

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“ADIÇÃO DE MICHAEL DE α,α -DICIANO-OLEFINAS A
CHALCONAS VIA ORGANOCATÁLISE ASSIMÉTRICA
EMPREGANDO SOLVENTE DERIVADO DE BIOMASSA”**

Lorena Suelen Ribeiro Martelli*

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do título
de MESTRA EM QUÍMICA, área de
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

***bolsista CNPq**

**São Carlos - SP
2018**

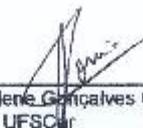


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

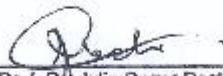
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

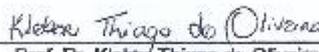
Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Lorena Suelen Ribeiro Martelli, realizada em 18/05/2018:



Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa
UFSCar



Prof. Dr. Julio Cezar Pastre
UNICAMP



Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por este presente maravilhoso que é o dom da vida e pelas pessoas que o Senhor colocou em meu caminho. Alguns deles me inspiram, me ajudam, me desafiaram e me encorajam a cada dia nesta jornada.

A minha mãe Maria Benedita, meu pai Nelson, meus irmãos Lana e Luiz Renato e ao meu noivo Cipriano, que pela palavra, pela firmeza, pelo amor e pela educação alimentaram minha coragem e determinação para que fosse possível traçar um caminho em busca dos meus ideais.

A minha orientadora Profa. Dra. Arlene, pela orientação, paciência e carinho recebido ao longo desses dois anos.

Ao prof. Dr. Márcio Weber Paixão pela co-orientação recebida na elaboração deste trabalho.

A Banca Examinadora prof. Dr. Julio Pastre e o prof. Dr. Kleber Oliveira, por aceitarem o desafio de contribuir com este trabalho.

As doutoras Deborah Araujo e Júlia Monteiro, por me ensinarem tudo que aprendi no mestrado, com muita paciência e dedicação.

A doutora Marília Simão e as doutorandas Bianca Matsuo e Natália Menezes, por toda a ajuda na elaboração deste trabalho, ao apoio e força durante esses dois anos, vocês deixaram o mestrado mais agradável.

Ao mestre Alexandre Costa na obtenção dos cálculos computacionais, a Dra. Marili Rodrigues pelos testes realizados frente a enzima xantina oxidase e ao Prof. Dr. Júlio Zukerman pelas análises de raio-x.

A todos meus colegas e amigos que fazem e fizeram parte do LSPN que de uma forma ou de outra sempre me ajudaram, ensinaram e apoiaram. E ao Valdir por sempre ser muito eficiente e prestativo sempre que lhe era requerido.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

LISTA DE ABREVIATURAS

2-MeTHF: 2-metiltetraidrofurano

ACN: acetonitrila

AcOEt: acetato de etila

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

DABCO: 1,4-diazobicyclo[2,2,2]octano

DBU: 1,8-diazobicyclo[5,4,0] undec-7-eno

DCM: diclorometano

e.e.: excesso enantiomérico

Et₃N: trietilamina

EtOH: etanol

FAD: dinucleotídeos de flavina e adenina

FDA: Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA (*US Food and Drug Administration*)

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia (*highest occupied molecular orbital*)

ICERs: reatores enzimáticos imobilizados em coluna capilar de sílica

IV: Infravermelho

J: constante de acoplamento

LDA: di-isopropilamido de lítio

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia (*lowest unoccupied molecular orbital*)

MeOH: metanol

MO: micro-ondas

MOE: modelo molecular e simulação (*molecular modeling and simulations*)

P. F.: ponto de fusão

RMN: ressonância magnética nuclear

SOMO: orbital molecular ocupado por um único elétron (*singly occupied molecular orbital*)

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

UPC²: cromatografia de convergência ultraperformance (*UltraPerformance Convergence Chromatography*)

XO: xantina oxidase

α : rotação ótica

δ : deslocamento químico

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Resultados preliminares obtidos por Vieira 2014.....	28
TABELA 2. Avaliação do tempo e temperatura para a síntese do aduto da Michael 4a	37
TABELA 3. Avaliação da estequiometria da reação, aditivo ácido e irradiação por micro-ondas para a síntese do aduto da Michael 4a	38
TABELA 4. Avaliação da carga do catalisador e solvente para a síntese do aduto da Michael 4a	40
TABELA 5. Bases e ácidos utilizados nas tentativas de ciclização do aduto da Michael.	51

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Hidrogenação de estirenos via metodologia de Horner <i>et al.</i> E Knowles <i>et al.</i>	4
ESQUEMA 2. Reação de Mannich organocatalisada de acetal de <i>tert</i> -butildimetilsililcetona com <i>N</i> -Boc-aldimina.....	6
ESQUEMA 3. Modos de ativação de organocatalisadores.	7
ESQUEMA 4. Ciclo catalítico para uma funcionalização em β	10
ESQUEMA 5. Síntese assimétrica de varfarina, utilizando imidazolidina.....	11
ESQUEMA 6. Reação dominó de Michael seguida de uma <i>O</i> -alquilação intramolecular.	12
ESQUEMA 7. Reação de Michael empregando polímero de dímero de sulfonamida e cinchonidina como catalisador.	12
ESQUEMA 8. α,α -diciano-olefinas como nucleófilos vinílogos.....	14
ESQUEMA 9. Síntese assimétrica de adutos da Michael, a partir de α,α -diciano-olefinas a nitroestirenos, via interação de hidrogênio.	14
ESQUEMA 10. Síntese de adutos da Michael segundo a metodologia de Chen <i>et al.</i> ...	15
ESQUEMA 11. Ciclização de adutos da Michael derivados de nitroestirenos.	15
ESQUEMA 12. Síntese assimétrica de adutos da Michael empregando 9-amino-9-deoxiepiquinina como catalisador.	16
ESQUEMA 13. Síntese assimétrica de adutos da Michael empregando catalisador de tioureia.	16
ESQUEMA 14. α,α -diciano-olefinas como aceptores de Michael.....	16
ESQUEMA 15. α,α -diciano-olefinas como dienófilos.	17
ESQUEMA 16. Síntese de spiroindols segundo a metodologia de Ramachary <i>et al.</i>	17
ESQUEMA 17. Síntese de adutos da Michael segundo a metodologia de Feng <i>et al.</i> ..	18
ESQUEMA 18. Síntese de chalconas como descrito no trabalho de Eddanir <i>et al.</i>	19
ESQUEMA 19. Síntese de chalconas como descrito no trabalho de Al-Masum <i>et al.</i> ...	19
ESQUEMA 20. Síntese de chalconas como descrito no trabalho de Shotter <i>et al.</i>	19
ESQUEMA 21. Síntese de hidroxichalconas como descrito no trabalho de Obara <i>et al.</i>	20
ESQUEMA 22. Síntese de chalconas segundo a metodologia de Liarçkova <i>et al.</i>	20

ESQUEMA 23. Síntese enantiosseletiva de adutos da Michael empregando 9-amino-9-deoxiepiquinina como catalisador.	21
ESQUEMA 24. Síntese do organocatalisador derivado do alcaloide quinina.....	29
ESQUEMA 25. Mecanismo da Reação de Mitsunobu.	30
ESQUEMA 26. Mecanismo da Reação de Staudinger.....	30
ESQUEMA 27. Rendimentos para a síntese de derivados de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt.....	31
ESQUEMA 28. Mecanismo para a reação de condensação de Claisen-Schmidt para formação da chalcona.	32
ESQUEMA 29. Síntese de derivados da α,α -diciano-olefina por condensação de Knoevenagel e acetilação do composto 3e	33
ESQUEMA 30. Mecanismo para a reação de condensação de Knoevenagel para a síntese de α,α -diciano-olefinas 3	33
ESQUEMA 31. Condição reacional obtido por Vieira 2014.....	34
ESQUEMA 32. Escopo reacional da reação de Michael.....	41
ESQUEMA 33. Ciclização do composto 4q^a	43
ESQUEMA 34. Mecanismo para a reação de Michael organocatalisada por derivados da quinina.....	49
ESQUEMA 35. Mecanismo para a reação de ciclização do aduto da Michael.....	50
ESQUEMA 36. Reação de Retro-Michael em presença de base.....	52
ESQUEMA 37. Obtenção do ácido úrico através da enzima xantina oxidase.....	52

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Número de novos medicamentos aprovados pela FDA dos EUA no período de 2002 a 2015. Adaptada de Sanganyado <i>et al.</i> (2017).....	3
FIGURA 2. Possíveis conformações do íon imínio.....	9
FIGURA 3. Catalisadores derivados do alcaloide Cinchona.	11
FIGURA 4. Alguns exemplos de posições reativas de sistemas vinílicos e sua funcionalização.....	13
FIGURA 5. Fármacos a base de chalconas.	21
FIGURA 6. Estruturas sintetizadas no trabalho de Hofmann <i>et al.</i> como potentes inibidores de xantina oxidase.	22
FIGURA 7. Estruturas sintetizadas no trabalho de Xie <i>et al.</i> como potentes inibidores de xantina oxidase.	22
FIGURA 8. Aduto da reação de Michael.	35
FIGURA 9. Varredura da superfície de energia potencial (SEP) de 4e usando o nível de cálculo teórico B3LYP/6-31G* considerando o ângulo diedro C1–C2–C3–C4 alterando o ângulo de torção em passos de 10° de –180° para +180 °.....	44
FIGURA 10. Estrutura do composto 4e^b obtida por: a) cristalografia de raio-x e b) cálculo computacional.	43
FIGURA 11. Espectro de RMN ¹ H de 4e^a : a) 25°C. b) 75 °C.	45
FIGURA 13. Espectro massas de eletrospray positivo da mistura contendo a chalcona 2a , o catalisador 9-aminoquinina 1a e o ácido trifluoroacético em proporções equivalentes em 2-MeTHF como solvente.	47
FIGURA 14. Experimento usando a sonda de infravermelho: a) Espectro em 3D b) Performance da banda 1670 cm ⁻¹ no decorrer da reação.	48
FIGURA 12. Face <i>Re</i> de adição do nucleófilo.....	50
FIGURA 15. Porcentagem de inibição das chalconas e derivados frente a enzima xantina oxidase.	55

RESUMO

ADIÇÃO DE MICHAEL DE α,α -DICIANO-OLEFINAS A CHALCONAS VIA ORGANOCATÁLISE ASSIMÉTRICA EMPREGANDO SOLVENTE DERIVADO DE BIOMASSA. Nos últimos anos, as reações organocatalisadas tornaram-se um campo importante na síntese assimétrica. Particularmente, as reações de adição de Michael usando vários doadores e aceptores foram exploradas para gerar substratos que podem ser empregados como blocos de construção em outras transformações. Chalconas, por exemplo, são aceptores de Michael amplamente utilizados, não só devido à sua reatividade privilegiada, mas também por causa de suas atividades biológicas já relatadas. Por outro lado, as α,α -diciano-olefinas provaram ser um reagente muito versátil, podendo atuar tanto como aceptores de Michael bem como nucleófilos vinílicos em reações organocatalisadas. No entanto, até o momento, a adição de α,α -diciano-olefinas a chalconas ainda não foi explorada. Considerando a potencial atividade biológica dos produtos, neste estudo, relatamos o uso de um catalisador bifuncional derivado do alcaloide cinchona para realizar a adição de Michael enantiosseletiva de α,α -diciano-olefinas a chalconas. A partir de resultados preliminares obtidos no nosso grupo, a reação de adição de Michael foi otimizada investigando tempo, aditivo ácido, temperatura, carga do catalisador e solvente. Em busca de condições reacionais mais ambientalmente sustentáveis, testamos uma série de solventes mais verdes e o bioderivado 2-MeTHF a 15 mol% de catalisador mostrou ser o melhor para esta transformação. Tendo estabelecido a condição reacional ideal para essa reação, foram investigados o escopo e as limitações do protocolo desenvolvido, sendo sintetizados 17 compostos inéditos com rendimentos de 28-66% e excessos enantioméricos de 71-98%. Com o objetivo de aumentar a diversidade estrutural, tentativas de ciclização do aduto da Michael foram realizadas utilizando diferentes bases e ácidos.

ABSTRACT

MICHAEL ADDITION OF α, α -DICIANOOLEFINS TO CHALCONES VIA ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS EMPLOYING SOLVENT DERIVED FROM BIOMASS. In recent years, organocatalysed reactions have become an important field in asymmetric synthesis. Particularly, Michael addition reactions using various donors and acceptors have been explored to generate substrates that can be used as building blocks in other transformations. Chalcones, for example, are widely used as Michael acceptors not only because of their privileged reactivity but also due to their biological activities already reported. On the other hand, the α, α -dicyanoolefins proved to be a very versatile reagent, capable of acting as Michael acceptors as well as vinylogous nucleophiles in organocatalysed reactions. However, to date, the addition of α, α -dicyanoolefins to chalcones has not yet been explored. Considering the potential biological activity of the products, in this study, we report the use of a bifunctional catalyst derived from the alkaloid cinchona to perform the enantioselective addition of α, α -dicyanoolefins to chalcones. Based on preliminary results obtained in our research group, the Michael addition reaction was optimized by investigating time, acid additive, temperature, catalyst loading and solvent. Looking for more environmentally sustainable conditions, we have tested a series of greener solvents and the bio-derivative 2-MeTHF at 15 mol% of catalyst proved to be the best for this transformation. Having established the best reaction condition for this reaction, we investigated the scope and limitations of the developed protocol, where 17 new compounds were synthesized with yields in the range of 28-66% and 71-98% enantiomeric excesses. With the goal to increase the structural diversity, attempts to cyclize the Michael adducts were performed using different bases and acids.

SUMÁRIO

1 - Introdução	1
1.1 - Catálise assimétrica	3
1.2 - Organocatálise	5
1.3 - Sistemas Vinílogos.....	13
1.4 - Outras reações envolvendo α,α -diciano-olefinas	16
1.5 - Chalconas	18
2 - Objetivos	25
3 - Resultados e Discussão	27
3.1 - Síntese do organocatalisador.....	29
3.2 - Síntese de Derivados da Chalcona	31
3.3 - Síntese de derivados da α,α -diciano-olefina	32
3.4 - Síntese e otimização do aduto de Michael.....	34
3.5 - Tentativas de ciclização do aduto da Michael	50
3.6 - Ensaio frente a enzima xantina oxidase.....	52
4 – Conclusões e Perspectivas	57
5 - Procedimentos Experimentais	59
5.1 - Aspectos Gerais.....	59
5.2 - Síntese de 9-aminoquinina (1a) (VAKULYA <i>et al.</i> , 2005).....	60
5.3 - Síntese de (<i>E</i>)-chalconas 2a-j (DEOBALD, 2013)	61
5.4 - Síntese de (<i>E</i>)-chalconas 2k-o (ALIBU <i>et al.</i> , 2013)	64
5.5 - Síntese de α,α -diciano-olefinas 3a-b (XU <i>et al.</i> , 2017).....	65
5.6 - Síntese de α,α -diciano-olefinas 3c-e (YANG <i>et al.</i> , 2012).....	66
5.7- Acetilação do composto 3e (SIMON <i>et al.</i> , 2016)	67
5.8 - Síntese dos adutos da Michael 4a-r (Vieira, 2014)	67
5.9 - Tentativas de ciclização do aduto da Michael 5 (Alizadeh <i>et al.</i> , 2015)	78
5.10 - Ensaio frente a enzima xantina oxidase (Rodrigues <i>et al.</i> , 2015).....	78
6 - Referências Bibliográficas	80
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C	88
Anexo 2: Cromatogramas gasosos.....	135

Introdução

1 - Introdução

A quiralidade nos medicamentos ganhou grande visibilidade na década de 80 após o incidente com a talidomida, comercializada como sedativo e hipnótico. Devido à baixa incidência de efeitos colaterais, a talidomida foi prontamente prescrita para grávidas a fim de combater enjoos matinais. Entretanto, meses depois um grande número de fetos nasceu com má-formação ou ausência de membros. Este medicamento foi amplamente comercializado como racemato, sendo o enantiômero *R* responsável pelas propriedades sedativas, enquanto que o enantiômero *S* possuía efeitos teratogênicos, o que causou a deficiência nos fetos (Figura 1) (NÚÑEZ *et al.*, 2010).

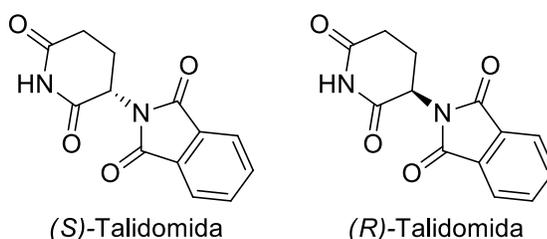


FIGURA 1. Estrutura da Talidomida.

Estados Unidos, Japão, China e a Europa não foram afetados pelos problemas causados pela talidomida, uma vez que as agências regulatórias desses países e continente eram mais rígidas. Elas já haviam recomendado que as indústrias farmacêuticas separassem os enantiômeros e que comercializassem, se possível, os enantiômeros puros ao invés do racemato (SANGANYADO *et al.*, 2017).

Em 2001, mais de 70% dos fármacos aprovados eram enantiômeros puros, e a partir de então o número de compostos racêmicos empregados em medicamentos diminuiu significativamente. Em 2015, a grande maioria dos fármacos aprovados pela *Food and Drugs Administration* (FDA) nos EUA eram enantiomericamente puros (Figura 2) (SANGANYADO *et al.*, 2017; CALCATERRA *et al.*, 2018).

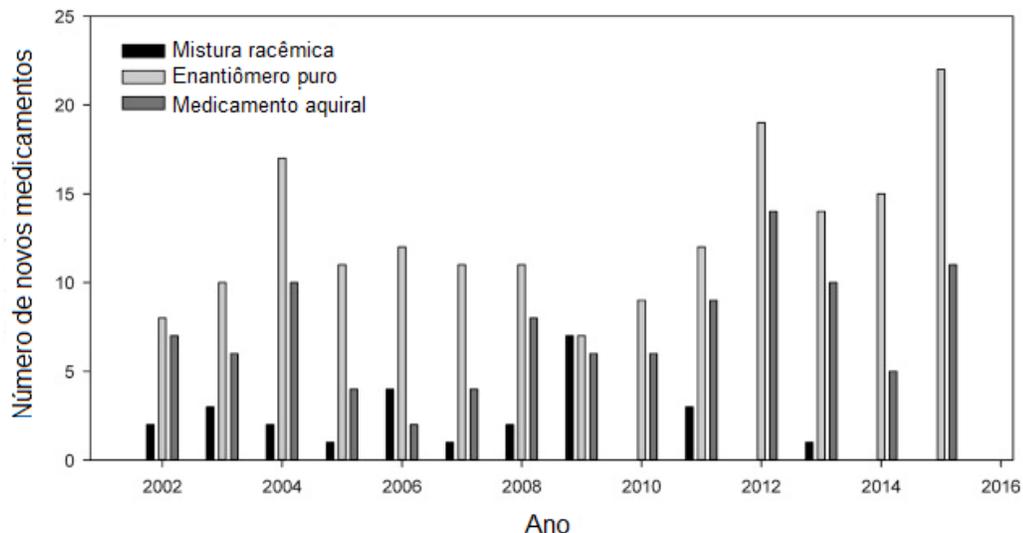


FIGURA 2. Número de novos medicamentos aprovados pela FDA dos EUA no período de 2002 a 2015. Adaptada de Sanganyado *et al.* (2017).

Neste contexto, a síntese assimétrica é extremamente importante na busca por candidatos a fármacos, visto que a performance de cada enantiômero no sistema biológico é diferente.

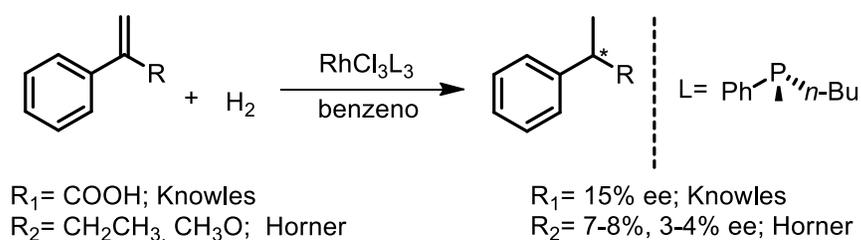
1.1 - Catálise assimétrica

Há anos, a grande maioria dos compostos quirais eram obtidos a partir de metodologias convencionais, através da resolução de misturas racêmicas com agentes opticamente puros, por separação cromatográfica quiral ou empregando auxiliares quirais (*chiral pool*). Todavia, esses processos não são economicamente e nem ambientalmente benignos, uma vez que envolvem quantidades estequiométricas de indutores quirais, o que geram quantidades significativas de resíduos, necessitando de um tratamento adequado (BRAGA *et al.*, 2013).

Neste âmbito, a catálise assimétrica surgiu como uma metodologia alternativa eficiente e seletiva na busca por moléculas enantiomericamente puras ou enriquecidas a partir de um catalisador quiral. Com base na fase na qual os reagentes e o catalisador estão, os processos catalíticos podem ser agrupados em heterogêneos ou homogêneos. Dependendo do tipo de catalisador empregado, a catálise assimétrica ainda pode ser dividida em três subáreas: organometálica, enzimática (biocatálise) e organocatálise (BRAGA *et al.*, 2013).

A catálise metálica é uma combinação da química inorgânica de metais com a química orgânica, uma vez que consiste na presença de um centro metálico ligado a um composto orgânico quiral, o que causa uma indução estereosseletiva durante uma reação química. Os níveis elevados de indução assimétrica e a descoberta recente de que muitas enzimas como a acetil CoA sintase realiza uma catálise organometálica fez com se tornassem ainda mais atraentes (CRABTREE, 2005).

Somente a partir de 1968 a catálise metálica assimétrica se desenvolveu efetivamente, quando Horner *et al.* e Knowles *et al.* desenvolveram de forma independentes a hidrogenação catalítica de olefinas empregando ródio com um ligante quiral (Esquema 1). Embora a indução assimétrica fosse baixa, estes trabalhos serviram de base para os seus sucessores (JACOBSEN *et al.*, 2004).



ESQUEMA 1. Hidrogenação de estirenos via metodologia de Horner *et al.* e Knowles *et al.* (1968).

A escolha do ligante quiral é fundamental no desenvolvimento desses catalisadores. Nos primórdios da química de organometálicos, os ligantes mais empregados foram as difosfinas, que com o decorrer dos anos foram substituídos pelos ligantes quirais mono-, bi- e multidentados contendo P, N, O. Os catalisadores metálicos mais comuns são biarílicos (binaftil, BINOL e BINAP), bisoxazolinas e derivados de tartaratos (TADDOLs), ferrocenilfosfinas, fosfinoxazolinas e derivados do alcaloide cinchona (JACOBSEN *et al.*, 2004; MATSUO, 2017).

O ramo da biocatálise ganhou grande visibilidade na indústria farmacêutica, devido estar presente em sínteses importantes, tais como a síntese dos antibióticos β-lactâmicos semissintéticos (empregando acilase), na síntese do suplemento vitamínico nicotinamida (utilizando nitrila hidratase) e na síntese de diversos aminoácidos opticamente puros empregando acilases, hidantoínases e aminopeptidases (SCHOEMAKER *et al.*, 2003).

Além disso, a formação mínima de produtos secundários, a alta biodegradabilidade, seletividade (químio-, estereo- e regio-) e condições reacionais mais brandas, uma vez que pode ocorrer em meio aquoso, à temperatura e pressão ambientes as tornaram ainda mais atraentes neste campo industrial (BRAGA *et al.*, 2013).

A biocatálise apresenta algumas desvantagens quando comparada as outras subáreas. Estes catalisadores normalmente são fornecidos pela natureza somente em uma forma enantiomérica, exigem parâmetros operacionais específicos (ex.: temperatura e pH específicos), geralmente apresentam sua atividade catalítica máxima em água e por fim são passíveis de sofrer inibição pelo substrato ou produto (FABER, 1997).

1.2 - Organocatálise

A organocatálise baseia-se na utilização de moléculas orgânicas de baixo peso molecular (em relação às proteínas), que catalisam reações orgânicas sem necessitar de qualquer traço de metal, normalmente são compostos por átomos de C, H, O, N, S e P (AMARANTE & COELHO, 2009).

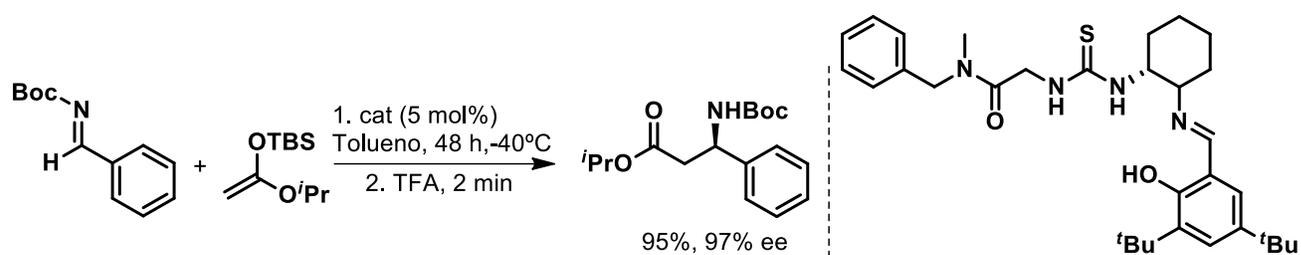
Estes organocatalisadores possuem diversas vantagens em relação à catálise metálica e à biocatálise. Devido à ausência de metais de transição, tornam-se atraentes no preparo de compostos que não toleram contaminação por metais, como os produtos farmacêuticos. Na maioria dos casos, por serem insensíveis ao ar e ao oxigênio não necessitam de condições reacionais especiais. Ao serem comparados com ligantes quirais e complexos metálicos, possuem um custo mais baixo, podendo ser obtidos tanto de forma comercial ou de forma natural (AMARANTE & COELHO, 2009).

Há tempos as moléculas orgânicas têm sido utilizadas como catalisadores, todavia nos últimos anos a sua aplicação na catálise enantiosseletiva tem se mostrado extremamente importante, devido a sua eficácia e seletividade na formação de estruturas complexas em reações orgânicas (DALKO & MOISAN, 2004).

O mecanismo de ativação dos organocatalisadores pode ocorrer de duas formas: covalentes e não-covalentes. Na ativação covalente o substrato e o catalisador

são ligados covalentemente formando um intermediário mais reativo, podendo eles ocorrer via enamina, orbital somo, íon imínio, dienamina e trienamina. A ativação não-covalente se dá por uma interação de hidrogênio ou pela formação de pares iônicos (LIST, 2010).

Embora a catálise assimétrica via interação de hidrogênio tenha sido descrita em 1980, a existência da interação de hidrogênio na ativação de eletrófilo e direcionamento em uma catálise assimétrica foi muito questionada, sendo somente anos depois validadas por Jacobsen (1998) e Corey (1999) de forma independentes, onde reportaram uma reação de Strecker utilizando organocatalisadores via interação de hidrogênio. Posteriormente, Wenzel & Jacobsen (2002) publicaram mais um trabalho utilizando catalisadores de tioureia em reações de Mannich, onde foi possível a generalização do tema (Esquema 2) (MACMILLAN, 2008).



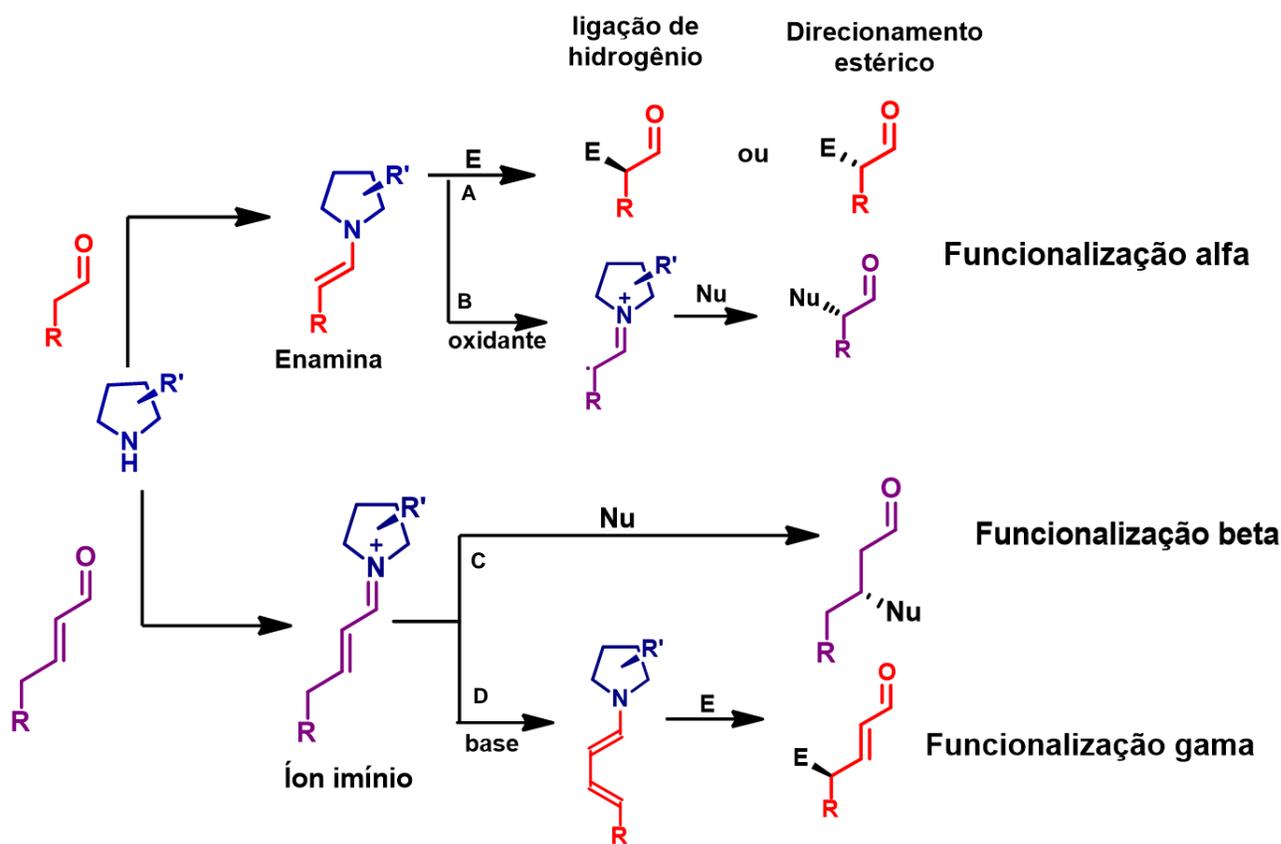
ESQUEMA 2. Reação de Mannich organocatalisada de acetal de *tert*-butildimetilsililcetona com *N*-Boc-aldimina.

As amins secundárias quirais têm sido amplamente aplicadas como organocatalisadores em transformações de compostos carbonílicos, visto que apresentam um grande número de funcionalizações bem sucedidas em aldeídos α , β -insaturados (NIELSEN *et al.*, 2011).

Na ativação covalente, o catalisador faz um ataque nucleofílico ao composto carbonílico, o qual gera o intermediário enamina. Esta por sua vez é mais reativa que o enol, já que a energia do orbital HOMO é maior, visto que o átomo de nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio, deixando o composto mais nucleofílico e gerando uma funcionalização enantiosseletiva em alfa (Esquema 3A) (NIELSEN *et al.*, 2011).

Enaminas com configuração *E* são energeticamente mais favoráveis que as de configuração *Z*, devido à repulsão estérica do substituinte (R) da enamina com as

porções aril e trimetilsilil em R' ou com a porção metilênico do catalisador. A indução estereoquímica pode ocorrer via uma interação de hidrogênio ou por direcionamento estérico. No primeiro caso, o eletrófilo ao aproximar tem uma interação eletrônica com o substituinte ácido da porção prolina, fazendo com que o ataque ao eletrófilo ocorra na mesma face, enquanto que no segundo caso o volume estérico do substituinte do catalisador de prolina favorece um ataque nucleofílico da enamina pela face oposta, a menos impedida (Esquema 3A) (NIELSEN *et al.*, 2011).



ESQUEMA 3. Modos de ativação de organocatalisadores.

A oxidação de enaminas normalmente ocorre por elas terem um menor potencial de ionização do que o composto carbonílico correspondente, gerando seletivamente um cátion radical reativo com três elétrons π . A eletrofilicidade do orbital SOMO permite a funcionalização nucleofílica α direta de aldeídos. A repulsão eletrônica entre o substituinte volumoso do catalisador com o cátion radical proporciona uma

configuração *E* para este intermediário e assim uma enantiosseletividade nas reações, uma vez que o substituinte do catalisador causa um bloqueio na face superior (Esquema 3B) (NIELSEN *et al.*, 2011).

Os aminocatalisadores em presença de compostos carbonílicos α,β -insaturados proporcionam uma funcionalização em β com a aproximação de um nucleófilo e uma funcionalização em γ através da aproximação de um eletrófilo (Esquema 3C-D). O íon imínio gerado como intermediário em ambos os casos, é mais reativo que o composto carbonílico de partida, uma vez que age de forma semelhante a sistemas carbonílicos ativados via ácido de Lewis, o que ocasiona na diminuição de energia de LUMO, tornando o sistema mais eletrofílico (NIELSEN *et al.*, 2011).

Dessa forma, primeiramente ocorre um ataque nucleofílico da amina primária do catalisador de pirrolidina à carbonila do composto α,β -insaturado, gerando um intermediário hidroxilado que mediante o auxílio de aditivos ácidos ou água, tem a sua velocidade de reação acelerada, o que facilita a desidratação e geração do íon imínio de configuração *E* ou *Z* (NIELSEN *et al.*, 2011).

As configurações *E/Z* do íon imínio possuem uma barreira energética baixa, deste modo a temperatura ambiente as espécies estão em equilíbrio. A razão destas configurações é de grande relevância, uma vez que a aproximação do nucleófilo ao íon imínio *E* ou *Z* leva a estereosseletvidades opostas. A configuração *E* é cerca de 1,6 kcal energeticamente mais favorável que a configuração *Z*, com uma razão *E/Z* de 9:1. Esta razão depende das condições reacionais, tais como: a temperatura, contra-íon e solvente (SEEBACH *et al.*, 2010; NIELSEN *et al.*, 2011).

A configuração *E* é favorecida, uma vez que o ataque nucleofílico na configuração *Z* é altamente desfavorecida, já que o estado de transição tem uma repulsão estérica. Com base em estudos teóricos e dados experimentais para R= diaril(sililoxi)metil ou (diaril (metoxi)metil (Figura 3a), foi observada uma menor energia para a conformação *sc-exo* e para o catalisador derivado de 5-benzil-imidazolidin-4-ona a conformação mais estável *E-endo* (Figura 3b). Isto implica em uma blindagem da face *Re* do íon imínio, no primeiro caso devido ao grupo TMS (trimetilsilil) e no segundo devido as interações de dispersões de London entre o fenil e as duas porções de metila, desencadeando em um ataque pela face *Si*. Os substituintes em *meta* na porção

benzílica são um dos maiores indicadores da blindagem de uma das faces do sistema π do íon imínio (NIELSEN *et al.*, 2011 ; MATSUO, 2017).

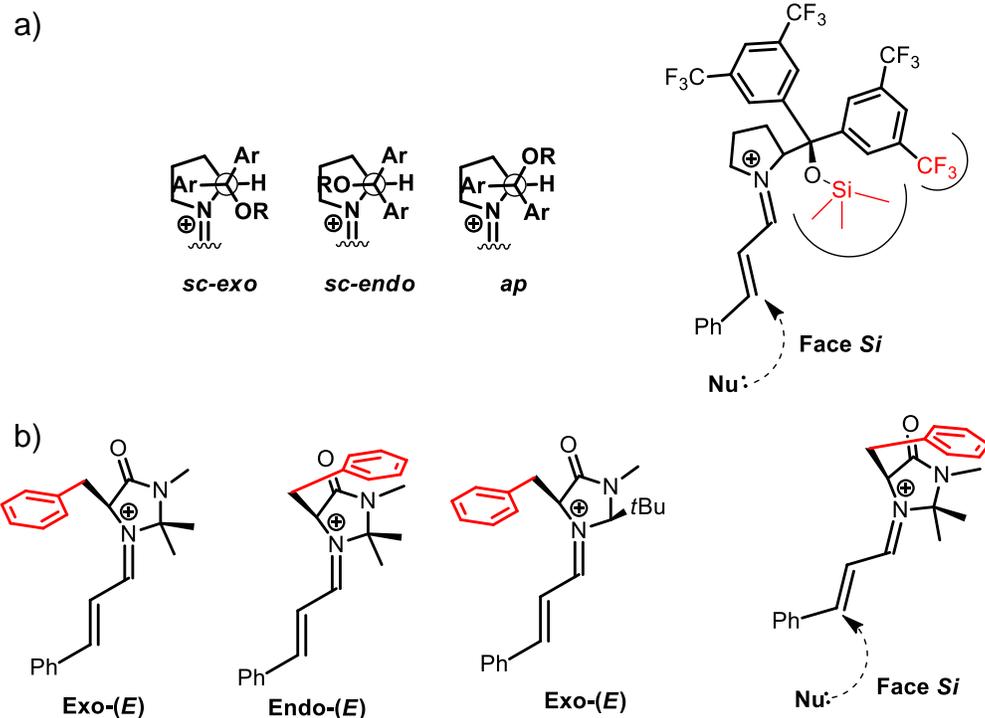
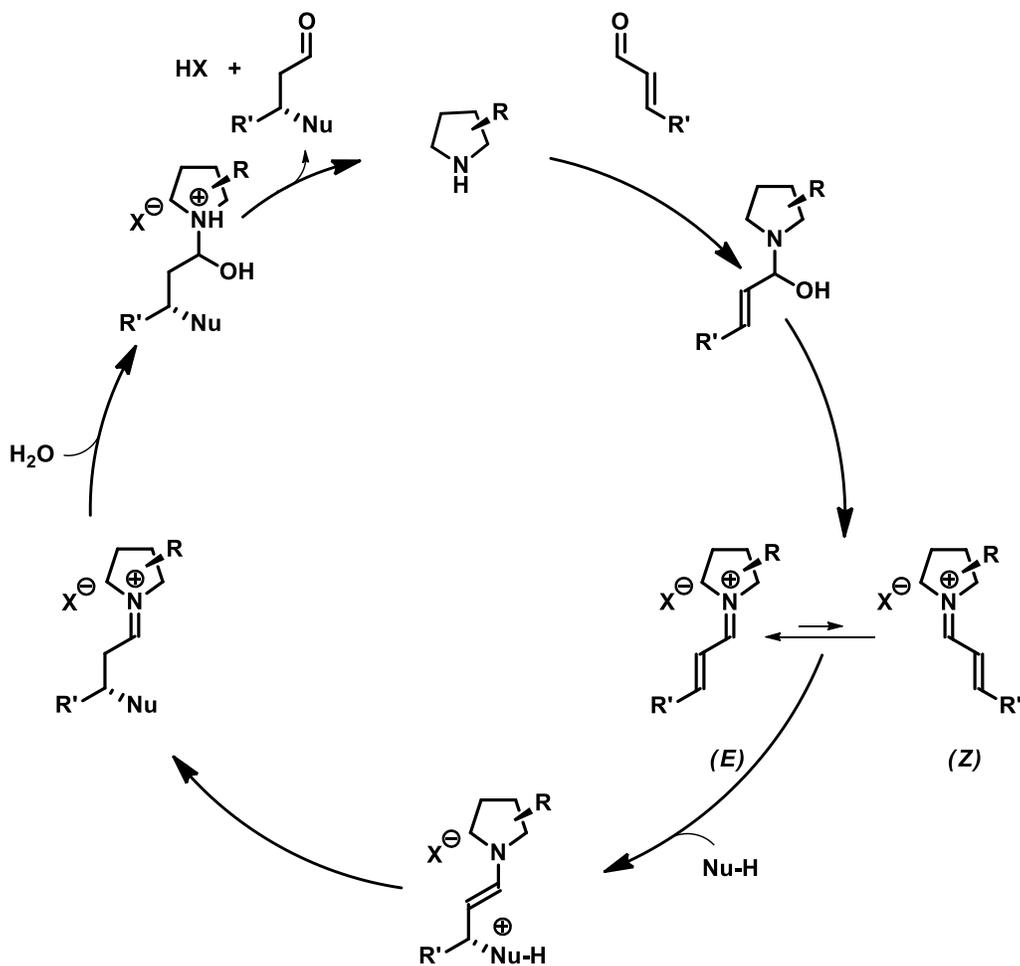


FIGURA 3. Possíveis conformações do íon imínio.

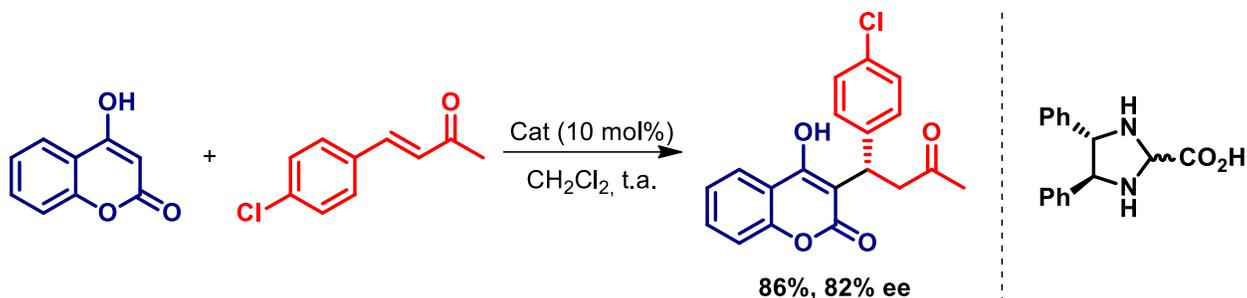
O catalisador quiral normalmente possui um substituinte volumoso, que causa um impedimento estérico em uma das faces do íon imínio, direcionando assim o ataque do nucleófilo na face menos impedida. Vale salientar que é nesta fase que ocorre o controle estereoquímico da reação (NIELSEN *et al.*, 2011).

Após a aproximação do nucleófilo ocorre a adição da molécula de água ao íon imíno, com formação do intermediário hidroxilado, seguida da desidratação e formação do produto (Esquema 4).



ESQUEMA 4. Ciclo catalítico para uma funcionalização em β .

Como exemplo podemos citar o trabalho descrito por Halland *et al.* (2003) onde a síntese assimétrica de varfarina procedeu-se através do uso de um catalisador de imidazolidina (Esquema 5). Nesta reação o intermediário gerado é um íon imínio que sofre uma biclização pelo ataque do nitrogênio livre no carbono do íon imínio. A configuração absoluta determinada é *S* uma vez que a face *Re* se apresentou altamente blindada.



ESQUEMA 5. Síntese assimétrica de varfarina, utilizando imidazolidina.

Dentre os organocatalisadores mais utilizados estão os alcaloides derivados de cinchona e derivados do composto BINOL. O gênero cinchona é constituído por dois pares de diastereoisômeros, no entanto a sua capacidade de discriminação quiral é somente atribuída a um centro estereogênico, por isso são normalmente conhecidos como pseudo-enantiômeros: a cinchonina, cinchonidina, quinidina e quinina (Figura 3). Estes alcaloides pertencem a uma classe de catalisadores e ligantes quirais intensamente importantes na indução assimétrica de reações de adições de enonas (LOURENÇO *et al.*, 2010).

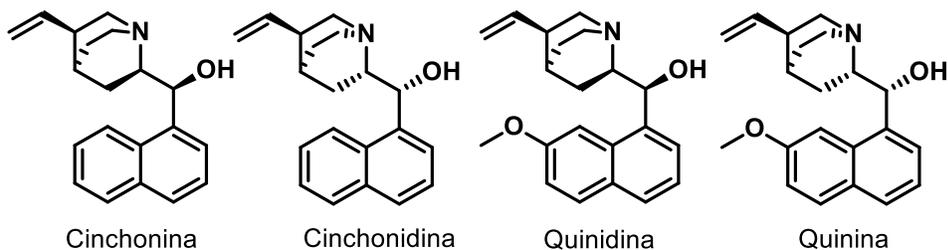
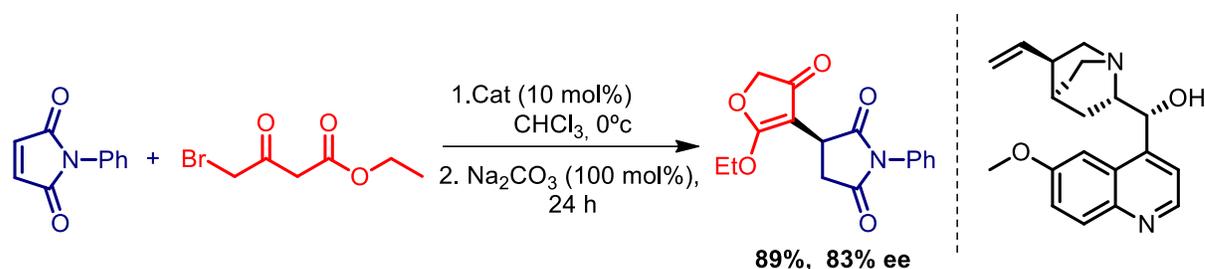


FIGURA 4. Catalisadores derivados do alcaloide Cinchona.

O sucesso dos catalisadores derivados do alcaloide cinchona é devido a sua habilidade bifuncional, pois apresentam uma ativação via interação de hidrogênio (hidroxi) e uma catálise básica geralmente devido a porção quinuclidina. As duas porções podem ativar simultaneamente tanto o nucleófilo quanto o eletrófilo (MELCHIORRE, 2012).

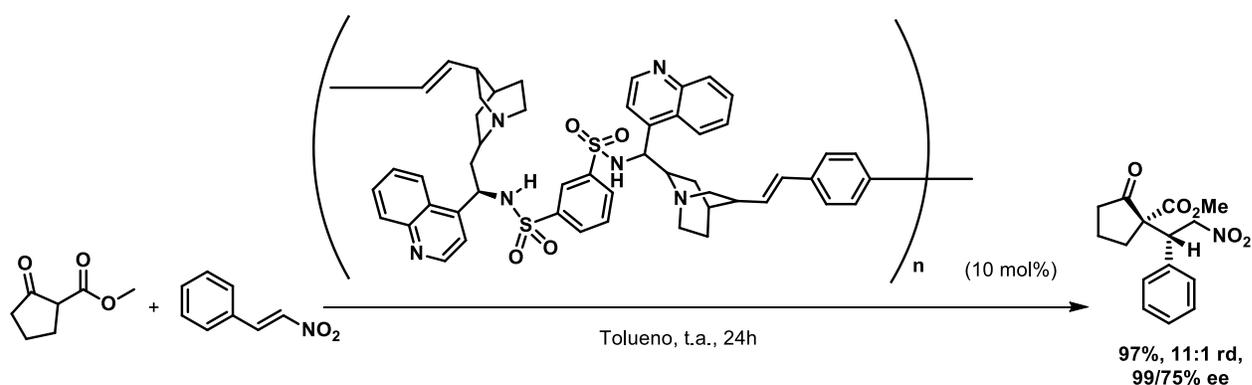
Zhou *et al.* (2017) reportaram uma adição dominó enantiosseletiva de Michael de 4-bromoacetoacetato a maleimida através de um catalisador de quinina. A

reação ocorre por meio da ativação da carbonila da maleimida por interações com o hidrogênio do grupo hidroxila. O nucleófilo em sua forma enólica é ativado através da abstração deste próton pela quinuclidina, gerando o aduto da Michael, em seguida em presença de carbonato de sódio ocorre a O-alkilação intramolecular, ocasionando no produto de interesse com uma configuração S (Esquema 6).



ESQUEMA 6. Reação dominó de Michael seguida de uma O-alkilação intramolecular.

Recentemente, Endo *et al.* (2017) descreveram a síntese de um polímero de dímero de sulfonamida com derivado da cinchonidina. Este catalisador foi empregado na reação de adição de Michael enantiosseletiva de β -cetoésteres a nitroestirenos, que resultou em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 7).



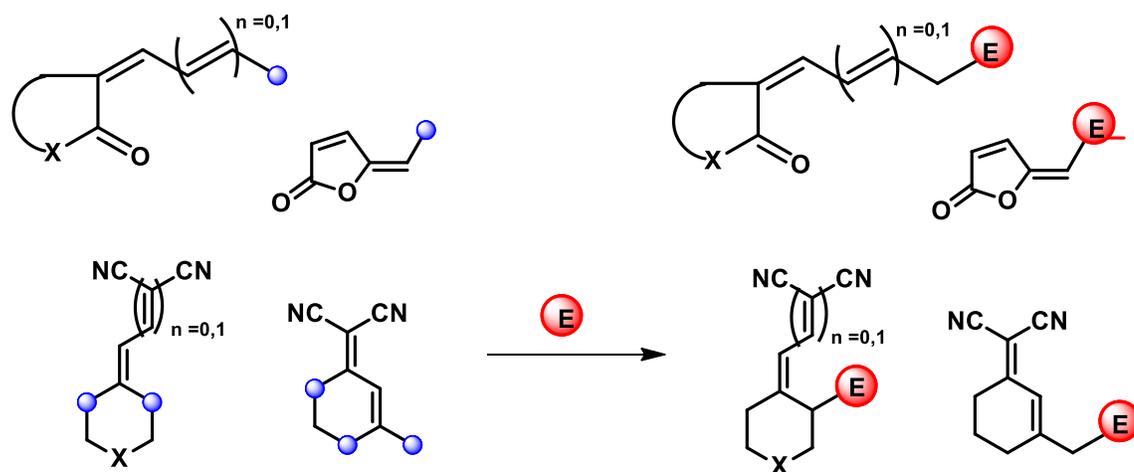
ESQUEMA 7. Reação de Michael empregando polímero de dímero de sulfonamida e cinchonidina como catalisador.

Nos catalisadores derivados da cinchona com aminas primárias e terciárias, a ativação ocorre via ligação covalente da amina primária no composto

carbonílico. Normalmente este tipo de catalisador necessita de co-catalisadores ácidos, uma vez que aceleram a reação de condensação do catalisador com o substrato carbonílico através da ativação da carbonila. Este ácido também é um dos responsáveis pela protonação da porção quinuclidina a qual orienta a formação do intermediário covalente através de uma catálise ácida interna, auxiliando nas transferências de prótons. O sal de amônio formado na quinuclidina causará uma diminuição brusca no pK_b da amina primária, visto que a carga positiva no sal repelirá a aproximação do próton, conseqüentemente diminuirá sua basicidade e aumentará a nucleofilicidade, favorecendo a formação do íon imínio (MELCHIORRE, 2012 & WESTHEIMER, 1995).

1.3 - Sistemas Vinílogos

Sistemas vinílogos podem ser denominados como um composto orgânico no qual os efeitos eletrônicos dos grupos funcionais presentes na molécula são propagados para uma posição mais remota por meio de ligações conjugações (Figura 5) (FUSON, 1934).



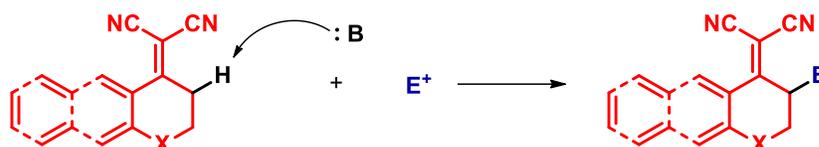
X= CH₂ ou heteroátomo

FIGURA 5. Alguns exemplos de posições reativas de sistemas vinílogos e sua funcionalização.

Os sistemas vinílogos são excelentes substratos na formação estereosseletiva de ligações carbono-carbono. Neste aspecto, as α,α -diciano-olefinas

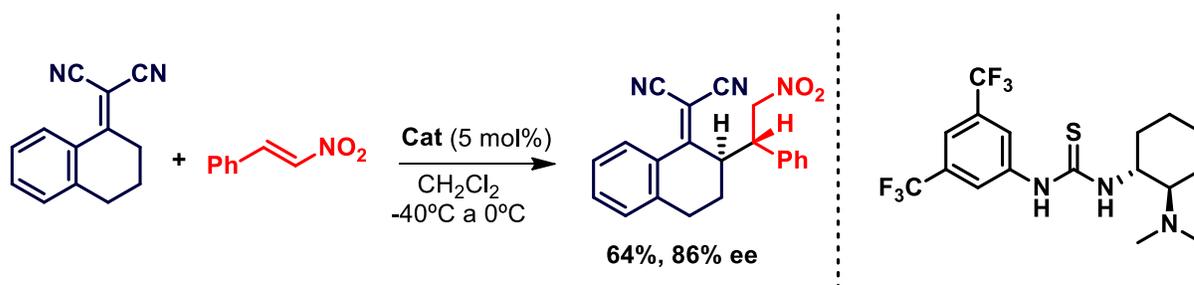
tem sido empregadas como substratos bastantes versáteis, uma vez que são facilmente disponíveis, armazenáveis e blocos construtores de moléculas complexas (KAUR *et al.*, 2016).

O hidrogênio presente na posição γ tem sua acidez aumentada quando fortes grupos retiradores de elétrons estão ligados à ligação dupla. Por conseguinte, é possível a geração *in situ* de espécies nucleofílicas através da desprotonação deste hidrogênio (Esquema 8) (KAUR *et al.* 2016).



ESQUEMA 8. α,α -Diciano-olefinas como nucleófilos vinílicos.

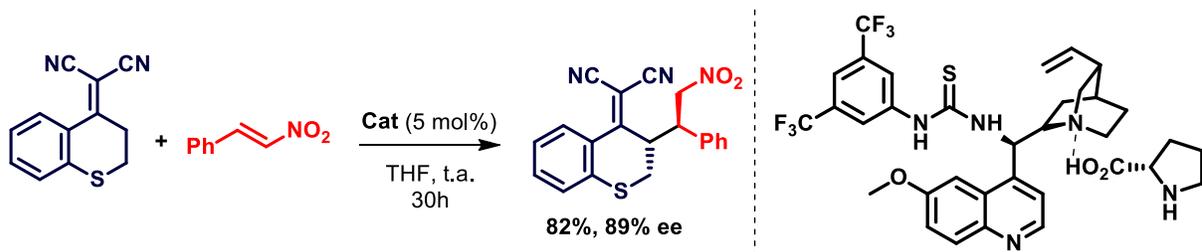
Um exemplo de adição 1,4 de sistemas vinílicos foi descrito por Jiang *et al.* (2007). Neste trabalho ocorre uma adição de Michael enantiosseletiva de α,α -diciano-olefinas a nitroestirenos, utilizando um catalisador derivado da tioureia. A reação procede pela ativação do grupo nitro por interações de hidrogênio com o catalisador e remoção do hidrogênio da posição γ da α,α -diciano-olefina. Então ocorre o ataque nucleofílico *anti* na face *Si*, gerando o produto com configuração *R,S* (Esquema 9).



ESQUEMA 9. Síntese assimétrica de adutos da Michael, a partir de α,α -diciano-olefinas a nitroestirenos, via interação de hidrogênio.

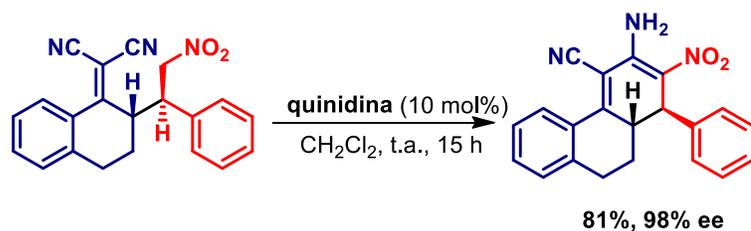
Chen *et al.* (2012) reportaram uma adição enantiosseletiva de Michael de α,α -diciano-olefinas a nitroestirenos através de um catalisador *self-assembly* derivado da tioureia com uma porção de aminoácido (*L*-prolina). A reação ocorre por meio da ativação do grupo nitro por interações com os hidrogênios ligados aos nitrogênios da

tiourea. O nucleófilo por sua vez é ativado pela *L*-prolina, visto que o ácido protona a quinuclidina e sua amina secundária faz a abstração do hidrogênio ácido do nucleófilo, gerando produtos de adição *anti* (Esquema 10).



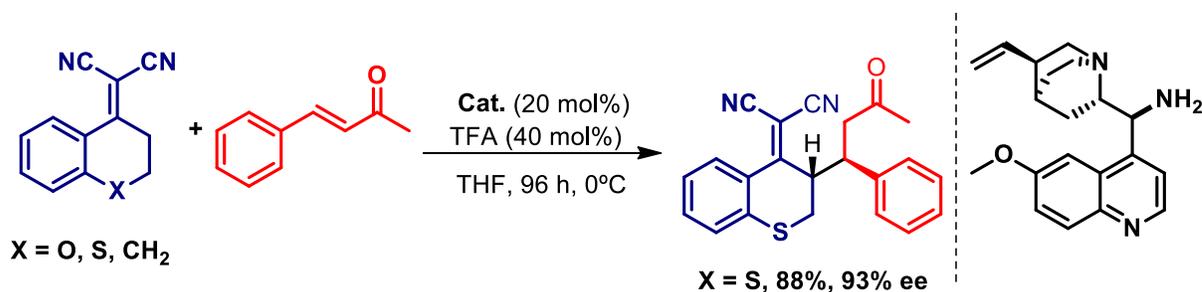
ESQUEMA 10. Síntese de adutos da Michael segundo a metodologia de Chen *et al.*

Em 2006, Poulsen *et al.* descreveram a ciclização de adutos de Michael (*S,R*) derivados de nitroestirenos, empregando quinidina a temperatura ambiente por 15 horas. Apesar de não necessitar de uma base quiral, esta foi a que apresentou maior rendimento para esta reação, uma vez que as quantidades elevadas de trietilamina fornecia baixos rendimentos isolados e retro-Michael (Esquema 11).



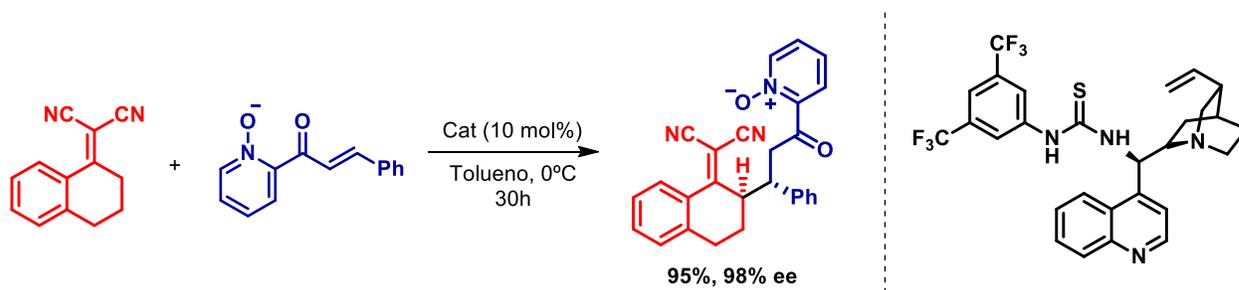
ESQUEMA 11. Ciclização de adutos da Michael derivados de nitroestirenos.

Xie *et al.* (2007) reportam uma série de adições de Michael organocatalisadas com 9-amino-9-deoxiepiquinina, empregando cetonas α,β -insaturadas, α,α -diciano-olefinas e um aditivo ácido. A reação ocorre através de um íon imínio ocasionando em uma adição *anti* (Esquema 12).



ESQUEMA 12. Síntese assimétrica de adutos da Michael empregando 9-amino-9-deoxiepiquinina como catalisador.

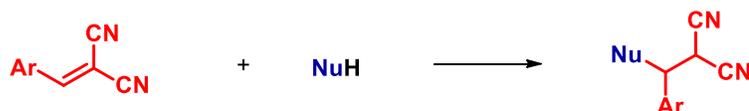
No trabalho de Rout *et al.* (2014) foi descrita a adição direta de vinílogos de Michael a 2-enolpiridinas *N*-óxidos organocatalisada por um catalisador bifuncional derivado da tiourea. A reação prossegue via interações de hidrogênio formando produtos com configuração absoluta *R,S* (Esquema 13).



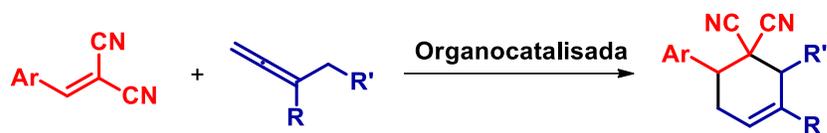
ESQUEMA 13. Síntese assimétrica de adutos da Michael empregando catalisador de tiourea.

1.4 - Outras reações envolvendo α,α -diciano-olefinas

As α,α -diciano-olefinas são bastantes versáteis podendo também ser deficientes de elétrons agindo seletivamente como acceptor de elétrons (Esquema 14), bem como dienófilos (Esquema 15) (KAUR *et al.*, 2016).

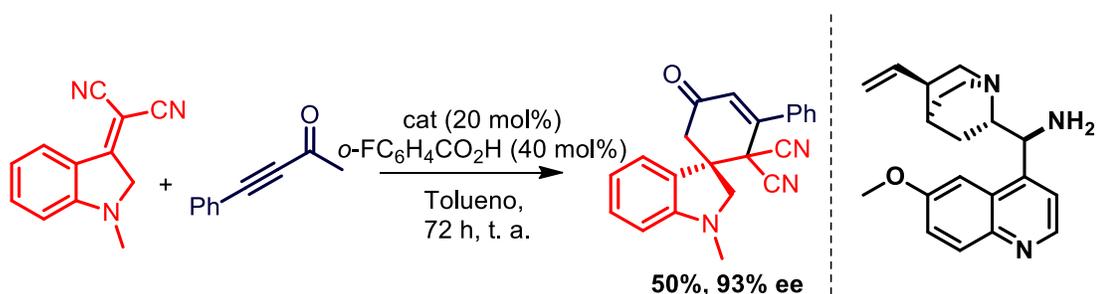


ESQUEMA 14. α,α -diciano-olefinas como aceptores de Michael.



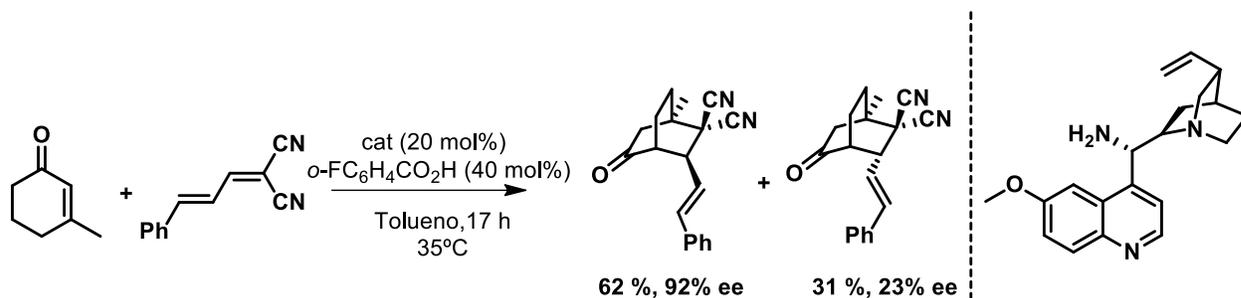
ESQUEMA 15. α,α -diciano-olefinas como dienófilos.

Ramachary (2013) reportou o emprego de oxaindois como aceptores de Michael. Neste trabalho é descrita a síntese enantiosseletiva de Michael *reflexive* de inonas e 2-(2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrilas, empregando 9-amino-epiquinina como catalisador. A reação se dá através do ataque do intermediário enamina a posição β da α,α -diciano-olefina, então após um rearranjo de elétrons ocorre o ataque ao alcino, que por sua vez faz a desprotonação da porção de quinuclidina (Esquema 16).



ESQUEMA 16. Síntese de spiroindols segundo a metodologia de Ramachary *et al.*

No trabalho de Feng *et al.* (2012) é reportado uma reação de cicloadição [4 + 2] via catálise de dienamina por uma reação em cascata de Michael-Michael. Foram empregados a dienomalonitrila como dienófilo e uma cetona cíclica β -substituída como dieno, originando o biciclo[2,2,2]octano densamente substituído (Esquema 17). Os cicloadutos *endo* foram produzidos eficientemente usando uma combinação de 9-amino-9-desoxepiquinidina e ácido salicílico, enquanto as variantes *exo* foram obtidas usando 6'-hidroxi-9-amino-9-desoxi-epiquinidina.



ESQUEMA 17. Síntese de adutos da Michael segundo a metodologia de Feng *et al.*

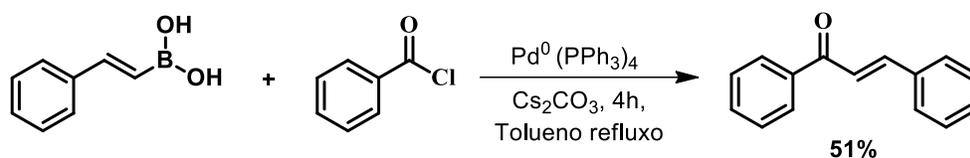
1.5 - Chalconas

As chalconas são uma importante classe de produtos naturais precursores da rota biossintética de flavonoides e isoflavonoides, e são amplamente encontradas em frutas, legumes, especiarias, chá e soja. Quimicamente possuem dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonila α,β -insaturados, cuja estrutura genérica é dada por 1,3-diaril-2-propen-1-onas (VIEIRA *et al.*, 2012).

Essa classe de compostos pode ser isolada ou sintetizada. Convencionalmente a síntese ocorre por condensação de Claisen-Schmidt, em meio básico, ácido ou até mesmo sem solvente. Normalmente a reação se processa por meio de um derivado de acetofenona com um aldeído aromático, utilizando uma base, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio e metanol ou etanol como solvente (ALVIN Jr. *et al.*, 2010).

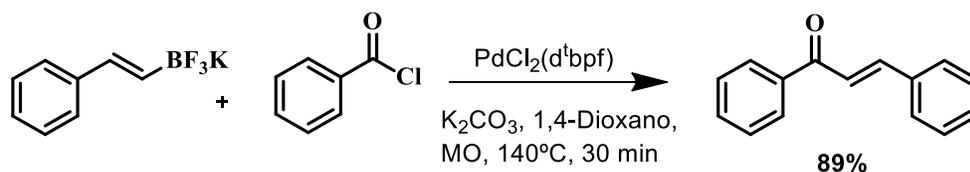
As chalconas também podem ser sintetizadas utilizando outras estratégias tais como: acoplamento cruzado, acilação de Friedel-Crafts, rearranjo de foto-Fries e síntese *one-pot* a partir de álcool (ZHUANG *et al.*, 2017).

A reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki foi pela primeira vez reportada em 1979, porém somente em 2003 que esta reação foi empregada pela primeira vez na síntese de chalconas. Eddanir *et al.* (2003) descreveram a síntese empregando ácido fenilvinilborônico, cloreto de benzoila, carbonato de céσιο como base e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) como catalisador em tolueno anidro por 4 horas (Esquema 18).



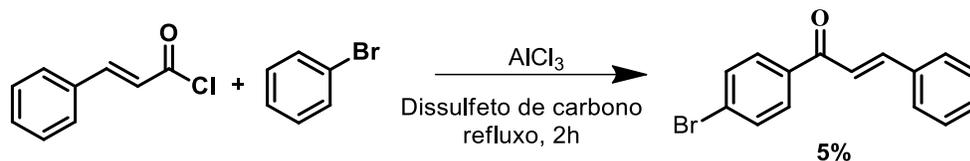
ESQUEMA 18. Síntese de chalconas como descrito no trabalho de Eddanir *et al.*

No trabalho apresentado por Al-Masum *et al.* (2011) os derivados de chalconas podem ser sintetizados por reações de acoplamento cruzado catalisada por metal, de estiriltrifluoroborato de potássio com cloreto de benzoila, catalisada por cloreto de paládio (d^tbpf) na presença de carbonato de potássio e de 1,4-dioxano, a 140°C no forno de micro-ondas (MO) por 30 minutos como pode ser observado no Esquema 19.



ESQUEMA 19. Síntese de chalconas como descrito no trabalho de Al-Masum *et al.*

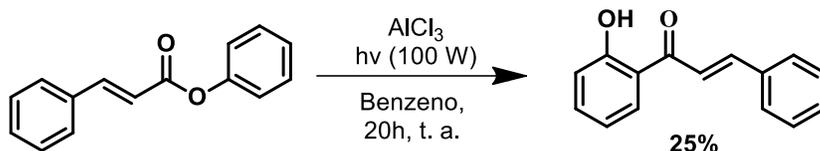
Chalconas também podem ser feitas através de uma acilação de Friedel-Crafts, embora não seja usualmente utilizada. O primeiro trabalho foi reportado em 1978 por Shotter *et al.* empregando bromobenzila e cloreto de cinamoila, catalisados por cloreto de alumínio, obtendo bromochalconas com 5% de rendimento (Esquema 20).



