

**Universidade do Minho**  
Escola de Ciências

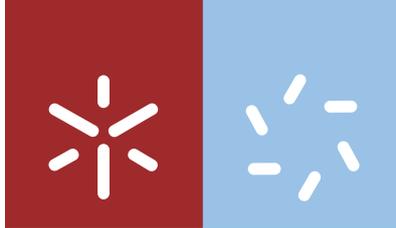
Diana Catarina Moreira Duarte

**Síntese e Avaliação Biológica de  
Naftalimidias *N*-Funcionalizadas**

Diana Catarina Moreira Duarte **Síntese e Avaliação Biológica de Naftalimidias *N*-Funcionalizadas**

UMinho | 2014

julho de 2014



**Universidade do Minho**

Escola de Ciências

Diana Catarina Moreira Duarte

## **Síntese e Avaliação Biológica de Naftalimidias *N*-Funcionalizadas**

Dissertação de Mestrado  
Mestrado em Química Medicinal

Trabalho realizado sob a orientação da  
**Doutora Maria José Alves**

julho de 2014

Nome: Diana Catarina Moreira Duarte

Endereço electrónico: pg24880@alunos.uminho.pt

Número do Bilhete de Identidade: 13987184

Título dissertação: Síntese e Avaliação Biológica de Naftalimidias *M*Funcionalizadas

Orientadora: Doutora Maria José Alves

Ano de conclusão: 2014

Designação do Mestrado:

Mestrado em Química Medicinal

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, 30/07/2014

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Agradecimentos

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que este trabalho fosse realizado, a todos eles deixo aqui o meu sincero agradecimento.

Em primeiro lugar gostaria de manifestar o meu reconhecimento à minha orientadora, Doutora Maria José Alves, pelo apoio, empenho, ensinamentos transmitidos e também pela disponibilidade dispensada.

Ao Doutor Paul Kong Lin (Universidade Robert Gordon, Aberdeen) pela realização dos espectros de Massa e pela orientação da Ana Cristina Dias Olival, antiga aluna de Mestrado em Química Medicinal da nossa universidade, na realização dos testes biológicos.

Às minhas colegas de laboratório por me terem orientado e ajudado quando mais precisei, e pelos bons momentos de boa disposição partilhados.

À Dr.<sup>a</sup> Elisa Pinto e à Dr.<sup>a</sup> Vânia Azevedo pelo profissionalismo demonstrado na realização dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

À Universidade do Minho, em especial ao Departamento de Química, pelo espaço cedido para a realização deste trabalho.

Aos meus pais e às minhas irmãs por me terem apoiado incondicionalmente ao longo de todo este tempo, pois sem o apoio deles eu hoje não estaria aqui.

Aos meus cunhados pela boa disposição e pelos momentos de descontração proporcionados.

Ao meu querido sobrinho/afilhado pela alegria que proporcionou nesta fase de muito trabalho.

Por último a ti, Rui, pelo carinho, paciência e incentivo sempre presentes. O teu apoio foi indispensável para superar os momentos menos bons que surgiram durante esta etapa.

A todos os que acreditaram em mim e me incentivaram a seguir sempre em frente, um muito obrigado.



## Resumo

Este trabalho teve como principal objetivo a síntese de novos compostos derivados da naftalimida incorporando uma cadeia carbonada de 2, 3 ou 4 átomos e um grupo amino ou hidroxilo terminal que permitia nova expansão da cadeia (precursores). Os precursores com o grupo amino reagiram com anidridos (succínico, maleico, acético, trifluoroacético), e isocianatos (trimetilsililo, 4-nitrofenilo, benzilo, butilo). Os precursores com grupo hidroxilo, foram primeiro convertidos em brometos e estes em azidas. As azidas reagindo com o fenilacetileno deu origem a 1,2,3-triazóis, por reação 1,3-dipolar “click chemistry”.

Os produtos obtidos foram enviados para o grupo de investigação Doutor Paul Kong Lin, Universidade Robert Gordon em Aberdeen, para testes em células do cancro de mama (MDA-MB-231), *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*.



## Abstract

The aim of this work is the synthesis of new naphthalimides incorporating a 2, 3 or 4 atoms carbon chain with a terminal amino or hydroxyl group, to which a second group would be attached. The precursors with the amino group were reacted with anhydrides (succinic, maleic, acetic, trifluoroacetic) and isocyanates (trimethylsilyl, 4-nitrophenyl, benzyl, butyl). Precursors with hydroxyl group were first converted into bromides, these in to azides, and the alkyl azides reacted with phenylacetylene to give 1,2,3-triazole by "click chemistry " 1,3-dipolar cycloaddition.

The products obtained were sent to Doctor Paul Kong Lin research group, Robert Gordon University in Aberdeen, for testing in breast cancer cells (MDA-MB-231), *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*.



## Abreviaturas e símbolos

<b>A</b>	Adenina
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>δ</b>	Desvio químico (expresso em unidades de ppm)
<b><math>\nu_{\max}</math></b>	Frequência de onda máximo (expresso em $\text{cm}^{-1}$ )
<b>C</b>	Citosina
<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>d</b>	Dupleto
<b>dd</b>	Dupleto de dupletos
<b>ddd</b>	Dupleto de dupletos de dupletos
<b>DEPT 135</b>	Incremento sem distorção por transferência de polarização 135
<b>Δ</b>	Refluxo
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>eq.</b>	Equivalente
<b>FBS</b>	Soro bovino fetal
<b>G</b>	Guanina
<b>h</b>	Horas
<b>HMBC</b>	Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
<b><math>^1\text{H}</math> RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
<b>HRMS</b>	Espectrometria de Massa de Alta Resolução
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento (expressa em Hertz)
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentração inibitória máxima a 50 %
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>m</b>	Multiplete
<b>min</b>	Minutos
<b>MTT</b>	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolínio
<b>NOESY</b>	Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser
<b>PBS</b>	Solução salina de tampão fosfato
<b>P.f.</b>	Ponto de fusão

<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>q</b>	Quarteto
<b>quint</b>	Quinteto
<b>s</b>	Singleto
<b>SAR</b>	Relação estrutura-atividade
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>T</b>	Timina
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>t</b>	Tripleto

# Índice

## Capítulo 1 - Introdução

1. Introdução .....	3
1.1. Naftalimidias monofuncionalizadas .....	5
1.1.1. possuindo diferentes substituintes nos anéis aromáticos de naftalimidias ..	7
1.1.2. possuindo diferentes cadeias alquílicas funcionalizadas no nitrogénio da naftalimida.....	10
1.1.3. possuindo 1,2,3-triazóis nos anéis aromáticos.....	12
1.2. Naftalimidias bifuncionalizadas .....	16

## Capítulo 2 - Discussão dos resultados

2. Introdução .....	23
2.1. Síntese de precursores .....	24
2.1.1. com grupo amino terminal <b>30, 31 e 32</b> .....	24
2.1.2. com grupo hidroxilo terminal <b>33, 34 e 35</b> .....	28
2.2. Reações das aminas <b>30, 31 e 32</b> .....	30
2.2.1. com anidridos .....	30
a) Anidrido succínico ( <b>36</b> ).....	30
b) Anidrido maleico ( <b>40</b> ).....	32
c) Anidrido acético ( <b>44</b> ) .....	34
d) Anidrido trifluoroacético ( <b>48</b> ).....	36
2.2.2. com isocianatos .....	38
a) Isocianato de trimetilsililo ( <b>55</b> ).....	38
b) Isocianato de 4-nitrofenilo ( <b>60</b> ).....	40
c) Isocianato de benzilo ( <b>64</b> ) .....	43
d) Isocianato de butilo ( <b>68</b> ).....	45
2.3. Reações dos álcoois <b>33, 34 e 35</b> .....	47
2.3.1. conversão em brometos .....	47

2.3.2.	conversão dos brometos em azidas.....	50
2.3.3.	cicloadição das azidas com fenilacetileno.....	51
2.4.	Preparação dos compostos para os testes biológicos.....	53
2.5.	Testes biológicos .....	54
<b>Capítulo 3 - Parte experimental</b>		
3.	Procedimentos gerais .....	61
3.1.	Síntese de precursores .....	62
3.1.1.	Aminas <b>30</b> , <b>31</b> e <b>32</b> .....	62
3.1.2.	Álcoois <b>33</b> , <b>34</b> e <b>35</b> .....	64
3.2.	Reações das aminas <b>30</b> , <b>31</b> e <b>32</b> .....	66
3.2.1.	com anidridos .....	66
3.2.2.	com isocianatos .....	75
3.3.	Reações dos álcoois <b>33</b> , <b>34</b> e <b>35</b> .....	83
3.3.1.	conversão em brometos .....	83
3.3.2.	conversão dos brometos em azidas.....	86
3.3.3.	cicloadição das azidas com fenilacetileno.....	88
<b>Bibliografia.....</b>		<b>93</b>
 <b>Anexo - Resultados dos testes biológicos .....</b>		<b>97</b>

---

# **Capítulo 1**

## **Introdução**

---

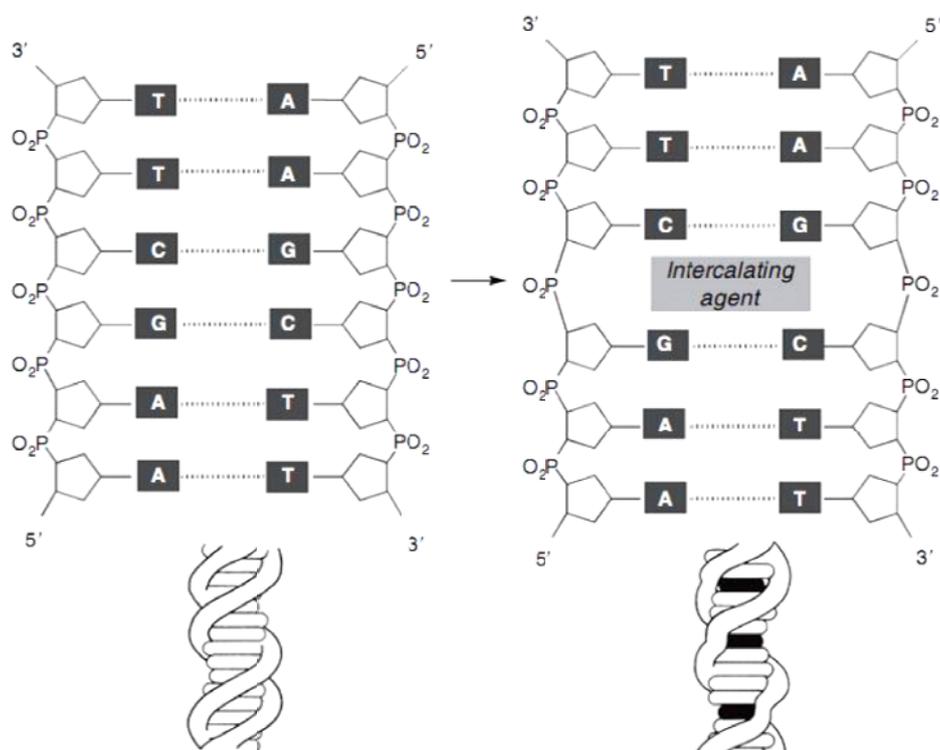


## 1. Introdução

O cancro é a segunda maior causa de morte no mundo. Acresce que a maior parte dos fármacos anticancerígenos disponíveis sofrem de limitações que incluem falta de seletividade, desenvolvimento de resistência, efeitos secundários e baixa janela terapêutica.<sup>1</sup> A procura de novos agentes quimioterapêuticos e de novas abordagens para o tratamento do cancro tem sido um campo de investigação muito ativo, sempre estimulado pela descoberta de novos alvos biológicos e pela obtenção de novas drogas, com efeitos secundários reduzidos.<sup>2</sup>

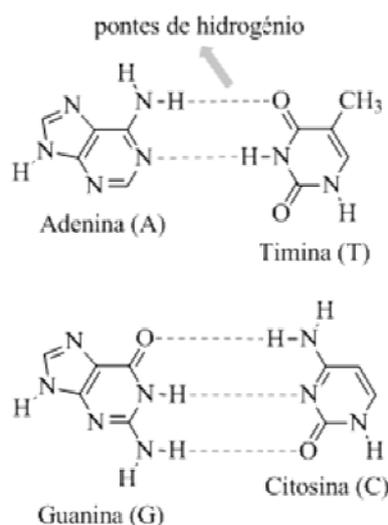
Um dos tipos de fármacos anticancerígenos em uso clínico intercala o ADN. As moléculas de intercalação são tipicamente caracterizadas por uma unidade heterocíclica planar aproximadamente do mesmo tamanho, e com a mesma forma das bases do ADN.<sup>2</sup> As moléculas intercalantes dissolvidas no meio intracelular quando intercalam o ADN libertam as moléculas de água associadas à molécula por entrarem num espaço hidrofóbico de associação às bases do ADN. O processo é termodinamicamente favorecido devido à contribuição do aumento da entropia no sistema que resulta do desaparecimento da envolvente aquosa. A intercalação do ligando implica uma alteração conformacional do ADN que envolve o aumento da separação vertical dos pares de bases para criar uma cavidade onde se aloja o agente de intercalação. Desta forma a dupla hélice é parcialmente desfeita,<sup>3</sup> provocando distorções da unidade açúcar-fosfato e mudanças no ângulo de torção entre pares de bases sucessivas (Figura 1). Uma vez que a droga foi “ensanduichada” entre os pares de bases do ADN, a estabilidade do complexo é otimizada por uma série de interações não covalentes, incluindo Van der Waals e interações  $\pi$ - $\pi$ ,<sup>4</sup> redução da repulsão de cargas entre os grupos fosfato do ADN associada ao aumento da distância entre as bases da dupla hélice por desenrolamento, interações iónicas entre os grupos com carga positiva do ligando intercalante com os grupos fosfato com carga negativa e o estabelecimento de ligações de hidrogénio. De um modo geral, as espécies catiónicas são intercaladores de ADN mais eficientes, porque interagem melhor com a unidade açúcar-fosfato carregada negativamente e também porque a intercalação liberta contra-íons associados aos grupos fosfato, tal como ião Na. A libertação dos íons é uma força de coesão muito importante para a intercalação, uma vez que há diminuição de interações repulsivas entre os contra-íons associados aos fosfatos. Na verdade, a maioria dos agentes intercalantes ou são

carregados positivamente ou contêm grupos básicos que podem ser protonados em condições fisiológicas.<sup>5</sup>



**Figura 1** - Deformação de ADN por um agente de intercalação.

A dupla hélice é composta por dois filamentos de nucleósidos que se enrolam e se mantêm unidos por pontes de hidrogênio entre as bases que estão no interior das hélices. A intercalação das bases é específica: a adenina (A) liga-se à timina (T) (duas pontes de hidrogênio), e a citosina (C) à guanina (G) (três pontes de hidrogênio) (Figura 2). Desta forma, as duas cadeias de nucleósidos emparelham uma sobre a outra formando uma espiral dextrogiра com formação de sulcos entre as cadeias de fosfato.



**Figura 2** – Pontes de hidrogénio entre as bases do ADN.

A intercalação de uma molécula (droga) no ADN é apenas o primeiro passo de uma série de alterações que leva, eventualmente, a efeitos biológicos subsequentes.<sup>6</sup> As mudanças estruturais induzidas no ADN originam interferência no reconhecimento e função de proteínas associadas ao ADN, tais como: polimerases, fatores de transcrição, reparação do ADN, e, em especial, topoisomerases.<sup>5</sup>

Em geral, os agentes intercalantes são de dois tipos: monofuncionais que contém uma unidade de intercalação, e bifuncionais (bis-intercaladores) que contém duas unidades de intercalação, normalmente catiónica, separados por um espaçador que deve ser suficientemente longo para permitir a dupla intercalação.<sup>5</sup>

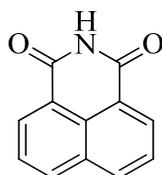
Exemplo de agentes intercalantes monofuncionais são as naftalimidazóis e de agentes bifuncionais são as bis-naftalimidazóis.

### 1.1. Naftalimidazóis monofuncionalizados

Na área da oncooterapia, o ADN é muitas vezes referido como um dos alvos biológicos mais promissores para desenvolver agentes anti-tumorais. O desenho e a síntese de novos e eficazes compostos alvo para o ADN, especialmente intercaladores do ADN, tem importante significado teórico e de aplicação. O estudo da interação de moléculas intercalantes do ADN com o ADN, especialmente o efeito de determinadas características estruturais da molécula pode permitir uma conceção orientada de novas

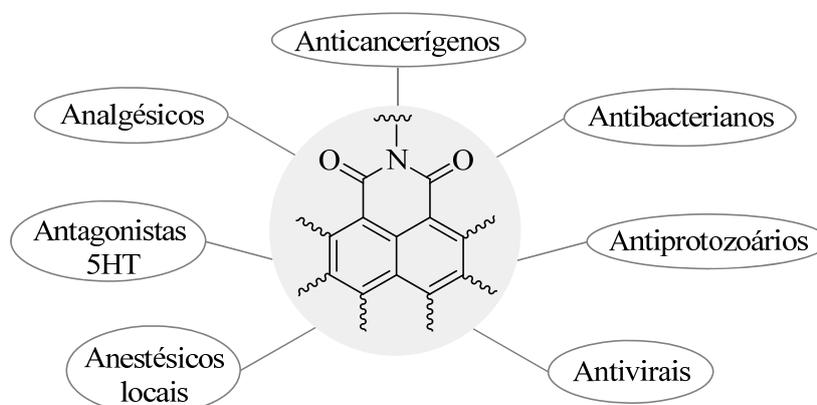
drogas anti-tumorais. A naftalimida é uma matriz importante nas drogas de intercalação devido à sua capacidade de permitir a introdução de diferentes grupos substituintes.<sup>7</sup>

A naftalimida (1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3-(2*H*)-diona) é uma das imidas cíclicas mais simples com forte hidrofobicidade que se compõe de um sistema aromático ou heteroaromático planar, geralmente deficiente de elétrons  $\pi$  (Figura 3). Pode facilmente interagir com vários alvos ativos no sistema biológico através de forças não covalentes, como empilhamento  $\pi$ - $\pi$ .<sup>1,8</sup>



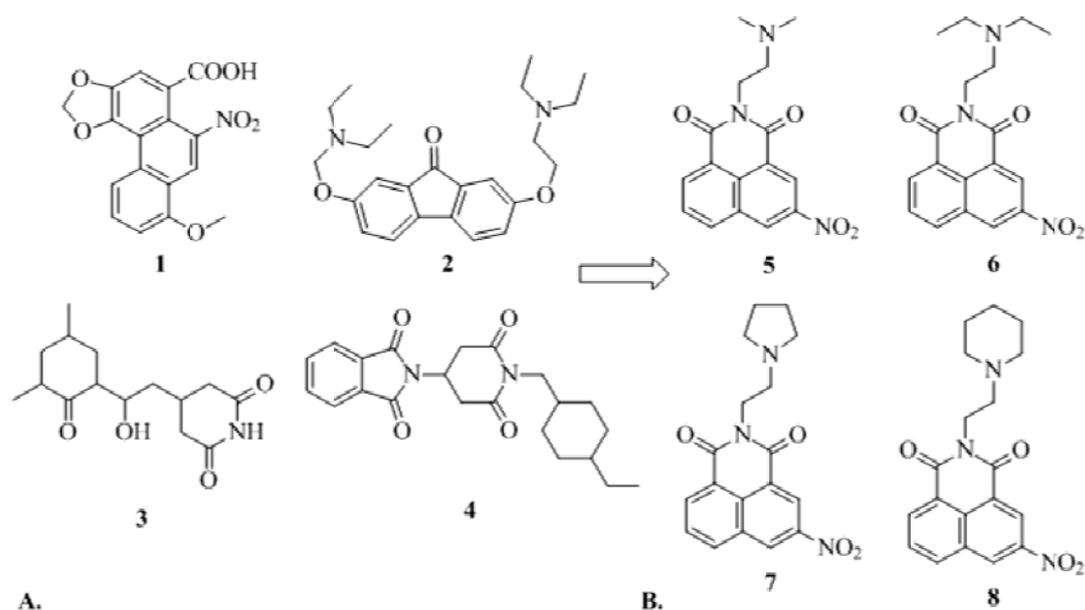
**Figura 3** - Estrutura da 1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3-(2*H*)-diona.

A maior parte dos compostos que têm esta unidade são fluorescentes e exibem uma ampla gama de propriedades biológicas, tais como, anticancerígena, antitripanosomal, antiviral, anestésica local, analgésica, atividade antagonista do recetor de serotonina 5HT<sub>3</sub> e 5HT<sub>4</sub> podendo também ser usados como sensores químicos.<sup>1,9</sup> Além disso, os derivados de naftalimida também têm sido utilizados em aplicações não-biológicas tais como, branqueadores ópticos, sensores não biológicos, sondas fluorescentes e corantes lucifer. Uma visão geral das aplicações terapêuticas dos materiais funcionais à base de naftalimida é apresentada na Figura 4.<sup>1</sup>



**Figura 4** - Aplicações terapêuticas de derivados de naftalimida.

A primeira série de naftalimidias biologicamente ativas foi relatada em 1973<sup>10</sup>, tendo resultado da combinação de importantes características estruturais de fármacos anti-tumorais existentes, tais como o ácido aristolóquico **1**, tilorona **2**, cicloheximida **3** e CG-603 **4**, numa única molécula.<sup>1</sup> A Figura 5 representa estes fármacos e as naftalimidias desenhadas a partir de elementos dessas estruturas.

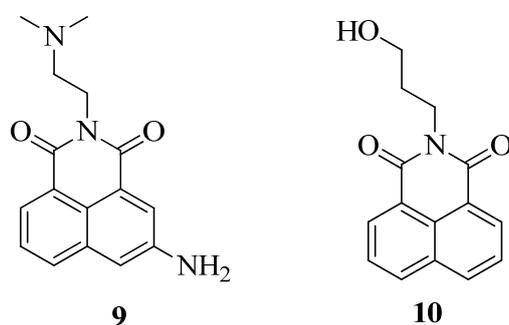


**Figura 5** - A. Compostos citotóxicos considerados no desenho de naftalimidias. B. Primeira série de naftalimidias sintetizadas.

### 1.1.1. possuindo diferentes substituintes nos anéis aromáticos de naftalimidias

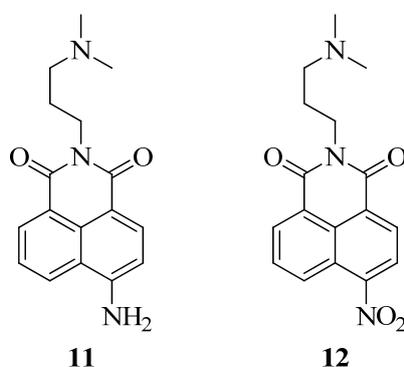
Tendo em vista a potente atividade citotóxica e em geral a baixa toxicidade da naftalimida, foram obtidos vários derivados da naftalimida, preparados com diferentes substituições, para serem testados como anticancerígenos. Os derivados de naftalimida que ostentem uma cadeia lateral de aminoalquilo, tais como, amonafida **5**, mitonafida **9** e naftalimida **10**<sup>7</sup> (Figura 6) mostraram atividade citotóxica interessante<sup>6</sup>. A sua atividade é devida à intercalação e à inibição das topoisomerasas II. A planaridade destas moléculas permite a intercalação no ADN, e a sua atividade anti-tumoral está intimamente relacionada com a capacidade de envenenar a topoisomerase II associada

ao ADN.<sup>11</sup> As drogas **5** e **9** foram extensivamente testadas em ensaios clínicos, mas não passaram a fase II dos testes clínicos, devido à sua toxicidade.<sup>2, 5, 12, 13</sup>



**Figura 6** - Estruturas de naftalimidias que alcançaram os ensaios clínicos.

Os estudos de SAR revelaram que a presença de um grupo terminal básico na cadeia lateral é importante e que a citotoxicidade da molécula diminui com a diminuição da basicidade do nitrogénio terminal. Substituições específicas no sistema naftalimida afetam a potência citotóxica, por exemplo, substituições com grupos amino (**11**), nitro (**12**) ou metoxilo originaram melhores resultados (Figura 7).<sup>14</sup>

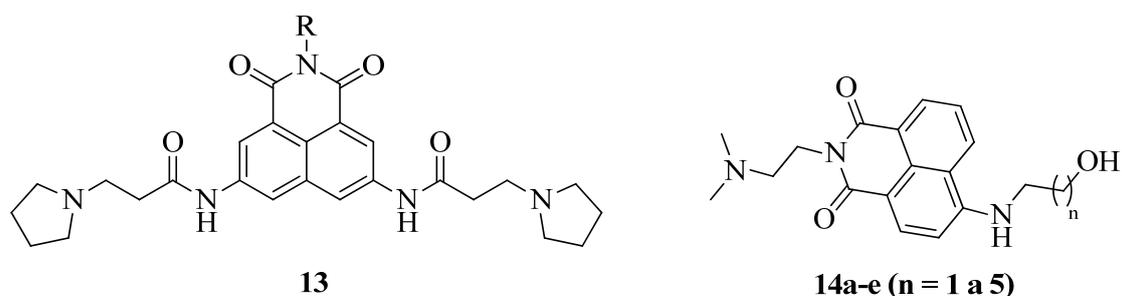


**Figura 7** - Estruturas de compostos com grupos terminais básicos.

A incidência da investigação tem-se centrado na modificação do anel naftalimida.<sup>11</sup>

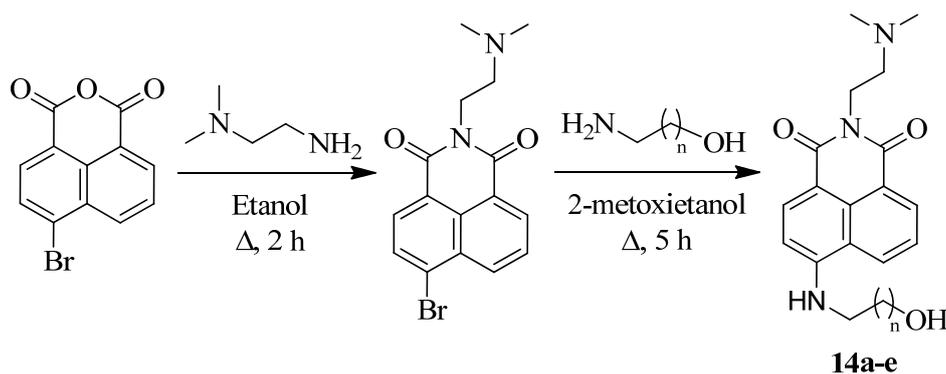
Uma nova série de naftalimidias trissubstituídas com a estrutura geral **13** mostrou possuir propriedades farmacológicas para o tratamento de melanoma (linhas celulares M14) e no cancro do pulmão (linhas celulares A549). Os derivados de naftalimidias modificados com várias hidroxilalquilaminas na posição 4 com a fórmula geral **14**

foram testadas na atividade anticancerígena em diferentes linhas celulares, incluindo células de hepatoma humano (Bel-7402) e leucemia promielocítica humana (HL-60) (Figura 8).<sup>15</sup> Alguns dos derivados com  $n = 3$  também mostraram propriedades citotóxicas e fluorescência, podendo ser usados como potenciais agentes de coloração do ADN.<sup>1</sup>



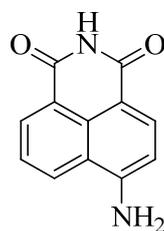
**Figura 8** - Estruturas citotóxicas de naftalimidias trissubstituídas (**13**) e naftalimidias com hidroxialquilaminas (**14**).

