

**Universidade Estadual de Campinas**

**Instituto de Química**

**ESTUDOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
MULTINUCLEAR DE QUINAZOLINAS 4-SUBSTITUÍDAS**

**Dissertação de Mestrado**

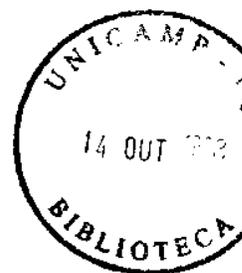
**Silvana Aparecida Rocco**

**Orientador: Roberto Rittner**

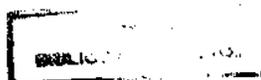


R661E

**1998**



**Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química  
Biblioteca**



UNIDADE	<b>IQ</b>
N.º CHAMADA	<b>I UNICAMP</b>
	<b>R.581e</b>
V.	
F.º	<b>34881</b>
PROG.	<b>395/98</b>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	<b>R\$ 11,00</b>
	<b>29/08/98</b>
N.º CPD	<b>01001/0169-3</b>

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP**

**R581e**      **Rocco, Silvana Aparecida**  
**Estudos de ressonância magnética multinuclear**  
**de quinazolinas 4-substituídas / Silvana Aparecida**  
**Rocco. -- Campinas, [SP:s.n.], 1998.**

**Orientador: Roberto Rittner.**

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

**1.\*Quinazolinas. 2.\*Tirosina quinase. 3.\*Quimioterá-**  
**picos. I.Rittner, Roberto. II.Universidade Estadual de**  
**Campinas. III.Título**

***“O que faz a vida valer a pena é essa constante incerteza quanto ao momento seguinte. É isso que nos estimula a inventar, a criar, a realizar, a tentar melhorar o nosso mundo.”***

(Autor desconhecido)

***“A imaginação é mais importante que o conhecimento.”***  
***“Vamos cada vez imaginar mais, para conhecer mais, para construir mais.”***

(Albert Einstein)

Ao meu Pai (Leocildo) e à minha Mãe (Terezinha), dos quais recebi o dom mais precioso: *a Vida*. E que revestiram minha existência de amor, carinho, dedicação e acima de tudo caráter;

Aos meus irmãos Pedro e João Paulo por todo apoio em todos os momentos bons e ruins;

À minha pequenina e linda sobrinha Jaqueline, que com apenas 2 anos nos trouxe tanta alegria, paz, amor, esperança e fé;

Eu dedico esta tese, fruto de muito trabalho e esforço.

**Agradeço,**

**Ao Professor Roberto Rittner pela amizade, orientação, incentivo e  
acima de tudo por toda paciência e compreensão.**

**Ao Dr. José Eduardo Barbarini pela amizade, paciência e  
compreensão nas horas de "sufoco".**

**Ao Rinaldo, que antes de ser meu companheiro de trabalho é meu  
querido amigo.**

## AGRADECIMENTOS

À querida amiga Sandrinha; ao Airton , Ronaldo, Renato, Patrício e ao Prof. Juan por me acolherem carinhosamente;

Aos amigos, Mateus Gulart, Matheus Puggina, Janaína Speridião, Janaína Garcia, Celina, Glê (Egleziane), Martha, Jorge Rodrigo, Ítalo, Rosana Giacomini e à Livia;

Aos colegas e funcionários do Instituto de Química e a todos aqueles que me acolheram com carinho;

À minha querida Tia Albertina, por sempre, em suas orações, reservar um “espaço” para mim;

À Sônia Fanelli, Sônia, Paula e ao Prof. Dr. Fred Fujiwara, pelo registro dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ;

Ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá pela realização de alguns experimentos de RMN de  $^{15}\text{N}$ . Especialmente à Ivânia pelo registro dos mesmos;

Ao Dr. Mário Saad, pela realização dos experimentos envolvendo atividade biológica. Especialmente à Carla e ao Isael;

Aos 999 Pós-Graduandos que me possibilitaram a honra de defender a milésima tese do Instituto de Química;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela bolsa e pelos recursos concedidos.

## RESUMO

Este trabalho envolve a síntese e estudos de Ressonância Magnética Multinuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$ ) de algumas quinazolininas 4- e 2-substituídas, potenciais agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer, e de seus intermediários sintéticos. Estes compostos foram obtidos através de adaptações de métodos sintéticos já descritos ou de seqüências alternativas. Numa primeira etapa, procurou-se utilizar a seqüência de Tomisek e Christensen na síntese da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**), com resultados satisfatórios apenas até o intermediário 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**). Para a obtenção do composto **6a** alvo utilizou-se o esquema de Girgis, que envolvia como substrato a 2-metil-4-quinazolinona (**4a**). Como segunda parte do trabalho, concluiu-se a síntese da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina e da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina, através da seqüência de Taylor que utilizava a reação da antranilonitrila com isotiocianato de fenila. Na terceira e última parte, obteve-se os compostos 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**) e 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**), também seguindo-se a seqüência de Tomisek e Christensen, mas desta vez através do intermediário clorado (**5c**). A caracterização dos compostos sintetizados foi feita através das suas propriedades físicas e espectroscópicas. Uma correta e inequívoca atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  de todos os compostos sintetizados foi feita através do uso de técnicas em 2D como HETCOR, COLOC e COSY. Resultados preliminares indicam uma forte atividade biológica para o composto **6b**.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis and Multinuclear Magnetic Resonance studies ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$ ) of some 4- and 2-substituted quinazolines, potential chemotherapeutic agents for the treatment of cancer, and of their synthetic intermediates. These compounds were obtained through known reactions or alternative synthetic routes. In a first step, the Tomisek and Christensen sequence for the synthesis of 4-[(*N*-phenyl)amino]-2-methylquinazoline (**6a**) has lead to satisfactory results up to the 4-(tione)-2-methylquinazoline (**5a**). The target compound **6a** was obtained through the Girgis scheme, from the 2-methylquinazolin-4-one (**4a**) as the substrate. In the next step, the synthese of 4-[(*N*-phenyl)amino]-2-thioquinazoline and of 4-[(*N*-phenyl)amino]quinazoline, through the Taylor sequence, which involved the reaction of anthranilonitrile with phenyl isothiocyanate, were performed. In the last step, the 4-[(*N*-3-bromophenyl)amino]-6,7-dimethoxy-2-methylquinazoline (**6b**) and 4-[(*N*-phenyl)amino]-6,7-dimethoxy-2-methylquinazoline (**6c**) were synthetized from chloro-derivative (**5c**), through the Tomisek and Christensen sequence. The target compounds and their synthetic intermediates were fully characterized by spectroscopic methods. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra signals were unequivocally assigned, with the aid of 2D techniques: COSY, HETCOR and COLOC. Preliminary results indicated a remarkable biological activity for compound **6b**.

## **CURRICULUM VITAE**

**Silvana Aparecida Rocco**

Nascida em 02/12/71, natural de Apucarana/PR, solteira

Rua Capitão José de Souza 56, apto 52 - Centro - Campinas - SP

### **FORMAÇÃO**

#### **Graduação**

Curso: Bacharelado em Química

Início: 2o. semestre de 1991

Conclusão: Dezembro/1995

Instituição: Universidade Estadual de Maringá - UEM

Local: Maringá - PR

#### **Sociedade Científica de que participa**

**AUREMN** - Associação Brasileira de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear.

#### **Participação em Congressos**

•1a. Jornada Farmacêutica da PUCCAMP - 05 a 08 de maio de 1997 - Campinas - SP.

•Apresentação do trabalho intitulado: "*Ressonância Magnética Nuclear de 2-metil-3,1-benzoxazinona e seus derivados isostéricos.*"

•VI Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear - AUREMN- 12 a 16 de maio de 1997 - Angra dos Reis - RJ.

•Apresentação do Trabalho intitulado: "*A  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Study of 2-Methyl-4-N-phenylaminoquinazoline Precursors*".

•XXXVII Congresso Brasileiro de Química - ABQ- 28 de setembro a 03 de outubro de 1997 - Natal - RN.

•Apresentação dos trabalhos intitulados: "*Síntese da 2-Metil-3,1-benzoxazinona e seus derivados isostéricos*" e "*Síntese da 4-N-fenilaminoquinazolina e seus Precursores*".

•21a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ- 25 a 28 de maio de 1998 / Poços de Caldas - MG.

•Aceito para ser apresentado o trabalho intitulado: "*Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(N-3-substituídafenil)aminoquinazolina e seus precursores.*"

•V Jornada Brasileira de Ressonância Magnética - 13 e 14 de agosto de 1998 - Hotel Nacional INN - Campinas - SP.

•Aceito para ser apresentado o trabalho intitulado: " *$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR of 4-[(3-bromophenyl)amino]-6,7-dimethoxy-2-methylquinazoline derivatives.*"

## **Cursos**

•"*Uso Racional de Medicamentos*" - 05 a 08 de maio de 1997 - Campinas - SP.

• "*One and Two Dimensional NMR Techniques and Their Application*" - Prof. Helmut Duddack (Universidade de Hannover - Alemanha) - 19 a 21 de maio de 1997 - NPPN/UFRJ - Rio de Janeiro - RJ.

• "*RMN em 2D e 3D*" - Profa. Anita Marsaioli (IQ/UNICAMP) e Prof. Fred Fujiwara (IQ/UNICAMP) - 10 a 12 de agosto de 1998 - Instituto de Química / UNICAMP.

### **Publicações**

"*A  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Study of 2-Methyl-4-N-phenylaminoquinazoline Precursors*". S. A. Rocco, J. S. Silva, M. G. Campos, J. E. Barbarini e R. Rittner, Anais do VI Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear, 1997, pág. 221-226.

### **Bolsas de Estudo**

Bolsista do grupo PET - Química (Programa Especial de Treinamento)

Departamento de Química

Período: Novembro de 1992 à dezembro de 1995

Órgão financiador: CAPES

Maringá - PR

Bolsa de Mestrado: FAPESP

Período: Abril de 1996 à abril de 1998

## ABREVIACÕES

**EGF-** “Epidermal Growth Factor” (Fator de Crescimento Epidmico)

**RMN-** Ressonância Magnética Nuclear

**PTK-** “Protein Tyrosine Kinase” (Proteína Tirosina Quinase)

**ATP-** “Adenosine Triphosphate” (Adenosina Trifosfato)

**SAR-** “Structure-Activity Relationship” (Relação Estrutura Atividade)

**IC<sub>50</sub>**- “Inhibition Concentration” (Concentração de Inibição)

**2D-** “Two-Dimensional” (Duas Dimensões)

**HETCOR-** “Heteronuclear Correlation”

**COLOC-** “Correlation via Long-Range Coupling”

**COSY-** “Correlation Spectroscopy”

**DEPT-** “Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”

**DMF-** “Dimethylformamide”

**DMCA-** “*N,N*- dimethylcyclohexylamine”

**dd-** duplo dubleto

**dt-** duplo tripleto

**s-** singleto

**R-** sinal da referência TMS (Espectros de RMN)

**S-** sinal do Solvente (Espectros de RMN)

**NOE-** Efeito Nuclear Overhauser

# ÍNDICE

	Página
Resumo .....	viii
Abstract.....	ix
Abreviações .....	xiii
Introdução e Objetivos.....	01
<b>PARTE I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>08</b>
<b>Capítulo 1- Inibidores da Atividade da Tirosina Quinase do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico.....</b>	<b>09</b>
1.1- Introdução.....	09
1.2- Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF).....	09
1.3- Proteínas Tirosina Quinase (PTK).....	11
1.4- Estruturas dos Inibidores da Atividade Tirosina Quinase do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF).....	12
1.4.1- Inibidores Naturais e Sintéticos.....	12
1.5- Atividade Biológica de Quinazolininas.....	15
<b>Capítulo 2- Síntese de Quinazolininas.....</b>	<b>19</b>
2.1- Introdução.....	20
2.2- Síntese de 4-arilaminoquinazolininas e seus precursores.....	21
<b>Capítulo 3- RMN em 2D e de Nitrogênio-15.....</b>	<b>27</b>

3.1- Introdução.....	28
3.2- RMN em Duas Dimensões.....	29
3.3- RMN de Nitrogênio-15.....	33
<b>PARTE II - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
Capítulo 4- Apresentação e Discussão dos Resultados.....	34
4.1- Síntese dos Compostos.....	35
4.1.1- Seqüência sintética 1.....	35
4.1.2- Seqüência sintética 2.....	42
4.1.3- Seqüência sintética 3.....	44
4.1.4- Seqüência sintética 4.....	47
4.2- Testes Biológicos.....	49
4.3- Determinação dos Espectros.....	52
4.3.1- Espectros RMN de $^1\text{H}$ .....	52
4.3.2- Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ .....	52
4.3.3- Espectros de Infravermelho.....	53
4.4- Atribuição dos Sinais nos Espectros de RMN.....	53
4.4.1- Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ .....	53
4.4.1.1- Compostos Referentes ao Esquema 12.....	54
4.4.1.2- Compostos Referentes ao Esquema 17.....	62
4.4.1.3- Compostos Referentes ao Esquema 18.....	67
4.4.2- Ressonância Magnética Nuclear de $^{15}\text{N}$ .....	78
4.5- Conclusões.....	81
<b>PARTE III - Parte Experimental, Referências Bibliográficas e</b>	
<b>Apêndices.....</b>	<b>85</b>

Capítulo 5- Parte Experimental.....	85
5.1- Instrumentação Geral.....	86
5.2- Espectros de RMN.....	87
5.2.1- Espectros de RMN de <sup>1</sup> H.....	87
5.2.2- Espectros de RMN de <sup>13</sup> C.....	87
5.3- Preparação das Amostras.....	88
5.4- Solventes.....	89
5.5- Compostos Referentes ao Esquema 12.....	89
5.5.1- Síntese da 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona ( <b>2a</b> ).....	89
5.5.2- Síntese da <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3a</b> ).....	91
5.5.3- Síntese da 2-metil-4-quinazolinona ( <b>4a</b> ).....	92
5.5.4- Síntese da 2-metil-4-tionoquinazolina ( <b>5a</b> ).....	93
5.5.4.1- Síntese da Isatina 3-oxima.....	94
5.5.4.2- Síntese da Antranilonitrila.....	94
5.5.4.3- Síntese da 2-metil-4-cloroquinazolina (tentativa)...	95
5.5.5- Síntese da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	95
5.6- Compostos Referentes ao Esquema 17.....	97
5.6.1- Síntese da Tiocarbanilida ( <i>sym</i> -difeniltiouréia).....	97
5.6.2- Síntese da Isotiocianato de Fenila.....	98
5.6.3- Síntese da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ).....	98
5.6.4- Síntese da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>10</b> ).....	99
5.7- Compostos Referentes ao Esquema 18.....	100
5.7.1- Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona ( <b>2b</b> ).....	100
5.7.2- Síntese da 4,5-dimetóxi- <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3b</b> ).....	101
5.7.3- Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> )....	102

5.7.4- Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> )..	103
5.7.5- Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil) aminoquinazolina ( <b>6b</b> ).....	103
5.7.6- Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil) aminoquinazolina ( <b>6c</b> ).....	104
5.8- Compostos Referentes ao Esquema 19.....	105
5.8.1- Síntese da Quinazolin-4-ona ( <b>11</b> ).....	105
5.8.2- Síntese da 6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil) aminoquinazolina ( <b>12</b> ).....	106
5.9- Experimentos de RMN de $^{15}\text{N}$ .....	107
 Referências Bibliográficas.....	 109
 Apêndice A (Espectros de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , DEPT, HETCOR, COLOC e COSY).....	 117
 Apêndice B (Espectros de RMN de $^{15}\text{N}$ ).....	 218

## ÍNDICE DOS ESQUEMAS

	Página
<b>Esquema 1-</b> Síntese dos compostos <b>6a</b> , <b>6b</b> e <b>6c</b> pelo método de Tomisek e Christensen.....	06
<b>Esquema 2-</b> Síntese dos compostos <b>9</b> e <b>10</b> pelo método de Taylor e col.....	07
<b>Esquema 3-</b> Síntese dos compostos <b>12</b> , <b>6a</b> , <b>6b</b> , <b>6c</b> e <b>10</b> pelo método de Girgis e col.....	07
<b>Esquema 4-</b> Mecanismo de transferência do fosfato terminal do ATP para o grupo OH fenólico do resíduo tirosina.....	12
<b>Esquema 5-</b> Alternativas para a formação de anéis 1,3-diazínicos.....	20
<b>Esquema 6-</b> Formação de quinazolininas pelo método de Reidel.....	21
<b>Esquema 7-</b> Formação de 4-oxoquinazolininas a partir do ácido antranílico (1a).....	22
<b>Esquema 8-</b> Obtenção de quinazolininas (33 e 34) a partir de <i>o</i> -aminobenzaldeído (31) ou -acetofenona (32).....	23
<b>Esquema 9-</b> Obtenção de 4-amilaminoquinazolininas a partir de antranilonitrila (7).....	24
<b>Esquema 10-</b> Síntese de quinazolinonas (11).....	25
<b>Esquema 11-</b> Síntese de <i>N</i> -amilaminoquinazolininas (12).....	26
<b>Esquema 12-</b> Síntese do composto <b>6a</b> pelo método de Tomisek e Christensen.....	36
<b>Esquema 13-</b> Reação alternativa para a obtenção da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a).....	39
<b>Esquema 14-</b> Síntese da isatina 3-oxima e da antranilonitrila.....	40

<b>Esquema 15-</b> Síntese da 2-metil-4-cloroquinazolina ( <b>4b</b> ).....	41
<b>Esquema 16-</b> Síntese do composto <b>6a</b> pelo método de Girgis e col.....	42
<b>Esquema 17-</b> Síntese dos compostos <b>9</b> e <b>10</b> pelo método de Taylor e col.....	43
<b>Esquema 18-</b> Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6c</b> ).....	46
<b>Esquema 19-</b> Síntese da 6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>12</b> ) e de seu precursor ( <b>11</b> ).....	48
<b>Esquema 20-</b> Partes da estrutura dos compostos.....	70

## ÍNDICE DAS TABELAS

Página

<b>Tabela 1-</b> Deslocamentos Químicos de RMN de $^1\text{H}$ e constantes de acoplamento dos compostos <b>2a a 6a</b> .....	54
<b>Tabela 2-</b> Deslocamentos Químicos <sup>a</sup> de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>2a a 6a</b> .....	55
<b>Tabela 3-</b> Deslocamentos químicos de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ) e da 4-( <i>N</i> -fenil)quinazolina ( <b>10</b> ).....	62
<b>Tabela 4-</b> Deslocamentos Químicos de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>1b, 3b, 4b, 5c, 6b e 6c</b> .....	67
<b>Tabela 5-</b> Deslocamentos químicos de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>1b, 3b, 4b, 5c 6b e 6c</b> .....	69

## ÍNDICE DAS FIGURAS

	Página
<b>Figura 1- Seqüência de aminoácidos do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF).....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 2- Farmacóforos inibidores da atividade tirosina quinase.....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 3- a) Espectro HETCOR (<math>^1J_{C-H}</math>) do <i>trans</i>-cinamaldeído. b) Expansão da região de 126-154ppm.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 4- Espectro COLOC da acetona em benzeno deuterado.....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 5- Espectro COSY <math>^1H</math>-<math>^1H</math> para 9,11-bisdeidrobenzo[18]anuleno.....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 6- Efeito da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(<i>N</i>-3-bromofenil)amino-quinazolina (6b) sobre a fosforilação da tirosina quinase do receptor EGF em células do fígado.....</b>	<b>50</b>

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

### INTRODUÇÃO

Os medicamentos sintéticos constituem cerca de 75% do total dos fármacos consumidos no mundo todo. Nos países de primeiro mundo, a pesquisa por novos compostos está totalmente concentrada em metodologias e tecnologias promissoras em termos de inovação. Por outro lado, nos países de terceiro mundo o estágio ainda é inferior.<sup>1</sup>

...“O Brasil é um país onde o mercado farmacêutico é dominado por multinacionais e, portanto, não tem o poder político de cuidar da saúde de sua população”. Esta afirmação de Barreiro,<sup>2</sup> retrata fielmente a situação estratégica do mercado químico brasileiro. O nosso consumo “per capita” representa uma média de 14 dólares/ano, muito inferior a países do primeiro mundo. Esse baixo consumo está intimamente ligado aos preços elevados, de um mercado nas mãos de grupos estrangeiros que controlam inclusive as matérias primas e os intermediários sintéticos.<sup>3</sup> O mercado farmacêutico dos Estados Unidos e Canadá corresponde a 37,4% do mercado mundial, enquanto que o brasileiro (comportando cerca de 150 milhões de pessoas) corresponde a 1,8% e ocupa o sétimo lugar do mundo ocidental.<sup>4</sup>

A pesquisa por fármacos compreende o estudo de uma seqüência de reações orgânicas planejadas, em que a pureza do composto final é extremamente dependente do grau de pureza da matéria-prima e dos seus precursores sintéticos.

Os compostos são planejados a partir de protótipos, ou seja, de substâncias químicas com estrutura molecular determinada e ação biológica comprovada.

A pesquisa por compostos com potencial atividade biológica, apresenta não só um grande interesse acadêmico, mas também um interesse social e econômico. Portanto, o planejamento e o desenvolvimento de novos medicamentos depende de inúmeros fatores tais como, a área de experiência dos cientistas (entre eles, químicos orgânicos, químicos medicinais teóricos, biólogos, biólogos moleculares, químicos biofísicos, cristalógrafos e especialistas em RMN, particularmente bio-RMN),<sup>1</sup> a metodologia sintética e a avaliação biológica (técnicas de ensaio), o tipo de fármaco, etc. É necessário o desenvolvimento de um processo que seja viável, ou seja, de menor custo, de fácil manuseio, de maneira a ser reproduzido no laboratório com o maior rendimento possível, para posteriormente ser reproduzido em plantas piloto.

Um exemplo de compostos que apresentam importante atividades biológicas é a classe das 4-(*N*-fenil)aminoquinazolininas. Diversos estudos têm demonstrado que existem correlações entre a atividade do receptor EGF (Epidermal Growth Factor)<sup>5</sup> e câncer de mama,<sup>6,7</sup> carcinoma dos testículos<sup>8</sup> e câncer do esôfago.<sup>9</sup> Por estas razões, inibidores da atividade tirosina quinase do receptor EGF são potenciais agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer<sup>5</sup>. Resultados preliminares demonstraram que algumas quinazolininas apresentaram essas propriedades.<sup>5</sup> Este fato torna extremamente importante o estudo destes compostos bem como de compostos correlatos. A síntese<sup>10,11</sup> destas quinazolininas revela que existem intermediários chave na sua preparação, as 3,1-benzoxazinonas e seus derivados isostéricos (O→S, NH), as quais também são utilizadas na obtenção de antimaláricos, pesticidas e herbicidas.

Igualmente interessante é o estudo de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  desta classe de compostos. Embora as condições instrumentais<sup>12</sup> para a realização de estudos de ressonância magnética nuclear de um grande número de núcleos existam em diversos laboratórios brasileiros, esses estudos têm se restringido a Hidrogênio-1 e Carbono-13, exceptuando-se a atuação de alguns grupos isolados em RMN de Hidrogênio-2, Fósforo-31, Telúrio-125 e Platina-195. Entretanto, um estudo sistemático ou significativo de Nitrogênio-15, de fundamental importância em química orgânica é raro em nosso meio.

Com a modernização crescente do instrumental de RMN, o interesse por experimentos com núcleos menos comuns, principalmente  $^{15}\text{N}$ , foi reavivado. Assim, com a finalidade de esclarecer alguns resultados anômalos de efeitos dos substituintes nos dados de deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$ , estudos espectroscópicos de Nitrogênio-15 de nitrilas  $\alpha$ -heterossubstituídas foram realizados em nosso laboratório, dando continuidade à uma tese de mestrado.<sup>13</sup>

## OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivos sintetizar algumas 4-*N*-arilaminoquinazolininas e realizar estudos de ressonância magnética nuclear e de atividade biológica desses compostos.

Especificamente, a proposta é: testar as rotas sintéticas de Tomisek e Christensen<sup>10</sup> (Esquema 1), Taylor e col.<sup>14</sup> (Esquema 2) e de Girgis e col.<sup>11</sup> (Esquema 3) para a obtenção de aminoquinazolininas 4- e 2-substituídas através da preparação dos seguintes compostos com interesse biológico:

- 1) 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a)
- 2) 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9)
- 3) 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10)
- 4) 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (6b)
- 5) 6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (12)
- 6) 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6c)

Para o desenvolvimento deste trabalho são propostas as seguintes etapas:

1- utilizar reações alternativas no caso das etapas que não conduzirem aos produtos desejados;

2- utilizar uma seqüência alternativa quando a seqüência proposta não conduzir aos compostos de interesse.

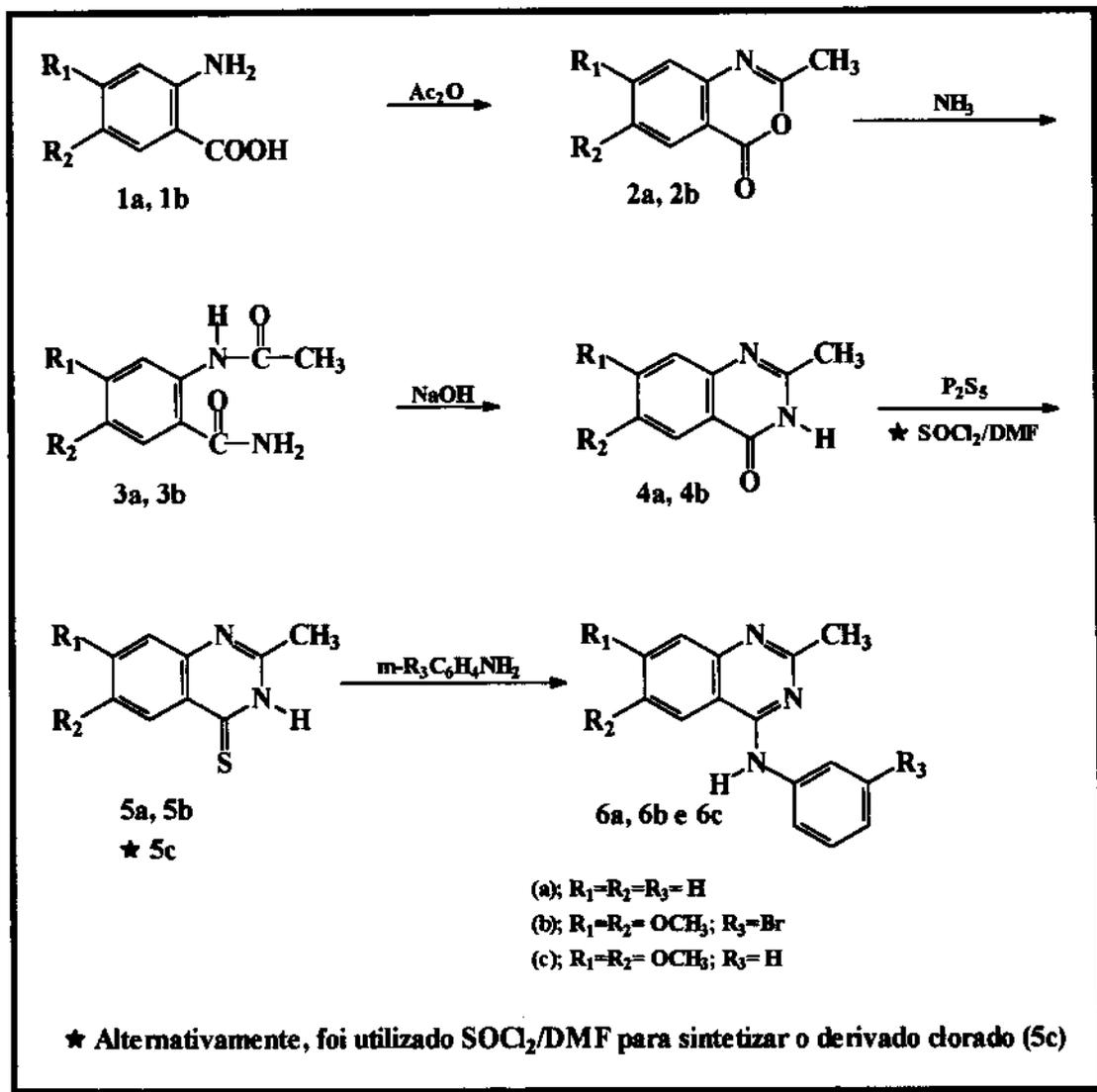
3- realizar uma completa caracterização das estruturas de todos os compostos sintetizados, através do uso de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e infravermelho.

4- Além disso, com a falta de estudos espectrocópicos sistemáticos sobre estes compostos e seus intermediários, principalmente de RMN de  $^{13}\text{C}$ , torna-se importante a realização de uma atribuição completa e inequívoca dos sinais e para a qual é possível utilizar técnicas modernas em 2D como COSY, HETCOR e COLOC.

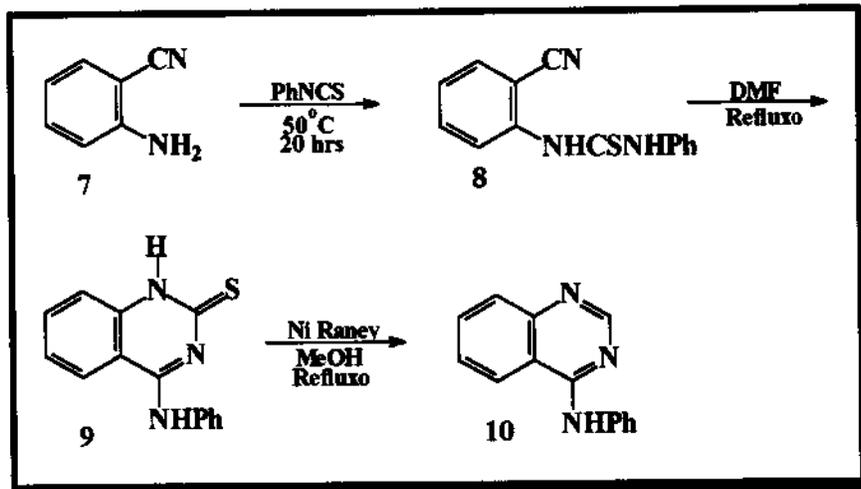
5- Para complementar esses dados, realizar também estudos de RMN de  $^{15}\text{N}$ . Com esse conjunto de dados de RMN se pretende avaliar os efeitos das variações na estrutura molecular nos deslocamentos químicos.

6- Após a obtenção, purificação e caracterização espectroscópica de todos os compostos, partiremos para os ensaios biológicos. A partir destes, há a

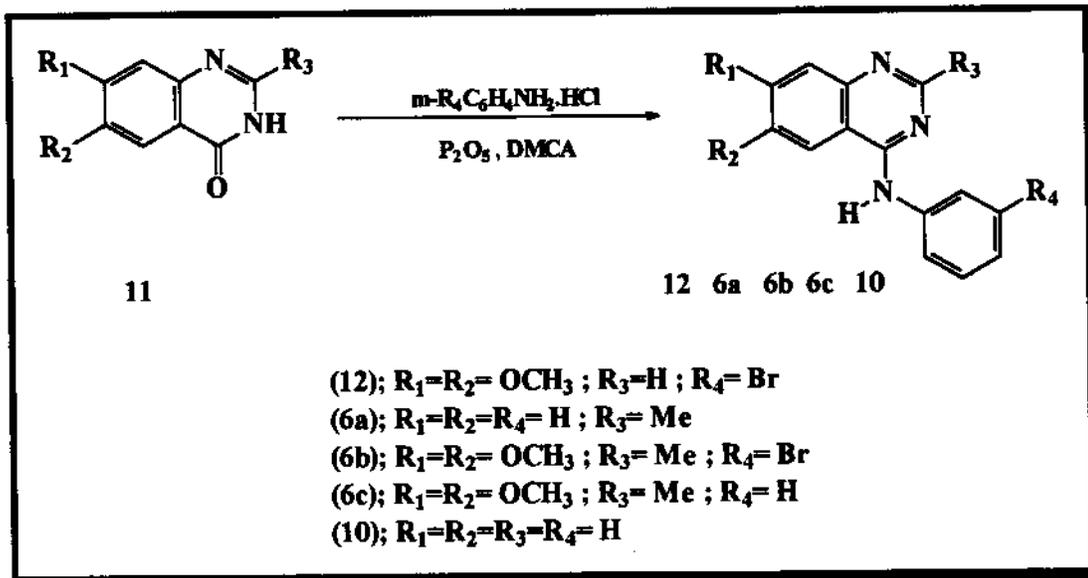
possibilidade de se verificar a correspondência entre as variações estruturais e as variações na atividade biológica.



Esquema 1- Síntese dos compostos 6a, 6b e 6c pelo método de Tomisek e Christensen<sup>10</sup>.



Esquema 2- Síntese dos compostos 9 e 10 pelo método de Taylor e col.<sup>14</sup>



Esquema 3- Síntese dos compostos 12, 6a, 6b, 6c e 10 pelo método de Girgis e col.<sup>11</sup>.

**PARTE I**  
**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**CAPÍTULO 1**

**INIBIDORES DA ATIVIDADE DA TIROSINA QUINASE DO  
RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO**

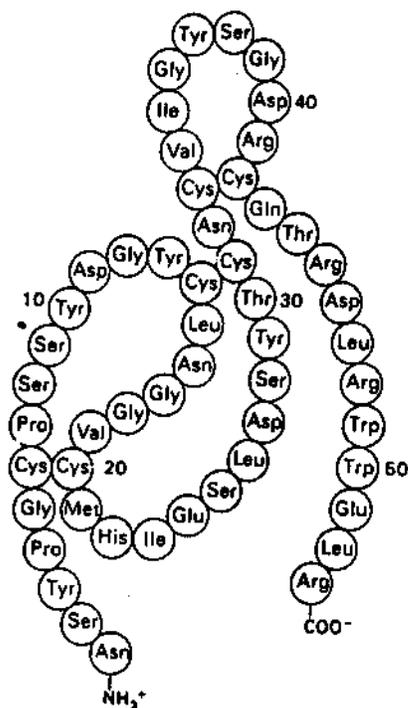
# **1- INIBIDORES DA ATIVIDADE TIROSINA QUINASE DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (EGF)**

## **1.1- INTRODUÇÃO**

A expressão acentuada da atividade tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (“Epidermal Growth Factor Receptor - EGF”) pode resultar numa proliferação celular desordenada com a formação de tumores malignos.<sup>15</sup> Portanto, o estudo da atividade dessas enzimas e do seu controle ou de sua inibição através do uso de compostos sintéticos, que apresentem potência e atividade específica, pode resultar na descoberta de novos quimioterápicos, ou seja, na formulação de uma eficiente terapia para o tratamento de câncer.<sup>5,16</sup>

## **1.2- RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (EGF)**

O fator de crescimento epidérmico (EGF) é um polipeptídeo constituído por 53 aminoácidos (Figura 1), que estimula o crescimento das células epidérmicas e epiteliais. O EGF se une fortemente aos receptores da membrana plasmática das células brancas.<sup>17,18</sup>



**Figura 1-** Seqüência de aminoácidos do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF)

O receptor EGF é uma glicoproteína da membrana plasmática, que possui uma região de ligação extracelular, uma região transmembrânica e uma região intracelular, a qual exibe uma atividade de tirosina quinase.<sup>19,20</sup> A associação do ligante ao receptor EGF resulta numa ativação da tirosina quinase e conduz a autofosforilação de no mínimo cinco tirosinas localizadas na extremidade com COOH terminal.<sup>21,22</sup> Estes eventos iniciais são seguidos de fosforilação de várias proteínas, conduzindo à inúmeras atividades celulares.<sup>23-25</sup>

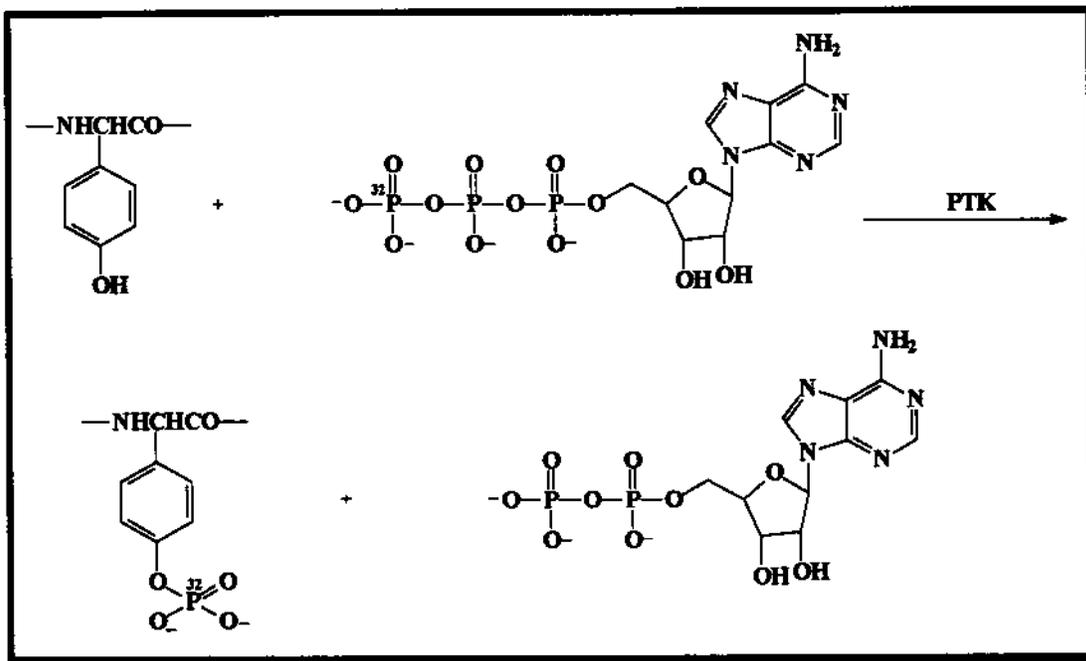
A expressão qualitativa e quantitativa do receptor EGF pode produzir um fenótipo neoplásico em células<sup>26-28</sup> e em camundongos transgênicos.<sup>29,30</sup> Por outro lado, anticorpos monoclonais que bloqueiam a função do receptor EGF causam a regressão de tumores em camundongos portadores dos carcinomas epidérmico humano A-431, colorretal SW948 e nasofaríngeo.<sup>31-33</sup>

### 1.3- PROTEÍNAS TIROSINA QUINASE (PTK)

As proteínas tirosina quinase (PTKs) são um grupo de enzimas que catalizam a transferência do fosfato terminal (ou  $\gamma$ -fosfato) do ATP para o grupo OH fenólico de resíduos tirosina específicos.<sup>15,16,34</sup> Estas enzimas, particularmente aquelas associadas com os receptores transmembrânicos,<sup>35</sup> apresentam um papel fundamental no regulamento do crescimento celular. Portanto, a expressão acentuada da atividade da tirosina quinase do receptor EGF, normal ou mutagênica, nestes receptores pode resultar em perda do controle do crescimento celular e , então, levar a uma irregular proliferação, associada com a formação de tumores malignos.<sup>15,16</sup> Esta potencial transformação está relacionada à fosforilação da tirosina quinase do receptor EGF.

Foi descrito um mecanismo simplificado da atividade tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) (Esquema 4),<sup>34,36</sup> que sugere que certos grupos substratos podem interagir fortemente com a enzima durante a catálise. Esta teoria pode ser utilizada como base para a pesquisa de compostos que possam atuar como potentes inibidores da atividade tirosina quinase.

Diversos estudos demonstraram que existem correlações entre a atividade do receptor EGF e câncer de mama,<sup>6,37</sup> carcinoma dos testículos<sup>7</sup> e câncer de esôfago.<sup>8</sup> Por essas razões, inibidores da atividade tirosina quinase do receptor do EGF são potenciais agentes quimioterápicos para o tratamento de câncer.<sup>9</sup> Resultados preliminares demonstraram que algumas quinazolininas apresentam essas propriedades<sup>5</sup>. Este fato torna extremamente importante o estudo destas substâncias (quinazolininas), de compostos correlatos e também de várias outras classes estruturais.



**Esquema 4-** Mecanismo de transferência do fosfato terminal do ATP para o grupo OH fenólico do resíduo tirosina.<sup>34</sup>

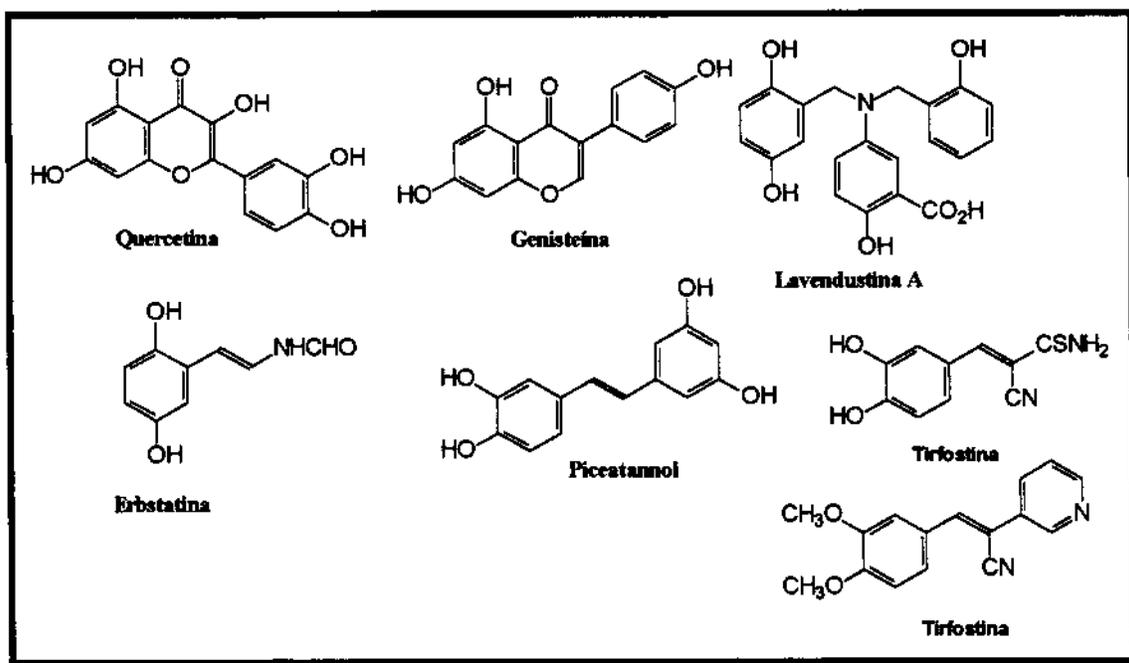
## 1.4- ESTRUTURAS DOS INIBIDORES DA ATIVIDADE TIROSINA QUINASE DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (EGF)

### 1.4.1- INIBIDORES NATURAIS E SINTÉTICOS

Várias classes de pequenas moléculas são apresentadas como potentes inibidores da atividade tirosina quinase do receptor EGF.<sup>16,34,35,38</sup> Tais compostos incluem os produtos naturais fenólicos quercetina,<sup>34,38</sup> genisteína,<sup>34,38</sup> lavendustina A,<sup>34,35,38</sup> erbstatina,<sup>16,34,35,38</sup> e piceatanol,<sup>34,35,38</sup> isolados de extratos fúngicos, juntamente com um número de compostos sintéticos conhecidos como tirfostinas<sup>35,38</sup> (v. figura 2, p. 13).

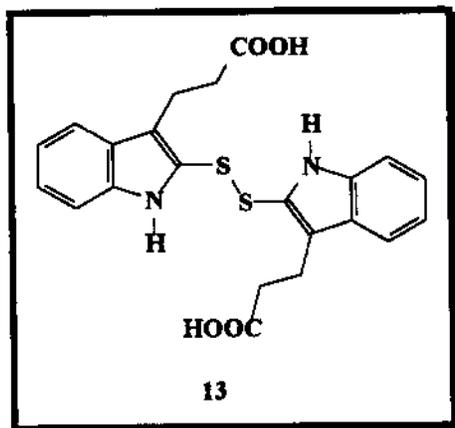
A quercetina possui ação inibidora para as proteínas tirosinas quinases, mas não inibe serina/treonina quinases.<sup>39</sup> A genisteína e a lavendustina A são estruturas apresentadas como inibidores competitivos com o sítio do ATP e não-competitivos com o substrato da proteína. Estruturas análogas da lavendustina A atuam como inibidores bissubstrato, ou seja, são competitivos com ambos ATP e substrato da proteína. A erbstatina também atua como bissubstrato.<sup>38</sup>

Os inibidores naturais servem como excelentes modelos para a síntese de estruturas com potencial atividade biológica.<sup>34,38</sup> Estes compostos sintéticos podem ser divididos, estruturalmente e mecanisticamente, em um número de diferentes classes (por exemplo, estirenos, flavonóides, quinonas, pirimidinas e etc.).<sup>34,38</sup> As estruturas de alguns inibidores da atividade tirosina quinase são apresentadas na Figura 2 abaixo:

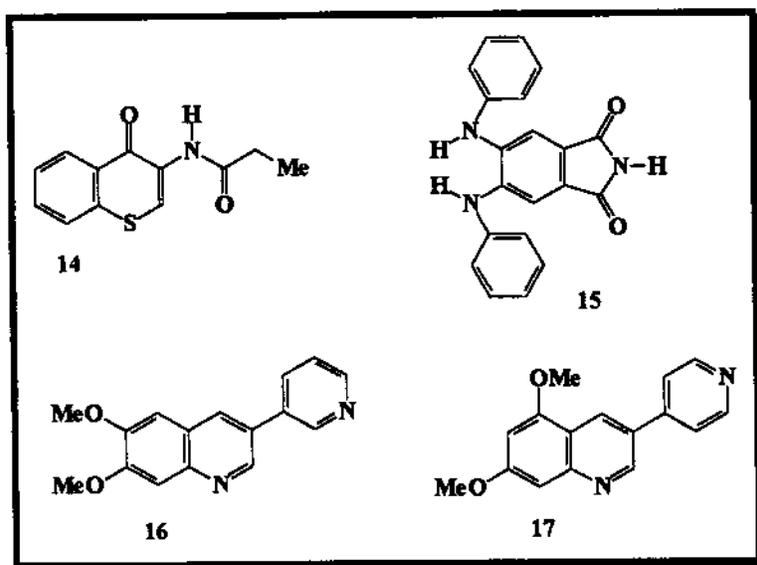


**Figura 2-** Farmacóforos inibidores da atividade tirosina quinase.

Uma série homóloga de ácidos 2,2'-ditiobis(1H-indol-3-alcanóicos) (13) foi sintetizada e foi verificado uma potencial atividade antitumor *in vitro* e *in vivo*.<sup>16,35,40-42</sup>

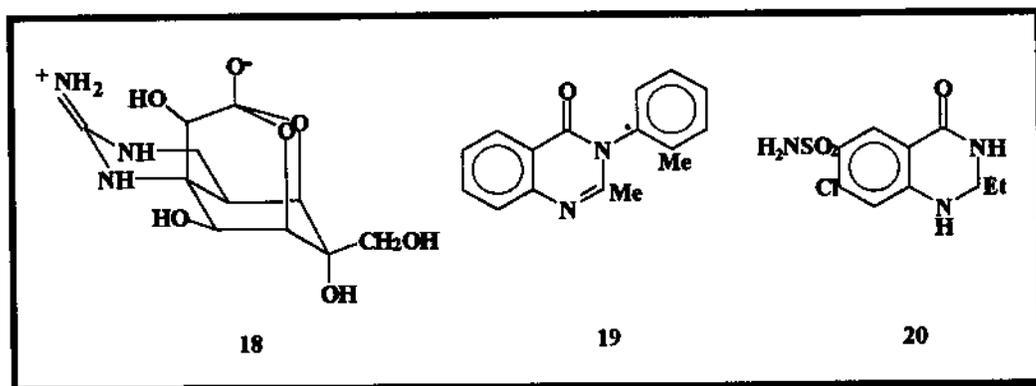


Várias outras classes de compostos, tais como as benzotiopiranonas (14) e dianilinoftalimidias (15) e piridilquinolinas dimetóxi-substituídas (16, 17), têm sido apresentadas como potenciais mediadores do crescimento celular e como agentes antitumorais.<sup>43</sup>

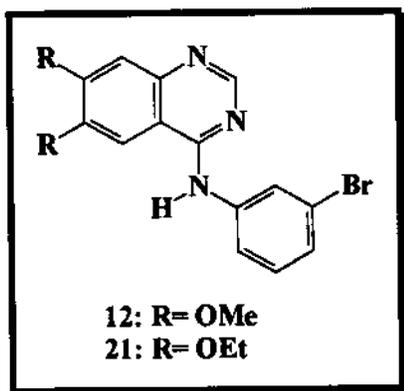


## 1.5- ATIVIDADE BIOLÓGICA DE QUINAZOLINAS

Um número limitado de alcalóides derivados da quinazolina, de ocorrência na natureza (vasicina, evodiamina, febrifugina, etc), são fisiologicamente ativos, porém com baixa atividade terapêutica. Derivados efetivamente ativos são a 2-iminoperidroquinazolina tetradotoxina (18), uma poderosa neurotoxina, a 3,4-diidro-2-metil-4-oxo-3-*o*-tolilquinazolina (19) utilizada como hipnótico e a 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetraidro-4-oxo-6-sulfamoilquinazolina (20) usada como diurético.<sup>44</sup>



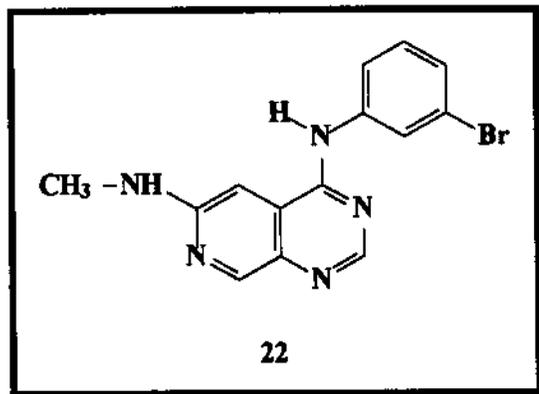
Recentemente, foi verificado que a 6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (12) tem ação inibidora (IC<sub>50</sub> de 0,025 nM), com elevada potência e alta especificidade, sobre a atividade tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF),<sup>5</sup> apresentando competitiva inibição em relação à adenosina trifosfato (ATP). Bridges e col.<sup>45</sup> em 1996, apresentaram o composto 6,7-dietóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (21, IC<sub>50</sub> de 0,006 nM) como sendo o mais potente inibidor da atividade da enzima isolada de células A431.



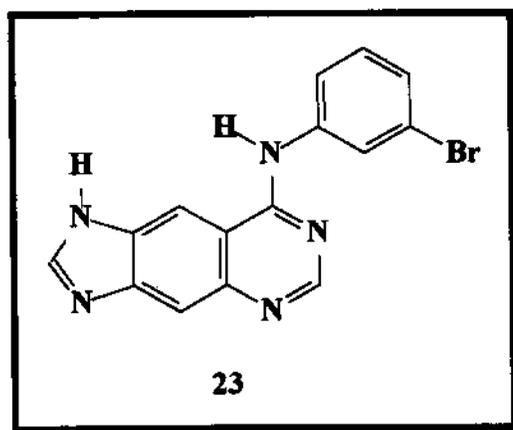
Tendo como meta a descoberta de compostos que apresentem maior potencial de inibição da atividade tirosina quinase do receptor EGF, encontramos recentes publicações<sup>15,46</sup> que descrevem a síntese e o estudo biológico de várias classes estruturais que possam competir com o ATP e inibir enzimas específicas.

Uma série de quinazolininas 4-substituídas e compostos correlatos tem sido estudados quanto ao potencial anticâncer. Rewcastle e col.<sup>43</sup> apresentaram resultados de relação estrutura-atividade (SAR) para o sistema quinazolinico básico, sendo a quinazolinina o cromóforo preferido, e o benzilamino e anilino, os substituintes da posição 4 do sistema bicíclico. Nas duas séries estudadas, benzilamino e anilino, os compostos com os substituintes benzilaminos apresentaram-se menos efetivos, no que se refere à atividade biológica, do que os correspondentes derivados 4-(N-3-bromofenil)amino.<sup>43</sup>

Recentes publicações<sup>15,46-50</sup> abordam compostos do tipo 4-(3-bromoanilino)pirido[d]pirimidinas, que também são apresentados como inibidores potentes e seletivos para a atividade tirosina quinase do receptor EGF *via* ligação competitiva com o sítio do ATP na enzima. A mais potente subclasse desta série de regioisômeros foi a das pirido[3,4-d]pirimidinas, em particular, o derivado 6-metilamino (**22**). Este composto apresentou um IC<sub>50</sub> de 0,008 nM para a inibição da fosforilação do substrato.



Na pesquisa por compostos específicos que possuem potencial interesse como drogas anticâncer, verificou-se que o núcleo quinazolina foi incluído em diferentes tipos de derivados tricíclicos lineares.<sup>15,51,52</sup> O composto mais potente e seletivo foi a 4-(N-3-bromoanilina)imidazo[4,5-g]quinazolina linear (23), que exibiu um IC<sub>50</sub> de 0,008 nM para a atividade da enzima do receptor EGF.



De acordo com os vários trabalhos da literatura,<sup>46</sup> a potência de inibição da enzima, 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 NH<sub>2</sub>) 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.

Procurou-se mostrar, neste capítulo, apenas alguns compostos que foram avaliados quanto à sua potencial e seletiva ação inibidora frente à atividade tirosina quinase do receptor EGF.

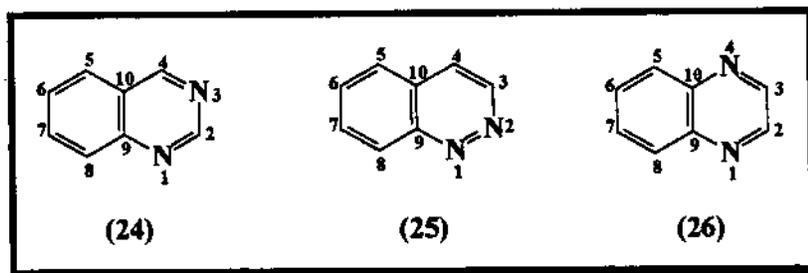
## **CAPÍTULO 2**

### **SÍNTESE DE QUINAZOLINAS**

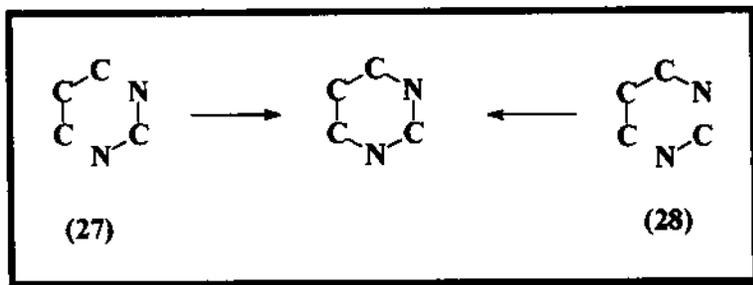
## 2- SÍNTESE DE QUINAZOLINAS

### 2.1- INTRODUÇÃO

A quinazolina (24) 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)<sup>53</sup> foi proposto devido a estes compostos serem isômeros<sup>44</sup> com as cinolinas (25) e quinoxalinas (26).



Na preparação de pirimidinas (1,3-diazinas),<sup>53</sup> os métodos mais importantes partem de reagentes do tipo 27, enquanto que no caso das quinazolinas, partem de reagentes do tipo 28 (Esquema 5).



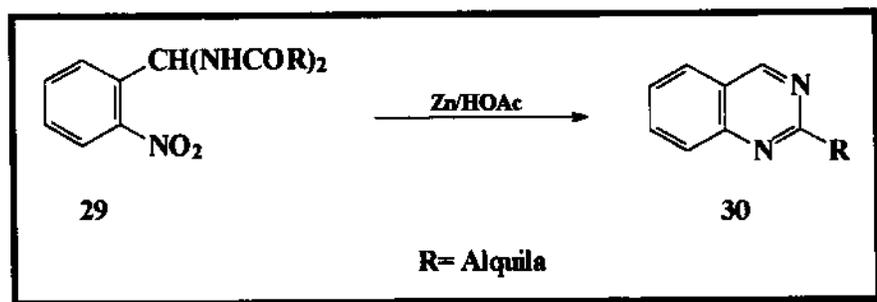
Esquema 5- Alternativas para a formação de anéis 1,3-diazínicos

## 2.2- SÍNTESE DE 4-ARILAMINOQUINAZOLINAS E SEUS PRE-CURSORES

A síntese de 4-arilaminoquinazolininas foi descrita pela primeira vez por Lange e Sheibley,<sup>54</sup> em 1931. Partia-se do ácido antranílico (**1a**), que era convertido na 4-quinazolona e esta na 4-cloroquinazolina, que ao reagir com a anilina fornecia o cloridrato de 4-*N*-fenilaminoquinazolinio. Este sal por tratamento com etóxido de sódio fornecia a 4-fenilaminoquinazolina esperada, porém impura e em rendimentos muito baixos.

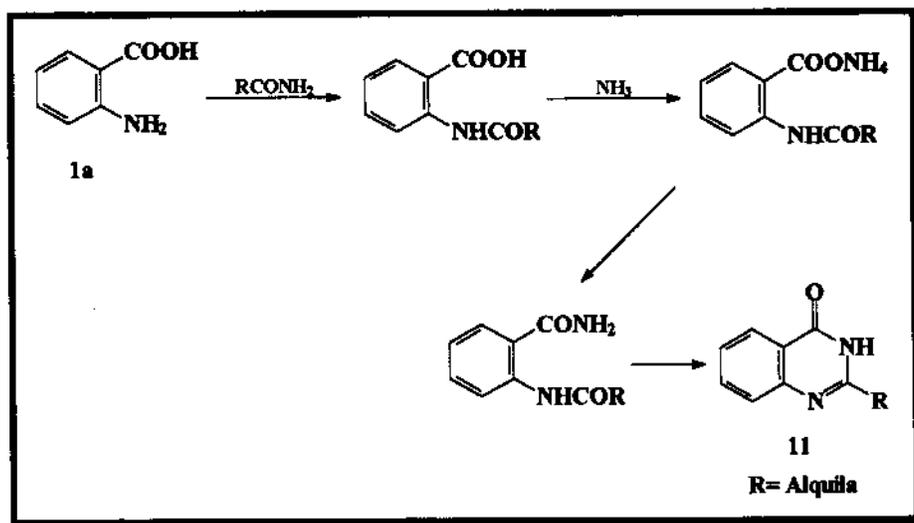
Posteriormente, Leonard e Curtin,<sup>55</sup> para evitar o uso da 4-cloroquinazolina como intermediário, reagiram a 4-quinazolona com pentassulfeto de fósforo em xileno, à ebulição, obtendo a 4-mercaptoquinazolina, a qual por tratamento com anilina fornecia a 4-*N*-fenilaminoquinazolina esperada, mas também em rendimentos muito baixos.

Mais recentemente, quinazolininas com substituintes no anel aromático ou na posição 2 (**30**) têm sido obtidas pelo método clássico de Reidel,<sup>44</sup> que consiste numa ciclização redutiva de derivados bis-formamídicos do *o*-nitrobenzaldeído (**29**) (Esquema 6). Este método tem o inconveniente de não permitir a obtenção de quinazolininas com substituintes na posição 4 do anel.<sup>56</sup>



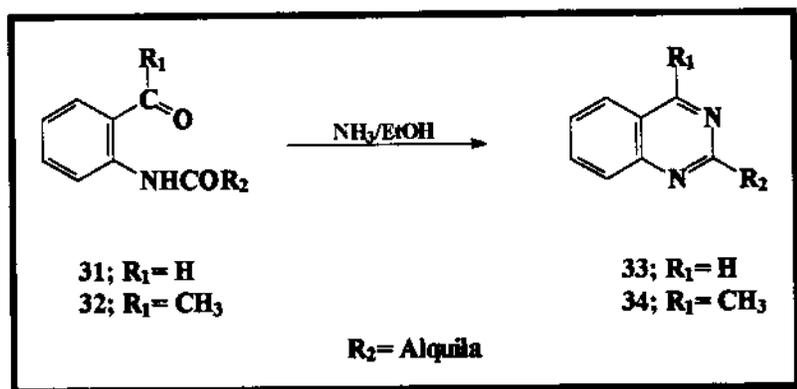
Esquema 6- Formação de quinazolininas pelo método de Reidel.

Uma revisão clássica<sup>53</sup> sobre a síntese de quinazolininas, revela que o substrato mais empregado tem sido o ácido antranílico (**1a**) ou alguns de seus derivados, que conduzem a 4-oxoquinazolininas (**11**) (Esquema 7).



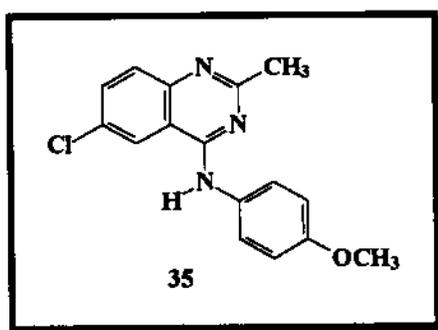
Esquema 7- Formação de 4-oxoquinazolininas a partir do ácido antranílico (**1a**).

Uma modificação importante introduzida por Bischler<sup>53</sup> foi a utilização de *o*-aminobenzaldeído (**31**) ou *o*-aminoacetofenona (**32**) como substratos que conduzem a quinazolininas não substituídas na posição 4 (**33**) ou a 4-metilquinazolininas (**34**), respectivamente (Esquema 8).



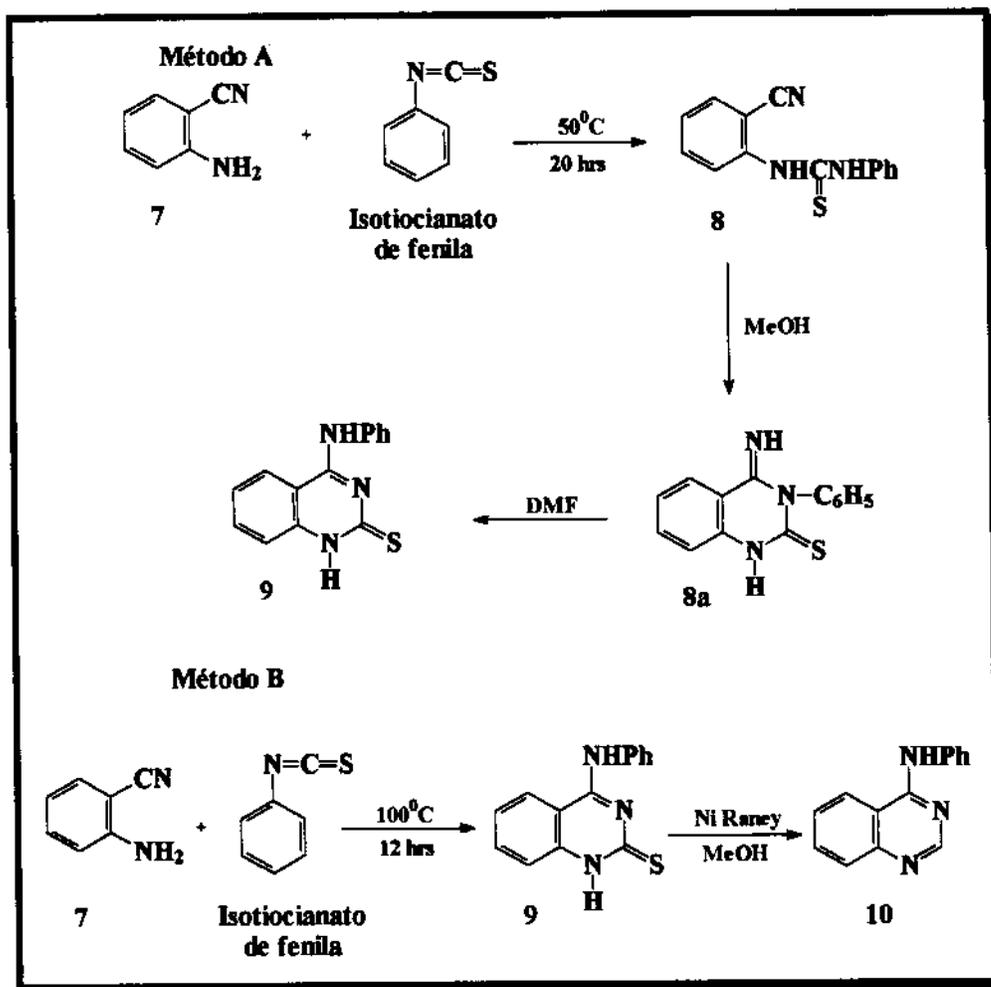
**Esquema 8-** Obtenção de quinazolinas (33 e 34) a partir de *o*-aminobenzaldeído (31) ou -acetofenona (32).

O método de Leonard e Curtin<sup>55</sup> foi empregado com sucesso por Tomisek e Christensen<sup>10</sup> (Esquema 1; v. p. 6) na síntese de certas 4-amilinoquinazolinas 2-substituídas, como por exemplo a 6-cloro-4-(*p*-metoxianilino) 2-metilquinazolina (35), mas ainda em baixos rendimentos.



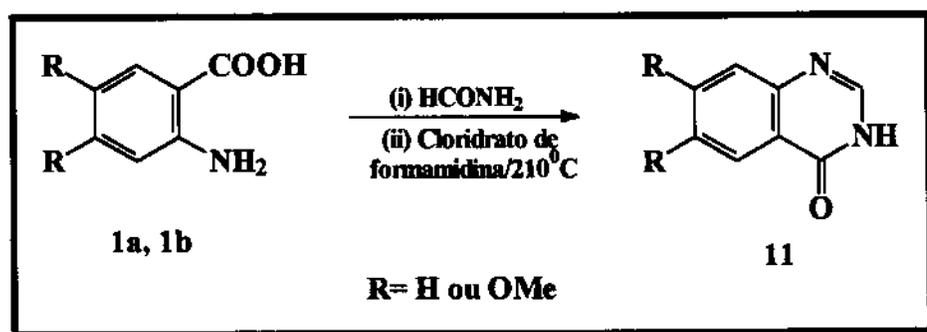
Em 1962, Taylor e col.<sup>57</sup> introduziram o uso de antranilonitrila (7), em substituição ao ácido antranílico (1a), com razoável sucesso (Esquema 9). Assim, tratando aquele substrato com isotiocianato de fenila obtinha-se *N*-fenil-*N'*-(*o*-cianofenil)tiouréia (8), que era convertida à 2-tio-3-*N*-fenil-4-imino-1,2,3,4-tetraidroquinazolina (8a) por aquecimento à ebulição em MeOH. E esta última era aquecida com DMF para levar à formação da 4-*N*-fenilamino-2-

tioquinazolina (9) (Método A). Alternativamente, o aquecimento da antranilonitrila (7) e isotiocianato de fenila por 12 hrs leva também ao composto 9 e a dessulfuração deste com níquel de Raney recém preparado, em metanol, fornecia o produto desejado (4-*N*-fenilaminoquinazolina, 10) (Método B) em bons rendimentos. Assim o rendimento global de ~50% excedia aos dos métodos anteriormente descritos. Entretanto, esse método não permitia a obtenção de 4-*aril*quinazolinas substituídas na posição 2.<sup>57</sup>



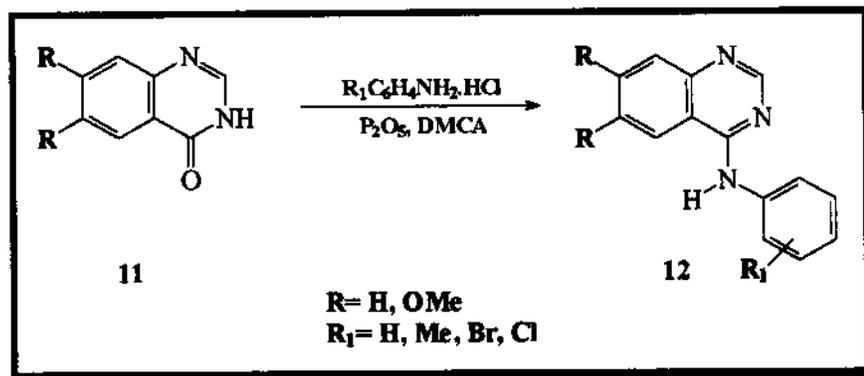
Esquema 9- Obtenção de 4-*aril*aminoquinazolinas a partir de antranilonitrila (7)

A síntese da quinazolinona (11), importante precursor na síntese de 4-*N*-arilaminoquinazolininas (12), foi descrita em 1895 por Niementowski,<sup>44</sup> que reagiu o ácido antranílico com formamida para levar a formação do produto. Mas, recentemente Bridges e col.<sup>45</sup> descreveram um método mais eficiente para a formação da quinazolinona. Este consiste na ciclização do ácido antranílico através da mistura com cloridrato de formamidina a 210<sup>0</sup>C (Esquema 10).



Esquema 10- Síntese de quinazolinonas (11).

Em 1986, Girgis, Møller e Pedersen<sup>11</sup> descreveram a síntese de 4-*N*-arilaminoquinazolininas (12) e o método consistia em aquecer a 4-(3H)-quinazolinona (11) em uma mistura preparada com pentóxido de fósforo, *N,N*-dimetilcicloexilamina (DMCA) e uma amina apropriada ou o cloridrato de amina correspondente (Esquema 11).



Esquema 11- Síntese de *N*-arilaminoquinazolininas (**12**).

Recentes trabalhos<sup>43,45</sup> mostram que as 4-(*N*-fenil)aminoquinazolininas podem também ser facilmente preparadas levando-se a refluxo a mistura da amina apropriada com 4-cloroquinazolinina em isopropanol. A 4-cloroquinazolinina<sup>58</sup> pode ser sintetizada através do tratamento da quinazolinona<sup>59-63</sup> com  $\text{SOCl}_2$  ou  $\text{POCl}_3$  com traços de *N,N*-dimetilformamida (DMF).

## **CAPÍTULO 3**

### **RMN EM 2D E DE NITROGÊNIO-15**

### 3.1- INTRODUÇÃO

Hoje, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) encontra aplicações tão variadas em tantas outras áreas de estudo, que passou a interessar não somente a Químicos e Físicos.<sup>64-70</sup> A técnica de RMN pode ser utilizada na identificação de misturas e na elucidação estrutural de substâncias, incluindo macromoléculas e biopolímeros, no estudo de dinâmica molecular, no estudo conformacional das estruturas, no estudo dos efeitos dos substituintes, na caracterização estrutural de sólidos e na obtenção de imagens internas de amostras.

O aperfeiçoamento significativo dos espectrômetros de RMN, particularmente na presente década, abriu caminho a uma variedade enorme de novas técnicas extremamente informativas. Pois, permitiu o desenvolvimento de novos experimentos e novas seqüências de pulsos, que tornam possível o estudo de amostras muito diluídas, de núcleos com abundância natural muito baixa e permite também a obtenção de espectros de alta resolução de amostras sólidas, numa base de rotina.<sup>64,66,68,69</sup>

Atualmente, a RMN é uma das melhores técnicas, senão a melhor, que propicia o estudo da estrutura de biopolímeros em solução (semelhante às condições biológicas), onde é possível observar as modificações estruturais. A informação estrutural é dinâmica e não estática, como é o caso da difração de raios X em cristais.<sup>68</sup>

Procuraremos abordar apenas as técnicas mais utilizadas na caracterização e identificação dos compostos sintetizados durante o nosso trabalho.

### 3.2- RMN EM DUAS DIMENSÕES (2D)

#### HETCOR (“HETeronuclear CORrelation”)<sup>64,71-77</sup>

O espectro HETCOR é um gráfico bidimensional, que mostra correlações heteronucleares a uma ligação ( $^1J_{C-H}$ ) de todos os carbonos protonados. Os deslocamentos químicos de carbono são apresentados ao longo do eixo  $F_2$  e os de próton ao longo do eixo  $F_1$ . Uma linha horizontal, a partir do sinal do  $^1H$ , intercepta a linha vertical do sinal do  $^{13}C$ , mostrando a correlação  $^{13}C$ - $^1H$ .

Na realização dos experimentos em 2D, os tempos de medida entre os pulsos (“delay”) são importantes, principalmente quando é necessário remover determinadas interações, tais como, acoplamentos spin homonucleares ( $^1J_{H-H}$ ) de  $F_1$  e acoplamentos spin heteronucleares das duas dimensões ( $F_1$  e  $F_2$ ). Todas estas informações estão embutidas em uma seqüência de pulsos. Os tempos de medida são calculados de acordo com o valor médio de  $^1J_{C-H}$  (145 Hz). Um exemplo ilustrativo é apresentado na Figura 3.

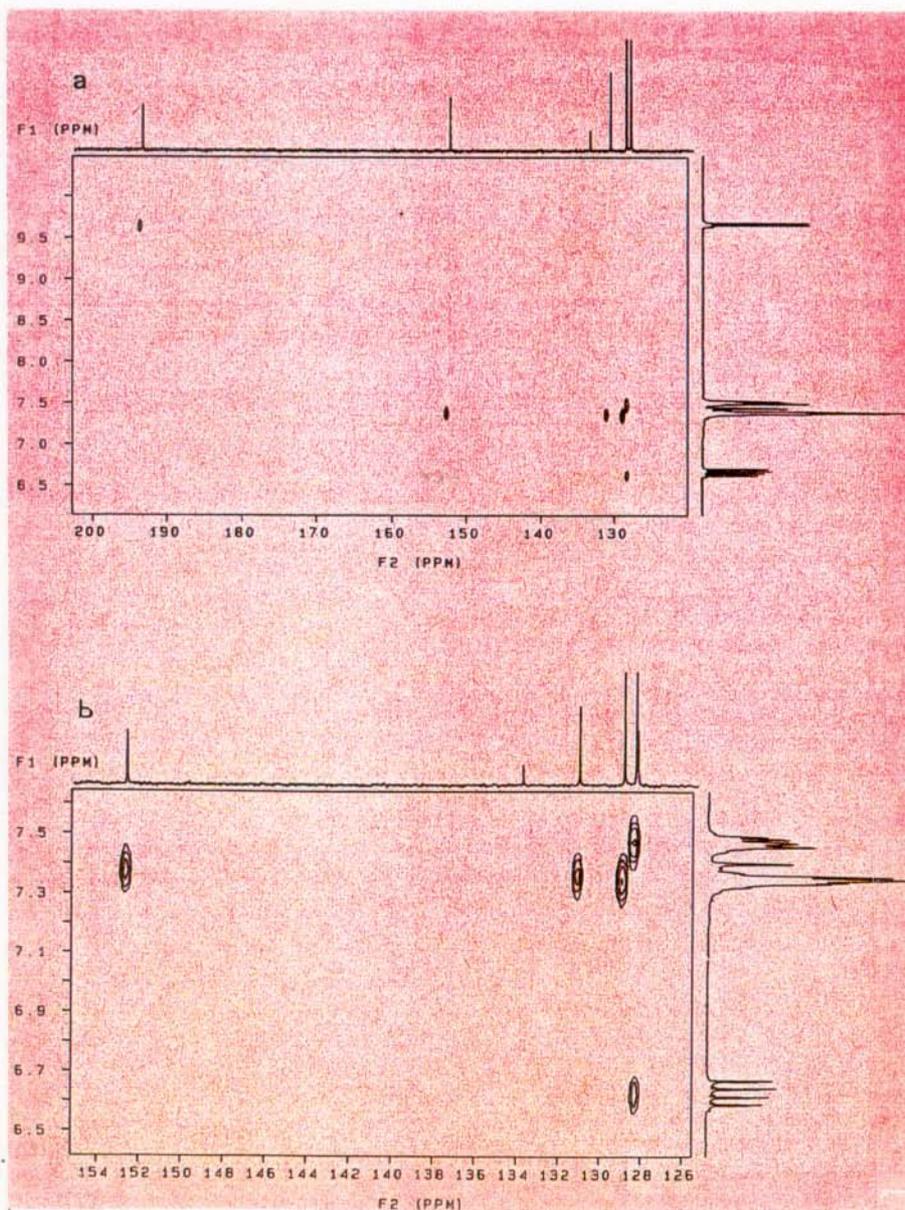
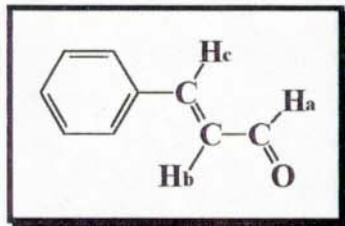


Figura 3- a) Espectro<sup>76</sup> HETCOR (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub>) do *trans*-cinamaldeído. b) Expansão da região de 126-154ppm.

## COLOC (COrrrelation spectroscopy via LOng range COupling)<sup>64,78</sup>

É um experimento de correlação de deslocamento químico heteronuclear ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ), usando pequenas constantes de acoplamento, tais como as de carbono-próton a longa distância.

Esta técnica permite a observação de correlações para pares de spin  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  acoplados através de duas ( $^2J_{\text{C-H}}$ ) ou três ligações ( $^3J_{\text{C-H}}$ ), com a supressão das correlações a uma ligação. Para isto, deve-se ajustar “delays” apropriados ( $d_2 = 50$  ms;  $d_3 = 33$  ms)<sup>64</sup> que são calculados a partir de um  $^1J_{\text{C-H}}$  de aproximadamente 10 Hz. Todas estas informações estão contidas na seqüência de pulsos.

Este mapa de contorno é muito utilizado na correta atribuição dos carbonos quaternários. Um exemplo simples e ilustrativo é apresentado na Figura 4.

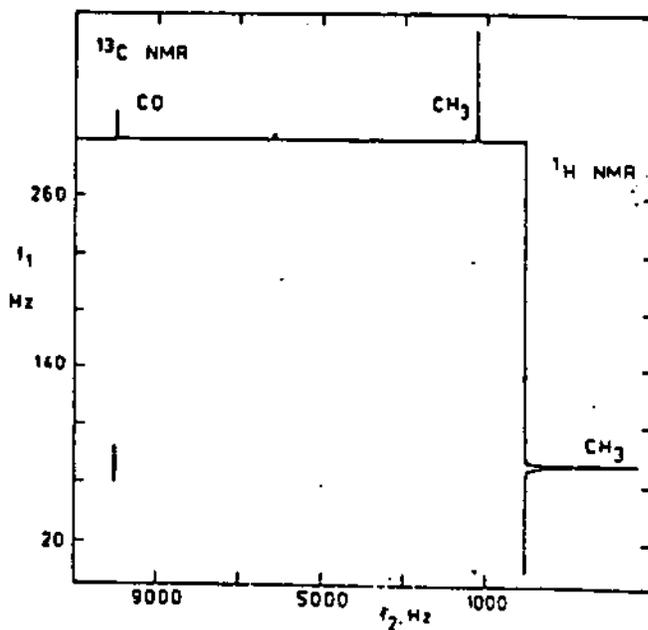


Figura 4- Espectro<sup>79</sup> COLOC da acetona em benzeno deuterado.

## COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ (CORrelation SpectroscopY)<sup>64,66,68</sup>

A seqüência de pulso do COSY gera espectros de RMN em 2D de correlação em sistemas de spin homonucleares que contêm as frequências de Larmor do mesmo núcleo (por exemplo de prótons) nos dois eixos de frequência  $F_1$  e  $F_2$ .<sup>64,66,68</sup>

O espectro 2D apresenta sinais na diagonal ( $F_1=F_2$ ). Os sinais cruzados aparecem somente se o acoplamento está presente ( $J_{AX} \neq 0$ ). Então, o espectro COSY apresenta, além dos sinais diagonais, sinais fora da diagonal (sinais cruzados) com coordenadas  $(\delta_A, \delta_X)$  e  $(\delta_X, \delta_A)$ , os quais indicam a existência de acoplamento escalar entre A e X.<sup>64,68</sup> Um exemplo ilustrativo é apresentado na Figura 5.

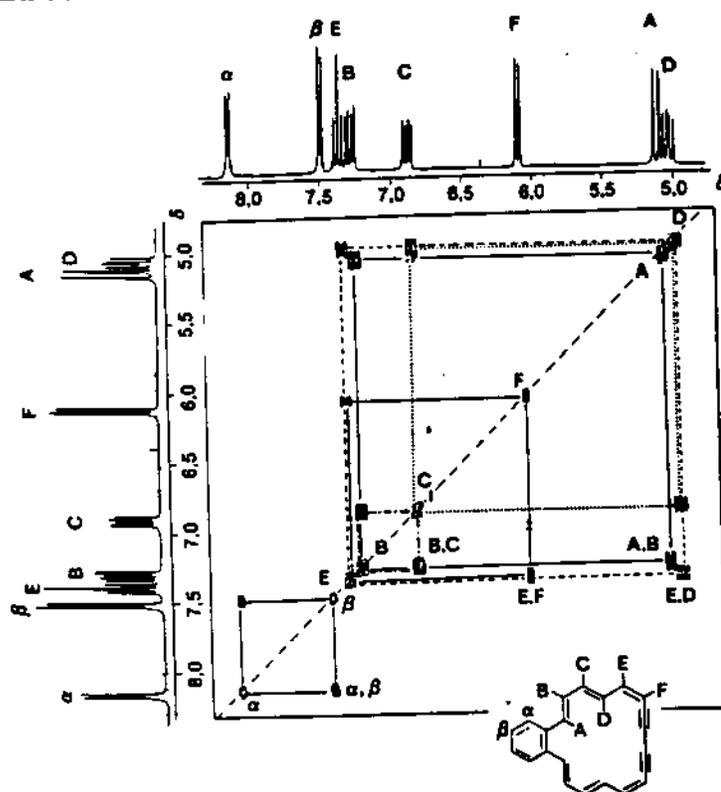


Figura 5- Espectro<sup>70</sup> COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para 9,11-bisdeidrobenzo[18]anuleno.

### 3.3- RMN DE NITROGÊNIO-15

O nitrogênio é um elemento com dois isótopos magneticamente ativos:  $^{14}\text{N}$  e  $^{15}\text{N}$ . Estudos realizados com a RMN de  $^{14}\text{N}$  e  $^{15}\text{N}$  se encontram também em várias revisões<sup>80-82</sup>. O nitrogênio-14 apresenta uma abundância natural de 99,63% com uma receptividade de 5,69, mas com spin 1 e portanto é um núcleo também quadrupolar ( $Q= 0,017 \times 10^{-28} \text{ m}^2$ ). Assim, embora a faixa de deslocamentos químicos seja bem ampla ( $\sim 1000\text{ppm}$ ), para uma dada classe de compostos a variação é de apenas cerca de 50ppm. Essa faixa comparada com a largura dos sinais (15 a 140ppm a 2,35T) torna a RMN de  $^{14}\text{N}$  de difícil utilização. Já o isótopo de  $^{15}\text{N}$  tem a vantagem de possuir spin  $\frac{1}{2}$ , mas uma abundância de apenas 0,36% e, portanto, uma baixa receptividade. Tanto o  $^{14}\text{N}$  como o  $^{15}\text{N}$  apresentam baixas frequências de Larmor: 7,225 e 10,135MHz a 2,35T, e pequenas razões magnetogíricas em relação ao Hidrogênio-1 ( $\gamma_{\text{N}}/\gamma_{\text{H}}$ ) de 0,072 e -0,101, respectivamente. Em função dessas características a RMN de  $^{14}\text{N}$  tem sido mais usada na determinação de deslocamentos químicos enquanto que a de  $^{15}\text{N}$  (linhas bem estreitas) na determinação de constantes de acoplamento. Uma característica excepcional da RMN desses dois núcleos é que o nitrogênio não apresenta efeito isotópico significativo, ou seja, tanto os deslocamentos químicos como as constantes de acoplamento são idênticas para os dois núcleos. Além disso, no caso do  $^{15}\text{N}$  o enriquecimento isotópico é economicamente acessível quando se pode usar o íon nitrito ou o cloreto de amônio marcados.

Diversas classes de heterocíclicos contendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio no anel já foram estudados, observando-se inclusive efeitos de aditividade<sup>83</sup> como no caso de Carbono-13.

## **PARTE II**

### **CAPÍTULO 4**

#### **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

## 4- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

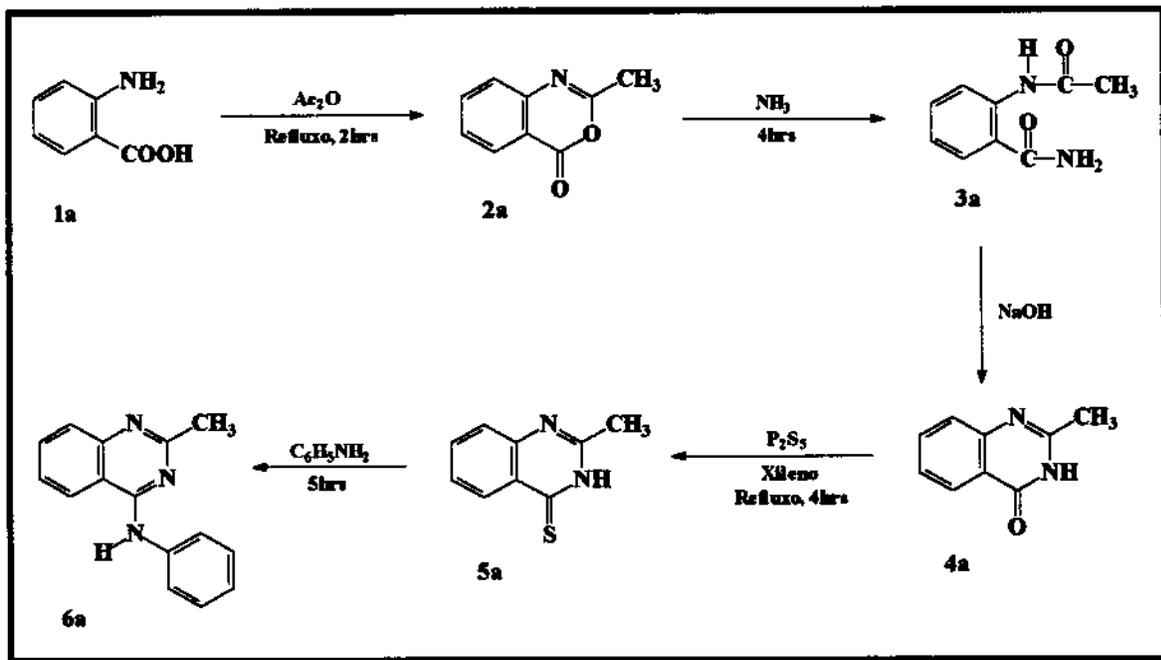
### 4.1- SÍNTESE DOS COMPOSTOS

As rotas sintéticas exploradas para a preparação de todos os compostos estão ilustradas nos Esquemas 12-19 (v. pp. 36, 39-43, 46 e 48).

Os compostos propostos em nosso objetivo foram obtidos, ou seja, as quinazolininas 4- e 2-substituídas e seus intermediários sintéticos. Vale ressaltar que quando a etapa proposta não conduziu ao composto desejado, buscou-se uma reação alternativa para a obtenção do mesmo. É o caso da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**), da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**); discutidos mais adiante.

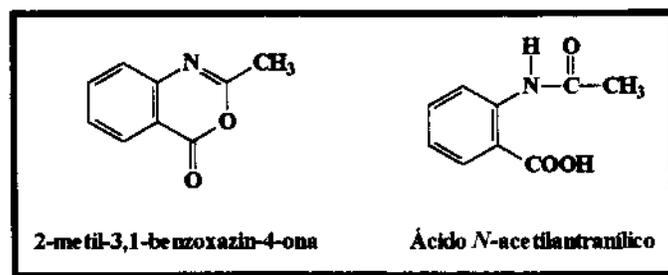
#### 4.1.1- SEQÜÊNCIA SINTÉTICA 1

Uma das maneiras propostas para a obtenção da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**) e seus intermediários (**2a**, **3a** **4a** e **5a**) foi baseada na seqüência de síntese de Tomisek e Christensen<sup>10</sup> que é apresentada no Esquema 12.



Esquema 12- Síntese do composto 6a pelo método de Tomisek e Christensen.<sup>10</sup>

A primeira etapa envolveu a preparação da 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (2a) utilizando-se uma mistura de ácido antranílico e anidrido acético e aquecimento a refluxo (Exp. 5.5.1 ; Método A, B e C; v. p. 89). Esta reação envolve uma acetilação seguida de ciclização. Um dos problemas encontrados nesta reação foi com relação ao baixo rendimento que pode ser atribuído à dificuldade de cristalização do intermediário, pois o mesmo voltava a se solubilizar à temperatura ambiente. Uma análise dos espectros de RMN desse composto nos mostrou que havia uma mistura da 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (composto cíclico e de interesse) e do ácido *N*-acetilantranílico (composto acíclico).



Numa tentativa de purificação dessa mistura, submeteu-se uma pequena quantidade da mesma à sublimação, obtendo-se um sólido branco a 80°C, sob vácuo de 4 mmHg, mas mesmo assim, obteve-se a mistura de compostos (Método A, v. Exp. 5.5.1; p. 89).

O fato deste composto apresentar-se como uma mistura não influenciou no prosseguimento da rota sintética, ou seja, na síntese dos outros compostos intermediários. Mas havia um interesse espectroscópico, em particular, em relação a 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (2a), porque não encontramos na literatura<sup>84-86</sup> dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para comparação com os nossos dados. Com os valores de deslocamentos químicos da literatura para o ácido *N*-acetilantranílico (composto aberto) pode-se diferenciar no espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura, os sinais referentes a cada composto.

Com relação ao Método B, após terminado o refluxo, o excesso de anidrido acético foi devidamente evaporado e o resíduo foi destilado (ponto de ebulição 125-135°C) a fim de se obter o composto desejado como um sólido branco. O baixo rendimento obtido pode ser atribuído à dificuldade de se coletar o destilado.

Um espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi feito no aparelho RMN Bruker AW 80 (80 MHz), através do qual pode-se confirmar a estrutura da 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona, aparentemente pura. Quando a mesma amostra foi submetida, no mesmo dia, à análise no aparelho de RMN de 300MHz, foi observado a presença de sinais de <sup>1</sup>H referentes à mistura do composto cíclico e acíclico. Assim pode-se acreditar que a benzoxazin-4-ona de interesse é instável e sensível à presença de água e/ou do solvente espectroscópico.

No Método C, repetiu-se o procedimento do Método B até a remoção do anidrido acético em rota-evaporador. Após o resfriamento do

produto resultante, filtrou-se o mesmo e secou-se sob vácuo, obtendo novamente a mistura de produtos, mas em melhor rendimento.

Na verdade, constatou-se que esta benzoxazinona é bastante instável e sensível à presença de água, através da ruptura do anel heterocíclico, transformando-se no ácido *N*-acetilantranílico. Foi estudada a possibilidade de se fazer a reação em “câmara seca”, mas após o estudo dos parâmetros da reação, conclui-se que não se obteria êxito na realização da mesma, pois há a formação de água juntamente com o produto desejado. Experimentos com benzeno seco sobre sódio e refrigerante Dean-Stark também não forneceu resultados satisfatórios.

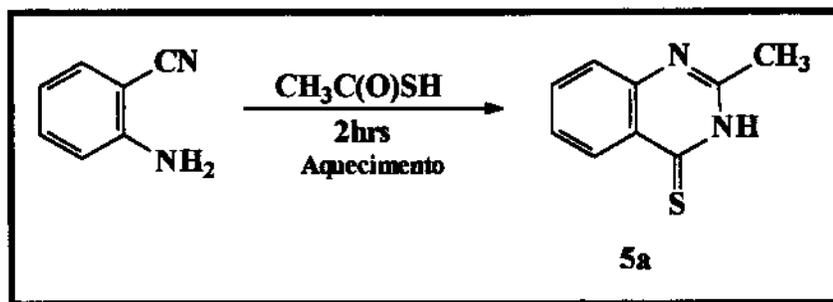
A síntese da *N*-acetilantranilamida (**3a**) não apresentou maiores problemas, sendo que o produto desejado pode ser obtido puro através de recristalização com etanol. O fato do produto de partida ser uma mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (**2a**) e ácido *N*-acetilantranílico não interferiu na reação uma vez que ambos os produtos reagem com amônia para formar a *N*-acetilantranilamida (**3a**).

A terceira etapa, levou à formação da 2-metil-4-quinazolinona (**4a**), em um rendimento apenas razoável. Durante a reação ocorre a ruptura do anel heterocíclico levando à formação da *N*-acetilantranilamida, mas o tratamento com NaOH proporciona a ciclização deste produto, transformando-o na quinazolinona desejada.

A próxima etapa da síntese envolvendo a preparação da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**) a partir da 2-metil-4-quinazolinona (**4a**) por tratamento com P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (Exp. 5.5.4; Método A; v. p. 93) apresentou problemas pois não levou ao produto desejado. Ao final da reação recuperou-se apenas o reagente de partida, verificado através de uma análise dos espectros de RMN.

Como é de interesse espectroscópico a obtenção de todos os intermediários de síntese, buscou-se na literatura<sup>87</sup> uma reação alternativa para a

síntese da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**). Esta propõe a utilização da antranilonitrila e ácido tiolacético sob aquecimento (Esquema 13). Esta reação levou ao composto desejado, embora em rendimento apenas razoável (~40%).

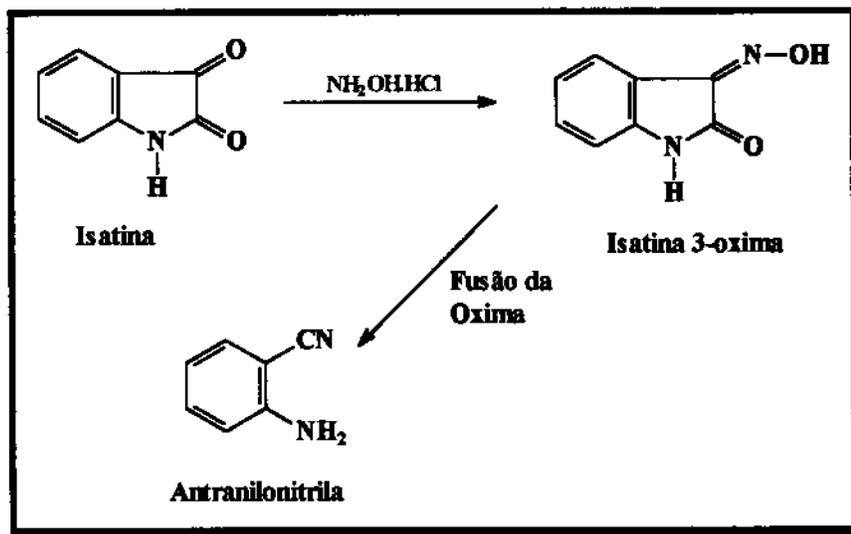


Esquema 13- Reação alternativa para a obtenção da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**)

Para iniciarmos a reação proposta no Esquema 13, foi necessário primeiramente sintetizar a antranilonitrila (reagente de partida). A mesma foi sintetizada a partir da isatina 3-oxima, que por sua vez foi preparada a partir da isatina (Carlo Erba) e do cloridrato de hidroxilamina (Esquema 14). O ótimo rendimento obtido de 97,3% e a facilidade encontrada na execução da reação, torna este método um meio conveniente de se obter rapidamente o precursor da antranilonitrila. Apenas um inconveniente foi observado na recristalização do produto que rende somente 28% do produto puro. Pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  pode-se concluir que não houve melhoria significativa no estado de pureza da isatina 3-oxima, assim sendo, para o prosseguimento da reação subsequente optou-se por não recristalizar o composto.

A antranilonitrila foi sintetizada a partir da fusão da oxima, em Kugelrohr, devido à praticidade deste aparelho. O rendimento de 82,3% mostrou que a reação foi satisfatória. O único inconveniente em se usar o Kugelrohr é que

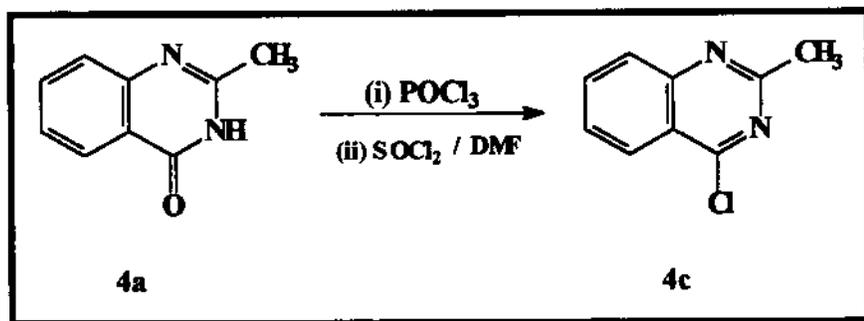
se deve trabalhar com pequenas quantidades de material de partida. Com a obtenção da antranilonitrila pode-se sintetizar a 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**).



Esquema 14- Síntese da isatina 3-oxima e da antranilonitrila

Com a obtenção da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**), procurou-se manter a seqüência de reações apresentada no Esquema 12, partindo-se para a última etapa da rota, que consiste na síntese da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**) através da reação da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**) com anilina. A análise dos espectros de RMN mostrou que a reação não ocorreu, pois os sinais dos espectros eram referentes aos dos reagentes de partida. Talvez, o fracasso desta reação se deva ao fato da anilina não ser um bom nucleófilo para o grupamento tiono. Para ocorrer tal reação, é necessário que o nucleófilo seja reativo o suficiente com o sítio de adição. Como não foi obtido sucesso com a preparação da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**) a partir do tratamento da 2-metil-4-quinazolinona (**4a**) com  $\text{P}_2\text{S}_5$ , procurou-se outros caminhos alternativos para a obtenção do composto chave.

Tentou-se preparar a 2-metil-4-cloroquinazolina (**4c**) aquecendo-se a 2-metil-4-quinazolinona em  $\text{POCl}_3$  até a temperatura de refluxo, adaptando-se o método descrito na literatura (Esquema 15).<sup>63</sup>



Esquema 15- Síntese da 2-metil-4-cloroquinazolina (**4c**)

Esta síntese foi conduzida com o objetivo de se obter um composto alternativo para a reação com anilina e assim levar à formação da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**) e também devido ao fato do átomo de cloro ser melhor grupo de saída quando comparado com enxofre.

Verificou-se, após a análise dos espectros de RMN, que na verdade obteve-se somente o produto de partida. Não foi obtido sucesso também na tentativa de se sintetizar a 2-metil-4-cloroquinazolina (**4c**) utilizando-se  $\text{SOCl}_2/\text{DMF}$ .

A síntese da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**) foi realizada através da seqüência sintética alternativa apresentada no Esquema 16. O método consistiu em aquecer a 2-metil-4-quinazolinona (**4a**) em uma mistura preparada com  $\text{P}_2\text{O}_5$ , *N,N*-dimetilcicloexilamina (DMCA) e o cloridrato da amina correspondente (no caso, o sal da anilina). O sólido foi recristalizado em água e obteve-se apenas 23% de rendimento. Devido a pequena quantidade de DMCA

(Aldrich) disponível e as dificuldades encontradas em sua importação, não houve a possibilidade de se otimizar o rendimento desta reação.



Esquema 16- Síntese do composto 6a pelo método de Girgis e col.<sup>11</sup>

#### 4.1.2- SEQÜÊNCIA SINTÉTICA 2

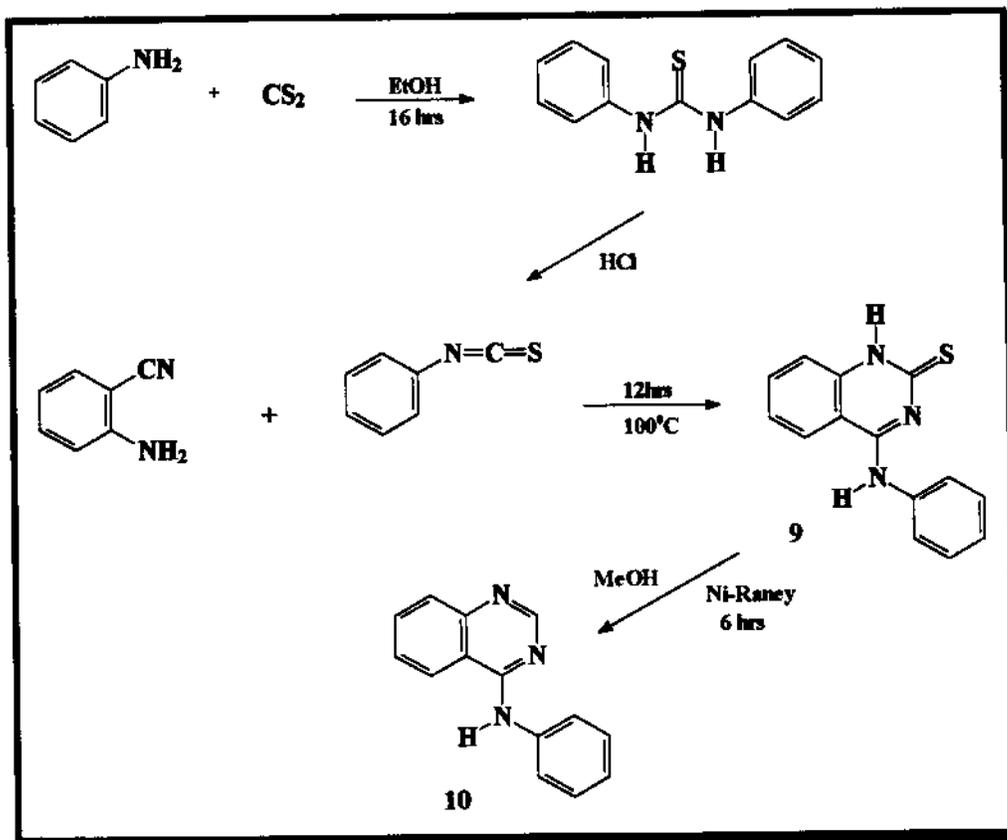
Para a obtenção da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9) e da 4(*N*-fenil)aminoquinazolina (10) foi necessário sintetizar a tiocarbanilida para ser usada como reagente na síntese do isotiocianato de fenila (reagente de partida). A síntese dos compostos 9 e 10 foi baseada no método de Taylor e col.<sup>57</sup> conforme ilustrado no Esquema 17.

A tiocarbanilida foi preparada aquecendo-se uma mistura de anilina e dissulfeto de carbono em etanol. Como trabalhamos com dissulfeto de carbono, que é um composto inflamável, foi necessário um acompanhamento rigoroso da reação.

O reagente isotiocianato de fenila foi obtido através da hidrólise ácida da tiocarbanilida e sua purificação envolveu extrações sucessivas com éter super seco e duas destilações.

O composto 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9) foi obtido partindo-se da antranilonitrila e isotiocianato de fenila e aquecimento da mistura por 12 horas a 100°C, sendo necessário um monitoramento rigoroso dessas

condições. Em consequência de uma reação exotérmica vigorosa, a mistura, parcialmente sólida, tornou-se nos primeiros minutos de reação, em uma solução muito viscosa laranja-avermelhada, mas até o final do período de 12 horas o sólido ficou com uma tonalidade amarela-clara. Foi necessário se fazer sucessivas lavagens do composto com éter super seco para remoção dos reagentes de partida. Mesmo assim obteve-se um bom rendimento de 77,8%.



Esquema 17- Síntese dos compostos 9 e 10 pelo método de Taylor e col.<sup>57</sup>

A última etapa, envolvendo a reação da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9) com níquel de Raney em metanol, levou à formação da 4-(*N*-fenil)amino-quinazolina (10), em ótimo rendimento (90,2%). Esta reação foi necessária para se fazer a dessulfurização do composto 9. O níquel de Raney reduziu diretamente a dupla ligação carbono-enxofre e não influenciou no sistema

aromático como um todo. O metanol foi necessário para ativar o níquel de Raney, pois este deve ser mantido em meio aquoso. Ao manuseá-lo foi necessário trabalhar em atmosfera inerte, em virtude de sua reatividade com o oxigênio (pirofórico). O composto 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**) foi recristalizado em metanol.

Não houve maiores problemas na conclusão das sínteses dos compostos referentes ao Esquema 17.

#### 4.1.3- SEQÜÊNCIA SINTÉTICA 3

Procurou-se primeiramente sintetizar a 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona (**2b**), a 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranilamida (**3b**), a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**) e a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**), para então, sintetizar os compostos alvo 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)amino-quinazolina (**6b**) e a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)amino-quinazolina (**6c**) através do Esquema 18.

A primeira etapa envolveu a preparação da 2-metil-6,7-dimetóxi-benzoxazin-4-ona (**2b**) utilizando-se uma mistura de ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico e anidrido acético e aquecimento até a temperatura de refluxo por 4 horas, conforme descrito na Parte Experimental (v. p. 100).

O fato deste composto apresentar-se como uma mistura de ácido 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranílico (composto acíclico e em maior quantidade na mistura) e 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona (composto cíclico e de interesse) não interferiu na seqüência da rota sintética, ou seja, na síntese dos outros intermediários. Mas havia um interesse espectroscópico, em particular, em relação a 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona, porque neste caso também não encontramos dados disponíveis na literatura.

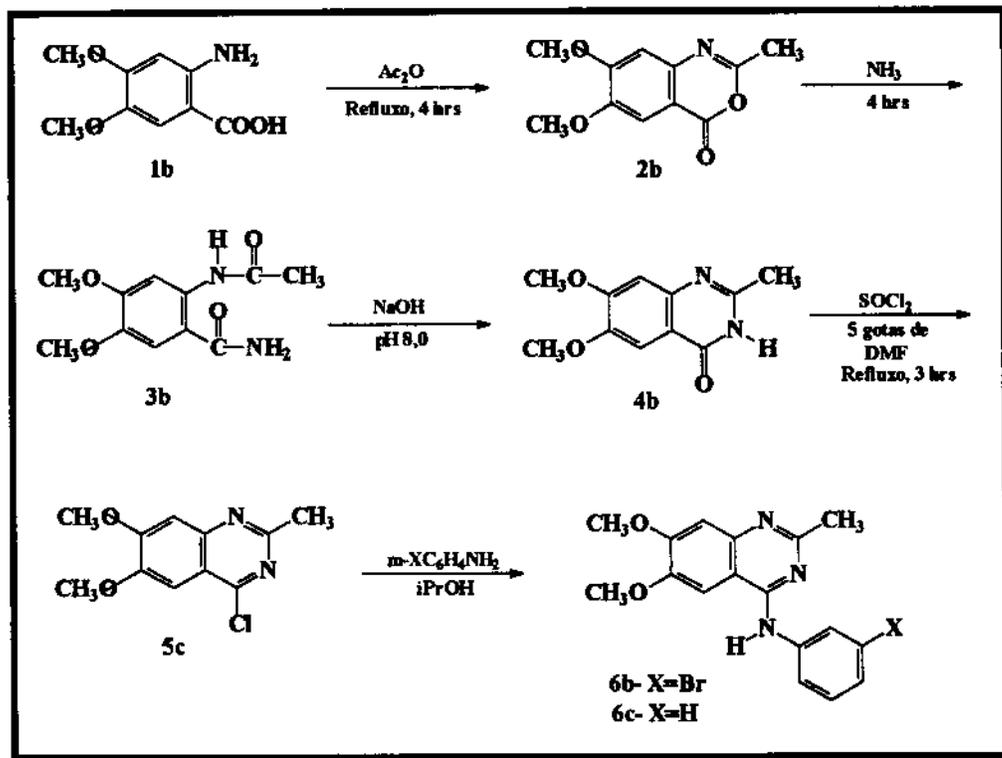
Durante o refluxo foi necessário controlar rigorosamente a temperatura da reação pois acima de 130<sup>0</sup>C o reagente de partida se decompõe.

Além deste composto apresentar-se como uma mistura de produtos, o mesmo também apresentou-se muito impregnado com anidrido acético. Assim, o espectro de RMN apresentou muitas impurezas. Também houve dificuldade na sua solubilização em DMSO-d<sub>6</sub>. O composto cíclico é muito sensível à presença de água e, desta forma, não foi possível se fazer uma boa recristalização porque isto acarretaria na formação de ácido 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranílico (composto acíclico).

A síntese da 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranilamida (**3b**) não apresentou maiores problemas. Aqueceu-se por 4 horas uma suspensão consistindo de ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico e anidrido acético e, em seguida, evaporou-se o anidrido acético. O fato do resíduo ser uma mistura do ácido 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranílico (composto acíclico) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona (composto cíclico) não interferiu na reação uma vez que ambos os produtos reagem com amônia concentrada (reação exotérmica violenta) para formar o composto **3b** desejado (v. Exp. 5.7.2, p. 101). Mesmo depois de se fazer várias recristalizações, os espectros de RMN apresentaram, além dos sinais do composto, sinais de impurezas.

Na terceira etapa, repetiu-se o procedimento acima até a remoção do anidrido acético. A reação da mistura de compostos com amônia concentrada (reação exotérmica violenta) seguida de tratamento com solução aquosa de NaOH 10% a frio e depois a quente, e posterior ajuste do pH para 8, levou à formação da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**), em um excelente rendimento (99,1%). Durante a reação ocorre a ruptura do anel heterocíclico levando à formação da 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranilamida (**3b**), mas o tratamento com NaOH proporciona a ciclização deste produto, transformando-o

na quinazolinona desejada. O sólido foi recristalizado em solução aquosa de etanol 50 %. Os espectros de RMN mostraram que a recristalização foi eficiente.



**Esquema 18-** Síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolinona (**6b**) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolinona (**6c**).<sup>10,45</sup>

A seqüência de sínteses apresentada no Esquema 18 foi baseada no método descrito por Tomisek e Christensen<sup>10</sup> até a síntese da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**). Pois com base no fracasso nas tentativas de se obter a 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolinona (**6a**) a partir da 2-metil-4-tionoquinazolinona (**5a**) (Esquema 12; v. p. 36), julgamos que seria inviável tentar sintetizar os compostos **6b** e **6c** a partir de **5b** (v. Objetivos, Esquema 1).

Na quarta etapa da seqüência de sínteses, tentou-se preparar a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolinona (**5c**) utilizando-se uma suspensão de  $\text{POCl}_3$  e 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**) e aquecendo-se até a

temperatura de refluxo, adaptando-se o método descrito na literatura.<sup>63,88</sup> Neste caso não se conseguiu o composto desejado. Assim, testou-se novamente o reagente  $\text{SOCl}_2$  e desta vez chegou-se ao produto desejado em ótimo rendimento (90,6%).

Estas sínteses foram conduzidas com o objetivo de se obter um composto alternativo para reagir com a 3-bromoanilina e anilina e levar a formação dos compostos **6b** e **6c** (Esquema 18).

A última etapa envolveu a preparação da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**) a partir do composto **5c** e da 3-bromoanilina e anilina, respectivamente (Exp. 5.7.5 e 5.7.6).

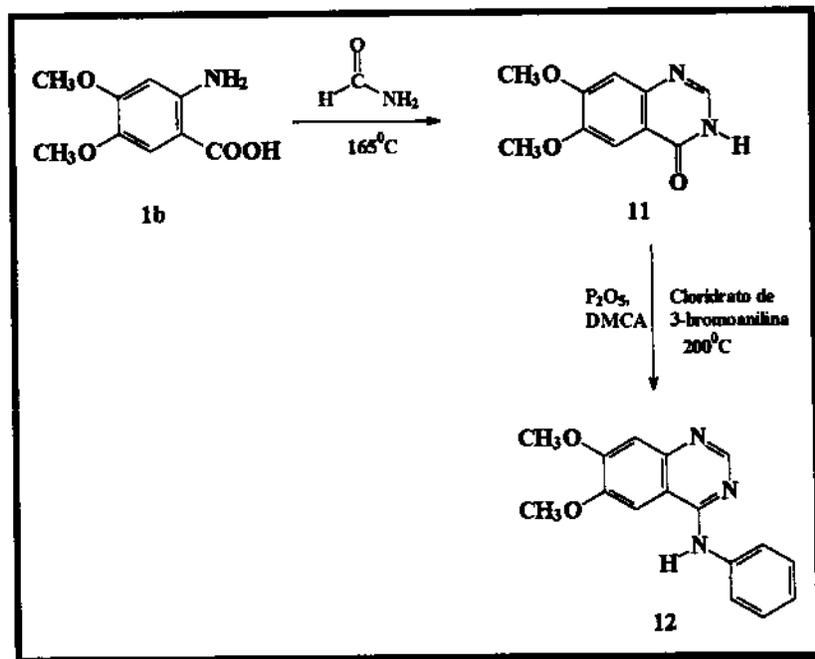
À medida que algumas condições de reação foram sendo otimizadas, tais como controle da temperatura de refluxo ( $90^\circ\text{C}$ ), pureza dos reagentes de partida e tempo de reação (de 1 h para 3 hrs), houve melhoria no rendimento (79,4% e 48,4%, respectivamente), chegando-se até a 79% no caso do composto **6b** e até 48% no caso de **6c**.

O composto **6b** foi recristalizado várias vezes em etanol, mas ainda assim apresentou traços de 3-bromoanilina. Assim optou-se pela purificação em placa preparativa. Embora haja uma boa perda de produto, a purificação se mostrou muito eficiente. O mesmo procedimento foi seguido para o composto **6c**.

#### 4.1.4- SEQÜÊNCIA SINTÉTICA 4

A primeira etapa envolveu a preparação da quinazolin-4-ona (**11**) a partir do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (**1b**) e formamida (Esquema 19, v. Exp.5.8.1). Esta reação apresentou um rendimento muito baixo (19,2%). Recentemente, constatou-se que a ciclização normal do ácido antranílico e/ou análogos com formamida em temperaturas elevadas ( $170 - 195^\circ\text{C}$ ) não é eficiente

na formação de quinazolinonas. A literatura<sup>45</sup> sugere a utilização de cloridrato de formamidina para a satisfatória ciclização de ácidos antranílicos. Portanto, assim que obtivermos este reagente, a reação será testada.



Esquema 19- Síntese da 6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**12**) e de seu precursor (**11**)

A etapa para a preparação do 6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**12**) não foi satisfatória, pois encontramos dificuldade na cristalização do mesmo. Assim que adquirirmos o reagente cloridrato de formamidina, necessário para a síntese de **11**, e também uma maior quantidade de DMCA (reagente da segunda etapa) poderemos otimizar esta seqüência de reações (v. Exp. 5.8.2).

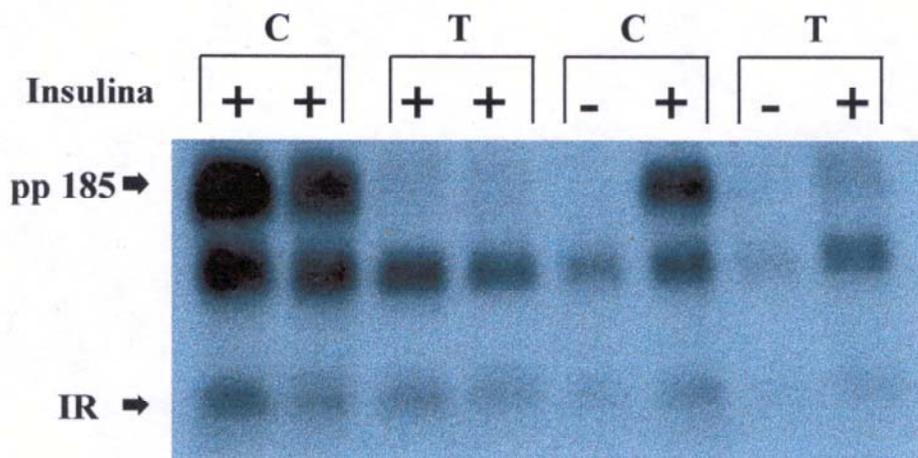
## 4.2- TESTES BIOLÓGICOS

Resultados preliminares dos testes biológicos para o composto 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**) estão apresentados na Figura 6.

Os testes biológicos estão sendo realizados no laboratório do Dr. Mário Saad (F.C.M.-Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP).

O procedimento para a análise biológica foi o seguinte:

Trabalhou-se com quatro ratos (células do fígado), sendo que dois deles foram “rotulados” como Controle (C) e os outros dois como Tratados (T). Os ratos controle (C) são aqueles que se injetou apenas o “Veículo” (DMSO + água) e depois de algum tempo (30 minutos) injetou-se insulina bovina (a insulina bovina induz a fosforilação dos grupamentos/resíduos tirosina quinase do receptor EGF). E os ratos Tratados (T) são aqueles que, logo após a indução da fosforilação, se injetou o Veículo + Droga (50  $\mu$ M) do composto (**6b**). O tempo de espera para que se pudesse saber os efeitos da droga na inibição da fosforilação foi de 3 horas. O resultado qualitativo está apresentado na Figura 6.



pp 185- proteína fosforilada  
 IR- Receptor de insulina

**Figura 6-** Efeito da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (6b) sobre a fosforilação da tirosina quinase do receptor EGF em células do fígado.

Os ratos Controle (C) serviram como padrão de comparação para os ratos Tratados (T). Os Controles (C) estão fosforilados (manchas fortes) e os Tratados apresentam supressão das manchas em relação aos controles (diminuição da fosforilação).

Pode-se observar na Figura 6:

1o.) C- órgão controle

3o.) C- órgão controle

2o.) T- órgão tratado

4o.) T- órgão tratado

- + , houve fosforilação por injeção de insulina (manchas fortes)
- , sem fosforilação (manchas fracas)

É possível observar que o composto **6b** (injetou-se 50  $\mu\text{M}$ ) foi mais efetivo na inibição da fosforilação da tirosina no segundo órgão Tratado (T), pois houve maior supressão das manchas em comparação com o seu respectivo controle (primeiro órgão). Os resultados de atividade biológica apresentados na literatura<sup>45</sup> para o composto 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)amino-quinazolina (**6b**) não são satisfatórios ( $>10^4$  nM para a concentração da droga).

Assim que conseguirmos uma melhor solubilização do composto **6b** no Veículo, testaremos a atividade biológica em menores concentrações do composto.

## **4.3- DETERMINAÇÃO DOS ESPECTROS**

### **4.3.1- ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$**

Estes espectros foram determinados de maneira usual, com a finalidade de se comprovar a identidade dos compostos obtidos. O solvente utilizado na preparação das amostras foi o DMSO- $d_6$ . Para a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**) utilizou-se o  $\text{CDCl}_3$ . Os valores de deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  são apresentados nas Tabelas 1A e 1B, 3, 4A e 4B. As Tabelas 1A e 1B apresentam também os valores das constantes de acoplamento dos compostos **2a** a **6a**. Os valores das constantes de acoplamento para as outras estruturas quinazolínicas estão descritos no texto. Os espectros de todos os compostos sintetizados se encontram no Apêndice A (v. p. 117). Os espectros de compostos como a tiocarbanilida, isotiocianato de fenila, antranilonitrila, etc., não foram colocados neste Apêndice por se tratar de compostos já conhecidos, cuja atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  encontra-se na literatura.

### **4.3.2- ESPECTROS DE RMN DE $^{13}\text{C}$**

Estes espectros também foram determinados de maneira usual, cujas condições instrumentais variaram ligeiramente em função do equipamento utilizado. Estas condições se encontram descritas detalhadamente na Parte Experimental (item 5.2.2; v. p. 87).

Foram obtidos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  desacoplado de prótons, DEPT, HETCOR e COLOC para todos os compostos sintetizados. Os valores de

deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  encontram-se compilados nas Tabelas 2C e 2D, 3A e 3B, 5C e 5D. Os espectros dos compostos são apresentados no Apêndice A.

### **4.3.3- ESPECTROS DE INFRAVERMELHO**

Os espectros de infravermelho dos compostos sintetizados foram determinados de maneira usual, sendo que os valores das principais bandas de absorção de cada composto são indicadas na Parte experimental. Não são indicadas as bandas de absorção para os compostos já descritos na literatura.

## **4.4- ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS NOS ESPECTROS DE RMN**

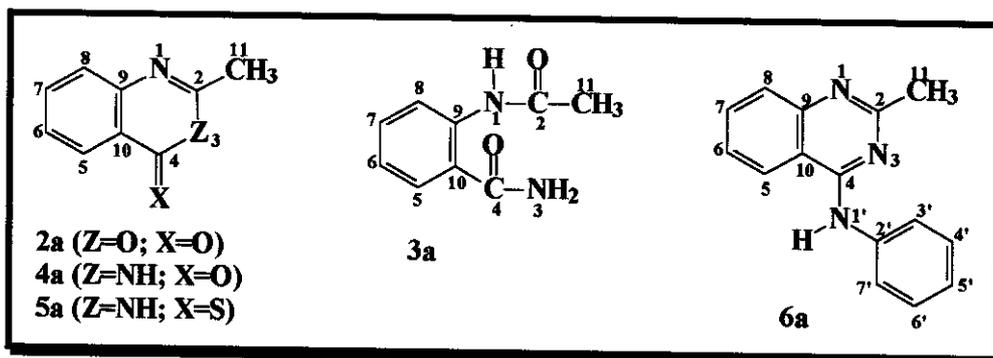
### **4.4.1- ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$**

A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foi feita em função dos seguintes critérios: intensidade do sinal, deslocamento químico, multiplicidade do sinal, aditividade dos efeitos dos substituintes e confronto com os dados da literatura.

A maior dificuldade de atribuição foi encontrada nos compostos onde os sinais de dois ou mais prótons aromáticos se sobrepunham. O espectro COSY foi de grande importância na atribuição dos mesmos.

#### 4.4.1.1- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 12

**Tabela 1-** Deslocamentos Químicos<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e constantes de acoplamento dos compostos **2a** a **6a**.



#### A- Prótons do sistema quinazolinico

Nº	$\delta$ [ppm]						$J_{i,k}$ [Hz]				
	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>11</sub>	J <sub>3,6</sub>	J <sub>5,7</sub>	J <sub>6,7</sub>	J <sub>8,9</sub>	J <sub>7,8</sub>
<b>2a</b>	-	8,09	7,59	7,91	7,59	2,40	8,40	1,51	8,11	b	8,10
<b>3a<sup>c,d</sup></b>	3,40	8,06	7,43	7,75	7,55	2,34	8,12	1,52	7,60	0,90	8,10
<b>4a</b>	12,20	8,06	7,44	7,75	7,56	2,34	7,98	1,59	7,56	0,97	7,98
<b>5a</b>	13,80	8,54	7,54	7,86	7,63	2,47	8,30	1,22	7,63	1,18	7,69
<b>6a</b>	-	8,54	7,55	7,81	7,71	2,53	8,06	b	7,08	b	8,30

#### B- Prótons do sistema N-fenila

Nº	H <sub>1'</sub>	H <sub>2',7'</sub>	H <sub>3',6'</sub>	H <sub>5'</sub>	J <sub>3',4'</sub>	J <sub>4',5'</sub>
<b>6a</b>	9,69	7,96	7,40	7,12	7,81	7,32

<sup>a</sup> Em DMSO-d<sub>6</sub> a 21<sup>o</sup>C. <sup>b</sup> Sinal alargado <sup>c</sup>  $\delta$  N-H = 12,19 ppm <sup>d</sup>Numeração dos átomos segue a do esqueleto do sistema quinazolinico

**Tabela 2-** Deslocamentos Químicos<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C dos compostos 2a a 6a.

**C- Carbonos do sistema quinazolínico**

δ [ppm]

Nº	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>
2a	160,1	159,2	128,2	127,7	136,7	126,0	146,0	116,4	20,9
3a <sup>b</sup>	154,6	162,1	125,9	126,1	134,5	126,8	149,2	120,9	21,5
4a	154,4	161,8	125,8	125,9	134,4	126,6	149,0	120,7	21,5
5a	152,9	186,7	129,0	127,2	135,1	127,3	144,6	127,0	21,0
6a	162,8	157,5	122,7	125,2	132,7	127,1	150,2	113,2	26,2

**D- Carbonos do sistema N-fenila**

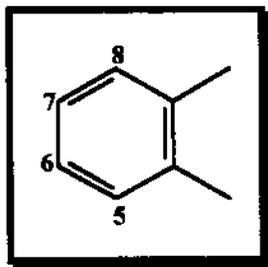
No.	C <sub>2</sub>	C <sub>3,7</sub>	C <sub>4,8</sub>	C <sub>9</sub>
6a	139,4	121,9	128,3	123,3

<sup>a</sup> Em DMSO-d<sub>6</sub> a 21<sup>o</sup>C. <sup>b</sup>Numeração dos átomos segue a do esqueleto do sistema quinazolínico

Embora as 2-metil-4-amilaminoquinazolininas sejam compostos de grande interesse farmacológico, não há estudos sistemáticos publicados na literatura referentes a dados espectroscópicos destes compostos, principalmente estudos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, sendo que o mesmo se dá com os intermediários de síntese obtidos neste trabalho.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H revelaram um sistema AMRX com padrão de acoplamento característico de sistema benzênico orto-dissubstituído. Os prótons quinazolínicos apresentaram deslocamentos químicos na faixa de 8,54 a

7,54 ppm, já os prótons do grupo metila foram facilmente atribuídos e apresentaram deslocamentos entre 2,34 e 2,53 ppm.

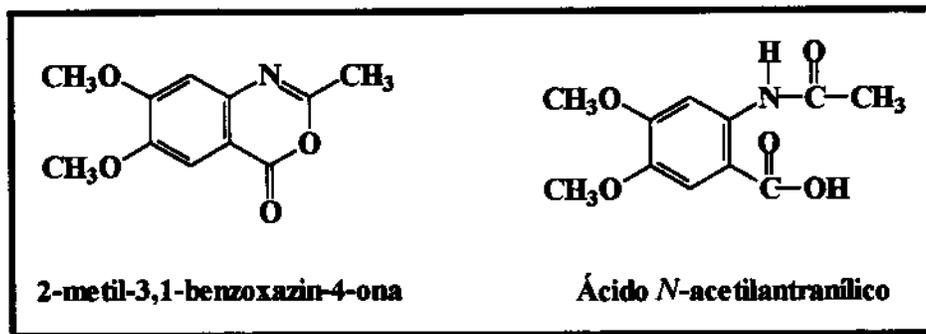


Embora as constantes de acoplamento *orto*  $J_{6,5}$ ,  $J_{6,7}$ ,  $J_{7,8}$  sejam na maior parte dos casos, diferentes entre si, os seus valores são muito próximos e na verdade os sinais dos prótons  $H_6$  e  $H_7$  são observados como duplo tripletes (dt) (ou tripletes alargados) e constantes de acoplamento *orto* com valores entre 8,40 e 7,63 Hz. Entretanto, como esses prótons também apresentam acoplamento *meta* com os prótons  $H_8$  e  $H_5$ , respectivamente, o que se tem são duplo tripletes (dt) ou tripletes alargados devido a esses últimos acoplamentos.

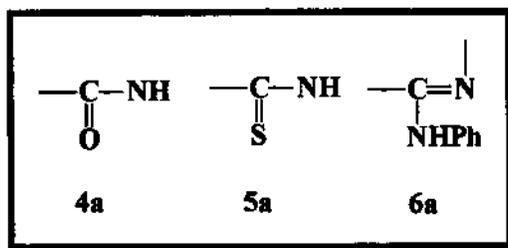
Os sinais dos prótons  $H_5$  apareceram como duplo dubletes (dd) bem definidos com constantes de acoplamento *meta*  $J_{5,7}$  na faixa de 1,22 a 1,59 Hz. Os sinais dos prótons  $H_8$  também apresentaram-se como duplo dubletes (dd) (ou dubletes alargados) e constantes de acoplamento *meta*  $J_{8,6}$  com valores entre 1,18 e 0,90 Hz.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (**2a**) (Apêndice A, p. 125) mostrou que há uma mistura de dois produtos, provavelmente o ácido *N*-acetilantranílico (composto acíclico) e uma menor proporção da benzoxazona desejada (30%). Não houve uma preocupação em se isolar o composto desejado, pois a próxima etapa da síntese não seria influenciada pela presença do ácido *N*-acetilantranílico. O ácido em questão também leva à acetamida (**3a**)

correspondente, que foi o próximo composto a ser sintetizado. Todos os deslocamentos químicos dos sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos para a mistura, foram confrontados com os dados disponíveis na literatura,<sup>84-86</sup> havendo coerência entre ambos.



Quando comparamos os deslocamentos dos prótons dos compostos **4a**, **5a** e **6a** (Apend. A, pp. 135, 144, 151 e 152) notamos um aumento na desproteção dos prótons  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_8$  e  $\text{H}_{11}$ , quando trocamos o átomo de oxigênio por enxofre ou pelo grupo *N*-fenila. Além disso, pode-se dizer que não houve grandes variações na magnitude dos valores de todas as constantes de acoplamento, entre os compostos **2a-6a**, que apresentaram-se na faixa de 7,56 a 8,40 Hz (*orto*) e de 0,90 a 1,59 Hz (*meta*).



É importante ressaltar que a ordem de desproteção para os prótons quinazolínicos foi sempre  $H_5 > H_7 > H_8 > H_6$ . O grupo *N*-fenila, que está ligado ao carbono  $C_4$  da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**), possui livre rotação, sendo esta muito rápida para a escala da ressonância. Isto explica o fato dos sinais dos prótons  $H_{3'}$  e  $H_{7'}$  (7,96 ppm) apresentarem sinais sobrepostos e com intensidade dobrada e se comportarem como prótons quimicamente equivalentes. O mesmo aconteceu para os prótons  $H_{4'}$  e  $H_{6'}$  em 7,40 ppm. O próton  $H_{5'}$  apresentou-se como um tripleto alargado em 7,12 ppm.

O espectro COSY foi de grande importância para a completa e inequívoca atribuição dos sinais dos espectros de RMN de  $^1H$ . Para os sistemas quinazolínicos base foi possível observar as seguintes correlações  $^3J_{H-H}$ :  $H_5-H_6$ ,  $H_7-H_8$  e  $H_7-H_6$ . E para o substituinte *N*-fenila, ligado ao carbono  $C_4$  no composto **6a**, as importantes correlações  $^3J_{H-H}$  observadas foram:  $H_{3',7'}-H_{4',6'}$  e  $H_{4',6'}-H_{5'}$ .

Também foi um de nossos objetivos uma correta e inequívoca atribuição dos sinais de RMN de  $^{13}C$ . Os sistemas quinazolínicos estudados apresentaram um sinal referente ao carbono metílico ( $-CH_3$ ) facilmente atribuído na região entre 20,9 e 26,2 ppm. Apresentaram ainda, quatro sinais relacionados aos carbonos quaternários, sendo dois destes sinais referentes aos carbonos de junção do anel benzênico ( $C_9$  e  $C_{10}$ ) e dois sinais referentes aos carbonos  $C_2$  e  $C_4$  ( $C=O$ ,  $C=S$  e  $C-NHPh$ ). O sistema *N*-fenila, substituinte do composto **6a** (Apend. A, p. 143), também apresenta um carbono quaternário ( $C_{2'}$ ).

Não houve dúvidas na atribuição dos sinais dos carbonos  $C_4$ , uma vez que apresentaram deslocamentos característicos para grupos carbonila, tionila e *C-N*-fenila. Os carbonos carbonílicos  $C_4$  apresentaram deslocamentos químicos sempre acima de 159 ppm e este resultado é compatível com o deslocamento químico do carbono carboxílico para o ácido antranílico (169,5ppm). Para o

carbono do grupo C=S, o deslocamento químico apresentado foi de 186,70 ppm, também compatível com os deslocamentos apresentados em compostos análogos, obtidos em outros trabalhos por nosso grupo.

Os deslocamentos químicos dos carbonos do ácido antranílico também serviram como suporte para a atribuição da maior parte dos carbonos dos compostos bicíclicos sintetizados. Foi feita uma atribuição inequívoca no caso do ácido antranílico, inclusive comparando-se com os dados disponíveis na literatura.<sup>65,89</sup>

O carbono quaternário C<sub>2</sub> é o que apresenta maior desproteção quando comparado com os sinais dos outros carbonos C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>. Através do espectro COLOC, obtido para a 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**) (p. 149), pudemos verificar que o carbono C<sub>2</sub> é o único que apresenta forte correlação com os prótons do grupo metila. Além disso, este carbono deve realmente ser mais desprotegido que C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>, devido à presença de átomos como nitrogênio e oxigênio, diretamente ligados a si. Também com base no espectro COLOC da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**) observou-se a correlação <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> entre C<sub>9</sub> e H<sub>5</sub>. Além disso, os carbonos C<sub>9</sub> apresentam maior desproteção quando comparados com C<sub>10</sub>. Isto também já era esperado, pois em C<sub>9</sub> há um efeito desprotetor *ipso* referente ao grupo -N=C-CH<sub>3</sub> somado ao efeito desprotetor *orto* referente ao grupo -COO<sup>-</sup>. Já para o C<sub>10</sub> há o efeito *ipso* de desproteção deste último grupo, mas, em compensação, existe um efeito protetor *orto* do grupo -N=C-CH<sub>3</sub>. Este raciocínio também foi seguido para a atribuição dos sinais dos carbonos C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub> para os demais compostos.

Com relação aos carbonos metínicos (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>) do anel quinazolínico, uma correta e inequívoca atribuição pode ser dada através dos espectros HETCOR, uma vez que a atribuição dos sinais dos correspondentes prótons metínicos foi concluída. Estes espectros mostraram as correlações <sup>1</sup>J<sub>C-H</sub>.

Assim, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub> apresentaram correlações <sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> com H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> e H<sub>8</sub>, respectivamente. Tanto no espectro da 2-metil-4-quinazolinona (4a) como no da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) e da 2-metil-4-(N-fenil)aminoquinazolina (6a) (pp. 139, 147 e 155) observou-se claramente as correlações <sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> entre C<sub>5</sub>-H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>-H<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>-H<sub>7</sub> e C<sub>8</sub>-H<sub>8</sub>. Somente no caso da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a), é que a atribuição de C<sub>6</sub> e C<sub>8</sub> tornou-se um pouco dificultada devido à proximidade entre os deslocamentos químicos destes dois átomos de carbono (127,2 e 127,3 ppm, respectivamente), mas mesmo assim, pode-se observar a correlação <sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> entre C<sub>6</sub>-H<sub>6</sub> e C<sub>8</sub>-H<sub>8</sub>. O espectro COLOC também apresentou dificuldades na visualização das correlações envolvendo C<sub>6</sub> e C<sub>8</sub>, mas ainda assim pode-se observar as correlações <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> entre H<sub>8</sub> e C<sub>6</sub> e C<sub>10</sub> e entre H<sub>6</sub> e C<sub>8</sub>. O espectro HETCOR também foi muito importante na atribuição dos carbonos metínicos do substituinte N-fenila do composto 6a.

Para o ácido antranílico, observou-se que havia dois sinais (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>) que eram mais protegidos (~ 120 ppm) que os sinais dos carbonos restantes C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub>, (~ 135 ppm).



Isto é explicado através dos tipos de substituintes (NH<sub>2</sub>, COOH) encontrados no ácido antranílico. Os carbonos C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub> sofrem um efeito de proteção *orto* e *para*, respectivamente, em relação ao grupo amino. Estes carbonos estão em posição *meta* em relação à carboxila, não sofrendo grande efeito de desproteção

deste grupo. O carbono C<sub>3</sub>, por estar em posição *orto* em relação ao grupo amino, apresentaria maior proteção em relação ao C<sub>5</sub>, mas isto, não é observado na prática (HETCOR), sendo C<sub>5</sub> mais protegido que C<sub>3</sub>. Os carbonos C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub> estão em posição *para* e *orto*, respectivamente, em relação a um grupo desprotetor como o grupo carboxila, isto leva os sinais destes carbonos a um campo mais baixo que os sinais de C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>. Além disso, C<sub>4</sub>, por estar em posição *para* em relação à carboxila sofre um efeito de desproteção maior que o carbono C<sub>6</sub>. Isto também, mostrou-se coerente com os resultados obtidos.

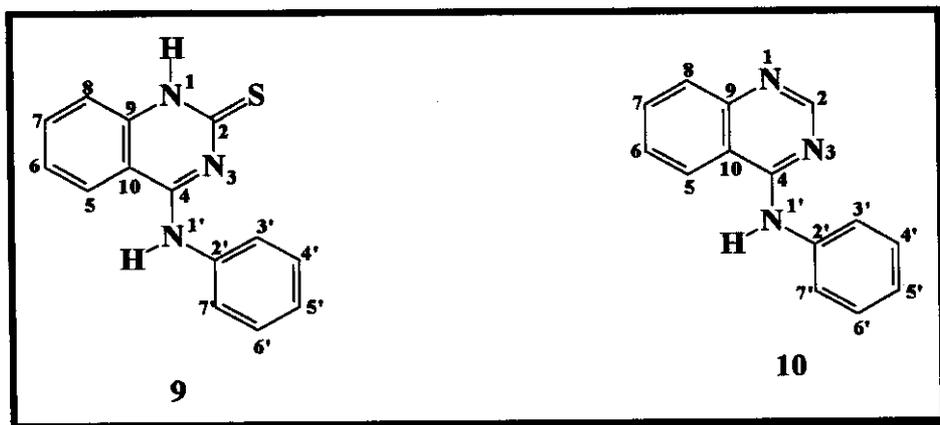
Se baseássemos a atribuição dos sinais dos carbonos metínicos da 2-metil-4-quinazolinona (4a) somente no que foi discutido para o ácido antranílico, certamente fariamos uma atribuição equivocada para C<sub>5</sub> e C<sub>8</sub>. Isto, porque pelo exposto com o que ocorre entre C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub> e entre C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub> (ácido antranílico) atribuiríamos C<sub>5</sub> mais desprotegido que C<sub>8</sub>, o que não ocorre no caso da 2-metil-4-quinazolinona (4a). Isto porque, quando trocamos O por NH, na verdade, não estamos mudando um heteroátomo, mas sim, a natureza do grupo, ou seja, passamos de um grupo éster (desprotetor em *orto*) para um grupo amido (protetor em *orto*). A atribuição da literatura<sup>85</sup> para a 2-metil-4-quinazolinona está em acordo com os nossos resultados, com exceção de C<sub>5</sub> e C<sub>8</sub> que apresentam deslocamentos invertidos. Procurou-se observar este comportamento nas outras estruturas intermediárias e principalmente no composto alvo (6a), que também apresentou o carbono C<sub>8</sub> mais desprotegido que C<sub>5</sub>.

O espectro COLOC da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) mostra claramente a diferença entre C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>. Enquanto, H<sub>5</sub> apresenta correlação <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> com o carbono do grupo tiono (C<sub>4</sub>), o mesmo não se dá com H<sub>7</sub>. Além disso, o próton H<sub>5</sub> também apresenta correlação <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> com C<sub>7</sub>.

Em linhas gerais, pode-se observar que com as mudanças ocorridas no anel (troca de átomos) não houve praticamente mudanças no padrão de acoplamento H-H para os hidrogênios do anel quinazolínico, como também não houve grandes mudanças nos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$ . O  $\text{C}_7$  apresentou-se como o átomo de carbono metínico mais desprotegido. Os deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  foram mais sensíveis às mudanças feitas, principalmente  $\text{H}_5$  que variou de 8,06 para 8,54 ppm, simplesmente passando-se de um sistema do tipo da 2-metil-4-quinazolinona (**4a**) para um do tipo da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**).

#### 4.4.1.2- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 17

**Tabela 3-** Deslocamentos químicos<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**9**) e da 4-(*N*-fenil)quinazolina (**10**)<sup>b</sup>.



$\delta$ [ppm]

N°	$\text{H}_1$	$\text{H}_2$	$\text{H}_3$	$\text{H}_4$	$\text{H}_7$	$\text{H}_8$	$\text{H}_{1'}$	$\text{H}_{2',7'}$	$\text{H}_{3',6'}$	$\text{H}_5$
<b>9</b>	12,70	-	8,40	7,40	7,70	7,40	10,0	7,80	7,40	7,20
<b>10</b>	-	8,63	8,61	7,66	7,90	7,80	9,84	7,90	7,42	7,18

### A- Carbonos do sistema quinazolínico

$\delta$  [ppm]

N <sup>o</sup>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>
9	180,2	154,5	123,6	123,5	134,4	115,6	141,2	110,0
10	155,0	158,3	123,4	124,2	133,4	128,2	150,2	115,5

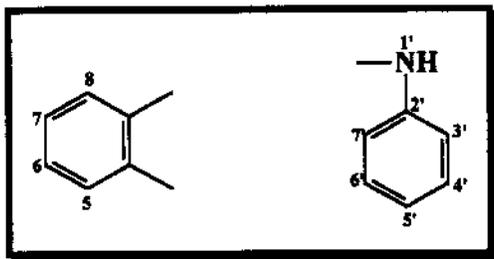
### B- Carbonos do sistema *N*-fenila

N <sup>o</sup>	C <sub>T</sub>	C <sub>3,7</sub>	C <sub>4,8</sub>	C <sub>F</sub>
9	138,1	123,2	128,4	124,7
10	139,6	122,8	128,9	126,6

<sup>a</sup> Em DMSO-d<sub>6</sub> à 21<sup>o</sup>C <sup>b</sup> Numeração dos átomos segue a do esqueleto do sistema quinazolínico.

Tanto a 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9) quanto a 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10) não possuem em sua estrutura o grupo metila em posição 2.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H revelaram um sistema AMRX com padrão de acoplamento característico de sistema benzênico *orto*-dissubstituído. Já os prótons do grupo *N*-fenila apresentaram um padrão de acoplamento característico de anel benzênico monossubstituído. Os prótons quinazolínicos apresentam deslocamentos químicos entre 7,40 a 8,63 ppm.



Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apresentaram sinais referentes aos prótons do grupo N-H que são facilmente atribuídos. A estrutura do composto **9** apresentou sinais em 12,70 e 10,00 ppm referentes aos prótons  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_{1'}$ , respectivamente. Já para o composto **10**, o sinal do próton N-H ( $\text{H}_{1'}$ ) foi observado em 9,84 ppm. A estrutura da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**) apresenta um singlete intenso na região de 8,63 ppm que foi atribuído ao próton  $\text{H}_2$ .

Para o composto **9** (Apêndice A, p. 161), os prótons  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_8$  apareceram como dubletos alargados em 8,40 e 7,40 ppm respectivamente, com constantes de acoplamento *orto*  $J_{5,6} = 8,19$  Hz e  $J_{8,7} \sim 7,92$  Hz. Já para a 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**) (p. 170) estes sinais apareceram em 8,61 e 7,80 ppm, respectivamente, sendo que as constantes de acoplamento *orto* para os mesmos prótons são:  $J_{5,6} = 8,42$  Hz e  $J_{8,7} \sim 8,06$  Hz. As constantes de acoplamento *meta*  $J_{5,7}$  e  $J_{6,8}$  não puderam ser medidas. Os tripletos alargados são referentes aos prótons  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_6$ . No entanto, as constantes de acoplamento *orto*  $J_{6,5}$ ,  $J_{6,7}$ ,  $J_{7,8}$  são diferentes entre si; apresentaram valores entre,  $\sim 8,00$ , 7,41 e 8,01 Hz para a 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**9**). Para **10** as constantes foram:  $J_{6,5} = 8,06$ ,  $J_{6,7} = 6,96$  e  $J_{7,8} \sim 8,06$  Hz. A ordem de desproteção dos prótons do anel bicíclico é  $\text{H}_5 > \text{H}_7 > \text{H}_8 > \text{H}_6$ .

Alguns aspectos interessantes a respeito dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**9**) e da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**)

devem ser mencionados. Em ambos foi observada a sobreposição dos sinais de quatro prótons, sendo dois deles do sistema quinazolinico e os outros dois prótons do grupo *N*-fenila. Para o composto **9**, na região de ~7,40 ppm, foi observada a sobreposição dos prótons H<sub>8</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>'. Já para a 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**), foi observado um multiplete para os prótons H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>3</sub>' e H<sub>7</sub>', na região de ~7,80 ppm.

Os prótons do grupo *N*-fenila apresentaram-se como dubletos alargados para H<sub>3',7'</sub> e como tripletos alargados para H<sub>4',6'</sub> e H<sub>5'</sub>, com constantes de acoplamento  $J_{3',4'} = 7,68$  e  $8,06$  Hz e  $J_{4',5'} = 7,35$  e  $7,69$  Hz para os compostos **9** e **10**, respectivamente.

De grande importância foram os espectros COSY H-H (pp. 168 e 176) na atribuição dos sinais dos prótons metínicos presentes nas estruturas dos compostos **9** e **10**. Foi observada as seguintes correlações  $^3J_{H-H}$ : H<sub>5</sub>-H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>-H<sub>6</sub>, H<sub>3',7'</sub>-H<sub>4',6'</sub> e H<sub>4',6'</sub>-H<sub>5'</sub>.

Na atribuição dos sinais dos espectros de RMN de  $^{13}C$ , as técnicas em 2D (HETCOR e COLOC) foram indispensáveis. Os espectros HETCOR ajudaram na atribuição dos carbonos metínicos, uma vez que a atribuição dos sinais dos prótons já havia sido concluída. Os espectros COLOC foram muito importantes na atribuição dos sinais dos carbonos quaternários. Os espectros DEPT ajudaram na diferenciação dos carbonos metínicos dos carbonos quaternários.

Não houve dúvidas na atribuição do sinal do carbono C<sub>2</sub>, uma vez que este apresentou deslocamento químico característico (180,2 ppm) para o grupo tione da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**9**). O sinal em 155,0 ppm foi atribuído ao carbono metínico C<sub>2</sub> presente na estrutura do composto **10** e esta atribuição foi confirmada pela correlação  $^1J_{C-H}$  no espectro HETCOR.

O carbono quaternário C<sub>9</sub> apresentou uma maior desproteção quando comparado ao também carbono quaternário C<sub>10</sub>. Isto pode ser explicado, pois há um efeito *ipso* referente ao grupo [-NH-C(=S)-] em **9** e ao grupo (-N=CH-) em **10**

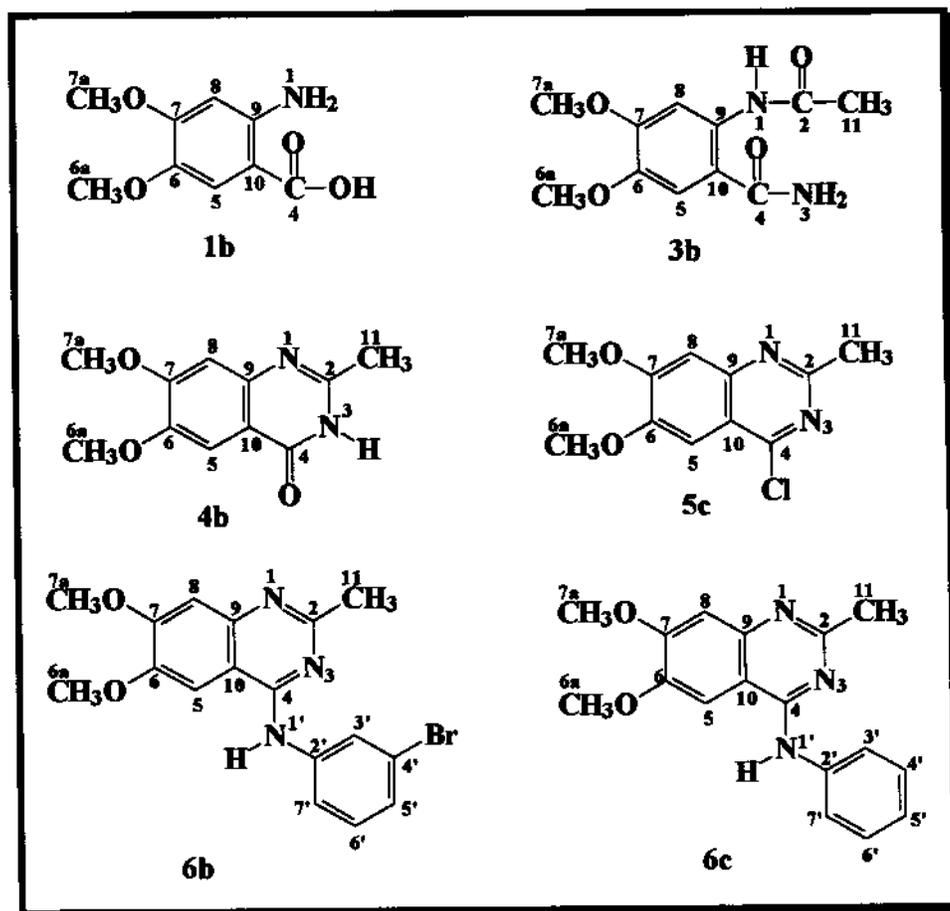
somado ao efeito desprotetor *orto* referente ao grupo  $\begin{array}{c} \text{H-N-Ph} \\ | \\ \text{-C=N-} \end{array}$ . Já para o carbono C<sub>10</sub>, há o efeito de desproteção deste último grupo, mas em compensação, existe um efeito protetor *orto* dos grupos [-NH-C(=S)-] e (-N=CH-), cada um deles referentes às estruturas estudadas.

Com relação aos carbonos metínicos C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub> do sistema quinazolinico e os carbonos C<sub>3'</sub>, C<sub>4'</sub>, C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> e C<sub>7'</sub> do grupo *N*-fenila, uma correta e inequívoca atribuição pode ser feita através dos espectros HETCOR.

Os espectros COLOC apresentaram correlações  $^1J_{\text{C-H}}$  e ajudaram muito na elucidação dos sinais dos carbonos, principalmente dos quaternários. Para o composto **9**, observou-se uma correlação  $^3J_{\text{C-H}}$  do próton N-H (posição 1 do anel quinazolinico; 12,7 ppm) com o carbono C<sub>10</sub>. O próton N-H (H<sub>1'</sub>) do grupo *N*-fenila apresentou forte correlação  $^2J_{\text{C-H}}$  com o carbono C<sub>4</sub> e correlação  $^3J_{\text{C-H}}$  com os carbonos C<sub>3'</sub> e C<sub>7'</sub>. H<sub>5</sub> correlacionou-se  $^3J_{\text{C-H}}$  com os carbonos C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub> e C<sub>7</sub>. H<sub>8</sub> apresentou correlação  $^2J_{\text{C-H}}$  com o carbono C<sub>7</sub> e  $^3J_{\text{C-H}}$  com os carbonos C<sub>6</sub> e C<sub>10</sub>. Os prótons H<sub>3',7'</sub> apresentaram correlação  $^3J_{\text{C-H}}$  com C<sub>5'</sub>. Já no espectro COLOC da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**) foram observadas correlações do tipo  $^3J_{\text{C-H}}$ , por exemplo, H<sub>5</sub> com C<sub>4</sub> e C<sub>7</sub>; H<sub>8</sub> com C<sub>6</sub> e H<sub>6</sub> com C<sub>8</sub> e C<sub>10</sub>.

### 4.4.1.3- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 18

Tabela 4- Deslocamentos Químicos<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos<sup>b</sup> 1b, 3b, 4b, 5c, 6b e 6c.



**A- Prótons do sistema quinazolinico**  
 $\delta(\text{ppm})$

No.	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>
1b	8,32	-	7,15	3,64	3,74	6,34	-
3b	7,55	12,00	8,25	3,77	3,78	7,34	2,06
4b	-	12,09	7,41	3,86	3,90	7,07	2,32
5c	-	-	7,34	4,04	4,04	7,25	2,79
6b	-	-	7,83	3,96	3,92	7,16	2,55
6c	-	-	8,26	3,99	4,00	7,29	2,60

**B- Prótons do sistema N-fenila**

No.	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>
6b	9,51	8,21	-	7,27	7,36	7,99
6c	11,18	7,74	7,50	7,31	7,50	7,74

<sup>a</sup> Em DMSO-d<sub>6</sub> à 21<sup>o</sup>C    <sup>b</sup> Numeração dos átomos segue a do esqueleto do sistema quinazolinico.

**Tabela 5-** Deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **1b**, **3b**, **4b**, **5c**, **6b** e **6c**.

**C- Carbonos do sistema quinazolinico**

$\delta$  (ppm)

No.	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8b</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	
<b>1b</b>	-	169,7	99,3	148,8	55,3	155,0	56,1	113,6	139,6	100,8	-
<b>3b</b>	167,9	170,6	103,4	143,2	55,4	151,5	55,9	111,6	135,5	110,2	25,1
<b>4b</b>	153,0	161,7	105,2	148,4	55,7	155,0	56,0	107,8	145,6	113,8	21,2
<b>5c</b>	162,5	159,3	102,8	151,0	56,2	157,1	56,4	106,5	149,7	117,2	25,6
<b>6b</b>	161,2	156,5	102,1	148,9	56,3	154,8	55,9	107,1	147,8	106,9	25,8
<b>6c</b>	159,6	158,2	104,0	150,1	56,5	156,6	56,9	99,8	*150,1	105,9	22,2

\*Atribuição mais provável, parecendo haver sobreposição dos sinais.

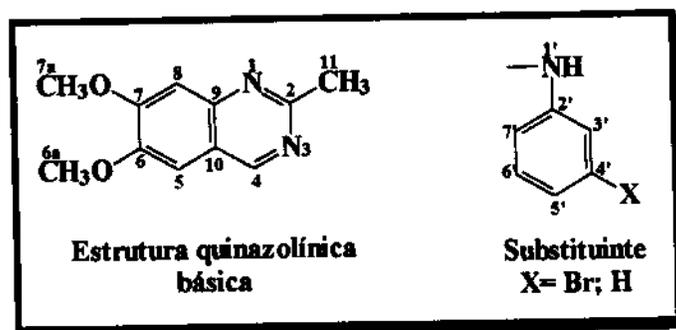
**D- Carbonos do sistema N-fenila**

No.	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>7'</sub>
<b>6b</b>	142,0	124,0	121,5	125,6	130,7	120,5	
<b>6c</b>	137,5	124,8	129,1	126,5	129,1	124,8	

<sup>a</sup> Em DMSO-d<sub>6</sub> à 21<sup>o</sup>C <sup>b</sup> Numeração dos átomos segue a do esqueleto do sistema quinazolinico.

Os valores de deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **1b**, **3b**, **4b**, **5c**, **6b** e **6c** estão compilados na Tabela 4 (A e B) e os de RMN de  $^{13}\text{C}$  na Tabela 5 (C e D), respectivamente.

Esses compostos apresentaram espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (v. Apêndice A; p. 177) muito semelhantes, com padrões de acoplamento característicos. Os deslocamentos químicos dos prótons do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi benzóico (**1b**) também serviram como padrão de comparação para a atribuição da maior parte dos sinais dos prótons de todos os compostos sintetizados nesta série. Os prótons  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_8$  presentes em **3b** e na estrutura quinazolinica básica dos demais compostos (Esquema 20) apresentaram-se como singletos. Os prótons dos grupos *N*-3-bromofenila e *N*-fenila, que são os substituintes ligados ao carbono  $\text{C}_4$  de **6b** e de **6c** apresentaram padrão de acoplamento característico de anel benzênico *m*-dissubstituído e monossubstituído, respectivamente.



Esquema 20- Partes da estrutura dos compostos.

Além dos sinais dos prótons  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_8$  aparecerem como singletos (s) bem definidos,  $\text{H}_5$  apresentou-se sempre mais desprotegido que  $\text{H}_8$ . Nos compostos **1b**, **3b** e **4b** este efeito pode ser explicado devido à presença de um grupo carbonila

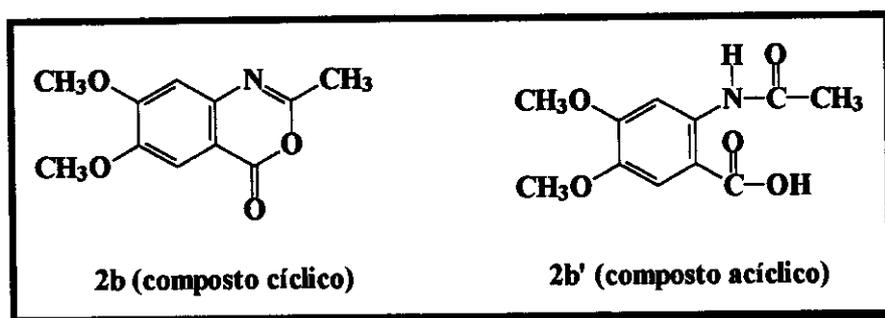
vizinho a H<sub>5</sub>, que causa um efeito anisotrópico de desproteção sobre H<sub>5</sub>. Já na estrutura da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**) existe um átomo de cloro ligado a C<sub>4</sub> cujos elétrons não-ligantes também exercem efeito anisotrópico de desproteção sobre H<sub>5</sub>. Os substituintes 3-*N*-bromofenila e *N*-fenila exercem o mais forte efeito anisotrópico de desproteção sobre os prótons H<sub>5</sub> em **6b** e **6c** e estes, por sua vez, apresentam-se mais desprotegidos (Tabela 4A e 4B). Já o próton H<sub>8</sub>, de todas as estruturas, está sob um efeito anisotrópico menor de desproteção do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio (N<sub>1</sub>).

Os prótons H<sub>11</sub> do grupo metila apresentaram deslocamentos químicos entre 2,06 e 2,79 ppm. Os prótons H<sub>6a</sub> e H<sub>7a</sub> dos grupos metoxila ligados aos carbonos C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub> apresentaram-se como singletos intensos (s) entre 3,64 a 4,04 ppm e 3,74 a 4,04 ppm, respectivamente. Esta região de deslocamento químico é característica para os prótons dos grupos metoxila.

Os sinais dos prótons N-H também apresentaram os deslocamentos químicos característicos, conforme apresentado na Tabela 4A. Os deslocamentos químicos em 8,32 e 7,55 ppm são referentes aos prótons H<sub>1</sub> (N-H) nas estruturas **1b** e **3b**, respectivamente. Os compostos **3b** e **4b** apresentam sinais para os prótons H<sub>3</sub> em 12,00 e 12,09 ppm, respectivamente, e os sinais referentes aos prótons N-H (H<sub>1</sub>) dos substituintes 3-*N*-bromofenila (**6b**) e *N*-fenila (**6c**) apareceram em 9,51 e 11,18 ppm, respectivamente.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona (**2b**) mostrou que há uma mistura de compostos, provavelmente, o ácido 2-metil-6,7-dimetóxi-*N*-acetilantranílico (**2b'**, composto acíclico; ver abaixo), uma menor proporção do composto **2b** (cíclico) desejado, reagente de partida e anidrido acético. Não houve uma preocupação em se isolar a 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona, pois a próxima etapa da seqüência de síntese não seria

influenciada pela presença do composto **2b'** uma vez que o ácido em questão também é transformado na 4,5-dimetóxi-acetamida correspondente, que é o próximo composto a ser sintetizado. Devido ao fato de se ter uma mistura de compostos, não seria adequado discutir a atribuição destes sinais bem como compilar os deslocamentos químicos.