ESQUEMA 20. Síntese de chalconas como descrito no trabalho de Shotter *et al.*

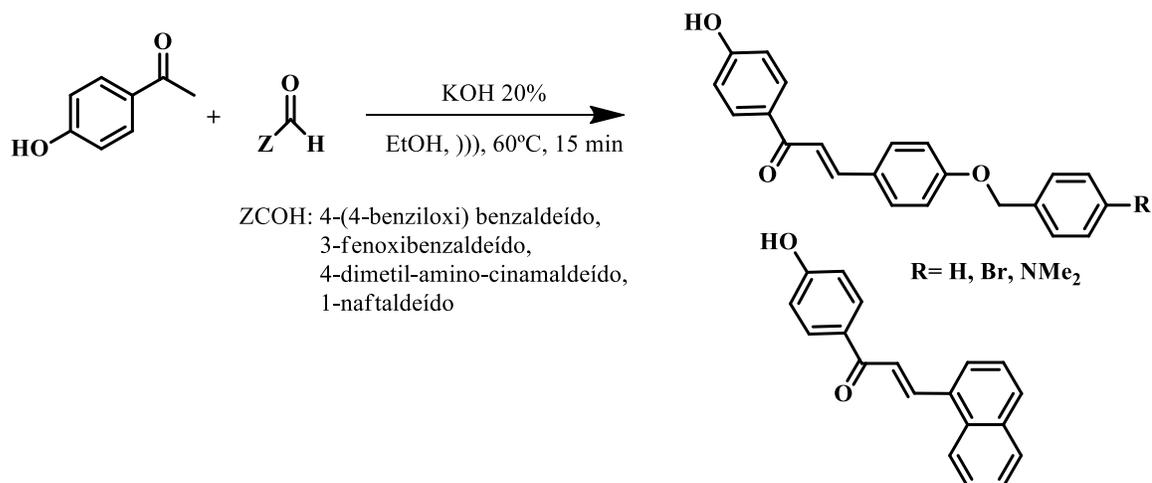
Outra estratégia de sintetizar derivados de chalconas é através de um rearranjo fotoquímico de Fries. Obara *et al.* (1967 & 1969) foram os primeiros a descreverem a síntese de chalconas empregando cinamatos de hidroxifenilas, sob uma irradiação de lâmpada de mercúrio (100 W) por 20 horas a temperatura ambiente em

benzeno e cloreto de alumínio, porém a metodologia citada ocasiona em baixos 44r3rendimentos (Esquema 21).



ESQUEMA 21. Síntese de hidroxichalconas como descrito no trabalho de Obara *et al.*

No trabalho de Yamakawa *et al.* (2013) é apresentada a síntese de chalconas por reação de acoplamento de cloretos de acila e vinilestananas catalisadas por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Já Liarqkova *et al.* (2016) descreveram a síntese de derivados de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt da 4-hidroxi acetofenona com aldeídos aril substituídos em uma razão molar 1:1, etanol, KOH a 20%, em um banho de ultrassom a 60°C por 15 minutos, como pode ser observado no Esquema 22. A síntese destes derivados de chalcona apresentaram rendimentos em cerca de 70%.



ESQUEMA 22. Síntese de chalconas segundo a metodologia de Liarqkova *et al.*

Quimicamente as chalconas são amplamente empregadas como aceptores de Michael, uma vez que a presença do anel aromático diminui a eletrofilicidade do composto carbonílico, tornando-se atraente na formação de adutos com alta enantiosseletividade.

Em 2013, Ma *et al.* reportaram a síntese enantiosseletiva de adição de aza-Michael, empregando chalconas, 4-nitroftalimida e um catalisador derivado da

quinina. Esta reação se procede por meio de um intermediário de íon imínio. Neste caso foi observado um íon imínio *s-cis* com configuração *Z*, com um ataque pela face *Si*, o que gerou um produto de configuração absoluta *S* (Esquema 23).



ESQUEMA 23. Síntese enantiosseletiva de adutos da Michael empregando 9-amino-9-deoxiepipiquina como catalisador.

As chalconas tem atraído grande interesse devido a sua ampla atividade biológica e farmacológica, tais como anti-inflamatórios, antimicrobianos, antifúngica, antioxidante, citotóxica, antitumoral e anticancerígena, entre outros (NOWAKOWSKA, 2007). Dois compostos derivados de chalconas já foram aprovados como fármacos: a metochalcona e a solfachalcona. A metochalcona é empregada na digestão de alimentos gordurosos sendo comercializada como Vesydryl[®], Auxibilina[®] ou Megalip[®]. E a solfachalcona já foi utilizada anteriormente no tratamento de úlcera (Figura 6) (Ni *et al.*, 2004).

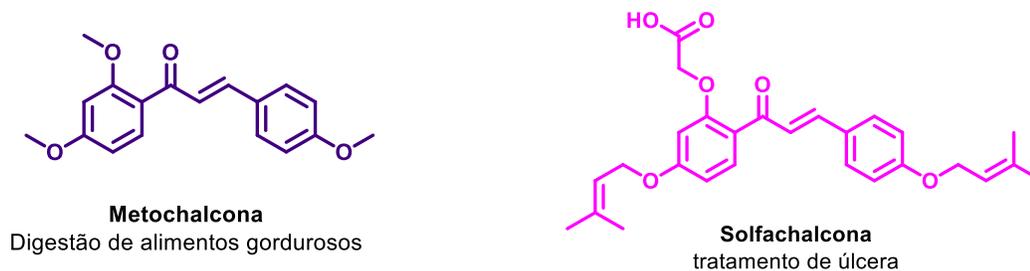


FIGURA 6. Fármacos a base de chalconas.

Hofmann *et al.* (2016) descreveram a síntese de derivados da chalconas mono, di, tri, tetra, penta e hexassubstituídas por condensação de Claisen-Schimidt, ocorrendo em 3 etapas em alguns casos. Dentre esses derivados, 2 compostos (Figura 7) apresentaram-se como bons inibidores para enzima xantina oxidase com $IC_{50} = 1,2$ e $1,3 \mu M$, respectivamente.

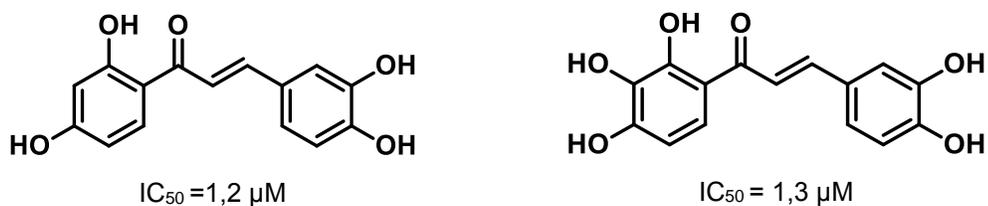


FIGURA 7. Estruturas sintetizadas no trabalho de Hofmann *et al.* como potentes inibidores de xantina oxidase.

No ano seguinte uma série de hidroxichalconas foram descritas por Xie *et al.* (2017) onde foram testadas frente a xantina oxidase. Dentre elas, duas apresentaram os melhores resultados com $IC_{50} = 56,8$ e $47,3 \mu M$ (Figura 8).



FIGURA 8. Estruturas sintetizadas no trabalho de Xie *et al.* como potentes inibidores de xantina oxidase.

A xantina oxidase é a enzima responsável pela catálise de hipoxantina a ácido úrico. Este ácido úrico e as espécies reativas de oxigênio presentes no corpo são precursoras de doenças, tais como a gota, doenças renais, cardiovasculares e cálculos no sistema urinário (CHOPRA *et al.*, 2015; XIE *et al.*, 2017). A gota é uma doença que aflige cerca de 2% dos homens com idade superior a 30 anos e mulheres com idade superior aos 50 anos (METHA *et al.*, 2014).

Clinicamente os únicos fármacos aprovados para o tratamento de gota é o allopurinol® (oxipurinol) e o adenuric® (febuxostat), cujos mecanismos de ação baseiam-se na inibição competitiva e não-competitiva, respectivamente, da xantina oxidase (XO). Uma vez que a XO é inibida, não há a formação de ácido úrico, e por consequência, não surge a gota (CHAUHAN *et al.*, 2015; FRAMPTON, 2015).

A busca de novos fármacos é de suma importância para a saúde, visto que o allopurinol comumente apresenta efeitos colaterais em mais de 20% das pessoas que o usam (AZEVEDO, 2017). Outro fator determinante é por ser potencialmente fatal

e necessitar reduzir suas dosagens em pacientes com insuficiência renal (≤ 300 mg/dia); essas dosagens são tão baixas que são subótimas, portanto não são eficazes na redução dos níveis séricos de ácido úrico (FRAMPTON, 2015).

Devido às limitações apresentadas a respeito do allopurinol foi desenvolvido um novo medicamento para a inibição da XO, o adenuric. Este medicamento apresentou melhores resultados que o allopurinol tanto em pacientes com insuficiência renal quanto pacientes saudáveis, onde a dosagem necessária foi de 80 mg/dia (FRAMPTON, 2015).

Embora este medicamento tenha uma melhor performance que o protótipo allopurinol ainda traz consigo efeitos colaterais como episódios agudos de gota, anomalias na função hepática e problemas cardiovasculares sendo não indicados a pessoas com insuficiência cardíaca (REES *et al.*, 2014).

Tendo em vista os problemas ocasionados pela utilização destes medicamentos, o amplo emprego de compostos enantiomericamente puros como fármacos, a potencial inibição já relatada das chalconas e a ausência de relatos na literatura da ação biológica de adutos de Michael, torna evidente a importância da busca por potenciais inibidores enantiomericamente enriquecidos frente a enzima xantina oxidase.

Objetivos

2 - Objetivos

Esta dissertação de mestrado teve como foco a utilização de chalconas em adições de Michael assimétricas empregando sistemas vinílicos em condições mais verdes. Mais especificamente, os objetivos deste trabalho foram:

- síntese de uma coleção de chalconas
- estudo e otimização da reação de adição 1,4 de α,α -diciano-olefinas à chalconas via organocatálise.
- funcionalização dos adutos de Michael via reações de ciclização intramolecular.
- avaliação dos compostos sintetizados frente a enzima xantina oxidase imobilizada.

Resultados e Discussões

3 - Resultados e Discussão

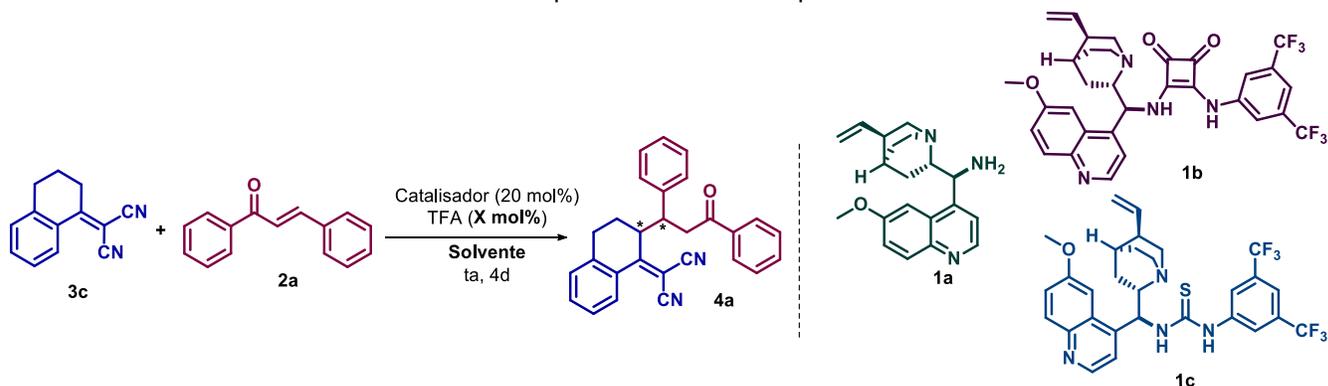
Nas últimas décadas a síntese assimétrica organocatalisada tem se mostrado uma forte área de pesquisa. Dentre elas, a adição assimétrica de Michael utilizando chalconas e vários nucleófilos tem fornecido adutos interessantes para serem empregados em outras reações (NAYAK *et al.*, 2016).

Paralelamente, as α,α -diciano-olefinas tem tido sua reatividade testada em reações organocatalisadas, pois se apresentam como um reagente bastante versátil. Estes substratos foram amplamente empregados como aceptores e doadores de Michael em reações organocatalisadas (KAUR *et al.*, 2016).

Este trabalho se iniciou a partir de uma condição já pré-otimizada desenvolvida por Vieira (2014), na qual empregou-se a chalcona **2a** com a α,α -diciano-olefina **3c** em etanol durante 4 dias de agitação à temperatura ambiente, utilizando um *screening* de catalisadores de ligação covalente e de ligação de hidrogênio (**1a-c**). Os produtos das reações com os catalisadores de ligação de hidrogênio (**1b** e **1c**) foram obtidos com rendimentos de moderado a baixo e com excessos enantioméricos inexistente e baixo, respectivamente.

A reação com o catalisador ativado via ligação covalente obteve-se um excesso enantiomérico de 71% (Tabela 1, entrada 1), posteriormente ao testar este mesmo catalisador (20 mol%) em THF foi observado um rendimento de 56% e 97% de excesso enantiomérico (entrada 4). Usando esta condição, Vieira iniciou o estudo do escopo da adição de Michael, empregando a α,α -diciano-olefina **3c** com 6 diferentes chalconas (Tabela 2). Os adutos de Michael foram obtidos com rendimentos bons a moderados e excelentes rd e ee.

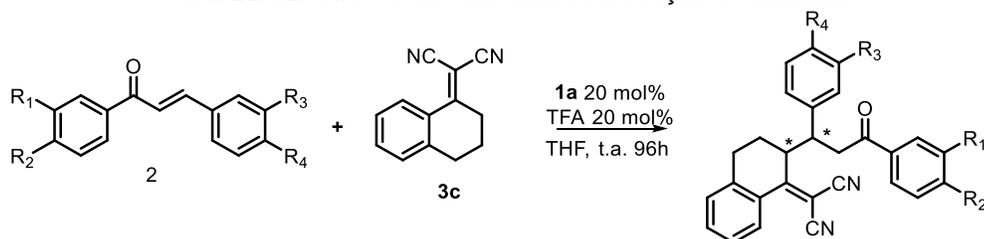
TABELA 1. Resultados preliminares obtidos por Vieira 2014.



Entradas	Catalisador	Solvente	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	1a ^c	EtOH	6	71
2	1b	EtOH	27	Rac
3	1c	EtOH	4	10
4	1a ^d	THF	56	97

^aRendimento isolado, ^bDeterminado por HPLC; ^cTFA (40 mol%) ^dTFA (20 mol%).

TABELA 2. Síntese dos derivados via reação de Michael.



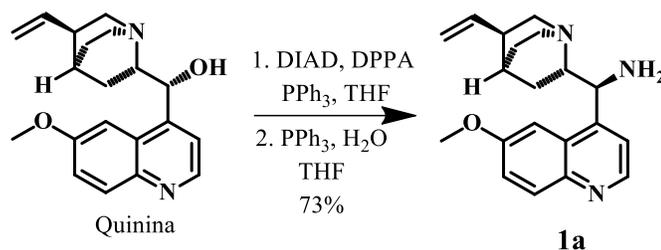
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendendimento (%) ^a	ee (%) ^b
1	H	H	H	H	56	97
2	H	CF ₃	H	H	70	97
3	-O-CH ₂ -O-	H	H	Br	42	95
4	H	Br	H	H	60	88
5	H	Br	H	OMe	55	94
6	H	Br	-O-CH ₂ -O-	H	47	97

^a excesso enantiomérico do diastereoisômero purificado após coluna cromatográfica determinado por HPLC.

Visando otimizar estas condições reacionais com foco no desenvolvimento de um método mais verde, iniciamos este estudo empregando o catalisador **1a** bifuncional derivado do alcaloide cinchona, afim de obter enantiosseletivamente a adição de Michael da α,α -diciano-olefina à chalconas. O catalisador utilizado é oriundo da quinina, cuja capacidade de discriminação quiral é somente atribuída a um centro estereogênico.

3.1 - Síntese do organocatalisador

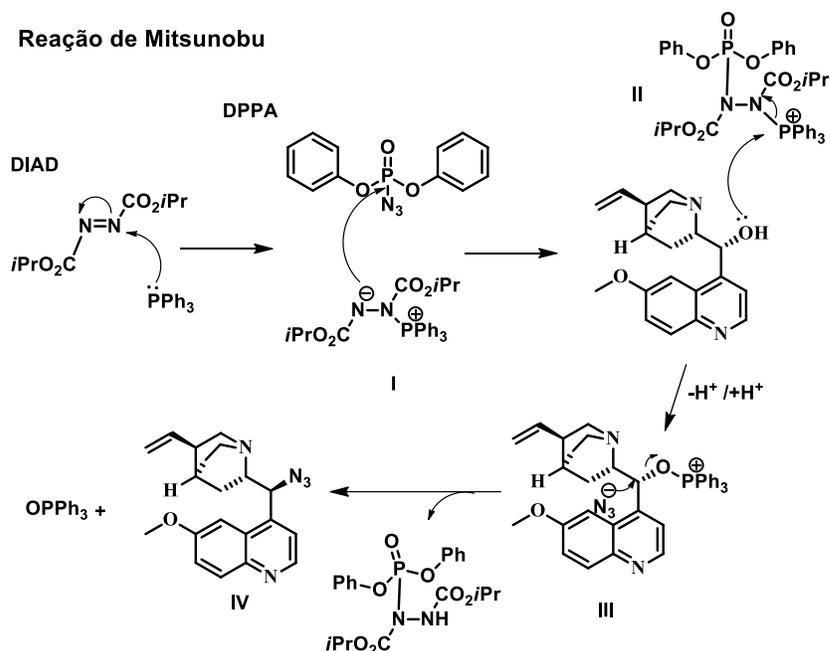
A síntese do organocatalisador **1a** foi realizada a partir do alcaloide quinina por meio da reação de Mitsunobu na presença de DIAD, trifetilfosfina e DPPA, seguida da reação de Staundinger. O produto desejado foi obtido com 73% de rendimento (Vieira, 2014; Vakulya *et al.*, 2005) (Esquema 24).



ESQUEMA 24. Síntese do organocatalisador **1a** derivado do alcaloide quinina.

O mecanismo reacional para a obtenção do produto ocorre em princípio com a adição de trifetilfosfina no azodicarboxilato de isopropila (DIAD), o qual dá origem ao intermediário **I**. Este intermediário **I** faz um ataque nucleofílico na azida difenil fosforil (DPPA) gerando N₃ no meio reacional e formando o intermediário **II**. A hidroxila da quinina se liga ao trifetilfosfinil presente no intermediário **II** o que torna o grupo remanescente um bom grupo abandonador, e obtendo-se assim o intermediário **III**. Este por sua vez sofre uma substituição nucleofílica bimolecular pela azida presente no meio reacional, conseqüentemente ocorre a inversão da configuração **IV** (Esquema 25).

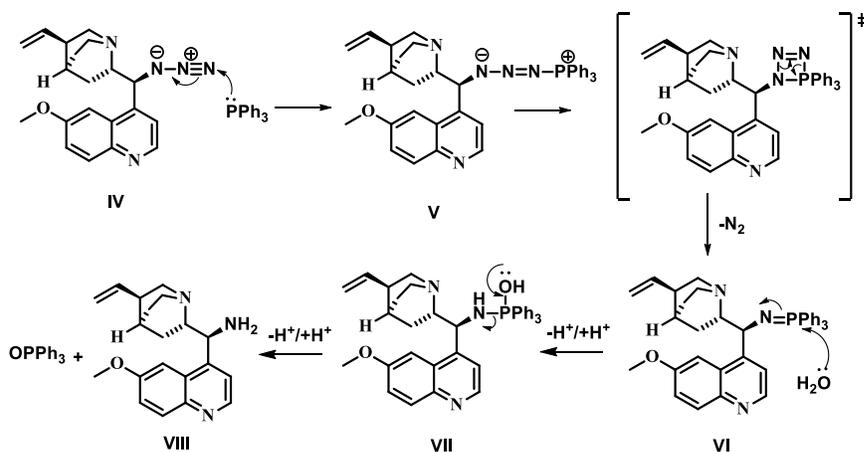
Reação de Mitsunobu



ESQUEMA 25. Mecanismo da Reação de Mitsunobu.

A síntese do organocatalisador **1a** prossegue por uma reação de Staudinger, onde, de acordo com o mecanismo proposto, se inicia com a adição nucleofílica da trifetilfosfina ao nitrogênio terminal da azida **IV**, havendo assim a formação do iminofosfina **V** e subsequente eliminação de N_2 , o qual é então hidrolisado (**VI**), e hidratado (**VII**) consequentemente obtendo a amina desejada **VIII** e o óxido de trifetilfosfina (Esquema 26).

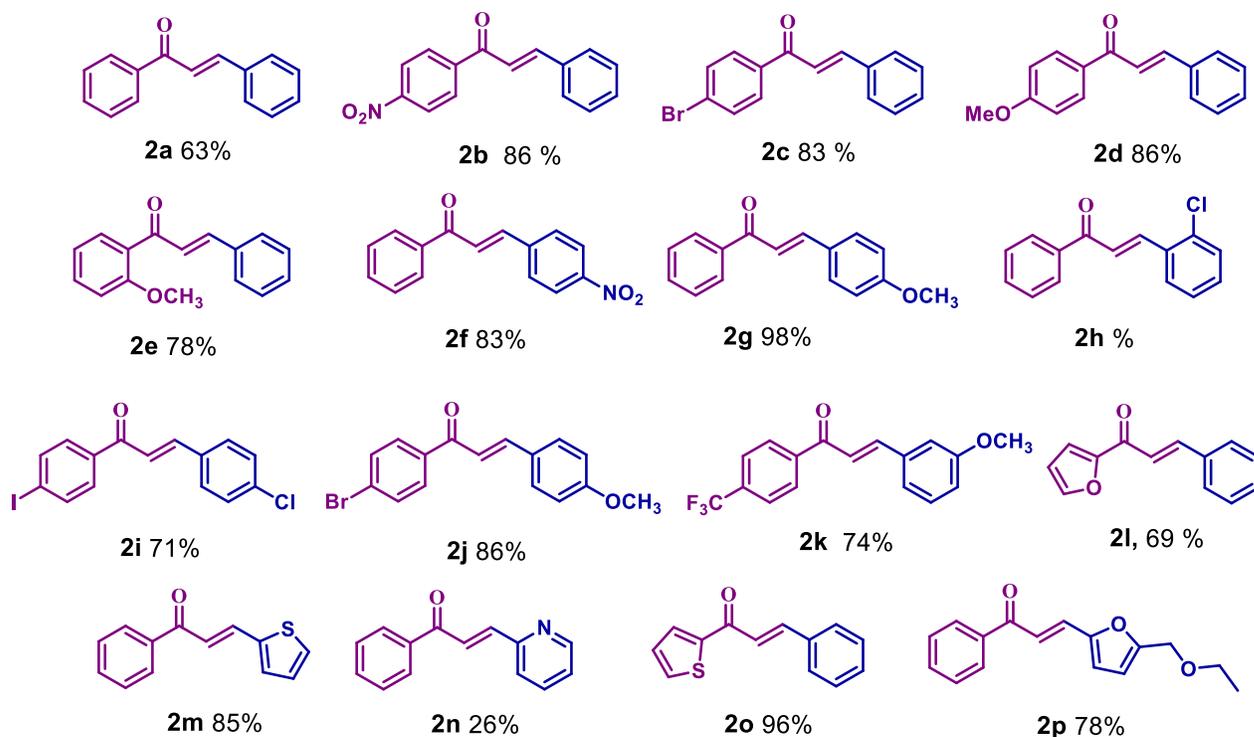
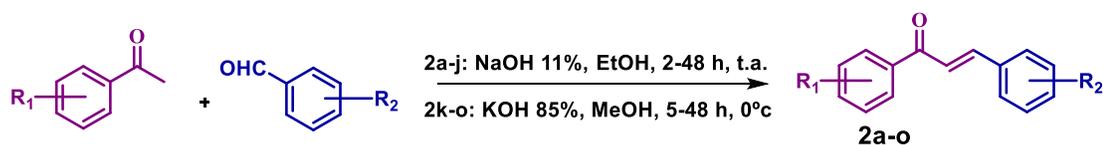
Reação de Staudinger



ESQUEMA 26. Mecanismo da Reação de Staudinger.

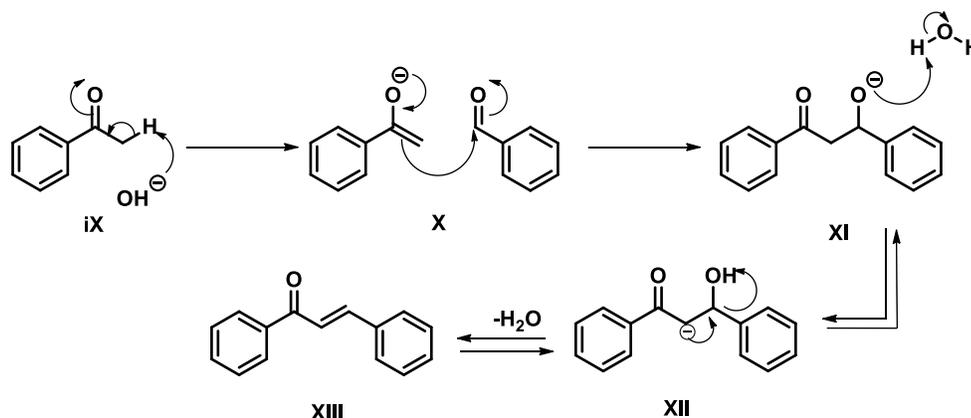
3.2 - Síntese de Derivados da Chalcona

Encontram-se na literatura várias metodologias para a síntese de chalconas, no entanto nós optamos por empregar uma metodologia bem estabelecida em nosso grupo para as chalconas **2a-j** (Deobald, 2013), uma vez que comumente são observados altos rendimentos, baixo tempo reacional e empregue solventes verdes. Esta síntese ocorre por uma condensação de Claisen-Schmidt entre uma acetofenona e um aldeído aromático, na presença de etanol e solução aquosa de NaOH 11%, a temperatura ambiente sob agitação de 2 a 48 horas. Para as chalconas de **2k-o** foi utilizada uma metodologia onde emprega-se metanol e água como solvente e uma solução aquosa de KOH 85% a 0°C (Basnet *et al.*, 2007). As reações apresentaram rendimentos moderados a excelentes (Esquema 27).



ESQUEMA 27. Rendimentos para a síntese de derivados de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt.

O mecanismo proposto para a obtenção das chalconas ocorre através da abstração pela base de um hidrogênio α -carbonila da acetona **IX**, formando o íon enolato **X**. Este por sua vez reage com o benzaldeído e origina a β -alcoxicetona **XI**. Em seguida, há uma protonação, e por fim a desidratação em **XII** para a obtenção do produto desejado, a chalcona **2** (Esquema 28).

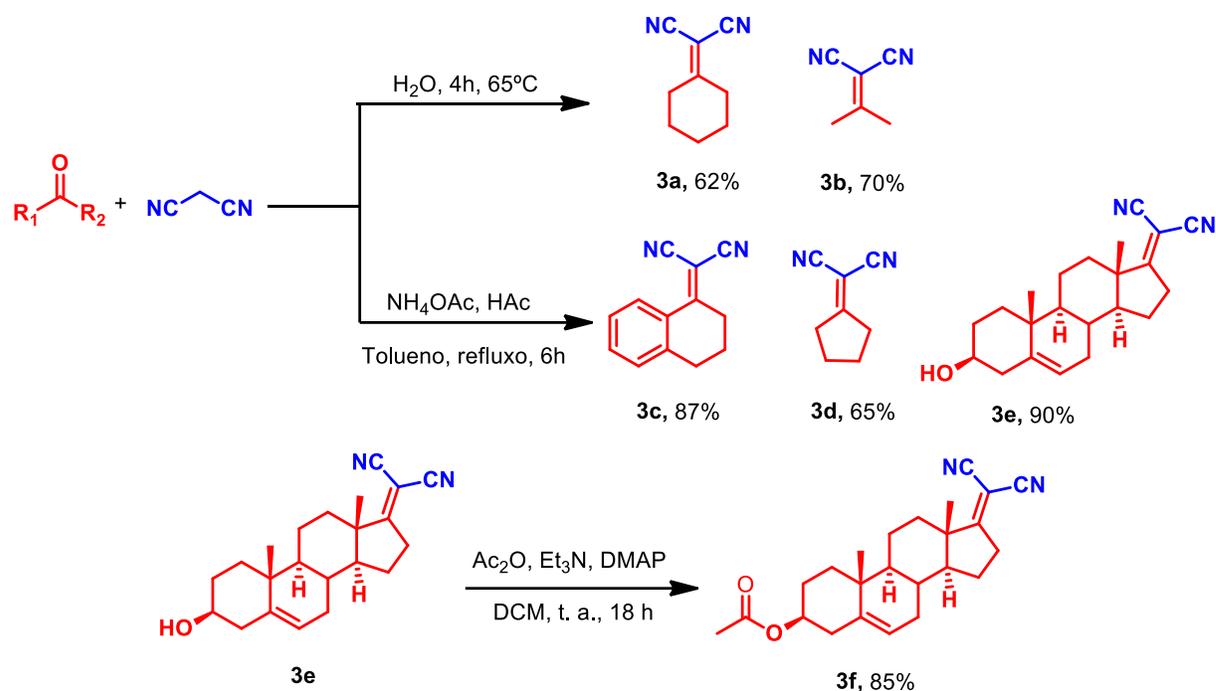


ESQUEMA 28. Mecanismo para a reação de condensação de Claisen-Schimidt para formação da chalcona.

As chalconas foram caracterizadas por RMN de ¹H e de ¹³C. No espectro de RMN de ¹H podem ser observados sinais de hidrogênios aromáticos, entre 7,0-8,0 ppm. Além disso, dois dubletos referentes aos hidrogênios da dupla ligação apresentam grande constante de acoplamento, na faixa de 15 Hz, devido à configuração *trans*. Este sinal se apresenta mais blindado que em olefinas comuns, pois está ligado a dois anéis aromáticos. No espectro de RMN de ¹³C é visto um sinal próximo a 190 ppm que está compatível ao carbono da carbonila, e àqueles referentes aos carbonos da ligação dupla entre 121 e 145 ppm.

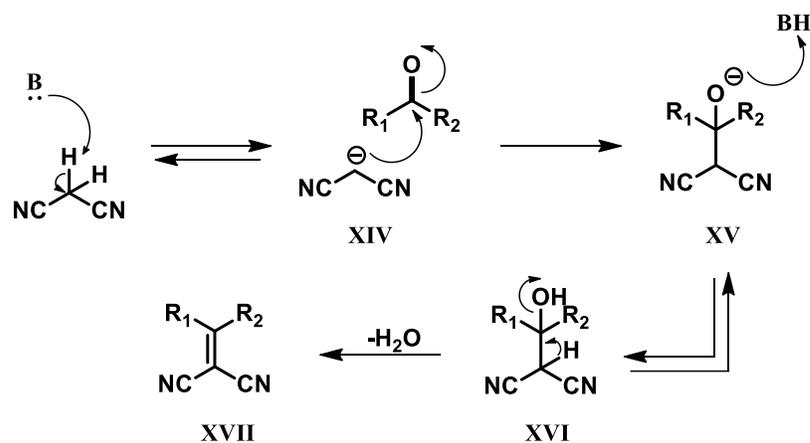
3.3 - Síntese de derivados da α,α -diciano-olefina

A síntese de derivados da α,α -diciano-olefina ocorreu por meio de uma reação de condensação de Knoevenagel entre derivados das cetonas e malonitrila catalisada por uma base. Foram utilizadas as metodologias descritas por Bigi *et al.* e Xue *et al.* para **3a-3b** e **3c-3e**, respectivamente, as quais apresentaram bons rendimentos (Esquema 29). No caso do composto **3e** foi necessária uma acetilação para o composto **3f** para ser empregado na reação de adição de Michael.



ESQUEMA 29. Síntese de derivados da α,α -diciano-olefina por condensação de Knoevenagel e acetilação do composto **3e**.

O mecanismo proposto para a obtenção dos derivados da α,α -diciano-olefina se inicia com a base abstraindo um dos hidrogênios metilênicos da malonitrila, formando assim o carbânion **XIV**. Este por sua vez reage com a cetona originando-se o intermediário **XV**. Em seguida, há uma desidratação em **XVI** para a obtenção do produto desejado, a α,α -diciano-olefina **3** (Esquema 30).

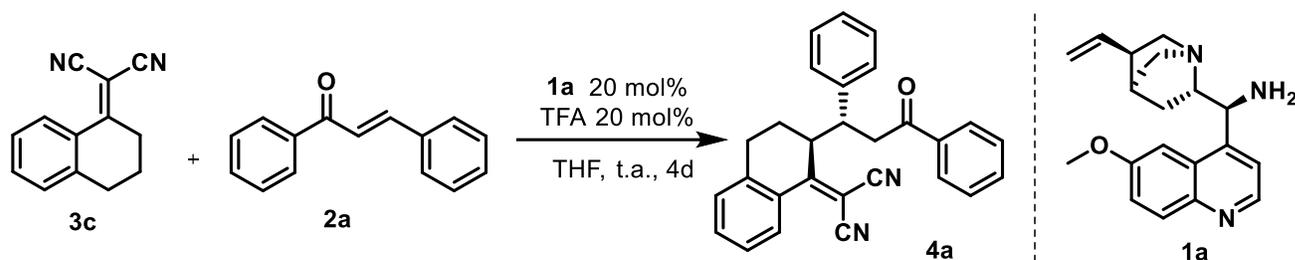


ESQUEMA 30. Mecanismo para a reação de condensação de Knoevenagel para a síntese de α,α -diciano-olefinas **3**.

Os derivados da α,α -diciano-olefina foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H de **3a** podem ser observados sinais de hidrogênios alifáticos referentes às posições α a carbonila do material de partida entre 1,65-2,67 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C são vistos dois sinais em 185 e 82 ppm, compatíveis, respectivamente, com os carbonos vinílicos do cicloexano e ao carbono adjacente às nitrilas. O deslocamento químico em 111 ppm refere-se aos carbonos triplamente ligados ao nitrogênio. No espectro também são observados sinais na região de 8-34 ppm os quais são compatíveis com os carbonos alifáticos.

3.4 - Síntese e otimização do aduto de Michael

O estudo da adição de Michael foi iniciado a partir das condições pré-estabelecidas por Vieira (2014). Dessa forma, a reação entre **2a** e **3c** foi realizada fornecendo **4a** com 56% de rendimento 97% de excesso enantiomérico (Esquema 31).



ESQUEMA 31. Condição reacional obtido por Vieira 2014.

O aduto da reação de Michael procedeu-se altamente diastereosseletiva no qual foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C , infravermelho, massas de alta resolução e ponto de fusão. No espectro de RMN de ^1H podem ser observados sinais de 14 hidrogênios aromáticos, entre 7,21-8,04 ppm, e a ausência do sinal dos hidrogênios *E* da chalcona. Além disso, dois multipletos com deslocamentos químicos de 1,74-1,80 e 1,90-1,99 ppm são referentes aos dois hidrogênios alifáticos de C5 (Figura 9).

Pode ser observado também um duplo dubleto em 3,53 ppm correspondente a um dos hidrogênios diastereotópicos α à carbonila (C2), que acopla

em *anti* ($J = 9, 6$ Hz) com o hidrogênio em β à carbonila (C3) e um acoplamento geminal com $J = 16,5$ Hz. Em 3,66 ppm é visto um duplo tripleto referente ao hidrogênio em C4, que apresenta um acoplamento *anti* com o hidrogênio β a carbonila (C3) com $J = 11,2$ Hz e um acoplamento com o CH_2 com $J = 3,50$ Hz.

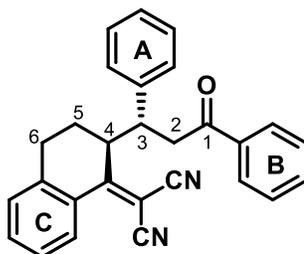


FIGURA 9. Aduto da reação de Michael.

O deslocamento químico em 3,40 ppm é correspondente ao hidrogênio em C3, que tem um acoplamento *anti* com um dos hidrogênios em C2 e *sin* com o outro ($J = 9,7$ Hz e $J = 4,1$ Hz) e um acoplamento em *anti* com hidrogênio em C4 ($J = 11,2$ Hz) (Figura 10).

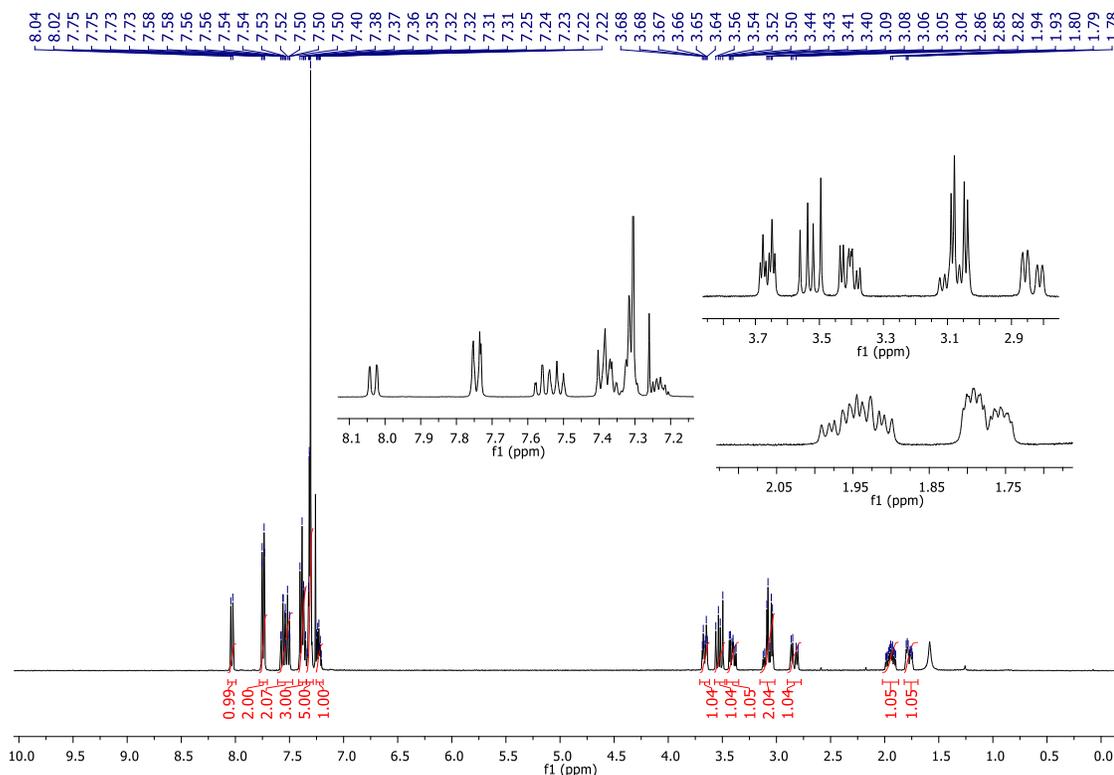


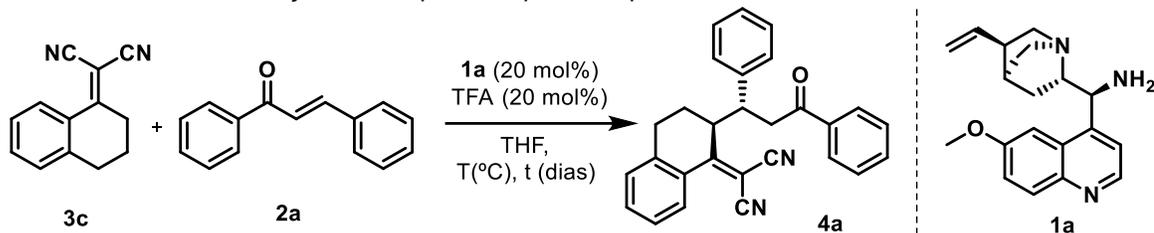
FIGURA 10. Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN645 (4a)** em CDCl_3 , a 400 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C são observados os deslocamentos químicos em 47, 43 e 41 ppm correspondentes à C4, C3 e C2, respectivamente, devido a formação da ligação entre a chalcona e a α,α -diciano-olefina, além disso vale-se destacar os sinais em 197, 113,8 e 113,6 ppm referentes ao carbono da carbonila e aos carbonos da nitrila.

Os excessos enantioméricos da otimização e do escopo reacional foram determinados por HPLC, UPC² e UPC² acoplado a espectrômetro de massas. O valor advém da subtração da porcentagem da área dos picos. Os adutos se mostraram altamente diastereosseletivos onde podem ser observados somente dois picos nos respectivos cromatogramas.

Com o objetivo de otimizar a adição de Michael, partiu-se então para a avaliação de diversos parâmetros, como tempo, aditivo ácido, temperatura e solvente (Tabela 2-4), empregando a reação modelo da chalcona **2a** com α,α -diciano-olefina **3b** em THF, 20 mol% de TFA e de catalisador **1a**, em 4 dias de agitação à temperatura ambiente. Primeiramente foi verificada a influência do tempo reacional (Tabela 2, entradas 1-5), podendo ser observado um melhor rendimento em quatro dias de reação. Ao submeter a mistura reacional à aquecimento (entrada 6) foi observada uma diminuição do rendimento e racemização do produto. Com o objetivo de aumentar o excesso enantiomérico baixou-se a temperatura reacional para 4 e -20°C (entradas 7 e 8), mas como não houve variação significativa no excesso enantiomérico optou-se por prosseguir com a otimização reacional a temperatura ambiente.

TABELA 2. Avaliação do tempo e temperatura para a síntese do aduto da Michael **4a**.



Entrada ^a	Temp. (°C)	Tempo (dias)	Rend. ^b (%)	ee ^c (%)
1	t.a.	4	60	93
2	t.a.	1	18	94
3	t.a.	2	47	97
4	t.a.	3	49	94
5	t.a.	5	57	94
6	60	2	31	rac.
7	4	4	40	91
8	-20	4	13	92

^aCondições reacionais: **2a** (0,5 mmol), **3c** (0,75 mmol; 1,5 eq), THF (2,5 mL), ^brendimento isolado, ^cdeterminado por HPLC.

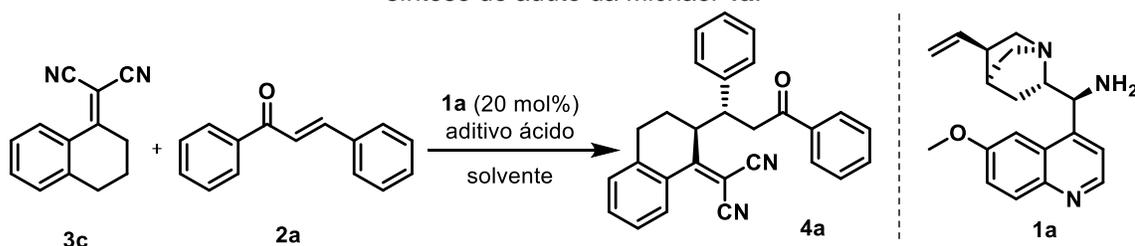
Em seguida, foi avaliada a estequiometria da reação. Ao aumentar a quantidade da α,α -diciano-olefina (Tabela 3, entrada 1), resultou em uma diminuição do rendimento. Foi testada ainda a viabilidade da reação sob irradiação por micro-ondas a 30W, 60 min, a 80°C em THF (entrada 2), porém não foi observado um bom rendimento. Ao aumentar a temperatura para 100°C (entrada 3), foi observada a degradação do produto, com isso, diminuiu-se a temperatura para 60°C (entrada 4). Ao se observar que a melhor condição em micro-ondas foi a 80°C e que solventes polares tem melhor performance sob irradiação por micro-ondas, testou-se a reação em etanol a 80°C (tabela 3, entrada 5), mas não foi observada uma melhora no rendimento, e portanto, a otimização se manteve a temperatura ambiente por 4 dias.

O aditivo ácido foi avaliado primeiramente empregando um ácido mais fraco que o TFA (Tabela 3, entrada 6), porém foi observado um decréscimo no rendimento e no excesso enantiomérico. Foi então utilizado o ácido 3,5-dinitrobenzóico,

não houve uma melhora no rendimento, quando comparado ao ácido trifluoroacético (entrada 7).

Com base na reação descrita por Vamiseti *et al.* (2017) onde são utilizados materiais de partida análogos a este trabalho, foi testada a reação em água com 30 mol% de ácido benzoico (Tabela 3, entrada 8), contudo houve um decréscimo no rendimento.

TABELA 3. Avaliação da estequiometria da reação, aditivo ácido e irradiação por micro-ondas para a síntese do aduto da Michael **4a**.



Entrada ^a	Solvente	Aditivo	Temp. (°C)	Tempo	Rend. ^g (%)	ee ^h (%)
1 ^b	THF	TFA	t.a.	4 dias	14	91
2 ^c	THF	TFA	80	60 min	16	80
3 ^c	THF	TFA	100	60 min	12	rac.
4 ^c	THF	TFA	60	60 min	11	90
5 ^c	EtOH	TFA	80	60 min	13	64
6 ^d	THF	BzOH	t.a.	4 dias	12	70
7 ^e	THF	ADNB	t.a.	4 dias	32	95
8 ^f	H ₂ O	BzOH	t.a.	3 dias	13	82

^a2a (0,5 mmol), 3c (0,75 mmol; 1,5 eq), TFA (20 mol%), solvente (2,5 mL). ^b 3 eq de 3c. ^c MO, 30W. ^d BzOH = ácido benzoico. ^e ADNB = ácido 3,5-dinitrobenzóico. ^f BzOH (30 mol%). ^g rendimento isolado. ^hdeterminado por HPLC.

O estudo acerca da otimização prosseguiu-se por meio da diminuição da carga do catalisador (Tabela 4, entradas 1), não se observando alteração significativa no rendimento e no excesso enantiomérico quando utilizado 15 mol%, porém quando empregado 10 mol% foi observado uma diminuição do rendimento.

Por fim, foi estudada uma variedade de solventes mais verdes (Tabela 4, entradas 3-7) e verificou-se um rendimento de 61% para a reação quando utilizado o

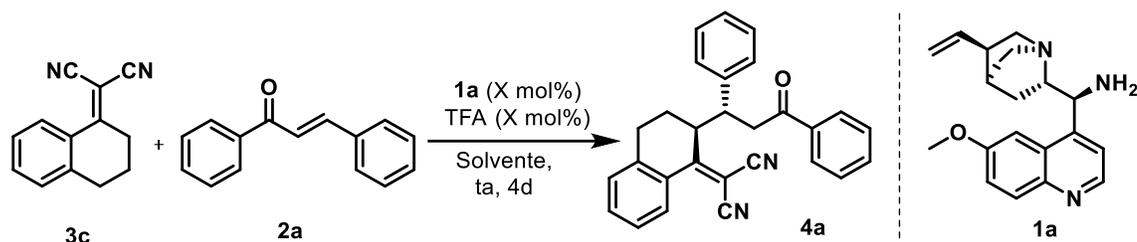
solvente derivado da biomassa 2-metiltetraidrofurano (entrada 7). Os solventes são os maiores responsáveis pelo impacto ambiental nas indústrias farmacêuticas, pois a maior parte dos resíduos gerados derivam dos solventes utilizados. As classificações dos solventes são feitas avaliando a sua toxicidade, potencial de bioacumulação, segurança de uso, impacto ambiental ao ser desenvolvido até o seu descarte. Neste contexto, os solventes sugeridos como verdes incluem água, fluidos supercríticos, líquidos expandidos a gás, líquidos iônicos, polímeros líquidos e solventes derivados da biomassa (WELTON, 2015).

A grande maioria dos solventes empregados na indústria química advém de recursos fósseis não renováveis, isto é, recursos esgotáveis que necessitam de substituição, pois a queima do mesmo gera emissão de poluentes ambientais. Os solventes derivados de recursos renováveis, como a biomassa, são alternativas “mais verdes”, pois seu impacto ambiental provém da sua rota sintética (SANTORO *et al.*, 2017).

O 2-metiltetraidrofurano pode ser obtido do furfural ou do ácido levulínico, e traz algumas vantagens quando comparado com o tetraidrofurano, pois possui uma baixa miscibilidade com a água, boa estabilidade a ácidos e bases e biodegradabilidade. Reações utilizando esse solvente tem sido amplamente aplicada tanto na indústria quanto na academia, uma vez que a sua semelhança química com o THF possibilita substituí-lo, causando uma melhora no desempenho ambiental das reações onde são empregados (SANTORO *et al.*, 2017).

Uma vez que não foi observada uma alteração significativa nos rendimentos e nem nos excessos enantioméricos quando a carga do catalisador foi diminuída (tabela 4, entradas 7 e 8), então testou-se a reação em 2-metilTHF com 15 mol% sendo essa a melhor condição reacional.

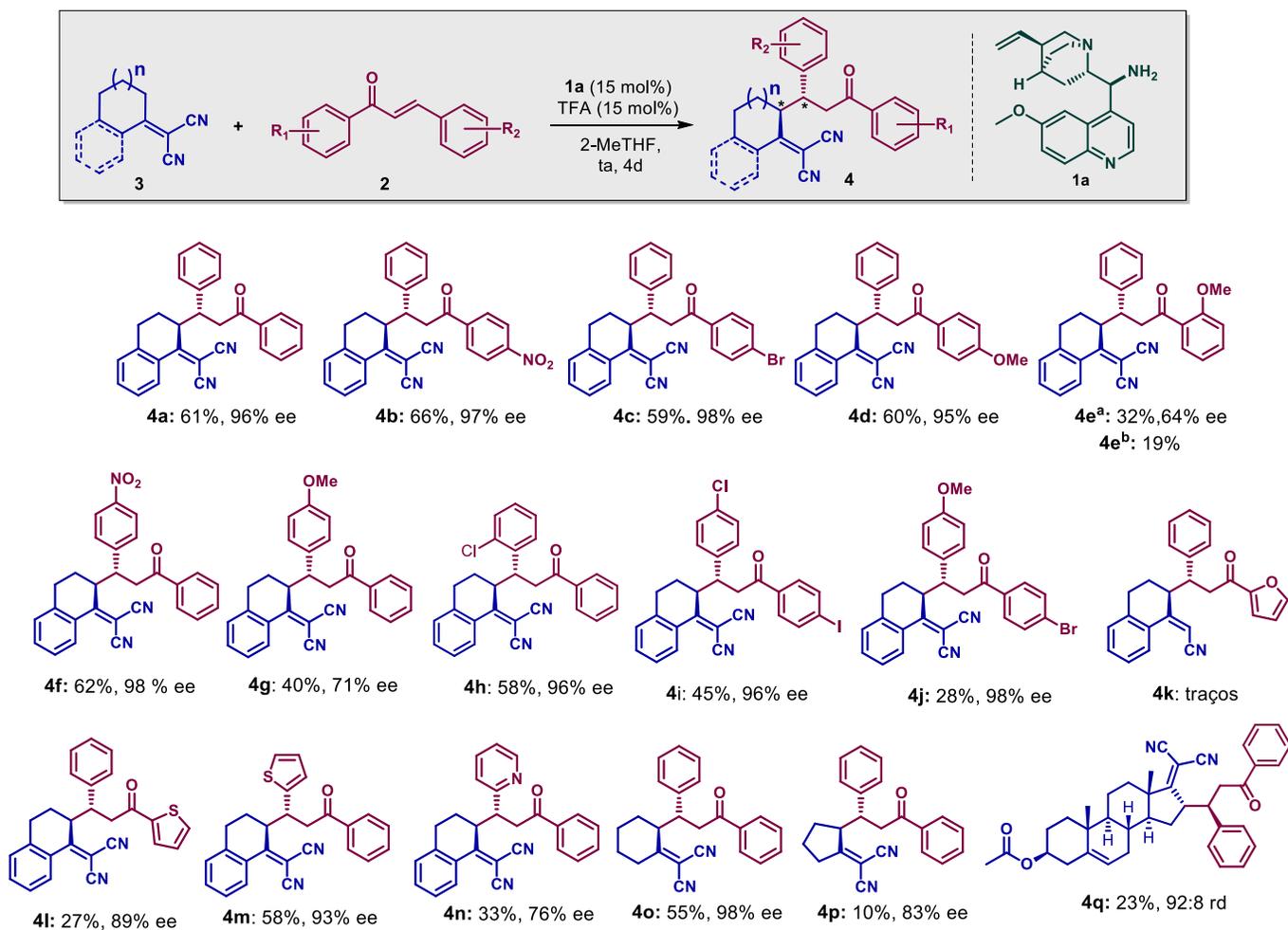
TABELA 4. Avaliação da carga do catalisador e solvente para a síntese do aduto da Michael **4a**.



Entrada ^a	X (mol %)	Solvente	Rend. ^b (%)	ee ^c (%)
1	15	THF	59	94
2	10	THF	33	95
3	20	H ₂ O	13	rac.
4	20	ACN	22	rac.
5	20	AcOEt	56	93
6	20	CO ₃ (Et) ₂	47	97
7	20	2-MeTHF	61	95
8	15	2- MeTHF	61	96
9 ^d	20	2-MeTHF	31	40

^aCondições reacionais: **2a** (0,5 mmol), **3c** (0,75 mmol; 1,5 eq), solvente (2,5 mL). ^b rendimento isolado por coluna cromatográfica. ^c excesso enantiomérico determinado por HPLC. ^d sem aditivo ácido.

Tendo estabelecido a condição reacional ideal para essa reação (Tabela 4, entrada 8), começamos a investigar o escopo e as limitações do protocolo desenvolvido (Esquema 32). Com base nos resultados obtidos pode ser observado que quando utilizado tantos grupos retiradores quanto doadores de elétrons em R₁ não houve variação significativa nos rendimentos e nos excessos enantioméricos (**4a-d**).



ESQUEMA 32. Compostos obtido no estudo do escopo reacional da reação de Michael. Rendimento após purificação por coluna cromatográfica e excessos enantioméricos determinado por UPC².

Também se observou que quando empregado um grupo retirador em R₂ (**4f**), não houve influência expressiva no rendimento e no ee. No entanto ao empregar um grupo doador nesta mesma posição (**4g**) foi observado um decréscimo no rendimento, o que condiz com a proximidade do efeito doador de elétrons na posição 1,4, fazendo com que a dupla ligação se torne mais rica em elétrons não favorecendo a reação de adição de Michael. O mesmo efeito ocorre, neste caso até maior, ao empregar grupos doadores em ambos anéis aromáticos da chalcona (**4h-i**). O composto **4i** foi recristalizado e obtido um monocristal que foi submetido a análise por difração de raio-x, em colaboração com o Prof. Julio Zukerman-Schpector do DQ-UFSCar, em foi possível a determinação da configuração absoluta *R,S* (Figura 11).

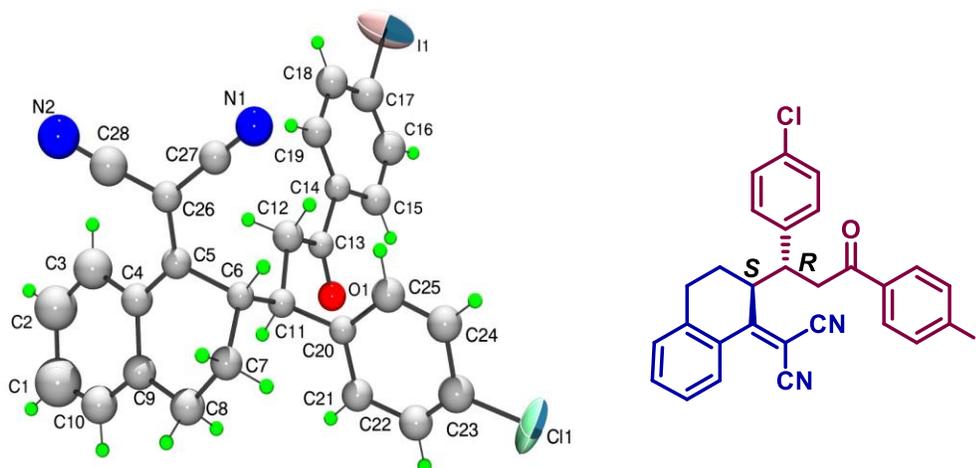


FIGURA 11. Estrutura do composto **4i** obtida por cristalografia de raio-x

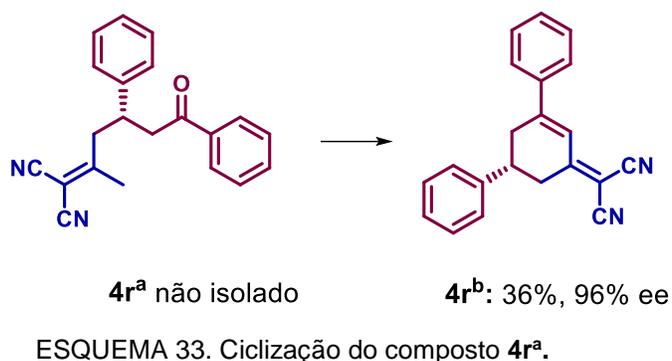
Ao utilizar chalconas contendo anéis heteroaromáticos, como tiofenos e furanos, obteve-se um baixo rendimento ou traços de produto (**4j-k**) com recuperação dos materiais de partida. No caso da chalcona com o anel furano, a baixa reatividade pode estar relacionada à ligação polarizada, uma vez que o átomo de oxigênio é mais eletronegativo que o enxofre, fazendo com que seus elétrons estejam menos disponíveis para a ressonância do que os pares de elétrons do átomo de enxofre, e por isso tendo apenas traços do produto **4k**.

Ao comparar a chalcona contendo o tiofeno com o anel aromático de seis membros de **2a**, houve uma diminuição do rendimento de **4j** (27%) com relação a **4a** (61%). Neste caso a diferença ocorre devido a estabilidade do anel de seis membros ser maior em relação ao anel de cinco, já que no primeiro caso a delocalização é maior devido ao seu número de átomos.

A presença do grupo tiofeno em β a carbonila não acarretou alterações no rendimento de **4i**, devido ao fato do átomo de enxofre possuir uma eletronegatividade semelhante ao carbono, fazendo com que o comprimento da ligação carbono-enxofre seja aproximado da ligação carbono-carbono, portanto consistindo em uma ligação química não polarizada. Isto não ocorre quando o substituinte é a piridina, deste modo a polarização da ligação C-N é refletida na diminuição do rendimento de **4m**.

A fim de avaliar a ampla aplicabilidade da metodologia empregada, foi realizada a reação utilizando outros derivados de α,α -diciano-olefinas. No caso da α,α -

diciano-olefina **3b** derivada da propanona houve uma transformação inédita, uma vez que a presença dos hidrogênios ácidos e da sua rotação livre permitiu que o composto **4r^a** ciclizasse levando ao composto **4r^b**, que segundo as regras de Baldwin é uma ciclização 6-exo-trig permitida (Esquema 33).



Na síntese do composto **4e** foi observada a formação de dois diastereoisômeros na proporção de 56:44 (**4e^a**-**4e^b**). O composto **4e^b** foi recristalizado fornecendo um monocristal, que foi submetido a análise por difração de raio-x, em colaboração com o Prof. Julio Zukerman-Schpector do DQ-UFSCar, sendo possível a determinação da configuração relativa como sendo *sin* (Figura 9).

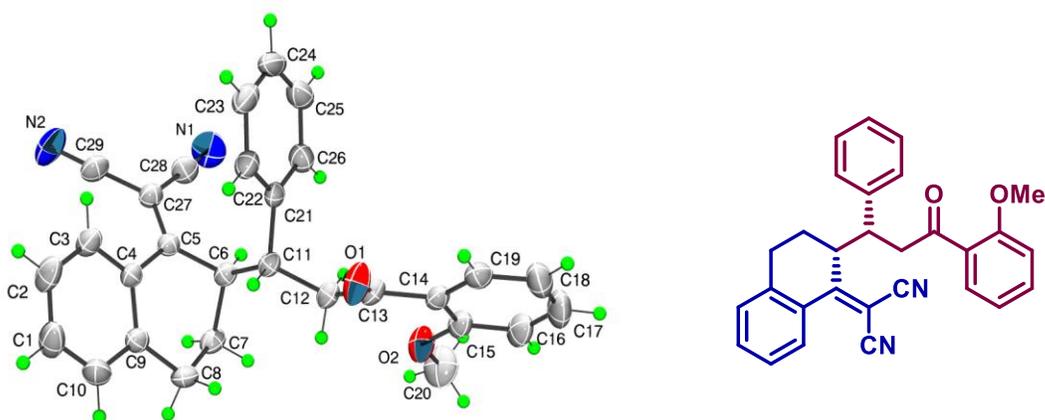


FIGURA 9. Estrutura do composto **4e^b** obtida por cristalografia de raio-x

Devido a este fato, o composto **4e^a** pode possuir uma configuração relativa *anti* ou ser um atropoisômero, uma vez que a presença do substituinte metoxi em *orto* pode ocasionar um impedimento estérico na rotação livre da nova ligação simples formada gerando uma barreira energética suficiente para bloquear a interconversão dos rotâmeros.

A barreira energética para o composto **4e** foi mensurada para o ângulo diedro C1-C2-C3-C4 através de cálculos computacionais utilizando o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) B3LYP/6-31G(d) em que foram observados três mínimos de energia (A-C) com uma energia de racemização de 6,275 kcal/mol (Figura 10). Estes resultados foram obtidos em colaboração com o Grupo de Química Teórica em Mecânica Quântica e Não-Linear (QuiTeo/DQ/UFSCar).

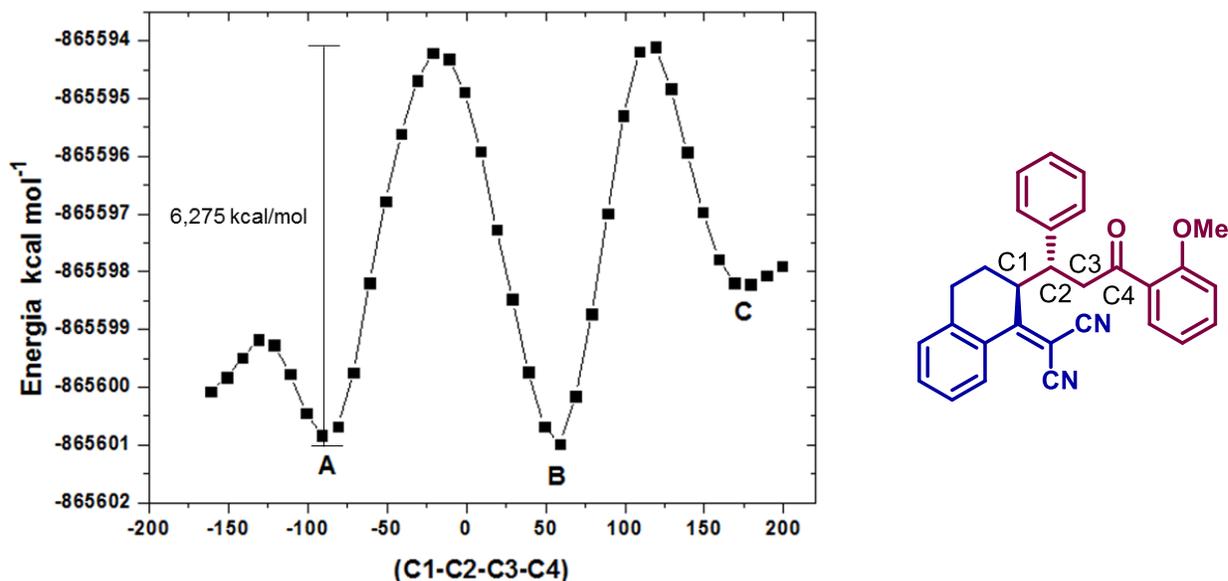


FIGURA 10. Varredura da superfície de energia potencial (SEP) de **4e** usando o nível de cálculo teórico B3LYP/6-31G* considerando o ângulo diedro C1–C2–C3–C4 alterando o ângulo de torção em passos de 10° de –180° para +180 °.

Em busca de evidências experimentais que suportem nossas suposições, o composto **4e^a** (Figura 11) e **4e^b** foram submetidos a um experimento de RMN ¹H com variação de temperatura de 25 e 75°C (DÍAZ *et al.*, 2014), em colaboração com o Prof. Antonio Gilberto Ferreira do DQ-UFSCar. No entanto, ao final do experimento não foram observadas modificações no espectro, demonstrando que até a temperatura de 75°C a interconversão entre os possíveis atropoisômeros não ocorre e considerando a baixa energia de racemização apresentada no estudo teórico demonstra que os compostos **4e^a** e **4e^b** não sejam atropoisômeros.

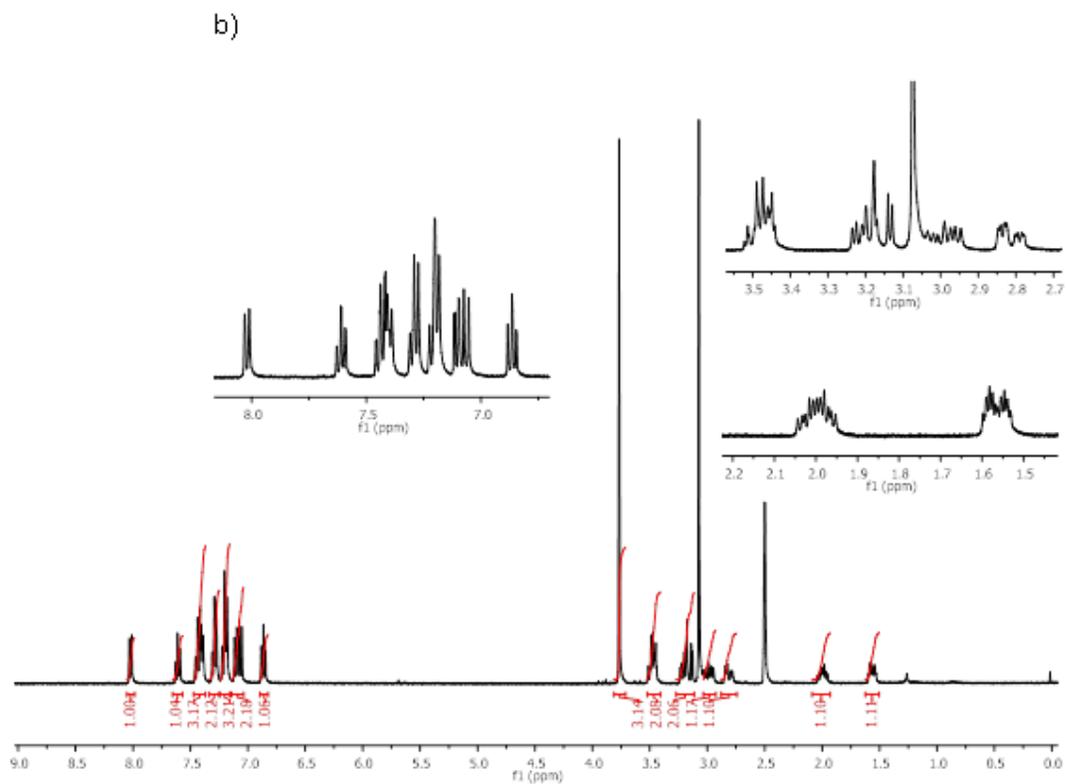
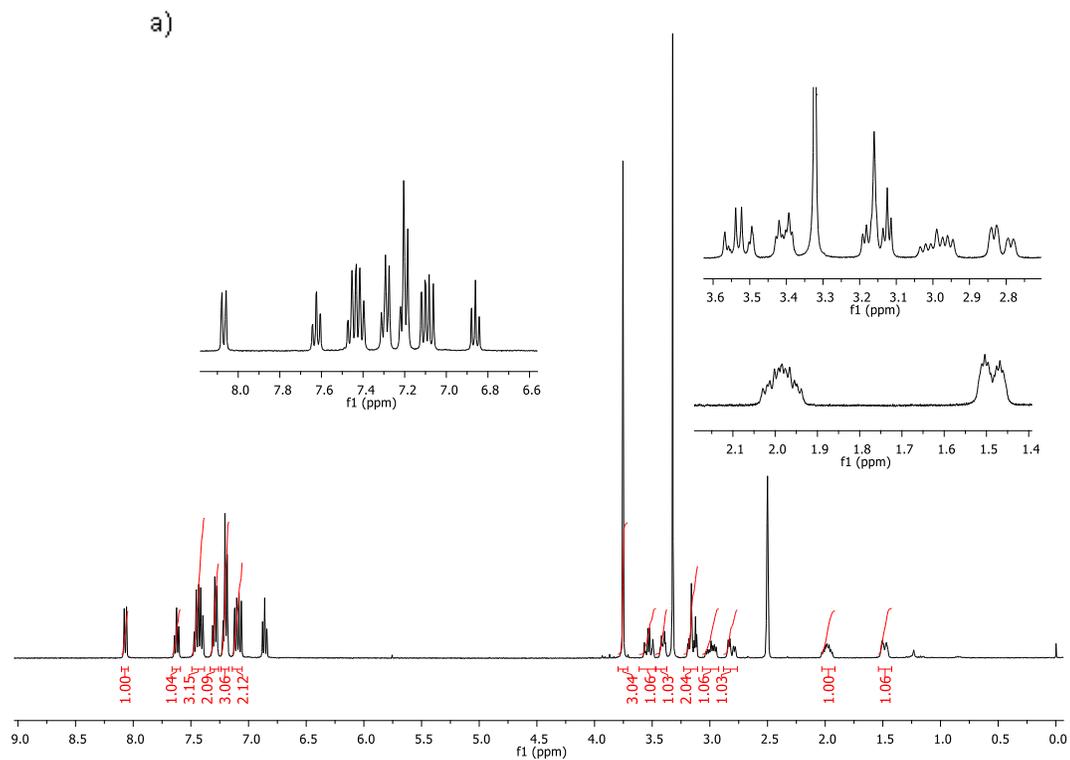


FIGURA 12. Espectro de RMN ^1H em $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ de $4e^a$: a) 25°C . b) 75°C .