Conforme o Esquema 1 os compostos **14a-e** foram sintetizados em três passos a partir do anidrido 4-bromo-1,8-naftálico através da condensação com *N,N*-dimetiletilenodiamina em etanol, seguindo-se a reação de substituição nucleofílica do bromo por várias hidroxialquilaminas.<sup>15</sup>



A 4-amino-1,8-naftalimida (**15**) é um inibidor eficaz da PARP-3 utilizada no tratamento do cancro, doenças virais, doenças inflamatórias, e especialmente distúrbios

neuro-inflamatórios (mielite transversal, esclerose múltipla, neurite óptica, neuromielite óptica) (Figura 9).<sup>1</sup>

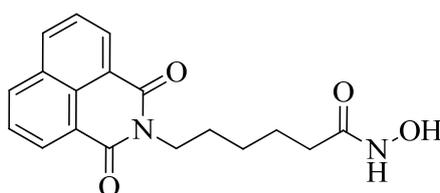


**15**

**Figura 9** - Estrutura da 4-amino-1,8-naftalimida (**15**).

### 1.1.2. possuindo diferentes cadeias alquílicas funcionalizadas no nitrogénio da naftalimida

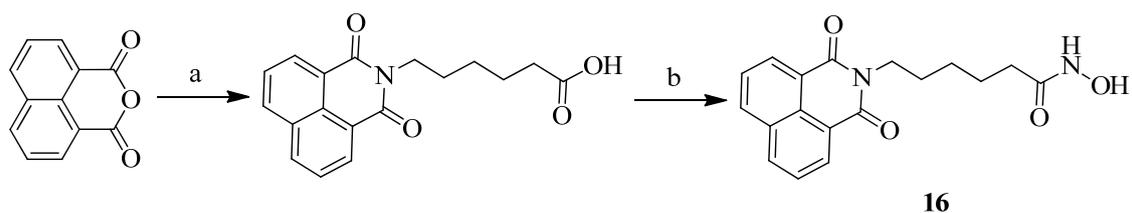
O derivado de naftalimida **16** (Scriptaid) é um potente inibidor da histona deacetilase (HDAC) melhorando a cognição. O Scriptaid **16** (Figura 10) tem sido utilizado para o tratamento do cancro, doenças infecciosas, deficiências imunológica lesão isquémica, lesão de reperfusão, enfarte do miocárdio, distrofia de Duchenne ou distrofia de Becker resultante da deficiência de um gene adulto num indivíduo por re-expressão do gene fetal homólogo.<sup>16, 17</sup> Devido à atividade inibidora de HDAC o composto **16** foi usado em coterapia para melhorar o desempenho cardiovascular e/ou tratamento de doenças cardiovasculares, e pode ser usado no tratamento de alcoolismo. O Scriptaid foi também usado como um inibidor de HDAC em combinação com a terapia hormonal para tratar e prevenir o recetor de estrogénio positivo do cancro de mama.<sup>1</sup>



**16**

**Figura 10** - Estrutura do Scriptaid (**16**).

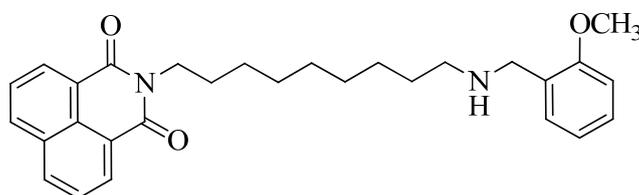
A síntese do Scriptaid encontra-se descrita no Esquema 2. A reação do anidrido 1,8-naftálico com o ácido  $\epsilon$ -aminocaprílico foi realizada em refluxo em ácido propanóico levando à formação do ácido carboxílico proveniente da reação de condensação. A conversão do ácido carboxílico em ácido hidroxâmico foi obtida por tratamento do ácido carboxílico com cloroformiato de etilo na presença de trietilamina, sendo o anidrido misto obtido *in situ* tratado com a hidroxilamina recentemente preparada.<sup>18</sup>



**Esquema 2**

Condições reacionais: a)  $\epsilon$ -ácido aminocaprílico, ácido propanóico,  $\Delta$ , 4h; b) ClCOOEt, Et<sub>3</sub>N, THF, 0 °C, 15min, seguido de NH<sub>2</sub>OH, MeOH, t.a., 1h.

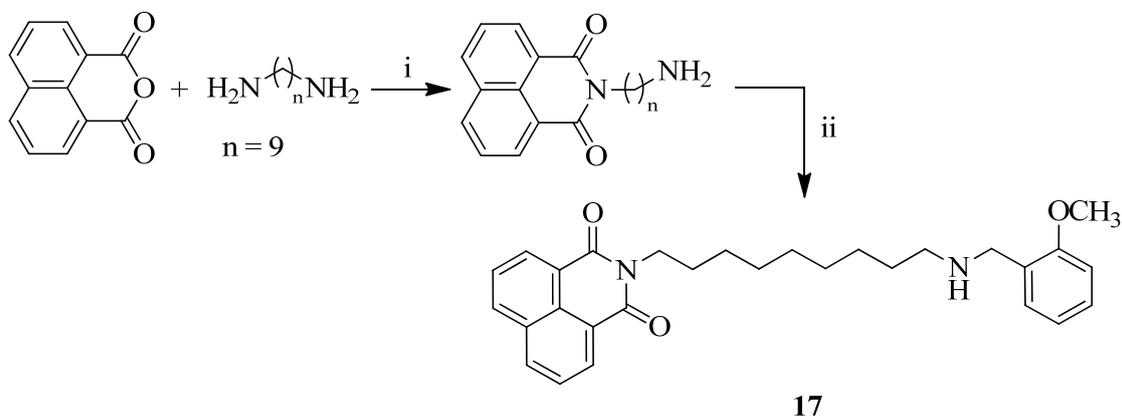
Foram sintetizadas várias naftalimidias com o grupo terminal 2-metoxibenzilo, variando a extensão do espaçador de 2 a 10 átomos de carbono.<sup>2</sup> O substituinte metoxilo promovia um melhoramento da atividade citotóxica no sistema naftalimida.<sup>14</sup> Este grupo funcional foi incorporado em cadeias de amina polimetileno. Dos compostos sintetizados apenas o composto **17** (Figura 11) apresentou atividade citotóxica em cancro de mama humano (linha celular SKBR-3; IC<sub>50</sub> = 0,5  $\mu$ M).<sup>2</sup>



**17**

**Figura 11** - Estrutura do composto **17**.

O procedimento adotado para a síntese do composto **17** consistiu em dois passos sintéticos: condensação do anidrido 1,8-naftálico com a 1,9-diaminanonano para dar a amina intermediária e posterior reação com o 2-metoxibenzaldeído seguido de redução com borohidreto de sódio (Esquema 3).

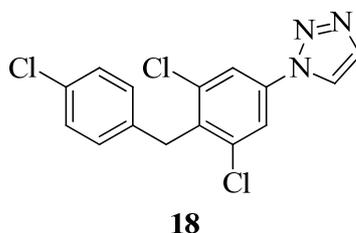


**Esquema 3**

Condições reacionais: i) EtOH,  $\Delta$ , 24h; ii) a) 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, tolueno,  $\Delta$ , 3h; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, t.a., 3h.

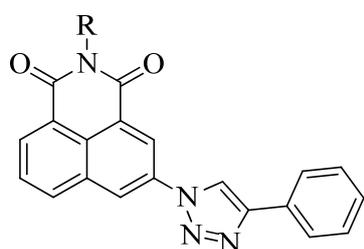
### 1.1.3. possuindo 1,2,3-triazóis nos anéis aromáticos

Os derivados de triazóis tem atraído muita atenção entre químicos, biólogos e bioquímicos devido ao seu metabolismo estável, alta seletividade, e menor número de reações adversas. Foram amplamente utilizados como antimicrobianos, especialmente como agentes antifúngicos para o tratamento de doenças infecciosas<sup>9</sup>, agentes anticonvulsivantes e anticancerígenos. Como mostrado na Figura 12, o composto **18** inibiu eficazmente a proliferação de epitélio humano.<sup>7</sup>

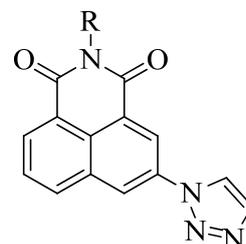


**Figura 12** - Estrutura do composto triazol **18**.

A fusão destes heterociclos em núcleos de naftaleno foi amplamente divulgado, mas pouca atenção foi dada à sua ligação a anéis funcionalizados, e muito menos à combinação de 1,2,3-triazóis com naftalimidias. Os compostos 1,2,3-triazol não se encontram em substâncias naturais, mas suas características, tais como grande momento dipolar, estabilidade à degradação metabólica e capacidade de formação de ligações de hidrogénio tornam-nos unidades interessantes. Na procura de novos compostos com atividade no cancro de mama, foram concebidos e sintetizados novos derivados de naftalimida **19a-e** e **20a-e** como se mostra na Figura 13.<sup>7</sup>



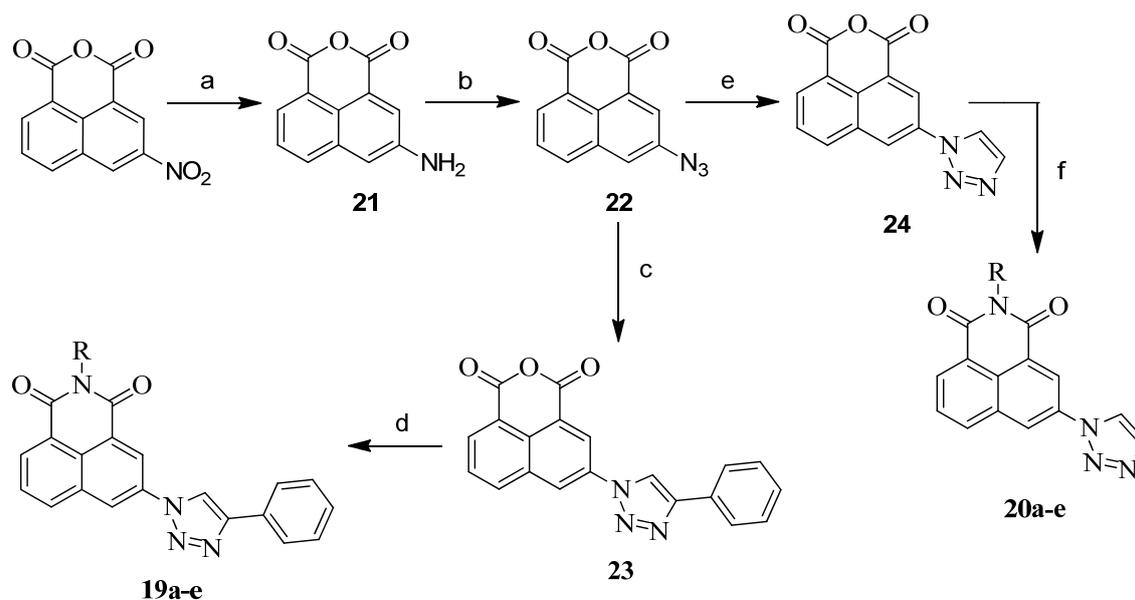
- 19a** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**19b** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**19c** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
**19d** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
**19e** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH



- 20a** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**20b** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**20c** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
**20d** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
**20e** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH

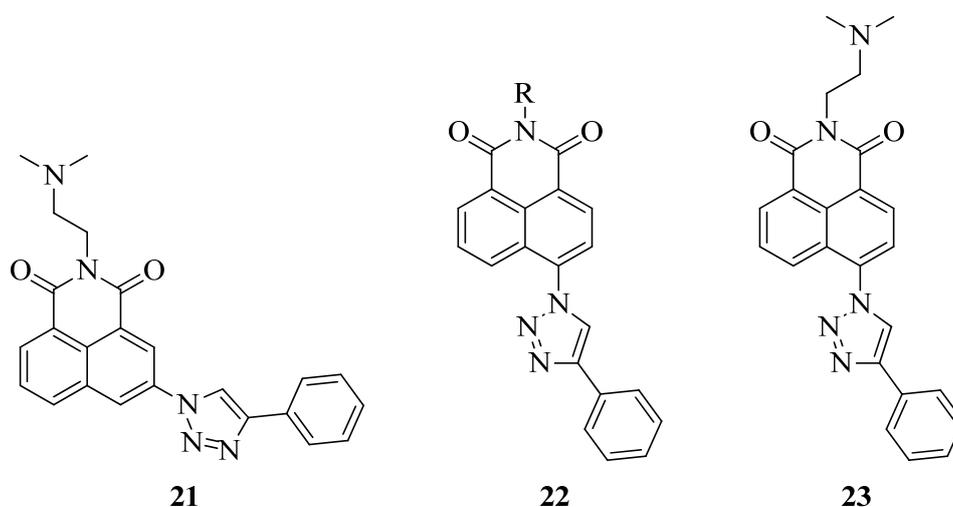
**Figura 13** - Estruturas de naftalimidias que incluem a unidade 1,2,3-triazol.

A preparação destes compostos **19a-e** e **20a-e** está representada no Esquema 4. O anidrido 3-nitro-1,8-naftálico foi reduzido com hidrogénio, para se obter o composto **21**. O composto **21**, reagiu com nitrito de sódio em ácido acético glacial e ácido clorídrico concentrado a 0-5 °C durante 1 hora. Subsequentemente, foi adicionada a azida de sódio à mistura, obtendo-se o composto **22**. A ciclização do 3-azido-naftálico (**22**) com o respetivo alquino ocorre com adição do cobre (II) e catálise de ácido ascórbico, produzindo o composto **23** e **24**. Às misturas reacionais foram adicionadas as aminas correspondentes em etanol, para formar as correspondentes naftalimidias **19a-e** e **20a-e**.<sup>7</sup>



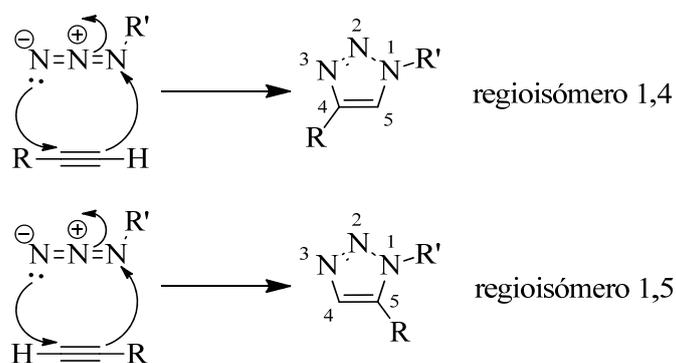
Condições reacionais: a) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, DMF, 60 °C; b) NaNO<sub>2</sub>, HCl, CH<sub>3</sub>COOH, NaN<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 0-5 °C; c) fenilacetileno, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, ácido ascórbico, H<sub>2</sub>O/BuOH, t.a.; d) RNH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, Δ; e) acetileno, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, ácido ascórbico, H<sub>2</sub>O/t-BuOH, t.a.; f) RNH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, Δ.

As naftalimidias **21**, **22** e **23** são drogas que atuam em diferentes alvos no tratamento do cancro e inibem a topoisomerase II do ADN, levando à apoptose das células cancerígenas. Estes compostos exibem excelente atividade anticancerígena em linhas de células tumorais e alguns deles apresentaram melhor atividade do que amonafida **5** (Figura 14).



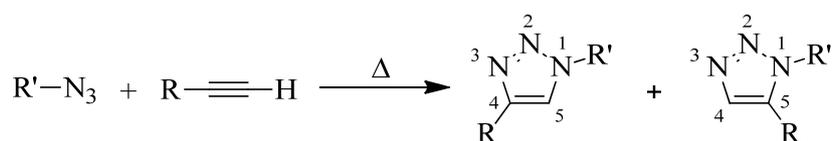
**Figura 14** - Estruturas de naftalimidias que atuam em diferentes alvos no cancro de mama.

O mecanismo de síntese dos 1,2,3-triazóis consiste numa cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. A reação ocorre entre uma azida e um alquino terminal (dipolarófilo): os 2 elétrons  $\pi$  do dipolarófilo e os 4 elétrons do composto dipolar participam de forma concertada no mecanismo, tratando-se de uma reação pericíclica estéreo-conservativa (suprafacial) (Figura 15).<sup>19</sup>



**Figura 15** - Mecanismo da cicloadição de Huisgen na obtenção dos regioisómeros 1,4 ou 1,5.

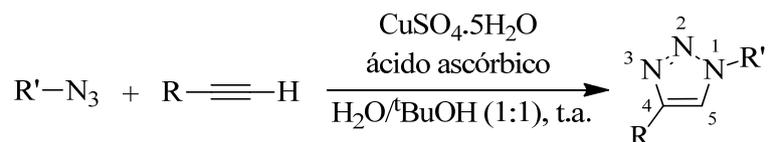
A cicloadição 1,3-dipolar térmica de Huisgen entre alquinos e azidas requer temperaturas elevadas e frequentemente produz misturas dos dois regioisómeros se o alquino não for simétrico (Figura 16).<sup>19</sup>



**Figura 16** - Reação de Huisgen promovida por aquecimento.

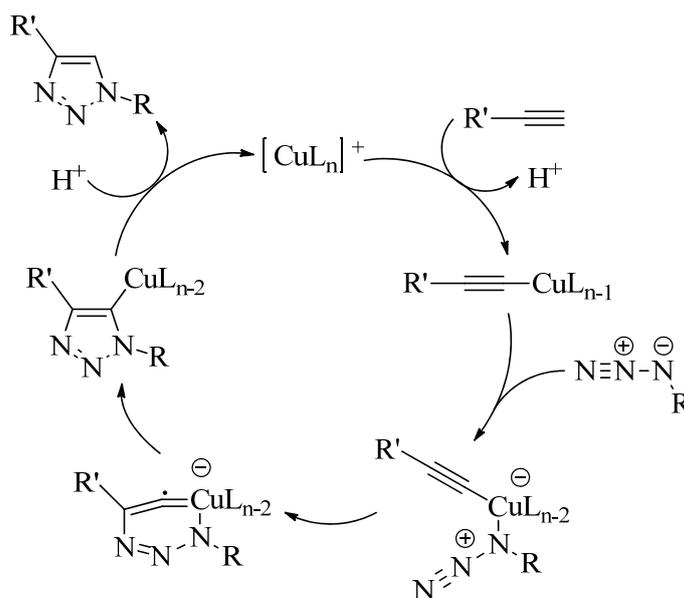
A reação catalisada por cobre, segue um mecanismo diferente. Pode ocorrer em solução aquosa, e mesmo à temperatura ambiente. Além disso, enquanto a cicloadição 1,3-dipolar clássica de Huisgen dá muitas vezes misturas de regioisómeros, a reação catalisada por cobre permite a síntese dos regioisómeros 1,4-dissubstituídos.<sup>19</sup>

A reação do tipo "Click Chemistry" termo introduzido por Sharpless em 2001, consiste na catálise de cicloadição por cobre I (Figura 17). Esta reação tem como características: a obtenção de produtos 1,4-dissubstituídos com alto rendimento, regioseletividade completa e os subprodutos podem ser removidos sem recurso a cromatografia.<sup>19, 20</sup>



**Figura 17** - Reação do tipo “Click Chemistry”.

O catalisador ativo de Cu (I) pode ser gerado a partir de sais de Cu (II) usando o ácido ascórbico como agente redutor. O Esquema 5 ilustra a proposta mecanística para o ciclo catalítico da reação. Inicia-se com a formação de um acetileno de cobre (I) a partir de um alquino terminal; depois o par de elétrons do átomo de nitrogénio ligado ao carbono ataca o cobre levando à formação de um anel de seis membros que inclui o cobre; o anel depois contrai para produzir um derivado de cobre triazolínico e finalmente após protonação do heterociclo o cobre é libertado para o meio.<sup>19</sup>

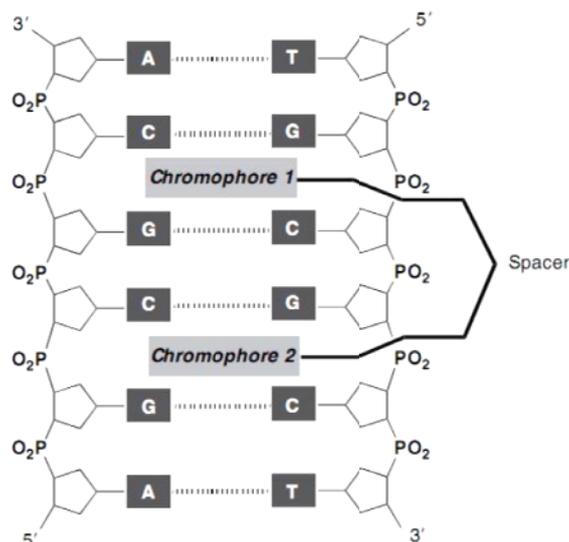


**Esquema 5**

## 1.2. Naftalimidias bifuncionalizadas

Os intercaladores bifuncionais (bis-intercaladores) contém duas unidades de intercalação separadas por um espaçador, que deve ser suficientemente longo para permitir a dupla intercalação (Figura 18).<sup>5</sup> Os bis-intercaladores com base de 1,8-naftalimida, exibem maior afinidade<sup>21</sup> e seletividade<sup>22</sup> na ligação ao ADN em

comparação com os mono-intercaladores. O aumento da bioatividade dos dímeros covalentes de 1,8-naftalimidazóis pode ser atribuído ao aumento da concentração da unidade ativa.<sup>13</sup>

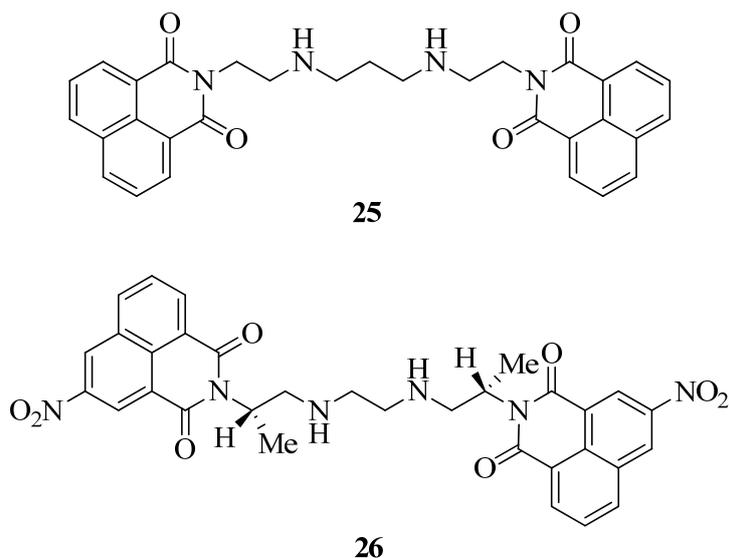


**Figura 18** - Interação esquemática de um bis-intercalador e o ADN.

Os compostos bis-intercalantes elinafide **25** e bisnafide **26**, possuem ambos alta atividade anti-tumoral quer *in vivo* quer *in vitro* (Figura 19).<sup>12</sup>

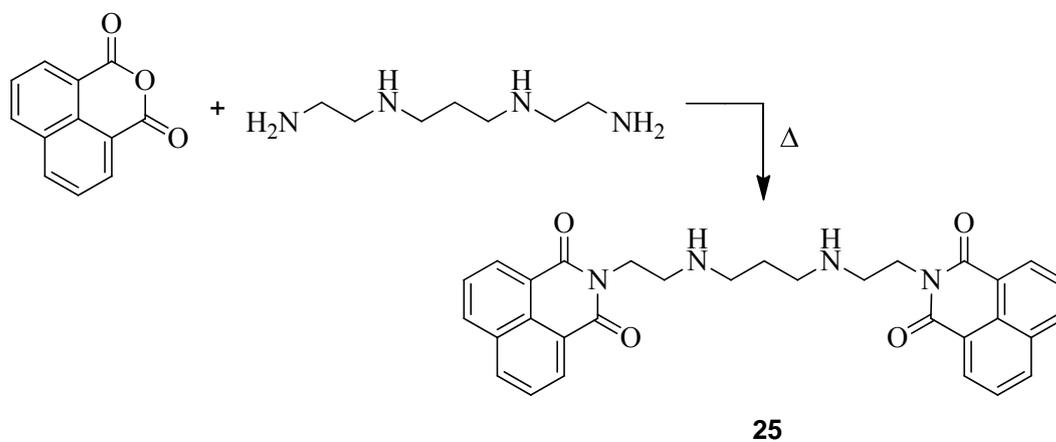
A elinafide **25** é um bis-intercalador derivado da naftalimida que exibe uma excelente atividade anti-tumoral e atingiu a fase I de ensaios clínicos. Mostrou ter atividade antineoplásica em cancro do ovário, cancro de mama e mesotelioma. Os estudos mecanísticos sobre a elinafide e os seus análogos estão ainda em progresso, mas este fármaco em particular apresenta toxicidade neuromuscular, o que levou à interrupção do seu desenvolvimento clínico.<sup>5</sup>

Análogos bisnafide **26** mostraram-se capazes de matar células eucarióticas por estabilização da clivagem da ligação da topoisomerase II com ADN.<sup>23</sup>



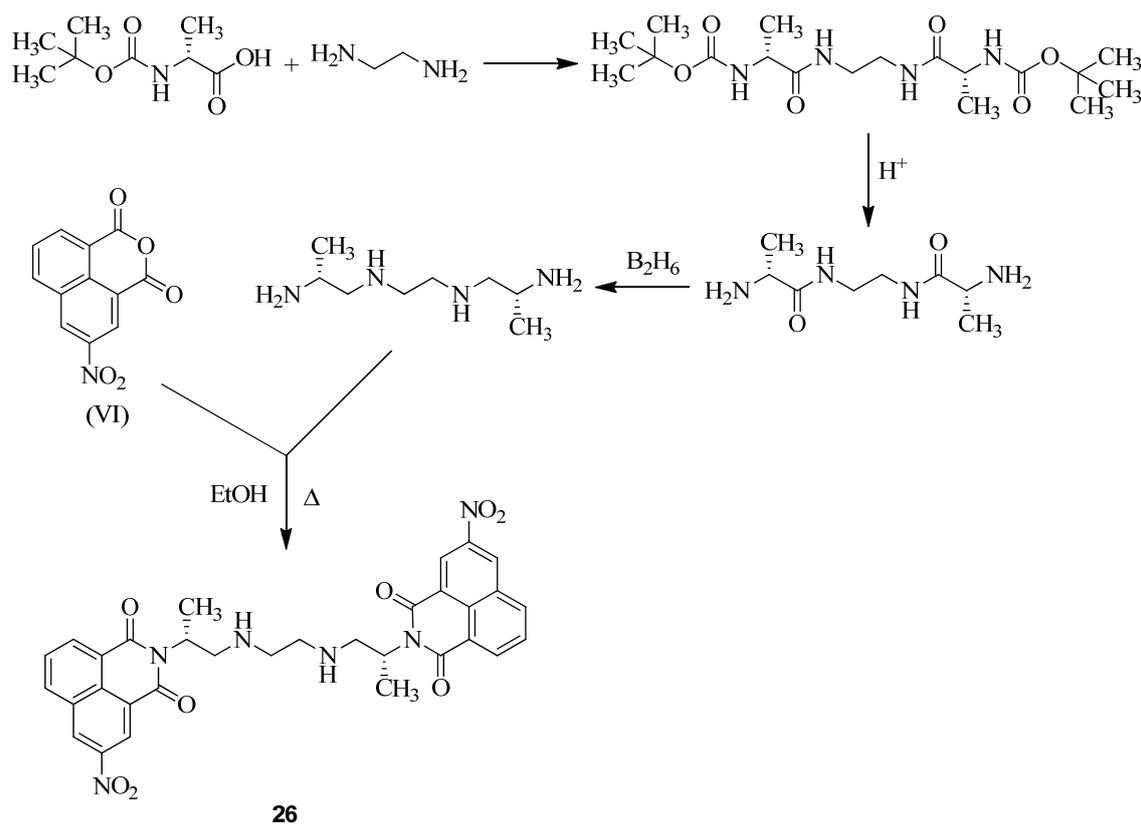
**Figura 19** - Estrutura da elinafide **25** e bisnafide **26**.

