

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

**“SÍNTESE DE DERIVADOS DE CHALCONAS E DE 2-  
QUINOLINONAS VISANDO A BUSCA POR INIBIDORES  
DAS ENZIMAS CRUZAÍNA E DA FAMÍLIA BET  
*BROMODOMAIN*”**

**Lucas Campos Curcino Vieira\***

Tese apresentada como parte dos requisitos  
para obtenção do título de DOUTOR EM  
CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA  
ORGÂNICA.

Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

\* bolsista FAPESP

**São Carlos - SP**

**2014**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

V658sd      Vieira, Lucas Campos Curcino.  
              Síntese de derivados de chalconas e de 2-quinolinonas  
              visando a busca por inibidores das enzimas cruzafina e da  
              família BET *bromodomain* / Lucas Campos Curcino Vieira. --  
              São Carlos : UFSCar, 2014.  
              279 f.

              Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos,  
              2014.

              1. Síntese orgânica. 2. Chalconas. 3. 2-quinolinonas. 4.  
              Suzuki, Acoplamento de. 5. Organocatálise. 6. Cruzafina. I.  
              Título.

CDD: 547.2 (20<sup>a</sup>)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
*Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia*  
*Departamento de Química*  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Curso de Doutorado**

---

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de Doutorado do candidato **Lucas Campos Curcino Vieira**, realizada em 12 de setembro de 2014:*

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Angelo de Fátima

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Quezia Bezerra Cass

Todas as vitórias ocultam uma abdicação.

[ Simone de Beauvoir ]

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, João e Aparecida, que pelo amor, dedicação, incentivo e trabalho possibilitaram a seus filhos a oportunidade da realização de seus sonhos e conquistas;

Às minhas irmãs, Patrícia e Camila, exemplos de dignidade, caráter e bondade;

Aos meus avôs, pelo incentivo nas horas mais difíceis e pelos ensinamentos dados ao longo de minha vida;

À minha noiva Olívia pelo apoio incondicional, compreensão, amor e incentivo;

À Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa agradeço a oportunidade e o privilégio de frequentar seu grupo de pesquisa, o que muito contribuiu para o enriquecimento de minha formação acadêmica e científica. Agradeço pela orientação e apoio incondicionais que muito elevaram os meus conhecimentos científicos e, sem dúvida, muito estimularam o meu desejo de querer sempre saber mais e a vontade constante de querer fazer o melhor;

Ao Prof. Darren J. Dixon pela orientação e confiança; com quem tive o orgulho e privilégio de trabalhar, agradeço pelos ensinamentos e desafios compartilhados para a realização do doutorado sanduíche;

Aos amigos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e do Departamento de Química, em especial ao Diego, Rodrigo e Júlia, pelas discussões científicas e pelos momentos de descontrações, os quais sem eles eu não teria tido a alegria de concluir mais esta etapa de minha vida acadêmica;

À FAPESP e CNPq pelas bolsas concedidas.

## Lista de Abreviaturas

AIBN: azobisisobutironitrila

BET: *extra-C terminal domain*

BEMP: 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperidro-1,3,2-diazafosforina

BPO: peróxido de benzoíla

BSA: Bis(trimetilsilil)acetamida

CAN: nitrato amônico cérico

CCD: cromatografia em camada delgada

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

CG: cromatógrafo à gás

$\delta$ : deslocamento químico

*d*: dubleto

*dd*: duplo dubleto

DBU: 1,8-diazobiciclo[54.0]undec-7-eno

DIAD: diazodicarboxilato de isopropila

DMSO: dimetilsulfóxido

DPPA: difenilfosforilazida

g: grama

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento

*m*: multiplete

NMP: *N*-metil pirrolidona

PCAF: *Human p300/CBP-associated factor*

PEG: polietileno glicol

PMB: *p*-metoxibenzil

PPG: polipropileno glicol

*q*: quadrupeto

RMN <sup>13</sup>C: ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN <sup>1</sup>H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

*s*: singleto

*sl*: singleto largo

SGC: *Structural Genomics Consortium*

*t*: tripleto

TFA: ácido trifluoroacético

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Síntese de chalconas. ....	27
<b>Tabela 2.</b> Dados espectroscópicos do composto <b>3</b> .....	28
<b>Tabela 3.</b> Otimização das condições reacionais – acoplamento de Suzuki. ....	30
<b>Tabela 4.</b> Acoplamento de Suzuki com chalconas <b>3, 13-15</b> . ....	32
<b>Tabela 5.</b> Dados espectroscópicos do composto <b>21</b> .....	34
<b>Tabela 6.</b> Otimização das condições reacionais composto <b>38</b> .....	36
<b>Tabela 7.</b> Acoplamento de Suzuki – composto <b>36</b> . ....	38
<b>Tabela 8.</b> Otimização condições reacionais – reação de Michael. ....	43
<b>Tabela 9.</b> Síntese dos derivados via reação de Michael. ....	46
<b>Tabela 10.</b> Condições reacionais para a síntese de <b>62</b> . ....	49
<b>Tabela 11.</b> Síntese dos derivados $\gamma$ -butenolídeos. ....	51
<b>Tabela 12.</b> Epoxidação assimétrica por transferência de fase. ....	52
<b>Tabela 13.</b> Porcentagem de inibição e $IC_{50}$ das chalconas frente à cruzafina. ....	54
<b>Tabela 14.</b> Atividade inibitória frente à PCAF. ....	65
<b>Tabela 15.</b> Atividade inibitória frente a BET <i>bromodomain</i> . ....	66
<b>Tabela 16.</b> Síntese dos compostos <b>108-115</b> .....	72
<b>Tabela 17.</b> Atividade inibitória frente à <i>BET bromodomain</i> e PCAF – Bioensaio 2.....	74
<b>Tabela 18.</b> Síntese dos compostos <b>119-124</b> . ....	76
<b>Tabela 19.</b> Síntese dos compostos <b>125-130</b> . ....	78
<b>Tabela 20.</b> Síntese dos compostos <b>131-135</b> . ....	78
<b>Tabela 21.</b> Atividade inibitória frente a <i>bromodomain</i> – Bioensaio 3.....	80



## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Representação do ciclo do planejamento racional de fármacos.....	3
<b>Figura 2.</b> Estrutura terciária da enzima cruzaina. ....	5
<b>Figura 3.</b> <i>N</i> -metil-Pip-F-hF-VSf ( <b>1</b> ). ....	5
<b>Figura 4.</b> Tetrafluorfenoximetilcetona <b>2</b> . ....	6
<b>Figura 5.</b> Chalconas <b>3</b> e <b>4</b> com atividade inibitória da enzima cruzaina. ....	6
<b>Figura 6.</b> Inibidores da enzima cruzaina. ....	6
<b>Figura 7.</b> Mecanismo epigenético. ....	7
<b>Figura 8.</b> Inibidores de PCAF. ....	9
<b>Figura 9.</b> Inibidores de PCAF. ....	9
<b>Figura 10.</b> Estrutura genérica da chalcona.....	12
<b>Figura 11.</b> Alcaloides cinchona.....	15
<b>Figura 12.</b> Indução assimétrica via ligação de hidrogênio. ....	17
<b>Figura 13.</b> $\gamma$ -Butenólídeos. ....	19
<b>Figura 14.</b> 2-Quinolinonas. ....	20
<b>Figura 15.</b> Características estruturais do composto <b>4</b> . ....	35
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>39</b> .....	37
<b>Figura 17.</b> Organocatalisadores derivados de Cinchona. ....	40
<b>Figura 18.</b> Composto <b>54</b> . ....	46
<b>Figura 19.</b> Separação cromatográfica dos enantiômeros de <b>54</b> utilizando coluna Chiralpak AS-H (20% 2-propanol/hexano, 1mL/min). ....	47
<b>Figura 20.</b> Correlações HMBC e NOESY composto <b>62</b> . ....	52
<b>Figura 21.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>12</b> e <b>91</b> .....	60
<b>Figura 22.</b> Correlações HMBC do composto <b>82</b> . ....	64
<b>Figura 23.</b> Gráfico da desnaturação de uma proteína globular mediante aquecimento. ....	65
<b>Figura 24.</b> Atividade inibitória frente PCAF no bioensaio 1 a $10^{-6}\text{M}$ .....	66
<b>Figura 25.</b> Dados RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>96</b> e <b>104</b> .....	71
<b>Figura 26.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>105</b> e <b>110</b> . ....	73
<b>Figura 27.</b> Atividade inibitória das lactamas <b>108-112</b> frente a BRD9A.....	75
<b>Figura 28.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e NOESY do composto <b>120</b> .....	77
<b>Figura 29.</b> Composto <b>134</b> . ....	80
<b>Figura 30.</b> Bioensaio 3 frente a BRD9A. ....	81
<b>Figura 31.</b> Seletividade enzimática do composto <b>134</b> . ....	81
<b>Figura 32.</b> Separação dos enantiômeros do composto <b>134</b> . ....	82
<b>Figura 33.</b> $\Delta$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) de BRD9A com os enantiômeros de <b>134</b> . ....	82
<b>Figura 34.</b> Complexo enzima-inibidor (enantiômero puro de <b>134</b> em BRD9A).....	89

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Reações orgânicas com irradiação de micro-ondas.....	10
<b>Esquema 2.</b> Reações orgânicas utilizando como solvente PEG-400.....	12
<b>Esquema 3.</b> Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt.....	13
<b>Esquema 4.</b> Acoplamento cruzado na síntese de chalconas.....	14
<b>Esquema 5.</b> Uso de sistemas carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados na síntese de chalconas.....	14
<b>Esquema 6.</b> Adição de malonitrila a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.....	16
<b>Esquema 7.</b> Ativação bifuncional via íon imínium.....	16
<b>Esquema 8.</b> Ativação bifuncional via ligação de hidrogênio.....	17
<b>Esquema 9.</b> Reação de Michael assimétrica catalisada por tiouréia.....	17
<b>Esquema 10.</b> Epoxidação de chalconas via transferência de fase.....	18
<b>Esquema 11.</b> Catálise por transferência de fase.....	18
<b>Esquema 12.</b> Síntese de $\gamma$ -butenólídeos <i>via</i> funcionalização de 2-siloxifurano.....	19
<b>Esquema 13.</b> Ciclização de Knorr.....	20
<b>Esquema 14.</b> Mecanismo da ciclização de Knorr.....	21
<b>Esquema 15.</b> Síntese de 2-quinolinonas.....	21
<b>Esquema 16.</b> Síntese de 2-quinolinonas.....	21
<b>Esquema 17.</b> Síntese de 2-quinolinonas através arilação intramolecular.....	22
<b>Esquema 18.</b> Síntese de 2-quinolinona através de ciclização intramolecular C-H.....	22
<b>Esquema 19.</b> Estratégia para a síntese dos derivados de chalconas.....	26
<b>Esquema 20.</b> Proposta de fragmentação do composto <b>3</b> .....	27
<b>Esquema 21.</b> Mecanismo acoplamento cruzado de Suzuki.....	29
<b>Esquema 22.</b> Proposta de fragmentação do composto <b>21</b> .....	33
<b>Esquema 23.</b> Correlações de HMBC para o composto <b>21</b> .....	33
<b>Esquema 24.</b> Síntese do composto <b>36</b> .....	35
<b>Esquema 25.</b> Síntese do composto <b>38</b> .....	35
<b>Esquema 26.</b> Formação do subproduto <b>39</b> .....	37
<b>Esquema 27.</b> Formação do composto <b>39</b> .....	38
<b>Esquema 28.</b> Síntese de <b>44</b> .....	40
<b>Esquema 29.</b> Mecanismos das reações de Mitsunobu e Staudinger.....	41
<b>Esquema 30.</b> Síntese dos organocatalisadores <b>45</b> e <b>46</b> .....	42
<b>Esquema 31.</b> Síntese do organocatalisador <b>47</b> .....	42
<b>Esquema 32.</b> Síntese do composto <b>52</b> .....	43
<b>Esquema 33.</b> Mecanismos de indução assimétrica via ligação de hidrogênio e via ligação covalente.....	44
<b>Esquema 34.</b> Adição de $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina a sistemas $\alpha,\beta$ -insaturado.....	45
<b>Esquema 35.</b> Síntese do composto <b>55</b> .....	45
<b>Esquema 36.</b> Formação do $\gamma$ -butenólídeos via abertura de epóxido e lactonização.....	47
<b>Esquema 37.</b> Síntese do composto <b>60</b> .....	48
<b>Esquema 38.</b> Síntese do composto <b>62</b> .....	50
<b>Esquema 39.</b> Mecanismo da reação de HWE e hidrólise do epóxido seguida de lactonização.....	50
<b>Esquema 40.</b> Síntese assimétrica dos derivados de $\gamma$ -butenólídeos.....	53
<b>Esquema 41.</b> Atividade enzimática da cruzaína.....	53
<b>Esquema 42.</b> Complexo enzimático e modificação estrutural do composto <b>12</b> .....	56
<b>Esquema 43.</b> Rotas sintéticas para a obtenção dos derivados nas posições 3 e 4.....	57

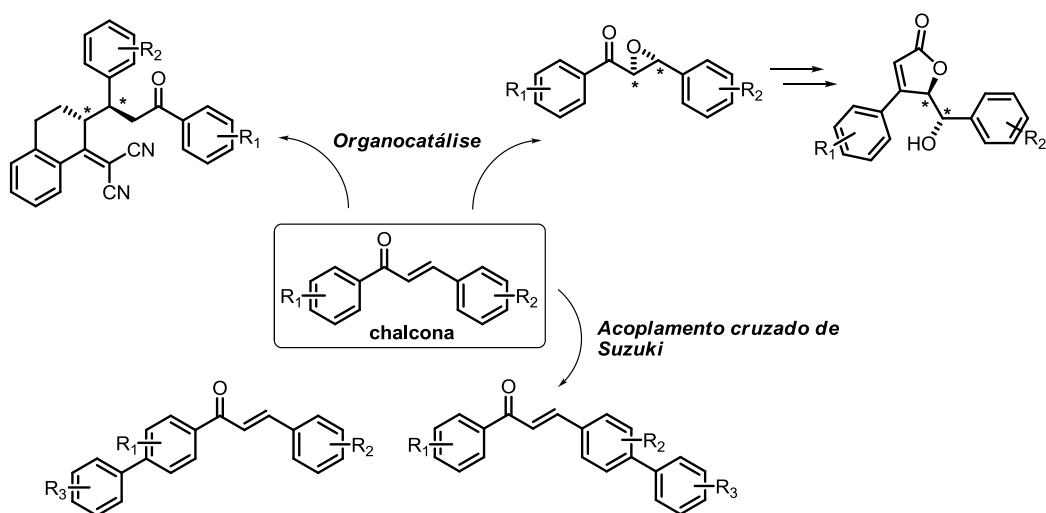
<b>Esquema 44.</b> Síntese do composto <b>78</b> .....	57
<b>Esquema 45.</b> Redução de <b>12</b> com Mg-MeOH.....	58
<b>Esquema 46.</b> Síntese do composto <b>88</b> .....	58
<b>Esquema 47.</b> Modificação estrutural da metila na posição 4.....	59
<b>Esquema 48.</b> Tentativa de bromação do composto <b>12</b> .....	59
<b>Esquema 49.</b> Oxidação do composto <b>12</b> .....	60
<b>Esquema 50.</b> Mecanismo da oxidação de <b>12</b> com SeO <sub>2</sub> .....	61
<b>Esquema 51.</b> Tentativa de síntese de <b>81</b> .....	61
<b>Esquema 52.</b> Síntese do composto <b>93</b> .....	62
<b>Esquema 53.</b> Síntese do composto <b>84</b> .....	62
<b>Esquema 54.</b> Síntese do composto <b>82</b> .....	63
<b>Esquema 55.</b> Modificação estrutural do composto <b>79</b> .....	67
<b>Esquema 56.</b> Síntese do composto <b>96</b> .....	67
<b>Esquema 57.</b> Síntese do composto <b>97</b> .....	68
<b>Esquema 58.</b> Tentativas de obtenção de <b>98</b> .....	68
<b>Esquema 59.</b> Síntese do composto <b>98</b> .....	69
<b>Esquema 60.</b> Síntese do composto <b>101</b> .....	69
<b>Esquema 61.</b> Síntese dos compostos <b>102</b> e <b>103</b> .....	70
<b>Esquema 62.</b> Síntese do composto <b>104</b> .....	70
<b>Esquema 63.</b> Acoplamento de Buchwald-Hartwig.....	71
<b>Esquema 64.</b> Síntese do composto <b>105</b> .....	71
<b>Esquema 65.</b> Síntese do composto <b>116</b> .....	73
<b>Esquema 66.</b> Estratégia para síntese dos derivados de <b>109</b> .....	75
<b>Esquema 67.</b> Síntese dos compostos <b>117</b> e <b>118</b> .....	76
<b>Esquema 68.</b> Mecanismo da reação tipo nitro-Mannich.....	77
<b>Esquema 69.</b> Mecanismo da reação de Buchwald-Hartwig.....	79
<b>Esquema 70.</b> Síntese do composto <b>137</b> .....	83
<b>Esquema 71.</b> Mecanismo da reação nitro-Mannich com amido sulfona.....	83
<b>Esquema 72.</b> Síntese do composto <b>139</b> .....	84
<b>Esquema 73.</b> Perspectivas do trabalho de doutorado sanduíche em Oxford.....	85

## Resumo

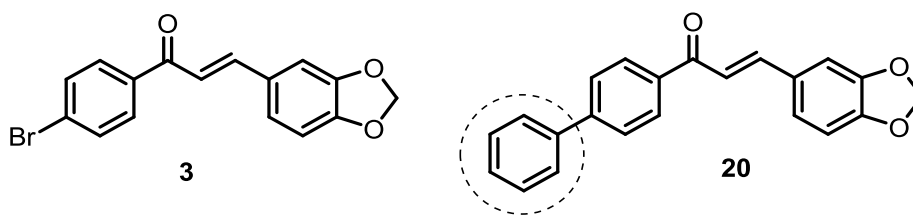
# SÍNTESE DE DERIVADOS DE CHALCONAS E DE 2-QUINOLINONAS VISANDO A BUSCA POR INIBIDORES DAS ENZIMAS CRUZAÍNA E DA FAMÍLIA BET *BROMODOMAIN*

A primeira parte deste trabalho teve como objetivo a síntese de derivados de chalconas visando a busca por inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*, causador da Doença de Chagas. Foram abordadas reações químicas para a funcionalização de chalconas empregando princípios de química verde como o uso de fonte de energia e solventes alternativos.

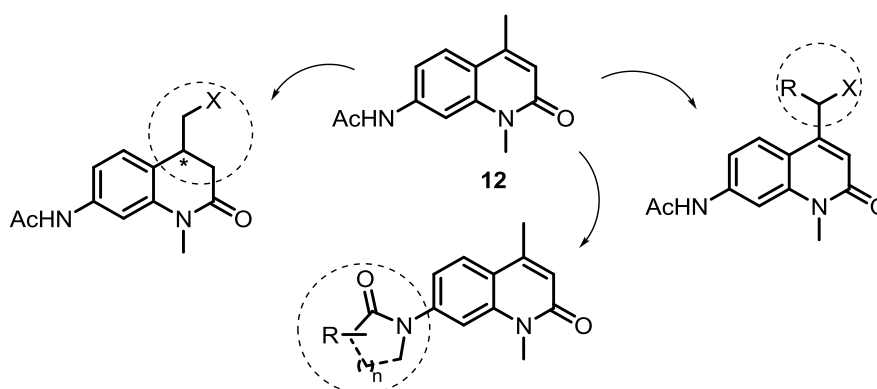
Foi desenvolvida uma nova metodologia de acoplamento cruzado de Suzuki para a síntese de chalconas funcionalizadas, empregando PEG-400 como solvente sob irradiação de micro-ondas. O emprego da organocatálise na adição de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas ao sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado forneceu produtos com bons rendimentos e ótimos excessos enantioméricos. Foi também elaborada uma nova rota sintética para a síntese de  $\gamma$ -butenólídeos, partindo de chalconas. A última etapa reacional foi realizada utilizando a argila montmorillonite K10 como catalisador e etanol como solvente.



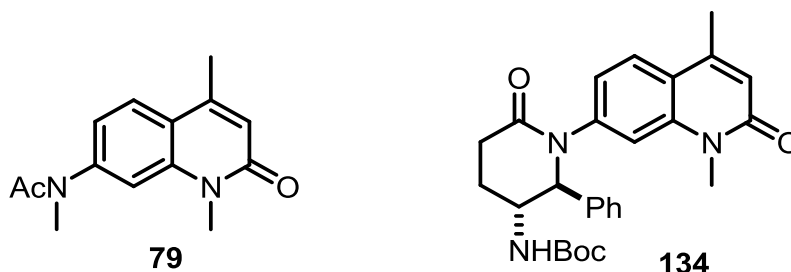
Ensaio biológico frente à inibição da enzima cruzaina mostraram que o composto **20** ( $IC_{50} = 92 \mu M$ ) é mais potente que o composto **3** ( $IC_{50} = 114 \mu M$ ) já reportado na literatura.



A segunda parte do trabalho teve como objetivo a síntese de inibidores das enzimas PCAF e da família *BET bromodomain*. Para tal foi realizada a síntese de derivados da 2-quinolinona **12**, empregando diversas modificações estruturais, assim como o emprego de organocatalise para a obtenção de compostos enantiomericamente enriquecidos.



Através da síntese direcionada pela atividade biológica, foi identificado o composto **79** como um potente inibidor do sistema PCAF, o que constitui um importante avanço neste estudo visto que poucos compostos têm apresentado relevante atividade inibitória em PCAF. Foi também encontrado um inibidor potente e seletivo (**134**) para a enzima BRD9. O composto **134** é de grande contribuição nesta área, pois não há relatos na literatura de inibidores específicos para BRD9, assim proporcionando um melhor estudo e entendimento da função de BRD9 no domínio *bromodomain*.

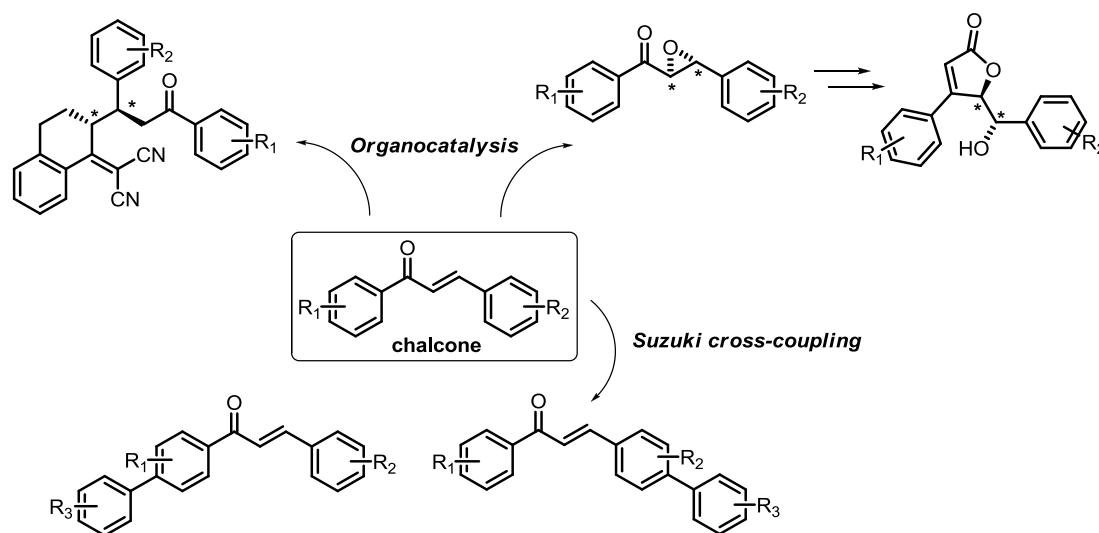


## Abstract

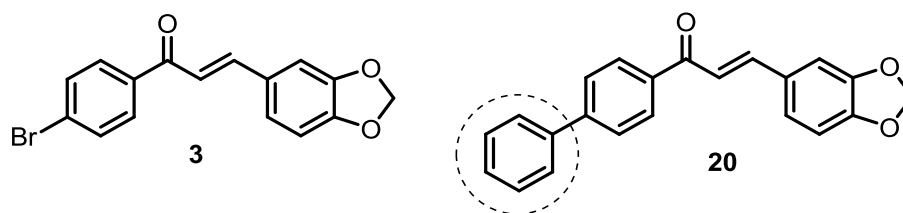
# SYNTHESIS OF CHALCONE AND 2-QUINOLINONE DERIVATIVES TOWARDS THE DEVELOPMENT OF NEW CRUZAIN AND BET *BROMODOMAIN* ENZYME INHIBITORS

The first part of this work involved the synthesis of chalcone derivatives towards the development of inhibitors of the enzyme cruzain from *Trypanosoma cruzi*. Different green chemistry approaches were employed to functionalize chalcones as the use of alternative solvents as well as source of energy.

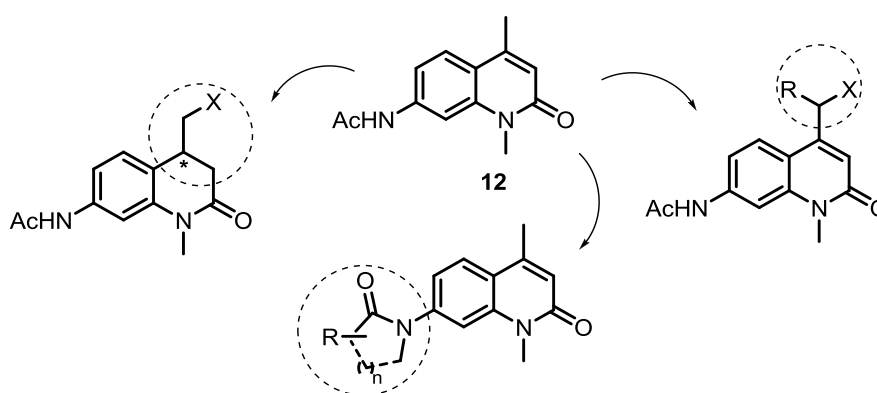
A new Suzuki cross-coupling methodology for synthesis of functionalized chalcones was developed, employing PEG-400 as solvent under microwave irradiation. The use of organocatalysis in the 1,4-addition of  $\alpha,\alpha$ -dicyanoolefins to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system provided products with good yields and excellent enantiomeric excess. It was also developed a new synthetic route for the synthesis of  $\gamma$ -butenolides from chalcones. The key step was accomplished using montmorillonite K10 clay as catalyst and ethanol as solvent.



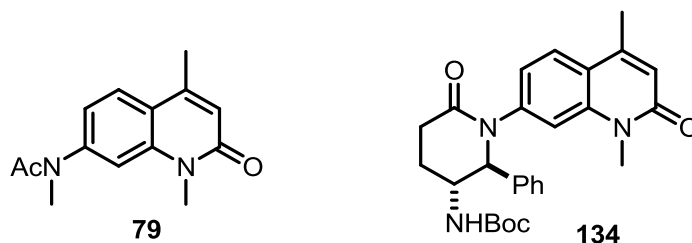
In the bioassays with the cruzain, compound **20** ( $IC_{50} = 92 \mu M$ ) showed a better inhibition profile than compound **3** ( $IC_{50} = 114 \mu M$ ), which was already reported in the literature.



The second part of this work deal with the study of enzymatic inhibitors of PCAF and *bromodomain* BET family. Based on compound **12**, a series of 2-quinolinone derivatives was prepared employing a variety of structural modifications, as well as the use of organocatalysis for the synthesis of enantiomerically enriched molecules.



Through synthesis driven by inhibitory activity, compound **79** was identified as a potent inhibitor of PCAF, which is an important step in this study as few compounds have shown relevant inhibitory activity in this system. A potent and selective inhibitor (**134**) was found for BRD9 enzyme. Compound **134** is a great contribution in this area, as there are no reports in the literature to specific BRD9 inhibitors, providing a better study and understanding of the function of the *bromodomain* BRD9.



## Sumário

I – Introdução .....	2
I.1 - Planejamento de fármacos baseado em estruturas .....	2
I.2 - Doença de Chagas .....	4
I.3 - Cruzaína .....	4
I.4. BET <i>bromodomain</i> e PCAF .....	6
I.5. Síntese empregando métodos verdes .....	9
I.6. Síntese de chalconas .....	12
I.7. Organocatálise assimétrica na síntese de derivados de chalconas .....	15
I.8. $\gamma$ -Butenolídeos .....	19
I.9. Síntese de 2-quinolinonas .....	20
II - Objetivos .....	24
II.1 – Parte I .....	24
II.2 – Parte II .....	24
III.1 Resultados e Discussões – Parte I .....	26
III.1.1 Síntese de chalconas .....	26
III.1.2 Acoplamento cruzado de Suzuki .....	28
III.1.3 Organocatálise.....	39
III.1.3.1 Síntese dos organocatalisadores.....	39
III.1.3.2 Adição de $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina a chalconas .....	42
III.1.3.3 Síntese de $\gamma$ -butenolídeos a partir de chalconas .....	47
III.1.4 Ensaios biológicos.....	53
III.2 Resultados e Discussões – Parte II .....	55
III.2.1 Síntese dos derivados do composto 12 nas posições 3 e 4 .....	56
III.2.2 Bioensaio 1 .....	64
III.2.3 Síntese dos derivados de 79 via rota A .....	67
III.2.4 Síntese dos derivados de 87 via rota B .....	71
III.2.5 Bioensaios 2.....	73
III.2.6 Síntese dos derivados de 109.....	75
III.2.7 Bioensaios 3.....	80
III.2.8 Síntese assimétrica de 134.....	82
IV. Conclusões e Perspectivas .....	87
Procedimento experimental .....	90
V. Procedimento experimental .....	91
V.1. Generalidades.....	91
V.2. Síntese dos compostos 3, 4, 13-19.....	92



V.3.	Síntese dos compostos 20-35, 38, 40-43.....	94
V.4.	Síntese do composto 36. ....	100
V.5.	Síntese do composto 37. ....	100
IV.6.	Síntese do composto 44.....	101
V.7.	Síntese do composto 45. ....	102
V.8.	Síntese do composto 46. ....	102
V.9.	Síntese do composto 47. ....	103
V.10.	Síntese do composto 48.....	103
V.11.	Síntese do composto 50.....	104
V.12.	Síntese do composto 51.....	104
V.13.	Síntese do composto 52.....	105
V.14.	Síntese do compostos 54-59.....	105
V.15.	Síntese dos compostos 63-66. ....	107
V.16.	Síntese do composto 60.....	108
V.17.	Síntese dos compostos 62, 67-69. ....	109
V.18.	Síntese dos compostos 71-75. ....	110
V.19.	Síntese dos compostos 76 e 77.....	111
V.20.	Síntese do composto 85.....	112
V.21.	Síntese do composto 86.....	113
V.22.	Síntese do composto 12.....	113
V.23.	Síntese do composto 78.....	114
V.24.	Síntese do composto 87.....	114
V.25.	Síntese do composto 79.....	115
V.26.	Síntese do composto 88.....	115
V.27.	Tentativa de síntese do composto 89.....	116
V.28.	Síntese do composto 80.....	116
V.29.	Tentativa de síntese do composto 81.....	116
V.30.	Síntese do composto 92.....	117
V.31.	Síntese do composto 93.....	117
V.32.	Síntese do composto 83.....	118
V.33.	Síntese do composto 84.....	118
V.34.	Síntese do composto 94.....	119
V.35.	Síntese do composto 95.....	119
V.36.	Síntese do composto 82.....	120
V.37.	Síntese do composto 96.....	120
V.38.	Síntese do composto 97.....	121

V.39.	Tentativa de síntese do composto 98.....	121
V.40.	Síntese do composto 99.....	121
V.41.	Síntese do composto 100.....	122
V.42.	Síntese do composto 98.....	122
V.43.	Síntese do composto 101.....	123
V.44.	Síntese dos compostos 102-103. ....	123
V.45.	Síntese do composto 104.....	124
V.46.	Síntese do composto 106.....	124
V.47.	Síntese do composto 107.....	125
V.48.	Síntese do composto 105.....	125
V.49.	Síntese dos compostos 108-115. ....	126
V.50.	Síntese do composto 116.....	128
V.51.	Síntese dos compostos 117 e 118.....	129
V.52.	Síntese dos compostos 119-124. ....	129
V.53.	Síntese dos compostos 125-130. ....	131
V.54.	Síntese dos compostos 131-135. ....	133
V.55.	Síntese do composto 137.....	134
V.56.	Síntese do composto 139.....	135
V.57.	Ensaio biológico frente a cruzafina.....	135
V.58.	Ensaio biológico frente a PCAF e <i>BET</i> bromodomains.....	135
	Referências bibliográficas .....	136
VI.	Referências bibliográficas .....	137
	Espectros e cromatogramas.....	149

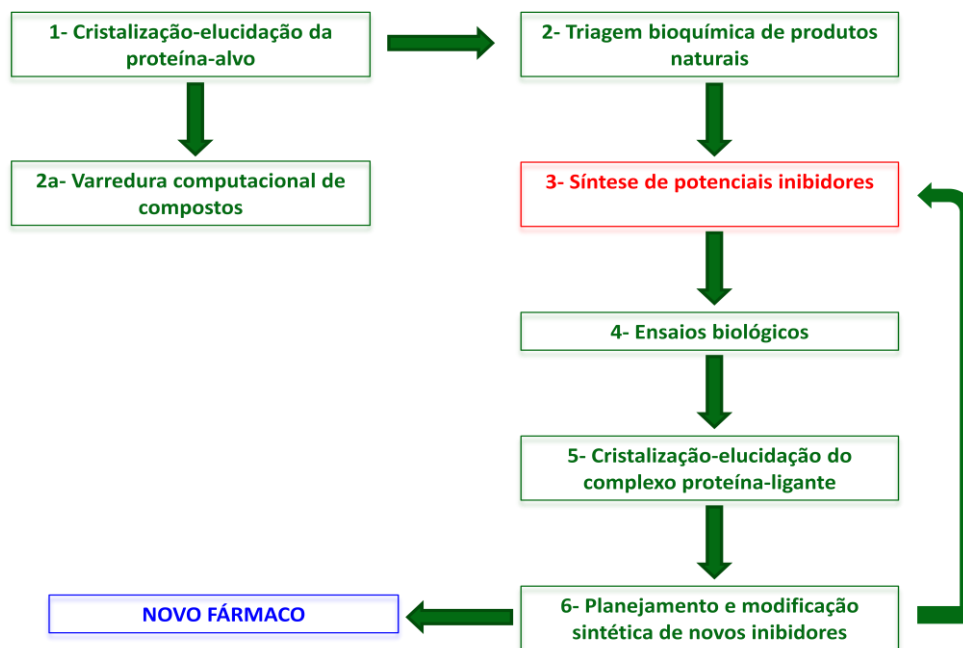
# Introdução

# I – Introdução

## I.1 - Planejamento de fármacos baseado em estruturas

Agentes infecciosos como vírus, bactérias, fungos e protozoários possuem enzimas ou ácidos nucleicos envolvidos em processos bioquímicos vitais para estes organismos. Essas macromoléculas podem servir de alvo para o planejamento racional de possíveis fármacos que inibiriam a ação das mesmas (DEANE *et al.*, 2003; MARSHALL, 2004; MESTRES, 2005). A cristalografia por difração de raios-X tem sido amplamente utilizada na elucidação estrutural de macromoléculas-alvo e, com isso, tem fornecido subsídios para se identificar possíveis sítios de inibição (KUTZ, 1992; GUIDO *et al.*, 2008; GUIDO *et al.*, 2009). Uma vez determinado um sítio para inibição, é possível identificar moléculas que se acomodem nele, através de interações físico-químicas com complementariedade molecular e energética.

A identificação de um composto de partida ou protótipo pode ser realizada através da varredura computacional de compostos ou da triagem bioquímica de produtos naturais. Após a identificação do composto de partida e analisada sua atividade de inibição do sítio-alvo, a cristalização do complexo macromolécula-ligante é extremamente importante, pois a elucidação estrutural deste complexo pode fornecer muitas informações do mecanismo de reconhecimento molecular. Essas informações também são valiosas nas etapas seguintes do processo (Figura 1), uma vez que a compreensão das interações moleculares que ocorrem no complexo deve orientar as modificações estruturais que posteriormente serão realizadas no ligante. Tais modificações na estrutura do ligante visam melhorar a sua afinidade e seletividade pelo sítio-alvo (MANDAL, 2009).



**Figura 1.** Representação do ciclo do planejamento racional de fármacos.

O planejamento racional de fármacos baseado em estruturas é uma ciência intrinsecamente multidisciplinar, sendo necessário o trabalho integrado de pesquisadores de diferentes especialidades para a descoberta de um novo fármaco. Na busca por inibidores enzimáticos seletivos, o Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN) do DQ-UFSCar tem sintetizado várias classes de produtos naturais e também análogos, visando a otimização da atividade biológica e a determinação da relação estrutura-atividade.

Uma vez encontrado um bom candidato a fármaco ou um protótipo, se faz necessária a otimização de outros parâmetros tais como: biodisponibilidade, toxicidade, lipofilicidade. Normalmente, para tal outras modificações estruturais devem ser feitas. Neste contexto a síntese orgânica se apresenta como uma importante ferramenta na identificação e aprimoramento de compostos de interesse farmacológico.

Neste trabalho foi abordada a busca por inibidores de dois alvos enzimáticos: a cruzaina, uma cisteínoprotease do protozoário causador da Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, e as enzimas da família *BET bromodomain*, relacionadas a fatores epigenéticos.

## **I.2 - Doença de Chagas**

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida por algumas espécies do inseto-vetor conhecido como “barbeiro” (*Triatoma infestans* e *Panstronglylus megistus*, entre outras) (DIAS *et al.*, 2009). Estima-se que aproximadamente 18 milhões de pessoas, principalmente na América do Sul e América Central, encontram-se infectadas por esta doença, que causa em geral cardiopatia crônica, lesões digestivas e desordens neurológicas, resultando em 45.000 mortes por ano.

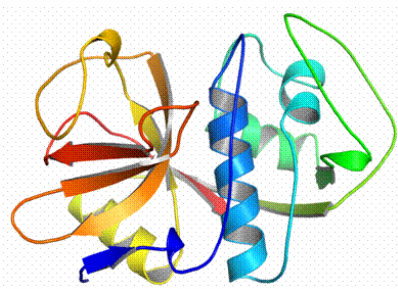
A crescente incidência da doença de Chagas tem como principais causas as condições precárias de moradia, transfusão de sangue e transmissão congênita. Ela foi descoberta em 1909, pelo médico sanitarista brasileiro Carlos Chagas e, desde então, muitas tentativas de tratamento foram feitas, mas nenhum medicamento se mostra efetivo.

Atualmente apenas o benzonidazol (Rochagan, Roche®) está disponível para o tratamento desta doença. Ele apresenta baixa eficácia e efeitos colaterais fortes, tais como: convulsões, nervosismo, amnésia, anorexia, náuseas, insônia, entre outros. A necessidade evidente do desenvolvimento de novos fármacos contra a doença de Chagas tem estimulado vários pesquisadores na busca por inibidores enzimáticos específicos que poderiam interferir no metabolismo tripanossomal.

## **I.3 - Cruzaína**

As proteases de parasitas são importantes alvos moleculares, pois estão diretamente envolvidas na sua sobrevivência e replicação, bem como no processo de desenvolvimento de doenças. As cisteinoproteases são amplamente distribuídas em protozoários da família Trypanosomatidae, já tendo sido detectadas em vários gêneros como *Crithidia*, *Phytomonas*, *Herpetomonas*, *Trypanosoma*, *Leishmania* e *Endotrypanum* (DIAS *et al.*, 2009).

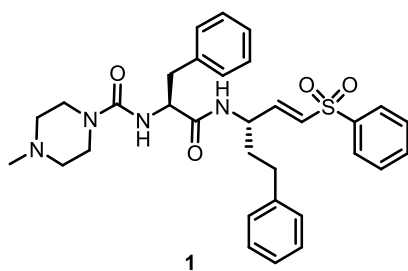
A cruzaína ou cruzipaína (Figura 2) é uma enzima monomérica composta de 212 resíduos de aminoácidos e massa molecular 28 kDa (MCGRATH *et al.*, 1995).



**Figura 2.** Estrutura terciária da enzima cruzaina.

Cruzaína é a principal cisteinoprotease do *T. cruzi* e é expressa em todas as fases do ciclo de vida do parasita. Tem sido localizada no lisossoma, no bolso flagelar e na membrana plasmática em ambas as formas epimastigota e amastigota. Além de contribuir para a reciclagem proteica, bem como o processamento de nutrientes, a cruzaina pode desempenhar uma série de funções essenciais adicionais, provando ser um alvo para o planejamento de novos fármacos baseado em relatos da literatura que demonstraram o potencial de inibidores desta enzima em bloquear o ciclo de vida do parasita (SOUTO-PADRON *et al.*; 1990, EAKIN *et al.*, 1992; SAJID *et al.*, 2011).

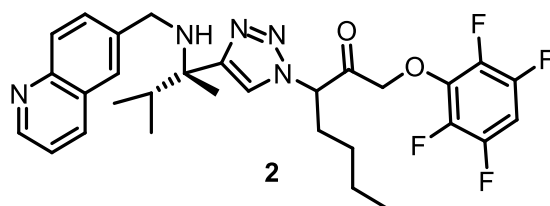
Derivados peptídicos constituem a classe mais importante de inibidores da cruzaina, especialmente o *N*-metil-Pip-F-hF-VSf (**1**) (Figura 3) (JACOBSEN *et al.*, 2000). Este inibidor, além de alta seletividade, também exibe potente atividade *in vitro* e *in vivo*, inclusive em ensaios de infecção experimental aguda da doença de Chagas.



**Figura 3.** *N*-metil-Pip-F-hF-VSf (**1**).

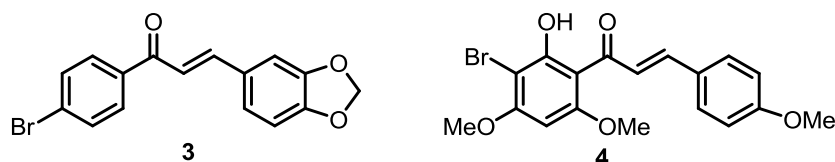
Brak *et al.* (2010) descreveram que a tetrafluorfenoximetilcetona **2** (Figura 4) inibe a enzima cruzaina ( $K_i = 0,46 \mu\text{M}$ ) e efetivamente melhorou os sintomas da fase aguda da doença de Chagas em um modelo de camundongo aparentemente sem demonstrar toxicidade. O composto **2** mostrou atividade antiparasitária em experimentos realizados com células BESM infectadas com *T. cruzi* ( $IC_{50} = 5,1 \mu\text{M}$ ). Foi também obtida a estrutura complexo inibidor-enzima através da cristalografia de

raio-X, o que possibilitou propor um modelo de inibição da cruzaina pelo composto **2**.



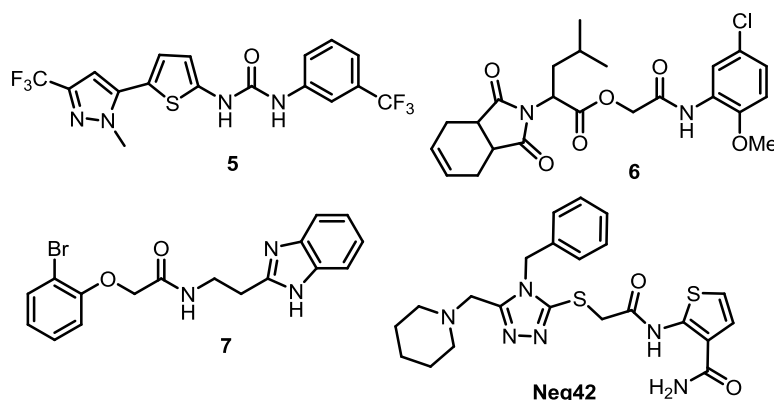
**Figura 4.** Tetrafluorfenoximetilcetona **2**.

Foram relatadas na literatura duas classes de inibidores não peptídicos da cruzaina. Borchhardt *et al.* (2010) descreveram a síntese e avaliação de 50 chalconas e derivados de hidrazina. Os compostos mais ativos foram as chalconas **3** e **4** (Figura 5), as quais apresentaram valores de  $IC_{50}$  de 20  $\mu$ M.



**Figura 5.** Chalconas **3** e **4** com atividade inibitória da enzima cruzaina.

Outras classes de inibidores reversíveis não peptídicos da cruzaina são descritas na literatura, como por exemplo, a aril uréia **5** (DU *et al.*, 2000), dicarboximida **6** (FERREIRA *et al.*, 2010), o benzoimidazol **7**, o qual apresenta  $K_i$  de 82 nM (FERREIRA *et al.*, 2014) e o composto **Neq42**, que apresenta  $IC_{50}$  de 10,6  $\mu$ M contra a forma tripomastigota do parasita (WIGGERS *et al.*, 2013) (Figura 6).



**Figura 6.** Inibidores da enzima cruzaina.

#### I.4. BET *bromodomain* e PCAF

*Bromodomains* são domínios de proteínas modulares de interação que reconhecem o estado de  $\epsilon$ -*N*-acetilação de resíduos específicos de lisina



encontrados dentro de terminações de histonas e outras proteínas (CHUNG *et al.*, 2012). As histonas são proteínas ricas em lisina, as quais mantidas sem modificações, têm caráter altamente básico. Modificações destes resíduos de lisina através de acetilação ou metilação provocam mudanças nas propriedades estruturais e físico-químicas das proteínas de histona (KOUZARIDES, 2007; JENUWEIN *et al.*, 2001), afetando a estrutura dos nucleossomos que organizam o arranjo do híbrido proteína-DNA. A alteração destes sítios  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub> de lisina representa a parte da proteína que mantém o código epigenético dentro da cromatina de cada núcleo da célula.

O nível de acetilação destes resíduos básicos inicialmente é controlada pela ação de histonas acetiltransferases (HAT) e histonas deacetilases (HDAC), no entanto, a significância destas modulações é retransmitida pelas *bromodomains* e suas histonas de função de reconhecimento (KOUZARIDES, 2000). As consequências deste processo de acetilação pode desencadear futura remodelação nos sítios epigeneticamente modificáveis da proteína ou dos componentes da cromatina do DNA, manifestando-se em si, finalmente, o controle da atividade transcricional (TAVERNA, 2007). Este processo de ativação e desativação dos genes é conhecido como mecanismo epigenético (GOLDBERG *et al.*, 2007) (Figura 7).

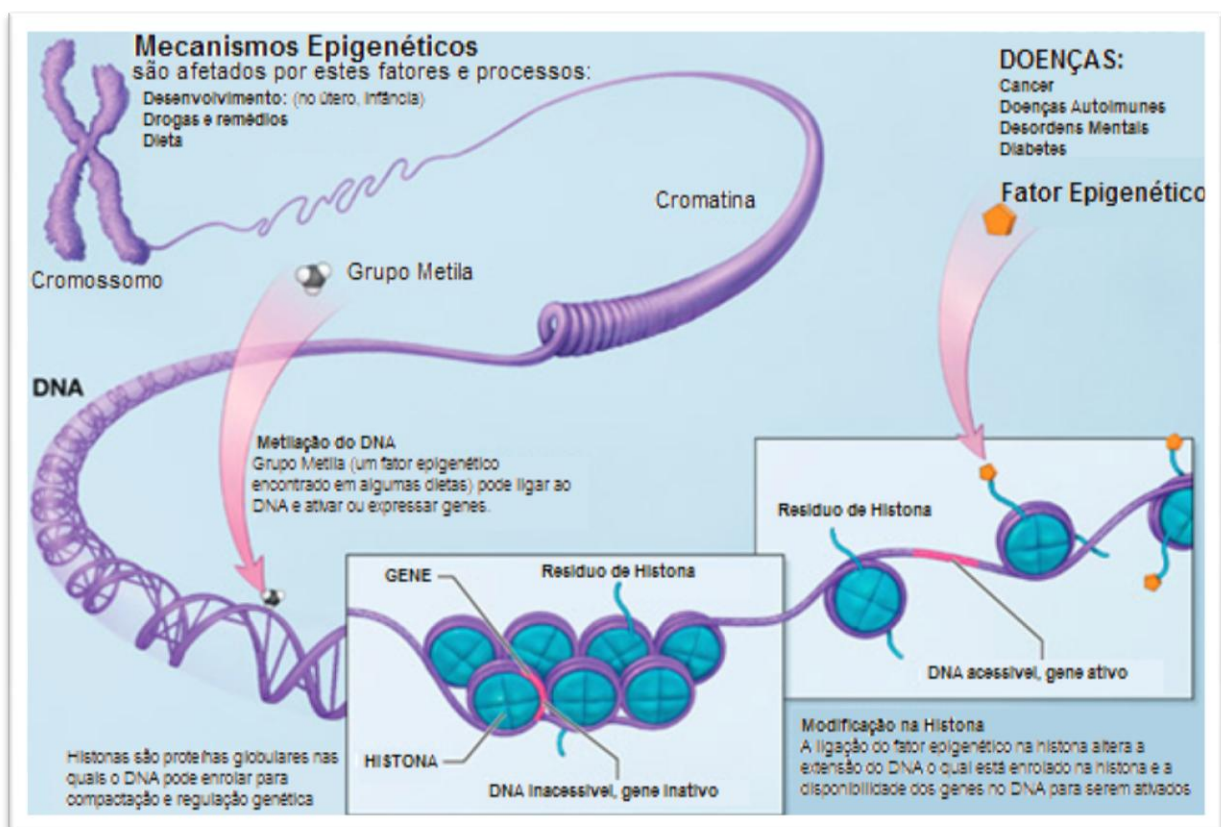


Figura 7. Mecanismo epigenético.

São milhares o número de proteínas susceptíveis a alterações do estado de acetilação  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub> de lisina, e estas têm demonstrado modular as funções destas proteínas (CHOUDHARY *et al.*, 2009). *Bromodomains* são os únicos módulos que podem especificamente reconhecer motivos lineares acetilados. Eles são encontrados dentro de grandes proteínas nucleares de vários domínios, encarregadas de controlar os processos tais como transferência de metila, coativação de transcrição, e atividade motora da proteína helicase. Existem 61 *bromodomains* no proteoma humano as quais são classificadas em oito famílias, uma das quais é a família *bromodomain* com domínio extra C-terminal (*BET*) (FILIPPAKOPOULOS *et al.*, 2012).

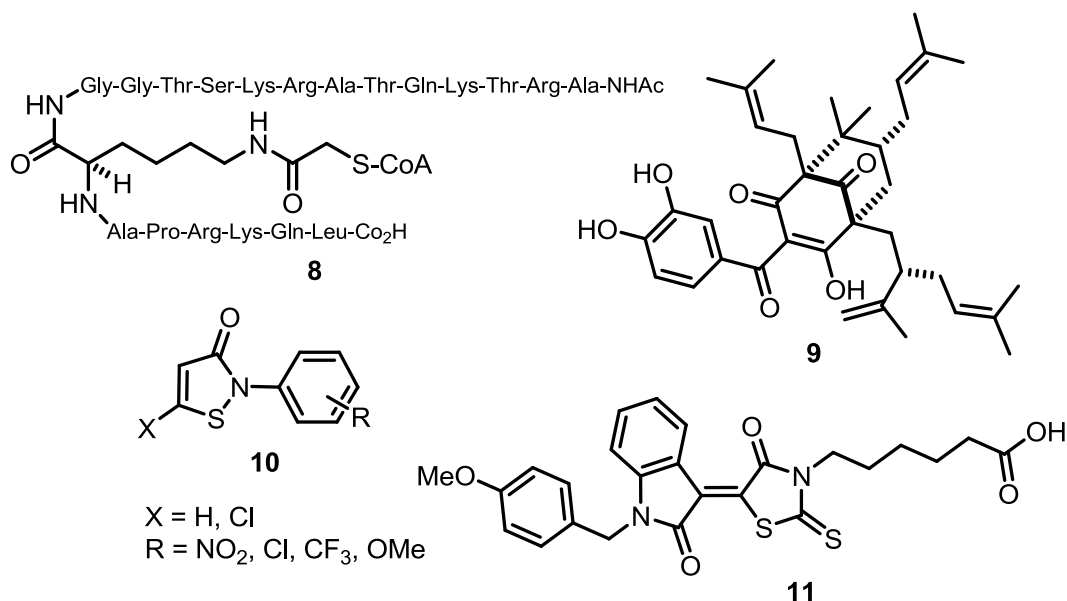
A função da família *BET* tem sido estudada através da quantificação da expressão da proteína ou experimentos de inibição dos membros individuais da família *BET*. Este tem destacado o controle de processos que mediam o câncer (YOU *et al.*, 2009), inflamação (HUANG *et al.*, 2009), infecção viral (WU *et al.*, 2006), entre outros .

Recentemente, a família *BET bromodomain* tem-se mostrado importante no estudo da leucemia (DAWSON *et al.*, 2011, HEWINGS *et al.*, 2011). Um grande número de inibidores de *BET* tem sido descrito na literatura, mas nenhum apresentou seletividade para os membros individuais dessa família, tais como BRD4 e BRD2. Assim não foi possível chegar a uma conclusão sobre quais delas são responsáveis pelos efeitos benéficos nos estudos sobre a leucemia.

O sinal de transdução mediado pelo fator nuclear-kB (NF-kB) tem papel importante nos processos de inflamação. Quando ativado, o NF-kB é translocado para o núcleo, onde se liga ao sítio kB de reconhecimento do gene alvo e a cofatores de atividade intrínseca HAT como p300/CBP e PCAF (*Human p300/CBP-associated factor*) (VANDEN BERGHE *et al.*, 1999). Isto leva a acetilação global de resíduos de lisina em histona H4 e abertura da estrutura da cromatina, permitindo a transcrição de genes pró-inflamatórios, incluindo IL-8 (GILMOUR *et al.*, 2003). Portanto, é importante a busca por inibidores enzimáticos da acetilação das histonas, o que oferece oportunidades para o tratamento e entendimento do processo de inflamação.

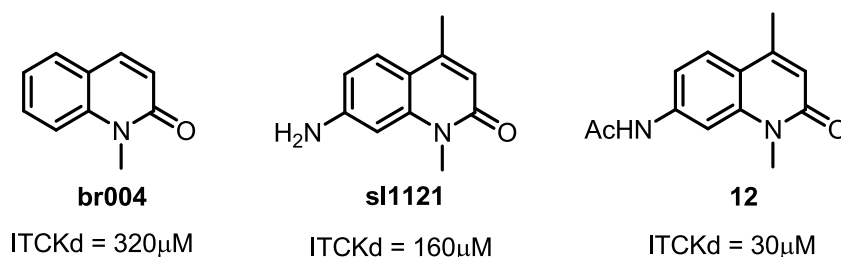
Peptídeos conjugados a acetil-CoA redutase constituem os primeiros inibidores HAT, sendo que **8** inibe seletivamente PCAF com IC<sub>50</sub> = 0,3  $\mu$ M (LAU *et al.*, 2000). Garcinol (**9**) inibi tanto *p300* (IC<sub>50</sub> = 7 $\mu$ M) e PCAF (IC<sub>50</sub> = 5 $\mu$ M)

(BALASUBRAMANYAM *et al.*, 2004). Derivados de isotiazolona **10** e piridoisotiazolonas **11** são também descritos como inibidores de PCAF, embora mostrem permeabilidade celular. Eles exibem baixa atividade *in vivo*, devido à elevada reatividade química com grupos tiol (STIMSON *et al.*, 2005, FURDAS *et al.*, 2012) (Figura 8).



**Figura 8.** Inibidores de PCAF.

Alguns derivados de 2-quinolinona (Figura 9) têm sido estudados por Brennan e col. no *Structural Genomics Consortium* - SGC frente a PCAF, e o composto **12** apresentou interessante atividade inibitória (ITC K<sub>d</sub> = 30 μM).



**Figura 9.** Inibidores de PCAF.

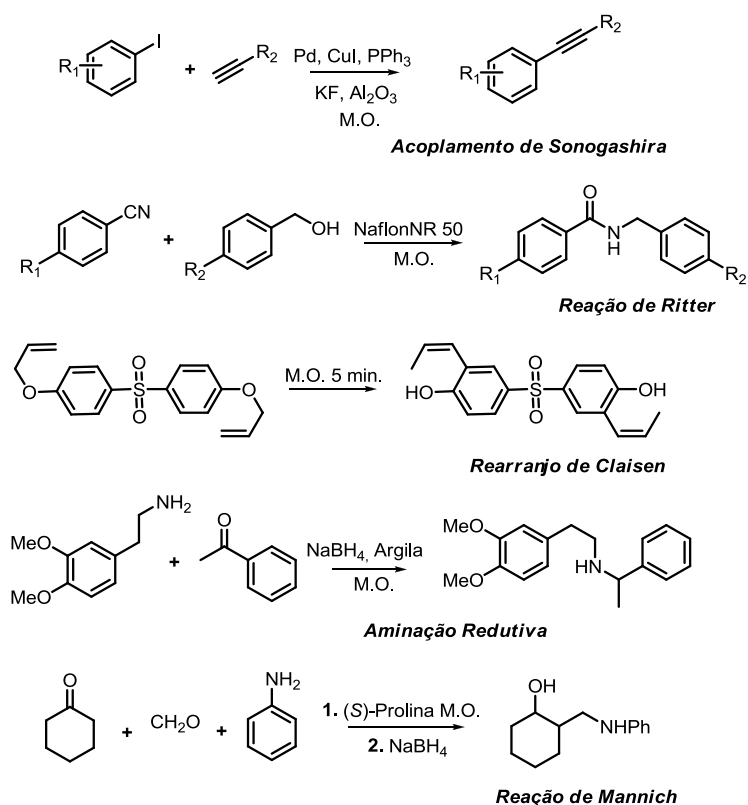
### I.5. Síntese empregando métodos verdes

A química verde, por meio de seus 12 princípios, visa a mudança dos métodos convencionais empregados na síntese orgânica por metodologias que utilizem substâncias menos tóxicas, o emprego de fontes de energia e solventes alternativos, o uso de catalisadores assim como o decréscimo das etapas reacionais para a redução de resíduos (ANASTAS *et al.*, 2010).