Foram realizados experimentos de NOESY e HSQC em ambos os compostos com o intuito de determinar a configuração relativa do composto **4e^a**, que através da comparação com composto **4e^b**, pode-se determinar a configuração relativa como *anti*.

Para se determinar o excesso enantiomérico de todos os compostos obtidos no escopo reacional, foram sintetizadas também as misturas racêmicas empregando 25 mol% de cada componente: isopropilamina, trietilamina e TFA, demonstrando ser altamente diastereosseletiva. Para os compostos **4f**, **4o** e **4p** ao utilizar a metodologia a citada só foi possível a obtenção de traços do produto **4o** e no caso de **4p** não houve a formação do produto, portanto foi utilizado o catalisador de quinina e seu pseudo-enantiômero, quinidina. Embora em condições reacionais de racemização, o composto **4p** apresentou-se altamente diastereosseletivo, isso pode estar relacionado com o sistema catalítico empregado ou pela indução causada pela presença dos centros quirais já pré-existentes no substrato.

Com base nos trabalhos na literatura já citados, há duas possibilidades de como pode proceder a reação: via interação de hidrogênio ou íon imínio. Nos trabalhos descritos por Jiang *et al.* (2007), Chem *et al.* (2012) e Rouet *et al.* (2014), o eletrófilo é ativado via interação de hidrogênio e a porção quinuclidina é responsável pela ativação do nucleófilo.

Ma *et al.* (2013) e Xie *et al.* (2007) descrevem a formação de um intermediário íon imínio ao ser empregado ora chalconas ora α,α -diciano-olefinas em reações de adição de Michael.

Foi realizado então um experimento com uma mistura contendo a chalcona **2a**, o catalisador 9-aminoquinina **1a** e o ácido trifluoroacético em proporções equivalentes em 2-MeTHF como solvente. Esta mistura foi analisada por espectrometria de massas usando eletrospray no modo positivo e não foi observado o sinal $m/z = 209$ referente à chalcona. No entanto, foram observados os sinais m/z em 324, 532 e 514 referentes ao catalisador, ao composto hidroxilado e ao íon imínio (XVIII), respectivamente (Figura 13), sendo um indicativo de que a reação procede via íon imínio.

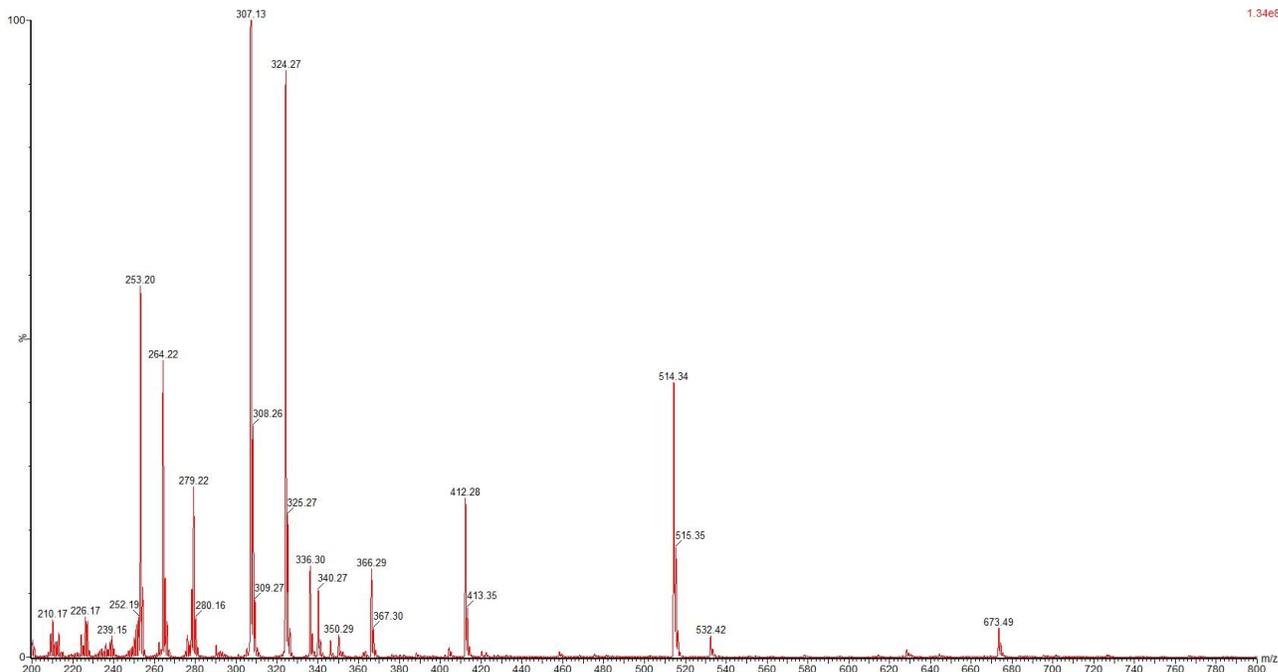
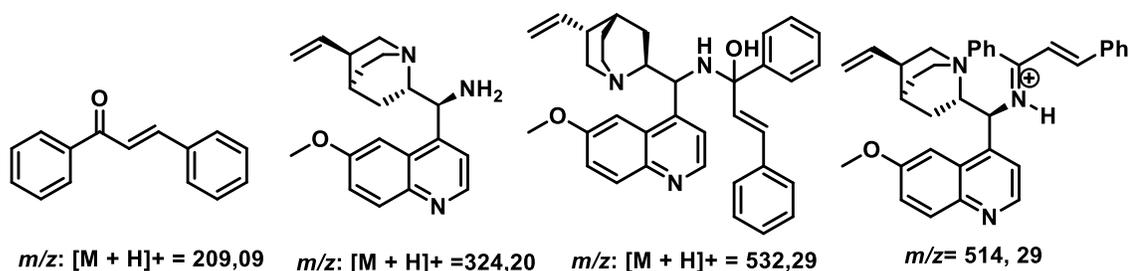


FIGURA 13. Espectro massas de eletrospray positivo da mistura contendo a chalcona **2a**, o catalisador 9-aminoquinina **1a** e o ácido trifluoroacético em proporções equivalentes em 2-MeTHF como solvente.

A fim de aprofundar nossos estudos mecanísticos, foi realizada também uma análise da mistura da chalcona **2a**, catalisador **1a** e TFA em 2-MeTHF, a cada 30 minutos durante um período de 16 horas com uma sonda de infravermelho. Os espectros foram mensurados utilizando o branco da amostra com 2-MeTHF e TFA, com o intuito de acompanhar a diminuição da banda referente à carbonila da chalcona em 1670 cm^{-1} (Figura 13a). Após a adição da chalcona em 40 minutos de reação, pode ser observado o equilíbrio cetona-íon imínio (Figura 13b) pela leve diminuição da banda referente à carbonila, demonstrando evidências de que a reação ocorre via íon imínio.

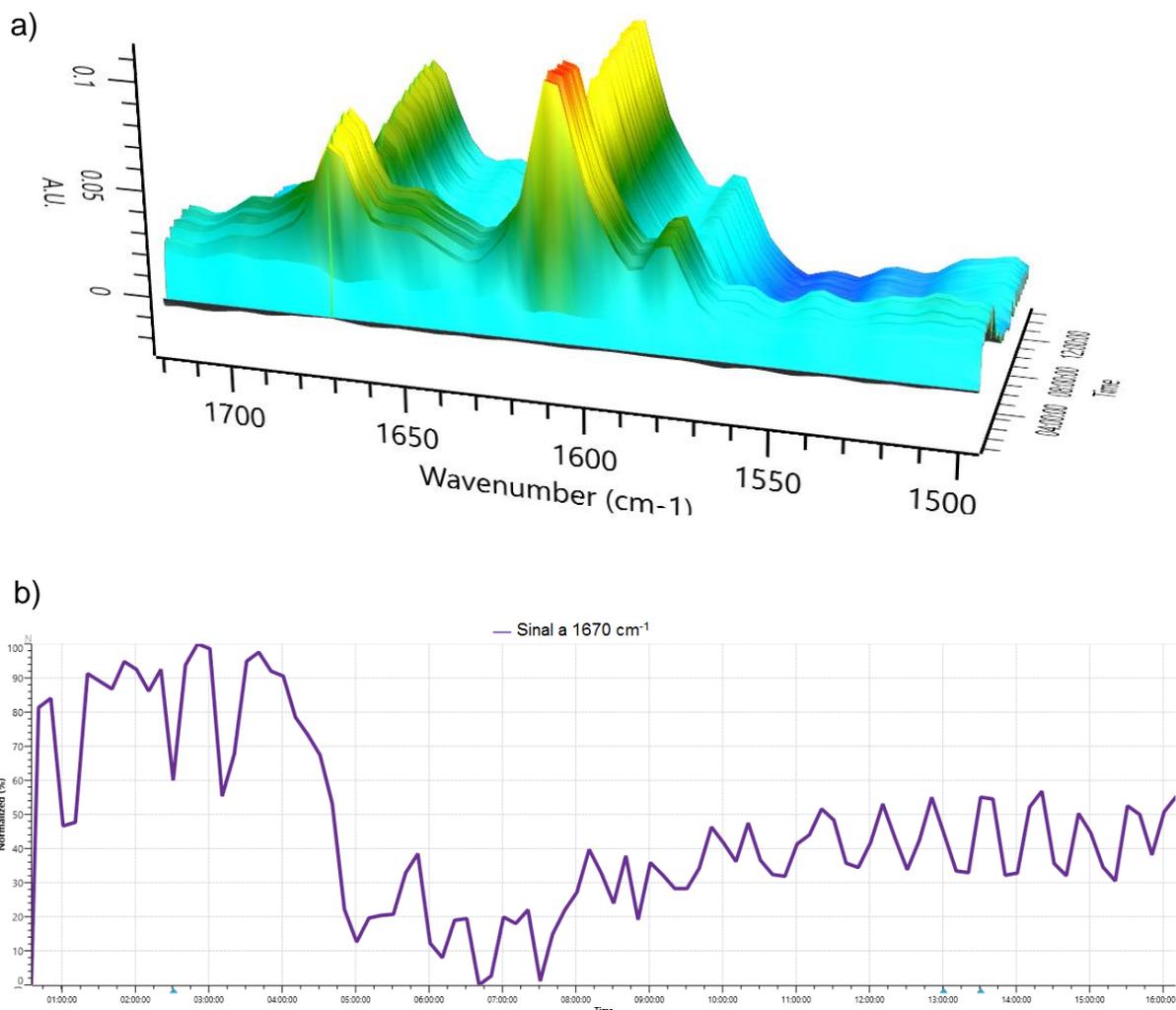
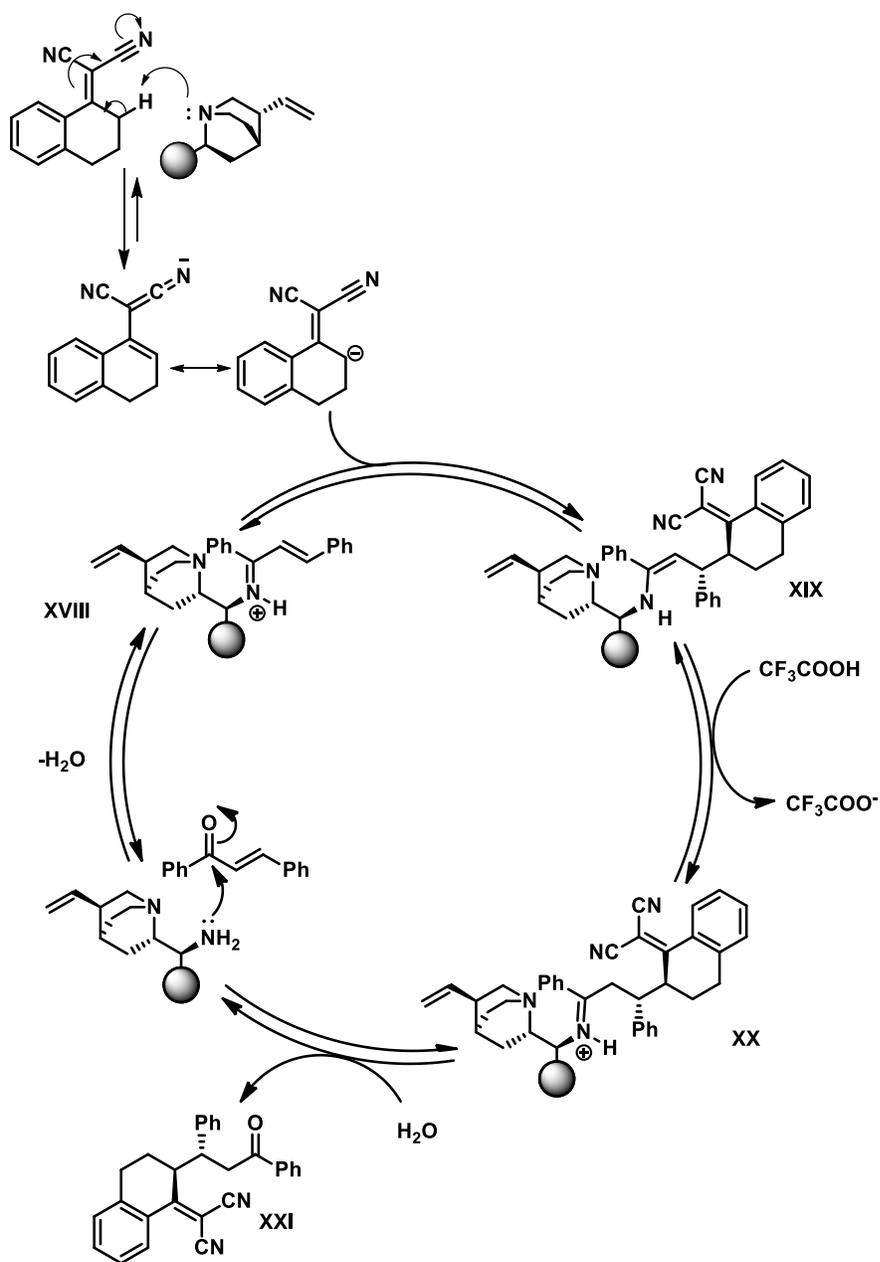


FIGURA 14. Experimento usando a sonda de infravermelho: a) Espectro em 3D b) Performance da banda 1670 cm^{-1} no decorrer da reação.

Dessa forma, o mecanismo proposto para a adição de Michael ocorre primeiramente por uma adição nucleofílica da amina primária do catalisador à carbonila da chalcona e em seguida há uma desidratação e formação do íon imínio **XVIII**. Paralelamente, a amina terciária do catalisador desprotona o hidrogênio ácido da α,α -diciano-olefina e então ocorre uma adição 1,4 ao intermediário **XIX** e, em seguida uma protonação da olefina e formação do íon imínio **XX**, seguido de uma hidrólise levando ao produto desejado **XXI** (Esquema 34).



ESQUEMA 34. Mecanismo para a reação de Michael organocatalisada por derivados da quinina.

A repulsão estérica causada pelo anel aromático do íon imínio **XVIII** com a porção quinolina faz com que a configuração *E* seja estericamente mais favorável. A aproximação do nucleófilo ocorre pela face menos impedida, face *Re* (Figura 14) (Su *et al.*, 2013).

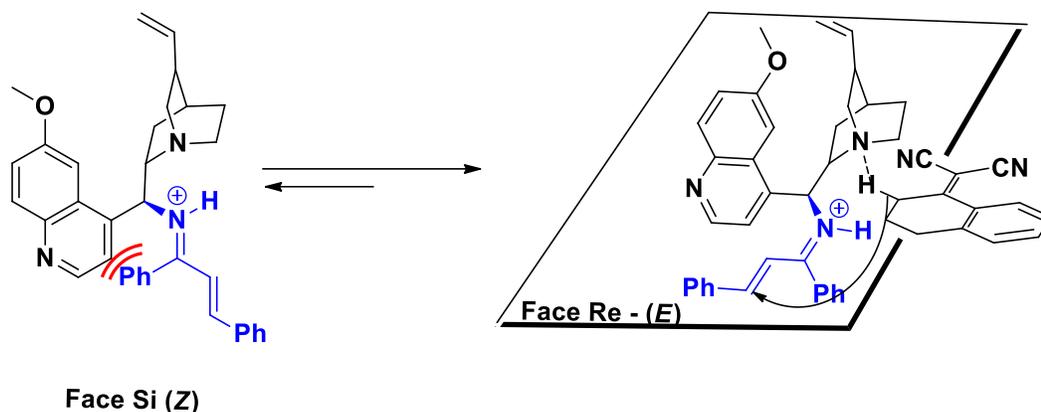
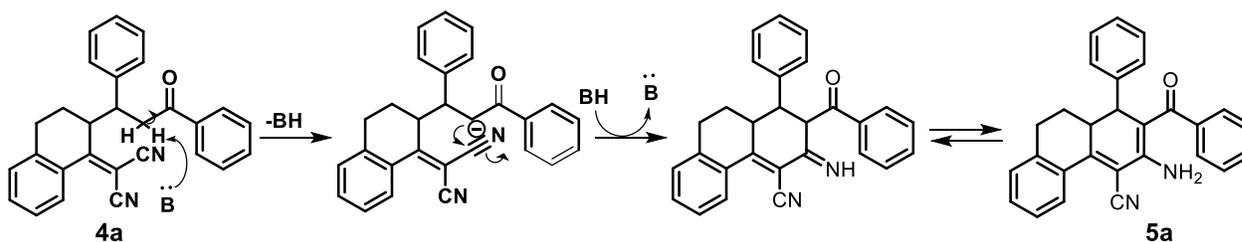


FIGURA 15. Face *Re* de adição do nucleófilo.

3.5 - Tentativas de ciclização do aduto da Michael

Com o objetivo de aumentar a diversidade estrutural dos compostos obtidos, iniciou-se o estudo de ciclização do aduto de Michael. No mecanismo proposto para esta reação, primeiramente ocorreria a desprotonação de um dos hidrogênios α a carbonila, seguido do ataque nucleofílico do carbânion gerado *in situ* ao carbono da nitrila, e por fim um equilíbrio tautomérico (ALIZADEH *et al.*, 2015) (Esquema 35).



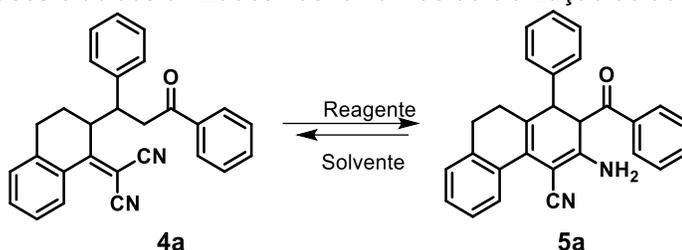
ESQUEMA 35. Mecanismo para a reação de ciclização do aduto da Michael.

Para a tentativa de obtenção do produto da ciclização **5a** foram utilizados desde uma base fraca até uma base extremamente forte (Tabela 5, entradas 1-5). Primeiramente foi utilizada a trietilamina conforme descrito por Alizadeh *et al.* (2015). No entanto não foi observada a formação do produto, apenas a reação de retro-Michael fornecendo a chalcona **2a**. Então utilizamos uma base mais forte, uma vez que a reação está em equilíbrio pretendíamos deslocá-lo para a formação do produto, porém novamente só foi observada a retro-Michael (entradas 2-4). Tentamos ainda aumentar

a quantidade de base (3 eq.), mas não foi observada a formação do produto. Avaliamos a reação com LDA em THF seco (entrada 5), e em atmosfera inerte, entretanto só foi observada a retro-Michael.

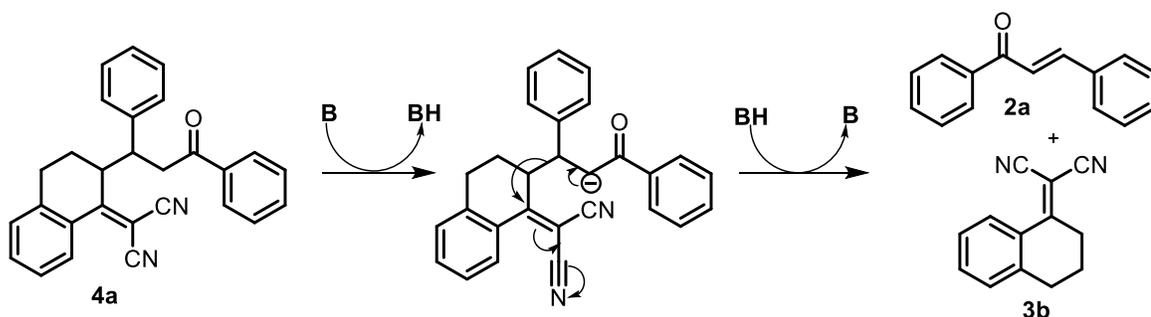
A formação dos materiais de partida (chalcona **2a** e α,α -diciano-olefina **3c**) são mais favoráveis de ocorrer do que a formação do produto ciclizado, pois a carga gerada é estabilizada pela deslocalização em maior número de átomos do que na formação do produto ciclizado, e além disso as espécies geradas são altamente estáveis. A retro-Michael ainda ocasiona o aumento da entropia do sistema, com isso deixa a energia livre de Gibbs mais negativa, o que torna a reação mais espontânea de ocorrer neste sentido (Esquema 36).

TABELA 5. Bases e ácidos utilizados nas tentativas de ciclização do aduto da Michael.



Entradas	reagente (equiv.)
1	Et ₃ N (5,7)
2	DABCO ^a (1)
3	DBU (1)
4	DBU (3)
5	LDA ^b (1)
6	NaClO ₄ (1)
7	CeCl ₃ (1)
8	Quinidina ^c (1)
9	CH ₃ CO ₂ H (1)
10	CF ₃ CO ₂ H ^d (1)

^a acetonitrila (2 mL) sob refluxo, ^b THF seco (0,3 mL), ^c diclorometano (0,5 mL) ^d 2-MeTHF (0,6 mL).



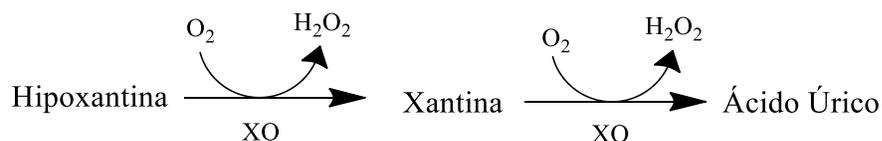
ESQUEMA 36. Reação de Retro-Michael em presença de base.

Ao empregar bases inorgânicas, quinidina (Poulsen *et al.*, 2006), ácido acético ou ácido trifluoroacético (Tabela 5, entradas 6-10) não resultou na formação do produto e nenhum indício de reação foi observado.

3.6 - Ensaio frente a enzima xantina oxidase

A xantina oxidase pertence à família de proteínas de molibdênio chamadas molibdo flavoproteína e é frequentemente encontrada na linfa e nos pulmões. Como já dito, a enzima apresenta um átomo de molibdênio, um dos dinucleotídeos de flavina e adenina (FAD), dois centros de ferro-enxofre do tipo ferredoxina em cada uma das suas duas subunidades independentes (homodímeros), e também possui dois sítios de ligação com o substrato (KOSTIC *et al.*, 2015).

A xantina oxidase pode elevar significativamente seus níveis séricos em estados patológicos como hepatite, inflamação, isquemia-reperfusão, carcinogênese e envelhecimento. Ela atua diretamente no metabolismo de purinas, catalisando a hidroxilação oxidativa do substrato de hipoxantina a xantina, ocorrendo então a oxidação da xantina a ácido úrico, e originando espécies reativas de oxigênio (ânions superóxido ou peróxido de hidrogênio) (Esquema 37) (CHOPRA *et al.*, 2015).



ESQUEMA 37. Obtenção do ácido úrico através da enzima xantina oxidase.

O ácido úrico é um forte oxidante extracelular e um pró-oxidante intracelular, o qual oxida os lipídeos, reduz a disponibilidade de óxido nítrico em células endoteliais e gera as espécies reativas de oxigênio. O ácido úrico e as espécies reativas de oxigênio são precursoras de doenças, tais como a gota, doenças renais, cardiovasculares e cálculos no sistema urinário (CHOPRA *et al.*, 2015; XIE *et al.*, 2017).

Existem dois tipos de inibidores da xantina oxidase: aqueles a base de purinas como o alopurinol, 2-alkil hipoxantinas, pterina, 6-formil pterina e os não purínicos, tais como febuxostat, flavonoides, derivados de 1,3-diaril-pirazol e curcumina (CHOPRA *et al.*, 2015).

Chopra *et al.* (2015) reportaram a síntese de análogos de imidazol 5-substituídos. Estes compostos foram sintetizados por condensação de aminas aromáticas com diferentes oxazois substituídos em um reator de micro-ondas na presença de solvente. Um desses derivados apresentou-se como um potente inibidor da xantina oxidase, com $IC_{50} = 6 \mu M$, enquanto o controle allopurinol[®] exibiu $IC_{50} = 11,10 \mu M$. Estes ensaios foram feitos com a enzima em solução.

Em um trabalho desenvolvido em colaboração com o grupo de pesquisa da Prof^a. Dr^a. Quézia B. Cass do DQ-UFSCar, a xantina oxidase foi imobilizada em uma coluna capilar de sílica (ICERs) e empregada em um sistema de cromatografia líquida acoplado a espectrometria de massas (LCMS) (RODRIGUES, 2015 & RODRIGUES, 2016). Este sistema foi usado para avaliar uma série de derivados de 9-benzoil 9-deazaguanina sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa e dentre os compostos sintetizados, o 3-nitrobenzoil 9-deazaguanina (**LSPN451**) se apresentou como um excelente inibidor da XO, com $IC_{50} = 65 \pm 9,4 \text{ nM}$.

Os adutos da Michael e algumas chalconas obtidos neste presente trabalho foram submetidos a ensaios de inibição da enzima xantina oxidase imobilizada. Os testes foram feitos pela Dra. Marili Rodrigues do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA-UNICAMP).

A porcentagem de inibição é decorrente a quantidade de produto gerado. Podendo ser calculado conforme a equação: $\% I = 100 (C_i / C_0 - 100)$.

onde C_i corresponde a concentração do produto enzimático na presença do substrato testado (hipoxantina ou ácido úrico) e C_0 a concentração do produto enzimático na ausência do substrato avaliado.

O allopurinol[®] foi utilizado como controle positivo e a xantina empregada como substrato natural, podendo ser observada a uma concentração constante na presença de metanol e água, expondo 100% de atividade e gerando o produto da reação enzimática.

O ensaio foi efetivado por meio da injeção sequencial dos brancos: da amostra (o qual corresponde ao inibidor), H₂O e metanol, da amostra de 100% de atividade e das amostras a serem testadas como inibidores a uma concentração de 100 μ M.

Os compostos testados não foram ativos, apresentando uma porcentagem de inibição de 0 a 15% (Figura 15) enquanto que no controle positivo foi observada uma inibição de 86%. Comparando os resultados obtidos para as chalconas **2a-o** com aqueles obtidos por Hofmann *et al.* (2016) e Xie *et al.* (2017), conclui-se que compostos poli fenólicos nas chalconas é fundamental para a atividade de inibição da XO.

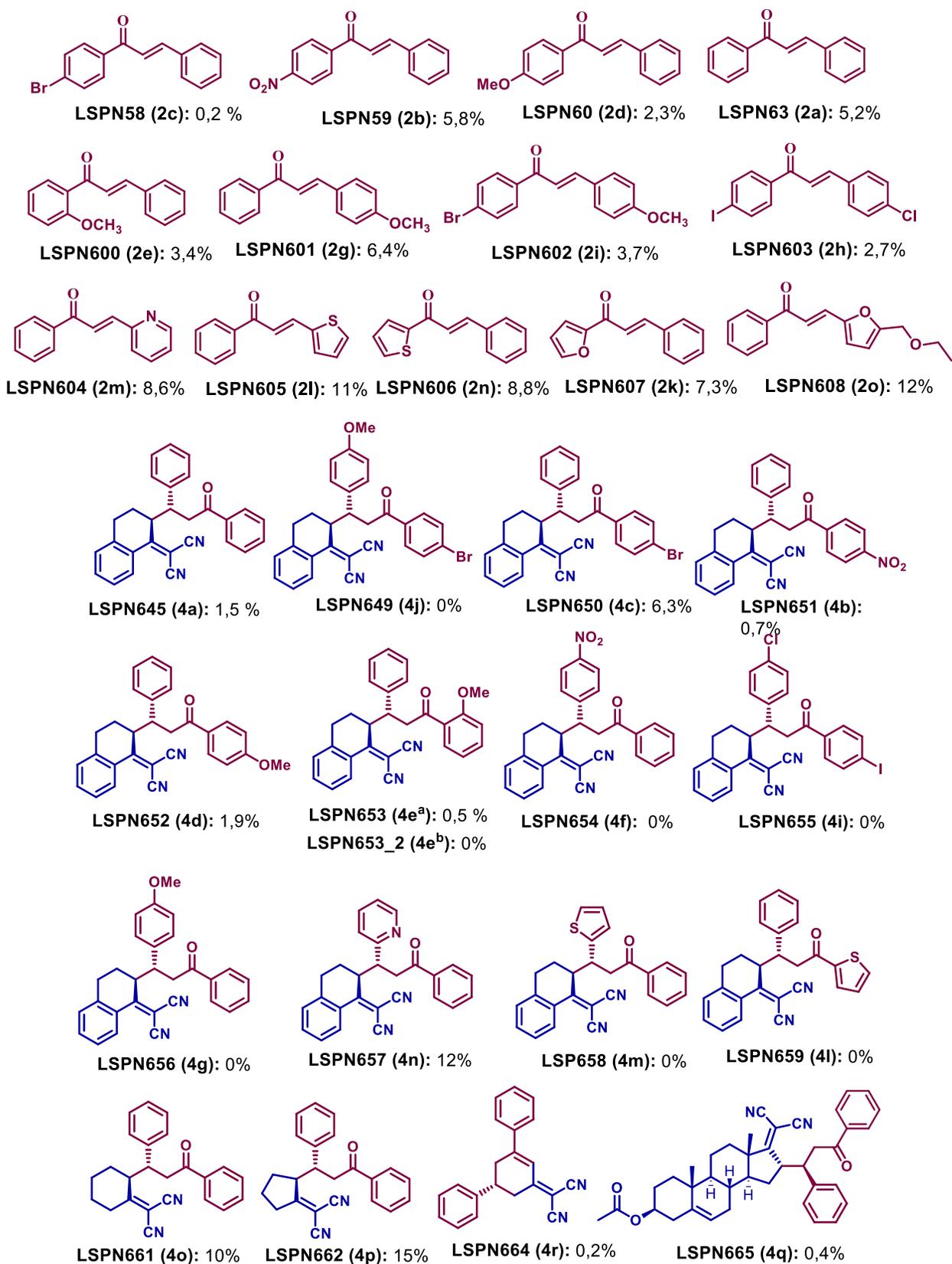


FIGURA 16. Porcentagem de inibição das chalconas e derivados frente a enzima xantina oxidase.

Conclusões e Perspectivas

4 – Conclusões e Perspectivas

As metodologias empregadas na síntese dos materiais de partida demonstraram ser promissoras, uma vez que foi possível a obtenção dos produtos desejados com ótimos rendimentos. A reação de adição de Michael, realizada em um solvente derivado da biomassa, levou a adutos com bons rendimentos e excessos enantioméricos moderados a excelentes.

O estudo do escopo reacional mostrou que este protocolo pode ser empregado para chalconas com grupos doadores e retiradores de elétrons em ambos os anéis e também para anéis heteroaromáticos.

O mecanismo da reação foi estudado através de técnicas espectroscópicas e espectrométricas sendo possível propor a formação do íon imínio como intermediário.

No caso da α,α -diciano-olefina derivada da propanona, houve uma ciclização do aduto da Michael levando ao composto **4q^b**. Esta reação deve ser mais estudada para ver sua generalidade.

A configuração absoluta de **4e^a** será determinada através da sua derivatização usando bromo-fenil hidrazina para a obtenção do monocristal e análise de raio-x.

Apesar de várias tentativas não foi possível obter o produto da ciclização do aduto da Michael para levar à cianoamina **5**, visto que a retro-Michael se mostrou termodinamicamente mais favorável.

Algumas chalconas e os adutos da Michael foram testados frente a enzima xantina oxidase porém apresentaram baixa porcentagem de inibição, sendo os ensaios descontinuados.

Procedimentos Experimentais

5 - Procedimentos Experimentais

5.1 - Aspectos Gerais

Todos os reagentes utilizados foram comerciais obtidos da Sigma-Aldrich. Os solventes empregados são de fontes comerciais e quando necessários solventes secos foram tratados conforme o recomendado na literatura (PERRIN & ARMAREGO,1988).

A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 A, 70-230 mesh Aldrich Co.

As análises de TLC foram feitas usando placas de alumínio revestidas com sílica tratada fluorescente 254 nm Macherey-Nagel 60 e reveladas com soluções de vanilina em etanol.

Os rendimentos químicos são referentes aos produtos puros e secos após uma purificação cromatográfica ou por lavagem com solvente.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) foram registrados nos espectrômetros Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm referenciado pelo sinal de solvente residual e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupeto), m (multipeto).

As razões enantioméricas da otimização reacional foram determinadas empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em um equipamento Shimadzu, bomba tipo LC-10ATVp, detector UV-vis modelo: 10AVP com controladora modelo SCL – 10 AVP. A fase estacionária utilizada foi Daicel Chiralpak AS-H (4,6 mm \varnothing x 250 mm l, tamanho de partícula de 5 μm). As razões enantioméricas do escopo reacional foram determinadas empregando Ultrafast chromatography (UPC²) da Waters ACQUITY.

Os valores de $[\alpha]_D$ foram determinados através do polarímetro da marca Schmidt Haensch, modelo Polatronic H100 em um comprimento de onda de análise de 589 nm e a temperatura de 22°C.

Os espectros de IV foram gerados em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR Prestigie-21. As amostras foram maceradas em KBr e prensadas de forma a

gerar as pastilhas utilizadas na obtenção dos espectros de absorção. O experimento em sonda de infravermelho foi realizado em um espectrômetro da Mettler Toledo, modelo ReactIR15 e analisados *in situ*. As absorções foram expressas em número de onda (cm^{-1}).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em espectrômetro de massas da Bruker Daltonics, por ionização por elétron spray ESI-TOF pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Os pontos de fusão foram obtidos utilizando um equipamento da Büchi, modelo M-560 e reportados em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

As reações realizadas sob irradiação de micro-ondas foram feitas utilizando um forno Discovery® da CEM.

A análise de raio-x ocorreu em um difratômetro da Bruker APEX-II CCD do IQSC-USP.

5.2 - Síntese de 9-aminoquinina (1a) (VAKULYA *et al.*, 2005)

Adicionou-se uma solução de quinina (1,62 g; 5 mmol), trifenilfosfina (1,58 g; 6 mmol) e DIAD (1,22 g; 6 mmol) em um balão de fundo redondo de duas vias de 50 mL, com atmosfera inerte de nitrogênio, banho de gelo e agitação magnética. Adicionou-se em um balão de uma via vedado THF (25 mL) e DPPA (1,65 g; 6 mmol). Esta solução foi adicionada gota a gota à solução contendo a quinina a 0°C , e então a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Após a mistura foi aquecida a 50°C por 2 horas e então adicionou-se trifenilfosfina (1,70 g; 6,5 mmol) e o aquecimento mantido por mais 2 horas. Em seguida a reação foi resfriada a temperatura ambiente, adicionado água (1 mL), e mantendo-a sob agitação por 3 horas. Em seguida, eliminou-se os solventes com o auxílio de um rotaevaporador. O resíduo foi solubilizado em DCM (25 mL) e transferido para um funil de decantação onde foi adicionado HCl a 10% (25 mL). A fase aquosa foi lavada com DCM (4 x 25 mL) e basificada com excesso de solução de NH_4OH 28-30% (10 mL) e então extraída com DCM (4 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica em um gradiente a 10 a 100% de AcOEt-MeOH.

O composto **1a** foi obtido como um óleo amarelo viscoso (1,18 g; 73%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (sl, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 16,1, 8,7 Hz, 1H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 13,6, 10,2 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,22 (d, *J* = 49.8 Hz, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H), 1,43 (s, 1H), 0,77 (dd, *J* = 13.3, 7.3 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 157,6; 147,9; 147,1; 144,7; 141,8; 131,8; 128,8; 121,3; 119,9; 114,4; 102,0; 61,9; 56,4; 55,6; 41,0; 39,8; 28,2; 27,6; 26,1.

5.3 - Síntese de (*E*)-chalconas 2a-j (DEOBALD, 2013)

Em um balão de 25 mL foi adicionado etanol (1 mL), acetofenona (1 mmol) e uma solução de NaOH (507 mg) em H₂O (450 μL). A mistura reacional foi colocada em um banho de gelo, e adicionou-se benzaldeído lentamente (102 μL; 1 mmol). A reação foi agitada de 2 a 6h a temperatura ambiente. Ao término da reação a mistura reacional foi neutralizada com NH₄Cl (5 mL), extraída com AcOEt (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e então concentrada sob vácuo.

(*E*)-chalcona (2a): obtido como um sólido amarelo após purificação por lavagem com hexano com 64% de rendimento (4,0g; 19,2 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 3H), 7,46 – 7,40 (m, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 190,6; 144,9; 138,2; 134,9; 132,8; 130,6; 129,0; 128,7; 128,5; 128,5; 122,1 (LI *et al.*, 2017).

(*E*)-1-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2b): obtido como um sólido laranja após purificação por lavagem com hexano com 86% de rendimento (217 mg; 0,86 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 – 8,25 (m, 2H), 8,19 – 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 189,1; 150,1; 146,8; 143,1; 134,3; 131,3; 129,4; 129,1; 128,7; 123,9; 121,3 (LI *et al.*, 2017).

(E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2c): obtido como um sólido amarelo após purificação por lavagem com hexano com 83% de rendimento (239 mg; 0,83 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 4H), 7,47 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 189,4; 145,4; 136,9; 134,7; 132,0; 130,8; 130,0; 129,0; 128,5; 127,9; 121,5 (MAMEDA *et al.*, 2016).

(E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2d): obtido como um sólido branco após purificação lavagem com hexano gelado com 86% de rendimento (206 mg; 0,86 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 5,7, 2,1, 1,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 188,8; 163,5; 144,0; 135,1; 131,1; 130,8; 130,4; 128,9; 128,4; 121,9; 113,9; 55,5 (SYAM *et al.*, 2012).

(E)-1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2e): obtido como um sólido amarelo após purificação por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente com 78% de rendimento (187 mg; 0,78 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 – 7,55 (m, 4H), 7,47 (ddd, *J* = 8,4; 7,4; 1,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 4H), 7,04 (td, *J* = 7,5; 1,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193,0; 158,1; 143,3; 135,2; 132,9; 130,4; 130,3; 129,3; 128,9; 128,4; 127,1; 120,8; 111,7; 55,8 (MAMEDA *et al.*, 2016).

(E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2f): obtido como um sólido amarelo após purificação por lavagem com hexano gelado com 83% de rendimento (210 mg; 0,83 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,33 – 8,24 (m, 2H), 8,04 (dt, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 2H), 7,86 – 7,76 (m, 3H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 189,7; 148,6; 141,5; 141,1; 137,5; 133,4; 129,0; 128,9; 128,6; 125,7; 124,2 (SIVAMANI *et al.*, 2014).

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2g): obtido como um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente com 98% de rendimento (233 mg; 0,98 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ:

8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 3H), 7,53 (ddt, $J = 8,2, 6,7, 1,3$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 190,6; 161,7; 144,7; 138,5; 132,6; 130,3; 128,6; 128,4; 127,6; 119,8; 114,4; 55,4 (SIVAMANI *et al.*, 2014).

(E)-3-(2-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2h): Composto sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 4H), 7,37 – 7,29 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 190,5; 140,7; 137,9; 135,5; 133,3; 133,0; 131,2; 130,3; 128,69; 128,65; 127,8; 127,1; 124,8.

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-iodofenil)prop-2-en-1-ona (2i): obtido como um sólido amarelado após purificação por lavagem com hexano gelado com 71% de rendimento (261 mg, 0,71 mmol). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,80 – 7,68 (m, 3H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 13,9, 12,1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 189,4; 143,9; 138,0; 137,3; 136,7; 133,2; 129,9; 129,7; 129,3; 121,8; 100,8 (SATHIYAMOORTHI *et al.*, 2013).

(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (2j): obtido como um sólido amarelado após purificação por lavagem com hexano gelado com 86% de rendimento (273 mg; 0,86 mmol). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 4H), 7,35 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 189,4; 161,9; 145,3; 137,3; 131,9; 130,3; 130,0; 127,6; 127,5; 119,2; 114,5; 55,4 (SIVAMANI *et al.*, 2014).

(E)-3-(3-metoxifenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (2k): obtido como um sólido amarelado após lavagem com hexano gelado com 74% de rendimento (227 mg; 0,74 mmol). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Hz, 2H), 7,86 – 7,74 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 16,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 6,99 (ddd, $J = 8,2, 2,6, 0,9$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 189,7; 160,0; 146,1; 141,0; 135,9; 130,1; 128,8; 125,71; 125,67; 121,9; 121,3; 116,7; 113,6; 55,4.

5.4 - Síntese de (*E*)-chalconas 2I-p (ALIBU *et al.*, 2013)

Em um balão de 10 mL a 0°C foi adicionada uma mistura MeOH-H₂O 5:1 (6 mL), solução de KOH a 85% e benzaldeído (6 mmol, 1,2 eq). Em seguida adicionou-se a acetofenona (5 mmol) por um período de 10 min. A mistura reacional foi agitada por 5-48 horas a 0°C. A reação foi neutralizada com NH₄Cl (20 mL), extraída com AcOEt (4 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e então concentrada.

(*E*)-1-(furan-2-il)-4-fenilbut-2-en-1-ona (2l): obtido como um sólido branco, sem extrair, após filtração a vácuo e lavado com metanol gelado com 69% de rendimento (410 mg; 2,07 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 3H), 7,43 (ddd, *J* = 13,3, 9,8, 8,4 Hz, 4H), 7,34 (dd, *J* = 3,6, 0.7 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 3,6, 1,7 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 178,0; 153,7; 146,6; 144,0; 134,7; 130,6; 129,0; 128,7; 121,2; 117,5; 112,6 (LIU *et al.*, 2009).

(*E*)-3-fenil-1-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (2m): obtido como um sólido amarelo após purificação por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 9:1 como eluente com 85% de rendimento (908 mg; 4,24 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 189,9; 140,4; 138,1; 137,3; 132,8; 132,1; 128,8; 128,7; 128,42; 128,38; 120,8 (ZHENG *et al.*, 2011).

(*E*)-1-fenil-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (2n): obtido como um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 85:15 como eluente com 26% de rendimento (272 mg; 1,28 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,69 (dd, *J* = 4,6, 1,0 Hz, 1H), 8,19 – 8,05 (m, 3H), 7,83 – 7,70 (m, 2H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 3H), 7,30 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 190,5; 153,2; 150,1; 142,7; 137,8; 137,0; 133,1; 128,8; 128,7; 125,7; 125,5; 124,5 (SÁNCHEZ *et al.*, 2015).

(E)-3-fenil-1-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (2o): obtido como um sólido amarelado, sem extrair, após filtração a vácuo e lavado com metanol gelado com 96% de rendimento (1,03 g; 4,80 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88– 7,84 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 2H), 7,51 – 7,38 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 4,9, 3,8 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 182,1; 145,5; 144,1; 134,7; 133,9; 131,8; 130,6; 129,0; 128,5; 128,3; 121,6 (THANGAMANI *et al.*, 2010).

(E)-3-(5-(etoximetil)furan-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2p): obtido como um óleo amarelo após purificação por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 9:1 como elutente com 78% de rendimento (199 mg; 0,78 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,59 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 189,8; 154,9; 151,7; 138,2; 132,8; 130,6; 128,6; 128,5; 119,3; 117,2; 111,9; 66,1; 64,7; 15,1. **IV** (*v*_{max}): 1662, 1604, 1571, 1213, 1012 cm⁻¹.

5.5 - Síntese de α,α-diciano-olefinas 3a-b (XU *et al.*, 2017)

Em um balão de 10 mL foi adicionada uma solução de malonitrila (66 mg, 1mmol) e água (1 mL). Em seguida, foi adicionada a cicloexanona (104 μL, 1 mmol) e aqueceu-se a reação a 65°C por um período de 4 horas. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e extraída com AcOEt (3 x 30 mL) a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e então concentrada sob vácuo.

2-ciclohexilidenomalononitrila (3a): O produto desejado foi obtido como um óleo laranja com 62% de rendimento (90 mg; 0,62 mmol) sem purificação por coluna cromatográfica. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,70 – 2,60 (m, 4H), 1,85 – 1,75 (m, 4H), 1,74 – 1,64 (m, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 185,0; 111,7; 82,6; 34,8; 28,0; 25,0; 8,6 (XU *et al.*, 2017).

2-(propan-2-ilideno)malononitrila (3b): O produto desejado foi obtido como um óleo marrom após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como

eluente com 70% de rendimento (738 mg; 6,96 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,31 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 178,4; 111,8; 86,4; 24,5 (KHUSNUTDINOV *et al.*, 2013).

5.6 - Síntese de α,α-diciano-olefinas 3c-e (YANG *et al.*, 2012)

Em um balão de duas vias de 50 mL foi adicionado tolueno (30 mL), malonitrila (1,72g, 26 mmol), α-tetralona (2,66 mL, 20 mmol), acetato de amônio (0,33 g, 4,28 mmol) e ácido acético glacial (2mL). Com o auxílio de um aparelho de Dean-Stark para remoção da água, a reação foi mantida sob refluxo por 6 horas. O solvente foi então evaporado

2-(3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (3c): O produto foi obtido como um sólido verde após purificação por lavagem com etanol gelado com 71% de rendimento (3,39 g; 17, 45 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (dd, *J* = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 172,6; 142,0; 133,7; 130,0; 129,5; 128,0; 126,9; 114,0; 113,4; 79,8; 33,1; 29,7, 22,2 (YANG *et al.*, 2012).

2-ciclopentilidenomalononitrila (3d): O produto foi obtido como um óleo marrom após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente com 65% de rendimento (258 mg; 1,95 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,84 – 2,77 (m, 4H), 1,96 – 1,89 (m, 4H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 192,4; 111,8; 81,4; 36,2; 26,0. (KHUSNUTDINOV *et al.*, 2013).

2-((9S,10R,13S,14S)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-3,4,7,8,9,11,12,13,15,16-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17(2H,10H,14H)-ylidene)malononitrile (3e): O produto foi obtido como um sólido laranja claro após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 1:1 como eluente com 90% de rendimento (1,52 g; 4,51 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,37 – 5,33 (m, 1H), 3,53 (tt, *J* = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 2,93 (ddd, *J* = 20,9, 8,2, 1,1 Hz, 1H), 2,73 (dt, *J* = 20,9, 8,8 Hz, 1H), 2,62 – 2,55

(m, 1H), 2,44 – 2,20 (m, 2H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,27 (m, 13H), 1,19 – 0,87 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,2; 141,0; 120,7; 112,3; 111,2; 79,7; 71,5; 55,3; 49,4; 48,9; 42,1; 37,1; 36,5; 34,7; 33,7; 31,5; 31,4; 23,6; 20,8; 19,4; 16,3.

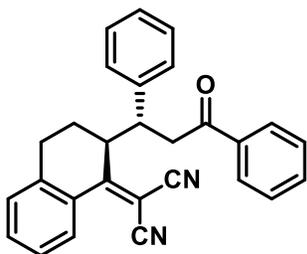
5.7- Acetilação do composto **3e** (SIMON *et al.*, 2016)

Em um balão de 50 mL foi adicionado diclorometano (7 mL), **3e** (194 mg, 1 mmol), trietilamina (162 µL, 2 mmol, 2 eq.), DMAP (35 mg, 5%) e Ac₂O. Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente foi adicionada água (10 mL) e então extraída com hexano (3x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com 10% de ácido cítrico (10 mL), solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e brine (10 mL). A solução foi seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada em coluna cromatográfica usando sílica gel e a mistura Hexano-AcOEt (20%) como eluente. O produto foi obtido como um sólido amarelo com 85% de rendimento (325 mg; 0,86 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,73 (dt, *J* = 21,0, 8,7 Hz, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,43 – 2,21 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 4H), 1,99 – 1,85 (m, 3H), 1,78 – 1,73 (m, 1H), 1,72 – 1,51 (m, 5H), 1,51 – 1,29 (m, 2H), 1,22 – 1,08 (m, 1H), 1,11 – 0,97 (m, 7H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,1; 170,5; 139,9; 121,6; 113,3; 112,3; 111,2; 79,7; 73,6; 55,2; 49,3; 48,9; 38,0; 36,8; 36,6; 34,7; 33,6; 31,4; 27,6; 23,4; 21,4; 20,8; 19,3; 16,2.

5.8 - Síntese dos adutos da Michael **4a-r** (Vieira, 2014)

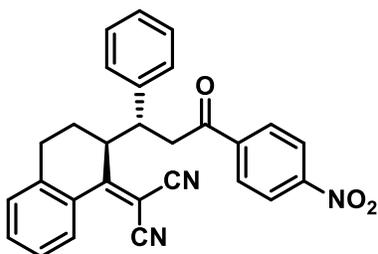
Em um vial de 10 mL foi adicionado o catalisador **1a** (32 mg, 0,1 mmol), a chalcona **2a** (104 mg, 0,5 mmol) e 2-MeTHF (2,5 mL). Esta mistura foi agitada por 30 min e então foi adicionada a α,α-diciano-olefina **3b** (146 mg, 0,75 mmol). Após 15 min., foi adicionado o TFA (7,66 µL, 0,1 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 4 dias a temperatura ambiente.

**2-((S)-2-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-
2ilideno)malononitrila (4a)**



Composto LSPN645: O produto foi obtido como um sólido branco com 61% de rendimento (122 mg; 0,3 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 4,2, 3,4 Hz, 5H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 3,66 (dt, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 16,4, 9,6 Hz, 1H), 3,40 (ddd, *J* = 4,14, 9,70, 11,17 Hz, 1H), 3,08 (ddd, *J* = 16,5, 11,9, 4,8 Hz, 2H), 2,83 (dd, *J* = 19,0, 6,5 Hz, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 9,0, 6,5, 3,2 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 197,1; 177,3; 140,9; 140,1; 136,4; 134,1; 133,3; 130,0; 128,9; 128,8; 128,7; 128,6; 128,0; 127,9; 127,4; 127,0; 113,8; 113,6; 80,5; 47,5; 43,2; 41,7; 25,7; 24,4. **ee:** 96%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY, gradiente de CO₂/*i*PrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 2 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 250,0 nm, *t*_{majoritário} = 3,448 min, *t*_{minoritário} = 3,136 min. [α]_D²² = -140,3° (*c* = 0,068; CHCl₃). **HRMS-ES+** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂N₂O 403,1805; exp.:403,1804. **IV** (*v*_{max}): 2233, 1687, 1546 cm⁻¹. **P.F.:**161,4-162,9 °C.

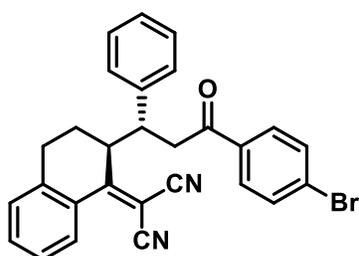
**2-((S)-2-((R)-3-(4-nitrofenil)-3-oxo-1-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-
ilideno)malononitrila (4b)**



Composto LSPN651: O produto foi obtido como um sólido branco com 66% de rendimento (149 mg; 0,33 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 – 8,16 (m, 2H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,59 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 5H), 7,23 (dt, *J* = 3,3, 2,0 Hz, 1H), 3,68 (dt, *J* = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 16,5, 9,7 Hz, 1H), 3,36 (ddd, *J* = 4,32, 9,88, 11,34 Hz, 1H), 3,17 – 2,98 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 18,5, 6,1 Hz, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,0; 176,9; 150,4; 140,8; 140,2; 140,1; 134,3; 130,1; 129,1; 129,0; 128,7; 128,4; 127,8; 127,7; 127,1; 123,9; 113,8; 113,5; 80,6; 47,2;

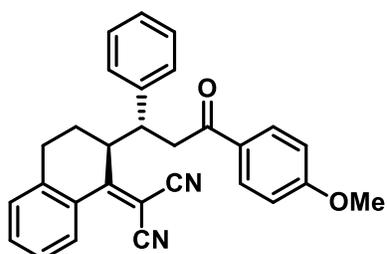
43,8; 42,0; 25,6; 24,3 **ee**: 97%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de CO₂/iPrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 258,8 nm, t_{majoritário} = 5,454 min, t_{minoritário} = 5,314 min. [α]_D²² = -75,7° (c = 0,103; CHCl₃). **HRMS-ES+** m/z: [M + Na]⁺ calculado para C₂₈H₂₁N₃NaO₃ 470,1475; exp.: 470,1464. **IV** (ν_{max}): 2229, 1697, 1525, 1342 cm⁻¹. **P.F.**: 186,7-188,2°C.

2-((S)-2-((R)-3-(4-bromophenyl)-3-oxo-1-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4c)



Composto LSPN650: O produto foi obtido como um sólido marrom claro com 59% de rendimento (141 mg; 0,29 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,45 (m, 5H), 7,42 – 7,28 (m, 6H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,2, 3,3 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 16,2, 9,6 Hz, 1H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 3,15 – 2,96 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 18,2, 6,3 Hz, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 197,1; 177,3; 140,9; 140,1; 136,4; 134,1; 133,3; 130,0; 128,9; 128,8; 128,6; 128,6; 128,0; 127,9; 127,4; 127,0; 113,8; 113,6; 80,5; 47,5; 43,2; 41,7; 25,7; 24,4. **ee**: 98%, determinado determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de CO₂/iPrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 326,3 nm, t_{majoritário} = 5,511 min, t_{minoritário} = 5,374 min. [α]_D²⁰ = -84,7° (c = 0,127; CHCl₃). **HRMS-ES+** m/z: [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₂₁BrN₂O 481,0910; exp.: 481,0906. **IV** (ν_{max}): 2232, 1691, 1571, 698 cm⁻¹. **P.F.**: 202,3-203,8°C.

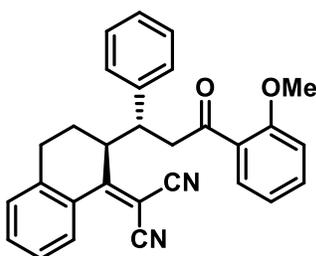
2-((S)-2-((R)-3-(4-metoxifenil)-3-oxo-1-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4d)



Composto LSPN652: O produto foi obtido como um sólido branco com 60% de rendimento (130 mg; 0,3 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ:

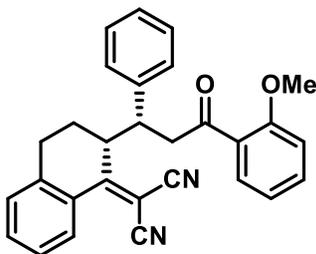
8,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,55 (td, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 5H), 7,22 (dt, $J = 5,8, 4,1$ Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (dt, $J = 11,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 3,17 – 2,95 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 18,2, 6,0$ Hz, 1H), 2,04 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 195,5; 177,4; 163,6; 141,0; 140,1; 134,1; 130,3; 129,9; 129,6; 128,9; 128,8; 128,6; 127,9; 127,4; 126,9; 113,8; 113,6; 80,4; 55,5; 47,5; 42,8; 41,8; 25,7; 24,4. **ee**: 95%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de $\text{CO}_2/i\text{PrOH}$ [CO_2 (1 min), CO_2 a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, $\lambda = 327,9$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 5,568$ min, $t_{\text{minoritário}} = 5,387$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -100^\circ$ ($c = 0,119$; CHCl_3). **HRMS-ES+** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 433,1911; exp.: 433,1907. **IV** (ν_{max}): 2231, 1664, 1602 cm^{-1} . **P.F.**: 119,7-121,1°C.

2-((S)-2-((R)-3-(2-metoxifenil)-3-oxo-1-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4e^a)



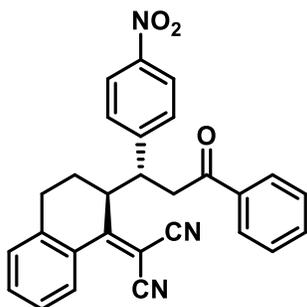
Composto LSPN653: O produto foi obtido como um sólido branco com 32% de rendimento (71 mg; 0,16 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,27 – 7,19 (m, 5H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (dd, $J = 17,7, 10,1$ Hz, 1H), 3,51 (dt, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 1H), 3,27 (ddd, $J = 11,2, 10,3, 4,0$ Hz, 1H),), 3,11 (dd, $J = 17,7, 4,1$, 1H), 3,14 – 2,87 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 18,5, 6,4$ Hz, 1H), 2,02 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,58 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 198,9; 177,6; 158,8; 141,5; 140,3; 134,2; 134,0; 130,4; 130,0; 128,9; 128,8; 128,7; 128,2; 127,5; 127,2; 127, 0; 120,7; 114,0; 113, 9; 111,6; 80,4; 55,6; 48,8; 47,8; 41,6; 25,7; 24,6. **ee**: 64%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de $\text{CO}_2/i\text{PrOH}$ [CO_2 (1 min), CO_2 a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, $\lambda = 337,7$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 5,583$ min, $t_{\text{minoritário}} = 5,197$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -117,4^\circ$ ($c = 0,084$; CHCl_3). **HRMS-ES+** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 433,1911; exp.: 433,1913. **IV** (ν_{max}): 2216, 1670, 1597 cm^{-1} . **P.F.**: 161,3-162,1°C.

2-((R)-2-((R)-3-(2-metoxifenil)-3-oxo-1-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4e^b)



Composto LSPN653_2: O produto foi obtido como um sólido branco com 19% de rendimento (42 mg; 0,1 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,82 (ddd, *J* = 11,6, 7,6, 5,3 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (dt, *J* = 11,9, 4,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 16,9, 6,6 Hz, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 2,88 (dd, *J* = 18,0, 5,9 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 200,3; 177,8; 158,2; 141,1; 139,7; 133,7; 133,4; 130,2; 129,6; 129,4; 128,7; 128,4; 128,2; 127,8; 127,3; 126,5; 120,7; 113,5; 113,4; 111,4; 80,5; 55,6; 48,1; 47,4; 41,3; 25,4; 24,4. **HRMS-ES+** *m/z* [M + H]⁺ calculado para C₂₉H₂₄N₂O₂ 433,1911; exp.: 433,1913. **IV** (ν_{max}): 2214, 1676, 1593 cm⁻¹. **P.F.:** 138,3-139,4°C.

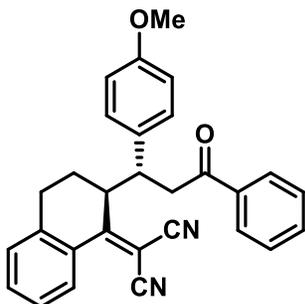
2-((S)-2-((R)-1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4f)



Composto LSPN654: O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 62% de rendimento (138 mg; 0,31 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,26 – 8,17 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 7,64 – 7,49 (m, 4H), 7,46 – 7,32 (m, 4H), 3,69 (dt, *J* = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,10 (dd, *J* = 16,3, 2,9 Hz, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,90 (dd, *J* = 18,2, 7,4 Hz, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,2; 175,8; 148,7; 147,2; 139,6; 135,9; 134,5; 133,8; 130,1; 129,0; 128,8; 128,8; 128,2; 127,9; 127,3; 124,2; 113,7; 113,3; 81,0; 46,8; 42,8; 41,4; 25,5; 24,2. **ee:** 98%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil CEL 2, gradiente de CO₂/*i*PrOH [CO₂ a 60:40 (5 min), 60:40 (2 min), CO₂ (1 min)], 2 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 230 nm, t_{majoritário} = 3,69 min, t_{minoritário} = 3,42 min. [α]_D²² = -143,4° (*c* = 0,075; CHCl₃). **HRMS-ES+**

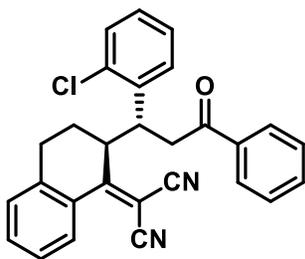
m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{28}H_{21}N_3O_3$ 448,1656; exp.:448,1654. **IV** (ν_{max}): 2218, 1683, 1523, 1348 cm^{-1} . **P.F.:** 180,0-181,6°C.

2-((S)-2-((R)-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4g)



Composto LSPN656: O produto foi obtido como um sólido branco com 40% de rendimento (88 mg; 0,2 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,49 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,81 – 6,73 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (dt, $J = 11,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 16,4, 9,8$ Hz, 1H), 3,27 (ddd, $J = 10,9, 10,1, 4,0$ Hz, 1H), 3,06 – 2,89 (m, 2H), 2,76 (dd, $J = 18,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 197,3; 177,5; 158,7; 140,1; 136,5; 134,1; 133,3; 132,7; 130,0; 128,9; 128,7; 128,6; 128,0; 126,9; 114,3; 113,8; 113,6; 80,4; 55,2; 47,6; 43,3; 41,0; 25,7; 24,3. **ee:** 71%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil CEL1, gradiente de $CO_2/iPrOH$ [CO_2 (1 min), CO_2 a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, $\lambda = 328,5$ nm, $t_{majorit\u00e1rio} = 5,115$ min, $t_{minorit\u00e1rio} = 5,024$ min. $[\alpha]_D^{22} = -71,7^\circ$ ($c = 0,099$; $CHCl_3$). **HRMS-ES+** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{29}H_{24}N_2O_2$ 433,1911; exp.:433,1909. **IV** (ν_{max}): 2227, 1680, 1510 cm^{-1} . **P.F.:** 156-156,6°C.

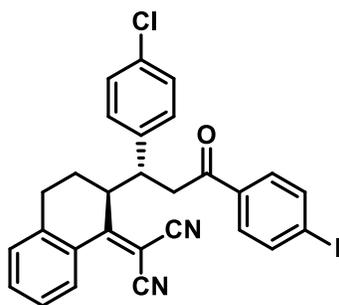
2-((S)-2-((R)-1-(2-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4h)



Composto LSPN666: O produto foi obtido como um sólido branco com 58% de rendimento (127 mg; 0,29 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 90:10 como eluente. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,54 (dt, $J = 20,5, 7,2$ Hz, 2H), 7,49 – 7,28 (m, 7H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 4,03 (td, $J = 10,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,68 (dt, $J = 10,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,45 – 3,27 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 16,3, 4,8$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J =$

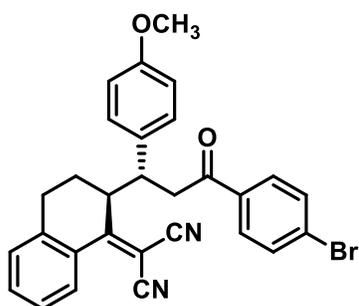
18,6, 6,7 Hz, 1H), 2,08 – 1,90 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,6; 176,9; 140,4; 138,7; 136,2; 135,0; 134,2; 133,8; 133,4; 130,1; 130,0; 128,7; 128,6; 128,4; 128,0; 127,8; 127,7; 126,9; 113,8; 113,5; 80,7; 47,9; 43,6; 37,4; 25,4; 24,8. **ee**: 96%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de CO₂/iPrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ= 250 nm, t_{majoritário} = 4,16 min, t_{minoritário} = 4,04 min. [α]_D²² = -105,5° (c = 0,11; CHCl₃). **HRMS-ES+** m/z: [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₂₁ClN₂O 437,1415; exp.: 437,1416. **IV** (ν_{max}): 2229, 1695, 1570, 744 cm⁻¹. **P.F.**: 147-148,3°C.

2-((S)-2-((R)-1-(4-clorofenil)-3-(4-iodofenil)-3-oxopropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4i)



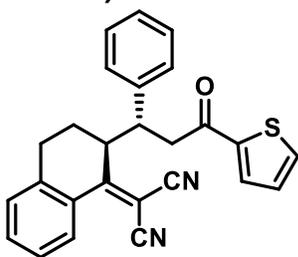
Composto LSPN655: O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 45% de rendimento (126 mg; 0,22 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,03 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,57 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 3,60 (dt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 16,1, 9,9 Hz, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,08 – 2,93 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 18,5, 6,2 Hz, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,2; 176,6; 139,9; 139,1; 138,1; 135,5; 134,3; 133,3; 130,0; 129,3; 129,2; 128,7; 128,4; 127,1; 113,7; 113,4; 101,6; 80,7; 47,1; 43,0; 41,2; 25,5; 24,3. **ee**: 96%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil CEL1, gradiente de CO₂/iPrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ= 321,0 nm, t_{majoritário} = 5,656 min, t_{minoritário} = 5,474 min. [α]_D²² = -69,4° (c = 0,108; CHCl₃). **HRMS-ES+** m/z: [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₂₀ClIN₂O 563,0382; exp.:563,0400. **IV** (ν_{max}): 2227, 1683,1579,1487, 769, 578 cm⁻¹. **P.F.**: 159,8-161,2°C.

2-((S)-2-((R)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4j)



Composto LSPN649: O produto foi obtido como um sólido branco com 28% de rendimento (72 mg; 0,14 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (dt, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 16,2, 9,9 Hz, 1H), 3,35 – 3,26 (m, 1H), 3,04 (ddd, *J* = 19,0, 12,1, 6,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 16,2, 4,0 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 18,1, 6,8 Hz, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196,4; 177,3; 158,8; 140,1; 135,2; 134,2; 132,3; 131,9; 130,0; 129,5; 128,8; 128,7; 128,5; 127,0; 114,3; 113,8; 113,5; 80,4; 55,2; 47,6; 43,3; 41,2; 25,6; 24,3. **ee:** 98%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de CO₂/*i*PrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 0,8 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 234,8 nm, *t*_{majoritário} = 6,392 min, *t*_{minoritário} = 6,525 min. [α]_D²² = -65,4° (*c* = 0,088; CHCl₃). **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]⁺ calculado para C₂₉H₂₃BrN₂O₂ 533,0835; exp.: 533,0842. **IV** (*v*_{max}): 2229, 1678, 1585, 1516, 572 cm⁻¹. **P.F.:** 160,0-161,1°C.

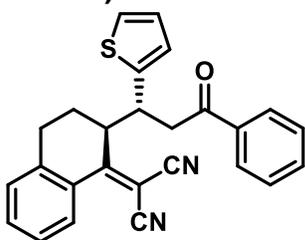
2-((S)-2-((R)-3-oxo-1-fenil-3-(tiofen-2-il)propil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4l)



Composto LSPN659: O produto foi obtido como um sólido laranja claro com 27% de rendimento (56 mg; 0,14 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 3H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 4,7, 4,1 Hz, 1H), 3,61 (dt, *J* = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 3,41 – 3,29 (m, 2H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 18,2, 6,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 189,8; 177,0; 143,9; 140,6; 140,0; 134,3; 134,1; 132,2; 129,9; 129,0; 128,8; 128,2; 127,9; 127,5; 127,0; 113,8; 113,5; 80,6; 47,4; 44,0; 41,9; 25,8; 24,4. **ee:** 89%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY1, gradiente de CO₂/*i*PrOH [CO₂ (1 min), CO₂ a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min,

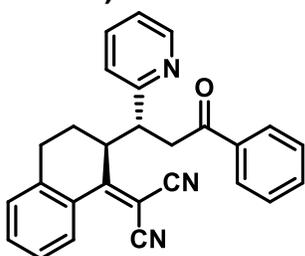
35°C, 137,89 bar, $\lambda = 279,2$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 5,096$ min, $t_{\text{minoritário}} = 4,938$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -51,6^{\circ}$ ($c = 0,126$; CHCl_3). **HRMS-ES+** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ 409,1369; exp.:409,1367. **IV** (ν_{max}): 2227, 1664, 1554 cm^{-1} . **P.F.:** 133,7-135,0°C.

2-((S)-2-((R)-3-oxo-3-fenil-1-(tiofen-2-il)propil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4m)



Composto LSPN658: O produto foi obtido como um sólido branco com 58% de rendimento (118 mg; 0,29 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,17 (ddd, $J = 5,1, 1,2, 0,5$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 3,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 3,79 (ddd, $J = 11,0, 9,5, 4,4$ Hz, 1H), 3,61 (dt, $J = 11,1, 3,7$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 16,7, 9,4$ Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 16,7, 4,4$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J = 18,2, 6,2, 2,4$ Hz, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 196,7; 176,7; 143,8; 140,0; 136,3; 134,1; 133,5; 129,9; 128,7; 128,5; 128,0; 127,0; 126,9; 125,8; 124,3; 113,6; 113,5; 80,8; 48,5; 44,1; 37,2; 25,8; 24,5. **ee:** 93%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil, CEL 2, gradiente de $\text{CO}_2/i\text{PrOH}$ [CO_2 a 60:40 (10 min), 60:40 (2 min), CO_2 (1 min)], 1 mL/min, 40°C, 137,89 bar, $\lambda = 300$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 5,960$ min, $t_{\text{minoritário}} = 6,130$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -126,9^{\circ}$ ($c = 0,081$; CHCl_3). **HRMS-ES+** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ 409,1369; exp.:409,1369. **IV** (ν_{max}): 2239, 1687, 1579 cm^{-1} . **P.F.:** 119,8-120,9°C.