Os prótons do substituinte *N*-3-bromofenila, em posição -4 no composto **6b**, foram atribuídos inequivocamente. O singlete alargado na região de 9,51 ppm foi atribuído ao próton H<sub>1</sub>'. O sinal (triplete com distorções de segunda ordem) em 8,21 ppm e constante de acoplamento  $^4J_{\text{H-H}}$  igual a 1,83 Hz (H<sub>3</sub>' provavelmente acopla *meta* com H<sub>5</sub>' e H<sub>7</sub>') foi atribuído ao próton H<sub>3</sub>'. O duplo dubleto (dd) em ~8,00 ppm e  $^3J_{\text{H-H}} = 8,06$  Hz e  $^4J_{\text{H-H}} = 1,10$  Hz, provavelmente corresponde ao próton H<sub>7</sub>'. O triplete (t) em 7,36 ppm e o duplo dubleto (dd) em 7,27 ppm e com integração referente a um próton para cada sinal, correspondem aos prótons H<sub>6</sub>' e H<sub>5</sub>', respectivamente; os mesmos apresentaram constantes de acoplamento  $^3J_{\text{H-H}}$  de 8,06 Hz para o acoplamento *orto* de H<sub>6</sub>' com H<sub>5</sub>' e H<sub>7</sub>', e  $^3J_{\text{H-H}}$  de 8,79 Hz e  $^4J_{\text{H-H}}$  de 1,83 Hz para os acoplamentos *orto* de H<sub>5</sub>' com H<sub>6</sub>' e *meta* com H<sub>3</sub>' e/ou H<sub>7</sub>', respectivamente.

O grupo *N*-fenila, que está ligado ao carbono C<sub>4</sub> do composto **6c**, possui livre rotação, pois os prótons H<sub>3</sub>' e H<sub>7</sub>' apresentaram-se como quimicamente

equivalentes. Este mesmo efeito foi observado em H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>'. O dubleto alargado em 7,74 ppm e constante de acoplamento  $^3J_{H-H}$  igual a 8,42 Hz (H<sub>3</sub>' e H<sub>7</sub>' acoplam *orto* com H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>', respectivamente) foi atribuído para H<sub>3</sub>' e H<sub>7</sub>'. O tripleto alargado em 7,50 ppm e constante de acoplamento  $^3J_{H-H} = 7,69$  Hz (H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>' acoplam *orto* com H<sub>3</sub>' e H<sub>7</sub>' , respectivamente e *orto* com H<sub>5</sub>') foi atribuído aos prótons H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>'. O sinal do próton H<sub>5</sub>' também apresentou-se como um tripleto, porém, com intensidade menor, em aproximadamente 7,31 ppm e com constante de acoplamento  $^3J_{H-H}$  igual a 7,69 Hz. As constantes de acoplamento *meta* são muito pequenas e não puderam ser medidas.

Para realizar uma completa caracterização físico-química de todos os compostos sintetizados e futuramente estudos quantitativos envolvendo deslocamentos químicos de RMN de <sup>13</sup>C e atividade biológica, tornou-se necessário primeiramente se realizar uma correta e inequívoca atribuição dos sinais de RMN de <sup>13</sup>C. Os deslocamentos químicos dos carbonos do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (1b) também serviram como padrão de comparação na atribuição dos sinais dos carbonos do sistema quinazolinico básico (Esquema 20).

Os sistemas quinazolinicos estudados apresentam um sinal referente ao carbono metílico C<sub>11</sub> (-CH<sub>3</sub>), facilmente atribuído, na região entre 21,2 e 25,8 ppm (Tabela 5C). Apresentaram ainda, dois sinais intensos, na região entre 55,3 e 56,9 ppm, relacionados aos carbonos metoxílicos C<sub>6a</sub> e C<sub>7a</sub> ligados aos carbonos C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>, respectivamente. A faixa de deslocamento químico mostrou que as metoxilas estão no plano do anel. No entanto, se estes substituintes estivessem se impedindo estericamente (o que não seria difícil, pois os mesmos são volumosos e estão ambos lado a lado), a tendência seria ocupar uma posição menos impedida e estável, ou seja, haveria uma mudança de plano dos substituintes e, isto, acarretaria em um aumento do deslocamento químico para aproximadamente 60,0 ppm.<sup>90</sup>

Os sistemas quinazolinicos apresentaram também seis sinais relacionados aos carbonos quaternários, sendo dois destes referentes aos carbonos da junção do anel benzênico (C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>) e quatro sinais referentes aos carbonos C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> (C=O, C-Cl ou C-NHPh), C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>. Apresentaram ainda, dois sinais referentes aos carbonos metínicos (C<sub>5</sub> e C<sub>8</sub>).

O sistema *N*-3-bromofenila, substituinte que se encontra ligado ao carbono C<sub>4</sub> do composto **6b**, apresenta dois sinais de carbonos quaternários (C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub>) e quatro sinais referentes aos carbonos metínicos (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>). Tendo-se atribuído os prótons metínicos, torna-se fácil a atribuição dos correspondentes carbonos metínicos através do espectro HETCOR. Observou-se no espectro COSY a correlação do próton H<sub>7</sub> com o próton H<sub>6</sub>. O espectro COLOC foi muito importante na atribuição dos sinais dos carbonos da estrutura **6b** como um todo. Não foi possível observar correlações com os carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub>, mas foi observada uma correlação <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> do próton H<sub>7</sub> com o carbono C<sub>5</sub> do sistema *N*-3-bromofenila. Para o sistema quinazolinico foram observadas as seguintes correlações <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub>: H<sub>5</sub> correlaciona-se com C<sub>4</sub>, C<sub>7</sub> e C<sub>9</sub>; H<sub>8</sub> apresenta correlação com C<sub>6</sub> e provavelmente com C<sub>10</sub> [os deslocamentos químicos de C<sub>8</sub> e C<sub>10</sub> são muito próximos ( $\Delta\delta = 0,2$  ppm)]. Os prótons metílicos H<sub>11</sub> apresentam correlação (<sup>2</sup>J<sub>C-H</sub>) com C<sub>2</sub>. Sendo assim, foi possível fazer a atribuição dos sinais dos carbonos C<sub>2</sub> (142,0 ppm) e C<sub>4</sub> (121,5 ppm). Assim, o carbono C<sub>4</sub> apresentou-se mais protegido que C<sub>2</sub>, pois o átomo de bromo mais eletronegativo retira elétrons por efeito indutivo, mas, por outro lado, doa por efeito mesomérico (efeito predominante).

O substituinte *N*-fenila, ligado ao C<sub>4</sub> de **6c**, apresentou um sinal em 137,5 ppm referente a carbono quaternário (C<sub>2</sub>). Também, como este grupo tem livre rotação, os sinais para os carbonos C<sub>3</sub> e C<sub>7</sub> (em posição *orto*) em relação a

$N_1$ , apresentaram o mesmo deslocamento químico (124,8 ppm), com a intensidade do sinal dobrada. O mesmo aconteceu para os carbonos  $C_4$  e  $C_6$  (em posição *meta*) em 129,1 ppm. Assim como ocorreu na série anterior, a rotação desta estrutura é muito rápida para a escala da ressonância,<sup>65</sup> explicando o fato dos sinais destes carbonos aparecerem com intensidade dobrada e estes se comportarem como carbonos quimicamente equivalentes. O sinal do carbono metínico  $C_5$ , apareceu em 126,5 ppm (Tabela 5D). De grande ajuda foi o espectro COLOC para o composto **6c** na atribuição de  $C_2$ , devido à correlação  $^2J_{C-H}$  com os prótons  $H_{11}$  do grupo metila.

Não houve dúvidas na atribuição dos sinais dos carbonos  $C_4$ , uma vez que os compostos **1b**, **3b** e **4b** apresentaram deslocamentos químicos característicos para carbonila e sempre acima de 160 ppm. Já para a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**),  $C_4$  apresentou deslocamento químico para o carbono ligado ao halogênio em 159,3 ppm. O espectro COLOC confirmou que o sinal em 159,3 ppm refere-se a  $C_4$ , devido à correlação  $^3J_{C-H}$  com  $H_5$ . No caso da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**), o carbono  $C_4$  tem ligado a si dois átomos de nitrogênio eletronegativos e um grupo -NHPH que retira elétrons por efeito mesomérico e, portanto, tudo isso provoca a desproteção deste carbono e o sinal foi observado em 158,2 ppm.

Os carbonos  $C_2$  apresentaram maior desproteção quando comparados com os sinais dos carbonos  $C_9$  e  $C_{10}$ . Através dos espectros COLOC (Apêndice A; pp. 188 e 196, respectivamente), obtidos para a 2-metil-6,7-dimetóxiquinazolona (**4b**) e para a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**), pudemos observar que o carbono  $C_2$  foi o único que apresentou forte correlação  $^2J_{C-H}$  com os prótons  $H_{11}$  do grupo metila. Além disso, este carbono deve realmente ser mais desprotegido que  $C_9$  e  $C_{10}$ , devido à presença de dois átomos de nitrogênio diretamente ligados a si.

Foi observado também, que os carbonos C<sub>9</sub> apresentaram maior desproteção quando comparados com C<sub>10</sub>. Isto já era esperado, assim como ocorreu na série anterior. Também com base nos espectros COLOC dos compostos **4b** e **5c**, observou-se a correlação <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> entre C<sub>9</sub> e H<sub>5</sub>. Já para o carbono C<sub>10</sub>, observou-se a correlação <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> com H<sub>8</sub>.

Os espectros DEPT foram muito importantes na distinção dos carbonos quaternários dos carbonos metínicos e metílicos.

Com relação aos carbonos metínicos C<sub>5</sub> e C<sub>8</sub> e metílicos C<sub>6a</sub>, C<sub>7a</sub> e C<sub>11</sub> das estruturas bicíclicas base e os carbonos metínicos C<sub>3'</sub>, C<sub>4'</sub>, C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> e C<sub>7'</sub> do grupo *N*-fenila ligado ao carbono C<sub>4</sub> da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**), uma correta atribuição pode ser feita através do espectro HETCOR (Apêndice A, p. 211). Assim, os carbonos C<sub>5</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>6a</sub>, C<sub>7a</sub>, C<sub>3'</sub>, C<sub>4'</sub>, C<sub>5'</sub>, C<sub>6'</sub> e C<sub>7'</sub> apresentaram correlações com os prótons diretamente ligados a si. Uma vez que a atribuição dos sinais dos prótons já foi concluída, então a atribuição dos carbonos metínicos e metílicos tornou-se bastante facilitada. No caso dos carbonos metoxílicos C<sub>6a</sub> e C<sub>7a</sub>, a atribuição foi um pouco dificultada devido à pequena diferença entre os deslocamentos químicos destes dois átomos de carbono (~0,5 ppm). Mesmo assim, a análise cuidadosa dos espectros HETCOR não deixou dúvidas. Através dos espectros COLOC da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**), pode-se observar as correlações <sup>3</sup>J<sub>C-H</sub> entre C<sub>6</sub>-H<sub>6a</sub> e C<sub>7</sub>-H<sub>7a</sub>. Assim, o carbono metoxílico mais desprotegido está correlacionado com o próton metoxílico H<sub>a</sub> mais desprotegido. Pelos dados apresentados na Tabela 5C, pode-se concluir que C<sub>7</sub> apresenta-se mais desprotegido do que C<sub>6</sub>, e isto era esperado, pois C<sub>7</sub> está em posição *para* em relação aos grupos desprotetores -C(=O)-NH-, -C(Cl)=N- e etc, e *meta* ao grupo

protetor  $-N=C-CH_3$ . Para o carbono  $C_6$ , acontece o contrário, ele está *para* ao grupo protetor e *meta* aos grupos desprotetores. Esta analogia foi usada para todas as estruturas dos compostos sintetizados.

Se analisássemos apenas os espectros de RMN de  $^{13}C$ , atribuiríamos o carbono metínico  $C_5$  mais desprotegido do que o carbono metínico  $C_8$ , em analogia com os prótons  $H_5$  e  $H_8$ . Mas, através de uma cuidadosa análise dos espectros HETCOR e COLOC, observamos que na verdade  $C_8$  apresenta-se mais desprotegido do que  $C_5$ , com exceção do composto **6c** onde o inverso é observado.

Os espectros COLOC da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolona (**4b**) e da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolona (**5c**) (Apêndice A, Figuras A.64, A.65 e A.72 e A.73, pp. 188, 189, 196 e 197), importantíssimos nas atribuições dos carbonos quaternários, mostraram as correlações  $^1J_{C-H}$ . Foi possível observar as seguintes correlações  $^3J_{C-H}$ :  $C_2-H_{11}$ ,  $C_6-H_{6a}$ ,  $C_7-H_{7a}$ ,  $C_7-H_5$ ,  $C_9-H_5$ ,  $C_6-H_8$  e  $C_{10}-H_8$ . Em particular, no espectro COLOC da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolona (**5c**), pode-se observar uma forte correlação  $^3J_{C-H}$  do próton  $H_5$  com o carbono  $C_4$ . As correlações  $^1J_{C-H}$  também foram observadas, mas estas já foram discutidas através dos espectros HETCOR.

O espectro COSY da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**), apresentou as correlações  $^5J_{H-H}$  do próton  $H_5$  com os prótons  $H_{6a}$  do carbono metoxílico  $C_{6a}$ , e  $^5J_{H-H}$  de  $H_8$  com os prótons  $H_{7a}$  ligados a  $C_{7a}$ . Para a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolona (**6c**), o espectro COSY revelou correlações do tipo  $^3J_{H-H}$  ( $H_3'-H_4'$ ,  $H_7'-H_6'$ ,  $H_4'-H_5'$ ,  $H_5'-H_6'$ ), as quais foram utilizadas para a inequívoca atribuição dos prótons benzênicos.

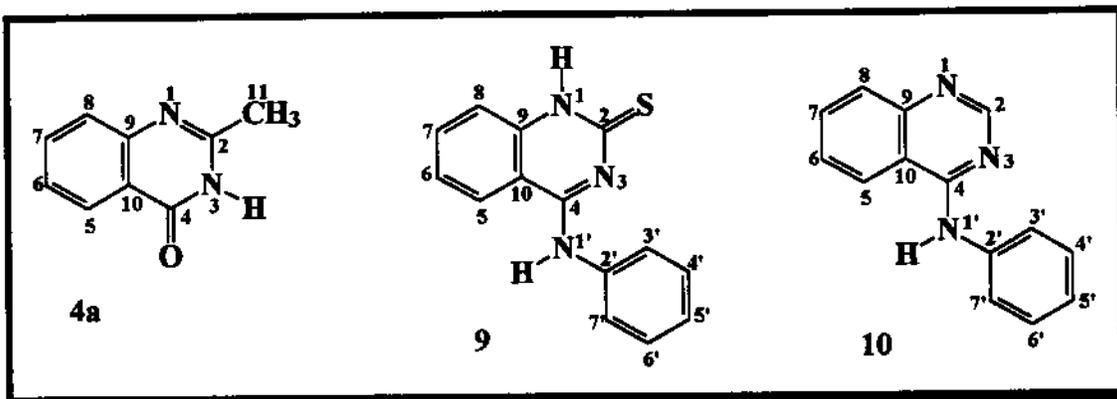
Assim como nas séries anteriores, pode-se observar que as mudanças ocorridas no anel (troca de átomos ou grupo), não causou grandes mudanças nos deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}C$ . Com pequenas variações nos carbonos

quaternários, praticamente foi observada a mesma seqüência de deslocamentos, proteção e desproteção, em relação aos carbonos do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (**1b**). Já os deslocamentos químicos de próton são um pouco mais sensíveis às mudanças, principalmente H<sub>5</sub> e H<sub>8</sub>.

No Apêndice A (v. p. 117) encontra-se o conjunto de espectros de RMN de todos os compostos sintetizados

#### 4.4.2- RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE <sup>15</sup>N

O isótopo de <sup>15</sup>N tem spin 1/2, mas possui uma abundância natural de apenas 0,37% e, portanto, uma baixa receptividade. Possui, também, pequena razão magnetogírica em relação ao Hidrogênio-1 ( $\gamma_N/\gamma_H$ ) de -0,101. Em função disso tudo, podemos entender as dificuldades na obtenção de um espectro de RMN de <sup>15</sup>N. Logo, é necessário um tempo muito longo de aparelho e, dentro deste período, acumula-se um grande número de varreduras, ou seja, várias repetições para fazer os FIDs e depois transformar. É necessário um tempo longo de amostragem entre um pulso e outro (T<sub>1</sub>), ou seja, o tempo que deve ser dado para a amostra relaxar é grande. É importante utilizar uma seqüência de pulsos adequada (Inverse Gated Decoupling) para que se evite a construção do NOE (Efeito Nuclear Overhauser); a constante magnetogírica do <sup>15</sup>N é negativa ( $\gamma_{N-15} = -2,712 \text{ rad} \cdot \text{T}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) e, portanto, isto acarretaria em um incremento negativo do sinal.



O espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (Apêndice B; v. p. 220) referente ao composto **4a** apresentou apenas um sinal alargado em -215,96 ppm (a partir do nitrometano) que nós atribuímos para o nitrogênio  $\text{N}_3$ . Como já é conhecido, átomos de nitrogênio protonados podem apresentar sinais mais facilmente quando comparados com os átomos de nitrogênio não protonados, pois possuem tempo de relaxação ( $T_1$ ) menor.

No entanto, os espectros de RMN de  $^{15}\text{N}$  (Apêndice B; v. pp. 221 e 222) do compostos **9** e **10** apresentaram os três sinais para os nitrogênios presentes em sua estrutura. Atribuímos o sinal em -143,5 ppm para o nitrogênio  $\text{N}_3$ , em -226,15 ppm para o  $\text{N}_1$  e o sinal -265,90 ppm para o nitrogênio  $\text{N}_{1'}$ , para o composto **9**. E para a estrutura **10**, o sinal em -124,4 ppm foi atribuído para  $\text{N}_1$ , -147,4 ppm para  $\text{N}_3$  e o sinal em -272,8 ppm para o nitrogênio  $\text{N}_{1'}$ .

Há alguns paralelismos entre proteção e desproteção de nitrogênio e carbono;<sup>91</sup> sendo que núcleos de nitrogênio estão mais protegidos, quando estão em tipos de ambientes químicos saturados, como  $-\text{NR}_3$  (amino) e  $-\text{NR}_4^+$  (amônio). E os mais desprotegidos, são aqueles nitrogênios presentes em grupos nitroso,  $\text{R}-\text{N}=\text{O}$ . Em posições intermediárias de proteção, ficam os nitrogênios que estão participando de duplas ligações do tipo  $-\text{N}=\text{CR}_2$ . A sequência de desproteção

observada para carbonos em espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  é a seguinte:  $\text{CR}_4 < \text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2 < \text{R}-\text{C}=\text{O}$ . A mesma analogia pode ser feita para o nitrogênio.

Quando o átomo de nitrogênio apresenta pares de elétrons não-ligantes, que podem estar envolvidos em um sistema  $\pi$ -elétrons delocalizados; esta delocalização do par de elétrons resulta em um efeito de desproteção do núcleo de nitrogênio envolvido. Em contraste, se houver competição na delocalização dos elétrons, o efeito de desproteção será diminuído.<sup>91</sup>

## 4.5- CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nos permitiram chegar às seguintes conclusões:

### 1- Síntese dos compostos

#### •2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a)

Utilizando a seqüência de reações de Tomisek e Christensen foi possível chegar até a 2-metil-4-quinazolinona (4a). A sua conversão à 2-metil-4-tiolquinazolina (5a) por tratamento com pentassulfeto de fósforo não forneceu resultados satisfatórios.

#### •2-metil-4-tionoquinazolina (5a)

Empregando-se uma reação alternativa, que consistia no tratamento da antranilonitrila com ácido tiolacético, obteve-se esse tionoderivado, porém com rendimento de apenas 40%. Observou-se que a tiolquinazolina foi obtida na sua forma tautomérica mais estável (tionoquinazolina;  $\delta_{C-S} = 186,7$  ppm).

#### •2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a)

A conversão da tionoquinazolina neste fenilaminoderivado também não forneceu resultados satisfatórios. Entretanto, esta última foi obtida pelo tratamento da 2-metil-4-quinazolinona (4a) com o cloridrato de anilina, pentóxido de fósforo e *N,N*-dimetilcicloexilamina.

#### •4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10)

O inconveniente na realização desta rota foi a necessidade de se sintetizar a tiocarbanilida, que por sua vez foi utilizada como reagente na síntese do isotiocianato de fenila, “matéria-prima” para esta rota. Embora as reações

para a obtenção destes reagentes sejam trabalhosas, praticamente não houve problemas na síntese da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**9**), que é o precursor da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**).

•2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**) e 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**).

Foi utilizado um método sintético alternativo tendo a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**) como intermediário para a síntese dos compostos **6b** e **6c** desejados, pois com base no fracasso nas tentativas de se obter o composto 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**) a partir da 2-metil-4-tioquinazolina (**5a**), julgamos que seria inviável tentar sintetizar **6b** a partir da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-tioquinazolina (**5b**) (v. Objetivos; Esquema 1; p. 6).

•6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**12**)

Tentou-se sintetizar este composto a partir da quinazolin-4-ona (**11**), que por sua vez foi obtido a partir do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (**1b**) e formamida em rendimento muito baixo (19,2%). O aquecimento de **11** com cloridrato de 3-bromoanilina, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e DMCA levaria ao composto **12** desejado, mas encontramos dificuldades na cristalização do mesmo.

Os rendimentos obtidos para todos os compostos intermediários e compostos alvo são apenas razoáveis, mas como a intenção era testar e concluir cada rota sintética, repetindo-se sempre as primeiras tentativas com quantidades maiores, praticamente nas mesmas condições, procurou-se não perder tempo em introduzir modificações sem antes sabermos se todas as etapas propostas ou alternativas iriam conduzir aos produtos desejados.

Em resumo, embora algumas reações descritas na literatura não tenham levado a resultados satisfatórios, conseguiu-se preparar os produtos finais: 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6a**), 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina

(10), 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (6b) e 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6c); e os intermediários de algumas dessas rotas através de reações alternativas, ou seja, a 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) e a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (5c).

## 2- Espectros de RMN

Foram obtidos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  de todos os compostos finais e dos seus intermediários de síntese, bem como os espectros de RMN de  $^{15}\text{N}$  de três desses compostos. Todos os sinais desses espectros foram atribuídos inequivocamente.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , para os quatro prótons quinazolínicos ( $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$ ) presentes nos compostos apresentados no Esquema 12 e Esquema 17, revelaram um sistema AMRX com padrão de acoplamento característico de sistema benzênico *orto*-dissubstituído. A ordem de desproteção para esses prótons foi sempre  $\text{H}_5 > \text{H}_7 > \text{H}_8 > \text{H}_6$ .

A completa atribuição de sinais dos espectros de RMN foi importante não só para analisar os resultados das reações efetuadas, mas também para se observar comparativamente os efeitos das variações estruturais nos deslocamentos químicos. Na atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  pode-se observar a importância das técnicas em 2D, como HETCOR, COLOC e COSY.

Apenas com a análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , atribuiríamos o carbono metínico  $\text{C}_5$  mais desprotegido do que o carbono metínico  $\text{C}_8$ , em analogia com os prótons  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_8$ . Mas, através de uma cuidadosa análise dos espectros HETCOR e COLOC, observamos que na verdade  $\text{C}_8$  apresenta-se mais desprotegido que  $\text{C}_5$ , com exceção dos compostos 2a, 5a, 9 e 6c. O espectro COLOC foi muito importante na correta e inequívoca atribuição dos carbonos quaternários, principalmente dos carbonos de junção de anel ( $\text{C}_9$  e  $\text{C}_{10}$ ), sendo que, em todas as estruturas, o carbono  $\text{C}_9$  apresentou-se sempre mais

desprotegido que o C<sub>10</sub>. O carbono quaternário C<sub>2</sub> foi atribuído inequivocamente através da correlação <sup>2</sup>J<sub>C-H</sub> com os prótons metílicos H<sub>11</sub>. Os sinais de sobreposição dos prótons H<sub>3'</sub> com H<sub>7'</sub> e H<sub>4'</sub> com H<sub>6'</sub>, presentes no grupo *N*-fenila, foram atribuídos com a ajuda do espectro COSY. As técnicas em 2D também foram indispensáveis e decisivas na atribuição dos sinais das metoxilas 6a e 7a, presentes nos compostos 3b-6c sintetizados, pois tanto os sinais de <sup>1</sup>H quanto os de <sup>13</sup>C eram de difícil identificação, devido a proximidade dos mesmos.

### 3- Estudos de Atividade biológica

Estes estudos foram iniciados no final deste trabalho, pois era necessário concluir as sínteses para se ter os compostos finais e além disso, proceder as purificações necessárias. Por essa razão esses estudos ainda se encontram em andamento.

Entretanto, resultados preliminares realizados com a 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**) indicaram um forte atividade biológica com relação à inibição da fosforilação da atividade tirosina quinase do receptor EGF.

**PARTE III**

**CAPÍTULO 5**

**PARTE EXPERIMENTAL**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**E**

**APÊNDICES**

## 5- PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1- INSTRUMENTAÇÃO GERAL

- Ponto de fusão - Microquímica, modelo MQAPF-301;
- Espectros de infravermelho - Perkin Elmer (FTIR-1600, FTIR-1605 e NICOLET 520);
- Evaporador rotativo - Asten (250 rpm) e Wheaton (200 rpm);
- Bombas de vácuo;
- Kugelrohr - Aldrich, westband;
- Balança analítica - Micronal, modelo Mettler H54AR;
- Balança analítica eletrônica - CG, modelo Libror-210;
- Balança eletrônica digital - CG, modelo Libror L-600;
- Câmara de luz ultravioleta - Camag (UV-Betrachter) 254/366 nm;
- Cromatografia:

Placas preparativas 20 x 20 cm; utilizando-se sílicas Kieselgel 60 PF e Kieselgel 60 G (Merck) em proporções iguais e com 1 mm de espessura.

## **5.2- ESPECTROS DE RMN**

### **5.2.1- Espectros de RMN de $^1\text{H}$**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram determinados em condições usuais nos seguintes espectrômetros: Varian (Gemini-300 e Gemini-500) e Bruker (AW-80 e AC 300/P).

### **5.2.2- ESPECTROS DE RMN DE $^{13}\text{C}$**

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram determinados nos seguintes espectrômetros: Varian (Gemini-300 e Gemini-500) e Bruker (AC 300/P). As condições de trabalho foram:

#### **•Gemini-300**

Frequência de 75,5 MHz; Lock externo com  $\text{D}_2\text{O}$ ; temperatura de  $21^\circ\text{C}$ ; velocidade de rotação da amostra de 20 rps; tubo de amostra com diâmetro externo de 5 mm; largura da janela 18761,7 Hz; Transformada de Fourier; Pulso de  $36,6^\circ$ ; Tempo de aquisição 1,75 s; largura da linha de 1,0 Hz; 32000 pontos de dados; resolução digital de 1,17 Hz/ponto.

#### **•Gemini-500**

Frequência de 125,7 MHz; lock externo com  $\text{D}_2\text{O}$ ; temperatura de  $21^\circ\text{C}$ ; velocidade de rotação da amostra de 20 rps; tubo de amostra com diâmetro externo de 5 mm; largura da janela de 32000,0 Hz; Transformada de Fourier; pulso de  $45^\circ$ ; tempo de aquisição de 1,02 s; largura da linha de 1,0 Hz; 32000 pontos de dados; resolução digital de 2,0 Hz/ponto.

## •Bruker AC 300/P

Frequência de 75,5 MHz; lock externo com D<sub>2</sub>O; temperatura de 21<sup>0</sup>C; velocidade de rotação da amostra de 20 rps; tubo de amostra com diâmetro externo de 5 mm; largura da janela espectral de 19607,8 Hz; Transformada de Fourier; pulso de 41<sup>0</sup>; tempo de aquisição de 0,8 s; 32000 pontos de dados; resolução digital de 1,22 Hz/ponto.

### 5.3- PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras utilizadas na determinação dos espectros de RMN foram preparadas conforme está descrito abaixo, dependendo do núcleo em observação e do composto em estudo.

#### RMN de <sup>1</sup>H

- Solventes: DMSO-d<sub>6</sub> e CDCl<sub>3</sub> (1% TMS);
- Substrato: ca. 0,3 M

#### RMN de <sup>13</sup>C

- Solventes: DMSO-d<sub>6</sub> e CDCl<sub>3</sub> (1% TMS);
- Substrato: ca. 0,3 M

#### 4.4- SOLVENTES

Na obtenção dos espectros de RMN foram utilizados DMSO-d<sub>6</sub> e CDCl<sub>3</sub> (Aldrich) como solventes.

Os solventes utilizados nas sínteses e extrações eram de qualidade técnica ou PA, purificados e tratados segundo procedimentos da literatura.<sup>92,93</sup>

#### 5.5- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 12

##### 5.5.1- SÍNTESE<sup>10</sup> DA 2-METIL-3,1-BENZOXAZIN-4-ONA (2a)

###### Método A

Uma solução consistindo de 20,0 g (146 mmol) de ácido antranílico (Aldrich) e 60 mL (64,7 g, 634 mmol) de anidrido acético (QM) foi aquecida a refluxo por 2 horas. Em seguida, foi resfriada em banho de gelo a 0°C e depois deixada na geladeira por um período de 72-96 horas. O precipitado foi filtrado em funil de Büchner, sob vácuo, sendo que a solução filtrada foi levada novamente à geladeira e após algumas horas foi observada uma nova precipitação. Os precipitados foram juntados e secos em dessecador. Obteve-se 2,90 g de um sólido branco que apresentou-se como uma mistura da 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona e do ácido *N*-acetilantranílico, e com p.f. 77-80°C (Lit.<sup>94-96</sup>; p.f. 86-87°C e Lit.<sup>97</sup>, p.f. 80-81°C).

A reação acima foi repetida mais duas vezes obtendo-se novamente uma mistura de compostos.

Uma pequena quantidade de composto foi submetida à sublimação, utilizando-se um sublimador simples. O sólido branco sublimou a 80°C, sob vácuo de 4 mmHg, mas mesmo assim, obteve-se a mistura de compostos.

### Método B<sup>96</sup>

A mistura reacional foi preparada conforme o método A e aquecida à temperatura de refluxo por 2 horas. O excesso de solvente (anidrido acético) foi removido em rota-evaporador. O resíduo foi destilado, sob vácuo (4 mmHg), e a fração com ponto de ebulição 125-135°C foi coletada como um óleo que rapidamente se solidificou como cristais brancos. Foi necessário o uso de uma pistola de aquecimento para ajudar a recolher o produto no balão coletor, devido à solidificação. Obteve-se 3,20 g de um sólido branco, também como uma mistura de composto cíclico e acíclico, que fundiu na faixa 80-82°C (Lit.<sup>96</sup> p.f. 81-82°C).

### Método C

Repetiu-se o método B até a remoção do excesso de anidrido acético em rota-evaporador. Após o resfriamento da solução resultante, houve formação de um sólido que foi filtrado e seco sob vácuo. Obteve-se 18,0 g da mistura de compostos, assim como nos métodos anteriores.

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 8,09 (1H; dd; H<sub>5</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,40 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= 1,51 Hz); 7,59 (1H; dt; H<sub>6</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,40 Hz, 8,11Hz e sinal alargado); 7,91 (1H; dt; H<sub>7</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,11 Hz, 8,10 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= 1,51 Hz); 7,59 (1H; dd; H<sub>8</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,10 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= sinal alargado); 2,40 (3H; s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 2960 (ν C-H de CH<sub>3</sub>); 1758 (ν C=O); 1646 (ν C=N);  
1053 (ν C-O).

### 5.5.2- SÍNTESE<sup>10</sup> DA N-ACETILANTRANILAMIDA (3a)

Transferiu-se para um erlenmeyer 18,0 g da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (composto cíclico) e ácido *N*-acetilantranílico (composto acíclico) e, então, adicionou-se, aos poucos, 100 mL de amônia concentrada (Merck) (reação exotérmica violenta) e deixou-se em repouso por 4 horas. Em seguida, o composto foi filtrado em funil de Büchner, sob vácuo e recristalizado em etanol. Obteve-se 15,0 g (84,3 mmol) de cristais brancos de p.f. 187-189<sup>0</sup>C (Lit.<sup>97</sup>; p.f. 186-187<sup>0</sup>C).

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 12,19 (1H; s; H<sub>1</sub>); 3,40 (2H; s; H<sub>3</sub>); 8,06 (1H; dd; H<sub>5</sub>; J<sub>5,6</sub>= 8,12 Hz e J<sub>5,7</sub>= 1,52 Hz); 7,43 (1H; dt; H<sub>6</sub>; J<sub>6,5</sub>= 8,12 Hz, J<sub>6,7</sub>= 7,60 Hz e J<sub>6,8</sub>= 0,90 Hz); 7,75 (1H; dt; H<sub>7</sub>; J<sub>7,6</sub>= 7,60 Hz, J<sub>7,8</sub>= 8,10 Hz e J<sub>7,5</sub>= 1,52 Hz); 7,55 (1H, dd, H<sub>8</sub>; J<sub>8,7</sub>= 8,10 Hz e J<sub>8,6</sub>= 0,90 Hz); 2,34 (3H, s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3414 (ν<sub>as</sub> N-H); 3034 (ν C<sub>ar</sub>-H); 2977-2871 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 1659 (ν C=O; “banda de amida I”); 1610 (δ N-H, “banda de amida II”), 1469 (ν C=C); 778 (δ =C-H fora do plano).

### 5.5.3- SÍNTESE<sup>10</sup> DA 2-METIL-4-QUINAZOLINONA (4a)

Em um erlenmeyer, colocou-se 3,50 g da mistura de produtos (2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona e ácido *N*-acetilantranílico) e deixou-se por quatro horas em 20 mL de amônia concentrada (Merck). Adicionou-se, em seguida, 10 mL de uma solução aquosa de NaOH 10% (Merck) e aqueceu-se a mistura por aproximadamente 30 minutos. Após a solubilização do sólido branco, adicionou-se mais 10 mL da solução de NaOH 10% a quente. Ajustou-se o pH da mistura reacional para 8 através do gotejamento lento de ácido clorídrico concentrado. Neste momento, observou-se a precipitação de um sólido, o qual foi filtrado em funil de Büchner, recristalizado em solução aquosa de etanol 50% e seco sob vácuo. Obteve-se 2,0 g (12,0 mmol) do produto desejado com p.f. 234-236<sup>0</sup>C (Lit.<sup>97</sup>, p.f. 236-237<sup>0</sup>C).

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 12,20 (1H; s; H<sub>3</sub>); 8,06 (1H; dd; H<sub>5</sub>; J<sub>5,6</sub>= 7,98 Hz, J<sub>5,7</sub>= 1,59 Hz); 7,44 (1H; dt; H<sub>6</sub>; J<sub>6,5</sub>= 7,98 Hz, J<sub>6,7</sub>= 7,56 Hz, J<sub>6,8</sub>= 0,97 Hz); 7,75 (1H; dt; H<sub>7</sub>; J<sub>7,6</sub>= 7,56 Hz, J<sub>7,8</sub>= 7,98 Hz e J<sub>7,5</sub>= 1,59 Hz); 7,56 (1H; dd; H<sub>8</sub>; J<sub>8,7</sub>= 7,98 Hz, J<sub>8,6</sub>= 0,97 Hz); 2,34 (3H; s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3427 (ν N-H); 3032 (ν C<sub>ar</sub>-H); 2978 (ν C-H de metila); 1681 (ν C=O); 1615 (δ N-H, “banda de amida II”); 1421 (ν C<sub>ar</sub>-N); 775 (δ =C-H fora do plano).

#### 5.5.4- SÍNTESE DA 2-METIL-4-TIONOQUINAZOLINA (5a)

##### Método A (tentativa)<sup>10,98,55</sup>

Em um balão de 250 mL, adaptou-se um condensador de dupla superfície e colocou-se 10,0 g (62,5 mmol) de 2-metil-4-quinazolinona (4a) e 13,5 g (61,0 mmol) de pentassulfeto de fósforo (Carlo Erba). A seguir, adicionou-se 100 mL de xileno e a mistura foi aquecida a refluxo por quatro horas. O aquecimento foi interrompido no final da primeira hora para repulverização do sólido na mistura. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10%, agitou-se manualmente por aproximadamente 20 minutos e filtrou-se. O sólido filtrado foi lavado com 100 mL de hidróxido de sódio a quente e, em seguida, ao filtrado foi adicionado lentamente ácido acético até que a solução resultante se tornasse ácida. Observou-se a formação de um precipitado, o qual foi filtrado em funil de Büchner, sob vácuo. Após secagem, obteve-se 7,0 g de um composto amarelo pálido, cujos espectros de RMN mostraram que se tratava do reagente de partida.

##### Método B<sup>87</sup>

Em um balão de três bocas (50 mL), equipado com condensador de dupla superfície e um funil de adição, colocou-se 1,50 g (13,0 mmol) de antranilonitrila (sintetizada no laboratório; v. p. 99). No funil de adição, colocou-se 1,38 g (1,30 mL; 18,1 mmol) de ácido tiolacético (Carlo Erba) que foi adicionado lentamente, sob agitação, à antranilonitrila. Em seguida, aqueceu-se a mistura reacional (100-115°C) por duas horas. A solução resultante foi resfriada em banho de gelo, onde houve a formação de um sólido escuro. Este sólido foi recristalizado em solução aquosa de etanol 50% e filtrado em funil de Büchner, sob vácuo.

Obteve-se, após secagem, 0,90 g (5,1 mmol; 40,2%) do produto desejado como um sólido amarelo pálido, com p.f. 215-217<sup>o</sup>C (Lit.<sup>87</sup>, p.f. 217-219<sup>o</sup>C).

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 13,80 (1H; s; H<sub>3</sub>); 8,54 (1H; dd; H<sub>5</sub>; J<sub>5,6</sub>= 8,30 Hz, J<sub>5,7</sub>= 1,22 Hz); 7,54 (1H; dt; H<sub>6</sub>; J<sub>6,5</sub>= 8,30 Hz, J<sub>6,7</sub>= 7,63 Hz, J<sub>6,8</sub>= 1,18 Hz); 7,86 (1H; dt; H<sub>7</sub>; J<sub>7,6</sub>= 7,63 Hz, J<sub>7,8</sub>= 7,69 Hz e J<sub>7,5</sub>= 1,22 Hz); 7,63 (1H; dd; H<sub>8</sub>; J<sub>8,7</sub>= 7,69 Hz, J<sub>8,6</sub>= 1,18 Hz); 2,47 (3H; s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3427 (ν N-H); 3142 (ν N-H); 3052, 3097 (ν C<sub>ar</sub>-H); 2979 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 2854 (ν<sub>s</sub> C-H de metila); 1621, 1613, 1575 (δ N-H, "amida II"); 1237 (ν C=S); 761 (δ =C-H fora do plano).

#### 5.5.4.1- SÍNTESE<sup>99</sup> DA ISATINA 3-OXIMA

Preparou-se uma solução contendo 20,0 g (140 mmol) de isatina (Carlo Erba) e 9,40 g (140 mmol) de cloridrato de hidroxilamina (Quimis) e aqueceu-se a refluxo por 20 minutos. Esperou-se que a solução esfriasse à temperatura ambiente e filtrou-se em funil de Büchner, sob vácuo. Após secagem, obteve-se 21,4 g (132 mmol, 97,3%) do composto desejado como um sólido amarelo escuro de p.f. 259-262<sup>o</sup>C .

#### 5.5.4.2- SÍNTESE<sup>99</sup> DA ANTRANILONITRILA

Colocou-se 1,50 g (9,20 mmol) de isatina 3-oxima em um balão de 100 mL, o qual foi adaptado ao Kugelrohr (Aldrich). A reação ocorreu através da fusão da oxima. O composto escuro recolhido nos balões coletores foi extraído com éter

etílico. Em seguida, lavou-se a fase etérea com solução saturada de NaCl (3 X 20 mL) e secou-se com sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu 0,90 g (7,60 mmol; 82,3%) do composto desejado com p.f. 47-49<sup>0</sup>C (Lit.<sup>11</sup>, p.f. 49-50<sup>0</sup>C).

#### **5.5.4.3- SÍNTESE<sup>88</sup> DA 2-METIL-4-CLOROQUINAZOLINA (4c) (tentativa)**

Uma suspensão de 2-metil-4-quinazolinona (2,7 g; 17 mmol) em POCl<sub>3</sub> (24 mL; 39,5 g; 258 mmol) foi agitada sob refluxo por 2 horas, sendo que no decorrer deste período, houve a formação de um sólido marrom-avermelhado. Após o resfriamento da mistura reacional, verteu-se a mesma para um béquer contendo éter etílico. Em seguida, filtrou-se o solvente em funil de Büchner; obtendo-se 1,6 g de um sólido que fundiu na faixa de 268-275<sup>0</sup>C. A análise dos espectros de RMN revelou que se tratava do produto de partida.

#### **5.5.5- SÍNTESE DA 2-METIL-4-(N-FENIL)AMINOQUINAZOLINA (6a)**

##### **Método A (tentativa)<sup>55</sup>**

Em um balão de 50 mL ao qual acoplou-se um condensador de dupla superfície, colocou-se 0,50 g (2,80 mmol) de 2-metil-4-tionoquinazolina (v. p. 98) e 4,10 g de anilina (4 mL; 44,0 mmol) e aqueceu-se por 4,5 horas à temperatura de 130-160<sup>0</sup>C, ocorrendo a dissolução total da quinazolina de partida. Após resfriamento, foi observada a separação de um sólido marrom. O excesso de anilina foi removido através de lavagem com 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 10%. Filtrou-se e lavou-se o precipitado com éter etílico (4 x 10 mL). Obteve-se somente 50,4 mg de um sólido que fundiu na faixa de 189-195<sup>0</sup>C. Através de

uma análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , constatou-se que os sinais eram referentes à 2-metil-4-tionoquinazolina e a anilina (reagentes de partida) e não à 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).

### Método B<sup>11</sup>

Uma mistura de 7,10 g (50,0 mmol) de pentóxido de fósforo, 5,09 g (6 mL; 40 mmol) de *N,N*-dimetilcicloexilamina e 5,00 g (38,6 mmol) de cloridrato de anilina foi aquecida em um banho de óleo a 200°C até que uma mistura homogênea fosse obtida. Em seguida, 2,00 g (12,5 mmol) de 2-metil-4-quinazolinona foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 200°C por 6 horas sob agitação. Permitiu-se que a solução resultante resfriasse até aproximadamente 100°C, e adicionou-se 300 mL de uma solução aquosa de NaOH (2M). A solução alcalina resultante foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL), sendo que após os extratos orgânicos serem juntados, foram lavados com água (5 x 30 mL). Secou-se sob sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo foi ressecado em água, obtendo-se 0,70 g (2,98 mmol; 23,8%) de um sólido amarelo escuro com p.f. 163-165°C.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ /ppm; TMS; 300MHz): 8,54 (1H; dd; H<sub>5</sub>; J<sub>5,6</sub>= 8,06Hz, J<sub>5,7</sub>= sinal alargado); 7,55 (1H; dt; H<sub>6</sub>; J<sub>6,5</sub>= 8,06 Hz, J<sub>6,7</sub>= 7,08 Hz, J<sub>6,8</sub>= sinal alargado); 7,81 (1H; dt; H<sub>7</sub>; J<sub>7,6</sub>= 7,08 Hz, J<sub>7,8</sub>= 8,06 Hz e J<sub>7,5</sub>= sinal alargado); 7,71 (1H; dd; H<sub>8</sub>; J<sub>8,7</sub>= 8,30 Hz, J<sub>8,6</sub>= sinal alargado); 2,53 (3H, s, H<sub>11</sub>); 9,69 (1H; s; H<sub>1</sub>), 7,96 (2H; dd; H<sub>3',7'</sub>; J<sub>3',4'</sub>= 7,81 Hz e  $^4J_{\text{H-H}}$ = sinal alargado); 7,40 (2H; dt; H<sub>4',6'</sub>; J<sub>4',3'</sub>= 8,06 Hz, J<sub>4',5'</sub>= 7,60 Hz e  $^4J_{\text{H-H}}$ = sinal alargado); 7,12 (1H; dt; H<sub>5'</sub>; J<sub>5',4'</sub>= 7,32 Hz e J<sub>5',6'</sub>= 7,32 Hz e  $^4J_{\text{H-H}}$ = sinal alargado).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3432 (ν N-H); 3055 (ν C<sub>ar</sub>-H); 2922 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 2854 (ν<sub>s</sub> C-H de metila); 1620 (ν C=C); 1571 (δ N-H); 1355 (ν C<sub>ar</sub>-N); 766, 747 (δ =C-H fora do plano).

## 5.6- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 17

### 5.6.1- SÍNTESE<sup>92</sup> DA TIOCARBANILIDA (*sym*-DIFENILTIOURÉIA)

Em um balão de 500 mL, ao qual conectou-se um condensador de dupla superfície, colocou-se 39 mL (40,0 g; 429 mmol) de anilina (Nuclear), 40 mL (50,0 g; 658 mmol) de dissulfeto de carbono (Riedel de Haen) e 64 mL (50,0 g; 1087 mmol) de etanol absoluto. Montou-se um sistema com permanganato de potássio/ácido sulfúrico (armadilha) para absorver o sulfeto de hidrogênio que se desenvolveu durante a reação. Refluxou-se a mistura reacional por 16-18 horas, sendo que a formação de um sólido indicou o final da reação. Removeu-se o excesso de dissulfeto de carbono e etanol por destilação. O produto residual do balão de destilação foi lavado com 100 mL de uma solução aquosa diluída de HCl (1:10). Em seguida, filtrou-se em funil de Büchner, sob vácuo; lavando-se com água. O rendimento do produto bruto, após secagem, foi de 24,9 g (109 mmol; 25,4%).

A recristalização de 2,7 g (11,0 mmol) em água forneceu 2,30 g (10,0 mmol; 85,2%) de tiocarbamilida como cristais brancos e o p.f. 153-154<sup>0</sup>C (Lit.<sup>92</sup> p.f.= 154<sup>0</sup>C).

### 5.6.2- SÍNTESE<sup>92</sup> DA ISOTIOCIANATO DE FENILA

Em um balão de 250 mL acoplado com um condensador de dupla superfície, colocou-se 25 g (110 mmol) de tiocarbanilida bruta (v. acima) e 100 mL de HCl concentrado e refluxou-se por 1 hora. Ao final deste refluxo, houve a formação de uma fase oleosa (isotiocianato de fenila). Em seguida, destilou-se até que todo o óleo, juntamente com HCl, fosse transferido para o frasco coletor. No balão de destilação houve a formação de cristais de cloridrato de trifetilguanidina que indicou o final da destilação. O destilado foi diluído com um volume igual de água e a fase oleosa foi extraída com éter etílico (3 x 30 mL). Lavou-se o extrato etérico com 50 mL de solução aquosa de carbonato de sódio e secou-se sob sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo residual, o qual foi novamente destilado, coletando-se o isotiocianato de fenila a 217-220°C. O rendimento foi de 5,94 g (5,4 mL; 44,0 mmol; 40,1%).

### 5.6.3- SÍNTESE<sup>57</sup> DA 2-TIO-4-(N-FENIL)AMINOQUINAZOLINA (9)

Em um balão de 100 mL, colocou-se 2,50 g (21,0 mmol) de antranilonitrila (Aldrich) e 4,95 g (4,5 mL; 36,0 mmol) de isotiocianato de fenila (v. acima). Adaptou-se ao balão um condensador de dupla superfície e tubo com agente secante, e a mistura reacional foi aquecida à 100°C. Em consequência de uma reação exotérmica vigorosa, a mistura incolor, parcialmente sólida, tornou-se dentro de poucos minutos, uma solução muito viscosa laranja-avermelhada. Manteve-se o aquecimento a 100°C por 12 horas e o sólido amarelo resultante foi retirado do balão e lavado (4 x 10 mL) com éter etílico para remover o excesso de reagente de

partida. Obteve-se 4,20 g (17,0 mmol; 77,8%) do composto desejado como um sólido amarelo com p.f. 234-238<sup>0</sup>C (Lit.<sup>57</sup> p.f. 238-241<sup>0</sup>C).

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 12,70 (1H; s; H<sub>1</sub>); 8,40 (1H; dd; H<sub>5</sub>; J<sub>5,6</sub>= 8,19 Hz, J<sub>5,7</sub>= sinal alargado); 7,40 (1H; dt; H<sub>6</sub>; J<sub>6,5</sub>~ 8,00 Hz, J<sub>6,7</sub>= 7,41 Hz, J<sub>6,8</sub>= sinal alargado); 7,70 (1H; dt; H<sub>7</sub>; J<sub>7,6</sub>= 7,40 Hz, J<sub>7,8</sub>= 8,01 Hz e J<sub>7,5</sub>= sinal alargado); 7,40 (1H; dd; H<sub>8</sub>; J<sub>8,7</sub>= 7,92 Hz, J<sub>8,6</sub>= sinal alargado); 10,0 (1H; s; H<sub>1</sub>); 7,80 (2H; dd; H<sub>3,7</sub>; J<sub>3,4</sub>= 7,68 Hz, J<sub>3,5</sub>= sinal alargado); 7,40 (2H; dt; H<sub>4,6</sub>; J<sub>4,3</sub>= 7,84 Hz; J<sub>4,5</sub>= 7,35 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= sinal alargado); 7,20 (1H; dt; H<sub>5</sub>; J<sub>5,4</sub>= 7,35 Hz, J<sub>5,6</sub>= 7,36 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= sinal alargado).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3438 (ν N-H); 3028 (ν C<sub>ar</sub>-H); 1622 (δ N-H); 1607 (ν C=C); 1353 (ν C<sub>ar</sub>-N); 1189 (ν C=S); 756 (δ =C-H fora do plano).

#### 5.6.4- SÍNTESE<sup>57</sup> DA 4-(N-FENIL)AMINOQUINAZOLINA (10)

Uma mistura de 0,70 g (2,17 mmol) de 2-tio-4-(N-fenil)aminoquinazolina (v. acima), 4,00 g de níquel de Raney (Merck) e 150 mL de metanol (Merck) foi aquecida a refluxo por 6 horas. Em seguida, filtrou-se o níquel de Raney, sendo que o filtrado foi evaporado, até a secura. O sólido resultante foi recristalizado com metanol, obtendo-se 0,55 g ( 2,50 mmol, 90,2%) do produto desejado como um sólido amarelo com p.f. 214-216<sup>0</sup>C (Lit.<sup>57</sup>, p.f. 220-221; Lit<sup>56</sup> p.f. 216-217).

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ /ppm; TMS; 300MHz): 8,63 (1H; s; H<sub>2</sub>); 8,61 (1H; dd; H<sub>5</sub>; J<sub>5,6</sub>= 8,42 Hz, J<sub>5,7</sub>= sinal alargado); 7,66 (1H; dt; H<sub>6</sub>; J<sub>6,5</sub>= 8,06 Hz, J<sub>6,7</sub>= 6,96 Hz, J<sub>6,8</sub>= sinal alargado); 7,90 (1H; dt; H<sub>7</sub>; J<sub>7,6</sub>= 6,96 Hz, J<sub>7,8</sub> ~8,06 Hz e J<sub>7,5</sub>= sinal alargado); 7,80 (1H; dd; H<sub>8</sub>; J<sub>8,7</sub> ~ 8,06 Hz e J<sub>8,6</sub>= sinal alargado); 9,84 (1H; s; H<sub>1</sub>'), 7,90 (2H; dd; H<sub>3',7'</sub>; J<sub>3',4'</sub> ~ 8,06 Hz e J<sub>3',5'</sub>= sinal alargado); 7,42 (2H; dt; H<sub>4',6'</sub>; J<sub>4',3'</sub>= 8,06 Hz; J<sub>4',5'</sub>= 7,69 Hz e  $^4J_{\text{H-H}}$ = sinal alargado); 7,18 (1H; dt; H<sub>5'</sub>; J<sub>5',4'</sub>= 7,69 Hz, J<sub>5',6'</sub>= 7,32 Hz e  $^4J_{\text{H-H}}$ = sinal alargado).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3414 ( $\nu$  N-H); 3093 ( $\nu$  C-H); 1603 ( $\nu$  C=C); 1356 (C<sub>ar</sub>-N); 757 ( $\delta$  =C-H fora do plano).

## 5.7- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 18

### 5.7.1- SÍNTESE<sup>10</sup> DA 2-METIL-6,7-DIMETÓXI-3,1-BENZOXAZIN-4-ONA (2b)

Uma solução consistindo de 0,50 g (2,53 mmol) de ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (Aldrich) e 2,16 g (2,0 mL; 21,2 mmol) de anidrido acético (QM) foi aquecida a refluxo, brandamente, por 4 horas. Após o refluxo, o excesso de anidrido acético foi removido em rota-evaporador. O resíduo do balão foi filtrado em funil de Büchner, sob vácuo, obtendo-se 0,40 g de um sólido de coloração roxa. A análise dos espectros de RMN revelou que se tratava de uma mistura de compostos (2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona e ácido 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranílico).

### 5.7.2- SÍNTESE<sup>10</sup> DA 4,5-DIMETÓXI-*N*-ACETILANTRANILAMIDA (3b)

Uma suspensão consistindo de 1,00 g (5,07 mmol) de ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (Aldrich) e 3,24 g (3,0 mL; 31,7 mmol) de anidrido acético (QM) foi aquecida a refluxo, brandamente, por 4 horas. Após o refluxo, o excesso de anidrido acético foi removido em rota-evaporador. O resíduo [(mistura de 2-metil-6,7-dimetóxi-3,1-benzoxazin-4-ona (composto cíclico) e ácido 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranílico (composto acíclico)] do balão foi transferido para um erlenmeyer, onde adicionou-se, lentamente, 15 mL de amônia concentrada (Merck) e deixou-se em repouso por 4 horas. Em seguida, a acetilantranilamida foi filtrada em funil de Büchner, sob vácuo, foi recristalizada em etanol. Após secagem, obteve-se 0,80 g (3,36 mmol, 66,3%) do produto desejado como um sólido lilás claro de p.f 234-235<sup>0</sup>C.

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-*d*<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 7,55 (1H; s; H<sub>1</sub>); 12,00 (2H; s; H<sub>3</sub>); 8,25 (1H; s; H<sub>5</sub>); 7,34 (1H; s; H<sub>8</sub>); 3,77 (3H; s; H<sub>6a</sub>); 3,78 (3H; s; H<sub>7a</sub>); 2,06 (3H; s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3401 (ν N-H); 3059 (ν C-H); 2990 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 2833 (ν<sub>s</sub> C-H de metila); 1678 (ν C=O; “banda de amida I”); 1624-1530 (ν C=O e δ N-H, “banda de amida II”); 1387 (ν C<sub>ar</sub>-N); 1264 (ν<sub>as</sub> =C-O-C); 1085-1020 (ν<sub>s</sub> =C-O-C).

### 5.7.3- SÍNTESE<sup>10</sup> DA 2-METIL-6,7-DIMETÓXI-4-QUINAZOLINONA (4b)

Repetiu-se o procedimento anterior até a remoção do excesso de anidrido acético. A mistura de compostos (acíclico e cíclico) foi deixada em repouso por 4 horas em 15 mL de amônia concentrada (Merck). Adicionou-se, em seguida à solução amoniaca, 10 mL de solução aquosa de NaOH a 10% e aqueceu-se por 30 minutos. Durante o aquecimento, houve solubilização do sólido e, então, adicionou-se um excesso de 10 mL de solução aquosa de NaOH 10% a quente. Utilizando-se ácido clorídrico concentrado (Merck) ajustou-se o pH da mistura de 13 para 8. Neste momento, ocorreu a precipitação do produto desejado, que em seguida foi filtrado em funil de Büchner. A recristalização com solução aquosa de etanol a 50% forneceu 1,10 g (5,00 mmol, 99,1%) do composto 4b como um sólido lilás claro de p.f. 237-239<sup>0</sup>C.

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 12,09 (1H; s; H<sub>3</sub>); 7,41 (1H; s; H<sub>5</sub>); 7,07 (1H; s; H<sub>8</sub>); 3,86 (3H; s; H<sub>6a</sub>); 3,90 (3H; s; H<sub>7a</sub>); 2,32 (3H; s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3431 (ν N-H); 3024 (ν C-H); 2980 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 2890 (ν<sub>s</sub> C-H de metila); 1669 (ν C=O); 1613 (δ N-H, “banda de amida II”); 1504, 1487 (ν C=C); 1268 (ν C<sub>ar</sub>-N); 1245 (ν<sub>as</sub> =C-O-C); 1102 (ν<sub>s</sub> =C-O-C) 861 (δ =C-H fora do plano).

#### 5.7.4- SÍNTESE<sup>45</sup> DA 2-METIL-6,7-DIMETÓXI-4-CLOROQUINAZOLINA (5c)

Uma suspensão de 0,30 g (1,36 mmol) de 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona em 13,0 g (8 mL; 109 mmol) de SOCl<sub>2</sub> (Fluka) contendo 5 gotas de *N,N*-dimetilformamida foi aquecida a refluxo, brandamente, por 3 horas. O excesso de cloreto de tionila foi removido em rota-evaporador e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa de carbonato de sódio (2M) (6 x 50 mL). O pH foi ajustado de 1 para 6 com carbonato de sódio. A solução foi deixada em sulfato de magnésio por 4 horas e, em seguida, filtrada. O diclorometano foi removido em rota-evaporador, obtendo-se 0,29 g (1,21 mmol, 90,6%) do composto desejado como um sólido amarelo claro com p.f.184-186<sup>o</sup>C.

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 7,34 (1H; s; H<sub>5</sub>); 7,25 (1H; s; H<sub>8</sub>); 4,04 (3H; s; H<sub>6a</sub>); 4,04 (3H; s; H<sub>7a</sub>); 2,79 (3H; s; H<sub>11</sub>).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3003 (ν C-H); 2984 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 2827 (ν<sub>s</sub> C-H de metila); 1504 (ν C=C); 1235 (ν<sub>as</sub> =C-O-C); 1010 (ν<sub>s</sub> =C-O-C); 846 (δ C-Cl).

#### 5.7.5- SÍNTESE<sup>45</sup> DA 2-METIL-6,7-DIMETÓXI-4-(*N*-3-BROMOFENIL)-AMINOQUINAZOLINA (6b)

Uma mistura de 0,40 g (1,68 mmol) de 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (v. p. 15) e 0,79 g (0,5 mL; 4,59 mmol) de 3-bromoanilina (Aldrich) em 30 mL de álcool isopropílico (Merck) foi aquecida a refluxo,

brandamente, por 3 horas. O sólido obtido ao final do refluxo foi filtrado, lavado com álcool isopropílico e recristalizado em etanol, fornecendo 0,50 g (1,34 mmol, 79,4%) do composto 6b como cristais amarelo claro com p.f.= 263-265<sup>o</sup>C (dec.) (Lit.<sup>45</sup>, p.f.= 264-265<sup>o</sup>C).

RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm; TMS; 300MHz): 7,83 (1H; s; H<sub>5</sub>); 7,16 (1H; s; H<sub>8</sub>); 3,96 (3H; s; H<sub>6a</sub>); 3,92 (3H; s; H<sub>7a</sub>); 2,55 (3H; s; H<sub>11</sub>); 9,51 (1H; s; H<sub>1</sub>); 8,21 (1H; t; H<sub>3</sub>; <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= 1,83 Hz); 7,99 (1H; dd; H<sub>7</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,06 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= 1,10 Hz); 7,36 (1H; t; H<sub>6</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,06 Hz); 7,27 (1H; dd; H<sub>5</sub>; <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 8,79 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub>= 1,83 Hz).

IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3415 (ν N-H); 3029 (ν C-H); 2997 (ν<sub>as</sub> C-H de metila); 2836 (ν<sub>s</sub> C-H de metila); 1634-1561 (δ N-H); 1518 (ν C=C); 1283 (ν C<sub>ar</sub>-N); 1217 (ν =C-O-C); 868 (δ C-Br); 777-751 (δ =C-H); 673 (ν C-Br).

#### 5.7.6- SÍNTESE<sup>45</sup> DA 2-METIL-6,7-DIMETÓXI-4-(N-FENIL)AMINO-QUINAZOLINA (6c)

Uma mistura de 0,50 g (2,10 mmol) de 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina e 1,58 g (1,0 mL; 11,0 mmol) de anilina (destilada) em 30 mL de álcool isopropílico foi aquecida a refluxo, brandamente, por 5 horas. O sólido amarelo claro obtido foi recristalizado em etanol e seco sob vácuo. Obteve-se 0,30g (1,02 mmol, 48,4%) do composto desejado com p.f. 268-270<sup>o</sup>C.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ /ppm; TMS; 300MHz): 8,26 (1H; s;  $\text{H}_5$ ); 7,29 (1H; s;  $\text{H}_8$ ); 3,99 (3H; s;  $\text{H}_{6a}$ ); 4,00 (3H; s;  $\text{H}_{7a}$ ); 2,60 (3H; s;  $\text{H}_{11}$ ); 11,18 (1H; s;  $\text{H}_1$ ); 7,74 (2H; dd;  $\text{H}_{3',7'}$ ;  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,42$  Hz; e  $^4\text{J}_{\text{H-H}} =$  sinal alargado); 7,50 (2H; dt;  $\text{H}_{4',6'}$ ;  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,69$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,69$  Hz e  $^4\text{J}_{\text{H-H}} =$  sinal alargado) 7,31 (1H; dt;  $\text{H}_5$ ;  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,69$  Hz e  $^4\text{J}_{\text{H-H}} =$  sinal alargado).

IV (KBr/ $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 ( $\nu$  N-H); 3057 ( $\nu$  C-H); 2965 ( $\nu$  C-H de metila); 2832 ( $\nu_s$  C-H de metila); 1638 ( $\delta$  N-H); 1561 ( $\nu$  C=C); 1277 ( $\nu$   $\text{C}_{\text{ar}}$ -N); 1224 ( $\nu_{\text{as}} = \text{C-O-C}$ ); 1175 ( $\nu_s = \text{C-O-C}$ ); 773-748 ( $\delta = \text{C-H}$ ).

## 5.8- COMPOSTOS REFERENTES AO ESQUEMA 19

### 5.8.1- SÍNTESE DA QUINAZOLON-4-ONA (11)

Uma mistura de 1,00 g (5,07 mmol) de ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (**1b**) e 2,27 g (2 mL; 50,4 mmol) foi aquecida à  $165^\circ\text{C}$  por 3 horas. Após resfriamento, a solução foi filtrada em funil de Büchner e os cristais foram lavados com solução aquosa de piridina. Após secagem, obteve-se 0,20 g (0,971 mmol; 19,2%) do produto bruto.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ /ppm; TMS; 300MHz): 12,1 (1H; s; H<sub>3</sub>); 8,0 (1H; s; H<sub>2</sub>); 7,4 (1H; s; H<sub>5</sub>); 3,86 (3H; s; H<sub>6a</sub>); 3,90 (3H; s; H<sub>7a</sub>); 7,1 (1H; s; H<sub>8</sub>);

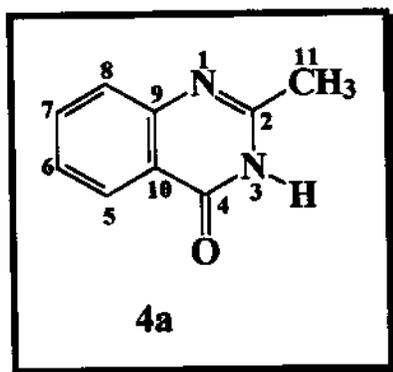
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ /ppm; TMS; 75,5MHz): 160,1 (C<sub>4</sub>); 154,5 (C<sub>7</sub>); 148,6 (C<sub>6</sub>) ; 145,0 (C<sub>2</sub>) ; 143,9 (C<sub>9</sub>) ; 115,7 (C<sub>10</sub>) ; 108,1 (C<sub>8</sub>) ; 105,0 (C<sub>5</sub>); 56,0 (C<sub>7a</sub>); 55,8 (C<sub>6a</sub>).

### 5.8.2- SÍNTESE DA 6,7-DIMETÓXI-4-(*N*-3-BROMOFENIL)AMINO-QUINAZOLINA (12)

Uma mistura de 0,70 g (4,93 mmol) de pentóxido de fósforo, 1,27 g(1,5 mL; 10,0 mmol) de *N,N*-dimetilcicloexilamina e 0,5 g (2,40 mmol) de cloridrato de 3-bromoanilina foi aquecida em um banho de óleo a 200<sup>0</sup>C até que uma mistura homogênea fosse obtida. Em seguida, 0,20 g (0,971 mmol) de quinazolin-4-ona (11) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 200<sup>0</sup>C por 6 horas sob agitação. Permitiu-se que a solução resultante resfriasse até aproximadamente 100<sup>0</sup>C, e adicionou-se 100 mL de uma solução aquosa de NaOH (2M). A solução alcalina resultante foi extraída com diclorometano (4 x 50 mL), sendo que após os extratos orgânicos serem juntados, foram lavados com água (5 x 30 mL). Secou-se sob sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Não foi possível cristalizar o composto 12 desejado.

## 5.9- EXPERIMENTOS DE RMN DE $^{15}\text{N}$

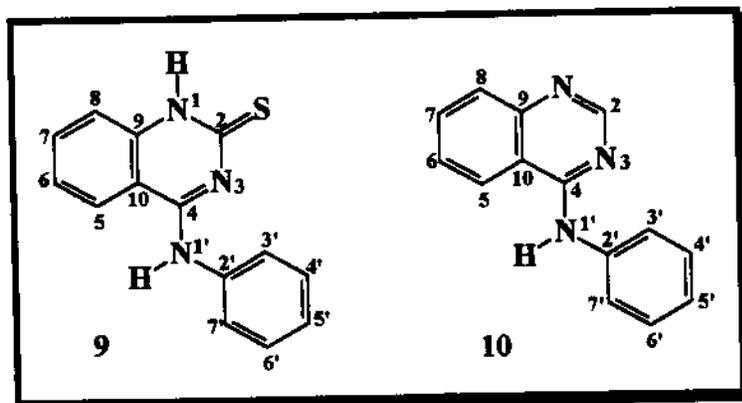
### •2-metil-4-quinazolona (v. Esquema 12; p. 36)



Em um tubo de RMN de 10mm, colocou-se 250 mg do sólido branco, 3,0 mL de DMSO-d e 1,0 mL de nitrometano (referência). A concentração da solução foi de 0,52 mol/L. A amostra utilizou um tempo de aparelho muito longo (14,8 horas).

A seqüência de pulsos usada na obtenção do espectro foi a “Inverse Gated Decoupling” (Desacoplamento Alternado Inverso). O espectro obtido foi o de RMN de  $^{15}\text{N}$  desacoplado sem NOE.

•2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina e 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (v. Esquema 17; p. 43)



Em tubo de RMN de 10 mm, colocou-se 256 mg de cada sólido amarelo, 3,0 mL de DMSO-d e 1,0 mL de nitrometano (referência). A concentração da solução foi de 0,34 mol/L para o composto 9 e 0,39 mol/L para 10. O tempo de aparelho foi de 24,4 e 16,7 horas, respectivamente.

Foi utilizada, para este composto, a mesma seqüência de pulsos anterior.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Montanari, C. A.; *Quím. Nova*, **18**, 56 (1995).
- 2- Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R.; *Quím. Nova*, **20**, 647 (1997).
- 3- Barreiro, E. J.; *Quím. Nova*, **14**, 179 (1991).
- 4- Cagnin, M. A. H.; *Rev. Bras. Tecnol.*, **18**, 10 (1987).
- 5- Fry, D. W.; Kraber, A. J.; McMichael, A.; Ambroso, L. A.; Nelson, J. M.; Leopold, W. R.; Connors, R. W.; Bridges, A. J.; *Science*, **265**, 1093 (1994).
- 6- Nicholson, S.; Richard, J.; Sainsbury, C.; Halcrow, P.; Kelly, P.; Angus, B.; Wright, C.; Henry, J.; Farndon, J. R.; and Harris, A. L.; *Br. J. Cancer*, **63**, 146 (1991).
- 7- Neal, D. E.; Marsh, C.; Bennett, M. K.; Abel, P. D.; Hall, R. R.; Sainsbury, J. R. C. and Harris, A. L.; *Lancet*, 366 (1985).
- 8- Mukaida, H.; Toi, M.; Hirai, T.; Yamashita, Y.; Toge, T.; *Cancer*, **68**, 142 (1991).
- 9- Brunton, V. G.; Workman, P.; *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **32**, 1 (1993).
- 10- Tomisek, A. J.; Christensen, B. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2423 (1948).
- 11- Girgis, N. S.; Møller, J.; Pedersen, E. B.; *Chem. Scripta*, **26**, 617 (1986).
- 12- Brevard, C. and Granger, P.; *Handbook of High Resolution Multinuclear NMR*, Wiley, New York, 1981.
- 13- Rittner, R. e Garcia, J. C.; projeto de iniciação científica.
- 14- Taylor, E. G.; Ravindranathan, R. V.; *J. Org. Chem.*, **27**, 2622 (1962).
- 15- Fry, D. W.; *Annu. Rep. Med. Chem.*, **31**, 151 (1996).

- 16- Thompson, A. M.; Rewcastle, G. W.; Terzel, M.; Dobrusin, E. M.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **36**, 2459 (1993).
- 17- Stryer, L.; *Bioquímica*, Ed. Reverté S. A., Barcelona, 2a. ed., pág. 791 (1985).
- 18- Savage, C. R., Jr.; Hash, J. H.; Cohen, S.; *J. Biol. Chem.*, **248**, 7669 (1973).
- 19- Carpenter, G.; *Annu. Rev. Biochem.*; **56**, 881 (1987).
- 20- Gill, G. N.; Bertics, P. J.; Santon, J. B.; *Mol. Cell. Endocrinol.*, **51**, 169 (1987).
- 21- Schlessinger, J.; Ullrich, A.; *Neuron*, **9**, 383 (1992).
- 22- Panayoton, G.; Waterfield, M. D.; *Bioessays*, **15**, 171 (1993).
- 23- Aaronson, S. A.; *Science*, **254**, 1146 (1991).
- 24- Cantley, L. C.; Anger, K. R.; Carpenter, C.; Duckworth, B.; Graziani, A.; Kapeller, R.; Soltoff, S.; *Cell*, **64**, 281 (1991).
- 25- Schlessinger, J.; *Trends Biochem. Sci.*, **18**, 273 (1993).
- 26- Riedel, H.; Massoglia, J.; Schlessinger, J.; Ullrich, A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85**, 1477 (1988).
- 27- Velu, T. J.; Beguinot, L.; Vass, W. C.; Willingham, M. C.; Merlino, G. T.; Pastan, I.; Lowy, D. R.; *Science*, **238**, 1408 (1987).
- 28- Stern, D. F.; Hare, D. L.; Cecchini, M. A.; Weinberg, R. A.; *Science*, **235**, 321 (1987).
- 29- Sandgren, E. P.; Luetkeke, N. C.; Palmiter, R. D.; Brinster, R. L.; Lee, D. C.; *Cell*, **61**, 1121 (1990).
- 30- Jhappan, C.; Stahle, C.; Harkins, R. N.; Fausto, N.; Smith, G. H.; Merlino, G. T.; *Cell*, **61**, 1137 (1990).
- 31- Masui, H.; Moroyama, T.; Mendelsohn, J.; *Cancer Res.*, **46**, 5592 (1986).
- 32- Rodeck, U.; Herlyn, M.; Herlyn, D.; Molthoff, C.; Atkinson, B.; Varello, M.; Steplewski, Z.; Koprowski, H.; *Cancer Res.*, **47**, 3692 (1987).

- 33- Masui, H.; Kawamoto, T.; Sato, J. D.; Wolf, B.; Sato, G.; Mendelsohn, J.; *Cancer Res.*, **44**, 1002 (1984).
- 34- Chang, C.; Geahlen, R. L.; *J. Nat. Prod.*, **55**, 1529 (1992).
- 35- Thompson, A. M.; Fry, D. W.; Kraber, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **37**, 598 (1994).
- 36- Ward, W. H. J.; Cook, P. N.; Slater, A. M.; Davies, D. H.; Holdgate, G. A.; Green, L. R.; *Bioch. Pharm.*; **48**, 659 (1994).
- 37- Toi, M.; Nakamura, M.; Mukaida, H.; Wada, T.; Osaki, A.; *Cancer*, **65**, 1980 (1990).
- 38- Levitzki, A.; Gazit, A.; *Science*, **267**, 1782 (1995).
- 39- Cushman, M.; *J. Med. Chem.*, **34**, 798 (1991).
- 40- Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Dobrusin, E. M.; Fry, D. W.; Kraber, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **37**, 2033 (1994).
- 41- Palmer, B. D.; Rewcastle, G. W.; Thompson, A. M.; Boyd, M.; Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **38**, 58 (1995).
- 42- Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Leja, B. M.; Wolfangel, C. D.; Ambroso, L. A.; Elliott, W. L.; Fry, D. W.; Kraber, A. J.; Howard, C. T.; Lu, G. H.; Moore, C. W.; Nelson, J. M.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Denny, W. A.; Thompson, A. M.; *J. Med. Chem.*, **40**, 413 (1997).
- 43- Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Bridges, A. J.; Zhou, H.; Cody, D. R.; McMichael, A.; Fry, D. W.; *J. Med. Chem.*, **38**, 3482 (1995).
- 44- Barton, D., Ollis, W. D. (eds.); *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, Vol. 4, pág. 122 (1979).

- 45- Bridges, A. J.; Zhou, H.; Cody, D. R.; Rewcastle, G. W.; McMichael, A.; Showalter, H. D. H.; Fry, D. W.; Kraber, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **39**, 267 (1996).
- 46- Rewcastle, G. W.; Murray, D. K.; Elliott, W. L.; Fry, D. W.; Howard, C. T.; Nelson, J. M.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Showalter, H. D. H.; Winters, R. T.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **41**, 742 (1998).
- 47- Thompson, A. M.; Bridges, A. J.; Fry, D. W.; Kraber, A. J.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **38**, 3780 (1995).
- 48- 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.*, **39**, 1823 (1996).
- 49- Rewcastle, G. W.; Bridges, A. J.; Fry, D. W.; Rubin, J. R.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **40**, 1820 (1997).
- 50- Thompson, A. M.; Murray, D. K.; Elliott, W. L.; Fry, D. W.; Nelson, J. A.; Showalter, H. D. H.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **40**, 3915 (1997).
- 51- Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Showalter, H. D. H.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraber, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **39**, 918 (1996).
- 52- Palmer, B. D.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Fry, D. W.; Nelson, J. M.; Showalter, H. D. H.; Denny, W. A.; *J. Med. Chem.*, **40**, 1519 (1997).
- 53- Armarego, W. L. F.; in *"The Chemistry of Heterocyclic Compounds"*; D. J. Brown (ed.), Interscience, New York, Vol. 24 (1967).
- 54- Lange, N. A.; Sheibley, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 3875 (1931).
- 55- Leonard, N. J.; Curtin, D. Y.; *J. Org. Chem.*, **11**, 346 (1946).

- 56- Armarego, W. L. F.; *J. Chem. Soc.*, 561 (1962).
- 57- Taylor, E. G.; Ravindranathan, R. V.; *J. Org. Chem.*, **27**, 2622 (1962).
- 58- Endicott, M. M.; Wick, E.; Mercury, M. L.; Sherrill, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1299 (1946).
- 59- Elderfield, R. C.; Williamson, T. A.; Gensler, W. J.; Kremer, C. B.; *J. Org. Chem.*, **12**, 405 (1947).
- 60- Morley, J. S.; Simpson, J. C. E.; *J. Chem. Soc.*, 360 (1948).
- 61- Baker, B. R.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; McEvoy, F. J.; Willians, J. H.; *J. Org. Chem.*, **17**, 141 (1952).
- 62- Osborn, A. R.; Schofield, K.; Short, L. N.; *J. Chem. Soc.*, 4191 (1956).
- 63- Takase, Y.; Saeki, T.; Watanabe, N.; Adachi, H.; Souda, S.; Saito, I.; *J. Med. Chem.*, **37**, 2106 (1994).
- 64- Braun, S.; Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; *100 and More Basic NMR Experiments*, VCH, 1996.
- 65- Breitmaier, E.; Voelter, W.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 3a. ed., VCH, 1987.
- 66- Croasmum, W. R.; Carlson, R. M. K.; *Two-Dimensional NMR Spectroscopy - Applications for Chemists and Biochemists*, 2a. ed.; VCH, 1994.
- 67- Derome, A. E.; *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, Wheaton & Co. Ltda, Oxford, 1988.
- 68- Gil, V. M. S.; Geraldés, C. F. G. C.; *Ressonância Magnética Nuclear - Fundamentos, métodos e aplicações*, Fundação Calouste Gulbenkian, Coimbra-Lisboa, 1987.
- 69- Friebolin, H.; *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, 1991.

- 70- Benn, R.; Günther, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 350 (1983).
- 71- Bax, A.; *J. Magn. Reson.*, **53**, 517 (1983).
- 72- Wilde, J. A.; Bolton, P. H.; *J. Magn. Reson.*, **59**, 343 (1984).
- 73- Rutar, V.; *J. Magn. Reson.*, **58**, 306 (1984).
- 74- Maudsley, A. A.; Müller, L.; Ernst, R. R.; *J. Magn. Reson.*, **28**, 463 (1977).
- 75- Bodenhausen, G.; Freeman, R.; *J. Magn. Reson.*, **28**, 471 (1977).
- 76- Willians, K. R.; King, R. W.; *J. Chem. Educ.*, **67**, A125 (1990).
- 77- Willians, K. R.; King, R. W.; *J. Chem. Educ.*, **67**, A93 (1990).
- 78- Kessler, H.; Griesinger, C.; Zarbock, J.; Loosli, H. R.; *J. Magn. Reson.*, **57**, 331 (1984).
- 79- Schraml, J.; Bellama, J. M.; *Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, Wiley, New York, pág. 91 (1988).
- 80- Mann, B. E.; in *"NMR and the Periodic Table"*, Academic, London, 1978.
- 81- Sohár, P.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, CRC Boca Raton, Florida, 1983; Vol. II.
- 82- Mason, J.; in *"Multinuclear NMR"*, Plenum, N. Y., 1987.
- 83- Witanowski, M.; Stefaniak, L.; Szymanski, S.; Grabowski, Z.; Webb, G. A.; *J. Magn. Reson.*, **21**, 185 (1976).
- 84- Robinson, V. J. and Spencer, R. W.; *Can. J. Chem.*, **66**, 416 (1988).
- 85- Petridou-Fischer, J. and Papadopoulos, E. P.; *J. Heteroc. Chem.*, **19**, 123 (1982).
- 86- Singh, S. P.; Parmar, S. S.; Stenberg, V. I. and Akers, T. K.; *J. Heteroc. Chem.*, **15**, 53 (1978).
- 87- Yale, H. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 677 (1953).
- 88- Nomoto, Y.; Obase, H.; Takai, H.; Hirata, T.; Teranishi, M.; Nakamura, J.; Kubo, K.; *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1591 (1990).

