



# Arilação Intramolecular Catalítica de Iminas e Análogos – Potenciais Fármacos para as Doenças Neurodegenerativas

*Daniela Alexandra Silva Peixoto*

Tese apresentada à Universidade de Évora  
para obtenção do Grau de Doutor em Química

ORIENTADOR: *Professor Doutor Anthony J. Burke*

ÉVORA, fevereiro 2016





**UNIVERSIDADE DE ÉVORA**  
INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO  
E FORMAÇÃO AVANÇADA

---

**Contactos:**

Universidade de Évora  
**Instituto de Investigação e Formação Avançada - IIFA**  
Palácio do Vimioso | Largo Marquês de Marialva, Apart. 94  
7002-554 Évora | Portugal  
Tel: (+351) 266 706 581  
Fax: (+351) 266 744 677  
email: [iifa@uevora.pt](mailto:iifa@uevora.pt)



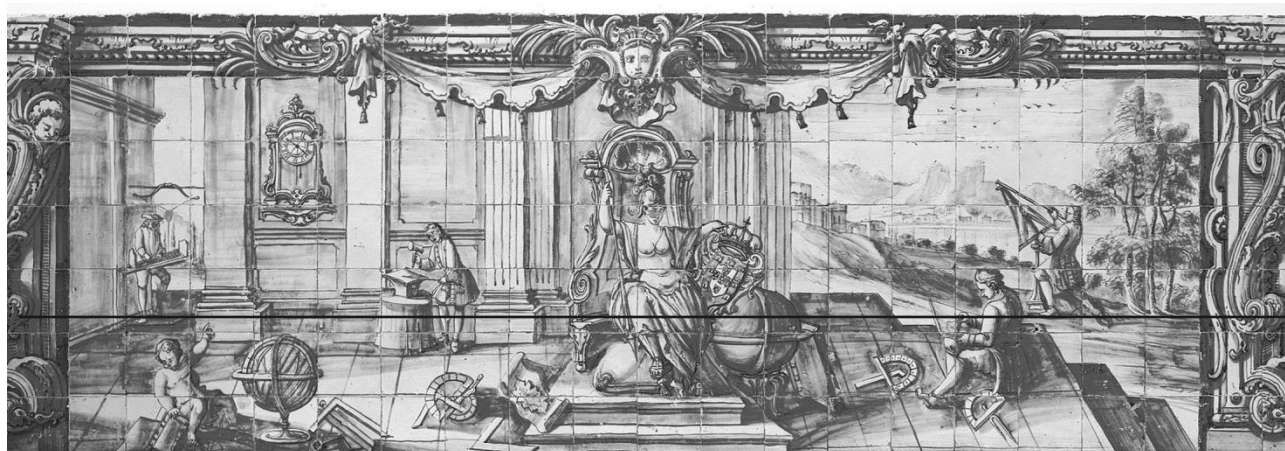
# Arilação Intramolecular Catalítica de Iminas e Análogos – Potenciais Fármacos para as Doenças Neurodegenerativas

*Daniela Alexandra Silva Peixoto*

Tese apresentada à Universidade de Évora  
para obtenção do Grau de Doutor em Química

ORIENTADOR: *Professor Doutor Anthony J. Burke*

ÉVORA, fevereiro 2016





## **Agradecimentos**

Em todas as etapas da vida necessitamos de outras pessoas, outras opiniões, outras discórdias... A prova pode ser dura, vários desvios poderão ter que ser percorridos e mudados, um labirinto de obstáculos. Mas nada se conquista sozinho, ninguém triunfa sozinho. Para tal gostaria de expressar o meu sincero agradecimento:

Ao Professor Burke, orientador desta tese de doutoramento, pela oportunidade que me deu em realizar a mesma, por acreditar no meu valor, pela disponibilidade, cedência de bibliografia e por me deixar crescer e voar. Gostaria também de agradecer as condições cedidas tanto a nível de laboratório, reagentes... como participação em vários congressos.

Ao projeto INMOLFARM - Molecular Innovation and Drug Discovery (ALENT-57-2011-20) financiado pelo FEDER-INALENTEJO programa ALENT-07-0224-FEDER-001743.

Aos meus colegas do laboratório 029, por me acompanhar nesta dura batalha, mas também pelos diversos momentos de convívio.

À Elisabete Carreiro por todas as ajudas e disponibilidade dentro e fora do laboratório (não acabaria hoje de inumerar todas as coisas pelas quais tenho que agradecer). Pelas piscinas as 8h, pelas inúmeras vezes que me ajudou e tornou a minha estadia mais alegre.

À Carolina Marques pela colaboração, companhia intra e extra laboratório, foram vários os momentos divertidos que ficarão.

Ao Abel Locati pelos estudos de DFT.

Ao Albertino Goth pelos RMN realizados (e eu era bastante chata).

Ao grupo da Professora Ana Teresa Caldeira e Professora Maria do Rosário Martins pelos estudos de inibição de AChE, BuChE (cedidos para esta tese), MAO-B e pelos estudos anti-oxidantes e anti-baterianos.

Ao Centro de Química, instituição de acolhimento, pelo auxílio e flexibilidades nas diferentes situações.

À Deolinda, pelo apoio técnico, pelo auxílio e boa disposição.

À Ana Suarez da Aarhus University, Copenhaga, Dinamarca pelas infimas vezes que me pesquisou se compostos eram conhecidos, por me ceder vários artigos aos quais não tinha acesso. Foi uma preciosa ajuda. Obrigada também pela amizade.

À Doutora João por me ter ensinado e transmitido o gosto pela química orgânica e por todos os bons conselhos. À Vera Machado por estar sempre presente.

Às “minhas” biólogas Ana e Andreia por todos os almoços divertidos, os bons conselhos, a disponibilidade e os bons momentos (chorar de tanto rir). Nunca me canso das vossas histórias e companhia.

Aos vários professores do Departamento de Química que sempre se mostraram disponíveis em especial à Professora Paula Pinto pelas palavras amigas, incentivos e boa disposição (espero que um dia ganhe o euromilhões).

À Norma, D. Alzira e Sr Bonito, meus vizinhos e amigos, agradeço a companhia, as longas conversas, os chás com bolinhos, as caminhadas... Mesmo morando sozinha fizeram sentir-me sempre acompanhada e querida.

Às minhas amigas, Ana, Carla, Joana e Lilas pelo incentivo, amizade, força, encorajamento, por acreditarem em mim e me acompanharem nesta caminhada.

Às minhas amigas de infância, especialmente à Rosa Maria, Carmen e Cláudia, pela amizade, cooperação e por tornarem a minha vida mais fácil.

Aos casais, Ana e Hugo, Rita e Nelson pelo companheirismo.

A toda a minha família materna e paterna (tia Lula, tio Zé e avó) muito obrigado por todo o apoio, preocupação, ajuda e por fazerem com que tudo se torne mais fáceis.

Aos meus pais e irmão, não tenho palavras para agradecer. São os meus pilares e a minha força. São eles que me incentivam a seguir os meus sonhos e que sempre acreditaram nas minhas capacidades.

Ao Joaquim, o outro pilar da minha vida. Por me aturar (nem sempre é fácil), por estar sempre disponível para mim. Pelo enorme apoio, consolo, bons conselhos. Por todo o amor, carinho, dedicação.

Ao Blabla e Traquininho, meus maiores companheiros durante a dura batalha de escrita desta tese.

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”* Antoine de Saint-Exupéry

## Resumo

Nesta tese apresenta-se a síntese e caracterização de novos derivados de isoquinolinonas, dibenzodiazepinas (DBDA), e acridinas obtidos por acoplamentos usando catalisadores comerciais com metais de transição, com o objetivo principal de funcionarem como inibidores dos recetores de acetilcolinesterase e de MAO-B.

Duas novas famílias de isoquinolinonas foram conseguidas a partir de aril-ácido borónico-aldeído obtidas por borilação e desproteção de 2-haloarilamidas acetais, através de arilação usando catalisadores de Rh, Pd e Cu e a partir de ariliminas por reação de borilação e arilação/ciclização *one-pot* catalisado por Pd, obtendo-se álcoois ou aminas exo-cíclicas quirais.

Com o objetivo de síntese de alto rendimento, as arilamidas acetais foram ligadas à resina de Wang por reação de substituição nucleofíla, seguido de borilação, desproteção, e ciclização na fase heterogénea. A resina foi clivada por reação de hidrogenólise obtendo os correspondentes alcanóis exo-cíclicos quirais. As reações na fase sólida são até agora desconhecidas.

As DBDA foram sintetizadas por acoplamento de *Buchwald-Hartwig* a partir de derivados de 2-bromoaldiminas, obtidas por condensação dos derivados de 2-bromoaldeídos com Ts, Ms e Ns aminas, e de derivados de 2-bromoanilinas.

As acridinas foram obtidas por acoplamento C-N e arilação/ciclização *one-pot* por reação de derivados de 2-bromoaldiminas e ácido 2-aminofenilborónico pinacol éster.

**Palavras-chave:** Doenças neurodegenerativas; acoplamento de *Buchwald-Hartwig*; amidas/aminas/álcoois; aldeídos/iminas; catálise homogénea/heterogénea.





## Abstract

### Intramolecular Catalytic Arylation of Imines and Analogues - Potential Drugs for Neurodegenerative Diseases

This thesis presents the synthesis and characterization of new isoquinolines derivatives, dibenzodiazepine (DBDA) and acridines obtained via transition metal coupling procedures using commercial catalysts. The main objective was the synthesis of cholinesterase and MAO-B inhibitors.

Two new families of isoquinolines were obtained from aldehyde-aryl-boronic acids that were accessed from 2-haloarylamide acetals, via catalytic borylation and deprotection. They could also be obtained from arylimines by one-pot borylation / cyclization catalyzed by Pd. This afforded chiral cycloalkanols and exo-cyclic amines.

For the purpose of High-Through-Put (HTP) synthesis, the acetals arylamides were immobilized to a Wang resin, by nucleofilic substitution, and then subjects to borylation, deprotection and cyclization on the solid-phase. These types of reactions on the solid-phase are hitherto unknown.

The DBDAs were synthesized by *Buchwald-Hartwig* coupling using 2-bromoaldimines - obtained by condensation of 2-bromoaldehyde derivatives with tosyl, mesyl and nosyl amines -, and from 2-bromoaniline derivatives.

The acridines were obtained via *one-pot* C-N coupling starting with 2-bromoaldimine derivatives and 2-aminophenylboronic acid pinacol ester.

**Keywords:** Neurodegenerative diseases; *Buchwald-Hartwig* coupling; amides/amines/alcohols; aldehydes/imines; homogeneous/heterogeneous catalysis.



## Abreviaturas

(m/z) – Razão massa/carga	DCL – Demência de Corpos de Lewy
(R), (S) – Configurações absolutas de um centro quiral	dd – Duplo duplete
3-OMD – 3- <i>O</i> -metildopa	DDCIs – inibidores de dopamina descarboxilase
9-BBN – 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano	Dft – Demência Fronto-Temporal
ACh – Acetilcolina	DFT – do inglês <i>Density Functional Theory</i>
AChE – Acetilcolinesterase	DH – Doença de Huntington
AChEI – Inibidores da acetilcolinesterase	DIPA – Di-isopropilamina
AcOEt – Acetato de etilo	DIPEA – N,N-Diisopropiletilamina
AIBN - 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)	DMAP – 4-(Dimetilamino)piridina
AME – Atrofia muscular espinhal	DME – Dimetoxietano
AMP – Atrofia muscular progressiva	DMF – <i>N,N</i> -Dimetilformamida
APP – Proteína precursora amilóide	DMSO – Dimetilsulfóxido
Ar – Arílo	DNM – Doença do neurónio motor
Atm – Atmosfera	DP – Doença de Parkinson
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> – 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)	DPEPhos – Bis[(2-difenilfosfina)fenil]éter
br d – Duplete largo (broad doublet)	Dppf – Bis(difenilfosfina)ferroceno
br s – Singuleto largo (broad singlet)	ee – Excesso enantiomérico
BuChE – Butirilcolinesterase	ELA – Esclerose lateral amiotrófica
CDI – 1,1'-Carbonildiimidazole	ELP – Esclerose lateral progressiva
COMTIs – inibidores da catecol- <i>O</i> -metiltransferase	EMBR – Espetro de massa de baixa resolução
d – Duplete	ESI – Ionização por electrospray (ElectroSpray Ionization)
DA – Doença de Alzheimer	Et – Etilo
DAE – Doença de Alzheimer esporádica	FDA – Food and Drug Administration
DAF – Doença de Alzheimer familiar	GP/PG – Grupo protector
DBDA – Dibenzodiazepinas	HBpin – 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
DBOA – Dibenzooxazepina	
DBTA – Dibenzotoazepina	
DBU – 1,8-Diazabicycloundec-7-eno	
DCE – Dicloroetano	

HBTU – Hexafluorofosfato de O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-urônio	PHFs – Filamentos helicoidais anormais (do inglês <i>paired helical filaments</i> )
<i>i</i> Bu – Isobutilo	PMP – <i>p</i> -Metoxifenil
<i>i</i> Pr – Isopropilo	PPTS – Piridínio <i>p</i> -toluenosulfonato
<i>J</i> – Constante de acoplamento	R – Radical substituinte
M – Molaridade	Rac – Racémico
m – Multiplete	ROS – Do inglês <i>reactive oxygen species</i>
M <sup>+</sup> – Ião molecular	s – Singuleto
MAO-B – Monoamino oxidase B	SCA – Ataxia espinocerebelosa
Me – Metilo	S <sub>E</sub> AR – Substituição eletrofílica aromática
MRI – imagiologia de ressonância magnética	SNAr – Substituição nucleofílica aromática
MS – Do inglês <i>molecular sieves</i>	t – Tripleto
Ms – Mesilato	t.a. – Temperatura ambiente
MTDLs – Ligandos multialvo dirigidos	t.l.c. – Do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
n.d. – Não detetado	<i>t</i> -AmOH – 2-Metil-2-butanol
NEt <sub>3</sub> – Trietilamina	TBAT – Tetrabutilamonio difluorotrifenílsilicato
NFTs – Neurofibrilares intraneuronais (do inglês <i>neurofibrillary tangles</i> )	<i>t</i> Bu – <i>terc</i> -Butilo
NH <sub>2</sub> Boc – <i>terc</i> -Butil carbamato	TCS – ultrassonografia transcraniana
NH <sub>2</sub> Ms – Metanosulfonamida	TEMPO – 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
NH <sub>2</sub> Ns – 4-Nitrobenzenosulfonamida	TMS – Trimetilsilil
NH <sub>2</sub> Ts – 4-Metilbenzenosulfonamida	TMSOTf – Trimetilsilil trifluorometanosulfonato
NHC – <i>N</i> -Heterocíclicos carbenos	TOF – Time-of-flight
NMDA – <i>N</i> -Metil <i>D</i> -Aspartato	Ts – Tosilato
NMM – <i>N</i> -Metilmorfolina	βA – β Amilóide
NMP – Metilpirrolidona	δ – Desvio químico
Ns – Nosilato	
OMe – Metoxilo	
OTf – Trifluorometanosulfonato	
p.f. – Ponto de fusão	
PBP – Paralisia bulbar progressiva	
PBTA – pirrolbenzotiazepina	
Ph – Fenilo	

# Índice Geral

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract .....	v
Abreviaturas .....	vii
Índice Geral .....	ix
Índice de Esquemas .....	xi
Índice de Figuras .....	xvi
Índice de Tabelas.....	xvii
<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 1 Perspetiva Biológica .....</b>	<b>7</b>
1.1 Doenças Neurodegenerativas .....	9
1.1.1 Aspetos gerais .....	9
1.1.2 Causas das doenças neurodegenerativas .....	11
1.2 Doença de Alzheimer .....	12
1.3 Doença de Parkinson .....	17
1.4 Conclusão/Enquadramento.....	22
1.5 Referências Bibliográficas .....	22
<b>Capítulo 2 Acoplamentos catalisados por metais .....</b>	<b>27</b>
2.1 Introdução.....	29
2.2 Formação de ligações C-C .....	30
2.2.1 Acoplamento de Suzuki-Miyaura.....	32
2.2.2 Acoplamento de Heck .....	34
2.2.3 Acoplamento de Sonogashira.....	36
2.3 Formação de ligações C-N (Acoplamento de <i>Buchwald-Hartwig</i> ) .....	38
2.4 Formação de ligações C-O (Acoplamento de <i>tipo-Ullmann</i> ).....	41

2.5 Formação de ligações C-B (Reações de borilação).....	43
2.6 Conclusões/Enquadramento .....	47
2.7 Referências Bibliográficas.....	48
<b>Capítulo 3 Síntese de derivados de Isoquinolinonas e Azepinonas .....</b>	<b>51</b>
3.1 Introdução.....	53
3.1.1 Aplicação na fase sólida .....	72
3.2 Resultados e discussão .....	74
3.2.1 Síntese de o-halogenadas-(hetero)arilamidas-acetais .....	74
3.2.2 Reação de borilação.....	77
3.2.3 Reação de Desproteção.....	80
3.2.4 Reação de ciclização dos compostos <b>6</b> .....	81
3.2.5 Borilação, desproteção e ciclização, one-pot, para obtenção de isoquinolinana	87
3.3 Síntese de isoquinolinonas na fase sólida.....	89
3.4 Estudos de inibição <i>in vitro</i> para a AChE e a BuChE .....	93
3.5 Conclusões e Perspetivas futuras.....	95
3.6 Procedimento Experimental .....	95
3.7 Referências Bibliográficas.....	124
<b>Capítulo 4 Síntese de 4-Amino-di-hidroisoquinolinonas (derivados 1-aminotetralinas)</b> .....	<b>129</b>
4.1 Introdução.....	131
4.2 Resultados e Discussão.....	141
4.3 Conclusão e Perspetivas futuras .....	151
4.4 Procedimento Experimental .....	152
4.4 Referências Bibliográficas.....	166
<b>Capítulo 5 Síntese de Dibenzodiazepinas .....</b>	<b>171</b>
5.1 Introdução.....	173
5.2 Resultados e Discussão.....	181
5.2.1. Síntese de aldiminas .....	181

5.2.2. Síntese de dibenzodiazepinas (DBDA) <sup>21</sup> .....	183
5.3 Conclusão e Perspetivas futuras .....	192
5.4 Procedimento Experimental .....	192
5.5 Referências Bibliográficas .....	205
<b>Capítulo 6 Síntese de 9-Amino-di-hidroacridinas .....</b>	<b>209</b>
6.1 Introdução.....	211
6.2 Resultados e Discussão .....	235
6.3 Conclusão e Perspetivas futuras .....	243
6.4 Procedimento Experimental .....	244
6.5 Referências Bibliográficas .....	248

## Índice de Esquemas

Esquema 2.1 Esquema geral das reações catalizadas por paládio, com formação de ligação. .....	32
Esquema 2.2 Esquema geral para o acoplamento cruzado de <i>Suzuki-Miyaura</i> . .....	33
Esquema 2.3 Esquema geral da reação de <i>Heck</i> . <sup>19</sup> .....	35
Esquema 2.4 Esquema geral do acoplamento de <i>Sonogashira</i> . <sup>22</sup> .....	36
Esquema 2.5 Esquema geral da reação de <i>Buckwald-Hartwig</i> . <sup>26</sup> .....	38
Esquema 2.6 <i>N</i> -arilação de heteroarilaminas deficientes em eletrões. <sup>25</sup> .....	39
Esquema 2.7 Esquema geral do acoplamento do <i>tipo-Ullmann</i> . <sup>32, 33</sup> .....	42
Esquema 2.8 Esquema geral de borilação. ....	44
Esquema 2.9 Preparação de ariltrifluoroboratos de potássio. <sup>43-46</sup> .....	47
Esquema 3.1 Síntese de ftalimidinas e ciclo catalítico proposto usando um catalisador de rênio. <sup>5</sup> .....	54
Esquema 3.2 Síntese de lactamas por reação de aminação intramolecular C-H. <sup>6</sup> .....	55
Esquema 3.3 Síntese de isoquinolinonas catalisadas por ródio. ....	55
Esquema 3.4 Síntese de derivados de isoquinolinonas catalisadas por ruténio. <sup>11-14</sup> .....	56
Esquema 3.5 Síntese de isoquinolinonas e mecanismo proposto catalisado por paládio. <sup>15</sup> .....	57
Esquema 3.6 Síntese de isoquinolinonas a partir de derivados de nitrilos aromáticos e mecanismo proposto. <sup>16</sup> .....	58
Esquema 3.7 Síntese de isoquinolinonas a partir de derivados de alcinos.....	59

Esquema 3.8 Síntese de isoquinolinona a partir de reação de amidação de uma amina álcool com um ácido benzóico. <sup>17</sup> .....	60
Esquema 3.9 Síntese de isoquinolinonas por reação adição/aminação <i>one-pot</i> seguido de aminação catalisada por Rh e Pd. <sup>18</sup> .....	61
Esquema 3.10 Síntese de derivados de isoquinolinonas catalisadas por cobre. <sup>19</sup> .....	62
Esquema 3.11 Síntese <i>one-pot</i> para a obtenção regioseletiva de isoquinolinonas catalisada por paládio e cobre. Mecanismo proposto. <sup>20</sup> .....	63
Esquema 3.12 Condições reacionais e mecanismo proposto para a ciclização de 2-halobenzamidas com alcinos. <sup>21</sup> .....	64
Esquema 3.13 Síntese de isoquinolinonas catalisadas por Ni/fosfina. <sup>22</sup> .....	65
Esquema 3.14 Síntese de isoquinolinonas a partir de dietil-(2-iodoaril)-malonatos e cloretos de imidoílo na presença de monóxido de carbono. <sup>23</sup> .....	66
Esquema 3.15 Síntese de isoquinolinonas a partir de <i>N</i> -nucleófilos e substratos dihalogenados. <sup>24</sup> .....	67
Esquema 3.16 Síntese de isoquinolinonas por reação de aminação-carbonilação-ciclização <i>one-pot 3 step</i> . <sup>25</sup> .....	67
Esquema 3.17 Alílação e arilação de aldeídos usando catalisadores de cobre. <sup>26</sup> .....	69
Esquema 3.18 Ciclização intramolecular entre cetonas e ácidos borônicos catalisado por Pd. <sup>28</sup> .....	70
Esquema 3.19 Adição-1,2 catalisada por ródio entre aldeídos e cetonas e derivados borônicos. <sup>29</sup> .....	72
Esquema 3.20 Síntese de isoquinolinonas na fase sólida. <sup>32</sup> .....	73
Esquema 3.21 Síntese dos compostos 3. ....	75
Esquema 3.22 Síntese de fenilamidas-acetais <i>N</i> -substituídas. ....	76
Esquema 3.23 Mecanismo proposto para a síntese de amidas usando o CDI como agente ativante. ....	76
Esquema 3.24 Mecanismo proposto para a síntese do composto 5. ....	78
Esquema 3.25 Reação de borilação dos compostos 3. ....	79
Esquema 3.26 Reação de desprotecção dos compostos 4. ....	80
Esquema 3.27 Reação de ciclização dos compostos 6. ....	84
Esquema 3.28 Reação de ciclização catalisada por Rh dos compostos 6. ....	85
Esquema 3.29 Ligação da resina bromoWang aos compostos 3. ....	89
Esquema 3.30 Síntese de isoquinolinonas na fase sólida, catalisada por paládio, por reação <i>one-pot</i> , borilação, desprotecção e ciclização. ....	90



Esquema 3.31 Clivagem da resina de Wang por reação de hidrogenólise.....	91
Esquema 4.1 Condições reacionais de adição de Ph <sub>4</sub> BNa ou PhSnMe <sub>3</sub> a aldiminas. <sup>6</sup> .....	133
Esquema 4.2 Condições reacionais da reação de adição a aldiminas protegidas, catalisadas por ródio. <sup>8</sup> .....	134
Esquema 4.3 Arilação de aldiminas com derivados borônicos. <sup>9</sup> .....	135
Esquema 4.4 Ciclização intramolecular de <i>o</i> -haloaril iminas. <sup>10</sup> .....	136
Esquema 4.5 Síntese de uma amina quirai. <sup>11</sup> .....	137
Esquema 4.6 Síntese do ácido clavicipítico por ciclização intramolecular de éster arilpinacolborônico a imina. <sup>12</sup> .....	137
Esquema 4.7 Arilação de iminas usando reagentes organoboro. <sup>14-18</sup> .....	139
Esquema 4.8 Exemplos de fármacos que contêm uma unidade amina cíclica quirai. ....	140
Esquema 4.9 Esquema geral para obtenção de aminas quirais usando agentes de resolução quira. <sup>21</sup> .....	140
Esquema 4.10 Esquema geral proposto para a síntese de 4-aminoisoquinolinas. <sup>23</sup> .....	141
Esquema 4. 11 Síntese dos compostos 3 por reação de derivados de ácidos carboxílicos e aminoacetais. ....	142
Esquema 4.12 Reação de desproteção em meio ácido. ....	144
Esquema 4.13 Síntese de amidas e ésteres a partir do ácido 2-iodobenzóico e amino álcoois.....	146
Esquema 4.14 Síntese de iminas a partir de <i>N</i> -((2-hidroxietil),(3-hidroxipropil),(4-hidroxibutil))-2-iodobenzamida. ....	147
Esquema 4.15 Síntese de <i>N</i> -(2-( <i>tert</i> -butilsulfinilimino)etil)-2-halo(hetero)arilos a partir dos compostos 3ba, 3bb, 3bc e 2-metilpropan-2-sulfinamida usando cobre como ativador de aldeído. ....	147
Esquema 4.16 Síntese de iminas usando cobre como ativador do aldeído. ....	148
Esquema 4.17 Estudo de algumas das condições de borilação e ciclização <i>one-pot</i> , dois passos. ....	149
Esquema 4.18 Síntese de aminas exo-cíclicas por reação de borilação-ciclização intramolecular <i>one-pot</i> . ....	150
Esquema 5.1 Aplicação sintética de reações de litiação para a síntese de DBOA, DBTA e DBDA descrita por Narasimhar e Chandrachood. <sup>2</sup> .....	173
Esquema 5.2 Síntese de derivados de PBTA descrita por Nacci. <sup>5</sup> .....	174
Esquema 5.3 Síntese de dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-onas, benzo[b]pirido[2,3- <i>e</i> ][1,4]diazepin-5-ona e benzo[e]pirido[3,2- <i>b</i> ][1,4]diazepin-6-ona. <sup>6</sup> .....	174

Esquema 5.4 Aplicação de lactamas e amidas para a obtenção de DBDAs. <sup>7</sup> .....	175
Esquema 5.5 Síntese de DBDA a partir de um intermediário do tipo lactama tricíclica. <sup>8</sup>	175
Esquema 5.6 Síntese de DBDA a partir de reações de aminação, ciclização <i>one-pot</i> . <sup>9</sup> ....	176
Esquema 5.7 Síntese de DBDA, dibenzodiazepinonas, DBOA e dibenzooxazepinonas descrito por <i>Buchwald e Tsvelikhovsky</i> . <sup>10</sup> .....	177
Esquema 5.8 Preparação de 1,4-diazepinas substituídas. <sup>11</sup> .....	177
Esquema 5.9 Alguns métodos reacionais para a obtenção de 10,11-di-hidro-5H-dibenzo[ <i>b,e</i> ][1,4]diazepinas. <sup>12e 13</sup> .....	178
Esquema 5.10 Via sintética para a formação de DBDA descrita por <i>Baxendale et al.</i> . <sup>14</sup>	179
Esquema 5.11 Síntese <i>one-pot</i> de DBDA sem metais. <sup>15</sup> .....	179
Esquema 5.12 Síntese de dibenzooxazepinas descrita por <i>Wu et al.</i> . <sup>16</sup> .....	180
Esquema 5.13 Síntese <i>one-pot</i> , sob radiação de microondas de DBDA descrita por <i>Siddiqui et al.</i> . <sup>17</sup> .....	180
Esquema 5.14 Mecanismo proposto para a síntese de aldiminas. ....	181
Esquema 5.15 Síntese de <i>o</i> -haloaldiminas a partir do respetivo aldeído.....	182
Esquema 5.16 Síntese de DBDA (4a) com um passo chave de acoplamento C-N de <i>Buchwald-Hartwig</i> catalisada por paládio.....	183
Esquema 5.17 Síntese de DBDA a partir de <i>o</i> -cloroaldiminas. ....	185
Esquema 5.18 Otimização das condições reacionais. ....	185
Esquema 5.19 Síntese catalisada por Pd de algumas DBDA substituídas. ....	189
Esquema 5.20 Estudos reacionais para a formação de DBDA.....	190
Esquema 5.21 Mecanismo proposto para o segundo passo na formação da DBDA: a ciclização. ....	191
Esquema 5.22 Mecanismo proposto para a formação da DBDA (4) a partir do composto (5). ....	191
Esquema 6.1 Síntese de 9-amino-3,6-dimetoxiacridina. <sup>2</sup> .....	212
Esquema 6.2 Síntese de ácido acridino-4-carboxílico. <sup>3</sup> .....	212
Esquema 6.3 Síntese de acridinas 9-substituídas.....	213
Esquema 6.4 Síntese de etil 3-butyl-1-hidroxiacridina-2-carboxilato. <sup>5</sup> .....	214
Esquema 6.5 Síntese de acridinas a partir de 2-cloro-3-quinolinona carboxaldeído. <sup>6</sup> .....	214
Esquema 6.6 Síntese de acridinas em micro-ondas (MW). <sup>7</sup> .....	215
Esquema 6.7 Síntese de acridinas e uma xantona. <sup>8</sup> .....	216
Esquema 6.8 Síntese de acridonas. <sup>10</sup> .....	217
Esquema 6.9 Síntese de acridonas, xantonas e tioxantonas. <sup>11</sup> .....	218

Esquema 6.10 Síntese de acridinas e acridonas a partir de arilamidas e <i>o</i> -triflatoarilsilano. .....	218
Esquema 6.11 Síntese de 9-aminosilxantonas usando como fonte de fluoreto 18-coroa-6 KF. <sup>12b</sup> .....	219
Esquema 6.12 Mecanismo proposto para a síntese de xantonas. <sup>12b</sup> .....	220
Esquema 6.13 Síntese de 9-aminosilxantonas a usando CsF como fonte de fluoreto. <sup>12c</sup>	221
Esquema 6.14 Síntese de acridona. <sup>13</sup> .....	221
Esquema 6.15 Síntese de <i>N</i> -metilacridinonas. <sup>14</sup> .....	222
Esquema 6.16 Síntese de 9-metilacridinas catalisadas por um catalisador de Pd. <sup>17</sup> .....	223
Esquema 6.17 Síntese de xantonas catalisadas por um catalisador de Fe. <sup>19</sup> .....	223
Esquema 6.18 Síntese de <i>N</i> -substituídas acridinas. <sup>20</sup> .....	224
Esquema 6.19 Condições reacionais e o mecanismo proposto para a síntese de acridinas fundidas com oxadisilala, dioxatrisilola. <sup>21</sup> .....	225
Esquema 6.20 Sínteses de acridinas desenvolvidas por Ellman <sup>22a</sup> e Buchwald <sup>22b</sup> .....	226
Esquema 6.21 Síntese de acridinas catalisadas por In(OTf) <sub>3</sub> . <sup>23</sup> .....	227
Esquema 6.22 Síntese de acridinas catalisadas por ZnCl <sub>2</sub> . <sup>24c</sup> .....	228
Esquema 6.23 Síntese de acridinas <i>one-pot</i> . <sup>25a</sup> .....	229
Esquema 6.24 Síntese catalítica de acridinas pelo Xu <i>et al.</i> <sup>25b</sup> .....	230
Esquema 6.25 Síntese de acridinas a partir de sais de diariliodônio e <i>o</i> -cianoanilinas. <sup>28</sup>	232
Esquema 6.26 Mecanismo proposto para a síntese de acridinas para as reações desenvolvidas por Chen <i>et al.</i> <sup>28</sup> .....	232
Esquema 6.27 Síntese de acridinas a partir de sais de diariliodônio e acetilanilinas catalisada por CuI. <sup>29</sup> .....	233
Esquema 6.28 Síntese de acridonas a partir de triflato de difeniliodônio e <i>o</i> -aminobenzoate de metil catalisada po Cu(OTf) <sub>2</sub> . <sup>29</sup> .....	234
Esquema 6.29 Mecanismo proposto para a obtenção de acridinas e acridonas. <sup>29</sup> .....	234
Esquema 6.30 Visão global das reações propostas para a síntese 9-amino-di-hidroacridinas. .....	235
Esquema 6.31 Síntese de <i>o</i> -bromoaldiminas.....	236
Esquema 6.32 Síntese de <i>N</i> -(9,10-di-hidroacridin-9-il)-4-metilbenzenosulfonamido um 9- amino-di-hidroacridina.....	238
Esquema 6.33 Síntese de algumas 9-amino-di-hidroacridinas.....	242

## Índice de Figuras

Figura 1 Potentes farmacóforos contendo aminas quirais. ....	3
Figura 2 Diferentes famílias sintetizadas nesta tese. ....	5
Figura 1.1 Visão geral da localização anatómica e das alterações macro e microscópicas. adaptado 6 .....	11
Figura 1.2 Comparação entre cérebro saudável e cérebro afetado pela DA (estado avançado). <sup>adaptado 13</sup> Atrofia cortical generalizada com alargamento dos sulcos cerebrais (mais pronunciada nos lobos frontais, temporais e parietais). Com atrofia significativa, há um alargamento compensatório dos ventrículos secundário à perda de parênquima.....	13
Figura 1.3 Comparação entre regiões normais e respetivas transformações na DA. <sup>adaptado 15</sup> .....	14
Figura 1.4 Clivagem da APP por ação de secretases. <sup>15b</sup> .....	14
Figura 1.5 Estruturas químicas dos inibidores dos colinesterases de primeira e segunda geração. <sup>12</sup> .....	15
Figura 1.6 Esquema dos neurónios pré- e pós-sinápticos, biossíntese e hidrólise da ACh. <sup>20</sup> .....	16
Figura 1.7 Reação de <i>Fenton</i> associada à reação <i>Haber-Weiss</i> . <sup>31</sup> .....	18
Figura 1.8 Áreas neurológicas afetadas pela DP e locais de ação dos medicamentos disponíveis. <sup>32</sup> .....	20
Figura 1.9 Estruturas químicas das diferentes drogas para a DP.....	21
Figura 2.1 Apresentação geral dos diferentes tipos de acoplamentos. ....	30
Figura 2.2 Ciclo catalítico geral para as reações de <i>Suzuki-Miyaura</i> . <sup>8</sup> .....	33
Figura 2.3 Ciclo catalítico geral para as reações de <i>Heck</i> . <sup>20</sup> .....	35
Figura 2.4 Ciclo catalítico da reação de <i>Sonogashira</i> . <sup>24</sup> .....	37
Figura 2.5 Acoplamentos C-N de <i>Buchwald-Hartwig</i> usando ligandos quelantes de bis(fosfano). <sup>26</sup> .....	39
Figura 2.6 Ciclo catalítico para acoplamentos C-N usando bis(fosfanos) quelantes. <sup>27</sup> .....	40
Figura 2.7 Ciclo catalítico geral para as reações de acoplamento C-O do <i>tipo-Ullmann</i> . <sup>34</sup> .....	42
Figura 2.8 Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de halogenetos de arilo com bis(pinacolato)diborono. <sup>38</sup> .....	44
Figura 2.9 Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de halogenetos de arilo com pinacolborano envolvendo um intermediário catiónico de paládio. <sup>38, 40</sup> .....	45
Figura 3.1 Característica da ligação amida. <sup>36</sup> .....	74
Figura 3.2 Expansão de <sup>1</sup> H RMN (400MHz) dos compostos 7e, 7f, 7p e 7w.....	87

Figura 4.1 Vários métodos sintéticos para a obtenção de iminas. <sup>adaptado 5</sup> .....	132
Figura 4.2 Espetros de expansão de <sup>1</sup> H RMN (400MHz) dos compostos 4a, 6a e 8a. ....	151
Figura 5.1 Expansão da zona aromática <sup>1</sup> H RMN (400MHz) do composto 4aa e do composto 5. ....	188
Figura 6.1 Acridina. ....	211
Figura 6. 2 Expansões <sup>1</sup> H RMN (400MHz) dos compostos 4aa, 6, 7 e 5. ....	240

## Índice de Tabelas

Tabela 3.2 <i>Screening</i> das condições reacionais para a borilação da <i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida. ....	77
Tabela 3.3 <i>Screening</i> de catalisadores de Rh para a reação de ciclização. ....	81
Tabela 3.4 <i>Screening</i> de catalisadores de Pd e ligandos para a reação de ciclização. ....	82
Tabela 3.5 <i>Screening</i> de catalisadores de Cu para a reação de ciclização. ....	83
Tabela 3.7 Comparação dos rendimentos para as isoquinolinonas obtidas em dois passos e o método <i>one-pot</i> com três-passos. ....	88
Tabela 3.8 Comparação dos rendimentos para as isoquinolinonas obtidas na fase líquida e na fase sólida. ....	92
Tabela 3.9 <i>Screening</i> de condições para ligação do espaçador. ....	93
Tabela 3.10 Estudo de inibição para AChE e BuChE. ....	94
Tabela 4.1 Estudo de ácidos de Lewis e solventes para os compostos 3a, 3d, 3g e 3j. ....	143
Tabela 4.2 <i>Screening</i> de condições reacionais para a síntese de iminas. ....	145
Tabela 5.1 Estudo da influência do solvente na reação de acoplamento C-N. ....	184
Tabela 5.2 <i>Screening</i> de base para a síntese de DBDA. ....	186
Tabela 5.3 <i>Screening</i> de ligandos do tipo fosfina e de fontes de paládio para a síntese de DBDA <sup>a</sup> . ....	187
Tabela 6.1 Condições reacionais para a obtenção das acridinas. ....	228
Tabela 6.2 Comparação de rendimentos, usando diferentes métodos no caso do trabalho de Xu <i>et al.</i> <sup>25</sup> .....	231
Tabela 6.3 Condições de borilação da <i>o</i> -bromoanilina segundo a métodos da literatura. ....	237
Tabela 6.4 <i>Screening</i> de ligando para a formação de 9-amino-di-hidroacridina (4aa). ....	239
Tabela 6.5 <i>Screening</i> de solvente para a formação do composto 4aa. ....	241



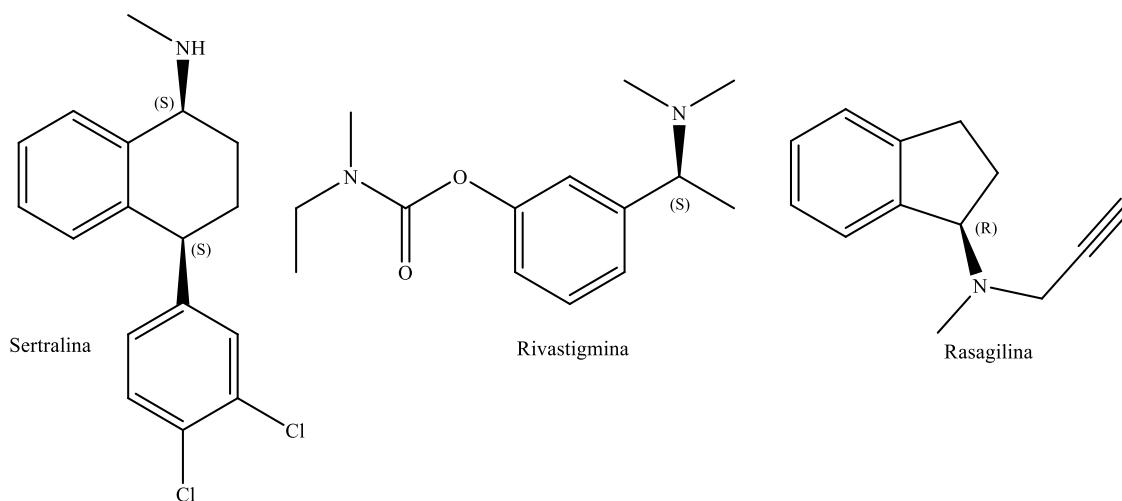
# **Introdução**





Atualmente as doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Demência de Corpos de Lewy (DCL), Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS) e Demência Fronto-Temporal (DFT), constituem uma ameaça significativa a nível mundial. Este facto deve-se ao envelhecimento significativo da população mundial, à acentuada mobilidade entre as populações dos vários países e ao regresso da pobreza devido ao clima de estagnação da economia mundial. Até à data a maioria destas doenças são incuráveis e representam um sério desafio para o sistema de saúde.<sup>1</sup> Com o avanço destas doenças nas últimas décadas, a descoberta de novas drogas tem vindo a ser desenvolvida. Com a compreensão da patologia, a partir do isolamento de proteínas através de modelos celulares, foi possível diminuir a complexidade e aumentar a seletividade das drogas o que levou à descoberta de muitos medicamentos. Este conhecimento provavelmente continuará a ser um marco importante nos próximos anos.<sup>2</sup>

Muitas aminas quirais provaram ser potentes farmacóforos para definir novos fármacos. Exemplos conhecidos são: Rivastigmina (anti- Alzheimer), Rasagilina (anti-Parkinson), Sertralina (Anti-depressivo) (Figura 1). Apesar do interesse em aminas quirais, sintetizá-las continua a ser um grande desafio.<sup>3</sup>



**Figura 1** Potentes farmacóforos contendo aminas quirais.

O principal objetivo deste projeto de dissertação foi a síntese de uma biblioteca de compostos do tipo aril-éster/ácido borónico-imina/aldeído. Foram desenvolvidos métodos e optimizadas condições de arilação catalítica para a obtenção das respetivas aminas/álcoois exo-cíclicas quirais. Um dos processos catalíticos optimizados foi aplicado na fase sólida.

Para facilitar, esta tese foi organizada em seis capítulos.

No Capítulo 1 – Perspetiva Biológica apresenta-se uma visão global das doenças neurodegenerativas, tais como doença de Parkinson e doença de Alzheimer.

Este foi o interesse biológico na síntese dos compostos apresentados nesta dissertação.

No Capítulo 2 é apresentada uma revisão geral sobre acoplamentos catalisados por metais de transição, assim como os ciclos catalíticos geralmente aceites. Este capítulo facilita a compreensão e escrita da tese.

O Capítulo 3 relata a síntese simples e inovadora de derivados de isoquinolinonas e derivados de azepinonas por ciclização intramolecular de ácido borónico e aldeídos, catalisados por metais de transição. As isoquinolinonas também foram obtidas na fase sólida (Figura 2).

No Capítulo 4 foram efetuados vários estudos para a síntese de substratos contendo iminas alifáticas com grupos protetores (GP) assim como ciclização intramolecular de éster borónico e iminas para obtenção de compostos do tipo amina exo-cíclica (Figura 2).

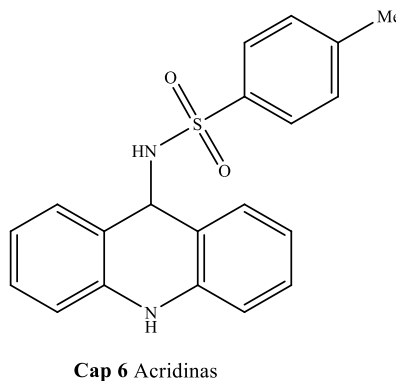
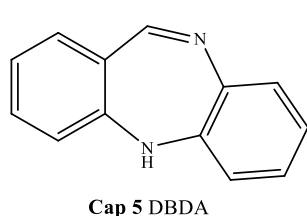
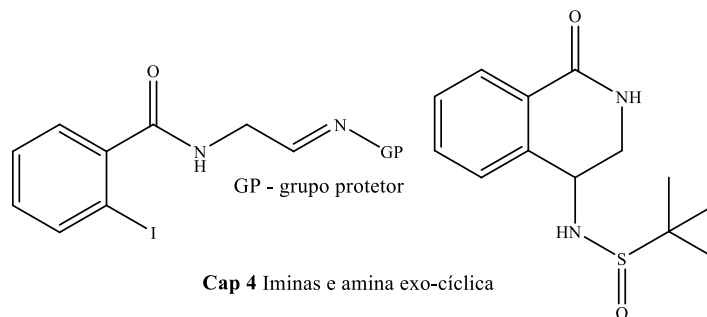
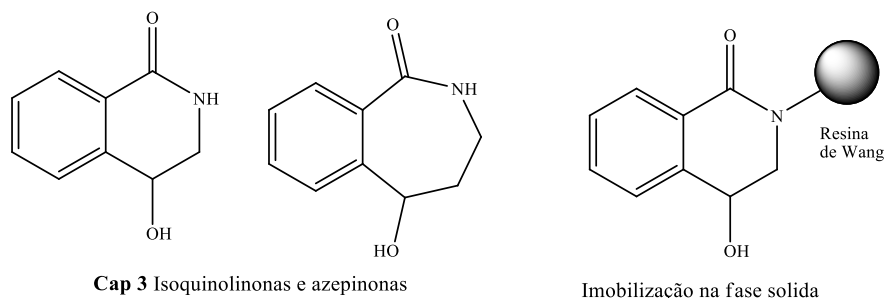
No capítulo 5 é apresentado uma nova metodologia para síntese de uma família de dibenzodiazepinas (DBDA) por acoplamento C-N de Buchwald-Hartwig (Figura 2).

O Capítulo 6 reúne um conjunto de condições reacionais para a síntese de dihidroacridinil, por sequencial acoplamento C-N/ ariliação da imina (Figura 2).

Nos capítulos 3 a 5 são apresentados, uma revisão bibliográfica<sup>1</sup>, os procedimentos experimentais (condições reacionais, caracterização), referências bibliográficas assim como conclusões e perspetivas futuras.

---

<sup>1</sup> Pareceu-nos apropriado expor os métodos publicados por outros autores, para a síntese de compostos idênticos, para mais fácil identificar as vantagens/desvantagens dos métodos por nós desenvolvido.



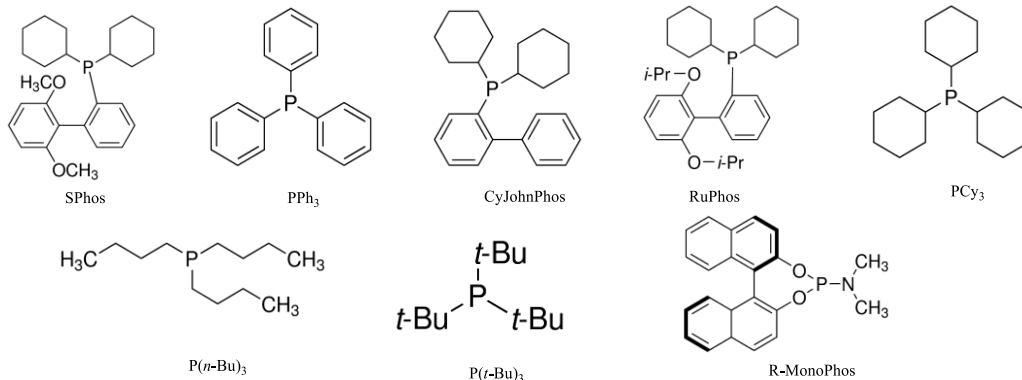
**Figura 2** Diferentes famílias sintetizadas nesta tese.

## Referências Bibliográficas

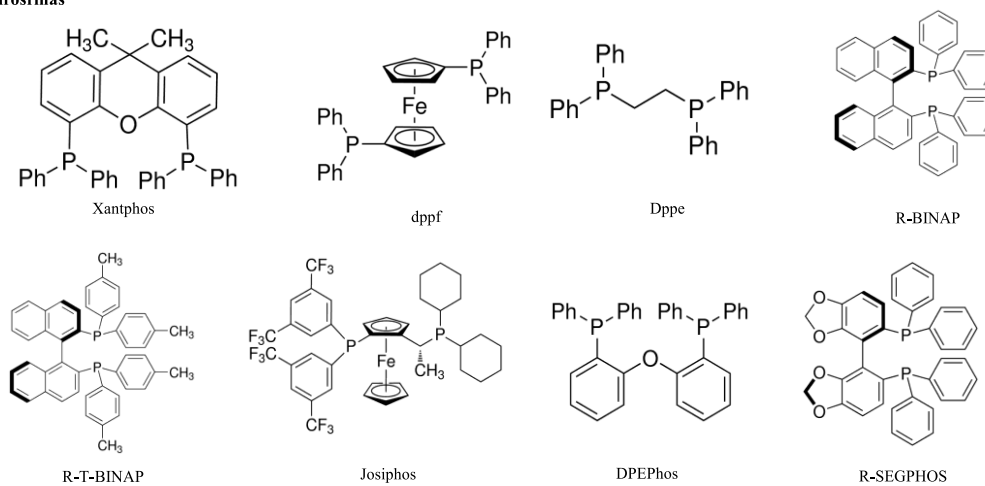
- 1 – Rockenstein, E.; Crews, L.; Masliah, E. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2007**, *59*, 1093.
- 2 – Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 347.
- 3 – Nugenta, T. C.; El-Shazly, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352*, 753.

## Estrutura dos Ligandos/ Catalisadores usados nesta tese

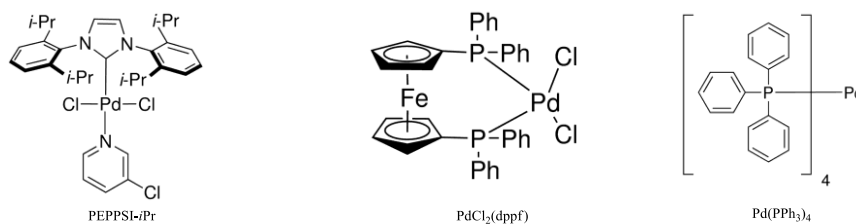
### Monofosfinas



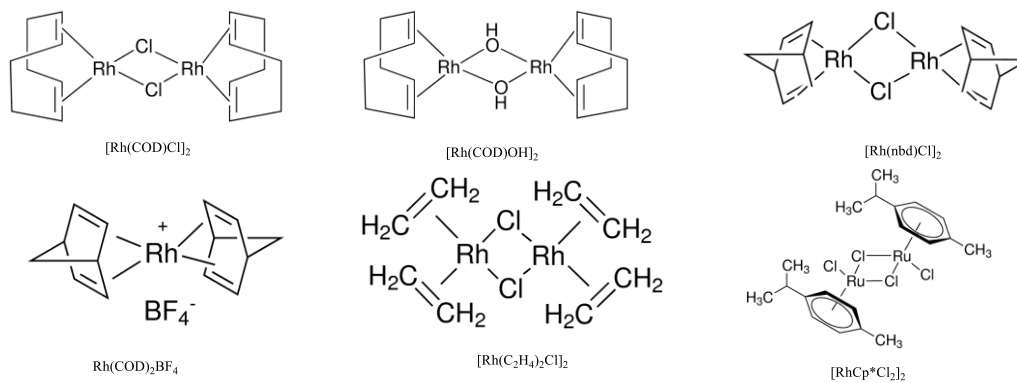
### Difosfinas



### Catalisadores de Paládio



### Catalisadores de Ródio



# Capítulo 1

## Perspetiva Biológica

---



*Este capítulo foi considerado nesta tese, porque as diferentes famílias de compostos, sintetizadas, foram pensadas com um interesse biológico, considerando importante conhecer resumidamente onde atuam e os fármacos já aprovadas para os recetores em estudo.*

## **1.1 Doenças Neurodegenerativas**

### *1.1.1 Aspetos gerais*

Doenças neurodegenerativas é um termo geral usado para uma serie de condições que afetam principalmente os neurónios no cérebro humano. Os neurónios são o elemento base do sistema nervoso. Os neurónios normalmente não se reproduzem ou se substituem, por isso, quando são danificados ou morrem, eles não podem ser substituídos. As doenças neurodegenerativas são doenças incuráveis e debilitantes, que resultam em degeneração e/ou morte progressiva de células nervosas. Isso faz com que problemas com o movimento (chamado de ataxias), ou o funcionamento mental (chamadas demências) sejam sintomas comuns. A demência representa cerca de 60-70% dos casos dos doentes com Alzheimer. As DA; DP (e distúrbios relacionados com a DP); Doença de prião; Doenças do neurónio motor - encontram-se a esclerose lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular progressiva (AMP), esclerose lateral primária (ELP) e paralisia bulbar progressiva (PBP); Doença de Huntington (DH); Ataxia ou atrofia espinocerebelar (SCA) e Atrofia muscular espinhal (AME), são classificadas como doenças neurodegenerativas.<sup>1</sup>

As doenças neurodegenerativas são doenças progressivas do sistema nervoso central descritas por cognitiva, motora e/ou disfunção comportamental. As doenças neurodegenerativas são caracterizadas por uma perda progressiva da estrutura integral e funcional do sistema nervoso central. Em muitos casos, estas doenças surgem esporadicamente e as causas são desconhecidas.<sup>2</sup>

As doenças neurodegenerativas, desde há muito que são consideradas em biomedicina como enigmáticas e problemáticas. Os estudos feitos sobre a doença passaram de fenomenologia para análise mecanística, tornando cada vez mais claro que os processos base principais são multifatoriais, causados por fatores genéticos, ambientais e endógenos.<sup>4</sup>

A agregação anormal da proteína no citoplasma ou no núcleo das células do cérebro representa um marco bioquímico e histomorfológico unificador de doença neurodegenerativa. Existem centenas de diferentes doenças neurodegenerativas, mas as doenças de Parkinson, Huntington, Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) são as que têm maior atenção. As três doenças manifestam diferentes características clínicas, mas os processos da doença a nível celular parecem ser semelhantes. Por exemplo, a DP afeta os gânglios basais do cérebro,

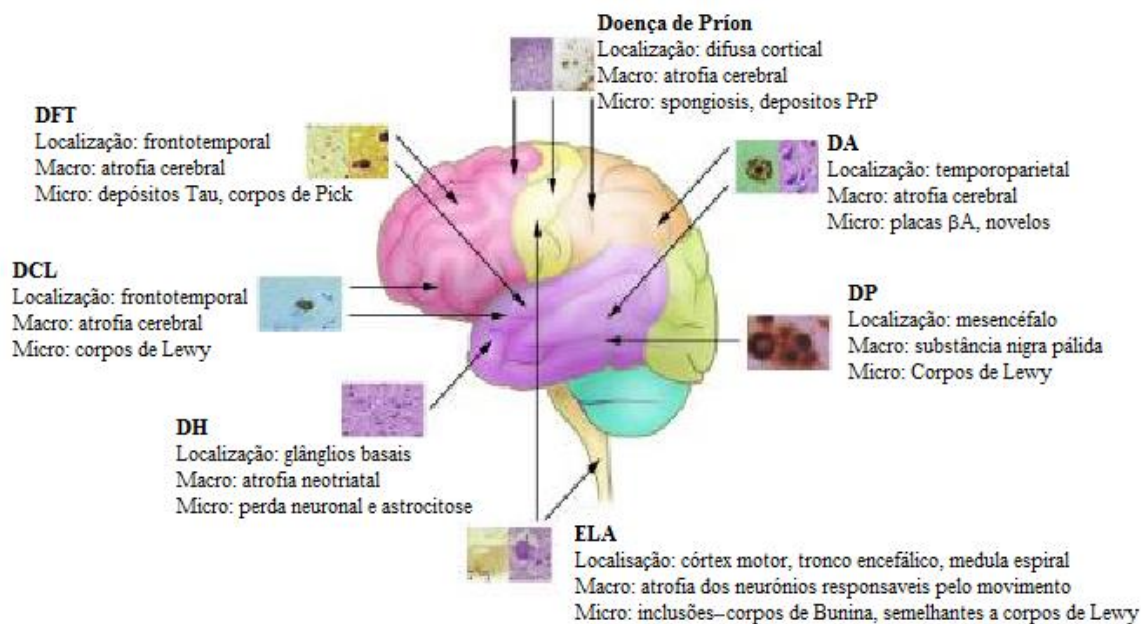
esgotando a dopamina. Isto leva a rigidez e tremores nos músculos principais do corpo, características típicas da doença. Na DA, existem depósitos de placas de proteínas pequenas que danificam diferentes partes do cérebro e levam à perda progressiva de memória. A DH é uma doença genética progressiva que afeta grande parte dos músculos do corpo levando a restrição motora grave e eventualmente à morte.<sup>1</sup>

O desenvolvimento de modelos biológicos em rato mantém a expectativa de uma melhor compreensão da sua patogenia e descobrir, testar novos tratamentos. A perda de sinapses é provavelmente a neuropatologia comum que conduz aos distúrbios neurodegenerativos. Com base nestes estudos, nos últimos anos tem-se desenvolvido novas terapias promissoras de combate às doenças neurodegenerativas, identificando as mutações genéticas associadas às doenças.<sup>3</sup>

Estudos anteriores mostraram que enquanto na DA a proteína  $\beta$  – amilóide acumula-se tanto no espaço intracelular e extracelular, na DCL, DP, AMS, Dft, entre outras doenças, as proteínas agregadas acumulam-se na membrana plasmática e intra-celularmente. O enrolamento e acumulação de proteínas são o resultado de uma alteração do equilíbrio das proteínas.<sup>1</sup> A acumulação de proteína A $\beta$  e Tau fosforilada na DA e Dft torna um dos principais alvos para o desenvolvimento de drogas em modelo animais. No caso do DP e DCL os neurónios dopaminérgicos têm sido os principais modelos transgênicos.<sup>3</sup>

Na figura 1.1 encontra representado um resumo da situação atual da epidemiologia genética das doenças neurodegenerativas mais comuns: a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência dos corpos de Lewy, demência Fronto-Temporal, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, e doenças de Prião. Pode verificar-se de uma forma simples as semelhanças e as diferenças dos síndromes.<sup>6</sup>





**Figura 1.1** Visão geral da localização anatómica e das alterações macro e microscópicas.  
adaptado 6

Existe um número elevado de pessoas com doenças neurodegenerativas, o que representa um custo financeiro elevado. Em 2004, um estudo avaliou o custo total de doenças cerebrais por ano, incluindo custos diretos e indiretos, em 28 países na Europa em cerca de 386.000 milhões de euros. Isto representou 35% do total de doenças que afetam cerca de 27% dos 465 milhões de pessoas que sofrem doenças cerebrais. O custo total para as doenças neurodegenerativas são aproximadamente 72 bilhões de euros.<sup>5b</sup>

### 1.1.2 Causas das doenças neurodegenerativas

Apenas uma percentagem muito reduzida (aproximadamente 5%) de doenças neurodegenerativas são causadas por mutações genéticas. A restante, pensa-se que pode ser causado pela acumulação de proteínas tóxicas no cérebro e/ou perda da função mitocondrial que leva à formação de moléculas neurotóxicas. Embora a causa poder variar, em geral os especialistas concordam que o resultado é a apoptose ou morte celular programada, que é o suicídio deliberado de célula com o objetivo de proteger outros neurónios nas proximidades das substâncias tóxicas.<sup>6</sup>

As mitocôndrias são organelos dinâmicos essenciais para as funções de manutenção celular tais como o metabolismo de aminoácidos (ciclo da ureia), ácidos gordos e esteróides, fluxos de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e regulação da apoptose, com o seu papel celular mais importante de fonte de energia através da produção de trifosfato de adenosina (ATP).<sup>7</sup> As mitocôndrias são

responsáveis pelo fornecimento de energia às células. O cérebro é o órgão que usa a maior parte da energia do corpo humano, o que representa 20% do consumo total de oxigénio apesar de representar apenas 2% da massa corporal total.<sup>9</sup> Mitocôndrias de qualidade são, portanto, fundamentais para o bem-estar das células e tecidos, particularmente naqueles com delicado equilíbrio bioenergético, como os neurónios que são células pós-mitóticas, altamente suscetíveis à deterioração e decadência.<sup>7</sup> Os neurónios são dependentes das mitocôndrias para gerar a energia necessária para realizar processos como: (i) o transporte axonal de macromoléculas e organelos, (ii) manutenção e reconstituições sucessivas dos gradientes iónicos e (iii) carregamento e libertação de neurotransmissores.<sup>8</sup>

A disfunção mitocondrial provoca uma redução na produção de ATP, perda oxidativa e a indução da apoptose, os quais estão envolvidos na causa de muitas doenças.<sup>9</sup>

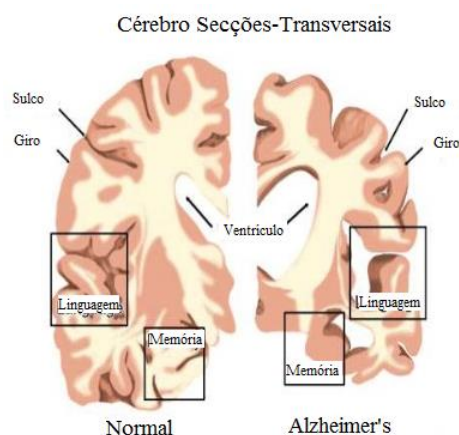
As mitocôndrias são uma das principais fontes de radicais livres, mas são conhecidas outras vias de produzir radicais (por exemplo, xantina oxidase, monoamina oxidase, citocromo P450, peroxidase e NADPH-oxidase). Os principais alvos de produção de ROS são as microglias, neutrófilos e macrófagos. Há dois grandes grupos de sistemas de defesa: enzimas e antioxidantes de baixo peso molecular. No entanto, estes mecanismos de proteção não são particularmente eficientes. As células têm uma capacidade restauradora contra o stresse oxidativo, tais como o aumento da produção de enzimas de defesa, um aumento de glicólise, e a ativação de genes que codificam fatores de transcrição de proteínas estruturais.<sup>9</sup>

Os recetores de acetilcolinesterase e os recetores de monoamino-oxidase B são os recetores privilegiados, nesta tese, no desenvolvimento de novos compostos.

## **1.2 Doença de Alzheimer**

O nome DA deve-se a Alois Alzheimer, médico psiquiatra alemão que, em 1907, descreveu pela primeira vez a doença.<sup>10</sup>

A Doença de Alzheimer é um tipo de demência que provoca uma deterioração global (Figura 1.2), progressiva e irreversível de diversas funções cognitivas (memória, atenção, concentração, linguagem, pensamento, entre outras) e representa a forma mais comum (cerca de 50-70%) de demência em idosos. Esta deterioração tem como consequências alterações no comportamento, na personalidade e na capacidade funcional da pessoa, dificultando a realização das atividades na vida diária.<sup>11</sup>

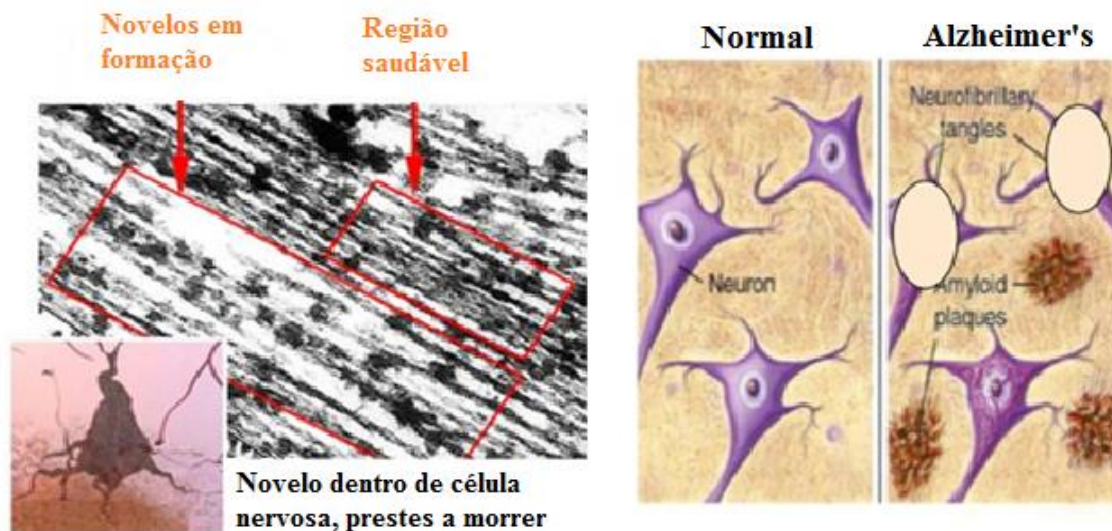


**Figura 1.2** Comparação entre cérebro saudável e cérebro afetado pela DA (estado avançado).<sup>adaptado 13</sup> Atrofia cortical generalizada com alargamento dos sulcos cerebrais (mais pronunciada nos lobos frontais, temporais e parietais). Com atrofia significativa, há um alargamento compensatório dos ventrículos secundário à perda de parênquima.

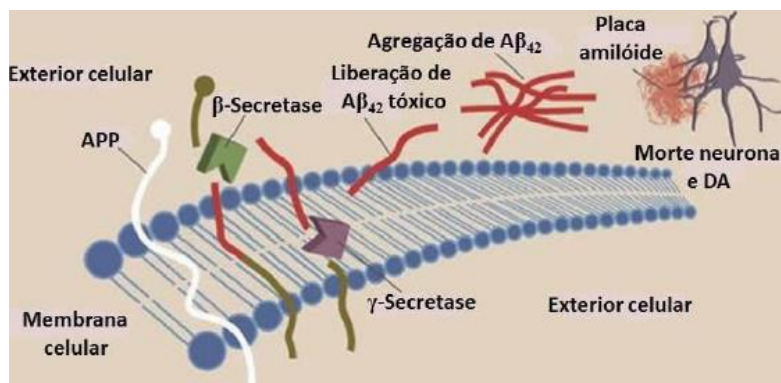
Esta doença é classificada em DA Esporádica (DAE) e DA Familiar (DAF). A DAE representa a maioria dos casos, sendo o envelhecimento o factor mais relevante.<sup>11</sup> Com o aumento da esperança média de vida, o número de pessoas afetadas deverá triplicar até 2050.<sup>12</sup> Considera-se que apenas 10% dos casos são DAF, na qual a doença é transmitida de uma geração para outra.<sup>11</sup>

Uma característica neuropatológica importante da AD é a progressiva morte de neurónios em regiões do cérebro, o que é causado pela presença de novelos ou emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs do inglês *neurofibrillary tangles*) e placas  $\beta$ -amilóides extracelular (Figura 1.3). Os novelos neurofibrilares são caracterizados por uma proteína anormal (a proteína tau -  $\tau$ ), devido a uma hiperfosforilação, que se acumula no neurónio sob a forma de filamentos helicoidais anormais (PHFs do inglês *paired helical filaments*). Estas lesões ao longo do processo patológico levam à disfunção e, depois, à morte neuronal.<sup>11</sup>

A  $\beta$  amiloíde ( $\beta A$ ) é uma molécula crítica na patogénese desta demência. Este peptídeo agrega-se rapidamente, forma lâminas  $\beta$  pregueadas e liga-se ao vermelho de Congo. É relativamente resistente à degradação, desencadeia uma resposta dos astrócitos e da microglia. O péptido  $\beta$ -amilóide é produzido através da proteólise da proteína precursora amiloíde (APP), reação catalisada pela  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase (Figura 1.4). A APP é uma proteína transmembranar presente em vários tecidos, principalmente nas sinapses dos neurónios.<sup>14</sup>



**Figura 1.3** Comparação entre regiões normais e respectivas transformações na DA. <sup>adaptado 15</sup>



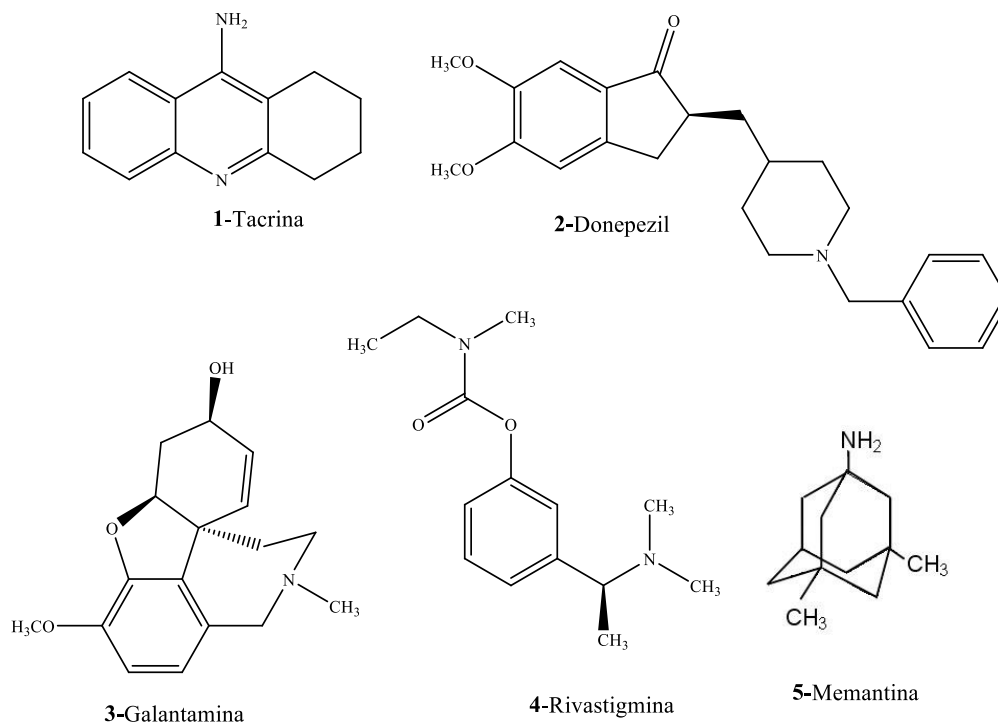
**Figura 1.4** Clivagem da APP por ação de secretases. <sup>15b</sup>

Os principais neurónios afetados na DA são os neurónios colinérgicos (neurónios que usam a acetilcolina como neurotransmissor) verificando-se também uma redução da colinaacetiltransferase e de recetores colinérgicos nicotínicos. <sup>16</sup>

Com o aumento do número de casos, a velocidade de pesquisa de novas drogas aumentou sensivelmente nas últimas décadas. No entanto, o número de opções terapêuticas no mercado continua a ser limitado. As drogas existentes atualmente para a DA não são capazes de alterar ou impedir a progressão da doença. Eles são, em vez disso, paliativo para aliviar os sintomas da doença. <sup>12</sup> Atualmente não há terapias disponíveis para curar a neurodegeneração. Para cada uma das doenças, a medicação só pode aliviar os sintomas e ajudar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. <sup>6</sup>

Em 1993, introduziu-se o primeiro inibidor da acetilcolinesterase (AChEI) Tacrina (1), a droga de primeira geração, a ser aprovado para o tratamento de DA, agora raramente usadas devida à sua hepatotoxicidade. Mais tarde, outros três AChEIs (segunda geração), Donepezil

(2), Galantamina (3) e Rivastigmina (4), chegaram ao mercado, tornando os AChEIs um padrão para a terapia DA, somente mais tarde complementada por Memantina (5), um antagonista de recetores *N*-metil *D*-aspartato (NMDA) não-competitivo (Figura 1.5).<sup>12</sup>



**Figura 1.5** Estruturas químicas dos inibidores dos colinesterases de primeira e segunda geração.<sup>12</sup>

O **donepezil** (2, Figura 1.5), surgiu na década de 80 como um inibidor reversível não-competitivo da AChE, sendo o segundo fármaco aprovado pelo FDA e que rapidamente ganhou destaque por ser muito menos tóxico que a tacrina, e 1250 vezes mais seletivo para AChE do que para BuChE. O donepezil atua na inibição da AChE, aumentando a disponibilidade de ACh intra-sináptica.<sup>18</sup>

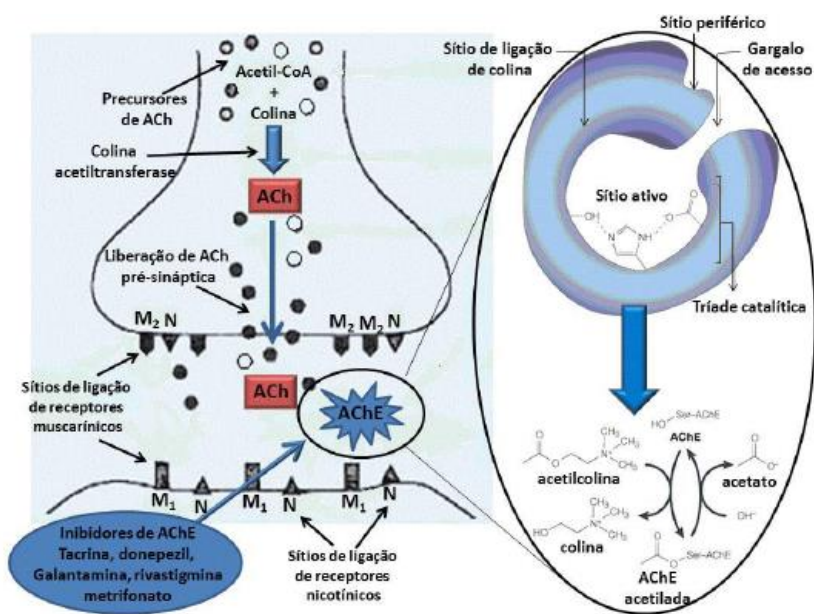
A **galantamina** (3, Figura 1.5) é um produto natural que atua como agonista dos recetores nicotínicos e tem sido bastante estudada como protótipo para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos anticolinesterásicos. Atua num mecanismo de ação duplo: inibindo a AChE e modulando o receptor nicotínico pré-sináptico, promovendo assim uma maior libertação de ACh na fenda sináptica.<sup>18</sup>

A **rivastigmina** (4, Figura 1.5) é um inibidor reversível de colinesterases, capaz de inibir tanto a AChE como a BuChE. A sua utilização é indicada para o tratamento no estado leve a moderado da DA.<sup>18</sup>

A **memantina** (5, Figura 1.5) foi o último fármaco aprovado pelo FDA em 2006, sendo também o único que não atua na inibição da AChE. Atua como antagonista de recetores de glutamato do tipo *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), evitando um influxo excessivo de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nas sinapses. Após o estímulo do neurónio pré-sináptico, ocorre a libertação de glutamato, que ligasse aos recetores NMDA e estimula a entrada de íons de  $\text{Ca}^{2+}$  no citoplasma do neurónio. Devido ao seu mecanismo de ação, evitando a libertação excessiva de glutamato, que em altas concentrações torna-se excitotóxico e leva à morte neuronal, a memantina tem sido indicada para os casos de moderada a severa na evolução da DA.<sup>18</sup>

Na comunidade clínica, a dúvida sobre a eficiência da utilização de medicamentos AChEIs continua. Apesar das melhorias cognitivas, comportamental e deficiências funcionais, eles parecem incapazes de resolver os mecanismos moleculares que fundamentam os processos patogénicos.<sup>18</sup>

A ACh é libertada na fenda sináptica (Figura 1.6) onde ativa os recetores colinérgicos pós e pré-sinápticos [nicotínico (N) e muscarínico (M)] levando ao aumento da transmissão colinérgica. A ACh é removida da sinapse pela ação da enzima AChE, o que é o alvo do AChEIs disponível para tratamento da DA.<sup>12</sup>



**Figura 1.6** Esquema dos neurónios pré- e pós-sinápticos, biossíntese e hidrólise da ACh.<sup>20</sup>

É relativamente recente a descoberta da chamada "função não-clássica" da AChE renovando o interesse na busca de novos AChEIs, ampliando seu potencial como agentes modificadores da doença. Tem sido relatado que a AChE pode atuar como um "acompanhante patológico" na indução da agregação das placas  $\beta\text{A}$ , pela interação direta do sítio aniónico periférico com o

péptido fibrilar.<sup>17</sup> Isso levou os cientistas a reconsiderar esta enzima como alvo mediador de dois efeitos importantes, na cascata neurotóxica e na recente descoberta da chamada "função não-classica" da AChE. Assim, renovou o interesse na busca de novos AChEIs como potenciais agentes modificadores da doença.<sup>18</sup>

Devido à natureza multi-patogénica da DA, a descoberta de fármacos para o seu tratamento concentra-se em compostos com um perfil biológico multialvo, chamados ligandos multialvo dirigidos (MTDLs)<sup>12</sup>. MTDLs desenvolvidos, incluir os derivados que podem atuar nos níveis de ACh, diminuir o stresse oxidativo, inibir agregação  $\beta$ A e proteger as células neuronais contra neurotóxicos. Duas colinesterases, acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), são responsáveis pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina no cérebro. De facto, mostraram que vários AChEIs não só facilitam a transmissão colinérgica, mas também interferem com a síntese, deposição, e agregação de  $\beta$ A tóxicas<sup>19</sup>. Outros estudos sugeriram que a BuChE pode também influenciar a agregação de  $\beta$ A em placas neuríticas e formar depósitos de NFT.<sup>20</sup>

### 1.3 Doença de Parkinson

O nome DP deve-se ao facto de ter sido descrita pela primeira vez em 1817 por um médico inglês de nome James Parkinson, que lhe chamou "Paralisia tremórica".<sup>22</sup>

A DP é considerada uma desordem multifatorial em que defeitos genéticos e exposição a fatores ambientais influenciam a sua progressão. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a DA, afetando mais de 4 milhões de pessoas (afeta 1-2% da população adulta com mais de 65 anos de idade). A maioria dos casos são esporádicos. Apenas 10% dos casos estão ligados a uma causa genética, mas os casos existentes têm fornecido pistas sobre a patogénese da forma esporádica da doença.<sup>23 e 24</sup>

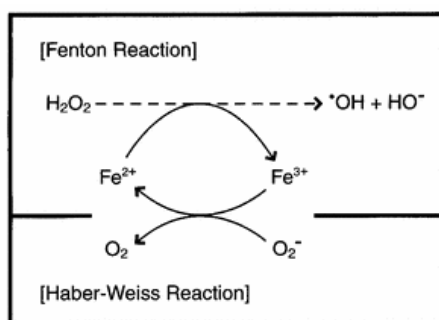
A DP é caracterizada pela degeneração seletiva de neurónios dopaminérgicos na substância nigra e formação de inclusões fibrilares citoplasmáticas, conhecidos como corpos de Lewy, e pela deficiência de dopamina, um mensageiro químico responsável pela coordenação do movimento.<sup>25</sup>

Esta patologia afeta o sistema motor, sendo caracterizado por bradicinesia (lentidão de respostas físicas e psíquicas), tremor, rigidez, instabilidade postural, sintomas não-motores (hiposmia (diminuição do olfato)), disfunção autonómica, distúrbio do sono, REM (movimento rápido dos olhos), entre outros distúrbios mental como depressão e psicose e disfunção gastrointestinal.<sup>26</sup> Na DP, a neurodegeneração afeta muitas partes do sistema

nervoso central e periférico.<sup>27</sup> Embora a depressão seja um sintoma comum de outras doenças e muitas vezes ocorre em pessoas idosas, em geral, as evidências sugerem que a depressão é mais frequente em pacientes com DP do que na população idosa geral ou em doentes com outras doenças crônicas e incapacitantes, como a osteoartrite.<sup>28</sup>

Os mecanismos de neurodegeneração propostos para as DP incluem excitotoxicidade, inflamação, stresse oxidativo, e degradação de proteínas, com a disfunção mitocondrial sendo o núcleo do problema.<sup>29</sup>

Vários autores na literatura associam o ferro, ao facto da neurodegeneração ocorrer preferencialmente na substância nigra, mas não se conhece o mecanismo molecular e o grau de importância do ferro. A base desta associação é a grande quantidade de peróxido e superóxido de hidrogénio que são produzidos pela mitocôndria e podem reagir com o ferro de acordo com a reação de *Fenton* (Wardman e Candeias, 1996) e de *Haber-Weiss* (Kehrer, 2000) (Figura 1.7).<sup>30</sup>



**Figura 1.7** Reação de *Fenton* associada à reação *Haber-Weiss*.<sup>31</sup>

O ferro catalisa a reação de produção de radicais hidroxilo ( $\text{OH}\cdot$ ), que é a espécie de oxigénio mais reativa, podendo reagir em nanossegundos com todas as moléculas adjacentes. Além disso, as espécies de nitrogénio reativas podem ser formadas por reações envolvendo NO, para produzir radicais peróxidos de nitrilo igualmente muito reativo.<sup>30</sup>

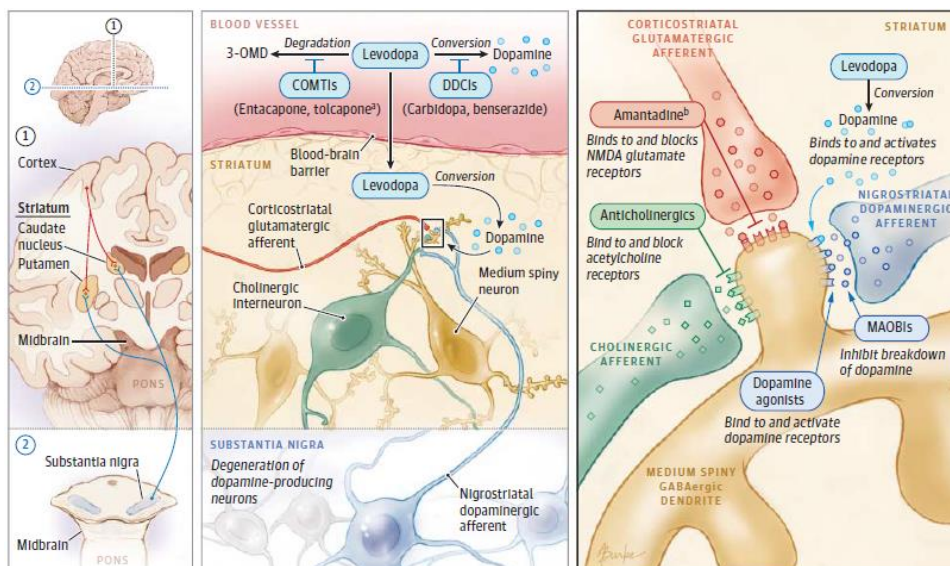
O teor de ferro na substância nigra do cérebro, zona mais vulnerável da DP, é maior do que na maioria nas outras regiões do cérebro, mesmo sob condições fisiológicas. O processo de neurodegeneração pode, assim, ser acelerado pelo aumento do nível de ferro, nomeadamente  $\text{Fe}(\text{II})$ , que reage com  $\text{H}_2\text{O}_2$  formando  $\text{OH}\cdot$ , segundo a equação de *Fenton* (Figura 1.7) e favorecendo o ciclo de *Haber-Weiss*, que leva a um aumento do metabolismo de stresse oxidativo subsequente, com morte celular. O ferro também pode reagir diretamente com a dopamina nos neurónios dopaminérgicos da substância nigra formando complexos tóxicos que acelera a formação de hidroxilos. A concentração alta de ferro na substância nigra é provavelmente suficiente para explicar a seletividade da neurodegeneração.<sup>27</sup>



Nos pacientes com DP, o aumento seletivo do teor de ferro (II) na substancia nigra tem sido demonstrado tanto bioquímica como histoquimicamente. Além disso, esse aumento dos níveis de ferro também tem sido demonstrado *in vivo* utilizando imagiologia de ressonância magnética (MRI) e ultrassonografia transcraniana (TCS). É importante salientar que em modelos animais da DP, a quelatação do ferro demonstrou ser eficaz em retardar ou prevenir a neurodegeneração, reduzindo a quantidade de ferro, que contribui para o stresse oxidativo, indicando possíveis estratégias terapêuticas.<sup>27</sup>

O ferro livre nos lisossomas e a permeabilidade das membranas lisossomáticas, também desempenham um papel importante na indução do stresse oxidativo. Induzem em simultâneo, ferritina provocando danos mitocondriais e apoptose. Assim, os lisossomas contribuem diretamente para a neurodegeneração.<sup>26</sup>

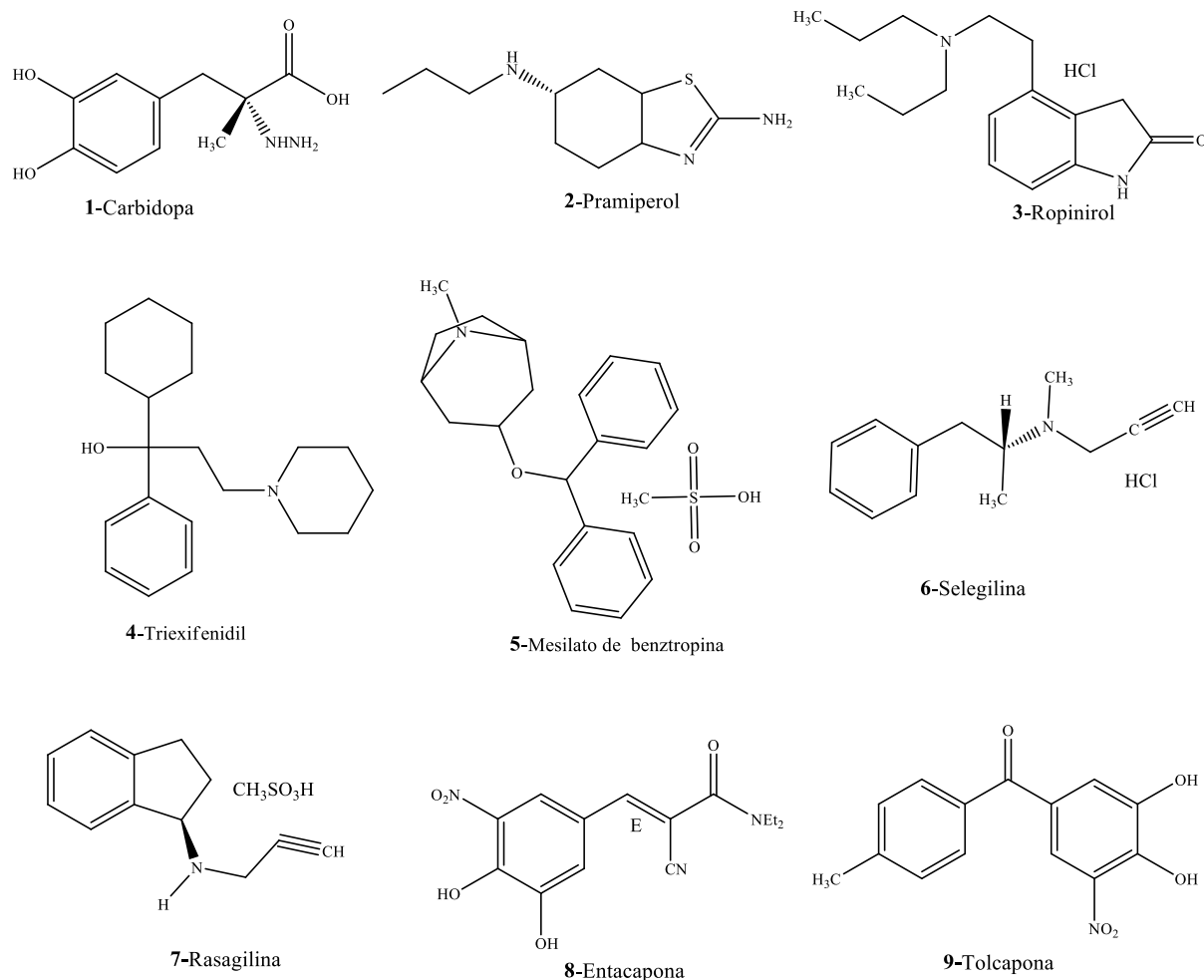
Até à data não há terapias eficazes para curar a DP. No entanto existem tratamentos farmacêuticos disponíveis, tendo em conta a causa e os sintomas. O diagnóstico da DP é clínico, pois não há nenhuma análise laboratorial, qualquer exame radiológico ou outro. Dizendo de outro modo, não se encontrou ainda um marcador biológico da doença. O que levou à necessidade de estabelecer critérios de diagnóstico clínico a que deve obedecer para se considerar uma DP. Alguns destes critérios foram discutidos e são seguidos pelos médicos que se dedicam à DP. São instrumentos de trabalho indispensáveis à prática clínica e também à investigação. Para o estabelecimento do grau de evolução da doença utilizam-se escalas de severidade de consenso internacional. Embora existam orientações gerais que os médicos usam para escolher o melhor tratamento, as pessoas com a DP deve ser avaliada individualmente para determinar o medicamento ou combinação de medicamentos mais adequado. Para alguns, a "primeira escolha" de fármacos pode ser uma das preparações de levodopa, e para outros um dos agonistas inibidor da MAO ou anticolinérgico.<sup>22</sup> A Figura 1.8 ilustra os mecanismos de acção dos diferentes medicamentos disponíveis.<sup>32</sup>



**Figura 1.8** Áreas neurológicas afetadas pela DP e locais de ação dos medicamentos disponíveis.<sup>32</sup>

A levodopa é transportada a partir da circulação periférica através da barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina substituindo o neurotransmissor deficiente na DP. No corpo estriado, a levodopa, agonistas dos recetores dopaminérgicos, e inibidores da monoamina oxidase do tipo B (MAOIs-B) têm efeitos dopaminérgicos. Drogas anticolinérgicas e amantadina atuam em recetores pós-sinápticos para outros neurotransmissores no corpo estriado. Estes neurotransmissores ligam-se a e ativam vários subtipos diferentes de receptores presentes nos vários aferentes pré-sinápticos no corpo estriado, bem como em neurónios pós-sináptica eferentes.<sup>32</sup>

Já que a dopamina tomada oralmente não alcançava o cérebro, em 1967 o americano Cotzias começou a tratar a DP com um seu precursor, uma substância chamada L-DOPA, um precursor na síntese de dopamina. A L-DOPA ao chegar ao cérebro transforma-se em dopamina reforçando as células da substancia nigra. Esta foi a primeira terapêutica farmacológica realmente eficaz para a DP e continua a ser o tratamento de primeira linha para o tratamento DP.



**Figura 1.9** Estruturas químicas das diferentes drogas para a DP.

A **levodopa** é o medicamento mais potente para a DP. O seu desenvolvimento em 1960 representou um importante avanço na história da medicina. Devido aos efeitos secundários (náuseas e vómitos) foi combinado com **carbidopa** (1, Figura 1.9).<sup>22</sup>

No exterior da barreira hematoencefálica, na circulação periférica, inibidores de dopamina descarboxilase (DDCIs) bloqueiam a conversão de levodopa a dopamina e inibidores da catecol-*O*-metiltransferase (COMTIs) bloqueiam a sua degradação a 3-*O*-metildopa (3-OMD). O **pramipexol** (2, Figura 1.9) e **ropinirol** (3, Figura 1.9) são fármacos mais comuns usados como agonistas da dopamina, estimulando as partes do cérebro humano influenciado pela dopamina. O cérebro é induzido a pensar que recebe a dopamina necessária. Em geral, os agonistas de dopamina não são tão potentes como a carbidopa / levodopa. Os agonistas da dopamina podem ser feitos isoladamente ou em combinação com levodopa.<sup>22</sup>

O **triexifenidil** (4, Figura 1.9) e **mesilato de bengtropina** (5, Figura 1.9) são as drogas mais comuns anticolinérgicas. Podem ser úteis para o tremor, uma vez que diminuem a atividade da acetilcolina, o neurotransmissor que regula o movimento, mas tem pouco efeito sobre os

outros sintomas da DP. Os indivíduos mais velhos são suscetíveis à confusão e alucinações, por isso esses agentes devem ser evitados em indivíduos com mais de 70 anos de idade. Os efeitos adversos destas drogas incluem visão turva, boca seca e retenção urinária.<sup>22</sup>

A **Selegilina** (6, Figura 1.9) e **Rasagilina** (7, Figura 1.9) são bloqueadoras da enzima monoamina oxidase-B (MAO-B) responsável por metabolizar dopamina. Têm sido aprovados para serem utilizados numa fase mais avançada da DP.<sup>22</sup>

A **Entacopona** (8, Figura 1.9) e **Tolcapona** (9, Figura 1.9) representam a mais nova classe de medicamentos para a DP. Não têm efeito direto sobre os sintomas da DP, mas são utilizados para prolongar o efeito da levodopa, bloqueando o seu metabolismo. Os COMTIs são usados principalmente para ajudar o efeito da levodopa.<sup>22</sup>

## 1.4 Conclusão/Enquadramento

Neste capítulo foi feita uma exposição geral das DA e DP, uma vez que foram desenvolvidos potenciais fármacos inibidores de AChE e a MAO-B, que são os recetores alvo das moléculas desenvolvidas nesta tese.

Estudos de *docking* no centro ativo dos recetores AChE e a MAO-B foram realizados pela Doutora Amor San Juan, orientada pelo Professor Anthony Burke, e o grupo orientado pela Professora Ana Teresa Caldeira e Professora Maria do Rosário Martins estão a realizar estudos biológicos nos mesmos recetores.

## 1.5 Referências Bibliográficas

- 1 – a) <http://www.neurodegenerationresearch.eu/> b) Przedborski1, S.; Vila, M.; Jackson-Lewis, V. *The Journal of Clinical Investigation* **2003**, *111*, 3.
- 2 – a) Woulfe, J. *Biochimica and Biophysica Acta* **2008**, *1783*, 2195. b) Bertram, L.; Tanzi, R. E. *Journal of Clinical Investigation*, **2005**, *115*, 1449.
- 3 – Rockenstein, E.; Crews, L.; Masliah, E. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2007**, *59*, 1093.
- 4 – Bishop, T.; Sham, P. *Analysis of Multifactorial Diseases*; Academic Press: New York, **2000**, 1–320
- 5 – a) Inoue, H. *Experimental Cell Research*, **2010**, *316*, 2560. b) Nieoullon, A. *Journal of Applied Biomedicine* **2011**, *9*, 173.
- 6 – Matic, I.; Strobbea, D.; Frisonb, M.; Campanella, M. *Pharmacological Research* **2015** doi:10.1016/j.phrs.2015.03.021.