A obtenção da elinafide **25**, faz-se por condensação do anidrido 1,8-naftálico com *N,N*-bis(2-aminoetil)-propano-1,2-diamina em dioxano sob refluxo<sup>24</sup> (Esquema 6).



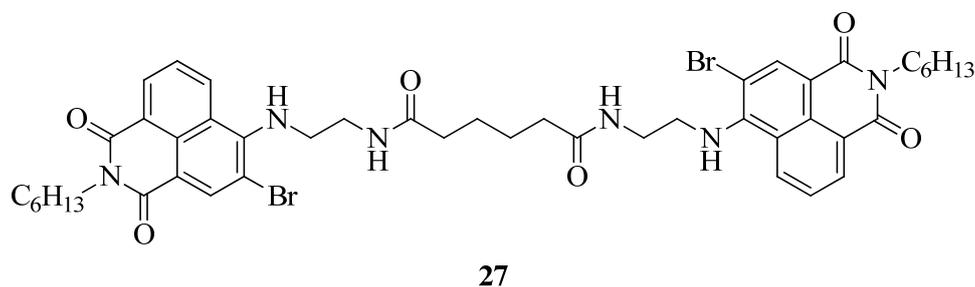
**Esquema 6**

Síntese da bisnafide **26** ocorre num primeiro passo por condensação de *tert*-butoxicarbonilo-D-alanina com etilenodiamina, originando a diamina protegida. Esta é desprotegida em meio ácido para a diamida. A redução dos carbonilos das amidas ocorre com diborano em THF produzindo a (*R,R*)-4,7-diazadecano-2,9-diamina, que é condensada com o anidrido 3-nitro-1,8-naftálico sob refluxo em etanol, na presença de ácido metanossulfônico (Esquema 7).<sup>25</sup>

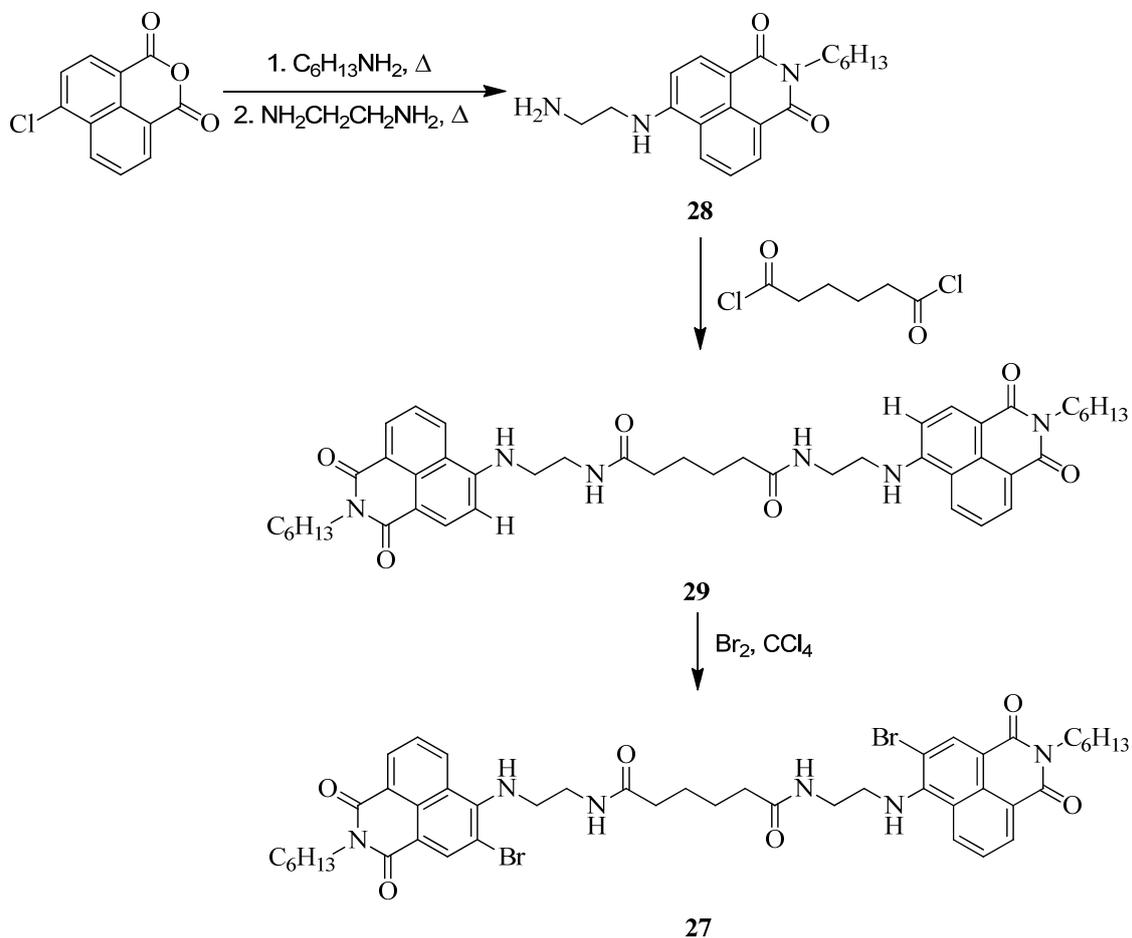


Esquema 7

O composto **27** mostrou ser um eficiente inativador fotoquímico de uma variedade de vírus encapsulados, incluindo o HIV-1, bem como um eficaz inibidor da formação de células multinucleadas entre as células com HIV-1 e os linfócitos T não infectados (Figura 20).<sup>26</sup>

Figura 20 - Estrutura do composto **27**.

A síntese do composto está descrita no Esquema 8. Obtém-se em dois passos: a condensação do composto **28** com cloreto de adipóilo e formação da bis-amida **29**; bromação aromática com obtenção do dibrometo **27**.<sup>26</sup>



Esquema 8

---

# **Capítulo 2**

## **Discussão dos resultados**

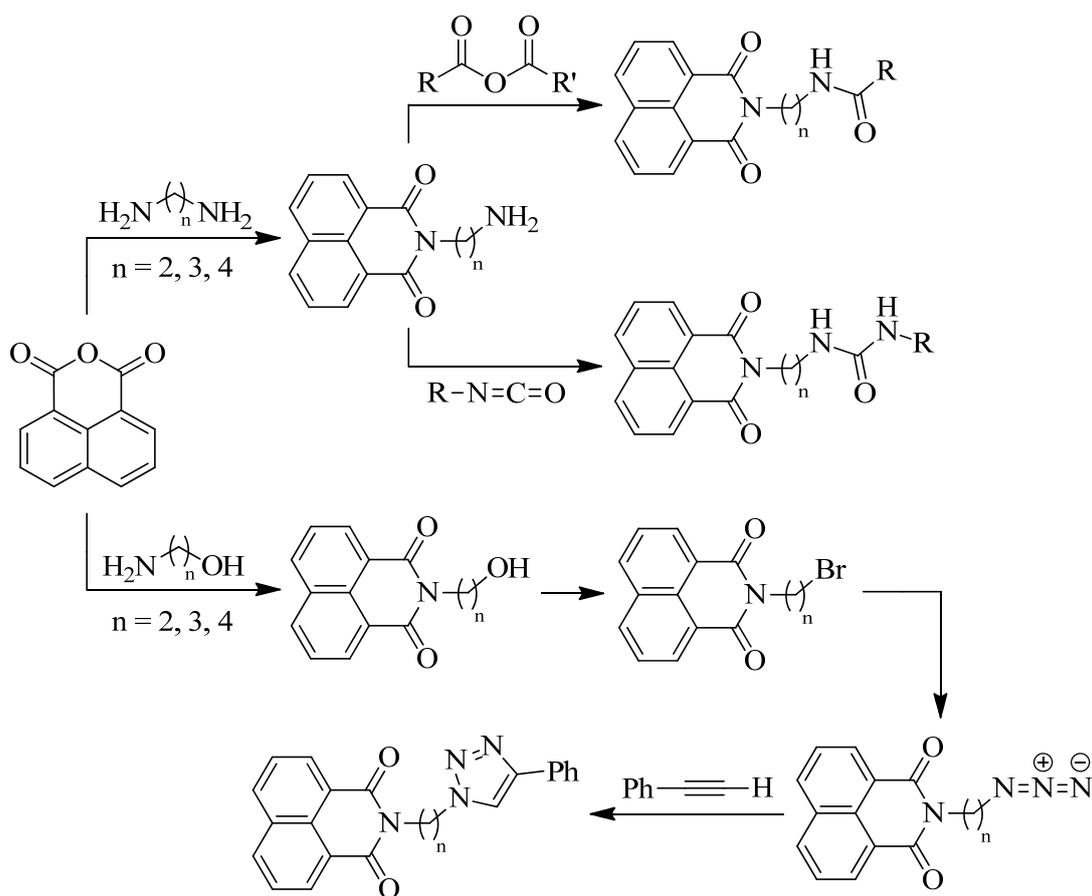
---



## 2. Introdução

As 1,8-naftalimidás possuem uma alta atividade anti-tumoral e a literatura registra um enorme interesse por parte de químicos e bioquímicos na síntese e no estudo dos mecanismos de ação destes compostos. Este trabalho teve como principal objetivo a síntese de novos compostos a partir do anidrido 1,8-naftálico para serem testados como anticancerígenos em linhas celulares.

Fazendo reagir o anidrido naftálico com diferentes diaminas e aminoálcoois obtiveram-se naftalimidás com 2, 3 ou 4 átomos de carbono. As amins obtidas reagiram com anidridos e isocianatos, e os álcoois foram convertidos em brometos, estes em azida para se obterem 1,2,3-triazol por reação do tipo “Click Chemistry” com um alquino terminal, o fenilacetileno (Esquema 9).



## 2.1. Síntese de precursores

### 2.1.1. com grupo amino terminal 30, 31 e 32

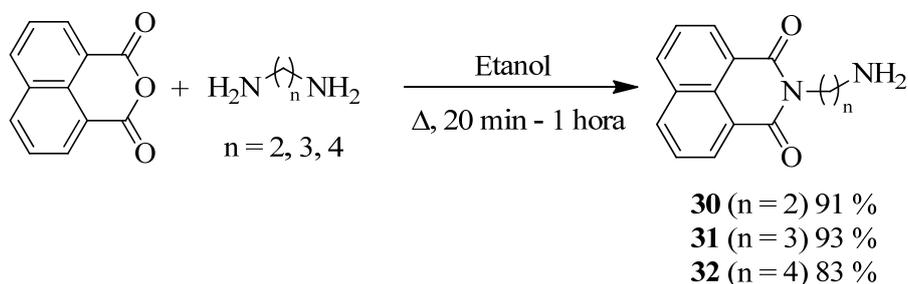
A síntese dos compostos **30**, **31** e **32** foi acompanhada de uma maior ou menor quantidade da bis-naftalimida respectiva, que resulta da condensação de uma segunda mole de anidrido aos compostos **30**, **31** e **32**. A diluição da mistura reacional e o maior número de equivalentes da amina reagente permite reduzir significativamente a quantidade da bis-naftalimida respectiva.

Verificou-se que a síntese do composto **30** necessitava de 6 equivalentes de amina para se obter o rendimento de 91 %, já a síntese dos compostos **31** e **32** necessitava de apenas 2 equivalentes de amina para se atingirem rendimentos comparáveis, 93 % e 83 %, respectivamente. A Tabela 1 resume o acerto das condições reacionais da síntese dos compostos **30**, **31** e **32**.

**Tabela 1** - Condições reacionais testadas na obtenção dos compostos **30**, **31** e **32**.

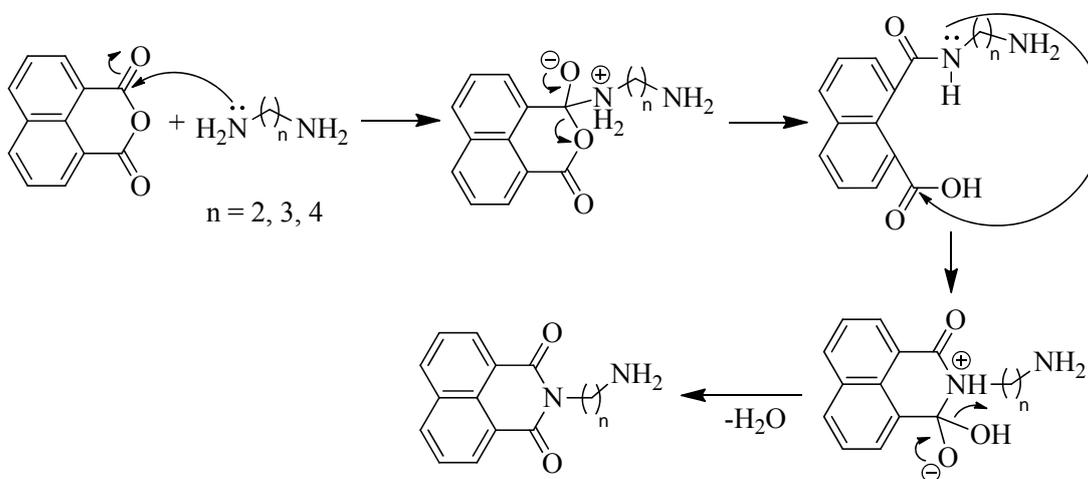
Composto	Concentração de anidrido (g / 100 mL)	Nº de equivalentes de amina	Rendimento
<b>30</b>	1,17	1,3	36 %
	1,00	2	44 %
	0,67	4	71 %
	0,67	6	91 %
<b>31</b>	1,00	2	93 %
<b>32</b>	2,00	1,3	53 %
	1,67	2	83 %

As reações ocorrem por refluxo em etanol do anidrido naftálico e diferentes diaminas, variando o tempo de reação entre 20 minutos a 1 hora (Esquema 10).



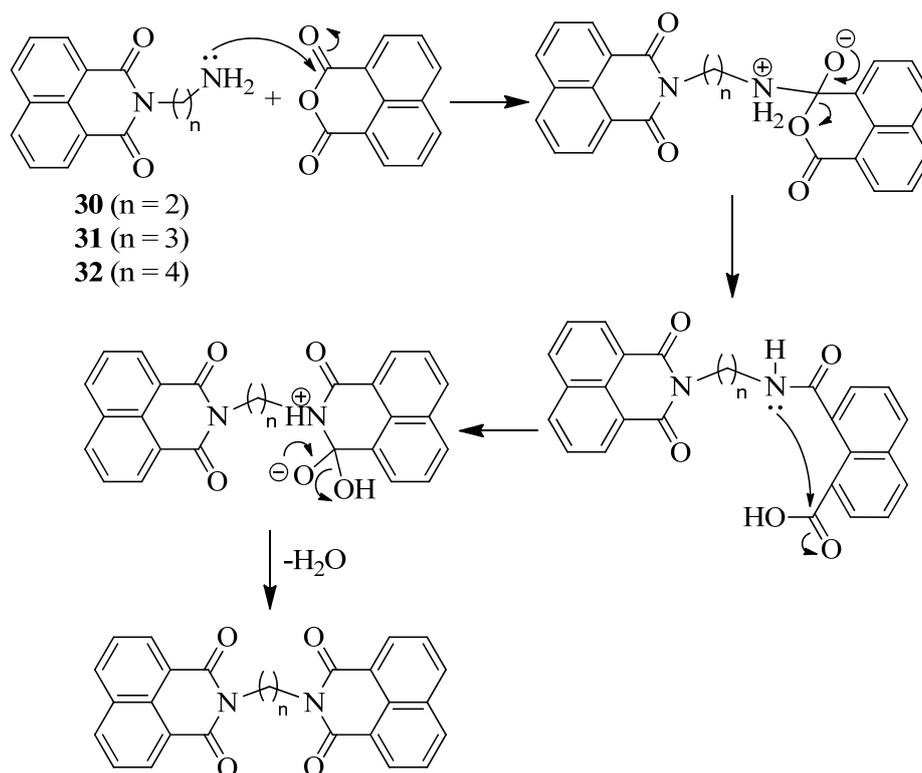
**Esquema 10**

O mecanismo da reação inicia-se pelo ataque nucleofílico da amina ao grupo carbonilo, seguido da troca de prótons entre o nitrogénio e o oxigénio e por último a abertura do anel. Nas condições reacionais o nitrogénio da função amida ataca o carbono carboxílico, seguindo-se a eliminação de água e o fecho do anel (Esquema 11).



**Esquema 11**

A bis-naftalimida originária da reação de duas unidades anidrido 1,8-naftálico com uma unidade diamina forma-se pelo mecanismo ilustrado no Esquema 12.



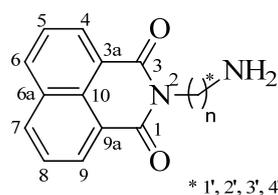
Esquema 12

A estrutura dos compostos **30**, **31** e **32** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 2) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 3).

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **30**, **31** e **32** é de salientar na zona alifática, o sinal dos prótons H-1' de todos os compostos que surgem na forma de tripleto a  $\delta$  4,09-4,27 ppm, com uma constante de acoplamento *vicinal* de 6,6-7,4 Hz; os prótons H-2' nos compostos **30** e **31** surgem na forma de tripleto e quinteto a  $\delta_{\text{H}} = 2,95$  e 1,89 ppm e constante de acoplamento *vicinal* de 6,6 e 6,8 Hz, respetivamente; no composto **32** os prótons H-2' surgem como um multipletto a  $\delta_{\text{H}} = 1,64$ -1,74 ppm. O sinal de H-3' no composto **31** é um tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 2,76$  ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz, e no composto **32** o mesmo próton surge como um multipletto a  $\delta_{\text{H}} = 1,47$ -1,55 ppm. Os prótons H-4' do composto **32** surgem na forma de tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 2,70$  ppm com constante *vicinal* de 7,0 Hz. Na zona aromática os prótons H-4/H-9 dos compostos **30**, **31** e **32** surgem na forma de dupletto de dupletos a  $\delta$  8,34-8,57 ppm com constante *meta* de 0,8-1,0 Hz e constante *orto* de 7,2-7,6 Hz. Os prótons H-5/H-8 no composto **30** surgem na forma de tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 7,53$  ppm com constante *orto* de 7,8

Hz; nos compostos **31** e **32** H-5/H-8 surgem na forma de dupletos de dupletos a  $\delta_H = 7,73$  e  $7,61$  ppm com constantes de acoplamento *orto* de  $7,2-7,4$  e  $8,0-8,2$  Hz. Os prótons H-6/H-7 dos compostos **30**, **31** e **32** aparecem no espectro como dupletos de dupletos a  $\delta 7,98-8,19$  ppm e constante de acoplamento *meta* de  $0,8-1,2$  Hz e *orto* de  $8,4$  Hz.

**Tabela 2** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **30**, **31** e **32** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.



Composto	$\delta_H$ (ppm)						
	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-4/H-9	H-5/H-8	H-6/H-7
<b>30</b>	4,11 (t)	2,95 (t)	-----	-----	8,34 (dd)	7,53 (t)	7,98 (dd)
<b>31</b>	4,27 (t)	1,89 (quint)	2,76 (t)	-----	8,57 (dd)	7,73 (dd)	8,19 (dd)
<b>32</b>	4,09 (t)	1,64-1,74 (m)	1,47-1,55 (m)	2,70 (t)	8,43 (dd)	7,61 (dd)	8,06 (dd)

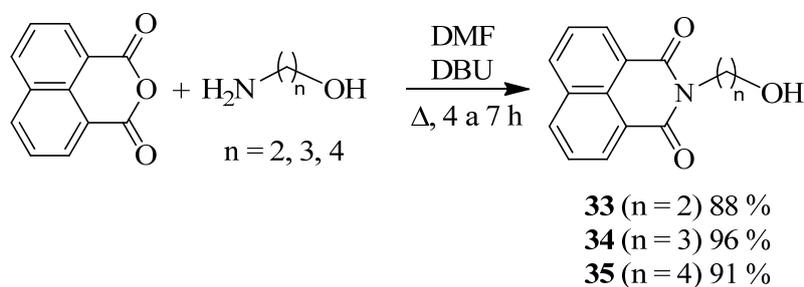
No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **30**, **31** e **32** é possível verificar na zona alifática de todos os compostos, C-1' a  $\delta 37,7-42,8$  ppm e C-2' a  $\delta 25,1-40,2$  ppm. Nos compostos **31** e **32** C-3' surge a  $\delta 39,4-39,8$  ppm e no composto **32** C-4' surge a  $\delta_C = 41,6$  ppm. Na zona aromática os sinais de C-4/C-9 surgem a  $\delta 130,8-131,2$  ppm, C-5/C-8 a  $\delta 126,5-126,9$  ppm e C-6/C-7 a  $\delta 133,6-133,9$  ppm.

**Tabela 3** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **30**, **31** e **32** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)						
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-4/C-9	C-5/C-8	C-6/C-7
<b>30</b>	42,8	40,2	-----	-----	130,8	126,5	133,6
<b>31</b>	37,7	32,1	39,4	-----	131,2	126,9	133,9
<b>32</b>	39,8	25,1	39,8	41,6	130,3	126,6	133,6

### 2.1.2. com grupo hidroxilo terminal **33**, **34** e **35**

Os compostos **33**, **34** e **35** foram obtidos por reação entre o anidrido 1,8-naftálico e os aminoálcoois com 2, 3 ou 4 átomos de carbono ( $n = 2, 3, 4$ ), em DMF na presença de DBU, como catalisador da reação. A reação ocorreu por aquecimento num banho de óleo a  $75\text{ }^\circ\text{C}$  entre 4 a 7 horas, sob agitação magnética. Os compostos foram obtidos com rendimentos compreendidos entre 88 a 96 % (Esquema 13).



**Esquema 13**

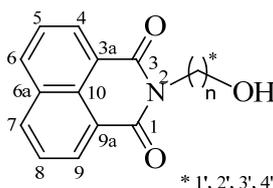
Tal como no caso das diaminas trata-se de mecanismo de adição/eliminação ao grupo carbonilo.

A estrutura dos compostos **33**, **34** e **35** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 4) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 5).

Nos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **33**, **34** e **35** é de salientar na zona alifática, os prótons H-1' de todos os compostos que surgem na forma de tripleto a  $\delta$

3,75-4,36 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 5,2-6,4 Hz. Os prótons H-2' no composto **33** a  $\delta_H = 3,99$  ppm surgem na forma de triplete com constante de acoplamento *vicinal* de 5,4 Hz, e no composto **34** e **35** surgem como multipletos a  $\delta_H = 1,96-2,04$  e 1,80-1,90 ppm, respetivamente. No composto **34** os prótons H-3' surgem na forma de quarteto a  $\delta_H = 3,60$  ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 6,0 Hz e no composto **35** surge na forma de multipletos a  $\delta_H = 1,66-1,76$  ppm. No composto **34** é possível verificar o próton OH na forma de triplete a  $\delta_H = 3,14$  ppm com constante *vicinal* de 7,0 Hz. Os prótons H-4' no composto **35** surgem na forma de dupletos a  $\delta_H = 4,23$  ppm com constante *vicinal* de 6,8 e 8,0 Hz. Os restantes prótons experimentam ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 2).

**Tabela 4** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **33**, **34** e **35** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.