Fontes de energia alternativas englobam o emprego de moinho de bolas, irradiação de micro-ondas, ultrassom, fotoquímica e aquecimento ôhmico, as quais reduzem a quantidade de resíduos gerados e aumentam a seletividade do produto formado (BRUCKMANN *et al.*, 2008).

A aplicação da irradiação de micro-ondas (M.O.) reduz o tempo reacional, aumenta o rendimento químico e em alguns casos resulta em distribuição diferente de produtos se comparado com aquecimento convencional. A diminuição do tempo reacional é devido a interações onda-material que levam a efeitos térmicos e específicos (RAZZAK *et al.*, 2008). Os efeitos térmicos resultam em grande parte da forma mais eficiente da transferência de energia para a reação, que é conhecida como aquecimento dielétrico. Este fenômeno depende da capacidade de uma substância (solvente ou reagente) em absorver as micro-ondas e convertê-las em calor. A energia das micro-ondas é transferida diretamente para as moléculas (solventes, reagentes, catalisadores).

Várias metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas com o emprego da irradiação de micro-ondas, dentre elas estão reações de acoplamento cruzado, multicomponente, oxidação-redução, reações de adição e rearranjo (BAIG *et al.*, 2012; CORRÊA *et al.*, 2009; CORRÊA *et al.*, 2013) (Esquema 1).



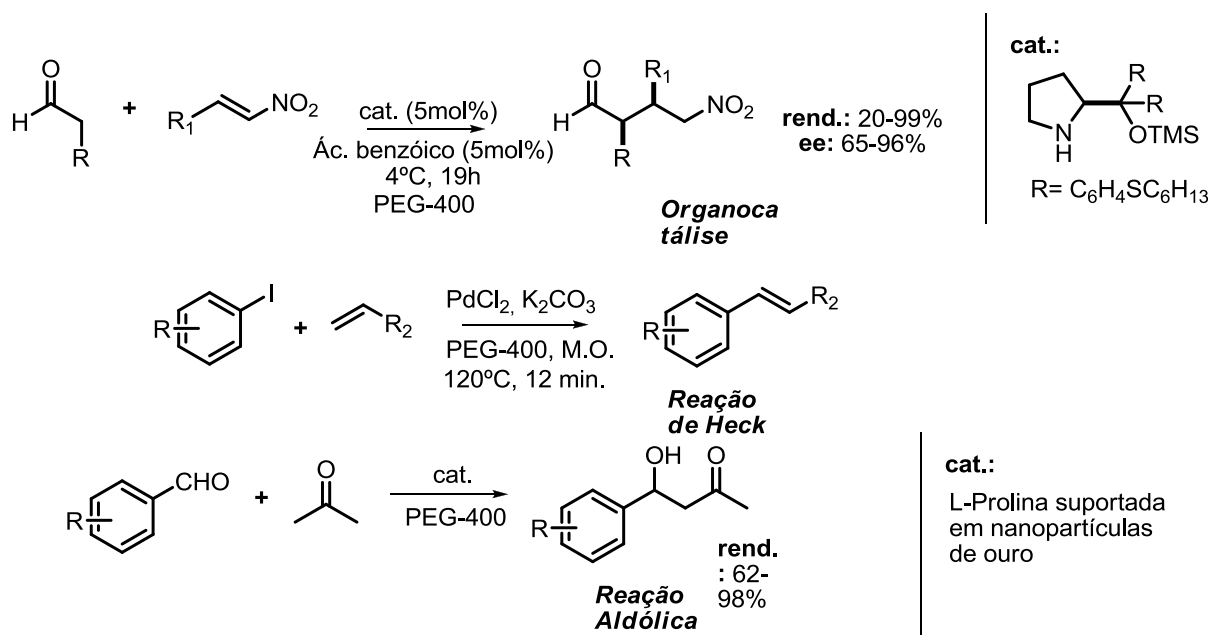
**Esquema 1.** Reações orgânicas com irradiação de micro-ondas.

Outro fator abordado pela química verde é o uso de solventes orgânicos. Um solvente “verde” deve ser relativamente não tóxico e não perigoso, por exemplo, não inflamável ou corrosivo. O solvente não deve ser descartado no meio ambiente, o que implica na sua reutilização (SHELDON 2005).

Neste contexto, vale ressaltar que polietilenoglicol (PEG) e polipropileno glicol (PPG) têm atraído interesse como novos solventes para processos verdes. Ambos são solventes biodegradáveis, relativamente baratos e facilmente disponíveis. Eles são essencialmente não tóxicos, por exemplo, o PPG é utilizado como solvente em formulações farmacêuticas e cosméticas. Além disso, eles são, dependendo do peso molecular, não miscíveis com água, não voláteis, e podem, em princípio, ser reciclados após a remoção do produto (SHELDON, 2005).

O emprego de PEG-400 (polímero de etileno glicol de baixo peso molecular) apresenta algumas vantagens devido a suas propriedades físico-químicas como imiscibilidade com solventes apolares (hexano, éter etílico), o que facilita a extração dos produtos e estabilidade a altas temperaturas (*flash point* 230°C), permitindo o uso deste solvente em reações que exijam aquecimento a altas temperaturas.

São várias as reações orgânicas em que PEG-400 é utilizado como solvente, por exemplo, Feu e col. (2014) empregaram PEG-400 como solvente na adição de Michael de enaminas a nitro-olefinas em bons rendimentos químicos e excessos enantioméricos. Du e col. (2011) reportaram a reação de acoplamento cruzado de Heck utilizando PEG-400 e irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Kumar e col. (2013) realizaram a condensação aldólica entre diferentes benzaldeídos e acetona utilizando como catalisador L-prolina suportada em nanopartículas de ouro e PEG-400 como solvente (Esquema 2).



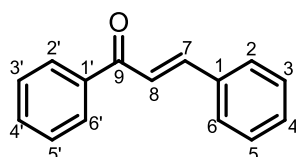
**Esquema 2.** Reações orgânicas utilizando como solvente PEG-400.

## I.6. Síntese de chalconas

As chalconas representam um importante grupo de compostos naturais, encontradas nos mais diversos tipos de plantas, com uma ampla variedade de atividade biológica e podem ser consideradas precursoras dos flavonóides e isoflavonóides presentes em sua rota biossintética (NOWAKOWSKA, 2007).

Esta classe de compostos apresenta uma grande variedade de atividades de interesse farmacológico. As principais atividades já verificadas são: citotoxicidade, anticancerígena, antiviral, inseticida, mutagenicidade, antiinflamatória, entre outras (ABU *et al.*, 2013; WON *et al.*, 2005; KIAT *et al.*, 2006).

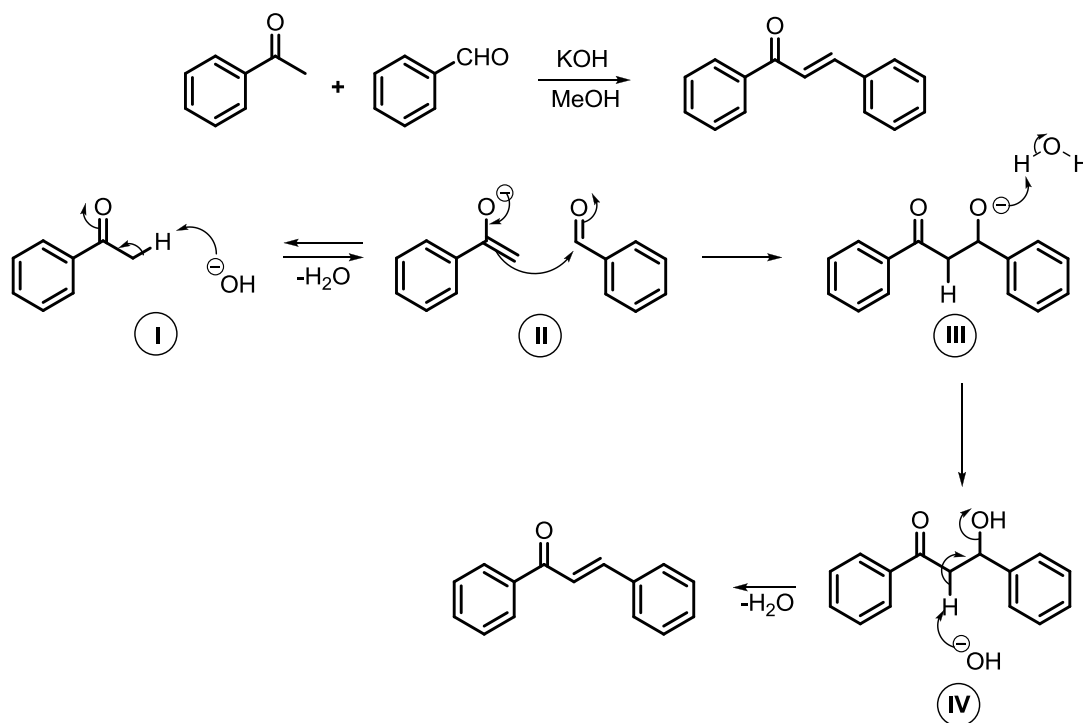
Quimicamente as chalconas são definidas como 1,3-diaril-2-propen-1-onas. A Figura 10 apresenta a fórmula estrutural genérica para todas as chalconas, segundo definição da IUPAC.



**Figura 10.** Estrutura genérica da chalcona.

As chalconas podem ser sintetizadas a partir da condensação de Claisen-Schmidt entre uma acetofenona e um benzaldeído (NEVES *et al.*, 2012; ALVIM JUNIOR *et al.*, 2010). Na primeira etapa do mecanismo reacional o íon enolato é formado

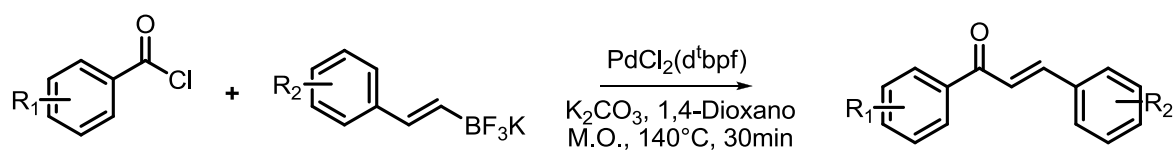
pela retirada de um próton  $\alpha$  ao grupo carbonila da cetona pelo íon hidroxila (I). O íon enolato reage com o benzaldeído levando ao composto  $\beta$ -alcoxicetona (II), o qual é protonado pela água presente no meio (III), em seguida ocorre uma reação de desidratação para a obtenção da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (IV) (Esquema 3) (CZAKÓ E KÜRTI, 2005).



**Esquema 3.** Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt.

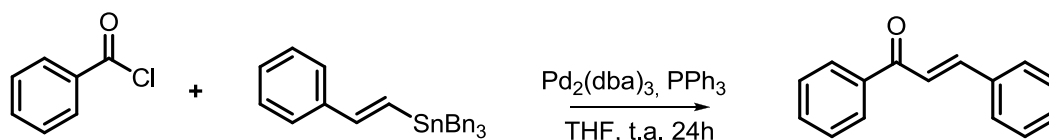
Chalconas também podem ser sintetizadas através do acoplamento cruzado catalisado por paládio. Al-Masum *et al.* (2011) reportaram a síntese de cetonas aromáticas através do acoplamento de cloretos de acila com sais de boro na presença de  $\text{PdCl}_2(\text{d}^t\text{bpf})$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Yamakawa *et al.* (2013) descreveram o acoplamento de vinilestananas e cloretos de acila catalisada por  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (Esquema 4).

Al-Masum et al. (2011)



rend.:  
56-  
98%

Yamakawa et al. (2013)

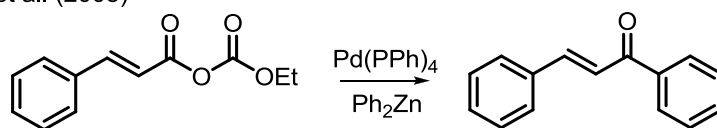


rend.:  
91%

#### Esquema 4. Acoplamento cruzado na síntese de chalconas.

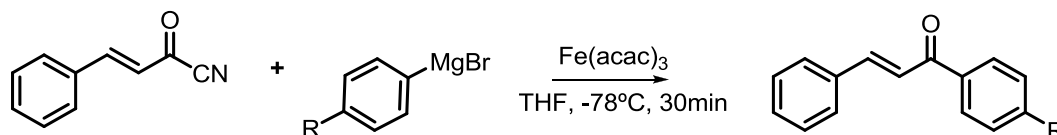
Sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados também são utilizados em reações de acoplamento cruzado para a síntese de chalconas. Wang *et al.* (2003) reportaram o acoplamento cruzado entre organozinco e anidridos catalisado por paládio e Choi *et al.* (2011) mostraram que o acoplamento cruzado entre cianeto de acila e reagente de Grignard catalisado por ferro pode ser utilizado para a obtenção de chalconas. Recentemente, Baker *et al.* (2013) demonstraram a adição de reagente de Grignard a amidas de Weinreb  $\alpha,\beta$ -insaturadas, sem a necessidade do uso de metal de transição como catalisador (Esquema 5).

Wang et al. (2003)



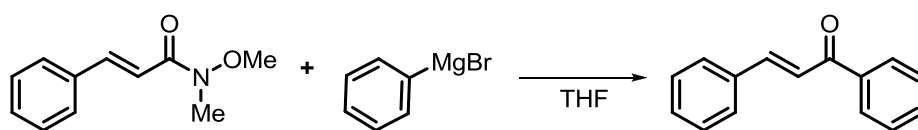
rend.: 93%

Choi et al. (2011)



rend.: 64-94%

Baker et al. (2013)



rend.: 81%

#### Esquema 5. Uso de sistemas carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados na síntese de chalconas.



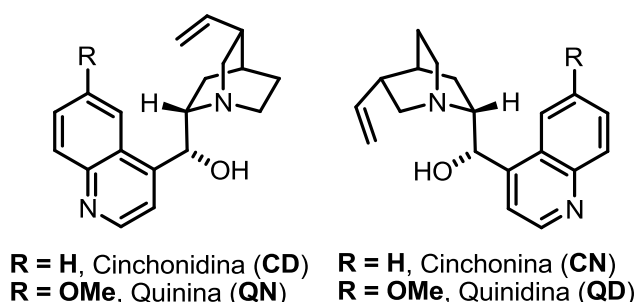
## I.7. Organocatálise assimétrica na síntese de derivados de chalconas

A organocatálise consiste no processo que moléculas orgânicas, de baixo peso molecular (compostas por C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas sem a presença de qualquer traço de metal. Em especial, na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta na obtenção de substâncias complexas de forma seletiva (AMARANTE *et al.*, 2010).

O uso da organocatálise apresenta algumas vantagens se comparada à catálise metálica e enzimática, como a baixa toxicidade dos produtos químicos empregados, a baixa sensibilidade dos catalisadores à presença de oxigênio atmosférico, a simplicidade operacional e a boa disponibilidade da maioria dos catalisadores a partir de produtos naturais (DONDONI *et al.*, 2008, GAUNT *et al.*, 2007, LIST, 2006).

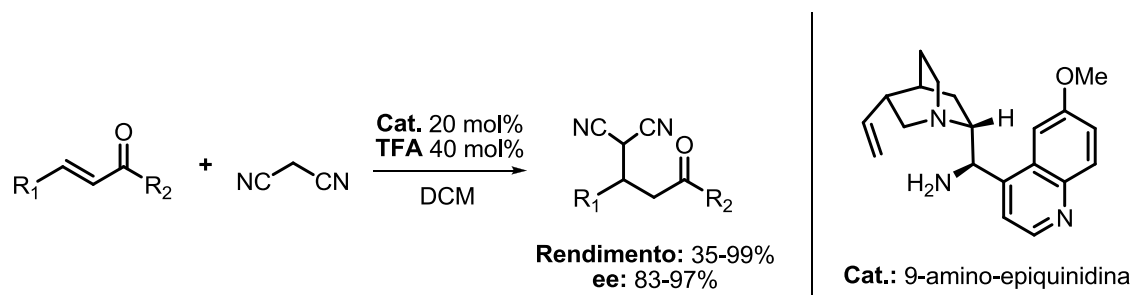
Os organocatalisadores podem atuar através de dois métodos de ativação: covalente e não covalente. Na ativação covalente, um intermediário é formado por uma ligação covalente entre substrato e catalisador durante o ciclo catalítico, por exemplo, reações aldólicas catalisadas por aminas primárias ou secundárias, através do intermediário enamina, e adições conjugadas via íon imínium. A ativação não covalente ocorre por meio de ligações de hidrogênio ou formação de pares iônicos (LIST, 2010).

Os alcalóides cinchona constituem uma classe de catalisadores e ligantes quirais de relevada importância em síntese devido aos excelentes resultados obtidos na indução assimétrica em diversas reações de adição conjugada a enonas (XIE *et al.*, 2007a, XIE *et al.*, 2007b, CHEN *et al.*, 2007a, CHEN *et al.*, 2007b). A família dos alcalóides cinchona é composta por quatro pseudo-enantiômeros: quinina (QN), quinidina (QD), cinchonidina (CD) e cinchonina (CN) (Figura 11).



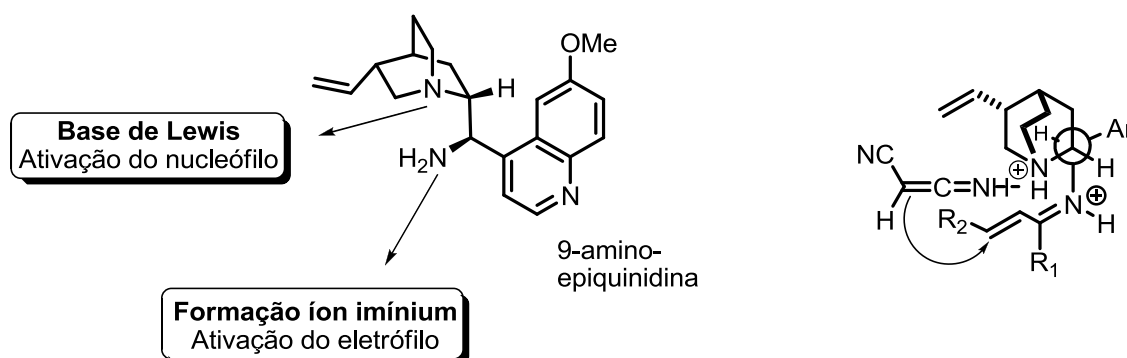
**Figura 11.** Alcaloides cinchona.

Li e col. (2008) reportaram a adição conjugada de malonitrila a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalisada pela amina primária derivada da quinidina com bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos (Esquema 6)



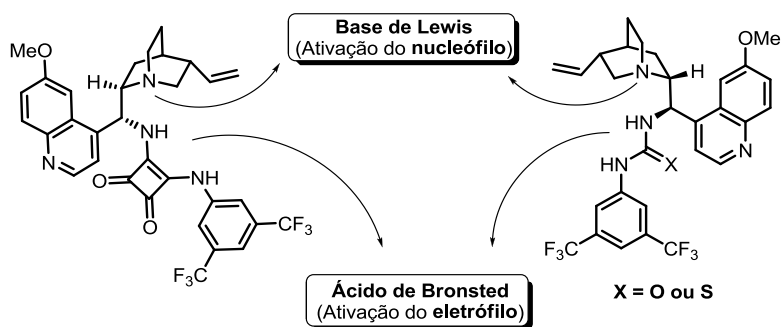
**Esquema 6.** Adição de malonitrila a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

A 9-amino-epiquinidina ativa cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas pela formação do íon imínium (ligação covalente) gerado *in situ* (Esquema 7). Este organocatalisador bifuncional combina um ácido de Brønsted e uma base de Lewis na mesma molécula, assim ativando tanto o eletrófilo quanto o nucleófilo (CHEN *et al.*, 2007a).



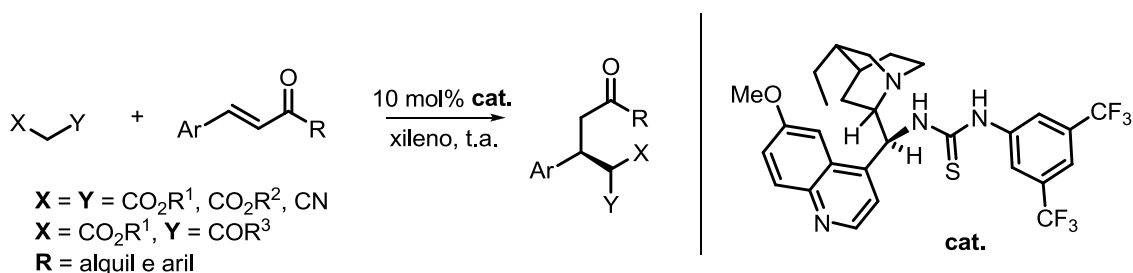
**Esquema 7.** Ativação bifuncional via íon imínium.

Organocatalisadores derivados da ureia, tioureia e esquamida também têm sido investigados em reações de Michael, devido à ativação eletrofílica via ligação de hidrogênio. A dupla ligação de hidrogênio formada entre o N-H destes catalisadores e eletrófilo é empregada no controle enantiosseletivo da reação. Esta interação pode ocorrer tanto com grupos nitro, carbonila e imina (CONNOR, 2006, LIU *et al.*, 2006, TAKEMOTO, 2005) (Esquema 8).



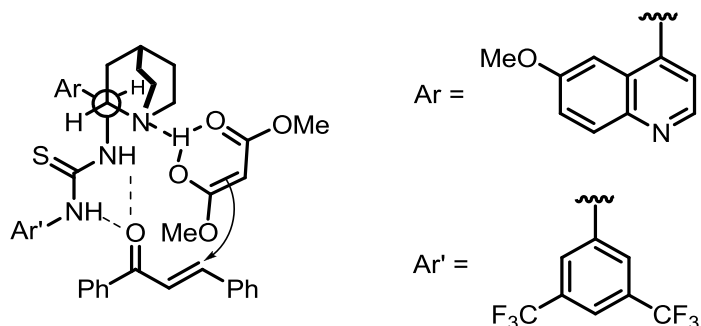
**Esquema 8.** Ativação bifuncional via ligação de hidrogênio.

Wang e col. (2006) descreveram a adição conjugada assimétrica de diversos nucleófilos a enonas utilizando como catalisadores uma ureia derivada da 9-aminoquinina, com rendimentos e excessos enantioméricos acima de 98% e 99%, respectivamente (Esquema 9).



**Esquema 9.** Reação de Michael assimétrica catalisada por tiouréia.

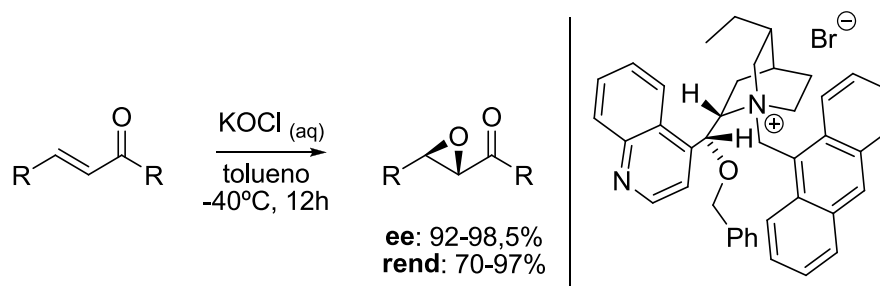
O estado de transição proposto para a indução assimétrica via ligação de hidrogênio é baseado na conformação *gauche* do núcleo quinuclidina e amina terciária do catalisador, assim minimizando as repulsões estéricas e eletrônicas, e mantendo os grupos amino e tiouréia suficientemente afastados para ativar nucleófilo e eletrófilo, respectivamente. A interação entre o grupo amino e o nucleófilo (malonato de metila) orienta o ataque nucleofílico a apenas a face Re do eletrófilo (chalcona), que se encontra ativado pela tiouréia através de ligação de hidrogênio (Figura 12).



**Figura 12.** Indução assimétrica via ligação de hidrogênio.

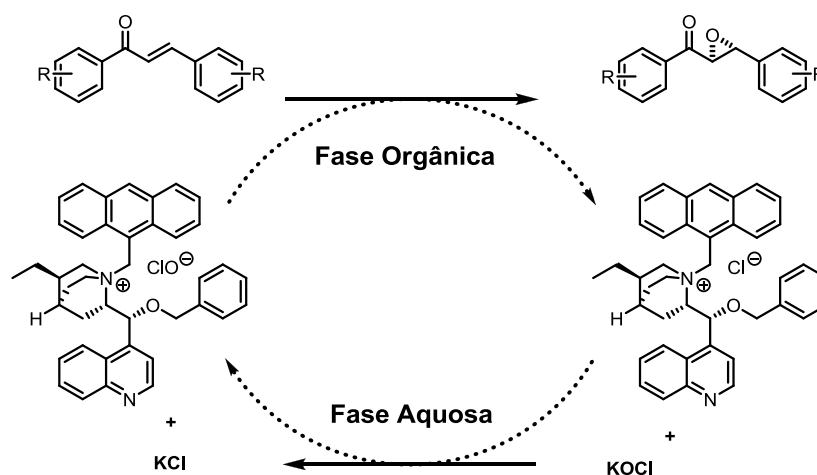
Os organocatalisadores derivados de cinchona podem ser transformados nos respectivos sais de amônio quaternários e utilizados em catálise por transferência de fase (JEW *et al.*, 2009, HASHIMOTO *et al.*, 2007). A catálise de transferência de fase tem sido reconhecida como uma metodologia versátil em síntese orgânica devido às condições reacionais simples: uso de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros, uso de hidróxidos e carbonatos alcalinos no lugar de bases como hidretos, amidetos e alcóxidos (DEHMLOW *et al.*, 1993).

Um exemplo de reação assimétrica catalisada por transferência de fase é a epoxidação de chalconas utilizando solução aquosa de hipoclorito de potássio (COREY *et al.*, 1999) (Esquema 10).



**Esquema 10.** Epoxidação de chalconas via transferência de fase.

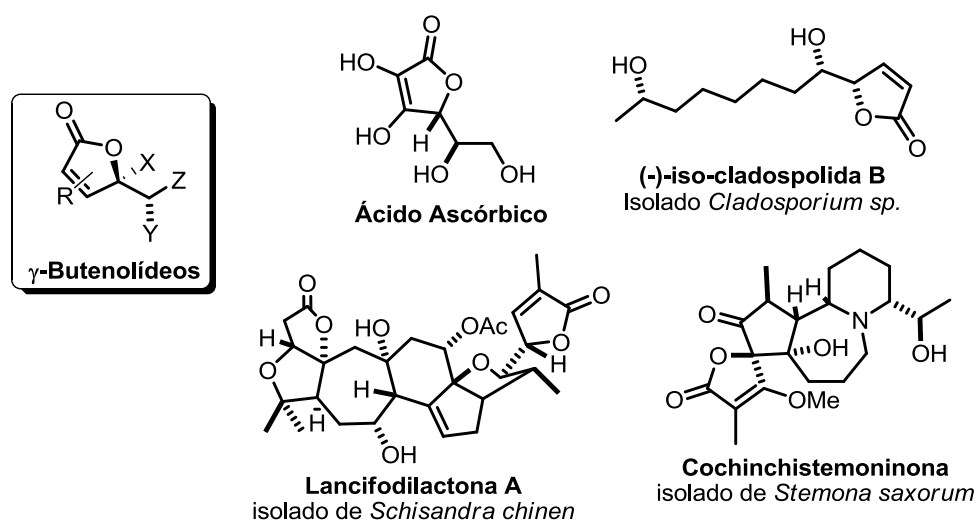
O cátion de amônio quaternário forma um complexo iônico nucleofílico com o hipoclorito na interface das fases orgânica e aquosa. Então, o complexo iônico reage com o eletrófilo (chalcona) na fase orgânica, liberando um ânion cloreto e restituindo o catalisador para o meio. O sal quaternário derivado da cinchona gera um ambiente quiral com o nucleófilo, e a aproximação ocorre pela face menos impedida levando a formação do produto assimétrico (Esquema 11).



**Esquema 11.** Catálise por transferência de fase.

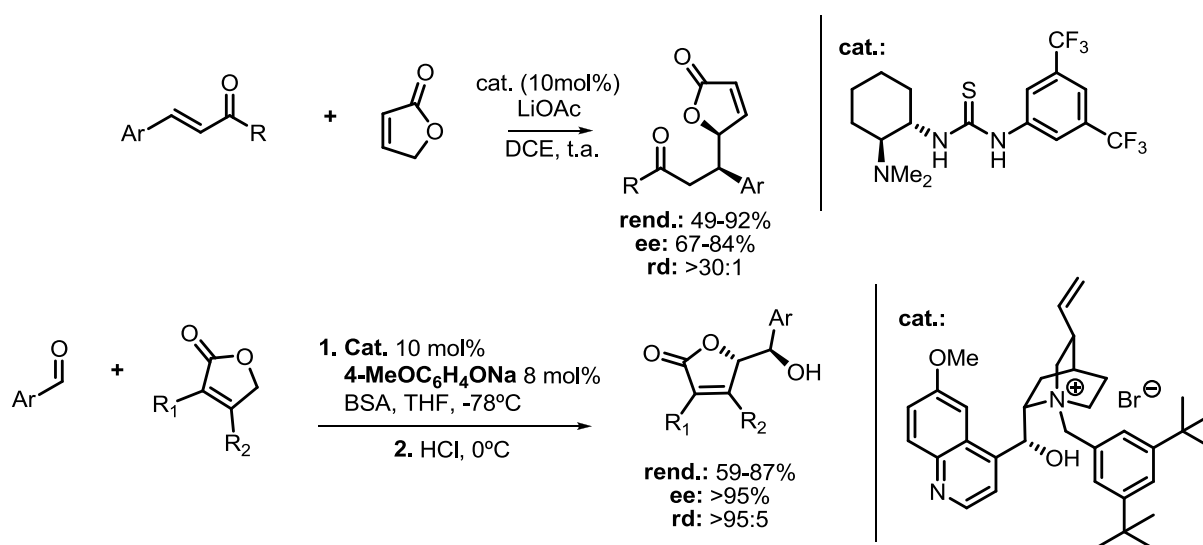
## I.8. $\gamma$ -Butenólídeos

$\gamma$ -Butenólídeos, também conhecidos como furan-2(5H)-onas, têm recebido especial atenção por estarem presentes em uma ampla variedade de compostos biologicamente ativos, por exemplo, ácido ascórbico, (-)-iso-cladospolida B, lancifodilactona A, cochinchistemoninona (WANG *et al.*, 2007, PRASAD *et al.*, 2010, HUANG *et al.*, 2007) (Figura 13).



**Figura 13.**  $\gamma$ -Butenólídeos.

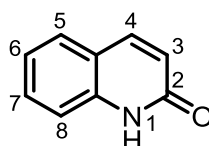
A abordagem mais utilizada na síntese enantioselectiva de butenólídeos tem sido baseada na funcionalização de derivados de 2-siloxifurano (ZHANG *et al.*, 2010, e recentemente através de reação aldólica vinílica organocatalisada (CLARAZ *et al.*, 2013) (Esquema 12).



**Esquema 12.** Síntese de  $\gamma$ -butenólídeos *via* funcionalização de 2-siloxifurano.

## I.9. Síntese de 2-quinolinonas

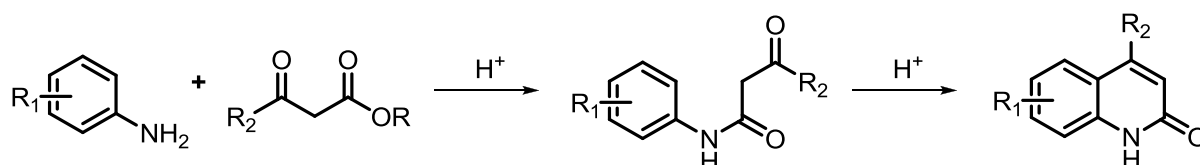
As quinolinas e seus derivados, por exemplo 2-quinolinonas (Figura 14) representam uma importante classe de alcalóides e estão presentes em produtos naturais biologicamente ativos (KUMAR *et al.*, 2009).



**Figura 14.** 2-Quinolinonas.

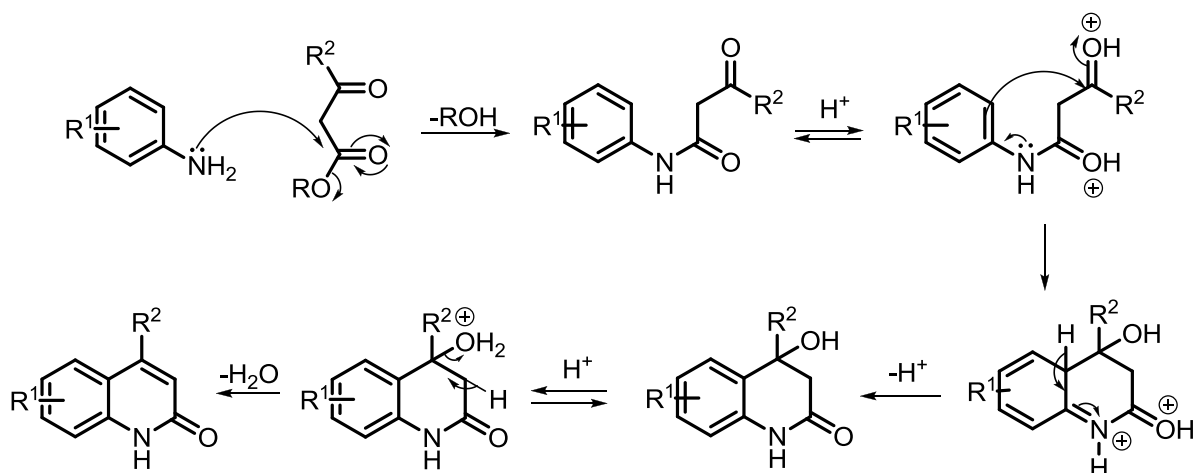
Derivados de 2-quinolinonas apresentam várias atividades biológicas dentre as quais destacam-se: antitumoral (JOSEPH *et al.* 2002), antimalária (XIAO *et al.*, 2001), antidepressivo (OSHIRO *et al.*, 2000), herbicida (KHAN *et al.*, 2003) entre outras.

A ciclização de Knorr é o método mais utilizado para a síntese de 2-quinolinonas, onde ocorre a conversão de uma  $\beta$ -cetoanilida em 2-quinolinona na presença de excesso de ácido de Brønsted. Esta metodologia possui a vantagem do emprego de reagentes simples e disponíveis comercialmente como anilinas substituídas e  $\beta$ -cetoésteres (MAITI *et al.*, 2009; DUARTE *et al.*, 2013) (Esquema 13).



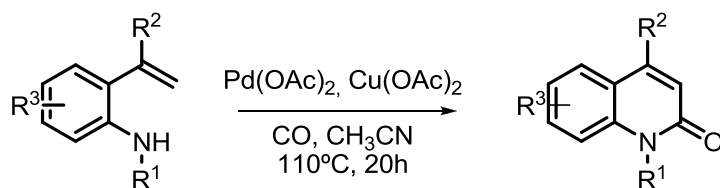
**Esquema 13.** Ciclização de Knorr.

O mecanismo da ciclização de Knorr inicia pela reação entre a anilina e o  $\beta$ -cetoéster para formação da  $\beta$ -cetoanilida. Em meio ácido, a  $\beta$ -cetoanilida sofre uma substituição eletrofílica aromática intramolecular com posterior eliminação de uma molécula de água para a obtenção da 2-quinolinona (SAI *et al.*, 2007) (Esquema 14).



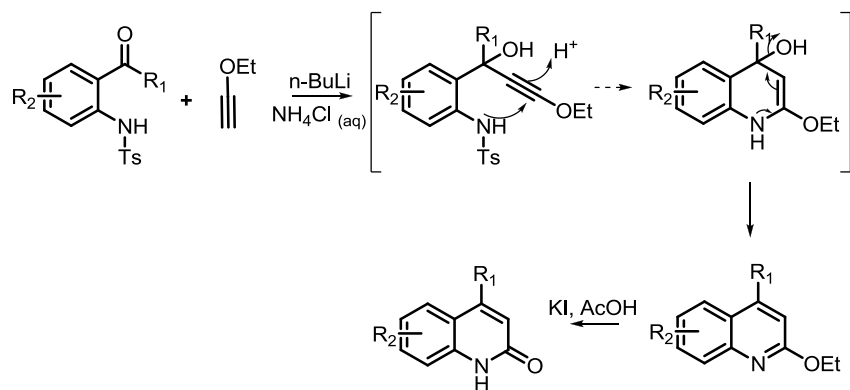
**Esquema 14.** Mecanismo da ciclização de Knorr.

Ferguson *et al.* (2013) descreveram a síntese de 2-quinolinonas através da ciclocarbonilação catalisada por paládio de *N*-monosubstituída-2-vinilanilinas como um método simples, direto e seletivo. Foram sintetizados derivados de 2-quinolinona com uma grande variedade de grupos funcionais com rendimento superior a 97% (Esquema 15).



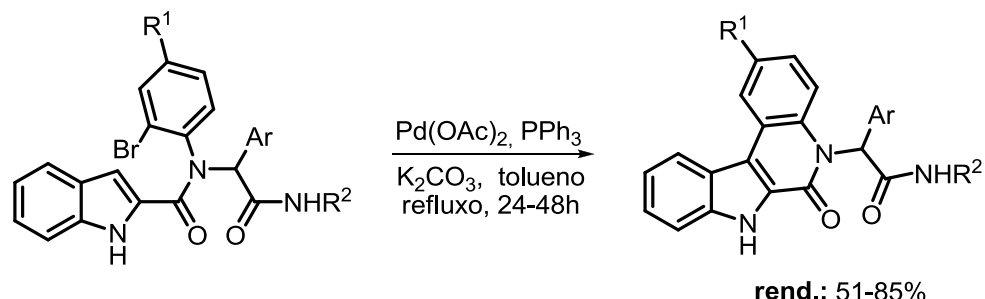
**Esquema 15.** Síntese de 2-quinolinonas.

Outra estratégia sintética para a obtenção de 2-quinolinonas consiste na reação de cicloisomerização. Reddy *et al.* (2012) reportaram a adição de etoxietino a 2-aminoacetofenona seguida de uma cicloisomerização do tipo 6-endo-dig. A 2-etoxiquinolina obtida é então convertida em 2-quinolinona pelo tratamento com ácido (Esquema 16).



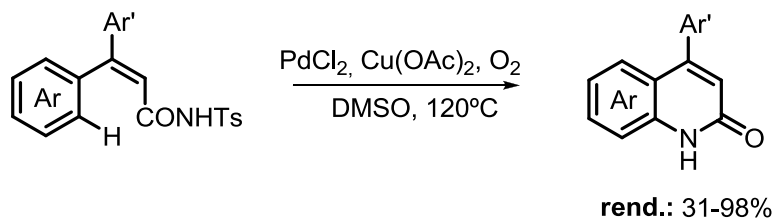
**Esquema 16.** Síntese de 2-quinolinonas.

Rasouli e col. (2014) desenvolveram uma nova metodologia para síntese de derivados de 2-quinolinona através da arilação intramolecular de adutos de Ugi catalisada por paládio (Esquema 17).



**Esquema 17.** Síntese de 2-quinolinonas através arilação intramolecular.

Inamoto (2013) descreveu a síntese de heterociclos através da ciclização C-H intramolecular catalisada por paládio. Esta metodologia envolve a ciclização intramolecular C-H de *N*-tosil-3,3-difenilacrilamida na presença cloreto de paládio para a síntese de 2-quinolinonas (Esquema 18).



**Esquema 18.** Síntese de 2-quinolinona através de ciclização intramolecular C-H.



# Objetivos

## II - Objetivos

Este trabalho teve como objetivo a síntese de possíveis inibidores enzimáticos e foi desenvolvido em duas partes, sendo a primeira realizada no Departamento de Química da UFSCar, e a segunda na Universidade de Oxford na Inglaterra.

### II.1 – Parte I

- ✓ Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a síntese de derivados de chalconas, através de catálise metálica e organocatálise, empregando princípios de Química Verde;
- ✓ Avaliação da atividade inibitória dos compostos sintetizados frente a enzima cruzaina.

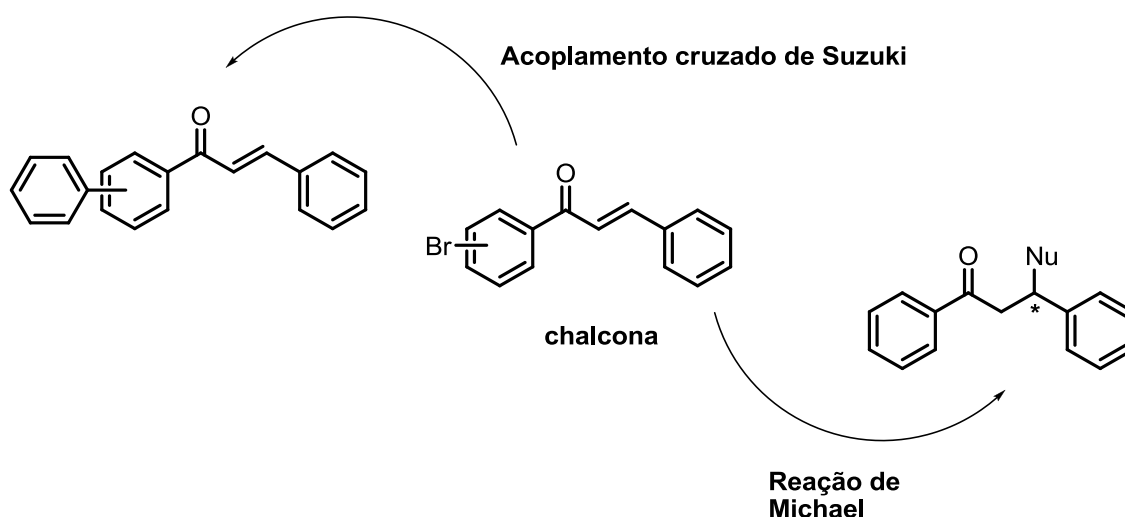
### II.2 – Parte II

- ✓ Síntese de derivados 2-quinolinona empregando-se métodos descritos na literatura e/ou de novas rotas sintéticas;
- ✓ Realização de bioensaios para verificar a atividade inibitória frente aos sistemas enzimáticos PCAF e *BET bromodomain*;

# **Resultados e Discussões**

### III.1 Resultados e Discussões – Parte I

Na primeira parte do trabalho foi realizado o estudo de reações utilizando como substrato as chalconas, empregando princípios de química verde. As reações exploradas foram o acoplamento cruzado de Suzuki e a reação de Michael empregando diferentes nucleófilos (Esquema 19).



**Esquema 19.** Estratégia para a síntese dos derivados de chalconas.

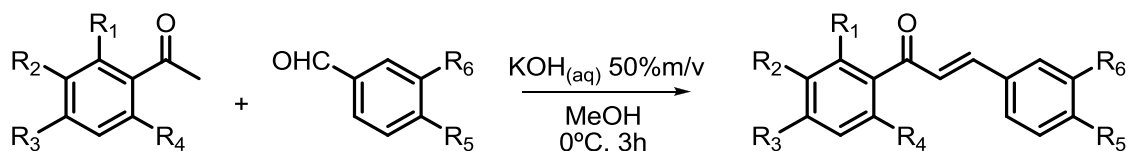
#### III.1.1 Síntese de chalconas

Várias são as metodologias descritas na literatura para a síntese de chalconas. Neste trabalho foi empregada a condensação de Claisen-Schmidt, uma reação de condensação aldólica entre acetofenona e benzaldeído com posterior eliminação de água.

Para a síntese das chalconas foi empregada a metodologia descrita por Qian e col., (2010) a qual constitui da condensação aldólica entre acetofenona e benzaldeído na presença de uma solução aquosa de KOH 50% m/v.

Foram sintetizadas dez chalconas contendo tanto grupos retiradores como doadores de elétrons, e os rendimentos químicos estão sumarizados na Tabela 1.

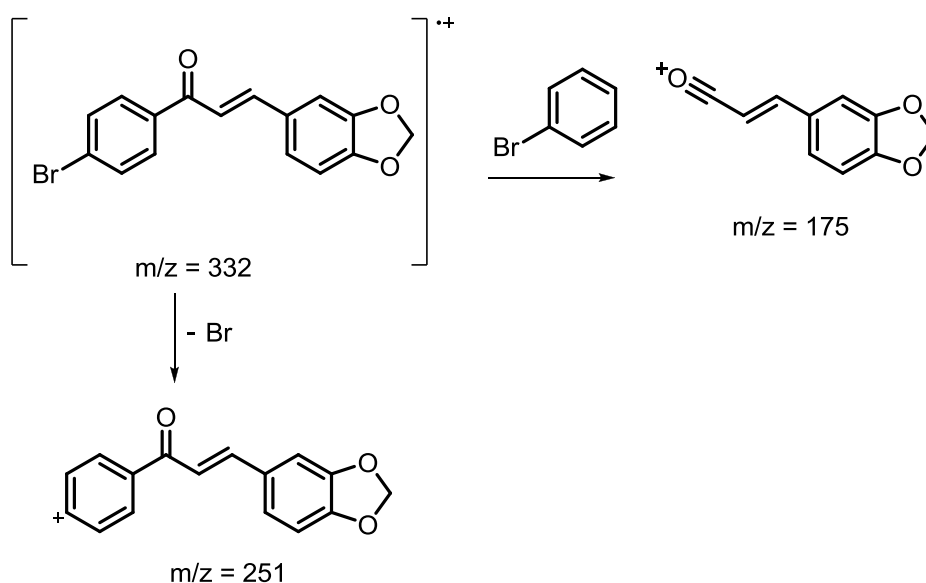
**Tabela 1.** Síntese de chalconas.



Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Rendimento (%)
<b>3</b>	H	H	Br	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		95
<b>4</b>	OH	Br	OMe	OMe	OMe	H	62
<b>13</b>	H	-O-CH-O-		H	Br	H	92
<b>14</b>	H	H	Br	H	OMe	H	90
<b>15</b>	H	H	Br	H	H	H	83
<b>16</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	57
<b>17</b>	H	H	OMe	H	H	H	70
<b>18</b>	H	H	H	H	Cl	H	70
<b>19</b>	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	H	86

As chalconas sintetizadas foram caracterizadas por espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear de uma e duas dimensões.

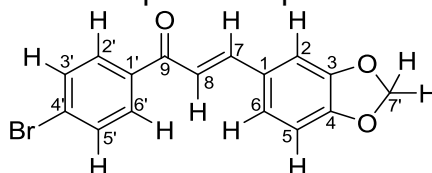
Através da análise do espectro de massas do composto **3**, foi possível identificar o íon molecular ( $m/z = 330$  e  $332$ ) e os picos  $m/z = 251$  e  $175$ , referentes a perda do átomo de bromo e fragmentação da cetona, respectivamente (Esquema 20).



**Esquema 20.** Proposta de fragmentação do composto **3**.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3**, permitiu verificar a formação da ligação dupla com geometria *trans* pela presença dos dois dubletos em 7,73 e 7,29 ppm com constante de acoplamento de 15,6 Hz, relativo aos hidrogênios 7 e 8, respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 2.** Dados espectroscópicos do composto **3**.

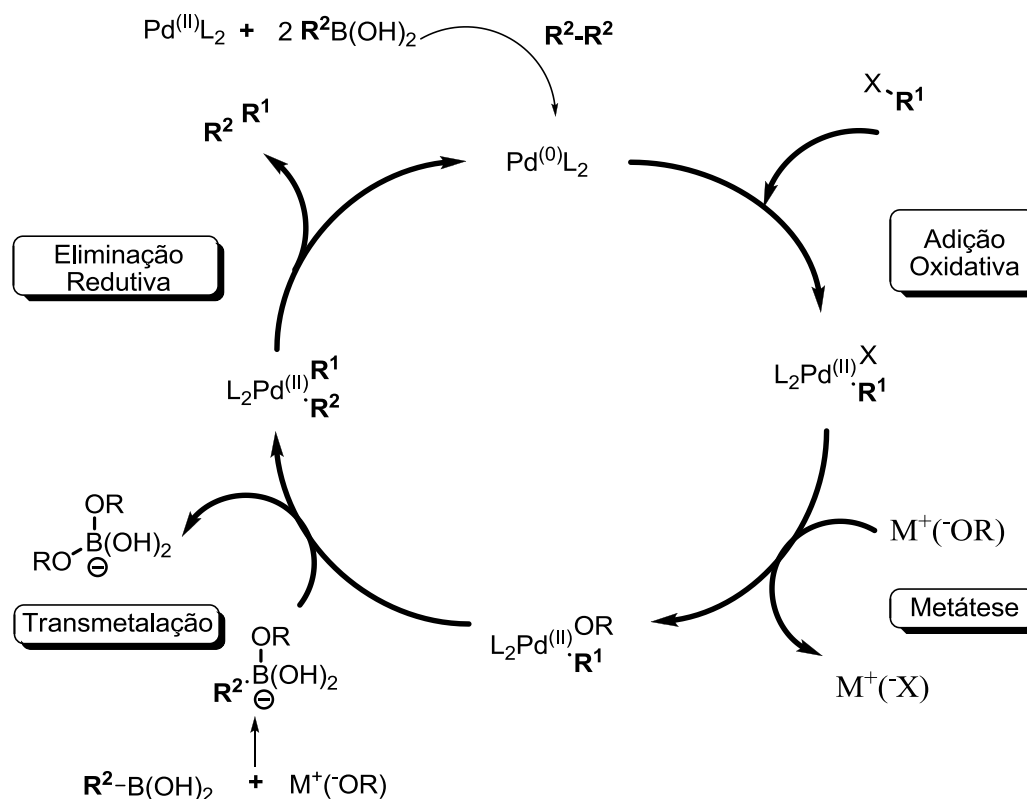


Posição	$^1\text{H}$ : $\delta$ (ppm); $J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ : $\delta$ (ppm)
<b>1</b>	-	129,1
<b>2</b>	7,15 ( <i>d</i> , $J=1,6$ )	106,6
<b>3</b>	-	148,4
<b>4</b>	-	150,1
<b>5</b>	6,84 ( <i>d</i> , $J=7,8$ )	108,7
<b>6</b>	7,11( <i>dd</i> , $J=7,9; 1,5$ )	125,4
<b>7</b>	7,73 ( <i>d</i> , $J=15,6$ )	145,2
<b>8</b>	7,29 ( <i>d</i> , $J=15,6$ )	119,4
<b>9</b>	-	189,2
<b>1'</b>	-	127,7
<b>2' e 6'</b>	7,86 ( <i>d</i> , $J=8,6$ )	129,9
<b>3' e 5'</b>	7,62 ( <i>d</i> , $J=8,6$ )	131,9
<b>4'</b>	-	137,1
<b>7'</b>	6,02 ( <i>s</i> )	101,7

### III.1.2 Acoplamento cruzado de Suzuki

A reação de Suzuki baseia-se no acoplamento cruzado catalisado por paládio entre haletos ou triflatos orgânicos e organoborados. Esta metodologia possui inúmeras vantagens por apresentar condições reacionais brandas, grande número de ácidos borônicos comerciais, os subprodutos inorgânicos são facilmente removidos da mistura reacional, tolerância dos materiais de partida a uma variedade

de grupos funcionais e o acoplamento é estereo- e regioseletivo (MYAURA *et al.*, 1995) (Esquema 21).



**Esquema 21.** Mecanismo acoplamento cruzado de Suzuki.

Poucas metodologias de acoplamento cruzado de Suzuki envolvendo flavonóides, em especial chalconas, têm sido descritas na literatura (BENNETT *et al.*; 2004; CHE *et al.*, 2011; DAHLÉN *et al.*, 2006; LARSEN *et al.*, 2009; BERNINI *et al.*, 2007). Estes métodos empregam solventes orgânicos convencionais (tolueno, acetonitrila, diclorometano), catalisadores sensíveis e de alto custo como  $Pd(PPh_3)_4$  e  $Pd(dppf)Cl_2$ , e o uso de elevadas temperaturas e refluxo por várias horas.

Reações de Suzuki empregando química verde têm sido amplamente reportadas na literatura para substratos simples, mas não para moléculas funcionalizadas (POLSHETTIWAR *et al.*, 2010). Portanto, há ainda considerável interesse no desenvolvimento de métodos altamente eficientes para a síntese de chalconas substituídas.

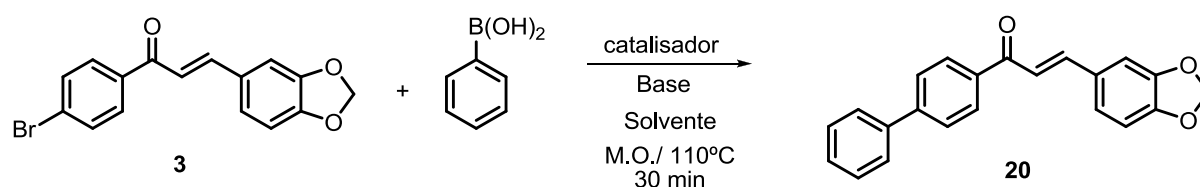
Visando contemplar os princípios da Química Verde (ANASTAS *et al.*, 2010), na reação de acoplamento cruzado de Suzuki foram avaliados diferentes catalisadores, bases, solventes, proporções dos reagentes e também o tempo reacional. Foram

também estudadas condições reacionais empregando fonte de energia e solventes alternativos.

Iniciou-se o estudo sistemático da reação de acoplamento de Suzuki empregando a metodologia descrita por Razler e col. (2009), sem a necessidade de ligantes de fosfinas e o com uso de solvente alternativo, polietilenoglicol (PEG). As vantagens desta metodologia incluem o fácil isolamento dos produtos, baixo custo do PEG, e a capacidade de promover o acoplamento cruzado de brometos de heteroarila e ácidos heteroarilborônicos.

Dessa forma, utilizou-se o composto **3** (1 eq.), como organoborano o ácido fenilborônico (1,5 eq.), como base  $K_2CO_3$  (3 eq.), como solvente foi utilizada uma mistura de PEG-400/ $H_2O$  (3/1), como fonte de energia irradiação de micro-ondas e um tempo reacional de 30 minutos (Tabela 3).

**Tabela 3.** Otimização das condições reacionais – acoplamento de Suzuki.



Catalisador	Base	Solvente	Rendimento (%)
$PdCl_2$	$K_2CO_3$	PEG-400/ $H_2O$	34
$Pd_2(dba)_3$	$K_2CO_3$	PEG-400/ $H_2O$	41
$Pd(OAc)_2$	$K_2CO_3$	PEG-400/ $H_2O$	54
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	$K_2CO_3$	PEG-400/ $H_2O$	46
$Pd(OAc)_2$	$Cs_2CO_3$	PEG-400/ $H_2O$	48
$Pd(OAc)_2$	KF	PEG-400/ $H_2O$	65
$Pd(OAc)_2$	$K_3PO_4$	PEG-400/ $H_2O$	11
$Pd(OAc)_2$	KF	PEG-400	56
$Pd(OAc)_2$	KF	PEG-400/EtOH	92
$Pd(OAc)_2$	KF	PEG-400/EtOH	89 <sup>a</sup>
$Pd(OAc)_2$	KF	PEG-400/EtOH	88 <sup>b</sup>
$Pd(OAc)_2$	KF	PEG-400/EtOH	78 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 15 minutos; <sup>b</sup> 45 minutos; <sup>c</sup> 5 mol% catalisador.



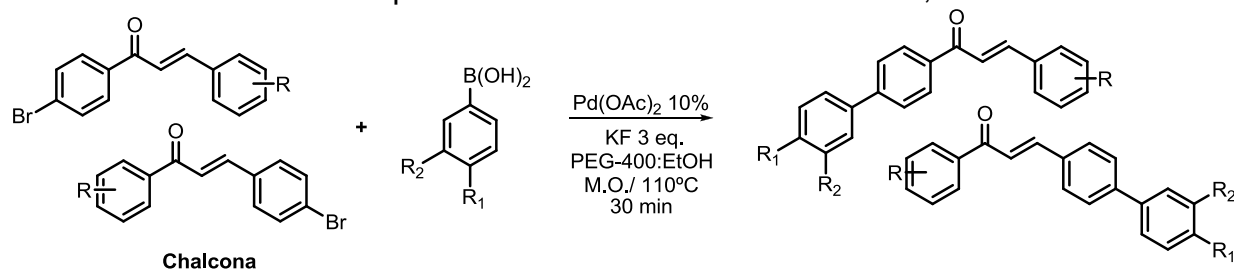
Foram avaliados quatro catalisadores, três de paládio(II) e um de paládio(0). Dentre os resultados obtidos, o Pd(OAc)<sub>2</sub> apresentou melhor atividade catalítica (54% de rendimento) e assim foi mantido como catalisador da reação.

Entre as bases avaliadas, o fluoreto de potássio mostrou melhor rendimento químico (65 %). Isto pode ser explicado pela maior solubilidade do mesmo em PEG-400, o que facilita o processo de reação. Como solvente, foram testados tanto misturas de PEG-400 com água ou etanol, assim como apenas o emprego de PEG-400. A mistura PEG-400/EtOH, levou a maior formação do produto de acoplamento devido ao aumento da solubilidade dos reagentes no meio reacional se comparado com a mistura PEG-400/H<sub>2</sub>O.

O tempo reacional foi também estudado e verificou-se que em um período inferior a trinta minutos há um decréscimo no rendimento da reação e que acima dos trinta minutos o rendimento também diminui, provavelmente devido à degradação do produto. A quantidade empregada do catalisador foi avaliada e notou-se que com a diminuição da porcentagem utilizada, o rendimento da reação é inferior (Tabela 2).

