

**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado em Bioquímica**

Dissertação

**Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de  
Compostos Heterocíclicos Biologicamente Ativos**

Ana Catarina de Melo Amorim

Orientador | Anthony Joseph Burke

Évora 2019

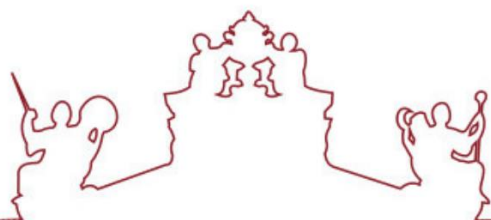
---

---

---

---





**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado em Bioquímica**

Dissertação

**Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de  
Compostos Heterocíclicos Biologicamente Ativos**

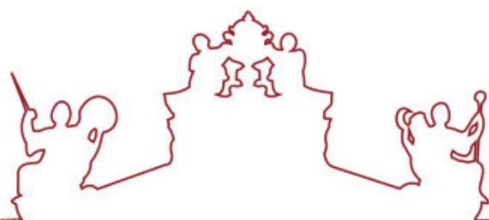
Ana Catarina de Melo Amorim

Orientador | Anthony Joseph Burke

Évora 2019







A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

- Presidente | Célia M. Antunes (Universidade de Évora)
- Vogal | Elisabete da Palma Carreiro (Universidade de Évora)
- Vogal-orientador | Anthony Joseph Burke (Universidade de Évora)



“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se ao fracasso, do que formar fila com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota”

*Theodore Roosevelt*





## Agradecimentos

Durante um ano, a minha vida girou em torno daquilo que é a síntese orgânica, e de um laboratório espetacular onde todos os dias eram diferentes, não existindo tais termos como monotonia e rotina. Durante esse ano, nem tudo se traduziu num mar de rosas. Passei por bastantes momentos bons, mas como tudo, e apesar de poucos, também me deparei com momentos menos bons.

Todas as pessoas que já trazia comigo e as que levo desta etapa, foram, sem dúvida alguma, pilares fundamentais que impediram que a frustração fizesse parte do meu dia-a-dia pelo que, um agradecimento para todas elas, é algo imperativo.

Primeiro que tudo, e à pessoa que permitiu tudo isto, o Prof. Doutor Anthony J. Burke. Agradeço-lhe imenso a oportunidade que me proporcionou, os conhecimentos que me transmitiu e toda a ajuda e apoio que me deu. Um enorme obrigada por me ter aberto portas para o imenso mundo que é a síntese orgânica, e me ter mostrado o quão maravilhoso este pode ser.

Aos mais importantes de todos, os de lá de casa. Os que nunca deixaram que me faltasse nada e os que estão sempre lá para o que der e vier. Eles são três e são aquilo a que eu chamo de lar. À minha mãe, ao meu pai e à minha irmã, um obrigada não é suficiente, nem nunca será. Estou-vos eternamente grata por tudo.

Aos do laboratório, um carinhoso obrigado à Carol, à Bete, à Marina, ao João, ao Sérgio, à Tereza e à Amina. Muito obrigada por todos os bons momentos. Pelos risos e gargalhadas. Por todos os ensinamentos, pela força e por toda a ajuda. Sem dúvida que até onde consegui chegar, a vocês o devo.

Ao Prof. Doutor Óscar, pela colaboração neste projeto e por toda a disponibilidade demonstrada na realização dos ensaios biológicos.

Ao Jorge, ao Rexona, à Salmonela, ao xôr Bitor, ao Samudeus, à Márcii, ao Gueinaldo, aos afilhados, à Ana, entre outros, que tornaram a residência na minha segunda casa. Vocês são a melhor coisa que levo de Évora. Obrigada por todos momentos e por todo o apoio prestado. Adoro-vos do fundo do coração.

Por fim, um agradecimento aos colegas e amigos do mestrado e fora dele, nomeadamente à Laura e à Carolina, e às pessoas que de uma ou de outra forma, cruzaram o meu caminho durante esta etapa.

# Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Compostos Heterocíclicos Biologicamente Ativos

## Resumo

Esta dissertação centra-se na síntese de compostos heterocíclicos aromáticos tricíclicos, que contêm átomos de nitrogénio, nomeadamente as fenantridinas e as dibenzodiazepinas (DBDAs), as quais apresentam um largo espectro de atividades biológicas.

Uma família de fenantridinas foi sintetizada com sucesso, através da sequência reacional de acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura*/condensação carbonílica, partindo de ésteres amino-arilborónicos e de 2-bromobenzaldeídos, 2-clorobenzaldeídos e acetofenonas. Foi também estudada uma via para a síntese destes compostos, utilizando iminas como material de partida.

As estratégias utilizadas para a síntese de DBDAs englobaram o acoplamento de *Buchwald-Hartwig*, o acoplamento de *Chan-Lam*, bem como reações de condensação carbonílica, sendo que várias condições foram estudadas.

A inibição das colinesterases (ChE) tornou-se no principal alvo terapêutico para o combate da doença de Alzheimer, pelo que, neste trabalho, foram também estudadas as atividades anticolinesterásicas de alguns dos compostos sintetizados.

**Palavras-chave:** Fenantridinas; dibenzodiazepinas (DBDAs); acoplamento *Suzuki-Miyaura*; condensação carbonílica; acoplamento de *Buchwald-Hartwig*; acoplamento de *Chan-Lam*; atividades anticolinesterásicas.



# Development of Catalytic Methods for the Synthesis of Biologically Active Heterocyclic Compounds

## Abstract

This dissertation focuses on the synthesis of tricyclic aromatic heterocyclic compounds containing nitrogen atoms, namely phenanthridines and dibenzodiazepines (DBDAs), which have a broad spectrum of biological activities.

A family of phenanthridines was successfully synthesized through the *Suzuki-Miyaura* cross-coupling/carbonyl condensation reaction sequence starting from amino-arylboronic esters and 2-bromobenzaldehydes, 2-chlorobenzaldehydes and acetophenones. A pathway for the synthesis of these compounds was also studied using imines as starting material.

The strategies used for the synthesis of DBDAs included the *Buchwald-Hartwig* coupling, the *Chan-Lam* coupling, as well as carbonyl condensation reactions, and several conditions were studied.

Inhibition of cholinesterases (ChE) has become the main therapeutic target for the fight against Alzheimer's disease. Therefore, in this work, the anticholinesterase activities of some of the synthesized compounds were also studied.

**Keywords:** Phenanthridines; dibenzodiazepines (DBDAs); *Suzuki-Miyaura* coupling; carbonyl condensation; *Buchwald-Hartwig* coupling; *Chan-Lam* coupling; anticholinesterase activities.



## Abreviaturas

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>(R)-BINAP</b>                    | (R)-(+)-(1,1-binaftaleno-2,2-diil)bis(difenilfosfina)   |
| <b>ACh</b>                          | Acetilcolina  |
| <b>AChE</b>                         | Acetilcolinesterase (do inglês, “ <i>Acetylcholinesterase</i> ”)  |
| <b>ADN</b>                          | Ácido Desoxirribonucleico   |
| <b>Ar</b>                           | Arilo   |
| <b>ArH</b>                          | Hidrogénios aromáticos  |
| <b>ARN</b>                          | Ácido Ribonucleico  |
| <b>B</b>                            | Base  |
| <b>B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub></b> | Bis(pinacolato)diborano   |
| <b>BrettPhos Pd G3</b>              | [(2-Di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) metanossulfonato |
| <b>Bu</b>                           | Butilo  |
| <b>BuchE</b>                        | Butirilcolinesterase (do inglês “ <i>Butyrylcholinesterase</i> ”)   |
| <b>CAS</b>                          | Local de atividade catalítica (do inglês, “ <i>Catalytic activity site</i> ”)   |
| <b>Cat.</b>                         | Catalisador   |
| <b>CCF</b>                          | Cromatografia em Camada Fina  |
| <b>ChE</b>                          | Colinesterase (do inglês “ <i>Cholinesterase</i> ”)   |
| <b>COSY</b>                         | Espetroscopia correlacionada (do inglês “ <i>Correlated Spectroscopy</i> ”)   |
| <b>CyJohnPhos</b>                   | (2-Bifenil)diciclo-hexilfosfina   |
| <b>DA</b>                           | Doença de Alzheimer   |
| <b>DavePhos</b>                     | 2-dicicloheifosfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil   |
| <b>dba</b>                          | Dibenzilidenoacetona  |
| <b>DBDA</b>                         | Dibenzodiazepina  |
| <b>DBU</b>                          | 1,8-Diazaibbiblo[5.4.0]undec-7-eno  |
| <b>DCM</b>                          | Diclorometano   |
| <b>DIPEA</b>                        | <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina  |
| <b>DMA</b>                          | Dimetilacetamida  |
| <b>DMEDA</b>                        | <i>N,N'</i> -Dimetiletilenodiamina  |
| <b>DMF</b>                          | Dimetilformamida  |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>DMSO</b>            | Dimetilsulfóxido   |
| <b>DNTB</b>            | Reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzóico)   |
| <b>DP</b>              | Desvio Padrão  |
| <b>DPEPhos</b>         | (Oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina)  |
| <b>dppf</b>            | 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno  |
| <b>EDX</b>             | Raio-X por dispersão de energia (do inglês “ <i>Energy Dispersive X-ray</i> ”)   |
| <b>eeAChE</b>          | Acetilcolinesterase da espécie <i>electrophorus electricus</i> (do inglês, <i>electrophorus electricus</i> Acetylcholinesterase) |
| <b>EP</b>              | Éter de Petróleo   |
| <b>eqBuChE</b>         | Butirilcolinesterase de soro equino (do inglês, equine serum Butyrylcholinesterase)  |
| <b>equiv.</b>          | Equivalentes   |
| <b>ESI</b>             | Ionização por eletrospray (do inglês “ <i>Electrospray ionization</i> ”)   |
| <b>ESI-TOF</b>         | Tempo de vôo de ionização por eletrospray (do inglês, “ <i>Electrospray Ionization Time-of-Flight</i> ”)                         |
| <b>Et</b>              | Etilo  |
| <b>FDA</b>             | Administração de comida e medicamentos (do inglês “ <i>Food and Drug Administration</i> ”)                                       |
| <b>FTIR</b>            | Espetroscopia de infravermelhos com transformada de Fourier (do inglês “ <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i> ”)       |
| <b>HBpin</b>           | Pinacolborano  |
| <b>Hex</b>             | Hexano   |
| <b>HMBC</b>            | Correlação heteronuclear de ligações múltiplas (do inglês, “ <i>Heteronuclear Multiple bond correlation</i> ”)                   |
| <b>HRMS</b>            | Espetroscopia de massa de alta resolução (do inglês, “ <i>High resolution mass spectrometry</i> ”)                               |
| <b>HSQC</b>            | Coerência quântica única heteronuclear (do inglês, “ <i>Heteronuclear single quantum coherence</i> ”)                            |
| <b>IC<sub>50</sub></b> | Concentração correspondente a 50% de inibição  |
| <b>L</b>               | Ligando  |



|  |   |
|--|---|
| <b>LRMS</b>                            | Espetroscopia de massa de baixa resolução (do inglês, “ <i>Low resolution mass spectrometry</i> ”)        |
| <b><i>m</i>-</b>                       | <i>meta</i>   |
| <b>M.O.</b>                            | Microondas  |
| <b>Me</b>                              | Metilo  |
| <b>mol%</b>                            | Mol por cento   |
| <b>NaOtBu</b>                          | tert-Butóxido de sódio  |
| <b>nBu<sub>4</sub>NBr (TBAB)</b>       | Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamónio (do inglês, “ <i>Tetra-<i>n</i>-butylammonium bromide</i> ”)      |
| <b>NOESY</b>                           | Espetroscopia de efeito de exaustão nuclear (do inglês “ <i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i> ”) |
| <b><i>o</i>-</b>                       | <i>orto</i>   |
| <b>OAc (ou AcO)</b>                    | Acetato   |
| <b>OMe</b>                             | Metoxilo  |
| <b><i>p</i>-</b>                       | <i>para</i>   |
| <b>PAS</b>                             | Local aniótico periférico (do inglês, “ <i>Peripheral aniotic site</i> ”)                                 |
| <b>Pd/C</b>                            | Paládio sobre carbono ativado   |
| <b>PEG 4000</b>                        | Polietilenoglicol 4000  |
| <b>Ph</b>                              | Fenilo  |
| <b>pH</b>                              | Potencial de hidrogénio   |
| <b>PM 4Å</b>                           | Peneiros moleculares com poros de 4 angstrong   |
| <b>ppm</b>                             | Partes por milhão   |
| <b><i>p</i>-TsOH (ou <i>p</i>-TSA)</b> | Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico (do inglês “ <i>p-toluenesulfonic acid</i> ”)                            |
| <b>R</b>                               | Radical substituinte  |
| <b>RMN</b>                             | Ressonância Magnética Nuclear   |
| <b>RXR</b>                             | recetor do retinoide X (do inglês “ <i>Retinoid X receptor</i> ”)   |
| <b>SEM</b>                             | Miscroscópio eletrónico de varrimento (do inglês “ <i>Scanning electron microscope</i> ”)                 |
| <b>SPhos</b>                           | 2-Diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo   |
| <b>T.A.</b>                            | Temperatura ambiente  |
| <b>TBAAc</b>                           | Acetato de tetrabutilamónio   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>TBAF</b>        | Fluoreto de tetrabutilamônio   |
| <b>tBu</b>         | <i>terc</i> -Butilo  |
| <b>tBuDavePhos</b> | 2-di- <i>tert</i> -Butilfosfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil (do inglês “2- <i>Di-tert-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl</i> ”) |
| <b>tBuXPhos</b>    | 2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenyl   |
| <b>THF</b>         | Tetrahidrofurano   |
| <b>TMOF</b>        | Trimetilortoformato  |
| <b>TMS</b>         | Trimetilsilil  |
| <b>Ts</b>          | Tosilo   |
| <b>UATR</b>        | Acessório universal de reflexão total atenuada (do inglês “ <i>universal attenuated total reflectance</i> ”)   |
| <b>XantPhos</b>    | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno   |

## Unidades e Convenções

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>%</b>               | Porcentagem   |
| <b>(m/z)</b>           | Razão massa/carga                                     |
| <b>μ</b>               | Micro   |
| <b>Å</b>               | Angstrom  |
| <b>br s</b>            | Singuleto largo (do inglês, “ <i>Broad singlet</i> ”) |
| <b>cm<sup>-1</sup></b> | Centímetro elevado a menos um                         |
| <b>d</b>               | Dupleto   |
| <b>dd</b>              | Duplo dupleto   |
| <b>dt</b>              | Duplo tripleto  |
| <b>g</b>               | Grama/gramas  |
| <b>h</b>               | hora/horas  |
| <b>Hz</b>              | Hertz   |
| <b>J</b>               | Constante de acoplamento                              |
| <b>M</b>               | Molar   |
| <b>mg</b>              | Miligrama   |
| <b>MHz</b>             | Mega-Hertz  |
| <b>min.</b>            | Minutos   |
| <b>mL</b>              | Mililitro   |
| <b>mM</b>              | Milimolar   |
| <b>mmol</b>            | Milimol   |
| <b>nm</b>              | Nanometro   |
| <b>°C</b>              | Graus Celsius/centígrados                             |
| <b>q</b>               | Quadrupletto  |
| <b>s</b>               | Singuleto   |
| <b>T</b>               | Temperatura   |
| <b>t</b>               | Tripleto  |
| <b>Δ</b>               | Aquecimento   |
| <b>δ</b>               | Desvio químico  |



## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| Agradecimentos.....  | iii       |
| Resumo.....  | v         |
| Abstract .....   | vii       |
| Abreviaturas.....  | ix        |
| Unidades e Convenções .....  | xiii      |
| <b>1. Introdução.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. Compostos heterocíclicos: a sua importância na atualidade.....                                    | 3         |
| 1.1.1. Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogénio .....                                    | 4         |
| 1.1.1.1. Sistemas heterocíclicos aromáticos tricíclicos que contêm átomos de nitrogénio .....          | 5         |
| 1.1.1.1.1. A fenantridina .....  | 5         |
| 1.1.1.1.2. A dibenzodiazepina.....   | 9         |
| 1.2. Acoplamentos catalisados por metais de transição .....  | 13        |
| 1.2.1. Acoplamentos para formação da ligação C-C.....  | 15        |
| 1.2.1.1. Acoplamento de Ullmann .....  | 15        |
| 1.2.1.2. Acoplamento cruzado de <i>Suzuki-Miyaura</i> .....  | 16        |
| 1.2.2. Acoplamentos com formação da ligação C-N.....   | 18        |
| 1.2.2.1. Acoplamento de <i>tipo-Ullmann</i> .....  | 18        |
| 1.2.2.2. Acoplamento cruzado de <i>Chan-Lam</i> .....  | 19        |
| 1.2.2.3. Acoplamento cruzado de <i>Buchwald-Hartwig</i> .....  | 20        |
| 1.2.3. Acoplamento com formação de ligação C-B.....  | 22        |
| 1.3. A doença de Alzheimer.....  | 25        |
| 1.4. Enquadramento e estratégia adotada .....  | 27        |
| <b>2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica .....</b>            | <b>29</b> |
| 2.1. Preparação de precursores para o acoplamento de <i>Suzuki-Miyaura</i> : reações de borilação..... | 31        |
| 2.1.1. Síntese de ésteres amino-arilborónicos.....   | 31        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.1.2. Estudo da capacidade inibitória das colinesterases ( <i>eeAChE</i> e <i>eqBuChE</i> ) pelos ésteres amino-arilborónicos sintetizados (2) ..... | 39         |
| 2.2. Sequência reacional de acoplamento cruzado de <i>Suzuki-Miyaura</i> /condensação carbonílica para a síntese de fenantridinas .....               | 42         |
| 2.2.1. Síntese de fenantridinas (4) .....   | 42         |
| 2.2.1. Estudo da capacidade inibitória das colinesterases ( <i>eeAChE</i> e <i>eqBuChE</i> ) pelas fenantridinas sintetizadas .....                   | 48         |
| 2.3. Alternativa à sequência de reações para a síntese de fenantridinas .....   | 50         |
| 2.3.1. Síntese de iminas (5) .....  | 50         |
| 2.3.2. Estudo da capacidade inibitória das colinesterases pelas iminas sintetizadas.....  | 53         |
| 2.3.3. Tentativa de borilação das iminas sintetizadas, para posterior aplicação do acoplamento de <i>Suzuki-Miyaura</i> .....                         | 55         |
| 2.3.4. Alternativa às reações de borilação para encerramento direto do anel.....  | 60         |
| 2.4. Breves considerações.....  | 65         |
| <b>3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas ...</b>  | <b>67</b>  |
| 3.1. Preparação de precursores para posterior aplicação do acoplamento de <i>Buchwald-Hartwig</i> .....   | 69         |
| 3.2. Tentativa de síntese de DBDAs através do acoplamento de <i>Buchwald-Hartwig</i> .....  | 73         |
| 3.3. Alternativa para a síntese de DBDAs através da síntese de iminas .....   | 81         |
| 3.4. Alternativa para a síntese de DBDAs através do acoplamento de <i>Chan-Lam</i> .....  | 85         |
| 3.5. Alternativa para a síntese de DBDAs através da proteção com acetais.....   | 88         |
| 3.6. Breves Considerações .....   | 93         |
| <b>4. Conclusões Finais e Perspetivas Futuras.....</b>  | <b>95</b>  |
| <b>5. Parte Experimental .....</b>  | <b>101</b> |
| 5.1. Informações gerais .....   | 103        |
| 5.2. Síntese de derivados de ésteres 2-amino-arilborónicos.....   | 104        |
| 5.2.1. Procedimentos gerais .....   | 104        |
| 5.2.2. Síntese da 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2a): .....   | 105        |

|  |     |
|--|-----|
| 5.2.3. Síntese da 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina ( <b>2b</b> ):                      | 106 |
| 5.2.4. Síntese da 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina ( <b>2c</b> ):                               | 107 |
| 5.2.5. Síntese da 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)anilina ( <b>2d</b> ):                    | 107 |
| 5.2.6. Síntese da 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina ( <b>2e</b> ):                               | 108 |
| 5.3. Síntese de fenantridinas  | 108 |
| 5.3.1. Procedimento geral  | 108 |
| 5.3.2. Síntese da fenantridina ( <b>4a</b> ):  | 109 |
| 5.3.3. Síntese da 9-metoxifenantridina ( <b>4c</b> ):  | 110 |
| 5.3.4. Síntese da 6-metilfenantridina ( <b>4d</b> ):   | 111 |
| 5.3.5. Síntese da 2-fluoro-4-metilfenantridina ( <b>4e</b> ):  | 112 |
| 5.3.6. Síntese da 3-metilfenantridina ( <b>4f</b> ):   | 112 |
| 5.4. Síntese de iminas   | 113 |
| 5.4.1. Procedimento geral <sup>136</sup>   | 113 |
| 5.4.2. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> ,1-bis(2-bromofenil)metanimina ( <b>5a</b> ):                                       | 114 |
| 5.4.3. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-bromo-4-fluoro-6-metilfenil)-1-(2-bromo-fenil)metanimina ( <b>5b</b> ):         | 114 |
| 5.4.4. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-bromo-5-metilfenil)-1-(2-bromofenil)metanimina ( <b>5c</b> ):                   | 115 |
| 5.4.5. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-bromo-5-nitrofenil)-1-(2-bromofenil)metanimina ( <b>5d</b> ):                   | 116 |
| 5.4.6. Síntese da ( <i>E</i> )-3-bromo-4-((2-bromobenzilideno)amino)benzotrilo ( <b>5e</b> ):                                | 117 |
| 5.4.7. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-bromofenil)metanimina ( <b>5f</b> ):        | 117 |
| 5.4.8. Síntese da ( <i>E</i> )-1-(2-bromo-5-metoxifenil)- <i>N</i> -(2-bromofenil)metanimina ( <b>5g</b> ):                  | 118 |
| 5.4.9. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-bromo-4-fluoro-6-metilfenil)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)metanimina ( <b>5h</b> ): | 119 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.4.10. Síntese da ( <i>E</i> )-1-(2-bromo-4-metoxifenil)- <i>N</i> -(2-bromofenil)metanimina ( <b>5i</b> ): .....     | 120 |
| 5.4.11. Síntese da ( <i>E</i> )-4-bromo-5-(((2-bromofenil)imino)metil)-2-metoxifenol ( <b>5j</b> ): .....              | 120 |
| 5.4.12. Síntese da ( <i>E</i> )-1-(2-bromo-5-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-bromofenil)metanimina ( <b>5k</b> ): .....     | 121 |
| 5.5. Síntese de aldiminas.....   | 122 |
| 5.5.1. Procedimentos gerais .....  | 122 |
| 5.5.2. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida ( <b>9a</b> ): .....          | 123 |
| 5.5.3. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-clorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida ( <b>9b</b> ): .....          | 124 |
| 5.5.4. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida ( <b>9c</b> ): ..... | 125 |
| 5.5.5. Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2,6-diclorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida ( <b>9d</b> ): .....      | 126 |
| 5.6. Síntese da benzeno-1,2-diamina.....   | 126 |
| 5.6.1. Procedimento para síntese da benzeno-1,2-diamina ( <b>15</b> ) <sup>154</sup> : .....                           | 126 |
| 5.7. Síntese dos acetais .....   | 127 |
| 5.7.1. Síntese do acetal cíclico ( <b>17a</b> ).....   | 127 |
| 5.7.2. Síntese do acetal acíclico ( <b>17b</b> ) .....   | 128 |
| 5.8. Tentativas realizadas para a síntese de fenantridinas .....   | 129 |
| 5.8.1. Tentativa de borilação da anilina <b>1a</b> .....   | 129 |
| 5.8.2. Tentativa de borilação da imina <b>5a</b> .....   | 130 |
| 5.8.3. Tentativa de encerramento direto do anel da imina <b>5a</b> .....   | 131 |
| 5.9. Tentativas realizadas para a síntese de DBDAs .....   | 133 |
| 5.9.1. Tentativa de acoplamento de <i>Buchwald-Hartwig</i> .....   | 133 |
| 5.9.2. Tentativa de redução do grupo nitro.....  | 134 |
| 5.9.3. Tentativa de condensação entre o 2-bromobenzaldeído ( <b>3a</b> ) e a benzeno-1,2-diamina ( <b>15</b> ) .....   | 134 |
| 5.9.4. Tentativa de acoplamento de <i>Chan-Lam</i> .....   | 135 |



|  |            |
|--|------------|
| 5.9.5. Tentativa de acoplamento de <i>Buchwald-Hartwig</i> utilizando 2-bromobenzal-<br>deídos protegidos com acetais ( <b>17</b> ) e anilinas <i>orto</i> -substituídas ( <b>1</b> )..... | 136        |
| 5.10. Ensaio para estudo das capacidades inibitórias das colinesterases ( <i>eeAChE</i> e <i>eq</i><br><i>BuChE</i> ) .....  | 137        |
| <b>6. Referências Bibliográficas.....</b>  | <b>139</b> |
| <b>7. Anexos .....</b>   | <b>159</b> |

## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1:</b> Bases nitrogenadas que constituem o ADN e ARN.....   | 3  |
| <b>Figura 2:</b> Estrutura da Fenantridina.....   | 5  |
| <b>Figura 3:</b> Alguns derivados naturais (Nitidina, Chelitrina, Oxinitidina e Chelirubina) e<br>sintéticos (Fenantriplatina) da fenantridina, biologicamente ativos. <sup>22,23</sup> ..... | 6  |
| <b>Figura 4:</b> Estrutura do brometo de etídio (EtBr).....   | 6  |
| <b>Figura 5:</b> Estrutura da DBDA.....   | 9  |
| <b>Figura 6:</b> Algumas DBDAs biologicamente ativas. <sup>48</sup> .....   | 10 |
| <b>Figura 7:</b> Exemplos de reações de acoplamento catalisadas por metais de transição. ....   | 14 |
| <b>Figura 8:</b> Neurotransmissão da Acetilcolina e ação dos inibidores das colinesterases. <sup>107</sup> .  | 26 |
| <b>Figura 9:</b> Fármacos disponíveis clinicamente para auxiliar o combate da DA. <sup>105</sup> .....  | 26 |
| <b>Figura 10:</b> Estrutura do ligando monodentado DavePhos. <sup>118</sup> .....   | 35 |
| <b>Figura 11:</b> Mecanismo proposto para a isomerização dos compostos quelatados <i>cis</i> - e<br><i>trans</i> - do XantPhos. <sup>123</sup> .....  | 36 |
| <b>Figura 12:</b> Ângulos de mordida dos ligandos <i>dppf</i> e XantPhos. <sup>122</sup> .....  | 36 |
| <b>Figura 13:</b> Vista frontal da superfície opaca do sítio ativo de colinesterases. <sup>125</sup> .....  | 40 |
| <b>Figura 14:</b> Fenantridinas sintetizadas nesta secção.....  | 48 |
| <b>Figura 15:</b> Compostos bivalentes sintetizados pelo grupos de Bolognesi et al. <sup>135</sup> .....  | 48 |
| <b>Figura 16:</b> Estrutura da nova molécula descoberta- Imina.....   | 50 |
| <b>Figura 17:</b> Espetro de <sup>1</sup> H RMN pertencente ao crude obtido da reação de borilação do<br><b>Esquema 35</b> .....  | 58 |
| <b>Figura 18:</b> Espetro de <sup>13</sup> C RMN pertencente ao crude obtido da reação de borilação do<br><b>Esquema 35</b> .....   | 58 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 19:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN pertencente ao composto <b>5a</b> .....   | 59  |
| <b>Figura 20:</b> Espectros $^1\text{H}$ RMN (em cima) e $^{13}\text{C}$ RMN (em baixo) obtidos a partir da análise do composto <b>10f</b> .....  | 76  |
| <b>Figura 21:</b> Espectros bidimensionais (a) HMBC RMN, (b) HSQC RMN; (c) COSY RMN e (d) NOESY RMN, resultantes da análise do produto reacional <b>10f</b> .....   | 77  |
| <b>Figura 22:</b> Espectro resultante da análise FTIR do composto <b>10f</b> .....  | 78  |
| <b>Figura 23: (a)</b> Imagem ampliada do composto <b>10f</b> , obtida através do SEM <b>(b)</b> Composição elementar do produto reacional <b>10f</b> determinado por EDX e respetivos valores de concentração de cada elemento..... | 78  |
| <b>Figura 24:</b> Estrutura prevista da molécula obtida.....  | 79  |
| <b>Figura 25:</b> Determinação estrutural do composto resultante por cristalografia de raios-X.....   | 79  |
| <b>Figura 26:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN que apresentam vestígios das fenantridinas referentes à   |     |
| <b>Tabela 8: (a)</b> entrada 1; <b>(b)</b> entradas 2, 6 e 7; <b>(c)</b> entradas 3 e 8; <b>(d)</b> entrada 5 e <b>(e)</b> entrada 4.....   | 162 |
| <b>Figura 27:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>2a</b> .....  | 164 |
| <b>Figura 28:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>2b</b> .....  | 165 |
| <b>Figura 29:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>2c</b> .....  | 167 |
| <b>Figura 30:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>2d</b> .....   | 168 |
| <b>Figura 31:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>2e</b> .....  | 169 |
| <b>Figura 32:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>4a</b> .....  | 171 |
| <b>Figura 33:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>4c</b> .....   | 172 |
| <b>Figura 34:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>4d</b> .....  | 173 |
| <b>Figura 35:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>4e</b> .....  | 175 |
| <b>Figura 36:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>4f</b> .....  | 176 |
| <b>Figura 37:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5a</b> .....  | 177 |
| <b>Figura 38:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>5b</b> .....  | 179 |
| <b>Figura 39:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5c</b> .....  | 180 |
| <b>Figura 40:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5d</b> .....  | 181 |
| <b>Figura 41:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5e</b> .....  | 182 |
| <b>Figura 42:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e LRMS pertencentes ao composto <b>5f</b> .....  | 183 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 43:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5g</b> . | 184 |
| <b>Figura 44:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5h</b> . | 185 |
| <b>Figura 45:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5i</b> . | 186 |
| <b>Figura 46:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5j</b> . | 187 |
| <b>Figura 47:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN e HRMS pertencentes ao composto <b>5k</b> . | 188 |
| <b>Figura 48:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>9a</b> .       | 189 |
| <b>Figura 49:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>9b</b> .       | 190 |
| <b>Figura 50:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>9c</b> .       | 191 |
| <b>Figura 51:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>9d</b> .       | 192 |
| <b>Figura 52:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>15</b> .       | 193 |
| <b>Figura 53:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>17a</b> .      | 194 |
| <b>Figura 54:</b> Espectros de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN pertencentes ao composto <b>17b</b> .      | 195 |

## Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1:</b> Reações testadas para borilação de anilinas, de modo a se obter o composto <b>2a</b> .  | 33 |
| <b>Tabela 2:</b> Valores de $\text{IC}_{50}$ dos ésteres amino-arilborónicos sintetizados ( <b>2</b> ) relativamente às colinesterases (AChE e BuChE).                           | 39 |
| <b>Tabela 3:</b> Reações realizadas para otimização das condições para a síntese de fenantridinas.   | 43 |
| <b>Tabela 4:</b> Reações realizadas para a síntese de fenantridinas.   | 45 |
| <b>Tabela 5:</b> Valores de $\text{IC}_{50}$ das fenantridinas sintetizadas ( <b>4</b> ) relativamente às colinesterases (AChE e BuChE).   | 49 |
| <b>Tabela 6:</b> Percentagens de inibição das atividades das colinesterases (eeAChE e eqBuChE) pelas iminas sintetizadas ( <b>5</b> ), a uma concentração de 100 $\mu\text{M}$ . | 53 |
| <b>Tabela 7:</b> Procedimentos retirados da literatura, utilizados na tentativa de síntese de fenantridinas.   | 62 |
| <b>Tabela 8:</b> Variação de condições da reação proposta por Penalva et al. <sup>146</sup> na tentativa de aumentar o rendimento reacional. *                                   | 64 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 9:</b> Reações realizadas para a síntese de aldiminas e respetivos rendimentos obtidos. . <b>Método A:</b> proposto por Ayers et al. <sup>136</sup> ; <b>Método B:</b> proposto por Morales et al. <sup>148</sup> ..... | 70 |
| <b>Tabela 10:</b> Condições utilizadas na tentativa de síntese de DBDAs, partindo de aldiminas (9) e de anilinas (1).*  | 75 |
| <b>Tabela 11:</b> Procedimentos realizados na tentativa de síntese de DBDAs (14), partindo dos compostos 16 e 15.....   | 87 |
| <b>Tabela 12:</b> Procedimentos realizados na tentativa de síntese de DBDAs, partindo dos compostos 17, 1a e 15. ....   | 92 |

## Índice de Esquemas

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 1:</b> Reação (a) Pictet-Humbert e (b) Morgan-Walls para a síntese de fenantridinas. <sup>28,29</sup> .....   | 7  |
| <b>Esquema 2:</b> Reação de arilação direta para a síntese de fenantridinas e derivados. <sup>38</sup> .....   | 8  |
| <b>Esquema 3:</b> Reação de conjugação do acoplamento de Suzuki-Miyaura e da adição de Michael para a síntese de fenantridinas e análogos. <sup>39</sup> .....     | 9  |
| <b>Esquema 4:</b> Reação de conjugação do acoplamento de Suzuki-Miyaura e da reação de condensação para a síntese de fenantridinas e análogos. <sup>40</sup> ..... | 9  |
| <b>Esquema 5:</b> Passos reacionais para a síntese da Clozapina proposta por Hunziker et al. <sup>49,50</sup> .....  | 11 |
| <b>Esquema 6:</b> Passos reacionais para a síntese de DBDAs proposta por Tselikhovsky e Buchwald. <sup>51</sup> .....  | 12 |
| <b>Esquema 7:</b> Passos reacionais para a síntese de DBDAs proposta por Wang et al. <sup>54</sup> .....   | 12 |
| <b>Esquema 8:</b> Síntese de DBDAs através de um processo one-pot sem recurso a metais de transição desenvolvido por Fang et al. <sup>55</sup> .....               | 13 |
| <b>Esquema 9:</b> Síntese de DBDAs com recurso a irradiação de microondas proposto por Siddiqui et al. <sup>56</sup> .....   | 13 |
| <b>Esquema 10:</b> Esquema geral para a reação clássica de Ullmann. <sup>68</sup> .....  | 15 |
| <b>Esquema 11:</b> Esquema geral para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. <sup>72-74</sup> .....  | 16 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 12:</b> Mecanismo geral para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura catalisado por paládio. <sup>76</sup> .....  | 17 |
| <b>Esquema 13:</b> Esquema geral para o acoplamento C-N de <i>tipo-Ullmann</i> . <sup>84</sup> .....   | 19 |
| <b>Esquema 14:</b> Esquema geral para o acoplamento de <i>Chan-Lam</i> . <sup>85</sup> .....   | 19 |
| <b>Esquema 15:</b> Reação para a síntese de arilaminas partindo de brometos de arilo e de aminas, desenvolvida por Buchwald e Hartwig. <sup>88</sup> .....   | 20 |
| <b>Esquema 16:</b> Reação catalisada por paládio para a síntese de arilaminas partido de brometos de arilo e de aminas, desenvolvida por Buchwald (no caso do ligando BINAP) e Hartwig (no caso do ligando DPPF). <sup>89,90</sup> .....                               | 21 |
| <b>Esquema 17:</b> Reação geral para o acoplamento cruzado de <i>Buchwald-Hartwig</i> . <sup>91</sup> .....  | 21 |
| <b>Esquema 18:</b> Mecanismo geral aceite para o acoplamento cruzado de <i>Buchwald-Hartwig</i> catalisado por paládio. <sup>94</sup> .....  | 22 |
| <b>Esquema 19:</b> Reação de borilação de haleto de arilo, desenvolvida por Miyaura et al. <sup>100</sup> .  | 23 |
| <b>Esquema 20:</b> Reação de borilação de haletos de arilo, desenvolvida por Murata et al. <sup>101</sup> .  | 23 |
| <b>Esquema 21:</b> Mecanismo geral aceite para a borilação de haletos de arilo utilizando HBpin, proposto por Lam et al. <sup>103</sup> .....  | 24 |
| <b>Esquema 22:</b> Estratégia catalítica proposta para a síntese de fenantridinas, recorrendo à reação de acoplamento de <i>Suzuki-Miyaura</i> e subsequente condensação carbonílica. ....   | 27 |
| <b>Esquema 23:</b> Estratégia catalítica proposta para a síntese de dibenzodiazepinas, recorrendo à reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig. ....  | 28 |
| <b>Esquema 24:</b> Tentativa de borilação do composto <b>1a</b> recorrendo às condições propostas por Boudoin. <sup>113</sup> .....  | 32 |
| <b>Esquema 25:</b> Procedimentos utilizados para a borilação do composto <b>1a</b> . <b>(a)</b> proposto por Billingsley e Buchwald <sup>115</sup> , <b>(b)</b> proposto por Murata et al. <sup>116</sup> e <b>(c)</b> proposto por Borah e Gogoi <sup>117</sup> ..... | 33 |
| <b>Esquema 26:</b> Borilação de 2-bromoanilinas utilizando PdCl <sub>2</sub> (dppf) como sistema catalítico. <sup>117</sup> .....  | 37 |
| <b>Esquema 27:</b> Mecanismo geral aceite para a borilação de haletos de arilo utilizando HBpin, proposto por Lam et al. <sup>105</sup> .....  | 38 |
| <b>Esquema 28:</b> Reação realizada para a síntese de fenantridinas. ....  | 43 |
| <b>Esquema 29:</b> Reação desenvolvida para a síntese de fenantridinas. ....   | 44 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 30:</b> Mecanismo reacional para a sequências das reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura e de condensação, proposto por Borah e Gogoi. <sup>117</sup> .....                           | 47 |
| <b>Esquema 31:</b> Mecanismo geral proposto para a síntese de iminas a partir de aldeídos e aminas primárias. <sup>137</sup> .....   | 51 |
| <b>Esquema 32:</b> Síntese de uma família de iminas através da reação de condensação utilizando o procedimento proposto por Ayers et al. <sup>136</sup> .....                                      | 52 |
| <b>Esquema 33:</b> Método de borilação desenvolvido por Viana. <sup>139</sup> .....  | 56 |
| <b>Esquema 34:</b> Tentativa de borilação da imina, recorrendo às condições reacionais propostas por Viana. <sup>139</sup> .....   | 56 |
| <b>Esquema 35:</b> Tentativa de borilação da imina, recorrendo às condições propostas por Billingsley e Buchwald. <sup>140</sup> .....   | 57 |
| <b>Esquema 36:</b> Procedimento para a reação de Ullmann, desenvolvido por Kalk et al. <sup>141</sup> ...  | 61 |
| <b>Esquema 37:</b> Tentativa de síntese da fenantridina partindo do composto <b>5a</b> recorrendo ao procedimento proposto por Kalk et al. <sup>141</sup> .....                                    | 61 |
| <b>Esquema 38:</b> Procedimento para a síntese de biarilos desenvolvido por Penalva et al. <sup>146</sup>  | 63 |
| <b>Esquema 39:</b> Esquema geral para a síntese das aldiminas. <b>Método A:</b> proposto por Ayers et al. <sup>136</sup> ; <b>Método B:</b> proposto por Morales et al. <sup>148</sup> .....       | 70 |
| <b>Esquema 40:</b> Mecanismo simplificado para a reação de condensação utilizando BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O como catalisador. <sup>149</sup> .....  | 71 |
| <b>Esquema 41:</b> Mecanismo reacional, para a síntese de iminas através da formação do ião imínio utilizando pirrolidina como organocatalisador, proposto por Morales et al. <sup>148</sup> ..... | 72 |
| <b>Esquema 42:</b> Reações <b>(a)</b> de equilíbrio do BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O com o BF <sub>3</sub> ; <b>(b)</b> do BF <sub>3</sub> com a água. <sup>150</sup>                         | 72 |
| <b>Esquema 43:</b> Condições reacionais desenvolvidas por Peixoto <sup>147</sup> para a síntese de DBDAs através do acoplamento de Buchwald.Hartwig. ....  | 73 |
| <b>Esquema 44:</b> Primeiras condições utilizadas na tentativa de síntese da DBDA, adaptando o método desenvolvido por Peixoto. <sup>147</sup> .....   | 73 |
| <b>Esquema 45:</b> Tentativa de síntese de DBDAs através do acoplamento de Buchwald-Hartwig. ....  | 80 |
| <b>Esquema 46:</b> Tentativa de síntese de DBDAs através das condições desenvolvidas por Peixoto <sup>147</sup> . ....   | 80 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Esquema 47:</b> Presumível ocorrência de transiminação, obtendo-se uma imina como produto final.....   | 80 |
| <b>Esquema 48:</b> Via sintética proposta, para a síntese de DBDAs através de iminas.....   | 81 |
| <b>Esquema 49:</b> Reação de condensação utilizando as condições propostas por Ayers et al. <sup>136</sup> , para a síntese da imina ( <b>5m</b> ).....   | 81 |
| <b>Esquema 50:</b> Procedimentos utilizados para a redução do composto <b>12. (a)</b> proposto por Orlandi et al. <sup>153</sup> e <b>(b)</b> proposto por Li et al. <sup>154</sup> .....   | 82 |
| <b>Esquema 51:</b> Tentativas de redução da imina ( <b>5m</b> ), recorrendo ao <b>Método A</b> (proposto por Orlandi et al. <sup>153</sup> ) e ao <b>Método B</b> (proposto por Li et al. <sup>154</sup> ).....   | 83 |
| <b>Esquema 52:</b> Estratégia alternativa para a síntese da imina, e posterior ciclização do anel para obtenção da DBDA.....  | 83 |
| <b>Esquema 53:</b> Reação de redução do grupo nitro da 2-nitroanilina, recorrendo ao método proposto por Li et al. <sup>154</sup> .....   | 84 |
| <b>Esquema 54:</b> Reações de <b>(a)</b> decomposição do hidrato de hidrazina na presença de metal de transição; <b>(b)</b> redução do grupo nitro através do H <sub>2</sub> proveniente da decomposição do NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> . <sup>157</sup> .....  | 85 |
| <b>Esquema 55:</b> Tentativa da condensação dos compostos <b>3a</b> e <b>15</b> , utilizando o método proposto por Ayers et al. <sup>136</sup> .....  | 85 |
| <b>Esquema 56:</b> Esquema geral da estratégia proposta para síntese one-pot da DBDA ( <b>14</b> ), partido do ácido (2-formilfenil)borónico ( <b>16</b> ) (obtido comercialmente) e da benzeno-1,2-diamina ( <b>15</b> ).....  | 86 |
| <b>Esquema 57:</b> Procedimentos utilizados para a tentativa da cascata de reações Chan-Lam e condensação carbonílica a fim de se obter a DBDA ( <b>14</b> ). <b>(a)</b> proposto por Vantourout et al. <sup>158</sup> , <b>(b)</b> proposto por Cruces et al. <sup>159</sup> e <b>(c)</b> proposto por Raghuvanshi et al. <sup>160</sup> ..... | 86 |
| <b>Esquema 58:</b> Estratégia proposta para síntese de DBDAs, através da proteção do 2-bromobenzaldeído ( <b>3a</b> ).....  | 89 |
| <b>Esquema 59:</b> Reação para proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído ( <b>3a</b> ) com o acetal cíclico. <sup>164</sup> .....   | 89 |
| <b>Esquema 60:</b> Mecanismo proposto para a proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído ( <b>3a</b> ) com etilenoglicol. <sup>163</sup> .....  | 90 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Esquema 61:</b> Reação para proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído ( <b>3a</b> ) com o acetal acíclico. <b>Método A</b> <sup>165</sup> e <b>Método B</b> <sup>164</sup> ..... | 90 |
| <b>Esquema 62:</b> Mecanismo proposto para a proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído ( <b>3a</b> ), com metanol. <sup>167</sup> .....   | 91 |

## Índice de Anexos

|   |     |
|---|-----|
| <b>Anexo 1:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN com vestígios de fenantridinas ( <b>4</b> ). .....   | 161 |
| <b>Anexo 2:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN, <sup>13</sup> C RMN e LRMS dos ésteres amino-arilborónicos ( <b>2</b> ) sintetizados na <b>secção 2.1.1</b> . ..... | 163 |
| <b>Anexo 3:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN, <sup>13</sup> C RMN e LRMS das fenantridinas ( <b>4</b> ) sintetizadas na <b>secção 2.2.1</b> . .....               | 170 |
| <b>Anexo 4:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN, <sup>13</sup> C RMN e LRMS ou HRMS das iminas sintetizadas na <b>secção 2.3.1</b> . .....                           | 177 |
| <b>Anexo 5:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN e <sup>13</sup> C RMN das aldiminas sintetizadas na <b>secção 3.1</b> . .....  | 189 |
| <b>Anexo 6:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN e <sup>13</sup> C RMN benzeno-1,2-diamina ( <b>15</b> ) sintetizadas na <b>secção 3.3</b> . .....                    | 193 |
| <b>Anexo 7:</b> Espetros de <sup>1</sup> H RMN e <sup>13</sup> C RMN dos composto protegidos com acetais ( <b>17</b> ) sintetizados na <b>secção 3.5</b> . .....    | 194 |



# 1. Introdução



No presente capítulo, serão abordados alguns dos aspectos teóricos, com base em literatura já publicada, que mais relevância apresentam para este trabalho e para a sua discussão.

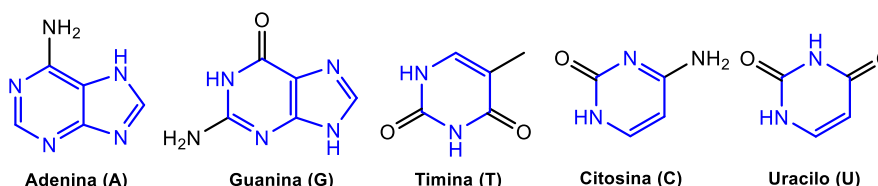
Serão expostos aspectos como a importância dos compostos heterocíclicos na atualidade, dando um maior destaque à fenantridina e à dibenzodiazepina, a catálise com recurso a metais de transição para a realização de acoplamentos cruzados, e serão também abordados alguns dos principais acoplamentos que foram executados ao longo de todo o trabalho laboratorial.

### 1.1. Compostos heterocíclicos: a sua importância na atualidade

Como o próprio nome indica, os compostos heterocíclicos são compostos que contêm na sua estrutura cíclica dois ou mais tipos diferentes de átomos, de modo que, todos os átomos, à exceção dos átomos de carbono e hidrogénio, são denominados de heteroátomos (os átomos de nitrogénio, de oxigénio e de enxofre são os mais comuns).<sup>1-3</sup>

Estes compostos constituem uma das mais importantes e, de longe, a maior classe de compostos orgânicos, encontrando-se distribuídos em larga escala por toda a natureza.<sup>2-4</sup> Muitos deles são essenciais à vida e desempenham papéis fundamentais no organismo humano, tal como no fornecimento de energia, na propagação dos impulsos nervosos, na visão, no metabolismo celular, e também na transferência da informação genética. Os exemplos mais conhecidos deste tipo de compostos são as bases púricas e pirimídicas, que fazem parte da constituição dos ácidos nucleicos (ADN e ARN) (**Figura 1**).<sup>2,</sup>

3,5



**Figura 1:** Bases nitrogenadas que constituem o ADN e ARN.

Uma grande parte dos compostos heterocíclicos, quer os que são obtidos a partir da natureza (ex.: antibióticos e alcaloides), quer os que são sintetizados em laboratório (a grande maioria), apresentam atividade farmacológica e encontram-se atualmente em uso clínico.<sup>2,3</sup>

Estes compostos podem ser utilizados pelas suas propriedades anticancerígenas<sup>6</sup>, anti-histamínicas<sup>7</sup>, anti-inflamatórias<sup>8</sup>, antivíricas<sup>9</sup>, antidepressivas<sup>10</sup>, antimicrobianas<sup>11</sup>, entre outras, encontrando também aplicações como agroquímicos (ex.: pesticidas, inseticidas e herbicidas) ou como corantes, solventes e reveladores fotográficos.<sup>2,3</sup> Segundo Dinges e Lamberth<sup>12</sup>, mais de 70% de todos os fármacos e agroquímicos existentes, contêm na sua estrutura pelo menos um anel heterocíclico.<sup>12</sup>

A presença destes anéis heterocíclicos em diversos fármacos apresenta vantagens, não só relativamente ao mais fácil acesso à síntese dos fármacos (por serem esqueletos com uma elevada acessibilidade), bem como em determinadas propriedades físico-químicas dos mesmos, levando a que os valores de lipofilia e solubilidade sejam os ideais, para que haja uma ótima absorção e biodisponibilidade do fármaco, tendo por isso uma melhor eficácia biológica.<sup>12</sup>

Mesmo sem substituintes, muitos dos compostos heterocíclicos apresentam admiráveis atividades biológicas, podendo-se, portanto, constatar que o núcleo heterocíclico faz parte do farmacóforo, que, por sua vez, é o componente do fármaco essencial à atividade biológica.<sup>12</sup>

A sua bem-sucedida aplicação em diversos campos, e o quase ilimitado número de sistemas heterocíclicos, que já foram e ainda podem ser sintetizados, são aspetos vantajosos que podem levar à descoberta de novas e diversas propriedades biológicas, apresentando, portanto, uma grande importância para a área da química medicinal.<sup>3</sup>

### **1.1.1. Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogénio**

Os compostos heterocíclicos que contêm átomos de nitrogénio, são considerados um grupo de moléculas importantes e valiosas, sendo compostos imprescindíveis que desempenham importantes papéis no metabolismo celular.<sup>13</sup>

A diversidade estrutural que estes compostos possuem, bem como a sua importância biológica e farmacológica, chamou a atenção de cientistas que até hoje os reconhecem como os alvos sintéticos mais atrativos.<sup>14</sup>

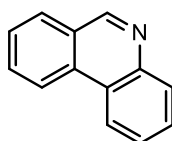
Através de uma rápida pesquisa em bases de dados (ex.: base de dados da FDA), para além de ser possível verificar-se a vasta gama de atividades biológicas que estes compostos possuem, torna-se também evidente que a maioria dos fármacos disponíveis para uso clínico, possui heterociclos com pelo menos um átomo de nitrogénio.<sup>14</sup> Segundo Hosseinzadeh *et al.*<sup>13</sup>, estes compostos demonstram ter efeitos farmacológicos muito superiores, relativamente aos compostos que não possuem nitrogénio na sua composição.

A base deste trabalho centra-se na síntese e no estudo de atividades biológicas de sistemas heterocíclicos, que contêm átomos de nitrogénio constituídos por três anéis aromáticos fundidos - as fenantridinas e as dibenzodiazepinas, pelo que, serão aqui abordados breves marcos históricos relativos às mesmas, desde o momento da sua descoberta, bem como as suas aplicações na atualidade.

#### 1.1.1.1. Sistemas heterocíclicos aromáticos tricíclicos que contêm átomos de nitrogénio

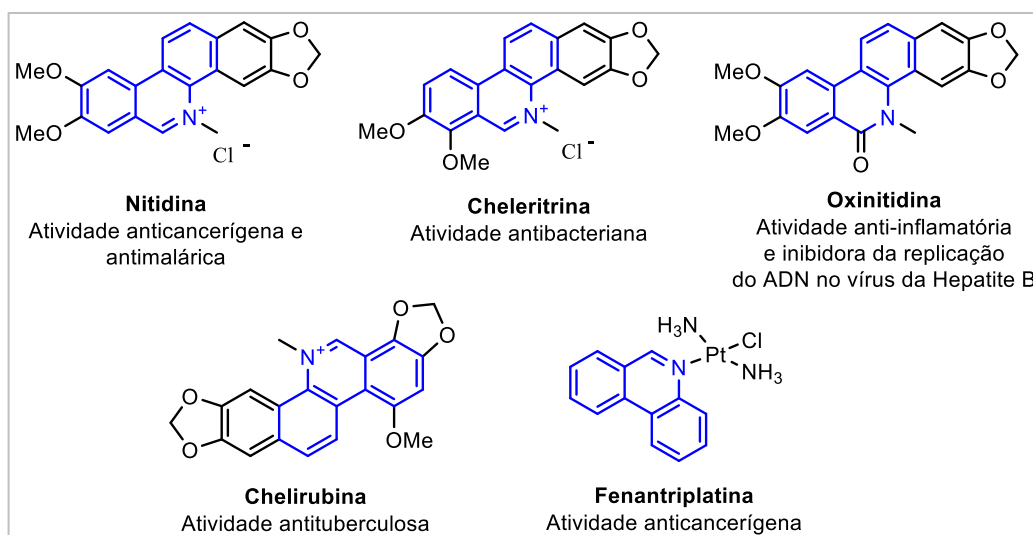
##### 1.1.1.1.1. A fenantridina

A fenantridina é um sistema heterocíclico constituído por uma piridina fundida com dois anéis benzénicos (**Figura 2**). Esta molécula revela ter uma grande importância, dado o seu largo espectro de atividades biológicas, no qual estão incluídas atividades anticancerígena<sup>15</sup>, antibacteriana<sup>16</sup>, antifúngica<sup>17</sup>, antituberculosa<sup>18</sup>, anti-inflamatória<sup>19</sup>, antivírica<sup>20</sup> e antimalárica<sup>21</sup>. Esta estrutura pode ser encontrada em diversos produtos naturais bioativos e em moléculas funcionais (**Figura 3**).<sup>22</sup>

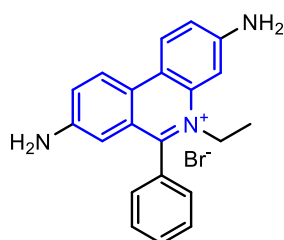


**Figura 2:** Estrutura da Fenantridina.

## 1. Introdução



**Figura 3:** Alguns derivados naturais (Nitidina, Cheleritrina, Oxinitidina e Chelirubina) e sintéticos (Fenantriplatina) da fenantridina, biologicamente ativos.<sup>22,23</sup>



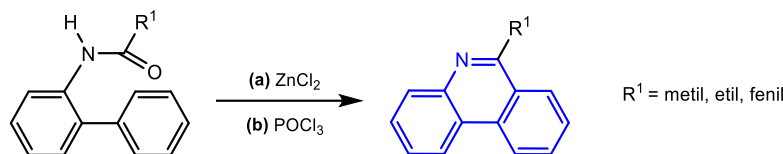
**Figura 4:** Estrutura do brometo de etídio (EtBr).

Para além das suas aplicações como molécula bioativa, o tamanho e a curvatura da superfície aromática da fenantridina permitem que esta se ligue, de forma eficiente, por intercalação aos ácidos nucleicos (ADN e ARN), podendo, por esse motivo, ser utilizada como marcador fluorescente dessas biomoléculas (Ex.: brometo de etídio (EtBr), agente intercalante, bastante utilizado na área de biologia, **Figura 4**).<sup>24,25</sup>

A fenantridina foi sintetizada pela primeira vez em 1891, pelos químicos suíços Amé Pictet e H. J. Ankersmit.<sup>26</sup> Esta primeira reação consistiu na pirólise do produto de condensação entre o benzaldeído e a anilina, sob chama vermelha brilhante.<sup>26, 27</sup> Os rendimentos desta reação eram bastante baixos, sendo que por isso, em 1896, os mesmos químicos desenvolveram uma reação, aparentemente mais eficiente, através da ciclização do anel de acil-*o*-xenilaminas com cloreto de zinco, sob temperaturas elevadas. Esta reação ficou conhecida como a reação de *Pictet-Humbert* (**Esquema 1(a)**).<sup>28</sup>

Ainda assim, os rendimentos não se verificavam os mais favoráveis, sendo que, em 1931, Gilbert Morgan e Leslie P. Walls, ao substituírem o cloreto de zinco por cloreto de fosforila (POCl<sub>3</sub>), descobriram que a síntese de fenantridinas se tornava muito mais

eficiente (**Esquema 1(b)**).<sup>29</sup> Este novo método ficou conhecido como a reação de *Morgan-Walls* e tornou-se, até aos dias de hoje, o método mais conhecido para a síntese destes compostos.<sup>30</sup>



**Esquema 1:** Reação (a) *Pictet-Humbert* e (b) *Morgan-Walls* para a síntese de fenantridinas.<sup>28,29</sup>

Esta reação demonstrou ser uma reação bastante geral, podendo ser favoravelmente aplicada na síntese de derivados de fenantridina: alquilo, cloroalquilo, fenilo e também nitrofenilo.<sup>31</sup>

Juntamente com o aparecimento de novos derivados destes compostos, no início da década de 30, foram também publicados resultados de testes farmacológicos, indicando que alguns deles possuíam propriedades farmacológicas.<sup>27, 32</sup> Desde então, verificou-se um crescente interesse nestas substâncias, resultando não só no aparecimento de novas e diversas fenantridinas, bem como no desenvolvimento de diversos métodos para a síntese das mesmas.<sup>33</sup>

A enorme quantidade de métodos desenvolvidos, impede que estes sejam aqui descritos e expostos um-a-um, mesmo que de breve forma. Dado isto, de uma forma geral, efetuando pesquisas sobre a síntese de fenantridinas, pode-se verificar a existência de métodos sintéticos que incluem as já referidas reações de condensação<sup>28,29</sup>, ciclizações<sup>34</sup> e cicloadições<sup>35</sup>, reações mediadas por radicais<sup>36</sup> e acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição<sup>37</sup>, sendo os dois últimos os mais comuns.

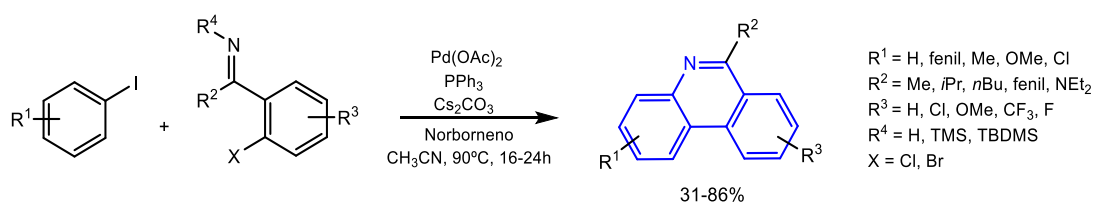
As que mais relevância apresentam para este trabalho, como se irá verificar mais à frente, são as reações que utilizam como catalisadores os metais de transição. De um modo geral, este tipo de reações permite a síntese de fenantridinas e de respetivos derivados, em poucos passos reacionais, com rendimentos de moderados (50%) a muito bons (90%), sob condições razoáveis e a partir de reagentes acessíveis (iminas, benzilaminas, iodeto de arilo, entre outros). Este tipo de reações permite as quase infinitas possibilidades de síntese

## 1. Introdução

de derivados de fenantridinas, quer substituídos, quer polisubstituídos em ambos os anéis laterais.<sup>30</sup>

Como foi já referido, é bastante a bibliografia relativa à síntese de moléculas com este esqueleto, sendo que, dentro das reações com recurso a metais de transição, foram apenas selecionados alguns exemplos relativamente recentes e relevantes, que se encontram expostos a seguir.

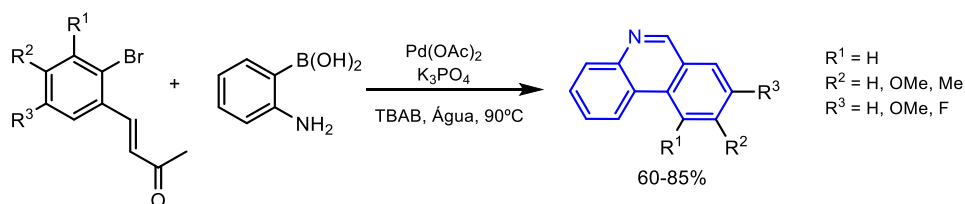
Foi em 2009, que Candito *et al.*<sup>38</sup> desenvolveu uma via sintética para a obtenção de fenantridinas, utilizando o paládio como catalisador. Através da arilação direta entre iodetos de arilo e iminas não substituídas e sililiminas (**Esquema 2**), este método resolve alguns dos problemas relativamente à tolerância de grupos funcionais, permitindo a síntese de fenantridinas com diversos substituintes e com rendimentos de moderados a bons. Contudo, para além da necessidade da preparação da sililimina adequada, esta via é apenas exclusiva para iodetos de arilo substituídos na posição *-orto*. Nesta publicação, é possível verificar-se o impacto positivo que os solventes polares causam na reação.<sup>38</sup>



**Esquema 2:** Reação de arilação direta para a síntese de fenantridinas e derivados.<sup>38</sup>

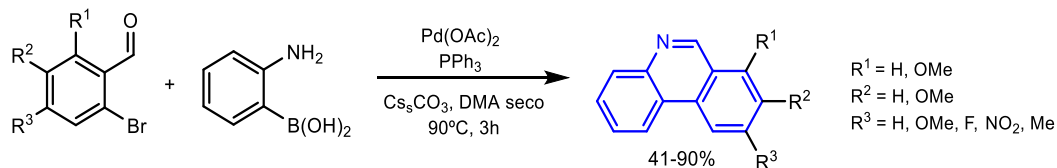
Já em 2013, Ghosh *et al.*<sup>39</sup> desenvolveram um método para a síntese destes compostos em água, recorrendo a nanopartículas de paládio geradas *in situ*, com eliminação de acetona e sem utilização de ligandos. Este método conjuga o acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e a *adição de Michael* num único passo reacional entre ácidos 2-aminofenilborónicos e compostos carbonilo β-(2-bromoaril)-α,β insaturados (**Esquema 3**), dando origem a fenantridinas e análogos destas, com rendimentos que rondam os 60 a 85%.<sup>39</sup>





**Esquema 3:** Reação de conjugação do acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e da adição de Michael para a síntese de fenantridinas e análogos.<sup>39</sup>

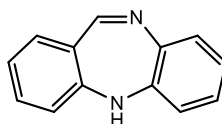
Também em 2013, Ray *et al.*<sup>40</sup> conjugaram o acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e a reação de condensação para a síntese de fenantridinas e de análogos, utilizando como catalisador o paládio e trifetilfosfina como ligando (**Esquema 4**). Para esta reação, utiliza-se 2-bromobenzaldeído e o ácido 2-aminofenilborônico como substratos, não sendo necessária a preparação de qualquer material de partida. Esta reação, para além de ter apenas um passo reacional, tolera uma grande variedade de substituintes e recorre a condições reacionais moderadas, com obtenção de produtos finais com rendimentos entre os 75 e os 90%.<sup>40</sup>



**Esquema 4:** Reação de conjugação do acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e da reação de condensação para a síntese de fenantridinas e análogos.<sup>40</sup>

#### 1.1.1.1.2. A dibenzodiazepina

Assim como as fenantridinas, também as dibenzodiazepinas (DBDAs) são sistemas heterocíclicos constituídos por três anéis aromáticos. No entanto, no caso das DBDAs, a sua estrutura contém uma 1,4-diazepina fundida com dois anéis benzénicos (**Figura 5**).

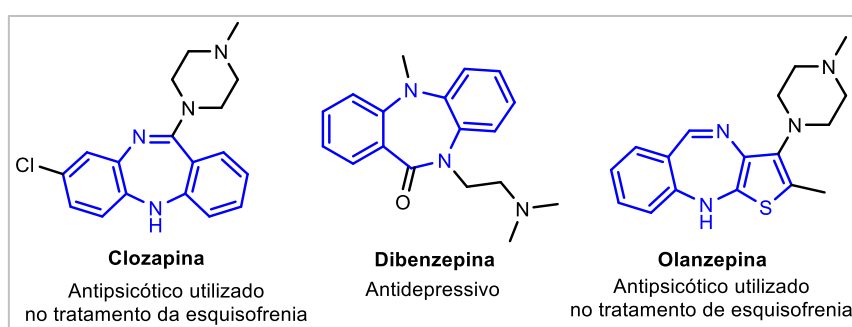


**Figura 5:** Estrutura da DBDA.

## 1. Introdução

Desde há aproximadamente 50 anos, que as DBDAs e respetivos análogos (dibenzooxazepinas e dibenzo(di/ox)azepinonas) têm despertado o interesse e a atenção de diversos cientistas, devido à eficiente atividade farmacológica que apresentam.<sup>41,42</sup>

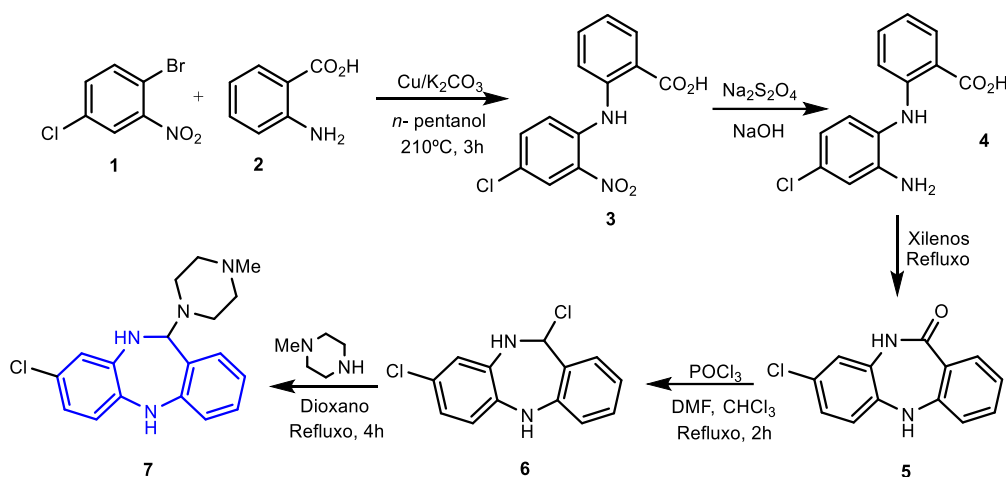
Este tipo de compostos são farmacóforos que se encontram presentes numa série de fármacos bastante prescritos, incluindo antipsicóticos atípicos<sup>43</sup>, antidepressivos<sup>44</sup>, anti-dopaminérgicos e antimuscarínicos.<sup>45</sup> Alguns deles revelam uma boa afinidade a recetores<sup>45</sup>, uma elevada atividade antagonista do recetor do retinoide X (do inglês “*Retinoid X receptor*”, RXR) e boas propriedades farmacocinéticas<sup>47</sup> (**Figura 6**).



**Figura 6:** Algumas DBDAs biologicamente ativas.<sup>48</sup>

A síntese das DBDAs foi descrita pela primeira vez por Hunziker *et al.*, em artigos lançados entre 1964 e 1967, nos quais estes cientistas sintetizaram os conhecidos antipsicóticos Clozapina e Loxapina.<sup>49,50</sup>

Para a síntese da Clozapina, estes cientistas primeiro sintetizaram o 8-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona (**5**). Para tal, sujeitou-se o 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenzeno (**1**) e o ácido 2-aminobenzóico (**2**) a um acoplamento de *Ullmann*, originando a anilina dissustituída (**3**). Posteriormente, o grupo nitro foi reduzido e, de seguida, foi efetuado um refluxo em xilenos que deu então origem ao composto (**5**). A reação deste composto (**5**) com  $\text{POCl}_3$  formou o derivado cloro-imina (**6**), o qual reagiu posteriormente com a *N*-metilpiperazina formando, por fim, a Clozapina (**7**) (**Esquema 5**).<sup>49,50</sup>



**Esquema 5:** Passos reacionais para a síntese da Clozapina proposta por Hunziker *et al.*<sup>49,50</sup>

A maioria dos métodos desenvolvidos após esta descoberta, inclusive esta, implicam a síntese de alguns intermediários reacionais<sup>51</sup> como por exemplo amidas<sup>52</sup> ou lactamas<sup>53</sup>. Para a formação de compostos com diferentes substituintes, torna-se ainda necessária a funcionalização do heterociclo.<sup>51</sup> Esta série de passos, que, só por si, aparenta ser bastante complexa pelas várias etapas reacionais, trás ainda consigo algumas necessidades, como por exemplo a purificação dos compostos após a realização de cada passo, condições reacionais exigentes e, por vezes, a proteção de grupos funcionais.<sup>51</sup>

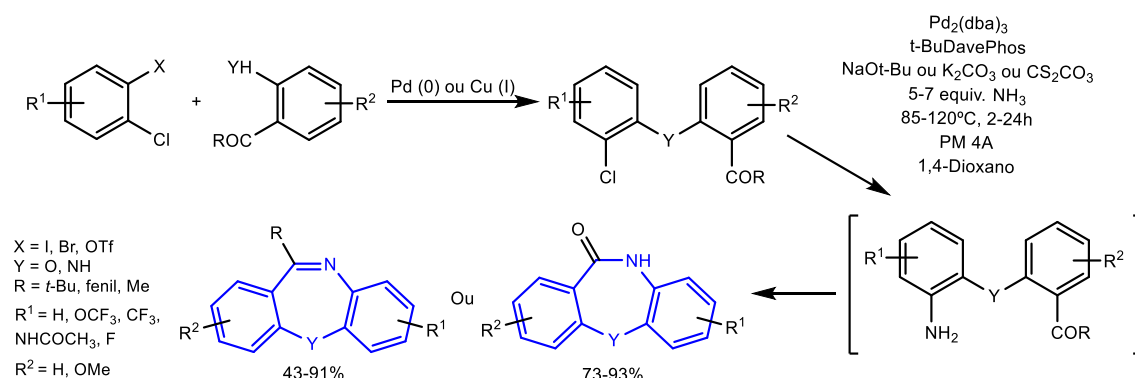
Tselikhovsky e Buchwald referem ainda que, muitos dos métodos já publicados recorrem à redução de grupos nitro, apresentam uma baixa compatibilidade com grupos funcionais e ainda que, reações que impliquem a utilização de material de partida que contenha dois grupos de amins primárias ( $\text{NH}_2$ ) livres, têm formação de diversos subprodutos reacionais.<sup>51</sup>

Contudo, é possível verificar na literatura mais recente, que desde então, se iniciou a busca pelo desenvolvimento de métodos mais simples, recorrendo apenas a um ou dois passos reacionais e partindo de materiais de partida bastante acessíveis.