- 89- Ewing, D. F.; *Org. Magn. Reson.*, **12**, 499 (1979).
- 90- K. S. Dhami and J. B. Stothers; *Can. J. Chem.*, **44**, 2855 (1966).
- 91- G. A Webb; *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, **18**, 70 (1986).
- 92- Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Rogers, V.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A.;  
*Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry*, 4a. ed., 1978.
- 93- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3a.  
ed.; Pergamon Press, 1988.
- 94- Errede, L. A.; *J. Org. Chem.*, **41**, 1763 (1976).
- 95- Errede, L. A.; McBrady, J. J.; Oien, H. T.; *J. Org. Chem.*, **41**, 10 (1976).
- 96- Errede, L. A.; Oien, H. T.; Yarian, D. R.; *J. Org. Chem.*, **42**, 12 (1977).
- 97- Zentmyer, D. T.; Wagner, E. C.; *J. Org. Chem.*, **14**, 967 (1949).
- 98- Culbertson, H.; Decius, J. C.; Christensen, B. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4834  
(1952).
- 99- Bedford, G. R.; Partridge, M. W.; *J. Chem. Soc.*, **12**, 1633 (1959).

# **A•P•Ê•N•D•I•C•E • A**

**ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT,  
HETCOR, COLOC E COSY DOS  
COMPOSTOS SINTETIZADOS.**

## ÍNDICE

	Página
<b>Figura A.1-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona ( <b>2a</b> ) e do ácido <i>N</i> -acetilantranílico com ampliação e expansão da região aromática.....	125
<b>Figura A.2-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona ( <b>2a</b> ) e do ácido <i>N</i> -acetilantranílico.....	126
<b>Figura A.3-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona ( <b>2a</b> ) e do ácido <i>N</i> -acetilantranílico.....	127
<b>Figura A.4-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3a</b> ) com ampliação e expansão da região aromática.....	128
<b>Figura A.5-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3a</b> ) e com ampliação e expansão da região aromática.....	129
<b>Figura A.6-</b> Espectro DEPT da <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3a</b> ) com expansão da região aromática.....	130
<b>Figura A.7-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3a</b> ).....	131
<b>Figura A.8-</b> Expansão da Figura A.7.....	132
<b>Figura A.9-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3a</b> ).....	133
<b>Figura A.10-</b> Expansão da Figura A.9.....	134

<b>Figura A.11-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-metil-4-quinazolinona (4a) com ampliação e expansão da região aromática.....	135
<b>Figura A.12-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-4-quinazolinona (4a).....	136
<b>Figura A.13-</b> Expansão e ampliação da região aromática da Figura A.12.....	137
<b>Figura A.14-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) e expansão da região aromática da 2-metil-4-quinazolinona (4a).....	138
<b>Figura A.15-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-quinazolinona (4a).....	139
<b>Figura A.16-</b> Expansão da Figura A.15.....	140
<b>Figura A.17-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-quinazolinona (4a).....	141
<b>Figura A.18-</b> Expansão da Figura A.17.....	142
<b>Figura A.19-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-quinazolinona (4a).....	143
<b>Figura A.20-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) e com expansão da região aromática.....	144
<b>Figura A.21-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) e com ampliação e expansão da região aromática.....	145
<b>Figura A.22-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) com ampliação e expansão da região aromática.....	146
<b>Figura A.23-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a).....	147
<b>Figura A.24-</b> Expansão da Figura A.23.....	148
<b>Figura A.25-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a).....	149

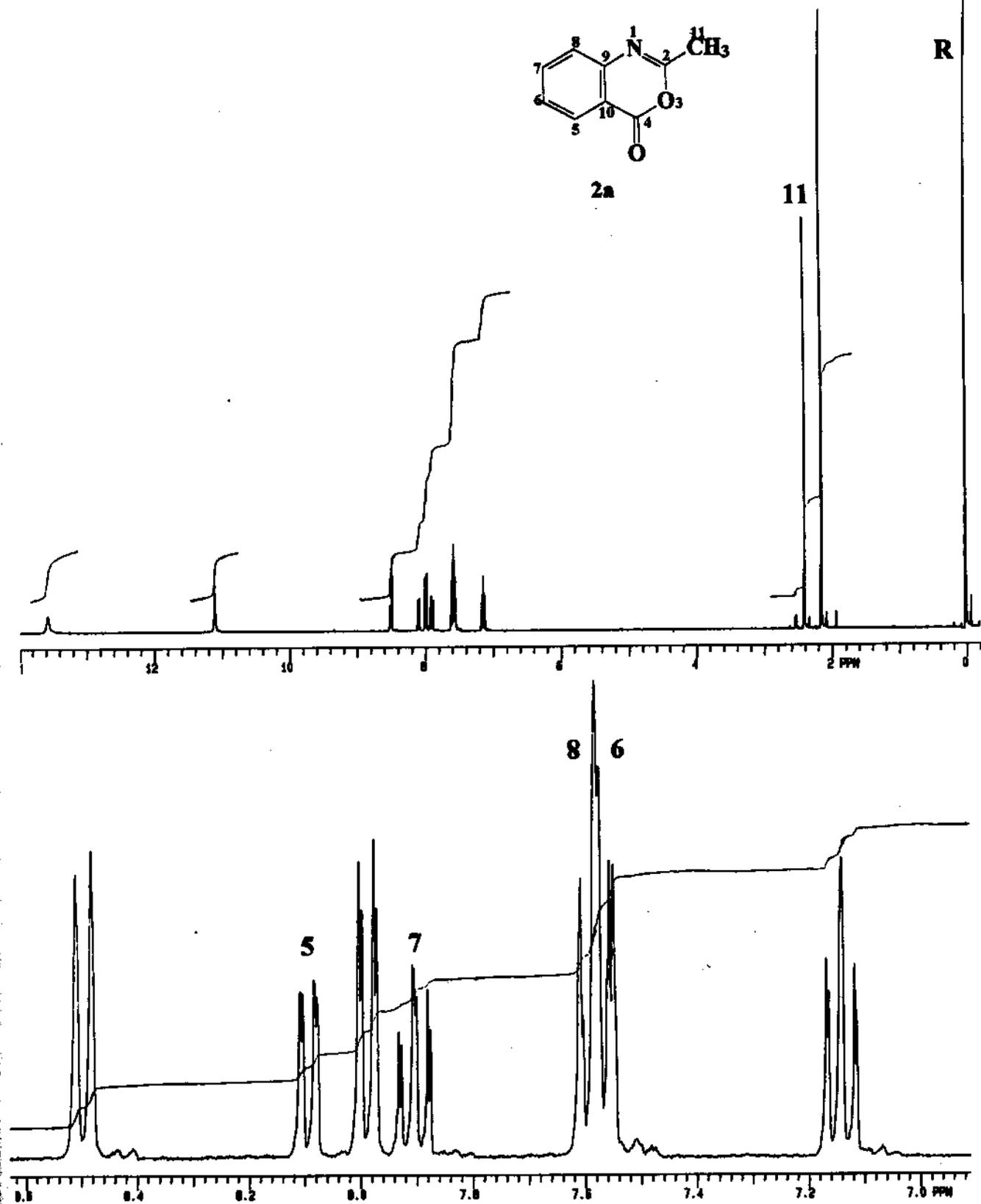
<b>Figura A.26-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-tionoquinazolina ( <b>5a</b> ).....	150
<b>Figura A.27-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	151
<b>Figura A.28-</b> Expansão da região aromática da Figura A.27.....	152
<b>Figura A.29-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125,7 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	153
<b>Figura A.30-</b> Espectro DEPT ( $90^0$ e $135^0$ ) da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	154
<b>Figura A.31-</b> Diagrama de contorno HMQC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	155
<b>Figura A.32-</b> Expansão da Figura A.31.....	156
<b>Figura A.33-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	157
<b>Figura A.34-</b> Expansão da Figura A.33.....	158
<b>Figura A.35-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6a</b> ).....	159
<b>Figura A.36-</b> Expansão da Figura A.35.....	160
<b>Figura A.37-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ) com expansão da região aromática.....	161
<b>Figura A.38-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ).....	162
<b>Figura A.39-</b> Espectro DEPT ( $90^0$ ) da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ).....	163
<b>Figura A.40-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ).....	164
<b>Figura A.41-</b> Expansão da Figura A.40.....	165

<b>Figura A.42-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (9).....	166
<b>Figura A.43-</b> Expansão da Figura A.42.....	167
<b>Figura A.44-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (9).....	168
<b>Figura A.45-</b> Expansão da Figura A.44.....	169
<b>Figura A.46-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (10) e expansão da região aromática.....	170
<b>Figura A.47-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (10) e expansão da região aromática.....	171
<b>Figura A.48-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (10).....	172
<b>Figura A.49-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (10).....	173
<b>Figura A.50-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (10).....	174
<b>Figura A.51-</b> Expansão da Figura A.50.....	175
<b>Figura A.52-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina (10).....	176
<b>Figura A.53-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (1b) e expansão.....	177
<b>Figura A.54-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (1b) e expansão da região aromática.....	178
<b>Figura A.55-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (1b).....	179
<b>Figura A.56-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 4,5-dimetóxi- <i>N</i> -	

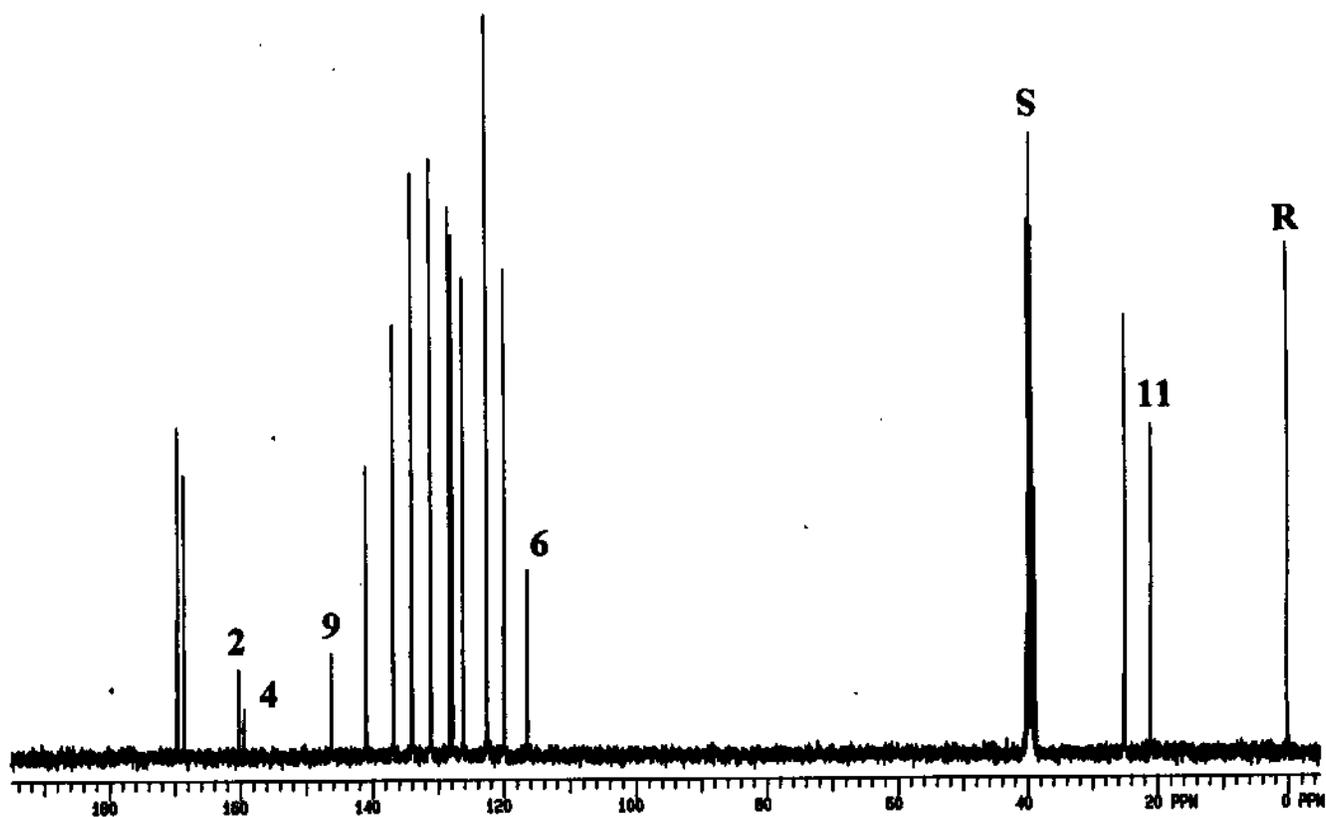
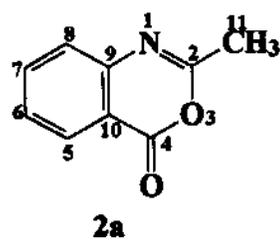
acetilantranilamida ( <b>3b</b> ).....	180
<b>Figura A.57-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 4,5-dimetóxi- <i>N</i> -acetilantranilamida ( <b>3b</b> ).....	181
<b>Figura A.58-</b> Expansão da região aromática da figura A.57.....	182
<b>Figura A.59-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> ) com a expansão.....	183
<b>Figura A.60-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> ) com ampliação e expansão.....	184
<b>Figura A.61-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> ).....	185
<b>Figura A.62-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> ).....	186
<b>Figura A.63-</b> Expansão da Figura A.62.....	187
<b>Figura A.64-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> ).....	188
<b>Figura A.65-</b> Expansão da Figura A.64.....	189
<b>Figura A.66-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona ( <b>4b</b> ).....	190
<b>Figura A.67-</b> Expansão da Figura A.66.....	191
<b>Figura A.68-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> ) com expansão da região aromática.....	192
<b>Figura A.69-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> ) e com ampliação da região em 57,0 ppm.....	193
<b>Figura A.70-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> ) com ampliação da região em 57,1 ppm.....	194

<b>Figura A.71-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> ).....	195
<b>Figura A.72-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> ).....	196
<b>Figura A.73-</b> Expansão da Figura A.72.....	197
<b>Figura A.74-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina ( <b>5c</b> ).....	198
<b>Figura A.75-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ) e expansão da região aromática.....	199
<b>Figura A.76-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ) e com ampliação e expansão da região aromática.....	200
<b>Figura A.77-</b> Espectro DEPT ( $90^\circ$ e $135^\circ$ ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ).....	201
<b>Figura A.78-</b> Diagrama de contorno HETCOR $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ).....	202
<b>Figura A.79-</b> Expansão da Figura A.78.....	203
<b>Figura A.80-</b> Diagrama de contorno COLOC $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ).....	204
<b>Figura A.81-</b> Expansão da Figura A.80.....	205
<b>Figura A.82-</b> Expansão da Figura A.80.....	206
<b>Figura A.83-</b> Diagrama de contorno COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -3-bromofenil)aminoquinazolina ( <b>6b</b> ).....	207
<b>Figura A.84-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6c</b> ) e expansão da região aromática.....	208
<b>Figura A.85-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6c</b> ) e	

expansão da região aromática.....	209
<b>Figura A.86-</b> Espectro DEPT (90 <sup>0</sup> e 135 <sup>0</sup> ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6c</b> ) e expansão da região aromática.....	210
<b>Figura A.87-</b> Diagrama de contorno HETCOR <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6c</b> ).....	211
<b>Figura A.88-</b> Expansão da Figura A.87.....	212
<b>Figura A.89-</b> Diagrama de contorno COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>6c</b> ).....	213
<b>Figura A.90-</b> Expansão da Figura A.89.....	214
<b>Figura A.91-</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz) da quinazolin-4-ona ( <b>11</b> )..	215
<b>Figura A.92-</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da quinazolin-4-ona ( <b>11</b> ).....	216
<b>Figura A.93-</b> Espectro DEPT (90 <sup>0</sup> e 135 <sup>0</sup> ) da quinazolin-4-ona ( <b>11</b> ).....	217



**Figura A.1-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (2a) e do ácido *N*-acetilantrânico com ampliação e expansão da região aromática.



**Figura A.2-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (**2a**) e do ácido *N*-acetilantrânico.

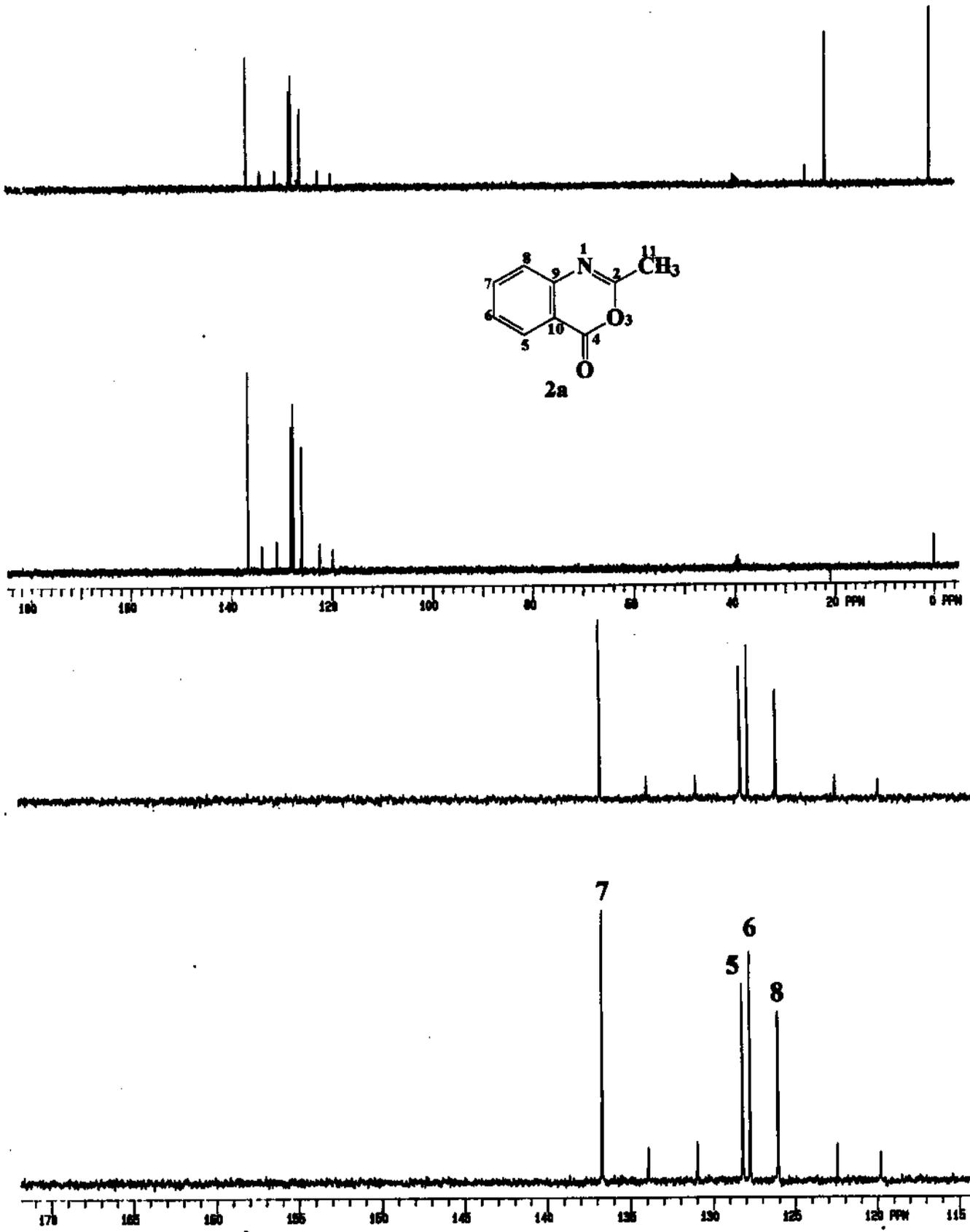


Figura A.3- Espectro DEPT da mistura de 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona (2a) e do ácido *N*-acetilantranílico.

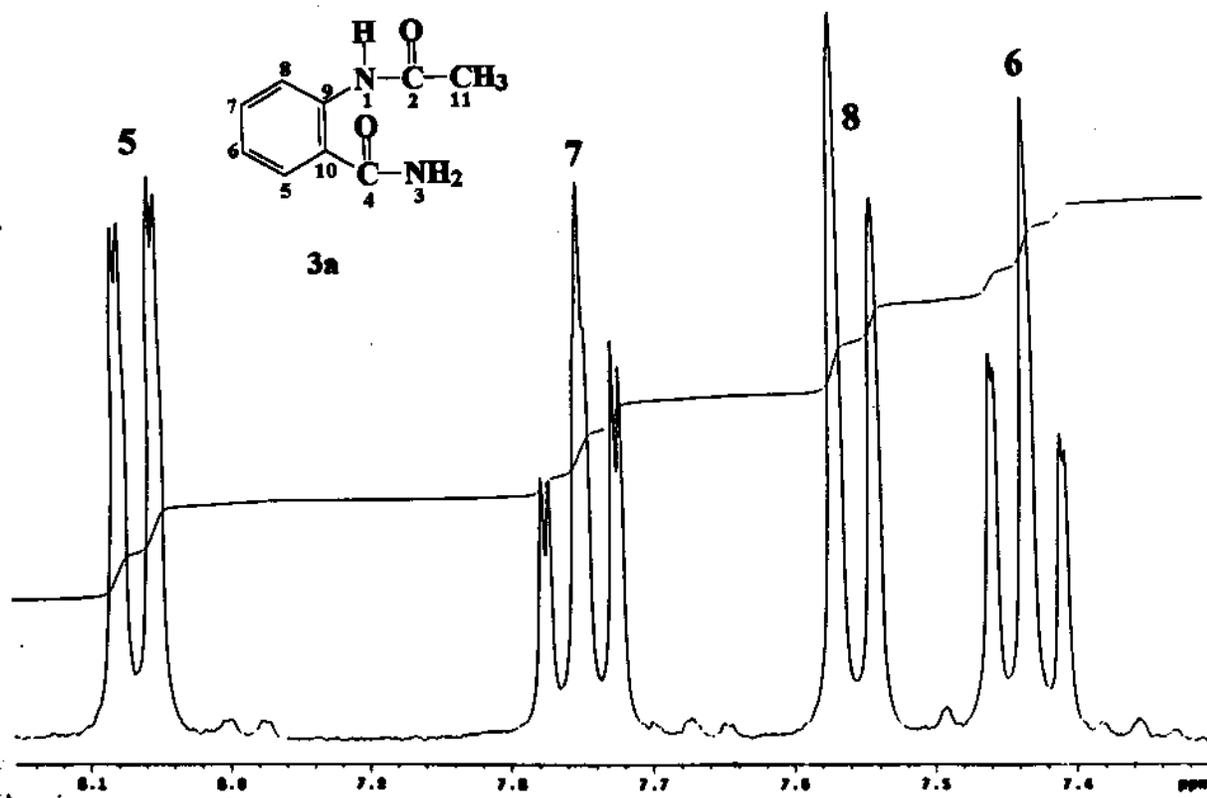
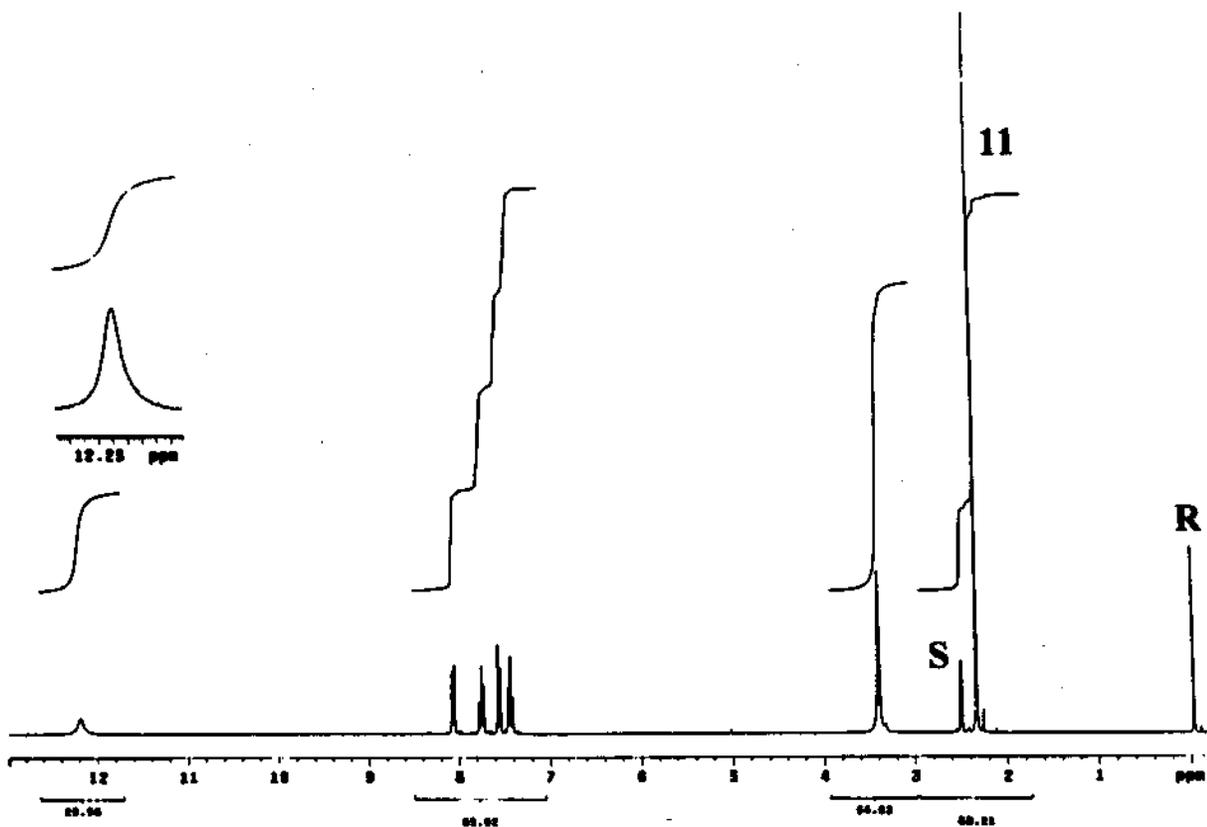


Figura A.4- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da *N*-acetilantranilamida (3a) com ampliação e expansão da região aromática.

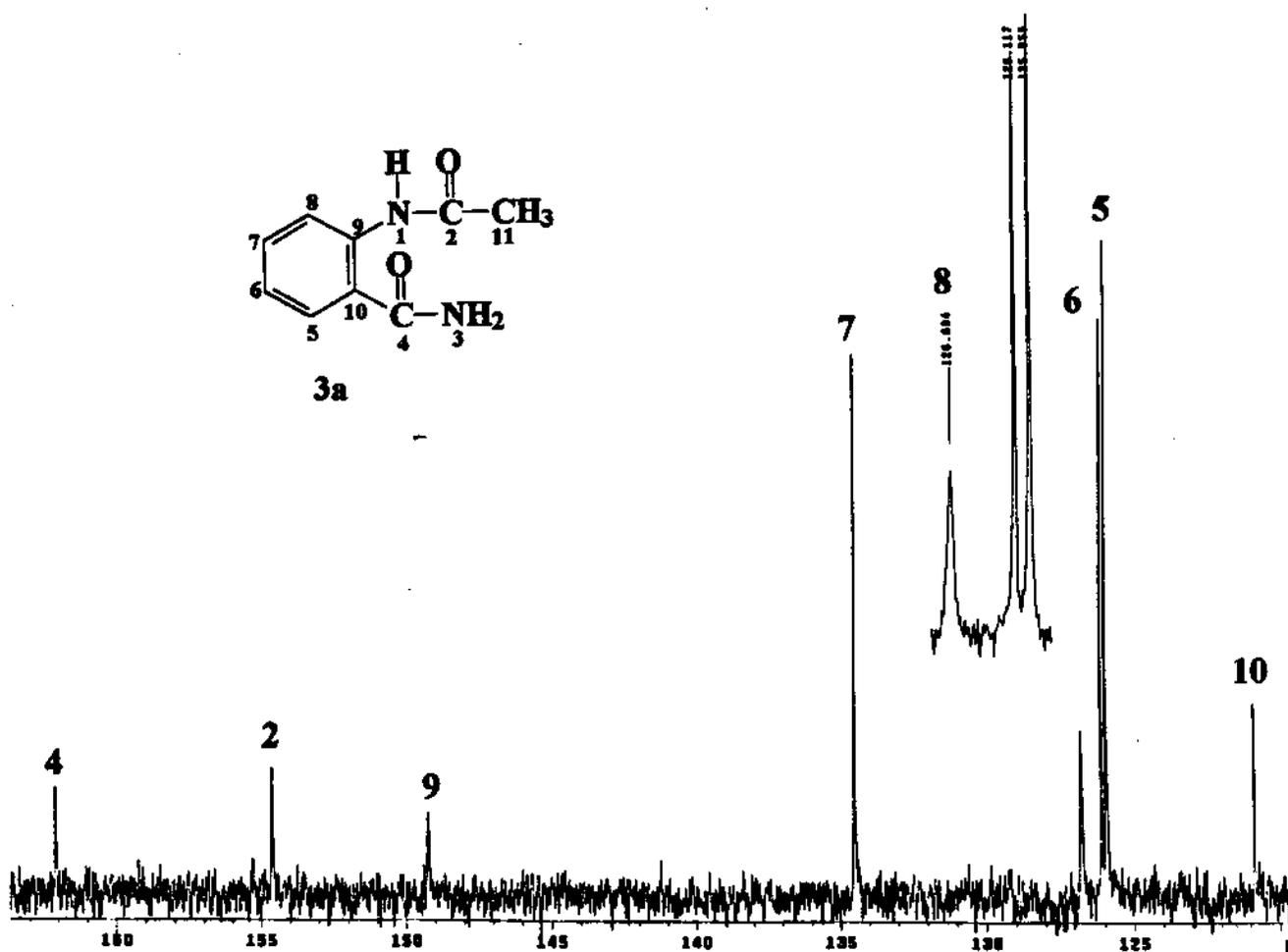
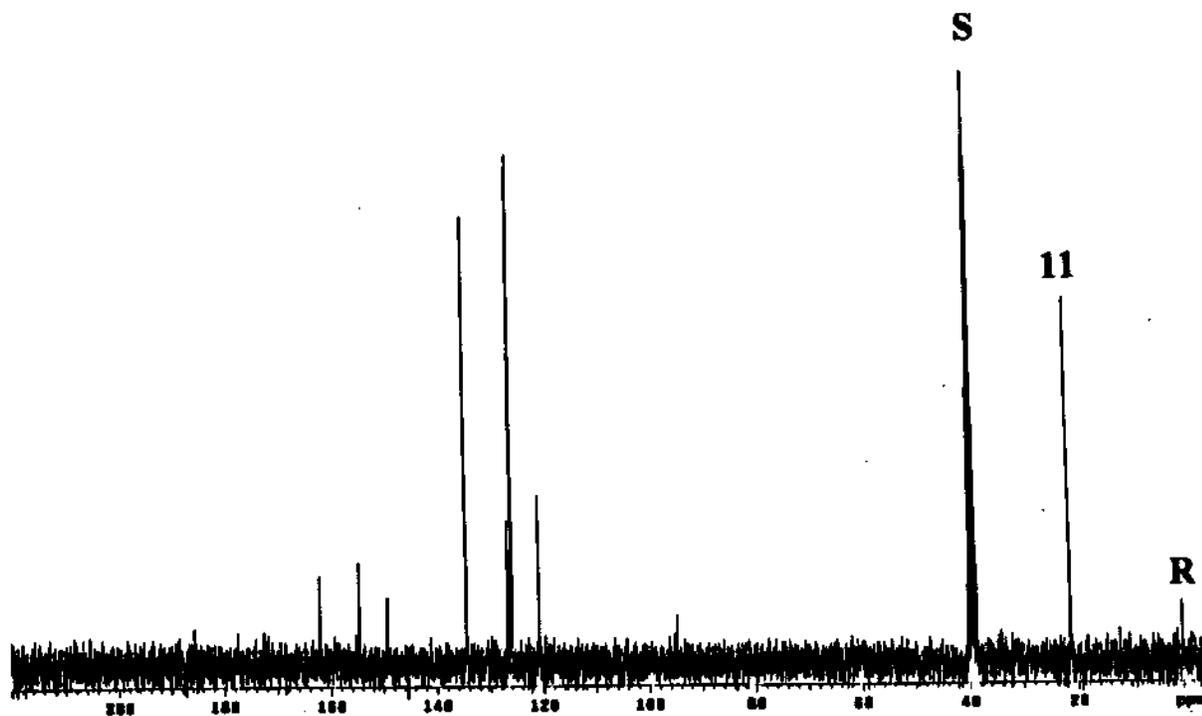
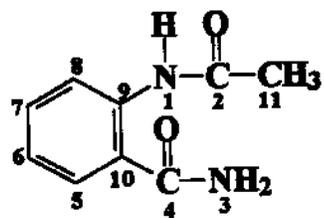


Figura A.5- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da *N*-acetilantranilamida (3a) e com ampliação e expansão da região aromática.



3a

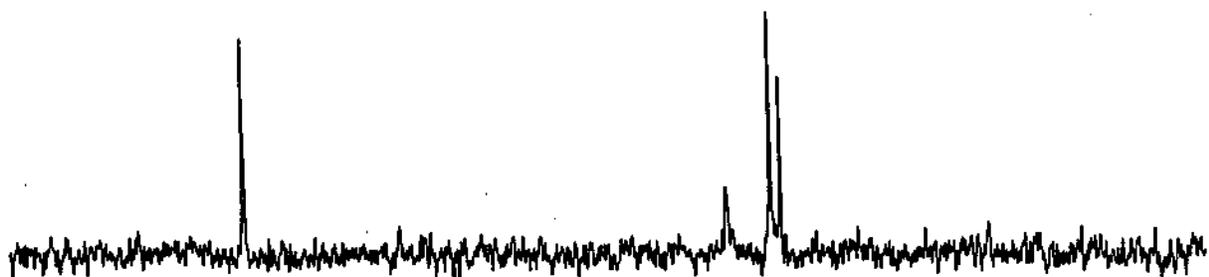
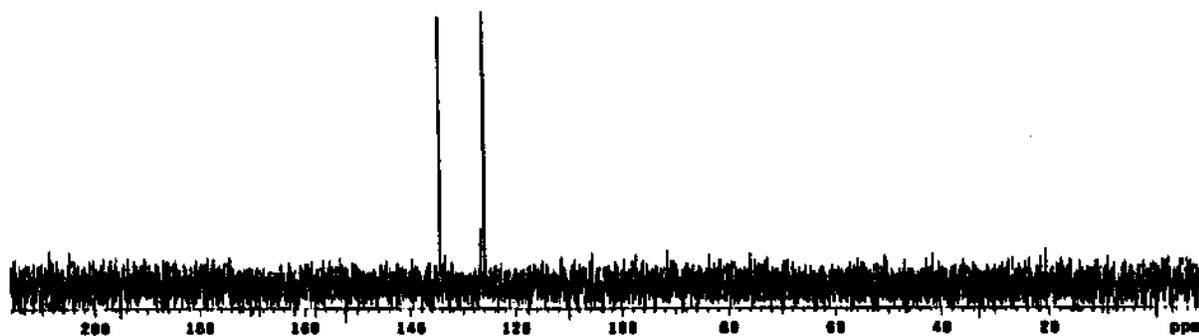
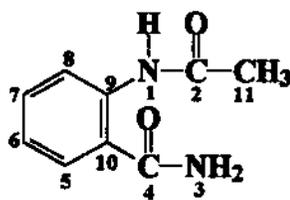
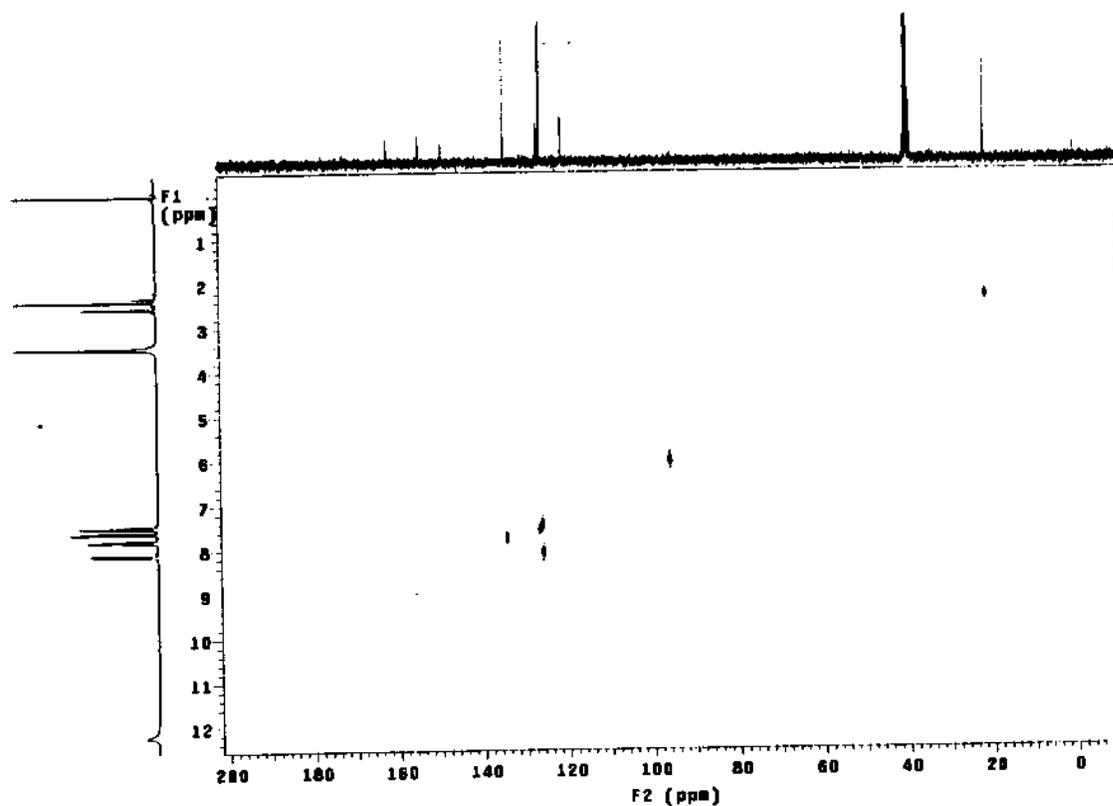


Figura A.6- Espectro DEPT da *N*-acetilantranilamida (3a) com expansão da região aromática.



**3a**



**Figura A.7-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da *N*-acetilantranilamida (3a).

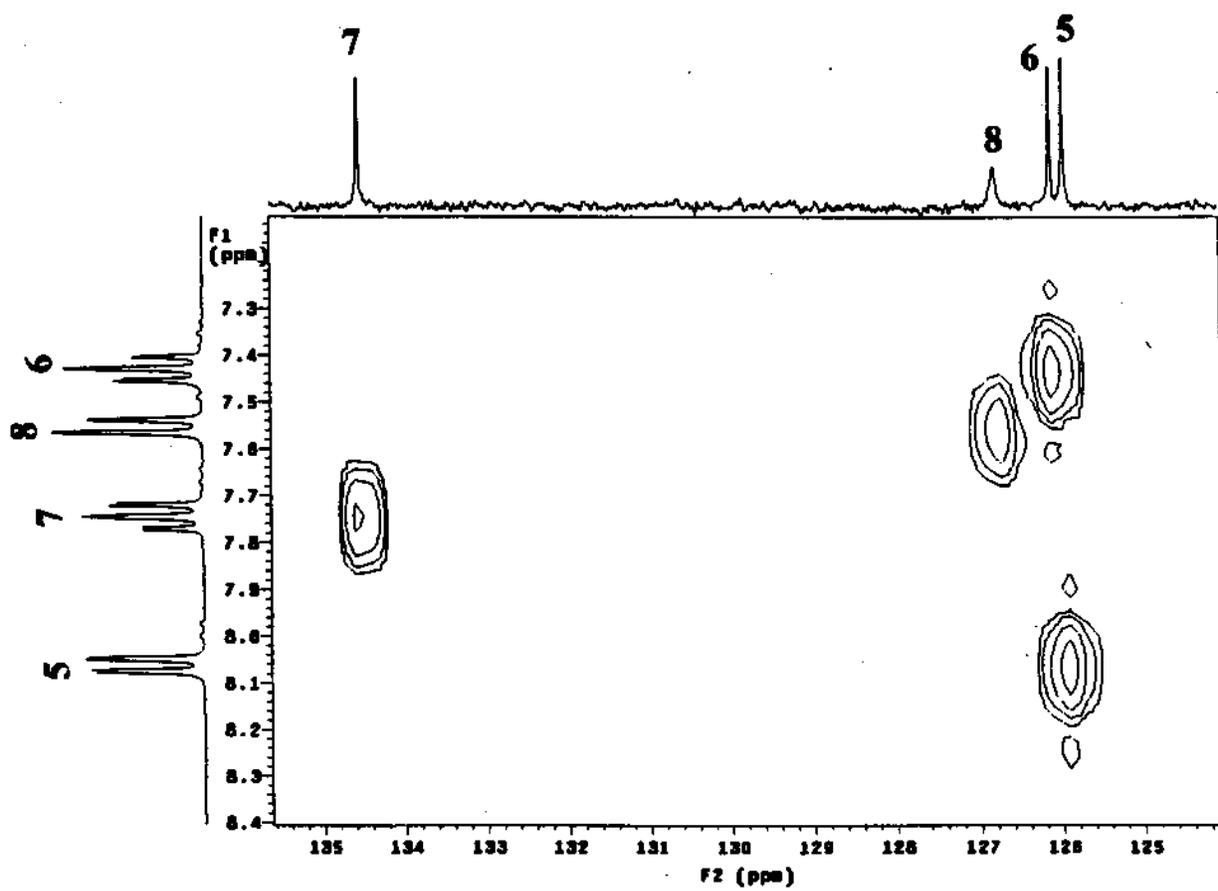
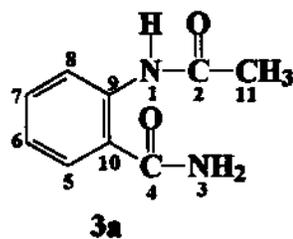
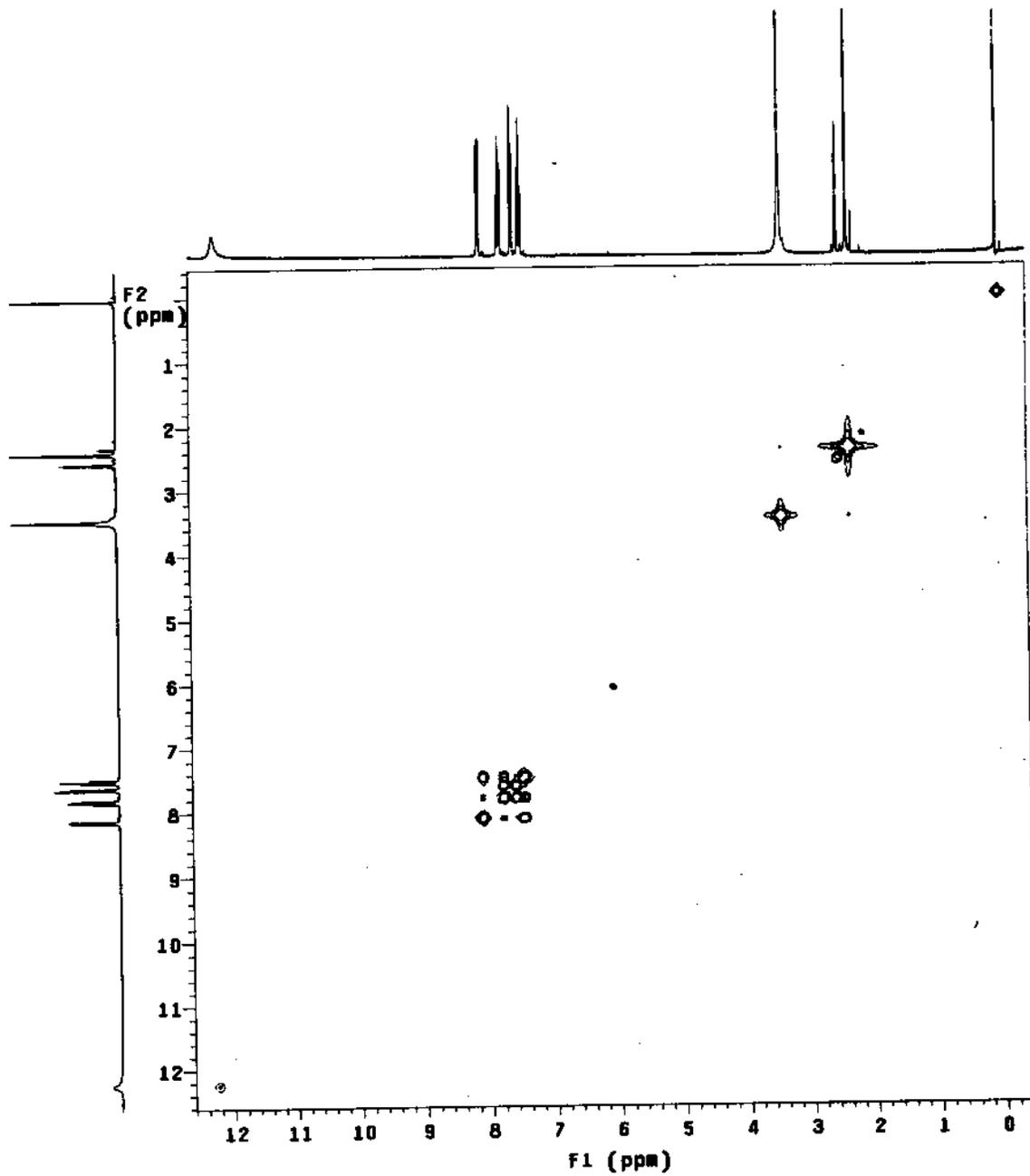
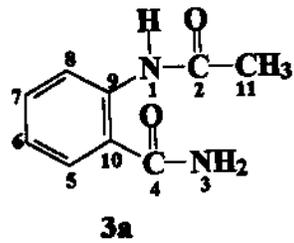


Figura A.8- Expansão da Figura A.7.



**Figura A.9-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da *N*-acetilantranilamida (**3a**).



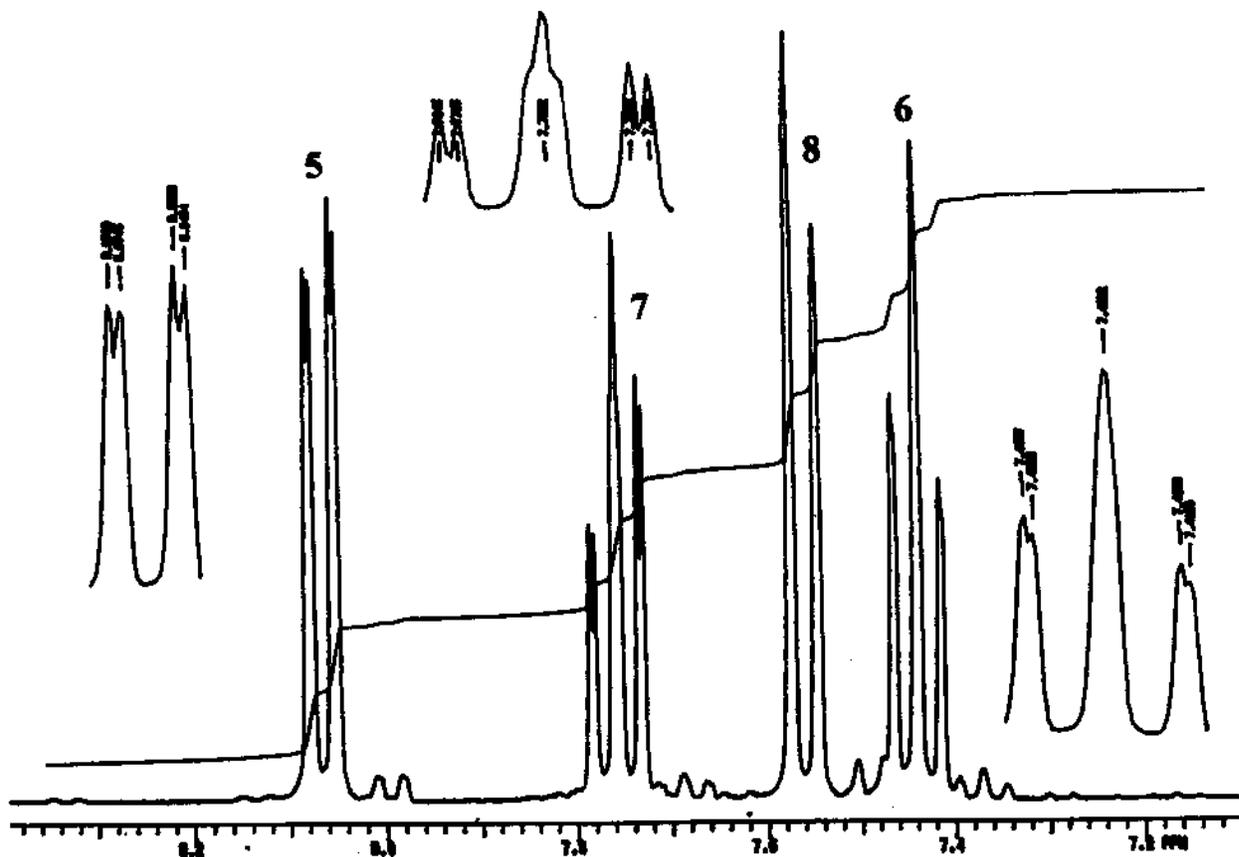
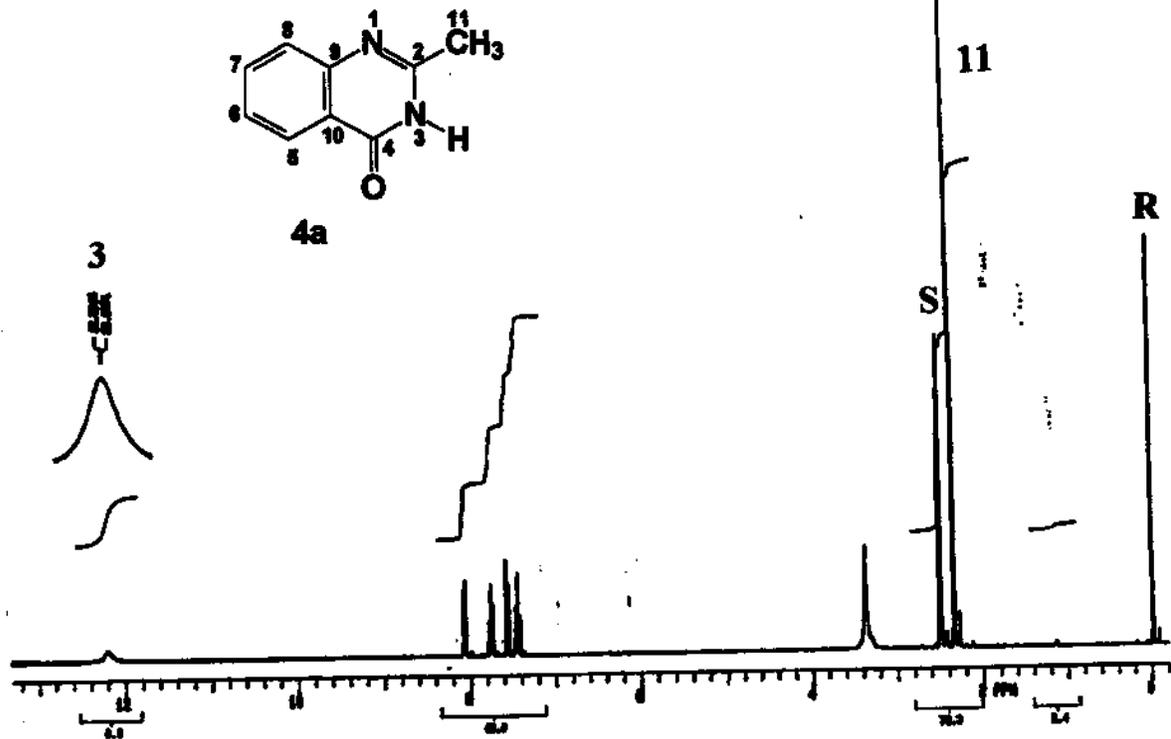
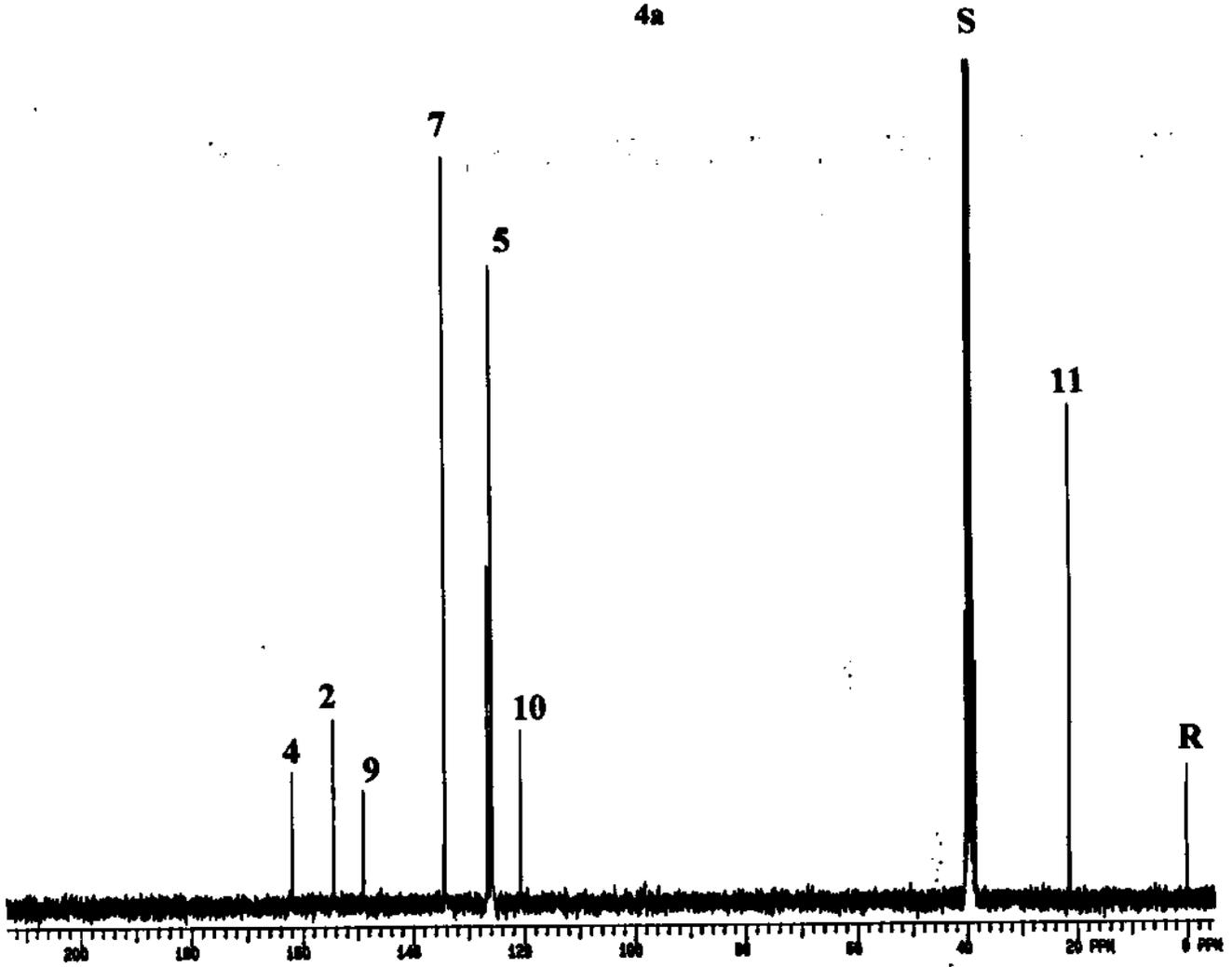
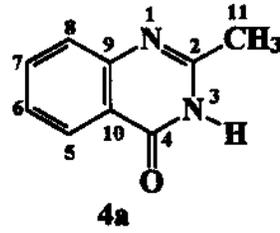
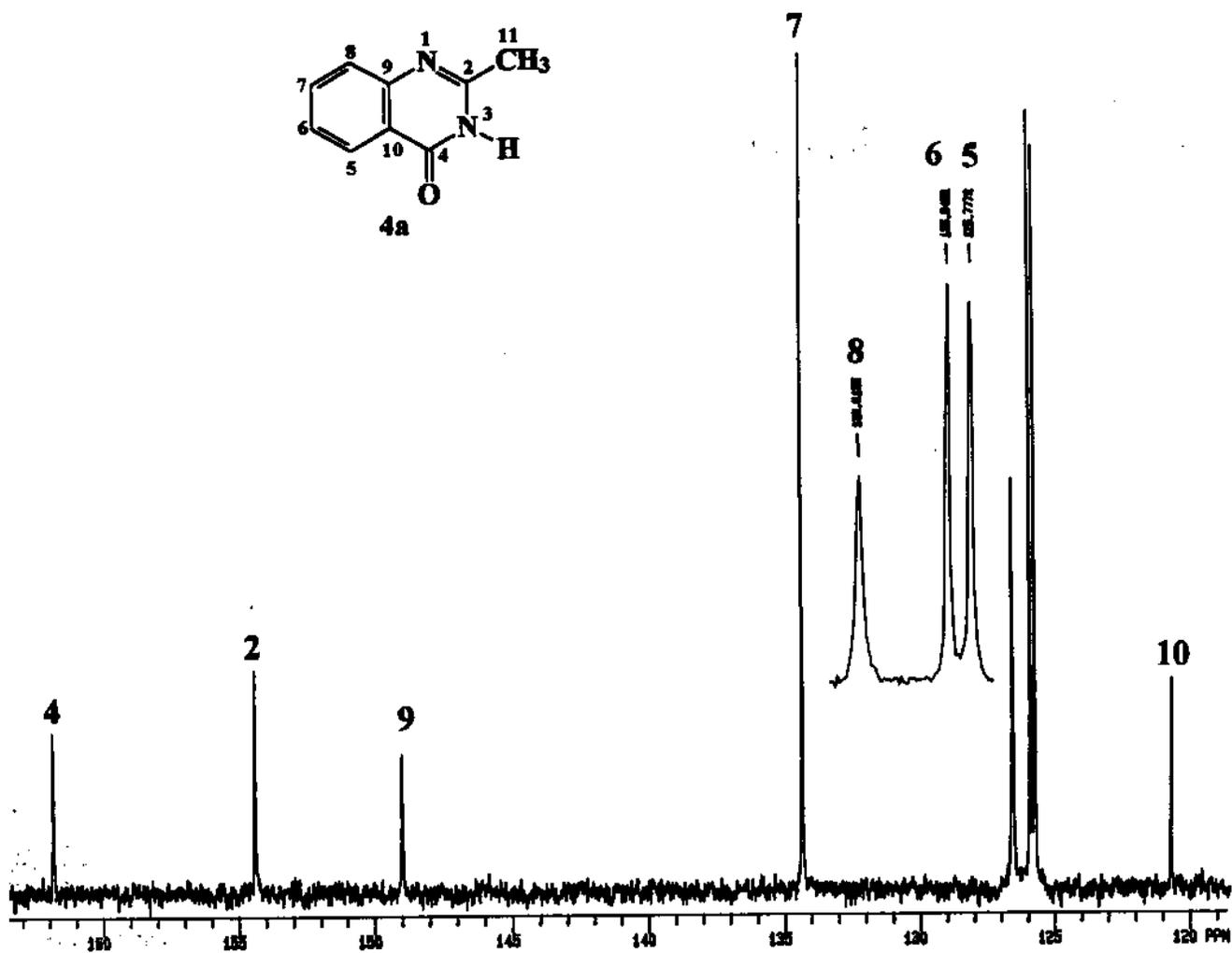


Figura A.11- Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) da 2-metil-4-quinazolinona (4a) com ampliação e expansão da região aromática.



**Figura A.12-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-4-quinazolinona (**4a**).



**Figura A.13-** Expansão e ampliação da região aromática da Figura A.12.

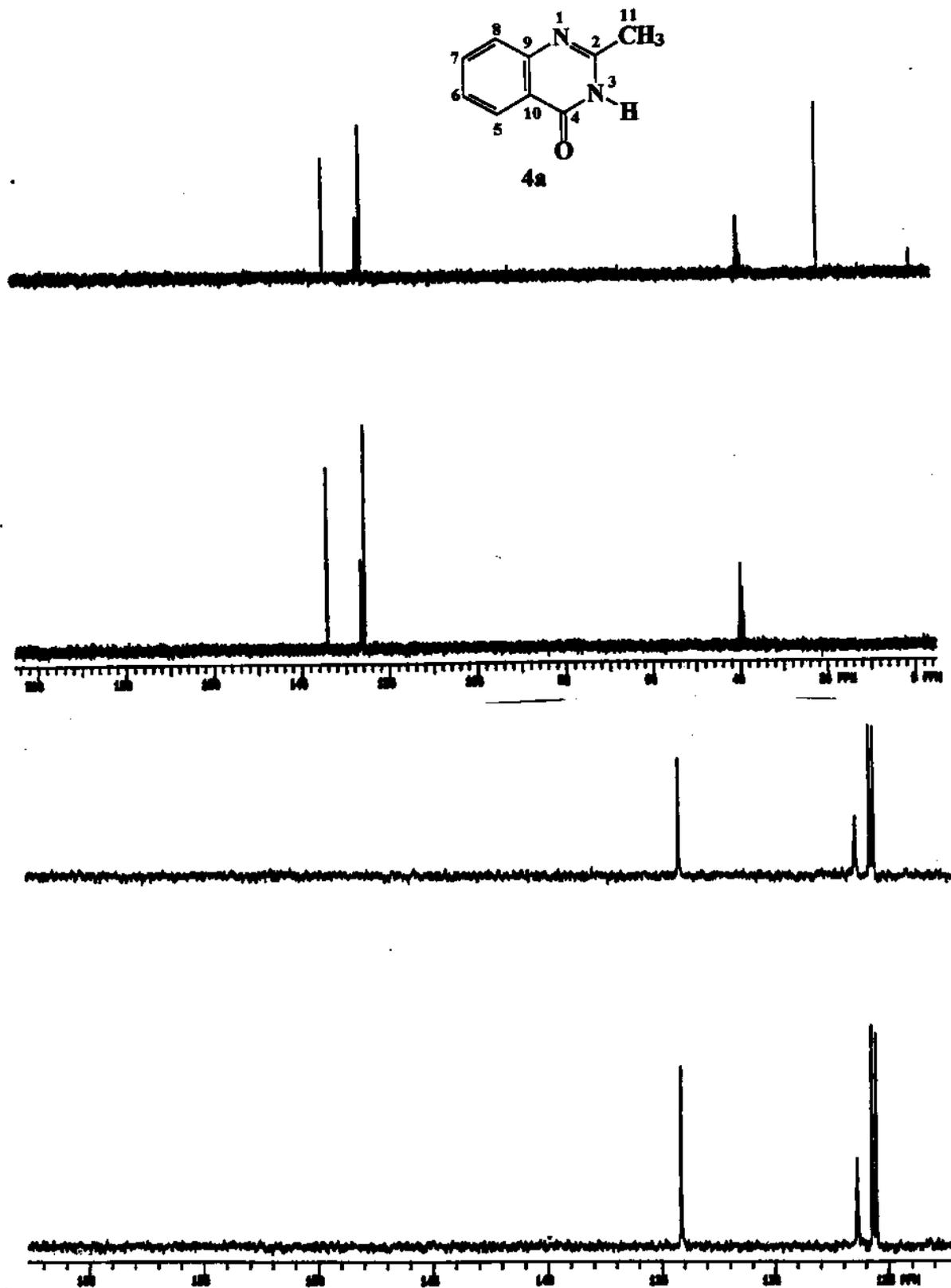
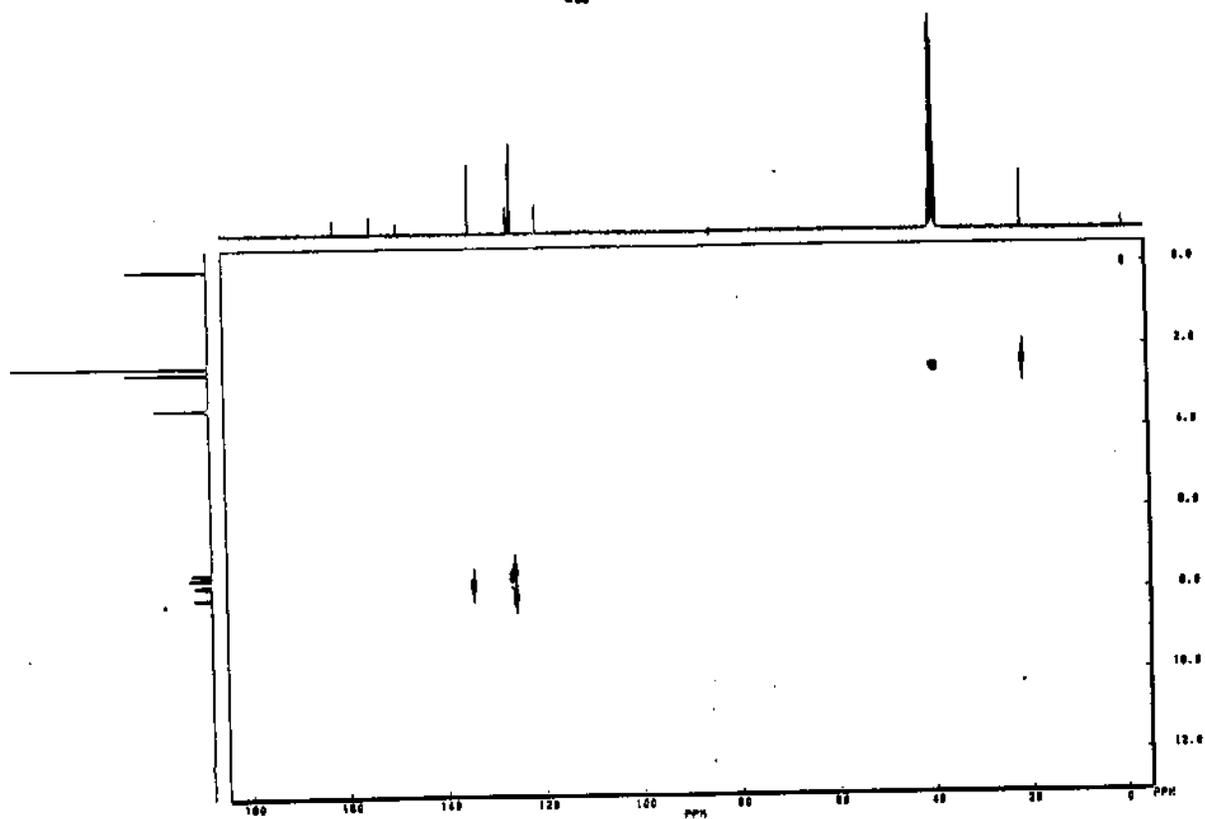
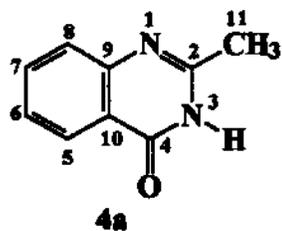


Figura A.14- Espectro DEPT ( $90^{\circ}$  e  $135^{\circ}$ ) e expansão da região aromática da 2-metil-4-quinazolinona (4a).



**Figura A.15-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-4-quinazolinona (**4a**).

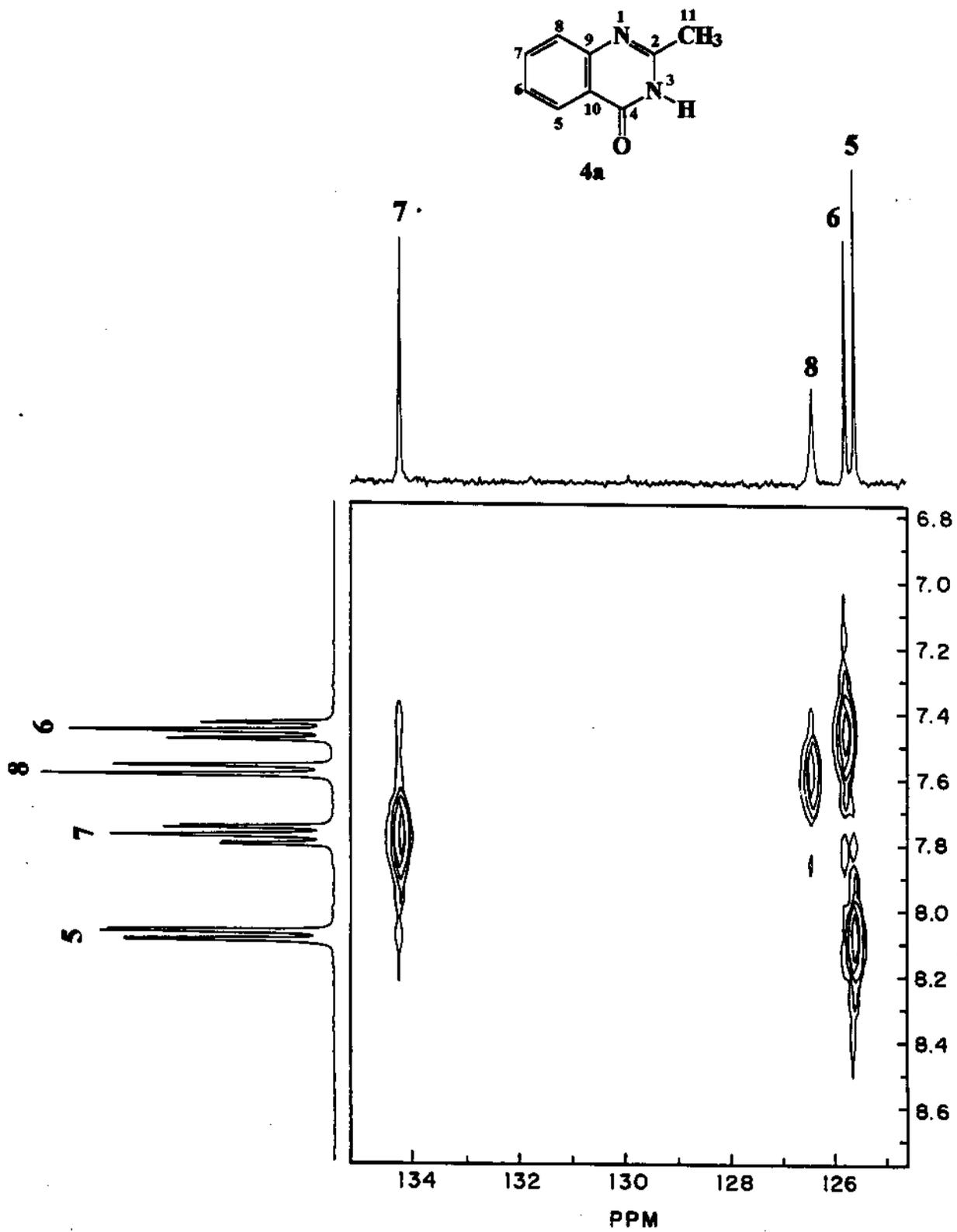


Figura A.16- Expansão da Figura A.15.

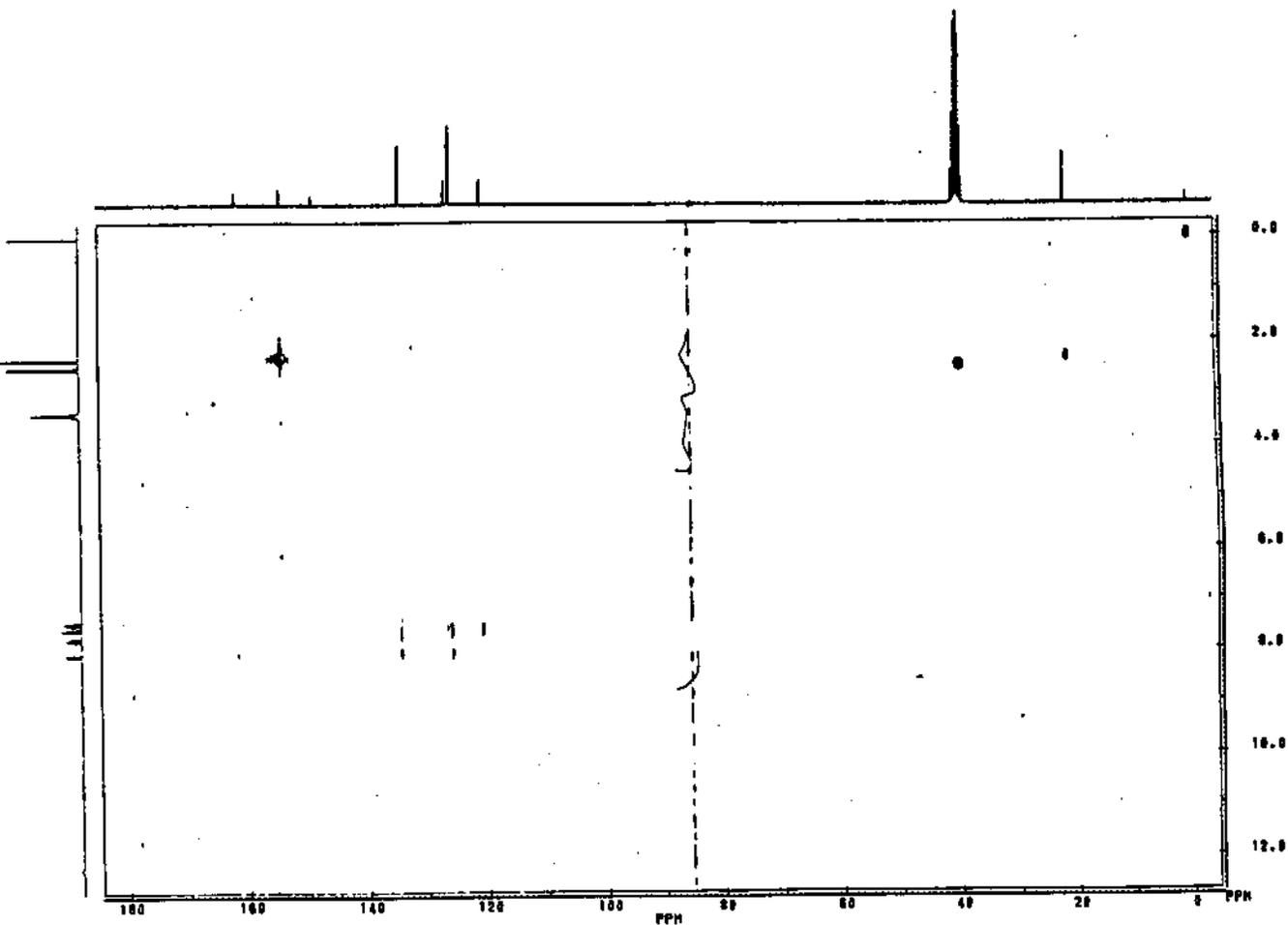
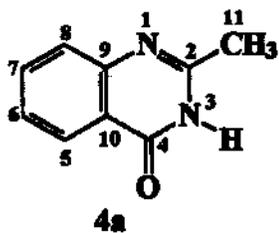


Figura A.17- Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  da 2-metil-4-quinazolinona  
(4a).

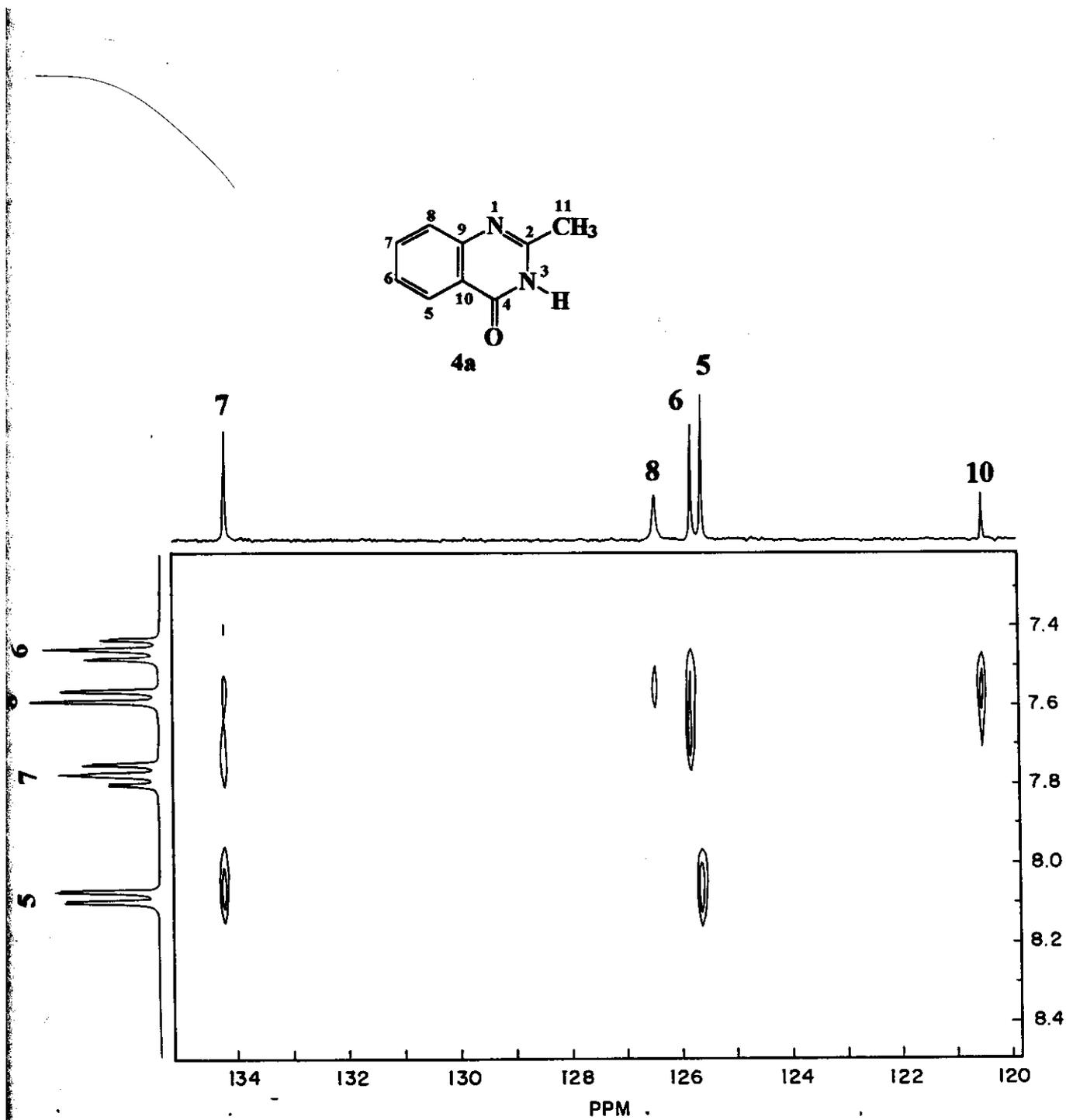


Figura A.18- Expansão da Figura A.17.