Portanto, as melhores condições reacionais para o acoplamento de Suzuki foram Pd(OAc)<sub>2</sub> 10% mol como catalisador, KF (3 eq.) como base, PEG-400/EtOH como solvente e um tempo de trinta minutos (VIEIRA *et al.*, 2012, VIEIRA *et al.*, 2014).

Foram sintetizados dezesseis compostos contendo tanto grupos doadores quanto grupos retiradores de elétrons a fim de se obter uma coleção diversificada de compostos e conseqüentemente um melhor estudo da relação estrutura atividade biológica (Tabela 4).

**Tabela 4.** Acoplamento de Suzuki com chalconas **3**, **13-15**.

Composto	Chalcona	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
<b>20</b>	<b>3</b>	H	H	92
<b>21</b>	<b>3</b>	OMe	H	95
<b>22</b>	<b>3</b>	H	NO <sub>2</sub>	94
<b>23</b>	<b>3</b>	H	OMe	90
<b>24</b>	<b>3</b>	OMe	F	87
<b>25</b>	<b>3</b>	F	Me	94
<b>26</b>	<b>3</b>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		91
<b>27<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	H	H	91
<b>28<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	OMe	H	95
<b>29<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	H	NO <sub>2</sub>	84
<b>30<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	OMe	F	90
<b>31<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	F	Me	91
<b>32</b>	<b>14</b>	OMe	H	91
<b>33</b>	<b>14</b>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		90
<b>34</b>	<b>15</b>	OMe	H	81
<b>35</b>	<b>15</b>	H	NO <sub>2</sub>	79

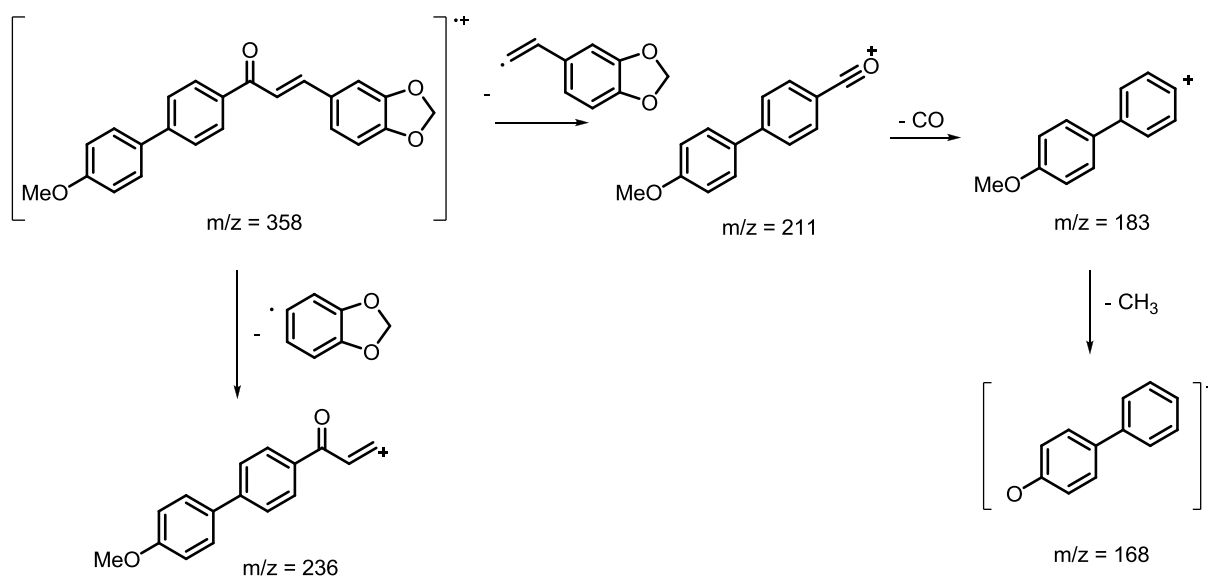
<sup>a</sup> Tempo reacional de 45 min.

A síntese dos derivados do composto **13** quando realizada em um tempo reacional de trinta minutos ainda era observada a presença da chalcona. Assim, a metodologia foi testada por um período de tempo maior (quarenta e cinco minutos) e ao final do tempo foi observado todo o consumo de **13** e respectivo aumento do rendimento do produto de acoplamento.

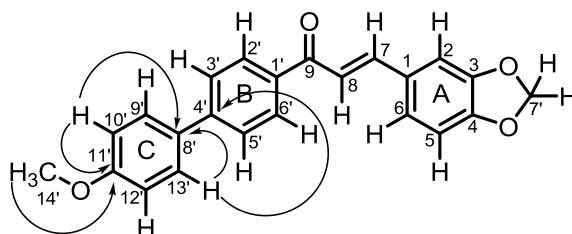
Os compostos **20-35** foram caracterizados por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e análise elementar.

Para o composto **21**, através do experimento de espectrometria de massas, foi possível verificar o íon molecular através do pico ( $m/z = 358$ ), e as propostas de

fragmentação sugerem a estrutura do composto sintetizado a partir dos íons obtidos (Esquema 22).

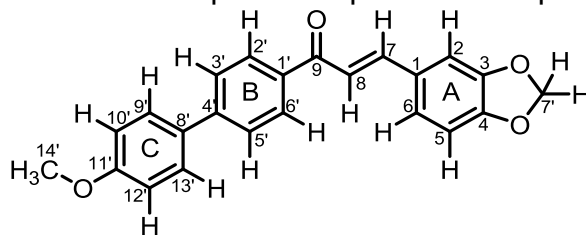


A partir da análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e bidimensionais, foi observada a presença dos sinais relativos ao acoplamento do anel C (Esquema 23). Os valores de deslocamento químico foram atribuídos mediante a realização dos experimentos de RMN de duas dimensões, HMBC e HSQC.



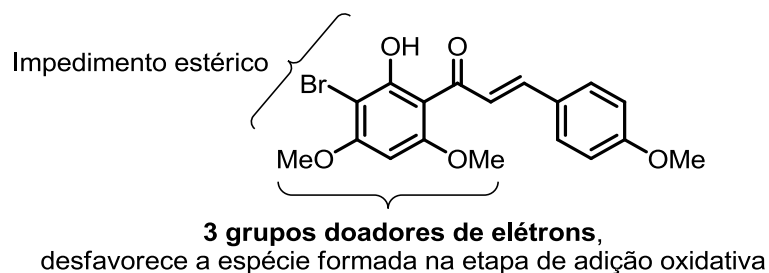
Os sinais de deslocamento químico dos hidrogênios do anel C foram: 7,01 (*d*,  $J=8,3$  Hz, H10' e H12'); 7,68 (*d*,  $J=8,3$  Hz, H9' e H13') e 3,86 (*s*) para a metoxila. Os carbonos de C8', C9', C10' e C11' apresentaram deslocamento químico de 132,4; 126,7; 114,4 e 159,9; respectivamente (Tabela 5).

**Tabela 5.** Dados espectroscópicos do composto **21**.



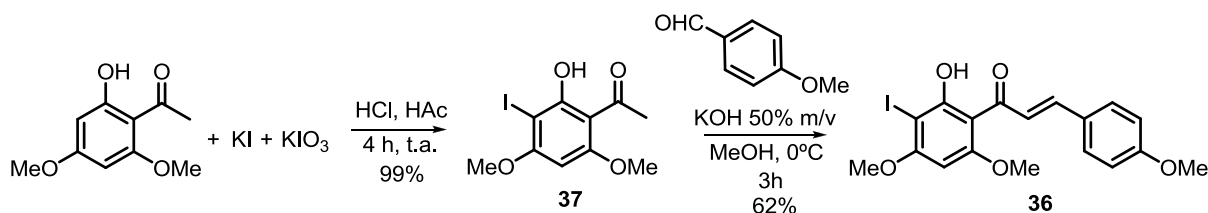
Posição	<sup>1</sup> H: δ (ppm); J (Hz)	<sup>13</sup> C: δ (ppm)
1	-	129,5
2	7,19 ( <i>d</i> , J=1,3)	106,7
3	-	148,4
4	-	149,9
5	6,85 ( <i>d</i> , J=8,1)	108,7
6	7,14 ( <i>dd</i> , J=8,1 e 1,3)	125,2
7	7,76 ( <i>d</i> , J=15,6)	144,5
8	7,41 ( <i>d</i> , J=15,6)	120,1
9	-	189,7
1'	-	145,0
2' e 6'	8,07 ( <i>d</i> , J=8,6)	129,1
3' e 5'	7,60 ( <i>d</i> , J=8,6)	128,4
4'	-	136,5
7'	6,03 ( <i>s</i> )	101,7
8'	-	132,4
9' e 13'	7,68 ( <i>d</i> , J=8,3)	126,7
10' e 12'	7,01 ( <i>d</i> , J=8,9)	114,4
11'	-	159,9
14'	3,86 ( <i>s</i> )	55,4

O produto de acoplamento cruzado não foi observado quando utilizada a chalcona **4**. Isso pode ser explicado pelo fato desta chalcona possuir três grupos doadores de elétrons, o que desfavorece a etapa de adição oxidativa, tornando **4** pouco reativa (Figura 15). Assim, a alternativa adotada foi a síntese do iodeto de arila **37**, que é mais reativo do que o composto bromado.



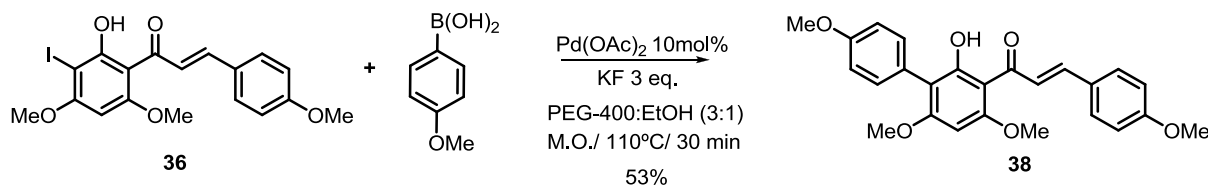
**Figura 15.** Características estruturais do composto **4**.

Para a síntese do composto **36** primeiro foi realizada a iodação regioseletiva da 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (ADIMURTHY *et. al.*, 2003). Esta metodologia é interessante para a iodação de compostos aromáticos ricos em elétrons, pois a oxidação do íon iodeto resulta na formação de espécies de iodo eletrofílicas *in situ* que são responsáveis pela iodação do composto aromático, permitindo assim a inserção do átomo de iodo em apenas uma posição do anel aromático. A condensação de Claisen-Schmidt de **37** com *p*-anisaldeído levou a formação de **36** com 61% de rendimento após duas etapas (Esquema 24).



**Esquema 24.** Síntese do composto **36**.

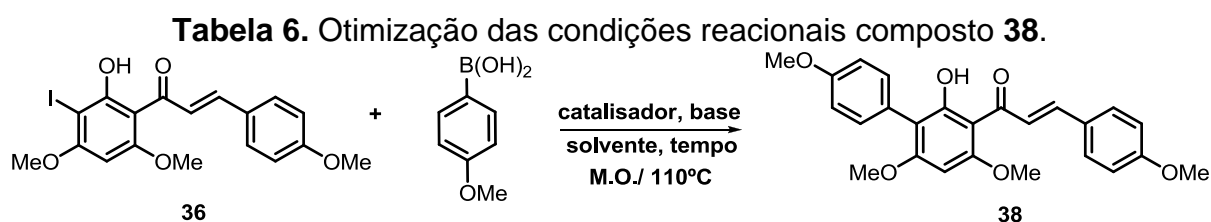
O composto **36** foi então submetido à reação de Suzuki e após trinta minutos de reação, foi observada a formação do produto de acoplamento com rendimento de 53% (Esquema 25).



**Esquema 25.** Síntese do composto **38**.

Devido as diferenças estruturais entre o composto **3** e **36**, como a presença de grupos doadores de elétrons e o impedimento estérico, foi realizado um estudo para otimização das condições reacionais variando o catalisador, a base, o solvente

e também o tempo reacional a fim de se obter uma melhor eficiência sintética (Tabela 6).



Entrada	Catalisador	Base	Solvente	Rendimento (%)
1 <sup>a</sup>	PdCl <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	17
2 <sup>a</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	28
3 <sup>a</sup>	Pd(etilenodiamina)Cl <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	20
4 <sup>a</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	KF	PEG-400:EtOH	38
5 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	53
6 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PEG-400:EtOH	14
7 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PEG-400:EtOH	30
8 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NaOH	PEG-400:EtOH	10
9 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Pirrolidina	PEG-400:EtOH	0
10 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NaOMe	PEG-400:EtOH	8
11 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KF	PEG-400	30
12 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KF	PEG-400:H <sub>2</sub> O	33
13 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	40
14 <sup>b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	28
15 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KF	PEG-400:EtOH	49

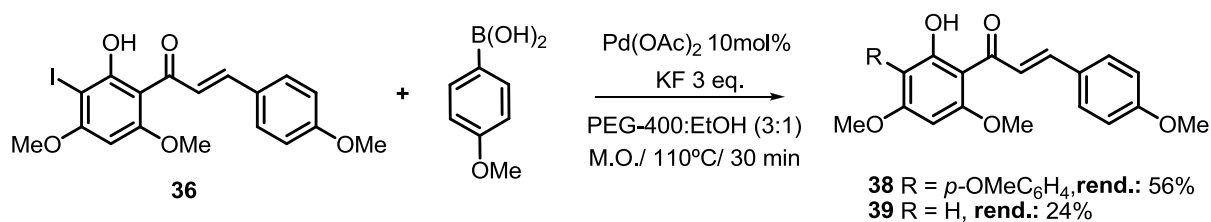
Tempo reacional: <sup>a</sup> 30 minutos; <sup>b</sup> 15 minutos e <sup>c</sup> 45 minutos.

Foram avaliados quatro catalisadores de paládio(II) e um catalisador de paládio(0), e dentre os resultados obtidos, o Pd(OAc)<sub>2</sub> foi o que mostrou melhor atividade catalítica (53% de rendimento) e assim mantido como catalisador da reação (entrada 5, Tabela 6).

Foram testadas cinco bases inorgânicas e uma base orgânica. Há relatos na literatura que substratos contendo hidroxilas fenólicas reagem mais facilmente na presença de bases fortes (LU *et al.*, 2005) (entradas 8 e 10, Tabela 6), entretanto o fluoreto de potássio foi a base que apresentou o melhor rendimento.

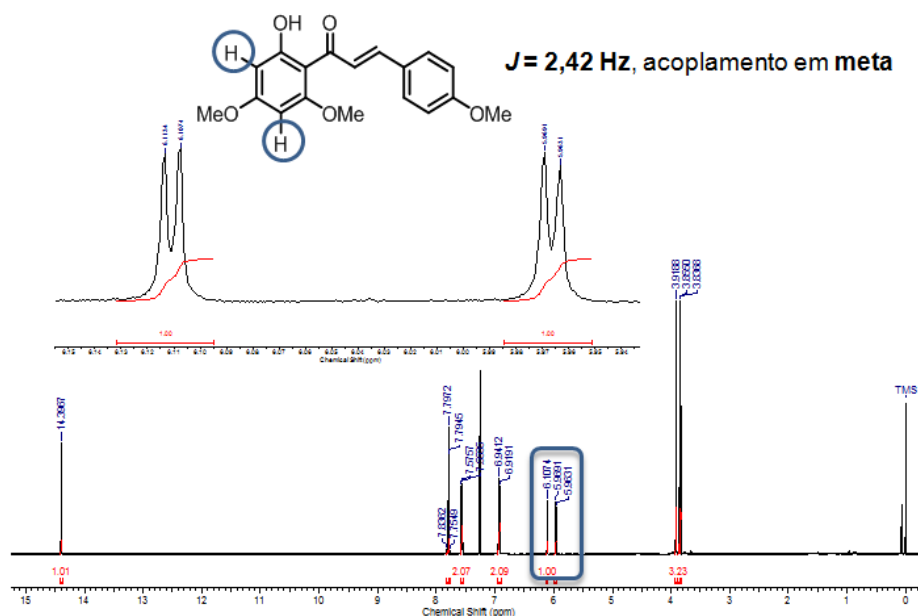
Foram avaliadas tanto misturas de PEG-400 com etanol ou água (entradas 5, 12-13, Tabela 6), assim como uso de PEG-400 (entrada 11, Tabela 6). Dentre os resultados obtidos, nota-se que o rendimento é maior para a mistura PEG-400/ EtOH (3/1). O tempo reacional foi também estudado e verificou-se que em um período inferior a trinta minutos há um decréscimo no rendimento da reação (entrada 14, Tabela 6) e que acima dos trinta minutos o rendimento diminui (entrada 15, Tabela 6), provavelmente devido à degradação do produto.

Outro fator que explica o baixo rendimento desta reação é a formação do subproduto **39** (Esquema 26), que foi obtido com 24% de rendimento.



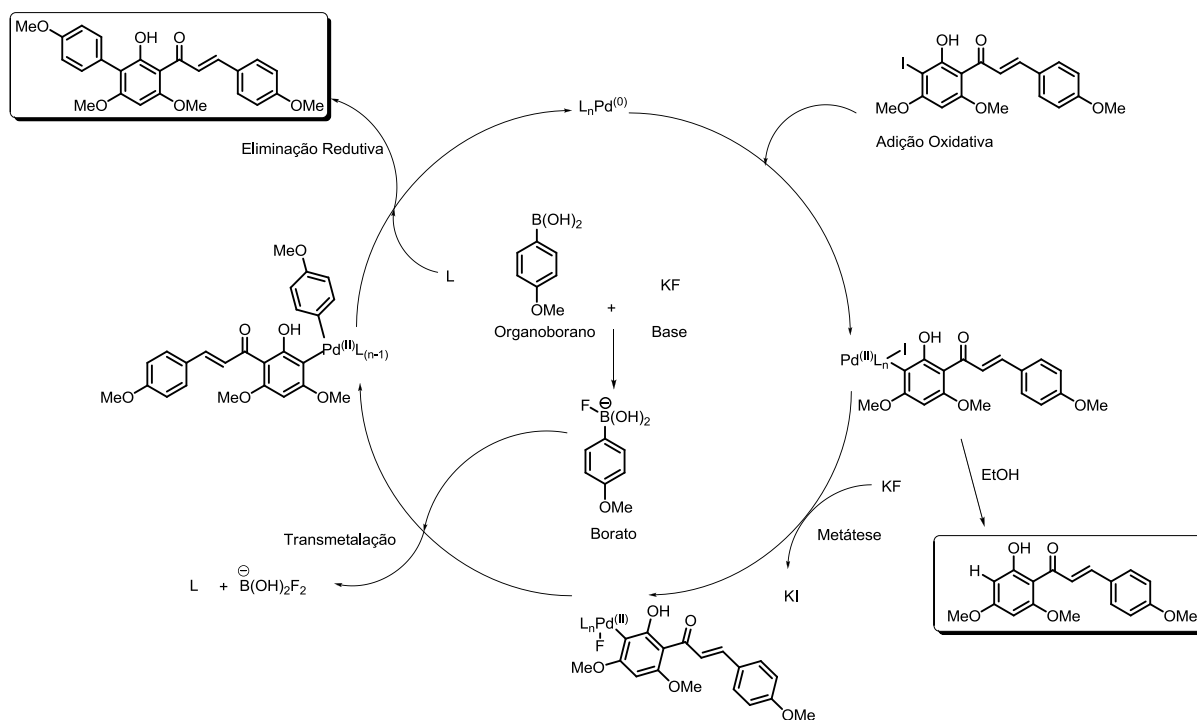
**Esquema 26.** Formação do subproduto **39**.

O subproduto **39** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, onde são observados dois dubletos em 6,11 e 5,97 ppm com constante de acoplamento de 2,42 Hz, indicando o acoplamento em *meta* entre os dois hidrogênios aromáticos (Figura 16).



**Figura 16.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **39**.

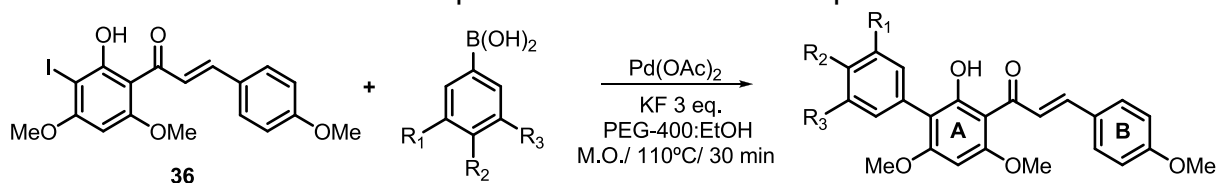
A formação de **39** pode ser explicada pela instabilidade da espécie formada após a adição oxidativa, a qual abstrai um hidrogênio do meio levando a formação do produto de redução (Esquema 27).



**Esquema 27.** Formação do composto **39**.

Foram sintetizados cinco compostos derivados de **36**, contendo tanto grupos doadores quanto grupos retiradores de elétrons (Tabela 7).

**Tabela 7.** Acoplamento de Suzuki – composto **36**.



Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendimento (%)
<b>38</b>	H	OMe	H	53
<b>40</b>	OMe	H	H	50
<b>41</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	52
<b>42</b>	Cl	H	H	71
<b>43</b>	Me	OMe	Me	42



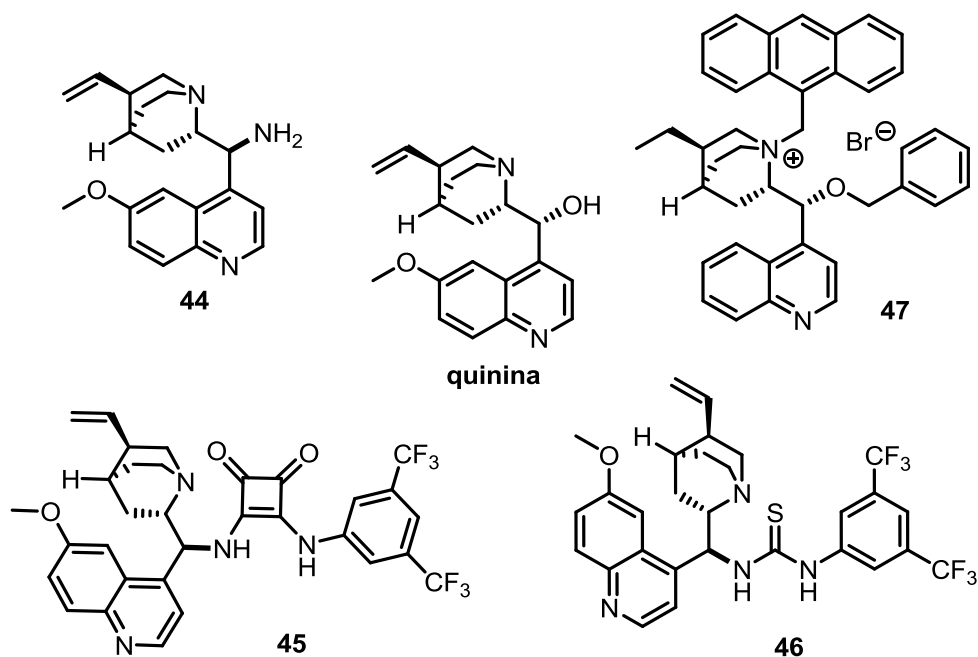
Os compostos **38**, **40-43** foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e análise elementar (VIEIRA *et al.*, 2012). Devido à similaridade estrutural, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apresentaram sinais comuns aos compostos **38**, **40-43**, como os três singletos na região de 3,80-4,02 ppm característicos das metoxilas aromáticas e um singlete em 6,10 (s, 1H) referente ao hidrogênio presente no anel **A**. Uma característica importante observada no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi a ausência do sinal em 67,2 ppm referente ao carbono ligado ao átomo de iodo, indicando que houve a formação do produto de acoplamento.

### III.1.3 Organocatálise

Vários compostos orgânicos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de serem utilizados como organocatalisadores. Derivados de fósforo, guanidinas, ureias, alcalóides, entre outras, vêm sendo utilizados com sucesso em inúmeras transformações químicas. Estes catalisadores são de baixo custo, disponíveis comercialmente ou facilmente preparados em ambas as formas enantioméricas. Além disso, a ausência de um metal como centro catalítico minimiza o problema causado pela purificação de produtos farmoquímicos contaminados com traços de metais (DALKO *et al.*, 2004). A ausência de um metal responde pela baixa toxicidade associada aos processos organocatalisados. Em sua maioria, as reações organocatalisadas não requerem atmosferas inertes, solventes anidros e altas temperaturas (existem vários exemplos, nos quais as reações são efetuadas a temperatura ambiente).

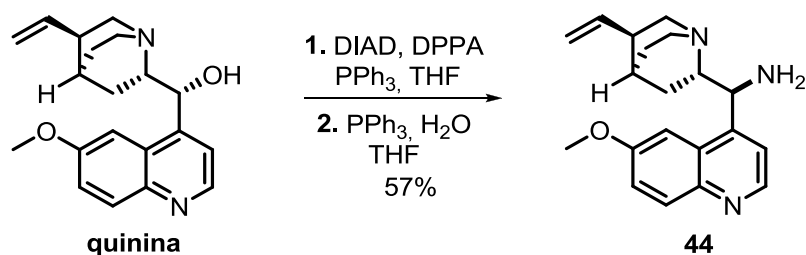
#### III.1.3.1 Síntese dos organocatalisadores

Os organocatalisadores empregados nas reações assimétricas são derivados do alcalóides quinina (**44-46**) e cinchonidina (**47**) (Figura 18).



**Figura 17.** Organocatalisadores derivados de Cinchona.

Os catalisadores **44-46** foram sintetizados a partir do intermediário 9-amino-deoxi-quinina (**44**). A síntese de **44** foi realizada através da reação de Mitsunobu, utilizando quinina, DIAD, DPPA e trifenilfosfina. A azida gerada foi reduzida *one pot* pela reação de Staudinger fornecendo assim a 9-aminoquinina com 57% de rendimento (VAKULYA *et al.*, 2005) (Esquema 28).

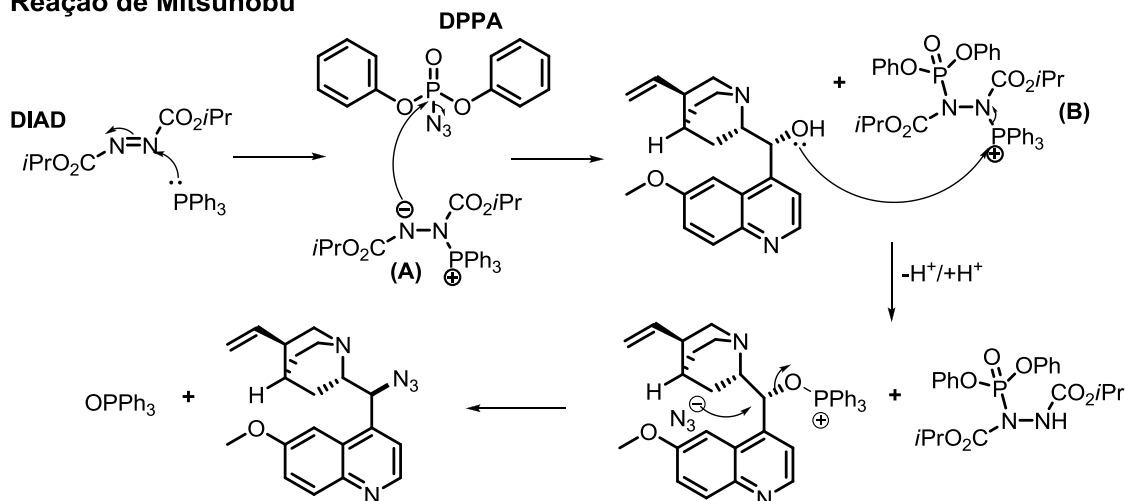


**Esquema 28.** Síntese de **44**.

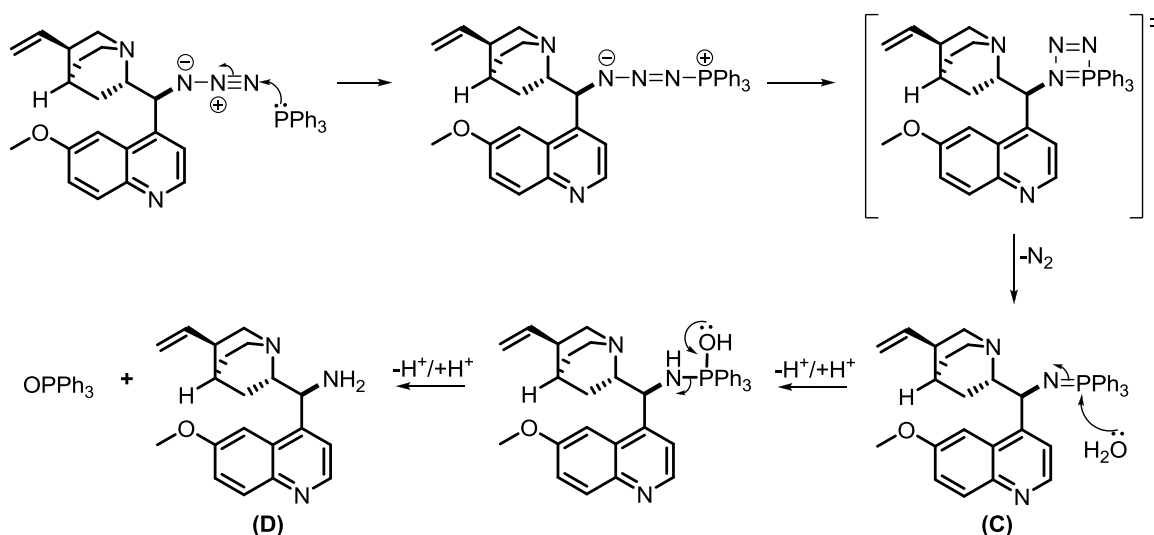
O mecanismo da reação de Mitsunobu inicia-se pela reação entre trifenilfosfina e DIAD para gerar o intermediário fosfônio **A** o qual faz a substituição nucleofílica do DPPA gerando N<sub>3</sub><sup>-</sup> no meio reacional. O composto **B** se liga a hidroxila da quinina tornando-o um bom grupo abandonador. Então, a substituição nucleofílica bimolecular leva a formação da azida com inversão da configuração. A reação de Staudinger começa pela formação da iminofosfina **C** através da adição nucleofílica de trifenilfosfina ao nitrogênio terminal do grupo azida e eliminação de

N<sub>2</sub>. O intermediário **C** é então hidrolizado para gerar a amina **D** e óxido de trifenilfosfina (Esquema 29)

### Reação de Mitsunobu

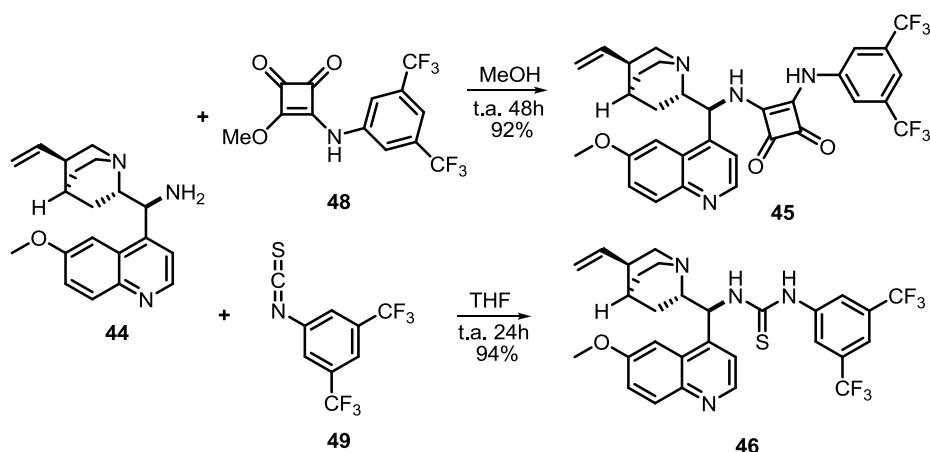


### Reação de Staudinger



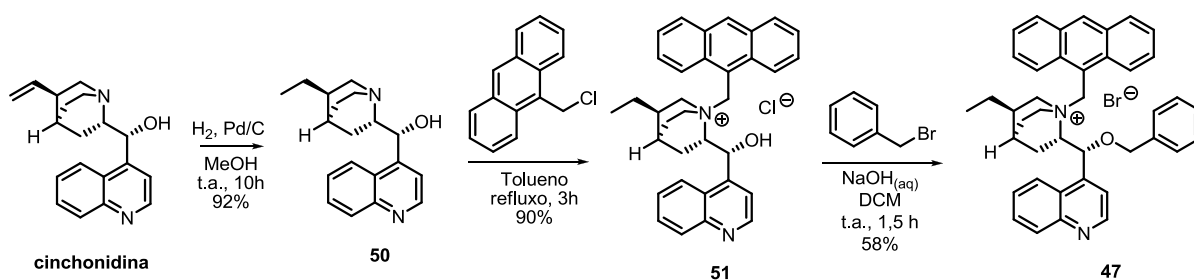
**Esquema 29.** Mecanismos das reações de Mitsunobu e Staudinger.

A esquamida **45** foi sintetizada através da substituição nucleofílica de **44** com o intermediário **48**, este obtido da substituição nucleofílica entre a 3,5-bis(trifluorometil)anilina e a 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (YANG *et al.*, 2010). A tiouréia **46** foi obtida através da reação da 9-aminoquinina com 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato em THF (VAKULYA *et al.*, 2005) (Esquema 30).



**Esquema 30.** Síntese dos organocatalisadores **45** e **46**.

O organocatalisador **47** foi sintetizado em 3 etapas (Esquema 31). Primeiramente, a ligação dupla foi reduzida com hidrogênio molecular catalisada por Pd/C (LEE *et al.*, 2007). Em seguida, foram realizadas a *N*-alquilação de **50** com 9-cloro-metilantraceno, fornecendo o sal quaternário de amônio **51** (ZHANG *et al.*, 2001), e *O*-alquilação com brometo de benzila, para a obtenção do catalisador de transferência de fase **47** (LYGO *et al.*, 2001).



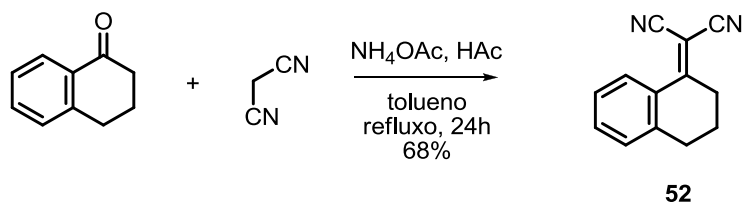
**Esquema 31.** Síntese do organocatalisador **47**.

Os organocatalisadores **44-47** foram caracterizados por ressonância magnética nuclear e os dados obtidos corroboram com os encontrados na literatura (YANG *et al.*, 2010; VAKULYA *et al.*, 2005; LYGO *et al.*, 2001)

### III.1.3.2 Adição de $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina a chalconas

Foi estudada a reação de Michael utilizando como nucleófilo a  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina **52**, visto que não se encontram na literatura relatos desta reação empregando chalconas como eletrófilo. A  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina foi sintetizada pela condensação de Knoevenagel entre malonitrila e  $\alpha$ -tetralona. A reação foi realizada utilizando como catalisador acetato de amônia e ácido acético. Após um período

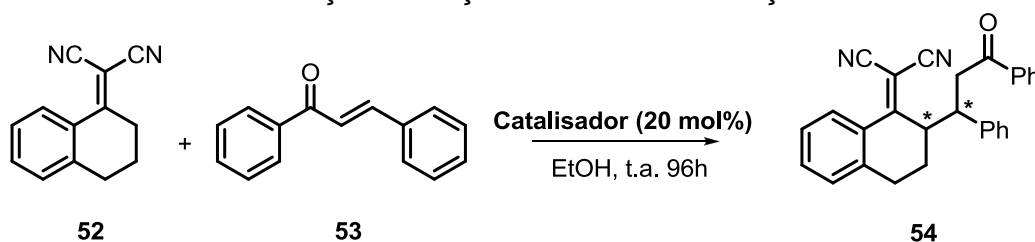
reacional de 24 horas, o composto **52** foi obtido com 68% rendimento (Esquema 32) (XUE *et al.*, 2005).



**Esquema 32.** Síntese do composto **52**.

O produto da reação de Michael entre **52** e **53**, apresenta dois carbonos quirais, assim podendo ser obtidos quatro estereoisômeros. As reações realizadas utilizando os derivados de quinina como catalisador levaram a obtenção de apenas um diastereoisômero de **54**, verificado por RMN e HPLC. Para o início do estudo sistemático da reação de Michael foram fixadas algumas das variáveis reacionais. Empregou-se como eletrófilo a chalcona **53** e como nucleófilo o composto **52** (1,5 eq.) As condições reacionais estão dispostas na Tabela 8.

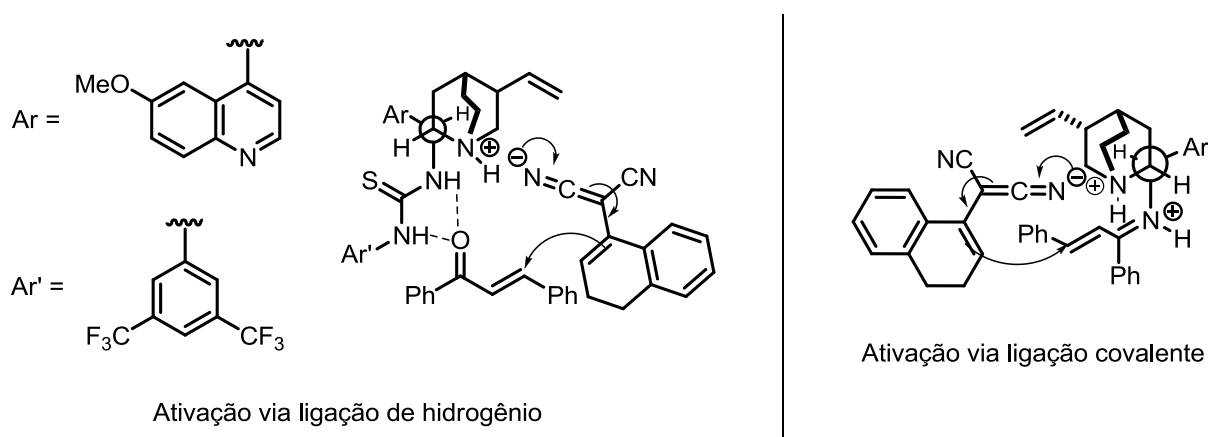
**Tabela 8.** Otimização condições reacionais – reação de Michael.



Catalisador	Solvente	Rendimento (%)	ee (%) <sup>a</sup>
<b>44</b>	EtOH	0	-
<b>44<sup>b</sup></b>	EtOH	6	71
<b>46</b>	EtOH	4	10
<b>45</b>	EtOH	27	Racêmico
<b>44<sup>b</sup></b>	MeOH	9	64
<b>44<sup>b</sup></b>	Tolueno	-	-
<b>44<sup>b</sup></b>	DCM	-	-
<b>44<sup>b</sup></b>	CHCl <sub>3</sub>	-	-
<b>44<sup>b</sup></b>	THF	5	75
<b>44<sup>c</sup></b>	THF	56	97

<sup>a</sup> excesso enantiomérico do diastereoisômero majoritário determinado por HPLC; <sup>b</sup> TFA (40 mol%); <sup>c</sup> TFA (20 mol%).

Dentre os resultados obtidos, o catalisador **45** foi o que mostrou a melhor atividade catalítica (27% de rendimento), entretanto não foi observada indução de assimetria no produto formado. A reação utilizando o catalisador **44** e ácido trifluoracético como aditivo forneceu o produto **54** com o melhor excesso enantiomérico. Portanto, a ativação via ligação covalente foi mais efetiva que a ativação via ligação de hidrogênio na enantiosseletividade do produto (Esquema 33).

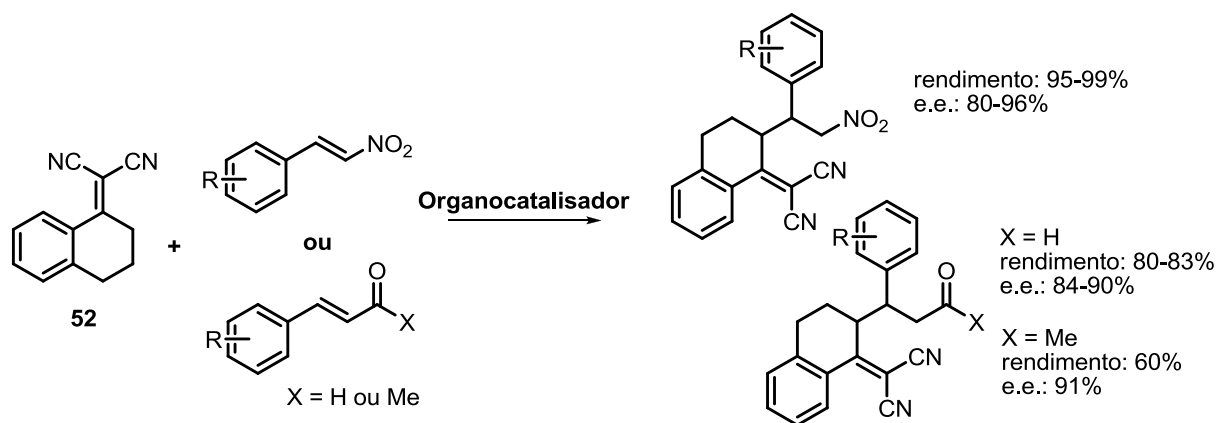


**Esquema 33.** Mecanismos de indução assimétrica via ligação de hidrogênio e via ligação covalente.

Somente foi observada a formação do produto **54** quando se utilizou solventes oxigenados. Isto pode ser explicado pela estabilização do intermediário reacional (íon imínio), promovida pelos pares de elétrons dos oxigênios do solvente. Quando foi empregado metanol houve um acréscimo no rendimento da reação, entretanto a razão enantiomérica diminuiu. O rendimento da reação utilizando THF foi semelhante quando se empregou etanol, mas foi observado um acréscimo na razão enantiomérica.

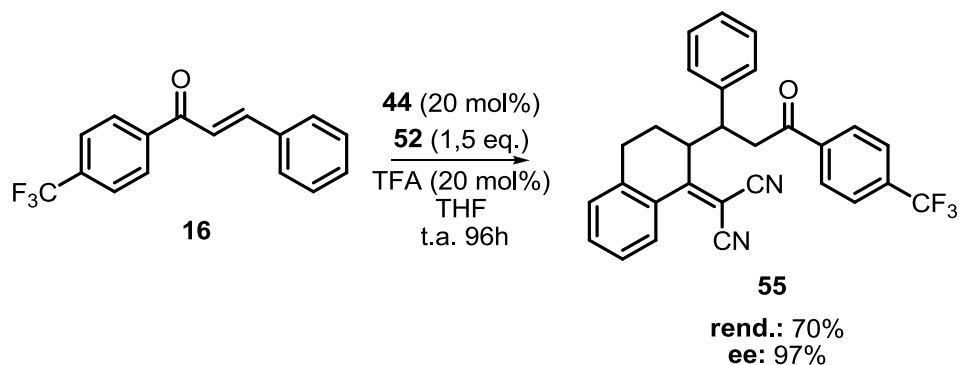
O emprego de quantidades equimolares de catalisador e aditivo ácido é uma alternativa utilizada para evitar a protonação e desativação do catalisador (PRAKASH *et al.*, 2012). Então, quando utilizado 20 mol% de TFA, o rendimento da reação aumentou para 56% e o excesso enantiomérico para 97%.

A ativação do eletrófilo em reações de adição nucleofílica é dependente da estrutura do composto  $\alpha,\beta$ -insaturado. A adição de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina a nitroestireno leva a produtos com ótimos rendimentos e excessos enantioméricos (POULSEN *et al.*, 2006). Para compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados é observado que aldeídos (LU, *et al.*, 2008) reagem melhor do que cetonas (XIE *et al.*, 2007a), pois a presença de grupos alquil diminui a eletrofilicidade da carbonila (Esquema 34).



**Esquema 34.** Adição de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturado.

A fim de avaliar o comportamento de uma chalcona contendo grupo retirador de elétrons ( $\text{CF}_3$ ) frente às condições reacionais já otimizadas, foi avaliada a reação de Michael com a chalcona **16** (Esquema 35).

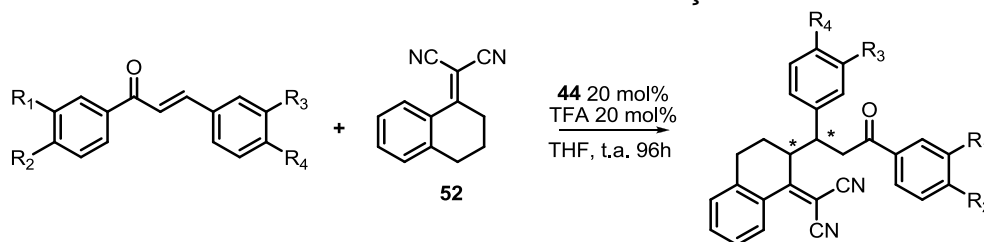


**Esquema 35.** Síntese do composto **55**.

A reação de Michael do composto **52** à chalcona **16** mostrou um melhor rendimento do que a reação realizada com a chalcona **53**, o que indica que o rendimento moderado obtido está relacionado à baixa reatividade de **53**.

Portanto, as melhores condições reacionais para a reação de Michael foram: **44** (20% mol) como catalisador, **52** (1,5 eq.), TFA (20% mol) como aditivo ácido, THF como solvente e um tempo reacional de 96 horas. A fim de se obter uma coleção diversificada de compostos foram sintetizados seis análogos contendo tanto grupos doadores quanto grupos retiradores de elétrons (Tabela 9).

**Tabela 9.** Síntese dos derivados via reação de Michael.

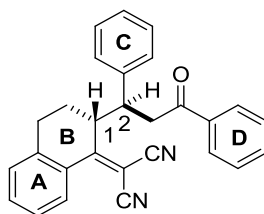


Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rendimento (%)	ee (%) <sup>a</sup>
<b>54</b>	H	H	H	H	56	97
<b>55</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	70	97
<b>56</b>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	Br	42	95
<b>57</b>	H	Br	H	H	60	88
<b>58</b>	H	Br	H	OMe	55	94
<b>59</b>	H	Br	-O-CH <sub>2</sub> -O-		47	97

<sup>a</sup> excesso enantiomérico do diastereoisômero purificado após coluna cromatográfica determinado por HPLC.

Os produtos de adição de Michael (**54-59**) foram caracterizados por RMN e o excesso enantiomérico determinado através de separação cromatográfica utilizando colunas quirais.

Para o composto **54**, com base nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C de uma e duas dimensões, foram identificados os sinais relativos à α,α-dicianoolefina e à chalcona. Não foram observados os sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação da chalcona, e foi verificada a presença de dois carbonos metínicos (1 e 2) em 47,5 e 41,7 ppm relativos a nova ligação formada. Devido à assimetria e conformação adotada pela molécula, os hidrogênios metilênicos do anel B (CH<sub>2</sub>) apresentaram dois sinais diferentes no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 18).

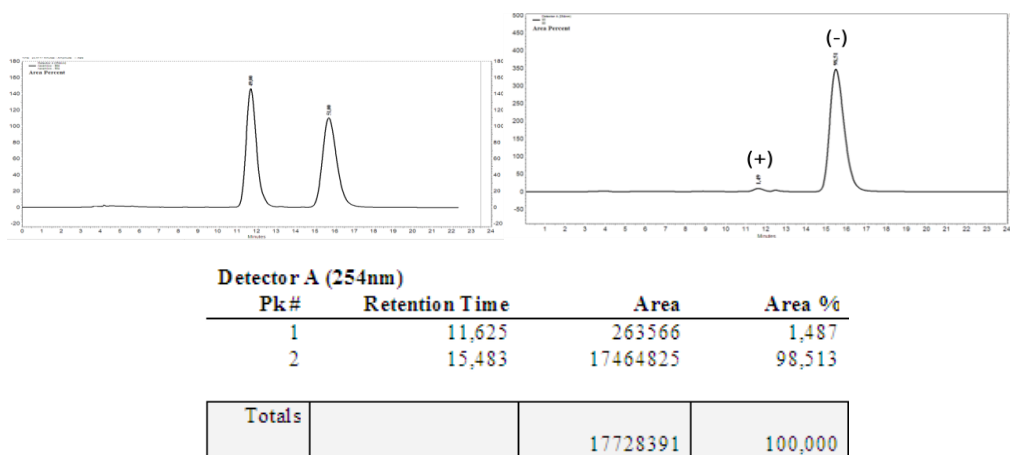


**Figura 18.** Composto **54**.

A separação cromatográfica dos enantiômeros de **54** foi realizada utilizando a coluna quiral Chiralpak AS-H, 20% 2-propanol/hexano como eluente e fluxo de 1



mL/min. O composto **54** apresentou uma razão enantiomérica de 98,5:1,5 (Figura 19).

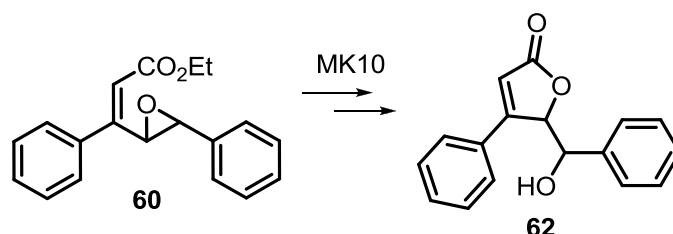


**Figura 19.** Separação cromatográfica dos enantiômeros de **54** utilizando coluna Chiralpak AS-H (20% 2-propanol/hexano, 1mL/min).

Com base nos espectros de RMN e nos cromatogramas de HPLC utilizando colunas quirais e nas referências encontradas na literatura para reações de adição de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina a sistema  $\alpha,\beta$ -insaturados (POULSEN *et al.*, 2006; XIE, *et al.*, 2007a; LU *et al.*, 2008), assume-se que o diastereoisômero isolado possui configuração *anti*. Entretanto, ainda há a necessidade de um experimento de difração de raios-X para a confirmação da estereoquímica relativa dos compostos.

### III.1.3.3 Síntese de $\gamma$ -butenolídeos a partir de chalconas

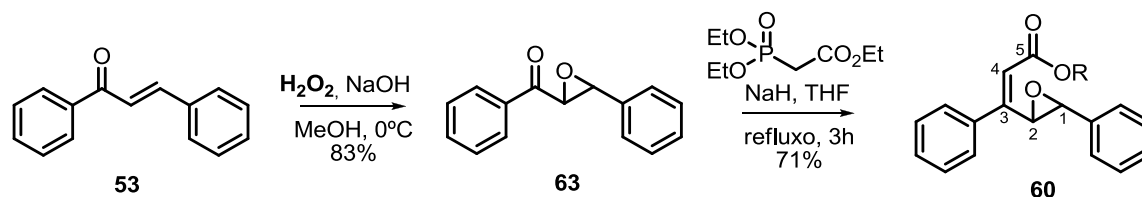
A síntese dos derivados  $\gamma$ -butenolídeos tem como principal etapa reacional a hidrólise do epóxido **60** em meio ácido, seguido da lactonização para a obtenção de **62** (Esquema 36).



**Esquema 36.** Formação do  $\gamma$ -butenolídeos via abertura de epóxido e lactonização.

O composto **60** foi sintetizado em duas etapas a partir da chalcona **53**. A reação de epoxidação foi realizada utilizando como agente oxidante  $H_2O_2$  e como base NaOH (MARQUES *et al.*, 2009). O éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **60** foi obtido através da

reação de Horner–Wadsworth–Emmons, utilizando fosfonoacetato de etila e hidreto de sódio em THF (TARVER *et al.*, 2004) (Esquema 37).



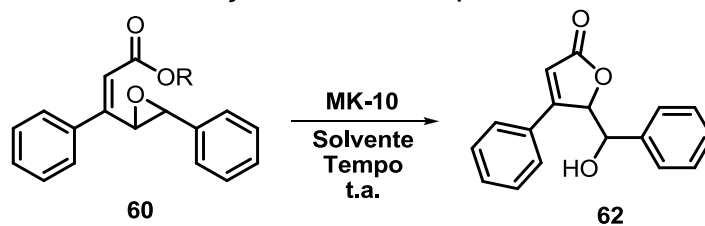
**Esquema 37.** Síntese do composto **60**.

Os compostos **60** e **63** foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Para o composto **60**, foi observado um dubleto em 3,63 ppm ( $J = 2,0$  Hz) e um duplo dupleto em 4,77 ppm ( $J = 1,88$  e 1,07 Hz) correspondentes aos hidrogênios H1 e H2. A formação da ligação dupla foi identificada pelo dubleto em 6,18 ppm ( $J = 1,08$  Hz) referente ao H4, e também a presença do éster na posição 5, com multipletto em 4,19 ppm ( $\text{CH}_2$ ) e o tripleto em 1,22 ppm ( $\text{CH}_3$ ). A geometria da ligação dupla é *cis*, pois os dados de RMN de  $^1\text{H}$  corroboram com os dados encontrados na literatura para este composto (TARVER *et al.*, 2004).

A hidrólise do composto **60** foi realizada empregando a argila ácida montmorillonite K10 (MK-10) como catalisador ácido heterogêneo. Métodos que empregam catalisadores heterogêneos são bastante utilizados na química industrial e farmacêutica e desempenham um importante papel no desenvolvimento de metodologias sintéticas verdes. Argilas montmorillonite são constituídas de aluminossilicatos e apresentam uma ampla aplicabilidade como catalisador heterogêneo em reações químicas (NAGENDRAPPA, 2002). Em particular, há um interesse muito grande no uso destas argilas como catalisador devido às suas propriedades, tais como: grande área superficial ( $250 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ), reciclável, não corrosiva e de natureza não tóxica, baixo custo, e porque elas muitas vezes permitem procedimentos muito simples de isolamento dos produtos (VARMA, 2002; NAGENDRAPPA, 2011; KAUR *et al.*, 2012).

As condições reacionais estudadas para a hidrólise do epóxido e ciclização do composto **60** estão dispostas na Tabela 10.

**Tabela 10.** Condições reacionais para a síntese de **62**.



Entrada	MK-10 (% m/m)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	25	MeOH	14	84
2	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14	58
3	25	Tolueno	14	78
4	25	Et <sub>2</sub> O	14	72
5	25	THF	14	75
6	25	EtOH	14	90
7	25	PEG-400	14	34
8	15	EtOH	14	91
9	10	EtOH	14	86
10	5	EtOH	14	81
11	15	EtOH	7	96

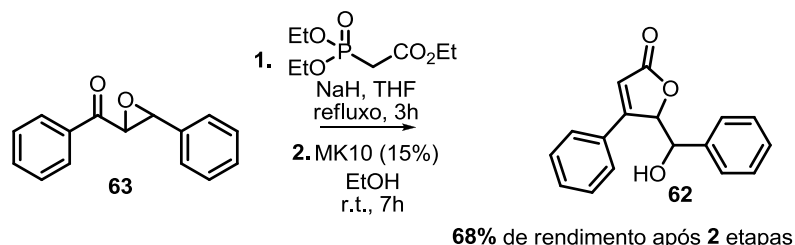
O estudo das condições reacionais para a síntese de **62** foi realizado primeiramente fixando a quantidade de catalisador (25% m/m) e o tempo reacional (14h). Dentre os solventes avaliados (entradas 1-7, Tabela 10), os melhores resultados foram obtidos utilizando MeOH ou EtOH, com rendimentos de 84 e 90%, respectivamente.

Um pequeno aumento no rendimento da reação foi observado com o decréscimo da quantidade de catalisador para 15% m/m (entrada 8, Tabela 10). Entretanto, houve um decréscimo no rendimento quando utilizadas quantidades inferiores a 15% m/m de catalisador (entradas 9-10, Tabela 10).

A última variável reacional avaliada foi o tempo. A redução de 14 para 7 horas levou a um aumento do rendimento de 91 a 96% (entrada 11, Tabela 10). Então, as condições reacionais ótimas foram 15% m/m de MK-10, etanol como solvente e um tempo reacional de 7 horas.

Outro aspecto abordado na síntese dos derivados  $\gamma$ -butenolídeos foi a geração de resíduos. Foi observado que por meio da extração aquosa da reação de

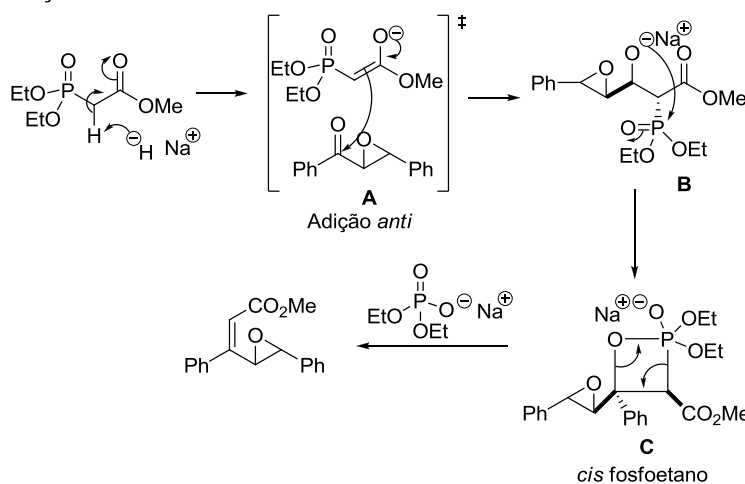
Horner–Wadsworth–Emmons, o composto **60** poderia ser obtido com relativa pureza para ser utilizado na próxima etapa, sem a necessidade de purificação cromatográfica, mostrando um rendimento global similar àquele com purificação em ambas as etapas (Esquema 38).