- 7 – a) Greaves, L. C.; Reeve, A. K. Taylor, R. W. Turnbull, D. M. *The Journal of Pathology* **2012**, 226, 274. b) Newmeyer, D. D.; Ferguson-Miller, S. *Cell Press* **2003**, 112, 481. c) Pozzan, T.; Magalhães, P.; Rizzuto, R. *Cell Calcium* **2000**, 28, 279.
- 8 – M.E. Breuer, W.J. Koopman, S. Koene, M. Nooteboom, R.J. Rodenburg, P.H. Willems, Smeitink, J. A. *Neurobiology of Disease* **2013**, 51, 27.
- 9 – Sas, K.; Robotka, H.; Toldi, J.; Vécsei, L. *Journal of the Neurological Sciences* **2007**, 257, 221.
- 10 – Small, D. H.; Cappai, R. *Journal of Neurochemistry* **2006**, 99, 708.
- 11 – De-Paula, V. J.; Radanovic, M.; Diniz, B. S.; Forlenza, O. V. *Subcellular Biochemistry* **2012**, 65, 329
- 12 – Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 347.
- 13 – <http://www.cienciahoje.pt/>
- 14 – a) Glenner, G. G.; Wong, C. W. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1984**, 122, 1131. b) Winner, B.; Kohl, Z.; Gage, F. H. *European Journal of Neuroscience* **2011**, 33, 1139
- 15 – a) Kumar, V.; Cotran, R.; Robbins, S. *Basic Pathology* **1997**, 6ª edição, W.B. Saunders Company. Philadelphia. b) Scheuner, D.; Eckman, C.; Jensen, M.; Song, X.; Citron, M.; Suzuki, N.; Bird, T. D.; Hardy, J.; Hutton, M.; Kukull, W.; Larson, E.; Levy-Lahad, E.; Viitanen, M.; Peskind, E.; Poorkaj, P.; Schellenberg, G.; Tanzi, R.; Wasco, W.; Lannfelt, L.; Selkoe, D.; Younkin, S. *Nature Medicine* **1996**, 2, 864.
- 16 – Castro-Calda, A.; Mendonça, A. *A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal*, **2005**, Lidel
- 17 – a) Holzgrabe, U.; Kapkova, P.; Alptuzun, V.; Scheiber, J.; Kugelmann, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* **2007**, 11, 161. b) Recanatini, M.; Valenti, P. *Current Pharmaceutical Design* **2004**, 10, 3157. c) Castro, A.; Martinez, A. *Current Pharmaceutical Design* **2006**, 12, 4377.
- 18 – a) Dooley, M.; Lamb, H. M. *Drugs & Aging* **2000**, 16, 199. b) Goldsmith, D. R.; Scott, L. J. *Drugs & Aging* **2003**, 20, 1127. c) Jackson, S.; Ham, R. J.; Wilkinson, D. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2004**, 58, 1. d) Sugimoto, H.; Ogura, H.; Arai, Y.; Limura, Y.; Yamanishi, Y. *The Japanese Journal of Pharmacology* **2002**, 89, 7. e) Wilkinson, D. G.; Francis, P. T.; Schwam, E.; Payne-Parrish, J. *Drugs & Aging* **2004**, 21, 453.
- 19 – Alvarez, A.; Bronfman, F.; Perez, C. A.; Vicente, M.; Garrido, J.; Inestrosa, N. C. *Neuroscience Letters* **1995**, 201, 49.

- 20 – a) Tomassoli, I. Ismaili, L.; Pudlo, M.; de Los Ros, C.; Soriano, E.; Colmena, I.; Ganda, L.; Rivas, L.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Refouvelet, B. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 1. b) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Guardigli, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Rizzoli, M.; Varoli, L.; Roda, A.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 657. c) Benchekroun, M.; Bartolini, M.; Egea, J.; Romero, A.; Soriano, E.; Pudlo, M.; Luzet, V.; Andrisano, V.; Jimeno, M.-L.; López, M. G.; Wehle, S.; Gharbi, T.; Refouvelet, B.; Andrés, L. de; Herrera-Arozamena, C.; Monti, B.; Bolognesi, M. L.; Rodriguez-Franco, M. I.; Decker, M.; Marco-Contelles, J.; Ismaili, L. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 523.
- 21 – a) Rocha-González, H. I.; Ambriz-Tututi, M.; Granados-Soto, V. *CNS Neuroscience & Therapeutics* **2008**, *14*, 234. b) Viegas, F. P. D.; Simões, M. C. R.; Rocha, M. D.; Castelli, M. R.; Moreira, M. S.; Viegas Junior, C. *Revista Virtual de Química* **2011**, *3*, 286.
- 22 – a) [http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas\\_neurologicas/parkinson](http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas_neurologicas/parkinson). b) Aspetos neurológicos da Doença de Parkinson. c) Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson.
- 23 – Beyer, K.; Ariza, A.; *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* **2007**, *66*, 965.
- 24 – Gao, H. M.; Zhang, F.; Zhou, H.; Kam, W.; Wilson, B.; Hong, J. S. *Environmental Health Perspectives* **2011**, *119*, 807.
- 25 – a) Ghezzi, D.; Marelli, C.; Achilli, A.; Goldwurm, S.; Pezzoli, G.; Barone, P.; Pellecchia, M. T.; Stanzione, P. *European Journal of Human Genetics* **2005**, *13*, 748. b) Martin, I.; Dawson, V. L.; Dawson, T. M. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* **2011**, *12*, 301. c) Giordano, S.; Lee, J.; Darley-Usmar, V. M.; Zhang, J. *Public Library of Science one* **2012**, *7*, 44610. d) Lees, A. J.; Hardy, J.; Revesz, T. *Lancet* **2009**, *373*, 2055.
- 26 – a) Maetzler, W.; Liepelt, I.; Berg, D. *The Lancet Neurology* **2009**, *8*, 1158. b) Chaudhuri, R. K.; Schapira, V. H. A. *The Lancet Neurology* **2009**, *8*, 464. c) Singh, N.; Pillay, V.; Choonara, Y. E.; *Progress in Neurobiology* **2007**, *81*, 29. d) Novère, L.; Hucka, N.; Mi, M.; Moodie, H.; Schreiber, S.; Sorokin, F. A. *Nature Biotechnology* **2009**, *27*, 735.
- 27 – Funke, C.; Schneider, S. A.; Berg, D.; Kell, D. B. *Neurochemistry International* **2013**, *62*, 637.
- 28 – Aarsland, D.; Pahlhagen, S.; Ballard, C. G.; Ehrt, U.; Svenningsson, P. *Nature Reviews Neurology* **2012**, *8*, 35
- 29 – Jafari, S.; Etminan, M.; Aminzadeh, F.; Samii, A. *Movement Disorders* **2013**, *28*, 1222.

- 30 – a) Ebadi, M.; Sharma, K. S.; Ghafourifar, P.; Brown-Borg, H.; El Refaey, H. *Methods in Enzymology* **2005**, 396, 276. b) Ebadi, M.; Sharma, S. *Experimental Biology and Medicine* **2006**, 231, 1576. c) Halliwell, B.; Gutteridge, M. C. “*Free Radicals in Biology and Medicine*” **2006**, Oxford University Press. (Eds.)
- 31 – Kostrzewa, R. M. *Neurotoxicity Research* **2000**, 2, 239.
- 32 – Connolly, B. S.; Lang, A. E. *The Journal of the American Medical Association* **2014**, 311, 1670.
- 33 – Boeve, F. B. *The Lancet Neurology* **2013**, 12, 469.





## **Capítulo 2**

# **Acoplamentos Catalisados por Metais de Transição**

---



*Este capítulo foi pensado devido à necessidade em perceber os mecanismos/ciclos catalíticos das reações catalisadas por metais (principalmente paládio). Este foi um método de síntese muito usado para a obtenção dos diferentes compostos nesta tese.*

## **2.1 Introdução**

As reações de acoplamento são métodos importantes para a obtenção de moléculas através de formações de ligações específicas. Para além das ligações C-C, ligações C-heteroátomo (O, N...) são a base de inúmeras estruturas orgânicas.<sup>1</sup>

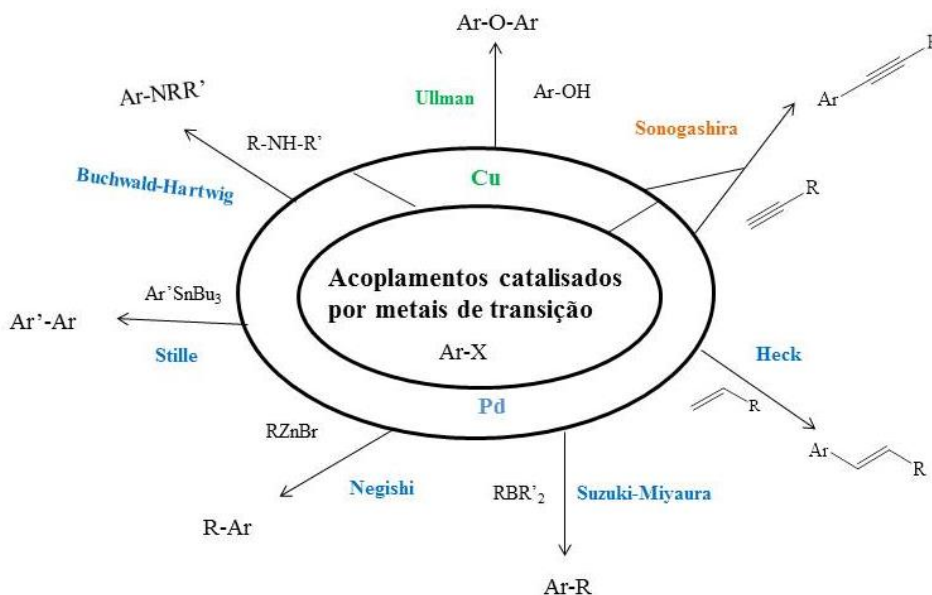
Nos últimos anos, reações de acoplamento cruzado catalisada por metais de transição têm desenvolvido métodos versáteis e eficientes para uma variedade de transformações sintéticas.<sup>2</sup>

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição de eletrófilos orgânicos e reagentes organometálicos surgiram como uma poderosa ferramenta na síntese orgânica, bem como o desenvolvimento de moléculas sofisticadas de forma eficiente. Nas últimas três décadas, o desenvolvimento de métodos para criar ligações carbono-carbono permitiu aos químicos construir estruturas moleculares complexas como produtos naturais com diversos interesses na química medicinal e no desenvolvimento de processos industriais.<sup>3</sup>

No final do século 20, a utilização de metais de transição como catalisadores evoluiu como uma ferramenta muito importante de síntese. Entre eles as reações catalisadas por paládio. Estes catalisadores tiveram um relevante papel na evolução da síntese orgânica.<sup>4</sup>

Os acoplamentos cruzados surgiram como um método de síntese popular devido à diversidade de reagentes organometálicos utilizados nestas reações e à variedade de grupos funcionais que podem ser incluídos nestes reagentes.<sup>3</sup>

Na figura seguinte encontra-se esquematizado os vários tipos de acoplamentos utilizados em síntese orgânica.



**Figura 2.1** Apresentação geral dos diferentes tipos de acoplamentos.

## 2.2 Formação de ligações C-C

Ao estudar a evolução da química orgânica, verifica-se que nenhum outro tipo de reação teve um papel tão importante como as reações de formação de ligações carbono-carbono (C-C). As reações de *Grignard* e *Diels-Alder* são apenas dois exemplos de formação de ligação C-C, e estão entre as reações que tiveram um papel importante no século passado, na evolução da síntese química tal como a conhecemos hoje. Desde a primeira síntese de formação de uma ligação C-C por Kolbe em 1845 que esta ligação tem desempenhado um papel fundamental na evolução da síntese orgânica. A capacidade de sintetizar moléculas, constituídas por carbono, cada vez mais complexas permitiu a síntese de novas famílias de moléculas.<sup>4</sup>

As moléculas orgânicas, construídas a partir de átomos de carbono, são fundamentais para a vida e são um componente que está envolvido em todas as formas de vida.<sup>5</sup>

A formação de ligação C-C teve um impacto tanto na investigação académica como industrial e na produção de produtos químicos finos, tais como produtos farmacêuticos, produtos químicos agrícolas e materiais de alta tecnologia, aplicações que beneficiam a sociedade.<sup>6</sup>

Poucas reações têm contribuído para a inovação da síntese orgânica, como as reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio. Estas reações mudaram a forma de síntese orgânica e foi possível sintetizar moléculas complexas tais como produtos naturais que são biologicamente ativos.<sup>6</sup>

Os metais de transição permitiram a formação de ligações C-C intra e intermoleculares.<sup>4</sup>

A química do paládio, apesar de recente, rapidamente tornou-se uma ferramenta indispensável em síntese orgânica. Atualmente, as reações de acoplamento catalisadas por paládio são o método escolhido para a síntese de vários tipos de compostos.<sup>7</sup>

As características mais importantes são a versatilidade de estratégias que o paládio oferece para a formação de ligações C-C e a tolerância dos reagentes de paládio a vários grupos funcionais, tais como os grupos hidroxilo e carbonilo. Algumas reações catalisadas por paládio ocorrem sem a proteção destes grupos funcionais e para além disso, muitos dos reagentes de paládio são estáveis ao ar, humidade e até mesmo a ácidos.<sup>5</sup> No entanto, apesar de o paládio ser um metal nobre e caro, comparando com outros metais, tais como o ródio, platina ou ósmio, é muito mais barato e, para além disso, ainda não foram relatados casos de toxicidade.<sup>8</sup>

A atribuição do Prémio Nobel da Química a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki "para acoplamentos cruzados catalisados por paládio em síntese orgânica" conceituou a importância da formação das ligações C-C.<sup>3</sup>

O acoplamento de *Negishi* foi publicado em 1977 e foi a primeira reação que permitiu a síntese de compostos biarilos assimétricos com bons rendimentos. A reação de acoplamento cruzado de *Negishi* é descrita por utilizar como reagentes um composto organozinco e um composto halogenado utilizando um catalisador de paládio (Esquema 2.1).<sup>9</sup>

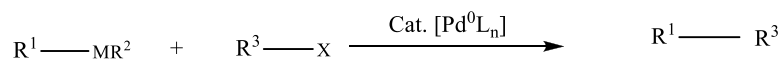
O acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura* consiste na reação de um composto halogenado e um composto organoborano, obtendo o produto acoplado usando um catalisador de paládio e uma base. O desenvolvimento de catalisadores e otimização do método de síntese têm possibilitado a aplicação não só a arilos, mas inclui alquilos, alcenilos e alcinilos. Trifluoroboratos de potássio e ésteres-organoboranos podem ser utilizados em vez de ácidos borónicos (Esquema 2.1).<sup>10</sup>

A reação de acoplamento cruzado de *Kumada* foi desenvolvida em 1971 e consiste na reação de um composto halogenado com um composto de organomagnésio, também conhecido como um reagente de *Grignard* (Esquema 2.1).<sup>11</sup>

A reação de acoplamento cruzado de *Stille* foi relatada pela reação orgânica de um composto organoestanho e um composto halogenado utilizando um catalisador de paládio (Esquema 2.1).<sup>12</sup> Grupos funcionais tais como grupos aldeídos, cetonas, ésteres, aminas e nitro são tolerados neste tipo de acoplamento.<sup>12d</sup>

O acoplamento *Hiyama* é uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio de halogenetos de organo-silanos (Esquema 2.1). Esta reação foi descoberta em 1988 por Tamejiro Hiyama e Yasuo Hatanaka como um método para formar ligações carbono-carbono sinteticamente com quimio- e regio-seletividade. Esta reação tem sido aplicada para a síntese de vários produtos naturais.<sup>13</sup>

No esquema seguinte encontra-se um resumo geral das reações catalizadas por paládio com formação de ligações C-C.



$R^1$  = alquil, alquínil, aril, vinil

$R^3$  = alquil, alquínil, aril, benzil, vinil

$R^2$  = halogeneto, alquil

X = halogeneto, OTf, OTs, OPO(OEt)<sub>2</sub>

$R^1ZnR^2$

*Negishi*

$R^1BR^2$

*Suzuki-Miyaura*

$R^1MgR^2$

*Kumada*

$R^1SnR^2$

*Stille*

$R^1SiR^2$

*Hiyama*

$R^1InR^2$

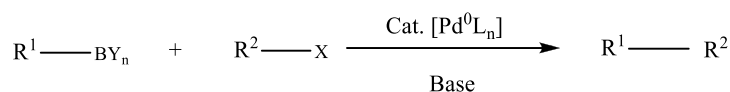
**Esquema 2.1** Esquema geral das reações catalizadas por paládio, com formação de ligação.

C-C.

### 2.2.1 Acoplamento de Suzuki-Miyaura

Em meados de 1980, Suzuki-Miyaura apresentou a reação de acoplamento cruzado usando um composto organoboro, catalizadas por paládio (Esquema 2.2).<sup>10</sup>

O acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura* entre halogenetos de arilo e compostos boronados, catalisados por paládio na presença de uma base (Esquema 2.2) é cada vez mais usado na síntese de diarilos, bialquilos com formação de uma ligação C-C. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> é um dos catalisadores mais utilizados, no entanto catalisadores de Pd(II) como PdCl<sub>2</sub>(dppf), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e Pd(OAc)<sub>2</sub> também podem ser utilizados tendo a vantagem de serem estáveis ao ar e de serem facilmente reduzidos aos complexos ativos de Pd(0). Vários ligandos do tipo fosfina são eficazes na estabilização de espécies de Pd(0) durante a reação.<sup>14</sup>

Reações de *Suzuki-Miyaura*


$R^1$  = alquil, alquinil, aril, vinil

$R^2$  = alquil, alquinil, aril, benzil, vinil

$X$  = Br, Cl, OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, OTf, OTs

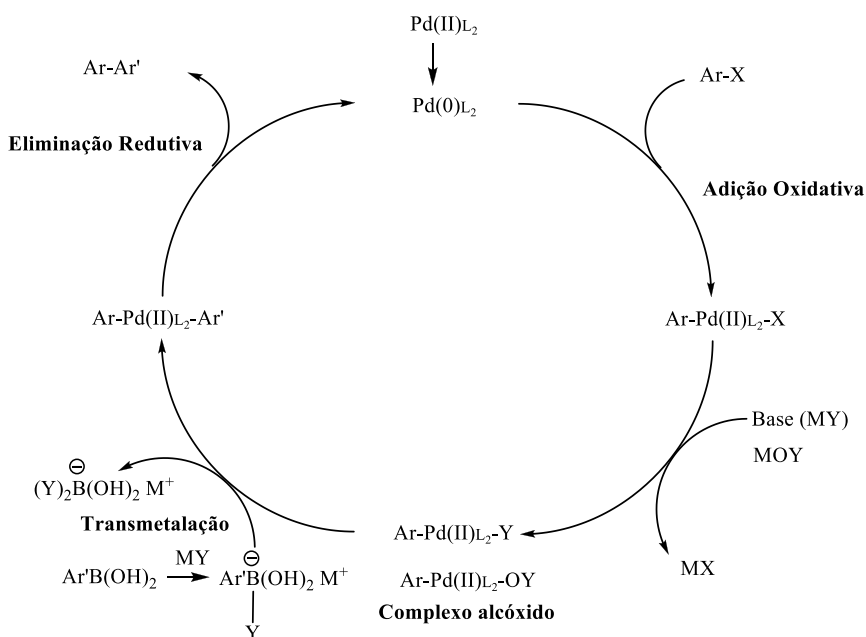
$Y$  = (OH)<sub>2</sub>, (OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>K

$L_n$  = Ligando

**Esquema 2.2** Esquema geral para o acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura*.

A versatilidade destas reações resulta de muitos dos reagentes de partida estarem disponíveis comercialmente, das condições reacionais serem relativamente suaves, não são afetadas pela presença de água, tolera vários grupos funcionais e normalmente a formação do produto é regio- e estereosseletiva. Além disso, os subprodutos inorgânicos não são tóxicos e são facilmente eliminados da mistura reacional. Devido a estes fatores, tem sido um acoplamento muito utilizado a nível industrial na síntese de medicamentos e química fina. A nível académico tem sido amplamente utilizado.<sup>15 e 16</sup>

O ciclo catalítico C-C de *Suzuki-Miyaura* é equivalente ao de *Negishi* e ao de *Stille* e envolve vários passos: adição oxidativa, transmetalção (no caso do acoplamento de *Suzuki-Miyaura* o metal responsável por este passo é o boro, no de *Negishi* o metal é o zinco e no caso de *Stille* o metal é o estanho) e a eliminação redutiva (Figura 2.2).



**Figura 2.2** Ciclo catalítico geral para as reações de *Suzuki-Miyaura*.<sup>8</sup>

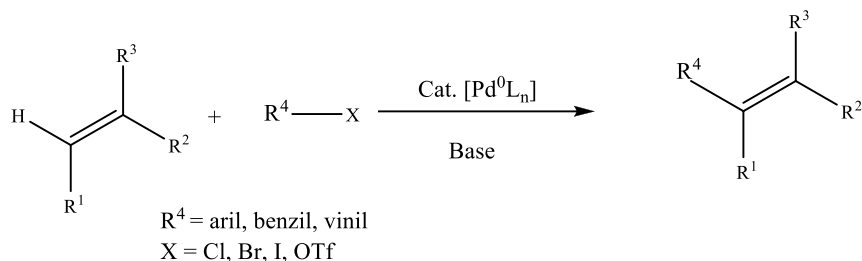
O ciclo catalítico inicia-se com a adição do halogeneto de arilo à espécie de Pd (0), que pode ser formada *in situ* a partir de uma espécie de Pd (II) havendo uma oxidação do Pd (0) para formar o intermediário Ar-Pd(II)-X. A adição oxidativa é frequentemente um passo determinante do ciclo catalítico. A reatividade relativa dos halogenetos orgânicos ou triflatos diminui de acordo com a ordem I>OTf>Br>>Cl. Por outro lado, halogenetos de arilo e alcenilo contendo grupos eletro-aceitadores são mais reativos do que os que contem grupos eletro-dadores face à adição oxidativa. Após a adição oxidativa ocorre a troca de ânion neste complexo. A deslocação do ânion halogeneto do complexo de Pd (II) pelo metal da base depende da base utilizada. Dá origem a um alcóxido ou hidróxido de organopaládio, quando são utilizadas este tipo de bases. Estes complexos de Pd são mais reativos que os halogenetos de organopaládio uma vez que a ligação Pd-O é mais polar do que a ligação Pd-X devido à maior eletronegatividade do oxigénio relativamente ao bromo, favorecendo o passo seguinte. A etapa de transmetalção consiste na transferência do grupo Ar' ligado ao boro para o complexo de paládio Ar-Pd(II)-Y, formando um complexo Ar-Pd(II)-Ar'. Nesta etapa, a base ataca o composto com boro, transformando-o num composto de boro tetravalente com carga negativa, tornando o Ar' mais nucleófilo. Finalmente, ocorre a eliminação do Ar-Ar', já com a formação da ligação C-C, com redução do Pd (II) a Pd (0).<sup>8</sup>

### 2.2.2 Acoplamento de Heck

A reação de *Heck* é uma das reações catalisadas por paládio mais conhecidas e, atualmente é uma ferramenta indispensável em síntese orgânica. Convencionalmente a reação de *Heck* consiste na combinação de um halogeneto de arilo ou alcenilo, devidamente substituído, com um ligeiro excesso de alceno e uma base, geralmente uma amina, na presença do complexo Pd(0)/fosfina, em atmosfera inerte. A reação de *Heck* é usada em alcenos simples, alcenos substituídos ou aril-alcenos substituídos, tais como o acrilato de alquilo ou arilo, éteres vinílicos e *N*-vinilamidas (Esquema 2.3).<sup>5</sup> A reação de *Heck* é atraente do ponto de vista sintético devido às condições quimiosseletivas, devido ao baixo custo dos reagentes e à baixa toxicidade.<sup>18</sup>

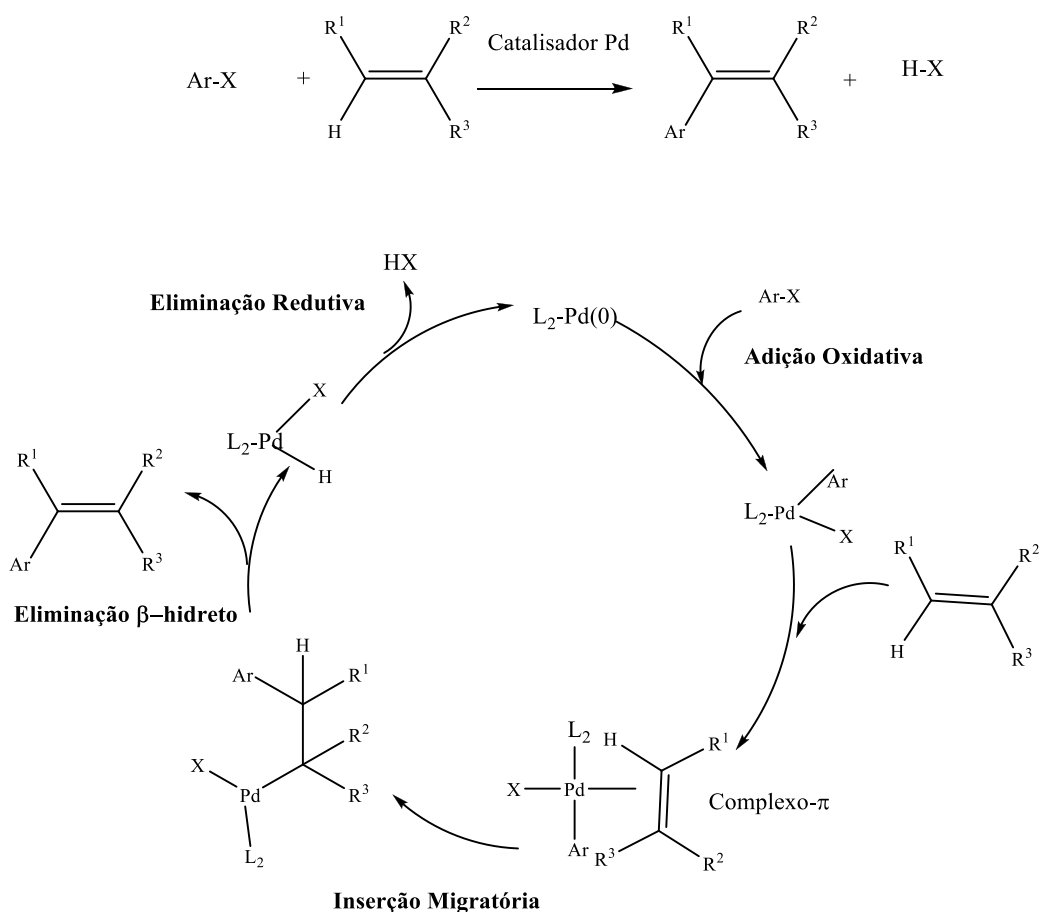
Esta reação envolve a formação da ligação entre dois centros de carbono sp<sup>2</sup> por uma substituição total de uma ligação C-H de um alceno substituído (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>) a partir do substrato R<sup>4</sup>X sob condições básicas.



**Reações de de Heck**

**Esquema 2.3** Esquema geral da reação de Heck.<sup>19</sup>

Mizoroki em 1971 foi pioneiro nesta reação mas em 1972 Heck melhorou-a. No entanto só uma década depois, Heck desenvolveu as reações catalíticas assimétricas o que levou a um novo ressurgimento e interesse por estas reações. As reações de Heck são hoje consideradas muito importantes e eficientes na formação da ligação C-C.<sup>20</sup>

Desde que foi desenvolvido por Heck, o mecanismo proposto para a reação entre um halogeneto de alquilo ou arilo e um alceno tem sido objeto de vários estudos. No entanto, o ciclo catalítico geralmente aceite é o representado na Figura 2.3.


**Figura 2.3** Ciclo catalítico geral para as reações de Heck.<sup>20</sup>

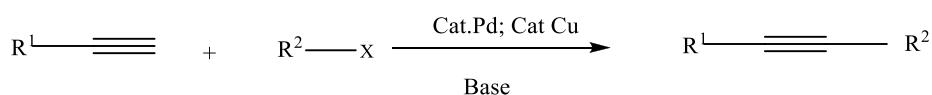
O mecanismo inicia-se com a pré-ativação do complexo de paládio, havendo a redução de Pd(II) a Pd(0). Esta é a espécie cataliticamente ativa, insaturada com 14 elétrons e geralmente coordenada com ligandos eletro-deficientes, gerado *in situ*. O complexo  $\pi$  forma-se através da doação dos elétrons  $\pi$  do alceno para o metal de transição, seguido da coordenação e inserção migratória da olefina para o paládio. A rotação da ligação coloca os dois grupos trans (termodinamicamente mais estável) um para o outro para aliviar a tensão estérica, resultando na formação de uma ligação- $\sigma$  instável. A eliminação  $\beta$ -hidreto origina o novo alceno substituído. O composto organometálico pode perder o hidreto do carbono- $\beta$ , para se obter um alceno e um hidreto metálico. Por último ocorre a eliminação redutiva de HX e regeneração do catalisador de Pd (0).<sup>21</sup>

Os ligandos mais eficientes nas reações de *Heck* são derivados de fosfina monodentados ou bidentados. Os catalisadores frequentemente usados são o Pd(OAc)<sub>2</sub> e o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.<sup>21</sup>

### 2.2.3 Acoplamento de *Sonogashira*

O acoplamento cruzado de *Sonogashira* consiste na reação de um alceno terminal com um composto halogenado, um catalisador de paládio e um de cobre (Esquema 2.4).<sup>22</sup>

#### Reações de *Sonogashira*



R<sup>1</sup> = aril, vinil, alqueno, alquilo, SiR<sub>3</sub>

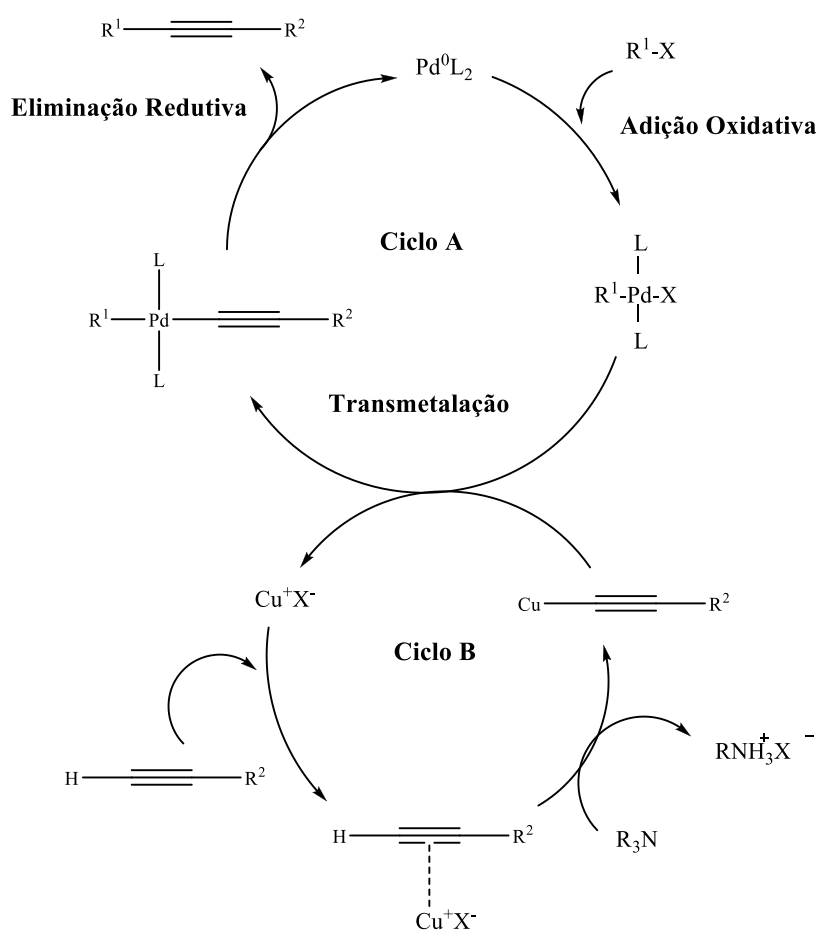
R<sup>2</sup> = aril, vinil

X = Cl, Br, I, OTf

#### Esquema 2.4 Esquema geral do acoplamento de *Sonogashira*.<sup>22</sup>

Esta reação foi inicialmente descrita em 1975 por Sonogashira e Hagihara, que verificaram que a adição de uma quantidade catalítica de CuI, acelerava a reação e permitia diminuir a temperatura. As reações de acoplamento cruzado Pd-Cu de acetilenos terminais com halogenetos proporciona um método útil para a síntese de compostos acetilénicos conjugados, uma importante classe de moléculas que têm encontrado aplicação em diversas áreas desde produtos naturais, farmacêuticos a materiais orgânicos moleculares em nanomateriais.<sup>23</sup>

O mecanismo exato da co-catálise homogênea de cobre na reação de *Sonogashira* é desconhecido, existindo algumas hipóteses ainda por comprovar. Apesar da dificuldade em isolar e identificar intermediários organometálicos de uma mistura homogênea, supõe-se que ocorra através de dois ciclos catalíticos independentes, um ciclo de paládio (Ciclo A) e outro de cobre (Ciclo B), conforme apresentado na Figura 2.4.



**Figura 1.4** Ciclo catalítico da reação de *Sonogashira*.<sup>24</sup>

O ciclo catalítico geralmente aceite para o catalisador de paládio (Ciclo A) baseia-se numa adição oxidativa normalmente rápida de  $\text{R}^1\text{-X}$  ao  $\text{Pd}^0$  formando-se um complexo de  $\text{Pd}(\text{II})$ . Nesta etapa, as características do  $\text{R}^1\text{-X}$  são muito importantes, sendo facilitada se  $\text{X} = \text{I}$  ou  $\text{OTf}$  e se a densidade eletrónica na ligação  $\text{C-X}$  for reduzida pela presença de grupos eletro-aceitadores. O próximo passo no ciclo de  $\text{Pd}$  deve ser a conexão com o ciclo de  $\text{Cu}$ . Assim, uma transmetalacão a partir do acetileno de cobre formado no ciclo de  $\text{Cu}$  gerará a

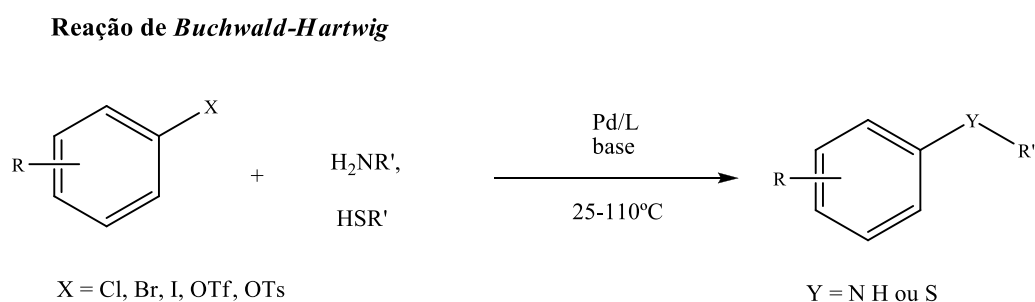
espécie  $R^1Pd(-C\equiv CR^2)L_2$ . Por último a etapa de eliminação redutiva origina o alcino e regenera o catalisador de Pd.<sup>24</sup>

O ciclo de Cu (Ciclo B) está ainda pouco esclarecido. Teoricamente, a base (geralmente uma amina – está representada uma amina terciária, mas outras aminas ou bases inorgânicas tem um desempenho semelhante) remove o próton acetilénico do alcino terminal, formando assim um acetileto de cobre (na presença de um sal de Cu (I)). A maioria das aminas usadas não são suficientemente básicas para desprotonar o alquino gerando um nucleófilo aniônico que origina o acetileto de cobre. O complexo  $\pi$ -alquino-Cu poderá estar envolvido no ciclo, tornando o próton acetilénico mais ácido facilitando a sua remoção.<sup>24</sup>

### 2.3 Formação de ligações C-N (Acoplamento de *Buchwald-Hartwig*)

Muitos compostos que funcionam como fármacos, herbicidas, polímeros condutores e componentes de díodos emissores de luz orgânicos contêm uma unidade arilamina. Durante muitos anos, este tipo de compostos foi preparado através de métodos clássicos, tais como nitração, redução e alquilação redutiva, química do cobre a altas temperaturas, ou a substituição nucleófila direta em halogenetos aromáticos ou heteroaromáticos principalmente pobres em eletrões.<sup>25</sup>

Na última década, sucessivas gerações de catalisadores têm sido estudadas, no sentido de melhor a eficiência destas reações (Esquema 2.5).<sup>25</sup>



**Catalisador de primeira-geração:** Pd/P(*o*-tolil)<sub>3</sub>

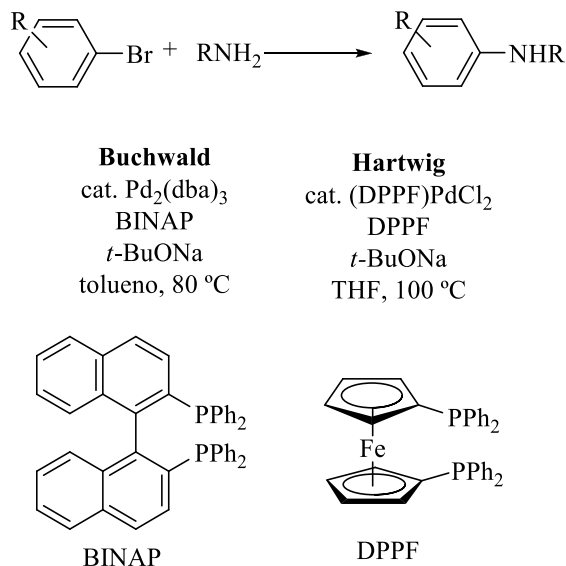
**Catalisador de segunda-geração:** Pd/fosfinas aromáticas quelantes

**Catalisadores de terceira-geração:** Pd/ alquilfosfinas impedidas e carbenos

**Catalisadores de quarta-geração:** Pd/alquil bifosfinas impedidas

**Esquema 2.5** Esquema geral da reação de *Buchwald-Hartwig*.<sup>26</sup>

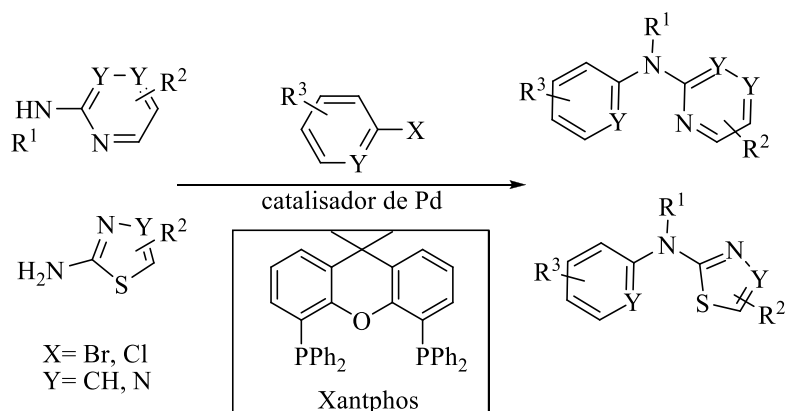
O método geral para a formação de ligações C-N foi publicado em 1995 pelos grupos de investigação de Buchwald e Hartwig, usando aminas primárias, brometos de arilo e complexos de paládio com ligandos do tipo bis(fosfano)quelantes (Figura 2.5).<sup>26</sup>



**Figura 2.5** Acoplamentos C-N de *Buchwald-Hartwig* usando ligandos quelantes de bis(fosfano).<sup>26</sup>

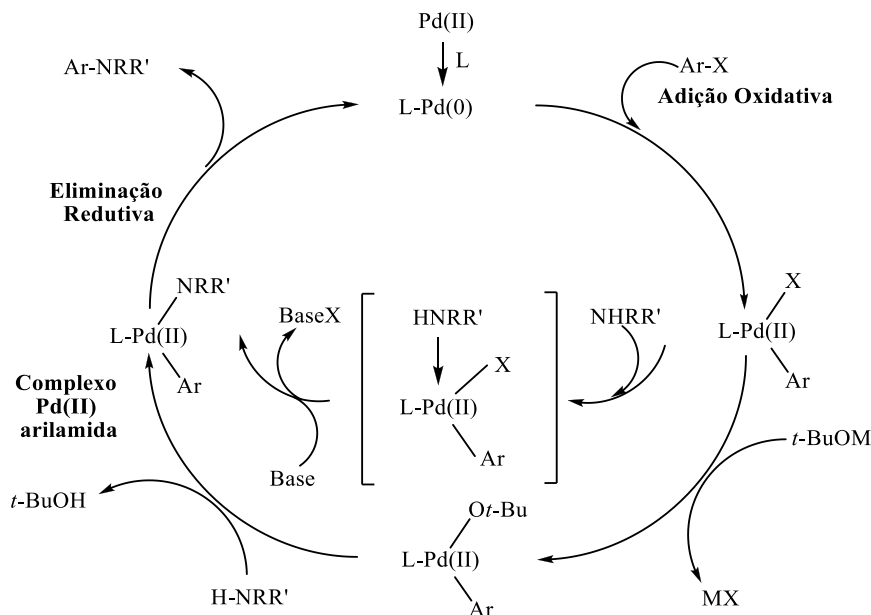
O uso de bases mais fracas, como o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, permitiu resolver problemas de tolerância a grupos funcionais como o grupo nitro ou éster.<sup>26</sup>

Em 1999, Buchwald *et al.*<sup>13</sup> mostraram que a combinação Pd(OAc)<sub>2</sub> / *rac.* BINAP era um sistema catalítico muito eficiente para este tipo de acoplamentos. Verificou-se que em acoplamentos do tipo C-N de arilaminas deficientes em elétrons com halogenetos, a utilização do ligando Xantphos mostrou-se crucial para a reação, sendo que a combinação ligando/catalisador/base muito importante para o sucesso destas reações (Esquema 2.6).<sup>25</sup>



**Esquema 2.6** N-arilação de heteroarilaminas deficientes em elétrons.<sup>25</sup>

A partir do isolamento de alguns intermediários do tipo bis(fosfano), Buchwald *et al.* propuseram um ciclo catalítico para o acoplamento C-N catalisado por paládio. Na Figura 2.6 apresenta-se o ciclo catalítico geralmente aceite para a arilaminação.<sup>27</sup>



**Figura 2.6** Ciclo catalítico para acoplamentos C-N usando bis(fosfanos) quelantes.<sup>27</sup>

A espécie de Pd (II) é reduzida por ação do ligando (L) a uma espécie de Pd (0), formando um complexo, sendo esta a espécie reativa para iniciar o ciclo catalítico. Inicia-se com a adição oxidativa do halogeneto de arilo. A adição da base à espécie L-Pd(II)-X-Ar pode ocorrer pela coordenação direta com a amina seguida de desproteção pela base com saída de BaseX. Ou pela formação de um intermediário alcóxido de Pd (II) dando MX. Estes intermediários podem reagir com aminas para formar o complexo arilamido. Estes percursos distintos dependem do tipo de base. O primeiro acontece quando se usam bases mais fracas e insolúveis, enquanto o segundo ocorre quando se usam bases do tipo alcóxido mais solúveis em solventes orgânicos. A utilização da base permite a neutralização do ácido formado durante a reação. Para completar o ciclo ocorre a eliminação redutiva do L-Pd(0) com a formação da diarilamina.<sup>25, 27</sup>

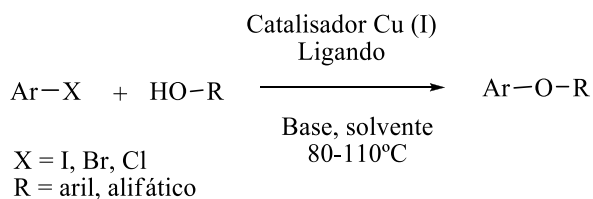
## 2.4 Formação de ligações C-O (Acoplamento de *tipo-Ullmann*)

Os diariléteres formam uma classe importante de compostos orgânicos, nomeadamente na indústria de polímeros e ciências da vida. Compostos contendo uma ligação éter têm sido referidos como tendo atividade biológica, estando presentes nos produtos naturais da família das isoditrosinas e derivados (por exemplo, antibiótico vancomicina e o antitumoral bouvardin). A unidade estrutural éter é predominante em muitos herbicidas.<sup>28</sup>

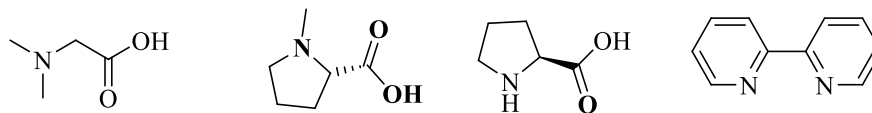
A arilação mediada por cobre de fenóis com halogenetos de arilo foi descoberta em 1904 por Ullmann e tem sido o método de escolha para a síntese de diariléteres, mas as condições reacionais eram bastante drásticas (elevadas temperaturas). Ao longo do tempo, vários estudos foram feitos, na tentativa de tornar o método de O-arilação do *tipo-Ullmann* mais atraente. Vários autores mostraram que a adição de aditivos, que provavelmente atuam como ligandos de cobre, melhorando a velocidade reacional e permitindo que o acoplamento se realize a temperaturas mais suaves, na presença de quantidades catalíticas de cobre.<sup>29 e 30</sup>

O acoplamento cruzado por cobre do *tipo-Ullmann* consiste na reação de um composto halogenado e de derivados fenólicos. Neste tipo de acoplamentos, ligandos do tipo aminoácidos e bipyridil são muito usados, devido à boa coordenação com o Cu (I) (Esquema 2.7). No entanto, apenas alguns aminoácidos secundários e terciários, tais como *N*-metilglicina, *L*-prolina, e *N,N*-dimetilglicina foram seleccionados, principalmente porque são menos reativos para o acoplamento com halogenetos de arilo, em concorrência com os reagentes. O ligando *N,N*-dimetilglicina mostrou ser o ligando do tipo aminoácido ideal, com maior percentagem de conversão no produto desejado.<sup>31</sup>

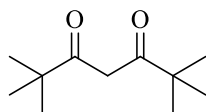
O desenvolvimento de um método eficiente para a O-arilação catalisada por cobre entre compostos fenólicos e por cloretos de arilo através da utilização do ligando 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptadiono, possibilitou a aplicação a novo grupo de compostos.<sup>32</sup> Embora sejam utilizadas condições relativamente severas (135 °C), este procedimento tem vantagens económicas, pois os cloretos de arilo normalmente são de baixo custo.<sup>33</sup>



**Ligandos (X = I, Br):** *N,N*-dimetilglicina    *N*-Metil-*L*-prolina    *L*-Prolina    2,2'-Bipiridil

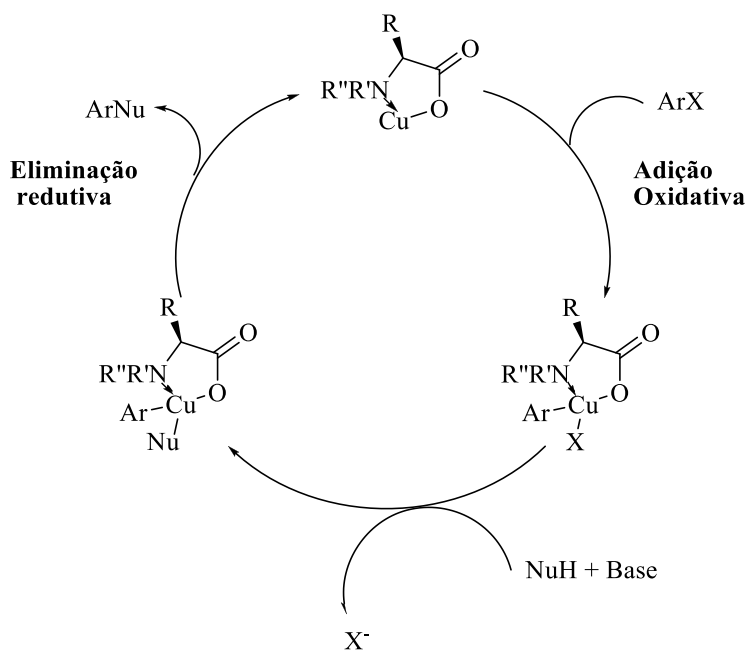


**Ligandos (X = Cl):** 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptodiona



**Esquema 2.7** Esquema geral do acoplamento do *tipo-Ullmann*.<sup>32, 33</sup>

As temperaturas de reação mais baixas necessárias para o acoplamento *tipo-Ullmann* levaram a propor que existe um efeito de aceleração pelo ligando do tipo *R*-aminoácido, catalisada por Cu (Figura 2.7).



**Figura 2.7** Ciclo catalítico geral para as reações de acoplamento C-O do *tipo-Ullmann*.<sup>34</sup>



No geral, o ciclo catalítico das reações do *tipo-Ullmann* inicia-se com a adição oxidativa e termina com a eliminação redutiva, conforme ilustrado na Figura 2.7. A quelatação do Cu (I) com um ligando do tipo aminoácido forma um complexo mais reativo para a adição oxidativa promovendo, assim a reação de acoplamento. A capacidade do aminoácido para promover reações de acoplamento pode estar dependente da sua reatividade como agentes de acoplamento e a capacidade de coordenação e formação de complexos- $\pi$ . Estes estados de transição resultam numa substituição nucleófila intramolecular. Assim sendo, a utilização enantiomericamente pura de *N*-aril-*R*-aminoácidos como ligandos são convenientes para este tipo de acoplamentos.<sup>34</sup>

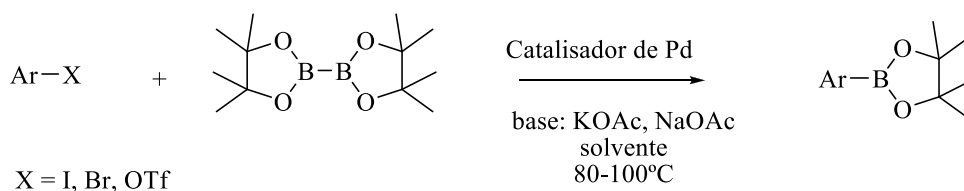
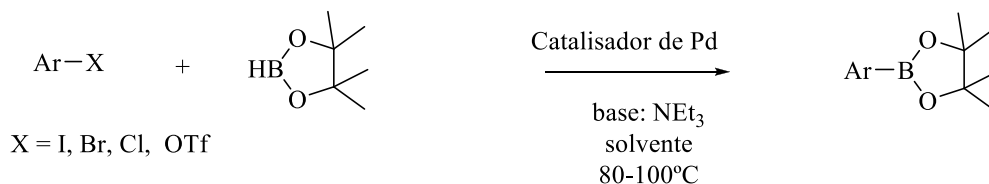
## 2.5 Formação de ligações C-B (Reações de borilação)

Ao longo das últimas décadas, os químicos sintéticos foram desenvolvendo métodos eficazes para obter moléculas contendo organoboro sinteticamente úteis. Os compostos organoboro mais utilizados são os ácidos e ésteres borónicos e sais de trifluoroborato.<sup>35</sup>

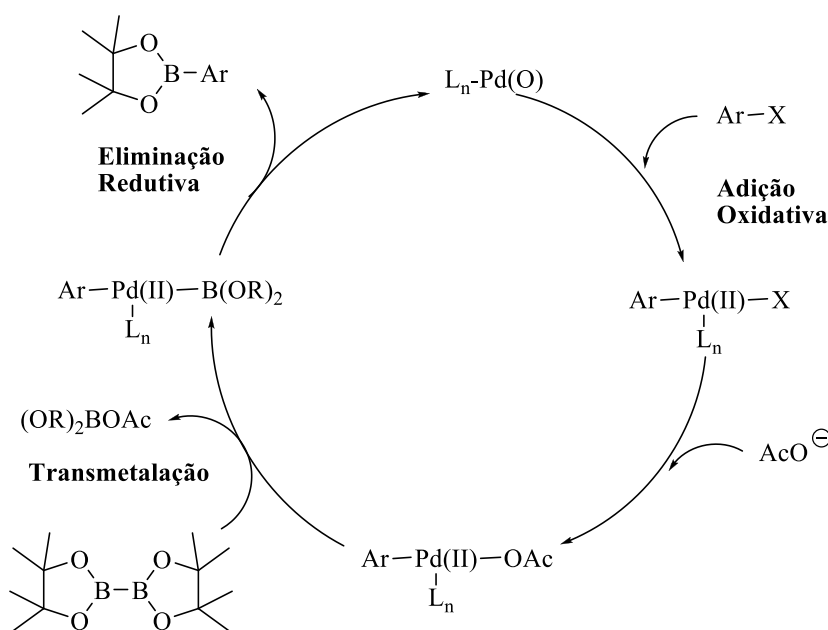
Os organoboro são um grupo de compostos muito utilizados nos acoplamentos para a formação de ligação C-C, como as reações de acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura* e ligações carbono-heteroátomo, como as reações de acoplamento *Chan-Lam*.<sup>36 e 37</sup>

Os organoboro são compostos estáveis e não tóxicos, no entanto, a sua síntese é ainda, por vezes, um desafio.<sup>38</sup>

Os primeiros exemplos de borilação de halogenetos de arilo com bis(pinacolato)diborano ( $B_2pin_2$ ) catalisada por paládio, foi publicado por Miyaura em 1995.<sup>39</sup> Em 1997, Masuda apresenta a preparação dos arilboronatos a partir de halogenetos de arilo e pinacolborano (HBpin) catalisada por paládio.<sup>40</sup> Desde então, um número de processos catalisados por metais tais como paládio, níquel ou complexos de cobre surgiram para a conversão de iodetos ou brometos de arilo para os correspondentes ésteres boronato (Esquema 2.8).<sup>38</sup>

**A partir de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>**

**A partir de HBpin**

**Esquema 2.8** Esquema geral de borilação.

O ciclo catalítico geralmente documentado para as reações de borilação começa e termina como acontece na maior parte das reações de acoplamento cruzado, incluindo a adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva.

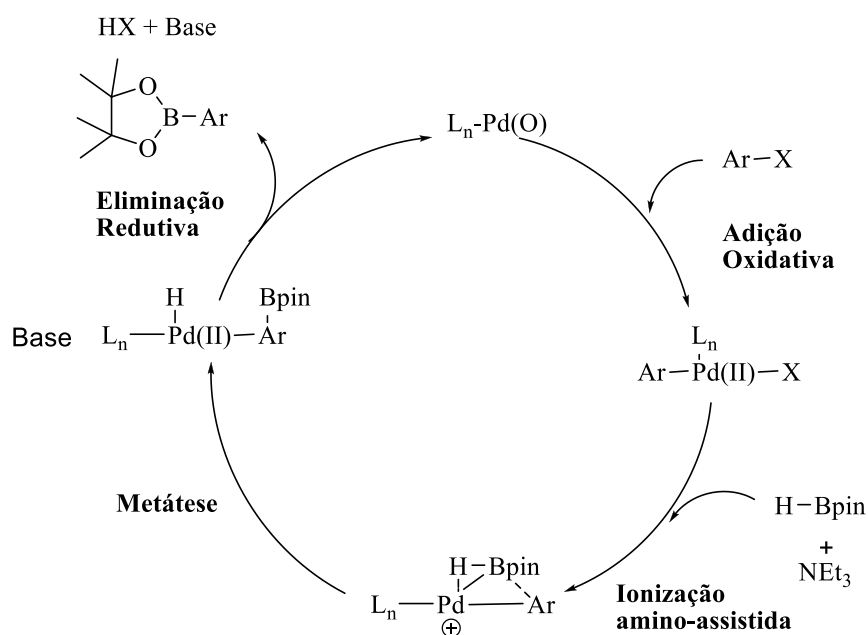

**Figura 2.8** Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de halogenetos de arilo com bis(pinacolato)diborono.<sup>38</sup>

O ciclo catalítico começa com a adição oxidativa do halogeneto de arilo ao Pd (0) para se obter um complexo *trans*-palládio(II) Ar-Pd(II)-X. Esta espécie é então submetida a troca de ligantes para gerar um intermediário acetoxopaládio. A alta reatividade do complexo acetoxopaládio para a transmetalção com compostos biorganodiboro pode ser

atribuída à elevada reatividade da ligação O-Pd que consiste num ácido e uma base suave, e a alta oxofilicidade do boro. Um dos átomos de diboro pode ser dativo e coordenar com o ião alcoxilo livre e, assim, ser ativado para a transferência do nucleófilo organoboro para o paládio. A última etapa é a eliminação redutiva do boronato de arilo  $\text{Ar-B(OR)}_2$  e regeneração do catalisador (Figura 2.8).<sup>38</sup>

Em 2004, Sakaki estudou teoricamente o processo de transmetalção da borilação a partir de iodobenzeno com compostos diboro através de cálculos DFT.<sup>41</sup> Foi demonstrado que na etapa de transmetalção, ligandos hidróxilo ou flúor podem formar ligações X-B fortes. Esta compensação de energia enfraquece as ligações Pd-X e B-B, e acelera a transmetalção e polarização do composto diboro que permite a clivagem heterolítica da ligação B-B. Estes cálculos teóricos indicam que não só a base de Lewis, mas também um ligando de fluoreto pode promover drasticamente o processo de transmetalção.<sup>41</sup>

Além de  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , Masuda relatou mais tarde a preparação de boronatos de arilo por reação de acoplamento de halogenetos de arilo e pinacolboranos.<sup>40</sup>



**Figura 2.9** Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de halogenetos de arilo com pinacolborano envolvendo um intermediário catiónico de paládio.<sup>38, 40</sup>

Para além do ciclo Pd(0)/Pd(II), outra via possível envolve a adição oxidativa de pinacolborano a um catalisador de Pd(II), o presumível intermediário Pd(IV), seguido de uma eliminação redutiva para se obter o produto Ar-Bpin. Com efeito, é vulgarmente

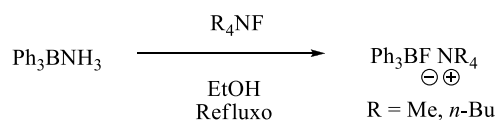
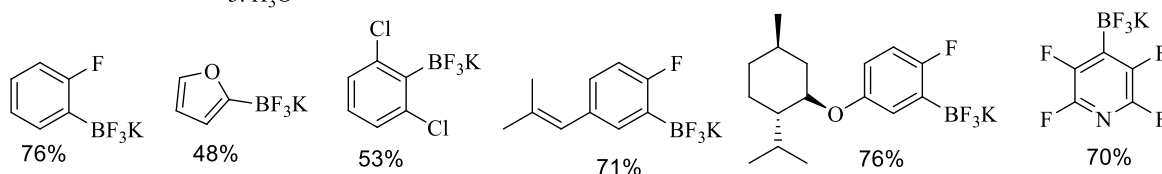
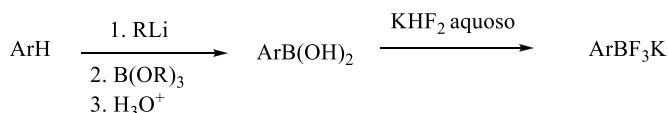
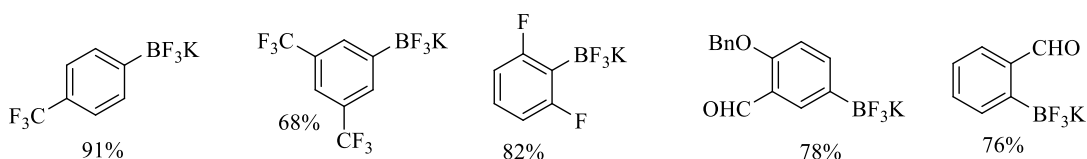
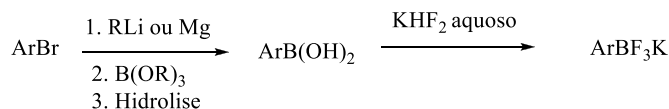
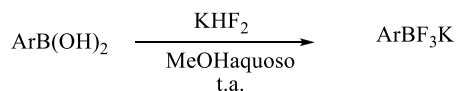
aceite que o "H" de H-Bpin é hídrico, em vez de prótico, e a eletronegatividade do hidrogénio é maior do que a do boro. Lin e Marder sugeriram que é altamente improvável que o pinacolborano protone a trietilamina, para obter o sal de trietilamónio e o anião borilo.<sup>41</sup>

Muitos organoboranos não são estáveis sob condições atmosféricas, em particular alquil- e alquinilboranos. A falta de estabilidade dos organoboranos deve-se à orbital desocupada do boro, que pode reagir com o oxigénio ou água, resultando na decomposição. Uma solução surgiu em 1960 com a descoberta dos organotrifluoroboratos de potássio, complexos derivatidos de boro. Fowler e Krauss<sup>43a</sup> relatam pela primeira vez a preparação de complexos organotrifluoroborato. Tetrametilamónio e tetrabutylamónio trifenilfluoroboratos podem ser preparados por reação de um complexo trifenilboranoamónio com 1 equivalente de fluoreto de tetra-alquilamónio (Esquema 2.9). Em contraste com organoboranos trivalentes, estes reagentes mostraram uma estabilidade excepcional a compostos nucleófilos, bem como ar e humidade. A grande maioria pode ser armazenada indefinidamente à temperatura ambiente sem qualquer precaução. No entanto, esta estabilidade não influencia a sua elevada reatividade numa grande variedade de reações, particularmente reações de acoplamento cruzado catalisadas paládio.<sup>43</sup>

Em 1995, Vedejs *et al.* relataram que os ácidos arilborónicos eram eficientemente convertidos em ariltrifluoroboratos de potássio com tratamento com  $\text{KHF}_2$  em metanol aquoso (Esquema 2.9). Curiosamente,  $\text{KF}$  não foi capaz de deslocar os hidroxilos trivalentes do ácido borónico. Usando  $\text{KHF}_2$ , boroxinas  $(\text{RBO})_3$  ou dímeros borónicos  $(\text{RBO})_2$ , reagiram igualmente bem.<sup>44</sup>

A produção de organotrifluoroboratos de potássio é simples, utilizando os métodos clássicos de síntese organo-boro. Por exemplo, a troca de halogénio-lítio ou inserção de magnésio seguido de boronação e hidrólise obtendo o ácido borónico bruto, por tratamento com  $\text{KHF}_2$ , obtendo ariltrifluoroboratos em rendimentos elevados (Esquema 2.9). Utilizando este procedimento, potássio electro-aceitadores (fluoroarilo)-trifluoroboratos eram facilmente obtidos a partir dos brometos de arilo (Esquema 2.9).<sup>45</sup>

Usando a mesma metodologia, *o*-litação-boronação podem ser utilizados para formar ariltrifluoroboratos de potássio (Esquema 2.9).<sup>46</sup>

**Fowler e Krauss**

**Vedejs**

**Esquema 2.9** Preparação de ariltrifluoroboratos de potássio.<sup>43-46</sup>

## 2.6 Conclusões/Enquadramento

Achamos necessário incluir um capítulo geral sobre acoplamentos catalisados por metais de transição, facilitando assim a compreensão e descrição dos diferentes mecanismos. Geralmente, as etapas apresentadas nos ciclos catalíticos gerais mantêm-se usando diferentes compostos.

Os acoplamentos catalisados por metais de transição foi um importante método usado nesta tese. Na síntese de isoquinolinonas e azepinonas, a formação da ligação C-B foi um passo chave para obtenção dos compostos pretendidos. Para a obtenção de DBDA e 9-amino-dihidroacridinas, a formação de ligação C-N de *Buchward-Hartwig* foi essencial para obtenção dos produtos.

## 2.7 Referências Bibliográficas

- 1 – Shi, W.; Liu, C.; Lei, A. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 2761.
- 2 – Li, G. Y. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 1513
- 3 – Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1417
- 4 – Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 4442.
- 5 – Wawrzyniak, P.; Heinicke, J. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8921.
- 6 – Suzuki, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 83.
- 7 – Li, J. J.; Gribble, G. W. “Palladium in heterocyclic chemistry”, Pergamon, Oxford, **2000**, 14.
- 8 – Carey, F. A.; Sundberg, R. J. “Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis”, *5th edition*, Springer, Nova Iorque, **2007**, 715.
- 9 – King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977** 683.
- 10 – Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 343.
- 11 – Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 4374.
- 12 – a) Milstein, D.; Stille, J. K. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 3636. b) Milstein, D.; Stille, J. K. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101*, 4992. c) Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J.; Lemièrre, G. L. F. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2002**, *39*, 535. d) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- 13 – Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1486
- 14 – Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437.
- 15 – a) Xu, L.; Zhu, D.; Wu, F.; Wang, R.; Wan, B. *Journal of Molecular Catalysis* **2005**, *237*, 210. b) John, A.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. *Inorganica Chimica Acta*, **2010**, *363*, 3113.
- 16 – a) Suzuki, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 147. b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457.
- 17 – a) Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J.; Lemièrre, G. L. F. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2002**, *39*, 535. b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- 18 – a) Heck, R. F. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 5518. b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2320. c) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 1133. d) W. Cabri.; Candiani, I. *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 2.

- 19 – Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Organic Reactions* **1997**, *50*, 1.
- 20 – a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, *44*, 581. b) Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2320.
- 21 – a) Cabri, W.; Candiani, I. *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 2. b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. c) Meijere, A. de; Meyer, F. E. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33*, 2379
- 22 – Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 4467.
- 23 – Sonogashira, K. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 46.
- 24 – a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 874. b) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 834.
- 25 – Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 6019.
- 26 – Hartwig, J. F. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1534.
- 27 – Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Topics in Current Chemistry* **2002**, *210*, 131.
- 28 – Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Hamada, S.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Organic Letters* **2004**, *6*, 913.
- 29 – a) Buck, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Reider, P. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *4*, 1623. b) Goodbrand, H. B.; Hu, N.-X. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 670. c) Lu, Z.; Twieg, R. J.; Huang, S. D. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 6289.
- 30 – Monnier, F.; Taillefer, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3096.
- 31 – Ma, D.; Cai, Q. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3799.
- 32 – Monnier, F.; Taillefer, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 6954
- 33 – a) Niu, J.; Zhou, H.; Li, Z.; Xu, J.; Hu, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 7814. b) Cai, Q.; Zou, B.; Ma, D. *Angewandte Chemie* **2006**, *118*, 1298.
- 34 – a) D. Ma.; Cai, Q. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1450. b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2337
- 35 – a) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 890. b) Hartwig, J. F. *Accounts of Chemical Research* **2012**, *45*, 864.
- 36 – Formação de ligação C-N a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4397. b) Sueki, S.; Kuninobu, Y. *Organic Letters* **2013**, *15*, 1544. c) Jiang, Y.; Huang, S. *Synlett* **2014**, *25*, 407.

- 37 – Formação de ligação C-O a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 2937. b) Zhang, L.; Zhang, G.; Zhang, M.; Cheng, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75, 7472.
- 38 – Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *RSC Advances* **2013**, 3, 12518
- 39 – Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 7508.
- 40 – Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 6458
- 41 – Sumimoto, M.; Iwane, N.; T. Takahama; Sakaki, S. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 10457.
- 42 – Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, L. *Organometallics* **2010**, 29, 1849.
- 43 – a) Fowler, D. L.; Kraus, C. A. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, 62, 1143. b) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *Chemical Communications* **1966**, 298. c) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chemical Reviews* **2008**, 108, 288. d) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3623.
- 44 – Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 3020.
- 45 – a) Snieckus, V. *Chemical Reviews* **1990**, 90, 879. b) Alessi, M.; Larkin, A. L.; Ogilvie, K. A.; Green, L. A.; Lai, S.; Lopez, S.; Snieckus, V. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 1588. c) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 2460. d) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1875. e) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Organic Letters* **2002**, 4, 1867.
- 46 – a) Abo-Amer, N. Y.; Adonin, V. V.; Bardin, P.; Fritzen, H.-J.; Frohn, C.; Steinberg, *Journal of Fluorine Chemistry* **2004**, 125, 1771. b) Hecht, H.; Mueller, L.; Brehm, O.; Frohn, H.-J.; Fritzen, P. (Robert Bosch GmbH, Germany) DE Patent 10256255, **2004**.



## **Capítulo 3**

# **Síntese de derivados de Isoquinolinonas e Azepinonas**

---

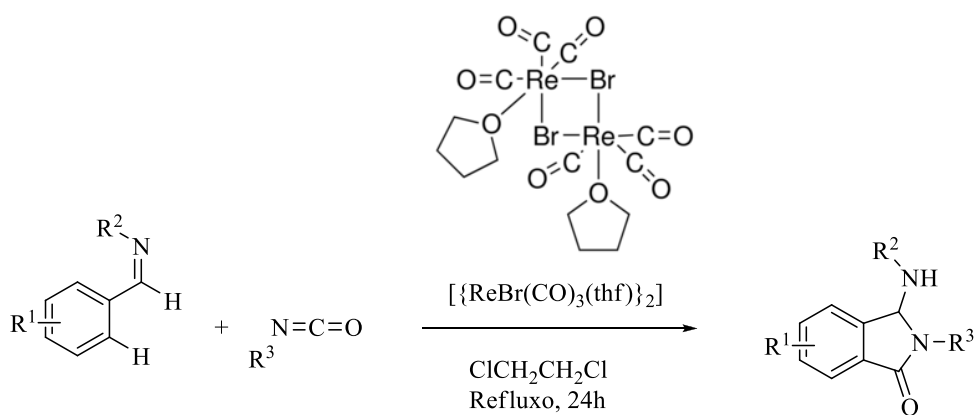
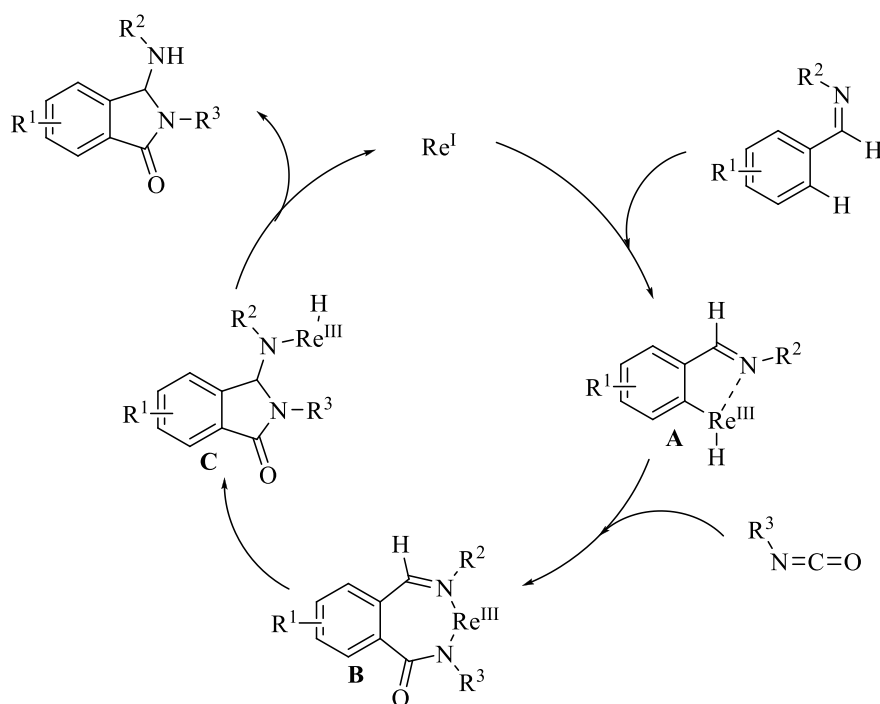


*A síntese de isoquinolinonas foi pensada com o objetivo de obter compostos cíclicos semelhantes à Rasagilina, acrescentando de um grupo lactama (que pode fazer pontes de hidrogénio com os resíduos de aminoácido do centro ativo do recetor (enzimas)).*

### 3.1 Introdução

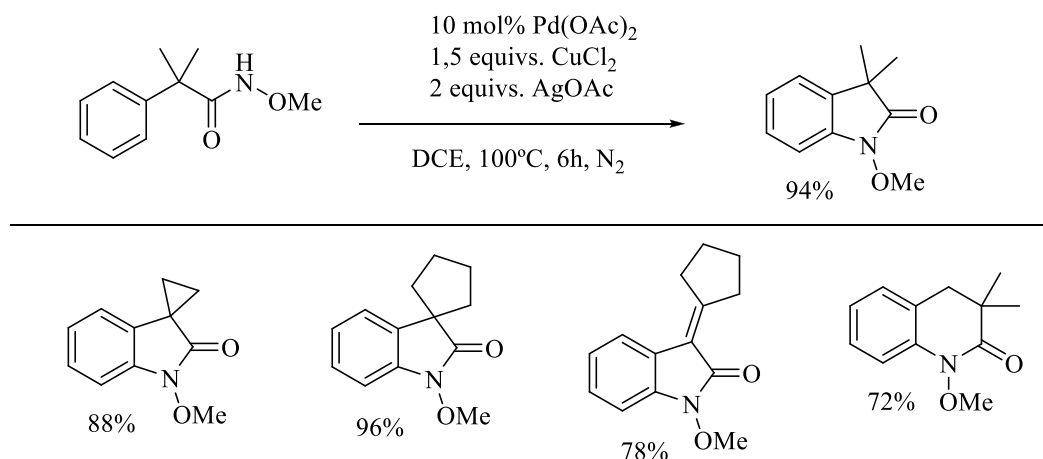
Isoquinolinonas substituídas são uma das classes importantes de compostos heterocíclicos. Este núcleo está presente em vários produtos naturais e moléculas biologicamente ativas. Devido às suas interessantes propriedades biológicas, o desenvolvimento de métodos eficientes e acessíveis são muito importantes na síntese orgânica. Vários métodos para sintetizar derivados de isoquinolinona estão disponíveis na literatura.<sup>1-4</sup>

Funcionalização C(sp<sup>2</sup>)-H pode ocorrer pela ativação C-H da ligação alcenilo ou arilo, utilizando uma quantidade estequiométrica ou catalítica com ou sem assistência a quelação. Kuninobu *et al.*, sintetizaram ftalimidinas a partir de derivados de iminas e arilisocianatos catalisados por rênio, funcionalização C-H (Esquema 3.1) O mecanismo proposto (Esquema 3.1) envolve a coordenação da espécie ativa Re<sup>I</sup> ao nitrogénio da imina (**A**), que atua como grupo diretor para *o*-ativação da ligação C-H, gerando uma espécie Re<sup>III</sup>. A inserção do isocianato ao C-Re (**B**), seguido da adição nucleófila intramolecular da amida-Re à imina (**C**) e por último, eliminação redutiva com regeneração da espécie de rênio ativa (Re<sup>I</sup>).<sup>5</sup>


**Mecanismo proposto**


**Esquema 3.1** Síntese de ftalimidinas e ciclo catalítico proposto usando um catalisador de rênio.<sup>5</sup>

Por reação de aminação intramolecular C-H foi possível formar lactamas (Esquema 3.2). Esta reação combinou o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  com 1,5 equivalentes de  $\text{CuCl}_2$  e 2 equivalentes de  $\text{AgOAc}$ . Diversas  $\beta$ -,  $\gamma$ - e  $\delta$ -lactamas foram obtidas com rendimentos elevados.<sup>6</sup>

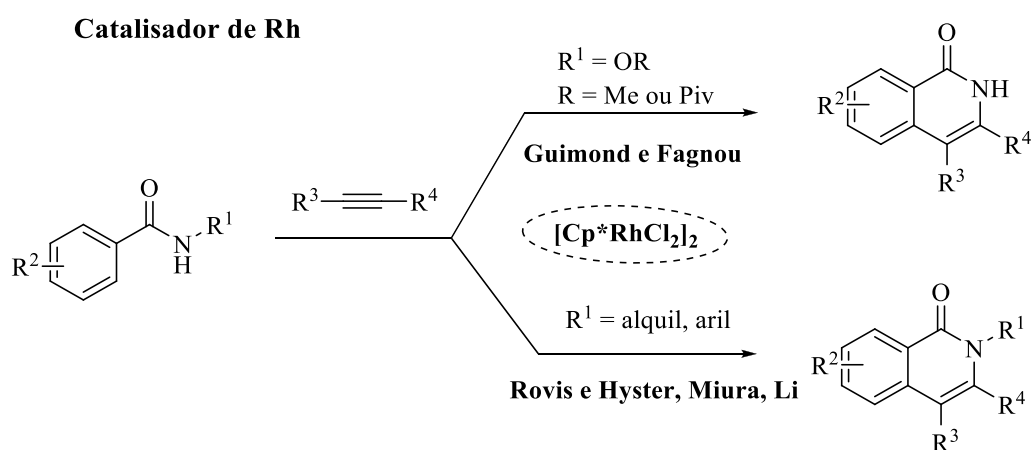


**Esquema 3.2** Síntese de lactamas por reação de aminação intramolecular C-H.<sup>6</sup>

Nos últimos anos, vários grupos têm focado os estudos nas reações de ativação C-H/ciclização para a síntese de vários heterocíclicos, entre eles as isoquinolinonas, catalisadas por Rh, Ru e Pd.

Guimond e Fagnou *et al.*, relataram a primeira síntese de N-H isoquinolinona via ativação C-H/ciclização e reação de dealcoilação (Esquema 3.3).<sup>7</sup>

Rovis e Hyster<sup>8</sup>, Miura<sup>9</sup> e Li<sup>10</sup> descreveram a síntese de isoquinolinonas N-substituídas a partir de amidas, via ativação C-H (Esquema 3.3)

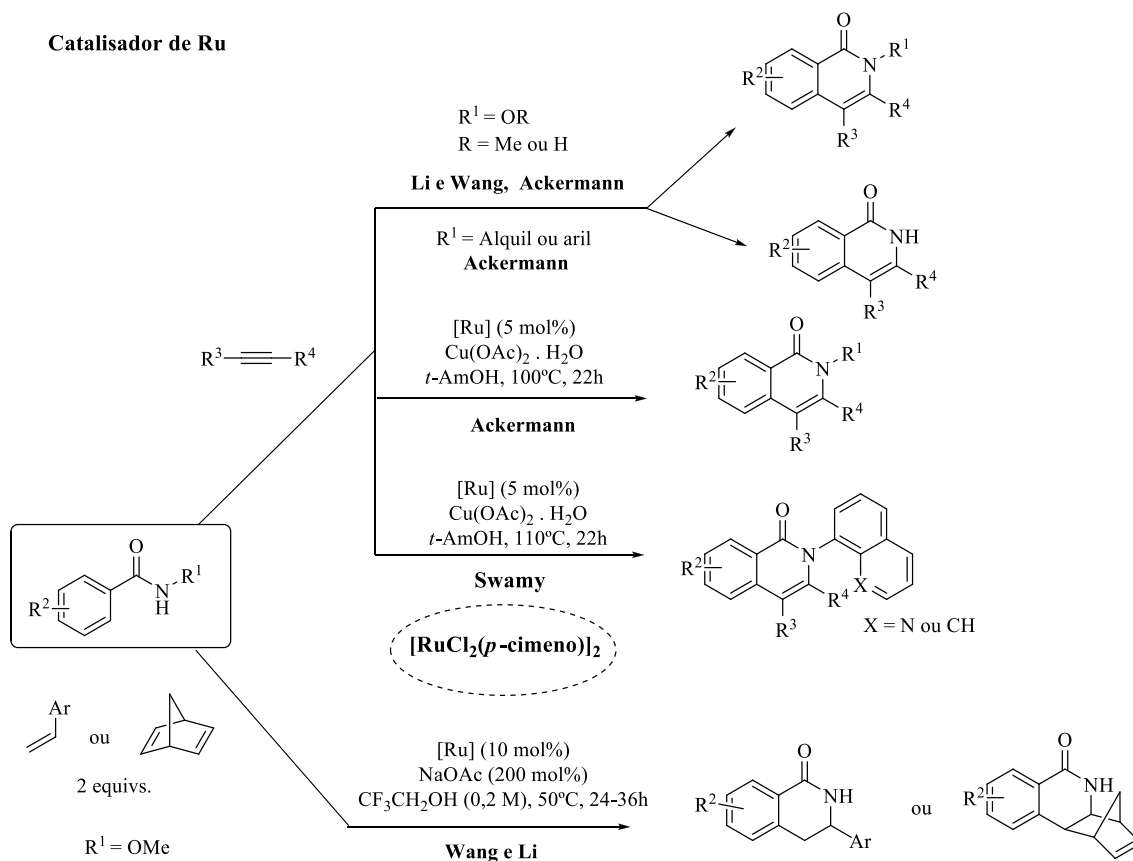


**Esquema 3.3** Síntese de isoquinolinonas catalisadas por ródio.

Mais tarde, Ackermann<sup>11</sup>, Li e Wang<sup>12</sup> demonstraram que os catalisadores de rutênio também eram eficientes para a síntese de isoquinolinonas N-substituídas.

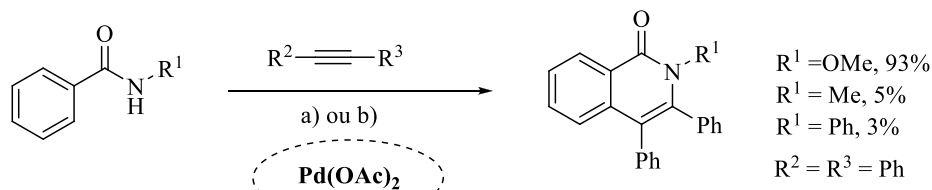
Ackermann *et al.* sintetizaram isoquinolinonas por reação de anelação oxidativa a partir de benzamidas e alcinos catalisados por rutênio (Esquema 3.4).<sup>11</sup> Wang e Li *et al.*, fizeram reagir N-metoxibenzamidas com estreno e norbornadieno em  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  obtendo os correspondentes produtos cíclicos (Esquema 3.4).<sup>13</sup>

Em 2014, Swamy *et al.*, apresentaram um estudo de reações de anelação oxidativa de *N*-quinolin-8-il-benzamidas ou naftil-benzamidas substituídas com alcinos catalisadas com rutênio (Esquema 3.4).<sup>14</sup>

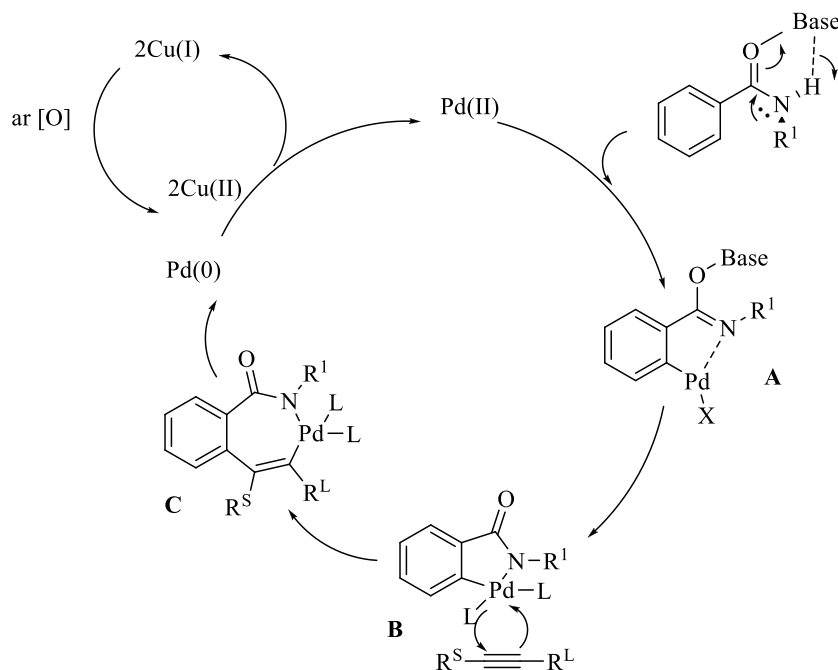


**Esquema 3.4** Síntese de derivados de isoquinolinonas catalisadas por rutênio.<sup>11-14</sup>

Huang *et al.*, apresentaram a primeira síntese de *N*-alquil isoquinolinonas catalisadas por paládio (Esquema 3.5).<sup>15</sup> No Esquema 3.5 apresenta-se o mecanismo proposto. Na presença de base, *N*-alquilo ou *N*-arilo amida pode coordenar com o centro metálico e auxilia a inserção oxidativa da ligação C-H adjacente ao grupo diretor formando o intermediário **A**. A ativação C-H pode sofrer um processo de metalação-desproteção. Depois da aminação e eliminação redutiva, pode formar-se um intermediário de Pd cíclico de 5-membros (**B**) (análogo ao formado pelos catalisadores de Rh e Ru). O intermediário **B** pode sofrer cicloadição e obter um intermediário de Pd de 7-membros. A regioselectividade deve-se ao efeito dos dois substituintes do alcino, o substituinte menos impedido ( $R^S$ ) é o mais favorável para o lado do anel aromático e o mais impedido ( $R^L$ ) para o lado da amida. A eliminação redutiva final origina a respectiva isoquinolinona e o Pd(0) pode ser reoxidado a Pd(II) pelo sal de Cu(II) e pelo ar, regenerando o oxidante ativo Cu(II).<sup>15b</sup>

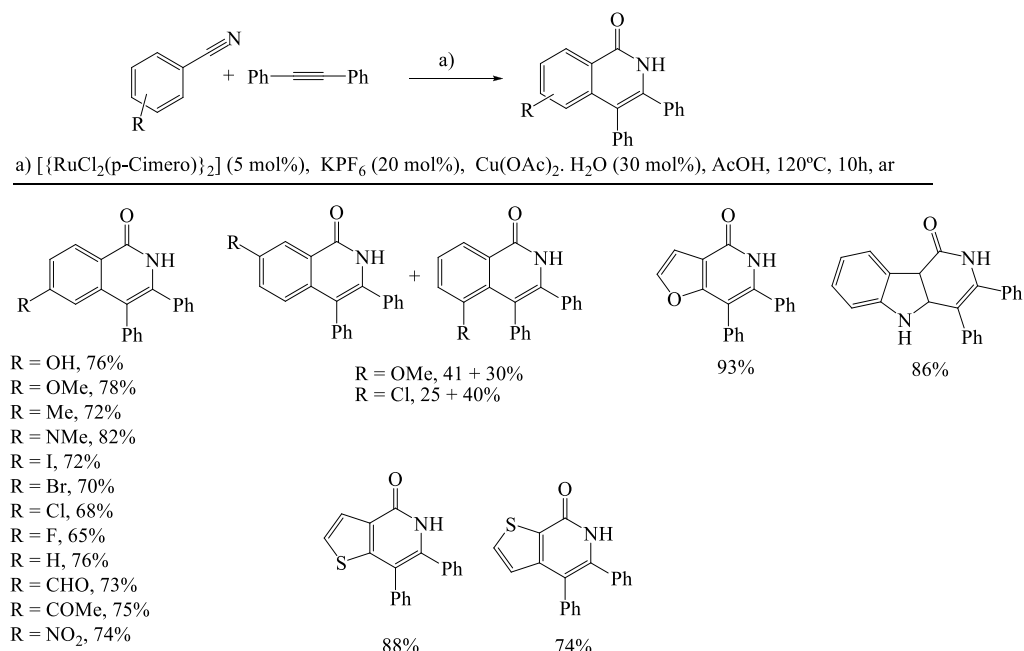
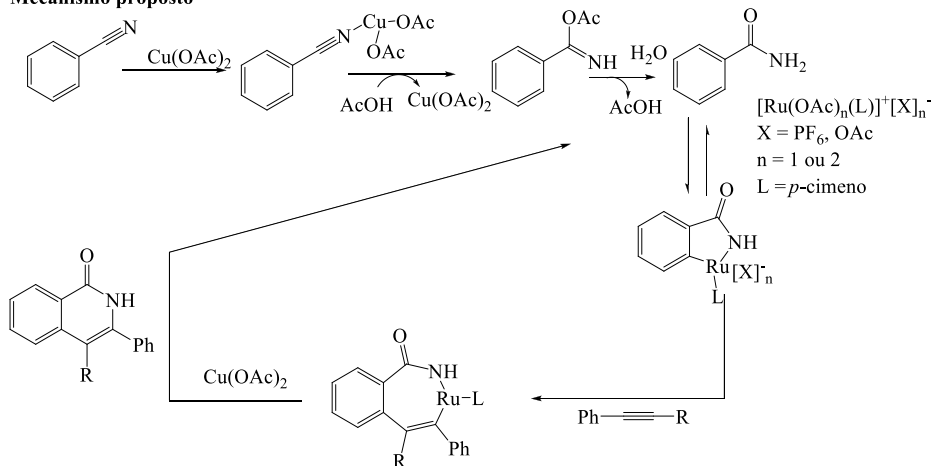
**Catalisador de Pd**


a) NaI.2H<sub>2</sub>O, DMF, 120°C, b) Cu(OAc)<sub>2</sub>, NaI.2H<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 120°C, ar

**Mecanismo Proposto**


**Esquema 3.5** Síntese de isoquinolinonas e mecanismo proposto catalisado por paládio.<sup>15</sup>

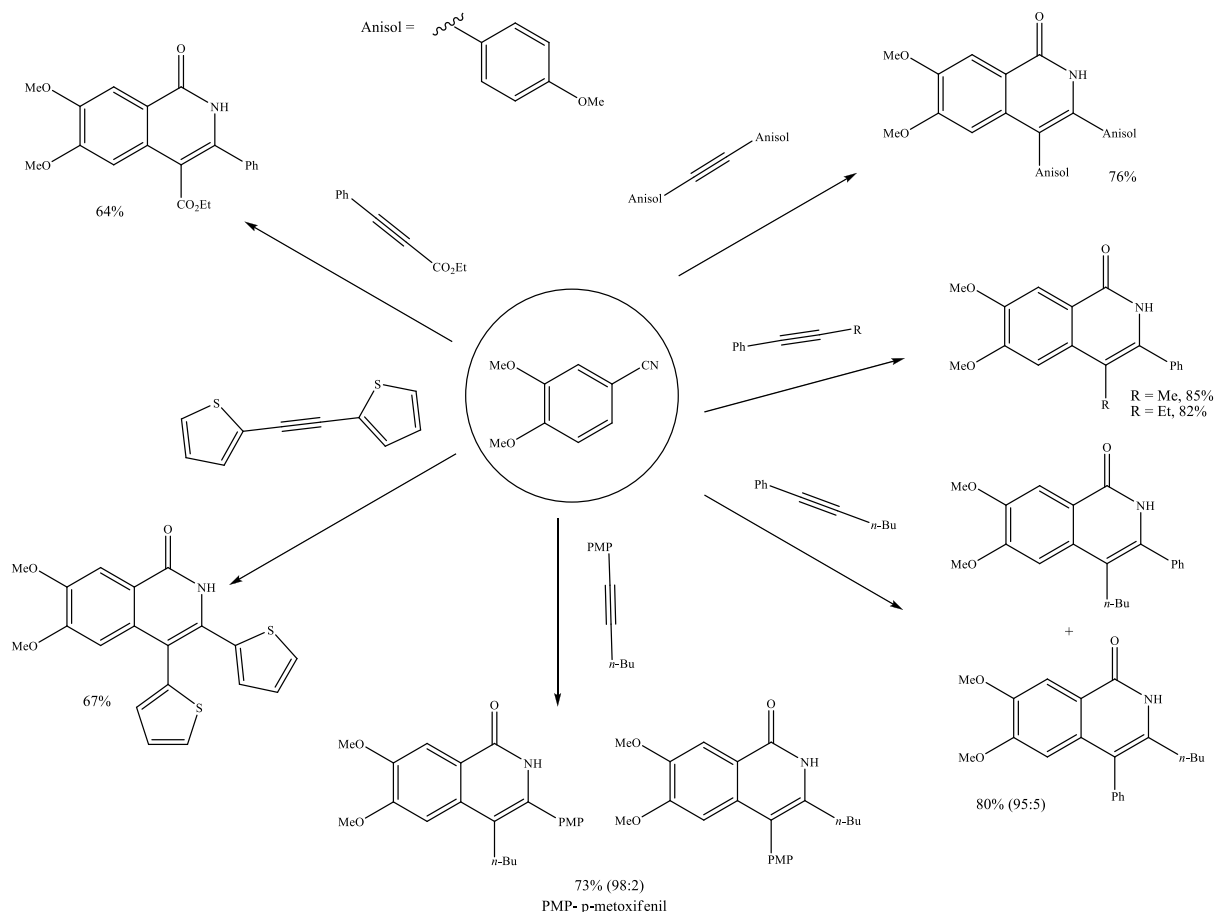
Jeganmohan *et al.*, apresentaram uma reação de ciclização catalisada por metais assistida por quelatação. Cetonas, ácidos carboxílicos, iminas e oximas aromáticas substituídas foram usadas para ciclizar com alcinos. O nitrilo aromático é utilizado como reagente chave para a síntese de derivados de isoquinolinona. A ciclização foi regioseletiva, em que a ligação C-H menos impedida é envolvida na reação de ciclização (Esquema 3.6). Os derivados de nitrilo foram tratados com AcOH na presença de Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O a 120°C, obtendo a correspondente benzamida. A benzamida, na presença de [{RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimero)}<sub>2</sub>], KPF<sub>6</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O em ácido acético a 120°C durante 10h ao ar, forneceu a correspondente isoquinolinona. O mecanismo proposto foi apoiado pelo isolamento do intermediário benzamida (Esquema 3.6).<sup>16</sup>


**Mecanismo proposto**


**Esquema 3.6** Síntese de isoquinolinonas a partir de derivados de nitrilos aromáticos e mecanismo proposto.<sup>16</sup>

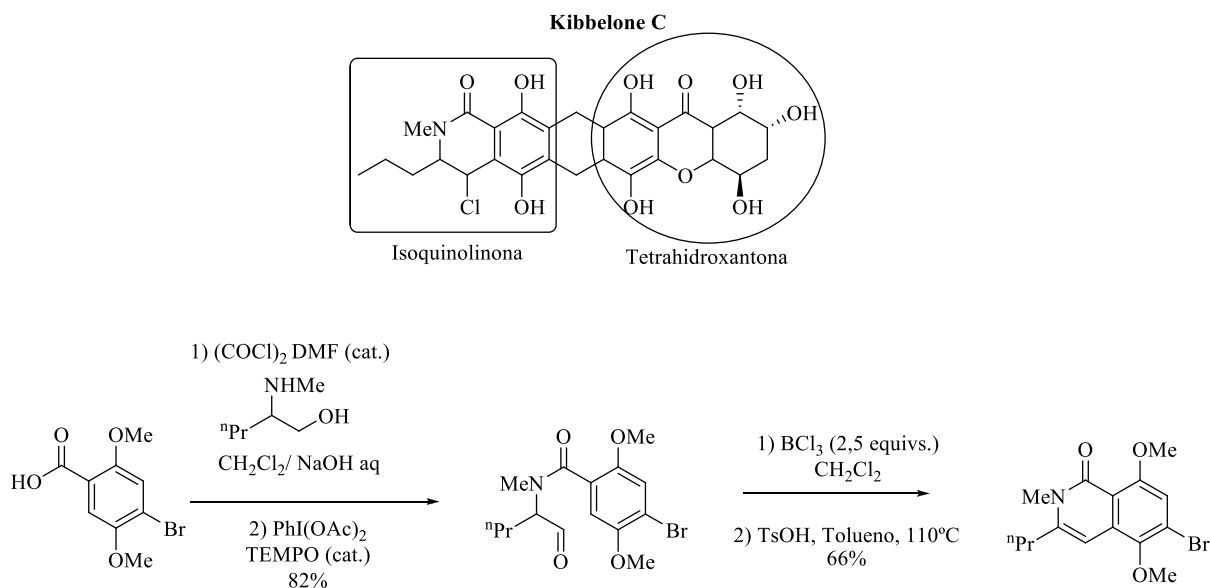
Este sistema catalítico foi ainda aplicado a diferentes alcinos, simétricos e assimétricos. Os alcinos simétricos tais como 1,2-bis(4-metoxifenil)etino e 1,2-di(tiof-2-il)etino reagiram eficientemente obtendo os correspondentes produtos com rendimentos de 76 e 67%, respetivamente. No caso dos assimétricos como 1-fenil-1-propino e 1-fenil-1-butino, obtiveram o produto desejado com 85 e 82% de rendimento. Nos restantes alcinos assimétricos, obtiveram uma mistura de produtos regioisoméricos (Esquema 3.7).<sup>16</sup>





**Esquema 3.7** Síntese de isoquinolinonas a partir de derivados de alcinos.

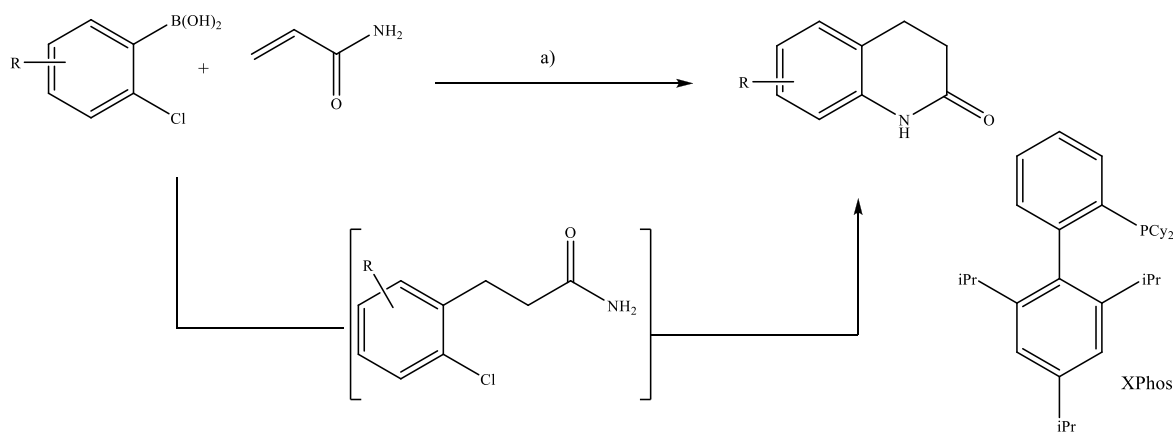
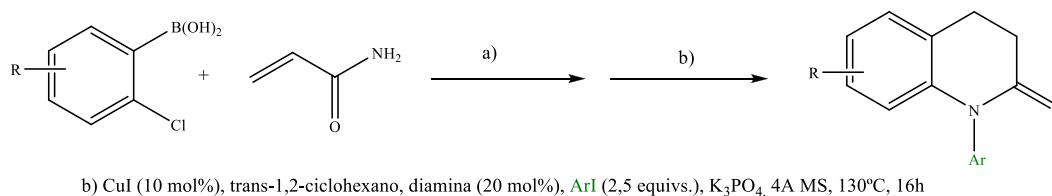
Ready *et al.*, propuseram um método de síntese para o Kibdelone C, um produto natural policétido aromático que é caracterizado pela presença de sistemas de anéis isoquinolinona e tetrahydroxantona.<sup>17</sup> A isoquinolinona foi obtida por reação de amidação, entre um aminoálcool e um ácido benzóico sob condições *Schotten-Baumann*. O grupo álcool é oxidado a aldeído, usando o TEMPO como agente oxidante, com bons rendimentos. A ciclização foi auxiliada pelo BCl<sub>3</sub> e remoção seletiva de um grupo O-metilo. O anel de isoquinolinona foi obtido após desidratação (Esquema 3.8).