Em 2011, os mesmos autores (Tselikhovsky e Buchwald<sup>51</sup>) desenvolveram uma via de dois passos para a síntese de DBDAs e análogos, recorrendo a um acoplamento cruzado catalisado por paládio, entre *o*-carbonil (fenóis ou anilinas) e 1,2-dihaloarenos, para a síntese de precursores. De seguida, e num único passo reacional, é formado um intermediário através de acoplamento com amónio, seguido de uma condensação

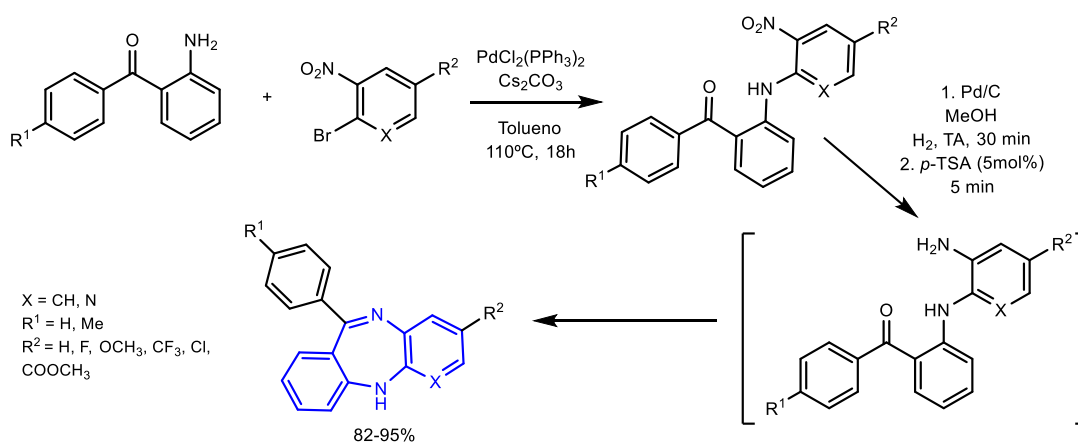
## 1. Introdução

intramolecular, que ocorre de forma espontânea, formando a desejada DBDA com bons rendimentos (43-91%) (**Esquema 6**).<sup>51</sup>



**Esquema 6:** Passos reacionais para a síntese de DBDAs proposta por Tselikhovsky e Buchwald.<sup>51</sup>

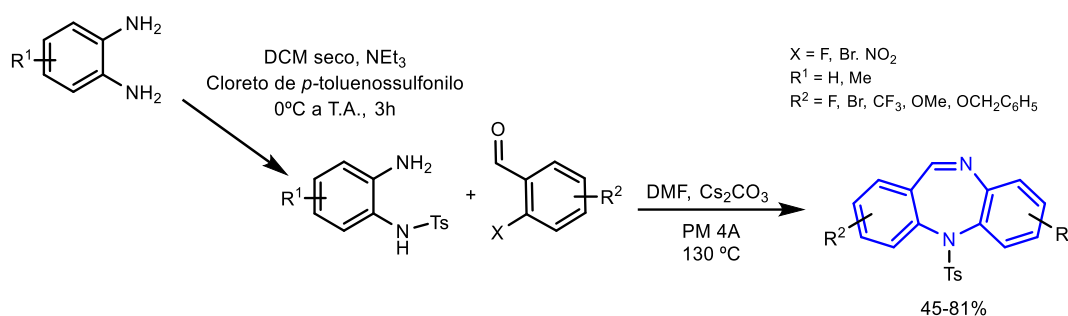
Mais tarde, em 2013, o grupo de Wang<sup>54</sup> sintetizou uma série de 1,4-diazepinas substituídas, a partir de intermediários acessíveis, os quais são formados através de reações de aminação entre o 2-bromonitrobenzeno e a 2-aminobenzofenona, utilizando como catalisador o paládio. De seguida, os intermediários são submetidos a reações *one-pot* de hidrogenação e condensação intramolecular (**Esquema 7**). As condições utilizadas neste método são moderadas e os compostos esperados são obtidos com rendimentos bastante elevados (82-95%), em apenas dois passos reacionais.<sup>54</sup>



**Esquema 7:** Passos reacionais para a síntese de DBDAs proposta por Wang *et al.*<sup>54</sup>

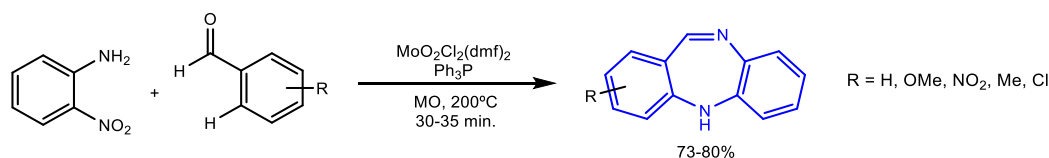
Já em 2014, foi reportada uma metodologia simples e eficiente (45-81%) por Fang *et al.*, na qual, derivados de DBDAs foram sintetizados a partir um método *one-pot* sem recurso a metais de transição, utilizando derivados de *N*-(2-aminofenil)-4-

metilbenzenesulfonamidas e de 2-fluorobenzaldeídos, como materiais de partida (**Esquema 8**).<sup>55</sup>



**Esquema 8:** Síntese de DBDAs através de um processo one-pot sem recurso a metais de transição desenvolvido por Fang *et al.*<sup>55</sup>

Um ano depois, Siddiqui *et al.*<sup>56</sup> desenvolveram uma via para a síntese de DBDAs com recurso a microondas, através da ciclização redutiva da 2-nitroanilinas e de arilaldeídos, catalisada por  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  e utilizando  $\text{PPh}_3$  como agente de redução. Este método permite a síntese de DBDAs com um elevado rendimento (73-80%) e permite também a síntese de outros heterociclos com o mesmo tipo de estrutura (**Esquema 9**).<sup>56</sup>



**Esquema 9:** Síntese de DBDAs com recurso a irradiação de microondas proposto por Siddiqui *et al.*<sup>56</sup>

## 1.2. Acoplamentos catalisados por metais de transição

Nos últimos anos, as reações de acoplamento têm-se tornado ferramentas indispensáveis para a síntese de novas moléculas.<sup>57</sup> Este tipo de reações são um importante método para a formação de ligações químicas específicas, nas quais estão incluídas as ligações C-C e C-heteroátomo (N, O, S, ...), que são o alicerce de incontáveis estruturas químicas.<sup>58</sup>

Com o passar do tempo, diversos metais de transição foram descobertos e aplicados neste tipo de reações. A utilização de metais de transição como catalisadores

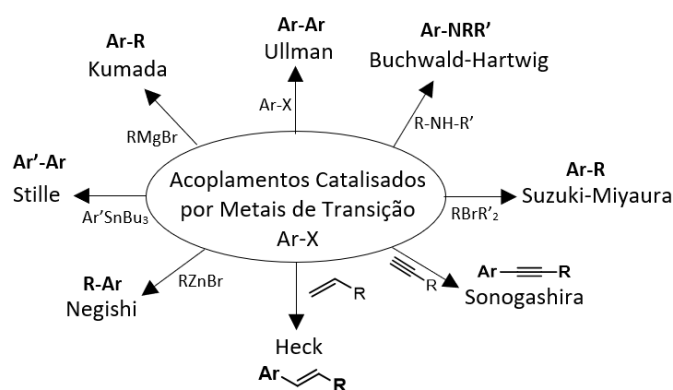
## 1. Introdução

destes acoplamentos, tornou-se um método chave para a síntese orgânica, dado que estes possuem a capacidade única de ativar diversos compostos orgânicos e, deste modo, catalisar a formação de novas ligações químicas.<sup>58,59</sup>

Hoje em dia, recorre-se bastante a estas reações para a síntese de fármacos cada vez mais complexos, sendo que a utilização de catalisadores como o paládio, o cobre e o níquel, entre outros, tornam a síntese de diversos fármacos comerciais, ou potenciais candidatos a fármacos, mais simples.<sup>57</sup>

Apesar do elevado custo em comparação com outros metais, o paládio tornou-se o catalisador eleito, pelo facto de permitir o acoplamento entre substratos com reduzida reatividade (ex.: cloretos de arilo)<sup>60</sup>, por tolerar diversos grupos funcionais<sup>61</sup>, pelos elevados rendimentos que são obtidos sob condições moderadas<sup>62</sup> e pela estereo- e regioseletividade<sup>63</sup>.

As reações de acoplamento catalisadas por metais, foram desenvolvidas e têm sido exploradas e aplicadas na indústria e em laboratórios académicos, no desenvolvimento da química farmacêutica e de agroquímicos, ampliando, em larga escala, a extensão da síntese orgânica.<sup>64</sup> Alguns exemplos de acoplamentos catalisados por metais encontram-se presentes na **Figura 7**.



**Figura 7:** Exemplos de reações de acoplamento catalisadas por metais de transição.

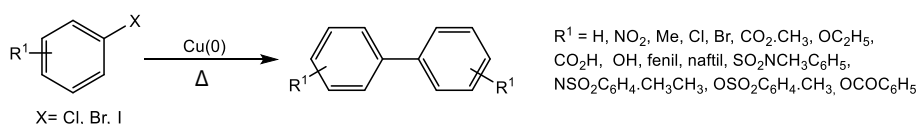
### 1.2.1. Acoplamentos para formação da ligação C-C

As ligações do tipo C-C são a base da constituição dos compostos orgânicos. A formação destas ligações representa, portanto, um alicerce fundamental para aquilo que é a química orgânica.<sup>65</sup> As reações para a formação deste tipo de ligações permitem a construção de esqueletos de carbono que constituem esses compostos.<sup>66</sup> Naturalmente, dada a importância das ligações C-C, o desenvolvimento de metodologias para a sua formação tem vindo a aumentar drasticamente.<sup>67</sup>

Os acoplamentos catalisados por metais são uma das metodologias que mais interesse desperta e, desde há muito, que são extensamente estudados para a síntese de importantes compostos carbocíclicos.<sup>39,67</sup> Dos acoplamentos já desenvolvidos para a formação de ligações C-C, destacar-se-ão os acoplamentos de *Ullmann* e de *Suzuki-Miyaura*.

#### 1.2.1.1. Acoplamento de Ullmann

Desenvolvida em 1901, a denominada “reação clássica de *Ullmann*” permite o acoplamento entre duas moléculas de haletos de arilo para formar compostos biarilos simétricos, utilizando um catalisador de cobre e temperaturas elevadas (**Esquema 10**).<sup>68</sup> Contudo, este acoplamento apresenta algumas desvantagens, como condições severas, recorrendo muitas vezes a substratos aromáticos pobres em eletrões e a solventes polares com ponto de ebulição elevado. Alguns compostos com cobre também apresentam problemas de solubilidade e, muitas vezes, quantidades estequiométricas do catalisador são necessárias.<sup>69</sup>



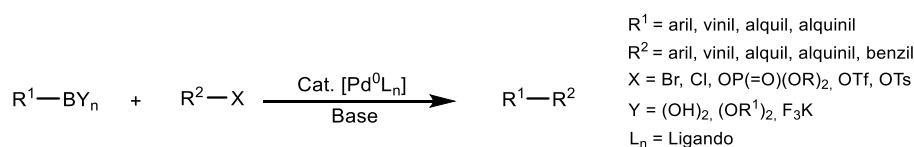
**Esquema 10:** Esquema geral para a reação clássica de *Ullmann*.<sup>68</sup>

### 1.2.1.2. Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura

No ano de 1968, Davison e Triggs<sup>70</sup> relataram a primeira síntese de compostos biarilos, através da reação entre ácidos arilborônicos com acetato de paládio (Pd(OAc)<sub>2</sub>). Dois anos mais tarde, em 1970, Garves<sup>71</sup> desenvolveu um método que permitiu o acoplamento entre ácidos arilsulfínicos e biarilos em solventes aquosos, utilizando Pd(II) como catalisador.

Contudo, apenas nove anos depois, foi desenvolvido um método eficiente para a síntese de biarilos. Foi no ano de 1979 que Miyaura e Suzuki<sup>72</sup> publicaram dois artigos acerca de um método que desenvolveram, no qual compostos organoboronados, aquando a presença de uma base, podem reagir com haletos de vinilo e arilo, através de um acoplamento cruzado catalisado por paládio, formando uma ligação C-C.

O posterior desenvolvimento deste método permitiu que a gama de parceiros de reação aumentasse, deixando de ser restrita para arilos e vinilos, permitindo o acoplamento também com grupos alquilo, alquenilo, alquinilo e também alguns pseudo-haletos, como o grupo triflato.<sup>72,73</sup> Para além dos ácidos arilborônicos, podem também ser aplicados ésteres organoboronados e trifluoroboratos de potássio, como reagentes.<sup>74</sup> Também diversos complexos de paládio podem ser utilizados, como por exemplo: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>), Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>3</sub>(OAc)<sub>6</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>74</sup> No **Esquema 11** está representado o esquema geral definido para esta reação.



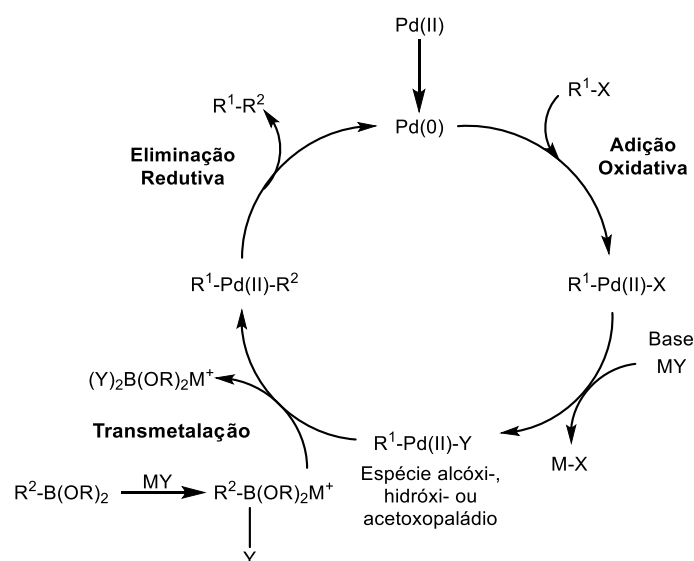
**Esquema 11:** Esquema geral para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.<sup>72-74</sup>

O sucesso desta reação deve-se a diversos fatores, que fazem com que este acoplamento seja dos mais versáteis e flexíveis para a formação de ligações C-C.<sup>75b), 75c)</sup> A utilização de compostos organoboronados e de ácidos arilborônicos (os quais são particularmente estáveis e de grande acessibilidade, para além de serem compostos não tóxicos), e a grande tolerância e compatibilidade com a maioria dos grupos funcionais, são



alguns dos fatores mais importantes.<sup>75</sup> Também a possibilidade de variação de solventes e as condições reacionais moderadas, levam a que muitos cientistas recorram a esta reação para a formação de ligações C-C, a fim de obterem diversos compostos importantes, inclusive fármacos e agroquímicos.<sup>75</sup>

O mecanismo geral aceite para esta reação possui três fases (adição oxidativa, transmetalização e, por fim, eliminação redutiva) e encontra-se representado no **Esquema 12**.<sup>76</sup>



**Esquema 12:** Mecanismo geral para o acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura* catalisado por paládio.<sup>76</sup>

O primeiro passo, consiste na adição do haleto à espécie Pd(0) (gerada a partir de Pd(II)), a qual sofre oxidação, resultando o intermediário R<sup>1</sup>-Pd(II)-X. Posteriormente, a base adicionada é responsável pela remoção do íon halogeneto (X) e inserção do grupo Y no complexo, formando-se o intermediário R<sup>1</sup>-Pd(II)-Y, o qual pode ser uma espécie alcóxi-, hidróxi- ou acetoxopaládio. Este intermediário é bastante mais reativo do que o intermediário anterior (halogeneto de organopaládio), devido à maior eletronegatividade do oxigênio comparativamente aos halogênios, sendo por isso a ligação Pd-O mais polar do que a ligação Pd-X, favorecendo, desta forma, o passo seguinte. A etapa seguinte trata-se da transmetalização. Neste caso, o boro é o metal responsável por este passo. Durante a transmetalização, ocorre a transferência do grupo R<sup>2</sup>, que se encontra ligado ao boro, para o complexo R<sup>1</sup>-Pd(II)-Y, dando origem ao complexo R<sup>1</sup>-Pd(II)-R<sup>2</sup>. Ao longo deste passo, a base desempenha um outro papel, que consiste na transformação do composto

organoboronado, através da sua ativação, num composto com carga negativa e, deste modo, o grupo R<sup>2</sup> permanecerá mais nucleófilo, favorecendo o passo da transmetalração. De seguida, ocorre a etapa da eliminação oxidativa, na qual é libertado o complexo R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>, que acoplou por formação da ligação C-C, e a espécie Pd(II) é reduzida a Pd(0).<sup>76</sup>

### 1.2.2. Acoplamentos com formação da ligação C-N

Como já referido anteriormente, compostos que possuem átomos de nitrogénio na sua constituição, apresentam uma grande importância devido às suas diversas e interessantes atividades biológicas.<sup>77</sup> Por este motivo, a necessidade de formar ligações C-N, surge muitas vezes na área de desenvolvimento e descoberta de fármacos.<sup>78</sup>

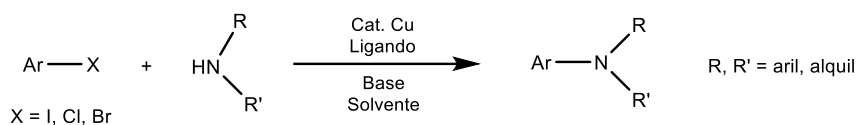
A construção de ligações C-N, é então uma ferramenta indispensável para áreas como a síntese orgânica e a química medicinal, tendo em conta que torna possível a inserção de nitrogénio em moléculas orgânicas.<sup>77</sup>

Dada a presença maioritária de compostos com nitrogénio em produtos naturais e em fármacos, diversos cientistas ganharam interesse e desenvolveram novas metodologias que permitem a fácil e eficiente formação de ligações C-N.<sup>79</sup> Entre diversos métodos estudados, são de se destacar as reações de acoplamento cruzado C-N catalisadas por metais, que foram estabelecidas como um dos protocolos mais gerais para a formação destas ligações<sup>79</sup>, nas quais estão incluídos o acoplamento de *tipo-Ullmann*, o acoplamento de *Chan-Lam* e o acoplamento de *Buchwald-Hartwig*.

#### 1.2.2.1. Acoplamento de *tipo-Ullmann*

Após a descoberta da reação clássica de *Ullmann*, referida na **secção 1.2.1.1**, em 1903 e 1905 este cientista aplicou a mesma metodologia, utilizando sempre o cobre como catalisador, para a síntese de *N*-arilaminas e de éteres (Condensação de *Ullmann*), respetivamente.<sup>80, 81</sup> Já em 1906, Goldberg, recorreu a esta reação para a síntese de arilamidas e para arilação de aminas (Condensação de *Ullmann-Goldberg*).<sup>82</sup> Anos mais tarde, Hurlley executou a arilação de compostos de metileno ativados, utilizando também

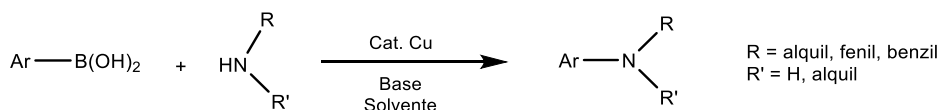
este tipo de reação (Condensação de *Ullmann-Hurtley*).<sup>83</sup> Como também referido na **secção 1.2.1.1** estas reações apresentam demasiadas desvantagens. Porém, atualmente, os acoplamentos de *tipo-Ullmann* são considerados fundamentais para a formação de ligações C-C, C-N e também C-O, depois de em 2001 terem sido desenvolvidos sistemas cobre/ligando versáteis e eficientes, que permitem a formação destas ligações sem se recorrer a grandes quantidades de cobre e a condições moderadas. Com este acoplamento torna-se possível a construção de diversos *building-blocks* para moléculas ativas e de precursores para materiais.<sup>84</sup> No **Esquema 13**, está representado o esquema geral para o acoplamento C-N de *tipo-Ullmann*.



**Esquema 13:** Esquema geral para o acoplamento C-N de *tipo-Ullmann*.<sup>84</sup>

### 1.2.2.2. Acoplamento cruzado de *Chan-Lam*

Desenvolvido em 1998, este acoplamento é bastante conhecido pela facilidade que apresenta na arilação de aminas (*N*-arilações), utilizando complexos de cobre como catalisadores. Partindo de ácidos arilborónicos e de compostos que contêm grupos funcionais com átomos de nitrogénio (aminas, amidas, ureias, hidrazinas, entre outros) (**Esquema 14**), sob condições moderadas, este método permite a formação de ligações C-N, utilizando catalisadores de reduzido custo e baixas temperaturas, apresentando uma grande tolerância a grupos funcionais e bons rendimentos.<sup>85</sup>



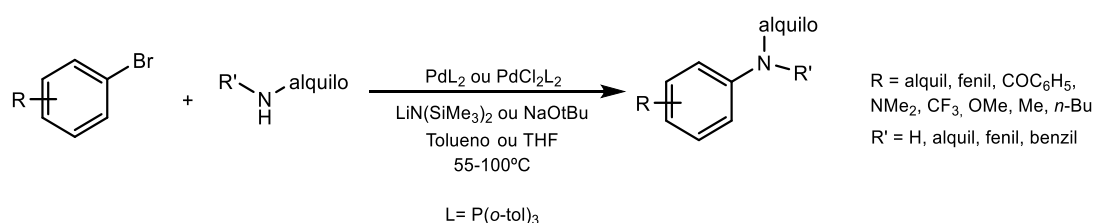
**Esquema 14:** Esquema geral para o acoplamento de *Chan-Lam*.<sup>85</sup>

## 1. Introdução

Ao longo deste trabalho, para a formação deste tipo de ligação, recorreu-se maioritariamente ao **Acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig**, pelo que foi dada uma especial atenção a este.

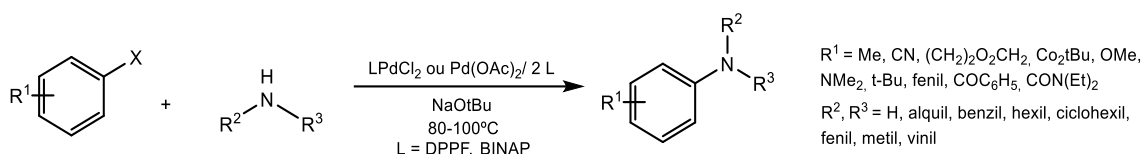
### 1.2.2.3. Acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig

Em 1983, Kosugi *et al.*<sup>86</sup> utilizaram complexos de paládio de  $P(o\text{-tol})_3$  para a formação de ligações  $C(sp^2)\text{-N}$ , entre brometos de arilo e aminostanhos (do inglês *aminostannanes*), obtendo como produto final arilaminas. Este método sintético foi desenvolvido mais tarde por Buchwald e Hartwig<sup>87</sup> que, em 1994, de forma independente, permitiram o acoplamento entre aminostanhos e haletos de arilo, na presença de um catalisador de paládio, da tri-*orto*-tolilfosfina e de bases fortes. Desta forma, contornaram algumas limitações associadas ao trabalho desenvolvido por Kosugi *et al.*<sup>86</sup>, nomeadamente em termos de gamas de substratos e do uso de aminostanhos de elevada toxicidade. Rapidamente esta reação sofreu alterações, sendo que, em 1995, os mesmos laboratórios fizeram surgir o acoplamento entre brometos de arilo e aminas, utilizando o mesmo catalisador de “primeira geração” (**Esquema 15**).<sup>88</sup> Este novo progresso eliminou a necessidade de utilizar os reagentes de estanho que são tóxicos e relativamente instáveis.<sup>88</sup>



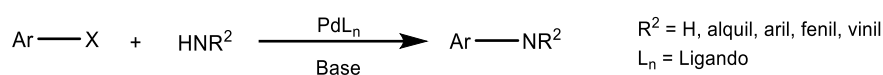
**Esquema 15:** Reação para a síntese de arilaminas partindo de brometos de arilo e de aminas, desenvolvida por Buchwald e Hartwig.<sup>88</sup>

A busca por aquilo que seria um método geral e eficiente para a formação de ligações C-N continuou e, com os esforços de ambos os laboratórios, foi possível realizar o acoplamento C-N utilizando aminas primárias e catalisadores de “segunda geração”, contendo bifosfinas aromáticas, sendo que Buchwald concentrou-se mais em complexos de paládio de BINAP<sup>89</sup> e Hartwig focou-se mais em complexos de paládio de DPPF<sup>90</sup> (**Esquema 16**).



**Esquema 16:** Reação catalisada por paládio para a síntese de arilaminas partindo de brometos de arilo e de aminas, desenvolvida por Buchwald (no caso do ligando BINAP) e Hartwig (no caso do ligando DPPF).<sup>89,90</sup>

De uma forma geral, hoje-em-dia, esta reação consiste em reações de aminação utilizando catalisadores de paládio e ligandos adequados, permitindo a síntese de (hetero)arilaminas, a partir de substratos com uma grande acessibilidade: aminas (primárias ou secundárias) e haletos de arilo (ou pseudo-haletos) (**Esquema 17**).<sup>91,92</sup>



**Esquema 17:** Reação geral para o acoplamento cruzado de *Buchwald-Hartwig*.<sup>91</sup>

Ao longo dos últimos anos, a reação de *Buchwald-Hartwig* tem sofrido diversos progressos, tendo sido inseridos sistemas catalíticos de várias gerações e também aplicados diversos ligandos, permitindo, deste modo, o acoplamento da maioria das aminas com diversos parceiros arilos. Com estes desenvolvimentos, para além de existir uma maior banda de parceiros de acoplamento disponíveis, esta reação não necessita de condições severas.<sup>92</sup>

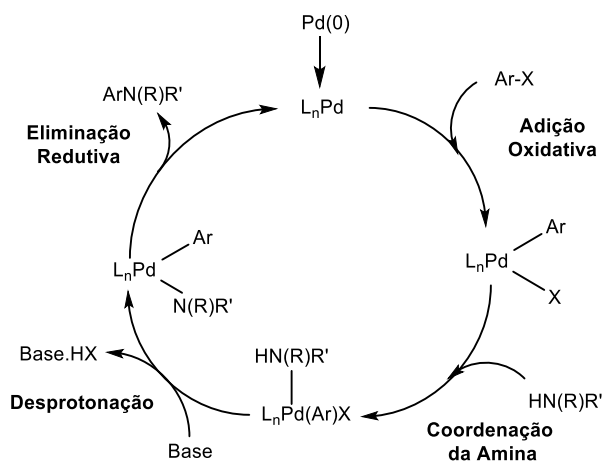
A síntese de arilaminas e compostos heterocíclicos relacionados é de extrema importância, dada a enorme presença destes compostos em produtos naturais, fármacos, agroquímicos e em moléculas orgânicas importantes.<sup>93</sup>

Esta reação é bastante aplicada tanto em laboratórios académicos, como também em escalas industriais, excluindo a necessidade de utilização de reações algo complicadas (ex.: reação de *Goldberg*), de substituições nucleofílicas aromáticas entediadas e de inadequações de métodos de aminação redutora, entre outros.<sup>92</sup>

O mecanismo por detrás desta reação, consiste na formação do complexo Pd-Ligando (espécie ativa), sendo que este irá ser submetido a uma adição oxidativa juntamente com o haleto de arilo (o eletrófilo). De seguida, a amina (o nucleófilo), irá ser

## 1. Introdução

coordenada até ao paládio, seguindo-se a desprotonação por ação da base. O produto (arilamina) é formado e libertado durante a etapa da eliminação redutiva, ocorrendo ao mesmo tempo a regeneração do catalisador (**Esquema 18**).<sup>94</sup>



**Esquema 18:** Mecanismo geral aceite para o acoplamento cruzado de *Buchwald-Hartwig* catalisado por paládio.<sup>94</sup>

### 1.2.3. Acoplamento com formação de ligação C-B

Os compostos organoboronados constituem uma das mais diversas classes de reagentes na área da síntese orgânica.<sup>95</sup> Para além das interessantes atividades biológicas que podem apresentar, estes compostos são importantes *building blocks* para valiosas e imprescindíveis transformações sintéticas e reações de acoplamento.<sup>95,96</sup>

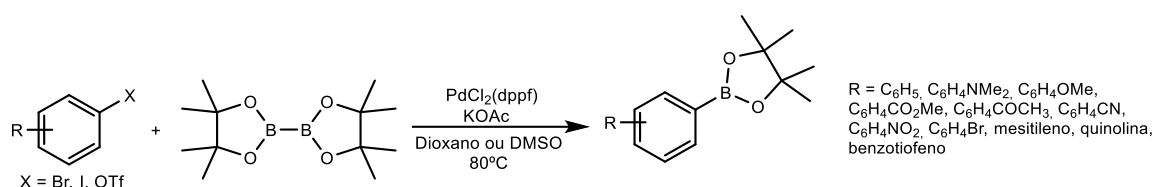
Estes reagentes possuem uma grande versatilidade como nucleófilos<sup>97</sup>, sendo ótimos parceiros de acoplamento para a formação de ligações C-C e C-heteroátomo.<sup>98</sup> Os maiores exemplos de reações que utilizam estes compostos como reagentes, para a formação desses tipos de ligações, são os acoplamentos cruzados de *Suzuki-Miyaura* e de *Chan-Lam*.<sup>72,85</sup>

Algumas vantagens como o facto de possuírem um perfil de reatividade diversificado, serem estáveis, não apresentarem toxicidade e terem uma grande tolerância a grupos funcionais, são outros motivos que fazem com que compostos organoboronados sejam reagentes com uma enorme popularidade.<sup>98,99</sup>

Contudo, apesar de todos estes aspetos positivos, a síntese destes compostos é, muitas vezes, algo ainda complicado e desafiante.<sup>98</sup>

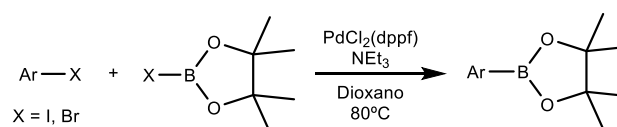
Desde há algumas décadas atrás, que diversos químicos têm procurado desenvolver métodos eficientes e convenientes para a síntese destes compostos, sendo possível verificar-se, através da leitura atenta de algumas publicações, que os nucleófilos mais sintetizados para posterior aplicação, são ácidos arilborónicos, ésteres arilborónicos e também sais ariltrifluoroboratos.<sup>98</sup>

Uma das metodologias desenvolvidas para a formação de ligações C-B e, deste modo, sintetizar estes reagentes, são as reações de borilação altamente seletivas catalisadas por metais.<sup>98</sup> Este método surgiu pela primeira vez em 1995, no qual Miyaura *et al.*<sup>100</sup> borilaram haletos de arilo com bis(pinacolato)diborano ( $B_2Pin_2$ ) utilizando complexos de paládio como catalisadores, obtendo unidades de aril BPin sem ser necessário a metalização estequiométrica (**Esquema 19**).



**Esquema 19:** Reação de borilação de haleto de arilo, desenvolvida por Miyaura *et al.*<sup>100</sup>

Mais tarde, em 1997, Murata *et al.*<sup>101</sup> desenvolveram uma reação de borilação de haletos de arilo, catalisada também por paládio, utilizando como fonte de boro o pinacolborano (HBpin) (**Esquema 20**).

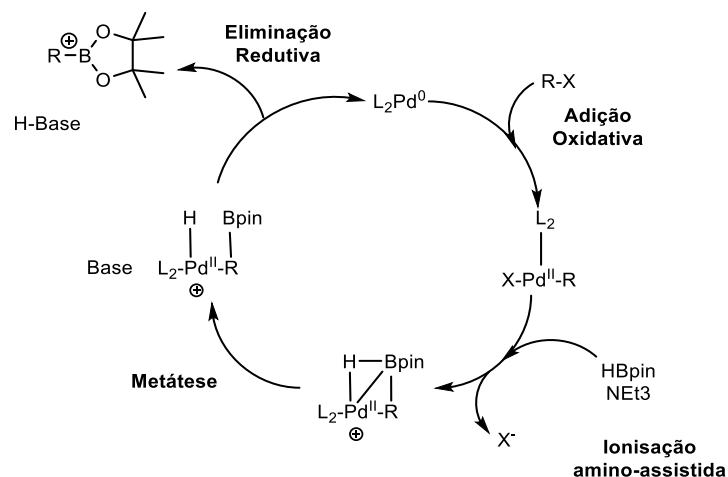


**Esquema 20:** Reação de borilação de haletos de arilo, desenvolvida por Murata *et al.*<sup>101</sup>

Desde estes avanços importantes, que têm sido desenvolvidos métodos catalisados não só por paládio, mas também por níquel e cobre, partindo de iodetos ou brometos de arilo para a síntese de compostos borilados.<sup>98,102</sup> Espécies de diboro ou hidrobórato ( $B_2Pin_2$  e HBpin) têm sido as eleitas como fontes de boro.

## 1. Introdução

As borilações efetuadas neste trabalho, apenas utilizaram HBpin como fonte de boro, paládio como catalisador e  $\text{NEt}_3$  como base, pelo que, a seguir, se encontra exposto o mecanismo reacional típico para borilações com estas condições.



**Esquema 21:** Mecanismo geral aceite para a borilação de haletos de arilo utilizando HBpin, proposto por Lam *et al.*<sup>103</sup>

O mecanismo inicialmente proposto por Murata *et al.*<sup>101</sup>, implica a ocorrência de desprotonação do HBpin pela trietilamina, fornecendo um par de iões boreto de amónio, sendo que o boreto atuaria como anião transmetalante ativo.<sup>101,104</sup> Contudo, estudos que Lam *et al.*<sup>103</sup> efetuaram, provam que essa possibilidade não ocorre, dada a natureza hídrica da ligação B-H (a eletronegatividade do hidrogénio é maior do que a do boro). O mecanismo proposto por Lam *et al.*<sup>103</sup> (**Esquema 21**), envolve a esperada adição oxidativa do composto  $\text{ArX}$  ao complexo de paládio ( $\text{Pd}(0)$ ). De seguida, e ao contrário do que Masuda afirmou, ocorre uma ionização auxiliada pela  $\text{NEt}_3$  do complexo  $\text{L}_2\text{Pd}(\text{Ar})(\text{X})$ , a qual gera o catião  $[\text{L}_2\text{PdAr}]^+$  coordenadamente insaturado. Este catião reage, por metátese de ligação  $\sigma$ , com HBpin. Desta reação resultam 2 compostos, o  $[\text{L}_2\text{PdH}]^+$  e o  $\text{Ar-Bpin}$ , sendo que o primeiro sofre desprotonação pela Trietilamina, regenerando o complexo  $\text{Pd}(0)$ . Lam *et al.* afirma que a base ( $\text{NEt}_3$ ) desempenha dois papéis fundamentais neste mecanismo: o auxílio na ionização e a regeneração do complexo  $\text{Pd}(0)$  através da desprotonação.<sup>101,103</sup>



---

### 1.3. A doença de Alzheimer

As doenças neurodegenerativas, nas quais está incluída a doença de Alzheimer (DA), constituem uma das maiores ameaças para a saúde dos seres humanos, não tendo ainda sido descoberta uma cura.<sup>105</sup>

Contudo, nos últimos anos, têm sido desenvolvidas estratégias terapêuticas que ajudam no combate destas patologias. Embora não as combatam na totalidade, estes tratamentos podem prevenir, retardar o declínio ou melhorar os sintomas destas doenças.<sup>105</sup>

A DA é a doença neurodegenerativa mais comum, estimando-se que, cerca de 44 milhões de pessoas no mundo sofram desta demência. Esta, é caracterizada pelo declínio das funções cognitivas e perda de memória, juntamente com o aparecimento de sintomas comportamentais e psiquiátricos.<sup>106</sup>

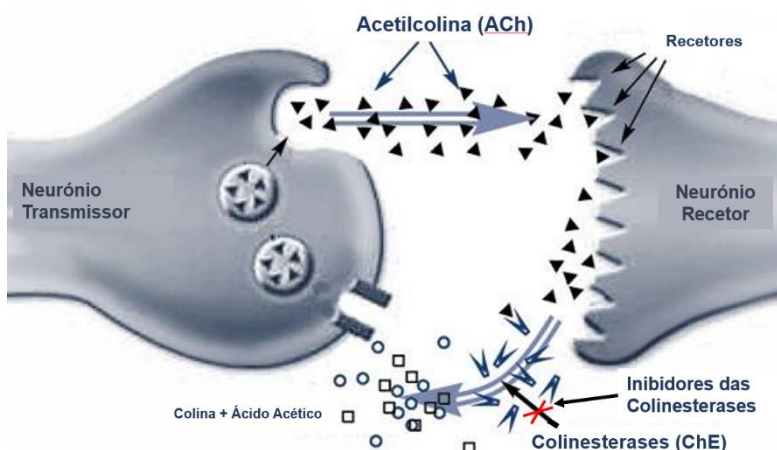
A principal hipótese da causa desta patologia baseia-se na disfunção colinérgica, que, por sua vez, aponta para a degeneração dos neurónios colinérgicos e para o défice do neurotransmissor acetilcolina (do inglês “acetylcholine”, ACh) como os principais motivos para os sintomas característicos da DA.<sup>106</sup>

A inibição das colinesterases (do inglês “*cholinesterase*”, ChE) (acetilconilnesterase (do inglês “*acetylcholinesterase*”, AChE, E.C. 3.1.1.7) e butirilcolinesterase (do inglês “*butyrylcholinesterase*”, BuChE, E.C. 3.1.1.8) tornou-se no principal alvo terapêutico para o combate da DA, pelo que, classes de fármacos com atividade anticolinesterásicas têm sido desenvolvidos como principal estratégia terapêutica.<sup>105,106</sup>

Estes fármacos possibilitam o restauro da função colinérgica, através da inibição das enzimas AChE e BuChE, as quais são responsáveis pela hidrólise do neurotransmissor ACh em colina e ácido acético (**Figura 8**).<sup>105,106</sup>

Na DA, é possível verificar-se um notório défice desse neurotransmissor (ACh), o qual é responsável pela transmissão dos estímulos nervosos de um neurónio para outro. Assim, a inibição das atividades das ChE, por esta classe de fármacos, leva a um consequente aumento da disponibilidade de ACh na fenda sináptica, melhorando a transmissão dos sinais nervosos entre neurónios.<sup>105</sup>

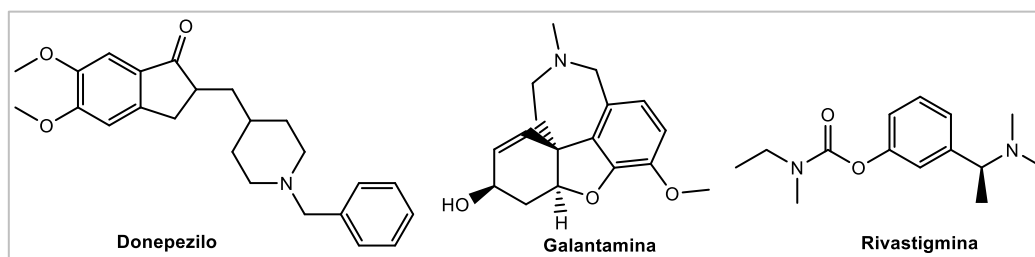
## 1. Introdução



**Figura 8:** Neurotransmissão da Acetilcolina e ação dos inibidores das colinesterases.<sup>107</sup>

Apesar de ambas as ChE hidrolisarem a ACh, a BuChE é menos específica para o substrato, comparativamente à AChE, dado que a BuChE pode também hidrolisar outras moléculas como a succinilcolina, a adipoilcolina, a benzoilcolina e péptidos neurotóxicos. Desta forma, a BuChE é vista como o principal alvo para o tratamento inibitório, em estados avançados da DA.<sup>106</sup>

Já vários fármacos foram desenvolvidos para auxiliar o combate desta patologia, sendo os três mais conhecidos e clinicamente disponíveis, o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina (**Figura 9**).<sup>105</sup>



**Figura 9:** Fármacos disponíveis clinicamente para auxiliar o combate da DA.<sup>105</sup>

Contudo, é possível verificar-se algumas limitações neste tipo de tratamento, inclusive efeitos colaterais e efeitos positivos de curta duração, pelo que uma busca por fármacos mais potentes, com maior eficiência e com menos efeitos indesejáveis, é algo imperativo.<sup>105, 106</sup>

### 1.4. Enquadramento e estratégia adotada

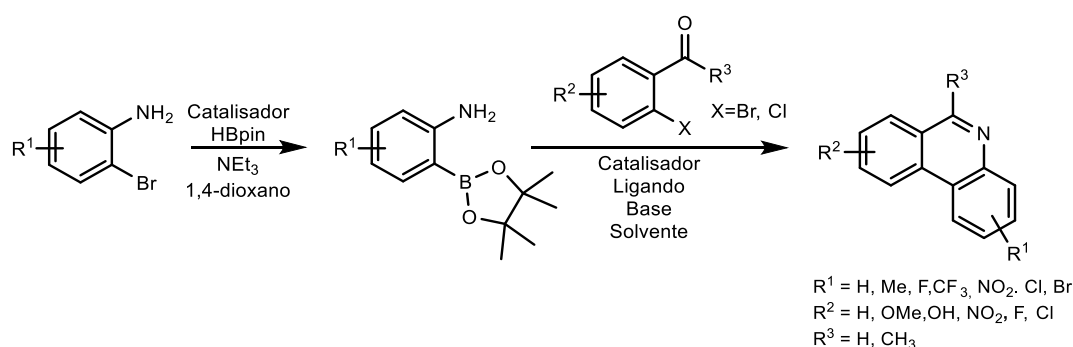
As doenças neurodegenerativas representam uma das maiores ameaças para a população humana. Tratamentos ineficientes ou com demasiados efeitos colaterais, levam à procura de novos fármacos eficazes e que ajudem no combate a estas doenças, sem implicações na saúde dos pacientes.<sup>105</sup>

Dado o largo espectro de atividades biológicas, de que são portadoras as fenantridinas e as dibenzodiazepinas e, com o intuito de desenvolver métodos catalíticos mais simples e económicos do que os já publicados para a sua síntese, elegeram-se estes dois compostos como tema principal para este trabalho.<sup>15-21,41-45</sup>

Os acoplamentos cruzados catalisados por metais desenvolvidos por Suzuki e Miyaura e por Buchwald e Hartwig, têm, desde há muito, sido o centro das atenções para a formação de ligações C-C e C-N, respetivamente.<sup>72,75,89,90,92</sup>

Desta forma, neste trabalho serão desenvolvidos métodos catalíticos, com base nestes dois acoplamentos, para a síntese fenantridinas e de dibenzodiazepinas. Serão também estudadas as atividades anticolinesterásicas (AChE e BuChE) dos compostos sintetizados.

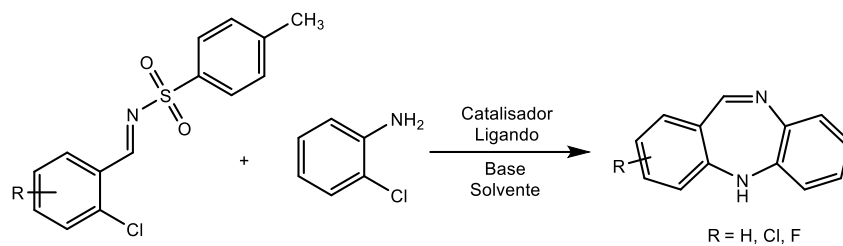
Nos **Esquemas 22** e **23** estão representadas as estratégias catalíticas para a síntese de ambos os compostos.



**Esquema 22:** Estratégia catalítica proposta para a síntese de fenantridinas, recorrendo à reação de acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e subsequente condensação carbonílica.

## 1. Introdução

---



**Esquema 23:** Estratégia catalítica proposta para a síntese de dibenzodiazepinas, recorrendo à reação de acoplamento de *Buchwald-Hartwig*.

Resultados Obtidos e Discussão

## **2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica**



Ao longo deste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos das reações efetuadas para a síntese de fenantridinas.

### **2.1. Preparação de precursores para o acoplamento de *Suzuki-Miyaura*: reações de borilação**

#### **2.1.1. Síntese de ésteres amino-arilborónicos**

Como referido anteriormente, ácidos e ésteres arilborónicos são importantes intermediários para a síntese de diversos alvos sintéticos.<sup>108</sup> Estes compostos têm sido aplicados como reagentes em acoplamentos cruzados catalisados por metais, permitindo a formação de ligações carbono-carbono, como é o caso da reação de *Suzuki-Miyaura*.<sup>108,109</sup>

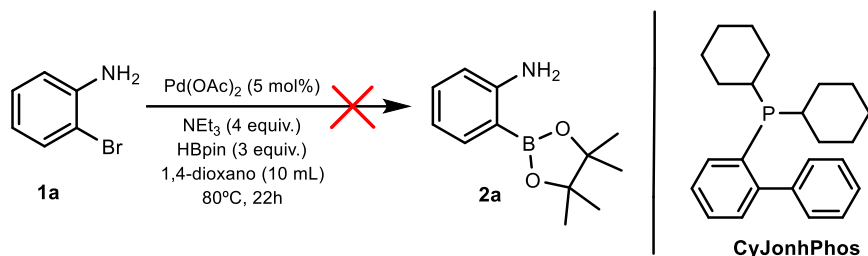
Para além de serem compostos cuja aquisição direta é demasiado dispendiosa, a sua decomposição durante o armazenamento é algo que pode ocorrer, pelo que foi decidido que a melhor opção seria proceder-se à borilação dos compostos pretendidos para posterior aplicação.<sup>110</sup>

A escolha do tipo de reagente arilborónico, pode afetar de forma brusca o resultado das reações de acoplamento, dado que esta escolha normalmente também determina que solvente, que base e que fonte de paládio se irão utilizar na reação.<sup>111</sup> Dado isto, a decisão de que tipo de reagente a ser usado nas borilações, é essencial para que a estratégia proposta tenha sucesso.

Atualmente, os ácidos borónicos são os reagentes que mais têm sido aplicados como parceiros reacionais, pela sua fácil preparação e também pela elevada economia atómica. Já os ésteres borónicos, têm sido bastante empregues como reagentes na síntese de fármacos.<sup>109</sup> Prieto *et al.* afirmaram que os ésteres arilborónicos apresentam ser menos reativos comparativamente aos ácidos arilborónicos.<sup>111</sup> Porém, numa revisão recente, Lennox e Lloyd-Jones afirmaram que os ésteres arilborónicos são mais estáveis (ao ar, a misturas, a temperaturas e, geralmente, a processos cromatográficos) do que os correspondentes ácidos arilborónicos.<sup>112,113</sup>

Ficou decidido que a melhor opção seria a utilização de ésteres arilborónicos como reagentes. Desta forma, procedeu-se à borilação de 2-bromoanilinas utilizando HBpin (pelo baixo custo comparativamente ao  $H_2Bpin_2$ ) como fonte de boro.

Segundo o trabalho não publicado de Aniban, X.<sup>114</sup>, o melhor resultado para a borilação da 2-bromoanilina (**1a**) foi obtido aplicando as condições reacionais propostas por Boudoin, O.<sup>113</sup>, utilizando  $NEt_3$  como base, CyJohnPhos como ligando, 1,4-dioxano como solvente e  $Pd(OAc)_2$  como catalisador, tendo sido obtido um rendimento final de 68%. Este foi o primeiro método a ser testado para a borilação do composto **1a** (**Esquema 24**).



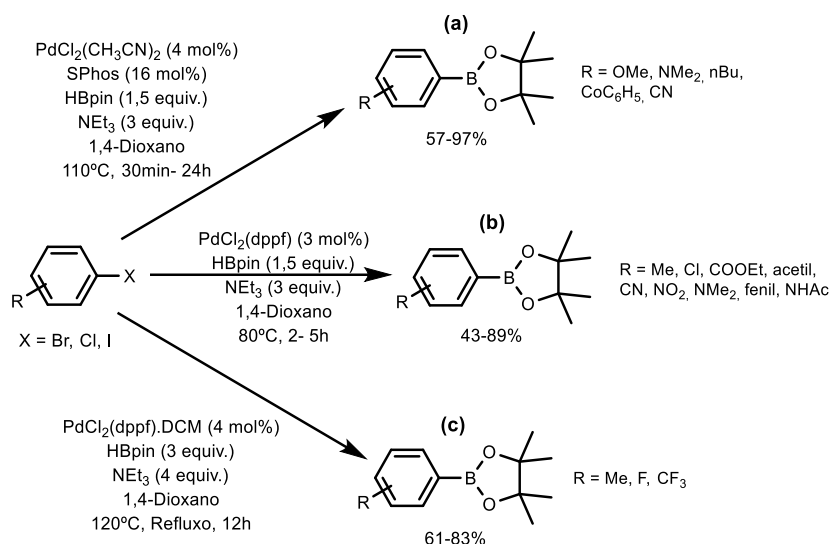
**Esquema 24:** Tentativa de borilação do composto **1a** recorrendo às condições propostas por Boudoin.<sup>113</sup>

Infelizmente, as condições utilizadas por Boudoin <sup>113</sup> (**Esquema 24**) não permitiram a borilação da 2-bromoanilina (**1a**). Através da observação das placas de CCF resultantes desta reação, pôde-se verificar a obtenção de várias manchas que, quando analisadas via RMN, correspondiam a reagentes de partida e a subprodutos, não se verificando qualquer presença de produto borilado.

Decidiu-se então testar outros procedimentos encontrados na literatura (**Esquema 25**), que possuem algumas diferenças relativamente ao primeiro método testado (**Esquema 24**), como por exemplo o catalisador utilizado e as quantidades estequiométricas dos reagentes, bem como a utilização de outros ligandos ou mesmo a ausência destes.



## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica



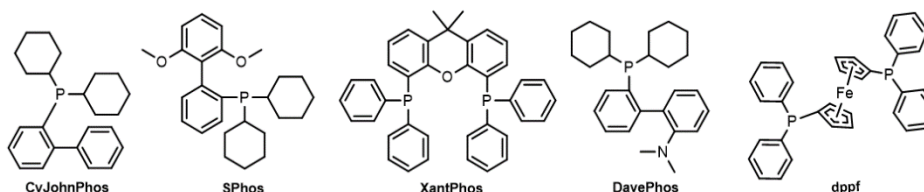
**Esquema 25:** Procedimentos utilizados para a borilação do composto **1a**. **(a)** proposto por Billingsley e Buchwald <sup>115</sup>, **(b)** proposto por Murata *et al.* <sup>116</sup> e **(c)** proposto por Borah e Gogoi <sup>117</sup>.

Os resultados que se obtiveram encontram-se apresentados na **Tabela 1**, bem como as condições utilizadas para cada reação.

**Tabela 1:** Reações testadas para borilação de anilinas, de modo a se obter o composto **2a**.

| Entrada                 | Fonte de Boro      | Material de Partida           | Catalisador/ Ligando   | Base                      | Solvente            | Rendimento (%)     |
|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--|---------------------------|---------------------|--------------------|
| <b>1</b> <sup>(a)</sup> | HBpin (3 equiv.)   | 2-bromo-anilina ( <b>1a</b> ) | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%)/<br>CyJohnPhos (20 mol%)          | $\text{NEt}_3$ (4 equiv.) | 1,4-dioxano (5 mL)  | 0% <sup>(e)</sup>  |
| <b>2</b> <sup>(b)</sup> | HBpin (1,5 equiv.) |                               | $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (4 mol%)/<br>SPhos (16 mol%) | $\text{NEt}_3$ (3 equiv.) | 1,4-dioxano (10 mL) | 0% <sup>(f)</sup>  |
| <b>3</b> <sup>(a)</sup> | HBpin (3 equiv.)   |                               | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8 mol%)/<br>XantPhos (20 mol%)            | $\text{NEt}_3$ (4 equiv.) | 1,4-dioxano (5 mL)  | 0% <sup>(g)</sup>  |
| <b>4</b> <sup>(a)</sup> |                    |                               | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8 mol%)/<br>DavePhos (20 mol%)            |                           |                     | 49% <sup>(g)</sup> |
| <b>5</b> <sup>(c)</sup> | HBpin (1,5 equiv.) | 2-iodoanilina                 | $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 mol%)                                | $\text{NEt}_3$ (3 equiv.) | 1,4-dioxano (4 mL)  | 0% <sup>(h)</sup>  |
| <b>6</b> <sup>(c)</sup> |                    |                               | $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 mol%)                                |                           |                     | 0% <sup>(h)</sup>  |
| <b>7</b> <sup>(d)</sup> | HBpin (3 equiv.)   | 2-bromo-anilina ( <b>1a</b> ) | $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6 mol%)                                | $\text{NEt}_3$ (4 equiv.) | 1,4-dioxano (10 mL) | 51% <sup>(i)</sup> |
| <b>8</b> <sup>(d)</sup> | HBpin (3 equiv.)   |                               | $\text{PdCl}_2(\text{dppf}).\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mol%)         |                           |                     | 63% <sup>(i)</sup> |

**(a)** Ref. 113; **(b)** Ref. 115; **(c)** Ref. 116; **(d)** Ref. 117; **(e)**  $80^\circ\text{C}$ , 22h; **(f)**  $110^\circ\text{C}$ , 23h; **(g)**  $80^\circ\text{C}$ , 63h; **(h)**  $80^\circ\text{C}$ , 5h; **(i)**  $120^\circ\text{C}$ , refluxo, 20-24h.

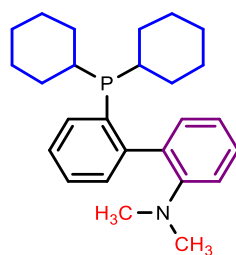


Observando as entradas 4, 7 e 8 da **Tabela 1**, e comparando estas com as restantes entradas, pode-se afirmar que a quantidade estequiométrica do HBpin e da base ( $\text{NEt}_3$ ) poderá estar relacionada com o sucesso da reação, de modo que, todas as tentativas de reações que utilizaram menor quantidade destes compostos, não forneceram o produto desejado, mesmo recorrendo à 2-iodoanilina (entrada 6).

As entradas 1 e 4 diferem na quantidade de catalisador e no ligando utilizado. Ambos os ligandos (CyJohnPhos e DavePhos), são ligandos de fosfina dialquilbilaril volumosos e ricos em eletrões, desenvolvidos por Buchwald.<sup>118,119,120</sup> Estes ligandos apenas possuem uma fosfina (monofosfina) sendo, portanto, monodentados.<sup>118,120</sup> Dada a enorme semelhança entre eles, a pequena quantidade de catalisador ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) adicional (+ 3 mol%) utilizada na reação da entrada 4, aparenta ser a razão mais plausível pela qual esta tenha funcionado. Assim, possivelmente, a quantidade de 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (entrada 1) não é suficiente para catalisar a borilação do composto **1a**.

Por outro lado, nas entradas 3 e 4, apenas o ligando é distinto. Os ligandos desempenham os papéis fundamentais de estabilizar e ativar o metal de transição e de ajustar a seletividade da reação.<sup>118, 119, 120</sup> Como já referido, o DavePhos é um ligando monodentado (entrada 4). Por outro lado, o XantPhos (entrada 3) é um ligando constituído por duas fosfinas, ou seja, bidentado.<sup>119,120</sup>

Numa publicação lançada em 2007, Buchwald *et al.*<sup>121</sup> afirmaram que existem estudos computacionais, que apresentam resultados positivos acerca da eficácia de ligandos de biaril monofosfina, em reações de borilação catalisadas por paládio. Já em 2008, Martin e Buchwald<sup>118</sup> mostraram que, em termos estruturais, a presença dos dois grupos ciclo-hexil (a azul) (**Figura 10**) no ligando DavePhos, aumenta a taxa da etapa da eliminação reductiva e permite também o aumento da formação do intermediário  $\text{L}_1\text{Pd}$ , que se credita ser a chave no ciclo catalítico. Por outro lado, a presença dos dois grupos  $-\text{CH}_3$  (a vermelho), previne a ciclometalação e promove o aumento da estabilidade e da formação do mesmo intermediário. Já a presença do anel aromático (a roxo) aumenta o tamanho do ligando e diminui a taxa de oxidação pelo  $\text{O}_2$ , levando a uma maior estabilidade das interações Pd-anel aromático, sendo também responsável pela promoção da etapa da eliminação reductiva.



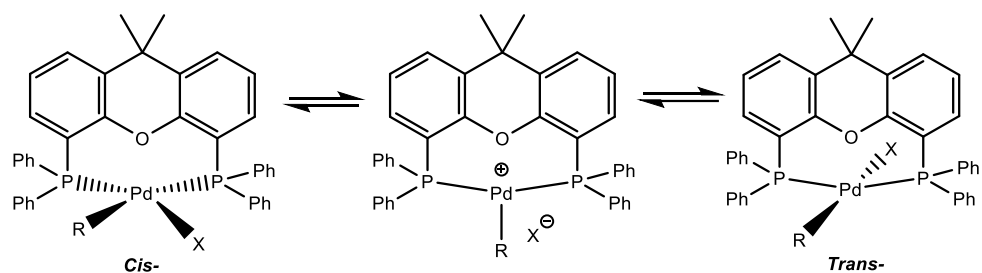
**Figura 10:** Estrutura do ligando monodentado DavePhos.<sup>118</sup>

Na mesma publicação os autores também afirmam, que este tipo de ligandos (monodentados) apresenta uma mais rápida adição oxidativa de haletos de arilo com o intermediário  $L_1Pd(0)$ , do que aquando a utilização de complexos altamente coordenados, como são exemplo os complexos de bisfosfina paládio(0), isto é, os ligandos bidentados.<sup>118</sup>

Estes motivos são a presumível explicação para a reação ter ocorrido com o ligando DavePhos e não se ter obtido o composto borilado com o ligando XantPhos.

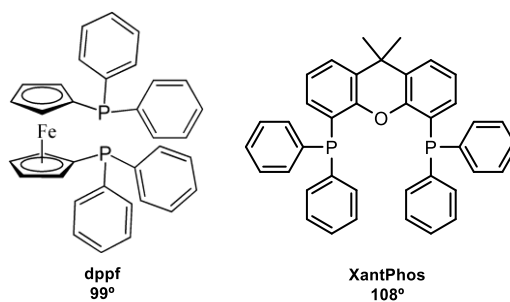
Apesar de tudo, os melhores rendimentos foram obtidos utilizando o complexo  $PdCl_2(dppf)$  ou  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ , tratando-se estes de complexos de paládio que contem o ligando bidentado 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

Uma presumível explicação, para além do facto do próprio catalisador de paládio ser distinto, que pode justificar a razão pela qual a reação não ter funcionado com XantPhos (entrada 3), mas ter funcionado com estes complexos (entradas 7 e 8), baseia-se na repulsão entre os grupos fosfinas que compõe o ligando. Os grupos fenil ligados aos átomos de fósforo dos ligandos, são substituintes bastante volumosos que levam a uma repulsão estérica entre os grupos fosfina, ampliando, desta forma, o ângulo de “mordida” (“*bite-angle*”) do próprio ligando. Estas pequenas alterações estéricas podem afetar negativamente o metal de transição, podendo levar à formação de outros intermediários ou mesmo ao estado inativo (configuração *trans*-). No caso do XantPhos, o ângulo de “mordida” é amplo (**Figura 12**), pelo que, esta repulsão mútua entre as fosfinas, pode levar à formação do isómero *trans*-, o qual não sofre eliminação redutiva (dada a preferência do nucleófilo pela configuração *cis*-). Os ligandos bidentados que possuem esta capacidade, são denominados de ligandos “*trans*-abrangendo” (do inglês, “*trans*-spanning ligands”) (**Figura 11**).<sup>122,123</sup>



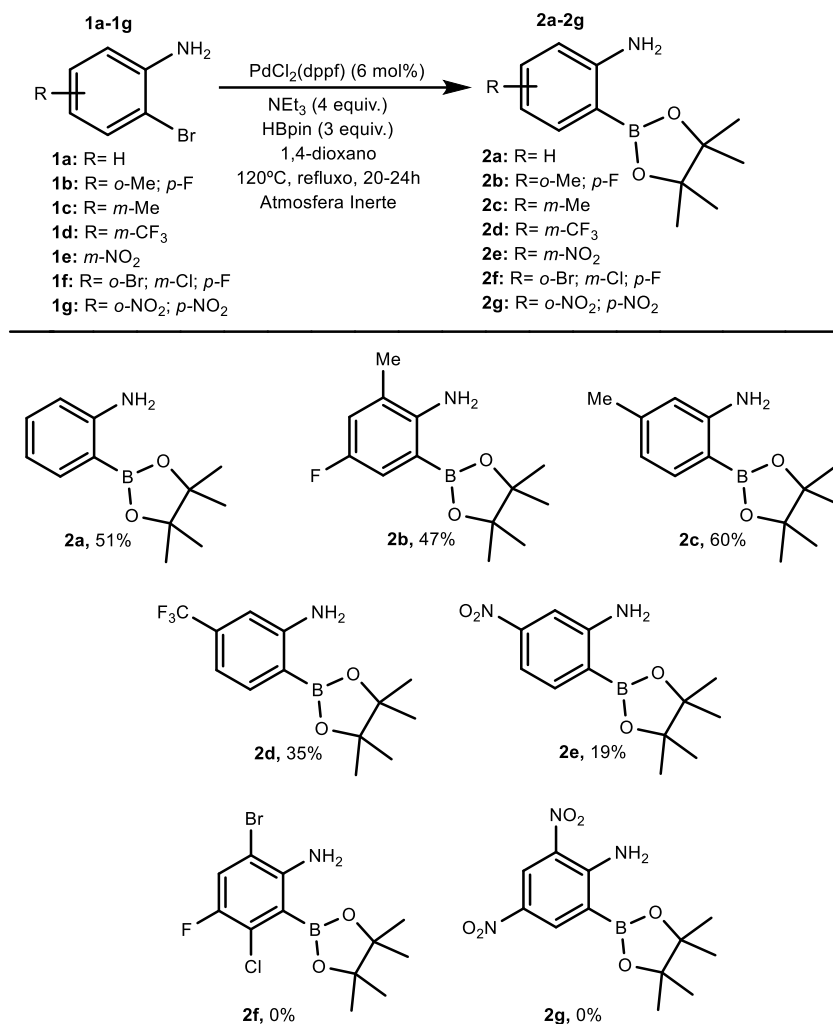
**Figura 11:** Mecanismo proposto para a isomerização dos compostos quelatados *cis-* e *trans-* do XantPhos.<sup>123</sup>

Por outro lado, um ligando de bifosfina cujo ângulo de “mordida” é menor, como por exemplo o ligando dppf (**Figura 12**), torna-se mais eficaz dada a impossibilidade da formação desse isômero, permanecendo então com a configuração *-cis*, a qual é ativa. Deste modo, o processo catalítico pode chegar ao fim com uma maior taxa de sucesso.<sup>122</sup>



**Figura 12:** Ângulos de mordida dos ligandos dppf e XantPhos.<sup>122</sup>

Apesar da utilização sistema catalítico  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mol%) ter dado um maior rendimento (entrada 7), por questões de tempo e razões financeiras, as posteriores borilações foram realizadas recorrendo ao sistema  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (6 mol%) e encontram-se representadas no **Esquema 26**.



**Esquema 26:** Borilação de 2-bromoanilinas utilizando PdCl<sub>2</sub>(dppf) como sistema catalítico.<sup>117</sup>

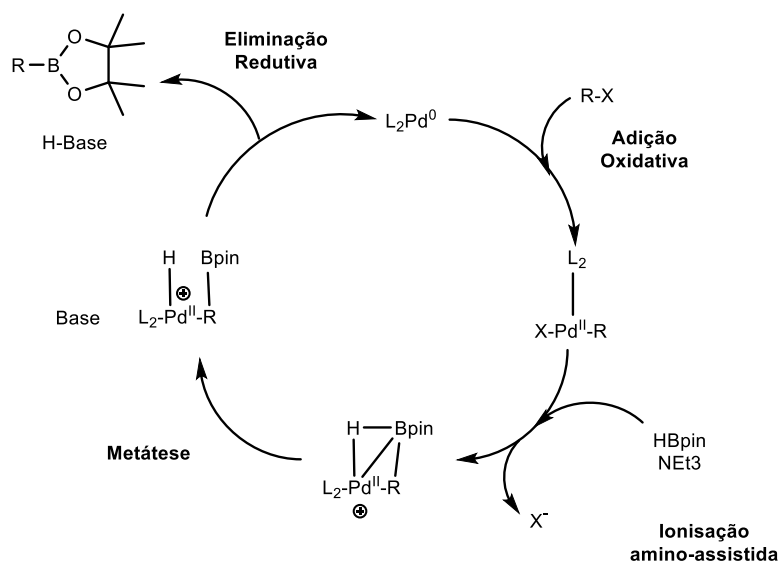
Os compostos do **2a** ao **2e** foram obtidos com rendimentos de baixos a razoáveis (19-60%). Como era de se esperar, os rendimentos mais altos correspondem à síntese do composto **2a**, que não possui quaisquer substituintes, tendo sido obtido um rendimento de 51%, e à síntese do composto **2c**, o qual possui como substituinte um grupo dador de elétrons (grupo metilo (Me)) que, devido ao seu efeito indutor, promove a reação, originando o maior dos rendimentos obtidos nesta reação (60%). O composto **2b**, apesar de possuir o mesmo grupo eletrodador (Me), possui também um grupo eletroaceitador (F). Apesar disso, o seu rendimento foi razoável, diferindo muito pouco do rendimento obtido na síntese do composto **2a**. Por sua vez, os compostos **2d** e **2e** apresentam rendimentos mais baixos (35 e 19%, respetivamente), presumivelmente por apenas possuírem grupos eletroaceitadores (-CF<sub>3</sub> e -NO<sub>2</sub>), notando-se um maior poder desativador por parte do -NO<sub>2</sub>, tendo o composto **2e** o menor rendimento obtido. Infelizmente, não foi

possível a síntese dos compostos **2f** e **2g**, possivelmente pela excessiva presença de substituintes desativadores.

Este método apresenta vantagens quanto à etapa de purificação, apenas sendo necessária a filtração através de um funil de placa porosa contendo celite e a realização de cromatografia em coluna, para que os compostos sejam obtidos sem impurezas.

Apesar de ter sido possível a borilação de algumas *o*-bromoanilinas, os rendimentos não atingiram o patamar do excelente, possivelmente devido a alguns impedimentos estereoquímicos, causados pelo arranjo dos átomos dos reagentes de partida (**1a-1g**) que poderá ter retardado, ou mesmo impedido, a ocorrência da reação.

Como já explicado na **secção 1.2.3**, o mecanismo catalítico geralmente aceite para esta reação (**Esquema 27**) engloba etapas como a adição oxidativa, a ionização assistida pela base NEt<sub>3</sub>, a metátese de ligação σ com o HBpin e a eliminação redutiva, obtendo-se no fim a anilina borilada.



**Esquema 27:** Mecanismo geral aceite para a borilação de haletos de arilo utilizando HBpin, proposto por Lam *et al.*<sup>105</sup>

### 2.1.2. Estudo da capacidade inibitória das colinesterases (*eeAChE* e *eqBuChE*) pelos ésteres amino-arilborónicos sintetizados (2)

Para além das suas úteis aplicações como *building blocks*, diversos compostos contendo boro foram já testados, tendo apresentado interessantes atividades biológicas.<sup>124</sup>

Deste modo, alguns dos ésteres boronados sintetizados neste trabalho foram enviados para serem estudados como inibidores das colinesterases (a AChE utilizada nos ensaios foi obtida a partir da espécie *Electrophorus electricus* (*eeAChE*) e a BuChE a partir de soro equino, do inglês “*equine serum*” (*eqBuChE*)) (**Tabela 2**). Estes ensaios foram realizados pelo Prof. Óscar Lopez no Departamento de Química da Universidade de Sevilha, em Espanha.

**Tabela 2:** Valores de  $IC_{50}$  dos ésteres amino-arilborónicos sintetizados (2) relativamente às colinesterases (AChE e BuChE).

| Entrada | Composto | Valores de $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |                |
|---------|----------|----------------------------------|----------------|
|         |          | <i>eeAChE</i>                    | <i>eqBuChE</i> |
| 1       | 2a       | >100                             | >100           |
| 2       | 2b       | >100                             | >100           |
| 3       | 2c       | >100                             | >100           |
| 4       | 2d       | >100                             | >100           |
| 5       | 2e       | >100                             | >100           |

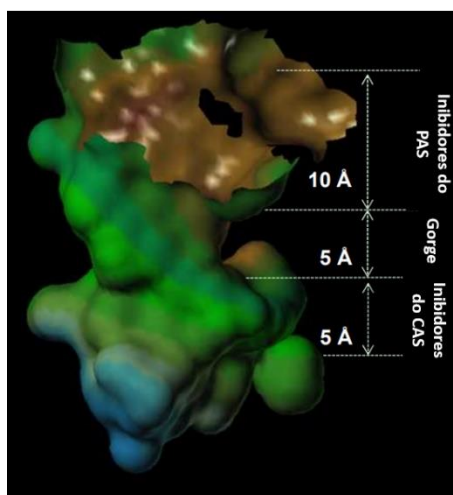
Pela observação da **Tabela 2**, é possível verificar-se que a capacidade de inibição das colinesterases pelos ésteres amino-arilborónicos é baixa, sendo necessárias concentrações superiores a 100  $\mu M$ , para que fossem inibidas 50% das colinesterases ativas. A presença de substituintes não afetou a capacidade inibitória dos compostos **2**.

De facto, não se verifica presente na literatura, estudos de compostos que contêm boro como inibidores das ChE. Presume-se que as capacidades inibitórias destes compostos e análogos, tal como este estudo demonstra, sejam baixas, pelo que não se verifica muita dedicação de cientistas a estes ensaios biológicos com compostos que contenham boro e consequente publicação dos mesmos.

Contudo, apesar de demonstrarem inibições fracas com ambas as enzimas, é possível que existam algumas interações entre os resíduos de aminoácidos que fazem parte da constituição destas enzimas e os compostos **2**.

De modo a melhor compreender as possíveis interações com os resíduos de aminoácidos, bem como a constituição de cada colinesterase, achou-se por bem realizar uma breve abordagem acerca destas informações.

