



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

Dissertação de Mestrado



1150064362



T/UNICAMP C111s

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS QUINAZOLINAS
POLISSUBSTITUÍDAS**

Luís Fernando Cabeça

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

Orientador

Campinas

Novembro 2004

UNIDADE	IQ
Nº CHAMADA	71/Unicamp
CIII	Δ
V	EX
TOMBO BC/	64362
PROC.	16-0.0008605
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	13/06/05
Nº CDD	

Bib. 35 3390

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

C111s

Cabeça, Luis Fernando

Síntese e caracterização de novas quinazolininas
polissubstituídas -- Luis Fernando Cabeça --
Campinas, SP. [s.n.]. 2004

Orientador: Roberto Rittner Neto

Dissertação (mestrado) -- Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Química

1. 4-anilinoquinazolininas 2. Síntese 3. Oxidação
4. Redução. I. Rittner Neto, Roberto
ii. Universidade Estadual de Campinas. iii. Título

Custa tanto ser uma pessoa plena, que muito pouco são aqueles que tem a luz ou a coragem de pagar o preço;

É preciso abandonar por completo a busca da segurança e correr o risco de viver com os dois braços;

É preciso abraçar o mundo como um amante;

É preciso aceitar a dor como condição da existência;

É preciso cortejar a dúvida e a escuridão como preço do conhecimento;

É preciso ter uma vontade obstinada no conflito, mas também uma capacidade de aceitação total de cada consequência do viver e do morrer.

Autor desconhecido

à meus pais Valdir e Teresa, minhas irmãs Elaine e Angela

à meu cunhado José Carlos e minha sobrinha Gabi

EU DEDICO ESSA TESE!

Agradecimentos

- Ao Professor Dr. Roberto Rittner, pela orientação e amizade
- À Silvana A. Rocco e Paulo R. de Oliveira, pela grande ajuda prestada durante o desenvolver da tese, ao qual foi de grande valor
- À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela bolsa e apoio financeiro para realização deste trabalho
- À Unicamp e Instituto de Química, pela infra-estrutura concedida
- À todos os colegas de curso e de laboratório, que conviveram comigo durante todo o tempo
- Agradeço muito a minha família que sempre me apoiou nos momentos difíceis
- Agradeço à meus parentes, tios e tias, primos e primas por participarem nesta fase de minha vida, auxiliando-me quando necessitei
- Agradeço ao meus amigos: Fernanda, Antonio, Paulo, Silvana, Carina, Fabiana, Rita, Adriana, Marcel, Cristiano, Adriano, Jaqueline e Lucídio

Agradeço em especial à DEUS.

CURRICUM VITAE

Luís Fernando Cabeça

Data de Nascimento: 22/11/1978

Estado Civil: solteiro

Rua Elias Lobo Neto, 658, Bairro São Bernardo, Campinas – SP, CEP – 13030-620

Email: lcabeca@iqm.unicamp.br

1 – Formação

- **Graduação (1997 – 2000)**

Bacharelado em Química Tecnológica

Instituto de Química – Universidade Estadual Paulista - UNESP

Bolsista PET-CAVES

- **Mestrado em Química Orgânica (2002 – 2004)**

Síntese e Caracterização de Novas Quinazolinias Polissubstituídas

Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – Unicamp

Orientador: Professor Dr. Roberto Rittner

Bolsa: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo)

2 - Atividades Científicas:

- ***Bolsista PET-CAVES (Programa Especial de Treinamento):*** Participação como bolsista no Programa Especial de Treinamento (PET-CAVES), programa que visa: oferecer uma formação acadêmica de excelente nível, visando a formação de um profissional crítico e atuante; promover a integração de formação acadêmica com a futura atividade profissional, através da interação constante entre as atividades de ensino, pesquisa e extensão; estimular a melhoria do ensino de graduação através do desenvolvimento de novas práticas e experiências pedagógicas no âmbito do curso, interação dos bolsistas do programa com os corpos docente e discentes da instituição (09/1998 a 12/2000).

- **Iniciação Científica:** estudo Químico das folhas de *Piper Arboreum* (Piperaceae), realizado no laboratório de Química Orgânica.

- **Estágio Supervisionado no Instituto de Pesquisa Tecnológica (IPT) - USP:** Estágio realizado no desenvolvimento de métodos de extração de proteína do capim elefante (período 01 a 03 de 2000).

- **Monitoria:** Monitoria realizada na disciplina de Química Fundamental voltada para alunos do primeiro ano de faculdade (1998).

3 – Trabalhos apresentados em Eventos Científicos

- 26ª SBQ (Sociedade Brasileira de Química): “Síntese de um derivado do ácido antranílico: precursor de novos compostos quinazolínicos”

- 27ª SBQ (Sociedade Brasileira de Química): “Síntese de um derivado do ácido antranílico: precursor de novos compostos quinazolínicos”

4 - Experiência Profissional:

- Trabalho realizado na Indústria Sacotem Embalagens Ltda. Responsável por controle de matérias primas e processo industrial (08/2001 a 02/2002).

RESUMO

Palavras-chaves: quinazolininas, síntese, RMN de ^1H e ^{13}C , oxidação e redução.

O presente trabalho teve como objetivo a obtenção de novas 4-anilinoquinazolininas polissubstituídas a partir de novos derivados do ácido antranílico. As primeiras rotas sintéticas testadas, partiram do ácido 3,4-diidroxibenzóico e do 4-metilcatecol, não levando a resultados satisfatórios. Sendo assim, uma nova rota sintética foi proposta partindo do 6-nitropiperonal, com um protetor diferente para as hidroxilas, o grupamento metilenodióxi. Com essa nova rota, em dois passos sintéticos foi possível chegar ao ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico.

Baseado em dados da literatura, foi realizada a reação do ácido 2-amino-4,5-metilenodioxibenzóico com acetato de formamidina conduzindo à 6,7-metilenodióxi-4-quinazolinona. A segunda etapa, envolveu a conversão da quinazolinona para a 6,7-metilenodióxi-4-cloroquinazolina, através da reação com cloreto de tionila contendo quantidades catalíticas de DMF.

O próximo passo, foi a reação de substituição nucleofílica aromática do cloro da cloroquinazolina pelas respectivas anilinas 3-substituídas ($\text{R} = \text{H}, \text{Cl}, \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2$, em isopropanol sob refluxo. Essa reação forneceu as 4-*N*-(3'-fenil-substituída)amino-6,7-metilenodióxiquinazolininas alvos.

Os compostos obtidos foram caracterizados através das espectroscopias de RMN de ^1H e de ^{13}C e infravermelho e também por espectrometria de massas. Para uma melhor caracterização desses compostos foram realizadas as análises elementares e também para a atribuição correta dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos os espectros em 2D tais como gCOSY, HSQC e gHMBC.

ABSTRACT

Keywords: quinazolines, synthesis, ^1H and ^{13}C NMR, oxidation, reduction.

The objective of the present work was to synthesize new polysubstituted quinazolines from new aminocarboxylic acids. The first synthetic route, using 3,4-diidroxybenzoic acid and 4-methylcatechol, did not lead to satisfactory results. Therefore, a new route was proposed from 6-nitropiperonal, bearing a different protecting group - methylenedioxy. This new route, involving just two steps gave 2-amino-4,5-methylenedioxy-benzoic acid.

Literature procedures were used for the reaction of the 2-amino-4,5-methylenedioxy-benzoic acid with formamidine acetate to give 6,7-methylenedioxy-4-quinazolone. The second step involved the conversion of the quinazolone to 6,7-methylenedioxy-4-chloroquinazoline, by the reaction with SOCl_2 containing a catalytic amount of DMF.

The next step, was the reaction of aromatic nucleofilic substitution of chloro from the chloroquinazoline by the corresponding 3-substituted anilines ($\text{R} = \text{H}, \text{Br}, \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2$, in presence of isopropanol, under reflux. This reaction gave the desired 4-*N*-(3'-substituted-phenyl)amino-6,7-methylenedioxyquinazolines.

These compounds were characterized by ^1H and ^{13}C NMR, and IR spectroscopy, and mass spectrometry. Complementary data were obtained from elemental analyses and for the full assignment of ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts some 2D techniques such as gCOSY, HSQC and gHMBC were employed.

Abreviações

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

PTK = Protein Tyrosine Kinase

QSAR = Quantitative Structure Activity Relationship

PDEs = Phosphodiesterases

cGMP = Ciclic Guanosine Monophosphate

HSQC = Heteronuclear Single Quantum Correlation

gHMBC = Heteronuclear Mutiple Bond Correlation

gCOSY = Correlation Spectroscopy

np= Número de pontos

sw= Largura espectral

nt = Número de transientes

fn = Número de pontos utilizados na Transformada de Fourier

J = Constante de Acoplamento

Sumário

1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVO	1
1.1 Introdução.....	3
1.2 Objetivos	5
2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
2.1- Atividade Biológica de Quinazolininas	11
2.2- Classes de estruturas que atuam como inibidores da atividade de tirosina quinases do receptor EGF	12
2.3- Síntese de 4-Anilinoquinazolininas	15
3- PARTE EXPERIMENTAL	19
3.1- Instrumentação geral, reagentes e solventes	21
3.2 Amostras	21
3.3 Determinação dos espectros de RMN	22
3.4 - Síntese dos Compostos.....	24
3.4.1 - 3-4-diidroxibenzoato de etila (16)	24
3.4.2 - 3,4-diacetóxi-benzoato de etila (17)	24
3.4.3 - 6-nitro-3,4-diacetóxi-benzoato de etila (18)	25
3.4.4 - 5-nitro-4-metilcatecol (21)	28
3.4.5 - 5-nitro-4-metil-1,2-diacetóxi-benzeno (22)	29
3.4.6 - ácido 2-nitro-4,5-diacetóxi-benzóico (23)	29
3.4.7 - Ácido 2-nitro-4,5-metilenodióxi-benzóico (25)	33
3.4.8 - Ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico (26)	34
3.4.9 - Síntese do 6,7-metilenodióxi-4-quinazolinona (27)	34
3.4.10 - 6,7-Metilenodióxi-4-cloro-quinazolina (28)	35
3.4.11 - 6,7-Metilenodióxi-4-N[3'-(R)-fenil]aminoquinazolina (29a-29e)	36
4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES	41
4.1 Síntese dos Compostos.....	43
4.2 Caracterização das estruturas por RMN de ^1H e de ^{13}C	48
5 – CONCLUSÕES	57
6 - BLIBIOGRAFIA	61
APÊNDICE A	67

1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVO

1.1 Introdução

A síntese de novas substâncias com atividade biológica apresenta grande interesse econômico e social. Essas substâncias terapêuticas são oriundas de produtos naturais ou da síntese de substâncias totalmente inéditas, que vieram a se tornar fármacos. A preparação de um fármaco leva anos de pesquisa e o conhecimento da relação entre estrutura química e atividade biológica deve ser realizado, visando a maximização da atividade e a minimização dos eventuais efeitos colaterais adversos.

Muitas doenças, como no caso do câncer, requerem novas drogas mais eficientes, com menores efeitos colaterais e custos mais baixos, para torná-las acessíveis à grande maioria da população mundial. Assim, o planejamento e o desenvolvimento de novos medicamentos dependem de vários fatores, tais como a metodologia sintética, as técnicas de ensaios utilizados na avaliação biológica, o tipo de fármaco, o conhecimento das propriedades físico-químicas, que contribuem para um melhor entendimento do comportamento das substâncias em relação às suas propriedades biológicas. Além disso, torna-se importante o planejamento de um processo que seja viável, com rendimentos satisfatórios tanto no laboratório quanto aplicado em plantas piloto.

A classe das 4-anilinoquinazolininas representa um exemplo de compostos com atividades biológicas importantes. Diversos estudos têm demonstrado que estes compostos atuam como inibidores da atividade da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) [1-5]. A atividade acentuada dessas enzimas tem sido correlacionada à proliferação celular desordenada com a formação de tumores malignos. Portanto, o conhecimento do processo de inibição da atividade dessas enzimas através do uso de compostos, que apresentam potência e especificidade, pode resultar na descoberta de novos quimioterápicos e na formulação de uma terapia eficiente para o tratamento do câncer. Entretanto, os estudos com derivados de quinazolininas não têm se limitado apenas à investigação do câncer. Outros exemplos de

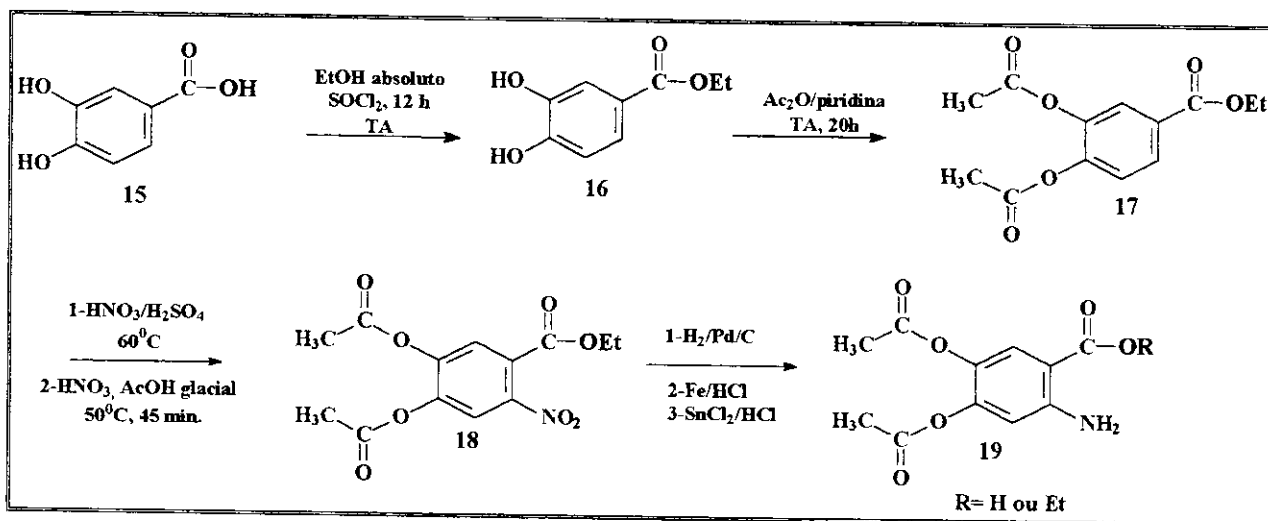
quinazolinas biologicamente ativas têm sido apontadas como potentes fármacos para o tratamento de diabetes [6-8], doenças de pele [6] e cardiovasculares [9-11].

Esses dados apresentados na literatura nos motivaram a elaborar um trabalho na busca de novas substâncias biologicamente ativas, que englobaram os diversos aspectos envolvidos na pesquisa de novos fármacos, dentro dos limites e das condições existentes na universidade e do tempo hábil de um projeto de mestrado.

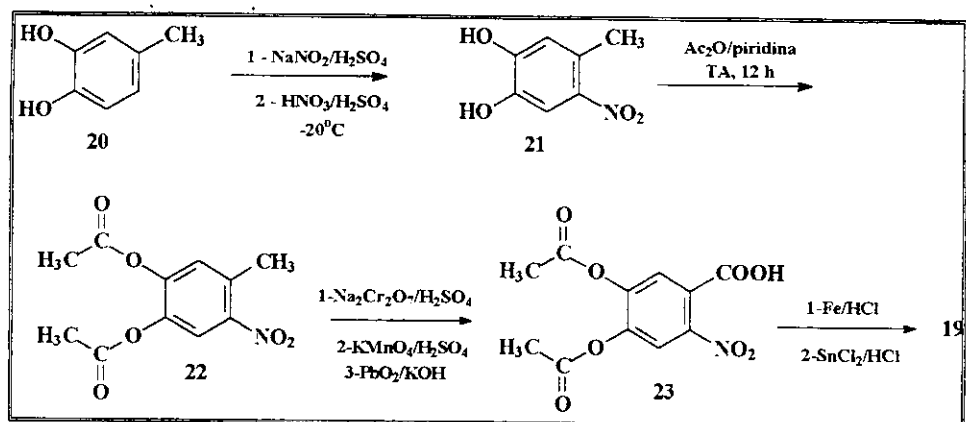
1.2 Objetivos

O presente trabalho tem por objetivos sintetizar algumas 4-anilinoquinazolinas substituídas inéditas, para tanto, faz-se necessário preparar, primeiramente, o ácido amino carboxílico de partida, e em seguida realizar a caracterização físico-química de todos os compostos sintetizados.

- 1- Sintetizar o ácido amino carboxílico de partida **19** a partir do ácido 3,4-diidroxibenzóico (**15**) (Esquema 1) ou do 4-metilcatecol (**20**) (Esquema 2).

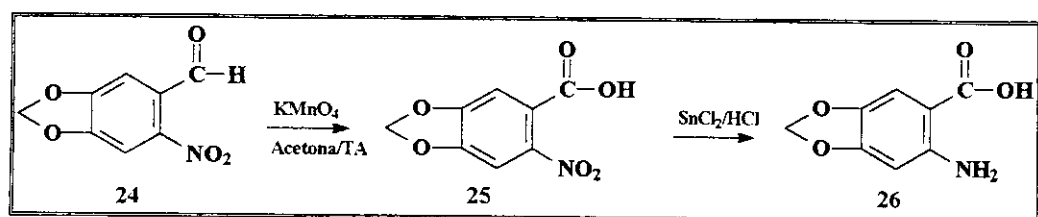


Esquema 1- Etapas para a síntese do ácido amino carboxílico **19** a partir do ácido 3,4-diidroxibenzóico (**15**)



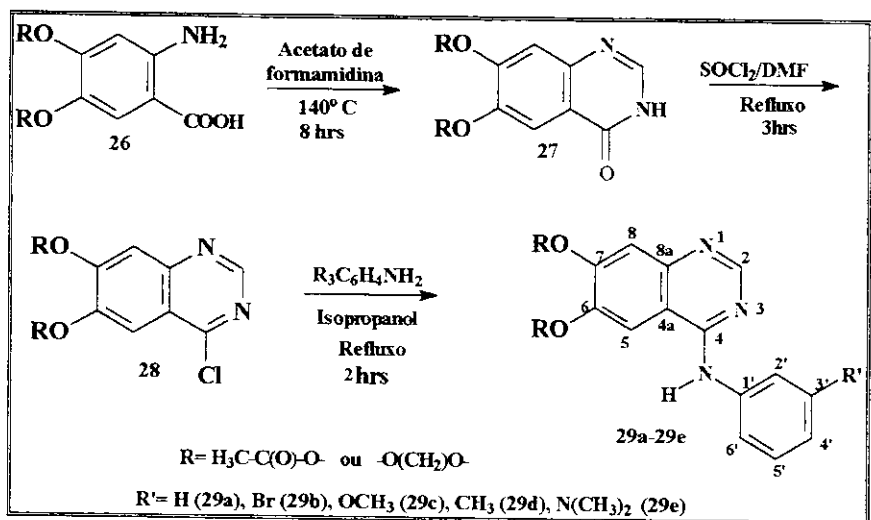
Esquema 2- Etapas para a síntese do ácido amino carboxílico **19** a partir do 4-metilcatecol (**20**).

- 2- Alternativamente, sintetizar o ácido 2-amino-4,5-metilenodioxibenzóico (**26**) utilizando como reagente de partida o 2-nitropiperonal (**24**) (Esquema 3).



Esquema 3 - Etapas para a síntese do ácido 2-amino-4,5-metilenodioxibenzóico (**26**) a partir do 2-nitropiperonal (**24**).

- Explorar as etapas para a obtenção dos derivados de 4-anilinoquinazolininas inéditos (29a-29e) e de seus intermediários de síntese, conforme Esquema 4.
- Realizar uma completa caracterização das estruturas de todos os compostos sintetizados, através do uso de RMN de ^1H e de ^{13}C , infravermelho, análise elementar e espectrometria de massas;
- Realizar uma completa atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C utilizando técnicas de 2D, como gCOSY, HSQC e gHMBC.



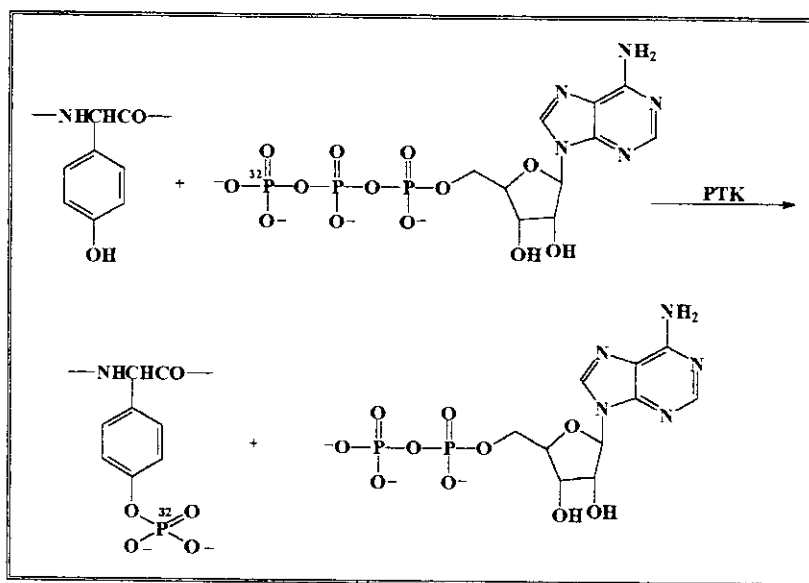
Esquema 4- Etapas para a preparação dos derivados de 4-anilinoquinazolin **29a-29e**.

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1- Atividade Biológica de Quinazolininas

Quinazolininas são importantes agentes com ação farmacológica, que têm sido aplicadas para uma variedade de meios terapêuticos [12-13]. Assim, algumas quinazolininas e seus derivados têm sido utilizados como fungicidas, anti-inflamatórios, antimicrobiano, agentes anti-hipertensivos, anticonvulsivos e anti-tumorais.

No estudo de agentes anti-tumorais, pesquisas [1-5] têm mostrado que as quinazolininas atuam como um inibidor da família de tirosina quinases do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Estas proteínas tirosina quinases (PTKs) são um grupo de enzimas que catalisam a transferência do fosfato terminal (γ -fosfato) do ATP para o grupo OH fenólico de resíduos tirosina específicos [1-5, 14] (Esquema 5).



Esquema 5- Mecanismo simplificado de transferência do fosfato terminal do ATP para o grupo OH fenólico do resíduo tirosina [14].

Essas enzimas, particularmente aquelas associadas aos receptores transmembrânicos, apresentam um papel fundamental no controle do crescimento

celular. Portanto, a expressão acentuada da atividade tirosina quinase do receptor EGF (polipeptídeo que estimula o crescimento de células epidérmicas e de várias outras células), normal ou mutagênica, pode resultar em perda do controle de crescimento celular e, então, levar a uma proliferação irregular, associada à formação de diversos processos patológicos [1-5,14-17].

O conhecimento do processo de inibição da atividade de tirosina quinases parece ser o caminho para a terapia de muitas doenças, tais como câncer, “psoríasis”, diabetes, doenças cardiovasculares e etc [1-5]. A partir dessa evidência, foi iniciada uma pesquisa intensa no campo da síntese de estruturas que atuam com potência e especificidade sobre essas enzimas (“tyrphotins” – “tyrosine phosphorylation inhibitors”, um nome geral sugerido para os inibidores [4]). Entre essas classes estruturais investigadas se destacam as quinazolininas, piridopirimidinas e pirrolopirimidinas [3,4].

2.2- Classes de estruturas que atuam como inibidores da atividade de tirosina quinases do receptor EGF

No estudo do câncer, as 4-anilinoquinazolininas foram descobertas há 10 anos e, desde então, foram estabelecidas novas fronteiras no que se refere ao campo dos inibidores de tirosina quinase do EGFR [18,19]. A 6,7-dimetóxi-4-*N*-(3'-bromofenilamino)quinazolina (**1**) foi o primeiro composto identificado como inibidor competitivo com o ATP em células A-431 (IC_{50} de 0,025 nM), com elevada potência e alta especificidade sobre a atividade dessas enzimas [1] (Figura 1). Em seguida, surgiram estudos mais detalhados sobre a função biológica de uma série de derivados dessa classe estrutural [20-23]. Em 1996, foi apresentada a 6,7-dietóxi-4-*N*-(3'-bromofenilamino)quinazolina (**2**) com potência ainda mais elevada (IC_{50} de 6 pM) e com especificidade quase total para a tirosina quinase (Figura 1) [21].

Os numerosos estudos de relações estrutura-atividade (SAR) envolvendo várias séries de derivados quinazolinínicos conduziram a avanços na potência, especificidade e nas propriedades farmacocinéticas desses inibidores [3,24]. Tanto que três compostos

estão sob avaliação clínica em pacientes com câncer, sendo eles o ZD1839 (Iressa) (**3**) [3,24-27], o CP358774 (**4**) [3,24,28] e o CI1033 (**5**) [29,31] (Figura 1). Os dados pré-clínicos (IC_{50} na ordem de $\mu\text{mol.L}^{-1}$) sustentam a possibilidade desses compostos serem usados na quimioterapia convencional como agentes antitumorais [25].

A 4-aminoquinazolina **3**, um inibidor com alta especificidade sobre as tirosina quinases, sem afetar outras quinases, já está no último estágio de triagem clínica, onde está sendo usada no tratamento de mulheres com câncer de mama.

Dos compostos apresentados, destaca-se o **5** (inibidor irreversível) que possui o grupo aceptor de Michael (acrilamida) na posição 6 do sistema bicíclico e que possibilita a este composto ligar-se covalentemente ao sítio de ligação do ATP na quinase do EGFR [29,30].

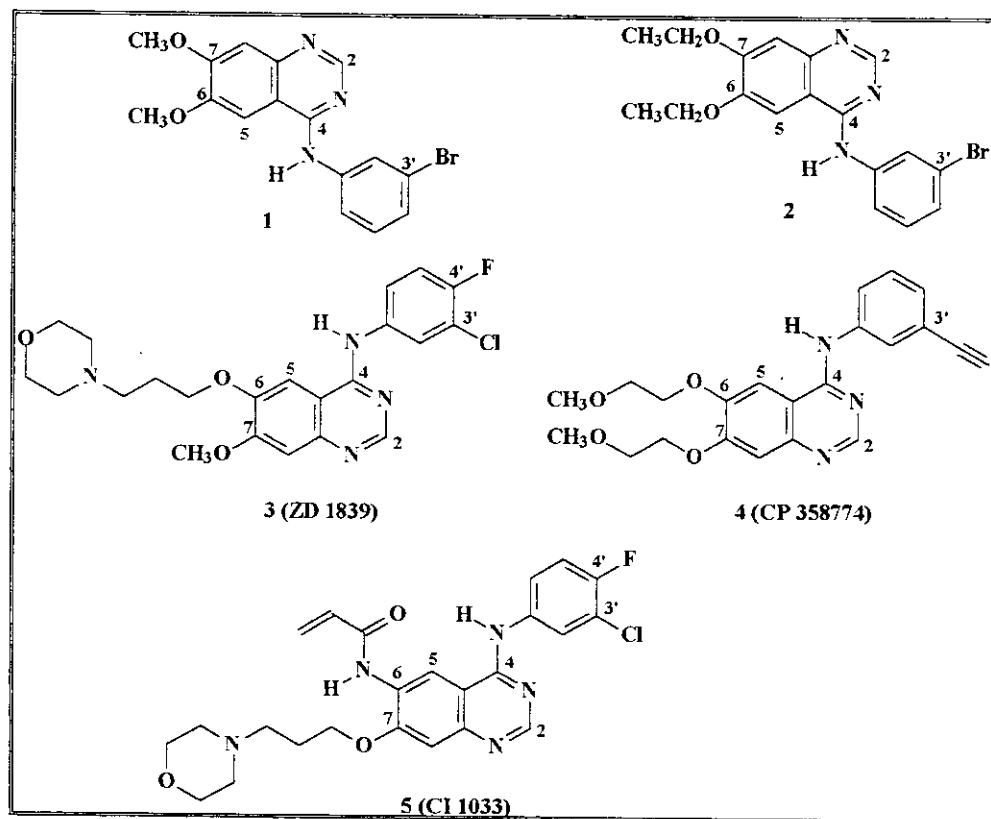


Figura 1- Inibidores reversíveis (**1-4**) e irreversível (**5**) da família do EGFR [3,24].

A potência de inibição, em todas as séries de compostos sintetizados e avaliados, parece estar associada aos grupos de substituintes doadores de elétrons nas posições 6 e/ou 7 da quinazolina (OMe, OEt e NH₂) e com halogênios (principalmente Br e Cl) como substituintes na posição *meta* do anel anilina. O grupo anilina *meta*-substituído apresentou-se como o melhor substituinte para a posição 4 do sistema quinazolinico.

Alguns derivados de piridopirimidinas e pirrolopirimidinas também foram investigados como inibidores da tirosina quinase do EGFR; entre eles se destacam o pirido[3,4-*d*]pirimidina (**6**) (IC₅₀ de 8 pM) [31] e o pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**7**) (IC₅₀ de 4 pM) [32] (Figura 2).

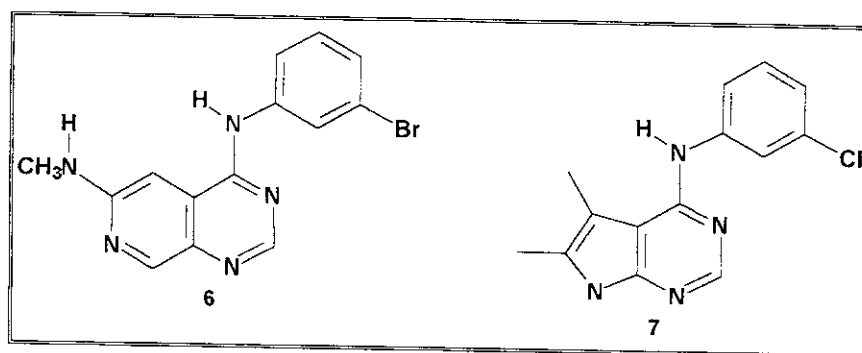
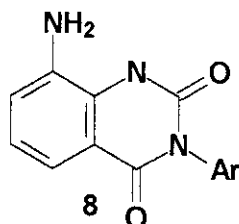


Figura 2 – Exemplo de inibidores de outras classes estruturais [32].

Os estudos com derivados de quinazolininas não têm se limitado apenas à investigação da atividade da tirosina quinase da família do receptor EGF [24,33,8]. Um bom exemplo é o composto **1** (v. Fig. 1, p. 13) que entrou em fase de triagem clínica pela Sugen (como SU5271) para uso no tratamento de doenças da pele, tais como “psoríase” e câncer de pele [34]. Outros exemplos de quinazolininas biologicamente ativas são aqueles apresentados como inibidores potentes e específicos para a fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5) [9-11,35]. Esta enzima é altamente específica na hidrólise do nucleotídeo cíclico cGMP (guanosina 3',5'-monofosfato cíclico), que controla funções vasculares através da clivagem da ligação fosfodiéster entre os átomos de fósforo e oxigênio [36]. Logo, um inibidor que eleva o nível de cGMP no

interior das células é considerado um fármaco potencial para o tratamento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, angina e insuficiência cardíaca [9-11,35].

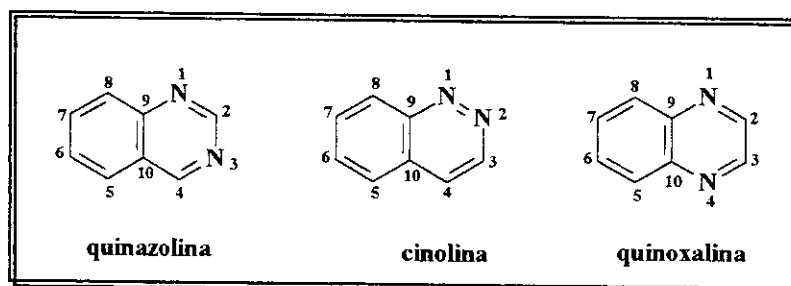
Recentemente novas series de quinazolininas estão sendo sintetizadas na busca de compostos muito mais potentes e específicos [12,37,38]. Em particular, quinazolininas-2,4-dionas (**8**) formam uma classe de heterociclos interessante como compostos de aplicação em química medicinal com grande atividade biológica.



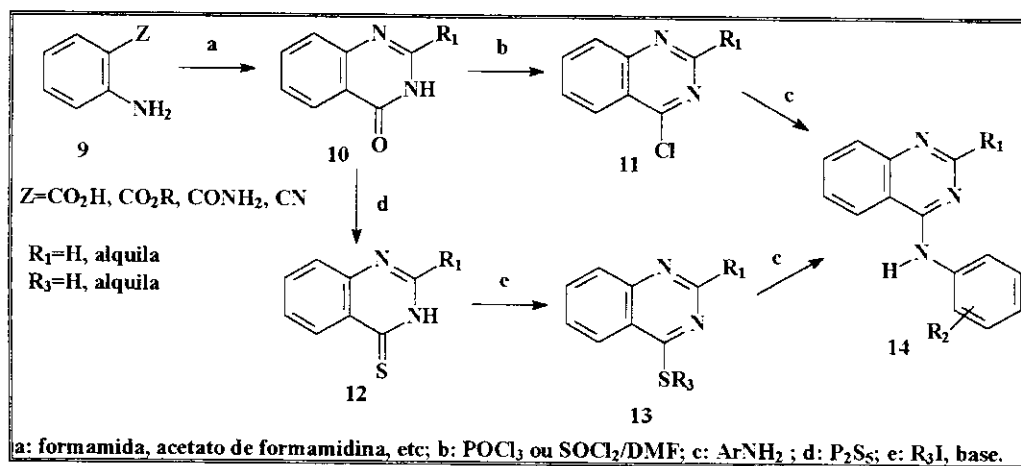
Alguns derivados de quinazolininas-2,4-dionas têm exibido atividade anticonvulsiva por possuir propriedades sedativas e hipotensivas, além de possuírem, também, propriedades vasodilatadoras [12].

2.3- Síntese de 4-Anilinoquinazolininas

A quinazolina é uma 1,3-benzodiazina com a mesma estrutura que as bases pirimidínicas (uracila, timina e citosina) presentes nos ácidos nucleicos. O nome quinazolina (Alemão: Chinazoline) [39] foi proposto devido a estes compostos serem isômeros [34] com as cinolinas e quinoxalinas.



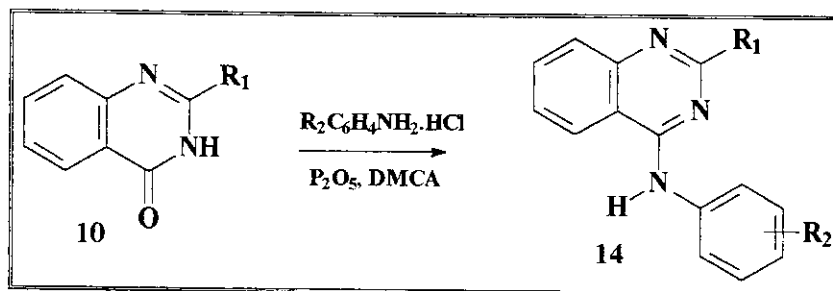
Uma revisão geral sobre os métodos de síntese de quinazolinonas pode ser encontrada em livros textos [40] e numa recente tese [41]. Uma outra revisão [39] enfatiza que o material de partida mais empregado tem sido o ácido antranílico (**9**), conforme metodologia geral apresentada no Esquema 6.