Composto	$\delta_H$ (ppm)				
	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	OH
<b>33</b>	4,47 (t)	3,99 (t)	-----	-----	-----
<b>34</b>	4,36 (t)	1,96-2,04 (m)	3,60 (q)	-----	3,14 (t)
<b>35</b>	3,75 (t)	1,80-1,90 (m)	1,66-1,76 (m)	4,23 (dd)	-----

Nos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **33**, **34** e **35** o sinal C-1' surge entre  $\delta$  36,7-42,7 ppm, o sinal de C-2' a  $\delta$  24,5-61,7 ppm e C-3' dos compostos **34** e **35** a  $\delta$  29,9-58,8 ppm, e C-4' do composto **35** a  $\delta_C = 62,5$  ppm. Os sinais da zona aromática experimentam ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 3).

**Tabela 5** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **33**, **34** e **35** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

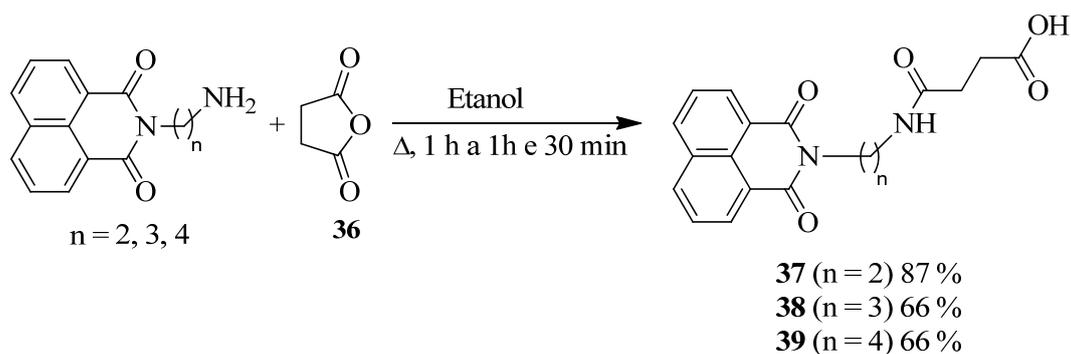
Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
<b>33</b>	42,7	61,7	-----	-----
<b>34</b>	36,7	31,0	58,8	-----
<b>35</b>	39,9	24,5	29,9	62,5

## 2.2. Reações das aminas **30**, **31** e **32**

### 2.2.1. com anidridos

#### a) Anidrido succínico (**36**)

Os compostos **37**, **38** e **39** foram obtidos a partir da reação dos compostos **30**, **31** e **32** com o anidrido succínico (**36**) em etanol à temperatura de refluxo. A reação ocorreu entre 1 hora a 1 hora e 30 minutos, com um rendimento entre 66 a 87 % (Esquema 14).

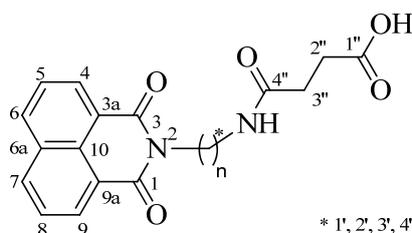


**Esquema 14**

A estrutura dos compostos **37**, **38** e **39** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 6) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 7).

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **37**, **38** e **39** é de salientar na zona alifática, os prótons H-2'' de todos os compostos que surgem na forma de triplete a  $\delta$  entre 2,38-3,36 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 6,0-7,2 Hz. Os prótons H-3'' de todos os compostos surgem na forma de triplete a  $\delta$  2,27-4,11 ppm com uma constante de acoplamento *vicinal* de 6,0-6,8 Hz. Os prótons NH de todos os compostos surgem na forma de triplete a  $\delta$  7,82-7,97 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 5,6-7,4 Hz. No composto **37** é possível verificar o próton OH, que surge na forma de singlete a  $\delta_{\text{H}} = 12,00$  ppm. Os restantes sinais experimentam ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 2).

**Tabela 6** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **37**, **38** e **39** em DMSO, TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)			
	H-2''	H-3''	NH	OH
<b>37</b>	3,36 (t)	4,11 (t)	7,97 (t)	12,00 (s)
<b>38</b>	2,39 (t)	2,29 (t)	7,89 (t)	-----
<b>39</b>	2,38 (t)	2,27 (t)	7,82 (t)	-----

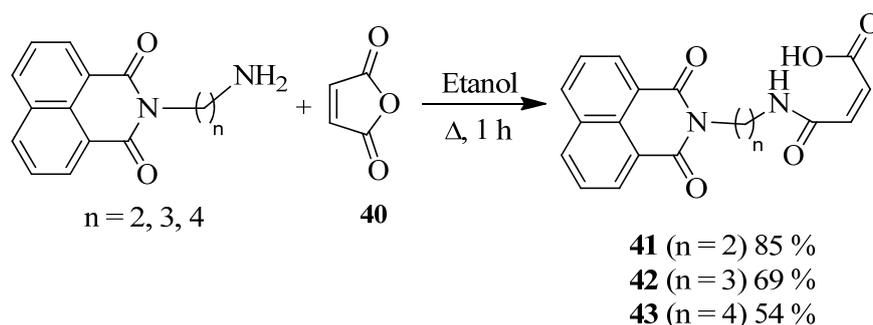
No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **37**, **38** e **39** é possível verificar na zona alifática, C-2'' a  $\delta$  29,3-36,5 ppm, C-3'' a  $\delta$  30,1-39,4 ppm. Os carbonos carbonílicos foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações no espectro de HMBC. O C-4'' correlaciona com o NH e com o carbono mais próximo da cadeia alifática o que o identifica como o carbono carbonílico da amida. Sendo assim, C-1'' surge a  $\delta$  173,8-173,9 ppm e o C-4'' a  $\delta$  170,8-171,2 ppm. Os restantes carbonos experimentam ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 3).

**Tabela 7** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **37**, **38** e **39** em DMSO, TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	C-2''	C-3''	C-1''	C-4''
<b>37</b>	36,5	39,4	173,8	171,2
<b>38</b>	29,5	30,3	173,9	171,0
<b>39</b>	29,3	30,1	173,9	170,8

**b) Anidrido maleico (40)**

Os compostos **41**, **42** e **43** foram obtidos a partir da reação do composto **30**, **31** e **32** com o anidrido maleico (**40**) em etanol sob refluxo durante 1 hora. Os compostos **41**, **42** e **43** foram isolados com rendimento entre 54 a 85% (Esquema 15).

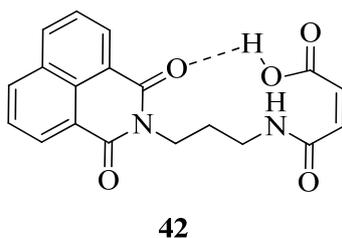


**Esquema 15**

A estrutura dos compostos **41**, **42** e **43** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 8) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 9).

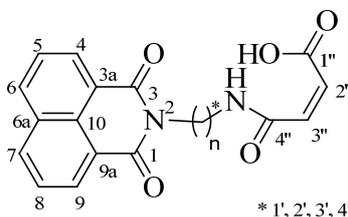
No espectro de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **41** e **43** é de salientar na zona alquénica, os prótons H-2'' e H-3''. No composto **41** os prótons surgem na forma de duplete a  $\delta$  6,18-6,25 ppm com constante de acoplamento tipicamente *cis* de 12,4 Hz e no composto **42** surgem na forma de duplete a  $\delta$  6,32-6,47 ppm com constante de acoplamento semelhantes. No composto **42** o próton H-2'' e H-3'' surgem na forma de singlete a  $\delta_{\text{H}} = 6,41$  ppm o que não era de se esperar. Isto indica que o sinal dos prótons coincidem,

devendo existir pontes de hidrogénio que os tornem muito semelhantes. A Figura 21 mostra uma possibilidade. O próton NH no composto **41** surge na forma de tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 9,22$  ppm com uma constante de acoplamento *vicinal* de 5,8 Hz e no composto **43** surge na forma de singlete largo a  $\delta_{\text{H}} = 8,17$  ppm. No composto **41** é possível verificar o próton do ácido carboxílico na forma de singlete a  $\delta_{\text{H}} = 14,74$  ppm. Os restantes prótons surgem em ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 2).



**Figura 21** – Possível ponte de hidrogénio do composto **42**.

**Tabela 8-** Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **41**, **42** e **43** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)			
	H-2''	H-3''	NH	OH
<b>41</b> <sup>a)</sup>	6,18 (d)	6,25 (d)	9,22 (t)	14,74 (s)
<b>42</b>	6,41 (s)	6,41 (s)	-----	-----
<b>43</b>	6,32 (d)	6,47 (d)	8,17 (Slargo)	-----

<sup>a)</sup> DMSO, referência interna.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **41**, **42** e **43** é possível verificar na zona alquénica, C-2'' a  $\delta$  132,9-136,7 ppm e C-3'' a  $\delta$  131,1-131,5 ppm. Os carbonos quaternários foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações no espectro de HMBC. O C-4'' correlaciona com o carbono mais próximo da cadeia alifática o que o identifica como o carbono carbonílico da amida. Sendo assim, C-1'' surge a  $\delta$  165,1-

165,6 ppm e o C-4'' a  $\delta$  165,7-166,2 ppm. Os demais carbonos surgem em ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 3).

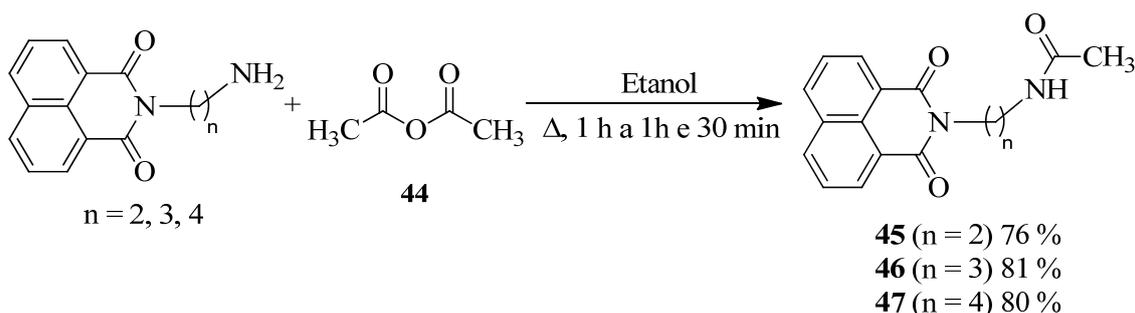
**Tabela 9** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **41**, **42** e **43** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	C-2''	C-3''	C-1''	C-4''
<b>41</b> <sup>a)</sup>	132,9	131,5	165,4	165,7
<b>42</b>	136,7	131,1	165,1	166,0
<b>43</b>	136,1	131,5	165,6	166,2

<sup>a)</sup> DMSO, referência interna.

### c) Anidrido acético (**44**)

Os compostos **45**, **46** e **47** foram obtidos por reação dos compostos **30**, **31** e **32** com o anidrido acético (**44**), em etanol sob refluxo. A reação ocorreu entre 1 hora a 1 hora e 30 minutos. Os compostos foram isolados com rendimentos entre 76 a 81 % (Esquema 16).

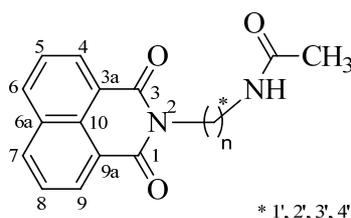


**Esquema 16**

A estrutura dos compostos **45**, **46** e **47** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 10) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 11).

Nos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **45**, **46** e **47** é de salientar na zona alifática, os prótons  $\text{CH}_3$  que surgem na forma de singlete a  $\delta$  1,90-2,05 ppm e o próton NH na forma de singlete largo a  $\delta$  5,96-6,49 ppm. Os restantes sinais surgem em ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 2).

**Tabela 10** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **45**, **46** e **47** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	
	$\text{CH}_3$	NH
<b>45</b>	1,90 (s)	6,23 (Slargo)
<b>46</b>	2,05 (s)	6,49 (Slargo)
<b>47</b>	1,98 (s)	5,96 (Slargo)

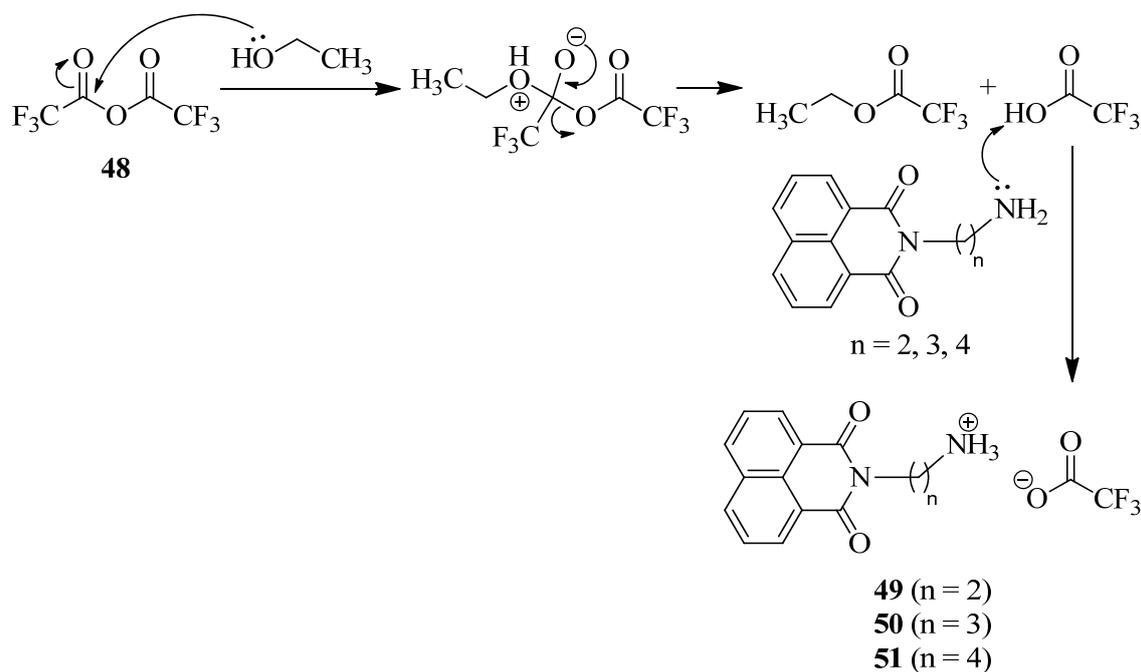
No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **45**, **46** e **47** é possível verificar na zona alifática a presença do  $\text{CH}_3$  a  $\delta$  23,2-23,5 ppm. Os carbonos carbonílicos foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações nos espectros de HMBC. O C=O correlaciona com o  $\text{CH}_3$  e com o NH, surgindo a  $\delta$  170,1-170,4 ppm. Os restantes carbonos aparecem em ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 3).

**Tabela 11** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **45**, **46** e **47** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	
	$\text{CH}_3$	C=O
<b>45</b>	23,2	170,4
<b>46</b>	23,5	170,2
<b>47</b>	23,3	170,1

### d) Anidrido trifluoroacético (48)

A reação do composto **30**, **31** e **32** com o anidrido trifluoroacético (**48**), foi conduzida, por lapso, em etanol. Ao fim de 9 horas sob refluxo, obtiveram-se os produtos **49**, **50** e **51**: o sal de amônio dos respetivos compostos iniciais. Sendo o anidrido trifluoroacético um anidrido de carácter fortemente electrofílico reagiu com o etanol formando-se o trifluoroacetato de etilo e o ácido trifluoroacético. O mecanismo da reação encontra-se descrito no Esquema 17.

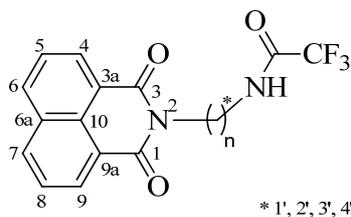


Esquema 17

A reação dos compostos **30**, **31** e **32** em diclorometano seco durante 1 hora a 2 horas e 30 minutos em refluxo, deu origem nos compostos pretendidos **52**, **53** e **54** com um rendimento entre 63 e 86 % (Esquema 18).



**Tabela 12** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **52**, **53** e **54** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

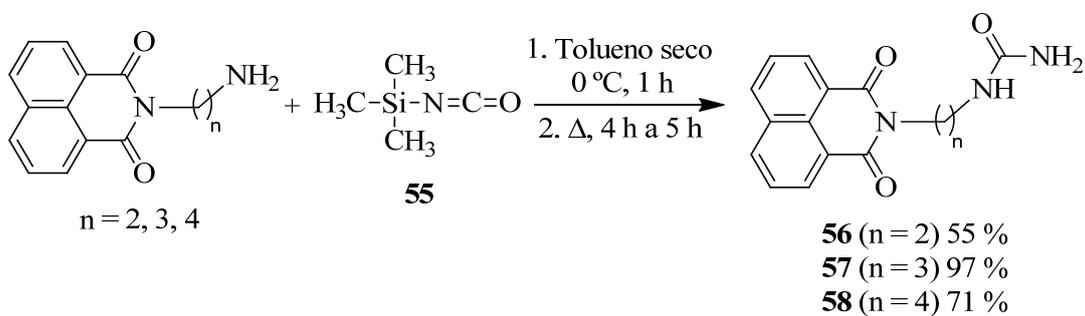


Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	
	NH	$\text{CF}_3$	$\text{C=O}$
<b>52</b>	7,48 (Slargo)	115,7 (q)	157,6 (q)
<b>53</b>	7,77 (s)	116,0 (q)	157,9 (q)
<b>54</b>	7,07 (Slargo)	115,9 (q)	157,5 (q)

### 2.2.2. com isocianatos

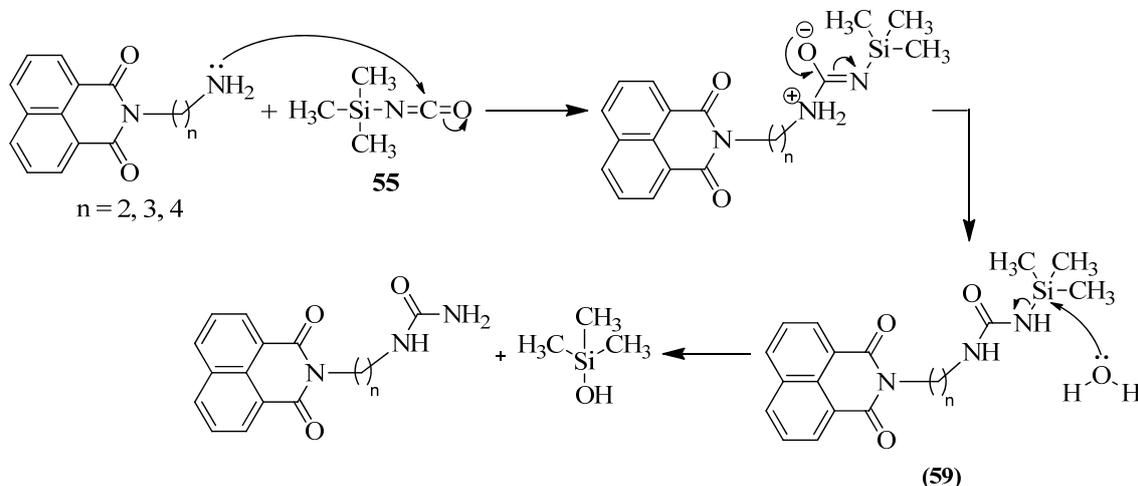
#### a) Isocianato de trimetilsililo (**55**)

Ao composto **30**, **31** e **32** dissolvido em tolueno e arrefecido em banho de gelo adicionou-se o isocianato de trimetilsililo (**55**). A mistura foi mantida à temperatura ambiente durante 1 hora. Ao fim deste tempo colocou-se em refluxo, num banho de óleo a  $130\text{ }^\circ\text{C}$ , entre 4 a 5 horas. Obteve-se os compostos **56**, **57** e **58** com rendimentos compreendidos entre 55 e 97 % (Esquema 19).



**Esquema 19**

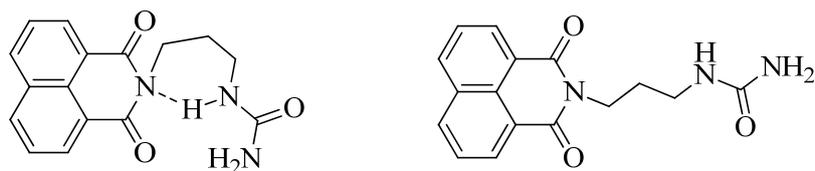
A reação das aminas com os isocianatos são reações de adição que levam à formação de ureias (**59**). Na presença de água ocorre a liberação da unidade trimetilsilanol (Esquema 20).



Esquema 20

A estrutura dos compostos **56**, **57** e **58** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 13).

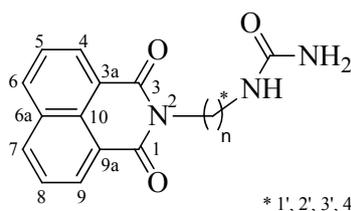
Nos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **56** e **58** é de salientar a presença de um tripleto a  $\delta$  5,91-6,04 ppm correspondente ao próton NH do grupo amida com constante *vicinal* de 5,6 e 6,2 Hz nos compostos **56** e **58**, respectivamente. Os prótons  $\text{NH}_2$  surgem na forma de singleto largo a  $\delta_{\text{H}} = 5,34$  ppm. No composto **57** surgem dois sinais na forma de singleto largo e dois tripletos com constante de acoplamento de 5,7 Hz surgindo a possibilidade de o composto estar em solução como 2 confórmeros na proporção de 1:3 (Figura 22). Ao confórmero minoritário correspondem dois sinais: um a  $\delta$  5,90 ppm na forma de tripleto e outro a  $\delta$  5,38 ppm na forma de singleto. O confórmero maioritário surge com dois sinais: um a  $\delta$  5,97 ppm na forma de tripleto e o singleto a  $\delta$  5,46 ppm. Os restantes sinais experimentam ambientes químicos idênticos aos das aminas (Tabela 2).



**Figura 22** - Estruturas das duas possíveis conformações.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **56**, **57** e **58** é possível verificar em todos os compostos o carbonilo a  $\delta$  158,6-158,7 ppm. Os restantes carbonos surgem a ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 3).

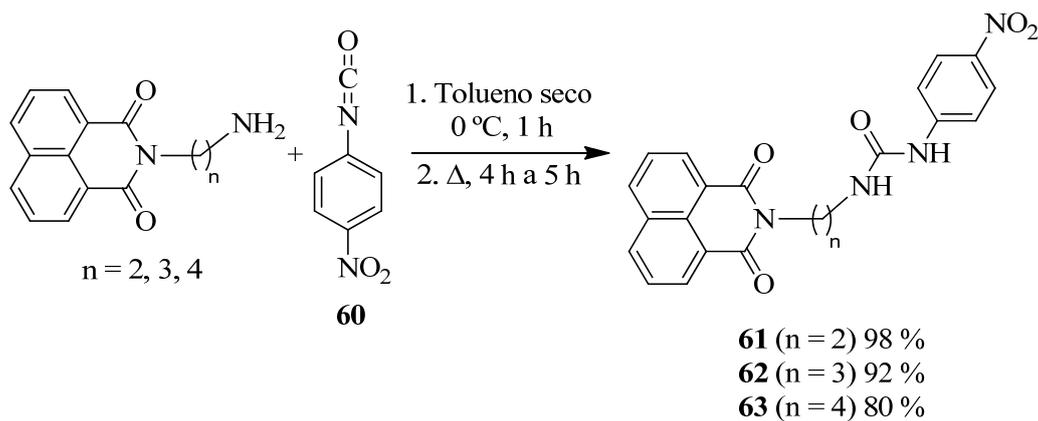
**Tabela 13** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **56**, **57** e **58** em DMSO, TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)		$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
	NH	NH <sub>2</sub>	C=O
<b>56</b>	6,04 (t)	5,34 (Slargo)	158,6
<b>57</b>	5,90 (t) 25 %	5,38 (Slargo) 25 %	158,7
	5,97 (t) 75 %	5,46 (Slargo) 75 %	
<b>58</b>	5,91 (t)	5,34 (Slargo)	158,7

#### b) Isocianato de 4-nitrofenilo (**60**)

Aos compostos **30**, **31** e **32** dissolvidos em tolueno e refrigerados em banho de gelo, adicionou-se o isocianato de 4-nitrofenilo (**60**). A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente durante 1 hora. Ao fim deste tempo colocou-se em refluxo, num banho de óleo a 130 °C, entre 4 a 5 horas. Obtiveram-se os compostos **61**, **62** e **63** com rendimentos entre 80 e 98 % (Esquema 21).

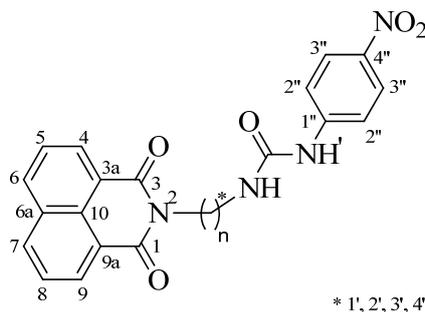


Esquema 21

A estrutura dos compostos **61**, **62** e **63** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 14) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 15).

Nos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **61**, **62** e **63** é de salientar os prótons do grupo *p*-nitrofenilo: H-2'' surgem na forma de dupletos a  $\delta$  7,48-7,56 ppm com uma constante de acoplamento *orto* de 9,2 Hz e os prótons H-3'' surgem a  $\delta$  8,02-8,08 ppm com a mesma constante de acoplamento *orto* de 9,2 Hz. Os prótons NH que se ligam à cadeia alifática surgem na forma de tripleto a  $\delta$  6,44-6,55 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 5,4-6,0 Hz; o próton NH' cujo átomo de nitrogénio se liga ao anel aromático surge na forma de singlete largo a  $\delta$  9,20-9,44 ppm. Os sinais dos restantes prótons surgem a ambientes químicos idênticos aos das aminas (Tabela 2).