Ambas as colinesterases (*eeAChE* e *eqBuChE*) possuem duas regiões de extrema importância: o local da atividade catalítica (do inglês “*Catalytic activity site*”, CAS) que se encontra no fundo do *gorge* (aproximadamente a 15 Å de profundidade), e o local aniônico periférico (do inglês “*Peripheral anionic site*”, PAS) que se localiza na parte superior do *gorge* (**Figura 13**).<sup>125</sup>



**Figura 13:** Vista frontal da superfície opaca do sítio ativo de colinesterases.<sup>125</sup>

Embora ambas as enzimas possuam estas regiões, a sua constituição é diferente. Por um lado, a “*eeAChE* é constituída por uma tríade catalítica (S203, E334 e H447) que se localiza no CAS, a qual é responsável pela hidrólise da acetilcolina, por resíduos aromáticos F295 e F297 que formam uma “bolsa” acil específica para a acetilcolina, pelo resíduo triptofano W86 que interage com a fração de colina no PAS, por um orifício oxianião constituído pelos resíduos G121 e G122, e também por 14 resíduos aromáticos (altamente conservados em diferentes espécies), que fazem parte do revestimento do *gorge*. Por outro lado, a *eqBuChE* possui uma tríade catalítica constituída pelos resíduos S108, E325 e H438 e, ao contrário da *eeAChE*, a sua “bolsa” acil é formada por resíduos hidrofóbicos (L286 e



V288). Os PAS é constituído pelos resíduos D70, Y332 e N83, já o resíduo que interage com a fração de colina nesse local é o W82. O *gorge* desta enzima possui resíduos hidrofóbicos, e a sua “bolsa” acil, pequenos resíduos de aminoácidos também eles hidrofóbicos. Deste modo, a BuChE permite a acomodação de inibidores de maior volume”.<sup>126</sup>

Apesar de na **Tabela 2** não se encontrem valores de IC<sub>50</sub> exatos, no caso dos compostos **2** existem diversas possibilidades de interações, que poderiam ocorrer com resíduos de aminoácidos presentes nas colinesterases. Para começar, o grupo fenil poderia apresentar interações com empilhamentos  $\pi$ - $\pi$  com resíduos de aminoácidos aromáticos presentes no *gorge* das colinesterases. Existe também a possibilidade do grupo NH<sub>2</sub> efetuar ligações de hidrogénio com alguns dos resíduos, sendo que estas também poderiam ocorrer com o oxigénio presente no éster boronado.<sup>127,128,129</sup>

Caso estas possíveis interações ocorressem, provavelmente a capacidade inibitória dos compostos **2** seria elevada, dado que estes impediriam que o neurotransmissor ACh se ligasse ao sítio ativo das colinesterases e, conseqüentemente, a sua hidrólise. Porém, visto os elevados valores de IC<sub>50</sub>, receia-se que estas interações não tenham ocorrido.

Dada a instabilidade destes compostos (**2**) em meios aquosos, a sua decomposição durante a realização dos ensaios biológicos poderá ter ocorrido, podendo isto ser uma justificação plausível para a não ocorrência das interações desejadas e a conseqüente obtenção de elevados valores de IC<sub>50</sub>.

De um modo geral, pode-se considerar, que os ésteres amino-arilborónicos (**2**) não são bons inibidores das colinesterases.

## 2.2. Sequência reacional de acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura*/condensação carbonílica para a síntese de fenantridinas

### 2.2.1. Síntese de fenantridinas

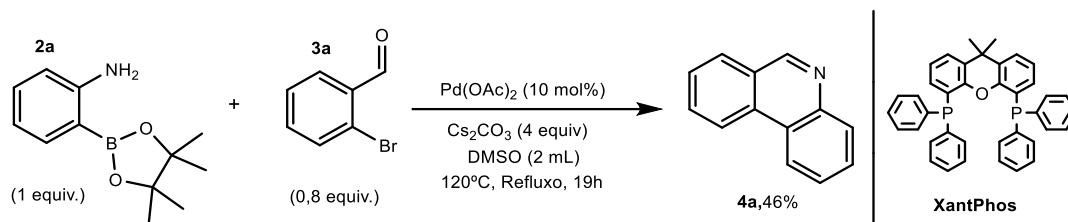
Para a síntese de fenantridinas, e posterior estudo das suas atividades biológicas, procurou-se utilizar um método de preferência *one-pot*, simples e eficiente, que permitisse a obtenção destes compostos, de modo a evitar diversos passos reacionais e purificações algo complexas.

As sequências de reações, como por exemplo a sequência acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura*/reação de adição de Michael<sup>39, 130</sup> ou condensação<sup>131</sup> e a sequência de acoplamento cruzado de *Ullmann* catalisado por paládio/reação de ciclização redutiva<sup>132</sup>, são abordagens em “cascata” catalisadas geralmente por paládio, que permitem a reação *one-pot* entre uma grande diversidade de compostos. Esta estratégia, para além de possuir uma elevada tolerância a grupos funcionais, permite também a utilização de condições moderadas e, muitas vezes, de material de partida bastante acessível, oferecendo uma ótima economia atômica comparativamente a métodos convencionais.<sup>117,133</sup>

Recorreu-se então a estas abordagens sequenciais, mais precisamente à sequência de reações de acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura*/condensação carbonílica, para que as fenantridinas fossem obtidas como produto final. Apesar de esta estratégia já ter sido aplicada por alguns grupos de investigação na síntese de fenantridinas<sup>40</sup> e de quinolinas<sup>131</sup>, não se tinha conhecimento de tais publicações antes das tentativas realizadas em laboratório, pelo que as reações executadas não tiveram por base nenhuma publicação em específico, a não ser conhecimentos acerca do acoplamento de *Suzuki-Miyaura*.

Como já referido, para o acoplamento de *Suzuki-Miyaura* ocorrer, são necessários um catalisador de paládio, um ligando, uma base, um composto organoboronado e um haleto de arilo.<sup>72-75</sup> Com tudo isto, procedeu-se à realização da reação (**Esquema 28**), utilizando o acetato de paládio (Pd(OAc)<sub>2</sub>) como catalisador, o XantPhos como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e DMSO como solvente. Como material de partida recorreu-se ao 2-bromobenzaldeído e ao éster amino-arilborónico **2a** obtido na **secção 2.1.1**.

## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica



**Esquema 28:** Reação realizada para a síntese de fenantridinas.

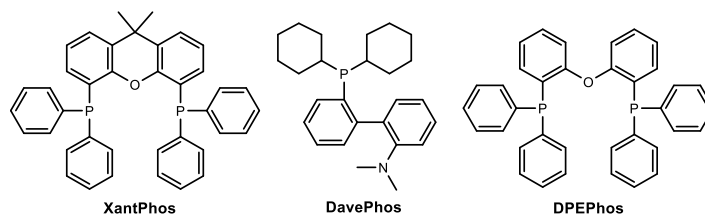
Felizmente, o resultado desta reação foi positivo e obteve-se a fenantridina esperada (**4a**) como produto final. Pode-se considerar que o rendimento da reação (46%) foi bom, dado que, para além de ter sido a primeira tentativa deste método, este engloba dois passos reacionais. Contudo, como já visto na **secção 2.1.1**, a utilização de diferentes ligandos pode ter um efeito positivo no rendimento final das reações, pelo que se decidiu apenas testar diferentes ligandos para otimização das condições reacionais (**Tabela 3**).

**Tabela 3:** Reações realizadas para otimização das condições para a síntese de fenantridinas.

| Entrada | Substrato borilado (1 equiv.) | Benzaldeído (0,8 equiv.) | Catalisador (10 mol%) | Ligando (20 mol%) | Solvente | Base (4 equiv.)                 | Produto | Rendimento (%)          |
|---------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|----------|---------------------------------|---------|-------------------------|
| 1       | 2a                            | 3a                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>  | XantPhos          | DMSO     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 4a      | 46% <sup>(a)</sup>      |
| 2       |                               |                          |                       | DavePhos          |          |                                 |         | < 15,5% <sup>*(a)</sup> |
| 3       |                               |                          |                       | DPEPhos           |          |                                 |         | 46% <sup>(a)</sup>      |

(a) 120°C, 17-19h.

\*Dada a pouca quantidade de produto ainda impuro que resultou de purificações realizadas, tornou-se impossível purificar ainda mais este composto

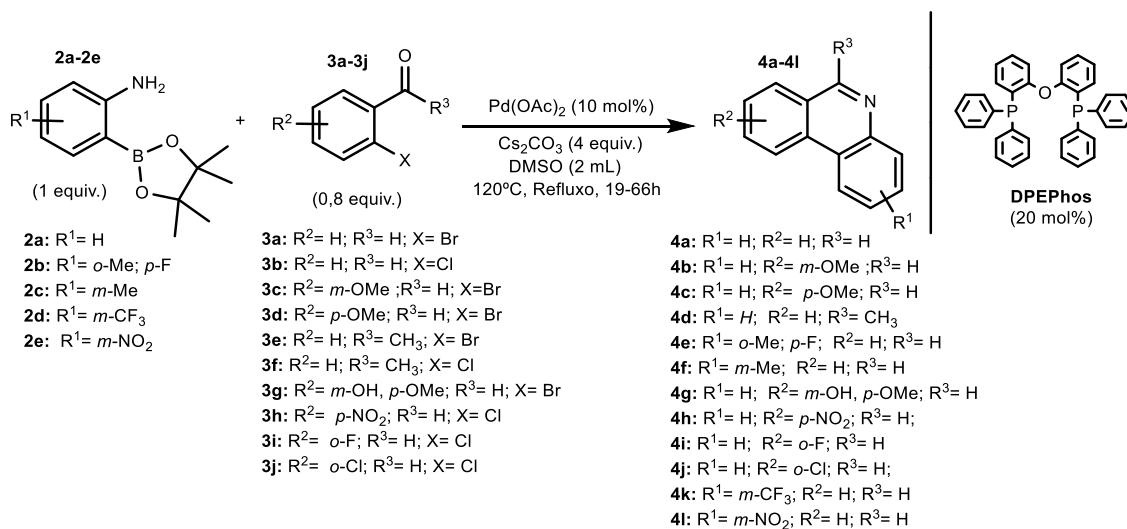


Observando a **Tabela 3**, pode-se verificar que os melhores rendimentos obtidos foi aquando a utilização de XantPhos e de DPEPhos como ligandos (46%) (entradas 1 e 3). Neste caso, e ao contrário do que aconteceu nas reações de borilação, os ligandos bidentados (XantPhos e DPEPhos) deram muito melhores resultados do que o ligando de monodentado (DavePhos). O facto de, tanto o XantPhos como o DPEPhos, possuírem ângulos de “mordida” amplos entre os grupos fosfina, pode ser o motivo de tais

rendimentos, visto que estes grandes ângulos podem provocar uma destabilização no estado de repouso do catalisador, acelerando a etapa da eliminação reductiva.<sup>122</sup>

Apesar do rendimento não ser de notória excelência, a falta de tempo não permitiu uma melhor otimização reacional, pelo que, as posteriores reações foram realizadas utilizando as condições apresentadas na entrada 3 (**Tabela 3**).

A fim de se obter uma família de fenantridinas variada, fez-se reagir diferentes compostos borilados sintetizados na **secção 2.1.1**, com diversos 2-bromobenzaldeídos e com a 2'-bromoacetofenona. Foi também decidido utilizar-se a 2'-cloroacetofenona e 2-clorobenzaldeídos como substratos, de modo a se verificar o comportamento deste método face a reagentes com menor reatividade. No **Esquema 29** e na **Tabela 4** encontram-se registadas as reações executadas e os respetivos resultados.



**Esquema 29:** Reação desenvolvida para a síntese de fenantridinas.

**Tabela 4:** Reações realizadas para a síntese de fenantridinas.

| Entrada | Substrato borilado (1 equiv) | Benzaldeído/<br>Acetofenona (0,8 equiv.) | Tempo da Reação (h) | Produto Desejado | Rendimento (%) |
|---------|------------------------------|--|---------------------|------------------|----------------|
| 1       | 2a                           | 3a                                       | 19h                 | 4a               | 46%            |
| 2       |                              | 3b                                       | 66h                 |                  | 16%            |
| 3       |                              |  | 22h                 | 46%              |                |
| 4       |                              | 3c                                       | 66h                 | 4b               | ---            |
| 5       |                              | 3d                                       | 66h                 | 4c               | ---            |
| 6       |                              |  | 23h                 |                  | 13%            |
| 7       |                              | 3e                                       | 23h                 | 4d               | 28%            |
| 8       |                              | 3f                                       | 23h                 |                  | 54%            |
| 9       |                              | 3g                                       | 66h                 | 4g               | ---            |
| 10      |                              | 3h                                       | 66h                 | 4h               | ---            |
| 11      |                              |  | 22h                 |                  | ---            |
| 12      |                              |  | 3i                  | 66h              | 4i             |
| 13      |                              | 22h                                      |                     | ---              |                |
| 14      |                              | 3j                                       | 66h                 | 4j               | ---            |
| 15      |                              |  | 22h                 |                  | ---            |
| 16      | 2b                           | 3a                                       | 20h                 | 4e               | 22%            |
| 17      | 2c                           |  | 20h                 | 4f               | 23%            |
| 18      | 2d                           |  | 20h                 | 4k               | --- *          |
| 19      | 2e                           |  | 20h                 | 4l               | --- *          |

**Condições reacionais:** Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), DPEPhos (20 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> (4 equiv.), DMSO, 120°C, Refluxo.

\* É possível ver-se vestígios de fenantridina no espetro de RMN, contudo dado o grau de impureza do espetro tornou-se impossível o isolamento do produto.

Observando os rendimentos apresentados na **Tabela 4**, é de se notar que o tempo reacional é um fator importante para esta reação, sendo que as misturas que se deixaram reagir durante 66h não funcionaram, ou, no caso da síntese do composto **4a** - entrada 2, o rendimento obtido foi muito menor (16%), comparativamente à mesma reação com tempo reacional de 22h (46%) (entrada 3).

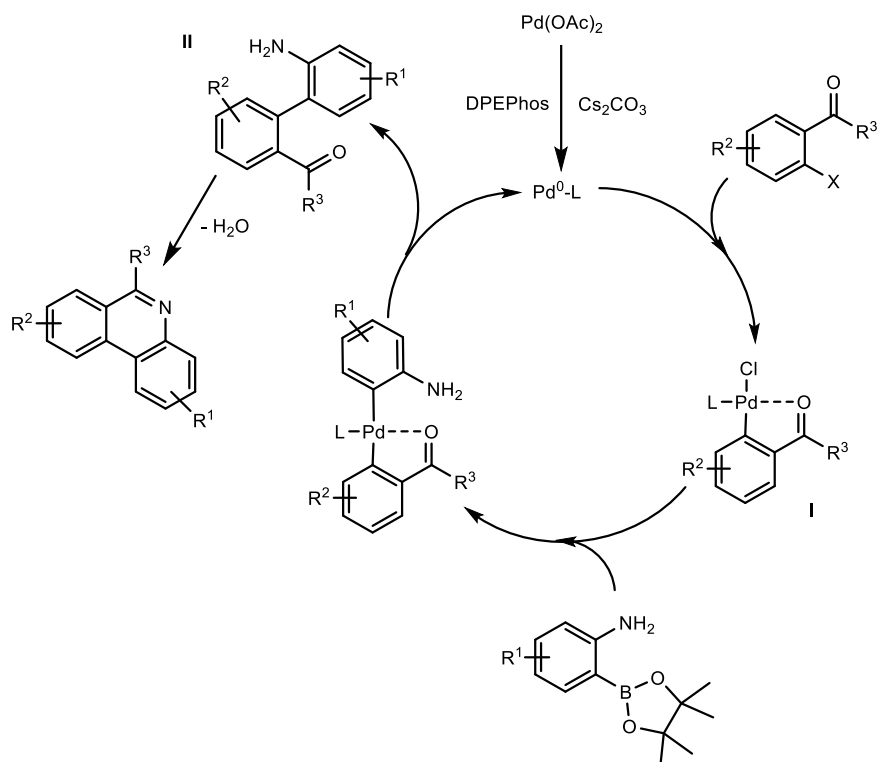
Também é de se notar que, aquando a utilização de substratos sem substituintes cujo o halogénio é o cloro (**3b** e **3f**) (entradas 3 e 8), surpreendentemente, os rendimentos demonstraram-se iguais ou maiores do que quando foram utilizados substratos com bromo (**3a** e **3e**) (entradas 1 e 7). Assim, há indícios de que, apesar de compostos com cloro serem muito mais difíceis de ativar, comparativamente a compostos com bromo ou com iodo<sup>117</sup>, haja uma maior seletividade por parte deste método sintético para os cloretos de arilo. Isto é economicamente vantajoso, visto o baixo custo destes compostos no mercado, comparativamente a compostos que contêm bromo ou iodo.<sup>117</sup>

Contudo, mais nenhum 2-clorobenzaldeído (**3h-3j**) resultou em fenantridina (entradas 9 a 15). Isto deve-se, presumivelmente, ao facto de os substituintes desses compostos serem eletroaceitadores (-NO<sub>2</sub>, -F, e -Cl) e terem impedido a ocorrência da reação. Infelizmente, não foram realizadas reações com substituintes que pudessem promover a reação (eletrodoadores), de modo a que a teoria proposta à cerca da seletividade da reação por compostos com cloro, pudesse ser testada.

De um modo geral, a presença de substituintes influencia o rendimento da reação, independentemente da posição em que estes se encontrem (*orto*-, *meta*- ou *para*-), sendo que os rendimentos mais baixos (**4c**- entrada 6; **4e**- entrada 16, **4f**- entrada 17) ou mesmo as reações que não funcionaram, possuíam pelo menos um substituinte num dos materiais de partida. Todas as reações que funcionaram, para além das que possuíam substratos sem substituintes, tinham como halogénio o bromo, mas prevê-se que o sucesso se deveu à presença de grupos eletrodoadores (OMe e Me).

Apesar de tudo, os rendimentos não foram altos, podendo isto dever-se ao facto de o boro possuir uma orbital desocupada e, conseqüentemente, uma forte deficiência em eletrões.<sup>134</sup> Esta deficiência torna o boro suscetível ao ataque de nucleófilos (mesmo estes sendo nucleófilos moderados), como por exemplo a água, resultando no rompimento das ligações B-O. O facto da reação de condensação libertar água, e não se ter colocado um agente que a removesse, como por exemplo peneiros moleculares ou sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), pode ser o motivo de não se terem obtido melhores rendimentos.<sup>134</sup> Para além disso, a presença de algum impedimento estereoquímico pelo arranjo *orto*- dos grupos funcionais do material de partida, também pode justificar os rendimentos obtidos.

O mecanismo desta sequência de reações foi já proposto por Borah e Gogoi<sup>117</sup>, e encontra-se representado no **Esquema 30**. O grupo de Ray *et al.*<sup>40</sup> apoia o mecanismo proposto por estes dois investigadores, justificando que primeiro ocorre o acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e só depois a reação de condensação pois, não se verificou o isolamento de imina e, através da observação dos espetros de RMN, não se detetou, sequer, a sua presença. Dado isto, os espetros de RMN resultantes destas reações neste trabalho, foram cuidadosamente analisados confirmando-se a não existência de iminas, estando, portanto, os resultados a favor do mecanismo proposto (**Esquema 30**).



**Esquema 30:** Mecanismo reacional para a sequências das reações de acoplamento de *Suzuki-Miyaura* e de condensação, proposto por Borah e Gogoi.<sup>117</sup>

Os autores presumem então, que a reação se inicia com a formação *in situ* da espécie  $\text{Pd}^0\text{-L}$ , a partir do catalisador ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ), do ligando ( $\text{DPEPhos}$ ) e da base ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ). Esta espécie ( $\text{Pd}^0\text{-L}$ ) é a responsável pela catálise desta reação.<sup>117</sup>

Borah e Gogoi <sup>117</sup>, afirmam que a presença do grupo carbonilo tem um papel importante nesta reação, de modo que o oxigênio presente neste grupo é coordenado ao complexo de paládio, facilitando o acoplamento através da formação do intermediário I (**Esquema 30**). Este passo ocorre na etapa da adição oxidativa. De seguida, o mesmo intermediário sofre transmetalção com o éster arilborónico, ocorrendo, posteriormente, a etapa da eliminação redutiva, resultando daqui o intermediário II e a regeneração da espécie  $\text{Pd}^0\text{-L}$ . O intermediário II sofre condensação entre os grupos carbonilo e amina, formando-se a desejada fenantridina, com libertação de água.

Na **Figura 14** encontram-se as fenantridinas que foram sintetizadas com sucesso nesta secção.

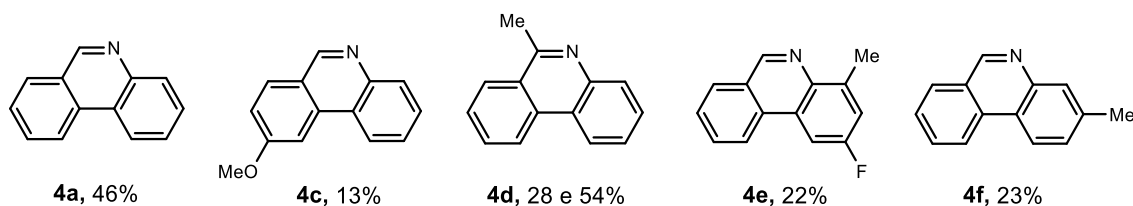


Figura 14: Fenantridinas sintetizadas nesta secção.

### 2.2.1. Estudo da capacidade inibitória das colinesterases (eeAChE e eqBuChE) pelas fenantridinas sintetizadas

Numa publicação lançada em 2005, Bolognesi *et al.*<sup>135</sup> sintetizaram novos compostos bivalentes, constituídos por pelo composto propídeo (inibidor específico do PAS), cujo esqueleto é constituído por uma fenantridina, ligado a um sistema de acridina (**Figura 15(a)**) ou a um grupo benzilamino (**Figura 15(b)**), capazes de se ligarem ao CAS, de modo a inibir, quer a atividade da AChE humana, quer a agregação amilóide- $\beta$  induzida por essa mesma colinesterase.

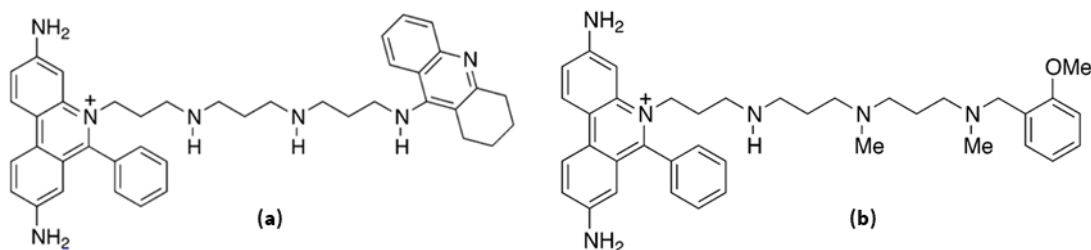


Figura 15: Compostos bivalentes sintetizados pelo grupos de Bolognesi *et al.*<sup>135</sup>

Dado os resultados obtidos por esse grupo de investigação, decidiu-se que todas as fenantridinas sintetizadas fossem enviadas para ensaios biológicos, de modo a que a capacidade inibitória de colinesterases (AChE e BuChE) de cada composto fosse avaliada (**Tabela 5**).

De um modo geral, observando a **Tabela 5**, pode-se verificar que as fenantridinas apresentaram maior capacidade inibitória para a eqBuChE do que para a eeAChE, dado que para que o IC<sub>50</sub> seja atingido, é necessária uma menor concentração dos compostos **4**.



**Tabela 5:** Valores de IC<sub>50</sub> das fenantridinas sintetizadas (**4**) relativamente às colinesterases (AChE e BuChE).

| Entrada  | Compostos<br>(100 µM) | Valores de IC <sub>50</sub> (µM) |                 |
|----------|-----------------------|----------------------------------|-----------------|
|          |                       | <i>ee</i> AChE                   | <i>eq</i> BuChE |
| <b>1</b> | <b>4a</b>             | >100                             | 9,8 ± 0,8       |
| <b>2</b> | <b>4c</b>             | 32 ± 8                           | >100            |
| <b>3</b> | <b>4d</b>             | 96 ± 12                          | 9,2 ± 0,4       |
| <b>4</b> | <b>4e</b>             | >100                             | 7,1 ± 0,3       |
| <b>5</b> | <b>4f</b>             | 44 ± 1                           | 23 ± 1          |

São de se destacar os valores de IC<sub>50</sub> dos compostos **4a**, **4d** e **4e** para a *eq*BuChE (9,8, 9,2 e 7,1 µM, respetivamente). Por um lado, o composto **4a**, apesar de não possuir quaisquer substituintes, demonstrou ter uma elevada atividade inibitória desta enzima. Porém, comparando com os valores de IC<sub>50</sub> dos compostos **4d** e **4e** (9,2 e 7,1 µM, respetivamente), pode-se verificar que a presença do grupo metilo como substituinte, é a possível razão pelas maiores atividades anticolinesterásicas. O grupo flúor também poderá ser visto como um fator positivo nestas moléculas, dado que o composto **4e** contém ambos os grupos (Me e F), sendo o que demonstra ter maior atividade inibitória da *eq*BuChE. Já o grupo OMe (composto **4c**), parece ter o efeito contrário, diminuindo a capacidade inibitória do composto.

Contrariamente aos resultados obtidos para a *eq*BuChE, os valores de IC<sub>50</sub> destes compostos para a *ee*AChE demonstraram-se mais elevados, logo, menor foi a sua capacidade inibitória. Curiosamente, os maiores valores no caso da *eq*BuChE foram os menores valores para a *ee*AChE (o contrário também se verificou).

Esta diferença de valores entre a *ee*AChE e a *eq*BuChE pode dever-se ao facto de, como já referido, o sítio ativo (local onde se ligam os substratos) de ambas as enzimas, possuir uma diferente constituição. No caso da *ee*AChE, o sítio ativo é constituído por resíduos aromáticos, já no caso da *eq*BuChE, este é constituído maioritariamente por pequenos e hidrofóbicos resíduos de aminoácidos, os quais permitem a acomodação de substratos mais volumosos.<sup>126,127</sup>

Desta forma, os baixos valores de IC<sub>50</sub> dos compostos **4** para a *eq*BuChE, poderão estar relacionados com o volume dos próprios compostos e com a maior valia desta enzima

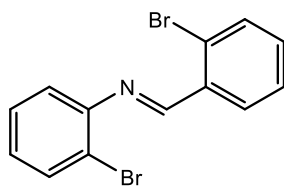
(acima referida), o que poderá permitir uma elevada capacidade inibitória, ao contrário do que acontece com a eeAChE.

Possivelmente as interações que podem estar aqui envolvidas, são interações  $\pi$ - $\pi$  entre os grupos fenilo com os resíduos aromáticos presentes no PAS, sendo que, aparentemente, grupos substituintes também interagem com alguns dos resíduos aí presentes.<sup>126, 127</sup> Dado os resultados apresentados na **Tabela 5**, pode-se afirmar que as fenantridinas são boas inibidoras da eqBuChE, sendo, por outro lado, fracos inibidores para a eeAChE.

### 2.3. Alternativa à sequência de reações para a síntese de fenantridinas

#### 2.3.1. Síntese de iminas

Apesar do objetivo deste capítulo ter sido cumprido, e de se ter sintetizado uma pequena família de fenantridinas, foi descoberta uma nova molécula – uma imina, durante este trabalho, que aparentou ser interessante não só para estudos de atividades biológicas, como também para possível utilização como *Building Blocks* na síntese de outras moléculas, como por exemplo fenantridinas. Esta nova molécula encontra-se representada na **Figura 16**, e possui a configuração-*E* (*trans*-).

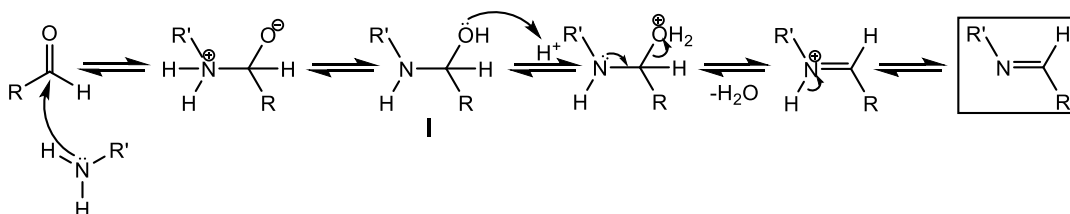


**Figura 16:** Estrutura da nova molécula descoberta- Imina.

A síntese desta imina é bastante simples, sendo apenas preciso recorrer-se a uma reação de condensação entre o 2-bromobenzaldeído e a 2-bromoanilina, segundo o procedimento experimental proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup> Neste método de condensação, é utilizado um catalisador ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , o qual é responsável pela ativação do grupo carbonilo. Como solvente utiliza-se benzeno e, de forma a favorecer a síntese da imina que sofre hidrólise na presença de água, utiliza-se um agente secante ou um sistema

Dean-Stark, para que a água libertada durante a condensação seja removida da mistura reacional.<sup>137</sup>

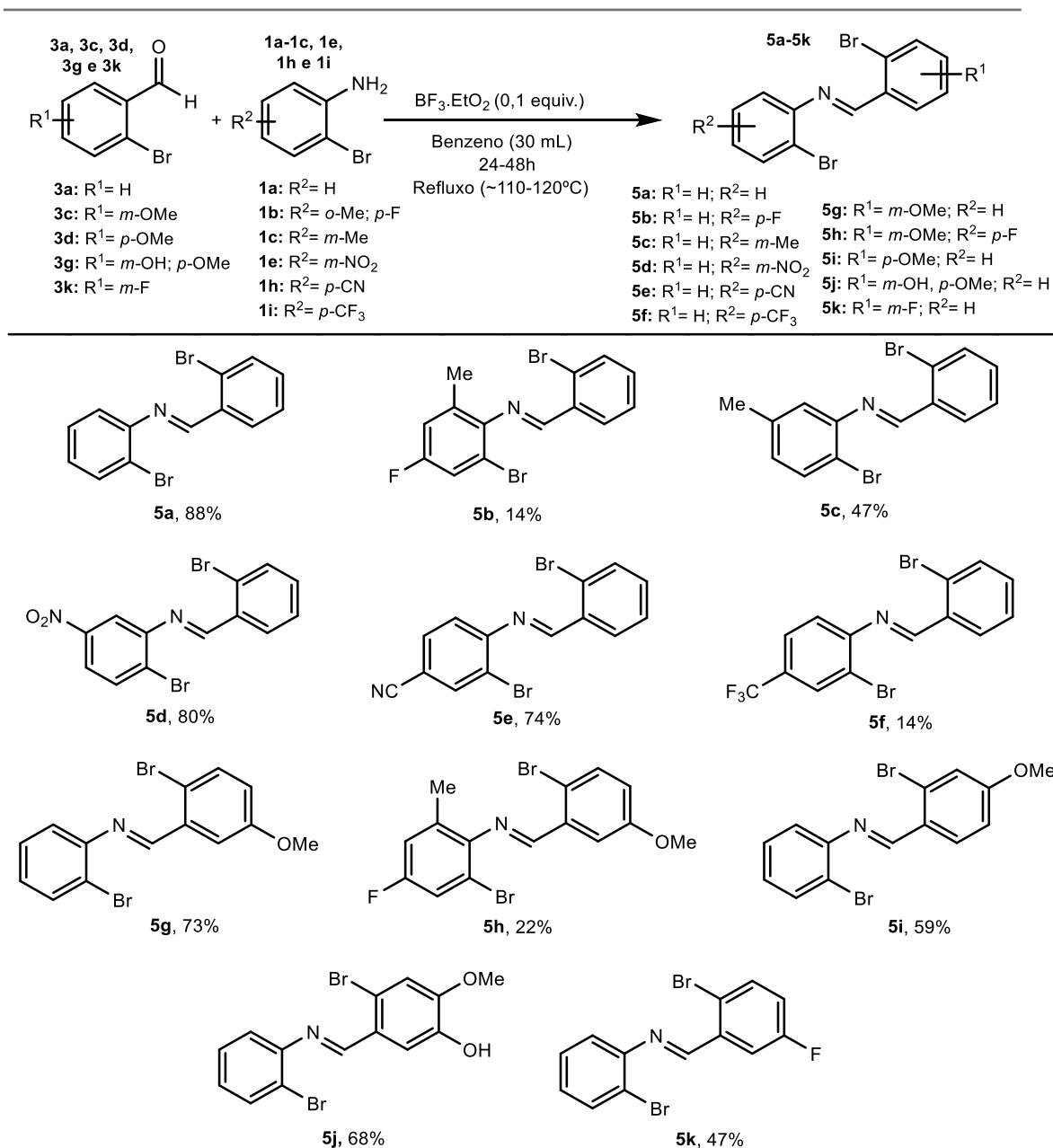
O mecanismo proposto para esta reação encontra-se representado no **Esquema 31**. Este mecanismo inclui a formação do intermediário hemi-aminal (Intermediário I), seguindo-se a eliminação de uma molécula de água por cada ligação formada e, por fim, a formação da imina. Dado que no equilíbrio a reação inversa é a favorecida, devido à presença de água resultante da reação direta, recorrer à destilação azeotrópica (ex.: sistema Dean-Stark) torna-se uma solução para este problema, favorecendo a síntese da imina.<sup>137</sup>



**Esquema 31:** Mecanismo geral proposto para a síntese de iminas a partir de aldeídos e aminas primárias.<sup>137</sup>

Procedeu-se então à síntese de uma família de iminas, para posterior aplicação. No **Esquema 32** encontra-se a reação geral para a síntese de diversas iminas, bem como os rendimentos obtidos em cada condensação carbonílica realizada.

## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica



**Esquema 32:** Síntese de uma família de iminas através da reação de condensação utilizando o procedimento proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup>

De um modo geral, a desejada família de iminas foi sintetizada com sucesso, obtendo-se rendimentos de razoáveis a muito bons (14-88%). Através da observação do **Esquema 32**, pode-se constatar que a presença de substituintes influencia os rendimentos reacionais, visto que todos os compostos do **5b** ao **5k** possuem um menor rendimento, comparativamente ao composto que não possui outros substituintes além dos dois bromos (**5a**). A presença de substituintes ricos em elétrons ou de substituintes eletroaceitadores parece não ter influência nesta reação visto que, por exemplo,

comparando os compostos **5c** e **5d**, o composto que possui o substituinte eletrodoador (**5c**) apenas foi obtido com um rendimento de 47%, enquanto que a imina que possui o substituinte pobre em eletrões (**5d**) foi obtida com um rendimento reacional de 80%.

A principal razão para os baixos rendimentos nesta síntese é, sem dúvida, a inevitável perda de produto no método de purificação utilizado – a recristalização. Outra razão plausível, poderá ser a possível presença de água na mistura reacional, resultando na hidrólise do produto formado.

### 2.3.2. Estudo da capacidade inibitória das colinesterases pelas iminas sintetizadas

Roldán-Peña *et al.*<sup>138</sup>, em 2019, testaram uma série de compostos que continham grupos funcionais iminas, como possíveis ligandos contra a DA, tendo sido a eeAChE e a eqBuChE os principais alvos a inibir. Os resultados destes investigadores levaram-nos a querer testar a maior parte dos compostos aqui sintetizados (**5**). Tal como os outros compostos (compostos **2** e **4**) deste projeto, estas iminas foram submetidas a ensaios biológicos para que fossem estudadas como inibidores das colinesterases (**Tabela 6**).

**Tabela 6:** Percentagens de inibição das atividades das colinesterases (eeAChE e eqBuChE) pelas iminas sintetizadas (**5**), a uma concentração de 100  $\mu$ M.

| Entrada  | Compostos (100 $\mu$ M) | % de inibição da eeAChE | % de inibição da eqBuChE |
|----------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>1</b> | <b>5a</b>               | 44,5                    | < 50                     |
| <b>2</b> | <b>5c</b>               | 62,9                    |                          |
| <b>3</b> | <b>5d</b>               | 60,9                    |                          |
| <b>4</b> | <b>5e</b>               | 74,4                    |                          |
| <b>5</b> | <b>5g</b>               | 60,9                    |                          |
| <b>6</b> | <b>5h</b>               | 21,3                    |                          |
| <b>7</b> | <b>5i</b>               | 56                      |                          |
| <b>8</b> | <b>5j</b>               | 79,5                    |                          |
| <b>9</b> | <b>5k</b>               | 73,6                    |                          |

Observando a **Tabela 6**, pode-se verificar que, a uma concentração de 100  $\mu$ M, a maior parte das iminas inibiu mais de 50% da eeAChE ativa (**5c-5g, 5i-5k**), sendo que os restantes compostos (**5a** e **5h**) não chegaram a atingir essa percentagem de inibição

(inibidores fracos). A presença de substituintes nestas moléculas, parece ter influência positiva nesta inibição dado que, à exceção dos compostos **5a** (que não possui substituintes) e **5h**, todos os compostos apresentam percentagens de inibição superiores a 50.

De um modo geral, a presença de grupos eletroaceitadores (-NO<sub>2</sub>, -CN, -OH e -F) num dos anéis da imina (compostos **5d**, **5e**, **5j** e **5k**, respetivamente), aparenta ter um efeito positivo nas percentagens de inibição da eeAChE, sendo estas as mais elevadas (60,9 a 79,5%). Já a presença de substituintes nos dois anéis aromáticos resultou na menor percentagem inibitória obtida (21,3 %) (composto **5h**). Por outro lado, a presença de substituintes eletrodoadores (Me e OMe) num dos anéis do composto (compostos **5c**, **5g** e **5i**) forneceu percentagens inibitórias razoáveis (56 a 62,9%).

Relativamente às percentagens de inibição da eqBuChE pelas iminas **5**, estas demonstraram-se baixas, sendo que a uma concentração de 100 µM dos compostos **5**, não chegaram a ser inibidas 50% das eqBuChE ativas. Como já referido, a superfície interna da eqBuChE possui menos aminoácidos aromáticos do que no caso da eeAChE, sendo que por isso, há menos interações hidrofóbicas do tipo  $\pi$ - $\pi$  formadas e, conseqüentemente, as inibições são mais fracas, comparativamente às inibições da eeAChE.<sup>127</sup>

Em geral, as capacidades inibitórias para ambas as enzimas não foram de todo elevadas, sendo que uma possível razão para explicar estes valores pode estar relacionada com a configuração *E* adotada pelas iminas, a qual lhes confere uma estrutura algo rígida. Esta rigidez poderá ter um impacto negativo na interação com o sítio ativo das enzimas, o qual se reflete de uma forma mais acentuada na eqBuChE.<sup>138</sup>

Uma outra explicação para alguns destes valores, poderá ser a decomposição das iminas durante a realização dos ensaios biológicos, dada a instabilidade destas moléculas em meios aquosos.

Uma vez mais, as interações que possivelmente ocorrem entre as colinesterases e os compostos **5** testados, são as interações  $\pi$ - $\pi$  entre os grupos fenil e alguns dos resíduos aromáticos presentes nas enzimas.<sup>126,127</sup>

Sintetizadas as iminas desejadas, o passo seguinte foi tentar fechar o anel através da formação da ligação C-C, para que fossem obtidas as fenantridinas. Para tal, é imperativo que a configuração da iminas (**5**) se convertesse de *E* para *Z*, tendo em conta que caso esta conversão não ocorresse, o acoplamento entre os carbonos ligados aos bromos seria impossível, dada a distância a que estes se encontrariam.

### 2.3.3. Tentativa de borilação das iminas sintetizadas, para posterior aplicação do acoplamento de *Suzuki-Miyaura*

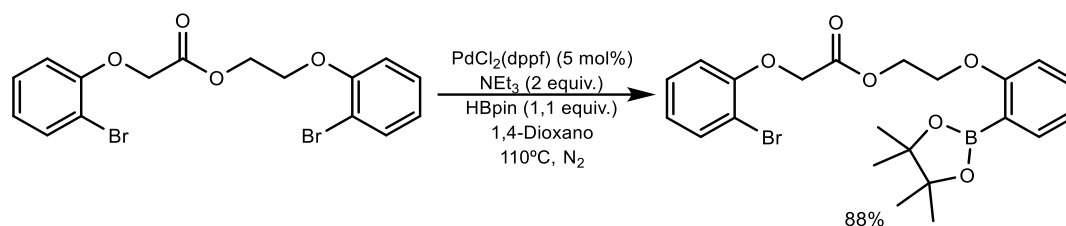
Dado o sucesso das reações de borilação na **secção 2.1.1**, decidiu-se também nesta parte do trabalho recorrer a este tipo de reações, utilizando HBpin como fonte de boro, com o objetivo de aplicar, posteriormente, o acoplamento de *Suzuki-Miyaura* às iminas boriladas.

Com as elevadas temperaturas que as reações de borilação requerem (os métodos aplicados implicam uma temperatura de 110°C), previu-se que a isomerização térmica ocorreria e que configuração *E* dos compostos **5** se converteria na configuração *Z* (isómero propenso a que o posterior acoplamento ocorresse com sucesso). Desta forma, o anel seria encerrado e a fenantridina seria obtida como produto final.

Começou-se então por tentar borilar as iminas aplicando dois métodos publicados recentemente.

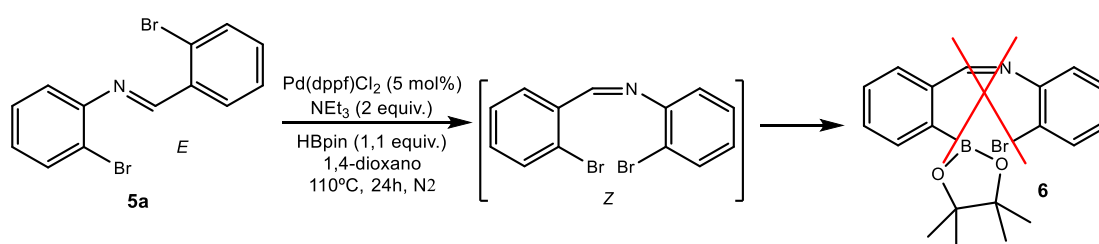
O primeiro método a ser utilizado foi descrito no projeto de Doutoramento de Viana<sup>139</sup>. De modo a proceder ao encerramento de um anel, de forma semelhante ao objetivo desta secção, o autor utilizou como catalisador PdCl<sub>2</sub>(dppf), NEt<sub>3</sub> como base, HBpin como fonte de boro e 1,4-dioxano como solvente para borilar, com sucesso, o seu composto (88%). O autor, apenas utilizou 1,1 equivalentes de HBpin para a execução deste passo, visto que o objetivo era borilar apenas um dos bromos da molécula (**Esquema 33**).

## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica



**Esquema 33:** Método de borilação desenvolvido por Viana.<sup>139</sup>

Assim, para o composto **5a** aplicou-se as mesmas condições, pretendendo-se também apenas a borilação de um único bromo (**Esquema 34**).



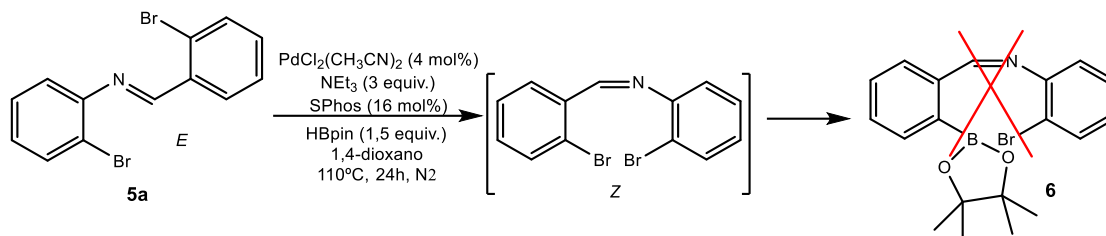
**Esquema 34:** Tentativa de borilação da imina, recorrendo às condições reacionais propostas por Viana.<sup>139</sup>

O espetro obtido do crude reacional resultante desta borilação (**Esquema 34**), era demasiado impuro para se tirar qualquer conclusão, pelo que se procedeu à purificação do crude através de cromatografia em coluna, utilizando sílica *flash* como fase estacionária e o sistema de eluentes que pareceu mais adequado. Infelizmente, as condições representadas no **Esquema 34** não resultaram na borilação de um único bromo, sendo que o resultado desta reação, pela observação do espetro de RMN realizado após a purificação, apenas mostrou a presença do composto **5a**. O facto de os espetros antes e depois da reação serem iguais, dá-nos a indicação de que não houve conversão da configuração do composto **5a** de *E* para *Z*.

Recorreu-se então a outro procedimento encontrado na literatura publicado por Billingsley e Buchwald<sup>140</sup>, o qual demonstrou ter excelentes resultados para reações de borilação. Nessa publicação, os autores utilizaram PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> como catalisador, SPhos como ligando e, tal como no procedimento anterior, HBpin, NEt<sub>3</sub> e 1,4-dioxano foram também utilizados. Aqui, a quantidade estequiométrica de HBpin é um pouco maior (1,5 equiv.). Como já visto anteriormente, a quantidade de HBpin tem influência no sucesso da reação, pelo que se utilizou a quantidade estipulada neste artigo. Foi também decidido não



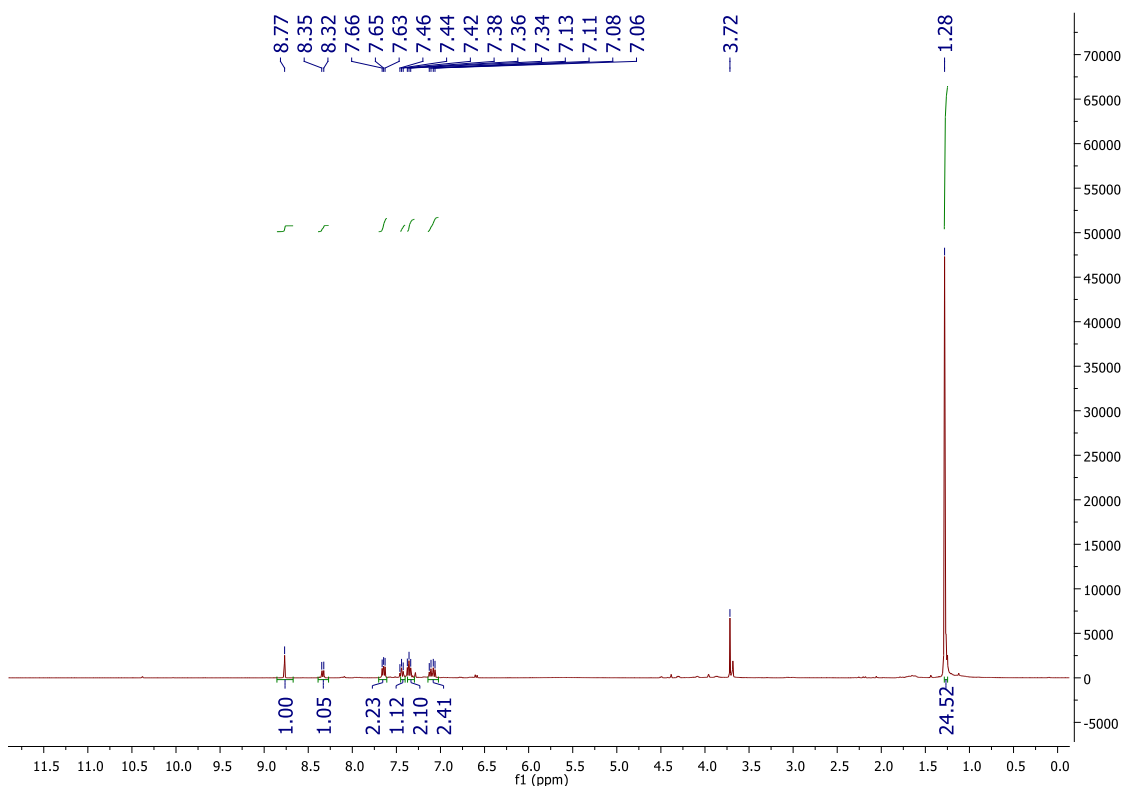
umentar essa mesma quantidade, de modo a que não se corresse o risco de obter os dois átomos de bromo borilados. A reação executada encontra-se representada no **Esquema 35**.



**Esquema 35:** Tentativa de borilação da imina, recorrendo às condições propostas por Billingsley e Buchwald.<sup>140</sup>

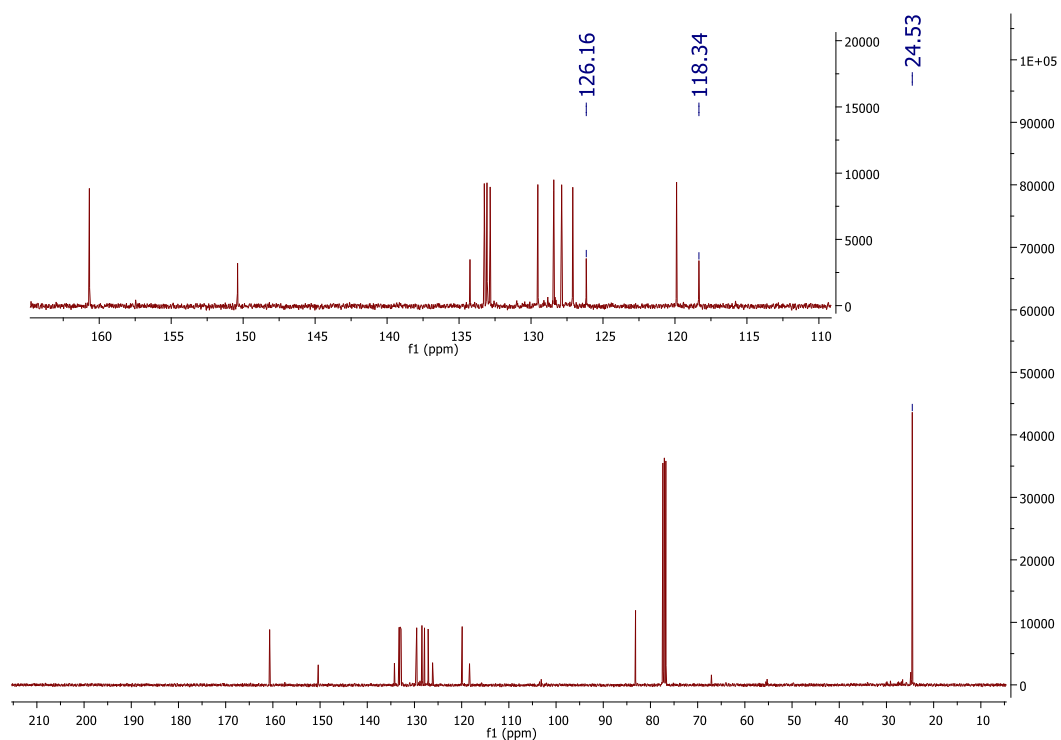
Sem purificação do crude, o espectro de  $^1\text{H}$  RMN resultante desta reação, parecia possuir os sinais do produto borilado em ambos os bromos (**Figura 17**). Contudo, a certeza não era absoluta, pelo que se decidiu proceder à comparação entre o espectro de carbono do composto **5a** e o espectro  $^{13}\text{C}$  RMN do crude obtido, partindo do princípio lógico que um carbono quaternário ligado a um átomo de bromo, não terá o mesmo desvio químico que um carbono quaternário ligado a um boro. Nas **Figura 18 e 19** estão presentes os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN do crude reacional e do composto **5a**, respetivamente.

## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica

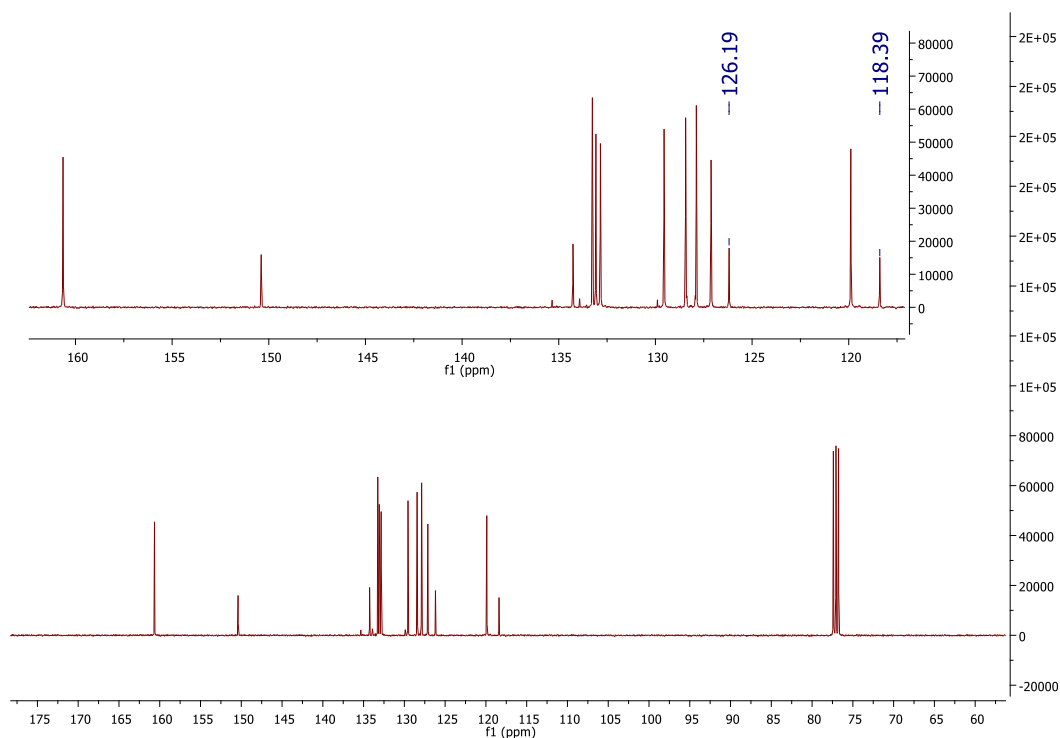


**Figura 17:** Espetro de  $^1\text{H}$  RMN pertencente ao crude obtido da reação de borilação do **Esquema 35**.

Nota: O sinal localizado a 3.72 ppm corresponde ao sinal do solvente utilizado- 1,4-dioxano.



**Figura 18:** Espetro de  $^{13}\text{C}$  RMN pertencente ao crude obtido da reação de borilação do **Esquema 35**.



**Figura 19:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN pertencente ao composto **5a**.

Através da comparação das **Figuras 18 e 19**, pode-se concluir que os sinais dos carbonos quaternários são idênticos em ambos os espectros. No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN pertencente ao crude obtido (**Figura 18**), os sinais desses dois carbonos encontram-se a 118,34 e a 126,16 ppm. Já no espectro  $^{13}\text{C}$  RMN pertencente ao composto **5a** (**Figura 19**), os sinais desses carbonos podem ser encontrados a 118,39 e a 126,19 ppm. Assim, pode-se então concluir que este procedimento para a borilação do composto **5a** também não teve sucesso, sendo que também não se verificou a formação do isômero *Z*.

Dado que não existem substituintes na molécula que possam afetar a ação do catalisador, para além da possível decomposição do pinacolborano como já referido na **secção 2.2.1**, o impedimento estereoquímico é também uma possível causa para o falhanço desta metodologia. Além do mais, como também foi já referido, e pela quantidade de reações executadas na **secção 2.1.1**, pode-se afirmar que as reações de borilação são um método algo complicado e desafiante <sup>98</sup>, e, para além disso, que os compostos **5** são estruturas que apresentam alguma complexidade, comparativamente aos compostos **1**, tornando-se ainda mais difícil a sua borilação.

Não se insistiu mais nesta estratégia, pois apesar de ser nova e interessante, a borilação dos compostos **5** seria mais um passo reacional que se tinha de executar para que fossem sintetizadas as fenantridinas. Pensou-se então em alternativas que permitissem a formação da ligação C-C, de modo a que o anel fosse encerrado num único passo reacional (**Secção 2.3.4**).

### **2.3.4. Alternativa às reações de borilação para encerramento direto do anel**

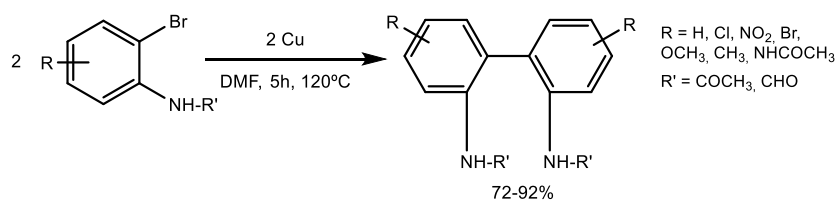
Como já referido, esta alternativa foi concebida para que passos reacionais extra na obtenção de fenantridinas, fossem evitados. É imenso o leque de reações que poderiam ser aqui aplicadas, de forma a fechar o anel com a formação da ligação carbono-carbono.

Para começar, devido ao facto das iminas sintetizadas (**5a-5k**) possuírem dois átomos de bromo, pensou-se recorrer à reação de *Ullmann*, a qual permite a formação de ligações entre grupos arilo (síntese de biarilos) partindo-se de haletos de arilo. Esta reação trata-se de um acoplamento redutivo catalisado pelo metal cobre.

Mais uma vez, assumiu-se que as elevadas temperaturas destas reações, levariam à conversão da configuração *E* na configuração *Z* (isomerização térmica), permitindo o acoplamento entre os carbonos que se encontram ligados a bromos.

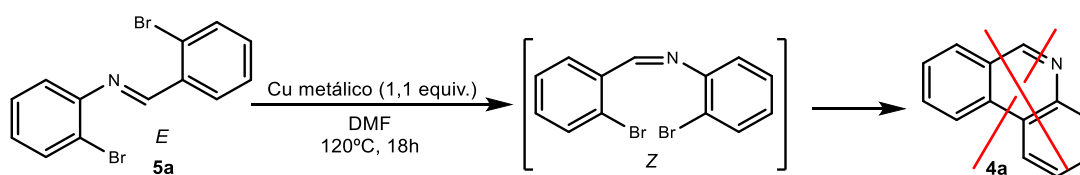
Embora já tenham sido mencionadas algumas desvantagens da utilização desta reação, como por exemplo o uso de quantidades estequiométricas de catalisador<sup>69</sup>, o cobre metálico é bastante barato, pelo que foi decidido testar, ainda assim, esta reação.

O primeiro procedimento utilizado foi publicado em 1977 por Kalk *et al.*<sup>141</sup>, no qual os autores sintetizaram biarilos, utilizando Cu como catalisador e DMF como solvente (**Esquema 36**).



**Esquema 36:** Procedimento para a reação de *Ullmann*, desenvolvido por Kalk *et al.*<sup>141</sup>

Dado os elevados rendimentos obtidos (72-92%) pelos autores, tentou-se formar a ligação C-C nas iminas com as mesmas condições do artigo (**Esquema 37**).



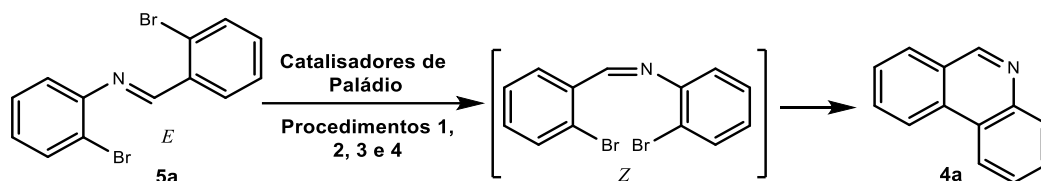
**Esquema 37:** Tentativa de síntese da fenantridina partindo do composto **5a** recorrendo ao procedimento proposto por Kalk *et al.*<sup>141</sup>

O procedimento utilizado representado no **Esquema 37**, não permitiu a síntese da fenantridina desejada. O espetro <sup>1</sup>H RMN resultante desta reação, mostra até que a imina se decompôs, estando presentes sinais de anilina e de aldeído. As condições drásticas deste método podem bem ser o motivo pelo qual isto aconteceu. As elevadas temperaturas que este tipo de reação implica, levam a que muitos grupos funcionais não resistam, sendo que esta reação apresenta bastantes limitações na síntese de biarilos com elevada funcionalidade.<sup>142</sup> Como resultado destas limitações, o paládio tornou-se num possível catalisador para este tipo de reações.

O acoplamento entre haletos aromáticos catalisado por paládio tem sido bastante estudado e desenvolvido desde então, mostrando ser uma via muito mais conveniente e direta para a síntese de biarilos, comparativamente à convencional reação de *Ullmann*.<sup>143</sup> Foram encontrados na literatura, alguns procedimentos interessantes, tendo sido estes aplicados na tentativa de se sintetizar a fenantridina (**Tabela 7**).

## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica

**Tabela 7:** Procedimentos retirados da literatura, utilizados na tentativa de síntese de fenantridinas.



### Condições reacionais

| Procedimento 1 <sup>144</sup>  | Procedimento 2 <sup>142</sup>  | Procedimento 3 <sup>145</sup>   | Procedimento 4 <sup>146</sup>  |
|--|--|---|--|
| Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)<br>MeCN (5 mL)<br>K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (7,5 equiv.)<br>PPh <sub>3</sub> (1,25 equiv.)<br>80°C, 67h, N <sub>2</sub> | PdCl <sub>2</sub> (dppf) (0,01 mol%)<br>DMSO (5 mL)<br>CsF (0,75 mol%)<br>120°C, 22h, N <sub>2</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)<br>PEG 4000 (4,00 g)<br>K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 equiv.)<br>120°C, 20h, N <sub>2</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,05 equiv.)<br>nBu <sub>4</sub> NBr (0,5 equiv.)<br>K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 equiv.)<br>DMF (0,9 mL) + Isopropanol (1,25 mL)<br>115°C, 67h, N <sub>2</sub> |
| <b>X</b>   | <b>X</b>   | <b>X</b>  | *  |

\* A reação funcionou, contudo devido à presença de demasiadas impurezas, foi impossível o isolamento do produto.

O primeiro procedimento utilizado (Procedimento 1- **Tabela 7**) foi desenvolvido pelo grupo de Grigg *et al.*<sup>144</sup> em 1985, no qual se conseguiu realizar o acoplamento intramolecular de compostos haletos de arilo, tendo sido obtidos rendimentos elevados (90%). Para a ciclização dos compostos, os autores recorreram ao Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador, a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e a trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) como agente redutor, ao qual os cientistas atribuíram a razão do elevado rendimento obtido. A reação foi realizada em MeCN a uma temperatura de 80°C.

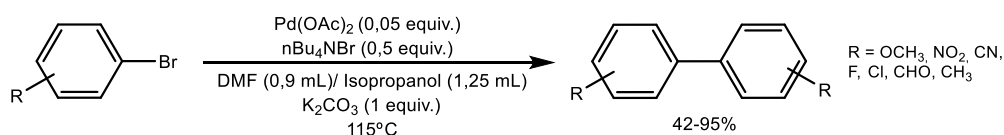
A aplicação destas condições não resultou na síntese de fenantridinas, apenas estando presente material de partida no crude reacional. Não se verificou a conversão da configuração de *E* para *Z* do composto **5a**, pelo que este terá sido o principal motivo da reação de acoplamento não ter ocorrido.

Avançou-se então para a aplicação do segundo procedimento (Procedimento 2- **Tabela 7**). Neste método relativamente recente, Qi *et al.*<sup>142</sup> descobriram que, ao se utilizar DMSO como solvente e CsF como base, não era necessária a utilização de reagentes redutores adicionais. Isto permite que o custo da reação seja muito menor, e que a separação e purificação dos compostos finais seja mais simples. A síntese de biarilos é catalisada pelo complexo PdCl<sub>2</sub>(dppf), obtendo-se rendimentos na ordem

do excelente (74-100%). Infelizmente, estas condições também não fizeram com que o composto **5a** convertesse a sua configuração, impossibilitando que o acoplamento para formação da ligação C-C ocorresse.

O procedimento seguinte (Procedimento 3-**Tabela 7**), desenvolvido por Wang *et al.*<sup>145</sup>, utiliza como meio reacional polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) e acetato de paládio para catalisar a reação. Este método permite uma boa síntese de biarilos não necessitando da adição de agentes redutores. Contudo, apesar deste método permitir rendimentos elevados para biarilos, não permitiu a ciclização do anel para a formação da fenantridina, visto que, mais uma vez, não se verificou presente a configuração Z do composto **5a**, sendo pouco possível, deste modo, a ocorrência do acoplamento.

Foi ainda testado mais um método (Procedimento 4- **Tabela 7**), na esperança de que a fenantridina pudesse ser obtida a partir dos compostos **5**. Em 1998, Penalva *et al.*<sup>146</sup>, descobriram que a mistura entre Pd(OAc)<sub>2</sub> e nBu<sub>4</sub>NBr (TBAB)(catalisador de transferência de fase) permitia a catálise de acoplamentos de *tipo-Ullmann* entre haletos de arilo. A reação utiliza como solvente uma mistura de DMF e de isopropanol. Os rendimentos obtidos encontram-se entre os 42 e os 95% (**Esquema 38**).



**Esquema 38:** Procedimento para a síntese de biarilos desenvolvido por Penalva *et al.*<sup>146</sup>

A aplicação destas condições permitiu, embora em quantidades vestigiais, a síntese do composto **4a**.

Focou-se então neste último procedimento, na tentativa de se conseguir isolar o produto final com um rendimento minimamente decente. Para tal, testaram-se diferentes quantidades de catalisadores, de solventes e de base. Foram também testados outros catalisadores de transferência de fase, outra base e também outras iminas como material de partida (quer com substituintes eletroaceitadores, quer com substituintes eletrodadores). As condições utilizadas, bem como os respetivos resultados, encontram-se apresentados na **Tabela 8**.

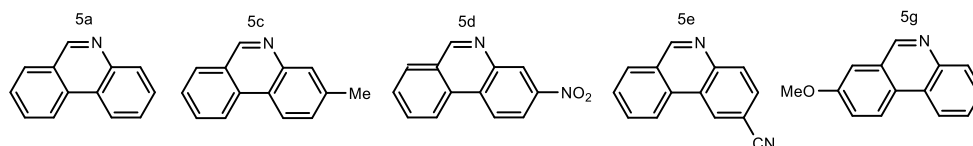
## 2. Síntese de uma Família de Fenantridinas e Estudo da sua Atividade Biológica

**Tabela 8:** Variação de condições da reação proposta por Penalva *et al.*<sup>146</sup> na tentativa de aumentar o rendimento reacional.\*

| Entrada | Imina Utilizada | Equivalentes de Pd(OAc) <sub>2</sub> utilizados | Catalisador de transferência de Fase | Solventes                              | Base   | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|---------|-----------------|---|--------------------------------------|--|--|-----------|----------------|
| 1       | 5a              | 0,05 equiv.                                     | TBAB (0,5 equiv.)                    | DMF (0.9 mL)/<br>Isopropanol (1.25 mL) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 equiv.)  | 67        | ----**         |
| 2       | 5c              |   | TBAB (0,10 equiv.)                   |  | CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 equiv.) | 42        |                |
| 3       | 5g              |   | TBAB (0,7 equiv.)                    |  | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 equiv.)  | 65        |                |
| 4       | 5d              | 0,07 equiv.                                     | TBAB (0,20 equiv.)                   | DMF (1.5 mL)/<br>Isopropanol (2 mL)    | CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 equiv.) | 42        |                |
| 5       | 5e              |   | TBAAC (0,20 equiv.)                  |  |  |           |                |
| 6       | 5c              |   | TBAF (0,20 equiv.)                   |  |  |           |                |
| 7       | 5c              |   |                                      |  |  |           |                |
| 8       | 5g              |   |                                      |  |  |           |                |

\* Temperatura das reações: 115°C.

\*\* A reação funcionou, contudo devido à presença de demasiadas impurezas, foi impossível o isolamento do produto. Fenantridinas sintetizadas a partir das iminas:



Observando-se os resultados da **Tabela 8**, pode-se constatar que qualquer alteração que tenha sido feita, não fez com que o rendimento da reação aumentasse, continuando a ser demasiado complicado isolar as fenantridinas (dado a reduzida quantidade de produto que resultou de múltiplas purificações e as impurezas que este ainda continha). Os espectros <sup>1</sup>H RMN obtidos que apresentam a presença vestigial de fenantridinas, encontram-se expostos na **secção 7- Anexo 1**.

Dadas as imensas dificuldades para ciclizar o anel dos compostos **5**, não se insistiu mais nesta estratégia. Uma vez mais, presume-se que a principal causa para a não formação do produto desejado, ou a formação vestigial deste, se deva principalmente à não conversão da configuração *E* para a configuração *Z* dos compostos **5**, dificultando a formação da ligação C-C.



#### 2.4. Breves considerações

De um modo geral, o método da sequência reacional de acoplamento de *Suzuki-Miyaura*/Condensação Carbonílica, permitiu a obtenção de uma família de fenantridinas. Apesar de não serem elevados, não consideramos que os rendimentos obtidos sejam maus, pois, para além de ser uma metodologia que implica dois passos reacionais, não foram efetuadas muitas otimizações. O desenvolvimento deste método e o teste de outras condições reacionais, seria algo interessante para ser explorado futuramente, de forma a maximizar o potencial que esta metodologia aparenta ter.

Por outro lado, a tentativa da síntese de fenantridinas através de iminas não resultou, mesmo testando diferentes métodos e condições reacionais. Ao que tudo indica, pensa-se que tal se deva principalmente ao facto dos compostos **5**, mesmo sob temperaturas elevadas, não se terem convertido na configuração propensa para que o acoplamento C-C ocorresse (configuração *Z*).

Quanto às atividades anticolinesterásicas estudadas, pode-se concluir que os compostos ésteres amino-arilborónicos (**2**) apresentaram uma baixa capacidade inibitória de ambas as enzimas (*eeAChE* e *eqBuChE*). Por sua vez, as fenantridinas (**4**) demonstraram possuir uma boa capacidade inibitória para a enzima *eqBuChE*, ao contrário do que se verificou com os ensaios efetuados para a *eeAChE*. Por último, a capacidade inibitória da *eeAChE* demonstrada pelas iminas sintetizadas (**5**) foi satisfatória, não se verificando o mesmo para a *eqBuChE*.



Resultados Obtidos e Discussão

### **3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas**



No atual capítulo serão apresentados todos os resultados obtidos, na tentativa de serem sintetizadas dibenzodiazepinas (DBDAs) como compostos finais.

O objetivo aqui, foi tentar trabalhar um pouco mais o método desenvolvido durante o projeto de Doutorado de Peixoto<sup>147</sup>, para a síntese de DBDAs através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig*. Dado os elevados rendimentos obtidos nesse projeto, utilizando reagentes com bromo para que o acoplamento ocorresse, foi decidido que neste trabalho se aplicaria o mesmo método, mas partindo de reagentes com cloro e também testando outras condições reacionais. Este desenvolvimento traria diversas vantagens para o mundo da indústria farmacêutica, visto que reagentes com cloro são muito menos dispendiosos, quando comparados com compostos que contêm bromo.

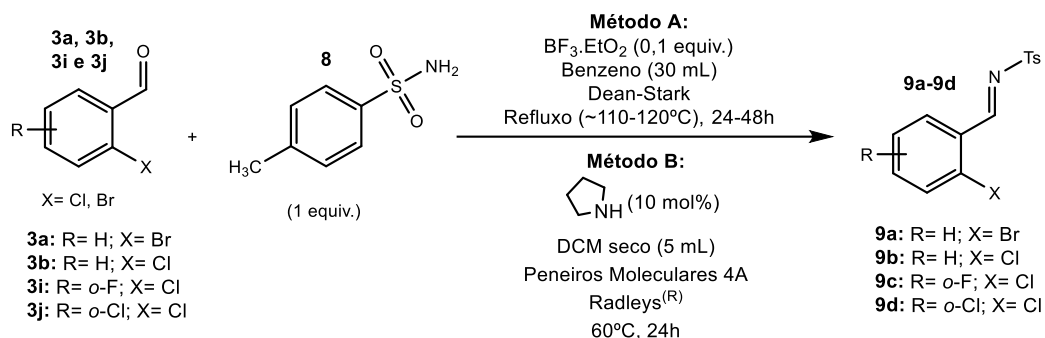
#### **3.1. Preparação de precursores para posterior aplicação do acoplamento de *Buchwald-Hartwig***

O primeiro passo da metodologia desenvolvida por Peixoto<sup>147</sup>, para a síntese de DBDAs, foi a preparação dos precursores. As aldiminas (iminas estruturalmente análogas ao aldeído que as originou) foram os precursores utilizados, tendo sido sintetizadas a partir da condensação de benzaldeídos *orto*-substituídos e da *p*-toluenosulfonamida, obtendo-se aldiminas com o grupo tosilo (Ts) como grupo protetor.