Esquema 6- Etapas para a preparação de 4-anilinoquinazolinonas (**14**) [24].

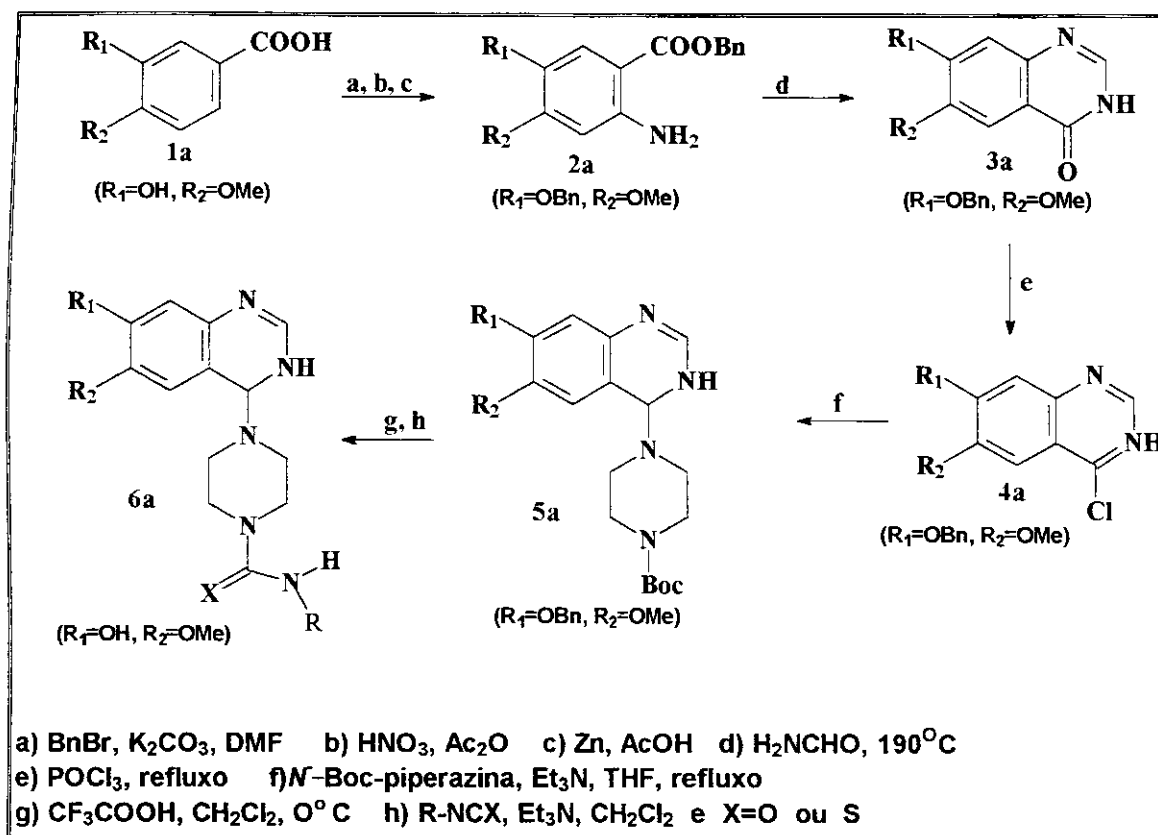
Nesse procedimento, o primeiro passo envolve a adição de uma unidade de carbono a um derivado do ácido antranílico (**9**), que conduz à ciclização *in situ* para a quinazolinona **10** (Esquema 6) [24,39]. Esta transformação pode ser realizada utilizando-se reagentes tais como ácido fórmico, formamida e amidinas [24]. A síntese deste precursor, foi descrita em 1895 por Niementowski [41], que reagiu o ácido antranílico com formamida. No entanto, resultados superiores são freqüentemente obtidos com reagentes tais como acetato de formamidina [21,24]. O segundo passo envolve a conversão do intermediário **10** para a 4-cloroquinazolinona **11**, através da reação com cloreto de fosforila (POCl_3) ou com cloreto de tionila contendo uma quantidade catalítica de DMF [21,24]. Um procedimento alternativo, que é melhor para quinazolinonas menos solúveis, envolve a conversão para o análogo tionona **12** seguida de alquilação no enxofre para fornecer um derivado alquiltio **13** [24]. Finalmente, a reação ou do derivado 4-cloro (**11**) ou do 4-alquiltio (**13**) com uma anilina monossubstituída fornece o produto final (**14**) (Esquema 6).

Em 1986, foi descrito um método eficiente de conversão direta da quinazolinona (**10**) para os derivados de 4-anilinoquinazolininas (**14**), utilizando pentóxido de fósforo, *N,N*-dimetilcicloexilamina (DMCA) e uma amina ou o cloridrato da amina apropriada [42], conforme Esquema 7.



Esquema 7 – Conversão direta de **10** para 4-anilinoquinazolininas (**14**)

Novos compostos com diferentes substituintes tem sido recentemente sintetizados [44-46]. Um exemplo é a 6-alkóxi-7-metoxiquinazolina (**8a**) [46] que foi sintetizado a partir ácido isovanílico (**1a**) (Esquema 8).



Esquema 8 – Etapas utilizadas na obtenção da 4-quinazolina **6a**.

A síntese da 4-quinazolina **6a** [46], teve como produto de partida o ácido isovanílico (**1a**), seguida da benzilação, nitração e redução do mesmo, fornecendo o composto **2a**. A ciclização do composto **2a** pelo aquecimento com formamida forneceu o composto **3a** e o uso de POCl_3 promoveu a cloração de **3a** seguida da condensação com *N*-Boc-piperazina para levar ao composto 4(*N*-Boc-1-piperazinil)quinazolina (**5a**). Por fim, foi feita a desproteção dos grupos benzil e formação da tio-uréia levando ao composto **6a**.

Este exemplo de síntese apresentado ilustra apenas uma pequena parte do universo da síntese dos inibidores de tirosina quinases, em particular dos derivados de quinazolininas [47, 48].

3- PARTE EXPERIMENTAL

3.1- Instrumentação geral, reagentes e solventes

- Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro VG auto-Spec (Varian) e as análises elementares foram obtidas em um equipamento Perkin-Elmer.
- Para a obtenção dos espectros de ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados foi utilizado um espectrômetro de 300 MHz (GEMINI 300 da VARIAN) e 500 MHz (INOVA 500 da VARIAN) na frequência de ^1H .
- Espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer (FTIR-1600, FTIR - 1605).
- Evaporador rotativo – Asten (250 rpm) e Wheaton (200 rpm)
- Ponto de Fusão - Fisher Scientific
- Os reagentes utilizados foram comerciais (Aldrich e Merck). Os solventes utilizados nas sínteses e extrações foram de qualidade técnica ou PA, purificados e tratados segundo procedimentos da literatura [49]
- Os solventes para obtenção dos espectros de RMN foram da CIL (Cambridge Isotope Laboratories).

3.2 Amostras

- **RMN** – Em tubos de ressonância de 0,5 cm de diâmetro externo, foram colocados 30 mg dos compostos da primeira e segunda rota de síntese e 0,7 mL de solvente. Para os compostos quinazolínicos, foram utilizados somente 10 mg em 1,0 mL de solvente devido à baixa solubilidade.
- **CG-EM** - Os espectros de cromatografia gasosa acoplado à espectrometro de massa foram obtidos em acetato de etila ou acetona.

- IV - Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilha de KBr.

3.3 Determinação dos espectros de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados estão apresentados no Apêndice A (p. 67) e foram determinados de maneira usual, com a finalidade de se comprovar a identidade dos compostos.

A análise dos espectros de ressonância magnética nuclear é baseada nos deslocamentos químicos dos núcleos em observação, nos acoplamentos e nos valores das constantes de acoplamento. A interpretação desses espectros nos fornece informações a respeito da estrutura do composto.

Devida a complexidade de sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C de alguns compostos, onde podem apresentar elevados valores de acoplamento entre núcleos de carbono e hidrogênio e a possibilidade de acoplamentos a longa distância, técnicas de ressonância magnética de 2D, como gCOSY ($J_{\text{H-H}}$), HSQC ($^1J_{\text{C-H}}$), gHMBC ($^nJ_{\text{C-H}}$) foram usadas para uma melhor atribuição dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C . O experimento gCOSY ajudou na atribuição dos sinais de hidrogênio. Já o diagrama de contorno HSQC contribuiu para a atribuição dos sinais dos carbonos metínicos. Os sinais dos carbonos quaternários foram atribuídos corretamente através das correlações a longa distância, observadas no diagrama de contorno gHMBC.

Nos espectros de RMN de ^1H que estão apresentados no Apêndice A foram inseridos expansões de alguns sinais de ^1H . Na série de quinazolininas com *N*-fenila *m*-substituídas (**29b-e**), utilizou-se funções de apodização ($\text{gf} = 0,25$ e $\text{gfs} = 0,35$), facilitando a identificação dos sinais dos hidrogênios, valores de deslocamentos químicos e também de constantes de acoplamento.

As condições experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Condições experimentais de RMN de ^1H

Condições experimentais de RMN ^1H	
Espectrômetro	INOVA – 500
Solvente	DMSO- d_6
Referência	0,03% TMS (v/v)
spfrq (Frequência)	499,88 MHz
At (Tempo de Aquisição)	3,277 s
np (Número de Pontos de Dados)	64 K
sw (Janela Espectral)	8000 Hz
nt (Número de transientes/Incremento)	32
fn (Número de pontos utilizados na Transformada de Fourier)	64 K
lb (Alargamento da Linha)	0,2 Hz
Temperatura	ambiente

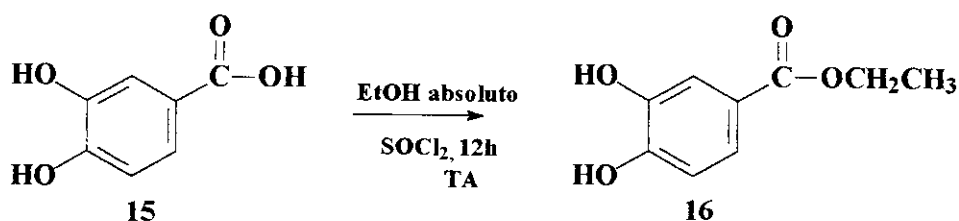
Tabela 2. Condições experimentais de RMN de ^{13}C

Condições experimentais de RMN ^{13}C	
Espectrômetro	INOVA – 500
Solvente	DMSO- d_6
Referência	0,03% TMS (v/v)
spfrq (Frequência)	125,696 MHz
At (Tempo de Aquisição)	1.040 s
np (Número de Pontos de Dados)	64 K
sw (Largura Espectral)	32000 Hz
nt (Número de transientes/Incremento)	512
fn (Número de pontos utilizados na Transformada de Fourier)	64 K
lb (Alargamento da Linha)	1 Hz
Temperatura	ambiente

3.4 - Síntese dos Compostos

A seguir serão apresentados a metodologia para síntese de todos os compostos propostos no objetivo (v. p. 5).

3.4.1 - 3,4-diidroxibenzoato de etila (16) Esquema 1 (v. p. 5)

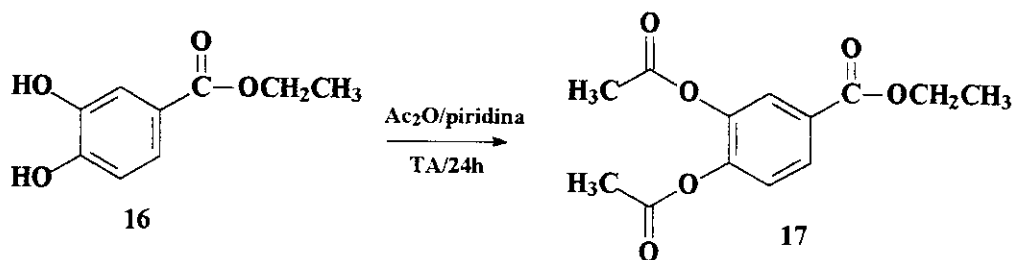


Em um balão de três bocas de 50 mL foi adicionado 1,00 g de ácido 3,4-diidroxibenzóico (**15**) (6,89 mmol) e etanol absoluto (através de seringa para evitar umidade). Após a solubilização do ácido 3,4-diidroxibenzóico no etanol, 2,0 mL de cloreto de tionila foram adicionados, lentamente, com auxílio de um funil de adição. A mistura de reação foi agitada durante 12 h e, em seguida, o etanol foi evaporado em rota-evaporador para fornecer o composto **16** (0,96 g, 5,66 mmol, 96%). p.f. 127 – 129 °C [50].

RMN de ¹H (DMSO) do 3,4-diidroxibenzoato de etila Apêndice A (v. p. 69)

RMN de ¹³C (DMSO) do 3,4-diidroxibenzoato de etila Apêndice A (v. p. 70)

3.4.2 - 3,4-diacetóxi-benzoato de etila (17) Esquema 1 (v. p. 5)

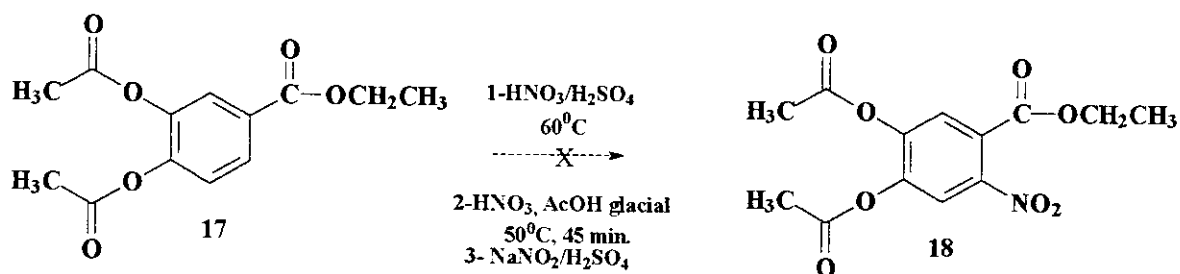


Foram adicionados 0,5 g do composto **16** (2,74 mmol) e 12 mL de anidrido acético em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo, tubo secante e agitador magnético. Em seguida, foram adicionadas 5 gotas de piridina [51]. A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 24 horas. Por último, o anidrido acético foi evaporado em rota-evaporador para fornecer um sólido branco (0,47 g, 94%), que foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C como o composto **17**

RMN de ^1H (DMSO) do 3,4-diacetóxi-benzoato de etila Apêndice A (v. p. 71)

RMN de ^{13}C (DMSO) do 3,4-diacetóxi-benzoato de etila Apêndice A (v. p. 72)

3.4.3 - 6-nitro-3,4-diacetóxi-benzoato de etila (**18**) Esquema 1 (v. p. 5)



1ª Tentativa - Nitração do composto **17** com ácido sulfúrico e ácido nítrico [52]. Em um balão de três bocas, conectado com condensador de refluxo, agitador magnético e sob banho de gelo, adicionou-se 1,0 g do composto **17** (3,75 mmol), 8,0 mL de H_2SO_4 e com auxílio de um funil de adição 10,0 mL de ácido nítrico. O balão permaneceu em banho de gelo durante a adição do ácido nítrico. O banho de gelo foi removido e assim que a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente, a mesma foi aquecida a 80°C por uma hora. A solução foi deixada esfriar e entornada em gelo picado numa tentativa de promover a precipitação do composto **18**, mas a mesma não ocorreu. Foi feita uma tentativa de extração do composto com acetato de etila (3 x 10 mL). O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro e após filtragem, o solvente foi removido em rota-evaporador e o sólido obtido foi analisado por RMN de ^1H e CG. Os espectros não apontaram o composto desejado (**18**).

2ª Tentativa – Um outro teste para se conseguir nitrar o ácido esterificado foi preparar o íon nitrônio primeiramente e adicioná-lo ao composto protegido (**17**) [53].

Em um balão de três bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo foi adicionado 1,0 g do composto 3,4-diacetóxi-benzoato de etila (**17**) (3,75 mmol) e em seguida 5,0 mL de ácido sulfúrico. Em um béquer, em banho de gelo, foi preparado o íon nitrônio, misturando 5,0 mL de ácido sulfúrico e 5,0 mL de ácido nítrico. Essa solução foi adicionada, lentamente, à mistura de reação que estava sob agitação e em banho de gelo, com auxílio de uma pipeta de Pasteur. Deixou-se reagindo por 3 h e, em seguida, a solução foi diluída com uma pequena quantidade de gelo para provocar a precipitação do composto **18**. Devido a reação não ter acontecido, foi realizada a extração do meio reacional com acetato de etila (3 x 20 mL), sendo o extrato seco sobre sulfato de magnésio e, após filtragem, o solvente foi evaporado em rota-evaporador. O sólido foi analisado por CG e RMN de ^1H e a análise dos espectros não apontaram o composto **18**.

3ª Tentativa – Em um erlenmeyer de 50 mL, foram adicionados 0,5 g do composto **17** (1,87 mmol) em 5,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. O erlenmeyer foi resfriado a -10° e, então, foi gotejado 2,0 mL de ácido nítrico concentrado [54], muito lentamente. A reação foi deixada à temperatura de -10° por 5 dias. O resultado foi um óleo amarelado, que foi colocado em 30 mL de gelo triturado para formar uma pequena porção de sólido. A suspensão foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL) e os extratos foram lavados com NaOH até a neutralização da solução, que foi evaporada sob vácuo. Este sólido foi dissolvido em 5,0 mL de isopropanol, filtrado e o extrato foi levado para o rota-evaporador fornecendo um sólido que após a análise dos espectros de CG-MS verificou-se que era o composto de partida.

Em uma nova tentativa deste método, após o material ter sido retirado do freezer, foi feita a extração com acetato de etila sem a solução ter sido colocada em gelo. A solução foi levada ao rota-evaporador e um sólido foi obtido. O espectro de CG e de RMN não apontaram o composto nitrado e sim o produto de partida.

4ª Tentativa – Em um balão de três bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético, tubo secante e banho de gelo foram adicionados 0,15 g do composto **17** (0,56 mmol) e 4,5 mL de ácido acético glacial [55]. A mistura reacional foi deixada sob agitação até a dissolução completa do composto **17** e, então, foram adicionados, lentamente, 1,5 mL de ácido nítrico. A mistura foi aquecida durante 1 h à temperatura de 60°C e ao final deste período, foi entornada sobre esta uma porção de gelo picado para promover a precipitação do composto nitrado, mas nada ocorreu. Foi feita uma extração com clorofórmio (3 x 20 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio e após a filtragem, o solvente foi removido em rota-evaporador. O produto obtido não foi o esperado (análise realizada no CG).

5ª Tentativa – Uma suspensão de 0,5 g do composto **16** (2,74 mmol) em 7,5 mL de TFA (anidrido trifluoracético) foi agitada à temperatura ambiente e, então, 0,72 g de nitrato de amônio (9,0 mmol) foram adicionados lentamente e a reação foi agitada por 6 h [56]. O excesso de anidrido trifluoracético foi evaporado em rota-evaporador e o resíduo sólido foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL) e em seguida, foi filtrado e levado ao rota-evaporador novamente. O espectro de CG nos mostrou que o sólido obtido era o composto de partida.

O mesmo teste foi realizado várias vezes, onde foi alterado o tempo e a temperatura da reação. Mas em todas elas o produto final era o composto de partida.

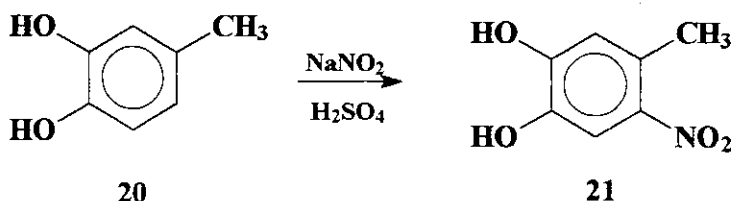
Uma das tentativas foi a realização de extrações do material sólido com porções de diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrada e levada ao rota-evaporador, mas os espectros de CG-MS não mostraram produtos identificáveis.

6ª Tentativa - Em um balão de três bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo foram adicionados 0,30 g de 3,4-diacetóxi-benzoato de etila (**17**) (1,64 mmol), 0,70 g de nitrito de sódio (10,14 mmol) e 15 mL de água [57]. Após a completa dissolução dos sólidos, adicionou-se 1,30 mL de

ácido sulfúrico muito lentamente e foi deixado, sob constante agitação, durante quarenta minutos em banho de gelo. De acordo com a literatura [57], formava-se um sólido e o próximo passo era realizar a filtração para se obter o composto nitrato, mas foi obtido somente uma solução amarela. Foi feito, dessa forma, extrações com acetato de etila (3 x 50 mL) e os filtrados foram reunidos, lavados com uma solução saturada de NaCl e secos em sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente em rota-evaporador e o resíduo viscoso foi analisado por CG-EM. Os espectros mostraram a formação de muitos produtos com um sinal intenso indicando o reagente de partida.

A parte aquosa também foi levada ao rota-evaporador e um sólido foi obtido. Foi, então, realizada extração com acetona para fornecer uma solução alaranjada, que foi levada ao rota-evaporador para obtenção de um sólido que foi levado para análise no CG e RMN de ^1H que não indicou a formação do produto desejado.

3.4.4 - 5-nitro-4-metilcatecol (**21**) Esquema 2 (v. p. 6)



Nitração do composto 4-metilcatecol (**20**) utilizando nitrito de sódio e ácido sulfúrico [57], como agente nitrante.

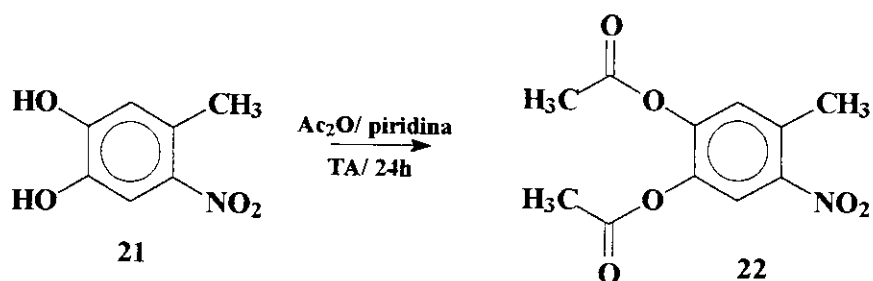
Em um balão de três bocas equipado com agitador magnético e em banho de gelo foram adicionados 0,62 g de 4-metilcatecol (**20**) (5,0 mmol), 30,0 mL de água e 1,38 g de nitrito de sódio (8,9 mmol). Após a solubilização completa de **20**, foram adicionados lentamente, com pipeta de Pasteur, 2,5 mL de H_2SO_4 . A mistura foi deixada em banho de gelo e sob agitação durante 40 minutos, e em seguida a solução foi filtrada em funil de Büchner e lavada com um pouco de água (30 mL). Um sólido

amarelo escuro foi obtido e deixado secar ao ar para fornecer 0,59 g de 5-nitro-4-metilcatecol (**21**) (rendimento de 95%), e p. f. 145 - 150° C.

RMN de ^1H (DMSO) do 5-nitro-4-metilcatecol Apêndice A (v. p. 73)

RMN de ^{13}C (DMSO) do 5-nitro-4-metilcatecol Apêndice A (v. p. 74)

3.4.5 - 5-nitro-4-metil-1,2-diacetóxi-benzeno (**22**) Esquema 2 (v. p. 6)

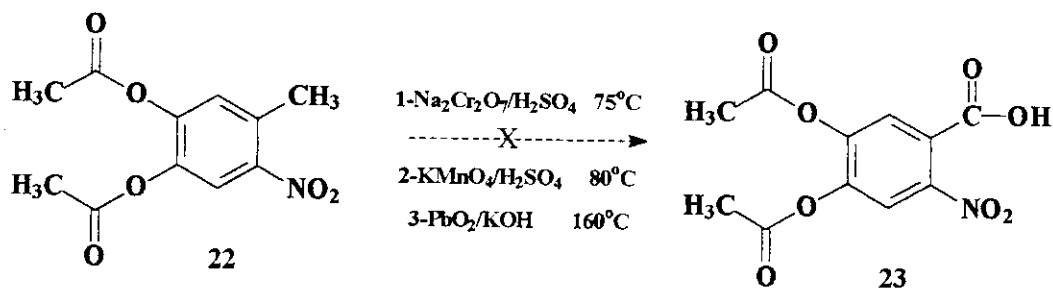


Em um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, 0,50 g do composto nitrado (**21**) (2,95 mmol) foram dissolvidos em 12,0 mL de anidrido acético e foram adicionados 4 gotas de piridina [51]. A mistura foi deixada sob agitação por 24 h e, então, levada ao rota-evaporador para remover todo o anidrido acético. O composto **22** foi obtido com rendimento de 90% (0,45 g) e p. f. 78 - 80° C.

RMN de ^1H (DMSO) 5-nitro-4-metil-1,2-diacetóxi-benzeno Apêndice A (v. p. 75)

RMN de ^{13}C (DMSO) 5-nitro-4-metil-1,2-diacetóxi-benzeno Apêndice A (v. p. 76)

3.4.6 - ácido 2-nitro-4,5-diacetóxi-benzóico (**23**) Esquema 2 (v. p. 6)



1ª Tentativa - O primeiro teste para a oxidação da cadeia lateral do composto **22** foi realizado com dicromato de sódio [58]. Em um balão de três bocas, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético foram adicionados 3,5 mL de H₂SO₄ e 0,52 g do composto **22** (0,49 mmol). Enquanto a mistura estava sob constante agitação, foi adicionado 2,0 g de dicromato de sódio (9,5 mmol) lentamente e logo depois de toda a adição do dicromato de sódio a temperatura foi elevada para 60° C durante 1 hora. A mistura foi deixada esfriar à temperatura ambiente e, em seguida, adicionou-se à solução 10 g de gelo para provocar a precipitação, mas não se obteve nada. Em seguida, foi feita extração do meio reacional com acetato de etila (3 x 20 mL), que foi seco em sulfato de magnésio, filtrado e, finalmente, o solvente foi evaporado em rota-evaporador. O resíduo escuro obtido foi analisado por CG-EM, mas os espectros não indicaram o composto **23**.

2ª Tentativa –Um outro agente oxidante bastante usado para a oxidação de metilas é o permanganato de potássio [59]. A um balão equipado com condensador de refluxo e agitador magnético foi adicionado 0,20 g do composto nitro (**22**) (0,79 mmol), 15 mL de água em ebulição, seguido da adição de 0,1 g de cristais de carbonato de sódio e 1,20 g de permanganato de potássio (7,5 mmol). O balão foi aquecido sob refluxo até que a cor púrpura do permanganato desaparecesse, em média após 4 h. A mistura reacional foi deixada esfriar e foi acidificada, cuidadosamente, com uma solução de 10,0 mL de H₂SO₄ 50%. A mistura foi aquecida por mais 30 minutos.

Foi obtida somente uma solução sem nenhum precipitado. Realizou-se desta forma, uma extração do meio reacional com diclorometano (3 x 30 mL). Os extratos foram secos em MgSO₄, filtrados e em seguida levados para o rota-evaporador. O composto obtido foi um material viscoso e as análises de CG e RMN de ¹H mostraram um produto não identificado.

3ª Tentativa – Uma solução de 1,83 g de permanganato de potássio (11,6 mmol) e 0,63 g de sulfato de magnésio em 43,0 mL de água foi aquecida a 80° C e 1,00 g do

composto nitrocatecol protegido (**22**) (3,9 mmol) foi adicionado [56]. O aquecimento sob refluxo foi continuado e depois de 50 minutos um adicional de 0,32 g de sulfato de magnésio e 0,92 g de permanganato de potássio (5,8 mmol) foram adicionados. A solução foi filtrada para a remoção do óxido de manganês formado e, então, o filtrado foi acidificado com HCl concentrado para provocar a precipitação, porém a mesma não ocorreu. A solução foi extraída com acetato de etila. O espectro de CG-EM mostrou a presença de compostos não identificados.

4ª Tentativa - Um outro procedimento descrito na literatura com dicromato de potássio em meio ácido [60] também foi realizado: uma suspensão de 2,0 mL de água, 0,30 g do composto **22** (1,18 mmol) e 0,75 g de dicromato de potássio (2,94 mmol) são misturados em um balão de três bocas. O balão foi colocado em um banho de gelo e sal e adaptado a um agitador magnético. Foram adicionados, lentamente, 3,0 mL de H₂SO₄ e a mistura foi aquecida por aproximadamente 20 minutos a 50° C e, em seguida, elevou-se a temperatura para 75° C durante 1 h. A solução foi deixada esfriar e 4,0 g de gelo foram adicionados numa tentativa de promover a precipitação do composto **23**, mas nenhum precipitado foi formado. Foi realizada extração líquido-líquido com clorofórmio (3 x 30 mL) do composto ácido do meio reacional, mas os espectros de RMN de ¹H e de CG mostraram que a mistura tratava-se de produtos não identificados e não do produto com a oxidação da metila esperado (**23**).

A mesma reação foi realizada sem aquecimento, mas neste caso o tempo de reação foi maior, variando de 5 a 10 h. Procedeu-se a extração com diclorometano e o solvente foi removido no rota-evaporador. Os espectros de RMN de ¹H não mostraram sinais na região do aromático.

5ª Tentativa – Adicionou-se em um balão de três bocas 0,50 g do composto **22** (1,98 mmol) e 3,0 mL de ácido sulfúrico concentrado [61]. A mistura ficou sob agitação vigorosa e adicionou-se, lentamente, 0,8 g de dicromato de sódio (3,14 mmol). Em seguida, a solução foi aquecida em banho maria por duas horas a 50° C. A mistura

reacional foi diluída em diclorometano e filtrada. A solução orgânica foi lavada com água para eliminar sais como sulfato de sódio e, em seguida, a parte orgânica foi levada para o rota-evaporador para a obtenção de um sólido avermelhado. Mas o composto **23** não foi obtido.

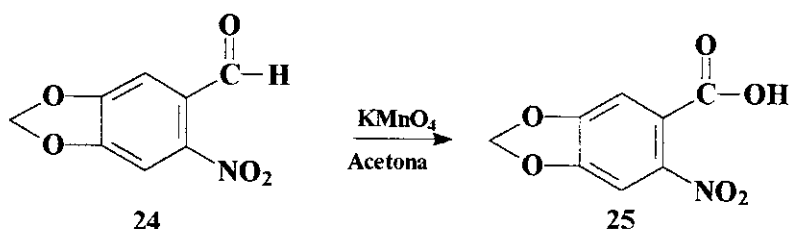
6ª Tentativa - Em um béquer de aço inoxidável foram colocados 2,5 g de KOH (44,64 mmol) e 50 mL de água. Quando o hidróxido de potássio se dissolveu, 0,50 g do composto **21** (composto não protegido) (2,96 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada vigorosamente [62]. O béquer foi levado para um banho de óleo e 2,8 g de dióxido de chumbo foi adicionado. O banho foi aquecido a 160° C com forte agitação, ocorrendo a evaporação da água com a formação de uma massa sólida. O béquer foi retirado do banho e deixado esfriar e, então, foram adicionados 10,0 mL de água e deixado sob agitação por 1 hora. A suspensão foi filtrada em funil de Büchner para separar uma mistura de monóxido de chumbo e chumbo vermelho que foi lavada com porções de água. O filtrado foi acidificado com HCl concentrado e uma solução de sulfeto de sódio foi adicionada para precipitar todos os íons de chumbo (0,20 g de sulfeto). A suspensão foi trazida para uma fervura leve para coagular o sulfeto de chumbo e depois filtrou-se. O filtrado foi colocado em um banho de gelo e acidificado com HCl para provocar a precipitação do ácido. Como não ocorreu a precipitação, a solução foi levada ao rota-evaporador para a remoção total do solvente. Não foi obtido nada.

O mesmo teste foi realizado variando-se a temperatura. Esta foi elevada até 150° C e antes do meio se tornar um sólido denso foi retirado do banho de óleo. Logo após isso, o material denso foi redissolvido em água e filtrado. Em seguida, foi acidificado com HCl e uma solução de sulfeto de sódio foi adicionada para precipitar os íons de chumbo. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi levado para o rota-evaporador. O sólido formado foi levado para análise de CG e RMN e o produto formado consistia da oxidação das hidroxilas do reagente de partida.

O teste também foi realizado com o intermediário **22**. Uma mistura de água, reagente **22** e 2,5 g de dióxido de chumbo foram adicionados em um béquer, e a

temperatura foi elevada para 120°C. Nesta temperatura, uma massa sólida e densa formou-se e então, foi feita a extração do sólido com acetato de etila. O filtrado foi levado para o rota-evaporador e o sólido foi analisado por CG-Em. O material era o produto de partida.

3.4.7 - Ácido 2-nitro-4,5-metilenodióxi-benzóico (**25**) Esquema 3 (v. p. 6)

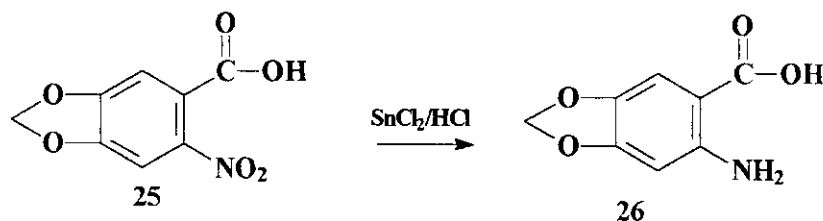


A uma suspensão contendo 0,50 g de 6-nitropiperonal **24** (1,53 mmol) e 0,47 g de sulfato de magnésio (23,3 mmol) em 60 mL de acetona foi adicionada lentamente uma solução de 0,64 g KMnO_4 (4,07 mmol) em 20 mL de acetona com auxílio de um funil de adição [63]. A solução ficou sob agitação por cerca de 1:30 h, até que a cor púrpura desaparecesse. Em seguida, o solvente foi removido em rota-evaporador e o sólido foi lavado com água quente (60 mL) e filtrado. O filtrado foi extraído com clorofórmio para remoção de material não reagido e então, o pH foi ajustado para 1 com HCl concentrado. Foi obtido um precipitado amarelado, que foi filtrado, lavado com água e após secagem ao ar forneceu 0,23 g do produto **25** (75,5% de rendimento) e p. f. 170-172°C. RMN de ^1H [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ : 7,60(1H, s, H-3), 6,28(2H, s, H-4a), 7,28(1H, s, H-6). IV ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$) ν : 3128 (O-H de aromático), 3078 (C-H de aromático), 1713 (C=O de ácido), 1333 (grupo NO_2).

RMN de ^1H (DMSO) Ácido 2-nitro-4,5-metilenodióxi-benzóico Apêndice A (v. p. 77)

RMN de ^{13}C (DMSO) Ácido 2-nitro-4,5-metilenodióxi-benzóico Apêndice A (v. p. 78)

3.4.8 - Ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico (26) Esquema 3 (v. p. 6)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,75 g de cloreto de estanho (9,22 mmol), 7 mL de HCl e 0,70 g do composto ácido 2-nitro-4,5-metilenodioxibenzóico **25** (3,31 mmol). A mistura reacional foi aquecida durante 30 min a uma temperatura de 80°C e, em seguida, foi filtrada e lavada com HCl gelado para fornecer 0,57 g do amino carboxílico **26** (rendimento de 81%) e p. f. 168-170°C. O procedimento experimental foi adaptado da referência [57]. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO)] δ: 7,29(1H, s, H-6), 6,09(2H, s, H-4a), 6,89(1H, s, H-3). IV (KBr/cm⁻¹) ν: 3472 e 3464 (dublete de um amina primária N-H) 1668 (C=O).