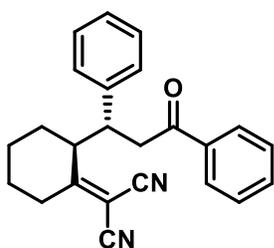
2-((S)-2-((R)-3-oxo-3-fenil-1-(piridin-2-il)propil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno)malononitrila (4n)



Composto LSPN657: O produto foi obtido como um sólido marrom com 33% de rendimento (67 mg; 0,17 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 85:15 como eluente. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 – 8,54 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 2H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,55 (td, $J = 10,7, 3,5$ Hz, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 1H),

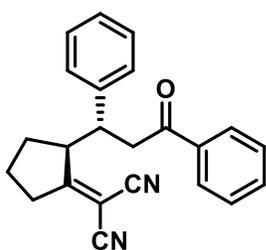
2,99 (dd, $J = 17,2, 3,6$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 18,2, 5,4$ Hz, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,72 – 1,61 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 197,6; 177,0; 160,0; 140,1; 136,3; 134,0; 133,4; 129,9; 128,8; 128,63; 128,58; 128,2; 128,1; 126,9; 124,5; 122,3; 113,7; 113,5; 80,9; 46,2; 42,9; 42,0; 25,5; 24,7. **ee**: 76%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil, CEL 2, gradiente de $\text{CO}_2/i\text{PrOH}$ [CO_2 a 60:40 (5 min), 60:40 (2 min), CO_2 (1 min)], 1 mL/min, 40°C, 137,89 bar, $\lambda = 235$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 4,440$ min, $t_{\text{minoritário}} = 4,570$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -142,4^\circ$ ($c = 0,071$; CHCl_3). **HRMS-ES⁺** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ 404,1757; exp.:404,1758. **IV** (ν_{max}): 2222, 1687,1543 cm^{-1} . **P.F.**: 126,2-127,5°C.

2-((S)-2-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)ciclohexilideno)malononitrila (4o)



Composto LSPN661: O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 55% de rendimento (49 mg; 0,14 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 97:3 como eluente. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87 – 7,82 (m, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 7,23 (ddd, $J = 6,9, 5,9, 2,5$ Hz, 1H), 3,90 (ddd, $J = 11,6, 7,7, 5,5$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 7,71, 17,24$ Hz, 1H) 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 17,2, 5,4$ Hz, 1H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,70 (td, $J = 13,7, 5,8$ Hz, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 3H), 1,38 (tt, $J = 4,09, 13,70$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 197,5; 188,1; 141,3; 136,4; 133,6; 129,1; 128,8; 128,0; 127,4; 112,06; 111,3; 84,3; 48,9; 43,3; 41,6; 31,7; 30,5; 28,7; 19,6. **ee**: 98%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY, gradiente de $\text{CO}_2/i\text{PrOH}$ [CO_2 (1 min), CO_2 a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, $\lambda = 287,7$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 4,330$ min, $t_{\text{minoritário}} = 4,525$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 55,6^\circ$ ($c = 0,1$; CHCl_3). **HRMS-ES⁺** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 355,1805; exp.: 355,1804. **IV**: 2232, 1674, 1579 cm^{-1} . **P.F.**: 145,9-146,7°C.

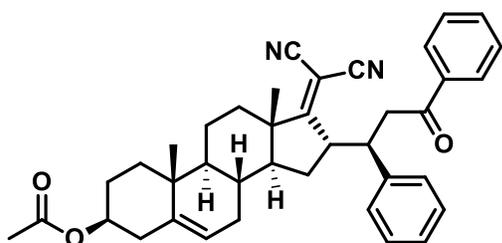
2-((S)-2-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)ciclopentilideno)malononitrila (4p)



Composto LSPN662: O produto foi obtido como um sólido laranja claro com 10% de rendimento (11 mg; 0,03 mmol) após

purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: δ 7,97 – 7,88 (m, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 5H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 3,63 (dd, *J* = 17,7, 7,9 Hz, 1H), 3,46 – 3,28 (m, 1H), 2,92 – 2,68 (m, 2H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,90 – 1,69 (m, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 197,8; 194,0; 141,5; 136,4; 133,6; 129,0; 128,8; 128,1; 128,1; 127,5; 112,6; 111,4; 82,7; 53,1; 43,2; 42,9; 34,9; 29,8; 21,9. **ee**: 83%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil, CEL 2, gradiente de CO₂/iPrOH [CO₂ a 80:20 (10 min), 80:20 (2 min), CO₂ (1 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 225 nm, *t*_{majoritário} = 6,90 min, *t*_{minoritário} = 6,69 min. [α]_D²² = 33,4° (*c* = 0,125; CHCl₃). **HRMS-ES+** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₃H₂₀N₂O 341,1648; exp.: 341,1648. **IV** (ν_{max}): 2231, 1681, 1600, 1446 cm⁻¹. **P.F.**: 64,9-66,0°C.

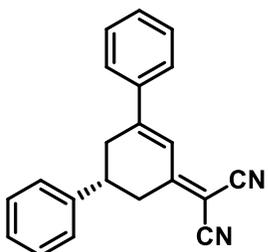
(3*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-17-(dicianometileno)-10,13-dimetil-16-((*S*)-3-oxo-1,3-difenilpropil)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il acetato (4q)



Composto LSPN665: O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 23% de rendimento (37 mg; 0,06 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 5,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,51 (m, 1H), 4,23 (td, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 2,42 (dt, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,94 – 1,71 (m, 4H), 1,61 – 1,27 (m, 7H), 1,13 (dd, *J* = 4,47, 12,49 Hz, 1H), 1,09- 1,03 (m, 1), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,59 – 0,48 (m, 1H), 0,48 – 0,34 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 199,5; 197,8; 170,6; 140,5; 139,9; 136,5; 133,5; 128,9; 128,8; 128,2; 128,1; 127,9; 121,6; 113,0; 111,5; 82,1; 73,6; 51,9; 50,8; 49,7; 49,3; 43,5; 42,1; 38,0; 36,7; 36,5; 32,7; 31,2; 30,7; 27,6; 27,2; 21,4; 20,5; 19,2; 17,8. **rd**: 92:8 %, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil, CEL 2, gradiente de [CO₂ a 60:40 (5 min), 60:40 (2 min), CO₂ (1 min)], 1 mL/min, 45°C, 137,89 bar, λ = 250 nm, *t*_{majoritário} = 5,89min, *t*_{minoritário} = 6,41 min. [α]_D²² = -36,3° (*c* = 0,151; CHCl₃). **HRMS-ES+**

m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{39}H_{42}N_2O_3$ 587,3268; exp.:587,3269. **IV** (ν_{max}): 2230, 1728,1681, 1600, 1598, 1448, 1247 cm^{-1} . **P.F.**: 90,1-92°C.

(R)-2-(1',6'-dihidro-[1,1':3',1''-terfenil]-5'(2'H)-ilideno)malononitrila (4r)



Composto LSPN664: O produto foi obtido como um sólido amarelo com 36% de rendimento (27 mg; 0,17 mmol) após purificação por coluna cromatográfica usando Hexano-AcOEt 9:1 como eluente. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 3,36 – 3,08 (m, 2H), 3,00 – 2,79 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 169,5; 157,6; 142,2; 137,8; 131,1; 129,1; 127,6; 126,8; 126,5; 120,6; 113,1; 112,5; 79,4; 40,0; 36,4; 36,1. **ee**: 96%, determinado por UPC² em uma coluna Trefoil CEL1, gradiente de $CO_2/iPrOH$ [CO_2 (1 min), CO_2 a 60:40 (4 min), 60:40 (3 min)], 1 mL/min, 35°C, 137,89 bar, λ = 286,1 nm, $t_{majoritário}$ = 5,825 min, $t_{minoritário}$ = 5,685 min. $[\alpha]_D^{22}$ = -78,8° (c = 0,064; $CHCl_3$). **HRMS-ES+** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{21}H_{16}N_2$ 297,1386; exp.: 297,1387. **IV** (ν_{max}): 2213, 1572 cm^{-1} . **P.F.**:113,1-114,6°C.

5.9 - Tentativas de Ciclização do aduto da Michael 5 (Alizadeh *et al.*, 2015)

Em um vial de 5 mL foi adicionado o aduto **4a** (0,01g, 0,03 mmol), Et_3N (21,3 μL , 0,153 mmol, 5,7 eq) e EtOH (0,7 mL). Esta mistura foi agitada por um período de 6 horas, em que foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, na qual só foi observada a retro-Michael.

5.10 - Ensaios frente a enzima Xantina oxidase (Rodrigues *et al.*, 2015)

Todas as soluções foram solubilizadas em metanol a uma concentração de 2 mM e avaliadas em duplicata usando 100 μM no ICER-XO. Alíquotas de 10 μL foram injetadas no sistema cromatográfico e, a atividade enzimática avaliada pela quantificação do ácido úrico produzido por XO-ICERs em 294 nm. Para cada composto

testado, um branco da amostra foi preparado usando uma solução de metanol, medindo o impacto do metanol na atividade da enzima.

6 - Referências Bibliográficas

ALIBU, V. P.; DAUNES, S.; D'SILVA, C. "N-Benzyloxycarbonyl-S-(2,4-dinitrophenyl)glutathione dibutyl diester is inhibitory to melarsoprol resistant cell lines overexpressing the *T. brucei* MRPA transporter". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**: 4351, 2013.

ALIZADEH, A.; HOSSEINI, S. Y.; SEDIGHIAN, H.; BAYAT, F. "Synthesis of Phenanthrene Derivatives through the Reaction of an α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds". *Helv. Chim. Acta.* **98**: 1426, 2015.

ALVIM Jr., J.; SEVERINO, R.P.; MARQUES, E. F.; MARTINELLI, A. M.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; CORRÊA, A. G. "Solution Phase Synthesis of a Combinatorial Library of Chalcones and Flavones as Potent Cathepsin V Inhibitors". *J. Comb. Chem.* **12**: 687, 2010.

AL-MASUM, M.; NG, E.; WAI, M. C. "Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides - a one-step method for chalcone synthesis". *Tetrahedron Lett.* **52**(9): 1008, 2011.

AMARANTE, G. W.; COELHO, F. "Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica". *Quim. Nova.* **32**: 469, 2009.

AZEVEDO, V. F.; LOPES, M. P.; CATHOLINO, N. M.; PAIVA, E. S.; ARAÚJO, V. A.; PINHEIRO, G. R. C. "Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil". *Rev. Bras. Reumatol.* **57**(4):346, 2017.

BASNET, A.; THAPA, P.; KARKI, R.; NA, Y.; JAHNG, Y.; JEONG, B-S; JEONG, T. C.; LEE, C-S.; LEE, E-S. "2,4,6-Trisubstituted pyridines: Synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure–activity relationship". *Bioorg. Med. Chem.* **15**: 4351, 2007.

BIGI, F.; CONFORTI, M. L.; MAGGI, R.; PICCINNO, A.; SARTORI, G. "Clean synthesis in water: uncatalysed preparation of ylidenemalononitriles". *Green Chem.* **98**: 101, 2000.

BRAGA, A. L., LÜDTKE, D. S.; SCHNEUDER, P. H.; ANDRADE, L. H.; PAIXÃO, M. W. "Catálise Assimétrica No Brasil: Desenvolvimento e Potencialidades para o Avanço da Indústria Química Brasileira". *Quim. Nova.* **36**: 10, 1591, 2013.

CALCATERRA, A.; D'ACQUARICA, I. "The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds" *J. Pharm. Biomed. Anal.* **147**: 323, 2018.

CHAUHAN, M.; KUMAR, R. "A comprehensive review on bioactive fused heterocycles as purine-utilizing enzymes inhibitors". *Med. Chem. Res.* **24**: 2259, 2007.

CHEN, W-Y.; OUYANG, L.; LI, X-S. "Asymmetric Direct Vinylogous Michael Reaction Catalyzed by Self-Assembled Organocatalyst". *Synthetic Communications*, **42**: 2585–2594, 2012.

CHOPRA, B.; DHINGRA, A. K.; KAPOOR, R. P.; PARSAD, D. N. "Microwave assisted synthesis of some 5-substituted imidazolone analogs as a new class of non-purine xanthine oxidase inhibitors". *Der Pharm. Chem.* **7**: 145, 2015.

COREY, E. J.; GROGAN, M. J. "Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst". *Org. Lett.* **1**: 157, 1999.

CRABTREE, R. H. *The Organometallic Chemistry of The Transition Metals*. 4. ed. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken: 2005, 552 p.

DALKO, P. I.; MOISAN, L. "In the golden age of organocatalysis". *Angew. Chem Int. Ed.* **43**: 5138, 2004.

DEOBALD, A. M. Síntese de Organocatalisadores em Reações de Epoxidação Assimétrica Visando Síntese de Compostos Bioativos. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química- UFSCar, 2013. Tese de doutorado, 230 p.

DÍAZ, J. E.; VANTHUYNE, N.; RISPAUD, H.; ROUSSEL, C.; VEGA, D.; ORELLI, L. R. "Atropisomerism in Amidinoquinoxaline N-Oxides: Effect of the Ring Size and Substituents on the Enantiomerization Barriers". *J. Org. Chem.* **80**: 1689, 2015.

EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOURA, Y.; ROLANDO, C. "An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction". *Tetrahedron Lett.* **44**: 5359, 2003.

ENDO, Y.; TAKATA, S.; KUMPUGA, B. T.; ITSUNO, S. "Synthesis of Cinchona Alkaloid Sulfonamide Polymers as Enantioselective Catalysts for the Michael Addition Reaction of β -Ketoester and Nitrostyrene". *ChemistrySelect.* **2**, 10107, 2017.

FABER, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*. Berlin: SpringerVerlag; 1997.

FENG, X.; ZHOU, Z.; ZHOU, R.; ZHOU, Z-Z.; DONG, L.; CHEN, Y-C. "Stereodivergence in Amine-Catalyzed Regioselective [4 + 2] Cycloadditions of β -Substituted Cyclic Enones and Polyconjugated Malononitriles". *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 19942, 2012.

FRAMPTON, J. E. "Febuxostat: A Review of Its Use in the Treatment of Hyperuricaemia in Patients with Gout". *Drugs*. **75**: 427, 2015.

FUSON, R. C. "The principle of vinylogy". *Chem. Rev.*, **16**, 1, 1935.

HALLAND, N.; HANSEN, T.; JORGENSEN, K. A. "Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and α,β -Unsaturated Ketones—A Highly Atom-Economic Catalytic One-Step Formation of Optically Active Warfarin Anticoagulant". *Angew. Chem. Int. Ed.* **115**: 5105, 2003.

HOFMANN, E.; WEBSTER, J.; DO, T.; KLINE, R.; SNIDER, L.; HAUSER, Q.; HIGGINBOTTOM, G.; CAMPBELL, A.; MA, L.; PAULA, S. "Hydroxylated chalcones with dual properties: Xanthine oxidase inhibitors and radical scavengers". *Bioorg. Med. Chem.* **24**: 578, 2016.

HORNER, L.; SIEGEL, H.; BÜTHER, S. "Asymmetric Catalytic Hydrogenation with an Optically Active Phosphinerhodium Complex in Homogeneous Solution". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**: 942, 1968.

JACOBSEN, E. N., PFALTZ, A.; YAMAMOTO, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Nova York: Springer, 2004. 1381 p.

JIANG, L.; ZHENG, H-T.; LIU, T-Y.; YUE, L.; CHEN, Y-C. "Asymmetric direct vinylogous carbon-carbon bond formation catalyzed by bifunctional organocatalysts". *Tetrahedron*. **63**: 5123, 2007.

KAUR, J.; CHAUHANA, P.; CHIMNI, S. S. " α,α -Dicyanoolefins: versatile substrates in organocatalytic asymmetric transformations". *Org. Biomol. Chem.* **14**: 7832, 2016.

KHUSNUTDINOV, R. I.; SHCHADNEVA, N. A.; MAYAKOVA, Y. Y.; OSHNYAKOVA, T. M.; DZHEMILEV, U. M. "Molybdenum hexacarbonylcatalyzed condensation of malononitrile with ketones and aldehydes". *Russ. Chem. Bull.* **62**: 683, 2013.

KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J. "Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **0**: 1445, 1968.

KOSTIĆ, D. A.; DIMITRIJEVIĆ, D. S.; STOJANOVIĆ, G. S.; PALIĆ, I. R.; ĐORĐEVIĆ, A. S.; ICKOVSKI, J. D. "Xanthine Oxidase: Isolation, Assays of Activity, and Inhibition". *J.Chem.* (Hindawi). **2015**: 1, 2015.

LI, L.; STIMAC, J. C.; GEARY, L. M. "Synthesis of olefins via a Wittig reaction mediated by triphenylarsine". *Tetrahedron Lett.* **14**: 1379, 2017.

LIARQKOVA, T.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. J.; KOUKOULITSA, C.; VOULGARI, E.; AVGOUSTAKIS, C. "Simple chalcones and bis-chalcones ethers as possible pleiotropic agents". *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **31**: 302, 2016.

List, B. "The Organic Approach to Asymmetric Organocatalysis" C. New York: Spring, 2010, 291, p. 454.

LIU, W., SHI, H., JIN, H., ZHAO, H., ZHOU, G., WEN, F., YU, Z., HOU, T. "Design, Synthesis and Antifungal Activity of a Series of Novel Analogs Based on Diphenyl Ketones." *Chem. Biol. Drug Des.* **73**: 661, 2009.

LOURENÇO, T. C.; CASSIANO, N. M.; CASS, Q. B. "Fases Estacionárias Quirais para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência". *Quim. Nova.* **33**: 2155, 2010.

MA, S.; WU, L.; LIU, M.; XU, X.; HUANG, Y.; WANG, Y. "Highly enantioselective aza-Michael addition reactions of 4-nitrophthalimide with α,β -unsaturated ketones". *RSC Adv.* **3**: 11498, 2013.

MACMILLAN, D. W. C. "The advent and development of organocatalysis". *Nature* **455**: 304, 2008.

MAMEDA, N.; PERAKA, S.; KODUMURI, S.; CHEVELLA, D.; BANOTHU, R.; AMRUTHAMB, V.; NAMA, N. "Synthesis of α,β -unsaturated ketones from alkynes and aldehydes over Hb zeolite under solvent-free conditions". *RSC Adv.* **6**: 58137, 2016.

MATSUO, B. T. Organocatálise Assimétrica e Sistemas Vinílogos: Adição De 1,3-Oxazolina-2-Tionas a Aldeídos α,β -Insaturados. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química-UFSCar, 2017. Dissertação, 108 p.

METHA, S. K.; NAYEEM, N. "Natural Xanthine Oxidase Inhibitors for Management of Gout: A Review". *RRJMHS*, **3**: 4, 2014.

NAYAK, S.; CHAKROBORTY, S.; BHAKTA, S.; PANDA, P.; MOHAPATRA, S. "Recent advances of organocatalytic enantioselective Michael-addition to chalcone". *Res. Chem. Intermed.* **42**: 2731, 2016.

NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. "Recent advances in therapeutic chalcones". *Exper. Opin. Ther. Patents.* **14**: 1669, 2004.

NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K. A. "Mechanisms in aminocatalysis". *Chem. Commun.* **47**: 632, 2011.

NOWAKOWSKA, Z. "A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones". *Eur. J. Med. Chem.* **42**: 125, 2007.

NÚÑEZ, M.; GALLO, M. A.; ESPINOSA, A.; CAMPOS, J. A. "Rapid Development of Chiral Drugs in the Pharmaceutical Industry". *New Develop. Med. Chem.* **1**: 95, 2010.

OBARA, H.; TAKAHASHI, H. "The Photochemical Fries Rearrangement of Phenyl Cinnamate". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40**: 1012, 1967.

OBARA, H.; TAKAHASHI, H.; HIRANO, H. "The Photo-Fries Rearrangement of Hydroxyphenyl Cinnamates". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**: 560, 1969.

POULSEN, T.B.; BELL, M.; JØRGENSEN, K. A. "Organocatalytic asymmetric allylic carbon-carbon bond formation". *Org. Biomol. Chem.* **4**: 63, 2006.

RAMACHARY, D. B.; VENKAIAH, C.; MADHAVACHARY, R. "Asymmetric Synthesis of Druglike Six-Membered Spirooxindoles through an Amino Enyne Catalysis". *Org. Lett.* **15**: 3042, 2013.

REES, F.; HUIN M.; DOHERTY, M. "Optimizing current treatment of gout". *Nat Rev Rheumatol.* **10**: 271, 2014.

RODRIGUES, M. V. N., CORRÊA, R.S.; VANZOLINI, K, L.; SANTOS, D.S.; BATISTA, A. A.; CASS, Q.B. "Characterization and screening of tight binding inhibitors of xanthine oxidase: An on-flow assay". *RSC Adv.* **5**: 37533, 2015.

RODRIGUES, M. V. N.; BARBOSA, A. F.; SILVA, J. F.; SANTOS, D.A.; VANZOLINI, K.L.; MORAES, M. C.; CORRÊA, A. G.; CASS, Q. B. "9-Benzoyl 9-deazaguanines as potent xanthine oxidase inhibitors". *Bioorg. Med. Chem.* **24**: 226, 2016.

ROUT, S.; RAY, S. K.; UNHALE, R. A.; SINGH, V. K. "Asymmetric Direct Vinylogous Michael Addition to 2-Enoylpyridine N-Oxides Catalyzed by Bifunctional Thio-Urea". *Org. Lett.* **16**, 5568, 2014.

SÁNCHEZ, A. R., TOSCANO, R. A., CORTÉS, J.G. L., ALFARO, M. C. O. "An expedient approach to synthesize fluorescent 3-substituted 4H-quinolizin-4-ones via (η^4 -vinylketene)-Fe(CO)₃ complexes". *Dalton Trans.* **44**: 578, 2015.

SANGANYADO, E.; LU, Z.; FU, Q.; Daniel SCHLENK, D.; GAN, J. "Chiral pharmaceuticals: A review on their environmental occurrence and fate processes". *Water Res.* **124**: 527, 2017.

SANTORO, S.; FERLIN, F.; LUCIANI, L. ACKERMANN, L.; VACCARO, L. "Biomass-derived solvents as effective media for cross-coupling reactions and C–H functionalization processes". *Green Chem.* **19**:1601, 2017.

SATHIYAMOORTHY, K., MALA, V., SAKTHINATHAN, S. P., KAMALAKANNAN, D., SURESH, R., VANANGAMUDI, G. THIRUNARAYANAN, G. "Solvent-free synthesis, spectral correlations and antimicrobial activities of some aryl *E* 2-propen-1-ones". *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* **112**: 245, 2013.

SCHOEMAKER, H. E.; MINK, D.; WUBBOLTS, M. G. "Dispelling the Myths-Biocatalysis in Industrial Synthesis". *Science.* **299**: 1694, 2003.

SEEBACH, D.; GROSELJ, U., SCHWEIZER, W. B. "Stereochemical Models for Discussing Additions to α,β -Unsaturated Aldehydes Organocatalyzed by Diarylprolinol or Imidazolidinone Derivatives"s There an - (E)/(Z)-Dilemma?. *Helv. Chim. Acta.* **93**: 603, 2010.

SIGMAN, M. S.; JACOBSEN, E. N. "Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries" *J. Am. Chem. Soc.***120**: 4901, 1998.

SIMON N. KESSLER, S. N.; HUNDEMER, F.; BÄCKVALL, J-E. "A synthesis of substituted α -allenols via iron-catalyzed cross-coupling of propargyl carboxylates with Grignard reagents". *ACS Catal.* **11**: 7448, 2016.

SIVAMANI, J., ASHOKKUMAR, V., SADHASIVAM, V., DURAIMURUGAN, K., SIVA, A. "Ultrasonic assisted dimeric cinchona based chiral phase transfer catalysts for highly enantioselective synthesis of epoxidation of α,β -unsaturated ketones". *RSC Adv.* **4**: 60293, 2014.

SU, Z.; LEE, H. W.; KIM, C. K. "Asymmetric 1,4-Michael Addition Reactions Catalyzed by a Cinchona Alkaloid Derived Primary Amine: A Theoretical Investigation of the Reaction Mechanism and Enantioselectivity". *Eur. J. Org. Chem.* 1706, 2013.

SYAM, S., ABDELWAHAB, S. I., AL-MAMARY, M. A., MOHAN, S. "Synthesis of Chalcones with Anticancer Activities". *Molecules* **17**: 6179, 2012.

THANGAMANI, A. "Regiospecific synthesis and biological evaluation of spirooxindolopyrrolizidines via [3+2] cycloaddition of azomethine ylide." *Eur. J. Med. Chem.* **45**: 6120, 2010.

VAKULYA, B., VARGA, S., CASÁMPAI, A., SOÓS, T. "Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts". *Org. Lett.* **7** (10): 1967, 2005.

VAMISETTI, G. B.; CHOWDHURY, R.; KUMAR, M.; GHOSH, S.K. "On water organocatalyzed enantioselective synthesis of highly functionalized cyclohexanones with an all-carbon quaternary centre from allylidene malononitriles and enones." *Tetrahedron: Asymmetry*. **28**: 317, 2017.

VIEIRA, L.C.C.; PAIXÃO, M. W.; CORRÊA, A. G. "Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction". *Tetrahedron Lett.* **53**: 2715, 2012.

VIEIRA, L.C.C. Síntese de Derivados de Chalconas e de 2quinolinonas Visando a Busca por Inibidores das Enzimas Cruzaína e da Família *Bet bromodomain*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química-UFSCar, 2014. Tese de doutorado, 279 p.

WELTON, T. "Solvents and sustainable chemistry". *Proc. R. Soc. A.* **471**: 20150502, 2015.

WENZEL, A. G.; JACOBSEN, E. N. "Asymmetric catalytic Mannich reactions catalyzed by urea derivatives: enantioselective synthesis of β -aryl- β -amino acids". *J. Am. Chem. Soc.* **124**: 12964, 2002.

WESTHEIMER, F. H. "Coincidences, Decarboxylation, and Electrostatic Effects". *Tetrahedron* **51**: 3, 1995.

XIE, Z.; LUO, X.; ZOU, Z.; ZHANG, X.; HUANG, F.; LI, R.; LIAO, S.; LIU, Y. "Synthesis and evaluation of hydroxychalcones as multifunctional non-purine xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**: 3602, 2017.

XIE, J-W.; CHEN, W. C.; LI, R.; ZENG, M.; DU, W., CHEN, Y-C.; WU, Y.; ZHU, J.; DENG, J-G. "Highly Asymmetric Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones Catalyzed by 9-Amino-9-deoxyepiquinine". *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**: 389, 2007.

XU, H., PAN, L., FANG, X., LIU, B., ZHANG, W., LU, M., XU, Y., DING, T., CHANG, D. H. "Knoevenagel condensation catalyzed by novel Nmm-based ionic liquids in water". *Tetrahedron Lett.* **58**: 2360, 2017.

XUE, D.; CHEN, Y.; CUI, X., WANG, Q.; ZHU, J.; DENG, J. "Transfer hydrogenation of activated CdC bonds catalyzed by ruthenium amido complexes: reaction scope, limitation, and enantioselectivity". *J. Org. Chem.* **70**(9): 3584, 2005.

YAMAKAWA, T.; KINOSHITA, H.; MURA, K. "Synthetic utility of tribenzyltin hydride and its derivatives as easily accessible, removable, and decomposable organotin reagentes". *J. Organomet. Chem.* **724**: 129, 2013.

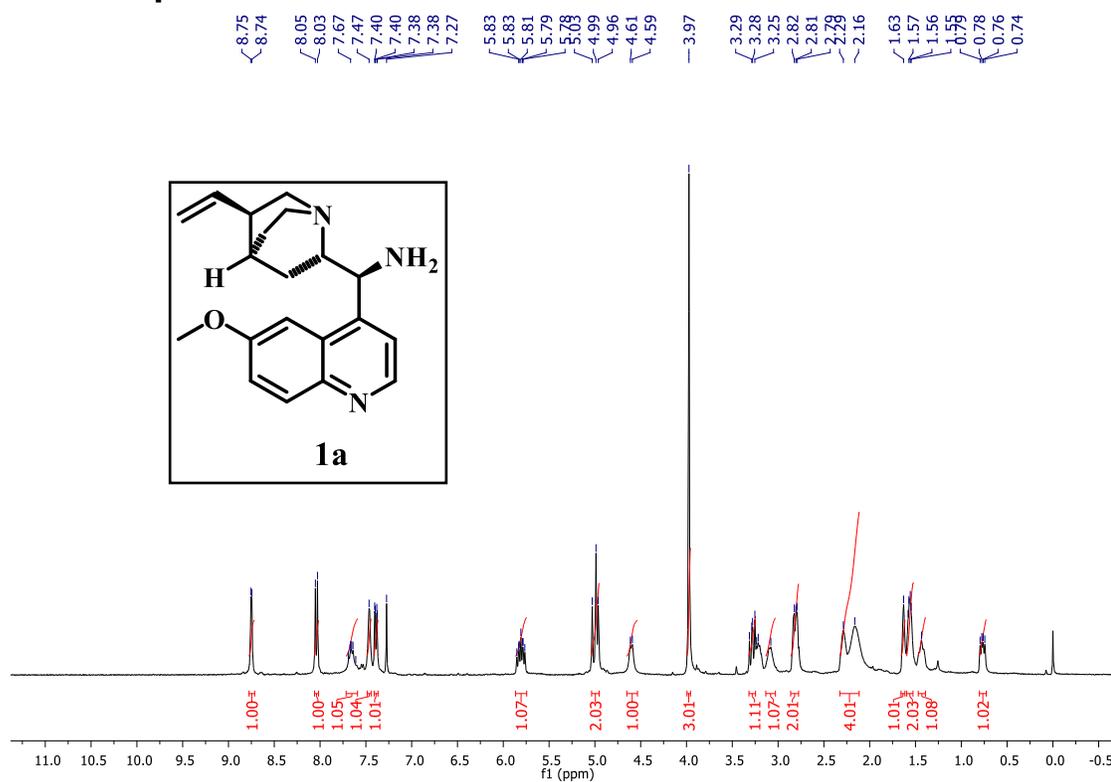
YANG, X.; FOX, T.; BERKE, H. "Synthetic and mechanistic studies of metal-free transfer hydrogenations applying polarized olefins as hydrogen acceptors and amine borane adducts as hydrogen donors". *Org. Biomol. Chem.* **10**: 852, 2012.

ZHENG, C., JIANG, S., M., CHEN, Z., YE, B., PIAO, H. "Synthesis and Anti-Bacterial Activity of Some Heterocyclic Chalcone Derivatives Bearing Thiofuran, Furan, and Quinoline Moieties". *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **344**: 689, 2011.

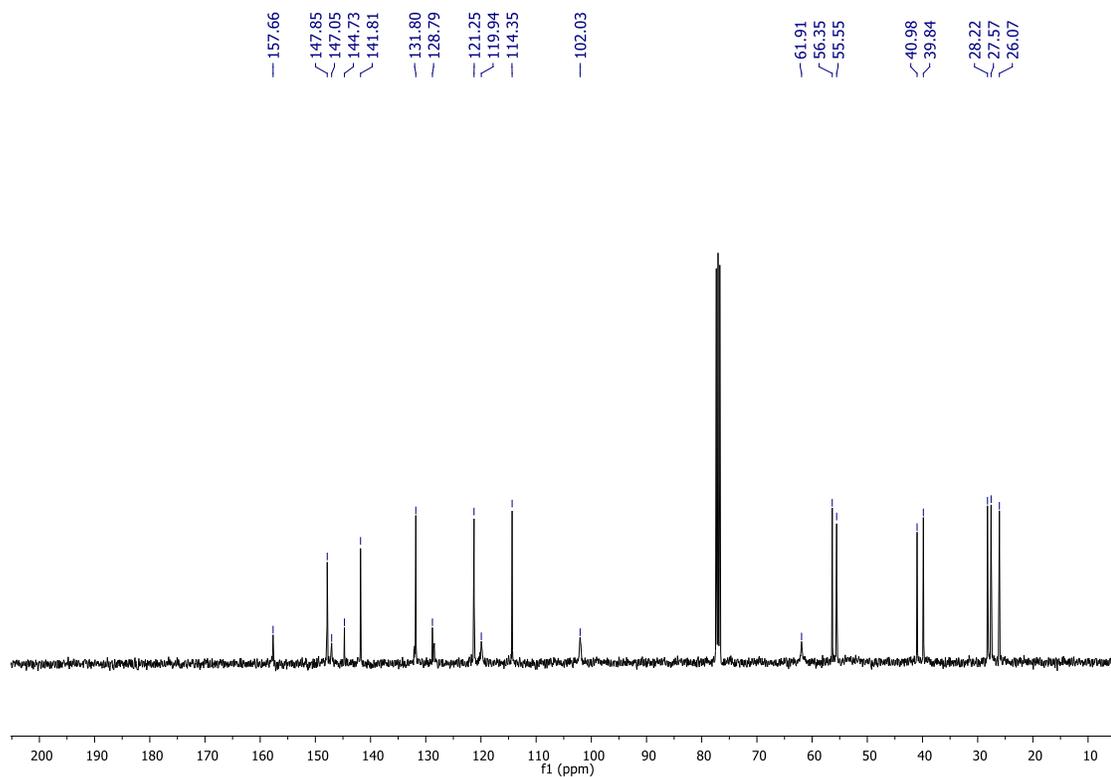
ZHOU, J.; BAI, L.; LIANG, G.; CHEN, Y.; GAN, Z.; WANG, W.; ZHOU, H.; YU, Y. "Organocatalytic asymmetric domino Michael/O-alkylation reaction for the construction of succinimide substituted 3(2H)-furanones catalyzed by quinine". *RSC Adv.* **7**: 39885, 2017.

ZHUANG, C.; ZHANG, W.; SHENG, C.; ZHANG, W.; XING, C.; MIAO, Z. "Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry". *Chem. Rev.* **117**: 7762, 2017.

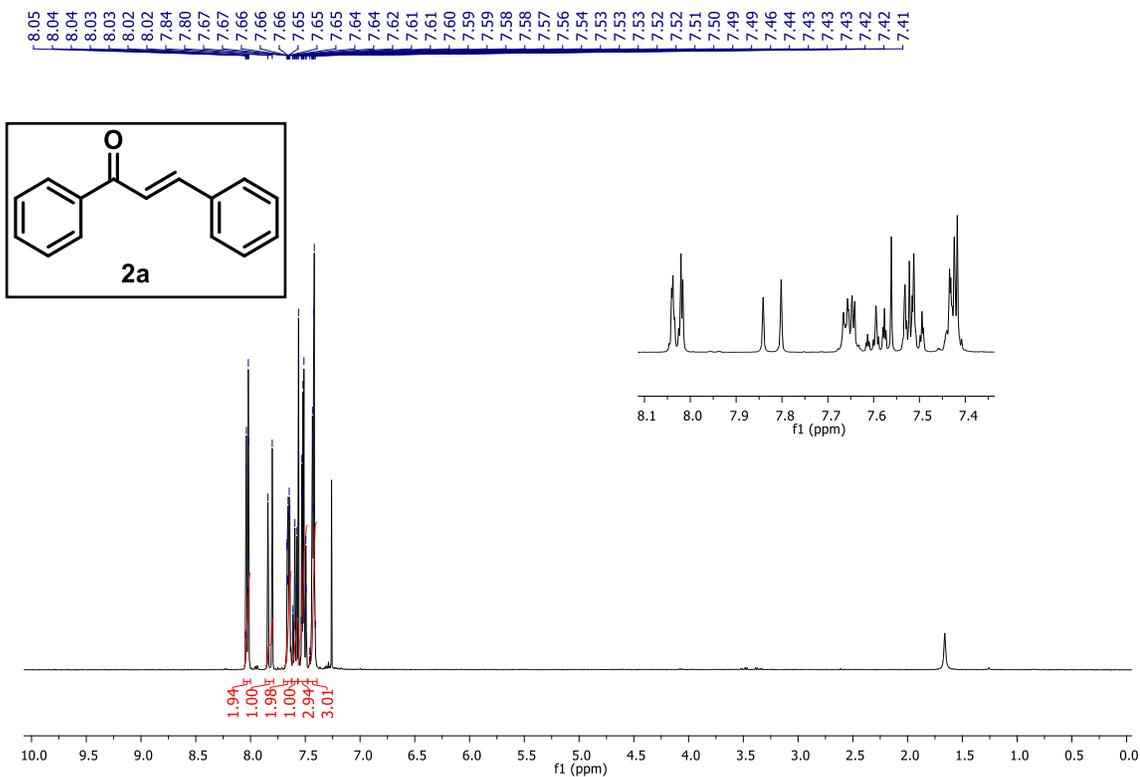
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C



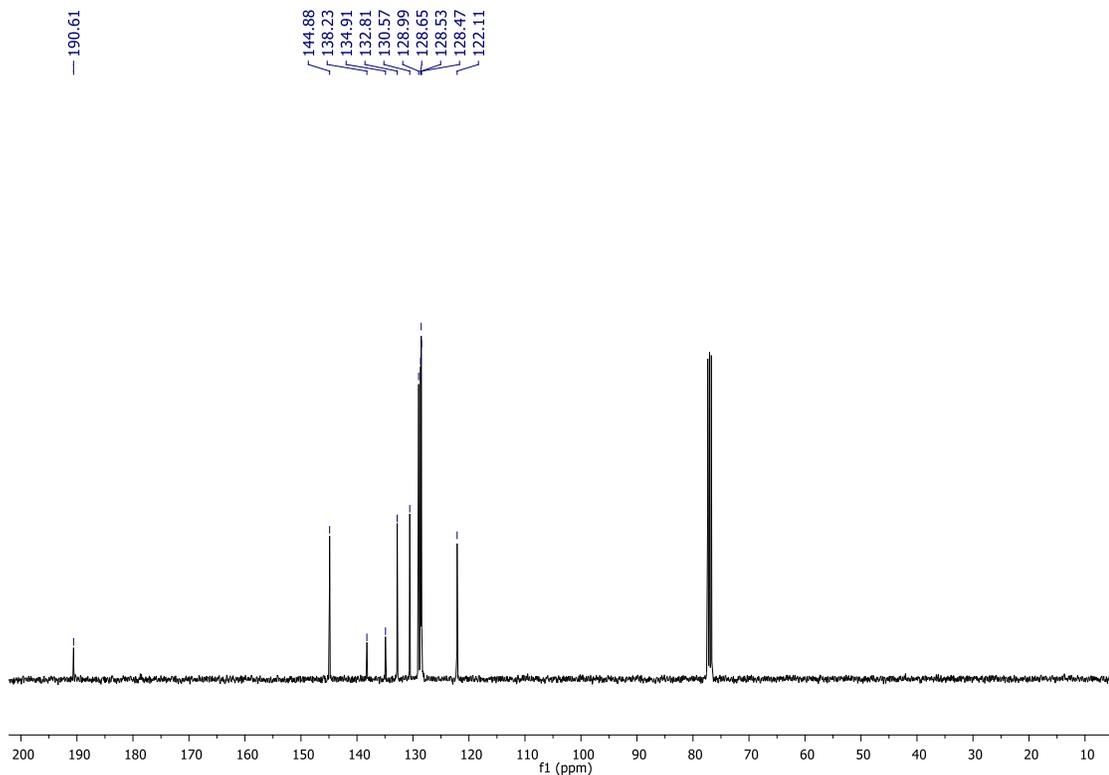
Espectro de RMN de ^1H do composto **1a** em CDCl_3 , a 400 MHz.



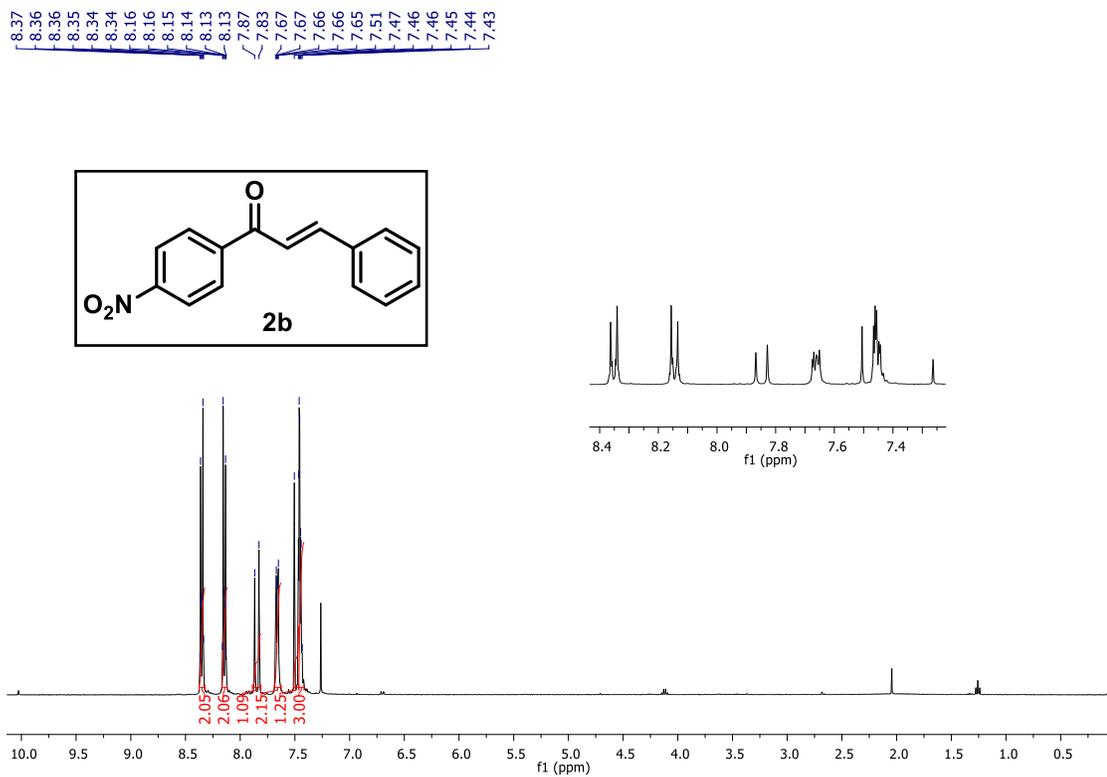
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** em CDCl_3 , a 100 MHz.



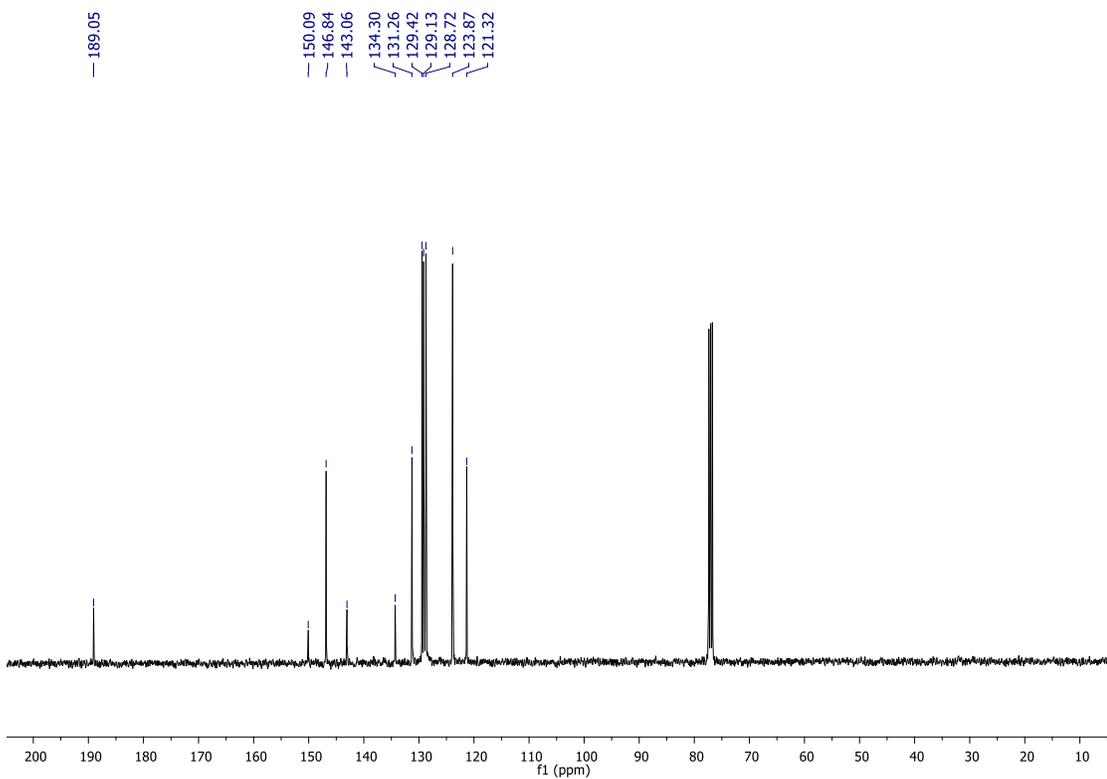
Espectro de RMN de ^1H do composto **2a** em CDCl_3 , a 400 MHz.



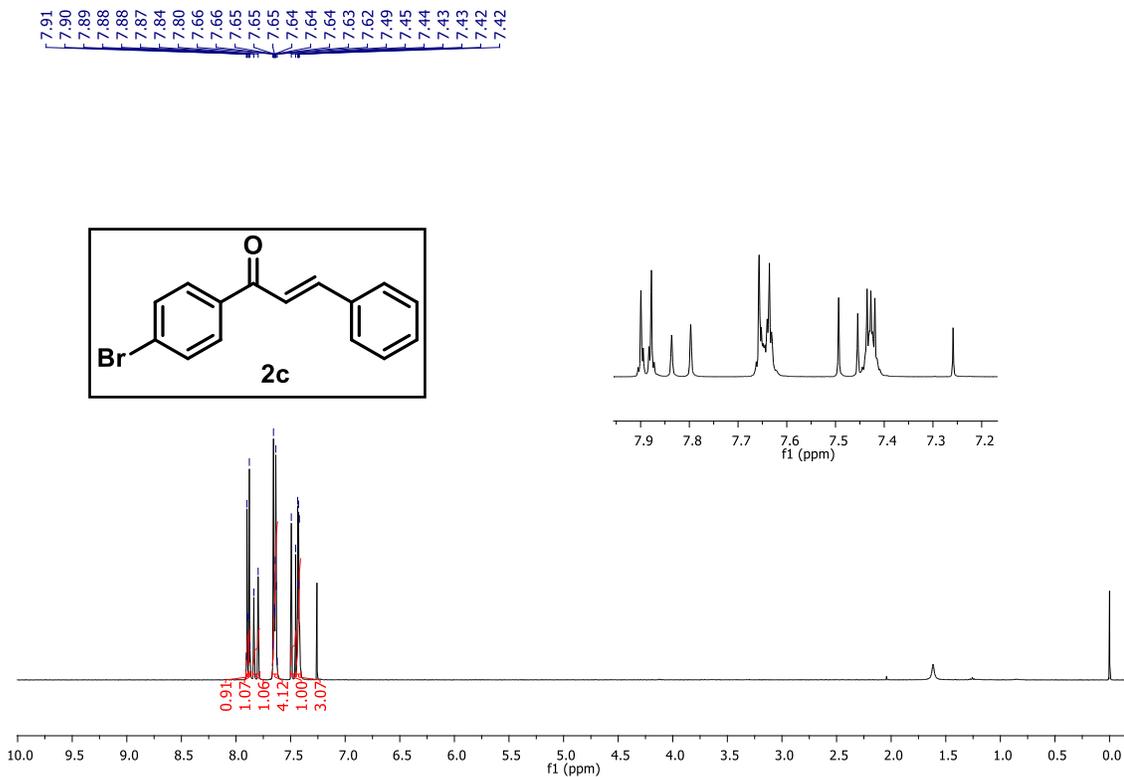
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 , a 100 MHz.



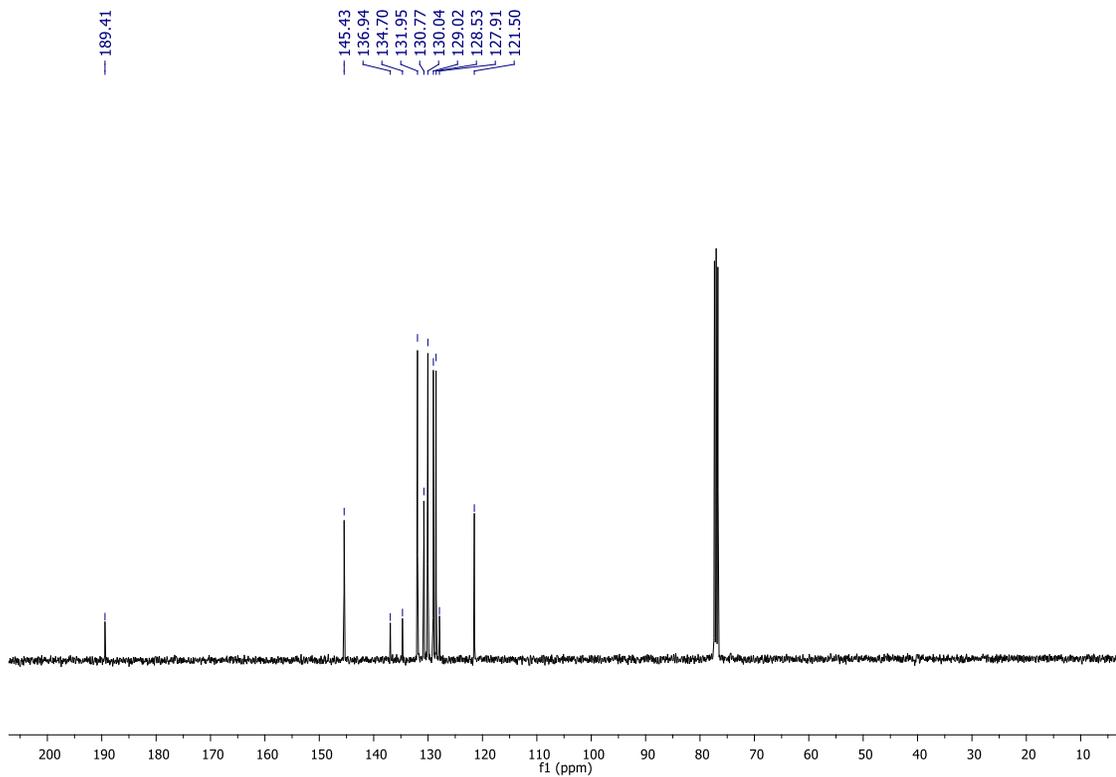
Espectro de RMN de ¹H do composto **2b** em CDCl₃, a 400 MHz.



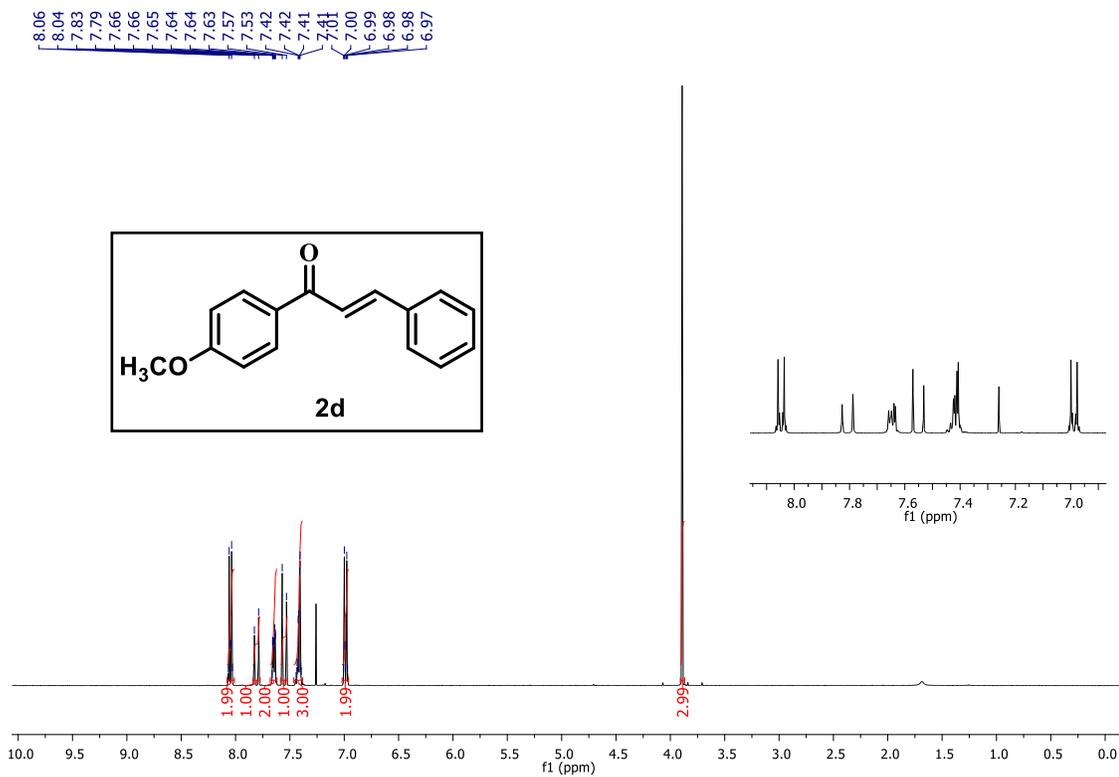
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2b** em CDCl₃, a 100 MHz.



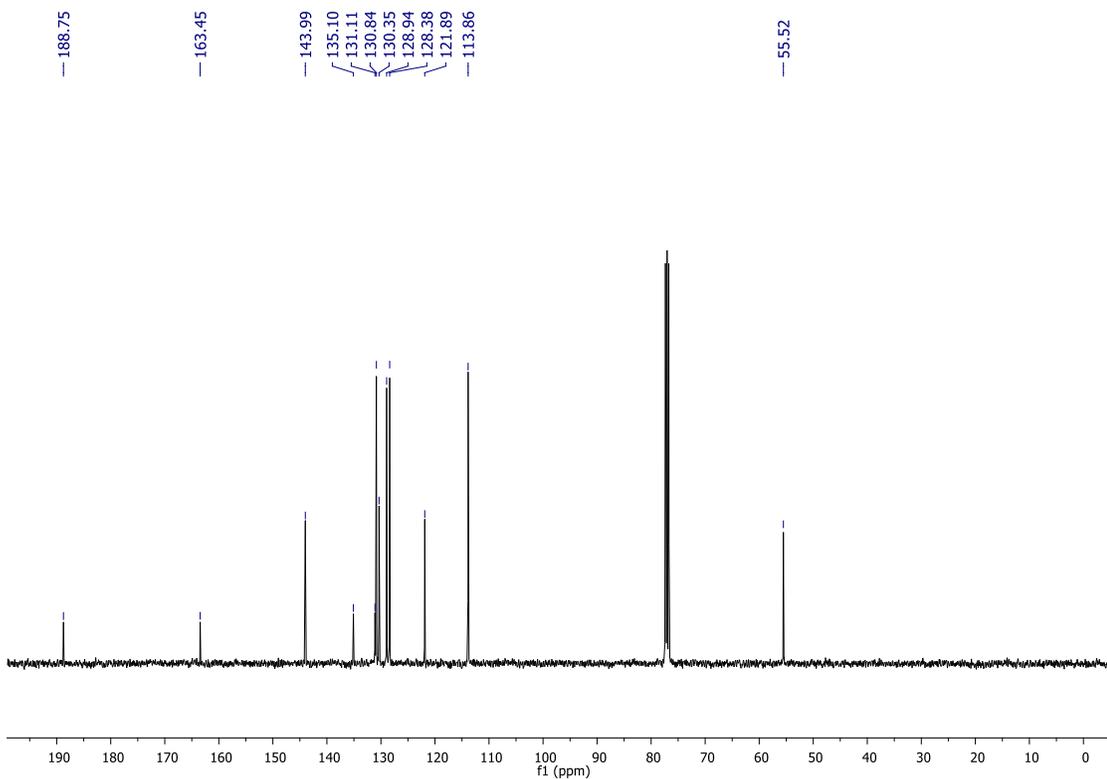
Espectro de RMN de ^1H do composto **2c** em CDCl_3 , a 400 MHz.



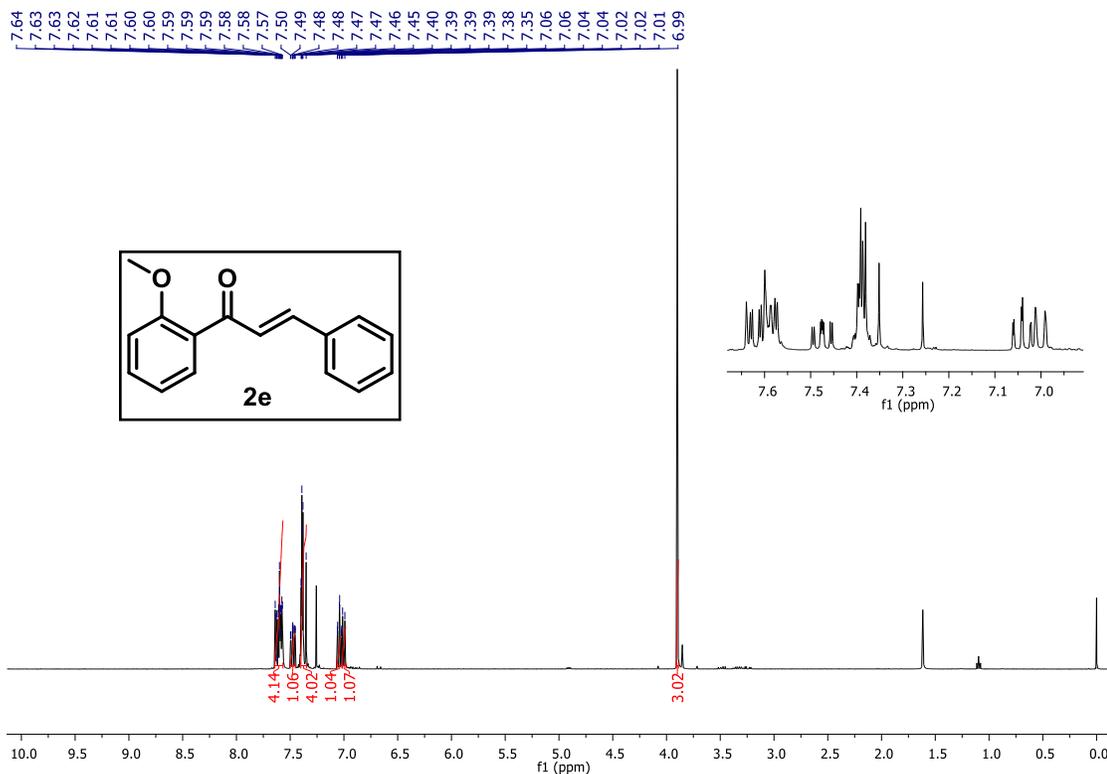
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 , a 100 MHz.



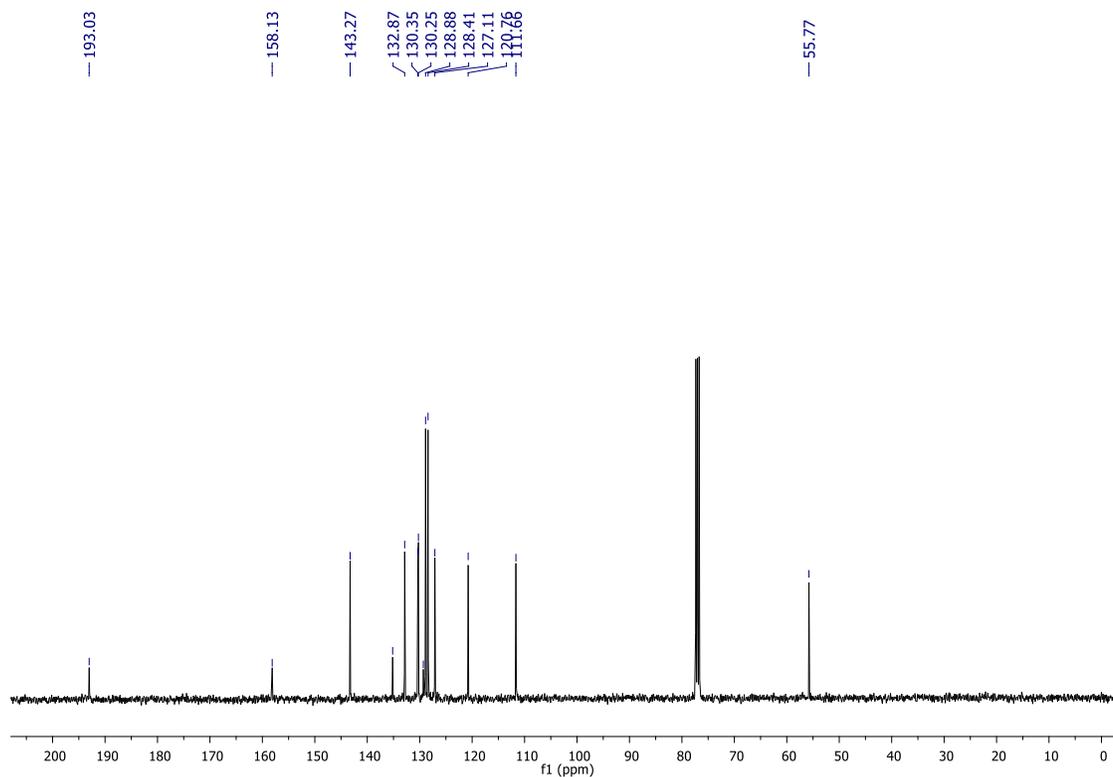
Espectro de RMN de ^1H do composto **2d** em CDCl_3 , a 400 MHz.



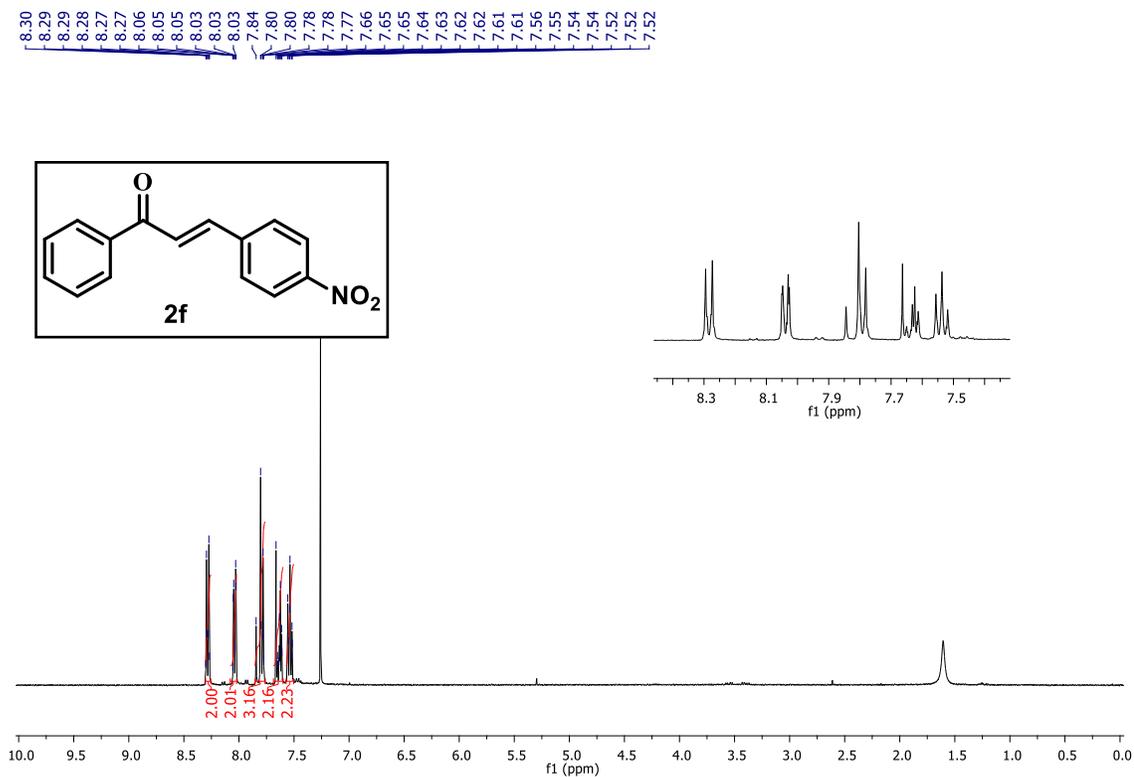
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 , a 100 MHz.



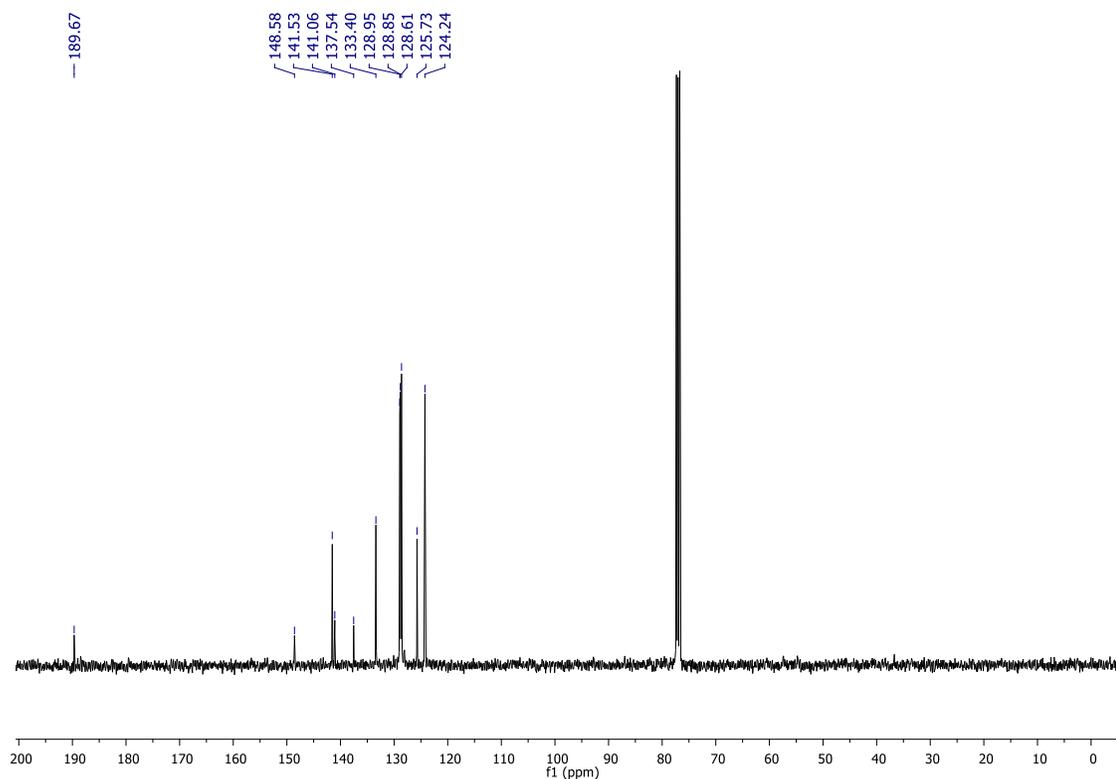
Espectro de RMN de ¹H do composto **2e** em CDCl₃, a 400 MHz.



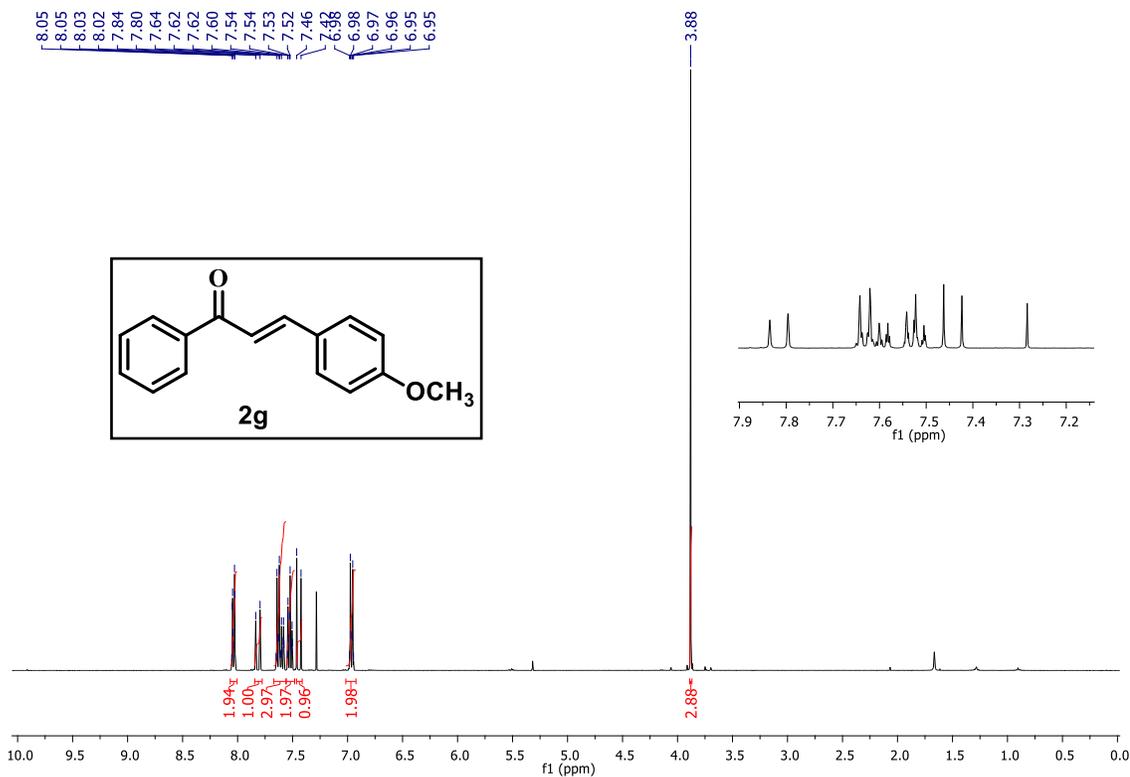
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2e** em CDCl₃, a 100 MHz.



