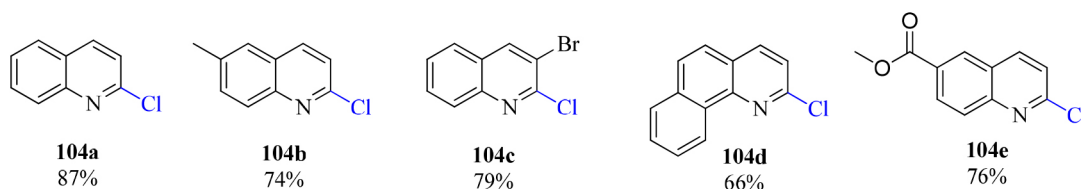
Esquema 25. Funcionalização de quinolinas via substituição eletrofílica



Esquema 26. Tri-halometilação de quinolinas em fluxo contínuo



## alguns compostos sintetizados



Esquema 27. Síntese de 2-cloroquinolinas substituídas em fluxo contínuo

deste tipo de processo na preparação de quinolinas com alta diversidade estrutural, alta seletividade e bons rendimentos.

## CONCLUSÕES

Nos últimos 20 anos, o desenvolvimento de bases metálicas mistas, tais como amidetos de magnésio e zinco, tem contribuído para significantes avanços na metalacção dirigida de quinolinas, permitindo a síntese de derivados funcionalizados com alta regioseletividade, através da reação dos intermediários organometálicos correspondentes

com diferentes eletrófilos. Adicionalmente, a formação de ligação carbono-metal em quinolinas pode ser alcançada através das reações de troca halogênio-metal, a partir de haloquinolinas. Embora diversos reagentes organometálicos estejam disponíveis comercialmente para essa finalidade,  $i\text{PrMgCl-LiCl}$  tem sido empregado como reagente de escolha nesse tipo de reação. Vale destacar que a combinação das reações de troca halogênio-metal e de metalacção dirigida pode ser aplicada eficientemente na preparação seletiva de derivados quinolínicos de interesse medicinal. De forma alternativa, as reações de funcionalização C-H têm sido amplamente

empregadas na preparação de anéis quinolínicos funcionalizados com alta compatibilidade a grupos funcionais diversos e condições reacionais brandas, permitindo a modificação seletiva de ligações do tipo C-H relativamente inertes, mesmo em compostos quinolínicos altamente funcionalizados. Além dessas transformações químicas mencionadas anteriormente, as reações de acoplamento catalisado por metais de transição têm sido utilizadas de forma eficiente na modificação química de haloquinolinas estruturalmente diversas. Essa reação permite a síntese de derivados quinolínicos quimicamente modificados através da formação de novas ligações químicas do tipo C-C. Além disso, as reações de substituição aromática têm sido largamente utilizadas na preparação de derivados quinolínicos funcionalizados, sobretudo no campo da química medicinal. Do ponto de vista operacional, as reações em fluxo têm se mostrado uma atraente alternativa na funcionalização de anéis quinolínicos. Esses processos permitem realizar o escalonamento dessas reações com rapidez, segurança e alta economia atômica, sendo cada vez mais empregados como uma alternativa sintética ambientalmente amigável. Em suma, todas as estratégias mencionadas acima formam um conjunto de ferramentas sintéticas fundamentais na funcionalização seletiva de quinolinas, permitindo o acesso a quimiotecas com alta diversidade estrutural. Esse fato é de fundamental importância ao se considerar a aplicação sintética desse núcleo, sobretudo na preparação de moléculas de interesse comercial e medicinal.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao ministério da Saúde, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo nº 140137/2018-1), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, finance code 001) e ao apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Brasil (FAPESP – Processos: 2015/21364-6, 2018/14150-8, e 2019/05838-9). Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Clososki, G. C.; Soldi, R. A.; da Silva, R. M.; Guaratini, T.; Lopes, J. N. C.; Pereira, P. R. R.; Lopes, J. L. C.; dos Santos, T.; Martins, R. B.; Costa, C. S.; de Carvalho, A. N.; da Silva, L. L. P.; Arruda, E.; Lopes, N. P.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1552.