RMN de ¹H (DMSO) Ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico Apêndice A (v. p. 79)

RMN de ¹³C (DMSO) Ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico Apêndice A (v. p. 80)

Etapas para a preparação dos compostos quinazolinicos - Esquema 4 (v. p. 7)

3.4.9 - Síntese do 6,7-metilenodióxi-4-quinazolinona (27)



Uma mistura do ácido 2-amino-4,5-metilenodioxibenzóico (0,54 g, 3,0 mmol) e acetato de formamidina (4,3 g, 43,5 mmol) foi colocada em um balão de 50 mL [41]. A mistura sólida foi aquecida a 140°C em banho de silicone por 8 h. Durante o aquecimento, houve a fusão dos sólidos e, em seguida, a ressolidificação do meio reacional. A mistura foi deixada esfriar e foi adicionada uma solução de NaOH (0,33 mol. L⁻¹). Depois de ajustado o pH para 8, o sólido amarelo claro foi filtrado em funil de Büchner, lavado com água (2 x 10ml) e seco sob vácuo para fornecer 0,33 g do composto **27** (rendimento de 62%) e p. f. 321-323°C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ: 7,98(1H, s, H-2), 7,40(1H, s, H-5), 6,20(2H, s, H-6a), 7,12(1H, s, H-8). IV (KBr/cm⁻¹) ν: 3016 (C-H de aromático), 1664 (C=O), 1625 (C-N de aromático).

RMN de ¹H (DMSO) 6,7-Metilenodióxi-4-quinazolinona Apêndice A (v. p. 81)

RMN de ¹³C (DMSO) 6,7-Metilenodióxi-4-quinazolinona Apêndice A (v. p. 82)

3.4.10 - 6,7-Metilenodióxi-4-cloro-quinazolina (**28**)



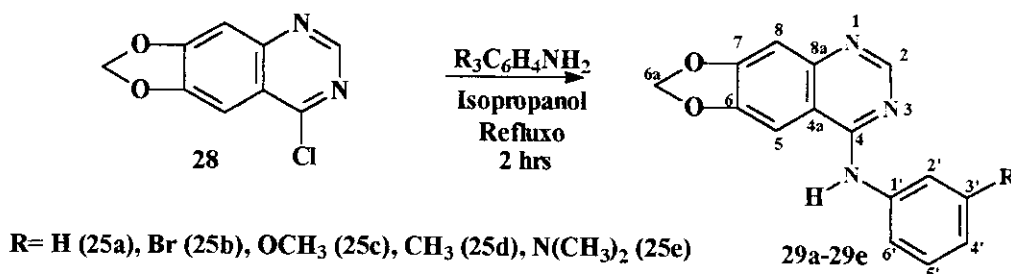
Uma suspensão de 6,7-metilenodioxo-4-quinazolinona (**27**) (0,55 g, 2,89 mmol) em 10 mL de cloreto de tionila contendo 10 gotas de N,N-dimetilformanida (DMF) foi agitada e aquecida sob refluxo por 3 h, até que uma solução fosse obtida. A mistura reacional foi deixada esfriar à temperatura ambiente. O meio reacional foi diluído em diclorometano e água (150 ml) e colocado em um banho de gelo [41]. Sob agitação constante, o material foi tratado com 30 mL de solução saturada de NaHCO₃. Em seguida, o pH foi ajustado para a faixa de 7-8 com adição de NaHCO₃ sólido e então, a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado em rota-evaporador para fornecer 0,51 g do produto desejado **28** de cor laranja claro (rendimento de 92 %) e p. f. 148-150°C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ: 8,85(1H, s, H-2), 7,49(1H, s, H-5),

6,37(2H, s, H-6a), 7,43(1H, s, H-8). IV (KBr/cm⁻¹) ν : 2939 (C-H), 1605(C-N de aromático), 1562 (C-C de aromático), 1216(C-O-C), 856(C-Cl).

RMN de ¹H (DMSO) 6,7-Metilenodióxi-4-cloro-quinazolina Apêndice A (v. p. 83)

RMN de ¹³C (DMSO) 6,7-Metilenodióxi-4-cloro-quinazolina Apêndice A (v. p. 84)

3.4.11 - 6,7-Metilenodióxi-4-N[3'-(R)-fenil]aminoquinazolina (29a-29e)



Procedimento geral de substituição do cloro [41]:

Uma mistura de 0,145 g de 6,7-metilenodioxo-4-cloro-quinazolina **28** (0,70 mmol) e 0,30 g da anilina (3,2 mmol) correspondente em isopropanol (20 mL), foi agitada mecanicamente e aquecida à temperatura de refluxo por 2 horas. Foi observado que quando o aquecimento da mistura reacional atingiu a faixa de 75-90°C, ocorria a dissolução do sólido e, em seguida, havia o início da precipitação do composto desejado, mostrando que a reação de substituição nucleofílica aromática estava acontecendo. Os sólidos foram filtrados, lavados com isopropanol (3 x 20 mL) e deixados secar ao ar para se obter os compostos desejados. Os produtos foram isolados como cloridratos através de filtração direta da mistura reacional.

Os compostos sintetizados foram:

• **Cloridrato de 6,7-Metilenodióxi-4-*N*-(fenil)aminoquinazolina (29a):** rendimento de 0,102 g (0,389 mmol, 70%), p. f. 298-300° C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ: 11,03 (1H, s, NH), 8,76 (1H, s, H-2), 8,32 (1H, s, H-5), 7,70 (2H, m, H-2' e H-6'), 7,47 (2H, m, H-3' e H-5'), 7,39 (1H, s, H-8), 7,30 (1H, m, H-4'), 6,38 (2H, s, H-6a). IV (KBr/cm⁻¹) ν: 3051 (C-H de aromático), 1641 (C-N de aromático), 1567-1465 (C-C de aromático), 1280 (C-O-C), 1031 (C-N) 778-765 (C-H). MS(EI), m/z (%): 265,07 [M⁺] (47,64), 264,07 [M-H]⁺ (100). Análise calculada para C₁₅H₁₁N₃O₂.HCl: C 59,71% H 4,01% N 13,93%. Determinada: C 59,72% H 3,74% N 14,4%.

RMN de ¹ H (DMSO)	Apêndice A	(p. 85)
RMN de ¹³ C (DMSO)	Apêndice A	(p. 86)
RMN de gCOSY (DMSO)	Apêndice A	(p. 87)
RMN de HSQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 88)
RMN de gHMQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 89)

• **Cloridrato de 6,7-Metilenodióxi-4-*N*-(3'-bromo)fenilaminoquinazolina (29b):** rendimento de 0,123 g (0,358 mmol, 85%), p. f. 258-260° C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ: 11,02 (1H, s, NH), 8,84 (1H, s, H-2), 8,32 (1H, s, H-5), 8,04 (1H, m, H-2'), 7,76 (1H, m, H-4'), 7,42 (1H, m, H-5'), 7,45 (1H, m, H-6'), 7,35 (1H, s, H-8), 6,37 (2H, s, H-6a). IV (KBr/cm⁻¹) ν: 3016 (C-H de aromático), 1649 (C-N de aromático), 1576 (C-C de aromático), 1294 (C-O-C), 886-759 (C-H), 676 (C-Br). MS(EI), m/z (%): 344,16 [M⁺] (100), 343,16 [M-H]⁺ (46,5). Análise calculada para C₁₅H₁₀BrN₃O₂.HCl: C 47,33% H 2,90% N 11,04%. Determinada: C 47,54% H 2,43% N 11,17%.

RMN de ¹ H (DMSO)	Apêndice A	(p. 90)
RMN de ¹³ C (DMSO)	Apêndice A	(p. 91)
RMN de HSQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 92)
RMN de gHMQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 93)

• **Cloridrato de 6,7-Metilenodióxi-4-*N*-(3'-metóxi)fenilaminoquinazolina (29c):** rendimento de 0,120 g (0,406 mmol, 83%), p. f. 262-264° C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ: 11,00 (1H, s, NH), 8,80 (1H, s, H-2), 8,34 (1H, s, H-5), 7,40 (1H, s, H-8)

7,38 (1H, m, H-5'), 7,35 (1H, m, H-2'), 7,32 (1H, m, H-6'), 6,88 (1H, m, H-4'), 6,38 (2H, s, H-6a), 3,79(3H, s H-7'). IV (KBr/cm⁻¹) ν : 3051 (C-H de aromático), 1649 (C-N de aromático), 1571 (C-C de aromático), 1280 (C-O-C), 1036 (C-N) 945-681 (C-H). MS(EI), m/z (%): 295,08 [M⁺] (61,29), 294,08 [M-H]⁺ (100). Análise calculada para C₁₆H₁₃N₃O₂.HCl: C 57,93% H 4,25% N 12,67%. Determinada: C 57,73% H 3,97% N 12,71%.

RMN de ¹ H (DMSO)	Apêndice A	(p. 94)
RMN de ¹³ C (DMSO)	Apêndice A	(p. 95)
RMN de gCOSY (DMSO)	Apêndice A	(p. 96)
RMN de HSQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 97)
RMN de gHMQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 98)

• **Cloridrato de 6,7-Metilenodióxi-4-N-(3'-metil)fenilaminoquinazolina (29d):**

rendimento de 0,110 g (0,394 mmol, 75%), p. f. 275-277° C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ : 10,62 (1H, s, NH), 8,69 (1H, s, H-2), 8,21 (1H, s, H-5), 7,50 (2H, sobreposição dos sinais, H-2'e H-5'), 7,35 (2H, sobreposição dos sinais, H-8 e H-6'), 7,11 (1H, m, H-4'), 6,37 (2H, s, H-6a), 2,36(3H, s, CH₃-7'). IV (KBr/cm⁻¹) ν : 3046 (C-H de aromático), 1650 (C-N de aromático), 1573 (C-C de aromático), 1280 (C-O-C), 1036 (C-N), 847-764 (C-H). MS(EI), m/z (%): 279,09 [M⁺] (51,16), 278,09 [M-H]⁺ (100). Análise calculada para C₁₆H₁₃N₃O₂.HCl: C 60,86% H 4,47% N 13,31%. Determinada: C 60,42% H 4,02% N 13,26%.

RMN de ¹ H (DMSO)	Apêndice A	(p. 99)
RMN de ¹³ C (DMSO)	Apêndice A	(p. 100)
RMN de gCOSY (DMSO)	Apêndice A	(p. 101)
RMN de HSQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 102)
RMN de gHMQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 103)

• **Cloridrato de 6,7-Metilenodióxi-4-N-(3'-N,N-dimetil)fenilaminoquinazolina (29e):**

rendimento de 0,120 g (0,389 mmol, 83%), p. f. 270-272° C. RMN de ¹H [500 MHz, (CD₃)₂SO]] δ : 10,55 (1H, s, NH), 8,71 (1H, s, H-2), 8,20 (1H, s, H-5), 7,31(1H, s, H-8), 7,26(1H, m, H-5'), 7,05(2H, sobreposição dos sinais, H-2' e H-6'), 6,65(1H, m, H-4'),

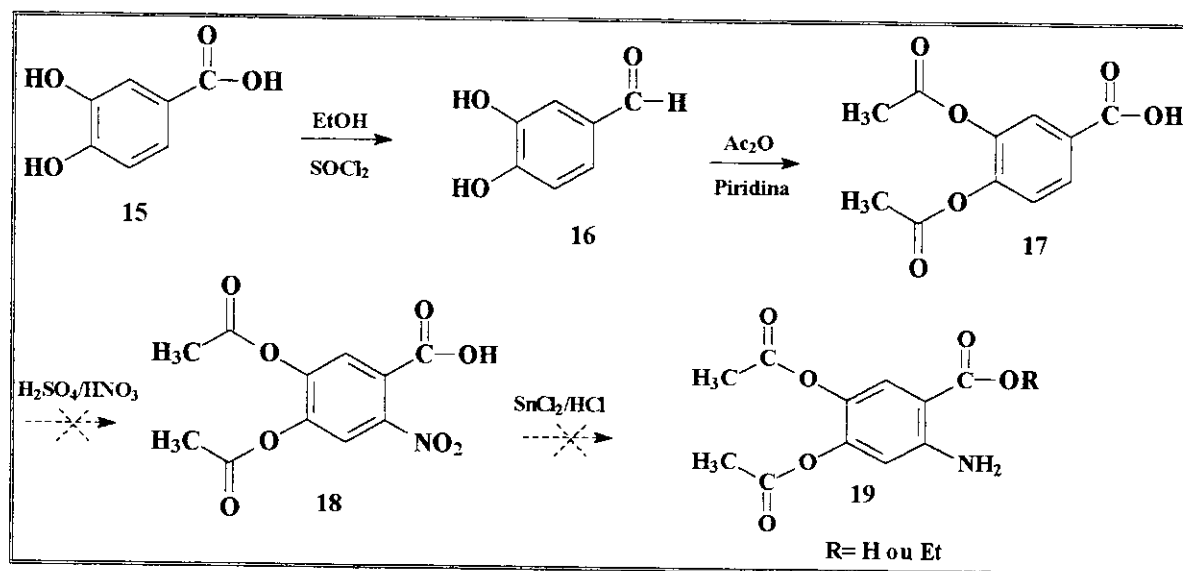
6,37(2H, s, H-6a). IV (KBr/cm⁻¹) v: 3031 (C-H de aromático), 1645 (C-N de aromático), 1572 (C-C de aromático), 1280 (C-O-C), 1031 (C-N) 847-764 (C-H). MS(EI), m/z (%): 308,13 [M⁺] (100), 307,13 [M-H]⁺ (75,14). Análise calculada para C₁₇H₁₆N₄O₂.HCl: C 59,22% H 4,97% N 18,17%. Determinada: C 57,03% H 4,84% N 16,11%.

RMN de ¹ H (DMSO)	Apêndice A	(p. 104)
RMN de ¹³ C (DMSO)	Apêndice A	(p. 105)
RMN de gCOSY (DMSO)	Apêndice A	(p. 106)
RMN de HSQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 107)
RMN de gHMQC (DMSO)	Apêndice A	(p. 108)

4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Síntese dos Compostos

Para obtenção das 4-anilinoquinazolinas faz-se necessário, primeiramente, a síntese de um ácido amino carboxílico. Assim, foram propostas inicialmente duas rotas sintéticas para a síntese do composto **19** inédito. Na primeira rota (Esquema 9) foi utilizado como material de partida o ácido 3,4-diidroxibenzoico (**15**).



Esquema 9 – Etapas propostas para a síntese dos compostos 16, 17, 18 e 19

O primeiro passo da rota foi a esterificação do composto **15** onde foi usado etanol absoluto e cloreto de tionila, como foi descrito na metodologia (v. p. 24), com base na literatura [50]. O passo seguinte foi a proteção das hidroxilas com anidrido acético e piridina, sob agitação por 24 h [51]. Em ambas as reações, tanto na primeira etapa como na segunda, foram obtidos rendimentos acima de 90%.

A terceira etapa consistiu em uma tentativa de nitratação da posição *orto* ao grupo carboxílico para conduzir ao composto **18**, que, em seguida, seria convertido através da redução do grupo nitro ao amino para o ácido amino carboxílico. Entretanto, todas as tentativas realizadas para a obtenção do composto nitrado (**18**) não tiveram êxito.

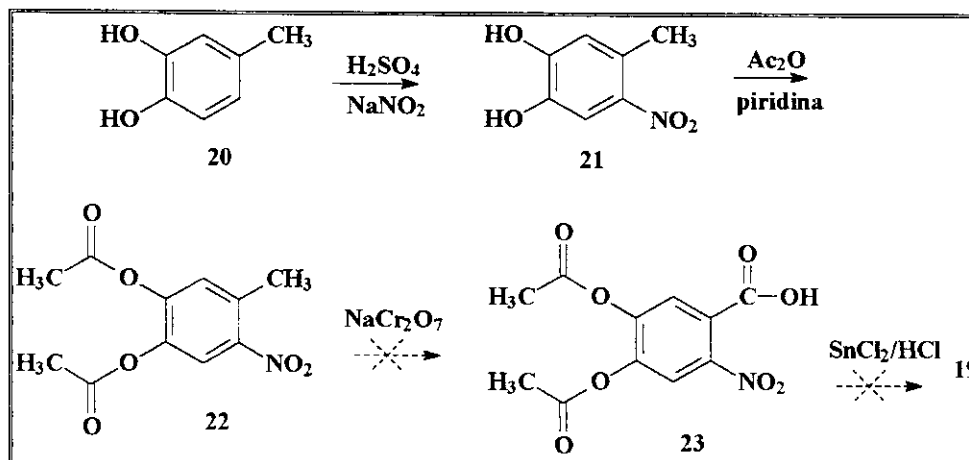
A primeira tentativa de nitração, como mostrado na Parte Experimental (v. p. 25), foi realizada com ácido sulfúrico e ácido nítrico fumegante [52], através da formação do íon nitrônio, mas a nitração não ocorreu. Os espectros de CG-EM do produto obtido mostravam uma série de compostos.

Outras tentativas de nitração com H_2SO_4 e HNO_3 foram realizadas com variações de tempo e temperatura das reações [53]. No entanto, foi verificado que este procedimento de nitração clássico é muito drástico para o composto **17**.

Uma busca na literatura [55-57] teve o propósito de encontrar novos procedimentos experimentais que pudessem oferecer condições de nitração mais brandas e seletivas. Uma delas foi a substituição do ácido sulfúrico pelo ácido acético glacial [55], o que produz uma reação menos violenta. Uma outra reação foi a modificação dos agentes de nitração, partindo-se de nitrato de amônio e anidrido trifluoracético [56] e, finalmente, como descrito na Parte Experimental (v. p. 27), um método com ácido sulfúrico e nitrito de sódio em banho de gelo [57]. As tentativas de nitração do ácido 3,4-diidroxibenzóico com os reagentes citados acima foram realizadas várias vezes adaptando-se os métodos quando necessário. Os produtos das reações obtidos foram analisados por CG-EM e RMN de ^1H , porém, os espectros mostraram que os compostos obtidos eram ou o substrato de partida ou produtos de reação não identificados.

Como a primeira rota sintética não apresentou resultados satisfatórios, partiu-se para a segunda rota proposta, a qual foi usado como composto de partida o 4-metilcatecol (Esquema 10, v. p. 45).

A primeira tentativa envolveu a nitração do 4-metilcatecol a partir do ácido sulfúrico e do ácido nítrico [53], conforme método já descrito para a nitração do composto **17** (v. p. 26), sendo que também não foi obtido sucesso. Uma revisão na literatura [57] mostra que para a nitração convencional com HNO_3 do 4-metilcatecol **15** há problemas devido à susceptibilidade do catecol à oxidação, polimerização e polinitração. O uso do sistema $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ se mostrou como a melhor opção para a nitração do 4-metilcatecol [57,64]. A reação conduziu ao 5-nitro-4-metilcatecol (**21**) com rendimento de 95%.



Esquema 10 - Etapas proposta para a síntese dos compostos 21, 22 e 23.

Na segunda etapa, a proteção das hidroxilas com anidrido acético, piridina e agitação por 24 h, forneceu o composto **22** com o grupo acetoxila em 90% de rendimento. A terceira etapa da reação consistiu em uma tentativa de oxidação da metila para levar a formação da função caboxílica (**23**).

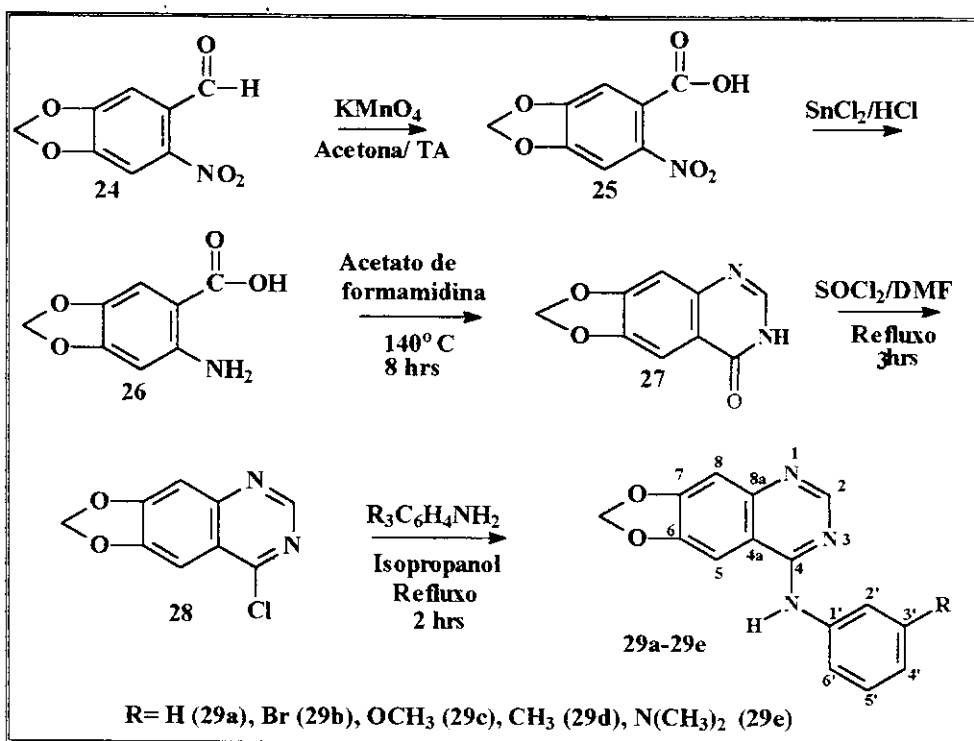
A primeira tentativa de oxidação da metila foi realizada com dicromato de sódio [58]. O método descrito na literatura envolvia dicromato de sódio e ácido sulfúrico sob refluxo, mas foi verificado que a reação não ocorreu. Uma segunda tentativa foi realizada com permanganato de potássio, carbonato de sódio, temperatura de refluxo até que a cor púrpura do permanganato desaparecesse e por fim ácido sulfúrico [59]. Todas as reações utilizando os agentes oxidantes acima, permanganato de potássio ou dicromato de sódio, foram repetidas várias vezes, fazendo-se adaptações do método da literatura [58-60]. Os produtos obtidos pareciam, na maioria das vezes, como uma resina negra e os espectros de RMN de ^1H e de CG indicavam um material desconhecido, provavelmente fruto da oxidação do anel aromático.

Foi realizado também uma tentativa de oxidação do composto **21** com dióxido de chumbo e hidróxido de potássio. O método descrito pela referência [62] trás a adição do hidróxido de potássio a uma solução do composto **21** para a formação do carboxilato de potássio e em seguida a adição do dióxido de chumbo como agente oxidante. A

temperatura foi elevada até aproximadamente a fusão do composto **21** (160°C), e observou-se a formação de uma massa densa com coloração alaranjada. Após, foi realizado extração do meio reacional com diferentes solventes, verificando através dos espectros de CG e de RMN de ^1H que os produtos obtidos eram ou substrato da reação ou produtos da oxidação das hidroxilas. A partir disso, foram feitos vários testes utilizando dióxido de chumbo na tentativa de oxidação da metila como a variação da temperatura e variação do tempo de reação. Esses testes também foram realizados com o composto **22**, que já possui as hidroxilas protegidas com o grupamento acetoxila, com modificações no método realizando extrações do meio com diferentes solventes (diclorometano, éter etílico e acetato de etila), mas em nenhum caso o composto **23** foi obtido. Espectros de CG-EM e RMN de ^1H foram feitos e mostraram que a oxidação não era seletiva, e que o material sólido obtido tratava-se de produtos não identificáveis ou compostos com as hidroxilas oxidadas.

Diante de todas as tentativas negativas para a obtenção do ácido amino carboxílico **19**, concluiu-se que o grupo protetor poderia estar sendo frágil diante das reações de oxidação usadas, uma vez que o grupamento acetoxila poderia sofrer hidrólise na presença de água e ácido. Assim uma terceira rota foi proposta (Esquema 3, v. p. 6), onde o composto de partida foi o 4-nitropiperonal.

O novo composto de partida (**24**) apresenta o grupo metilenodióxi como protetor das hidroxilas e é um grupamento resistente às condições das reações usadas para obtenção dos compostos alvo. A seguir foi compilado no Esquema 11 todos os intermediários e também as cinco 4-aminoquinazolininas sintetizadas (**29a-e**).



Esquema 11 - Etapas proposta para a síntese das quinazolininas 29a-29e.

O primeiro passo, desta terceira rota alternativa, foi a oxidação do grupo aldeído para ácido carboxílico [63], na presença de permanganato de potássio e acetona, a temperatura ambiente, com rendimento superior a 75 %.

Um segundo passo para obtenção do ácido 2-amino-4,5-metilenodioxibenzóico **26**, foi a redução do grupo nitro para o grupo amino [57]. A reação foi realizada com cloreto de estanho e ácido clorídrico a temperatura de 80°C com rendimento de 81%.

A reação do ácido 2-amino-4,5-metilenodioxibenzóico (**26**) com acetato de formamidina conduziu à ciclização para a 6,7-metilenodioxi-4-quinazolinona (**27**), em rendimento razoável (60 %). O próximo passo, envolveu a conversão de **27** para o derivado 6,7-metilenodioxi-4-cloroquinazolina (**28**) com cloreto de tionila [41] contendo uma quantidade catalítica de DMF (rendimento 91 %) (Reação de Vilsmeier) (v. Exp. 3.4.10, p. 35).

Por fim, o último passo foi a reação de substituição nucleofílica aromática do cloro do intermediário **28** com as respectivas anilinas substituídas em isopropanol sob refluxo [41], para fornecer as 6,7-metilenodióxi-4-anilinoquinazolininas **29**. As anilinas 3'-

substituídas usadas na última etapa foram: R= H, Br, OCH₃, CH₃ e N(CH₃)₂ fornecendo cinco compostos diferentes (Figura 3).

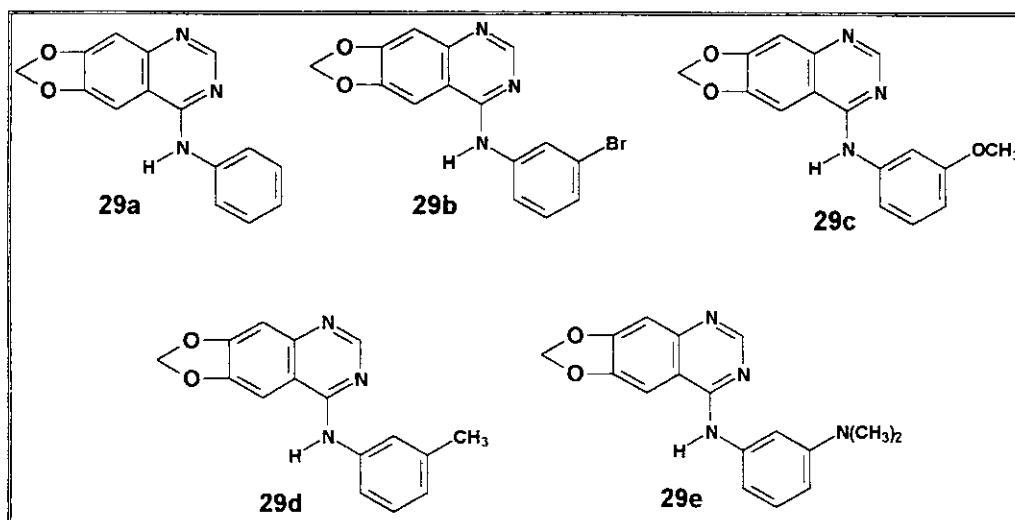


Figura 3 – Novas 4-aminoquinazolin-2(1H)-onas polissubstituídas sintetizadas

4.2 Caracterização das estruturas por RMN de ¹H e de ¹³C

Sendo os compostos sintetizados inéditos, é importante realizar uma completa caracterização físico-química dos mesmos e, posteriormente, estudos envolvendo deslocamentos químicos de RMN de ¹H e de ¹³C e constantes de acoplamento de RMN de ¹H.

Primeiramente, foi realizado a atribuição dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN ¹H e de ¹³C dos compostos **16** e **17** sintetizados no Esquema 1 (v. p. 5) e **21** e **22**, Esquema 2 (v. p. 6).

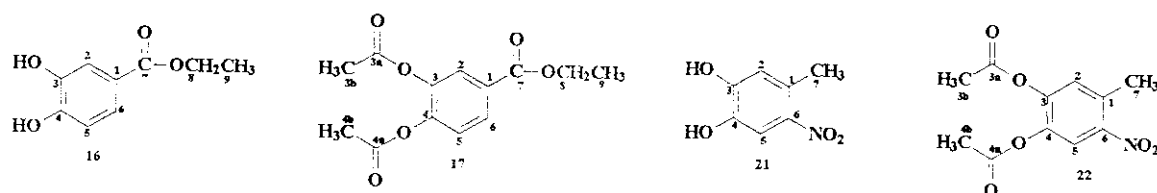


Tabela 3- Deslocamentos Químicos^a de RMN de ¹H dos compostos **16**, **17**, **21** e **22**.

δ (ppm)								
Nº	H ₂	H _{3b}	H _{4b}	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉
16	7,87	-	-	7,26	7,95	-	4,23	1,29
17	7,87	2,30	2,30	7,27	7,95	-	4,36	1,37
21	6,75	-	-	7,54	-	2,43	-	-
22	7,48	2,31	2,33	8,05	-	2,33	-	-

Tabela 4- Deslocamentos Químicos^a de RMN de ¹³C dos compostos **16**, **17**, **21** e **22**.

δ (ppm)													
Nº	C-1	C-2	C-3	C-3a	C-3b	C-4	C-4a	C-4b	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
16	120,5	121,4	144,7	-	-	149,9	-	-	114,9	115,9	165,2	59,79	14,2
17	128,8	124,8	141,7	167,4	20,5	145,6	167,7	20,6	123,2	127,7	164,7	61,2	14,3
21	126,7	111,7	143,3	-	-	138,9	-	-	118,2	151,1	20,3	-	-
22	131,9	126,9	145,4	167,6	20,2	145,1	167,3	20,2	120,2	139,8	19,5	-	-

^a Em DMSO-d₆, 21°C.

*As atribuições de C-3a/C-4a e C-3b/C-4b podem estar trocadas

Na primeira etapa do trabalho foram obtidos os compostos **16**, **17**, **21** e **22** e os valores dos deslocamentos químicos dos sinais de ¹H e de ¹³C estão apresentados na Tabela 3 e 4, respectivamente. Para os compostos **16** e **17**, cada sinal foi atribuído com base na sua multiplicidade e na magnitude da constante de acoplamento. Os valores observados são condizentes com os esperados, em função dos efeitos dos

substituintes, em comparação com dados existentes na literatura. A multiplicidade dos sinais de hidrogênios é a mesma para os dois compostos, assim, temos um duplete para o hidrogênio H-2 ($^4J = 2,0$ Hz) e um duplete para o hidrogênio H-5 ($^3J = 8,0$ Hz) pois ambos acoplam com o hidrogênio H-6, e este por sua vez apresenta-se como um duplo duplete ($^3J = 8,0$ e $^4J = 2,0$ Hz). Para os sinais da etila tem-se um quarteto ($^3J = 7,0$ Hz) e um triplete ($^3J = 7,0$ Hz) para os hidrogênios H-8 e H-9 respectivamente. No caso dos compostos **21** e **22** os sinais de hidrogênios apresentam-se como singletes onde o hidrogênio H-5 é sempre o mais desprotegido por estar *orto* ao grupo nitro atraente de elétrons.

Os valores presentes na Tabela 4 são referentes aos sinais de RMN de ^{13}C dos compostos **16**, **17**, **21** e **22**. A atribuição dos sinais de carbono foi feita sem dificuldades, somente com o uso de técnicas de 1D. Os carbonos carbonílicos C-3a, C-4a e C-7 referentes aos compostos **16** e **17**, apresentam o maior deslocamento químico, por volta de 160,0 ppm. No caso dos carbonos do anel, todos se encontram na região aromática de 120,0 a 150,0 ppm, onde os carbonos ligados a átomos eletronegativos como nitrogênio ou oxigênio apresentam os maiores deslocamentos químicos (C-3 e C-4).

A partir da terceira rota proposta, Esquema 3 (v. p. 6), foi possível sintetizar o ácido amino carboxílico **26** desejado partindo do composto comercial 2-nitropiperonal e após uma reação de ciclização obteve-se as 4-aminoquinazolininas desejadas. Todos os intermediários da síntese e as quinazolininas sintetizadas estão compiladas na Figura 4 abaixo.

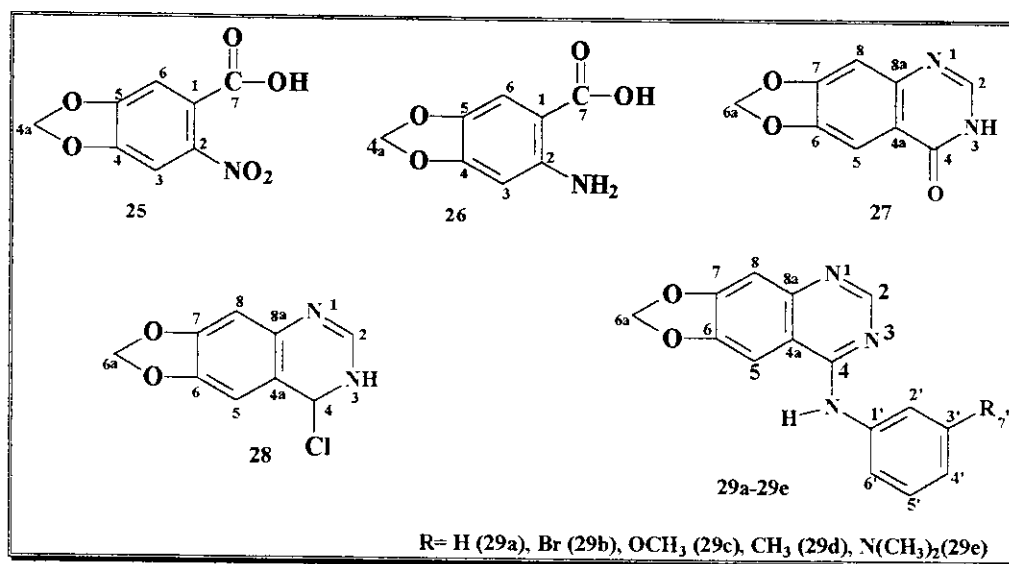


Figura 4 – Numeração adotada para os átomos das estruturas sintetizadas: **25, 26, 27, 28 e 29a-e**

Os compostos da Figura 4 foram caracterizados através dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento dos sinais de RMN de ^1H , espectros de infravermelho e espectros de massas. Os dados foram apresentados na Parte Experimental (v. p. 33).

Um dos nossos objetivos foi realizar uma completa caracterização das estruturas sintetizadas inéditas. Uma correta atribuição dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C faz-se necessária para possíveis estudos de estrutura-atividade, uma vez que a literatura apresenta poucos estudos sobre estes parâmetros.

Os valores dos sinais de RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados apresentados na Figura 4 foram compilados na Tabela 5 e os espectros tanto de 1D quanto de 2D estão presentes no Apêndice A (v. p. 67).