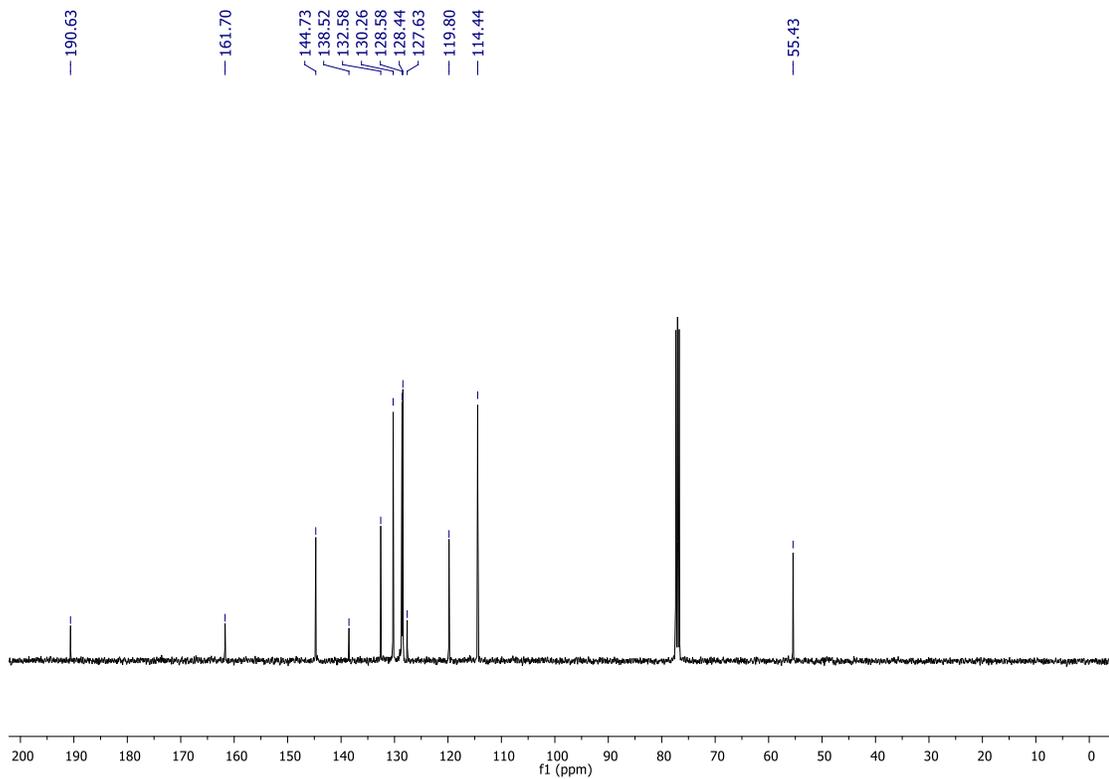
Espectro de RMN de ¹H do composto **2f** em CDCl₃, a 400 MHz.



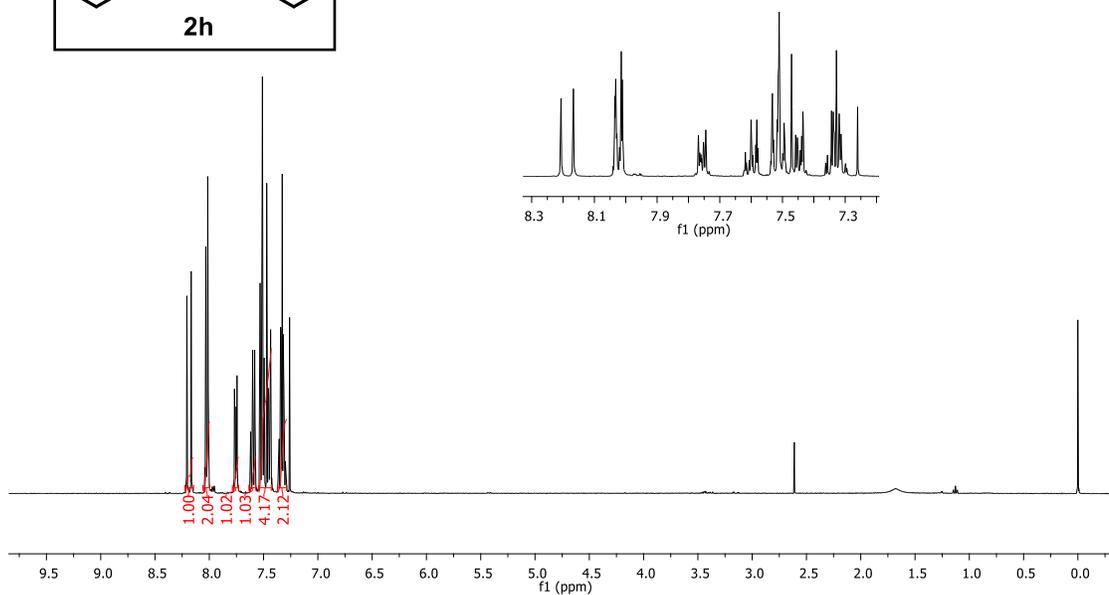
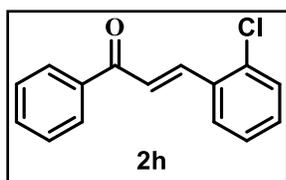
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2f** em CDCl₃, a 100 MHz.



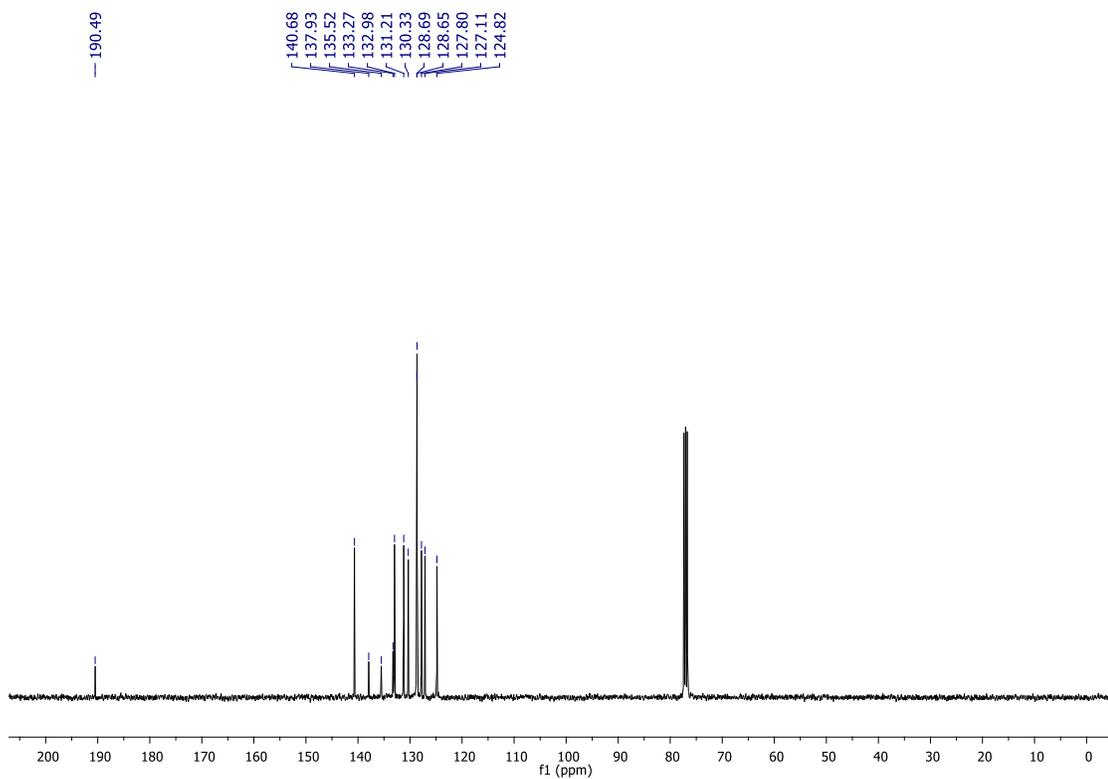
Espectro de RMN de ¹H do composto **2g** em CDCl₃, a 400 MHz.



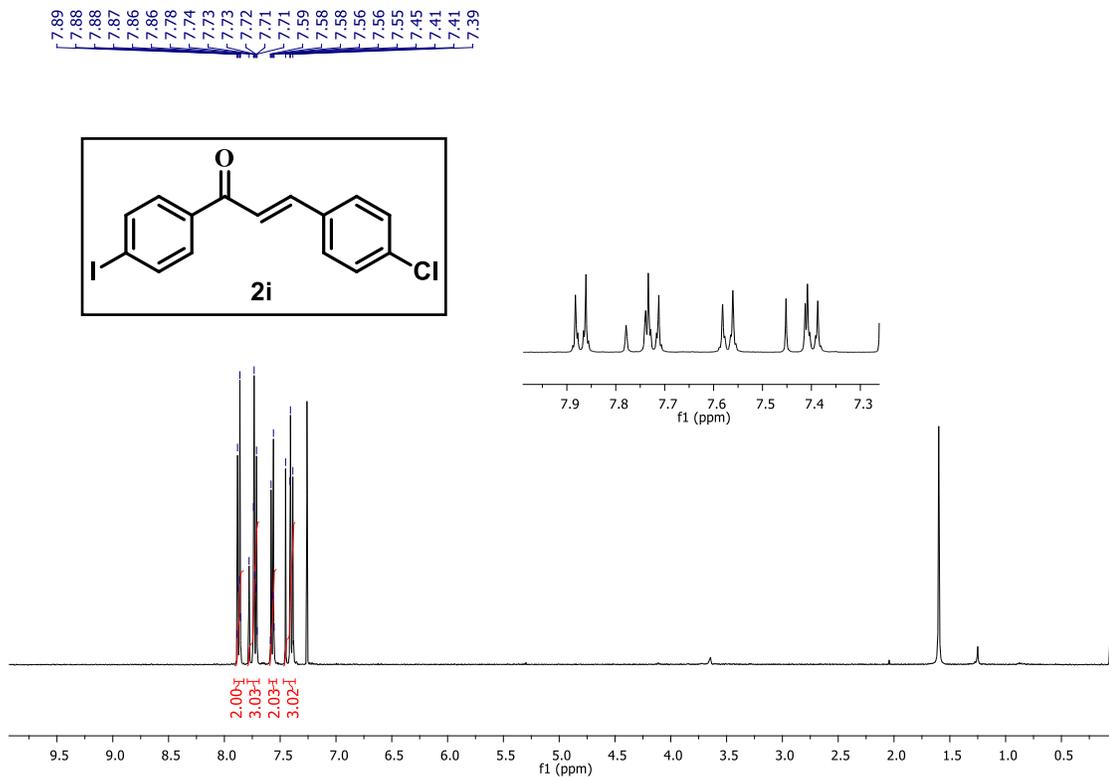
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2g** em CDCl₃, a 100 MHz.



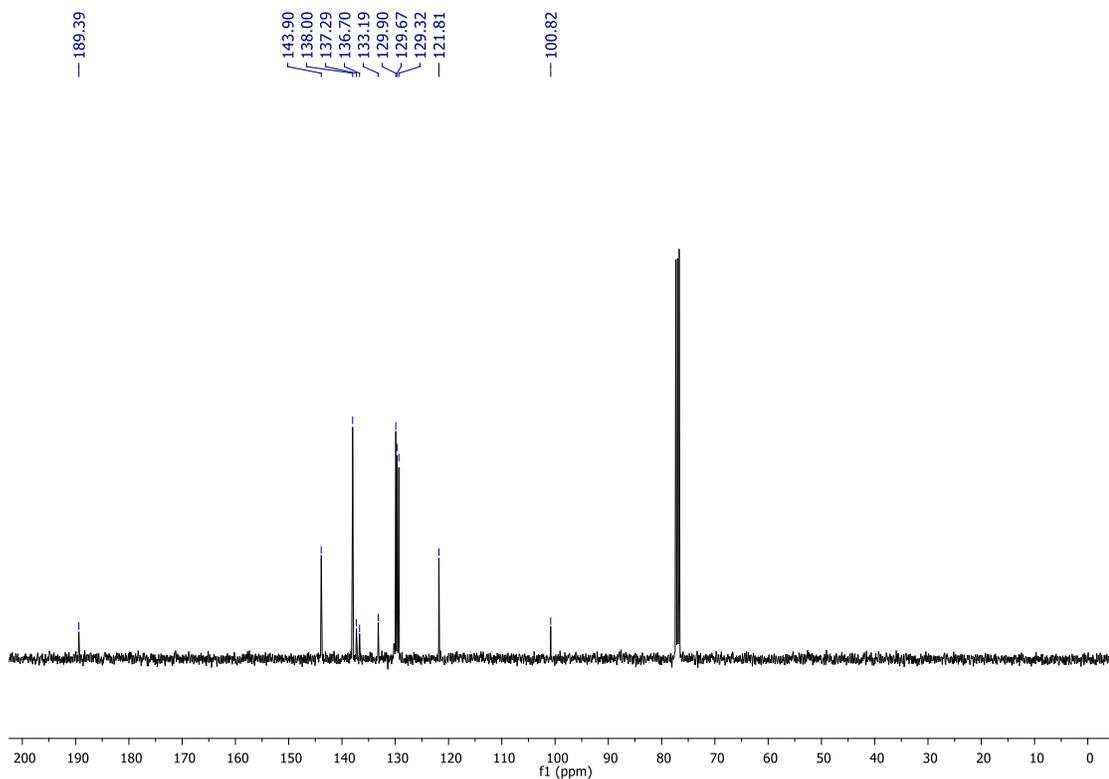
Espectro de RMN de ^1H do composto **2h** em CDCl_3 , a 400 MHz.



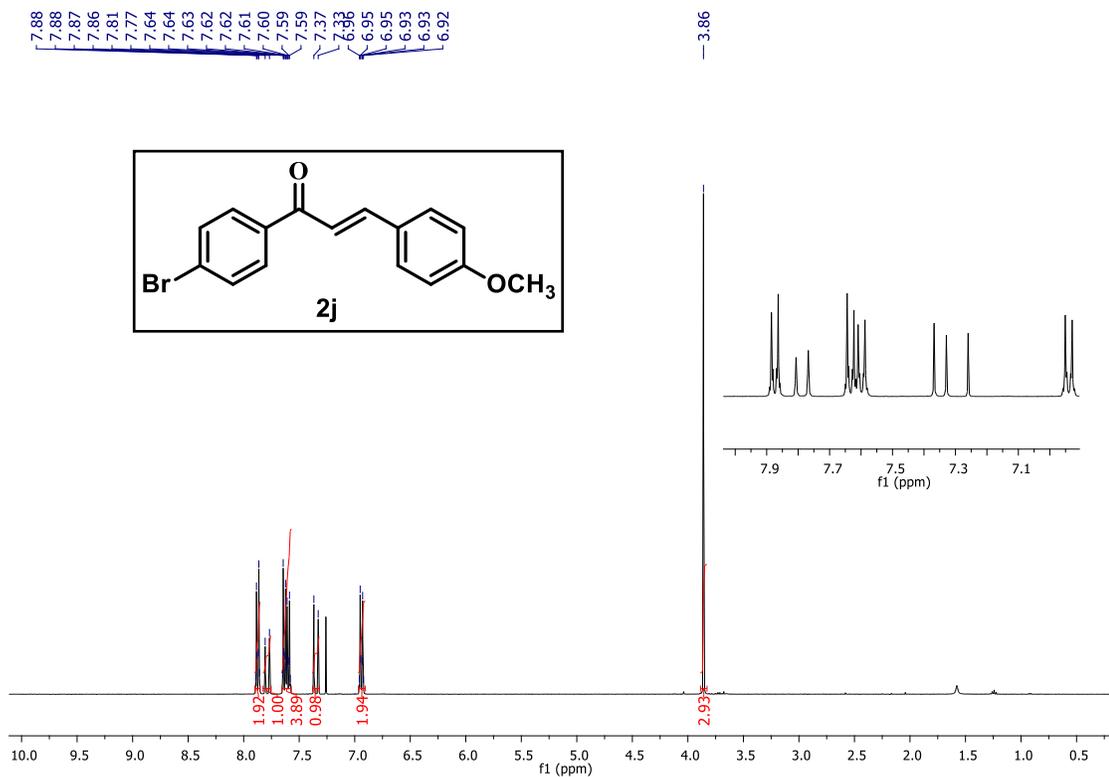
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 , a 100 MHz.



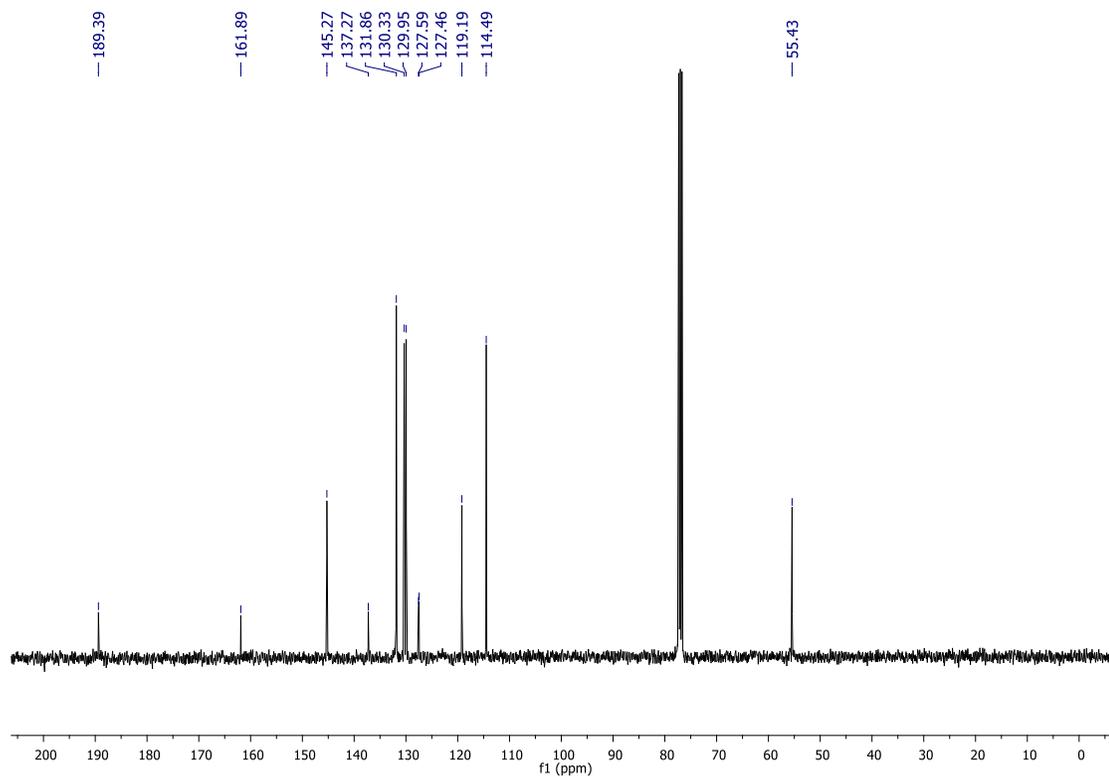
Espectro de RMN de ^1H do composto **2i** em CDCl_3 , a 400 MHz.



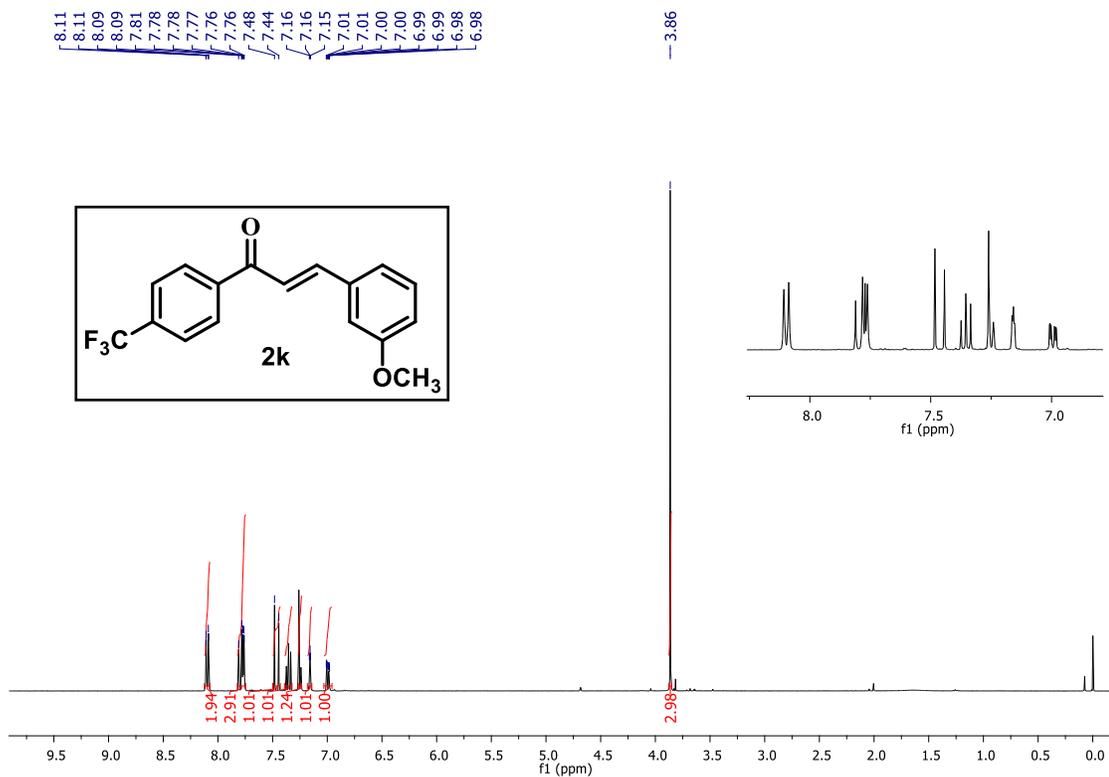
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 , a 100 MHz.



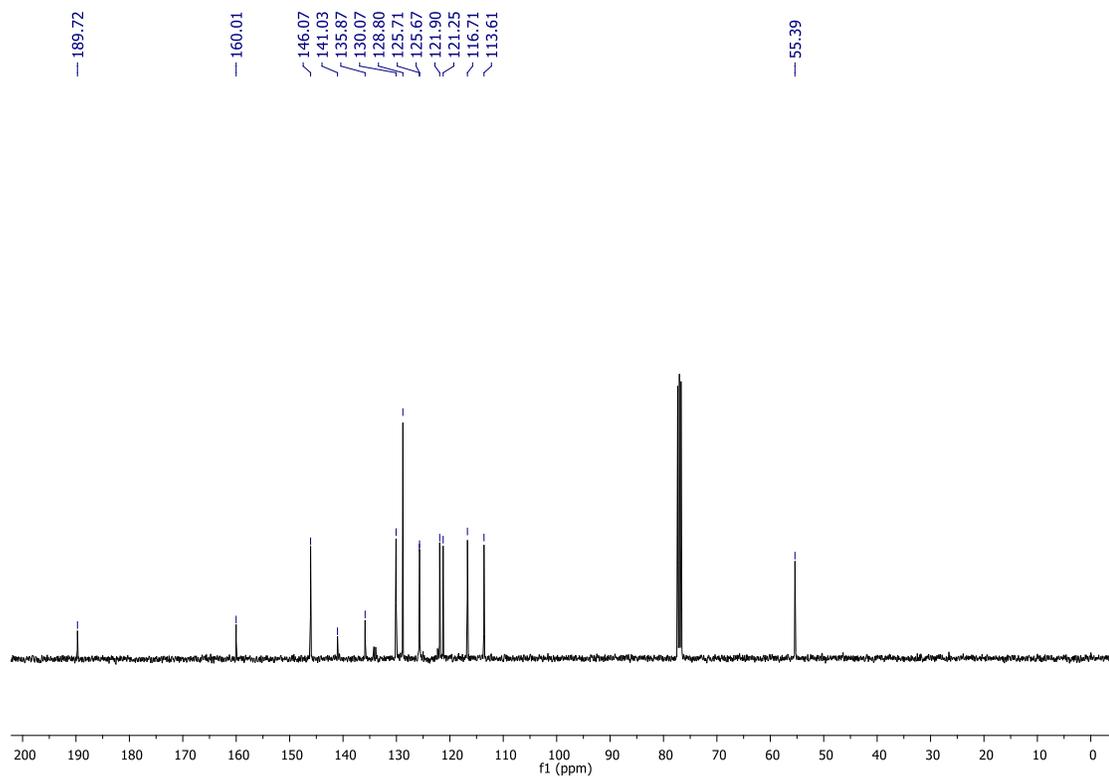
Espectro de RMN de ¹H do composto **2j** em CDCl₃, a 400 MHz.



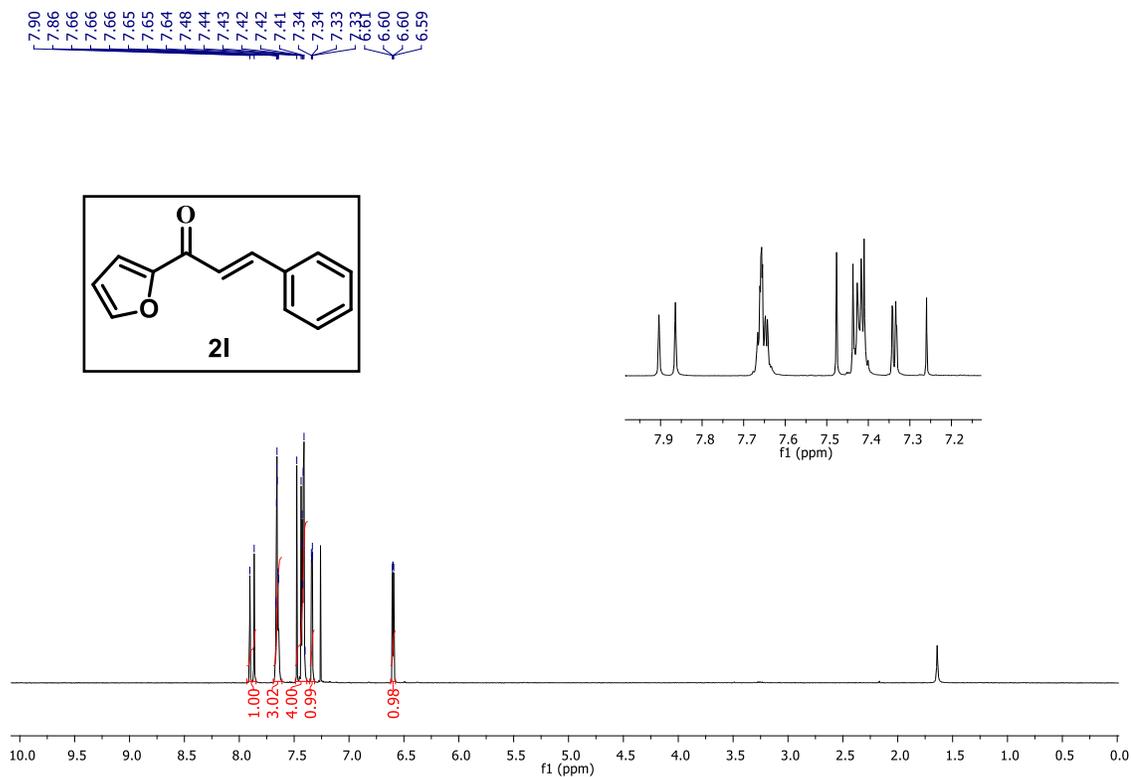
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2j** em CDCl₃, a 100 MHz.



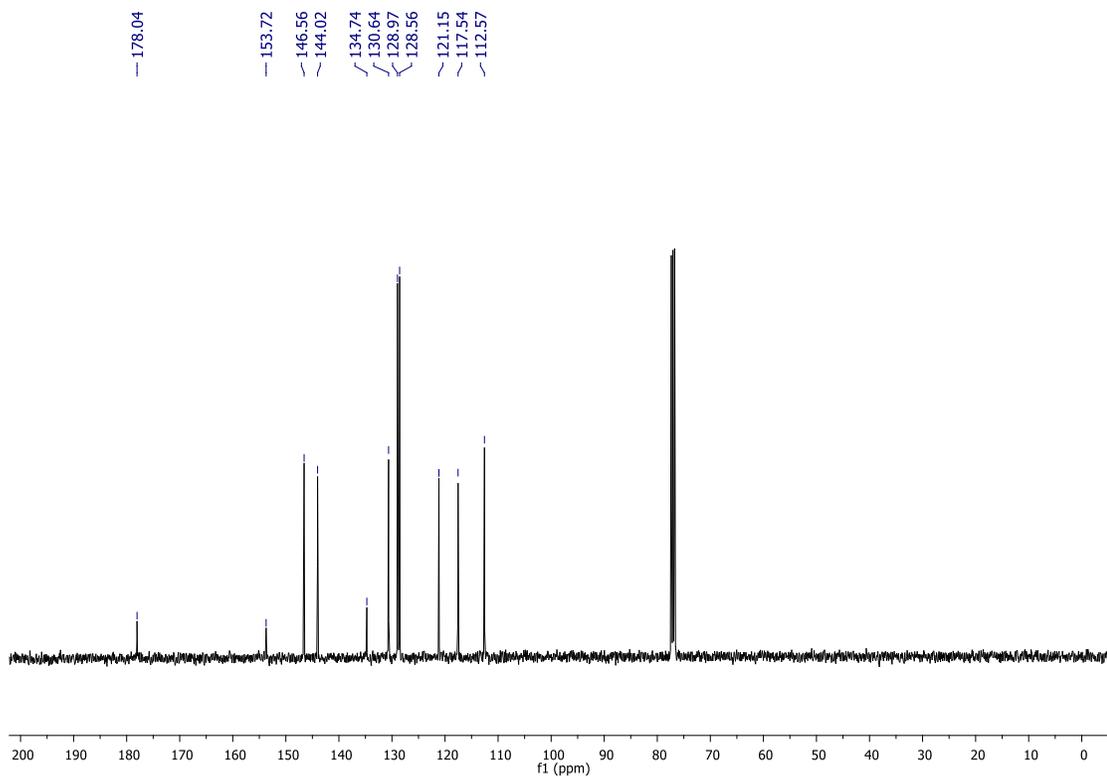
Espectro de RMN de ¹H do composto **2k** em CDCl₃, a 400 MHz.



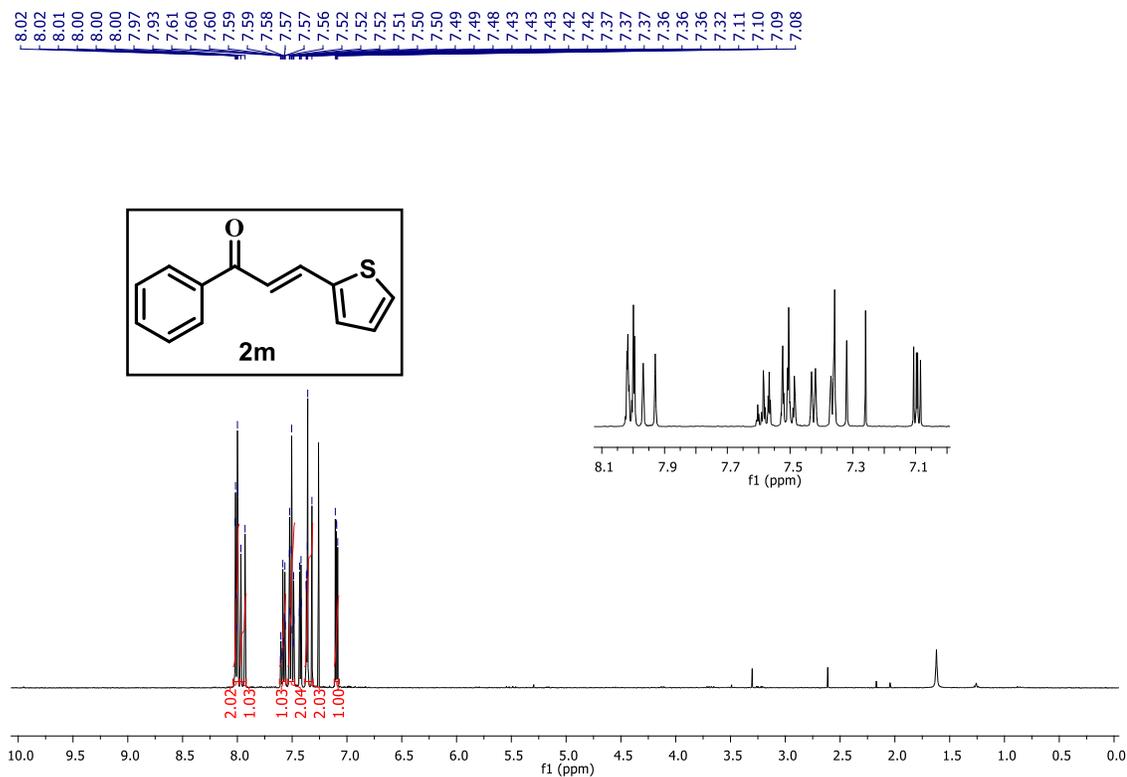
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2k** em CDCl₃, a 100 MHz.



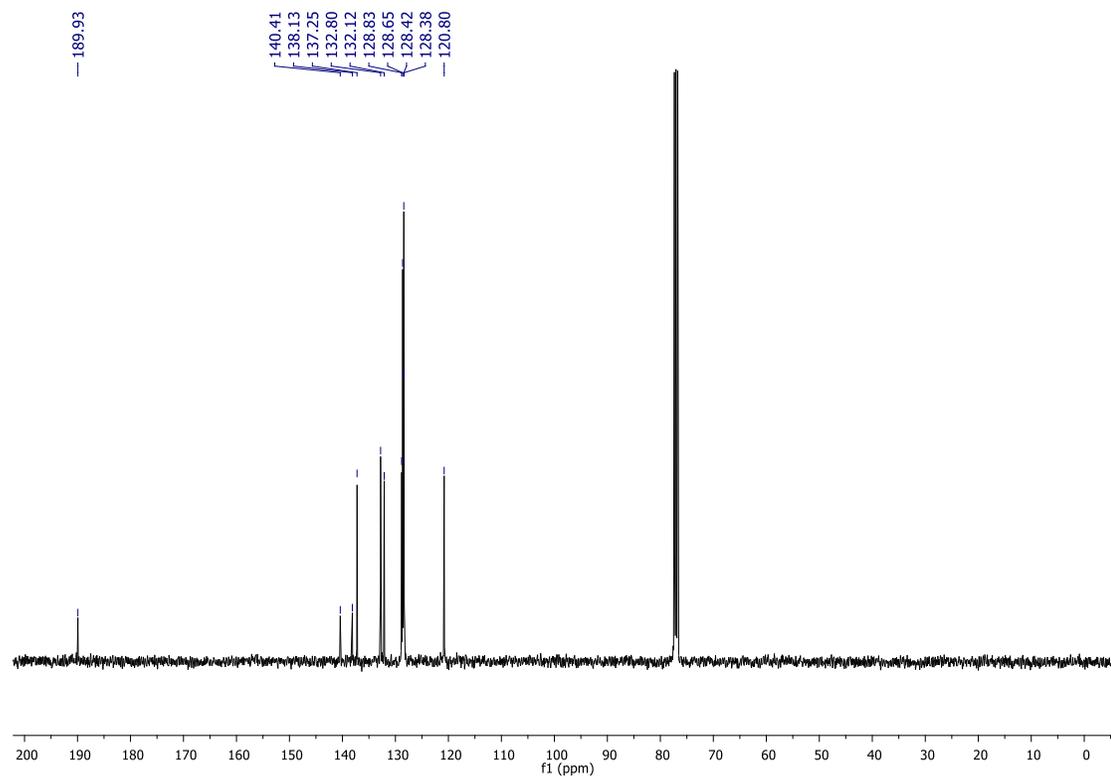
Espectro de RMN de ^1H do composto **2I** em CDCl_3 , a 400 MHz.



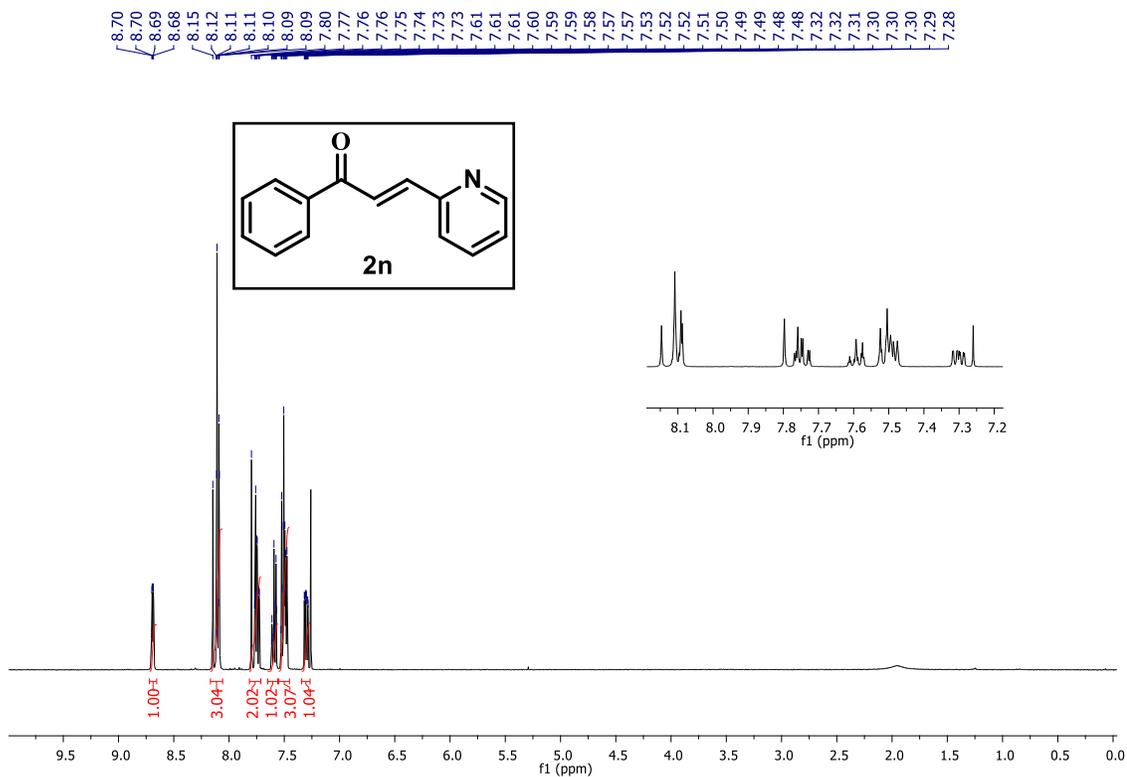
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2I** em CDCl_3 , a 100 MHz.



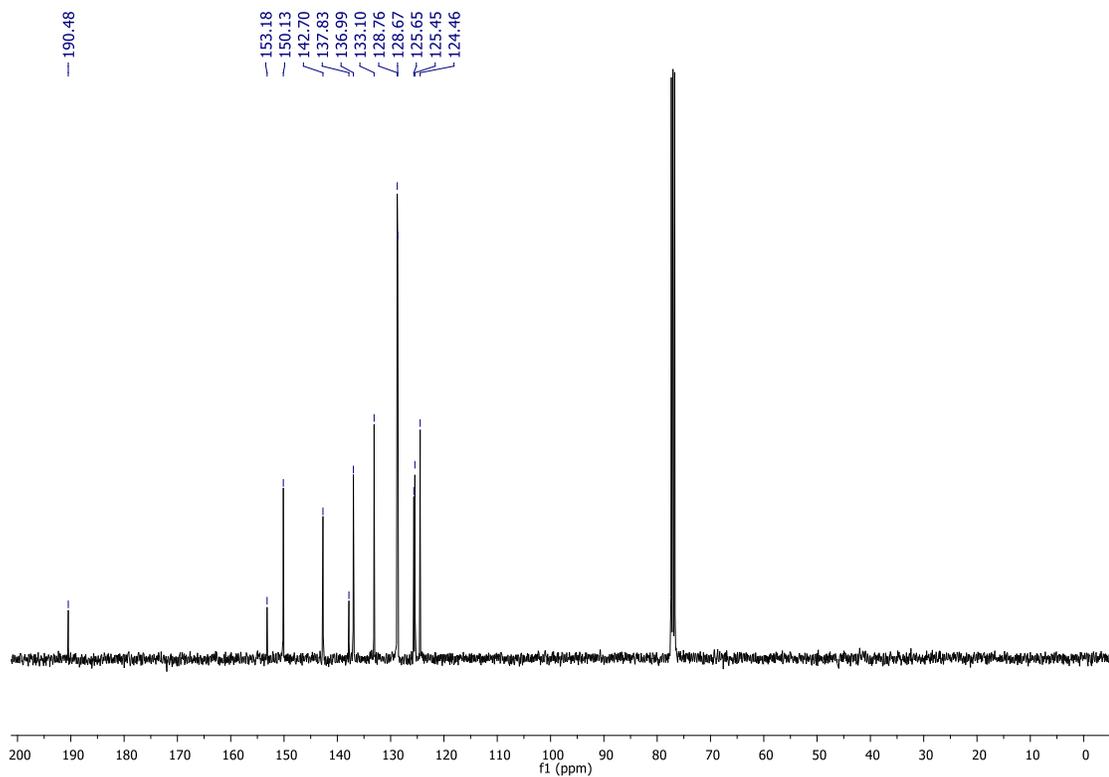
Espectro de RMN de ^1H do composto **2m** em CDCl_3 , a 400 MHz.



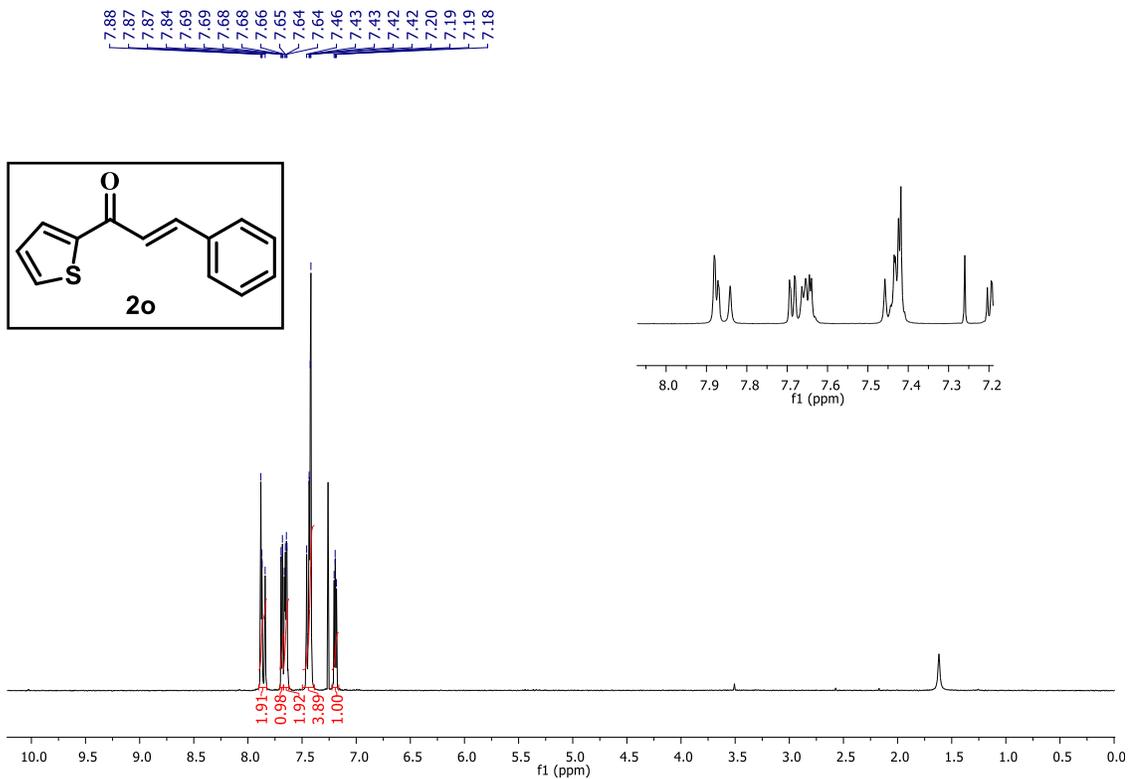
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2m** em CDCl_3 , a 100 MHz.



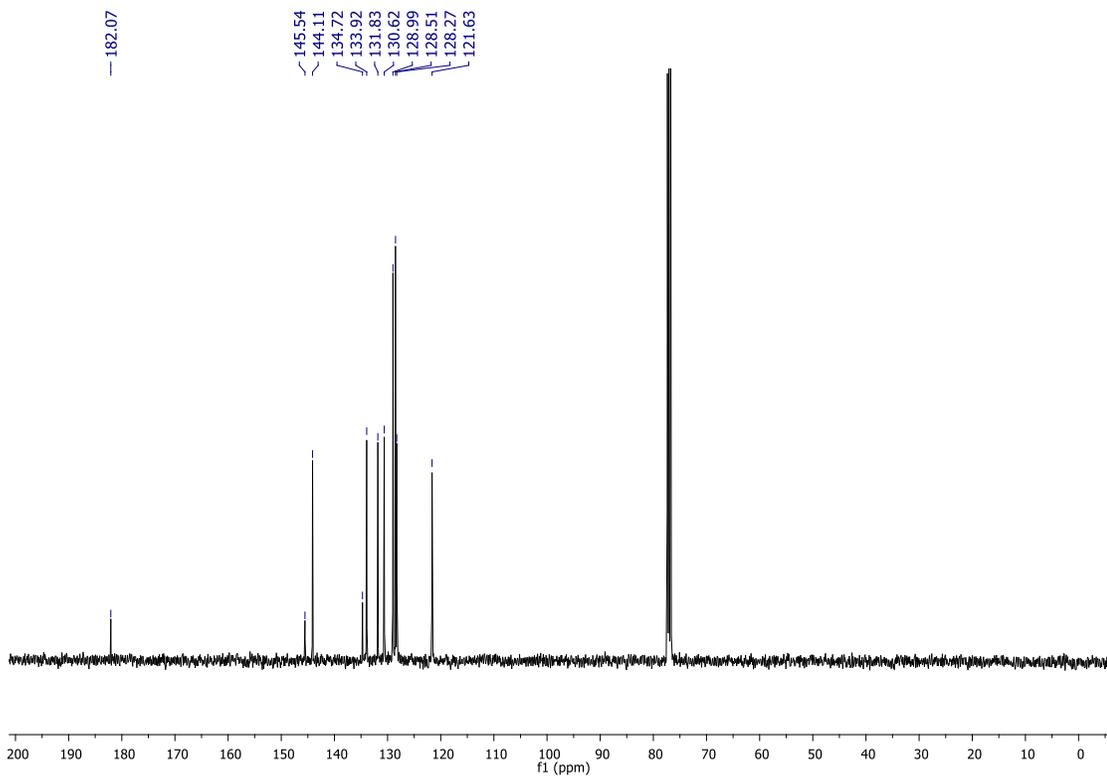
Espectro de RMN de ^1H do composto **2n** em CDCl_3 , a 400 MHz.



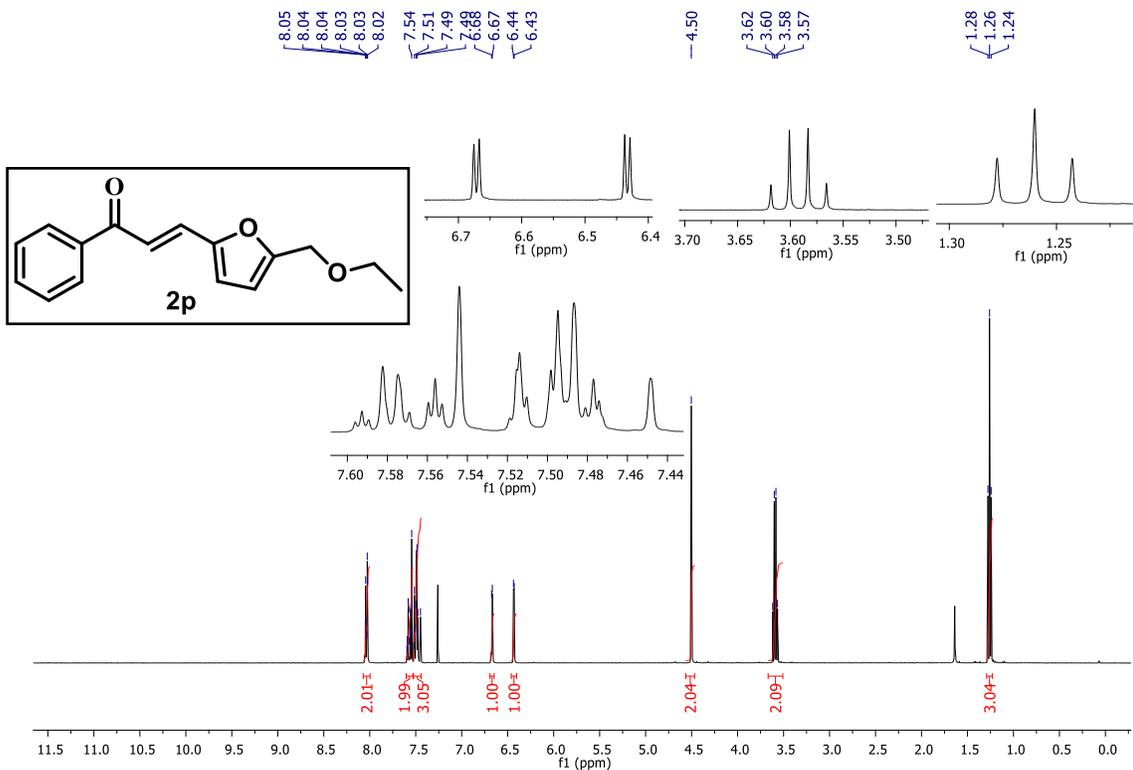
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2n** em CDCl_3 , a 100 MHz.



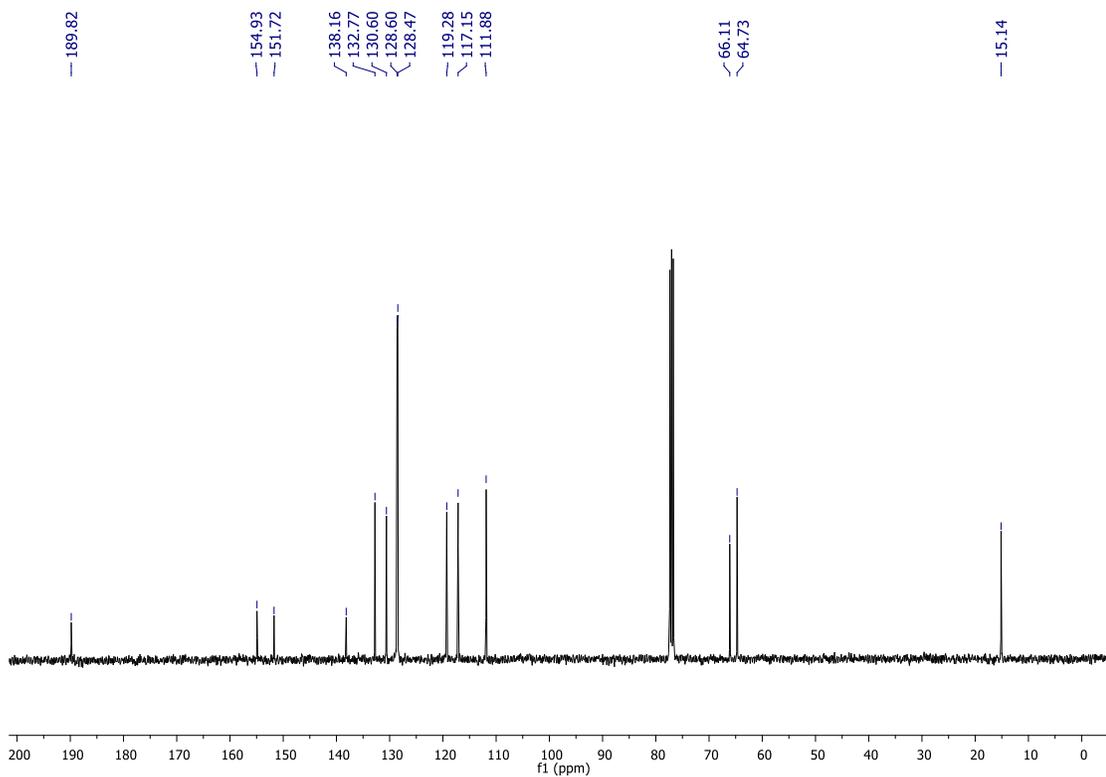
Espectro de RMN de ¹H do composto **2o** em CDCl₃, a 400 MHz.



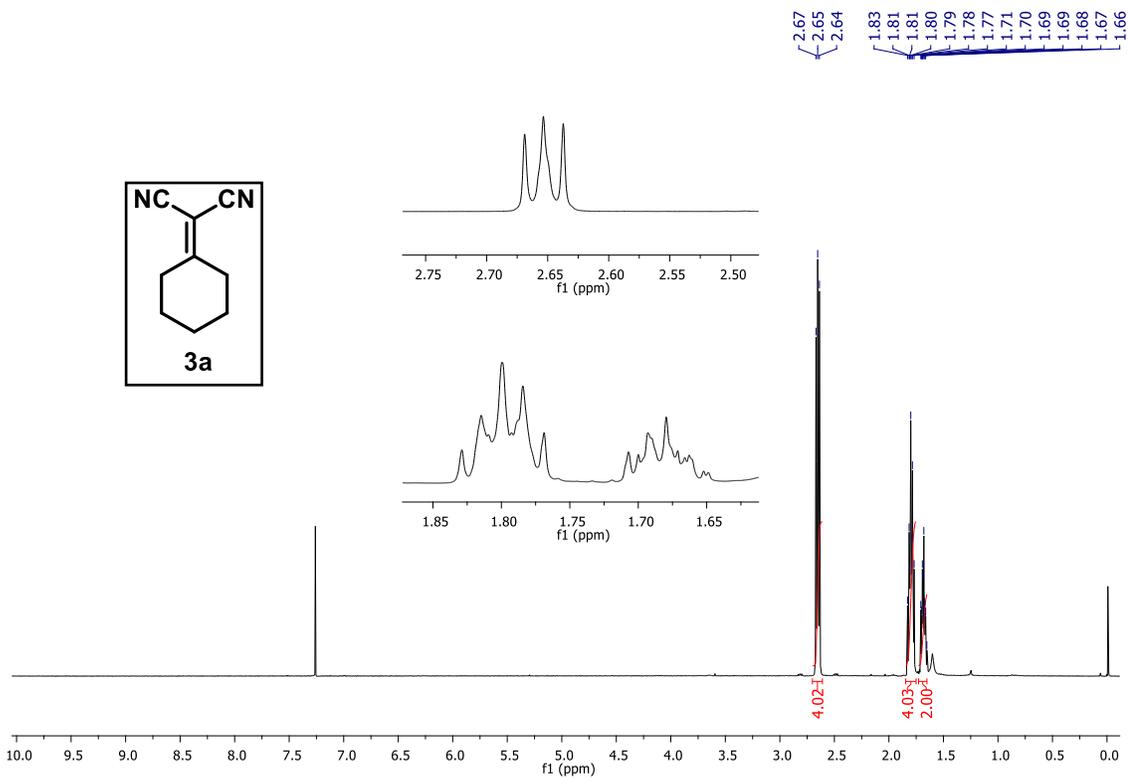
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2o** em CDCl₃, a 100 MHz.



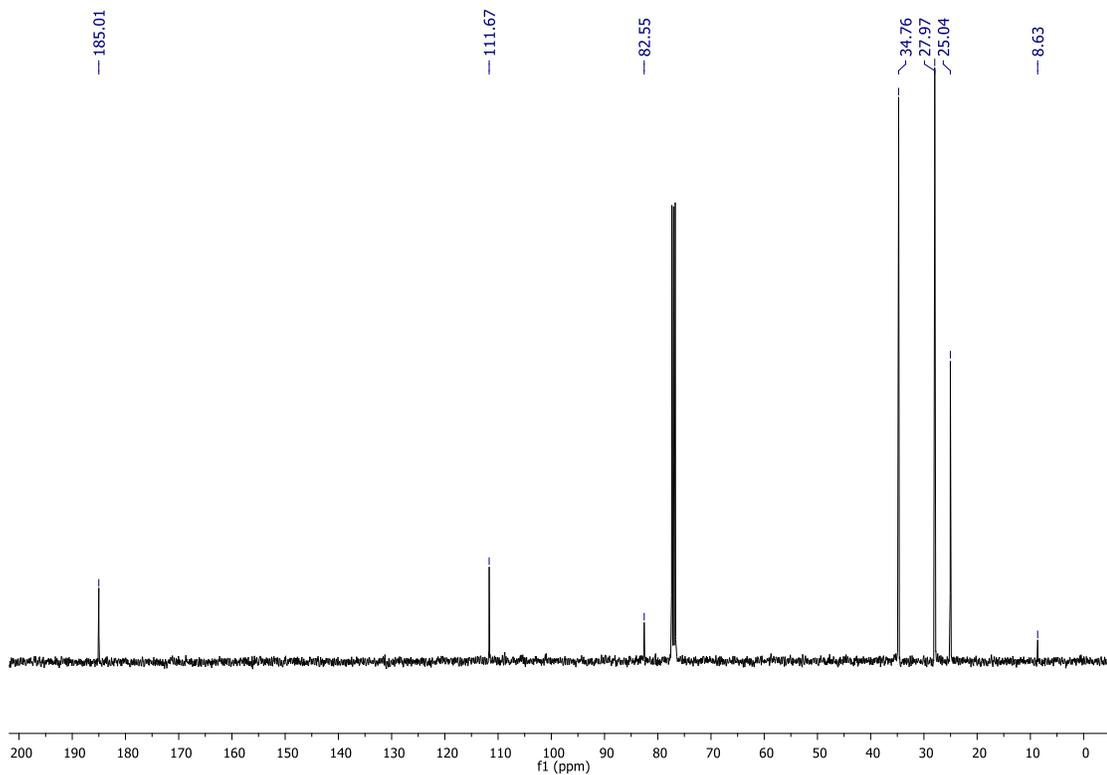
Espectro de RMN de ¹H do composto **2p** em CDCl₃, a 400 MHz.



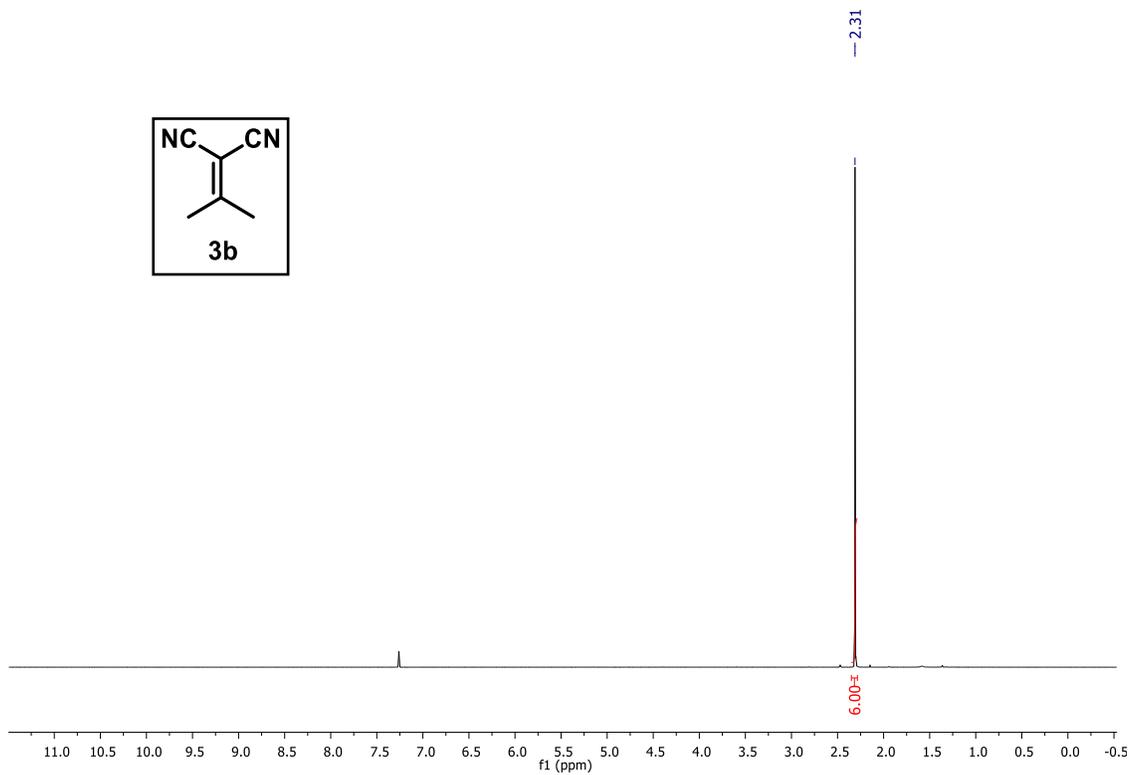
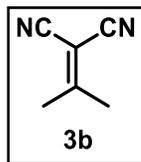
Espectro de RMN de ¹³C do composto **2p** em CDCl₃, a 100 MHz.



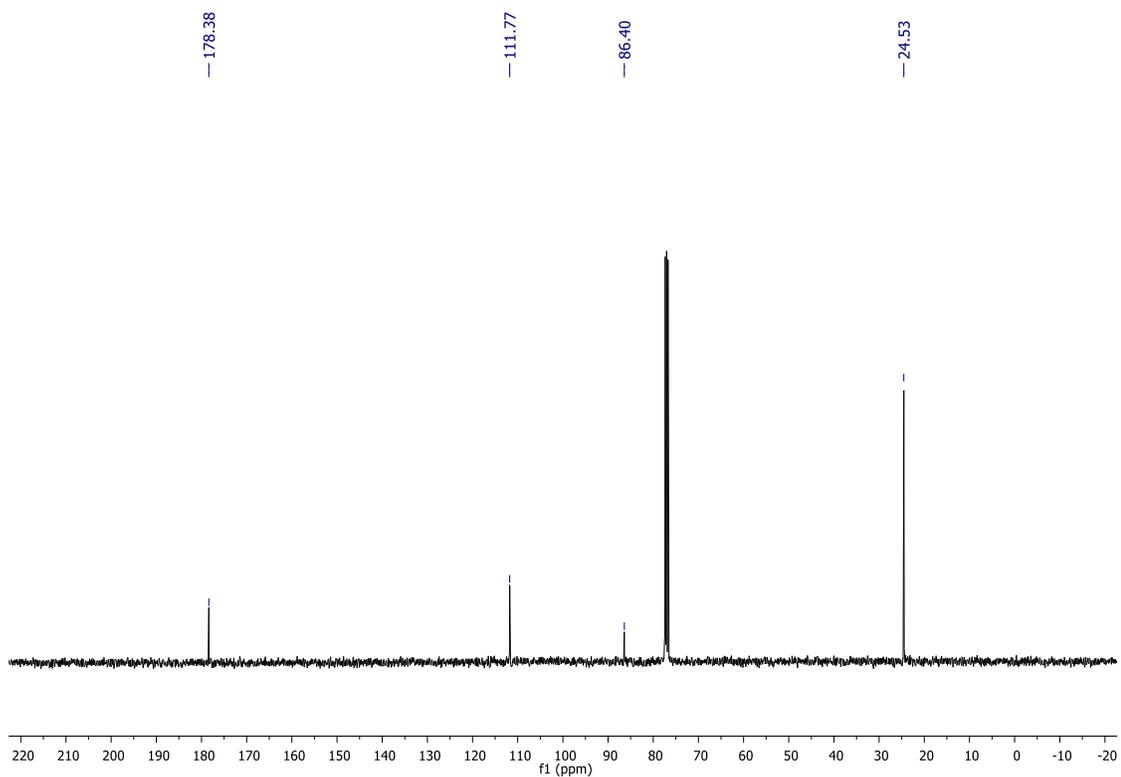
Espectro de RMN de ¹H do composto **3a** em CDCl₃, a 400 MHz.



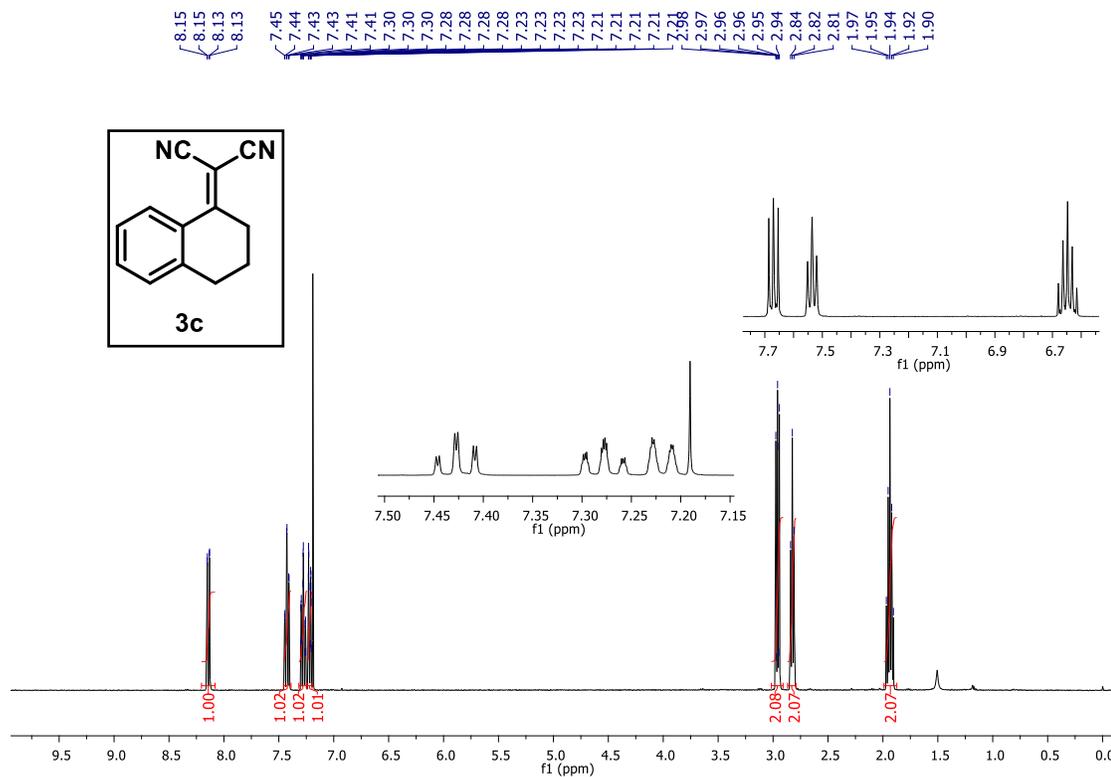
Espectro de RMN de ¹³C do composto **3a** em CDCl₃, a 100 MHz.



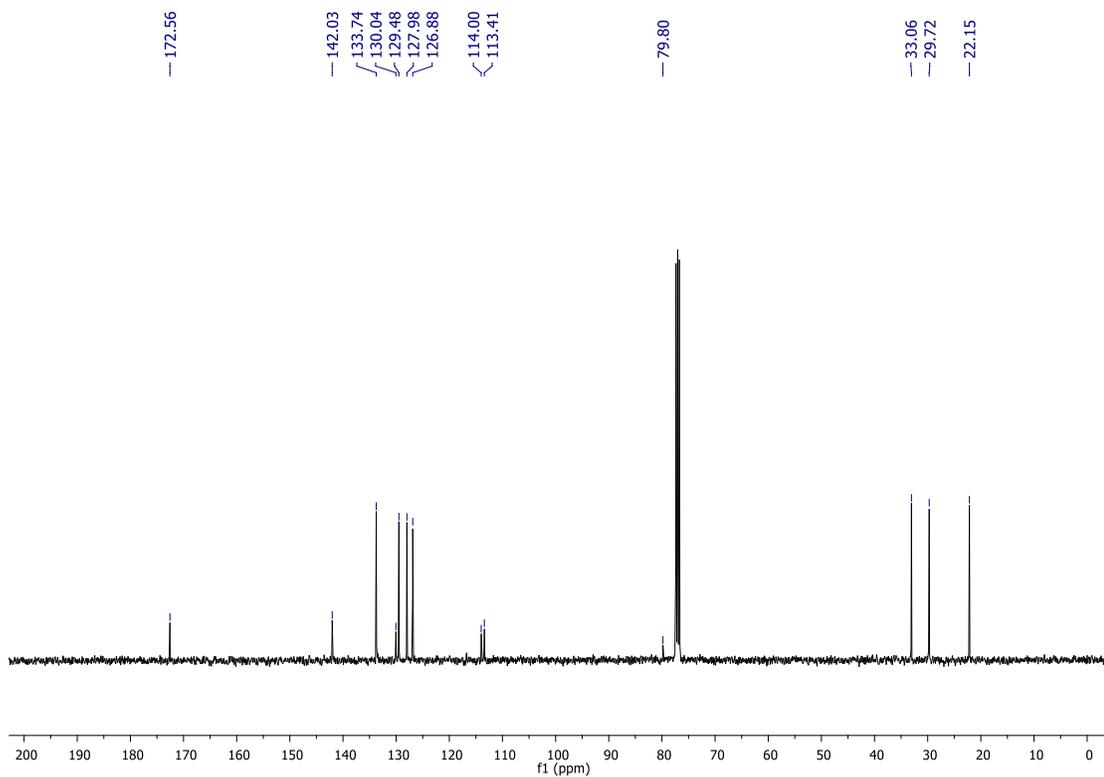
Espectro de RMN de ^1H do composto **3b** em CDCl_3 , a 400 MHz.