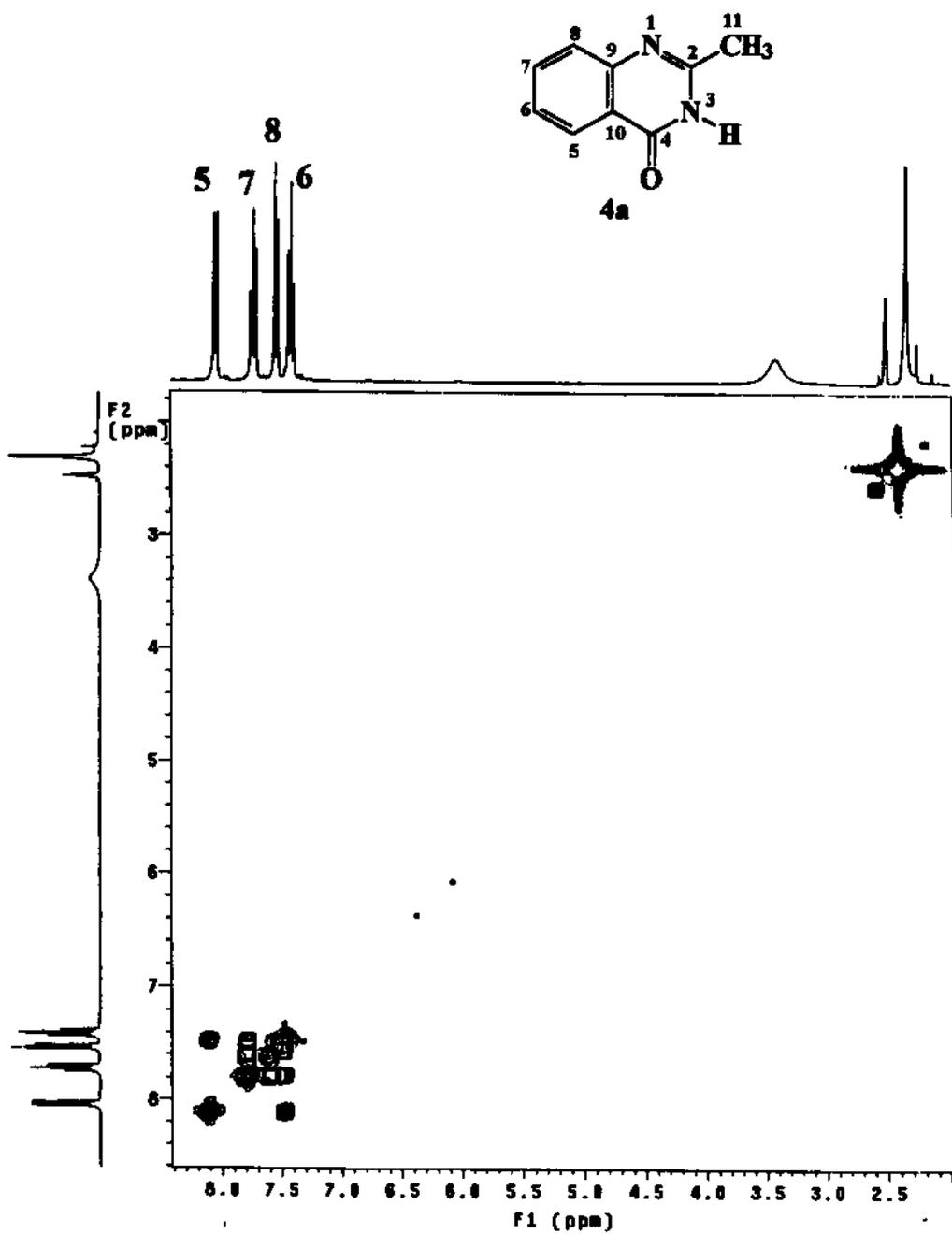
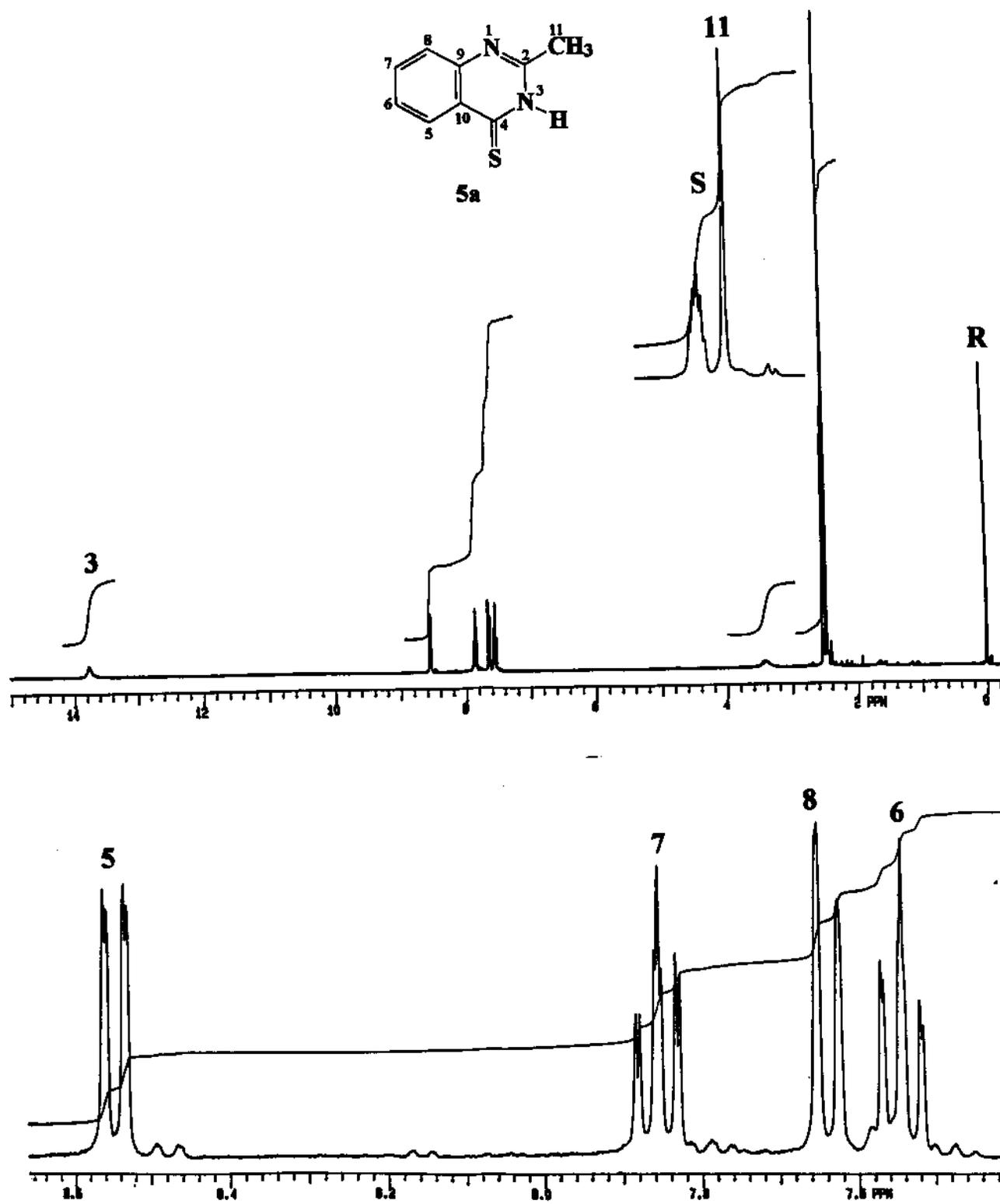
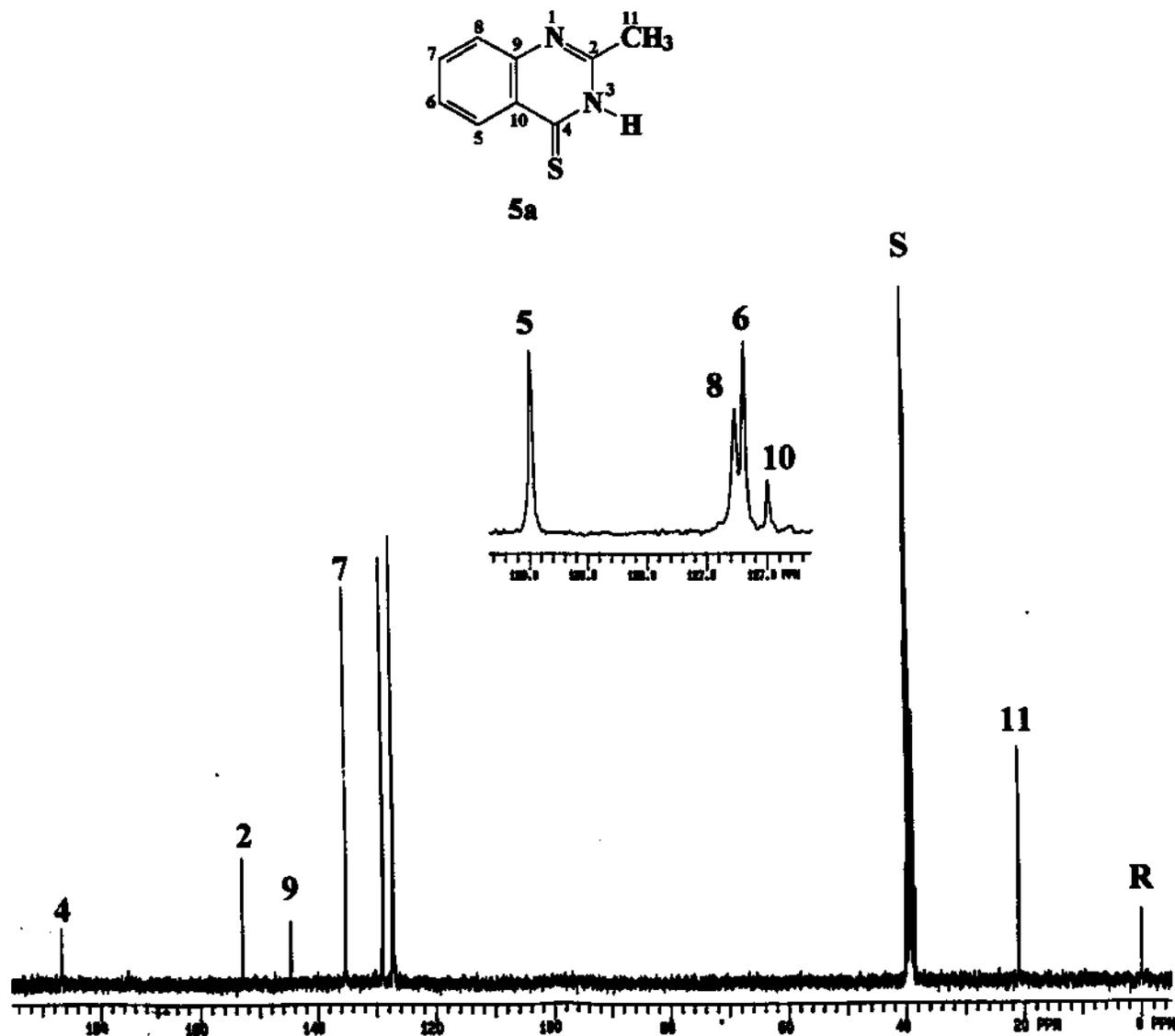


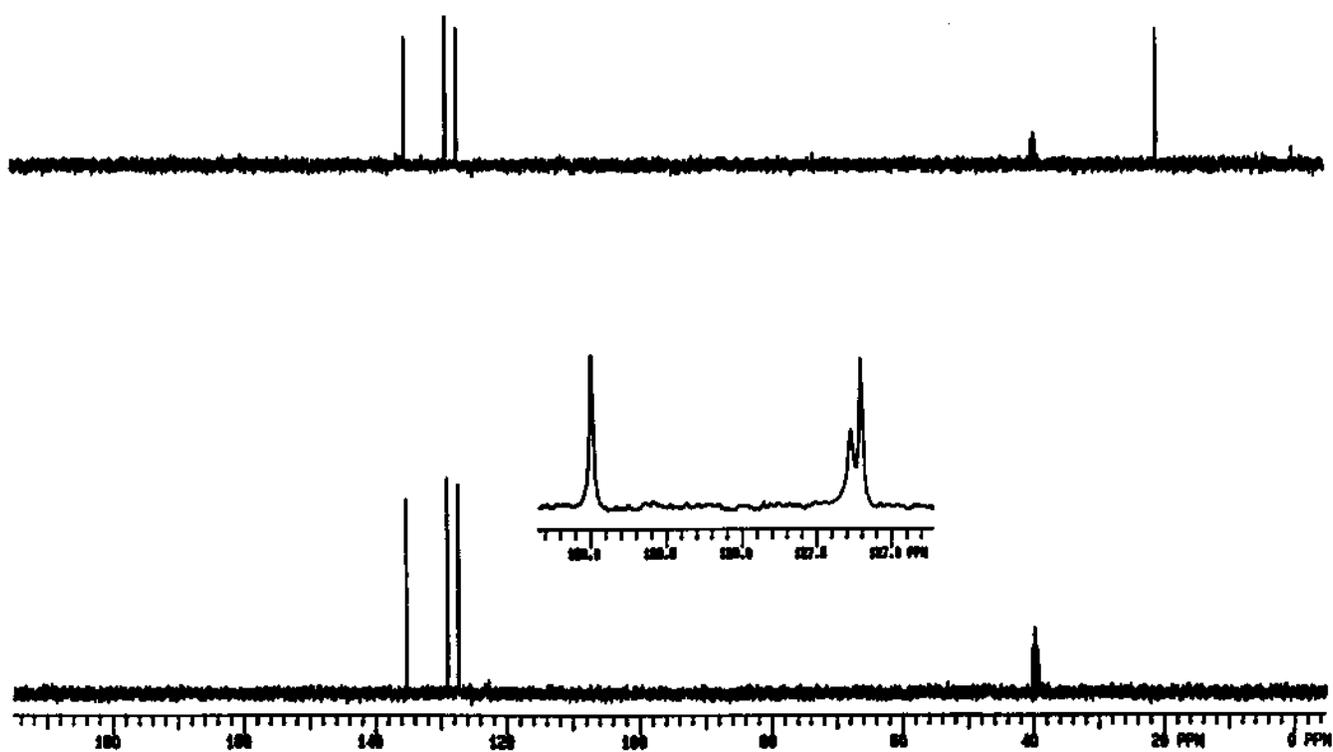
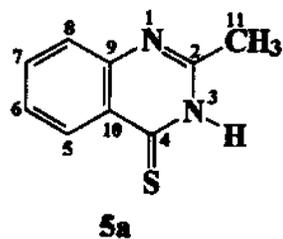
Figura A.19- Diagrama de contorno COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H da 2-metil-4-quinazolinona (4a).



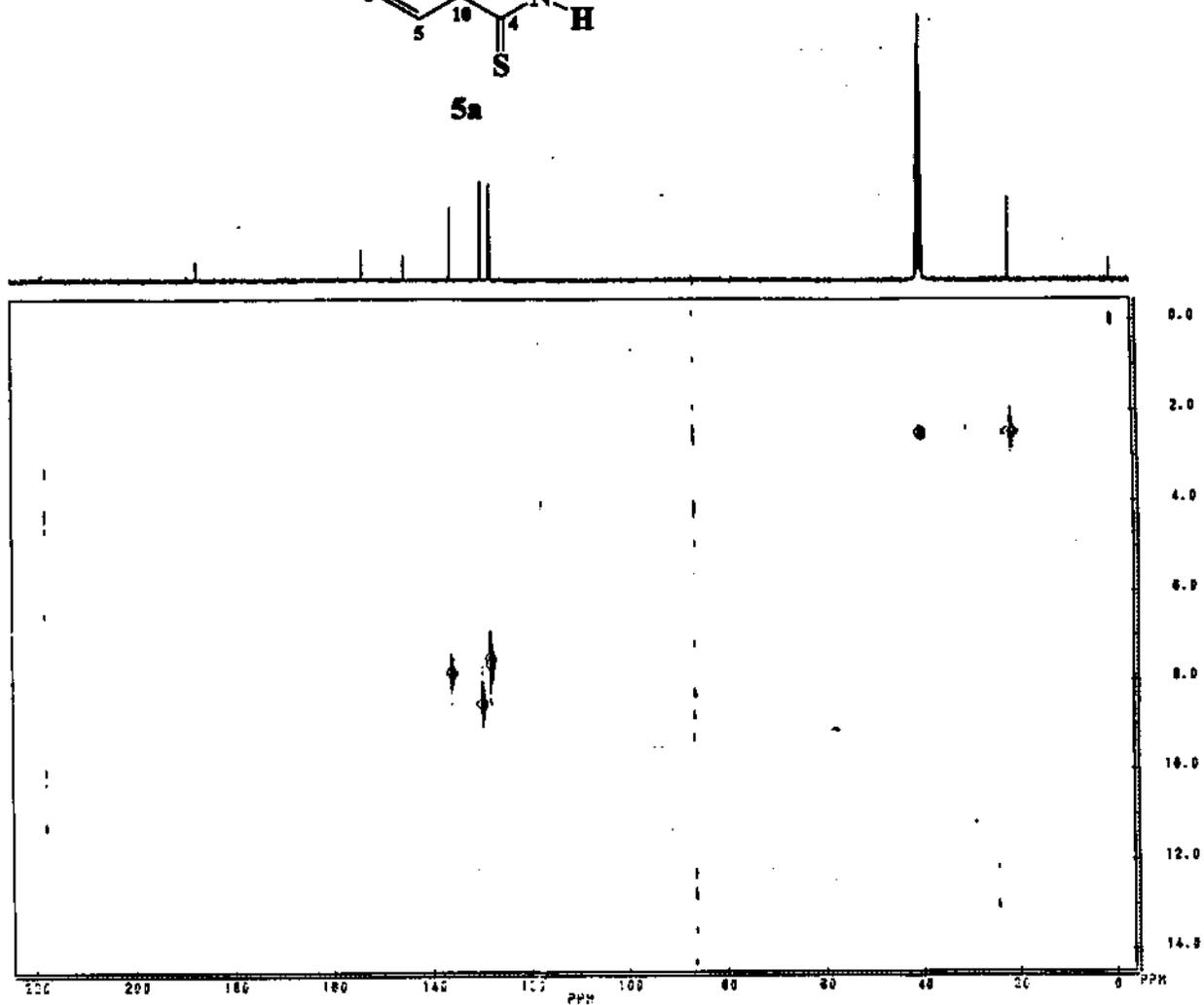
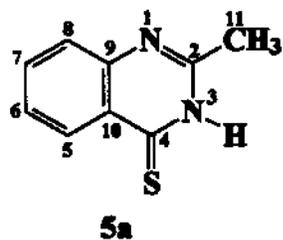
**Figura A.20-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a) e com expansão da região aromática.



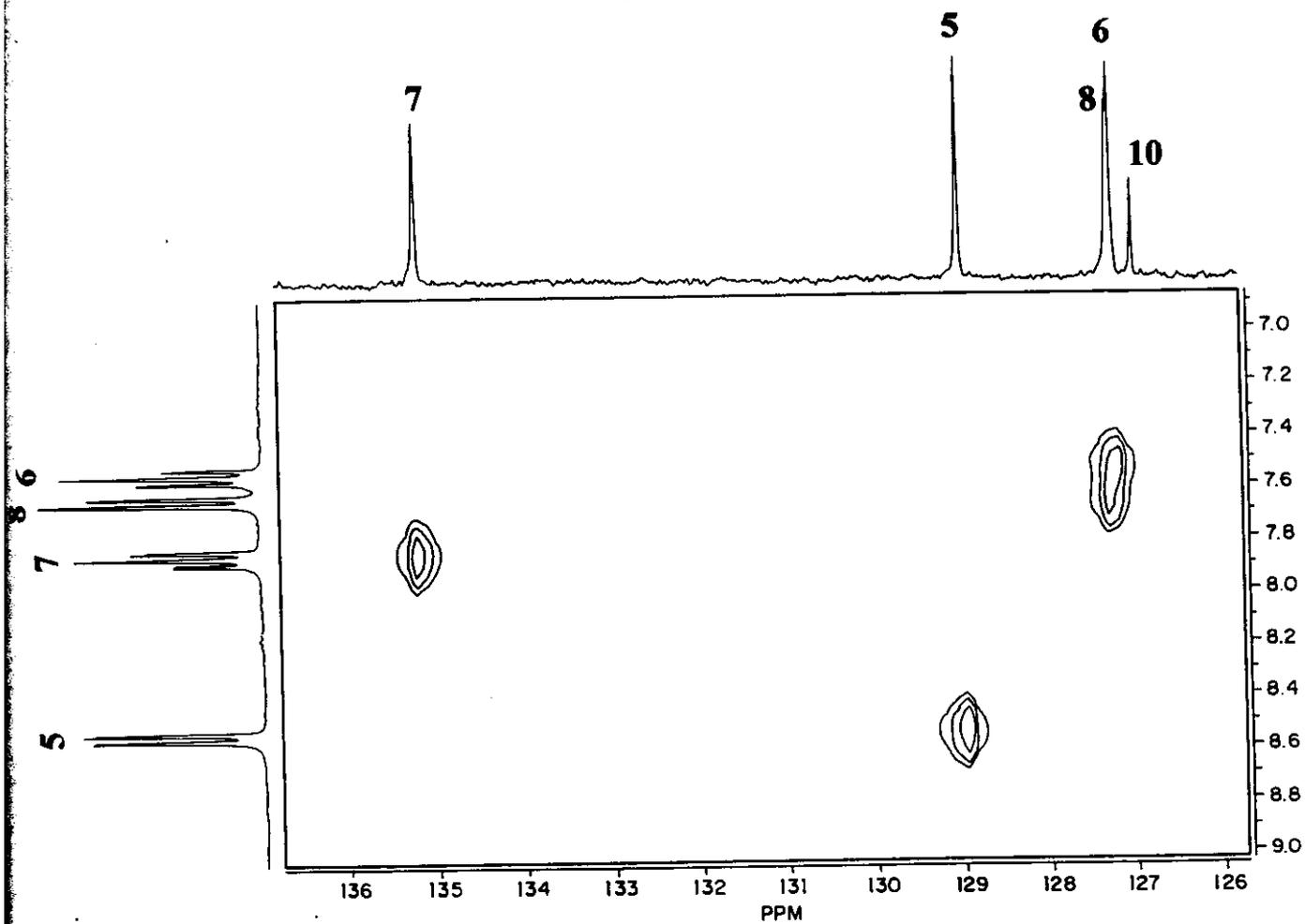
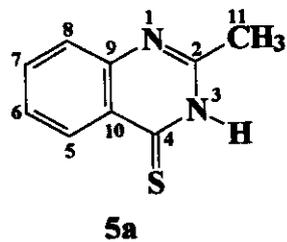
**Figura A.21-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-4-tioquinazolina (5a) com ampliação e expansão da região aromática.



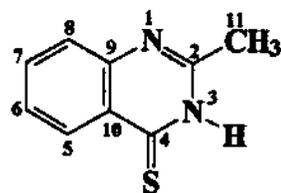
**Figura A.22-** Espectro DEPT (90° e 135°) da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**)  
com ampliação e expansão da região aromática.



**Figura A.23-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-4-tionoquinazolina (**5a**).



**Figura A.24-** Expansão da Figura A.23.



5a

2

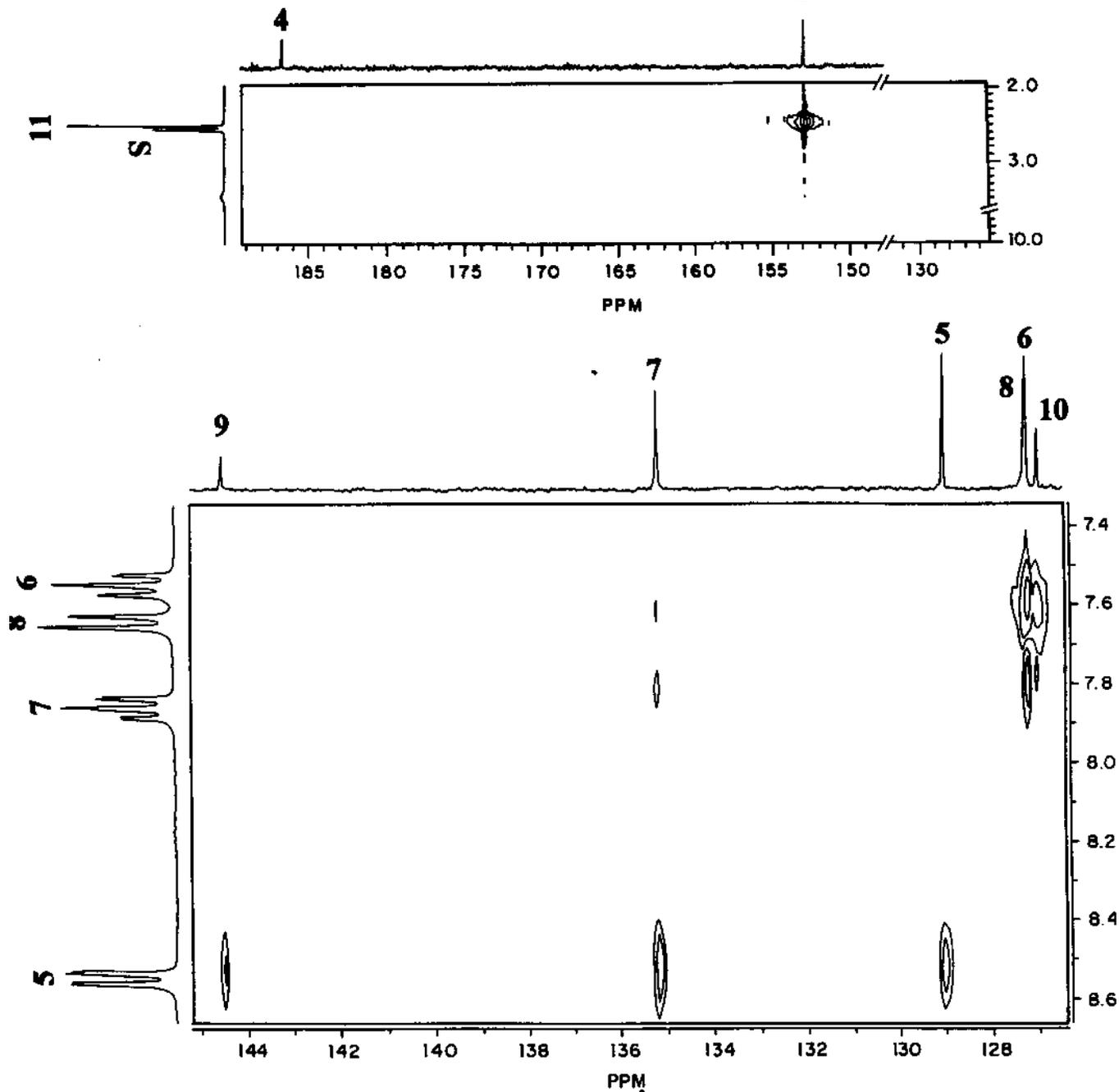
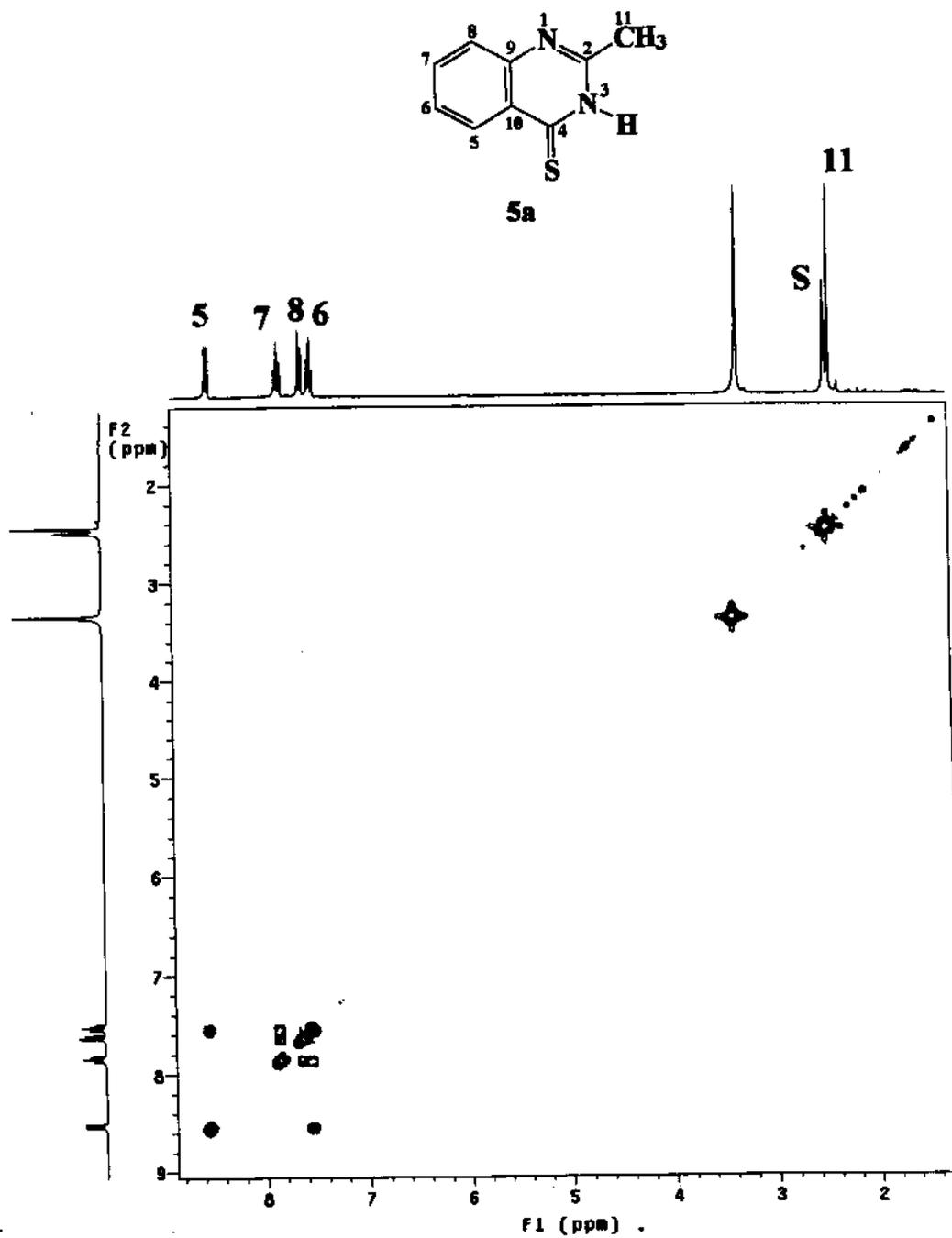
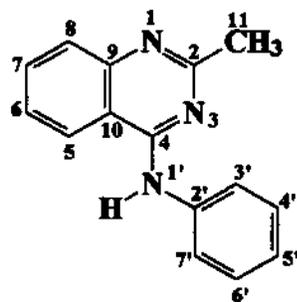


Figura A.25- Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a).



**Figura A.26-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-4-tionoquinazolina (5a).



6a

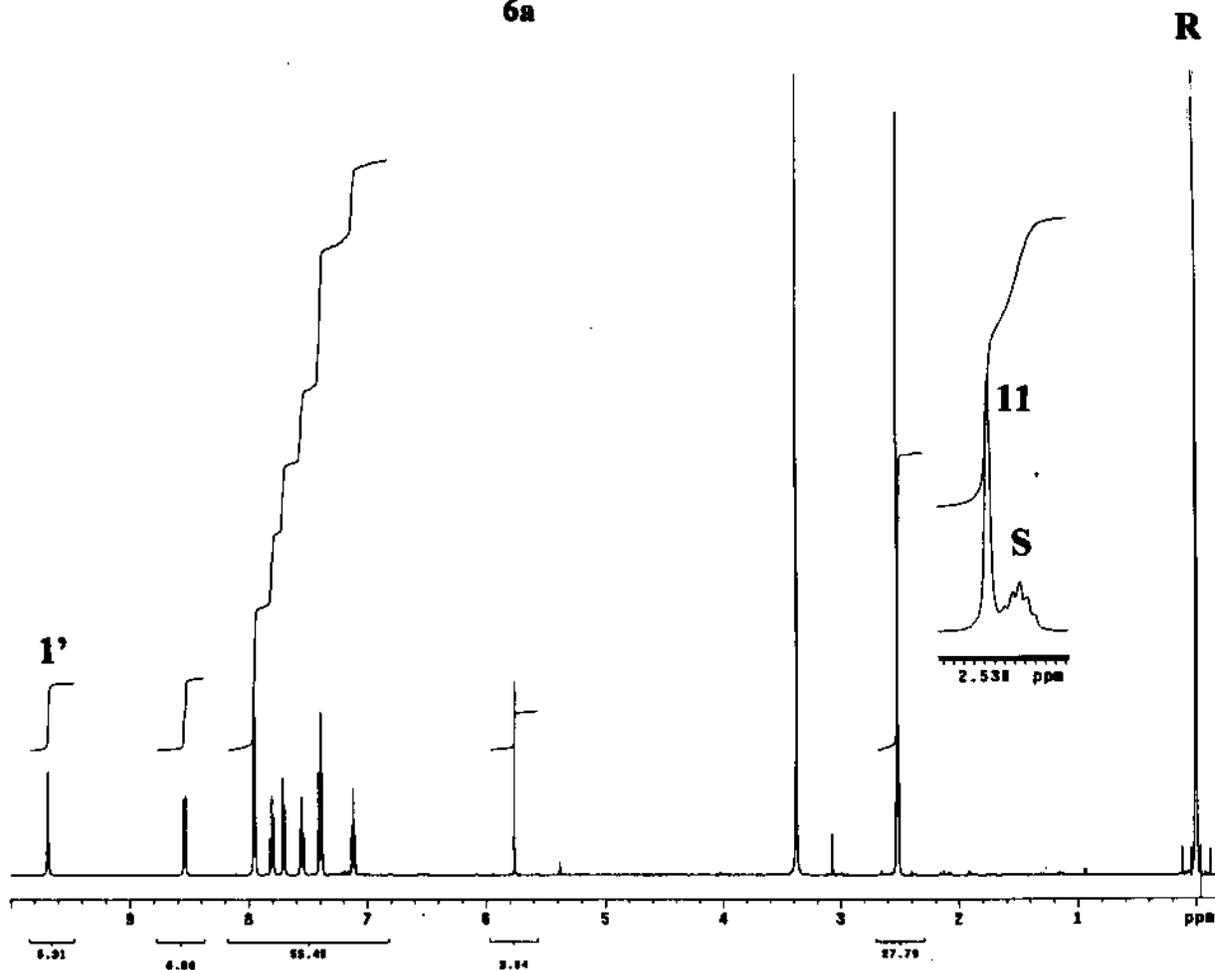


Figura A.27- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).

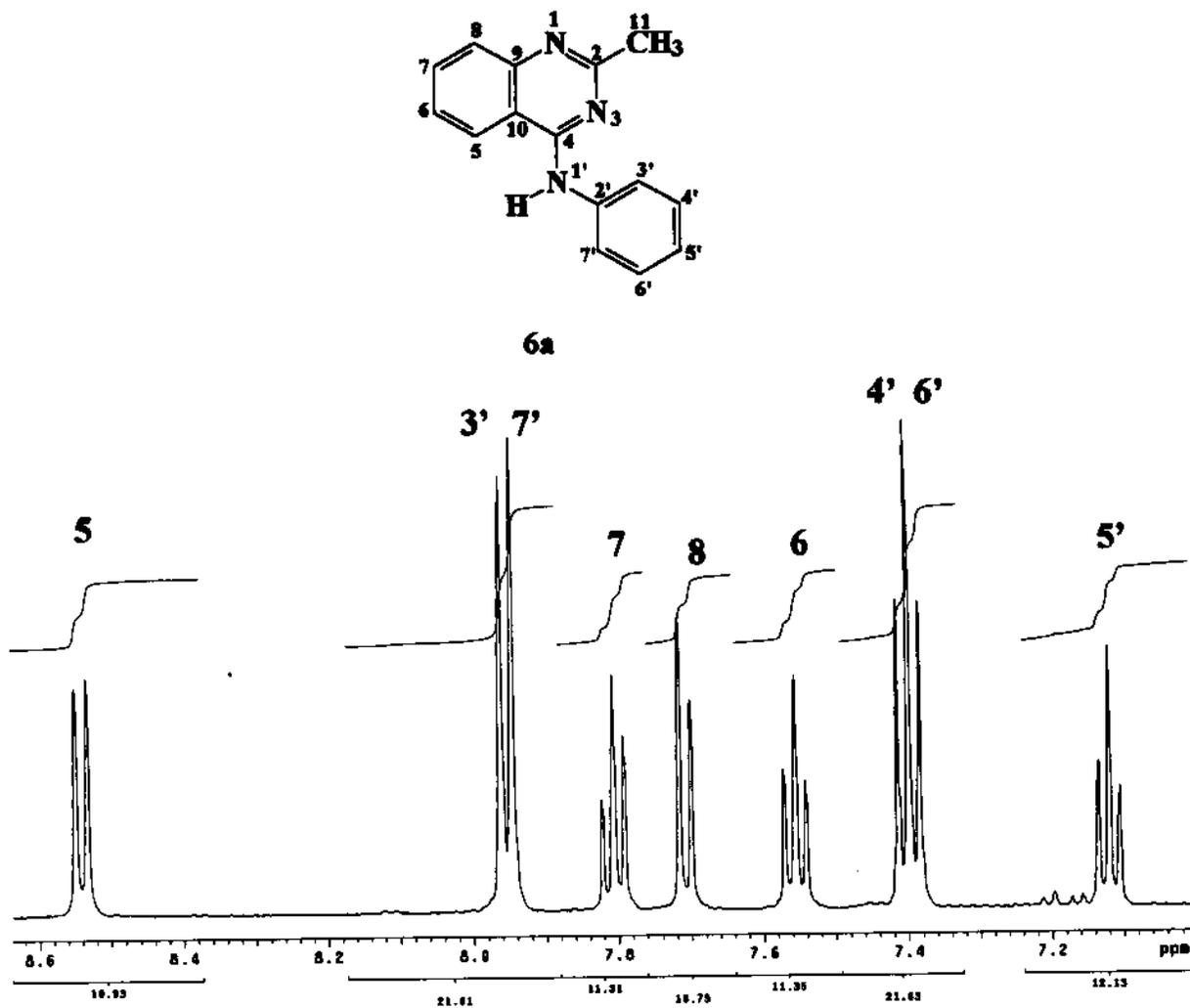


Figura A.28- Expansão da região aromática da Figura A.27.

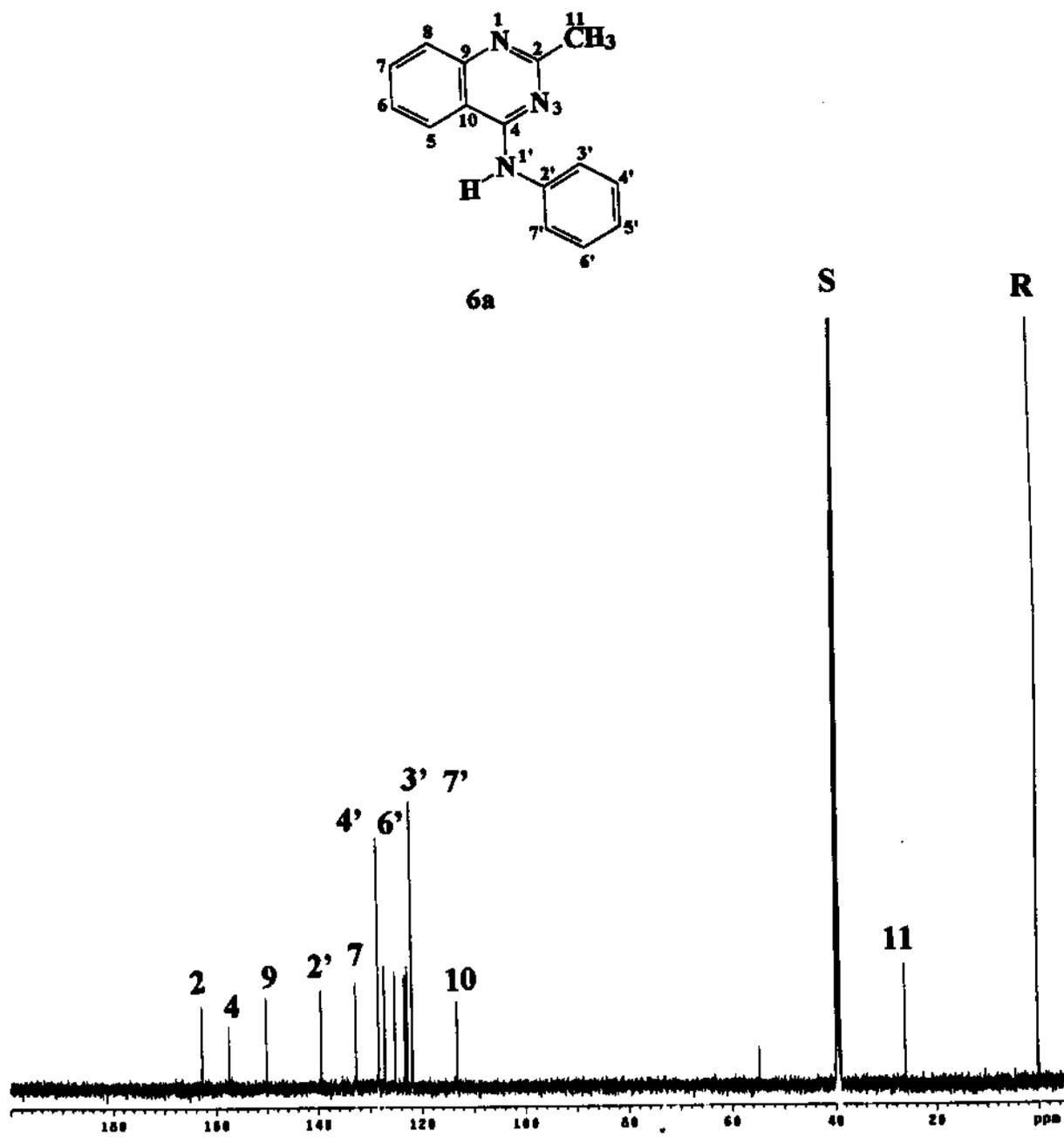
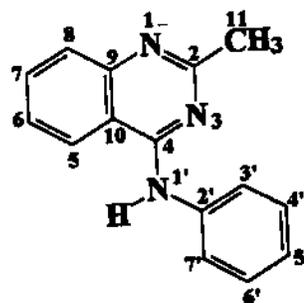


Figura A.29- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125,7 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).



6a

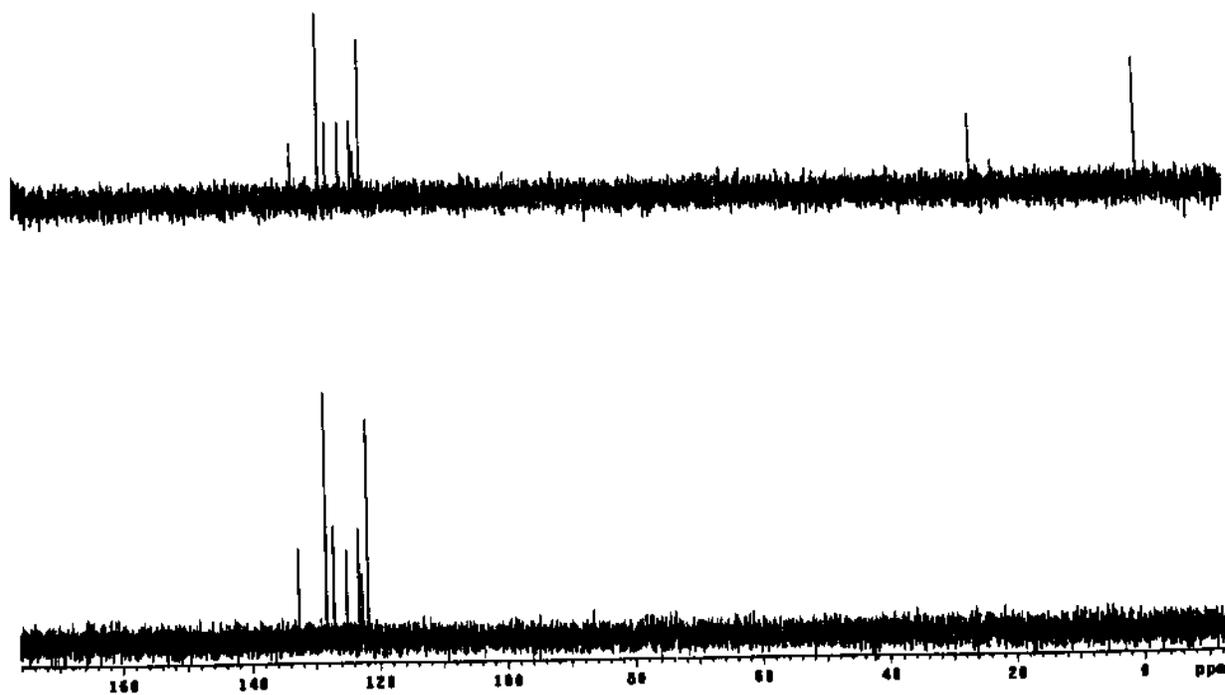
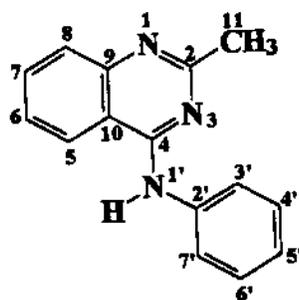


Figura A.30- Espectro DEPT (90<sup>0</sup> e 135<sup>0</sup>) da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).



6a

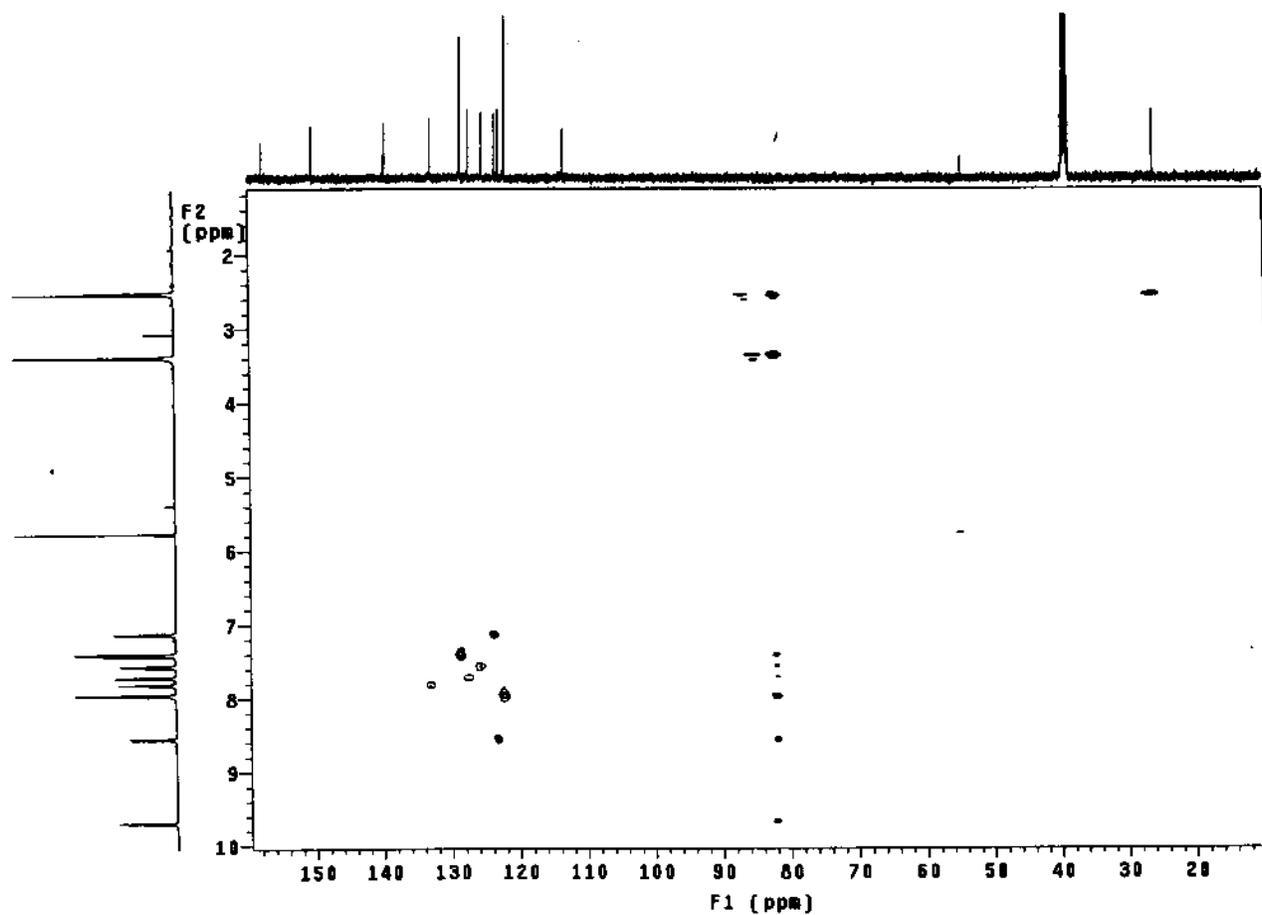
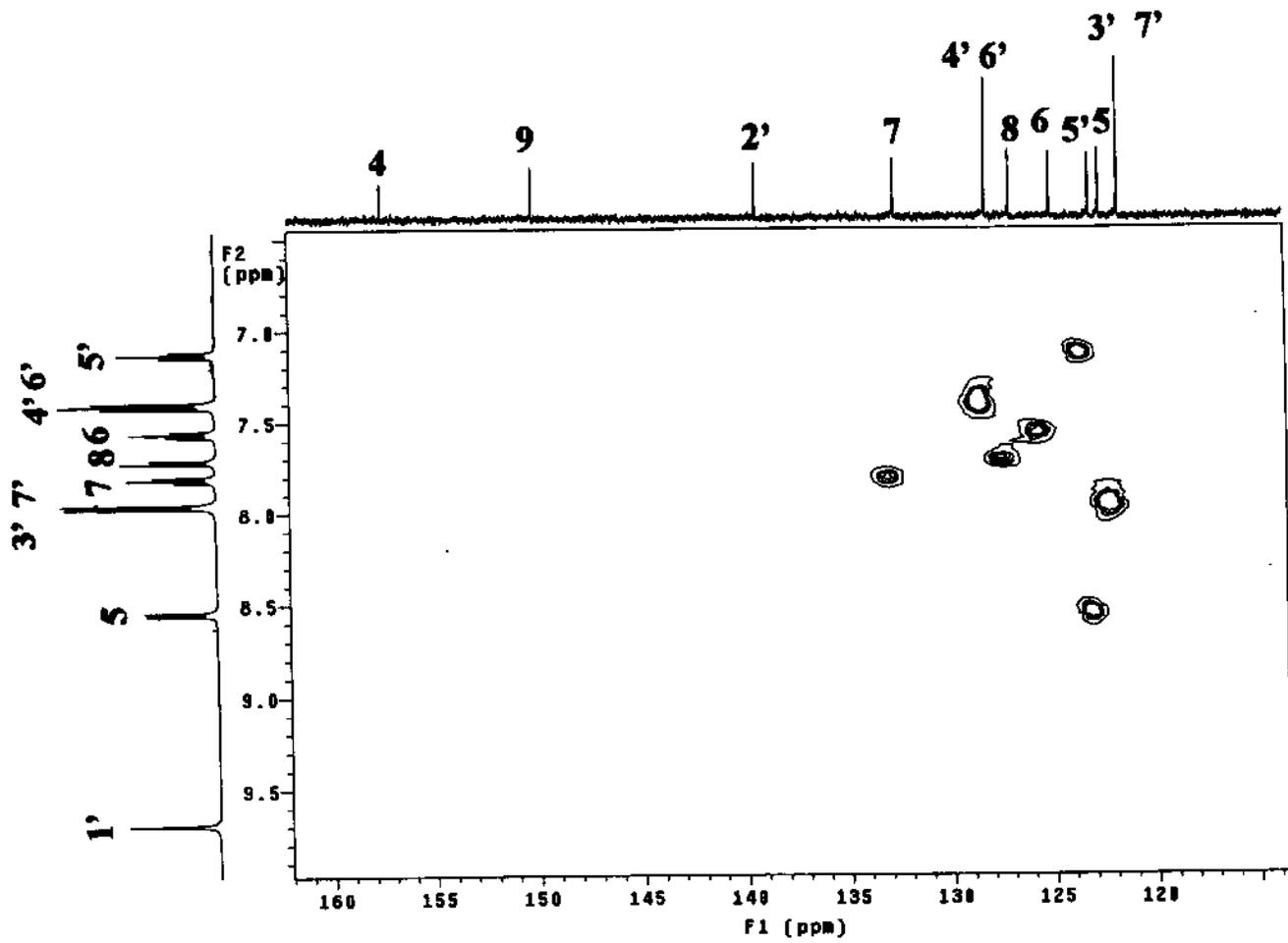
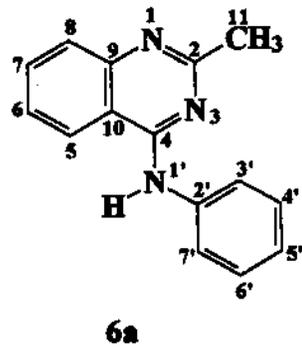
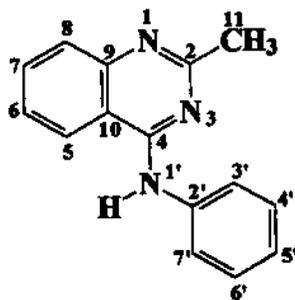


Figura A.31- Diagrama de contorno HMQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).



**Figura A.32-** Expansão da Figura A.31.



6a

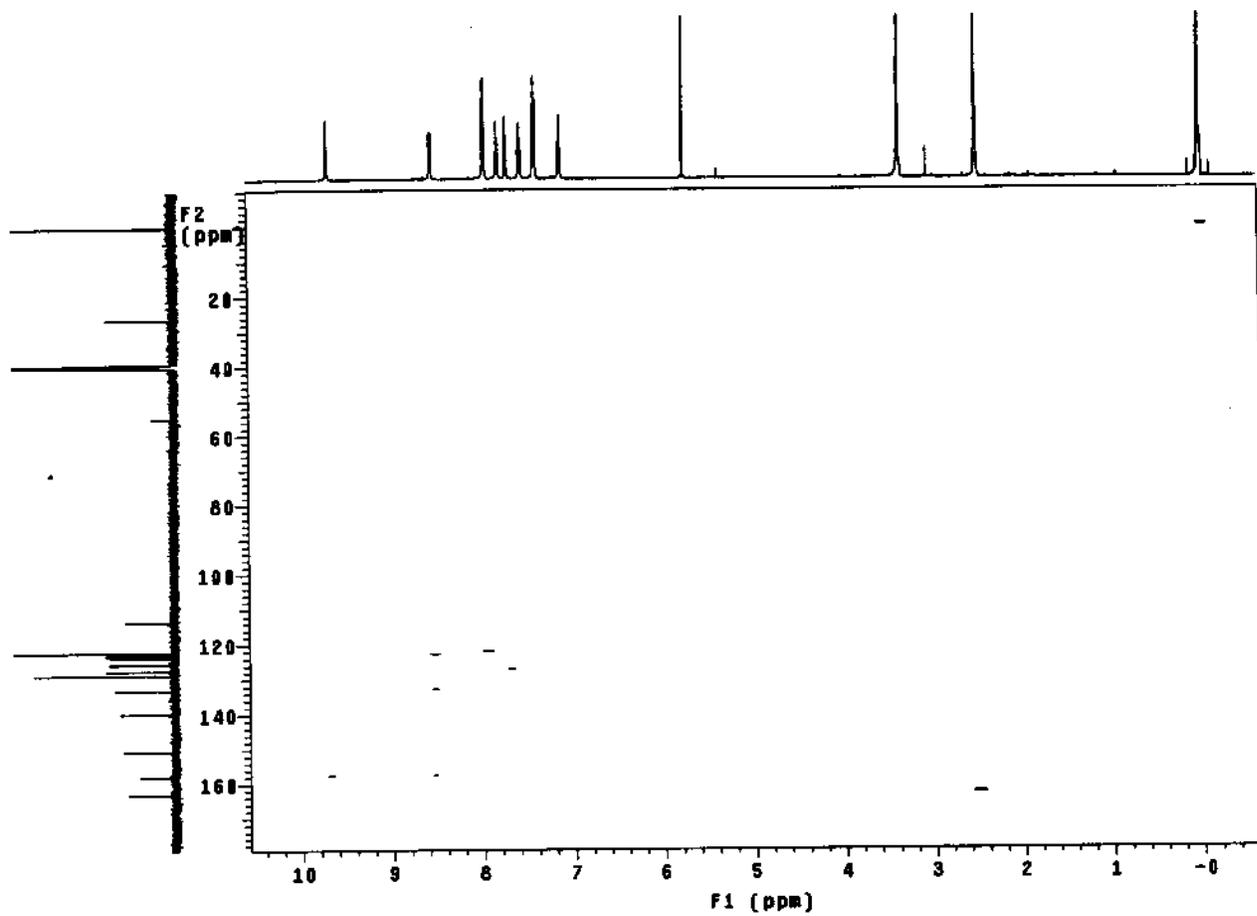
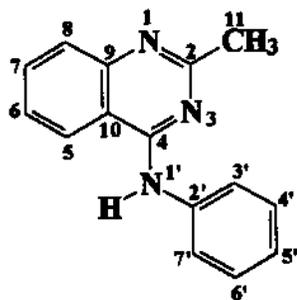


Figura A.33- Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).



6a

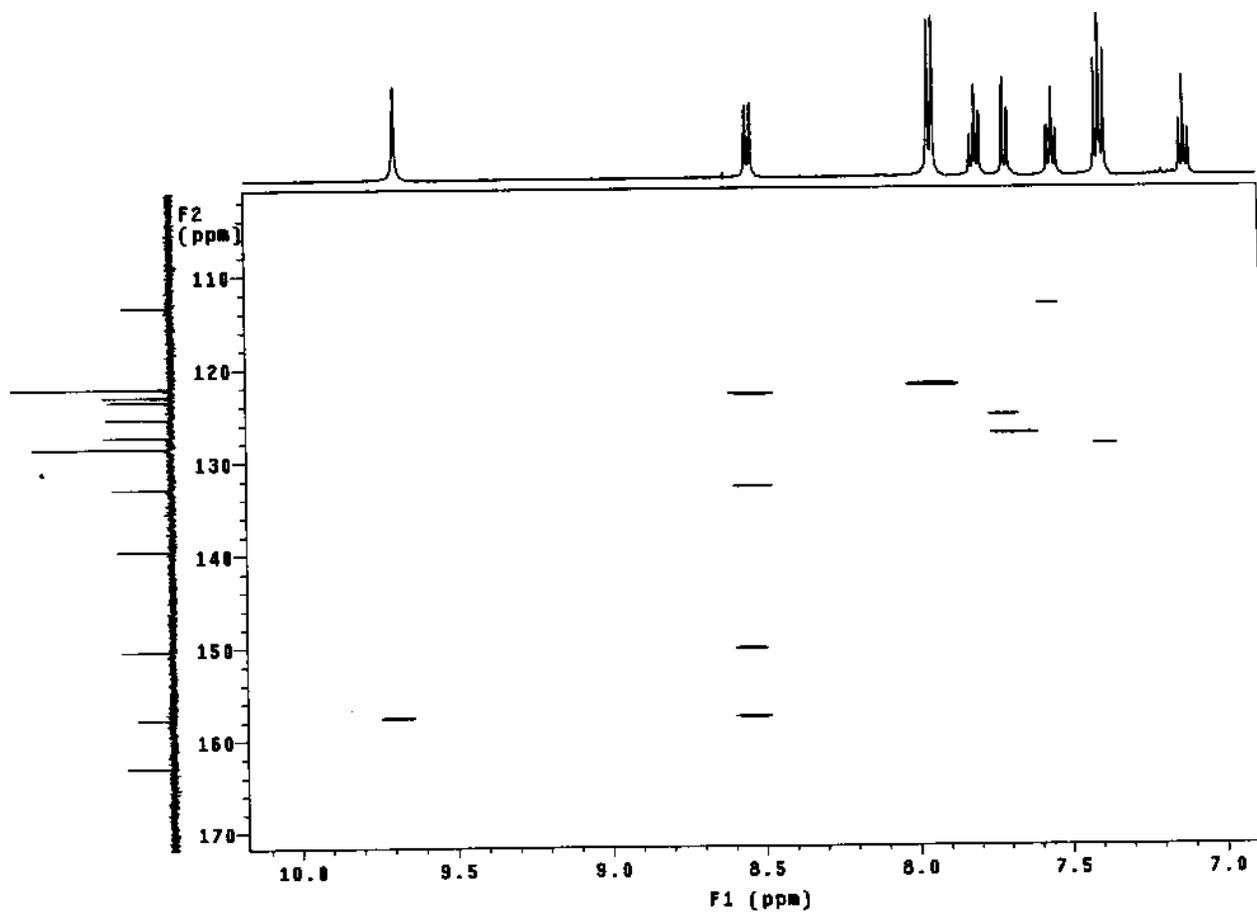
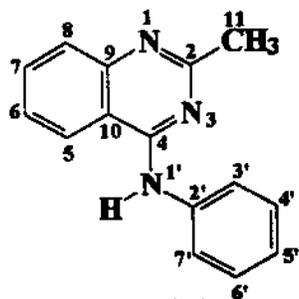


Figura A.34- Expansão da Figura A.33.



6a

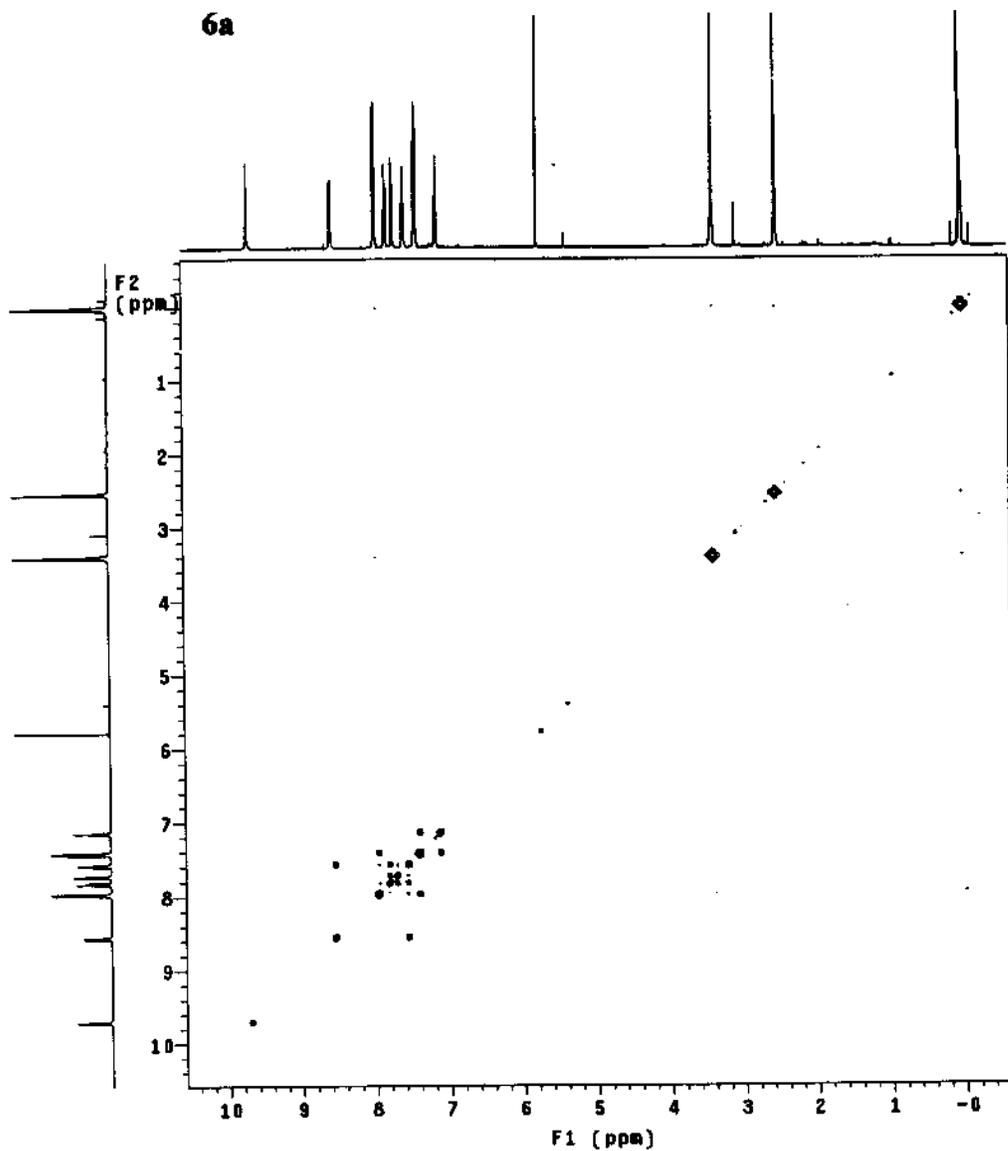
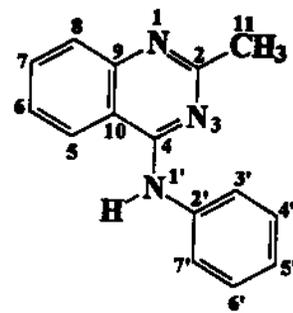


Figura A.35- Diagrama de contorno COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H da 2-metil-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6a).



6a

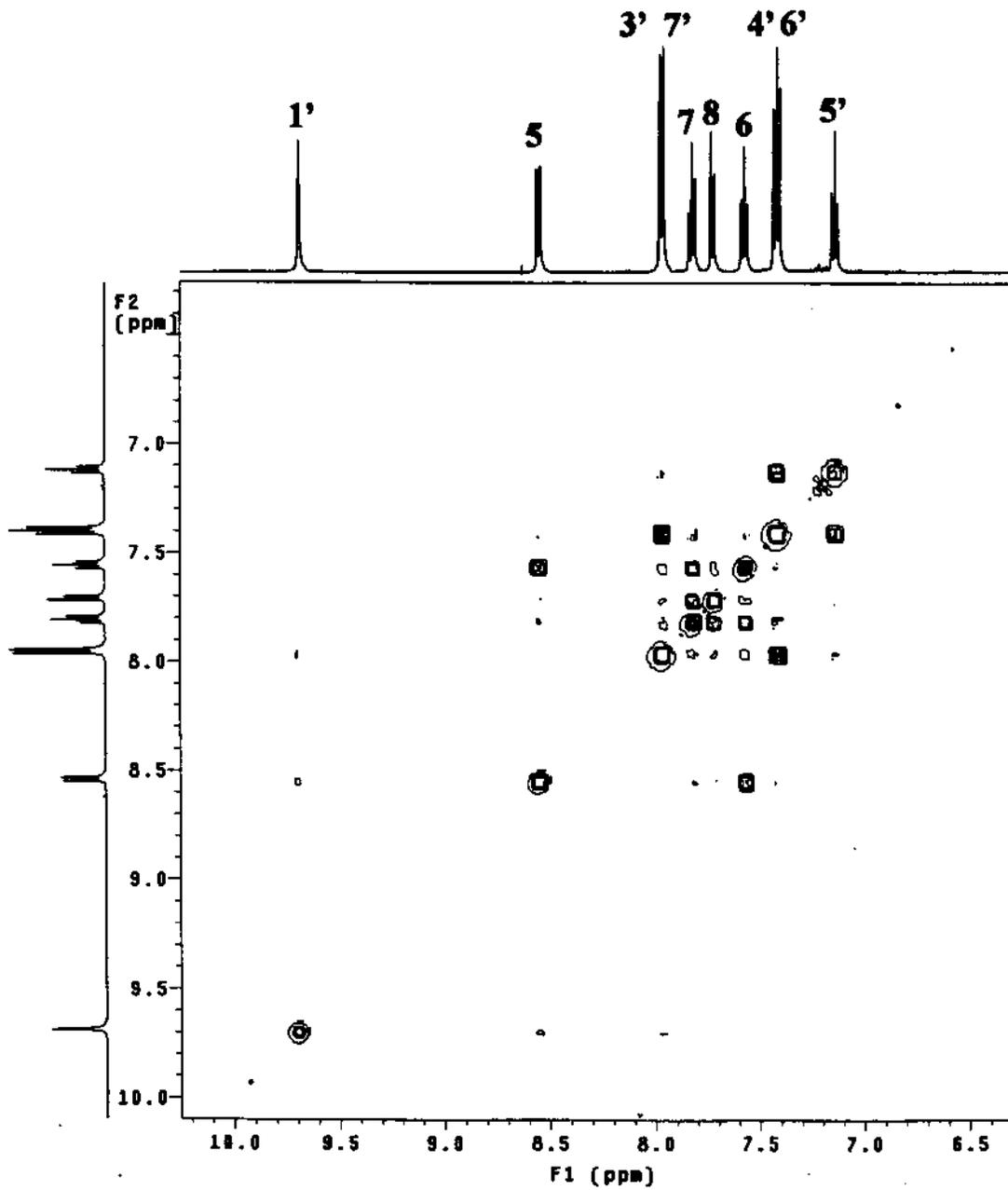
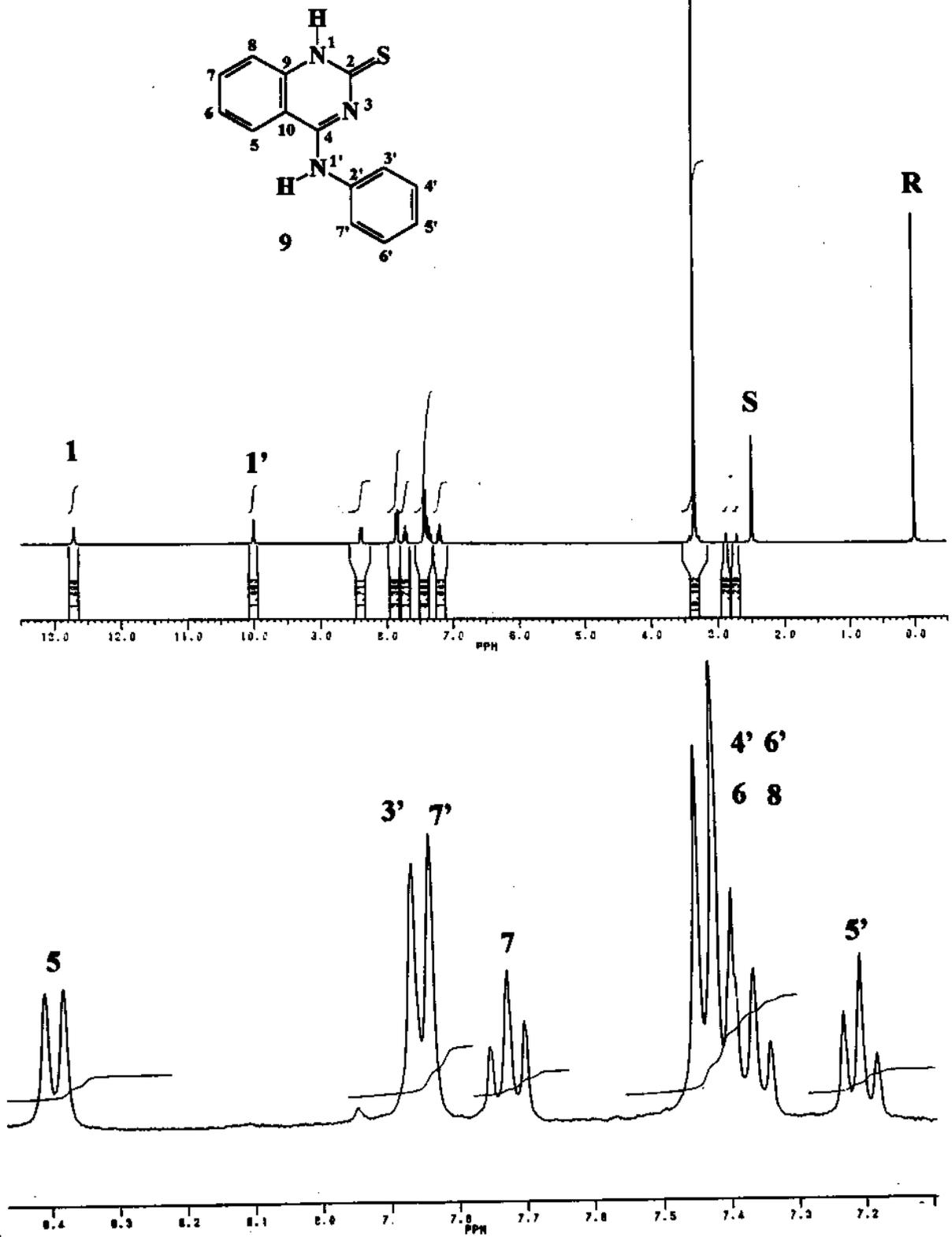


Figura A.36- Expansão da Figura A.35.



**Figura A.37-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9) com expansão da região aromática.

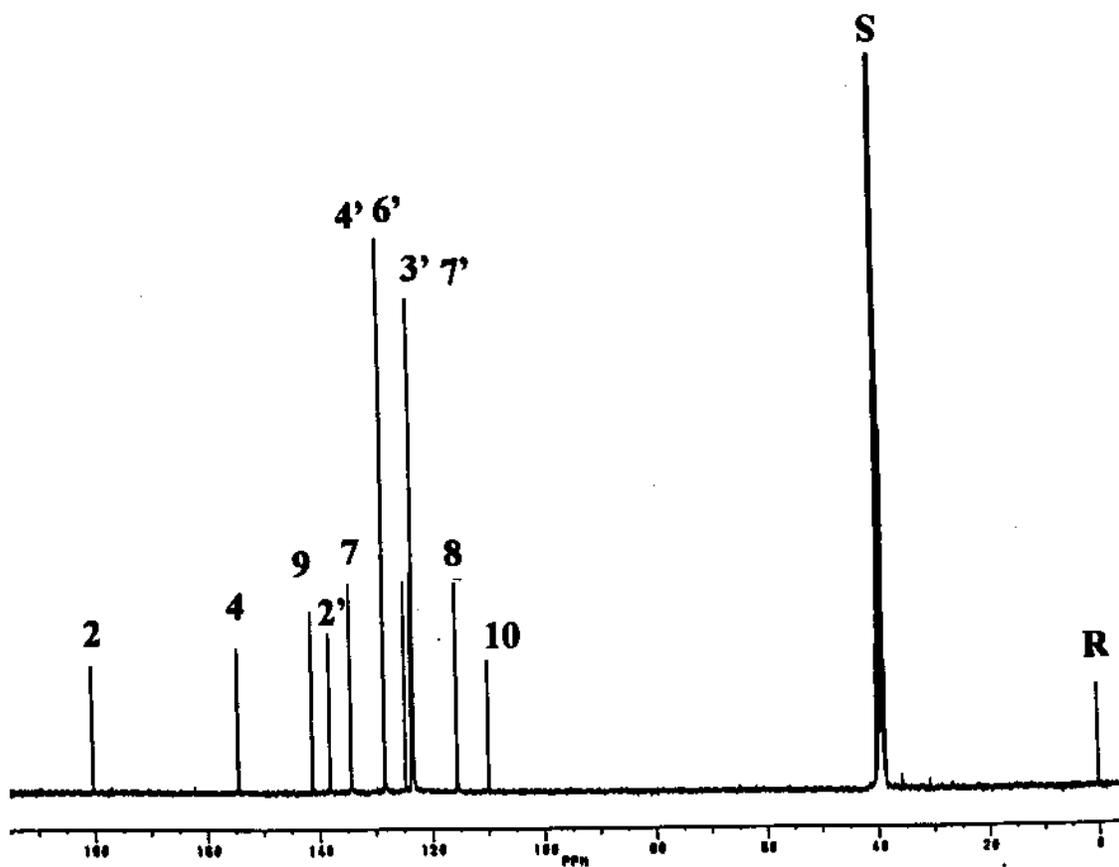
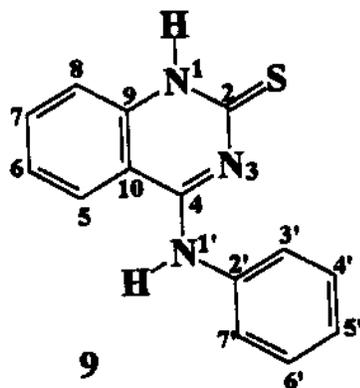
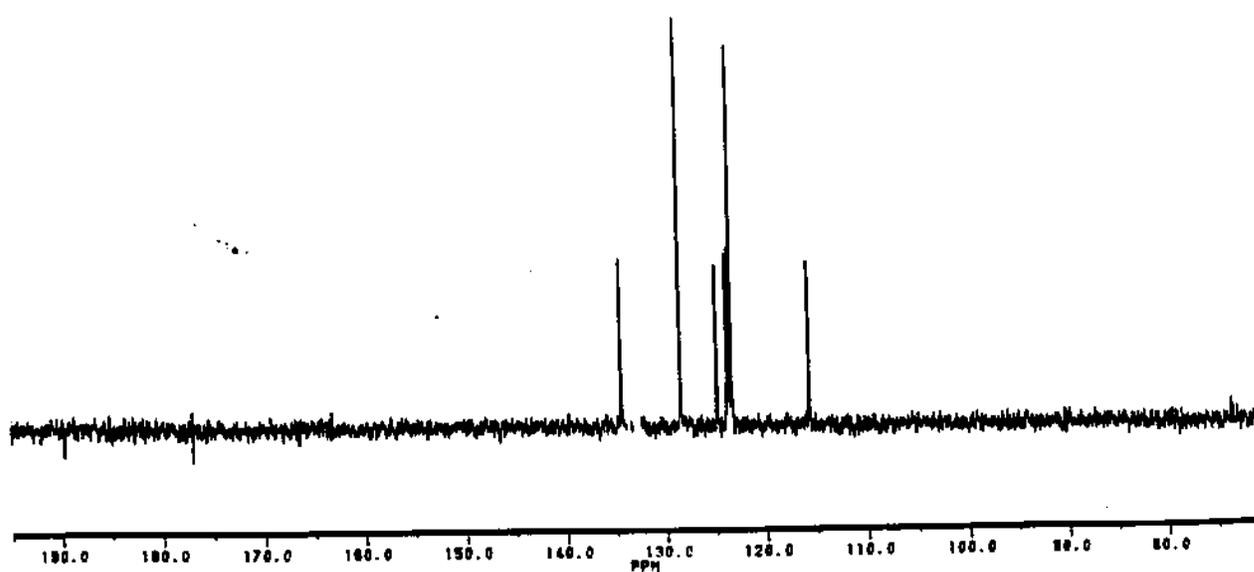
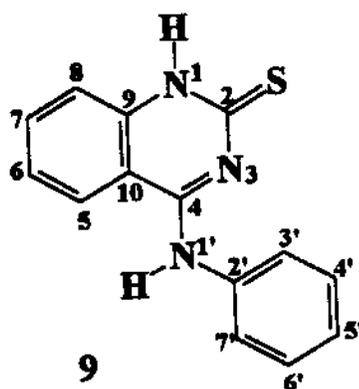


Figura A.38- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9).