**Esquema 3.8** Síntese de isoquinolinona a partir de reação de amidação de uma amina álcool com um ácido benzóico.<sup>17</sup>

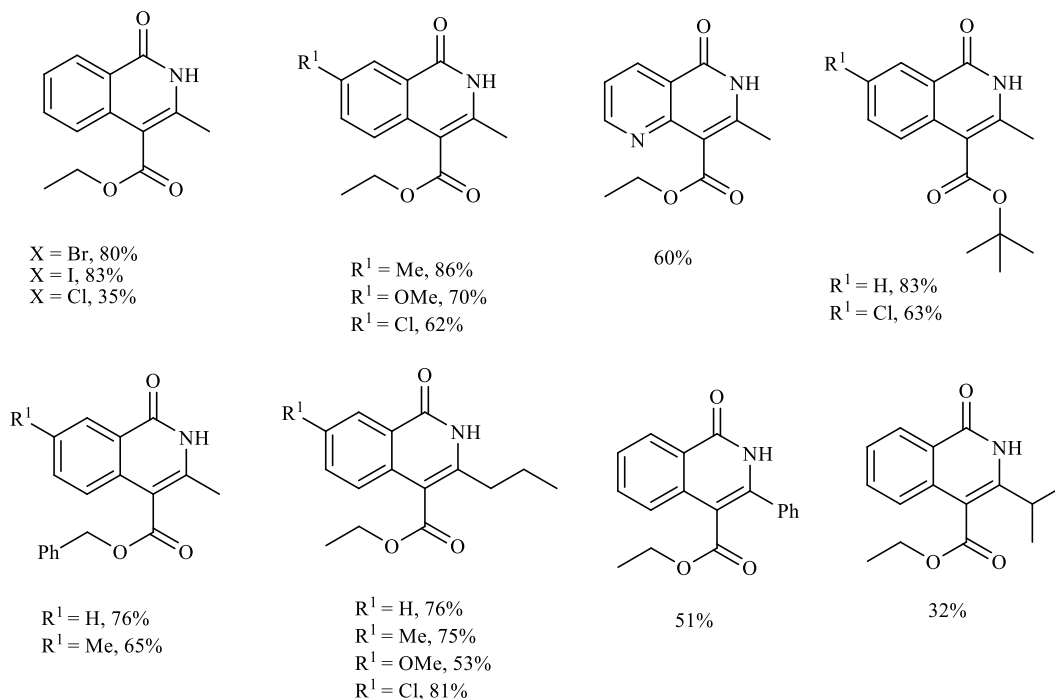
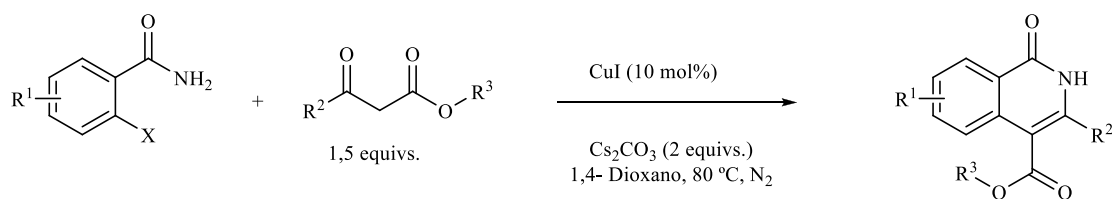
O desenvolvimento de novos métodos sintéticos eficientes continua a ser um objetivo. Fatores como *workup* e purificação, além de gerar resíduos, requerem tempo e diminui a eficiência reacional. Assim, desenvolver reações em cascata *one-pot*, fornece uma solução para a eficiência. Nestas reações, a eficiência pode aumentar através do desenvolvimento de processos catalisados por multi-metals.

Lautens *et al.*, desenvolveram métodos de conjugação *one-pot* adição/aminação seguido de aminação catalisado por Rh e Pd.<sup>18</sup> O estudo começou com a otimização de catalisadores de Rh na adição conjugada de *o*-cloroarilborônico e acridamida. Nesse estudo, as condições com melhor rendimento foram  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$  e BINAP usando como solvente dioxano/MeOH. Em seguida foi feito um estudo da compatibilidade da adição conjugada usando condições típicas de aminação catalisada por Pd. Os melhores resultados foram obtidos usando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ , XPhos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  usando como solvente *t*-AmOH. Vários estudos de compatibilidade e otimização das condições reacionais foram feitos e as que obtiveram melhores resultados são as apresentadas no Esquema 3.9.<sup>18</sup> A arilação do grupo lactama catalisada por Cu, ocorre imediatamente a seguir à reações catalisadas por Rd e Pd. Estudos realizados demonstraram que o catalisador de Cu era essencial uma vez que o catalisador de Pd não promoveu a reação (Esquema 3.9).<sup>18</sup>


**One-pot, duas etapas (MC)<sup>2</sup>R**

**Esquema 3.9** Síntese de isoquinolinonas por reação adição/aminação *one-pot* seguido de aminação catalisada por Rh e Pd.<sup>18</sup>

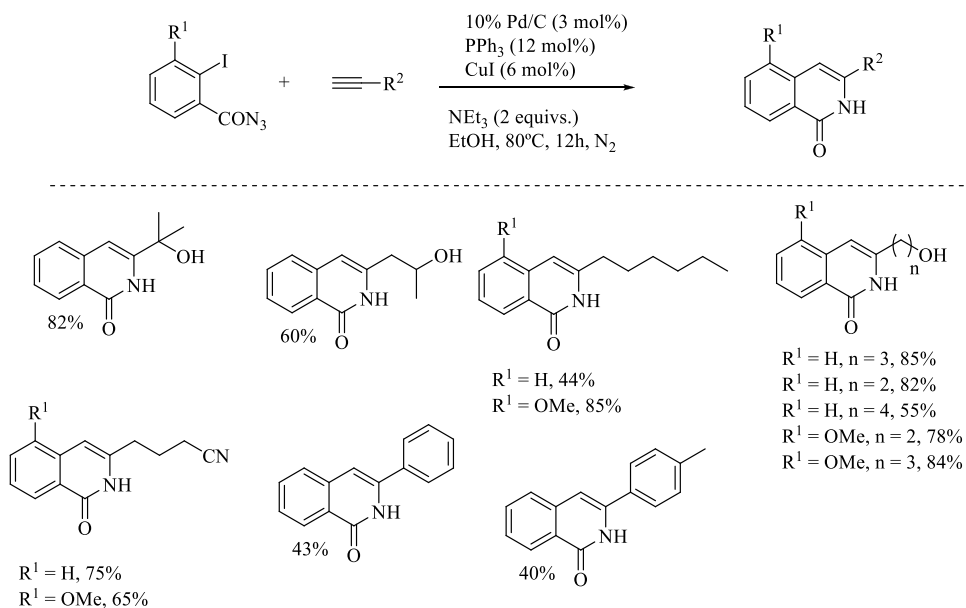
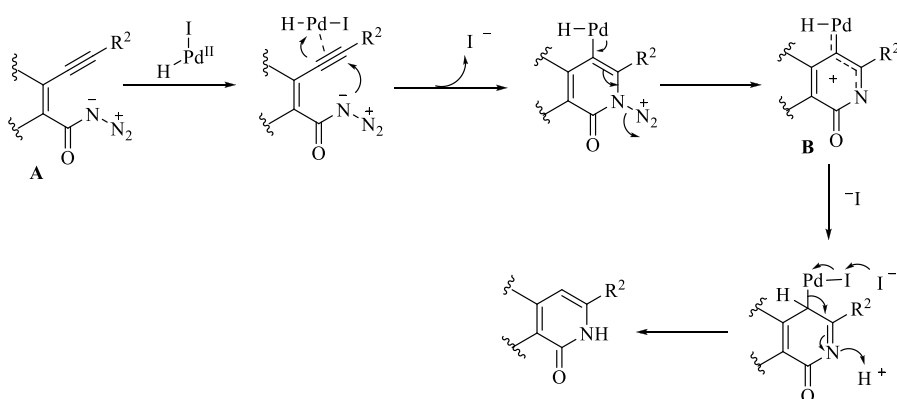
Fu e Jiang *et al.*, propuseram um método simples e eficiente catalisado por cobre para a síntese de 3,4-isoquinolinonas dissubstituídas por reação em cascata de 2-halobenzamidas substituídas com  $\beta$ -cetoésteres sob condições suaves (Esquema 3.10).<sup>19</sup>

O impedimento estereoquímico dos  $\beta$ -cetoésteres foi um factor importante para o rendimento. A presença de grupos maiores como o fenil e isopropil, o rendimento diminuiu (Esquema 3.10). A formação do produto foi regiosseletiva uma vez que o ataque nucleófilo da amina ocorre sempre no grupo cetona e não no éster. O acoplamento de 2-bromo-, 2-iodo-, 2-clorobenzamidas ou 2-cloronicotinamidas com  $\beta$ -cetoésteres foram realizados a 80°C sem adição de qualquer aditivo ou ligando (Esquema 3.10).<sup>19</sup>



**Esquema 3.10** Síntese de derivados de isoquinolinonas catalisadas por cobre.<sup>19</sup>

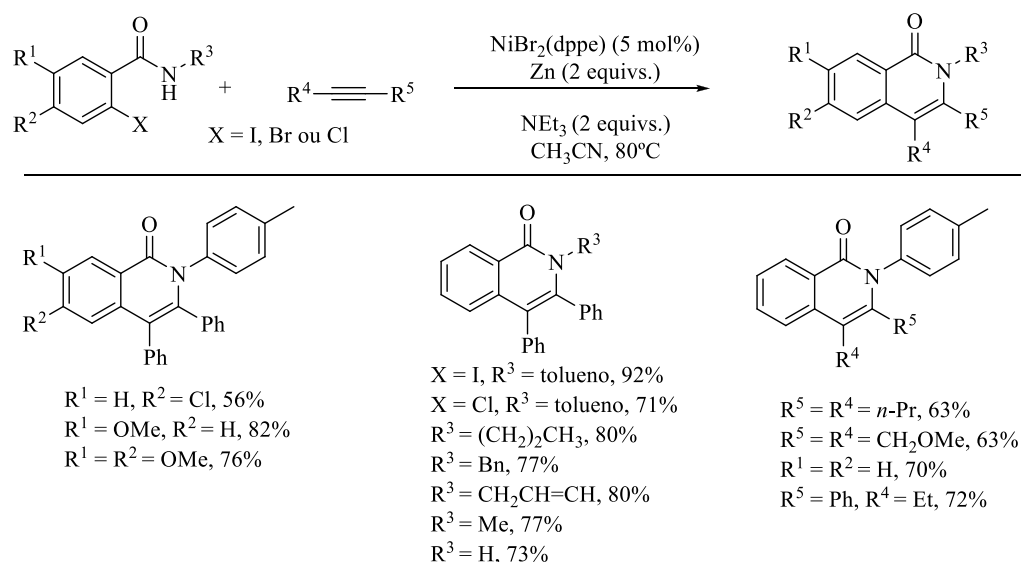
Pal *et al.*, descreveram uma nova reação *one-pot* para a obtenção regioseletiva de *N*-heterociclos de 6 membros, isoquinolinonas, catalisada por paládio e cobre. Derivados de 2-iodobenzóilo de azida foram tratados com diferentes alcinos na presença de um catalisador de paládio, CuI e NEt<sub>3</sub>, obtendo a correspondentes 3-substituídas-1(2*H*)-isoquinolinonas (Esquema 3.11).<sup>20</sup> No Esquema 3.11 apresenta-se um mecanismo possível. Envolve a geração *in situ* do *o*-alcinilo azido benzeno (**A**) através de acoplamento de *Sonogashira* catalisado por Pd/Cu, seguido de reação de *Schmidt*. Supostamente, o Pd(II) gerado a partir do Pd(0) ativa a ligação C≡C que sofre adição nucleófila pelo nitrogénio da azida, com saída do dinitrogénio, formando o intermediário **B** (estabilizado pela doação de elétrões do Pd) (Esquema 3.11).<sup>20</sup>


**Mecanismo proposto**


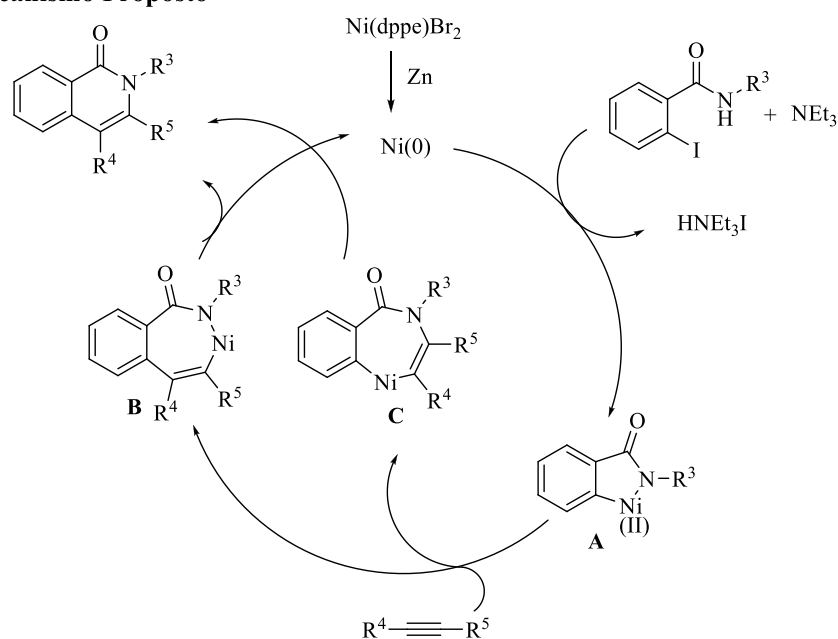
**Esquema 3.11** Síntese *one-pot* para a obtenção regioseletiva de isoquinolinonas catalisada por paládio e cobre. Mecanismo proposto.<sup>20</sup>

Cheng *et al.*, expuseram um método eficiente para a síntese de derivados de 1(2*H*)-isoquinolinonas via anelação catalisada por níquel, a partir de 2-halobenzamidas e alcinos, de acordo com as condições descritas no Esquema 3.12.<sup>21</sup>

Com base na ciclização catalisada por metais conhecidos, descritos na literatura, foi proposto um mecanismo para a reação catalisada por níquel (Esquema 3.12). A reação inicia-se com a redução do Ni(II) a Ni(0) pelo zinco, seguido de adição oxidativa da 2-iodobenzamida ao Ni(0) na presença de base, formando o intermediário **A**, um anel de 5-membros de níquel. A inserção coordenativa do alcino ao ciclo de níquel, origina os intermediários **B** ou **C**, um ciclo de níquel de 7-membros. A eliminação redutiva dos intermediários **B** e **C** origina a isoquinolinona com regeneração do Ni(0) (Esquema 3.12).<sup>21</sup>



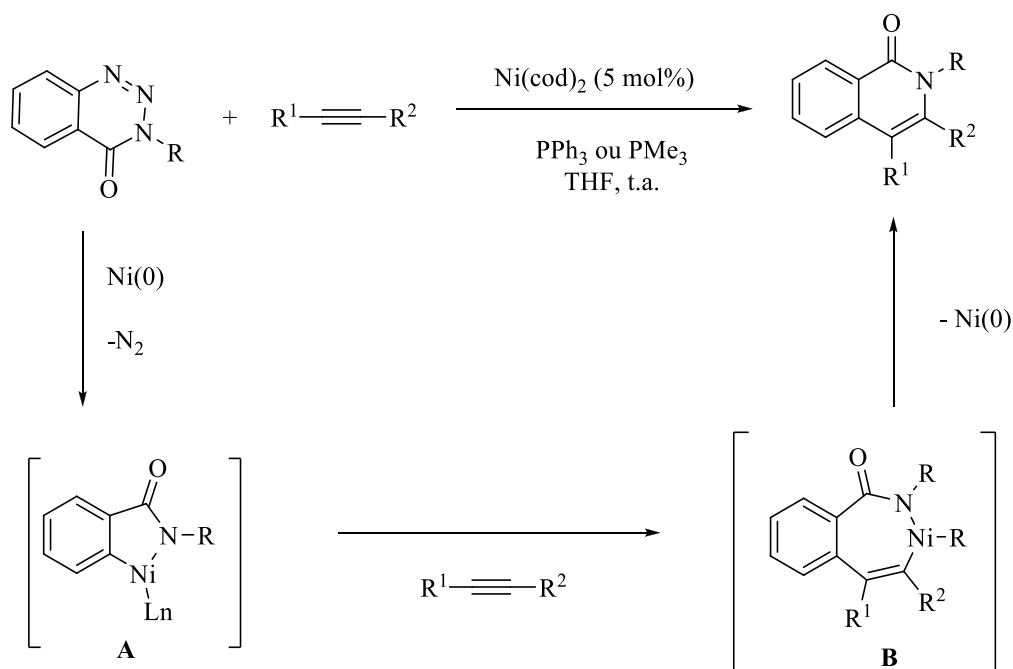
### Mecanismo Proposto



**Esquema 3.12** Condições reacionais e mecanismo proposto para a ciclização de 2-halobenzamidas com alcinos.<sup>21</sup>

Murakami *et al.*, também apresentou uma via sintética catalisada por níquel para a obtenção isoquinolinonas. Fizeram reagir 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-onas com alcinos terminais obtendo derivados de 1(2*H*)-isoquinolinonas com elevados rendimentos (Esquema 3.13).<sup>22</sup>

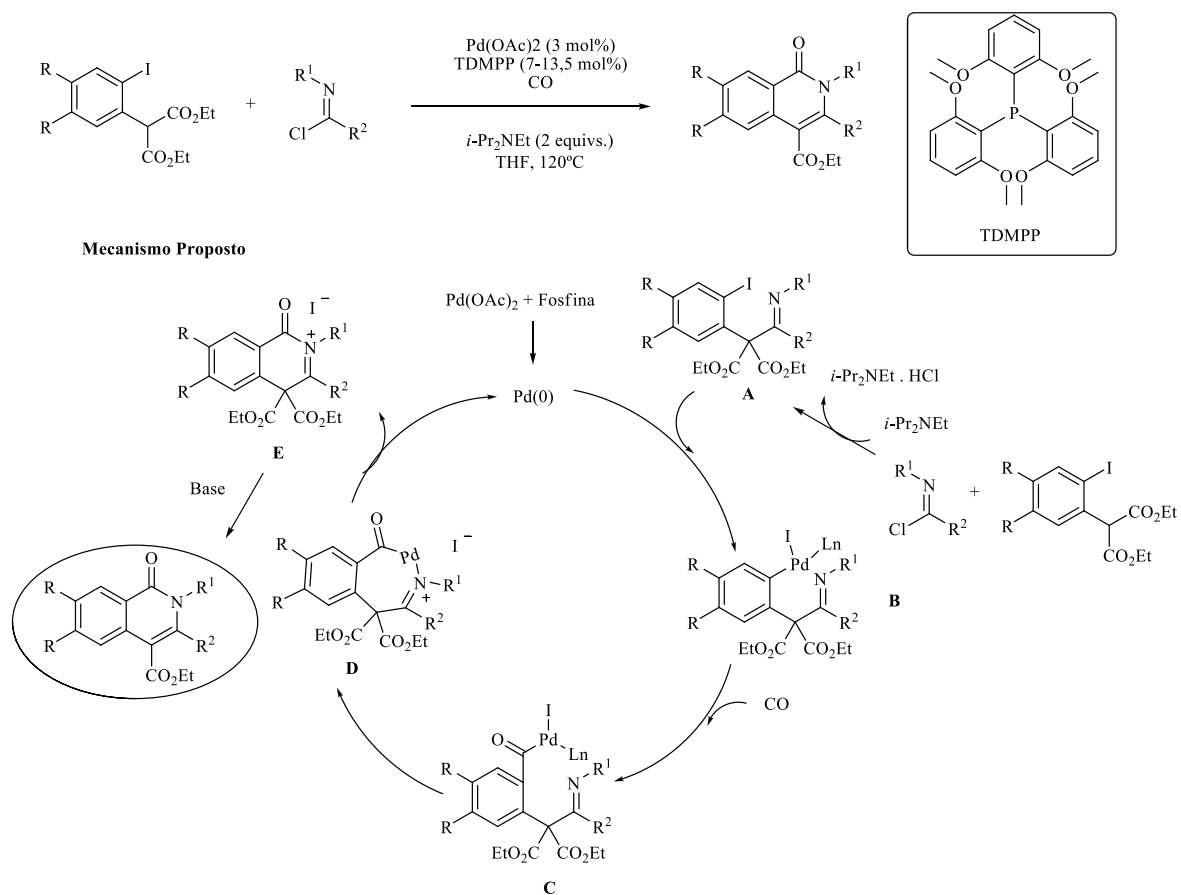
Assume-se que a reação é iniciada por inserção do  $\text{Ni}(0)$  à ligação N-N, com eliminação de uma molécula de dinitrogénio gerando o intermediário **A**. A adição do alcino forma um anel de níquel de 7-membros. Finalmente a eliminação redutiva origina a isoquinolinona e regenera a espécie de  $\text{Ni}(0)$  (Esquema 3.13).<sup>22</sup>



**Esquema 3.13** Síntese de isoquinolinonas catalisadas por Ni/fosfina.<sup>22</sup>

Uma variedade de isoquinolin-1(2*H*)-onas substituídas via ciclização catalisada por paládio foi descrita por Alper *et al.*,<sup>23</sup> a partir de dietil-(2-iodoaryl)-malonatos e cloretos de imidoílo na presença de monóxido de carbono em THF. A carbonilação-descarboxilação catalisada por paládio pode estar envolvida na síntese *one-step* de isoquinolinonas, de acordo com as condições descritas no Esquema 3.14.<sup>23</sup>

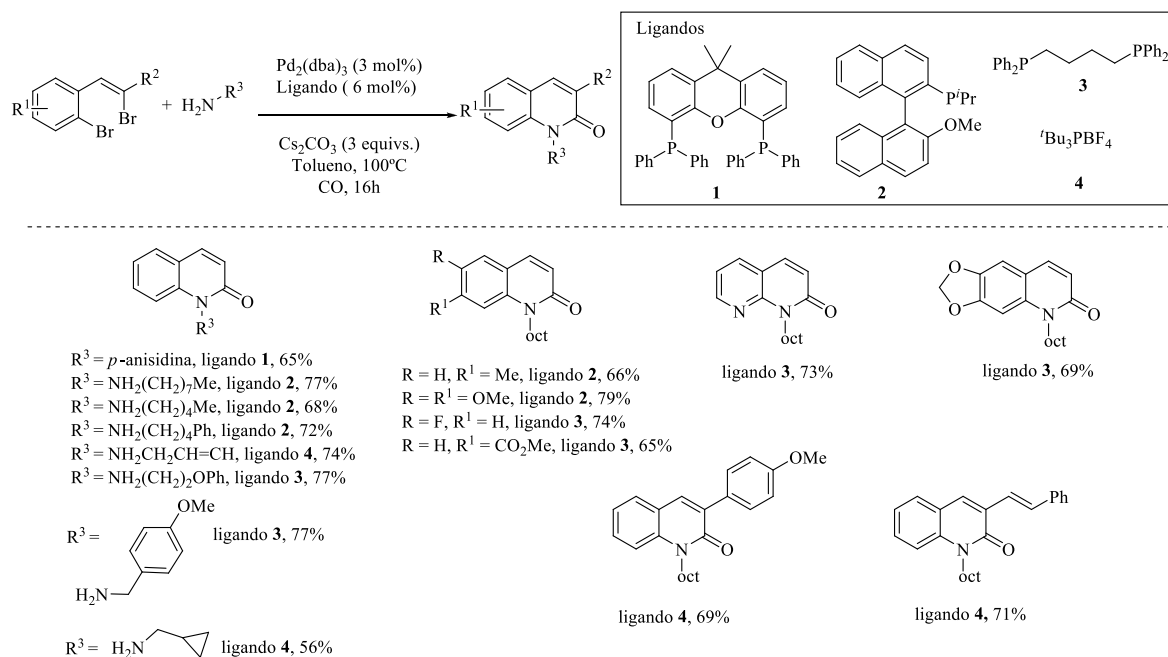
No esquema apresenta-se um mecanismo possível para a formação de isoquinolin-1(2*H*)-onas. O cloreto de imidoílo reage com dietil-(2-iodoaryl)-malonato na presença de base, gerando o intermediário **A**. A adição oxidativa do intermediário **A** à espécie de Pd(0) gerado *in situ*, levou à formação do complexo aril-paládio **B**. A inserção do monóxido de carbono ao C-Pd do arilo origina o complexo de iodeto de aril-paládio. O nitrogénio da imina ataca o acil-paládio formando um sal de amónio ciclo-paládio de 7-membros **D**. A eliminação redutiva leva à formação do sal de isoquinolinona **E** e regeneração da espécie de Pd(0). O intermediário **E**, induzido pela base, elimina  $CO_2Et$  obtendo a isoquinolinona (Esquema 3.14).<sup>23</sup>



**Esquema 3.14** Síntese de isoquinolinonas a partir de dietil-(2-iodoaryl)-malonatos e cloretos de imidófilo na presença de monóxido de carbono.<sup>23</sup>

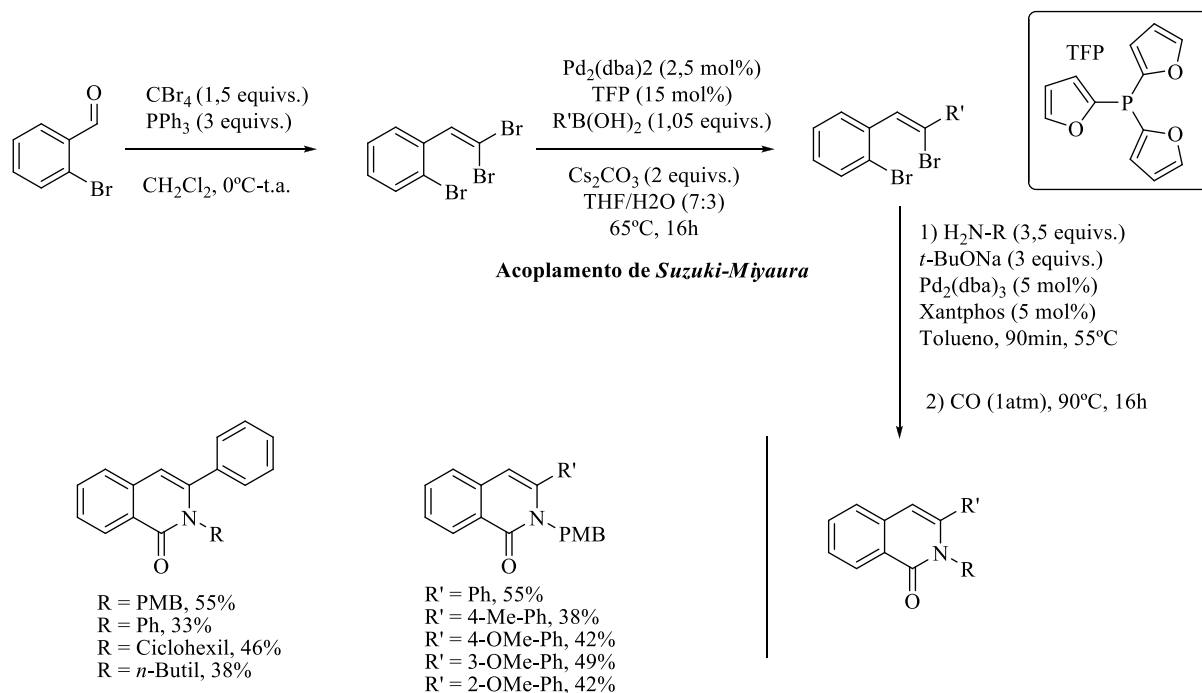
Willis *et al.*, relataram a síntese de isoquinolinonas via intramolecular aminocarbonilação/aminação, a partir de 2-(2-halogenoalcenil)aryl halogenadas e *N*-nucleófilo sob atmosfera de monóxido de carbono catalisada por paládio. O  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  foi usado como base,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  como fonte de paládio (Esquema 3.15).<sup>24</sup>





**Esquema 3.15** Síntese de isoquinolinonas a partir de *N*-nucleófilos e substratos dihalogenados.<sup>24</sup>

Florent *et al.*, descreveram um novo método para a síntese de isoquinolinonas a partir de *o*-bromo-(2,2-dibromovinil)benzeno por acoplamento regioseletivo de *Suzuki-Miyaura*, obtendo *trans*-dibromo substituídos, seguido de reação de aminação-carbonilação-ciclização *one-pot*, catalisada por paládio (Esquema 3.16).<sup>25</sup>

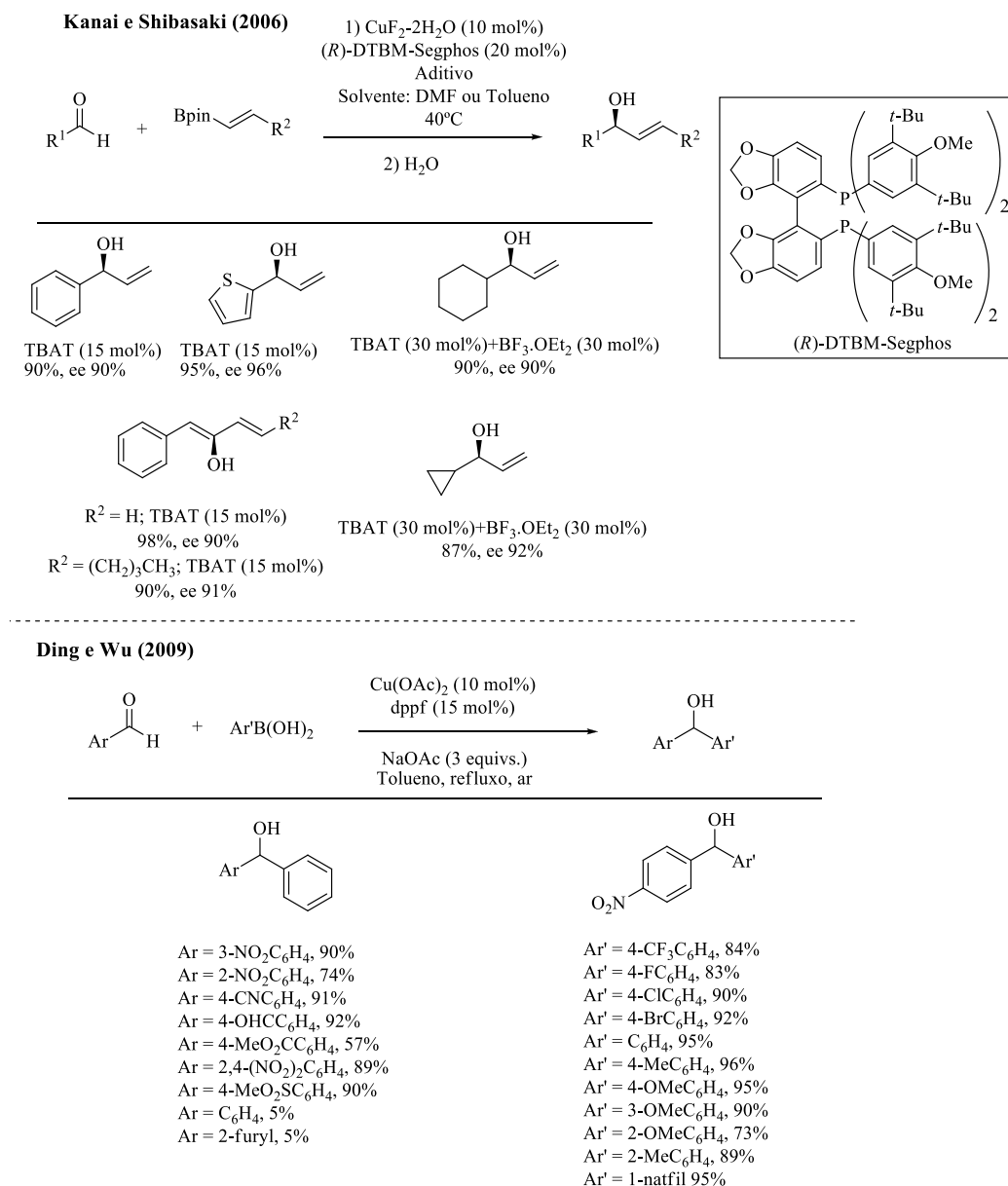


**Esquema 3.16** Síntese de isoquinolinonas por reação de aminação-carbonilação-ciclização *one-pot* 3 step.<sup>25</sup>

Vários métodos sintéticos catalisados por metais existem na literatura para a obtenção de isoquinolinonas. O método que desenvolvemos foi a arilação intramolecular de ácido borónicoamido(hetero)arilaldeído. Alguns autores descrevem na literatura a arilação de aldeídos/cetonas com derivados borônicos para a obtenção dos correspondentes álcoois. De seguida apresentam-se alguns exemplos.

Em 2006, Kanai *et al.*, obtiveram álcoois alílicos com bons rendimentos usando  $\text{CuF}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  como catalisador, uma fosfina quirál e um aditivo. A escolha adequada do aditivo melhorou significativamente o rendimento. TBAT ou combinado com  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  foi eficaz em reações com aldeídos aromáticos ou alifáticos. Os autores propuseram que o aditivo facilita o passo de rotação do intermediário alcóxido de cobre (Esquema 3.17).<sup>26a</sup>

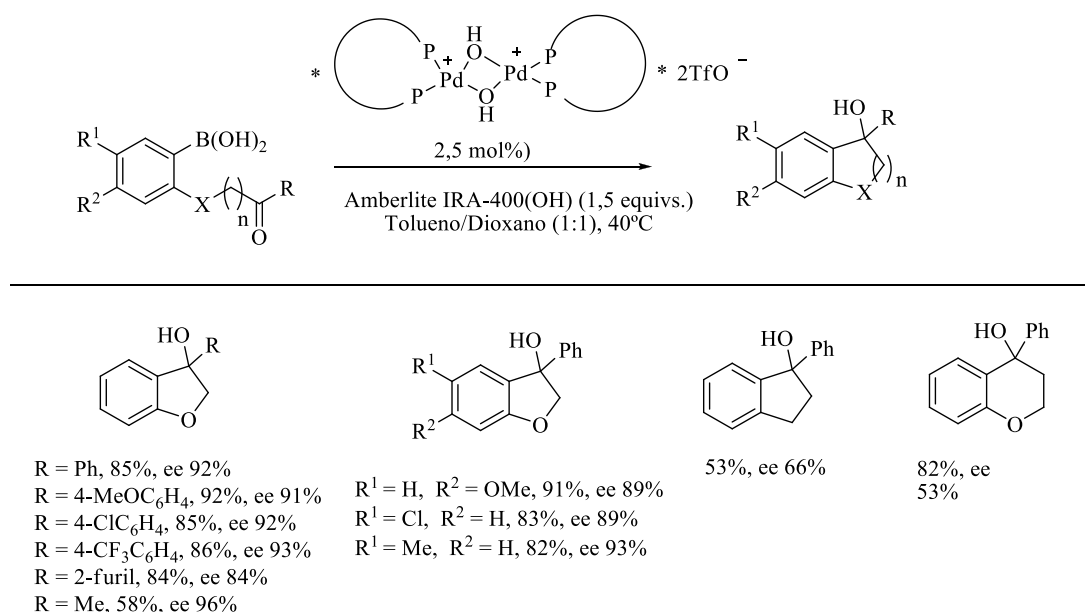
Em 2009, Ding *et al.*, utilizaram como catalisador acetato de cobre (II) e dppf como ligando. Derivados de carbinol foram obtidos por adição de ácidos borônicos aos aldeídos aromáticos com excelentes rendimentos (Esquema 3.17).<sup>26b</sup>



**Esquema 3.17** Alifação e arilação de aldeídos usando catalisadores de cobre.<sup>26</sup>

A arilação de cetonas ou aldeídos catalisada por paládio por adição nucleofílica intramolecular é mais comum, entre halogenetos de arilo e cetonas/aldeídos.<sup>27</sup>

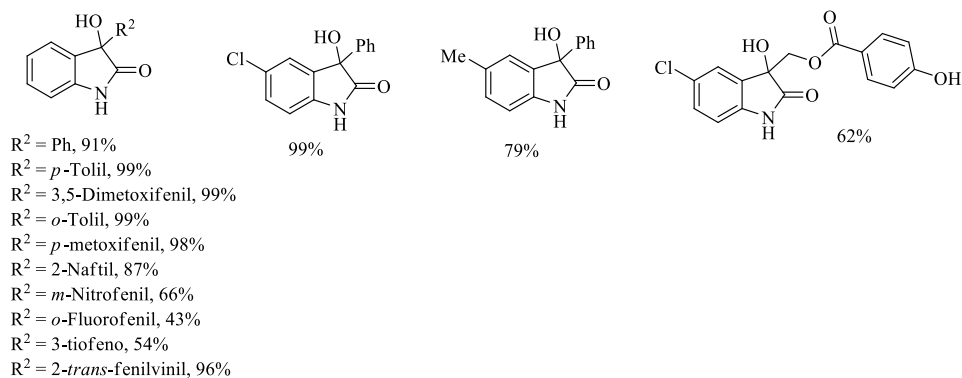
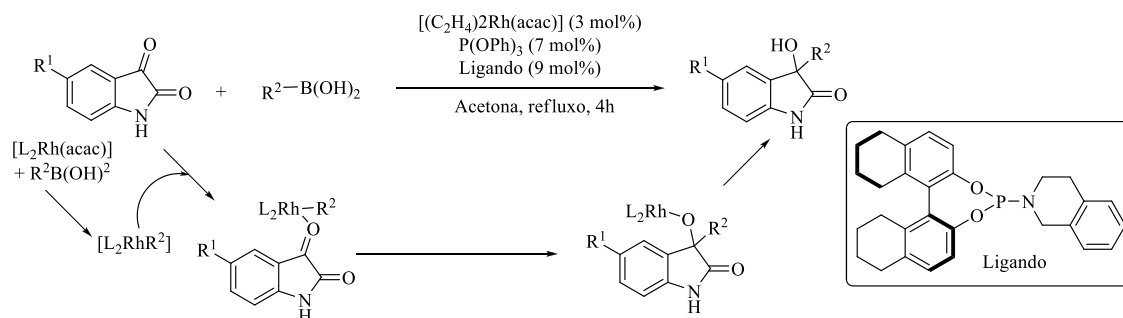
Lu *et al.*, apresentaram a ciclização intramolecular entre um aldeído e um ácido borônico utilizando um catalisador de paládio e uma resina de troca aniônica como aditivo, favorecendo a formação do produto cíclico com excelentes excessos enantioméricos (ees) (Esquema 3.18).<sup>28</sup>



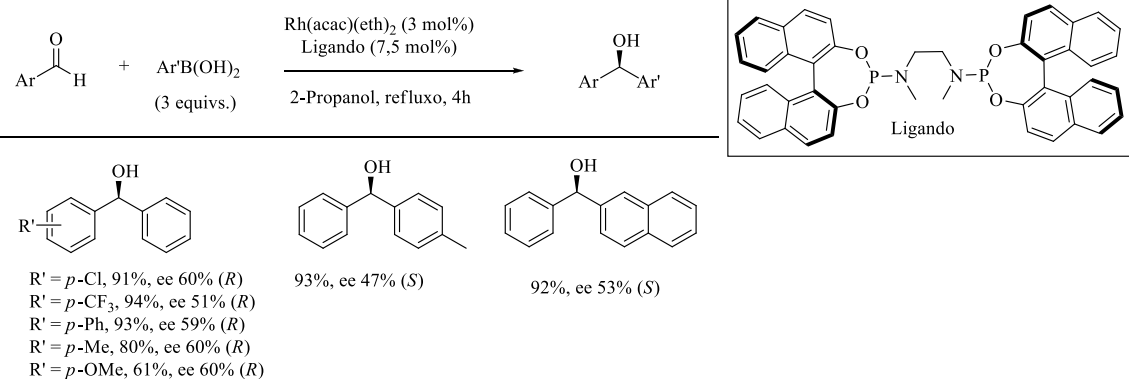
**Esquema 3.18** Ciclização intramolecular entre cetonas e ácidos borônicos catalisado por Pd.<sup>28</sup>

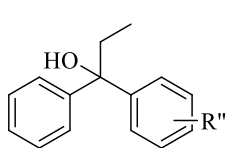
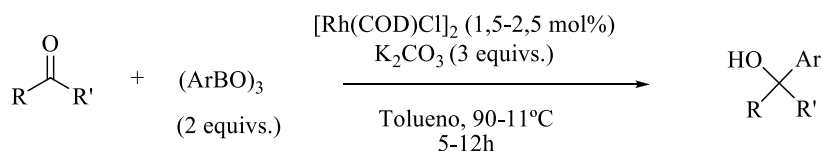
Vries *et al.*, desenvolveram um método geral para adição-1,2 catalítica de ácidos aril ou alcenil borônicos e isatinas usando catalisadores de ródio (I)/trifenilfosfito (Esquema 3.19).<sup>29a</sup> O mesmo desenvolveu uma metodologia de síntese assimétrica de diarilmetanóis, por adição de ácidos arilborônicos a enonas catalisadas por ródio, usando um ligando bidentado fosforamidite, obtendo os correspondentes álcoois com bons rendimentos e boa enantiosseletividade. O solvente prótico, 2-propanol, mostrou ser um bom solvente (Esquema 3.19).<sup>29b</sup> Mais tarde, Hu *et al.* a partir de alquil-, aril-cetonas ou benzofenonas e arilboroxinos com grupos eletro-dadores ou eletro-aceitadores obtendo os correspondentes álcoois terciários com bons a excelentes rendimentos. Cetonas alifáticas cíclicas e acíclicas também foram estudadas e o produto pretendido foi obtido com bons rendimentos (Esquema 3.19).<sup>29c</sup>

## Vries, Feringa e Minnaard

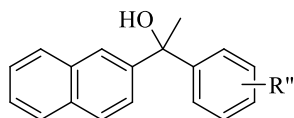


## Vries, Feringa, Minnaard

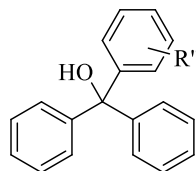


**Hu**


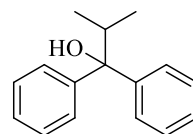
$\text{R}'' = \text{H}$ , 88%  
 $\text{R}'' = p\text{-Me}$ , 92%  
 $\text{R}'' = m\text{-Me}$ , 90%  
 $\text{R}' = p\text{-CF}_3$ , 80%  
 $\text{R}' = p\text{-F}$ , 93%



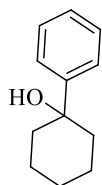
$\text{R}'' = \text{H}$ , 90%  
 $\text{R}'' = p\text{-Me}$ , 86%



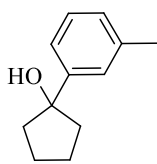
$\text{R}'' = \text{H}$ , 80%  
 $\text{R}'' = p\text{-Me}$ , 85%  
 $\text{R}'' = p\text{-F}$ , 88%



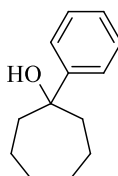
82%



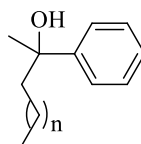
$\text{R}'' = \text{H}$ , 91%  
 $\text{R}'' = m\text{-Me}$ , 90%  
 $\text{R}'' = p\text{-F}$ , 88%  
 $\text{R}' = o\text{-F}$ , 86%



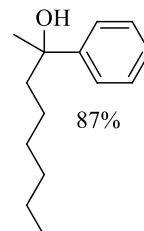
82%



88%



$n = 1$ , 81%  
 $n = 3$ , 84%  
 $n = 4$ , 83%



87%

**Esquema 3.19** Adição-1,2 catalisada por ródio entre aldeídos e cetonas e derivados borônicos.<sup>29</sup>

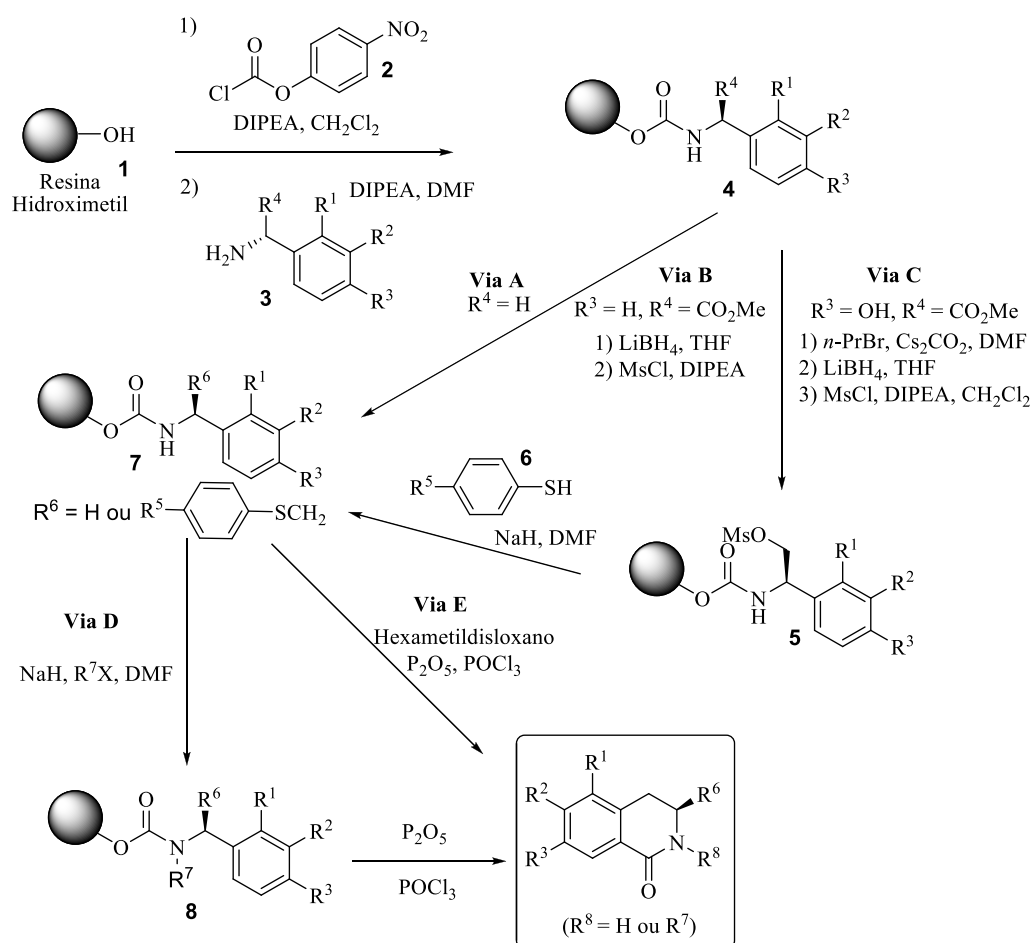
### 3.1.1 Aplicação na fase sólida

A síntese na fase sólida combinatória tem sido uma importante ferramenta para a descoberta de drogas nas indústrias farmacêuticas. Esta técnica facilita a rápida disponibilidade de a descoberta de potenciais farmacóforos.<sup>30</sup>

As isoquinolinonas estão presentes num grande número de produtos naturais que possuem inúmeras atividades biológicas.<sup>31</sup>

Li *et al.*, descreve a primeira síntese em fase sólida de derivados de isoquinolinona. A resina hidroximetilo foi usada como suporte sólido porque pode formar carbamatos, estáveis sob condições ácidas, requerido na clivagem *Bischler-Napieralski*. A resina (**1**) foi ativada por reação com 4-nitrofenil cloroformato (**2**) na presença de diisopropiletilamina (DIPEA), seguida de condensação com aminas (**3**) para se obter a resina carbamato (**4**). Três vias diferentes (via A, B, e C) foram estudadas para introduzir diferentes substituintes na

isoquinolinona. Na via **A**,  $R^4 = H$  ( $R^4 = R^6 = H$  no composto **7**). Na via **B**,  $R^4 =$  éster metílico, o qual foi reduzido para o álcool correspondente, o  $\text{LiBH}_4$  em THF foi o reagente escolhido para obter o álcool correspondente por redução seletiva do éster metílico. O álcool obtido foi reagido com tiofenol para obter tioéter por acoplamento de *Mitsunobu*. Mas essa tentativa não foi bem-sucedida em suportes sólidos. Por isso, transformou-se o grupo hidroxilo em OMs (**5**) ou Ots, melhor grupo abandonante, não estável. Na terceira via (**C**),  $R^3 =$  grupo hidroxilo na resina **4** foi derivatizado com éter *n*-propilo e, em seguida em éster de metilo, semelhante à via **B**, foi reduzido ao álcool correspondente. O álcool resultante foi mesilado para se obter a resina **5**. O mesilatos **5**, obtido a partir pelas vias **B** e **C** reagiram com o tiol **6** em meio básico ( $\text{NaH}$ ) obtendo o tioéter **7**. A resina carbamato **7** foi obtida após alquilação (via **D**) ou submetido diretamente a ciclização e sequencial clivagem (via **E**). Na via **D** a resina **7** foi alquilada com vários halogenetos de alquila usando  $\text{NaH}$  em DMF. A reação de ciclização de *Bischler-Napieralski* foi o método escolhido para obter o anel de isoquinolinona e clivar simultaneamente produtos de suportes sólidos.<sup>32</sup>



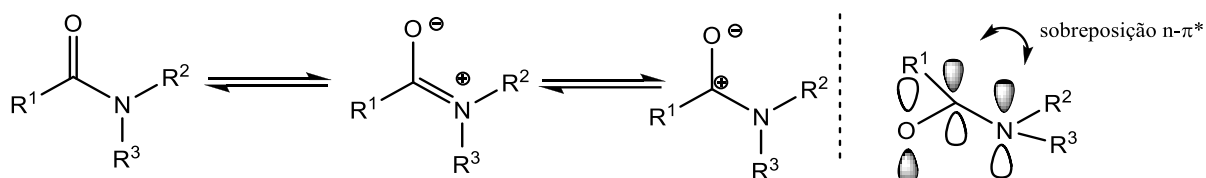
Esquema 3.20 Síntese de isoquinolinonas na fase sólida.<sup>32</sup>

## 3.2 Resultados e discussão

As isoquinolinonas e azeponas<sup>33</sup> foram obtidas através de ciclização intramolecular de um ácido borónicoamido(hetero)arilaldeído, catalisado por metais de transição.

### 3.2.1 Síntese de *o*-halogenadas-(hetero)arilamidas-acetais

A formação de amidas tem atraído um interesse considerável devido à sua importância em química orgânica e bio-orgânica, sendo um intermediário importante em síntese orgânica e aplicado à indústria química. A ligação amida é um componente estrutural importante em péptidos, polímeros, e em muitos produtos naturais e farmacêuticos.<sup>34</sup> Possuem atividades biológicas tais como antifúngica, antihistamínico, antihelmíntico e antibacteriana.<sup>35</sup> O par de elétrons do nitrogénio é conjugado com o grupo carbonilo e esta deslocalização eletrónica é envolve os três átomos (N, C, O). A distribuição eletrónica também pode ser considerada como o resultado da deslocalização de dois pares de electrões  $n$ , um do átomo de oxigénio e um do átomo de nitrogénio - hibridação  $sp^2$  (Figura 3.1). Além disso, o átomo de oxigénio possui um par de elétrons com orientação antiperiplanar da ligação C-N; como consequência, há uma deslocalização eletrónica secundária originada pela sobreposição da orbital do par do oxigénio com a orbital não ligante da ligação sigma C-N ( $\sigma^*$ ).<sup>36</sup>



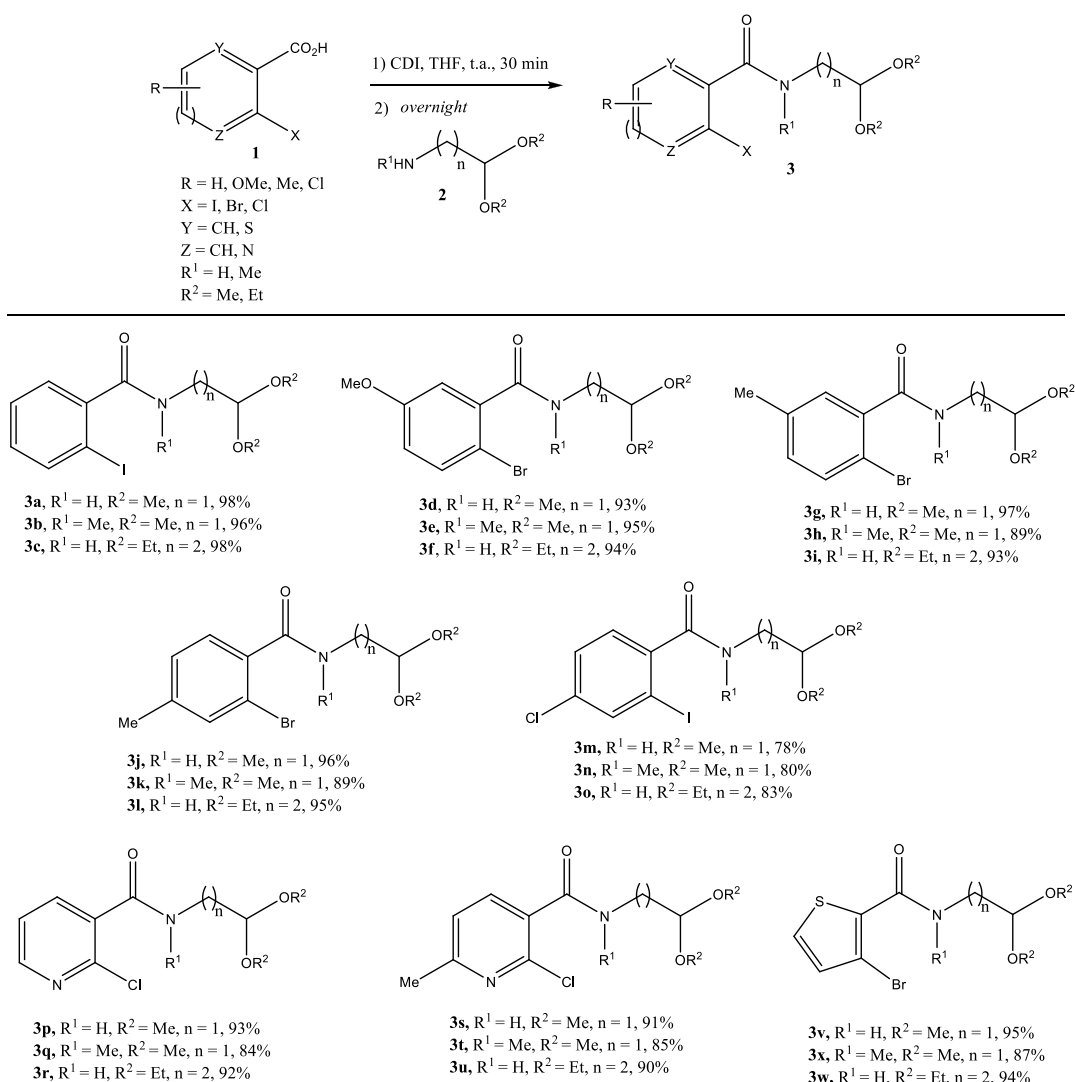
**Figura 3.1** Caraterística da ligação amida.<sup>36</sup>

Vários métodos foram descritos para a síntese de amidas: (i) reação de uma amina com um ácido carboxílico, derivados de ácidos carboxílicos, aldeídos ou álcoois,<sup>37</sup> (ii) a hidratação de nitrilos em amidas primárias,<sup>38</sup> (iii) o acoplamento de aminas com nitrilos,<sup>37</sup> (iv) acoplamento de álcoois com nitrilos (reação de *Ritter*),<sup>39</sup> (v) rearranjo de aldoximas em amidas primárias,<sup>37,38</sup> (vi) rearranjo de *Beckmann* de cetoximas em amidas secundárias,<sup>34</sup> (vii) acoplamento de aminas e aldoximas,<sup>37</sup> (viii) aminocarbonilação catalisada por paládio de halogenetos de arilo, halogenetos de vinilo ou halogenetos de benzilo,<sup>37,40</sup> (ix) *N*-arilação e *N*-alcenilação de amidas,<sup>37</sup> (x) rearranjo de cetonas em amidas com  $TMSN_3$ ,<sup>41</sup> (xi) a reação de



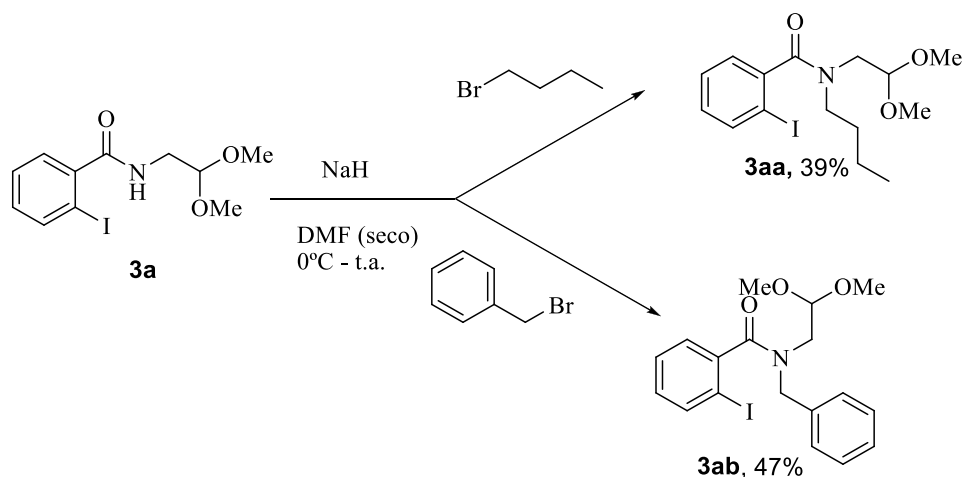
ácidos carboxílicos com isocianatos,<sup>42</sup> (xii) acoplamento de ácidos carboxílicos com fosfazenos<sup>40</sup> e (xiii) reação de azidas e tioácidos.<sup>44</sup>

O método escolhido por nós para a síntese dos intermediários amidas nesta tese foi a reação de aminas-acetais comerciais e derivados de ácidos carboxílicos, de acordo com as condições descritas no Esquema 3.21. Obtiveram-se 24 amidas (**3**) com muito bons a excelentes rendimentos.



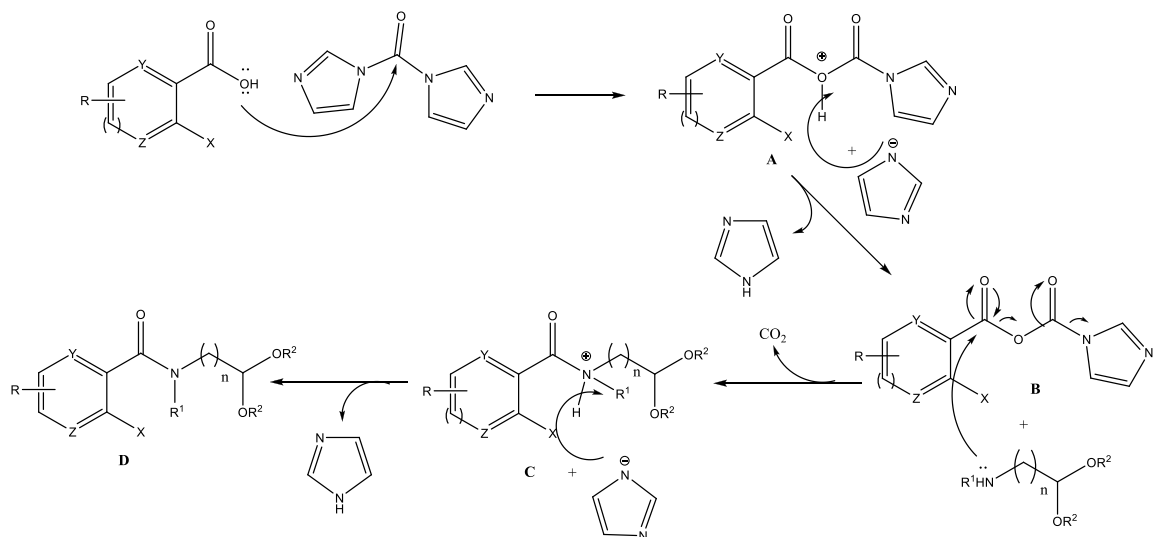
**Esquema 3.21** Síntese dos compostos **3**.

A partir do composto **3a** e por substituição nucleófila, duas novas fenilamidas-acetais foram obtidas, de acordo com o Esquema 3.22. As *o*-iodo-fenilamidas-acetais *N*-substituídas foram obtidas por substituição nucleófila com rendimentos moderados. Provavelmente devido à desativação da amina pelo carbonilo.



**Esquema 3.22** Síntese de fenilamidas-acetais *N*-substituídas.

O agente ativador do ácido carboxílico foi o 1,1'-carbonildiimidazole (CDI) e o mecanismo proposto é o apresentado no Esquema 3.23.



**Esquema 3.23** Mecanismo proposto para a síntese de amidas usando o CDI como agente ativante.

O par de elétrons do OH do ácido benzóico ataca o carbonilo do CDI através de uma substituição nucleófila acílica ( $S_{N}Ac$ ), formando o intermediário **A** (um *N*-formil-imidazolilcarboxilato). A imidazolida (anião do imidazole) capta o próton ácido obtendo-se o intermediário **B**. Este, sofre uma  $S_{N}Ac$  da parte do aminoacetal, formando o intermediário **C**, seguido de desprotonação pelo anião de imidazole, obtendo a correspondente amida-acetal **D** e saída de imidazole e dióxido de carbono.<sup>45</sup>

## 3.2.2 Reação de borilação

Os compostos **3** obtidos anteriormente, foram submetidos a condições de borilação catalisadas por paládio (para informações sobre este reação, consulta o capítulo 2, secção 2.5). Para otimizar o método de borilação, tornando-o mais eficiente para este sistema de composto, foram testadas várias condições a partir do composto **3a** (Tabela 3.1).

**Tabela 3.1** Screening das condições reacionais para a borilação da *N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida.



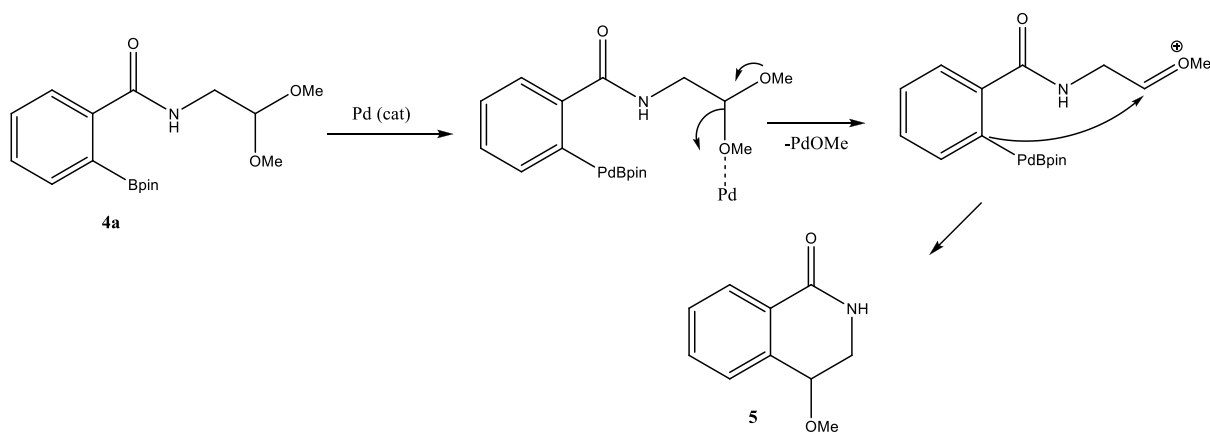
Entrada	Catalizador	Ligando	Base (3equivs.)	Rendimento (%)	
				4a	5
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (5mol%)	---	KOAc	72	n.d.
2 <sup>46</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (5mol%)	---	NEt <sub>3</sub>	76	28
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5mol%)	SPhos (3mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	n.d.
4 <sup>47</sup>	Pd <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> (6mol%)	SPhos (3mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	32	n.d.
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5mol%)	Xantphos (10mol%)	NEt <sub>3</sub>	48	n.d.
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15mol%)	SPhos (15mol%)	NEt <sub>3</sub>	32	60
7	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15mol%)	CyJohnPhos (15mol%)	NEt <sub>3</sub>	20	28
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15mol%)	RuPhos (15mol%)	NEt <sub>3</sub>	40	53
9 <sup>46;a</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (5mol%)	---	KOAc	58%	n.d.

<sup>a</sup> B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (1,5 equivs.) foi usado como agente de borilação.

Através da análise da tabela anterior, podemos verificar que a NEt<sub>3</sub> (Tabela 3.1, entrada 2) mostrou ser uma base eficaz. Outros catalisadores de paládio, adicionando um ligando de fosfina, foram testados e apresentaram uma diminuição no rendimento (Tabela 3.1, entradas 3 a 5), mesmo com o aumento das quantidades de paládio e fosfina (Tabela 3.1, entradas 6 a 8). Quando o agente de borilação foi o B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (Tabela 3.1, entrada 9) o rendimento não foi

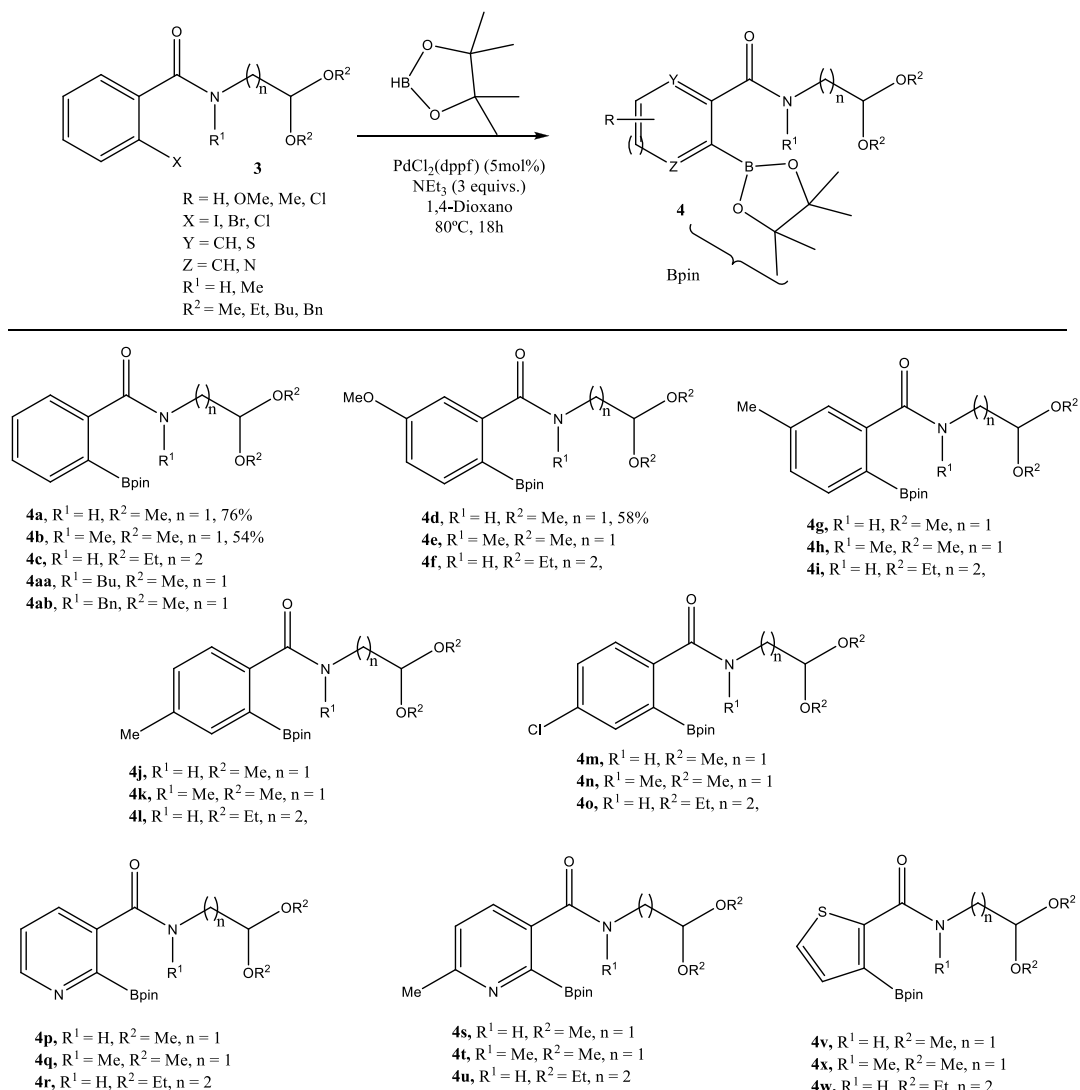
superior ao apresentado com HBpin (Tabela 3.1, entrada 2). Os ciclos catalíticos geralmente aceites para a reação de borilação, usando HBpin ou B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> como agentes de borilação são os apresentados no Capítulo 2, Secção 2.5.

Surpreendentemente, o composto **5** também foi isolado como produto secundário da reação de borilação e foi totalmente caracterizado (ver descrição parte experimental). Foi possível verificar que o aumento das quantidades catalíticas favoreceu a formação do compostos **5** (Tabela 3.1, entrada 6 a 8), Pd(OAc)<sub>2</sub>/SPhos mostrou ser o melhor sistema catalítico (Tabela 3.1, entrada 6). A ciclização apenas foi verificada neste composto (**3a**). O composto **5** deve ter-se formado por reação sequencial catalisada por paládio. O mecanismo proposto (Esquema para obtenção do composto **5** inicia-se com uma adição oxidativa do Bpin ao complexo de Pd (II), seguido de desmetoxilação e ciclização intramolecular.



**Esquema 3.24** Mecanismo proposto para a síntese do composto **5**.

Os compostos **3** foram borilados (Esquema 3.25) usando PdCl<sub>2</sub>(dppf) como catalisador, NEt<sub>3</sub> como base e HBpin como agente de borilação (Tabela 3.1, entrada 2).

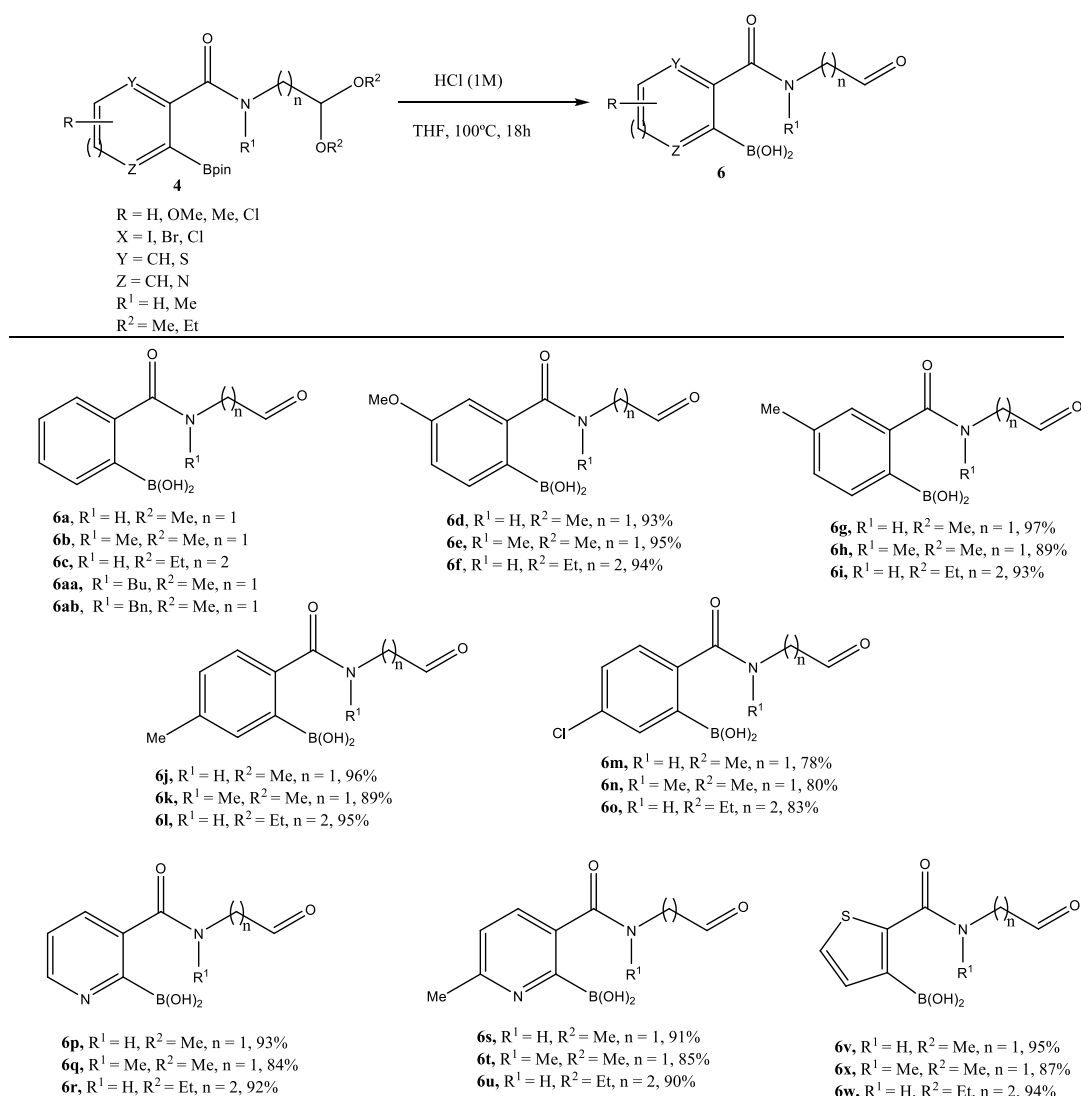


Esquema 3.25 Reação de borilação dos compostos **3**.

Este sistema catalítico mostrou ser eficiente para a borilação das *o*-halogenadas-arilamidas-acetais. Apenas alguns compostos borilados foram isolados por cromatografia em coluna líquida usando sílica gel, os restantes foram utilizados como crudes, verificando por RMN a formação do produto borilado.

### 3.2.3 Reação de Desproteção

Para a ciclização dos compostos **4** foi necessário introduzir uma etapa de desproteção, uma vez que só conseguimos obter o composto **5** diretamente na etapa de borilação, utilizando um método simples de desproteção de acetais,<sup>48</sup> de acordo com o Esquema 3.26.



**Esquema 3.26** Reação de desproteção dos compostos **4**.

Apenas alguns compostos foram caracterizados totalmente (ver procedimento experimental). Os restantes foram diretamente sujeitos a condições de ciclização.

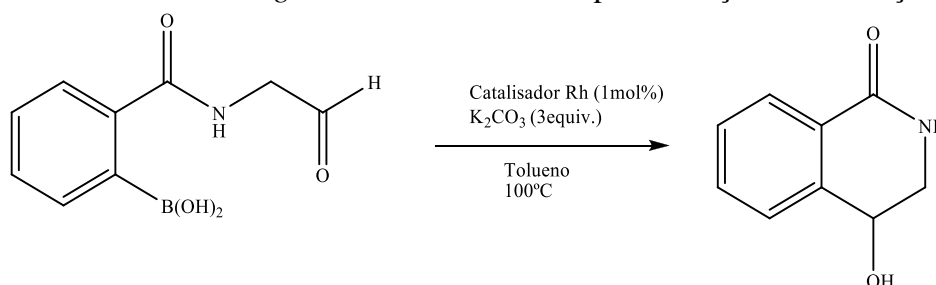
## 3.2.4 Reação de ciclização dos compostos 6

Após obtenção dos compostos **6** foi possível submetê-los a reação de ciclização intramolecular catalisada por metais de transição. Vários autores da literatura apresentam reações de adição de ácidos borônicos a aldeído usando catalisadores de Rh, Pd e Cu (Ver 3.1 introdução). Tanto quanto sabemos, não há relatos de reações de adição intramolecular em aldeído.<sup>49</sup>

O estudo/otimização das condições de ciclização começou com o composto (**6a**) aplicando as condições da literatura<sup>24</sup> com catalisadores de Rh, Pd e Cu.<sup>50</sup>

Os resultados para os catalisadores de Rh estão apresentados na Tabela 3.2.

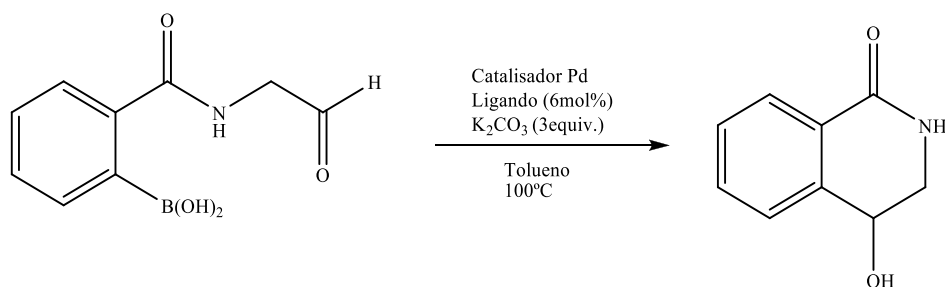
**Tabela 3.2** Screening de catalisadores de Rh para a reação de ciclização.



Entrada	Catalizador (1mol%)	Rendimento <sup>a</sup> (%)
1	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	86
2	[Rh(COD)OH] <sub>2</sub>	38
3	[Rh(nbd)Cl] <sub>2</sub>	27
4	Rh(COD) <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	40
5	[Rh(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub>	25
6	Rh(aca)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	21
7	[Rh(cp*)Cl] <sub>2</sub>	13

<sup>a</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel.

Analisando a tabela anterior podemos verificar que o catalisador [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> foi mais eficaz, obtendo o produto com rendimento de 86% (Tabela 3.2, entrada 1). Comparando os diferentes catalisadores, podemos verificar que o dímero de Rh contendo Cl favorece significativamente a reação, comparado com o dímero com OH, obtendo rendimentos de 86 e 38% respectivamente (Tabela 3., entradas 1 e 2). O catalisador contendo o ligando COD foi mais eficaz, comparando com o catalisador com C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, (Tabela 3.2, entradas 1 e 5, 86 e 25%). Catalisadores de paládio também foram estudados e na tabela 3.3 encontram-se reunidos os resultados obtidos.

**Tabela 3.3** Screening de catalisadores de Pd e ligandos para a reação de ciclização.


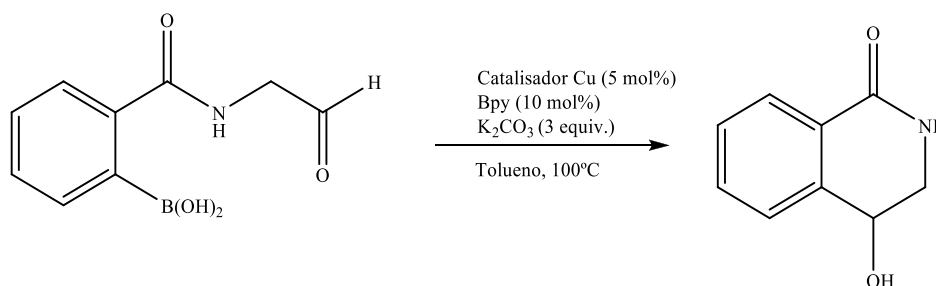
Entrada	Catalisador	Ligando	Rendimento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (3mol%)	BPy	52
2		PCy <sub>3</sub>	53
3		Xantphos	24
4		Ruphos	52
5		PPh <sub>3</sub>	74
6		dppf	53
7	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (9mol%)	---	31
8	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (9mol%)		43
9	PEPPSI- <i>i</i> Pr (9mol%)		47

<sup>a</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel

Observando a tabela 3.3, podemos verificar que o produto se formou na presença de todos os catalisadores estudados. Comparando os ligando dppf e PPh<sub>3</sub>, podemos verificar que o Pd(OAc)<sub>2</sub> apresenta melhores rendimentos do PdCl<sub>2</sub> (ver Tabela 3.3, entradas 5 a 8). O melhor resultado foi de 74%, obtido usando Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>. A maioria dos rendimentos são semelhantes (43 a 53%) (Tabela 3.3, entradas 1, 2, 4, 6, 8 e 9), verificando que usando ligandos do tipo piridina e NHC o produto também foi obtido em rendimentos moderados (Peppsi-*i*Pr 47% e Pd(OAc)<sub>2</sub>/BPy, 52%) (Tabela 3.3, entradas 1 e 9).

Por último, catalisadores de cobre foram testados e na Tabela 3.4, encontram-se agrupados os resultados.



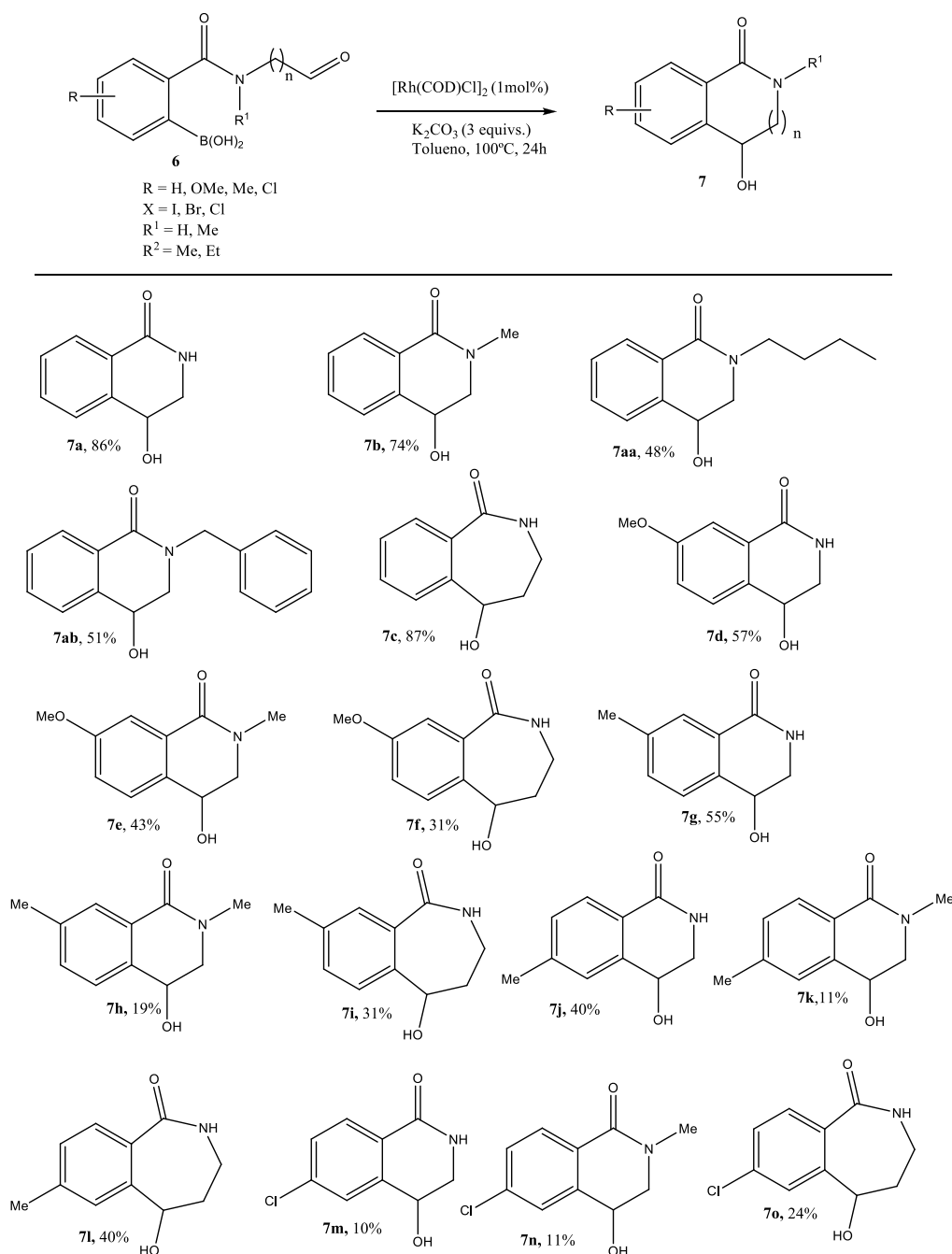
**Tabela 3.4** *Screening* de catalisadores de Cu para a reação de ciclização.


Entrada	Catalisador	Rendimento <sup>a</sup> (%)
1	CuI	40
2	CuCl	40
3	CuCl <sub>2</sub>	48
4	Cu(OAc) <sub>2</sub>	40
5	Cu <sub>2</sub> O	40
6	Cu(CF <sub>3</sub> SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	56
7	Cu(acac) <sub>2</sub>	44
8	CuBr <sub>2</sub>	44

<sup>a</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel.

Resultados satisfatórios (rendimentos de 40 a 56%) foram obtidos com os catalisadores de cobre, apesar de não haver muitos relatos na literatura (ver 3.1 introdução).<sup>26</sup> O ligando BPy foi o escolhido, mas outros ligandos poderiam ser experimentados. Catalisadores de Cu(I) (Tabela 3.3 entradas 1, 2 e 5) e Cu(II) (Tabela 3.3, entradas 3, 4, 6, 7 e 8) foram testados.

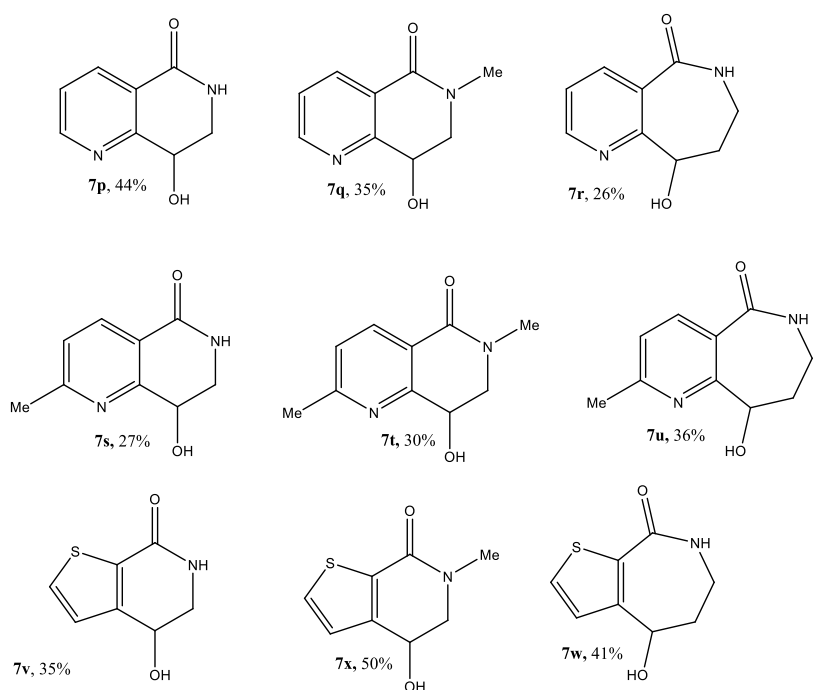
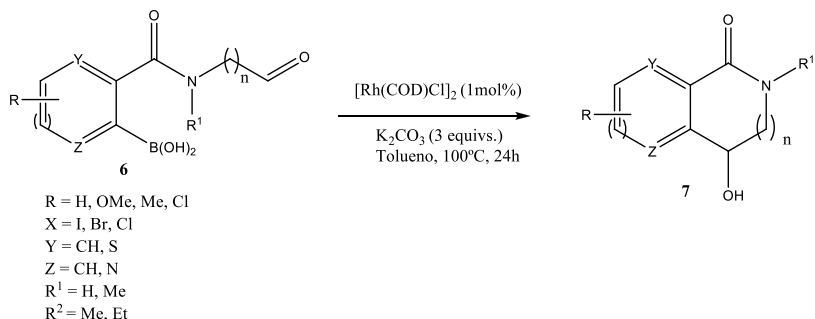
As condições escolhidas para a reação de ciclização intramolecular dos compostos **6** são as apresentadas na tabela 3.1, entrada 1, usando Rh como catalisador. No Esquema 3.27 estão reunidos os derivados de arilo, obtendo anéis de 6 e 7-membros. Alguns dos anéis de 6-membros são *N*-substituídos.


**Esquema 3.27** Reação de ciclização dos compostos **6**.

Os melhores rendimentos (86% e 87%) foram obtidos para os compostos **7a** e **7c**, a partir dos substratos sem substituintes no anel aromático e na *N*-amida (Esquema 3.27). Na presença no anel aromático de grupos electro-doadores como metoxilo e metilo, foi verificada uma redução no rendimento (Esquema 3.27, compostos **7d-l**). A posição do grupo metilo no anel não influenciou significativamente o rendimento (comparar por exemplo, Esquema 3.27, compostos **7g** e **7j**). A presença do grupo cloro no anel aromático, fez com que o rendimento diminuísse significativamente (Esquema 3.27), comparar por exemplo os compostos **7a** e **7m**). No geral, o rendimento decresce nos compostos amida *N*-substituídas (Esquema 3.27,

ver exemplos, compostos **7a** e **7b** e compostos **7d** e **7e**). A formação de anéis de seis ou sete membros não teve grande influência no rendimento.

No Esquema 3.28 estão agrupados os resultados obtidos para os derivados heteroarilos, anéis de piridina e de tiofeno.



**Esquema 3.28** Reação de ciclização catalisada por Rh dos compostos **6**.

Comparando com os compostos do Esquema 3.27, podemos verificar que os rendimentos são semelhantes, não havendo grandes alterações de rendimento na caso de heteroarilos eletro-aceitadores, como o caso da piridina, ou eletro-dador, o caso do tiofeno.