Tabela 5- Deslocamentos Químicos^a de RMN de ¹³C dos compostos **25**, **26**, **27**, **28** e **29a-e**.

δ (ppm)											
Nº	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-6a	C-7	C-8	C-8a
25	123,4	142,6	107,8	148,9	103,6	150,4	104,2	-	165,2	-	-
26	110,0	151,3	108,6	142,2	101,9	137,6	100,9	-	166,9	-	-
27	-	146,0	-	159,5	116,9	105,1	146,7	102,3	152,5	102,3	143,5
28	-	148,1	-	158,7	116,4	103,2	146,1	102,9	153,62	101,3	139,7

^a Em DMSO-d₆, 21°C.

δ (ppm)					
	29a	29b	29c	29d	29e
R	H	Br	OCH₃	CH₃	N(CH₃)₂
Carbono					
2	149,1	149,2	149,6	149,8	149,7
4	158,4	158,3	159,3	158,1	158,1
4a	108,6	108,9	108,8	108,8	108,8
5	100,5	100,5	100,0	100,1	100,1
6	148,8	148,9	148,6	148,5	148,5
6a	103,7	103,8	103,5	103,5	103,5
7	154,5	154,6	154,2	154,0	154,0
8	97,9	98,1	98,8	99,1	99,0
8a	137,7	138,7	138,3	137,9	137,9
1'	136,9	138,4	139,3	137,2	138,0
2'	124,6	126,6	129,5	124,5	108,1
3'	128,6	121,1	158,1	137,2	150,7
4'	126,1	123,0	116,2	126,3	110,1
5'	128,6	130,5	111,2	121,2	129,0
6'	124,6	128,4	109,9	128,5	112,1
7'	-	-	55,2	18,4	56,1

^a Em DMSO-d₆ a 30°C

* C-8' – 48,5

Os valores dos sinais dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **25** e **26** foram apresentados na parte Experimental (v. p. 33). Esses compostos apresentam estruturas bastante semelhantes com sinais de hidrogênios na forma de singletos. A atribuição dos singletos foram feitas com base no efeito dos substituintes, logo, para o composto **25** o sinal do hidrogênio H-3 é o mais desprotegido (7,60 ppm), quando comparado com os outros hidrogênios, por estar *orto* ao grupo nitro, que possui caracter retirador de elétrons. O composto **26** possui um substituinte amino na posição 2, que possui caráter doador de elétrons *orto-para*, blindando o hidrogênio H-3, (6,90 ppm), quando comparado com o composto **25**.

Os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e constantes de acoplamento dos compostos seguintes (**27**, **28** e **29**) estão descritos na parte Experimental (v. p. 35). Os hidrogênios H-2, H-5, H-6a e H-8 da estrutura quinazolinica básica dos compostos (Figura 4, v. p. 51) apresentaram-se como singletos e os hidrogênios dos grupos anilino (**29a**) e anilina meta-substituído (**29b-e**) ligados ao carbono C-4, apresentaram padrões de acoplamento característicos de anéis benzênicos dissustituídos. Além dos sinais dos hidrogênios H-2, H-5, H-6a e H-8 aparecerem como singletos bem definidos, H-2 apresentou-se sempre como hidrogênio mais desprotegido. Isto pode ser atribuído ao fato de H-2 estar próximo a dois átomos de nitrogênio (eletronegativo) e sofrer, também, eventual desproteção anisotrópica pelos pares de elétrons não-ligantes dos mesmos. Já para os hidrogênios H-5 e H-8, o primeiro apresentou-se sempre mais desprotegido do que o segundo. Esta desproteção pode ser atribuída ao efeito anisotrópico provocado pela presença de grupamentos carbonila (**27**), cloro (**28**) e *N*-fenila substituídos vizinhos a H-5, onde os grupamentos *N*-fenila provocam um efeito mais pronunciado. Os sinais dos hidrogênios H-6a apresentaram-se como um singleto intenso na região de 6,0 ppm fácil de ser atribuído. Os deslocamentos químicos na região entre 10-11 ppm são referentes aos sinais dos hidrogênios N-H.

Para os sinais dos hidrogênios dos anilinos *m*-substituídos (**29b-e**) pode-se considerar uma aproximação do espectro como sendo de primeira ordem. Através desta pode-se dizer que os sinais dos hidrogênios H-2' apresentaram-se como tripletos ($^4J_{\text{H-H}} \sim 2,0$ Hz), devido ao acoplamento *meta* com H-4' e H-6'. Já os duplo dubleto de dubletos ($^3J_{\text{orto}} \sim 8,0$ Hz, $^4J_{\text{meta}} \sim 2,0$ Hz e $^4J_{\text{meta}} \sim 1,0$ Hz) foram atribuídos aos

hidrogênios H-4' e H-6', pois apresentaram acoplamentos com H-5', H-2' é entre si. Os sinais dos hidrogênios H-5' desdobraram-se em tripletos, devido ao acoplamento *orto* deste com H-4' e H-6' ($^3J_{orto} \sim 8,0$ Hz). A ordem de proteção e desproteção destes hidrogênios é dependente da natureza dos substituintes. Observa-se também no caso do composto **29d** a sobreposição dos sinais H-2' e H-5' e também para o composto **29e** para os hidrogênios H-2' e H-6'.

No caso do anilino **29a** os sinais dos hidrogênios H-2'/H-6' e H-3'/H-5' correspondem a dois prótons quimicamente equivalentes, mas magneticamente distintos. Realizando uma melhor resolução dos sinais, pode-se perceber que os pares de hidrogênios apresentam como multipletos. A equivalência dos sinais foi atribuída à livre rotação, que é muito rápida para a escala da ressonância da ligação *N*-fenila.

Para completar a caracterização dos compostos foi realizado a atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C dos compostos apresentados na figura 4 (v. p. 51). Os espectros estão presentes no Apêndice A (v. p. 67).

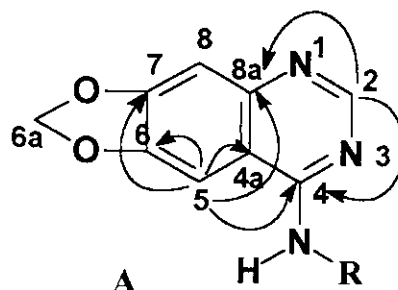
Foram realizadas para análise correta dos sinais RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados comparações com estruturas similares, também sintetizados neste laboratório [41] e diagramas de contorno de HSQC ($^1J_{\text{C-H}}$) e gHMBC ($^nJ_{\text{C-H}}$). A ordem de proteção e desproteção, principalmente dos grupamentos *N*-fenila monossustituídos, foi regida pela natureza protetora ou desprotetora dos substituintes.

Os sistemas bicíclicos apresentaram um sinal referente ao carbono metilênico do grupo metilenodióxi (6a), na região de aproximadamente 103,1 ppm. Apresentaram também, cinco sinais relacionados aos carbonos quaternários, sendo dois destes referentes aos carbonos de junção de anel benzênico (C-4a e C-8a) e três sinais relacionados aos carbonos C-4, C-6 e C-7. Os demais carbonos, C-2, C-5 e C-8 são metínicos.

Para os sistemas *N*-fenila dissustituídos foram observados dois sinais de carbonos quaternários (C-1' e C-3', anilina *meta*-substituída) e quatro sinais referentes aos carbonos metínicos (C-2', C-4', C-5' e C-6'). Na estrutura **29a** foram observados cinco carbonos metínicos e um quaternário (C-1'), com sobreposição dos sinais dos carbonos C-2' com C-6' e C-3' com C-5' devido à livre rotação da ligações **C₄-NH-Ph**.

Com relação aos carbonos metínicos (C-2, C-5, C-8, C-2', C-4', C-5' e C-6'),

uma correta atribuição pode ser feita através do diagrama de contorno HSQC ($^1J_{C-H}$), uma vez que a atribuição dos sinais dos prótons correspondentes já tinha sido concluída.



Os diagramas de contorno gHMBC apresentaram correlações $^nJ_{C-H}$ e ajudaram na elucidação dos sinais dos carbonos, principalmente dos quaternários. Para a parte quinazolinica **A** pode ser observada no gHMBC as seguintes correlações: H-2 apresentou correlações ($^3J_{C-H}$) com C-4 e C-8a e alguns casos ($^4J_{C-H}$) com C-4a. Já o próton H-5 correlacionou-se através de $^3J_{C-H}$ com os carbonos C-4, C-7 e C-8a e através de $^2J_{C-H}$ com o carbono C-6 e C-4a. Pode se observar que H-8 apresentou correlações a três ligações com C-6 e C-4a e a duas ligações com os carbonos C-7 e C-8a. Com relação aos carbonos C-6 e C-7, estes foram identificados através da relação com $^3J_{C-H}$ com o carbono C-6a. Tais carbonos são desprotegidos por terem o átomo de oxigênio (eletronegativo) diretamente ligado a eles. No entanto, C-7 apresenta-se mais desprotegido quando comparado com o C-6 pois está na posição *para* em relação aos grupos desprotetores $-C(=O)-NH-$ (**27**), $-C(Cl)=N-$ (**28**) e $C(NHPh)=N-$ (**29**).

O carbono C-4 está ligado a elementos eletronegativos como oxigênio (**27**), cloro (**28**) e o grupo $-NHPh$, que retiram elétrons, o que explica o fato deste carbono ser, na maioria dos compostos, o mais desprotegido (acima de 155,0 ppm) quando comparado aos outros. O carbono C-2 também sofre desproteção pelos dois átomos de nitrogênio diretamente ligados a ele. Pode-se observar que o carbono C-8a apresentou sempre maior desproteção que o 4a, pois o carbono C-8a está ligado diretamente a um

elemento eletronegativo, o nitrogênio. Desta forma, todos os carbonos da estrutura quinazolina (**A**) puderam ser atribuídos.

Com relação aos carbonos do substituinte *N*-fenila (**29a**) e *N*-fenila *meta* substituído (**29b-e**), os sinais dos carbonos metínicos foram atribuídos através dos seus respectivos diagramas de contorno HSQC, enquanto que os sinais dos quaternários foram elucidados através das correlações a duas e a três ligações observadas no gHMBC.

Pode se verificar que todos os sinais tanto de RMN de ^1H como de ^{13}C dos compostos sintetizados da figura 4 (v. p. 51), principalmente os compostos alvos, as 4-aminoquinazolinas polissubstituídas (**29a-e**) inéditas, puderam ser atribuídos corretamente.

Todos os espectros de 2D como gCOSY, HSQC e gHMBC estão presentes no Apêndice A (v. p. 67).

5 – CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho, foram resumidos aqui visando fornecer uma visão sucinta das principais observações e conclusões obtidas.

O objetivo principal era a obtenção das 4-anilinoquinazolinias polissubstituídas através de adaptações de métodos sintéticos da literatura. Para a obtenção destes compostos era necessário como produto de partida um ácido amino carboxílico e nesse caso duas rotas foram propostas para obtenção do ácido 6-amino-3,4-diacetóxi-benzóico: a primeira partindo do ácido 3,4-diidroxibenzóico e a segunda do 4-metilcatecol.

Para o composto da primeira rota sintética o ácido 3,4-diidroxibenzóico, a etapa de nitração foi realizada através de diversas alternativas e não conduziu a nenhum resultado satisfatório. A segunda rota com o 4-metilcatecol, como composto de partida, apresentou dificuldades quanto a oxidação do grupo metila ao grupo carboxílico. A proteção das hidroxilas pode ter sido um fator que correspondeu para o fracasso desse passo, pois o grupo acetoxila é um grupo frágil para as condições empregadas no processo de oxidação. Devido às dificuldades encontradas na preparação do material de partida não foi possível a obtenção das 6,7-diacetóxi-4-*N*-anilinoquinazolinias (v. Esquema 4, p. 7).

Uma terceira rota alternativa foi proposta para obtenção do ácido amino carboxílico partindo-se do composto comercial 6-nitropiperonal, o qual possui um substituinte diferente para as hidroxilas, o metilenodióxi. Este composto já possuía um grupo formila, função fácil de ser oxidada a ácido carboxílico e também um grupo nitro *orto* ao grupo formila, que através de uma redução com cloreto de estanho e ácido clorídrico conduziu ao grupo amino com rendimento satisfatório, levando ao ácido amino carboxílico (v. Esquema 3, p. 6).

A continuidade do processo envolvia passos já realizados nesse laboratório (Esquema 4, v. p. 7) [41], que levaram à ciclização do ácido amino carboxílico utilizando acetato de formamidina, conduzindo ao grupo quinazolinona. Seguindo o segundo passo da rota para um derivado clorado através da reação de Vilsmeier e subsequente substituição nucleofílica aromática do cloro pelas anilinas substituídas, foram obtidas as cinco 4-anilinoquinazolinias inéditas.

Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para todos os compostos sintetizados e espectros de 2D (gCOSY, HSQC e gHMBC) para as anilinoquinazolinas sintetizadas. Inicialmente foi feita a atribuição do espectro de hidrogênio e em seguida os sinais dos respectivos carbonos metínicos foram facilmente identificados nos diagramas de contorno HSQC ($^1\text{J}_{\text{C-H}}$). Devido a quantidade de carbonos quaternários, as correlações a longa distância, que são observadas nos diagramas de contorno gHMBC, tornaram-se indispensáveis. Os sinais dos espectros também puderam ser comparados com estruturas similares sintetizadas nesse laboratório [41].

Além de realizar uma completa caracterização das estruturas sintetizadas por RMN, também foram determinados os pontos de fusão, espectros no infravermelho, análises elementares e espectros de massas.

6 – BIBLIOGRAFIA

- 1- Fry, D. W.; Kraber, A. J.; McMichael, A.; Ambroso, L. A.; Nelson, J. M.; Leopold, W. R.; Connors, R. W.; Bridges, A. J.; *Science* **1994**, 265, 1093.
- 2- Fry, D. W.; *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, 31, 151.
- 3- Fry, D.W.; *Pharmacol. Ther.* **1999**, 82, 207.
- 4- Levitzki, A.; *Pharmacol. Ther.* **1999**, 82, 231.
- 5- Raymond, E.; Sandrine, F.; Armand, J. P.; *Drugs* **2000**, 60 (supl.1), 15.
- 6- McMahon, G.; Shawver, L. K.; Narog, B.; Tang, P. C.; Hirth, K. P.; (PCT) WO9810767; *Chem. Abstr.* **1998**, 128, 261949.
- 7- Shewchuk, L.; Hassell, A.; Wisely, B.; Rocque, W.; Holmes, W.; Veal, J.; Kuyper, L. F.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 133.
- 8- Hennequin, L. F.; Thomas, A. P.; Jonhstone, C.; Stokes, E. S. E.; Plé, P. A.; Lohmann, J. J. M.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Curwen, J. O.; Kendrew, J.; Lambert-Van der Brempt, C.; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5369.
- 9- Nomoto, Y.; Obase, H.; Takai, H.; Tadashi, H.; Teranishi, M.; Nakamura, J.; Kubo, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1591.
- 10-Takase, Y.; Saeki, T.; Watanabe, N.; Adachi, H.; Souda, S.; Saito, I.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37,2106.
- 11-Watanabe, N.; Adachi, H.; Takase, Y.; Ozaki, H.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishibashi, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Nishino, M.; Kakiki, M.; Kabasawa, Y.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2523.
- 12- Aziane, D.; Soukri, M.; Hakmaoui, El A.; Lazar, S.; Essassi, M. E.; Guillaumet, G.; Akssira, M.; *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39,271.
- 13- Hennequin. L. F.; Stokes, E. S. E.; Thomas, A. P.; Johnstone, C.; Plé, P. A.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Kendrew, J.; Curwen, J. O.; *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1300.
- 14-Chang, C.; Geahlen, R. L.; *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1529.
- 15-Aaronson, S. A.; *Science* **1991**, 254, 1146.
- 16-Cantley, L. C.; Anger, K. R.; Carpenter, C.; Duckworth, B.; Graziani, A.; Kapeller, R.; Soltoff, S.; *Cell*, **1991**, 64, 281.
- 17-Schlessinger, J.; *Trends Biochem. Sci.* **1993**, 18, 273.
- 18-Osherov, N.; Levitzki, A.; *Eur. J. Biochem.* **1994**, 225, 1047.

- 19-Ward, W. H. J.; Cook, P. N.; Slater, A. M.; Davies, H.; Holdgate, G. A.; Green, L. R.; *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 48, 659.
- 20-Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Bridges, A. J.; Zhou, H.; Cody, D. R.; McMichael, A.; Fry, D. W.; *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3482.
- 21-Bridges, A. J.; Zhou, H.; D. Cody, R.; Rewcastle, G. W.; McMichael, A.; Showalter, H. D. H.; Fry, D. W.; Kraber, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 267.
- 22-Gazit, A.; Chen, J.; McMahon, Hirth, P. Chen, I., Levitzki, A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 1203.
- 23-Gibson, K. H.; Grundy, W.; Godfrey, A. A.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Scarlett, L.; Barker, A. J.; Brown, D. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 2723.
- 24-Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Showalter, H. D. H.; *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 679.
- 25-Ciardiello, F.; *Drugs* **2000**, 60 (supl.1), 25.
- 26-Gibson, K.; World Patent Application WO 96/33980, **1996**.
- 27-Woodburn, J. R.; Barker, A. J.; Gibson, K. H.; *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* **1997**, 38, 633.
- 28-Moyer, J. D.; Barbacci, E. G.; Iwata, k.; *Cancer Res.* **1997**, 57, 4838.
- 29-Tsou, H.-R.; Mamuya, N.; Johnson, B. D.; Reich, M. F.; Gruber, B. C.; Ye, F.; Nilakantan, R.; Shen, R.; Discafani, C.; DeBlanc, R.; Davis, R.; Koehn, F. E.; Greenberger, L., M.; Wang, Y.-F.; Wissner, A.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2719.
- 30-Smaill, J. B.; Rewcastle, G. W.; Bridges, A. J.; Zhou, H.; Showalter, H. D. H.; Fry, D. W.; Nelson, J. M.; Sherwood, V.; Elliot, W. L.; Vincent, P. W.; DeJohn, D. E.; Loo, J. A.; Greis K. D.; Chan, O. H.; Reyner, E. L.; Lipka, E.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1380.
- 31-Rewcastle, G. W.; Palmer B. D.; Thompson, A. M. Bridges, A. J.; Cody, D. R.; Zhou, H.; Fry, D. W.; McMichael, A.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1823.
- 32-Traxler, P. M.; Furet, P.; Mett, H.; Buchedunger, E.; Meyer, T.; Lyndon, N.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2285.
- 33-Shewchuk, L.; Hassell, A.; Wisely, B.; Rocque, W.; Holmes, W.; Veal, J.; Kuyper, L. F.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 133.
- 34-McMahon, G.; Shawver, L. K.; Narog, B.; Tang, P. C.; Hirth, K. P.; WO9810767; *Chem. Abstr.* **1998**, 128, 261949.

- 35-Ukita, T.; Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Moritani, Y.; Saruta, K.; Higashijima, T.; Kotera, J.; Michino, T.; Kikkawa, K.; Omori, K.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2204.
- 36-Corbin, J. D.; Francis, S. H.; *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 13729.
- 37-Alexandre, F. R.; Berecibar, A.; Wriglesworth, R.; Besson, T.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1413.
- 38- Plé, P. A.; Green, T. P.; Hennequin, L. F.; Curwen, J.; Fennell, M.; Allen, J.; Brempt, C. L.; Costello, G.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 871.
- 39-Armarego, W. L. F.; in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, D. J. Brown ed. Interscience: New York, Vol. 24, 1967.
- 40-Barton, D.; Ollis, W. D.; *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, Vol. 4, 1979, p.122.
- 41-Rocco, S. A.; *Tese de Doutorado*, UNICAMP (2002).
- 42-Girgis, N. S.; Möller, J.; Pedersen, E. B.; *Chem. Scripta*, **1986**, 26, 617.
- 43-Levitzki, A.; Gazit, A.; *Science* **1995**, 267, 1782.
- 44-Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Martínez, M. M.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2215.
- 45-Zielinski, W.; Kudelko, A.; *J. Heteroc. Chem.*, **2002**, 39, 1289.
- 46-Matsuno, K.; Ushiki, J.; Seishi, T.; Ichimura, M.; Giese, N. A.; Yu, J.; Takahashi, S.; Oda, S.; Nomoto, Y.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4910.
- 47-Tsoungas, G. P.; Diplas, A. I.; *Curr. Org. Chem.* **2004**, vol. 8, 16, 1607-1628.
- 48-Hannah, D. R.; Stevens, M. F. G.; *J. of Chem. Res.* **2003**, 7, 398-401
- 49-Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Rogers, V. ; Smith, P. W. G.; Tatchell, A.; *Vogel's Text Book or Practical Organic Chemistry.*, 4a. Ed., **1978**.
- 50-Wissner, A; Floyd, M. B.; Rabindran, S. K.; Nilakantan, R.; Greenberger, L. M.; Shen, R.; Wang, Y.; Tsou, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2893.
- 51- Barker, A J.; Gibson, K. H.; Grundy, W.; Goodfrey, A A; Barlow, J. J.; Healy, M. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry B. J.; Scarlett, L.; Henthorn, L.; Richards, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1911

52. Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Showalter, H. D. H.; Li Sun; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry D. W.; Denny, W. A; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 918-928.
53. Fitch, H. M.; *Org. Synth.*, **1955**, *Coll. Vol.* III, 658.
54. Showalter, H. D. H.; Li Sun; Sercel, A D.; Winters. R. T.; Denny, W. A; Palmer, B. D.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1155-1158.
55. Wissner, A; Berger, D. M.; Boschelli, D. H.; Floyd, M. B.; Greenberger, L. M.; Gruber, B. G.; Johnson, B. D.; Mamuya, N.; Nilakantan, R.; Reich, M. F.; Shen, R.; Tsou, H.; Upeslacisa, E.; Wang, Y. F.; Wu, B.; Ye, F.; Zhang, N.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3249-3256.
56. Wissner, A; Overbeek, E.; Reich, M. F.; Johnson, B. D.; Manuya, N.; Rsfjord, E. C.; Davis R.; Shi, X.; Rabindran, S.; Gruber, B. C.; Ye, F.; Nilakantan, R.; Shen, R.; Greenberger, L. M.; Tsou, H.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 49-63.
57. Napolitano, A; d' Ischia, M.; Costantini, C.; Prota, G.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 8515.
58. Clarke. H. T.; Hartman. W. W.; *Org. Synth.*, **1932**, *Coll. Vol.* I, 543.
59. Vogel, A I.; *Análise Orgânica Quantitativa, Química Orgânica*, 2a. Ed., Ao Livro Técnico, São Paulo, **1971**, vol. II, p. 554.
60. Langley. W. D.; *Org. Synth.*, **1955**, *Coll. Vol.* III, 334.
61. Vogel, A I.; *Análise Orgânica Quantitativa, Química Orgânica*, 2a. Ed., Ao Livro Técnico, São Paulo, **1971**, vol. II, p. 798.
62. David, T.; Martell, A E.; *Org. Synth.*, **1973**, *Coll. Vol.* IV, 617.
63. Parrinello, G.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7122-7127.
64. Palumbo, A.; Napolitano, A.; d'Ischia, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 13-16.

APÊNDICE A

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: nov301fch2

INOVA-500 "umrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 39.2 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0687710 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec

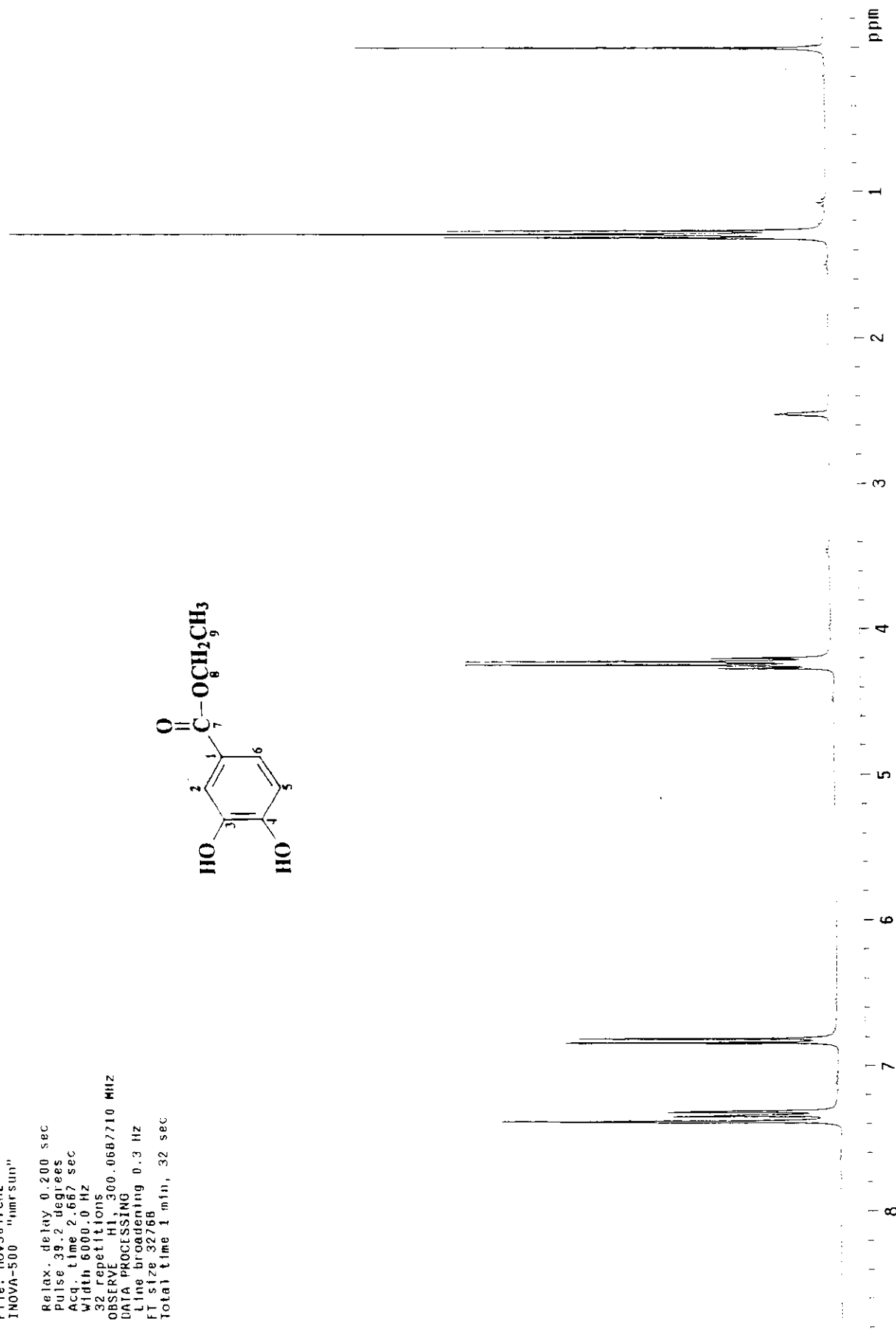
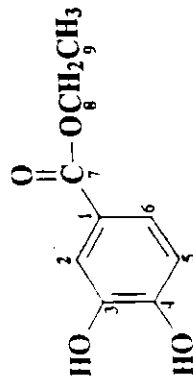


Figura A1 – Espectro de RMN de ^1H do 3,4-dihidrobenzoato de etila (16)

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient Temperature

File: ag0131f001

NOVA-500 "nmr.sun"

Relax delay 2.000 sec

Pulse 16.8 degrees

Acq time 3.840 sec

Width 19036.7 Hz

212 repetitions

OBSERVE C13 25.4524089 MHz

DECOUPLE H1 900.0702023 MHz

Power 41 dB

continuously on

Waltz-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FI size 32768

Total time 3 hr, 57 min, 26 sec

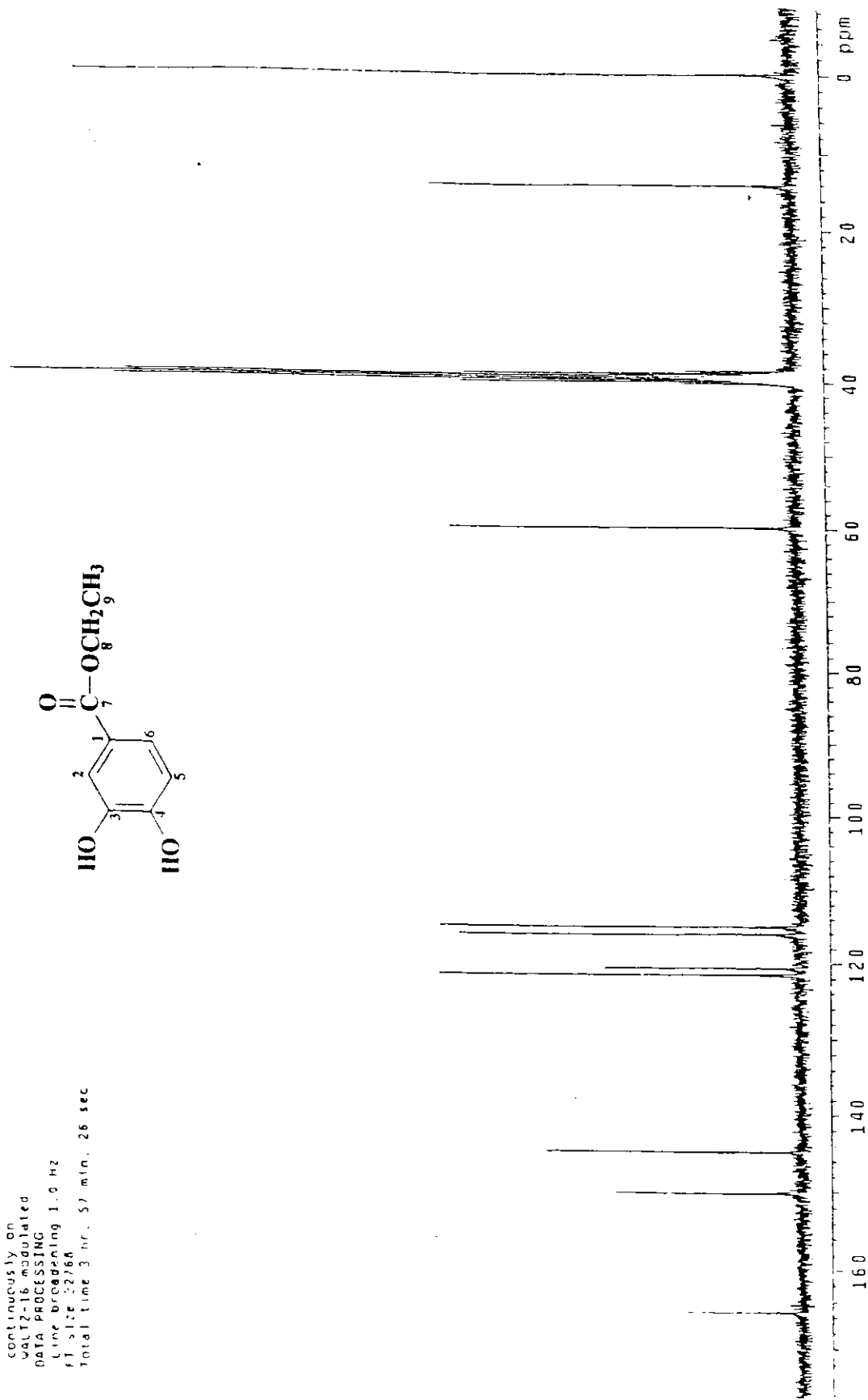
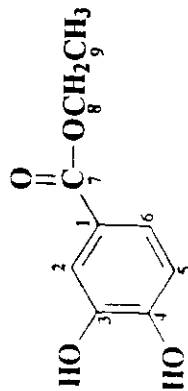


Figura A2 – Espectro de RMN de ^{13}C do 3,4-dihidroxibenzoato de etila (16)

Solvent: CDCl₃
 Ambient Temperature
 File: set317ch1
 Inova-500 nmrsun

Pulse delay: 0.200 sec
 Pulse: 27.1 degrees
 Acq. time: 2.667 sec
 Width: 3315 Hz

10 repetitions
 ORSF4V1: 41.302 0673520 MHz
 DATE: PROCFSSING
 Line broadening: 0.3 Hz
 FT size: 32768
 Total time: 0 min. 45 sec

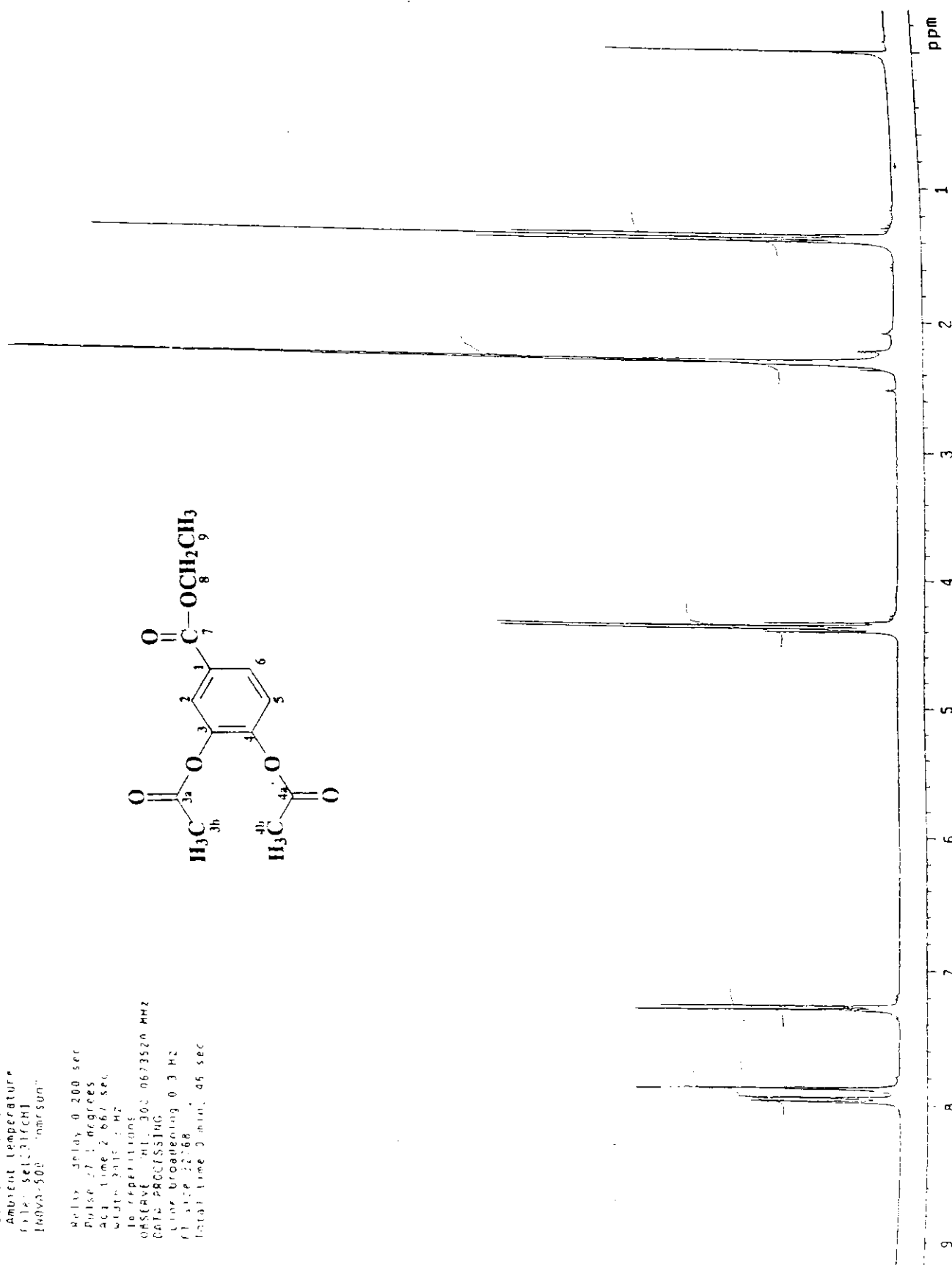
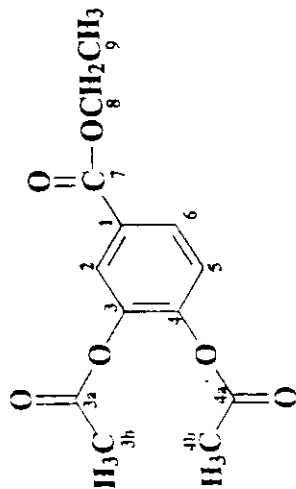