- dos Santos, T.; Grundke, C.; Lucas, T.; Großmann, L.; Clososki, G. C.; Opatz, T.; *Eur. J. Org. Chem.* (2020), doi:10.1002/ejoc.202000970.
- Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K.; *Adv. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120.
- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- Chung, P. Y.; Bian, Z. X.; Pun, H. Y.; Chan, D.; Chan, A. S. C.; Chui, C. H.; Tang, J. C. O.; Lam, K. H.; *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 947.
- Da Silva, L. E.; De Sousa, P. T.; Joussef, A. C.; Piovezan, C.; Neves, A.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1161.
- Margariti, A.; Papakostantinou, V. D.; Stamatakis, G. M.; Demopoulos, C. A.; Schnakenburg, G.; Andreopoulou, A. K.; Giannopoulos, P.; Kallitsis, J. K.; Philippopoulos, A. I.; *Polyhedron* **2020**, *178*, 114336.
- Cao, X.; Ding, Q.; Gao, A.; Li, Y.; Chang, X.; Wu, Y.; *New J. Chem.* **2018**, *42*, 6305.
- Song, H.; Zhang, Z.; *Dyes Pigm.* **2019**, *165*, 172.
- Dai, Y.; Liu, X.; Wang, P.; Fu, J.; Yao, K.; Xu, K.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 99933.
- Li, J. Y.; Chen, C. Y.; Ho, W. C.; Chen, S. H.; Wu, C. G.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5420.
- Kaya, İ.; Er, G.; Temizkan, K.; *Polym. Bull.* **2018**, *75*, 1809.
- Isakova, A.; Efremova, O.; Pullan, N.; Lütter, L.; Topham, P. D.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 6598.
- Xu, C.; Han, Y.; Xu, S.; Wang, R.; Yue, M.; Tian, Y.; Li, X.; Zhao, Y.; Gong, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111867.
- Kala, P.; Sharif, S. K.; Murali Krishna, C.; Ramachandran, D.; *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 136.
- Jin, G.; Xiao, F.; Li, Z.; Qi, X.; Zhao, L.; Sun, X.; *ChemMedChem* **2020**, *15*, 600.
- Chen, T.; Zhuo, L. S.; Liu, P. F.; Fang, W. R.; Li, Y. M.; Huang, W.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *192*, 112174.
- Nan, X.; Li, H. J.; Fang, S. B.; Li, Q. Y.; Wu, Y. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *193*, 112241.
- Al-Sanea, M. M.; Elkamhawy, A.; Paik, S.; Lee, K.; El Kerdawy, A. M.; Abbas, B. S. N.; Roh, E. J.; Eldehna, W. M.; Elshemy, H. A. H.; Bakr, R. B.; Farahat, I. A.; Alzarea, A. I.; Alzarea, S. I.; Alharbi, K. S.; Abdelgawad, M. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115525.
- Khelifi, I.; Pecnard, S.; Bernadat, G.; Bignon, J.; Levaique, H.; Dubois, J.; Provot, O.; Alami, M.; *ChemMedChem* **2020**, *15*, 1571.
- Singh, H.; Nand, B.; Sindhu, J.; Khurana, J. M.; Sharma, C.; Aneja, K. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1178.
- Calvert, M. B.; Furkert, D. P.; Cooper, C. B.; Brimble, M. A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127172.
- Bhat, S. Y.; Jagruthi, P.; Srinivas, A.; Arifuddin, M.; Qureshi, I. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111860.
- Li, F.; Lee, E. M.; Sun, X.; Wang, D.; Tang, H.; Zhou, G. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111925.
- Tang, Q.; Xu, Z.; Jin, M.; Shu, T.; Chen, Y.; Feng, L.; Zhang, Q.; Lan, K.; Wu, S.; Zhou, H. B.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *202*, 112310.
- Saul, S.; Pu, S. Y.; Zuercher, W. J.; Einav, S.; Asquith, C. R. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127284.