**Figura A.39-** Espectro DEPT ( $90^{\circ}$ ) da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**9**).

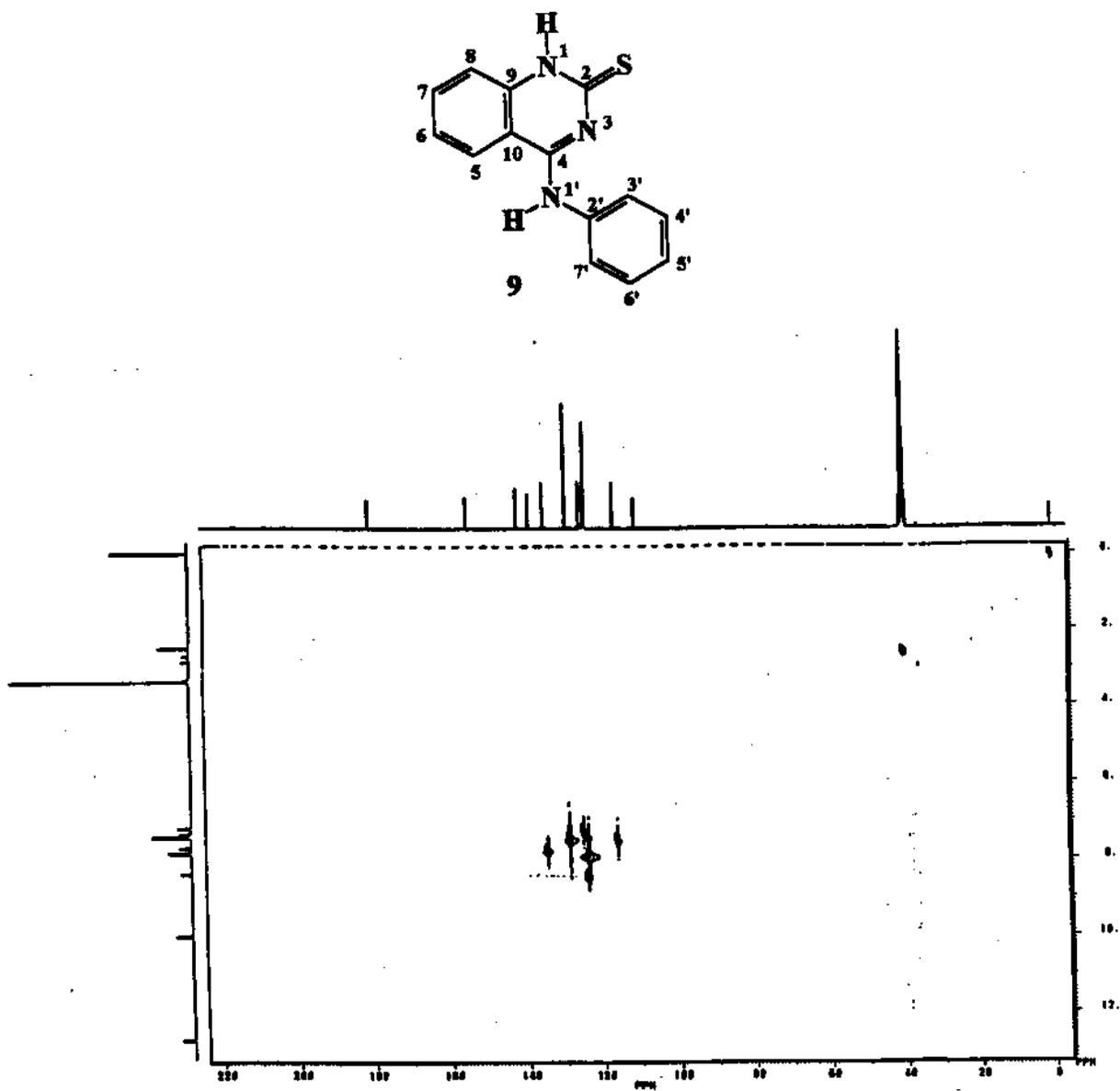


Figura A.40- Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-tio-4-(*N*-fenil)amino-quinazolina (9).

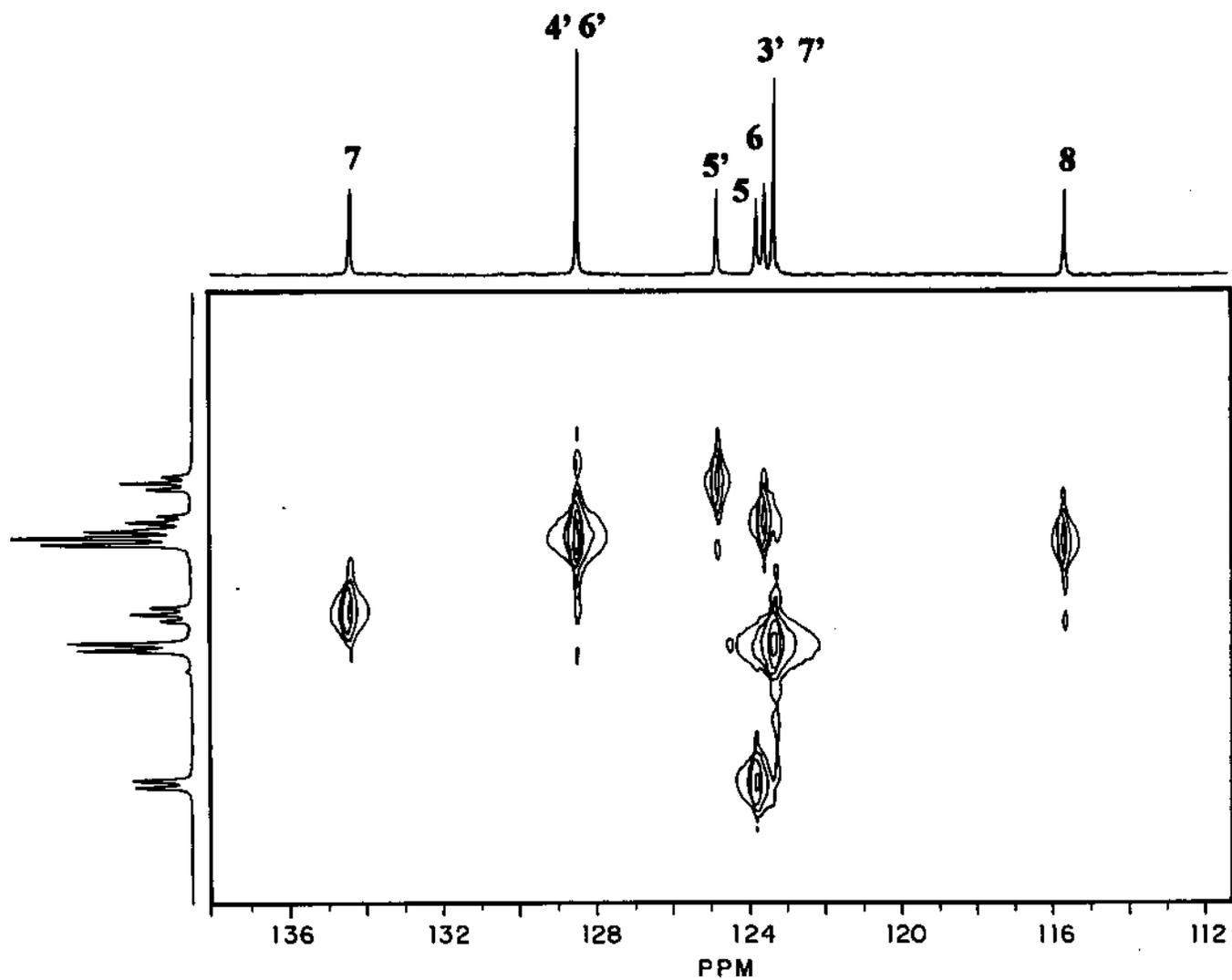
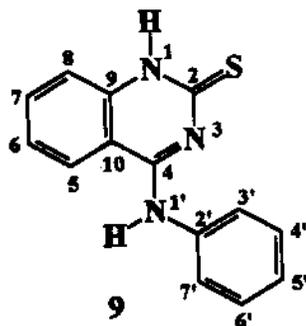
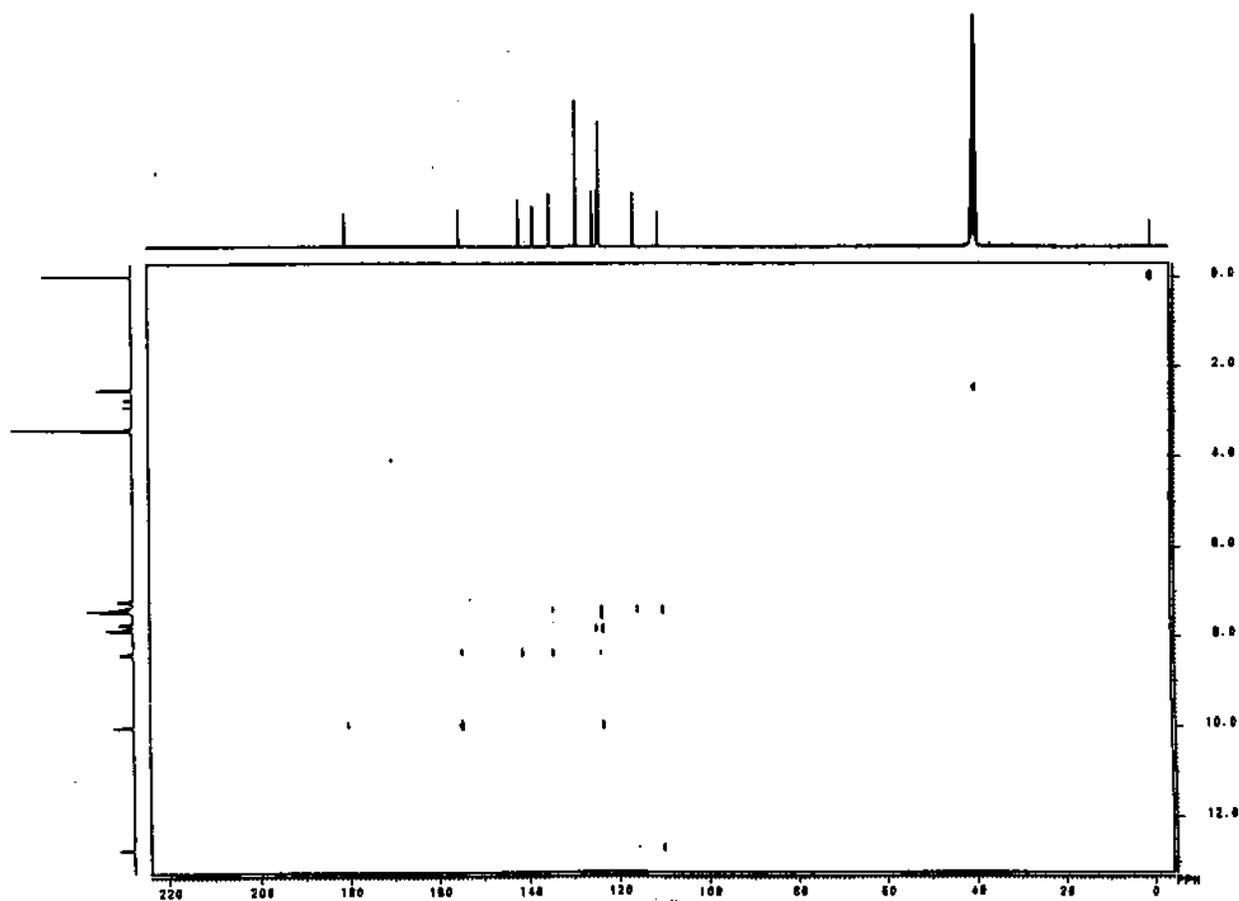
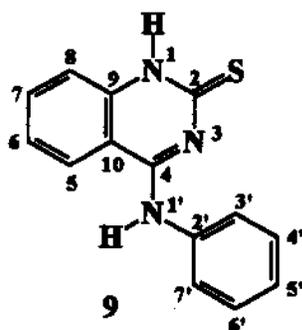


Figura A.41- Expansão da Figura A.40.



**Figura A.42-** Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9).

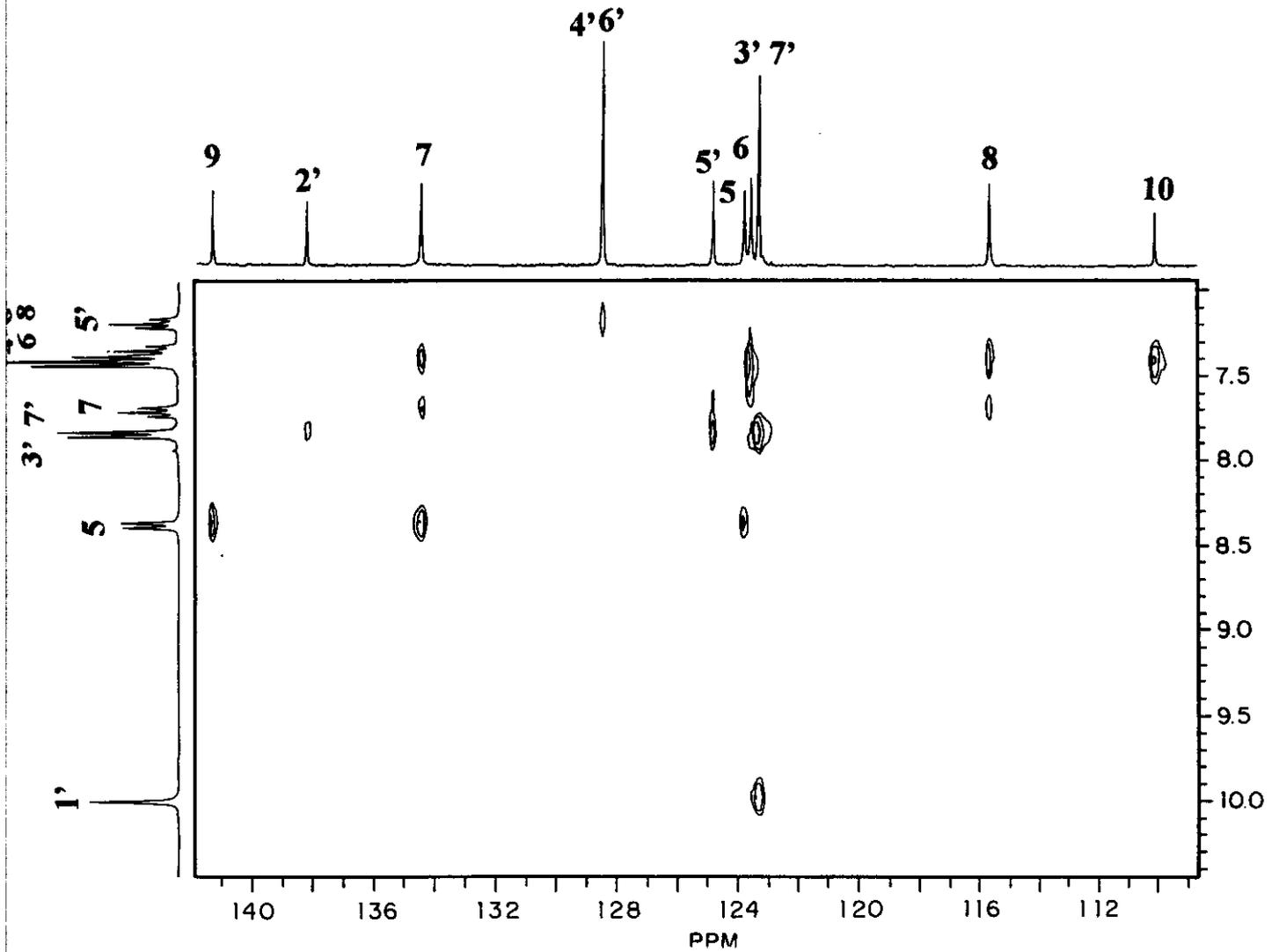
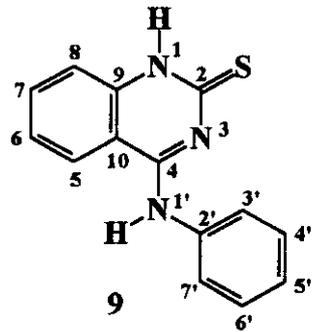


Figura A.43- Expansão da Figura A.42.

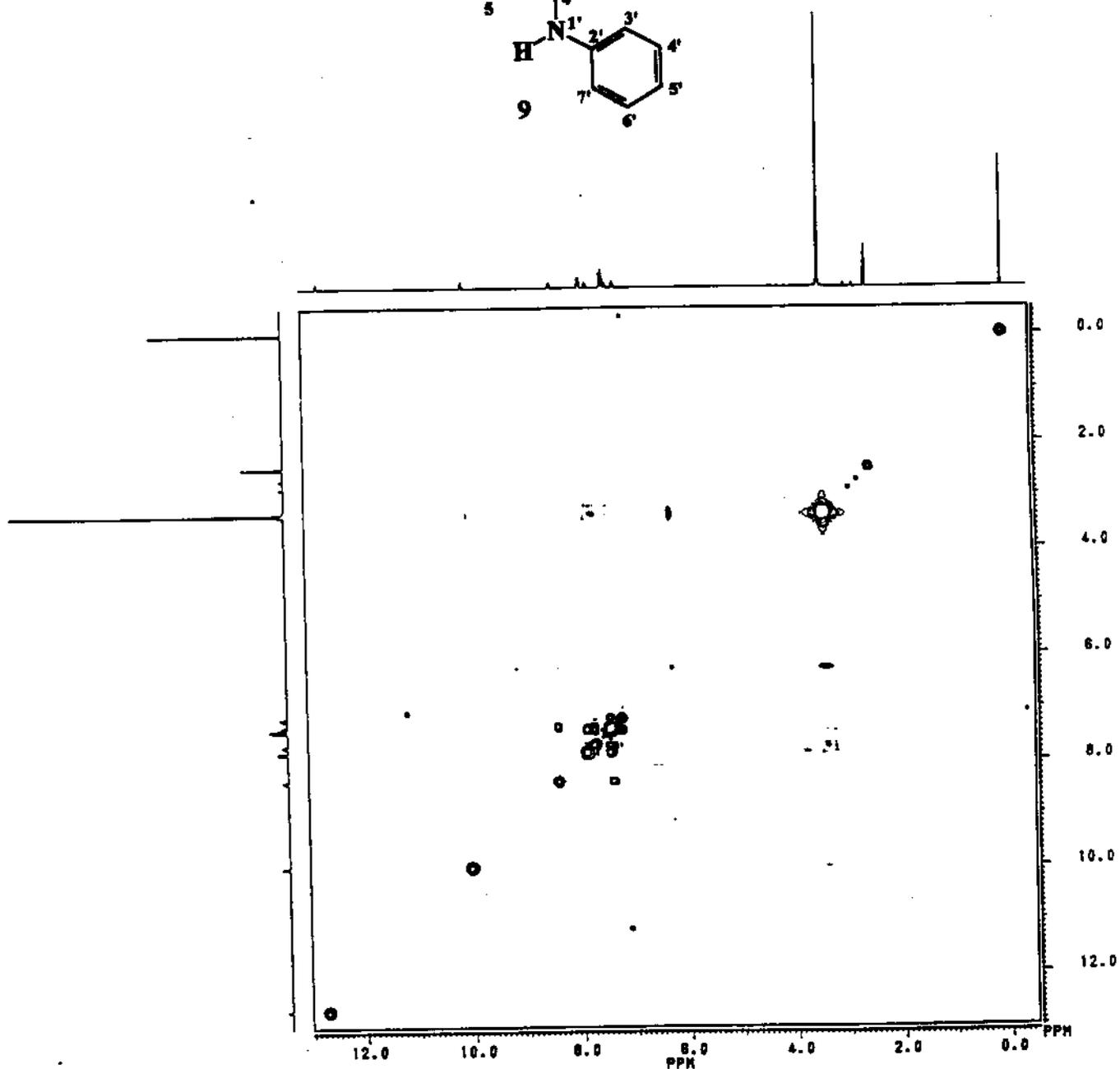
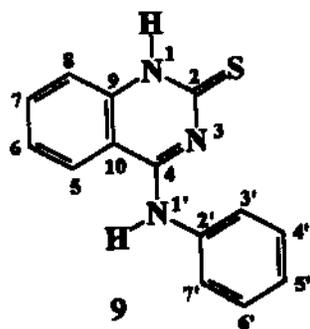


Figura A.44- Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9).

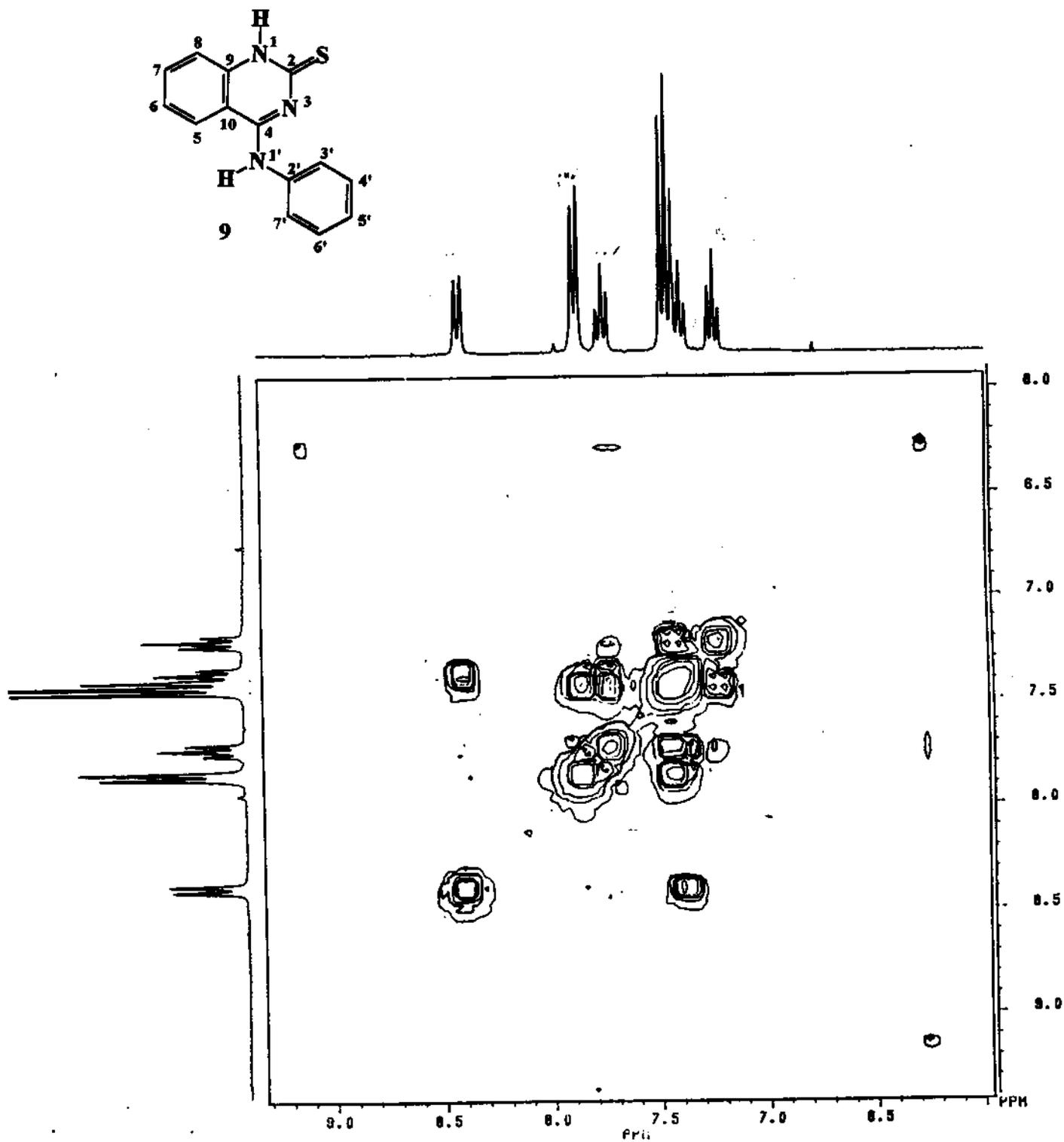
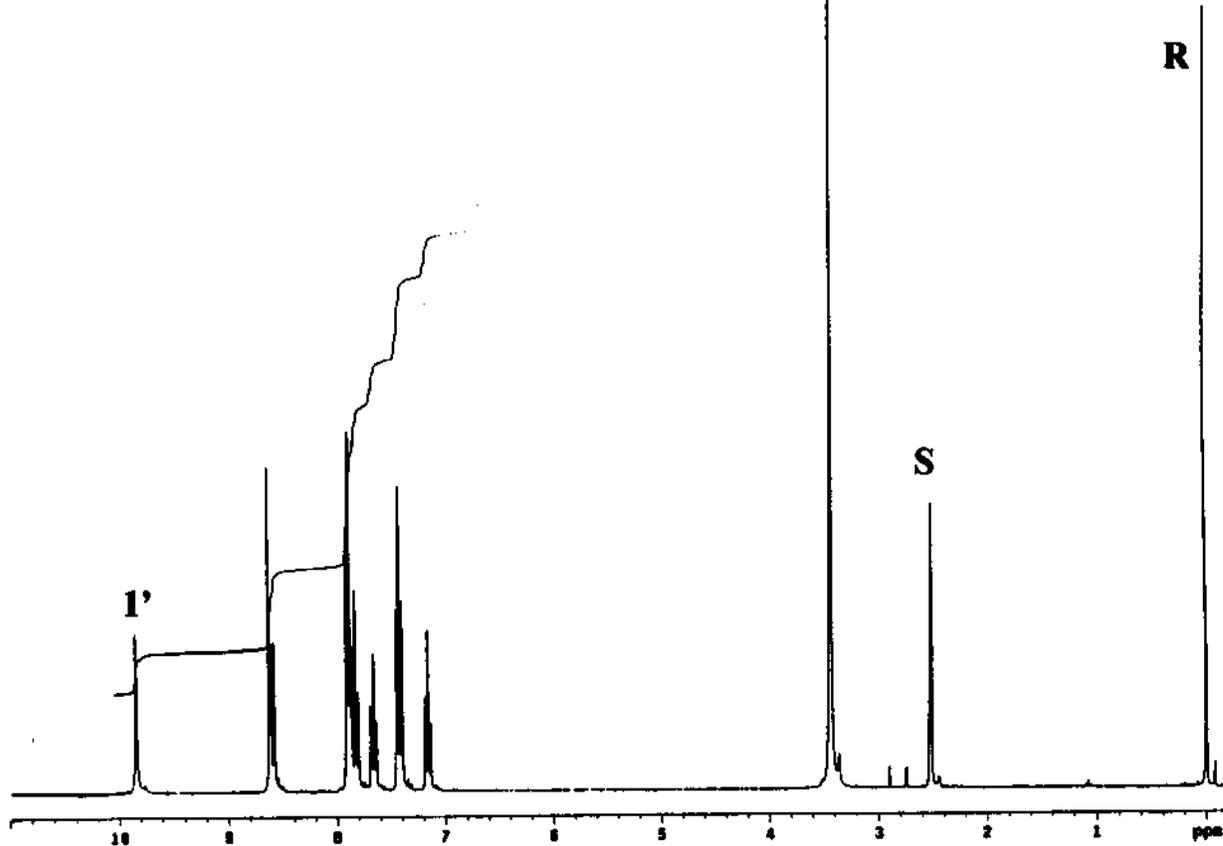


Figura A.45- Expansão da Figura A.44.



Silvana "Quê" dos Santos Junqueira

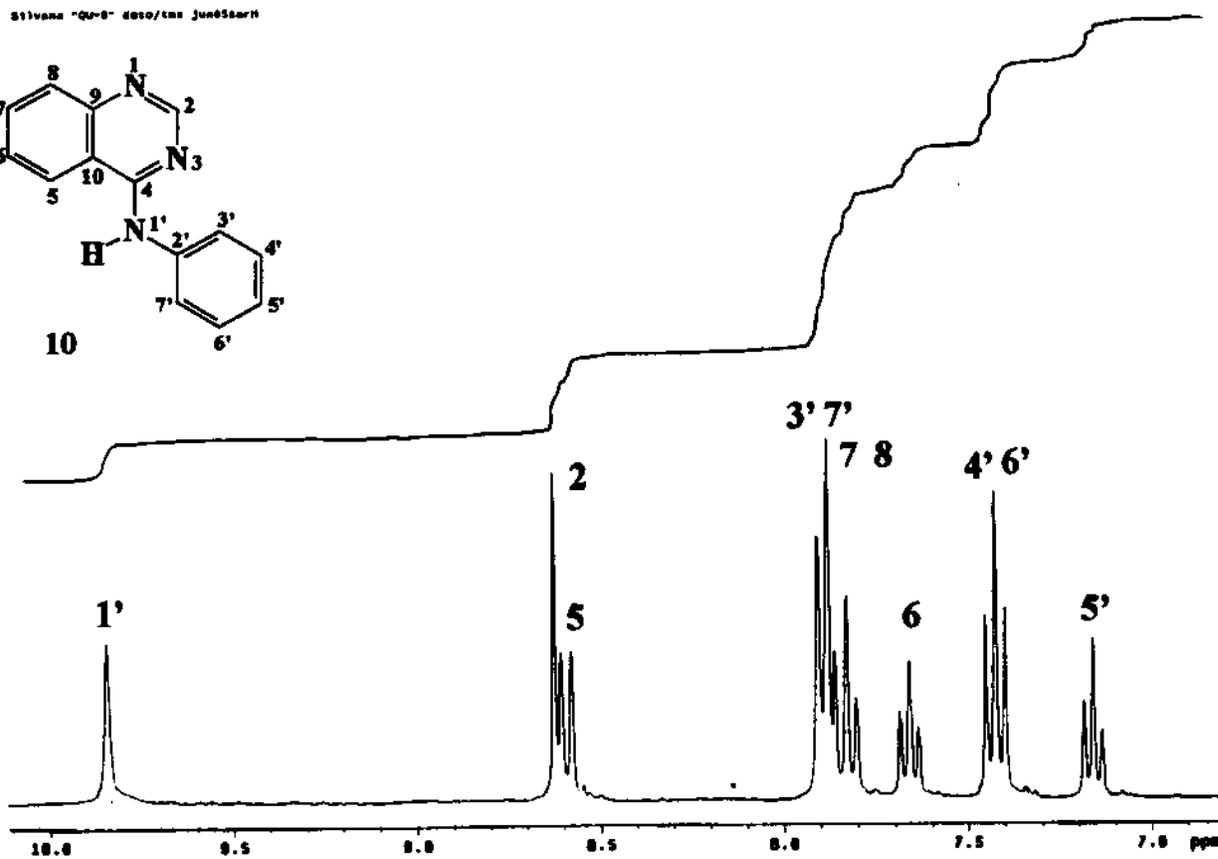
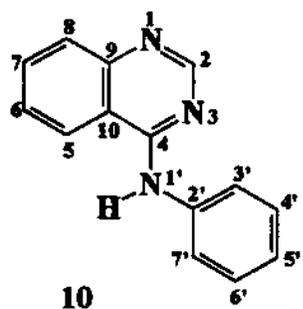


Figura A.46- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10) e expansão da região aromática.

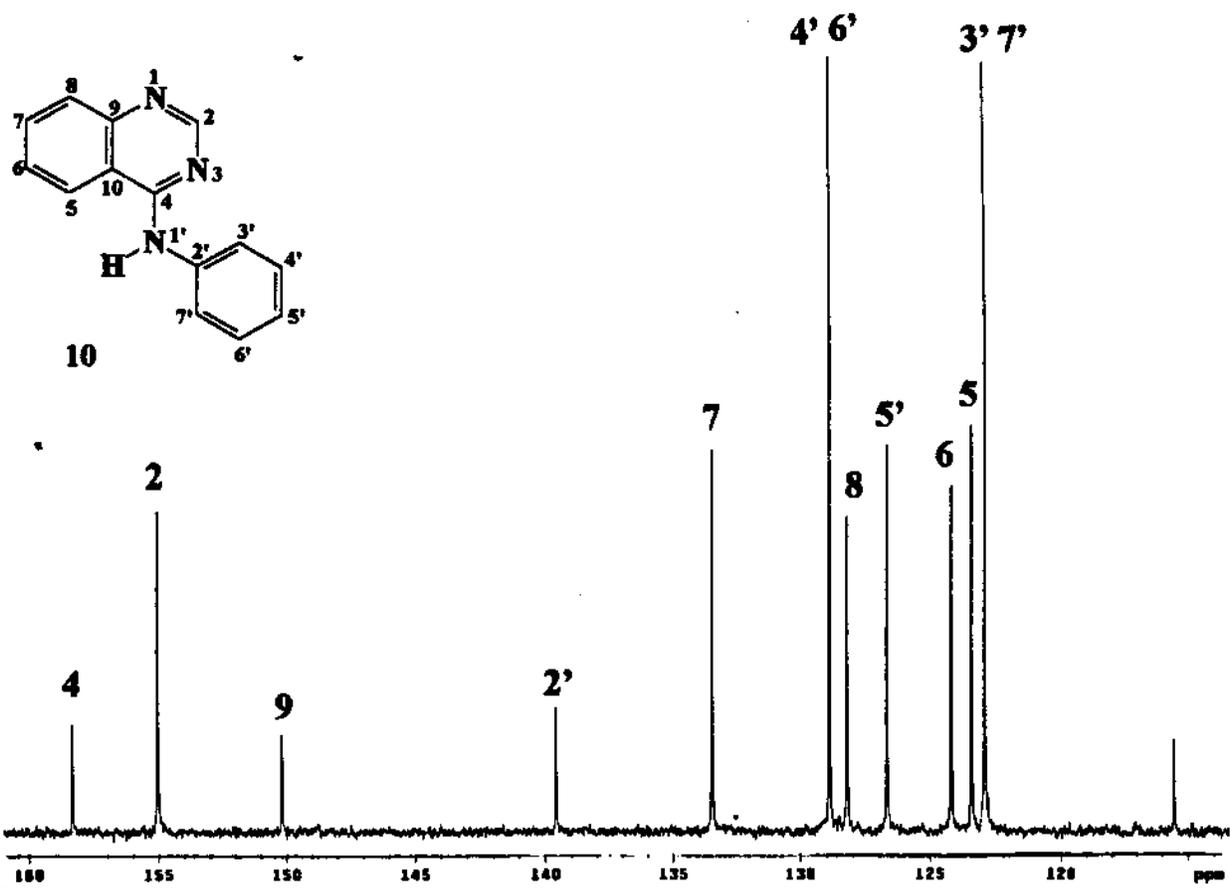
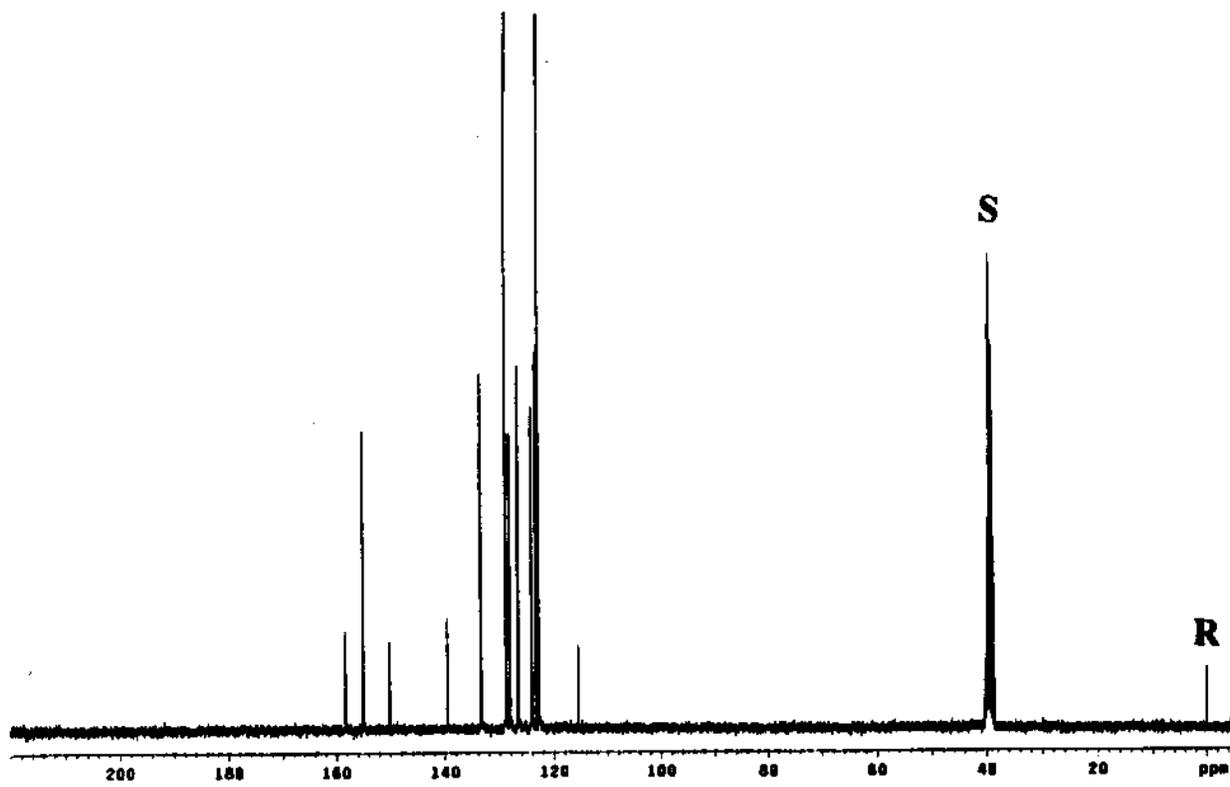
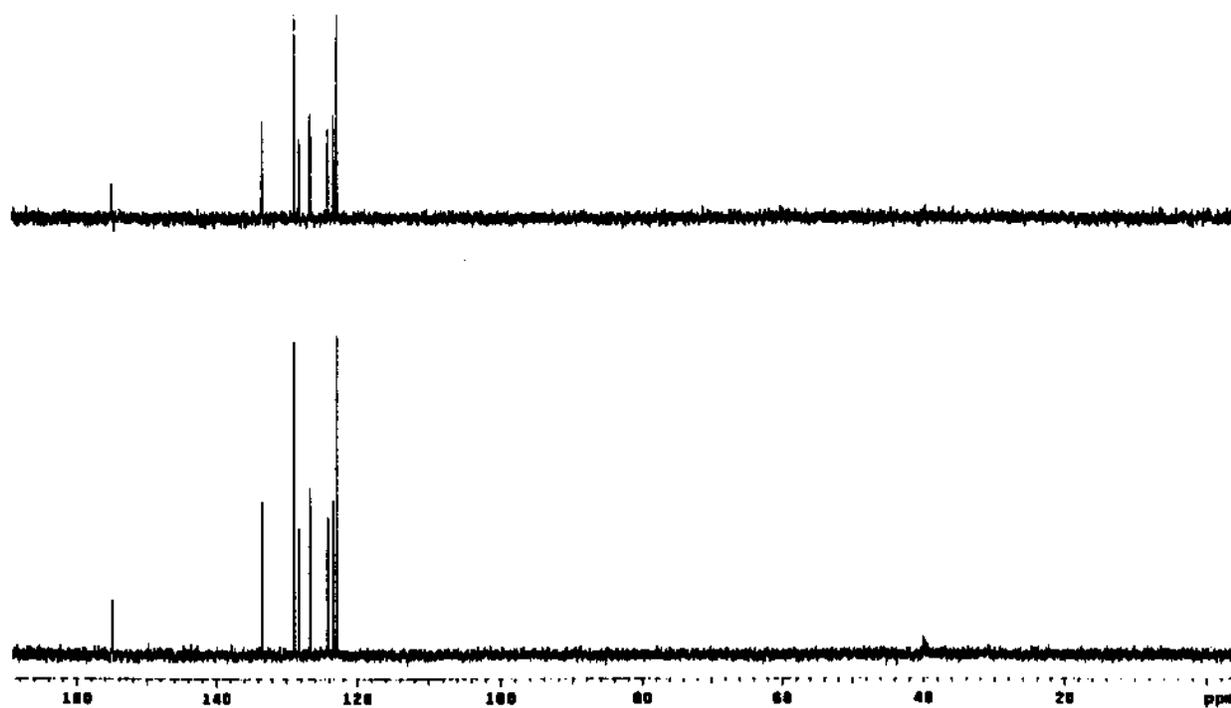
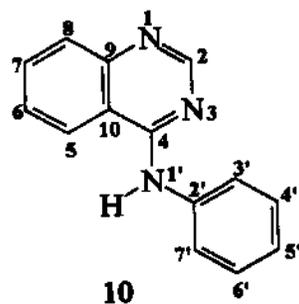
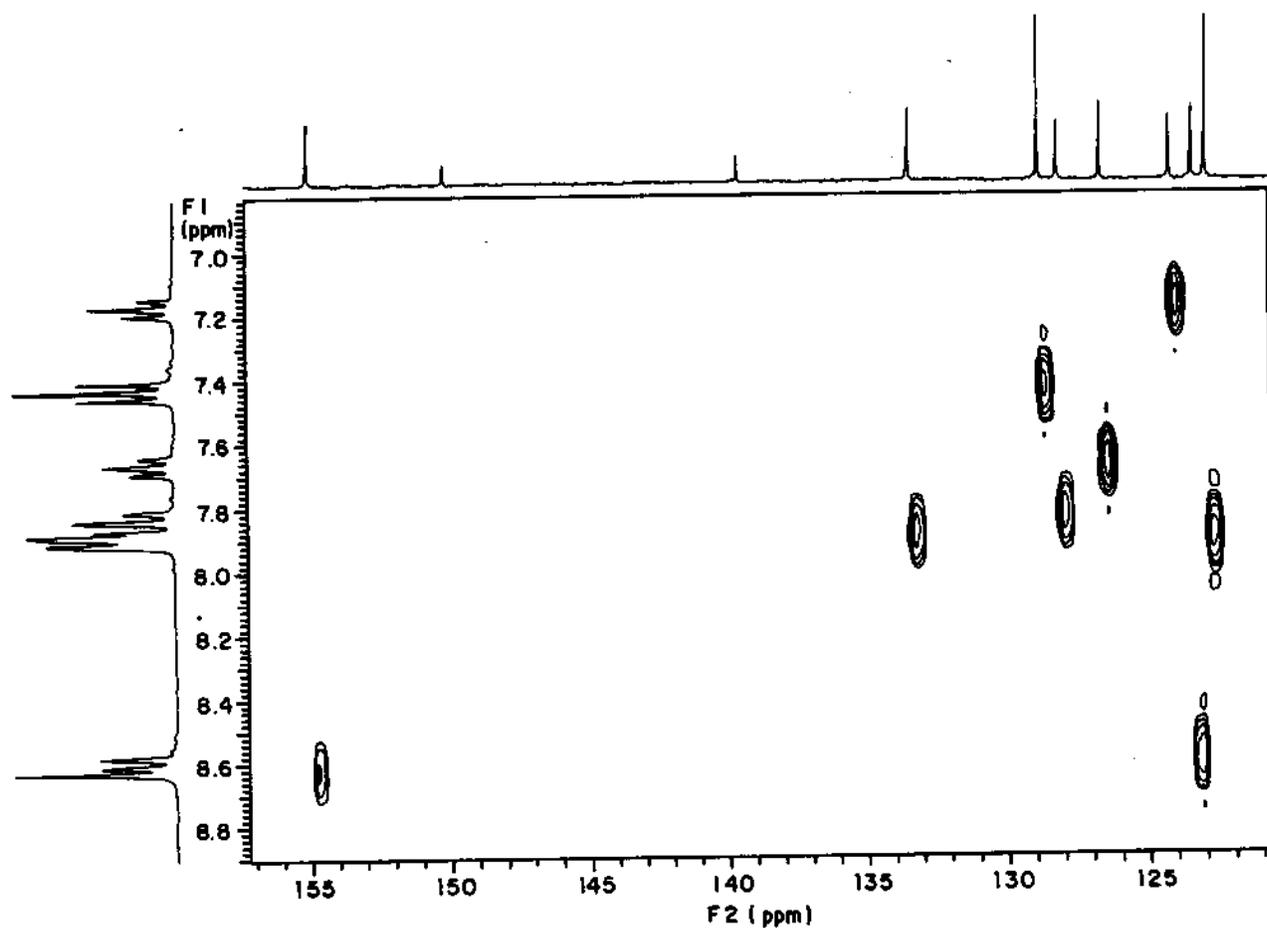
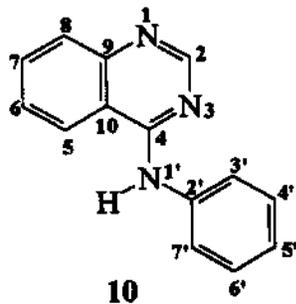


Figura A.47- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10) e expansão da região aromática.

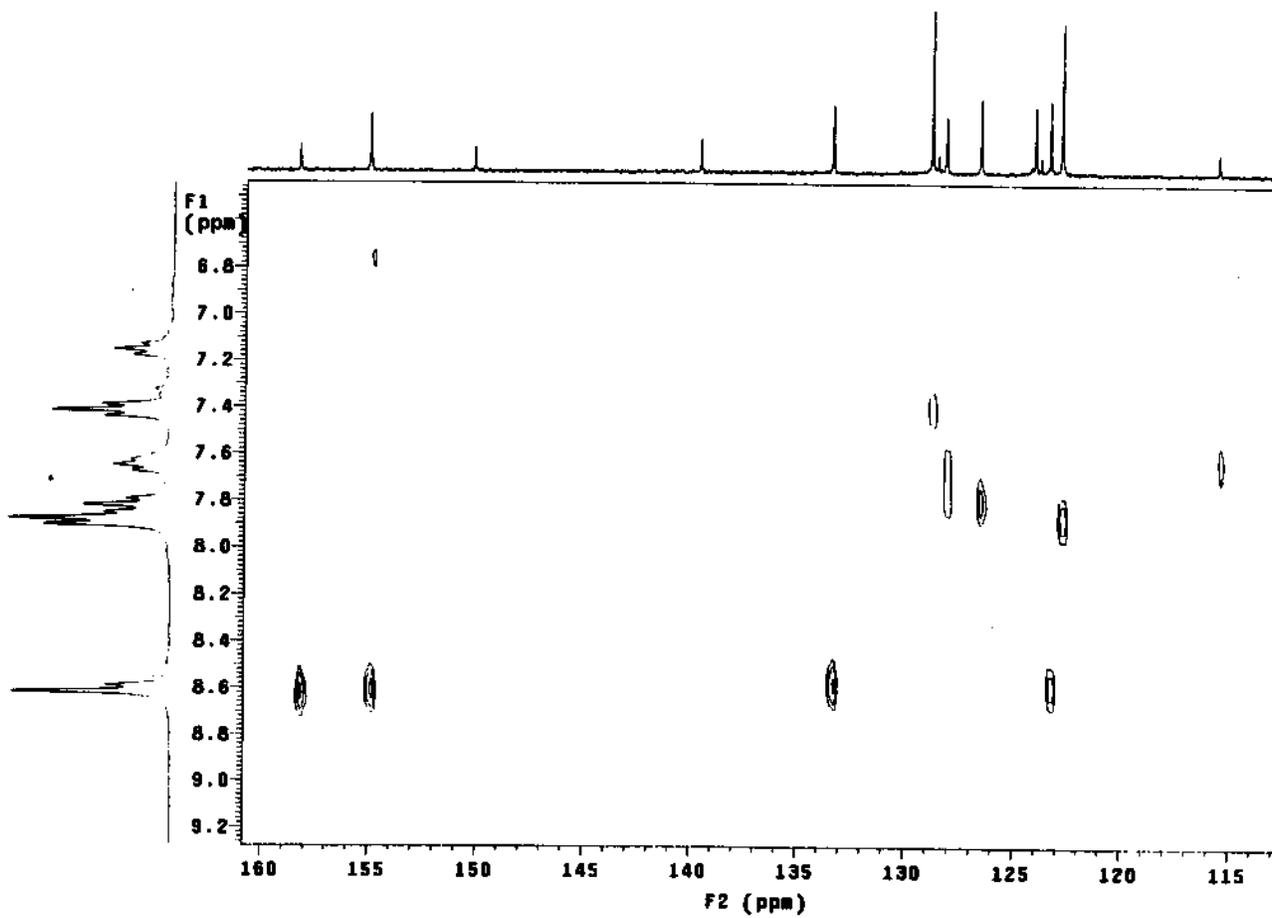
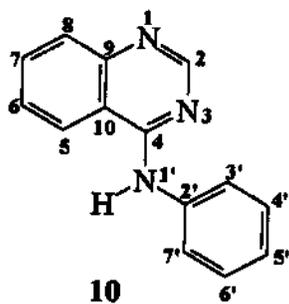


**Figura A.48-** Espectro DEPT (90° e 135°) da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10).

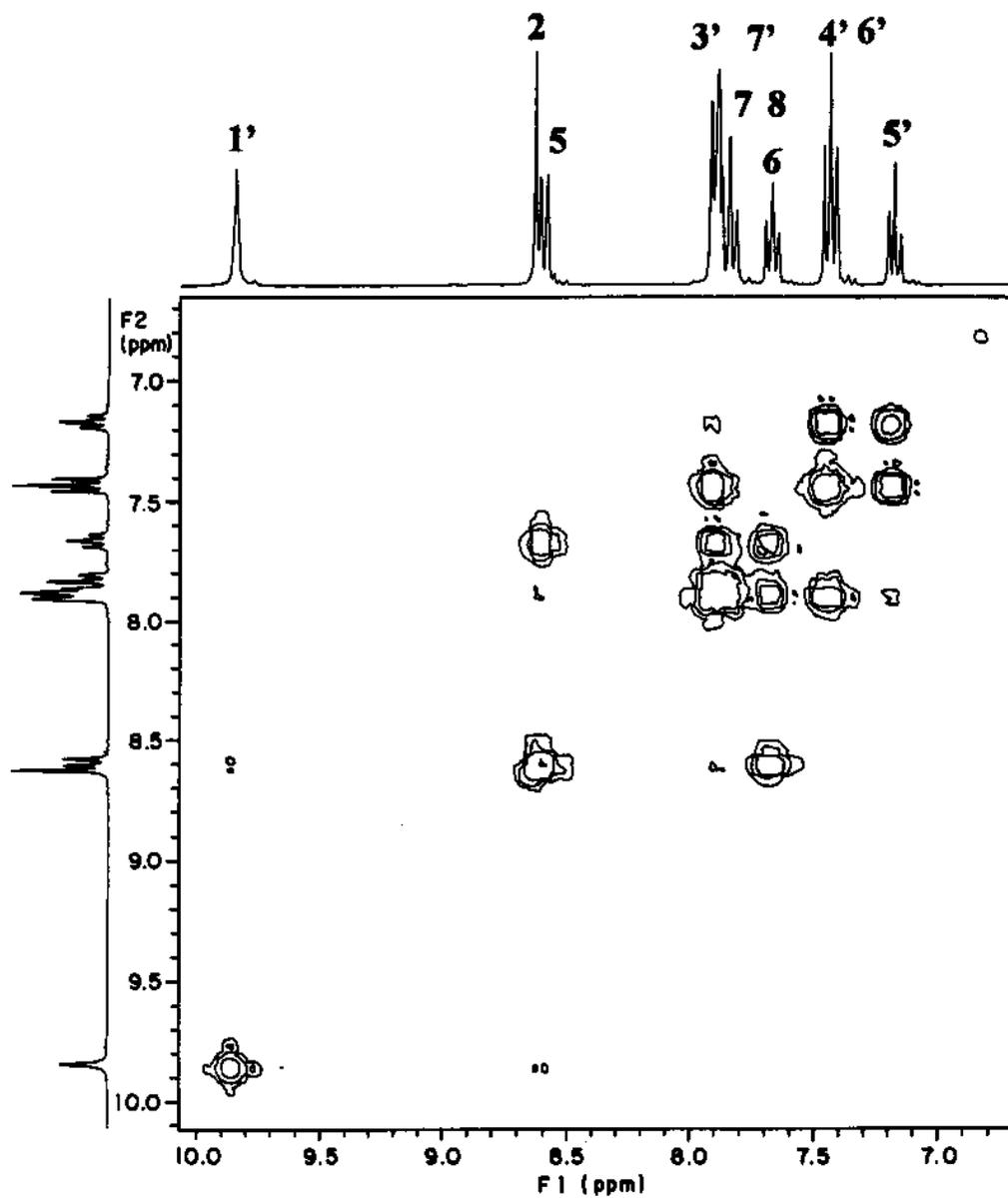
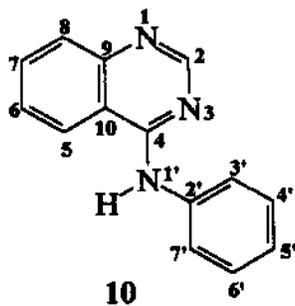


**Figura A.49-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**10**).





**Figura A.51-** Expansão da Figura A.50.



**Figura A.52-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (10).

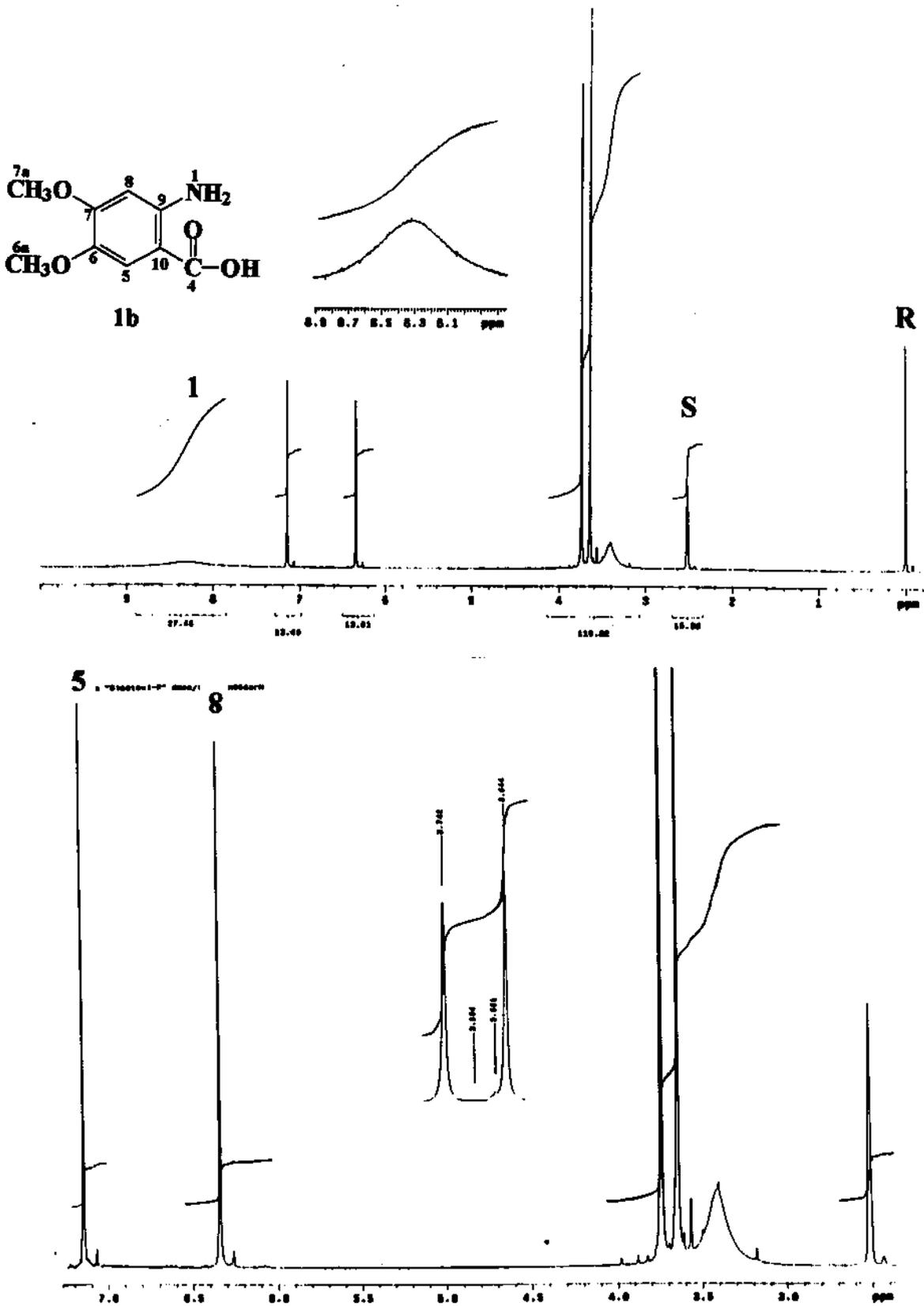
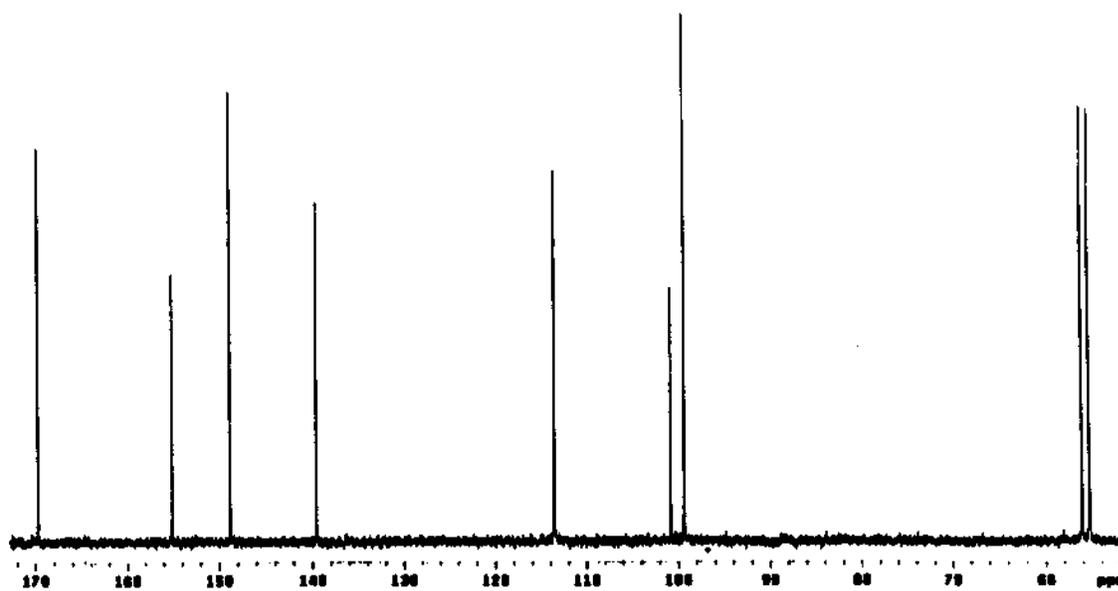
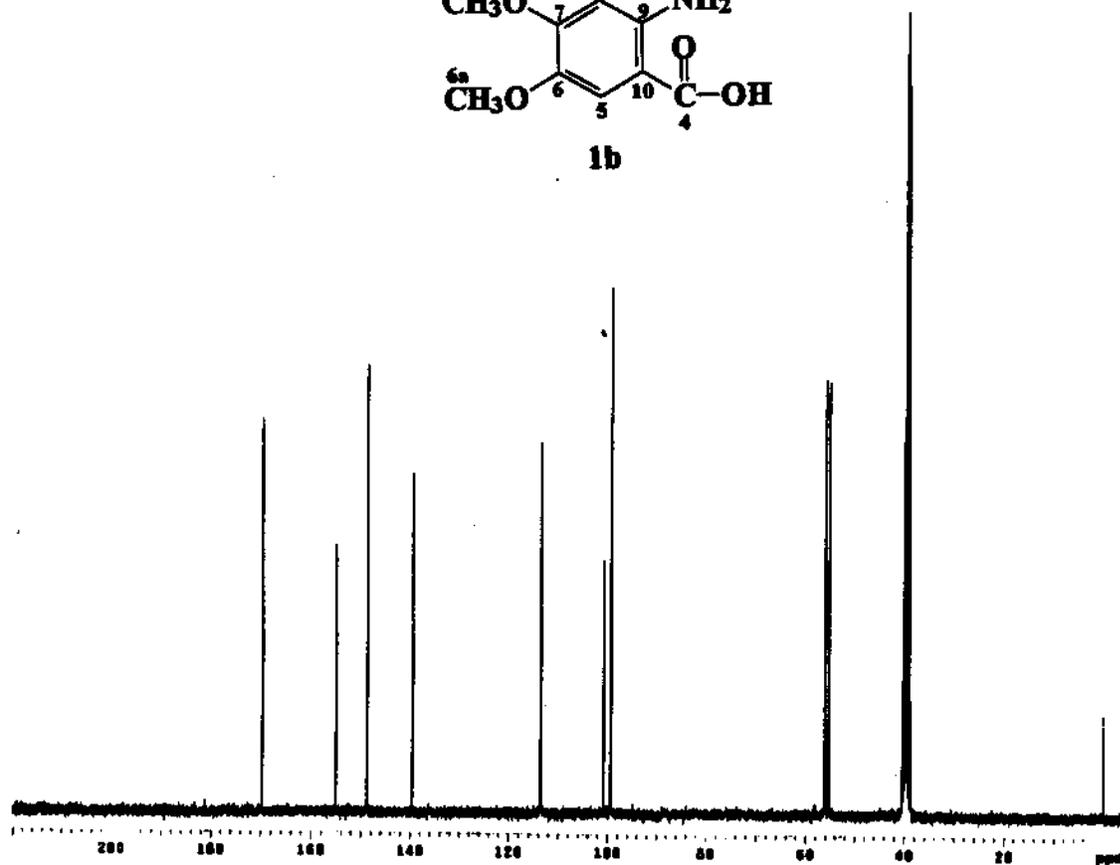
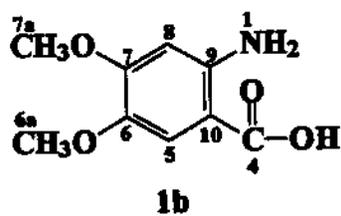
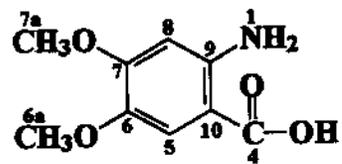


Figura A.53- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (1b) e expansão.



**Figura A.54-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (**1b**) e expansão da região aromática.



1b

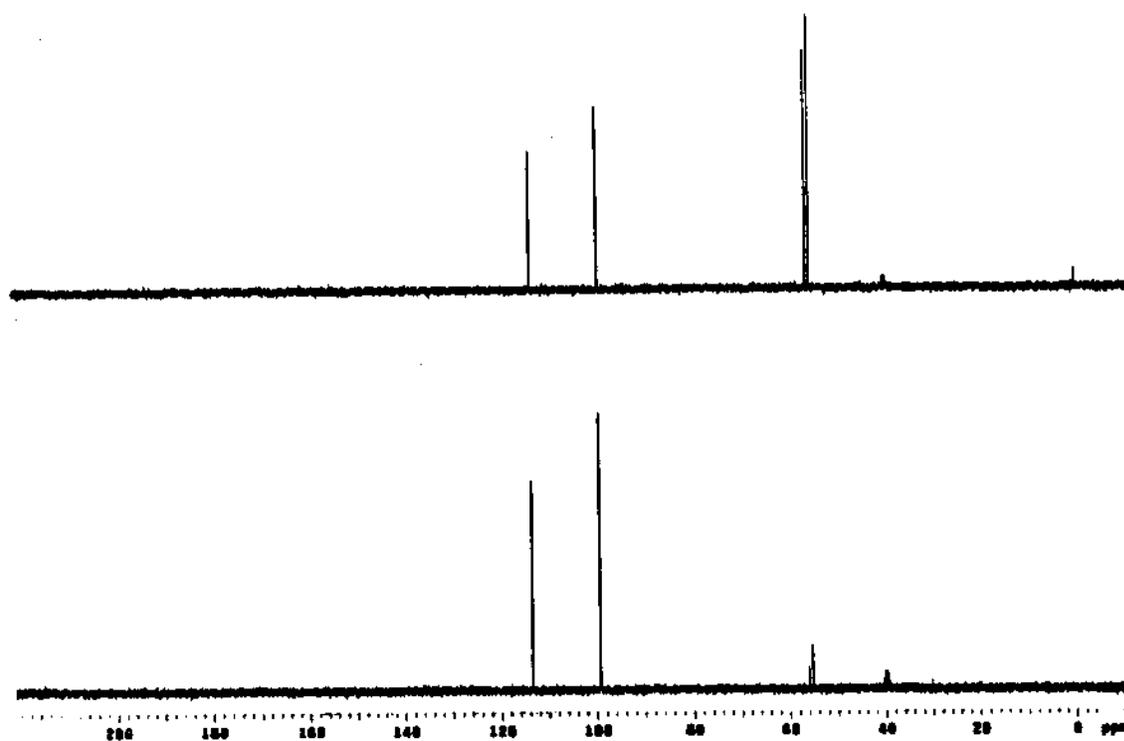
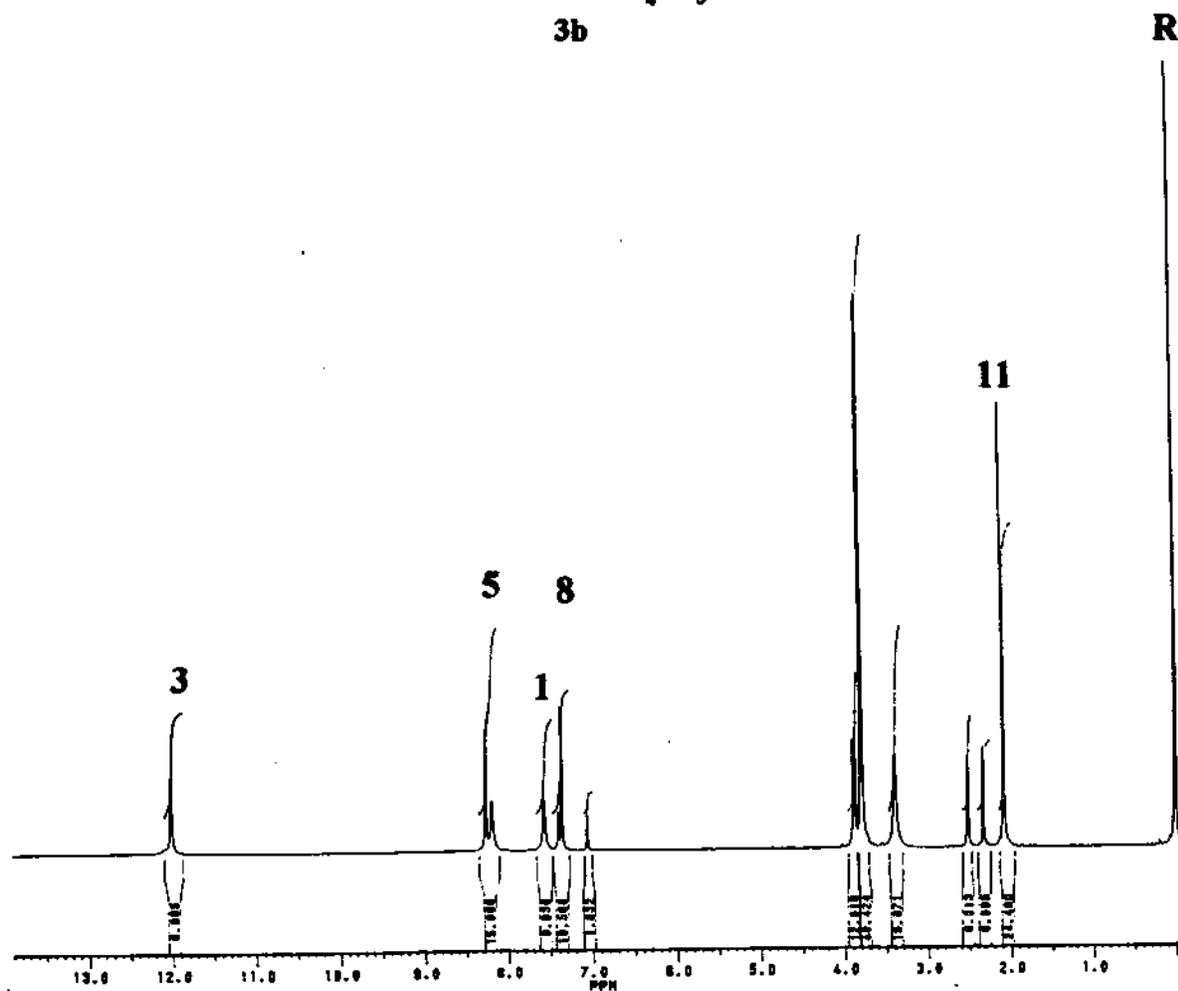
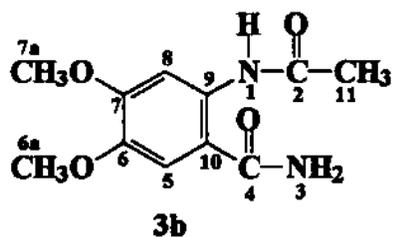
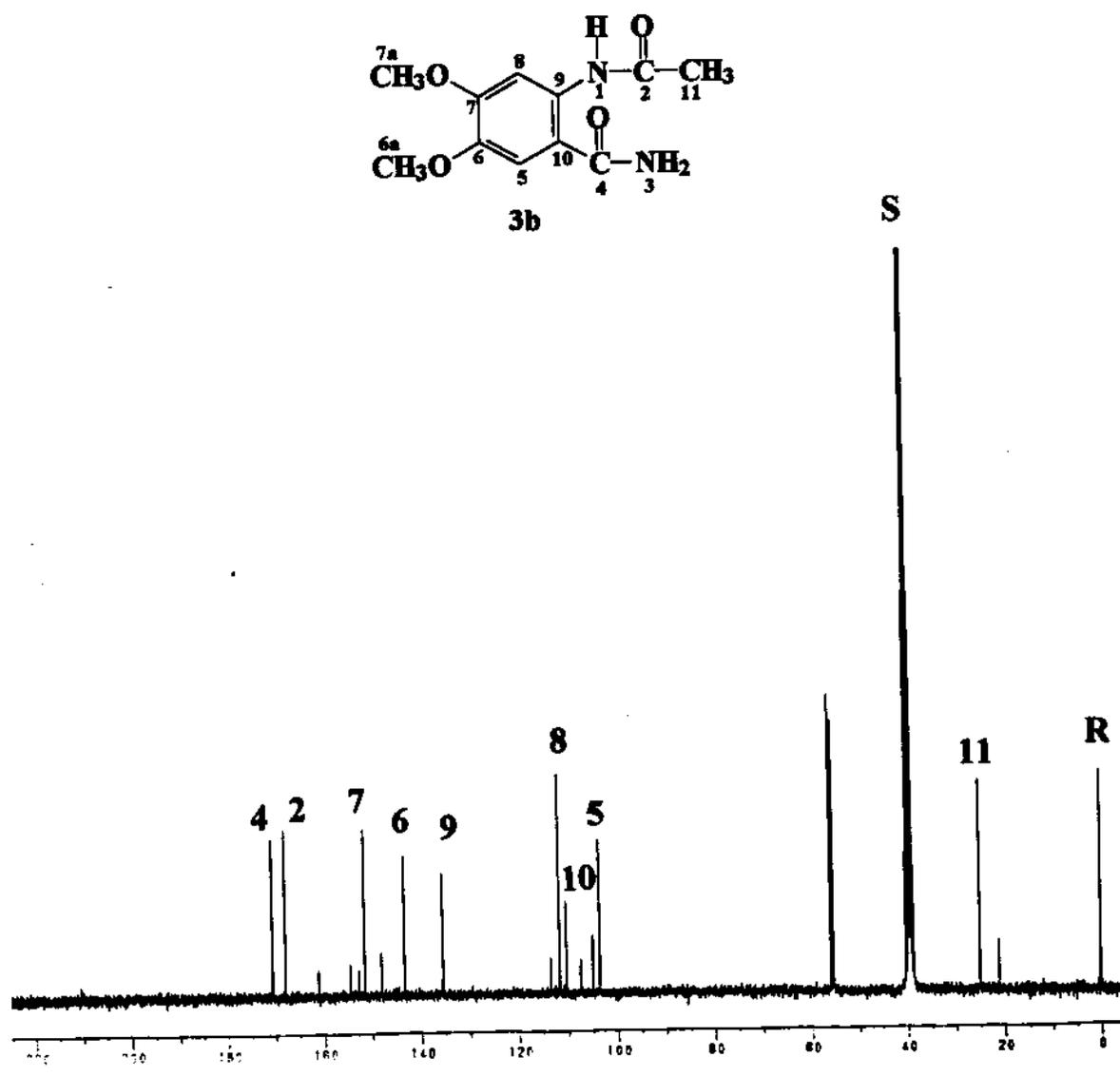


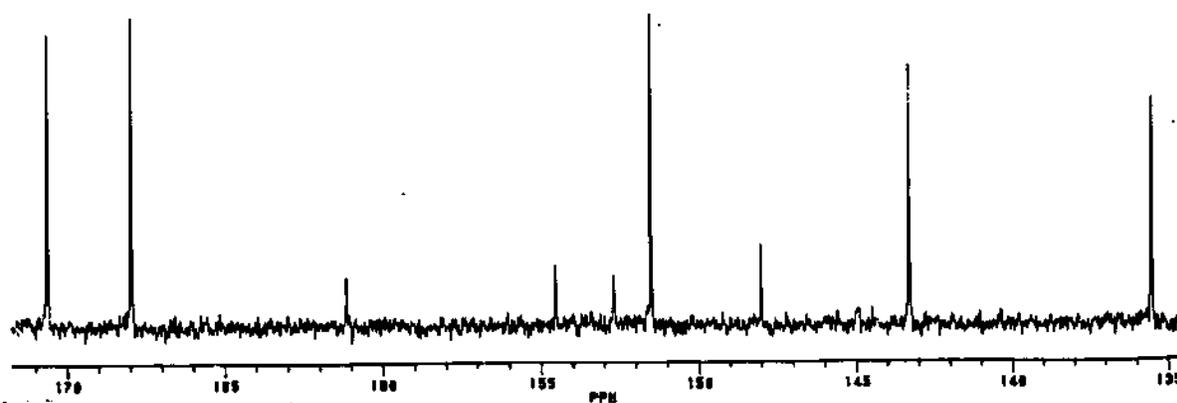
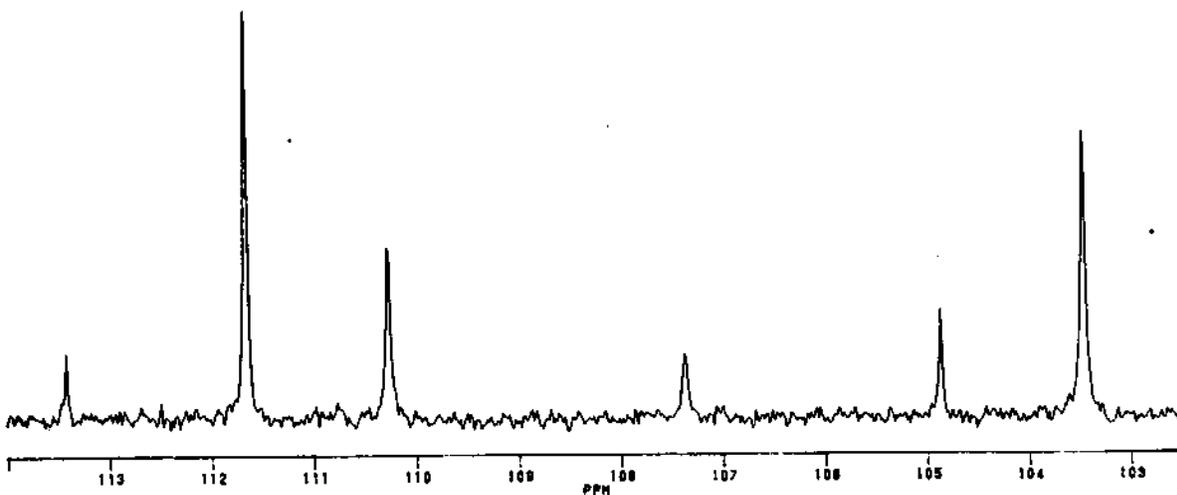
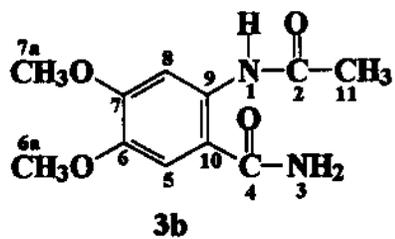
Figura A.55- Espectro DEPT (90° e 135°) do ácido 2-amino-4,5-dimetóxi-benzóico (1b).



**Figura A.56-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) da 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranilamida (**3b**).