Desta forma, começou-se então por sintetizar os precursores necessários, partindo-se de 2-clorobenzaldeídos, de 2-bromobenzaldeídos e da *p*-toluenosulfonamida. Para que a condensação desses compostos ocorresse, foram seguidos dois procedimentos distintos. O primeiro, já utilizado para a síntese de iminas na **secção 2.3.1**, proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup>, utiliza BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O como catalisador, benzeno como solvente e um sistema *Dean-Stark* para remoção da água presente na mistura reacional. Já o segundo método, foi proposto por Morales *et al.*<sup>148</sup>, e faz uso da pirrolidina como organocatalisador, de DCM seco como solvente e de peneiros moleculares (4Å) para que a água seja removida.

Pode-se encontrar a reação geral e as condições utilizadas no **Esquema 39** e os resultados obtidos em cada um dos métodos na **Tabela 9**.

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas



**Esquema 39:** Esquema geral para a síntese das aldiminas. **Método A:** proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup>; **Método B:** proposto por Morales *et al.*<sup>148</sup>

**Tabela 9:** Reações realizadas para a síntese de aldiminas e respectivos rendimentos obtidos. **Método A:** proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup>; **Método B:** proposto por Morales *et al.*<sup>148</sup>

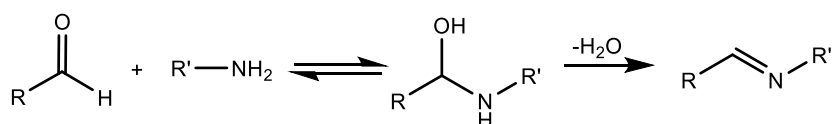
| Entrada | Benzaldeído utilizado | <i>p</i> -tolueno sulfonamida | Produto esperado | Rendimento (%) Método A | Rendimento (%) Método B |
|---------|-----------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1       | 3a                    | 8                             | (9a)             | 90%                     | 24%                     |
| 2       | 3b                    | 8                             | (9b)             | 96%                     | >99% <sup>(a)</sup>     |
| 3       | 3i                    | 8                             | (9c)             | >99% <sup>(a)</sup>     | 48%                     |
| 4       | 3j                    | 8                             | (9d)             | 66%                     | <sup>(b)</sup>          |

<sup>(a)</sup> Não foi necessária purificação; <sup>(b)</sup> Reação não realizada.

Pela observação da **Tabela 9**, pode-se concluir que ambos os métodos funcionaram e deram as aldiminas esperadas como produto final. Comparando os rendimentos obtidos para cada um deles, nas entradas 1 a 3, pode-se afirmar que o método A foi, de um modo geral, mais eficiente do que o método B, dado os elevados rendimentos obtidos em todas as iminas sintetizadas (**9a-9c**). O método A apenas proporcionou um rendimento mais baixo na síntese do composto **9d**. Tendo em conta que o flúor apresenta uma maior eletronegatividade relativamente ao cloro, era de se esperar que os

rendimentos obtidos pelo método A para os compostos **9c** e **9d** fossem ao contrário. Uma possível explicação para este acontecimento, poderá ser a presença de água na mistura reacional aquando a síntese do composto **9d**, levando à hidrólise de uma parte da aldimina formada. Possivelmente também se poderá ter perdido uma parte do produto, durante a sua purificação por recristalização.

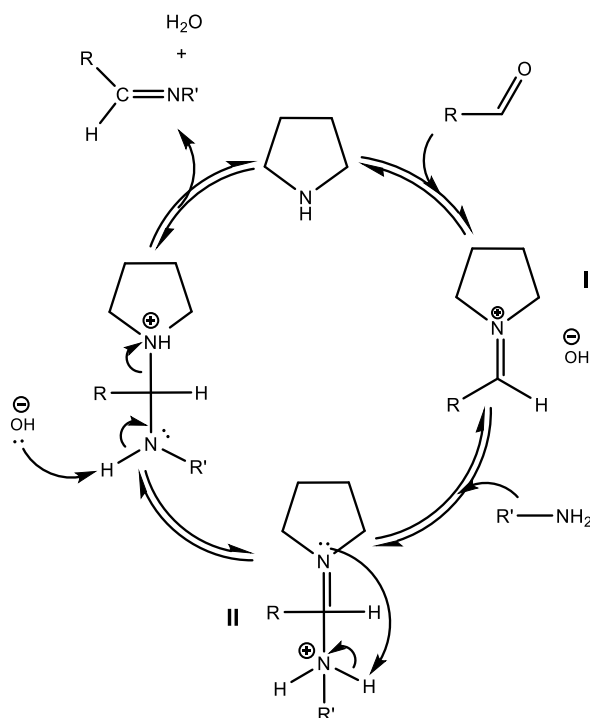
O mecanismo reacional proposto para a condensação pelo método A é o mesmo que foi referido na **Secção 2.3.1 (Esquema 31)**. Neste mecanismo, o catalisador ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) atua como ácido de Lewis. Deste modo, é responsável por catalisar o ataque nucleófilo da amina no grupo carbonilo, também desempenhando o papel de agente desidratante, ligando-se de forma irreversível à água. Assim, a remoção de água no passo final é facilitada.<sup>149</sup> No **Esquema 40** encontra-se apresentado um mecanismo simplificado desta reação.<sup>149</sup>



**Esquema 40:** Mecanismo simplificado para a reação de condensação utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como catalisador.<sup>149</sup>

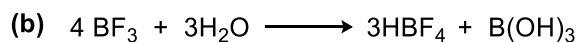
Por outro lado, no **Esquema 41** encontra-se o mecanismo reacional proposto por Morales *et al.*<sup>148</sup>, para a reação de condensação aquando a utilização de pirrolidina como catalisador. Neste mecanismo, a amina secundária (a pirrolidina) reage com o aldeído, formando-se o intermediário ião imínio (**I**). De seguida, ocorre, de forma favorecida, o ataque do derivado amino nesse ião altamente eletrófilo, resultando na formação do intermediário aminal (**II**). A transição deste último intermediário para a desejada imina, poderá ocorrer através de um processo favorecido que envolve um estado de transição de quatro membros. A libertação da pirrolidina dá o ciclo como completo, podendo reagir, de seguida, com outra molécula de aldeído. A eliminação de água com peneiros moleculares, impede a hidrólise da imina formada, alterando assim o equilíbrio do ciclo e acelerando, portanto, a reação.<sup>148</sup>

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas



**Esquema 41:** Mecanismo reacional, para a síntese de iminas através da formação do íão imínio utilizando pirrolidina como organocatalisador, proposto por Morales *et al.*<sup>148</sup>

No método de Ayers *et al.*<sup>136</sup>, o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  serve como fonte de trifluoreto de boro ( $\text{BF}_3$ ) através do equilíbrio apresentado no **Esquema 42(a)**.<sup>150</sup> Desta forma, o  $\text{BF}_3$  liga-se a bases de Lewis, induzindo a reação do aducto resultante com nucleófilos. Para além disso, o  $\text{BF}_3$  reage de forma irreversível com moléculas de água (**Esquema 42(b)**).<sup>150</sup> Esta última reação também ajuda a que a água seja removida da mistura reacional, podendo ser este o motivo da maior eficiência do método de Ayers *et al.*<sup>136</sup>, relativamente ao método Morales *et al.*<sup>148</sup>, pelo que, os rendimentos obtidos foram mais elevados.<sup>150</sup>

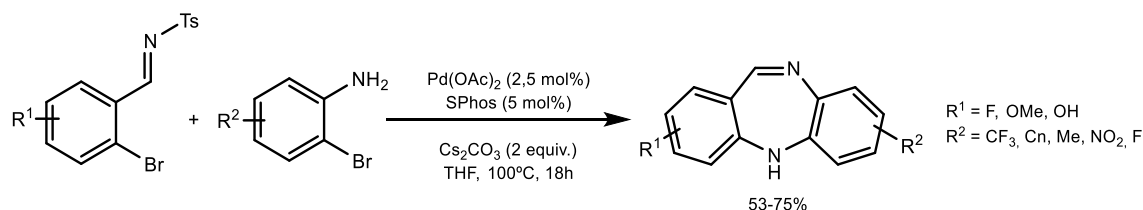


**Esquema 42:** Reações (a) de equilíbrio do  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  com o  $\text{BF}_3$ ; (b) do  $\text{BF}_3$  com a água.<sup>150</sup>



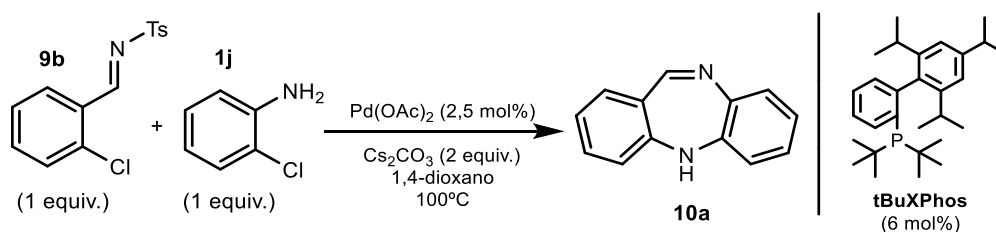
### 3.2. Tentativa de síntese de DBDAs através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig*

Após a preparação das aldiminas como precursores, o passo seguinte da metodologia desenvolvida por Peixoto <sup>147</sup>, foi a síntese de DBDAs através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig*, entre as iminas sintetizadas e 2-bromoanilinas (**Esquema 43**).



**Esquema 43:** Condições reacionais desenvolvidas por Peixoto <sup>147</sup> para a síntese de DBDAs através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig*.

Seguiu-se então para a síntese de DBDAs, utilizando as aldiminas sintetizadas na **secção 2.1**, e algumas anilinas como materiais de partida. De modo a trabalhar um pouco mais o método desenvolvido por Peixoto<sup>147</sup>, e de forma a tornar este método mais económico, foram utilizados materiais de partida com cloro e foram testadas diferentes condições reacionais, alterando-se os materiais de partida, o sistema catalítico (catalisador e ligando), a base, o solvente, o tempo reacional e também a temperatura. As primeiras condições utilizadas encontram-se no **Esquema 44**.



**Esquema 44:** Primeiras condições utilizadas na tentativa de síntese da DBDA, adaptando o método desenvolvido por Peixoto. <sup>147</sup>

Após purificação do composto obtido, os espetros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN mostraram que estavam presentes os nove hidrogénios (o hidrogénio do NH nem sempre aparece) e os treze carbonos (dos quais quatro quaternários) esperados.

Testaram-se então diversas outras condições (**Tabela 10**), de modo a se puder comparar e, assim, escolher as condições ótimas para o acoplamento de *Buchwald-Hartwig* ocorrer.

Para além da reação entre a aldimina e a anilina, ambas com cloro (entrada 1), decidiu-se também utilizar aldiminas com bromo para que estas reagissem com 2-cloroanilinas (entradas 10 a 12), sendo que o contrário também foi testado (cloroaluminas com 2-bromoanilinas) (entradas 2 a 9). Em alguns casos, foram utilizados compostos com substituintes eletroaceitadores (entrada 9) e também eletrodoadores (entradas 7 e 8). De um modo geral, foi sempre obtido o mesmo género de espetros, querendo isto dizer que no final foram sempre obtidos os mesmos tipos de compostos.

Todos os espetros pareciam corretos e puros, pelo que um dos compostos (composto da entrada 9) foi enviado para espetrometria de massa (do inglês “*Mass spectrometry*”, MS). Para nossa surpresa, o resultado não coincidia com o que era esperado. O valor de MS obtido foi de 373,88 (m/z), sendo que o valor esperado tinha que possuir menos 100 unidades de peso molecular, rondando os 273 (m/z).

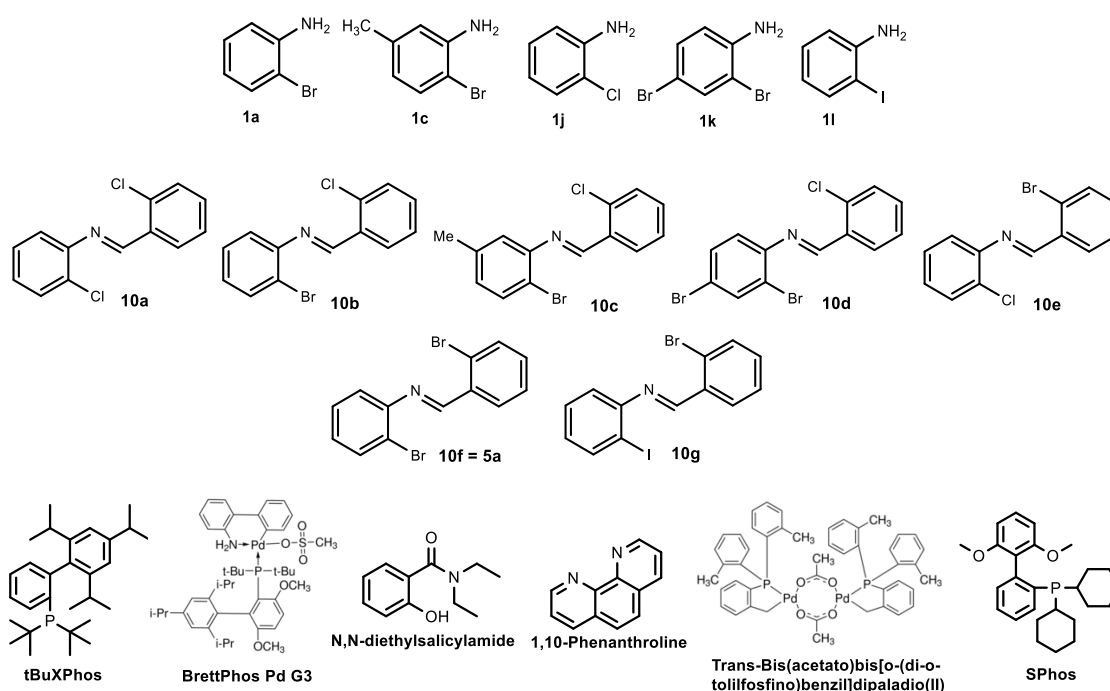
Foram então realizadas diversas análises, para que se conseguisse desvendar qual a molécula sintetizada, que apresentava o mesmo número de hidrogénios e de carbonos que a molécula idealizada, mas que, comprovadamente, possuía outra estrutura. Para a realização destas análises foi utilizado o composto **10f**.

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

**Tabela 10:** Condições utilizadas na tentativa de síntese de DBDAs, partindo de aldiminas (**9**) e de anilinas (**1**).\*

| Entrada   | Aldimina  | Anilina   | Cat./Lig.  |                                    | Base  | Produto**                                     | Solvente    | Tempo      |            |            |
|-----------|-----------|-----------|--|------------------------------------|---|---|-------------|------------|------------|------------|
| <b>1</b>  | <b>9b</b> | <b>1j</b> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (2,5 mol%)  | tBuXPhos (6 mol%)                  | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(2 equiv.) | <b>10a</b>                                    | 1,4-dioxano | 46h        |            |            |
| <b>2</b>  |           |           |  |                                    |   |   |             |            | 22h        |            |
| <b>3</b>  |           |           | BrettPhos Pd G3 (3 mol%)   |                                    |   |   |             |            |            |            |
| <b>4</b>  |           | <b>1a</b> | CuI (5 mol%)   | N,N-dietilsalicilamida<br>(6 mol%) | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub><br>(2 equiv.)  | <b>10b</b>                                    |             | 72h        |            |            |
| <b>5</b>  |           |           |  | 1,10-fenantrolina<br>(6 mol%)      |   |   |             |            |            |            |
| <b>6</b>  |           |           | trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)benzil]dipaladio(II) (3 mol%) |                                    |   |   |             |            | 24h        |            |
| <b>7</b>  |           | <b>1c</b> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (3 mol%)  | tBuXPhos (6 mol%)                  | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(2 equiv.) | <b>10c</b>                                    |             | 46h        |            |            |
| <b>8</b>  |           |           |  | BrettPhos Pd G3 (3 mol%)           |   |   |             | 18h        |            |            |
| <b>9</b>  |           |           | <b>1k</b>  |                                    |   |   |             |            | <b>10d</b> | 48h        |
| <b>10</b> |           | <b>9a</b> | <b>1j</b>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> (3 mol%)      | tBuXPhos (6 mol%)                             | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(2 equiv.) |             | <b>10e</b> | THF        | 18h        |
| <b>11</b> |           |           | <b>1a</b>  |                                    |   |   |             |            |            |            |
| <b>12</b> |           |           | <b>1l</b>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> (2,5 mol%)    | tBuXPhos (5 mol%)                             |   |             |            |            | <b>10g</b> |

\*Temperatura das reações: 100°C; \*\*As estruturas dos compostos realmente obtidos encontram-se representadas em baixo (10a-10g).

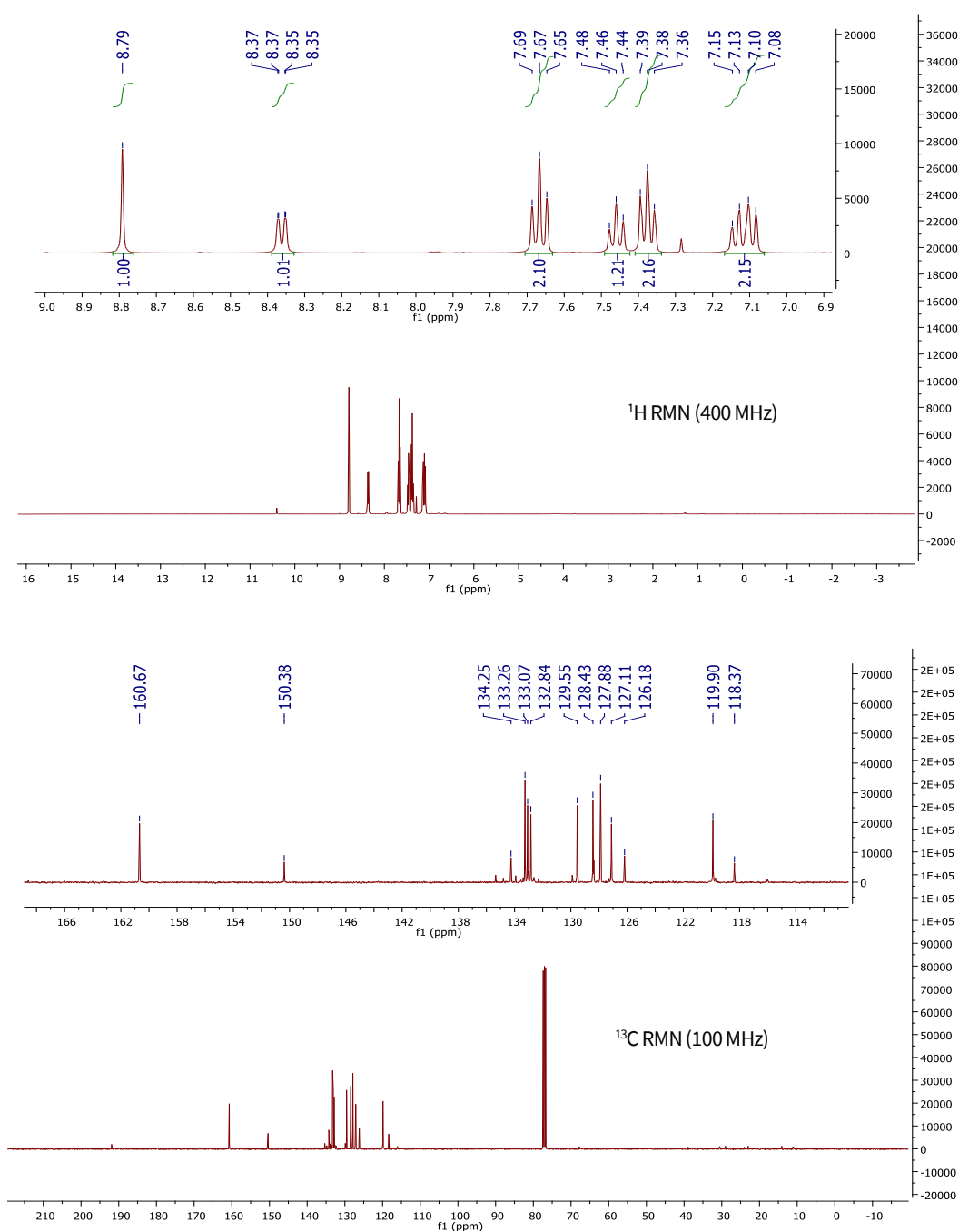


Primeiro que tudo, ao se analisar o espectro de <sup>1</sup>H RMN e de <sup>13</sup>C RMN obtidos a partir deste composto (**Figura 20**), pode-se concluir que estão presentes grupos aromáticos (sinais presentes entre os 7 e os 8 ppm no <sup>1</sup>H RMN) e que de facto, a ligação HC=N existe. Isto porque, o primeiro sinal presente no espectro de <sup>1</sup>H RMN (8,79 ppm) corresponde a um hidrogénio bastante desblindado. Assim como esse hidrogénio, também no espectro de <sup>13</sup>C RMN, o sinal que se encontra mais à esquerda corresponde a um carbono não quaternário

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

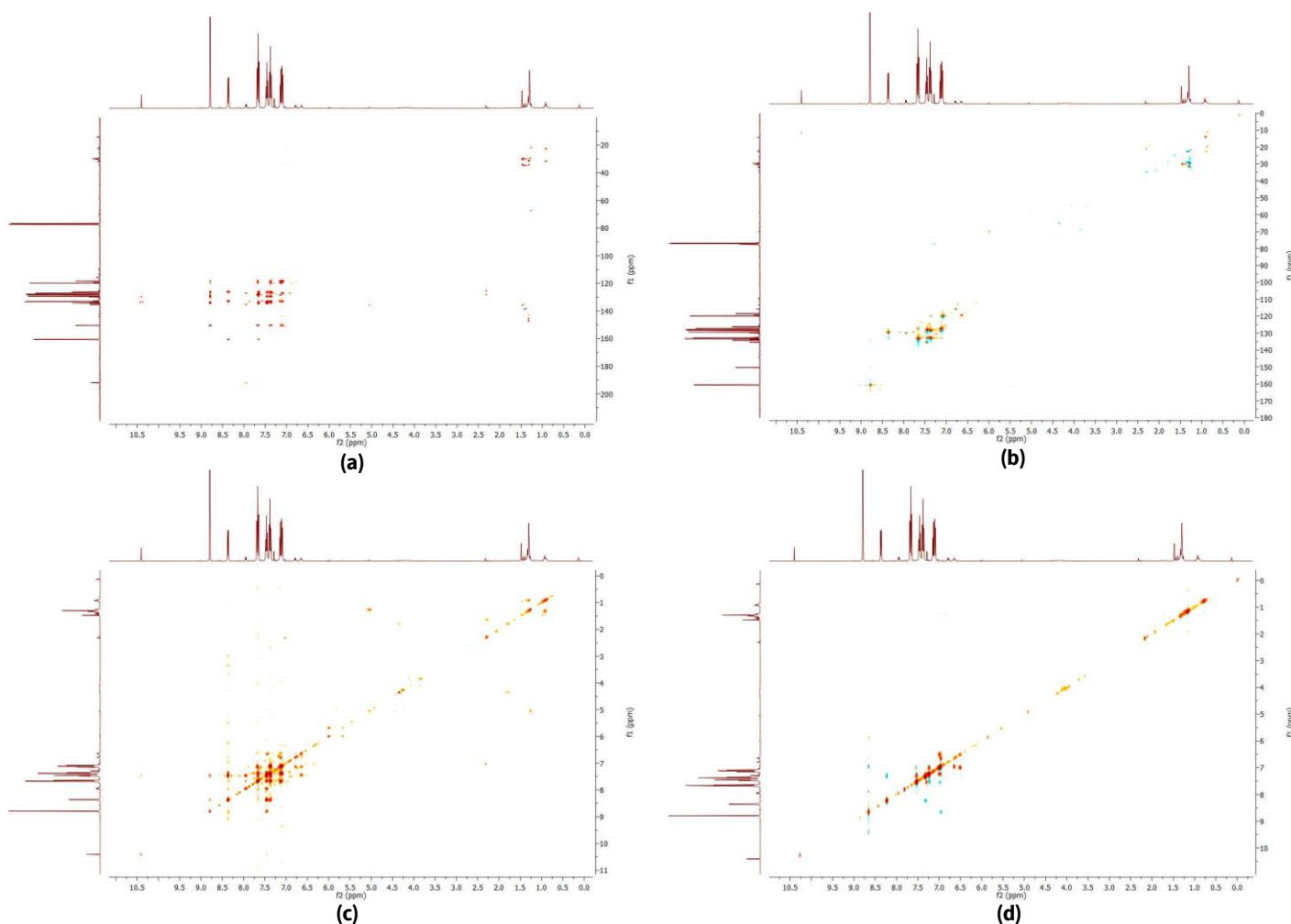
também ele desblindado (160,67 ppm), seguindo-se um sinal de um carbono quaternário também sob o efeito de alguma desblindagem (150,38 ppm). Ora, a presença de uma ligação HC=N, foi vista como a justificação mais plausível para este acontecimento.

A eletronegatividade que o átomo de nitrogénio apresenta, faz com que a densidade de eletrões seja deslocada na sua direção, resultando na desblindagem do núcleo do hidrogénio e dos carbonos mais próximos e, conseqüentemente, no aumento da frequência de ressonância, ou seja, os picos aparecem na zona de ppms mais altos.<sup>151</sup>



**Figura 20:** Espectros <sup>1</sup>H RMN (em cima) e <sup>13</sup>C RMN (em baixo) obtidos a partir da análise do composto **10f**.

De seguida, foram analisados os espectros bidimensionais resultantes do mesmo produto reacional **10f** (Figura 21). Embora nenhuma nova informação surja da análise destes espectros, estes serviram para confirmar os resultados da análise anterior: a presença de grupos aromáticos e a presença da ligação HC=N no composto.

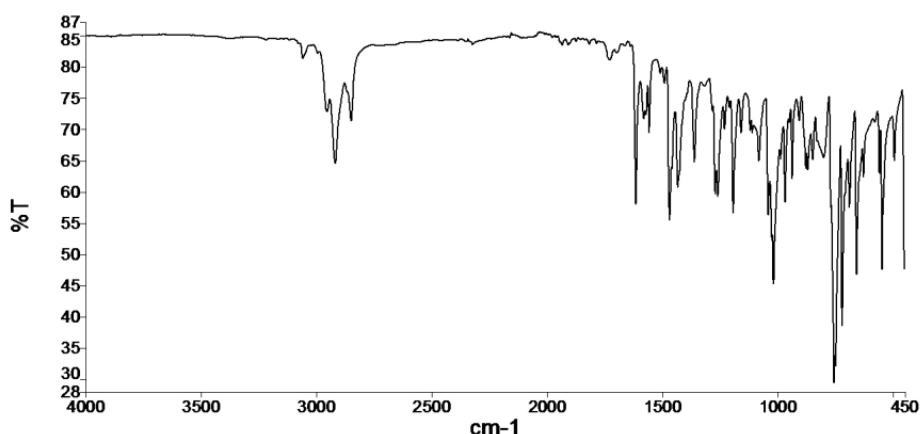


**Figura 21:** Espectros bidimensionais (a) HMBC RMN, (b) HSQC RMN; (c) COSY RMN e (d) NOESY RMN, resultantes da análise do produto reacional **10f**.

Nota: HMBC determina correlações C-H a partir de 2 ligações ( $>J_2$ ); HSQC determina correlações C-H de ligações simples ( $J_1$ ); COSY determina correlações H-H até 4 ligações ( $<J_4$ ); NOESY determina correlações entre prótons que se encontram próximos espacialmente.

A análise efetuada a seguir foi a espectroscopia de infra-vermelhos (do inglês “*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*”, FTIR). Esta técnica forneceu-nos uma nova e valiosa informação para a descoberta da estrutura do composto obtido.

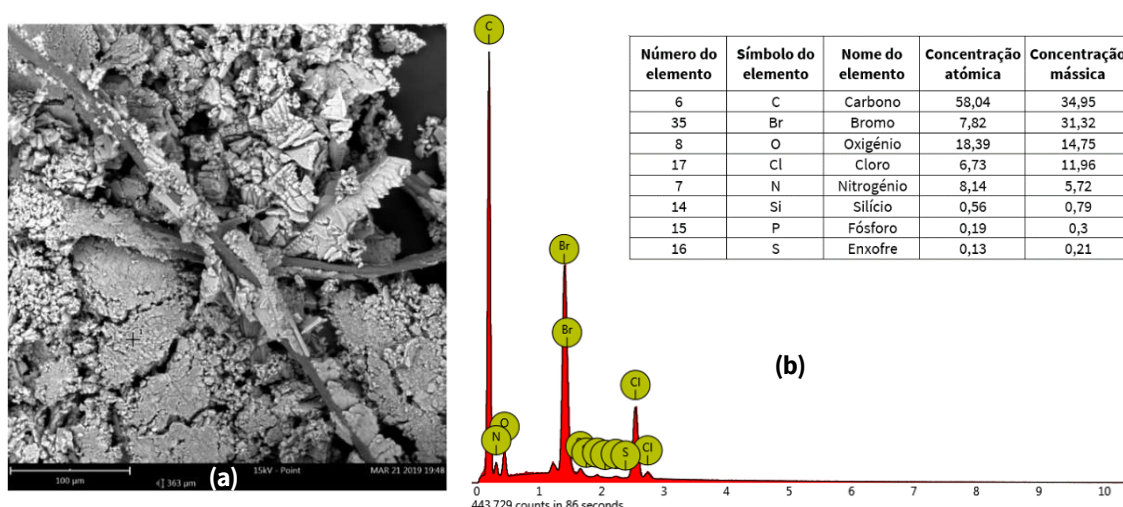
### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas



**Figura 22:** Espectro resultante da análise FTIR do composto **10f**.

Pela análise da **Figura 22**, pode-se verificar bandas na zona dos 2852-2957  $\text{cm}^{-1}$  e dos 1616  $\text{cm}^{-1}$ , que confirmam a presença de grupos aromáticos e a presença de imina no composto, respetivamente.

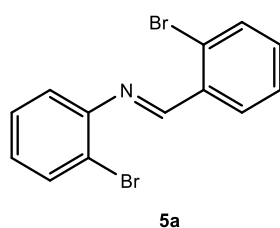
A informação que esta técnica nos forneceu, relaciona-se com a banda na zona dos 689  $\text{cm}^{-1}$ , que indica a presença de ligações com bromo. Este facto foi confirmado pela análise num microscópio eletrónico de varrimento (do inglês “*Scanning Electron Microscope*”, SEM) acoplado com espectroscopia de raio-X por dispersão em energia (do inglês “*Energy Dispersive X-ray*”, EDX) que, para além de fornecer uma imagem ampliada da amostra (**Figura 23(a)**), permite a deteção e identificação dos elementos que a compõem, sendo também um método semi-quantitativo, permitindo uma estimativa da concentração de cada elemento na amostra (**Figura 23(b)**).



**Figura 23:** (a) Imagem ampliada do composto **10f**, obtida através do SEM (b) Composição elemental do produto reacional **10f** determinado por EDX e respetivos valores de concentração de cada elemento.

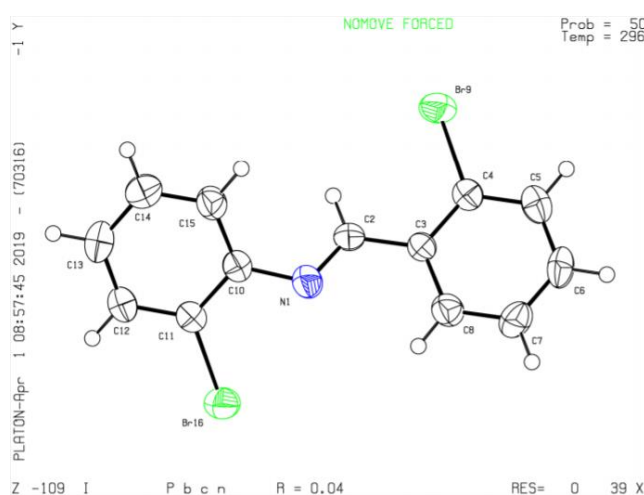
Através da análise EDX, percebemos que o halogénio que provavelmente fazia parte do composto **10f** era o bromo, dado que, a seguir ao carbono, é o elemento com maior concentração mássica na amostra.

Com as informações fornecidas por todas as técnicas analíticas aplicadas, previu-se que a molécula que se tinha obtido como produto era uma imina (já sintetizada no **capítulo 2**), a qual se encontra representada na **Figura 24**.



**Figura 24:** Estrutura prevista da molécula obtida.

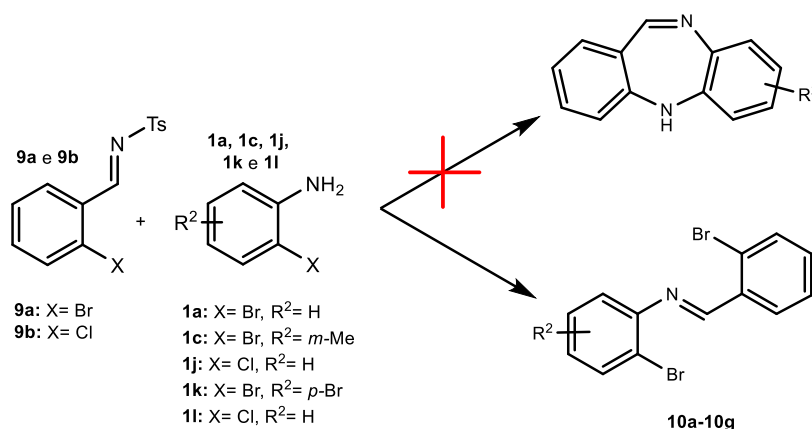
Apesar de já ser ter uma ideia de qual molécula tinha sido obtida como produto final, nesta tentativa de acoplamento de *Buchwald-Hartwig*, foram ainda enviados alguns cristais do composto para análise de cristalografia de raios-X. Esta última técnica veio confirmar a nossa suspeita, relativamente à estrutura da molécula que se sintetizou (**Figura 25**), provando inequivocamente que o composto sintetizado foi a imina **5a** (**Figura 24**).



**Figura 25:** Determinação estrutural do composto resultante por cristalografia de raios-X.

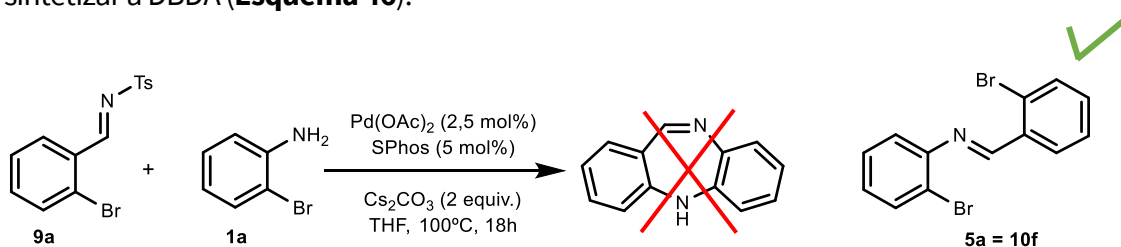
### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

Infelizmente, estas reações não permitiram a síntese de uma DBDA, tendo, em vez disso, sido obtidas como produtos finais iminas (**Compostos 5**) (**Esquema 45**).



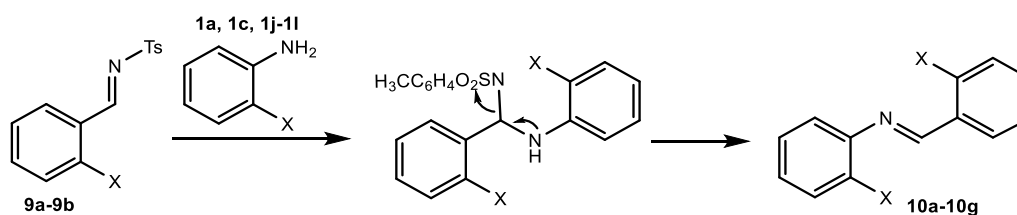
**Esquema 45:** Tentativa de síntese de DBDAs através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig*.

Repetiram-se então as condições que Peixoto <sup>147</sup> desenvolveu, na tentativa de se sintetizar a DBDA (**Esquema 46**).



**Esquema 46:** Tentativa de síntese de DBDAs através das condições desenvolvidas por Peixoto <sup>147</sup>.

Infelizmente, não se conseguiu reproduzir os resultados obtidos por Peixoto <sup>147</sup>. Presumivelmente, a síntese das iminas resultou da transaminação, obtendo-se a imina (**5**), resultante da adição direta da anilina (**1**) na imina ativada (**9**), seguindo-se a eliminação da sulfonamida (**Esquema 47**).<sup>152</sup>



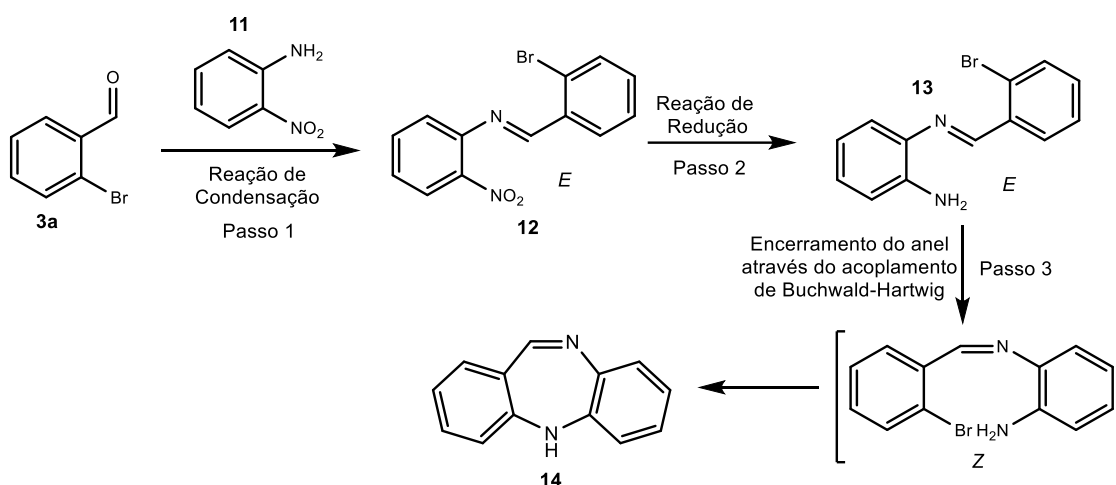
**Esquema 47:** Presumível ocorrência de transaminação, obtendo-se uma imina como produto final.



Após estas tentativas falhadas, prosseguiu-se, tentando empregar algumas alternativas a este método para a síntese de DBDAs.

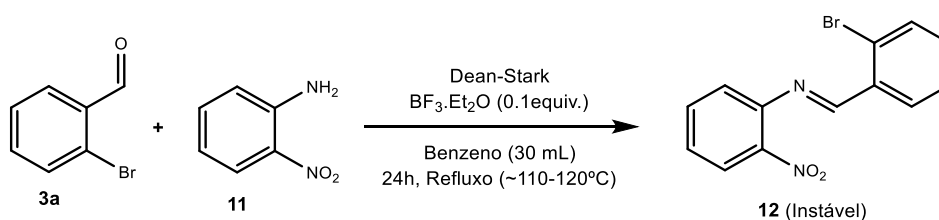
### 3.3. Alternativa para a síntese de DBDAs através da síntese de iminas

Já estudada a síntese de iminas através de reações de condensação (**Secção 2.3.1**), pensou-se numa alternativa que implicasse esse tipo de reações e que, por ciclização do anel, se conseguisse obter como produto final a DBDA. Para tal, foram propostos passos reacionais que poderiam levar a essa síntese (**Esquema 48**). Mais uma vez, a alteração configuracional (com o calor) da imina, é essencial para que o método tenha sucesso.



**Esquema 48:** Via sintética proposta, para a síntese de DBDAs através de iminas.

Começou-se então pela síntese da imina **12** (Passo 1- **Esquema 48**), através da condensação entre o 2-bromobenzaldeído (**3a**) e a 2-nitroanilina (**11**), usufruindo das condições anteriormente utilizadas (**Esquema 49**).<sup>136</sup>



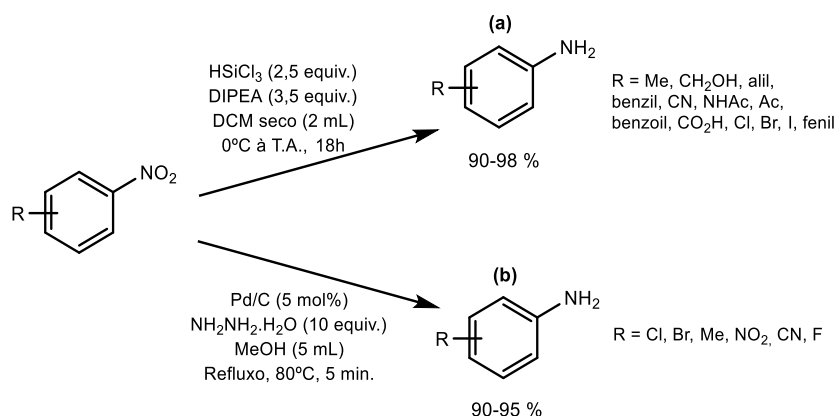
**Esquema 49:** Reação de condensação utilizando as condições propostas por Ayers *et al.*<sup>136</sup>, para a síntese da imina (**5m**).

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

Esta reação foi repetida algumas vezes, dado que a imina sintetizada (**12**) é muito instável, e se decompunha em aldeído e anilina na presença de ar, com o calor, com a adição de solventes para a etapa da purificação (através da recristalização ou lavagem com etanol ou com 1:4 (Hex/AcoEt)), e também com a técnica de cromatografia em coluna.

Dado isto, e apesar do espectro do crude reacional apresentar alguns sinais de impurezas, decidiu-se tentar a etapa da redução (Passo 2- **Esquema 48**), sem que o crude obtido inicialmente fosse purificado. Para tal, foram utilizados dois métodos descritos na literatura. O primeiro, desenvolvido por Orlandi *et al.*<sup>153</sup>, é um método mediado por  $\text{HSiCl}_3$ , que utiliza DIPEA como base e DCM seco como solvente, convertendo com elevados rendimentos (90-98%) o grupo nitro num grupo amina (**Esquema 50(a)**). Já o segundo método, foi desenvolvido por Li *et al.*<sup>154</sup> e utiliza Pd/C como catalisador, hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) como fonte de hidrogénio e MeOH como solvente, necessitando apenas de 5 minutos para que a redução ocorra com bons rendimentos (90-95%) (**Esquema 50(b)**).

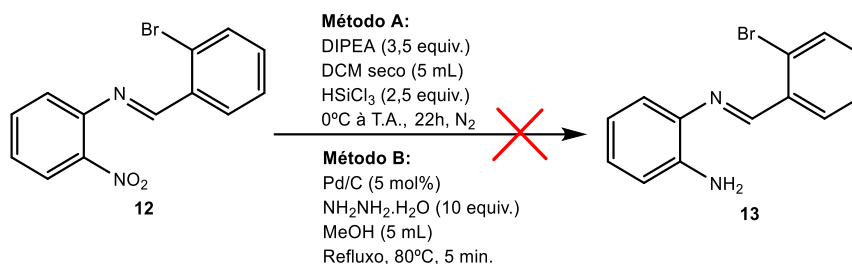
Dado que a temperatura deste último método (80°C) não se considera suficientemente elevada para a conversão do isómero *E* no isómero *Z*, presumiu-se que esta conversão, para qualquer um dos procedimentos aplicados, apenas ocorresse aquando a tentativa do acoplamento *Buchwald-Hartwig* (pelas elevadas temperaturas que este implica), conforme se encontra apresentado no **Esquema 48**.



**Esquema 50:** Procedimentos utilizados para a redução do composto **12**. (a) proposto por Orlandi *et al.*<sup>153</sup> e (b) proposto por Li *et al.*<sup>154</sup>.

Estes dois métodos foram executados na tentativa de reduzir o grupo nitro do composto **12** (**Esquema 51**).

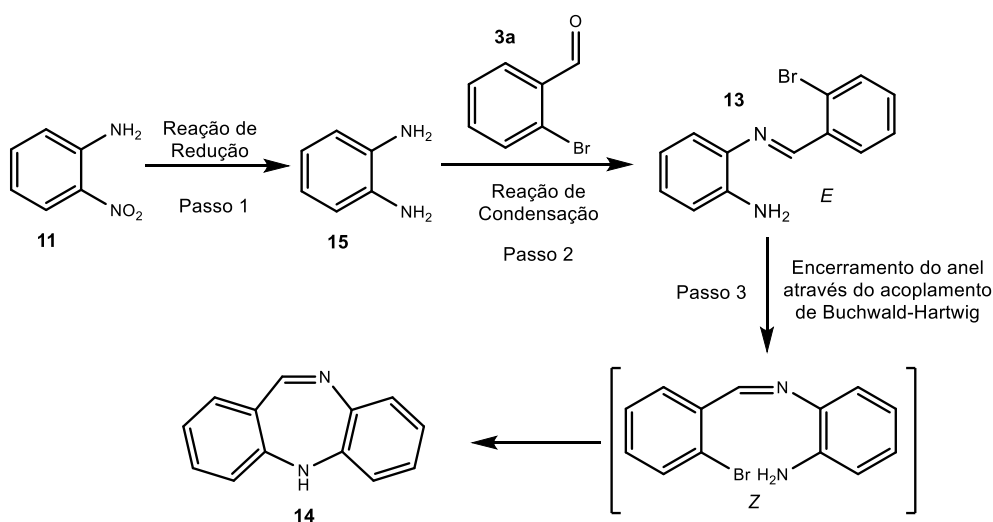
### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas



**Esquema 51:** Tentativas de redução da imina (**5m**), recorrendo ao **Método A** (proposto por Orlandi *et al.*<sup>153</sup>) e ao **Método B** (proposto por Li *et al.*<sup>154</sup>).

Infelizmente, nem o Método A nem o Método B (**Esquema 51**) resultaram, dado que, mais uma vez, o composto **12** se decompôs. Para além da presença de água, também um pH ácido pode causar a hidrólise destes compostos.<sup>155</sup> No caso do método B, o uso de hidrato de hidrazina, pode, sem dúvida, ser a causa dessa decomposição (devido à presença de água). Já no método A, o triclorossilano (HSiCl<sub>3</sub>), para além de possivelmente possuir contaminação de ácido clorídrico (HCl), pode ter reagido com alguma água presente na mistura, libertando HCl que, por sua vez, poderá ser responsável pela diminuição do pH e, conseqüentemente, pela hidrólise da imina.<sup>156</sup>

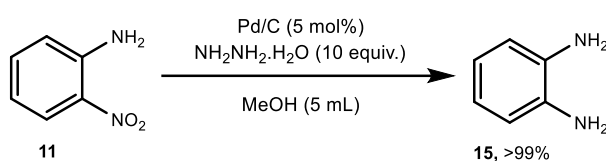
Em alternativa, foi proposta outra via para a obtenção da DBDA desejada (**Esquema 52**).



**Esquema 52:** Estratégia alternativa para a síntese da imina, e posterior ciclização do anel para obtenção da DBDA.

Caso com esta estratégia (**Esquema 52**) se conseguisse sintetizar a imina (**13**), mesmo que esta também fosse sensível a diversas condições reacionais, apenas seria necessário que esta se convertesse no isómero Z e que o acoplamento ocorresse, ou seja, apenas seria necessário manusear a imina uma vez, antes da sua transformação numa DBDA. Assim, esta estratégia parece apresentar mais vantagens relativamente à estratégia proposta no **Esquema 48**, dado que só se utilizaria a imina em 2 passos reacionais, numa estratégia *one-pot* (Passo 3- **Esquema 52**).

Começou-se então pela redução do grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ) do composto **11**. Para tal, recorreu-se ao mesmo método utilizado na estratégia anterior, proposto por Li *et al.*<sup>154</sup>, no qual são utilizados paládio em carbono ativado (Pd/C) como catalisador, hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) como fonte indireta de hidrogénio e metanol como solvente (**Esquema 53**).

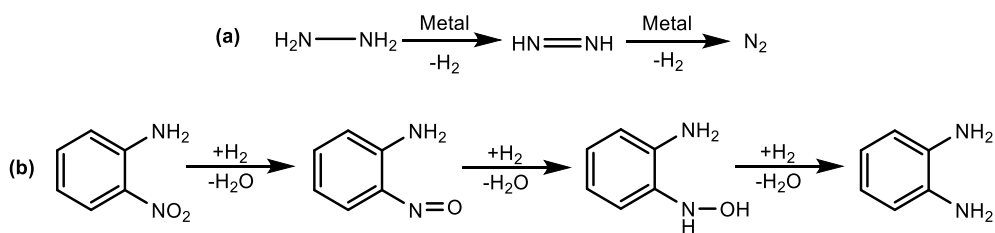


**Esquema 53:** Reação de redução do grupo nitro da 2-nitroanilina, recorrendo ao método proposto por Li *et al.*<sup>154</sup>

Este procedimento permitiu a conversão quase total (rendimento >99%) da 2-nitroanilina (**11**) em benzeno-1,2-diamina (**15**). Para além do elevado rendimento obtido, na maioria das vezes em que esta reação foi executada, não foi necessária a purificação do produto obtido. Este método apresenta aspetos bastante vantajosos, nomeadamente, a não utilização do hidrogénio molecular (gás hidrogénio) que é bastante inflamável e a elevada seletividade na redução de compostos nitroarenos.<sup>154</sup>

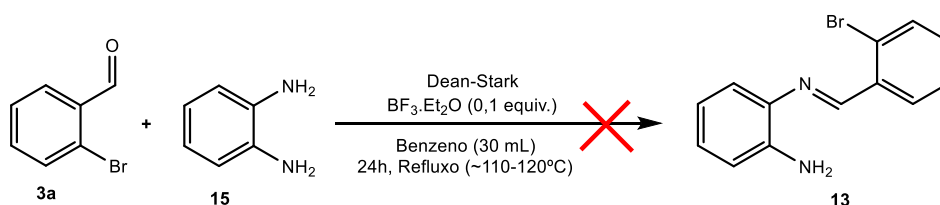
O mecanismo por detrás desta reação, relaciona-se com o facto do hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) se decompor em hidrogénio e  $\text{N}_2$  benigno, na presença de quantidades vestigiais de metais de transição (**Esquema 54(a)**). Deste modo, esta “criação” *in situ* de gás hidrogénio na superfície do metal ativo, facilita o processo de redução (**Esquema 54(b)**).<sup>157</sup>

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas



**Esquema 54:** Reações de (a) decomposição do hidrato de hidrazina na presença de metal de transição; (b) redução do grupo nitro através do  $\text{H}_2$  proveniente da decomposição do  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ .<sup>157</sup>

Estando o material de partida preparado, procedeu-se à reação de condensação entre os compostos **3a** e **15**, de acordo, novamente, com o método proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup> (**Esquema 55**).



**Esquema 55:** Tentativa da condensação dos compostos **3a** e **15**, utilizando o método proposto por Ayers *et al.*<sup>136</sup>

Infelizmente, esta reação (**Esquema 55**) não funcionou, não se conseguindo, portanto, obter a imina desejada (esta tentativa foi executada mais do que uma vez).

Possivelmente, o facto de o bromo se encontrar na posição *orto*- relativamente ao grupo carbonilo (composto **3a**) e de, no composto **15**, os grupos amina estarem na posição *orto*- um em relação ao outro, pode ser o motivo da existência de algum impedimento estereoquímico, não possibilitando a condensação entre os dois compostos (**3a** e **15**).

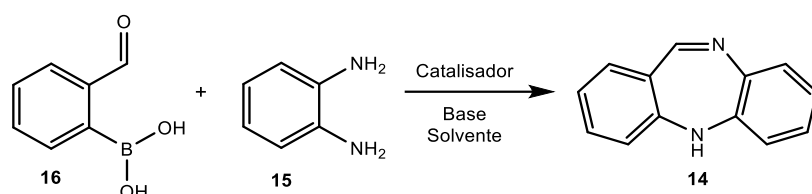
Surgiu então uma ideia alternativa para a síntese de dibenzodiazepinas.

#### 3.4. Alternativa para a síntese de DBDAs através do acoplamento de *Chan-Lam*

Aproveitando o facto de se ter sintetizado a benzeno-1,2-diamina (composto **15**), surgiu uma ideia para uma nova alternativa, na qual se pensou conjugar a reação de condensação com o acoplamento de *Chan-Lam*, ou seja, uma “cascata” de reações. Desta

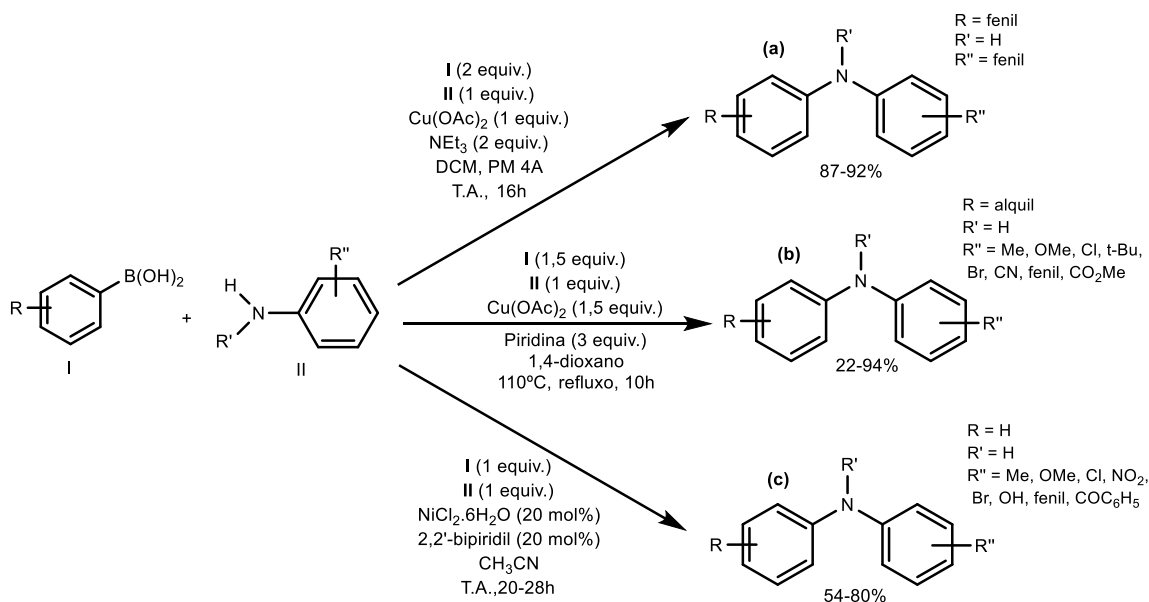
### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

forma, através da condensação, conseguir-se-ia formar a ligação C=N (imina) e, através do acoplamento *Chan-Lam* (o qual permite a formação da ligação C-N, *via* acoplamento oxidativo de ácidos borónicos, com compostos que contém grupos amins primárias ou secundárias), formar-se-ia a ligação C-NH-C. A estratégia proposta para a síntese *one-pot* da DBDA, encontra-se no **Esquema 56**.



**Esquema 56:** Esquema geral da estratégia proposta para síntese *one-pot* da DBDA (**14**), partido do ácido (2-formilfenil)borónico (**16**) (obtido comercialmente) e da benzeno-1,2-diamina (**15**).

Para que tal reação ocorresse, foram procurados na literatura, procedimentos que permitissem o acoplamento entre amins aromáticas e ácidos borónicos (Acoplamento de *Chan-Lam*). Dos procedimentos encontrados, destacaram-se três (**Esquema 57**), tendo estes sido aplicados na estratégia proposta (**Tabela 11**), na tentativa de que a reação ocorresse.



**Esquema 57:** Procedimentos utilizados para a tentativa da cascata de reações *Chan-Lam* e condensação carbonílica a fim de se obter a DBDA (**14**). **(a)** proposto por Vantourout *et al.*<sup>158</sup>, **(b)** proposto por Cruces *et al.*<sup>159</sup> e **(c)** proposto por Raghuvanshi *et al.*<sup>160</sup>.

O primeiro procedimento (**Esquema 57(a)**; Procedimento 1- **Tabela 11**), proposto por Vantourout *et al.*<sup>158</sup>, utiliza  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como catalisador,  $\text{NEt}_3$  como base e DCM como solvente à temperatura ambiente. Já o segundo procedimento (**Esquema 57(b)**; Procedimento 2-**Tabela 11**), foi desenvolvido por Cruces *et al.*<sup>159</sup>, também faz uso de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como catalisador, mas utiliza piridina como base e 1,4-dioxano como solvente. Esta reação decorreu a uma temperatura de 110°C (Refluxo). Já o terceiro procedimento (**Esquema 57(c)**; Procedimento 3-**Tabela 11**), desenvolvido por Raghuvanshi *et al.*<sup>160</sup>, utiliza antes um catalisador de níquel ( $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), 2,2-bipiridil como ligando, DBU como base e acetonitrilo como solvente à temperatura ambiente.

**Tabela 11:** Procedimentos realizados na tentativa de síntese de DBDAs (**14**), partindo dos compostos **16** e **15**.

| <b>Condições reacionais</b>          |  |   |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Procedimento 1</b> <sup>158</sup> | <b>Procedimento 2</b> <sup>159</sup>   | <b>Procedimento 3</b> <sup>160</sup>                |
| <b>16</b> (2 equiv.)                 | <b>16</b> (1,5 equiv.)                 | <b>16</b> (1 equiv.)                                |
| <b>15</b> (1 equiv.)                 | <b>15</b> (1 equiv.)                   | <b>15</b> (2 equiv.)                                |
| $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 equiv.) | $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,5 equiv.) | $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%) |
| $\text{NEt}_3$ (2 equiv.)            | Piridina (3 equiv.)                    | 2,2-bipiridil (20 mol%)                             |
| DCM (2 mL)                           | 1,4-dioxano (5 mL)                     | DBU (2 equiv.)                                      |
| Peneiros Moleculares 4 Å             | Refluxo, 110°C, 20h                    | Acetonitrilo (1 mL)                                 |
| Ar, T.A., 68h                        |  | Ar, T.A., 21h                                       |
| <b>X</b>                             | <b>X</b>                               | <b>X</b>  |

Infelizmente, nenhum dos procedimentos teve sucesso na síntese da DBDA pretendida (**14**), apenas encontrando-se presente no espectro de  $^1\text{H}$  RMN do crude reacional, material de partida (compostos **16** e **15**). Mais uma vez, o impedimento estereoquímico causado pelas posições *orto*- dos substituintes dos compostos **15** e **16**, é visto como a possível principal causa para o fracasso desta estratégia, impedindo que tanto a condensação, como o acoplamento de *Chan-Lam*, ocorressem.

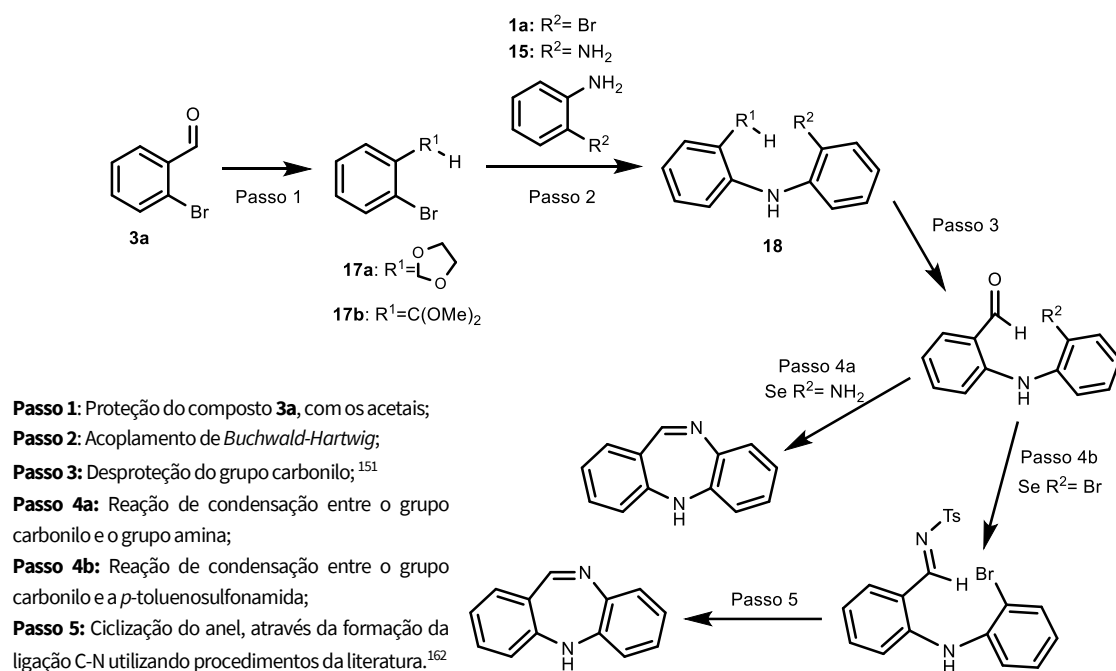
#### 3.5. Alternativa para a síntese de DBDAs através da proteção com acetais

Esta alternativa surgiu pelo facto de na **Secção 3.2** não se ter conseguido, de maneira alguma, formar a ligação C(sp<sup>2</sup>)-NH-C(sp<sup>2</sup>) através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig*, sendo que, em todas as condições utilizadas, foram sempre obtidas iminas como compostos finais.

Desta forma, pensou-se numa alternativa que “obrigasse” a que o acoplamento de *Buchwald-Hartwig*, entre o NH<sub>2</sub> da anilina e o bromo da aldimina, ocorresse primeiro, prevenindo assim a reação de transiminação e, conseqüentemente, a formação das iminas obtidas na **Secção 3.2**.

A estratégia que se pensou aqui adotar, passa pela proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído (**3a**) com ambos os acetais cíclicos e acíclicos. Desta forma, impede-se que a reação de transiminação indesejada, ocorra. Posteriormente, faz-se reagir os compostos protegidos com a 2-bromoanilina (**1a**) ou com a benzeno-1,2-diamina (**15**), formando-se a ligação C(sp<sup>2</sup>)-NH-C(sp<sup>2</sup>). Segue-se a desproteção do grupo carbonilo e posterior reação de condensação (diretamente com o NH<sub>2</sub> da benzeno-1,2-diamina ou primeiro a formação da aldimina com o grupo tosilo, seguido da ciclização do anel no nitrogénio da aldimina e clivagem da ligação N-S) (**Esquema 58**).

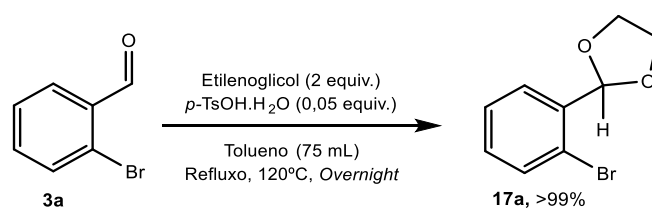




**Esquema 58:** Estratégia proposta para síntese de DBDAs, através da proteção do 2-bromobenzaldeído (**3a**).

Começou-se então por se proteger o benzaldeído com os acetais (Passo 1- **Esquema 58**). Por existir diferença na estabilidade e no volume de ambos (o acetal cíclico é mais estável para condições básicas, oxidantes e na presença de nucleófilos, porém, é mais volumoso)<sup>163</sup>, optou-se por se testar os dois acetais (cíclico e acíclico) (**Esquema 59 e 61**), tendo em conta que estas diferenças poderiam ser a causa do funcionamento ou do fracasso do passo seguinte (Passo 2- **Esquema 58**).

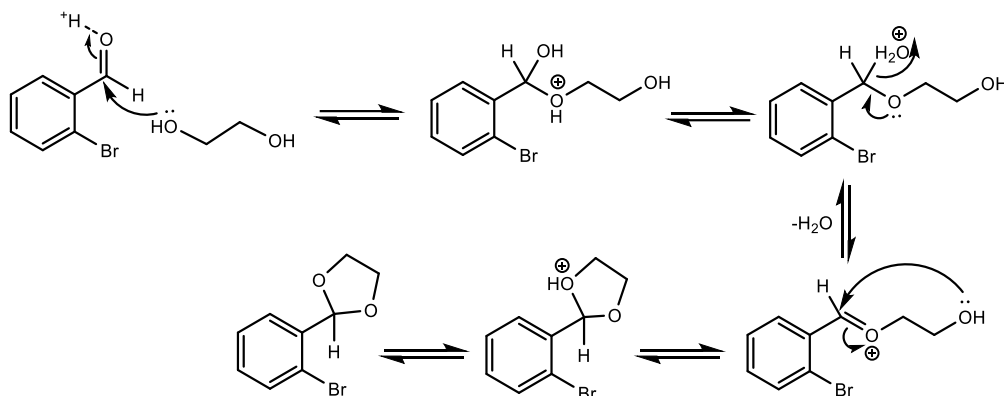
Para a proteção do grupo carbonilo com o acetal cíclico, foi executado um procedimento, descrito na literatura <sup>164</sup>, que inclui o uso de etilenoglicol, ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado (*p*-TsOH.H<sub>2</sub>O), trimetilortoformato (TMOF) e tolueno (**Esquema 59**). O *orto*-éster TMOF é utilizado para remover a água que se forma durante a reação.<sup>165</sup>



**Esquema 59:** Reação para proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído (**3a**) com o acetal cíclico.<sup>164</sup>

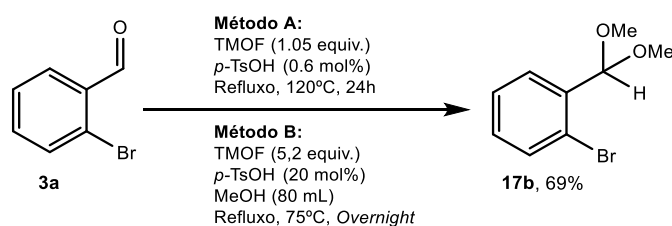
### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

Felizmente, a reação deu o produto esperado sem que fosse necessária a sua purificação. O mecanismo proposto para esta reação de proteção encontra-se apresentado no **Esquema 60**.



**Esquema 60:** Mecanismo proposto para a proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído (**3a**) com etilenoglicol.<sup>163</sup>

De seguida, procedeu-se à proteção do mesmo composto (**3a**) com o acetal acíclico. Para tal, foram executados dois procedimentos descritos na literatura. Ambos os métodos encontram-se representados no **Esquema 61**. O método A<sup>165</sup> faz uso de TMOF e de *p*-TsOH para a proteção do grupo carbonilo, a uma temperatura de 120°C. Já o método B<sup>164</sup> usa também os mesmos reagentes, mas com a adição de metanol (MeOH) como solvente.

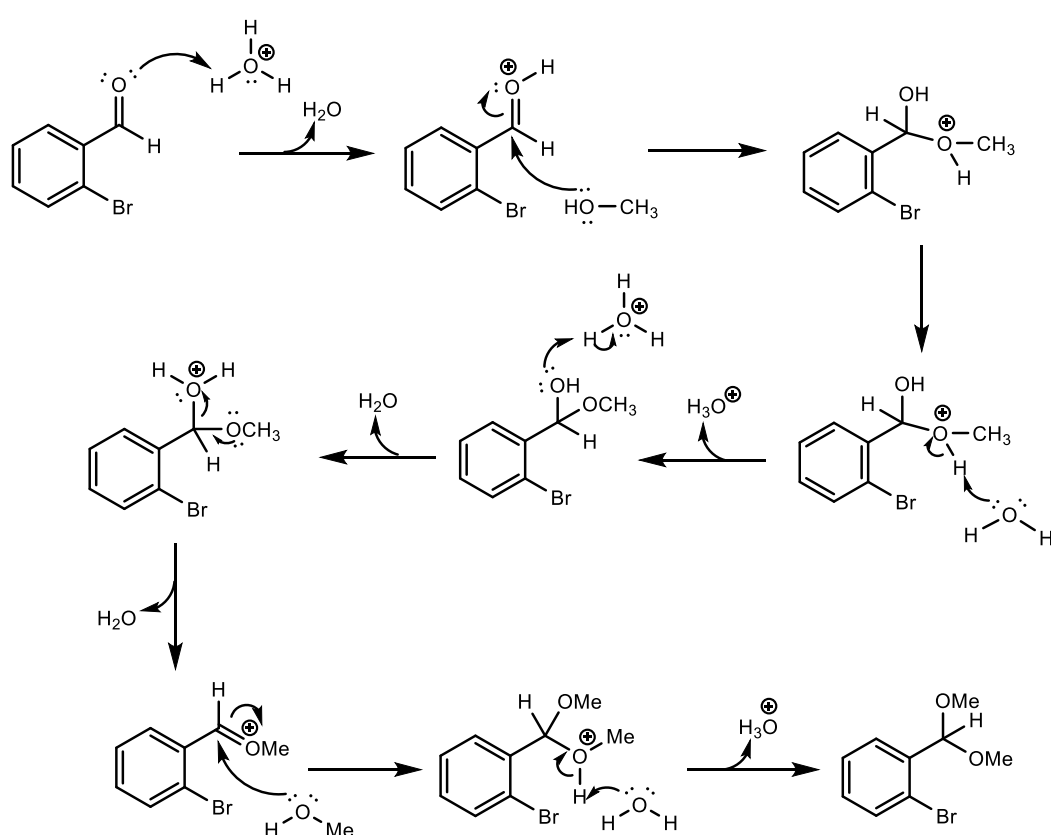


**Esquema 61:** Reação para proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído (**3a**) com o acetal acíclico. **Método A**<sup>165</sup> e **Método B**<sup>164</sup>.

Os dois métodos possibilitaram a proteção do composto **3a**, obtendo-se um rendimento de 69% em ambos. Apesar do resultado ter sido o mesmo, o método A aparenta ter maior vantagem, relativamente ao método B, porque, para além de não necessitar de qualquer solvente, a quantidade de TMOF e de *p*-TsOH é consideravelmente menor.