**Tabela 14** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **61**, **62** e **63** em DMSO, TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)			
	H-2''	H-3''	NH	NH'
<b>61</b>	7,48 (d)	8,02 (d)	6,55 (t)	9,26 (Slargo)
<b>62</b>	7,58(d)	8,09 (d)	6,53 (t)	9,44 (Slargo)
<b>63</b>	7,56(d)	8,08 (d)	6,44 (t)	9,20 (Slargo)

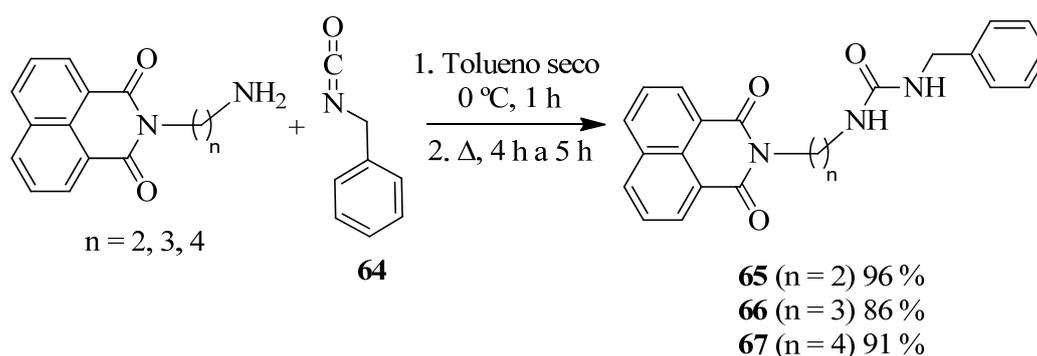
Os picos referentes aos carbonos do anel benzênico dos compostos **61**, **62** e **63** surgem a: C-2''  $\delta$  116,7-116,8 ppm; C-3''  $\delta$  125,0-125,1 ppm; os carbonos quaternários (C-1'' e C-4''), foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações no espectro de HMBC: C-1'' a  $\delta$  147,2-147,3 ppm, C-4'' a  $\delta$  140,3-140,3 ppm. O C=O da função ureia surge a  $\delta$  154,4-154,7 ppm. Os demais carbonos aparecem com sinais semelhantes a ambientes com que foram registrados para as aminas (Tabela 3).

**Tabela 15** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **61**, **62** e **63** em DMSO, TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)				
	C-2''	C-3''	C-1''	C-4''	C=O
<b>61</b>	116,8	125,0	147,2	140,3	154,7
<b>62</b>	116,7	125,1	147,3	140,3	154,4
<b>63</b>	116,7	125,1	147,2	140,3	154,4

### c) Isocianato de benzilo (64)

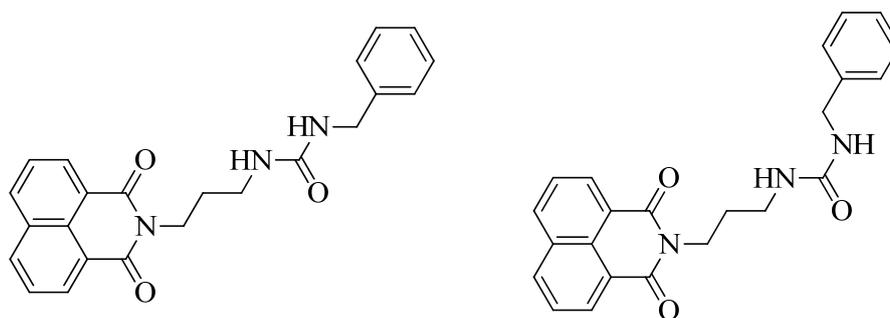
As aminas **30**, **31** e **32** foram dissolvidas em tolueno e o balão da reação foi mergulhado num banho de gelo e adicionado o isocianato de benzilo (**64**). Após a adição a mistura ficou à temperatura ambiente durante 1 hora, sendo depois submetida a refluxo, num banho de óleo a 130 °C, entre 4 a 5 horas. Foram obtidos os produtos **65**, **66** e **67** com rendimentos compreendidos entre 86 a 96 % (Esquema 22).



**Esquema 22**

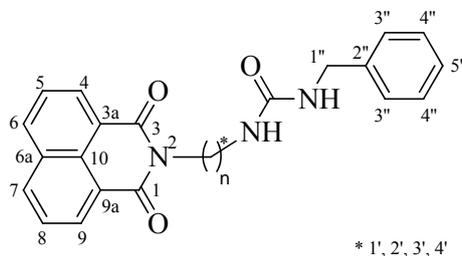
A estrutura dos compostos **65**, **66** e **67** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 16) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 17).

Nos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **65**, **66** e **67** os prótons metilénicos do grupo benzilo (H-1'') surgem na forma de dupletos em todos os compostos a  $\delta$  4,08-4,19 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 6,0-6,4 Hz. Os prótons aromáticos (H-3'', H-4'' e H-5'') sobrepõem-se a  $\delta$  7,10-7,32 ppm não sendo possível individualizá-los. Os dois prótons NH dos compostos **65** e **67** surgem como dois sinais na forma de tripleto para cada um; no composto **65** os tripletos surgem a  $\delta_{\text{H}} = 6,06$  e 6,26 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 6,0 Hz; no composto **67** os tripletos surgem a  $\delta_{\text{H}} = 5,93$  e 6,26 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 5,6 e 5,8 Hz. No composto **66** os prótons NH aparecem como quatro tripletos, podendo ser devidos a 2 conformémeros (por exemplo, como os que se representa na Figura 23). As constantes de acoplamento *vicinais* são de cerca de 6,0 Hz.



**Figura 23** - Estruturas das possíveis conformações.

**Tabela 16** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **65**, **66** e **67** em DMSO, TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)		
	H-1''	H-3'', H-4'' e H-5''	2xNH
<b>65</b>	4,08 (d)	7,10-7,23 (m)	6,06 (t) 6,26 (t)
<b>66</b>	4,19 (d)	7,16-7,32 (m)	5,95 (t) 21,4 %; 6,34 (t) 21,4 % 6,01 (t) 78,6 %; 6,44 (t) 78,6 %
<b>67</b>	4,16 (d)	7,12-7,31 (m)	5,93 (t) 6,26 (t)

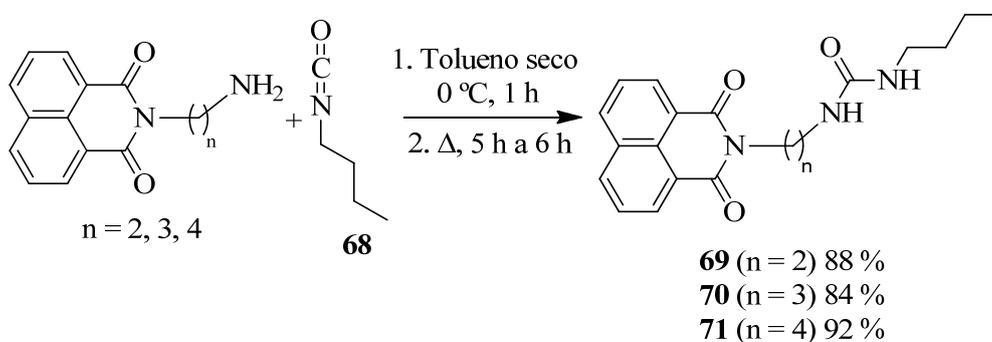
Nos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **65**, **66** e **67** os carbonos metilênicos do grupo benzilo (C-1'') surgem a  $\delta$  42,8-42,9 ppm e C-3'', C-4'' e C-5'' entre  $\delta$  126,4-128,2 ppm. Os carbonos quaternários foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações no espectro de HMBC: C-2'' surge a  $\delta$  140,9-141,0 ppm e C=O a  $\delta$  158,0-158,1 ppm. Os demais carbonos experimentam ambientes químicos idênticos aos das aminas (Tabela 3).

**Tabela 17** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **65**, **66** e **67** em DMSO, TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	C-1''	C-3'', C-4'' e C-5''	C-2''	C=O
<b>65</b>	42,8	126,4; 126,8; 128,0	140,9	158,1
<b>66</b>	42,9	126,5; 126,9; 128,2	140,9	158,0
<b>67</b>	42,8	126,4; 126,5; 126,9; 127,0; 128,1; 128,2	141,0	158,1

**d) Isocianato de butilo (68)**

Os compostos **30**, **31** e **32** foram dissolvidos em tolueno, as soluções mantidas num banho de gelo, sendo adicionado o isocianato de butilo (**68**) sob agitação magnética. Após 1 hora à temperatura ambiente a mistura reacional foi colocada em refluxo, num banho de óleo a 130 °C, entre 5 a 6 horas. Obtiveram-se os compostos **69**, **70** e **71** com rendimentos entre 84 a 92 % (Esquema 23).



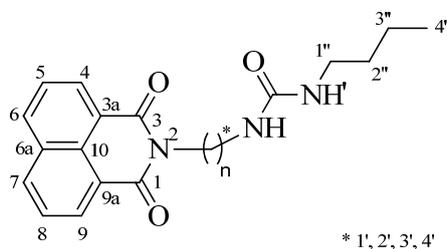
**Esquema 23**

A estrutura dos compostos **69**, **70** e **71** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 18) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 19).

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **69**, **70** e **71** os prótons do grupo butilo apresentam uma integração compatível com outros prótons dos compostos. O H-1'' surge na forma de quarteto a  $\delta$  2,81-2,94 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de

6,4 Hz. Os prótons H-2'' e H-3'' sobrepõem-se entre si surgindo na forma de multipletto a  $\delta$  1,08-1,33 ppm. Os prótons H-4'' em **69**, **70** e **71** apresentam-se na forma de tripлетto a  $\delta$  0,74-0,84 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 7,2 Hz. Os prótons NH e NH' nos compostos **69** e **70** surgem na forma de tripлетto a  $\delta$  5,72-5,89 ppm com constante de acoplamento *vicinal* de 6,0 Hz. No composto **71** os prótons NH e NH' surgem sobrepostos, na forma de multipletto a  $\delta_H = 5,68-5,77$  ppm. Os demais sinais experimentam ambientes químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 2).

**Tabela 18** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **69**, **70** e **71** em DMSO, TMS referência interna.



Composto	$\delta_H$ (ppm)				
	H-1''	H-2'' e H-3''	H-4''	NH	NH'
<b>69</b>	2,81 (q)	1,08-1,16 (m)	0,74 (t)	5,87 (t)	5,72 (t)
<b>70</b>	2,94 (q)	1,20-1,33 (m)	0,84 (t)	5,82 (t)	5,89 (t)
<b>71</b>	2,92 (q)	1,15-1,32 (m)	0,81 (t)	5,68-5,77 (m)	

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **69**, **70** e **71** mostram quatro sinais referentes ao grupo *n*-butilo: C-1'' a  $\delta$  38,9-39,0 ppm, C-2'' e C-3'' a  $\delta$  19,4-19,6 e 32,0-32,2 ppm respectivamente, e C-4'' a  $\delta$  13,6-13,7 ppm. Os carbonos carbonílicos da função ureia foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações no espectro de HMBC: a  $\delta$  158,1 ppm. Os restantes carbonos surgem no espectro com deslocamentos químicos semelhantes aos das aminas (Tabela 3).

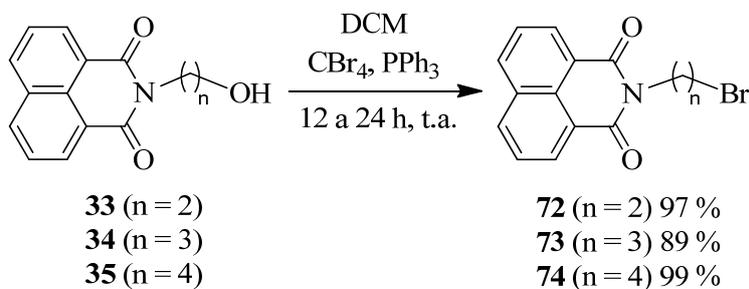
**Tabela 19** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **69**, **70** e **71** em DMSO, TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	C-1''	C-2'' e C-3''	C-4''	C=O
<b>69</b>	38,9	19,4 e 32,0	13,6	158,1
<b>70</b>	39,0	19,6 e 32,2	13,7	158,1
<b>71</b>	38,9	19,5 e 32,1	13,7	158,1

### 2.3. Reações dos álcoois **33**, **34** e **35**

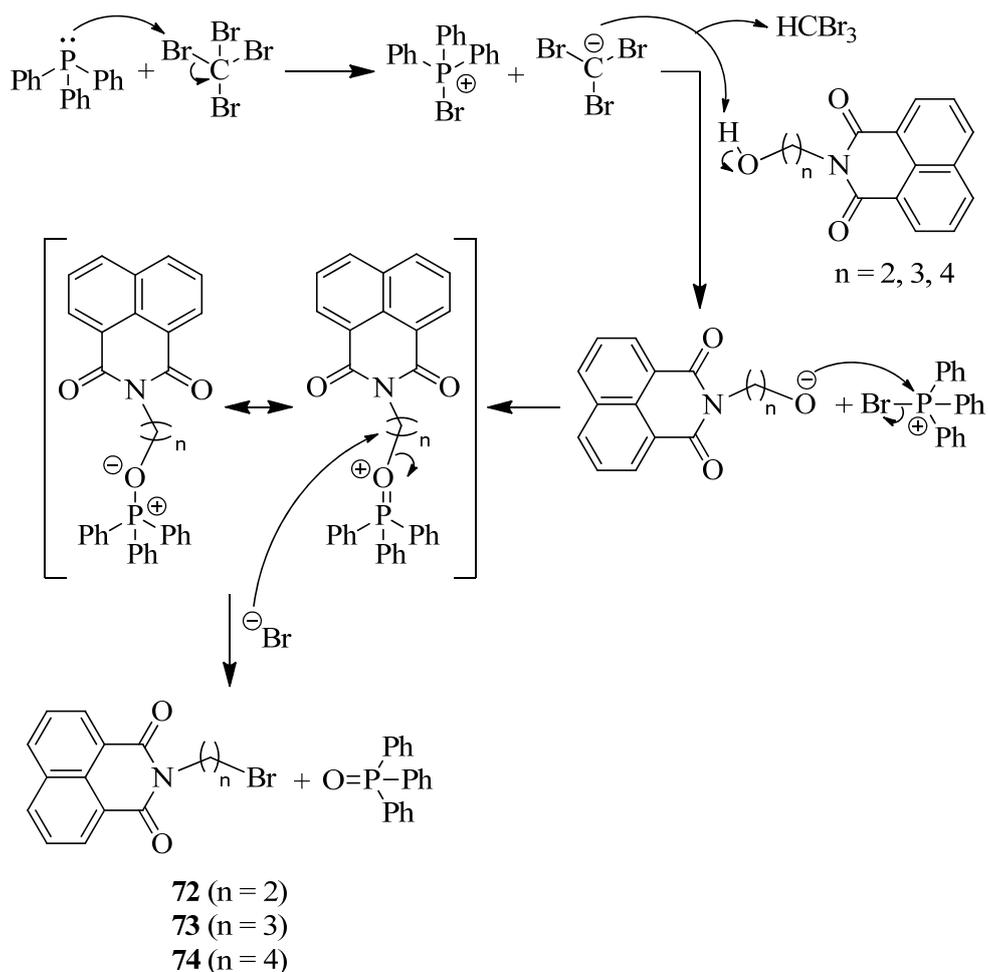
#### 2.3.1. conversão em brometos

Os brometos **72**, **73** e **74** foram obtidos a partir dos álcoois **33**, **34** e **35** por Reação de Appel.<sup>27</sup> A reação consiste na combinação dos álcoois com tetrabrometo de carbono e trifetilfosfina em diclorometano. A reação decorre à temperatura ambiente durante 12 a 24 horas, sendo os produtos purificados por coluna e obtidos com um rendimento compreendido entre 89 e 99 % (Esquema 24).



**Esquema 24**

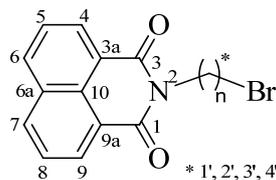
O mecanismo da reação de Appel inicia-se pela ativação da trifetilfosfina, que reage com o tetrabrometo de carbono, seguindo-se a desprotonação do álcool para produzir o intermediário do tipo sal de fósforo. A ressonância do oxigênio com o fósforo permite visualizar um bom grupo de saída, ocorrendo a substituição nucleofílica do óxido de trifetilfosfina pelo brometo pelo mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  (Esquema 25).


**Esquema 25**

A estrutura dos compostos **72**, **73** e **74** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 20) e  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 21).

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN permitiram confirmar as estruturas dos compostos **72**, **73** e **74**, identificando-se pequenas deslocções dos sinais relativamente aos reagentes de partida para campo mais alto nos prótons H-1' e H-2', e para campo mais baixo os prótons H-3' e H-4'.

**Tabela 20** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **72**, **73** e **74** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)			
	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'
<b>72</b>	4,63 (t)	3,69 (t)	-----	-----
<b>73</b>	4,33 (t)	2,34 (quint)	3,51 (t)	-----
<b>74</b>	4,22 (t)	1,96-2,03 (m)	1,86-1,95 (m)	3,48 (t)

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN permitiram confirmar as estruturas dos compostos **72**, **73** e **74**, não ocorrendo deslocamentos significativos dos sinais relativamente aos reagentes de partida.

**Tabela 21** - Dados de espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **72**, **73** e **74** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

Composto	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
<b>72</b>	42,7	61,7	-----	-----
<b>73</b>	36,7	31,0	58,8	-----
<b>74</b>	62,5	24,5	29,9	39,9

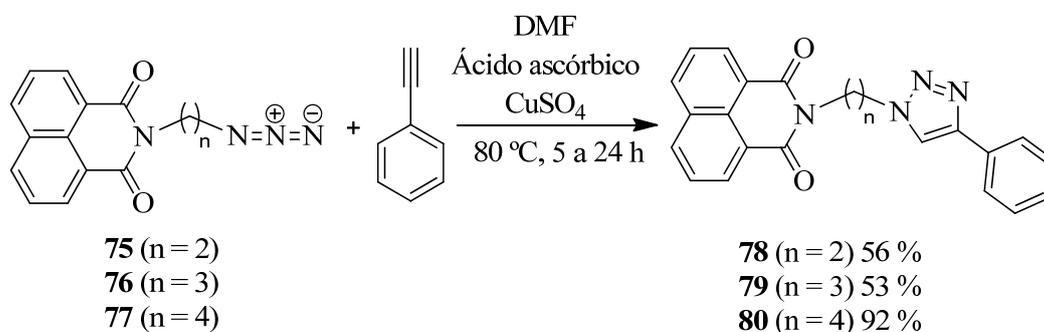
Nos espectros de IV foi possível verificar o desaparecimento da banda característica do grupo OH ( $3400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ ) em todos os casos.



Nos espectros de IV foi possível verificar a banda característica da ligação  $N_3$  a cerca de  $\nu = 2100 \text{ cm}^{-1}$ .

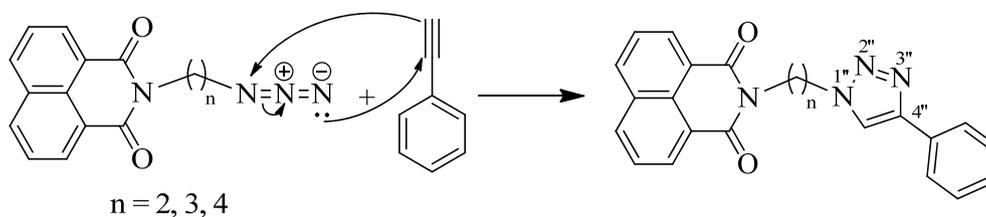
### 2.3.3. cicloadição das azidas com fenilacetileno

Os compostos **78**, **79** e **80** foram obtidos a partir dos compostos **75**, **76** e **77** por “Click Chemistry”.<sup>19, 20, 28</sup> Aos compostos **75**, **76** e **77** solubilizados em DMF foi adicionado ácido ascórbico, seguido de sulfato de cobre e por último fenilacetileno. A reação decorreu num banho de óleo a  $80 \text{ }^\circ\text{C}$ , durante 5 a 24 horas, sendo obtidos os compostos **78**, **79** e **80** com rendimentos entre 53 e 92 % (Esquema 28).



**Esquema 28**

A reação do tipo “Click Chemistry” ilustra-se no Esquema 29. Trata-se de uma cicloadição 1,3 entre uma alquilo azida e fenilacetileno. O produto obtido tem substituições nas posições 1 e 4.

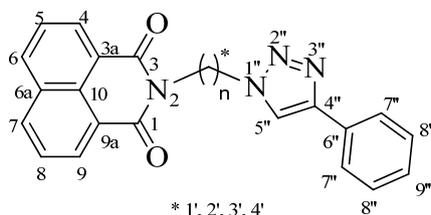


**Esquema 29**

A estrutura dos compostos **78**, **79** e **80** foi confirmada com base nas técnicas espectroscópicas de  $^1\text{H}$  (Tabela 22),  $^{13}\text{C}$  RMN (Tabela 23) e NOESY.

Nos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **78**, **79** e **80** é de salientar o sinal relativo ao próton H-5'' do anel 1,2,3-triazol, que surge na forma de singlete entre 7,89-8,64 ppm em todos os compostos. Os prótons do anel benzênico apresentam o padrão típico: duplete para os prótons *orto*, tripleto para os prótons *meta* e tripleto para os prótons *para*. As constantes de acoplamento são cerca de 7 Hz.

**Tabela 22** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **78**, **79** e **80** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.



Composto	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)			
	H-5''	H-7''	H-8''	H-9''
<b>78</b>	8,64 (s)	7,75 (d)	7,40 (t)	7,30 (t)
<b>79</b>	8,01 (s)	7,80 (d)	7,41 (t)	7,32 (t)
<b>80</b>	7,89 (s)	7,84 (d)	7,42 (t)	7,33 (t)

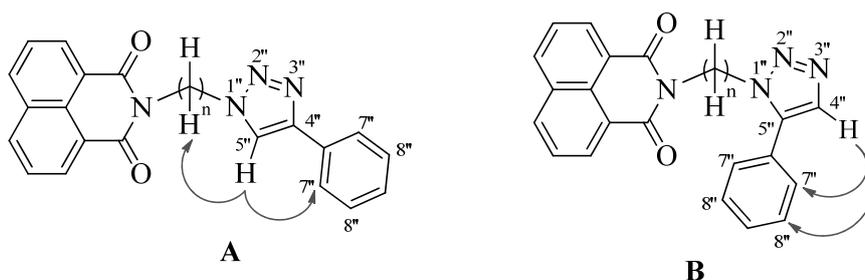
Nos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **78**, **79** e **80** é possível verificar que em todos os casos os carbonos C-5'' surgem a  $\delta$  120,0-122,0 ppm, C-7'', C-8'' e C-9'' a  $\delta$  125,0-128,8 ppm. Os carbonos quaternários foram identificados por correlação C-H a duas e três ligações no espectro de HMBC: C-4'' a  $\delta$  134,0-147,6 ppm e C-6'' a  $\delta$  130,5-131,3 ppm.

**Tabela 23** - Dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **78**, **79** e **80** em  $\text{CDCl}_3$ , TMS referência interna.

Composto	$\delta_c$ (ppm)					
	C-4''	C-5''	C-6''	C-7''	C-8''	C-9''
<b>78</b>	146,2	122,0	130,8	125,0	128,8	127,7
<b>79</b>	147,6	120,0	130,5	125,7	128,7	128,0
<b>80</b>	134,0	120,0	131,3	125,8	128,8	128,1

O espectro de NOESY dos compostos **78**, **79** e **80** permitiu comprovar a adição 1,4. O próton H-5'' está espacialmente próximo dos prótons da cadeia alifática e do fenilo (Figura 24 A). Desta forma no composto **78** o próton H-5'' correlaciona espacialmente com os prótons H-1' e H-2' da cadeia alifática e com os prótons H-7'' do fenilo; no composto **79** o próton H-5'' correlaciona espacialmente com os prótons H-1', H-2' e H-3' da cadeia alifática e com os prótons H-7'' do fenilo; no composto **80** o próton H-5'' correlaciona espacialmente com os prótons H-1', H-2', H-3' e H-4' da cadeia alifática e com os prótons H-8'' do fenilo.

Se a adição fosse 1,5 algumas das correlações não seriam possíveis, devido ao aumento do número de átomos (Figura 24 B).

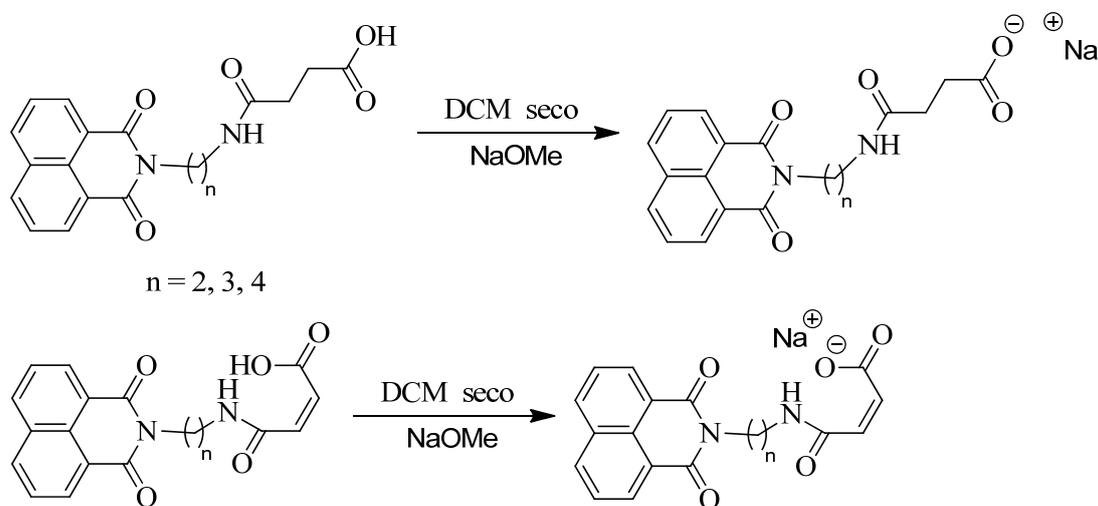


**Figura 24** - A) Estrutura com substituintes 1,4. B) Estrutura com substituintes 1,5.

#### 2.4. Preparação dos compostos para os testes biológicos

Todos os compostos com o grupo ácido carboxílico foram convertidos em sais, por reação com 1 equivalente de metóxido de sódio em diclorometano seco à temperatura ambiente (Esquema 30) para serem testados em linhas celulares. A sua

conversão foi comprovada por RMN de  $^1\text{H}$  em água deuterada. Os restantes compostos foram enviados na forma neutra.