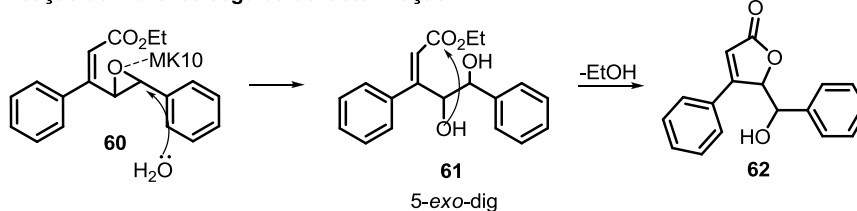
**Esquema 38.** Síntese do composto **62**.

O mecanismo da reação de Horner–Wadsworth–Emmons começa pela desprotonação do fosfonoacetato de trietila gerando o enolato o qual adiciona *anti* a epoxi-chalcona (A). O alcóxido (B) ataca o fósforo para a formação do *cis* fosfoetano (C). A eliminação do sal de fósforo leva a formação da olefina *Z*. A hidrólise do epóxido em meio ácido ocorre pelo ataque da água no carbono benzílico (melhor estabiliza densidade eletrônica positiva) levando a formação do diol **61**. O composto **61** sofre uma ciclização do tipo 5-*exo-dig* para formação da  $\gamma$ -butenolídeo **62** (Esquema 39).

Reação de Horner-Wadsworth-Emmons:



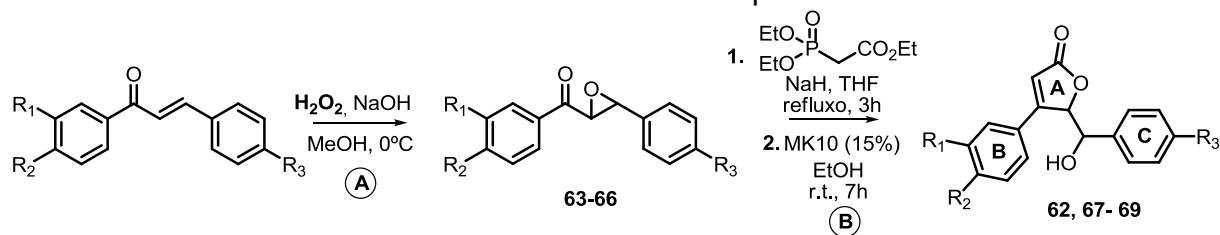
Reação de hidrólise seguida de lactonização:



**Esquema 39.** Mecanismo da reação de HWE e hidrólise do epóxido seguida de lactonização.

Assim, foram sintetizados derivados  $\gamma$ -butenolídeos contendo diferentes grupos substituintes com bons rendimentos globais (Tabela 11).

**Tabela 11.** Síntese dos derivados  $\gamma$ -butenolídeos.

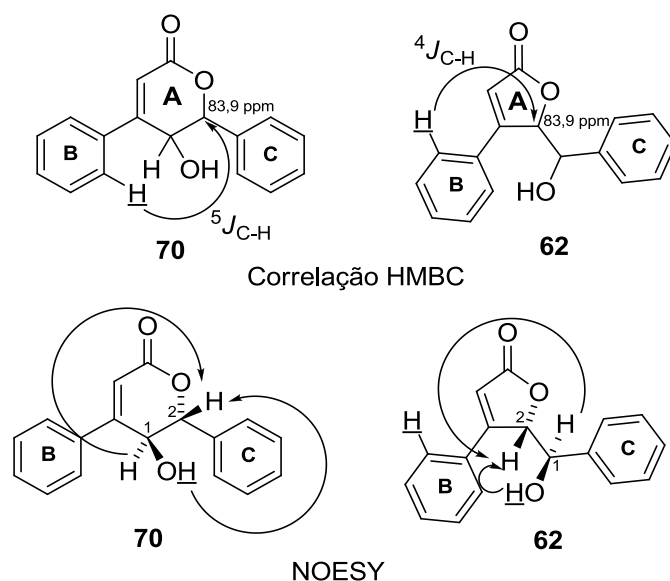


Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A (%)	B* (%)
<b>62 (63)</b>	H	H	H	83	68
<b>67 (64)</b>	H	H	Cl	67	65
<b>68 (65)</b>	O-CH <sub>2</sub> -O		Br	86	54
<b>69 (66)</b>	H	Br	H	80	63

A = rendimento reação de epoxidação, B = rendimento reação abertura do epóxido/ciclização. \*Foram obtidos apenas um diastereoisômero após purificação.

Os compostos **62**, **67-69** foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Para o composto **62**, o anel **A** foi caracterizado pelo singleto em 6,35 ppm (H<sub>4</sub>) e duplete em 5,66 ppm (*J* = 4,9 Hz; H<sub>2</sub>). O álcool benzílico foi identificado pelo duplo duplete em 4,99 ppm (*J* = 4,9 e 7,2 Hz; 1H) e pelo duplete em (*J* = 4,9 Hz; OH). Os hidrogênios do anel **B** apresentaram um multiplete em 7,40-7,34 ppm (5H) e os hidrogênios do anel **C**, dois multipletos em 7,58-7,56 ppm (2H) e 7,46-7,41 ppm (3H).

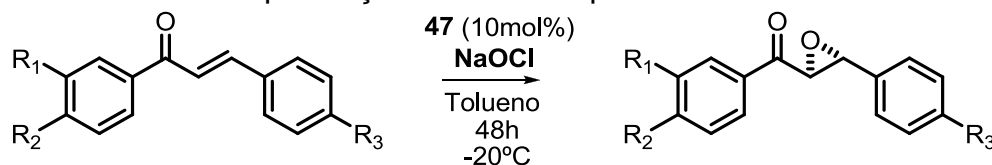
Embora os compostos **62**, **67-69** apresentem características estruturais bastante semelhantes, foi possível identificar a formação preferencial do butenolídeo **62** ao pentenolídeo **70** através das correlações HMBC e do experimento de NOESY. A correlação C-H entre o carbono em 63,9 ppm e os hidrogênios do anel **B** indicam um <sup>4</sup>J<sub>C-H</sub> para o composto **62** e <sup>5</sup>J<sub>C-H</sub> para o composto **70**, o que sugere o anel **A** com cinco átomos. Através do experimento de NOESY, foi verificado que o hidrogênio H<sub>2</sub> sofre influência tanto pela irradiação de H<sub>1</sub> quando de OH, mostrando a livre rotação da ligação C1-C2, o que não seria possível na estrutura do pentenolídeo **70** (Figura 20).



**Figura 20.** Correlações HMBC e NOESY composto **62**.

A síntese enantiosseletiva dos derivados  $\gamma$ -butenólídeos iniciou-se pela epoxidação assimétrica por transferência de fase das chalconas, utilizando o composto **47** como organocatalisador (COREY *et al.*, 1999). Foram sintetizados cinco epóxidos com bons rendimentos químicos, ótimos excessos enantio- e diastereoisoméricos, medidos através de RMN e HPLC (Tabela 12).

**Tabela 12.** Epoxidação assimétrica por transferência de fase.



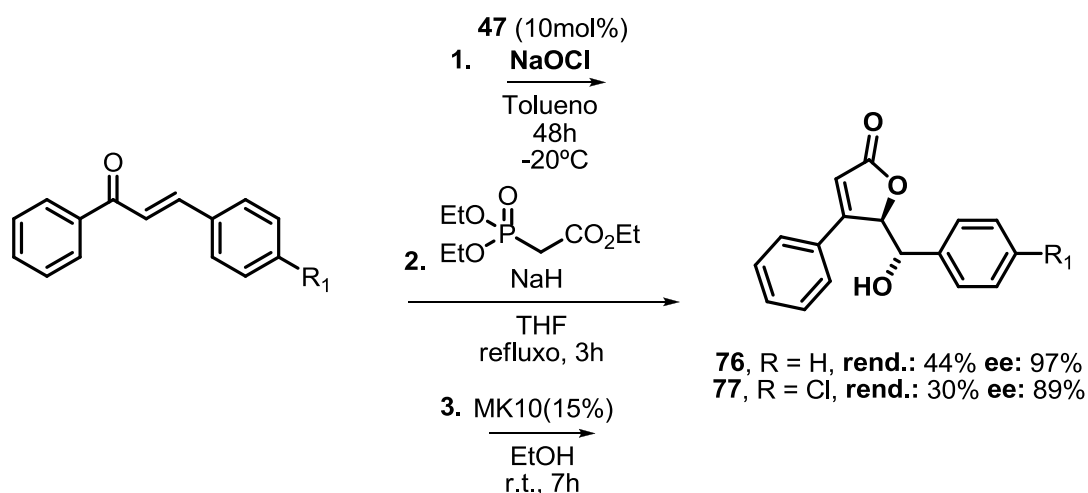
Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendimento (%)	ee (%)*
<b>71</b>	H	H	H	64	85
<b>72</b>	H	H	Cl	83	87
<b>73</b>	H	OMe	H	72	91
<b>74</b>	O-CH <sub>2</sub> -O		Br	68	96
<b>75</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	90	92

\*excesso enantiomérico do diastereoisômero *trans*, obtido após purificação cromatográfica.

Após a validação da reação assimétrica de epoxidação, foi realizado o estudo da síntese assimétrica dos derivados de  $\gamma$ -butenólídeos sem a necessidade de

purificação cromatográfica dos intermediários reacionais (realizou-se apenas extração aquosa) a partir da reação de epoxidação até a obtenção do produto final.

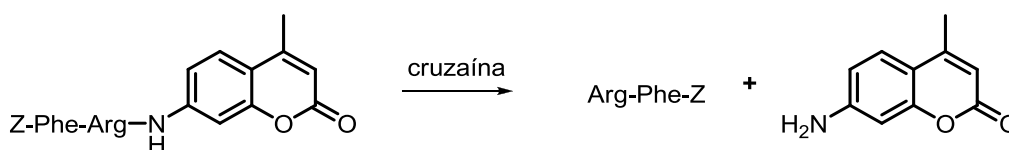
Foram sintetizados dois derivados de  $\gamma$ -butenólídeos, obtidos como apenas um diastereoisômero, com excelentes excessos enantioméricos e bons rendimentos químicos, mostrando que as reações de epoxidação e ciclização são altamente estereosseletivas (Esquema 40).



**Esquema 40.** Síntese assimétrica dos derivados de  $\gamma$ -butenólídeos.

### III.1.4 Ensaio biológicos

A atividade catalítica da enzima cruzaina é mensurada com base na reação de clivagem do substrato Z-Phe-Arg-AMC (benziloxycarbonil-fenilalanina-arginina-7-amino-4-metilcumarina) (Esquema 41).

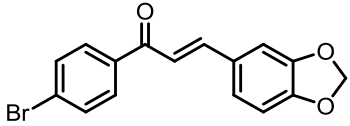
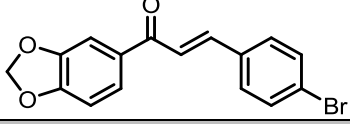
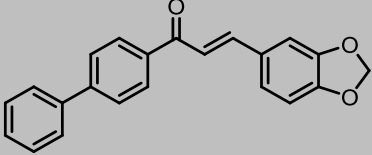
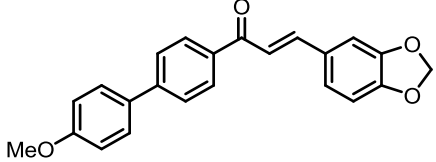
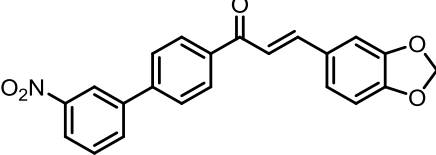
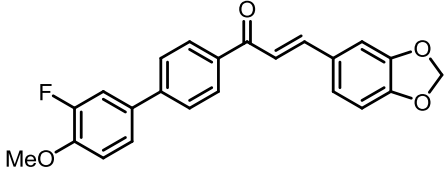
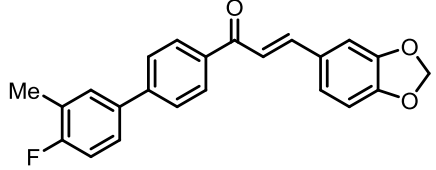
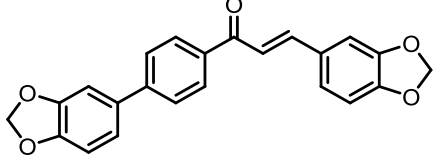
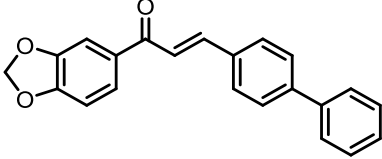
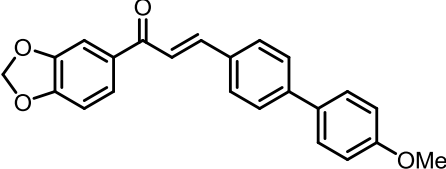


**Esquema 41.** Atividade enzimática da cruzaina.

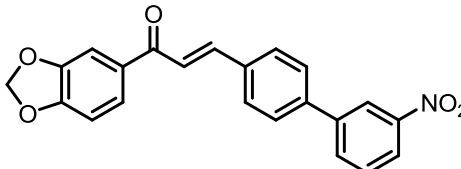
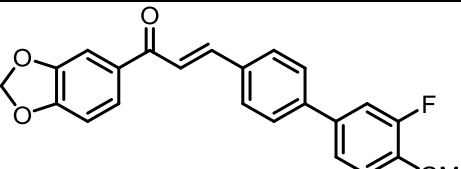
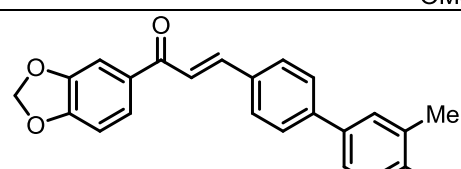
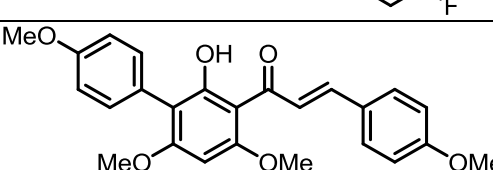
A reação de clivagem do substrato Z-Phe-Arg-AMC produz Z-Phe-Arg e 7-amino-4-metilcumarina, a qual exibe alta fluorescência. Portanto, a inibição da enzima cruzaina é quantificada a partir da fluorescência emitida pela 7-amino-4-metilcumarina (Li *et al.*, 1995).

Os compostos sintetizados através do acoplamento cruzado de Suzuki foram avaliados frente à inibição enzimática da cruzaina de *Trypanossoma cruzi* pelo grupo do Prof. Dr. Adriano Andricopulo (IFSC-USP) (BORCHHARDT *et al.*, 2010). Os resultados de porcentagem de inibição e  $\text{IC}_{50}$  estão dispostos na Tabela 13.

**Tabela 13.** Porcentagem de inibição e IC<sub>50</sub> das chalconas frente à cruzaina.

Composto	Estrutura	% de inibição (100 $\mu$ M)*	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3		42 $\pm$ 3	114
13		40 $\pm$ 4	94
20		60 $\pm$ 2	92
21		56 $\pm$ 1	ND
22		41 $\pm$ 1	ND
24		46 $\pm$ 3	ND
25		35 $\pm$ 1	ND
26		35 $\pm$ 1	ND
27		40 $\pm$ 2	ND
28		25 $\pm$ 2	ND



29		41±4	ND
30		43±2	ND
31		43±1	ND
36		36±3	ND

\*Ensaio realizado em triplicata. A porcentagem de inibição se refere à média dos valores obtidos. ND = não determinado.

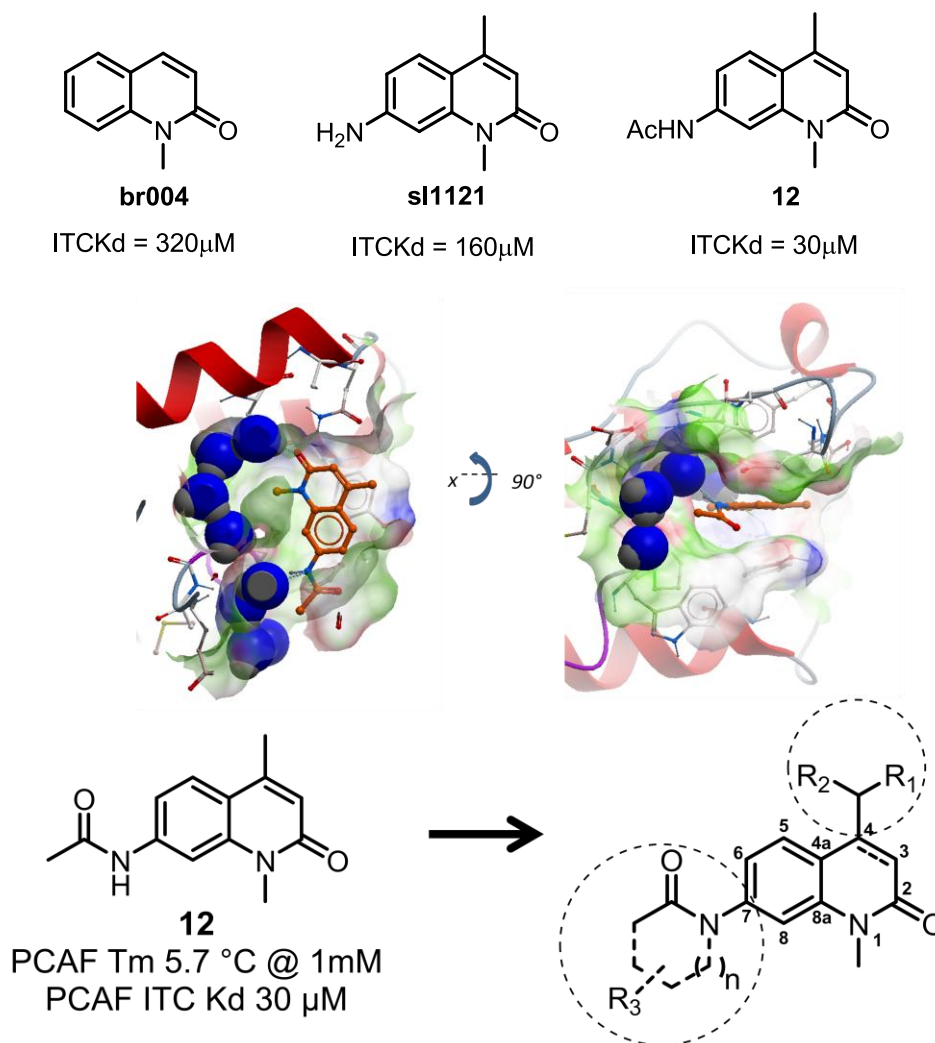
Dentre os compostos avaliados, o composto **20** mostrou a melhor inibição da enzima cruzaina, com  $IC_{50} = 92\mu M$ . Embora os resultados obtidos discordem dos dados já reportados na literatura para as chalconas **3** ( $IC_{50} = 20\mu M$ ) e **13** ( $IC_{50} = 30\mu M$ ) (BORCHHARDT *et al.*, 2010), o composto **20** foi mais ativo que o composto **3**, mostrando que a substituição do átomo de bromo por um grupo fenil via acoplamento de Suzuki, pode ser uma ferramenta interessante para otimização da atividade biológica desses compostos.

### III.2 Resultados e Discussões – Parte II

A busca por inibidores dos sistemas enzimáticos PCAF e *bromodomain* foi realizada a partir de modificações estruturais do composto **12**.

Baseado na atividade inibitória de **br004** e **sl1121**, onde fica evidenciada a importância dos grupos metil na posição 1 e acetil na anilina na 7, e também na análise da estrutura cristalográfica do complexo inibidor-enzima, foram propostas modificações estruturais para a inserção de grupos funcionais nas posições 4 e 7 do núcleo 2-quinolinona, os quais poderiam ocupar os espaços observados no sítio

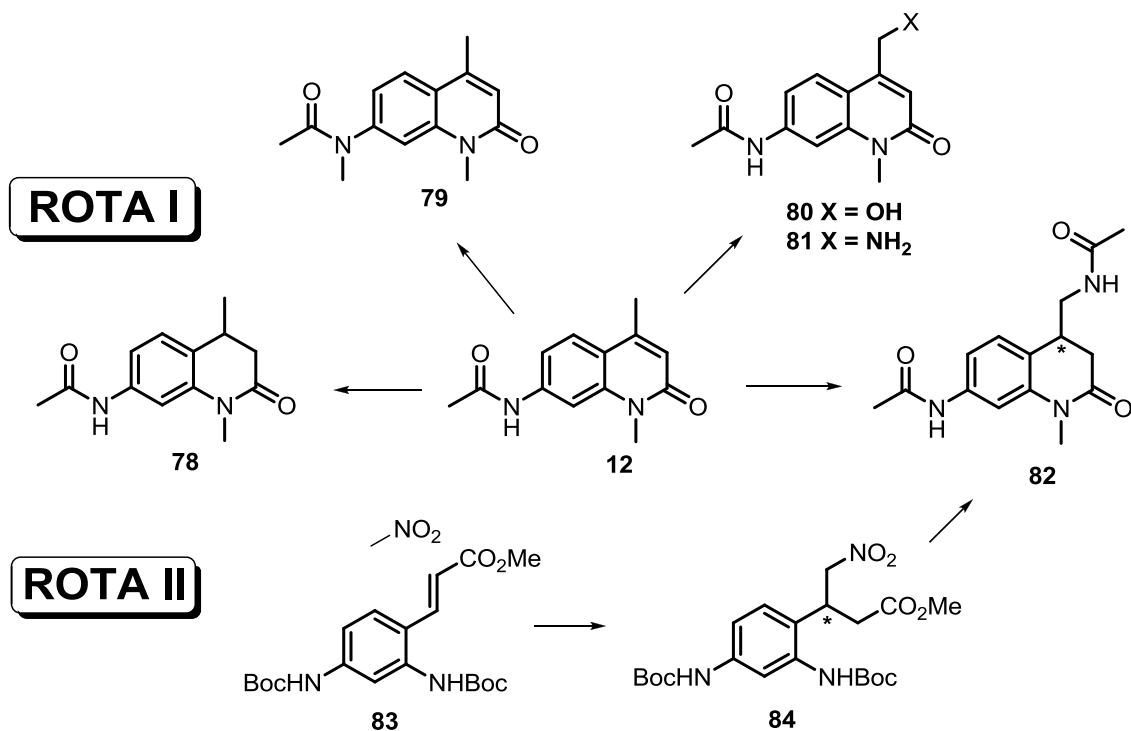
ativo da enzima próximos a estas posições, assim aumentando as interações substrato-enzima (Esquema 42).



**Esquema 42.** Complexo enzimático e modificação estrutural do composto **12**.

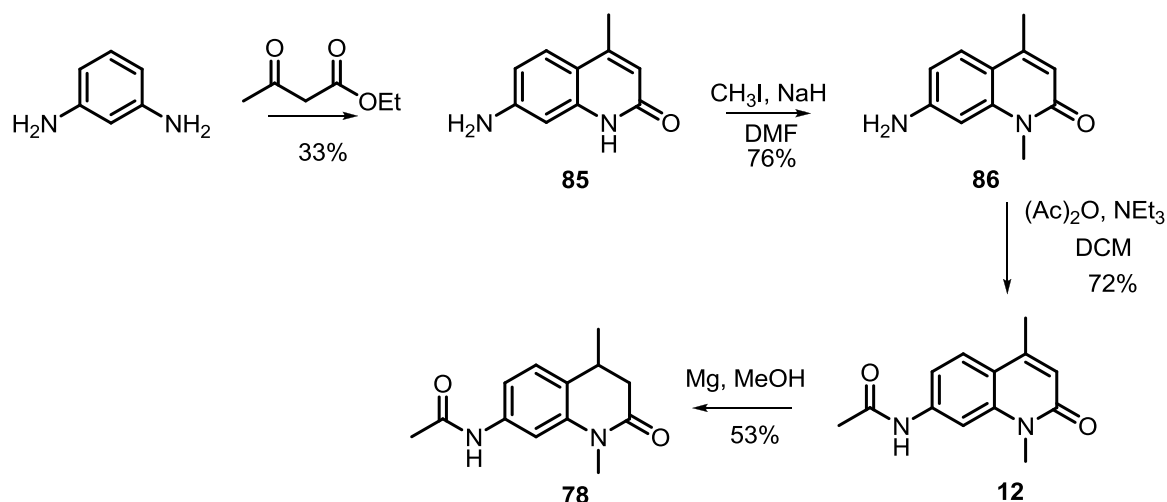
### III.2.1 Síntese dos derivados do composto **12** nas posições 3 e 4

Foram estudadas duas rotas sintéticas para a obtenção dos derivados contendo substituintes nas posições 3 e 4. A Rota I baseou-se na derivatização do composto **12** e a Rota II através de reações de Michael organocatalisadas (Esquema 43).



**Esquema 43.** Rotas sintéticas para a obtenção dos derivados nas posições 3 e 4.

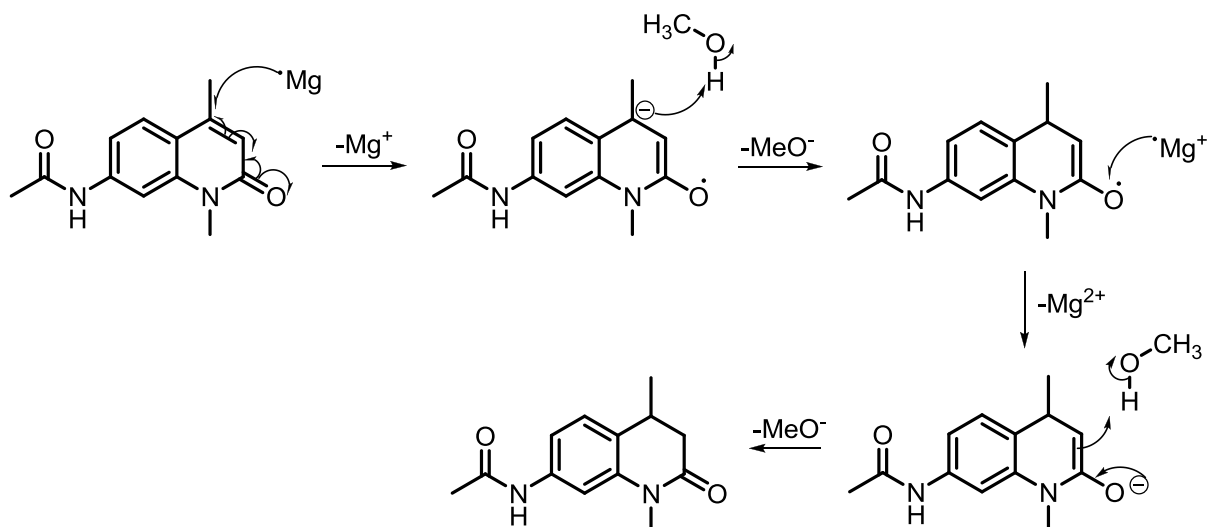
O composto **78** foi sintetizado em 4 etapas reacionais partindo do 1,3-diaminobenzeno. Inicialmente, o composto **85** foi preparado a partir da reação de ciclização de Knorr entre 1,3-diaminobenzeno e acetoacetato de etila. O composto **12** foi obtido pela alquilação de **85** e subsequente acetilação de **86** (YAMADA *et al.*, 2010). A redução da ligação dupla com magnésio/metanol forneceu o composto **78** com 50% de rendimento (BRETTELE *et al.*, 1981) (Esquema 44).



**Esquema 44.** Síntese do composto **78**.

A redução de ligações duplas conjugadas a grupos retiradores de elétrons utilizando a mistura Mg-MeOH é uma interessante alternativa ao método clássico o

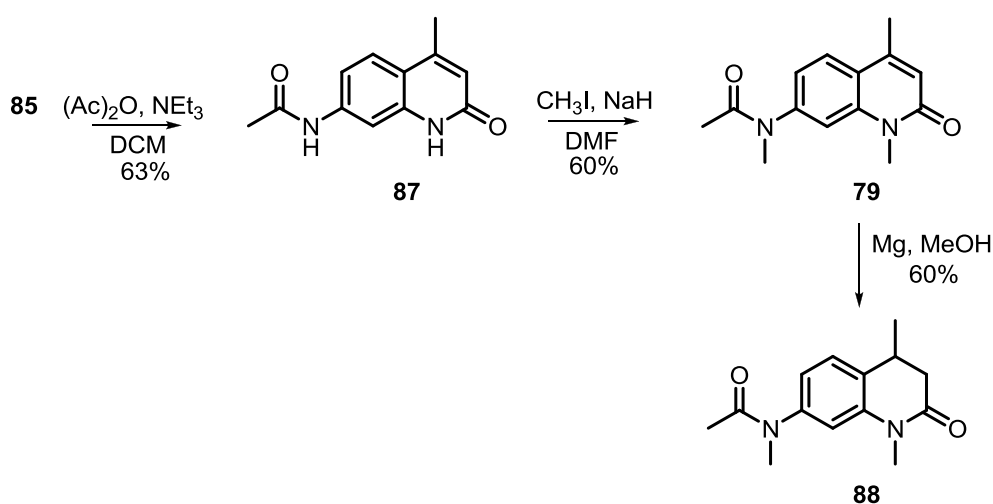
qual emprega hidrogênio molecular e paládio como catalisador. Um mecanismo radicalar é proposto para este tipo de redução (Esquema 45).



**Esquema 45.** Redução de **12** com Mg-MeOH.

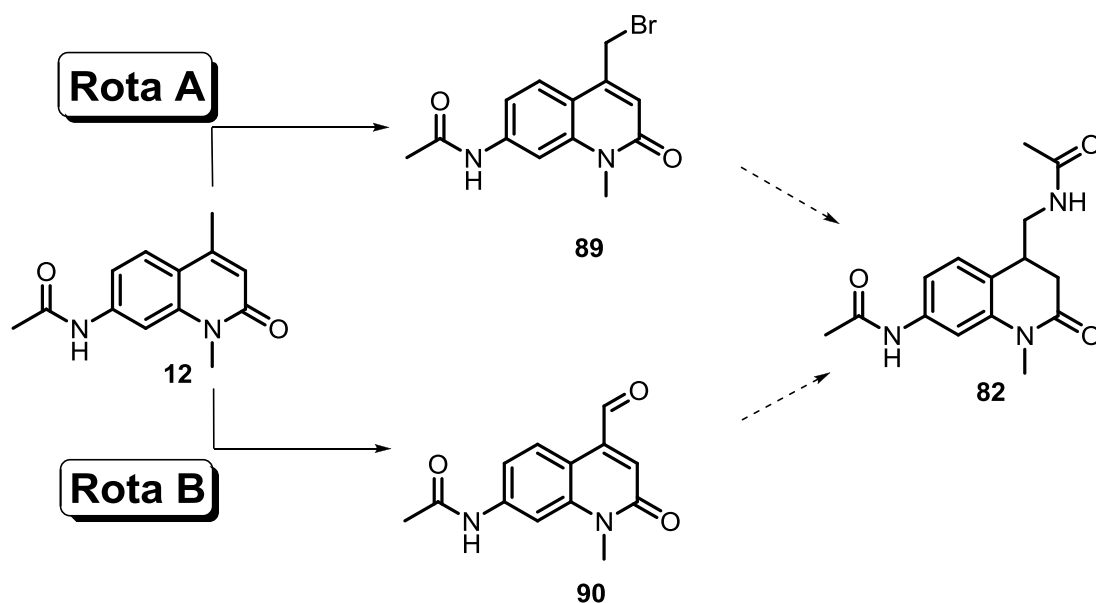
A fim de se avaliar a influência da ligação N-H do grupo acetanilida frente à atividade biológica do composto **12**, foi realizada em paralelo a síntese do composto **79**, que possui ambos os nitrogênios metilados.

O composto **88** foi sintetizado a partir do intermediário reacional **85** em três etapas. A reação acetilação de **85** levou a formação do composto **87**, que através da reação de dupla alquilação, forneceu **79** com 60% de rendimento (YAMADA *et al.*, 2010). O composto **88** foi então obtido pela redução da ligação dupla de **79** com magnésio em etanol (BRETTELE *et al.*, 1981) (Esquema 46).



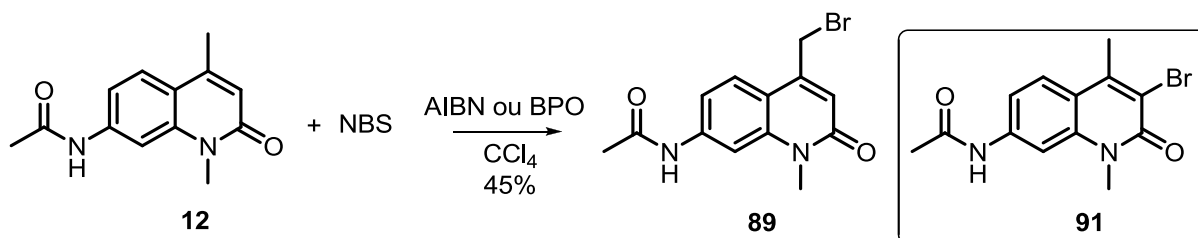
**Esquema 46.** Síntese do composto **88**.

Para a modificação estrutural da metila na posição 4 foram propostas duas metodologias. A rota **A** baseou-se na bromação da metila, seguida de uma reação de substituição nucleofílica para a troca do átomo de bromo pelo grupo nitro. A rota **B** foi baseada na oxidação do grupo metila a aldeído, que poderia ser submetido a uma aminação reductiva para a obtenção dos derivados com o grupo amino (Esquema 47).



**Esquema 47.** Modificação estrutural da metila na posição 4.

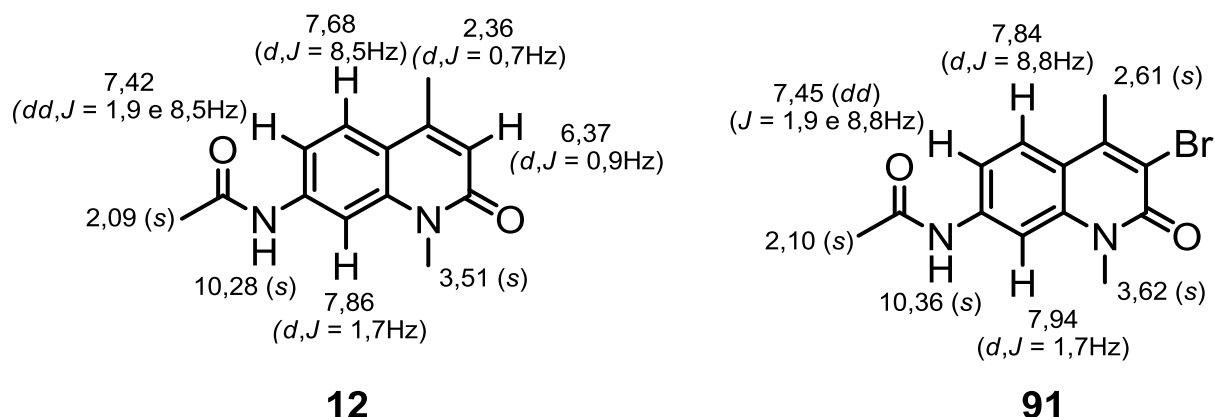
A rota **A** foi avaliada pela reação de bromação empregando *N*-bromo-succinimida, como iniciador radicalar: AIBN e peróxido de benzoíla (BPO), e tetracloreto de carbono como solvente (MAJUMDAR *et al.*, 2006). Também foi avaliado o comportamento da reação frente irradiação de luz utilizando uma lâmpada de 300 W. Entretanto, em todos os casos, foi obtido o produto de bromação na posição 3 (**91**) e não da metila na posição 4 (**89**) (Esquema 48).



**Esquema 48.** Tentativa de bromação do composto 12.

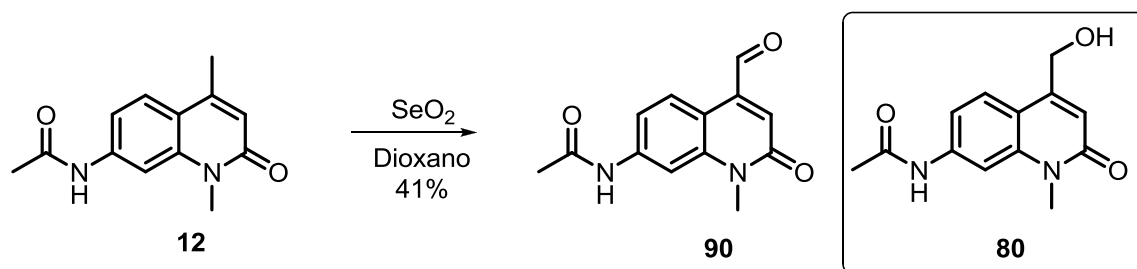
O composto **91** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de uma e duas dimensões e massas de alta resolução. A inserção do átomo de bromo na posição 3

foi confirmada pela ausência do sinal em 6,37 ppm (s, 1H) e também pela multiplicidade da metila na posição 4 (s, 3H) (Figura 21).



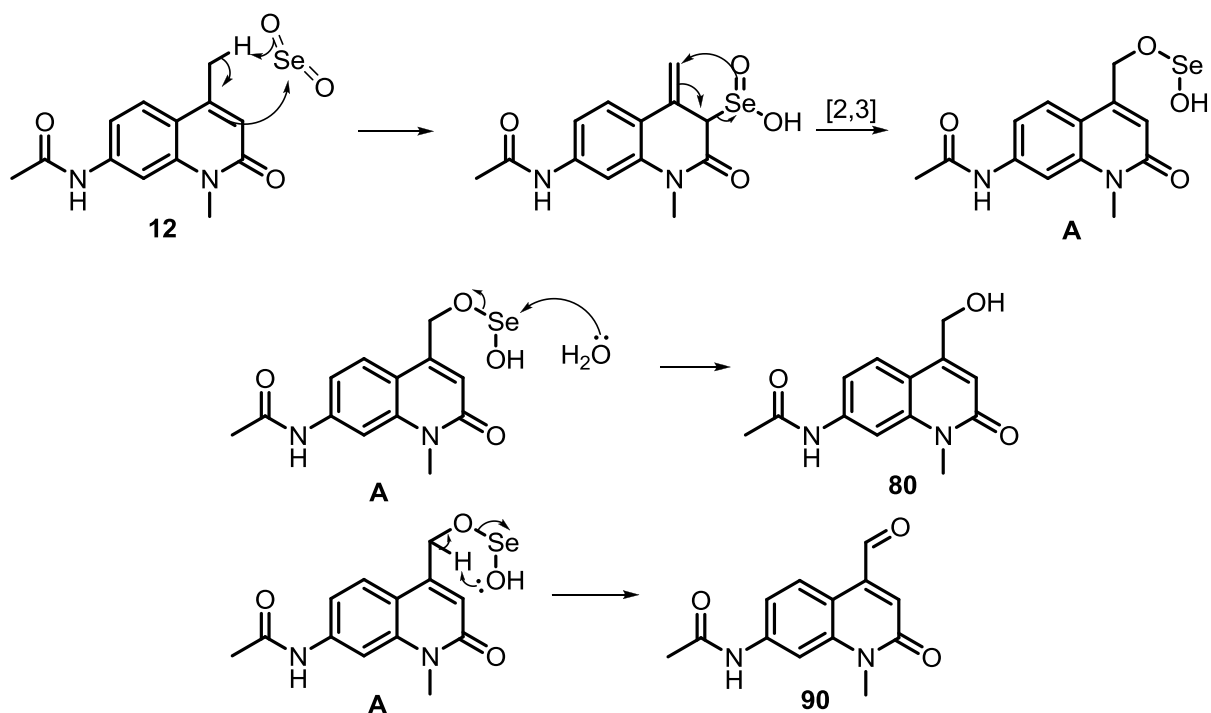
**Figura 21.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **12** e **91**.

A rota **B** foi avaliada pela reação de oxidação empregando óxido de selênio como oxidante (Fonseca *et al.*, 2010). Foram utilizados 2 e 4 equivalentes de óxido de selênio, entretanto, não foi observada a formação do aldeído **90**, e ao final do tempo reacional foi apenas isolado o álcool **80** (Esquema 49).



**Esquema 49.** Oxidação do composto **12**.

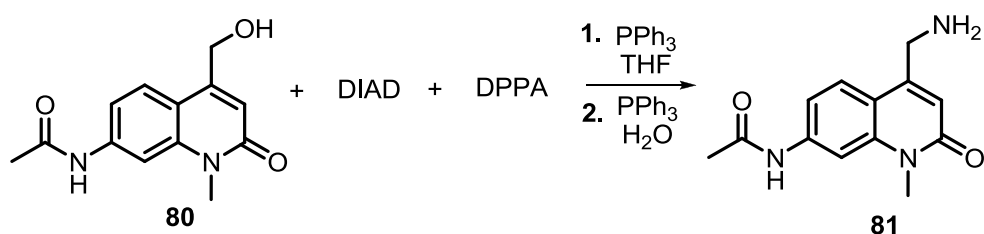
A reação de oxidação de metila alílica com  $\text{SeO}_2$  pode levar ao álcool ou aldeído correspondente. A primeira etapa é uma reação pericíclica do tipo eno onde ocorre a ativação da ligação C-H. A segunda etapa é o rearranjo sigmatrópico [2,3] com geração do intermediário **A**. O composto **A** pode sofrer hidrólise levando a formação do álcool (**80**) ou sofrer eliminação levando a formação do aldeído (**90**) (Esquema 50).



**Esquema 50.** Mecanismo da oxidação de **12** com  $\text{SeO}_2$ .

Embora a reação de oxidação do composto **12** não tenha fornecido o aldeído esperado, o álcool **80** ainda constitui um importante intermediário para síntese orgânica, pois ele pode ser transformado em um bom grupo abandonador e assim utilizado em reações de substituição nucleofílica.

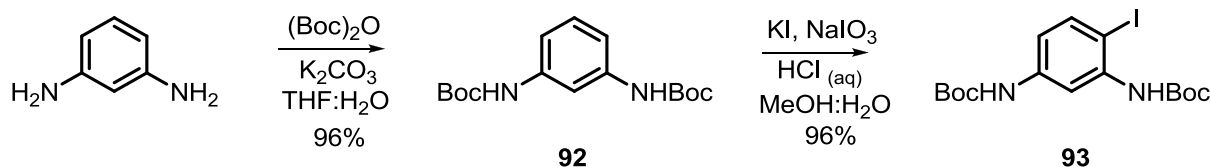
A reação de Mitsunobu se mostrou atrativa para a transformação do grupo hidroxila (OH) de **80** em grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), pois não há a necessidade do isolamento dos intermediários reacionais. Assim, foram realizadas duas tentativas de reação de Mitsunobu (OVERMAN *et al.*, 2001) empregando azodicarboxilato de diisopropila (DIAD), difenilfosforil azida (DPPA) e trifenilfosfina, entretanto ao término da reação o composto **80** foi recuperado (Esquema 51).



**Esquema 51.** Tentativa de síntese de **81**.

Como não possível a obtenção dos derivados substituídos na posição 4 do composto **12** através da rota I, iniciou-se a síntese via Rota II.

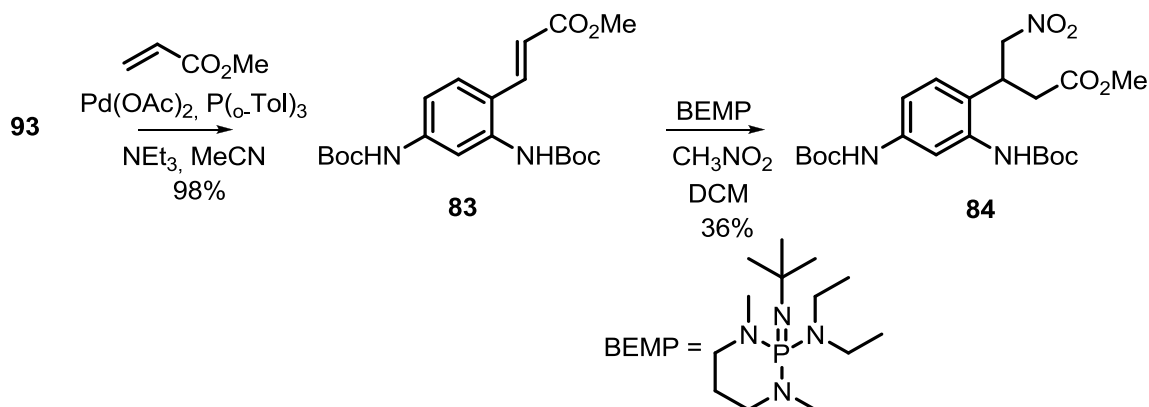
A síntese do composto **93** foi realizada a partir do 1,3-diaminobenzeno. Inicialmente, o composto **92** foi sintetizado pela proteção dos dois grupos amino ( $\text{NH}_2$ ) com o grupo *ter*-butilcarbamato (Boc) (SHENDAGE *et al.*, 2004). Em seguida foi realizada a reação de iodação regioseletiva (ADIMURTHY *et al.*, 2003) de **92** para a obtenção de **93** com rendimento de 92 % após as duas etapas (Esquema 50).



**Esquema 52.** Síntese do composto **93**.

Esta metodologia é interessante para a iodação de compostos aromáticos ricos em elétrons, pois a oxidação do iodeto resulta na formação *in situ* de espécies eletrofílicas que são responsáveis pela iodação do composto aromático em questão, permitindo assim a inserção do átomo de iodo em apenas uma posição da estrutura aromática.

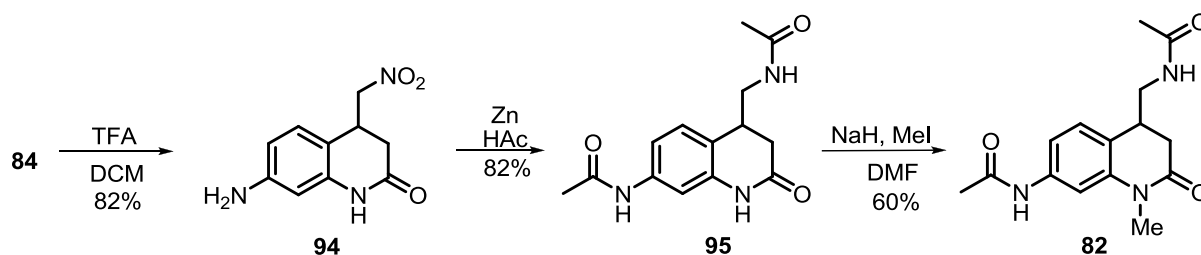
O composto **83** foi obtido através do acoplamento de Heck entre **93** e acrilato de metila, utilizando como catalisador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$  como ligante e trietilamina como base (LEE *et al.*, 2002). O composto **83** é um bom acceptor de Michael, representando um importante intermediário reacional para a introdução de um carbono estereogênico na molécula. Então, **84** foi sintetizado pela reação de adição de nitrometano ao sistema carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de **83** (BALLINI *et al.*, 2008). Foi utilizado BEMP nesta reação, pois esta base serve como modelo para o emprego dos catalisadores derivados de iminofosfina utilizados no grupo do professor Dixon (NÚÑEZ *et al.*, 2013) (Esquema 53).



**Esquema 53.** Síntese do composto **84**.

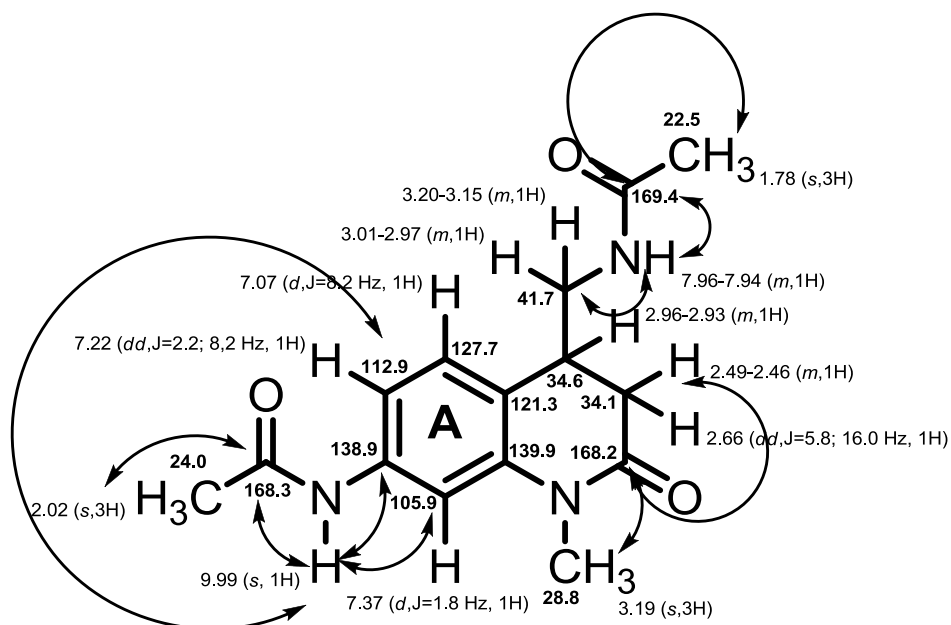


A síntese do composto **82** foi realizada a partir do intermediário reacional **84** em três etapas. A desproteção dos grupos Boc em meio ácido levou à formação da lactama **94** (RUIZ *et al.*, 2012). A redução do grupo nitro com zinco utilizando como solvente ácido acético levou à formação dos grupos acetanilida (posição 7) e acetamida (posição 4) em uma única etapa (KROEMER *et al.*, 2006). Então, foi realizada a alquilação quimiosseletiva de N-H da lactama de **95**, fornecendo **82** com 60% de rendimento (Esquema 54).



**Esquema 54.** Síntese do composto **82**.

O composto **82** foi caracterizado por experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de uma e duas dimensões e espectrometria de massas. A confirmação da posição da metila ( $\text{N-CH}_3$ ) em **82** foi realizada a partir do experimento de HMBC, pelas correlações entre os hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3$  com a carboxila da lactama (168,2 ppm,  $^3J_{\text{C-H}}$ ). O sinal em 9,99 ppm (s, 1H) referente a  $\text{N-H}$  correlaciona com os carbonos em 138,9 ppm ( $^2J_{\text{C-H}}$ ) e 112,9 e 105,9 ppm ( $^3J_{\text{C-H}}$ ), indicando que este grupo acetamida está ligado ao anel aromático **A**. O sinal em 7,96-7,94 ppm (m, 1H) referente a outra ligação  $\text{N-H}$  correlaciona com os carbonos em 169,4 e 41,7 ppm ( $^2J_{\text{C-H}}$ ), indicando que este grupo acetamida está ligado ao carbono metilênico da posição 4 (Figura 22).



**Figura 22.** Correlações HMBC do composto **82**.

Os derivados sintetizados assim como os intermediários sintéticos foram avaliados frente a PCAF, pois não há relatos na literatura se a ausência da ligação dupla é importante ou não para a atividade biológica. A análise dos compostos frente ao sistema *bromodomain* também foi realizada, pois não foram encontrados relatos a respeito da atividade inibitória de quinolonas frente ao sistema *bromodomain*.

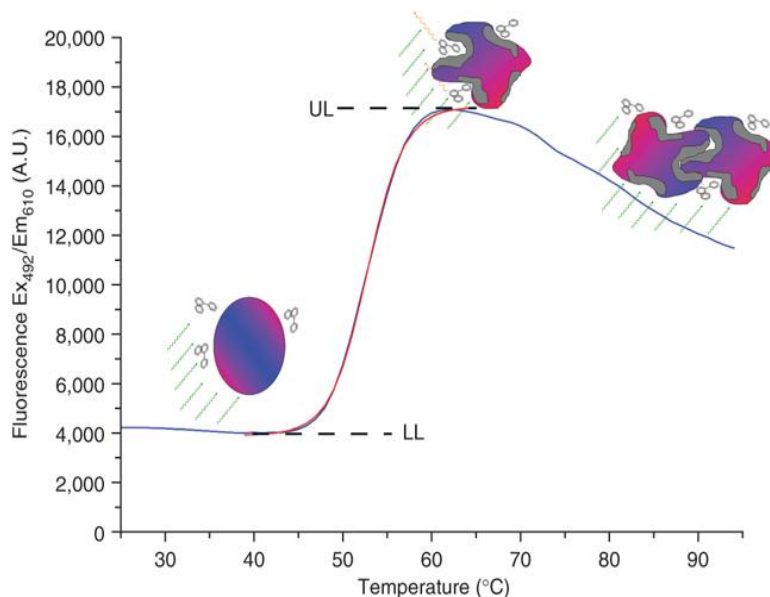
### III.2.2 Bioensaio 1

Os ensaios de inibição das enzimas *bromodomain* (PCAF e *BET*) foram realizados a partir do experimento de desnaturação da enzima em solução pelo aumento da temperatura (NIESEN *et al.*, 2007). A interação entre inibidor e enzima provoca um aumento na temperatura de desnaturação da proteína ( $\Delta$  (°C)). Portanto, valores maiores que 5°C indicam uma potente interação entre inibidor e enzima.

O *dye* (corante orgânico), que não apresenta estrutura molecular dissociada, é simbolizado como três anéis aromáticos na Figura 23. Na presença de uma proteína globular (estrutura esférica representada na linha de base do gráfico), uma intensidade básica de fluorescência é excitada pela luz de 492 nm (demonstrado no gráfico como setas curvas verdes) (NIESEN *et al.*, 2007).

No processo de desnaturação da proteína, partes hidrofóbicas (em cinza) são expostas, assim forte luz de fluorescência de 610 nm (demonstrado no gráfico como seta curva laranja) é emitida pelas moléculas do “*dye*” ligadas a enzima. Seguindo o

pico de intensidade, um gradual decaimento é observado, que é principalmente explicado pelo fato de que a proteína começa a ser removida da solução por precipitação e agregação (NIESEN *et al.*, 2007) (Figura 23).



**Figura 23.** Gráfico da desnaturação de uma proteína globular mediante aquecimento.

A diferença na temperatura de desnaturação da proteína é calculada a partir do baixo e o alto nível de intensidade fluorescência, LL (lower level) e UL (upper level), apresentados no gráfico da Figura 23.

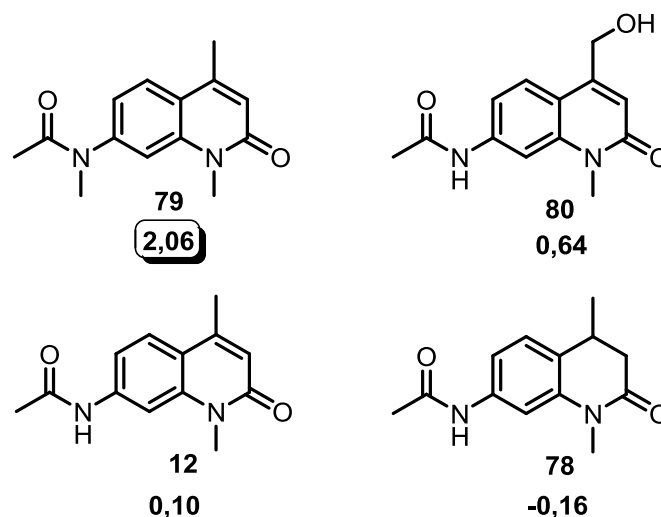
Os compostos sintetizados foram avaliados em PCAF pelo grupo do pesquisador Paul Brennan (NIESEN *et al.*, 2007), e o composto **79** apresentou a melhor atividade inibitória (Tabela 14).

**Tabela 14.** Atividade inibitória frente à PCAF.

Composto	$\Delta$ (°C)
<b>79</b>	2,06
<b>80</b>	0,64
<b>88</b>	0,36
<b>12</b>	0,10
<b>78</b>	-0,16
<b>94</b>	-0,22
<b>95</b>	-0,91
<b>82</b>	-1,16

\*Os ensaios foram realizados a uma concentração dos compostos de 10 $\mu$ M.

Analisando os resultados obtidos, foi possível verificar que a ligação dupla é importante para a atividade inibitória, visto que **78** foi menos ativo que **12**. Outras duas informações obtidas foram: a ligação N-H do grupo acetanilida não é importante para a atividade de **12** e a presença da hidroxila em **80** proporcionou uma melhora na atividade inibitória de **12** (Figura 24).



**Figura 24.** Atividade inibitória frente PCAF no bioensaio 1 a 10  $\mu$ M.

Apenas os compostos **12**, **79** e **80** foram avaliados no sistema BET *bromodomain*, porém, nenhum dos derivados sintetizados apresentou atividade inibitória relevante se comparado a **12** (Tabela 15).

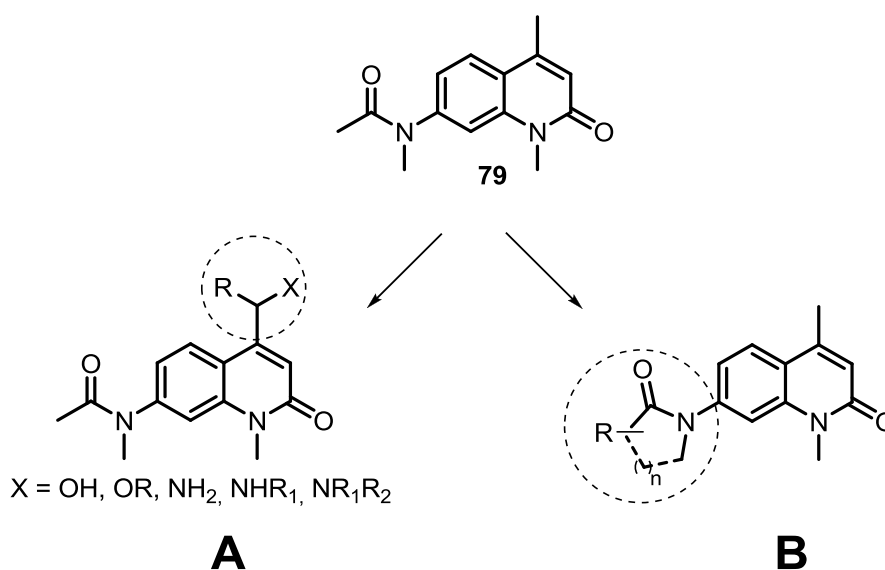
**Tabela 15.** Atividade inibitória frente a BET *bromodomain*.