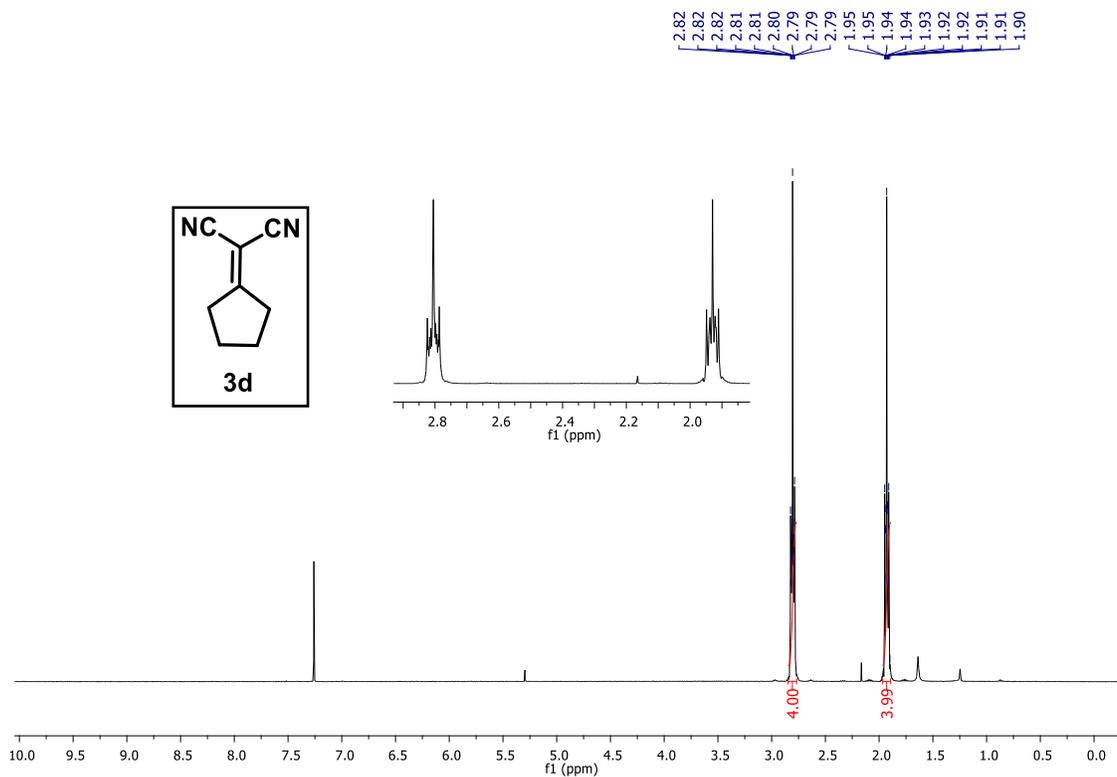
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 , a 100 MHz.



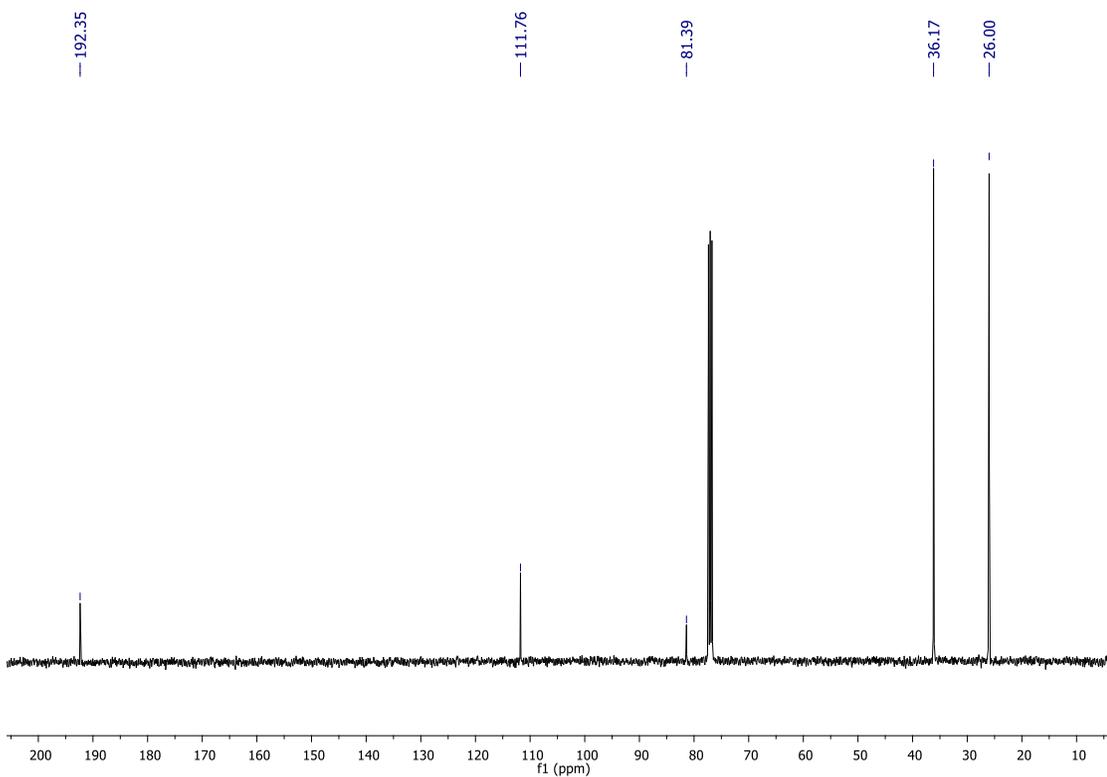
Espectro de RMN de ¹H do composto **3c** em CDCl₃, a 400 MHz.



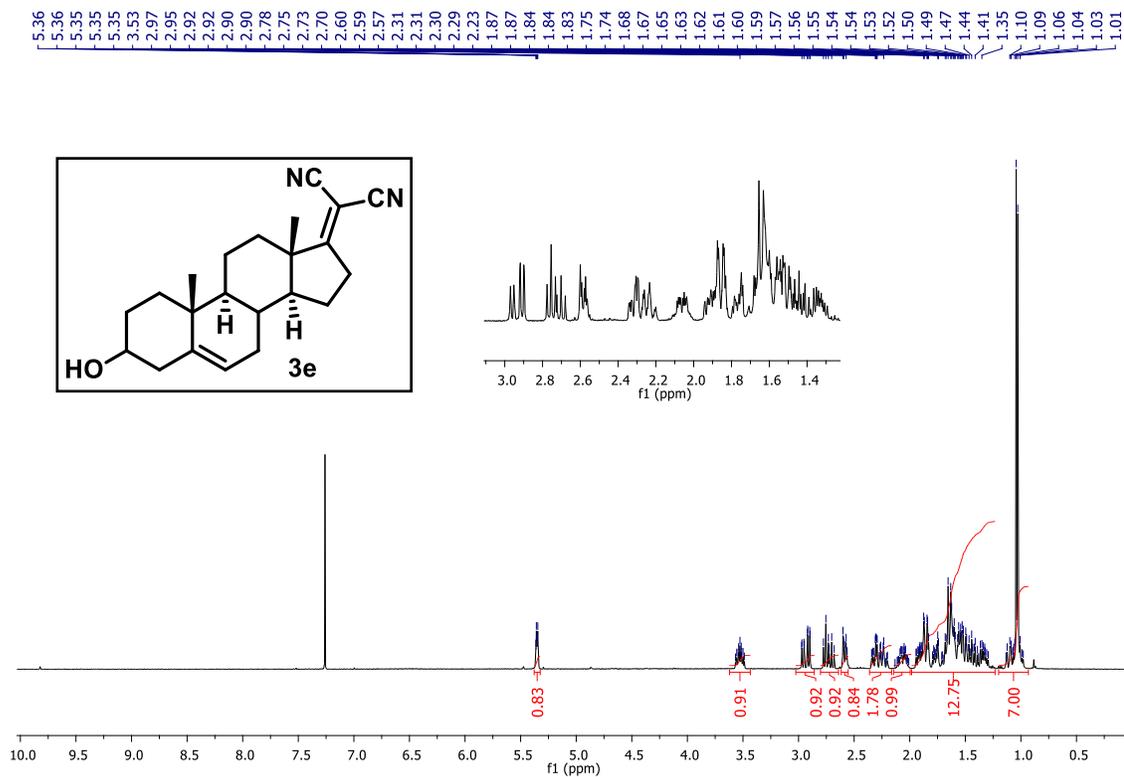
Espectro de RMN de ¹³C do composto **3c** em CDCl₃, a 100 MHz.



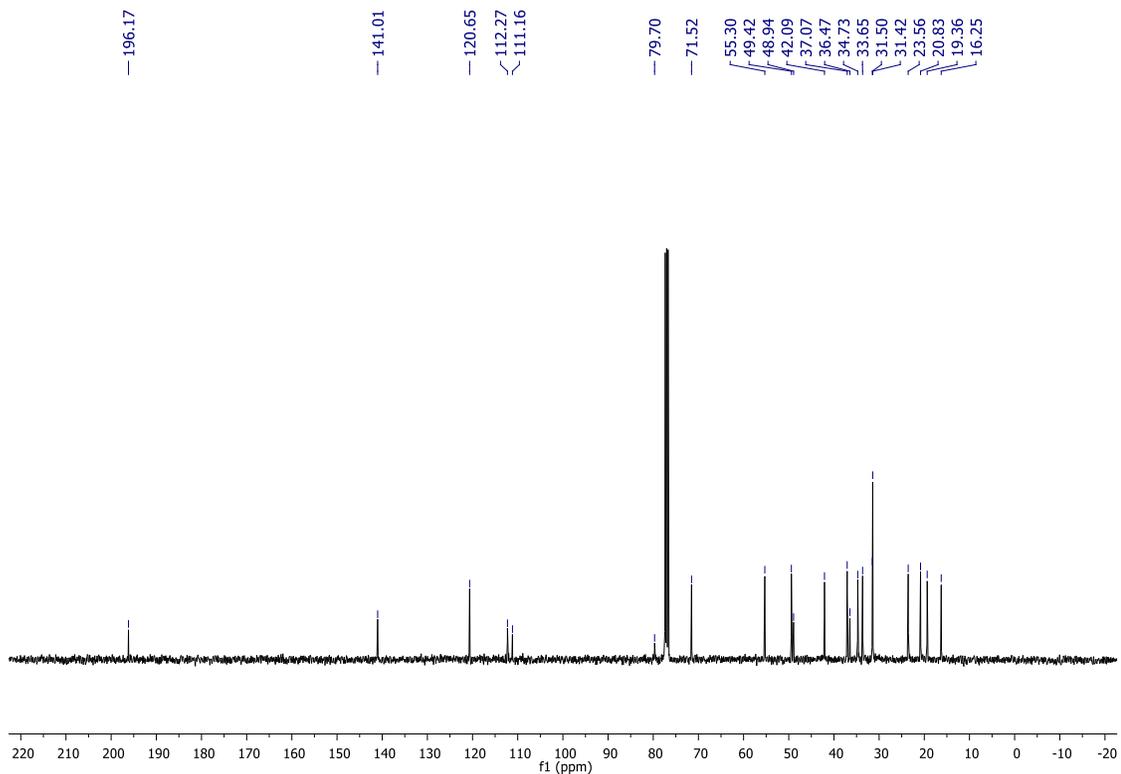
Espectro de RMN de ¹H do composto **3d** em CDCl₃, a 400 MHz.



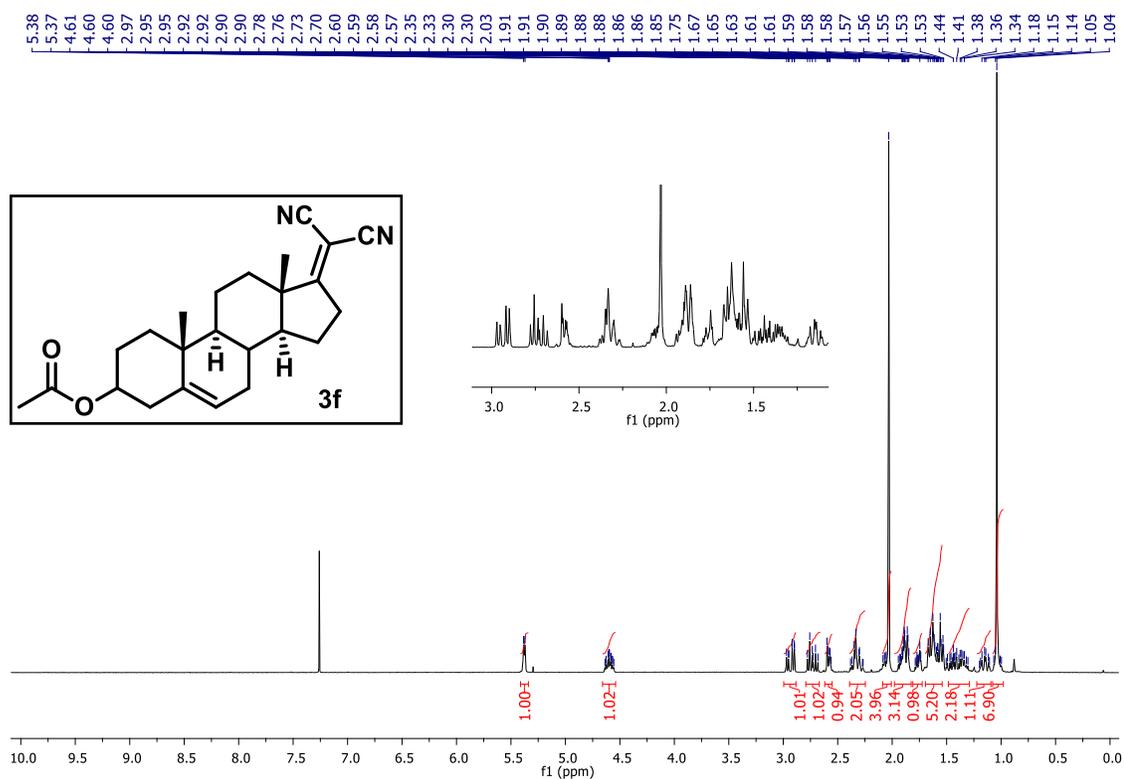
Espectro de RMN de ¹³C do composto **3d** em CDCl₃, a 100 MHz.



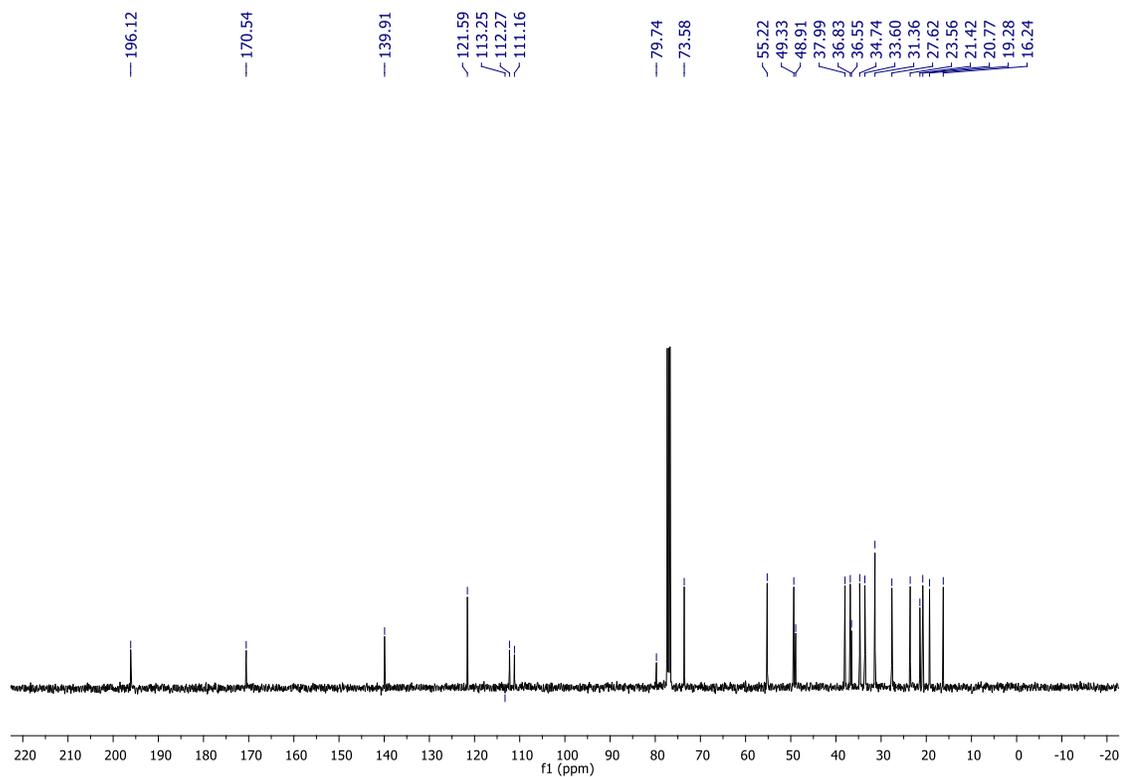
Espectro de RMN de ^1H do composto **3e** em CDCl_3 , a 400 MHz.



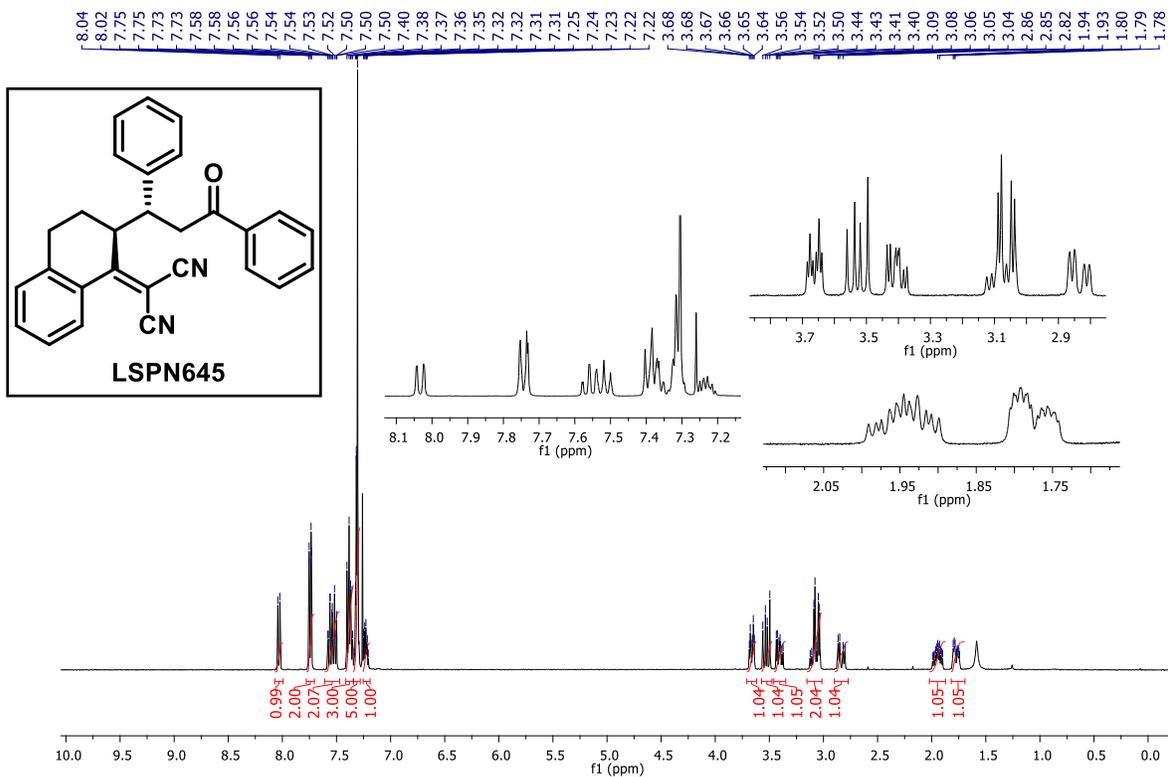
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 , a 100 MHz.



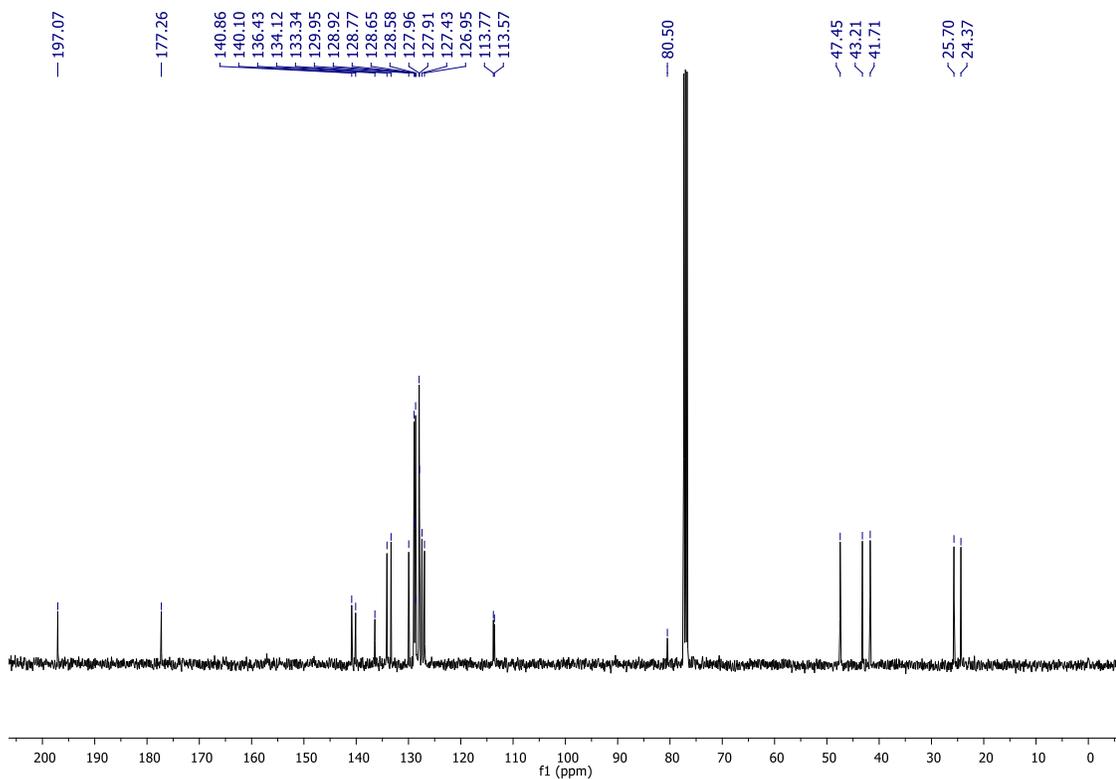
Espectro de RMN de ¹H do composto **3f** em CDCl₃, a 400 MHz.



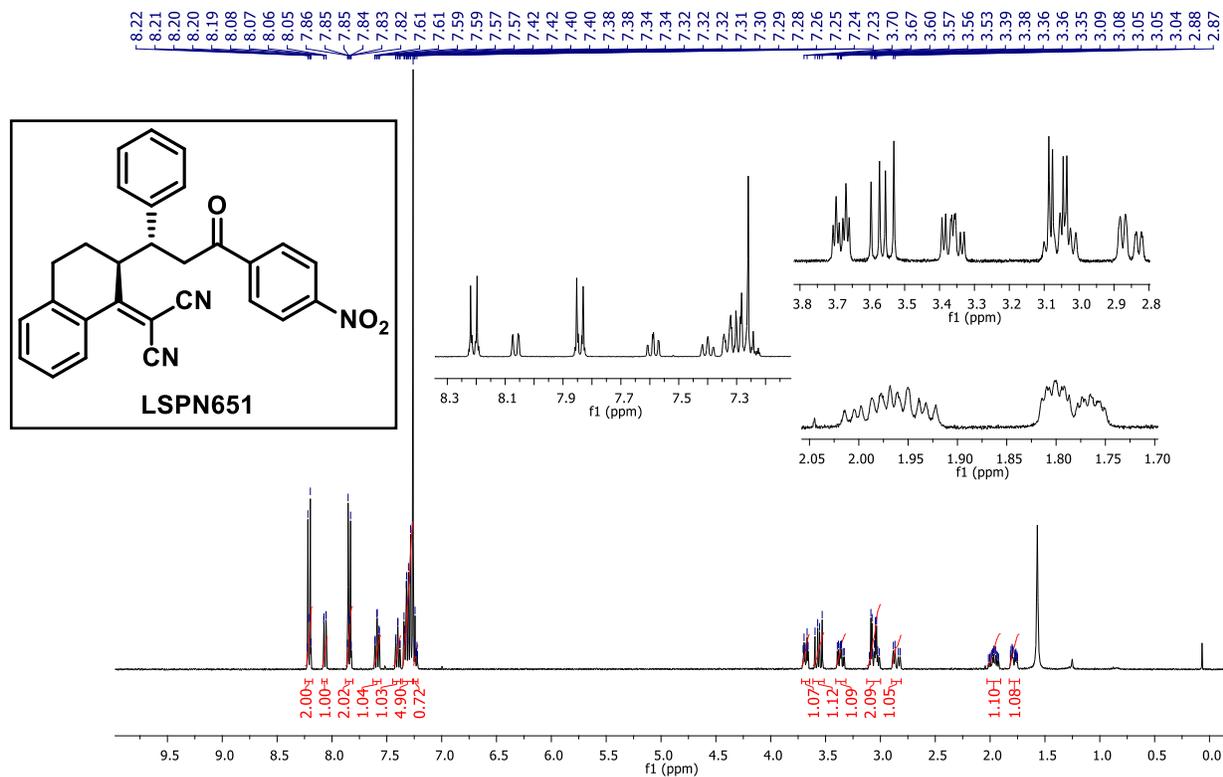
Espectro de RMN de ¹³C do composto **3f** em CDCl₃, a 100 MHz.



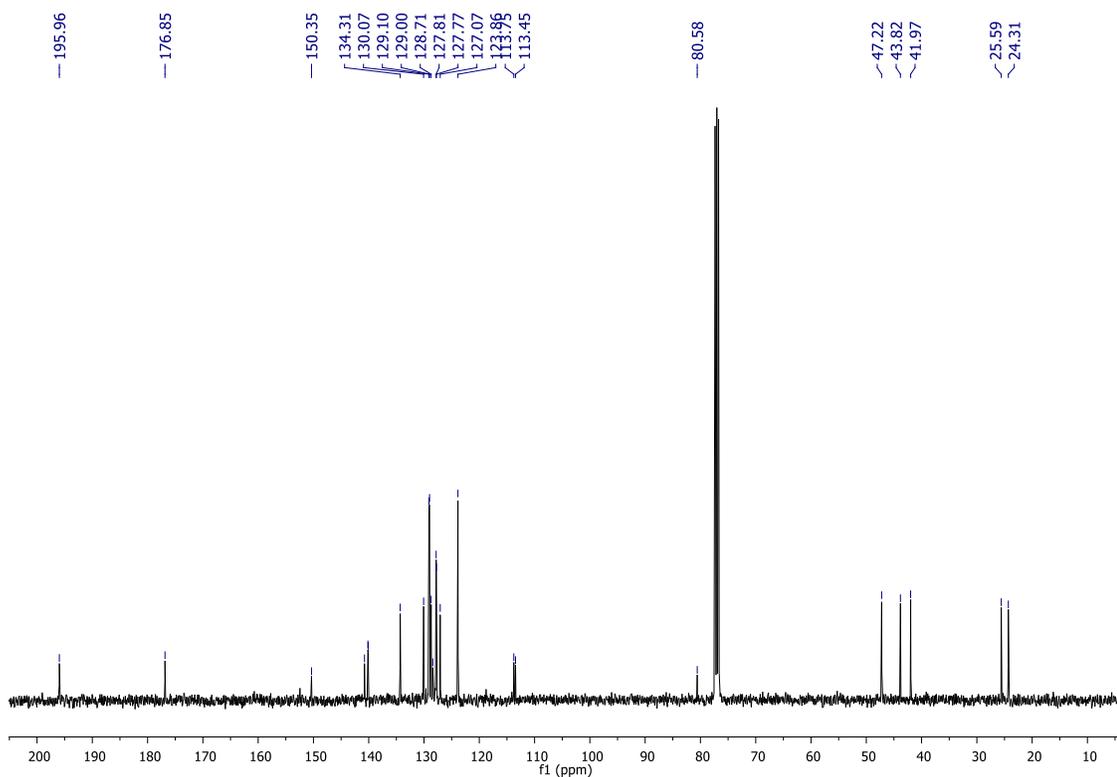
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN645 (4a)** em CDCl_3 , a 400 MHz.



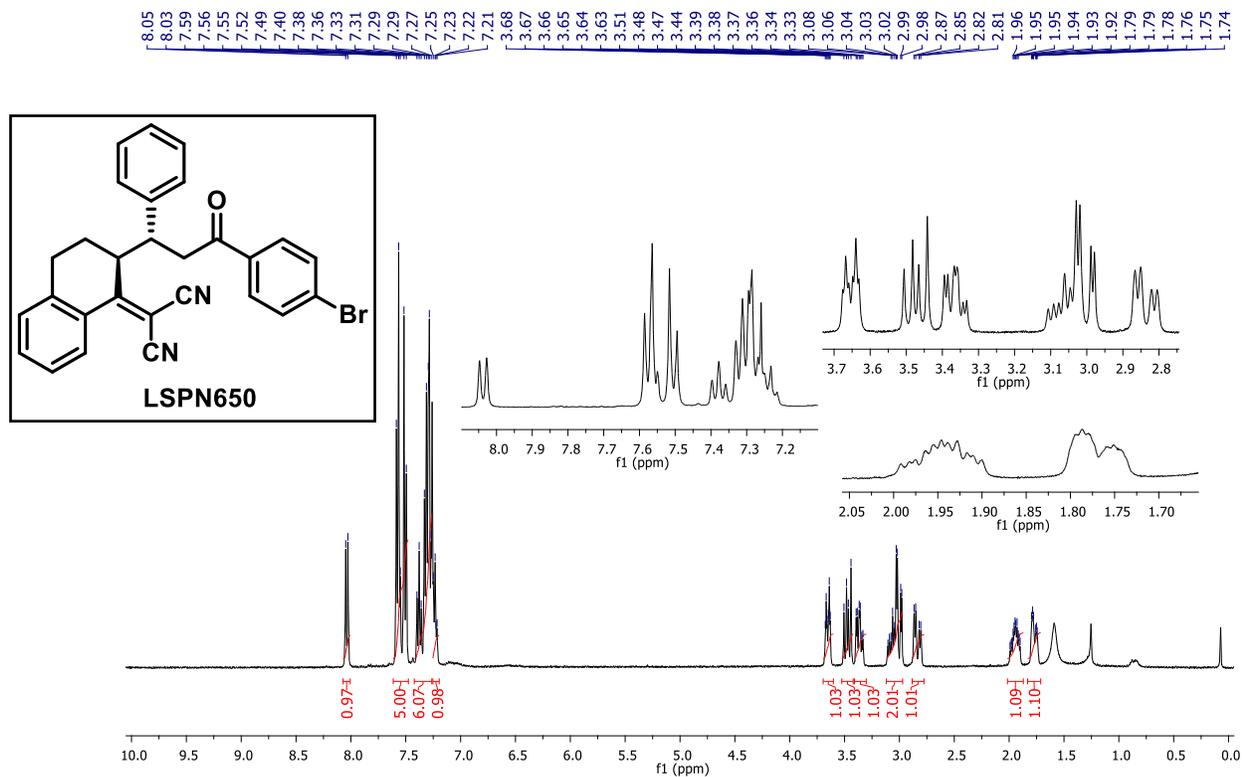
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **LSPN645 (4a)** em CDCl_3 , a 100 MHz.



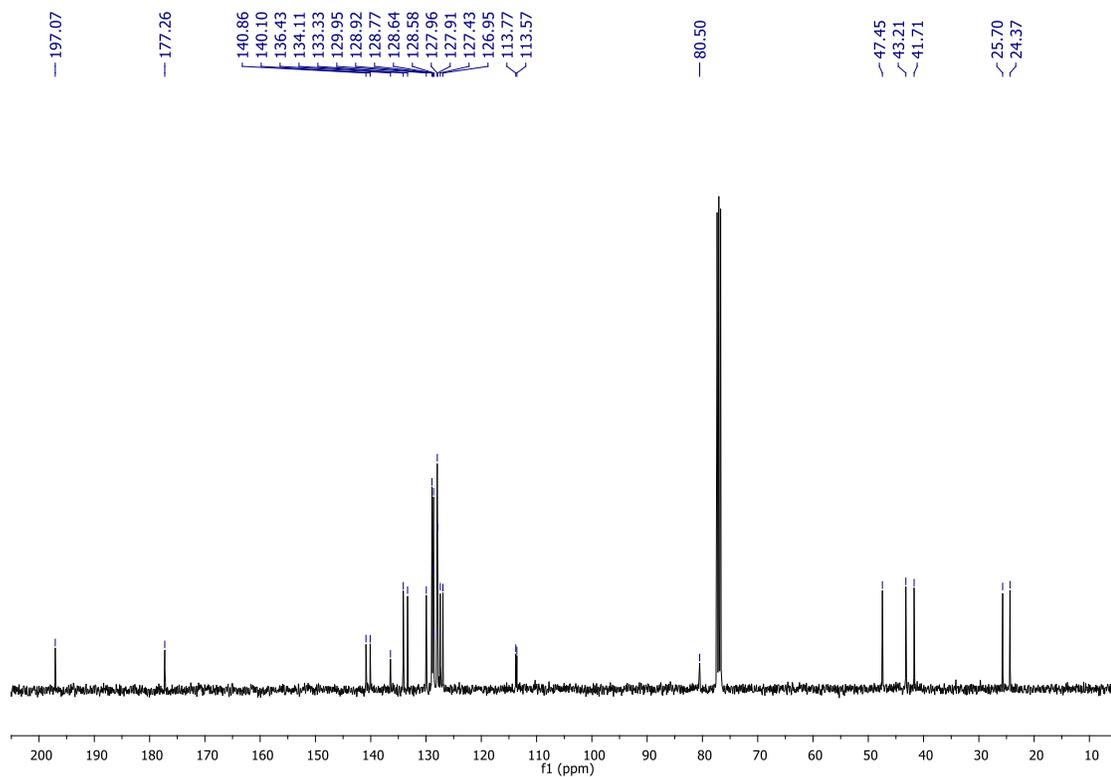
Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN651 (4b)** em CDCl₃, a 400 MHz.



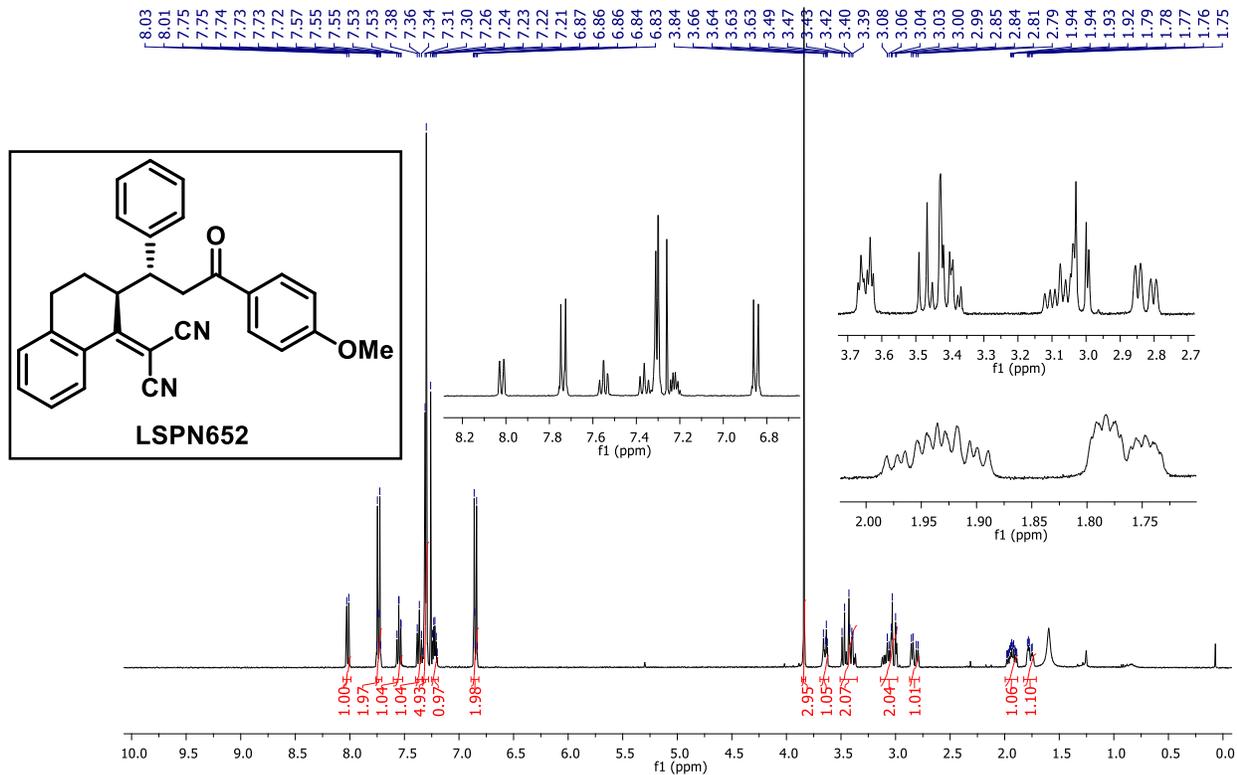
Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN651 (4b)** em CDCl₃, a 100 MHz.



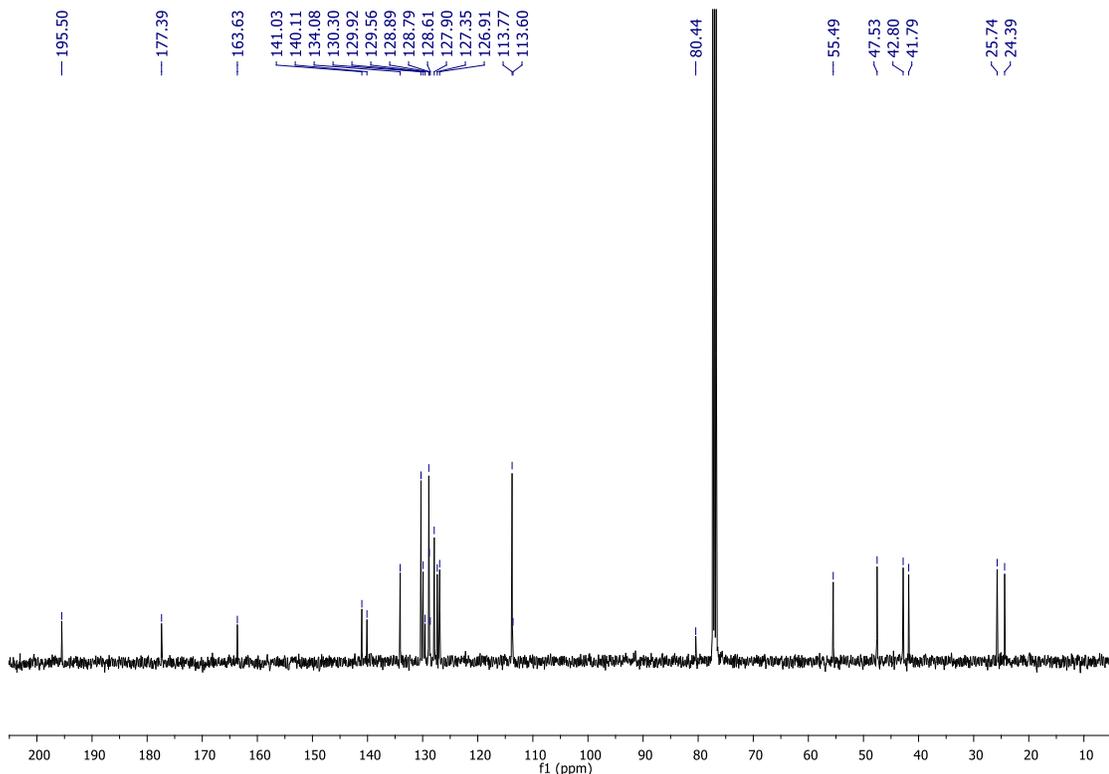
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN650 (4c)** em CDCl_3 , a 400 MHz.



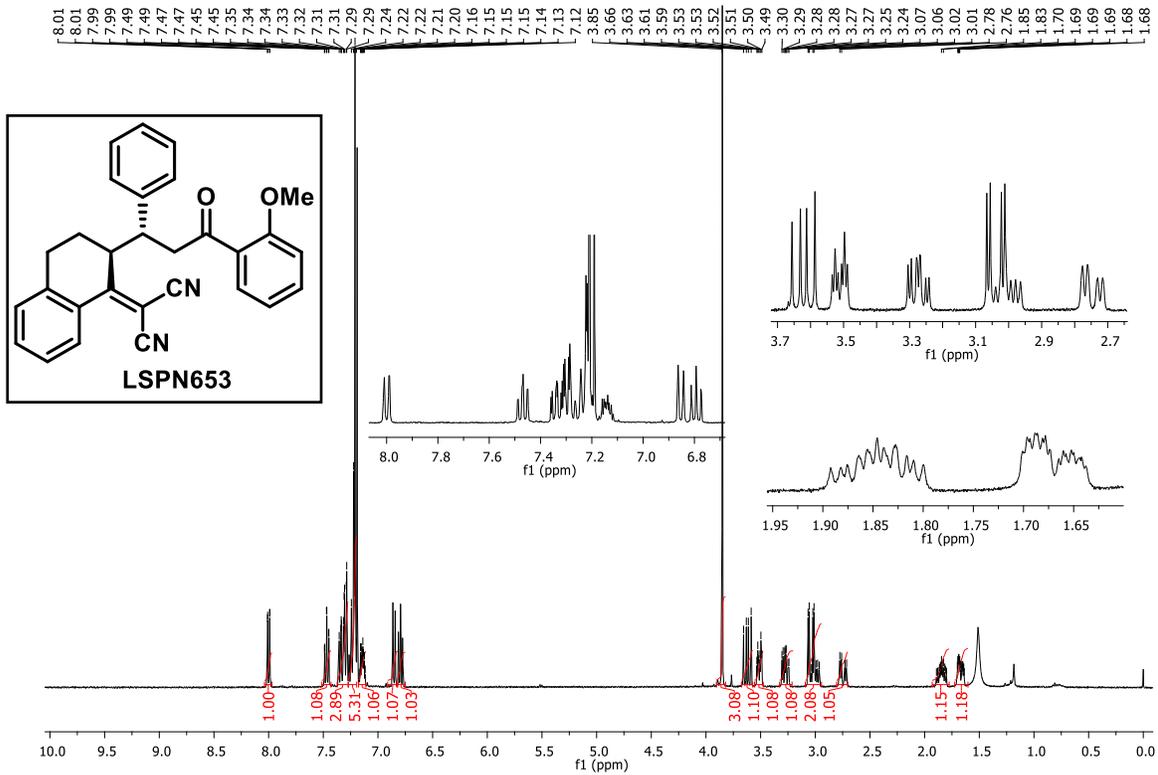
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **LSPN650 (4c)** em CDCl_3 , a 100 MHz.



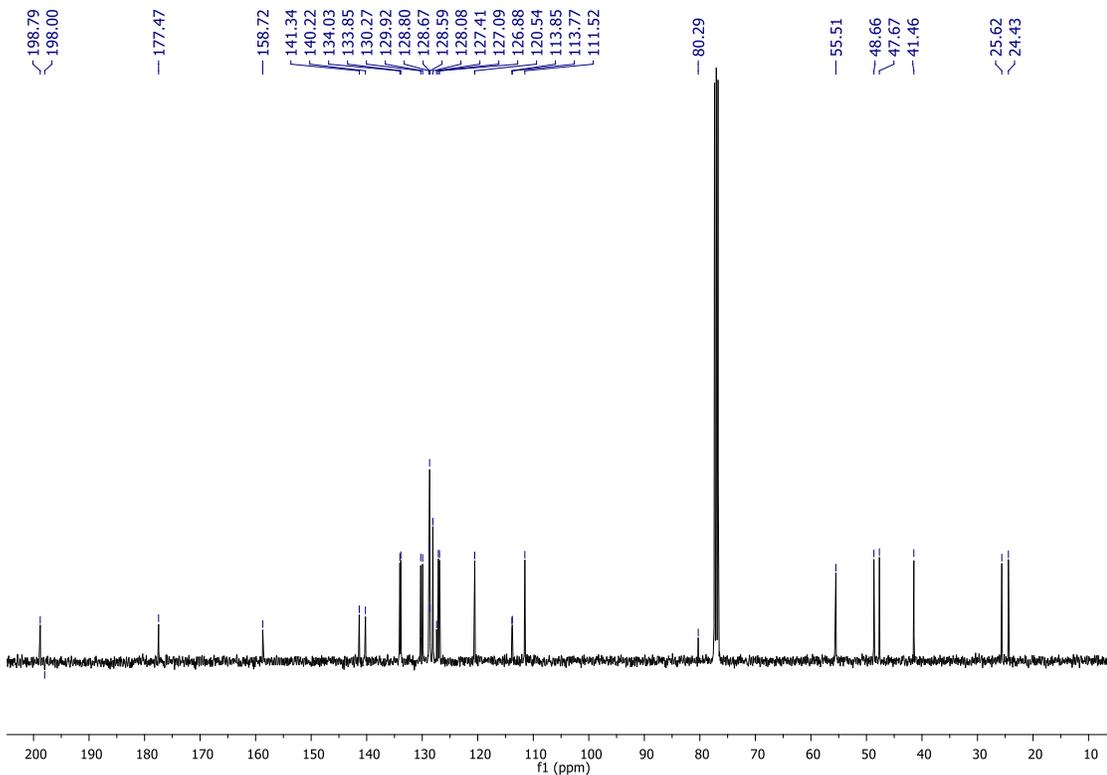
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN652 (4d)** em CDCl_3 , a 400 MHz.



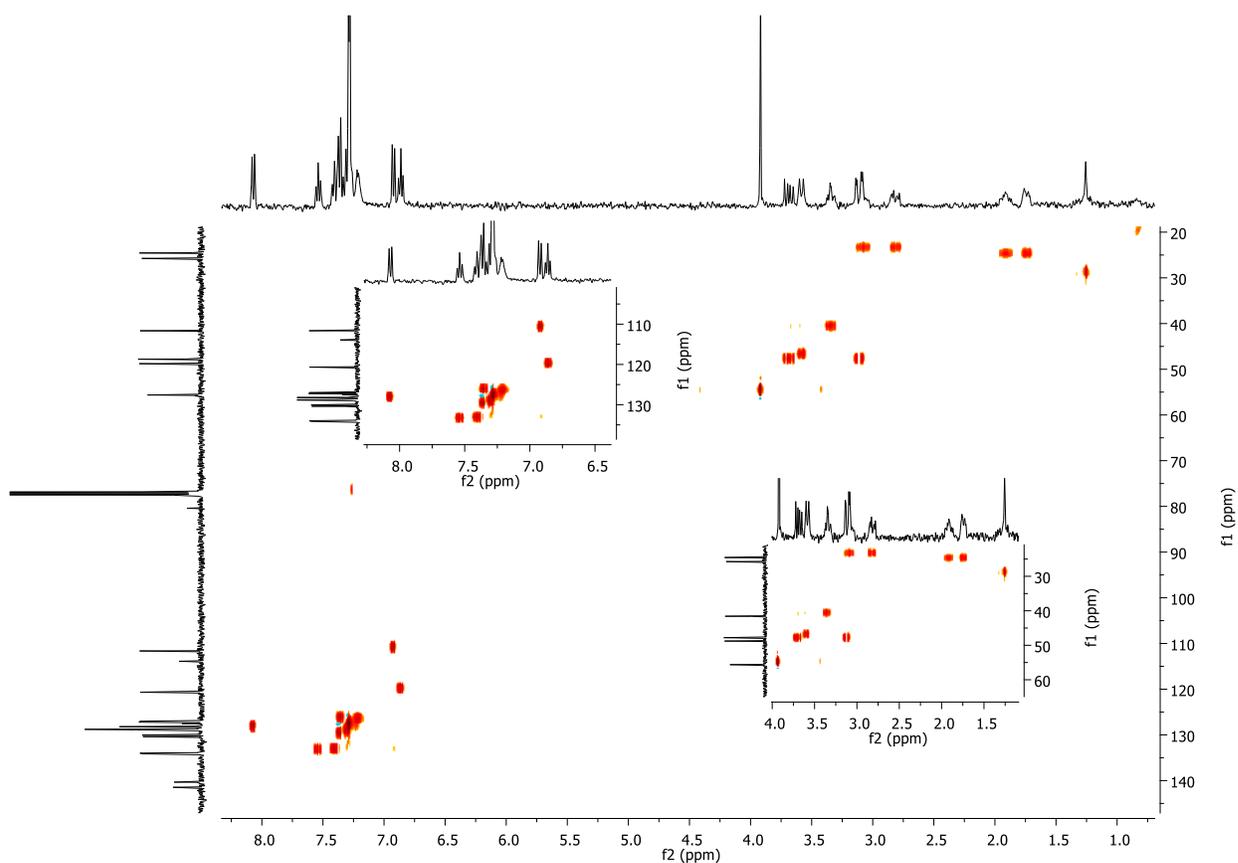
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **LSPN652 (4d)** em CDCl_3 , a 100 MHz.



Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN653 (4e^a)** em CDCl₃, a 400 MHz.

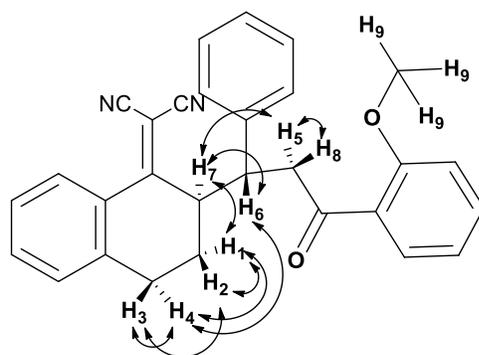
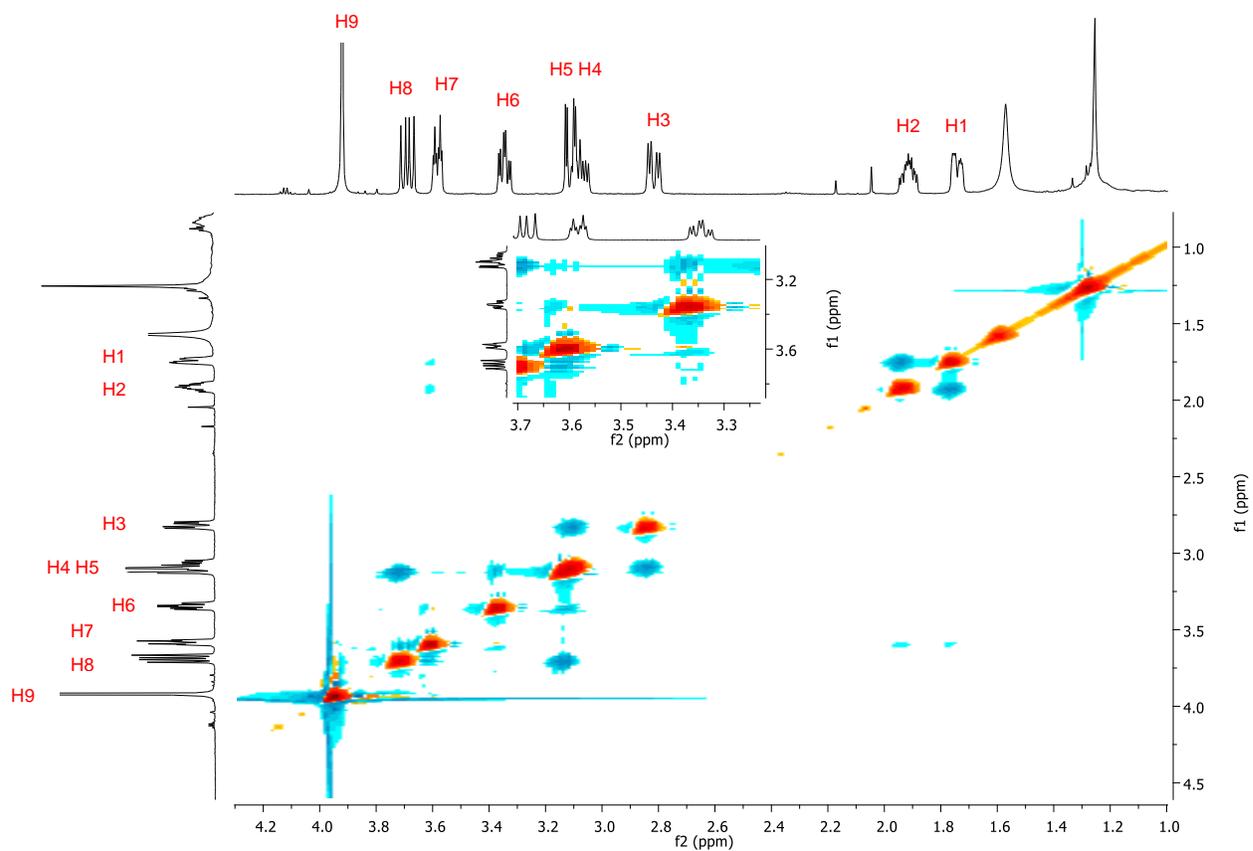


Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN653 (4e^a)** em CDCl₃, a 100 MHz.

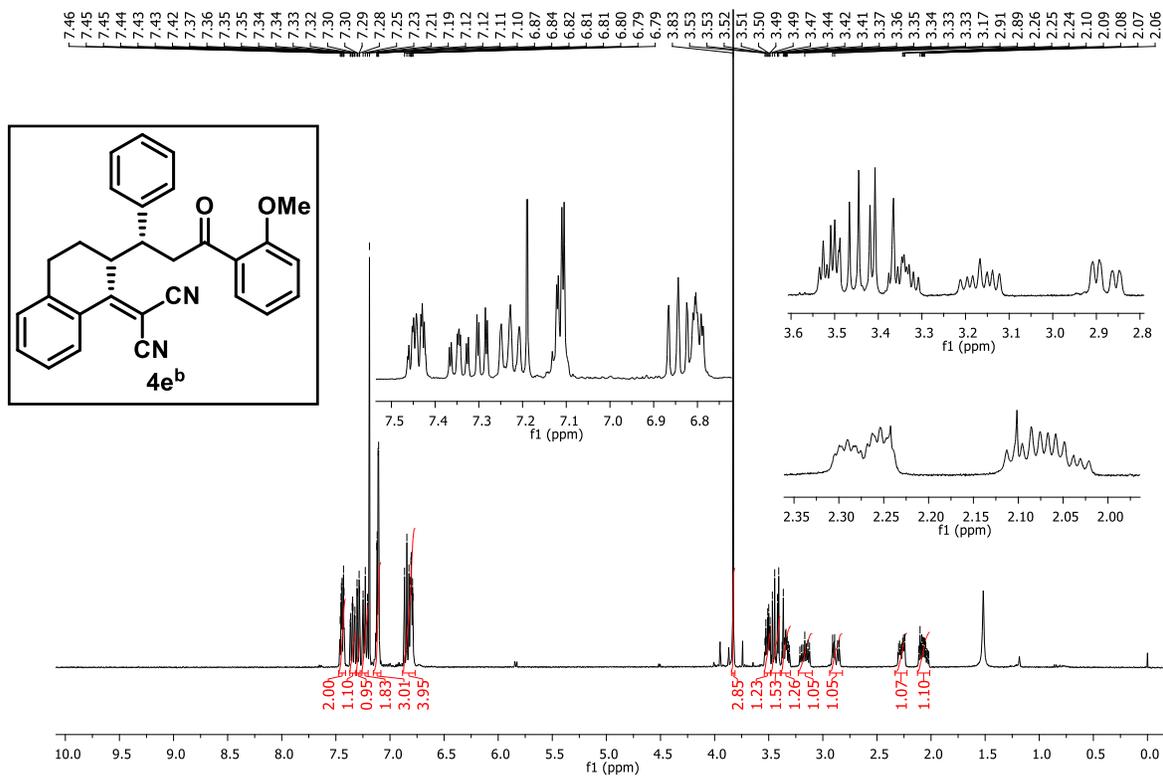


δ Carbono (ppm)	δ Hidrogênio (ppm)
24,6 (C1)	3,16-3,02 (H4) e 2,81 (H3)
25,7 (C2)	1,98 – 1,86 (H2) e 1,80-1,69 (H1)
41,6 (C3)	3,34 (H6)
47,8 (C4)	3,58 (H7)
48,9 (C5)	3,11 (H5) e 3,69 (H8)
55,6 (C6)	3,92 (H9)

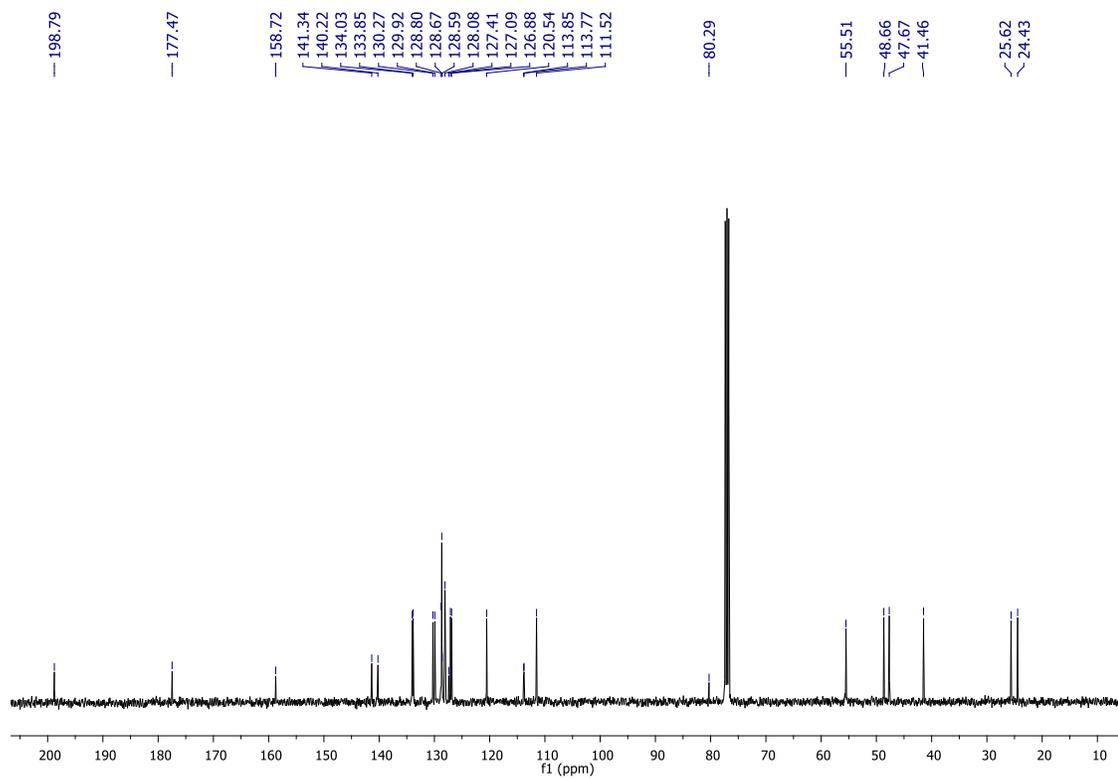
Espectro de HSQC do composto **LSPN653 (4e^a)** em CDCl₃, 500 MHz.



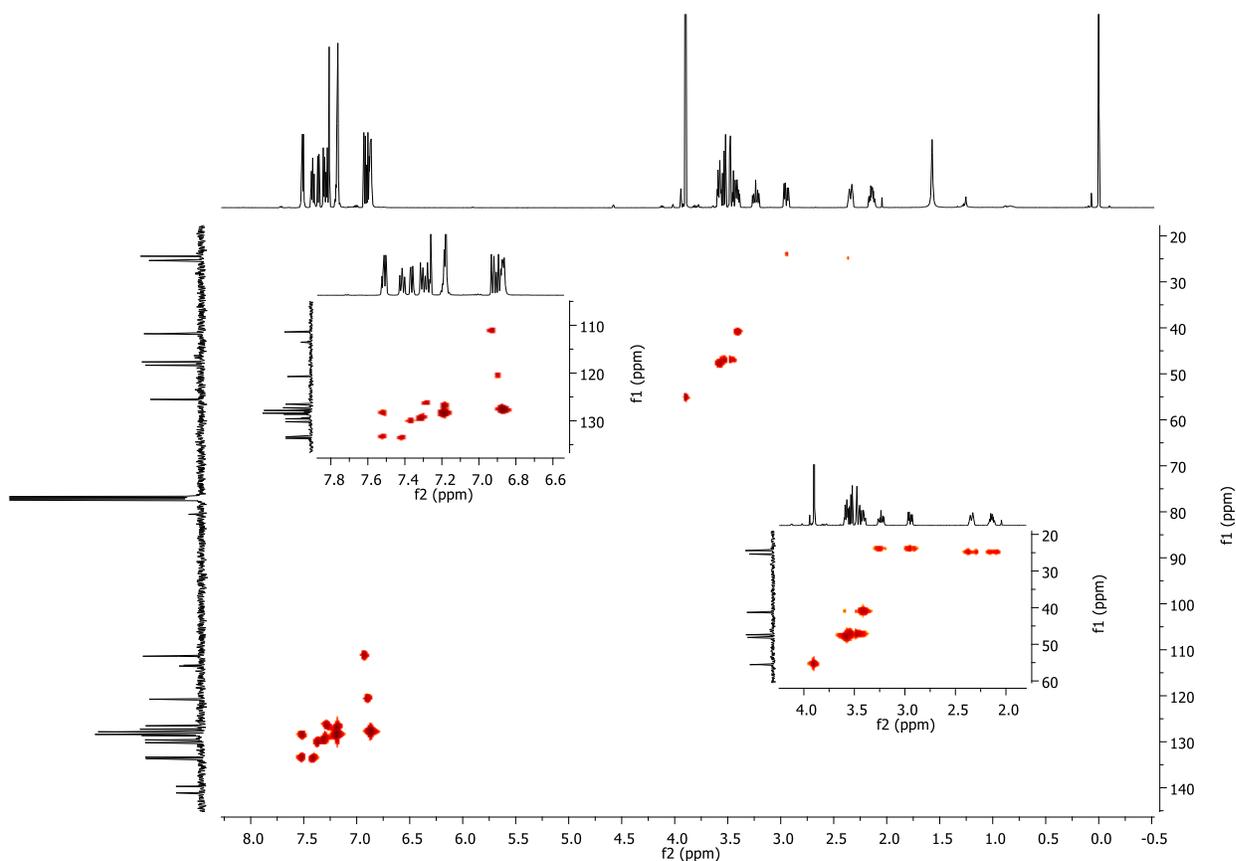
Espectro de NOESY do composto **LSPN653 (4e^a)** em CDCl₃, 500 MHz.



Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN653_2 (4e^b)** em CDCl₃, a 400 MHz.

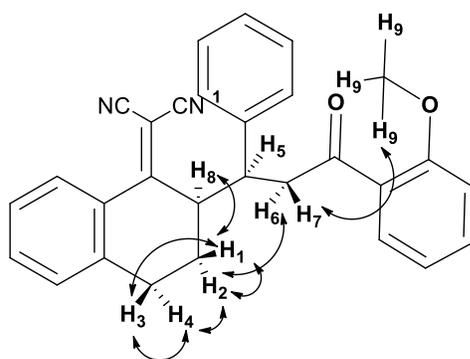
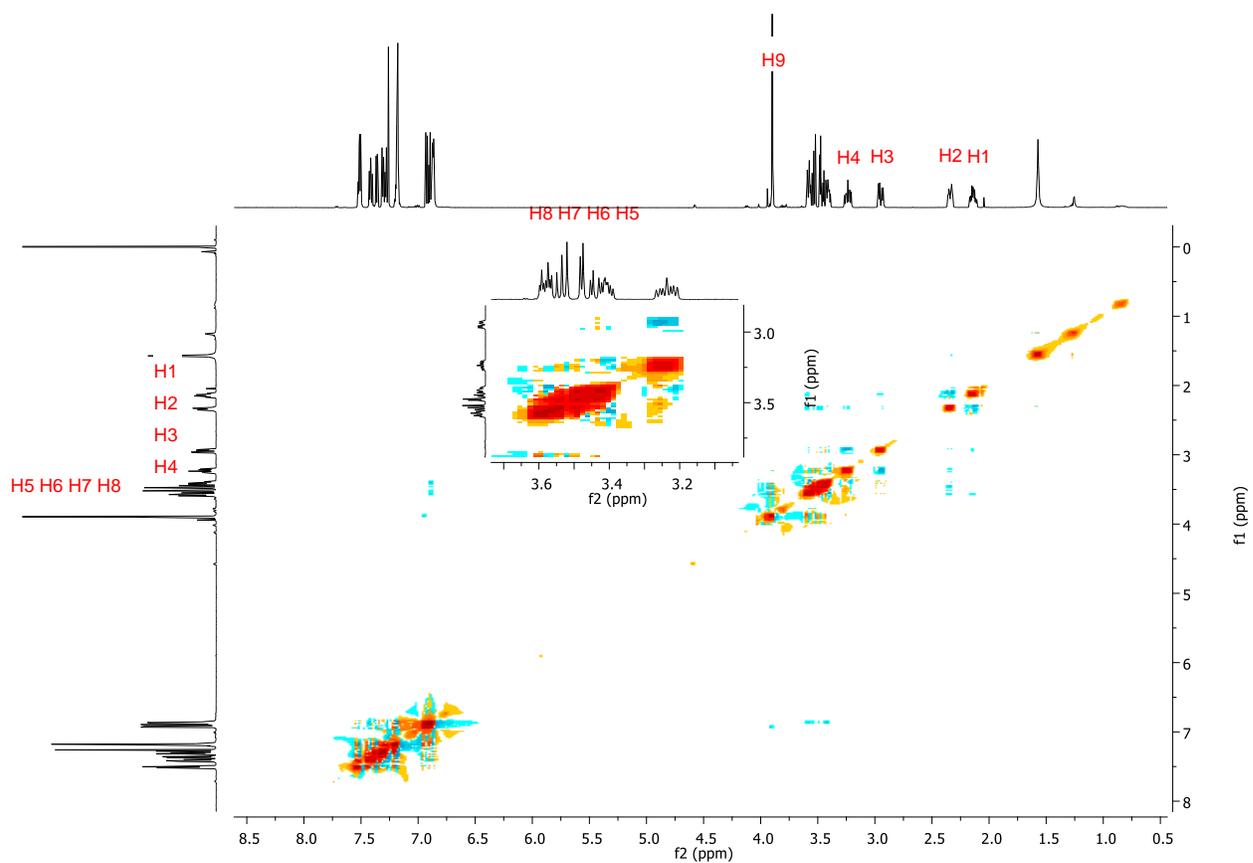


Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN653_2 (4e^b)** em CDCl₃, a 100 MHz.