**Esquema 30**

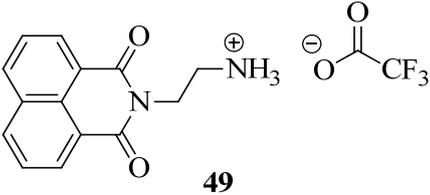
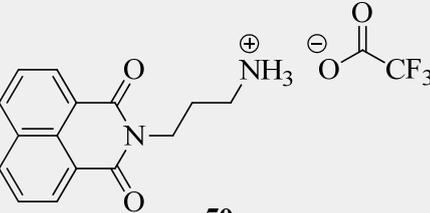
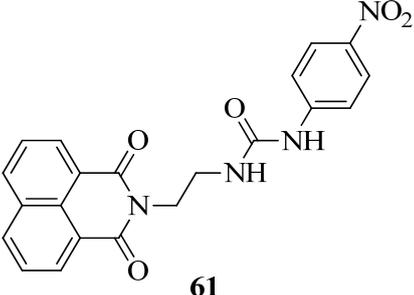
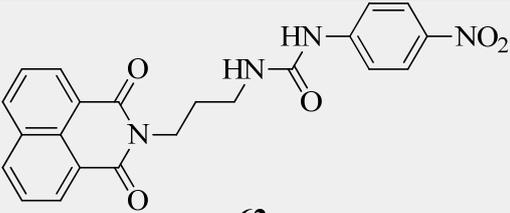
## 2.5. Testes biológicos

Para avaliar a citotoxicidade dos compostos sintetizados foi utilizado o ensaio 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolínio (MTT) (ensaio colorimétrico para a avaliação da viabilidade celular) em células de cancro de mama MDA-MB-231. As células foram cultivadas numa incubadora humidificada a 37 °C e 5 % de  $\text{CO}_2$ . As células foram recolhidas e lavadas com solução salina de tampão fosfato (PBS) e separadas para frascos com tripsina. A tripsina foi inativada no meio e as células foram recolhidas e centrifugadas. O sedimento celular foi suspenso em meio contendo soro bovino fetal (FBS) e as células contadas utilizando um hemocítmetro Neubaver. As células foram semeadas em placas de 96 poços com a densidade de 10000 células por poço foram incubadas durante 24 horas.

A solução teste foi adicionada a cada poço, obtendo-se uma concentração final entre 40  $\mu\text{M}$  e 0,01  $\mu\text{M}$ . Após 24 e 72 horas de incubação, o meio foi removido, sendo adicionada uma solução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolínio (MTT). Após 4 horas de incubação, o MTT foi removido e adicionado DMSO. As placas ficaram em agitação durante 20 minutos sendo depois medida a absorvância a 560 nm. Os valores de absorvância para células foram expressos em % de absorção, onde 100 % corresponde à absorvância das células de controlo, em que não ocorreu

inibição do crescimento celular. A concentração inibitória designada  $IC_{50}$  foi definida como a concentração do composto que provoca 50 % de inibição do crescimento da população de células em comparação com as células de controlo. Os resultados foram expressos em três grupos: inativo, citostático e citotóxico (ver Anexo). Na Tabela 24 encontram-se representados os compostos que apresentaram atividade. Os compostos designados por citostáticos os que inibem o processo de reprodução celular, e a designação citotóxico corresponde aos compostos que impedem a divisão celular destruindo as células cancerígenas.

**Tabela 24** - Resultados obtidos nas células de cancro de mama MDA-MB-231.

Composto	Atividade nas células MDA-MB-231 (40 $\mu$ M)
 <p><b>49</b></p>	Citostático
 <p><b>50</b></p>	Citostático
 <p><b>61</b></p>	Citostático
 <p><b>62</b></p>	Citostático

<p><b>63</b></p>	<p>Citotóxico (IC<sub>50</sub> = 8 μM)</p>
<p><b>65</b></p>	<p>Citostático</p>
<p><b>66</b></p>	<p>Citostático</p>
<p><b>67</b></p>	<p>Citostático</p>
<p><b>71</b></p>	<p>Citostático</p>
<p><b>78</b></p>	<p>Citostático</p>
<p><b>79</b></p>	<p>Citostático</p>

Dos resultados obtidos nas células de cancro de mama MDA-MB-231 apresentados na Tabela 24 podem ser tiradas várias conclusões:

i) Os compostos **49** e **50** na forma de sal, com a cadeia de 2 e 3 átomos de carbonos, apresentaram atividade citostática enquanto que os compostos com ligação covalente ao trifluoroacetato **52** e **53** foram inativos. Os análogos com a cadeia de 4 átomos de carbono quer dos compostos iónicos, quer covalente mostraram-se inativos.

ii) Os compostos **61** e **62** mostraram atividade citostática com a cadeia de 2 e 3 átomos de carbonos, contudo o composto **63** (cadeia com 4 átomos de carbono) apresentou citotóxicidade, sendo o valor de  $IC_{50} = 8 \mu M$ . A presença do grupo nitrofenilo aparenta ser responsável pela atividade demonstrada.

iii) As ureias **65**, **66** e **67** mostraram possuir atividade citostática, independentemente do comprimento da cadeia.

iv) A ureia **71** também revelou atividade citostática. A cadeia com 4 átomos de carbono parece ser importante para a atividade.

v) Os compostos **78** e **79** possuem atividade citostática apenas com a cadeia de 2 e 3 átomos de carbonos.

Os compostos foram também testados numa estirpe de bactérias *Staphylococcus aureus* e na *Candida albicans*. Todos os compostos mostraram ser inativos (ver Anexo).

De futuro, e de acordo com os resultados obtidos nos testes biológicos efetuados pretende-se sintetizar análogos do composto que exibiu atividade citotóxica (**63**). Por forma a melhorar a atividade dos citostáticos poderão fazer-se modificações na sua estrutura, por exemplo, introduzindo grupos como: nitro, amina e metoxilo. Os compostos já sintetizados vão ser testados também em parasitas *Leishmania* em colaboração com a Professora Anabela Cordeiro (Universidade do Porto).



---

# **Capítulo 3**

**Parte experimental**

---



### 3. Procedimentos gerais

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN foram corridos num aparelho Bruker Avance III 400 (400 MHz), usando o pico do solvente como referência interna. As multiplicidades dos sinais são: singlete (s), duplete (d), duplete de dupletos (dd), duplete de dupletos de dupletos (ddd), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (quint) e multiplete (m). A constante de acoplamento ( $J$ ) foi obtida em Hertz e o deslocamento químico ( $\delta$ ) em partes por milhão (ppm). Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN foram realizados no mesmo espectrómetro Bruker Avance III (100 MHz).

Os espectros de Infravermelho (IV) foram registados num espectrofotómetro Bomen MB 104. As amostras foram preparadas com Nujol em células de cloreto de sódio.

As análises elementares foram realizadas num analisador elementar LECOCHNS-932.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Gallenkamp e não foram corrigidos.

Nas purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica Kieselgel 0,060-0,200 mm.

O diclorometano (DCM) utilizado foi seco sobre hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ); o tolueno seco foi preparado em dois passos: primeiro submetido a destilação simples para remoção da maior quantidade de água e depois foi seco sobre sódio metálico.

A DMF foi submetida a uma destilação fracionada para remoção de água.

### 3.1. Síntese de precursores

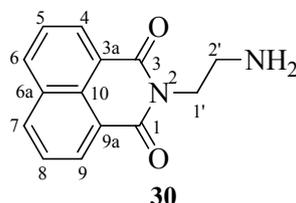
#### 3.1.1. Aminas **30**, **31** e **32**

##### Procedimento geral

A uma solução do anidrido 1,8-naftálico (1,00-2,00 g; 5,05-10,09 mmol) dissolvido em etanol (150-200 mL), foi adicionada a respetiva amina (1,50-1,82 g; 20,18-30,28 mmol; 1,69-2,02 mL). A mistura reacional foi refluxada numa manta de aquecimento, entre 20 minutos e 1 hora.

Ao fim deste tempo, filtrou-se o precipitado branco em suspensão na mistura reacional (subproduto), e a solução obtida foi concentrada sob vácuo. Foram obtidos os compostos **30**, **31** e **32** na forma de sólidos amarelos (1,10-2,39 g; 4,58-9,40 mmol; 83-93 %).

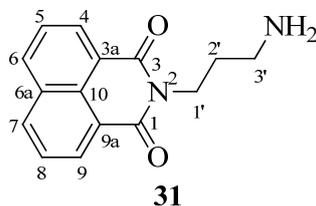
##### Síntese de 2-(2-aminoetil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**30**)



Anidrido 1,8-naftálico (1,00 g; 5,05 mmol); Solvente: etanol (150 mL); Amina: 1,2-diaminoetano (1,82 g; 30,28 mmol; 2,02 mL); Tempo: 1 hora.

Sólido amarelo **30** (1,10 g; 4,58 mmol; 91 %). P.f. 124-127 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1661, 3346  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,95 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H-2'), 4,11 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H-1'), 7,53 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 7,98 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,34 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,6 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 40,2 (C-2'), 42,8 (C-1'), 122,1 (C-3a/C-9a), 126,5 (C-5/C-8), 127,7 (C-10), 130,8 (C-4/C-9), 131,1 (C-6a), 133,6 (C-6/C-7), 164,0 (C-1/C-3) ppm.

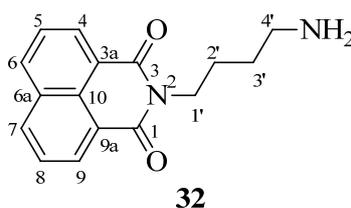
### Síntese de 2-(3-aminopropil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**31**)



Anidrido 1,8-naftálico (2,00 g; 10,09 mmol); Solvente: etanol (200 mL); Amina: 1,3-diaminopropano (1,50 g; 20,18 mmol; 1,69 mL); Tempo: 20 minutos.

Sólido amarelo **31** (2,39 g; 9,40 mmol; 93 %). P.f. 126-130 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1655, 3346  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,89 (2H, quint,  $J = 6,8$  Hz, H-2'), 2,76 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H-3'), 4,27 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-1'), 7,73 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,0 Hz, H-5/H-8), 8,19 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,57 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 32,1 (C-2'), 37,7 (C-1'), 39,4 (C-3'), 122,5 (C-3a/C-9a), 126,9 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,2 (C-4/C-9), 131,5 (C-6a), 133,9 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

### Síntese de 2-(4-aminobutil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**32**)



Anidrido 1,8-naftálico (2,00 g; 10,09 mmol); Solvente: etanol (200 mL); Amina: 1,4-diaminobutano (1,78 g; 20,18 mmol; 2,03 mL); Tempo: 1 hora.

Foi obtido um óleo castanho que se cristalizou a -20 °C. O sólido foi lavado com éter etílico. Sólido amarelo **32** (2,25 g; 8,39 mmol; 83 %). P.f. 105-109 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1657, 3340  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,47-1,55 (2H, m, H-3'), 1,64-1,74 (2H, m, H-2'), 2,70 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-4'), 4,09 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-1'), 7,61 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,06 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,43 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,2

Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 25,1 (C-2'), 30,8 (C-3'), 39,8 (C-1'), 41,6 (C-4'), 122,3 (C-3a/C-9a), 126,6 (C-5/C-8), 127,7 (C-10), 130,8 (C-4/C-9), 131,2 (C-6a), 133,6 (C-6/C-7), 163,8 (C-1/C-3) ppm.

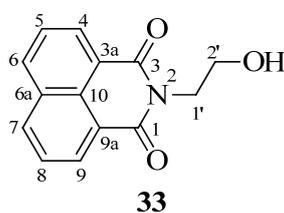
### 3.1.2. Álcoois 33, 34 e 35

#### Procedimento geral

A uma solução do anidrido 1,8-naftálico (1,00-2,03 g; 5,05-10,25 mmol) dissolvido em DMF (12-24 mL), adicionou-se o aminoálcool (4,50-7,70 g; 50,50-102,54 mmol; 4,66-7,78 mL) e o DBU (0,77-1,56 g; 5,05-10,25 mmol; 755-1530  $\mu$ L). Colocou-se a mistura reacional, num banho de óleo a 75 °C, em agitação durante 4 a 7 horas.

Ao fim deste tempo, adicionou-se diclorometano (100 mL) transferiu-se a solução para uma ampola de extração. Adicionou-se água e extraiu-se a fase orgânica (5x60 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Por fim filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Obtiveram-se os compostos **33**, **34** e **35** na forma de sólidos amarelo-pálido (1,24-2,51 g; 4,60-9,83 mmol; 88-96 %).

#### Síntese de 2-(2-hidroxi-etil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**33**)

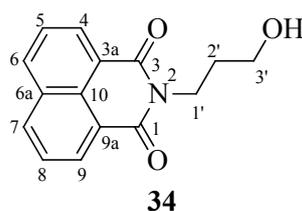


Anidrido 1,8-naftálico (2,03 g; 10,13 mmol); Solvente: DMF (24 mL); Aminoálcool: 2-aminoetanol (6,19 g; 101,33 mmol; 6,12 mL); DBU (1,54 g; 10,13 mmol; 1,51 mL); Tempo: 7 horas.

Sólido amarelo-torrado **33** (2,14 g; 8,87 mmol; 88 %). P.f. 164-167 °C.  $\nu_{max}$  (Nujol) 1650, 3482  $cm^{-1}$ .  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 3,99 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz, H-2'), 4,47 (2H,

t,  $J = 5,2$  Hz, H-1'), 7,76 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,4 Hz, H-5/H-8), 8,22 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,60 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_C$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 42,8 (C-1'), 61,7 (C-2'), 122,4 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,5 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 165,1 (C-1/C-3) ppm.

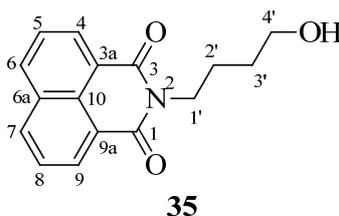
### Síntese de 2-(3-hidroxipropil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**34**)



Anidrido 1,8-naftálico (2,03 g; 10,25 mmol); Solvente: DMF (24 mL); Aminoálcool: 3-aminopropanol (7,70 g; 102,54 mmol; 7,78 mL); DBU (1,56 g; 10,25 mmol; 1,53 mL); Tempo: 7 horas.

Sólido amarelo pálido **34** (2,51 g; 9,83 mmol; 96 %). P.f. 115-118 °C.  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 1642, 3430  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_H$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,96-2,04 (2H, m, H-2'), 3,14 (1H, t,  $J = 7,0$  Hz, OH), 3,60 (2H, q,  $J = 6,0$  Hz, H-3'), 4,36 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz, H-1'), 7,77 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,24 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,62 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_C$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 31,0 (C-2'), 36,7 (C-1'), 58,8 (C-3'), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,6 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 164,9 (C-1/C-3) ppm.

### Síntese de 2-(4-hidroxibutil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**35**)



Anidrido 1,8-naftálico (1,00 g; 5,05 mmol); Solvente: DMF (12 mL); Aminoálcool: 4-aminobutanol (4,50 g; 50,50 mmol; 4,66 mL); DBU (0,77 g; 5,05 mmol; 755  $\mu$ L); Tempo: 4 horas.

Sólido amarelo pálido **35** (1,24 g; 4,60 mmol; 91 %). P.f. 109-111 °C.  $v_{\max}$  (Nujol) 1655, 3510  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,66-1,76 (2H, m, H-3'), 1,80-1,90 (2H, m, H-2'), 3,75 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz, H-4'), 4,23 (2H, dd,  $J = 6,8$  e 8,0 Hz, H-1'), 7,75 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,20 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,59 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,5 (C-2'), 29,9 (C-3'), 39,9 (C-1'), 62,5 (C-4'), 122,6 (C-3a/C-9a), 126,9 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,2 (C-4/C-9), 131,5 (C-6a), 133,9 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

## 3.2. Reações das aminas **30**, **31** e **32**

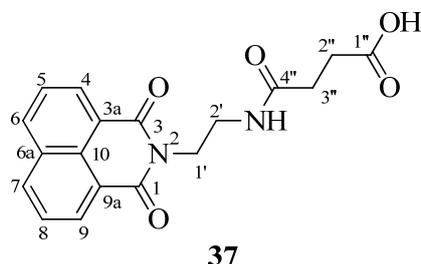
### 3.2.1. com anidridos

#### Procedimento geral

Ao composto **30**, **31** e **32** (0,10-0,15 g; 0,37-0,62 mmol) dissolvido num solvente, adicionou-se o anidrido (1,1-2,0 eq.). A mistura reacional foi refluxada, durante 1 hora a 2 horas e 30 minutos.

Concentrou-se a solução e o óleo resultante foi arrefecido a -20 °C de um dia para o outro. O sólido formado foi filtrado sob vácuo, alternativamente os compostos foram recristalizados de etanol. Os compostos **37**, **38** e **39** foram obtidos como sólidos de cor clara com rendimentos de 54 a 87 %.

### Síntese do ácido 4-((2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)amino)-4-oxobutanóico (37)

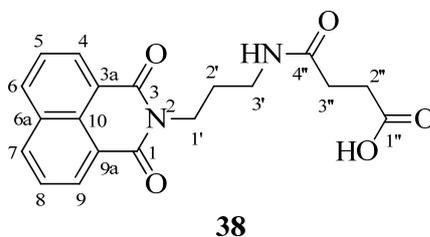


Composto **30** (0,15 g; 0,62 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido succínico **36** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora e 30 minutos; Cristalização a -20 °C.

Sólido branco **37** (0,18 g; 0,53 mmol; 87 %). P.f. 195-199 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1640, 1657, 1696, 3311  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 2,19 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-2'), 2,33 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-1'), 3,36 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-2''), 4,11 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-3''), 7,85 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,0 Hz, H-5/H-8), 7,97 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 8,43 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,6 Hz, H-4/H-9), 12,00 (1H, s, OH) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 29,1 (C-1'), 30,2 (C-2'), 36,5 (C-2''), 39,4 (C-3''), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,5 (C-10), 130,6 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 163,6 (C-1/C-3), 171,2 (C-4''), 173,8 (C-1'') ppm.

HRMS (FAB): Calculado: 339,0986 (M+1); Obtido: 339,0979.

### Síntese do ácido 4-((3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)amino)-4-oxobutanóico (38)

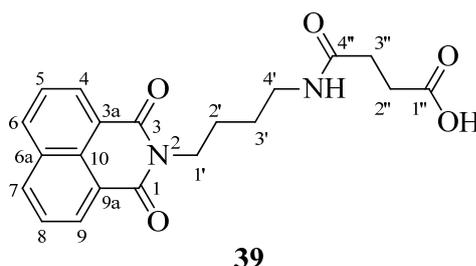


Composto **31** (0,15 g; 0,59 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido succínico **36** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a -20 °C.

Sólido bege **38** (0,14 g; 0,40 mmol; 66 %). P.f. 165-168 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1644, 1658, 1695, 3293  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,70 -1,80 (2H, m, H-2'), 2,29 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-3''), 2,39 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-2''), 3,11 (2H, q,  $J = 6,6$  Hz, H-3'), 4,11 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 7,83 (2H, dd,  $J = 7,6$  e 8,0 Hz, H-5/H-8), 7,89 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH), 8,41 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,45 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 28,0 (C-2'), 29,5 (C-2''), 30,3 (C-3''), 36,6 (C-3'), 37,8 (C-1'), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 163,4 (C-1/C-3), 171,0 (C-4''), 174,0 (C-1'') ppm.

HRMS (FAB): Calculado: 353,1143 (M+1); Obtido: 353,1139.

### Síntese do ácido 4-((4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)amino)-4-oxobutanóico (**39**)

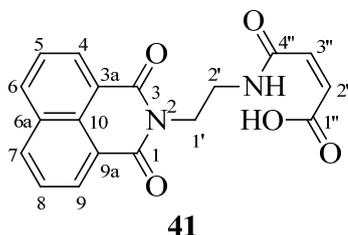


Composto **32** (0,15 g; 0,56 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido succínico **36** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a -20 °C.

Sólido branco **39** (0,14 g; 0,38 mmol; 66 %). P.f. 169-171 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1648, 1666, 1699, 3188, 3356  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,43 (2H, quint,  $J = 7,4$  Hz, H-3'), 1,62 (2H, quint,  $J = 7,5$  Hz, H-2'), 2,27 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-3''), 2,38 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-2''), 3,05 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-4'), 4,02 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 7,82 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, NH), 7,84 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,8 Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 25,2 (C-2'), 26,8 (C-3'), 29,3 (C-2''), 30,1 (C-3''), 38,4 (C-4'), 39,4 (C-1'), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 163,4 (C-1/C-3), 170,8 (C-4''), 173,9 (C-1'') ppm.

HRMS (FAB): Calculado: 367,1299 (M+1); Obtido: 367,1295.

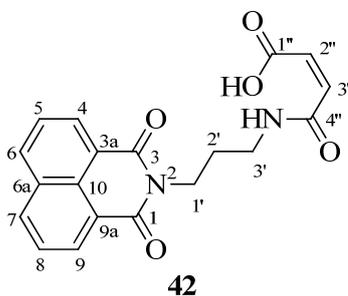
**Síntese do ácido (*E*)-4-((2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)amino)-4-oxobut-2-enóico (41)**



Composto **30** (0,15 g; 0,62 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido maleico **40** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a -20 °C.

Sólido amarelo claro **41** (0,18 g; 0,53 mmol; 85 %). P.f. 212-215 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1625, 1664, 1695, 3284  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 3,52 (2H, q,  $J = 6,0$  Hz, H-2'), 4,20 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-1'), 6,18 (2H, d,  $J = 12,4$  Hz, H-2''), 6,25 (2H, d,  $J = 12,4$  Hz, H-3''), 7,85 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,4 Hz, H-5/H-8), 8,46 (4H, ddd,  $J = 1,0, 7,8$  e 9,4 Hz, H-4/H-9 e H-6/H-7), 9,22 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH), 14,74 (1H, s, OH) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 37,0 (C-2'), 38,8 (C-1'), 122,1 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-10), 127,5 (C-5/C-8), 130,7 e 134,3 (C-4/C-9 e C-6/C-7), 131,3 (C-6a), 131,5 (C-3''), 132,9 (C-2''), 163,7 (C-1/C-3), 165,4 (C-1'), 165,7 (C-4'') ppm.

**Síntese do ácido (*E*)-4-((3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)amino)-4-oxobut-2-enóico (42)**

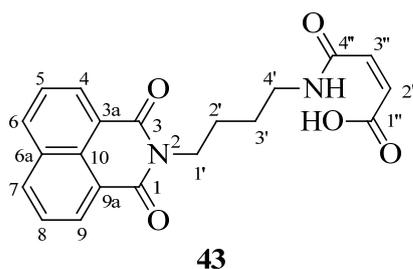


Composto **31** (0,15 g; 0,59 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido maleico **40** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a -20 °C.

Sólido amarelo claro **42** (0,14 g; 0,40 mmol; 69 %). P.f. 165-169 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1629, 1656, 1703, 3250  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,07 (2H, quint,  $J = 6,1$  Hz, H-2'), 3,40 (2H, q,  $J = 6,0$  Hz, H-3'), 4,30 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz, H-1'), 6,41 (2H, s, H-2'' e H-3''), 7,81 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 7,95 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH), 8,28 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,0 Hz, H-6/H-7), 8,63 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 27,2 (C-2'), 36,9 (C-3'), 37,3 (C-1'), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,1 (C-3''), 131,6 (C-6a), 131,8 (C-4/C-9), 134,7 (C-6/C-7), 136,7 (C-2''), 165,0 (C-1/C-3), 165,0 (C-1''), 166,0 (C-4'') ppm.

HRMS (FAB): Calculado: 351,0975 (M+1); Obtido: 351,0970.

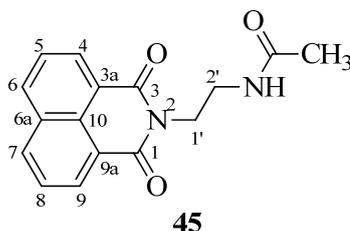
### Síntese do ácido (*E*)-4-((4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)amino)-4-oxobut-2-enóico (**43**)



Composto **32** (0,10 g; 0,37 mmol); Solvente: etanol (12 mL); Anidrido maleico **40** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a -20 °C.

Sólido branco **43** (0,07 g; 0,19 mmol; 54 %). P.f. 156-160 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1629, 1657, 1692, 3355  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,73 (2H, quint,  $J = 6,8$  Hz, H-3'), 1,85 (2H, quint,  $J = 7,2$  Hz, H-2'), 3,50 (2H, q,  $J = 6,3$  Hz, H-1'), 4,20 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-4'), 6,32 (1H, d,  $J = 12,8$  Hz, H-2''), 6,47 (1H, d,  $J = 12,8$  Hz, H-3''), 7,75 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,17 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH), 8,22 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,58 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 25,2 (C-3'), 25,4 (C-2'), 39,4 (C-1'), 39,9 (C-4'), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,5 (C-3''), 131,6 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 136,1 (C-2''), 164,4 (C-1/C-3), 165,6 (C-1''), 166,2 (C-4'') ppm.

### Síntese de *N*-(2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)acetamida (**45**)

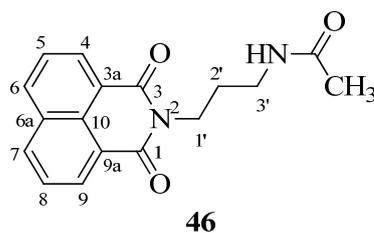


Composto **30** (0,15 g; 0,62 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido acético **44** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Sólido branco **45** (0,13 g; 0,46 mmol; 76 %). P.f.  $198\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 1652, 1676, 3359  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,66 (2H, q,  $J = 5,4$  Hz, H-2'), 4,39 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz, H-1'), 6,23 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH), 7,76 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,0 Hz, H-5/H-8), 8,22 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,59 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 23,2 ( $\text{CH}_3$ ), 39,4 (C-1'), 39,6 (C-2'), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 164,8 (C-1/C-3), 170,4 (C=O) ppm.

HRMS (FAB): Calculado: 283,1077 (M+1); Obtido: 283,1076.

### Síntese de *N*-(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)acetamida (**46**)



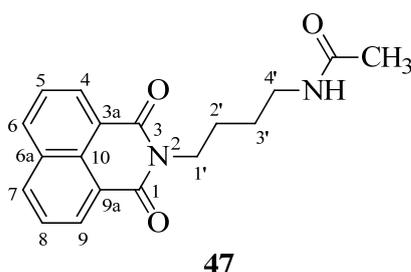
Composto **31** (0,15 g; 0,59 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido acético **44** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora; Cristalização a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Sólido branco **46** (0,14 g; 0,47 mmol; 81 %). P.f.  $170\text{-}173\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 1659, 1696, 3293  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,96 (2H, quint,  $J = 6,3$  Hz, H-2'), 2,05 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,26 (2H, q,  $J = 6,1$  Hz, H-3'), 4,27 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz, H-1'), 6,49 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH), 7,77 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,4 Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7),

8,60 (2H, dd,  $J = 1,0$  e  $7,4$  Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 23,5 ( $\underline{C}H_3$ ), 27,9 (C-2'), 36,1 (C-3'), 37,5 (C-1'), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 164,5 (C-1/C-3), 170,2 (C=O) ppm.