Composto	$\Delta$ ( $^{\circ}$ C)		
	BRD1A	BRD4A	BRD9A
<b>12</b>	-0,1	0,475	2,86
<b>79</b>	0,73	1,125	2,53
<b>80</b>	0,26	0,255	0,79

\*Os ensaios foram realizados a uma concentração dos compostos de 10 $\mu$ M.

Portanto, visando à melhora da atividade inibitória do composto **79**, assim como a inserção de carbonos quaternários na molécula, foram propostas duas rotas de modificação estrutural. A rota **A** baseia-se na oxidação do grupo metila da posição 4 da lactama, que pode ser submetido a reações de adição nucleofílica convencionais assim como organocatalisadas. Na modificação estrutural **B**, foi explorada a expansão do grupo acetamida a sistemas cíclicos, que também

representam interessante alternativa para a inserção de centros quirais (Esquema 52).

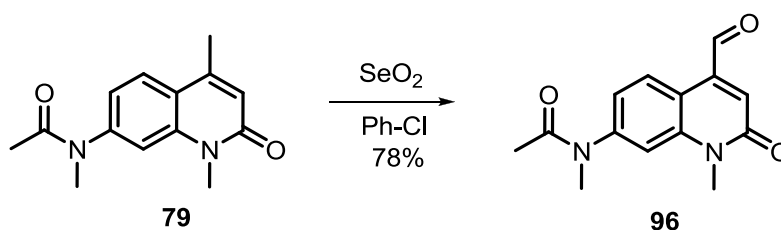


**Esquema 55.** Modificação estrutural do composto **79**.

### III.2.3 Síntese dos derivados de **79** via rota A

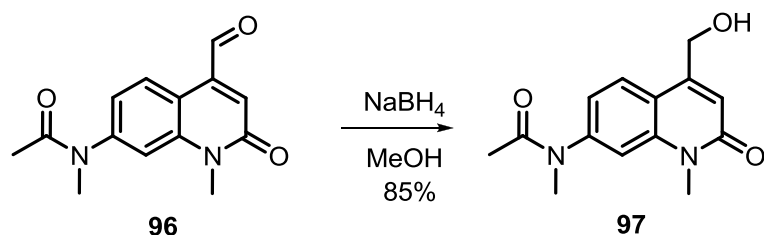
O aldeído **96** constitui um intermediário reacional importante para a síntese dos derivados via a rota A, pois o mesmo pode ser submetido a reações de adição nucleofílica e também podem ser exploradas as reações aldólicas organocatalisadas para a construção de centros estereogênicos.

O composto **96** foi obtido através da oxidação de **79** utilizando SeO<sub>2</sub> como agente oxidante (Fonseca *et al.*, 2010) (Esquema 56). Nesta reação foi utilizado clorobenzeno como solvente, pois o mesmo permite uma temperatura de refluxo mais alta que o dioxano, assim favorecendo o produto de eliminação (aldeído) (Esquema 50).



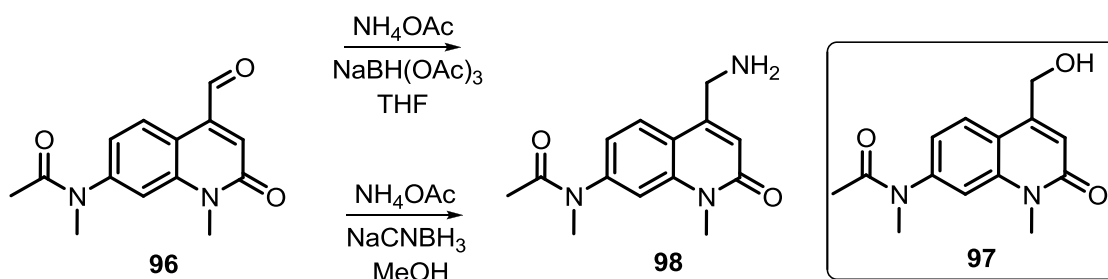
**Esquema 56.** Síntese do composto **96**.

A obtenção do álcool **97** foi realizada pela redução de **96** com boridreto de sódio em metanol (Fonseca *et al.*, 2010) (Esquema 57).



**Esquema 57.** Síntese do composto **97**.

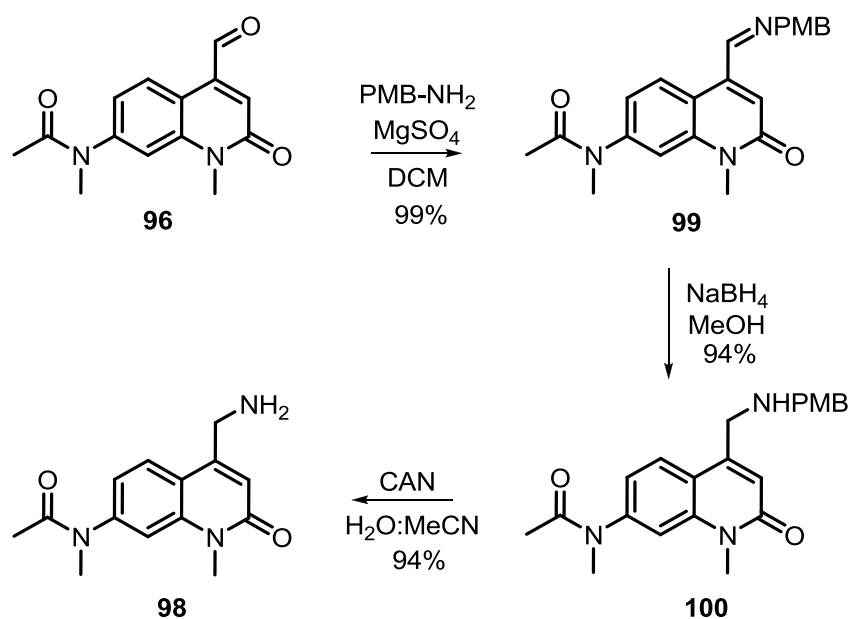
Para a obtenção da amina **98** foram realizadas duas tentativas, uma utilizando acetato de amônio e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (ABDEL-MAGID *et al.*, 1996), e outra utilizando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  e  $\text{NaCNBH}_3$  (DEVENDER *et al.*, 2013) como agente redutor, entretanto, em ambos os casos, foi isolado o álcool como produto de redução do aldeído (Esquema 58).



**Esquema 58.** Tentativas de obtenção de **98**.

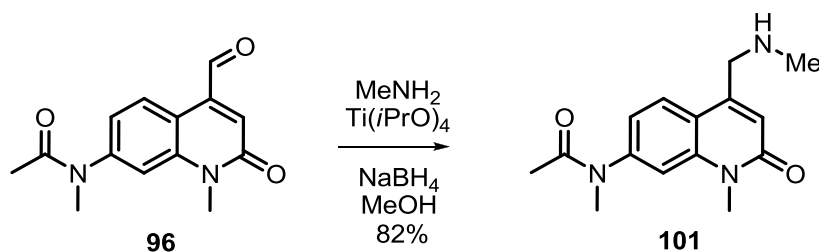
Como não foi possível à redução da imina gerada *in situ* (Esquema 56), foi realizada a síntese de uma imina protegida, a qual é estável, e pode ser posteriormente reduzida a amina correspondente.

A síntese da imina protegida com o grupo PMB (*p*-metoxibenzil) foi realizada pela reação de **96** com *p*-metoxi-benzilamina em diclorometano (BOYER *et al.*, 2008). O composto **100** foi obtido pela redução da imina **99** com boridreto de sódio em metanol (AZIZI *et al.*, 2008). A clivagem do grupo PMB com CAN em  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (ADAMS *et al.*, 1998) forneceu a amina primária **98** com rendimento de 88% após as duas etapas (Esquema 59).



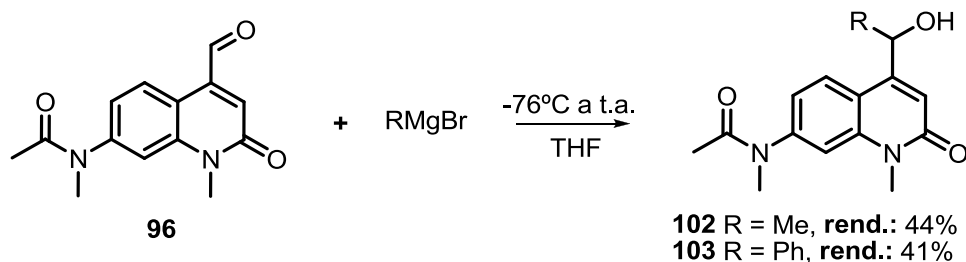
**Esquema 59.** Síntese do composto **98**.

A amina secundária **101** foi obtida pela aminação reductiva de **96** empregando  $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$  e metilamina (SUKANTA *et al.*, 1995) (Esquema 60). Este procedimento é importante para a síntese de aminas secundárias a partir de aldeídos, entretanto, o mesmo não foi aplicado para a obtenção de **98**, pois neste caso a amina primária formada é mais nucleofílica que  $\text{NH}_3$ , fornecendo assim uma mistura de produtos de aminação reductiva.



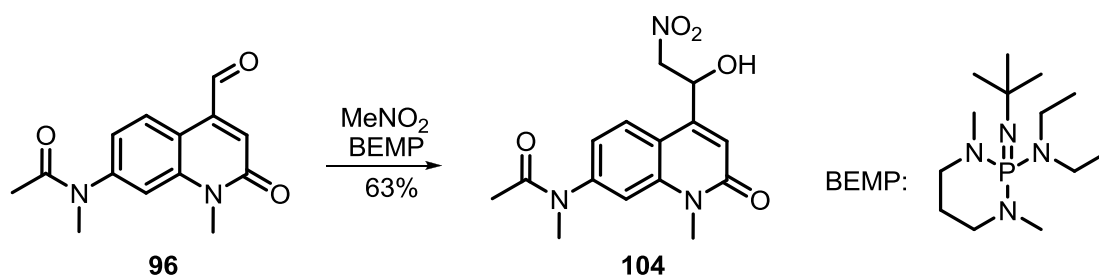
**Esquema 60.** Síntese do composto **101**.

Com o intuito de avaliar a presença de um centro esterogênico na posição 4, foram sintetizados alguns compostos via adição nucleofílica à carbonila do aldeído. Os compostos **102** e **103** foram obtidos pela adição nucleofílica dos organometálicos: brometo de metilmagnésio e brometo de fenilmagnésio, ao composto **96** (Esquema 61).



**Esquema 61.** Síntese dos compostos **102** e **103**.

O  $\beta$ -nitroálcool **104** foi sintetizado pela reação de Henry (CHRISTENSEN *et al.*, 2001) com **96**, utilizando excesso de nitrometano e BEMP como base (Esquema 62).



**Esquema 62.** Síntese do composto **104**.

O aldeído **96** e seus derivados foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de uma e duas dimensões, massas de alta resolução e infravermelho. Para o composto **104**, o anel **A** foi caracterizado pelos três sinais em  $\delta$  7,91 (*d*,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,31 (*dd*,  $J = 1,7$  e 8,5 Hz, 1H) e 7,57 (*sl*, 1H) referentes aos hidrogênios aromáticos, e dois singletos em 3,25 e 1,90 ppm integrando para 3 hidrogênios cada, referentes ao grupo acetanilida. O anel **B** foi caracterizado pelos dois singletos em 3,61 e 6,77 ppm, referentes a metila na posição 1 (N-CH<sub>3</sub>) e ao hidrogênio na posição 3. O  $\beta$ -nitroálcool foi caracterizado pelos sinais em  $\delta$  6,45 ppm (*d*,  $J = 5,1$  Hz, 1H, CH-OH), 5,75-5,72 ppm (*m*, 1H, HO-CH-), e pelos duplos dubletos em 5,01 ppm (*dd*,  $J = 2,6$  e 12,9 Hz) e 4,64 ppm (*dd*,  $J = 9,0$  e 12,9 Hz) referentes a CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub> (Figura 25).



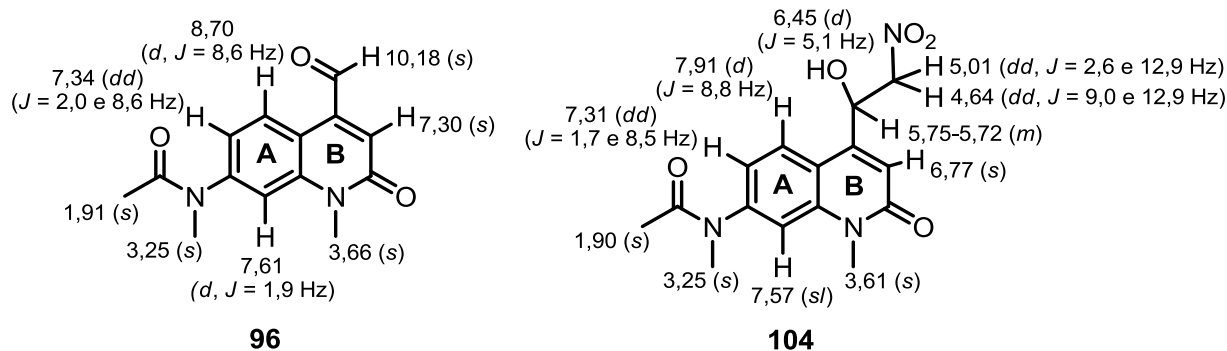
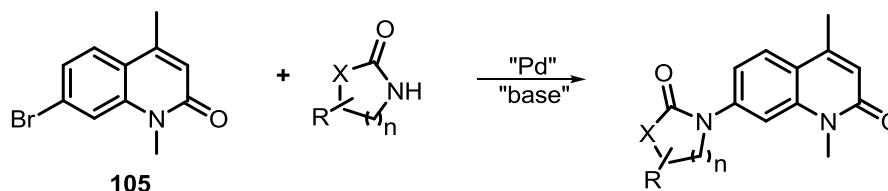


Figura 25. Dados RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **96** e **104**.

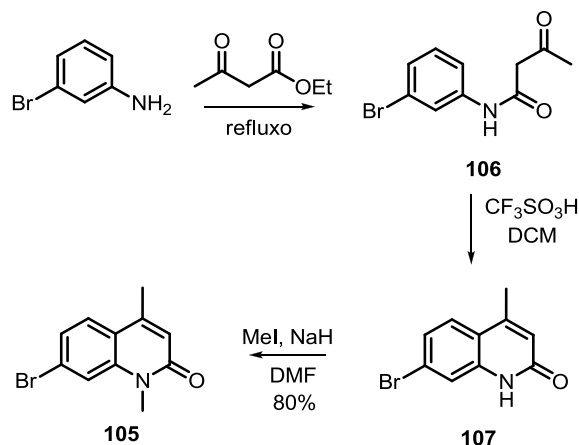
### III.2.4 Síntese dos derivados de **87** via rota B

Os derivados cíclicos (Rota B) foram sintetizados através do acoplamento de Buchwald-Hartwig entre **105** e diferentes lactamas (YIN *et al.*, 2000) (Esquema 63).



Esquema 63. Acoplamento de Buchwald-Hartwig.

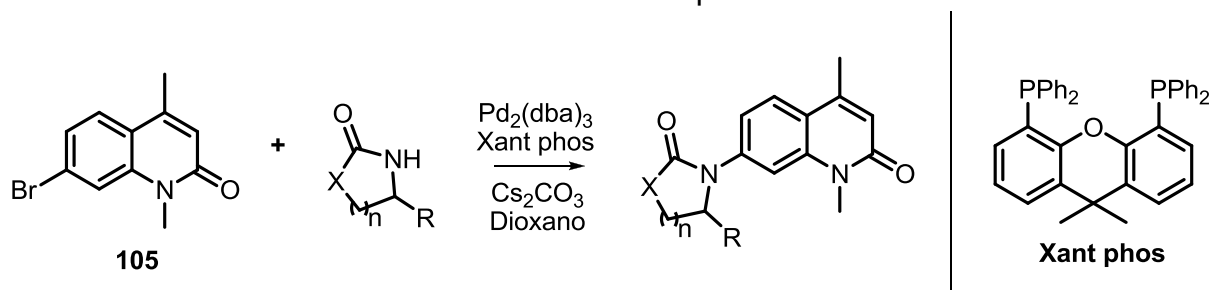
O composto **105** foi sintetizado em três etapas a partir da *m*-bromo-anilina. Primeiramente, a *m*-bromo-anilina foi reagida com acetoacetato de etila para a obtenção de **106**, que após reação de condensação e eliminação de água em meio ácido, forneceu a 2-quinolinona **107** com rendimento de 30% após as duas etapas (SAI *et al.*, 2007). A reação de alquilação de **107** com iodeto de metila e hidreto de sódio como base, forneceu o composto **105** com 80% de rendimento (Esquema 64).



Esquema 64. Síntese do composto **105**.

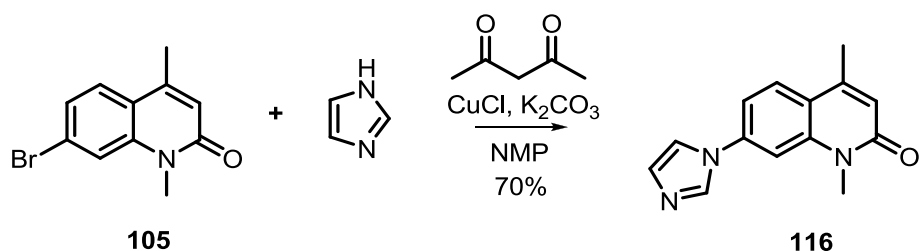
O acoplamento de Buchwald-Hartwig foi realizado utilizando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  como catalisador, Xant-phos como ligante,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base e dioxano como solvente (YIN *et al.*, 2002). Como componente de acoplamento foram empregadas a caprolactama (**108**), valerolactama (**109**) e a butirolactama (**110**). Foram utilizadas duas lactamas substituídas derivadas do ácido piroglutâmico (**111** e **112**), a fim de avaliar a atividade inibitória destes compostos com a presença de carbono assimétrico. Foram também sintetizados três derivados contendo um heteroátomo no anel da lactama: duas ureias (**113** e **114**), sendo uma delas possuindo o nitrogênio metilado (**114**) e um carbamato (**115**) (Tabela 16).

**Tabela 16.** Síntese dos compostos **108-115**.



Composto	X	N	-R	Rendimento (%)
<b>108</b>	$\text{CH}_2$	3	H	91
<b>109</b>	$\text{CH}_2$	2	H	76
<b>110</b>	$\text{CH}_2$	1	H	96
<b>111</b>	$\text{CH}_2$	1	$\sim\text{CO}_2\text{Me}$	57
<b>112</b>	$\text{CH}_2$	1	$\text{---}\text{CO}_2\text{Me}$	60
<b>113</b>	NH	2	H	52
<b>114</b>	NMe	2	H	33
<b>115</b>	O	2	H	8

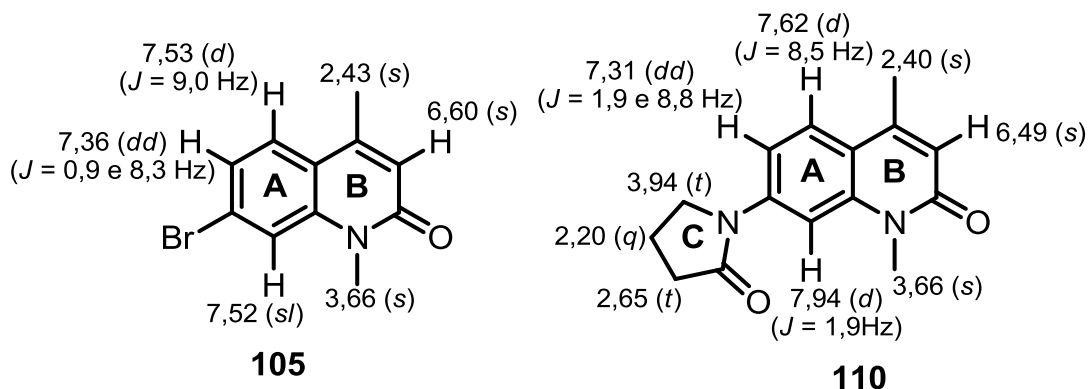
A síntese do derivado **116**, que possui o anel heteroarômico imidazol, não foi possível através do acoplamento de Buchwald-Hartwig. Então, foi empregada a reação de Ullmann (BELETSKAYA *et al.*, 2004), utilizando como catalisador  $\text{CuCl}$ , carbonato de potássio como base, pentano-2,4-diona como ligante e NMP como solvente (Esquema 65).



**Esquema 65.** Síntese do composto **116**.

O composto **105** e os produtos de acoplamento (**108-116**) foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de uma e duas dimensões, massas de alta resolução e infravermelho.

Para o composto **110**, o anel **A** foi caracterizado pelos três sinais em  $\delta$  7,62 (*d*,  $J = 8,5$  Hz), 7,31 (*dd*,  $J = 1,9$  e 8,8 Hz) e 7,94 (*d*,  $J = 1,9$  Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos. O anel **B** foi caracterizado pelos três singletos em 3,66 ppm (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 6,49 ppm (*s*, 1H, C=CH) e 2,40 ppm (*s*, 3H, HC=C-CH<sub>3</sub>) e o anel **C** foi caracterizado pelos sinais em 3,94 ppm (*t*, 2H, CON-CH<sub>2</sub>), 2,65 ppm (*t*, 2H, CH<sub>2</sub>-CON) e 2,20 ppm (*q*, 2H, CON-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). (Figura 26).



**Figura 26.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **105** e **110**.

### III.2.5 Bioensaios 2

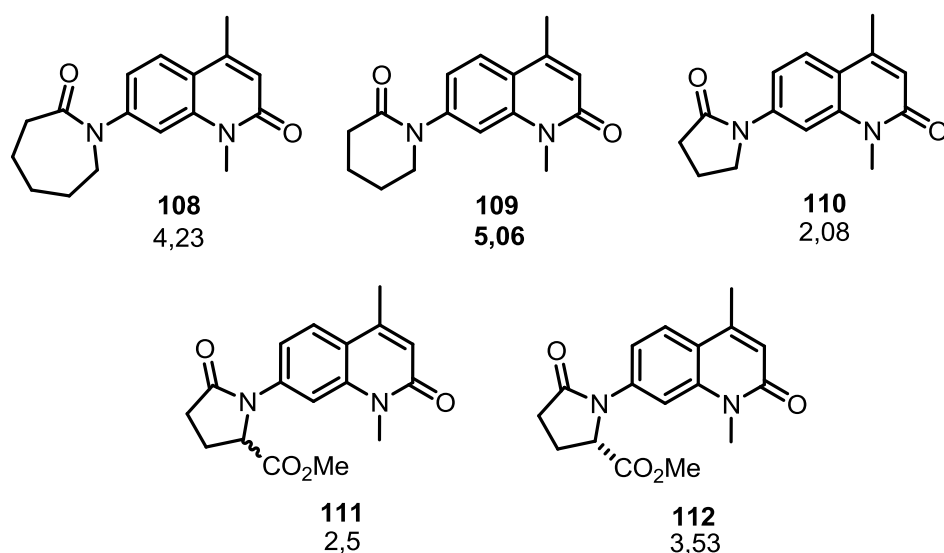
Os derivados de **79**, sintetizados nas rotas **A** e **B**, assim como os intermediários reacionais, foram avaliados frente à inibição de PCAF e de *BET bromodomain* (Tabela 17).

**Tabela 17.** Atividade inibitória frente à *BET bromodomain* e PCAF – Bioensaio 2

Composto	$\Delta$ (°C)			
	PCAF	BRD1A	BRD4A	BRD9A
<b>79</b>	2,06	0,73	1,125	2,53
<b>96</b>	-0,62	-0,16	-0,51	1,16
<b>97</b>	0,28	0,22	-0,01	1,17
<b>102</b>	-0,30	0,70	0,11	0,97
<b>103</b>	0,17	0,31	0,69	1,16
<b>104</b>	-0,13	0,05	-0,29	0,67
<b>98</b>	-	-	0,52	0,06
<b>101</b>	0,19	0,03	-0,19	0,53
<b>100</b>	-	-	0,15	1,10
<b>105</b>	0,82	0,37	0,98	4,75
<b>108</b>	0,17	0,49	-0,24	4,23
<b>109</b>	0,58	0,14	-1,05	<b>5,06</b>
<b>110</b>	0,19	-0,04	-0,27	2,08
<b>111</b>	0,05	0,36	0,10	2,50
<b>112</b>	0,20	0,35	0,23	3,53
<b>113</b>	-	-	0,24	4,57
<b>114</b>	-	-	0,41	2,89
<b>115</b>	-	-	-1,25	2,33
<b>116</b>	0,37	0,38	0,78	2,68

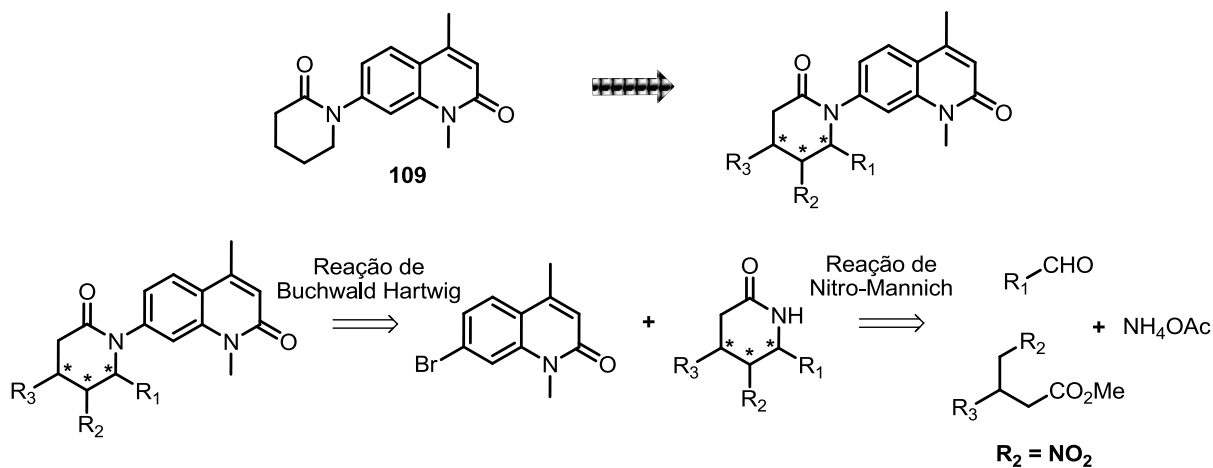
\*Os ensaios foram realizados a uma concentração dos compostos de 10 $\mu$ M.

Dentre os compostos avaliados em PCAF, nenhum deles apresentou melhor atividade inibitória que o composto **79**. Contudo, dentre as lactamas testadas nas enzimas da família *BET bromodomain*, o composto **109** mostrou interessante atividade inibitória e seletividade. Foi também observado que **112** (enantiomericamente puro) foi mais ativo que **111** (racêmico) para BRD9A (Figura 27).



**Figura 27.** Atividade inibitória das lactamas **108-112** frente a BRD9A.

Portanto, ficou evidenciado que o composto **109** possuindo a lactama de seis membros foi o que mostrou melhor atividade inibitória, e a presença de grupos substituintes na posição  $\alpha$  ao nitrogênio podem amplificar a inibição e seletividade do composto. Assim, foi proposta a síntese de lactamas de seis membros possuindo diferentes grupos substituintes visando melhorar a atividade inibitória do composto **109** (Esquema 66).

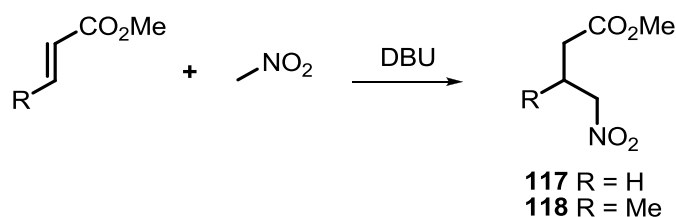


**Esquema 66.** Estratégia para síntese dos derivados de **109**.

### III.2.6 Síntese dos derivados de 109

A síntese das lactamas substituídas foi baseada na reação de nitro-Mannich (JAKUBEC *et al.*, 2012) seguida de lactamização entre um  $\delta$ -nitro-éster, acetato de amônio e diferentes aldeídos.

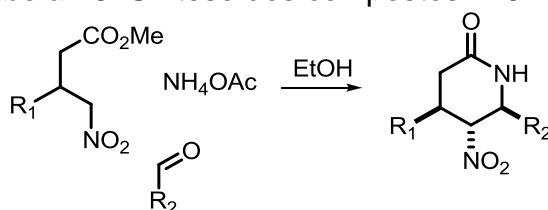
Foram sintetizados dois  $\delta$ -nitro-ésteres a partir da adição de nitrometano a acrilato de metila (**117**) e crotonato de metila (**118**), catalisada por DBU (ESCALANTE *et al.*, 2009) (Esquema 67).



**Esquema 67.** Síntese dos compostos **117** e **118**.

A reação de nitro-Mannich seguida de lactamização foi realizada em tubo selado a 90 °C, empregando diferentes aldeídos, NH<sub>4</sub>OAc e os  $\delta$ -nitro-ésteres **117** e **118**. As lactamas sintetizadas foram purificadas por coluna cromatográfica flash e apresentaram o diastereoisômero *trans* como produto majoritário (JAKUBEC *et al.*, 2012) (Tabela 18).

**Tabela 18.** Síntese dos compostos **119-124**.

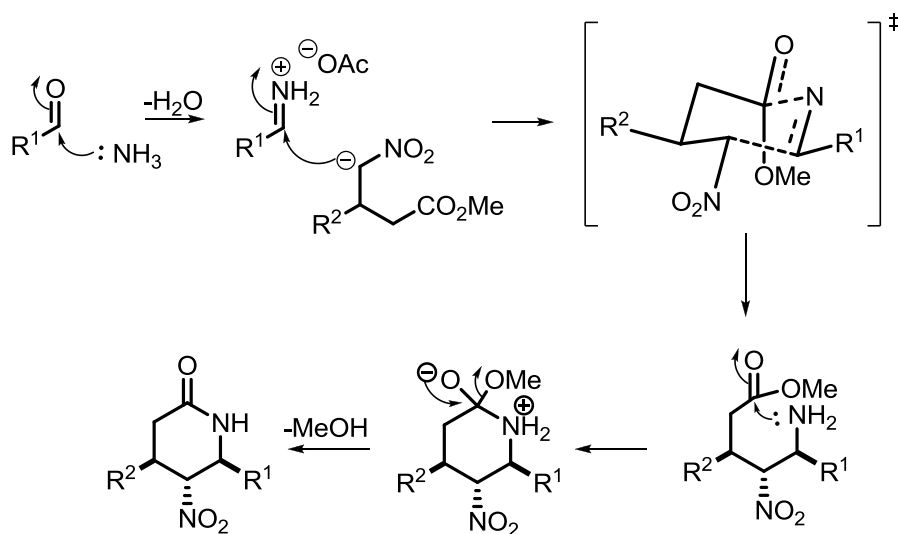


Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
<b>119</b>	Me	H	64
<b>120</b>	Me	Me	12
<b>121</b>	H	Me	61
<b>122</b>	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92
<b>123</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	71
<b>124</b>	Me	<i>p</i> -OMe- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40

\*Após purificação cromatográfica, o diastereoisômero *anti* foi obtido como produto majoritário.

O mecanismo da reação do tipo nitro-Mannich começa pela formação do íon imínium entre o aldeído e a amina. Em seguida ocorre o ataque do nitroéster ao íon imínium formando a nova ligação C-C, nesta etapa há a formação do intermediário reacional do tipo Zimmerman–Traxler, onde os substituintes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub> ocupam

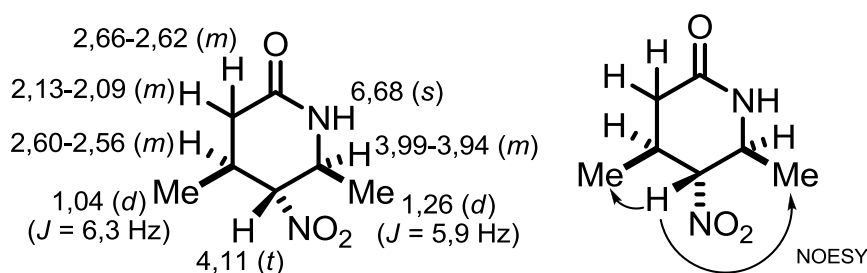
posições equatoriais diminuindo as interações estereo e eletrônicas, o que explica a diastereosseletividade *anti*. A última etapa é a formação da lactama com eliminação de metanol (Esquema 68).



**Esquema 68.** Mecanismo da reação tipo nitro-Mannich.

Os compostos **117** e **118**, assim como as lactamas **119-124** foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de uma e duas dimensões, ponto de fusão, espectrometria de massas e infravermelho.

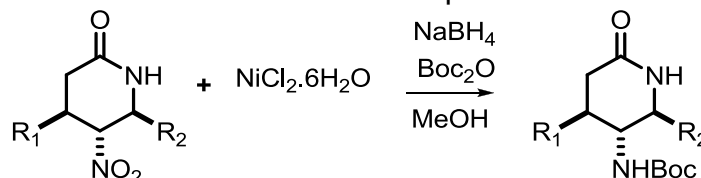
Para o composto **120**, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram observados os sinais  $\delta$  6,68 ppm (s, 1H, N-H), 4,11 ppm (t, 1H, -CH-NO<sub>2</sub>), 3,99-3,94 ppm (m, 1H, N-CH-CH<sub>3</sub>), 2,60-2,56 ppm (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,66-2,62 ppm (m, 1H) e 2,13-2,09 ppm (m, 1H) referentes aos hidrogênios CO-CH<sub>2</sub>. Foram identificados dois dubletos em 1,26 ppm (d,  $J = 5,9$  Hz, 3H) e 1,04 ppm (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H) referentes as metilas N-CH-CH<sub>3</sub> e CO-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>, respectivamente. A estereoquímica relativa entre os grupos CH<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub> foi atribuída através do experimento de NOESY, onde foi observada a correlação dos dois grupos CH<sub>3</sub> com o hidrogênio em 4,11 ppm, indicando a estereoquímica relativa *trans* (Figura 28).



**Figura 28.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e NOESY do composto **120**.

As lactamas **119-124** não foram usadas diretamente no acoplamento de Buchwald-Hartwig, pois o mesmo é realizado em meio básico e assim os compostos poderiam sofrer epimerização do carbono  $\alpha$  ao grupo nitro. Então foi realizada redução do grupo nitro a amino com  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NaBH}_4$  seguida da proteção com o grupo Boc (Tabela 19).

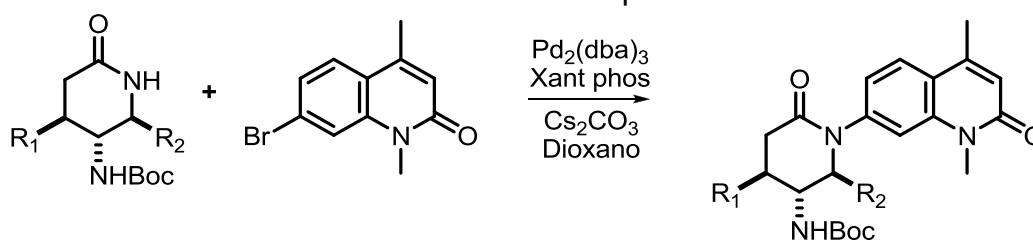
**Tabela 19.** Síntese dos compostos **125-130**.



Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
<b>125</b>	Me	H	85
<b>126</b>	Me	Me	39
<b>127</b>	H	Me	74
<b>128</b>	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	98
<b>129</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89
<b>130</b>	Me	<i>p</i> -OMe- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55

Os derivados Boc-amino **125-130** foram submetidos ao acoplamento de Buchwald-Hartwig com **105** (YIN *et al.*, 2002) (Tabela 20).

**Tabela 20.** Síntese dos compostos **131-135**.

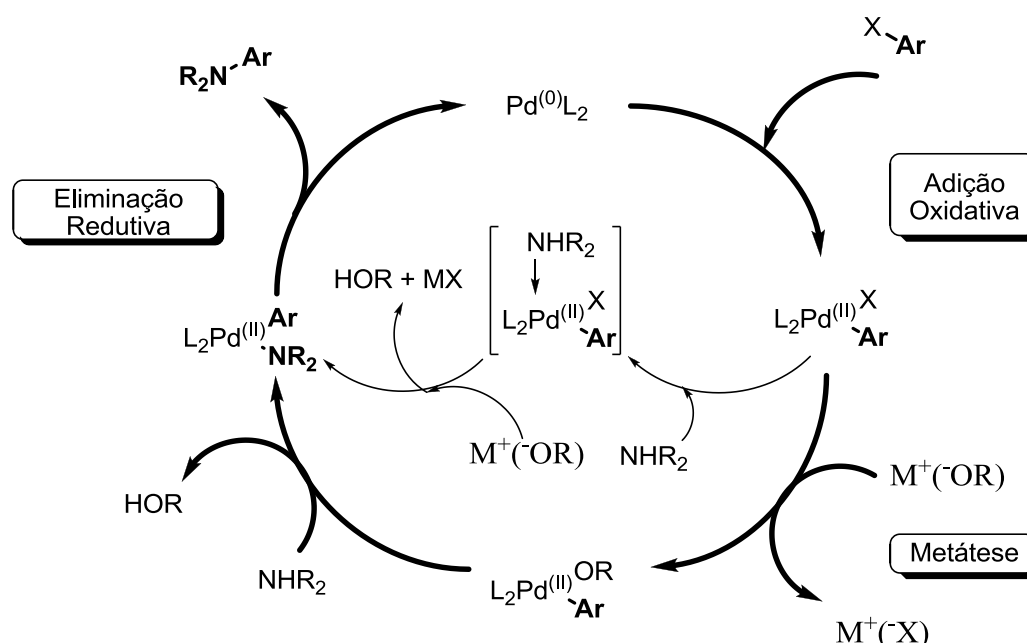


Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
<b>131</b>	Me	H	62
<b>132</b>	Me	Me	73
<b>133</b>	H	Me	26
<b>134</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	18
<b>135</b>	Me	<i>p</i> -OMe- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22



O acoplamento de Buchwald-Hartwig entre as lactamas substituídas e o haleto **105** levou aos produtos **131-135** com rendimentos químicos baixos a moderados.

A primeira etapa do ciclo catalítico da reação de Buchwald-Hartwig é a adição oxidativa do Pd<sup>(0)</sup> pelo haleto de arila. Na segunda etapa, o intermediário amida-Pd<sup>(II)</sup>-aril pode ser formado tanto pela troca direta do haleto pela amida ou via o intermediário RO-Pd<sup>(II)</sup>-aril. Finalmente, a eliminação redutiva resulta na formação da ligação C-N e Pd<sup>(0)</sup> é regenerado (WOLFE *et al.*, 1996) (Esquema 69).



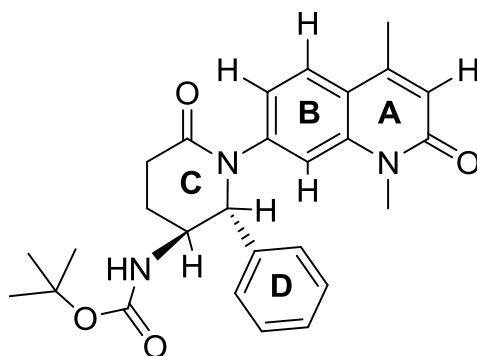
**Esquema 69.** Mecanismo da reação de Buchwald-Hartwig.

O acoplamento ocorre na ligação N-H da lactama por este nitrogênio ser mais nucleofílico e menos impedido estericamente N-H do grupo NHBoc. Os compostos **134** e **135** apresentaram os piores rendimentos, o que pode ser explicado pelo impedimento estérico em torno da ligação N-H pelos grupos aromáticos na posição  $\alpha$  ao nitrogênio.

Os compostos **131-135** foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de uma e duas dimensões, massas de alta resolução e infravermelho.

Para o composto **134**, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H foram observados os sinais  $\delta$  3,51 ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 6,53 ppm (s, 1H, C=CH) e 2,39 ppm (s, 3H, HC=C-CH<sub>3</sub>) referentes ao anel **A**. Os hidrogênios aromáticos do anel **B** foram caracterizados pelos sinais em  $\delta$  7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,5 e 8,5 Hz, 1H) e 7,14 (sl, 1H). O anel **C** foi caracterizado pelos sinais em  $\delta$  5,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H, CON-CH-

Ar), 4,11 ppm (*sl*, 1H, CH-NHBoc), 5,30 ppm (*sl*, 1H, CH-NHBoc), 1,51 ppm (*s*, 9H, CH-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), e pelos multipletos em  $\delta$  2,87-2,81 ppm (*m*, 1H) e 2,77-2,71 ppm (*m*, 1H) referentes a COCH<sub>2</sub>, 2,21-2,14 ppm (*m*, 1H) e 1,86-1,83 ppm (*m*, 1H) referentes a H<sub>2</sub>C-CH-NHBoc. O sinais para os hidrogênios aromáticos do anel **D** foram 7,40-7,39 ppm (*m*, 4H) e 7,33-7,29 ppm (*m*, 1H) (Figura 29).



**Figura 29.** Composto **134**.

### III.2.7 Bioensaios 3

Os compostos obtidos pelo acoplamento de Buchwald-Hartwig entre as diferentes lactamas substituídas e **105**, foram avaliados frente à inibição da família *bromodomain* (Tabela 21).

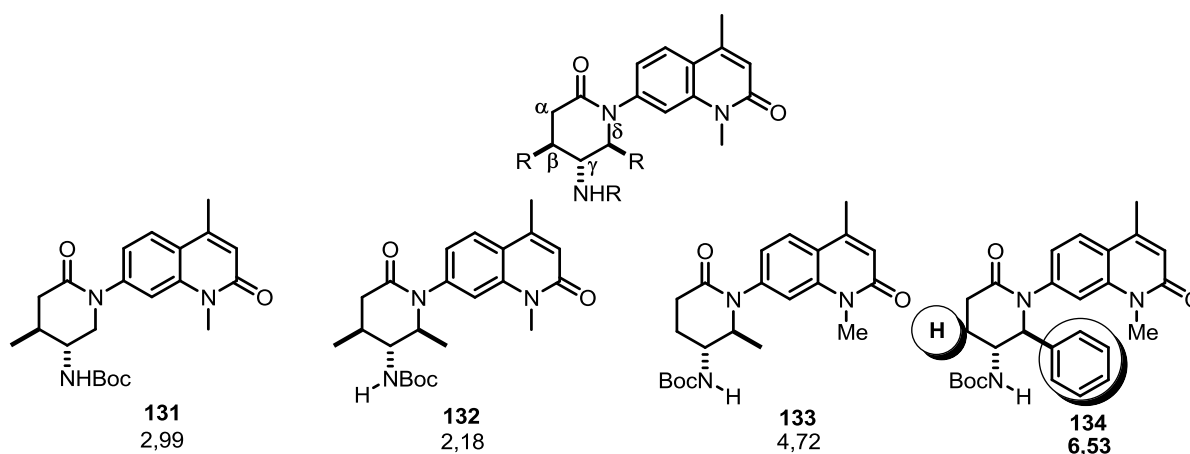
**Tabela 21.** Atividade inibitória frente a *bromodomain* – Bioensaio 3

Composto	$\Delta$ (°C)	
	BRD4A	BRD9A
<b>109</b>	-1,05	5,06
<b>132</b>	-0,28	2,18
<b>131</b>	0,51	2,99
<b>133</b>	-0,54	4,72
<b>135</b>	0,20	1,64
<b>134</b>	<b>-1,26</b>	<b>6,57</b>

\*Os ensaios foram realizados a uma concentração dos compostos de 10 $\mu$ M.

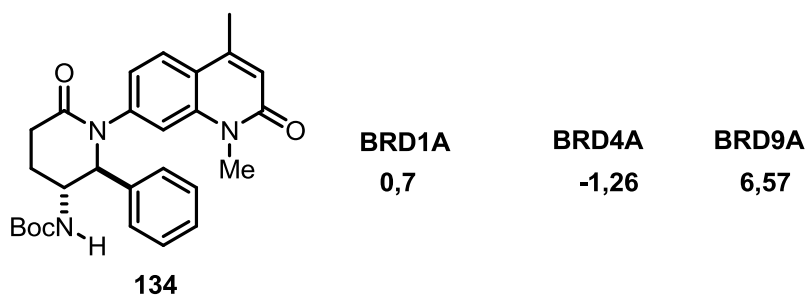
Dentre os resultados obtidos, os compostos que apresentam o grupo metila na posição  $\beta$  da lactama mostraram menor atividade inibitória. Dentre os compostos apenas substituídos em  $\gamma$  e  $\delta$ , o composto **134** (grupo fenil em  $\delta$ ) foi o mais ativo. Foi

então realizado o experimento para determinar a concentração mínima para inibição de 50% (IC<sub>50</sub>) da atividade em BRD9A, e o mesmo apresentou um valor de 99 nM. (Figura 30).



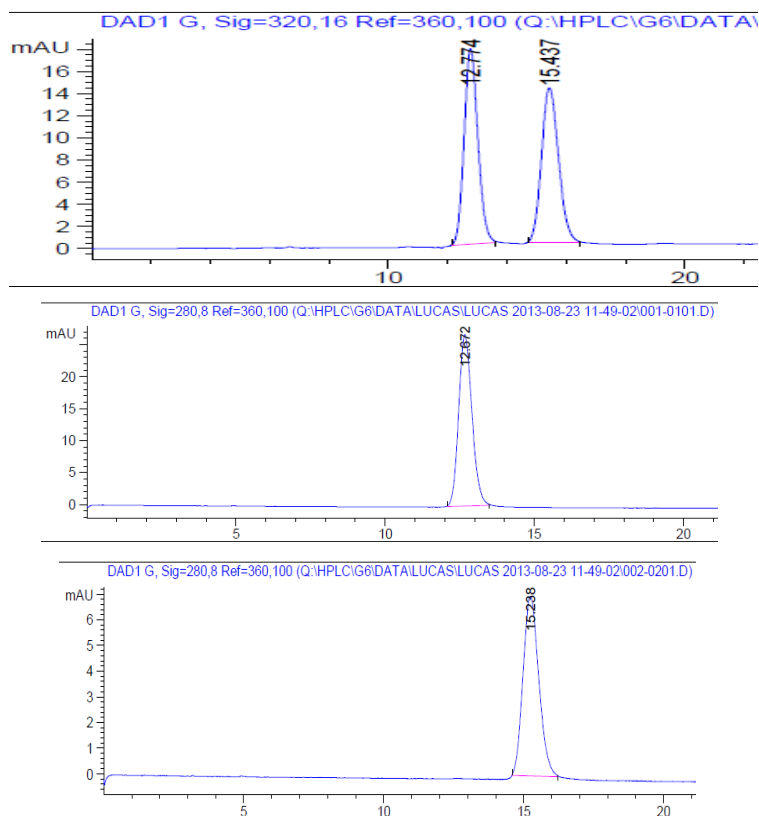
**Figura 30.** Bioensaio 3 frente a BRD9A.

Além de potente inibidor, o composto **134** também apresentou relevante seletividade entre a família BET *bromodomain*. A seletividade demonstrada por **134** para BRD9A é de grande contribuição nesta área, pois não há relatos na literatura de inibidores específicos para BRD9A, assim proporcionando um melhor estudo e entendimento do domínio BRD9A na família *BET bromodomain* (Figura 31).



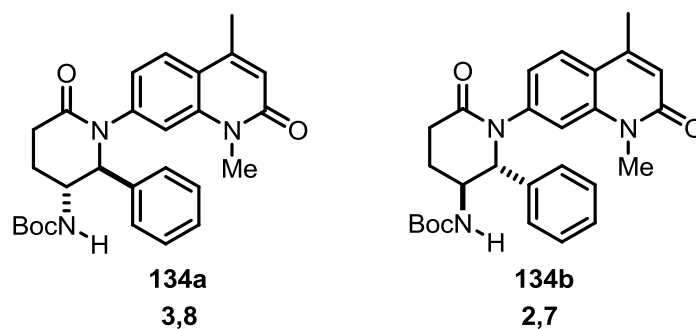
**Figura 31.** Seletividade enzimática do composto **134**.

O composto **134** foi obtido de forma racêmica, ou seja, foi sintetizado sem o emprego de catalisadores que induzam enantiosseletividade ao produto formado. Assim, tendo em vista os possíveis efeitos biológicos adversos apresentados por enantiômeros, foi utilizada cromatografia líquida de alta eficiência, empregando fase estacionária quiral (coluna semi-preparativa AD), na separação dos enantiômeros de **134** (Figura 32).



**Figura 32.** Separação dos enantiômeros do composto **134**.

Os enantiômeros puros foram enviados para avaliação da atividade inibitória, e ambos mostraram variações diferentes na temperatura de desnaturação da enzima BRD9A, o que indica que um enantiômero é mais ativo que o outro (Figura 33).

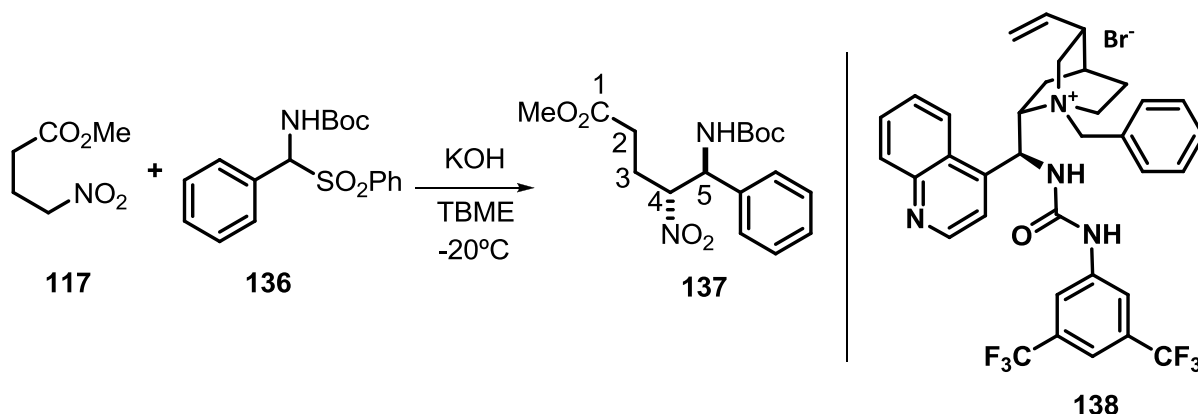


**Figura 33.**  $\Delta$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) de BRD9A com os enantiômeros de **134**.

### III.2.8 Síntese assimétrica de **134**

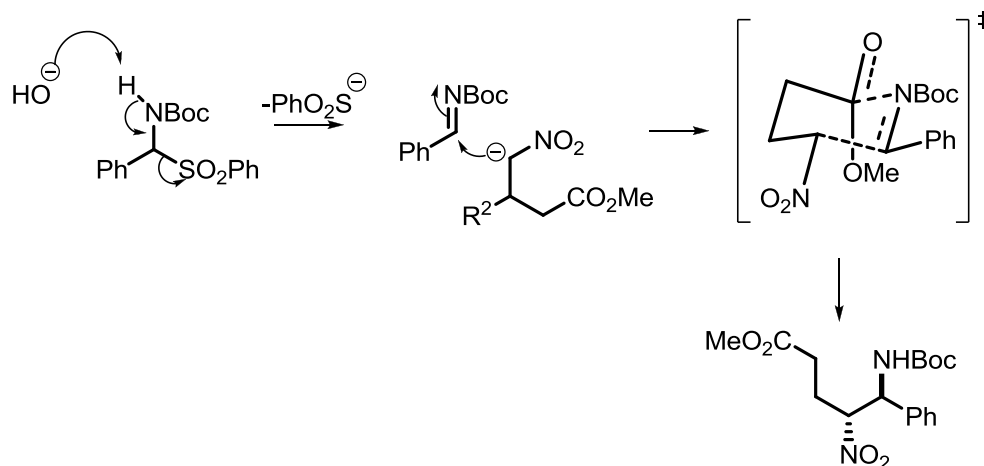
Foi realizada a validação de uma rota sintética para a síntese enantiosseletiva do composto **134**. A construção dos centros estereogênicos foi feita pela reação entre **117** e a amido sulfona **136**, utilizando o composto **138** como organocatalisador

de transferência de fase (JOHNSON *et al.*, 2012). O composto **137** foi obtido em 55% de rendimento, rd = 93:7 e ee = 78% (Esquema 70).



**Esquema 70.** Síntese do composto **137**.

A primeira etapa desta reação é a eliminação do grupo  $\text{SO}_2\text{Ph}$  para formação da imina protegida ( $\text{C}=\text{NBoc}$ ). Esta metodologia é interessante, pois amido sulfonas são mais estáveis que Boc-iminas e podem ser armazenadas por longos períodos. A segunda etapa é o ataque do nitroéster levando a formação do produto. A formação do intermediário reacional do tipo Zimmerman–Traxler, onde os substituintes  $\text{NO}_2$ , Ph ocupam posições equatoriais diminuindo as interações estereo- e eletrônicas, o que explica a diastereosseletividade *anti*. O catalisador de transferência fase faz a troca do íon Br com OH da fase sólida para a fase orgânica, e também ativa a imina via ligação de hidrogênio (Esquema 68).

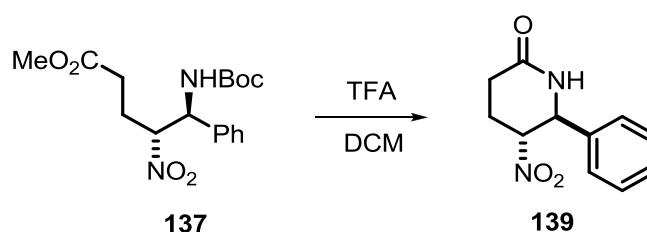


**Esquema 71.** Mecanismo da reação nitro-Mannich com amido sulfona.

O composto **137** foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram observados dois singletos em  $\delta$  3,69 ppm (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ ) e 1,43 ppm (s, 9H,  $\text{CH-NHC}(\text{CH}_3)_3$ ). Dois multipletos em 2,52-2,21 ppm (m, 4H) e 4,99-4,92 ppm (m,

1H) referentes aos hidrogênios nas posições 1, 2 e 3, respectivamente. O hidrogênio na posição 4 mostrou um sinal em 5,20 ppm (*d*, *J* = 2,6 Hz, 1H), e o anel aromático foi caracterizados pelos multipletos em 7,38-7,32 ppm (*m*, 3H) e 7,27-7,22 ppm (*m*, 2H).

A desproteção do grupo Boc seguida da reação de lactamização foi realizada com TFA em diclorometano (Esquema 69).

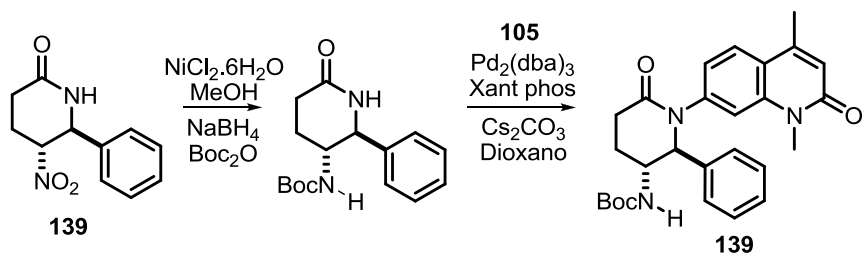


**Esquema 72.** Síntese do composto **139**.

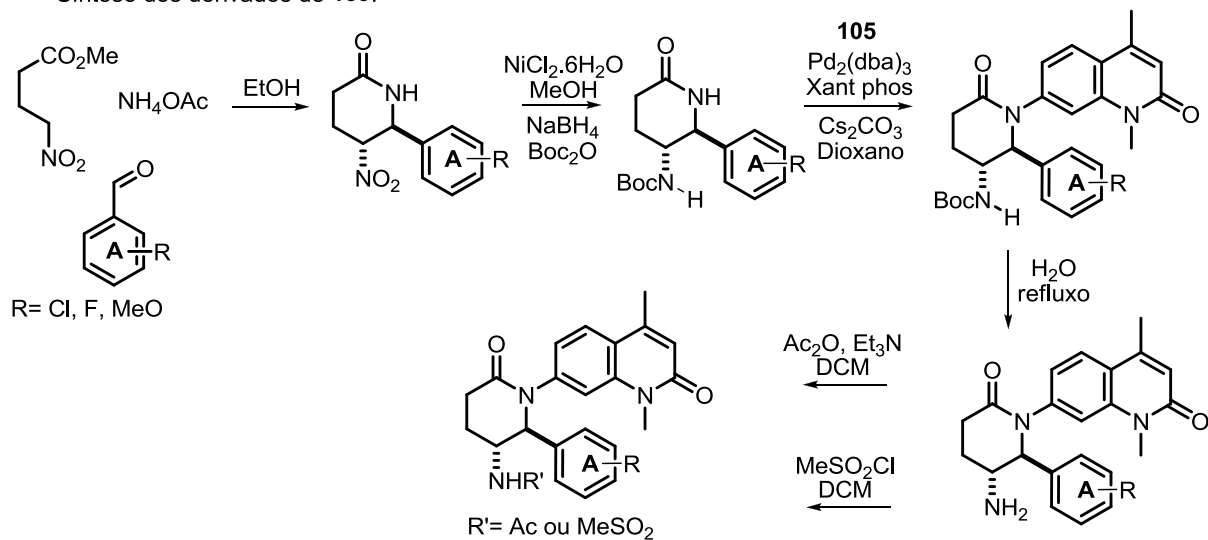
Embora a reação na obtenção de **139** tenha sido realizada em micro escala (11 mg), foi possível observar através do experimento de RMN de hidrogênio a formação do diastereoisômero *trans*.