Figura A3 – Espectro de RMN de ¹H do 3,4-diacetóxi-benzoato de etila (17)

Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 File: set221fccc
 140VA-500 100mrsun

Relax delay 2.000 sec
 Pulse 26.8 degrees
 ACQ time 0.840 sec
 Width 14589.7 Hz
 184 Repetitions
 OBSERVE C13, 75 4520068 MHz
 DECOUPLE H1, 100 0588576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulator
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 32768
 Total time 3 hr, 57 min, 26 sec

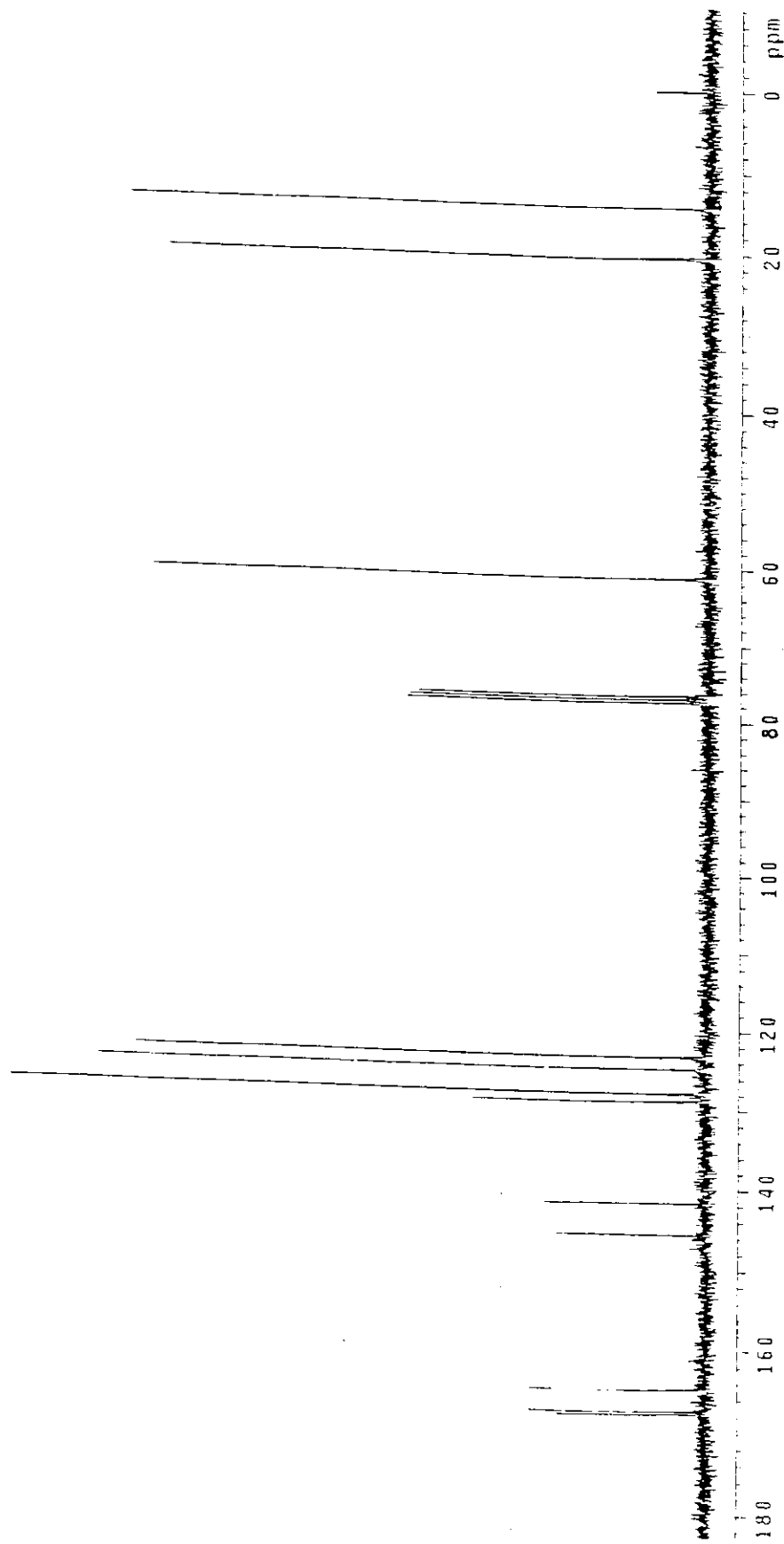
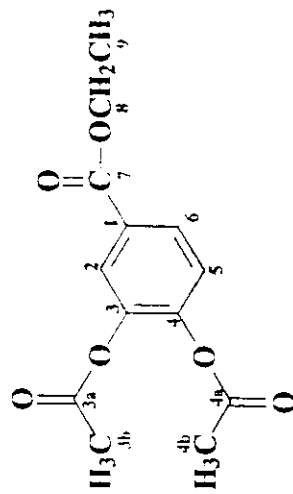


Figura A4 – Espectro de RMN de ^{13}C do 3,4-diacetóxi-benzoato de etila (17)

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: nov26sarrh

INOVA-500 "nmrsum"

Relax delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 5000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE M1 300.068726 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 16384

Total time 1 min, 32 sec

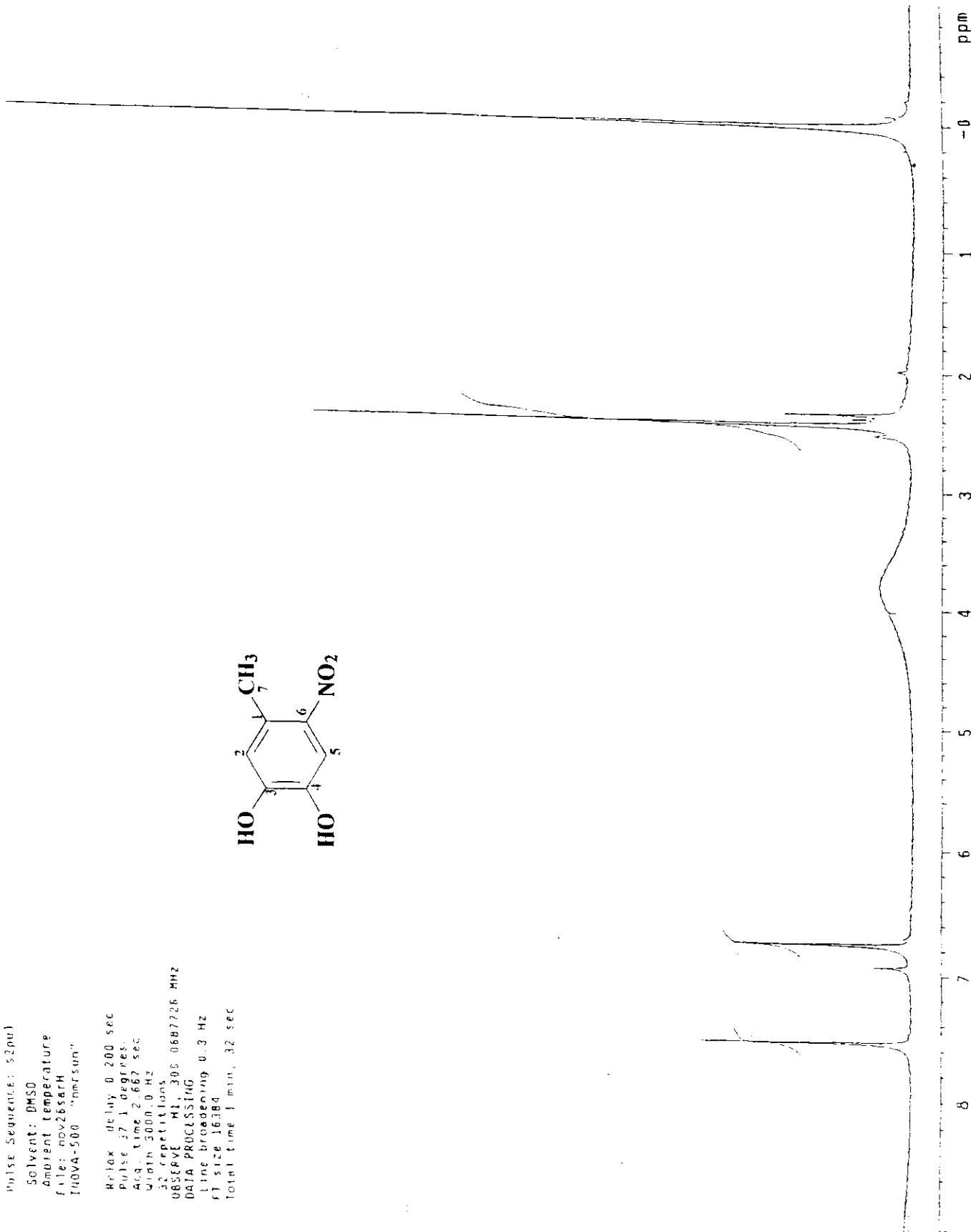
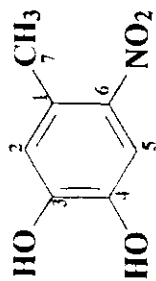


Figura A5 – Espectro de RMN de ^1H do 5-nitro-4-metilcatecol (21)

Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: nov26sarc
 J40VA-500 "nmreun"
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 36.0 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 164 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4524078 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0702029 MHz
 Power 41 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 Ff size 32768
 Total time 11 min. 59 sec

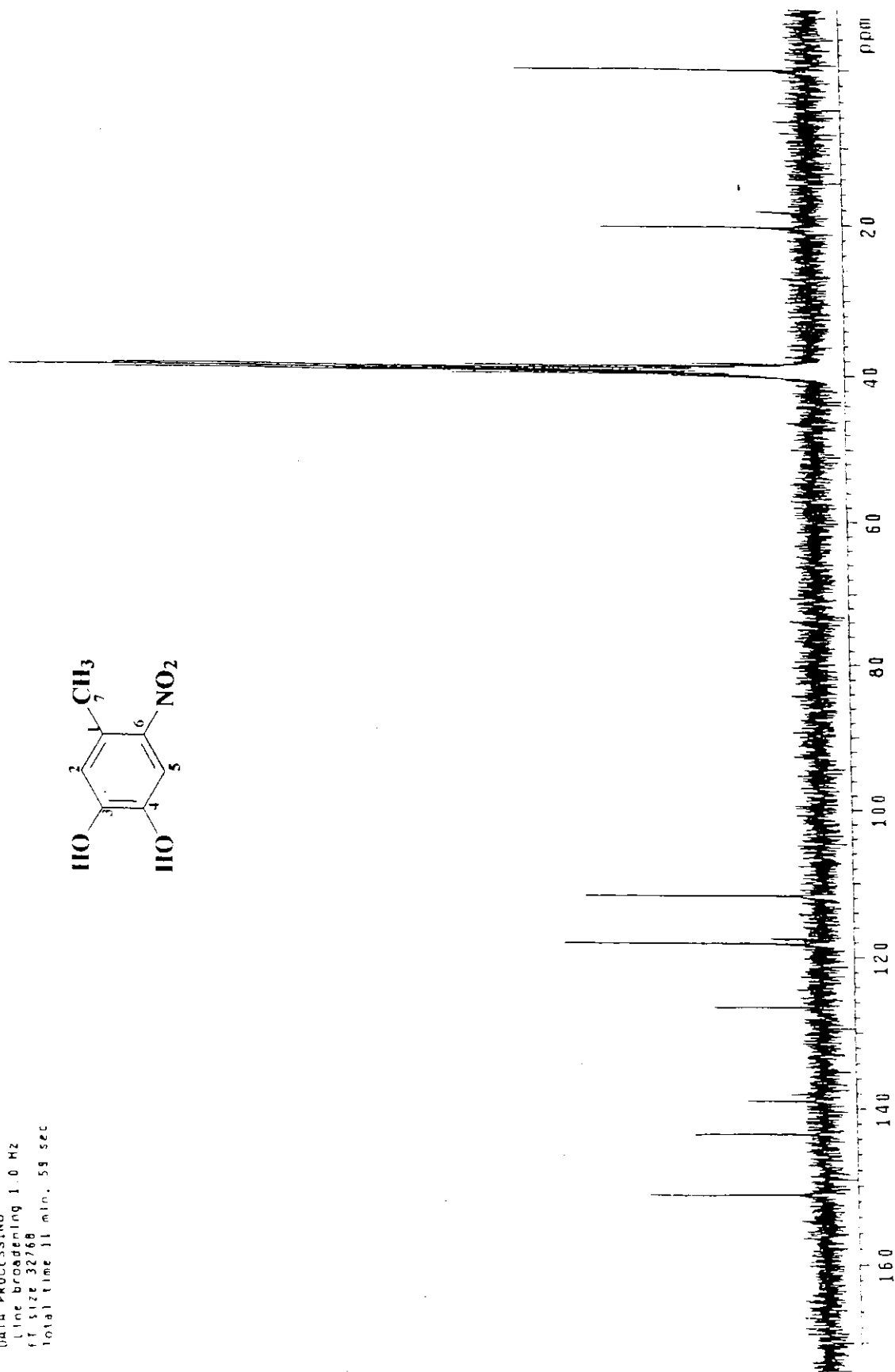
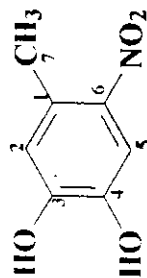


Figura A6 – Espectro de RMN de ^{13}C do 5-nitro-4-metilcatecol (21)

Solvent: none
 Ambient temperature
 File: set021fch2
 ID09A-591 - J. J. J. J. J.

Relax delay: 0.200 sec
 Pulse: 32 degrees
 Acq. time: 2.667 sec
 Width: 6000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE: H1, 300.0682768 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 0.3 Hz
 FI size: 32768
 Total time: 1 min. 32 sec

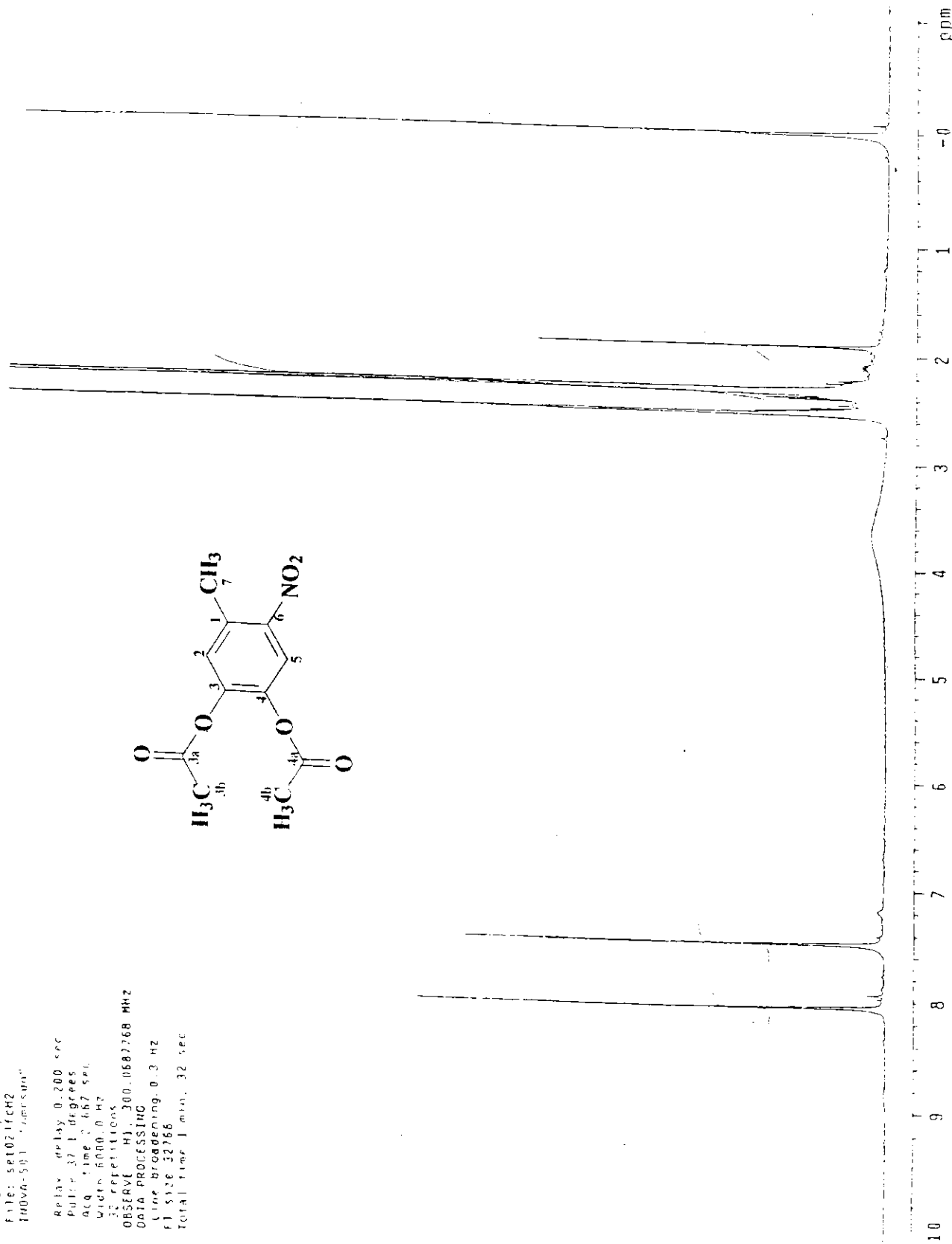
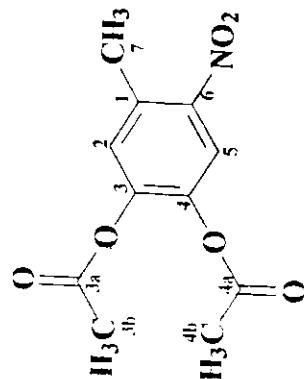


Figura A7 – Espectro de RMN de ^1H do 5-nitro-4-metil-1,2-diacetóxi-benzeno (22)

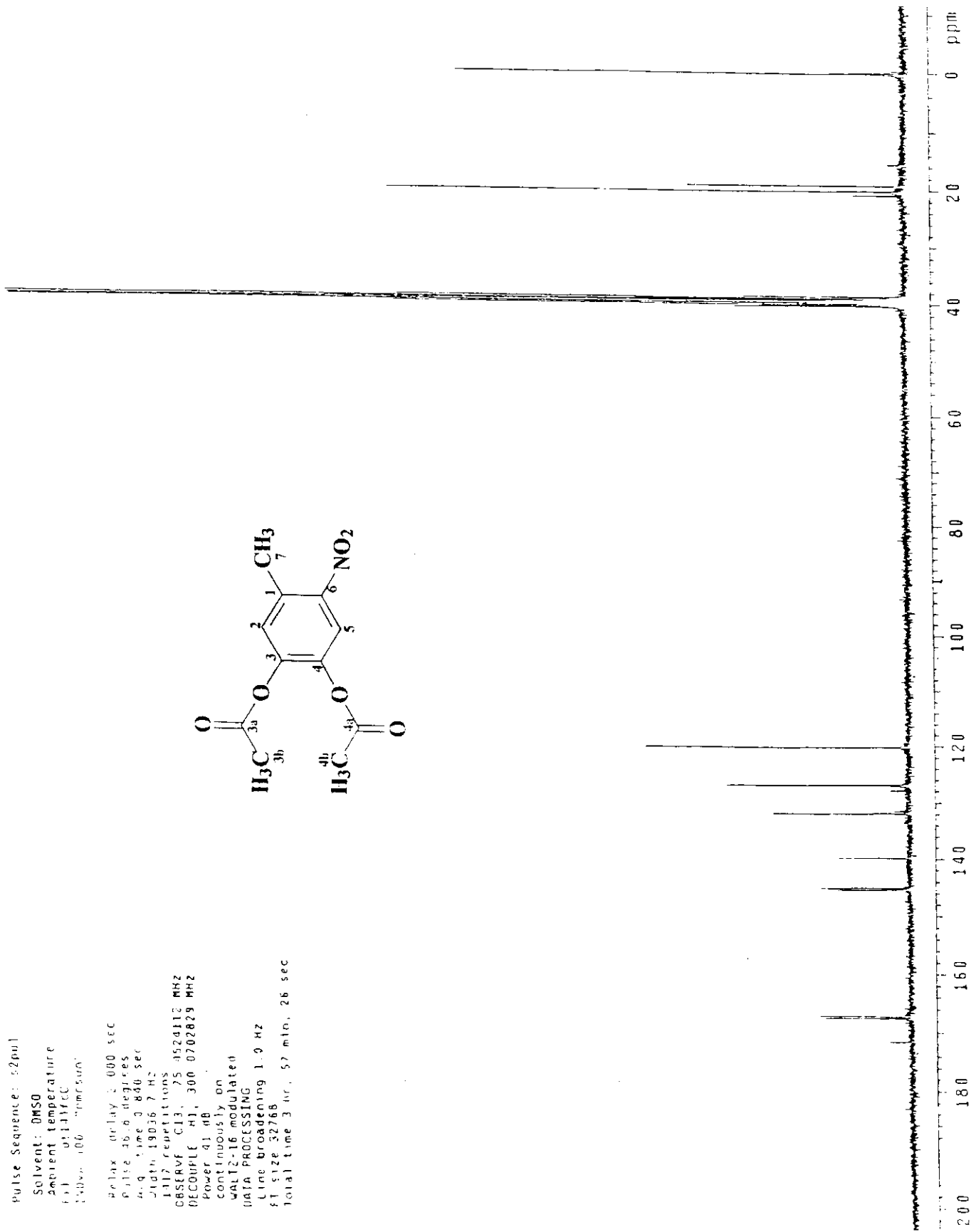


Figura A8 – Espectro de RMN de ^{13}C do 5-nitro-4-metil-1,2-diacetóxi-benzeno (22)

fernando oxid dmsd/bbSold abr221fch1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

file: abr221fch1

INOVA-500 "umrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 39.2 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 300.0687721 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec

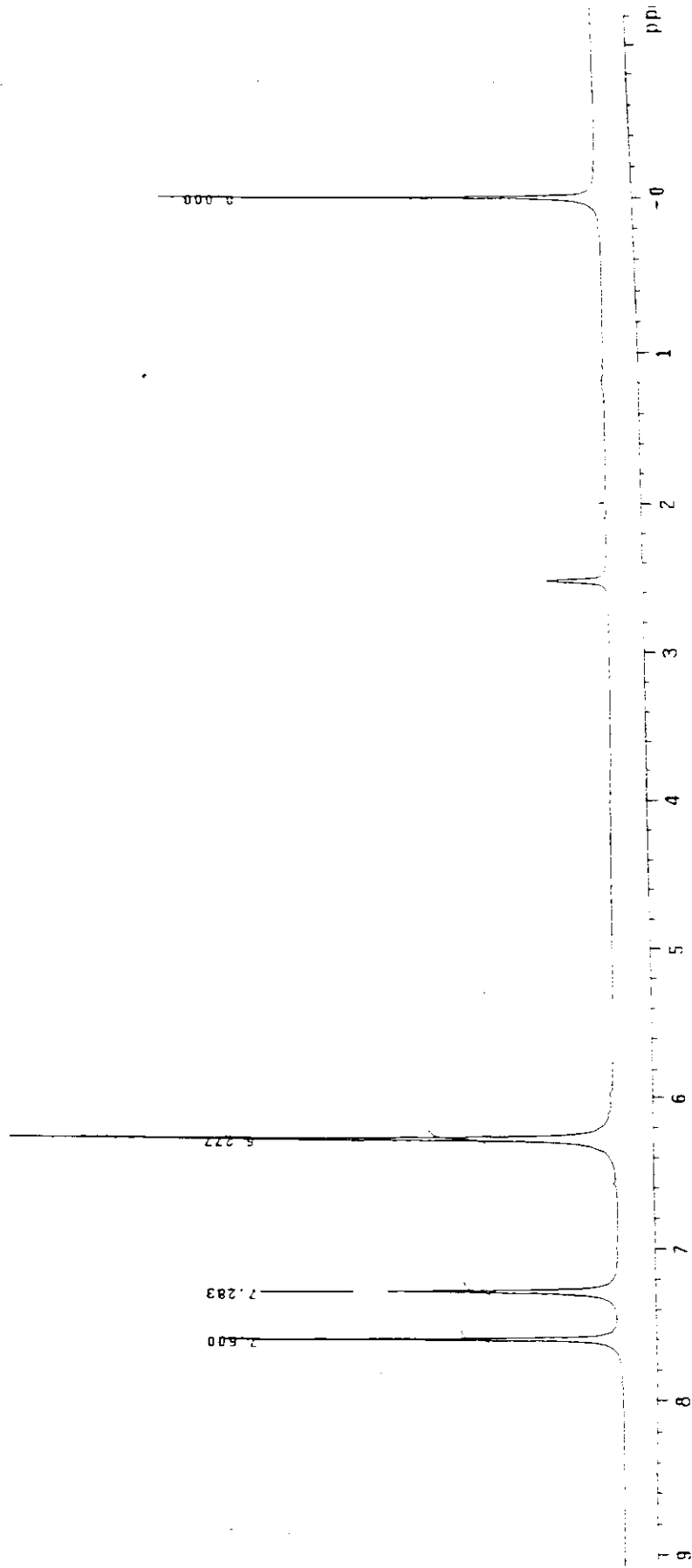
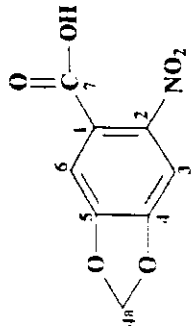


Figura A9 – Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-nitro-4,5-metilenodióxi-benzóico (25)

fernando.oxid.dmsd/bb5olid.abr221fcc1

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: abr221fcc1

PROVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 50.3 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 19036.7 Hz

602 repetitions

OBSERVE C13, 75.4524112 MHz

DECUPLE H1, 300.0702829 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

ff size 32768

total time 3 hr, 57 min, 26 sec

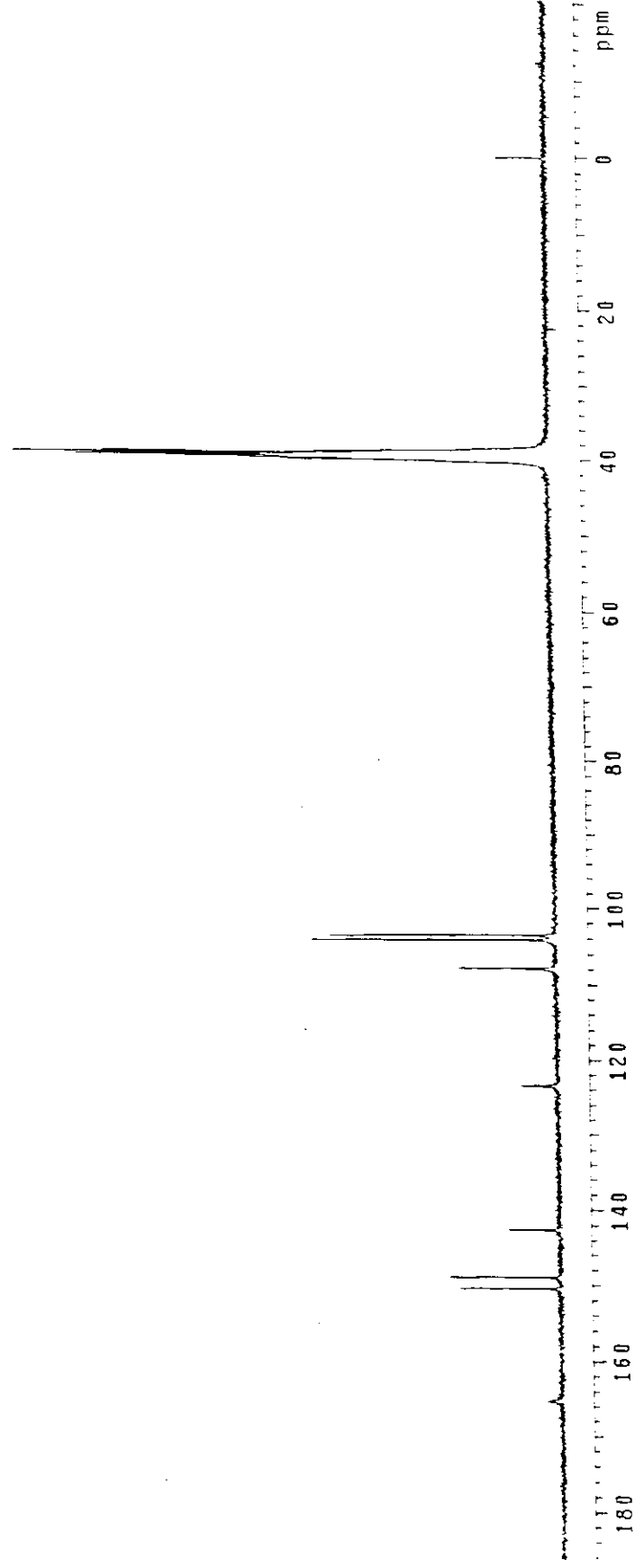
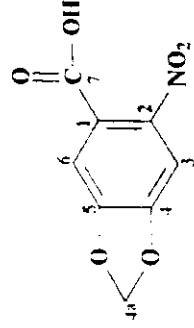


Figura A10 – Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 2-nitro-4,5-metilenodióxi-benzóico (25)

Luis Fernando "Oxid/Red" dmsd/bb5old abr221fch

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

file: abr221fch

INNOVA-500 "nmf Sub"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 39.2 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 300.0687695 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FI size 32768

Total time 0 min, 46 sec

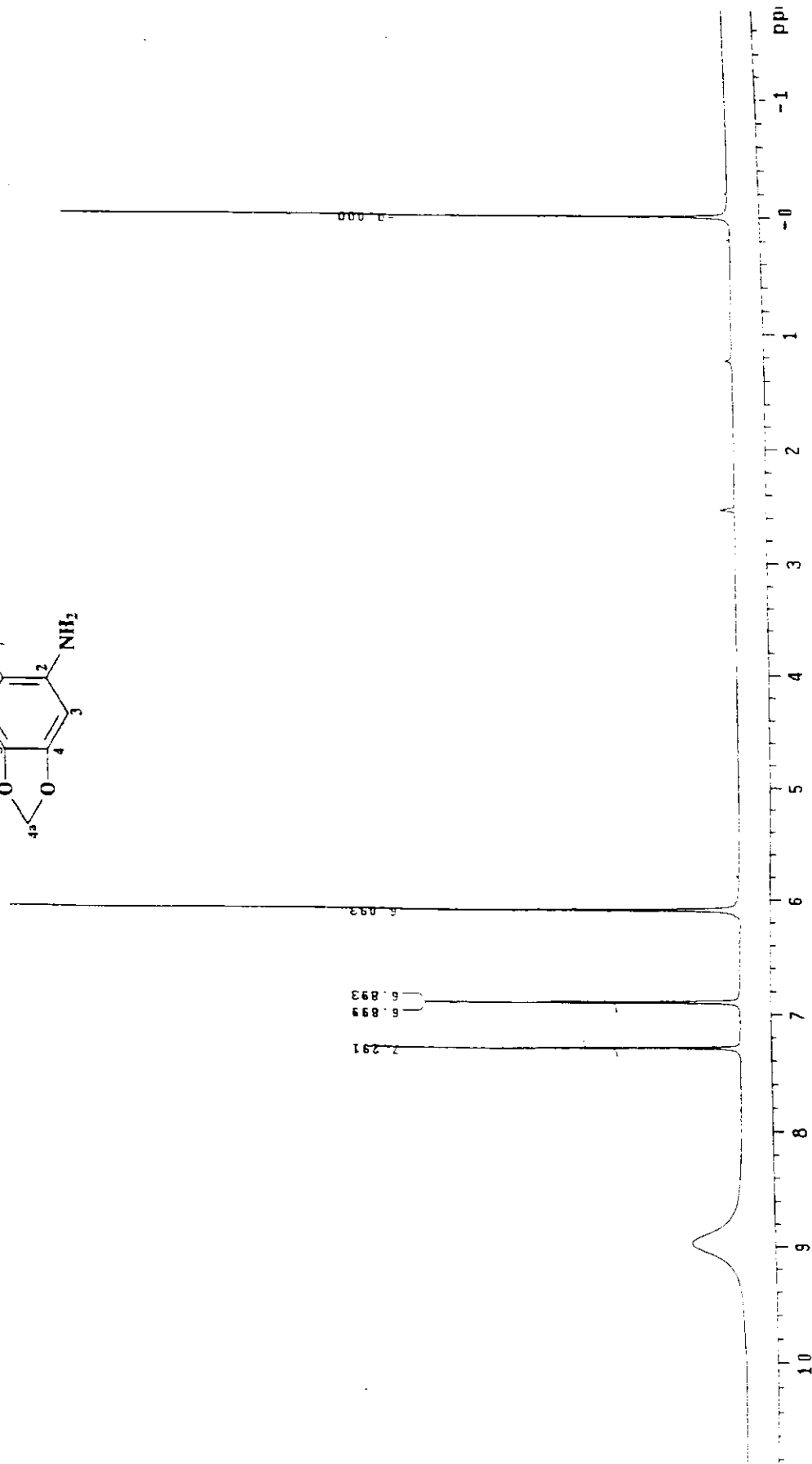
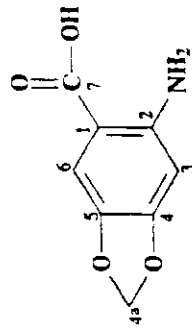


Figura A11 – Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico (26)

Luis Fernando "Oxid/Red" dmsd/bb50ld abr221fcc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: abr221fcc

PROVA-500 "NMRsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 50.9 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 19036.7 Hz

469 repetitions

OBSERVE C13, 75.4524124 MHz

DECUPLE H1, 300.0702829 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 57 min, 26 sec