HRMS (FAB): Calculado: 297,1234 (M+1); Obtido: 297,1233.

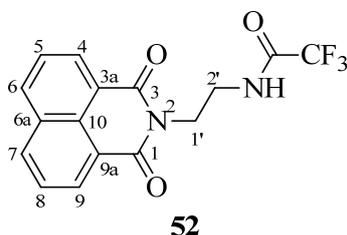
#### Síntese de *N*-(4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)acetamida (**47**)



Composto **32** (0,15 g; 0,56 mmol); Solvente: etanol (14 mL); Anidrido acético **44** (1,1 eq.); Tempo: 1 hora e 30 minutos; Cristalização a  $-20$  °C.

Sólido branco **47** (0,14 g; 0,45 mmol; 80 %). P.f. 199-201 °C.  $\nu_{max}$  (Nujol) 1658, 1695, 3301  $cm^{-1}$ .  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,63 (2H, quint,  $J = 7,2$  Hz, H-3'), 1,79 (2H, quint,  $J = 7,5$  Hz, H-2'), 1,98 (3H, s,  $\underline{C}H_3$ ), 3,34 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-4'), 4,18 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-1'), 5,96 (1H,  $s_{largo}$ , NH), 7,74 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 8,20 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-6/H-7), 8,57 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 23,3 ( $\underline{C}H_3$ ), 25,4 (C-2'), 26,7 (C-3'), 39,1 (C-4'), 39,7 (C-1'), 122,5 (C-3a/C-9a), 126,9 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,2 (C-4/C-9), 131,5 (C-6a), 134,0 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3), 170,1 (C=O) ppm.

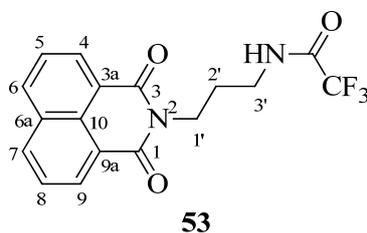
**Síntese de *N*-(2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (52)**



Composto **30** (0,15 g; 0,62 mmol); Solvente: diclorometano seco (15 mL); Anidrido trifluoroacético **48** (2 eq.); Tempo: 2 horas e 30 minutos; Recristalização de etanol.

Sólido branco **52** (0,16 g; 0,48 mmol; 77 %). P.f. 186-189 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1662, 1703, 3107  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,74-3,80 (2H, m, H-2'), 4,47-4,52 (2H, m, H-1'), 7,48 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH), 7,78 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,25 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,62 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 38,8 (C-1'), 40,4 (C-2'), 115,7 (3F, q,  $J = 286$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,1 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,6 (C-6a), 131,8 (C-4/C-9), 134,6 (C-6/C-7), 157,6 (q,  $J = 37$  Hz, C=O), 165,1 (C-1/C-3) ppm.

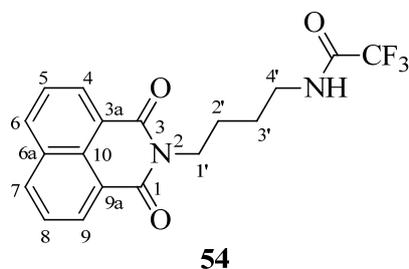
**Síntese de *N*-(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (53)**



Composto **31** (0,15 g; 0,59 mmol); Solvente: diclorometano seco (15 mL); Anidrido trifluoroacético **48** (2 eq.); Tempo: 2 horas e 30 minutos; Recristalização de etanol.

Sólido bege **53** (0,13 g; 0,37 mmol; 63 %). P.f. 149-152 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1655, 1697, 3097  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,04 (2H, quint,  $J = 6,0$  Hz, H-2'), 3,37 (2H, q,  $J = 6,2$  Hz, H-3'), 4,29 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-1'), 7,77 (1H, s, NH), 7,80 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz, H-5/H-8), 8,26 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,0 Hz, H-6/H-7), 8,63 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 27,4 (C-2'), 36,3 (C-3'), 37,1 (C-1'), 116,0 (3F, q,  $J = 286$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126,9 (C-3a/C-9a), 127,1 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,7 (C-4/C-9), 133,9 (C-6a), 134,5 (C-6/C-7), 157,9 (q,  $J = 36$  Hz, C=O) 164,9 (C-1/C-3) ppm.

**Síntese de *N*-(4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**54**)**



Composto **32** (0,15 g; 0,56 mmol); Solvente: diclorometano seco (15 mL); Anidrido trifluoroacético **48** (2 eq.); Tempo: 2 horas e 30 minutos; Recristalização de etanol.

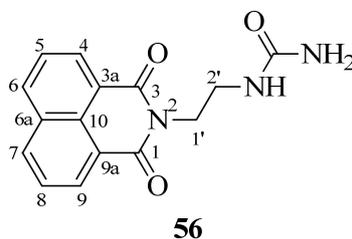
Sólido castanho pálido **54** (0,18 g; 0,49 mmol; 86 %). P.f. 153-156 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1657, 1698, 3108  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,74 (2H, quint,  $J = 6,8$  Hz, H-3'), 1,85 (2H, quint,  $J = 7,1$  Hz, H-2'), 3,50 (2H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-4'), 4,22 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 7,07 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH), 7,77 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,24 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,60 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 27,2 (C-2'), 25,8 (C-3'), 39,3 (C-1'), 39,4 (C-4'), 115,9 (3F, q,  $J = 286$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 157,5 (q,  $J = 37$  Hz, C=O) 164,5 (C-1/C-3) ppm.

### 3.2.2. com isocianatos

#### Procedimento geral

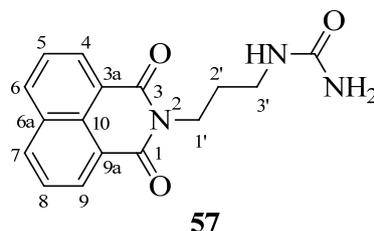
Aos compostos **30**, **31** e **32** (0,15-0,26 g; 0,56-0,83 mmol) dissolvidos em tolueno seco (8-16 mL) e inseridos num banho de gelo, foi adicionado gota a gota o isocianato (1,0-2,5 eq.) sob agitação e atmosfera de nitrogénio. Após a adição o banho de gelo foi removido mantendo a mistura reacional à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois foi refluxada em banho de óleo a 130 °C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 4 a 6 horas. A mistura reacional foi concentrada e colocada a -20 °C durante 20 horas. Formou-se um sólido que foi filtrado e lavado com tolueno, obtendo-se os produtos (puros ou impuros). Quando impuros, os produtos foram purificados por coluna. Os produtos **56**, **57** e **58** foram obtidos com rendimentos entre 55-98 % na forma de sólidos brancos ou amarelos.

#### Síntese de 1-(2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)ureia (**56**)



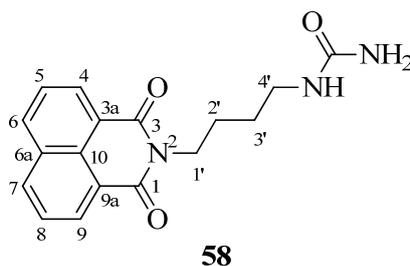
Composto **30** (0,20 g; 0,83 mmol); Solvente: tolueno seco (15 mL); Isocianato de trimetilsililo **55** (2,5 eq.); Tempo: refluxo 4 horas; Coluna: sílica, DCM/EtOH 15%.

Sólido fino branco **56** (0,13 g; 0,46 mmol; 55 %). P.f. 217-219 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1653, 1693, 3370, 3493  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 3,30 (2H, q,  $J = 5,5$  Hz, H-2'), 4,10 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz, H-1'), 5,34 (2H,  $s_{\text{largo}}$ , NH<sub>2</sub>), 6,04 (1H, t,  $J = 6,2$  Hz, NH), 7,85 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 37,2 (C-2'), 40,1 (C-1'), 122,2 (C-3a/C-9a), 127,1 (C-5/C-8), 127,5 (C-10), 130,6 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,1 (C-6/C-7), 158,6 (C=O), 163,5 (C-1/C-3) ppm.

Síntese de 1-(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)ureia (57)

Composto **31** (0,20 g; 0,79 mmol); Solvente: tolueno seco (15 mL); Isocianato de trimetilsililo **55** (2,5 eq.); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido branco **57** (0,23 g; 0,77 mmol; 97 %). P.f. 205-208 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1659, 1702, 3328, 3449  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,72 (2H, quint,  $J = 7,0$  Hz, H-2'), 3,03 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-3'), 4,04 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 5,38 (2H,  $s_{\text{largo}}$ , NH<sub>2</sub>, 25 %), 5,46 (2H,  $s_{\text{largo}}$ , NH<sub>2</sub>, 75 %), 5,90 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH, 25 %), 5,97 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH, 75 %), 7,84 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 28,9 (C-2'), 37,1 (C-3'), 37,7 (C-1'), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 158,7 (C=O), 163,5 (C-1/C-3) ppm.

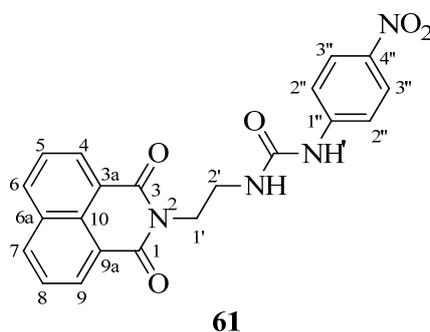
Síntese de 1-(4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)ureia (58)

Composto **32** (0,20 g; 0,75 mmol); Solvente: tolueno seco (15 mL); Isocianato de trimetilsililo **55** (2,5 eq.); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido branco **58** (0,22 g; 0,71 mmol; 71 %). P.f. 198-201 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1660, 1699, 3301, 3460  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,41 (2H, quint,  $J = 7,4$  Hz, H-3'), 1,61 (2H, quint,  $J = 7,5$  Hz, H-2'), 2,97 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-4'), 4,03 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 5,34 (2H,  $s_{\text{largo}}$ , NH<sub>2</sub>), 5,91 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH), 7,84 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,0 Hz,

H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 0,8$  e  $7,2$  Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 0,6$  e  $8,4$  Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_C$  (100 MHz, DMSO) 25,2 (C-2'), 27,5 (C-3'), 27,7 (C-4'), 39,0 (C-1'), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 158,7 (C=O), 163,4 (C-1/C-3) ppm.

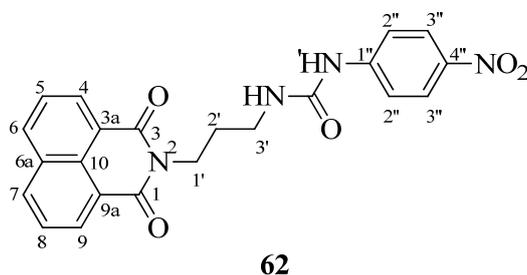
**Síntese de 1-(2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)-3-(4-nitrofenil)ureia (61)**



Composto **30** (0,20 g; 0,83 mmol); Solvente: tolueno seco (8 mL); Isocianato de 4-nitrofenilo **60** (1 eq.) dissolvido em tolueno seco (8 mL); Tempo: refluxo 4 horas.

Sólido amarelo claro **61** (0,33 g; 0,82 mmol; 98 %). P.f. 242-244 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1329, 1555, 1659, 1700, 3391  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO) 3,47 (2H, q,  $J = 5,8$  Hz, H-2'), 4,21 (2H, t,  $J = 5,8$  Hz, H-1'), 6,55 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 7,48 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz, H-2''), 7,82 (2H, dd,  $J = 7,4$  e  $8,2$  Hz, H-5/H-8), 8,02 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz, H-3''), 8,41 (2H, dd,  $J = 1,2$  e  $8,4$  Hz, H-6/H-7), 8,44 (2H, dd,  $J = 1,2$  e  $8,4$  Hz, H-4/H-9), 9,26 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH') ppm.  $\delta_C$  (100 MHz, DMSO) 37,6 (C-2'), 39,7 (C-1'), 116,8 (C-2''), 122,2 (C-3a/9a), 125,0 (C-3''), 127,1 (C-5/C-8), 127,5 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 140,3 (C-4''), 147,2 (C-1''), 154,7 (C=O), 163,7 (C-1/C-3) ppm. Análise elementar: Calculado: C 62,37, H 3,99, N 13,86; Obtido: C 62,22, H 3,84, N 13,73.

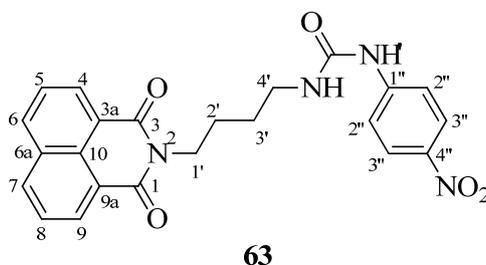
**Síntese de 1-(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)-3-(4-nitrofenil)ureia (62)**



Composto **31** (0,20 g; 0,79 mmol); Solvente: tolueno seco (8 mL); Isocianato de 4-nitrofenilo **60** (1 eq.) dissolvido em tolueno seco (8 mL); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido amarelo **62** (0,32 g; 0,76 mmol; 92 %). P.f. 221-224 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1376, 1564, 1693, 1701, 3310  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,82 (2H, quint,  $J = 6,7$  Hz, H-2'), 3,18 (2H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-3'), 4,09 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-1'), 6,53 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH), 7,58 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz, H-2''), 7,83 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz, H-5/H-8), 8,09 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz, H-3''), 8,41 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-4/H-9), 9,44 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH') ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 28,3 (C-2'), 37,0 (C-3'), 37,5 (C-1'), 116,7 (C-2''), 122,0 (C-3a/C-9a), 125,1 (C-3''), 127,2 (C-5/C-8), 127,4 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 140,3 (C-4''), 147,3 (C-1''), 154,4 (C=O), 163,6 (C-1/C-3) ppm.

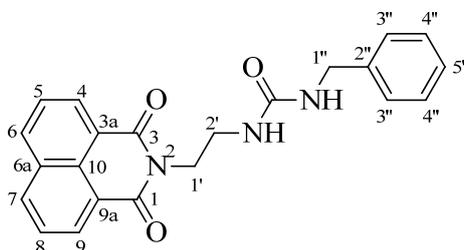
**Síntese de 1-(4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)-3-(4-nitrofenil)ureia (63)**



Composto **32** (0,15 g; 0,56 mmol); Solvente: tolueno seco (8 mL); Isocianato de 4-nitrofenilo **60** (1 eq.) dissolvido em tolueno seco (8 mL); Tempo: refluxo 5 horas; Coluna: sílica, DCM/EtOH 5%.

Sólido amarelo **62** (0,19 g; 0,44 mmol; 80 %). P.f. 232-235 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1376, 1558, 1638, 1696, 3330  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,52 (2H, quint,  $J = 7,2$  Hz, H-3'), 1,67 (2H, quint,  $J = 7,4$  Hz, H-2'), 3,14 (2H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-4'), 4,06 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 6,44 (1H, t,  $J = 5,4$  Hz, NH), 7,56 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz, H-2''), 7,84 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 7,8 Hz, H-5/H-8), 8,08 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz, H-3''), 8,42 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9), 9,20 (1H,  $s_{\text{largo}}$ , NH') ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 25,1 (C-2'), 27,2 (C-3'), 39,0 (C-4'), 39,4 (C-1'), 116,7 (C-2''), 122,0 (C-3a/C-9a), 125,1 (C-3''), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 140,3 (C-4''), 147,2 (C-1''), 154,4 (C=O), 163,4 (C-1/C-3) ppm.

#### Síntese de 1-benzil-3-(2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(d,e)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)ureia (**65**)



**65**

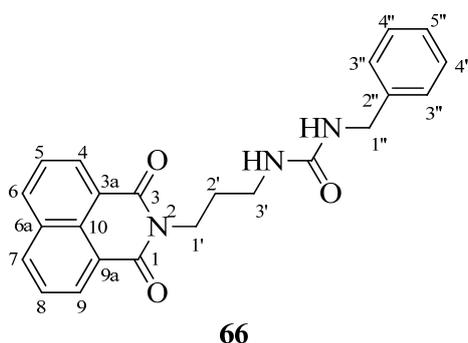
Composto **30** (0,20 g; 0,83 mmol); Solvente: tolueno seco (15 mL); Isocianato de benzilo **64** (1 eq.); Tempo: refluxo 4 horas.

Sólido branco **65** (0,30 g; 0,80 mmol; 96 %). P.f. 223-225 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1661, 1696, 3324  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 3,39 (2H, q,  $J = 6,1$  Hz, H-2'), 4,08 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz, H-1''), 4,14 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-1'), 6,06 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 6,26 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 7,10-7,23 (5H, m, H-3'', H-4'' e H-5''), 7,85 (2H, dd,  $J = 7,2$  e 8,0 Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,47 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 37,4 (C-2'), 40,2 (C-1'), 42,8 (C-1''), 122,2 (C-3a/C-9a), 126,4, 126,8, 128,0 (C-3'', C-4'' e C-5''), 127,2 (C-5/C-8), 127,5 (C-10),

130,6 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,1 (C-6/C-7), 140,9 (C-2''), 158,1 (C=O), 163,6 (C-1/C-3) ppm.

Análise elementar: Calculado: C 70,76, H 5,13, N 11,25; Obtido: C 70,72, H 4,92, N 11,32.

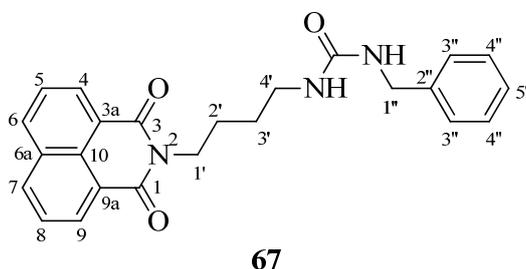
### Síntese de 1-benzil-3-(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)propil)ureia (66)



Composto **31** (0,20 g; 0,79 mmol); Solvente: tolueno seco (16 mL); Isocianato de benzilo **64** (1 eq.); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido bege **66** (0,26 g; 0,67 mmol; 86 %). P.f. 203-205 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1654, 1695, 3311  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,75 (2H, quint,  $J = 7,0$  Hz, H-2'), 3,09 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-3'), 4,04 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 4,19 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz, H-1''), 5,95 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH, 21,4 %), 6,01 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH, 78,6 %), 6,34 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH, 21,4 %), 6,44 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH, 78,6 %), 7,16-7,32 (5H, m, H-3'', H-4'' e H-5''), 7,84 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,4 Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,46 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 28,9 (C-2'), 37,3 (C-3'), 37,7 (C-1'), 42,9 (C-1''), 122,0 (C-3a/C-9a), 126,5, 126,9, 128,2 (C-3'', C-4'' e C-5''), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 140,9 (C-2''), 158,0 (C=O), 163,5 (C-1/C-3) ppm.

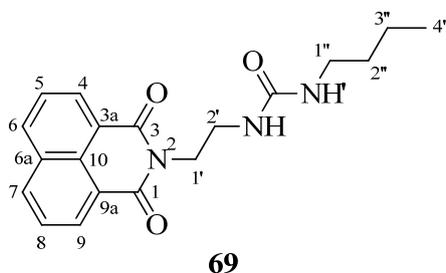
### Síntese de 1-benzil-3-(4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)ureia (67)



Composto **32** (0,20 g; 0,75 mmol); Solvente: tolueno seco (15 mL); Isocianato de benzilo **64** (1 eq.); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido branco **67** (0,27 g; 0,67 mmol; 91 %). P.f. 216-218 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1667, 1702, 3310  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 1,43 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz, H-3'), 1,62 (2H, quint,  $J = 7,5$  Hz, H-2'), 3,04 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-4'), 4,04 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-1'), 4,16 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz, H-1''), 5,93 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH), 6,26 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH), 7,12-7,31 (5H, m, H-3'', H-4'' e H-5''), 7,84 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,4 Hz, H-5/H-8), 8,43 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,47 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 25,2 (C-2'), 27,8 (C-3'), 39,2 (C-4'), 39,5 (C-1'), 42,8 (C-1''), 122,0 (C-3a/C-9a), 126,4, 126,5, 126,9, 127,0, 128,1, 128,2 (C-3'', C-4'' e C-5''), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 141,0 (C-2''), 158,1 (C=O), 163,4 (C-1/C-3) ppm.

### Síntese de 1-butil-3-(2-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)etil)ureia (69)

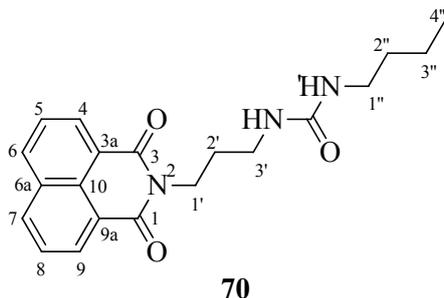


Composto **30** (0,20 g; 0,83 mmol); Solvente: tolueno seco (16 mL); Isocianato de butilo **68** (1 eq.); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido branco **69** (0,25 g; 0,74 mmol; 88 %). P.f. 201-203 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1660, 1696, 3323  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 0,74 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-4''), 1,08-1,16 (4H, m, H-2'' e H-3''), 2,81 (2H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-1''), 3,33 (2H, q,  $J = 6,0$  Hz, H-2'), 4,09 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-1'), 5,72 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH'), 5,87 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 7,83 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,40 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,44 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 13,6 (C-4''), 19,4 (C-2'' ou C-3''), 32,0 (C-2'' ou C-3''), 37,3 (C-2'), 38,9 (C-1''), 40,2 (C-1'), 122,2 (C-3a/C-9a), 127,1 (C-5/C-8), 127,4 (C-10), 130,5 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,1 (C-6/C-7), 158,1 (C=O), 163,5 (C-1/C-3) ppm.

Análise elementar: Calculado: C 67,24, H 6,24, N 12,38; Obtido: C 67,28, H 6,24, N 12,52.

### Síntese de 1-butil-3-(3-(1,3-dioxo-1H-benzo(d,e)isoquinolin-2(3H)-il)propil)ureia (**70**)

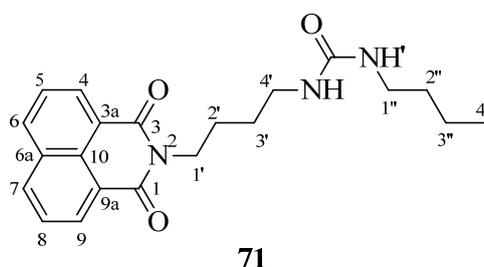


Composto **31** (0,20 g; 0,79 mmol); Solvente: tolueno seco (15 mL); Isocianato de butilo **68** (1,1 eq.); Tempo: refluxo 6 horas.

Sólido branco **70** (0,24 g; 0,68 mmol; 84 %). P.f. 199-202 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1665, 1699, 3319  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 0,84 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-4''), 1,20-1,33 (4H, m, H-2'' e H-3''), 1,71 (2H, quint,  $J = 7,0$  Hz, H-2'), 2,94 (2H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-1''), 3,04 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-3'), 4,03 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 5,82 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz, NH), 5,89 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH'), 7,84 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,42 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,45 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 13,7 (C-4''), 19,6 (C-2'' ou C-3''), 28,9 (C-2'), 32,2 (C-2'' ou C-3''), 37,2 (C-3'), 37,8 (C-1'), 39,0 (C-1''), 122,1 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,4 (C-

10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 158,1 (C=O), 163,5 (C-1/C-3) ppm.

### Síntese de 1-butil-3-(4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolin-2(3*H*)-il)butil)ureia (71)



Composto **32** (0,20 g; 0,75 mmol); Solvente: tolueno seco (16 mL); Isocianato de butilo **68** (1 eq.); Tempo: refluxo 5 horas.

Sólido branco **71** (0,25 g; 0,68 mmol; 92 %). P.f. 204-207 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1666, 1700, 3323  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO) 0,81 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-4''), 1,15-1,32 (4H, m, H-2'' e H-3''), 1,40 (2H, quint,  $J = 7,4$  Hz, H-3'), 1,60 (2H, quint,  $J = 7,5$  Hz, H-2'), 2,92 (2H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-1''), 2,99 (2H, q,  $J = 6,5$  Hz, H-4'), 4,03 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 5,68-5,77 (2H, m, 2xNH), 7,85 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 8,43 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-6/H-7), 8,47 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO) 13,7 (C-4''), 19,5 (C-2'' ou C-3''), 25,2 (C-2'), 27,8 (C-3'), 32,1 (C-2'' ou C-3''), 38,9 (C-1''), 39,0 (C-4'), 39,1 (C-1'), 122,0 (C-3a/C-9a), 127,2 (C-5/C-8), 127,3 (C-10), 130,7 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 158,1 (C=O), 163,4 (C-1/C-3) ppm.

### 3.3. Reações dos álcoois **33**, **34** e **35**

#### 3.3.1. conversão em brometos

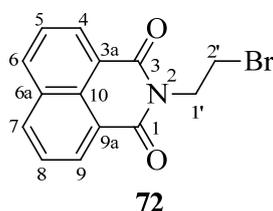
#### Procedimento geral

Aos álcoois **33**, **34** e **35** (0,40-0,50 g; 1,49-2,07 mmol) dissolvidos em diclorometano (8 mL), num banho de gelo, foi adicionado tetrabrometo de carbono

(0,79-1,10 g; 2,38-3,32 mmol) e a trifenilfosfina (0,62-0,87 g; 2,38-3,32 mmol). Colocou-se a mistura reacional em agitação à temperatura ambiente, durante 12 a 24 horas.<sup>27</sup>

Ao fim deste tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado por coluna (sílica, DCM/EtOH 5%). Foram obtidos os compostos **72**, **73** e **74** na forma de sólidos (0,49-0,62 g; 1,48-2,04 mmol; 89-99 %).

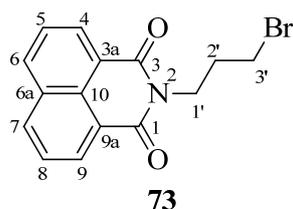
### Síntese do 2-(2-bromoetil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**72**)



Composto **33** (0,50 g; 2,07 mmol); Tetrabrometo de carbono (1,10 g; 3,32 mmol); Trifenilfosfina (0,87 g; 3,32 mmol); Tempo: 12 horas.