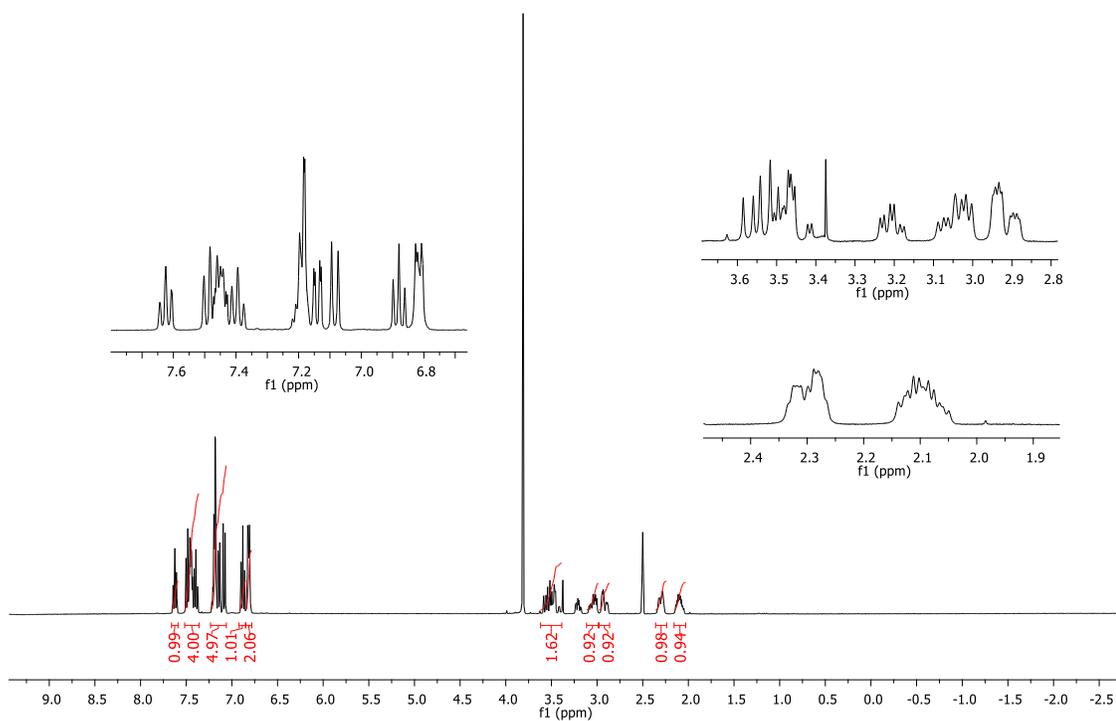


δ Carbono (ppm)	δ Hidrogênio(ppm)
24,4 (C1)	3,24 (H4) e 2,95 (H3)
25,4 (C2)	2,40 -2,29 (H2) e 2,18 – 2,10 (H1)
41,3 (C3)	3,41 (H5)
47,4 (C4)	3,46 (H6) e 3,54 (H7)
48,1 (C5)	3,58 (H8)
55,6 (C6)	3,90 (H9)

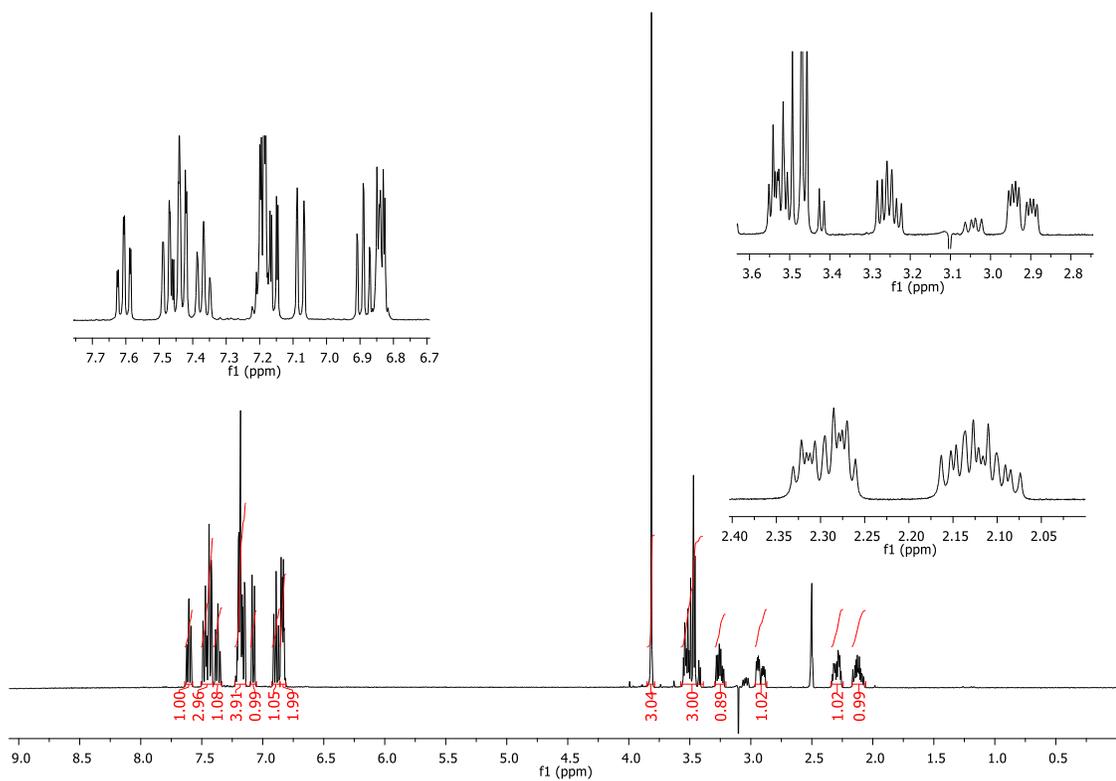
Espectro de HSQC do composto **LSPN653_2 (4e^b)** em CDCl₃, 500 MHz.



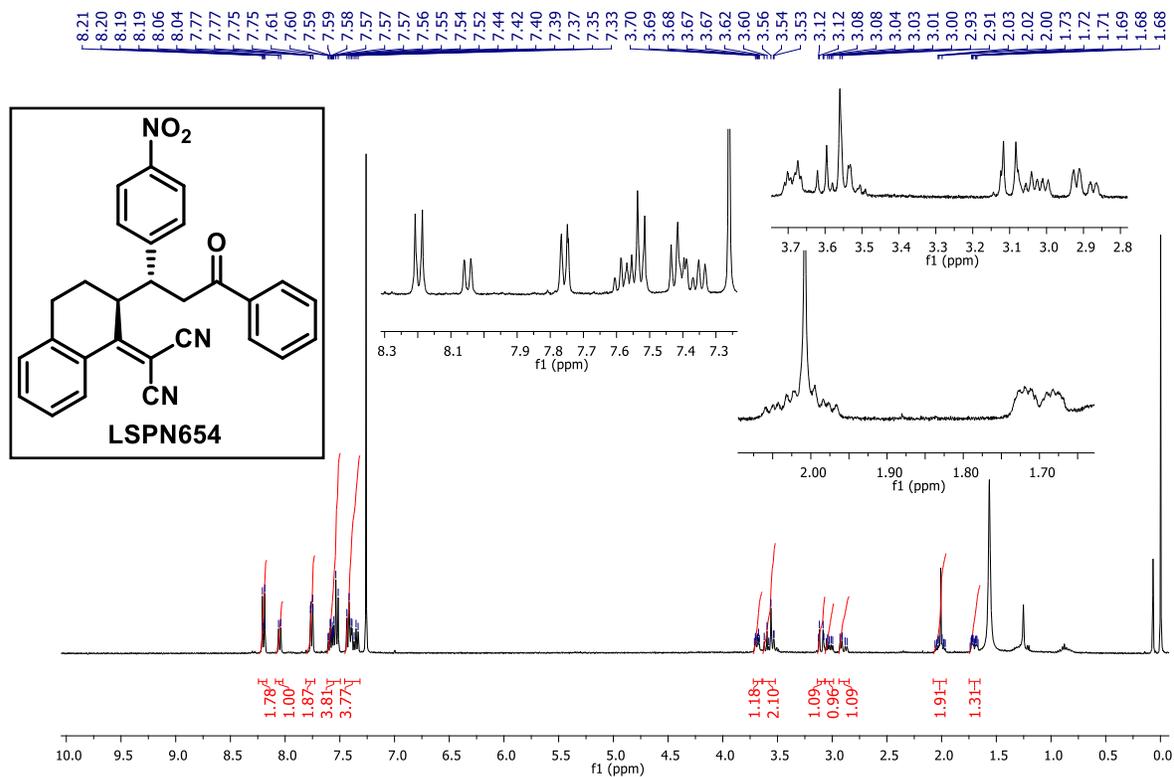
Espectro de NOESY do composto **LSPN653_2 (4e^b)** em CDCl₃, 500 MHz.



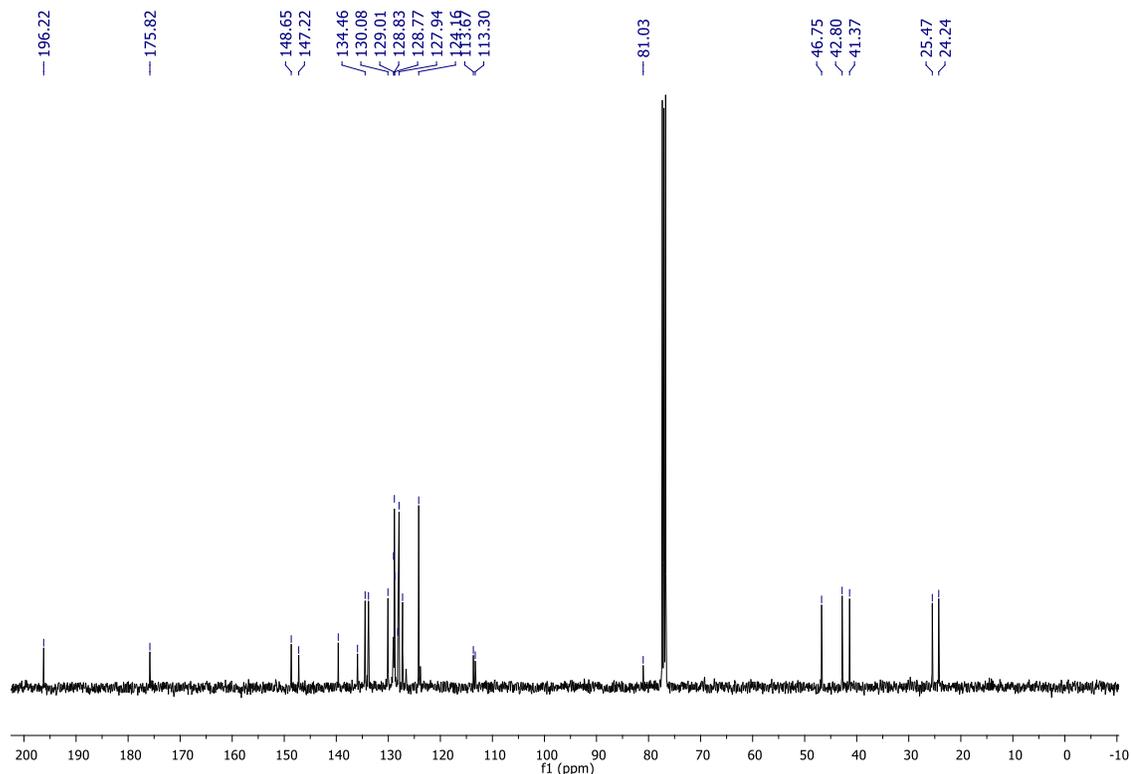
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN653 (4e^b)** em $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, em 25°C a 400 MHz.



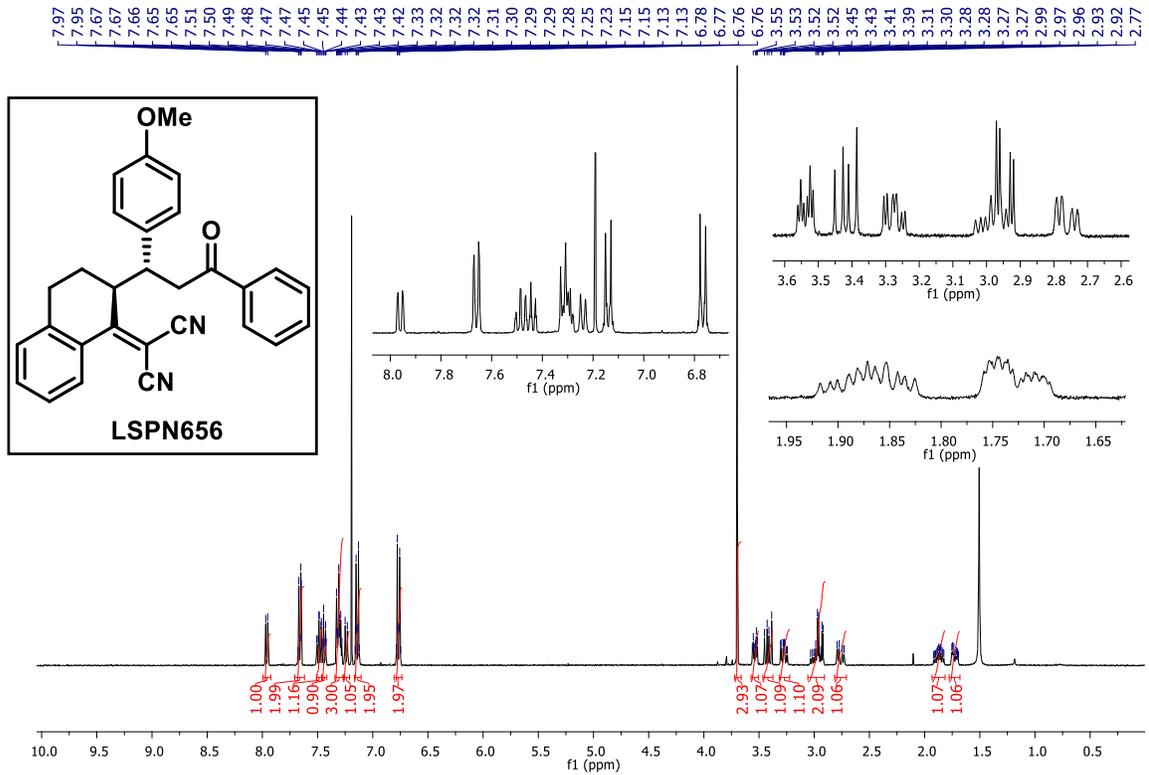
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN653 (4e^b)** em $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, em 75°C a 400 MHz.



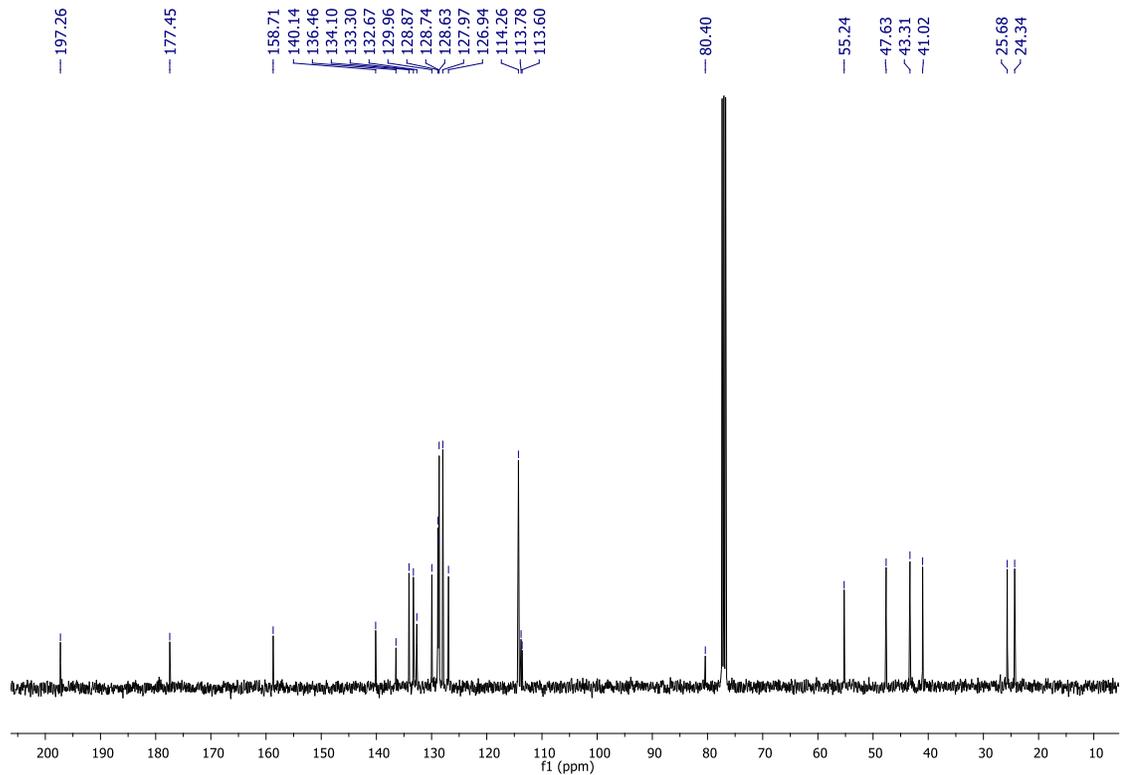
Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN654 (4f)** em CDCl₃, a 400 MHz.



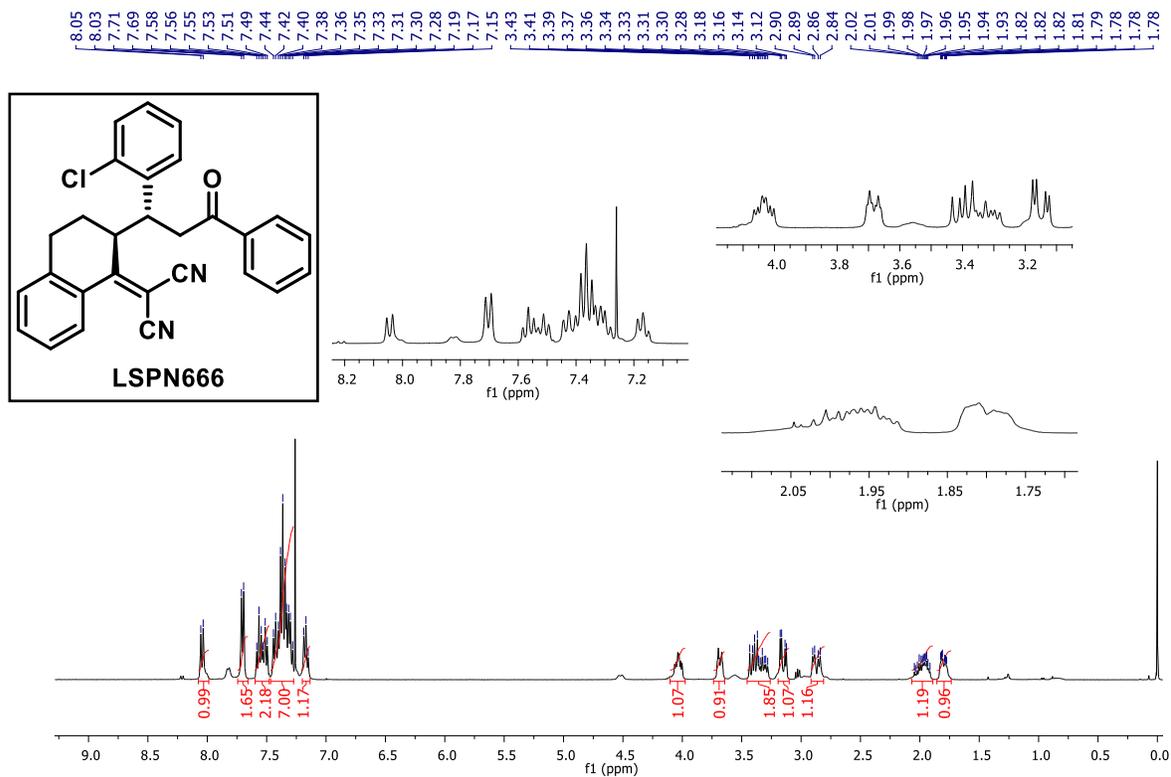
Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN654 (4f)** em CDCl₃, a 100 MHz.



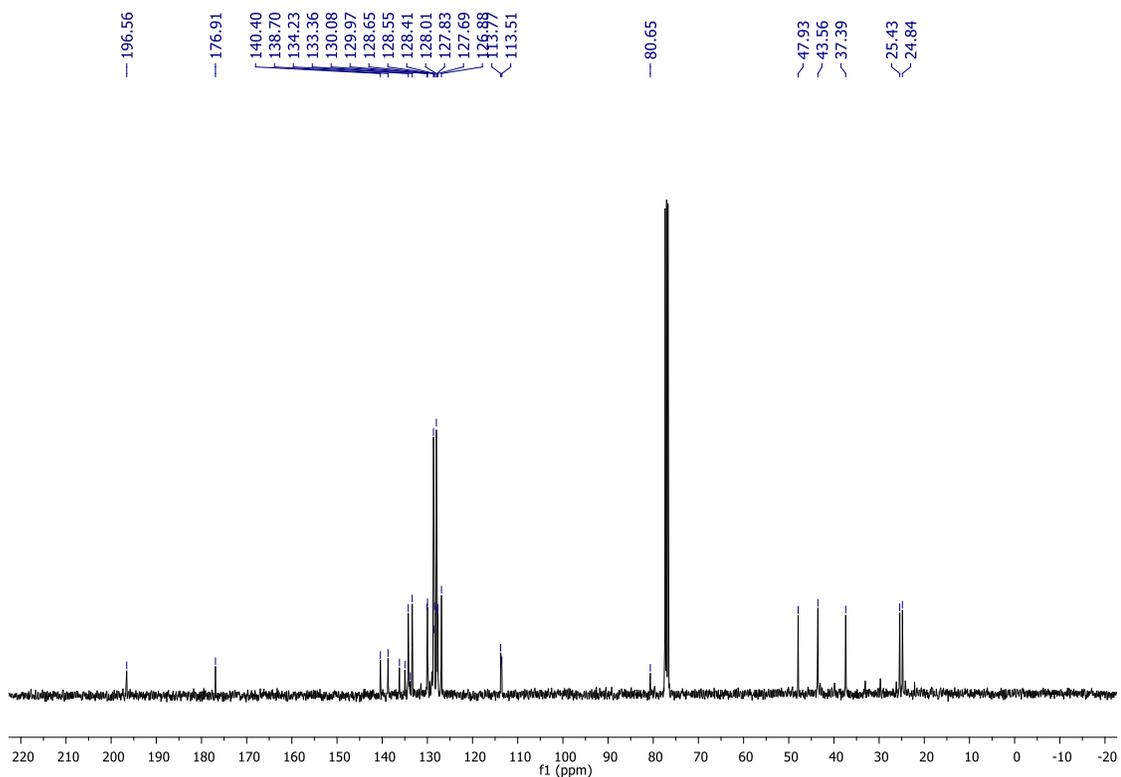
Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN656 (4g)** em CDCl₃, a 400 MHz.



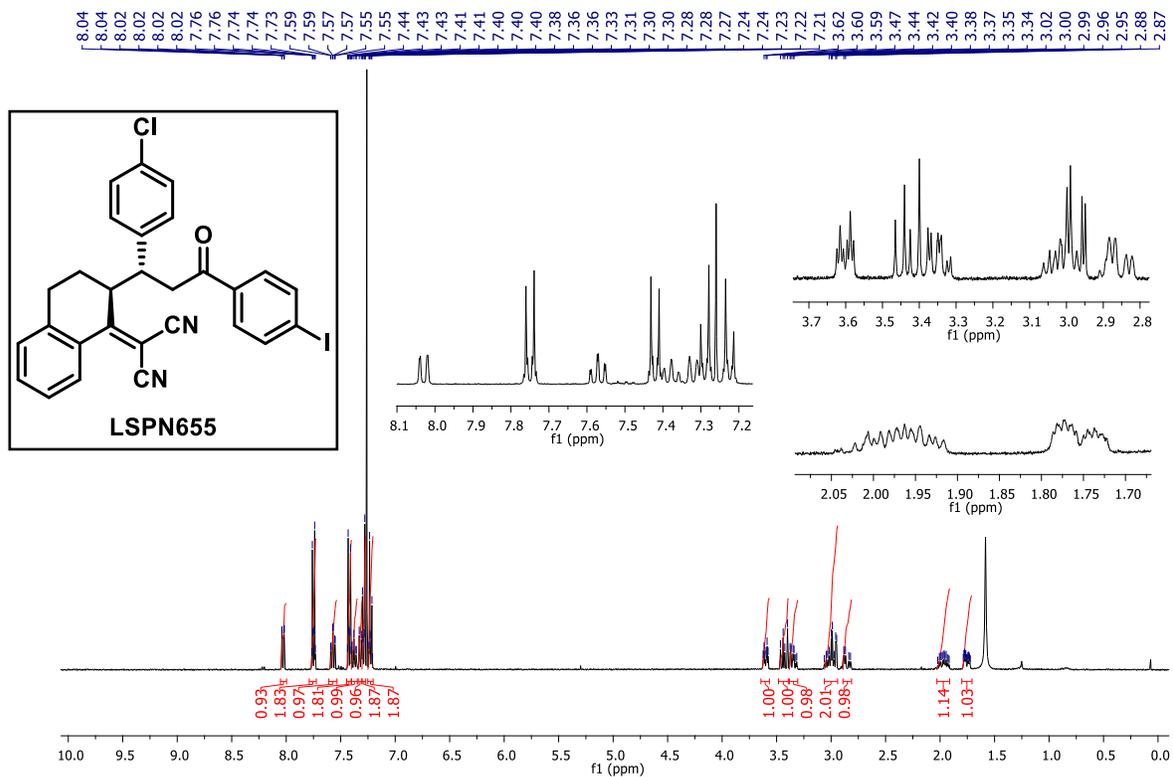
Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN656 (4g)** em CDCl₃, a 100 MHz.



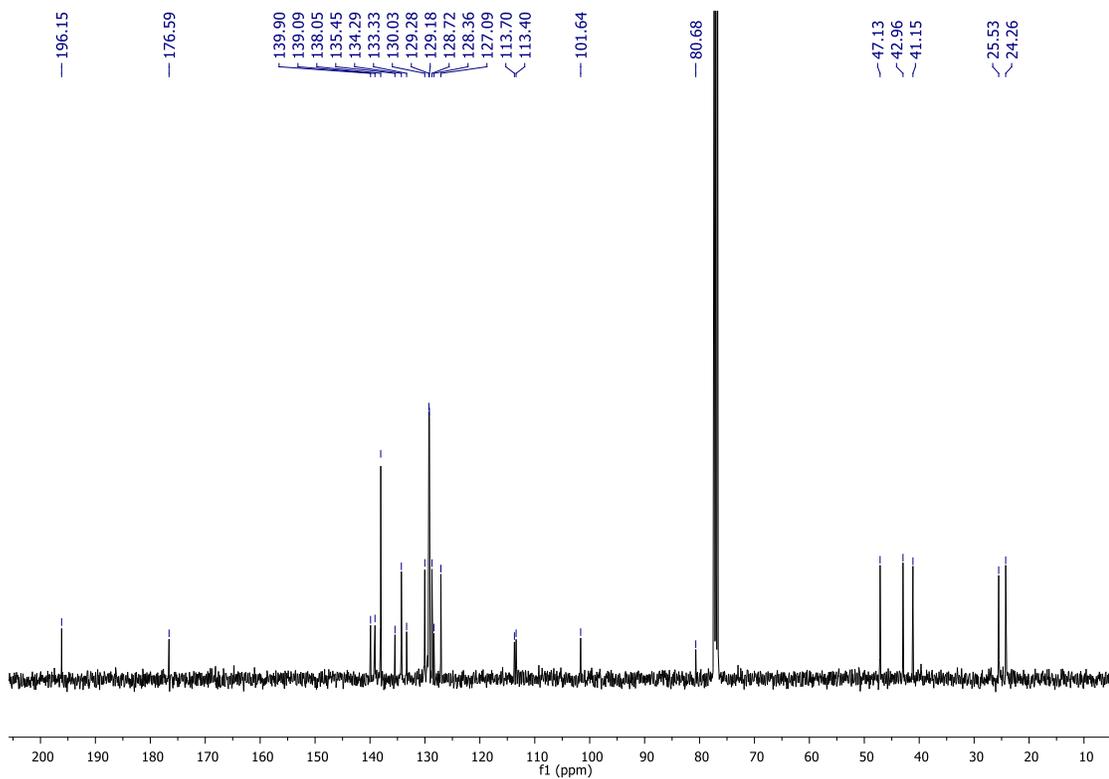
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN666 (4h)** em CDCl_3 , a 400 MHz.



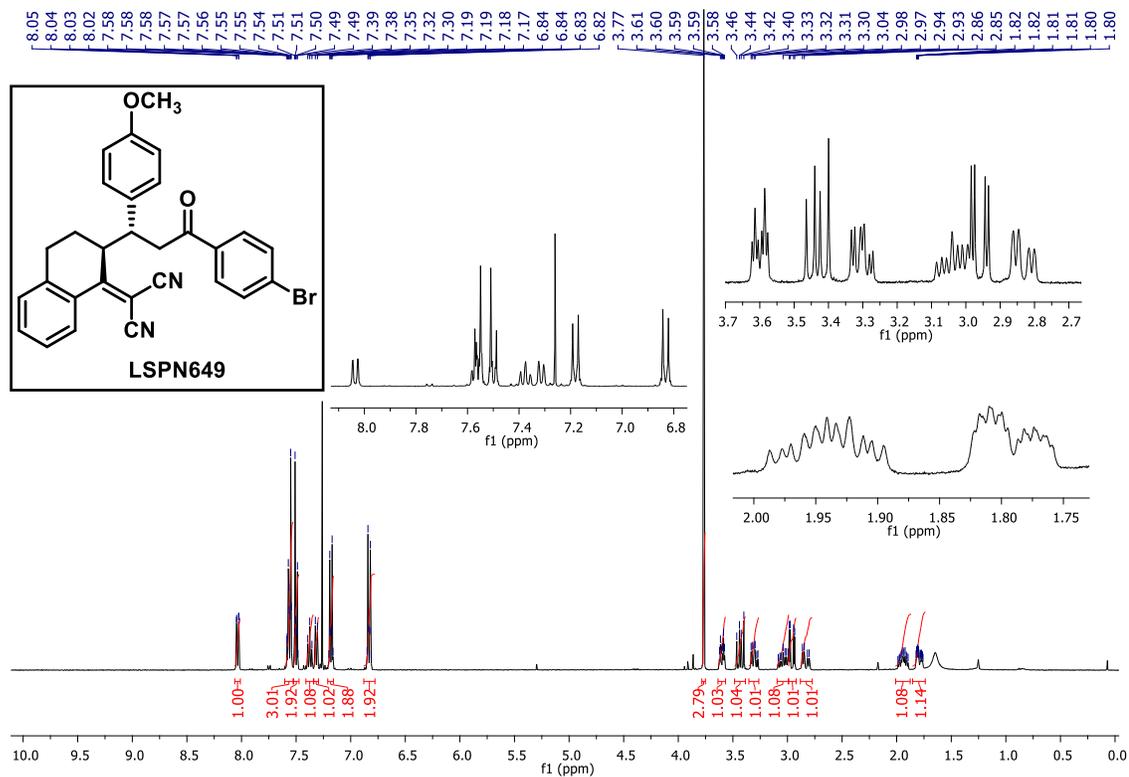
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **LSPN655 (4h)** em CDCl_3 , a 100 MHz.



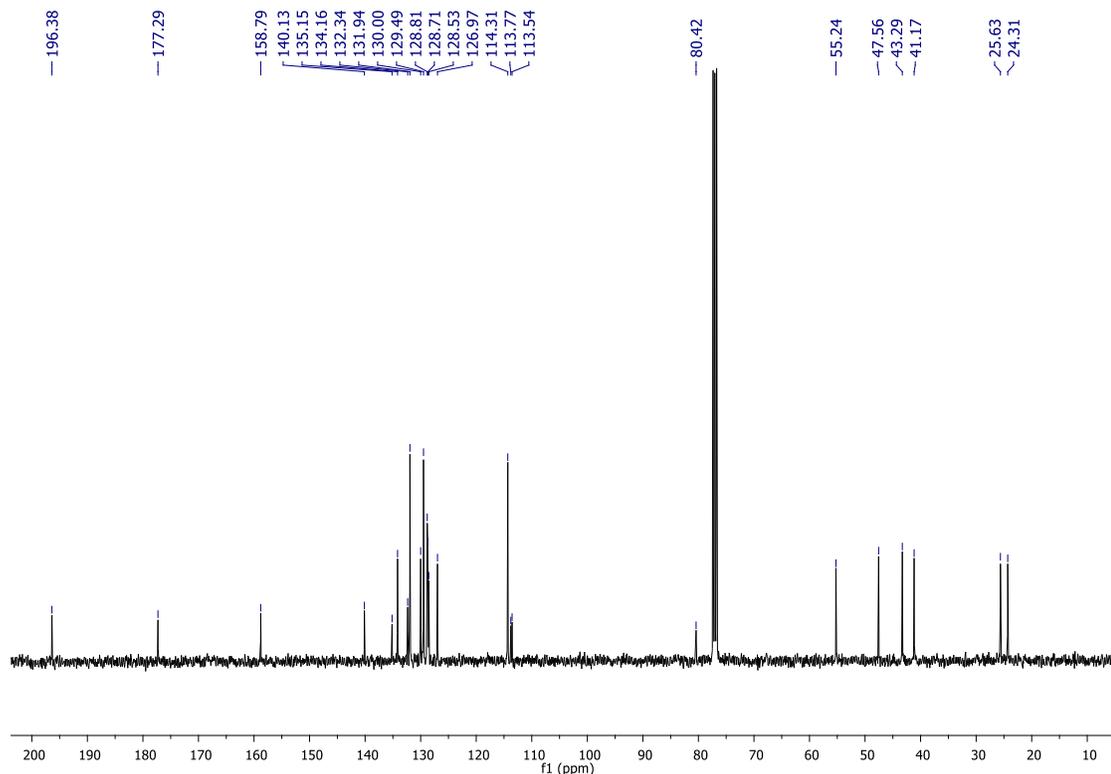
Espectro de RMN de ¹H do composto LSPN655 (4i) em CDCl₃, a 400 MHz.



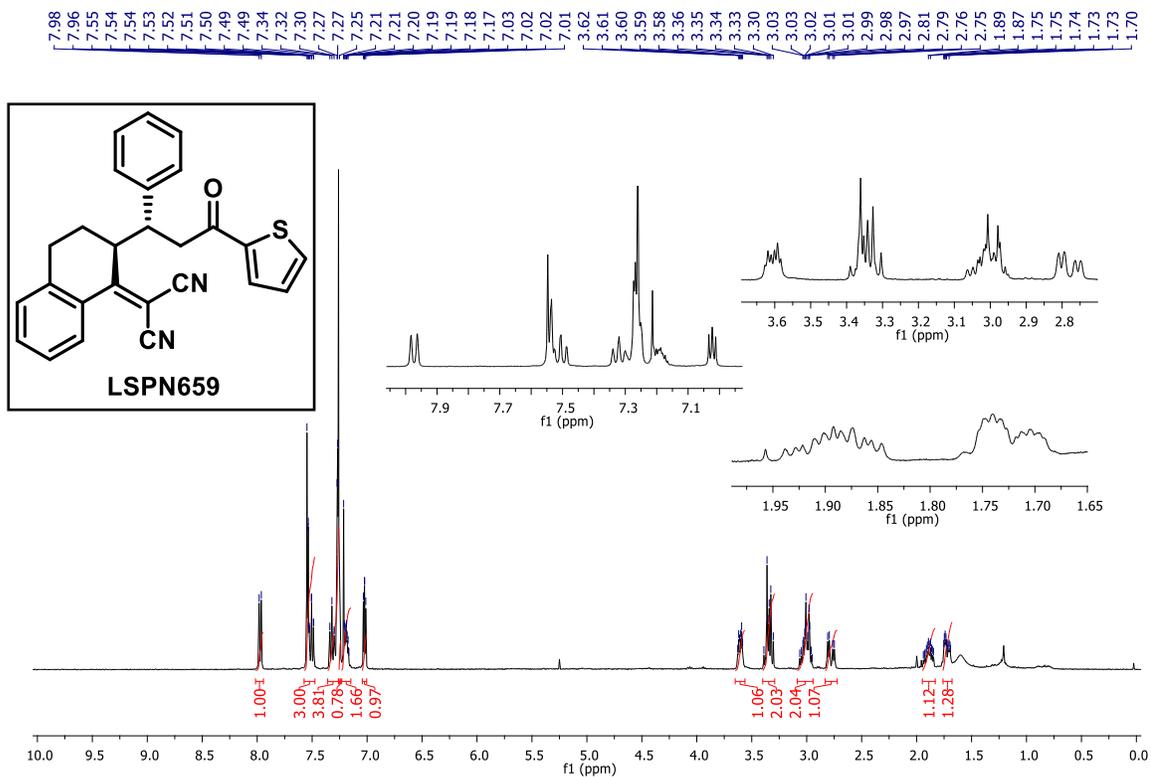
Espectro de RMN de ¹³C do composto LSPN655 (4i) em CDCl₃, a 100 MHz.



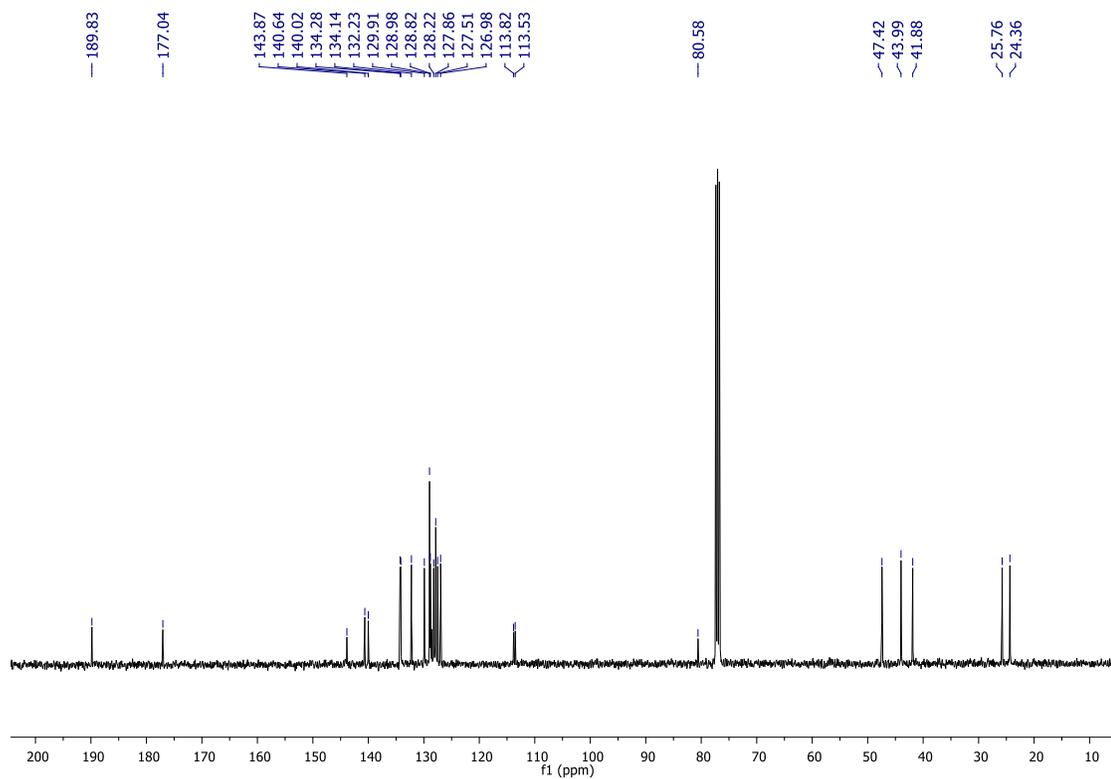
Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN649 (4j)** em CDCl₃, a 400 MHz.



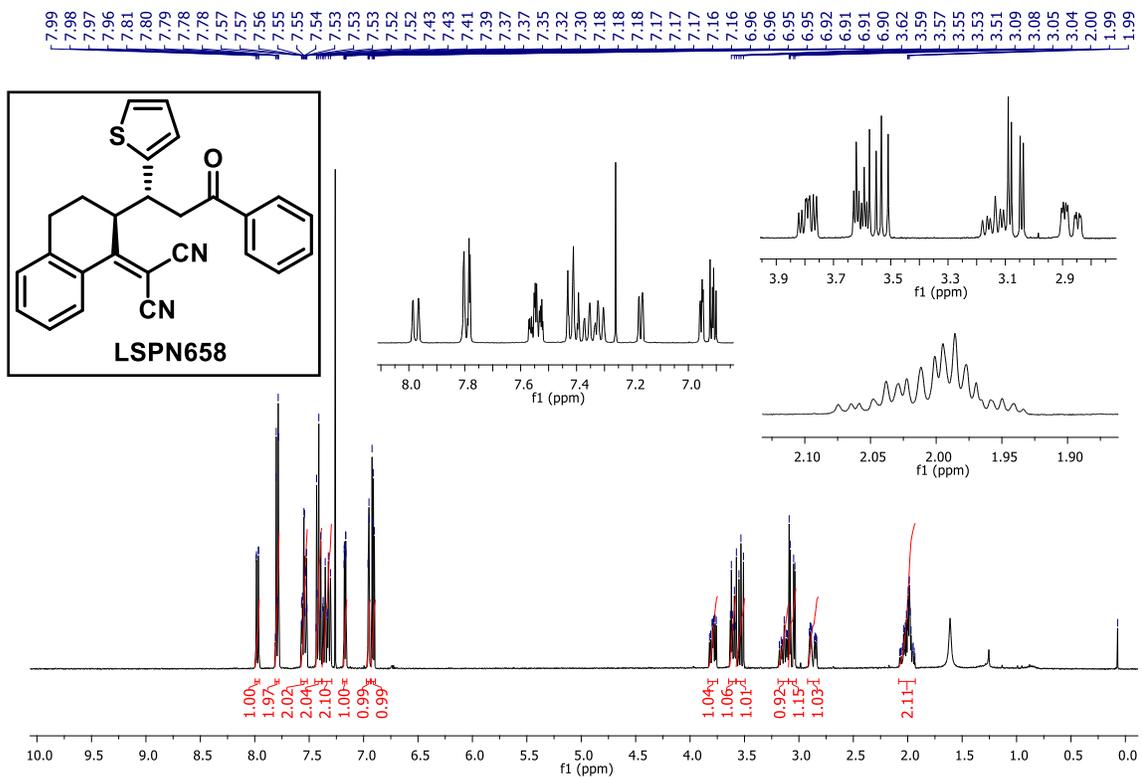
Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN649 (4j)** em CDCl₃, a 100 MHz.



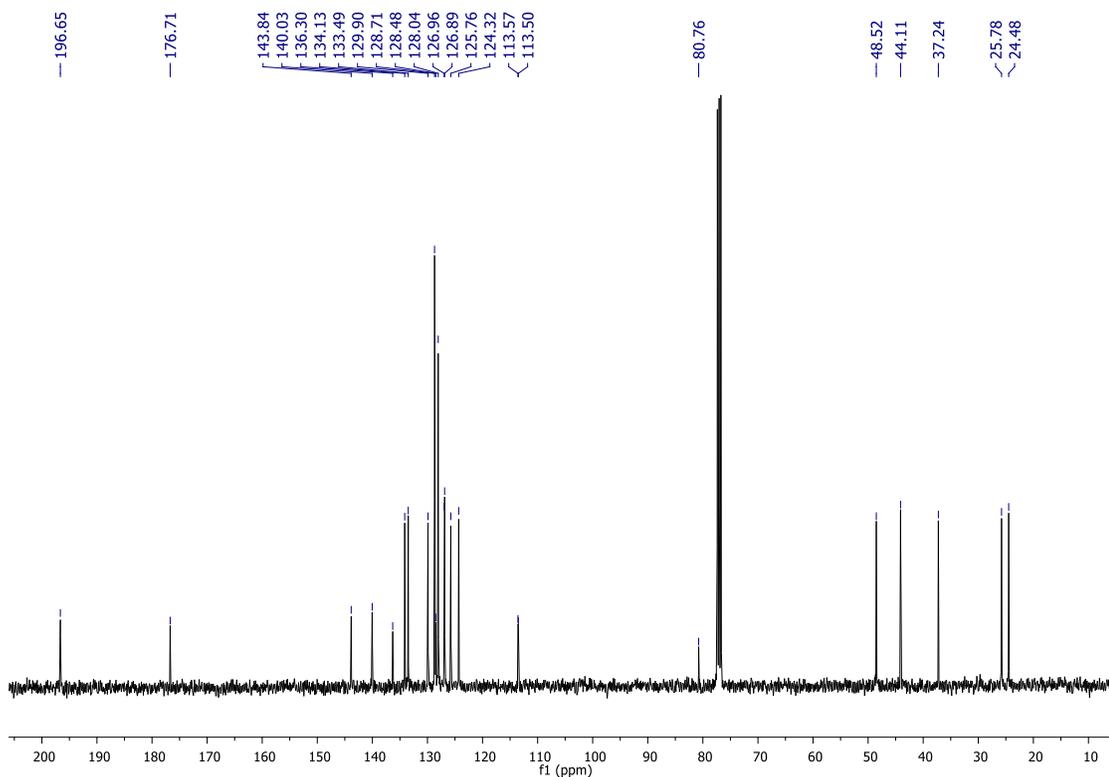
Espectro de RMN de ¹H do composto LSPN659 (4I) em CDCl₃, a 400 MHz.



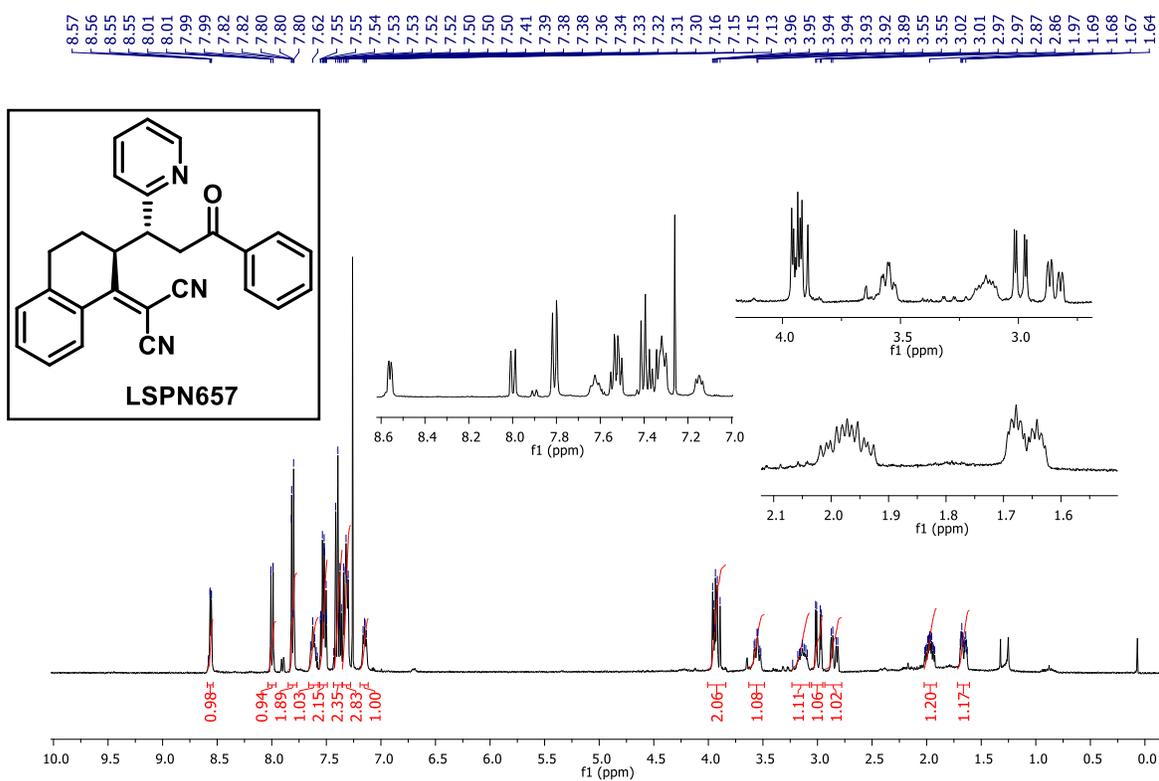
Espectro de RMN de ¹³C do composto LSPN659 (4I) em CDCl₃, a 100 MHz.



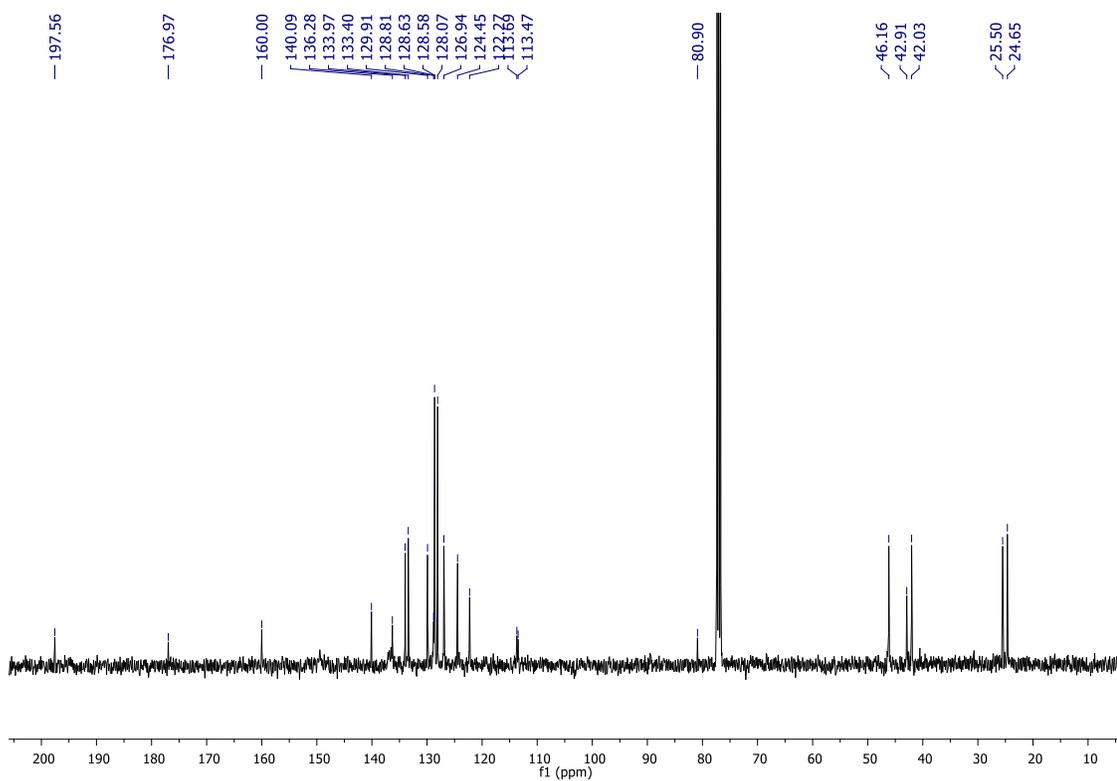
Espectro de RMN de ^1H do composto LSPN658 (4m) em CDCl_3 , a 400 MHz.



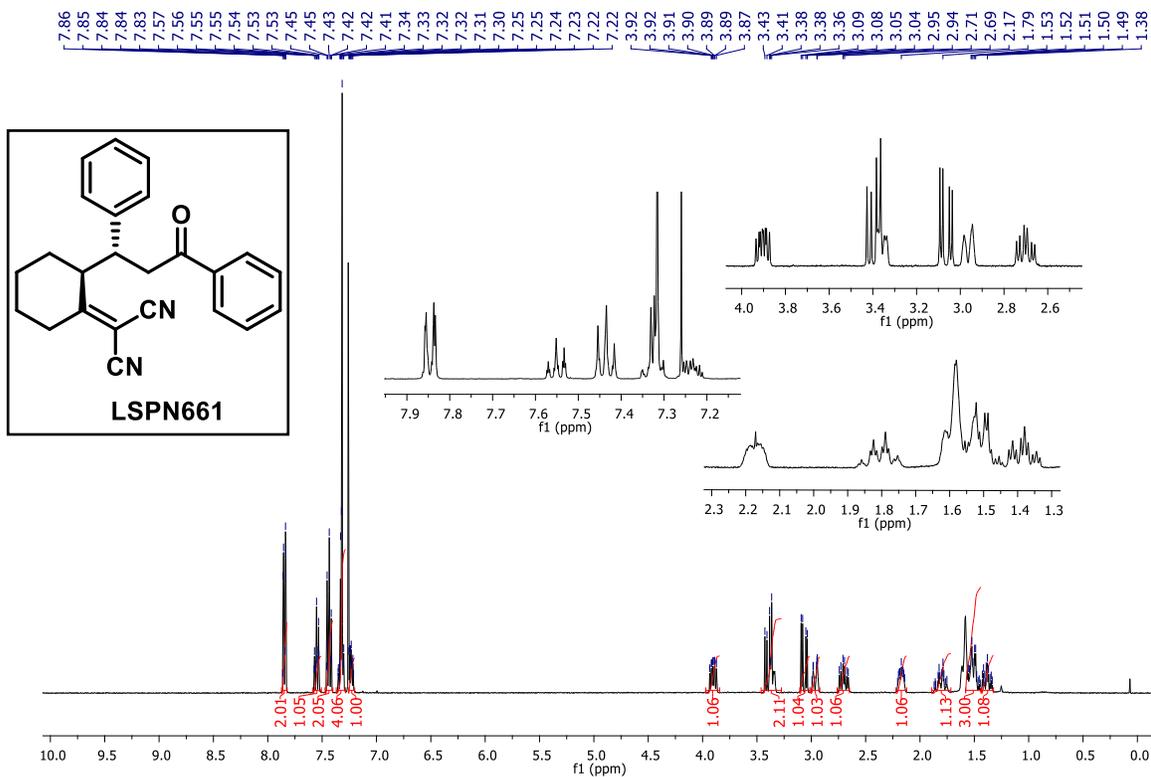
Espectro de RMN de ^{13}C do composto LSPN658 (4m) em CDCl_3 , a 100 MHz.



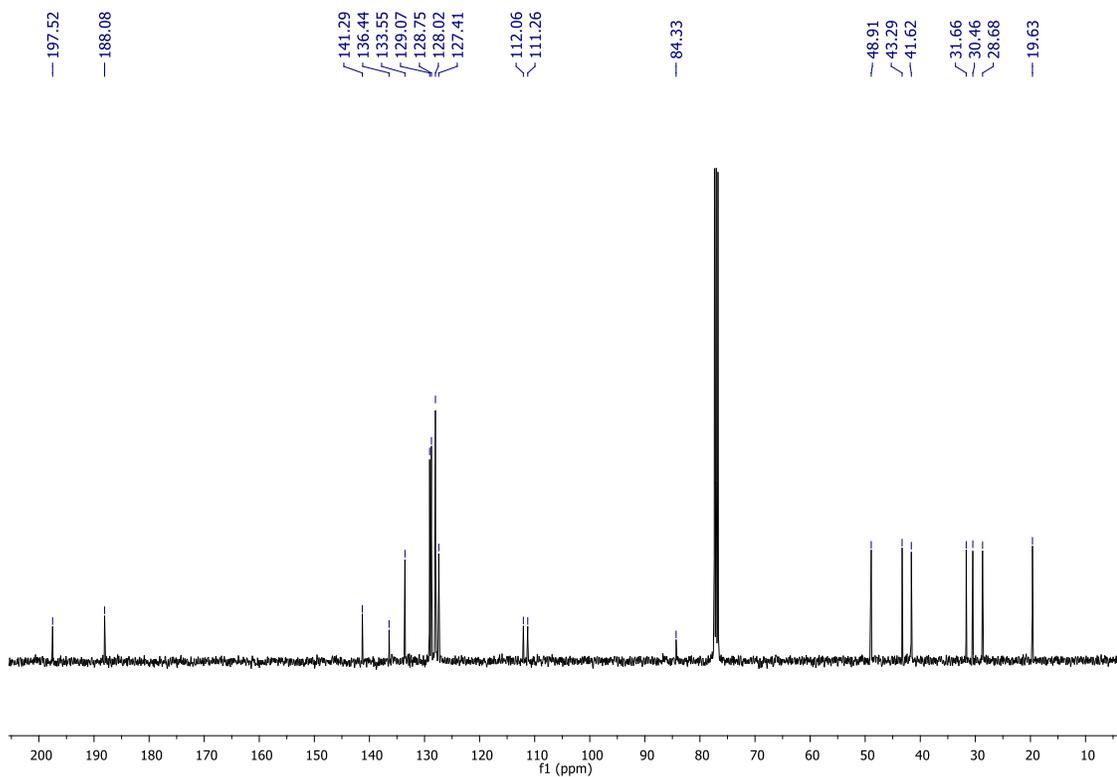
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN657 (4n)** em CDCl_3 , a 400 MHz.



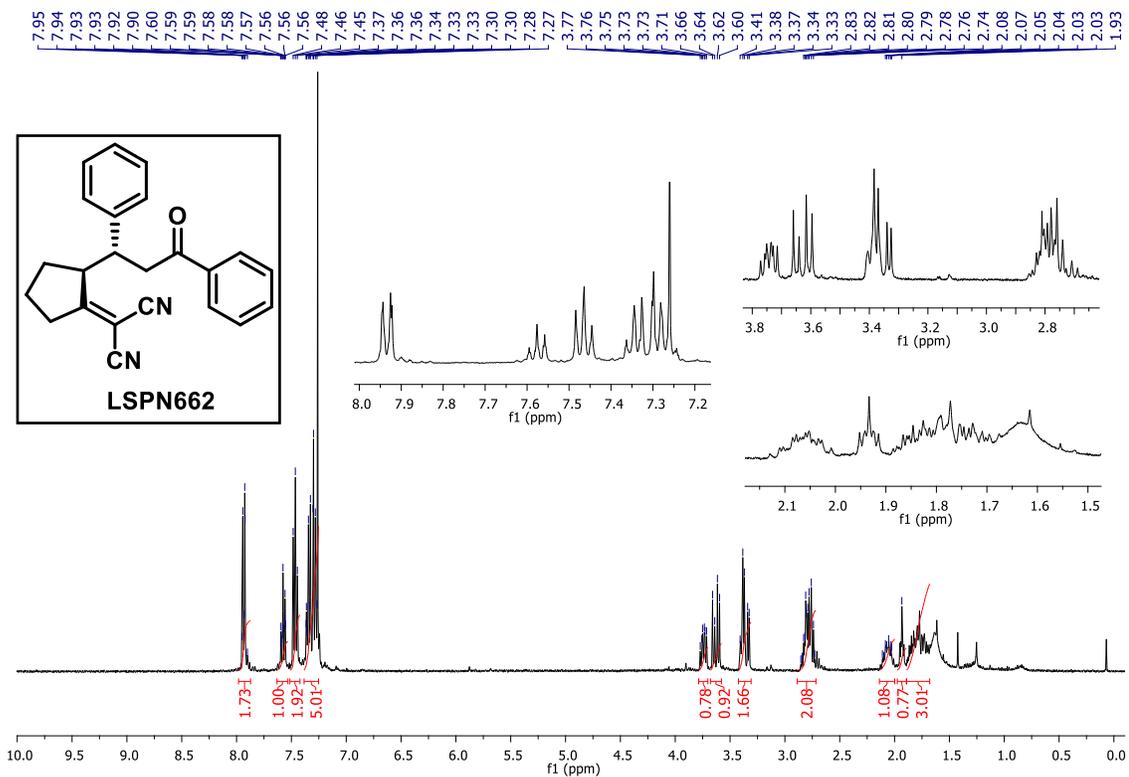
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **LSPN657 (4n)** em CDCl_3 , a 100 MHz.



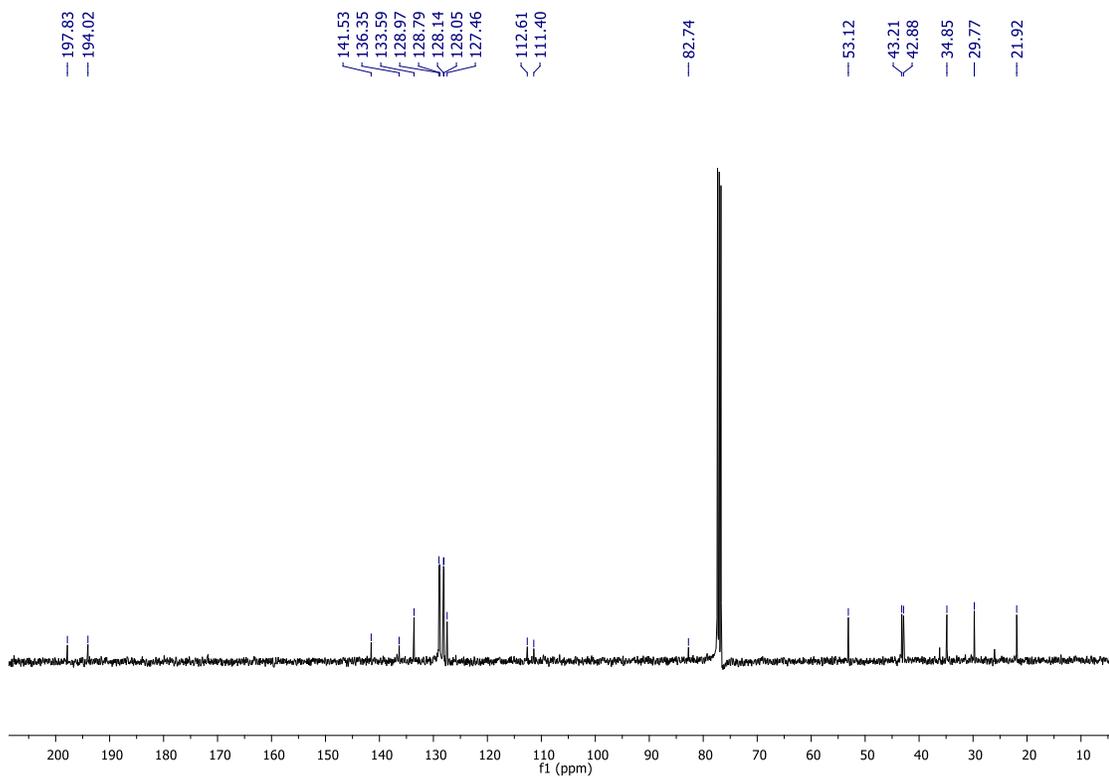
Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN661 (4o)** em CDCl₃, a 400 MHz.



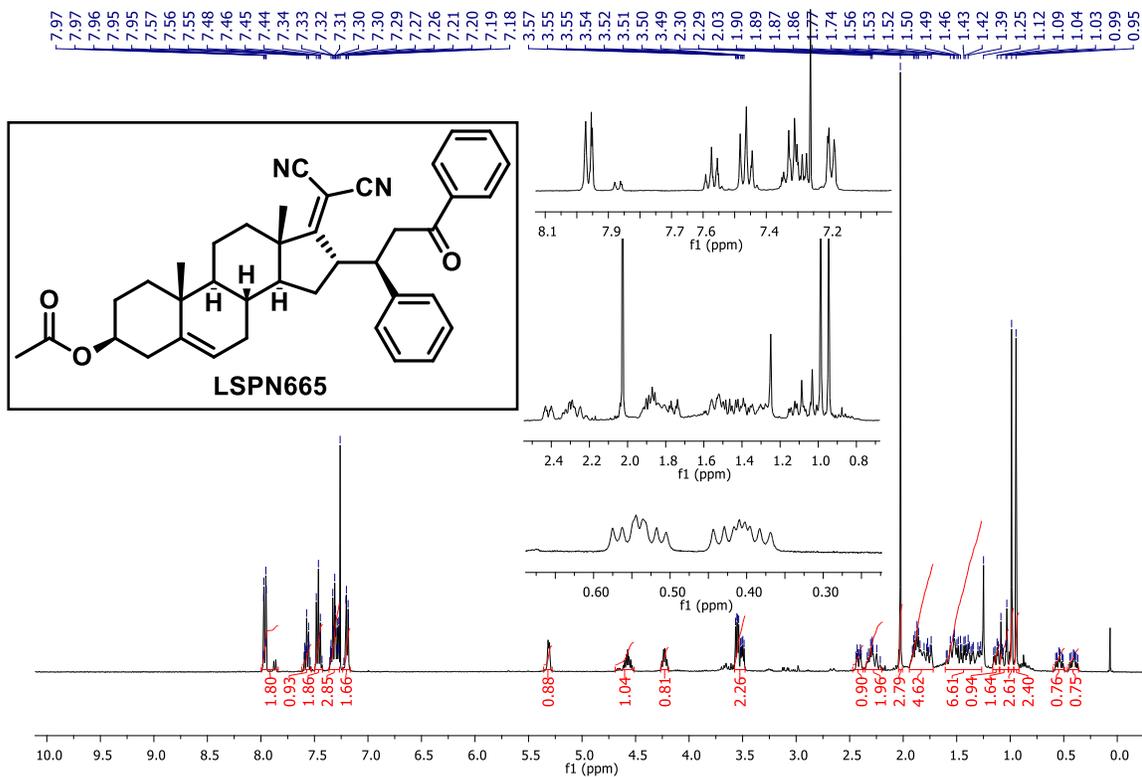
Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN661 (4o)** em CDCl₃, a 100 MHz.



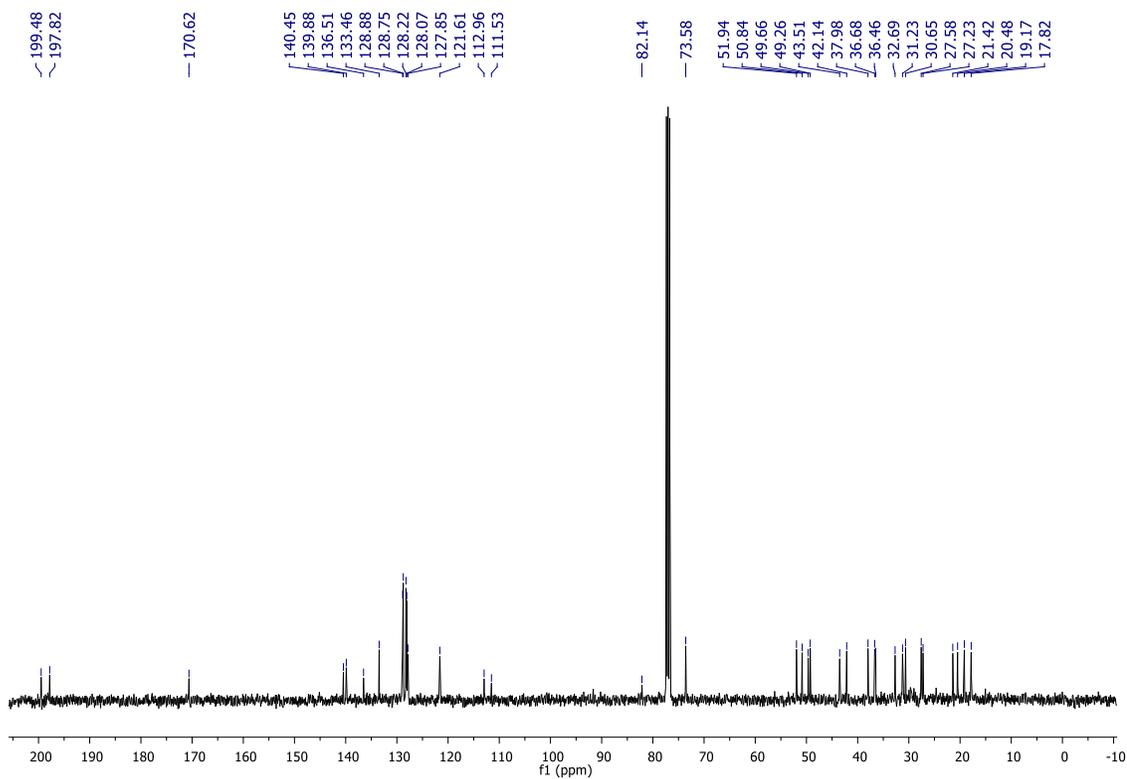
Espectro de RMN de ¹H do composto LSPN662 (4p) em CDCl₃, a 400 MHz.



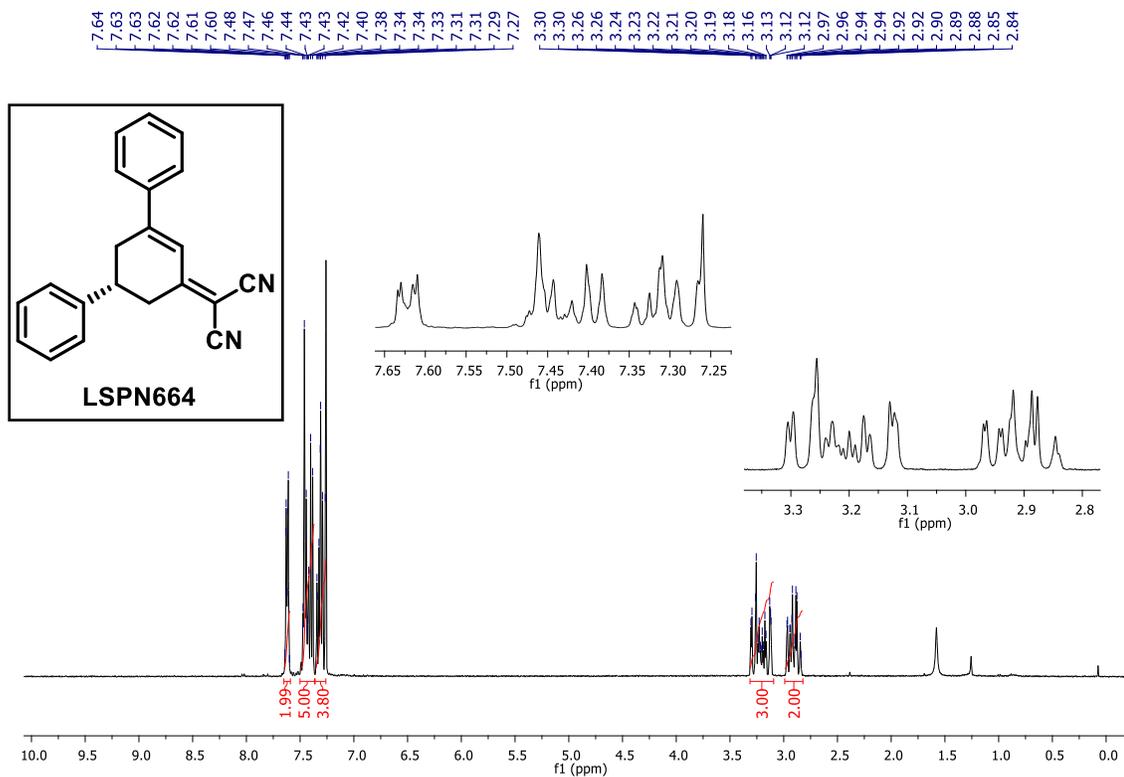
Espectro de RMN de ¹³C do composto LSPN662 (4p) em CDCl₃, a 100 MHz.