Tendo sido validada uma rota sintética para a obtenção do composto **139** como boas razões diastereo e enantioméricas, as demais reações de redução do grupo nitro e acoplamento de Buchwald-Hartwig já estão descritas ao longo deste trabalho. Esta última parte da síntese assim como a obtenção de derivados variando o grupo NHR' e substituições no anel aromático **A**, ficaram como perspectivas e estão sendo realizadas por um aluno do grupo do professor Dixon (Esquema 70).

Término da síntese assimétrica de **139**:



Síntese dos derivados de **139**:



**Esquema 73.** Perspectivas do trabalho de doutorado sanduíche em Oxford.

# **Conclusões e Perspectivas**



#### IV. Conclusões e Perspectivas

Na primeira parte do trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia de acoplamento cruzado de Suzuki para a síntese de chalconas funcionalizadas, empregando solvente alternativo (PEG-400) e fonte de energia alternativa (irradiação de micro-ondas). As reações realizadas mostraram-se bastante promissoras e eficientes para a síntese de uma coleção de chalconas bifenis possuindo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons com bons a ótimos rendimentos.

A reação de Michael utilizando como nucleófilo  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina via organocatálise levou aos produtos de adição 1,4 com bons rendimentos e ótimos excessos enantioméricos, entretanto ainda há necessidade de atribuição da configuração relativa e absoluta dos dois centros estereogênicos.

Foi desenvolvida uma nova rota sintética para a síntese de  $\gamma$ -butenólídeos, partindo de substratos simples (chalconas). A última etapa reacional foi realizada utilizando a argila montmorillonite K10 como catalisador e etanol como solvente, contemplando assim princípios de química verde. Foi também realizada a síntese enantiosseletiva dos derivados  $\gamma$ -butenólídeos, a qual forneceu compostos com bons rendimentos e ótimos excessos diastereo e enantioméricos.

Os ensaios biológicos frente à inibição da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi* foram feitos pelo Prof. Dr. Adriano Andricopulo (IFSC-USP), e os compostos que se mostraram mais ativos foram os **3**, **13** e **20**, com  $IC_{50}$  de 114, 94 e 92  $\mu$ M, respectivamente. Embora os resultados obtidos discordem dos dados já reportados na literatura, **3** ( $IC_{50} = 20\mu$ M) e **13** ( $IC_{50} = 30\mu$ M) (BORCHHARDT et al., 2010), o composto **20** foi mais ativo que o composto **3**, mostrando que a substituição do átomo de bromo por um grupo fenil via acoplamento de Suzuki, pode ser uma ferramenta interessante para otimização da atividade biológica desses compostos.

Como perspectivas estão a obtenção de cristais dos produtos da reação de Michael entre a  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefina e chalconas para a atribuição da estereoquímica relativa e absoluta dos derivados obtidos utilizando organocatálise. A síntese de outros derivados  $\gamma$ -butenólídeos contendo tanto grupos retiradores como doadores de elétrons, para validação da nova metodologia desenvolvida e a realização dos ensaios de inibição da enzima cruzaina dos compostos ainda não avaliados.

No desenvolvimento da 2ª parte do trabalho foi realizada a síntese de cinquenta e seis compostos, os quais apresentam relevante diversidade estrutural, empregando diferentes metodologias sintéticas, o que propiciou o aprendizado e experiência em inúmeros procedimentos experimentais assim como no planejamento e elaboração de síntese orgânica.

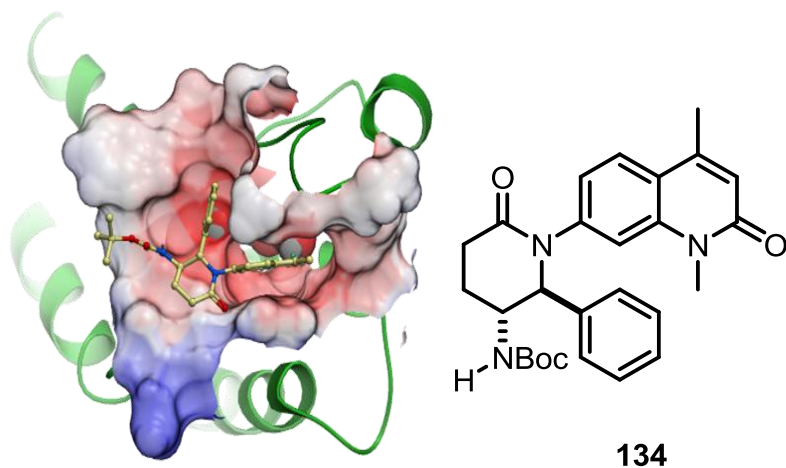
Dentra as reações empregadas para a síntese dos derivados de 2-quinolinona pode-se destacar reações de oxidação de metila alílica utilizando SeO<sub>2</sub>, redução de ligação dupla com Mg-MeOH, acoplamentos cruzado de Heck e Buchwald-Hartwig.

Foram sintetizadas lactamas substituídas através da reação do tipo nitro-Mannich, onde foi obtido o diastereoisômero *anti* como majoritário. Também foi feita a síntese assimétrica de lactama substituída através da reação entre o nitroéster **117** e a amido sulfona **136** em meio básico (KOH) empregando como catalisador **138** de transferência de fase.

Os compostos sintetizados foram avaliados frente à atividade inibitória de diferentes sistemas enzimáticos. Em relação à PCAF, através das modificações estruturais realizadas, foi observado que o composto **79** é mais ativo que **12**, já reportado na literatura. Isto constitui um importante avanço neste estudo visto que poucos compostos têm apresentado relevante atividade inibitória de PCAF.

Através da síntese direcionada pela atividade inibitória frente às enzimas da família *bromodomain*, foi sintetizado um potente e seletivo inibidor (**134**) para a enzima BRD9A. O composto **134** é de grande contribuição nesta área, pois não há relatos na literatura de inibidores específicos para BRD9, assim proporcionando um melhor estudo e entendimento da função de BRD9 no domínio *bromodomain*.

Com a obtenção da estrutura de raio-X do complexo enzima-inibidor (Figura 34), o grupo do professor Darren Dixon em colaboração com o pesquisador Paul Brennan (SGC) trabalham para a otimização da estrutura do composto **134** e no aumento da atividade de inibição enzimática de BRD9A.



**Figura 34.** Complexo enzima-inibidor (enantiômero puro de **134** em BRD9A).

# **Procedimento experimental**

## V. Procedimento experimental

### V.1. Generalidades

Todos os materiais de partida comerciais foram usados como são vendidos. Solventes foram concentrados a pressão reduzida usando um evaporador rotativo Büchi. Tolueno e DCM anidros foram obtidos através da filtração em coluna de alumina ativada (150 mesh, 58 Å, básica, Sigma - Aldrich). TBME anidro foi comprado da Sigma - Aldrich. Éter de Petróleo refere-se a fração destilada do petróleo a 30-40 °C.

As análises de TLC foram feitas usando Merck DC Kieselgel 60 F254 (230-400 mesh) placas de alumínio - revestidas com sílica tratada fluorescente e visualizadas sob luz UV (254 nm) e/ou reveladas com soluções de vanilina em etanol ou solução aquosa de permanganato de potássio. As colunas cromatográficas *flash* foram feitas utilizando sílica gel 60, 230 - 400 mesh ASTM Merck.

As análises feitas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu modelo GC17A equipado com um detector modelo GCMS-QP5000 operando como uma fonte de impacto eletrônico.

As razões enantioméricas foram determinadas empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em um aparelho Shimadzu, bomba tipo LC-10ATVp, detector UV-vis modelo: 10AVP com controladora modelo SCL – 10 AVP. As fases estacionárias utilizadas foram Daicel Chiralpak AS-H, AD-H e OD-H.

A determinação dos valores de  $[\alpha]_D$  foi realizada através dos valores de rotação específica obtidos empregando do polarímetro da marca Schmidt Haensch, modelo Polatronic H100 em um comprimento de onda de análise de 589 nm e a temperatura de 20°C.

Os espectros de IV foram gravados em um espectrômetro Bruker TENSOR 27 a partir de filmes finos com seleção de absorção máxima ( $\nu_{max}$ ) e gravados em número de onda ( $cm^{-1}$ ) ou foram registrados em um espectrofotômetro Bomem modelo M102 com transformada de Fourier e calibração interna. As amostras foram maceradas em KBr e prensadas de forma a gerar as pastilhas utilizadas na obtenção dos espectros de absorção. As absorções foram expressas em número de onda ( $cm^{-1}$ ).

Espectros de RMN foram obtidos utilizando um espectrômetro Bruker Avance 400 MHz e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão colocados em parte por milhão (ppm), referenciados pelo pico de solvente residual. A multiplicidade de cada pico é designada usando as seguintes abreviações: s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto; e sl, singlete largo. As constantes de acoplamento (J) são reportadas em Hertz (Hz). Espectroscopia dimensional (COSY, HSQC, HMBC) foram usadas para assinalar os sinais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de alguns compostos.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em espectrômetro de massas Bruker  $\mu$  TOF pelo serviço interno do Departamento de Química da Universidade de Oxford.

Os pontos de fusão foram obtidos usando um aquecedor Leica Galen III acoplado a um microscópio e reportados em graus Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ).

As análises elementares foram realizadas em um equipamento Fisons EA 1108 CHNS-O.

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

## V.2. Síntese dos compostos 3, 4, 13-19.

À uma solução da acetofenona (1 mmol.) e benzaldeído (1 mmol.) em metanol (15 mL), foi adicionada uma solução de  $\text{KOH}_{(\text{aq})}$  50% $_{\text{m/v}}$  (1,2 mmol) a  $0^{\circ}\text{C}$ . A mistura reacional foi agitada por 3 horas, e o precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol gelado (10 mL). As chalconas foram obtidas por recristalização em metanol com rendimentos bons a ótimos.

**Composto 3** obtido como um sólido branco (0,315 g; 95%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (*d*,  $J=8,6$  Hz, 2 H); 7,73 (*d*,  $J=15,6$  Hz, 1 H); 7,62 (*d*,  $J=8,3$  Hz, 2 H); 7,29 (*d*,  $J=15,6$  Hz, 1 H); 7,15 (*d*,  $J=1,6$  Hz, 1 H); 7,11 (*dd*,  $J=7,9, 1,5$  Hz, 1 H); 6,84 (*d*,  $J=7,8$  Hz, 1 H); 6,02 (*s*, 2 H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 101,7; 106,7; 108,7; 119,5; 125,5; 127,7; 129,2; 130,0; 131,9; 137,1; 145,3; 148,5; 150,1; 189,2. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 330 (33); 251 (63); 143 (62); 89 (100).

**Composto 4** obtido como um sólido amarelo (0,244 g, 62%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (*d*,  $J= 15\text{Hz}$ , 1H), 7,72 (*d*,  $J= 15\text{Hz}$ , 1H), 7,53 (*d*,  $J= 8\text{Hz}$ , 2H), 6,91 (*d*,

$J= 8\text{Hz}, 2\text{H}), 6,02 (s,1\text{H}), 3,95 (s,3\text{H}), 3,84 (s,3\text{H})$ . **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55,3; 56,0; 56,2; 87,1; 91,9; 106,8; 114,3; 124,4; 128,0; 130,2; 143,4; 161,5; 161,7; 162,1; 163,1 e 192,6.

**Composto 13** obtido como um sólido branco (0,304g; 92%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,71 (*d*,  $J= 15,7\text{Hz}$ , 1H); 7,63 (*dd*,  $J= 8,1$  e  $1,7$  Hz, 1H); 7,55-7,48 (*m*, 5H); 7,46 (*d*,  $J= 15,7\text{Hz}$ , 1H); 6,89 (*d*,  $J= 8,1\text{Hz}$ , 1H); 6,06 (*s*,2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 101,8; 107,8; 108,3; 121,9; 124,6; 124,7; 129,7; 132,2; 132,8; 133,9; 142,7; 148,3; 151,8; 187,7. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 330 (76); 149 (100); 102 (82); 65 (41).

**Composto 14** obtido como um sólido branco (0,285g; 90%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,85 (*s*, 3 H); 6,93 (*d*,  $J=8,9$  Hz, 2 H); 7,34 (*d*,  $J=15,6$  Hz, 1 H); 7,59 (*d*,  $J=8,6$  Hz, 2 H); 7,64 (*d*,  $J=8,6$  Hz, 2 H); 7,78 (*d*,  $J=15,6$  Hz, 1 H); 7,87 (*d*,  $J=8,9$  Hz, 2 H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55,4; 114,5; 119,1; 127,4; 127,6; 129,9; 130,3; 131,8; 137,2; 145,3; 161,9; 189,4. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 316 (19), 237 (44), 89 (87), 76 (100).

**Composto 15** obtido como um sólido branco (0,238g; 83%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,41 (*m*, 3 H); 7,47 (*d*,  $J=15,8$  Hz, 1 H); 7,65-7,63 (*m*, 4 H); 7,81 (*d*,  $J=15,8$  Hz, 1 H); 7,88 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 2 H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 121,5; 127,9; 128,6; 129,0; 130,0; 130,8; 132,0; 134,7; 137,0; 145,4; 189,4. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 287 (22), 131 (52), 103 (92), 77 (41).

**Composto 16** obtido como um sólido amarelo (0,157g; 57%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,44 (*m*, 1 H); 7,44 (*d*,  $J=2,7$  Hz, 2 H); 7,49 (*d*,  $J=15,9$  Hz, 1 H); 7,64-7,67 (*m*, 2 H); 7,77 (*d*,  $J=8,1$  Hz, 2 H); 7,83 (*d*,  $J=15,9$  Hz, 1 H); 8,10 (*d*,  $J=8,1$  Hz, 2 H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 121,6; 125,6 (*q*,  $J= 3,7$  Hz); 127,5; 128,6; 128,8; 129,1; 131,0; 133,9; 134,5; 141,1; 146,1; 189,7.

**Composto 17** obtido como um sólido branco (0,177g; 70%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06 (*d*,  $J=8,9$  Hz, 2 H); 7,82 (*d*,  $J=15,6$  Hz, 1 H); 7,66 (*d*,  $J=4,1$  Hz, 1 H); 7,64 (*d*,  $J=1,9$  Hz, 1 H); 7,56 (*d*,  $J=15,7$  Hz, 1 H); 7,43-7,42 (*m*, 3 H); 7,00 (*d*,  $J=8,8$

Hz, 2 H); 3,90 (s, 3 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,5; 113,8; 121,9; 128,3; 128,9; 130,3; 130,8; 131,1; 135,1; 143,9; 163,4; 188,7.

**Composto 18** obtido como um sólido amarelo (0,169g; 70%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (*d*, *J*=7,4 Hz, 2 H); 7,76 (*d*, *J*=15,9 Hz, 1 H); 7,62-7,57 (*m*, 3 H); 7,53-7,49 (*m*, 3 H); 7,40 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 122,4; 128,5; 128,6; 129,2; 129,6; 132,9; 133,3; 136,4; 138,0; 143,3; 190,3.

**Composto 19** obtido como um sólido amarelo (0,218g; 86%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (*d*, *J*=8,7 Hz, 2 H); 8,05 (*d*, *J*=7,2 Hz, 2 H); 7,85-7,79 (*m*, 3 H); 7,68-7,62 (*m*, 2 H); 7,56-7,53 (*m*, 2 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 124,2; 125,7; 128,6; 128,8; 128,9; 133,3; 137,5; 141,0; 141,5; 148,5; 189,6.

### V.3. Síntese dos compostos 20-35, 38, 40-43.

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL equipado com barra magnética foram adicionados a chalcona (0,154 mmol), ácido borônico (0,231 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0154 mmol), KF (0,462 mmol) e PEG-400/EtOH (3/1 mL). O tubo foi selado e irradiado por micro-ondas em um forno Discovery® da CEM a uma temperatura de 110°C por 30 minutos. A mistura foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente, filtrada em um funil de placa sinterizada contendo Celite e sílica com acetato de etila (25 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 15 mL). O solvente foi evaporado e o sólido residual foi recristalizado em metanol, fornecendo os produtos de acoplamento com bons a ótimos rendimentos.

**Composto 20** obtido como um sólido amarelo (46,4mg; 92%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,1 (*d*, *J*=8,1 Hz, 2 H); 7,8 (*d*, *J*=15,6 Hz, 1 H); 7,7 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,7 (*d*, *J*=7,5 Hz, 2 H); 7,5 (*m*, 3 H); 7,4 (s, 1 H); 7,2 (s, 1 H); 7,1 (*d*, *J*=7,8 Hz, 1 H); 6,9 (*d*, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,0 (s, 2 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101,7; 106,7; 108,7; 120,1; 125,3; 127,3; 127,3; 128,2; 129,0; 129,1; 129,4; 13,1; 140,0; 144,7; 145,4; 148,5; 150,0; 189,8. **Análise elementar: calc.** C: 80,47; H: 4,91; **exp.** C: 80,43; H: 4,95. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 328 (100); 152 (46); 122 (44); 89 (28).



**Composto 21** obtido como um sólido amarelo (52,3mg; 95%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,1 (*d*, J=8,6 Hz, 2 H); 7,8 (*d*, J=15,6 Hz, 1 H); 7,7 (*d*, J=8,3 Hz, 2 H); 7,6 (*d*, J=8,6 Hz, 2 H); 7,4 (*d*, J=15,6 Hz, 1 H); 7,2 (*d*, J=1,3 Hz, 1 H); 7,1 (*dd*, J=8,1, 1,3 Hz, 1 H); 7,0 (*d*, J=8,9 Hz, 2 H); 6,9 (*d*, J=8,1 Hz, 1 H); 6,0 (*s*, 2 H); 3,9 (*s*, 3 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 101,7; 106,7; 108,7; 114,4; 120,1; 125,2; 126,7; 128,4; 129,1; 129,5; 132,4; 136,5; 144,5; 145,0; 148,4; 149,9; 159,9; 189,7. **Análise elementar: calc.** C: 70,08; H: 5,06. **exp.** C: 70,11; H: 5,09. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 358 (100); 236 (24); 150 (22); 89 (23).

**Composto 22** obtido como um sólido amarelo (53,9mg; 94%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,5 (*t*, J=1,9 Hz, 1 H); 8,3 (*ddd*, J=8,3; 2,2; 1,1 Hz, 1 H); 8,1 (*d*, J=8,3 Hz, 2 H); 8,0 (*m*, 1 H); 7,8 (*m*, 3 H); 7,7 (*t*, J=7,9 Hz, 1 H); 7,4 (*d*, J=15,6 Hz, 1 H); 7,2 (*d*, J=1,6 Hz, 1 H); 7,2 (*dd*, J=8,1; 1,6 Hz, 1 H); 6,9 (*d*, J=8,1 Hz, 1 H); 6,0 (*s*, 2 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101,7; 106,7; 108,8; 119,8; 122,2; 122,9; 125,5; 127,4; 129,3; 129,3; 130,0; 133,2; 138,3; 141,7; 142,6; 143,0; 145,2; 148,5; 148,8; 189,6. **Análise elementar: calc.** C: 70,77; H: 4,05; N: 3,75. **exp.:** C: 70,80; H: 4,08; N: 3,72. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 373 (100); 145 (41); 122 (65); 89 (46).

**Composto 23** obtido como um sólido amarelo (49,6mg; 90%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (*d*, J=8,3 Hz, 2 H); 7,77 (*d*, J=15,3 Hz, 1 H); 7,71 (*d*, J=8,3 Hz, 2 H); 7,43-7,37 (*m*, 2 H); 7,23 (*d*, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19-7,13 (*m*, 3 H); 6,95 (*dd*, J=8,3, 1,9 Hz, 1 H); 6,85 (*d*, J=8,1 Hz, 1 H); 6,03 (*s*, 2 H); 3,88 (*s*, 3 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 101,7; 106,7; 108,7; 113,1; 113,5; 119,8; 120,0; 125,3; 127,3; 129,0; 129,4; 130,0; 137,2; 141,5; 144,7; 145,3; 148,4; 150,0; 160,1; 189,8. **Análise elementar : calc:** C: 77,08; H: 5,06. **exp:** C: 77,10; H: 5,03. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 358 (100); 236 (17); 122 (27); 89 (25).

**Composto 24** obtido como um sólido amarelo (50,3mg; 87%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,1 (*d*, J=8,3 Hz, 2 H); 7,8 (*d*, J=15,6 Hz, 1 H); 7,7 (*d*, J=8,3 Hz, 2 H); 7,4 (*m*, 3 H); 7,2 (*d*, J=1,6 Hz, 1 H); 7,1 (*dd*, J=8,1; 1,6 Hz, 1 H); 7,1 (*m*, 1 H); 6,9 (*d*, J=8,1 Hz, 1 H); 6,0 (*s*, 2 H); 3,9 (*s*, 3 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56,4; 101,7; 106,7; 108,7; 113,8; 114,8; 115,0; 120,0; 123,0; 125,3; 126,7; 129,2; 129,4; 137,0; 143,8; 144,7; 147,9 (*d*, J=10,5Hz); 148,5; 150,0; 153,9; 189,7. **Análise elementar:**

**calc.** C: 73,40; H: 4,55. **exp.** C: 73,43; H: 4,59. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 376 (100); 207 (26); 145 (29); 89 (27).

**Composto 25** obtido como um sólido amarelo (52,1mg; 94%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,1 (*d*, *J*=8,1 Hz, 2 H); 7,8 (*d*, *J*=15,6 Hz, 1 H); 7,7 (*d*, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,4-7,3 (*m*, 3 H); 7,2-7,0 (*m*, 3 H); 6,9 (*d*, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,0 (*s*, 2 H); 2,4 (*s*, 3 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,7; 101,6; 106,6; 108,7; 115,5 (*d*, *J*= 22,5 Hz); 119,9; 125,2; 125,3 (*d*, *J*= 18,3 Hz ); 126,1 (*d*, *J*= 7,5 Hz ); 127,0; 129,0; 129,4; 130,3 (*d*, *J*= 6,5 Hz ); 135,8; 136,9; 144,5; 144,6; 148,4; 149,9; 161,5 (*d*, *J*= 246,9 Hz); 189,6. **Análise elementar: calc.** C: 76,65; H: 4,75. **exp:** C:76,66; H: 4,72. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 360 (100); 165 (32); 122 (51); 89 (36).

**Composto 26** obtido como um sólido amarelo (52,1mg; 91%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,1 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,8 (*d*, *J*=15,6 Hz, 1 H); 7,6 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,4 (*d*, *J*=15,6 Hz, 1 H); 7,2 (*d*, *J*=1,6 Hz, 1 H); 7,2 (*m*, 1 H), 7,1 (*s*, 2 H); 6,9 (*dd*, *J*=7,5 e 0,8 Hz, 1 H); 6,9 (*d*, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,04 (*s*, 2 H); 6,03 (*s*, 2 H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101,4; 101,7; 106,7; 107,7; 108,7; 108,8; 120,0; 121,1; 125,3; 126,9; 128,9; 129,1; 129,5; 134,3; 136,8; 144,6; 145,1; 147,9; 148,4; 148,5; 189,7. **Análise elementar: calc.** C: 74,19; H: 4,33; **exp.** C: 74,22; H: 4,37. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 372 (100); 250 (29); 139 (42); 89 (27).

**Composto 27** obtido como um sólido amarelo (45,8 mg; 91%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (*d*, *J*= 15,8Hz, 1H); 7,72 (*d*, *J*= 8,2Hz, 2H); 7,68-7,62 (*m*, 5H); 7,55 (*d*, *J*= 1,2Hz, 1H); 7,51-7,45 (*m*, 3H); 7,40-7,38 (*m*, 1H); 6,91 (*d*, *J*= 8,1Hz, 1H); 6,08 (*s*,2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101,9; 107,8; 108,5; 121,5; 124,7; 127,0; 127,2; 127,6; 127,9; 128,9; 133,0; 140,1; 143,2; 143,8; 148,3; 151,7; 188,2. **Análise elementar: calc.** C: 80,47; H: 4,91. **exp.:** C: 80,49; H: 4,93. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 328 (100); 251 (27); 178 (34); 121 (36).

**Composto 28** obtido como um sólido amarelo (51,3 mg; 95%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (*d*, *J*= 15,6Hz, 1H); 7,70-7,66 (*m*, 3H); 7,62-7,56 (*m*, 4H); 7,55 (*d*, *J*= 1,5Hz, 1H); 7,51 (*d*, *J*= 15,6Hz, 1H); 7,01-6,98 (*m*, 2H); 6,90 (*d*, *J*= 8,3Hz, 1H); 6,07 (*s*, 2H); 3,86 (*s*, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 101,9; 107,9; 108,4; 114,4;

118,0; 121,2; 124,6; 127,0; 128,1; 128,9; 132,6; 133,3; 142,8; 143,9; 148,3; 151,7; 159,6; 188,2. **Análise elementar: calc.** C: 77,08; H: 5,06. **exp.:** C: 77,07; H: 5,09. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 358 (100); 184 (26); 165 (34); 149 (26).

**Composto 29** obtido como um sólido amarelo (47,3 mg; 84%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (*m*, 1H); 8,25-8,22 (*m*, 1H); 7,96-7,94 (*m*, 1H); 7,84 (*d*, *J*= 15,6Hz, 1H); 7,76 (*d*, *J*= 8,3Hz, 2H); 7,70-7,62 (*m*, 4H); 7,58-7,54 (*m*, 2H); 6,92 (*d*, *J*= 8,0Hz, 1H); 6,08 (*s*, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101,9; 107,9; 108,4; 121,8; 122,4; 122,5; 124,8; 127,6; 129,1; 129,9; 132,9; 135,3; 140,3; 141,8; 143,1; 148,4; 148,8; 150,2; 151,8; 188,0. **Análise elementar: calc.** C: 70,77; H: 4,05; N: 3,75. **exp.** C: 70,80; H: 4,07; N: 3,79. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 373 (100); 251 (38); 149 (78), 121 (54).

**Composto 30** obtido como um sólido amarelo (51,1 mg, 90%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (*d*, *J*= 15,5Hz, 1H); 7,70-7,65 (*m*, 3H); 7,59-7,49 (*m*, 4H); 7,39-7,34 (*m*, 2H); 7,06-7,02 (*m*, 1H); 6,90 (*d*, *J*= 8,3Hz, 1H); 6,07 (*s*, 2H); 3,94 (*s*, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56,3; 101,9; 107,9; 108,4; 113,7; 114,6; 114,8; 121,5; 122,6; 124,7; 127,0; 129,0; 133,0; 133,2; 133,3; 133,9; 141,6; 143,7; 148,3; 151,3; 151,7; 153,8; 188,2. **Análise elementar: calc.** C: 73,40; H: 4,55. **exp.:** C: 73,38; H: 4,52. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 376 (100); 174 (28); 149 (38), 121 (26).

**Composto 31** obtido como um sólido amarelo (49,4 mg; 91%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (*d*, *J*= 15,5Hz, 1H); 7,69-7,65 (*m*, 3H); 7,59-7,49 (*m*, 4H); 7,43-7,38 (*m*, 2H); 7,10-7,06 (*m*, 1H); 6,90 (*d*, *J*= 8,3Hz, 1H); 6,06 (*s*, 2H); 2,35 (*s*, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,7; 101,9; 107,9; 108,4; 115,3; 115,5; 121,5; 124,6; 125,2; 125,9; 126,0; 127,4; 128,9; 130,1; 130,2; 133,0; 133,8; 136,0; 142,4; 143,7; 148,3; 151,7; 160,1; 188,2. **Análise elementar: calc.** C: 76,65; H: 4,75. **exp.** C: 76,69; H: 4,73. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 360 (100); 196 (25); 174 (27), 149 (34).

**Composto 32** obtido como um sólido amarelo (48,2 mg; 91%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,85 (*s*, 3 H); 3,86 (*s*, 3 H); 6,94 (*d*, *J*=8,8 Hz, 2H); 7,00 (*d*, *J*=8,8 Hz, 2H); 7,46 (*d*, *J*=15,5 Hz, 1 H); 7,63-7,59 (*m*, 4 H); 7,67 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2H); 7,81 (*d*, *J*=15,5 Hz, 1 H); 8,07 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 55,5; 114,4;

119,7; 126,7; 127,5, 127,7; 128,4; 129,1; 130,3; 132,4; 136,6; 144,5; 145,0; 159,9; 161,7; 189,9. **Análise elementar: calc.** C: 80,21; H: 5,85. **exp.:** C: 80,19; H: 5,88. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 344 (100), 329 (22), 236 (29), 161 (29).

**Composto 33** obtido como um sólido amarelo (49,6 mg; 90%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,86 (s, 3H); 6,02 (s, 2H); 6,91 (*dd*, J=1,0; 7,2 Hz, 1H); 6,94 (*d*, J=8,5 Hz, 2H); 7,15-7,12 (*m*, 2H); 7,45 (*d*, J=15,8 Hz, 1H); 7,75-7,70 (*m*, 4H); 7,81 (*d*, J=15,8 Hz, 1H); 8,06 (*d*, J=8,5 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 98,3; 101,3; 107,6; 108,7; 114,4; 119,7; 121,0; 126,8; 127,7; 129,0; 130,2; 134,2; 136,8; 144,5; 145,0; 148,3; 161,7; 189,8. **Análise elementar: calc.** C: 77,08; H: 5,06. **exp.:** C: 77,05; H: 5,09. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 358 (100), 250 (31), 161 (30), 139 (43).

**Composto 34** obtido como um sólido amarelo (39,1 mg; 81%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,86 (s, 3H); 7,01 (*d*, J=8,8 Hz, 2H); 7,44-7,41 (*m*, 3H); 7,58 (*d*, J=15,8 Hz, 1H); 7,60 (*d*, J=8,8 Hz, 2H); 7,70-7,65 (*m*, 4H); 7,84 (*d*, J=15,8 Hz, 1H); 8,09 (*d*, J=8,5 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 114,5; 122,1; 126,7; 127,8; 128,4; 128,5; 129,0; 129,2; 130,5; 132,4; 136,3; 144,6; 145,2; 159,9; 189,9. **Análise elementar: calc.** C: 84,05; H: 5,77. **exp.:** C: 84,08; H: 5,79. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 314 (100), 211 (24), 103 (31), 77 (20).

**Composto 35** obtido como um sólido amarelo (40,0 mg; 79%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45-7,43 (*m*, 3H); 7,57 (*d*, J=15,6 Hz, 1H); 7,68-7,64 (*m*, 3H); 7,77 (*d*, J=8,6 Hz, 2H); 7,86 (*d*, J=15,6 Hz, 1H); 7,98 (*dt*, J=7,7; 1,2 Hz, 1H); 8,15 (*d*, J=8,3 Hz, 2H); 8,26 (*ddd*, J=8,3; 2,2; 0,8 Hz, 1H); 8,51 (*t*, J=1,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 121,7; 122,1; 122,9; 127,4; 128,5; 129,0; 129,4; 130,0; 130,7; 133,1; 134,7; 138,0; 141,6; 142,7; 145,3; 148,8; 189,7. **Análise elementar: calc.** C: 76,58; H: 4,59; N: 4,25. **exp.:** C: 76,53; H: 5,62; N: 4,26. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 329 (100), 131 (45), 103 (64), 77 (38).

**Composto 38** obtido como um sólido alaranjado (34,2 mg; 53%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,83 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,10 (s, 1H); 6,93 (*d*, J=8,9 Hz, 2H); 6,97 (*d*, J=8,9 Hz, 2H); 7,30 (*d*, J=8,9 Hz, 2H); 7,57 (*d*, J=8,9 Hz, 2H); 7,80 (*sl*, 2H);

14,24 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,2; 55,4; 55,7; 55,9; 86,6; 106,5; 111,3; 113,5; 114,4; 125,1; 125,4; 128,3; 130,1; 132,1; 142,4; 158,4; 161,3; 162,1; 162,9; 164,1; 193,1. **Análise elementar: calc.** C: 71,41; H: 5,75. **exp.:** C: 71,43; H: 5,72.

**Composto 39.** **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,40 (s, 1 H), 7,82 (d, J=15,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=15,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,11 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,96 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 55,6; 55,8; 55,8; 91,2; 93,8; 114,4; 116,0; 125,1; 128,3; 130,1; 142,5; 153,8; 161,4; 168,4; 192,6.

**Composto 40** obtido como um sólido alaranjado (32,3 mg; 50%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,82 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,10 (s, 1H); 6,87 (ddd, J=8,2; 2,6; 0,8 Hz, 1H); 6,96-6,91 (m, 3H); 7,33 (t, J=7,9 Hz, 1H); 7,57 (d, J=8,9 Hz, 2H); 7,80 (s, 2H); 14,22 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,2; 55,4; 55,8; 55,9; 86,7; 106,5; 111,6; 112,6; 114,4; 116,8; 123,5; 125,4; 128,3; 128,8; 130,1; 134,5; 142,5; 159,2; 161,4; 162,4; 162,8; 164,0; 193,1. **Análise elementar: calc.** C: 71,41; H: 5,75. **exp.:** C: 71,39; H: 5,77.

**Composto 41** obtido como um sólido alaranjado (34,2 mg, 52%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,86 (s, 6H); 4,05 (s, 3H); 6,12 (s, 1H); 6,94 (d, J=8,9 Hz, 2H); 7,54 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,58 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,73 (ddd, J=7,8; 1,3; 1,1 Hz, 1H); 7,81 (d, J=1,3 Hz, 2 H); 8,16 (ddd, J=8,3; 2,4; 1,1 Hz, 1H); 8,28-8,27 (m, 1H); 14,49 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 55,8; 56,0; 86,5; 106,4; 109,1; 110,5; 114,4; 121,8; 125,0; 126,5; 128,2; 128,5; 130,2; 130,3; 134,9; 137,7; 143,1; 148,0; 161,5; 162,5; 193,1. **Análise elementar: calc.** C: 66,20; H: 4,86; N: 3,22. **exp.:** C: 66,21; H: 4,89; N: 3,25.

**Composto 42** obtido como um sólido alaranjado (46,3 mg; 71%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2 H); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,37-7,36 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,80 (s, 2H); 14,34 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,4; 55,7; 55,9; 86,5; 114,4; 120,8; 125,1;

127,0; 128,2; 129,0; 129,4; 130,1; 130,4; 131,2; 133,6; 135,0; 142,7; 161,4; 162,6; 162,6; 164,0; 193,0.

**Composto 43** obtido como um sólido alaranjado (28,9 mg, 42%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (s, 6H); 3,76 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 6,09 (s, 1 H); 6,93 (d, J=8,6 Hz, 2H); 6,99 (s, 2H); 7,57 (d, J=8,9 Hz, 2H); 7,80 (s, 2H); 14,3 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,3; 55,4; 55,8; 55,9; 59,6; 86,6; 106,5; 111,5; 114,3; 115,0; 125,4; 128,3; 130,1; 130,2; 131,3; 142,4; 155,8; 161,3; 162,1; 162,8; 164,0; 193,0.

#### V.4. Síntese do composto 36.

Em um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se o composto **37** (204,0 mg; 0,635 mmol), NaOH (140 mg; 2,5 mmol), *p*-metoxibenzaldeído (129,7 mg; 0,952 mmol) e etanol (15 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação e refluxo. Após 24 horas de reação a solução foi acidificada com HCl 10% (15 mL) e o precipitado formado foi filtrado. O produto foi obtido por recristalização em diclorometano/metanol levando ao composto **36** (172 mg) com rendimento de 62%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, J= 15Hz, 1H), 7,73 (d, J= 15Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8Hz, 2H), 6,92 (d, J= 8Hz, 2H), 6,04 (s,1H), 3,99 (s,3H), 3,97 (s,3H), 3,85 (s,3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,3; 56,0; 56,4; 67,2; 86,9; 106,8; 114,3; 124,3; 128,0; 130,2; 143,4; 163,6; 164,0; 165,5; 192,3. **IV** (ν<sub>máx</sub>, KBr): 445, 561, 823, 1172, 1220, 1290, 1419, 1512, 1550, 1623, 2837, 2939, 3008, 3136 e 3450.

#### V.5. Síntese do composto 37.

Em um balão de fundo redondo monotubular de 50 mL contendo uma solução da 2-hidroxi-4,6-dimethoxiacetofenona (401,4 mg, 2,046 mmol) em ácido acético (10 mL) foram adicionados KI (226,4 mg; 1,364 mmol) e KIO<sub>3</sub> (145,9 mg, 0,682 mmol). A mistura foi tratada com HCl (2,046 mmol) em água (10 mL) por 45 min com auxílio de um funil de adição. Após a adição do ácido manteve-se a mistura reacional sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado,

lavado com uma solução saturada de bissulfito de sódio (10 mL) e com água fria (10 mL). O composto **37** (650,3 mg) foi obtido como um sólido com 99% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,00 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H) e 2,63 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 32,8; 55,8; 56,4; 66,9; 86,5; 106,4; 164,9; 203,0. **EM** (intensidade relativa %) *m/z*: 322 (59); 307 (100); 292(13). **IV** (ν<sub>máx</sub>, KBr): 418, 786, 1134, 1215, 1282, 1413, 1560, 1579, 1625, 2945, 2985, 3006, 3022 e 3458.

#### IV.6. Síntese do composto **44**.

A uma solução de quinina (3,24 g; 10,0 mmol) e trifenilfosfina (3,15 g; 12,0 mmol) em THF anidro (50 mL) foi adicionado DIAD (2,43 g; 12,0 mmol) a 0°C. Uma solução de DPPA (3,30 g; 12,0 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas, então foi aquecida a 50°C por 2 horas. Trifenilfosfina (3,41 g; 13,0 mmol) foi adicionado e o aquecimento mantido por mais 2 horas. A solução foi resfriada a temperatura ambiente, adicionado 1 mL de água e mantida sob agitação por 3 horas. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e solução de HCl 10% (1:1, 100 mL). A fase aquosa foi lavada com diclorometano (4 x 50 mL), basificada com excesso de NH<sub>4</sub>OH e lavada com diclorometano (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente EtOAc/MeOH/ NH<sub>4</sub>OH = 50/50/1. O composto **44** foi obtido como um óleo amarelo viscoso (1,85g; 57%).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,75 (*d*, J=4,6 Hz, 1H); 8,04 (*d*, J=9,1 Hz, 1H); 7,64 (*sl*, 1H); 7,46 (*sl*, 1H); 7,38 (*dd*, J=9,3; 2,8 Hz, 1H); 5,80 (*ddd*, J=17,3; 10,1; 7,5 Hz, 1H); 5,03-4,96 (*m*, 2H); 4,60 (*sl*, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,28 (*dd*, J=13,8; 10,1 Hz, 1H); 3,23-3,17 (*m*, 1H); 3,09-3,08 (*m*, 1H); 2,84-2,77 (*m*, 2H); 2,32-2,22 (*m*, 4H); 1,64-1,62 (*m*, 1H); 1,58-1,53 (*m*, 2H); 1,46-1,40 (*m*, 1H); 0,79-0,74 (*m*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26,1; 27,6; 28,2; 39,8; 41,0; 50,5; 55,6; 56,3; 61,9; 102,0; 114,4; 119,9; 121,3; 128,8; 131,8; 141,8; 144,7; 147,1; 147,8; 157,7.

### V.7. Síntese do composto 45.

A uma solução do composto **44** (148 mg; 0,436 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado o composto **48** (151 mg; 0,467 mmol). A mistura reacional foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado e o produto desejado foi obtido através de recristalização em metanol, fornecendo o composto **45** (252,6 mg) com 92% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (*sl*, 1H); 7,99 (*d*, J=9,1 Hz, 1H); 7,70 (*sl*, 1H); 7,64 (*sl*, 1H); 7,41-7,35 (*m*, 2H); 5,72 (*ddd*, J=17,3; 10,2; 7,4 Hz, 1H); 4,99 (*d*, J=12,9 Hz, 1H); 4,96 (*d*, J=5,9 Hz, 1H); 3,93 (*s*, 3H); 3,50-3,45 (*m*, 1H); 3,37-3,31 (*m*, 1H); 3,17-3,11 (*m*, 1H); 2,77-2,74 (*m*, 1H); 2,69-2,64 (*m*, 1H); 2,33-2,29 (*m*, 1H); 1,72 (*sl*, 1H); 1,63 (*sl*, 2H); 1,52 (*sl*, 1H); 0,85 (*sl*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,2; 21,1; 25,8; 27,3; 39,1; 40,8; 54,2; 55,8; 60,4; 101,4; 115,0; 116,3; 118,3; 118,8; 121,5; 122,3; 124,2; 126,9; 127,8; 131,6; 132,4 (*q*, J= 66,2; 33,1 Hz); 139,9; 140,6; 144,6; 147,4; 158,6; 162,9; 169,7; 181,2; 183,7.

### V.8. Síntese do composto 46.

A uma solução do composto **44** (1,10 g; 3,4 mmol) em THF anidro (10 mL) foi adicionada uma solução de 3,5-bis(trifluormetil)fenil isotiocianato (0,92 g; 3,4 mmol) em THF anidro (5 mL) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas, e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como eluente uma mistura de EtOAc:MeOH:NH<sub>4</sub>OH<sub>aq</sub>= 300:5:1. O composto **46** (1,85g; 3,1mmol) foi obtido com 94% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,88 (*dd*, J=13,6; 7,4 Hz, 1H); 1,52-1,45 (*m*, 1H); 1,73-1,66 (*m*, 3H); 2,42-2,36 (*m*, 1H); 2,88-2,80 (*m*, 2H); 3,61-3,36 (*m*, 1H); 3,62-3,67 (*m*, 1H); 4,0 (*s*, 2H); 5,99-4,98 (*m*, 1H); 5,05 (*dt*, J=17,0; 1,3 Hz, 1H); 5,87 (*ddd*, J=17,3; 10,2; 7,4 Hz, 1H); 6,37 (*d*, J=11,0 Hz, 1H); 7,45 (*dd*, J=9,3; 2,6 Hz, 1H); 7,56 (*d*, J=4,6 Hz, 1H); 7,60 (*s*, 1H); 7,95 (*d*, J=9,1 Hz, 1H); 8,09 (*s*, 2H); 8,68 (*d*, J=4,8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 27,1; 28,7; 28,9; 40,8; 43,1; 56,7; 56,8;



61,7; 104,3; 115,3; 118,0; 121,3; 123,5; 123,8; 123,8; 124,0; 130,3; 131,4; 132,7 (*q*,  $J = 33,0$  Hz); 142,6; 143,2; 145,3; 147,6; 148,4; 159,9; 182,7.

#### V.9. Síntese do composto 47.

Uma solução de NaOH 50% (0,35 mL; 0,44mmol) foi adicionada a uma solução de **51** (0,70g; 1,34mmol) e brometo de benzila (0,46mL; 3,89mmol) em diclorometano (10mL) e a mistura reacional foi agitada vigorosamente por 1,5 h. Foi adicionada água (5mL) e a fase aquosa extraída com diclorometano (5mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente concentrado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (19:1 diclorometano:metanol), fornecendo o produto **47** (0,46g; 58%) como um sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,68 (*d*,  $J=-9,0$  Hz, 1H), 9,28-9,19 (*m*, 1H), 9,06 (*sl*, 1H), 8,58 (*s*, 1H), 8,21 (*d*,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,03 (*d*,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,99 (*d*,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,91-7,84 (*m*, 4H), 7,60-7,49(*m*, 7H), 7,40-7,36 (*m*, 2H), 6,78 (*sl*, 2H), 5,92-5,89 (*m*, 1H), 4,93 (*sl*, 2H), 4,53-4,48 (*m*, 1H), 2,91-2,93 (*m*, 1H), 2,62-2,60 (*m*, 1H), 2,32-2,25 (*m*, 1H), 2,08-2,02 (*m*, 4H), 1,91 (*sl*, 1H), 1,57-1,49 (*m*, 2H), 1,34-1,33 (*m*, 2H), 0,71 (*t*,  $J=7,2$  Hz). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,3; 23,2; 23,1; 26,0; 26,2; 36,7; 50,9; 54,8; 62,7; 66,0; 71,4; 75,2; 117,8; 123,1; 124,6; 125,7; 125,9; 126,8; 127,2; 128,3; 128,6; 129,0; 129,7; 130,6; 131,1; 131,9; 132,9; 133,8; 136,1; 148,3.

#### V.10. Síntese do composto 48.

A uma solução do 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (282,2 mg; 2 mmol) em 4 mL de metanol foi adicionado a 3,5-bis(trifluorometil)fenilamina (477,8 mg; 2,08mmol). A mistura reacional foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente. Ao final do tempo reacional, o composto **48** (529,8 mg) foi obtido através de filtração com rendimento de 79%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD)  $\delta$ : 8,02 (*s*, 2 H); 7,65 (*s*, 1 H); 4,48 (*s*, 3 H).

### V.11. Síntese do composto 50.

Uma solução de cinchonidina (5,0g; 16,98 mmol) e Pd/C 10% (1,0g) em metanol (130 mL) foi mantida sob agitação sob atmosfera de H<sub>2</sub> por 10 horas. A mistura reacional foi filtrada em Celite e o filtrado concentrado. O resíduo foi suspenso em hexano (200 mL) e mantido sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora e então filtrado. Os sólidos coletados forneceram o produto de redução (4,6g; 92%) como um sólido branco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,88 (*d*, J=4,5 Hz, 1H), 8,13 (*d*, J=8,3 Hz, 1H); 8,04 (*d*, J=8,4 Hz, 1H), 7,70 (*t*, J=7,5 Hz, 1H), 7,58 (*d*, J=4,5 Hz, 1H), 7,51 (*t*, J=7,6 Hz, 1H), 5,64 (*d*, J=4,1 Hz, 1H), 3,45-3,37 (*m*, 1H), 3,16-3,12 (*m*, 1H), 3,05 (*dd*, J=9,9 e 13,6 Hz, 2H), 2,67-2,60 (*m*, 1H), 2,42-2,37 (*m*, 1H), 1,79-1,78 (*m*, 1H), 1,56-1,49 (*m*, 1H), 1,46-1,39 (*m*, 2H), 1,29-1,22 (*m*, 2H), 0,82 (*t*, J=7,3 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,1; 21,6; 25,5; 27,6; 28,3; 37,5; 43,3; 58,6; 60,2; 72,2; 118,1; 123,1; 125,8; 126,6; 129,0; 130,4; 148,3; 149,0; 150,2.

### V.12. Síntese do composto 51.

9-Clorometilantraceno (0,715g; 3,16mmol) foi adicionado a uma suspensão de **50** (0,900g; 3,04mmol) em tolueno (7 mL) e a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 3 horas. A mistura resultante foi colocada em éter etílico (100 mL) e o sólido formado foi filtrado e seco sob pressão reduzida. O composto **51** (1,415g) foi obtido como um sólido amarelo com 90% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,97 (*d*, J=9,1 Hz, 1H), 8,85-8,82(*m*, 2H), 8,70 (*d*, J=9,0Hz, 1H), 8,12(*sl*, 1H), 8,04-8,02 (*m*, 2H), 7,71-7,66 (*m*, 2H), 7,59 (*d*, J=8,1Hz, 1H), 7,38-7,31 (*m*, 2H), 7,18-7,12 (*m*, 2H), 7,05 (*sl*, 1H), 6,67 (*d*, J=12,8Hz, 1H), 6,60 (*d*, J=13,9 Hz, 1H), 4,77-4,63 (*m*, 2H), 3,58 (*d*, J=13,4 Hz, 1H), 2,64-2,58 (*m*, 1H), 2,38-2,32(*m*, 1H), 1,89-1,81 (*m*, 2H), 1,65 (*sl*, 1H), 1,28-1,15 (*m*, 2H), 1,08-0,98 (*m*, 3H), 0,55 (*t*, J=6.7 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,4; 22,9; 23,2; 26,1; 26,6; 37,0; 50,8; 55,0; 63,8; 66,8; 67,5; 118,2; 120,2; 123,8; 124,3; 124,8; 125,4; 126,1; 127,0; 127,2; 127,7; 128,5; 129,4; 130,3; 130,4; 131,1; 132,8; 133,1; 145,8; 147,2; 149,5.

### V.13. Síntese do composto 52.

A uma solução de malononitrila (3,2 mmol) e  $\alpha$ -tetralona (2,8 mmol) em tolueno (4,0 mL) foram adicionados acetato de amônia (50 mg, 0,65 mmol) e ácido acético glacial (0,2 mL). A mistura foi mantida sob refluxo e a água formada foi removida utilizando um Dean Stark. Depois de 12 horas de reação, o solvente foi evaporado e o produto **52** foi obtido por recristalização em metanol com 80% de rendimento (0,497 g; 2,5 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00 (*q*, 2H) 2,89 (*t*, 2H); 3,02 (*t*, 2H); 7,29 (*d*,  $J=7,5$  Hz, 1H); 7,34 (*t*,  $J=8,1$  Hz, 1H); 7,49 (*td*,  $J=7,5$ ; 1,1 Hz, 1H); 8,20 (*d*,  $J=7,5$  Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,0; 29,6; 32,9; 79,6; 113,3; 113,9; 126,7; 127,8; 129,4; 129,4; 133,6; 141,9; 172,5.

### V.14. Síntese dos compostos 54-59.

O composto **52** (0,3 mmol; 58,2 mg), **45** (0,04 mmol; 14 mg), chalcona (0,2 mmol), e TFA (0,04 mmol; 4,5 mg) foram dissolvidos em THF (1 mL) e mantidos sob agitação à temperatura ambiente por 96 horas. O solvente foi evaporado e os produtos foram purificados por coluna cromatográfica flash utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (95:5).

**Composto 54** obtido como um sólido branco (45 mg; 56%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,74-1,80 (*m*, 1H); 2,00-1,89 (*m*, 1H); 2,82 (*dd*,  $J=18,1$  e 6,0 Hz, 1H); 3,06-3,03 (*m*, 1H); 3,12-3,07 (*m*, 1H); 3,39 (*ddd*,  $J=11,0$ ; 9,7 e 4,0 Hz, 1H); 3,52 (*dd*,  $J=16,3$  e 9,4 Hz, 1H); 3,65 (*dt*,  $J=11,0$  e 3,5 Hz, 1H); 7,22 (*dd*,  $J=9,3$  e 4,7 Hz, 1H); 7,32-7,29 (*m*, 5H); 7,40-7,35 (*m*, 3H); 7,57-7,49 (*m*, 2H); 7,74 (*dd*,  $J=8,3$  e 1,1 Hz, 2H); 8,03 (*d*,  $J=7,8$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,4; 25,7; 41,7; 43,2; 47,5; 80,5; 113,6; 113,8; 127,0; 127,4; 127,9; 128,0; 128,6; 128,7; 128,8; 128,9; 130,0; 133,3; 134,1; 136,4; 140,1; 140,9; 177,3; 197,1. **ee**: 97%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AS-H (20% 2-propanol/hexano, 1 mL/min)  $t_{\text{majoritário}} = 15,48$  min,  $t_{\text{minoritário}} = 11,62$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102,8^\circ$  ( $c = 7,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**Composto 55** obtido como um sólido branco (65,8 mg; 70%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70-1,77 (*m*, 1H); 1,90-2,00 (*m*, 1H); 2,84 (*dd*, J=17,9 e 6,3 Hz, 1H); 3,04 (*dd*, J=16,6 e 4,3 Hz, 1H); 3,07 (*dd*, J=18,5 e 6,1 Hz, 1H); 3,34-3,40 (*m*, 1H); 3,54 (*dd*, J=16,6 e 9,6 Hz, 1H); 3,67 (*dt*, J=11,3 e 3,5 Hz, 1H); 7,21-7,26 (*m*, 2H); 7,29-7,33 (*m*, 4H); 7,36-7,40 (*m*, 1H); 7,57 (*td*, J=7,5 e 1,1 Hz, 1H); 7,63 (*d*, J=8,3 Hz, 2H); 7,80 (*d*, J=8,1 Hz, 2H); 8,04 (*d*, J=7,8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,3; 25,6; 41,8; 43,5; 47,2; 80,5; 113,4; 113,7; 122,0; 125,6 (*q*, J= 4,5 Hz); 126,9; 127,6; 127,8; 128,2; 128,4; 128,6; 128,9; 129,9; 132,4; 134,1; 134,3; 134,7; 140,0; 140,3; 176,9; 196,3. **ee**: 97%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AD-H (10% 2-propanol/hexano, 1 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 11,50 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 12,85 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -56,4° (*c* = 5,0; CHCl<sub>3</sub>).

**Composto 56** obtido como um sólido branco (44,1 mg, 42%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,72-1,78 (*m*, 1H); 1,90-2,00 (*m*, 1H); 2,84 (*dd*, J=18,7 e 6,6 Hz, 1H); 2,90-2,97 (*m*, 1H); 2,99-3,07 (*m*, 1H); 3,32-3,43 (*m*, 2H); 3,58 (*dt*, J=11,0 e 3,4 Hz, 1H); 6,01 (*d*, J=2,1 Hz, 2H); 6,78 (*d*, J=8,2 Hz, 1H); 7,17-7,19 (*m*, 3H); 7,30-7,38 (*m*, 3H); 7,43 (*d*, J=8,5 Hz, 2H); 7,55 (*dt*, J=1,6 e 7,0 Hz, 1H); 8,02 (*d*, J=8,1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,3; 25,6; 41,3; 42,7; 47,1; 80,6; 101,9; 107,6; 107,9; 113,4; 113,7; 121,2; 124,4; 127,0; 128,4; 128,7; 129,6; 129,9; 131,1; 132,0; 134,2; 139,8; 139,9; 148,3; 152,1; 176,7; 194,6. **ee**: 95%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AS-H (20% 2-propanol/hexano, 1 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 32,61 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 26,11 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -81,2° (*c* = 2,7; CHCl<sub>3</sub>).

**Composto 57** obtido como um sólido branco (57,7 mg, 60%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,73-1,80 (*m*, 1H); 1,89-1,99 (*m*, 1H); 2,83 (*dd*, J=18,5 e 6,0 Hz, 1H); 2,99 (*dd*, J=16,2 e 4,1 Hz, 1H); 3,04-3,10 (*m*, 1H); 3,33-3,39 (*m*, 1H); 3,43-3,50 (*m*, 1H); 3,64 (*dt*, J=11,1 e 3,5 Hz, 1H); 7,21-7,25 (*m*, 1H); 7,27-7,33 (*m*, 5H); 7,37 (*t*, J=7,4 Hz, 1H); 7,50 (*d*, J=8,6 Hz, 2H); 7,54-7,58 (*m*, 3H); 8,03 (*d*, J=8,1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,3; 25,6; 41,8; 43,2; 47,3; 80,5; 113,5; 113,7; 126,9; 127,5; 127,8; 128,5; 128,5; 128,7; 128,9; 129,4; 130,0; 131,9; 134,1; 135,1; 140,1; 140,5; 177,1; 196,1. **ee**: 88%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AD-H (10% 2-propanol/hexano, 1 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 33,10 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 35,91 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -64,4° (*c* = 5,2; CHCl<sub>3</sub>).

**Composto 58** obtido como um sólido branco (56,2 mg, 55%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,76-1,81 (*m*, 1H); 1,89-1,98 (*m*, 1H) 2,83 (*dd*, J=18,0 e 5,9 Hz, 1H); 2,93-2,98 (*m*, 1H); 3,04 (*dt*, J=18,8 e 6,0 Hz, 1H); 3,29 (*td*, J=10,5 e 3,9 Hz, 1H); 3,39-3,46 (*m*, 1H); 3,58-3,62 (*m*, 1H); 3,76 (*s*, 3H); 6,83 (*d*, J=8,5 Hz, 2H); 7,18 (*d*, J=8,5 Hz, 2H); 7,31 (*d*, J=7,8 Hz, 1H); 7,37 (*t*, J=7,7 Hz, 1H); 7,48-7,58 (*m*, 5H); 8,03 (*d*, J=8,1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,3; 25,7; 41,2; 43,3; 47,6; 55,3; 80,4; 113,6; 113,8; 114,3; 127,0; 128,5; 128,7; 128,8; 129,5; 130,0; 132,0; 132,4; 134,2; 135,2; 140,1; 158,8; 177,3; 196,4. **ee**: 94%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AD-H (10% 2-propanol/hexano, 1 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 23,23 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 32,55 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -59,9° (*c* = 2,6; CHCl<sub>3</sub>).

**Composto 59** obtido como um sólido branco (49,3 mg, 47%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,79-1,87 (*m*, 1H); 1,91-2,00 (*m*, 1H); 2,84 (*dd*, J=18,7 e 6,4 Hz, 1H); 2,93 (*dd*, J=16,3 e 4,0 Hz, 1H); 3,00-3,09 (*m*, 1H); 3,28 (*td*, J=10,6 e 3,6 Hz, 1H); 3,38-3,44 (*m*, 1H); 3,56 (*ddd*, J=11,5; 3,8 e 3,6 Hz, 1H); 5,93 (*s*, 2H); 6,71-6,76 (*m*, 3H); 7,30-7,39 (*m*, 2H); 7,50-7,59 (*m*, 5H); 8,03 (*d*, J=7,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,3; 25,6; 41,6; 43,2; 47,5; 80,5; 101,2; 108,5; 113,5; 113,7; 127,0; 128,4; 128,6; 128,7; 129,3; 129,5; 130,0; 131,9; 132,0; 134,1; 134,2; 135,1; 140,0; 146,8; 148,1; 177,0; 196,2. **ee**: 97%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AD-H (2% 2-propanol/hexano, 0,5 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 180,53 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 197,46 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -48,1° (*c* = 3,4; CHCl<sub>3</sub>).

### V.15. Síntese dos compostos 63-66.

A uma suspensão da chalcona (3,0 mmol; 1eq.) em metanol foi adicionado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (13,8mmol; 4,6 eq.) a 0°C. Uma solução de NaOH 4% m/v (4,2mmol; 1,4 eq.) foi então adicionada lentamente por um período de trinta minutos. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi filtrada, lavada com etanol gelado e seco a vácuo, fornecendo os epóxido-chalconas como sólidos brancos.

**Composto 63** obtido como um sólido branco (0,558g, 83%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (*d*, J=8,4 Hz, 2H), 7,65-7,62 (*m*, 1H), 7,52-7,48 (*m*, 2H), 7,45-7,38 (*m*,

5H), 4,31 (*d*, *J*=1,9 Hz, 1H), 4,09 (*d*, *J*=1,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 59,4; 61,0; 77,2; 125,8; 128,3; 128,8; 128,9; 129,1; 134,0; 135,5; 193,1.