- Muscia, G. C.; Pacheco, F. J. R.; Asís, S. E.; Buldain, G. Y.; Frank, F. M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111877.
- El-Azzouny, A. M. A. E. S.; Aboul-Enein, M. N.; Hamissa, M. F.; *Drug Dev. Res.* (2020), doi: 10.1002/ddr.21678.
- Walle, T. V.; Boone, M.; Puyvelde, J. V.; Combrinck, J.; Smith, P. J.; Chibale, K.; Mangelinckx, S.; D'hooghe, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *198*, 112330.
- Silva, T. L.; Bartolomeu, A. A.; de Jesus, H. C. R.; de Oliveira, K. T.; Fernandes, J. B.; Brömme, D.; Vieira, P. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1605.
- Aly, M. R. E.; Nawwar, G. A. M.; El Mageed, A. E. M. A.; El Kafafy, A. K. M. A.; *Afinidad* **2010**, *67*, 310.
- Rosado-Solano, D. N.; Barón-Rodríguez, M. A.; Sanabria Florez, P. L.; Luna-Parada, L. K.; Puerto-Galvis, C. E.; Zorro-González, A. F.; Kouznetsov, V. V.; Vargas-Méndez, L. Y.; *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 9210.
- Chanzá, N. M.; Xie, W.; Bilen, M. A.; Dzimitrowicz, H.; Burkart, J.; Geynisman, D. M.; Balakrishnan, A.; Bowman, I. A.; Jain, R.; Stadler, W.; Zakharia, Y.; Narayan, V.; Beuselinck, B.; McKay, R. R.; Tripathi, A.; Pachynski, R.; Hahn, A. W.; Hsu, J.; Shah, S. A.; Lam, E. T.; Rose, T. L.; Mega, A. E.; Vogelzang, N.; Harrison, M. R.; Mortazavi, A.; Plimack, E. R.; Vaishampayan, U.; Hammers, H.; George, S.; Haas, N.; Agarwal, N.; Pal, S. K.; Srinivas, S.; Carneiro, B. A.; Heng, D. Y. C.; Bosse, D.; Choueiri, T. K.; Harshman, L. C.; *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 581.
- Capozzi, M.; Divitiis, C. D.; Ottaiano, A.; Arx, C. V.; Scala, S.; Tatangelo, F.; Delrio, P.; Tafuto, S.; *Cancer Manag. Res.* **2019**, *11*, 3847.
- Torres, R. E. M.; Banegas, E. I.; Mendoza, M.; Diaz, C.; Bucheli, S. T. M.; Fontecha, G. A.; Alam, M. T.; Goldman, I.; Udhayakumar, V.; Zambrano, J. O. N.; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2013**, *88*, 850.
- Graydon, I.; Beatty, E.; Paul, S.; Us, M. N.; Hauck, J. A.; US6664397B1, 2006.

37. Novitt-Moreno, A.; Ransom, J.; Dow, G.; Smith, B.; Read, L. T.; Toovey, S.; *Travel Med. Infect. Dis.* **2017**, *17*, 19.
38. Paggiaro, P.; Bacci, E.; *Ther. Adv. Chronic Dis.* **2011**, *2*, 47.
39. Stephens, D. E.; Larionov, O. V.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8683.
40. Iwai, T.; Sawamura, M.; *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5031.
41. Wang, D.; Désaubry, L.; Li, G.; Huang, M.; Zheng, S.; *Adv. Synth. Catal.* (2020), doi: 10.1002/adsc.202000910.
42. Dhiman, A. K.; Thakur, A.; Kumar, R.; Sharma, U.; *Asian J. Org. Chem.* (2020), doi: 10.1002/ajoc.202000341.
43. Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802.
44. Snieckus, V.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
45. Metallinos, Costa.; Stromski, K.; *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *31*, 65.
46. Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794.
47. Souza, M. V. N.; Almeida, M. V.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 89.
48. Turck, A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.
49. Queguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187.
50. Harms, A. E.; *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 666.
51. Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602.