**Figura A.57-** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 4,5-dimetóxi-*N*-acetilantranilamida (3b).



**Figura A.58-** Expansão da região aromática da figura A.57.

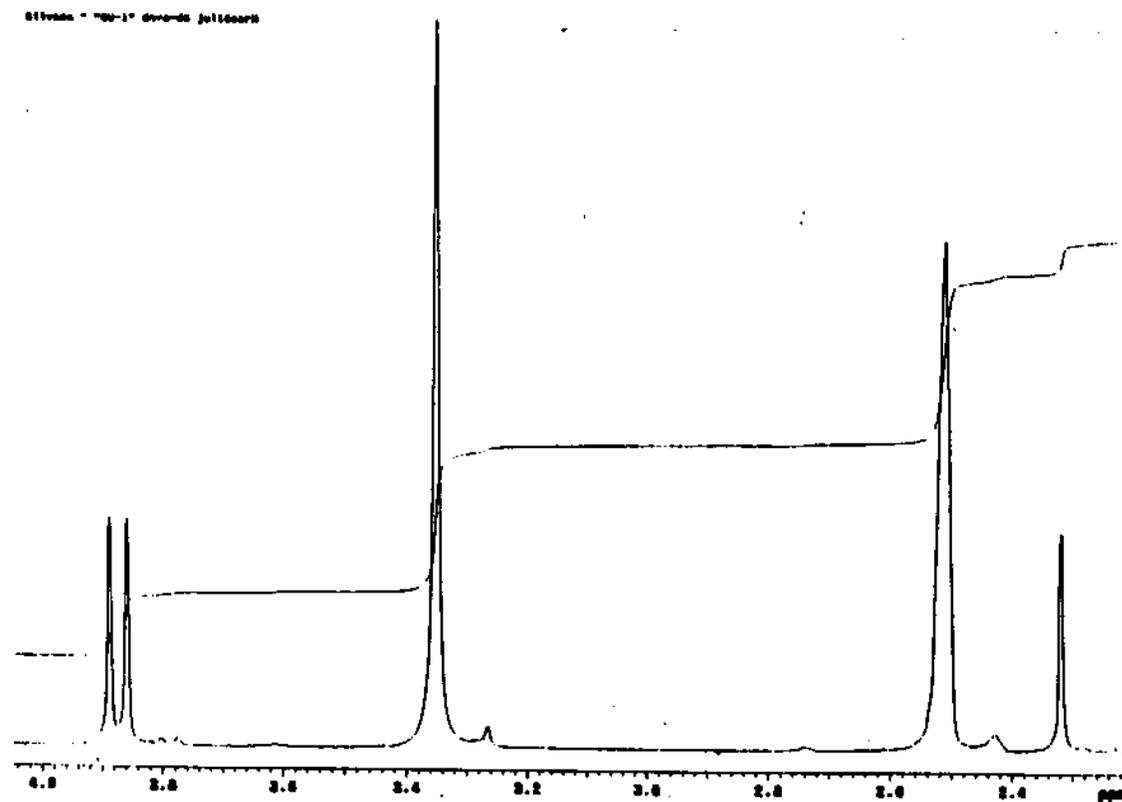
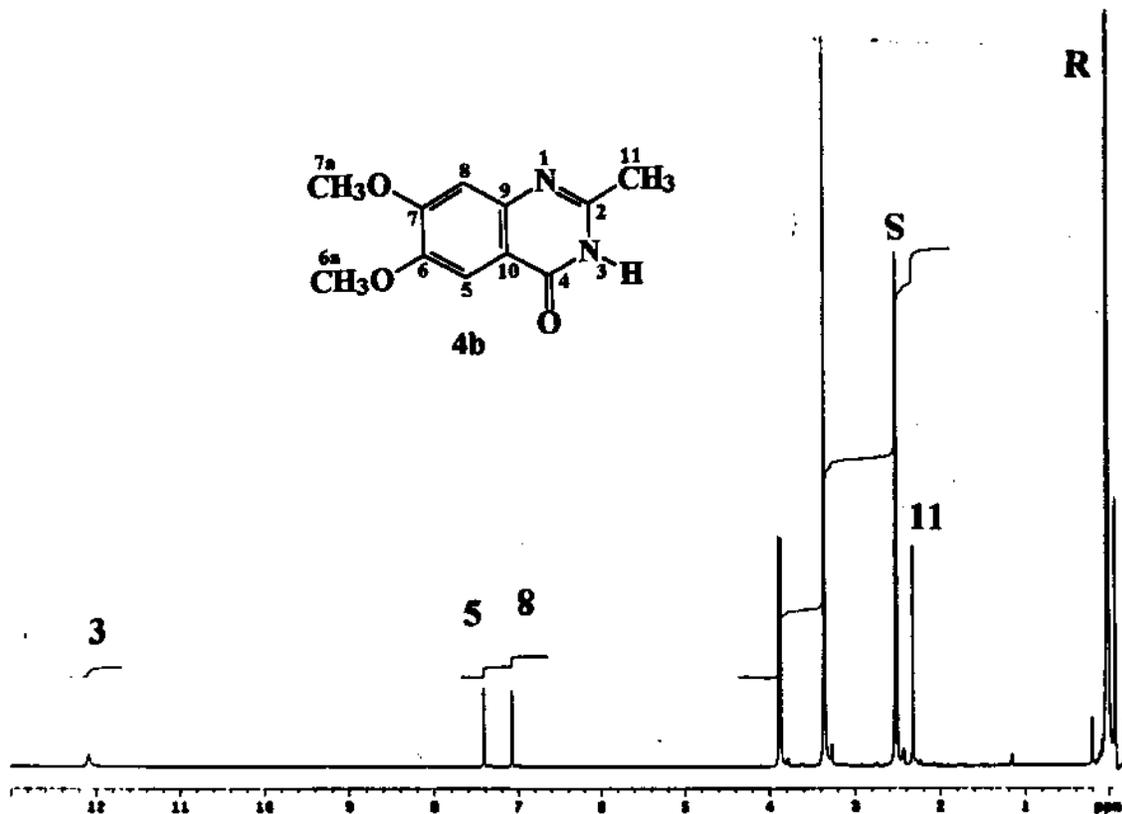


Figura A.59- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (4b) com a expansão.

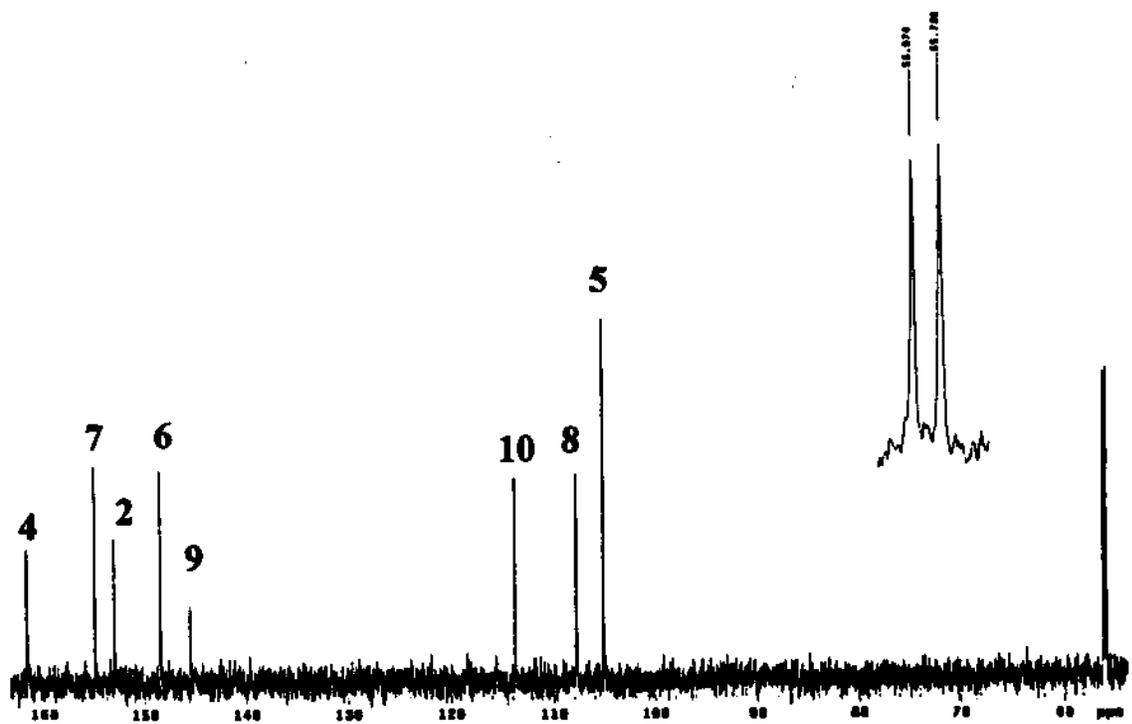
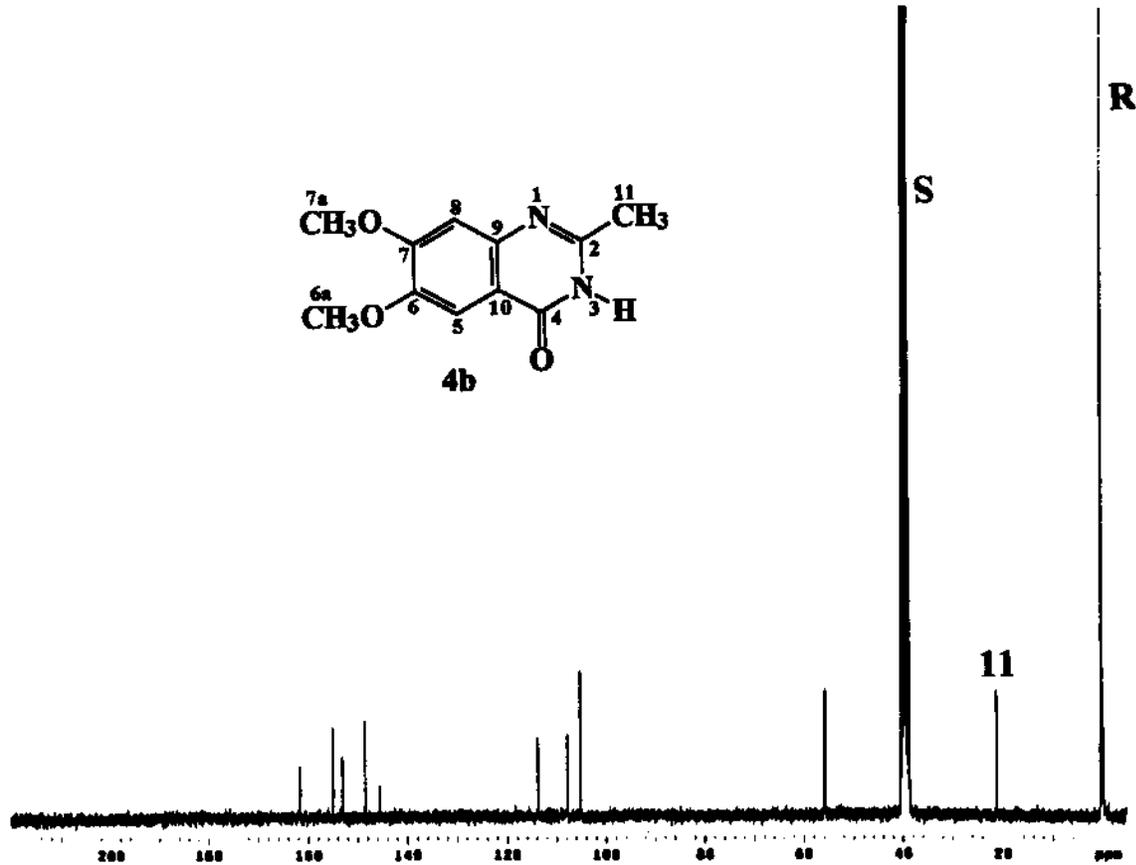


Figura A.60- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (4b) com ampliação e expansão.

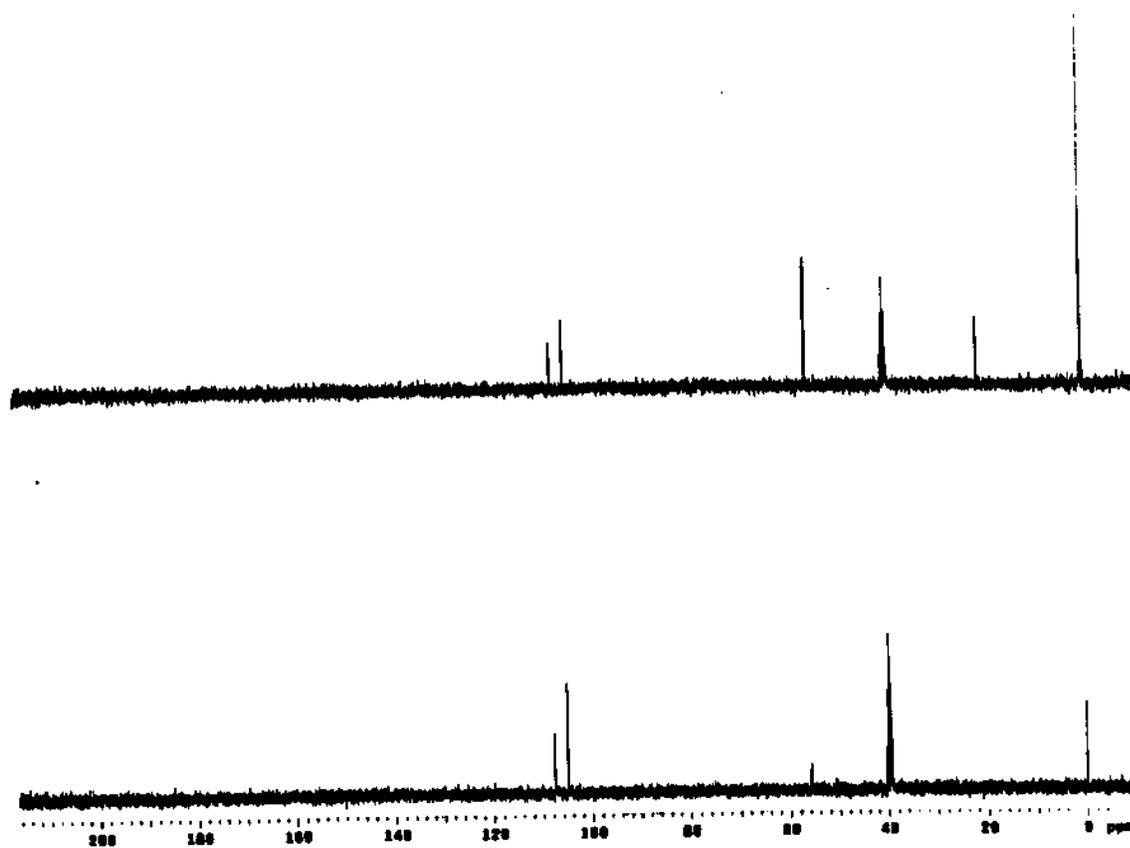
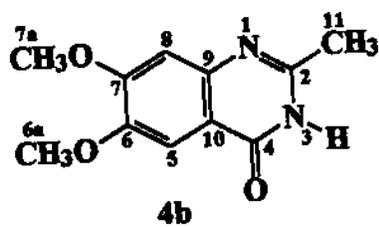
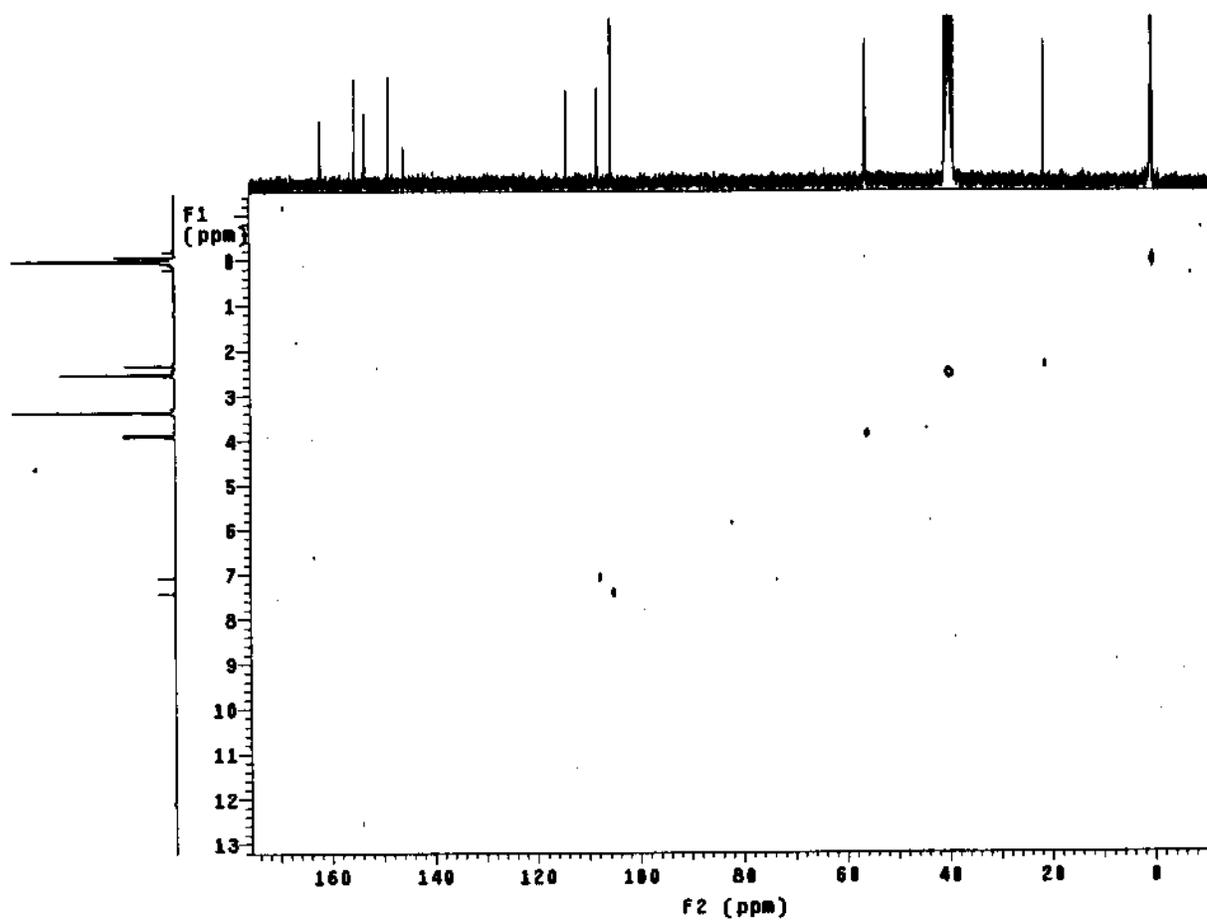
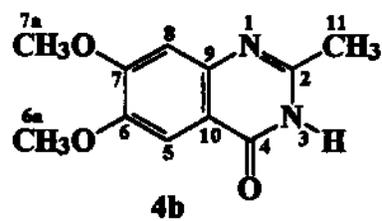


Figura A.61- Espectro DEPT (90° e 135°) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (4b).



**Figura A.62-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**).

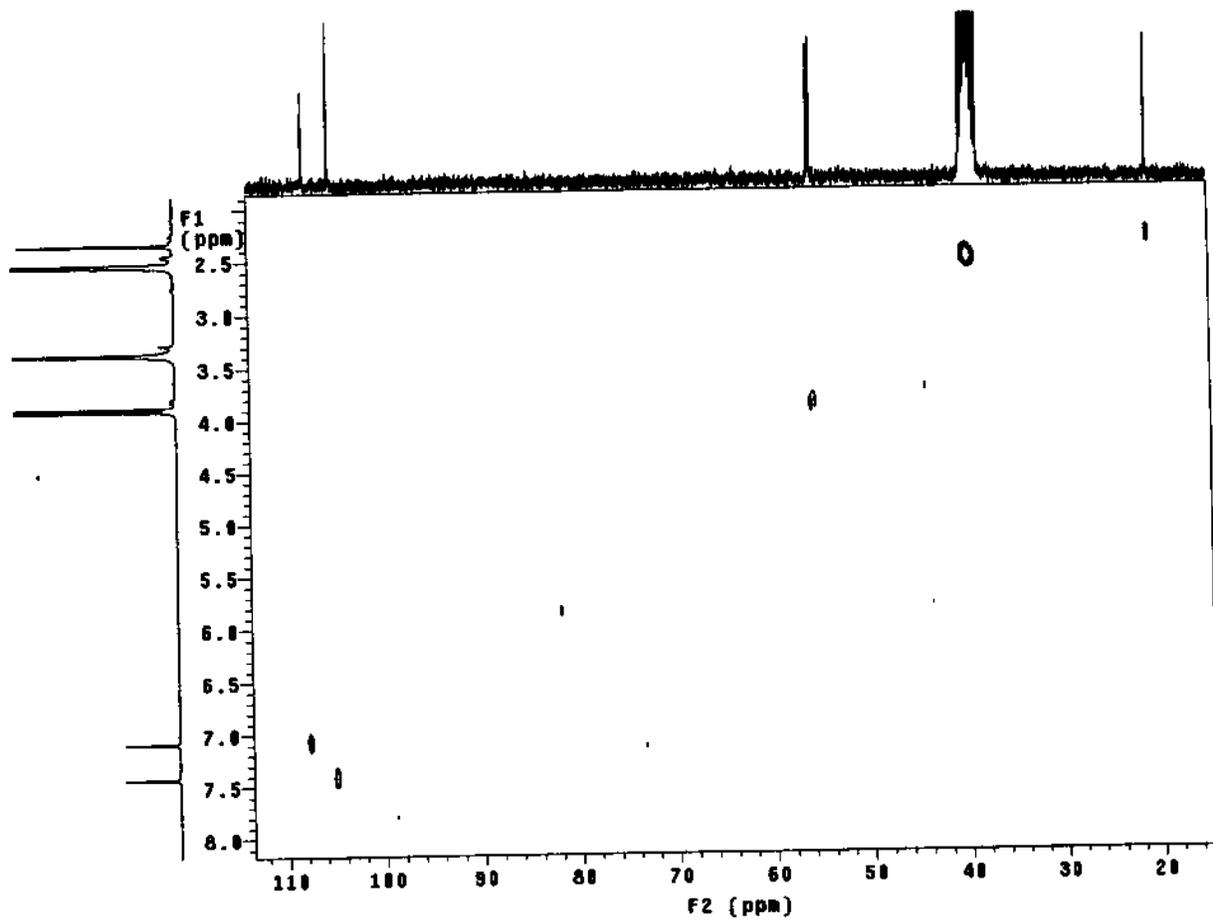
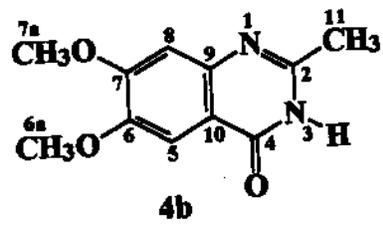
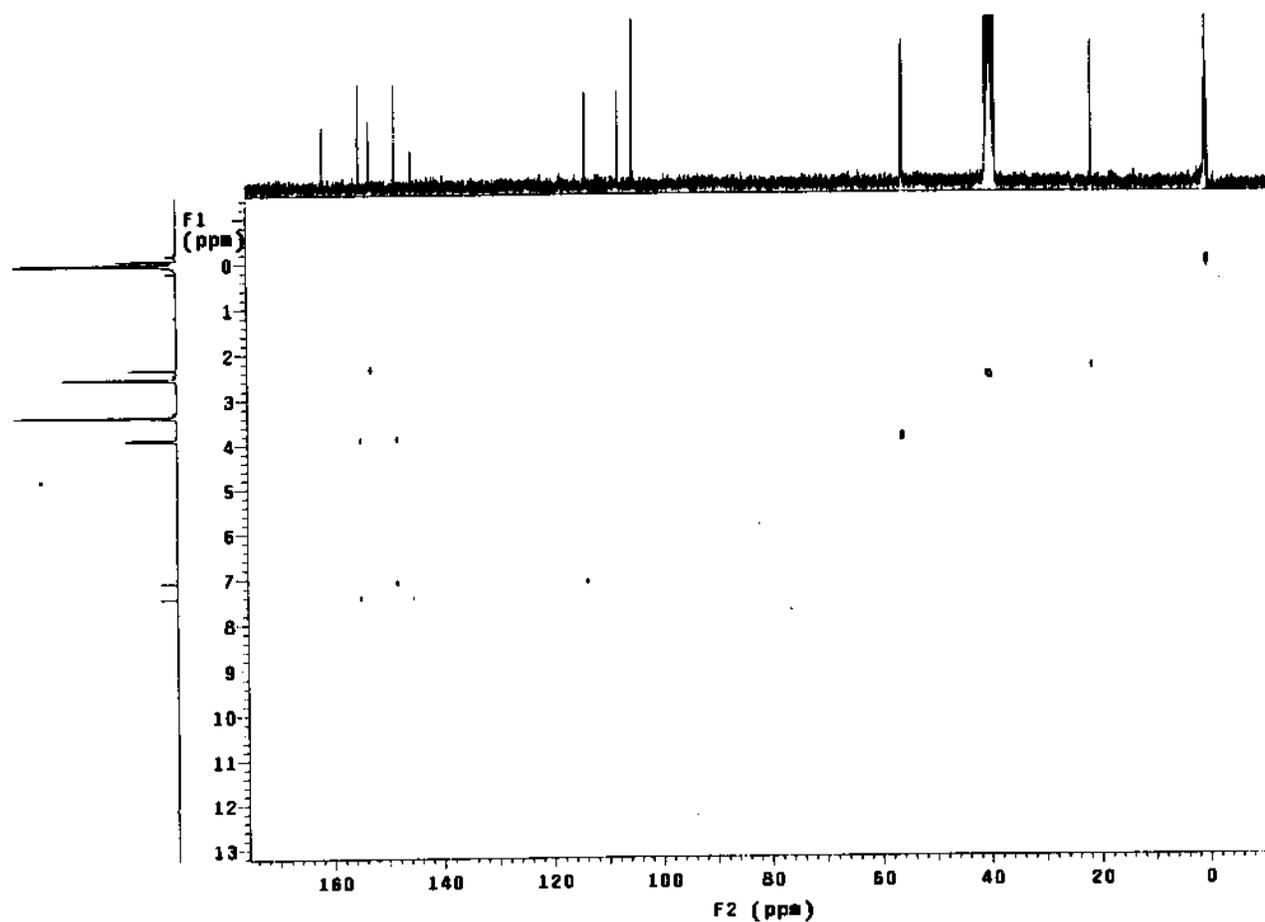
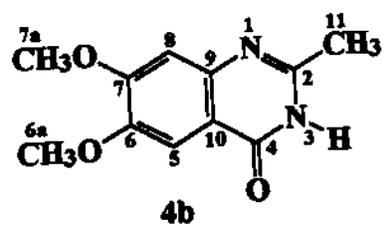
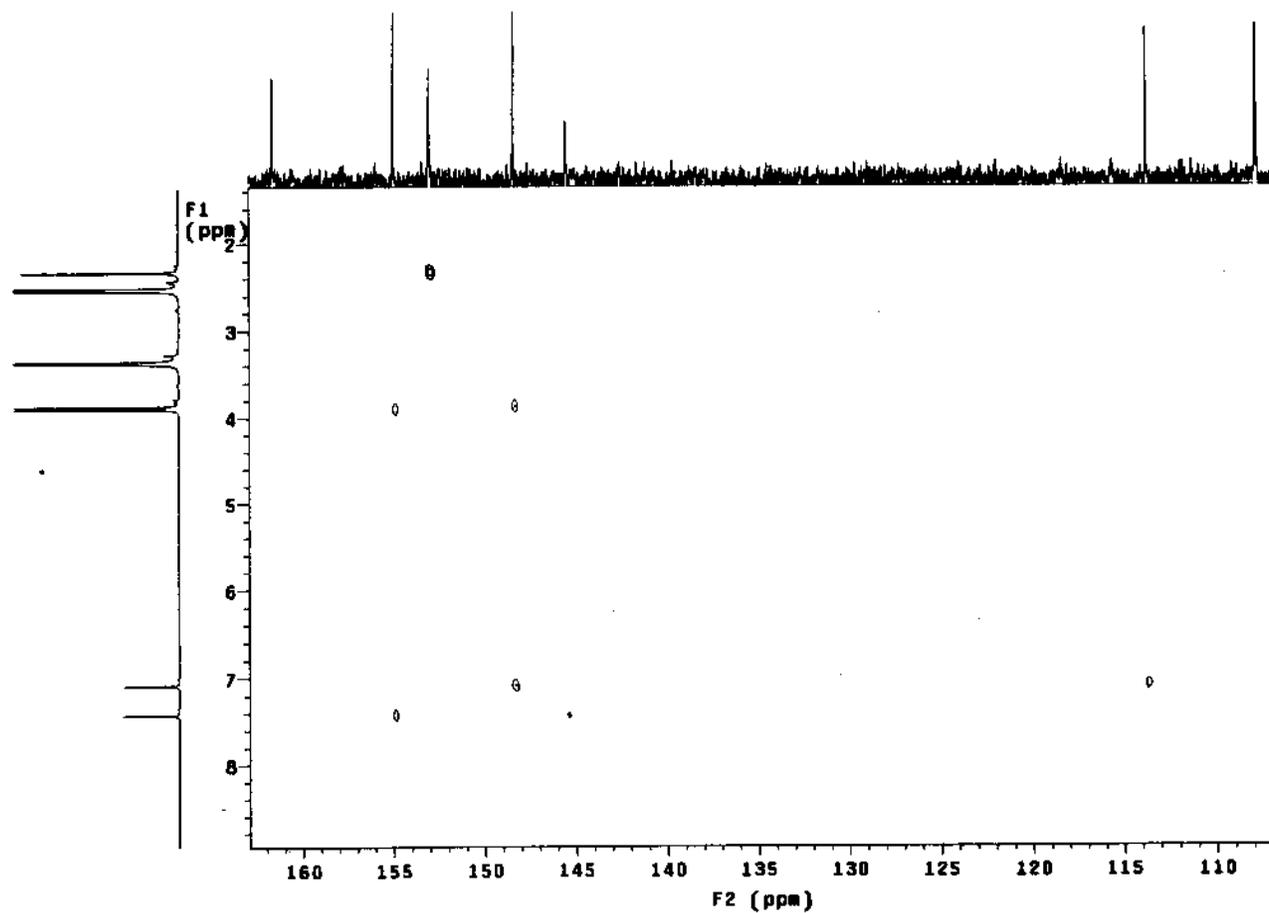
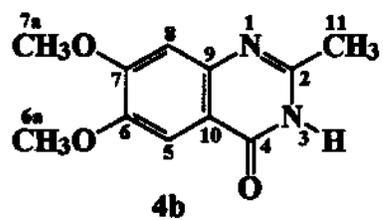


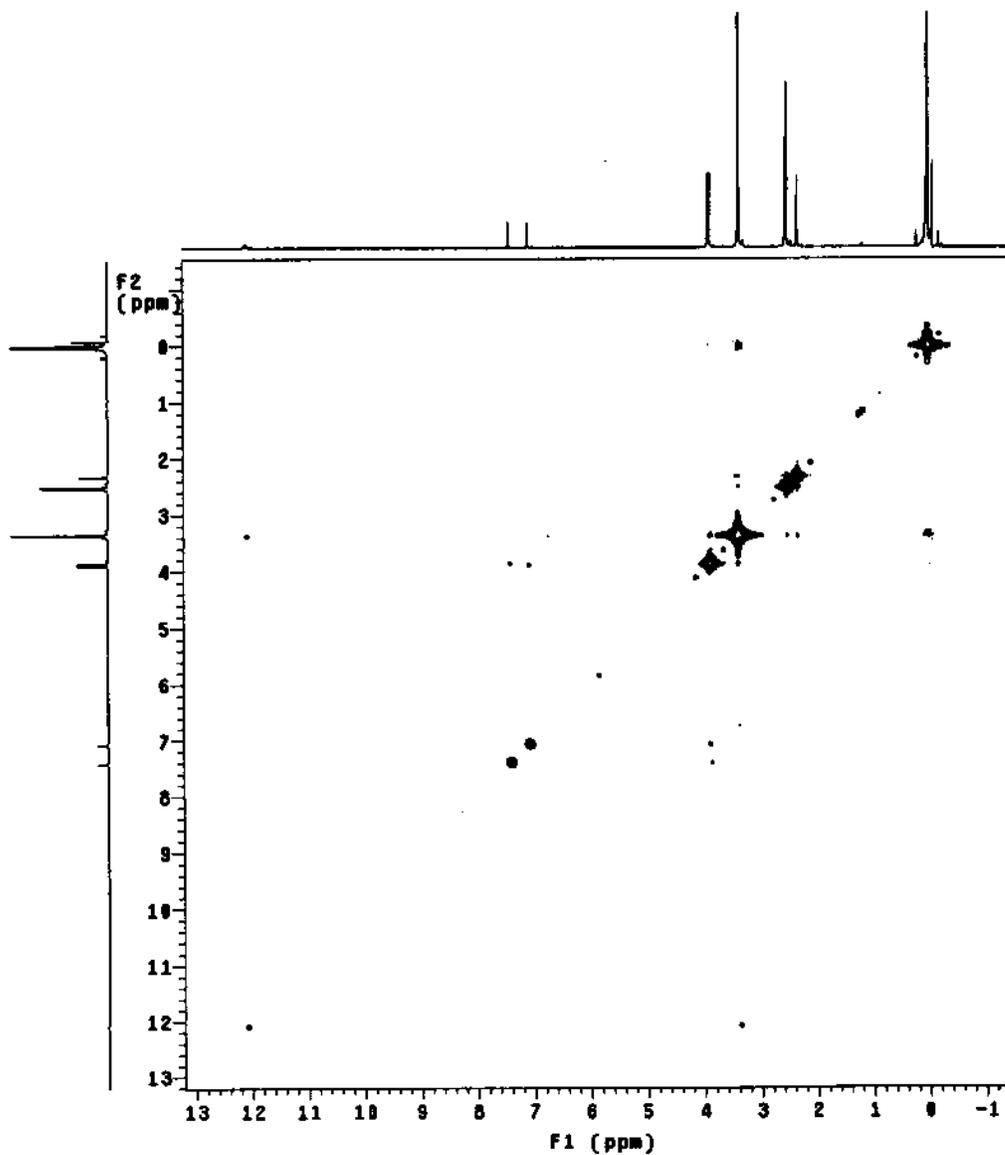
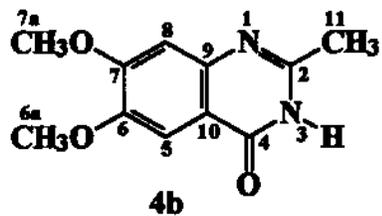
Figura A.63- Expansão da Figura A.62.



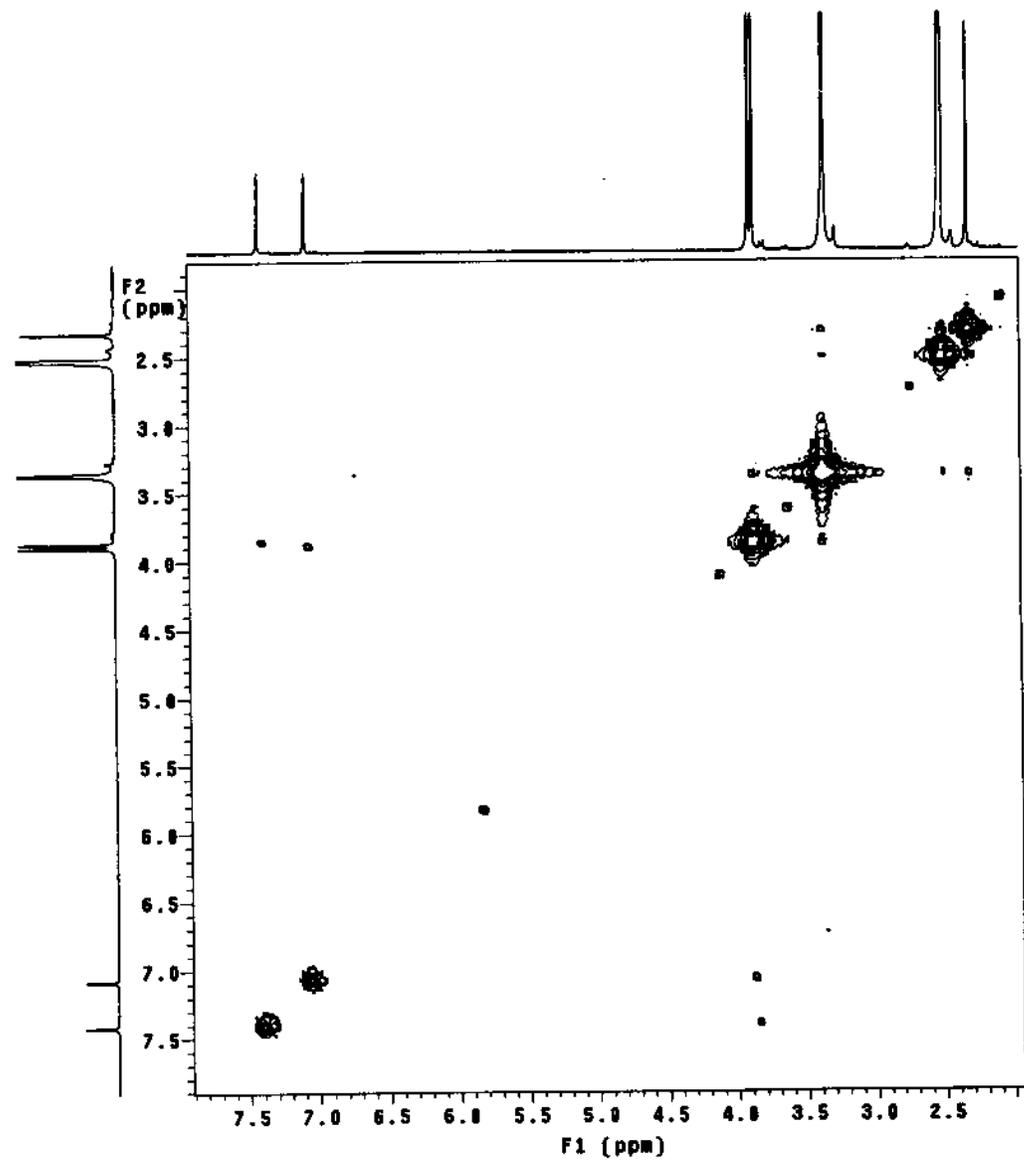
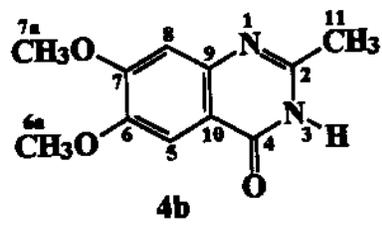
**Figura A.64-** Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (**4b**).



**Figura A.65-** Expansão da Figura A. 64.



**Figura A.66-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-quinazolinona (4b).



**Figura A.67-** Expansão da Figura A.66.

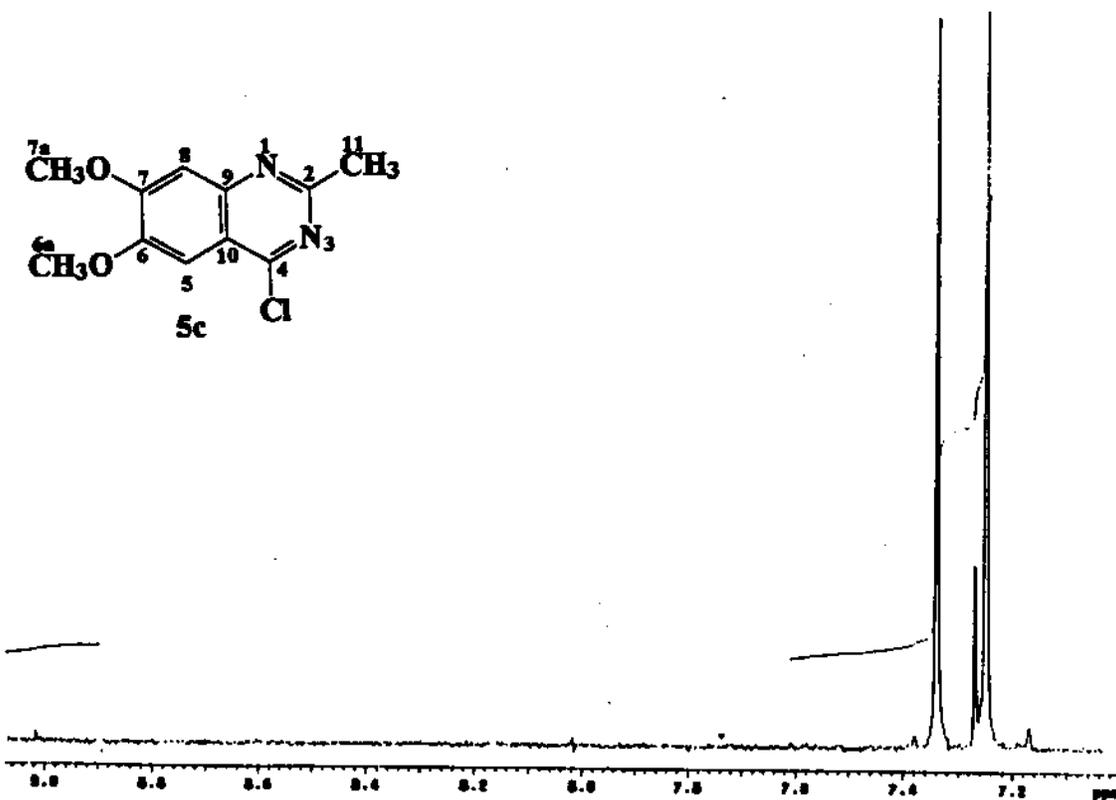
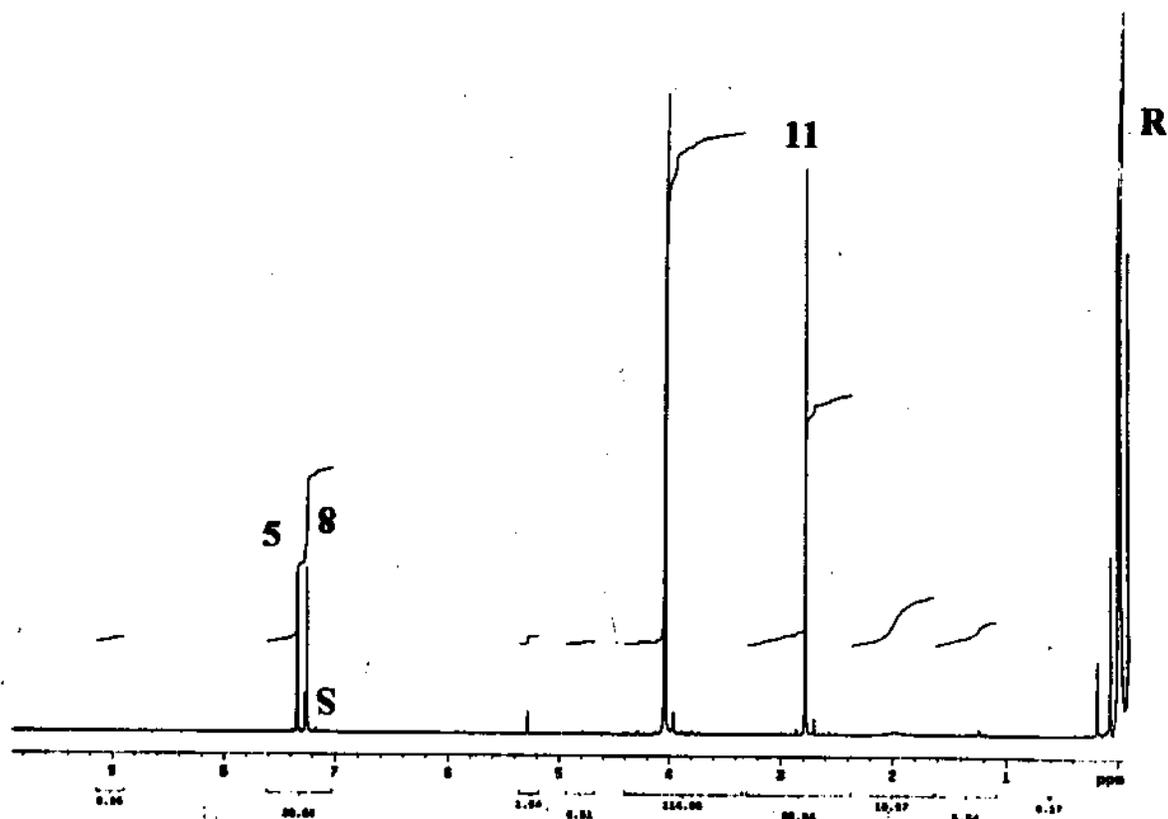
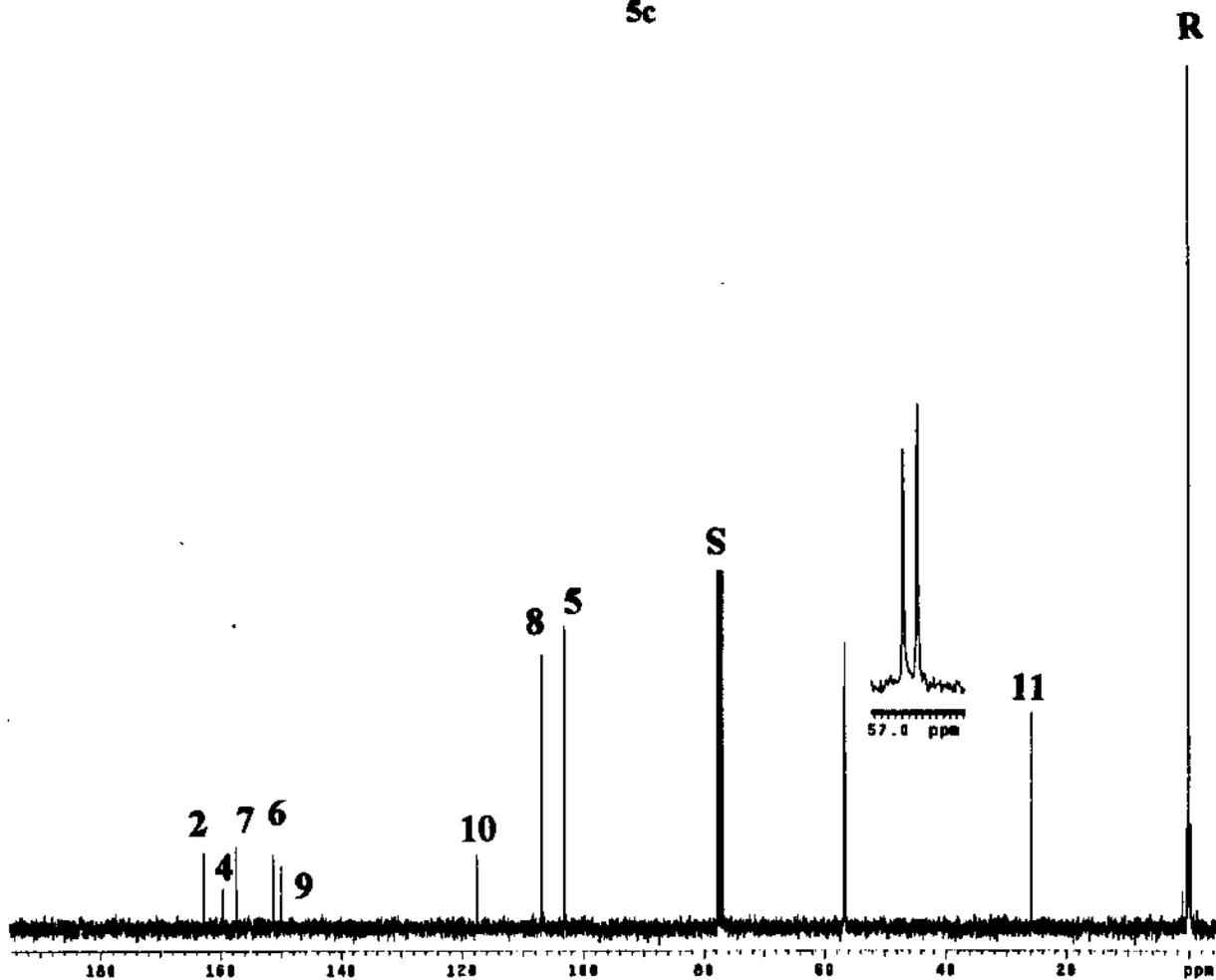
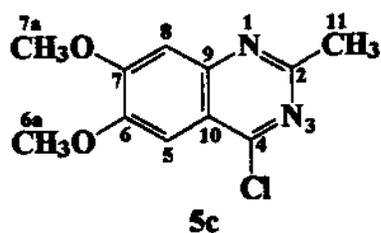
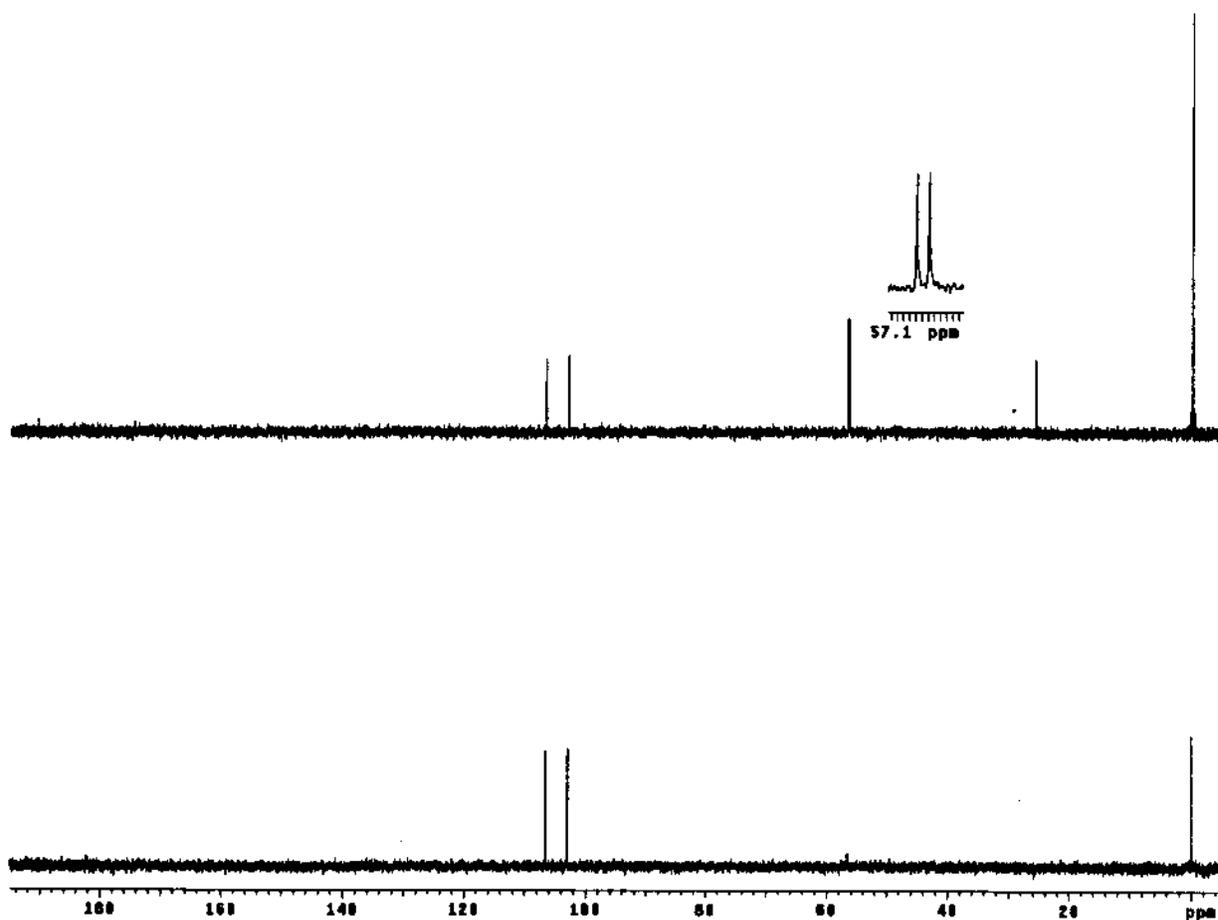
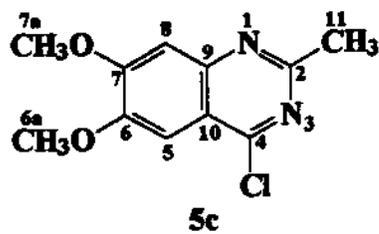


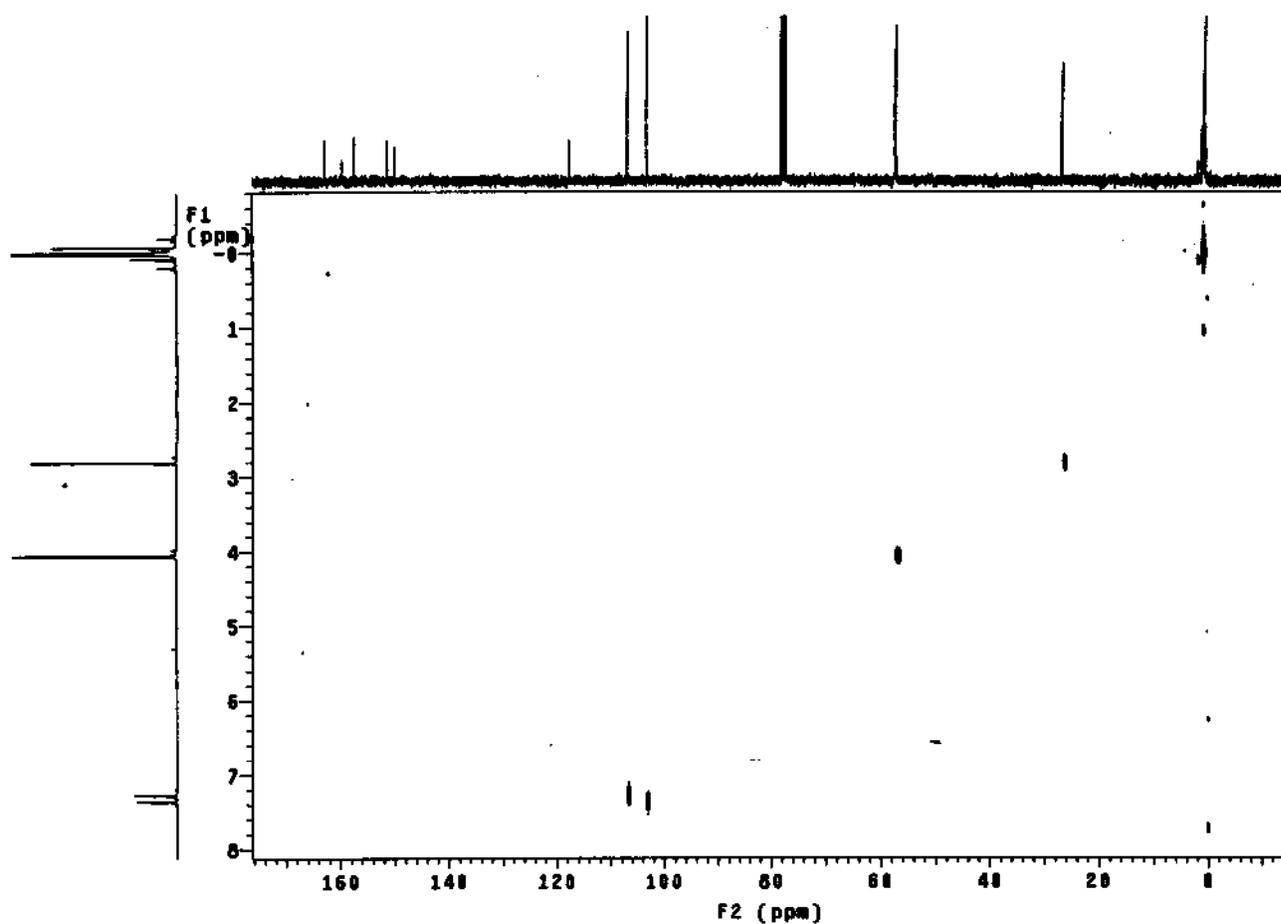
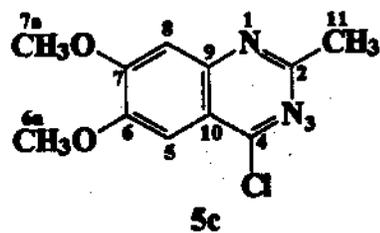
Figura A.68- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (5c) com expansão da região aromática.



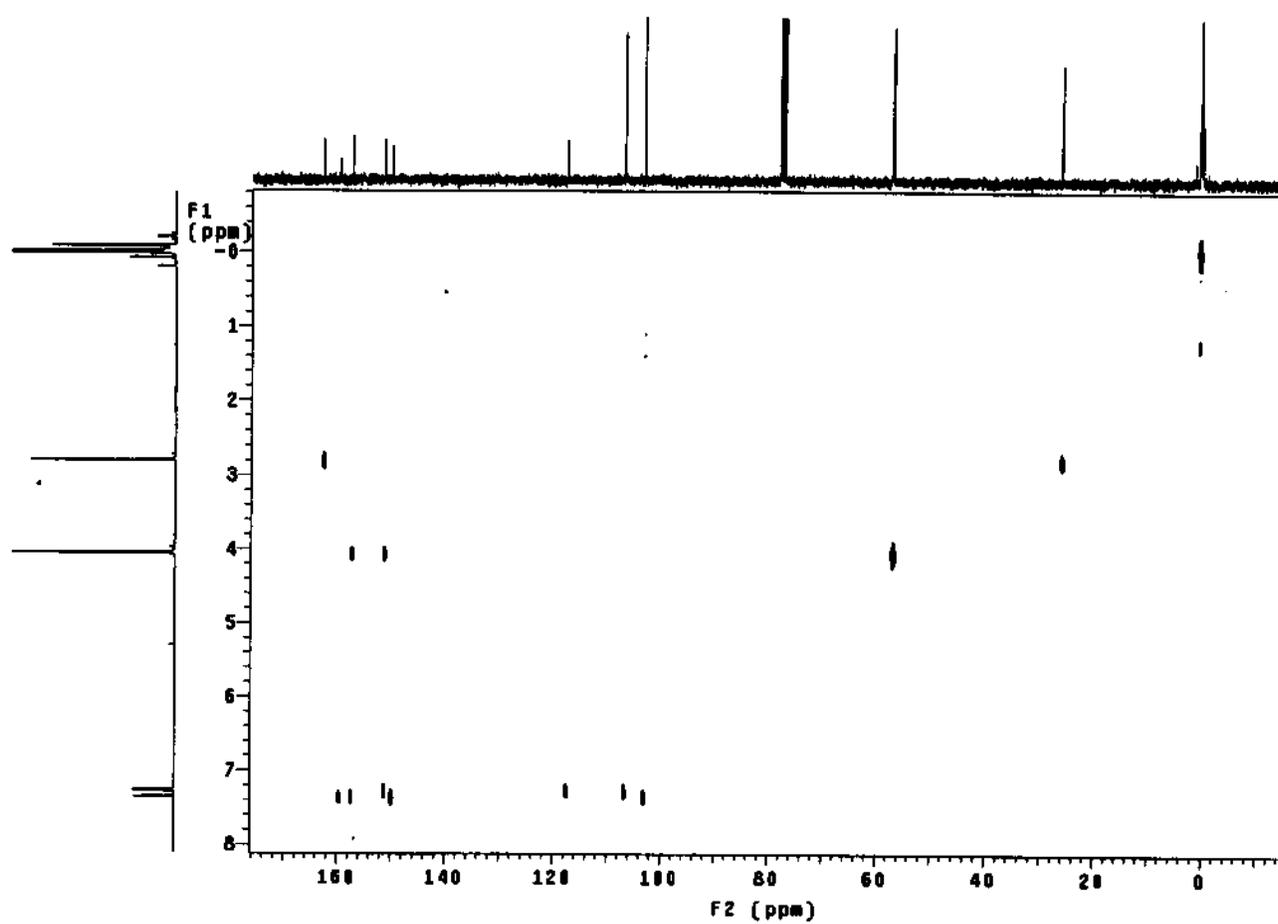
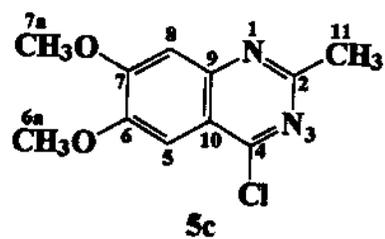
**Figura A.69-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**) e com ampliação da região em 57,0 ppm.



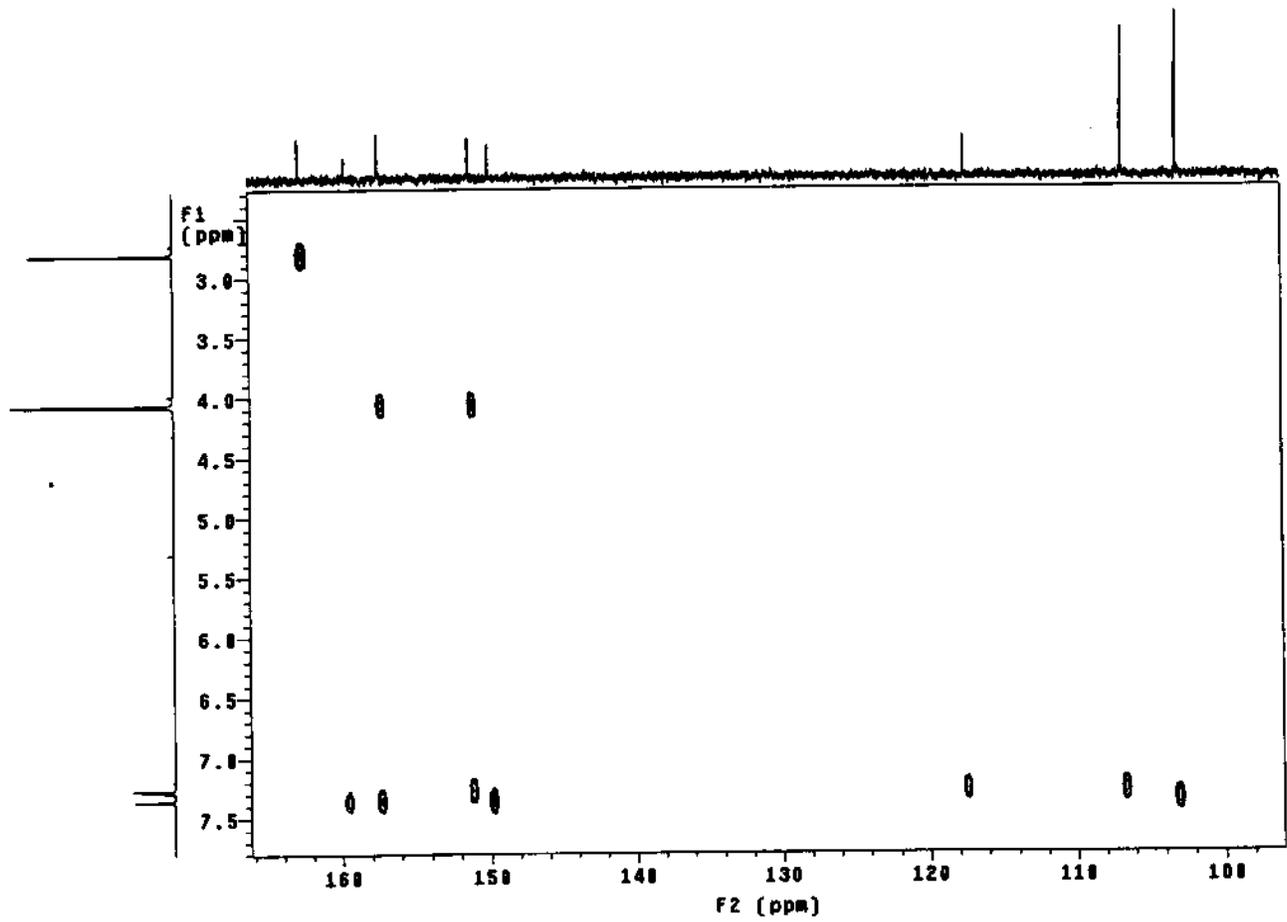
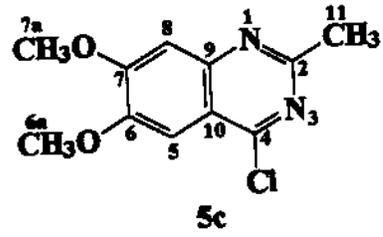
**Figura A.70-** Espectro DEPT ( $90^\circ$  e  $135^\circ$ ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**) com ampliação da região em 57,1 ppm.



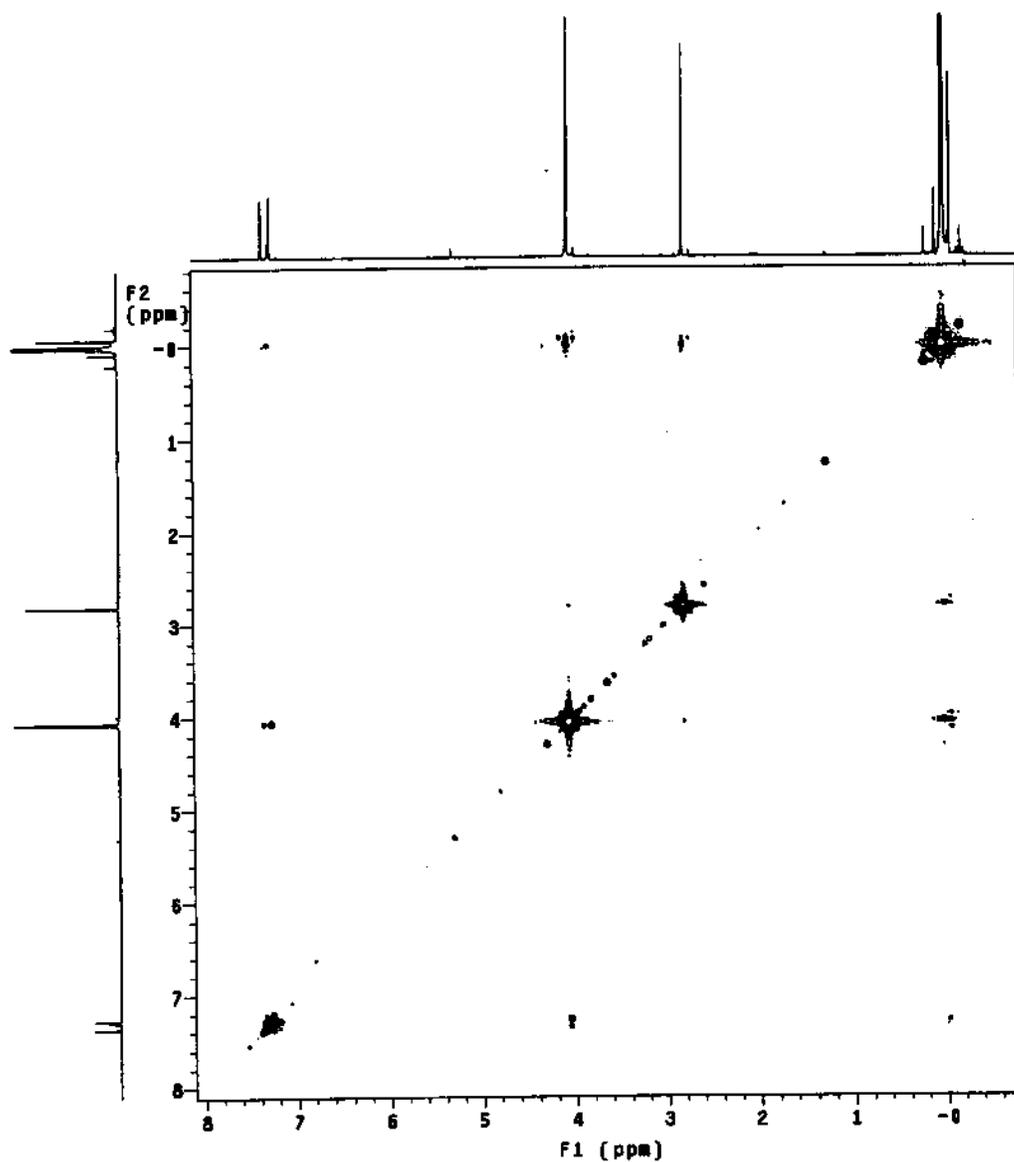
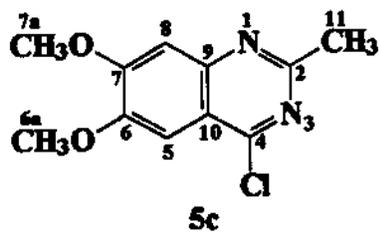
**Figura A.71-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**).



**Figura A.72-** Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**).



**Figura A.73-** Expansão da Figura A.72.



**Figura A.74-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-cloroquinazolina (**5c**).

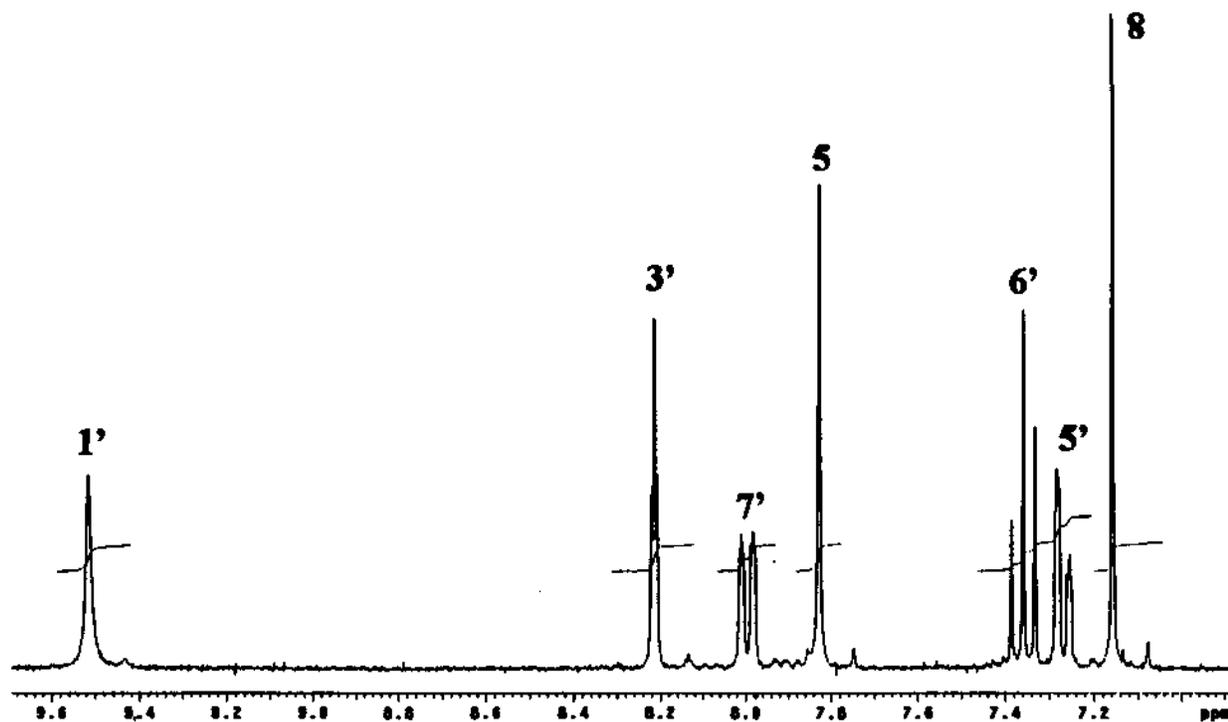
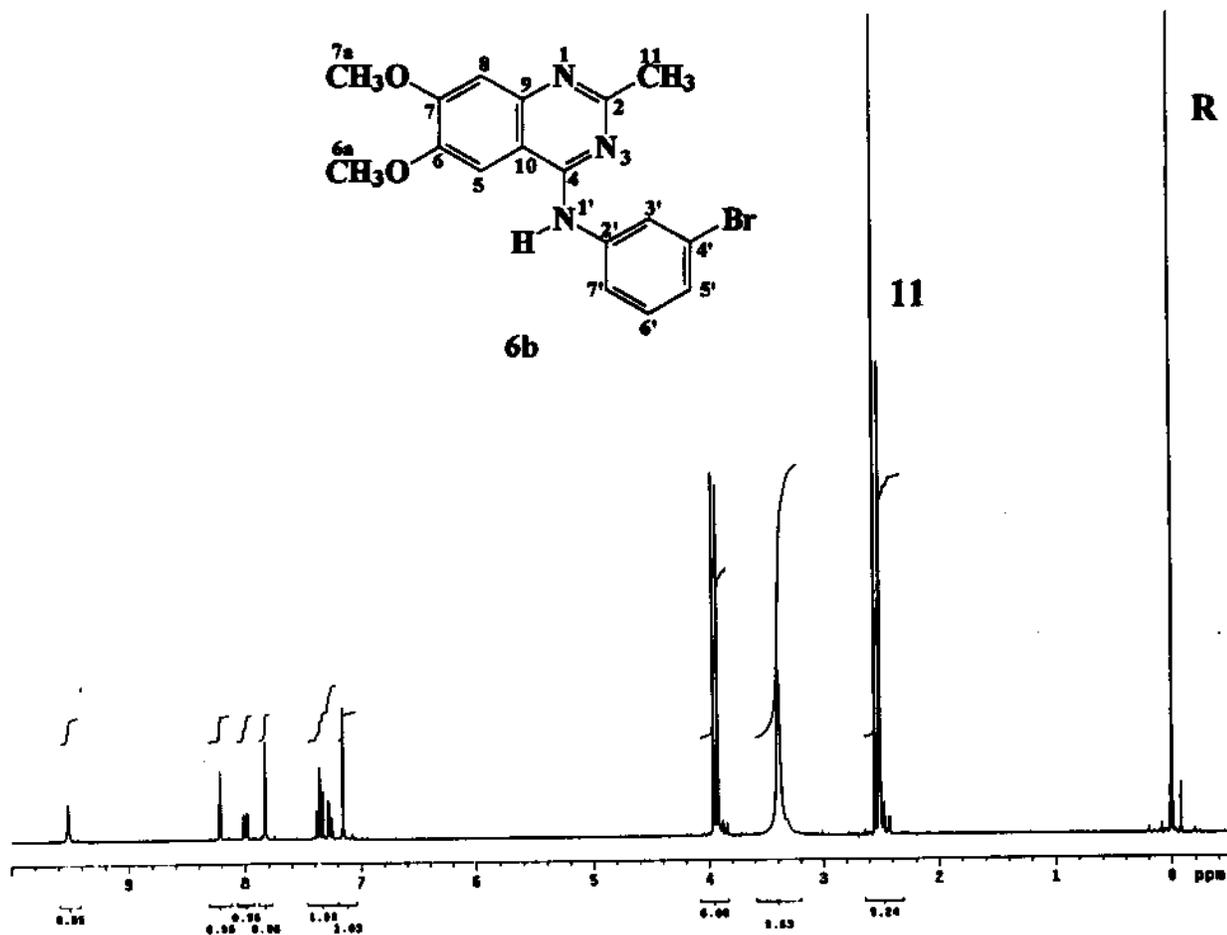


Figura A.75- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**) e expansão da região aromática.