**Composto 64** obtido como um sólido branco (0,518g, 67%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (*d*, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,64 (*t*, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,50 (*t*, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,38 (*d*, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,31 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,26 (*d*, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,07 (*d*, *J*=1,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 58,6; 60,9; 127,1; 128,3; 128,9; 129,0; 134,0; 134,1; 134,9; 135,3; 192,7.

**Composto 65** obtido como um sólido branco (0,890g, 86%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62 (*dd*, *J*=8,1 e 1,6 Hz, 1H), 7,53 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,48 (*d*, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,24 (*d*, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,87 (*d*, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,07 (*s*, 2H), 4,15 (*d*, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,03 (*d*, *J*=1,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 58,6; 60,8; 102,1; 108,0; 108,2; 123,0; 125,1; 127,4; 130,2; 131,9; 134,7; 148,5; 152,7; 190,5.

**Composto 66** obtido como um sólido branco (0,727g, 80%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,64 (*d*, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,42-7,36 (*m*, 5H), 4,24 (*s*, 1H), 4,08 (*s*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 59,4; 61,0; 125,8; 128,8; 129,2; 129,4; 129,9; 132,2; 134,1; 135,2; 192,3.

#### V.16. Síntese do composto 60.

Fosfonoacetato de trietila (1,59g; 7,1 mmol) foi adicionado a uma suspensão de NaH (0,289g; 7,1 mmol) em THF anidro (10mL) e atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 minutos a t.a. e então adicionada uma solução de **63** (1,0g; 4,4 mmol) em THF anidro (10mL). A reação foi aquecida sob refluxo por 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etila (15 mL) e lavado com água (2x5 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 5mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano:Éter, 9:1), fornecendo **60** (0,924g; 71%) como um óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51-7,48 (*m*, 2H), 7,41-7,39 (*m*, 3H), 7,35-7,32 (*m*, 5H), 6,18 (*d*, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,77 (*dd*, *J*=1,9 e 1,1 Hz, 1H), 4,23-4,14 (*m*, 2H), 3,63 (*d*, *J*=2,0 Hz, 1H), 1,22 (*t*, *J*=7,2 Hz, 3H).

### V.17. Síntese dos compostos 62, 67-69.

Fosfonoacetato de trietila (0,318g; 1,42 mmol) foi adicionado a uma suspensão de NaH (0,059g; 1,42 mmol) em THF anidro (2mL) e atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 minutos a t.a. e então adicionada uma solução de epóxi-chalcona (0,892 mmol) em THF anidro (4mL). A reação foi refluxada por 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etila (15 mL) e lavado com água (2 x 5mL) e solução saturada de NaCl (2 x 5mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em etanol (6,0 mL). Montmorillonite K10 (40 mg) foi adicionada e a mistura reacional mantida sob agitação por 7 horas a t.a. O solvente foi removido e o produto purificado por coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt, 9:1)

**Compostos 62** foi obtido como um sólido branco (0,161g; 68%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58-7,55 (*m*, 2H), 7,45-7,43 (*m*, 3H), 7,39-7,34 (*m*, 5H), 6,35 (*s*, 1H), 5,66 (*d*, J=5,0 Hz, 1H), 4,99 (*dd*, J=7,3 e 5,0 Hz, 1H), 2,66 (*d*, J=7,4 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 67,9; 77,2; 84,0; 116,5; 126,4; 126,9; 128,8; 128,8; 129,0; 130,7; 134,4; 136,2; 155,1; 163,5.

**Compostos 67** foi obtido como um sólido branco (0,174g; 65%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55-7,52 (*m*, 2H), 7,43 (*d*, J=7,3 Hz, 2H), 7,35-7,28 (*m*, 4H), 6,30 (*s*, 1H), 5,60 (*d*, J=5,0 Hz, 1H), 4,94-4,91 (*m*, 1H), 2,98 (*d*, J=7,0 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 67,8; 83,3; 116,3; 126,8; 127,8; 129,0; 129,1 130,8; 134,2; 134,7; 134,8; 155,3; 163,3.

**Compostos 68** foi obtido como um sólido branco (0,186g; 54%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 7,58 (*d*, J=8,5 Hz, 2H), 7,31 (*d*, J=6,8 Hz, 2H), 7,26 (*dd*, J=8,2 e 1,9 Hz, 1H), 6,97 (*d*, J=8,2 Hz, 1H), 6,38 (*s*, 1H), 6,20-6,19 (*m*, 1H), 6,07 (*d*, J=0,9 Hz, 2H), 5,63 (*d*, J=3,7 Hz, 1H), 4,93-4,94 (*m*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 65,5; 82,7; 101,6; 106,9; 108,4; 113,9; 121,2; 122,0; 128,4; 128,5; 131,4; 137,0; 147,9; 149,2; 153,8; 163,1.

**Compostos 69** foi obtido como um sólido branco (0,193g; 63%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (*d*, J=8,6 Hz, 2H), 7,43 (*d*, J=8,6 Hz, 2H), 7,39-7,33 (*m*, 5H), 6,31 (*s*,

1H), 5,63 (*d*, *J*=5,0 Hz, 1H), 4,94-4,92 (*m*, 1H), 2,91 (*d*, *J*=7,3 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 67,9; 84,0; 116,7; 125,2; 126,4; 128,4; 128,9; 132,2; 133,3; 135,9; 154,2; 163,3.

#### V.18. Síntese dos compostos 71-75.

Uma solução de NaOCl 14% (0,300 mL; 0,340mmol) foi adicionada a uma solução da chalcona (0,170 mmol) e **47** (9,0 mg; 0,0170mmol) em tolueno (1,7 mL) a -20°C. Após 48 horas de reação, H<sub>2</sub>O (5 mL) foi adicionada e o extraído com AcOEt (2 x 5mL). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e os epóxido purificados por coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano:AcOEt (10:1).

**Compostos 71** foi obtido como um sólido branco (24,3mg; 64%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (*d*, *J*=7,1 Hz, 2H), 7,72-7,68 (*m*, 1H), 7,58-7,54 (*m*, 2H), 7,49-7,43 (*m*, 5H), 4,37 (*d*, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,15 (*d*, *J*=1,7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 59,5; 61,1; 125,9; 128,4; 128,9; 129,0; 129,1; 134,1; 135,5; 193,2. **ee**: 85%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak OD-H (2% 2-propanol/hexano, 1,0 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 15,36 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 18,23 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +165,7 (*c* = 0,3; CHCl<sub>3</sub>). (literatura: **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +207,7 (*c* = 0,78 em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (WANG *et al.*, 2009)

**Compostos 72** foi obtido como um sólido branco (36,4mg; 83%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (*d*, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,71 (*t*, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,57 (*t*, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,46 (*d*, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,39 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,33 (*d*, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,14 (*d*, *J*=1,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 58,7; 61,0; 127,2; 128,4; 129,0; 129,1; 134,1; 134,2; 135,0; 135,4; 192,8. **ee**: 87%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak OD-H (2% 2-propanol/hexano, 1,0 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 16,75 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 19,96 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +185,1 (*c* = 0,3; CHCl<sub>3</sub>). (literatura: **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +201,2 (*c* = 0,46 em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (WANG *et al.*, 2009).

**Compostos 73** foi obtido como um sólido branco (39,2mg; 91%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (*d*, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,42-7,37 (*m*, 5H), 6,96 (*d*, *J*=9,1 Hz, 2H), 4,26 (*d*, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,08 (*d*, *J*=1,9 Hz, 1H), 3,89 (*s*, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,5; 59,2; 60,9; 114,1; 125,8; 128,6; 128,7; 128,9; 130,8; 135,7; 164,2; 191,3. **ee**:



91%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak AD-H (10% etanol/hexano, 0,5 mL/min)  $t_{\text{majoritário}} = 92,8$  min,  $t_{\text{minoritário}} = 84,5$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +215,6$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). (literatura:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +220,6$  ( $c = 0,80$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). (Li *et al.*, 2007).

**Composto 74** obtido como um sólido branco (39,8mg, 68%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,70 (*dd*,  $J=8,1$  e  $1,6$  Hz, 1H), 7,61 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,53 (*d*,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,33 (*d*,  $J=8,4$  Hz, 2H), 6,95 (*d*,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,15 (*s*, 2H), 4,23 (*d*,  $J=1,7$  Hz, 1H), 4,11 (*d*,  $J=1,5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 58,7; 60,8; 102,2; 108,0; 108,3; 123,1; 125,1; 127,5; 130,3; 134,7; 148,6; 152,8; 190,6. **ee**: 96%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak OD-H (2% 2-propanol/hexano, 1,0 mL/min)  $t_{\text{majoritário}} = 46,62$  min,  $t_{\text{minoritário}} = 54,17$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +135,2$  ( $c = 0,9$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) (literatura:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 203,0$  ( $c = 1,14$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) (LYGO *et al.*, 2007).

**Compostos 75** foi obtido como um sólido branco (42,0mg; 90%). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,28 (*d*,  $J=8.9$  Hz, 2H), 8,02 (*dd*,  $J=1,2$  e  $8,3$  Hz, 2H), 7,68-7,64 (*m*, 1H), 7,58-7,50 (*m*, 4H), 4,29 (*d*,  $J=1,9$  Hz, 1H), 4,22 (*d*,  $J=1,6$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 58,0; 60,8; 124,1; 126,6; 128,4; 129,0; 134,3; 135,2; 142,7; 148,3; 192,1. **ee**: 92%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak OD-H (2% 2-propanol/hexano, 1,0 mL/min)  $t_{\text{majoritário}} = 78,87$  min,  $t_{\text{minoritário}} = 103,37$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +255,2^\circ$  ( $c = 0,9$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). (literatura:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +179.0$  ( $c = 0,33$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). (WANG *et al.*, 2009).

#### V.19. Síntese dos compostos 76 e 77.

Uma solução de NaOCl 14% (2,200 mL; 2,80mmol) foi adicionada a uma solução da chalcona (1,40 mmol) e **47** (98,0 mg; 0,140mmol) em tolueno (10 mL) a  $-20^\circ\text{C}$ . Após 48 horas de reação, a mistura reacional foi filtrada em um funil de placa sinterizada contendo sílica e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em THF anidro (10mL) e adicionado a uma solução contendo fosfonoacetato de trietila (0,516g; 2,30 mmol) e NaH (0,092g; 2,30 mmol) em THF anidro (4mL) e atmosfera de  $\text{N}_2$ . A reação foi refluxada por 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etila (25 mL) e lavado com água (2 x 10mL) e solução saturada de NaCl (2 x 15mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em etanol (9,0 mL).

Montmorillonite K10 (70 mg) foi adicionada e a mistura reacional mantida sob agitação por 7 horas a t.a. O solvente foi removido e o produto purificado por coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt, 9:1)

**Compostos 76** foi obtido como um sólido branco (0,163g; 44%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57-7,54 (*m*, 2H), 7,45-7,41 (*m*, 3H), 7,38-7,32 (*m*, 5H), 6,34 (*s*, 1H), 5,65 (*d*, J=5,0 Hz, 1H), 4,98 (*dd*, J=7,3 e 5,0 Hz, 1H), 2,65 (*d*, J=7,4 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 68,0; 84,0; 116,6; 126,4; 126,9; 128,8; 128,9; 129,1; 130,8; 134,4; 136,3; 155,2; 163,5. **ee**: 97%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak IC (2% 2-propanol/hexano, 0,2 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 71,77 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 48,56 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -106,2 (*c* = 5,8; CHCl<sub>3</sub>).

**Compostos 77** foi obtido como um sólido branco (0,126g; 30%). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56-7,53 (*m*, 2H), 7,46-7,41 (*m*, 3H), 7,35 (*d*, J=8,7 Hz, 2H), 7,30 (*d*, J=8,6 Hz, 2H), 6,31 (*s*, 1H), 5,61 (*d*, J=5,0 Hz, 1H), 4,95-4,92 (*m*, 1H), 2,99 (*d*, J=7,0 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 67,9; 83,4; 116,4; 126,9; 127,9; 129,1; 129,2; 130,9; 134,3; 134,8; 134,9; 155,4; 163,4. **ee**: 89%, determinado por HPLC em uma coluna Chiralpak OD-H (10% 2-propanol/hexano, 1,0 mL/min) *t*<sub>majoritário</sub> = 30,89 min, *t*<sub>minoritário</sub> = 63,45 min. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -54,5 (*c* = 7,4; CHCl<sub>3</sub>).

## V.20. Síntese do composto 85.

1,3-Diaminobenzeno (10,8 g; 0,10 mol) foi adicionado a acetoacetato de etila (14,3 g; 0,11 mol) e a mistura foi refluxada por 20 horas. Foram adicionados gelo (100 g) e o precipitado formado foi filtrado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica gel e DCM:MeOH (98:2) como eluente. O composto **85** foi obtido como um sólido amarelo em 33% de rendimento (5,6 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,26 (*s*, 3H), 5,93 (*s*, 1H), 6,35 (*d*, J=2,2 Hz, 1H), 6,43 (*dd*, J=8,5 e 2,2 Hz, 1H), 7,32 (*d*, J=8,5 Hz, 1H), 11,14 (*sl*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 18,41; 96,78; 110,36; 110,39; 114,64; 125,51; 140,74; 147,89; 151,02; 162,36; **MS-ES+** *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O 175,2; exp.: 175,1. **IV**: 3419, 3309, 3220, 2922, 1665, 1635, 1618, 1554, 1405 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 272-273 °C (valor literatura = 271 °C)

### V.21. Síntese do composto 86.

A uma suspensão de **85** (650 mg; 3,731 mmol) em DMF (15 mL) foram adicionados CH<sub>3</sub>I (529 mg; 3,731 mmol) e NaH (298 mg; 7,471 mmol). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. Foi adicionada água (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram coletadas, lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 40 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material resultante foi purificado por coluna cromatográfica flash (100% EtOAc) fornecendo 506,1 mg (72%) de **86** como um sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 2,28 (*d*, J=0,7 Hz, 3H), 3,44 (*s*, 3H), 5,84 (*s*, 2H), 6,07 (*d*, J=0,9 Hz, 1H), 6,51-6,53 (*m*, 1H), 7,41 (*d*, J = 9,2 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 18,34; 28,44; 96,79; 109,70; 110,94; 113,95; 126,41; 141,55; 146,46; 151,55; 161,37; **MS-ES+** *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O, 189,1; exp.: 189,1. **IV**: 3340, 3229, 2980, 2919, 1636, 1585, 1394 cm<sup>-1</sup>. **P. F.**: 210 °C.

### V.22. Síntese do composto 12.

O composto **86** (477,9 mg; 2,54 mmol) foi dissolvido em 30 mL de diclorometano anidro. Trietilamina (362,3 mg; 3,55 mmol) e anidrido acético (393 mg; 3,81 mmol) foram adicionados a 0°C. Depois de agitada por 12 horas, a mistura reacional foi evaporada, dissolvida em solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando acetato de etila como eluente. O composto **12** foi obtido como sólido branco em 72% de rendimento (420,1 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 2,09 (*s*, 3H), 2,36 (*s*, 3H), 3,50 (*s*, 3H), 6,36 (*s*, 1H), 7,41 (*dd*, J=8,5 e 1,9 Hz, 1H), 7,67 (*d*, J=8,5 Hz, 1H), 7,86 (*d*, J=1,7 Hz, 1H), 10,27 (*sl*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 18,25; 24,21; 28,64; 103,55; 112,98; 116,16; 118,19; 125,97; 140,18; 141,53; 146,20; 161,07; 168,89. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 253,0947; exp.: 253,0944. **IV**: 3332, 3084, 2976, 2922, 1686, 1639, 1576, 1512, 1363, 1088 cm<sup>-1</sup>. **P. F.**: 247 °C.

### V.23. Síntese do composto 78.

Magnésio (210 mg; 8,68 mmol) foi adicionado a uma solução do composto **12** (50 mg; 0,217 mmol) em MeOH (5,0 mL) a 0°C. Depois de agitada a t.a. por 12 horas, a mistura reacional foi adicionada a solução de HCl 1M (15 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). Depois de seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, a fase orgânica foi evaporada e o produto obtido através de purificação por coluna cromatográfica usando acetato de etila como eluente. O composto **78** foi obtido como sólido branco em 56% de rendimento (28,4 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (*d*, J=6,8 Hz, 1H), 2,16 (*s*, 3H), 2,40 (*dd*, J=7,5 e 15,6 Hz, 1H), 2,68 (*dd*, J=5,3 e 15,9 Hz, 1H), 2,94-3,03 (*m*, 1H), 3,31 (*s*, 3H), 7,00 (*dd*, J = 8,0 e 1,7 Hz, 1H), 7,08 (*d*, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (*d*, J=1,7 Hz, 1H), 7,78 (*sl*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: δ 19,24; 24,52; 29,46; 29,79; 39,22; 107,25; 114,12; 126,36; 126,85; 137,43; 140,21; 168,61; 169,98. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 255,1104; exp.: 255,1097. **IV**: 3314, 3127, 3064, 2966, 1676, 1652, 1603, 1546, 1425, 1138 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 151 °C.

### V.24. Síntese do composto 87.

A uma suspensão de **85** (7,25 g; 41 mmol) em DCM anidro (250 ml) foram adicionados trietilamina (10,59 g; 104 mmol) e anidrido acético (10,70 g; 104 mmol) a 0°C. Depois de agitada por 12 horas, a mistura reacional foi evaporada, dissolvida em solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando acetato de etila como eluente. O composto **87** foi obtido como sólido branco em 63% de rendimento (1,559 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 2,06 (*s*, 3H), 2,35 (*s*, 3H), 6,22 (*s*, 1H), 7,27 (*dd*, J=8,8 e 1,9 Hz, 1H), 7,59 (*d*, J=8,5 Hz, 1H), 7,75 (*s*, 1H), 10,11 (*sl*, 1H), 11,51 (*sl*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 18,36; 24,11; 104,26; 113,34; 115,34; 118,87; 125,22; 139,48; 140,98; 147,56; 161,98; 168,70. **MS-ES+** *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 217,2; exp.: 217,1. **IV**: 3261, 1679, 1648, 1609, 1511, 1283 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 297-298 °C (literatura: 300 °C).

## V.25. Síntese do composto 79.

A uma suspensão de **87** (1,000 g; 4,62 mmol) em DMF (60 mL) foram adicionados CH<sub>3</sub>I (1,313 g; 9,25 mmol) e NaH (0,277 g; 11,55 mmol). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. Foi adicionada solução 1M de NaOH (10 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram coletadas, lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 40 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material resultante foi purificado por coluna cromatográfica flash (100% EtOAc) fornecendo 671 mg (60%) de **79** como um sólido branco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 1,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,24 (*dd*, J=8,5 e 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,79 (*d*, J=8,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 18,36; 22,48; 28,98; 36,37; 99,50; 113,31; 119,31; 120,27; 120,41; 126,48; 140,25; 146,10; 146,18; 160,81; 169,13. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 267,1109; exp.: 267,1104. **IV**: 3190, 2932, 1747, 1662, 1635, 1416, 1191 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 193-194°C.

## V.26. Síntese do composto 88.

Magnésio (278 mg; 11,475 mmol) foi adicionado a uma solução do composto **79** (70 mg; 0,286 mmol) em MeOH (6,0 mL) a 0°C. Depois de agitada a t.a. por 12 horas, a mistura reacional foi adicionada a solução de 1M HCl (15 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). Depois de seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, a fase orgânica foi evaporada e o produto obtido através de purificação por coluna cromatográfica usando acetato de etila como eluente. O composto **88** foi obtido como sólido branco em 60% de rendimento (41,8 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,27 (*d*, J=7,0 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 2,45 (*dd*, J=7,8 e 15,8 Hz, 1H), 2,72 (*dd*, J=5,3 e 15,8 Hz, 1H), 3,01-3,10 (*m*, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,84 (*dd*, J=7,8 e 1,9 Hz, 1H), 7,19 (*d*, J=7,8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19,14; 22,37; 29,44; 29,99; 37,16; 38,88; 113,48; 121,27; 127,25; 130,46; 141,04; 169,53; 170,41. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 269,1260; exp.: 269,1260. **IV**: 3067, 2966, 2930, 2850, 1672, 1604, 1577, 1285, 1093 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 120 °C.

### V.27. Tentativa de síntese do composto 89.

A uma solução de **12** (50 mg; 0,217 mmol) em CCl<sub>4</sub> (10 mL) foram adicionados *N*-bromosuccinimida (40,6 mg; 0,228 mmol) e peróxido de benzoíla (5,0 mg; 0,0228 mmol). A mistura reacional foi refluxada e irradiada com uma lâmpada de 300W por 5 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente DCM:MeOH (98:2). O composto **91** (30,1 mg) foi obtido como um sólido branco em 45% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,09 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 7,45 (*dd*, J=8,8 e 1,7 Hz, 1H), 7,84 (*d*, J=8,8 Hz, 1H), 7,93 (*d*, J=1,7 Hz, 1H), 10,35 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 20,05; 24,73; 31,19; 104,05; 114,26; 127,31; 139,25; 142,27; 146,03; 152,88; 169,54; 170,64. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 331,0058; exp.: 331,0052. **IV**: 3320, 2962, 2925, 1687, 1630, 1592, 1425, 1250, 1036 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 310-311 °C.

### V.28. Síntese do composto 80.

O composto **12** (87 mg; 0,378 mmol) foi reagido com SeO<sub>2</sub> (48 mg; 0,435 mmol) em dioxano (70 mL), sob refluxo por 24 horas. A mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente DCM:MeOH (98:2). O composto **80** foi obtido como um sólido branco em 41% de rendimento (37,4 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 2,08 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,38 (*dd*, J=8,8 e 1,7 Hz, 1H), 7,64 (*d*, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 (*d*, J=2,0 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 24,25; 28,76; 59,39; 103,74; 113,01; 113,89; 114,73; 124,89; 140,25; 141,43; 149,60; 161,86; 168,95. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 269,0897; exp.: 269,0888. **IV**: 3402, 3308, 3264, 3178, 3105, 1683, 1641, 1620, 1585, 1532, 1420, 1088 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 292 °C.

### V.29. Tentativa de síntese do composto 81.

A uma suspensão de **80** (27 mg; 0,109 mmol) e PPh<sub>3</sub> (34,3 mg; 0,130 mmol) em THF (10 mL) a 0°C foram adicionados difenilfosforil azida (35,7 mg; 0,130 mmol)

e azodicarboxilato de diisopropila (24,2 mg; 0,119 mmol) gota a gota. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a t.a. por 15 horas. A reação foi aquecida a 50 °C por 2 horas, e então, foi adicionado PPh<sub>3</sub> (34,3 mg; 0,130 mmol) e aquecido a 50 °C por 3 horas. A reação foi resfriada a t.a., adicionado H<sub>2</sub>O (0,200 mL), e agitado por 3 horas. O composto **80** (8,3 mg) foi recuperado.

### V.30. Síntese do composto 92.

A uma solução de 1,3-diaminobenzeno (5,0 g; 46,2 mmol) em THF:H<sub>2</sub>O (1:1, 300 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,780 g; 92,4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 5 minutos e então Boc<sub>2</sub>O (20,166 g; 92,4 mmol) foi adicionado. A reação foi mantida sob agitação por 4 horas. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 15 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo : EtOAc (9:1). O composto **92** (13,7 g) foi obtido como um sólido branco em 96% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (s, 18H), 6,52 (s, 2H), 7,00 (dd, J=1,7 e 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,47 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28,26; 80,45; 108,46; 112,93; 129,40; 138,99; 152,62. **HRMS-ES+** m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 331,1628; exp.: 331,1618. IV: 3339, 3291, 2979, 2932, 1688, 1612, 1555, 1285, 1092 cm<sup>-1</sup>. **P.F.:** 147 °C.

### V.31. Síntese do composto 93.

Uma solução de **92** (2,0 g; 6,48 mmol), KI (0,718 g; 4,324 mmol) e NaIO<sub>3</sub> (0,428 g; 2,162 mmol) em MeOH:H<sub>2</sub>O (2,5:1; 170 mL) foi tratada com solução 0,1 M de HCl (67 mL) por 45 minutos a t.a. A mistura reacional foi agitada por 12 horas, diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com DCM (3 x 60 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de tiosulfato de sódio 10% (50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL), solução saturada de NaCl (50 mL), e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo : EtOAc (98:2). O composto **93** (2,3598 g) foi obtido como um sólido branco em 96% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 6,59 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=2,6 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28,24; 79,65; 80,71; 81,16; 109,58; 114,90; 138,87; 138,96; 139,59; 152,41. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 457,0595; exp.: 457,0590. **IV**: 3267, 2979, 1686, 1587, 1515, 1367, 1277, 1156 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 150 °C.

### V.32. Síntese do composto 83.

Uma solução de **92** (4,0 g; 9,53 mmol), acrilato de metila (2,46 g; 28,59 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,214 g; 0,953 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,500 g; 1,90 mmol) e trietilamina (4,85 g; 47,66 mmol) em acetonitrila (40 mL) foi aquecida a 80 °C por 12 horas. A mistura reacional foi filtrada em sílica usando como eluente acetato de etila (50 mL). O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo : EtOAc (90:10). O composto **83** (3,60 g) foi obtido como um sólido branco com 96% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (s, 18H), 3,80 (s, 3H), 6,31 (d, J=15,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J=15,8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28,30; 51,78; 81,21; 111,57; 114,25; 117,93; 128,10; 137,44; 138,90; 141,10; 152,36; 152,85; 167,59. **MS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> 415,1; exp.: 415,1.

### V.33. Síntese do composto 84.

A uma solução de **83** (1,0 g; 2,55 mmol) em nitrometano (1,55 g; 25,55 mmol) foi adicionado BEMP (0,209 g; 0,765 mmol). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. O excesso de nitrometano foi removido por destilação e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente éter de petróleo : EtOAc (90:10). O composto **84** (0,422 g) foi obtido como um sólido branco com 36% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 2,70 (dd, J=9,0 e 16,8 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=9,0 e 16,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=5,6 e 17,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,58 (dd, J=6,6 e 13,2 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=8,5 e 13,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28,25; 32,56; 37,80; 52,15; 78,76;



80,63; 115,40; 115,93; 125,83; 126,63; 136,41; 138,36; 152,57; 153,96; 171,92. **MS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub> 476,2003; exp.: 476,1998. **IV**: 2979, 1714, 1595, 1553, 1368, 1238, 1157, 1055 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 79-81 °C.

#### V.34. Síntese do composto 94.

Uma solução de ácido trifluoracético em DCM (1:5, 2,0 mL) foi adicionada a uma solução de **84** (311,2 mg; 0,686 mmol) em DCM (6,0 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. Foi então adicionada uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq (10 mL) e extraiu-se com DCM (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 15 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo:acetato de etila (1:1). O composto **94** (123,2 mg) foi obtido como um sólido amarelo com 82% de rendimento.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 2,30 (*dd*, J=3,4 e 16,3 Hz, 1H), 2,70 (*dd*, J=6,6 e 16,6 Hz, 1H), 3,51-3,57 (*m*, 1H), 5,28 (*s*, 2H), 6,12-6,15 (*m*, 2H), 6,75 (*d*, J=7,8 Hz, 1H), 10,04 (*s*, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 33,79; 34,29; 78,71; 100,94; 108,43; 128,16; 138,32; 148,82; 168,17. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> 244,0693; exp.: 244,0686. **IV**: 3443, 3363, 3070, 2953, 2914, 1672, 1632, 1592, 1326, 1218, 1026 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 169 °C.

#### V.35. Síntese do composto 95.

Zinco (307 mg; 4,70 mmol) foi adicionado a uma solução de **94** (104 mg; 0,470 mmol) em ácido acético (4,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 12 horas. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando DCM:MeOH (9:1). O composto **95** (108,1 mg) foi obtido como um sólido branco em 82% de rendimento.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,80 (*s*, 3H), 2,01 (*s*, 3H), 2,35 (*dd*, J=3,4 e 16,3 Hz, 1H), 2,59 (*dd*, J=5,6 e 16,1 Hz, 1H), 2,95-3,02 (*m*, 1H), 3,13-3,19 (*m*, 1H), 7,03 (*d*, J=8,0 Hz, 1H), 7,09 (*dd*, J=1,9 e 8,3 Hz, 1H), 7,24 (*d*, J=1,9 Hz, 1H), 8,00 (*t*, J=5,3 Hz, 1H), 9,95 (*s*, 1H), 10,14 (*s*, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 23,03; 24,45; 34,00; 35,66; 42,45; 106,68; 113,27; 119,69; 138,39; 139,20; 168,67; 169,63; 169,85. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> 298,1162; exp.:

298,1157. **IV**: 3328, 3266, 3208, 3137, 3078, 1692, 1649, 1613, 1554, 1518, 1335, 1066, 1044  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 284 °C.

### V.36. Síntese do composto 82.

Iodometano (21,5 mg; 0,151 mmol) e NaH (60% em óleo mineral) (8,0 mg; 0,181 mmol) foram adicionados a uma solução de **95** (50 mg; 0,181 mmol) em DMF (10 mL) a 0°C. Depois que a formação de hidrogênio cessou, a mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. A reação foi finalizada com 1M NaOH<sub>aq</sub> (10 mL) e diluída com EtOAc (50 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (4 x 10 mL), solução saturada de NaCl (2 x 15 mL), e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente DCM:MeOH (9:1). O composto **82** (36,0 mg) foi obtido como um sólido branco com 60% de rendimento.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 1,77 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,46-2,48 (*m*, 1H), 2,66 (*dd*, J=5,8 e 16,0 Hz, 1H), 2,93-3,01 (*m*, 2H), 3,15-3,20 (*m*, 1H), 3,19 (s, 3H), 7,07 (*d*, J=8,2 Hz, 1H), 7,21 (*dd*, J=2,2 e 8,2 Hz, 1H), 7,37 (*d*, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (*t*, J=5,3 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 22,50; 24,03; 28,84; 34,11; 34,67; 41,72; 105,95; 112,90; 121,36; 127,79; 138,99; 139,90; 168,21; 168,33; 169,41. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> 312,1319; exp.: 312,1320. **IV**: 3306, 3284, 3144, 3084, 2957, 2991, 2852, 1689, 1667, 1648, 1552, 1470, 1375, 1342, 1288  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 228-229 °C.

### V.37. Síntese do composto 96.

O composto **79** (0,602 g; 2,46 mmol) foi reagido com SeO<sub>2</sub> (1,085 g; 9,86 mmol) em clorobenzeno (70 mL). A mistura reacional foi aquecida a refluxo por 48 horas e então filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente DCM:MeOH (98:2). O composto **96** (0,493 g) foi obtido como um sólido amarelo em 78% de rendimento.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 1,91 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (*dd*, J=8,6 e 2,0 Hz, 1H), 7,60 (*d*, J=1,9 Hz, 1H), 8,69 (*d*, J=8,6 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 22,62; 30,06; 37,42; 112,77; 121,82; 128,28; 132,16; 139,47; 141,54; 147,24; 161,44; 170,10; 192,56. **HRMS-ES+** *m/z*:

[M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 281,0902; exp.: 281,0897. **IV**: 2918, 2849, 2810, 1648, 1432, 1166 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 209-211°C.

### V.38. Síntese do composto 97.

O composto **96** (0,0885 g; 0,343 mmol) foi reagido com NaBH<sub>4</sub> (0,020 g; 0,514 mmol) em MeOH (10 mL) por 24 horas a t.a. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente DCM:MeOH (98:2). O composto **97** (0,0761 g) foi obtido como um sólido branco com 85% de rendimento.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,87 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,21 (*dd*, J=8,5 e 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,75 (*d*, J=8,5 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6) δ: 22,50; 29,06; 36,68; 59,46; 113,50; 116,93; 120,44; 125,45; 140,34; 146,09; 146,42; 161,11; 169,17. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 261,1239; exp.: 261,1234. **IV**: 3239, 3087, 3050, 2929, 2856, 1660, 1636, 1597, 1519, 1193 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 231-232°C.

### V.39. Tentativa de síntese do composto 98.

Uma solução de **96** (55 mg; 0,213 mmol) e NH<sub>4</sub>OAc (164,3 mg; 2,130 mmol) em THF (7,0 mL) foi mantida sob agitação por 12 horas a t.a. Foi adicionado a reação NaBH(OAc)<sub>3</sub> (67,7 mg; 0,319 mmol) ou NaCNBH<sub>3</sub> (49 mg; 0,774 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 5 horas. O álcool **97** foi obtido como produto da reação.

### V.40. Síntese do composto 99.

O composto **96** (200 mg; 0,775 mmol) e MgSO<sub>4</sub> anidro (160 mg) foram adicionados a uma solução de NH<sub>2</sub>PMB (106,3 mg; 0,775 mmol) em DCM anidro (0,8 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 24 horas. A reação foi filtrada em Celite e o solvente evaporado. O produto foi purificado por trituração em éter etílico. O composto **99** (290 mg) foi obtido como um sólido amarelo em 99% de rendimento.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,86 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 6,82 (*d*, J=8,8 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,00 (*dd*, J=8,8 e 1,9 Hz, 1H), 7,14

(s, 1H), 7,20 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,93 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,45; 29,59; 37,20; 55,12; 65,47; 112,52; 113,91; 117,41; 120,89; 125,51; 128,96; 129,05; 130,13; 140,90; 141,27; 146,38; 158,74; 159,78; 161,59; 170,03. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_3$  400,1632; exp.: 400,1629. **IV**: 3075, 2962, 1670, 1650, 1609, 1585, 1547, 1246, 1089  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 144  $^\circ\text{C}$ .

#### V.41. Síntese do composto 100.

$\text{NaBH}_4$  (9,8 mg; 0,258 mmol) foi adicionado a uma solução de **99** (61 mg; 0,161 mmol) em MeOH (10 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente DCM:MeOH (98:2). O composto **100** (58,2 mg) foi obtido como um sólido branco com 94% de rendimento.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,87 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,80 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 2H), 6,98 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (*d*,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,77 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,52; 29,37; 37,26; 49,22; 52,84; 55,20; 112,85; 113,79; 119,17; 120,47; 126,50; 129,32; 131,51; 141,03; 146,16; 146,98; 158,77; 162,00; 170,17. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$  380,1969; exp.: 360,1969. **IV**: 3438, 2923, 2834, 1651, 1614, 1554, 1462, 1246, 1032  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: decompôs a 198  $^\circ\text{C}$ .

#### V.42. Síntese do composto 98.

CAN (230,2 mg; 0,420 mmol) foi adicionado a uma solução de **100** (63,7 mg; 0,168 mmol) em MeCN (2,1 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (0,9 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com DCM (3 x 10 mL). O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica usando como eluente DCM:MeOH (8:2). O composto **98** (41,0 mg) foi obtido como um sólido branco em 94% de rendimento.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz, MeOD)  $\delta$ : 2,00 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,34 (*dd*,  $J=8,6$  e 1,9 Hz, 1H), 7,65 (*d*,  $J=1,7$  Hz, 1H), 7,94 (*d*,  $J=8,6$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 22,65; 29,43; 38,59; 116,67; 119,20; 120,93; 126,00; 139,97; 140,45; 142,08; 146,80; 160,49; 171,14. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$

calculado para  $C_{14}H_{18}N_3O_2$  260,1394; exp.: 260,1392. **IV:** 3251, 3092, 3058, 2960, 2918, 2850, 1662, 1642, 1571, 1270, 1064  $cm^{-1}$ . **P.F.:** 137 °C.

#### V.43. Síntese do composto 101.

Isopropóxido de titânio (IV) (71,3 mg; 0,250 mmol) e **96** (50 mg, 0,193 mmol) foram adicionados a uma solução de metilamina (0,581 mmol) em etanol absoluto (10 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 5 horas.  $NaBH_4$  (7,3 mg; 0,193 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas. A reação foi finalizada com a adição de  $H_2O$  (1 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com  $Na_2SO_4$  anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando DCM:MeOH (98:2) como eluente. O composto **101** (44,8 mg) foi obtido como um sólido amarelo em 82% de rendimento.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,88 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J=8,3$  e 1,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22,44; 29,29; 36,18; 37,23; 52,15; 112,85; 119,02; 120,34; 126,30; 140,94; 146,09; 146,38; 161,85; 170,07. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{15}H_{19}N_3NaO_2$  296,1369; exp.: 296,1368. **IV:** 3307, 3063, 2938, 2849, 2792 1649, 1591, 1394  $cm^{-1}$ . **P.F.:** 145-146 °C.

#### V.44. Síntese dos compostos 102-103.

$RMgBr$  (0,279 mmol) foi adicionado à uma solução de **96** (60 mg; 0,232 mmol) em THF (10 mL) a -76 °C. A mistura reacional agitada a t.a. por 4 horas. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de  $NH_4Cl_{aq}$  (10 mL) e extraída com DCM (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $NaCl$  (2 x 15 mL) e seca com  $Na_2SO_4$  anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente EtOAc : éter de petróleo (7:3).

**Composto 102** (28,2 mg) foi obtido como um sólido amarelo em 44% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,57 (d,  $J=6,49$  Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 5,25 (q,  $J=6,5$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,08 (dd,  $J=8,5$  e 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

22,56; 23,56; 29,46; 37,33; 65,88; 113,19; 117,41; 120,59; 126,35; 141,05; 146,10; 153,25; 162,48; 170,41. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{15}H_{18}N_2NaO_3$  297,1215; exp.: 297,1202. **IV**: 3322, 3086, 2988, 2932, 2921, 2851, 1631, 1640, 1581, 1552, 1355, 1282  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 191-193°C.

**Composto 103** (32.7 mg) foi obtido como um sólido amarelo em 41% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,92 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,92 (dd,  $J=8,5$  e 1,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,16 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,32-7,45 (m, 5H), 7,71 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22,59; 29,55; 37,24; 72,88; 113,08; 118,06; 119,76; 120,59; 127,16; 127,47; 128,37; 128,89; 140,98; 145,94; 150,38; 157,33; 162,34; 170,41. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{20}H_{20}N_2NaO_3$  359,1372; exp.: 359,1357. **IV**: 3362, 3090, 3053, 2918, 2850, 1641, 1614, 1120, 1149  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 167-169 °C.

#### V.45. Síntese do composto 104.

BEMP (8  $\mu L$ ; 0,0258 mmol) foi adicionado a uma solução de **96** (64,5 mg; 0,258 mmol) em  $CH_3NO_2$  (300  $\mu L$ ; 5,16 mmol). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. O excesso de nitrometano foi removido por destilação e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando DCM:MeOH (98:2). O composto **104** (49,5 mg) foi obtido como um sólido branco em 63% de rendimento.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,65 (dd,  $J=9,0$  e 12,9 Hz, 1H), 5,01 (dd,  $J=2,6$  e 12,9 Hz, 1H), 5,72-5,74 (m, 1H), 6,45 (d,  $J=5,13$  Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,31 (dd,  $J=1,7$  e 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 22,56; 29,32; 36,82; 66,19; 80,53; 113,80; 116,22; 118,83; 120,87; 125,36; 140,64; 146,34; 147,18; 160,75; 169,22. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{15}H_{17}N_3NaO_5$  342,1066; exp.: 342,1054. **IV**: 3350, 3150, 2854, 1615, 1582, 1548, 1335  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 122-124 °C.

#### V.46. Síntese do composto 106.

Uma solução de *m*-bromoanilina (10 g; 58 mmol) e acetoacetato de etila (7,56 g; 58 mmol) em xileno (10 mL) foi aquecida a 140 °C por 16 horas. O solvente foi

evaporado e o produto purificado por recristalização em cicloexano. O composto **106** (3,68 g) foi obtido como um sólido branco em 30% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,27 (sl, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 31,34; 49,35; 118,60; 122,60; 123,07; 127,55; 130,28; 138,72; 163,56; 205,34. **MS-ES+** m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>BrO<sub>2</sub> 255,9; exp.: 256,0. **IV**: 3356, 3042, 1617, 1582, 1556, 1394, 968 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 112-113 °C. (literatura: 110 °C) (SAI *et al.*, 2007).

#### V.47. Síntese do composto 107.

O composto **106** (2,3876 g; 9,324 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (60 mL) e CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (15,6 mL; 177,16 mmol) foi adicionado gota a gota a 0 °C. a mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas, e então adicionados gelo (10 g). O precipitado formado foi filtrado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente acetato de etila (100%). O composto **107** (1,76 g) foi obtido como um sólido branco em 80% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,38 (d, J=1,1 Hz, 3H), 6,41 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=1,9 e 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Hz, 1H), 11,66 (sl, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 18,84; 118,00; 119,20; 121,73; 123,77; 124,90; 127,30; 140,26; 148,15; 161,93. **MS-ES+** m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NBrO 237,9; exp.: 238,0. **IV**: 3302, 3186, 3119, 3080, 2922, 1715, 1661, 1590, 1536, 1360 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 272-273 °C. (literatura = 275 - 276 °C) (SAI *et al.*, 2007).

#### V.48. Síntese do composto 105.

CH<sub>3</sub>I (1,15 g; 8,13 mmol) e NaH (355 mg; 8,86 mmol) foram adicionados a uma suspensão de **107** (1,76 g; 7,39 mmol) em DMF (90 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. A reação foi finalizada pela adição de H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A fase orgânica foi coletada, lavada com solução saturada de NaCl (2 x 40 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente EtOAc (100%). O composto **105** (1,4802 g) foi obtido como um sólido branco com 80% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,43 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,35 (dd, J=0,7 e 8,3 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,88; 29,36; 117,41; 120,29; 121,26; 124,85; 125,09; 126,47; 140,74; 146,06; 161,05. **HRMS-ES+** m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNNaO 273,9838 e 275,9818; exp.: 273,9839 e 275,9817. **IV**: 2952, 2919, 2850, 1690, 1648, 1552, 1496, 1319, 1264 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 199 °C.

#### V.49. Síntese dos compostos 108-115.

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mol %), Xantphos (15 mol %), **105** (1,0 equiv), amida ou carbamato (1,2 equiv) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 equiv) foram colocados em um balão de fundo redondo equipado com condensador. O sistema foi evacuado e preenchido com argônio 4 vezes. Dioxano anidro (5 mL) foi adicionado e a mistura reacional aquecida a 100 °C por 12 horas. A reação foi diluída em DCM (10 mL), filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano:isopropano (8:2).

**Composto 108** foi obtido como sólido branco em 91% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,83 (sl, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,71 (sl, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,80 (sl, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,07 (dd, J=1,7 e 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,84; 23,37; 29,69; 30,48; 37,67; 52,94; 112,22; 119,78; 120,69; 125,88; 140,33; 145,87; 146,24; 162,08; 175,67. **HRMS-ES+** m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 285,1598; exp.: 285,1596. **IV**: 2938, 2852, 1664, 1637, 1594, 1383, 976 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 254 °C.

**Composto 109** foi obtido como um sólido branco em 76% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,93-2,00 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,57 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,69 (t, J=6,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,12 (dd, J=1,9 e 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,85; 21,26; 23,41; 29,22; 32,86; 51,55; 112,20; 119,68; 119,82; 120,81; 125,95; 140,36; 145,15; 145,89; 162,06; 170,20. **HRMS-ES+** m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 293,1260; exp.: 293,1250. **IV**: 2984, 2947, 2862, 1663, 1630, 1597, 1383, 819 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 275 °C.



**Composto 110** foi obtido como um sólido branco com 96% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (*q*, J=7,9 Hz, 2H), 2,40 (*s*, 3H), 2,65 (*t*, J=8,0 Hz, 2H), 3,65 (*s*, 3H), 3,93 (*t*, J=7,0 Hz, 2H), 6,48 (*s*, 1H), 7,30 (*dd*, J=1,9 e 8,8 Hz, 1H), 7,61 (*d*, J=8,5 Hz, 1H), 7,94 (*d*, J=1,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,86; 18,82; 29,34; 32,98; 48,73; 105,09; 112,96; 117,88; 119,61; 125,61; 140,38; 141,31; 145,96; 162,43. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 279,1104; exp.: 279,1097. **IV**: 3152, 3128, 2978, 2945, 2927, 2897, 1689, 1640, 1617, 1588, 1415, 1257 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 226 °C.

**Composto 111** foi obtido como um sólido branco com 57% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,11-2,23 (*m*, 1H), 2,38 (*sl*, 3H), 2,47-2,55 (*m*, 1H), 2,57-2,64 (*m*, 1H), 2,74-2,83 (*m*, 1H), 3,63 (*s*, 3H), 3,72 (*s*, 3H), 4,83 (*dd*, J=2,6 e 9,0 Hz, 1H), 6,49 (*s*, 1H), 7,14 (*dd*, J=2,2 e 8,8 Hz, 1H), 7,61 (*d*, J=8,5 Hz, 1H), 7,84 (*d*, J=1,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,69; 22,92; 29,24; 31,03; 52,80; 61,25; 106,61; 113,75; 118,51; 120,22; 125,80; 140,03; 140,37; 145,83; 162,23; 171,97; 174,48. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 315,1339; exp.: 315,1328. **IV**: 3004, 2950, 1744, 1705, 1667, 1596, 1459, 1290 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 177 °C.

**Composto 112** foi obtido como um sólido branco com 60% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,14-2,30 (*m*, 1H), 2,40 (*s*, 3H), 2,48-2,86 (*m*, 3H), 3,65 (*s*, 3H), 3,73 (*s*, 3H), 4,84 (*dd*, J=2,8 e 8,4 Hz, 1H), 6,51 (*s*, 1H), 7,16 (*dd*, J=2,0 e 8,7 Hz, 1H), 7,63 (*d*, J=8,7 Hz, 1H), 7,85 (*d*, J=1,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,71; 22,94; 29,26; 31,05; 52,82; 61,27; 106,63; 113,77; 118,51; 120,22; 125,80; 140,03; 140,37; 145,86; 162,24; 171,97; 174,50. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 337,1159; exp.: 337,1159. **IV**: 2953, 1741, 1686, 1651, 1596, 1396, 1288, 861 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 176-177 °C.

**Composto 113** foi obtido como um sólido amarelo em 52% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,10-2,16 (*m*, 2H), 2,41 (*s*, 3H), 3,44 (*t*, J=5,6 Hz, 2H), 3,66 (*s*, 3H), 3,77 (*t*, J=5,8 Hz, 2H), 5,56 (*s*, 1H), 6,51 (*s*, 1H), 7,19 (*dd*, J=2,2 e 8,8 Hz, 1H), 7,35 (*d*, J=1,9 Hz, 1H), 7,64 (*d*, J=8,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,88; 22,34; 29,28; 40,66; 48,50; 111,16; 118,74; 118,87; 120,25; 125,47; 140,19; 145,53; 145,98; 155,27; 162,30. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>

294,1213; exp.: 294,1212. **IV**: 3218, 2969, 2943, 2859, 1737, 1665, 1637, 1443, 1221, 1117  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 251-252  $^{\circ}\text{C}$ .

**Composto 114** foi obtido como um sólido amarelo 33% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 2,04 (*q*,  $J=5,8$  Hz, 2H), 2,38 (*s*, 3H), 2,87 (*s*, 3H), 3,35 (*t*,  $J=6,1$  Hz, 2H), 3,53 (*s*, 3H), 3,76 (*t*,  $J=5,6$  Hz, 2H), 6,41 (*s*, 1H), 7,20 (*dd*,  $J=1,9$  e 8,9 Hz, 1H), 7,34 (*d*,  $J=1,9$  Hz, 1H), 7,65 (*d*,  $J=8,8$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 18,36; 22,13; 28,76; 35,33; 47,50; 48,01; 110,02; 116,82; 118,83; 118,89; 124,87; 139,63; 146,18; 146,62; 154,15; 161,00. **HRMS-ES+** *m/z*:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_2$  308,1369; exp.: 308,1382. **IV**: 2940, 1634, 1586, 1503, 1434, 1208, 845  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 212-213  $^{\circ}\text{C}$ .

**Composto 115** foi obtido como um sólido amarelo com 7% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 2,13 (*q*,  $J=5,8$  Hz, 2H), 2,41 (*s*, 3H), 3,57 (*s*, 3H), 3,76 (*t*,  $J=6,0$  Hz, 2H), 4,36 (*t*,  $J=5,3$  Hz, 2H), 6,49 (*s*, 1H), 7,28 (*dd*,  $J=1,9$  e 8,6 Hz, 1H), 7,51 (*d*,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,76 (*d*,  $J=8,6$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 18,40; 22,02; 28,94; 48,27; 66,90; 111,91; 118,55; 119,88; 125,75; 139,94; 145,48; 146,20; 151,89; 160,91. **HRMS-ES+** *m/z*:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$  295,1053; exp.: 295,1046.

#### V.50. Síntese do composto 116.

**105** (60 mg; 0,238 mmol), imidazol (19,4 mg; 0,285 mmol), CuCl (1,2 mg; 0,019 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (34,5 mg; 0,249 mmol) foram colocados em um vial de microondas e então evacuado e preenchido com nitrogênio 3 vezes. 2,4-pentanodiona (2,9 mg; 0,029 mmol) e NMP (0,238 mL) foram adicionados e a reação aquecida a 130  $^{\circ}\text{C}$  por 24 horas. A reação foi diluída em DCM (10 mL), filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano:isopropano (8:2). O composto **116** foi obtido como um sólido amarelo com 70% de rendimento.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48 (*s*, 3H), 3,72 (*s*, 3H), 6,60 (*s*, 1H), 7,30 (*dd*,  $J=1,9$  e 8,8 Hz, 2H), 7,34 (*d*,  $J=1,9$  Hz, 1H), 7,40 (*s*, 1H), 7,80 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 1H), 8,01 (*s*, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18,87; 29,34; 106,84; 114,88; 118,20; 120,37; 121,27; 126,99; 130,79; 138,67; 140,94; 145,75; 161,92. **HRMS-ES+** *m/z*:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

calculado para  $C_{14}H_{13}N_3NaO$  262,0951; exp.: 262,0950. **IV**: 3116, 1656, 1594, 1562, 1487, 1283, 992  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 243 °C.

#### V.51. Síntese dos compostos 117 e 118.

O éster metílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (19,99 mmol), nitrometano (2,7 mL; 49,99 mmol) e DBU (3,3 mL; 21,98 mmol) foram agitados a t.a. por 3 dias. O excesso de nitrometano foi removido por destilação e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo : acetato de etila (9:1).

**Composto 117** foi obtido como um óleo incolor em 30% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,30 (*tt*,  $J=6,8$  e  $7,0$  Hz, 2H), 2,47 (*t*,  $J=6,8$  Hz, 2H), 3,69 (*s*, 3H), 4,47 (*t*,  $J=6,6$  Hz, 2H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22,33; 30,20; 51,92; 74,29; 169,76. **MS-ES+** *m/z*:  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_5H_9NNaO_4$  170,1; exp: 170.1. **IV**: 2956, 1732, 1552, 1437, 1388, 1230  $cm^{-1}$ .

**Composto 118** foi obtido como um óleo incolor em 69% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,08 (*d*,  $J=6,8$ Hz, 3H), 2,34 (*dd*,  $J=6,8$  e  $16,1$  Hz, 1H), 2,44 (*dd*,  $J=9,5$  e  $16,1$  Hz, 1H), 2,71-2,83 (*m*, 1H), 3,68 (*s*, 3H), 4,32 (*dd*,  $J=7,0$  e  $11,9$  Hz, 1H), 4,45 (*dd*,  $J=6,1$  e  $11,9$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,28; 29,37; 37,62; 51,80; 80,13; 171,60. **MS-ES+** *m/z*:  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_6H_{12}NNaO_4$  184,1; exp.: 184,1. **IV**: 2976, 2956, 2884, 1733, 1548, 1461, 1195  $cm^{-1}$ .

#### V.52. Síntese dos compostos 119-124.

Uma solução **117** ou **118** (1 eq.; 3,1 M), aldeído (1 eq.) e  $NH_4OAc$  (2 eq.) em EtOH foram aquecidos a 90 °C por 24 horas em um tubo selado. O solvente foi removido e o produto foi purificado utilizando como eluente éter de petróleo:EtOAc:EtOH (60:30:10).

**Composto 119** foi obtido como um sólido amarelo em 64% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,14 (*d*,  $J=6,6$  Hz, 3H), 2,16 (*dd*,  $J=17,7$  e  $8,5$  Hz, 1H), 2,58 (*dd*,  $J=17,8$  e  $5,8$  Hz, 1H), 2,70-2,78 (*m*, 1H), 3,71-3,74 (*m*, 1 H), 3,90 (*dd*,  $J=12,6$  e  $6,9$  Hz, 1H), 4,50 (*td*,  $J=7,4$  e  $5,4$  Hz, 1H), 6,52 (*s*, 1 H). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

18,24; 31,39; 36,01; 42,76; 84,58; 169,93. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_6H_{10}N_2NaO_3$  181,0584; exp.: 181,0577. **IV**: 3182, 3044, 2968, 1651, 1550, 1348  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 156-157 °C.

**Composto 120** foi obtido como um sólido com 12% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,04 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,25 (*d*,  $J=5,9$  Hz, 3H), 2,09-2,15 (*m*, 1H), 2,56-2,65 (*m*, 2H), 3,93-3,99 (*m*, 1H), 4,11 (*t*,  $J=10,7$  Hz, 1 H), 6,68 (*s*, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,61; 19,37; 32,20; 36,97; 51,16; 93,21; 169,83. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_7H_{12}N_2NaO_3$  195,0740; exp.: 195,0734. **IV**: 3193, 2976, 2916, 1655, 1564, 1317  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 150-152 °C.

**Composto 121** foi obtido como um sólido branco com 61% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,33 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3H), 2,28-2,35 (*m*, 1H), 2,36-2,59 (*m*, 4H), 4,12 (*dq*,  $J=1,2$  e 6,8 Hz, 1H), 4,42-4,47 (*m*, 1H), 6,29 (*s*, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20,46; 24,52; 28,04; 50,56; 84,85; 169,77. **MS-ES+**  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{11}H_{11}N_2O_3$  159,1; exp.: 159,2. **IV**: 3181, 2915, 1661, 1548, 1332  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 160-162 °C (literatura = 160 °C) (RUANO *et al.*, 2008).

**Composto 122** foi obtido como um sólido amarelo com 92% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,07 (*d*,  $J=6,1$  Hz, 3H), 2,28 (*dd*,  $J=13,4$  e 19,0 Hz, 1H), 2,71-2,78 (*m*, 2H), 4,40 (*t*,  $J=10,2$  Hz, 1H), 4,94 (*d*,  $J=10,0$  Hz, 1H), 6,29 (*s*, 1 H), 7,25-7,28 (*m*, 2H), 7,37-7,38 (*m*, 3H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,61; 32,62; 37,11; 60,19; 93,87; 126,77; 129,43; 129,88; 136,08; 169,68. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{12}H_{14}N_2NaO_3$  257,0897; exp.: 257,0904. **IV**: 3177, 3065, 1655, 1566, 1323  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 144-147 °C.

**Composto 123** foi obtido como um sólido branco com 71% de rendimento. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,28-2,35 (*m*, 1H), 2,50-2,57 (*m*, 2H), 2,59-2,65 (*m*, 2H), 4,68-4,72 (*m*, 1H), 5,24 (*dd*,  $J=1,4$  e 6,1 Hz, 1H), 6,05 (*s*, 1H), 7,30-7,32 (*m*, 2H), 7,37-7,43 (*m*, 3H). **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 23,34; 27,75; 58,94; 85,14; 126,51; 129,44; 137,33; 169,62. **MS-ES+**  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{11}H_{13}N_2O_3$  221,2; exp.: 221,1. **IV**: 3169, 3053, 2923, 1651, 1550, 1333  $cm^{-1}$ . **P.F.**: 164 °C (literatura = 160 °C) (RUANO *et al.*, 2008).

**Composto 124** foi obtido como um sólido amarelo com 40% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,07 (*d*, J=6,1 Hz, 3H), 2,27 (*dd*, J=13,6 e 19,3 Hz, 1H), 2,68-2,76 (*m*, 2H), 3,79 (*s*, 3H), 4,37 (*t*, J=10,2 Hz, 1H), 4,88 (*d*, J=10,0 Hz, 1H), 5,74 (*s*, 1 H), 6,88 (*d*, J=8,8 Hz, 2H), 7,19 (*d*, J=8,8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,65; 32,65; 37,20; 55,33; 59,79; 94,04; 114,76; 127,88; 128,10; 160,61; 169,17. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 287,1002; exp.: 287,1014. **IV**: 3175, 3051, 1650, 1558, 1325, 1250 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 200-202 °C.

### V.53. Síntese dos compostos 125-130.

Cloreto de níquel (II) hexaidratado (0.05 eq.) foi adicionado a uma solução do nitro composto (**119-124**) (1 eq.) em metanol (151 mM) a 0 °C e a mistura reacional foi agitada por 5 minutos. NaBH<sub>4</sub> (4 eq.) foi adicionado em cinco porções ao longo 30 minutos e a reação foi agitada a 0 °C por mais 30 minutos. Boc<sub>2</sub>O (1.2 eq.) foi adicionado e a reação agitada por 12 horas a t.a.. A reação foi finalizada pela adição de uma mistura 2: 1 de solução saturada de NaCl e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), e EtOAc (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (20 mL) e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente DCM: MeOH (96:4).

**Composto 125** foi obtido como um sólido branco com 85% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (*d*, J=6,8 Hz, 3H), 1,43 (*s*, 9H), 1,89-1,97 (*m*, 1H), 2,13 (*dd*, J=17,8 e 9,2 Hz, 1H), 2,53 (*dd*, J=17,8 e 5,6 Hz, 1H), 3,05 (*dd*, J=11,4 e 8,8 Hz, 1H), 3,54-3,56 (*m*, 1H), 3,62-3,64 (*m*, 1 H), 4,55 (*d*, J=7,8 Hz, 1H), 6,04 (*s*, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,17; 28,34; 32,33; 37,31; 45,72; 50,02; 155,37; 171,28. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 251,1366; exp.: 251,1375. **IV**: 3361, 3223, 2972, 1721, 1641, 1523, 1158 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 160-163 °C.