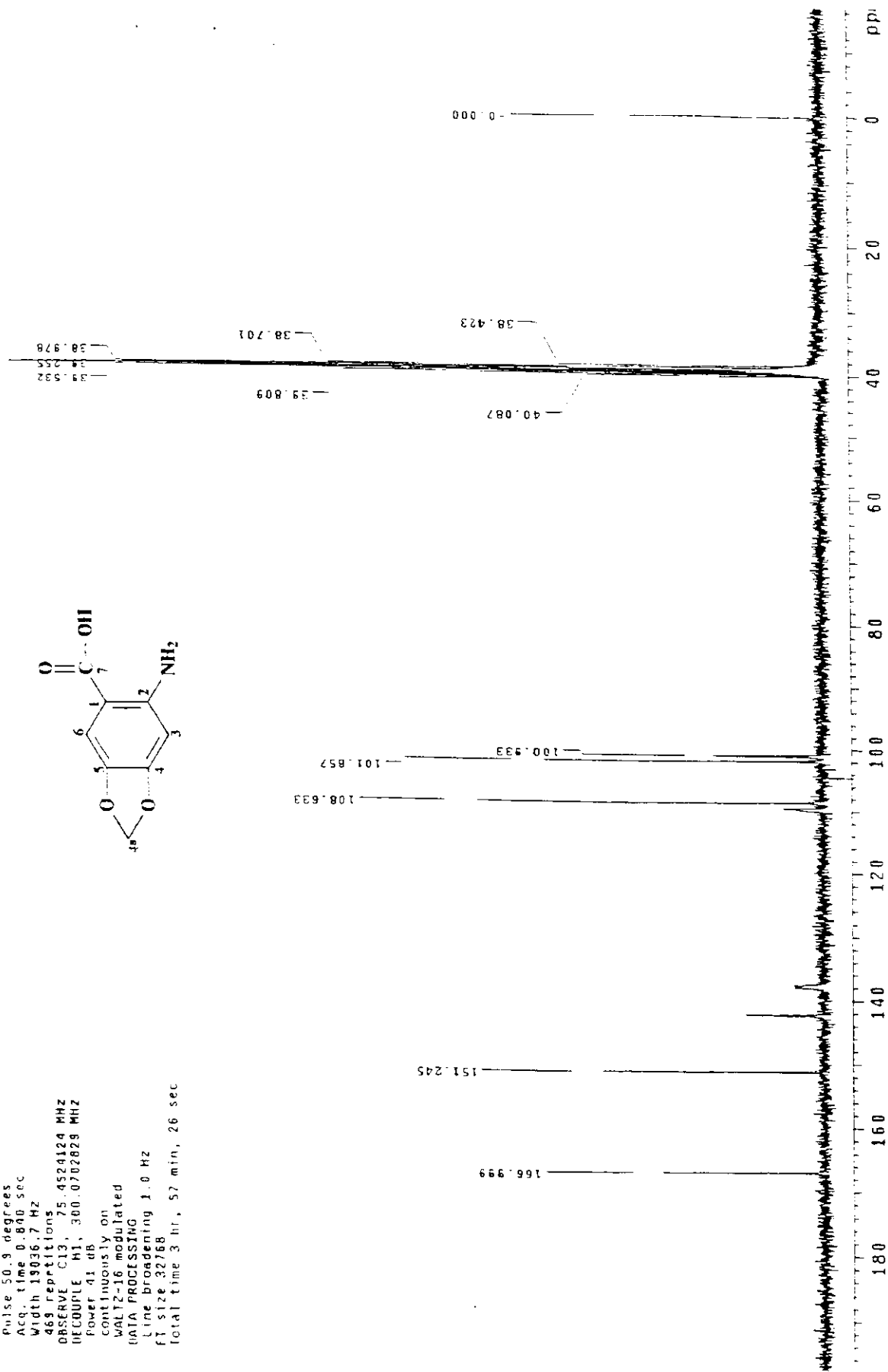
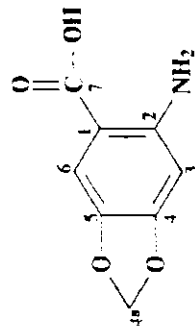


Figura A12 – Espectro de RMN de ¹³C do ácido 2-amino-4,5-metilenodióxi-benzóico (26)

PULPROG 500 MHz, 499.8850321 MHz
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: mal131fch
 INOVA-500 "nmisun"
 Relax. delay 0.010 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 5449.2 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8850321 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 0 min, 52 sec

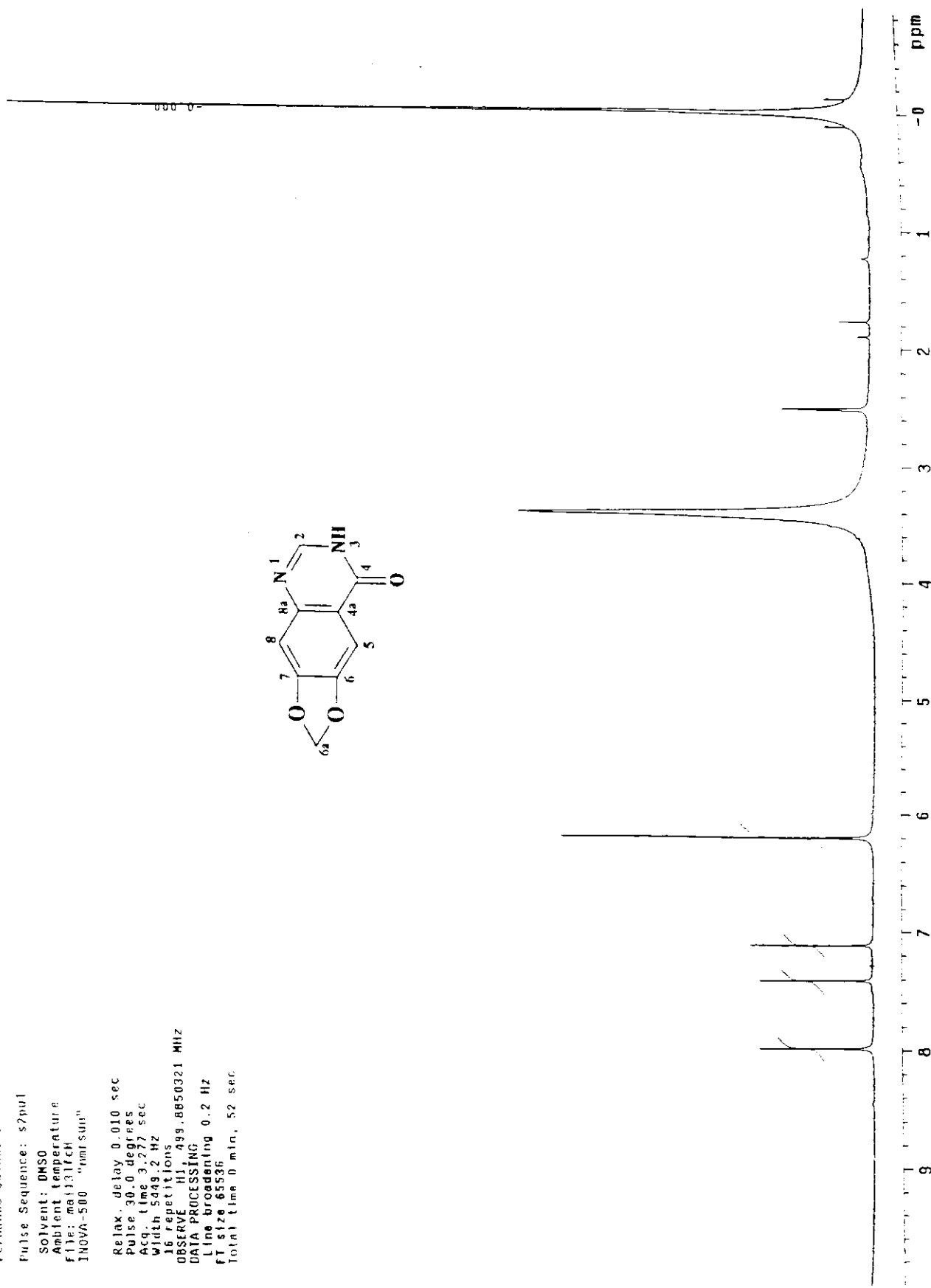
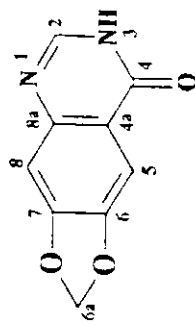


Figura A13 – Espectro de RMN de ^1H do 6,7-metilenodióxi-4-quinazolinona (27)

Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: mail31fcc
 INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.040 sec
 Width 23591.5 Hz
 2288 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6962606 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8075378 MHz
 Power 45 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 7 hr, 4 min, 48 sec

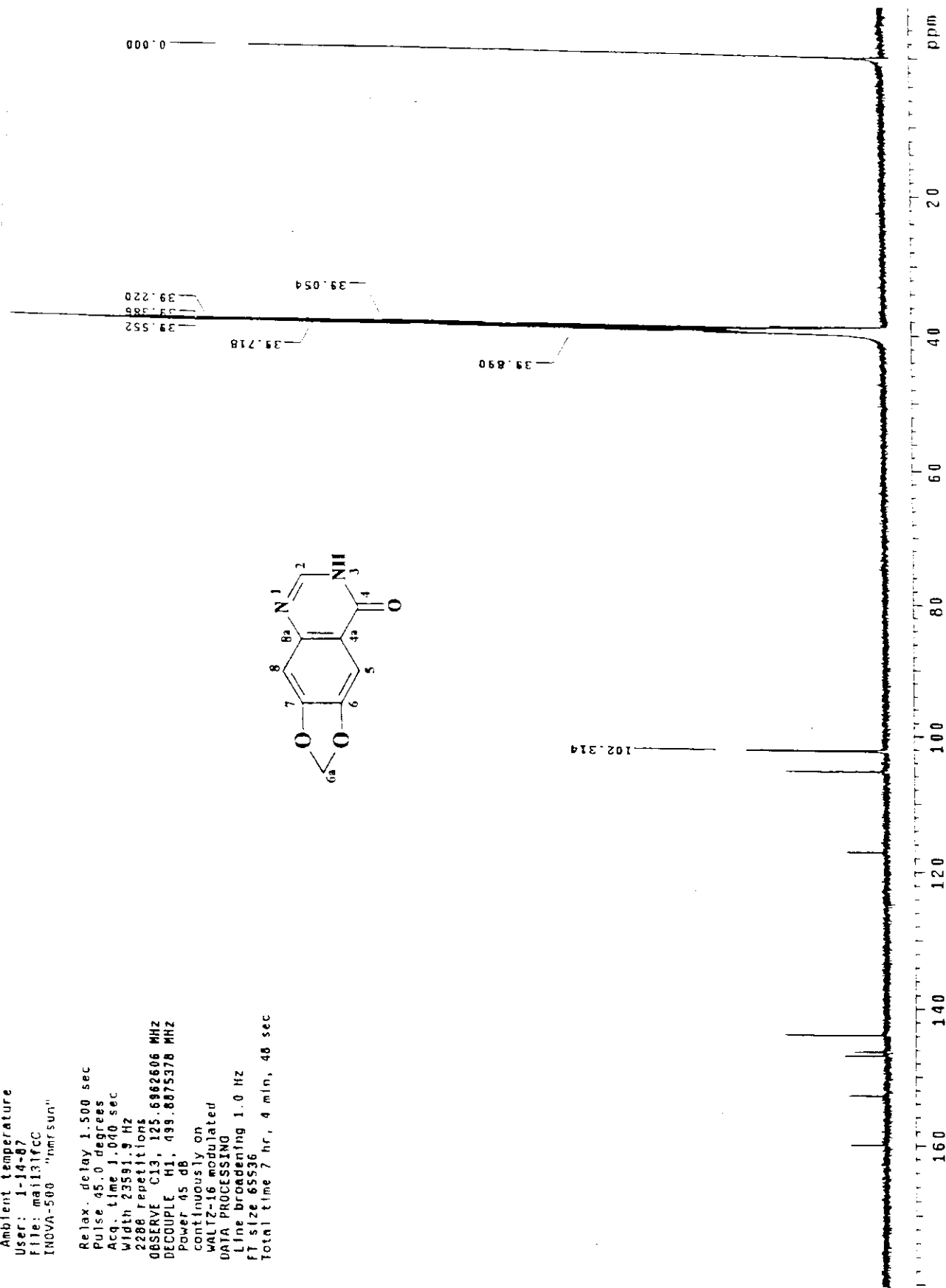
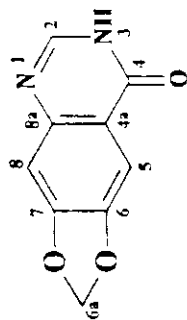


Figura A14 -- Espectro de RMN de ^{13}C do 6,7-metilenodióxi-4-quinazolinona (27)

Pulse Sequence: s2but
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: mai131fch3
 INOVA-500 "nmr sun"
 Relax. delay 0.010 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 5871.1 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8850231 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FI size 85536
 Total time 1 min, 45 sec

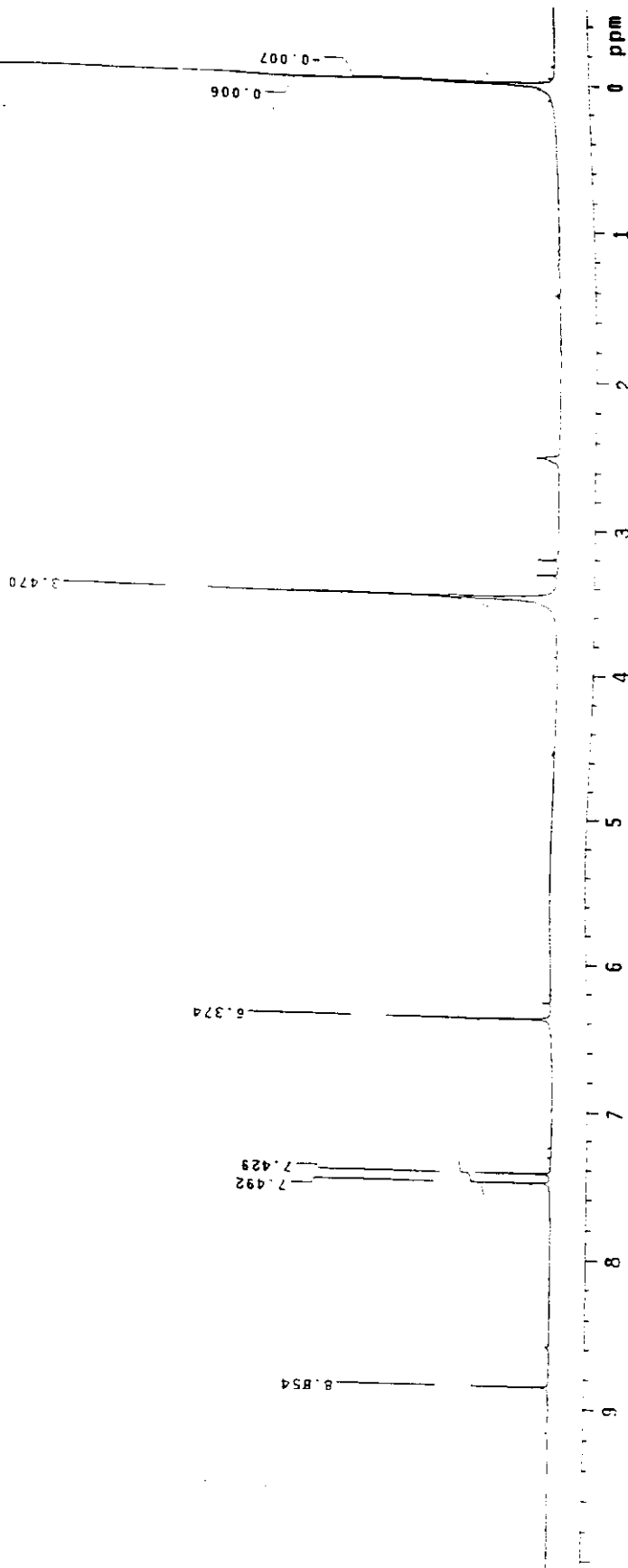
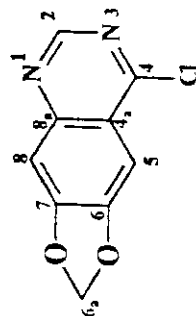


Figura A15 – Espectro de RMN de ^1H do 6,7-metilenodióxi-4-cloro-quinazolina (28)

fernando QuCl DMSO ma1131frc3

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: ma1131frc3

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.040 sec

Width 23966.4 Hz

489 repetitions

OBSERVE C13, 125.6962581 MHz

DECOUPLE H1, 499.8875378 MHz

Power 45 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 32 min, 24 sec

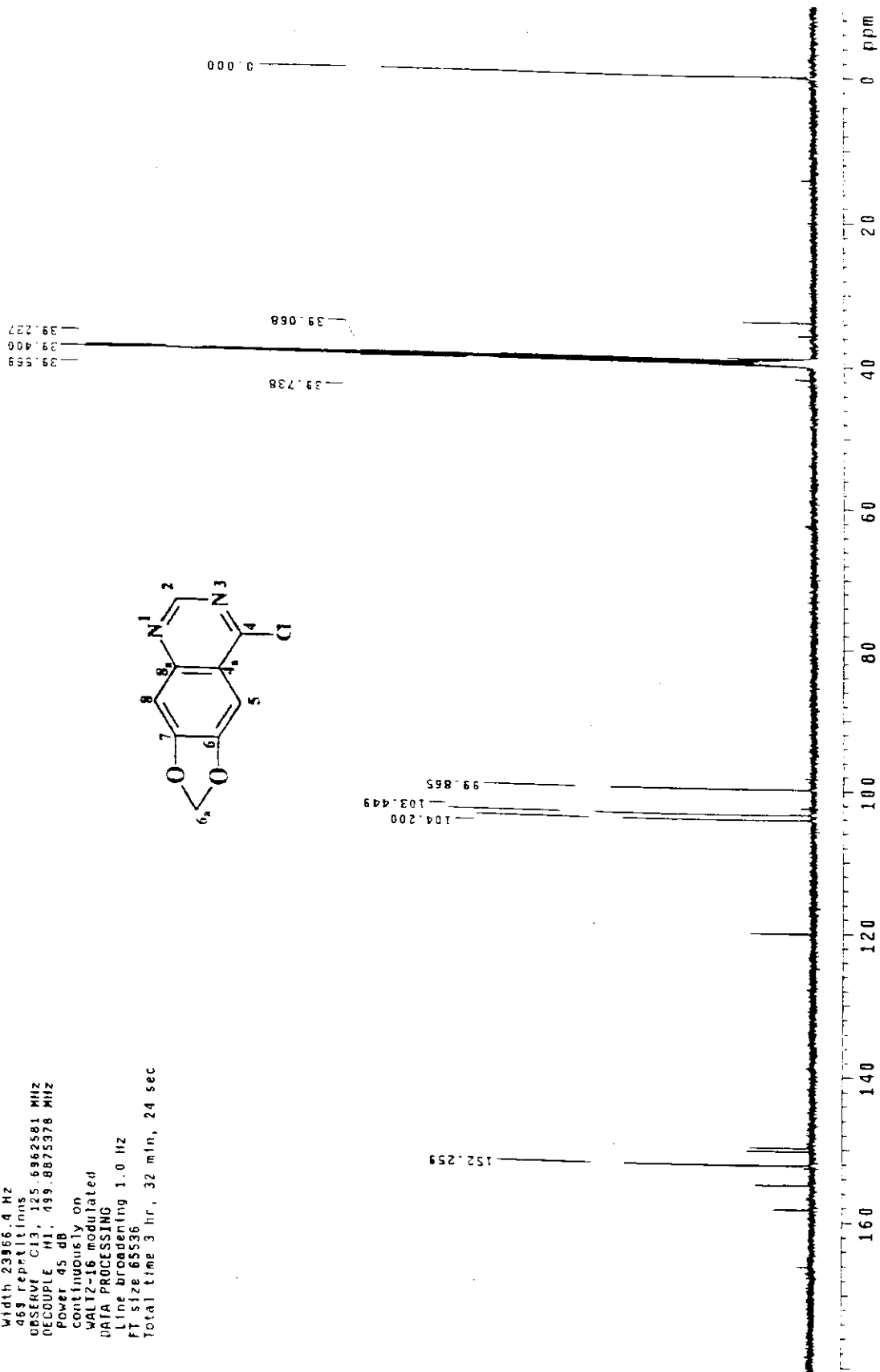
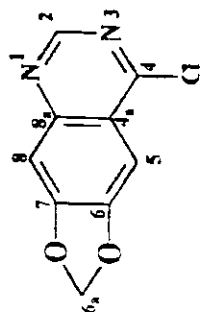
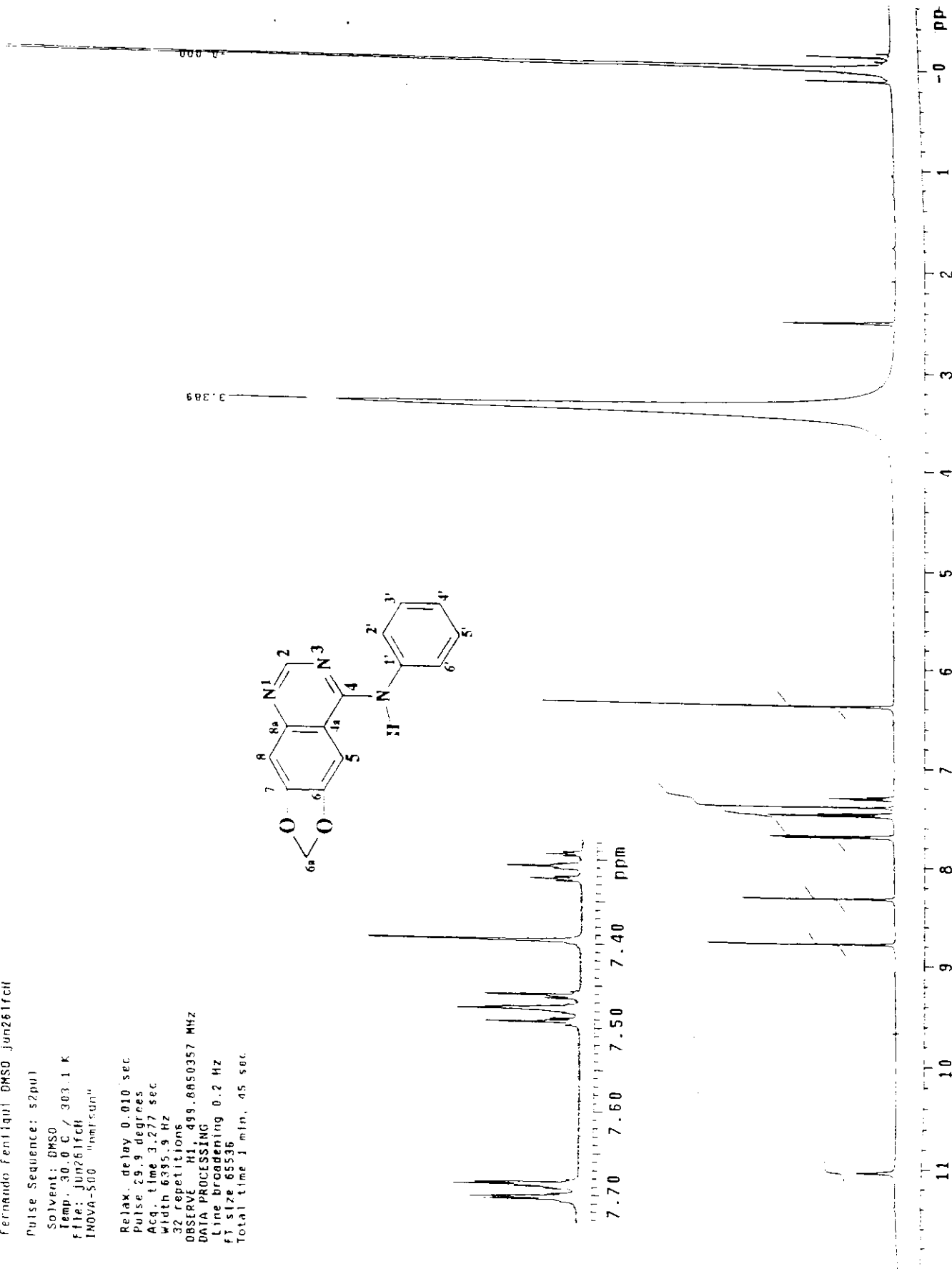


Figura A16 – Espectro de RMN de ¹³C do 6,7-metilenodióxi-4-cloro-quinazolina (28)

file size	65536
Total time	1 min. 45 sec.



58

Fernando Fenilqui DMSO Jun261fcc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Temp: 30.0 C / 303.1 K

User: 1-jn-87

File: Jun261fcc

INOVA-500 "hmr'sun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.040 sec

Width 33955.9 Hz

17000 repetitions

OBSERVE C13, 125.6962595 MHz

DECOUPLE H1, 499.8875378 MHz

Power 34 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 12 hr, 2 min, 11 sec

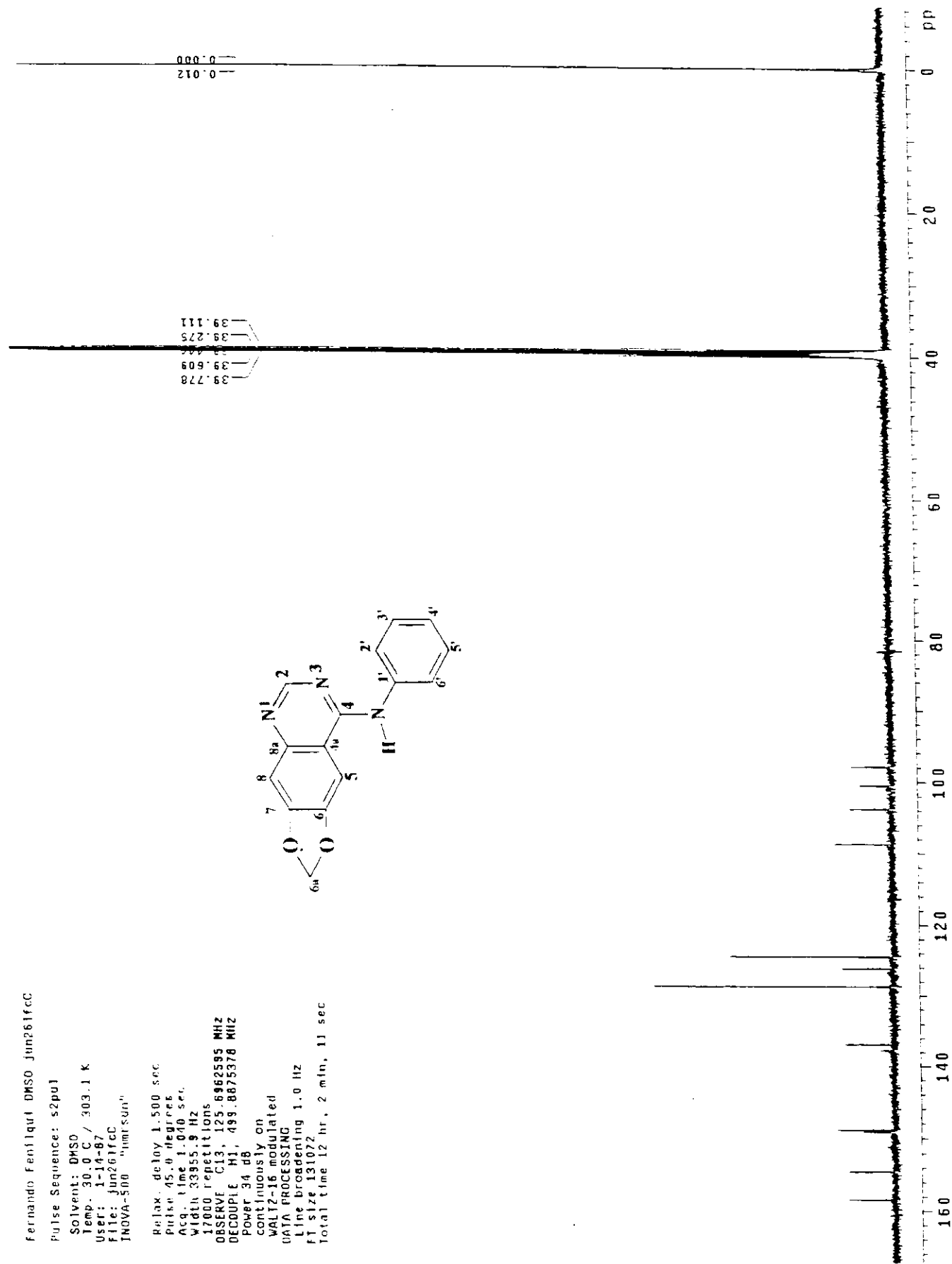
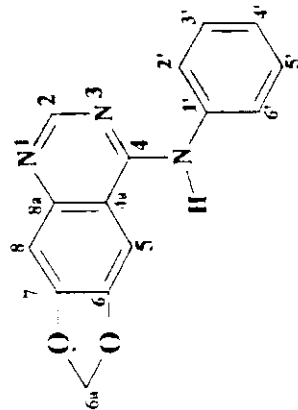


Figura A18 – Espectro de RMN de ^{13}C da 6,7-metilenodióxi-4-N-(fenil)aminoquinazolina (29a)

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: DMSO
Temp: 30.0 C / 303.1 K
User: 1-14-87
File: jun261YfcgCOSY
INOVA-500 "nmf sun"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.160 sec
Width 6395.9 Hz
20 Width 6395.9 Hz
64 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 499.8850383 MHz
DATA PROCESSING
Sg. sine bell 0.080 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.020 sec
F1 size 2048 x 1024
Total time 2 hr, 41 min, 50 sec

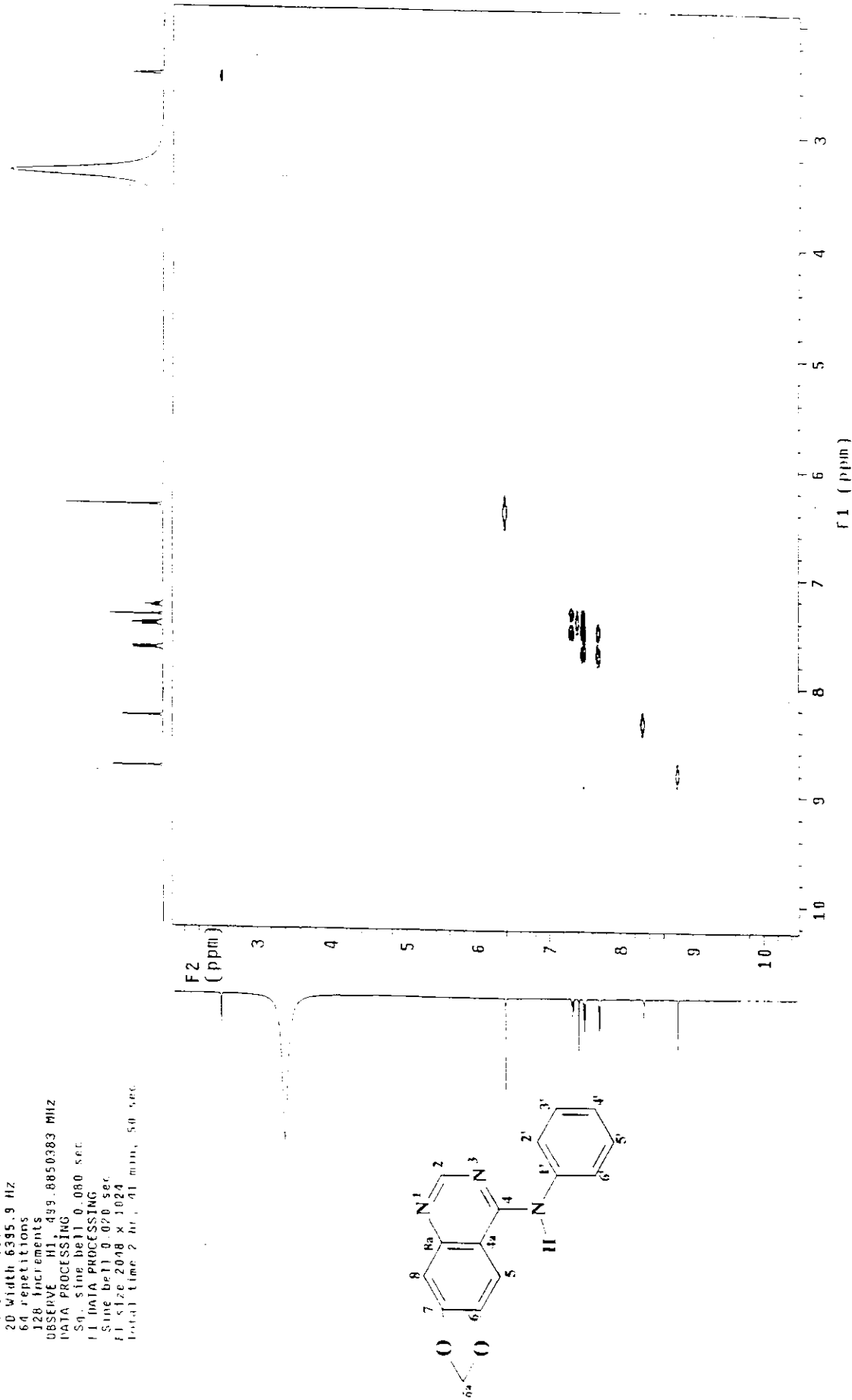


Figura A19 –Diagrama de contorno gCOSY da 6,7-metilenodióxi-4-N-(fenil)aminoquinazolina (29a)

Fernando Fenilquin DMSO Jun261fchSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO

Temp: 30.0 C / 303.1 K

User: 1-16-87

File: Jun261fchSQC

PROVA-500 "nmr Sun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.160 sec

Width 6395.9 Hz

2D Width 33955.9 Hz

96 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.8850386 MHz

DECUPLE C13, 125.7093494 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.074 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.004 sec