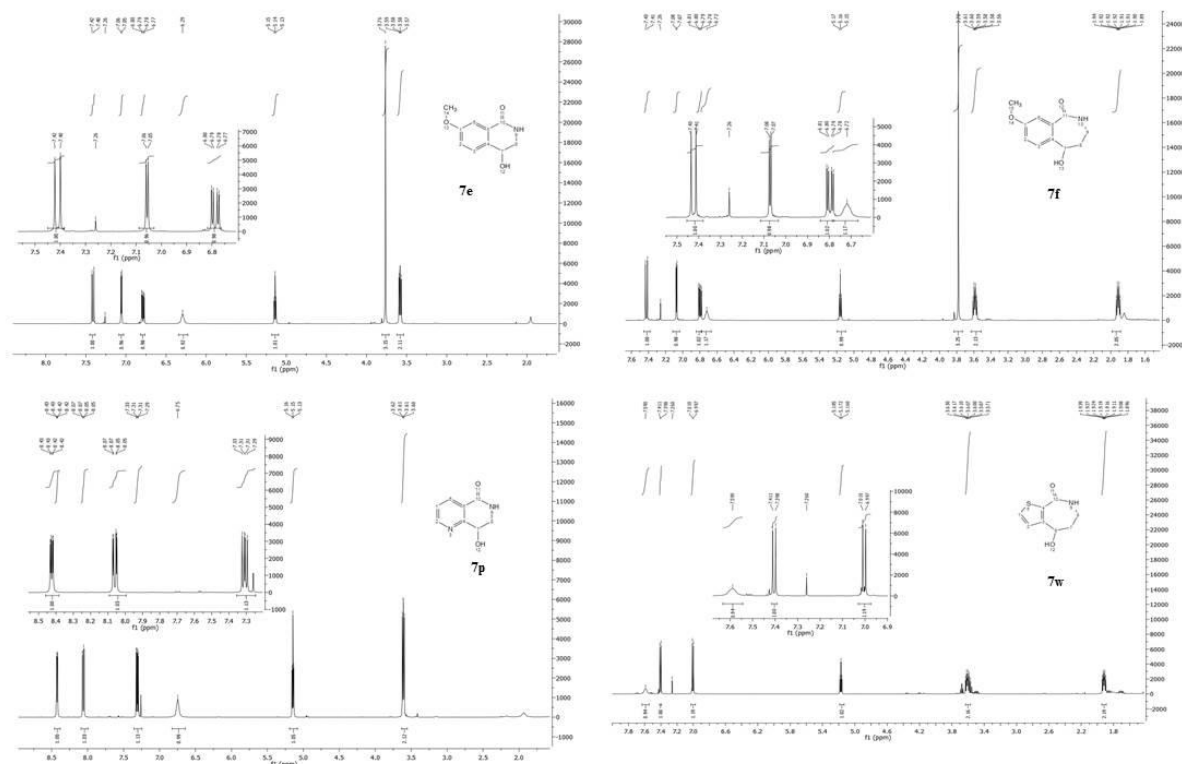
Baseados em estudos anteriores em sistemas semelhantes ao nosso realizados por Fering, Minnard e colaboradores<sup>29</sup> a base promove a transmetalização originando o intermediário Rh-arilo, seguido de coordenação do Rh ao grupo carbonilo e, em seguida, uma etapa de inserção migratória, seguido de adição-1,2 à cetona originando um alcóxido do Rh que sofre transmetalização de outra molécula precursora de éster boronato obtendo o

cicloalcanolboronato (que é hidrolisado para o produto) com a regeneração do intermediário Rh-arilo. O nosso mecanismo deve ser semelhante.

Em 2006, Liu e Lu (Esquema 3.18) relataram uma arilação intramolecular entre um ácido borónico e um aldeído usando um complexo catiónico de Pd (II) na presença de base de Amberlite IRA-400 (OH).<sup>28</sup> O mecanismo para as nossas reações catalisadas por Pd é provavelmente análogo a este. Novamente supõe-se que há transmetalização do Pd com o ácido borónico formando uma espécie Pd-arilo, seguido da coordenação do Pd ao oxigénio do aldeído, seguido de adição-1,2 ao aldeído que pode sofrer uma nova transmetalização com uma molécula do substrato ácido borónico com regeneração da espécie Pd-arilo e formação do produto originado por hidrólise do cicloalcanolboronato durante *work-up* ou via hidrólise do derivado do ácido borónico (por exemplo XB(OH)<sub>2</sub> ou o sal) no passo inicial da transmetalização com a regeneração da espécie ativa de paládio.

No caso das ciclizações catalisada por Cu, é proposto um mecanismo semelhante. O catalisador ativo Cu (I) (no caso das reações com sal Cu(II)/BPy, o Cu é reduzido a Cu (I), por coordenação com ligando piridil) sofre transmetalização obtendo uma espécie Cu-aril que sofre uma adição-1,2 originando um cicloalcano Cu-arilo, seguida de transmetalização por uma molécula do substrato ácido borónico obtendo o Cu-arilo espécie ativa, obtendo o produto após hidrólise.

Na Figura 3.2 encontram-se alguns exemplos de espectros de protão. Podemos verificar que o sinal do CH praticamente não varia (5,15 a 5,17ppm) tanto para o caso das isoquinolinonas (**7e**, **7p** e **7w**) como para o exemplo da azepinona (**7f**). O sinal correspondente ao CH<sub>2</sub> também não sofre grandes alterações (**7e**, **7p** e **7w** - 3,58, 3,61 e 3,60 ppm, respetivamente). Nos espectros é possível identificar os duplos dupletos e dupletos característicos para cada exemplo de composto. Nos compostos **7e** e **7f** podemos reconhecer um duplo duplete de constantes de acoplamentos 3,2 e 8,8Hz e dois dupletos de constantes de acoplamento 3,2 e 8,8Hz, respetivamente. No caso do composto **7p** identificam-se três duplos dupletos característicos dos anéis de piridina com constantes de acoplamento 4,8 e 7,6Hz; 2,0 e 7,6Hz; 2,0 e 4,8Hz, respetivamente. E por último os dupletos do anel do tiofeno (**7w**) com constante de acoplamento igual (5,2Hz).

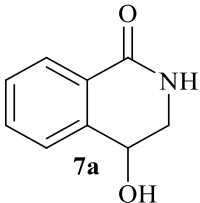
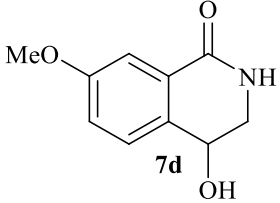
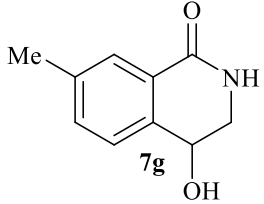
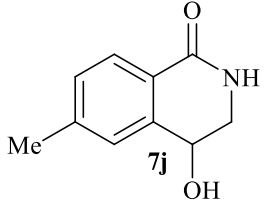
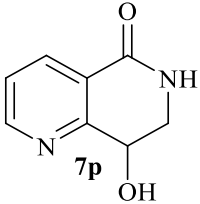
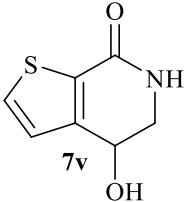


**Figura 3.2** Expansão de  $^1\text{H}$  RMN (400MHz) dos compostos **7e**, **7f**, **7p** e **7w**.

### 3.2.5 Borilação, desproteção e ciclização, one-pot, para obtenção de isoquinolinana

Verificamos que após a formação do produto borilado (monitorizada por t.l.c), se podia proceder diretamente à desproteção (ver secções 3.2.2 e 3.2.3), adicionando à mistura reacional uma solução aquosa de HCl (1M), prolongando a reação por 24h. O produto obtido foi a isoquinolinona e não os correspondentes ácidos borónicos (compostos **6**). As reações apenas foram repetidas para a obtenção dos compostos **7a**, **7d**, **7g**, **7j**, **7p** e **7v** (Tabela 3.5).

**Tabela 3.5** Comparação dos rendimentos para as isoquinolinonas obtidas em dois passos e o método *one-pot* com três-passos.

Entrada	Isoquinolinonas	Rendimentos <sup>a</sup> (%)	
		Dois passos <sup>b</sup>	<i>One-pot</i>
1		86	74
2		57	50
3		55	48
4		40	39
5		44	37
6		35	29

<sup>a</sup> Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel; <sup>b</sup> Como os crudes de borilação e desproteção não foram purificados, supomos que o rendimento, nessas etapas, eram de 100%.

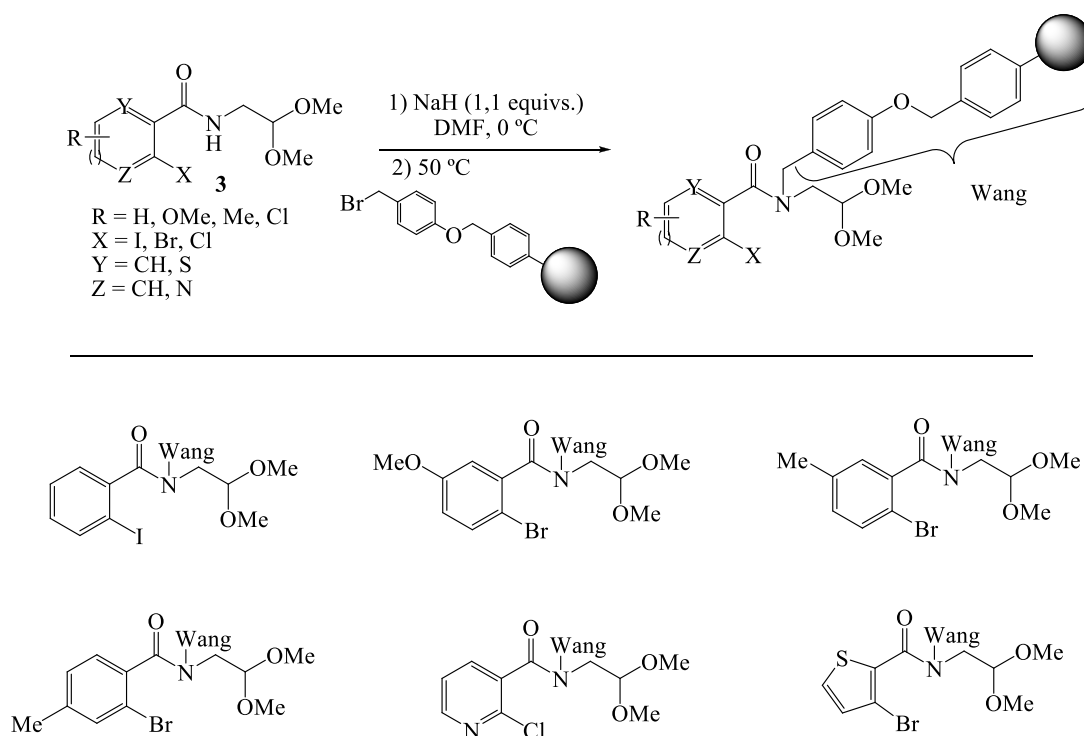
Analisando a tabela anterior, podemos ver que os rendimentos são semelhantes. As reações *one-pot* são economicamente mais rentáveis, é usado apenas um catalisador e os catalisadores de paládio geralmente são mais baratos do que os de ródio.

### 3.3 Síntese de isoquinolinonas na fase sólida

Desde que Bruce Merrifield introduziu o conceito de síntese de péptidos em fase sólida, em 1963, a síntese em suportes sólidos tem evoluído como uma ferramenta poderosa para os químicos orgânicos. Nos últimos cinquenta anos, esta estratégia tem sido aplicada com sucesso na síntese de vários polímeros. A síntese em fase sólida é realizada em suportes insolúveis que são funcionalizados com um *linker* à molécula em crescimento, com a resina. Após síntese da molécula alvo, o suporte sólido é clivado. Uma das vantagens da síntese utilizando um suporte sólido é a utilização de reagentes em excesso, o que leva a reações completas e todos os reagentes em excesso são facilmente removidos por lavagem da resina entre as etapas de reação.<sup>52</sup>

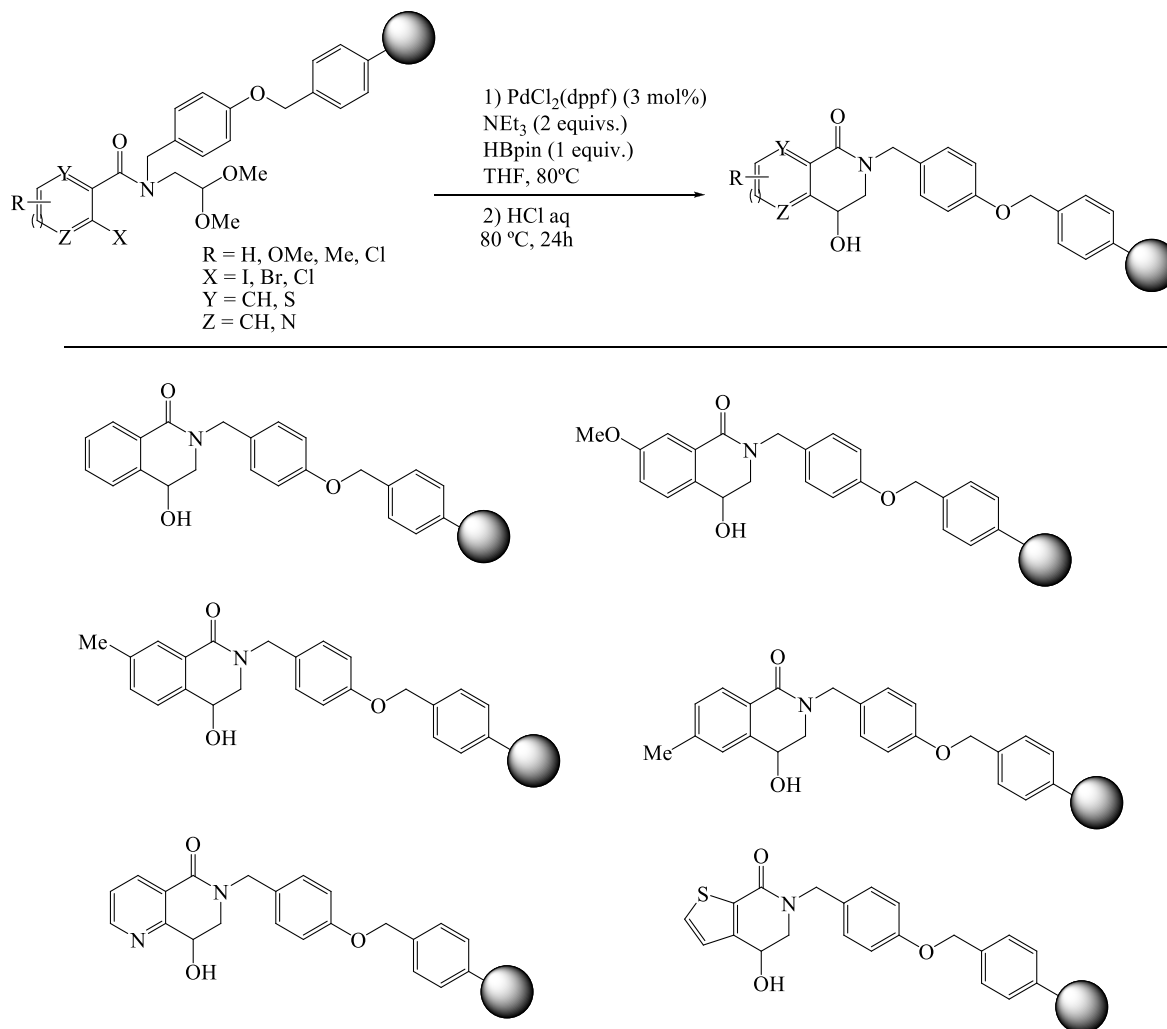
Um dos objetivos desta tese era a aplicação de uma via sintética na fase sólida.

Para isso, foi usado um método já usado pelo grupo de investigação.<sup>53</sup> Consistiu na ligação da resina de Wang por substituição nucleófila, de acordo com o Esquema 3.29. Os sólidos obtidos foram lavados sequencialmente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pela análise de RMN das águas mães verificamos que a resina foi ligada com sucesso às *o*-haloarilamidas acetais.



**Esquema 3.29** Ligação da resina bromoWang aos compostos **3**.

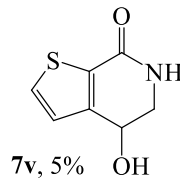
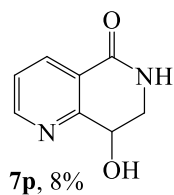
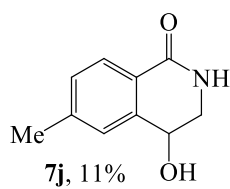
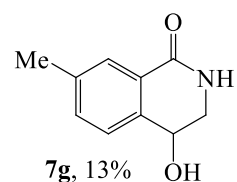
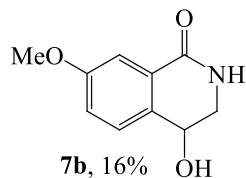
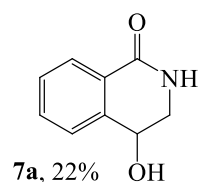
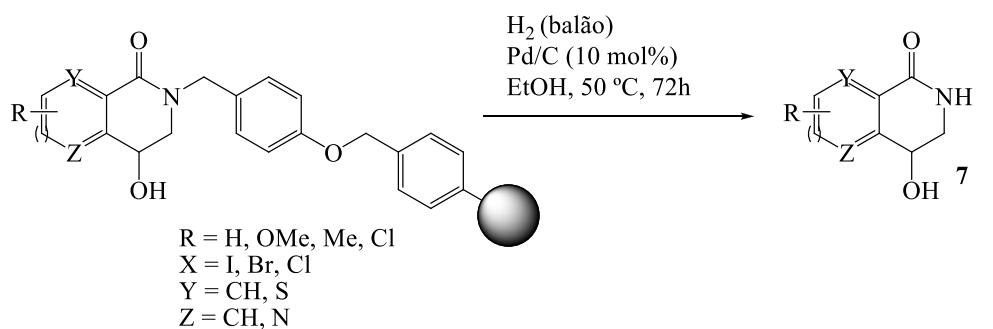
Como verificámos na secção 3.2.5, a reação *one-pot* borilação, desproteção e ciclização, para obtenção de isoquinolinonas realizou-se com sucesso. A mesma metodologia foi aplicada à fase sólida (Esquema 3.30).



**Esquema 3.30** Síntese de isoquinolinonas na fase sólida, catalisada por paládio, por reação *one-pot*, borilação, desproteção e ciclização.

Após obtenção das isoquinolinonas ligadas à resina de Wang, novamente os sólidos foram lavados sequencialmente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e as águas mãe analisadas por RMN. Por último a resina foi clivada por reação de hidrogenólise<sup>53</sup>, de acordo com o Esquema 3.31.



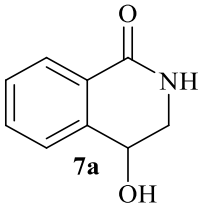
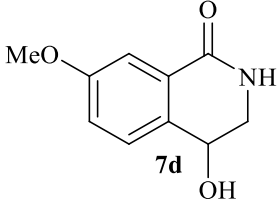
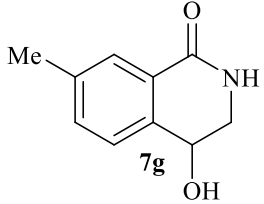
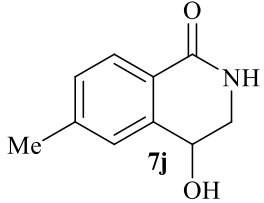
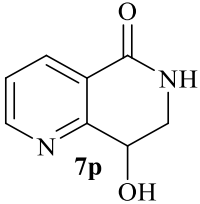
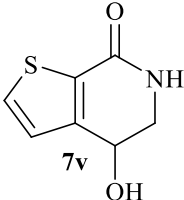


**Esquema 3.31** Clivagem da resina de Wang por reação de hidrogenólise.

A reação de hidogenólise da resina permitiu obter todas as isoquinolinonas, mas com baixos rendimentos.

Na Tabela 3.6 apresenta-se a comparação dos rendimentos para as isoquinolinonas obtidas na fase líquida e na fase sólida.

**Tabela 3.6** Comparação dos rendimentos para as isoquinolinonas obtidas na fase líquida e na fase sólida.

Entrada	Isoquinilinas	Rendimentos <sup>a</sup> (%)	
		Fase líquida	Fase sólida
1		74	22
2		50	16
3		48	13
4		39	11
5		37	8
6		29	5

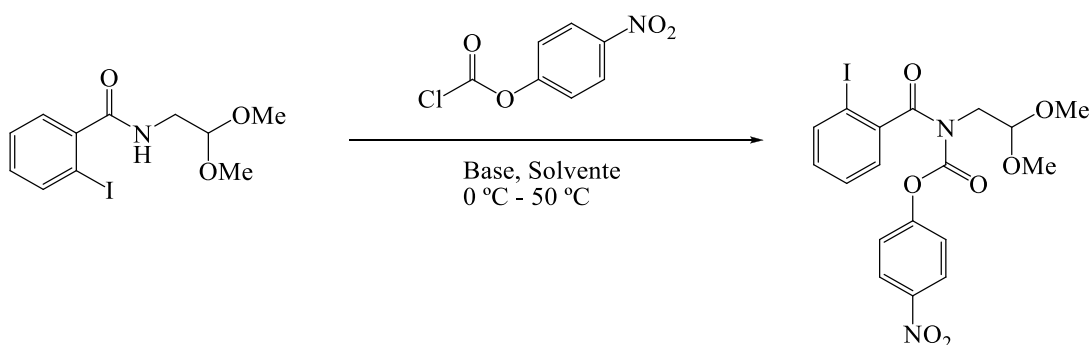
<sup>a</sup> Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel.

O rendimento das isoquinolinonas obtidas na fase líquida e na fase sólida, após hidrogenação, usando a mesma metodologia, foi comparado. Analisando a tabela anterior, podemos verificar que no geral os rendimentos na fase sólida foram muito inferiores à da fase líquida. Para a obtenção das isoquinolinonas na fase sólida, outros passos reacionais foram adicionados (ligação da resina por substituição nucleofílica e hidrogenólise), o que pode ter levado à perda

de produto ao longo das diferentes reações. Outra desvantagem deve-se ao preço elevado desta resina.

Outro tipo de ligação a resinas foi testado. A introdução do espaçador 4-nitrofenil cloroformato foi estudada, com o objectivo de futuramente outro tipo de resinas serem estudadas. Os resultados encontram-se reunidos na tabela 3.7.

**Tabela 3.7** *Screening* de condições para ligação do espaçador.



Entrada	Solvente (seco)	Base	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	DMF	NaH (1,2 equivs.)	35
2		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6 equivs.)	n.d.
3		NEt <sub>3</sub> (6 equivs.)	n.d.
4		<i>t</i> -BuOK (1,2 equivs.)	32
5 <sup>54a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NMM (6 equivs.)	n.d.
6		Piridina (6 equivs.)	n.d.
7 <sup>54b</sup>	CHCl <sub>3</sub>	DIPEA (6 equivs.)	n.d.

<sup>a</sup> Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel.

Algumas condições usadas são as descritas na literatura para o mesmo espaçador<sup>53</sup> mas no nosso caso, o produto não foi obtido. Apenas por reação na presença de NaH e *t*-BuOK foi isolado o produto. Base mais fortes, provavelmente desprotonação melhor a amida o que permite a formação do carbamato.

### 3.4 Estudos de inibição *in vitro* para a AChE e a BuChE

O grupo da Professora Ana Teresa Caldeira e Professora Maria do Rosário Martins estudou as isoquinolinonas e azepinonas como inibidores de AChE e BuChE.

Na Tabela 3.8 apresentamos os resultados cedidos para os diferentes compostos (artigo em preparação).

**Tabela 3.8** Estudo de inibição para AChE e BuChE.

Entrada	Compostos	IC <sub>50</sub> AChE (μM) <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> BuChE (μM) <sup>a</sup>	Índice de seletividade (IC <sub>50</sub> BuChE/IC <sub>50</sub> AChE)
1	<b>5</b>	89,5 ± 2,0	153,8 ± 2,6	1,718
2	<b>7a</b>	136,0 ± 8,8	807,5 ± 1,9	5,938
3	<b>7c</b>	108,4 ± 3,4	277,8 ± 7,7	2,563
4	<b>7d</b>	311,3 ± 2,3	> 1500	n.d.
5	<b>7f</b>	564,4 ± 21,8	269,4 ± 6,5	0,477
6	<b>7g</b>	> 1500	352,1 ± 17,7	n.d.
7	<b>7i</b>	536,3 ± 37,7	108,0 ± 8,1	0,201
8	<b>7j</b>	> 1500	> 1500	n.d.
9	<b>7l</b>	585,1 ± 23,6	108,6 ± 15,7	0,186
10	<b>7m</b>	> 1500	226,1 ± 20,8	n.d.
11	<b>7p</b>	1296,7 ± 22,8	> 1500	n.d.
12	<b>7s</b>	1251,7 ± 180,9	> 1500	n.d.
13	<b>7r</b>	550,4 ± 17,8	> 1500	n.d.
14	<b>7u</b>	> 1500	> 1500	n.d.
15	<b>7v</b>	1366,2 ± 48,9	> 1500	n.d.
16	<b>7w</b>	756,4 ± 24,4	825,6 ± 16,1	1,091
17	<b>Galantamina</b>	3,2 ± 0,5	61,9 ± 5,2	19,344
18	<b>Rivastigmina</b>	1350,0 ± 98,0	5,1 ± 0,9	0,004

<sup>a</sup> valores de IC<sub>50</sub> expresso em média ±SD (n =3) usando Origin 8.0 Pro; n.d. – não detetados às concentrações testadas.

Os resultados obtidos apresentam um IC<sub>50</sub> superior aos compostos padrão. O melhor resultado que obtiveram foi para o composto **5**, podendo ser estruturalmente melhorado com auxílio de estudos de *docking* para obter potencialmente bons inibidores de AChE e BuChE. Os estudos de modelação molecular simulam as moléculas em estudo com introdução de novas ligações

(introdução de cadeias alquiladas, introdução de grupos mais ou menos volumosos, introdução de grupos que permitam dadores e aceitadores de pontes de hidrogénio, etc) aos recetores em estudo, calculando um IC<sub>50</sub> teórico, melhorando teoricamente o IC<sub>50</sub> obtido. O grupo metoxilo em vez do hidroxilo na posição 4 da isoquinolinona parece melhorar a atividade biológica. O composto **7a**, apresentou seletividade para a AChE podendo ser também um possível composto a melhorar.

### 3.5 Conclusões e Perspetivas Futuras

Uma família de isoquinolinonas e azepinonas foram sintetizadas usando um método inovador de ciclização intramolecular de ácidos borónicos e aldeídos catalisado por Pd, Rh e Cu. Um método *one-pot*, três etapas foi desenvolvido com sucesso por reações de borilação, desproteção e ciclização, usando apenas um catalisador de Pd.

A síntese de isoquinolinonas na fase sólida foi realizada com sucesso, apesar dos baixos rendimentos.

Futuramente, a versão quiral deverá ser desenvolvida e outros substituintes tanto no nitrogénio da amida como no álcool poderão ser adicionados, com auxílio de estudos de *docking* molecular, com o objetivo de melhorar a afinidade aos recetores em estudo.

Estudos preliminares de ligação de um espaçador foram realizados e novas resinas deverão ser testadas.

Estudos de inibição na MAO-B deverão ser realizados.

### 3.6 Procedimento Experimental

#### Considerações gerais:

Os reagentes foram adquiridos através da Sigma-Aldrich, Fluka, Acros ou Alfa Aeser e foram utilizados conforme recebidos.

Os solventes utilizados nas reações com metais de transição foram secos sob as técnicas laboratoriais correntes<sup>49</sup> os restantes foram usados diretamente dos frascos de origem.

Todas as reações com metais de transição foram conduzidas sob atmosfera de nitrogénio.

As reações efetuadas ao longo desta tese foram seguidas por cromatografia em camada fina (t.l.c.), em placas de alumínio recobertas com uma camada de 0,2 mm de sílica gel (Kieselgel 60 F254 (Merck)) com indicador de fluorescência (UV<sub>254</sub>). As placas foram visualizadas tanto

por luz UV ou com ácido fosfomolibdico em etanol.

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN foram efetuados num espectrómetro Bruker Avance III a 400 e 100 MHz, respetivamente, utilizando-se como solventes deuterados  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  ou  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  e os respetivos sinais residuais como referência interna. Os desvios químicos foram citados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento, quando determinadas, são em Hz.

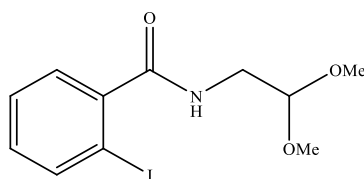
Os espectros de massa de baixa resolução (EMBR) foram obtidos por ESI-TOF no serviço externo de espetrometria de massa da Universidade de Vigo, C.A.C.T.I., Espanha.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de medição capilar Barnst/Electrothermal 9100 e não foram corrigidos.

As purificações por cromatografia líquida em coluna foram efetuadas utilizando sílica gel (Carlo Erba) 230-400 mesh. Quando se usou um gradiente de solventes, aumentou-se gradualmente a polaridade desde Hexano até misturas de Hexano/AcOEt.

### Procedimento geral para a síntese de (hetero)arilamidas acetais halogenadas<sup>2</sup>

Num balão de fundo redondo com THF, ácido carboxílico *o*-halo(hetero)aril e 1,1'-carbonildiimidazole (1 equiv.) foram deixadas sob agitação à temperatura ambiente durante 30 min e, em seguida, os correspondentes aminoacetals (1 equiv.) foram adicionados lentamente. A reação foi realizada à temperatura ambiente *overnight*. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o crude purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel, utilizando como eluente 1: 1 hexano / AcOEt. Obtendo-se os compostos puros.



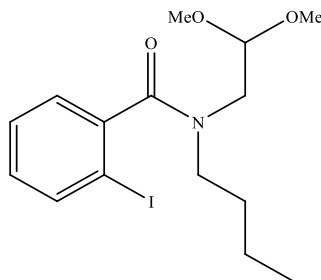
***N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (3a):** A partir de ácido 2-iodobenzoico (5,00 g, 0,02 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (6,50 g, 0,0196 mol, 98%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,41 (s, 6H, 2 $\times$ OMe), 3,58 (d,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,53 (t,  $J=5,2\text{ Hz}$ , 1H, CH), 6,02 (br s, 1H, NH), 7,06-7,10 (m, 1H, ArH), 7,34-7,36 (m, 2H, ArH), 7,83-7,86 (m, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  41,3 ( $\text{CH}_2$ ), 53,3 (2 $\times$ OMe), 92,2 (C), 102,0 (CH), 128,6

<sup>2</sup> Nos compostos **1aa**, **1ab**, **1b**, **1e**, **1h**, **1k**, **1n**, **1q**, **1t**, **1w** são descritos os rotameros maioritários.

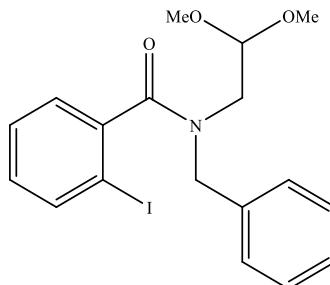
(2×CH), 131,0 (CH), 139,1 (CH), 143,2 (C), 169,6 (HNC=O) ppm.



**N-Butil-N-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (3aa):** A partir de ácido 2-iodobenzóico (1,0 g, 0,0030mol) e NaH (60%, 0,132g) e DMF foram adicionados a um balão de duas tubuladoras em atmosfera de nitrogénio. O 1-bromobutano (0,357mL) foi adicionado 1h depois. A reação foi realizada à t.a., durante 18 h. As reações foram monitorizadas por t.l.c, para seguir o desaparecimento dos materiais de partida. Depois de completa, AcOEt e água foram adicionados e a fase orgânica foi separada e lavada com brine, depois seca (MgSO<sub>4</sub>) e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, usando como eluente 1:2 AcOEt/Hexano. O composto foi isolado como um óleo incolor (0,458 g; 0,0012 mol; 39%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 0,79-0,81 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,91-2,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,08-3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,37 (s, 3H, OMe), 3,42 (s, 3H, OMe), 3,45-4,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,15-4,56 (quarteto AB, JA=4,4 Hz, JB=6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,76 (t, J=5,2 Hz, 1H, CH), 7,39-7,42 (m, 2H, ArH), 7,50-7,53 (m, 1H, ArH), 7,80-7,82 (m, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 14,1 (CH<sub>3</sub>), 15,7 (CH<sub>2</sub>), 32,4 (CH<sub>2</sub>), 41,8 (CH<sub>2</sub>), 54,4 (OMe), 55,2 (OMe), 60,3 (CH<sub>2</sub>), 92,1 (C), 103,2 (CH), 122,1 (CH), 123,6 (CH), 127,9 (CH), 131,5 (CH), 146,0 (C), 168,9 (HCN=O) ppm.

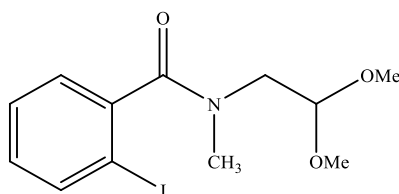


**N-Benzil-N-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (3ab):** A partir de ácido 2-iodobenzóico (1,0 g, 0,0030mol) e NaH (60%, 0,132g) e DMF foram adicionados a um balão de duas tubuladoras em atmosfera de nitrogénio. O brometo de benzilo (0,392mL) foi adicionado 1h

depois. A reação foi realizada à t.a., durante 18 h. As reações foram monitorizadas por t.l.c, para seguir o desaparecimento dos materiais de partida. O AcOEt e água foram adicionados e a fase orgânica foi separada e lavada com brine, depois seca (MgSO<sub>4</sub>) e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, usando como eluente 1:2 AcOEt/Hexano. O composto foi isolado como um óleo amarelado (0,600 g; 0,0014 mol; 47%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,14-3,20 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,46 (s, 6H, 2xOMe), 4,30 (t, *J*=5,2 Hz, 1H, CH), 7,02-7,08 (m, 1H, ArH), 7,12-7,15 (m, 2H, ArH), 7,21-7,27 (m, 1H, ArH), 7,29-7,32 (m, 3H, ArH), 7,47-7,49 (m, 1H, ArH), 7,81-7,84 (m, 1H, ArH) ppm.

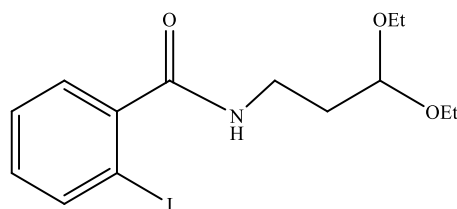
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 31,1 (CH<sub>2</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>), 53,4 (2xOMe), 92,1 (C), 102,9 (CH), 127,5 (2xCH), 127,7 (CH), 128,4 (CH), 128,8 (2xCH), 129,3 (CH), 130,3 (CH), 136,4 (C), 139,3 (CH), 142,2 (C), 171,3 (HCN=O) ppm.



***N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodo-*N*-metilbenzamida (3b):** A partir do ácido 2-iodobenzóico (5,00 g, 0,02 mol) e 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo incolor (6,70 g; 0,019 mol; 96%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,37 (s, 6H, 2xOMe), 3,98 – 4,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,65 (t, *J*=5,2 Hz, 1H, CH), 6,95 – 6,99 (m, 1H, ArH), 7,09 – 7,11 (m, 1H, ArH), 7,31 – 7,27 (m, 1H, ArH), 7,76 -7,78 (m, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 38,1 (CH<sub>3</sub>), 49,2 (CH<sub>2</sub>), 54,6 (2xOMe), 92,0 (C), 102,6 (CH), 126,8 (CH), 128,3 (CH), 130,0 (CH), 139,0 (CH), 142,5 (C), 170,7 (HNC=O) ppm.

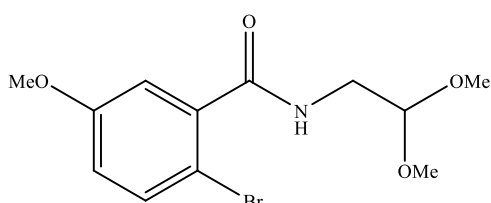


***N*-(3,3-dietoxipropil)-2-iodobenzamida (3c):** A partir do ácido 2-iodobenzoico (5,00 g, 0,02 mol) e 3,3-dietoxipropan-1-amina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (7,40 g; 0,0196 mol; 98%).



**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,12-1,17 (m, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1,93-1,98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,50-3,59 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 3,64-3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,58-4,61 (m, 1H, CH), 6,59 (br s, 1H, NH), 7,06-7,09 (m, 1H, ArH), 7,33-7,36 (m, 2H, ArH), 7,83-7,86 (m, 1H, ArH) ppm.

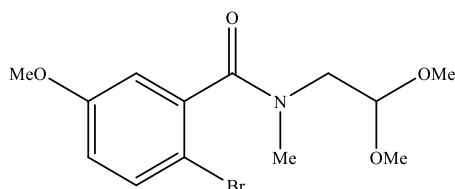
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  15,4 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 32,8 ( $\text{CH}_2$ ), 36,1 ( $\text{CH}_2$ ), 62,1 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 92,5 (C), 102,4 (CH), 128,0 ( $2\times\text{CH}$ ), 130,9 (CH), 139,8 (CH), 142,4 (C), 169,2 (HNC=O) ppm.



**2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxibenzamida (3d):** A partir do ácido 2-bromo-5-metoxibenzóico (10,00 g, 0,0430 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (12,80 g; 0,04 mol; 93%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,30 (s, 6H,  $2\times\text{OMe}$ ), 3,35 (br s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,77 (s, 3H, OMe), 4,49 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H, CH), 6,90-6,95 (m, 2H, ArH), 7,51-7,53 (m, 1H, ArH), 8,50 (br s, 1H, NH) ppm.

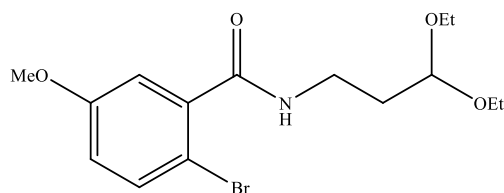
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz):**  $\delta$  41,5 ( $\text{CH}_2$ ), 53,6 ( $2\times\text{OMe}$ ), 56,2 (OMe), 102,1 (CH), 109,5 (C), 114,7 (CH), 117,3 (CH), 134,0 (CH), 140,3 (C), 158,9 (C), 167,6 (HNC=O) ppm.



**2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-*N*-metilbenzamida (3e):** A parti do ácido 2-bromo-5-metoxibenzóico (7,50 g, 0,0320 mol) e 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (10,20 g; 0,03 mol; 95%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,15-3,25 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,44 (s, 6H,  $2\times\text{OMe}$ ), 3,76 (s, 3H, OMe), 4,68 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,74-6,81 (m, 2H, ArH), 7,38-7,42 (m, 1H, ArH) ppm.

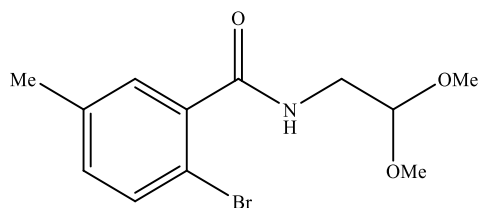
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  37,6 ( $\text{CH}_3$ ), 49,9 ( $\text{CH}_2$ ), 54,7 ( $2\times\text{OMe}$ ), 55,6 (OMe), 103,1 (CH), 109,1 (C), 112,5 (CH), 116,7 (CH), 133,2 (CH), 139,5 (C), 159,1 (C), 169,2 (HNC=O) ppm.



**2-Bromo-*N*-(3,3-dietoxipropil)-5-metoxibenzamida (3f):** A partir do ácido 2-bromo-5-metoxibenzóico (10 g, 0,0430 mol) e 3,3-dietoxipropan-1-amina, de acordo com o procedimento experimental, o composto foi obtido como um sólido oleoso amarelo (14,66 g; 0,04 mol; 94%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,16-1,25 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1,91-1,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,49-3,73 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3,63-3,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,78 (s, 3H, OMe), 4,62 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,60 (br s, 1H, NH), 6,77-6,80 (m, 1H, ArH), 7,06 (br s, 1H, ArH), 7,43-7,40 (m, 1H, ArH) ppm.

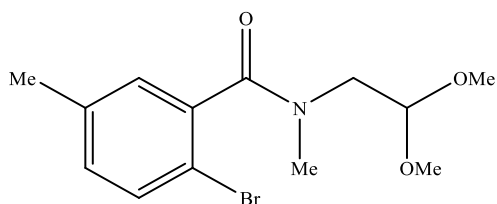
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  15,4 (2x $\text{CH}_3$ ), 32,9 ( $\text{CH}_2$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 55,6 (OMe), 62,1 (2x $\text{CH}_2$ ), 102,4 (CH), 109,5 (C), 114,6 (CH), 117,7 (CH), 134,2 (CH), 138,9 (C), 158,9 (C), 167,3 (HNC=O) ppm.



**2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metilbenzamida (3g):** A partir do ácido 2-bromo-5-metilbenzóico (5,00 g, 0,023 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (6,81 g; 0,022 mol; 97%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,30 (br s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,35 (s, 6 H, 2xOMe), 4,48-4,51 (m, 1H, CH), 7,17-7,21 (m, 2H, ArH), 7,50 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1 H, ArH), 8,48 (br s, 1H, NH) ppm.

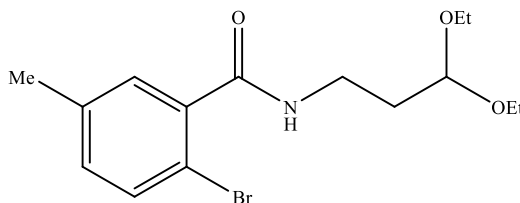
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 MHz):**  $\delta$  20,7 ( $\text{CH}_3$ ), 41,3 ( $\text{CH}_2$ ), 53,6 (2xOMe), 102,1 (CH), 116,0 (C), 129,7 (CH), 131,9 (CH), 132,9 (CH), 137,6 (C), 139,2 (C), 167,9 (HNC=O) ppm.



**2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*,5-dimetilbenzamida (3h):** A partir do ácido 2-bromo-5-metilbenzóico (5,00 g, 0,0230 mol) e 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina, de acordo com o

procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (6,54 g, 0,020 mol, 89%).  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,08-3,26 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,45 (s, 6H, 2xOMe), 4,69 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,96-7,06 (m, 2H, ArH), 7,33-7,40 (m, 1H, ArH) ppm.

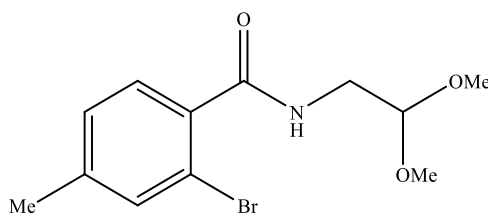
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  20,7 ( $\text{CH}_3$ ), 37,8 ( $\text{CH}_3$ ), 49,2 ( $\text{CH}_2$ ), 54,6 (2xOMe), 102,6 (CH), 115,3 (C), 127,9 (CH), 130,9 (CH), 132,3 (CH), 137,7 (C), 138,1 (C), 169,4 ( $\text{HNC=O}$ ) ppm.



**2-Bromo-N-(3,3-dietoxypropil)-5-metilbenzamida (3i):** A partir do ácido 2-bromo-5-metilbenzóico (5 g, 0,023 mol) e 3,3-dietoxipropân-1-amina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (7,36 g; 0,0210 mol; 93%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,16-1,19 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1,91-1,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,47-3,69 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 4,62 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,58 (br s, 1H, NH), 7,02-7,06 (m, 1H, ArH), 7,30 (br s, 1H, ArH), 7,40-7,42 (m, 1H, ArH) ppm.

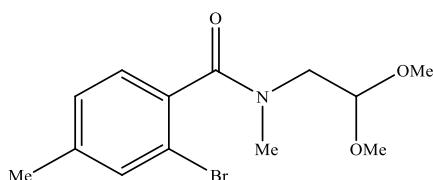
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  15,4 (2x $\text{CH}_3$ ), 20,8 ( $\text{CH}_3$ ), 32,9 ( $\text{CH}_2$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 62,1 (2x $\text{CH}_2$ ), 102,5 (CH), 115,9 (C), 130,2 (CH), 132,0 (CH), 133,2 (CH), 137,7 (C), 137,9 (C), 167,7 ( $\text{HNC=O}$ ) ppm.



**2-Bromo-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzamida (3j):** A partir do ácido 2-bromo-4-metilbenzóico (5,00 g, 0,0230 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (6,67 g; 0,022 mol; 96%).

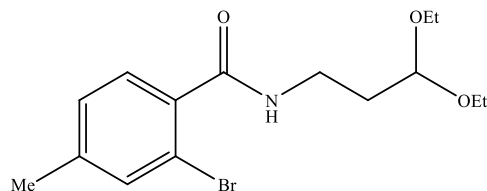
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,30-3,35 (m, 8H, 2xOMe e  $\text{CH}_2$ ), 4,49 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,21-7,25 (m, 2H, ArH), 7,48 (br s, 1H, ArH), 8,44 (br s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  20,8 ( $\text{CH}_3$ ), 41,3 ( $\text{CH}_2$ ), 53,6 (2xOMe), 102,2 (CH), 119,2 (C), 128,5 (CH), 129,1 (CH), 133,4 (CH), 136,5 (C), 141,4 (C), 167,9 ( $\text{HNC=O}$ ) ppm.



**2-Bromo-N-(2,2-dimetoxietil)-N,4-dimetilbenzamida (3k):** A partir do ácido 2-bromo-4-metilbenzóico (5,00 g, 0,0230 mol) e 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (6,54 g; 0,02 mol; 89%).  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,07-3,18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,37 (s, 6H, 2xOMe), 4,61 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,02-7,07 (m, 2H, ArH), 7,30 (br s, 1H, ArH) ppm.

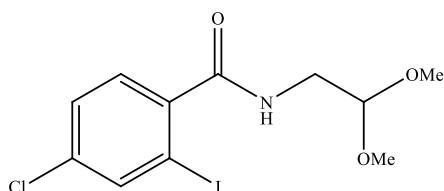
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  21,0 ( $\text{CH}_3$ ), 38,1 ( $\text{CH}_3$ ), 49,5 ( $\text{CH}_2$ ), 54,8 (2xOMe), 103,0 (CH), 118,8 (C), 127,4 (CH), 128,5 (CH), 133,1 (CH), 135,6 (C), 140,6 (C), 169,7 (HNC=O) ppm.



**2-bromo-N-(3,3-dietoxipropil)-4-metilbenzamida (3l):** A partir do ácido 2-bromo-5-metilbenzóico (5 g, 0,023 mol) e 3,3-dietoxipropan-1-amina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (7,52 g, 0,0218 mol, 95%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,16-1,19 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1,91-1,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,49-3,69 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 4,62 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,58 (br s, 1H, NH), 7,02-7,06 (m, 1H, ArH), 7,30 (br s, 1H, ArH), 7,40-7,42 (m, 1H, ArH) ppm.

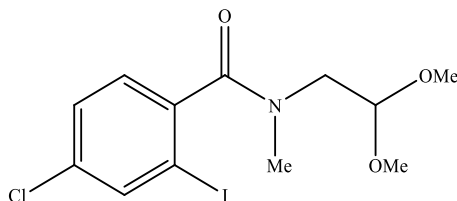
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  15,3 (2x $\text{CH}_3$ ), 21,0 ( $\text{CH}_3$ ), 33,0 ( $\text{CH}_2$ ), 36,1 ( $\text{CH}_2$ ), 61,1 (2x $\text{CH}_2$ ), 102,4 (CH), 119,5 (C), 128,2 (CH), 129,4 (CH), 133,8 (CH), 135,2 (C), 141,7 (C), 167,5 (HNC=O) ppm.



**4-Cloro-N-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (3m):** A partir do ácido 4-cloro-2-iodobenzóico (5,00 g, 0,0177 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo branco (6,54 g; 0,018 mol; 78%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,43 (s, 6H, 2xOMe), 3,57-3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,53 (t,  $J =$

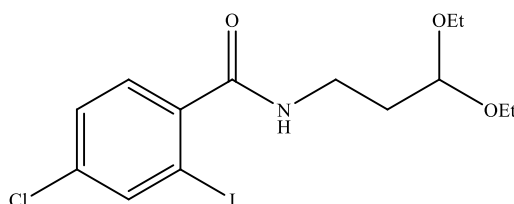
5,2Hz, 1H, CH), 5,99 (br s, 1H, NH), 7,31-7,37 (m, 2H, ArH), 7,87 (br s, 1H, ArH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  41,6 ( $\text{CH}_2$ ), 54,7 ( $2\times\text{OMe}$ ), 97,1 (C), 102,5 (CH), 128,6 (CH), 129,2 (CH), 136,4 (C), 139,5 (CH), 140,6 (C), 168,6 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.



**4-Cloro-*N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodo-*N*-metilbenzamida (3n):** A partir do ácido 4-cloro-2-iodobenzóico (5,00 g, 0,0177 mol) e 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (5,43 g; 0,0142 mol; 80 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,16-3,30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,46 (s, 6H,  $2\times\text{OMe}$ ), 4,72 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,13-7,16 (m, 1H, ArH), 7,34-7,40 (m, 1H, ArH), 7,84 (br s, 1H, ArH) ppm.

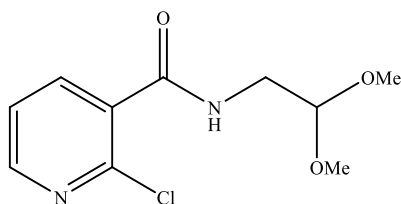
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  38,4 ( $\text{CH}_3$ ), 49,7 ( $\text{CH}_2$ ), 54,9 ( $2\times\text{OMe}$ ), 92,9 (C), 102,9 (CH), 128,7 (CH), 128,8 (CH), 131,2 (CH), 138,8 (C), 139,9 (C), 170,7 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.



**4-Cloro-*N*-(3,3-dietoxipropil)-2-iodobenzamida (3o):** A partir do ácido 4-cloro-2-iodobenzóico (5 g, 0,0177 mol) e 3,3-dietoxipropil-1-amina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo incolor (6,05 g; 0,0147 mol; 83%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,16-1,25 (m, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1,92-1,96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,49-3,58 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 3,66-3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,63 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,50 (br s, 1H, NH), 7,28-7,35 (m, 2H, ArH), 7,85 (br s, 1H, ArH) ppm.

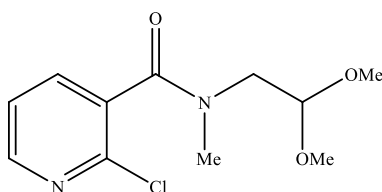
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  15,5 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 33,8 ( $\text{CH}_2$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 62,3 ( $2\times\text{OMe}$ ), 92,8 (C), 102,7 (CH), 128,5 (CH), 129,0 (CH), 136,1 (C), 139,5 (CH), 141,0 (C), 168,2 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.



**2-Cloro-N-(2,2-dimetoxietil)nicotinamida (3p):** A partir do ácido 2-cloronicotínico (5,00 g, 0,032 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (7,22 g; 0,02950 mol; 93%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,42 (s, 6H, 2xOMe), 3,54-3,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,51 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,73 (br s, 1H, NH), 7,30 (dd,  $J = 4,8$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 8,03 (dd,  $J = 2,0$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 8,43 (dd,  $J = 2,0$  e  $4,8\text{Hz}$ , 1H, 6-H) ppm.

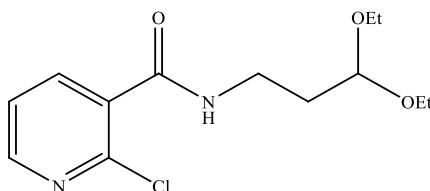
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  41,8 ( $\text{CH}_2$ ), 54,6 (2xOMe), 102,4 (CH), 122,8 (CH), 131,3 (C), 139,8 (CH), 147,3 (C), 151,1 (CH), 164,9 (HNC=O) ppm.



**2-Cloro-N-(2,2-dimetoxietil)-N-metilnicotinamida (3q):** A partir do ácido 2-cloronicotínico (5,00 g, 0,032 mol) e 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (6,95 g; 0,027 mol; 84%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,14-3,28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,42 (s, 6H, 2xOMe), 4,65 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,30-7,25 (m, 1H, HetArH), 7,63-7,60 (m, 1H, HetArH), 8,40-8,37 (m, 1H, HetArH) ppm.

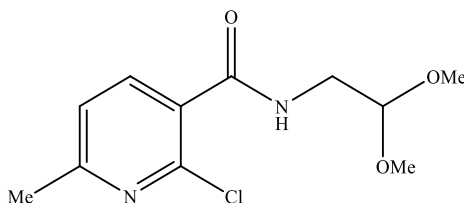
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  37,9 ( $\text{CH}_3$ ), 49,4 ( $\text{CH}_2$ ), 54,5 (2xOMe), 102,7 (CH), 122,7 (CH), 132,6 (C), 136,8 (CH), 146,9 (C), 150,0 (CH), 166,8 (HNC=O) ppm.



**2-Cloro-N-(3,3-dietoxipropil)nicotinamida (3r):** A partir do ácido 2-cloronicotínico (5,00 g, 0,032 mol) e 3,3-dietoxipropan-1-amina, de acordo com o procedimento experimental, o composto foi obtido como um óleo amarelo (8,44 g; 0,029 mol; 92%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,14-1,18 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1,88-2,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,47-

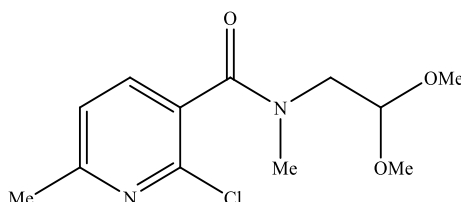
3,68 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 4,60 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7.14 (br s, 1H, NH), 7.32 (dd,  $J = 4.8$  and  $7.6\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 8.06 (dd,  $J = 2,0$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 8,44 (dd,  $J = 2,0$  e  $4,8\text{Hz}$ , 1H, 6-H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  15,4 (2xCH<sub>3</sub>), 32,8 (CH<sub>2</sub>), 36,2 (CH<sub>2</sub>), 62,3 (2xOMe), 102,5 (CH), 122,7 (CH), 131,7 (C), 139,5 (CH), 147,3 (C), 150,8 (CH), 164,7 (HNC=O) ppm.



**2-Cloro-*N*-(2,2-dimetoxietil)-6-metilnicotinamida (3s):** A partir do ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (5,00 g, 0,029 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (6,86 g; 0,0260 mol; 91%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38 (s, 6H, 2xOMe), 3,53-3,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,47 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,80 (br s, 1H, NH), 7,11 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 7,92 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

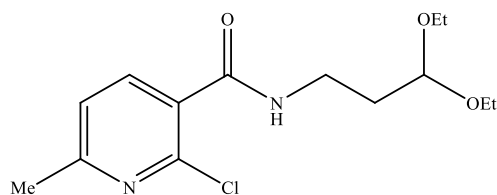
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  24,1 (CH<sub>3</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>), 54,4 (2xOMe), 102,4 (CH), 122,3 (CH), 127,9 (C), 140,1 (CH), 146,2 (C), 161,3 (C), 164,9 (HNC=O) ppm.



**2-Cloro-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*,6-dimetilnicotinamida (3t):** A partir do ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (5,00 g, 0,029 mol) e 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo branco (6,72 g; 0,0250 mol; 85%).

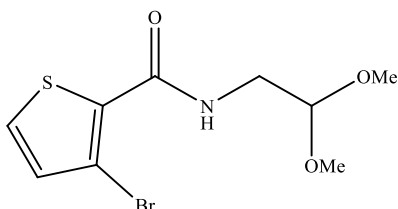
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,23-3,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,44 (s, 6H, 2xOMe), 4,66 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,13 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 7,51 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  24,2 (CH<sub>3</sub>), 38,1 (CH<sub>3</sub>), 49,7 (CH<sub>2</sub>), 53,4 (2xOMe), 102,9 (CH), 122,3 (CH), 129,6 (C), 137,1 (CH), 146,1 (C), 160,2 (C), 167,4 (HNC=O) ppm.



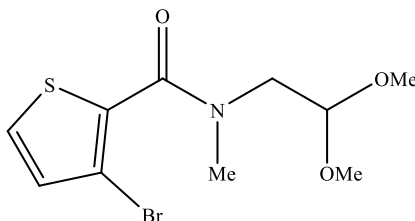
**2-Cloro-N-(3,3-dietoxipropil)-6-metilnicotinamida (3u):** A partir do ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (5,00 g, 0,029 mol) e 3,3-dietoxipropan-1-amina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo branco (7,85 g; 0,0260 mol; 90%).  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,15-1,20 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1,89-1,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,47-3,68 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 4,60 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,12-7,14 (m, 2H, NH e HetArH), 7,95 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  15,4 (2x $\text{CH}_3$ ), 24,1 ( $\text{CH}_3$ ), 33,9 ( $\text{CH}_2$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 62,2 (2x $\text{CH}_2$ ), 102,5 (CH), 122,3 (CH), 128,4 (C), 140,1 (CH), 146,2 (C), 161,1 (C), 164,7 (HNC=O) ppm.



**3-Bromo-N-(2,2-dimetoxietil)tiófeno-2-carboxamida (3v):** A partir do ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (5,00 g, 0,024 mol) e 2,2-dimetoxietanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo branco (6,75 g; 0,0230 mol; 95%).  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,42 (s, 6H, 2xOMe), 3,58-3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,49 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 7,01 (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 7,23 (br s, 1H, NH), 7,42 (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  41,4 ( $\text{CH}_2$ ), 54,6 (2xOMe), 102,6 (CH), 108,8 (C), 130,1 (CH), 132,1 (CH), 134,9 (C), 160,5 (HNC=O) ppm.

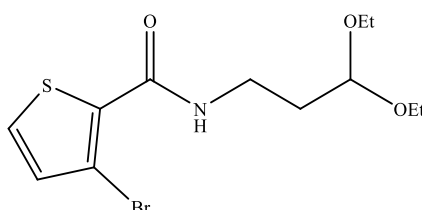


**3-Bromo-N-(2,2-dimetoxietil)tiófeno-2-carboxamida (3w):** A partir do ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (5,00 g, 0,024 mol) e 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido com um óleo branco (6,43 g; 0,0210 mol; 87%).



**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,44 (s, 6H, 2xOMe), 3,58-3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,66 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,95 (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 7,33 (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  38,8 ( $\text{CH}_3$ ), 50,3 ( $\text{CH}_2$ ), 55,0 (2xOMe), 103,1 (CH), 109,7 (C), 122,2 (CH), 130,2 (CH), 132,6 (C), 164,0 (HNC=O) ppm.



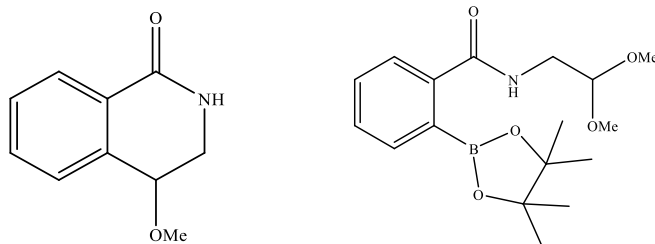
**3-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)tiofeno-2-carboxamida (3x):** A partir do ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (5,00 g, 0,024 mol) e 3,3-dietoxipropan-1-amina, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo branco (7,59 g; 0,0220 mol; 94%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,22-1,69 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1,89-1,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,47-3,69 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 4,60 (t,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,97 (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 7,36 (br s, 1H, NH), 7,38 (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  15,4 (2x $\text{CH}_3$ ), 33,1 ( $\text{CH}_2$ ), 36,0 ( $\text{CH}_2$ ), 62,0 (2x $\text{CH}_2$ ), 102,1 (CH), 108,5 (C), 129,8 (CH), 132,0 (CH), 135,1 (C), 160,3 (HNC=O) ppm.

#### Procedimento geral para a síntese dos compostos 4

As reações foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições.  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (5,0 mol%), os *o*-halogenados-arilamidas-acetais (1 equiv),  $\text{NEt}_3$  (3 equiv.), pinacolborano (1 equiv.) e 1,4-dioxano foram adicionados. A reação foi realizada a 80°C, durante 18 h. As reações foram monitorizadas por t.l.c, para seguir o desaparecimento dos materiais de partida. A mistura reacional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Em seguida,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e água foram adicionados e a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Alguns dos crudes foram purificados por cromatografia em coluna com sílica gel, usando como eluente 1:1 AcOEt/Hexano. A maioria dos produtos foram usados na reação seguinte na forma de crudes (sem purificar).



**4-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (5) e N-(2,2-dimetoxietil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (4a):** A partir de *N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (1,0 g, 0,0040 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **5** foi obtido após purificação em coluna usando como eluente 5:1 hexano/AcOEt, como um óleo amarelo e o composto **4a** foi obtido utilizando como eluente 1:1 hexano/AcOEt, como óleos castanhos (0,200 g; 0,0011 mol; 28% do composto **5**; 0,590 g; 0,0017 mol; 43% do composto **4a**).

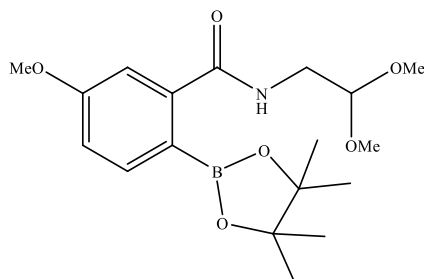
**Composto (5):**  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,52 (s, 3H, OMe), 3,52-4,05 (quarteto AB,  $J_A = 2,8$  Hz,  $J_B = 6,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,63-5,65 (m, 1H, CH), 7,39-7,47 (m, 3H, NH,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7,86-7,98 (m, 2H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  55,9 ( $\text{CH}_3$ ), 60,9 ( $\text{CH}_2$ ), 105,0 (CH), 127,9 (C), 128,2 (CH), 128,4 (CH), 130,0 (C), 131,5 (CH), 163,1 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 178,09 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

**Composto (4a):**  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,24 (s, 12H,  $4 \times \text{CH}_3$ ), 3,44 (s, 6H,  $2 \times \text{OMe}$ ), 3,61 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,50 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H, CH), 6,45 (br s, 1H, NH), 7,44-7,51 (m, 3H, ArH), 7,77-7,79 (m, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  24,9 ( $4 \times \text{CH}_3$ ), 41,6 ( $\text{CH}_2$ ), 54,7 ( $2 \times \text{OMe}$ ), 87,2 (C), 102,9 (CH), 127,1 (CH), 128,7 (CH), 128,8 (CH), 131,7 (CH), 134,4 (C), 140,0 (C), 167,8 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.

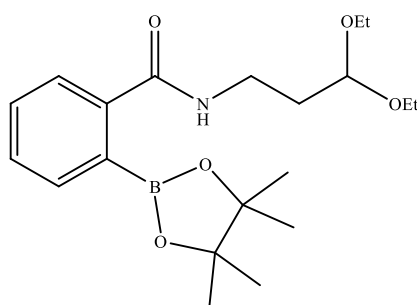


**N-(2,2-Dimetoxietil)-5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (4d):**

A partir de 2-bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxibenzamida (1,0 g, 0,0031 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto borilado foi obtido como um óleo castanho (0,650 g, 0,0018 mol, 58%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,23 (s, 12H, 4x $\text{CH}_3$ ), 3,37 (s, 6H, 2xOMe), 3,55 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,77 (s, 3H, OMe), 4,48 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H, CH), 6,89 (br s, 1H, NH), 6,97-7,00 (m, 1H, Ar-H), 7,30-7,36 (m, 2H, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  23,9 (4x $\text{CH}_3$ ), 41,4 ( $\text{CH}_2$ ), 54,2 (2xOMe), 55,1 (OMe), 82,2 (C), 102,5 (CH), 112,4 (CH), 117,4 (CH), 118,8 (CH), 129,3 (C), 135,6 (C), 159,7 (C), 167,7 (HNC=O) ppm.



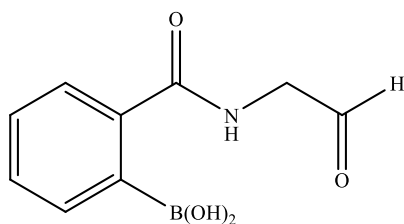
***N*-(3,3-Dietoxipropil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (4e):** A partir de *N*-(3,3-dietoxipropil)-2-iodobenzamida (1,00 g, 0,004 mol), de acordo com o procedimento geral, composto borilado foi obtido como um óleo castanho (0,53 g, 0,0015 mol, 54%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,25 (s, 12H, 4x $\text{CH}_3$ ), 1,93-1,97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,15-2,21 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 3,50-3,58 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3,64-3,71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,64 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H, CH), 6,46 (br s, 1H, NH), 7,05-7,09 (m, 1H, ArH), 7,26-7,40 (m, 2H, ArH), 7,83-7,85 (m, 1H, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  22,1 (2x $\text{CH}_3$ ), 24,2 (4x $\text{CH}_3$ ), 34,7 ( $\text{CH}_2$ ), 35,7 ( $\text{CH}_2$ ), 61,1 (2x $\text{CH}_2$ ), 87,1 (C), 92,4 (C), 99,9 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 130,9 (CH), 139,8 (CH), 142,3 (C), 169,0 (C=O) ppm.

### Procedimento geral para a síntese dos compostos 6:

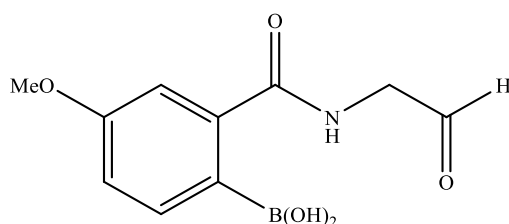
Os compostos **4** e uma solução aquosa de HCl (1M) foram adicionados a um balão de fundo redondo com THF. A reação foi realizada a 100°C durante 18h. Depois de completa, a mistura reacional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Em seguida,  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados e a fase orgânica foi separada, lavada com brine, seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtrada. A remoção do solvente sob pressão reduzida originou o produto correspondente (apenas alguns produtos foram completamente caracterizados, uma vez tratar-se de intermediários).



**Ácido 2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (6a):** A partir do composto *N*-(2,2-dimetoxietil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzamida (0,367 g, 0,00109 mol), de acordo com o procedimento geral, composto desprotegido foi obtido como um óleo branco (0,200 g; 0,00098 mol; 90%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,84 (br s, 2H, 2 $\times$ OH), 4,40 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,44 (br s, 1H, NH), 7,41-7,51 (m, 2H, ArH), 7,77-7,83 (m, 2H, ArH), 9,75 (s, 1H, CHO) ppm.

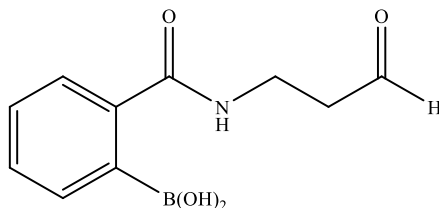
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 127,1 (CH), 127,5 (CH), 128,3 (CH), 128,8 (CH), 131,6 (C), 132,1 (C), 167,4 (HNC=O), 196,6 (CHO) ppm.



**Ácido 4-metoxi-2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (6d):** A partir do composto *N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,600 g, 0,00160 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto desprotegido foi obtido como um óleo castanho. (0,300 g; 0,0013 mol; 81%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,60 (br s, 2H, 2 $\times$ OH), 3,86 (s, 3H, OMe), 4,43 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,86 (br s, 1H, NH), 7,01-7,08 (m, 1H, ArH), 7,30-7,39 (m, 2H, ArH), 9,75 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  44,0 ( $\text{CH}_2$ ), 55,8 (OMe), 113,0 (CH), 118,7 (CH), 129,4 (CH), 136,1 (C), 159,5 (C), 167,4 (HNC=O), 196,3 (CHO) ppm.



**Ácido 2-(3-oxopropilcarbamoil)fenilborónico (6e):** A partir do composto *N*-(3,3-dietoxipropil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,400 g, 0,00106

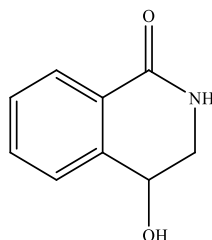
mol), de acordo com o procedimento geral, o composto desprotegido foi obtidos como um óleo branco (0,220 g, 0,000995 mol, 94%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,70 (br s, 2H, 2 $\times$ OH), 2,90 (t,  $J=5,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,73 (t,  $J=5,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,49 (br s, 1H, NH), 7,06-7,10 (m, 1H, ArH), 7,34-7,38 (m, 2H, ArH), 7,82-7,87 (m, 1H, ArH), 9,87 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  35,9 ( $\text{CH}_2$ ), 43,6 ( $\text{CH}_2$ ), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 131,1 (CH), 131,3 (C), 139,9 (CH), 142,6 (C), 169,4 (HNC=O), 201,2 (CHO) ppm.

### Procedimento geral para a síntese dos compostos 7:

As reacções foram realizadas sob atmosfera de nitrogénio utilizando um reactor de carrossel Radleys®.  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (1,0 mol%), ácido amido(hetero)aldeídoarilborónico (não purificado),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 equiv.) foram adicionados ao tolueno seco. A reacção foi realizada a  $100^\circ\text{C}$  durante 24 h. A mistura reacional foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente. Em seguida HCl (3N) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados e a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtrou-se. A remoção do solvente sob pressão reduzida originou o crude que foi submetido a cromatografia em coluna com sílica gel, utilizando como eluente  $\text{Et}_2\text{O}$ .

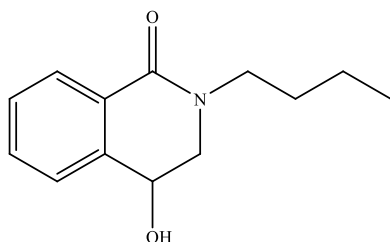


**4-Hidroxi-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7a):** A partir de ácido 2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (6a) (0,180 g, 0,87 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto 7a (0,122 g, 86%) foi obtido como um óleo amarelo.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,59-3,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,15 (t,  $J=4,8$  Hz, 1H, 4-H), 6,48 (br s, 1H, NH), 7,37-7,47 (m, 2H, ArH), 7,76-7,78 (m, 2H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 98,3 (CH), 127,1 (CH), 128,6 (2XCH), 131,5 (CH), 134,5 (C), 140,1 (C), 167,6 (HNC=O) ppm.

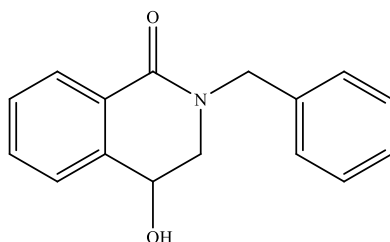
**MS (ESI- TOF) m/z:** 178,20 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ].



**2-Butil-4-hidroxi-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7aa):** A partir do ácido 2-(butil(2-oxoetil)carbamoil)fenilborónico (**6aa**) (0,173 g, 0,66 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto **7aa** (0,069 g, 48%) foi obtido como um óleo amarelo.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 0,88-0,91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32-1,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,53-1,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,43-3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 1H), 5,15 (t, *J* = 4,8Hz, 1H, CH), 7,37-7,40 (m, 1H, ArH), 7,44-7,47 (m, 1H, ArH), 7,53-7,56 (m, 1H, ArH), 7,86-7,88 (m, 1H, ArH) ppm.

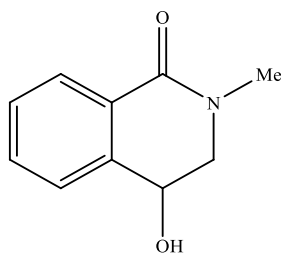
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 13,9 (CH<sub>3</sub>), 19,3 (CH<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>2</sub>), 61,8 (CH<sub>2</sub>), 71,1 e 71,7 (CH<sub>2</sub>), 82,5 (CH), 128,4 (CH), 130,0 (CH), 130,1 (CH), 131,5 (C), 133,2 (CH), 134,4 (C), 168,9 (HNC=O) ppm.



**2-Benzil-4-hidroxi-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7ab):** A partir do ácido 2-(benzil(2-oxoetil)carbamoil)fenilborónico (**6ab**) (0,192 g, 0,65 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto **7ab** (0,094 g, 57%) foi obtido como um óleo amarelo.

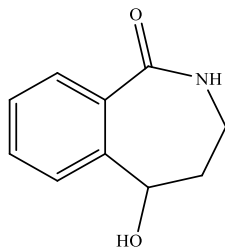
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 4,22-4,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,13 (t, *J* = 4,8Hz, 1H, CH), 7,19-7,20 (m, 1H, ArH), 7,32-7,33 (m, 2H, 2xArH), 7,38-7,40 (m, 2H, 2xArH), 7,42-7,45 (m, 1H, ArH), 7,49-7,52 (m, 1H, ArH), 7,53-7,55 (m, 1H, ArH), 7,81-7,83 (m, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 50,7 (CH<sub>2</sub>), 52,4 (CH<sub>2</sub>), 65,5 (CH), 126,2 (CH), 127,6 (CH), 128,2 (2xCH), 128,7 (CH), 128,8 (2xCH), 129,0 (CH), 132,4 (CH), 136,9 (C), 139,2 (C), 139,5 (C), 163,7 (HNC=O) ppm



**4-Hidroxi-2-metil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7b):** A partir do ácido 2-(metil(2-oxoetil) carbamoil)fenilborónico (**6b**) (0,200 g, 0,90 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto **7b** (0,180 g, 74%) foi obtido como um óleo amarelo.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,91-3,28 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,57-3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,04-5,32 (m, 1H, CH), 7,00-7,06 (m, 1H, ArH), 7,20-7,27 (m, 1H, ArH), 7,33-7,38 (m, 1H, ArH), 7,76-7,81 (m, 1H, ArH) ppm.

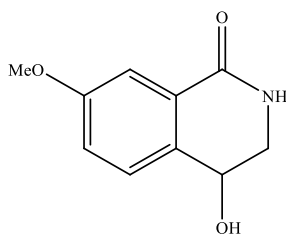


**5-Hidroxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (7c):** A partir do ácido 2-(3-oxopropilcarbamoil)fenilborónico (**6c**) (0,2 g, 0,90 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,139 g, 87%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,88-1,93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,55-3,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,16 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 6,53 (br s, 1H, NH), 7,06-7,07 (m, 1H, ArH), 7,34-7,35 (m, 2H, ArH), 7,82-7,84 (m, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  34,8 ( $\text{CH}_2$ ), 35,8 ( $\text{CH}_2$ ), 100,1 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 131,0 (CH), 140,0 (CH), 142,5 (C), 143,5 (C), 169,1 (HNC=O) ppm.

MS (ESI- TOF)  $m/z$ : 194,20 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

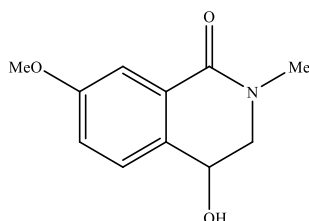


**4-Hidroxi-7-methoxy-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7d):** A partir do ácido 4-metoxi-2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (**6d**) (0,250g, 1,05mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto **7d** foi obtido como um óleo amarelo (0,117 g, 57%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,37-3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (s, 3H, OMe), 5,13 (t,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H, CH), 6,50 (br s, 1H, NH), 6,98-7,01 (m, 1H, ArH), 7,27-7,29 (m, 1H, ArH), 7,36 (br s, 1H, 8-H) ppm.

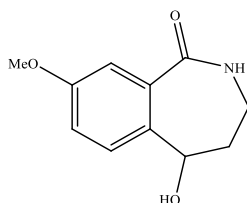
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 55,5 (OMe), 98,3 (CH), 112,5 (CH), 117,7 (CH), 118,8 (CH), 129,5 (C), 135,9 (C), 159,8 (7-C), 167,4 (HNC=O) ppm.

MS (ESI- TOF)  $m/z$ : 208,23 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].



**4-Hidroxi-7-metoxi-2-metil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7e):** A partir do ácido 4-metoxi-2-(metil(2-oxoetil)carbamoil)fenilborónico (6e) (0,230 g, 0,92 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,082 g, 43%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,29-3,20 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21-3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,78-3,79 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,06-5,29 (m, 1H, CH), 6,75-6,87 (m, 2H, ArH), 7,38-7,43 (m, 1H, ArH) ppm.



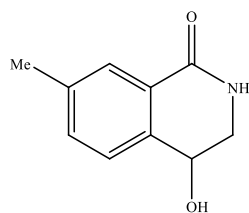
**5-Hidroxi-8-metoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (7f):** A partir do ácido 4-metoxi-2-(3-oxopropilcarbamoil)fenilborónico (6f) (0,205g, 0,82 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,052 g, 31%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,90-1,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,58-3,63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,79 (s, 3H, OMe), 5,17 (t,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 6,71 (br s, 1H, NH), 6,80 (dd,  $J=3,2$  e  $8,8\text{Hz}$ , 7-H), 7,09 (d,  $J=3,2\text{Hz}$ , 9-H), 7,44 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 6-H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  34,8 ( $\text{CH}_2$ ), 36,0 ( $\text{CH}_2$ ), 55,7 (OMe), 100,2 (CH), 114,8 (CH), 117,8 (CH), 134,3 (CH), 138,8 (C), 139,9 (C), 159,0 (8-C), 167,2 (HNC=O) ppm.

MS (ESI- TOF)  $m/z$ : 178,20 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].



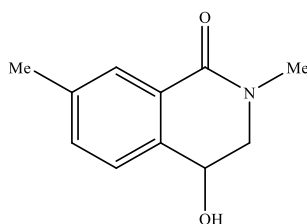


**4-Hidroxi-7-metil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7g):** A partir do ácido 4-metil-2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (**6g**) (0,214g, 0,97 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi isolado como um óleo amarelo (0,102 g, 55%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,63-3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,16 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 6,35 (br s, 1H, NH), 7,29-7,31 (m, 1H, ArH), 7,54-7,57 (m, 1H, ArH), 7,16 (br s, 1H, 8-H) ppm.

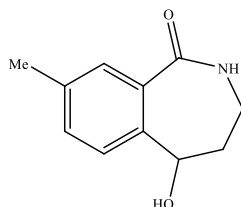
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  21,5 ( $\text{CH}_3$ ), 44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 98,4 (CH), 124,0 (CH), 127,9 (CH), 132,1 (CH), 134,5 (C), 138,5 (C), 167,8 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 192,11 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].



**4-Hidroxy-2,7-dimetil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7h):** A partir do ácido 4-metil-2-(metil(2-oxoetil)carbamoil)fenilbóronico (**6h**) (0,153g, 0,65 mmol), de acordo com o procedimento gerail, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,024 g, 19%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,28-2,29 (m, 3H), 2,93-3,18 (m, 2H), 3,20-3,73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,04-5,28 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H, ArH), 7,07-7,14 (m, 1H, ArH), 7,37-7,41 (m, 1H, ArH) ppm.

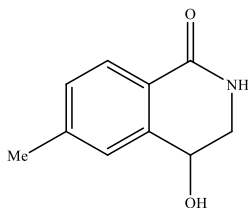


**5-Hidroxi-8-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (7i):** A partir do ácido 4-metil-2-(3-oxopropylcarbamoil)fenilborónico (**6i**) (0,224g, 0,95 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,056 g; 0,00029 mol; 31%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,64 (s, 1H, OH), 1,90-1,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,58-3,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,21 (t,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 7,16 (br s, 1H, NH), 7,29-7,31 (m, 1H, ArH), 7,55-7,57 (m, 1H, ArH), 7,61 (br s, 1H, 9-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  21,5 ( $\text{CH}_3$ ), 34,7 ( $\text{CH}_2$ ), 35,9 ( $\text{CH}_2$ ), 100,9 (CH), 123,9 (CH), 127,7 (CH), 132,1 (CH), 134,9 (C), 138,4 (C), 167,1 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 178,20 [ $\text{M}^++\text{H}$ ].

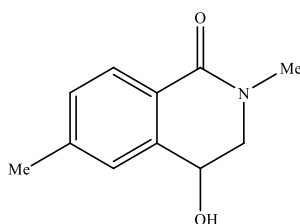


**4-Hidroxi-6-metil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7j):** A partir do ácido 5-metil-2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (6j) (0,195g, 0,88 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,063 g, 55%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,60-3,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,15 (t,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 6,35 (br s, 1H, NH), 7,21-7,23 (m, 2H, ArH), 7,70 (br s, 1H, 5-H) ppm.

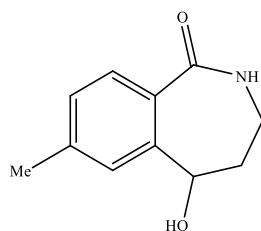
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  21,6 ( $\text{CH}_3$ ), 44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 98,4 (CH), 127,1 (2xCH), 129,3 (CH), 131,2 (C), 142,0 (C), 138,5 (C), 167,5 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 192,23 [ $\text{M}^++\text{H}$ ].



**4-Hidroxi-2,6-dimetil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7k):** A partir do ácido 5-metil-2-(metil(2-oxoetil)carbamoil)fenilbóronico (6k) (0,219g, 0,93 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,020 g, 11%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,86 (br s, 1H, OH), 2,31-2,33 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,92-3,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,27-3,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,01-5,28 (m, 1H, CH), 7,10-7,19 (m, 2H, ArH), 7,35-7,37 (m, 1H, ArH) ppm.

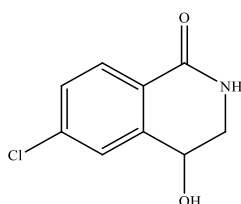


**5-Hidroxi-7-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (7l):** A partir do ácido 5-metil-2-(3-oxopropilcarbamoil)fenilborónico (**6l**) (0,293g, 0,12 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,095g, 40%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,86-1,93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,57-3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,20 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 7,12 (br s, 1H, NH), 7,21-7,23 (m, 2H, ArH), 7,66 (br s, 1H, 6-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  21,5 ( $\text{CH}_3$ ), 34,7 ( $\text{CH}_2$ ), 35,8 ( $\text{CH}_2$ ), 100,8 (CH), 126,9 ( $2\times\text{CH}$ ), 129,3 (CH), 132,1 (C), 141,7 (C), 166,9 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 192,23 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

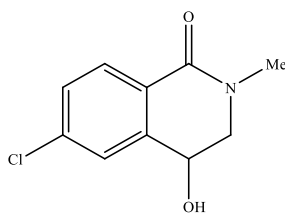


**6-Cloro-4-hidroxi-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7m):** A partir do ácido 5-cloro-2-(2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico (**6m**) (0,103g, 0,43 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,008 g, 10%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,58-3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,14 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 6,45 (br s, 1H, NH), 7,36-7,39 (m, 2H, ArH), 7,71 (br s, 1H, 5-H) ppm.

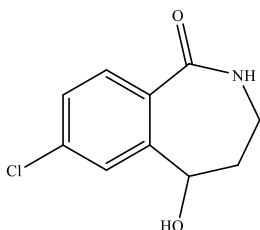
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  44,3 ( $\text{CH}_2$ ), 98,3 (CH), 128,6 ( $2\times\text{CH}$ ), 128,8 (CH), 132,8 (C), 137,8 (C), 138,5 (C), 166,5 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:**  $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClNO}_2$ : 198,04 ( $\text{M}^+\text{H}$ , 75);  $^3\text{C}_9\text{H}_8^{37}\text{ClNO}_2$ : 200,03 ( $\text{M}^+\text{H}$ , 25).



**6-Cloro-4-hidroxi-2-metil-3,4-di-hidroisoquinolin-1(2H)-ona (7n):** A partir do ácido 5-cloro-2-(metil(2-oxoetil)carbamoil)fenilborónico (**6n**) (0,114g, 0,45 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,010 g, 11%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,31-2,33 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,92-3,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,27-3,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,01-5,28 (m, 1H, CH), 7,10-7,19 (m, 2H, ArH), 7,35-7,37 (m, 1H, ArH) ppm.

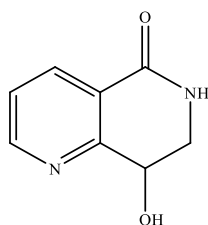


**7-Cloro-5-hidroxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (7o):** A partir do ácido 5-cloro-2-(3-oxopropilcarbamoil)fenilborónico (**6o**) (0,221g, 0,86 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,044 g, 24%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,90-1,93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,56-3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,19 (t,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 7,17 (br s, 1H, NH), 7,32-7,40 (m, 2H, ArH), 7,69-7,71 (m, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  34,5 ( $\text{CH}_2$ ), 36,0 ( $\text{CH}_2$ ), 100,8 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 133,3 (C), 137,6 (C), 139,5 (CH), 140,9 (C), 165,9 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{35}\text{CNO}_2$ : 212,06 [ $\text{M}^++\text{H}$ , 75];  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{37}\text{CNO}_2$ : 214,03 [ $\text{M}^++\text{H}$ , 25].

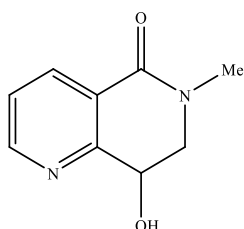


**8-Hidroxi-7,8-di-hidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (7p):** A partir do ácido 3-(2-oxoetilcarbamoil)piridin-2-ilborónico (**6p**) (0,204g, 0,98 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,070 g, 44%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,60-3,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,14 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 6,75 (br s, 1H, NH), 7,31 (dd,  $J = 4,8$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 8-H), 8,06 (dd,  $J = 2,0$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 8,43 (dd,  $J = 2,0$  e  $4,8\text{Hz}$ , 1H, 2-H) ppm.

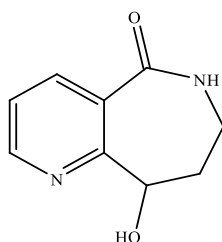
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  44,4 ( $\text{CH}_2$ ), 97,9 (CH), 122,8 (CH), 131,3 (C), 139,8 (CH), 147,3 (C), 151,0 (CH), 164,8 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 195,16 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].



**8-Hidroxi-6-metil-7,8-di-hidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (7q):** A partir do ácido 3-(metil(2-oxoetil)carbamoil)piridin-2-ilborónico (**6q**) (0,420g, 0,0019 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,120 g, 35%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,99-3,22 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,26-3,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,04-5,28 (m, 1H, CH), 7,27-7,32 (m, 1H, 3-H), 7,66-7,73 (m, 1H, 4-H), 8,40-8,44 (m, 1H, 2-H) ppm.

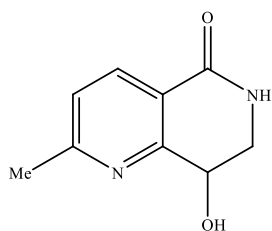


**9-Hidroxi-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-5-ona (7r):** A partir do ácido 3-(3-oxopropilcarbamoil)piridin-2-ilborónico (**6r**) (0,377g, 0,0017 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,080 g, 26%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,88-1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,31 (br s, 1H, OH), 3,56-3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,14 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 7,29 (dd,  $J = 4,8$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 3-H), 7,37 (br s, 1H, NH), 8,06 (dd,  $J = 2,0$  e  $7,6\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 8,39 (dd,  $J = 2,0$  e  $4,8\text{Hz}$ , 1H, 2-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  34,5 ( $\text{CH}_2$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 100,2 (CH), 122,7 (CH), 131,5 (C), 139,8 (CH), 147,3 (C), 150,8 (CH), 164,4 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 179,20 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

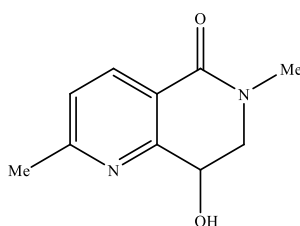


**8-Hidroxi-2-metil-7,8-di-hidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (4s):** A partir do ácido 6-metil-3-(2-oxoetilcarbamoil)piridin-2-ilborónico (**6s**) (0,422g, 0,0019 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,090 g, 27%).

**$^1\text{H}$  RMN (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,31-3,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,09 (t,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 8-H), 6,99 (d,  $J = 7,6\text{Hz}$ , HetArH), 8,14 (br s, 1H, NH), 8,31 (d,  $J = 7,6\text{Hz}$ , HetArH) ppm.

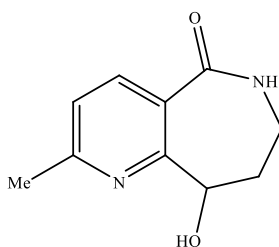
**$^{13}\text{C}$  RMN (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 100 MHz):**  $\delta$  24,5 ( $\text{CH}_3$ ), 44,8 ( $\text{CH}_2$ ), 99,3 (CH), 114,1 (C), 117,7 (CH), 142,5 (CH), 160,6 (C), 168,0 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 179,19 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].



**8-Hidroxi-2,6-dimetil-7,8-di-hidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (7t):** A partir do ácido 6-methyl-3-(metil(2-oxoetil)carbamoil)piridin-2-ilborónico (**6t**) (0,425g, 0,0018 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,105 g, 30%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,80 (br s, 1H, OH), 2,53-2,54 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,97-3,19 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,24-3,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,00-5,25 (m, 1H, CH), 7,10-7,14 (m, 1H, HetArH), 7,53-7,59 (m, 1H, HetArH) ppm.

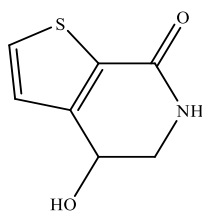


**9-Hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-5-ona (7u):** A partir do ácido 6-metil-3-(3-oxopropilcarbamoil)piridin-2-ilborónico (6u) (0,401g, 0,0017 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,118 g, 36%).

**$^1\text{H}$  RMN (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 400 MHz):**  $\delta$  1,87-1,89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,47-3,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,15 (t,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H, 9-H), 6,95 (br s, 1H, NH), 7,30 (d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 8,81 (d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 100 MHz):**  $\delta$  24,0 ( $\text{CH}_3$ ), 44,8 ( $\text{CH}_2$ ), 45,5 ( $\text{CH}_2$ ), 99,3 (CH), 117,7 (CH), 129,6 (C), 142,5 (CH), 145,9 (C), 160,5 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 193,22 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

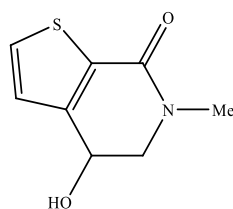


**4-Hidroxi-5,6-di-hidrothieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (7v):** A partir do ácido 2-(2-oxoetilcarbamoil)tiiofen-3-ilborónico (6v) (0,210g, 0,9 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,054 g, 36%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,63-3,65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,18 (t,  $J=4,4\text{Hz}$ , CH), 7,02 (d,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, HetArH), 7,27 (br s, 1H, NH), 7,43 (d,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H, HetArH) ppm.

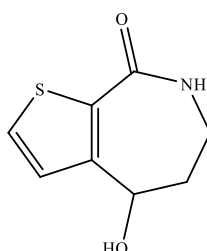
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  43,9 ( $\text{CH}_2$ ), 98,0 (CH), 128,9 (C), 130,3 (CH), 132,2 (CH), 135,1 (C), 160,6 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 170,20 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].



**4-Hidroxi-6-metil-5,6-di-hidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (7w):** A partir do ácido 2-(metil(2-oxoetil)carbamoil)tiophen-3-ilborónico (**6w**) (0,367g, 0,0016 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,148 g, 50%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  3,12-3,14 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,45-3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,095,24 (br s, 1H, CH), 6,93 (br s, 1H, HetArH), 7,31-7,33 (m, 1H, HetArH) ppm.



**4-Hidroxi-6,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]azepin-8(5H)-ona (7x):** A partir do ácido 2-(3-oxopropilcarbamoil)tiophen-3-ilborónico (**6x**) (0,340g, 0,0015 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo amarelo (0,114 g, 41%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  1,90-1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,57-3,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,17 (t,  $J=4,4$ Hz, 4-H), 7,00 (d,  $J=5,2$ Hz, 1H, HetArH), 7,40 (d,  $J=5,2$ Hz, 1H, HetArH), 7,99 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  34,8 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 100,3 (CH), 108,5 (C), 129,9 (CH), 132,2 (CH), 135,4 (C), 160,4 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 184,23 [M<sup>+</sup>+H].

### Procedimento geral para a ligação da resina de Wang nos compostos 3:

Os compostos **4a**, **4d**, **4g**, **4j**, **4p** e **4v** foram dissolvido em DMF seco (5 mL) e o NaH (60%, 1,2 equivs.) foi adicionado numa porção. A mistura esteve em agitação em atmosfera de nitrogénio durante 30 min a t.a.. A resina de Wang (0,5 - 1 mmol/g de Br) foi adicionada à mistura reacional e ficou sob agitação *overnight* a 50 °C. Depois a resina foi filtrada, e lavada sucessivamente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), MeOH (5 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Os compostos suportados na resina foram secos in vacuo a 40°C durante várias horas.

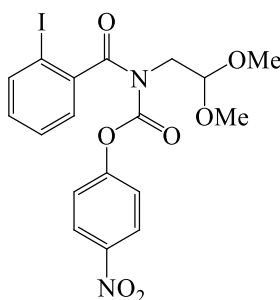


### Procedimento geral para a reação de hidrogenação da resina de Wang

As isoquinolinonas obtidas ligadas à resina de Wang foram adicionadas a um balão de fundo redondo com EtOH (5 mL por mmol) e Pd/C (10 mol%). A reação esteve em agitação a 50°C durante 72h em atm de N<sub>2</sub> (balão). A mistura foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Depois foi filtrada em celite usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo as correspondentes isoquinolinonas que foram comparadas por RMN com as obtidas na fase líquida.

### Procedimento para a síntese de 4-nitrofenil 2,2-dimetoxietil(2-iodobenzoil)carbamato:

Num balão de fundo redondo foi adicionado ao DMF (seco), *N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (1,50 g; 0,0045 mol) e NaH (1,2 equivs.) em atm de nitrogénio e esteve em agitação de 0°C a t.a. durante 30 min. Depois 4-nitrofenil cloroformato (1,2 equivs.) foi adicionado em porções e ficou em agitação à t.a. *overnight*. A reação foi monitorizada por t.l.c. e depois de desaparecer o material de partida, AcOEt e água foram adicionados e a fase orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>) e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, usando como eluente 1:5 AcOEt/Hexano. O composto foi isolado como um óleo amarelado (0,785 g, 35%).



<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,52 (s, 6H, 2xOMe), 4,20 (d, *J* = 4,8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,99 (t, *J* = 5,2Hz, 1H, CH), 6,90 (d, *J* = 8,0Hz, 2H, ArH), 7,10-7,19 (m, 3H, ArH), 7,33-7,40 (m, 2H, ArH), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,16 (d, *J* = 8,0Hz, 2H, ArH) ppm.