No método B, o TMOF é apenas utilizado como agente desidratante, sendo o MeOH adicionado, a fonte do grupo OMe. Já no método A, o TMOF para além de ser o responsável pela remoção de água, reage com esta, dando origem a formato de metilo e a metanol. Apesar desta reação também acontecer no método B, ela é muito importante para o método A, dado que o metanol libertado dessa reação é que irá reagir com o grupo carbonilo do composto **3a**.<sup>166</sup>

O mecanismo reacional proposto para a reação do grupo carbonilo do composto **3a** com o metanol (MeOH) encontra-se apresentado no **Esquema 49**.<sup>167</sup>



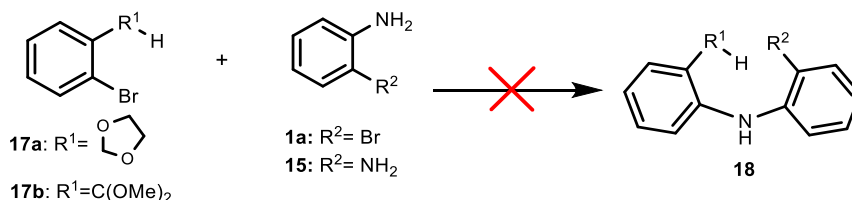
**Esquema 62:** Mecanismo proposto para a proteção do grupo carbonilo do 2-bromobenzaldeído (**3a**), com metanol.<sup>167</sup>

Sintetizados os acetais **17a** e **17b**, juntamente com os compostos **1a** e **15**, procedeu-se à aplicação de diversas condições e métodos reacionais, com o intuito de se formar a desejada ligação  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-NH-C}(\text{sp}^2)$  (reação de aminação). Para tal, recorreu-se a condições do tipo *Buchwald-Hartwig* (catalisadas por paládio), sendo que também foram testadas condições para a aminação com catalisadores de cobre. Na **Tabela 12** encontra-se o

### 3. Desenvolvimento de Métodos Catalíticos para a Síntese de Dibenzodiazepinas

esquema geral da reação proposta, bem como as condições utilizadas e respetivos resultados obtidos.

**Tabela 12:** Procedimentos realizados na tentativa de síntese de DBDAs, partindo dos compostos **17**, **1a** e **15**.



| Entrada                 | Acetal     | Anilina    | Catalisador/Ligando   | Base  | Solvente                            | Temperatura/<br>Tempo | Rendimento (%) |                                    |
|-------------------------|------------|------------|---|---|-------------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------------------|
| <b>1</b>                | <b>17a</b> | <b>1a</b>  | BrettPhos Pd G3 (8 mol%)                                    | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2 equiv.)                       | 1,4-dioxano                         | 100°C/24h             | -----          |                                    |
| <b>2</b>                |            |            | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mol%)/<br>SPhos (7 mol%)       |   |                                     | 100°C/72h             |                |                                    |
| <b>3</b>                |            | <b>15</b>  | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mol%)/<br>SPhos (6 mol%)       |   |                                     | Tolueno               |                | 120°C/24h                          |
| <b>4</b>                |            |            | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mol%)/<br>SPhos (7 mol%)       |   |                                     |                       |                | 110°C/4h                           |
| <b>5<sup>(a)</sup></b>  |            | <b>15</b>  | $\text{CuBr}$ (10 mol%)/<br>DMEDA (20 mol%)                 | $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1 equiv.)                        | Tolueno                             | 120°C/24h             |                |                                    |
| <b>6<sup>(a)</sup></b>  |            |            | $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%)/<br>XantPhos (10 mol%) | $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2 equiv.)                        |                                     | 110°C/4h              |                |                                    |
| <b>7</b>                |            | <b>17b</b> | <b>1a</b>   | BrettPhos Pd G3 (8 mol%)                                  | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2 equiv.) | 1,4-dioxano           |                | 100°C/72h                          |
| <b>8</b>                |            |            |   | $\text{CuI}$ (5 mol%)/<br>N,N-dietilsalicilamida (6 mol%) |                                     |                       |                |                                    |
| <b>9</b>                |            |            |   | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mol%)/<br>SPhos (5 mol%)     |                                     | THF                   |                | 115°C/65h                          |
| <b>10</b>               |            |            |   | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mol%)/<br>SPhos (6 mol%)     |                                     | 1,4-dioxano           |                | 100°C/72h                          |
| <b>11</b>               |            |            | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mol%)/<br>SPhos (7 mol%)       |   |                                     |                       |                |                                    |
| <b>12</b>               |            |            | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mol%)/<br>SPhos (7 mol%)       | Tolueno   |                                     | 120°C/24h             |                |                                    |
| <b>13<sup>(a)</sup></b> |            |            | $\text{CuBr}$ (10 mol%)/<br>DMEDA (20 mol%)                 |   |                                     |                       |                | $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1 equiv.) |
| <b>14<sup>(a)</sup></b> |            |            | $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%)/<br>XantPhos (10 mol%) | $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2 equiv.)                        |                                     | 110°C/4h              |                |                                    |

<sup>(a)</sup> Ref. 168.

Infelizmente, nenhuma das condições utilizadas resultou na obtenção de uma DBDA como produto final. Provavelmente, o impedimento estereoquímico causado pelo grande volume que os acetais possuem, impediu a reação entre o halogênio dos compostos **17** e o grupo NH<sub>2</sub> das anilinas (**1a** ou **15**), sendo que a posição *orto*- dos substituintes parece estar relacionada com o insucesso da reação.

#### 3.6. Breves Considerações

Ao longo deste capítulo, foram executados diversos métodos, na tentativa de serem sintetizadas DBDAs como produtos finais. Infelizmente, nenhuma das metodologias e condições aplicadas resultaram na síntese do composto desejado, sendo que as principais causas foram a ocorrência da transiminação (**secção 3.2**), a instabilidade das iminas (**secção 3.3**) e o impedimento estereoquímico resultante do arranjo dos átomos (posição *orto*) dos compostos de partida (**secções 3.3, 3.4 e 3.5**).



## **4. Conclusões Finais e Perspetivas Futuras**





---

O objetivo desta dissertação baseou-se no desenvolvimento de métodos catalíticos, para a síntese de duas famílias de moléculas já conhecidas - as fenantridinas e as DBDAS -, de modo a tornar a sua síntese mais simples e económica.

A preparação dos ésteres amino-arylborónicos (**2**) para a síntese de fenantridinas, foi efetuada a partir da adaptação de um método encontrado na literatura, utilizando HBpin como fonte de boro. De um modo geral, os compostos que se conseguiram sintetizar foram obtidos com rendimentos razoáveis (19-60%). A purificação destes compostos foi bastante simples, apenas sendo necessária uma filtração e uma cromatografia em coluna. A presença de substituintes eletroaceitadores influenciou negativamente os rendimentos reacionais, sendo que em alguns casos (com mais do que um substituinte eletroaceitador) a reação não chegou a ocorrer.

Relativamente às atividades anticolinesterásicas que cada um destes compostos apresentou, estas demonstraram-se baixas, sendo que para uma concentração de 100  $\mu\text{M}$  destes compostos **2**, não foram inibidas 50% quer das *eeAChE* quer das *eqBuChE* ativas. Pode-se, portanto, concluir que os compostos **2** são fracos inibidores das colinesterases.

As fenantridinas (**4**) foram os segundos compostos a serem sintetizados, partindo-se dos ésteres amino-arylborónicos previamente preparados (**2**) e de benzaldeídos *orto*-substituídos **3** obtidos comercialmente. Em geral, estes compostos foram obtidos com rendimentos que consideramos serem razoáveis (13-54%), dado que o método adotado (sequência reacional de Acoplamento cruzado de *Suzuki-Miyaura*/condensação carbonílica) implica dois passos reacionais *one-pot*. Neste método verificou-se que a presença de substituintes, independentemente da sua posição, influenciou negativamente os rendimentos da reação. Suspeita-se ainda que esta reação seja mais seletiva para 2-clorobenzaldeídos, dado o maior rendimento aquando a utilização de material de partida sem substituintes. Futuramente, o ideal seria desenvolver um pouco mais este método, testando outras condições reacionais e utilizando agentes desidratantes, de modo a melhorar a sua eficiência.

Estes compostos demonstraram possuir uma boa capacidade inibitória da *eqBuChE*, principalmente quando se encontravam presentes grupos substituintes como o grupo metilo e o flúor (Me e F) (compostos **4d**, **4e** e **4f**), ou a ausência destes (composto **4a**).

Já a presença do grupo OMe não demonstrou o mesmo efeito, sendo a capacidade inibitória do composto **4c** muito mais baixa. Relativamente à eeAChE, de um modo geral, as fenantridinas apresentaram uma menor capacidade inibitória desta enzima. Pensa-se que a justificação mais plausível para este acontecimento, esteja relacionada com o facto de o sítio ativo da eqBuChE conseguir acomodar compostos mais volumosos e, como consequência, apresentar uma maior inibição pelas fenantridinas.

Foi ainda sintetizada uma família de iminas **5**, partindo de 2-bromobenzaldeídos (**3**) e de anilinas (**1**), com o objetivo de encerrar posteriormente o anel, obtendo-se como produto final as fenantridinas. Esta estratégia não teve sucesso, mesmo testando diversos métodos e condições encontrados na literatura, presumivelmente devido à geometria inicial da imina (configuração *E*) que não permitiu a aproximação adequada entre os carbonos *orto*- com bromos para formar a nova ligação C-C. Este acoplamento só aconteceria caso o substrato imina tivesse sofrido isomerização térmica, e convertido a sua configuração para uma geometria *Z*.

Ainda assim, foi também estudada a atividade anticolinesterásica das iminas sintetizadas. A capacidade de inibição da eeAChE por estes compostos demonstrou ser razoável, principalmente na presença de substituintes eletroaceitadores num dos anéis da imina (compostos **5d**, **5e**, **5j** e **5k**). Por outro lado, a presença de substituintes eletrodoadores nestes compostos (compostos **5c**, **5g** e **5i**) apresentou uma capacidade inibitória desta enzima um pouco mais baixa, mas, ainda assim, aceitável. Quando à inibição da eqBuChE, esta demonstrou-se baixa para todos os compostos **5** testados (% de inibição < 50 para uma concentração de 100 µM de composto). Presume-se que estes valores se devam a fracas interações não-covalentes com o centro ativo da enzima. Também a menor quantidade de resíduos de aminoácidos aromáticos na eqBuChE, poderá ter resultado numa menor interação hidrofóbica  $\pi$ - $\pi$  com componentes dos compostos **5**, apresentando, deste modo, uma menor inibição por parte destas iminas. Para além disso, alguns dos resultados também poderão ser justificados pela decomposição das iminas durante os ensaios biológicos.

No futuro, para auxiliar os ensaios de capacidades inibitórias das colinesterases (AChE e BuChE), poderiam ser efetuados estudos de modulação molecular (*docking*) que,

através da inserção de grupos mais ou menos volumosos, doadores ou aceptadores de elétrons ou mesmo através da inserção de cadeias novas cadeias alquiladas, poderiam melhorar a capacidade de inibição das enzimas pelos compostos em estudo, tendo como objetivo a diminuição dos valores de  $IC_{50}$ .

Para a tentativa de síntese de DBDAs, foram testados, sem sucesso, vários métodos, incluindo o acoplamento de *Buchwald-Hartwig* entre aldiminas ativadas (**9**) e anilinas (**1**), bem como entre benzaldeídos protegidos com acetais (**17**) e a 2-bromoanilina (**1a**) ou a benzeno-1,2-diamina (**15**). Foi também testado o acoplamento de *Chan-Lam* entre um ácido borónico (**16**) e a benzeno-1,2-diamina. Infelizmente, nenhuma das reações ocorreu, devendo-se principalmente à instabilidade das iminas sintetizadas, à ocorrência da reação de transaminação ou ao impedimento estereoquímico causado pelos substituintes na posição *orto*-, ainda que utilizando material de partida com substituintes eletrodadores.



## **5. Parte Experimental**



### 5.1. Informações gerais

Todos os reagentes utilizados durante a execução dos métodos sintéticos, ao longo deste trabalho, foram adquiridos a partir de fornecedores (Sigma-Aldrich, Acros, Strem, Alfa Aesar) e utilizados conforme recebidos, sem qualquer preparação prévia. Os solventes foram utilizados diretamente dos frascos, embora em alguns casos, tenham sido previamente secos sob atmosfera inerte.<sup>169</sup>

A monitorização de todas as reações foi realizada através de CCF, em placas de alumínio revestidas com Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merk) com 0,2 mm de espessura. Eluíram-se as placas com os devidos solventes e revelaram-se numa câmara com radiação ultravioleta (254 e 366 nm), e/ou revelaram-se com uma solução de ácido fosfomolibdico em etanol, seguindo-se o aquecimento com uma pistola de ar quente.

A purificação de compostos, quando necessária, foi realizada através da cromatografia em coluna utilizando-se sílica-gel (SDS, 70-200 µm) ou sílica-flash, com o sistema de solventes mais adequado para cada caso.

As análises das estruturas por <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C RMN foram realizadas num aparelho Bruker Advance III (<sup>1</sup>H: 400MHz e <sup>13</sup>C: 100MHz), utilizando CDCl<sub>3</sub> e acetona-*d*<sub>6</sub> como solventes deuterados. Todos os desvios químicos (δ) referentes aos ensaios de RMN são expressos em ppm e as constantes de acoplamento, quando calculadas, expressa em Hz.

A determinação de massas exatas foi realizada por HRMS(ESI) (Espetrometria de massa de elevada resolução de ionização por eletrospray, do inglês “*High Resolution Mass Spectrometry Eletrospray Ionization*”, no serviço de análise elemental, cromatografia e massas da Universidade de Salamanca, Espanha.

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos por LRMS(ESI-TOF) (Espetrometria de massa de baixa resolução de ionização por eletrospray com analisador tempo de voo, do inglês “*Low Resolution Mass Spectrometry Eletrospray Ionization Time-of-Flight*”) no serviço de análise elemental, cromatografia e massas da Universidade de Salamanca, Espanha.

Os testes para o estudo das capacidade inibitórias das colinesterases (AChE e BuChE) foram executados por um serviço disponibilizado em Sevilha (Espanha) pelo Prof. Doutor Óscar Lopez. Os ensaios biológicos foram efetuados *in vitro* contra a eeAChE (*electrophorus electricus*) e a EqBuChE (BuChE de soro equino).

A análise de compostos por espectroscopia de infravermelho (FTIR), foi realizada num espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum Two com acessório universal de reflexão total atenuada (do inglês “*Universal attenuated total reflectance*”, UATR). Os valores das absorções foram registados em número de ondas, utilizando como unidade o  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise de compostos por microscopia eletrónica de varrimento (SEM), acoplada com espectroscopia de raio-X por dispersão de energia (EDX), foi realizada num microscópio eletrónico de varrimento Phenom ProX Desktop SEM.

A análise de compostos por cristalografia de raios-X, foi realizada num equipamento de raio-X de difração de cristal único Bruker APEX DUO, utilizando radiação  $\text{CuK}\alpha$ . Todos os cálculos e refinamentos foram feitos utilizando os softwares APEX2 e SHELX. Os diagramas foram preparados com mercúrio.<sup>170</sup>

## 5.2. Síntese de derivados de ésteres 2-amino-arilborónicos

### 5.2.1. Procedimentos gerais

De modo a borilar uma família de 2-bromoanilinas (**1a-1e**), foram adicionados a um tubo de Radleys®, a 2-bromoanilina pretendida (**1a-1e**),  $\text{NEt}_3$  (4 equiv.) e 1,4-dioxano (para 0,50 g de substrato adicionou-se 5 mL de solvente e para 1,00 g foram adicionados 10 mL).

Os sistemas catalíticos utilizados foram:

- (a)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8 mol%)/DavePhos (20 mol%);<sup>113</sup>
- (b)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (6 mol%);<sup>117</sup>
- (c)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mol%);<sup>117</sup>

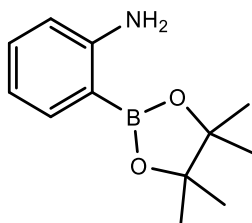
Posteriormente, adicionou-se gota-a-gota o pinacolborano (3 equiv.).



Para o sistema catalítico **(a)**<sup>113</sup>: Deixou-se a mistura reagir durante 63h a 80°C, sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>). Após o consumo dos compostos de partida (monitorização realizada através de CCF), deixou-se a mistura reacional arrefecer até atingir a temperatura ambiente. De seguida, filtrou-se a mistura reacional através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite. Removeu-se a solvente sob pressão reduzida e, para purificação do produto, recorreu-se à técnica de cromatografia através de uma coluna contendo sílica *flash*, utilizando como eluentes 9:1 (Éter de Petróleo/AcOEt) e 5:1 (Éter de Petróleo/AcOEt).

Para os sistemas catalíticos **(b)** e **(c)**<sup>117</sup>: Deixou-se a mistura reagir em refluxo entre 12 a 24h, sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), a uma temperatura de 120°C. Após o consumo dos compostos de partida (monitorização realizada através de CCF), deixou-se a mistura reacional arrefecer até atingir a temperatura ambiente. De seguida, adicionou-se NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e extraiu-se duas vezes com 20 mL de DCM. Juntaram-se as fases orgânicas resultantes e fez-se uma lavagem com 20 mL de Brine. Seguidamente, secou-se a fase orgânica utilizando MgSO<sub>4</sub> e filtrou-se. Por fim, o solvente foi removido recorrendo a pressão reduzida. Para purificação dos produtos recorreu-se à técnica de cromatografia através de uma coluna contendo sílica *flash*, utilizando como eluente 9:1 (Hex/AcOEt).

### 5.2.2. Síntese da 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2a**):



Para a síntese do composto **2a**, utilizando o sistema catalítico **(a)**<sup>113</sup>, foi adicionada a 2-bromoanilina (**1a**) (0,50 g, 2,90 mmol), o Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mol%) e o DavePhos (20 mol%), conforme o procedimento geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão. A mistura reagiu durante 63h obtendo-se, por fim, um sólido amarelo pálido (0,31, 49%).

Para a síntese do composto **2a** utilizando o sistema catalítico **(b)**<sup>117</sup>, foi adicionada a 2-bromoanilina (**1a**) (0,25 g, 1,45 mmol) e o PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 mol%), conforme o procedimento

geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão. A mistura reagiu durante 20h obtendo-se, por fim, um sólido amarelo pálido (0,16 g, 51%).

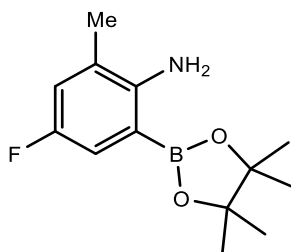
Para a síntese do composto **2a**, utilizando o sistema catalítico (**c**)<sup>117</sup>, foi adicionada a 2-bromoanilina (**1a**) (1,00 g, 5,81 mmol) e o PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mol%), conforme o procedimento geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão. A mistura reagiu durante 24h obtendo-se, por fim, um sólido amarelo pálido (0,81 g, 63%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,43 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 4,81 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,66 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H, ArH), 6,77 (t, *J* = 7,32 Hz, 1H, ArH), 7,30 (t, *J* = 7,46 Hz, 1H, ArH), 7,74 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 25,00 (4×CH<sub>3</sub>), 83,55 (2×C), 114,88 (CH), 116,84 (CH), 132,86 (CH), 136,89 (CH), 153,88 (C) ppm.

**LRMS (ESI-TOF) *m/z*:** 220,11 (M+H).

### 5.2.3. Síntese da 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2b**):



Para a síntese do composto **2b**, utilizando o sistema catalítico (**b**)<sup>113</sup>, foi adicionada a 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (**1b**) (0,70 g, 3,43 mmol) e o PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5 mol%), conforme o procedimento geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão, obtendo-se, por fim, um sólido branco (0,40 g, 47%).

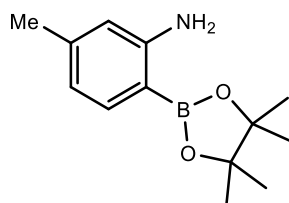
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,37 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,59 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,88-6,91 (dd, *J* = 2,52 e 8,88 Hz, 1H, ArH), 7,21-7,24 (dd, *J* = 2,6 e 8,84 Hz, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 17,69, 17,70 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 0,9 Hz, CH<sub>3</sub>), 24,89 (4×CH<sub>3</sub>), 83,85 (2×C), 119,01, 119,20 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 19,57 Hz, CH), 120,48, 120,70 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz, CH), 123,49, 123,56 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6,48 Hz, C), 148,03, 148,04 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1,17 Hz, C), 153,77, 156,11 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 233,25 Hz, C) ppm.

---

LRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : 252,13 (M+H).

#### 5.2.4. Síntese da 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2c):



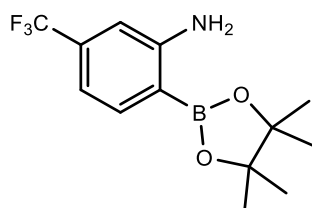
Para a síntese do composto **2c**, utilizando o sistema catalítico (**b**)<sup>113</sup>, foi adicionada a 2-bromo-5-metil-anilina (**1c**) (0,70 g, 3,76 mmol) e o PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5 mol%), conforme o procedimento geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão, obtendo-se, por fim, um óleo amarelo pálido (0,53 g, 60%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,42 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,81 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,48 (s, 1H, ArH), 6,60 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH), 7,63 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 21,74 (CH<sub>3</sub>), 24,97 (4×CH<sub>3</sub>), 83,37 (2×C), 115,44 (CH), 118,13 (CH), 136,92 (CH), 143,06 (C), 154,01 (C) ppm.

LRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : 234,14 (M+H).

#### 5.2.5. Síntese da 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)anilina (2d):



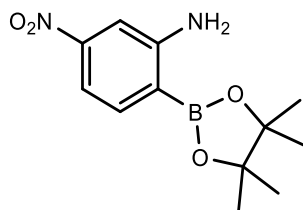
Para a síntese do composto **2d**, utilizando o sistema catalítico (**b**)<sup>113</sup>, foi adicionada a 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (**1d**) (0,25 g, 1,04 mmol) e o PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 mol%), conforme o procedimento geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão, obtendo-se, por fim, um óleo laranja (0,11 g, 35%).

## 5. Parte Experimental

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,38 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 4,97 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,99 (s, 1H, ArH), 7,52 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H, ArH), 7,73 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H, ArH) ppm.

**LRMS (ESI-TOF) *m/z*:** 288,16 (M+H).

### 5.2.6. Síntese da 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2e):



Para a síntese do composto **2e**, utilizando o sistema catalítico (**b**)<sup>113</sup>, foi adicionada a 2-bromo-5-nitroanilina (**1e**) (0,25 g, 1,15 mmol) e o PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 mol%), conforme o procedimento geral acima descrito, para o sistema catalítico em questão, obtendo-se, por fim, um sólido laranja (0,06 g, 19%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 1,38 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 5,09 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,39 (d, *J* = 1,84 Hz, 1H, ArH), 7,42-7,45 (m, 1H, ArH), 7,74 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H, ArH) ppm

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 24,91 (4×CH<sub>3</sub>), 84,32 (2×C), 108,46 (CH), 110,73 (CH), 137,88 (CH), 151,19 (C), 154,23 (C) ppm.

**LRMS (ESI-TOF) *m/z*:** 265,11 (M+H).

## 5.3. Síntese de fenantridinas

### 5.3.1. Procedimento geral

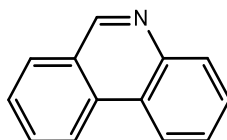
De modo a sintetizar fenantridinas, foram adicionados a um tubo de Radleys® o ésteres 2-amino-arilborônicos (**2a-2e**), os benzaldeído (0,8 equiv.) ou a acetofenona (0,8 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 equiv.) e DMSO (2 mL).

Foram utilizados três ligandos diferentes:

- (a) XantPhos (20 mol%);
- (b) DavePhos (20 mol%);
- (c) DPEPhos (20 mol%).

Deixou-se a mistura reagir em refluxo durante 19-22h, sob atmosfera inerte ( $N_2$ ) a uma temperatura de  $120^\circ C$ . Após o consumo dos reagentes de partida (monitorização realizada através de CCF), filtrou-se a mistura reacional através de um funil de placa porosa, contendo finas camadas de celite e de sílica gel. Posteriormente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Para purificação dos produtos, recorreu-se à técnica de cromatografia através de uma coluna contendo sílica *flash*, utilizando como eluentes (Hex/AcOEt).

### 5.3.2. Síntese da fenantridina (**4a**):



Para a síntese do composto **4a** utilizando o ligando (**a**), foram adicionados a 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2a**) (0,10 g, 0,45 mmol), o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,07 g, 0,04 mL, 0,36 mmol) e XantPhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna cromatográfica foi realizada utilizando 9:1 (Hex/AcOEt) como eluente. Obteve-se, por fim, o composto como um sólido laranja (0,03 g, 46%).

Para a síntese do composto **4a** utilizando o ligando (**b**), foram adicionados a 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2a**) (0,10 g, 0,45 mmol), o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,07 g, 0,04 mL, 0,36 mmol) e DavePhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna cromatográfica foi realizada utilizando 9:1 (Hex/AcOEt) como eluente. Obteve-se, por fim, o composto como um sólido laranja (0,01 g, <15,5%).

## 5. Parte Experimental

---

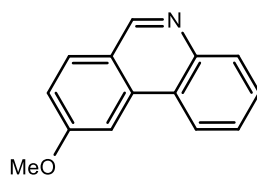
Para a síntese do composto **4a**, utilizando o ligando (**c**), foram adicionados a 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2a**) (0,10 g, 0,45 mmol), o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,07 g, 0,04 mL, 0,36 mmol) e DPEPhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna cromatográfica foi realizada utilizando 9:1 (Hex/AcOEt) como eluente. Obteve-se, por fim, o composto como um sólido laranja (0,03 g, 46%). Este procedimento foi também aplicado para o 2-clorobenzaldeído (**3b**) (0,05 g, 0,04 mL, 0,36 mmol), tendo sido obtido o mesmo produto (0,03 g, 46%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,69-7,80 (m, 3H, ArH), 7,90 (t, *J* = 7,66 Hz, 1H, ArH), 8,07 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H, ArH), 8,23 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H, ArH), 8,51 (dd, *J* = 8,4 e 10,98 Hz, 2H, ArH), 9,31 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 120,83 (CH), 121,18 (CH), 123,07 (C), 125,34 (C), 126,06 (CH), 126,46 (CH), 127,66 (CH), 127,74 (CH), 129,08 (CH), 129,99 (CH), 131,52 (C), 143,39 (C), 152,52 (HC=N) ppm.

**LRMS (ESI-TOF) *m/z*:** 180.02 (M+H).

### 5.3.3. Síntese da 9-metoxifenantridina (**4c**):



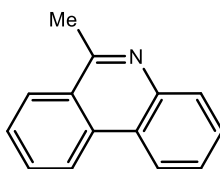
Para a síntese do composto **4c**, utilizando o ligando (**c**), foram adicionados a 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2a**) (0,10 g, 0,45 mmol), o 2-bromo-4-metoxibenzaldeído (**3d**) (0,08 g, 0,36 mmol) e DPEPhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna cromatográfica foi realizada utilizando 5:1 (Hex/AcOEt) e 3:1 (Hex/AcOEt) como eluentes. Obteve-se, por fim, o composto puro como um sólido amarelo (0,01 g, 13%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  4,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,65 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH), 7,74 (t,  $J = 7,52$  Hz, 2H, ArH), 7,88 (s, 1H, ArH), 7,94 (d,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,12$  Hz, 1H, ArH), 8,48 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1H, ArH), 9,17 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  55,58 ( $\text{CH}_3$ ), 102,50 (CH), 117,90 (CH), 121,49 (C), 122,22 (CH), 123,89 (C), 126,55 (CH), 128,77 (CH), 130,06 (CH), 130,55 (CH), 134,57 (C), 144,67 (C), 152,72 ( $\text{HC}=\text{N}$ ), 161,79 (C) ppm.

Conforme os espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN da literatura.<sup>171</sup>

#### 5.3.4. Síntese da 6-metilfenantridina (**4d**):

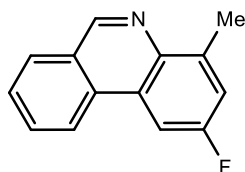


Para a síntese do composto **4d**, utilizando o ligando (**c**), foram adicionados a 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2a**) (0,10 g, 0,45 mmol), a 2'-bromoacetofenona (**3e**) (0,07 g, 0,05 mL, 0,36 mmol) e DPEPhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna cromatográfica foi realizada utilizando 5:1 (Hex/AcOEt) ou 3:1 (Hex/AcOEt) como eluentes. Obteve-se, por fim, o composto puro como um óleo laranja (0,02 g, 28%). Este procedimento foi também aplicado para a 2'-cloroacetofenona (**3f**) (0,06 g, 0,05 mL, 0,36 mmol), tendo sido obtido o mesmo produto (0,03 g, 54%).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,63 (t,  $J = 7,56$  Hz, 1H, ArH), 7,69-7,75 (m, 2H, ArH), 7,85 (t,  $J = 7,62$  Hz, 1H, ArH), 8,13 (d,  $J = 8,12$  Hz, 1H, ArH), 8,23 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, ArH), 8,55 (d,  $J = 8,12$  Hz, 1H, ArH), 8,63 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1H, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  23,40 ( $\text{CH}_3$ ), 121,96 (CH), 122,32 (CH), 123,79 (C), 125,92 (C), 126,34 (CH), 126,55 (CH), 127,31 (CH), 128,65 (CH), 129,37 (CH), 130,49 (CH), 132,57 (C), 143,71 (C), 158,88 ( $\text{HC}=\text{N}$ ) ppm.

**LRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** 194,06 (M+H).

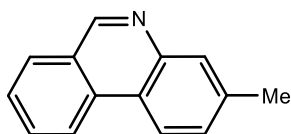
**5.3.5. Síntese da 2-fluoro-4-metilfenantridina (4e):**

Para a síntese do composto **4e**, utilizando o ligando (**c**), foram adicionados a 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2b**) (0,20 g, 0,80 mmol), o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,12 g, 0,07 mL, 0,64 mmol) e DPEPhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna cromatográfica foi realizada utilizando 3:1 (Hex/AcOEt) como eluente. Obteve-se, por fim, o composto puro como um sólido laranja (0,03 g, 22%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  2,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,35-7,37 (m, 1H, ArH), 7,73 (t,  $J = 7,46$  Hz, 1H, ArH), 7,85 (t,  $J = 7,58$  Hz, 1H, ArH), 8,01 (dd,  $J = 2,62$  e  $9,98$  Hz, 1H, ArH), 8,05 (d,  $J = 7,84$  Hz, 1H, ArH), 8,45 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1H, ArH), 9,25 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  18,76, 18,78 (d,  $J_{C-F} = 1,4$  Hz, CH<sub>3</sub>), 104,60, 104,83 (d,  $J_{C-F} = 22,66$  Hz, CH), 118,00, 118,24 (d,  $J_{C-F} = 23,77$  Hz, CH), 122,23 (CH), 125,31, 125,40 (d,  $J_{C-F} = 9,51$  Hz, C), 126,26 (C), 127,86 (CH), 128,67 (CH), 130,77 (CH), 132,32, 132,36 (d,  $J_{C-F} = 4,44$  Hz, C), 140,09, 140,10 (d,  $J_{C-F} = 1,33$  Hz, C), 140,84, 140,93 (d,  $J_{C-F} = 9,07$  Hz, C), 151,24, 151,27 (d,  $J_{C-F} = 2,62$  Hz, HC=N), 159,62, 162,07 (d,  $J_{C-F} = 244,81$  Hz, C) ppm.

**LRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** 212,05 (M+H).

**5.3.6. Síntese da 3-metilfenantridina (4f):**

Para a síntese do composto **4f**, utilizando o ligando (**c**), foram adicionados a 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**2c**) (0,20 g, 0,87 mmol), o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,13 g, 0,08 mL, 0,69 mmol) e DPEPhos (20 mol%) como ligando, conforme o procedimento geral acima descrito. Para purificação deste composto, a coluna



---

cromatográfica foi realizada utilizando 5:1 (Hex/AcOEt) e 3:1 (Hex/AcOEt) como eluentes. Obteve-se, por fim, o composto puro como um óleo laranja (0,03 g, 23%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,52 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H, ArH), 7,67 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, *J* = 7,68 Hz, 1H, ArH), 8,00-8,03 (m, 2H, ArH), 8,45 (d, *J* = 8,36 Hz, 1H, ArH), 8,56 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H, ArH), 9,27 (s, 1H, HC=N) ppm.

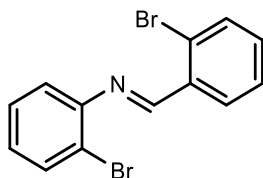
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,58 (CH<sub>3</sub>), 121,67 (CH), 121,77 (C), 121,99 (CH), 126,12 (C), 127,00 (CH), 128,74 (CH), 128,82 (CH), 129,66 (CH), 130,93 (CH), 132,63 (C), 138,87 (C), 144,60 (C), 153,54 (HC=N) ppm.

**LRMS (ESI-TOF) *m/z*:** 194,05 (M+H).

## 5.4. Síntese de iminas

### 5.4.1. Procedimento geral<sup>136</sup>

De modo a sintetizar iminas (**5**), foram adicionados a um balão, o aldeído pretendido (**3**), benzeno (30 mL) e BF<sub>3</sub>.EtO<sub>2</sub> (0,1 equiv.). Posteriormente, adicionou-se a respetiva anilina (**1**) (1 equiv.) e deixou-se a mistura reagir (entre 24 a 48h) em refluxo (~110-120°C) num sistema de *Dean-Stark*, de modo a que a água libertada durante reação fosse removida da mistura. Após a reação estar terminada (monitorização realizada através de CCF), deixou-se a mesma arrefecer até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente através de pressão reduzida. Para purificar as iminas recorreu-se à técnica de recristalização, utilizando-se etanol ou 1:4 (Hex/AcOEt) como solventes.

**5.4.2. Síntese da (E)-N,1-bis(2-bromofenil)metanimina (5a):**

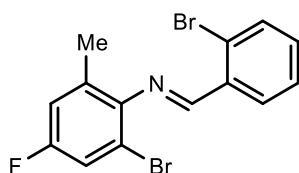
Para a síntese do composto **5a**, foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (1,00 g, 0,63 mL, 5,40 mmol) e a 2-bromoanilina (**1a**) (0,93 g, 0,61 mL, 5,40 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido amarelo (1,61 g, 89%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,08-7,15 (m, 2H, ArH), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,46 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H, ArH), 7,67 (t, *J* = 7,94 Hz, 2H, ArH), 8,36 (dd, *J* = 0,82 e 7,62 Hz, 1H, ArH), 8,79 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 118,37 (C), 119,90 (CH), 126,18 (C), 127,11 (CH), 127,88 (CH), 128,43 (CH), 129,55 (CH), 132,84 (CH), 133,07 (CH), 133,26 (CH), 134,25 (C), 150,38 (C), 160,67 (HC=N) ppm.

**IV (NaCl):**  $\nu$  2852-2957 (C-H), 1616 (C=N), 689 (C-Br) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI) *m/z*:** Calculado como C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NBr<sub>2</sub> 336,91017, encontrado como C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NBr<sub>2</sub> [M+H] 337,917448.

**5.4.3. Síntese da (E)-N-(2-bromo-4-fluoro-6-metilfenil)-1-(2-bromo-fenil)metanimina (5b):**

Para a síntese do composto **5b** foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,10 g, 0,54 mmol) e a 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (**1b**) (0,11 g, 0,54 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste

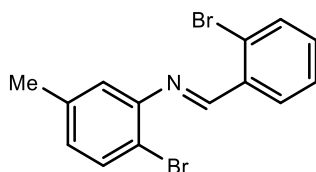
composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido castanho (0,03 g, 14%).

**$^1\text{H RMN}$  (Acetone- $d_6$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,25 (s, 3H, Me), 7,14 (dd,  $J = 2,58$  e  $9,22$  Hz, 1H, ArH), 7,36 (dd,  $J = 2,64$  e  $8,16$  Hz, 1H, ArH), 7,52-7,60 (m, 2H, ArH), 7,77 (d,  $J = 7,76$  Hz, 1H, ArH), 8,30-8,32 (dd,  $J = 1,76$ , e  $7,56$  Hz, 1H, ArH), 8,73 (s, 1H, HC=N) ppm.

**$^{13}\text{C RMN}$  (Acetone- $d_6$ , 100 MHz):**  $\delta$  18,22, 18,24 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1,4$  Hz, Me), 112,67, 112,77 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10,53$  Hz, C), 116,34, 116,56 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21,93$  Hz, CH), 116,96, 117,21 (d,  $J_{\text{C-F}} = 25,15$  Hz, CH), 125,54 (C), 128,16 (CH), 128,92 (CH), 131,81, 131,90 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8,34$  Hz, C), 133,40 (CH), 133,56 (CH), 134,04 (C), 146,61, 146,64 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3,14$  Hz, C), 157,61, 160,04 (d,  $J_{\text{C-F}} = 242,94$  Hz, C-F), 164,78 (HC=N) ppm.

**LRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** 369,92 (M+H  $^{79}\text{Br}_2$ ); 371,92 (M+H  $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ ); 373,91 (M+H  $^{81}\text{Br}_2$ ).

#### 5.4.4. Síntese da (*E*)-*N*-(2-bromo-5-metilfenil)-1-(2-bromofenil)metanimina (**5c**):



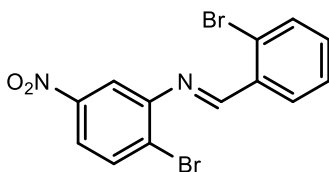
Para a síntese do composto **5c** foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,50 g, 0,32 mL, 2,70 mmol) e a 2-bromo-5-metilnilina (**1c**) (0,50 g, 2,70 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em 1:4 (Hex/AcoEt), obtendo-se, por fim, um sólido castanho (0,46 g, 48%).

**$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  2,38 (s, 3H, Me), 6,90 (s, 1H, ArH), 6,94 (d,  $J = 8,04$  Hz, 1H, ArH), 7,37 (t,  $J = 7,54$  Hz, 1H, ArH), 7,45 (t,  $J = 7,38$  Hz, 1H, ArH), 7,52 (d,  $J = 8,04$  Hz, 1H, ArH), 7,65 (d,  $J = 7,92$  Hz, 1H, ArH), 8,35 (d,  $J = 7,56$  Hz, 1H, ArH), 8,78 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,06 (Me), 114,97 (C), 120,55 (CH), 126,14 (C), 127,87 (CH), 127,96 (CH), 129,54 (CH), 132,71 (CH), 132,77 (CH), 133,24 (CH), 134,32 (C), 138,54 (C), 150,08 (C), 160,38 (HC=N) ppm.

**HRMS (ESI) m/z :** Calculado como C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NBr<sub>2</sub> 350,92582, encontrado como C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NBr<sub>2</sub> [M+H] 351,933098.

#### 5.4.5. Síntese da (*E*)-*N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-1-(2-bromofenil)metanimina (**5d**):



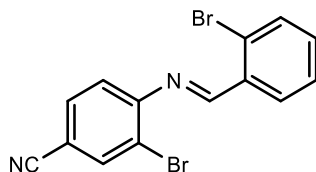
Para a síntese do composto **5d** foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,50 g, 0,32 mL, 2,70 mmol) e a 2-bromo-5-nitroanilina (**1e**) (0,59 g, 2,70 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido acastanhado (0,83 g, 80%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,39-7,49 (m, 2H, ArH), 7,67 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H, ArH), 7,82 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H, ArH), 7,96 (dd, *J* = 2,52 e 8,68 Hz, 1H, ArH), 8,32 (dd, *J* = 1,62 e 7,66 Hz, 1H, ArH), 8,83 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 114,41 (CH), 121,16 (CH), 125,89 (C), 126,67 (C), 127,97 (CH), 129,67 (CH), 133,47 (CH), 133,58 (C), 133,63 (CH), 133,77 (CH), 147,91 (C), 151,28 (C), 162,64 (HC=N) ppm.

**HRMS (ESI) m/z :** Calculado como C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 381,89525, encontrado como C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> [M+H] 382,902526.

#### 5.4.6. Síntese da (E)-3-bromo-4-((2-bromobenzilideno)amino)benzonitrilo (5e):



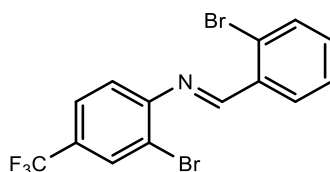
Para a síntese do composto **5e** foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,50 g, 0,32 mL, 2,70 mmol) e o 4-amino-3-bromobenzonitrilo (**1h**) (0,53 g, 2,70 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em 1:4 (Hex/AcoEt), obtendo-se, por fim, um sólido amarelo (0,73 g, 74%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,10 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H, ArH), 7,41-7,49 (m, 2H, ArH), 7,65-7,68 (m, 2H, ArH), 7,94 (d, *J* = 1,36 Hz, 1H, ArH), 8,31 (dd, *J* = 1,38 e 7,66 Hz, 1H, ArH), 8,75 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 110,30 (C), 117,53 (C≡N), 118,18 (C), 120,45 (CH), 126,61 (C), 128,02 (CH), 129,69 (CH), 132,41 (CH), 133,46 (CH), 133,57 (C), 133,65 (CH), 136,40 (CH), 154,55 (C), 162,26 (HC=N) ppm.

**HRMS (ESI) *m/z* :** Calculado como C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 361,90542, encontrado como C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> [M+H] 362,912697.

#### 5.4.7. Síntese da (E)-N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-bromofenil)me-tanimina (5f):



Para a síntese do composto **5f** foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (0,50 g, 0,32 mL, 2,70 mmol) e a 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina

## 5. Parte Experimental

---

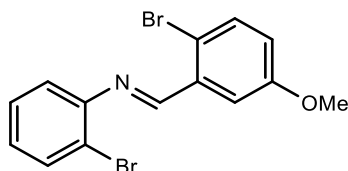
**(1i)** (0,65 g, 0,39 mL, 2,70 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido acastanhado (0,16 g, 14%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,13 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H, ArH), 7,36-7,43 (m, 1H, ArH), 7,48 (t, *J* = 7,42 Hz, 1H, ArH), 7,63 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H, ArH), 7,67 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H, ArH), 7,93 (s, 1H, ArH), 8,34 (dd, *J* = 1,4 e 7,72 Hz, 1H, ArH), 8,78 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 114,72 (CH), 117,94 (C), 120,09 (CH), 125,52, 125,55, 125,59, 125,62 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3,43 Hz, CH), 126,47 (C), 119,27, 121,98, 124,69, 127,39 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 271,60 Hz, CF<sub>3</sub>), 127,97 (CH), 128,42, 128,75, 129,08, 129,41 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33,03 Hz, C), 129,62 (CH), 130,12, 130,15, 130,19, 130,23 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3,81 Hz, CH), 133,38 (CH), 133,77 (C), 153,59 (C), 162,07 (HC=N) ppm.

**LRMS (ESI-TOF) *m/z*:** 405,90 (M+H <sup>79</sup>Br<sub>2</sub>); 407,87 (M+H <sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br); 409,88 (M+H <sup>81</sup>Br<sub>2</sub>).

### 5.4.8. Síntese da (*E*)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)-*N*-(2-bromofenil)metanimina (**5g**):



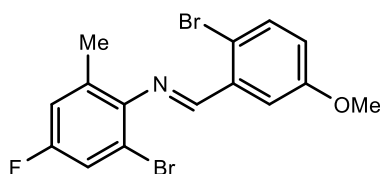
Para a síntese do composto **5g** foram utilizados como substratos o 2-bromo-5-metoxibenzaldeído (**3c**) (0,50 g, 2,33 mmol) e a 2-bromoanilina (**1a**) (0,40 g, 0,26 mL, 2,33 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido amarelo (0,62 g, 73%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,91 (s, 3H, OMe), 6,97 (dd, *J* = 3,18 e 8,82 Hz, 1H, ArH), 7,08-7,14 (m, 2H, ArH), 7,37 (t, *J* = 7,58 Hz, 1H, ArH), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,67 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H, ArH), 7,89 (d, *J* = 3,16 Hz, 1H, ArH), 8,74 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 55,71 (OMe), 112,70 (CH), 117,03 (C), 118,38 (C), 119,91 (CH), 120,59 (CH), 127,14 (CH), 128,44 (CH), 133,08 (CH), 133,90 (CH), 134,81 (C), 150,26 (C), 159,18 (C), 160,59 (HC=N) ppm.

**HRMS (ESI) m/z :** Calculado como C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOBr<sub>2</sub> 366,92074, encontrado como C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NOBr<sub>2</sub> [M+H] 367,928013.

#### 5.4.9. Síntese da (E)-N-(2-bromo-4-fluoro-6-metilfenil)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)metanimina (5h):

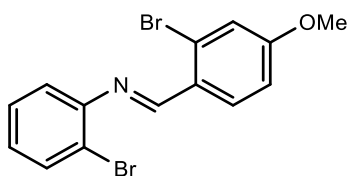


Para a síntese do composto **5h** foram utilizados como substratos o 2-bromo-5-metoxibenzaldeído (**3c**) (0,20 g, 0,93 mmol) e a 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (**1b**) (0,19 g, 0,93 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em 1:4 (Hex/AcoEt), obtendo-se, por fim, um sólido castanho (0,08 g, 22%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,25 (s, 3H, Me), 3,91 (s, 3H, OMe), 6,94-7,01 (m, 2H, ArH), 7,25 (dd, *J* = 2,56 e 7,96 Hz, 1H, ArH), 7,54 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H, ArH), 7,84 (d, *J* = 3,12 Hz, 1H, ArH), 8,66 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 19,17 (Me), 55,74 (OMe), 112,31 (CH), 116,37, 116,59 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21,68 Hz, CH), 116,98 (C), 117,99 (C), 117,35, 117,60 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24,87 Hz, CH), 120,72 (CH), 131,42, 131,50 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8,11 Hz, C), 133,96 (CH), 134,53 (C), 146,09, 146,12 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3,0 Hz, C), 159,22, 159,29 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6,94 Hz, C), 157,71, 160,16 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 244,77 Hz, C-F), 165,01 (HC=N) ppm.

**HRMS (ESI) m/z :** Calculado como C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NOFBr<sub>2</sub> 398,92697, encontrado como C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NOFBr<sub>2</sub> [M+H] 399,934241.

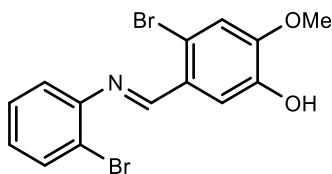
**5.4.10. Síntese da (E)-1-(2-bromo-4-metoxifenil)-N-(2-bromofenil)metanimina (5i):**

Para a síntese do composto **5i** foram utilizados como substratos o 2-bromo-4-metoxibenzaldeído (**3d**) (0,40 g, 1,86 mmol) e a 2-bromoanilina (**1a**) (0,32 g, 0,21 mL, 1,86 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido castanho (0,41 g, 59%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,89 (s, 3H, OMe), 6,99 (dd, *J* = 2,36 e 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,06-7,12 (m, 2H, ArH), 7,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, ArH), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H, ArH), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, ArH), 8,69 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 55,79 (OMe), 114,48 (CH), 117,89 (CH), 118,44 (C), 119,96 (CH), 126,74 (CH), 127,16 (C), 127,25 (C), 128,40 (CH), 130,55 (CH), 133,00 (CH), 150,64 (C), 159,96 (HC=N), 162,69 (C) ppm.

**HRMS (ESI) *m/z* :** Calculado como C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOBr<sub>2</sub> 366,92074, encontrado como C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NOBr<sub>2</sub> [M+H] 367,928013.

**5.4.11. Síntese da (E)-4-bromo-5-(((2-bromofenil)imino)metil)-2-metoxifenol (5j):**

Para a síntese do composto **5j** foram utilizados como substratos o 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (**3g**) (0,36 g, 1,54 mmol) e a 2-bromoanilina (**1a**) (0,27 g, 0,17 mL, 1,54 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste



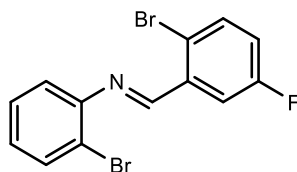
composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em 1:4 (Hex/AcoEt), obtendo-se, por fim, um sólido castanho (0,40 g, 68%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,98 (s, 3H, OMe), 5,58 (s br, 1H, OH), 7,06-7,11 (m, 3H, ArH), 7,35 (t, *J* = 7,54 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H, ArH), 7,94 (s, 1H, ArH), 8,64 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 56,40 (OMe), 114,42 (CH), 114,69 (CH), 116,93 (C), 118,48 (C), 119,95 (CH), 126,81 (CH), 127,62 (C), 128,35 (CH), 133,02 (CH), 145,41 (C), 150,20 (C), 150,41 (C), 160,06 (HC=N) ppm.

**HRMS (ESI) *m/z*:** Calculado como C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 382,91565, encontrado como C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> [M+H] 383,922927.

#### 5.4.12. Síntese da (*E*)-1-(2-bromo-5-fluorofenil)-*N*-(2-bromofenil)metanimina (**5k**):



Para a síntese do composto **5k** foram utilizados como substratos o 2-bromo-5-fluorobenzaldeído (**3k**) (0,40 g, 1,99 mmol) e a 2-bromoanilina (**1a**) (0,34 g, 0,23 mL, 1,99 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente em etanol, obtendo-se, por fim, um sólido amarelo (0,34 g, 47%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,08-7,16 (m, 3H, ArH), 7,38 (t, *J* = 7,58 Hz, 1H, ArH), 7,61 (dd, *J* = 5,0 e 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,68 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H, ArH), 8,07 (dd, *J* = 3,1 e 9,22 Hz, 1H, ArH), 8,72 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 115,93, 116,17 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24,09 Hz, CH), 118,57 (C), 119,72 (CH), 120,14, 120,18 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3,07 Hz, C), 120,10, 120,33 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23,14 Hz, CH), 127,47 (CH), 128,44 (CH), 133,18 (CH), 134,53, 134,60 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7,57 Hz, CH), 135,96, 136,04 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7,5 Hz, C), 149,84 (C), 159,43, 159,45 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2,3 Hz, HC=N), 160,89, 163,36 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 246,69 Hz, C-F) ppm.

**HRMS (ESI)  $m/z$**  : Calculado como  $C_{13}H_8NFB_2$  354,90075, encontrado como  $C_{13}H_9NFB_2$  [M+H] 355,908026.

### 5.5. Síntese de aldiminas

#### 5.5.1. Procedimentos gerais

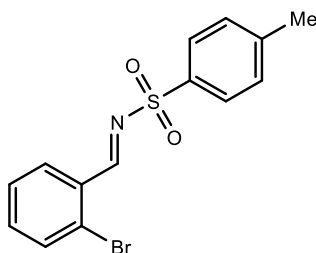
I) *Recorrendo ao sistema Dean-Stark e utilizando  $BF_3 \cdot EtO_2$  como catalisador*<sup>136</sup>

De modo a obter as aldiminas como produtos finais, foram adicionados a um balão, o aldeído pretendido, benzeno (30 mL) e  $BF_3 \cdot EtO_2$  (0,1 equiv.). Posteriormente, adicionou-se a *p*-toluenosulfonamida (1 equiv.) e deixou-se a mistura reagir (entre 24 a 48h) em refluxo (~110-120°C) num sistema de Dean-Stark, de modo a que a água libertada durante reação fosse removida da mistura reacional. Após a reação estar terminada (monitorização realizada através de CCF), deixou-se a mesma arrefecer até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente recorrendo a pressão reduzida. Para purificar as aldiminas recristalizou-se o produto obtido, utilizando-se 1:4 (Hexano/AcOEt) como solvente.

II) *Recorrendo a peneiros moleculares 4Å e utilizando pirrolidina como catalisador*<sup>148</sup>

A um tubo de Radleys® foram adicionados o aldeído desejado, a *p*-toluenosulfonamida (1 equiv.), DCM seco (5,00 mL), a pirrolidina (10 mol%) e, por fim, os peneiros moleculares 4Å. Deixou-se a mistura reagir durante cerca de 24h a 60°C. Estando a reação terminada (monitorização realizada através de CCF), deixou-se esta arrefecer até que a temperatura ambiente fosse atingida. De seguida, filtrou-se a mistura reacional através de um funil de placa porosa, contendo finas camadas de celite e sílica gel. O solvente foi posteriormente removido através de pressão reduzida. Para purificação dos compostos, realizaram-se lavagens simples ou recristalizações utilizando uma mistura de 1:4 (Hexano/AcOEt) como solventes.

### 5.5.2. Síntese da (*E*)-*N*-(2-bromobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (**9a**):



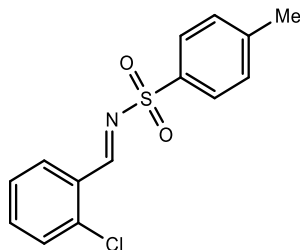
Para a síntese do composto **9a**, recorrendo ao sistema de Dean-Stark, foram utilizados como substratos o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (5,00 g, 27,02 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (**8**) (4,62 g, 27,02 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Para a purificação deste composto recristalizou-se o crude obtido inicialmente numa mistura de 1:4 (Hexano/AcOEt), obtendo-se, por fim, um sólido branco (8,21 g, 90%).

Recorrendo ao método com peneiros moleculares, para a síntese do mesmo composto (**9a**), foram adicionados ao tubo de Radleys®, o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (1,00 g, 5,41 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (**8**) (0,93 g, 5,41 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. De forma a obter o produto puro, lavou-se o crude obtido inicialmente com uma mistura de 1:4 (Hexano/AcOEt), obtendo-se, por fim, um sólido branco (0,45 g, 24%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,37-7,40 (m, 3H, ArH), 7,42-7,47 (m, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H, ArH), 7,92 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H, ArH), 8,15 (dd, *J* = 1,54 e 7,74 Hz, 1H, ArH), 9,44 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,72 (CH<sub>3</sub>), 127,99 (CH), 128,32 (2×CH), 128,89 (C), 129,93 (2×CH), 130,62 (CH), 131,16 (C), 133,83 (CH), 134,60 (C), 135,80 (CH), 144,92 (C), 169,18 (HC=N) ppm.

Conforme os espetros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN da literatura.<sup>172</sup>

**5.5.3. Síntese da (E)-N-(2-clorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (9b):**

Para a síntese do composto **9b**, recorrendo ao sistema de Dean-Stark, foram utilizados como substratos o 2-clorobenzaldeído (**3b**) (5.00 g, 35.57 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (**8**) (6.09 g, 35.57 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Não foi necessária purificação, tendo sido obtido um sólido branco (10.04 g, 96%).

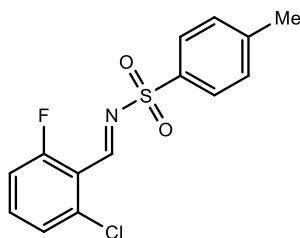
Recorrendo ao método com peneiros moleculares, para a síntese do mesmo composto (**9b**), foram adicionados ao frasco de Radleys® o 2-clorobenzaldeído (**3b**) (3.00 g, 21,34 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (**8**) (3,65 g, 21,34 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Não foi necessária purificação, tendo sido obtido um sólido branco (7,30 g, >99%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,33-7,40 (m, 3H, ArH), 7,48-7,51 (m, 1H, ArH), 7,53-7,56 (m, 1H, ArH), 7,84 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H, ArH), 7,92 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H, ArH), 8,18 (dd, *J* = 1,2 e 7,88 Hz, 1H, ArH), 9,52 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,71 (CH<sub>3</sub>), 126,48 (CH), 127,37 (CH), 128,31 (CH), 129,74 (CH), 129,79 (C), 129,90 (CH), 130,22 (CH), 130,50 (CH), 134,68 (C), 135,64 (CH), 138,96 (C), 144,87 (C), 166,81 (HC=N) ppm.

Conforme os espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN da literatura.<sup>172</sup>

#### 5.5.4. Síntese da (*E*)-*N*-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (**9c**):



Para a síntese do composto **9c**, recorrendo ao sistema de Dean-Stark, foram utilizados como substratos o 2-cloro-6-fluorobenzaldeído (**3i**) (5,00 g, 31,53 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (**8**) (5,40 g, 31,53 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. Não foi necessária purificação, tendo sido obtido um sólido branco (10,10 g, >99%).

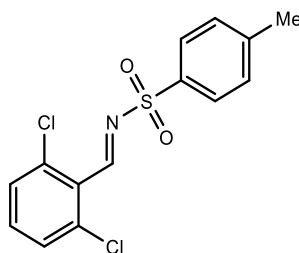
Recorrendo ao método com peneiros moleculares, para a síntese do mesmo composto (**9c**), foram adicionados ao frasco de Radleys® o 2-cloro-6-fluorobenzaldeído (**3i**) (2,00 g, 14,23 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (**8**) (2,44 g, 14,23 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. De forma a obter o produto puro, lavou-se o crude obtido inicialmente com uma mistura de 1:4 (Hexano/AcOEt), obtendo-se, por fim, um sólido branco (2,02 g, 48%).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,10 (t, *J* = 9,28 Hz, 1H, ArH), 7,30 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H, ArH), 7,37 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H, ArH), 7,47-7,52 (m, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H, ArH), 9,42 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,70 (CH<sub>3</sub>), 115,62, 115,83 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21,5 Hz, CH), 119,05, 119,15 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 10,37 Hz, C), 126,66, 126,69 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3,73 Hz, CH), 128,29 (2×CH), 129,89 (2×CH), 134,52 (C), 135,44, 135,55 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 10,6 Hz, CH), 138,36, 138,39 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3,31 Hz, C), 144,96 (C), 161,59, 164,25 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 265,85 Hz, C), 163,95, 163,96 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 0,85 Hz, HC=N) ppm.

Conforme os espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN da literatura.<sup>173</sup>

### 5.5.5. Síntese da (*E*)-*N*-(2,6-diclorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (**9d**):



Recorrendo ao método com peneiros moleculares, para a síntese do composto **9d**, foram adicionados ao frasco de Radleys® o 2,6-diclorobenzaldeído (**3j**) (2,00 g, 11,43 mmol) e a *p*-toluenosulfonamida (1,96 g, 11,43 mmol), conforme o procedimento geral acima descrito. De forma a obter o produto puro, recristalizou-se o crude obtido inicialmente com uma mistura de 1:4 (Hexano/AcOEt), obtendo-se, por fim, um sólido branco (2,48 g, 66 %).

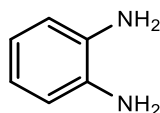
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,36-7,40 (m, 5H, ArH), 7,91-7,93 (d, *J* = 8,02 Hz, 2H, ArH), 9,41 (s, 1H, HC=N) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 21,73 (CH<sub>3</sub>), 128,26 (C), 128,34 (2×CH), 129,60 (2×CH), 129,93 (2×CH<sub>2</sub>), 133,52 (CH), 134,38 (C), 137,27 (2×C), 145,06 (C), 166,34 (HC=N) ppm.

Conforme os espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN da literatura.<sup>174</sup>

## 5.6. Síntese da benzeno-1,2-diamina

### 5.6.1. Procedimento para síntese da benzeno-1,2-diamina (**15**)<sup>154</sup>:



De modo a realizar a redução do grupo nitro da 2-nitroanilina (**11**), foram adicionados a um balão de 100 mL, a 2-nitroanilina (**11**) (3,00 g, 21,79 mmol), Pd/C (5 mol%), MeOH (20,00 mL) e, por fim, NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (10 equiv.). Deixou-se a mistura reagir em refluxo, a uma temperatura de 80°C, durante cerca de 5 minutos. Após o consumo dos compostos de partida (monitorização realizada através de CCF), filtrou-se a mistura reacional e

concentrou-se o produto sob pressão reduzida. Em caso de necessidade, a purificação do produto foi efetuada recorrendo à técnica de cromatografia através de uma coluna contendo sílica *flash*, utilizando-se como eluente 1:1 (Hex/AcOEt) para retirar as impurezas, seguindo-se o 4:1 (Hex/AcOEt) para retirar o produto puro da coluna. O produto foi obtido como um sólido castanho (2,36 g, >99%).

$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  3,37 (s, 4H, 2×NH<sub>2</sub>), 6,74 (s, 4H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3, 100 \text{ MHz)}$ :  $\delta$  116,77 (2×CH), 120,31 (2×CH), 134,74 (2×C) ppm.

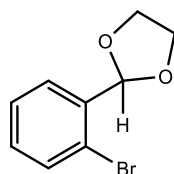
Conforme os espectros de  $^1\text{H RMN}$  e  $^{13}\text{C RMN}$  da literatura.<sup>175</sup>

## 5.7. Síntese dos acetais

### 5.7.1. Síntese do acetal cíclico

#### 5.7.1.1. Procedimento para a síntese do 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano (17a)

<sup>164</sup>.



De modo a efetuar a proteção do 2-bromoaldeído (**3a**) com a formação do acetal cíclico (**17a**) foram adicionados a um balão, o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (3,00 g, 16,21 mmol), o etilenoglicol (2 equiv.), o ácido *p*-toluenossulfónico (0,05 equiv.) e, como solvente, tolueno (cerca de 50,00 mL para 2,00 g de benzaldeído). Deixou-se a mistura reagir em refluxo *overnight*, a uma temperatura de 120°C. Após os reagentes de partida serem consumidos (monitorização realizada através de CCF), removeu-se o solvente através de pressão reduzida. Posteriormente, efetuou-se uma extração com DCM (20,00 mL) e NaHCO<sub>3</sub> saturado (2×20 mL). De seguida, secou-se a fase orgânica resultante com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e removeu-se novamente o solvente sob pressão reduzida. Em caso de necessidade, para purificação do produto recorreu-se à técnica de cromatografia através de uma coluna

## 5. Parte Experimental

---

contendo sílica *flash*, utilizando como eluente 9:1 (Hex/ AcOEt). O produto foi obtido como um óleo amarelo pálido (3,87, >99%).

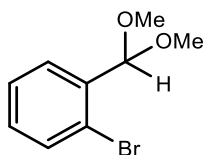
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,92-4,06 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 6,05 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,66 Hz, 1H, ArH), 7,25-7,31 (m, 1H, ArH), 7,50 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H, ArH), 7,57 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 65,43 (2×CH<sub>2</sub>), 102,54 (CH), 122,94 (C), 127,46 (CH), 127,97 (CH), 130,67 (CH), 132,92 (CH), 136,74 (C) ppm.

Conforme os espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN da literatura.<sup>169</sup>

### 5.7.2. Síntese do acetal acíclico

#### 5.7.2.1. Procedimento para a síntese do 1-bromo-2-(dimetoximetil)benzeno (17b):



De modo a efetuar a proteção do 2-bromoaldeído (**3a**) com a formação do acetal acíclico (**17b**) foram realizados dois procedimentos:

I) Sem recurso a solvente<sup>165</sup>

Adicionou-se a um balão o TMOF (1,05 equiv.) e o ácido *p*-toluenossulfônico (0,02 g, 0,09 mmol). De seguida, foi adicionado gota-a-gota o 2-bromobenzaldeído (**3a**) (3,00 g, 16,21 mmol) e deixou-se a mistura reagir em refluxo durante cerca de 24h, a uma temperatura de 150°C. Após o desaparecimento dos compostos de partida (monitorização realizada através de CCF), removeu-se o solvente através de pressão reduzida. Para purificação do produto, recorreu-se à técnica de cromatografia através de uma coluna contendo sílica *flash*, utilizando como eluente 4:3 (Éter de petróleo/ AcOEt). O produto foi obtido (ainda com pequenos vestígios de 2-bromoaldeído) como um óleo amarelo pálido (2,59 g, 69%).



---

II) Com recurso a MeOH como solvente <sup>164</sup>

Adicionou-se a um balão o TMOF (5,20 equiv.), o ácido *p*-toluenossulfónico (20 mol%) e, como solvente, MeOH (cerca de 30,00 mL para 0,50 g de aldeído). De seguida, adicionou-se o 2-bromobenzaldeído (3,00 g, 16,21 mmol). Deixou-se a mistura reagir em refluxo *overnight*, a uma temperatura de 75°C. Após o consumo dos reagentes de partida (monitorização realizada através de CCF), removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Em caso de necessidade, para purificação do produto recorreu-se à técnica de cromatografia através de uma coluna contendo sílica *flash* e utilizando como eluente 9:1 (Hex/ AcOEt). O produto foi obtido como um óleo branco pálido (2,60 g, 69%)

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3,33 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 5,54 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,25-7,28 (m, 1H, ArH), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,58 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 53,70 (2×CH<sub>3</sub>), 102,83 (CH), 122,94 (C), 127,11 (CH), 128,42 (CH), 130,05 (CH), 132,83 (CH), 136,83 (C) ppm.

Conforme os espetros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN da literatura. <sup>177</sup>

## 5.8. Tentativas realizadas para a síntese de fenantridinas

### 5.8.1. Tentativa de borilação da anilina **1a**

Na tentativa de borilar a anilina **1a**, foram executados alguns procedimentos encontrados na literatura. Todos estes procedimentos foram realizados sob atmosfera de nitrogénio, num reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Ao tubo de Radleys® foi adicionada a anilina **1a**, o sistema catalítico, a base e o solvente. Por fim, adicionou-se gota-a-gota o HBpin. Deixou-se a mistura reagir. No final, obteve-se material de partida e subprodutos.

**(a)** Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) como catalisador, CyJohnPhos (20mol%) como ligando, NEt<sub>3</sub> (4 equiv.) como base, 1,4-dioxano (5 mL) como solvente e HBpin (3 equiv.); <sup>113</sup>Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mol%) como catalisador, XantPhos (20mol%) como ligando, NEt<sub>3</sub> (4 equiv.) como base, 1,4-dioxano (5 mL) como solvente e HBpin (3 equiv.). Deixou-se estas misturas

reagir durante 22 e 63h, respetivamente, a uma temperatura de 80°C. Após o seu arrefecimento, foram ambas filtradas através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite;<sup>113</sup>

**(b)** PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> como catalisador, SPhos (16 mol%) como ligando, NEt<sub>3</sub> (3 equiv.) como base, 1,4-dioxano (10 mL) como solvente e HBpin (1,5 equiv.). Deixou-se a mistura reagir durante 23h a 110°C. Deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente efetuando-se, de seguida, uma filtração através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite;<sup>115</sup>

**(c)** PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5mol%) como sistema catalítico, NEt<sub>3</sub> (3 equiv.) como base, 1,4-dioxano (4 mL) como solvente e HBpin (1,5 equiv.). Deixou-se a mistura reagir durante 5h a 80°C. Terminada a reação, extraiu-se 2 vezes com AcoEt (2×15 mL) e água, e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. De seguida, filtrou-se e, por fim, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Este procedimento foi também aplicado para a 2-iodoanilina, utilizando exatamente as mesmas condições reacionais.<sup>116</sup>

### 5.8.2. Tentativa de borilação da imina 5a

Na tentativa de borilar a imina **5a**, foram seguidos dois procedimentos distintos (**(a)** e **(b)**) encontrados na literatura. Ambas as reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogénio, num reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Ao tubo de Radleys® foi adicionada a imina **5a**, o sistema catalítico, a base e o solvente. Por fim, adicionou-se gota-a-gota o HBpin. Deixou-se a mistura reagir. No final, obteve-se material de partida.

**(a)** PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5 mol%) como sistema catalítico, NEt<sub>3</sub> (2 equiv.) como base, 1,4-dioxano (4 mL) como solvente e HBpin (1,1 equiv.). A mistura reagiu durante 24h a 110°C.<sup>139</sup>

**(b)** PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (4 mol%) como catalisador, SPhos (16 mol%) como ligando, NEt<sub>3</sub> (3 equiv.) como base, 1,4-dioxano (3 mL) como solvente e HBpin (1,5 equiv.). A mistura reagiu durante 24h a 100°C.<sup>140</sup>

Terminadas as reações, deixou-se que estas atingissem a temperatura ambiente. De seguida, filtraram-se através de funis de placa porosa, contendo finas camadas de celite. Posteriormente, removeu-se o solvente sob pressão reduzida.

### 5.8.3. Tentativa de encerramento direto do anel da imina **5a**

Na tentativa de encerrar o anel da imina **5a**, com o objetivo de se obter a fenantridina (**4a**), foram executados alguns procedimentos encontrados na literatura.

#### (a) Procedimento utilizando cobre metálico como catalisador<sup>141</sup>

A um balão, foi adicionada a imina **5a**, cobre metálico (1,1 equiv.) como catalisador e DMF como solvente. Deixou-se a mistura reagir durante 18h a 120°C. Deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e, de seguida, filtrou-se através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite. Por fim, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. No final, a imina decompôs-se, tendo sido obtidos a anilina e o aldeído que lhe deram origem.

#### (b) Procedimentos utilizando paládio como catalisador

Todos os procedimentos para a tentativa de ciclização da imina **5a** utilizando paládio como catalisador, foram realizados sob atmosfera de nitrogénio, num reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Ao tubo de Radleys® foi adicionada a imina **5a**, o sistema catalítico, a base, o solvente e, em alguns casos, o agente redutor.

- I) Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) como catalisador, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,5 equiv.) como base, PPh<sub>3</sub> (1,25 equiv.) como agente redutor e MeCN (5 mL) como solvente. A mistura reagiu durante 67h a uma temperatura de 80°C. Depois de arrefecer, filtrou-se através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite e removeu-se o solvente sob pressão reduzida.<sup>144</sup> No final, obteve-se material de partida.
- II) PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,01 mol%) como catalisador, CsF (0,75 mol%) como base e DMSO (5 mL) como solvente. Deixou-se a mistura reagir durante 22h a uma temperatura de 120°C. Após o seu arrefecimento, filtrou-se através de um funil da placa porosa, contendo uma fina camada de celite e, de seguida, foi executada uma extração (com 10 mL de água e 3× 20 mL de AcOEt). Lavou-se ainda a mistura com uma solução saturada Brine. Secou-se a

fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida.<sup>142</sup> No final, obteve-se material de partida.