52. Fur, N. Le; Mojovic, L.; Plé, N.; Turck, A.; Marsais, F.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8924.
53. Schlosser, M.; Marull, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *8*, 1569.
54. Rohbogner, C. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503.
55. Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681.
56. Dong, Z.; Clososki, G. C.; Wunderlich, S. H.; Unsinn, A.; Li, J.; Knochel, P.; *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 457.
57. Batista, J. H. C.; Santos, F. M. D.; Bozzini, L. A.; Vessecchi, R.; Oliveira, A. R. M.; Clososki, G. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 967.
58. Amaral, M. F. Z. J.; Baumgartner, A. A.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 238.
59. Haas, D.; Mosrin, M.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6162.
60. Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253.
61. Noji, T.; Fujiwara, H.; Okano, K.; Tokuyama, H.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1946.
62. Klatt, T.; Roman, D. S.; León, T.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1232.
63. Unsinn, A.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1553.
64. Monzón, G.; Tirotta, I.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10624.
65. De Oliveira, A. R. M.; Szczerbowski, D.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1971.
66. Jaric, M.; Haag, B. A.; Manolikakes, S. M.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2306.
67. Dos Santos, F. M.; Batista, J. H. C.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *Synlett* **2015**, *26*, 2795.
68. Bertallo, C. R. d. S.; Arroio, T. R.; Toledo, M. F. Z. J.; Sadler, S. A.; Vessecchi, R.; Steel, P. G.; Clososki, G. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5205.
69. Balkenhohl, M.; Heinz, B.; Abegg, T.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8057.
70. Rohbogner, C. J.; Wirth, S.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1984.
71. Elliott, J. M.; Carling, R. W.; Chambers, M.; Chicchi, G. G.; Hutson, P. H.; Jones, A. B.; MacLeod, A.; Marwood, R.; Meneses-Lorente, G.; Mezzogori, E.; Murray, F.; Rigby, M.; Royo, I.; Russell, M. G. N.; Sohal, B.; Tsao, K. L.; Williams, B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5748.
72. Jeong, H. J.; Chae, S.; Jeong, K.; Namgoong, S. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *45*, 6343.
73. Murie, V. E.; Nishimura, R. H. V.; Rolim, L. A.; Vessecchi, R.; Lopes, N. P.; Clososki, G. C.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 871.
74. Comins, D. L.; Nolan, J. M.; Bori, I. D.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6697.
75. Dumouchel, S.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2033.
76. Barl, N. M.; Werner, V.; Sämann, C.; Knochel, P.; *Heterocycles* **2014**, *88*, 827.
77. Boudet, N.; Lachs, J. R.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5525.
78. Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Clososki, G. C.; *Synthesis* **2015**, *47*, 1455.
79. Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Lopes, J. L. C.; Clososki, G. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 2175.
80. Nishimura, R. H. V.; Vaz, A. L. L.; Bozzini, L. A.; Murie, V. E.; Clososki, G. C.; *Tetrahedron* **2019**, *75*, 464.
81. Bao, R. L.-Y.; Zhao, R.; Shi, L.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884.
82. Baron, O.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133.
83. Zhou, G.; Liu, X.; Liu, X.; Nie, H.; Zhang, S.; Chen, W.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3575.
84. Roering, A. J.; Hale, L. V. A.; Squier, P. A.; Ringgold, M. A.; Wiederspan, E. R.; Clark, T. B.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3558.
85. Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Chattopadhyay, B.; Singleton, D. A.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11350.
86. Dai, H.-X.; Yu, J.-Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134.
87. Larsen, M. A.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287.
88. Tajuddin, H.; Harrisson, P.; Bitterlich, B.; Collings, J. C.; Sim, N.; Batsanov, A. S.; Cheung, M. S.; Kawamorita, S.; Maxwell, A. C.; Shukla, L.; Morris, J.; Lin, Z.; Marder, T. B.; Steel, P. G.; *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3505.
89. Wang, Z.; Dong, J.; Hao, Y.; Li, Y.; Liu, Y.; Song, H.; Wang, Q.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16245.
90. Dong, J.; Wang, Z.; Wang, X.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7532.
91. Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103.