### 3.7 Referências Bibliográficas

- 1 – a) Lewis, J. R.; *Natural Product Reports* **1994**, *11*, 329. b) Krane, B. D.; Fagbule, M. O.; Shamma, M. *Journal of Natural Products* **1984**, *47*, 1. c) Bentley, K. W. *Natural Product Reports* **1992**, *9*, 365. d) Krane, B. D.; Shamma, M. *Natural Product Reports* **1982**, *45*, 377. e) Korivi, R. P.; Wu, Y.-C.; Cheng, C.-H. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 10727. f) Liu, C.-C.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Organic Letters* **2010**, *12*, 3518.
- 2 – a) Thansandote, P.; Lautens, M.; *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 5874. b) Satoh, T.; Miura, M. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 11212. c) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 3651. d) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 624. e) Wencel-Delord, J.; Droge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 4740. f) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 5879. g) Li, B.; Dixneuf, P. H. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 5744. h) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 1147.
- 3 – a) Mochida, S.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chemistry Letters* **2010**, 744. b) Hyster, T. K.; Rovis, T. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10565. c) Song, G.; Gong, X.; Li, X. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 7583. d) Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Hofmann, N. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 6379. e) Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Hofmann, N. *Organic Letters* **2011**, *13*, 3278. f) Li, B.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18*, 12873. g) Parthasarathy, K.; Senthilkumar, N.; Jayakumar, J.; Cheng, C.-H. *Organic Letters* **2012**, *14*, 3478. h) Arockiam, P. B.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 3075. i) Hashimoto, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Kakiuchi, F.; Miura, M. *Organic Letters* **2012**, *14*, 2058.
- 4 – a) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6908; b) Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K.; *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 6449; c) Li, B.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B.; *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 12573; d) Ackermann L.; Fenner, S. *Organic Letters* **2011**, *13*, 6548; e) Li, B.; Ma, J.; Wang, N.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. *Organic Letters* **2012**, *14*, 736; f) Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 2350.
- 5 – Thansandote, P.; Lautens, M. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 5874
- 6 – Inamoto, K.; Saito, T.; Hiroyo, K.; Doi, T. *Synlett* **2008**, 3157

- 7 – a) Guimond, N.; Gorelsky, I. S.; Fagnou, K. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 6449; b) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6908
- 8 –Hyster, T. K.; Rovis, T. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10565.
- 9 – Mochida, S.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chemistry Letters* **2010**, *39*, 744.
- 10 – Song, G.; Chen, D.; Pan, C.; Crabtree, R. H.; Li, X. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 7487.
- 11 – a) Ackermann, L.; Lygin, A.-V.; Hofmann, N. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 6379. b) L. Ackermann and S. Fenner, *Organic Letters* **2011**, *13*, 6548.
- 12 –Li, B.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 12573.
- 13 – Li, B.; Ma, J. F.; Wang, N. C.; Feng, H. L.; Xu, S. S.; Wang, B. Q. *Organic Letters* **2012**, *14*, 736
- 14 – Allu, S.; Swamy, K. C. K. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 3963.
- 15 – a) Zhong, H.; Yang, D.; Wang, S.; Huang, J. *Chemical Communications* **2012**, *48*, 3236. b) Zhang, N.; Li, B.; Zhong, H.; Huang, J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 9429
- 16 – Reddy, M. C.; Manikandan, R.; Jegannathan, M. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 6060.
- 17 – Butler, J. R.; Wang, C.; Bian, J.; Ready, J. M. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 9956
- 18 – Zhang, L.; Sonaglia, L.; Stacey, J.; Lautens, M. *Organic Letters* **2013**, *15*, 2128.
- 19 – Wang, F.; Liu, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Organic Letters* **2009**, *11*, 2469
- 20 – Batchu, V. R.; Barange, D. K.; Kumar, D.; Sreekanth, B. R.; Vyas, K.; Reddy, E. A.; Pal, M. *Chemical Communications* **2007**, *19*, 1966.
- 21 – Liu, C.-C.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Organic Letters* **2010**, *12*, 3518.
- 22 – Miura, T.; Yamauchi, M.; Murakami, M. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3085.
- 23 – Zheng, Z.; Alper, H. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4903
- 24 –Tadd, A. C.; Matsuno, A.; Fielding, M. R.; Willis, M. C. *Organic Letters* **2009**, *11*, 583
- 25 – Dieudonné-Vatran, A.; Azoulaya, M.; Floren, J.-C. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 2683.
- 26 – a) Tomita, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chemistry – An Asian Journal* **2006**, *1*, 16125. b) Zheng, H.; Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 943.

- 27 – a) Quan, L. G.; Lamrani, M.; Yamamoto, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 4827. (b) Solé, D.; Vallverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardía, M.; Bonjoch, J. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 1587. (c) Pletnev, A. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2133. (d) Pletnev, A. A.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 9428. e) Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4153. f) Zhou, C.; Larock, R. C. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 2302. g) Zhou, C.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 3551. h) Solé, D.; Mariani, F.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 10272. i) Solé, D.; Fernández, I. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 168. j) Solé, D.; Mariani, F.; Fernández, I. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356*, 3237.
- 28 – Liu, G.; Lu, X. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 16504.
- 29 – a) Toullec, P. Y.; Jagt, R. B. C.; de Vries, J. C.; Feringa, B. L.; Minnard, A. J. *Organic Letters* **2006**, *8*, 2715. b) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 773
- 30 – a) Dolle, R. E. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2001**, *3*, 477. b) Dolle, R. E. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2002**, *5*, 893
- 31 – a) Hutchinson, J. H.; Cook, J. J.; Brashear, K. M.; Breslin, M. J.; Glass, J. D.; Gould, R. J.; Halczenko, W.; Holahan, M. A.; Lynch, R. J.; Sitko, G. R.; Stranieri, M. T.; Hartman, G. D. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 4583. b) Bois-Choussy, M.; Paolis, M. D.; Zhu, J. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 3427. c) Schultz, A. G.; Guzi, T. J.; Larsson, E.; Rahm, R.; Thakkar, K.; Bidlack, J. M. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 7795. d) Ni, Y.; Krchnak, V.; Lebl, M. *Molecular Diversity* **2000**, *5*, 153. e) Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F. *Journal of Natural Products* **1992**, *55*, 1569. f) McNulty, J.; Mao, J.; Gibe, P.; Mo, R.; Wolf, S.; Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Boyd, M. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 169.
- 32 – Chern, M.-S.; Li, W.-R. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8323.
- 33 – a) Marques, C. S.; Peixoto, D.; Burke, A. J. *RSC Advances* **2015**, *5*, 20108. b) D. Peixoto, H. Viana, A. Goth, C. S. Marques, A. J. Burke, “Process for preparing cyclic chiral amines and alcohols by intramolecular catalytic arylation of boronic acid or ester aldehydes and imine substrates” Pat App PCT/IB2014/064179, **2014**
- 34 – a) Albericio, F. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, *8*, 211. b) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631. c) Cupido, T.; Tulla-Puche, J.; Spengler, J.; Albericio, F. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2007**, *10*, 768. d) Bode, J. W. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2006**, *9*, 765

- 35 – a) Kobayashi, I.; Muraoka, H.; Hasegawa, M.; Saika, T.; Nishida, M.; Kawamura, M.; Ando, R. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2002**, *50*, 129. b) Aki-Sener, E.; Bingol, K. K.; Oren, I.; Temiz-Arpaci, O.; Yalcin, I.; Altanlar, N. *Farmaco* **2000**, *55*, 469.
- 36 – Pace, V.; Holzer, W.; Olofssona, B. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356*, 3697.
- 37 – Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 3405 11- Valeur, E.; Bradley, M. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 606. 12 - Cho, D. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2285
- 38 – Kim, E. S.; Lee, H. S.; Kim, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 1589.
- 39 – Theerthagiri, P.; Lalitha, A.; Arunachalam, P. N. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 2813
- 40 – Troisi, L.; Granito, C.; Rosato, F.; Videtta, V. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 371.
- 41 – Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Subba Reddy, U. V.; Praneeth, K. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 4742
- 42 – Shaabani, A.; Soleimani, E.; Rezayan, A. H. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6137
- 43 – Sathishkumar, M.; Shanmugavelan, P.; Nagarajan, S.; Maheswari, M.; Dinesh, M.; Ponnuswamy, A. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 2830.
- 44 – Fazio, F.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 9083
- 45 – a) Lafrance, D.; Bowles, P.; Leeman, K.; Rafka, R. *Organic Letters* **2011**, *13*, 2322. b) Layden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press (OUP), **2001**.
- 46 – Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2010**, *29*, 1849
- 47 – Billingsley, L. K.; Buchwald L. S. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 5589
- 48 – Modi, G.; Antonio, T.; M. Reith, Dutta, A. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 1557.
- 49 – a) Marques, C. S.; Burke, A. J. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 635. b) Burke, A. J.; Marques, C. S. *In Catalytic Arylation Methods, From the Academic Lab to Industrial Processes*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**;
- 50 – Liao, Y.-X.; Xing, C.-H.; Hu, Q.-S. *Organic Letters* **2012**, *14*, 1544.
- 51 – Perrin, W. L. F. A, *Purification of Laboratory Chemicals* 4th ed., Butterworth HeineMANN, Oxford, **1996**.
- 52 – a) Collot, M.; Eller, S.; Weishaupt, M.; Seeberger, P. H. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 97. b) Merrifield, R. B. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149.
- 53 – Carreiro, E. P.; Moura, N. M. M.; Burke, A. J. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 518.

54 – a) Maarseveen, J. H.; Meester, W. J. N.; Veerman, J. J. N.; Kruse, C. G.; Hermkens, P. H. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 994. b) Faal, T.; Wong, P. T.; Tang, S.; Coulter, A.; Chen, Y.; Tu, C. H.; Baker, J. R.; Choi, S. K.; Inlay, M. A. *Molecular BioSystems* **2015**, *11*, 783

## **Capítulo 4**

# **Síntese de 4-Amino-di- hidroisoquinolinonas (derivados 1- aminotetralinas)**

---





*Este capítulo foi pensado com o objetivo de obter aminas quirais, análogas à Rasagilina.*

## 4.1 Introdução

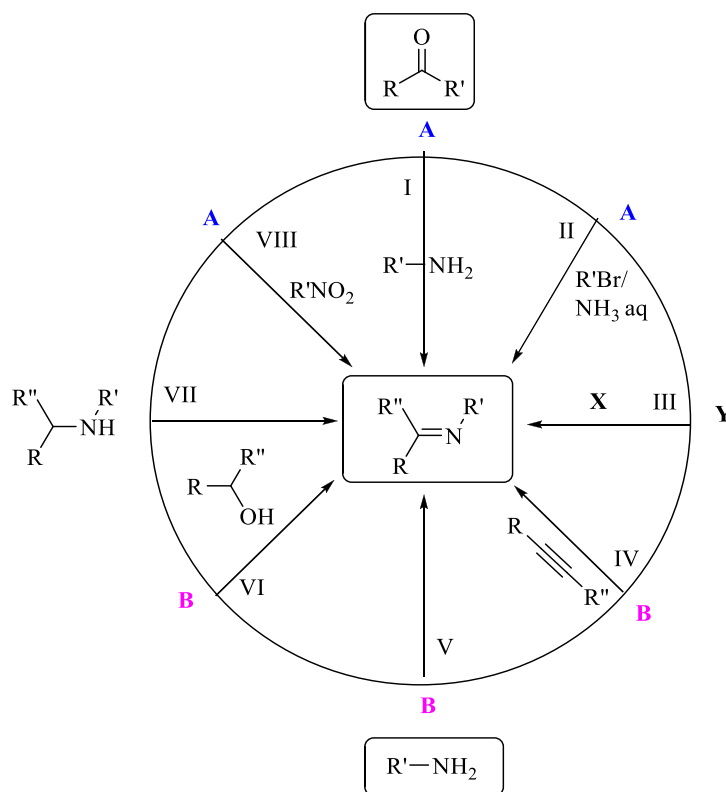
Uma imina tem a fórmula geral  $R'RC=NR''$ , em que R, R' e R'' podem ser átomos de hidrogênio, grupos alquila ou arila.<sup>1</sup>

As iminas são intermediários importantes na síntese de vários *N*-heterocíclicos, compostos biologicamente ativos e em processos de síntese industrial.<sup>2</sup>

As iminas podem atuar como eletrófilos numa série de reações, incluindo reduções, adições, condensações e cicloadições.<sup>3</sup>

A presença do par de elétrons desemparelhado no átomo de nitrogênio do grupo imina permite a coordenação de muitos metais, principalmente quando o grupo imina se encontra em heterociclos aromáticos, tais como piridinas.<sup>4</sup>

Nos últimos anos progressos significativos foram feitos na síntese de iminas, as quais têm sido preparadas por vários métodos a partir de aldeídos e/ou aminas ou equivalentes quimicamente. Na Figura 4.1 encontra-se representada alguns métodos incluindo a condensação de aldeídos/cetonas (**A**) com aminas (**B**, Método I), adição de halogenetos de arila e sol  $NH_3$  a aldeídos/cetonas (método II), hidroaminação de alcinos (método IV), o acoplamento oxidativo de aminas (**B**) (Método V), acoplamento oxidativo de álcoois e aminas (Método VI), desidrogenação de aminas secundárias (Método VII), acoplamento de aldeídos/cetonas com compostos contendo nitro (método VIII) e a reação química entre equivalentes de aldeídos/cetonas (X e Y) e aminas (método III).<sup>5</sup>



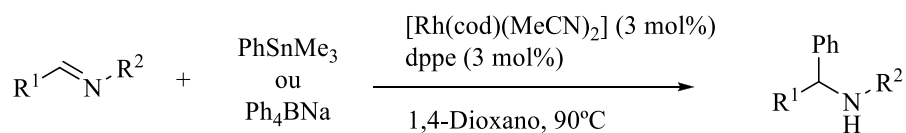
R, R', R'' = H, aril, alquil  
 IV, substrato alcino, R = CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>  
 V, R' = CH<sub>2</sub>R''  
 X, Y = aminas e aldeídos

**Figura 4.1** Vários métodos sintéticos para a obtenção de iminas. <sup>adaptado 5</sup>

A adição à ligação metal-carbono e à ligação dupla carbono-heteroátomo é uma reação muito popular principalmente usando reagentes metálicos de lítio e magnésio,<sup>6</sup> mas o principal destaque tem sido as reações catalisadas por metais de transição. Foram recentemente estudadas devido ao interesse na aplicação em síntese assimétrica.<sup>7</sup>

Dos muitos métodos para a síntese de aminas quirais, a adição de nucleófilos a sulfiniminas quirais tornou-se num método fiável, simples e geral.

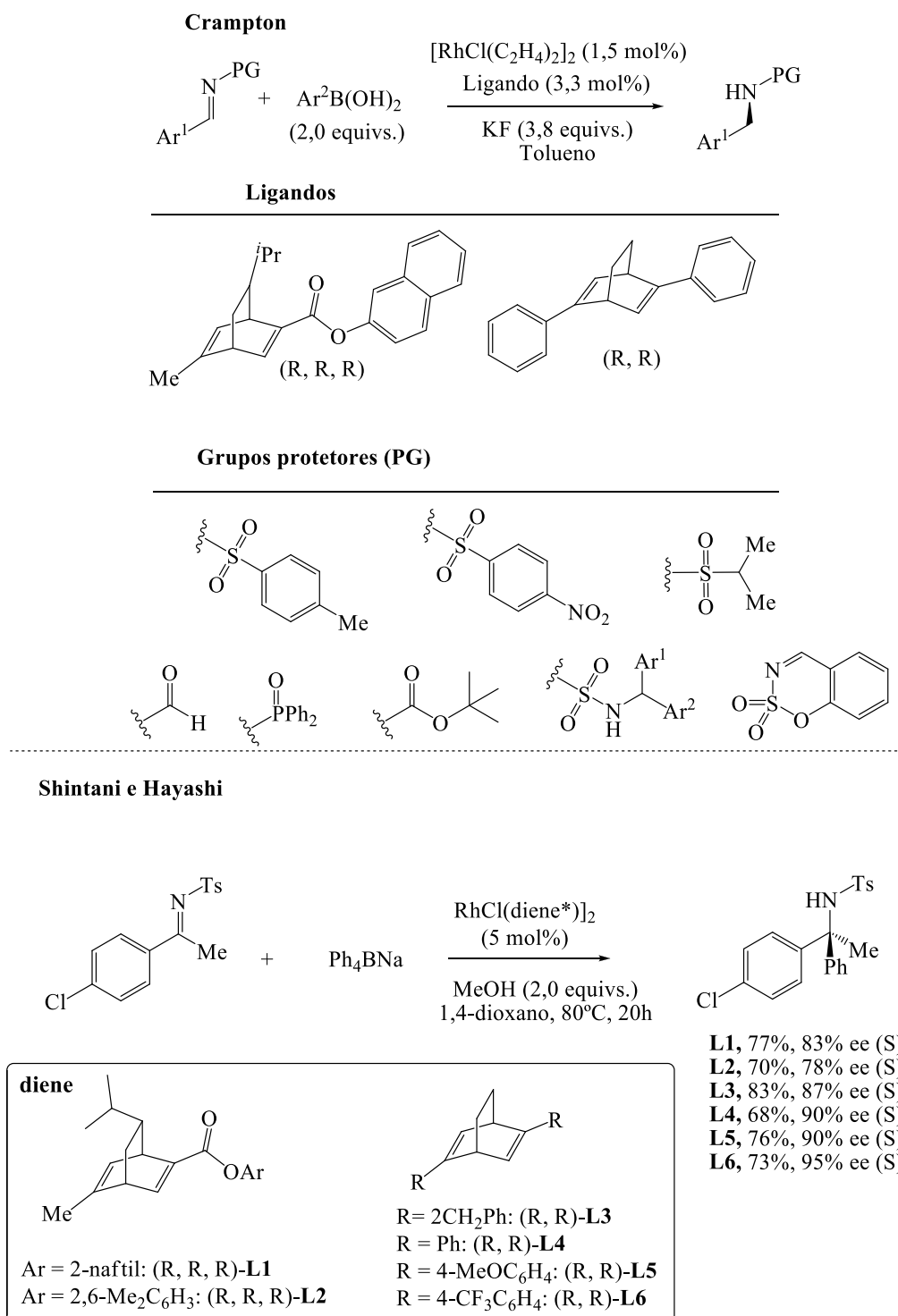
Ao longo da última década Miyaura introduziu vários catalisadores de ródio na reação de adição de reagentes do tipo arilborónico em iminas ativadas, uma grande variedade de sistemas catalíticos têm sido desenvolvidos. A adição-1,4 assimétrica, utilizando uma fosfina como ligando e complexos de ródio quirais, foi o primeiro protocolo para a adição de tetrafenilborato de sódio ou trimetil(fenil)estano a aldiminas (Esquema 4.1).<sup>6</sup>



**Esquema 4.1** Condições reacionais de adição de  $\text{Ph}_4\text{BNa}$  ou  $\text{PhSnMe}_3$  a aldiminas.<sup>6</sup>

Mais tarde, Crampton *et al.* desenvolveram um sistema que permitiu obter de uma forma simples uma variedade de aminas protegida, usando reagentes simples e disponíveis comercialmente por reação adição de ácidos borônicos  $[\text{ArB}(\text{OH})_2]$  a aldiminas usando ródio como catalisador e ligandos quirais comerciais, de acordo com o Esquema 4.2.<sup>8a</sup>

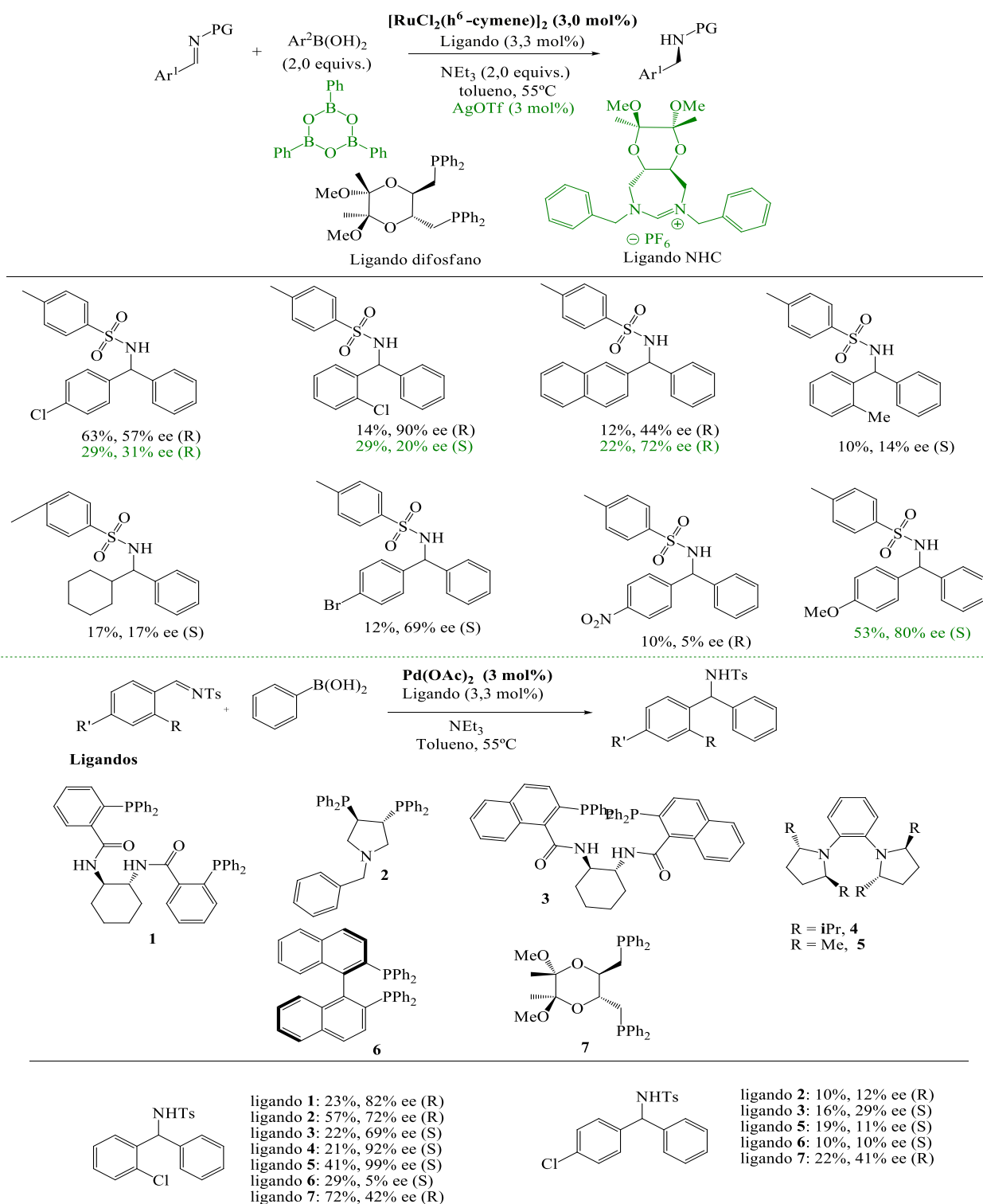
Shintani *et al.* relataram uma via sintética para a arilação de acetiminas *N*-ativadas pelo grupo tosilo e  $\text{Ph}_4\text{BNa}$ , usando um catalisador de ródio e ligandos do tipo dieno quirais (Esquema 4.2).<sup>8b</sup>



**Esquema 4.2** Condições reacionais da reação de adição a aldiminas protegidas, catalisadas por ródio.<sup>8</sup>

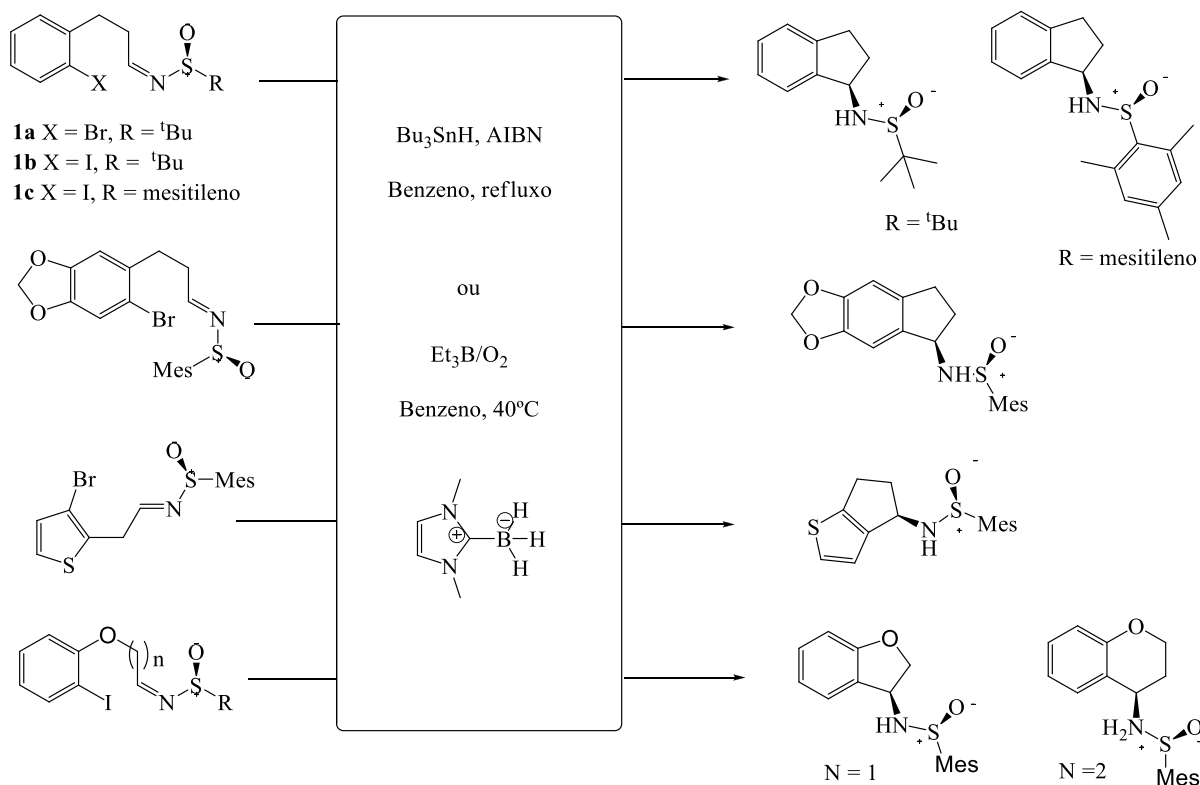
Burke *et al.*, apresentou um protocolo de arilação de aldiminas *N*-ativadas com ácidos arilborônicos, catalisadas por rutênio, usando ligandos quirais do tipo difosfano (Esquema 4.3). Pela primeira vez foi usado um ligando do tipo NHC, um ligando interessante devido à possibilidade de afinidade eletrônica e estereoquímica (Esquema 4.3).<sup>9a</sup>

Desenvolveram um método catalisado por Pd (II) por reação de adição do ácido fenilborônico a aldiminas, usando ligandos difosfanos quirais (Esquema 4.3).<sup>9b</sup>



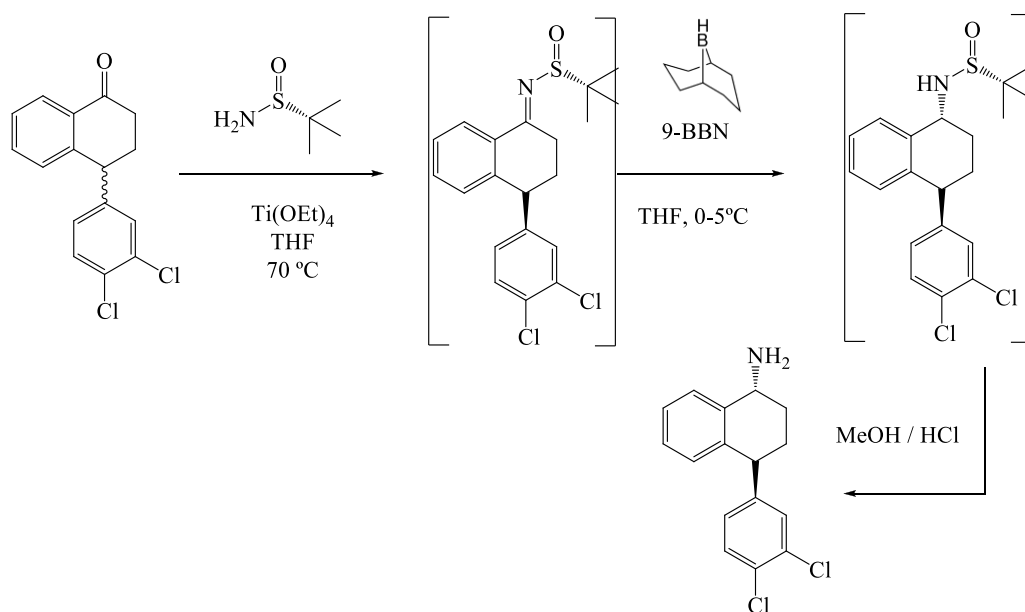
Esquema 4.3 Arilação de aldiminas com derivados borônicos.<sup>9</sup>

Stockman *et al.* desenvolveram um método sintético de ciclização intramolecular de *o*-haloaril iminas de acordo com as condições descritas no Esquema 4.4. Verificaram que a adição de AIBN melhorava significativamente o rendimento. Verificaram que *S*-mesitilsulfiniminas eram aceitadores de radicais, obtendo compostos cíclicos com diastereosseletividade. Este método permitiu obter sulfinaminas quirais com anéis aril, alil ou heteroaril fundidos.<sup>10</sup>

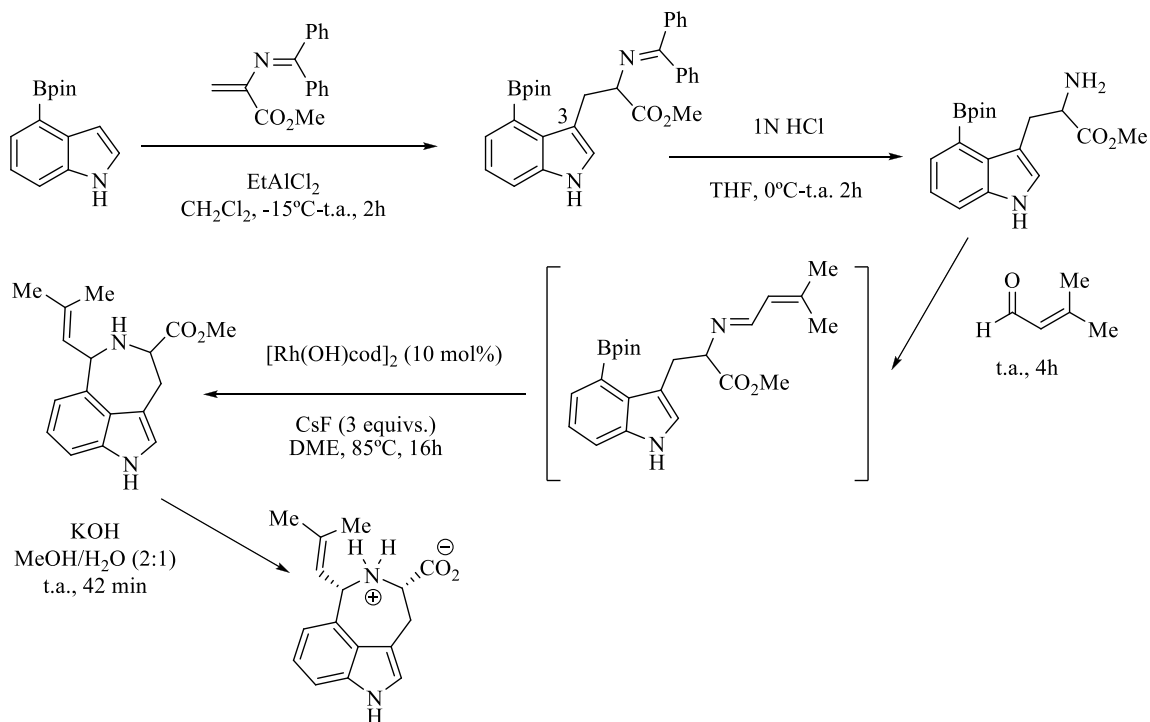


**Esquema 4.4** Ciclização intramolecular de *o*-haloaril iminas.<sup>10</sup>

Singh *et al.* relatou um método sintético de obtenção de uma amina quiral, passando por um intermediário do tipo acetimina usando como ácido de Lewis Ti(OEt)<sub>4</sub>. Este método também foi por nós testado e os resultados encontram-se na secção de resultados e discussão.<sup>11</sup>


**Esquema 4.5** Síntese de uma amina quiral.<sup>11</sup>

Piersanti *et al.* apresentou a síntese racêmica do ácido *cis*-clavicipítico obtido a partir do duplo caráter nucleófilo do éster indol-4-pinacolborônico, por reação seletiva e eficiente de alquilação de *Friedel-Crafts* no carbono 3 do indole, seguido de hidrólise e ciclização intramolecular catalisada por ródio do éster arilpinacolborônico e uma imina não ativada (Esquema 4.6).<sup>12</sup>


**Esquema 4.6** Síntese do ácido clavicipítico por ciclização intramolecular de éster arilpinacolborônico a imina.<sup>12</sup>

A adição de nucleófilos a iminas é uma das abordagens mais utilizadas para a síntese assimétrica de amins e, cada vez mais, para a síntese de produtos de amins quirais. A síntese de amins por adição de reagentes do tipo organoboro a iminas catalisada por Rh é muito útil devido à compatibilidade de grupos funcionais, ao facto de muitos produtos estarem disponíveis comercialmente e os reagentes de organoboro serem estáveis ao ar.<sup>13</sup>

Vários autores da literatura descrevem métodos de arilação de iminas usando reagentes organoboro. Complexos de Rh coordenados com um ligando do tipo dienos quirais **1** (Esquema 4.7) tiveram um bom desempenho, rendimento e enantiosseletividade (Esquema 4.7, a).<sup>14</sup>

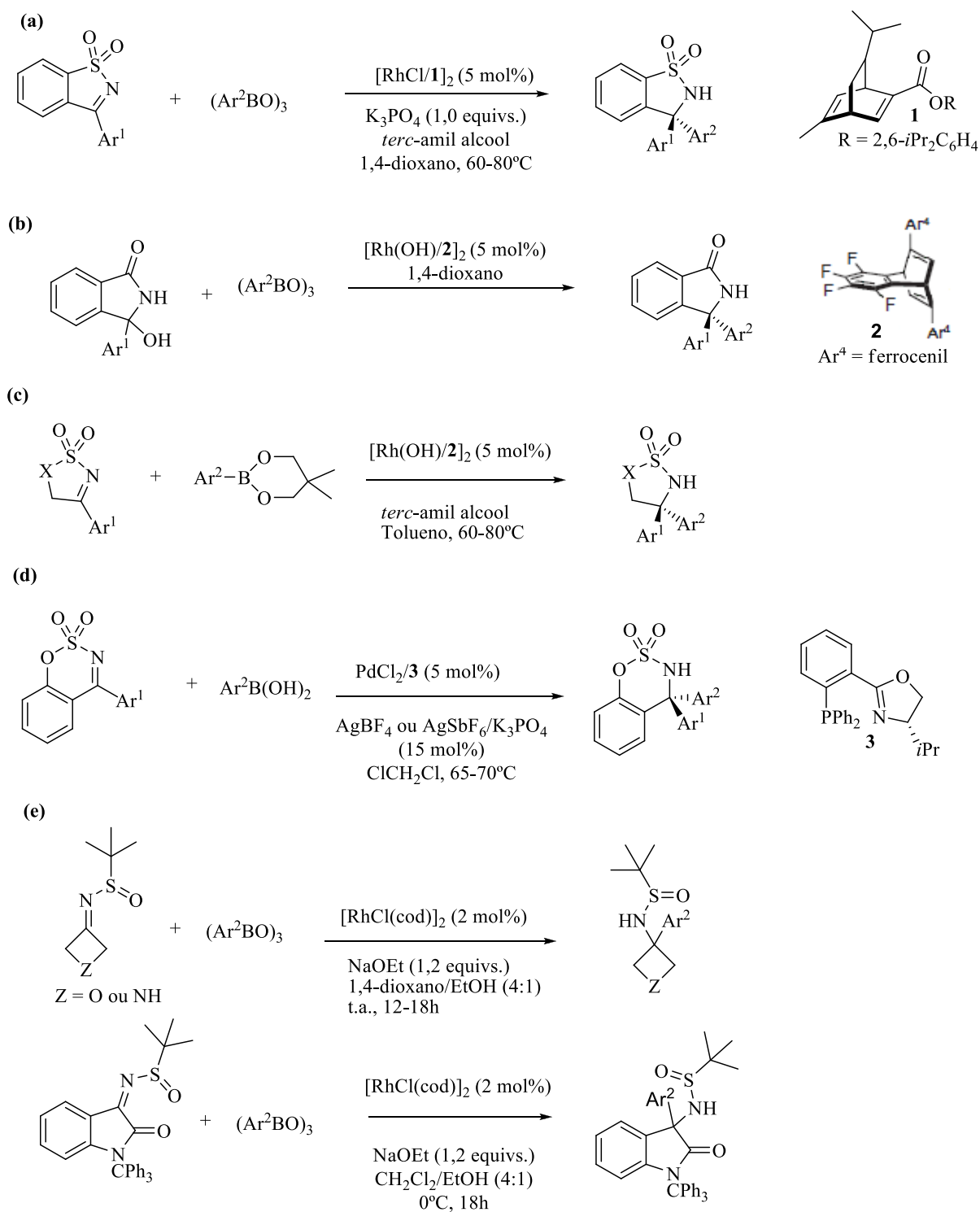
Alguns sistemas catalíticos foram estudados para a síntese de  $\alpha$ -amins terciárias possuindo três substituintes aromáticos diferentes. A arilação assimétrica catalítica de 3-aryl-3-hidroxi-1-indolino-1-onas, por reação de desidratação gerou endocíclicos *N*-acilocetiminas (Esquema 4.7, b).<sup>15 e 16</sup>

Ligandos do tipo ferroceno-substituído mostraram ser eficientes na obtenção de produtos do tipo 3,3-diarilados, a partir de reação de arilação de cetiminas cíclicas. (Esquema 4.7, c).<sup>17</sup>

Tanto arilboroxinos com arilboronatos poderia ser utilizado como agentes de arilação. Sulfonamida cíclica (X=CH<sub>2</sub>), sulfamida (X=NBoc, NCbz), e sulfamidato (X=O) foram os produtos obtidos com elevado rendimento e enantiosseletividade usando como catalisador [Rh(OH)/2]<sub>2</sub>. Lu *et al.* desenvolveram um protocolo de arilação catalisada por Pd de cetiminas cíclicas (Esquema 4.7, d).<sup>18</sup>

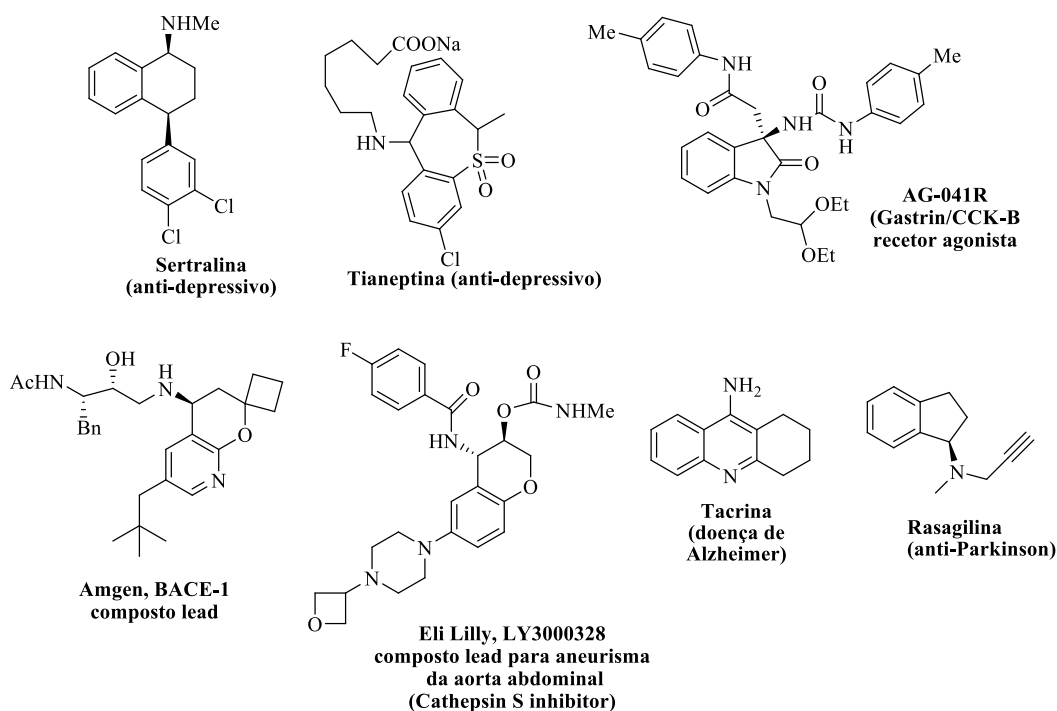
Ellmann *et al.*, relatou a adição catalisada por ródio de arilboroxinas e derivados de cetiminas *N*-*terc*-butansulfinilo de oxetan-3-ona, *N*-Boc-azetidin-3-ona, e isatinas, obtendo os produtos com bons rendimentos e diastereosseletividades nas adições a derivados *N*-sulfinilo cetiminas e isatinas (Esquema 4.8, e).<sup>19</sup>





**Esquema 4.7** Arilação de iminas usando reagentes organoboro.<sup>14-18</sup>

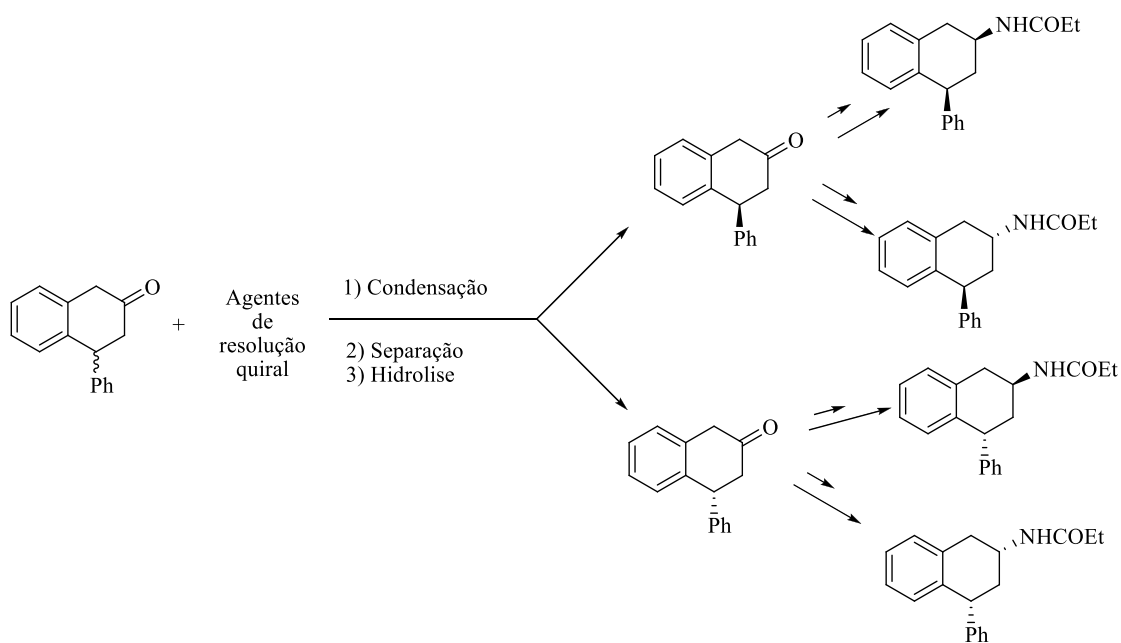
Muitas aminas quirais têm mostrado ser ativas biologicamente. Cerca de 45% das moléculas desenvolvidas ou em desenvolvimento em fármacos contêm uma unidade amina quiral e muitas destas aminas quirais são cíclicas. Exemplos bem conhecidos são: rivastagimina, rasaglina, sertralina e cetirizina etc (Esquema 4.8).<sup>20</sup>



**Esquema 4.8** Exemplos de fármacos que contêm uma unidade amina cíclica quiral.

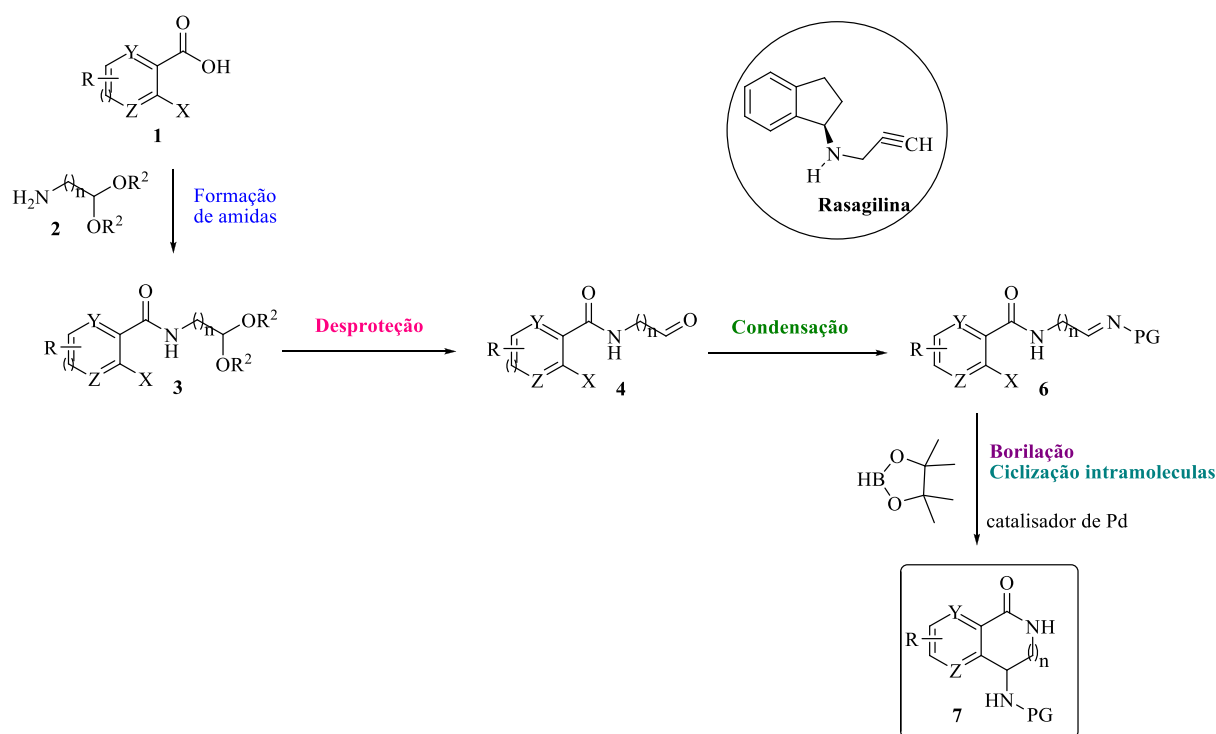
Muitas amins quirais são obtidas por hidrólise enantiosseletiva usando catalisadores ou ligando quirais em atmosfera de hidrogénio (condições difíceis).<sup>21</sup>

No Esquema 4.9 apresenta-se um procedimento prático de resolução quiral para obter os dois enantiómeros da 4-fenil-2-tetralona e sua conversão estereoseletiva obtendo os quatro estereoisómeros enantiomericamente puros.<sup>22</sup>



**Esquema 4.9** Esquema geral para obtenção de amins quirais usando agentes de resolução quira.<sup>21</sup>

## 4.2 Resultados e Discussão

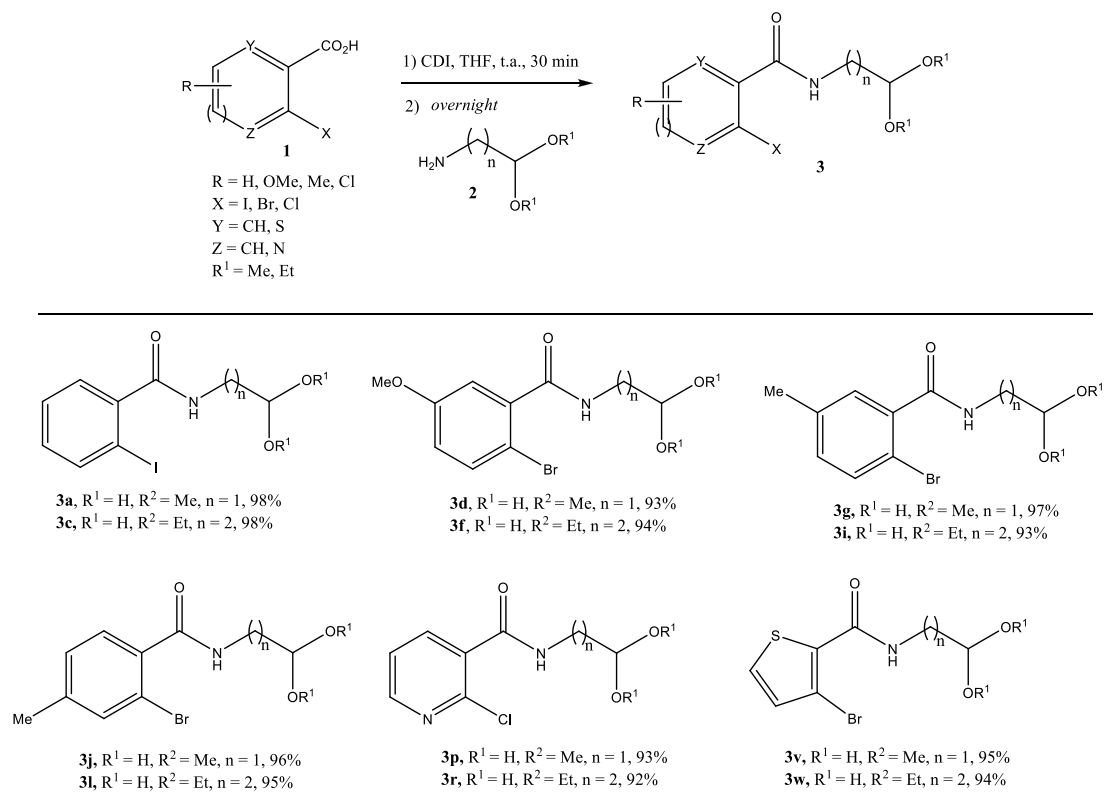


**Esquema 4.10** Esquema geral proposto para a síntese de 4-aminoisoquinolinonas.<sup>23</sup>

A síntese de iminas originalmente relatado por Schiff envolve condensação de um composto carbonílico com uma amina. O mecanismo destas reações envolve a formação de um intermédio hemiaminal seguido de eliminação de água obtendo a correspondente imina. O equilíbrio nesta reação geralmente favorece a reação inversa, mas a formação da imina é favorável através de uma destilação azeotrópica usando um aparelho de Dean-Stark.<sup>24</sup> Existem vários fatores que influenciam o equilíbrio entre a imina, o aldeído e a amina de partida. Esses fatores incluem a concentração, efeitos estereoeletrônicos, pH, temperatura e solventes. As reações de condensação entre os compostos carbonílicos e aminas pode realizar-se na presença de vários catalisadores, tais como  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Er}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ ,  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ,  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ , peneiros moleculares,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ , piridínio *p*-toluenossulfonato (PPTS),  $\text{ZnCl}_2$ , alumina,  $\text{Ti}(\text{OR})_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ , e montmorilonite da argila K-10.<sup>25</sup>

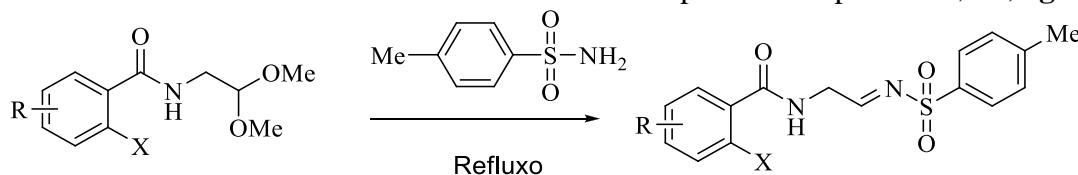
As isoquinolinonas *N*-protegidas (Esquema 4.10) foram sintetizadas a partir dos compostos 3, seguido de desproteção do grupo acetal a aldeído, compostos 4, estes sujeitos a condições de borilação/ciclização.

Os compostos 4 foram sintetizados pelo método apresentado no capítulo 3. A numeração dos compostos manteve-se, para facilitar a descrição dos mesmos (Esquema 4.11).

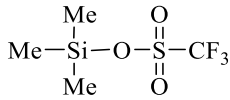


**Esquema 4. 11** Síntese dos compostos **3** por reação de derivados de ácidos carboxílicos e aminoacetais.

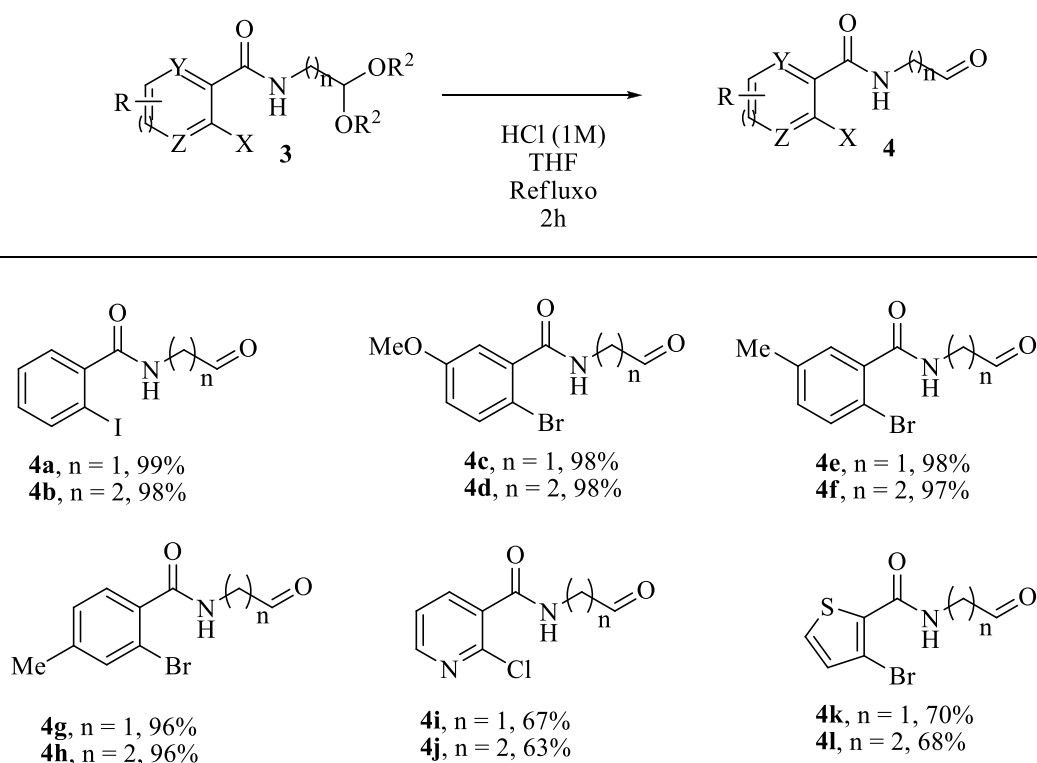
A partir dos compostos **3** foram testadas condições de formação de iminas, Tabela 4.1.

**Tabela 4.1** Estudo de ácidos de Lewis e solventes para os compostos **3a**, **3d**, **3g** e **3j**.


R = H, OMe ou Me  
X = I ou Br

Entrada	Ácido de Lewis	Solvente	Rendimento (%)
1	BF <sub>3</sub>	Benzeno	n.d.
2		Tolueno	n.d.
3		MeOH	n.d.
4	TMSOTf 	Benzeno	n.d.
5	Ti(OEt) <sub>4</sub>	Benzeno	n.d.
6		THF	15

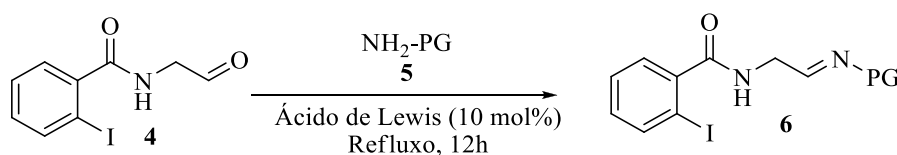
O estudo iniciou-se com as condições da literatura<sup>26</sup> (Tabela 4.1, entrada 1), fazendo variar o solvente. O metanol foi testado uma vez que para a formação da imina seria necessário libertar duas moléculas de metanol. A variação do ácido de Lewis (boro, silício e titânio) também foi estudada, mas os resultados não foram muito satisfatórios, apenas no caso do Ti(OEt)<sub>4</sub> usando como solvente THF<sup>27</sup> a partir do composto **3a** foi possível obter a correspondente imina com 15% de rendimento, um rendimento baixo principalmente por se tratar de um intermediário. Como não era um método viável, outra via sintética foi pensada. Foi necessário introduzir uma etapa de desproteção dos compostos **3**, utilizando um método simples de desproteção de acetais,<sup>28</sup> obtendo os correspondentes aldeídos, compostos **4**, de acordo com o Esquema 4.12



**Esquema 4.12** Reação de desproteção em meio ácido.

Os aldeídos foram obtidos com bons a excelentes rendimentos. Verificou-se que a presença de substituintes assim como a posição do mesmo no anel de benzeno não influencia o rendimento (Esquema 4.12 comparar os rendimentos dos compostos **4a**, **4c**, **4e** e **4g**). O aumento da cadeia alifática também não influenciou o rendimento (Esquema 4.12 comparar os rendimentos dos compostos **4a**, **4b** e **4c**, **4e**). A presença de anéis de heterociclos em vez de arilos fez com que o rendimento decrescesse significativamente, tanto no caso do anel de piridina (Esquema 4.12 comparar os rendimentos dos compostos **4i** e **4j**) como no anel de tiofeno (Esquema 4.12 comparar os rendimentos dos compostos **4k** e **4l**).

Após a obtenção dos compostos **4** várias condições reacionais foram estudadas para a obtenção das correspondentes iminas. Para tal estudo foi usado o composto **4a** porque é o composto mais simples (sem substituintes no anel de benzeno) e o que foi obtido em maior escala (Tabela 4.2).

**Tabela 4.2** Screening de condições reacionais para a síntese de iminas.


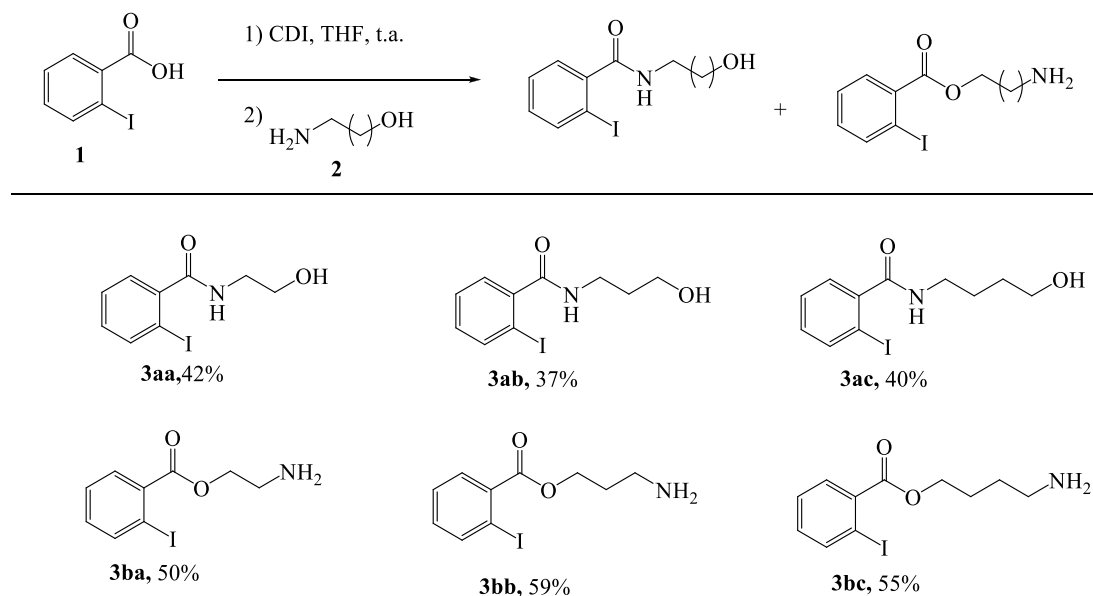
Entradas	NH <sub>2</sub> -PG	Ácido de Lewis	Solvente	Rendimento (%) Imina
1	NH <sub>2</sub> NHTs		1,4 Dioxano	n.d.
2	NH <sub>2</sub> Ts	BF <sub>3</sub>	THF	21
3		AlCl <sub>3</sub>		12
4		SnCl <sub>4</sub>		15
5		Ti(OEt) <sub>4</sub>		40
6		TiCl(O- <i>i</i> Pr)		n.d.
7		TmSOTf		32
8		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CS(O)NH <sub>2</sub> (MW)		TiCl(O- <i>i</i> Pr)
9	a) ácido 4-metilbenzenosulfínico, NH <sub>2</sub> Ts, H <sub>2</sub> O, HCO <sub>2</sub> H, 12h, t.a. b) NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			n.d.
10	Pd/C (15 mol%), NH <sub>2</sub> Ms, THF			n.d.
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CS(O)NH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 5 dias	CuSO <sub>4</sub> (2,5 equivs.)		58
12		Cu(OAc) <sub>2</sub> (2,5 equivs.)		57
13		CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O (2,5 equivs.)		77
14	NH <sub>2</sub> Ts	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O (2,5 equivs.) DCM, t.a.		45
15	NH <sub>2</sub> Ms		47	
16	NH <sub>2</sub> Ns		n.d.	
17	NH <sub>2</sub> Boc		52	
18	NH <sub>2</sub> Ms	MgSO <sub>4</sub> (1,5 equivs.), PPTS (10 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 24h		n.d.
19	NH <sub>2</sub> Ts		n.d.	
20	NH <sub>2</sub> Boc		37	
21	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CS(O)NH <sub>2</sub>		n.d.	

<sup>a</sup> MW, 160W, 120°C, 2h; <sup>b</sup> Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel; <sup>c</sup> Rendimento por RMN.

Analisando a Tabela 4.2 Podemos verificar que a reação de condensação na presença dos ácidos de Lewis BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, Ti(OEt)<sub>4</sub> e TMSOTf a imina foi obtida com rendimentos baixos, sendo o ácido de Lewis contendo titânio e silício os que apresentam melhores rendimentos (Tabela 4.2, entrada 5 e 7). Utilizando PPTS como ativador do grupo aldeído o rendimento foi satisfatório (Tabela 4.2, entrada 20). Os melhores rendimentos foram obtidos usando fontes de cobre (Tabela 4.2, entradas 11 a 13). Os melhores rendimentos foram obtidos usando sulfato de cobre pentahidratado e 2-metilpropano-2-sulfinamida à temperatura ambiente (Tabela 4.2, entrada 13). Apesar de a reação ser lenta (5 dias), o rendimento obtido

compensou. Estas condições foram aplicadas a outras aminas protegidas, sendo o produto identificado por RMN (Tabela 4.2, entradas 14 a 17).

Pensando em diversificar o tamanho do anel, mais três amidas foram sintetizadas, a partir do composto **1** e de amino álcoois (Esquema 4.13).

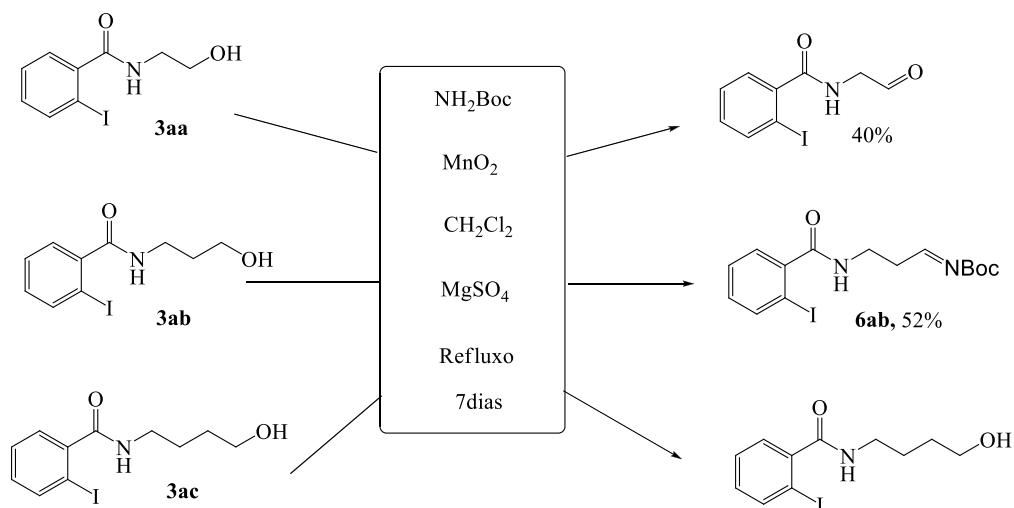


**Esquema 4.13** Síntese de amidas e ésteres a partir do ácido 2-iodobenzóico e amino álcoois.

Ao reagir o ácido 2-iodobenzóico, ativado pelo CDI, com um amino álcool, dois produtos foram isolados. Uns por formação da ligação amida e outro da ligação éster. No geral, os produtos ésteres obtiveram-se com melhores rendimentos.

Aos compostos **3aa**, **3ab** e **3ac** foram aplicados um método descrito na literatura<sup>32</sup> para a síntese de iminas. Consiste na oxidação do álcool *in situ*, pelo oxidante dióxido de manganês e posterior condensação com formação de ligação imina (Esquema 4.14).

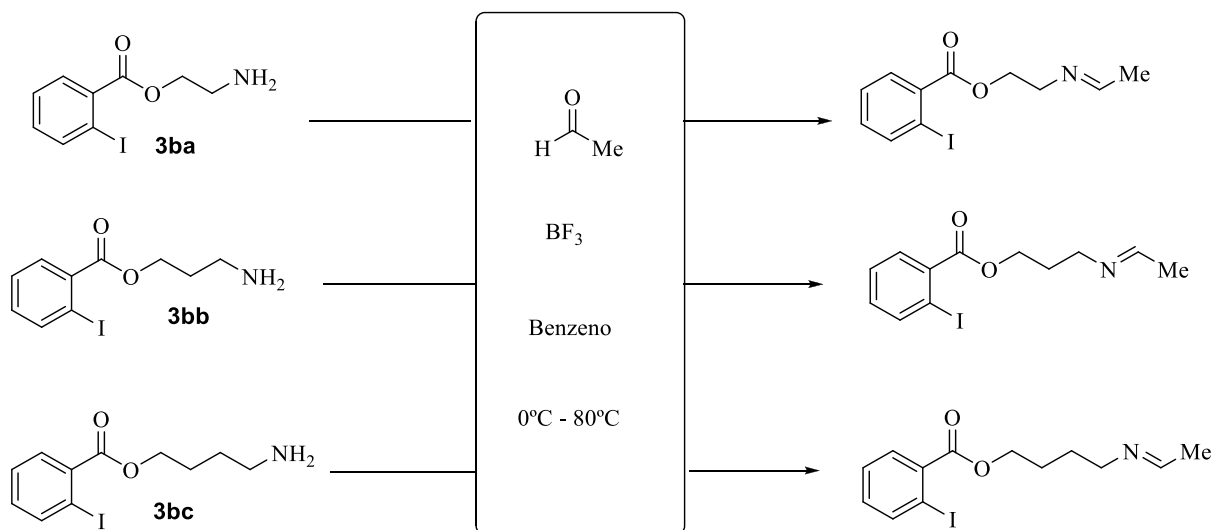




**Esquema 4.14** Síntese de iminas a partir de *N*-((2-hidroxietil),(3-hidroxipropil),(4-hidroxibutil))-2-iodobenzamida.

Apenas isolamos a imina **6ab**, com um rendimento moderado. No caso do **3aa**, o produto isolado foi o correspondente aldeído com rendimento de 40% e no caso do composto **3ac** não reagiu, nem se degradou.

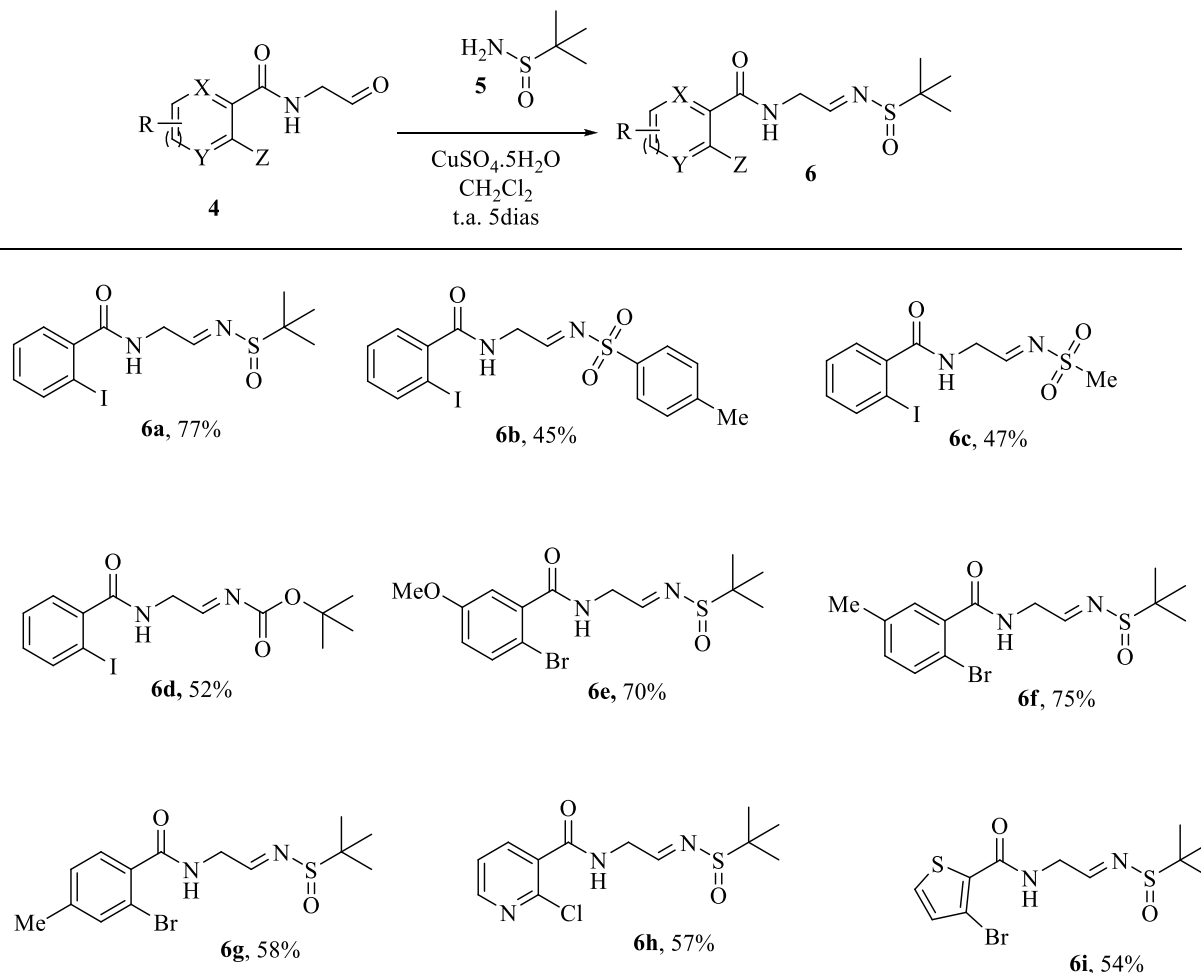
Fez-se reagir os compostos **3ba**, **3bb** e **3bc** com acetaldeído, usando como ácido de Lewis  $\text{BF}_3$  em benzeno. O acetaldeído foi adicionado num banho de gelo, devido ao seu baixo ponto de ebulição (21 °C), aumentando gradualmente a temperatura (Esquema 4.15).



**Esquema 4.15** Síntese de *N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-2-halo(hetero)arilos a partir dos compostos **3ba**, **3bb**, **3bc** e 2-metilpropan-2-sulfinamida usando cobre como ativador de aldeído.

Nenhum dos produtos desejados foi obtido. O acetaldeído pode ter-se degradado com o aumento da temperatura.

Depois de várias condições testadas, as que obtiveram melhor rendimento foram as apresentadas na Tabela 4.2 entrada 13. Estas foram as condições para usadas para a síntese dos compostos **6** (Esquema 4.16).



**Esquema 4.16** Síntese de iminas usando cobre como ativador do aldeído.

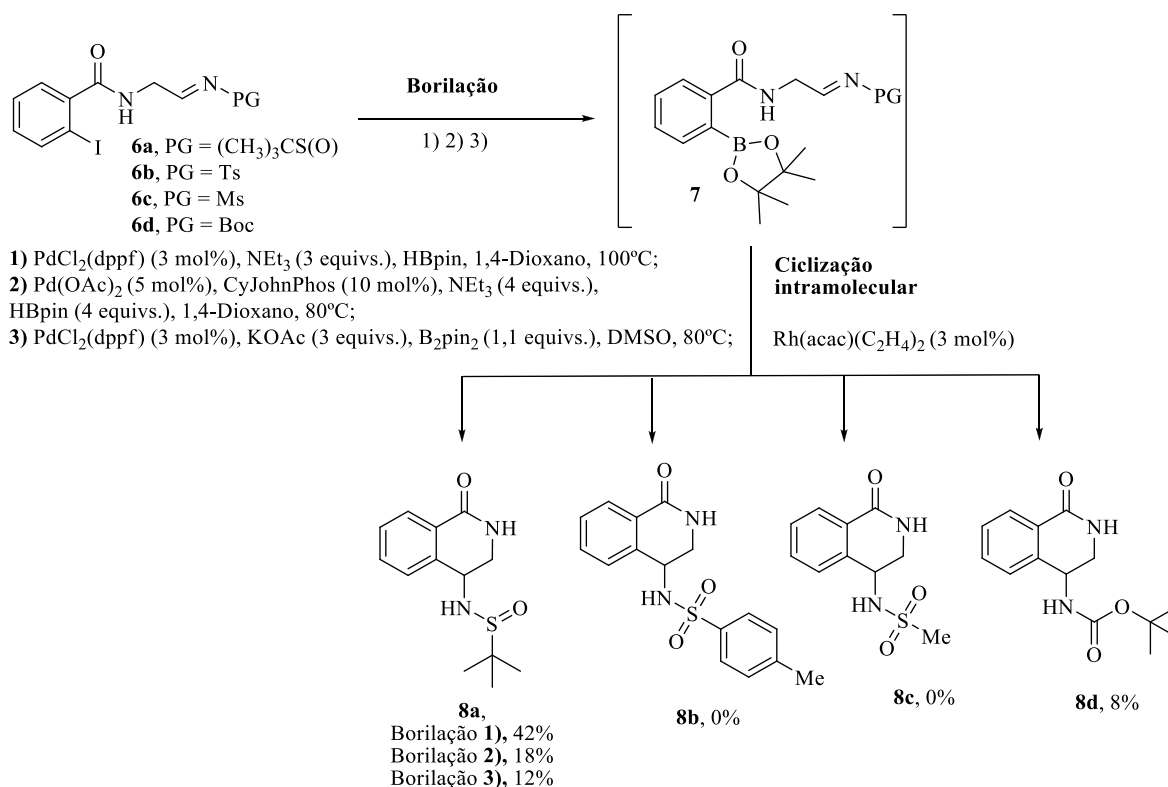
Os *N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-2-halo(hetero)arilos (compostos **6**) foram obtidos com bons rendimentos, o melhor rendimento foi o do composto **6a** 77%.

Diferentes grupos protetores foram estudados. Verificamos que no caso do Ts e Ms os rendimentos são semelhantes (Esquema 4.16 compostos **6b** e **6c**), no caso do Boc o rendimento melhorou comparando com o Ts e Ms (Esquema 4.16 composto **6d**) e o melhor rendimento foi obtido com *tert*-butilsulfinil (Esquema 4.16 composto **6a**).

A posição do substituínte no anel de benzeno parece influenciar significativamente o rendimento, a posição *m*-Me mostra que é favorável em relação à posição *p*-Me, relativa à amida (Esquema 4.16 comparar rendimentos dos compostos **6f** e **6g**).

No geral, os arilos têm um melhor rendimento do que os heteroarilos (comparar compostos **6a**, **6h** e **6i**).

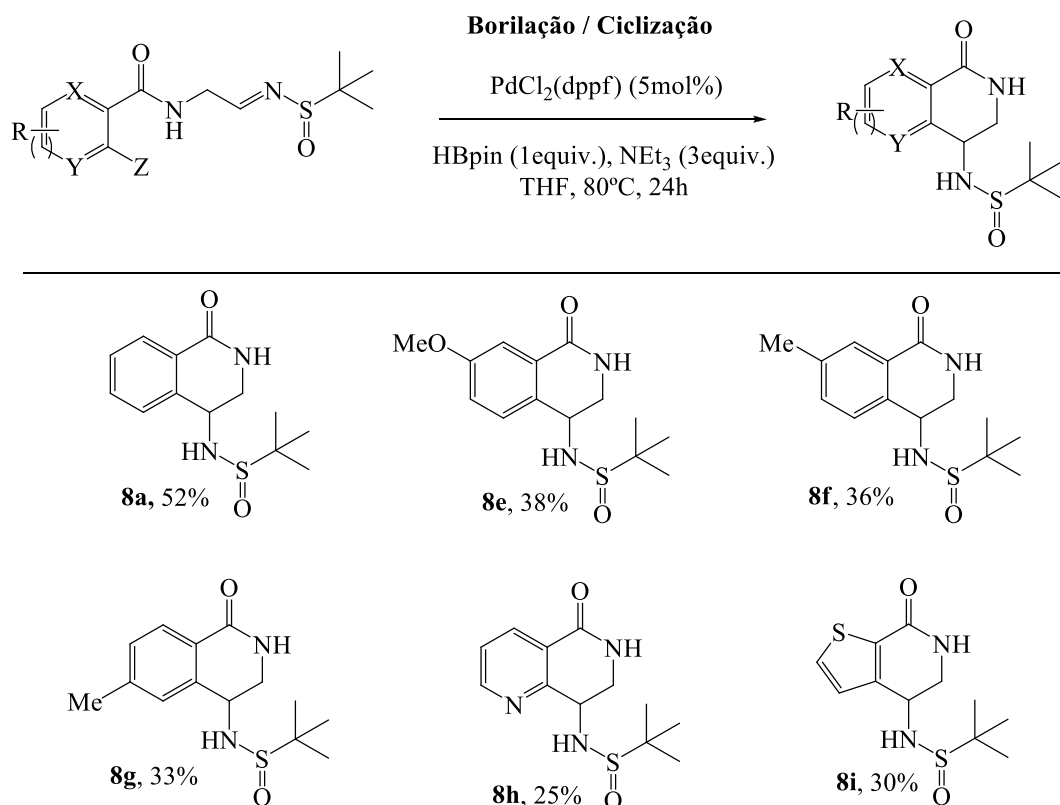
Os compostos **6a-d** foi sujeito a várias condições de borilação sequencialmente ciclizados com um catalisador de ródio de acordo com o Esquema 4.17. Os crudes provenientes dos produtos de borilação não foram purificados devido à imina ser um grupo sensível (facilmente hidrolisa no aldeído e amina correspondente).



**Esquema 4.17** Estudo de algumas das condições de borilação e ciclização *one-pot*, dois passos.

Três métodos de borilação foram aplicados (1),<sup>33</sup> (2),<sup>34</sup> (3),<sup>35</sup> às iminas **6a**, **6b**, **6c** e **6d**. Após 12h de reação, o catalisador de ródio<sup>36</sup> foi adicionado à mistura reacional, em atmosfera de nitrogênio. O composto cíclico **8a** foi obtido, após cromatografia líquida em coluna de sílica gel, com rendimentos moderados a baixos (42 a 12%), os compostos **8b** e **8c** não foram isolados e o composto **8e** foi isolado com um rendimento muito baixo (8%).

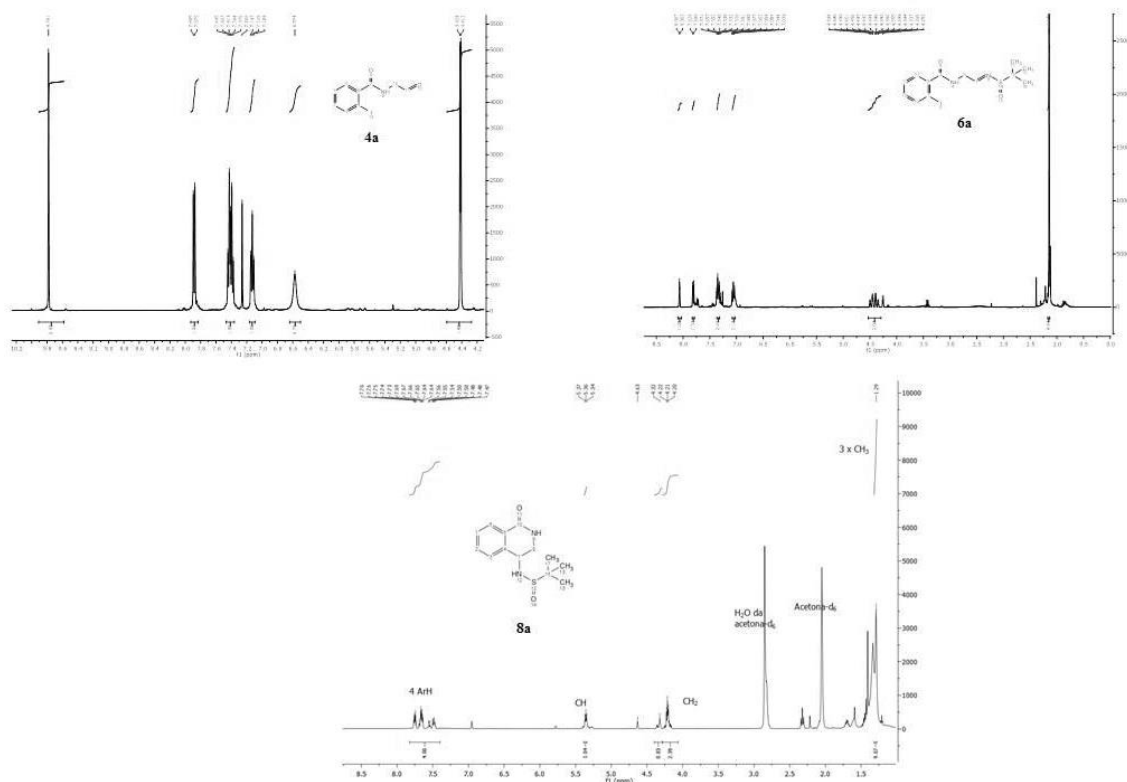
Os compostos **6** foram submetidos a condições de borilação, verificando que se a reação fosse prolongada de 12h para 24h, sem adição do catalisador de ródio, os produtos obtidos eram os cíclicos (Esquema 4.18).



**Esquema 4.18** Síntese de aminas exo-cíclicas por reação de borilação-ciclização intramolecular *one-pot*.

As aminas exo-cíclicas foram obtidas com sucesso. O melhor rendimento foi obtido para o composto **8a**, 52%. A presença de substituintes no anel de benzeno diminuiu o rendimento e a posição do sustituinte não parece influenciar o rendimento (comparar os compostos **8g** e **8h**, 36 e 33%, respectivamente). O anel de tiofeno comparado com o de benzeno diminuiu o rendimento, mas a maior diferença foi no caso do anel de piridina (comparar compostos **8j**, **8a** e **8i**).

Na Figura 4.3 encontram-se três exemplos de expansões de espectros de próton. No caso do composto **4a** podemos identificar o pico do CHO a 9,78 ppm, os quatro prótons aromáticos de 7.10 a 7.89 ppm, o NH a 6,57 ppm e o CH<sub>2</sub> a 4,41ppm. No espectro do composto **6a** podemos evidenciar o próton da imina a 8,06 ppm, o CH<sub>2</sub> como um mutipeto de 4,25 a 4,50 ppm e os 9 prótons (3xCH<sub>3</sub>) a 1,15 ppm. No composto cíclico **8a** o pico da imina desapareceu e podemos ver o pico do CH a 5,36 ppm.



**Figura 4.2** Espectros de expansão de  $^1\text{H}$  RMN (400MHz) dos compostos **4a**, **6a** e **8a**.

### 4.3 Conclusão e Perspetivas Futuras

A síntese de iminas alifáticas apesar de ser extremamente difícil e de várias tentativas de métodos sintéticos, foram obtidas com sucesso usando 2-metilpropan-2-sulfinamida e os respetivos aldeídos. Uma família de derivados de 2-metil-*N*-(1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-4-ol)propan-2-sulfinamida foram obtidas com sucesso por reação *one-pot* de borilação-ciclição usando apenas um catalisador de paládio.

Estes compostos estão a ser estudados como inibidores de AChE, BuChE e MAO-B pelo grupo orientado pela Professora Maria do Rosário Martins e a Professora Ana Teresa Caldeira.

Futuramente, os derivados benzo[*c*]azepin-5-il deverão ser sintetizados, utilizando os mesmos métodos de síntese de iminas e de borilação-ciclização intramolecular. Novos grupos protetores deverão ser estudados.

O método assimétrico deverá ser desenvolvido.

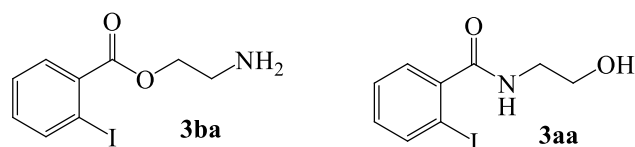
## 4.4 Procedimento Experimental

Considerações gerais: De acordo com as apresentadas no capítulo 3, secção 3.6.

### Procedimento geral para a síntese dos compostos 3

Num balão de fundo redondo com THF, composto **1** e CDI (1 equiv.) foram deixados sob agitação à temperatura ambiente durante 30 min e, em seguida, o correspondente aminoacetal ou amino álcool (1 equiv.) foi adicionado lentamente. A reação foi realizada à temperatura ambiente *overnight*. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e submetido diretamente a purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel.

A descrições dos compostos **3** encontram-se no capítulo 3, secção 3.6.



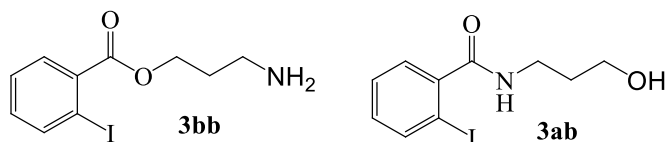
**2-Aminoetil-2-iodobenzoato (3ba), N-(2-hidroxi-etil)-2-iodobenzamida (3aa):** A partir do ácido 2-iodobenzóico (0,500 g, 0,0020 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **3ba** foi obtido, usando como eluente 1:1 hexano / AcOEt, como um óleo branco (0,291 g, 50%) e usando como eluente 1:2 hexano / AcOEt o composto **3aa** foi obtido como um óleo amarelado (0,246 g, 42%).

Composto (**3ba**): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,87-3,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,56-4,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,24 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,35-7,45 (m, 3H, 3xArH), 7,97 (d, *J* = 8,0Hz, 2H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 39,2 (CH<sub>2</sub>), 64,5 (CH<sub>2</sub>), 94,1 (C), 131,4 (CH), 133,0 (CH), 140,1 (CH), 141,4 (CH), 142,1 (C), 166,7 (HNC=O) ppm.

Composto (**3aa**): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,09 (br s, 1H, OH), 3,50-3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75-3,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,56 (br s, 1H, NH), 7,03-7,08 (m, 1H, ArH), 7,31-7,33 (m, 2H, ArH), 7,80 (d, *J* = 8,0Hz, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 42,8 (CH<sub>2</sub>), 61,8 (CH<sub>2</sub>), 92,6 (C), 128,3 (2xCH), 131,3 (CH), 139,9 (CH), 142,0 (C), 170,5 (C=O) ppm.



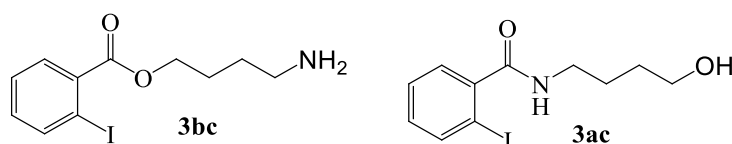
**3-Aminopropil-2-iodobenzoato (3bb), N-(3-hidroxiopropil)-2-iodobenzamida (3ac):** A partir do ácido 2-iodobenzóico (0,500 g, 0,0020 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **3bb** foi obtido, usando como eluente 1:1 hexano / AcOEt, como um óleo branco (0,360, 59%) e usando como eluente 1:2 hexano / AcOEt o composto **3ab** foi obtido como um óleo amarelado (0,226 g, 37%).

Composto (**3bb**):  $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  2,13-2,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,61-3,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,49-4,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,17 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,34-7,41 (m, 3H, 3xArH), 7,77 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 2H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3, 100 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  28,6 (CH<sub>2</sub>), 37,2 (CH<sub>2</sub>), 63,4 (CH<sub>2</sub>), 94,1 (C), 128,3 (CH), 131,2 (CH), 132,9 (CH), 141,4 (CH), 142,3 (C), 167,0 (C=O) ppm

Composto (**3ab**):  $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  1,53-1,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,28-3,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,49-3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,76 (br s, 1H, OH), 6,83-6,87 (m, 1H, ArH), 6,91 (br s, 1H, NH), 7,06-7,12 (m, 2H, ArH), 7,60 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3, 100 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  31,7 (CH<sub>2</sub>), 37,2 (CH<sub>2</sub>), 59,6 (CH<sub>2</sub>), 92,6 (C), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 131,2 (CH), 139,8 (CH), 142,0 (C), 170,7 (HNC=O) ppm.



**4-Aminobutil-2-iodobenzoato (3bc), N-(4-hidroxiobutil)-2-iodobenzamida (3ac):** A partir do ácido 2-iodobenzóico (0,500 g, 0,0020 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **3bc** foi obtido usando como eluente 1:1 hexano / AcOEt, como um óleo branco (0,351 g, 55%) e usando como eluente 1:2 hexano / AcOEt o composto **3ac** foi obtido como um óleo amarelado (0,255 g, 40%).

Composto (**3bc**):  $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  1,77-1,93 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,47-3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,36-4,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,01 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,30-7,40 (m, 3H, 3xArH), 7,76 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 2H, ArH) ppm.

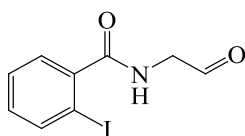
Composto (**3ac**):  $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  1,59 (br s, 1H, OH), 1,70-1,78 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3,49-3,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,78-3,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,96 (br s, 1H, NH), 7,07-7,11 (m,

$^1\text{H}$ , ArH), 7,35-7,40 (m, 2H, ArH), 7,85 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  26,3 ( $\text{CH}_2$ ), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 40,0 ( $\text{CH}_2$ ), 62,6 ( $\text{CH}_2$ ), 92,6 (C), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 131,2 (CH), 140,0 (CH), 142,4 (C), 169,4 (HNC=O) ppm.

#### Procedimento geral para a síntese dos compostos 4

Os compostos **3** e HCl aquoso (1M) foram adicionados a um balão de fundo redondo com THF. A reação foi realizada a  $100^\circ\text{C}$  durante 2h. A mistura foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Em seguida,  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados e a fase orgânica foi separada, lavada com brine, seca ( $\text{MgSO}_4$  anidro) e filtrada. A remoção do solvente sob pressão reduzida obtendo o produto correspondente.

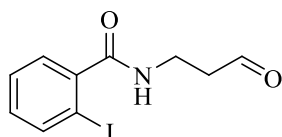


**2-Iodo-N-(2-oxoetil)benzamida (4a):** A partir do *N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (1,50 g, 0,0045 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4a** foi obtido como um sólido branco (1,28 g, 99%).

p.f.  $118,9-119,1^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4,41 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,57 (br s, 1H, NH), 7,10-7,15 (m, 1H, ArH), 7,35-7,44 (m, 2H, ArH), 7,88 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 9,78 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  50,8 ( $\text{CH}_2$ ), 92,5 (C), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 131,7 (CH), 140,2 (CH), 141,3 (C), 169,6 (HNC=O), 195,9 (CHO) ppm.

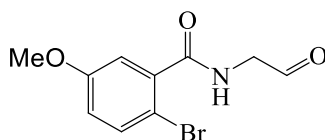


**2-Iodo-N-(3-oxopropil)benzamida (4b):** A partir do *N*-(3,3-dietoxipropil)-2-iodobenzamida (1,50 g, 0,0040 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4b** foi obtido como um óleo branco (1,18 g, 98%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,71-2,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,53-3,58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,00-7,08 (m, 1H, ArH), 7,18-7,20 (m, 1H, ArH), 7,28 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,32 (br s, 1H, NH), 7,75 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 9,73 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  33,5 ( $\text{CH}_2$ ), 43,5 ( $\text{CH}_2$ ), 92,5 (C), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 131,3 (CH), 139,9 (CH), 142,0 (C), 169,6 (HNC=O), 201,5 (CHO) ppm.

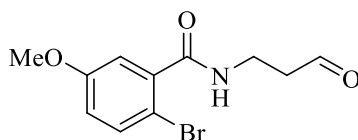




**2-Bromo-5-metoxi-N-(2-oxoetil)benzamida (4c):** A partir do 2-bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxibenzamida (1,50 g, 0,0047 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4c** foi obtido como um sólido oleoso amarelo (1,26 g, 98%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,79 (s, 3H, OMe), 4,38 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,83 (dd,  $J = 2,8$  e  $8,8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6,93 (br s, 1H, NH), 7,11 (d,  $J = 2,8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,45 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 9,74 (s, 1H, CHO) ppm.

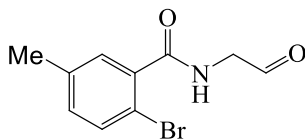
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  50,8 ( $\text{CH}_2$ ), 55,8 (OMe), 109,6 (C), 115,1 (CH), 118,3 (CH), 134,5 (CH), 137,3 (C), 159,1 (C-OMe), 167,6 (HNC=O), 196,0 (CHO) ppm.