- III)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) como catalisador,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 equiv.) como base e PEG 4000 (4,00 g) como meio reacional. Deixou-se a mistura reagir durante 20h a  $120^\circ\text{C}$ . Depois da mistura reacional atingir a temperatura ambiente, filtrou-se através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite e, de seguida, efetuou-se uma extração com éter etílico (4×15mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida.<sup>145</sup> No final, obteve-se material de partida.
- IV)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,05 equiv.) como catalisador, TBAB (0,5 equiv.) como catalisador de transferência de fase,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 equiv.) como base e uma mistura de DMF(0,9 mL) e de Isopropanol (1,25 mL) como solventes. Deixou-se a mistura reagir a  $115^\circ\text{C}$  durante 42 a 67h. Depois de a mistura arrefecer, filtrou-se através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite e removeu-se os solventes sob pressão reduzida. Na tentativa de isolamento do produto, recorreu-se à cromatografia em coluna, utilizando sílica *flash* e 9:1 (Hex/AcOEt) como eluente.<sup>146</sup> Este método permitiu a obtenção de vestígios da fenantridina (**4a**), pelo que foram testadas diferentes quantidades dos componentes reacionais e outros catalisadores de transferência de fase (**secção 2.3.2 - Tabela 8**). Ainda assim, apenas foram obtidas quantidades vestigiais do produto desejado. Os espetros que mostram a presença vestigial de fenantridinas encontram-se na **secção 7- anexo 1**.

## 5.9. Tentativas realizadas para a síntese de DBDAs

### 5.9.1. Tentativa de acoplamento de *Buchwald-Hartwig*

#### 5.9.1.1. Entre aldiminas (**9**) e anilinas *orto*-substituídas (**1**)<sup>147</sup>

Na tentativa de serem sintetizadas DBDAs, através do acoplamento de *Buchwald-Hartwig* entre aldiminas (**9a** e **9b**) e anilinas *orto*-substituídas (**1a**, **1c**, **1j**, **1k** e **1l**), foram aplicadas diversas condições reacionais, ao método desenvolvido por Peixoto<sup>140</sup>. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogénio, num reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Ao tubo de Radleys® foram adicionados os materiais de partida (aldiminas e anilinas *orto*-substituídas), o sistema catalítico, a base e o solvente. Deixaram-se as misturas reagir.

- (a) Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 a 3 mol%) como catalisador, tBuXPhos (6 mol%) como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 18 a 46h;
- (b) BrettPhos Pd G3 (3 mol%) como sistema catalítico, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 18 a 72h;
- (c) CuI como catalisador, N,N-dietilsalicilamida como ligando, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 72h;
- (d) CuI como catalisador, 1,10-fenantrolina (6 mol%) como ligando, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 72h;
- (e) Trans-Bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)benzil]dipaládio(II) (3 mol%) como sistema catalítico, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 24h;
- (f) Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 a 3 mol%) como catalisador, tBuXPhos (5 a 6 mol%) como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e THF (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 18 a 24h;
- (g) Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 mol%) como catalisador, SPhos (5 mol%) como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e THF (4 mL) como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 18h.

Após o término das reações, deixaram-se arrefecer até a temperatura ambiente ser atingida. De seguida, filtraram-se através de um funil de placa porosa, contendo uma camada de celite e, em alguns casos, também uma camada de sílica gel. Para o isolamento dos compostos sintetizados, recorreu-se à cromatografia em coluna utilizando sílica *Flash* e 9:1 (Hex/AcOEt) como eluente. No final, foram obtidas as iminas apresentadas na **Tabela 10 - secção 3.2.**

### 5.9.2. Tentativa de redução do grupo nitro

Na tentativa de reduzir o grupo nitro a grupo amina da imina **12**, foram testados dois métodos ((**a**) e (**b**)) encontrados na literatura.

(**a**) Sob atmosfera de nitrogénio, foram adicionados a um balão, a imina **12**, a DIPEA (3,5 equiv.), DCM seco (5 mL) e, por fim, adicionou-se gota-a-gota  $\text{HSiCl}_3$  (2,5 equiv.). Agitou-se a reação a  $0^\circ\text{C}$ , durante cerca de 10 minutos. Posteriormente, deixou-se a mistura reagir durante 22h, à temperatura ambiente. Terminada a reação, extraiu-se a mistura utilizando água (20 mL) e AcOEt (2×15 mL). De seguida, secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.<sup>153</sup>

(**b**) A um balão, foram adicionados o composto nitro (**12**), Pd/C (5 mol%), MeOH (5 mL) e, por fim,  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (10 equiv.). Deixou-se a mistura reagir durante cerca de 5 minutos, em refluxo a  $80^\circ\text{C}$ . Após o término da reação, a mistura foi filtrada e removeu-se o solvente sob pressão reduzida.<sup>154</sup>

No final de ambas as reações, foram obtidos a anilina e o benzaldeído utilizados na síntese da imina **12**.

### 5.9.3. Tentativa de condensação entre o 2-bromobenzaldeído (3a) e a benzeno-1,2-diamina (15)

Na tentativa de sintetizar a imina (**13**), adicionaram-se a um balão, o 2-bromobenzaldeído (**3a**), a benzeno-1,2,-diamina (**15**), 30 mL de Benzeno, e 0,1 equivalentes de  $\text{BF}_3\cdot\text{EtO}_2$ . Deixou-se a mistura reagir durante 24h, em refluxo ( $\sim 110\text{-}120^\circ\text{C}$ ), num sistema

---

de *Dean-Stark*. Terminada a reação, deixou-se que esta atingisse a temperatura ambiente removendo-se, de seguida, o solvente sob pressão reduzida. No final, obteve-se material de partida.<sup>136</sup>

#### 5.9.4. Tentativa de acoplamento de *Chan-Lam*

Na tentativa de obter a DBDA desejada, foram testados alguns métodos, de forma a que o acoplamento de *Chan-Lam*, entre o ácido (2-formilfenil)borónico (**16**) (obtido comercialmente) e a benzeno-1,2-diamina (**15**), ocorresse. No final, apenas foi obtido material de partida.

**(a)** A um frasco de Radleys® foram adicionados o composto **16** (2 equiv.), o composto **15** (1 equiv.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1 equiv.), NEt<sub>3</sub> (2 equiv.), peneiros moleculares 4Å e DCM (2 mL). Deixou-se a mistura reagir durante 68h, à temperatura ambiente. Posteriormente, filtrou-se a mistura através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite e, de seguida, removeu-se o solvente sob pressão reduzida;<sup>158</sup>

**(b)** A um frasco de Radleys® foram adicionados o composto **15** (1 equiv.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,5 equiv.), piridina (3 equiv.) e 1,4-dioxano (5 mL). Deixou-se a mistura em agitação e refluxo durante 15 minutos. De seguida, foi adicionado o composto **16** (1,5 equiv.). Deixou-se a mistura reagir durante 20h a 110°C (refluxo). Terminada e arrefecida a reação, extraiu-se a mistura com água (25 mL) e AcOEt (40 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida;<sup>159</sup>

**(c)** A um frasco de Radleys® foram adicionados o composto **16** (1 equiv.), o composto **15** (2 equiv.), NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (20 mol%), 2,2'-bipiridil (20 mol%), DBU (2 equiv.) e acetonitrilo (1 mL). Deixou-se a mistura reagir à temperatura ambiente sob condições atmosféricas. Após o término da reação, extraiu-se a fase aquosa com água (5 mL) e AcOEt (3×5 mL). De seguida, lavou-se a fase orgânica com água (2×5 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida.<sup>160</sup>

### 5.9.5. Tentativa de acoplamento de *Buchwald-Hartwig* utilizando 2-bromobenzaldeídos protegidos com acetais (**17**) e anilinas *orto*-substituídas (**1**)

Na tentativa de acoplar o composto **17** com o composto **1**, através de reações do tipo *Buchwald-Hartwig*, foram testadas várias condições reacionais. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogénio, num reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Ao tubo de Radleys® foram adicionados os materiais de partida (compostos **17a** ou **17b** e **1a** ou **1n**), o sistema catalítico, o ligando, a base e o solvente. Deixou-se as misturas a reagir.

- (h) BrettPhos Pd G3 (8 mol%) como sistema catalítico, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 24-72h;
- (i) Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 a 7 mol%) como catalisador, SPhos (6 a 7 mol%) como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano como solvente a uma temperatura de 100°C durante 72h;
- (j) CuBr (10 mol%) como catalisador, DMEDA (20 mol%) como ligando, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv.) como base e tolueno como solvente, a uma temperatura de 120°C durante 24h;<sup>168</sup>
- (k) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%) como catalisador, XantPhos (10 mol%) como ligando, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e tolueno como solvente, a uma temperatura de 110°C durante 4h;<sup>168</sup>
- (l) CuI (5 mol%) como catalisador, N,N-dietilsalicilamida (6 mol%) como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e 1,4-dioxano como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 72h;
- (m) Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mol%) como catalisador, SPhos (5 mol%) como ligando, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base e THF como solvente a uma temperatura de 115°C durante 65h;

Todas as reações, foram deixadas arrefecer até à temperatura ambiente. Posteriormente, as misturas foram filtradas através de um funil de placa porosa, contendo uma fina camada de celite e, em alguns casos, também uma fina camada de sílica gel. De seguida, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. No final, foi apenas obtido material de partida.



---

### 5.10. Ensaio para estudo das capacidades inibitórias das colinesterases (eeAChE e eqBuChE)

A atividade enzimática da *electrophorus electricus* AChE e da BuChE de soro equino foi avaliada utilizando o ensaio colorimétrico de Ellman, com pequenas modificações.<sup>178</sup> Utilizou-se DMSO (concentração final de 1,25% na cuvete) para preparar as soluções *stock* inibidoras. A cinética enzimática foi monitorizada por espectroscopia UV-Vis utilizando DTNB (reagente de Ellman) (ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzóico), 0,875 mM) como agente cromogénico. A reação ocorreu em meio tamponado (tampão fosfato 0,1 M, pH 8,0), T = 25 °C, sendo monitorizado durante 125 s.

Para determinar a percentagem de inibição ( $[I] = 100 \mu\text{M}$ ), a concentração do substrato (iodeto de acetiltiocololína para a AChE e iodeto de butiriltiocololína para a BuChE) foi estabelecida em 29,0  $\mu\text{M}$  para a AChE e em 18,4  $\mu\text{M}$  para a BuChE.

Os dados são expressos como a média  $\pm$  DP. Os ensaios independentes são realizados em duplicado.



## **6. Referências Bibliográficas**



- 1. a)** Quin, L. and Tyrell, J. (2010). *Fundamentals of heterocyclic chemistry*. Hoboken, N.J.: Wiley; **b)** Buntrock, R. (2012). Review of Heterocyclic Chemistry, 5th Edition, by John A. Joule and Keith Mills. *Journal of Chemical Education*, 89(11), pp.1349-1350; **c)** Siddiquee, S. (2014). Recent Advancements on the Role and Analysis of Volatile Compounds (VOCs) from Trichoderma. *Biotechnology and Biology of Trichoderma*, pp.139-175.
- 2.** Gupta, R., Kumar, M. and Gupta, V. (1998). *Heterocyclic chemistry*. Berlin: Springer.
- 3.** Katritzky, A., Ramsden, C., Scriven, E. and Taylor, R. (2008). *Comprehensive heterocyclic chemistry III*. Amsterdam: Elsevier.
- 4. a)** Hossain, M. (2018). A Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety. *Science Journal of Chemistry*, 6(5), p.83; **b)** Shaikh, A., Farooqui, M., Satpute, R. and Abed, S. (2018). Overview on Nitrogen containing compounds and their assessment based on 'International Regulatory Standards'. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6-s), pp.424-428.
- 5.** Pozharskiĭ, A., Katritzky, A. and Soldatenkov, A. (2011). *Heterocycles in life and society*. Chichester, West Sussex: Wiley.
- 6. a)** Mabkhot, Y., Barakat, A., Al-Majid, A., Alshahrani, S., Yousuf, S. and Choudhary, M. (2013). Synthesis, reactions and biological activity of some new bis-heterocyclic ring compounds containing sulphur atom. *Chemistry Central Journal*, 7(1), p.112; **b)** Chen, Y., Yu, K., Tan, N., Qiu, R., Liu, W., Luo, N., Tong, L., Au, C., Luo, Z. and Yin, S. (2014). Synthesis, characterization and anti-proliferative activity of heterocyclic hypervalent organoantimony compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, pp.391-398.
- 7.** Nabil, S., El-Rahman, S., Al-Jameel, S. and Elsharif, A. (2018). Conversion of Curcumin into Heterocyclic Compounds as Potent Anti-diabetic and Anti-histamine Agents. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41(7), pp.1071-1077.
- 8. a)** Amir, M., Javed, S. and Kumar, H. (2007). Synthesis of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Antiinflammatory Agents. *ChemInform*, 38(39); **b)** El-Sawy, E., Ebaid, M., Abo-Salem, H., Al-Sehemi, A. and Mandour, A. (2014). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and anticonvulsant activities of some new 4,6-dimethoxy-5-(heterocycles)benzofuran starting from naturally occurring visnagin. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), pp.914-923.
- 9.** Salem, M., Sakr, S., El-Senousy, W. and Madkour, H. (2013). Synthesis, Antibacterial, and Antiviral Evaluation of New Heterocycles Containing the Pyridine Moiety. *Archiv der Pharmazie*, 346(10), pp.766-773.
- 10.** Wang, S., Liu, H., Wang, X., Lei, K., Li, G. and Quan, Z. (2019). Synthesis and Evaluation of Antidepressant Activities of 5-Aryl-4,5-dihydro-tetrazolo [1,5-a]thieno[2,3-e]pyridine Derivatives. *Molecules*, 24(10), p.1857.

- 11. a)** Abd El-Salam, N., Mostafa, M., Ahmed, G. and Alothman, O. (2013). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Heterocyclic Compounds Based on 6-Chloropyridazine-3(2H)-thione. *Journal of Chemistry*, 2013, pp.1-8; **b)** Azab, M., Yousef, M. and El-Bordany, E. (2013). Synthesis and Antibacterial Evaluation of Novel Heterocyclic Compounds Containing a Sulfonamido Moiety. *Molecules*, 18(1), pp.832-844.
- 12.** Dinges, J. and Lamberth, C. (2012). *Bioactive heterocyclic compound classes*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- 13.** Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A. and Razzaghi-Asl, N. (2018). Anti-cancer Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Current Organic Chemistry*, 22(23), pp.2256-2279.
- 14. a)** Martins, P., Jesus, J., Santos, S., Raposo, L., Roma-Rodrigues, C., Baptista, P. and Fernandes, A. (2015). Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules*, 20(9), pp.16852-16891. **b)** Ajani, O., Audu, O., Aderohunmu, D., Owolabi, F. and Olomieja, A. (2017). Undeniable Pharmacological Potentials of Quinazoline Motifs in Therapeutic Medicine. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 7(1), pp.1-24.
- 15. a)** Kock, I., Heber, D., Weide, M., Wolschendorf, U. and Clement, B. (2005). Synthesis and Biological Evaluation of 11-Substituted 6-Aminobenzo[c]phenanthridine Derivatives, a New Class of Antitumor Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(8), pp.2772-2777. **b)** Lasák, P., Motyka, K., Kryštof, V. and Stýskala, J. (2018). Synthesis, Bacteriostatic and Anticancer Activity of Novel Phenanthridines Structurally Similar to Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. *Molecules*, 23(9), p.2155. **c)** Wan, M., Zhang, L., Chen, Y., Li, Q., Fan, W., Xue, Q., Yan, F. and Song, W. (2019). Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of Novel Phenanthridine Derivatives. *Frontiers in Oncology*, 9.
- 16. a)** Zuo, G., Meng, F., Hao, X., Zhang, Y., Wang, G. and Xu, G. (2009). Antibacterial Alkaloids from *Chelidonium majus* Linn (Papaveraceae) Against Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11(4), p.90. **b)** Parhi, A., Kelley, C., Kaul, M., Pilch, D. and LaVoie, E. (2012). Antibacterial activity of substituted 5-methylbenzo[c]phenanthridinium derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(23), pp.7080-7083.
- 17. a)** Meng, F., Zuo, G., Hao, X., Wang, G., Xiao, H., Zhang, J. and Xu, G. (2009). Antifungal activity of the benzo[c]phenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus* Linn against resistant clinical yeast isolates. *Journal of Ethnopharmacology*, 125(3), pp.494-496. **b)** Yang, X., Miao, F., Yao, Y., Cao, F., Yang, R., Ma, Y., Qin, B. and Zhou, L. (2012). In Vitro Antifungal Activity of Sanguinarine and Chelerythrine Derivatives against Phytopathogenic Fungi. *Molecules*, 17(11), pp.13026-13035.
- 18. a)** Ishikawa, T. (2000). Benzo[c]phenanthridine bases and their antituberculosis activity. *Medicinal Research Reviews*, 21(1), pp.61-72. **b)** Nagesh, H., Suresh, N., Mahalakshmi Naidu, K., Arun, B., Padma Sridevi, J., Sriram, D., Yogeeswari, P. and Chandra Sekhar, K.

- (2014). Synthesis and evaluation of anti-tubercular activity of 6-(4-substitutedpiperazin-1-yl) phenanthridine analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, pp.333-339.
19. **a)** Hu, J., Zhang, W., Liu, R., Zhang, C., Shen, Y., Li, H., Liang, M. and Xu, X. (2006). Benzo-phenanthridine Alkaloids from *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC, and Their Analgesic and Anti-Inflammatory Activities. *Chemistry & Biodiversity*, 3(9), pp.990-995. **b)** George, L., Ramasamy, T., Manickam, V., Iyer, S. and Radhakrishnan, V. (2016). Novel phenanthridine (PHE-4i) derivative inhibits carrageenan-induced rat hind paw oedema through suppression of hydrogen sulfide. *Inflammopharmacology*, 24(4), pp.173-180.
20. **a)** Almerico, A., Mingoia, F., Diana, P., Barraja, P., Montalbano, A., Lauria, A., Loddo, R., Sanna, L., Delpiano, D., Setzu, M. and Musiu, C. (2002). Pyrrolo[1,2-f]phenanthridines and related non-rigid analogues as antiviral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37(1), pp.3-10. **b)** Vanquelef, E., Amoros, M., Boustie, J., Lynch, M., Waigh, R. and Duval, O. (2004). Synthesis and Antiviral Effect against Herpes Simplex Type 1 of 12-substituted Benzo[c]phenanthridinium Salts. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19(6), pp.481-487.
21. **a)** Bouquet, J., Rivaud, M., Chevalley, S., Deharo, E., Jullian, V. and Valentin, A. (2012). Biological activities of nitidine, a potential anti-malarial lead compound. *Malaria Journal*, 11(1), p.67. **b)** Rivaud, M., Mendoza, A., Sauvain, M., Valentin, A. and Jullian, V. (2012). Short synthesis and antimalarial activity of fagaronine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(15), pp.4856-4861.
22. Pearson, R., Zhang, S., He, G., Edwards, N. and Chen, G. (2013). Synthesis of phenanthridines via palladium-catalyzed picolinamide-directed sequential C–H functionalization. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 9, pp.891-899.
23. Rafiee, F. (2017). Synthesis of phenanthridine and phenanthridinone derivatives based on Pd-catalyzed C-H activation. *Applied Organometallic Chemistry*, 31(12), p.e3820.
24. Fuller, W. and Waring, M. (1964). A Molecular Model for the Interaction of Ethidium Bromide with Deoxyribonucleic Acid. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, 68(8-9), pp.805-808.
25. Mignet, N., Byk, G., Wetzler, B. and Scherman, D. (2003). DNA Complexes with Reducible Cationic Lipid for Gene Transfer. *Liposomes, Part C*, pp.357-369.
26. Pictet, A. and Ankersmit, H. (1891). Ueber das Phenanthridin. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 266(1-2), pp.138-153.
27. Theobald, R. and Schofield, K. (1950). The Chemistry of Phenanthridine and its Derivatives. *Chemical Reviews*, 46(1), pp.170-189.
28. Pictet, A. and Hubert, A. (1896). Ueber eine neue Synthese der Phenanthridinbasen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 29(2), pp.1182-1189.

- 29.** Morgan, G. and Walls, L. (1931). CCCXXXV.—Researches in the phenanthridine series. Part I. A new synthesis of phenanthridine homologues and derivatives. *J. Chem. Soc.*, 0(0), pp.2447-2456.
- 30.** Tumir, L., Radić Stojković, M. and Piantanida, I. (2014). Come-back of phenanthridine and phenanthridinium derivatives in the 21st century. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 10, pp.2930-2954.
- 31.** Allen, C. and Badger, G. (1958). *Six-membered heterocyclic nitrogen compounds with three condensed rings*. New York: Interscience Publishers.
- 32.** Browning, C., Morgan, G., Robb, J. and Walls, L. (1938). The trypanocidal action of certain phenanthridinium compounds. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 46(1), pp.203-204.
- 33.** Black, D., Regitz, M. and Álvarez, M. (2005). *Six-membered hetarenes with one nitrogen or phosphorus atom*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- 34. a)** Sanz, R., Fernández, Y., Castroviejo, M., Pérez, A. and Fañanás, F. (2007). Functionalized Phenanthridine and Dibenzopyranone Derivatives through Benzyne Cyclization – Application to the Total Syntheses of Trisphaeridine and N-Methylcrinasiadine. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007(1), pp.62-69. **b)** Gulbrandsen, H., Henum, M., Osheka, M., Read, M. and Gundersen, L. (2014). Synthesis of Phenanthridine Derivatives Functionalized in the C-Ring by Means of IMDAF Reactions under Microwave or Conventional Heating Conditions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(36), pp.8182-8190.
- 35. a)** Menon, S., Sinha-Mahapatra, D. and Herndon, J. (2007). Synthesis of phenanthrene derivatives through the net [5+5]-cycloaddition of prenylated carbene complexes with 2-alkynylbenzaldehyde derivatives. *Tetrahedron*, 63(36), pp.8788-8793; **b)** Sripada, L., Teske, J. and Deiters, A. (2008). Phenanthridine synthesis via [2+2+2] cyclotrimerization reactions. *Org. Biomol. Chem.*, 6(2), pp.263-265; **c)** Ito, S., Tokimaru, Y. and Nozaki, K. (2015). Isoquinolino[4,3,2-de]phenanthridine: synthesis and its use in 1,3-dipolar cycloadditions to form nitrogen-containing polyaromatic hydrocarbons. *Chemical Communications*, 51(1), pp.221-224.
- 36. a)** Budén, M., Dorn, V., Gamba, M., Pierini, A. and Rossi, R. (2010). Electron-Transfer-Mediated Synthesis of Phenanthridines by Intramolecular Arylation of Anions from N-(ortho-Halobenzyl)arylamines: Regiochemical and Mechanistic Analysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(7), pp.2206-2218; **b)** Linsenmeier, A., Williams, C. and Bräse, S. (2011). Synthesis of Phenanthridine Derivatives via Photolysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(21), pp.9127-9132; **c)** McBurney, R., Slawin, A., Smart, L., Yu, Y. and Walton, J. (2011). UV promoted phenanthridine syntheses from oxime carbonate derived iminyl radicals. *Chemical Communications*, 47(28), p.7974; **d)** Tobisu, M., Koh, K., Furukawa, T. and Chatani, N. (2012). Modular Synthesis of Phenanthridine Derivatives by Oxidative



- Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with Organoboron Reagents. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(45), pp.11363-11366; **e**) Leifert, D., Daniliuc, C. and Studer, A. (2013). 6-Aroylated Phenanthridines via Base Promoted Homolytic Aromatic Substitution (BHAS). *Organic Letters*, 15(24), pp.6286-6289; **f**) Wang, Y., Lonca, G., Le Runigo, M. and Chiba, S. (2014). Synthesis of Polyfluoroalkyl Aza-Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Enabled by Addition of Perfluoroalkyl Radicals onto Vinyl Azides. *Organic Letters*, 16(16), pp.4272-4275.
- 37. a)** Shabashov, D. and Daugulis, O. (2007). Palladium-Catalyzed Anilideortho-Arylation and Subsequent One-Pot Cyclization to Phenanthridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(20), pp.7720-7725; **b)** Maestri, G., Larraufie, M., Derat, E., Ollivier, C., Fensterbank, L., Lacôte, E. and Malacria, M. (2010). Expedient Synthesis of Phenanthridines from Benzylamines via Dual Palladium Catalysis. *Organic Letters*, 12(24), pp.5692-5695; **c)** Peng, J., Chen, T., Chen, C. and Li, B. (2011). Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Activation/C-C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(22), pp.9507-9513; **d)** Yan, L., Zhao, D., Lan, J., Cheng, Y., Guo, Q., Li, X., Wu, N. and You, J. (2013). Palladium-catalyzed tandem N-H/C-H arylation: regioselective synthesis of N-heterocycle-fused phenanthridines as versatile blue-emitting luminophores. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(45), p.7966. **e)** Wang, W., Feng, X., Hu, B., Deng, C. and Zhang, X. (2013). Synthesis of 6-(Trifluoromethyl)phenanthridines via Palladium-Catalyzed Tandem Suzuki/C-H Arylation Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(12), pp.6025-6030.
- 38.** Candito, D. and Lautens, M. (2009). Palladium-Catalyzed Domino Direct Arylation/N-Arylation: Convenient Synthesis of Phenanthridines. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(36), pp.6713-6716;
- 39.** Ghosh, M., Ahmed, A., Dhara, S. and Ray, J. (2013). Synthesis of phenanthridine and its analogues via aerobic ligand-free domino Suzuki coupling-Michael addition reaction catalyzed by in situ generated palladium-nanoparticles in water. *Tetrahedron Letters*, 54(36), pp.4837-4840.
- 40.** Ray, J., Dhara, S. and Ghosh, M. (2013). Synthesis of Phenanthridines and Analogues via Suzuki Coupling and Condensation. *Synlett*, 24(17), pp.2263-2265.
- 41. a)** Joshi, J., Joshi, B. and Joshi, B. (2009). Triazolo derivatives of dibenzodiazepines as potential c.n.s. Active drug. *Heterocyclic Communications*, 15(2). **b)** Lednicer, D. (2009). *Strategies for organic drug synthesis and design*. Hoboken: John Wiley.
- 42.** Fang, S., Niu, X., Zhang, Z., Sun, Y., Si, X., Shan, C., Wei, L., Xu, A., Feng, L. and Ma, C. (2014). A one-pot synthetic strategy for construction of the dibenzodiazepine skeleton via a transition metal-free process. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(35), p.6895.
- 43. a)** Stephens, P. (1990). A review of clozapine: An antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 31(4), pp.315-326; **b)** Jafari, S., Fernandez-

- Enright, F. and Huang, X. (2011). Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *Journal of Neurochemistry*, 120(3), pp.371-384; **c)** He, L., Peng, Y., Fu, X., Chen, X. and Liu, H. (2013). Dibenzodiazepine Derivative Quetiapine- and Olanzapine-Induced Chronic Interstitial Nephritis. *Renal Failure*, 35(5), pp.657-659.
- 44.** Cassidy, S. and Henry, J. (1987). Fatal toxicity of antidepressant drugs in overdose. *BMJ*, 295(6605), pp.1021-1024.
- 45.** Miller, R. and Hiley, C. (1976). Anti-dopaminergic and anti-muscarinic effects of dibenzodiazepines. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 292(3), pp.289-293.
- 46. a)** Smits, R., Lim, H., Stegink, B., Bakker, R., de Esch, I. and Leurs, R. (2006). Characterization of the Histamine H4 Receptor Binding Site. Part 1. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Dibenzodiazepine Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(15), pp.4512-4516. **b)** Su, J., Tang, H., McKittrick, B., Burnett, D., Zhang, H., Smith-Torhan, A., Fawzi, A. and Lachowicz, J. (2006). Modification of the clozapine structure by parallel synthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(17), pp.4548-4553.
- 47. a)** Sakaki, J., Konishi, K., Kishida, M., Gunji, H., Kanazawa, T., Uchiyama, H., Fukaya, H., Mitani, H. and Kimura, M. (2007). Synthesis and structure-activity relationship of RXR antagonists based on the diazepinylbenzoic acid structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(17), pp.4808-4811. **b)** Jiang, X., Lee, G., Prasad, K. and Repič, O. (2008). A Practical Synthesis of a Diazepinylbenzoic Acid, a Retinoid X Receptor Antagonist. *Organic Process Research & Development*, 12(6), pp.1137-1141.
- 48.** Aniban, X., Mamidala, S. and Burke, A. (2018). Metal-Catalyzed Routes to Dibenzodiazepines (DBDAs) and Structural Analogues: Recent Advances. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(47), pp.6743-6753.
- 49. a)** Hunziker, F., Künzle, F., Schindler, O. and Schmutz, J. (1964). Dibenzo-azepine, -diazepine, -Oxazepine und -thiazepine. 3. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen. *Helvetica Chimica Acta*, 47(5), pp.1163-1172. **b)** Hunziker, F., Fischer, E. and Schmutz, J. (1967). 11-Amino-5H-dibenzo[b, e]-1, 4-diazepine. 10. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen. *Helvetica Chimica Acta*, 50(6), pp.1588-1599. **c)** Schmutz, J., Künzle, F., Hunziker, F. and Gauch, R. (1967). Über in 11-Stellung amino-substituierte Dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepine und -oxazepine. 9. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen. *Helvetica Chimica Acta*, 50(1), pp.245-254.
- 50.** Wenthur, C. and Lindsley, C. (2013). Classics in Chemical Neuroscience: Clozapine. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(7), pp.1018-1025.
- 51.** Tselikhovskiy, D. and Buchwald, S. (2011). Concise Palladium-Catalyzed Synthesis of Dibenzodiazepines and Structural Analogues. *Journal of the American Chemical Society*, 133(36), pp.14228-14231.

- 
52. Xu, X., Guo, S., Dang, Q., Chen, J. and Bai, X. (2007). A New Strategy toward Fused-Pyridine Heterocyclic Scaffolds: Bischler–Napieralski-type Cyclization, Followed by Sulfoxide Extrusion Reaction. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 9(5), pp.773-782.
53. Joshua, A., Sharma, S., Strelkov, A., Scott, J., Martin-Iverson, M., Abrams, D., Silverstone, P. and McEwan, A. (2007). Synthesis and biodistribution of 8-iodo-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepine: lozapine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(14), pp.4066-4069.
54. Wang, X., Tian, Y., Zhang, Q., Qi, J. and Yin, D. (2013). An efficient synthesis of substituted 1,4-diazepines by a Pd catalyzed amination and sequential hydrogenation condensation. *Chinese Chemical Letters*, 24(8), pp.743-746.
55. Fang, S., Niu, X., Zhang, Z., Sun, Y., Si, X., Shan, C., Wei, L., Xu, A., Feng, L. and Ma, C. (2014). A one-pot synthetic strategy for construction of the dibenzodiazepine skeleton via a transition metal-free process. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(35), p.6895.
56. Siddiqui, I., Srivastava, A., Singh, A., Shamim, S. and Rai, P. (2015). MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(DMF)<sub>2</sub> catalyzed microwave assisted reductive cyclisation of nitroaromatics into dibenzodiazepines. *RSC Advances*, 5(7), pp.5256-5260.
57. Magano, J. and Dunetz, J. (2011). Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chemical Reviews*, 111(3), pp.2177-2250.
58. Shi, W., Liu, C. and Lei, A. (2011). Transition-metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions to form C–C bonds involving organometallic reagents as nucleophiles. *Chemical Society Reviews*, 40(5), p.2761.
59. (2010) Palladium-Catalyzed Cross Couplings in Organic Synthesis. Kungl. Vetenskaps-Akademien The Royal Swedish Academy of Sciences.
60. Torborg, C. and Beller, M. (2009). Recent Applications of Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351(18), pp.3027-3043.
61. a) Beletskaya, I. and Cheprakov, A. (2000). The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chemical Reviews*, 100(8), pp.3009-3066. b) Fernández-Rodríguez, M., Shen, Q. and Hartwig, J. (2006). Highly Efficient and Functional-Group-Tolerant Catalysts for the Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Thiols. *Chemistry - A European Journal*, 12(30), pp.7782-7796. c) Fernández-Rodríguez, M. and Hartwig, J. (2009). A General, Efficient, and Functional-Group-Tolerant Catalyst System for the Palladium-Catalyzed Thioetherification of Aryl Bromides and Iodides. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(4), pp.1663-1672.
62. a) Badone, D., Baroni, M., Cardamone, R., Ielmini, A. and Guzzi, U. (1997). Highly Efficient Palladium-Catalyzed Boronic Acid Coupling Reactions in Water: Scope and
-

- Limitations. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(21), pp.7170-7173. **b)** Bandgar, B., Bettigeri, S. and Phopase, J. (2004). Palladium catalyzed ligand-free Suzuki cross-coupling reactions of benzylic halides with aryl boronic acids under mild conditions. *Tetrahedron Letters*, 45(37), pp.6959-6962.
- 63. a)** Knapton, D. and Meyer, T. (2005). A Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Four-Component Coupling Reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(3), pp.785-796. **b)** Jiang, H., Gao, Y., Wu, W. and Huang, Y. (2012). Pd(II)-Catalyzed Highly Regio- and Stereoselective Assembly of C–C Double Bonds: An Efficient Method for the Synthesis of 2,4-Dihalo-1,3,5-trienes from Alkynols. *Organic Letters*, 15(2), pp.238-241. **c)** Zhu, G., Chen, D., Wang, Y. and Zheng, R. (2012). Highly stereoselective synthesis of (Z)-1,2-dihaloalkenes by a Pd-catalyzed hydrohalogenation of alkynyl halides. *Chemical Communications*, 48(46), p.5796.
- 64.** Buchwald, S., Mauger, C., Mignani, G. and Scholz, U. (2006). Industrial-Scale Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides and Amines –A Personal Account. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348(1-2), pp.23-39.
- 65. a)** Taber, D. (2006). Best Methods of C-C Bond Formation: Part Two of Three. *Organic Synthesis*, pp.106-107. **b)** Evans, C. and Davis, L. (2017). Recent Advances in Organocatalyzed Domino C–C Bond-Forming Reactions. *Molecules*, 23(1), p.33.
- 66.** Drabina, P., Svoboda, J. and Sedlák, M. (2017). Recent Advances in C–C and C–N Bond Forming Reactions Catalysed by Polystyrene-Supported Copper Complexes. *Molecules*, 22(6), p.865.
- 67.** Nair, V., Vellalath, S. and Babu, B. (2008). Recent advances in carbon–carbon bond-forming reactions involving homoenolates generated by NHC catalysis. *Chemical Society Reviews*, 37(12), p.2691.
- 68. a)** Ullmann, F. and Bielecki, J. (1901). Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34(2), pp.2174-2185. **b)** Ullmann, F. (1904). Ueber symmetrische Biphenylderivate. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 332(1-2), pp.38-81.
- 69.** Lindley, J. (1984). Tetrahedron report number 163. *Tetrahedron*, 40(9), pp.1433-1456.
- 70.** Davidson, J. and Triggs, C. (1968). Reaction of metal ion complexes with hydrocarbons. Part I. 'Palladation' and some other new electrophilic substitution reactions. The preparation of palladium(I). *J. Chem. Soc. A*, 0(0), pp.1324-1330.
- 71.** Garves, K. (1970). Coupling, carbonylation, and vinylation reactions of aromatic sulfinic acids via organopalladium intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*, 35(10), pp.3273-3275.

- 
- 72.** Miyaura, N. and Suzuki, A. (1979). Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (19), p.866.
- 73.** Hagen, J. (2015). *Industrial Catalysis: A Practical Approach*. 3rd ed. Weinheim, Germany: Wiley.
- 74.** Gerencsér, J., Balázs, Á. and Dormán, G. (2014). Transition Metal-Catalyzed Coupling Reactions in Library Synthesis. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, pp.305-358.
- 75. a)** Willemse, T., Schepens, W., Vlijmen, H., Maes, B. and Ballet, S. (2017). The Suzuki–Miyaura Cross-Coupling as a Versatile Tool for Peptide Diversification and Cyclization. *Catalysts*, 7(12), p.74. **b)** Beletskaya, I., Alonso, F. and Tyurin, V. (2019). The Suzuki–Miyaura reaction after the Nobel prize. *Coordination Chemistry Reviews*, 385, pp.137-173. **c)** Hooshmand, S., Heidari, B., Sedghi, R. and Varma, R. (2019). Recent advances in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction using efficient catalysts in eco-friendly media. *Green Chemistry*, 21(3), pp.381-405.
- 76. a)** Suzuki, A. (1999). Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. *Journal of Organometallic Chemistry*, 576(1-2), pp.147-168. **b)** Carey, F. A.; Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis, 5th edition, Springer, Nova Iorque*. **c)** Len, C., Bruniaux, S., Delbecq, F. and Parmar, V. (2017). Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in Continuous Flow. *Catalysts*, 7(5), p.146.
- 77. a)** Cho, S., Kim, J., Kwak, J. and Chang, S. (2011). Recent advances in the transition metal-catalyzed twofold oxidative C–H bond activation strategy for C–C and C–N bond formation. *Chemical Society Reviews*, 40(10), p.5068. **b)** Bariwal, J. and Van der Eycken, E. (2013). C–N bond forming cross-coupling reactions: an overview. *Chemical Society Reviews*, 42(24), p.9283.
- 78.** Yeston, J. (2016). A light approach to C–N bond formation. *Science*, 353(6296), pp.258.9-259.
- 79.** Shin, K., Kim, H. and Chang, S. (2015). Transition-Metal-Catalyzed C–N Bond Forming Reactions Using Organic Azides as the Nitrogen Source: A Journey for the Mild and Versatile C–H Amination. *Accounts of Chemical Research*, 48(4), pp.1040-1052.
- 80.** Ullmann, F. (1903). Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 36(2), pp.2382-2384.
- 81.** Ullmann, F. and Sponagel, P. (1905). Ueber die Phenylirung von Phenolen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 38(2), pp.2211-2212.
- 82.** Goldberg, I. (1906). Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 39(2), pp.1691-1692.
-

- 83.** Hurtley, W. (1929). CCXLIV.—Replacement of halogen in orthobromo-benzoic acid. *J. Chem. Soc.*, 0(0), pp.1870-1873.
- 84.** Monnier, F. and Taillefer, M. (2009). Catalytic C-C, C-N, and C-O *Ullmann*-Type Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(38), pp.6954-6971.
- 85. a)** Inamoto, K., Nozawa, K., Kadokawa, J. and Kondo, Y. (2012). Efficient use of a surfactant for copper-catalyzed coupling reaction of arylboronic acids with imidazoles in water. *Tetrahedron*, 68(38), pp.7794-7798. **b)** Naya, L., Larrosa, M., Rodríguez, R. and Cruces, J. (2012). Selective copper-promoted cross-coupling reaction of anilines and alkylboranes. *Tetrahedron Letters*, 53(7), pp.769-772. **c)** Munir, I., Zahoor, A., Rasool, N., Naqvi, S., Zia, K. and Ahmad, R. (2018). Synthetic applications and methodology development of Chan–Lam coupling: a review. *Molecular Diversity*, 23(1), pp.215-259.
- 86. a)** Kosugi, M., Kameyama, M. and Migita, T. (1983). Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides with *n*-di-ethylamino-tributyltin. *Chemistry Letters*, 12(6), pp.927-928. **b)** Kosugi, M., Kameyama, M., Sano, H. and Migita, T. (1985). Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl halides by means of aminotin compounds. *Nippon Kagaku Kaishi*, (3), pp.547-551.
- 87. a)** Guram, A. and Buchwald, S. (1994). Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *Journal of the American Chemical Society*, 116(17), pp.7901-7902. **b)** Paul, F., Patt, J. and Hartwig, J. (1994). Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. *Journal of the American Chemical Society*, 116(13), pp.5969-5970.
- 88. a)** Guram, A., Rennels, R. and Buchwald, S. (1995). A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(12), pp.1348-1350. **b)** Louie, J. and Hartwig, J. (1995). Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents. *Tetrahedron Letters*, 36(21), pp.3609-3612.
- 89. a)** Wolfe, J., Wagaw, S. and Buchwald, S. (1996). An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon–Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 118(30), pp.7215-7216. **b)** Wolfe, J. and Buchwald, S. (2000). Scope and Limitations of the Pd/BINAP-Catalyzed Amination of Aryl Bromides. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(4), pp.1144-1157.
- 90.** Driver, M. and Hartwig, J. (1996). A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary Amines from Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl<sub>2</sub>. *Journal of the American Chemical Society*, 118(30), pp.7217-7218.

- 
91. Hartwig, J. (2008). Evolution of a Fourth Generation Catalyst for the Amination and Thi-oetherification of Aryl Halides. *Accounts of Chemical Research*, 41(11), pp.1534-1544.
92. Heravi, M., Kheilkordi, Z., Zadsirjan, V., Heydari, M. and Malmir, M. (2018). *Buchwald-Hartwig* reaction: An overview. *Journal of Organometallic Chemistry*, 861, pp.17-104.
93. Dorel, R., Grugel, C. and Haydl, A. (2019). The *Buchwald-Hartwig* Amination after 25 Years. *Angewandte Chemie International Edition*.
94. Feyrer, A. and Breher, F. (2017). Palladium complexes of ferrocene-based phosphine ligands as redox-switchable catalysts in Buchwald–Hartwig cross-coupling reactions. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 4(7), pp.1125-1134.
95. Fyfe, J. and Watson, A. (2017). Recent Developments in Organoboron Chemistry: Old Dogs, New Tricks. *Chem*, 3(1), pp.31-55.
96. Yan, G., Huang, D. and Wu, X. (2017). Recent Advances in C-B Bond Formation through a Free Radical Pathway. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(6), pp.1040-1053.
97. Cid, J., Carbó, J. and Fernández, E. (2012). Disclosing the Structure/Activity Correlation in Trivalent Boron-Containing Compounds: A Tendency Map. *Chemistry - A European Journal*, 18(40), pp.12794-12802.
98. Chow, W., Yuen, O., Choy, P., So, C., Lau, C., Wong, W. and Kwong, F. (2013). A decade advancement of transition metal-catalyzed borylation of aryl halides and sulfonates. *RSC Advances*, 3(31), p.12518.
99. Littke, A. and Fu, G. (2002). Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(22), pp.4176-4211.
100. Ishiyama, T., Murata, M. and Miyaura, N. (1995). Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(23), pp.7508-7510.
101. Murata, M., Watanabe, S. and Masuda, Y. (1997). Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(19), pp.6458-6459.
102. Murata, M. (2012). Transition-Metal-Catalyzed Borylation of Organic Halides with Hydroboranes. *Heterocycles*, 85(8), p.1795.
103. Lam, K., Marder, T. and Lin, Z. (2010). Mechanism of the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacolborane. *Organometallics*, 29(7), pp.1849-1857.
104. Murata, M., Oyama, T., Watanabe, S. and Masuda, Y. (2000). Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(1), pp.164-168.
-

- 105.** a) Mathew, M. and Subramanian, S. (2014). In Vitro Screening for Anti-Cholinesterase and Antioxidant Activity of Methanolic Extracts of Ayurvedic Medicinal Plants Used for Cognitive Disorders. *PLoS ONE*, 9(1), p.e86804. b) Gitler, A., Dhillon, P. and Shorter, J. (2017). Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Disease Models & Mechanisms*, 10(5), pp.499-502. c) Wang, H. and Zhang, H. (2018). Reconsideration of Anticholinesterase Therapeutic Strategies against Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(2), pp.852-862.
- 106.** Dighe, S., Deora, G., De la Mora, E., Nachon, F., Chan, S., Parat, M., Brazzolotto, X. and Ross, B. (2016). Discovery and Structure–Activity Relationships of a Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibitor by Structure–Based Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(16), pp.7683-7689.
- 107.** PeakNootropics. (2013). Disponível em: { HYPERLINK “<https://peaknootropics.com/using-acetylcholinesterase-inhibitors-nootropics/>” }. (Acedido a 7 de Outubro de 2019).
- 108.** Kotha, S., Lahiri, K. and Kashinath, D. (2002). Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron*, 58(48), pp.9633-9695.
- 109.** Thomas, A., Zahrt, A., Delaney, C. and Denmark, S. (2018). Elucidating the Role of the Boronic Esters in the Suzuki–Miyaura Reaction: Structural, Kinetic, and Computational Investigations. *Journal of the American Chemical Society*, 140(12), pp.4401-4416.
- 110.** Chen, Y., Peng, H., Pi, Y., Meng, T., Lian, Z., Yan, M., Liu, Y., Liu, S. and Yu, G. (2015). Efficient phosphine ligands for the one-pot palladium-catalyzed borylation/Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(11), pp.3236-3242.
- 111.** Prieto, M., Zurita, E., Rosa, E., Muñoz, L., Lloyd-Williams, P. and Giralt, E. (2004). Arylboronic Acids and Arylpinacolboronate Esters in Suzuki Coupling Reactions Involving Indoles. Partner Role Swapping and Heterocycle Protection. *The Journal of Organic Chemistry*, 69(20), pp.6812-6820.
- 112.** Lennox, A. and Lloyd-Jones, G. (2014). Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chem. Soc. Rev.*, 43(1), pp.412-443.
- 113.** Baudoin, O., Guénard, D. and Guéritte, F. (2000). Palladium-Catalyzed Borylation of Ortho-Substituted Phenyl Halides and Application to the One-Pot Synthesis of 2,2'-Disubstituted Biphenyls. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(26), pp.9268-9271.
- 114.** Aniban X. (2017) Trabalho não publicado.
- 115.** Billingsley, K. and Buchwald, S. (2008). An Improved System for the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacol Borane. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(14), pp.5589-5591.



- 
- 116.** Murata, M., Oyama, T., Watanabe, S. and Masuda, Y. (2000). Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxylborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(1), pp.164-168.
- 117.** Borah, A. and Gogoi, P. (2016). Cascade C-C and C-N Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines and Fused Quinolines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(12), pp.2200-2206.
- 118.** Martin, R. and Buchwald, S. (2008). Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Accounts of Chemical Research*, 41(11), pp.1461-1473.
- 119.** Surry, D. and Buchwald, S. (2008). Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(34), pp.6338-6361.
- 120.** Merck (2015). Disponível em: { HYPERLINK “<https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Datasheet/1/phosphine-ligand-application-guide.pdf>” }. (Acedido a 19 de Setembro de 2019).
- 121.** Billingsley, K., Barder, T. and Buchwald, S. (2007). Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides: Scope, Applications, and Computational Studies. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(28), pp.5359-5363.
- 122.** Birkholz (née Gensow), M., Freixa, Z. and van Leeuwen, P. (2009). Bite angle effects of diphosphines in C–C and C–X bond forming cross coupling reactions. *Chemical Society Reviews*, 38(4), p.1099.
- 123.** Whiteker, G., Li, F., Froese, R., Tulchinsky, M., Hazari, A. and Klosin, J. (2019). XL-Xantphos: Design and Synthesis of a Mechanistic Probe of Xantphos O-Coordination in Catalytic Reactions. *Organometallics*, 38(9), pp.2233-2238.
- 124.** **a)** Garner, C., Little, G. and Pelley, J. (1984). Serum cholinesterase inhibition by boronic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 790(1), pp.91-93. **b)** Ellis, G., Palte, M. and Raines, R. (2012). Boronate-Mediated Biologic Delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 134(8), pp.3631-3634. **c)** Diaz, D. and Yudin, A. (2017). The versatility of boron in biological target engagement. *Nature Chemistry*, 9(8), pp.731-742. **d)** Yang, F., Zhu, M., Zhang, J. and Zhou, H. (2018). Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *MedChemComm*, 9(2), pp.201-211.
- 125.** Liu, Y., Yan, B., Winkler, D., Fu, J. and Zhang, A. (2017). Competitive Inhibition Mechanism of Acetylcholinesterase without Catalytic Active Site Interaction: Study on Functionalized C60 Nanoparticles via in Vitro and in Silico Assays. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(22), pp.18626-18638.
- 126.** Totobenazara, J., Bacalhau, P., Juan, A., Marques, C., Fernandes, L., Goth, A., Caldeira, A., Martins, R. and Burke, A. (2016). Design, Synthesis and Bioassays of 3-Substituted-3-Hydroxyoxindoles for Cholinesterase Inhibition. *ChemistrySelect*, 1(13), pp.3580-3588.
-

- 127.** Bacalhau, P. (2017). *Biochemical Mechanisms and Target Drugs in Neurodegenerative Diseases*. Ph.D. Universidade de Évora.
- 128.** Hoffmann, M., Stiller, C., Endres, E., Scheiner, M., Gunesch, S., Sotriffer, C., Maurice, T. and Decker, M. (2019). Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibitors with Tunable Duration of Action by Chemical Modification of Transferable Carbamate Units Exhibit Pronounced Neuroprotective Effect in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(20), pp.9116-9140.
- 129.** Osmaniye, D., Sağlık, B., Acar Çevik, U., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Kaplançıklı, Z. and Turan, G. (2019). Synthesis and AChE Inhibitory Activity of Novel Thiazolylhydrazone Derivatives. *Molecules*, 24(13), p.2392.
- 130.** Pandey, G., Balakrishnan, M. and Swaroop, P. (2008). A Suzuki Cross-Coupling and Intramolecular Aza-Michael Addition Reaction Sequence Towards the Synthesis of 1,10b-epi-7-Deoxypancratistatins and Their Cytotoxicity Studies. *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(34), pp.5839-5847.
- 131.** Rodrigues, A., Carvalho, M., Cardoso, J., Calhela, R., Queiroz, M., Coutinho, P. and Castanheira, E. (2014). Benzothienoquinolines: New one-pot synthesis and fluorescence studies of their interaction with DNA and polynucleotides. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 294, pp.20-30.
- 132.** Banwell, M., Lupton, D., Ma, X., Renner, J. and Sydnes, M. (2004). Synthesis of Quinolines, 2-Quinolones, Phenanthridines, and 6(5H)-Phenanthridinones via Palladium[0]-Mediated *Ullmann* Cross-Coupling of 1-Bromo-2-nitroarenes with  $\beta$ -Halo-enals, -enones, or -esters. *Organic Letters*, 6(16), pp.2741-2744.
- 133.** a) Wu, X., Neumann, H. and Beller, M. (2012). Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Carbonylations. *Chemical Reviews*, 113(1), pp.1-35. b) Wu, X., Wu, L., Jackstell, R., Neumann, H. and Beller, M. (2013). A General Palladium-Catalyzed Carbonylative Synthesis of Chromenones from Salicylic Aldehydes and Benzyl Chlorides. *Chemistry - A European Journal*, 19(37), pp.12245-12248. c) Li, J., He, Y., Luo, S., Lei, J., Wang, J., Xie, Z. and Zhu, Q. (2015). Palladium-Catalyzed Intramolecular C(sp<sup>2</sup>)-H Imidoylation for the Synthesis of Six-Membered N-Heterocycles. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(4), pp.2223-2230.
- 134.** Li, H., Li, H., Dai, Q., Li, H. and Brédas, J. (2018). Hydrolytic Stability of Boronate Ester-Linked Covalent Organic Frameworks. *Advanced Theory and Simulations*, 1(2), p.1700015.
- 135.** Bolognesi, M., Andrisano, V., Bartolini, M., Banzi, R. and Melchiorre, C. (2005). Propidium-Based Polyamine Ligands as Potent Inhibitors of Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase-Induced Amyloid- $\beta$  Aggregation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(1), pp.24-27.

- 
- 136.** Ayers, J., Xu, R., Dwoskin, L. and Crooks, P. (2005). A general procedure for the enantioselective synthesis of the minor tobacco alkaloids nornicotine, anabasine, and anatabine. *The AAPS Journal*, 7(3), pp.E752-E758.
- 137.** Bellus, D. and Shortt de Hernandez, M. (2004). *Science of synthesis*. Stuttgart: Georg Thieme.
- 138.** Roldán-Peña, J., Romero-Real, V., Hicke, J., Maya, I., Franconetti, A., Lagunes, I., Padrón, J., Petralla, S., Poeta, E., Naldi, M., Bartolini, M., Monti, B., Bolognesi, M., López, Ó. and Fernández-Bolaños, J. (2019). Tacrine-O-protected phenolics heterodimers as multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease: Selective subnanomolar BuChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 181, p.111550.
- 139.** Viana, H. (2015). *Studies on the Catalytic Intramolecular Arylation*. Ph.D. Universidade de Évora.
- 140.** Billingsley, K. and Buchwald, S. (2008). An Improved System for the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacol Borane. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(14), pp.5589-5591.
- 141.** Kalk, W., Bien, H. and Schündehütte, K. (1977). *Ullmann-Reaktionen anortho-(Acylamino)halogenaromaten*. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1977(2), pp.329-337.
- 142.** Qi, C., Sun, X., Lu, C., Yang, J., Du, Y., Wu, H. and Zhang, X. (2009). Palladium catalyzed reductive homocoupling reactions of aromatic halides in dimethyl sulfoxide (DMSO) solution. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694(18), pp.2912-2916.
- 143.** Hajipour, A. and Abrishami, F. (2013). Facile Construction of Biaryls by Homocoupling of Aryl Halides. *Organic Preparations and Procedures International*, 45(3), pp.227-231.
- 144.** Grigg, R., Stevenson, P. and Worakun, T. (1985). Palladium catalysed intra- and intermolecular coupling of vinyl halides. Regiospecific formation of 1,3-dienes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (14), p.971.
- 145.** Wang, L., Zhang, Y., Liu, L. and Wang, Y. (2006). Palladium-Catalyzed Homocoupling and Cross-Coupling Reactions of Aryl Halides in Poly(ethylene glycol). *The Journal of Organic Chemistry*, 71(3), pp.1284-1287.
- 146.** Penalva, V., Hassan, J., Lavenot, L., Gozzi, C. and Lemaire, M. (1998). Direct homocoupling of aryl halides catalyzed by palladium. *Tetrahedron Letters*, 39(17), pp.2559-2560.
- 147.** Peixoto, D. (2016). *Arlação Intramolecular Catalítica de Iminas e Análogos- Potenciais Fármacos para as Doenças Neurodegenerativas*. Ph.D. Universidade de Évora.
- 148.** Morales, S., Guijarro, F., García Ruano, J. and Cid, M. (2014). A General Aminocatalytic Method for the Synthesis of Aldimines. *Journal of the American Chemical Society*, 136(3), pp.1082-1089.
-

- 149.** Patil, R. and Adimurthy, S. (2013). Catalytic Methods for Imine Synthesis. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2(9), pp.726-744.
- 150.** a) Wamser, C. (1951). Equilibria in the System Boron Trifluoride—Water at 25°. *Journal of the American Chemical Society*, 73(1), pp.409-416. b) Cornel, V. and Lovely, C. (2007). Boron Trifluoride Etherate. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.
- 151.** Hornak, J. (2001). *The basics of NMR*. 2nd ed. Rochester, NY: John Wiley and Sons.
- 152.** a) Marques, C. and Burke, A. (2013). Ethyl 2,2-bis(4-methylphenylsulfonamido)acetate to aromatic  $\alpha$ -amino acids: stable substrates for catalytic arylation reactions. *Tetrahedron*, 69(47), pp.10091-10097. b) Ciaccia, M. and Di Stefano, S. (2015). Mechanisms of imine exchange reactions in organic solvents. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(3), pp.646-654.
- 153.** Orlandi, M., Tosi, F., Bonsignore, M. and Benaglia, M. (2015). Metal-Free Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines: A HSiCl<sub>3</sub>-Mediated Reaction of Wide General Applicability. *Organic Letters*, 17(16), pp.3941-3943.
- 154.** Li, H., Li, F. and Frett, B. (2014). Selective Reduction of Halogenated Nitroarenes with Hydrazine Hydrate in the Presence of Pd/C. *Synlett*, 25(10), pp.1403-1408.
- 155.** Hermanson, G. and Hermanson, G. (2008). *Bioconjugate techniques*. 2nd ed. Rockford, Illinois, USA: Elsevier Inc.
- 156.** Globalsilicones.org. (2019). Disponível em: { HYPERLINK “[https://globalsilicones.org/sites/default/files/Chlorosilanes%20Manual\\_2%20Oct%202017\\_Financial%20%281%29.pdf](https://globalsilicones.org/sites/default/files/Chlorosilanes%20Manual_2%20Oct%202017_Financial%20%281%29.pdf)” }. (Acedido a 25 de Setembro de 2019).
- 157.** Kadam, H. and Tilve, S. (2015). Advancement in methodologies for reduction of nitroarenes. *RSC Advances*, 5(101), pp.83391-83407.
- 158.** Vantourout, J., Miras, H., Isidro-Llobet, A., Sproules, S. and Watson, A. (2017). Spectroscopic Studies of the Chan–Lam Amination: A Mechanism-Inspired Solution to Boronic Ester Reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 139(13), pp.4769-4779.
- 159.** Cruces, J., Larrosa, M., Guerrero, C. and Rodríguez, R. (2010). Selective Copper-Promoted Cross-Coupling of Aromatic Amines with Alkyl Boronic Acids. *Synlett*, 2010(14), pp.2101-2105.
- 160.** Raghuvanshi, D., Gupta, A. and Singh, K. (2012). Nickel-Mediated N-Arylation with Arylboronic Acids: An Avenue to Chan–Lam Coupling. *Organic Letters*, 14(17), pp.4326-4329.
- 161.** Sun, J., Dong, Y., Cao, L., Wang, X., Wang, S. and Hu, Y. (2004). Highly Efficient Chemoselective Deprotection of O,O-Acetals and O,O-Ketals Catalyzed by Molecular Iodine in Acetone. *The Journal of Organic Chemistry*, 69(25), pp.8932-8934.

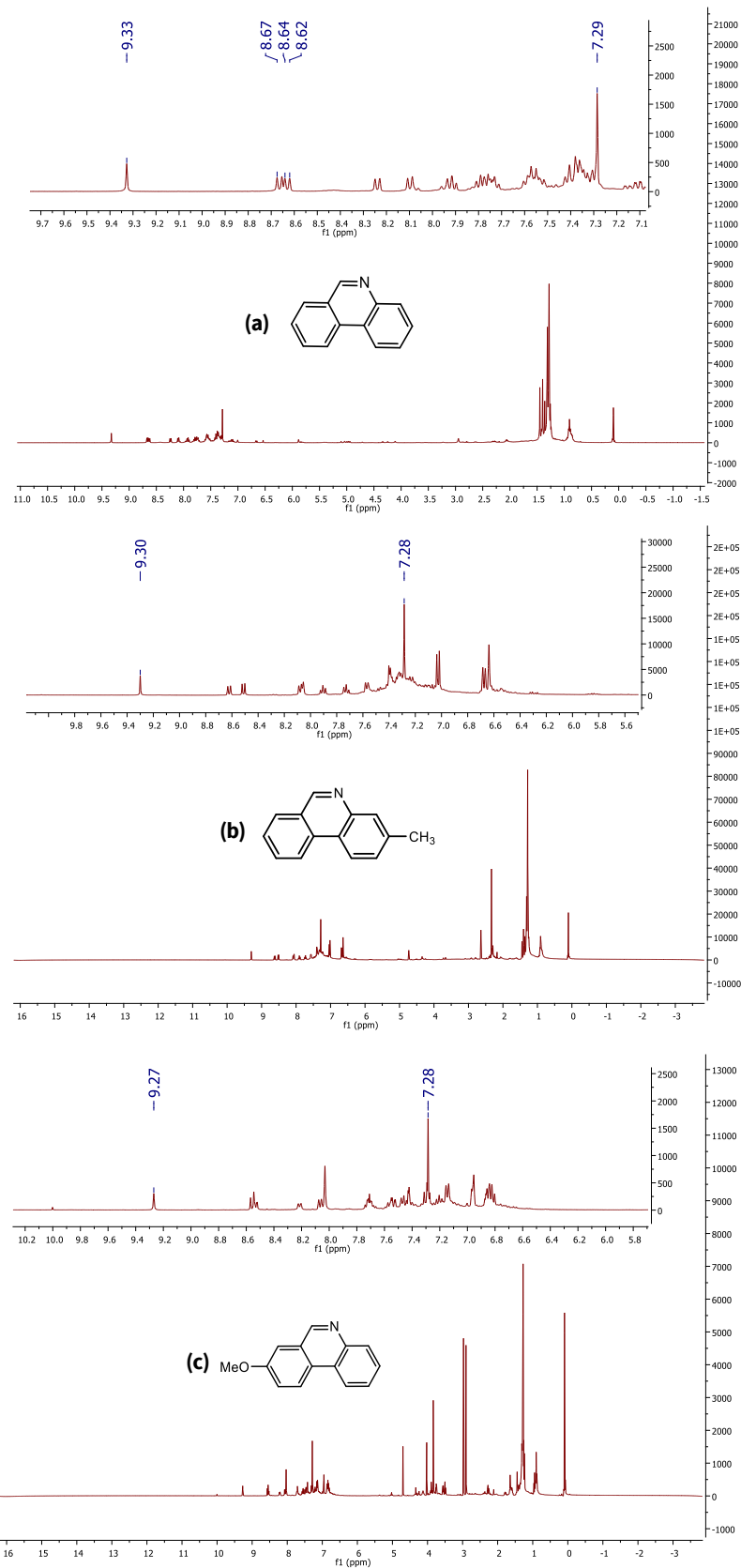
- 162.** a) Brachet, E., Hamze, A., Peyrat, J., Brion, J. and Alami, M. (2010). Pd-Catalyzed Reaction of Sterically Hindered Hydrazones with Aryl Halides: Synthesis of Tetra-Substituted Olefins Related to iso-Combretastatin A4. *Organic Letters*, 12(18), pp.4042-4045. b) Ghorai, M., Nanaji, Y. and Yadav, A. (2011). Ring Opening/C–N Cyclization of Activated Aziridines with Carbon Nucleophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinolines. *Organic Letters*, 13(16), pp.4256-4259. c) Tjutrins, J. and Arndtsen, B. (2017). A palladium-catalyzed synthesis of (hetero)aryl-substituted imidazoles from aryl halides, imines and carbon monoxide. *Chemical Science*, 8(2), pp.1002-1007.
- 163.** Greene, T. and Wuts, P. (2007). *Greene's protective groups in organic synthesis*. New York: Wiley-Interscience.
- 164.** Wuts, P. and Greene, T. (1999). *Protective groups in organic synthesis*. 3rd ed. Canada: WILEY.
- 165.** Meskens, F. (1981). Methods for the Preparation of Acetals from Alcohols or Oxiranes and Carbonyl Compounds. *Synthesis*, 1981(07), pp.501-522.
- 166.** Organic Chemistry Portal. (2002). Disponível em: { HYPERLINK “<https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/carbonyl/dimethylacetals.htm>” }. (Acedido a 25 de Setembro de 2019).
- 167.** a) Ouellette, J. and Rawn, D. (2014). *Aldehydes and Ketones*. *Organic Chemistry*. Elsevier Inc., pp.629-657. b) Chemistry LibreTexts. Disponível em: { “[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Organic\\_Chemistry\)/Aldehydes\\_and\\_Ketones/Reactivity\\_of\\_Aldehydes\\_and\\_Ketones/Addition\\_of\\_Alcohols\\_to\\_form\\_Hemiacetals\\_and\\_Acetals](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Aldehydes_and_Ketones/Reactivity_of_Aldehydes_and_Ketones/Addition_of_Alcohols_to_form_Hemiacetals_and_Acetals)” }. (Acedido a 25 de Setembro de 2019).
- 168.** Bariwal, J. and Eycken, E. (2013). C-N bond forming cross-coupling reactions: an overview. *RSC Publishing Chem Soc Rev*, 42(24), p.9283.
- 169.** Armarego, W. and D. D., P. (2003). *Purification of laboratory chemicals*. 5th ed. Burlington, MA: Butterworth-Heinemann.
- 170.** a) Madison, W. (2009). APEX2 v 2009.3-0, Bruker AXS; b) Sheldrick, M. (2015) *Acta Cryst.* C71, 3-8; c) Macrae, C., Bruno, I., Chisholm, P., Edgington, P., McCabe, E., Pidcock, L., Rodriguez-Monge, R., Taylor, J., Streek and Wood, P. (2008). *Appl. Cryst.* 41, 466-470.
- 171.** Tummatorn, J., Krajangsri, S., Norseeda, K., Thongsornkleeb, C. and Ruchirawat, S. (2014). A new synthetic approach to 6-unsubstituted phenanthridine and phenanthridine-like compounds under mild and metal-free conditions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(28), p.5077.

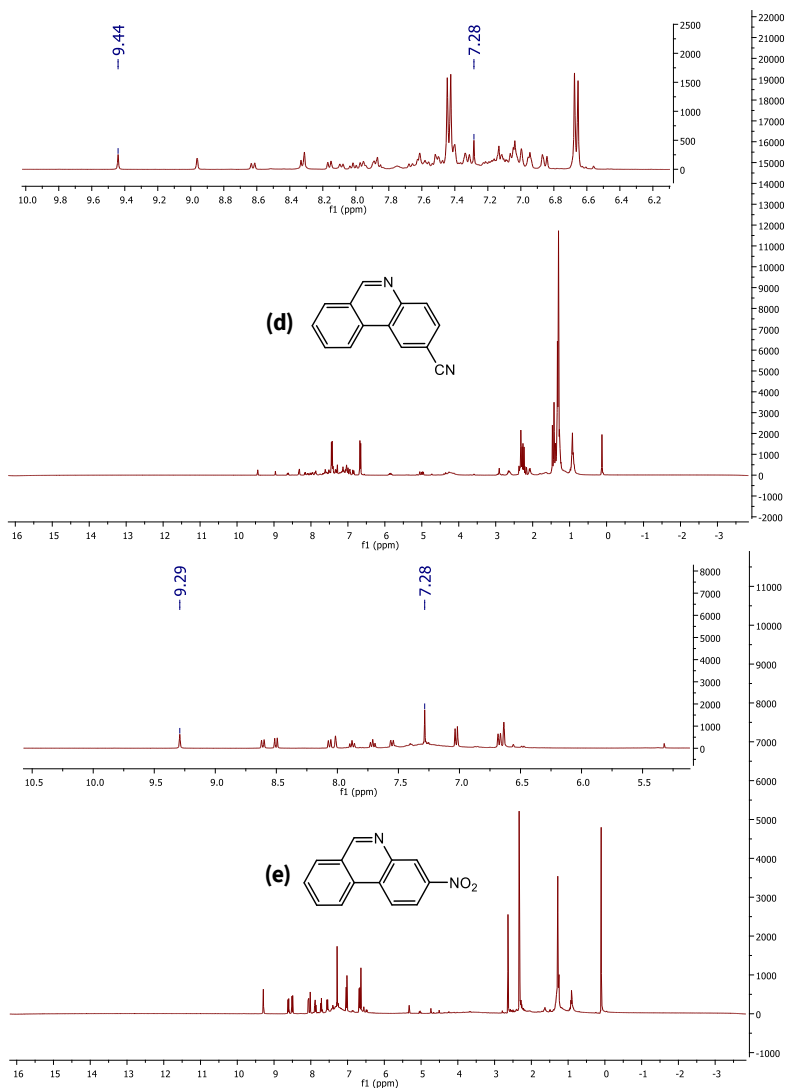
- 172.** Yoshida, K., Akashi, N. and Yanagisawa, A. (2011). Asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by new zinc-amides prepared by a rhodium-catalyzed asymmetric addition. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(11), pp.1225-1230.
- 173.** Prasad, B., Bisai, A. and Singh, V. (2004). Trimethylsilyl cyanide addition to aldimines and its application in the synthesis of (S)-phenylglycine methyl ester. *Tetrahedron Letters*, 45(52), pp.9565-9567.
- 174.** Klein, M. and Ugi, I. (1992). 2-(4-Toluenesulphonyl)-3-aryloxaziridines as Oxidizing Reagents for P(III) Compounds. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 47(6), pp.887-890.
- 175.** Zhao, Z., Yang, H., Li, Y. and Guo, X. (2014). Cobalt-modified molybdenum carbide as an efficient catalyst for chemoselective reduction of aromatic nitro compounds. *Green Chem.*, 16(3), pp.1274-1281.
- 176.** Lim, H., Choi, Y. and Heo, J. (2013). Synthesis of Dibenzoxepine Lactams via a Cu-Catalyzed One-Pot Etherification/Aldol Condensation Cascade Reaction: Application toward the Total Synthesis of Aristoyagonine. *Organic Letters*, 15(18), pp.4718-4721.
- 177.** Kumar, R. and Chakraborti, A. (2005). Copper(II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for acetal formation. *Tetrahedron Letters*, 46(48), pp.8319-8323.
- 178.** Ellman, G., Courtney, K., Andres, V. and Featherstone, R. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), pp.88-95.

## **7. Anexos**



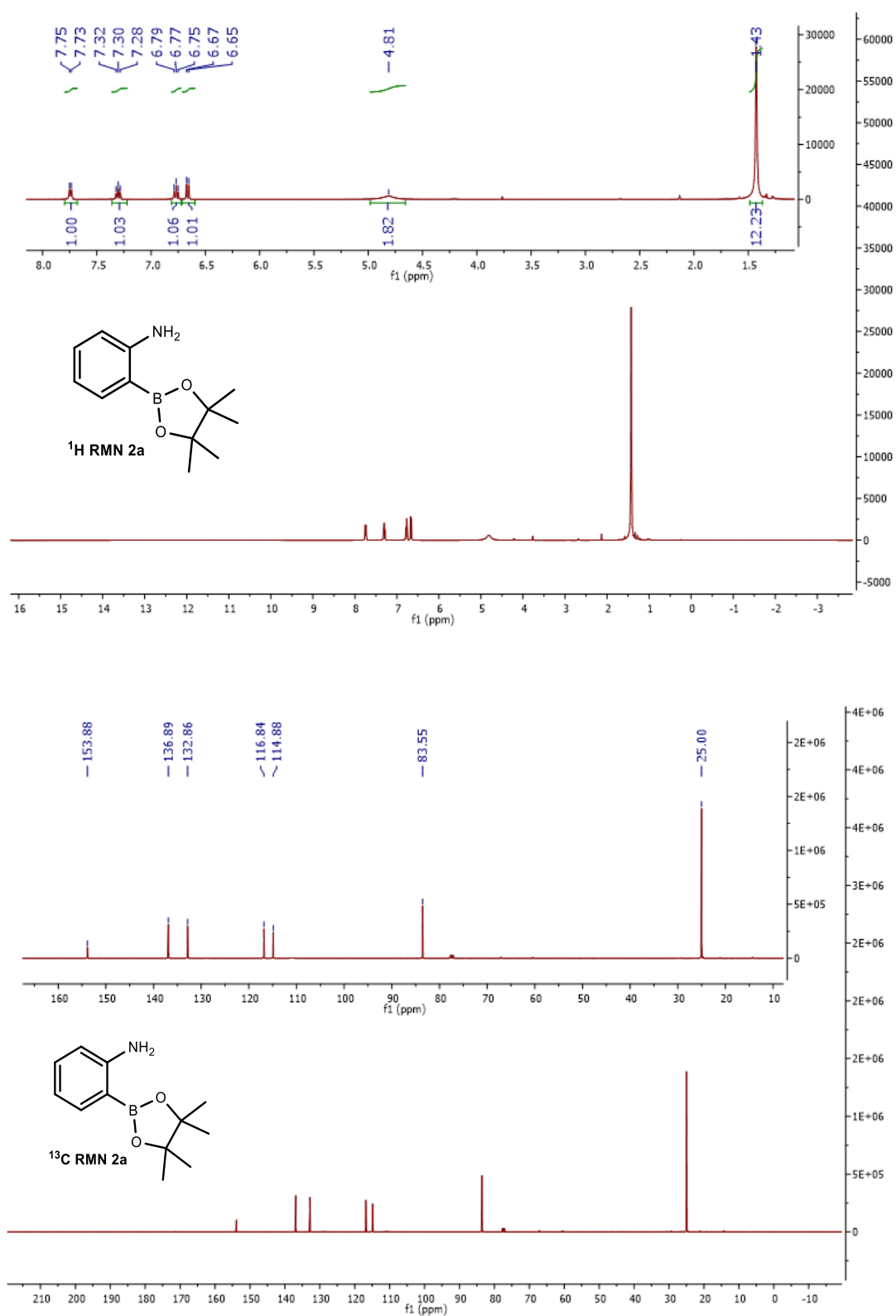


**Anexo 1: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN com vestígios de fenantridinas (4).**



**Figura 26:** Espectros de <sup>1</sup>H RMN que apresentam vestígios das fenantridinas referentes à **Tabela 8:** (a) entrada 1; (b) entradas 2, 6 e 7; (c) entradas 3 e 8; (d) entrada 5 e (e) entrada 4.