FT size 2048 x 1024

Total time 8 hr, 16 min, 32 sec

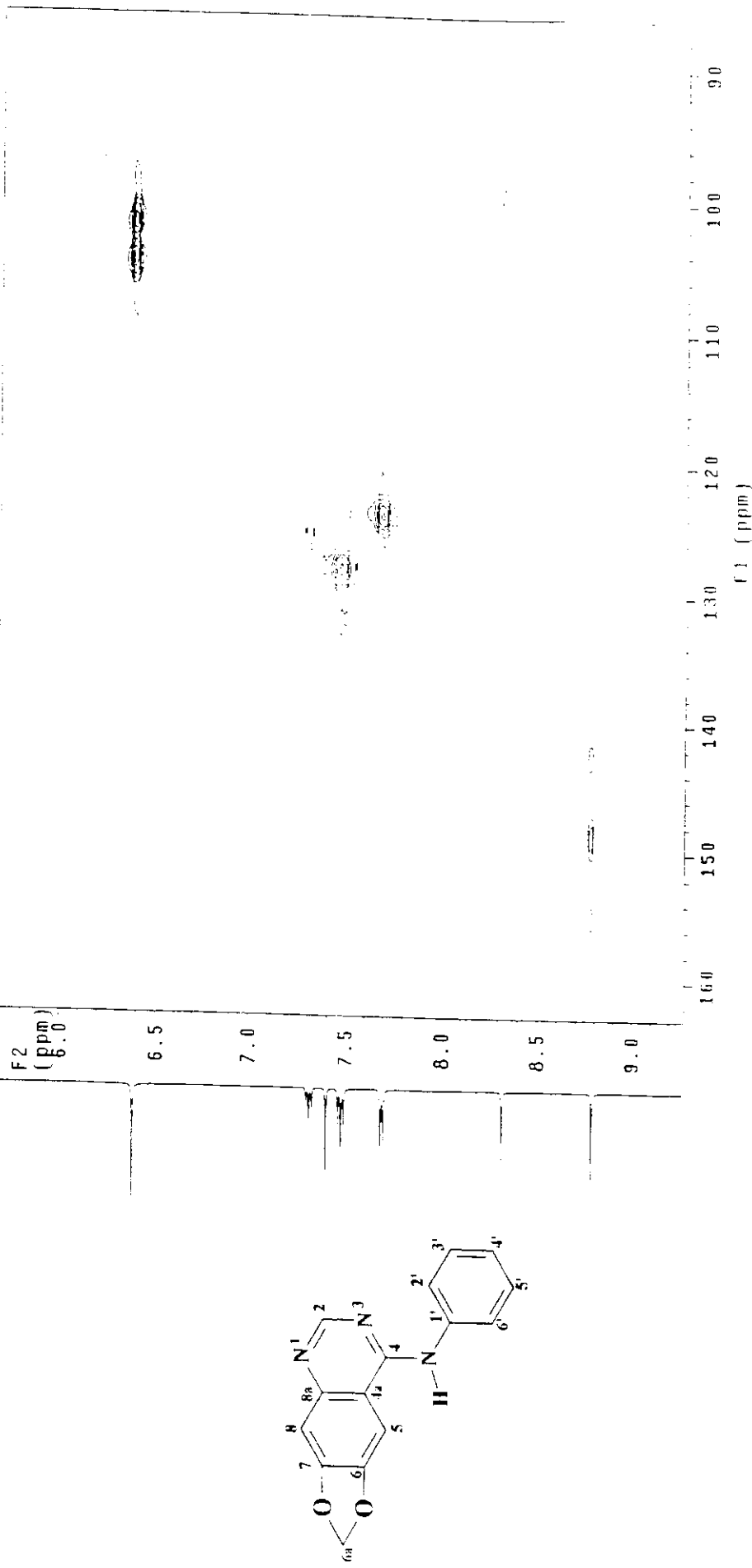


Figura A20 -- Diagrama de contorno HSQC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(fenil)aminoquinazolina (29a)

Experiment: 1 em 1401 DMSO Jun2811cghMBC

Pulse Sequence: gHMBC

Solvent: DMSO

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: Jun2811cghMBC

INOVA-300 "nmrSun"

Relax. delay 2.000 sec

Acq. time 0.160 sec

Width 6355.9 Hz

2D Width 23873.5 Hz

160 repetitions

128 increments

OBSERVE H1: 499.8850287 MHz

DATA PROCESSING

Sine bell 0.080 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.005 sec

FT size 2048 x 1024

Total time 12 hr, 48 min, 48 sec

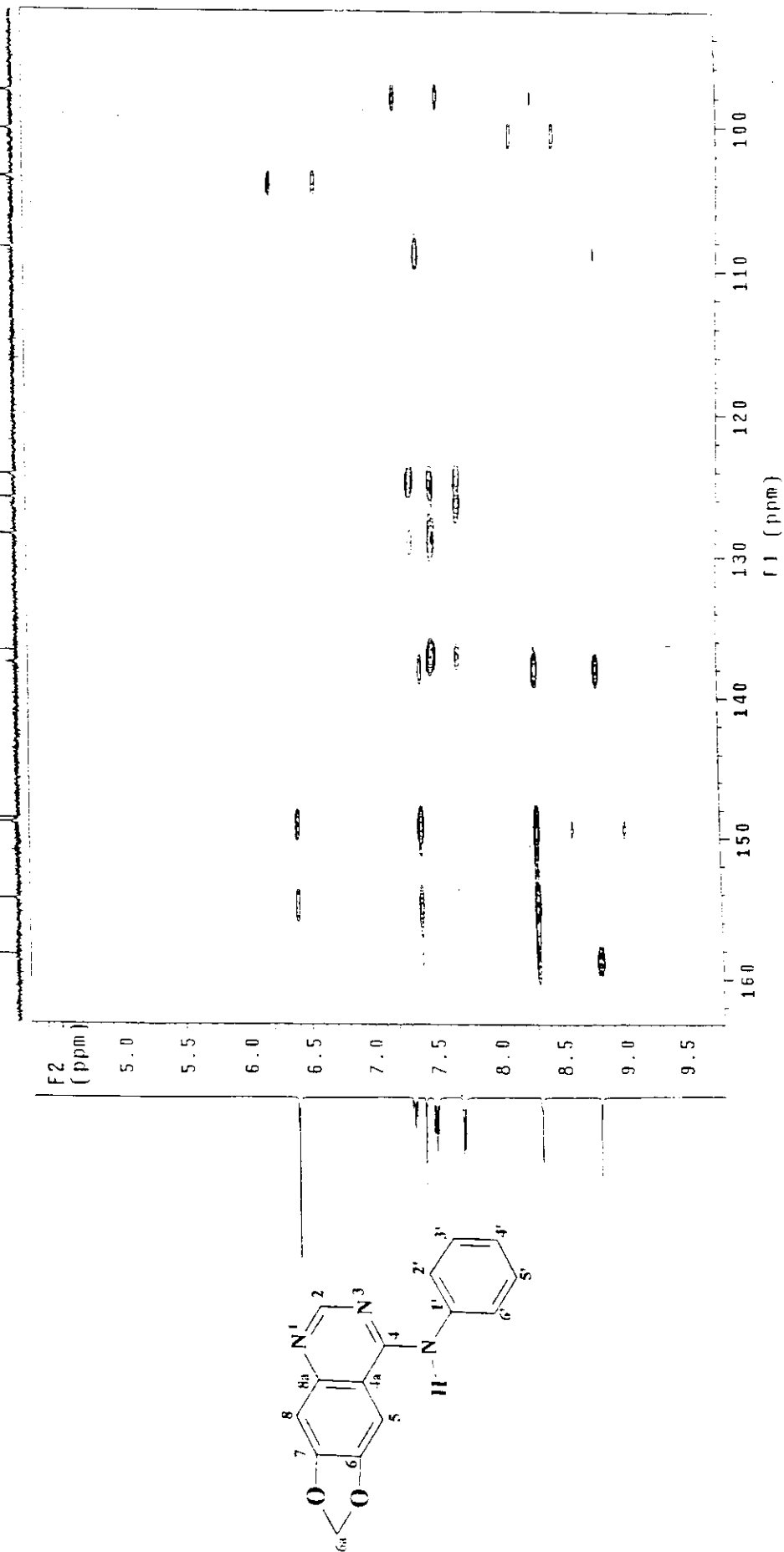


Figura A21 – Diagrama de contorno gHMBC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(fenil)aminoquinazolina (29a)

L. Fernando GuimBr dmsobbb105 ago121f6C

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: ago121f6C

INOVA-500 "uni sup"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.040 sec

Width 33955.9 Hz

1820 repetitions

OBSERVE C13, 125.6962601 MHz

RECOUPLE H1, 439.8875378 MHz

Power 45 dB

Continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.5 Hz

FT size 131072

Total time 3 hr, 32 min, 24 sec

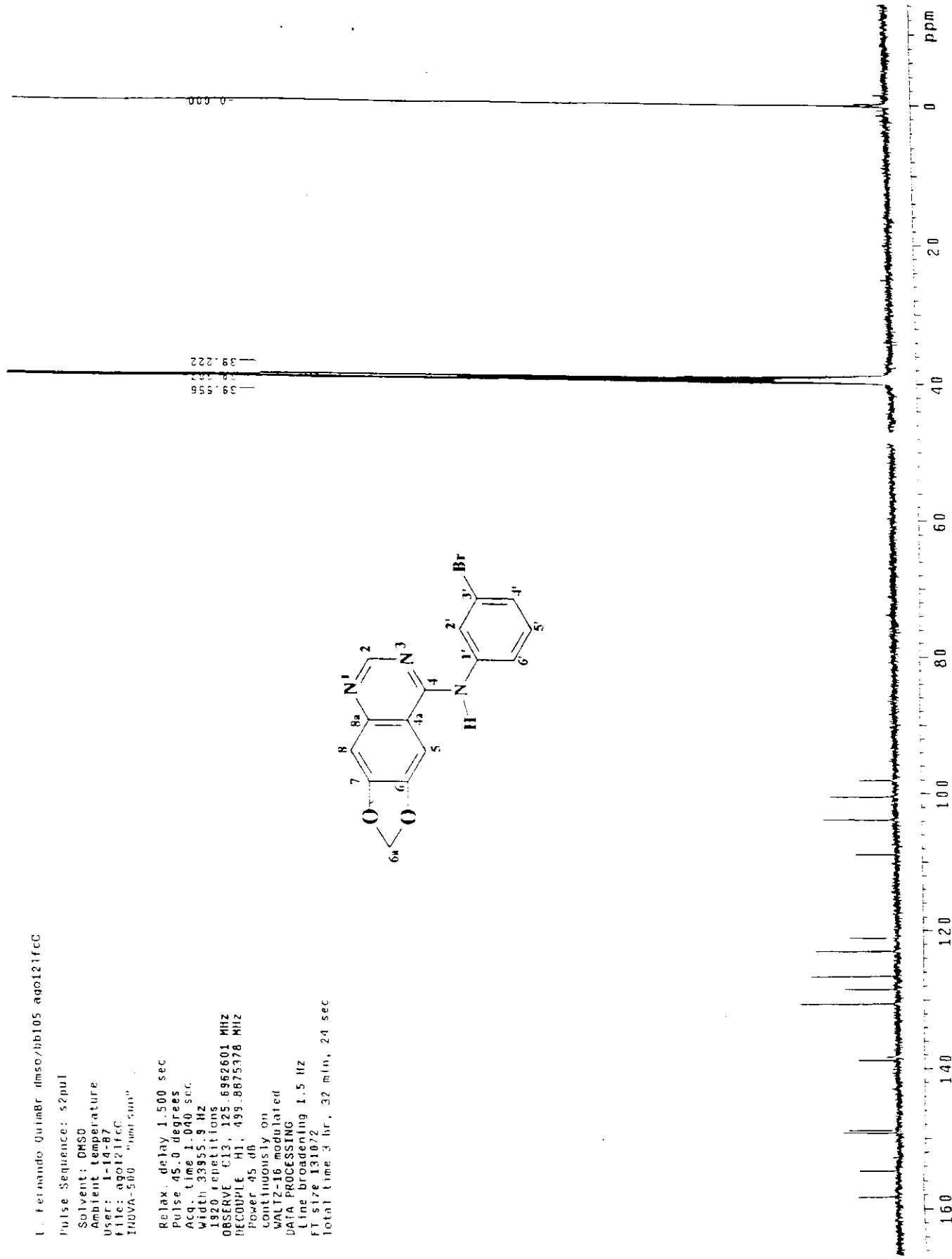
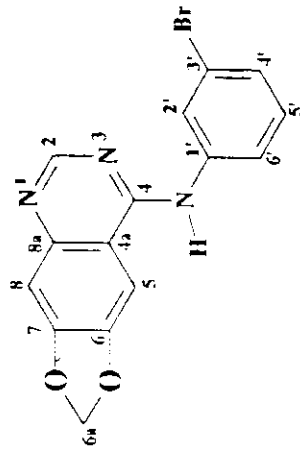


Figura A23 – Espectro de RMN de ^{13}C da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-bromo)fenilaminoquinazolina (29b)

L.fernando.OuiniBr.dmsd/t11_res.agol61fchSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: l-14-87

File: agol61fchSQC

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.161 sec
Width 6370.4 Hz
2D Width 22191.4 Hz
32 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE F1 499.8650443 MHz
DECOUPLE C13, 125.7061385 MHz
Power 50 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.074 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.005 sec
FT size 2048 x 1024
Total time 2 hr, 46 min, 9 sec

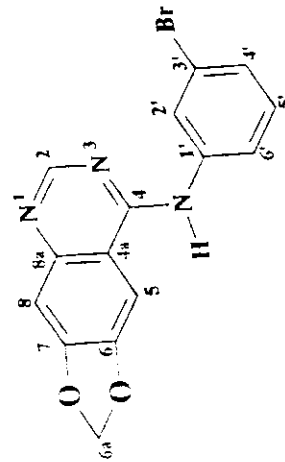
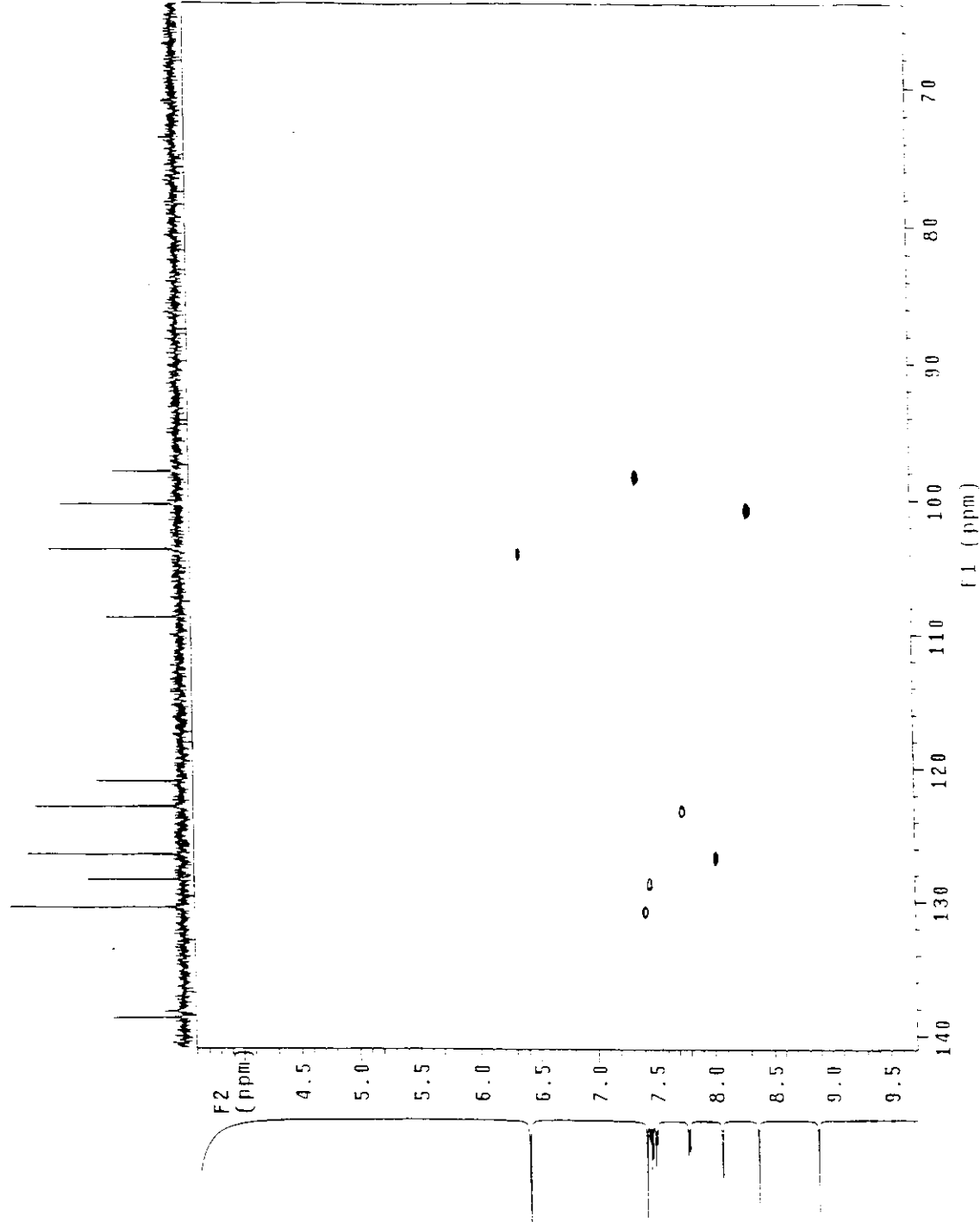


Figura A24 – Diagrama de contorno HSQC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-bromo)fenilaminoquinazolina (29b)

L.fernando QuinBr dmsd/tri-res ago17/cgHHBC

Pulse Sequence: gHMBC

Solvent: DMSO

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: ago17/cgHHBC

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.156 sec

Width 6520.3 Hz

2D Width 26255.9 Hz

80 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 499.8650251 MHz

DATA PROCESSING

Sine bell 0.078 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.004 sec

FT size 2048 x 1024

Total time 3 hr, 30 min, 53 sec

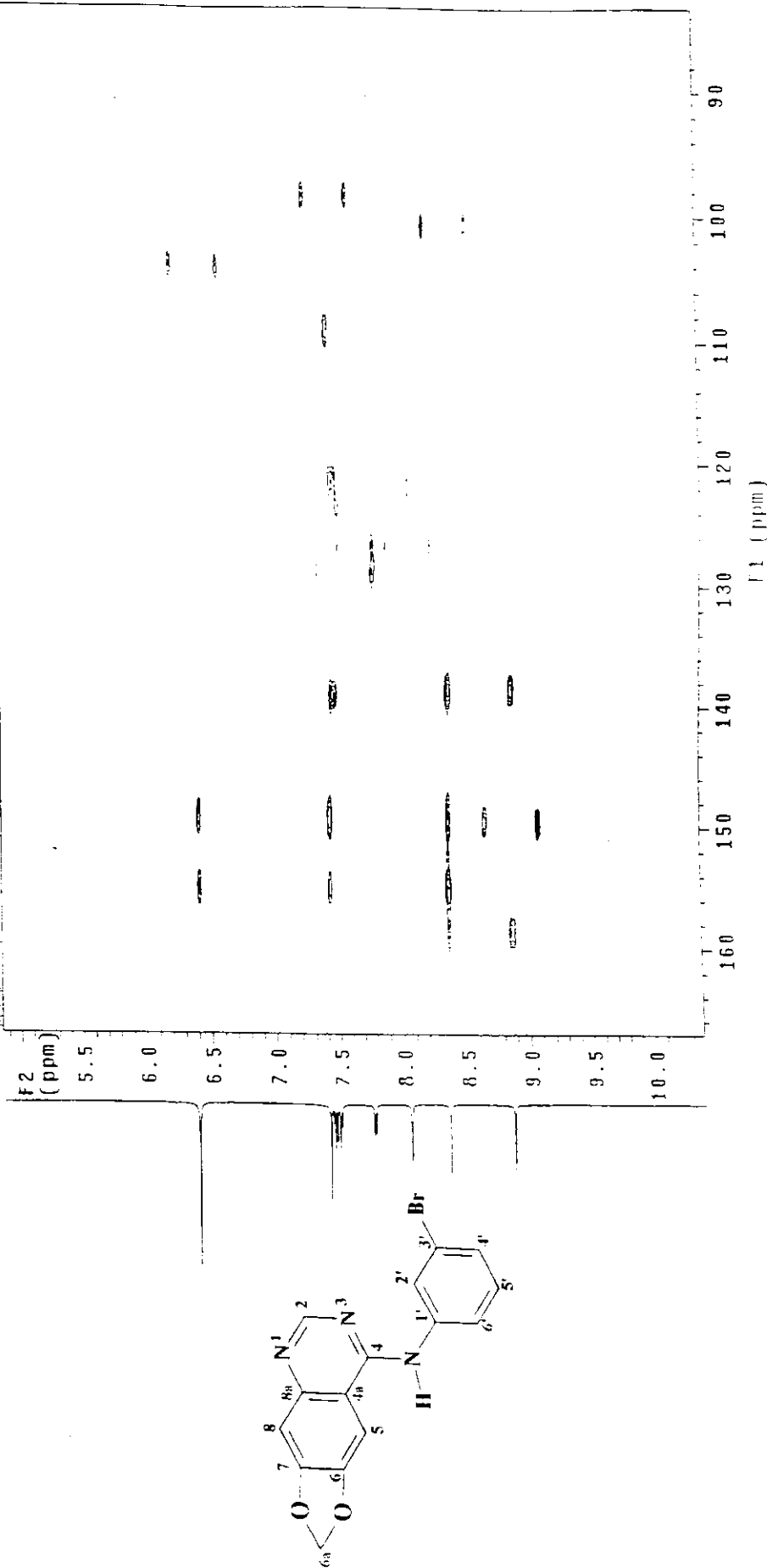


Figura A25 – Diagrama de contorno gHMBC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-bromo)fenilaminoquinazolina (29b)

Fernando OCH3 DMSO mal121fCC2a

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: f-14-87

File: mal121fCC2a

PROVA-500 "nmr sum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.040 sec

Width 23816.6 Hz

2329 repetitions

OBSERVE C13, 125.6862603 MHz

DECUPLE H1, 499.8875378 MHz

Power 45 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 32 min, 24 sec

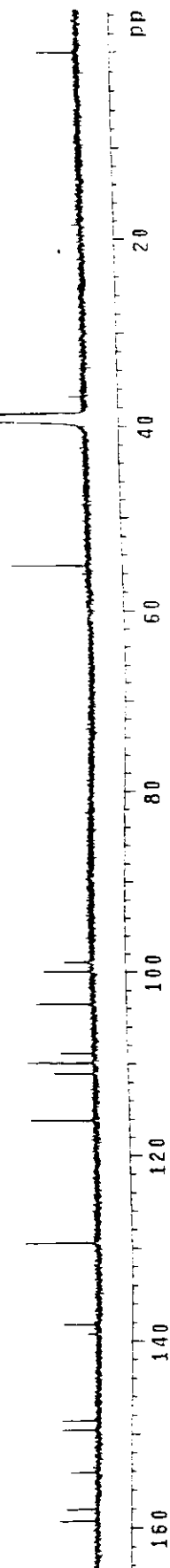
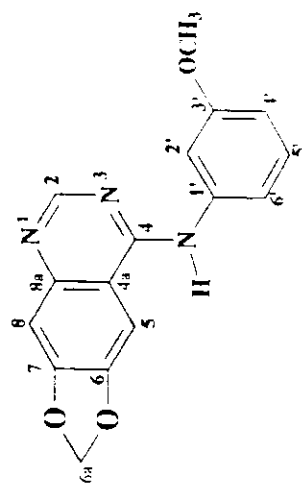


Figura A27 – Espectro de RMN de ^{13}C da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metóxi)fenilaminoquinazolina (29c)

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: DMSO

Temp.: 25.0 °C / 298.1 K

File: ago271trgCOSY

INNOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.158 sec

Width 6480.9 Hz

20 Width 6480.9 Hz

4 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 499.8850307 MHz

DATA PROCESSING

Sq sine bell 0.079 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.020 sec

F1 size 2048 x 1024

Total time 10 min, 23 sec

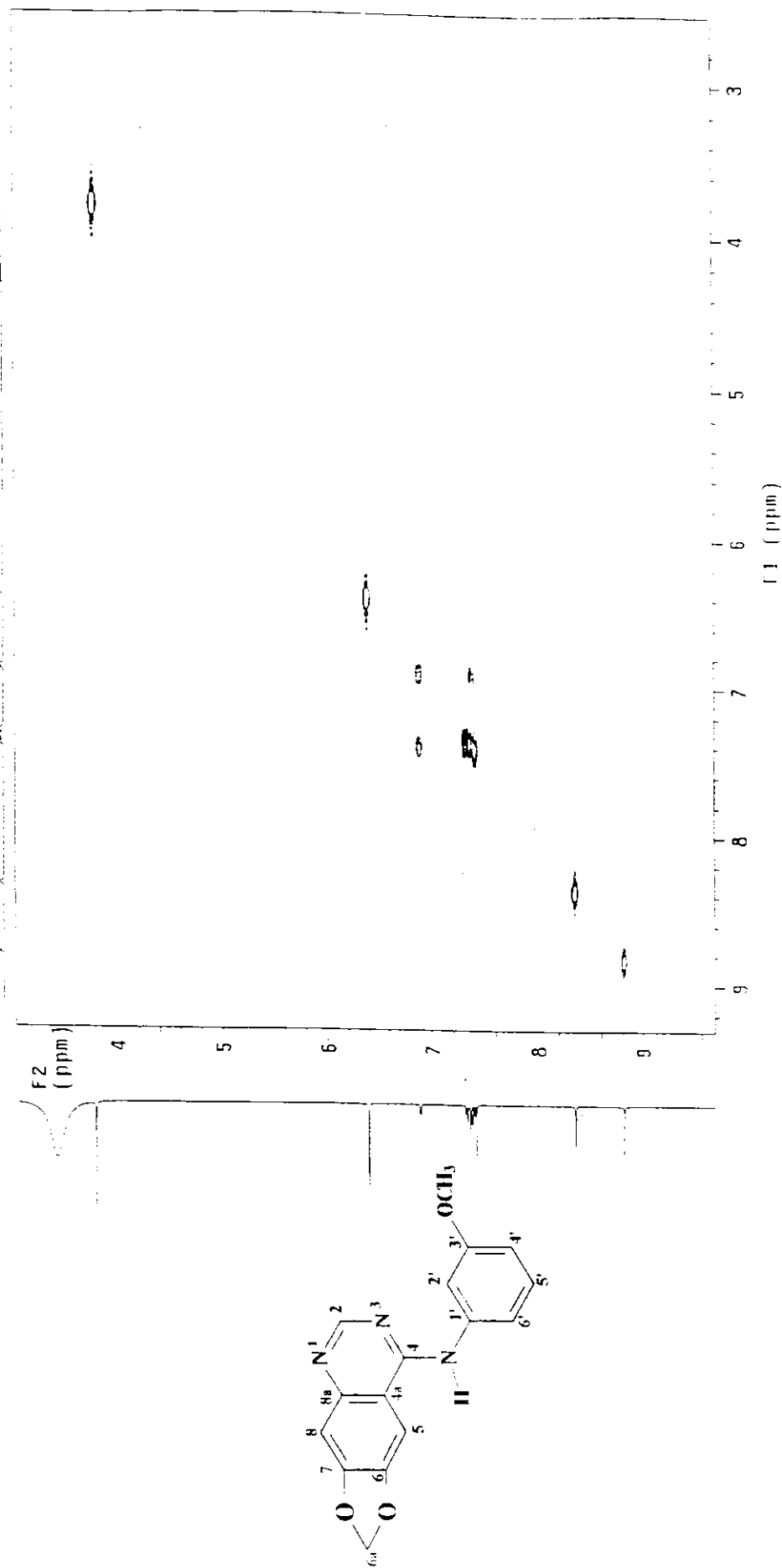


Figura A28 – Diagrama de contorno gCOSY da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metóxi)fenilaminoquinazolina (29c)

Luiz Fernando Cabeca metoxiqui ago29ifchSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: ago29ifchSQC

INOVA-500 "hmr sum"

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.162 sec

Width 6305.2 Hz

2D Width 27720.0 Hz

64 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.8050262 MHz

RECUPLE C13, 125.7087383 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.075 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.005 sec

FT size 2048 x 1024

Total time 9 hr, 20 min, 9 sec

F2
(ppm)

F1
(ppm)

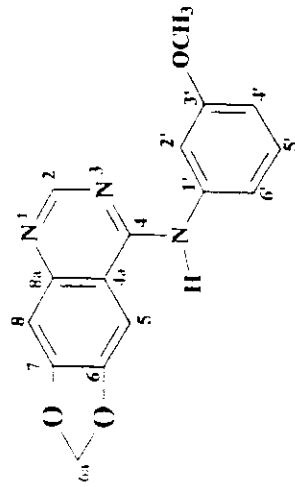


Figura A29 – Diagrama de contorno HSQC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metóxi)fenilaminoquinazolina (29c)

Pulse Sequence: ghm8C

Solvent: DMSO

Temp. 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: ago291fcm8C

INOVA-500 100mSun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.162 sec

Width 6305.2 Hz

2D Width 27720.0 Hz

200 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 499.8850294 MHz

DATA PROCESSING

Sine bell 0.001 sec

f1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.003 sec

f1 size 2048 x 1024

Total time 8 hr, 52 min, 29 sec

F2
(ppm)

4
5
6
7
8
9

F1 (ppm)

170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60

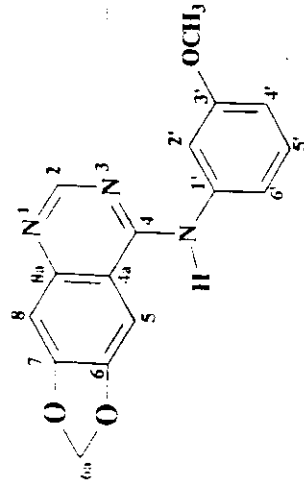


Figura A30 – Diagrama de contorno gHM8C da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metóxi)fenilaminoquinazolina (29c)

L.Cabeza Metqui dmsd-d6/tri_ies set101fch

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: set101fch

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 0.010 sec

Pulse 29.9 degrees

Acq. time 3.277 sec

Width 6546.6 Hz

8 repetitions

OBSERVE H1, 499.8650331 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 0 min, 26 sec

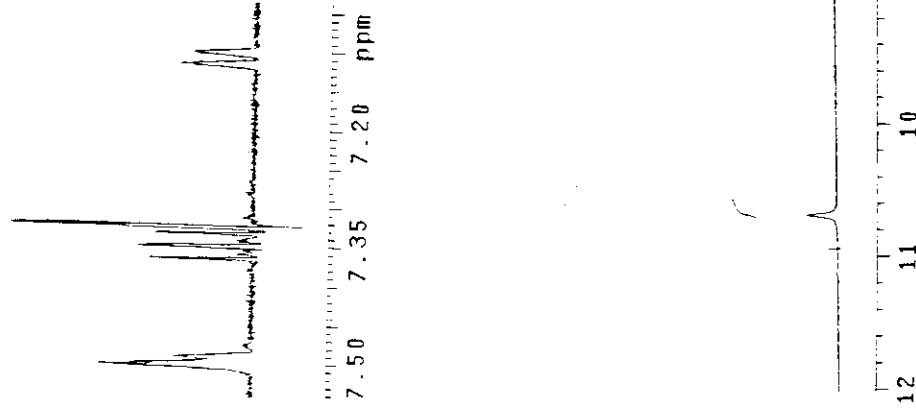
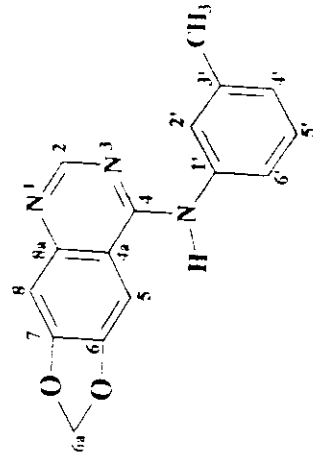


Figura A31 – Espectro de RMN de ^1H da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metil)fenilaminoquinazolina (29d)

Luis Fernando Gabeco metqui set161frc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: set161frc

INOVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.040 sec

Width 33955.9 Hz

19312 repetitions

OBSERVE C13, 125.6962621 MHz

DECOUPLE H1, 499.8875378 MHz

Power 45 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 16 hr, 9 min, 37 sec

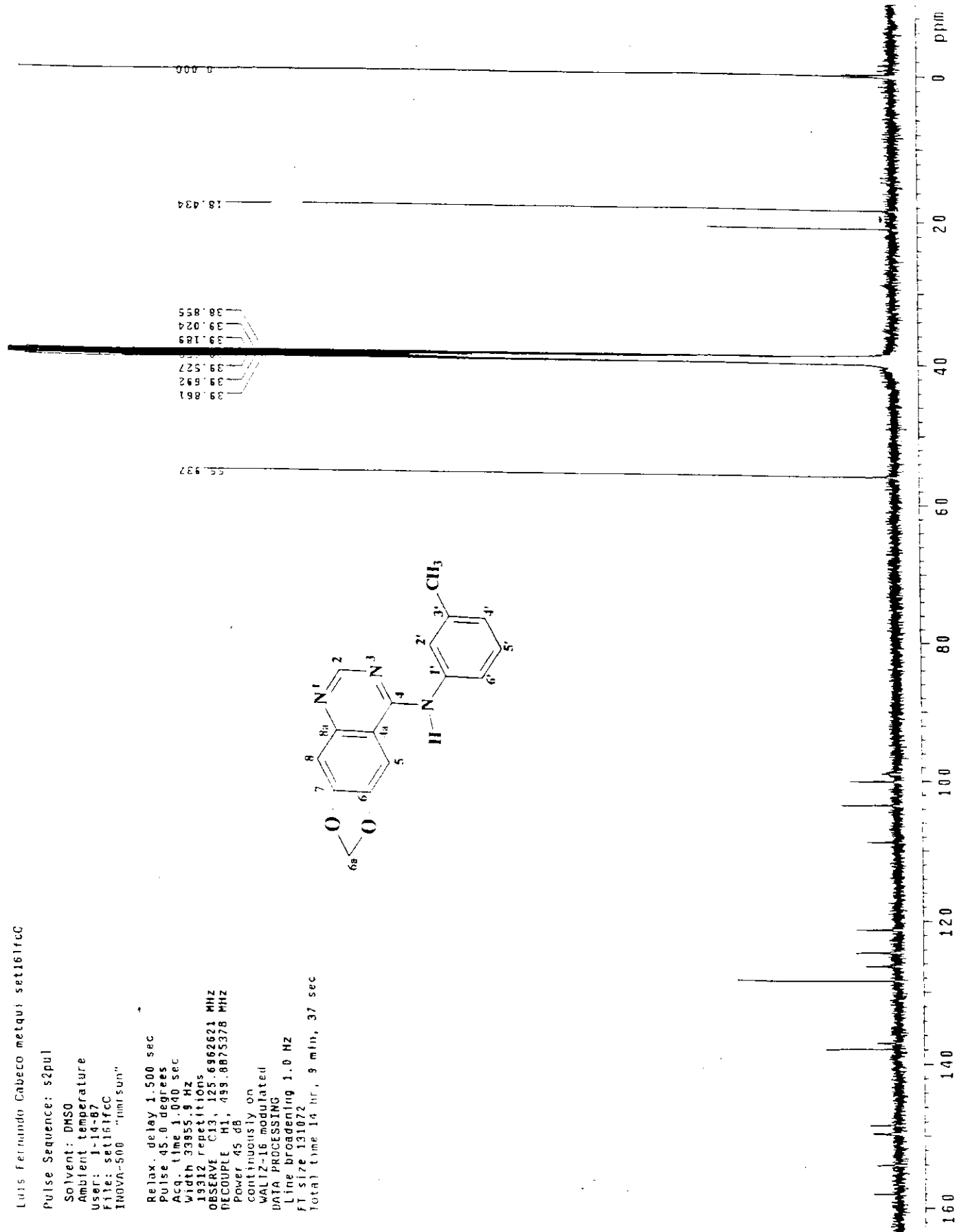
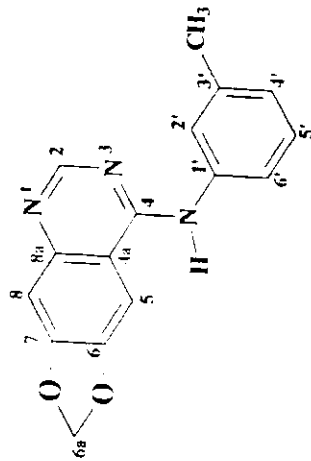


Figura A32 – Espectro de RMN de ^{13}C da 4-N-(3'-metil)fenilaminoquinazolina (29d)

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: DMSO
Ambient temperature
File: set121fcgCOSY
IROVA-500 "hmf sun"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.156 sec
Width 6546.6 Hz
2D Width 6546.6 Hz
8 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 499.8850268 MHz
DATA PROCESSING
Sg. sine bell 0.078 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.020 sec
FT size 2048 x 1024
Total time 20 min, 26 sec