**2-Bromo-5-metoxi-N-(3-oxopropil)benzamida (4d):** A partir do 2-bromo-*N*-(3,3-dietoxipropil)-5-metoxibenzamida (1,00 g, 0,0028 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4d** foi obtido como um óleo amarelo (0,778 g, 98%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,86 (t,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,71 (q,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,71 (s, 3H, OMe), 6,54 (br s, 1H, NH), 6,81 (dd,  $J = 2,8$  e  $8,8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,00 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,40 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 1H, ArH), 9,84 (s, 1H, CHO) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  33,5 ( $\text{CH}_2$ ), 43,6 ( $\text{CH}_2$ ), 55,7 (OMe), 109,4 (C), 114,7 (CH), 117,9 (CH), 134,2 (CH), 138,2 (C), 159,0 (C-OMe), 167,6 (HNC=O), 201,3 (CHO) ppm.



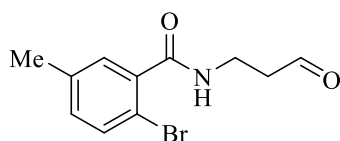
**2-Bromo-5-metil-N-(2-oxoetil)benzamida (4e):** A partir do 2-bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxibenzamida (1,00 g, 0,0033 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4e** foi obtido como um sólido amarelo (0,831 g, 98%).

**p.f.** 148,4-149,5°C

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,30 (s, 3H, Me), 4,41 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,83 (br s, 1H, NH), 7,09-7,11 (m, 1H, ArH), 7,39-7,48 (m, 2H, 2xArH), 9,78 (s, 1H, CHO) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  20,8 (Me), 50,7 ( $\text{CH}_2$ ), 116,0 (C), 130,6 (CH), 132,7 (CH),

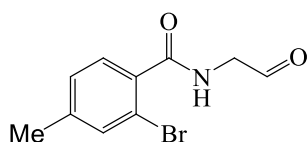
133,4 (CH), 136,4 (C), 137,9 (C), 168,0 (HNC=O), 196,0 (CHO) ppm.



**2-Bromo-5-metil-*N*-(3-oxopropil)benzamida (4f):** A partir do 2-bromo-*N*-(3,3-dietoxipropil)-5-metilbenzamida (1,00 g, 0,0029 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4f** foi obtido como um óleo incolor (0,761 g, 97%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,30 (s, 3H, Me), 2,87 (t,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,72 (q,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,45 (br s, 1H, NH), 7,05 (br d,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,28 (br s, 1H, ArH), 7,41 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 1H, ArH), 9,85 (s, 1H, CHO) ppm.

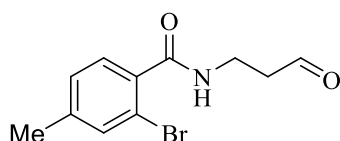
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  20,9 (Me), 33,4 ( $\text{CH}_2$ ), 43,7 ( $\text{CH}_2$ ), 115,9 (C), 130,2 (CH), 132,3 (CH), 133,2 (CH), 137,3 (C), 137,8 (C), 167,9 (HNC=O), 201,4 (CHO) ppm.



**2-Bromo-4-metil-*N*-(2-oxoetil)benzamida (4g):** A partir do 2-bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metoxibenzamida (1,00 g, 0,0033 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4g** foi obtido como um óleo incolor (0,811 g, 96%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,35 (s, 3H, Me), 4,38 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,94 (br s, 1H, NH), 7,11-7,18 (m, 1H, ArH), 7,36-7,42 (m, 2H, 2xArH), 9,74 (s, 1H, CHO) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  21,1 (Me), 50,9 ( $\text{CH}_2$ ), 119,4 (C), 128,5 (CH), 130,0 (CH), 134,1 (CH), 141,9 (C), 142,6 (C), 167,8 (HNC=O), 196,1 (CHO) ppm.

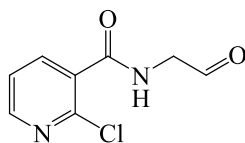


**2-Bromo-4-metil-*N*-(3-oxopropil)benzamida (4h):** A partir do 2-bromo-*N*-(3,3-dietoxipropil)-4-metilbenzamida (1,00 g, 0,0029 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4h** foi obtido como um óleo incolor (0,752 g, 96%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,22 (s, 3H, Me), 2,78 (t,  $J = 5,6\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,58 (q,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,63 (br s, 1H, NH), 7,01 (br d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,22 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,26 (br s, 1H, ArH), 9,72 (s, 1H, CHO) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  20,9 (Me), 33,4 ( $\text{CH}_2$ ), 43,5 ( $\text{CH}_2$ ), 119,1 (C), 128,2 (CH),

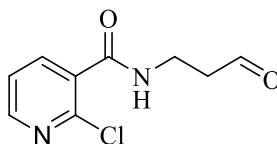
129,3 (CH), 133,7 (CH), 134,5 (C), 141,9 (C), 167,9 (HNC=O), 201,4 (CHO) ppm.



**2-Cloro-*N*-(2-oxoetil)nicotinamida (4i):** A partir do 2-cloro-*N*-(2,2-dimetoxietil)nicotinamida (1,00 g, 0,0041 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4i** foi obtido como um óleo amarelo (0,544 g, 67%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 4,46 (d, *J* = 4,8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,36 (dd, *J* = 4,8 e 8,2Hz, 1H, HetArH), 8,16 (dd, *J* = 2,0 e 8,0Hz, 1H, HetArH), 8,49 (dd, *J* = 2,0 e 4,8Hz, 1H, HetArH), 9,77 (s, 1H, CHO) ppm.

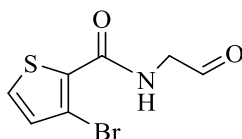
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 51,1 (CH<sub>2</sub>), 123,0 (CH), 130,2 (C), 140,2 (CH), 147,5 (C), 151,6 (CH), 164,8 (HNC=O), 195,4 (CHO) ppm.



**2-Cloro-*N*-(3-oxopropil)nicotinamida (4j):** A partir do 2-cloro-*N*-(3,3-dietoxipropil)nicotinamida (1,00 g, 0,0035 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4j** foi obtido como um óleo amarelo (0,497 g, 67%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,87 (t, *J* = 5,6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,72 (q, *J* = 6,0Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,04 (br s, 1H, NH), 7,31 (dd, *J* = 4,8 e 8,0Hz, 1H, HetArH), 7,99 (dd, *J* = 2,0 e 8,0Hz, 1H, HetArH), 7,26 (dd, *J* = 2,0 e 4,8Hz, 1H, HetArH), 9,84 (s, 1H, CHO) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 33,7 (CH<sub>2</sub>), 43,5 (CH<sub>2</sub>), 122,8 (CH), 131,2 (C), 139,5 (CH), 147,3 (C), 151,1 (CH), 165,0 (HNC=O), 201,2 (CHO) ppm.

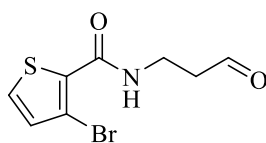


**3-Bromo-*N*-(2-oxoetil)tiofeno-2-carboxamida (4k):** A partir do 3-bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)tiofeno-2-carboxamida (1,00 g, 0,0034 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4k** foi obtido como um óleo amarelo (0,590 g, 70%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 4,42 (d, *J* = 4,8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,06 (d, *J* = 5,2Hz, 1H, HetArH), 7,48 (d, *J* = 5,2Hz, 1H, HetArH), 7,83 (br s, 1H, NH), 9,76 (s, 1H, CHO) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 51,0 (CH<sub>2</sub>), 109,8 (C), 130,9 (CH), 132,4 (CH), 134,1 (C),

160,7 (HNC=O), 195,7 (CHO) ppm.



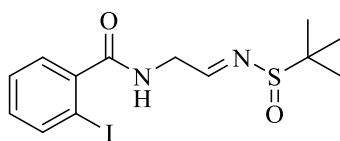
**3-Bromo-*N*-(3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida (4l):** A partir do 3-bromo-*N*-(3,3-dietoxipropil)tiofeno-2-carboxamida (1,00 g, 0,0030 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **4l** foi obtido como um óleo amarelo (0,530 g, 68%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,83 (t, *J* = 5,6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (q, *J* = 6,0Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,99 (d, *J* = 5,2Hz, 1H, HetArH), 7,41 (d, *J* = 5,2Hz, 1H, HetArH), 7,49 (br s, 1H, NH), 9,83 (s, 1H, CHO) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 33,2 (CH<sub>2</sub>), 43,7 (CH<sub>2</sub>), 108,9 (C), 130,3 (CH), 132,2 (CH), 134,7 (C), 160,5 (HNC=O), 201,2 (CHO) ppm.

### Procedimento geral para a síntese dos compostos 6:

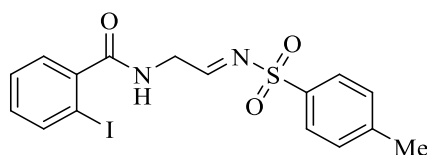
**Métodos 1:** Num balão de fundo redondo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionou-se o aldeído (**4**) (1,0 equiv.), amina protegida (**5**) (1,1 equiv.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (2,5 equivs.), MgSO<sub>4</sub> (5,0 equivs.) e deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura reacional foi filtrada num filtro com placa porosa. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o crude foi submetido a cromatografia líquida em coluna de sílica, usando éter como eluente.



***N*-(2-(*tert*-Butilsulfinilimino)etil)-2-iodobenzamida (6a):** A partir da 2-iodo-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0017 mol), e 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,227 g, 0,0019mol) de acordo com o procedimento geral, o composto **6a** foi obtido como um sólido oleoso branco (0,522 g, 77%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,25-2,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,04-7,09 (m, 2H, ArH e NH), 7,30-7,37 (m, 2H, 2xArH), 7,80-7,82 (m, 1H, ArH), 8,06 (d, *J* = 2,0Hz, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 22,4 (3xCH<sub>3</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>), 57,3 (C), 128,2 (CH), 128,4 (CH), 131,4 (CH), 140,0 (CH), 141,4 (C), 146,2 (HC=N), 169,4 (HNC=O) ppm.



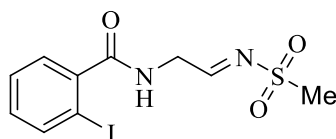
**2-Iodo-*N*-(2-(tosilimino)etil)benzamida (6a):** A partir da 2-iodo-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0017mol) e 4-metilbenzenosulfonamida (0,320 g, 0,0019 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6a** foi obtido como um sólido oleoso branco (0,338 g, 45%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,11 (br s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,97 (br s, 1H, NH), 6,90-7,01 (m, 1H, ArH), 7,23 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 2H, ArH), 7,27-7,30 (m, 2H, ArH), 7,74 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 2H, ArH), 8,80 (m, 1H, ArH), 9,25 (br s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  21,1 ( $\text{CH}_3$ ), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ), 92,5 (C), 126,5 (2xCH), 127,1 (C), 128,3 (C), 129,7 (2xCH), 131,3 (C), 139,7 (C), 139,9 (CH), 142,1 (C), 143,5 (C), 159,2 ( $\text{HC}=\text{N}$ ), 169,6 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.

**Método 2:** A um balão de fundo redondo com THF foram adicionadas *N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (1,00 g, 0,0030 mol), 4-metilbenzenosulfonamida (1 equiv.) e  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (2,0 equiv.). A reação foi realizada a  $80^\circ\text{C}$  durante 72h. A mistura reacional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. NaOH aquosa (1 M) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados e a fase orgânica separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtrada. O solvente foi evaporado a pressão reduzida obtendo-se um óleo. O crude foi submetido a cromatografia líquida em coluna sílica gel, usando como eluente 1:1 hexano/AcOEt. O produto foi obtido como um óleo (0,113g, 15%).

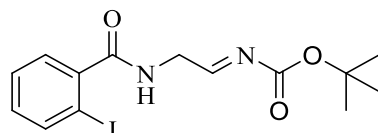
**Método 3:** Num balão de fundo redondo adicionou-se o THF, 2-iodo-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0017 mol), 4-metilbenzenosulfonamida (1,0 equiv.) e o ácido de Lewis (10 mol%). A reação realizou-se a  $80^\circ\text{C}$  durante 12h. Depois de completa, a mistura reacional foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente. Depois NaOH aquosa (1 M) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionada e a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$  aindro) e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida. O crude foi submetido a cromatografia líquida em coluna de sílica gel, obtendo um óleo (0.300 g, 40%).



**2-Iodo-*N*-(2-(metilsulfonilimino)etil)benzamida (6c):** A partir do 2-iodo-*N*-(2-

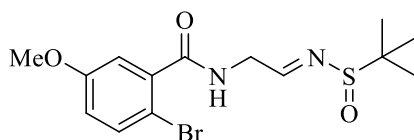
oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0017mol) e metanesulfonamida (0,178 g, 0,0019 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6c** foi obtido como um sólido oleoso branco (0,293 g, 47%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,38 (s, 3H, Me), 3,09 (d,  $J = 4,2\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,16-7,18 (m, 1H, ArH), 7,33-7,45 (m, 1H, ArH), 7,74-7,76 (m, 1H, ArH), 7,92-7,97 (m, 1H, ArH), 8,96 (br s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.



*N*-(2-(*tert*-Butilsulfinilimino)etil)-2-iodobenzamida (**6d**): A partir do 2-iodo-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0017mol) e *tert*-butil carbamato (0,222 g, 0,0019 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6d** foi obtido como um sólido oleoso branco (0,343 g, 52%).

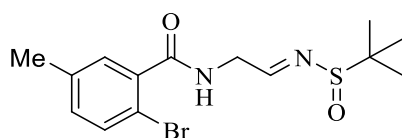
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,45 (s, 9H, 3xMe), 3,76 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,12-7,21 (m, 1H, ArH), 7,36-7,44 (m, 1H, ArH), 7,75-7,92 (m, 2H, ArH), 8,88 (d,  $J = 2,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.



2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-5-metoxibenzamida (**6e**): A partir do 2-bromo-5-metoxi-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0018mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6e** foi obtido como um sólido oleoso amarelo (0,483 g, 70%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,49 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 3,73 (s, 3H, OMe), 4,26-2,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,77 (br d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,06 (d,  $J = 2,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,26 (br s, 1H, NH), 7,38 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8,06 (br s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.

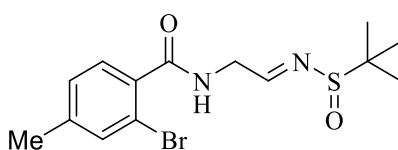
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  22,3 (3x $\text{CH}_3$ ), 44,8 ( $\text{CH}_2$ ), 55,6 (OMe), 57,2 (C), 109,4 (C), 115,0 (CH), 118,0 (CH), 134,3 (CH), 137,5 (C), 158,9 (C-OMe), 163,9 ( $\text{HC}=\text{N}$ ), 167,3 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.



**2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-5-metilbenzamida (6f):** A partir do 2-bromo-5-metil-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0020mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6f** foi obtido como um óleo incolor (0,526 g, 75%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2,27 (s, 3H, Me), 4,43-4,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,04-7,06 (m, 1H, ArH), 7,15 (br s, 1H, NH), 7,37-7,42 (m, 2H, ArH), 8,10 (br s, 1H, HC=N) ppm.

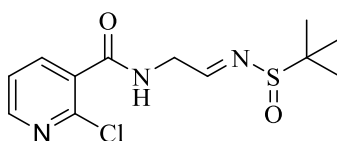
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 22,2 (Me), 22,5 (3xCH<sub>3</sub>), 45,0 (CH<sub>2</sub>), 57,4 (C), 115,9 (C), 130,9 (CH), 132,6 (CH), 133,4 (CH), 136,5 (C), 137,9 (C), 163,8 (HC=N), 167,5 (HNC=O) ppm.



**2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-4-metilbenzamida (6g):** A partir do 2-bromo-4-metil-*N*-(2-oxoetil)benzamida (0,50 g, 0,0020 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6g** foi obtido como um óleo incolor (0,417 g, 58%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,18 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2,34 (s, 3H, Me), 4,43-4,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,12-7,15 (m, 2H, 2xArH), 7,39 (br s, 1H, NH), 7,48-7,50 (m, 1H, ArH), 8,12 (br s, 1H, HC=N) ppm.

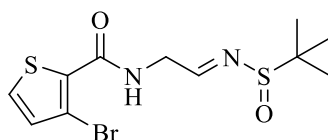
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 22,1 (3xCH<sub>3</sub>), 22,2 (Me), 44,6 (CH<sub>2</sub>), 57,1 (C), 119,1 (C), 128,1 (CH), 129,1 (C), 129,6 (CH), 133,7 (CH), 142,0 (C), 164,5 (HC=N), 167,5 (HNC=O) ppm.



***N*-(2-(*tert*-Butilsulfinilimino)etil)-2-cloronicotinamida (6h):** A partir do 2-cloro-*N*-(2-oxoetil)nicotinamida (0,50 g, 0,0025mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6h** foi obtido como um óleo amarelo (0,433 g, 57%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,42-4,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,27-7,33 (m, 2H, HetArH e NH), 8,12-8,18 (m, 2H, HetArH), 8,44 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 22,3 (3xCH<sub>3</sub>), 44,9 (CH<sub>2</sub>), 52,9 (C), 122,2 (CH), 140,4 (CH), 140,7 (C), 147,2 (C), 151 (CH), 163,9 (HC=N), 164,9 (HNC=O) ppm.

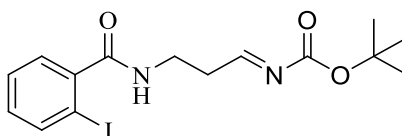


**3-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)tiofeno-2-carboxamida (6i):** A partir do 3-bromo-*N*-(2-oxoetil)tiofeno-2-carboxamida (0,50 g, 0,0020mol), de acordo com o procedimento geral, o composto **6i** foi obtido como um sólido branco (0,379 g, 54%).

**p.f.** 138,9-139,9°C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,22 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,42-4,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, HetArH), 7,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, HetArH), 8,02 (br s, 1H, NH), 8,21 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 22,5 (3xCH<sub>3</sub>), 45,3 (CH<sub>2</sub>), 57,4 (C), 109,1 (C), 130,8 (CH), 132,4 (CH), 134,6 (C), 160,4 (HNC=O), 163,3 (HC=N), ppm.



***tert*-Butil 3-(2-iodobenzamido)propilidenocarbamato:** Num balão de fundo redondo adicionou-se o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *N*-(2-hidroxi-etil)-2-iodobenzamida (0,250 g, 0,0086mol), *tert*-butil carbamato (0,100 g, 0,0086 mol), MgSO<sub>4</sub> (5,80 g, 0,048 mol) e o MnO<sub>2</sub> que foi adicionado em duas porções, (0,748g, 0,0086 mol) na primeira porção e a mesma quantidade 1h depois. A reação foi realizada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reacional foi filtrada, usando um filtro com placa porosa e celite, e lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi evaporado a pressão reduzido e o crude submetido a cromatografia líquida em coluna de sílica gel, usando éter como eluente. O composto foi obtido como um óleo incolor (0,172 g, 0,00082 mol, 52%).

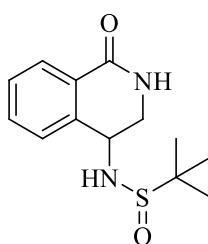
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,25 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 3,76-3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,40-4,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,08 (br s, 1H, NH), 7,09-7,14 (m, 1H, ArH), 7,33-7,40 (m, 2H, ArH), 7,86-7,90 (m, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 29,9 (3xCH<sub>3</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (CH<sub>2</sub>), 62,8 (C), 92,4 (C), 128,4 (CH), 128,9 (CH), 130,3 (CH), 140,1 (CH), 141,9 (C), 160,9 (HC=N), 167,9 (C=O), 169,7 (C=O) ppm.



**Procedimento geral para a síntese dos compostos 8:**

As reações foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5,0 mol%), os 2-halo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-(hetero)arilbenzamida (**6**) (1 equiv), NEt<sub>3</sub> (3 equiv.), pinacolborano (1 equiv.) e 1,4-dioxano foram adicionados. A reação foi realizada a 80°C durante 24 h. As reações foram monitorizadas por TLC para seguir o desaparecimento dos materiais de partida. Depois a mistura reacional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Em seguida, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água foram adicionados e a fase orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub> anidro) e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Os crudes foram purificados, usando éter etílico como eluente.

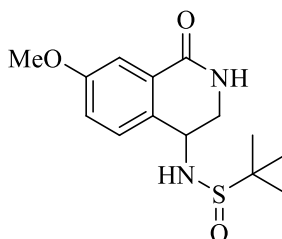


**2-Metil-*N*-(1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-4-il)propano-2-sulfinamida (8a):** A partir de *N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-2-iodobenzamida (0,400g, 0010 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (0,141 g, 52%)

**<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ 1,29 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,20-4,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,32 (br s, 1H, NH), 4,63 (br s, 1H, NH), 5,34-5,37 (m, 1H, CH), 7,47-7,50 (m, 1H, ArH), 7,54-7,56 (m, 1H, ArH), 7,64-7,67 (m, 1H, ArH), 7,73-7,76 (m, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (Acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ 23,6 (3xCH<sub>3</sub>), 39,7 (CH<sub>2</sub>), 62,8 (C), 68,3 (CH), 129,2 (CH), 129,6 (CH), 130,6 (C), 132,0 (CH), 132,0 (CH), 132,3 (CH), 133,5 (C), 168,0 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI-TOF):** 267,20 [M<sup>+</sup>+H].



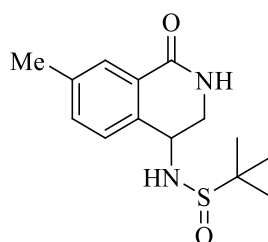
***N*-(7-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

**(8b):** A partir de 2-bromo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-5-metoxibenzamida (0,400g, 0011 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (0,120 g, 38%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,46 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 3,72-3,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,77 (s, 3H, OMe), 4,28 (br s, 1H, NH), 4,46-4,58 (m, 1H, CH), 4,63 (br s, 1H, NH), 7,37-7,39 (m, 1H, ArH), 7,43-7,48 (m, 1H, ArH), 7,58-7,63 (m, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 23,7 (3xCH<sub>3</sub>), 44,9 (CH<sub>2</sub>), 55,7 (OMe), 68,1 (C), 74,2 (CH), 115,3 (CH), 118,5 (CH), 131,4 (C), 134,5 (CH), 137,40 (C), 159,2 (C-OMe), 163,5 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI-TOF):** 297,21 [M<sup>+</sup>+H].



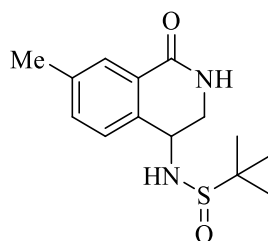
**2-Metil-N-(7-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-4-il)propano-2-sulfinamida (8c):**

A partir de 2-bromo-N-(2-(*terc*-butilsulfinilimino)etil)-5-metilbenzamida (0,400g, 0011 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (0,112 g, 36%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,39 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, OMe), 4,23-4,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,61 (br s, 1H, NH), 4,75-4,78 (m, 1H, CH), 5,82 (br s, 1H, NH), 7,05-7,08 (m, 1H, ArH), 7,44 (br s, 1H, ArH), 7,57-7,61 (m, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 24,8 (3xCH<sub>3</sub>), 28,1 (Me), 45,4 (CH<sub>2</sub>), 61,2 (C), 75,1 (CH), 128,1 (CH), 130,1 (C), 131,5 (CH), 132,5 (C), 133,40 (CH), 137,8 (C), 167,3 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI-TOF):** 281,19 [M<sup>+</sup>+H].



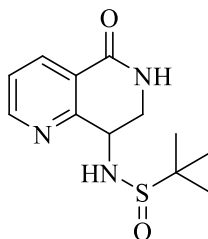
**2-Metil-N-(6-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-4-il)propano-2-sulfinamida (8d):**

A partir de 2-bromo-N-(2-(*terc*-butilsulfinilimino)etil)-4-metilbenzamida (0,400g, 0011 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (0,103 g, 33%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,46 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 2,35 (s, 3H, Me), 4,28 (br s, 1H, NH), 4,40-4,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,64 (br s, 1H, NH), 5,34-5,51 (m, 1H, CH), 7,37-7,39 (m, 1H, ArH), 7,43 (br s, 1H, ArH), 7,56-7,63 (m, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 23,8 (3xCH<sub>3</sub>), 24,7 (Me), 44,9 (CH<sub>2</sub>), 56,6 (C), 74,9 (CH), 128,3 (CH), 131,7 (CH), 133,4 (C), 134,8 (C), 142,8 (C), 163,7 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI-TOF):** 281,17 [M<sup>+</sup>+H].

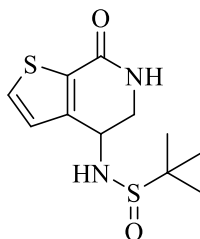


**2-Metil-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1,6-naftiridin-8-il)propano-2-sulfinamida (8e):** A partir de *N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)-2-cloronicotinamida (0,300g, 0010 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (0,066 g, 25%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,42 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,20-4,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,28 (br s, 1H, NH), 4,63 (br s, 1H, NH), 5,32-5,37 (m, 1H, CH), 7,32 (dd, *J* = 4,8 e 8,0Hz, 1H, HetArH), 7,61 (br d, *J* = 8,0Hz, 1H, HetArH), 8,16 (br d, *J* = 4,8Hz, 1H, HetArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 24,7 (3xCH<sub>3</sub>), 48,7 (CH<sub>2</sub>), 52,9 (C), 61,2 (CH), 122,1 (CH), 128,4 (CH), 131,5 (C), 140,3 (C), 152,0 (CH), 165,0 (HNC=O) ppm.

**MS (ESI-TOF):** 268,21 [M<sup>+</sup>+H].



**2-Metil-N-(7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotieno[2,3-*c*]piridin-4-il)propano-2-sulfinamida (8f):** A partir de 3-bromo-*N*-(2-(*tert*-butilsulfinilimino)etil)tiofeno-2-carboxamida (0,300g, 00085 mol), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido oleoso branco (0,070 g, 30%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,46 (s, 3H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,19-4,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,54-4,57 ((m, 1H, CH)), 4,63 (br s, 1H, NH), 5,01 (br s, 1H, NH), 7,69 (d, *J* = 5,2Hz, 1H, HetArH), 7,98 (d, *J* = 5,2Hz, 1H, HetArH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  23,9 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 45,3 ( $\text{CH}_2$ ), 56,9 (C), 68,3 (CH), 125,6 (C), 128,5 (CH), 131,6 (CH), 135,9 (C), 163,3 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) ppm.

MS (ESI-TOF): 273,14 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

#### 4.4 Referências Bibliográficas

1 – Nic, M.; Jirat, J.; Kosata, B.; IUPAC Compendium of Chemical Terminology, **2006**.

2 – a) Murahashi, S. I.; *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, 2670; *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, 2443. b) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J.; *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 5227.

3 – a) Heaney, F. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 3043. b) Adams, J. P. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, 125.

4 – a) Dias, E. L.; Brookhart, M.; White, P. S.; *Chemical Communications* **2001**, 423. b) Dias, E. L.; Brookhart, M.; White, P. S. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 2442.

5 – Patil, R.D.; Adimurthy, S. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2*, 726.

6 – Ueda, M.; Miyaura, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 595, 31.

7 – a) Oi, S.; Moro, M.; Inoue, Y. *Chemical Communications* **1997**, 1621. b) Ishigedani, M.; Hyashi, T. *Abstracts of the 76th Annual Meeting of Japan Chemical Society* **1999**, 893, 2B637. c) Moro, M.; Ito, H.; Kawanishi, K.; Oi, T.; Inoue, Y. *Abstracts of the 76th Annual Meeting of Japan Chemical Society* **1999**, 925, 2B714. d) Ichianagi, T.; Kuniyama, S.; Shimizu, M.; Fujisawa, T. *Chemistry Letters* **1998**, 1033. e) Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 4242. f) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 6641. g) Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 2614.

8 – a) Crampton, R. H.; Fox, M.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 599. b) Shintani, R.; Takeda, M.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 13168

9 – Marques, C. S.; Burke, A. J. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 4232

10 – Rochette, E. M.; Lewis, W.; Dossetter, A. G.; Stockman, R. A. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 9395

- 11 – Han, Z.; Koenig, S. G.; Zhao, H.; Su, X.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 726
- 12 – Bartoccini, F.; Casoli, M.; Mari, M.; Piersanti, G. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 3255.
- 13 – a) Marques, C. S.; Burke, A. J. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 1639. b) Marques, C. S.; Burke, A. J. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 4232. c) Marques, C. S.; Locatti, A.; Prates, J. P.; Burke, A. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3314.
- 14 – a) Defieber, C.; Grützmacher, H.; Carreira, E. M. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 4482. b) Shintani, R.; Hayashi, T.; *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 31. c) Feng, C. G.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Synlett* **2011**, 1345.
- 15 – Nishimura, T.; Noishiki, A.; Ebe, Y.; Hayashi, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 1777.
- 16 – a) Yu, X.; Lu, A.; Wang, Y.; Wu, G.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 892. b) Yu, X.; Wang, Y.; Wu, G.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 3060. c) Chen, M.-W.; Chen, Q.-A.; Duan, Y.; Ye, Z.-S.; Zhou, Y.-G. *Chemical Communications* **2012**, *48*, 1698.
- 17 – Nishimura, T.; Ebe, Y.; Fujimoto, H.; Hayashi, T. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 5504
- 18 – Jiang, C.; Lu, Y.; Hayashi, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 9936.
- 19 – Jung, H. H.; Buesking, A. W.; Ellman, J. *Organic Letters* **2011**, *13*, 3912.
- 20 – S.K. Ritter, *Chemical & Engineering News* **2013**, 34.
- 21 – Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1713
- 22 – Lucarini, S.; Bartolucci, S.; Bedini, A.; Gatti, G.; Orlando, P.; Piersanti, G.; Spadoni, G. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 305.
- 23 – a) D. Peixoto, H. Viana, A. Goth, C. S. Marques, A. J. Burke, “Process for preparing cyclic chiral amines and alcohols by intramolecular catalytic arylation of boronic acid or ester aldehydes and imine substrates” Pat App PCT/IB2014/064179, **2014**; b) Peixoto, D.; Locati, A.; Marques, C. S.; Goth, A.; Ramalho, J. P. P.; Burke, A. J. *RSC Advances* **2015**, *5*, 99990.
- 24 – a) Schiff, H. *Annals* **1864**, *131*, 118. b) Moffett, R. B. *In Organic Syntheses*, Coll. Wiley, New York, **1963**, *4*, 605.
- 25 – a) Hosseini-Sarvari, M.; *Chinese Chemical Letters* **2011**, *22*, 547. b) Ravishankar, L.; Patwe, S. A.; Gosarani, N.; Roy, A. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 3177. c) Mobinikhaledi, A.; Steel, P. J.; Polson, M. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic* **2009**, *39*, 189. d) Dalpozzo, R.; Nino, A. D.; Nardi, M.; Russo, B.; Procopio, A.

*Synthesis* **2006**, 1127. e) Naeimi, H.; Salimi, F.; Rabiei, K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, 260, 100. f) Naeimi, H.; Shargi, H.; Salimi, F.; Rabiei, K. *Heteroatom Chemistry* **2008**, 19, 43. g) Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J.; Govindaraju, R. *Journal of Chemical Research* **2005**, 2005, 299. h) Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7641. i) Bennett, J.; Meldi, K.; Kimmell II., C. *Journal of Chemical Education* **2006**, 83, 1221. j) Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Alves, L. M.; Rodrigues, J. P.; Suarez, P. A.; Brandão, R. F.; Soares, V. C. D. *Synlett* **2004**, 2135. k) Taguchi, K.; Wesheimer, F. H. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, 36, 1570. l) Selva, M.; Tundo, P.; Marques, C. A. *Synthetic Communications* **1995**, 25, 369. m) Carlson, R.; Larsson, U.; Hansson, L. *Acta Chemica Scandinavica* **1992**, 46, 1211. n) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 3725. o) White, W. A.; Weingarten, H. *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, 32, 213. p) Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, 32, 3246. q) Branchaud, B. P. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 3531. r) Billman, J. H.; Tai, K. M.; *The Journal of Organic Chemistry* **1958**, 23, 535. s) Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1986**, 679. t) Armstrong, J. D.; Wolfe, C. N.; Keller, J. L.; Lynch, J.; Bhupathy, M.; Volante, R. P. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 1531. u) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 1278. v) Vass, R. S.; Dudas, J.; Varma, R. S. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 4951. x) Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 2039.

26 – William, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acid*; J. E. Baldwin, Oxford, **1989**.

27 – Crampton, R. H.; Fox, M.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 599.

25 – Modi, G.; Antonio, T.; M. Reith, Dutta, A. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 57, 1557.

28 – Adams, L. A.; Charmant, J. P. H.; Cox, R. J.; Walter, M.; Whittingham, W. G. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, 2, 542.

29 – Qin, J.; Huang, L.; Cao, Y.; Sun, Z. *RSC Advances* **2015**, 5, 7291.

30 – Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 1, 74

31 – Wipf, P.; Pierce, J. G. *Organic Letters* **2006**, 8, 3375.

32 – Wipf, P.; Pierce, J. G. *Organic Letters* **2006**, 8, 3375.

33 – Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 6458.

34 – Badoin, O.; Guénand, D.; Guéritte, F. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 9268

35 – Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 7508

36 – Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Chen, Q.; Tomioka, K. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 8128





## **Capítulo 5**

# **Síntese de Dibenzodiazepinas**

---

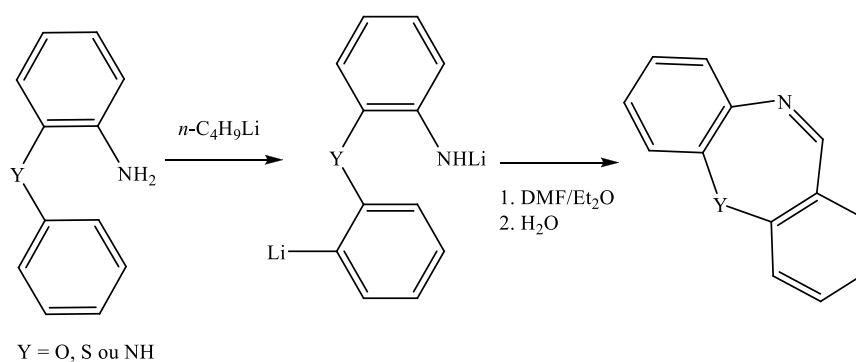


A síntese das DBDA foi boa surpresa e enquadra-se no contexto das doenças neurodegenerativas, podendo atuar como anti-depressivos, como a clorozepan, diazepan, entre outros.

## 5.1 Introdução

Nos últimos anos, análogos estruturais das dibenzodiazepinas (DBDA), dibenzooxazepinas (DBOA) e dibenzo(di/ox)azepinas têm atraído vários grupos de investigação. A síntese descrita deste tipo de compostos é bastante complicada, implicando vários passos reacionais, condições severas, purificação após cada passo, e (pior) utilização de grupos protetores.<sup>1a-c</sup>

Em 1979, Narasimhar e Chandrachood,<sup>2</sup> descrevem pela primeira vez a síntese de DBDA (5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina), através da ciclização dos intermediários formados por litiação de 2-aminodifeniléter (Y = O), 2-aminodifeniltioéter (Y = S) e 2-aminodifenilamina (Y = NH) obtendo-se respetivamente dibenzooxazepina (DBOA), dibenzotoazepina (DBTA) e dibenzodiazepina (DBDA) (Esquema 5.1). Esta metodologia já tinha sido descrita para a síntese de anéis de fenantridina através de um intermediário de C-N-dilitiação seguido de carboxilação, ciclização e redução.<sup>3</sup>

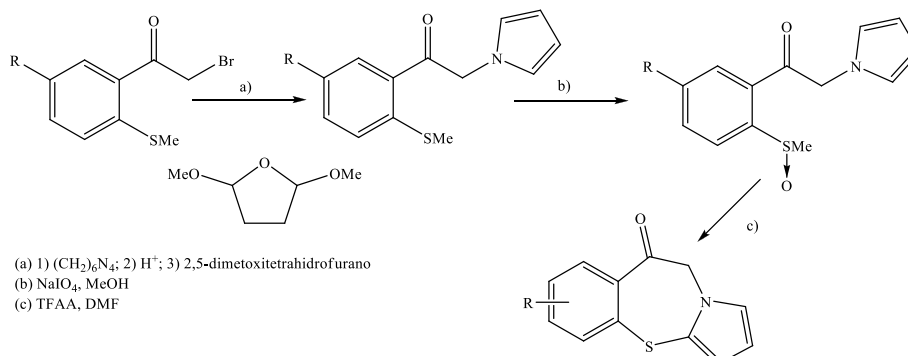


**Esquema 5.1** Aplicação sintética de reações de litiação para a síntese de DBOA, DBTA e DBDA descrita por Narasimhar e Chandrachood.<sup>2</sup>

Durante vários anos a investigação de novos métodos para a síntese de DBDA estagnou devido ao desconhecimento dos efeitos colaterais, hoje bem conhecidos, tais como dependência e tolerância a longo prazo. Com a descoberta da ligação aos recetores de GABA-A, estimulou novas sínteses de análogos das DBDAs.<sup>4</sup>

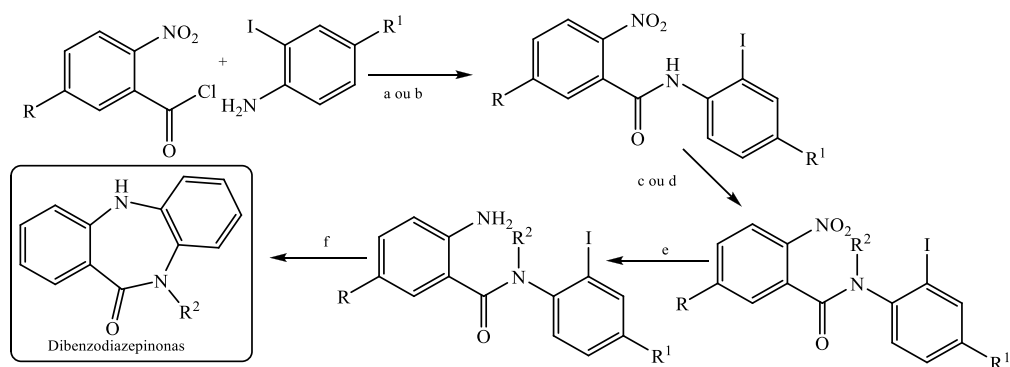
Em 1998 foram apresentadas varias estratégias de síntese do composto tetracíclico pirrolobenzotiazepina (PBTA) No Esquema 5.2 é mostrado o método com melhor

rendimento. A partir de derivados de 2-bromo-1-(2-(metiltio)fenil)etanona obtiveram o intermediário com o anel de pirrole, que é oxidado com periodato de sódio que tratamento com anidrido de trifluoracético originando a cetona cíclica (PBTA)<sup>5</sup>.

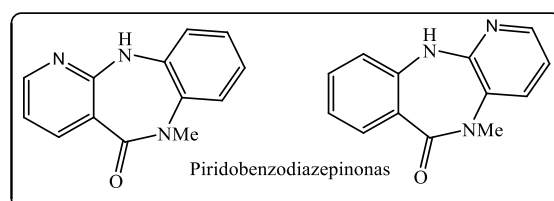


**Esquema 5.2** Síntese de derivados de PBTA descrita por Nacci.<sup>5</sup>

Beccalli e seus colaboradores apresentaram em 2005 uma via de síntese para análogos de dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-onas e piridobenzodiazepinonas (Esquema 5.3). A partir do cloreto de 2-nitrobenzoílo e 2-iodoanilina, sintetizou-se 2-nitrobenzamidás usando condições clássicas da literatura. As amidás foram *N*-alquiladas com hidreto de sódio e halogenetos de alquilo em THF. O grupo nitro foi reduzido a amino seguido de aminação intramolecular catalisada por paládio, obteve-se o produto pretendido. A mesma metodologia foi usada para a síntese de piridobenzodiazepinonas.<sup>6</sup>

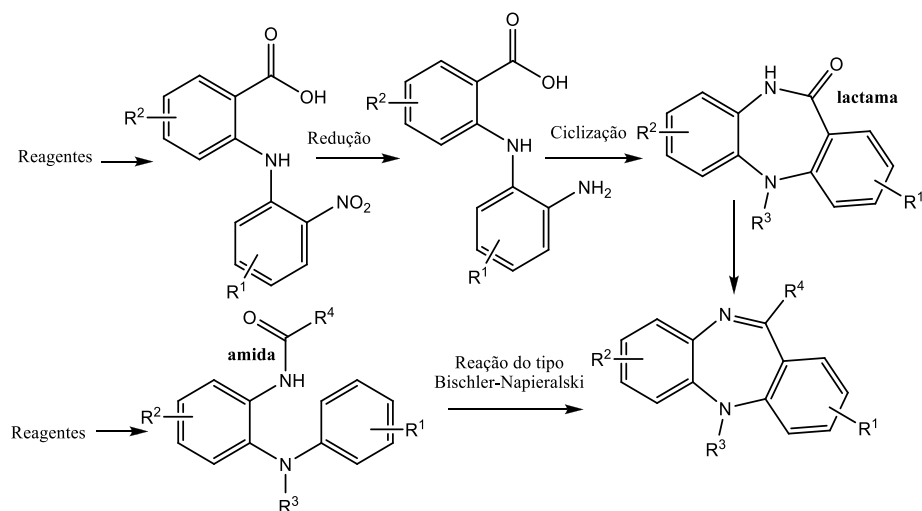


- (a) TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.; (b) Zn, tolueno (seco), t.a.;  
 (c) NaH, THF (seco),  $\text{N}_2$ , halogeneto de alquilo, t.a.;  
 (d) NaOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$ , benzeno, halogeneto de alquilo, refluxo;  
 (e) Fe, EtOH, AcOH, refluxo; (f) Pd(OAc)<sub>2</sub>,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , BINAP, tolueno (seco), refluxo



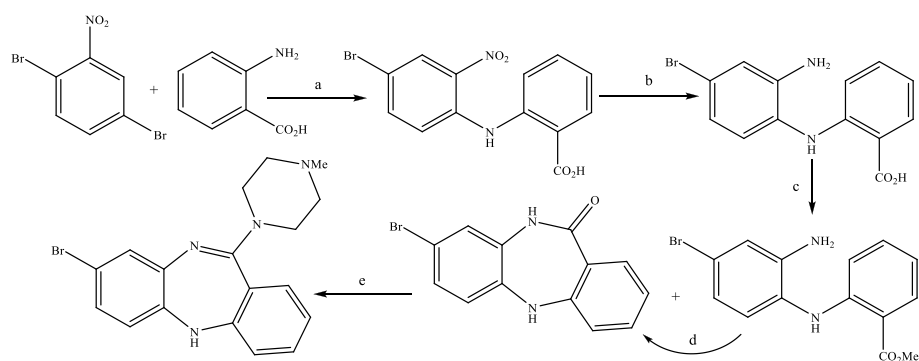
**Esquema 5.3** Síntese de dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-onas, benzo[*b*]pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona e benzo[*e*]pirido[3,2-*b*][1,4]diazepin-6-ona.<sup>6</sup>

Tradicionalmente, muitas DBDA eram sintetizadas a partir de intermediários de tipo lactama ou amidas. No Esquema 5.4 apresenta-se um resumo da síntese desse tipo de intermediários.<sup>7</sup>



**Esquema 5.4** Aplicação de lactamas e amidas para a obtenção de DBDAs.<sup>7</sup>

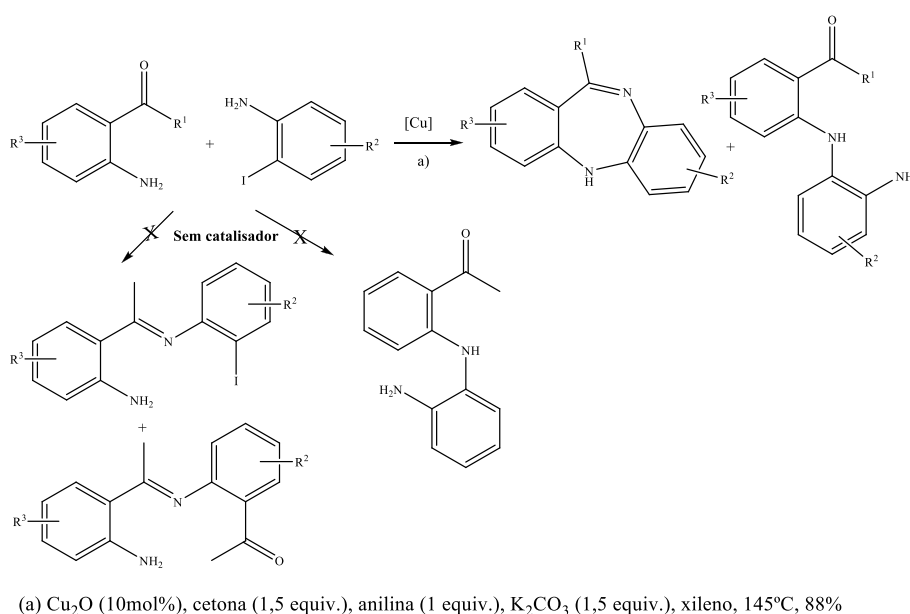
Usando este tipo de intermediário, em 2007 Joshua *et al.* propuseram um procedimento para a obtenção de iozapine (Esquema 5.5). Por acoplamento de Ullman do ácido antranílico com 2,5-dibromonitrobenzeno, originando o intermediário proveniente do acoplamento C-N. Posteriormente o grupo nitro foi reduzido a amina e, na presença de metanol, catalisado por ácido sulfúrico, obtiveram a lactona tricíclica. Após tratamento com POCl<sub>3</sub> e DMF (cat) em DCM formando o cloreto de imido e subsequente reação de *N*-metilpirazina em dioxano a DBDA foi obida.<sup>8</sup>



- (a) Cu Powder, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Álcool amílico, 135–140°C, 20 h, 76%;  
 (b) 2 N NH<sub>4</sub>OH, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 80°C, 30 min, 88%; (c) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, reflux, 48 h, 68%;  
 (d) NaNH<sub>2</sub>, 1,4-dioxano, reflux, 20 h, 86%;  
 (e) POCl<sub>3</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2-metilpiperazina, 1,4-dioxano, 20 h, reflux, 62%;

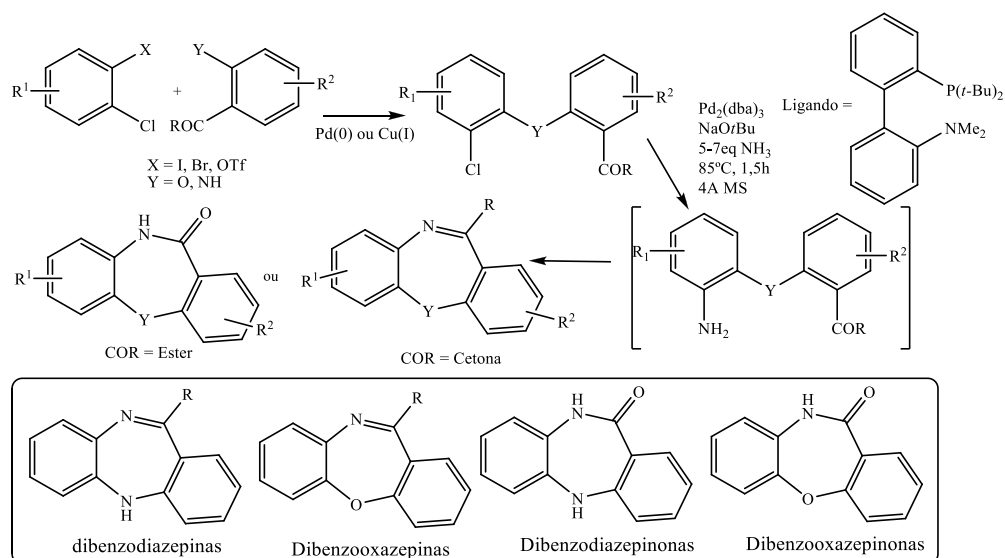
**Esquema 5.5** Síntese de DBDA a partir de um intermediário do tipo lactama tricíclica.<sup>8</sup>

Huang *et al.* desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de DBDA. Basiaram-se na síntese *one-step* de heterocíclicos de nitrogénio de sete membros fundidos a partir de acetofenonas/benzofenonas e 2-haloanilinas por aminação seguido de ciclização intramolecular catalisada por cobre. Várias fontes de cobre ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Cu}_2\text{O.PPh}_3$ ,  $\text{Cu(PPh}_3)_2\text{NO}_2$ ) e bases (orgânicas:  $\text{NEt}_3$ ; Inorgânicas:  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  e  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) foram testadas. O xileno foi um solvente mais eficiente do que DMSO, DMF, benzeno e NMP. As melhores condições estão descritas no Esquema 5.6. Quando  $\text{R}^2 = \text{NO}_2$ , o produto formado é o proveniente do acoplamento C-N e não a DBDA. A mesma reação foi realizada sem catalisador, mas os produtos de desidratação e o de aminação não foram obtidos mostrando a eficiência do catalisador.<sup>9</sup>



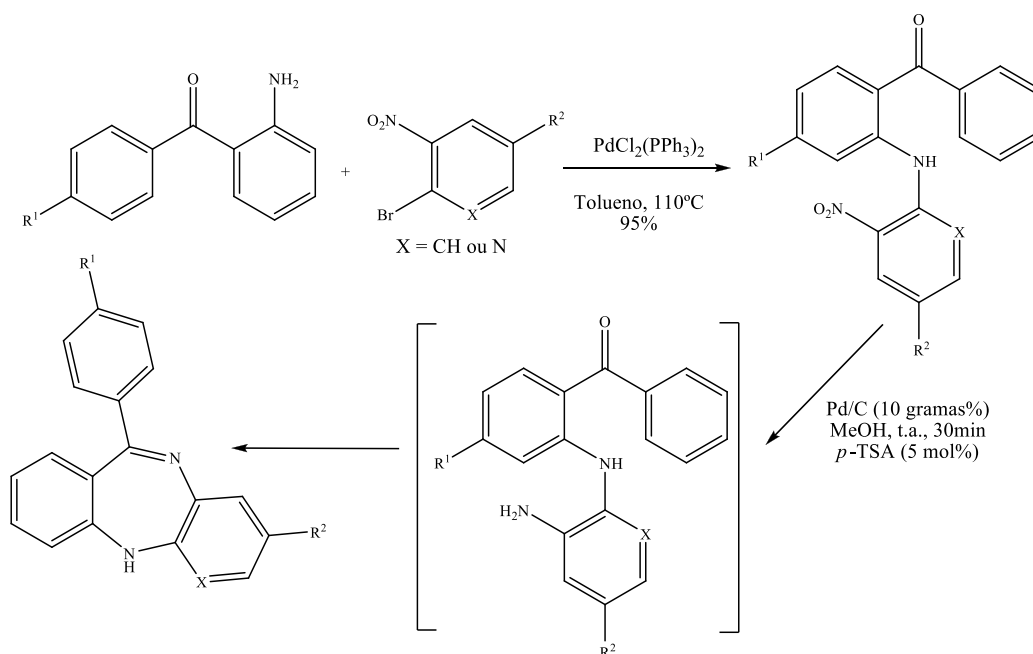
**Esquema 5.6** Síntese de DBDA a partir de reações de aminação, ciclização *one-pot*.<sup>9</sup>

Buchwald e Tselikhovsky propuseram um protocolo de síntese de DBDA e estruturas análogas. Este método baseia-se no acoplamento cruzado de *o*-carbonilo (anilinas ou fenóis) com 1,2-dihaloarenos (ou equivalentes). O intermediário amino não é isolado uma vez que na presença de quantidades catalíticas de paládio através de acoplamento cruzado com amónio, o produto cíclico é mais favorável. Este é formado através de uma condensação intramolecular em um passo reaccional (Esquema 5.7) com bons rendimentos. A mesma estratégia foi aplicada para a síntese de DBOA ( $\text{Y} = \text{O}$ ), dibenzodiazepinonas (lactama cíclica,  $\text{Y} = \text{NH}$ ) e dibenzooxazepinonas (lactama cíclica,  $\text{Y} = \text{O}$ ).<sup>10</sup>



**Esquema 5.7** Síntese de DBDA, dibenzodiazepinonas, DBOA e dibenzooxazepinonas descrito por *Buchwald e Tselikhovsky*.<sup>10</sup>

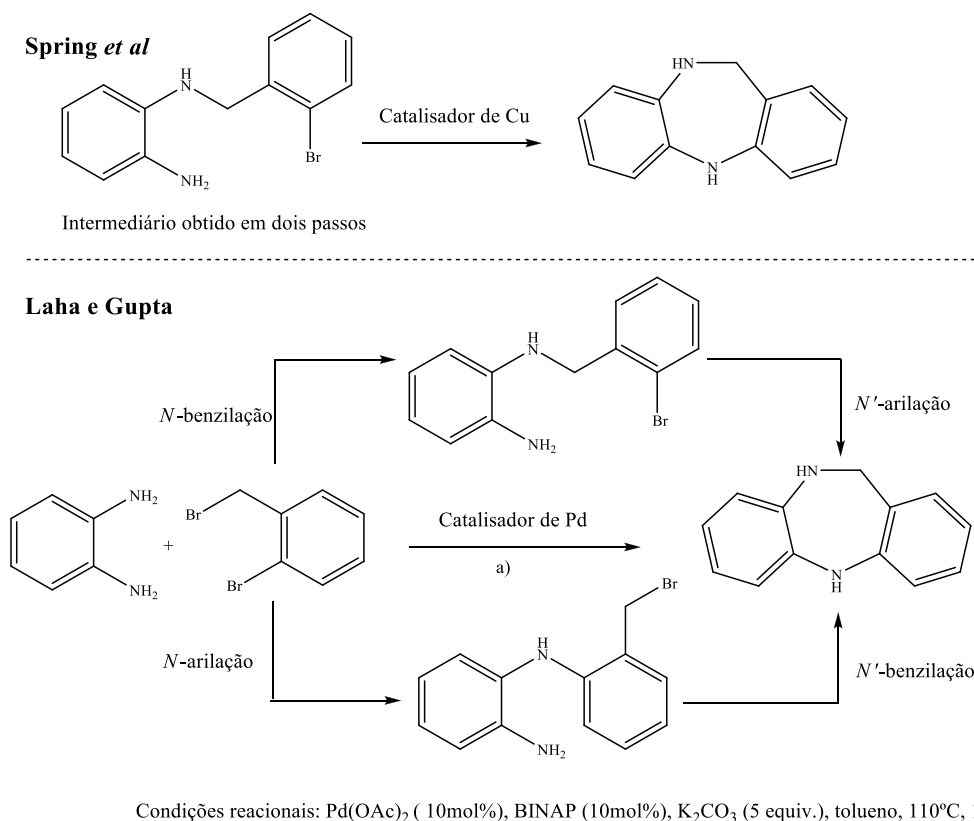
A síntese de DBDA utilizando intermediários com grupos nitro ainda é muito utilizada. Em 2013, Yin *et al.* sintetizaram 1,4-diazepinas substituídas por reação de aminação de 2-bromonitrobenzeno e 2-aminobenzofenona catalisada por paládio seguido de reação de hidrogenação e condensação intramolecular (Esquema 5.8).<sup>11</sup>



**Esquema 5.8** Preparação de 1,4-diazepinas substituídas.<sup>11</sup>

Mais recentemente, em 2014, Laha e Gupta, relatam a síntese de 10,11-di-hidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepinas a partir de *o*-fenilenodiaminas e de brometo de 2-bromobenzilo ou tosilatos usando um catalisador de paládio. Este grupo inspirou-se no trabalho desenvolvido por Spring *et al.* onde desenvolveram uma estratégia de síntese catalisada por

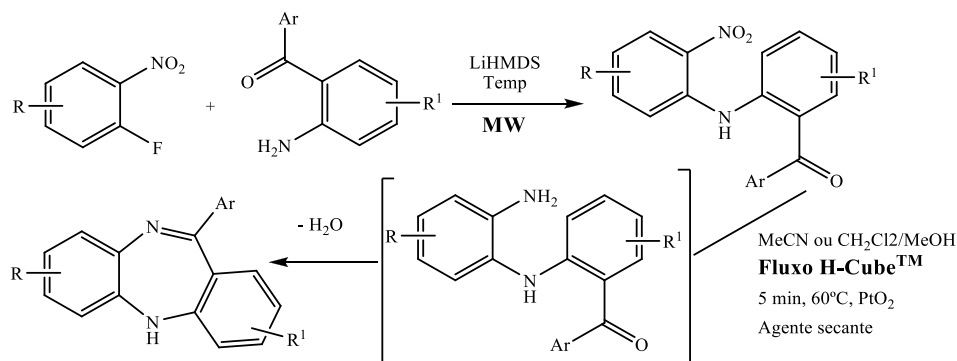
cobre para a formação de heterocíclicos de 7-9 membros contendo nitrogénio.<sup>12</sup> Então previram que a ciclização intramolecular catalisada por paládio podia ser possível. Sintetizaram fenazinas e piridoquinoxalinas a partir de dupla *N*-arilação (inter e intramolecular) a partir de compostos facilmente disponíveis, 1,2-diamino(hetero)arenos e 1,2-dihaloarenos ou 2,3-dihalopiridinas (Esquema 5.9).<sup>13</sup>



**Esquema 5.9** Alguns métodos reacionais para a obtenção de 10,11-di-hidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinas.<sup>12e 13</sup>

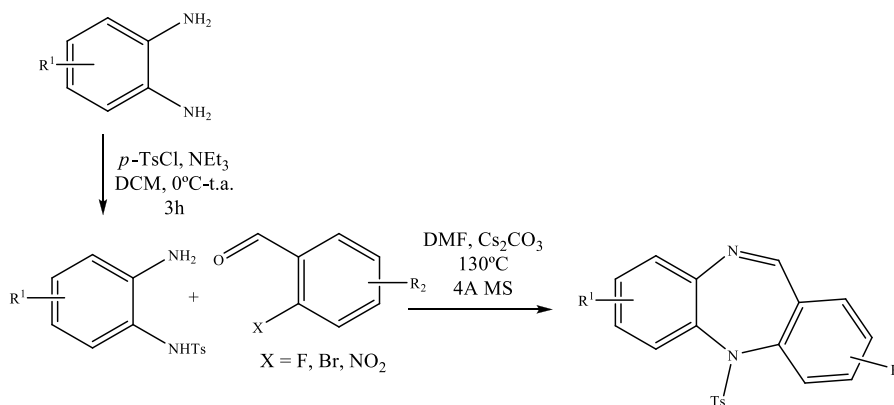
A busca para desenvolver sistemas eficientes e económicos para moléculas com potenciais aplicações biomédicas continua a ser uma das tarefas mais desafiadoras na síntese orgânica. Baxendale, *et al.* apresentam uma via sintética para a obtenção de DBDA. Inicia-se com uma S<sub>N</sub>Ar de 2-aminobenzofenonas e 2-fluoronitroarenos na presença de LiHMDS como base, para a formação do intermediário resultante do acoplamento C-N. Verificaram que a reação efetuada em microondas sob aquecimento é mais eficaz, obtendo-se os produtos desejados com elevados rendimentos em tempos de reação curtos. Posteriormente o grupo nitro é reduzido a amino, após dissolvido em MeCN ou DCM/MeOH (depende da solubilidade), usando um sistema de fluxo H-Cube<sup>TM</sup> a 60°C. A hidrogenação em fluxo moderado permite quimiosseletividade originando o intermediário amino *in situ* num curto período de tempo, seguido de ciclodesidratação formando as DBDA (Esquema 5.10).<sup>14</sup>





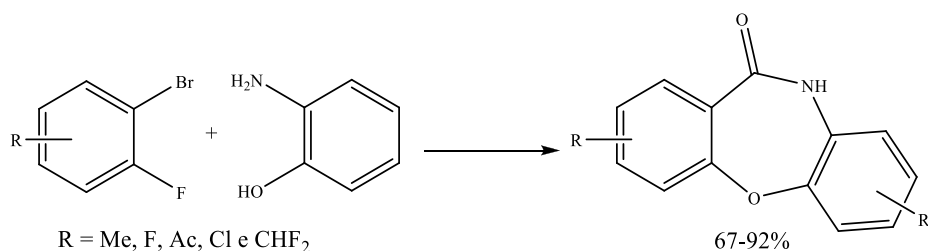
**Esquema 5.10** Via sintética para a formação de DBDA descrita por Baxendale *et al.*<sup>14</sup>

Mae e seus colaboradores, desenvolveram uma metodologia de síntese de derivados de DBDA sem metais através de reação de  $S_NAr$  e condensação *one-pot*. Fez-se reagir 2-haloarilaldeídos com *N*-(2-aminoaril)-4-metilbenzenosulfonamida (sintetizada de acordo com a literatura<sup>14</sup>) em DMF usando  $Cs_2CO_3$  como base (Esquema 5.11). Verificaram que a presença de peneiros moleculares influencia bastante a reação, uma vez que retém a água, favorecendo a formação da imina.<sup>15</sup>



**Esquema 5.11** Síntese *one-pot* de DBDA sem metais.<sup>15</sup>

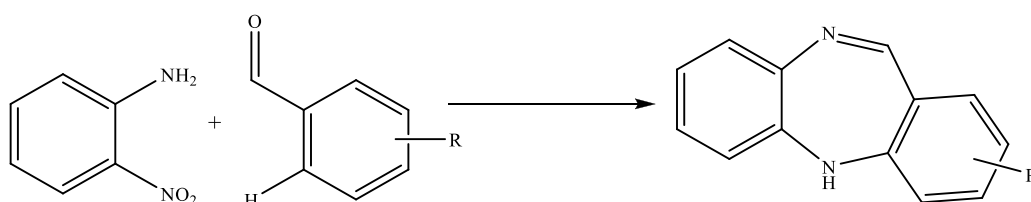
Em 2015, duas estratégias de síntese de compostos tricíclicos do tipo DBDA foram relatadas. Wu *et al.*, sintetizaram dibenzooxazepinonas através de reações de aminocarbonilação/ $S_NAr$  *one-pot* catalisada por paládio usando como substratos derivados de 2-aminofenol e derivados de 1-bromo-2-fluorobenzeno. As dibenzo[*b,e*][1,4]oxazepin-11(5*H*)onas foram obtidas com rendimentos de moderado a excelentes. Este método tolera bem grupos funcionais e verificaram que a  $S_N2$  intra ou intermolecular era mais favorável em solventes polares apróticos (Esquema 5.12).<sup>16</sup>



Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mol%), BuPAd<sub>2</sub> (6 mol%), DBU (1,5 equiv.), 10 bar CO, DMSO, 120°C, 24h

**Esquema 5.12** Síntese de dibenzooxazepinas descrita por Wu et al.<sup>16</sup>

Siddiqui *et al.*, propuseram uma síntese eficaz de DBDA por ciclização reductiva de nitroanilina e um arilaldeído sob irradiação de microondas, catalisada por molibdênio e usando a trifenilfosfina como agente redutor (Esquema 5.13)<sup>17</sup>.



MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (10 mol%), PPh<sub>3</sub> (2,4 equiv.), tolueno, 200°C, MW

**Esquema 5.13** Síntese *one-pot*, sob radiação de microondas de DBDA descrita por Siddiqui *et al.*<sup>17</sup>

O nosso objetivo na síntese de DBDA foi desenvolver um método eficaz, evitando intermediários contendo lactonas, amidas, reduções de grupos nitro a amino, temperaturas suaves (inferior a 110°C), um único passo reacional e uma boa tolerância de grupos funcionais mais suscetíveis.

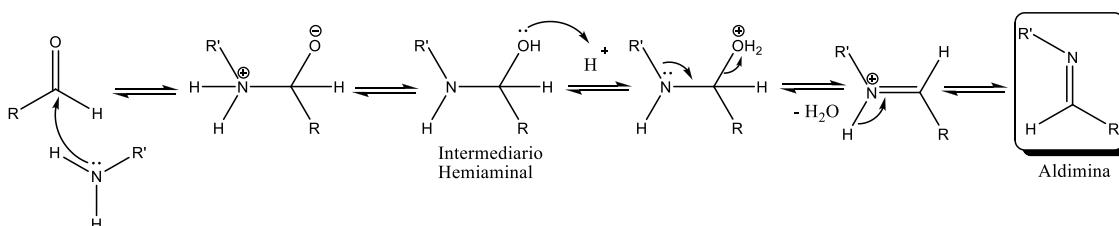
## 5.2 Resultados e Discussão

As DBDAs foram sintetizadas por reação das *o*-bromoaldíminas com *o*-bromoanilinas por acoplamento C-N de Buchwald-Hartwig, catalisada por paládio. Assim sendo, dividimos os resultados em dois passos. O primeiro, a síntese das *o*-bromoaldíminas e o segundo, o acoplamento com os derivados de *o*-bromoanilinas.

### 5.2.1. Síntese de aldiminas

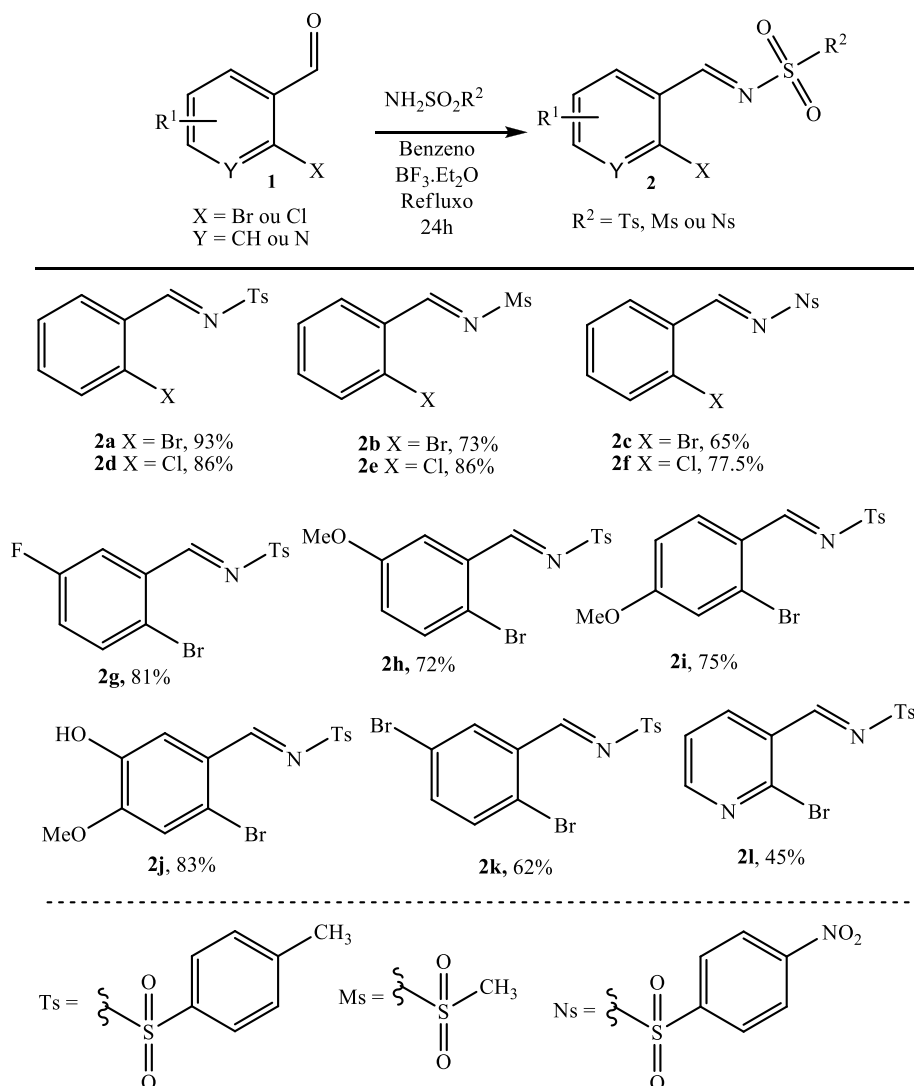
O nosso grupo de investigação nos últimos anos tem interesse na síntese de substratos do tipo iminas.<sup>18a-c</sup>

As aldiminas (iminas com estruturas análogas aos aldeídos que lhe deram origem) foram obtidas através de uma reação simples de condensação de aminas primárias com aldeídos de acordo com o Esquema 5.14.<sup>20</sup> Para o equilíbrio favorecer a formação da aldimina, usa-se um agente secante ou um sistema *Dean-Stark* para remover a água.



**Esquema 5.14** Mecanismo proposto para a síntese de aldiminas.

Foram sintetizadas uma família de aldiminas *o*-halogenadas (**2a-1**) ativadas com grupos protetores Ts, Ms ou Ns (Esquema 5.15) O método utilizado foi um já descrito na literatura.<sup>20</sup>



**Esquema 5.15** Síntese de *o*-haloaldiminas a partir do respetivo aldeído.

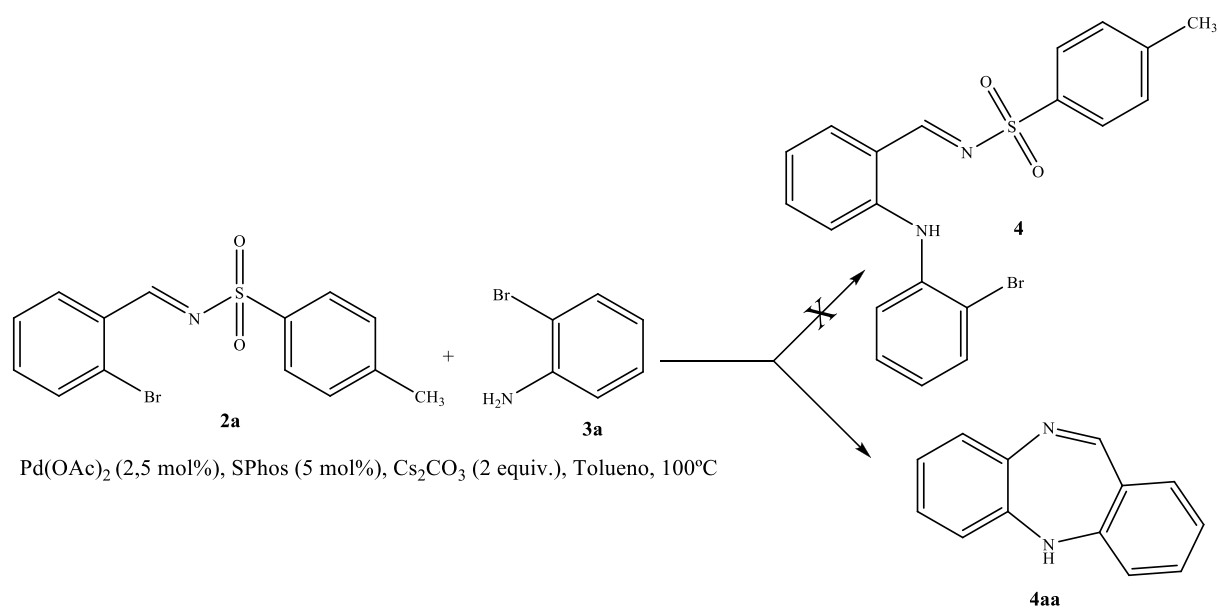
No geral as aldiminas foram obtidas com muito bons a moderados rendimentos. Comparando com os grupos protetores, no caso do Ns (**2c** e **2f**, 65 e 77,5% respetivamente) foram obtidos com pior rendimento, do que com o grupo Ts (**2a** e **2d**, 93 e 86%) ou grupo Ms (**2b** e **2e**, 73 e 86%). Este decréscimo no rendimento pode dever-se ao facto da presença de *p*-NO<sub>2</sub> no grupo Ns. Analisando a efeito do *o*-halogénio (X = Br ou Cl), podemos verificar que os rendimentos não sofrem grande alteração. Após uma análise atenta dos resultados obtidos para as aldiminas substituídas (**2g-k**) podemos verificar que *m*-substituídas ou *p*-substituídas não tem grande influência no rendimento (exemplo: **2h** 72% e **2i** 75%) e no caso de *o*, *p*-substituída (**2j**) o rendimento melhorou ligeiramente (83%). A presença do anel de piridina fez com que o rendimento decresce-se significativamente (Y = CH 93%; Y = N 45%).

Após ter sintetizado uma família de *o*-haloaldiminas, foi possível submetê-las a condições de *Buchwald-Hartwig*.

5.2.2. Síntese de dibenzodiazepinas (DBDA)<sup>21</sup>

Os grupos de investigação de Buchwald e Hartwig têm contribuído muito ao longo dos anos, na descoberta e compreensão, dos acoplamentos C-N entre um halogeneto de arilo e anilinas, na presença de fosfinas como ligando, catalisadores de paládio e uma base.<sup>22</sup>

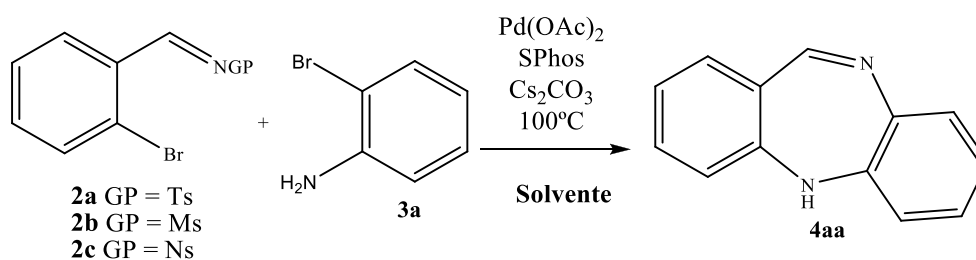
No Esquema 5.16 são apresentadas as condições reacionais típicas de acoplamento C-N, inicialmente testada, a partir da *o*-bromoaldimina (**2a**) e 2-bromoanilina.



**Esquema 5.16** Síntese de DBDA (**4a**) com um passo chave de acoplamento C-N de *Buchwald-Hartwig* catalisada por paládio.

O produto proveniente de aminação, produto (**4**) era o produto esperado mas, por surpresa, obtivemos o produto (**4a**), tornando a reação mais interessante, o que levou à otimização das condições reacionais.

As três *o*-bromoaldiminas (**2a-c**) com diferentes grupos protetores (Ts, Ms e Ns) foram testadas, utilizando o sistema catalítico apresentado do Esquema 5.16 fazendo variar o solvente. Na Tabela 5.1 encontram-se reunidas os resultados obtidos.

**Tabela 5.1** Estudo da influência do solvente na reação de acoplamento C-N.


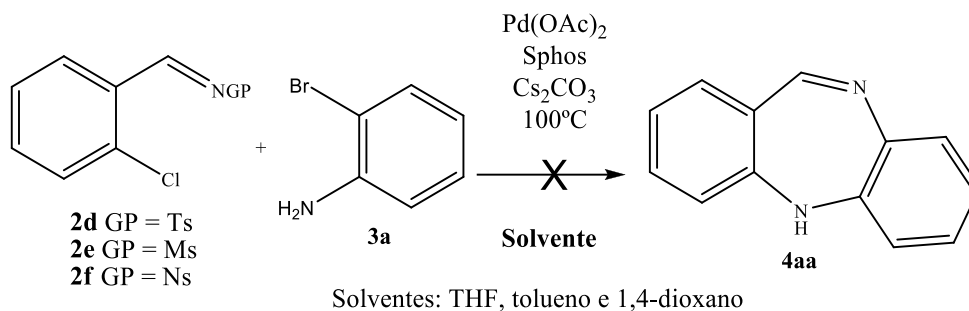
Entrada <sup>a</sup>	Solventes	Rendimentos (%) <sup>d</sup>		
		GP = Ts	GP = Ms	GP = Ns
1	THF	70	85	30
2	DME	23	34	c
3	DMF	57	b	c
4	MeCN	28	b	c
5	DCM	30	b	c
6	Tolueno	60	41	40
7	1,4-Dioxano	46	54	45

<sup>a</sup>As reações foram realizadas a 100°C, Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 mol%), Sphos (5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.), solvente (2mL); <sup>b</sup>Não reagiu; <sup>c</sup>Não se realizou; <sup>d</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel

Analisando a Tabela 5.1, podemos verificar que, no geral, a DBDA foi obtida com rendimentos moderados no caso do tolueno (solvente não-polar) e do 1,4-dioxano (solvente moderadamente polar), independentemente do grupo protetor presente nas aldiminas (**2a-c**) (Tabela 5.1, entradas 6 e 7). O solvente com melhores rendimentos para as aldiminas (**2a** e **2b**) foi o THF (Tabela 5.1, entrada 1). No caso dos solventes como o DME, MeCN, ou DCM (Tabela 5.1, entradas 2, 4 e 5) os rendimentos foram os mais baixos e no caso da aldimina **2b** os solventes DMF, MeCN e DCM, (Tabela 6.1, entradas 3-5) não se verificou a formação do produto.

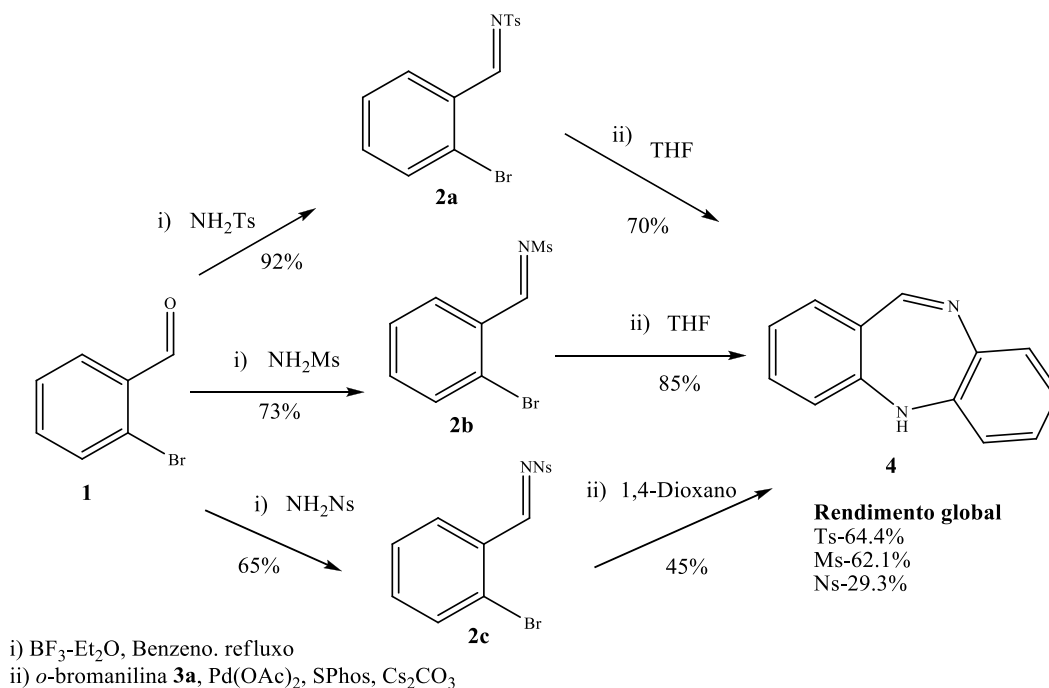
Em resumo, os melhores rendimentos foram obtidos usando THF quando o GP = Ts e Ms (70 e 85%, respectivamente), e 1,4-dioxano no caso de GP = NS (45%).

As *o*-cloroaldiminas (**2d-f**) também foram submetidas às mesmas condições reacionais (Esquema 5.17). Foi feito um estudo de variação de solvente (THF, tolueno e 1,4-dioxano) para as diferentes aldiminas. Em nenhum dos casos o produto foi obtido, ou isolado qualquer intermediário (Esquema 5.17). Podemos verificar que o cloro não é um bom grupo para acoplamento C-N nestas condições reacionais.



**Esquema 5.17** Síntese de DBDA a partir de *o*-cloroaldiminas.

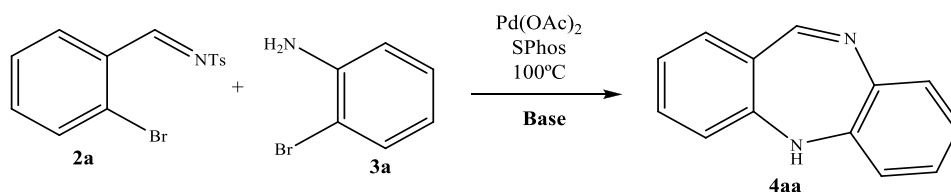
Utilizando as melhores condições reacionais, foi calculado o rendimento global da reação. (Esquema 5.17) e podemos verificar que o melhor rendimento foi obtido GP = Ts.



**Esquema 5.18** Otimização das condições reacionais.

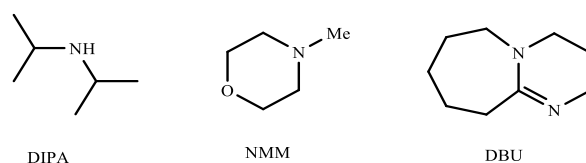
A partir desta análise, foi possível escolher a aldimina **2a** para efetuar o *screening* de bases e catalisadores/ligandos.

Na Tabela 6.2, estão reunidos uma variedade de bases (inorgânicas e orgânicas) testadas.

**Tabela 5.2** Screening de base para a síntese de DBDA.


Entrada	Base	Rendimentos <sup>b</sup> /%
<b>1</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70
<b>2</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	68
<b>3</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	66
<b>4</b>	CaCO <sub>3</sub>	40
<b>5</b>	Ba(OH) <sub>2</sub>	20
<b>6</b>	KOAc	30
<b>7</b>	NEt <sub>3</sub>	12
<b>8</b>	DIPA	4
<b>9</b>	NMM	6
<b>10</b>	DBU	18

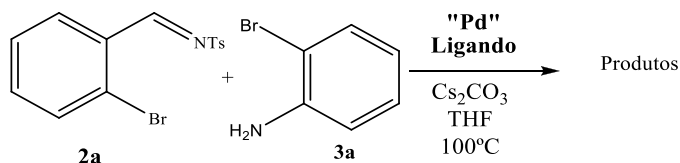
<sup>a</sup>Condições reacionais: aldimina (**2a**) (1 mmol), 2-bromoanilina (**3a**) (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.5 mol%), SPhos (5 mol%), Base (2 equivs.) and THF (3 mL), 100°C. <sup>b</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel



De acordo com os resultados apresentados na Tabela 5.2, concluímos que com as bases inorgânicas, principalmente as carbonadas, obteve-se a DBDA (**4aa**) em rendimento moderado a bom (Tabela 5.2, entradas 1 a 4). Quando a reação se realizou usando uma base hidroxilada (Tabela 5.2, entrada 5), o rendimento decresce significativamente. Usando bases orgânicas como NEt<sub>3</sub>, DBU, NMM, ou DIPA obtivemos rendimentos muito baixos (<20%) (Tabela 5.2, entradas 7-10). Tem sido descrito na literatura que catalisadores de Pd, em conjunto com Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tolera bem grupos funcionais suscetíveis (ao contrário de bases do tipo MO*t*Bu tradicional ou MOH).<sup>23</sup> A base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi a escolhida para as restantes reações.

Finamente, com o objetivo de ajustar a atividade catalítica<sup>24</sup>, vários ligandos de tipo fosfina e complexos de paládio comercial foram testados (Tabela 5.3). De acordo com a literatura<sup>25,26</sup>, ligandos dialquilbilaril fosfano<sup>27</sup> permitiram que este tipo de reações decorra com tempos de reação curtos, pouca quantidade de catalisador e condições suaves. Vários autores analisaram diferentes combinações de paládio e fosfinas como ligandos para a reação de Buchwald-Hartwig, por exemplo: Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd (dba)<sub>2</sub>/P(*t*-Bu)<sub>3</sub><sup>28</sup> / PCy<sub>3</sub>; PPh<sub>3</sub><sup>29</sup>, mas também complexos do tipo PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sup>30</sup>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>31</sup> e NHC-Pd (PEPPSI)<sup>32</sup>.



**Tabela 5.3** Screening de ligandos do tipo fosfina e de fontes de paládio para a síntese de DBDA<sup>a</sup>.


Entrada	Ligando	Rendimento <sup>b</sup> (%)		Produtos
		Com Pd(OAc) <sub>2</sub>	Com Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	
1	PPh <sub>3</sub>	40	41	
2	CyJohnPhos	20	51	
3	SPhos	70	48	
4	RuPhos	42	36	
5	PCy <sub>3</sub>	54	47	
6	P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	30	12	
7	P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub>	62	68	
8	Xantphos	68	77	
9	dppf	66	79	
10	PEPPSI- <i>i</i> Pr	42		
11	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	30	19	
12	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	23		

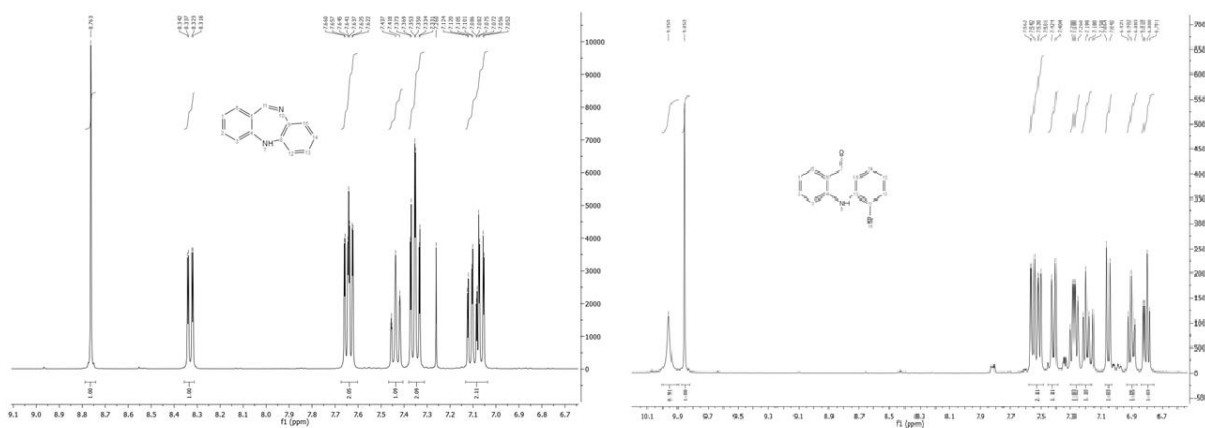
<sup>a</sup>Condições reacionais: aldimina (**2a**) (1 mmol), 2-bromoanilina (**3a**) (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,5 mol%) Ligando (5 mol%), <sup>c</sup>Catalisador (7,5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs.) and THF (3mL), 100°C. <sup>b</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel.

Analisando a Tabela 5.3, e comparando os diferentes ligando do tipo fosfina usando como catalisador Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, podemos observar que os melhores rendimentos foram de 70% utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub>/SPhos (Tabela 5.3, entrada 3) e 68% obtido com Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(*t*-Bu)<sub>3</sub> (Tabela 5.3, entrada 7). Os mais baixos rendimentos foram obtidos com P(*n*-Bu)<sub>3</sub> (Tabela 5.3,

entrada 6), à natureza volumosa ou flexível das cadeias de butil ligadas à fosfina causando um impedimento estérico dentro da esfera de coordenação do metal pode explicar o baixo rendimento. A presença dos grupos *i*-Pr no Ruphos pode explicar os rendimentos mais baixos (Tabela 5.3, entrada 4) em relação Sphos (Tabela 5.3, entrada 3) e CyJohnPhos (Tabela 5.3, Entrada 2). Quando se usa uma bifosfina como o caso do Xantphos e dppf, o produto obtido foi 2-(2-bromofenilamino)benzaldeído (**5**) obtido com bons rendimentos tanto no caso Pd(OAc)<sub>2</sub> como com Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (Tabela 5.3, entrada 8 e 9).

Observando os complexos de paládio (Tabela 5.3, entradas 10, 11 e 12), o catalisador PEPPSI apresentou o melhor rendimento (42%). No caso de PPh<sub>3</sub> (Tabela 5.3, entradas 1 e 12), podemos ver que os rendimentos são idênticos tanto complexados com Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (cerca de 40%), mas decresce no caso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23%). Analisando o PdCl<sub>2</sub>(dppf), o produto com melhor rendimento foi 2-(2-bromofenilamino)benzaldeído (**5**), mas também se formou DBDA (**4**) apesar do rendimento baixo, o que não se verificou quando a reação se realizou na presença das outras difosfinas.

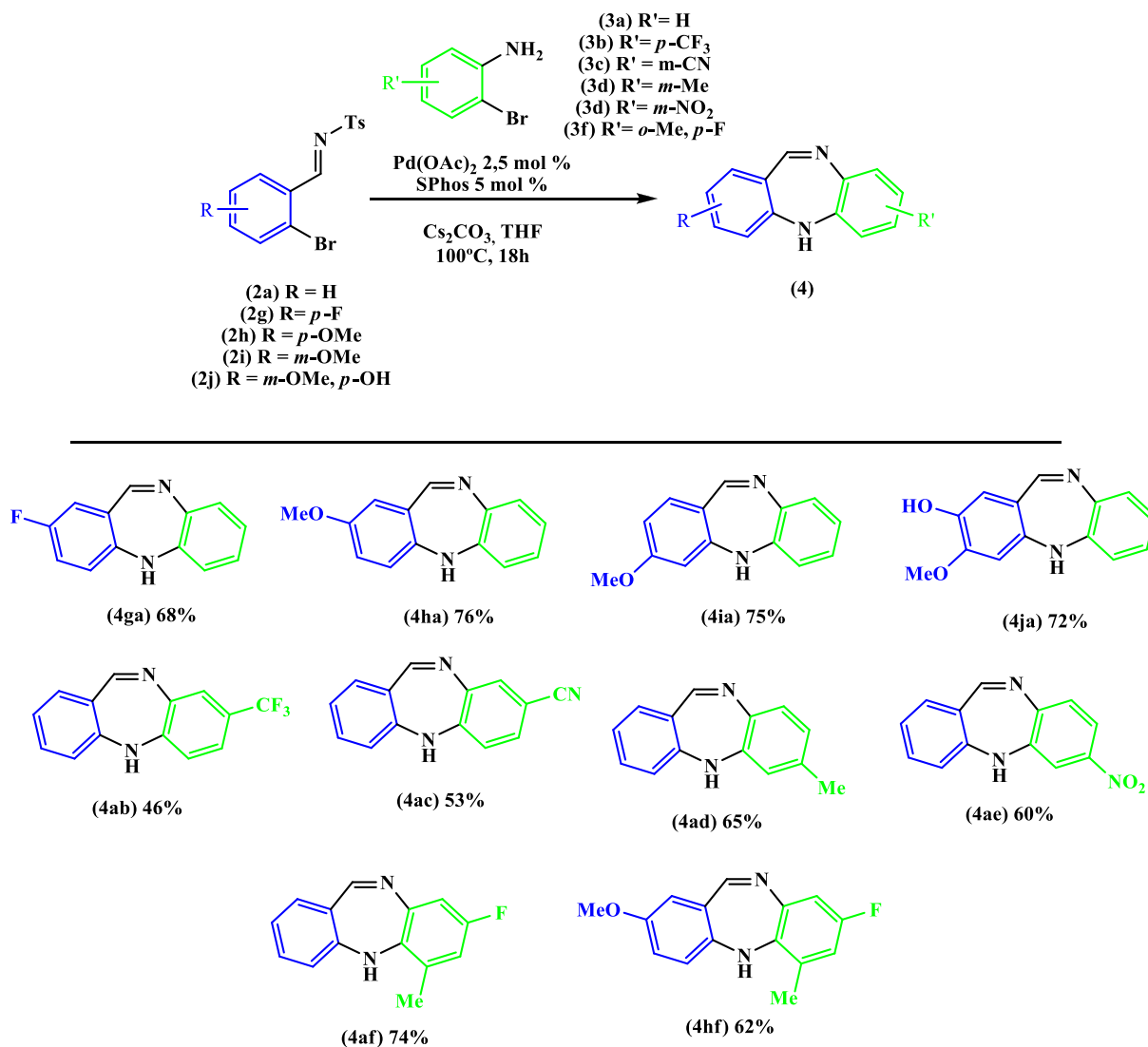
Na figura 5.1 são apresentados os espectros da DBDA e de 2-(2-bromofenilamino)benzaldeído, podendo verificar a 8,76 ppm o pico CH=N e a 9,85 ppm o pico (CHO), respetivamente.



**Figura 5.1** Expansão da zona aromática <sup>1</sup>H RMN (400MHz) do composto **4aa** e do composto **5**.

Depois de otimização das condições, sintetizou-se uma família de DBDA substituídas. Foram testadas as *o*-bromoaldiminas (**2**) e derivados de *o*-bromoanilinas (**3**) (Esquema 5.19). Foram testados DBDA (**4**) com grupos eletro-aceitadores (exemplo: NO<sub>2</sub>, CN) e grupos eletrodadores (exemplo: OMe). Observando os rendimentos verifica-se que na presença dos grupos eletro-aceitadores no anel da anilina o rendimento é ligeiramente inferior 46 e 60% (compostos **4ab**, **4ad** e **4ae**). A posição do substituinte no anel não parece influenciar o

rendimento (exemplo: compostos **4ea** vs **4fa**). As aldiminas **2k** e **2l** foram submetidas às mesmas condições, mas não obtivemos as DBDA correspondentes.