**Anexo 2:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS dos ésteres amino-arilborônicos (**2**) sintetizados na **secção 2.1.1**.



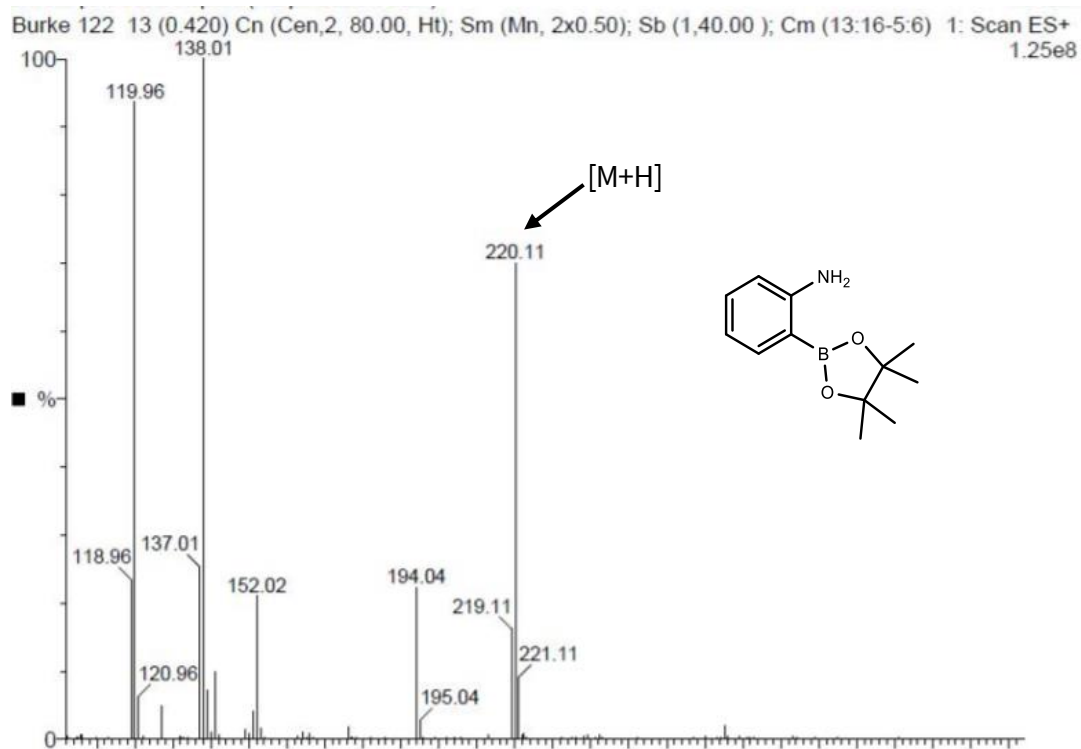
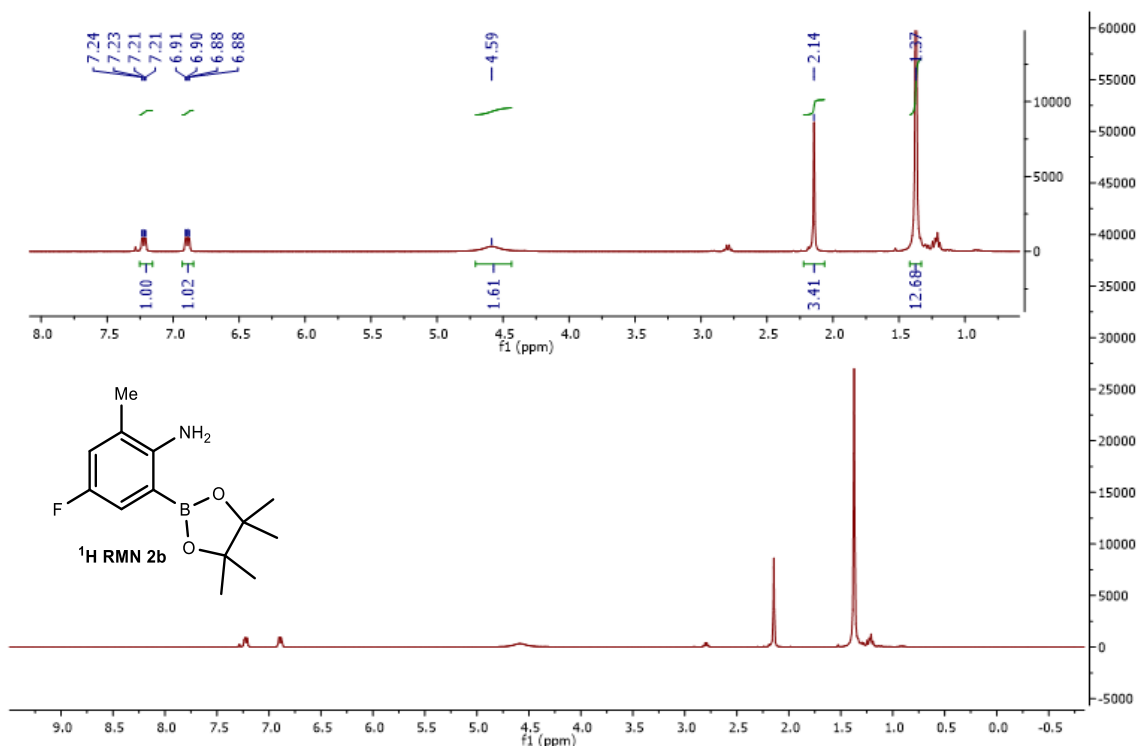
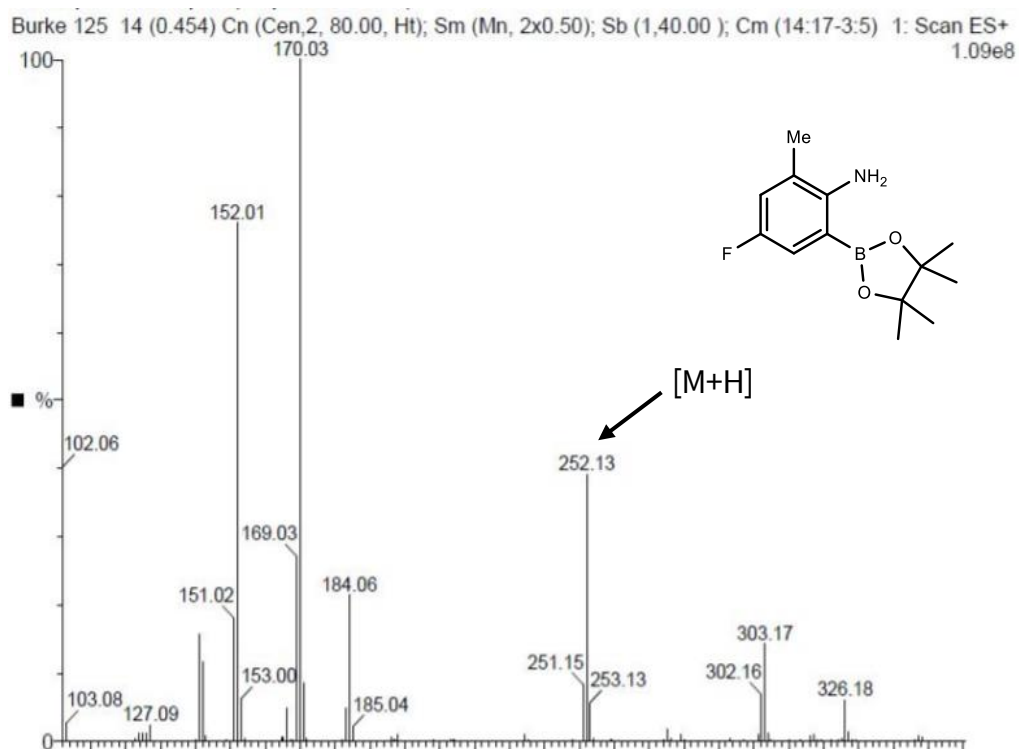
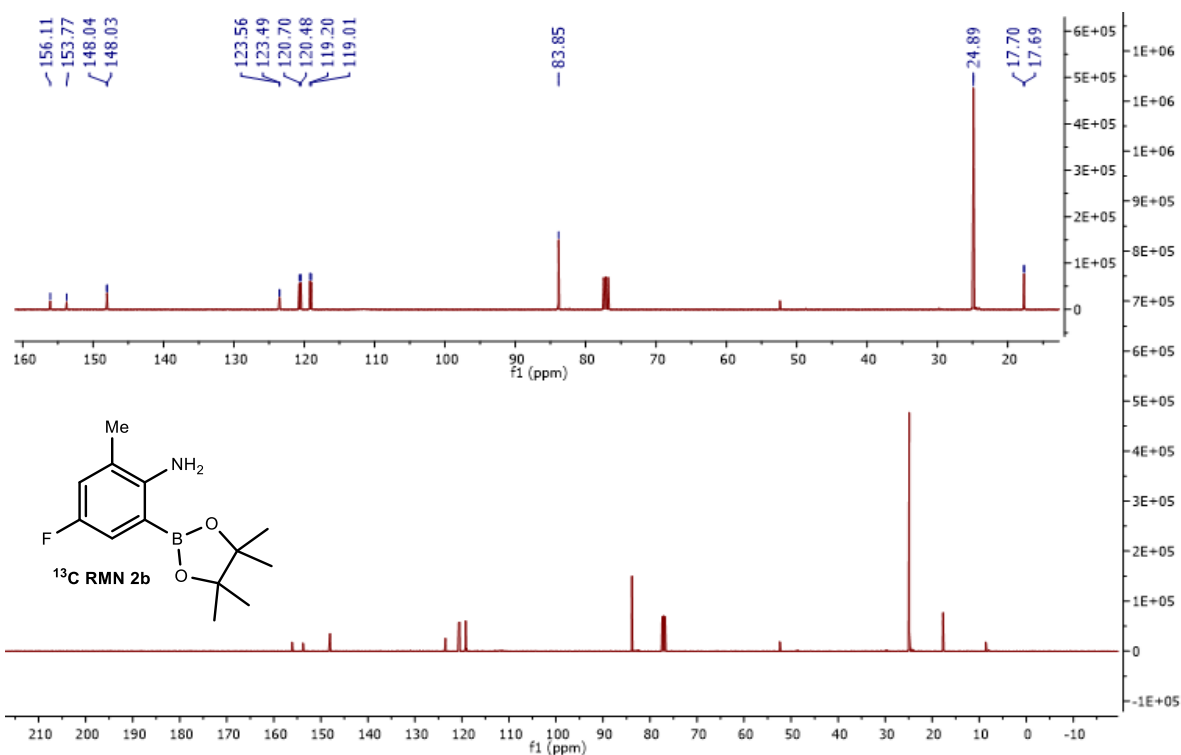


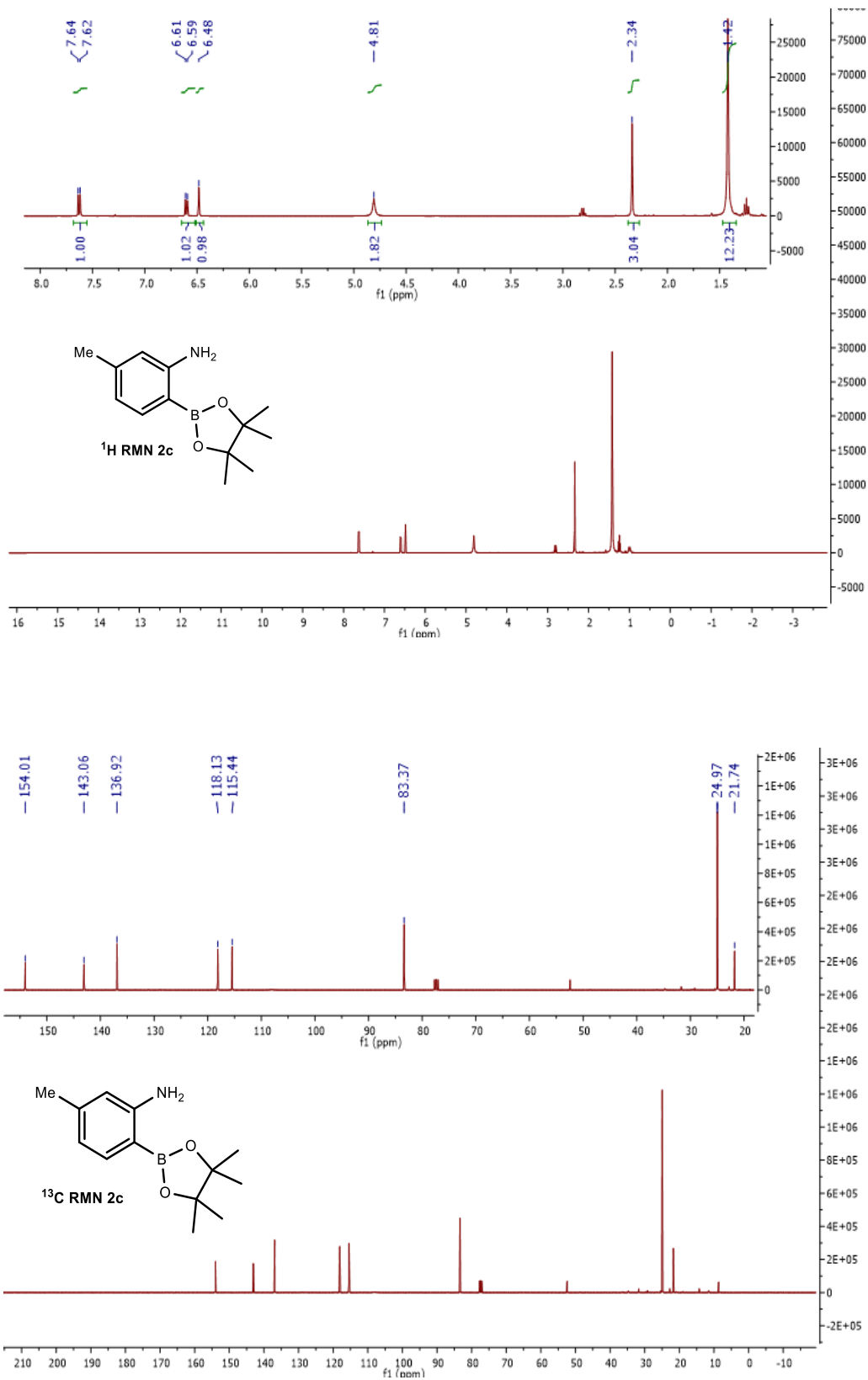
Figura 27: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **2a**.





**Figura 28:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **2b**.

## 7. Anexos



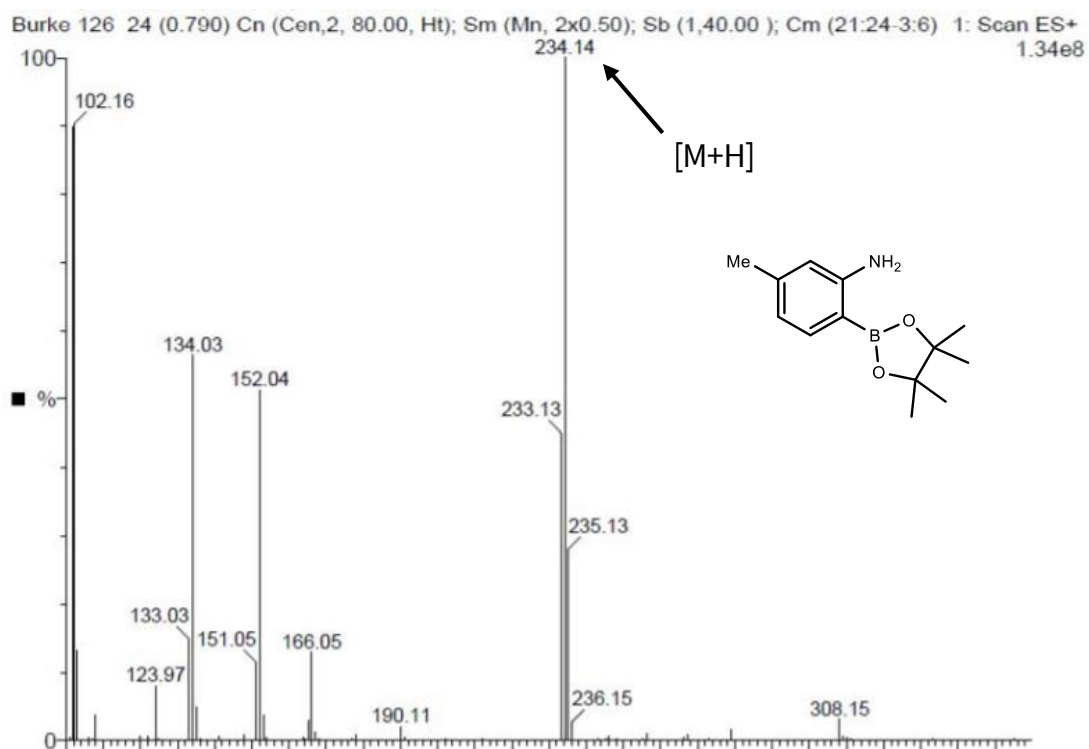
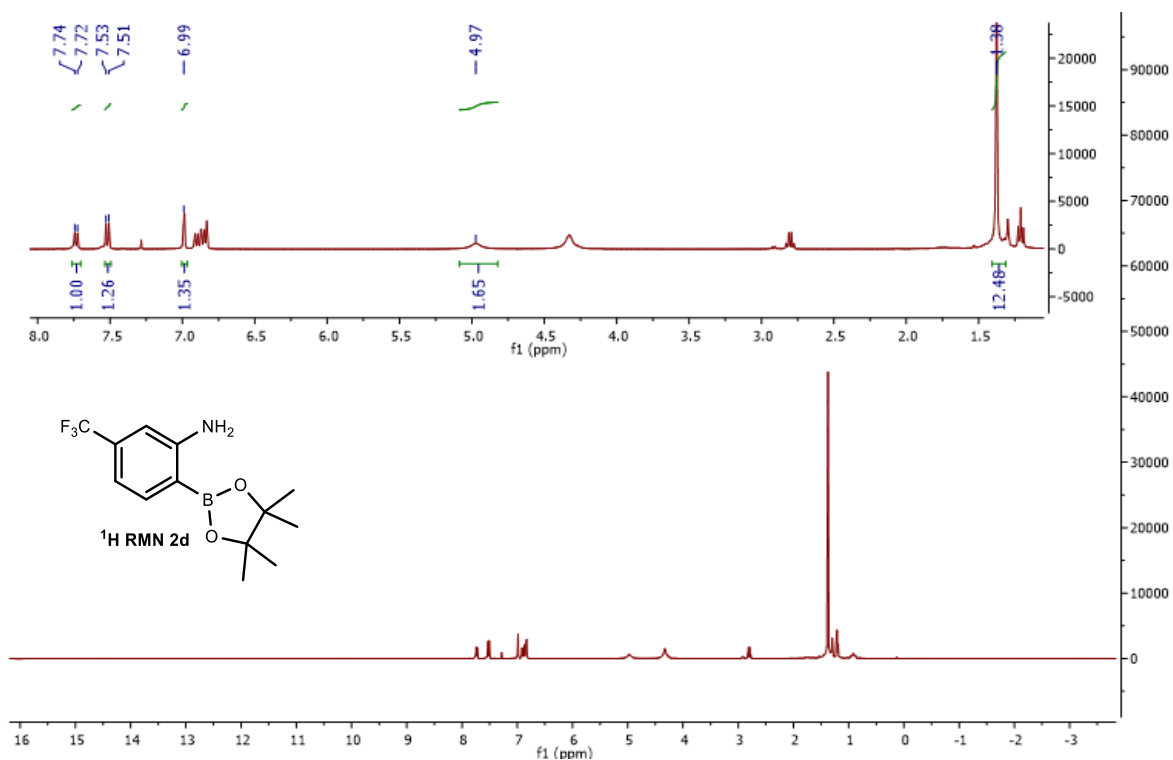


Figura 29: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e LRMS pertencentes ao composto 2c.



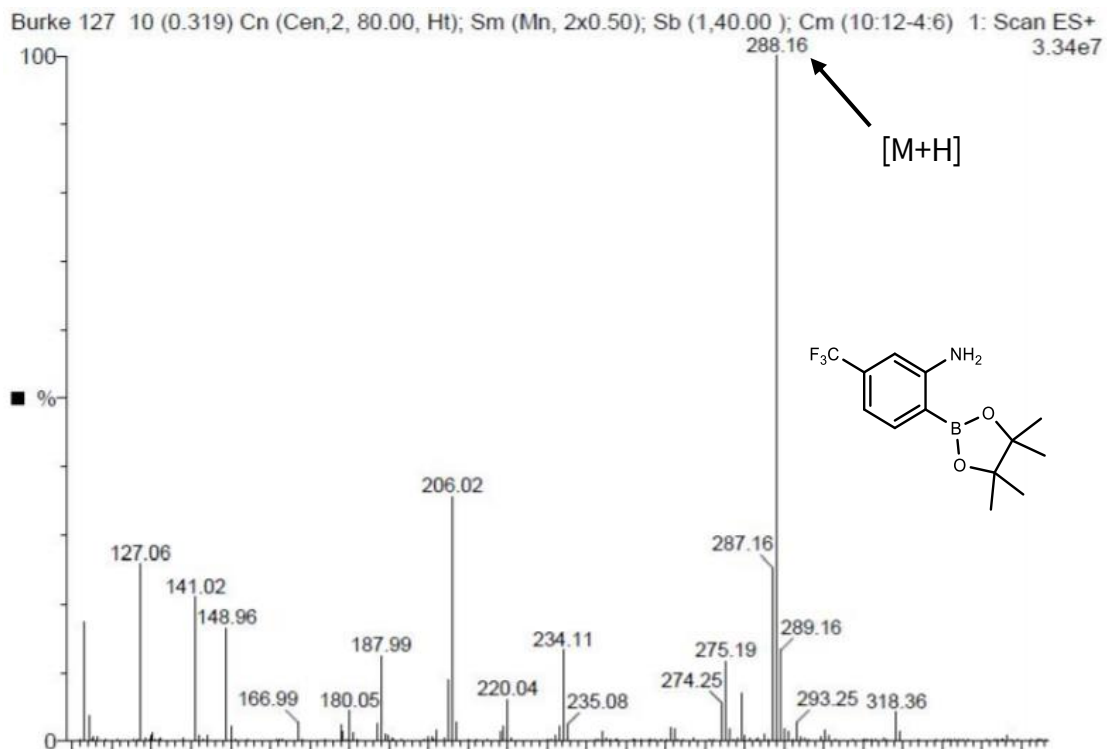
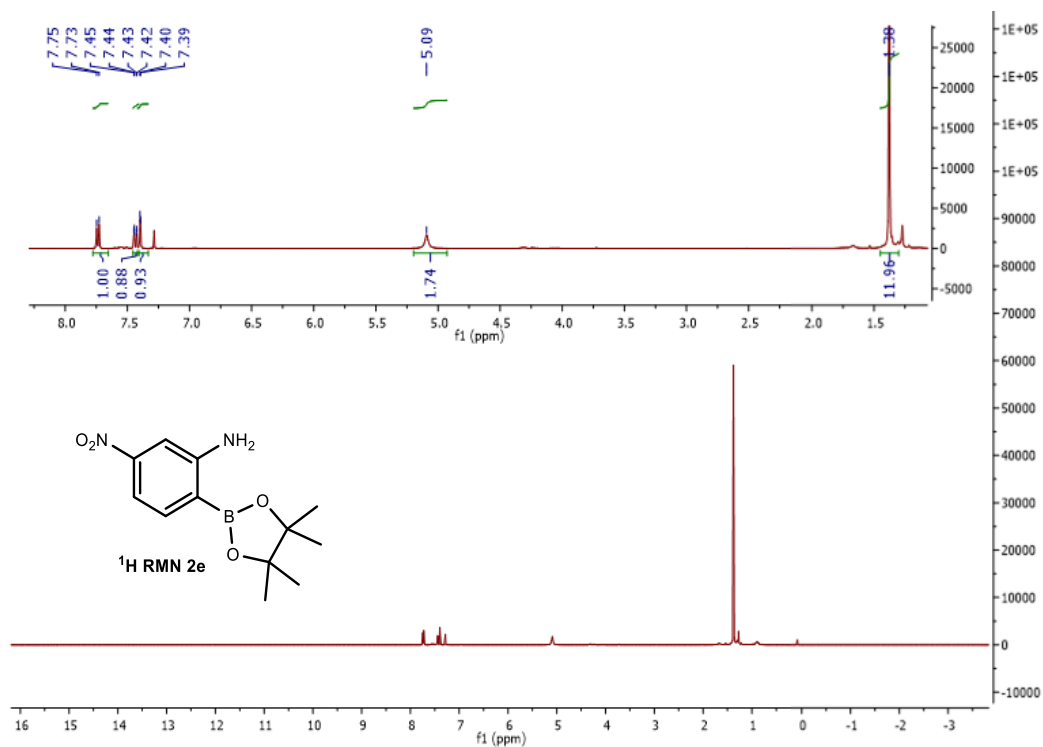


Figura 30: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **2d**.





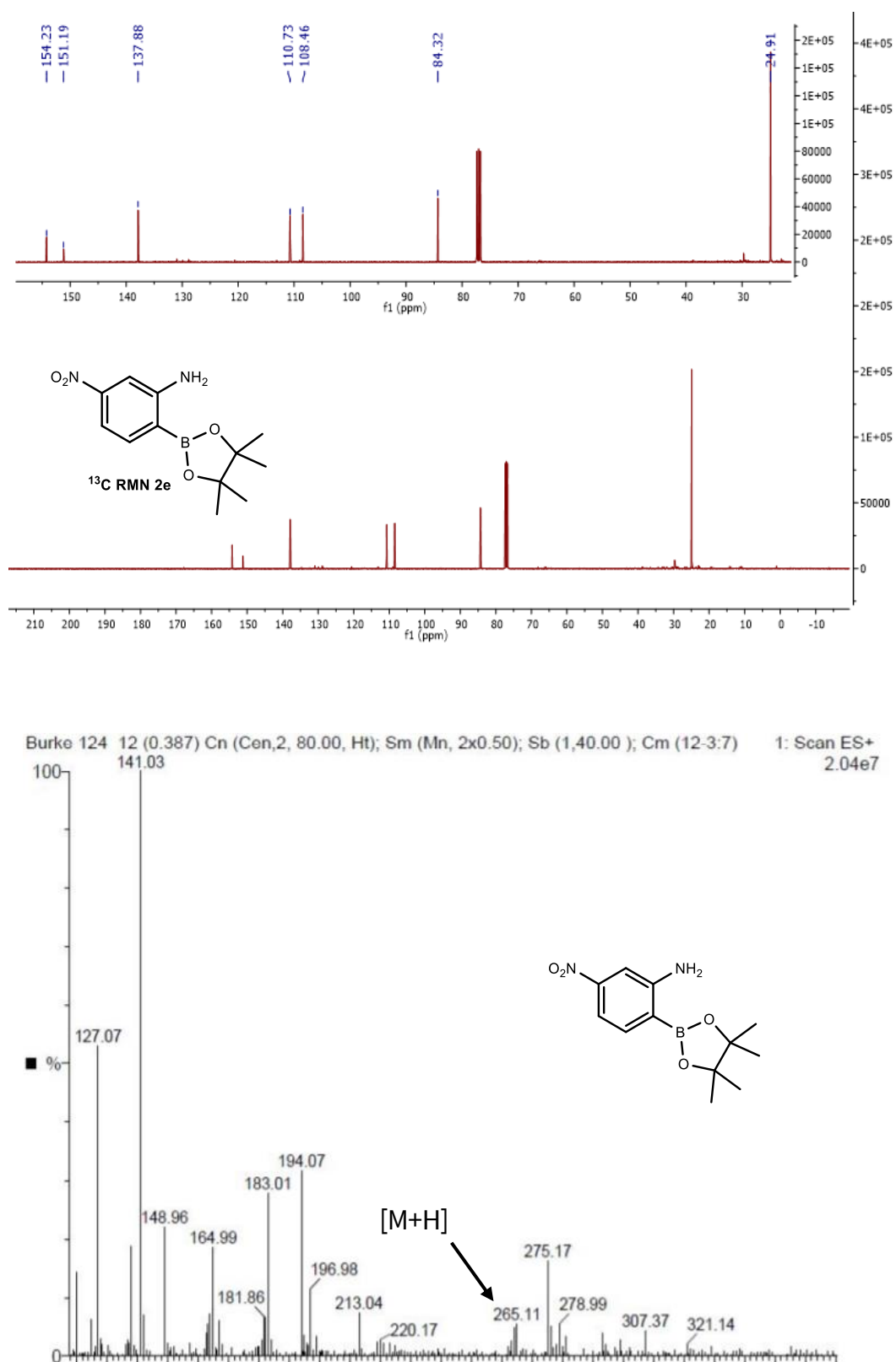
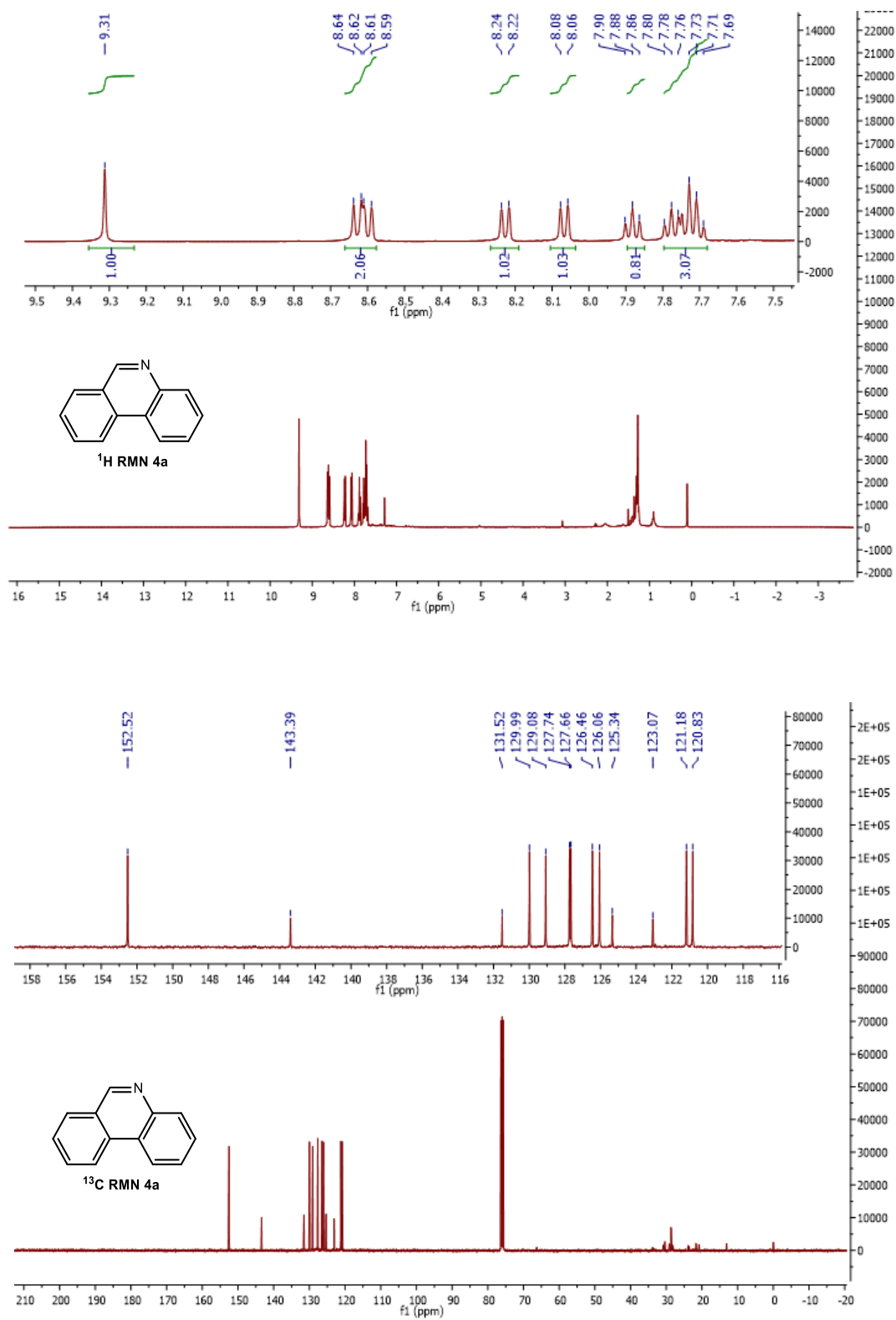


Figura 31: Espetros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **2e**.

**Anexo 3:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS das fenantridinas (**4**) sintetizadas na secção 2.2.1.

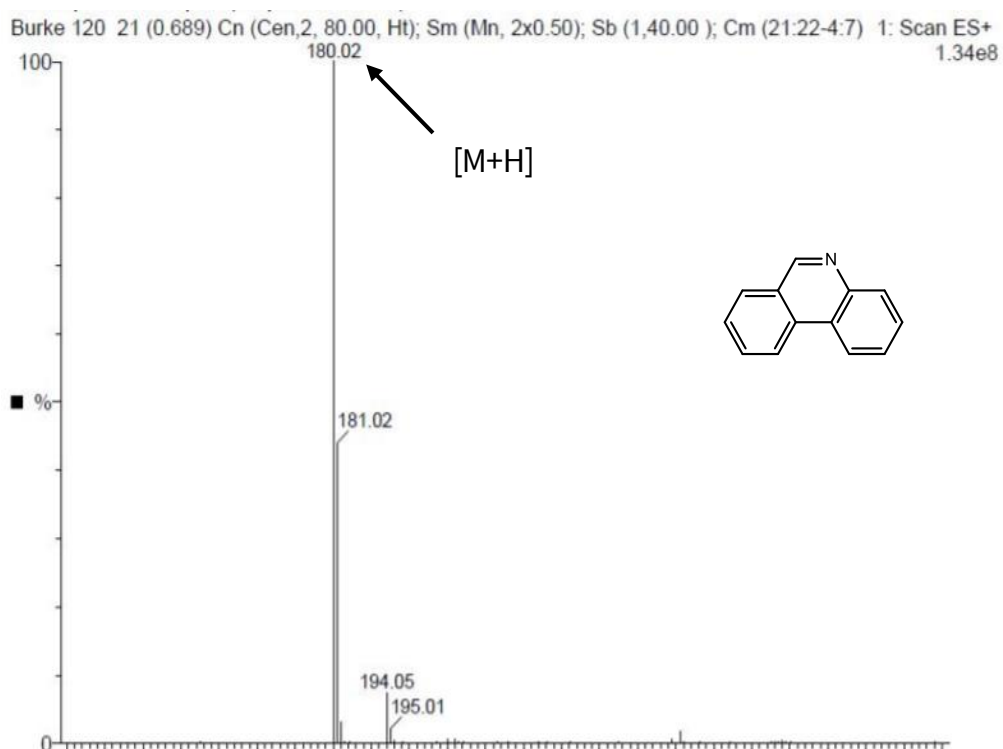
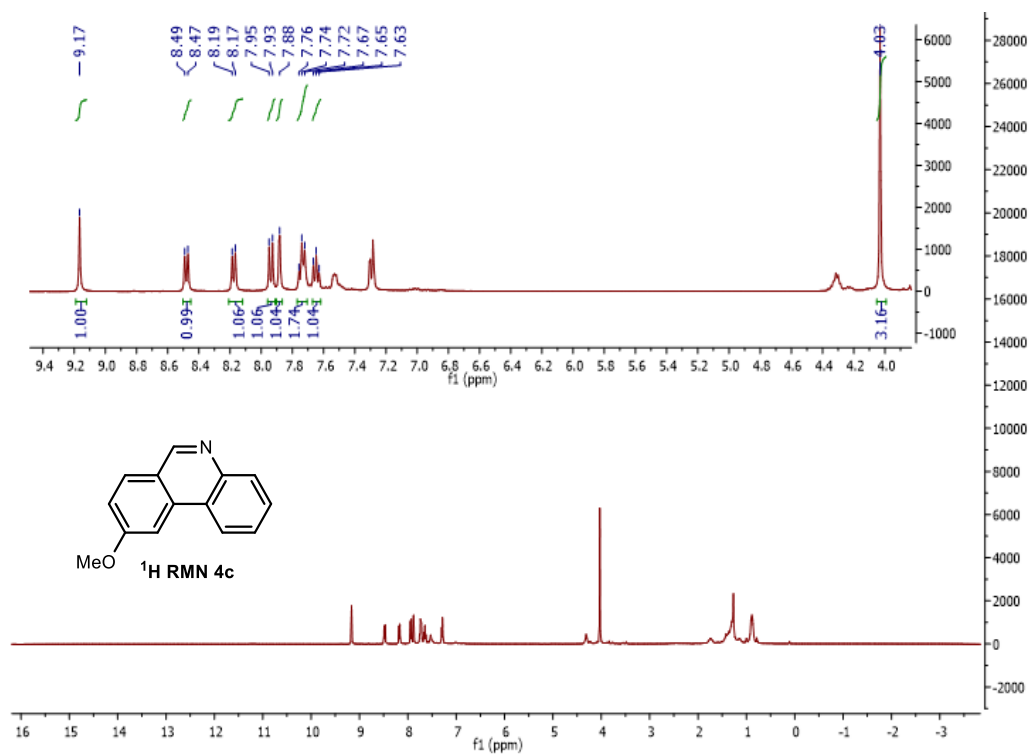


Figura 32: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto 4a.



7. Anexos

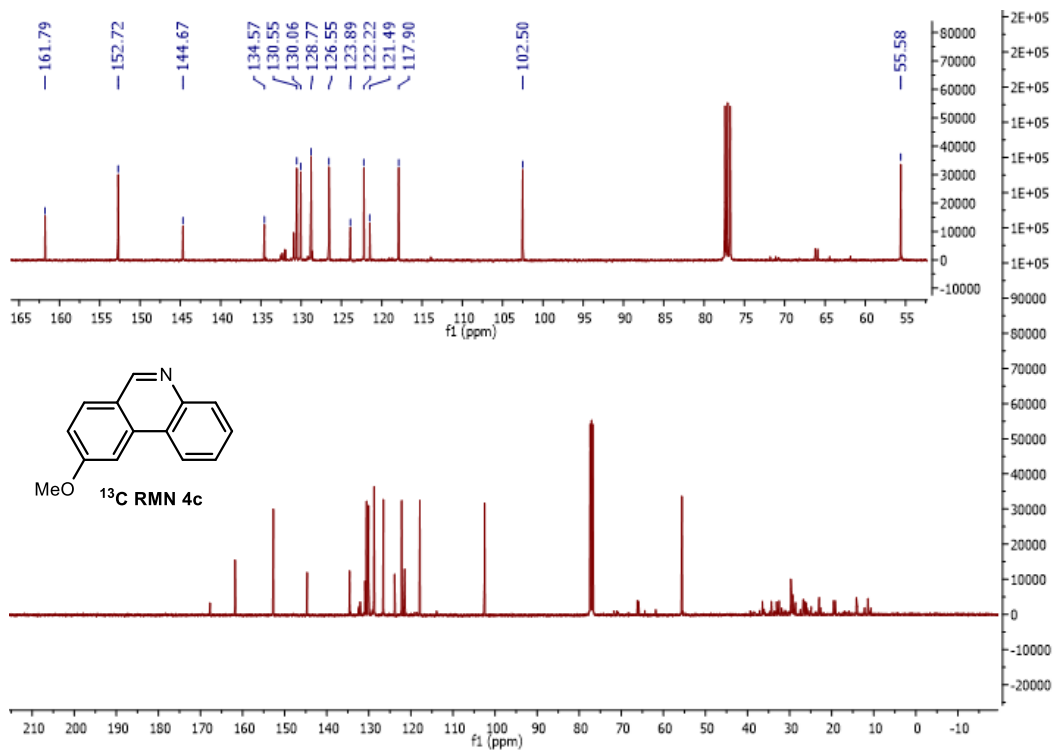
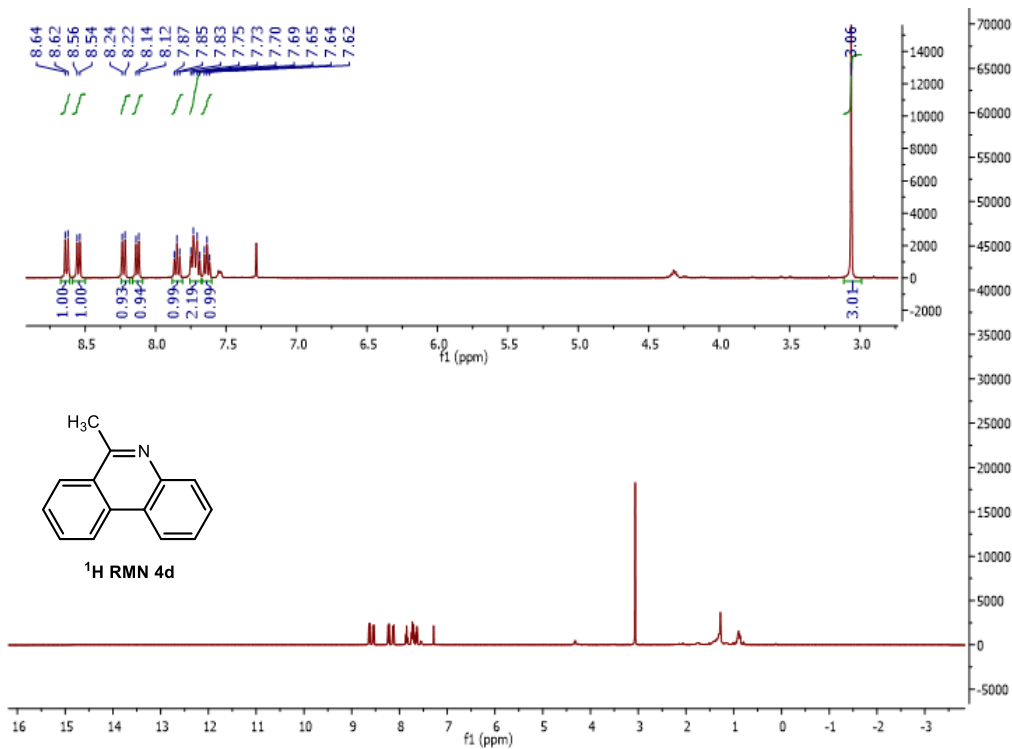


Figura 33: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN pertencentes ao composto **4c**.



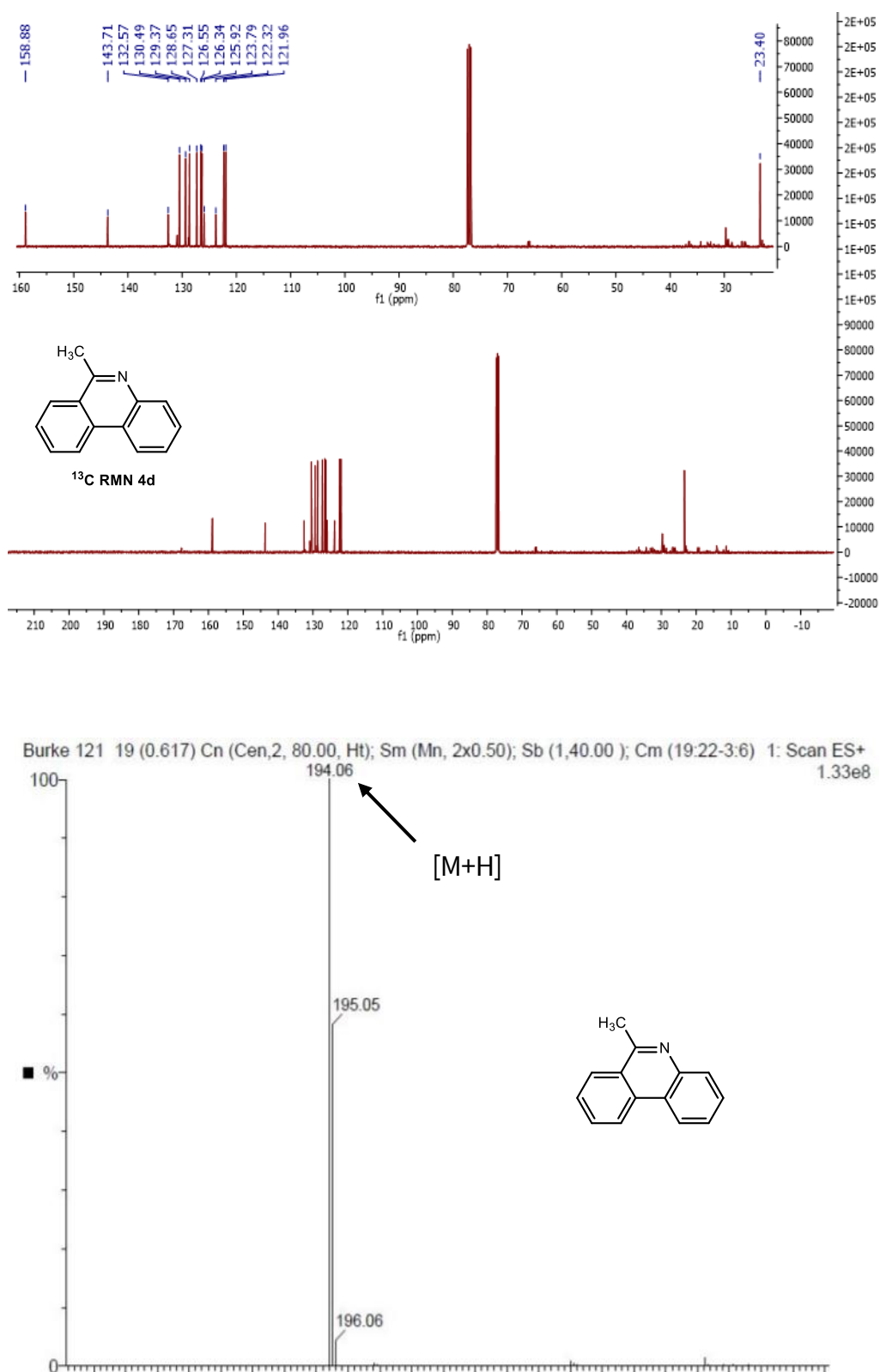
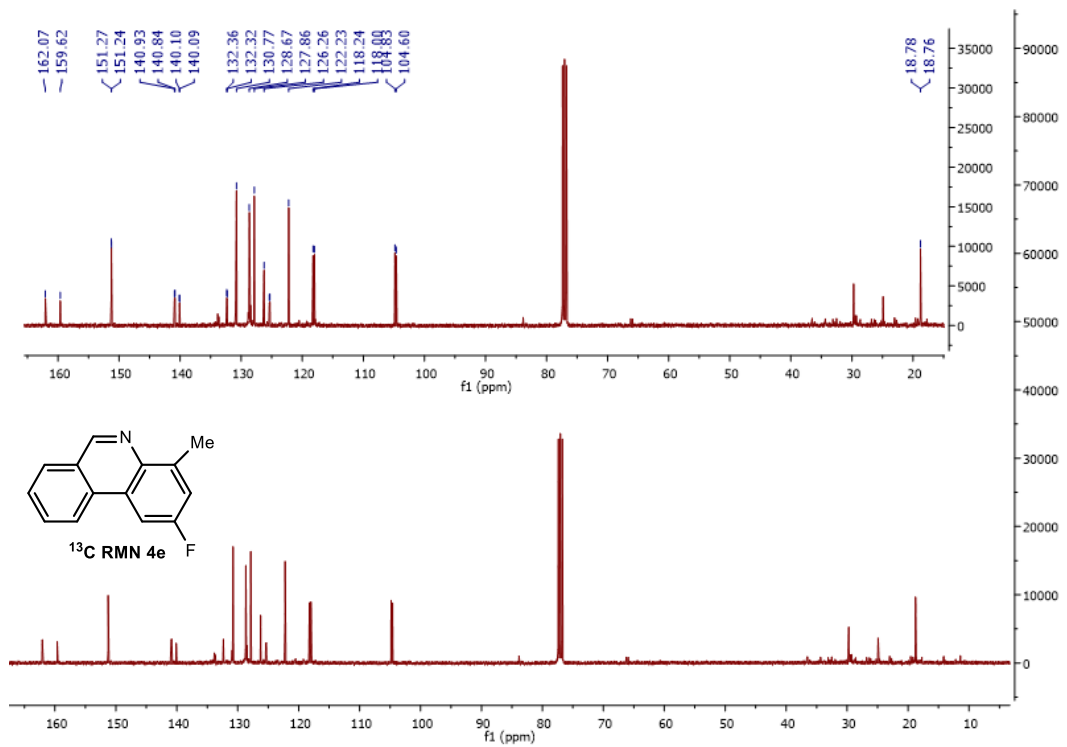
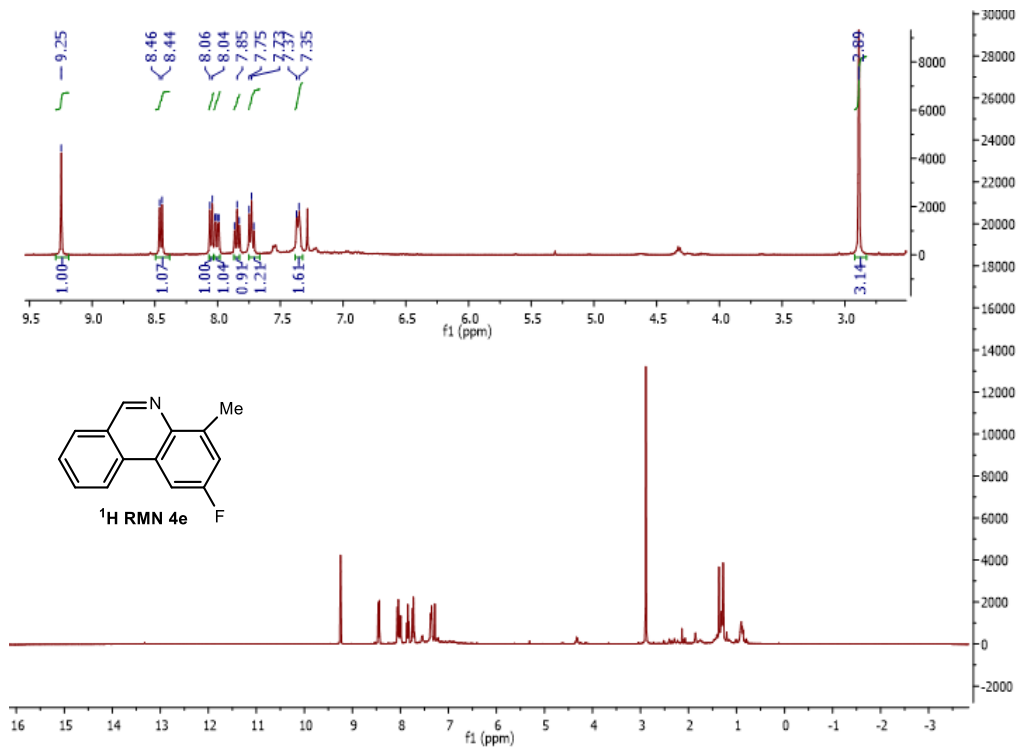


Figura 34: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **4d**.

7. Anexos



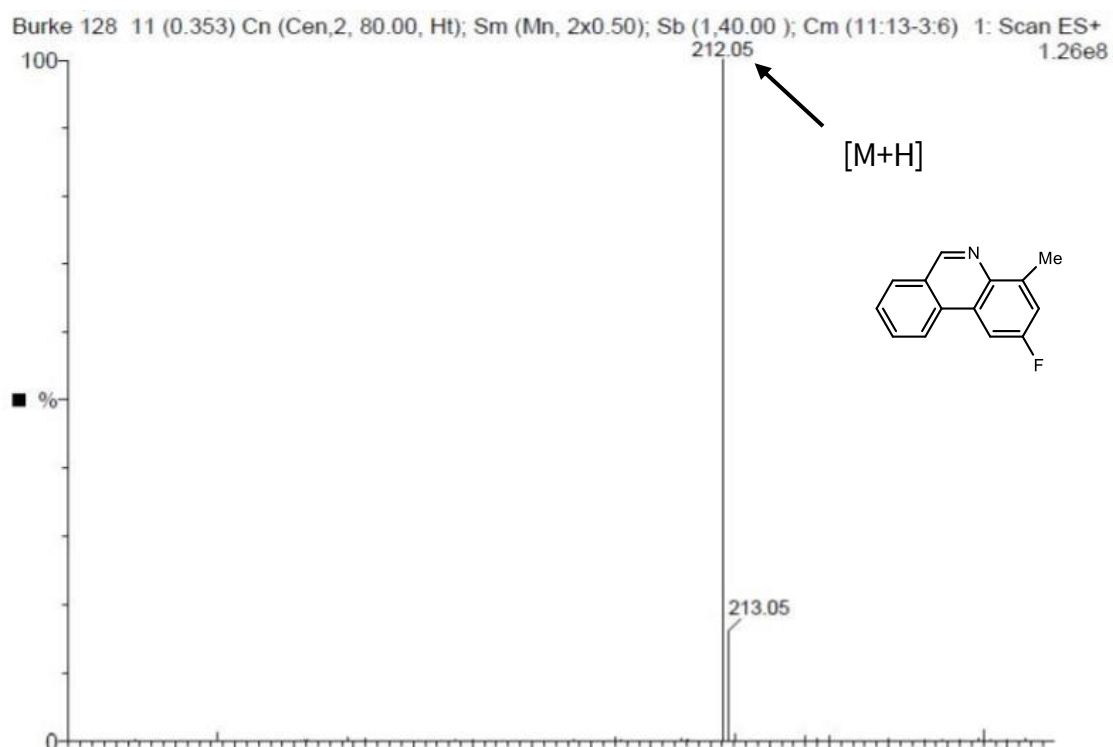
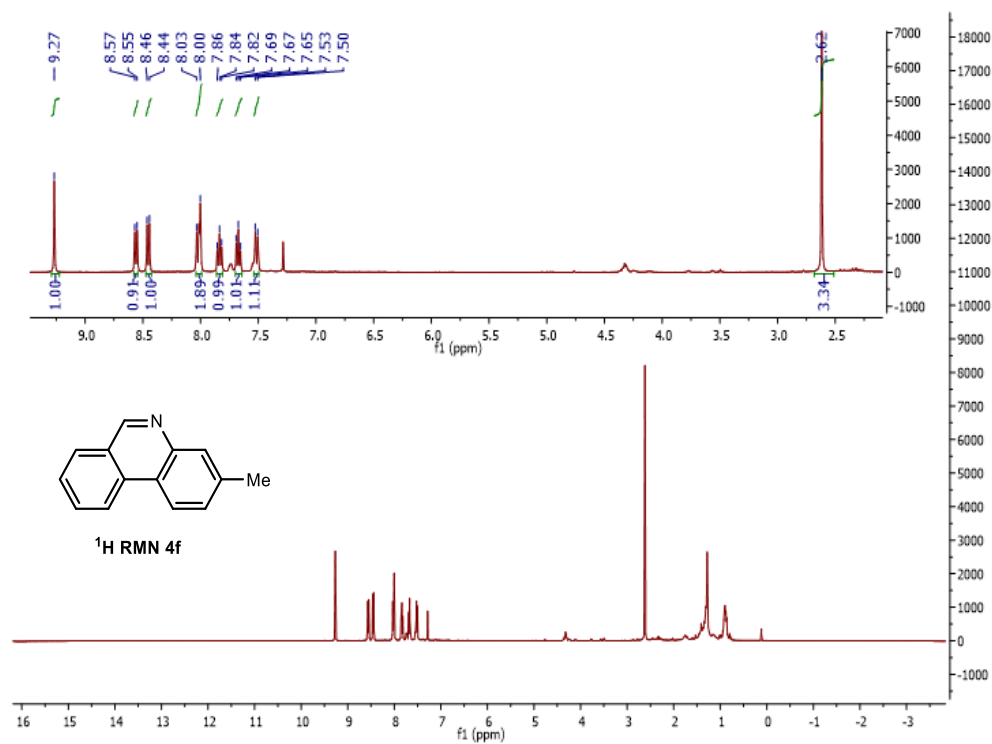


Figura 35: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **4e**.



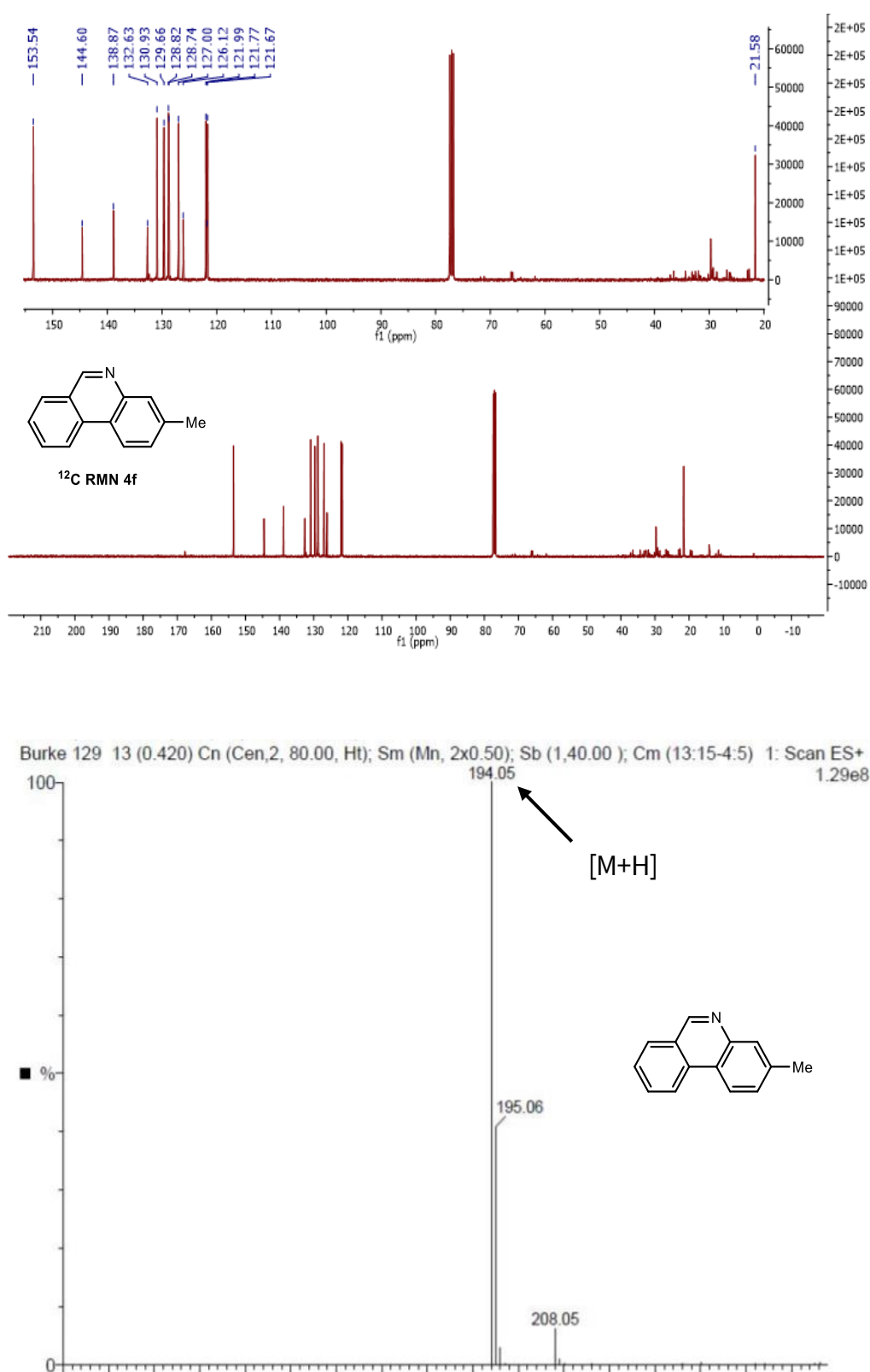
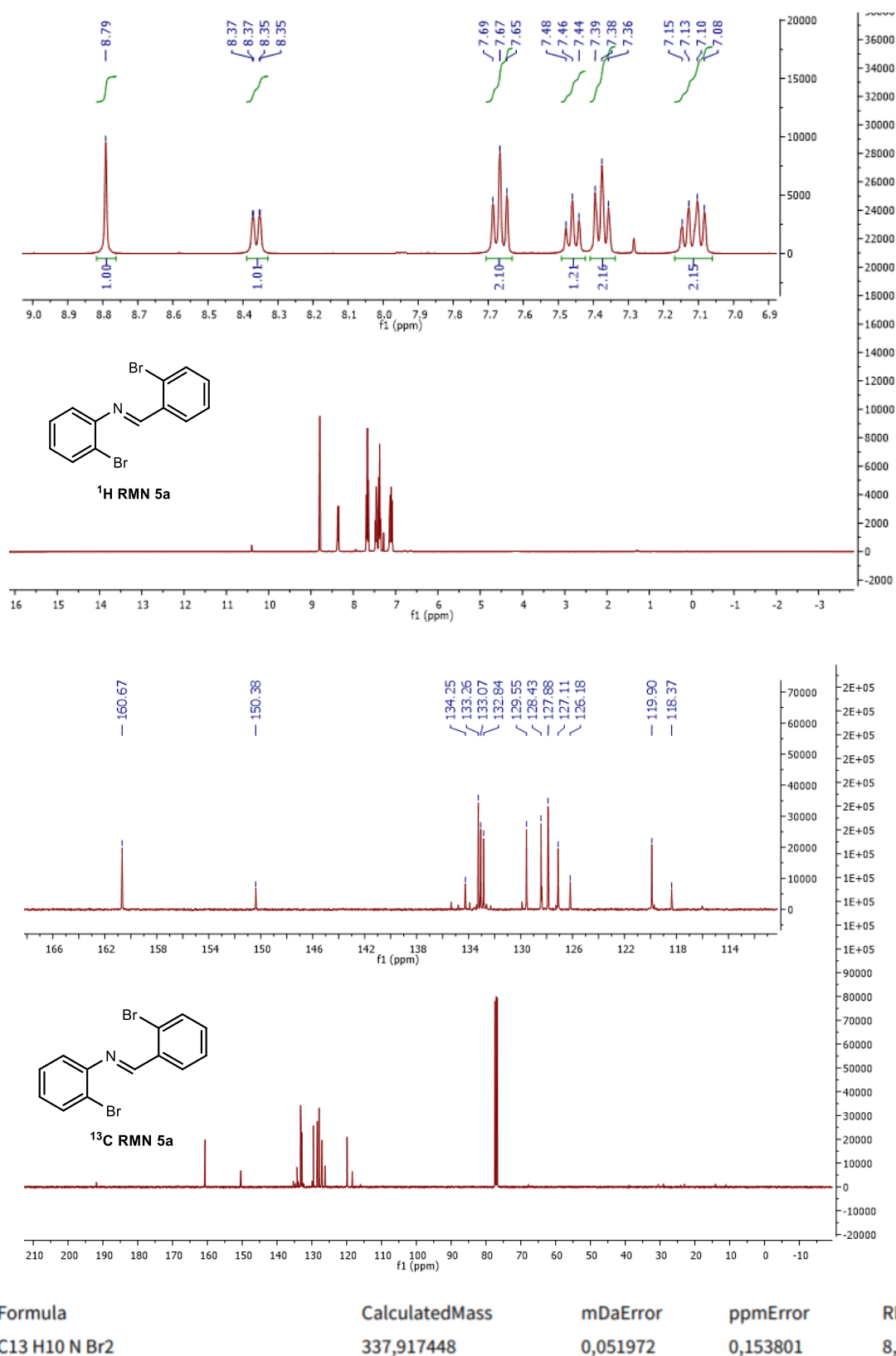


Figura 36: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e LRMS pertencentes ao composto 4f.

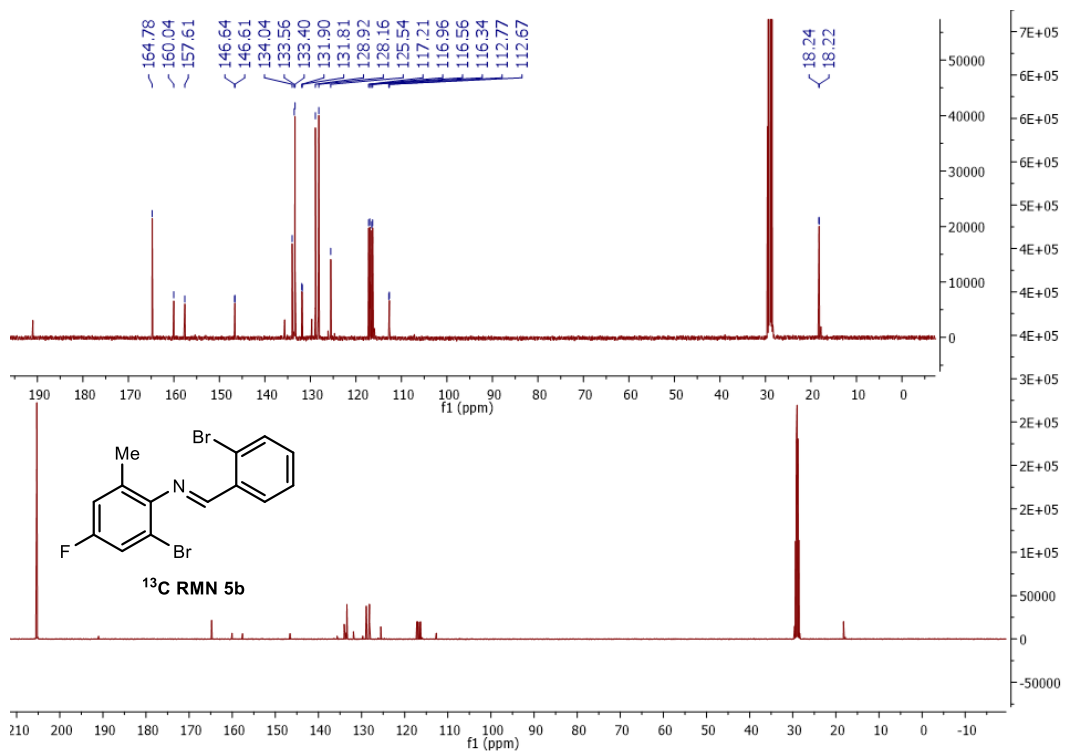
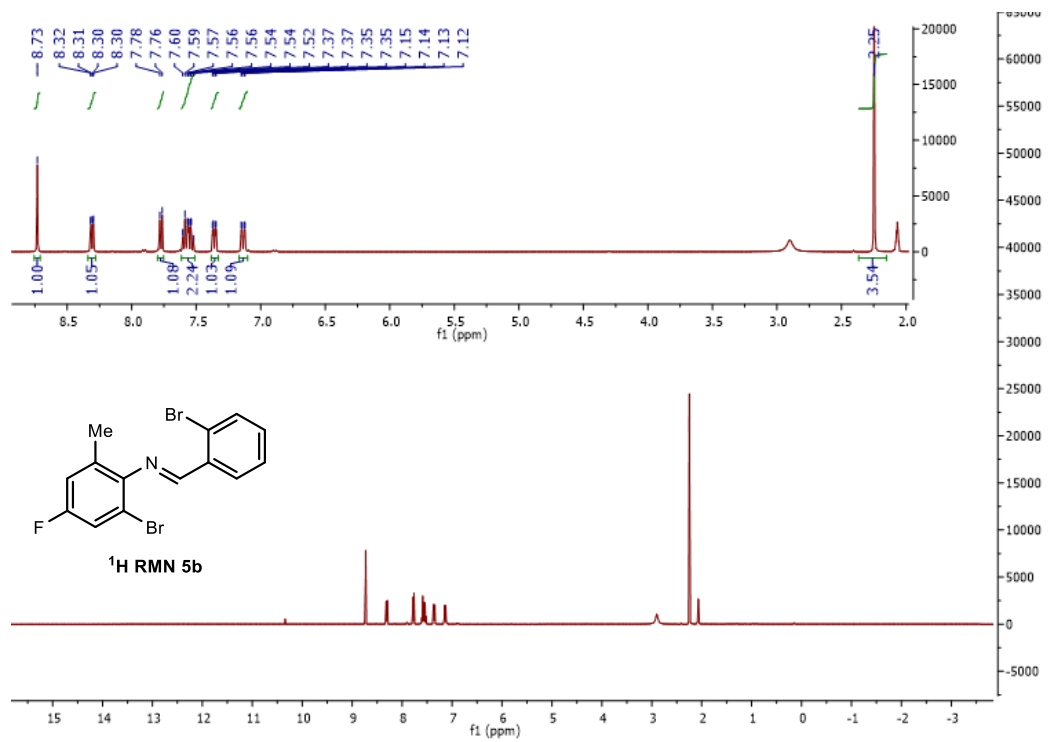


**Anexo 4:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS ou HRMS das iminas sintetizadas na secção 2.3.1.



**Figura 37:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e HRMS pertencentes ao composto **5a**.

## 7. Anexos



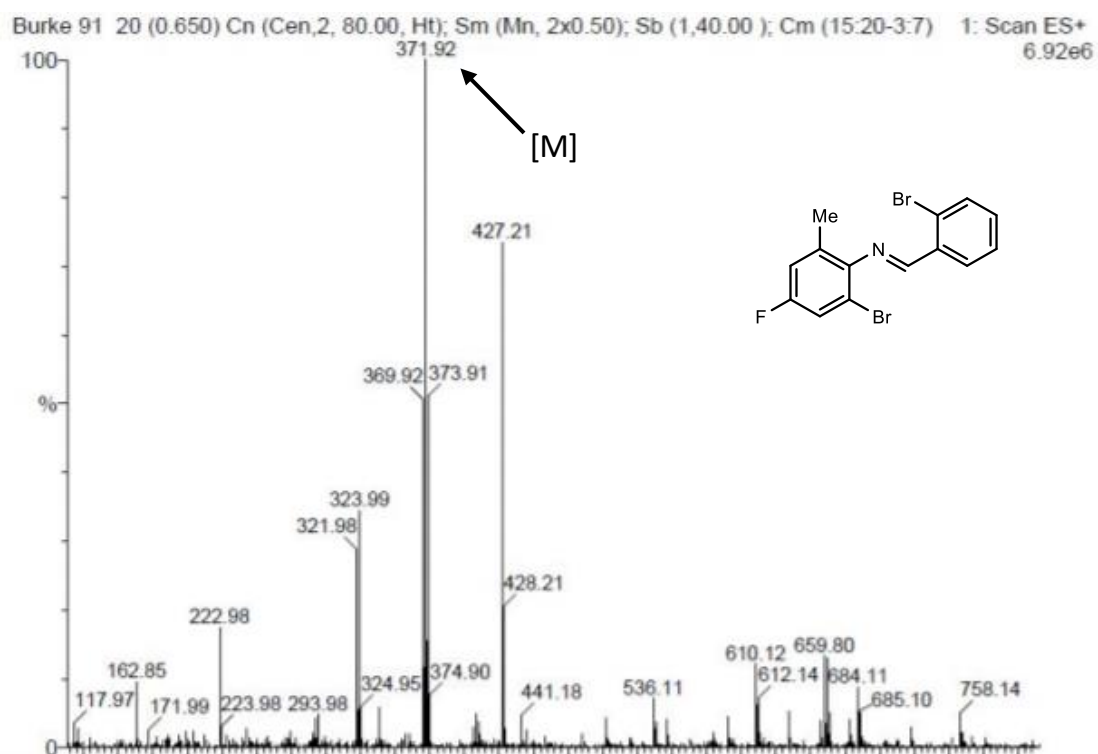
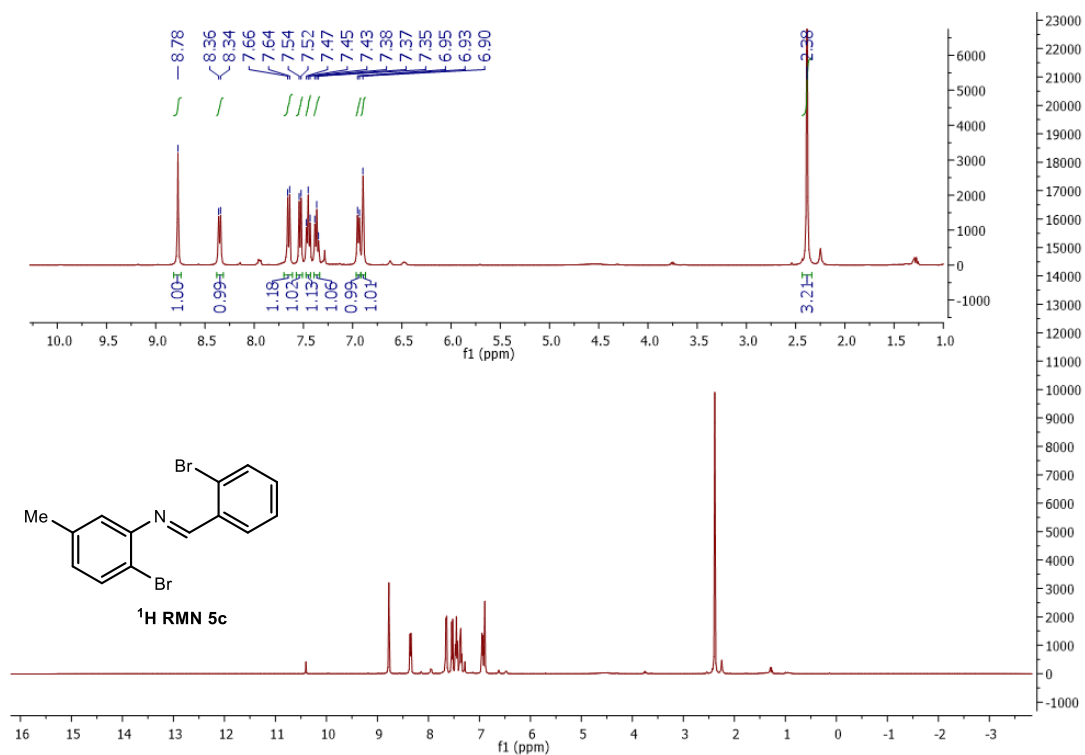


Figura 38: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **5b**.