92. Sahoo, H.; Ramakrishna, I.; Baidya, M.; *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1949.
93. Singh, R.; Sran, A.; Carroll, D. C.; Huang, J.; Tsvetkov, L.; Zhou, X.; Sheung, J.; McLaughlin, J.; Issakani, S. D.; Payan, D. G.; Shaw, S. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5199.
94. Motati, D. R.; Uredi, D.; Watkins, E. B.; *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1782.
95. Trump, E. L.; Zhou, X.; *Trans. Kans. Acad. Sci.* **1993**, *96*, 167.
96. You, Z.; Ran, X.; Dai, Y.; Ran, Y.; *J. Mycol. Med.* **2018**, *28*, 492.
97. Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666.
98. El Rassi, F.; Khoury, H. J.; *Pharmgenomics Pers. Med.* **2013**, *6*, 57.
99. Gnaim, S.; Scomparin, A.; Li, X.; Baran, P. S.; Rader, C.; Satchi-Fainaro, R.; Shabat, D.; *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 1965.
100. DiRocco, D. A.; Dykstra, K.; Krska, S.; Vachal, P.; Conway, D. V.; Tudge, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802.
101. Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, *14*, 1137.
102. Venditto, V. J.; Simanek, E. E.; *Mol. Pharmaceutics* **2010**, *7*, 307.
103. Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J.-Q.; *Nature* **2017**, *543*, 538.
104. Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
105. Senra, J. D.; Aguiar, L. C. S.; Simas, A. B. C.; *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 53.
106. Nakao, Y.; Hiyama, T.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
107. Maluenda, I.; Navarro, O.; *Molecules* **2015**, *20*, 7528.
108. Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P.; *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040.
109. Jagtap, S.; *Catalysts* **2017**, *7*, 267.
110. Henry, M. C.; Mostafa, M. A. B.; Sutherland, A.; *Synthesis* **2017**, *49*, 4586.
111. Victor, M. M.; Da Silva, G. S. B.; *Quim. Nova* **2016**, *39*, 859.

112. Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186.
113. Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352.
114. Iglesias, M. J.; Prieto, A.; Nicasio, M. C.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4318.
115. Malhotra, S.; Seng, P. S.; Koenig, S. G.; Deese, A. J.; Ford, K. A.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3698.
116. Handa, S.; Wang, Y.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H.; *Science* **2015**, *349*, 1087.
117. Thapa, S.; Gurung, S. K.; Dickie, D. A.; Giri, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11620.
118. Shrestha, B.; Thapa, S.; Gurung, S. K.; Pike, R. A. S.; Giri, R.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 787.
119. Bellan, A. B.; Kuzmina, O. M.; Vetsova, V. A.; Knochel, P.; *Synthesis* **2017**, *49*, 188.
120. Steib, A. K.; Kuzmina, O. M.; Fernandez, S.; Malhotra, S.; Knochel, P.; *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 1961.
121. Akram, M. O.; Shinde, P. S.; Chintawar, C. C.; Patil, N. T.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2865.
122. Baenziger, M.; Pachinger, W.; Stauffer, F.; Zaugg, W.; *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1908.
123. Garrett, C. E.; Prasad, K.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889.
124. Toyota, M.; Komori, C.; Ihara, M.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7110.
125. Zhang, Y.; Gao, J.; Li, W.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6394.
126. Colomb, J.; Billard, T.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1471.
127. Pal, R.; Chatterjee, N.; Roy, M.; Nouh, E. S. A.; Sarkar, S.; Jaisankar, P.; Sarkar, S.; Sen, A. K.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 43.
128. Talele, T. T.; *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
129. Reddy, E. A.; Islam, A.; Mukkanti, K.; Venua, B. K.; Pal, M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1681.
130. Brad Nolt, M.; Zhao, Z.; Wolkenberg, S. E.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3137.
131. Madrid, P. B.; Sherrill, J.; Liou, A. P.; Weisman, J. L.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1015.
132. Duarte, L. F. B.; Barbosa, E. S.; Oliveira, R. L.; Pinz, M. P.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Alves, D.; *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3319.