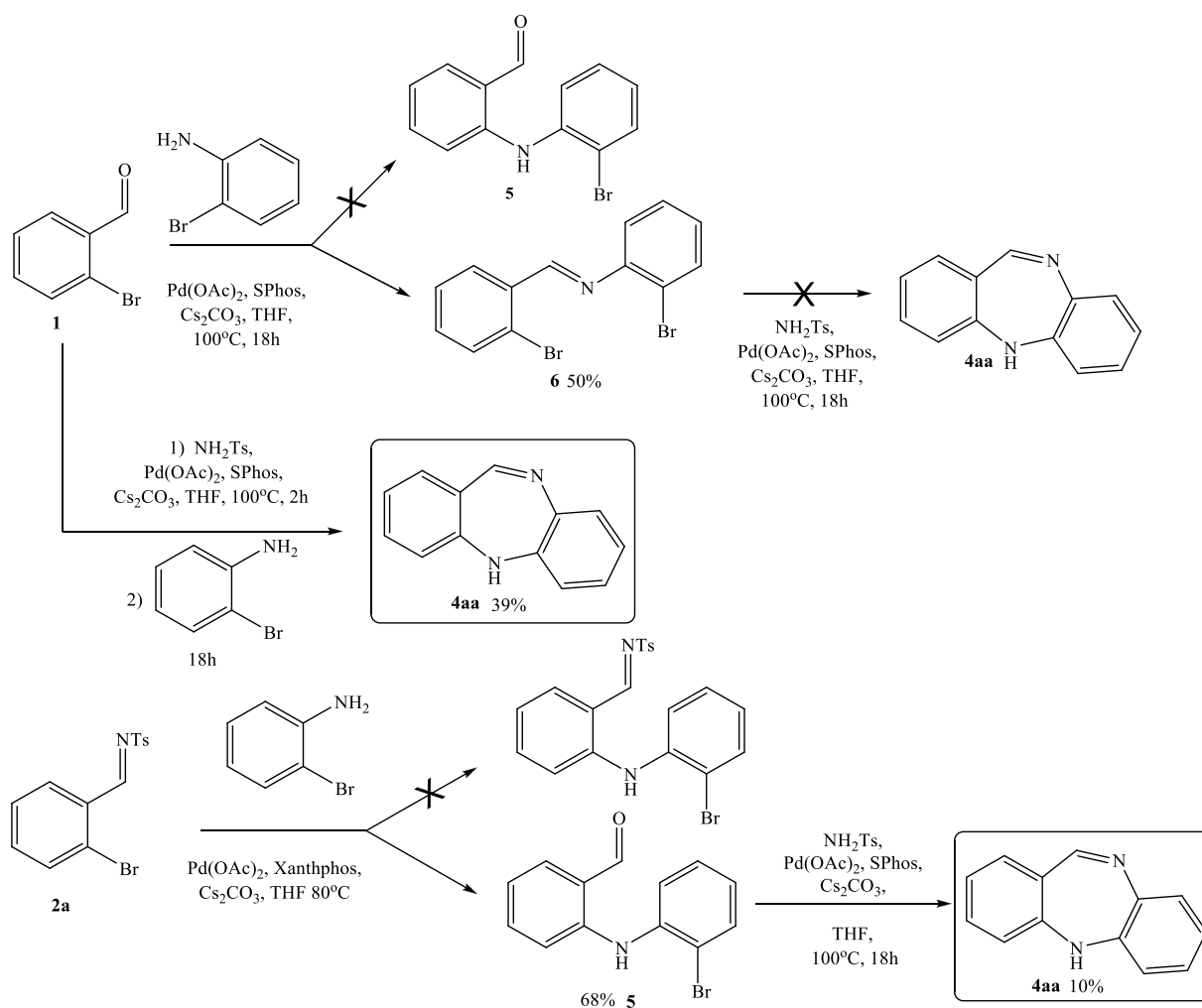
**Esquema 5.19** Síntese catalisada por Pd de algumas DBDA substituídas.

Perceber o mecanismo de ciclização com saída do grupo protetor foi a próxima etapa. Assumiu-se que a reação se inicia com o acoplamento C-N de Buchwald-Hartwig, seguido de ciclização no nitrogénio da imina e clivagem N-S.

A partir do isolamento de alguns intermediários Buchwald *et al.*<sup>32</sup> propuseram um ciclo catalítico para o acoplamento C-N catalisado por paládio (de acordo com o esquema geral Capítulo 2 figura 2.6). A espécie de Pd(II) é reduzida por ação do ligando a uma espécie de Pd(0), formando um complexo L-Pd(0), sendo esta a espécie reativa. Inicia-se com a adição oxidativa do halogeneto de arilo. De seguida há coordenação direta com a amina seguida de desproteção pela base com saída de MX. Este intermediário pode reagir com aminas para

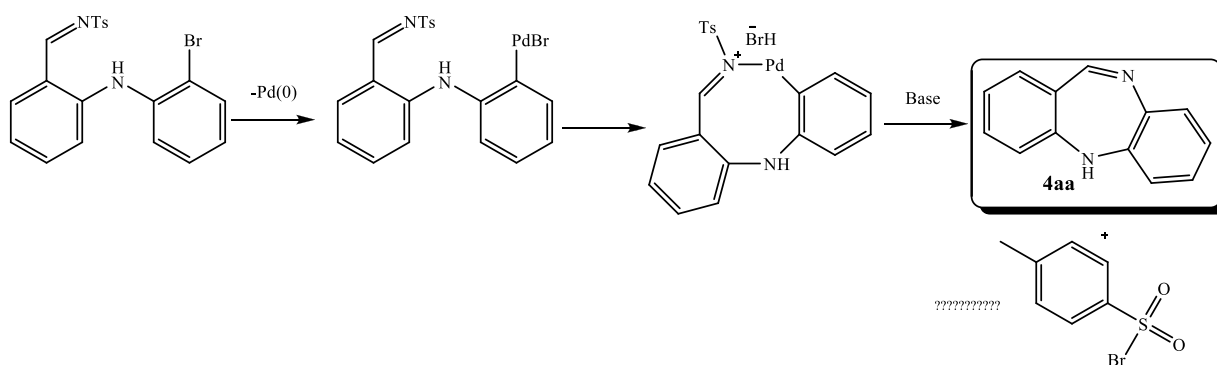
formar o complexo arilamido. Para completar o ciclo ocorre a eliminação redutiva com a formação da ligação amina e regeneração do Pd (0).

Para o passo da ciclização no nitrogénio da imina alguns estudos reacionais foram realizados (Esquema 5.20). Fez-se reagir o 2-bromoaldeído (**1**) com 2-bromoanilinas (**3a**) nas condições otimizadas anteriormente e o produto obtido foi o de condensação direta (**6**) e não o produto de aminação (**5**). A partir da imina obtida (**6**) e por reação com tosilamina catalisada por paládio, tentou sintetizar-se a DBDA (**4aa**), mas sem sucesso! Sabendo que a condensação era prioritária, comparando com a reação de aminação, sintetizou-se a DBDA (**4aa**) a partir do aldeído (**1**). No primeiro passo é uma condensação com a tosilamina e o segundo passo o acoplamento com a bromoanilina (**3a**). Obteve-se o produto mas com um rendimento baixo (39%). De seguida a aldimina (**2a**) por reação com 2-bromoanilina (**3a**) usando uma bifosfina (ver Tabela 5.3, Entradas 8 e 9) obteve-se o produto de aminação com hidrólise da imina (**5**). Este produto foi submetido a condições de acoplamento catalisada por paládio com a tosilamina, obtendo-se a DBDA (**4aa**) com um rendimento muito baixo (10%).



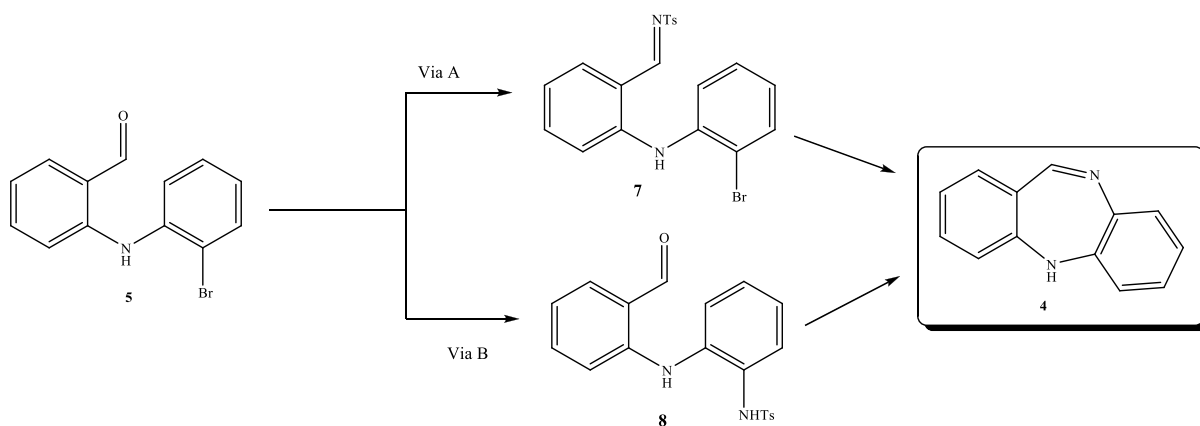
Esquema 5.20 Estudos reacionais para a formação de DBDA.

Com base nos estudos anteriores várias propostas de mecanismo foram propostas. A DBDA formada a partir dos produtos anteriores (Esquema 5.20) foi obtida com rendimentos muito inferiores aos obtidos anteriormente (70%, ver Tabela 5.3 entrada 3), por essa razão sugere-se que depois de formado o produto de aminação, e com base nos estudos de Larock<sup>33</sup> a espécie de paládio regenerada podia ligar-se ao bromo, coordenando com o nitrogénio da imina, seguido de uma clivagem N-S (Esquema 5.21).



**Esquema 5.21** Mecanismo proposto para o segundo passo na formação da DBDA: a ciclização.

Se durante a reação ocorrer hidrólise com formação do composto (5), o mecanismo proposto é o apresentado no Esquema 5.22. Duas vias mecanísticas serão possíveis. Na via A, a tosilamina *in situ*, condensa com o aldeído formando o intermediário (7), seguido de acoplamento C-N e clivagem N-S. Na via B propõem-se o acoplamento C-N entre a tosilamina e o bromo, formando o intermediário (8), posterior condensação com abandono do grupo protetor.



**Esquema 5.22** Mecanismo proposto para a formação da DBDA (4) a partir do composto (5).

### 5.3 Conclusão e Perspetivas Futuras

Um novo método inovador para a síntese de dibenzodiazepinas (DBDA) catalisado por paládio a partir de aldiminas e anilinas foi apresentado. Este método é relativamente simples, tolera bem grupos funcionais (exemplo NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN), não necessita de formação de intermediários do tipo lactamas, amida ou redução do grupo nitro (métodos tradicionais apresentados na introdução). Este método permitiu a síntese de uma família variada de DBDA substituídas tanto no anel da aldimina como no anel da anilina e um exemplo de uma DBDA substituída nos dois anéis com muito bons a moderados rendimentos.

Estudos de DFT foram realizados para auxiliar os mecanismos reacionais.<sup>21a</sup>

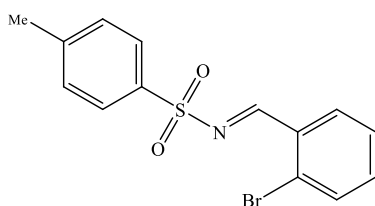
Estudos de inibição da MAO-B estão a ser realizados.

### 5.4 Procedimento Experimental

Considerações gerais: De acordo com as apresentadas no capítulo 3, secção 3.6.

#### Procedimento geral para a síntese dos substratos aldiminas

O aldeído foi dissolvido em benzeno e BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0,6 mmol) foi adicionado lentamente, (usando uma seringa), de seguida foi adicionada a amina ativada (1 equiv.). A água foi removida utilizando um sistema de *Dean Stark*. A solução foi então arrefecida até à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o crude foi cristalizado com 9: 1 (AcOEt: hexano) obtendo-se o produto puro.

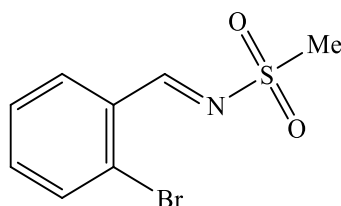


***N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida<sup>35</sup> (2a):** O composto **2a** foi obtido a partir de 2-bromobenzaldeído (5,00 g, 0,027 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, como um sólido branco (7,76g, 93%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,36 (d, *J*=8,4Hz, 2H, ArH), 7,39-7,43 (m, 2H, ArH), 7,66-7,67 (m, 1H, ArH), 7,91 (d, *J*=8,4Hz, 2H, ArH), 8,14-8,18 (m, 1H, ArH), 9,43 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,8 (CH<sub>3</sub>), 128,1 (CH), 128,4 (2xCH), 129,0 (C), 130,0

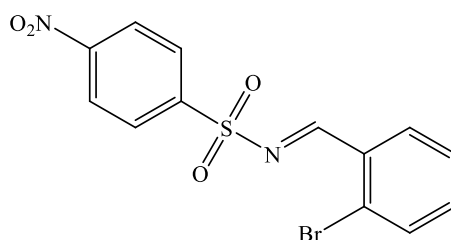
(2xCH), 130,8 (CH), 131,3 (C), 133,9 (CH), 134,8 (C), 135,8 (CH), 145,0 (C), 169,3 (HC=N) ppm.



***N*-(2-Bromobenzilideno)metanosulfonamida (2b):** A partir do 2-bromobenzaldeído (5,00 g, 0,027 mol) e metanosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (5,16g, 73%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,44-7,49 (m, 2H, ArH), 7,67-7,71 (m, 1H, ArH), 8,19-8,21 (m, 1H, ArH), 9,47 (br s, 1H, HC=N) ppm.

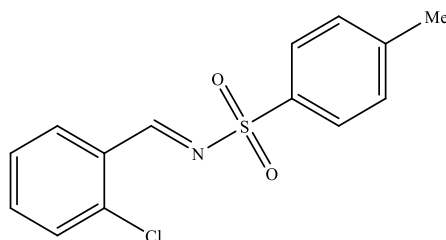
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  40,4 ( $\text{CH}_3$ ), 128,2 (CH), 129,2 (C), 130,6 (CH), 131,1 (C), 134,1 (CH), 136,1 (CH), 171,0 (HC=N) ppm



***N*-(2-Bromobenzilideno)-4-nitrobenzenosulfonamida (2c):** A partir do 2-bromobenzaldeído (5,00 g, 0,027 mol) e 4-nitrobenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (6,48g, 65%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,37 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,50 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,58 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8,15 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8,22 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 8,40 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 9,53 (br s, 1H, HC=N) ppm.

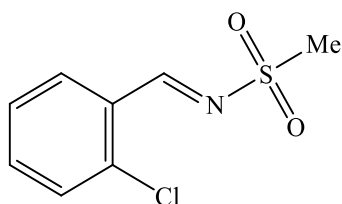
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  124,5 (2xCH), 127,7 (CH), 129,5 (C), 129,7 (2xCH), 130,5 (CH), 130,9 (CH), 136,6 (CH), 139,2 (C), 144,0 (C), 150,8 (C), 169,2 (HC=N) ppm.



***N*-(2-Clorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (2d):** A partir do 2-clorobenzaldeído (1,00 g, 0,0071 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido rosado (1,79 g, 86%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,31-7,36 (m, 3H, ArH), 7,46-7,52 (m, 2H, ArH), 7,90 (d, *J*=8,0Hz, 2H, ArH), 8,15 (d, *J*=8,0Hz, 2H, ArH), 9,49 (br s, 1H, HC=N) ppm.

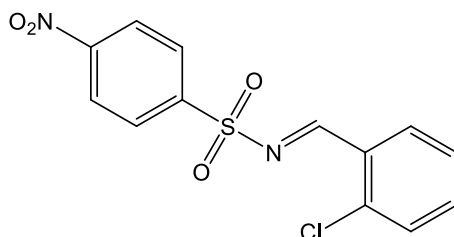
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,8 (CH<sub>3</sub>), 127,5 (CH), 128,4 (2xCH), 129,9 (C), 130,0 (2xCH), 130,3 (CH), 130,6 (CH), 134,8 (C), 135,7 (CH), 139,7 (C), 145,0 (C), 166,9 (HC=N) ppm.



***N*-(2-Clorobenzilideno)metanosulfonamida (2e):** A partir do 2-clorobenzaldeído (1,00 g, 0,0071 mol) e metanosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (1,33 g, 86%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,39-7,42 (m, 1H, ArH), 7,51 (d, *J*=8,0Hz, 1H, ArH), 7,51-7,57 (m, 1H, ArH), 8,21 (d, *J*=8,0Hz, 1H, ArH), 9,53 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 40,4 (CH<sub>3</sub>), 127,6 (CH), 129,7 (C), 130,2 (CH), 130,8 (CH), 136,0 (CH), 139,4 (C), 168,6 (HC=N) ppm.



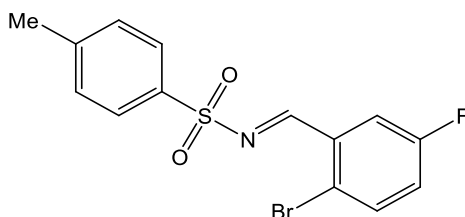
***N*-(2-Clorobenzilideno)-4-nitrobenzenosulfonamida (2f):** A partir do 2-clorobenzaldeído (1,00 g, 0,0071 mol) e 4-nitrobenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o



composto foi obtido como um sólido branco (1,20 g, 77,5%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,37-7,39 (m, 1H, ArH), 7,51 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,96-7,99 (m, 1H, ArH), 8,15 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 8,23 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 8,40 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 9,61 (br s, 1H, HC=N) ppm.

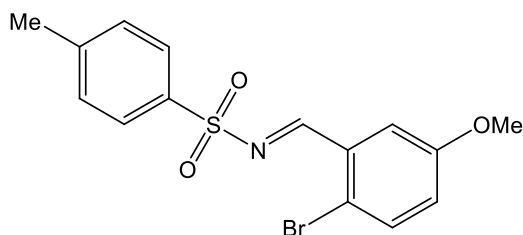
$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  124,5 (2xCH), 127,7 (CH), 129,5 (C), 129,7 (2xCH), 130,5 (CH), 130,9 (CH), 136,6 (CH), 139,7 (C), 144,0 (C), 150,8 (C), 169,2 (HC=N) ppm.



***N*-(2-Bromo-5-fluorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida<sup>36</sup> (2g)**: A partir do 2-bromo-5-fluorobenzaldeído (1,00 g, 0,0049 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (1,42 g, 81%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,15-7,20 (m, 1H, ArH), 7,37 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 7,61-7,65 (m, 1H, ArH), 7,82-7,85 (m, 1H, ArH), 7,89 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 9,36 (d,  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H, HC=N) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  21,8 ( $\text{CH}_3$ ), 117,0 (d,  $J=24,1\text{Hz}$ , CH), 123,0 (C), 123,1 (d,  $J=22,9\text{Hz}$ , CH), 128,4 (2xCH), 130,0 (2xCH), 132,9 (d,  $J=7,5\text{Hz}$ , C), 134,4 (C), 135,2 (d,  $J=7,4\text{Hz}$ , CH), 145,2 (C), 161,9 (d,  $J=248,6\text{Hz}$ , C-F), 168,0 (d,  $J=2,2\text{Hz}$ , HC=N) ppm.

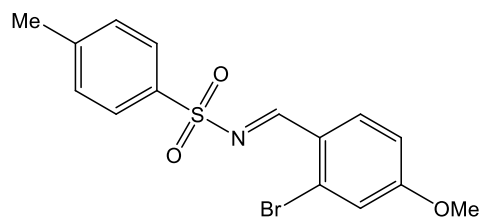


***N*-(2-Bromo-5-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida<sup>36</sup> (2h)**: A partir de 2-bromo-5-metoxibenzaldeído (1,00 g, 0,0047 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (1,25 g, 72%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,81 (s, 3H, OMe), 7,00-7,05 (m, 2H, ArH), 7,37 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 7,61-7,62 (m, 1H, ArH), 7,90 (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H, ArH), 9,36 (br s, 1H, HC=N) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  21,8 ( $\text{CH}_3$ ), 56,1 (OMe), 114,7 (CH), 118,7 (CH), 124,1 (C), 128,3 (2xCH), 129,9 (2xCH), 130,9 (C), 132,3 (2xCH), 135,5 (C), 144,6 (C), 165,3 (C), 168,6

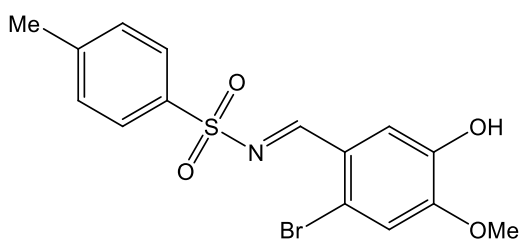
(HC=N) ppm.



***N*-(2-Bromo-4-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida<sup>36</sup> (2h):** A partir de 2-bromo-4-metoxibenzaldeído (1,00 g, 0,0047 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (1,28 g, 75%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OMe), 7,00-7,03 (m, 1H, ArH), 7,36 (d, *J*=8,4Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, *J*=8,8Hz, 1H, ArH), 7,62 (d, *J*=3,2Hz, 1H, ArH), 7,90 (d, *J*=8,4Hz, 2H, ArH), 9,36 (br s, 1H, HC=N) ppm.

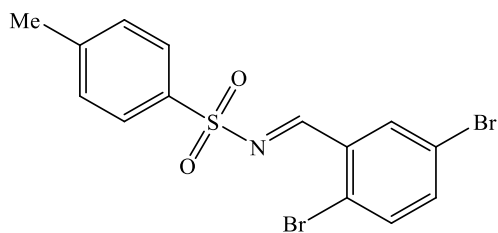
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,8 (CH<sub>3</sub>), 56,0 (OMe), 113,5 (CH), 120,0 (C), 123,9 (CH), 128,5 (2xCH), 130,0 (2xCH), 131,8 (C), 134,6 (CH), 134,7 (C), 145,0 (C), 159,3 (C), 169,4 (HC=N) ppm.



***N*-(2-Bromo-5-hidroxi-4-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (2i):** A partir do composto 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (1,00 g, 0,0043 mol) e 2-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (1,38 g, 83%) p.f. 166,0-166,8°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OMe), 4,75 (br s, 1H, OH), 7,07 (br s, 1H, ArH), 7,34 (d, *J*=8,8Hz, 2H, ArH), 7,70 (br s, 1H, ArH), 7,89 (d, *J*=8,8Hz, 2H, ArH), 9,29 (br s, 1H, HC=N) ppm.

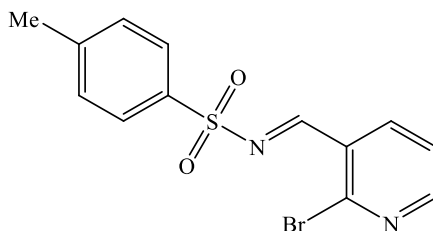
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,8 (CH<sub>3</sub>), 56,7 (OMe), 115,4 (CH), 121,0 (C), 124,6 (C), 126,6 (CH), 128,3 (2xCH), 129,9 (2xCH), 135,4 (C), 144,7 (C), 145,5 (C), 152,7 (C), 168,7 (HC=N) ppm.



**N-(2,5-Dibromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (2j):** A partir do composto 2,5-dibromobenzaldeído (1,00 g, 0,0043 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (0,980 g, 62%) p.f. 186,2-186,6°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,38 (d, *J*=8,0Hz, 2H, ArH), 7,52-7,53 (m, 2H, ArH), 7,90 (d, *J*=8,0Hz, 2H, ArH), 8,25 (d, *J*=2,0Hz, 1H, ArH), 9,35 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,9 (CH<sub>3</sub>), 122,2 (C), 129,6 (C), 127,3 (C), 128,6 (2XCH), 130,1 (2xCH), 133,3 (CH), 134,4 (C), 135,2 (CH), 138,4 (CH), 145,3 (C), 167,9 (HC=N) ppm.



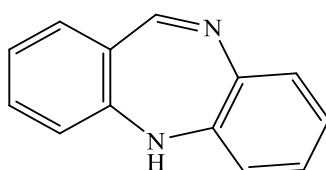
**N-((2-Bromopiridin-3-il)metileno)-4-metilbenzenosulfonamida (2k):** A partir do composto 2-bromonicotinaldeído (1,00 g, 0,0053 mol) e 4-metilbenzenosulfonamida, de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido branco (0,820 g, 62%) p.f. 119,2-119,8°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,31-7,39 (m, 3H, ArH), 7,90 (d, *J*=8,8Hz, 2H, ArH), 8,39 (dd, *J*=1,6 e 8,0Hz, 1H, ArH), 8,55 (br s, 1H, ArH), 9,35 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,9 (CH<sub>3</sub>), 123,5 (CH), 128,6 (2xCH), 129,2 (C), 130,2 (2XCH), 134,1 (C), 138,9 (CH), 143,8 (C), 145,5 (C), 154,9 (CH), 167,9 (HC=N) ppm.

**Procedimento geral para a síntese de DBDA**

As reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® com 12 posições. Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 mol%), SPhos (5,0 mol%), *o*-bromoariliminas, *o*-bromoarilaminas, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs.) e THF foram adicionados ao tubo de reação e a reação realizou-se a 100 ° C durante 18 h. As reações foram monitorizadas por TLC até desaparecer os reagentes de partida. Depois deixou-se a mistura reacional arrefecer até à temperatura ambiente. Depois foi filtrada num funil de placa porosa com celite e o solvente removido sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente 9:1 hexano/AcOEt.



**5H-Dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4aa)<sup>2</sup>:** A partir de *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50g, 1,5mmol) e 2-bromoanilina (0,258g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido com um sólido amarelo (0,20g, 70%) p.f. 124,0-124,5°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,06-7,12 (m, 2H, ArH), 7,33-7,37 (m, 2H, ArH), 7,42-7,46 (m, 1H, ArH), 7,62-7,66 (m, 2H, ArH), 8,33 (dd, J = 2,0 e 6,6 Hz, 1H, ArH), 8,76 (br s, 1H, HC=N) ppm.

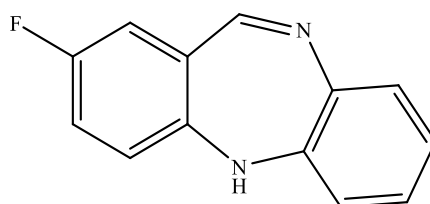
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 118,5 (C), 120,0 (CH), 126,3 (C), 127,2 (CH), 128,0 (CH), 128,5 (CH), 129,7 (CH), 133,0 (CH), 133,2 (CH), 133,4 (CH), 134,4 (C), 150,5 (C), 160,8 (HC=N) ppm.

MS (ESI- TOF) *m/z*: 195,23 [M<sup>+</sup>+H].

*O composto 4aa foi preparado por dois outros métodos de acordo com o Esquema 5.21:*

*A partir de o*-bromobenzaldeído (0,200g, 1,08 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5mol%), SPhos (5,0 mol%), 4-metilbenzenosulfonamida (1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs) e THF foram adicionados a um tubo do reator, a 100°C durante 2h. A mistura reacional foi arrefecida e *o*-bromoanilina (1 equiv) foi adicionada e a reação foi aquecida a 100°C durante 18 h. Deixou-se arrefecer à temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida e, depois purificada por cromatografia em coluna usando como eluente 9:1 hexano /AcOEt, o composto foi obtido como um sólido amarelo (0,081 g, 39%).

A partir de 2-(2-bromofenilamino)benzaldeído (0,254g, 0,92mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5mol%), SPhos (5,0 mol%), 4-metilbenzenosulfonamida (1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs) e THF foram adicionados a um tubo do reator a 100°C durante 18h. A mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada num funil de placa porosa com celite e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente 9: 1 hexano / AcOEt, o composto foi obtido como um sólido amarelo (0,018 g, 10%).

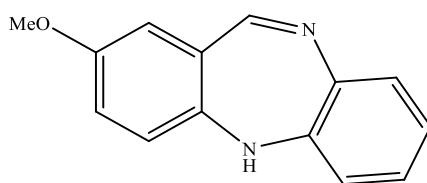


**2-Fluoro-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4da):** A partir de *N*-(2-bromo-5-fluorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50 g, 1,30 mmol) e 2-bromoanilina (0,224g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido amarelo (0,40g, 76%) p.f. 107,2-108,8°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,05-7,14 (m, 3H, ArH), 7,34-7,38 (m, 1H, ArH), 7,58-7,67 (m, 2H, ArH), 8,03-8,06 (m, 1H, ArH), 8,70 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 116,0 (d, *J*=24Hz, CH), 118,7 (C), 119,8 (CH), 120,2 (d, *J*=23Hz, CH), 127,6 (CH), 128,6 (CH), 133,3 (CH), 134,6 (d, *J*=7,5Hz, CH), 136,3 (C), 146,1 (C), 150,0 (C), 159,6 (HC=N), 162,3 (d, *J*=239,7Hz, C-F) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 213,21 [M<sup>+</sup>+H].

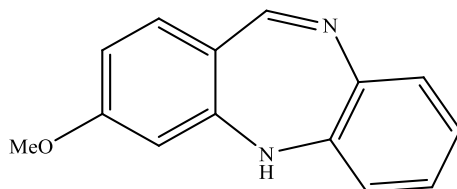


**2-Metoxi-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4ea):** A partir de *N*-(2-bromo-5-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50 g, 1,40 mmol) e 2-bromoanilina (0,241g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um semi-sólido castanho (0,222 g, 76%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,87 (s, 3H, OMe), 6,91-6,94 (m, 1H, ArH), 7,04-7,10 (m, 2H, ArH), 7,31-7,35 (m, 1H, ArH), 7,47-7,49 (m, 1H, ArH), 7,62-7,64 (m, 1H, ArH), 7,84-7,85 (m, 1H, ArH), 8,69 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  55,8 (OMe), 118,0 (CH), 119,9 (CH), 120,7 (CH), 127,2 (CH), 128,4 (C), 128,5 (CH), 132,6 (C), 133,1 (CH), 133,9 (CH), 134,0 (C), 134,8 (C), 150,2 (C), 160,6 (HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 225,27 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

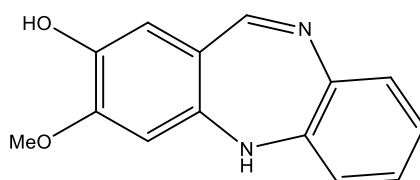


**3-Metoxi-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4fa):** A partir *N*-(2-bromo-4-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50 g, 1,4 mmol) e 2-bromoanilina (0,241g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um semi-sólido castanho (0,218 g, 75%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,87 (s, 3H, OMe), 6,95-7,08 (m, 3H, ArH), 7,31-7,35 (m, 1H, ArH), 7,62-7,64 (m, 1H, ArH), 7,89-7,91 (m, 1H, ArH), 8,27-8,29 (m, 1H, ArH), 8,66 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  55,9 (OMe), 114,6 (CH), 118,1 (CH), 120,0 (CH), 124,9 (CH), 126,8 (C), 128,5 (CH), 128,9 (C), 130,6 (CH), 131,0 (C), 132,6 (C), 133,2 (CH), 156,8 (C), 159,9 (HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 225,27 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

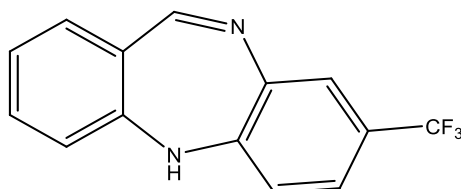


**3-Metoxi-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-2-ol (4ga):** A partir de *N*-(2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50 g, 1,30 mmol) e 2-bromoanilina (0,224g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo incolor (0,225 g, 72%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,96 (s, 3H, OMe), 4,06 (br s, 1H, OH), 5,68 (br s, 1H, NH), 7,03-7,09 (m, 3H, ArH), 7,31-7,35 (m, 1H, ArH), 7,62-7,64 (m, 1H, ArH), 7,91 (s, 1H, ArH), 8,62 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  56,5 (OMe), 114,5 (CH), 114,9 (CH), 120,0 (CH), 127,0 (CH), 128,5 (CH), 132,7 (C), 133,3 (CH), 144,2 (C), 145,5 (C), 150,3 (C), 150,6 (C), 151,8 (C), 160,1 (HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 241,27 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

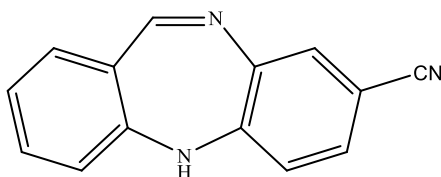


**8-(Trifluorometil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (4ab):** A partir de *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50 g, 1,50 mmol) e 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (0,360g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido com um semi-sólido amarelo (0,178 g, 46%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,10-7,12 (m, 1H, ArH), 7,37-7,46 (m, 2H, ArH), 7,59-7,67 (m, 2H, ArH), 7,90 (br s, 1H, ArH), 8,30-8,33 (m, 1H, ArH), 8,62 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  125,7 (q,  $J=7,0\text{Hz}$ , CH), 126,6 (CH), 127,3 (CH), 129,7 (q,  $J=260,0\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 129,2 (C), 130,0 (q,  $J=3,8\text{Hz}$ , CH), 130,3 (q,  $J=6,8\text{Hz}$ , CH), 132,1 (q,  $J=30,0\text{Hz}$ , C- $\text{CF}_3$ ), 133,7 (CH), 133,9 (CH), 147,1 (C), 153,7 (C), 158,0 (C), 162,2 (HC=N) ppm.

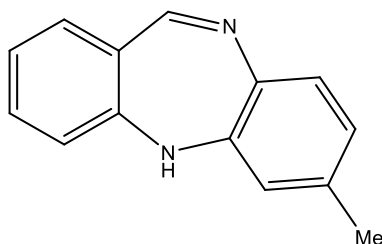
**MS (ESI- TOF) m/z:** 263,24 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].



**5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazepina-8-carbonitrilo (4ac):** A partir de *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,25g, 0,74mmol) e 3-amino-4-bromobenzonitrilo (0,146g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um semi-sólido amarelo (0,085 g, 53%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,68 (br s, 1H, NH), 7,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, ArH), 7,38-7,48 (m, 2H, ArH), 7,63-7,67 (m, 2H, ArH), 7,93 (d,  $J = 1,6$  Hz, ArH), 8,29 (dd,  $J = 2,0$  e 7,8 Hz, ArH), 8,74 (br s, 1H, HC=N) ppm.

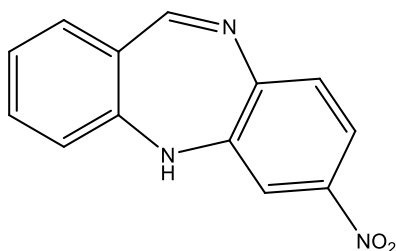
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  110,5 (C), 117,7 (C), 118,3 (C), 120,6 (CH), 126,7 (C), 128,1 (CH), 129,8 (CH), 132,5 (CH), 133,6 (CH), 133,7 (C), 133,8 (CH), 136,6 (CH), 154,7 (C), 162,5 (HC=N) ppm.



**7-Metil-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina<sup>9</sup> (4ad):** A partir de *N*-(2-bromobenzilideneo)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50 g, 1,50 mmol) e 2-bromo-5-metilanilina (0,279 g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um óleo branco (0,203 g, 65%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,86-6,93 (m, 2H, ArH), 7,32-7,36 (m, 1H, ArH), 7,41-7,46 (m, 1H, ArH), 7,49-7,51 (m, 1H, ArH), 7,62-7,67 (m, 1H, ArH), 8,30-8,33 (m, 1H, ArH), 8,74 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 209,27 [M<sup>+</sup>+H].



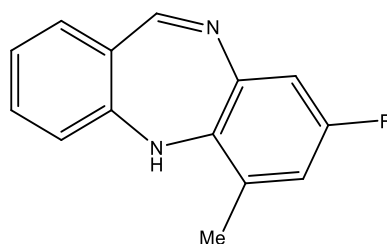
**7-Nitro-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4ae):** A partir de *N*-(2-bromobenzilideneo)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50g, 1,50 mmol) e 2-bromo-5-nitroanilina (0,326g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido amarelo (0,215 g, 60%) p.f.. 139,3-139,7°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,40-7,46 (m, 2H, ArH), 7,67 (dd, *J*=1,2 e 8,0Hz, 1H, ArH), 7,82 (d, *J*=8,8Hz, ArH), 7,89 (d, *J*=2,8Hz, ArH), 7,96 (dd, *J*=2,8 e 8,8Hz, ArH), 8,31 (dd, *J*=1,2 e 8,0Hz, ArH), 8,82 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 114,6 (CH), 121,3 (CH), 126,0 (C), 126,8 (C), 128,1 (CH), 129,8 (CH), 133,6 (CH), 133,7 (C), 133,8 (CH), 133,9 (CH), 148,1 (C), 151,5 (C), 162,8 (HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 240,23 [M<sup>+</sup>+H].



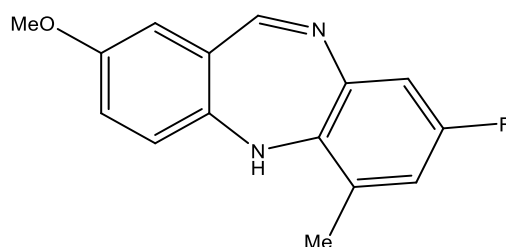


**8-Fluoro-6-metil-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4af):** A partir de *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50g, 1,50mmol) e 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (0,304g), de acordo com o procedimento geral, o composto foi obtido como um sólido amarelo (0,251 g, 74%) p.f. 78,4-79,0°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,69-6,95 (m, 1H, ArH), 7,21-7,23 (m, 1H, ArH), 7,36-7,45 (m, 2H, ArH), 7,54-7,66 (m, 1H, ArH), 8,27-8,29 (m, 1H, ArH), 8,67 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 29,8 (CH<sub>3</sub>), 116,6 (d, *J*=21,7Hz, CH), 117,6 (d, *J*=24,9Hz, CH), 126,2 (C), 128,0 (CH), 129,2 (CH), 131,5 (C), 133,1 (CH), 133,4 (CH), 134,3 (C), 138,5 (C), 146,5 (C), 159,0 (d, *J*=244,7Hz, C-F), 165,1 (HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 227,26 [M<sup>+</sup>+H].



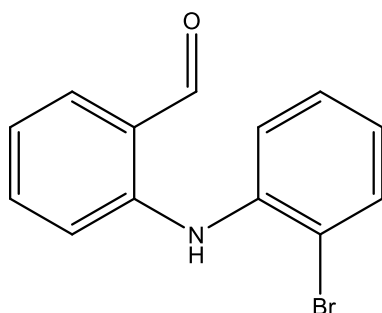
**8-Fluoro-2-metoxi-6-metil-5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina (4ce):** A partir de *N*-(2-bromo-5-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,50g, 1,40mmol) e 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (0,276g), de acordo com o procedimento geral, o composto é obtido como um sólido amarelo (0,216 g, 62%).

**p.f.** 68,5-69,2°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OMe). 6,91-6,98 (m, 2H, ArH), 7,21-7,24 (m, 1H, ArH), 7,51-7,53 (m, 1H, ArH), 7,80-7,81 (m, 1H, ArH), 8,63 (br s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 19,3 (CH<sub>3</sub>), 55,9 (OMe), 112,4 (CH), 116,5 (d, *J*=21,7Hz, CH), 117,1 (C), 117,4 (d, *J*=26,9Hz, CH), 120,8 (CH), 123,4 (C), 131,5 (d, *J*=8,2Hz, C), 134,1 (CH), 134,7 (d, *J*=3,1Hz, C), 146,4 (C), 159,0 (d, *J*=244,6 Hz, C-F), 159,3 (C), 165,0 (HC=N) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 257,28 [M<sup>+</sup>+H].

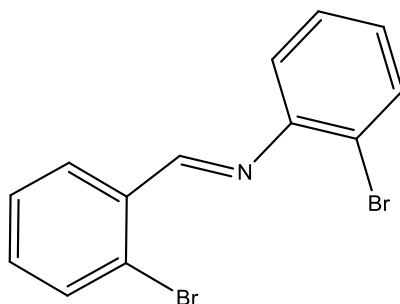
**Procedimento geral para a síntese do composto 5**

**2-(2-Bromofenilamino)benzaldeído (5):** A reação foi feita em atmosfera de nitrogénio num balão de duas tubuladuras. Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5mol%), Xantphos (5,0mol%), *o*-bromobenzaldeído (0,250g, 1,40mmol), *o*-bromoanilina (1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs) e 1,4-dioxano foram adicionados. A reação ocorreu a 80°C durante 18h. A reação foi monitorizada por TLC até desaparecer os reagentes de partida. Depois a mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente, seguido de filtração em celite. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida seguido de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente 9:1 Hexano/AcOEt, obtendo o composto como um semi-sólido amarelo (0,254g, 68%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 6,80 (t, *J* = 7,6Hz, 1H, ArH), 6,90 (t, *J* = 7,6Hz, 1H, ArH), 7,06 (d, *J* = 8,8Hz, 1H, ArH), 7,20 (t, *J* = 7,6Hz, 1H, ArH), 7,29 (t, *J* = 7,6Hz, 1H, ArH), 7,41 (d, *J* = 8,0Hz, 1H, ArH), 7,49-7,56 (m, 2H, ArH), 9,85 (br s, 1H, CHO), 9,97 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 113,4 (CH), 118,2 (CH), 118,4 (C), 120,3 (C), 123,7 (CH), 125,5 (CH), 128,0 (CH), 133,8 (CH), 135,6 (CH), 136,7 (CH), 138,6 (C), 146,7 (C), 194,3 (CHO) ppm.

**MS (ESI- TOF) m/z:** 275,14 (M<sup>+</sup>+H <sup>79</sup>Br); 277,14 (M<sup>+</sup>+H <sup>81</sup>Br).

**Procedimento para a síntese do composto 6**

**2-Bromo-N-(2-bromobenzilideno)anilina (6):** A reação foi feita em atmosfera de nitrogénio num balão de duas tubuladuras. Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5mol%), SPhos (5,0 mol%), *o*-

bromobenzaldeído (0,100g, 0,54mmol), *o*-bromoanilina (1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs) e THF foram adicionados. A reação ocorreu a 100°C durante 18h. A reação foi monitorizada por TLC até desaparecer os reagentes de partida. Depois a mistura reacional deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente, seguido de filtração em celite. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e depois foi purificação por cromatografia de sílica gel em coluna usando como eluente 9:1 Hexano/ AcOEt, obtendo o composto como um óleo castanho (0,092 g, 50%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,67-7,77 (m, 2H, ArH), 7,86-7,89 (m, 1H, ArH), 8,06 (d, *J* = 8,0Hz, 1H, ArH), 8,20 (d, *J* = 8,0Hz, 1H, ArH), 8,58-8,63 (m, 2H, ArH), 9,29 (br s, 1H, HC=N) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 122,0 (CH), 122,4 (CH), 124,3 (C), 126,5 (C), 127,2 (CH), 127,6 (CH), 128,8 (CH), 128,9 (CH), 130,2 (CH), 131,2 (CH), 132,7 (C), 144,5 (C), 153,7 (HC=N) ppm.

MS (ESI- TOF) *m/z*: 336,91 (M<sup>+</sup>+H <sup>79</sup>Br<sub>2</sub>); 338,91 (M<sup>+</sup>+H <sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br); 340,91 (M<sup>+</sup>+H <sup>81</sup>Br<sub>2</sub>).

## 5.5 Referências Bibliográficas

- 1 – a) Jiang, X. L.; Lee, G. T.; Prasad, K.; Repic, O. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 1137. b) Ebisawa, M.; Umemiya, H.; Ohta, K.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Christoffel, G.; Gronemeyer, H.; Tsuji, M.; Hashimoto, Y.; Shudo, K.; Kagechika, H. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1999**, *47*, 1778. c) Joshua, A. V.; Sharma, S. K.; Strelkov, A.; Scott, J. R.; Martin-Iverson, M. T.; Abrams, D. N.; Silverstone, P. H.; McEwan, A. J. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 4066.
- 2 – Chandrachood, P. S.; Narasimhan, N. S. *Synthesis* **1979**, *8*, 589.
- 3 – Narasimhan, N. S.; Alurker, R. H. *Indian Journal of Chemistry* **1969**, *7*, 1280.
- 4 – Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Hornung, C. H.; Ley, S. V.; Rojo, M. V.; Roper, K. A., *Molecules* **2014**, *19*, 9736.
- 5 – Campiani, G.; Nacci, V.; Bechelli, S.; Ciani, S. M.; Garofalo, A.; Fiorini, I.; Wikstrom, H.; de Boer, P.; Liao, Y.; Tepper, P. G.; Cagnotto, A.; Mennini, T. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 3763.
- 6 – Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Paladino, G.; Zoni, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 61.
- 7 – Revisão da síntese de DBDA (e seus derivados) por meio de intermediários do tipo lactama: a) Smits, R. A.; Lim, H. D.; Stegink, B.; Bakker, R. A.; de Esch, I. J. P.; Leurs, R.; *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 4512; b) Wang, L.; Sullivan, G. M.; Hexamer, L.

A.; Hasvold, L. A.; Thalji, R.; Przytulinska, M.; Tao, Z.-F.; Li, G.; Chen, Z.; Xiao, Z.; Gu, W.-Z.; Xue, J.; Bui, M.-H.; Merta, P.; Kovar, P.; Bouska, J. J.; Zhang, H.; Park, C.; Stewart, K. D.; Sham, H. L.; Sowin, T. J.; Rosenberg, S. H.; Lin, N.-H. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 4162; c) Liao, Y.; Venhuis, B. J.; Rodenhuis, N.; Timmerman, W.; Wikström, H.; Meier, E.; Bartoszyk, G. D.; Böttcher, H.; Seyfried, C. A.; Sundell, S. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42*, 2235; d) Kalhapure, R. S.; Patil, B. P.; Jadhav, M. N.; Kawle, L. A.; Wagh, S. B. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *8*, 1747.

*Revisão da síntese de DBDA (e seus derivados) por meio de intermediários do tipo amida:* a) Cairns, J.; Clarkson, T. R.; Hamersma, J. A. M.; Rae, D. R. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 1583; b) Xu, X.; Guo, S.; Dang, Q.; Chen, J.; Bai, X.; *Journal of Combinatorial Chemistry* **2007**, *9*, 773; c) Shi, F.; Xu, X.; Zheng, L.; Dang, Q.; Bai, X. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2008**, *10*, 158; d) Umemiya, H.; Fukasawa, H.; Ebisawa, M.; Eyrolles, L.; Kawachi, E.; Eisenmann, G.; Gronemeyer, H.; Hashimoto, Y.; Shudo, K.; Kagechika, H. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40*, 4222; e) Yang, J.; Che, X.; Dang, Q.; Wei, Z.; Gao, S.; Bai, X. *Organic Letters* **2005**, *7*, 1541; f) Jiang, X.; Lee, G. T.; Prasad, K.; Repič, O. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 1137.

8 – Joshua, A. V.; Sharma, S. K.; Strelkov, A.; Scott, J. R.; Martin-Iverson, M. T.; Abrams, D. N.; Silverstoned, P. H.; McEwana, A. J. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 4066.

9 – Yang, M.; Wu, L.; She, D.; Hui, H.; Zhao, Q.; Chen, M.; Huang, G.; Liang, Y. *Synlett* **2008**, *3*, 448.

10 – Tselikhovskiy, D.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 14228.

11 – Wang, X.-J.; Tian, Y.-L.; Zhang, Q.-Y.; Qi, J.-G.; Yin, D.-L. *Chinese Chemical Letters* **2013**, *24*, 743.

12 – Kenwright, J. L.; Galloway, W. R. J. D.; Blackwell, D. T.; Isidro-Llobet, A.; Hodgkinson, J.; Wortmann, L.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 2981.

13 – Laha, J. K.; Tummalapalli, K. S. S.; Gupta, A. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 4773.

14 –Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Hornung, C. H.; Ley, S. V.; Rojo, M. V.; Roper, K. A. *Molecules* **2014**, *19*, 9736.

- 15 – a) Saha, S.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 912. b) Fang, S.; Niu, X.; Zhang, Z.; Sun, Y.; Si, X.; Shan, C.; Wei, L.; Xu, A.; Fenga, L.; Ma, C. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 6895.
- 16 – Shen, C.; Neumann, H.; Wu, X.-F. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 2994.
- 17 – Siddiqui, I. R.; Srivastava, A.; Singh, A.; Shamim, S.; Rai, P. *RSC Advances* **2015**, *5*, 5256.
- 18 – a) Marques, C. S.; Burke, A. J. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 1639. b) Marques, C. S.; Burke, A. J. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 4232. c) Marques, C. S.; Locatti, A.; Prates, J. P.; Burke, A. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3314.
- 19 – Warren, S.; Clayden, J.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford UK, **2000**.
- 20 – William, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acid*; J. E. Baldwin, Oxford, **1989**.
- 21 – a) Peixoto, D.; Locati, A.; Marques, C. S.; Goth, A.; Ramalho, J. P. P.; Burke, A. J. *RSC Advances* **2015**, *5*, 99990. b) Peixoto, D.; Burke, A. J. Sequential Process For Preparing 1,4-Dibenzodiazepines Via Buchwald-Hartwig Chemistry, Provisional patent application, **2015**.
- 22 – a) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 125. b) Weinheim. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 805. c) Hartwig, J. F. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2047.
- 23 – a) Meyers, C.; Maes, B. U. W.; Loones, K. T. J.; Bal, G.; Lemiere, G. L. F.; Dommissie, R. A. *The Journal of Organic Chemistry*. **2004**, *69*, 6010. b) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 1158.
- 24 – a) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction (Eds.:A. De Meijere, F. D. Wiley-VCH, Weinheim **2004**. b) Tolman, C. A. *Chemical Reviews* **1977**, *77*, 313.
- 25 – Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chemical Science* **2011**, *2*, 27.
- 26 – Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 6338.
- 27 – Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 4170.
- 28 – Hartwig, J.; F.; Kawatsura, M.; Hauck, S.; I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 5575.
- 29 – Lee, S.; Jørgensen, M.; Hartwig, J. F. *Organic Letters* **2001**, *3*, 2729.
- 30 – Drive, M. S.; Hartwig, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 7217.

- 31 – Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 805.
- 32 – Wang, F.; Law, Z.; Zhou, Y.; Bao, X.; Schaefer, H. F. *Chemistry - A European Journal* **2015**, *21*, 4153.
- 33 – Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Topics in Current Chemistry* **2002**, *210*, 131.
- 34 – Roesch, K. R.; Zhang, H.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 8042.
- 35 – Perrin, W. L. F. A, *Purification of Laboratory Chemicals* 4th ed., Butterworth HeineMANN, Oxford, **1996**.
- 36 – Ma, G. N.; Zhang, T.; Shi, M.; *Organic Letters*, **2009**, *11*, 875.
- 37 – M. Fujioka, T. Morimoto, T. Tsumagari, H. Tanimoto, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 2911.

**Capítulo 6**  
**Síntese de 9-Amino-di-**  
**hidroacridinas**

---



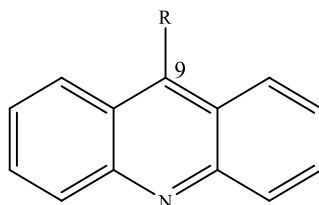


*O objetivo deste capítulo foi obter estruturas análogas á Tacrina, que apesar da sua hepatotoxicidade, a síntese de novos derivados continua a ser uma área de investigação atraente.*

## 6.1 Introdução

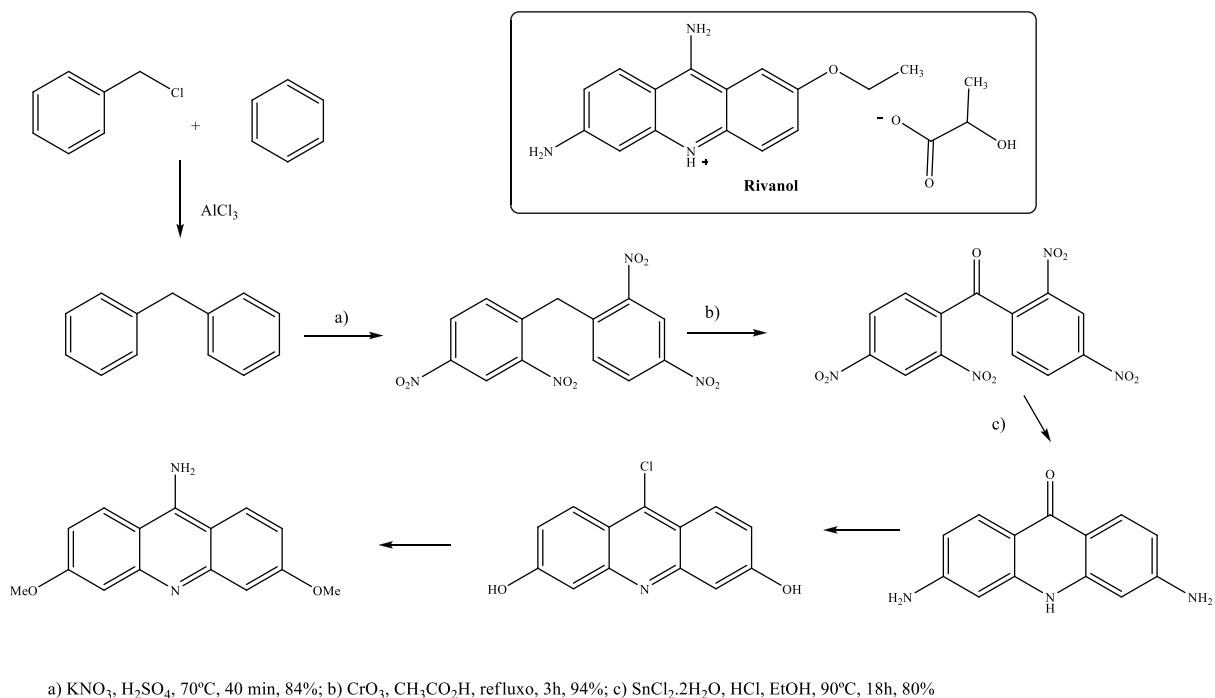
Uma substância estável, cristalina, foi identificada em 1879 por Graese e Caro como uma impureza do crude antraceno, isolado a partir do alcatrão de carvão. Devido ao efeito irritante sobre a pele, deram-lhe o nome de acridina (Figura 6.1).<sup>1</sup>

Na última década, inúmeras publicações têm apresentado métodos sintéticos para a obtenção de acridinas substituídas, principalmente na posição 9, devido ao grande interesse biológico, tais como anti-HIV, anti-tumoral, anti-malárico, anti-fúngico e anti-alzheimer.<sup>1</sup>



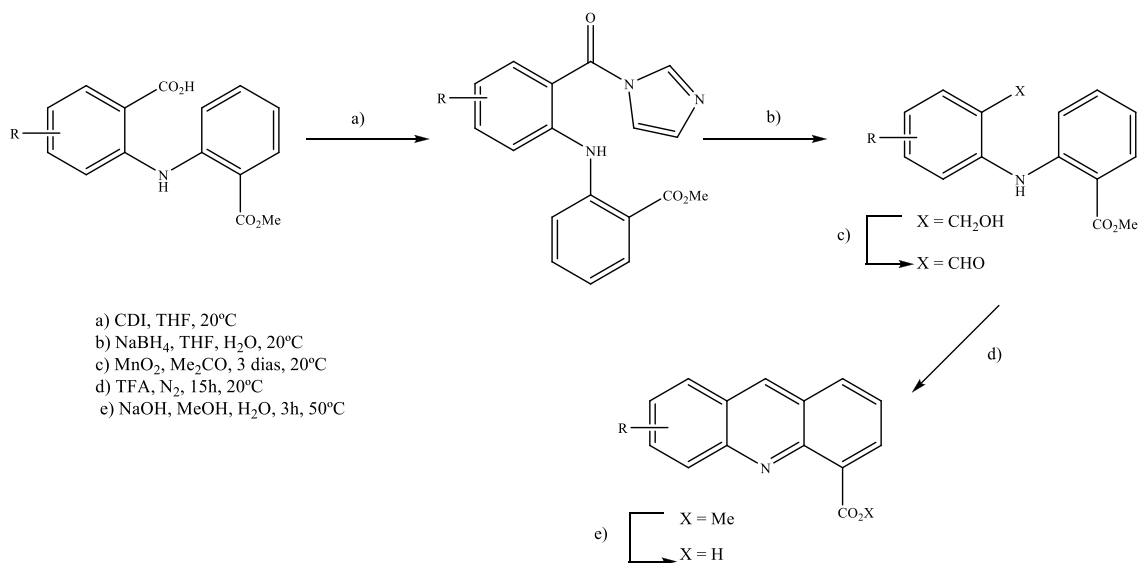
**Figura 6.1** Acridina.

Em 1929, Mitsumura sintetizou análogos do Rivanol (Esquema 6.1), uma 9-amino acridina. A partir do difenilmetano, (preparado a partir de cloreto de benzilo, benzeno e cloreto de alumínio), seguido de nitração, oxidação, redução e dos métodos de Schopff e Staedel obteve a 3,6-diamino-aridinona. De seguida foi convertida em 9-amino-3,6-dimetoxiacridina por hidrólise com ácido sulfúrico, metilação com sulfato de dimetilo, cloração com pentacloreto de fósforo e, por último, aaminação com amónia (Esquema 6.1).<sup>2</sup>

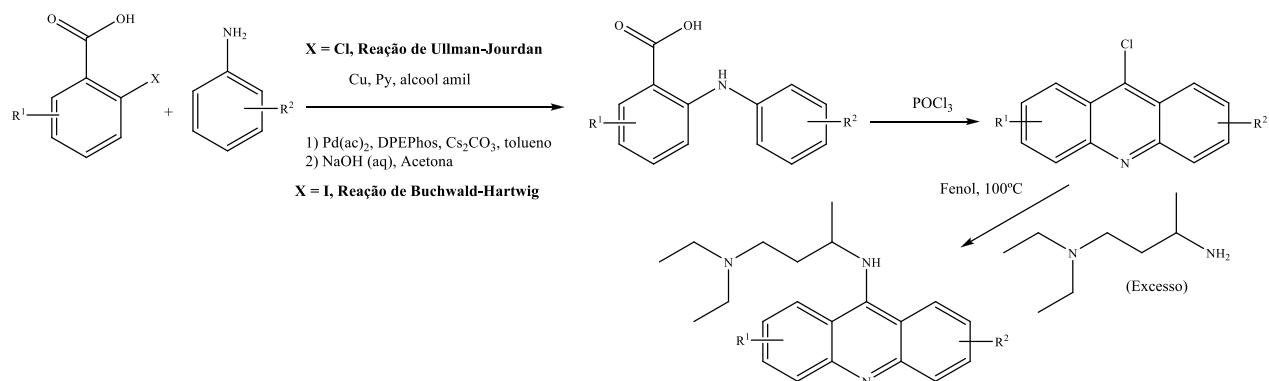

**Esquema 6.1** Síntese de 9-amino-3,6-dimetoxiacridina.<sup>2</sup>

Este procedimento sintético envolve muitos passos reacionais, pelo que era importante encontrar métodos mais simples.

Em 1997, foi relatada uma nova síntese de derivados de ácido acridino-4-carboxílico. O ácido antranílico foi reagido com 1,1'-Carbonildiimidazol (CDI), o intermediário imidazoleto foi reduzido com  $\text{NaBH}_4$ , seguido de oxidação com  $\text{MnO}_2$  obtendo o correspondente aldeído, posterior ciclização com o ácido trifluoroacético (TFA) seguido de hidrólise básica, obtendo o respectivo produto (Esquema 6.2).<sup>3</sup>

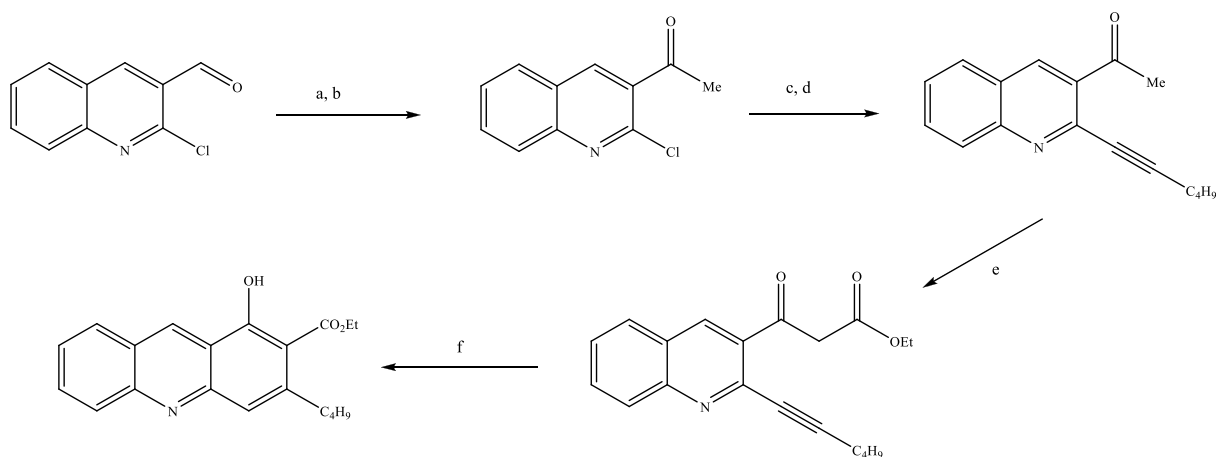

**Esquema 6.2** Síntese de ácido acridino-4-carboxílico.<sup>3</sup>

9-Cloroacridinas foram obtidas a partir de derivados de ácidos antranílicos obtidos por reação de aminação de *Ullman-Jourdan* ou *Buchwald-Hartwig*, de acordo com a halogênio presente no ácido (Esquema 6.3). O método de *Buchwald-Hartwig* foi mais eficiente, obtendo-se os respectivos ácidos após hidrólise. Os ácidos antranílicos foram facilmente transformados nos correspondentes derivados 9-cloroacridinas por reação com  $\text{POCl}_3$ , seguido de ligação de um espaçador por uma ligação amina.<sup>4</sup>



**Esquema 6.3** Síntese de acridinas 9-substituídas.

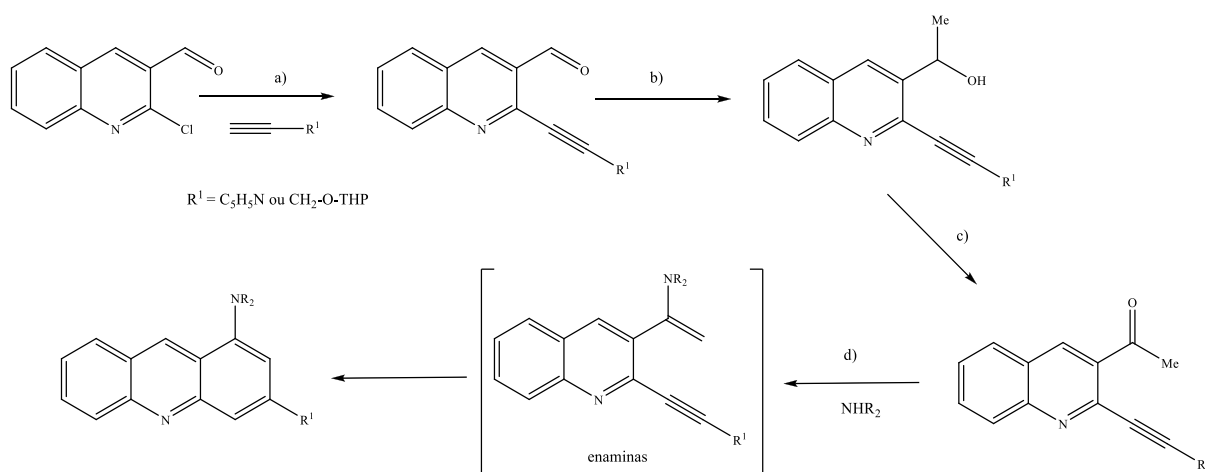
Vários autores sintetizaram acridinas a partir de derivados de quinolinonas comerciais, passando por intermediários obtidos por reação de *Sonogashira*, seguido de benzenelação para obter as correspondentes acridinas. Belmont *et al.* apresentaram a síntese de uma acridina tri-substituída, obtida por benzenelação do intermediário etil 3-(2-(hex-1-ínil)quinolin-3-il)-3-oxopropanoato por catalise ácida. O intermediário quinolina  $\beta$ -cetoéster foi obtida em 5 passos reacionais. A partir da cloroquinolina comercial, por adição de  $\text{MeMgBr}$  seguido de oxidação com  $\text{MnO}_2$  obtiveram a correspondente metil cetona. Por reação de Finkelstein, o composto clorado é transformado em iodado, que é sujeito a reação de Sonogashira. Por reação de *Mander* com etilcianoformato obtem-se o composto cetoéster (Esquema 6.4).<sup>5</sup>



- a) MeMgBr (3 equivs.), THF, 40°C, 98%;  
 b) MnO<sub>2</sub> (10 equivs.), tolueno, 80°C, 80%;  
 c) NaI, MeCN, HCl 4 N (0,5 equivs.), refluxo, 80%;  
 d) 1-hexino, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,07 equivs.), CuI (0,3 equivs.), NEt<sub>3</sub> (1,5 equivs.), tolueno, t.a. 65%;  
 e) LDA, NC(CO)OEt, 27%;  
 f) CSA (1 equiv.), CHCl<sub>3</sub>, refluxo, 15%.

### Esquema 6.4 Síntese de etil 3-butil-1-hidroxiacridina-2-carboxilato.<sup>5</sup>

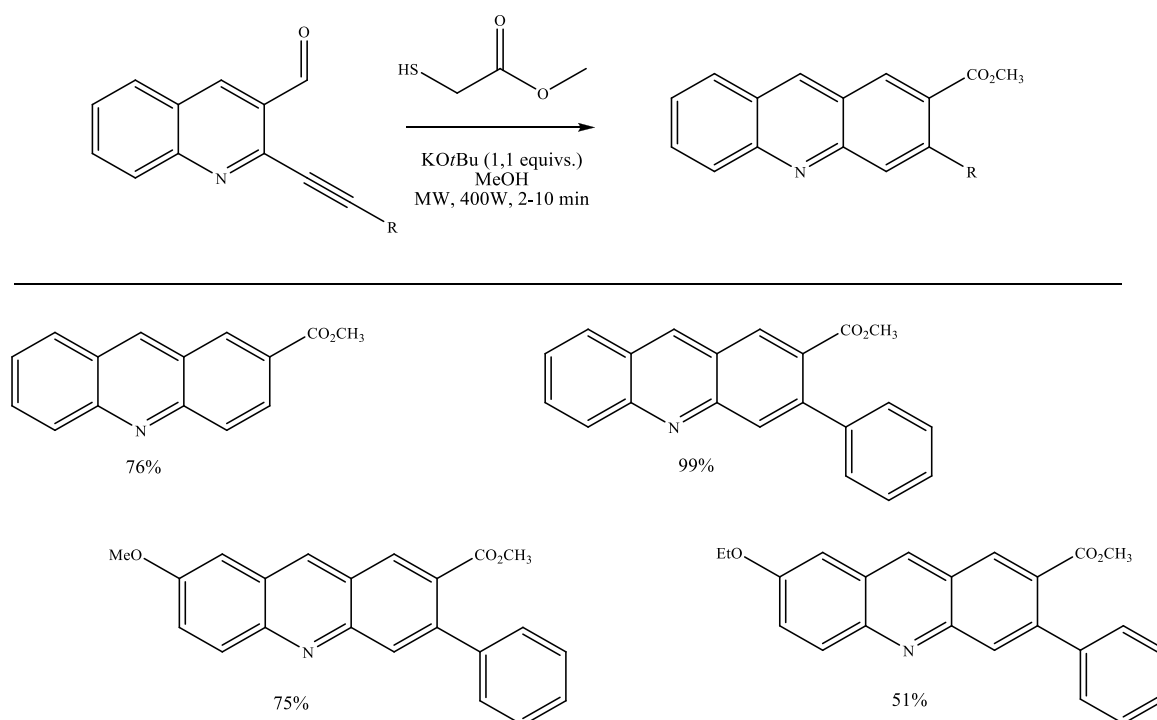
Belmont e Belhadj obtiveram acridinas por ciclização de um composto cetona, passando por um intermediário enamina (Esquema 6.5). As cetonas foram facilmente obtidas por três passos reacionais, com bons rendimentos, a partir de 2-cloro-3-quinolinona carboxaldeído comerciais. O primeiro passo é obtido por reação de Sonogashira direta na 2-cloroquinolina. O passo seguinte é a adição do Grignand de MeMgBr a baixa temperatura, obtendo o correspondente álcool secundário. Por último é oxidado por periodiana de *Dess-Martin* (DMP) formando a metil cetona. Testaram vários métodos para a ciclização, sendo o método apresentado o que se obteve melhor rendimento (Esquema 6.5).<sup>6</sup>



- a) Tripla, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,005 ou 0,07 equivs.), CuI (0,05 ou 0,3 equivs.), NEt<sub>3</sub> (4,15 ou 1,5 equivs.), DMF/THF, t.a.  
 b) MeMgBr (1,3 ou 2,2 equivs.), THF, 0-5°C  
 c) DMP (1,5 equivs.), DCM, t.a.  
 d) Amina (3 equivs.), DCM seco, 4 Å peneiros moleculares (3 equivs./peso), refluxo, 3-4 h.

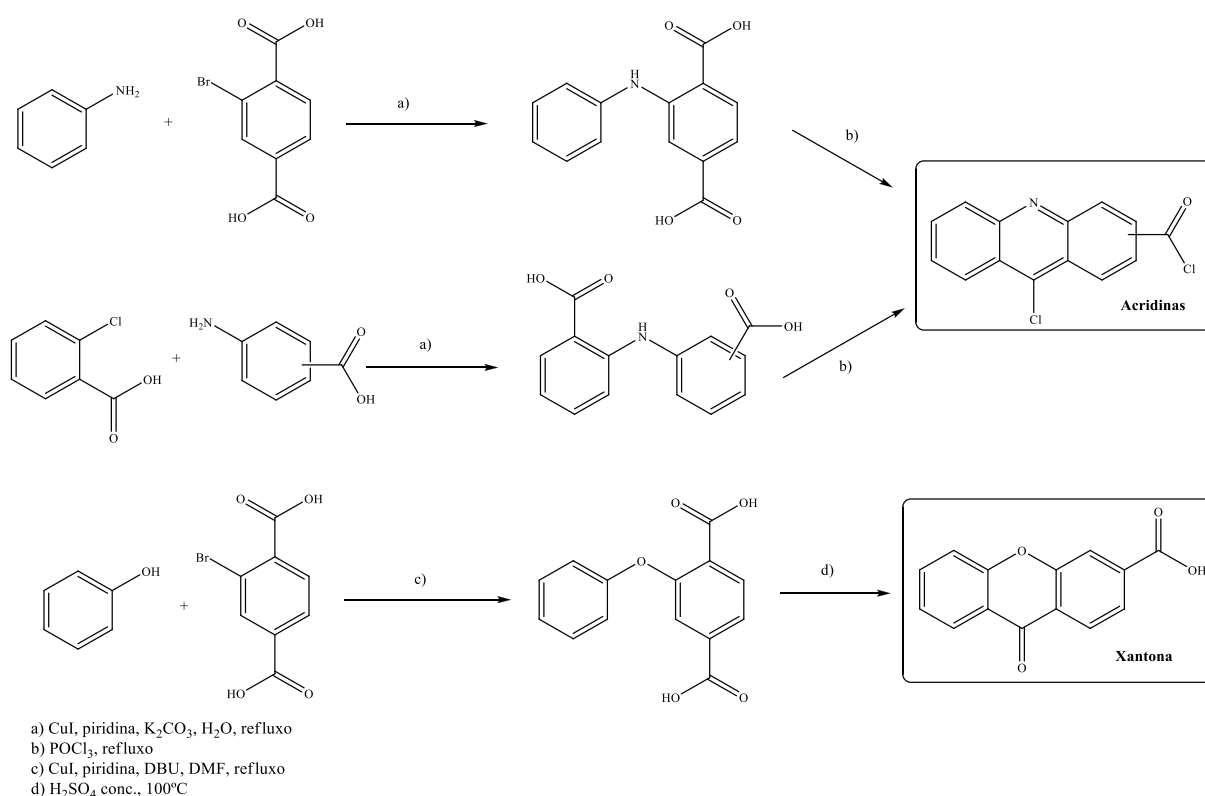
### Esquema 6.5 Síntese de acridinas a partir de 2-cloro-3-quinolinona carboxaldeído.<sup>6</sup>

Em 2011, Likotiene *et al.* desenvolveram um método de síntese de acridinas por irradiação em microondas a 440W, 3-10 min a partir de 2-alquinilquinolina-3-carbaldeído e mercaptoacetato de metilo. Os intermediários derivados de quinolinas foram obtidos por métodos tradicionais de acoplamento de *Sonogashira* a partir de derivados halogenados e acetilenos. Depois de sintetizados os precursores, estes foram testados em condições de benzenelação com mercaptoacetato de metilo. As condições reacionais apresentadas no Esquema 6.6, são as que obtiveram o produto com melhor rendimento. Verificaram que o facto da ligação tripla estar ativada pela quinolina, heterocíclico eletro-aceitador, desempenha um papel importante, permitindo a adição nucleófila regioselectiva do mercaptoacetato de metilo à ligação da tripla seguindo de benzenelação, bem-sucedida.<sup>7</sup>



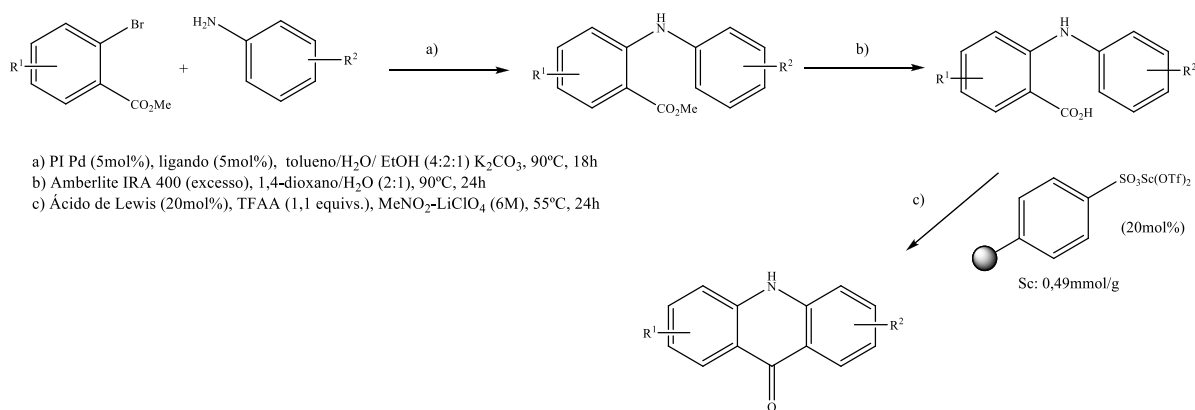
**Esquema 6.6** Síntese de acridinas em micro-ondas (MW).<sup>7</sup>

Ferguson *et al.* em 2006 apresentaram uma via sintética para a obtenção de acridinas e xantonas. A síntese de acridinas iniciou-se com o acoplamento de *Ullmann-Goldberg* entre o ácido 2-bromotereftálico e anilina ou ácido 2-clorobenzóico e o ácido aminobenzóico, formando o intermediário antranílico. Esta reação foi catalisada por cobre e piridina como co-catalisador. As 9-cloroacridinas foram obtidas por ciclização dos intermediários antranílico com  $\text{POCl}_3$ , obtendo o cloreto de ácido correspondente (Esquema 6.7).<sup>8</sup>


**Esquema 6.7** Síntese de acridinas e uma xantona.<sup>8</sup>

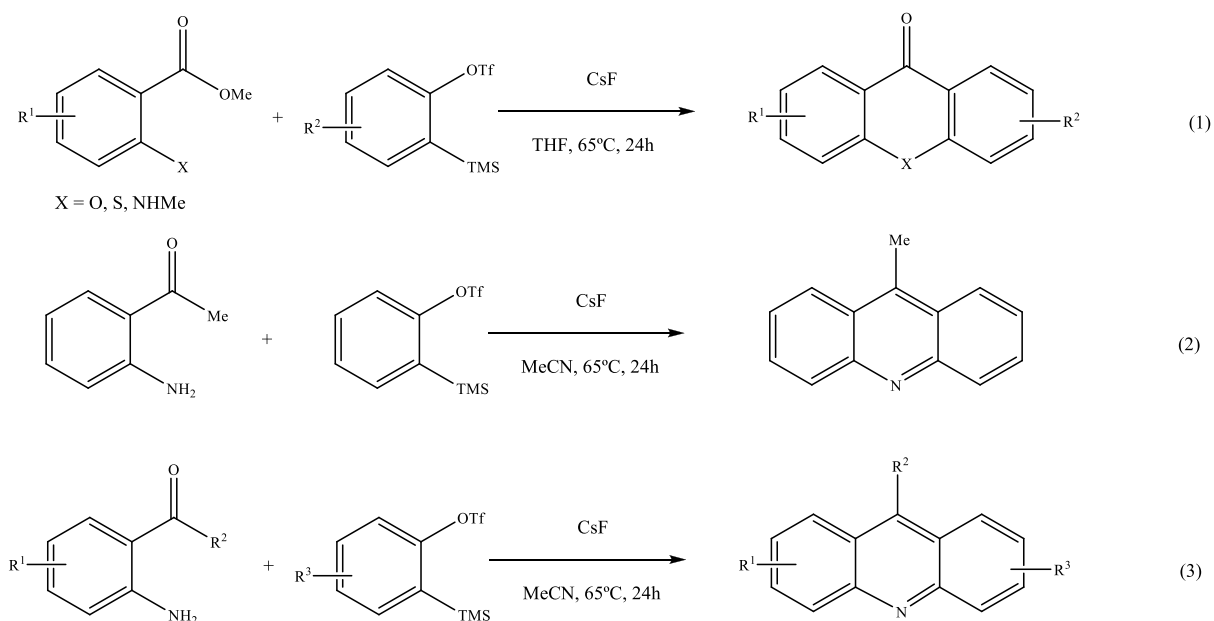
A procura de condições mas suaves do que as anteriores fez com que Kobayashi *et al*, planeassem a síntese de acridonas usando catalisadores suportados em polímeros. O primeiro passo consistiu na formação do éster do ácido antranílico *N*-fenil por reação de aminação catalisada por paládio. O paládio usado foi obtido por imobilização de aglomerados em bases de poliestireno como co-polímero, usando o método de polímero encarcerado (PI Pd) muito ativo para reações de hidrogenação e acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e reações de Heck-Mizoroki. Além disso, estes catalisadores podem ser facilmente recuperados por filtração e reutilizados várias vezes sem perder atividade.<sup>9</sup>

O éster do ácido *N*-fenilantranílico foi hidrolisado usando um excesso de resina Amberlite IRA 400 (OH). A resina foi tratada com ácido acético e o correspondente ácido antranílico precipitou após adição de água quente. Por última a ciclização através de acilação catalítica de *Fridel-Crafts*, na presença de anidrido trifluoroacético (TFAA) e uma solução MeNO<sub>2</sub>-LiClO<sub>4</sub>, catalisado pelo Sc(OTf) suportado em polímero, obtendo-se facilmente a acridona por filtração e precipitação em água quente (Esquema 6.8).<sup>10</sup>



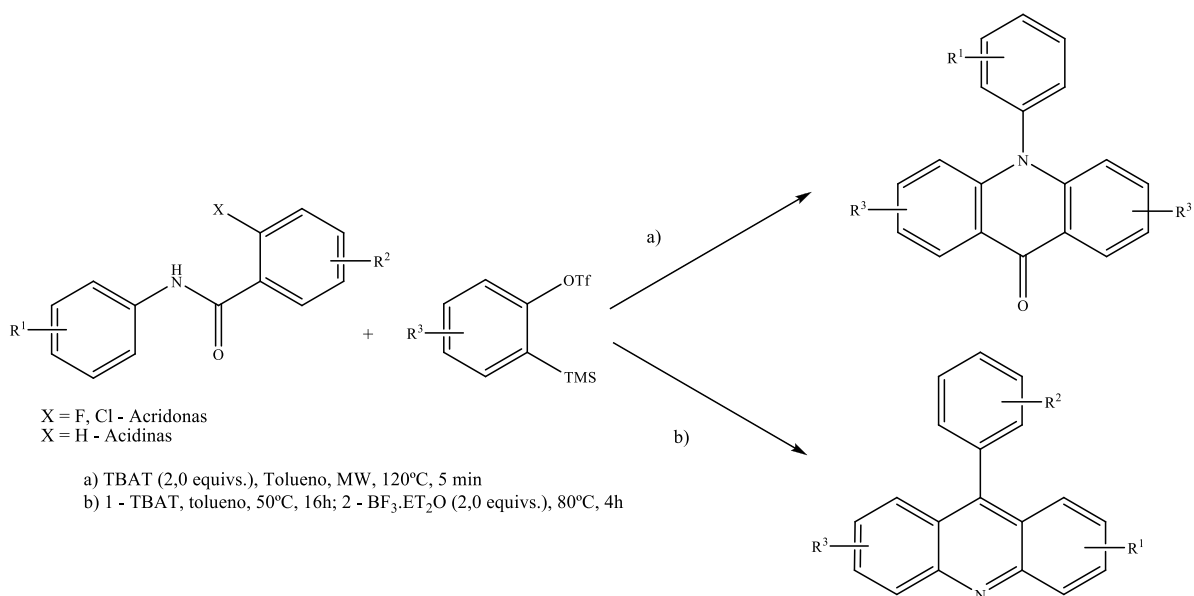
### Esquema 6.8 Síntese de acridonas.<sup>10</sup>

Larock *et al.* reportaram métodos de síntese de acridinas. A partir de arinos e benzoatos *o*-substituídos com heteroátomos, obtendo as acridonas, xantonas e tioxantonas com bons rendimentos (Esquema 6.9, Eq.1).<sup>11a</sup> O sucesso desta nova metodologia levou a que fizessem a reação com as correspondentes cetonas e aldeídos *o*-substituídos. Utilizando condições suaves, semelhantes às anteriores, por reações com 2-aminoacetofenonas e *o*-(trimetilsilil)feniltrifato obtiveram a 9-metilacridina com rendimento de 68% (Esquema 6.9, Eq. 2)<sup>11b</sup>. Fazendo reagir aminoarilcetonas com vários arenos tratados com *o*-(TMS)triflatos, na presença de CsF, obtiveram as acridinas substituídas com bons rendimentos. O solvente desempenhou um papel crucial e o acetonitrilo provou ser a melhor escolha quando combinado com fluoreto de céσιο. A utilização de um agente secante como sulfato de magnésio não influenciou o rendimento global da reação, embora seja libertado uma mole de água, por cada mole de acridina (Esquema 6.9 Eq. 3).<sup>11</sup>



**Esquema 6.9** Síntese de acridonas, xanonas e tioxanonas.<sup>11</sup>

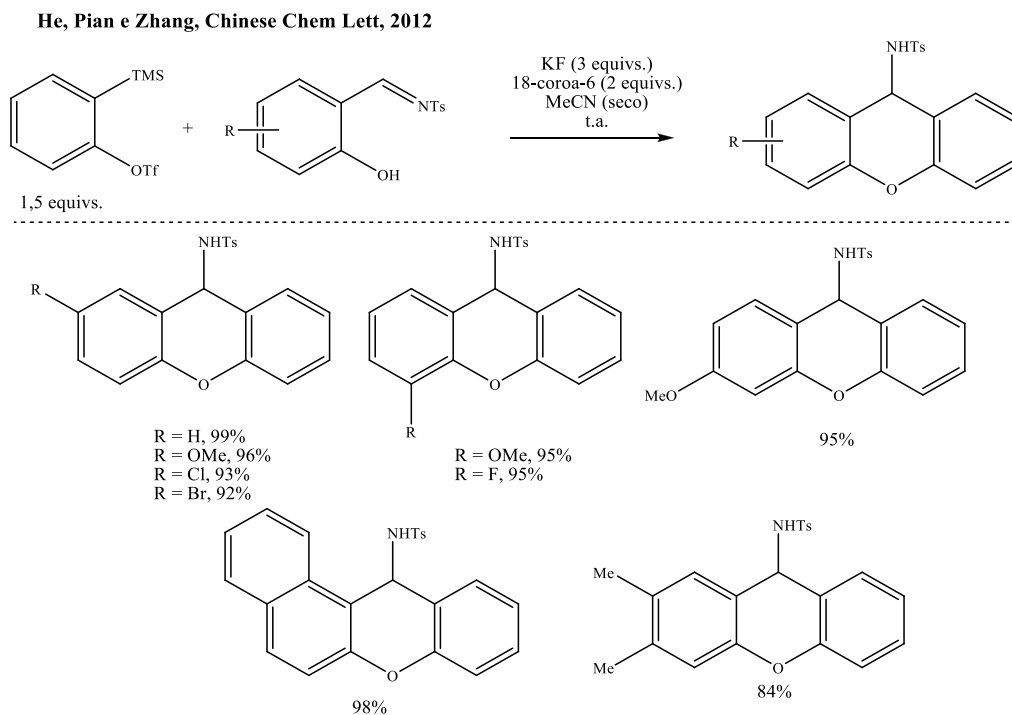
Greaney e Pintori em 2010 desenvolveram um método, numa única etapa, a partir de arilamidas e *o*-triflatoaril silano, na presença de TBAT (Tetrabutílamônio difluorotrifenílsilicato) em 5 min a 120°C no microondas para obtenção de acridonas e acridinas. As acridonas foram obtidas por reação do *o*-halobenzamidas através de  $\delta$ -inserção seguido de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  *in situ*. As acridinas foram obtidas adicionando um ácido de Lewis, por reação de acilação intramolecular de *Friedel-Crafts* e desidratação (Figura 6.10).<sup>12</sup>



**Esquema 6.10** Síntese de acridinas e acridonas a partir de arilamidas e *o*-triflatoarilsilano.

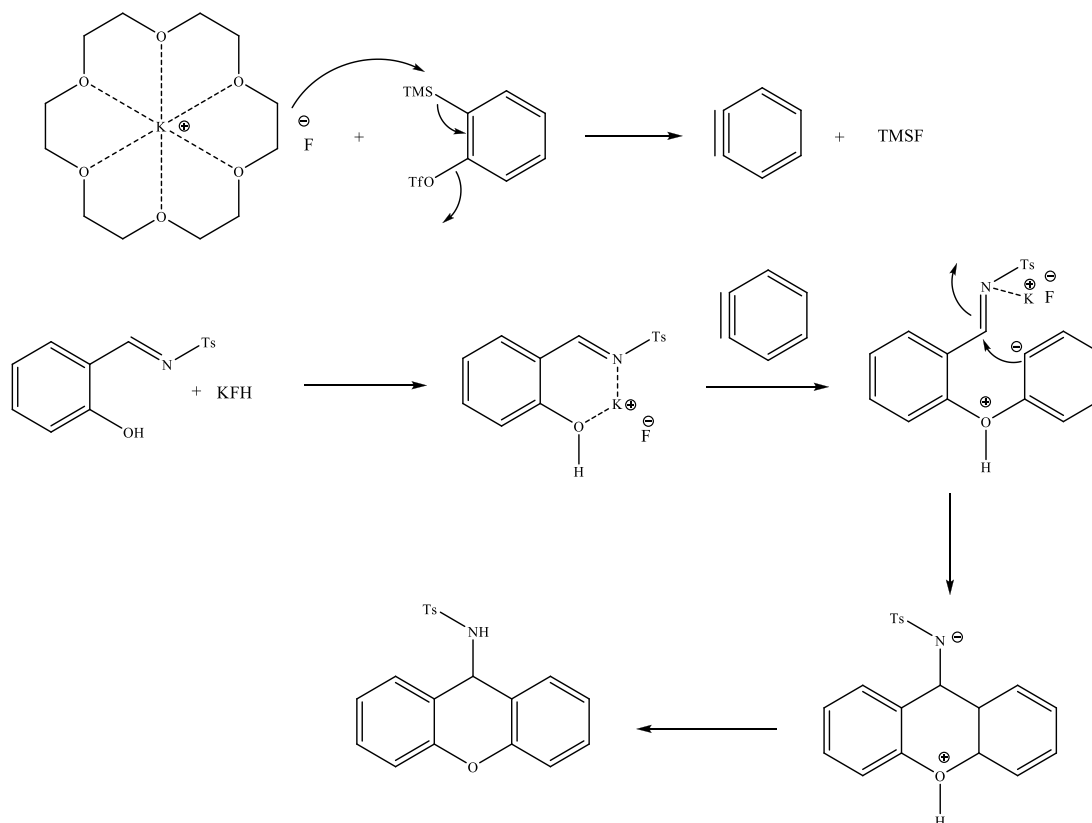


He, Pian e Zhang também utilizaram o 2-(trimetilsilil)triflato de arilo, mas para a síntese de derivados de 9-aminotosilxantonas. Por reação de anelação de inserção-nucleófila das *N*-(2-hidroxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamidas com o arino formado *in situ* e KF-18-coroa-6 (Esquema 6.11).<sup>12b</sup>



**Esquema 6.11** Síntese de 9-aminotosilxantonas usando como fonte de fluoreto 18-coroa-6 KF.<sup>12b</sup>

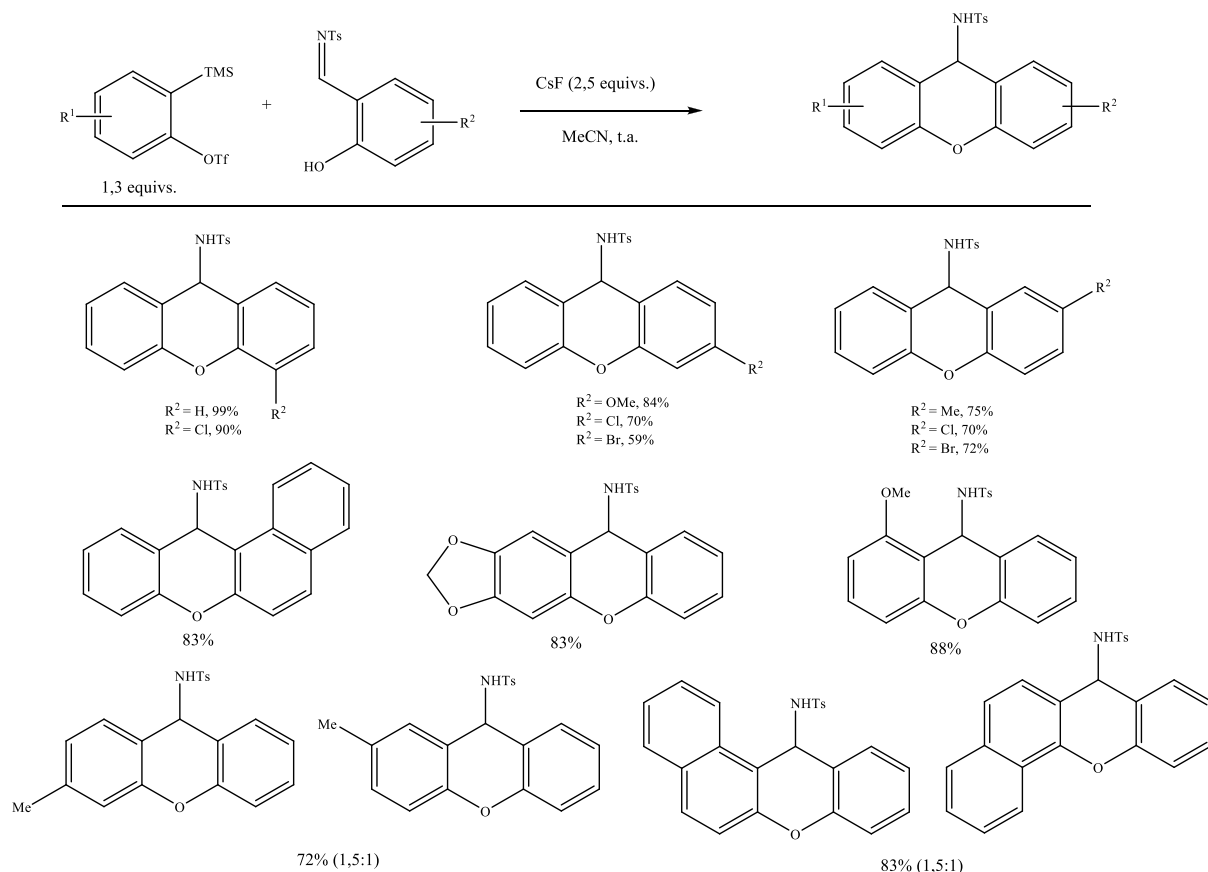
Baseados no conhecimento na reação de inserção-ciclização de arinos promovidos pelo fluoreto, foi possível propor um mecanismo plausível (Esquema 6.12). O íon fluoreto ataca o 2-(TMS)triflato de arilo obtendo o arino. O KF livre complexa com a imina salicilo, que de seguida sofre reação de inserção com o arino formando o intermediário carbanião, seguido de ciclização por ataque nucleófilo no carbono da unidade imina, formando o produto final após protonação. Em resumo, o fluoreto promove a reação de inserção-ciclização anelar de arino e salicilo tosylimina.<sup>12b</sup>



**Esquema 6.12** Mecanismo proposto para a síntese de xantonas.<sup>12b</sup>

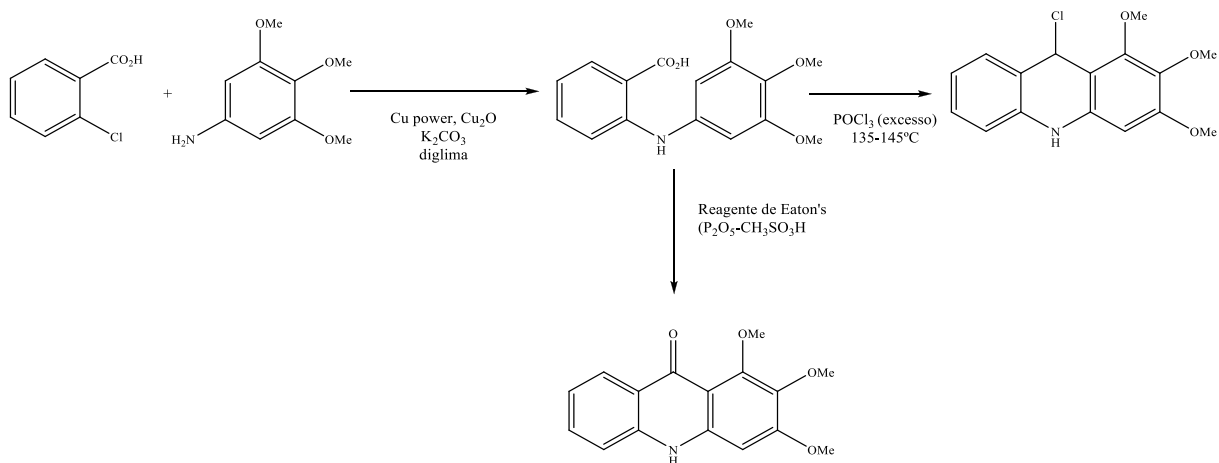
Em 2013, Lu *et al.*, também apresentaram um método sintético semelhante usando CsF como fonte de fluoreto, obtendo o arino *in situ*, seguido de adição-ciclização obtendo as correspondentes xantonas (Esquema 6.13).<sup>12c</sup>

Lu Synlett 2013



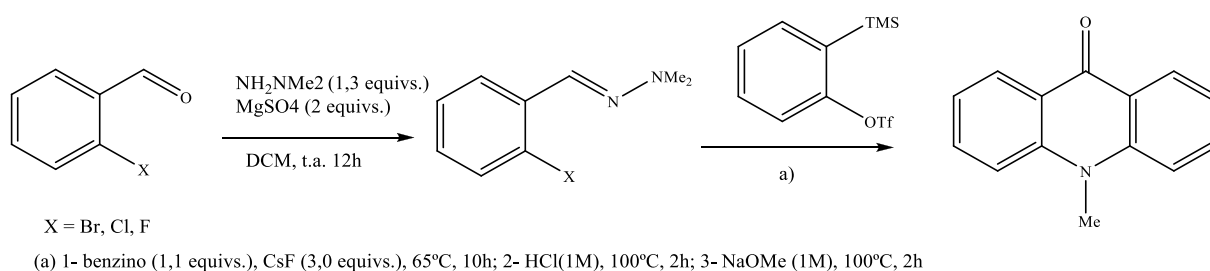
**Esquema 6.13** Síntese de 9-aminosilxantonas a usando CsF como fonte de fluoreto.<sup>12c</sup>

Adhikari *et al.*, reportaram um método sintético de acridonas, baseado em Hughes<sup>13b,c</sup> que sintetizavam acridonas através do reagente de Eaton, que era baseado numa mistura de  $\text{P}_2\text{O}_5$  e  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  promovendo uma ciclização eficiente de ácidos antranílicos com rendimentos elevados. Este método é eficaz e suase ao contrário da ciclização com  $\text{POCl}_3$  a 135-145°C (Esquema 6.14).<sup>13</sup>



**Esquema 6.14** Síntese de acridona.<sup>13</sup>

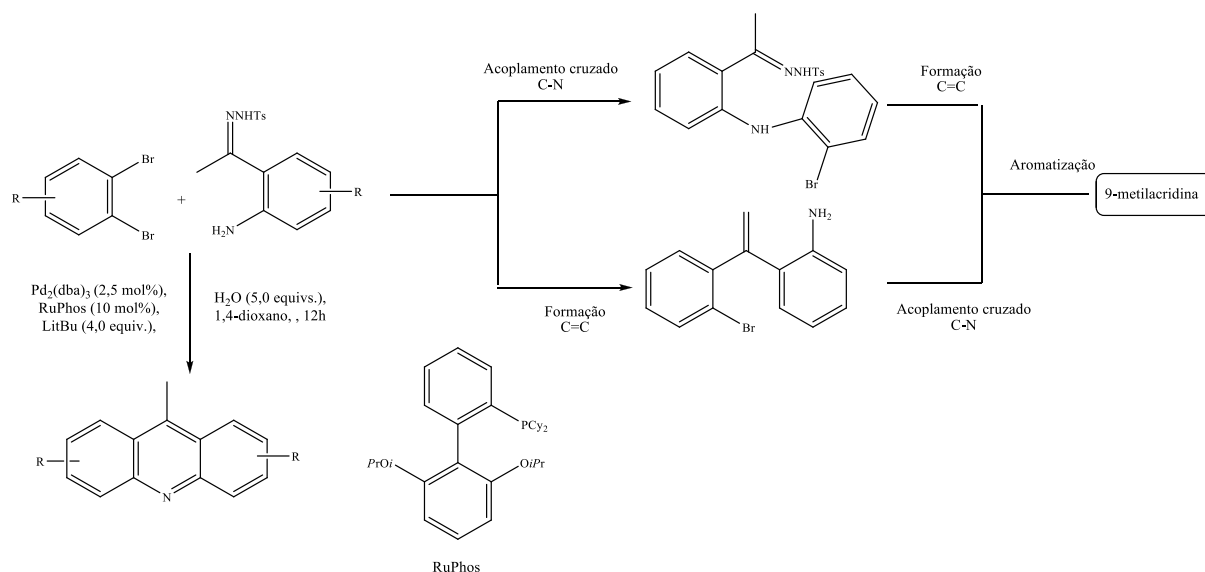
Larock e seus colaboradores, tinham interesse em desenvolver métodos simples e eficientes para a obtenção de acridinas e seus derivados. Em 2011 apresentou uma nova via sintética, *one pot*, para a obtenção de *N*-metilacridinonas com excelentes rendimentos. A partir de 2-(2-bromobenzilideno)-1,1-dimetil-hidrazina e de um precursor do benzino na presença de CsF, seguido de hidrólise da imina e ciclização na presença de HCl aquoso a 100°C. Posteriormente adicionaram o NaOMe e aqueceram a 100°C, presumiram que auxiliava a demetilação da *N,N*-dimetilacridona inicialmente formada (Esquema 6.15).<sup>14</sup>



**Esquema 6.15** Síntese de *N*-metilacridinonas.<sup>14</sup>

Catálise por metais de transição são ferramentas indispensáveis nos laboratórios de investigação, bem como na produção industrial em grande escala. Apesar de o grande sucesso alcançado até agora nesta área, a busca na eficiência de catalisadores para permitir obter moléculas complexas num período curto de tempo e bons rendimentos, continua a ser um desafio para os químicos orgânicos. Idealmente, a utilização de um único metal de transição para catalisar mais do que uma reação no mesmo sistema reacional, um processo chamado de catálise *auto-tandem*.<sup>15</sup> Este é um processo atraente, mas o desafio reside na dificuldade em otimização das condições reacionais para cada um dos passos catalíticos. Recentemente, uma série de reações *auto-tandem* usando catalisadores de paládio foram relatados na literatura, o que demonstra o potencial para um maior desenvolvimento.<sup>16</sup>

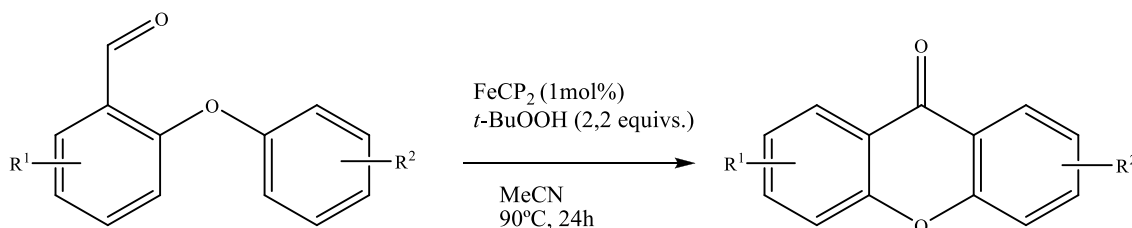
Wang *et al.* descreveram um método eficaz de síntese, *one pot*, catalisado por paládio para a obter acridinas funcionalizadas a partir de *o*-dihalobenzenos e *N*-tosilhidrazonas. As *N*-tosilhidrazonas foram obtidas por reação de 2-aminoacetofenona e TsNHNH<sub>2</sub> em 1,4-dioxano a 60°C durante 6h. As acridinas foram formadas por consecutiva formação C=C e C=N (Esquema 6.16).<sup>17</sup>



**Esquema 6.16** Síntese de 9-metilacridinas catalisadas por um catalisador de Pd.<sup>17</sup>

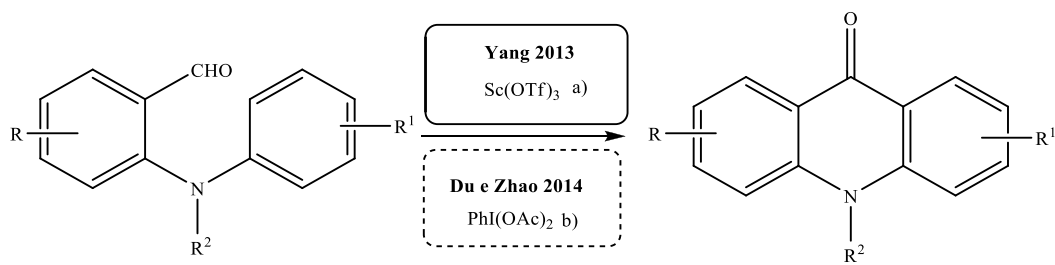
Na última década a formação de ligações C-C por ativação C-H foi muito estudada<sup>18</sup> e aplicada na síntese de acridinas e derivadas.