7. Anexos

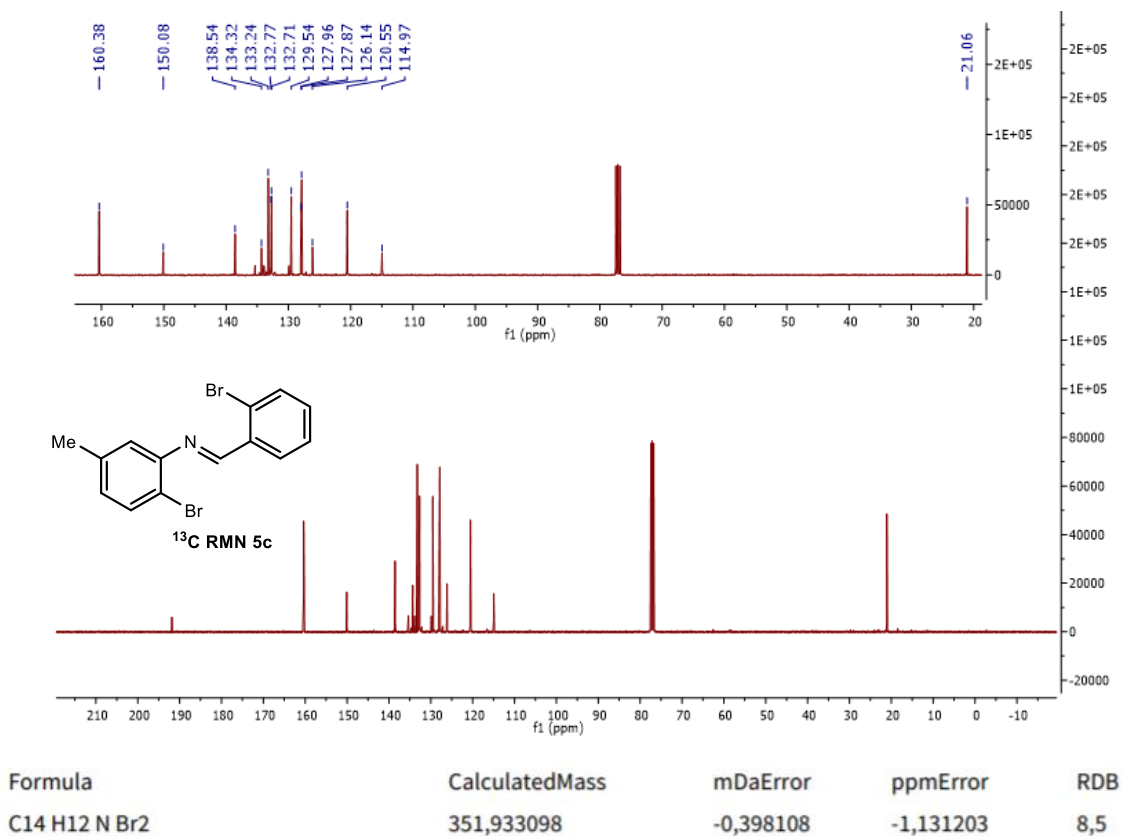
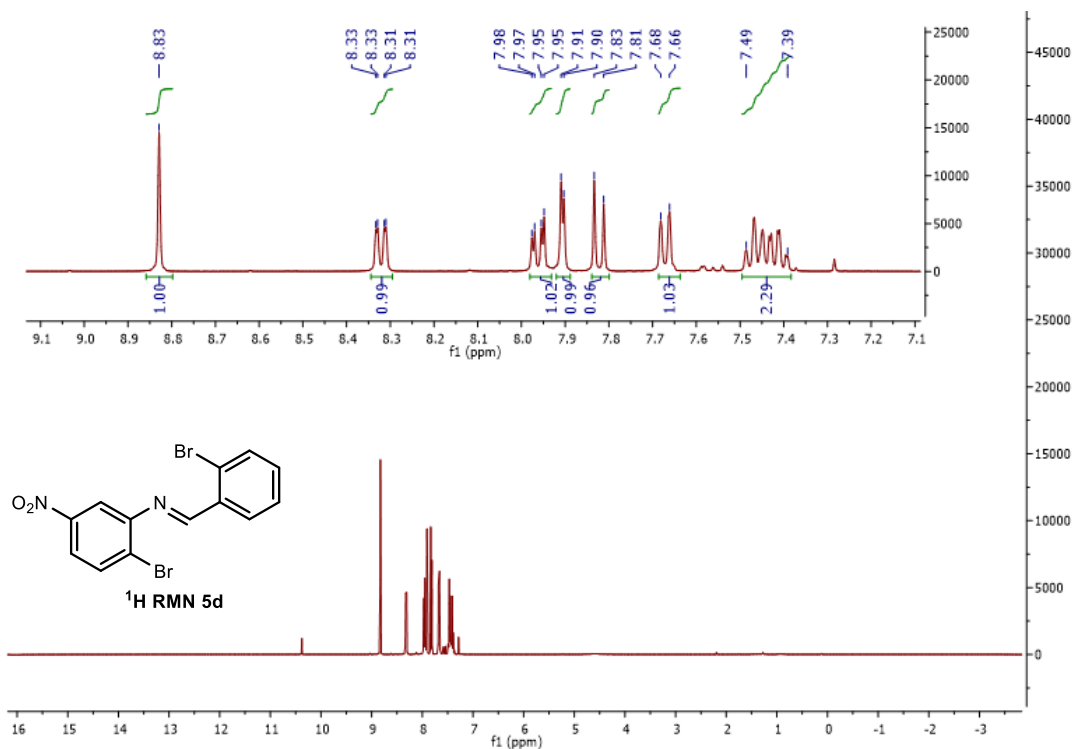


Figura 39: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto 5c.



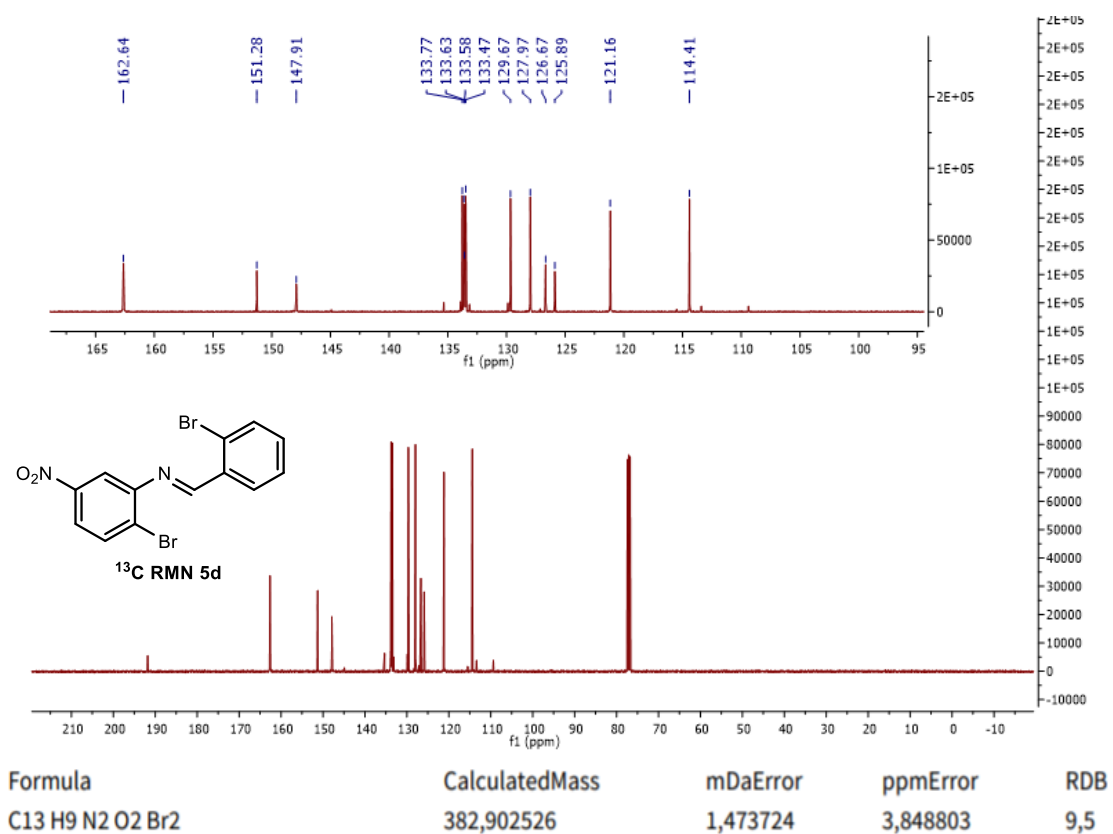
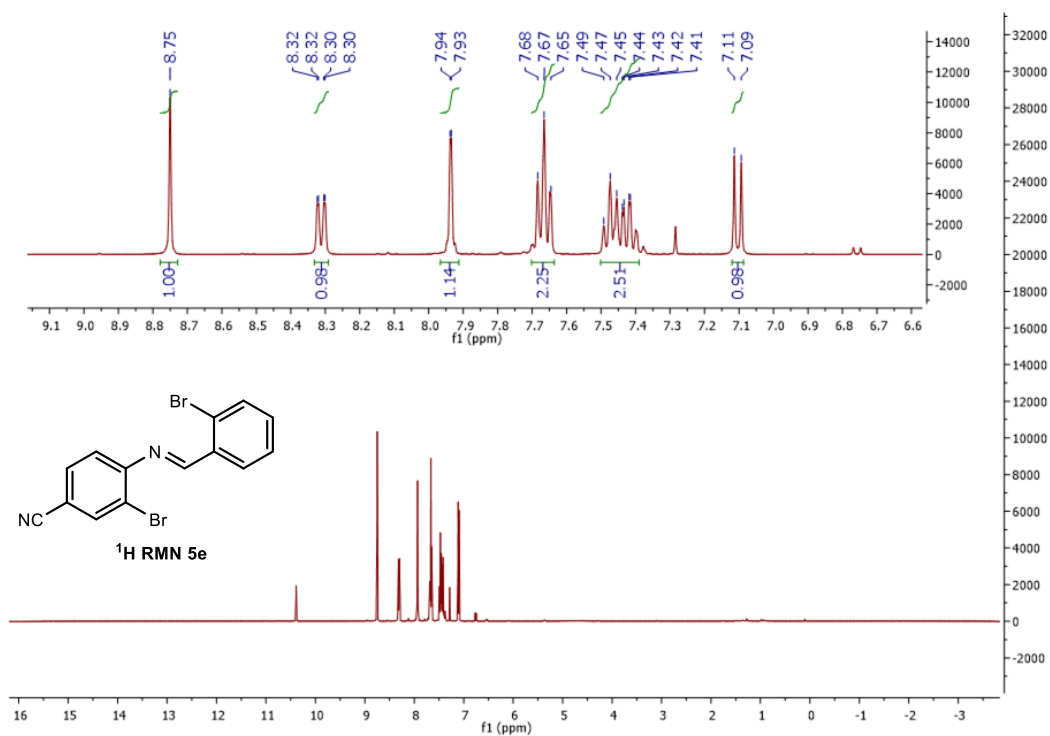


Figura 40: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto 5d.



7. Anexos

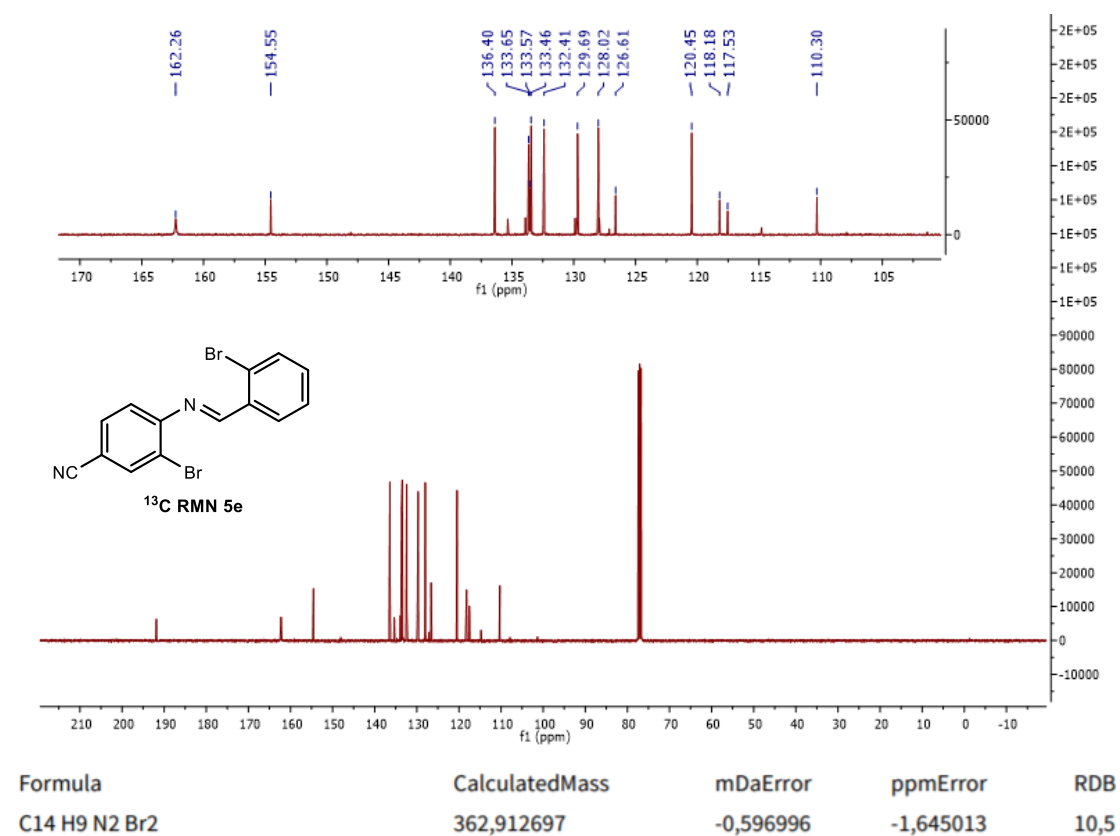
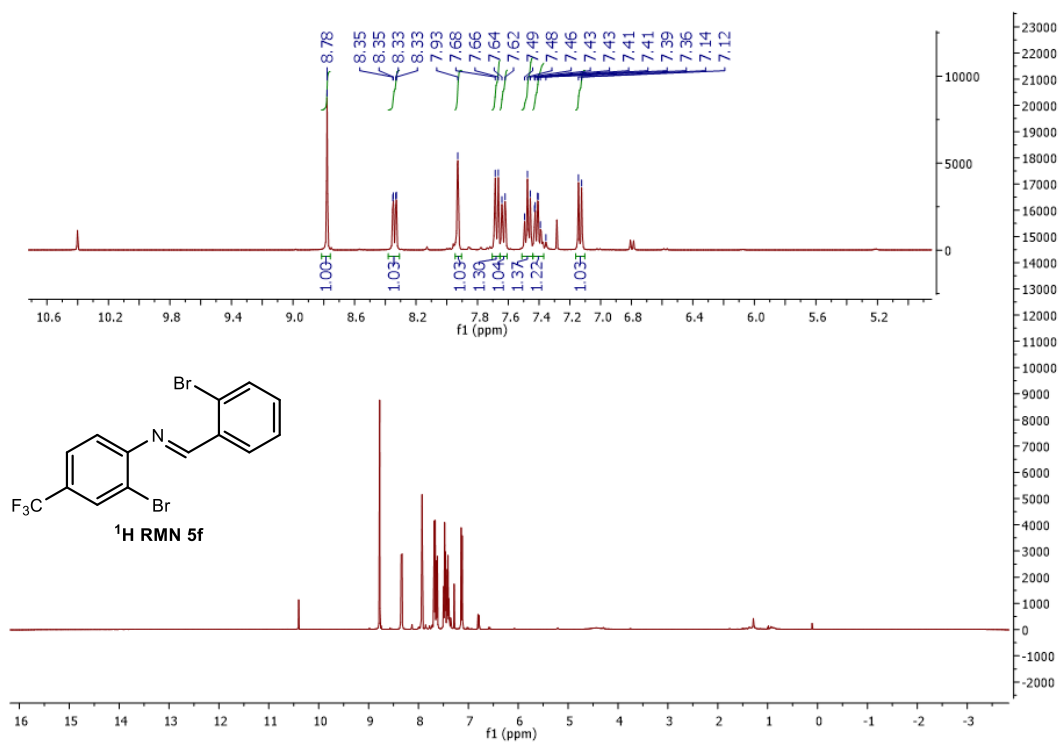


Figura 41: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto 5e.



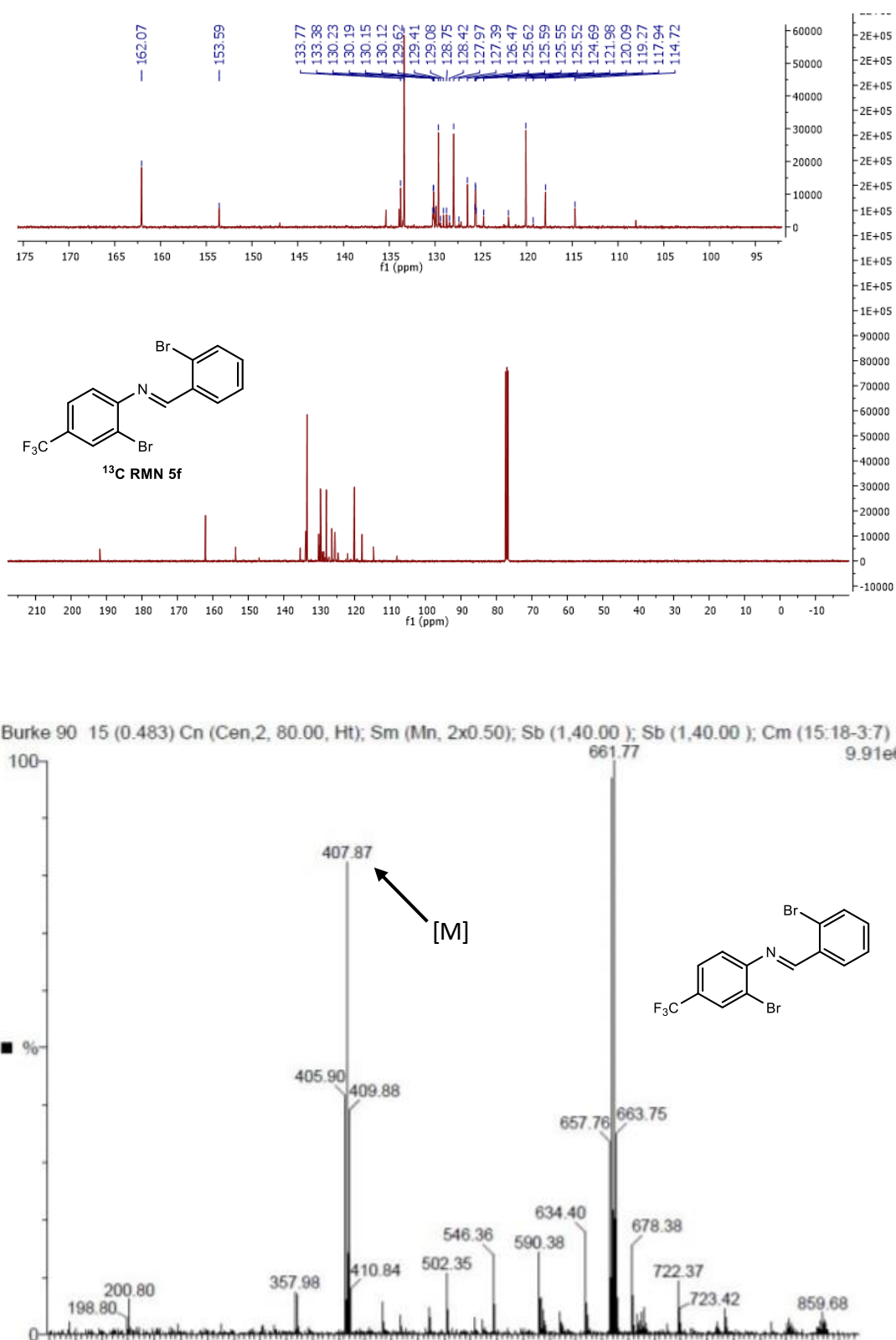
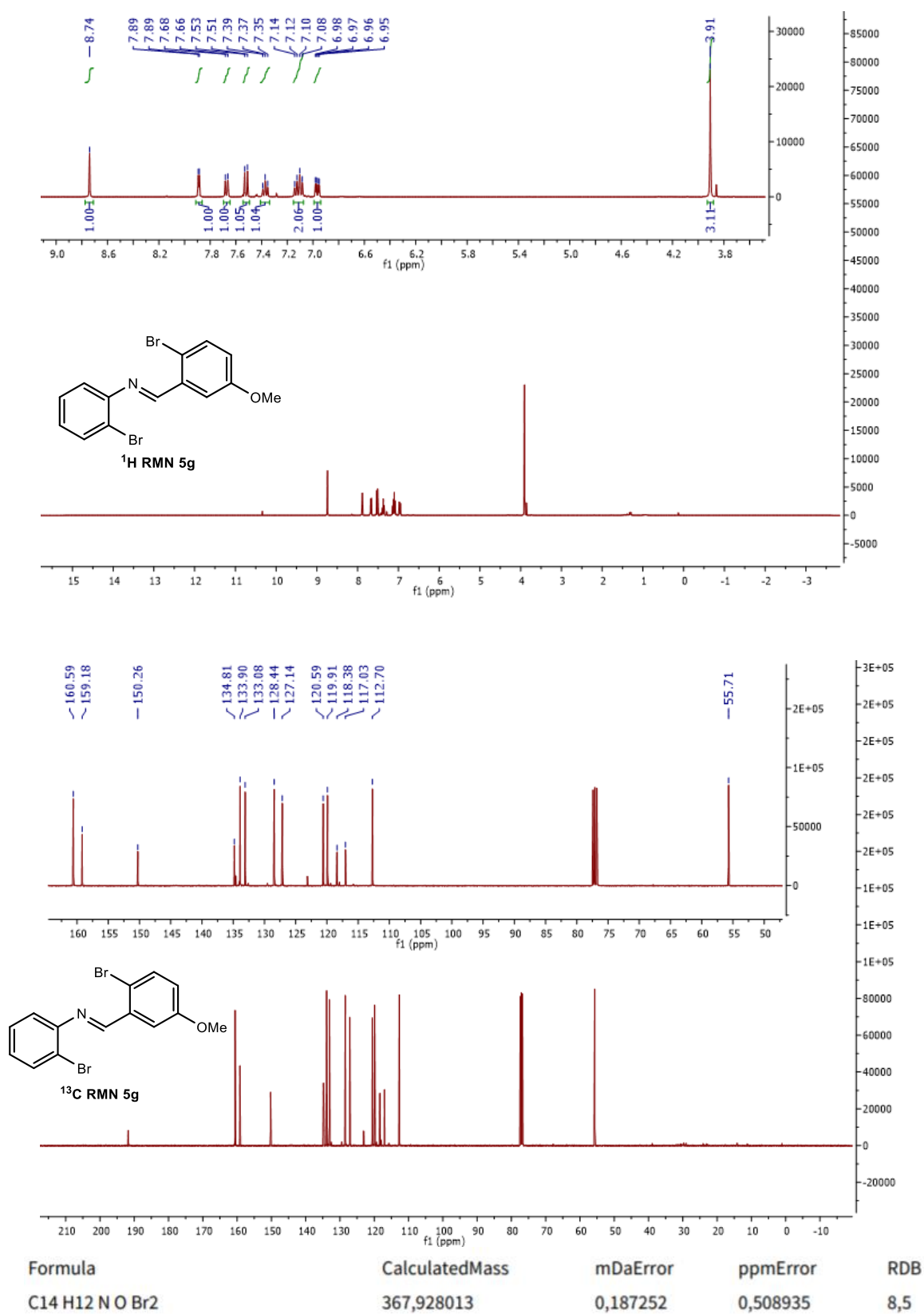


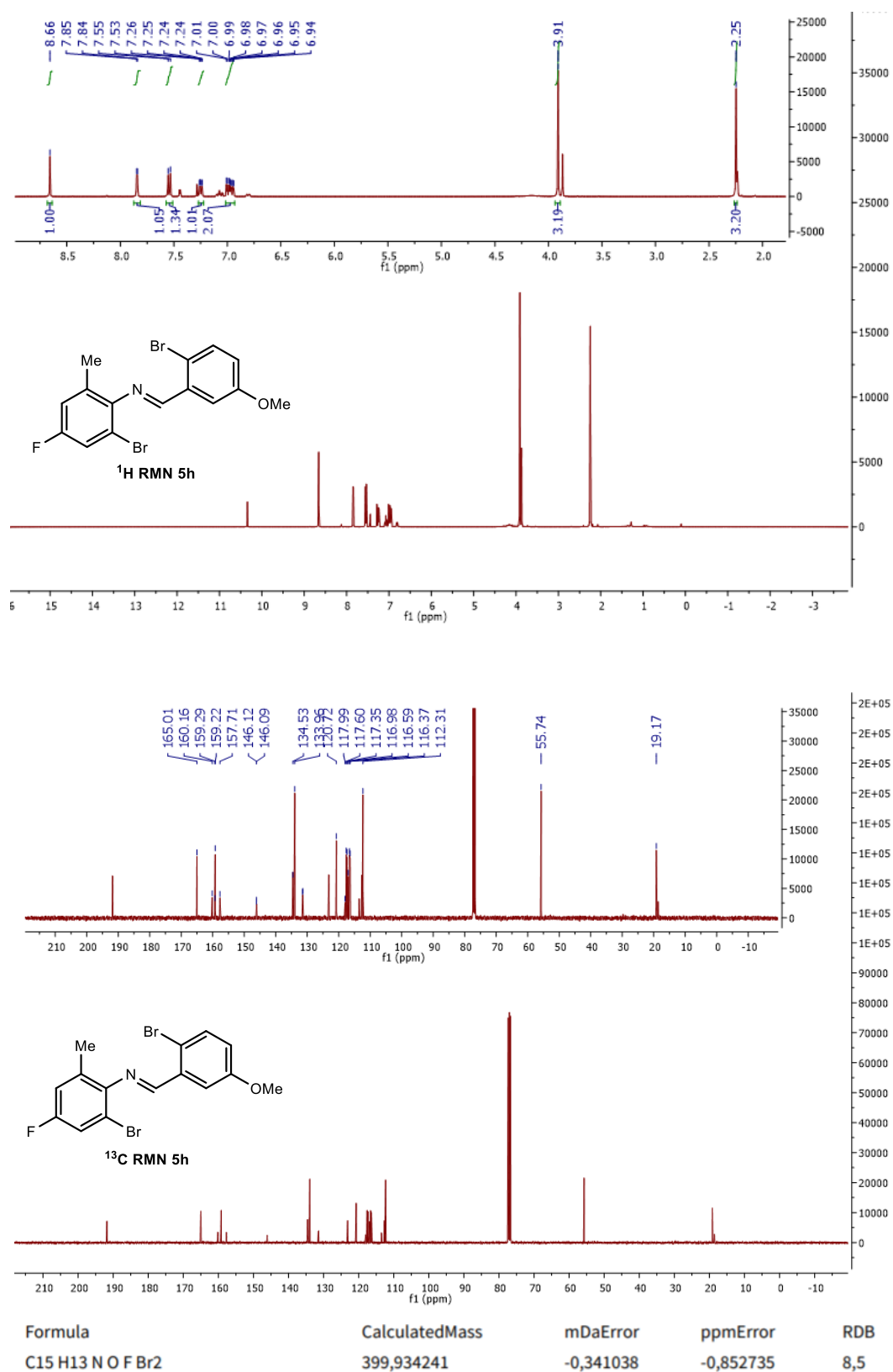
Figura 42: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e LRMS pertencentes ao composto **5f**.

## 7. Anexos



**Figura 43:** Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto **5g**.





**Figura 44:** Espetros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto **5h**.

7. Anexos

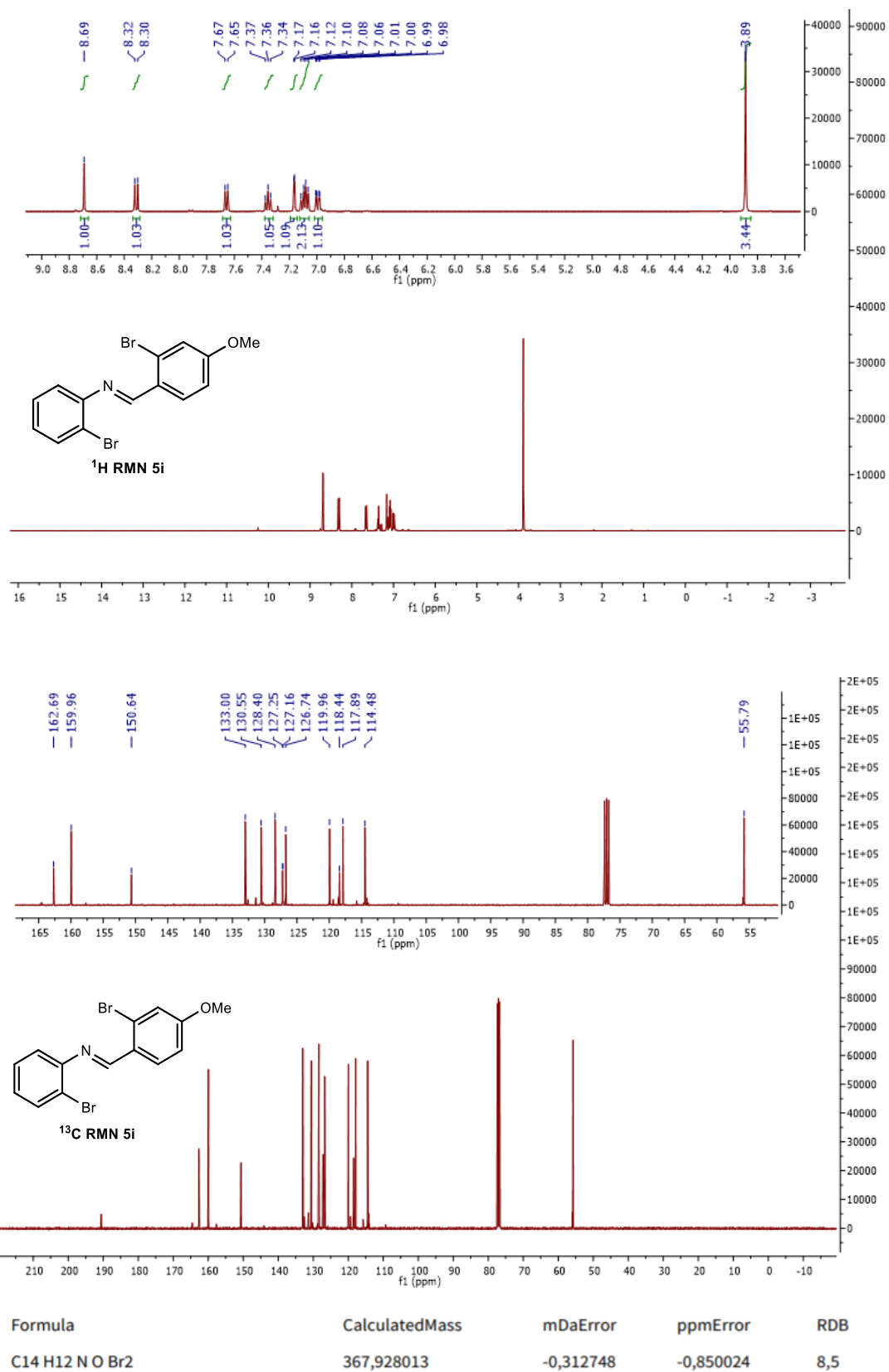


Figura 45: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto 5i.

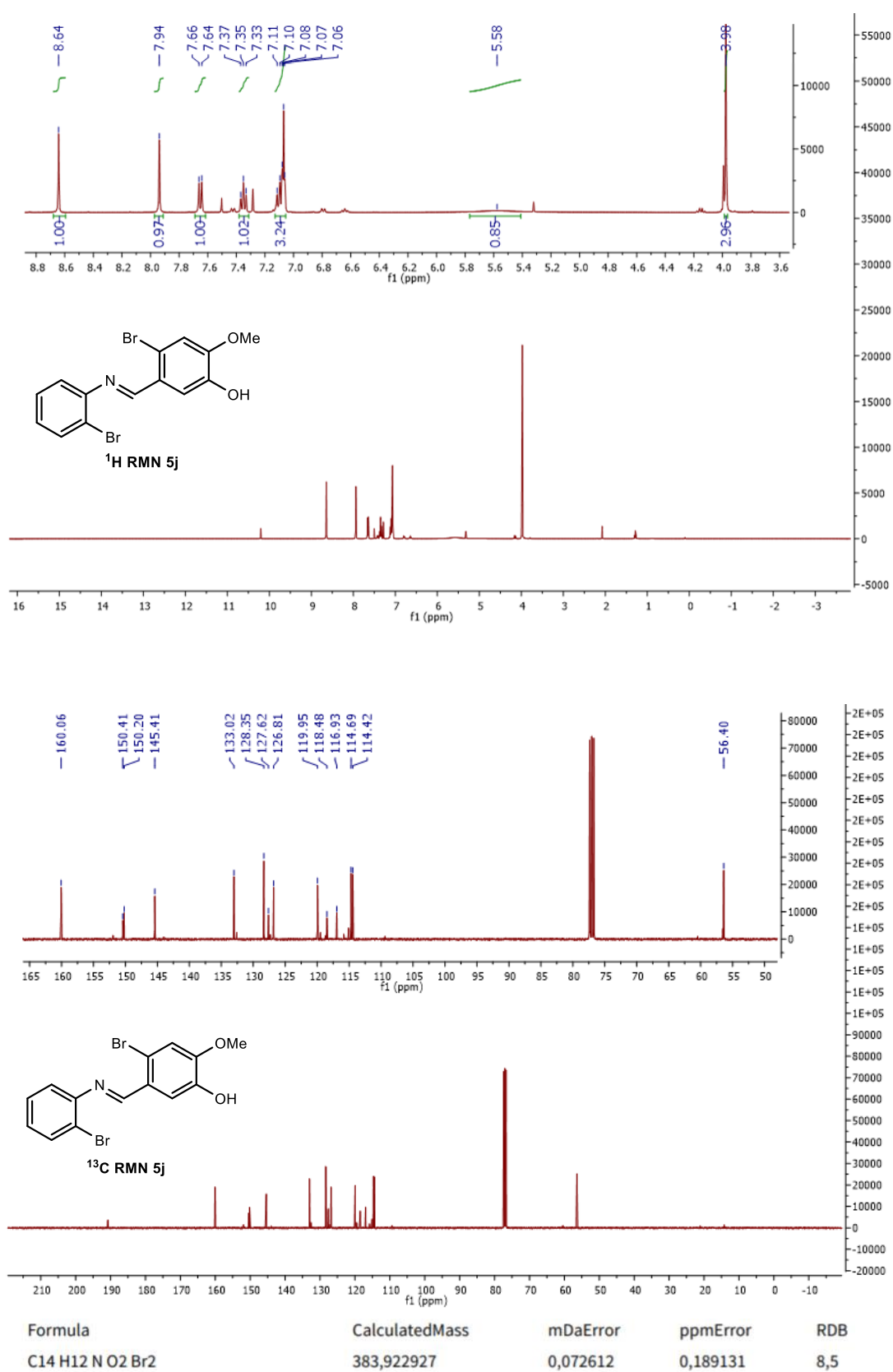


Figura 46: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto 5j.

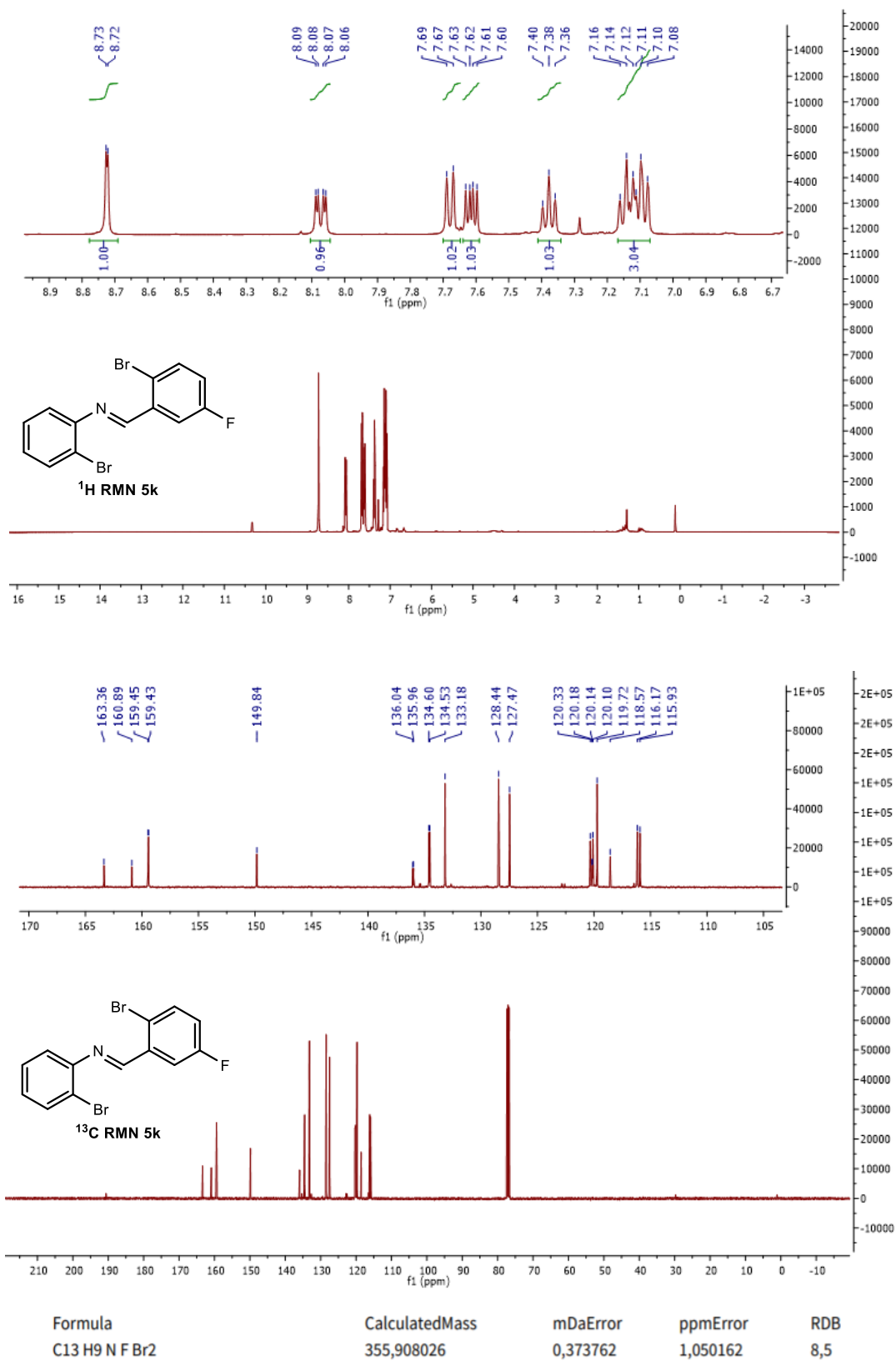
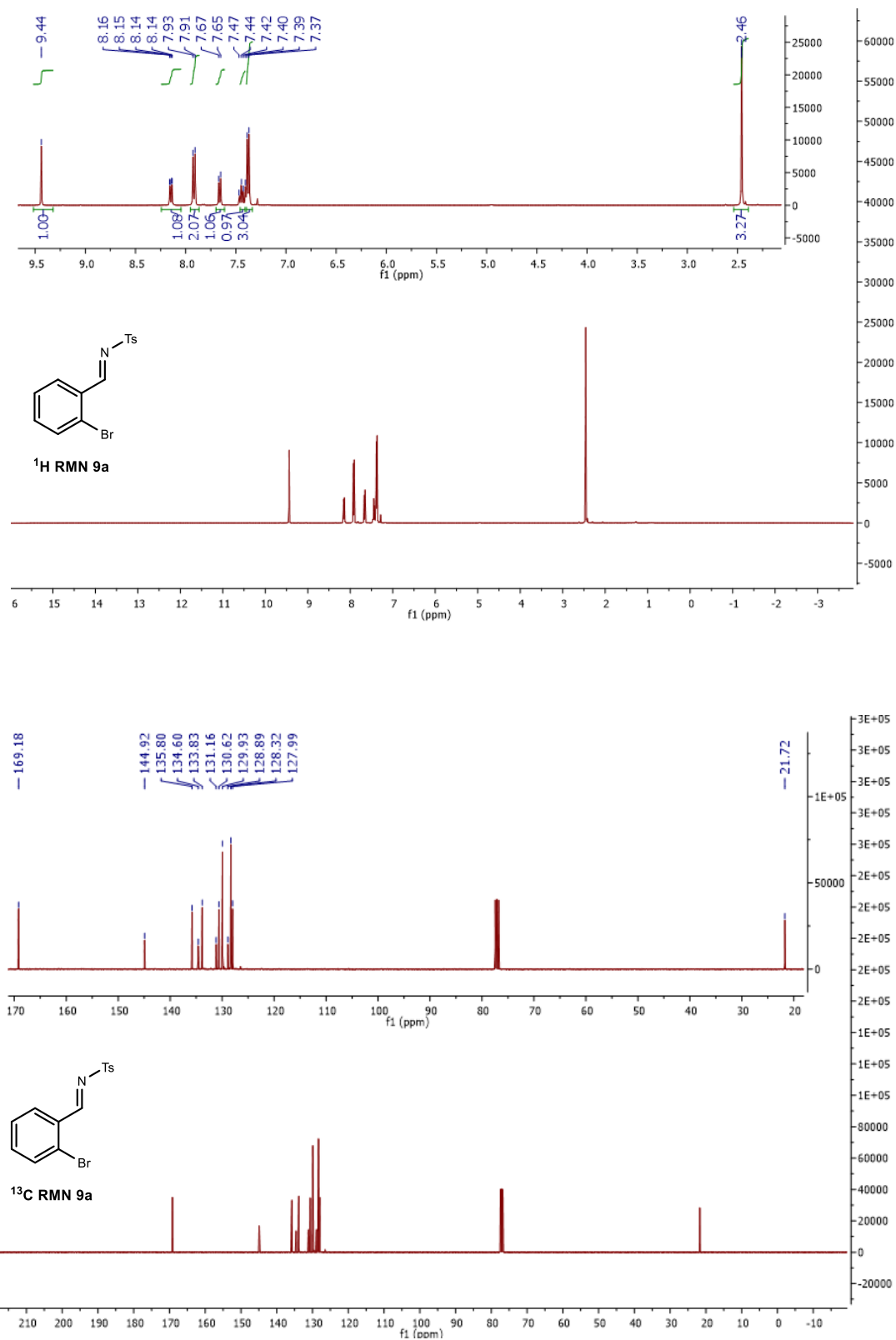
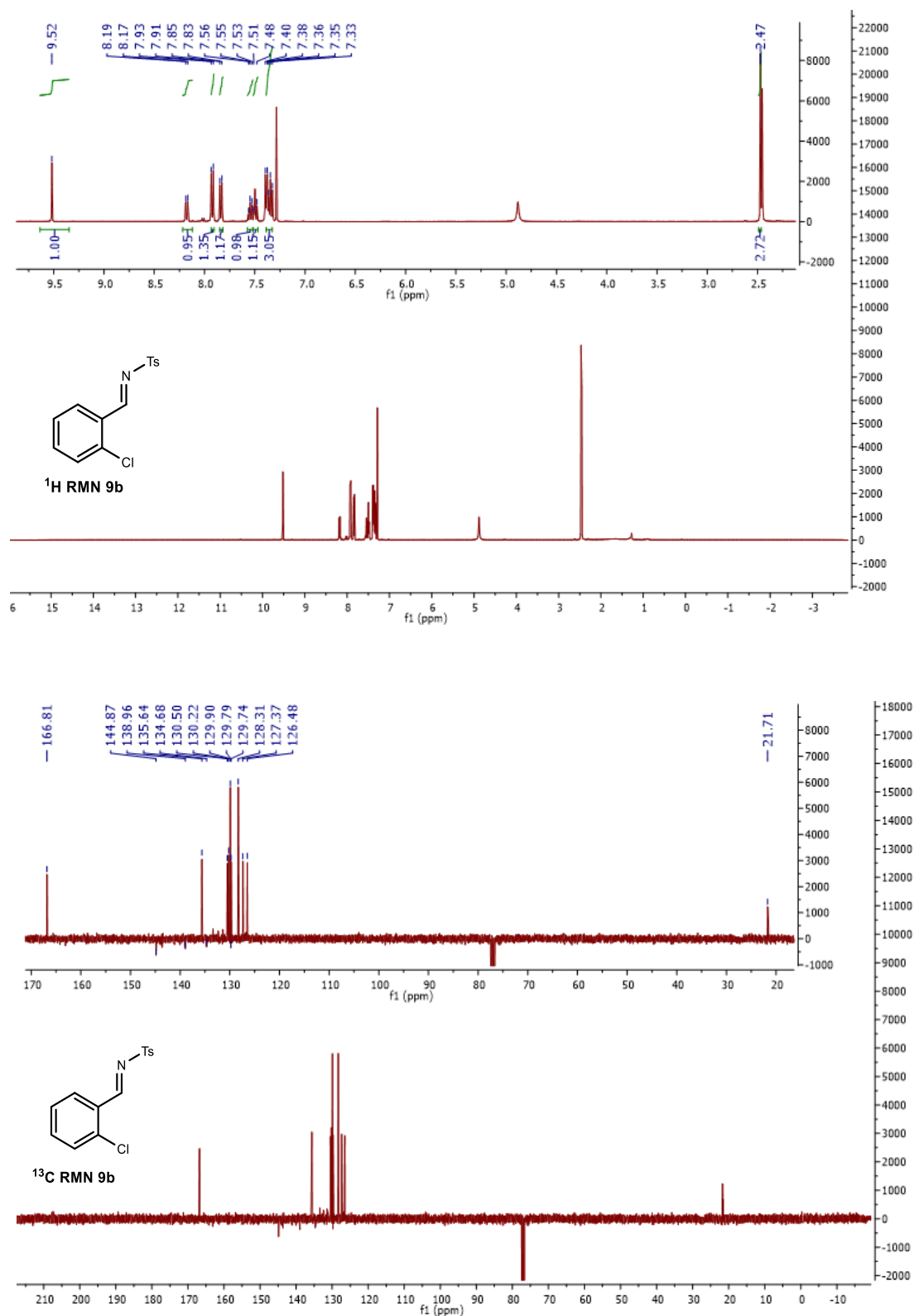
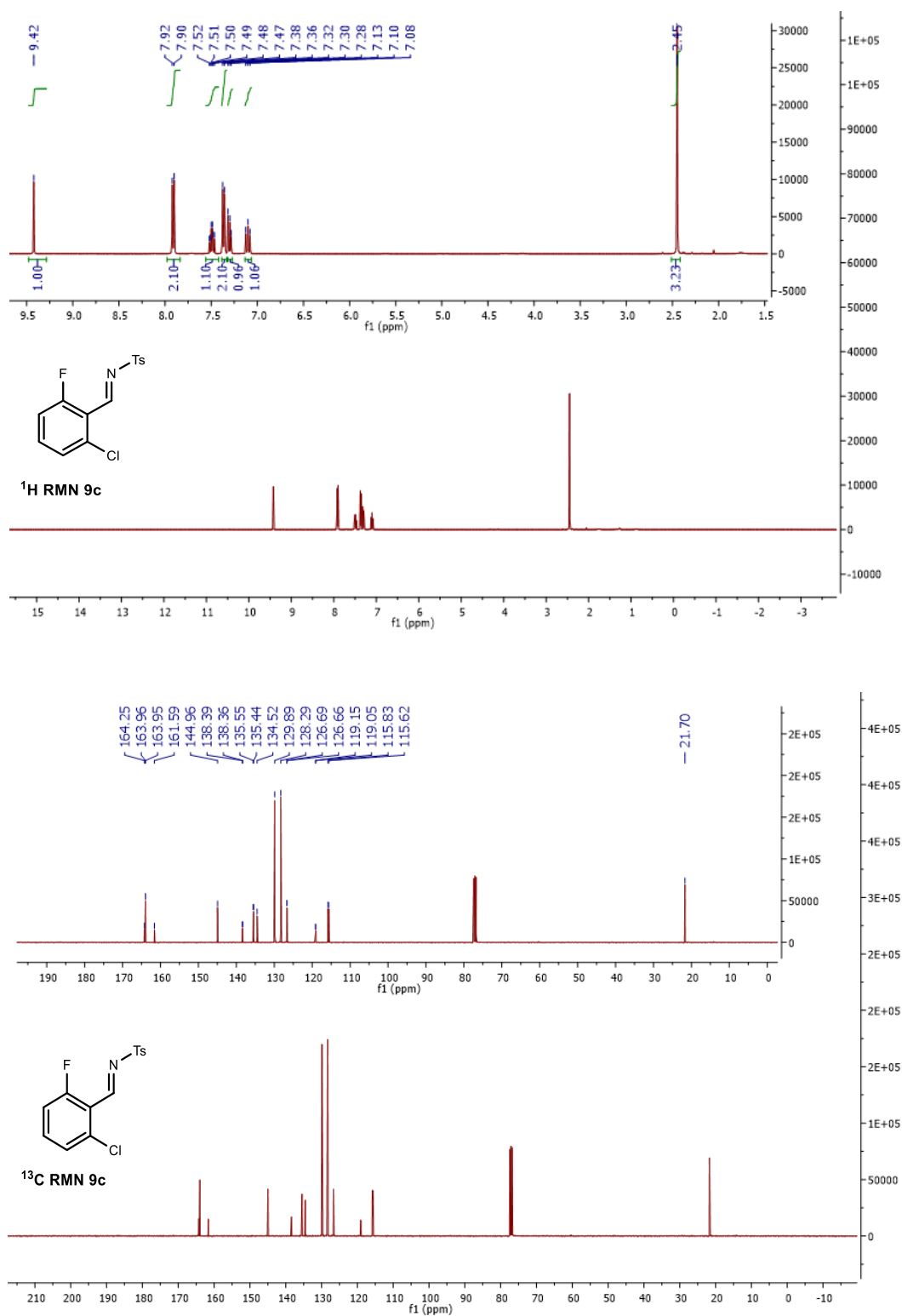


Figura 47: Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e HRMS pertencentes ao composto 5k.

**Anexo 5:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN das aldiminas sintetizadas na **secção 3.1**.**Figura 48:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN pertencentes ao composto **9a**.

Figura 49: Espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN pertencentes ao composto 9b.

Figura 50: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN pertencentes ao composto 9c.

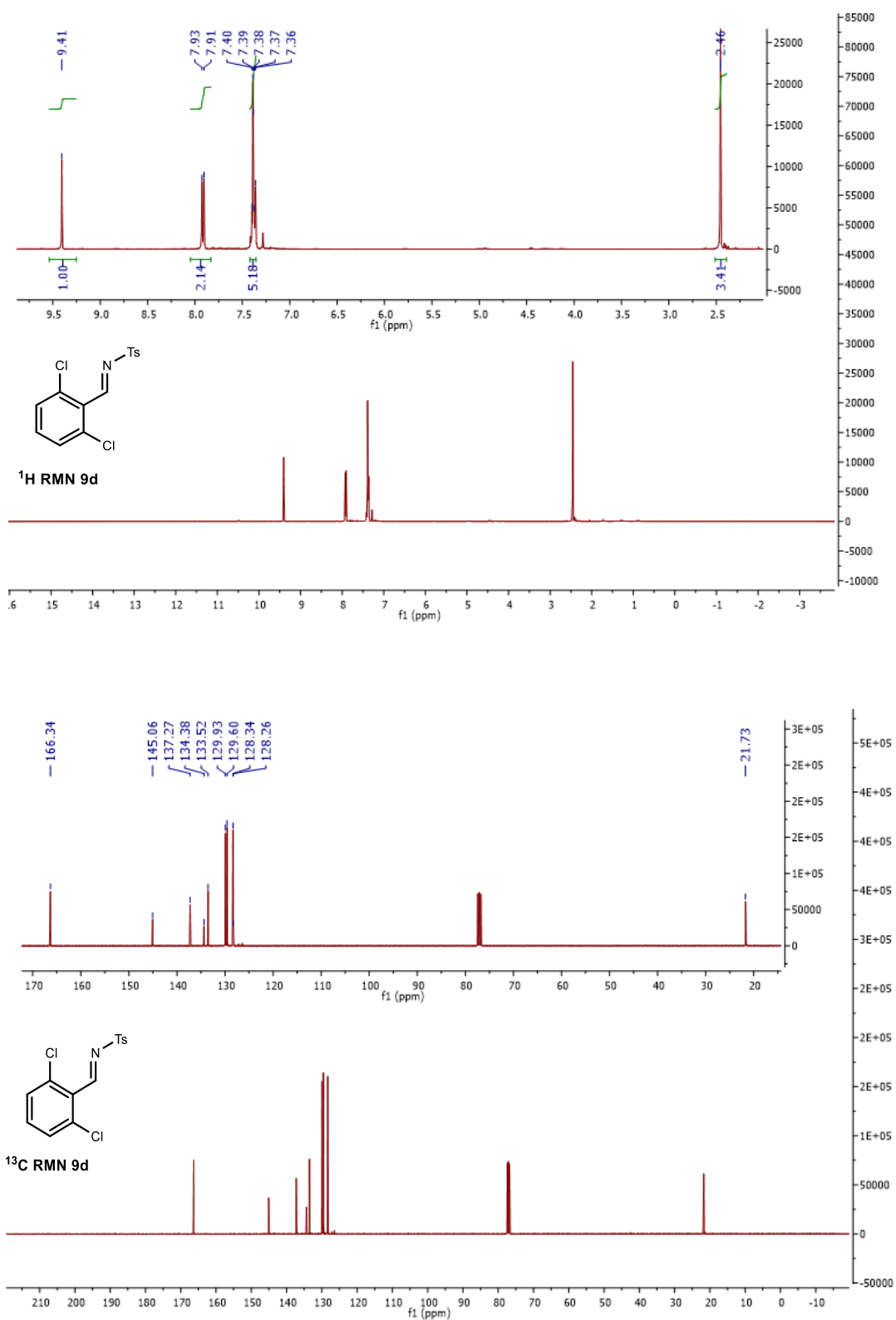
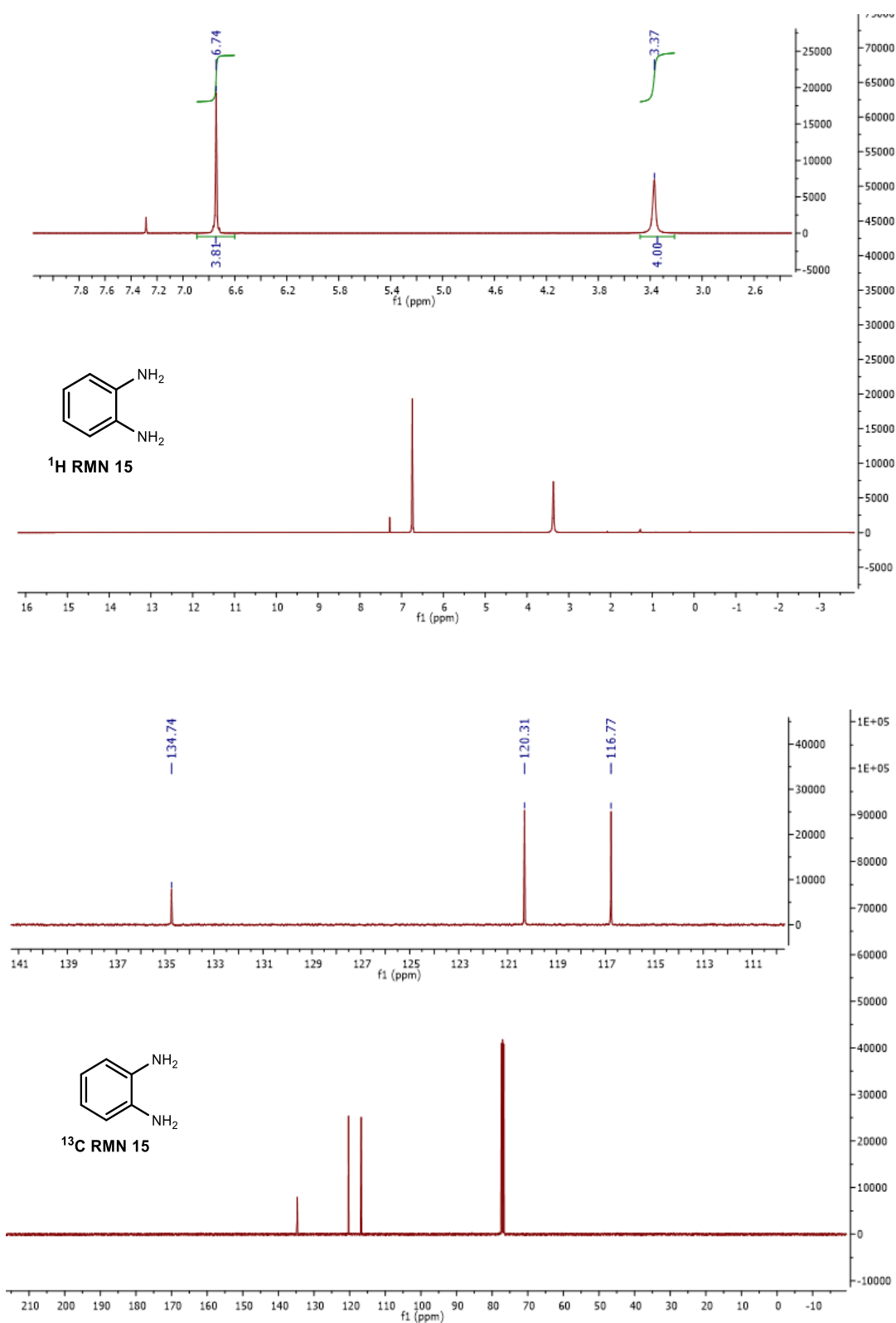
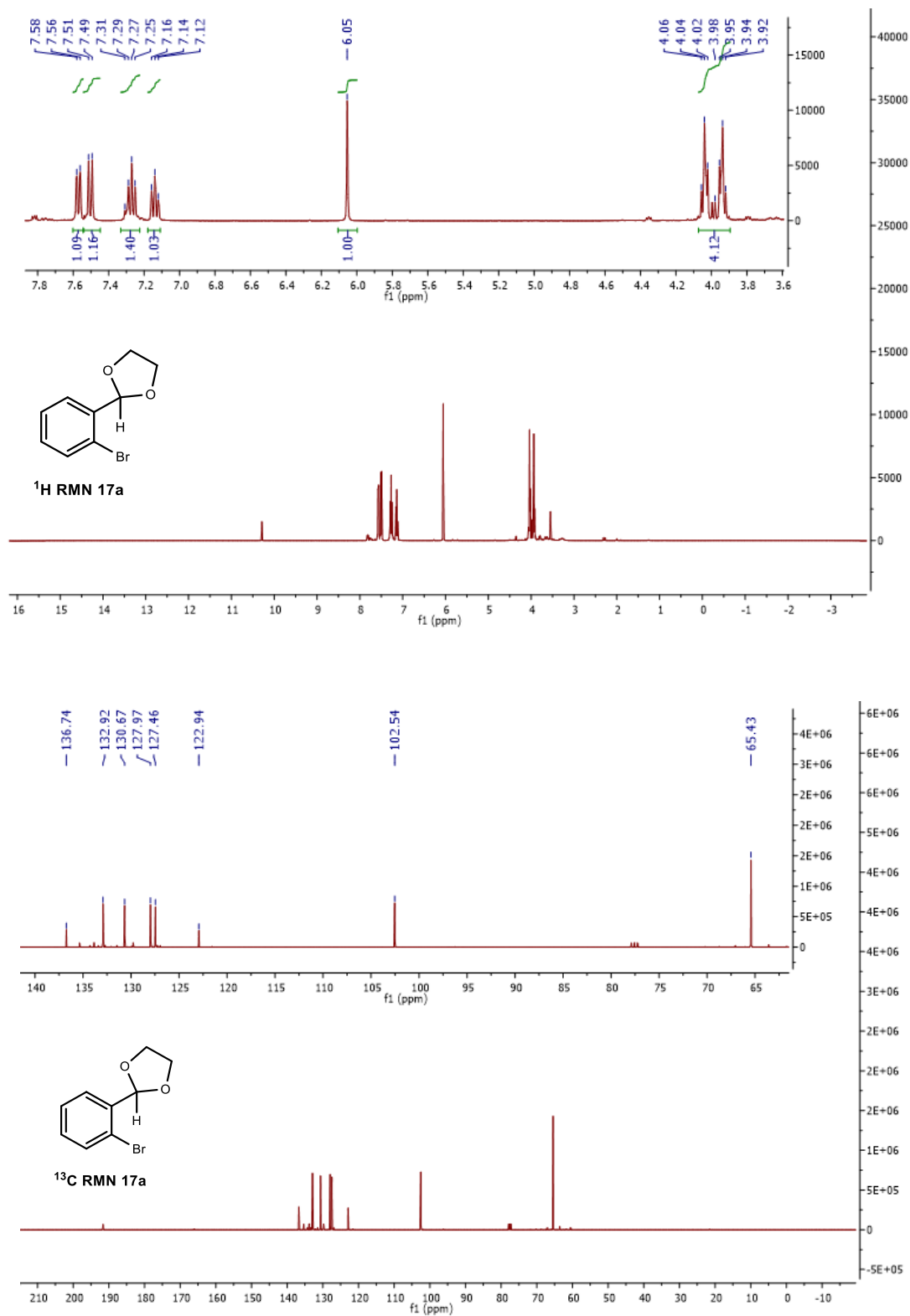


Figura 51: Espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN pertencentes ao composto 9d.



**Anexo 6:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN benzeno-1,2-diamina (**15**) sintetizadas na **secção 3.3**.**Figura 52:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN pertencentes ao composto **15**.

**Anexo 7:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN dos composto protegidos com acetais (**17**) sintetizados na **secção 3.5**.**Figura 53:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN pertencentes ao composto **17a**.

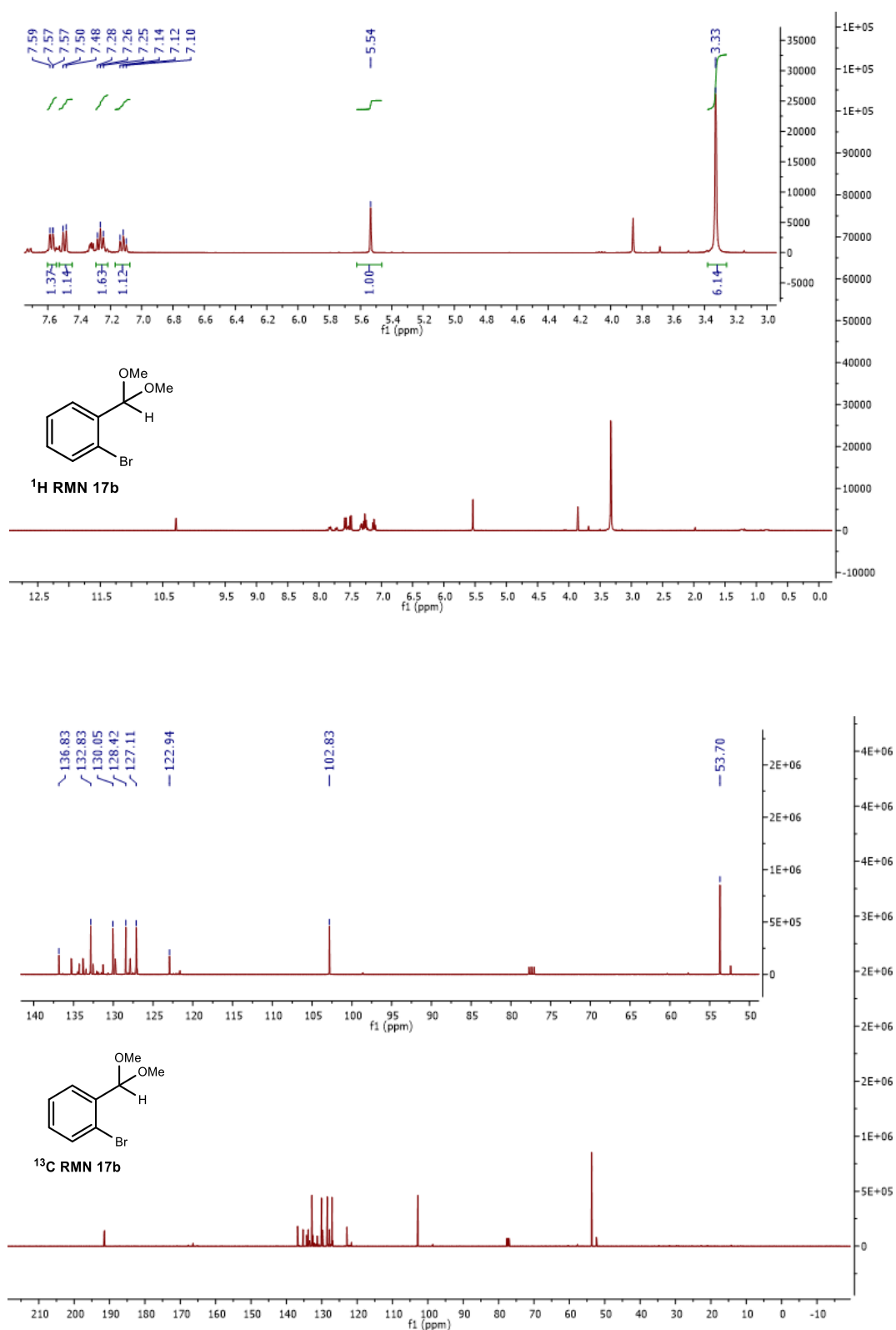


Figura 54: Espectros de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN pertencentes ao composto 17b.