Sólido amarelo pálido **72** (0,62 g; 2,04 mmol; 97 %). P.f. 218-220 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1658  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,69 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-2'), 4,63 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 7,79 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 8,25 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,0 Hz, H-6/H-7), 8,64 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 27,8 (C-2'), 41,2 (C-1'), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,3 (C-6/C-7), 164,0 (C-1/C-3) ppm.

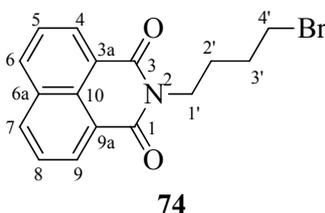
### Síntese do 2-(3-bromopropil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**73**)



Composto **34** (0,50 g; 1,96 mmol); Tetrabrometo de carbono (1,04 g; 3,13 mmol); Trifenilfosfina (0,82 g; 3,13 mmol); Tempo: 24 horas.

Sólido branco **73** (0,56 g; 1,76 mmol; 89 %). P.f. 134-137 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1661  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,34 (2H, quint,  $J = 6,9$  Hz, H-2'), 3,51 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-3'), 4,33 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 7,76 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,22 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,60 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 30,5 (C-3'), 31,4 (C-2'), 39,3 (C-1'), 122,5 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,3 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,1 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

### Síntese do 2-(4-bromobutil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**74**)



Composto **35** (0,40 g; 1,49 mmol); Tetrabrometo de carbono (0,79 g; 2,38 mmol); Trifenilfosfina (0,62 g; 2,38 mmol); Tempo: 20 horas.

Sólido branco **74** (0,49 g; 1,48 mmol; 99 %). P.f. 115-117 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1665  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,86-1,95 (2H, m, H-3'), 1,96-2,03 (2H, m, H-2'), 3,48 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H-4'), 4,22 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-1'), 7,75 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,20 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,58 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 26,9 (C-3'), 30,2 (C-2'), 33,1 (C-4'), 39,3 (C-1'), 122,5 (C-3a/C-9a), 126,9 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,2 (C-4/C-9), 131,5 (C-6a), 133,9 (C-6/C-7), 164,1 (C-1/C-3) ppm.

Análise elementar: Calculado: C 57,85, H 4,25, N 4,22; Obtido: C 57,62, H 4,28, N 4,01.

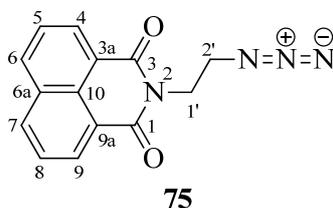
### 3.3.2. conversão dos brometos em azidas

#### Procedimento geral

Ao composto **72** (0,19-0,20 g; 0,58-0,66 mmol) dissolvido em DMF seca (3 mL) adicionou-se a azida de sódio (0,11-0,13 g; 1,73-1,97 mmol). Colocou-se a mistura reacional em agitação sob atmosfera de nitrogénio, à temperatura ambiente, durante 3 dias.

Ao fim deste tempo, adicionou-se diclorometano (15 mL) e lavou-se a solução com água (6x10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. Foram obtidos os compostos **75**, **76** e **77** na forma sólida (0,14-0,16 g; 0,50-0,60 mmol; 81-93 %).

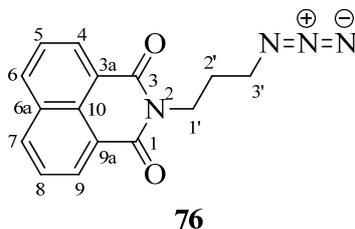
#### Síntese do 2-(2-azidoetil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**75**)



Composto **72** (0,20 g; 0,66 mmol); Azida de sódio (0,13 g; 1,97 mmol).

Sólido amarelo **75** (0,16 g; 0,60 mmol; 88 %). P.f. 149-152 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1657, 2102  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3,68 (2H, t,  $J = 3,2$  Hz, H-2'), 4,46 (2H, t,  $J = 3,2$  Hz, H-1'), 7,77 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,8 Hz, H-5/H-8), 8,23 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,62 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 38,8 (C-1'), 48,9 (C-2'), 122,3 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,2 (C-10), 131,5 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

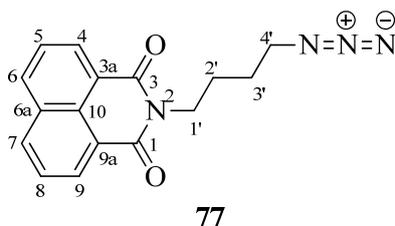
### Síntese do 2-(3-azidopropil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (76)



Composto **73** (0,20 g; 0,63 mmol); Azida de sódio (0,12 g; 1,89 mmol).

Sólido branco **76** (0,14 g; 0,50 mmol; 81 %). P.f. 89-92 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1651, 2102  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,06 (2H, quint,  $J = 7,0$  Hz, H-2'), 3,45 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-3'), 4,30 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-1'), 7,76 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,23 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,61 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 27,6 (C-2'), 37,9 (C-1'), 49,4 (C-3'), 122,5 (C-3a/C-9a), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,3 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,1 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

### Síntese do 2-(4-azidobutil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (77)



Composto **74** (0,19 g; 0,58 mmol); Azida de sódio (0,11 g; 1,73 mmol).

Sólido amarelo pálido **77** (0,16 g; 0,54 mmol; 93 %). P.f. 73-75 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1650, 2101  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,70-1,77 (2H, m, H-3'), 1,80-1,90 (2H, m, H-2'), 3,36 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-4'), 4,23 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 7,76 (2H, dd,  $J = 7,4$  e 8,2 Hz, H-5/H-8), 8,22 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,60 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 25,4 (C-2'), 26,5 (C-3'), 39,6 (C-1'), 51,2 (C-4'), 122,6 (C-3a/C-9a), 126,9 (C-5/C-8), 128,1 (C-10), 131,3 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,0 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

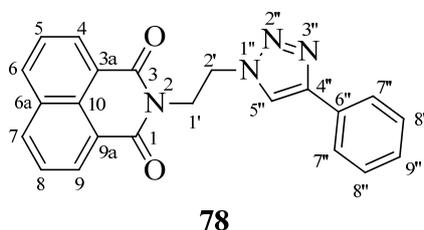
### 3.3.3. cicloadição das azidas com fenilacetileno

#### Procedimento geral

Aos compostos **75**, **76** e **77** (0,11-0,28 g; 0,38-1,05 mmol) dissolvidos em DMF (3-4 mL), adicionou-se o ácido ascórbico (0,1 eq.), sulfato de cobre (0,01 eq.) e o fenilacetileno (1,3-1,5 eq.). Colocou-se a mistura reacional em agitação num banho de óleo a 80 °C, durante 5 a 24 horas.<sup>19, 20</sup>

Ao fim deste tempo, adicionou-se diclorometano (15 mL) e lavou-se a solução com água (6x10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo. O produto no caso de estar impuro foi submetido a cromatografia em coluna. Foram obtidos os compostos **78**, **79** e **80** na forma de sólidos brancos (0,08-0,22 g; 0,21-0,60 mmol; 53-95 %).

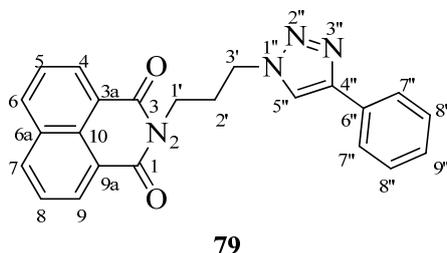
#### Síntese de 2-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (**78**)



Composto **75** (0,28 g; 1,05 mmol); Solvente: DMF (4 mL); Fenilacetileno (0,16 g; 1,58 mmol; 173  $\mu$ L); Tempo: 5 horas; Coluna: sílica, DCM/EtOH 5%.

Sólido branco **78** (0,22 g; 0,60 mmol; 56 %). P.f. 195-199 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1665, 2100, 3085  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,53 (2H, t,  $J = 5,8$  Hz, H-1'), 4,75 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-2'), 7,30 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-9''), 7,40 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz, H-8''), 7,75 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-7''), 7,84 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 8,44 (4H, t,  $J = 8,2$  Hz, H-6/H-7 e H-4/H-9), 8,64 (1H, s, H-5'') ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 39,7 (C-1'), 47,4 (C-2'), 121,8 (C-3a/C-9a), 122,0 (C-5''), 125,0 (C-7''), 127,2 (C-5/C-8), 127,4 (C-10), 127,7 (C-9''), 128,8 (C-8''), 130,8 (C-6''), 130,8 (C-4/C-9), 131,3 (C-6a), 134,5 (C-6/C-7), 146,2 (C-4''), 163,4 (C-1/C-3) ppm.

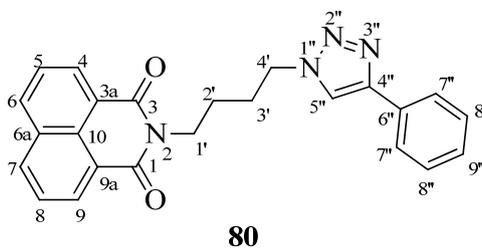
**Síntese de 2-(3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (79)**



Composto **76** (0,11 g; 0,40 mmol); Solvente: DMF (4 mL); Fenilacetileno (0,05 g; 0,52 mmol; 58  $\mu$ L); Tempo: 12 horas.

Sólido branco **79** (0,08 g; 0,21 mmol; 53 %). P.f. 174-177 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1652, 2097, 3081  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,48 (2H, quint,  $J = 6,9$  Hz, H-2''), 4,33 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-1'), 4,55 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-3'), 7,32 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-9''), 7,41 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, H-8''), 7,55 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 7,80 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-7''), 8,01 (1H, s, H-5''), 8,16 (2H, dd,  $J = 0,8$  e 8,4 Hz, H-6/H-7), 8,60 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 7,4 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28,9 (C-2'), 37,6 (C-1'), 48,4 (C-3'), 120,0 (C-5''), 122,3 (C-3a/C-9a), 125,7 (C-7''), 127,0 (C-5/C-8), 128,0 (C-9''), 128,1 (C-10), 128,7 (C-8''), 130,5 (C-6''), 131,4 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,2 (C-6/C-7), 147,6 (C-4''), 164,3 (C-1/C-3) ppm.

**Síntese de 2-(4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1*H*-benzo(*d,e*)isoquinolina-1,3(2*H*)-diona (80)**



Composto **77** (0,11 g; 0,36 mmol); Solvente: DMF (3 mL); Fenilacetileno (0,06 g; 0,54 mmol; 59  $\mu$ L); Tempo: 24 horas.

Sólido amarelo **80** (0,14 g; 0,35 mmol; 95 %). P.f. 137-139 °C.  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1658, 2096, 3080  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,85 (2H, quint,  $J = 7,4$  Hz, H-2'), 2,09 (2H, quint,  $J = 7,4$  Hz, H-3'), 4,28 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-1'), 4,52 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-4'), 7,33 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-9''), 7,42 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H-8''), 7,60 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, H-5/H-8), 7,84 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-7''), 7,89 (1H, s, H-5''), 8,22 (2H, dd,  $J = 1,0$  e 8,2 Hz, H-6/H-7), 8,60 (2H, dd,  $J = 1,2$  e 7,2 Hz, H-4/H-9) ppm.  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 25,0 (C-2'), 27,8 (C-3'), 39,2 (C-1'), 49,9 (C-4'), 120,0 (C-5''), 122,4 (C-3a/C-9a), 125,8 (C-7''), 127,0 (C-5/C-8), 128,1 (C-9''), 128,8 (C-8''), 130,4 (C-10), 131,3 (C-6''), 131,3 (C-4/C-9), 131,6 (C-6a), 134,0 (C-4''), 134,1 (C-6/C-7), 164,2 (C-1/C-3) ppm.

---

## **Bibliografia**

---



---

**Bibliografia**

1. Kamal, A.; Bolla, N. R.; Srikanth, P. S.; Srivastava, A. K., *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23* (3), 299-317.
2. Tumiatti, V.; Milelli, A.; Minarini, A.; Micco, M.; Gasperi Campani, A.; Roncuzzi, L.; Baiocchi, D.; Marinello, J.; Capranico, G.; Zini, M.; Stefanelli, C.; Melchiorre, C., *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (23), 7873-7877.
3. Berman, H. M.; Young, P. R., *Annu Rev Biophys Bio* **1981**, *10* (1), 87-114.
4. Gago, F., *Methods* **1998**, *14* (3), 277-292.
5. Goftar, M. K.; Kor, N. M.; Kor, Z. M., *Int J Adv Biol Biom Res* **2014**, *2* (3), 811-822.
6. Brana, M. F.; Ramos, A., *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1* (3), 237-255.
7. Li, X.; Lin, Y.; Yuan, Y.; Liu, K.; Qian, X., *Tetrahedron* **2011**, *67* (12), 2299-2304.
8. Al-Majidi, S. M. H.; Ahmad, M. R.; Khan, A. K., *Journal of Al-Nahrain University* **2013**, *16* (4), 55-66.
9. Damu, G. V.; Wang, Q.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Lv, J.; Zhou, C., *Sci. China Chem.* **2013**, *56* (7), 952-969.
10. Braña, M. F.; Castellano, J. M.; Morán, M.; Emling, F.; Kluge, M.; Schlick, E.; Klebe, G.; Walker, N., *Arznei-Forschung* **1995**, *45* (12), 1311-18.
11. Filosa, R.; Peduto, A.; Micco, S. D.; Caprariis, P.; Festa, M.; Petrella, A.; Capranico, G.; Bifulco, G., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (1), 13-24.
12. Muth, M.; Hoerr, V.; Glaser, M.; Ponte-Sucre, A.; Moll, H.; Stichb, A.; Holzgrabea, U., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1590-1593.
13. Brider, T.; Gellerman, G., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (42), 5611-5615.
14. Stevenson, K. A.; Yen, S. F.; Yang, N. C.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D., *J. Med. Chem.* **1984**, *27* (12), 1677-1682.

15. Wang, K.; Wang, Y.; Yan, X.; Chen, H.; Ma, G.; Zhang, P.; Li, J.; Li, X.; Zhang, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (2), 937-941.
16. Kim, H. J.; Rowe, M.; Ren, M.; Hong, J.; Chen, P.; Chuang, D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321* (3), 892-901.
17. Zuo, T.; Liu, R.; Zhang, H.; Chang, X.; Liu, Y.; Wang, L.; Zheng, P.; Liu, Y., *J. Clin. Invest.* **2007**, *117* (12), 3765-3773.
18. Gerova, M. S.; Petrov, O. I., *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46* (1), 76-79.
19. Das, R.; Majumdar, N.; Lahiri, A., *I.J.R.P.C.* **2014**, *4* (2), 467-472.
20. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596-2599.
21. Malviya, V. K.; Liu, P. Y.; Alberts, D. S.; Surwit, E. A.; Hanningan, E. V. A., *Am. J. Clin. Oncol.* **1992**, *15*, 41-44.
22. Bailly, C.; Brana, M. F.; Waring, J., *Eur. J. Biochem.* **1996**, *240*, 195-208.
23. Nitiss, J. L.; Zhou, J.; Rose, A.; Hsiung, Y.; Gale, K. C.; Osheroff, N., *Biochemistry* **1998**, *37* (9), 3078-3085.
24. Braña, M. F.; Castellano, J. M.; Morán, M.; Pérez de Vega, M. J.; Perron, D.; Conlon, D.; Bousquet, P. F.; Romerdahl, C. A.; Robinson, S. P., *Anticancer Drug Des* **1996**, *11* (4), 297-309.
25. Robinson, C. P.; Robinson, K. A.; Castañer, J., *Drugs Future* **1996**, *21* (3), 239.
26. Chang, S.-C.; Utecht, R. E.; Lewis, D. E., *Dyes Pigments* **1999**, *43* (2), 83-94.
27. Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B., *Tetrahedron* **2004**, *60* (48), 10943-10948.
28. Ellanki, A. R.; Islam, A.; Rama, V. S.; Pulipati, R. P.; Rambabu, D.; Rama Krishna, G.; Malla Reddy, C.; Mukkanti, K.; Vanaja, G. R.; Kalle, A. M.; Shiva Kumar, K.; Pal, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (10), 3455-3459.

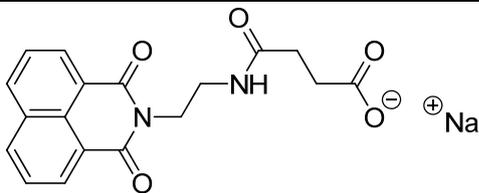
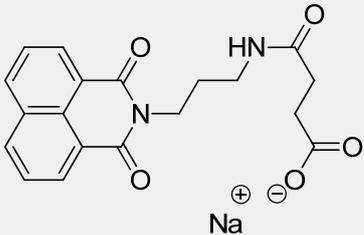
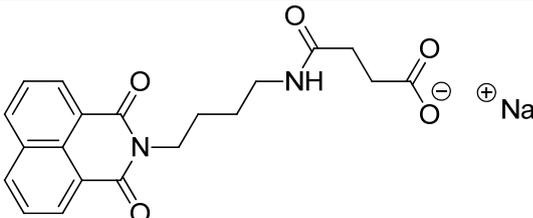
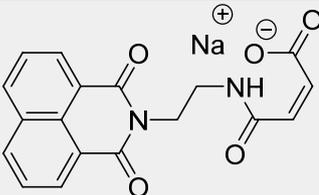
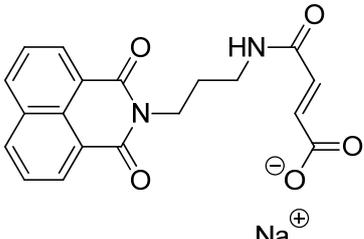
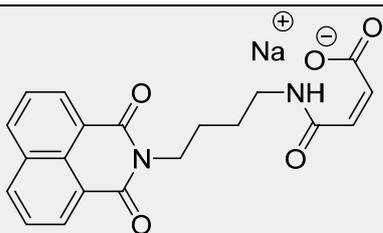
---

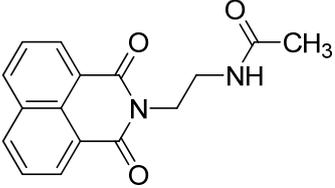
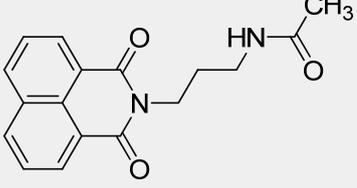
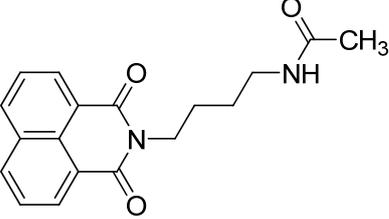
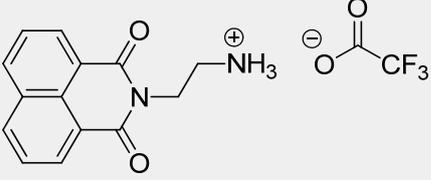
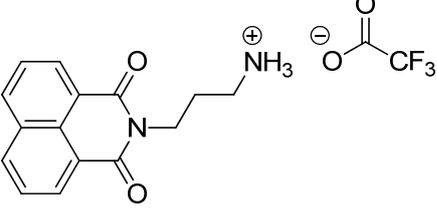
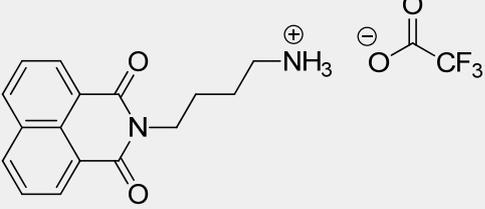
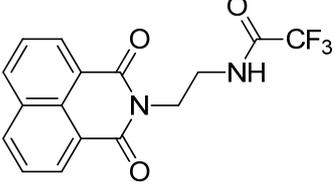
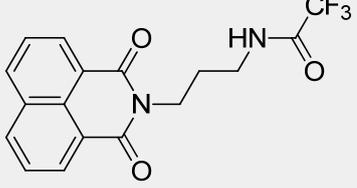
## **Anexos**

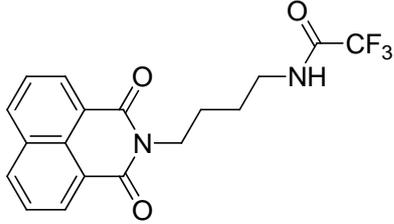
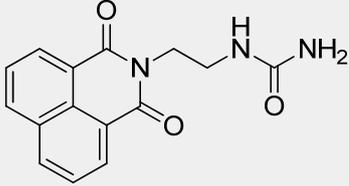
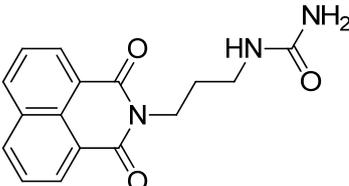
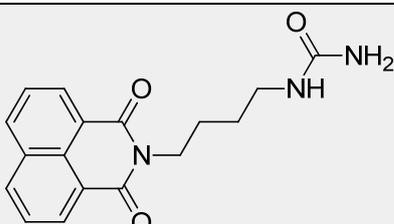
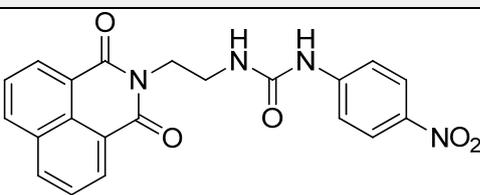
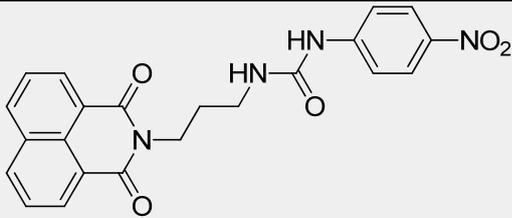
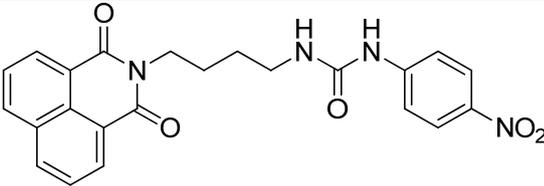
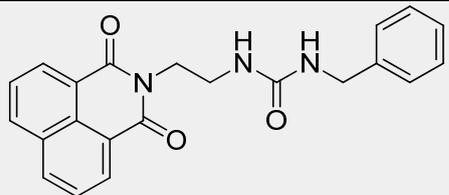
---

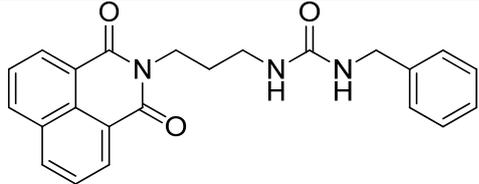
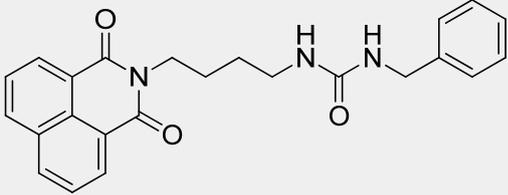
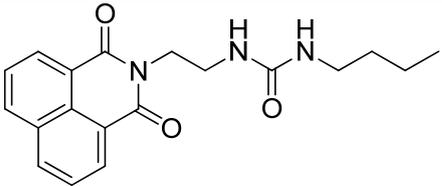
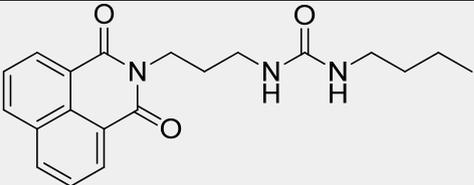
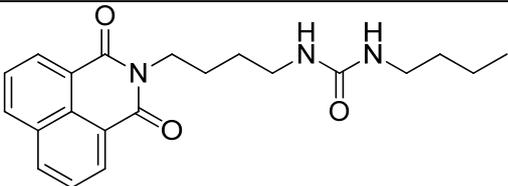
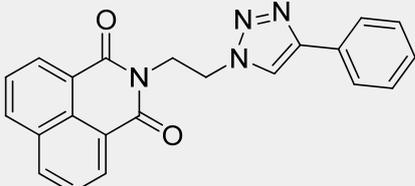
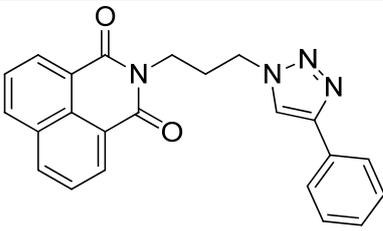
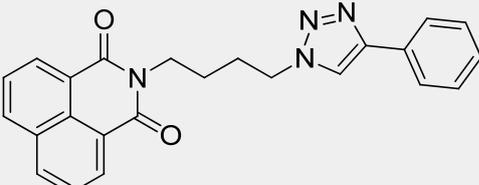


## Anexo - Resultados dos testes biológicos

Composto	Estrutura	Células MDA-MB-231	S. Aureus 100µg/ml	C. Albicans 500µg/ml
37		Inativo	Inativo	Inativo
38		Inativo	Inativo	Inativo
39		Inativo	Inativo	Inativo
41		Inativo	Inativo	Inativo
42		Inativo	Inativo	Inativo
43		Inativo	Inativo	Inativo

45		Inativo	Inativo	Inativo
46		Inativo	Inativo	Inativo
47		Inativo	Inativo	Inativo
49		Citostático	Inativo	Inativo
50		Citostático	Inativo	Inativo
51		Inativo	Inativo	Inativo
52		Inativo	Inativo	Inativo
53		Inativo	Inativo	Inativo

54		Inativo	Inativo	Inativo
56		Inativo	Inativo	Inativo
57		Inativo	Inativo	Inativo
58		Inativo	Inativo	Inativo
61		Citostático	Inativo	Inativo
62		Citostático	Inativo	Inativo
63		Citotóxico IC <sub>50</sub> =8μM	Inativo	Inativo
65		Citostático	Inativo	Inativo

66		Citostático	Inativo	Inativo
67		Citostático	Inativo	Inativo
69		Inativo	Inativo	Inativo
70		Inativo	Inativo	Inativo
71		Citostático	Inativo	Inativo
78		Citostático	Inativo	Inativo
79		Citostático	Inativo	Inativo
80		Inativo	Inativo	Inativo