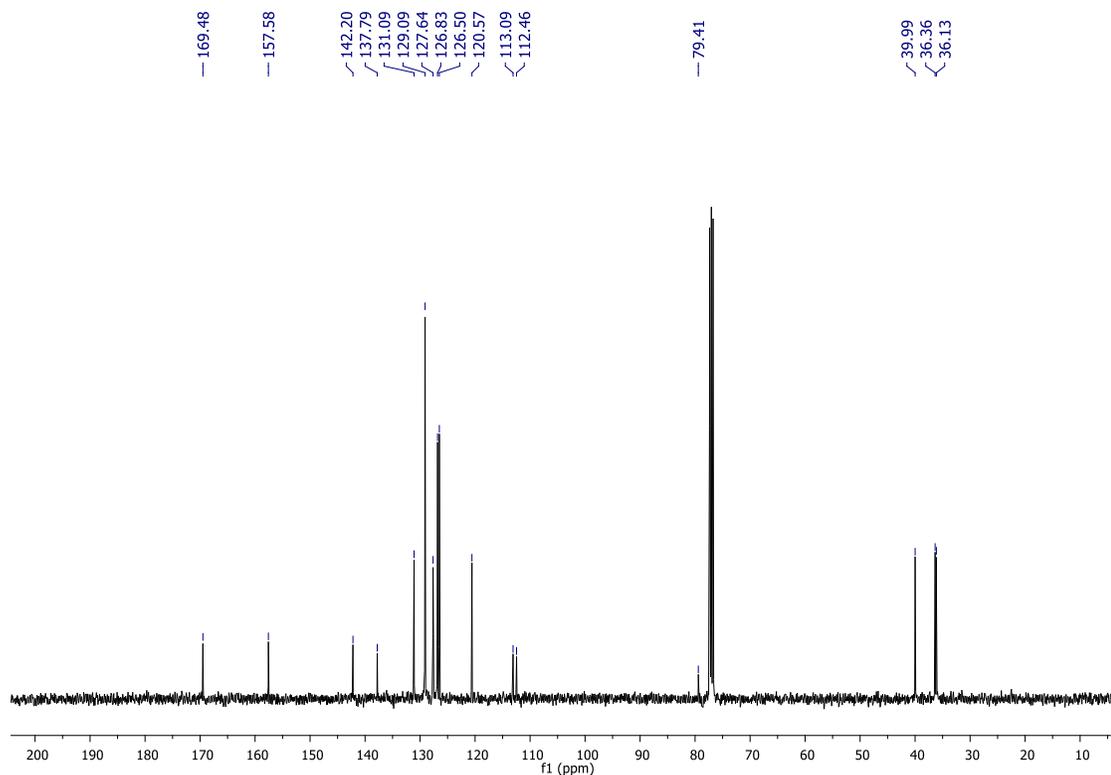
Espectro de RMN de ^1H do composto **LSPN665 (4q)** em CDCl_3 , a 400 MHz.



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **LSPN665 (4q)** em CDCl_3 , a 100 MHz.

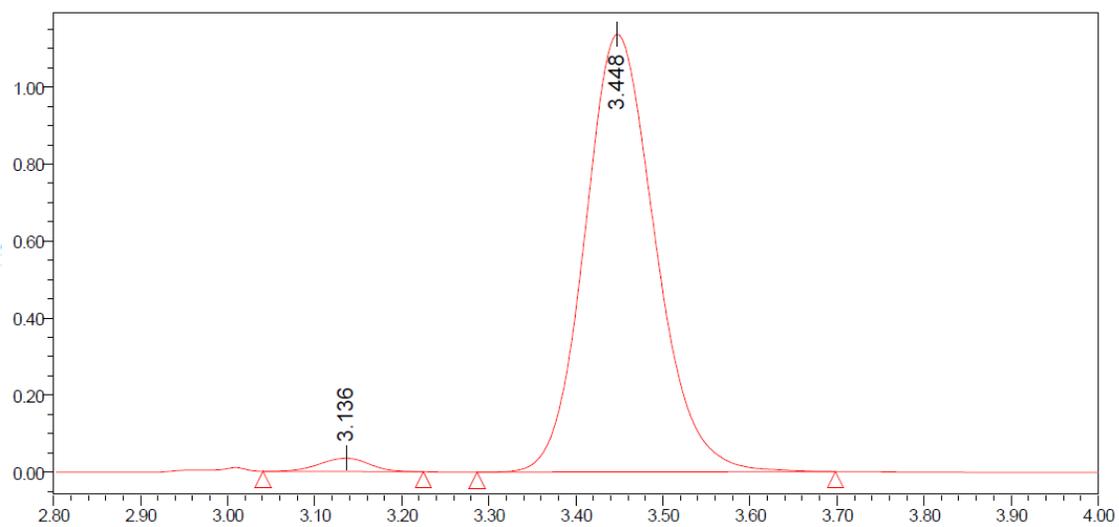
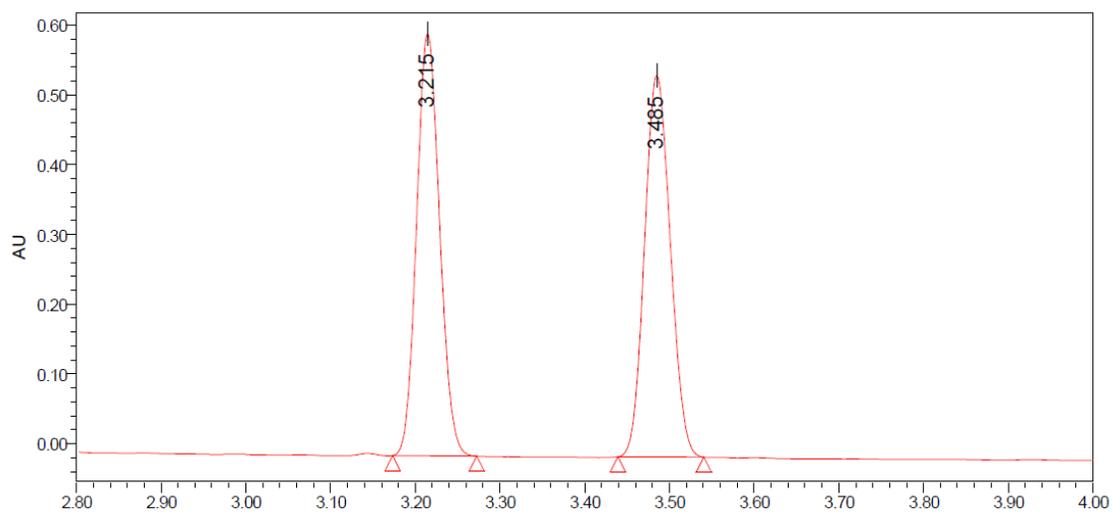


Espectro de RMN de ¹H do composto **LSPN664 (4r)** em CDCl₃, a 400 MHz.



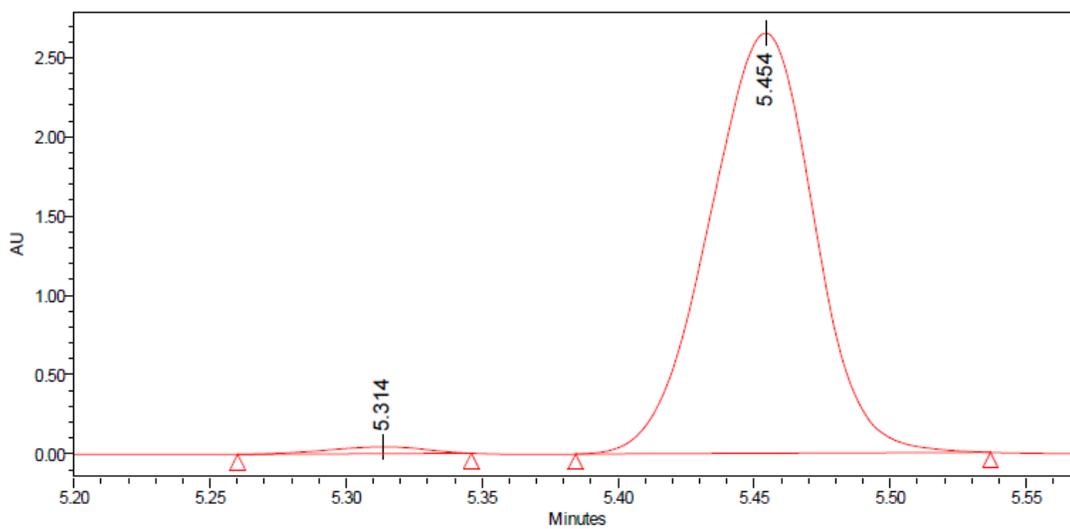
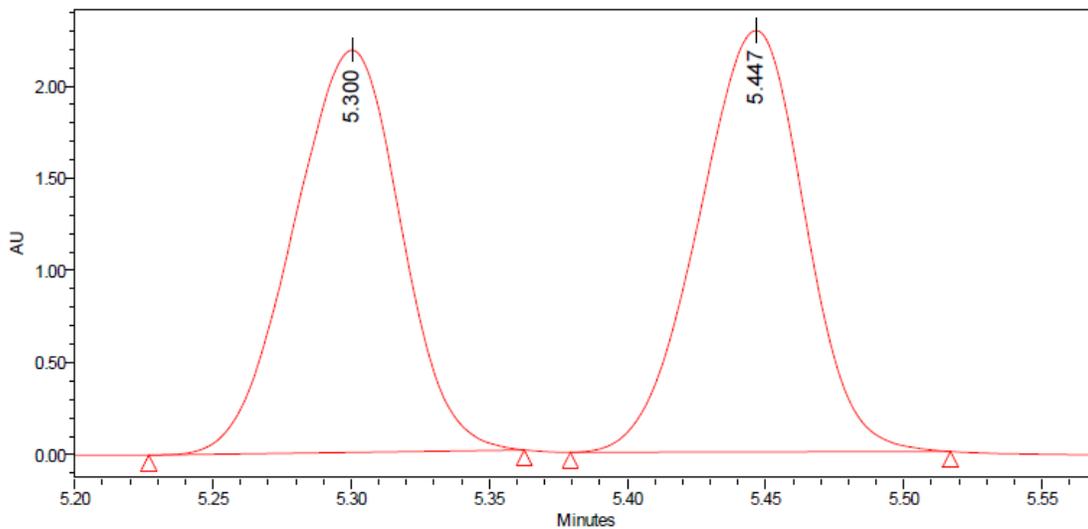
Espectro de RMN de ¹³C do composto **LSPN664 (4r)** em CDCl₃, a 100 MHz.

Anexo 2: Cromatogramas com fluido supercrítico



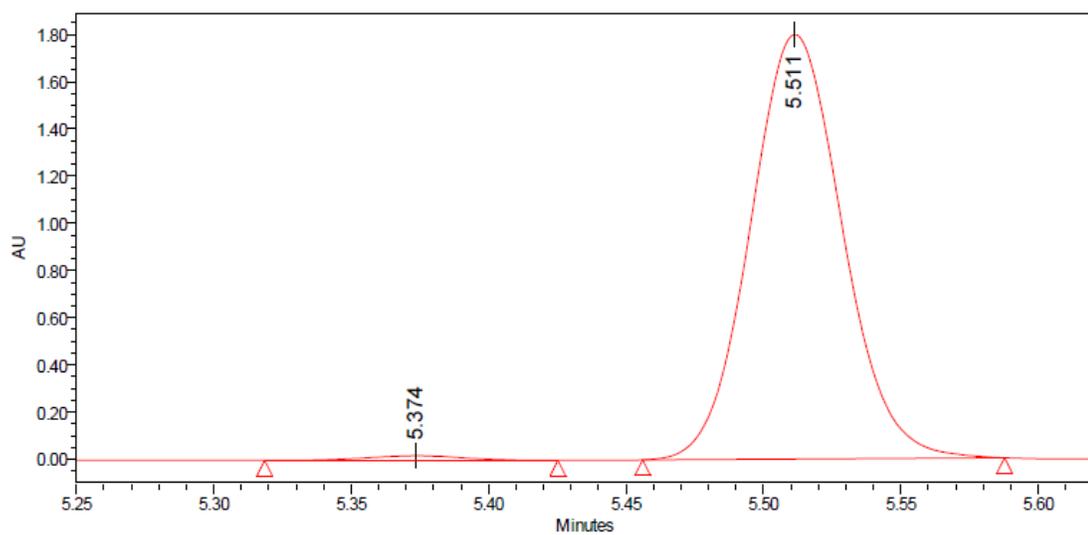
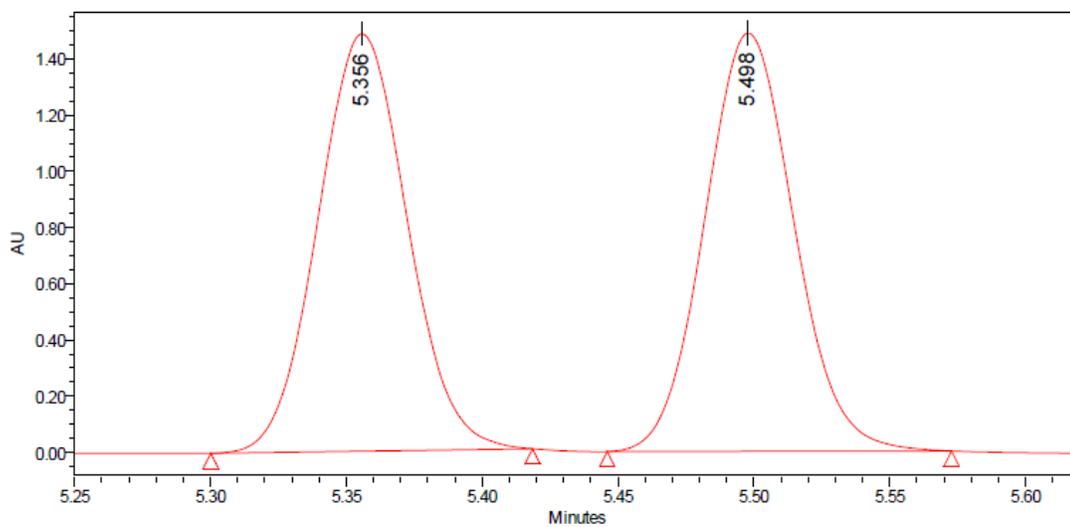
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	3,136	138592	2,12
2	3,448	6386987	97,88

Cromatograma do composto **LSPN645 (4a)** obtido por UPC²



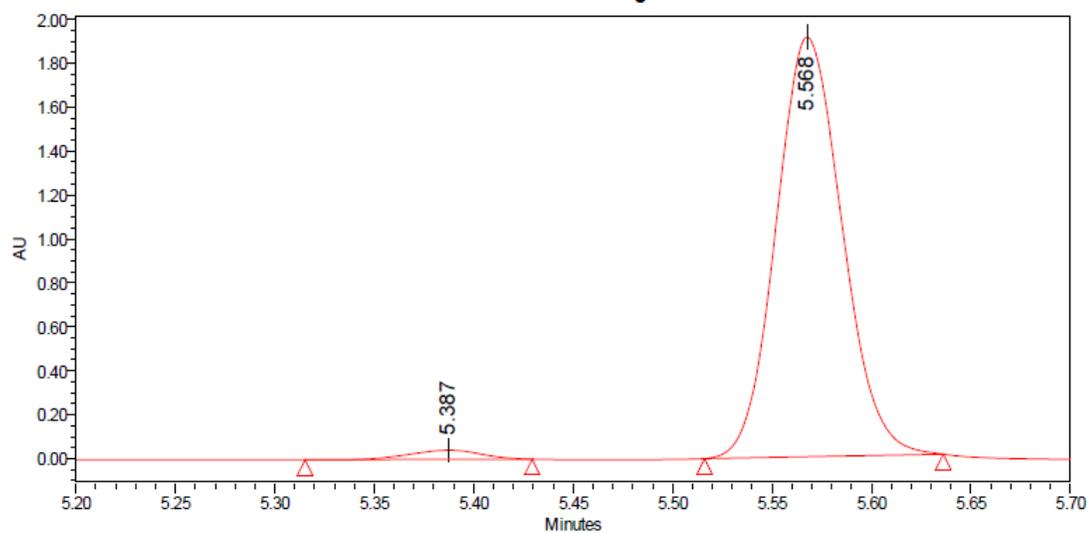
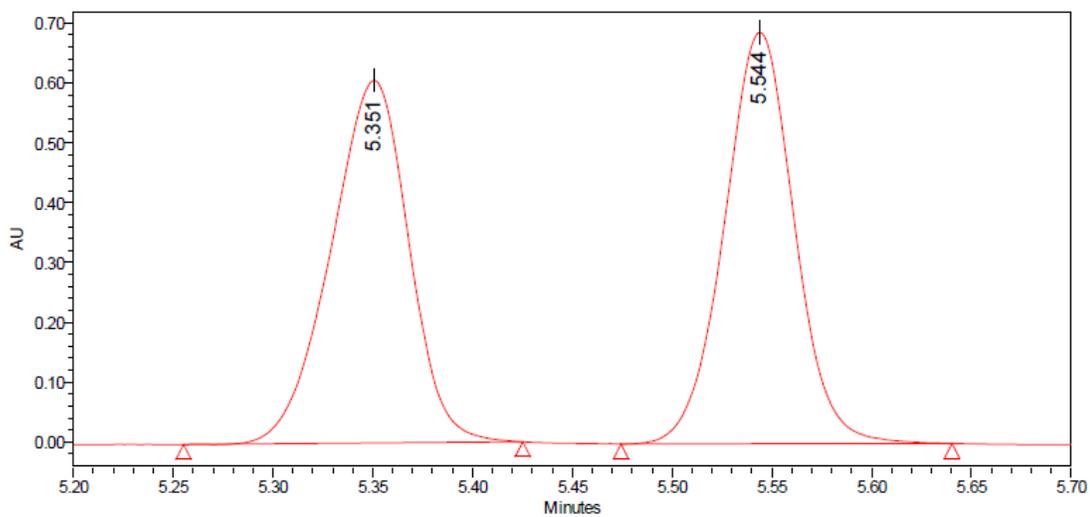
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,314	105722	1,46
2	5,454	7123923	98,54

Cromatograma do composto **LSPN651(4b)** obtido por UPC²



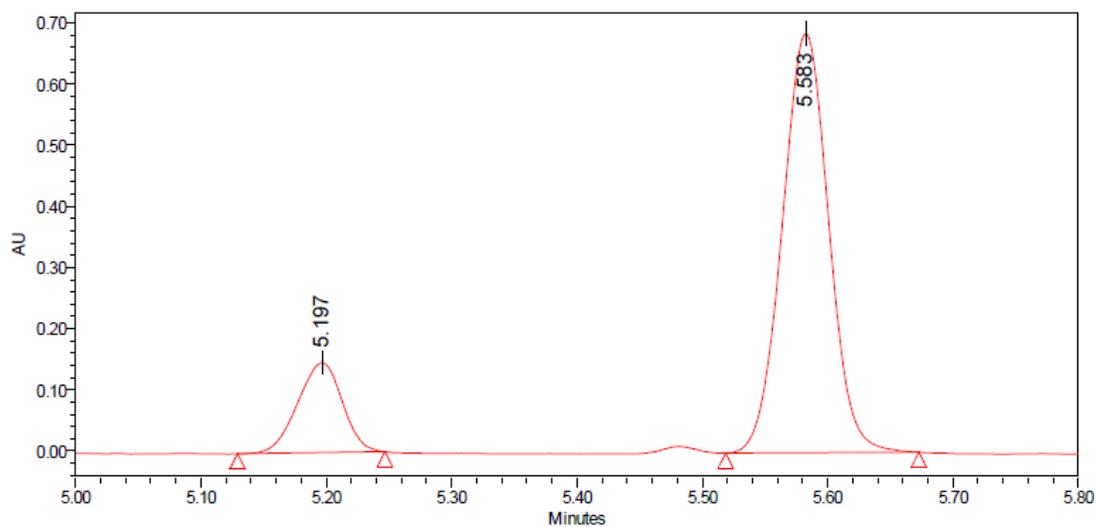
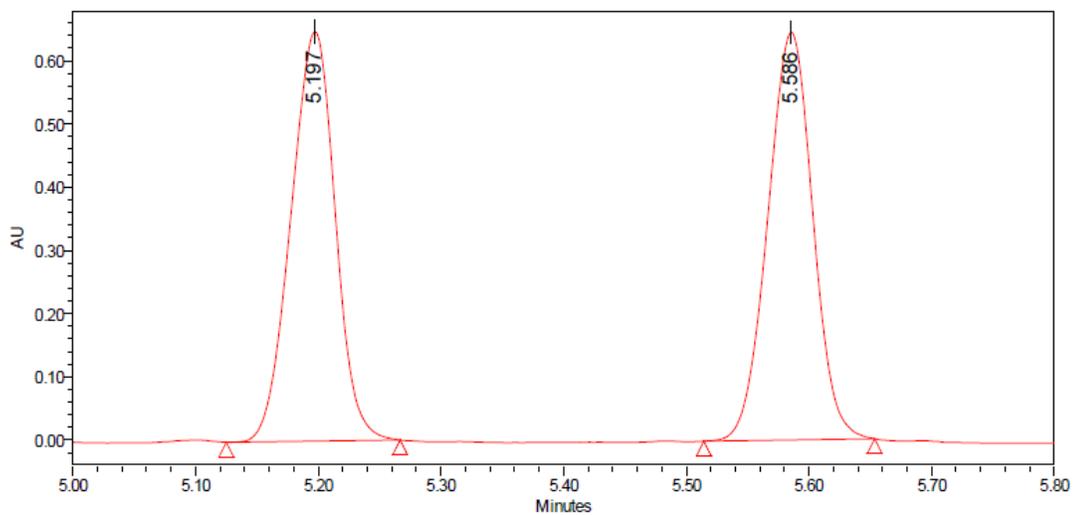
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,374	47321	1,12
2	5,511	4184069	98,88

Cromatograma do composto **LSPN650 (4c)** obtido por UPC²



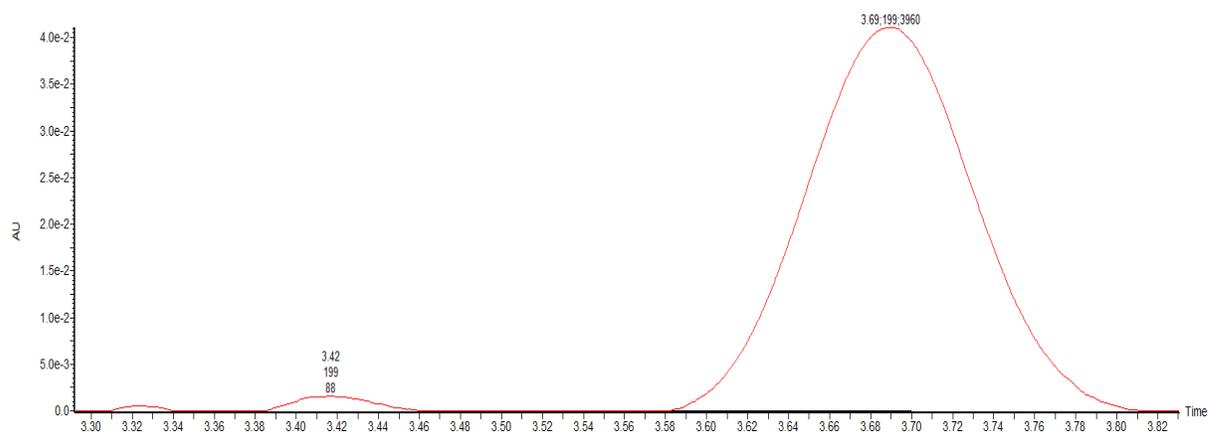
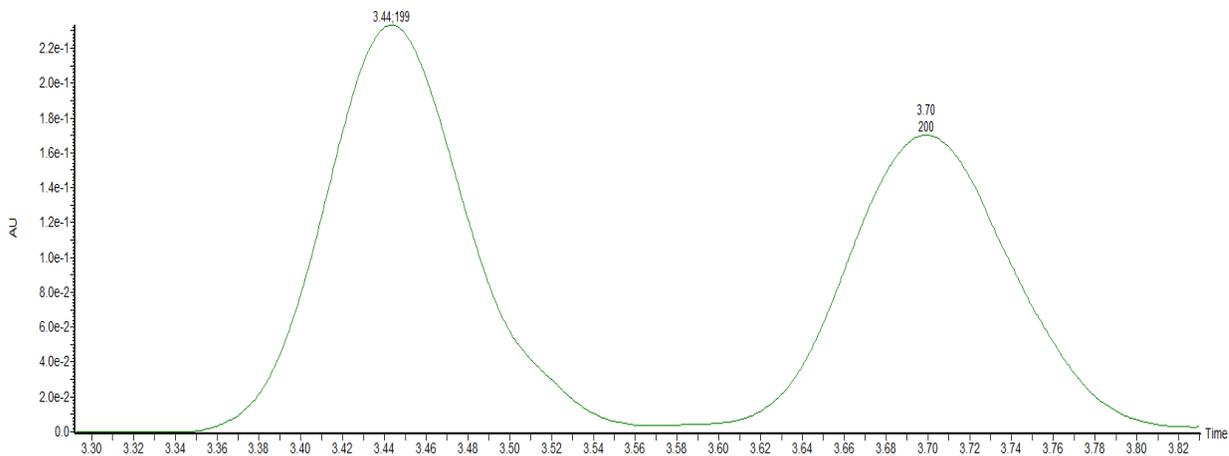
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,387	104696	2,32
2	5,568	4406433	97,68

Cromatograma do composto **LSPN652 (4d)** obtido por UPC²



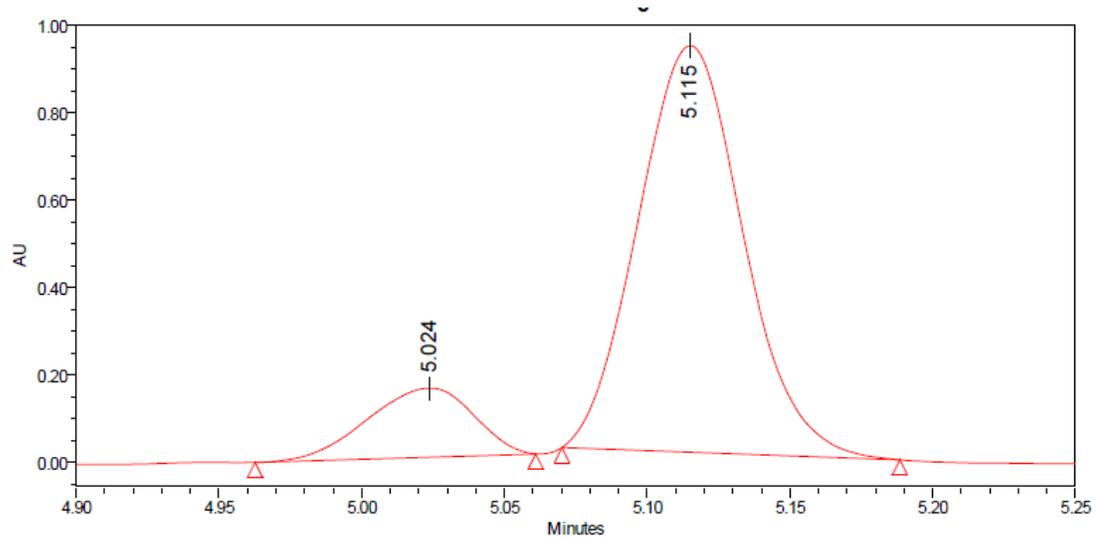
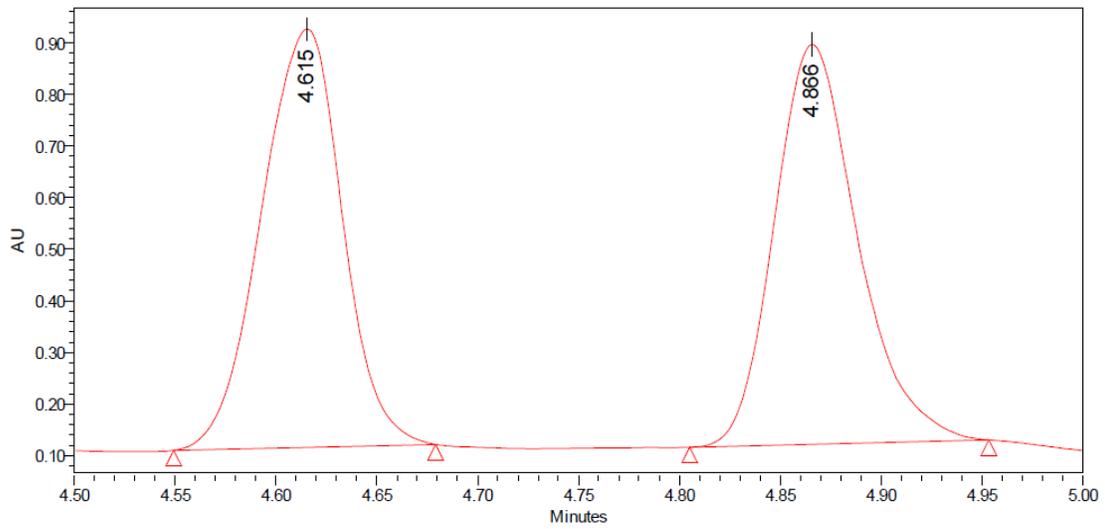
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,197	362364	17,03
2	5,583	1765976	82,97

Cromatograma do composto **LSPN653 (4e^a)** obtido por UPC²



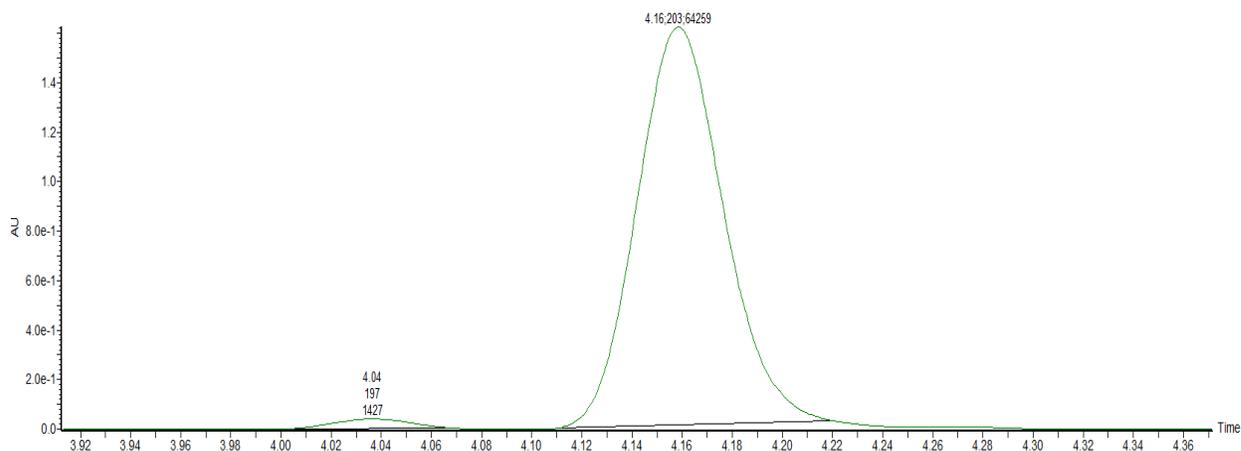
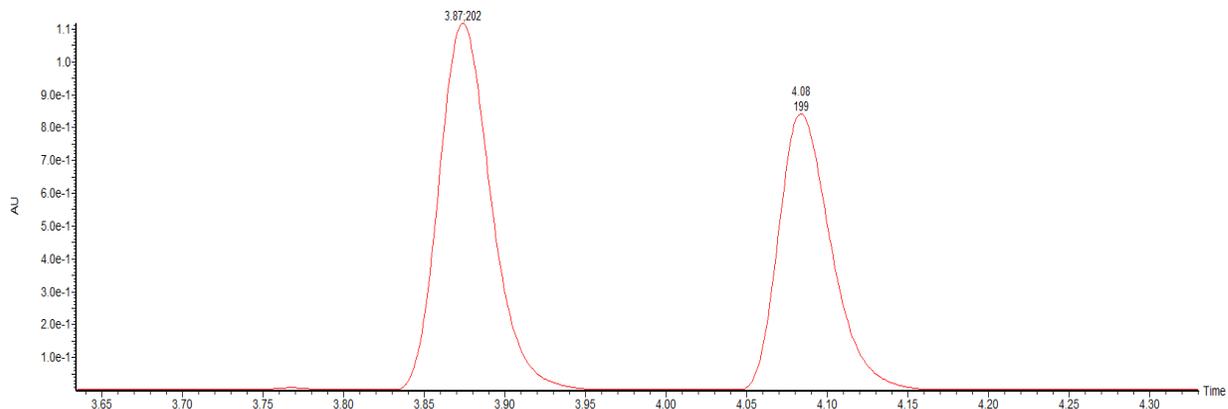
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	3,42	88	2,17
2	3,69	3960	97,83

Cromatograma do composto **LSPN654 (4f)** obtido por UPC²/MS



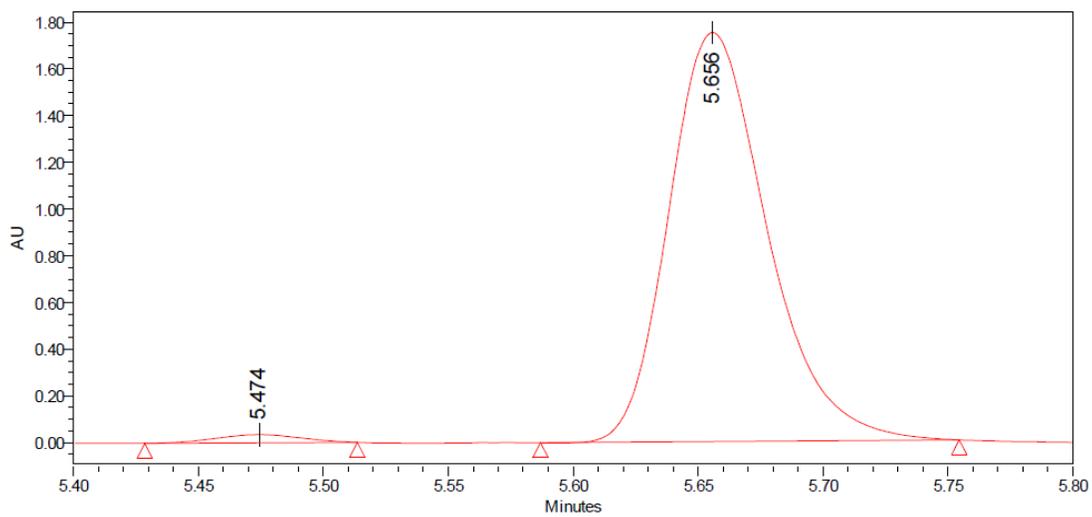
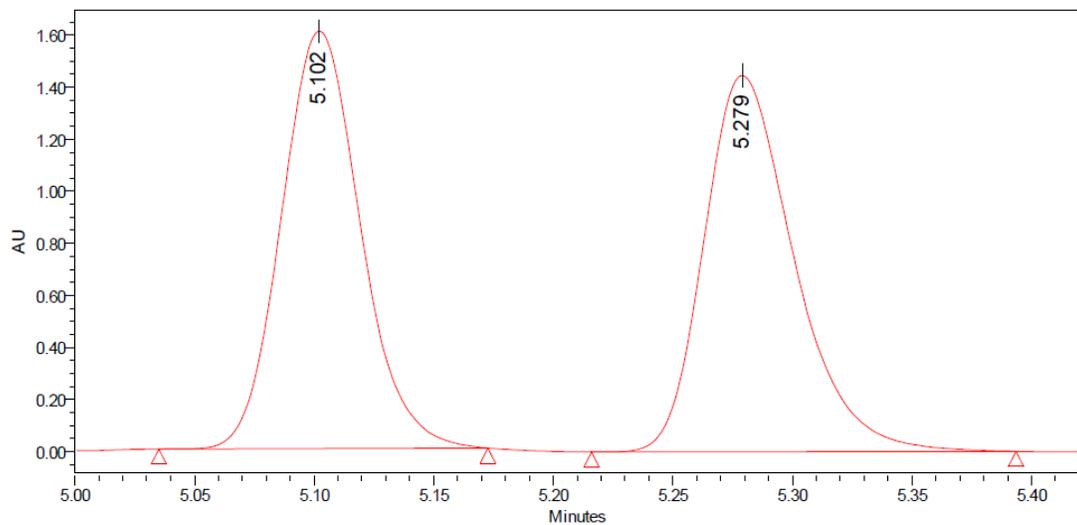
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,024	406756	14,61
2	5,115	2377700	85,39

Cromatograma do composto **LSPN656 (4g)** obtido por UPC²



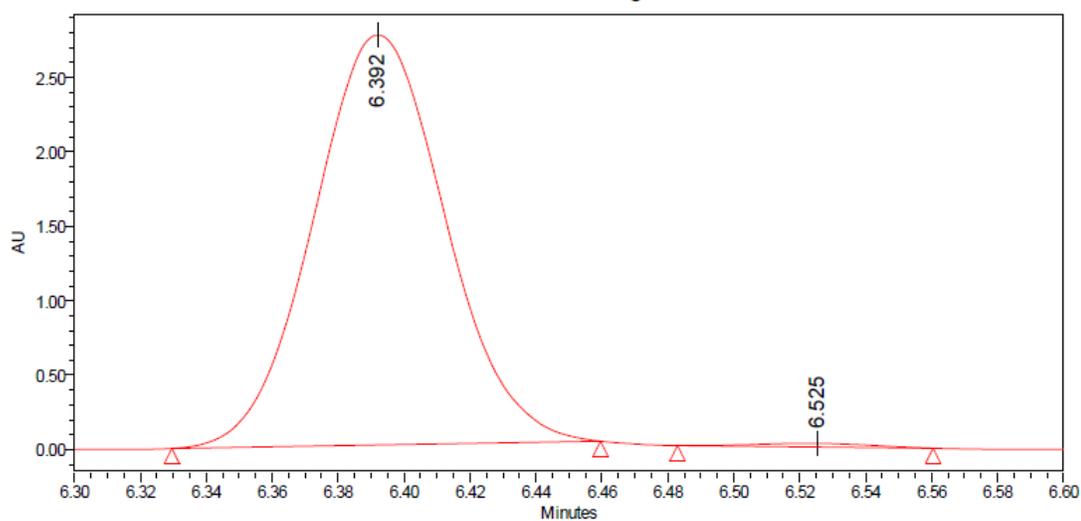
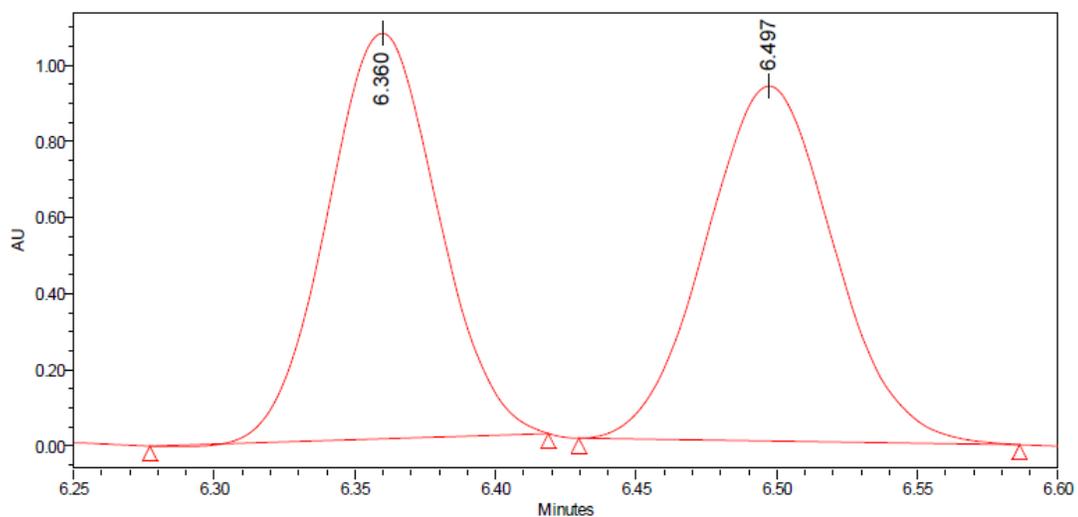
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	4,04	1427	2,17
2	4,16	64259	97,83

Cromatograma do composto **LSPN666 (4h)** obtido por UPC²/MS



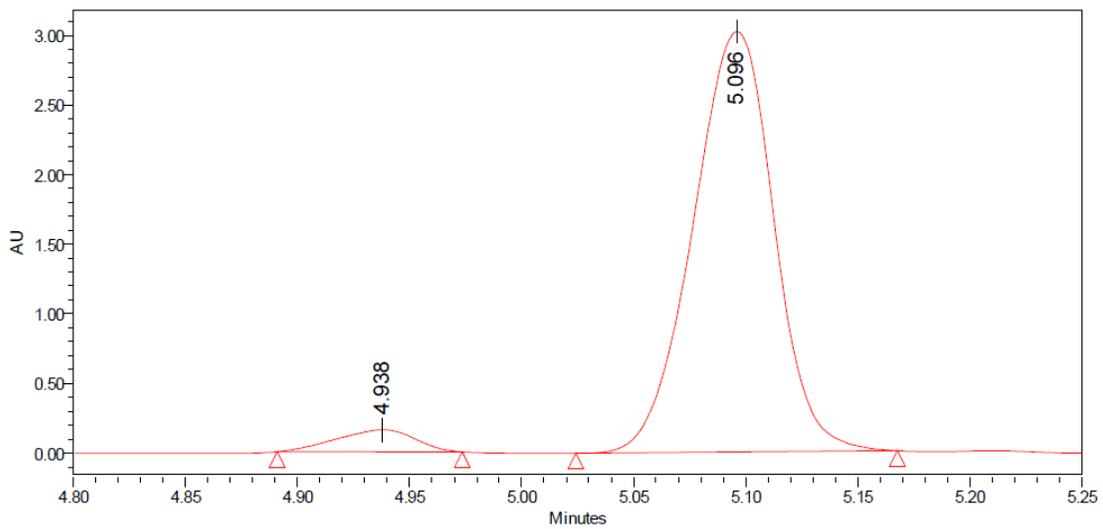
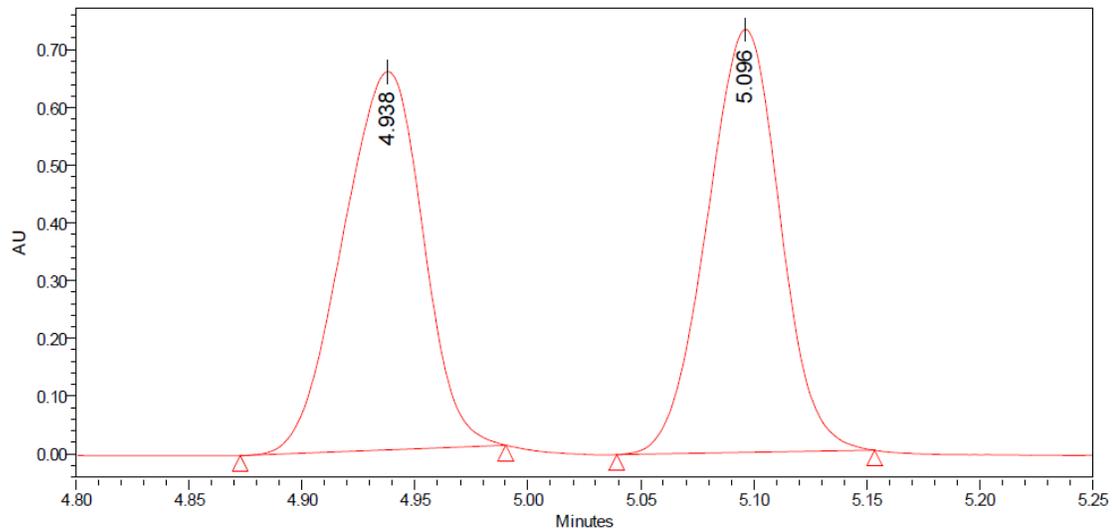
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,474	81730	1,68
2	5,656	4792901	98,32

Cromatograma do composto **LSPN655 (4i)** obtido por UPC²



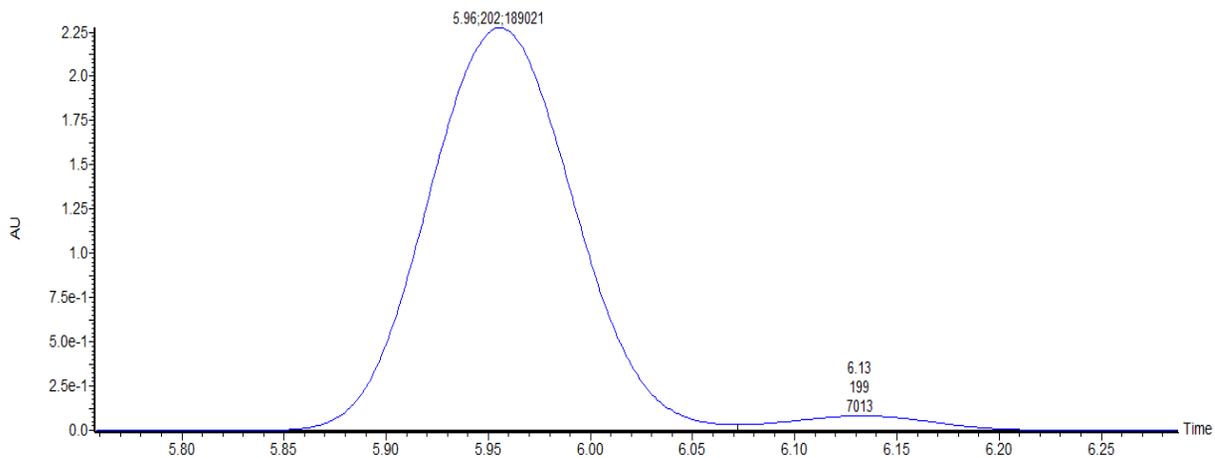
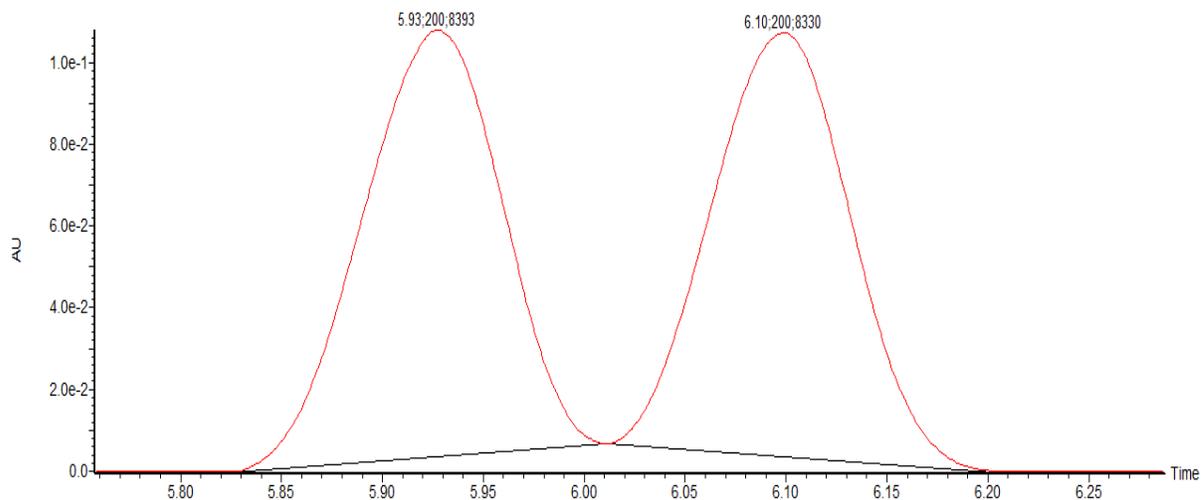
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	6,392	7649010	99,25
2	6,525	57792	0,75

Cromatograma do composto **LSPN649 (4j)** obtido por UPC²



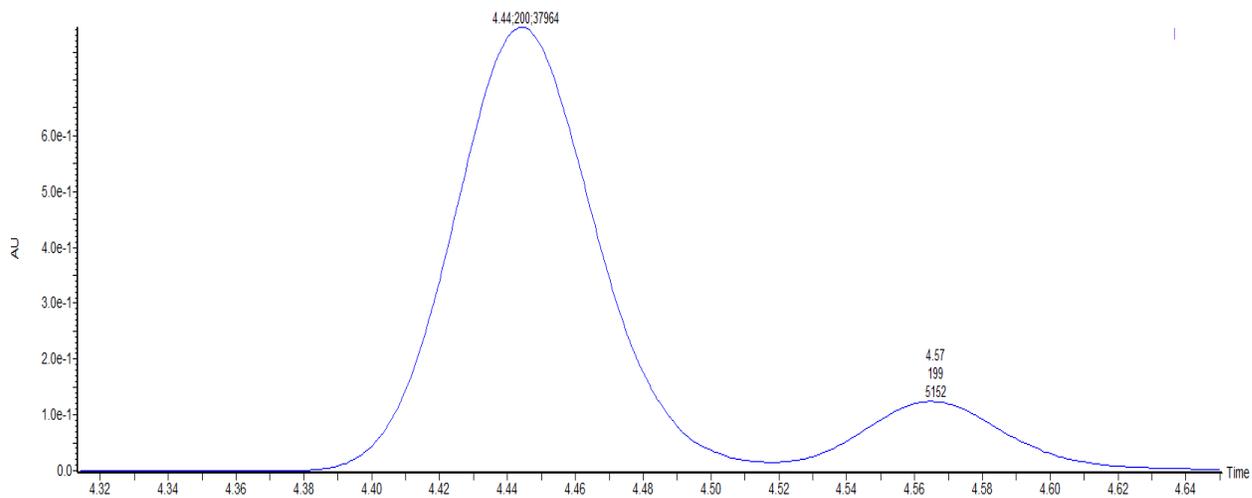
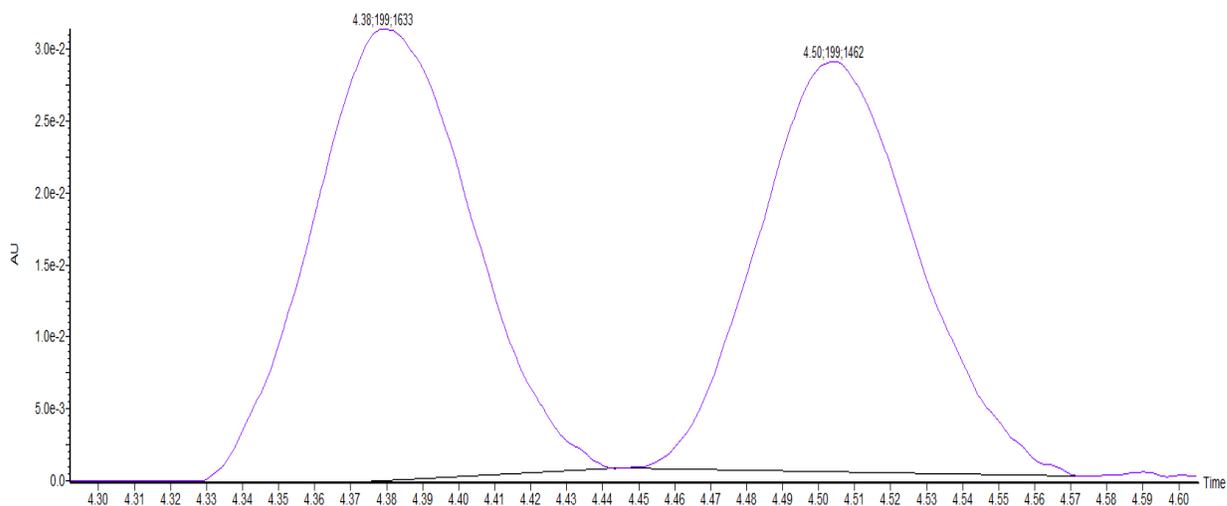
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	4,938	382895	4,82
2	5,096	7567651	95,18

Cromatograma do composto **LSPN659 (4I)** obtido por UPC²



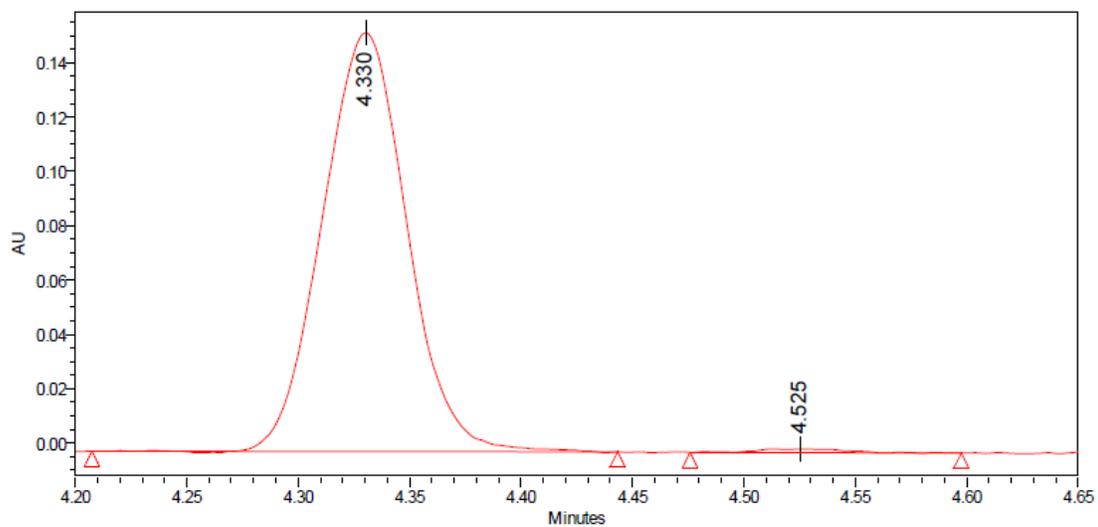
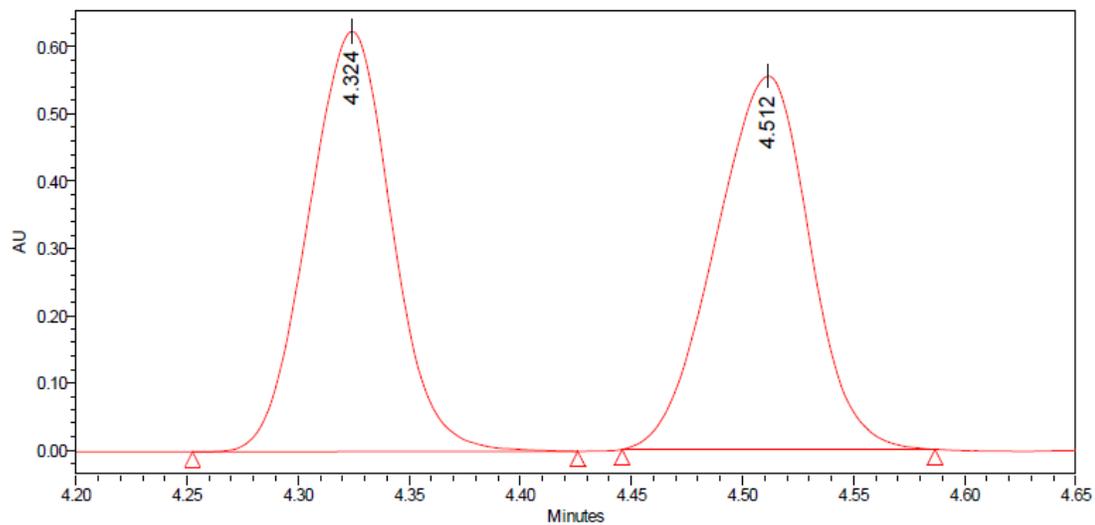
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,960	189021	96,42
2	6,130	7013	3,58

Cromatograma do composto **LSPN658 (4m)** obtido por UPC²/MS



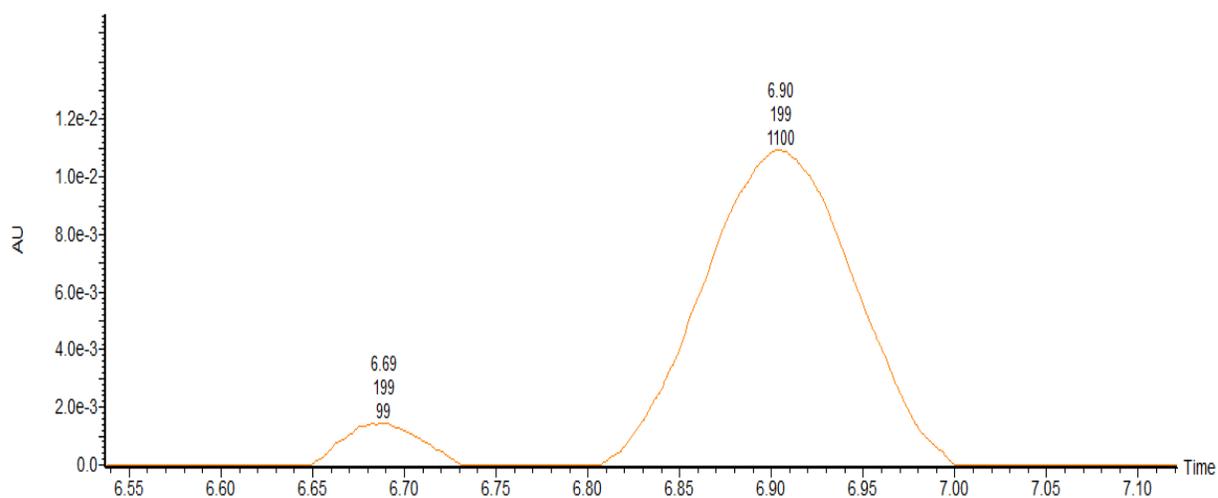
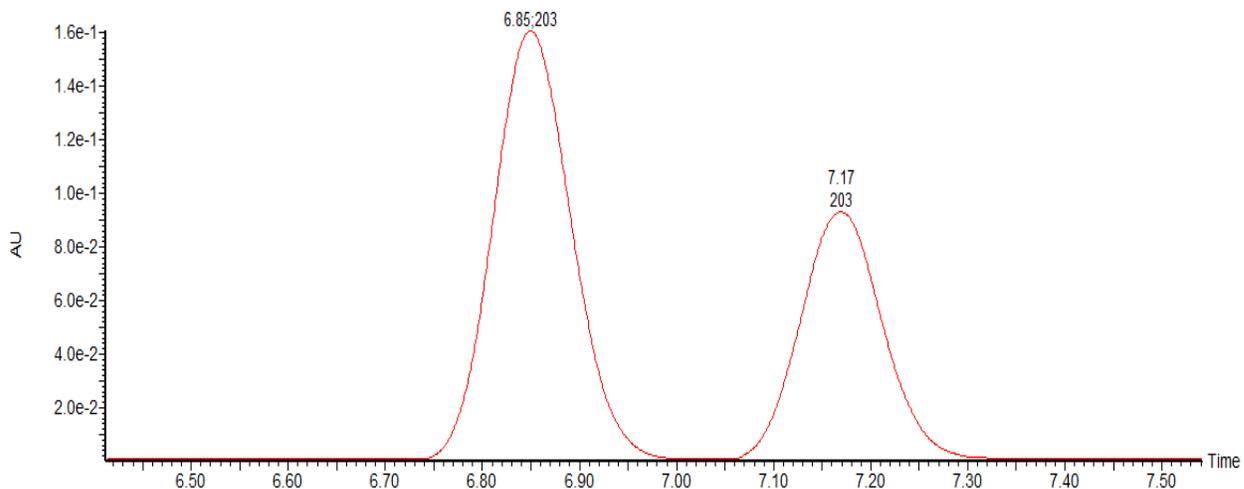
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	4,44	37964	88,05
2	4,57	5152	11,95

Cromatograma do composto **LSPN657 (4n)** obtido por UPC²/MS



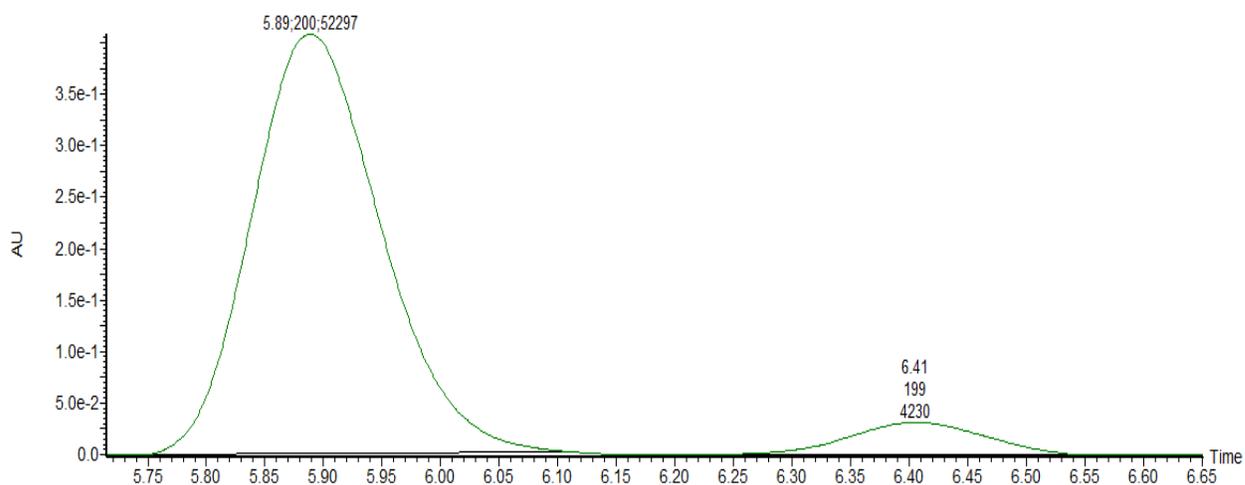
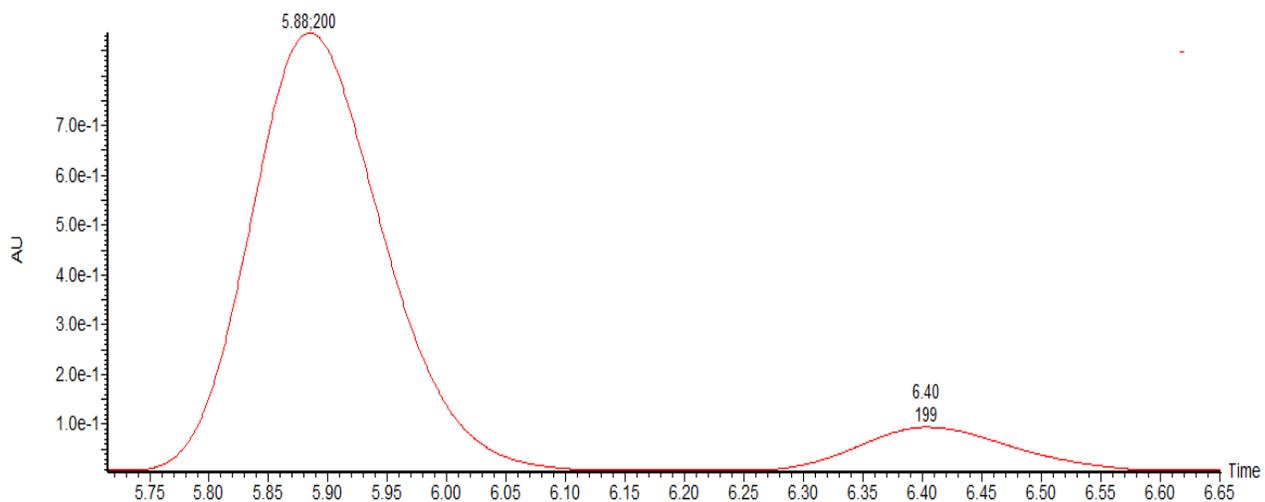
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	4,330	407213	99,02
2	4,525	4040	0,98

Cromatograma do composto **LSPN661 (4o)** obtido por UPC²



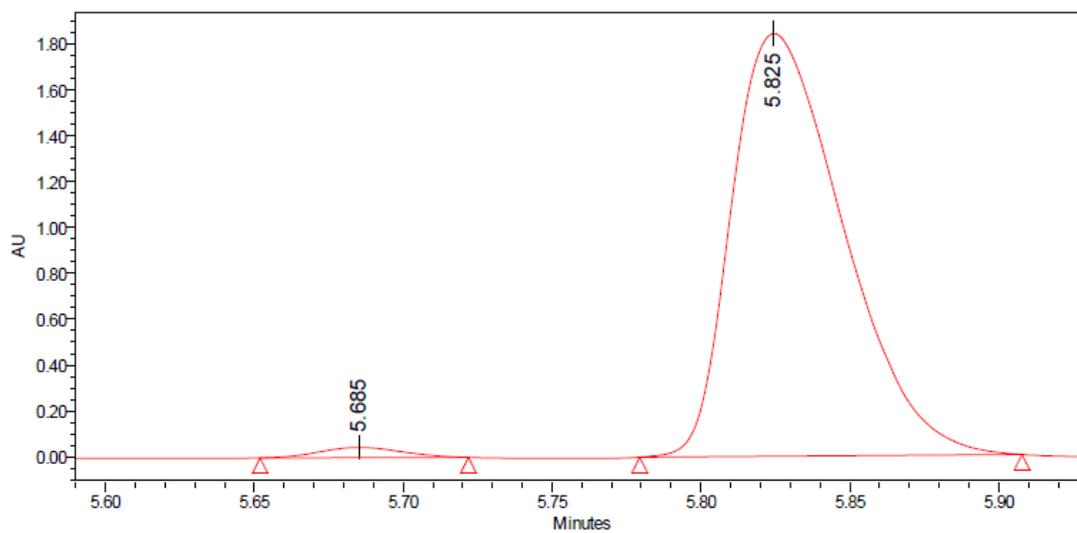
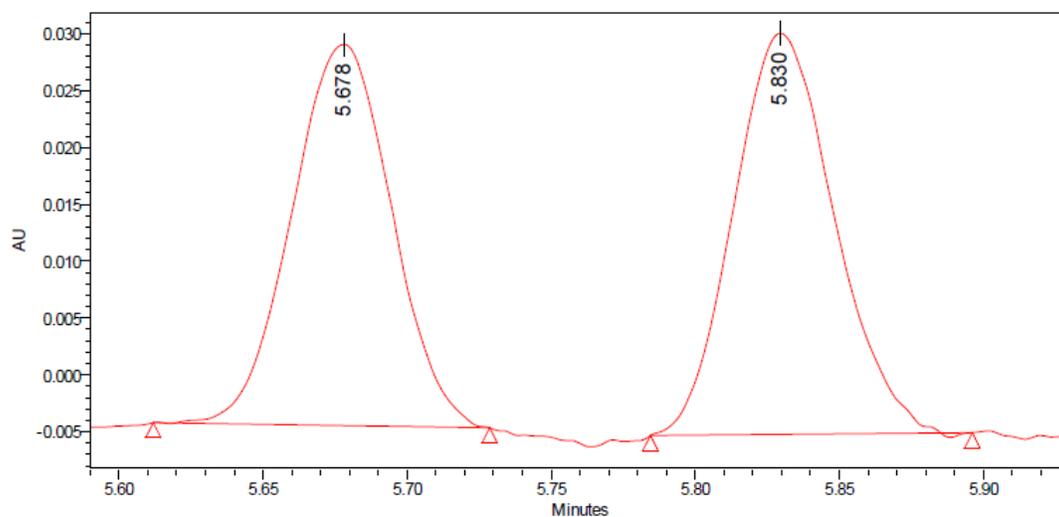
	Tempo de retenção	Área	% Área
1	6,69	99	91,74
2	6,90	1100	8,26

Cromatograma do composto **LSPN662 (4p)** obtido por UPC²/MS



	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,89	52297	92,39
2	6,41	4230	7,61

Cromatograma do composto **LSPN665 (4q)** obtido por UPC²/MS



	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,685	86211	1,77
2	5,825	4791565	98,23

Cromatograma do composto **LSPN664 (4r)** obtido por UPC²