Xantonas são facilmente preparadas por reação de acoplamento cruzado dehidrogenativo, que ocorre através de substituição aromática homolítica promovida pela base, a partir de derivados de *o*-formilbifeniléter, usando *t*BuOOH como agente oxidante e  $\text{FeCp}_2$  (em quantidades catalíticas) como iniciador da reação (Esquema 6.17).<sup>19</sup>



**Esquema 6.17** Síntese de xantonas catalisadas por um catalisador de Fe.<sup>19</sup>

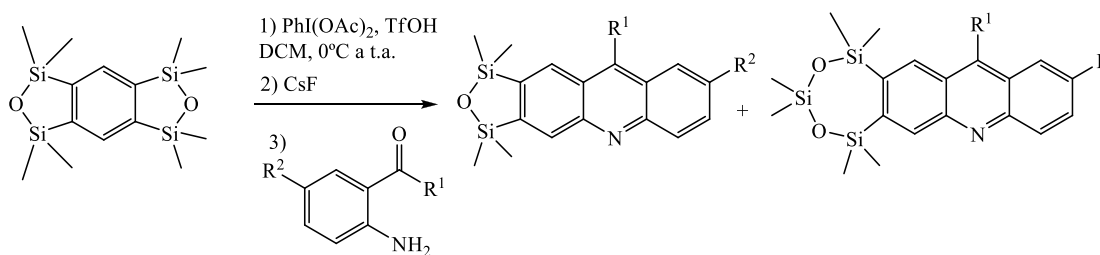
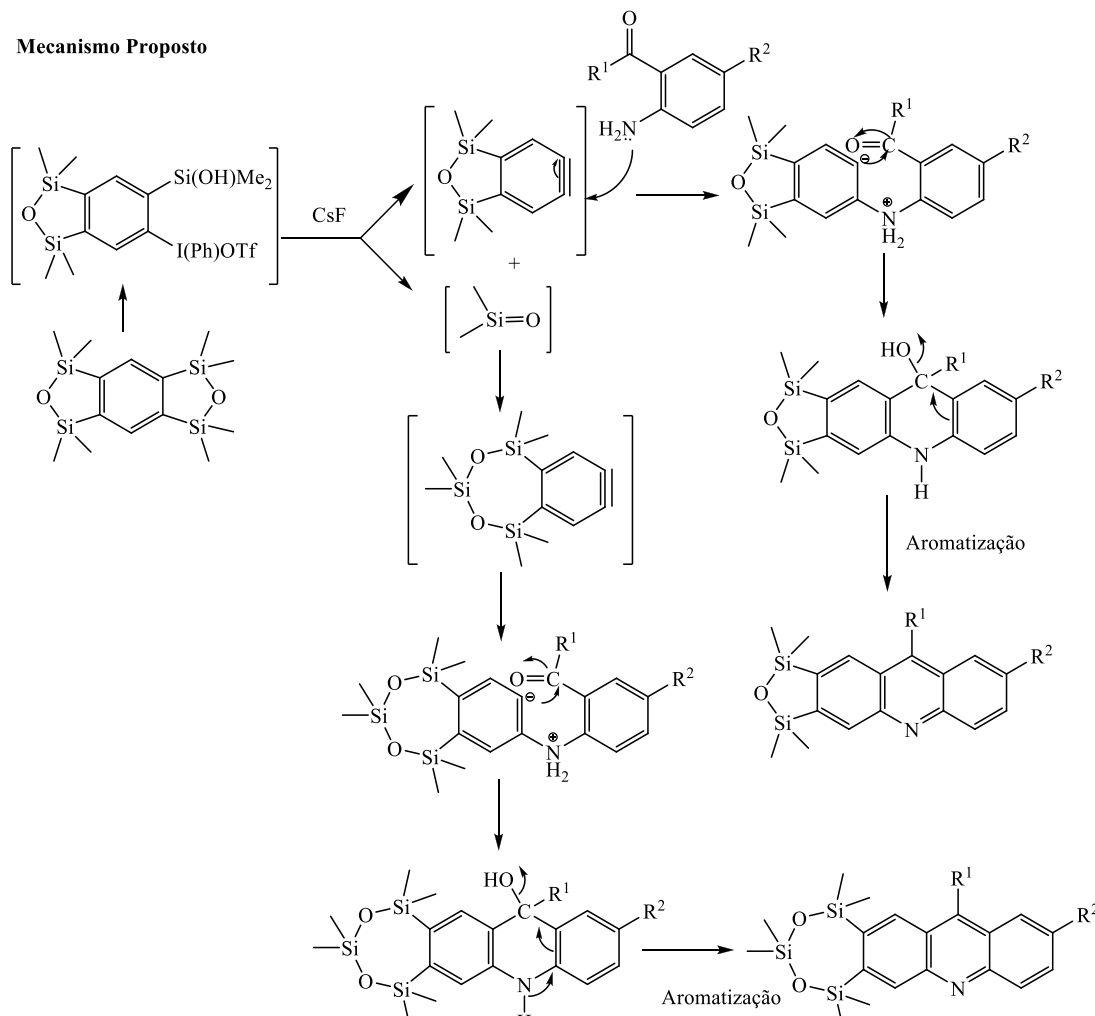
Yang em 2013 desenvolveu um novo método catalisado por escândio para a síntese de acridonas, a partir de derivados de 2-(*N*-metil-*N*-fenilamino)benzaldeídos através de ciclização de-hidrogenativa. Esta reação ocorre em dois passos; no primeiro o aldeído coordena com o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  induzindo a  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  para a formação de um intermediário *N*-metilacridin-9-ol que rapidamente é oxidado *in situ* para se obter as acridonas (Esquema 6.18).<sup>20a</sup> Em 2014, Du e Zhaok desenvolveram um método livre de metais para a formação da ligação  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$  intramolecular através de acoplamento cruzado dehidrogenativo mediado por  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Esta metodologia não necessita de pré-ativação do grupo aldeído (Esquema 6.18).<sup>20b</sup>



- a) Sc(OTf)<sub>3</sub> (5 mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>4</sub> (0,5 equivs.), DMF, 100°C;  
 b) PhI(OAc)<sub>2</sub> (1,2 equivs.), peróxido de benzoílo (0,2 equivs.), DMF, 100°C.

**Esquema 6.18** Síntese de *N*-substituídas acridinas.<sup>20</sup>

Yen *et al.* caracterizaram acridinas fundidas com oxadisilola, dioxatrisilola e benzo[*b*]acridinas, que foram sintetizadas através de adição nucleófila e aromatização de arinos com 2-aminoarilcetonas ou 2-aminoarilaldeídos à temperatura ambiente, com bons rendimentos (Esquema 6.19).<sup>21</sup>


**Mecanismo Proposto**


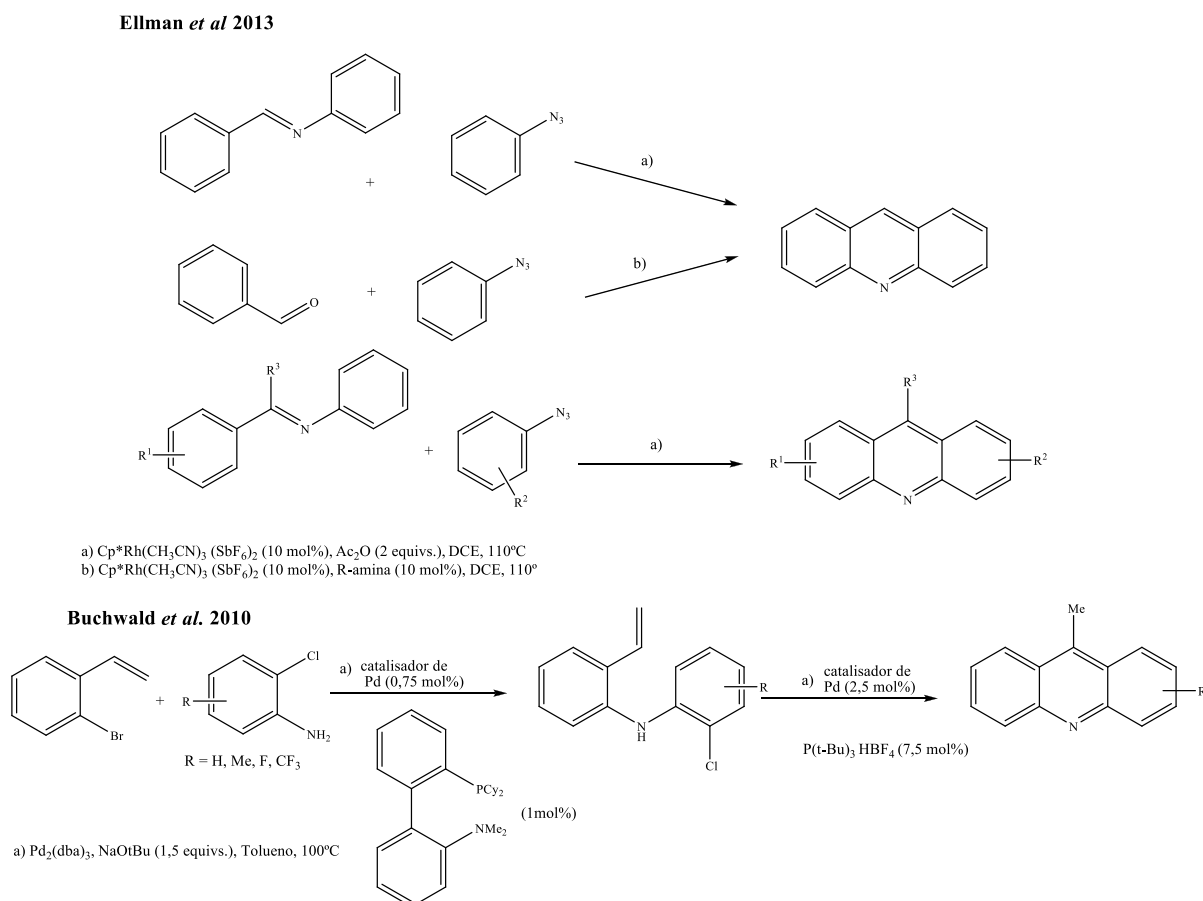
**Esquema 6.19** Condições reacionais e o mecanismo proposto para a síntese de acridinas fundidas com oxadisilala, dioxatrisilola.<sup>21</sup>

Para a síntese de acridinas, varias estratégias foram propostas, como ativação C-H, redução, desidratação, anelação intermolecular e ciclização intramolecular.

Ellman *et al.* em 2013 sintetizaram acridinas a partir de *N*-fenilbenzaldimina e fenilazido catalizado por Rh(III) em dicloroetano (DCE). Após ciclização e aromatização é libertada uma molécula de anilina que pode interagir com o catalisador o que faz com que o rendimento decresça. A adição de anidrido acético como catalisador do produto secundário fez com que o rendimento aumentasse. Depois de escolhido o catalisador e aditivo, realizaram a reação a

partir do aldeído, na presença de uma amina (benzilamina) em quantidades catalíticas. Iniciou-se com a condensação *in situ*, formando a imina, produto necessário para a aminação C-H, seguido de ciclização, obtendo-se a acridina (Esquema 6.19) A adição de um agente secante ( $\text{MgSO}_4$ ) foi importante para a reação. Pensando na funcionalização da posição 9, aplicaram as condições anteriormente otimizadas a cetonas. Como as cetonas são menos eficientemente convertidas em acetiminas, utilizaram acetiminas anteriormente preparadas (Esquema 6.20).<sup>22a</sup>

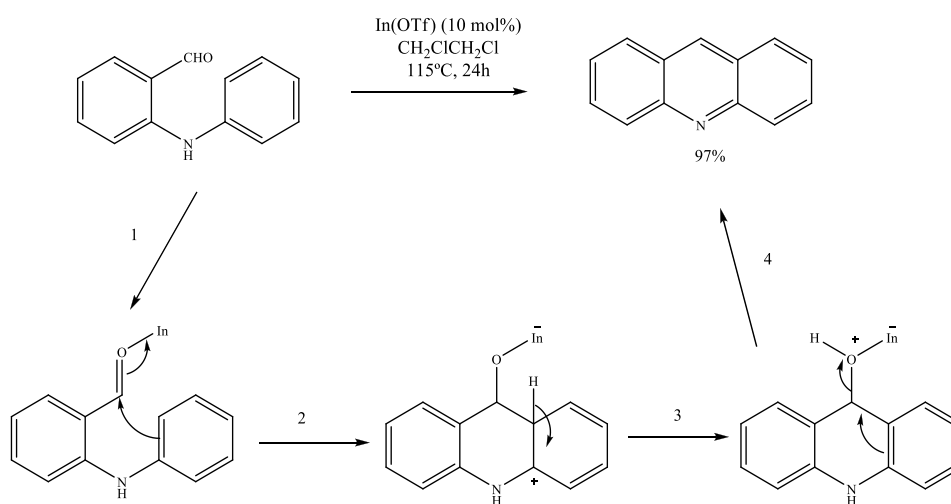
Buchwald. *et al.*, sintetizaram diarilaminas, por reação de aminação entre 2-bromoestireno e 2-cloroanilina catalisada por paládio (Esquema 6.20). A diarilamina foi submetida a condições de ciclização catalisada por paládio. O ligando é importante para a seletividade da reação.<sup>22b</sup>



**Esquema 6.20** Sínteses de acridinas desenvolvidas por Ellman<sup>22a</sup> e Buchwald<sup>22b</sup>.

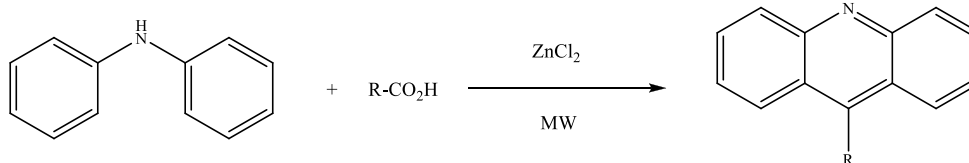


Takai e Kininobu e seus colaboradores desenvolveram um método para a síntese de antracenos e aplicaram o mesmo método à síntese de acridina. Consistia na ciclização intramolecular de 2-(fenilamino)benzaldeído a 115°C, catalisado por  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (Esquema 6.21). O grupo carbonilo do aldeído é ativado pelo catalisador seguido de ataque nucleófilo intramolecular gerando um intermediário cíclico zwitteriônico. O intermediário alcoólico é formado por desprotonação e protonação. A acridina é obtida por desidratação (Esquema 6.21).<sup>23</sup>



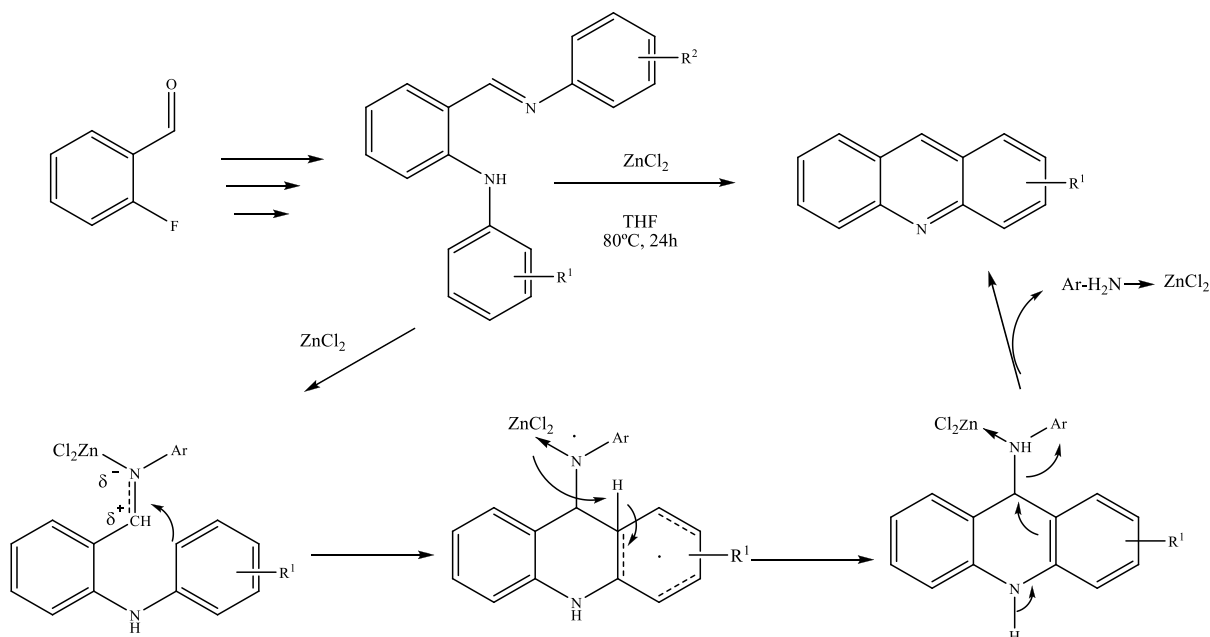
**Esquema 6.21** Síntese de acridinas catalisadas por  $\text{In}(\text{OTf})_3$ .<sup>23</sup>

Embora existam várias abordagens para a síntese de acridinas, a reação de *Bernthsen* é um dos métodos clássicos. Consiste no aquecimento de difenilamina na presença de cloreto de zinco e um ácido carboxílico, a 200-210 °C durante várias horas de reação.<sup>24a</sup> Com base neste método e no interesse em aplicar o aquecimento por micro-ondas, sintetizaram acridinas 9-substituídas. No primeiro estudo, os reagentes (difenilamina, cloreto de zinco e ácido benzóico) foram misturados na proporção estequiométrica (1:5:1)<sup>24a</sup> durante 5 min sob irradiação de microondas, obtendo o produto com rendimento de 34%. Alterando a estequiometria dos reagentes para (1:1:1) durante 2,5 min obteve-se o produto com rendimento de 98% (Tabela 6.1).<sup>24b</sup> A utilização de microondas é vantajosa, pois reduz a quantidade de cloreto de zinco, comparada com a reação de Bernthsen o que torna a reação mais verde.<sup>24b</sup>

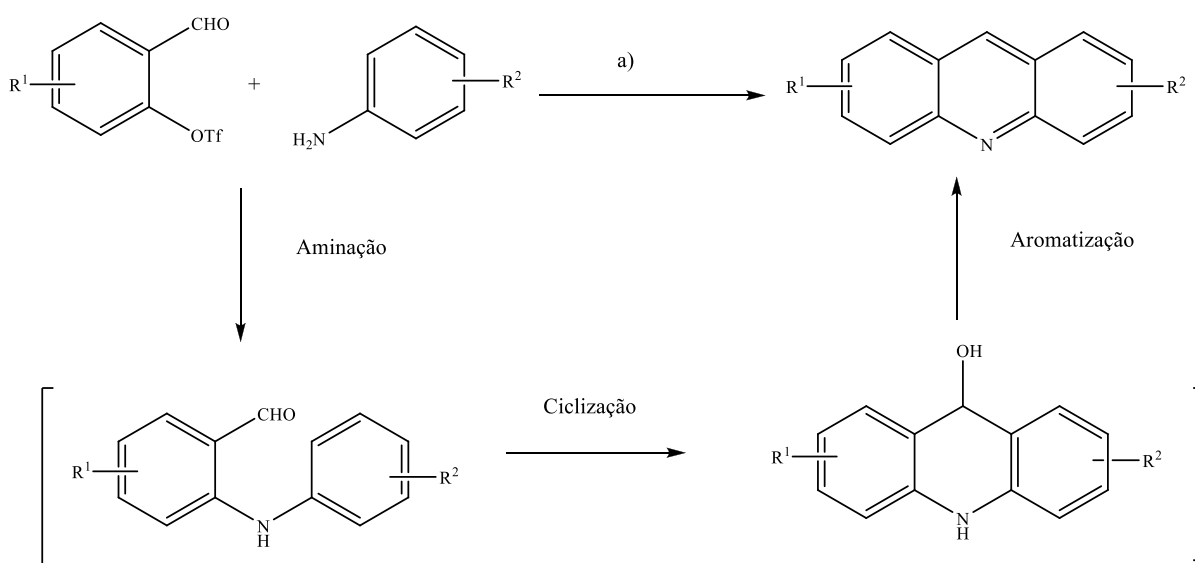
**Tabela 6.1** Condições reacionais para a obtenção das acridinas.


Entrada	R	Tempo (min)	Estequiometria	Rendimento (%)
1	Ph	2,5	1:1:1	98
2	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	1:1:2	73
3	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	1:1:2	60
4	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	1:1:2	64
5	<i>p</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11	1:1:2	88
6	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	5	1:1:2	57
7	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>	6	1:1:2	75

Wu e Mu *et al.* propuseram outro método de síntese via ciclização intramolecular, a partir de *o*-arilaminofenil, catalisado por ZnCl<sub>2</sub> (Esquema 6.22). O átomo de nitrogénio da imina da base de Schiff *o*-arilaminofenil coordena com ZnCl<sub>2</sub>, formando um complexo em que o átomo de Zn induz polaridade na ligação C=N fazendo com que o átomo de carbono fique carregado positivamente. O ataque eletrofílico intramolecular do átomo de C do anel aromático à posição orto da amina, formaram o intermediário zwitteriônico cíclico. O carbocátion alílico é desprotonado, transferindo o anião nitrogénio para formar 9,10-diidroacridina, intermediário instável, que aromatiza com saída do grupo anilina (Esquema 6.22).<sup>24c</sup>


**Esquema 6.22** Síntese de acridinas catalisadas por ZnCl<sub>2</sub>.<sup>24c</sup>

Guo e Qu *et al.* propuseram a síntese de acridinas, *one-pot*, por reação de aminação/ciclização/aromatização, a partir de triflato de 2-formilfenil e 3,5-dimetoxianilina, usando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/X-Phos. Várias condições reacionais foram testadas, e verificaram que a base tinha uma grande influência no rendimento. As bases *t*-BuOK, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foram testadas e verificaram que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mostrou ser a mais eficaz, obtendo a acridina com rendimentos quantitativos. As condições otimizadas foram aplicadas a 2-clorobenzaldeído ou 2-bromobenzaldeído com 3,5-dimetoxianilina e verificaram que a reação não foi eficaz, o que mostra que o grupo triflato era essencial para a reação (Esquema 6.23).<sup>25a</sup>



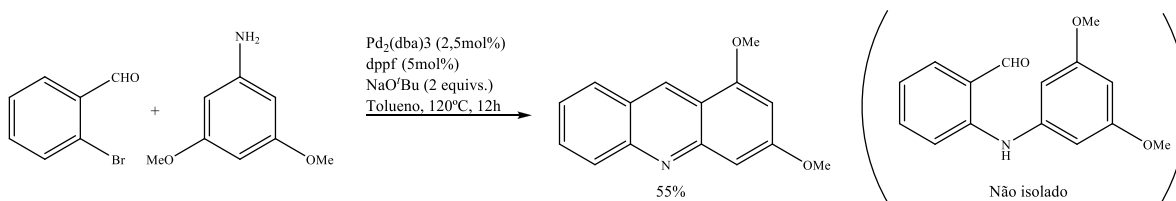
a) Pd(OAc)<sub>2</sub> (10mol%), X-Phos (15mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Tolueno, 105°C, N<sub>2</sub>, 13h

**Esquema 6.23** Síntese de acridinas *one-pot*.<sup>25a</sup>

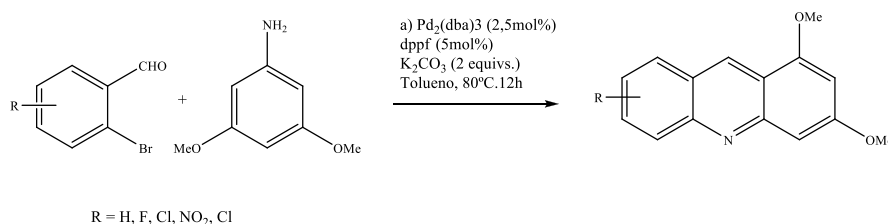
Recentemente, Xu *et al.* baseado no estudo anterior, utilizando bromobenzaldeídos em vez dos triflatos, apresentando uma abordagem fácil e eficiente para a síntese de uma variedade de acridinas por acoplamento/ciclização de derivados de 2-bromobenzaldeído e de 2-anilina. Como tinham interesse em reações intramoleculares *aza-Fredel-Crafts*, iniciaram o estudo fazendo o acoplamento entre 2-bromobenzaldeído e 3,5-dimetoxianilina catalisada por paládio. Surpreendentemente o produto isolado foi a acridina e não o resultante da aminação (Esquema 6.24). Para melhorar a eficiência da reação, vários estudos de condições reacionais foram feitos. Verificou-se que a reação é pouco afetada pela temperatura (realizar a reação a 80°C não alterou o rendimento), bases como NaO<sup>t</sup>Bu, KOH, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foram testadas e verificou-se que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi a mais eficiente. A variação do catalisador de paládio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>) e fosfinas bi-dentadas (dppf, dppe, BINAP) não influenciou o rendimento e

no caso de fosfinas mono-dentadas (X-Phos e PPh<sub>3</sub>) não obtiveram o produto. Alterar o Tolueno para DMF ou 1,4-Dioxano, diminuiu o rendimento. Depois de otimizadas as condições foram aplicadas para uma variedade de 2-bromoaldeído e 3,5-dimetoxianilina, obtendo-se acridinas funcionalizadas com bons a excelentes rendimentos (Esquema 6.24). Quando se fez variar a anilina, verificou-se que havia a necessidade de adicionar um ácido de Lewis (AlCl<sub>3</sub>) para ativar o carbonilo do aldeído e favorecer o ataque eletrofílico em anéis menos ricos em elétrons (Esquema 6.24).<sup>25b</sup>

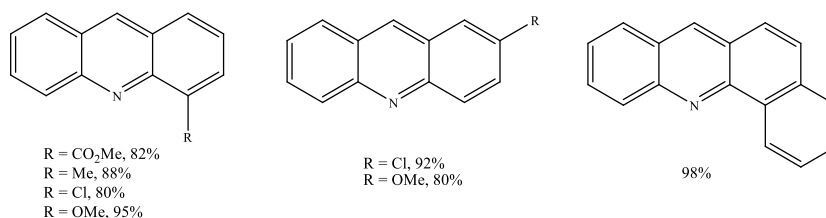
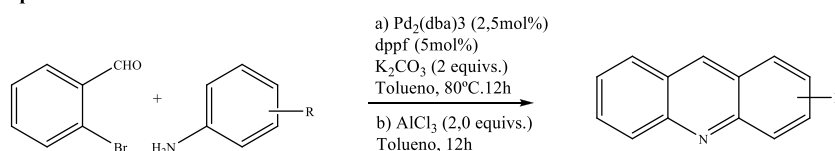
#### Reação intramolecular de aza Fredel-Crafts



#### Condições otimizadas para 2-Bromoaldeídos substituídos



#### Condições otimizadas para anilinas substituídas

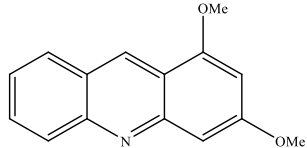
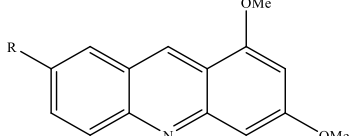
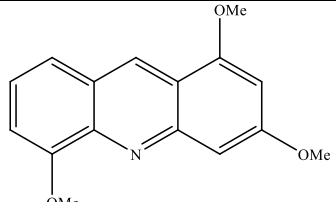


### Esquema 6.24 Síntese catalítica de acridinas pelo Xu *et al.*<sup>25b</sup>

Os dois grupos sintetizaram algumas acridinas com os mesmos substituintes, o que se pode fazer uma comparação do rendimento (Tabela 6.2). Os rendimentos são semelhantes, podendo

verificar que usando o método de Xu *et al.* os rendimentos melhoram significativamente quando o substituinte é NO<sub>2</sub> e Cl (Tabela 6.2, entrada 2).

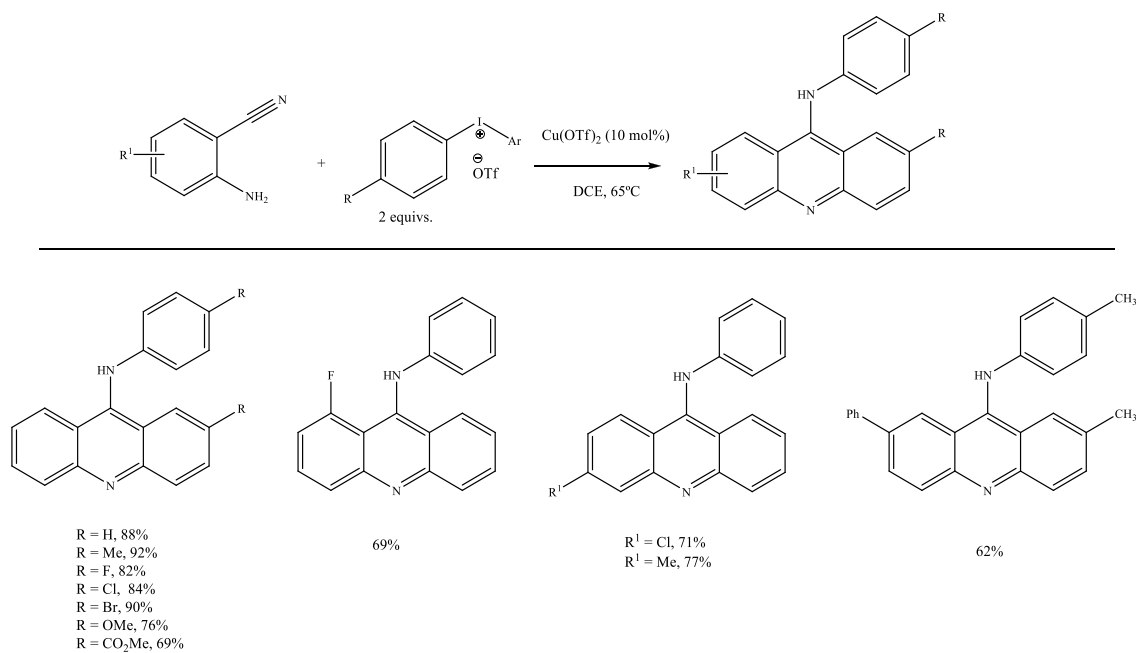
**Tabela 6.2** Comparação de rendimentos, usando diferentes métodos no caso do trabalho de Xu *et al.*<sup>25</sup>

Entrada	Acridinas	Rendimento	
		A partir de 2-triflatobenzaldeído <sup>25a</sup>	A partir de 2-bromobenzaldeído <sup>25b</sup>
1		99%	99%
2		R = OMe, 95% R = NO <sub>2</sub> , 59% R = Cl, 32%	R = OMe, 88% R = NO <sub>2</sub> , 99% R = Cl, 99%
3		67%	59%

Os sais de diariliodônio, Ar<sub>2</sub>I<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, têm sido estudados, devido aos resultados interessantes de arilação, mesmo em nucleófilos fracos, obtendo compostos interessantes.<sup>26, 27</sup>

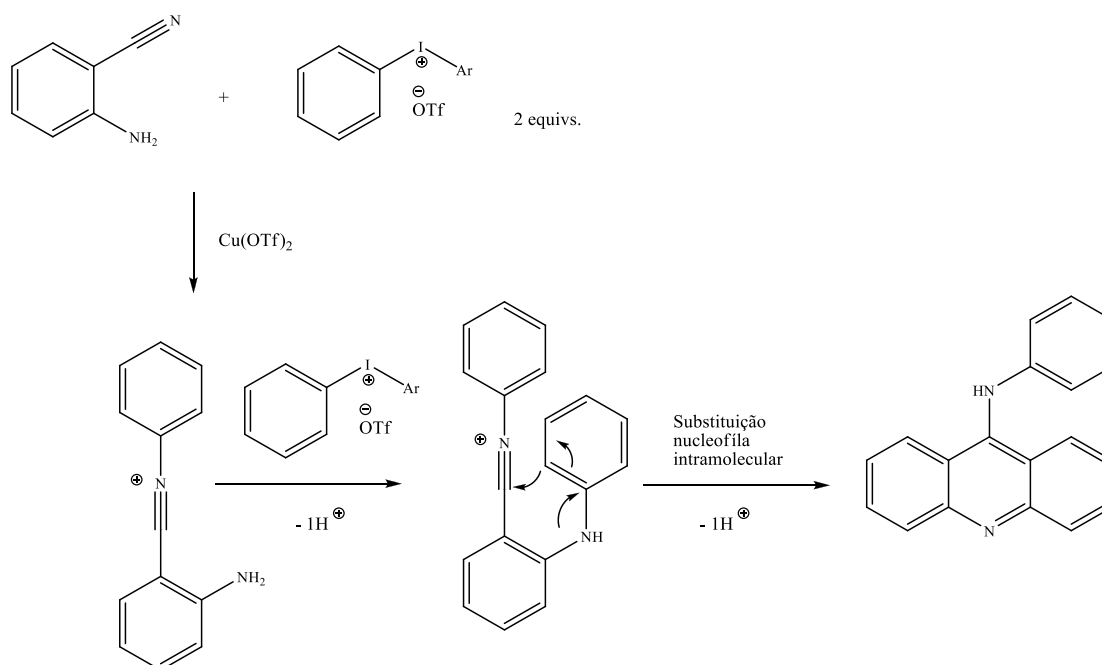
Resultados recentes demonstraram que sais diariliodônio podem ser usados como elemento base nas reações orgânicas, aplicadas na síntese de arenos e heteroarenos.<sup>27</sup>

Chen *et al.* sintetizaram heterocíclis contendo nitrogênio a partir de *o*-cianoanilinas e sais de diariliodônio. Verificaram que na proporção (1:2), respectivamente em DCE, foi possível obter acridinas substituídas (Esquema 6.25).<sup>28</sup>



**Esquema 6.25** Síntese de acridinas a partir de sais de diariliodônio e *o*-cianoanilinas.<sup>28</sup>

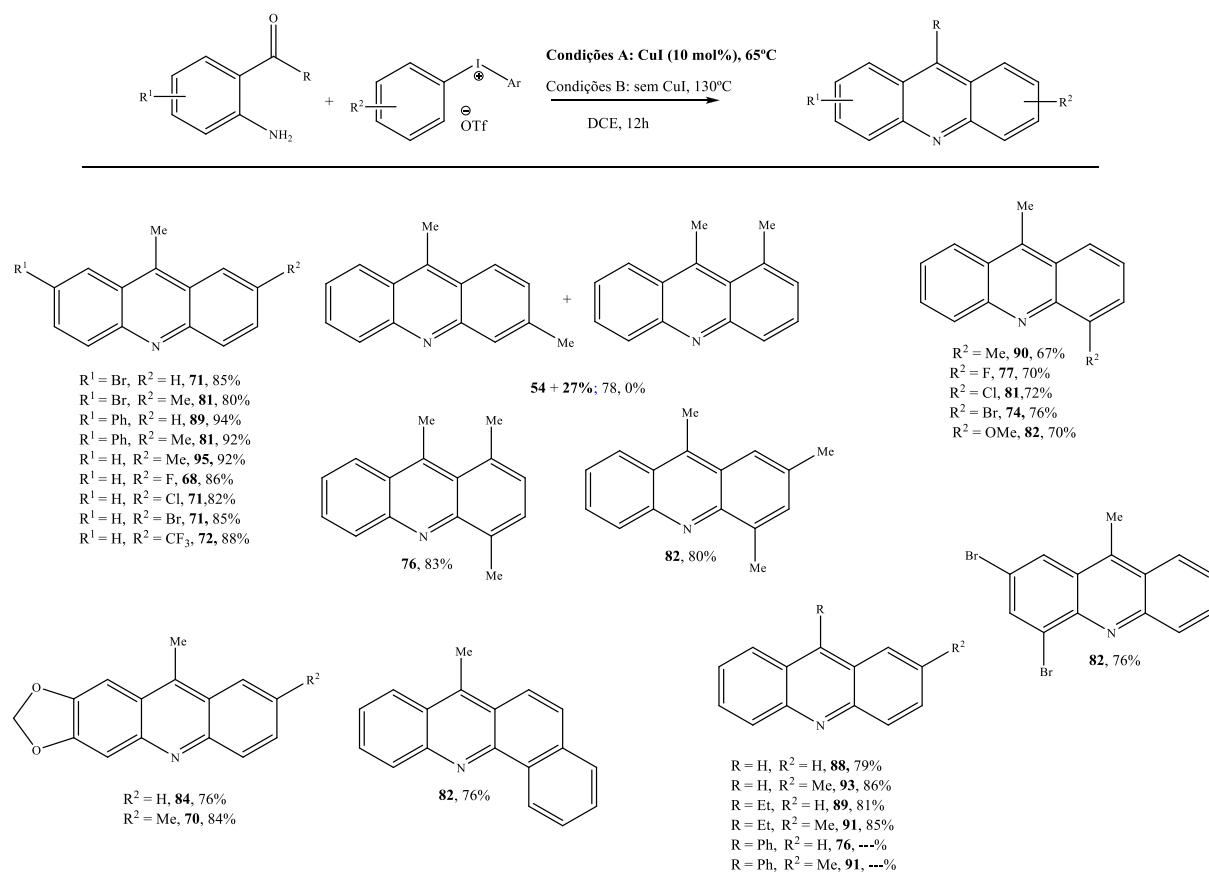
No Esquema 6.26 encontra-se esquematizado o mecanismo proposto para a síntese de acridinas a partir de *o*-cianoanilina e sal de diariliodônio. Quando existe um excesso de sal, o grupo amino sofre arilação, seguido de substituição eletrófila intramolecular.<sup>28</sup>



**Esquema 6.26** Mecanismo proposto para a síntese de acridinas para as reações desenvolvidas por Chen *et al.*<sup>28</sup>

Li e Chen *et al.* também sintetizaram acridinas e acridonas a partir de sais  $\text{Ar}_2\text{I}^+\text{OTf}^-$  mas tratados com acetilanilinas ou *o*-aminobenzoatos, respectivamente.<sup>29</sup>

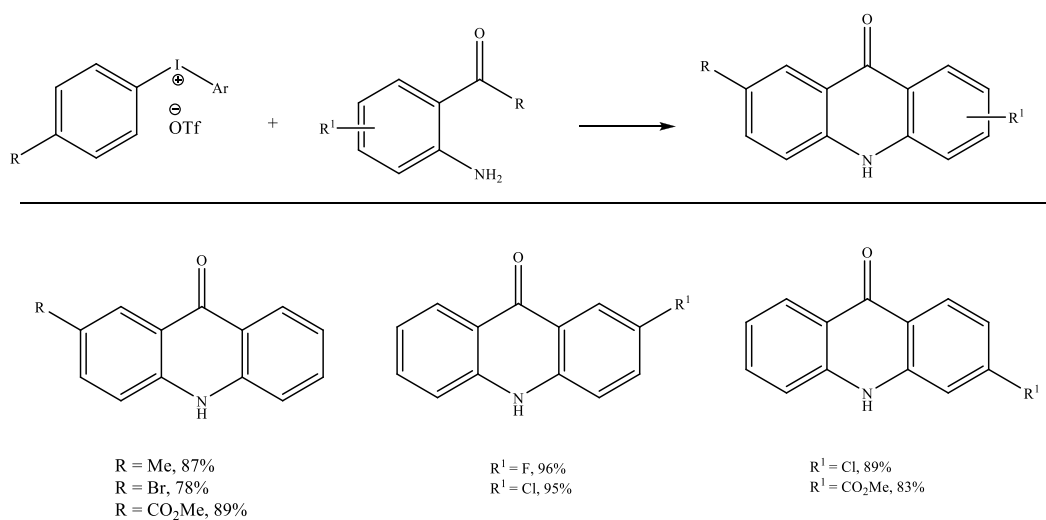
Depois de testadas varias quantidades de cobre (20 mol%, 10 mol% e 5 mol%), verificaram que com 20 ou 10 mol% o rendimento era o mesmo e ao reduzir para 5 mol% o rendimento reduziu (de 95 para 84%). Outras fontes de cobre foram testadas, mas o CuI foi o que obtiveram melhor rendimento. Solventes como DCE, DCM, THF, MeCN, Tolueno e 1,4-Dioxano foram estudados e o DCE foi o mais eficiente. Depois de otimizadas as condições foram aplicadas a sais de triflato de diariliodônio e várias *o*-acetilanilinas. As reações foram realizadas na presença de CuI (condições A) e termicamente (sem CuI; condições B) (Esquema 6.27).<sup>29</sup>



**Esquema 6.27** Síntese de acridinas a partir de sais de diariliodônio e acetilanilinas catalisada por CuI.<sup>29</sup>

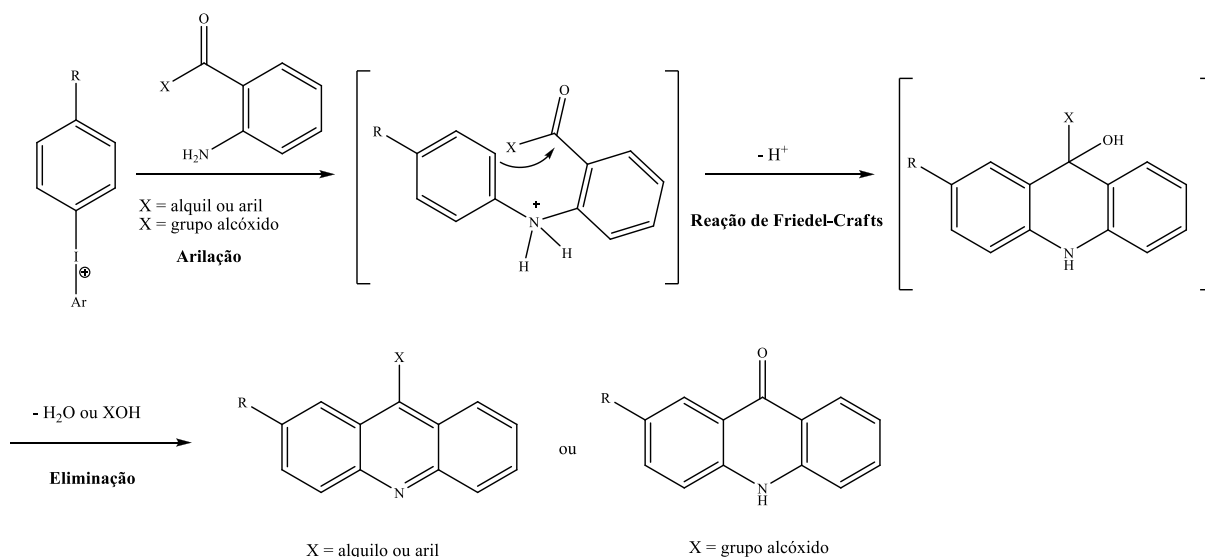
As acridonas foram obtidas por substituição de *o*-aminofenonas por *o*-aminobenzoatos. Quando triflato de difeniliodônio foi tratado com *o*-aminobenzoato de metil a 40 °C na presença de Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol%), a acridona foi obtida com 39% de rendimento. Depois de estudarem uma serie de condições reacionais, foi observado que Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol%) como catalisador e DCE como solvente a 130°C foram as condições que obtiveram a acridona com

os melhores rendimentos. Aplicando as condições otimizadas, foi possível sintetizar uma família de acridonas (Esquema 6.28).<sup>29</sup>



**Esquema 6.28** Síntese de acridonas a partir de triflato de difeniliodônio e *o*-aminobenzoate de metil catalisada por Cu(OTf)<sub>2</sub>.<sup>29</sup>

As reações ocorrem em condições suaves catalisadas por catalisadores Cu ou condições livres de metal a uma temperatura elevada, através de reações de arilação/Friedel-Crafts/eliminação (Esquema 6.29).<sup>29</sup>

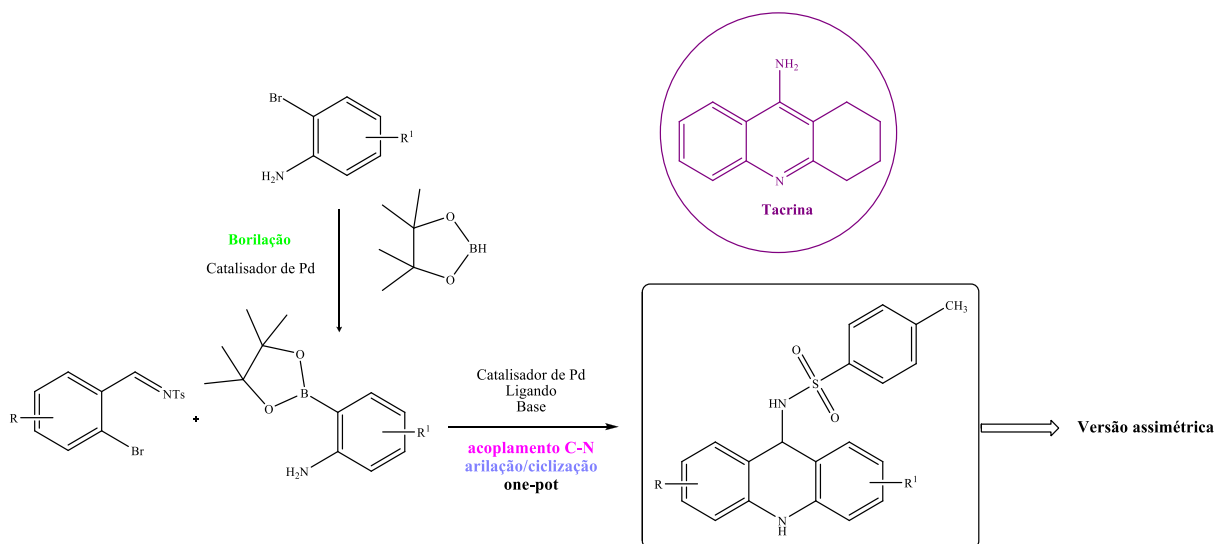


**Esquema 6.29** Mecanismo proposto para a obtenção de acridinas e acridonas.<sup>29</sup>



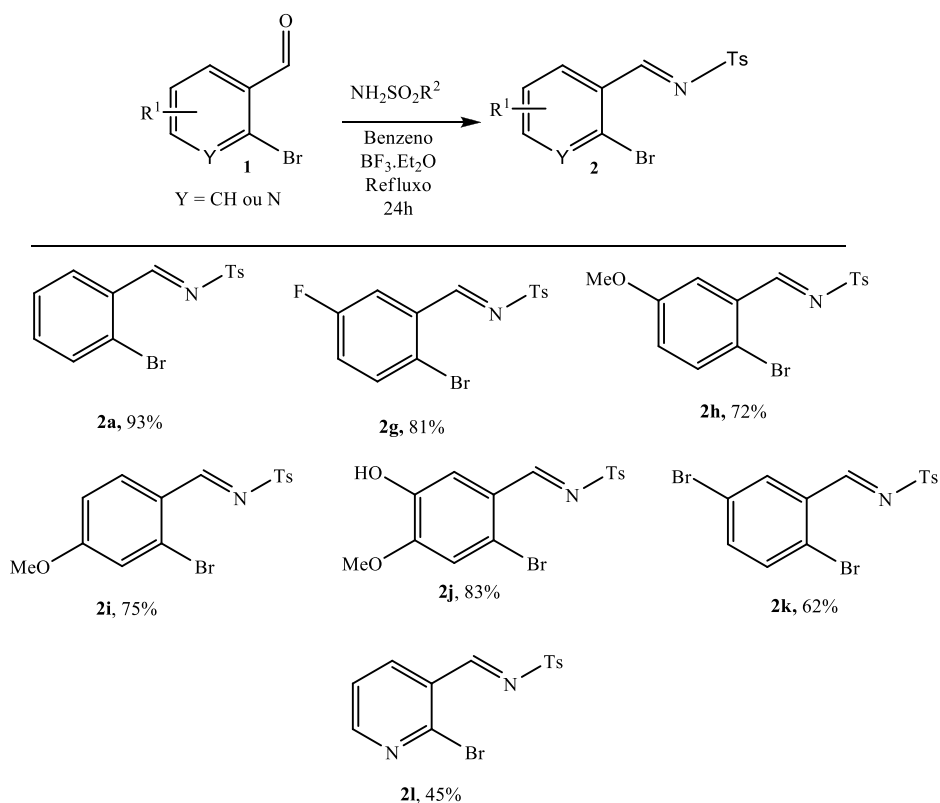
Neste capítulo, o nosso objetivo foi a síntese de 9-amino-di-hidroacridinas através de reações de acoplamento C-N-arilação/ciclização *one-pot* catalizadas por paládio.

## 6.2 Resultados e Discussão



**Esquema 6.30** Visão global das reações propostas para a síntese 9-amino-di-hidroacridinas.

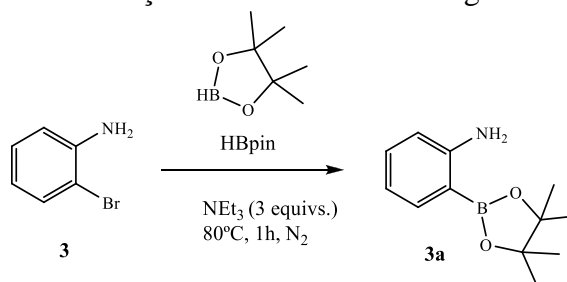
Para a síntese das 9-amino-di-hidroacridina foram usados como reagentes de partida as *o*-bromoaldiminas e éster de pinacol do ácido *o*-aminofenilborônico. As aldiminas foram obtidas pelo método apresentado no capítulo anterior (Esquema 6.30).



Nota: A numeração das *o*-bromoaldiminas é igual ao do capítulo anterior para facilitar a apresentação da caracterização dos mesmos

### Esquema 6.31 Síntese de *o*-bromoaldiminas.

O éster de pinacol do ácido *o*-aminofenilborónico foi sintetizado por reação de *o*-bromoanilina e 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, usando diferentes condições descritas na literatura (Tabela 6.3).

**Tabela 6.3** Condições de borilação da *o*-bromoanilina segundo a métodos da literatura.


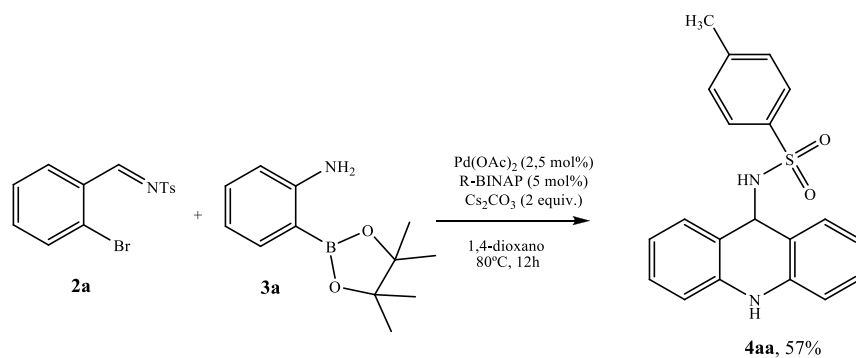
Entrada	Pd	Fosfina	Equivs. HBpin	Solvente (seco)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1 <sup>30a</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (3mol%)	-----	1 equiv.	THF	56
2 <sup>30b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)	CyJohnPhos (20 mol%)	3 equivs.	1,4-dioxano	87
3 <sup>30c</sup>		DPEPhos (20 mol%)	1 equiv.		38
4 <sup>30d</sup>		SPhos (20 mol%)	3 equivs.		43

<sup>a</sup>Produto isolado após cromatografia líquida em coluna com SiO<sub>2</sub> gel.

Analisando a tabela anterior, verificamos que o método de borilação usando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/CyJohnPhos foi o mais eficaz (Tabela 6.3; Entrada 2, 87%).

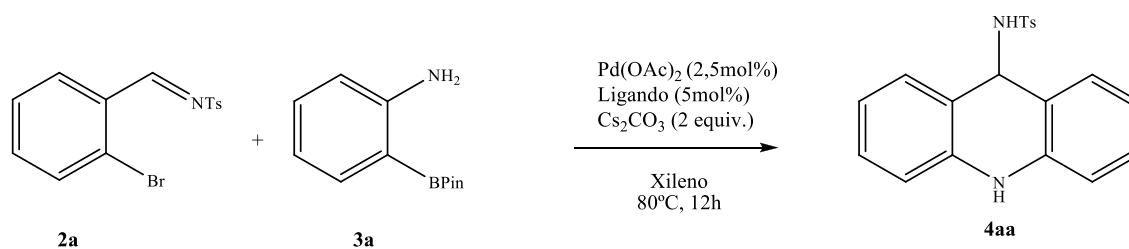
Depois de sintetizados os precursores, foram aplicadas condições de acoplamento do tipo C-N de *Buchwald-Hartwig*. Este método foi publicado em 1995 pelos grupos de investigação de Buchwald<sup>31a</sup> e Hartwig<sup>31b</sup>, usando aminas primárias, brometos de arilo e complexos de paládio com ligando do tipo bifosfina. O uso de bases fracas como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>31c</sup> permitia resolver problemas de tolerância a grupos funcionais como o grupo nitro e éster. Em 1999, Buchwald *et al.*<sup>31d</sup> mostraram que a combinação Pd(OAc)<sub>2</sub>/ BINAP era um sistema catalítico muito eficiente para este tipo de acoplamentos.

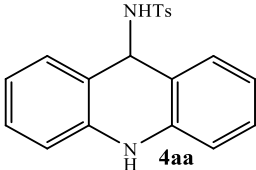
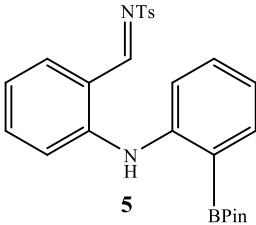
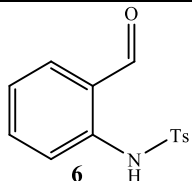
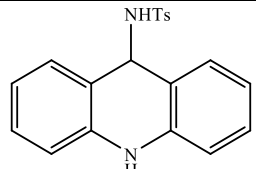
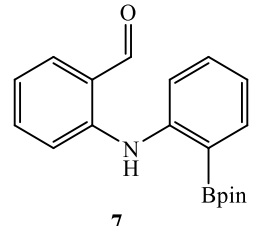
Estas condições foram as inicialmente testadas. Fez-se reagir *o*-bromoaldimina com éster de pinacol do ácido *o*-aminofenilborónico, de acordo com as condições apresentadas no Esquema 3.32.



**Esquema 6.32** Síntese de *N*-(9,10-di-hidroacridin-9-il)-4-metilbenzenosulfonamido um 9-amino-di-hidroacridina.

O produto desejado foi obtido com um rendimento razoável. Na tentativa de melhorar o rendimento, decidimos fazer um estudo da influência do ligando. Na Tabela 6.4 entram-se os resultados desse estudo.

**Tabela 6.4** Screening de ligando para a formação de 9-amino-di-hidroacridina (**4aa**).


Entrada	Ligando	Produtos	Rendimentos
1	<i>R</i> -BINAP	 4aa	42%
2	<i>R-T</i> -BINAP	 5	57%
3	Xantphos	Não funcionou	
4	SPhos	 6	35%
5	Ruphos	Não funcionou	
6	CyJohnPhos	Não funcionou	
7	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	Não funcionou	
8	DPephos	Não funcionou	
9	$\text{PCy}_3$	Não funcionou	
10	JosiPhos	Não funcionou	
11	Dppe	Não funcionou	
12	<i>R</i> -MonoPhos	 4aa	50%
13	<i>R</i> -SegPhos	 7	70%
14	$\text{PPh}_3$	Não funcionou	

Os resultados obtidos foram surpreendentes. Verificamos que o ligando era muito importante neste sistema catalítico. O produto (**4aa**) apenas foi isolado com os ligandos *R*-BINAP e *R*-MonoPhos. No caso do *R*-T-BINAP, o produto obtido (**5**) foi o do acoplamento C-N, não ocorrendo a arilação no carbono da imina. Posteriormente a ciclização do composto **5** não foi testada. Quando a reação foi realizada na presença de SPhos, o produto obtido (**6**) foi o do acoplamento C-N da tosilamina com *o*-bromobenzaldeído. A *o*-bromoaldimina inicial pode ter hidrolisado e quando introduzida na reação já haver uma percentagem de *o*-bromobenzaldeído, sendo este mais ativo neste ligando. Quando usado o *R*-SegPhos, o produto obtido (**7**) foi o do acoplamento C-N do *o*-bromobenzaldeído com o éster de pinacol do ácido *o*-aminofenilborônico, não ocorrendo arilação no aldeído. Com os restantes ligando, nenhum produto foi isolado.

Na Figura 6.2 são apresentadas expansões dos espectros de RMN correspondentes aos produtos isolados para ser mais fácil visualizar as diferenças. No composto **4aa**, podemos destacar o CH a 5,57 ppm e o CH<sub>3</sub> a 2,39 ppm. No composto **5** CH=N a 9,35 ppm e os 12 prótons do Bpin a 1,2735ppm. No composto **6** 2,33 ppm o CH<sub>3</sub>, a 7,21 e 7,71 ppm, os dupletos de  $J = 8,0\text{Hz}$  do Ts e a 9,80Hz CHO. No composto **7** 12 prótons do BPin a 1,35 ppm e 9,97 ppm CHO.

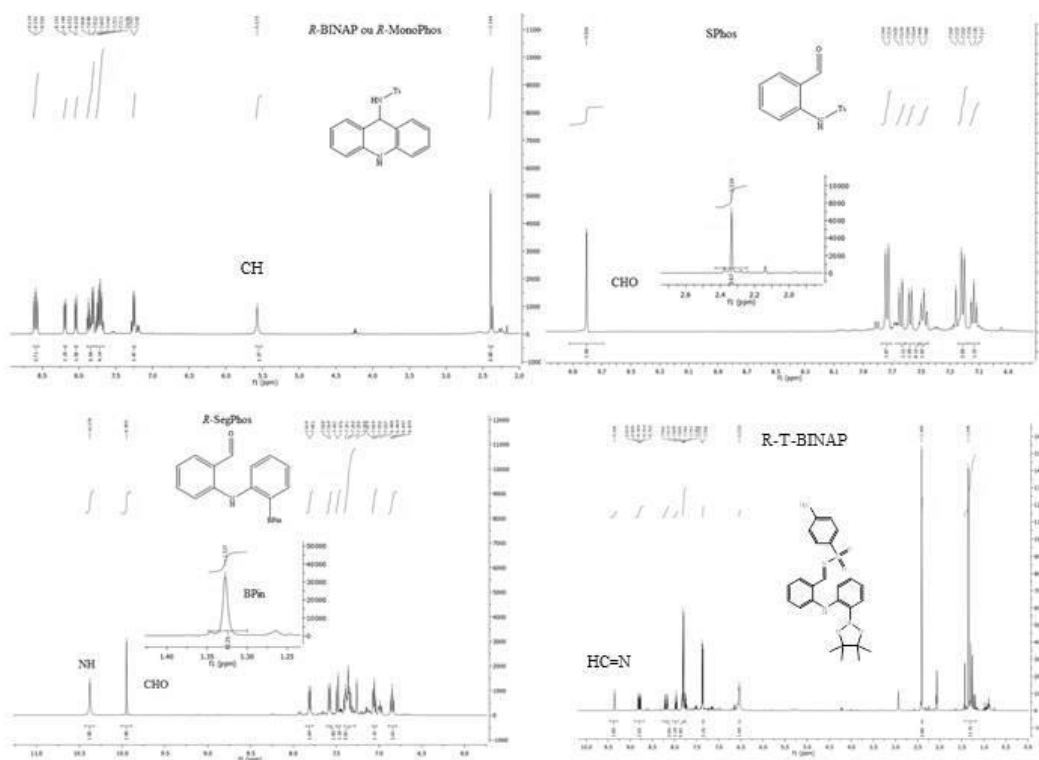
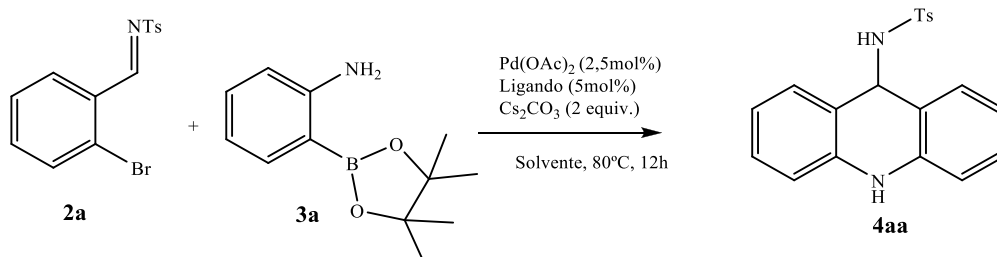


Figura 6. 2 Expansões <sup>1</sup>H RMN (400MHz) dos compostos **4aa**, **6**, **7** e **5**.

Para otimizar as condições, foi feito um estudo da influência do solvente na formação do composto (**4aa**), testando os dois ligandos que formavam o produto (*R*-BINAP e *R*-MonoPhos). Na Tabela 6.5 encontram-se os resultados obtidos.

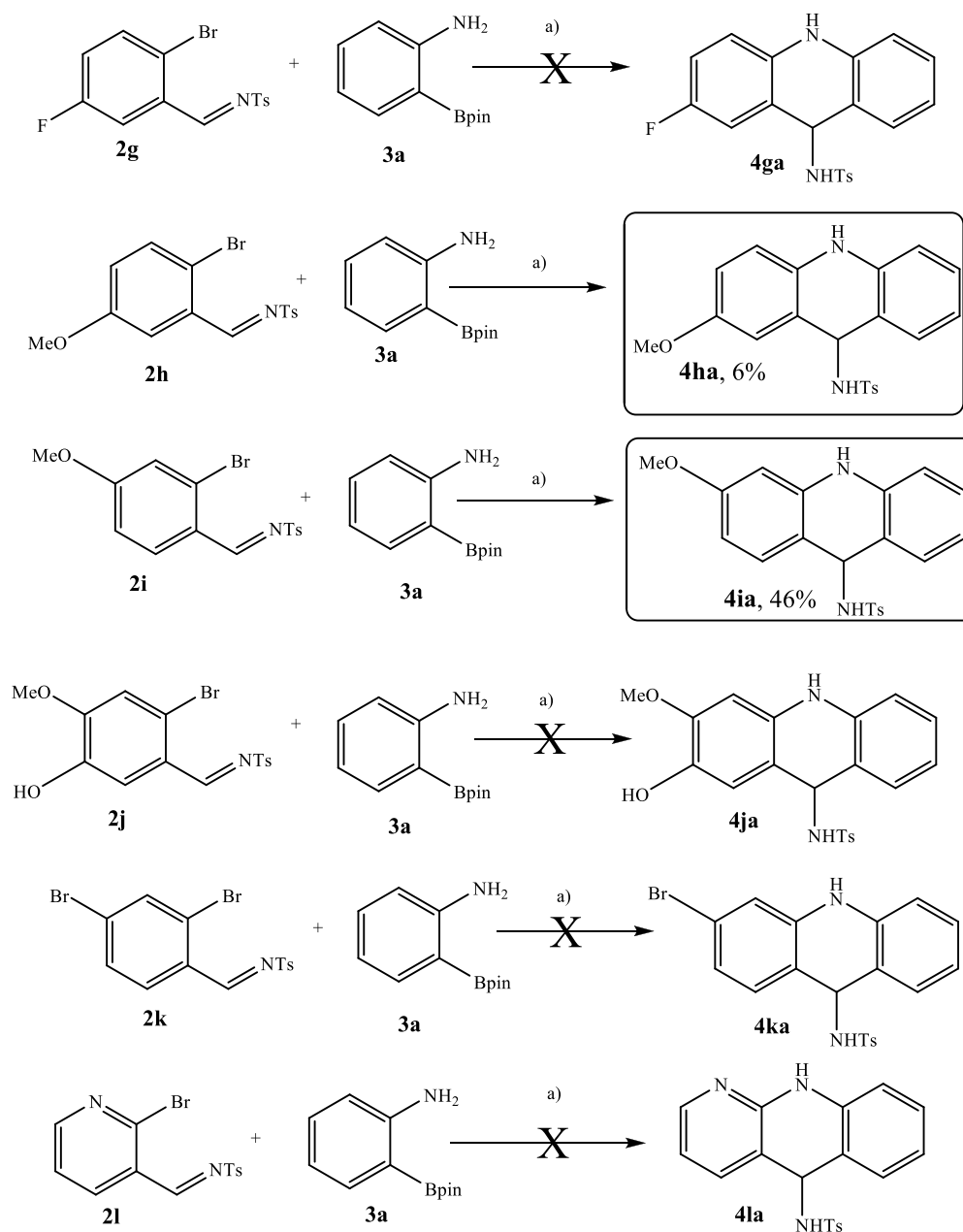
**Tabela 6.5** Screening de solvente para a formação do composto **4aa**.



Entrada	Solvente	Rendimento	
		Com <i>R</i> -BINAP	Com <i>R</i> -MonoPhos
1	THF	26%	56%
2	1,4-Dioxano	57%	12%
3	Tolueno	54%	15%

Analisando a tabela anterior podemos observar que o produto formou-se nos solventes estudados, tanto com o ligando *R*-BINAP como *R*-MonoPhos. No caso da *R*-BINAP o melhor rendimento foi obtido com o 1,4-Dioxano (Tabela 6.5, entrada 2, 57%) e no caso do *R*-MonoPhos com o solvente THF (Tabela 6.5, entrada 1, 56%).

As melhores condições foram aplicadas a derivados de *o*-bromoaldiminas (Esquema 6.33) por acoplamento com éster de pinacol do ácido *o*-aminofenilborônico de acordo com o Esquema 6.33.



a) Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5mol%), R-BINAP (5mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2equivs.), 1,4-Dioxano, 80°C, N<sub>2</sub>, 12h

### Esquema 6.33 Síntese de algumas 9-amino-di-hidroacridinas.

Os produtos desejados (**4ha** e **4ia**) apenas foram isolados a partir das aldiminas metoxiladas. Com as restantes aldiminas foram obtidos misturas complexas difíceis de purificar e identificar.

O mecanismo reacional foi proposto. Assumiu-se que a reação se inicia com o acoplamento C-N de Buchwald-Hartwing, seguido de arilação/cicização. O acoplamento do tipo C-N é idêntico ao apresentado no capítulo 2, figura 2.6. Inicia-se com a adição oxidativa do halogeneto de arilo, seguido da coordenação direta com a amina, seguido de desproteção pela



base, formação do complexo arilamido e por último eliminação redutiva com a formação da ligação amina, composto (**5**).

Embora vários grupos relatem a adição catalisada por paládio de ácidos arilborónico em iminas, não encontramos descrito um estudo mecanístico para estas reações.<sup>32</sup>

Após formação deste produto, a espécie de paládio regenerada é a espécie ativa que pode coordenar com a imina, seguido da etapa de transmetalção, formando um intermediário cíclico coordenado com Pd (II), por último ocorre a etapa de eliminação redutiva com formação do produto (**4aa**).

### 6.3 Conclusão e Perspetivas Futuras

Foi possível sintetizar algumas 9-amino-di-hidroacridinas por um método sequencial *one-pot* catalisado por paládio. Este método apesar de obter rendimentos moderados para os compostos (**4aa**) e (**4ia**), não foi eficiente para os outros derivados.

Estes compostos estão a ser estudados como inibidores de AChE, BuChE e MAO-B pelo grupo orientado pela Professora Maria do Rosário Martins e a Professora Ana Teresa Caldeira.

Futuramente, novos ligandos (como por exemplo NHC, bipyridina), deverão ser testados, assim como a adição de um catalisador para a etapa de arilação/ciclização ou testar outros catalisadores (Rh, Ru, Cu), mais eficientes para o acoplamento C-N-arilação/ciclização. Depois de ter as condições otimizadas, novos ésteres de pinacol do ácido *o*-aminofenilborónico deverão ser sintetizados e aplicados.

Após otimização das condições, um método assimétrico deverá ser desenvolvido.

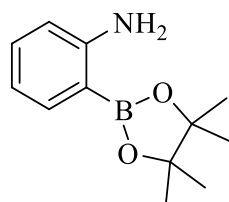
## 6.4 Procedimento Experimental

Considerações gerais: De acordo com as apresentadas no capítulo 2, secção 2.4.

### Procedimento geral para a síntese dos substratos aldiminas

O aldeído foi dissolvido em benzeno e o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,6 mmol) foi adicionado lentamente, (usando uma seringa), de seguida foi adicionada a amina ativada (1 equiv.). A água foi removida utilizando um sistema de Dean Stark. A mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o crude foi cristalizado com 9: 1 (AcOEt: hexano) obtendo-se o produto puro.

A descrição das aldiminas entram-se no capítulo 2, secção 2.4.

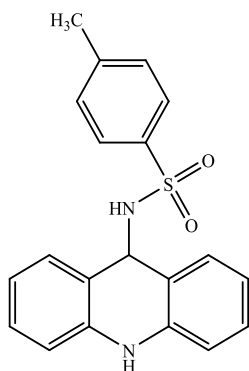


**2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:** 2-bromoanilina (1 g, 5,8 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (64,7 mg, 5,0 mol%),  $\text{NEt}_3$  (3,19 mL, 23,4 mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0,90 mL, 17,4 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foram adicionados a um balão de duas tubuladuras, sob atmosfera de nitrogénio. A reação foi agitada a  $80^\circ\text{C}$  durante 2h. Depois de atingida a temperatura ambiente,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat) (20 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi extraída com DCM (2x20 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi evaporado a pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica desativada com 5% de  $\text{NEt}_3$  e 5:1 hexano/AcOEt como eluente, obtendo o produto desejado como um sólido oleoso amarelo (1,10g; 87%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,35 (s, 12H, BPin), 4,67 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,60 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H, ArH), 6,68 (dt,  $J=1,2$  e 7.6 Hz, 1H, ArH), 7,22 (dt,  $J=1,6$  e 7.6 Hz, 1H, ArH), 7,22 (dd,  $J=1,6$  e 7.6 Hz, 1H, ArH) ppm. Esta descrição está de acordo com a literatura.<sup>30</sup>

**Procedimento geral para a síntese das 9-amino-di-hidroacridinas e compostos (5), (6) e (7).**

As reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® com 12 posições. Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 mol%), ligando (5,0 mol%), *o*-bromoariliminas, 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equivs.) e 1,4-dioxano foram adicionados ao tubo de reação. Ficou em agitação em atmosfera de nitrogénio duram 12h a 80°C. As reações foram monitorizadas por TLC até desaparecer os reagentes de partida. Depois de completa, a mistura reacional arrefeceu até à temperatura ambiente. Seguido de filtrada num filtro de placa porosa com celite e o solvente removido sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em coluna usando um gradiente de solvente de 9:1 a 5:1 hexano/AcOEt, obtendo-se compostos desejados.



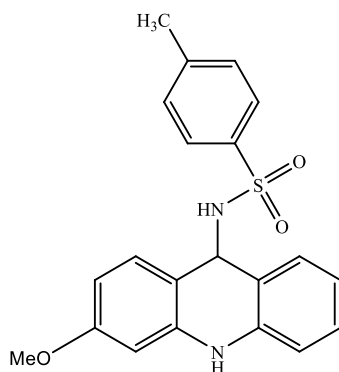
***N*-(9,10-Di-hidroacridin-9-il)-4-metilbenzenosulfonamida (4aa):** Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,2 mg, 2,5 mol %), *R*-BINAP (18,1 mg, 5,0 mol %), *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,2 g, 0,6 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,4 g, 1,2 mmol) e de acordo com o procedimento geral, o composto (4aa), foi obtido como um sólido vermelho (0,146 g, 57%).

**p.f.** 53,2-54,0°C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,57 (br s, 1H, CH), 7,22 (d, *J*=8,0Hz, 2H, ArH), 7,67-7,74 (m, 3H, ArH), 7,79 (d, *J*=8,0Hz, 2H, ArH), 7,82-7,86 (m, 1H, Ar), 8,02 (d, *J*=7,6Hz, 1H, ArH), 8,17 (d, *J*=8,4Hz, 2H, ArH), 8,54-8,59 (m, 2H, ArH).

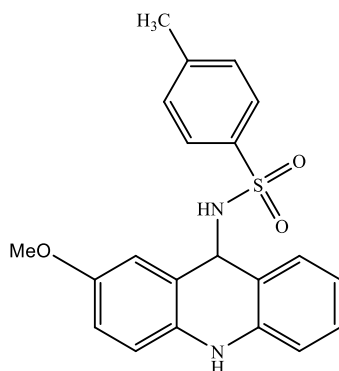
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,5 (CH<sub>3</sub>), 38,8 (CH), 121,9 (CH), 122,3 (CH), 124,2 (C), 125,7 (C), 126,4 (2xCH), 127,2 (CH), 127,6 (CH), 128,8 (CH), 128,9 (CH), 129,7 (2xCH), 130,0 (CH), 131,2 (CH), 132,6 (C), 139,6 (C), 143,3 (C), 144,3 (C).

**MS (ESI- TOF) m/z:** 351,40 (M<sup>+</sup> +H).



***N*-(2-Metoxi-9,10-di-hidroacridin-9-il)-4-metilbenzenosulfonamida (4ha)**: Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,5 mg, 2,5 mol %), *R*-BINAP (8,15 mg, 5,0 mol %), *N*-(2-bromo-4-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,10 g, 0,27 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 g, 0,54 mmol) e de acordo com o procedimento geral, o composto (**4ha**), foi obtido como um óleo acastanhado (0,006 g, 6%).

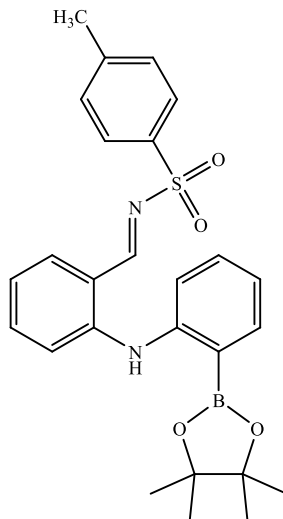
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,05 (s, 3H, OMe), 5,35 (br s, 1H, CH), 7,08-7,18 (m, 2H, ArH), 7,50-7,55 (m, 3H, ArH), 7,69-7,73 (m, 2H, ArH), 7,81-7,85 (m, 2H, ArH), 8,59-8,66 (m, 2H, ArH) ppm.



***N*-(3-Metoxi-9,10-di-hidroacridin-9-il)-4-metilbenzenosulfonamida (4ia)**: Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,5 mg, 2,5 mol %), *R*-BINAP (8,15 mg, 5,0 mol %), *N*-(2-bromo-5-metoxibenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,10 g, 0,27 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 g, 0,54 mmol) e de acordo com o procedimento geral, o composto (**4ia**), foi obtido como um óleo acastanhado (0,047 g, 46%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OMe), 4,88 (br s, 1H, NH), 5,34 (br s, 1H, CH), 5,36 (br s, 1H, NH), 7,29-7,36 (m, 3H, ArH), 7,67-7,71 (m, 1H, ArH), 7,75-7,82 (m, 3H, ArH), 7,94 (br s, 1H, Ar), 8,05 (d, *J*=8,4Hz, 1H, ArH), 8,23 (d, *J*=8,0Hz, 1H, ArH), 8,52 (d, *J*=8,4Hz, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  24,9 ( $\text{CH}_3$ ), 55,6 (OMe), 62,1 (CH), 102,8 (CH), 114,9 (C), 118,4 (CH), 122,3 (CH), 124,1 (C), 126,5 (2xCH), 126,9 (CH), 129,1 (CH), 129,4 (C), 129,7 (2xCH), 131,0 (CH), 132,8 (C), 136,8 (CH), 139,2 (C), 143,7 (C), 162,5 (C) ppm.

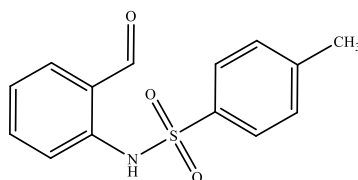


**4-Metil-N-(2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)benzilideno)**

**benzenosulfonamida:**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3,2 mg, 2,5 mol %), *R-T*-BINAP (20,4 mg, 5,0 mol %), *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,2 g, 0,6 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,4 g, 1,2 mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto (**5**), foi obtido como um óleo castanho (0,162 g, 57%).

$^1\text{H}$  RMN (acetona- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1,35 (s, 12H, BPin), 2,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,53 (br s, 1H, NH), 7,36 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 2H, ArH), 7,74-7,83 (m, 5H, ArH), 7,95-7,99 (m, 1H, ArH), 8,16-8,23 (m, 2H, ArH), 8,76-8,82 (m, 2H, ArH), 9,35 (br s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (acetona- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  21,3 ( $\text{CH}_3$ ), 25,2 (4x $\text{CH}_3$ ), 84,1 (C), 116,3 (C), 122,0 (CH), 122,6 (CH), 126,1 (2xCH), 127,1 (CH), 127,8 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (CH), 129,3 (2xCH), 130,1 (CH), 131,2 (CH), 133,3 (C), 137,4 (C), 142,2 (C), 143,2 (C), 145,5 (C), 153,5 ( $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.

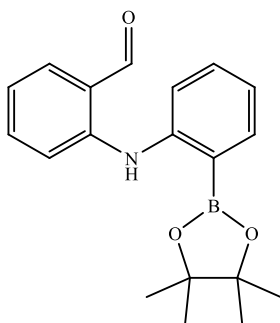


***N*-(2-Formilfenil)-4-metilbenzenosulfonamida (6):**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3,2mg, 2,5mol %), SPhos (12,3mg, 5,0mol %), *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,2g, 0,60mmol)

e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,40g, 1,2mmol) e de acordo com o procedimento geral, o composto (**6**), foi obtido como um óleo acastanhado (0,058g, 35%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) 1,14 (t,  $J=7,2\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,21 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 2H, ArH), 7,48 (t,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,57 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,63 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,73 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 2H, ArH), 9,80 (br s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  21,6 ( $\text{CH}_3$ ), 117,8 (CH), 122,0 (C), 123,1 (CH), 127,3 (2xCH), 129,8 (2xCH), 135,9 (CH), 136,2 (CH), 136,3 (C), 139,9 (C), 144,3 (C), 195,1 (CHO) ppm.



**2-(2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)benzaldeído (7):**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3,2mg, 2,5mol %), *R*-SegPhos (18,3mg, 5,0mol %), *N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (0,2g, 0,60mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,40g, 1,2mmol), de acordo com o procedimento geral, o composto (**7**), foi obtido como um óleo acastanhado (0,136g, 70%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,32 (s, 12H, BPin), 6,84 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,06 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,31-7,41 (m, 3H, ArH), 7,48 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,57 (d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7,80 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H, ArH), 9,95 (br s, 1H, CHO), 10,3 (br s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  24,1 (4x $\text{CH}_3$ ), 84,1 (C), 114,3 (CH), 117,7 (CH), 120,8 (CH), 121,1 (C), 122,7 (CH), 131,9 (CH), 134,0 (C), 135,0 (CH), 136,6 (CH), 137,2 (CH), 146,1 (C), 146,9 (C), 193,2 (CHO) ppm.

## 6.5 Referências Bibliográficas

- 1 – Schmidt, A.; Liu, M. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2015**, *115*, 287
- 2 – Matsumura, K. *Journal of the American Chemical Society* **1929**, *51*, 816
- 3 – Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 699.
- 4 – Csuk, R.; Barthel, A.; Raschke, C.; Kluge, R.; Strhl, D.; Trieschmann, L.; Bhm, G. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, *342*, 699

- 5 – Belmont, P.; Andrez, J.-C.; Allan, C. S. M. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2783.
- 6 – Belmont, P.; Belhadj, T. *Organic Letters* **2005**, *7*, 1793.
- 7 – Cikotiene, I.; Buksnaitiene, R.; Sazinas, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 706
- 8 – Goodell, J. R.; Madhok, A. A.; Hiasa, H.; Ferguson, D. M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 5467.
- 9 – a) Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3412. b) Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 2871. c) Okamoto, K.; Akiyama, R.; Yoshida, H.; Yoshida, T.; Kobayashi, S. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 2125. d) Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Organic Letters* **2004**, *6*, 1987. e) Kobayashi, S.; Miyamura, H.; Akiyama, R.; Ishida, T. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 9251. f) Nishio, R.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4831. g) Miyamura, H.; Akiyama, R.; Ishida, T.; Matsubara, R.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12177. h) Hagio, H.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Organic Letters* **2006**, *8*, 375.
- 10 – Nishio, R.; Wessely, S.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2006**, *8*, 459.
- 11 – a) Zhao, J.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 583. b) Zhao, J.; Larock, R. C. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4273. c) Rogness, D. C.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 2289.
- 12 – a) Pintori, D. G.; Greaney, M. F. *Organic Letters* **2010**, *12*, 168. b) He, L.; Pian, J. X.; Zhang, J.; Li, Y. Z. *Chinese Chemical Letters* **2012**, *23*, 1359. c) Lu, S.-S.; Lu, C.-D. *Synlett* **2013**, *24*, 0640.
- 13 – a) Pal, C.; Kundu, M. K.; Bandyopadhyay, U.; Adhikari, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 3563 b) Hughes, G. K.; Ritchie, E. *Australian Journal of Scientific Research* **1951**, *A4*, 430. c) Hughes, G. K.; Neill, K. G.; Ritchie, E. *Australian Journal of Scientific Research* **1950**, *A3*, 500.
- 14 – a) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Organic Letters* **2011**, *13*, 4136. b) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 11232.
- 15 – a) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2365; b) Müller, T. J. J. *Topics in Organometallic Chemistry* **2006**, *19*, 149; c) Shindoh, N.; Takemoto, Y.; Takasu, K.; *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 12168; d) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angewandte Chemie* **2004**, *116*, 3842; *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 3754; e) Wasike, J.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1001. f) Burke, A. J.; Furtado, O. M.; Marinho, V. R. *Current Organic Synthesis* **2010**, *7*, 94.

16 – Exemplos selecionados de *auto-tandem* catálise utilizando catalisadores de paládio: a) Barluenga, J.; Quiñones, N.; Cabal, M.-P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angewandte Chemie* **2011**, *123*, 2398; *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 2350; b) Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C.; *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11*, 2276; c) Meyers, C.; Rombouts, G.; Loones, K. T. J.; Coelho, A.; Maes, B. U. W. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 353; d) Ackermann, L.; Althammer, A. *Angewandte Chemie* **2007**, *119*, 1652; *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 1627; e) Barluenga, J.; Jiménez-Aquino, A.; Valdés, C.; Aznar, F. *Angewandte Chemie* **2007**, *119*, 1551; *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 1529; f) Barluenga, J.; Jiménez-Aquino, A.; Aznar, F.; Valdés, C. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 4031; g) Fang, Y.-Q.; Lautens, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 538; h) Bryan, C. S.; Braunger, J. A.; Lautens, M. *Angewandte Chemie* **2009**, *121*, 7198; *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 7064; i) Bryan, C. S.; Lautens, M.; *Organic Letters* **2010**, *12*, 2754; j) Liu, T.-P.; Xing, C.-H.; Hu, Q.-S.. *Angewandte Chemie* **2010**, *122*, 2971; *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 2909; k) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Holmes, I. P. *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 407; *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 403.

17 – Z. Huang, Y. Yang, Q. Xiao, Y. Zhang, and J. Wang, *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 6586.

18 – Revisão recente de C-H *activation* a) Bras, J. L.; Muzart, J. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1170. b) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 4740. c) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1293. d) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 3381. e) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 3651. f) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 5588. g) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 5879. h) Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Accounts of Chemical Research* **2013**, *46*, 412. i) Lin, B.; Dixneuf, P. H. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 5744.

19 – Wertz, S.; Leifert, D.; Studer, A. *Organic Letters* **2013**, *15*, 928

20 – a) Li, X.-A.; Wang, H.-L.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1794. b) Zheng, Z.; Dian, L.; Yuan, Y.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 7451

21 – J. Zhang, Y. Chen, X. Chen, X. Zheng, W. Cao, J. Chen, and M. Zhang, *Tetrahedron* **2014** *70*, 5820.



- 22 – a) Lian, Y.; Hummel, J. R.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 12548; b) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 14048.
- 23 – Kuninobu, Y.; Tatsuzaki, T.; Matsuki, T.; Takai, K.; *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 7005.
- 24 – a) Bernthsen, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1884**, *224*, 1. b) Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Martínez, M. M.; Rodríguez-Parga, J. *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 390. c) Su, Q.; Li, P.; He, M.; Wu, Q.; Ye, L.; Mu, Y. *Organic Letters* **2014**, *16*, 18.
- 25 – a) H.-M. Guo.; Mao, R.-Z.; Wang, Q.-T.; Niu, H.-Y.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; *Organic Letters* **2013**, *15*, 5460. b) Wang, T.-J.; Chen, W.-W.; Li, Y.; Xu, M.-H. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 6580.
- 26 – a) Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 5332; b) Xu, Z. F.; Cai, C. X.; Liu, J. T.; *Organic Letters* **2013**, *15*, 2096; c) Fumagalli, G.; Boyd, S.; Greaney, M. F. *Organic Letters* **2013**, *15*, 4398; d) Walkinshaw, A. J.; Xu, W.-S.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 12532; e) Cahard, E.; Bremeyer, N.; Gaunt, M. J. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 9284; *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 9454; f) Vo, N. T.; R. Pace, D. M.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 404; g) Skucas, E.; MacMillan, D. W. C. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 9090; h) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 2610; i) Bigot, A.; Williamson, A. E.; Gaunt, M. J. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 13778.
- 27 – a) Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M.; *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 5323; *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 5431; b) Peng, J.; Chen, C.; Chen, J.; Su, X.; Xi, C.; Chen, H. *Organic Letters* **2014**, *16*, 3776; c) Peng, J.; Chen, C.; Wang, Y.; Lou, Z.; Li, M.; Xi, C.; Chen, H. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 7574; *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 7722; d) Su, X.; Chen, C.; Wang, Y.; Peng, J.; Lou, Z.; Li, M.; *Chemical Communications* **2013**, *49*, 6752.
- 28 – Pang, X.; Chen, C.; Su, X.; Li, M.; Wen, L. *Organic Letters* **2014**, *16*, 6228.
- 29 – Pang, X.; Lou, Z.; Li, M.; Wen, L.; Chen, C. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 3361.
- 30 – a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 6458. b) Badoin, O.; Guénand, D.; Guéritte, F. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 9268. c) Broutin, P.-E.; Cerña, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Organic Letters*

**2004**, *6*, 4419. d) Horn, J.; Marsden, S.P.; Nelson, A. House, D.; Wendarten, G. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4117.

31 – a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angewandte Chemie International Edition* **1995**, *34*, 1348. b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3609. c) J. Wolfw, P.; Adhman, J.; Sadkhi, J. P.; Siwerand, S. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 6367. d) Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 6019.

32 – Quan, M.; Yang, G.; Xie, F.; Gridnevb, I. D.; Zhang, W. *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2*, 398.