133. Zhou, Y.; Yan, W.; Cao, D.; Shao, M.; Li, D.; Wang, F.; Yang, Z.; Chen, Y.; He, L.; Wang, T.; Shen, M.; Chen, L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 1114.
134. Comins, D. L.; Joseph, S. P. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., eds.; Pergamon: Elsevier Science Ltd., 1996, cap. 6.02.
135. Mirjafary, Z.; Saidian, H.; Sahandi, M.; Shojaei, L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1253.
136. Fletcher, D. I.; Ganellin, C. R.; Piergentili, A.; Dunn, P. M.; Jenkinson, D. H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5457.
137. Pérez, B. C.; Fernandes, I.; Mateus, N.; Teixeira, C.; Gomes, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6769.
138. Sánchez-Martín, R.; Campos, J. M.; Conejo-García, A.; Cruz-López, O.; Báñez-Coronel, M.; Rodríguez-González, A.; Gallo, M. A.; Lacal, J. C.; Espinosa, A.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3354.
139. Barbosa-Lima, G.; da Silveira Pinto, L. S.; Kaiser, C. R.; Wardell, J. L.; De Freitas, C. S.; Vieira, Y. R.; Martorelli, A.; Cerbino Neto, J.; Bozza, P. T.; Wardell, S. M. S. V.; de Souza, M. V. N.; Souza, T. M. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 434.
140. Sinha, M.; Dola, V. R.; Soni, A.; Agarwal, P.; Srivastava, K.; Haq, W.; Puri, S. K.; Katti, S. B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5950.
141. Serafinowska, H. T.; Blaney, F. E.; Lovell, P. J.; Merlo, G. G.; Scott, C. M.; Smith, P. W.; Starr, K. R.; Watson, J. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5581.
142. Rogers, D. A.; Bensalah, A. T.; Espinosa, A. T.; Hoerr, J. L.; Refai, F. H.; Pitzel, A. K.; Alvarado, J. J.; Lamar, A. A.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4229.
143. Chambers, R. D.; Holling, D.; Sandford, G.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 661.
144. Paloque, L.; Verhaeghe, P.; Casanova, M.; Castera-Ducros, C.; Dumètre, A.; Mbatchi, L.; Hutter, S.; Kraiem-M'Rabet, M.; Laget, M.; Remusat, V.; Rault, S.; Rathelot, P.; Azas, N.; Vanelle, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 75.
145. Kitamura, M.; Fukuma, H.; Kobayashi, M.; Okayama, S.; Okauchi, T.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3956.
146. Colomb, J.; Becker, G.; Fieux, S.; Zimmer, L.; Billard, T.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3884.
147. Machado, A. H. L.; Pandoli, O.; De Mariz e Miranda, L. S.; De Souza, R. O. M. A.; *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 1076.
148. Baxendale, I. R.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2013**, *88*, 519.
149. Baumann, M.; Baxendale, I. R.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1194.
150. Pinho, V. D.; Miranda, L. S. M.; De Souza, R. O. M. A.; *Rev. Virtual Quim.* **2015**, *7*, 144.
151. De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 34.
152. Baumann, M.; Baxendale, I. R.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10806.
153. Cravotto, G.; Bonrath, W.; Tagliapietra, S.; Speranza, C.; Gaudino, E. C.; Barge, A.; *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **2010**, *49*, 930.
154. Yalgin, H.; Luat, D.; Len, C.; *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 80.
155. Lengyel, L.; Nagy, T. Z.; Sipos, G.; Jones, R.; Dormán, G.; Üрге, L.; Darvas, F.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 738.
156. Di Filippo, M.; Baumann, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6199.
157. Therkelsen, M.; Rasmussen, M. T.; Lindhardt, A. T.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9651.
158. Chopra, R.; Chibale, K.; Singh, K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *148*, 39.
159. Qi, H.; Li, X.; Liu, Z.; Miao, S. S.; Fang, Z.; Chen, L.; Fang, Z.; Guo, K.; *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 10689.