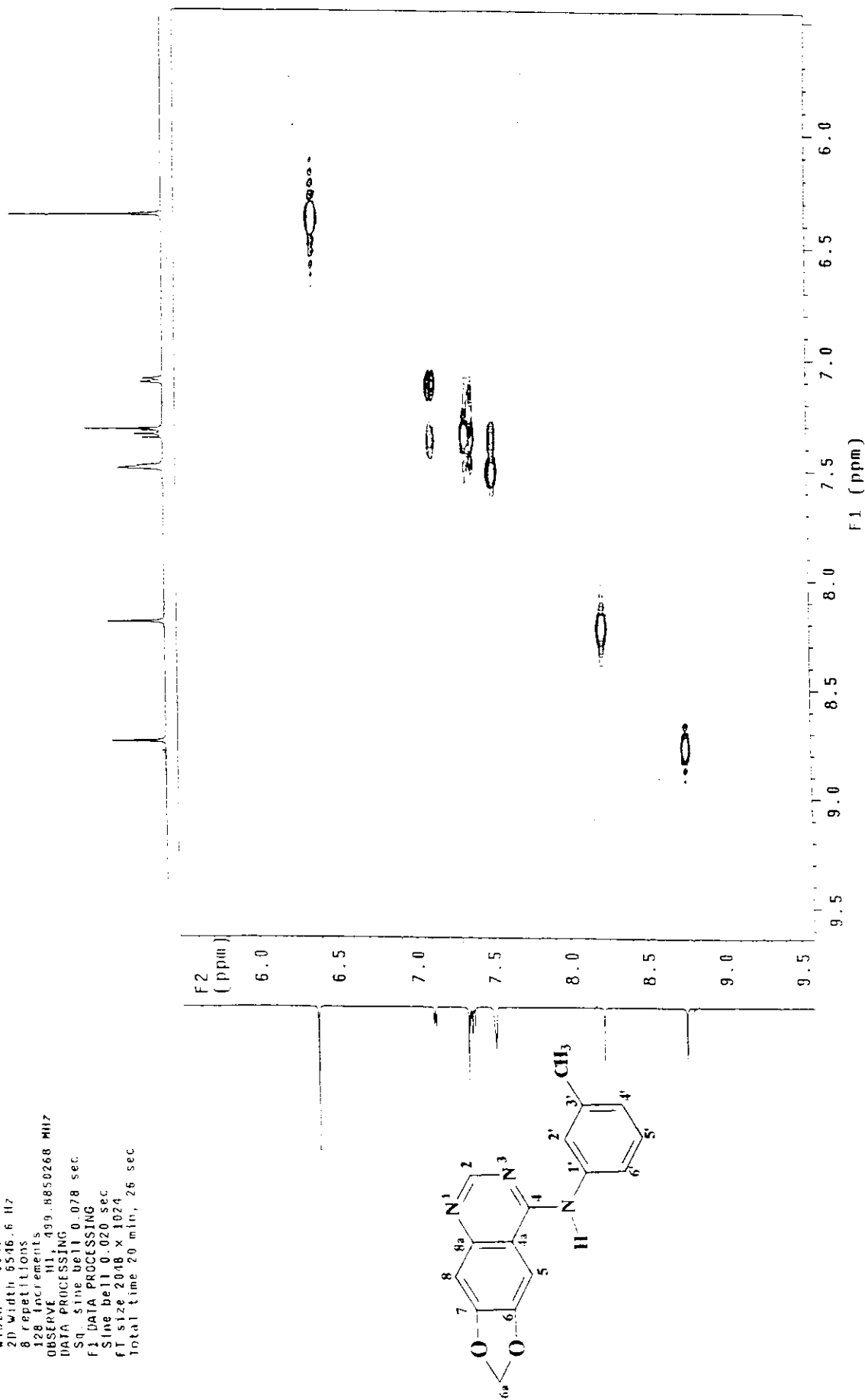


Figura A33 – Diagrama de contorno gCOSY da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metil)fenilaminoquinazolina (29d)

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: set101rchsQC

INOVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 1.200 sec
Acq. time 0.156 sec
Width 6546.6 Hz
2D width 27720.0 Hz
128 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 499.8850383 MHz
RECUPLE C13, 125.7087697 MHz
Power 50 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.072 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.005 sec
FT size 2048 x 1024
Total time 15 hr, 51 min, 57 sec

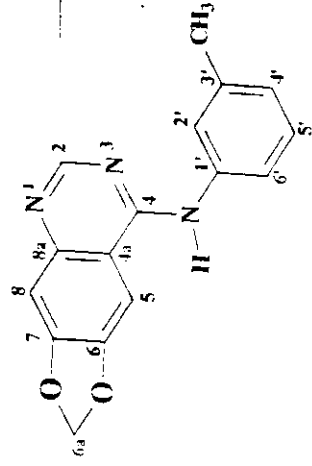
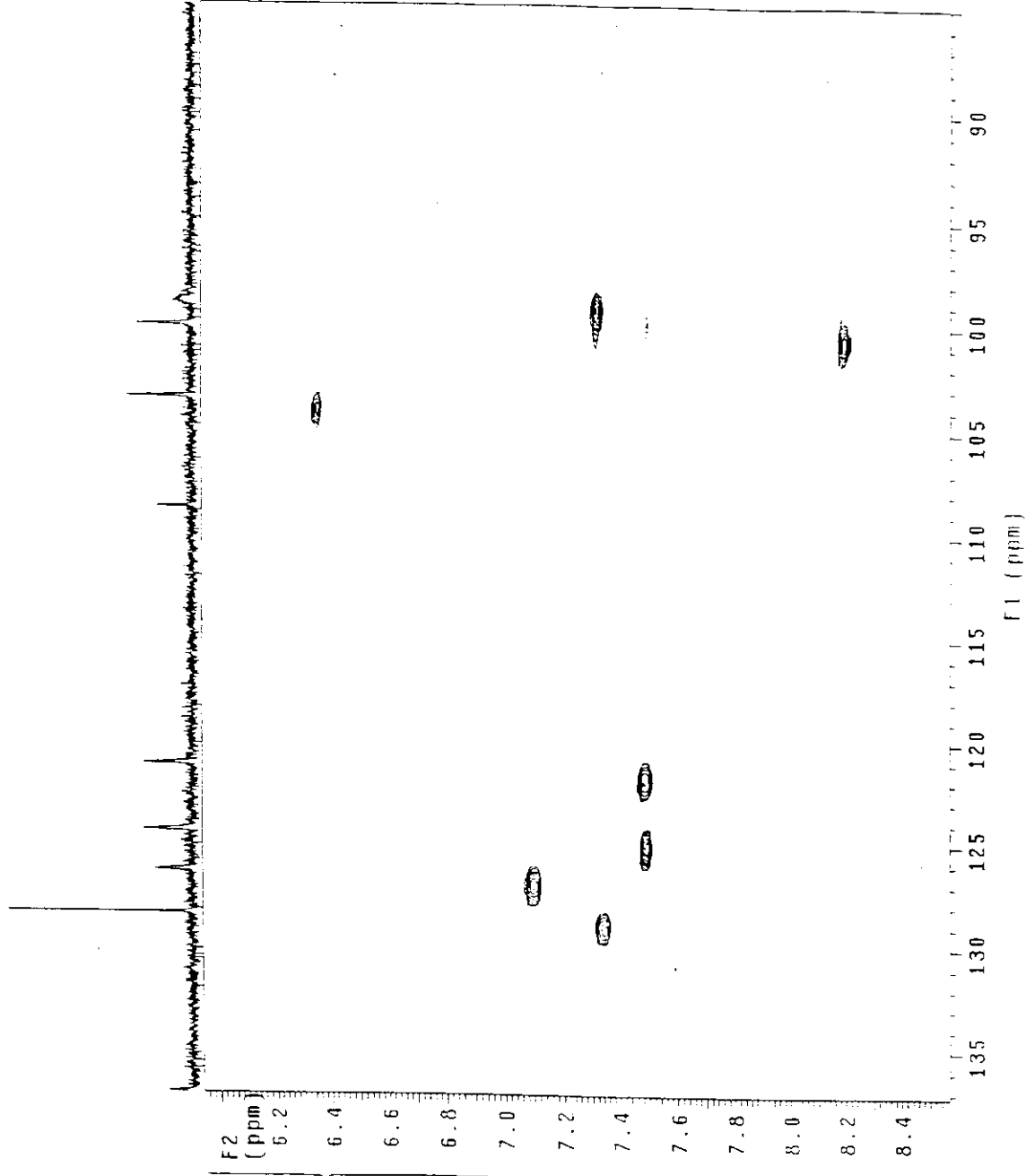


Figura A34 – Diagrama de contorno HSQC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metil)fenilaminoquinazolina (29d)

Luis metnui/DMSD/tit_res setillifcghHBC

Pulse Sequence: gHMBC

Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
User: 1-14-87
File: setillifcghHBC
INOVA-500 "nmr sun"

Relax. delay 1.500 sec
Acq. time 0.172 sec
Width 5936.9 Hz
2D width 27720.0 Hz
128 repetitions
256 increments
OBSERVE M1, 499.8850285 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.086 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.009 sec
F1 size 2048 x 2048
Total time 15 hr, 57 min, 1 sec

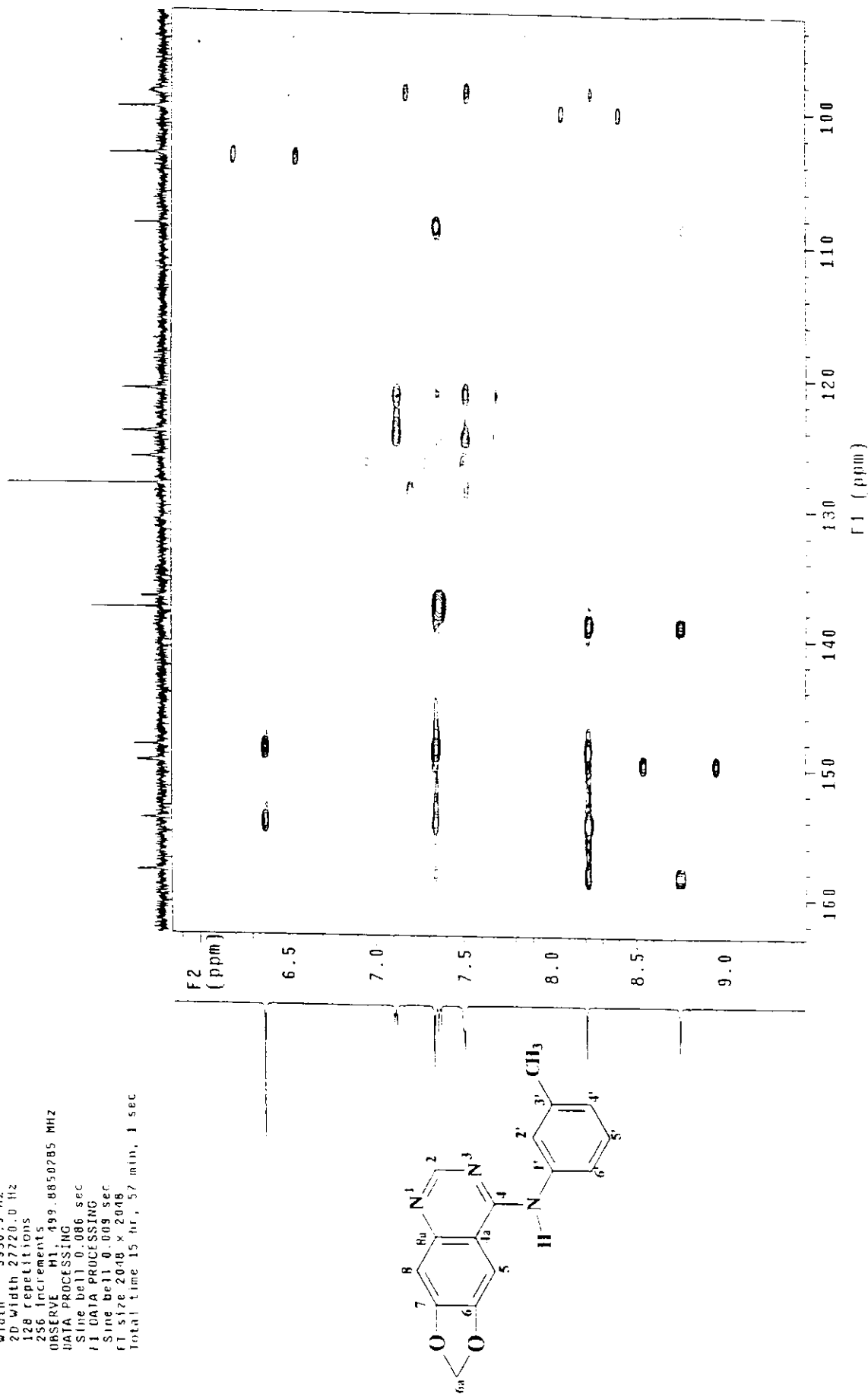


Figura A35 – Diagrama de contorno gHMBC de 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-metil)fenilaminoquinazolina (29d)

File size 262144
Total time 3 min. 52 sec

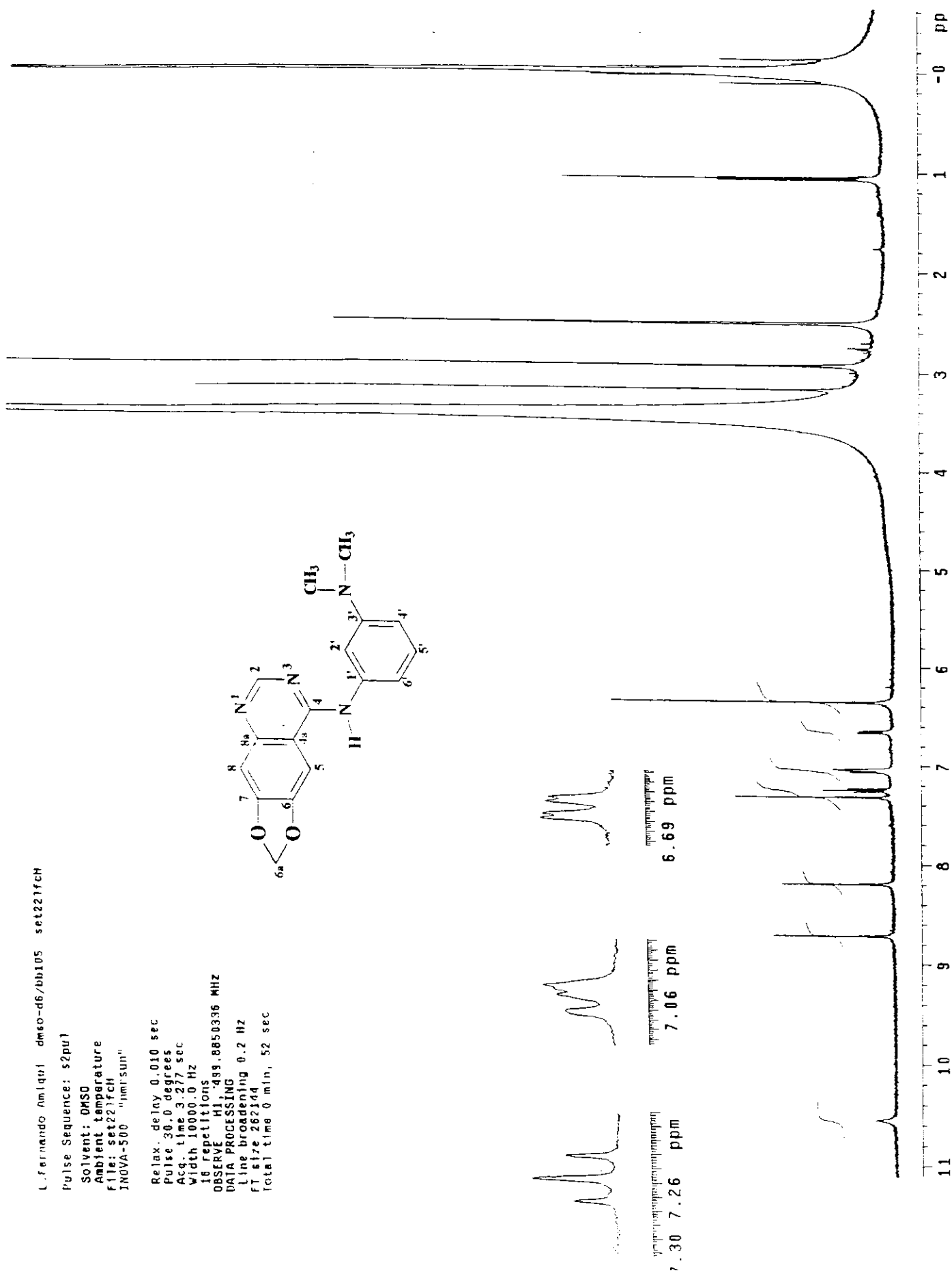
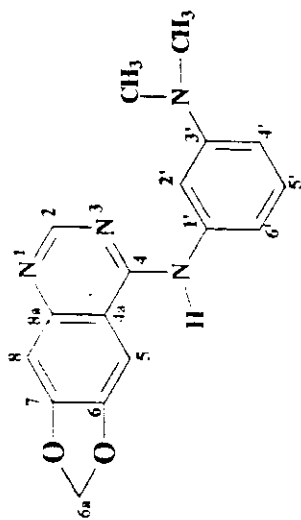


Figura A36 – Espectro de RMN de ^1H da α -metilenodióxi-4-*N*-(3'-*N*,*N*-dimetil)fenilaminoquinazolina (**29e**)

L. Fernando Amigui dms0-d6/bb105 set221fcc

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: l-14-87

File: set221fcc

INOVA-500 "nmrson"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.040 sec

Width 33955.9 Hz

19840 repetitions

OBSERVE C13, 125.6962616 MHz

DECOUPLE H1, 499.8875378 MHz

Power 45 dB

continuously on

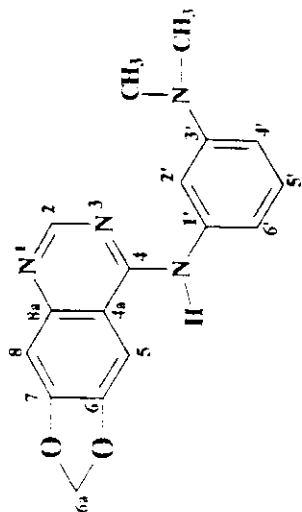
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 21 hr, 14 min, 26 sec



39.877
39.708
39.543
39.474
39.209
39.040
38.876

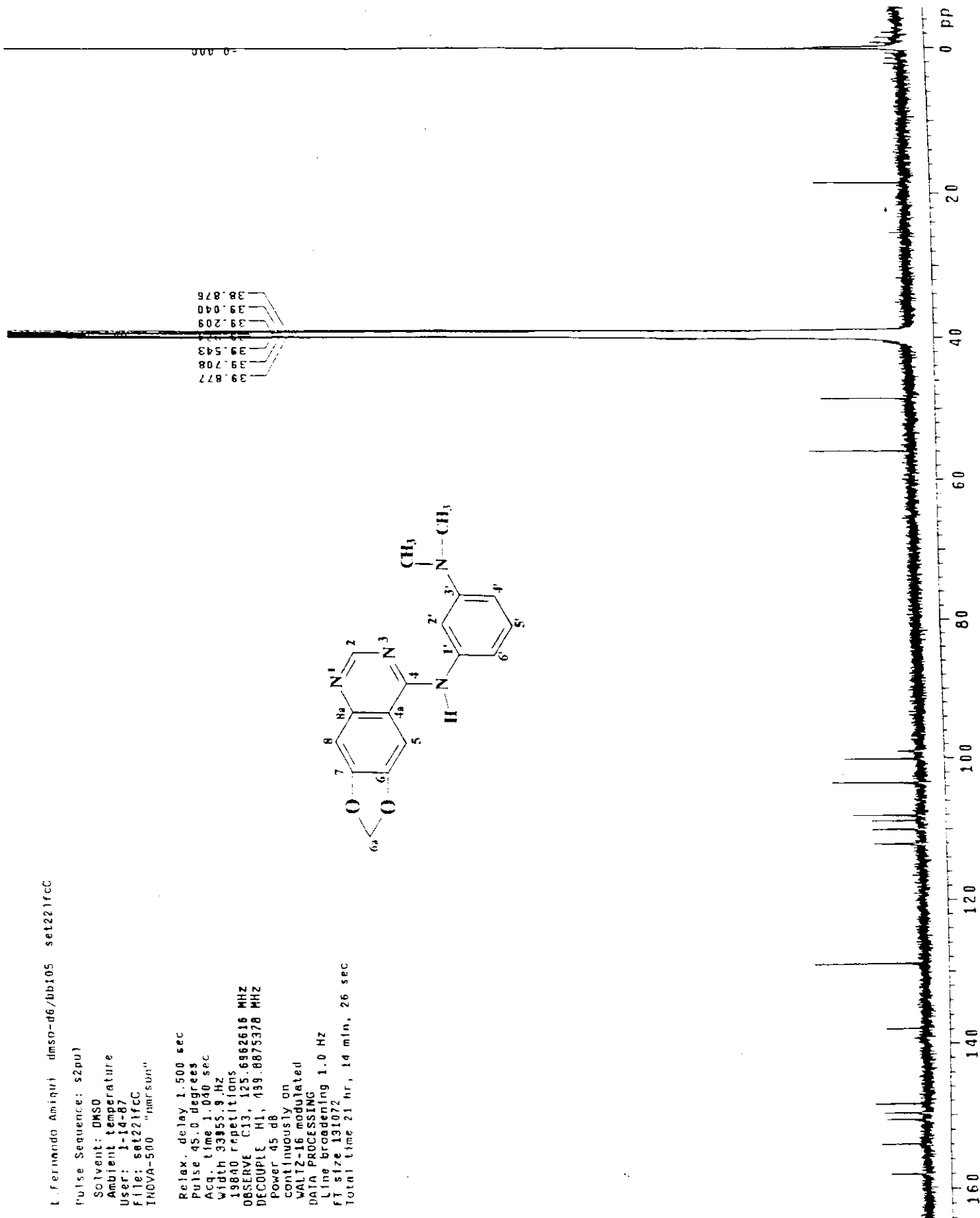


Figura A37 – Espectro de RMN de ^{13}C do 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-N,N-dimetil)fenilaminoquinazolina (29e)

Pulse Sequence: gC05Y

Solvent: DMSO

Temp.: 25.0 C / 298.1 K

File: out021fqc05Y

INOVA-500 "hmsun"

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.156 sec

Width 6550.4 Hz

2D Width 6550.4 Hz

32 repetitions

128 increments

OBSERVE: H1, 499.8850320 MHz

DATA PROCESSING

Sq. sine bell 0.078 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.020 sec

FT size 2048 x 1024

Total time 1 hr, 55 min, 3 sec

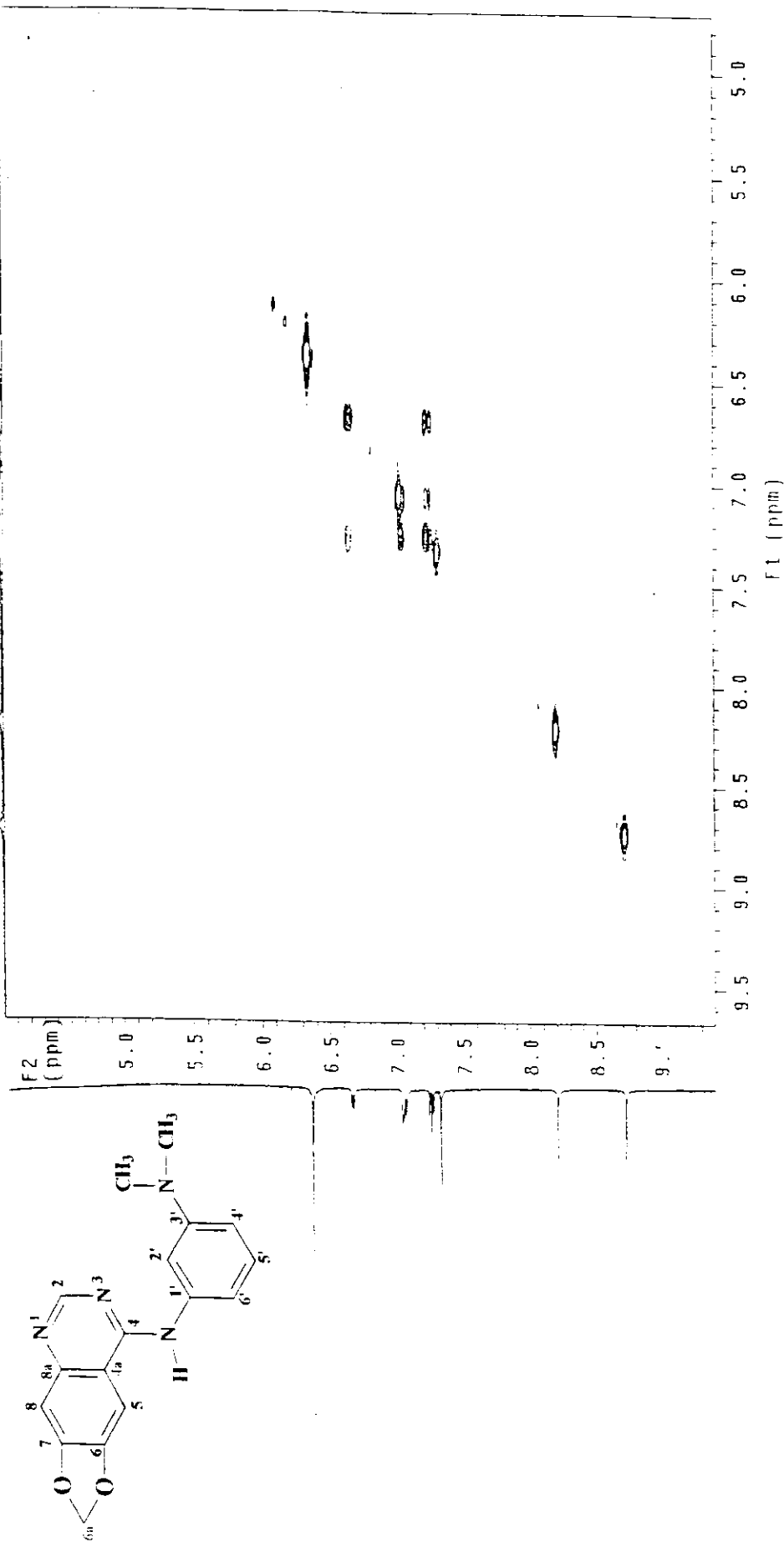


Figura A38 – Diagrama de contorno gC05Y da 6,7-metilenodioxi-4-N-(3'-N,N-dimetil)fenilaminoquinazolina (29e)

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO
Temp. 25.0 C / 298.1 K
User: 1-14-87
File: out021fchsqc
INNOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.168 sec
Width 6094.8 Hz
2D width 33955.9 Hz
128 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 499.8650235 MHz
DECOUPLE C13, 125.7093494 MHz
Power 50 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.078 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.004 sec
FT size 2048 x 1024
Total time 14 hr, 8 min, 43 sec

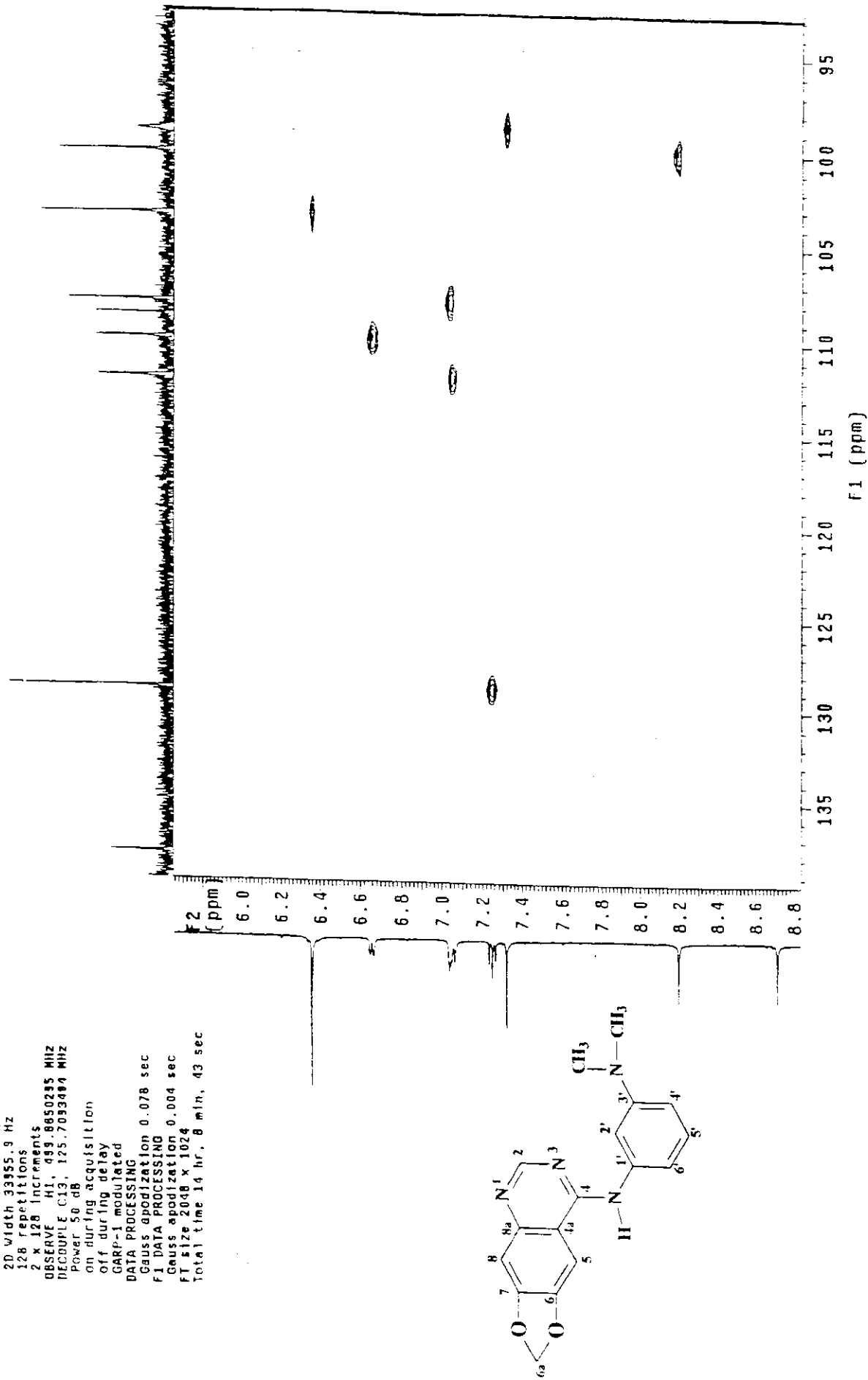


Figura A39 – Diagrama de contorno HSQC do 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-N,N-dimetil)fenilaminoquinazolina (29e)

Pulse Sequence: gHMBC

Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
User: 1-14-87
File: out021fcgHMBU
INOVA-500 "rmsun"

Relax. delay 1.500 sec
Acq. time 0.161 sec
Width 6356.3 Hz
2D width 33955.9 Hz
400 repetitions
128 increments
OBSERVE H1 499.8850302 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.081 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.003 sec
FT size 2048 x 1024
Total time 24 hr, 42 min, 47 sec

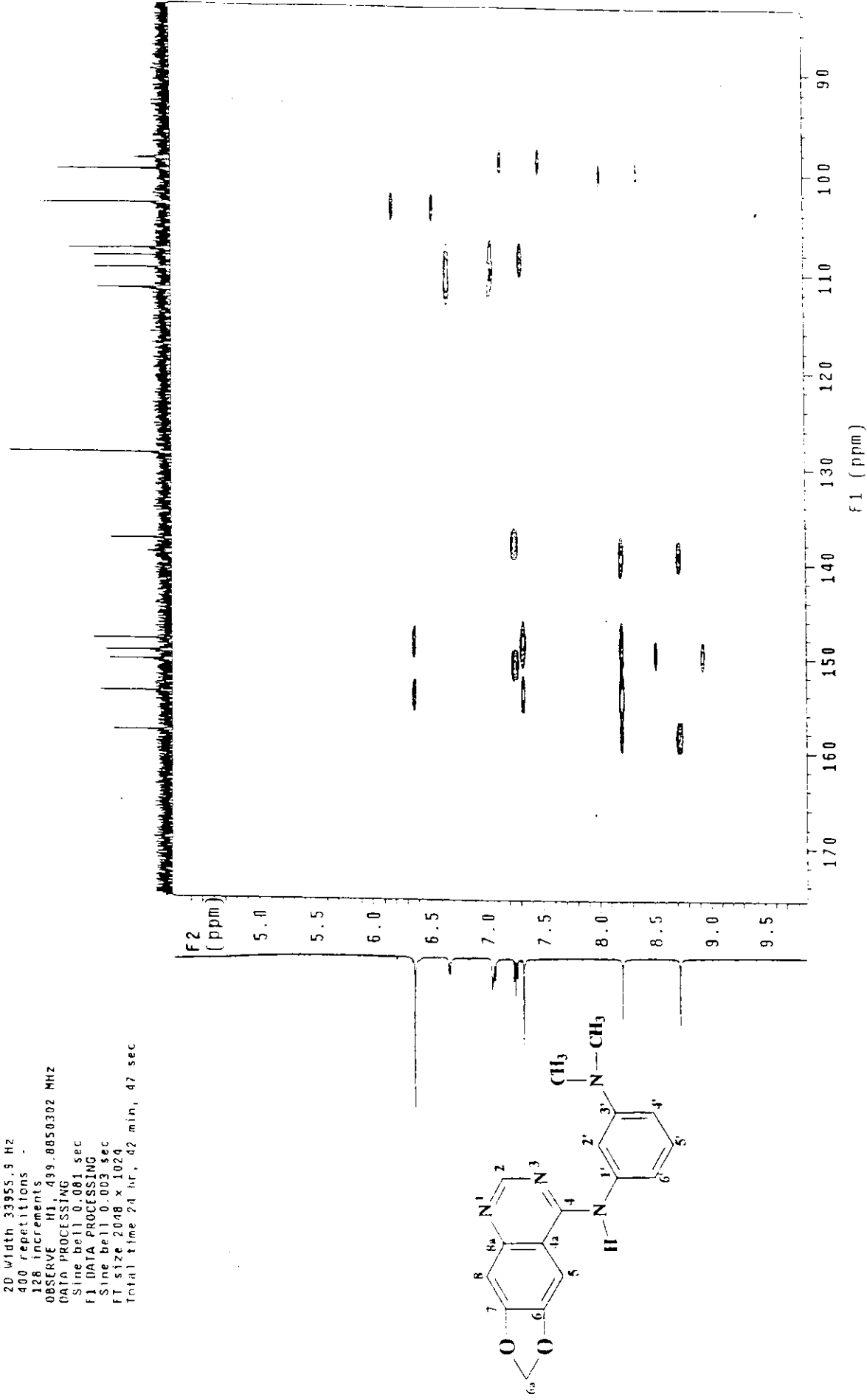


Figura A40 -- Diagrama de contorno gHMBC da 6,7-metilenodióxi-4-N-(3'-N,N-dimetil)fenilaminoquinazolina (29e)