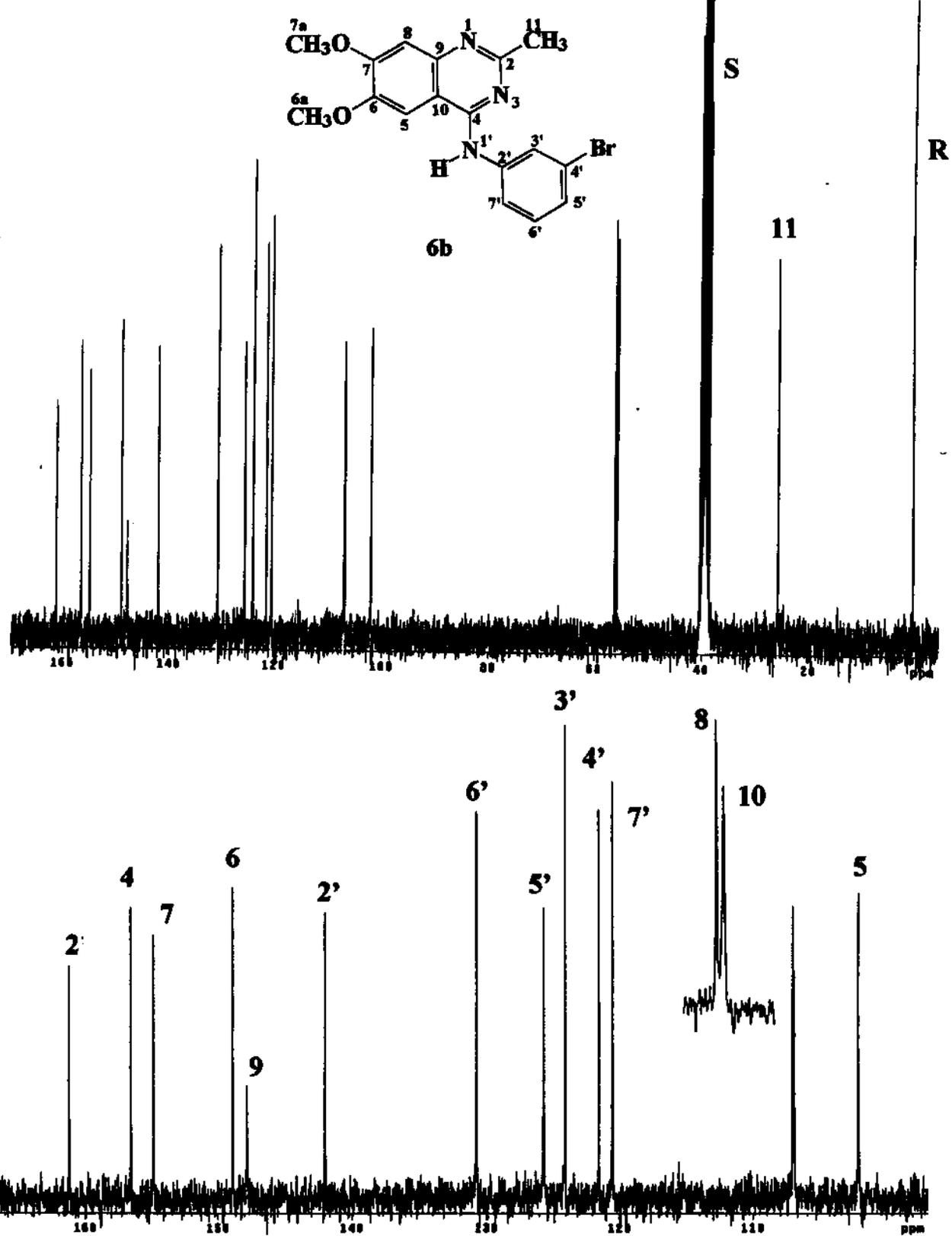
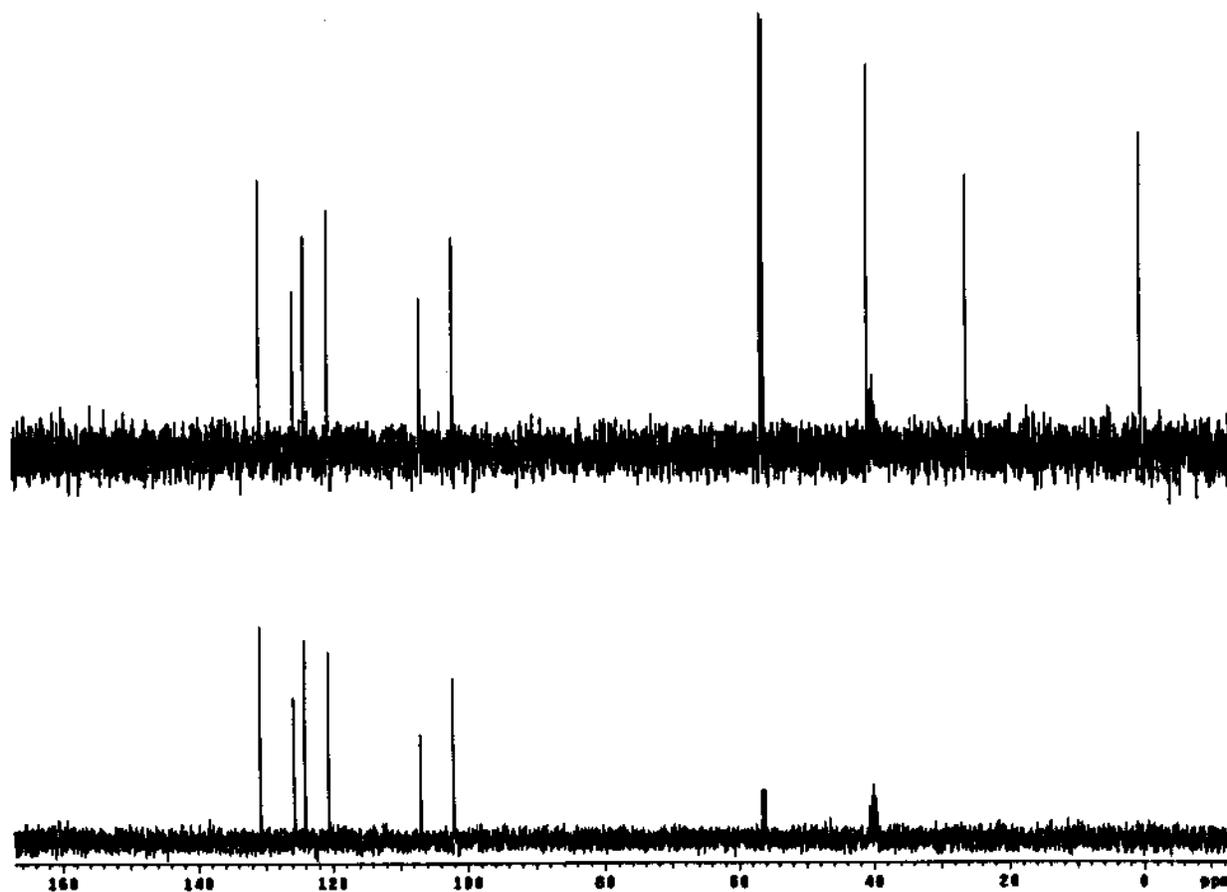
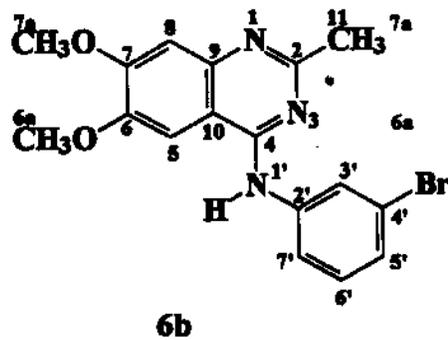
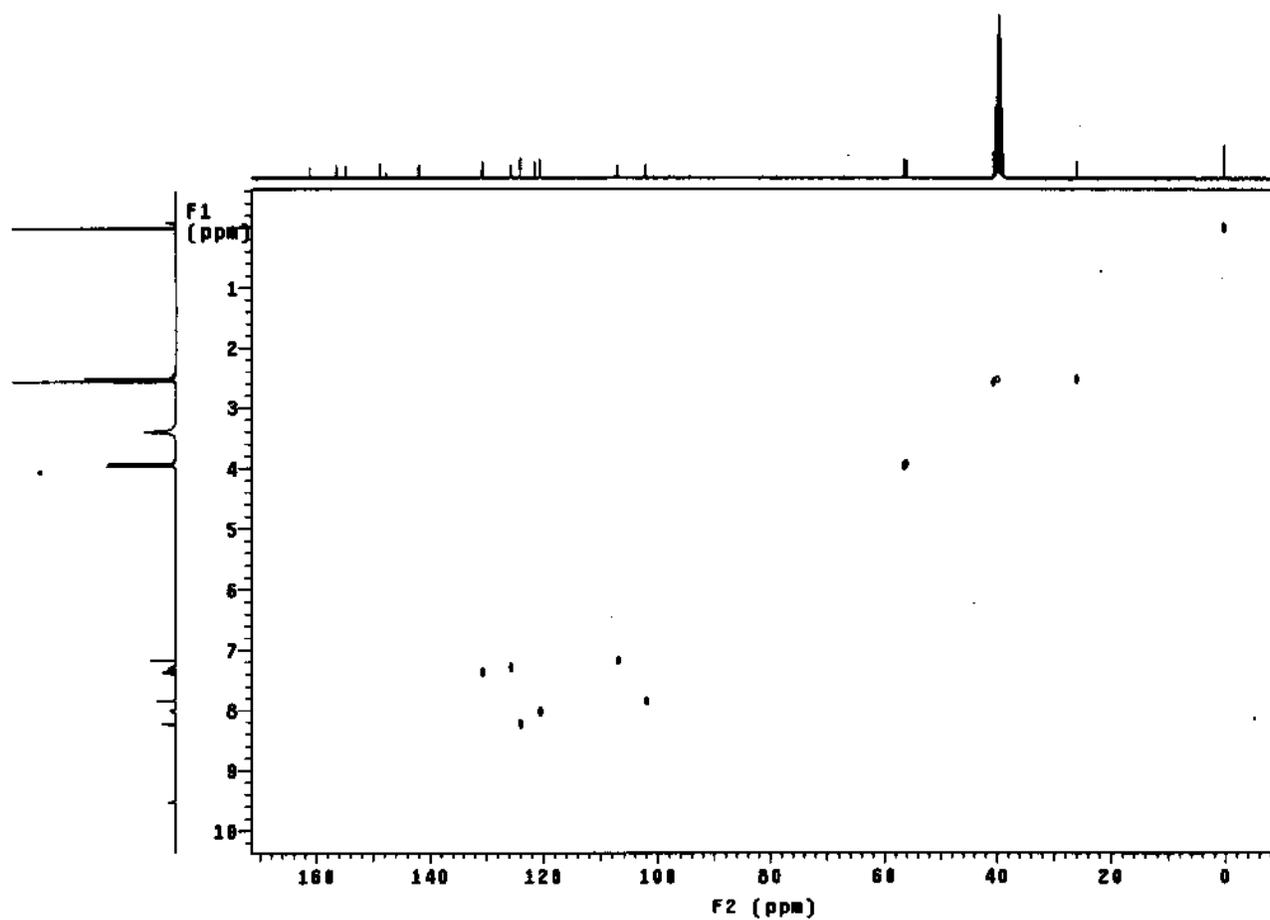
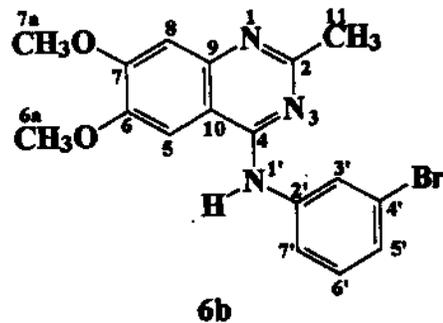


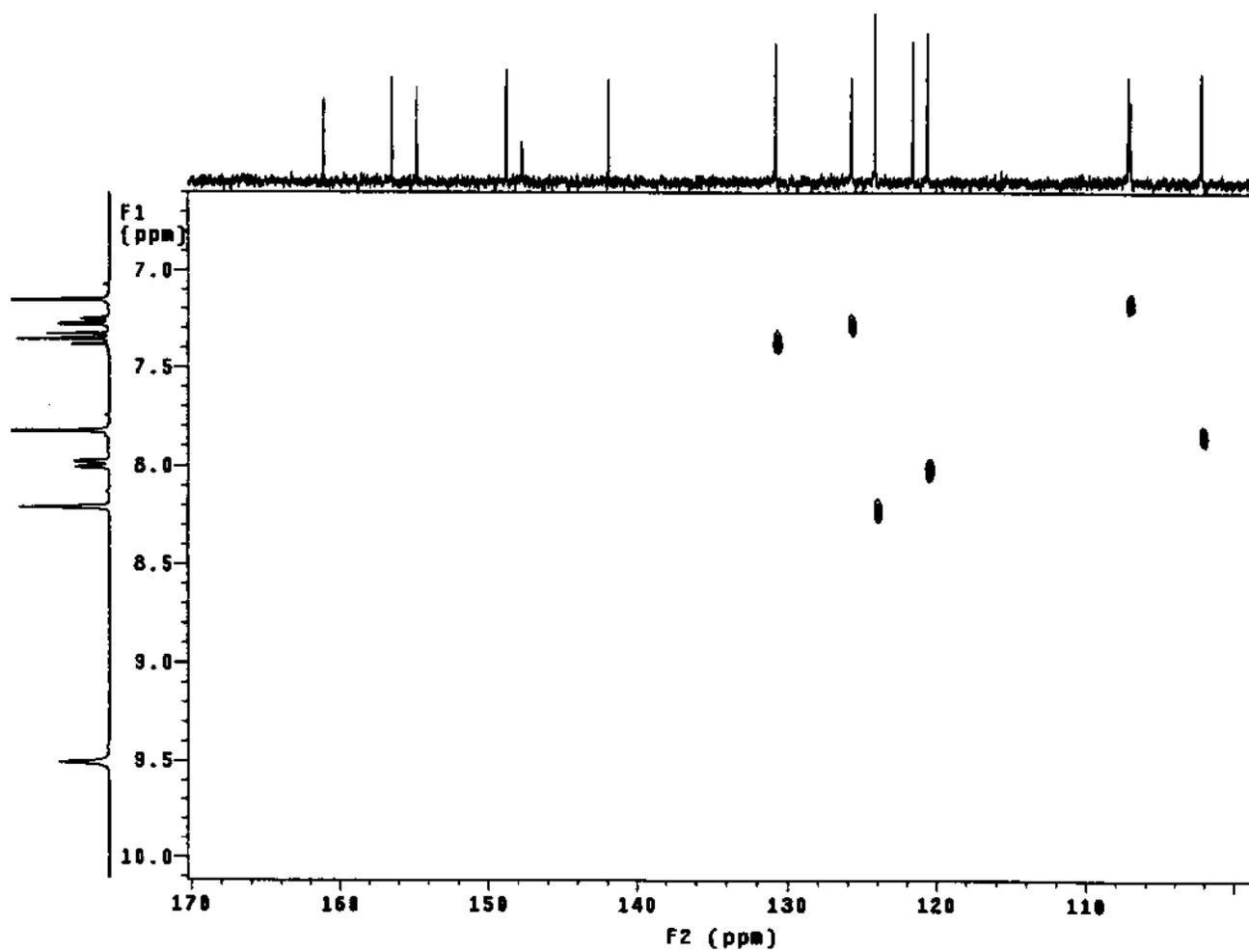
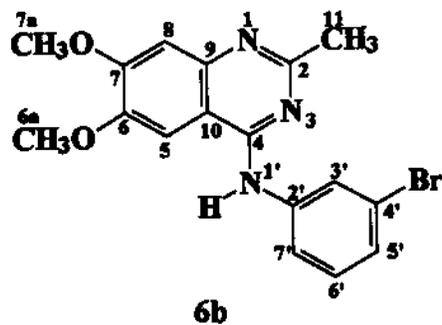
Figura A.76- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (6b) e com ampliação e expansão da região aromática.



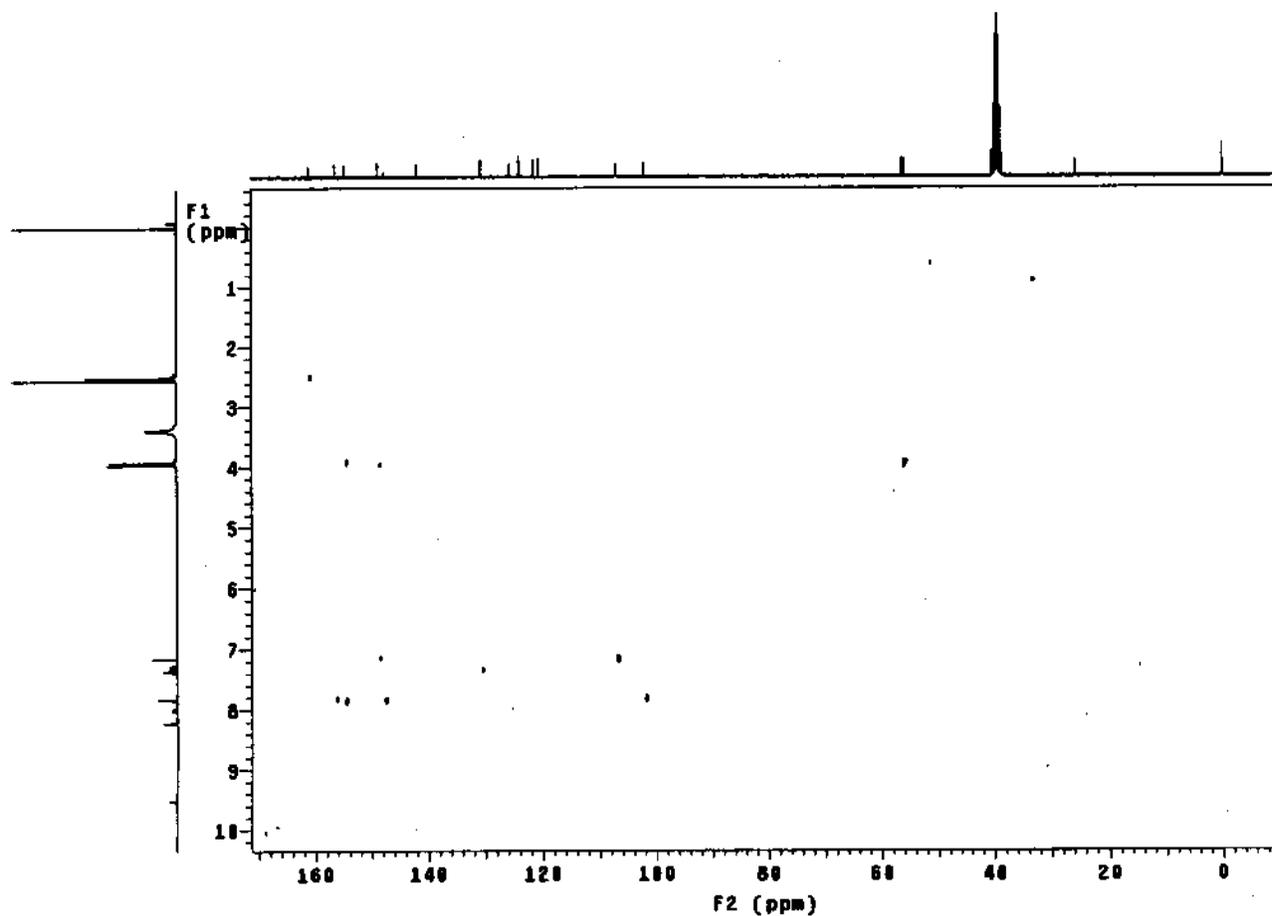
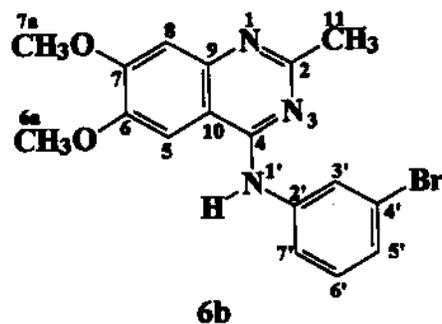
**Figura A.77-** Espectro DEPT ( $90^{\circ}$  e  $135^{\circ}$ ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**).



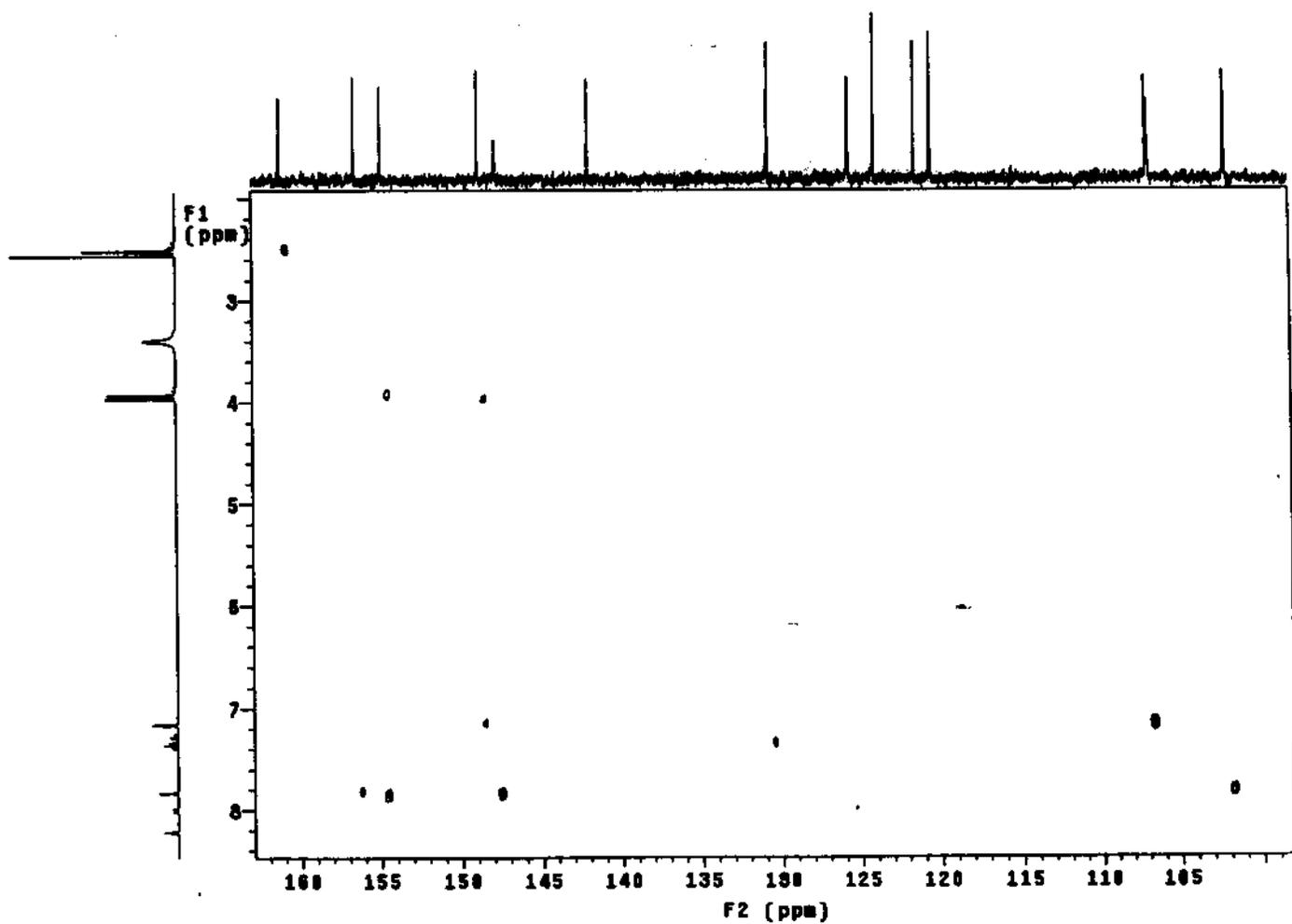
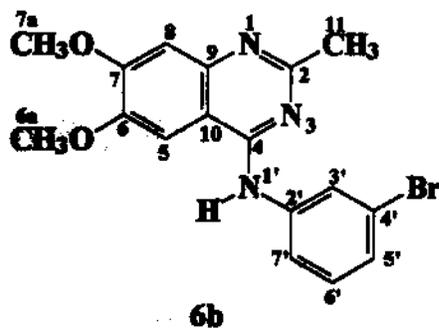
**Figura A.78-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**).



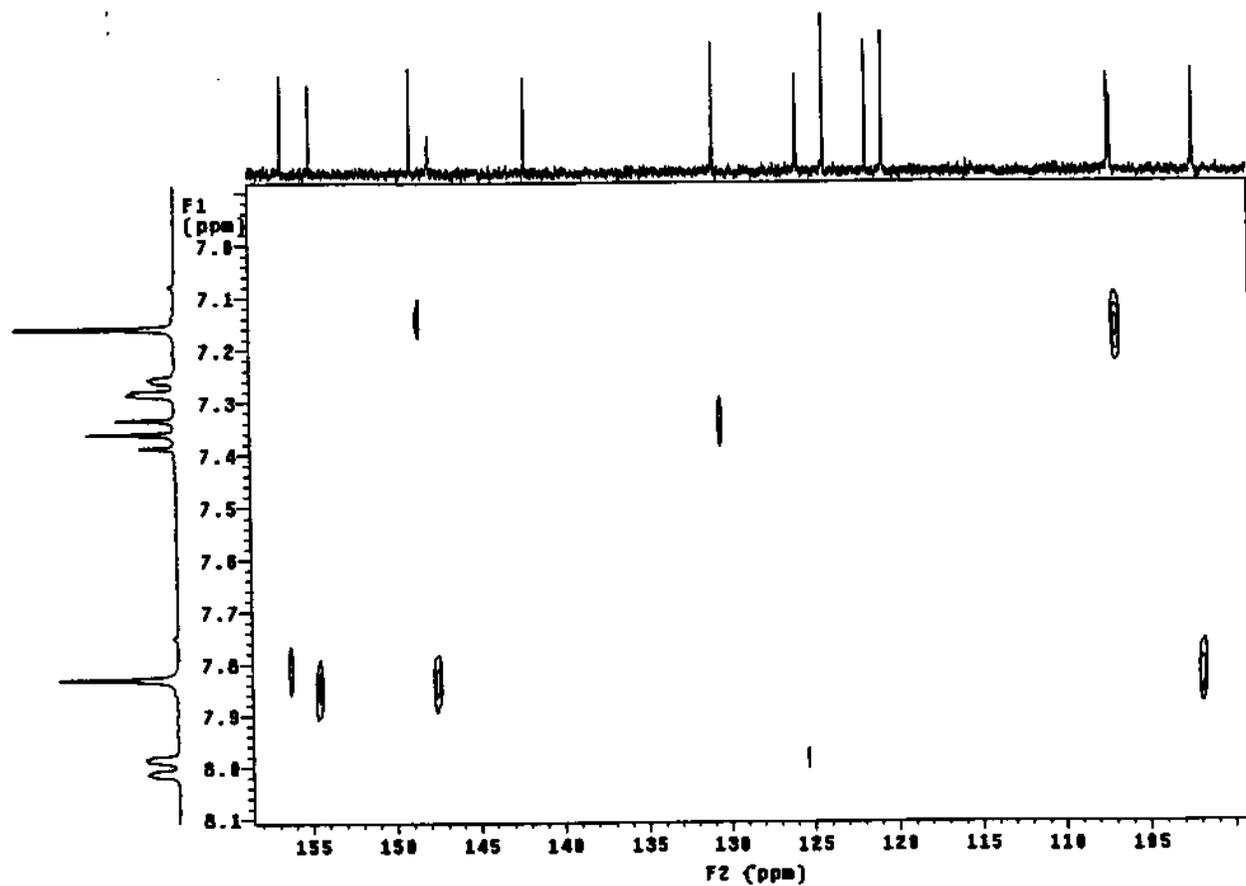
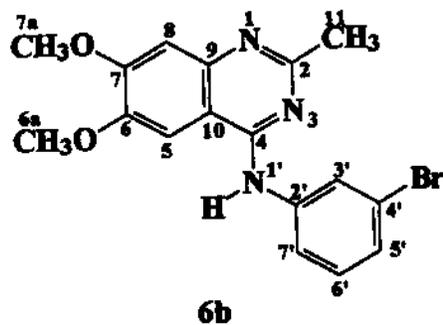
**Figura A.79-** Expansão da Figura A.78.



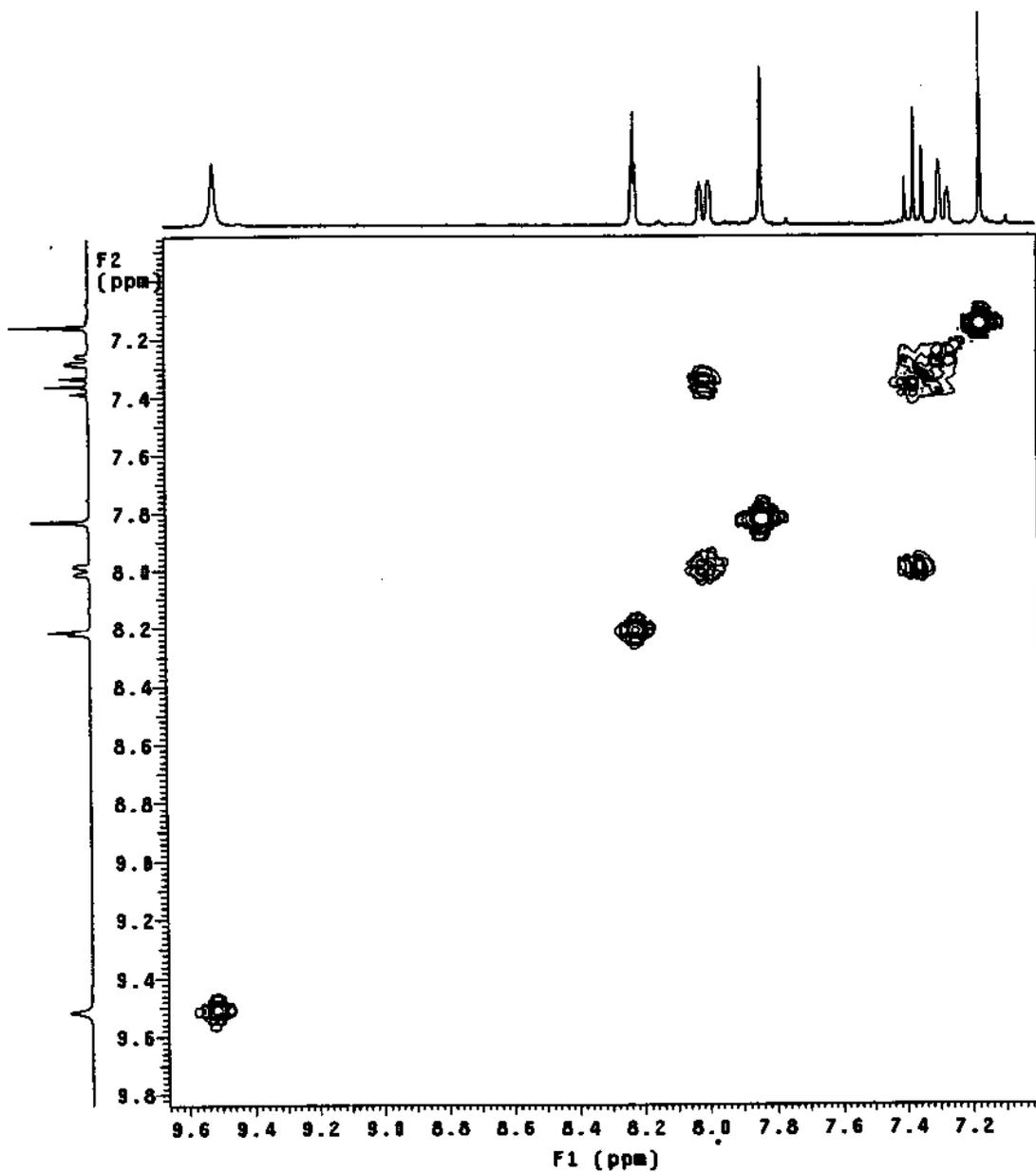
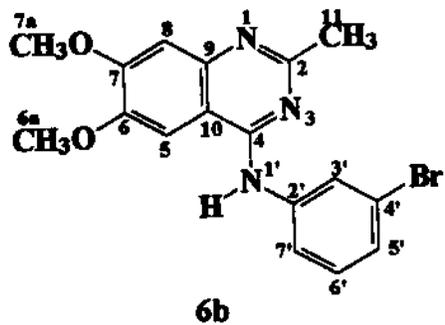
**Figura A.80-** Diagrama de contorno COLOC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**).



**Figura A.81- Expansão da Figura A.80.**



**Figura A.82-** Expansão da Figura A.80.



**Figura A.83-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-3-bromofenil)aminoquinazolina (**6b**).

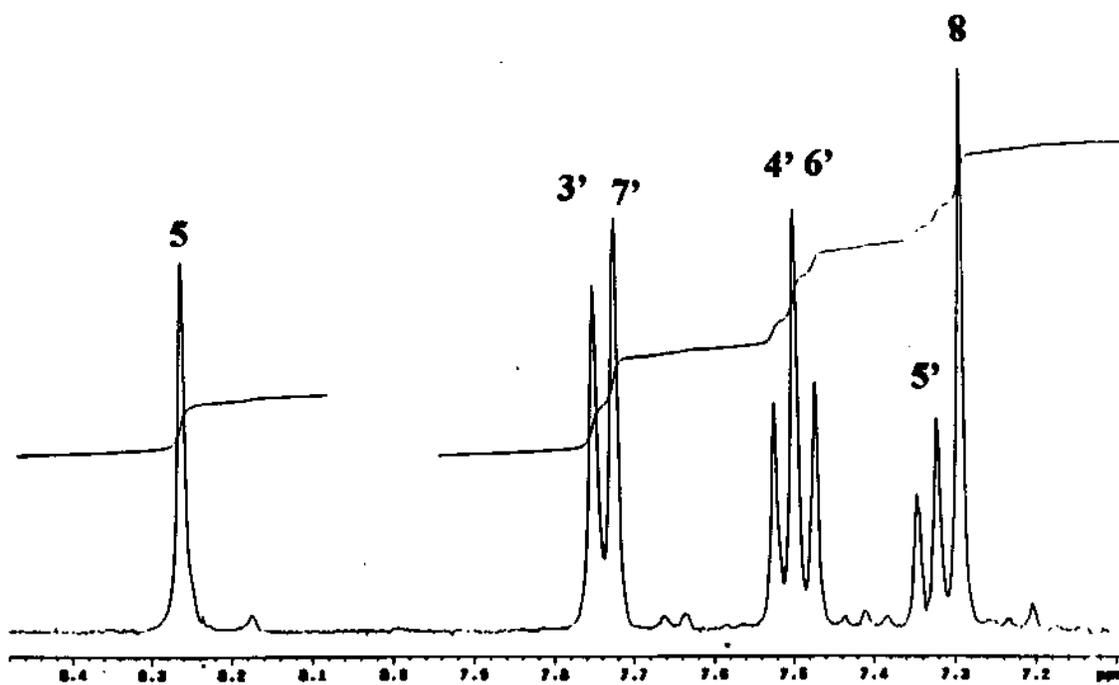
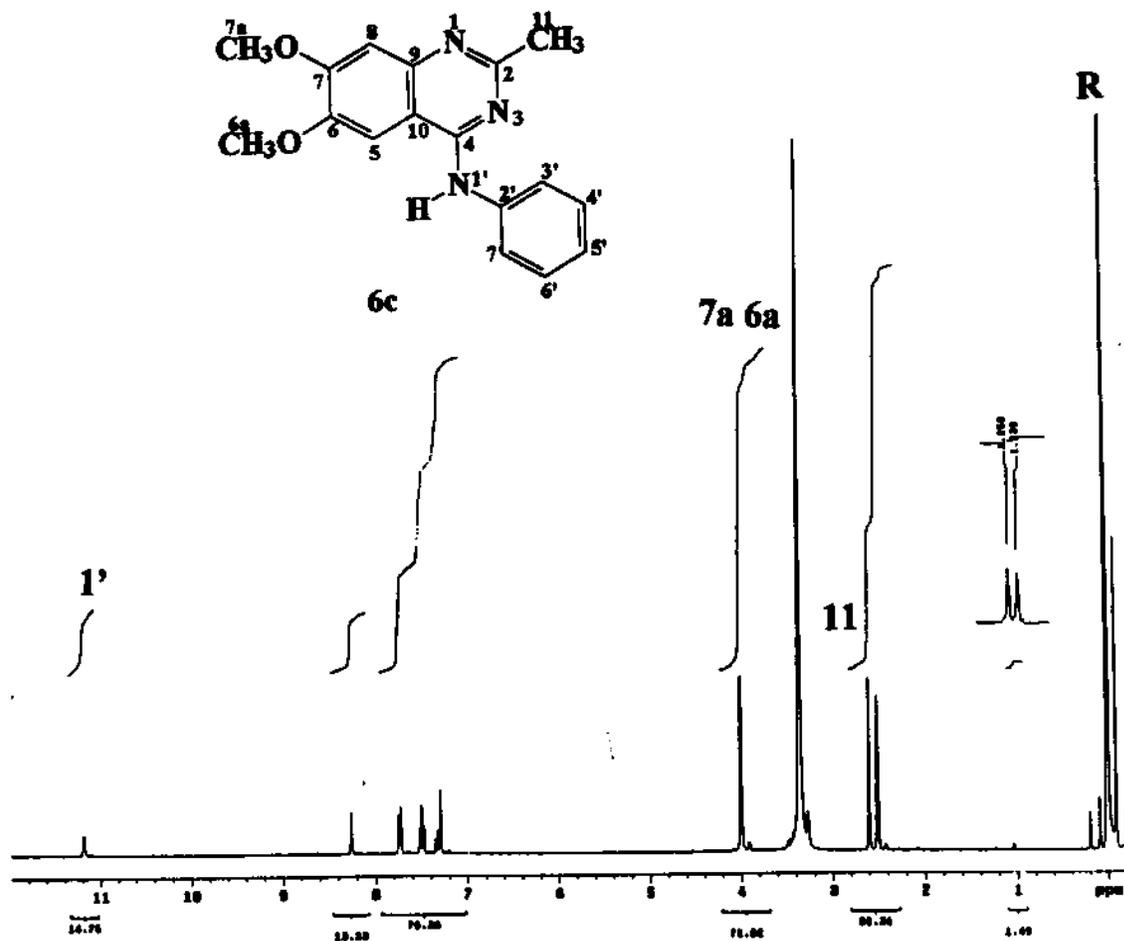


Figura A.84- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6c) e expansão da região aromática.

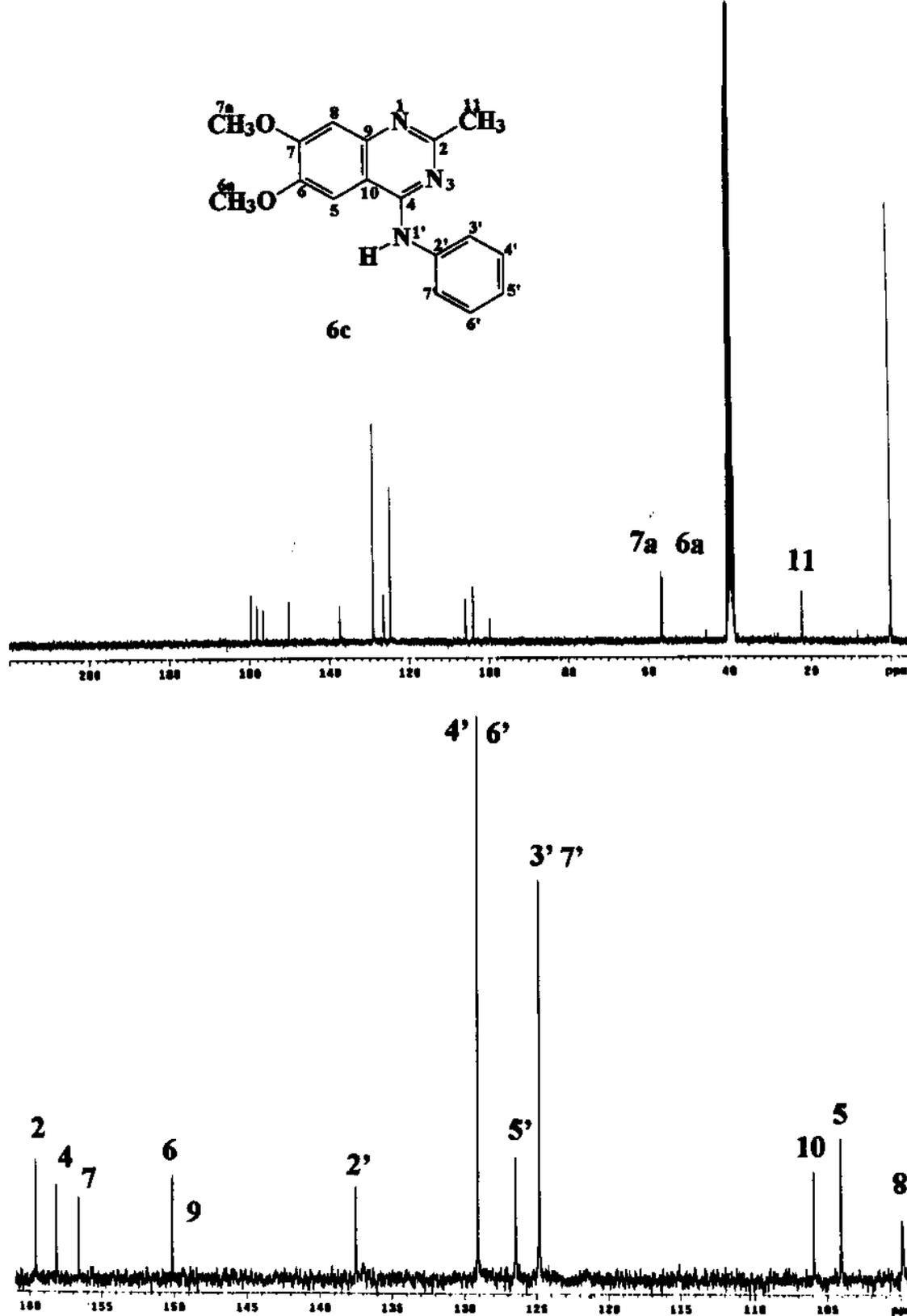
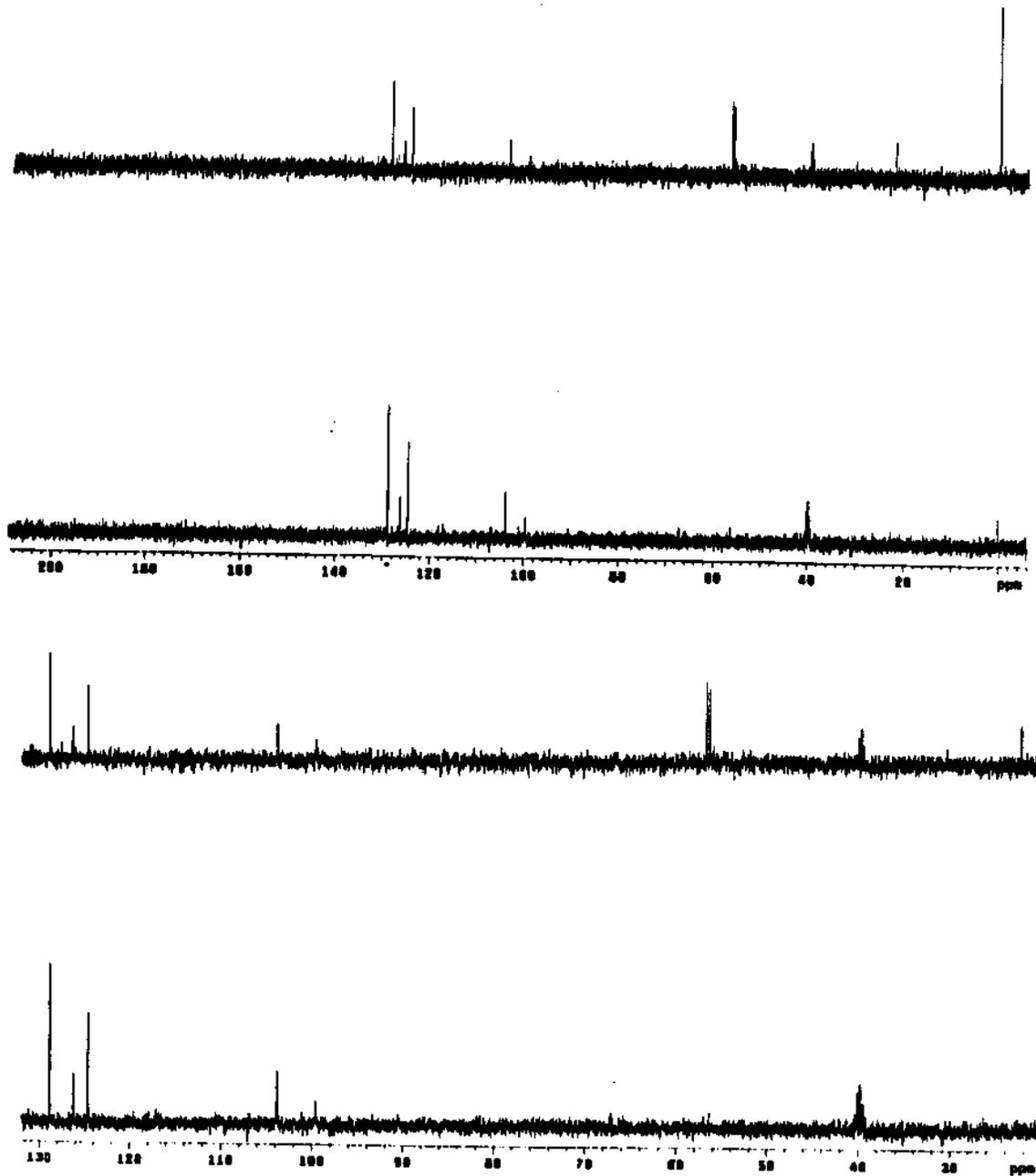
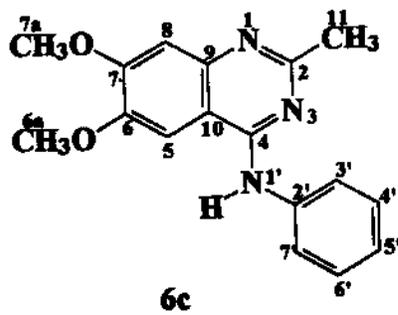
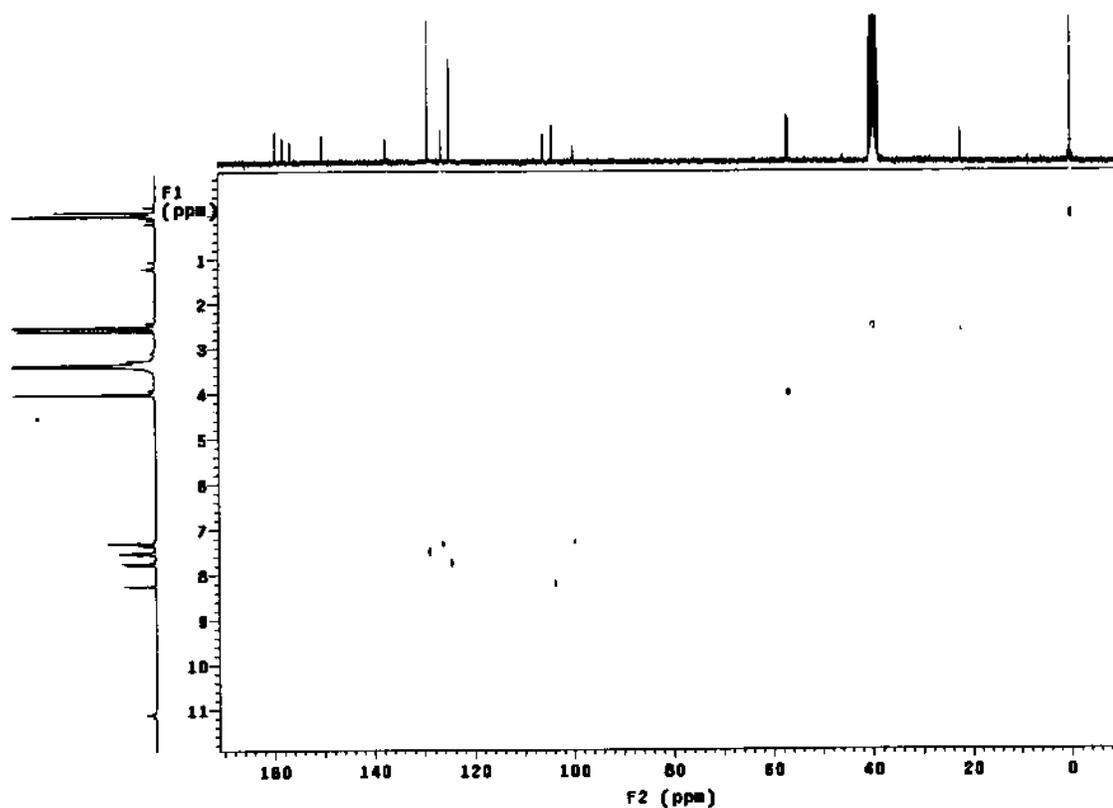
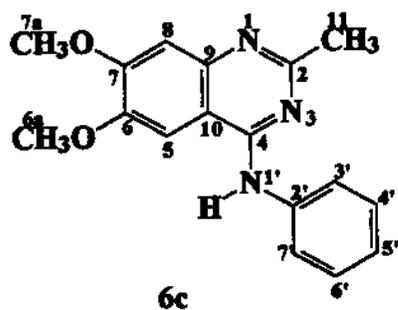


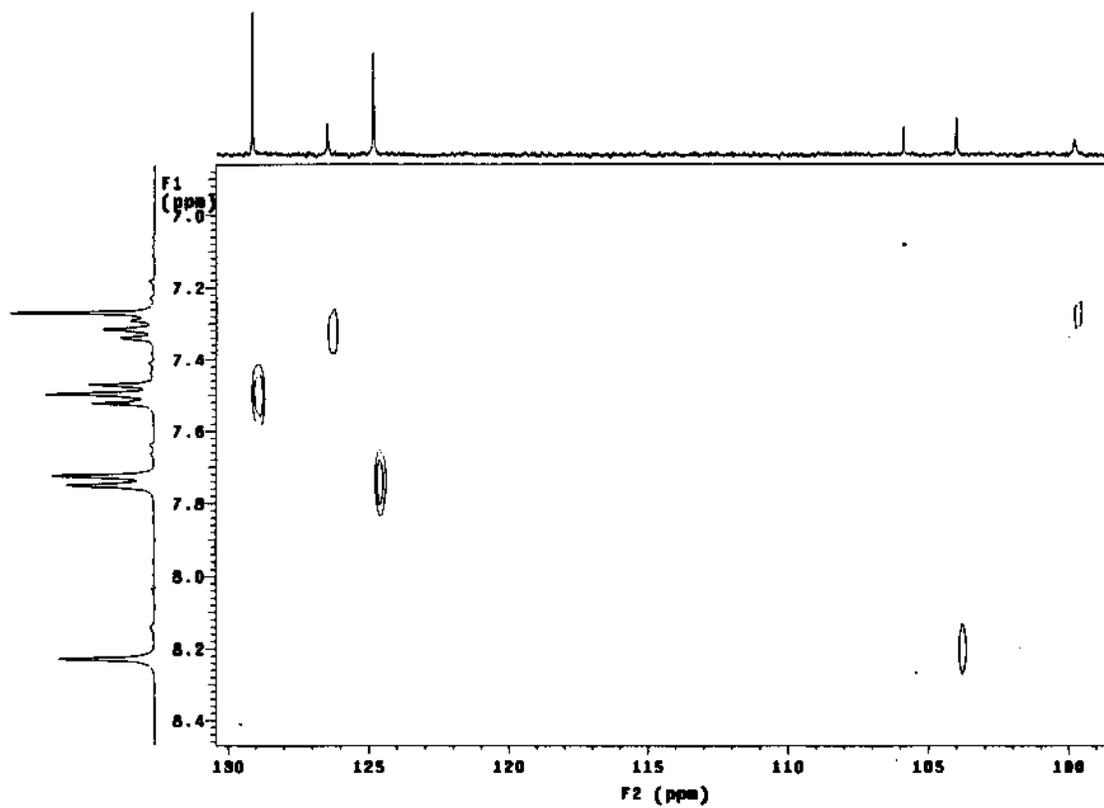
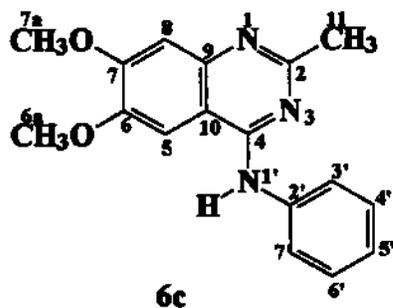
Figura A.85- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (6c) e expansão da região aromática.



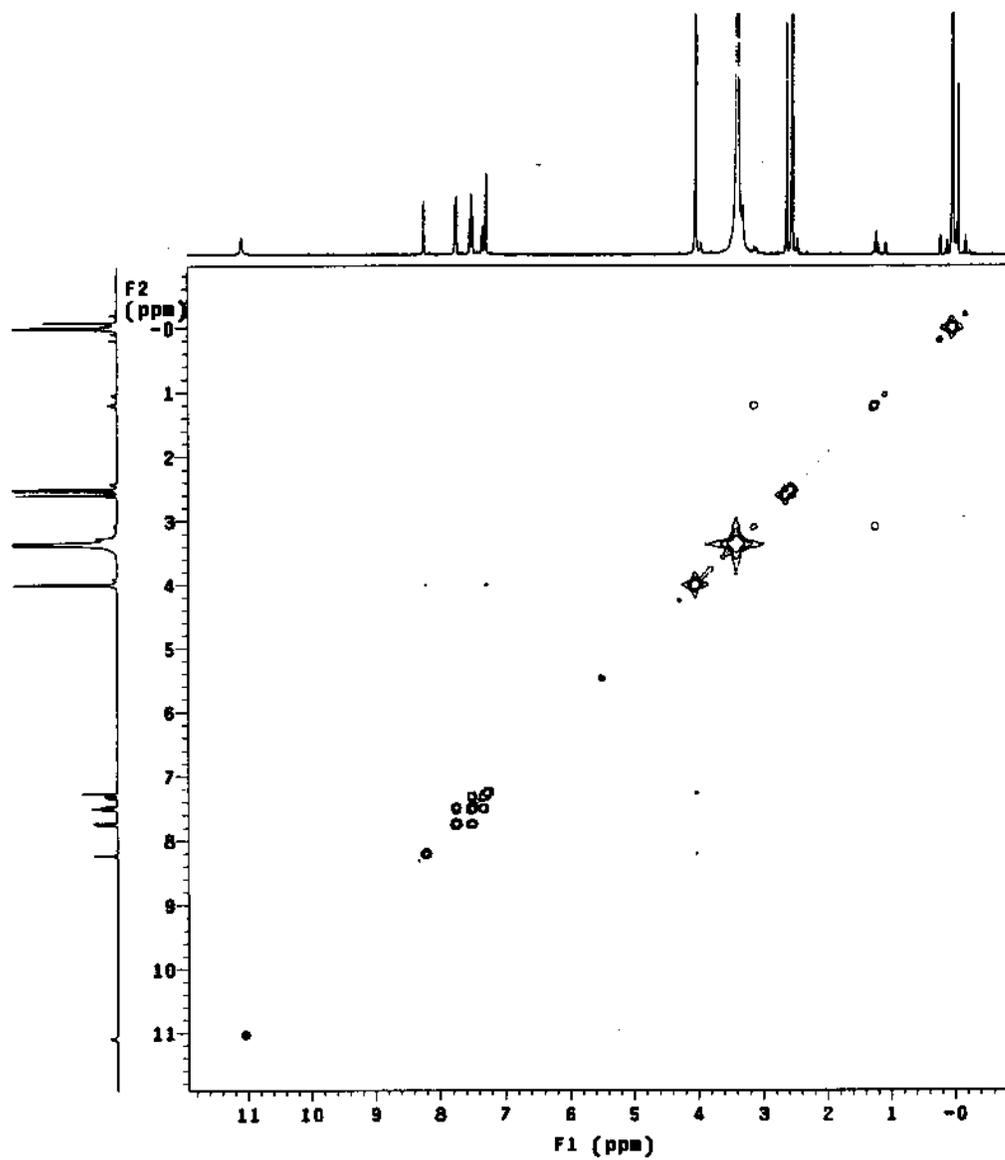
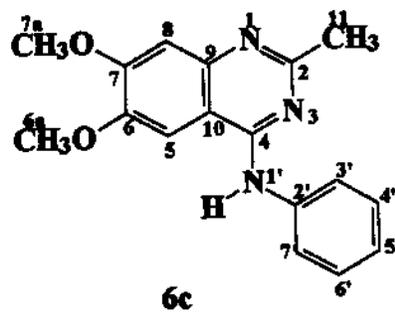
**Figura A.86-** Espectro DEPT ( $90^{\circ}$  e  $135^{\circ}$ ) da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**) e expansão da região aromática.



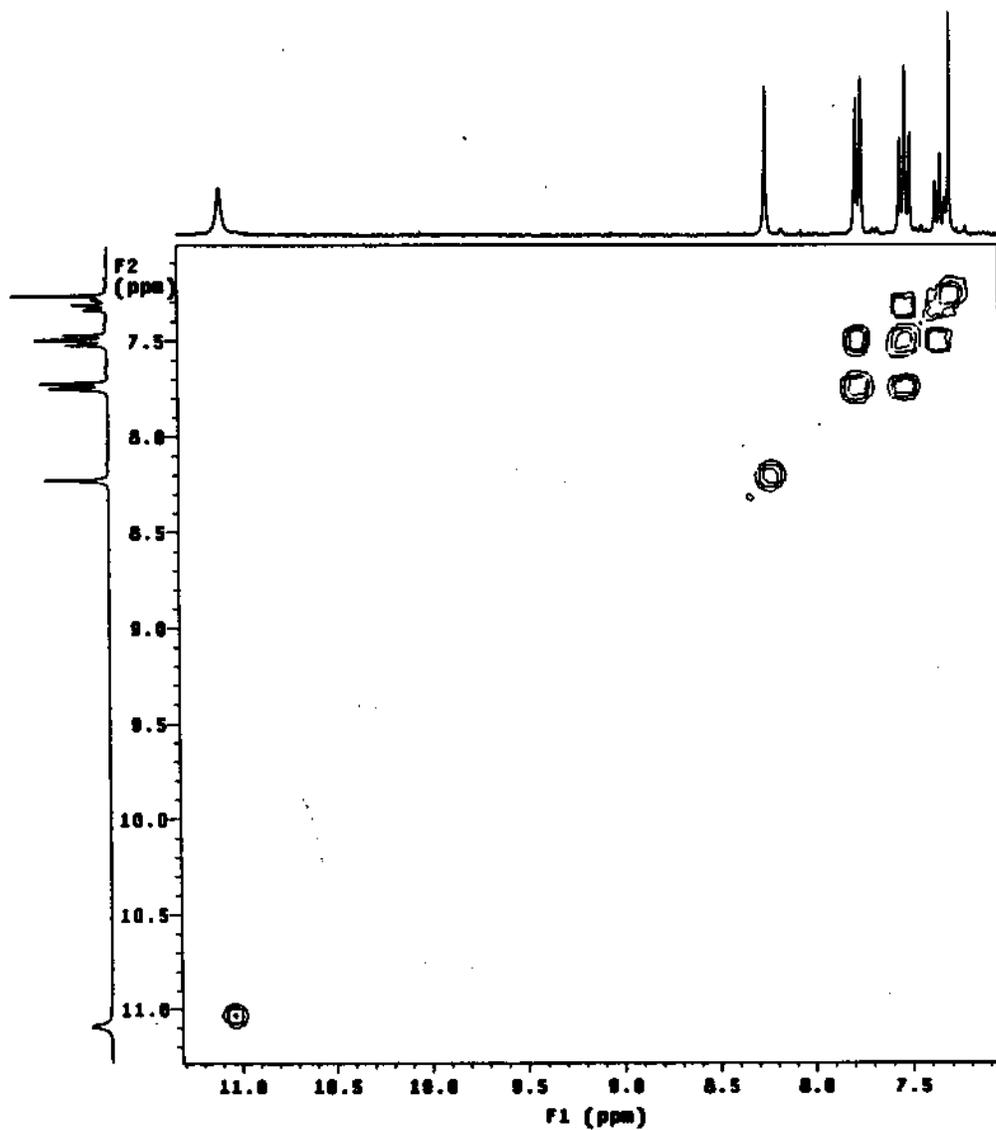
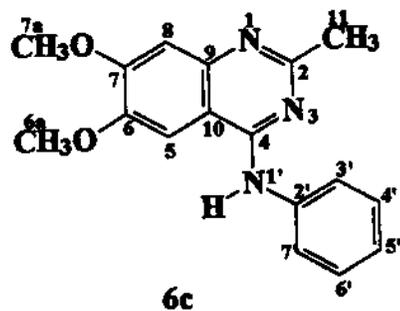
**Figura A.87-** Diagrama de contorno HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**).



**Figura A.88-** Expansão da Figura A.87.



**Figura A.89-** Diagrama de contorno COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da 2-metil-6,7-dimetóxi-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (**6c**).



**Figura A.90-** Expansão da Figura A.89.

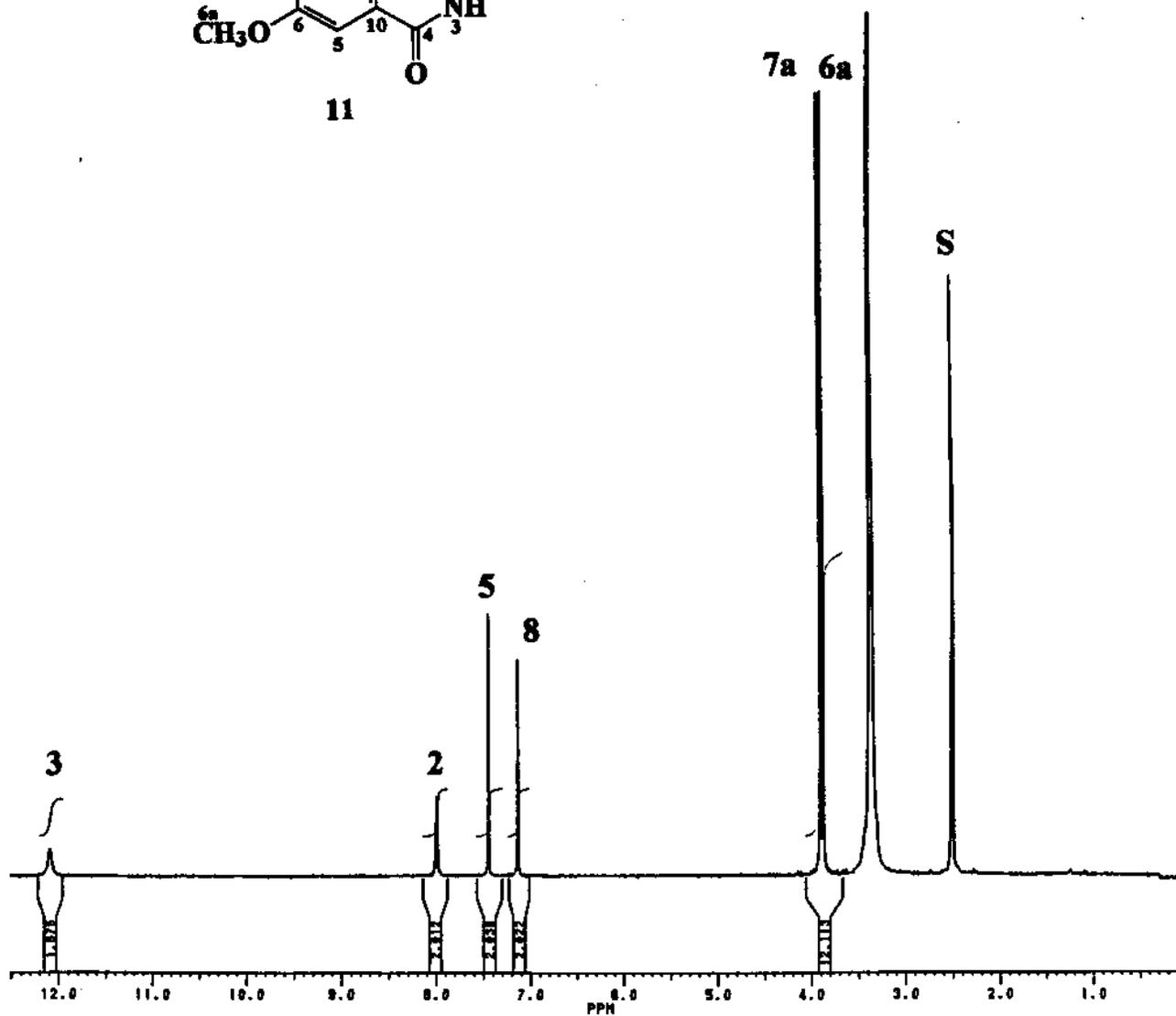
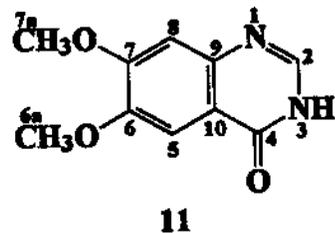
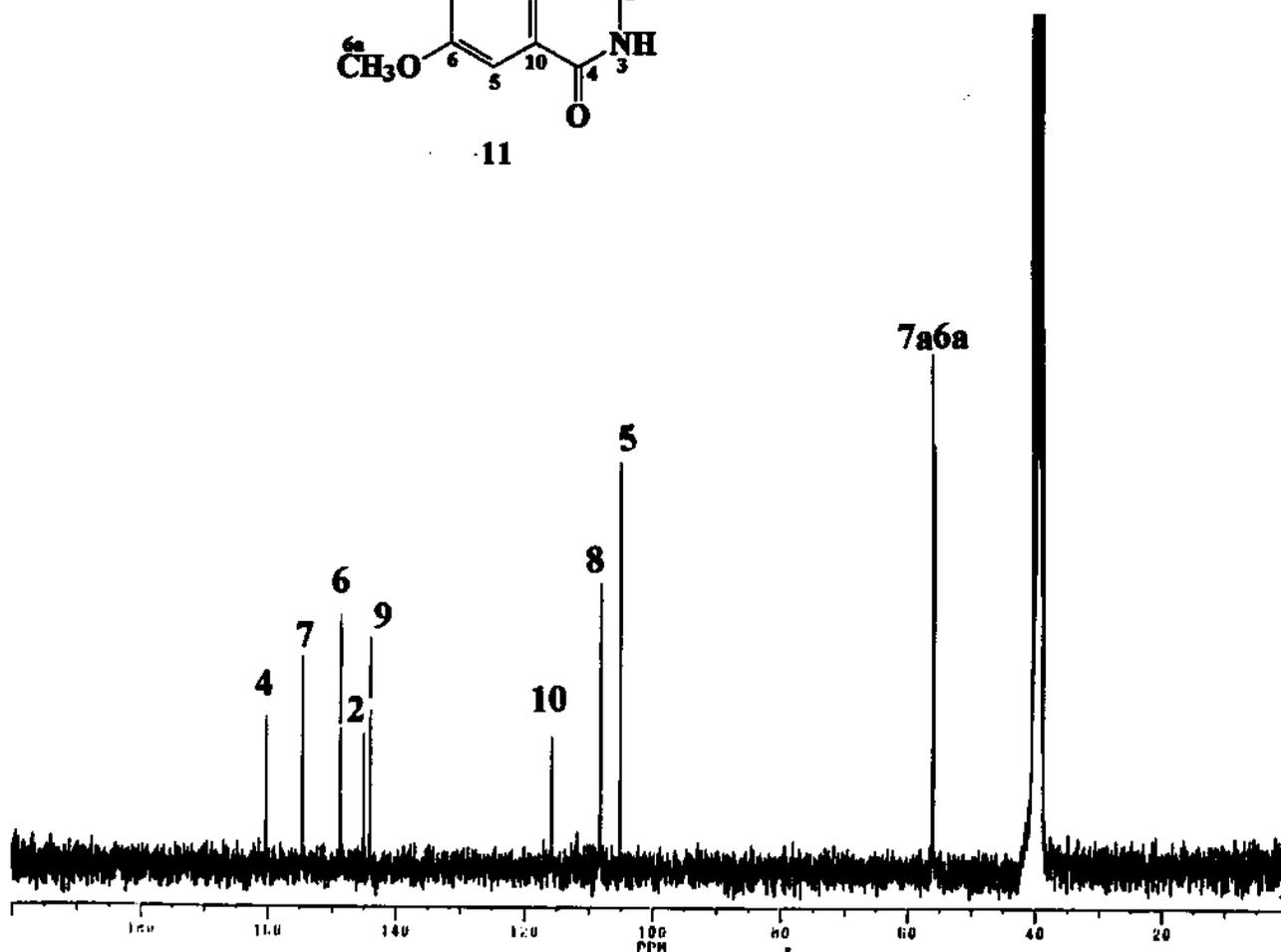
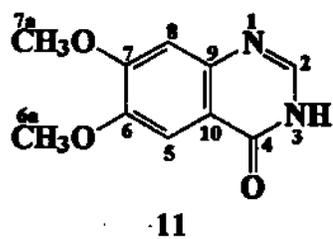


Figura A.91- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) da quinazolin-4-ona (11).



**Figura A.92-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da quinazolin-4-ona (11).

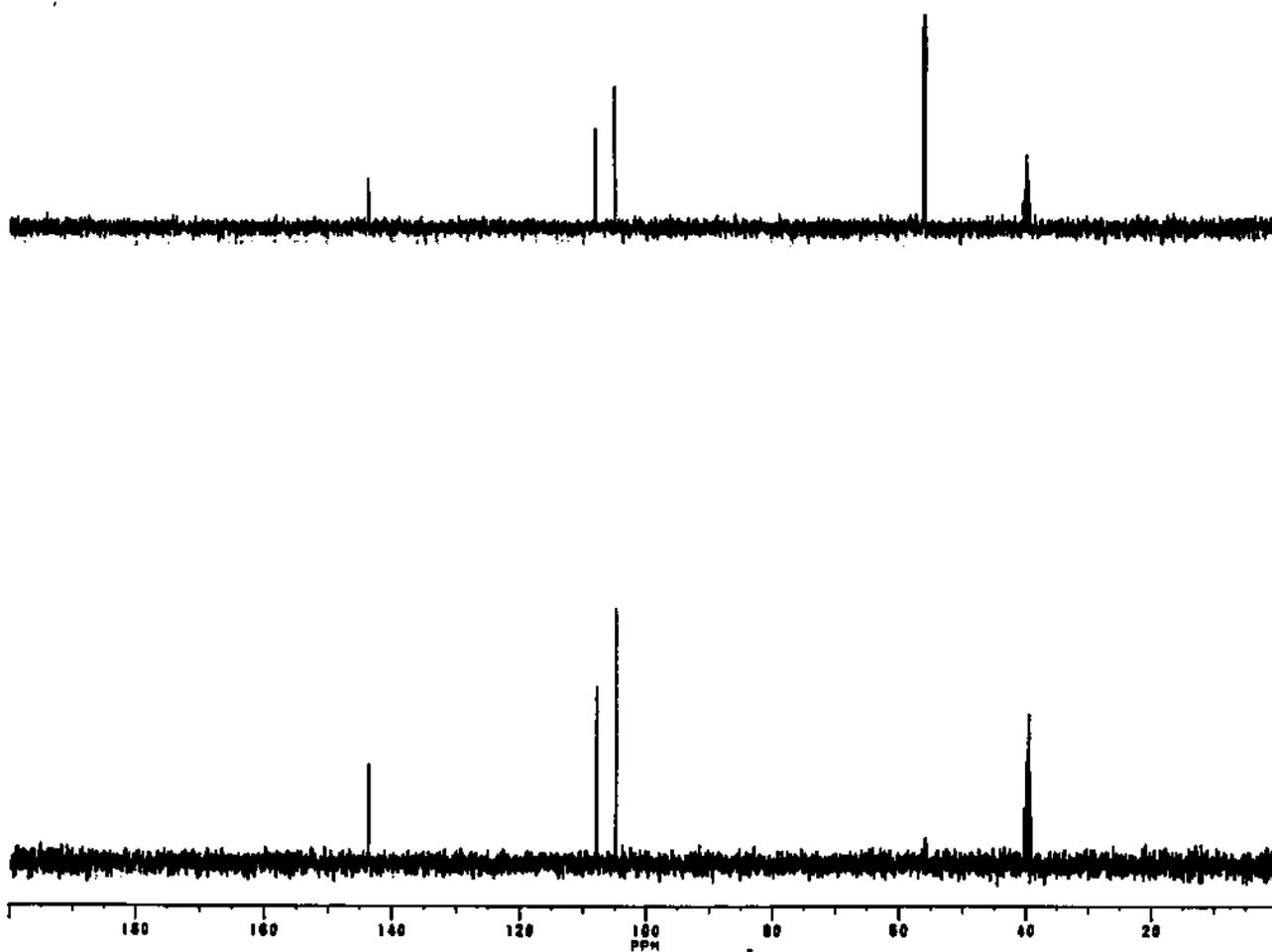
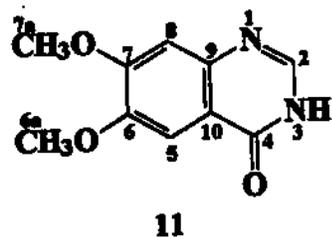


Figura A.93- Espectro DEPT (90° e 135°) da quinazolin-4-ona (11).

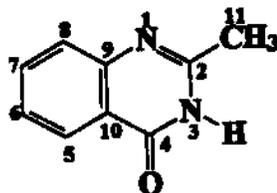
**A•P•Ê•N•D•I•C•E • B**

**ESPECTROS DE RMN DE  $^{15}\text{N}$**

## ÍNDICE

	Página
<b>Figura B.1-</b> Espectro de RMN de $^{15}\text{N}$ da 2-metil-4-quinazolinona ( <b>4a</b> ).....	220
<b>Figura B.2-</b> Espectro de RMN de $^{15}\text{N}$ da 2-tio-4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>9</b> ).....	221
<b>Figura B.3-</b> Espectro de RMN de $^{15}\text{N}$ da 4-( <i>N</i> -fenil)aminoquinazolina ( <b>10</b> )...	222

2-Met 11-4-quinazolinona-4a  
 Solvent: DMSO  
 Temp: 50.0 C / 319.1 K  
 QNP125-0000 "station"  
 Pulse program:  
 Relax delay 2.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq time 1.000 sec  
 F2 (1) 125.130 MHz  
 F1 (2) 500.136 MHz  
 QNP125-0000  
 Observed 215.30437000 MHz  
 Observed 500.1361270 MHz  
 Power 04 dB  
 On during acquisition  
 Off during delay  
 Lock V2-10 enabled  
 Data resolution  
 Line broadening 2.0 MHz  
 SF 500.1361270  
 Total time 14.0 hours



4a

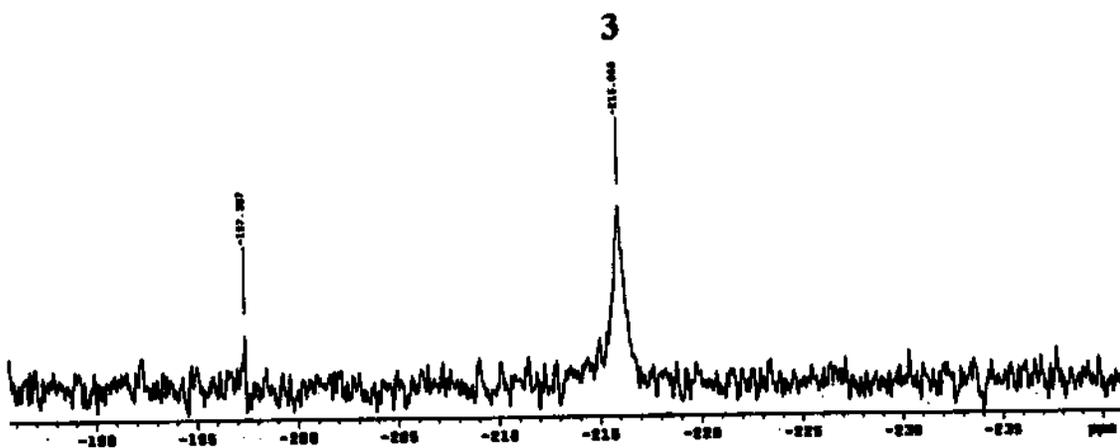
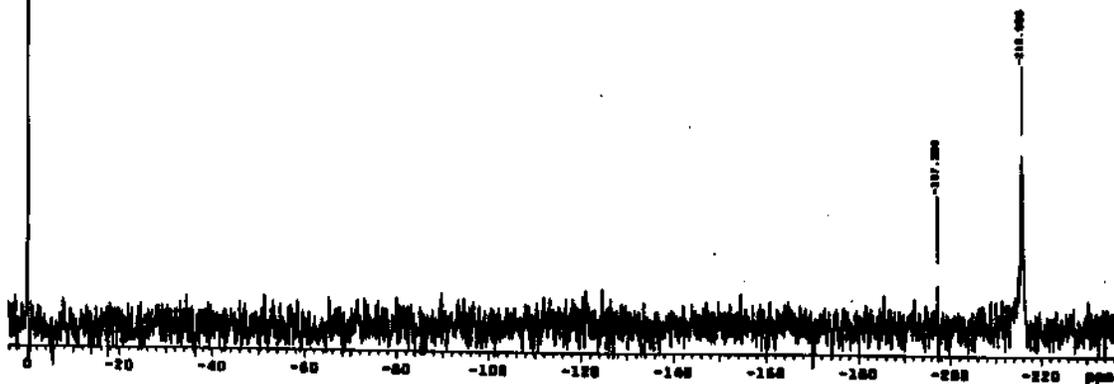
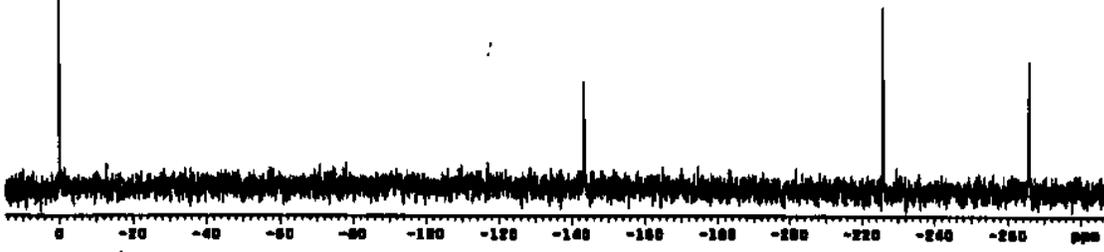
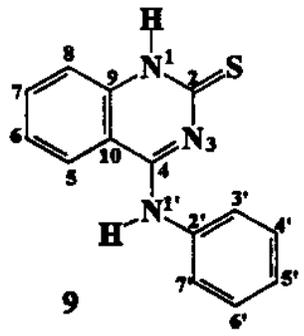


Figura B.1- Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  da 2-metil-4-quinazolinona (4a).

Spectro-0-013  
 Date: 10/10/80  
 Time: 10:30 AM  
 Operator: J. L. ...  
 Pulse program: ...  
 Solvent: ...  
 Concentration: ...  
 Temperature: ...  
 Total sample: 1.0000 g



Spectro-1-013

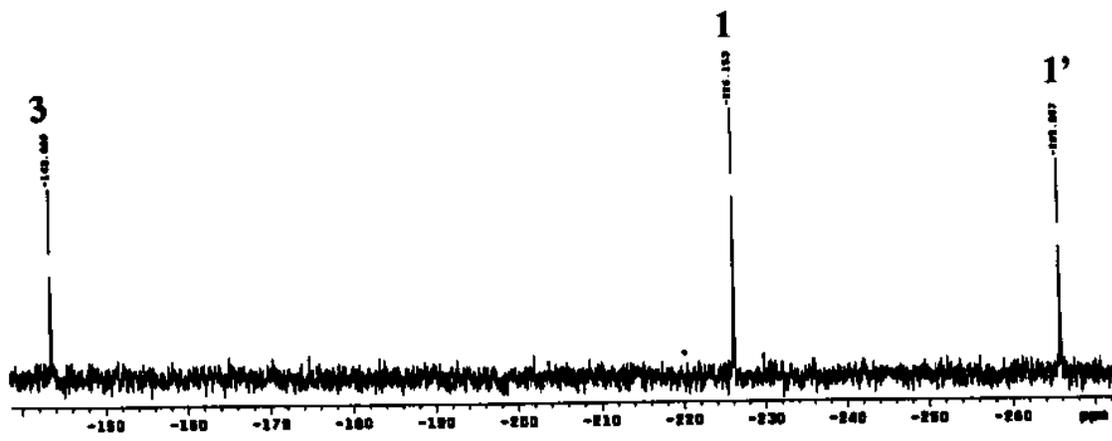


Figura B.2- Espectro de RMN de <sup>15</sup>N da 2-tio-4-(*N*-fenil)aminoquinazolina (9).

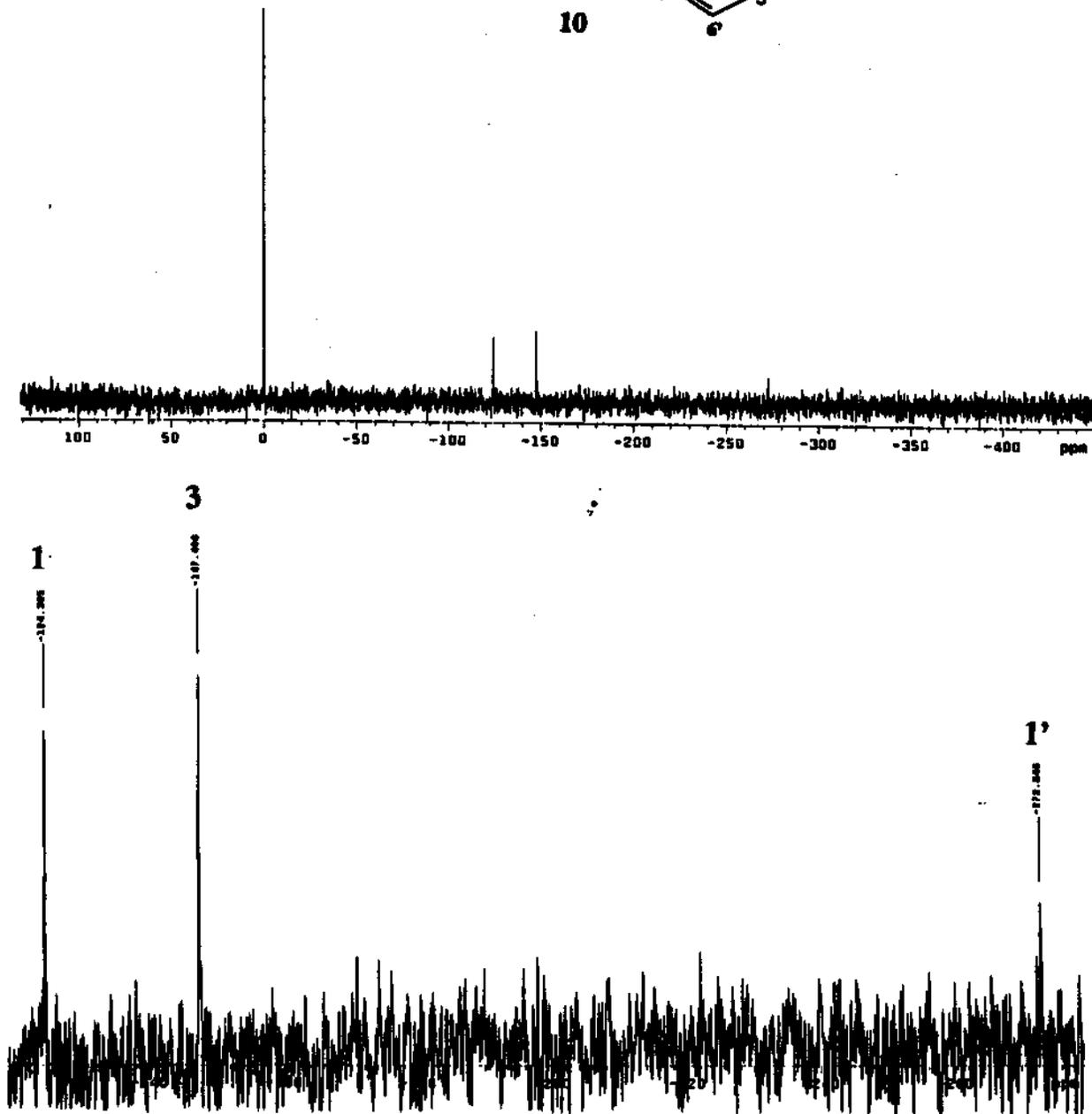
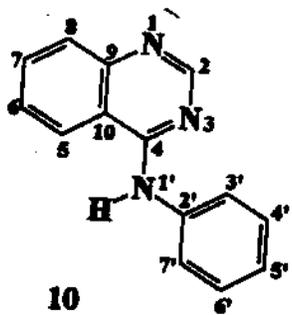


Figura B.3- Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  da 4-(N-fenil)aminoquinazolina (10).