**Composto 126** foi obtido como um sólido branco com 39% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (*d*, J=6,6 Hz, 3H), 1,20 (*d*, J=5,6 Hz, 3H), 1,40 (*s*, 9H), 1,77-1,87 (*m*, 1H), 2,08 (*dd*, J=17,6 e 11,9 Hz, 1H), 2,46 (*dd*, J=17,6 e 4,9 Hz, 1H),

3,14-3,24 (*m*, 2H), 4,47 (*d*,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,80 (*s*, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17,77; 20,10; 28,34; 33,04; 38,68; 53,47; 57,06; 79,70; 155,84; 171,39. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3$  265,1523; exp.: 265,1527. **IV**: 3357, 3194, 2977, 2930, 1714, 1697, 1523, 1165  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 106-109  $^\circ\text{C}$ .

**Composto 127** foi obtido como um sólido branco com 74% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,42 (*s*, 9H), 1,67-1,80 (*m*, 1H), 1,92 (*s*, 1H), 1,99-2,06 (*m*, 1H), 2,41 (*dd*,  $J=8,0$  e 6,1 Hz, 2H), 3,25-3,31 (*m*, 1H), 3,57 (*d*,  $J=7,3$  Hz, 1H), 4,63 (*d*,  $J=7,0$  Hz, 1H), 6,40 (*s*, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,65; 25,91; 28,30; 29,15; 50,25; 53,64; 79,89; 155,28; 171,26. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3$  251,1366; exp.: 251,1363; **IV**: 3376, 2979, 2931, 1687, 1518, 1171  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 136-137  $^\circ\text{C}$ .

**Composto 128** foi obtido como um sólido branco com 98% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,22 (*s*, 9H), 2,12-2,20 (*m*, 1H), 2,26 (*dd*,  $J=17,3$  e 12,2 Hz, 1H), 2,61 (*dd*,  $J=17,3$  e 4,8 Hz, 1H), 3,31-3,47 (*m*, 1H), 4,28 (*d*,  $J=9,7$  Hz, 1H), 4,43 (*d*,  $J=9,5$  Hz, 1H), 5,89 (*s*, 1 H), 7,28-7,32 (*m*, 5H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18,00; 28,08; 32,70; 38,94; 57,97; 62,24; 79,47; 127,38; 128,50; 128,66; 139,22; 154,86; 170,90. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_3$  327,1679; exp.: 327,1676. **IV**: 3357, 3065, 2968, 2932, 1684, 1670, 1528, 1171  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 206-209  $^\circ\text{C}$ .

**Composto 129** foi obtido como um sólido branco com 89% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1,30 (*s*, 9H), 1,60-1,68 (*m*, 2H), 2,24-2,32 (*m*, 1H), 2,36-2,44 (*m*, 1H), 3,52-3,58 (*m*, 1H), 4,36 (*d*,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,13 (*d*,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,23-7,27 (*m*, 3H), 7,31-7,35 (*m*, 2H) 7,66 (*s*, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 23,92; 28,14; 28,50; 59,95; 77,83; 126,81; 127,21; 128,12; 141,73; 155,10; 169,93. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3$  313,1523; exp: 313,1512. **IV**: 3383, 3065, 2981, 2932, 1676, 1515, 1170  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 204-207  $^\circ\text{C}$ .

**Composto 130** foi obtido como um sólido branco com 55% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,25 (*s*, 9H), 2,27 (*dd*,  $J=11,9$  e 17,6 Hz, 1H), 2,63 (*dd*,  $J=4,8$  e 17,6 Hz, 1H), 3,36-3,44 (*m*, 1H), 3,78 (*s*, 3H), 4,24-4,30

(*m*, 2H), 5,85 (*d*,  $J=18,5$  Hz, 1H), 6,86 (*d*,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,21 (*d*,  $J=8,5$  Hz, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 17,78; 27,59; 28,07; 32,47; 55,04; 57,44; 59,91; 77,34; 113,24; 128,52; 133,17; 155,14; 158,53; 169,67. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4$  357,1785; exp.: 357,1769. **IV**: 3344, 3064, 2966, 1685, 1673, 1510, 1173  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 218-220  $^{\circ}\text{C}$ .

#### V.54. Síntese dos compostos 131-135.

Os compostos **131-135** foram sintetizados utilizando a metodologia descrita o item **IV.49**.

**Composto 131** foi obtido como um sólido branco com 62% de rendimento. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,12-1,15 (*m*, 6H), 1,48 (*s*, 9H), 2,09-2,12 (*m*, 1H), 2,38 (*dd*,  $J=17,1$  e 12,5 Hz, 1H), 2,46 (*s*, 3H), 2,70 (*dd*,  $J=17,1$  e 4,6 Hz, 1H), 3,46-3,53 (*m*, 1H), 3,67 (*s*, 3H), 3,70 (*dd*,  $J=8,2$  e 6,7 Hz, 1H), 4,52 (*d*,  $J=9,5$  Hz, 1H), 6,60 (*s*, 1H), 7,05 (*dd*,  $J=8,3$  e 1,7 Hz, 1H), 7,16 (*d*,  $J=1,7$  Hz, 1H), 7,73 (*d*,  $J=8,3$  Hz, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17,98; 18,98; 19,86; 28,32; 29,40; 32,64; 39,90; 58,20; 60,76; 80,06; 114,07; 120,57; 121,18; 121,68; 126,17; 140,56; 142,53; 146,11; 155,64; 162,10; 169,61. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_4$  436,2207; exp.: 436,2210. **IV**: 3306, 3133, 30,64, 2977, 2874, 1693, 1662, 1592, 1535, 1308, 1245  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 182  $^{\circ}\text{C}$ .

**Composto 132** foi obtido como um sólido amarelo com 75% de rendimento. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 0,67 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,35-1,41 (*m*, 1H), 1,44 (*s*, 9H), 1,86 (*s*, 3H), 1,96 (*dd*,  $J=10,5$  e 17,1 Hz, 1H), 2,46 (*dd*,  $J=5,6$  e 17,1 Hz, 1H), 3,11-3,16 (*m*, 1H), 3,26 (*s*, 3H), 3,57 (*dd*,  $J=4,6$  e 11,7 Hz, 1H), 3,63-3,71 (*m*, 1H), 4,44 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 1H), 6,54 (*s*, 1H), 6,99 (*dd*,  $J=1,7$  e 8,3 Hz, 1H), 7,03 (*s*, 1H), 7,16-7,17 (*m*, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 18,22; 18,40; 28,38; 28,64; 30,07; 39,77; 51,78; 54,00; 79,37; 111,32; 118,72; 119,21; 121,34; 125,41; 140,86; 144,87; 145,24; 155,44; 161,55; 168,15. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_4$  422,2050; exp.: 422,2041. **IV**: 3292, 3085, 3052, 2970, 2929, 2873, 1741, 1659, 1556, 1389, 1012  $\text{cm}^{-1}$ . **P.F.**: 140  $^{\circ}\text{C}$ .

**Composto 133** foi obtido como um sólido amarelo com 26% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (*d*, J=6,6 Hz, 3H), 1,50 (*s*, 9H), 1,97-2,01 (*m*, 1H), 2,27-2,32 (*m*, 1H), 2,47 (*d*, J=1,2 Hz, 3H), 2,59-2,70 (*m*, 2 H), 3,68 (*s*, 3H), 3,90-3,92 (*m*, 1H), 4,05-4,07 (*m*, 1H), 4,94 (*s*, 1H), 6,65 (*d*, J=1,0 Hz, 1H), 7,07 (*dd*, J=8,3 e 2,0 Hz, 1H), 7,19 (*d*, J=1,7 Hz, 1H), 7,75 (*d*, J=8,3 Hz, 1H). **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> 422,2050; exp.: 422,2034. **IV**: 3267, 2977, 2927, 2873, 2850, 1710, 1662, 1592, 1389, 1247, 1063 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 120 °C.

**Composto 134** foi obtido como um sólido amarelo com 22% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 0,85 (*d*, J=6,3 Hz, 3H), 1,33 (*s*, 9H), 1,73 (*s*, 3H), 1,94-2,03 (*m*, 1H), 2,30 (*dd*, J=12,9 e 16,6 Hz, 1H), 2,63 (*dd*, J=4,1 e 16,3 Hz, 1H), 3,12 (*s*, 3H), 3,31 (*s*, 3H), 3,75-3,82 (*m*, 1H), 4,81-4,84 (*m*, 2H), 6,39 (*s*, 1H), 6,64 (*d*, J=8,5 Hz, 2H), 7,00 (*d*, J=8,3 Hz, 1H), 7,05-7,08 (*m*, 2H), 7,18 (*d*, J=8,5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 18,28; 18,55; 28,32; 28,71; 33,05; 40,67; 54,58; 60,71; 69,07; 78,96; 78,96; 113,70; 114,09; 119,43; 121,04; 121,75; 125,26; 129,15; 131,75; 140,50; 143,93; 145,45; 155,39; 159,51; 161,56; 166,63; 169,85. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> 528,2469; exp.: 528,2465. **IV**: 3330, 2977, 2960, 2931, 2871, 1712, 1661, 1614, 1248, 1069 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 148-149 °C.

**Composto 135** foi obtido como um sólido amarelo com 18% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (*s*, 9H), 1,83 (*ddd*, J=14,1; 3,8 e 3,7 Hz, 1H), 2,12-2,22 (*m*, 1H), 2,38 (*d*, J=1,2 Hz, 3H), 2,72 (*ddd*, J=19,0; 10,9 e 7,8 Hz, 1H), 2,81-2,89 (*m*, 1H), 3,51 (*s*, 3H), 4,07 (*sl*, 1H), 5,11 (*s*, 1H), 5,30 (*s*, 1H), 6,53 (*s*, 1H), 7,07 (*dd*, J=8,4 e 1,6 Hz, 1H), 7,14 (*d*, J=1,5 Hz, 1H), 7,29-7,33 (*m*, 1H), 7,39 (*m*, 4H), 7,61 (*d*, J=8,6 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,88; 18,92; 27,89; 28,40; 29,11; 29,32; 113,06; 120,15; 120,72; 121,11; 121,39; 124,16; 125,92; 126,07; 126,75; 128,21; 128,94; 140,29; 144,25; 145,92; 162,05; 162,12; 169,70. **HRMS-ES+** *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> 484,2207; exp.: 484,2194. **IV**: 3330, 2962, 2927, 1703, 1663, 1642, 1594, 1521, 1336, 1247, 1022 cm<sup>-1</sup>. **P.F.**: 144 °C.

#### V.55. Síntese do composto 137.

Os compostos **117** (106 mg; 0,720 mmol) e **138** (7,0 mg; 0,009 mmol) foram adicionados a uma suspensão de **136** (50,0 mg; 0,144 mmol) em TBME (1,4 mL) em



atmosfera de N<sub>2</sub> e a -20 °C. KOH (40.4 mg; 0,720 mmol) foi adicionado a reação sob agitação vigorosa. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas. Uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,0 mL) foi adicionada e a reação aquecida a t.a. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 × 5 mL), e então as fases orgânicas foram combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo EtOAc (95:5). O composto **137** (20 mg) como um sólido branco em 55% de rendimento, dr: 93:7 e ee: 78%. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (s, 9H), 2,21-2,52 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 5,19 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H).

#### V.56. Síntese do composto 139.

Uma solução de ácido trifluoracético em DCM (1:5, 0,5 mL) foi adicionada a uma solução de **137** (20 mg) em DCM (1,0 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 12 horas. A reação foi terminada pela adição de uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq (10 mL) e extraída com DCM (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 15 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,32-2,36 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,71-2,75 (m, 1H), 5,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 2H).

#### V.57. Ensaios biológicos frente a cruzaina.

Os ensaios frente a inibição da cruzaina foram realizados pelo grupo do Prof. Dr. Adriano Andricopulo (IFSC-USP), e o procedimento experimental empregado remete ao trabalho publicado pelo grupo dele em 2010 (BORCHHARDT et al., 2010).

#### V.58. Ensaios biológicos frente a PCAF e BET bromodomains.

Os ensaios frente a PCAF e BET bromodomain foram realizados pelo grupo do pesquisador Paul Brennan (SGC), e os procedimentos experimentais empregados na obtenção do Δ(°C) de desnaturação das proteínas e a obtenção do valor de IC<sub>50</sub> remetem às publicações Niesen (2007) e Dawson (2008), respectivamente.

# **Referências bibliográficas**

## VI. Referências bibliográficas

ABDEL-MAGID, A. F., CARSON, K. G., HARRIS, B. D., MARYANOFF, C. A., SHAH, R. D. "Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures". *J. Org. Chem.*, **61**(11): 3849, 1996.

ABU, N., HO, W. Y., YEAP, S. K., AKHTAR, M. N., ABDULLAH, M. P., OMAR, A. R., ALITHEEN, N. B. "The flavokawains: uprising medicinal chalcones". *Cancer Cell Int.*, **13**: 102, 2013.

ADAMS, H., ANDERSON, J. C., PEACE, S., PENNELL, A. M. K. "The nitro-Mannich reaction and its application to the stereoselective synthesis of 1,2-diamines". *Org. Chem.*, **63**(26): 9932, 1998.

ADIMURTHY, S., RAMARCHADRAIAH, G., "A new, environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds". *Tetrahedron Lett.*, **44**(27): 5099, 2003.

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.

ALVIM JUNIOR, J., SEVERINO, R. P., MARQUES, E. F., MARTINELLI, A. M., VIEIRA, P. C., FERNANDES, J. B., SILVA, M. F. G. F., CORRÊA, A. G. "Solution phase synthesis of a combinatorial library of chalcones and flavones as potent cathepsin V inhibitors". *J. Comb. Chem.*, **12**(5): 687, 2010.

AMARANTE, G. W., COELHO, F. "Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica". *Quim. Nova*, **32**(2): 469, 2009.

ANASTAS, P., EGHBALI, N. "Green chemistry: principles and practice". *Chem.Soc.Rev.*, **39**: 301, 2010.

AZIZI, N., AKBARI, E., AMIRI, A. K., SAIDI, M. R. "Highly chemoselective reductive amination-coupling by one-pot reaction of aldehydes, HMDS and NaBH<sub>4</sub>". *Tetrahedron Lett.*, **49**(47): 6682, 2008.

BAKER, D. B., GALLAGHER, P. T., DONOHOE, T. J. "Vinyl Weinreb amides: a versatile alternative to vinyl ketone substrates for the Heck arylation". *Tetrahedron*, **69**(18): 3690, 2013.

BAIG, R. B. N., VARMA, R. S. "Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis". *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 1559, 2012.

BALASUBRAMANYAM, K., ALTAF, M., VARIER, R. A., SWAMINATHAN, A., AARTI, R., SADHALE, P. P., KUNDU, T. K. "Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression". *J. Biol. Chem.*, **279**(32): 33716, 2004.

BALLINI, R., BARBONI, L., CASTRICA, L., FRINGUELLI, F., LANARI, D., PIZZO, F., VACCAR, L. "Polystyryl-BEMP as an efficient recyclable catalyst for the nucleophilic addition of nitroalkanes to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds under solvent-free conditions". *Adv. Synth. Catal.*, **350**(9): 1218, 2008.

BELETSKAYA, I. P., CHEPRAKOV, A. V. "Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry". *Coord. Chem. Rev.*, **248**: 2337, 2004.

BENNETT, C. J., CALDWELL, S. T., MCPHAIL, D. B., MORRICE, P. C., DUTHIEB, G. G., HARTLEYA, R. C. "Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation". *Bioorg. Med. Chem.*, **12**(9): 2079, 2004.

BERNINI, R., CACCHI, S., SALVEA, I., FABRIZIB, G. "Synthesis of 8-arylated catechin and epicatechin derivatives via Suzuki cross-coupling". *Tetrahedron Lett.*, **48**(29): 4973, 2007.

BORCHHARDT, D. M., MASCARELLO, A., CHIARADIA, L. D., NUNES, R. J., OLIVA, G., YUNES, ROSENDO A., ANDRICOPULO, A. D. "Biochemical evaluation of a series of synthetic chalcone and hydrazide derivatives as novel inhibitors of cruzain from *Trypanosoma cruzi*". *J. Braz. Chem. Soc.* **21**: 142, 2010.

BOYER, N., GLOANEC, P., DE NANTEUIL, G., JUBAULT, P., QUIRION, J. "Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -amino esters or *gem*-difluoro- $\beta$ -lactams as potential metalloproteinase inhibitors". *Eur. J. Org. Chem.*, **25**: 4277, 2008.

BRAK, K., KERR, I. D., BARRETT, K. T., FUCHI, N., DEBNATH, M., ANG, K., ENGEL, J. C., MCKERROW, J. H., DOYLE, P. S., BRINEN, L. S., ELLMAN, J. A. "Nonpeptidic tetrafluorophenoxymethyl ketone cruzain inhibitors as promising new leads for Chagas disease chemotherapy". *J. Med. Chem.*, **53**: 1763, 2010.

BRETTLE, R., SHIBIB, S. M. "Selective reduction of  $\alpha,\beta$ -olefin amides and lactams by magnesium and methanol". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2912, 1981.

BRUCKMANN, A., KREBS, A., BOLM, C. "Organocatalytic reactions: effects of ball milling, microwave and ultrasound irradiation". *Green Chem.*, **10**: 1131, 2008.

CHE, H., LIM, H., KIM, H. P., PARK, H. "A chrysin analog exhibited strong inhibitory activities against both PGE2 and NO production". *Eur. J. Med. Chem.*, **46**(9): 4657, 2011.

CHEN, W., DU, W., DUAN, Y.-Z., WU, Y., YANG, S.-Y., CHEN, Y.-C. "Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic enones catalyzed by multifunctional primary amines: beneficial effects of hydrogen bonding". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **119**: 7811, 2007a.

CHEN, W., DU, W., YUE, L., LI, R., WU, Y., DING, L.-S., CHEN, Y.-C. "Organocatalytic enantioselective indole alkylations of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones". *Org. Biomol. Chem.*, **5**: 816, 2007b.

CHOI, H. H., SON, Y. H., JUNG, M. S., KANG, E. J. "α,β-Unsaturated acyl cyanide synthesis via triethylamine catalyzed redox cyanation". *Tetrahedron Lett.*, **52**(18): 2312, 2011.

CHOUDHARY, C., KUMAR, C., GNAD, F., NIELSEN, M. L., REHMAN, M., WALTHER, T. C., OLSEN, J. V., MANN, M. "Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions". *Science*, **325**: 834, 2009.

CHRISTENSEN, C., JUHL, K., JORGENSEN, K. A. "Catalytic asymmetric Henry reactions — a simple approach to optically active β-nitro α-hydroxy esters". *Chem, Commun.*, **21**: 2222, 2001.

CHUNG, C., TOUGH, D. F., "Bromodomains: a new target class for small molecule drug discovery". *Drug Discovery Today: Ther. Strategies*, **9**(2–3): 111, 2012.

CLARAZ, A., OUDEYER, S., LEVACHER, V. "Chiral quaternary ammonium aryloxide/N,O-bis(trimethyl-silyl)acetamide combination as efficient organocatalytic system for the direct vinylogous aldol reaction of (5H)-furan-2-one derivatives". *Adv. Synth. Catal.*, **355**(5): 841, 2013.

CONNOR, S. J. "Organocatalysis Mediated by (Thio)urea Derivatives". *Chem. Eur. J.*, **12**: 5418, 2006.

COREY, E. J., ZHANG, F. "Mechanism and conditions for highly enantioselective epoxidation of α,β-enones using charge-accelerated catalysis by a rigid quaternary ammonium salt". *Org. Lett.*, **1** (8): 1287, 1999.

CORRÊA, A. G., ZUIN, V. G. "Química Verde: Fundamentos e Aplicações", EdUFSCar, São Carlos, 170 p., 2009.

CORRÊA, A. G., ZUIN, V. G., FERREIRA, V. F., VAZQUEZ, P. G. "Green chemistry in Brazil". *Pure Appl. Chem.*, **85**(8): 1643, 2013.

CZAKÓ, B., KÜRTI, L., "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", Elsevier Academic Press Publications, 2005.

DAHLÉN, K., WALLÉN, E. A. A., GRØTLI, M., LUTHMAN, K. "Synthesis of 2,3,6,8-tetrasubstituted chromone scaffolds". *J. Org. Chem.*, **71**(18): 6863, 2006.

DALKO, P. I., MOISAN, L. "In the golden age of organocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(39): 5138–5175, 2004.

DAWSON M. A., PRINJHA R. K., DITTMANN A., GIOTOPOULOS G., BANTSCHOFF M., CHAN W. I., ROBSON S. C., CHUNG C. W., HOPF C., SAVITSKI M. M., HUTHMACHER C., GUDGIN E., LUGO D., BEINKE S., CHAPMAN T. D., ROBERTS E. J., SODEN P. E., AUGER K. R., MIRGUET O., DOEHNER K., DELWEL R., BURNETT A. K., JEFFREY P., DREWES G., LEE K., HUNTLY B. J., KOUZARIDES T. "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia". *Nature*, **478**: 529, 2011.

DEANE, C. M., BLUNDELL, T. L., *The Practice of Medicinal Chemistry*. London: Elsevier Academic Press, 2003.

DEHMLow, E. V., DEMHLOW, S. S., *Phase Transfer Catalysis*, New York: VHC Publishers, 3<sup>a</sup> ed., 1993.

DEVENDER, M., ANIL, V., JALAPATHI, P., RAO, V. S., PARTHASARATHY, T., RAJESH, G., RAJAKOMURAI AH, T. "Synthesis, antimicrobial activity, and molecular modeling of novel 4-(3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propoxy)-7-methoxy-3-substituted phenyl-2H-chromen-2-one". *Med. Chem. Res.*, **22**(11): 5481, 2013.

DIAS, L. C., DESSOY, M. A., SILVA, J. J. N., THIEMANN, O. H., OLIVA, G., ANDRICOPULO, A. D. "Chemotherapy of Chagas' disease: state of the art and perspectives for the development of new drugs", *Quím. Nova*, **32**: 2444, 2009.

DONDONI, A., MASSI, A., "Asymmetric organocatalysis: from infancy to adolescence". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**(25): 4638, 2008.

DU, X. H., HANSELL, E., ENGEL, J. C., CAFFREY, C. R., COHEN, F. E., MCKERROW, J. H. "Aryl ureas represent a new class of anti-trypanosomal agents". *Chem. Biol.*, **7**(9): 733, 2000.

DU, Z., ZHOU, W., BAI, L., WANG, F., WANG, J. "In situ generation of palladium nanoparticles: reusable, ligand-free Heck reaction in PEG-400 assisted by focused microwave irradiation". *Synlett*, **3**: 369, 2011.

DUARTE, P. D., PAIXÃO, M. W., CORRÊA, A. G. "Microwave assisted synthesis of 4-quinolones and *N,N*-diarylureas". *Green Process. Synth.*, **2**: 19, 2013.

EAKIN, A. E., MILLS, A. A., HARTH, G., MCKERROW, J. H., CRAIK, C. S. "The sequence, organization and expression of the major cysteine protease (cruzain) from *Trypanosoma cruzi*". *J. Biol. Chem.*, **267**: 7411, 1992.

ESCALANTE, J., DÍAZ-COUTIÑO, F. D. "Synthesis of  $\gamma$ -Nitro Aliphatic Methyl Esters Via Michael Additions Promoted by Microwave Irradiation". *Molecules*, **14**(4): 1595, 2009.

FERGUSON, J., ZENG, F., ALWIS, N., ALPER, H. "Synthesis of 2(1H)-quinolinones via Pd-catalyzed oxidative cyclocarbonylation of 2-vinylanilines". *Org. Lett.*, **15**(8): 1998, 2013.

FERREIRA, R. S., DESSOY, M. A., PAULI, I., SOUZA, M. L., KROGH, R. A., SALES, I. L., OLIVA, G., DIAS, L. C., ANDRICOPULO, A. D. "Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships of potent noncovalent and nonpeptidic cruzain inhibitors as anti-*Trypanosoma cruzi* agents". *J. Med. Chem.*, **57**(6): 2380, 2014.

FERREIRA, R. S., SIMEONOV, A., JADHAV, A., EIDAM, O., MOTT, B. T., KEISER, M. J., MCKERROW, J. H., MALONEY, D. J., IRWIN, J. J., SHOICHET, B. K. "Complementarity between a docking and a high-throughput screen in discovering new cruzain inhibitors". *J. Med. Chem.*, **53**(13): 4891, 2010.

FEU, K. S., TORRE, A. F., SILVA, S., JUNIOR, M. A. F. M., CORRÊA, A. G., PAIXÃO, M. W. "Polyethylene glycol (PEG) as a reusable solvent medium for an asymmetric

organocatalytic Michael addition. Application to the synthesis of bioactive compounds". *Green Chem.*, **16**: 3169, 2014.

FILIPPAKOPOULOS, P. S., MANGOS, M., KEATES, T., LAMBERT, J.-P., BARSYTE-LOVEJOY, D., FELLETAR, I., VOLKMER, R., MULLER, S., PAWSON, T., GINGRAS, A.-C., ARROWSMITH, C. H., KNAPP, S. "Histone recognition and large-scale structural analysis of the human bromodomain family". *Cell*, **149**: 214–231, 2012.

FONSECA, A. S., GONÇALVES, M. S., COSTA, S. P. "Light-induced cleavage of model phenylalanine conjugates based on coumarins and quinolones". *Amino Acids*, **39**(3): 699, 2010.

FURDAS, S. D., SHEKFEH, S., KANNAN, S., SIPPL, W., JUNG, M. "Rhodanine carboxylic acids as novel inhibitors of histone acetyltransferases". *Med. Chem. Commun.*, **3**(3): 305, 2012.

GAUNT, M. J., JOHANSSON, C. C. C., MCNALLY, A., VO, N. T. "Enantioselective organocatalysis". *Drug Disc. Today*, **12**(1-2): 8, 2007.

GILMOUR, P. S., RAHMAN, I., DONALDSON, K., MACNEE, W. "Histone acetylation regulates epithelial IL-8 release mediated by oxidative stress from environmental particles". *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **284**: 533, 2003.

GOLDBERG, A. D., ALLIS, C. D., BERNSTEIN, E. "Epigenetics: a landscape takes shape". *Cell*, **128**(4): 635, 2007.

GUIDO, R. V. C., ANDRICOPULO, A. D. "Modelagem molecular de fármacos". *Rev. Proc. Quim.*, **2**(4): 24-26, 2008.

GUIDO, R. V. C., OLIVA, G. "Structure-based drug design for tropical diseases". *Curr. Top. Med. Chem.*, **9**(9): 824-43, 2009.

HASHIMOTO, T., MARUOKA, K. "Recent development and application of chiral phase-transfer catalysts". *Chem. Rev.*, **107**: 5656, 2007.

HEWINGS, D. S., WANG, M., PHILPOTT, M., FEDOROV, O., UTTARKAR, S., FILIPPAKOPOULOS, P., PICAUD, S., VUPPUSETTY, C., MARSDEN, B., KNAPP, S., "3,5-Dimethylisoxazoles act as acetyl-lysine-mimetic bromodomain ligands". *J. Med. Chem.*, **54**(19): 6761, 2011.

HUANG, B., YANG, X.-D., ZHOU, M.-M., OZATO, K., CHEN, L.-F. "BRD4 coactivates transcriptional activation of NF-κB via specific binding to acetylated RelA". *Mol. Cell. Biol.*, **29**(5): 1375, 2009.

HUANG, S., YANG, L., XIAO, W., LEI, C., LIU, J., LU, Y., WENG, Z., LI, L., LI, R., YU, J., ZHENG, Q., SUN, H. "Wuweizidilactones A–F: novel highly oxygenated nortriterpenoids with unusual skeletons isolated from *Schisandra chinensis*". *Chem. Eur. J.*, **13**(17): 4816, 2007.

INAMOTO, K. "Synthesis of heterocyclic compounds through palladium-catalyzed C–H cyclization processes". *Chem. Pharm. Bull.*, **61**(10): 987, 2013.

JACOBSEN, W., CHRISTIANS, U., BENET, L. Z. "In vitro evaluation of the disposition of a novel cysteine protease inhibitor". *Drug Metab. Dispos.* **28**: 1343, 2000.

JAKUBEC, P., COCKFIELD, D. M., HELLIWELL, M., RAFERTY, J., DIXON, D. J. "Stereoselective, nitro-Mannich/lactamisation cascades for the direct synthesis of heavily decorated 5-nitropiperidin-2-ones and related heterocycles". *Beilstein J. Org. Chem.* **8**: 567, 2012.

JENUWEIN, T., ALLIS, C. D., "Translating the histone code". *Science*, **293**: 1074, 2001.

JEW, S., PARK, H., "Cinchona-based phase-transfer catalysts for asymmetric synthesis". *Chem. Commun.*, 7090, 2009.

JOHNSON, K. M., RATTLEY, M. S., SLADOJEVICH, F., BARBER, D. M., NUÑEZ, M. G., GOLDYS, A. M., DIXON, D. J. "A new family of cinchona-derived bifunctional asymmetric phase-transfer catalysts: application to the enantio- and diastereoselective nitro-Mannich reaction of amidosulfones". *Org. Lett.*, **14**(10): 2492, 2012.

JOSEPH, B., DARRO, F., BEHARD, A., LESUR, B., COLLIGNON, F., DECAESTECKER, C., FRYDMAN, A., GUILLAUMET, G., KISS, R. "3-aryl-2-quinolone derivatives: Synthesis and characterization of *in vitro* and *in vivo* antitumor effects with emphasis on a new therapeutic target connected with cell migration". *J. Med. Chem.*, **45**(12): 2534, 2002.

KAUR, N., KISHORE, D. "Montmorillonite: an efficient, heterogeneous and green catalyst for organic synthesis". *J. Chem. Pharm. Res.*, **4**(2): 991, 2012.

KIAT, T. S., PIPPEN, R., YUSOF, R., IBRAHIM, H., KHALID, N., RAHMAN, N. A. "Inhibitory activity of cyclohexenyl chalcone derivatives and flavonoids of fingerroot, *Boesenbergia rotunda* (L.), towards dengue-2 virus NS3 protease". *Bioorg Med Chem Lett.*, **16**(12): 3337, 2006.

KHAN, A. I., HASSAN, G., IHSANULLAH, K. M. A. "Efficacy of postemergence herbicides for controlling weeds in canola". *Asian J. Plant Sci.*, **2**(3): 294, 2003.

KOUZARIDES, T. "Acetylation: a regulatory modification to rival phosphorylation?" *EMBO J.*, **19**(6): 1176, 2000.

KOUZARIDES, T. "Chromatin modifications and their function". *Cell*, **128**: 693, 2007.

KROEMER, J., KIRKPATRICK, C., MARICLE, B., GAWRYCH, R., MOSHER, M. D., KAUFMAN, D. "Rieke zinc as a reducing agent for common organic functional groups". *Tetrahedron Lett.*, **47**(36): 6339, 2006.

KUMAR, A., DEWAN, M., DE, A., SAXENA, A., AERRYA, S., MOZUMDAR, S. "Aldol condensation in PEG-400 catalyzed by recyclable L-proline supported on nano gold surface". *RSC Advances*, **3**: 603, 2013.

KUMAR, S., BAWA, S., GUPTA, H. "Biological activities of quinoline derivatives". *Mini Rev. Med. Chem.*, **9**(14): 1648, 2009.



KUTZ, I.D. "Structure-based strategies for drug design and discovery". *Science*, **257**: 1078, 1992.

LARSEN, L., YOON, D. H., WEAVERS, R. T. "Synthesis of a range of polyhydroxy 8-aryl flavones". *Synth. Commun.* **39**(16): 2935, 2009.

LAU, O. D., KUNDU, T. K., AND SOCCIO, R. E. "HATs off: selective synthetic inhibitors of the histone acetyltransferase p300 and PCAF". *Mol. Cell*, **5**(3): 589, 2000.

LEE, B. S., LEE, J. H., CHI, D. Y. "Novel synthesis of 2-chloroquinolines from 2-vinylanilines in nitrile solvent". *J. Org. Chem.*, **67**(22): 7884, 2002.

LEE, J., YOO, M., JUNG, J., JEW, S., PARK, H., JEONG, B. "Polymeric chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids". *Tetrahedron*, **63**(33): 7906, 2007.

LI, R., KENYON, G. L., COHEN, F. E., CHEM, X., GONG, B., DOMINGUEZ, J. N., DAVIDSON, E., KURZBAN, G., MILLER, R. E., NUZUM, E. O., ROSENTHAL, P. J., MCKERROW, J. H., "In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives". *J. Med. Chem.*, **38**(26): 5031, 1995.

LI, X., CUN, L., LIAN, C., ZHONG, L., CHEN, Y., LIAO, J., ZHU, J., DENG, J. "Highly enantioselective Michael addition of malononitrile to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones". *Org. Biomol. Chem.*, **6**: 349, 2008.

LI, Y., LIU, X., YANG, Y., ZHAO, G. "4-Substituted- $\alpha,\alpha$ -diaryl-prolinols improve the enantioselective catalytic epoxidation of  $\alpha,\beta$ -enones". *J. Org. Chem.*, **72**: 288, 2007.

LIST, B. *Topics in Current Chemistry: Asymmetric Organocatalysis*. New York: Spring, 291, p456, 2010.

LIST, B., YANG, J. W. "The organic approach to asymmetric catalysis". *Science*, **313**: 158, 2006.

LIU, T.-Y., LONG, J., LI, B.-J., JIANG, L., LI, R., WU, Y., DING, L.-S., CHEN, Y.-C. "Enantioselective construction of quaternary carbon centre catalysed by bifunctional organocatalyst". *Org. Biomol. Chem.*, **4**: 2097, 2006.

LU, G., FRANZÉN, R., ZHANG, Q., XU, Y. "Palladium charcoal-catalyzed, ligandless Suzuki reaction by using tetraarylborates in water". *Tetrahedron Lett.*, **46**: 4255, 2005.

LU, J., LIU, F., LOH, T. "Enantioselective Michael addition of dicyanoolefins to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in aqueous medium". *Adv. Synth. Catal.*, **350**(11-12): 1781, 2008.

LYGO, B., GARDINER, S. D., MCLEOD, M. C., TO, D. C. M. "Diastereo- and enantioselective synthesis of  $\alpha,\beta$ -epoxyketones using aqueous NaOCl in conjunction with dihydrocinchonidine derived phase-transfer catalysis at room temperature. Scope and limitations". *Org. Biomol. Chem.*, **5**: 2283, 2007.

LYGO, B., TO, D. C. M. "Improved procedure for the room temperature asymmetric phase-transfer mediated epoxidation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones". *Tetrahedron Lett.*, **42**(7): 1343, 2001.

MAITI, A., REDDY, P. V. N., STURDY, M., MARLER, L., PEGAN, S. D., MESECAR, A. D., PEZZUTO, J. M., CUSHMAN, M. "Synthesis of Casimiroin and optimization of its quinone reductase 2 and aromatase inhibitory activities". *J. Med. Chem.*, **52**: 1873, 2009.

MAJUMDAR, K. C., KUNDU, N. "Carbon-carbon bond formation by radical cyclization: regioselective synthesis of spiro heterocyclic compounds by  $^n\text{Bu}_3\text{SnH}$  mediated reaction". *Synth. Commun.*, **36**: 1879, 2006.

MANDAL, S., MOUDGIL, M., MANDAL, S. K. "Rational drug design". *Eur. J. Pharmac.*, **625**: 90, 2009.

MARQUES, C. S., RAMALHO, J. P. P., BURKE, A. J. "The benzilic ester rearrangement: synthesis of labelled compounds and theoretical studies". *J. Phys. Org. Chem.*, **22**(8): 735, 2009.

MARSHALL, G. R., *Chemoinformatics in drug discovery*. Weinheim: WILEY-VHC, 2004.

MCGRATH, M. E., EAKIN, A. E., ENGEL, J. C., MCKERROW, J. H., CRAIK, C. S., FLETTERICK, R. J. "The crystal structure of cruzain: a therapeutic target for Chagas' disease". *J. Mol. Biol.* **247**: 251, 1995.

MESTRES, J. "Representativity of target families in the Protein Data Bank: impact for family-directed structure-based drug discovery". *Drug Discov. Today*, **10**(23-24): 1629, 2005.

MYAURA, N., SUZUKI, A. "Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds". *Chem. Rev.*, **95**: 2457, 1995.

NAGENDRAPPA, G. "Organic synthesis using clay catalysts, clays for 'green chemistry'". *Resonance*, **7**(1): 64, 2002.

NAGENDRAPPA, G. "Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts". *Appl. Clay Sci.*, **53**(2): 106, 2011.

NEVES, M. P., C., S., LIMA, R. T., VASCONCELOS, M. H., NASCIMENTO, M. S. J., SILVA, A. M. S., PINTO, M., CIDADE, H., CORRÊA, A. G. "Solid-phase synthesis of 2 - hydroxychalcones. Effects on cell growth inhibition, cell cycle and apoptosis of human tumor cell lines". *Bioorg. Med. Chem.*, **20**(1): 25, 2012.

NIESEN, F. H., BERGLUND, H., VEDADI, M. "The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability". *Nat. Protoc.*, **2**: 2212, 2007.

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

NÚÑEZ, M. G., FARLEY, A. J. M., DIXON, D. J. "Bifunctional iminophosphorane organocatalysts for enantioselective synthesis: application to the ketimine nitro-mannich reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, **135**(44): 16348, 2013.

OSHIRO, Y., SAKURAI, Y., SATO, S., KURAHASHI, N., TANAKA, T., KIKUCHI, T., TOTTORI, K., UWAHODO, Y., MIWA, T., NISHI, T. "3,4-Dihydro-2(1*H*) quinolinone as a novel antidepressant drug: Synthesis and pharmacology of 1-[3-[4-(3 chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-3,4 dihydro-5-methoxy-2(1*H*)-quinolinone and Its Derivatives". *J. Med. Chem.*, **43**(2): 177, 2000.

OVERMAN, L. E., PAONE, D. V. "Enantioselective total syntheses of ditryptophenaline and ent-WIN 64821" *J. Am. Chem. Soc.*, **123**(38): 9465, 2001.

POLSHETTIWAR, V., DECOTTIGNIES, A., LEN, C., FIHRI, A. "Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions in aqueous media: green and sustainable syntheses of biaryls". *ChemSusChem*, **3**: 502, 2010.

POULSEN, T. B., BELL, M., JØRGENSEN, K. A. "Organocatalytic asymmetric allylic carbon–carbon bond formation". *Org. Biomol. Chem.*, **4**(1): 63, 2006.

PRAKASH, G. K., WANG, F., ZHANG, Z., NI, C., HAIGES, R., OLAH, G. A. "Enantioselective synthesis of  $\alpha$ -stereogenic  $\gamma$ -keto esters via formal umpolung". *Org. Lett.*, **14**(13): 3260, 2012.

PRASAD, K. R., GANDI, V. R. "Facile enantiospecific synthesis of (+)-iso-cladospolide B". *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**(3): 275, 2010.

QIAN, Y., ZHANG, H., LV, P., ZHU, H. "Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of guanidine derivatives as novel antitubulin agents". *Bioorg. Med. Chem.*, **18**(23): 8218, 2010.

RASOULI, M. A., MAHDAVI, M., FIROOZPOUR, L., SHAFIEE, A., FOROUMADI, A. "Synthesis of novel indolo[2,3-*c*]quinolinones via Ugi-4CR/palladium-catalyzed arylation". *Tetrahedron*, **70**(25): 3931, 2014.

RAZLER, T. M., HSIAO, Y., QIAN, F., FU, R., KHAN, R. K., DOUBLEDAY, W.. "A preparatively convenient ligand-free catalytic PEG-2000 Suzuki-Miyaura coupling". *J. Org. Chem.*, **74**: 1381, 2009.

RAZZAQ, T., KRESMER, J. M., KAPPE, C. O. "Investigating the existence of nonthermal/specific microwave effects using silicon carbide heating elements as power modulators". *J. Org. Chem.*, **73**(16): 6321, 2008.

REDDY, M. S., THIRUPATHI, N., BABU, M. H. "Synthesis of substituted coumarins and 2-quinolinones by cycloisomerisation of (hydroxy/aminophenyl)propargyl alcohols". *Eur. J. Org. Chem.*, **29**: 5803, 2012.

RUANO, J. L. G., HARO, T., SINGH, R., CID, M. B. "An efficient method for the synthesis of nitropiperidones". *J. Org. Chem.*, **73**(3): 1150, 2008.

RUIZ, J. F. M., KEDZIORA, K., O'REILLY, M., MAGUIRE, J., KEOGH, B., WINDLE, H., KELLEHER, D. P., GILMER, J. F. "Azo-reductase activated budesonide prodrugs for colon targeting". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**(24): 7573, 2012.

SAI, K. K. S., GILBERT, T. M., KLUMPP, D. A. "Knorr cyclizations and distonic superelectrophiles". *J. Org. Chem.*, **72**(25): 9761, 2007.

SAJID, M., ROBERTSON, S., BRINEN, L., MCKERROW, J. H. "Cruzain The path from target validation to the clinic". *Cysteine Proteases of Pathogenic Organisms, Adv. Exp. Med. Biol.* **712**: 100, 2011.

SHELDON, R. A. "Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art". *Green Chem.*, **7**: 267, 2005.

SHENDAGE, D. M., FROELICH, R., HAUFE, G. "Highly efficient stereoconservative amidation and deamidation of  $\alpha$ -amino acids". *Org. Lett.*, **6**(21): 3675, 2004.

SOUTO-PADRON, T., CAMPETELLA, O. E., CAZZULO, J. J., SOUZA, W. "Cysteine proteinase in *Trypanosoma cruzi*: immunocytochemical localization and involvement in parasite-host cell interaction". *J. Cell Sci.* **96**: 485, 1990.

STIMSON, L., ROWLANDS, M. G., NEWBATT, Y. M., SMITH, N. F., RAYNAUD, F. I., ROGERS, P., BAVETSIS, V., GORSUCH, S., JARMAN, M., BANNISTER, A., KOUZARIDES, T., McDONALD, E., WORKMAN, P., AND AHERNE, G. W. "Isothiazolones as inhibitors of PCAF and p300 histone acetyltransferase activity". *Mol. Cancer Ther.*, **4**: 1521, 2005.

SUKANTA, B., ARINDAM, C., JOHN, S. W. "An efficient, safe and convenient one-step synthesis of beta-phenethylamines via reductive amination reactions utilizing  $Ti(OCHMe_2)_4$  and  $NaBH_4$ ". *Synlett*, **10**: 1079, 1995.

TAKEMOTO, Y. "Recognition and activation by ureas and thioureas: stereoselective reactions using ureas and thioureas as hydrogen-bonding donors". *Org. Biomol. Chem.*, **3**: 4299, 2005.

TARVER, J. E., JOULLIÉ, M. M. "Synthesis of  $\gamma,\delta$ -unsaturated and  $\delta,\epsilon$ -unsaturated  $\alpha$ -amino acids from fragmentation of  $\gamma$ - and  $\delta$ -lactones". *J. Org. Chem.*, **69**(3): 815, 2004.

TAVERNA, S. D., LI, H., RUTHENBURG, A. J. "How chromatin-binding modules interpret histone modifications: lessons from professional pocket pickers". *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **14**(11): 1025, 2007.

VAKULYA, B., VARGA, S., CSÁMPAI, A., SOÓS, T. "Highly enantioselective conjugate addition of nitromethane to chalcones using bifunctional cinchona organocatalysts". *Org. Lett.*, **7**(10): 1967, 2005.

VANDEN BERGHE, W., DE BOSSCHER, K., BOONE, E., PLAISANCE, S., HAEGEMAN, G. "The nuclear factor- $\kappa$ B engages CBP/p300 and histone acetyltransferase activity for transcriptional activation of the interleukin-6 gene promoter". *J. Biol. Chem.*, **274**: 32091, 1999.

- VARMA, R. S. "Clay and clay-supported reagents in organic synthesis". *Tetrahedron*, **58**(7): 1235, 2002.
- VIEIRA, L. C. C., PAIXÃO, W. M., CORRÊA, A. G. "Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction". *Tetrahedron Lett.*, **53**: 2715, 2012.
- VIEIRA, L. C. C., PAIXÃO, W. M., CORRÊA, A. G., *Green Syntheses, Volume 1, cap. 12*, 2014.
- WANG, J., LI, H., ZU, L., JIANG, W., XIE, H., DUAN, W., WANG, W. "Organocatalytic enantioselective conjugate additions to enones". *J. Am. Chem. Soc.*, **128**(39): 12652, 2006.
- WANG, Y.; TANG, C.; DIEN, P.; YE, Y. "Alkaloids from the roots of *Stemona saxorum*". *J. Nat. Prod.*, **70**(8): 1356, 2007.
- WANG, D., ZHANG, Z. "Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of carboxylic anhydrides with organozinc reagents". *Org. Lett.*, **5**(24): 4645, 2003.
- WANG, H., WANG, Z., DING, K. "Self-supported BINOL–Zn catalysts for heterogeneous enantioselective epoxidation of (E)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones". *Tetrahedron Lett.*, **50**: 2200, 2009.
- WU, S.-Y., LEE, A.-Y., HOU, S. Y., KEMPER, J. K., ERDJUMENT-BROMAGE, H., TEMPST, P., CHIANG, C.-M. "BRD4 links chromatin targeting to HPV transcriptional silencing". *Genes Dev.*, **20**: 2383, 2006.
- WIGGERS, H. J., ROCHA, J. R., FERNANDES, W. B., SESTI-COSTA, R., CARNEIRO, Z. A., CHELESKI, J., SILVA, A. B. F., JULIANO, L., CEZARI, M. H. S., SILVA, J. S., MCKERROW, J. H., MONTANARI, C. A. "Non-peptidic cruzain inhibitors with trypanocidal activity discovered by virtual screening and in vitro assay". *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **7**(8): 2370, 2013.
- WOLFE, J. P., WAGAW, S., BUCHWALD, S. L. "An improved catalyst system for aromatic carbon-nitrogen bond formation: The possible involvement of bis(phosphine) palladium complexes as key intermediates". *J. Am. Chem. Soc.*, **118**(30): 7215, 1996.
- WON, S., LIU, C., TSAO, L., WENG, J., KO, H., WANG, J., LIN, C. "Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents". *Eur. J. Med. Chem.*, **40**(1): 103, 2005.
- XIAO, Z., WATERS, N. C., WOODARD, C. L., LI, P. K. "Design and synthesis of Pfmrk inhibitors as potential antimalarial agents". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(21): 2875, 2001.
- XIE, J.-W., CHEN, W., LI, R., ZENG, M., DU, W., YUE, L., CHEN, Y.-C., WU, Y., ZHU, J., DENG, J.-G. "Highly asymmetric michael addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones catalyzed by 9-amino-9-deoxyepiquinine". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 389, 2007a.

XIE, J. W., YUE, L., CHEN, W., DU, W., ZHU, J., DENG, J. G., CHEN, Y. C. "Highly enantioselective Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones". *Org. Lett.*, **9**(3): 413, 2007b.

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.

YAMADA, S., OHSAWA, F., FUJII, S., SHINOZAKI, R., MAKISHIMA, M., NAITOU, H., ENOMOTO, S., TAI, A., KAKUTA, H. "Fluorescent retinoid X receptor ligands for fluorescence polarization assay". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**(17): 5143, 2010.

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

YANG, W., DU, D., "Highly enantioselective Michael addition of nitroalkanes to chalcones using chiral squaramides as hydrogen bonding organocatalysts", *Org. Lett.*, **12**: 5450, 2010.

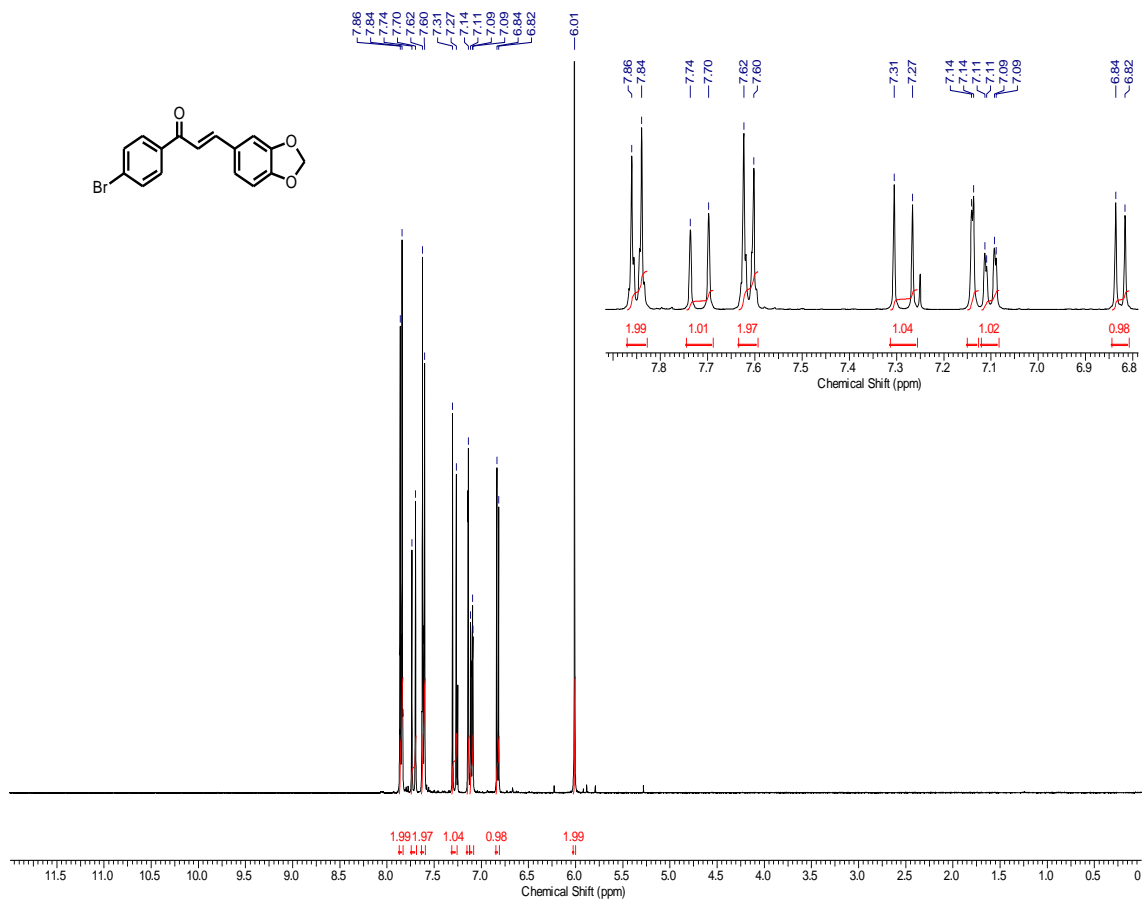
YIN, J., BUCHWALD, S. L. "Palladium-catalyzed intermolecular coupling of aryl halides and amides". *Org. Lett.*, **2**(8): 1101, 2000.

YOU, J., LI, Q., WU, C., KIM, J., OTTINGER, M., HOWLEY, P. M. "Regulation of aurora B expression by the bromodomain protein BRD4". *Mol. Cell. Biol.*, **29**(18): 5094, 2009.

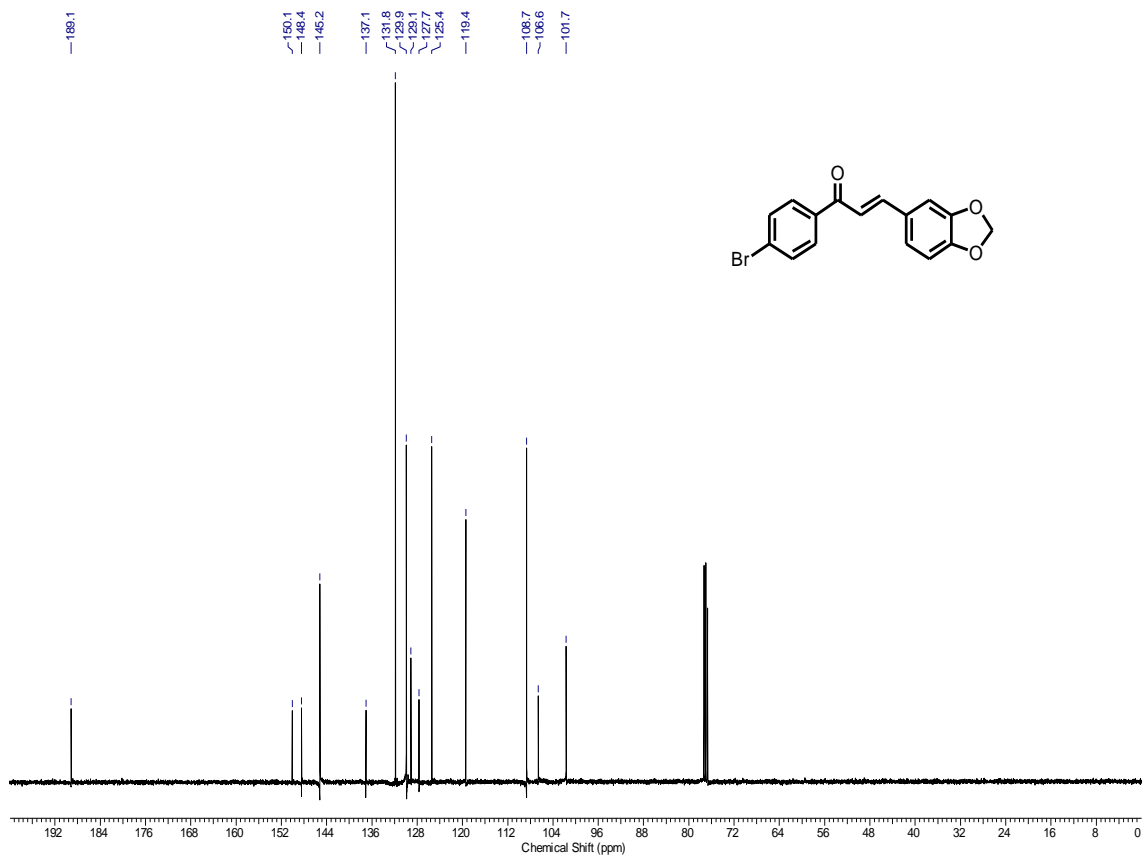
ZHANG, F., COREY, E. J. "Enantio- and diastereoselective Michael reactions of silyl enol ethers and chalcones by catalysis using a chiral quaternary ammonium salt". *Org. Lett.*, **3**(4): 639, 2001.

ZHANG, Y., YU, C., JI, Y., WANG, W. "Diastereo- and enantioselective organocatalytic direct conjugate addition of g-butenolide to chalcone". *Chem. Asian J.*, **5**(6): 1303, 2010.

# **Espectros e cromatogramas**

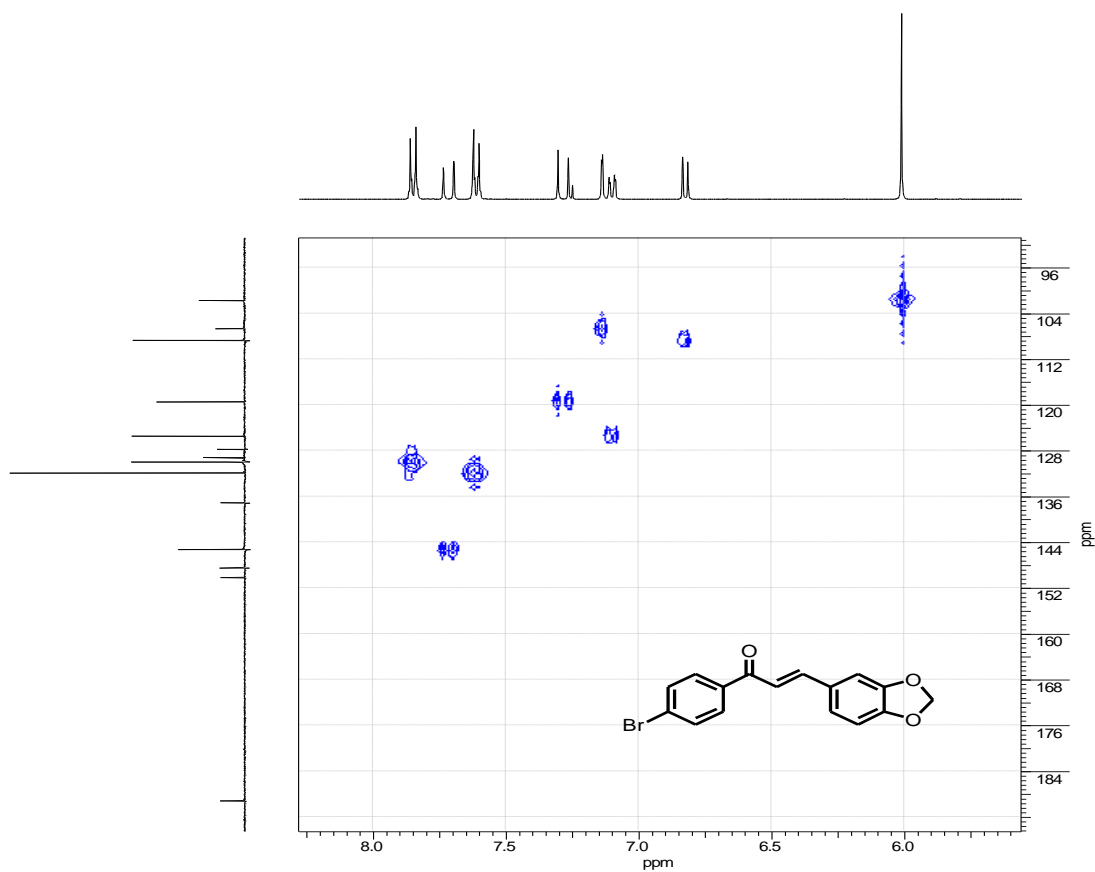


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 3 em CDCl<sub>3</sub>.

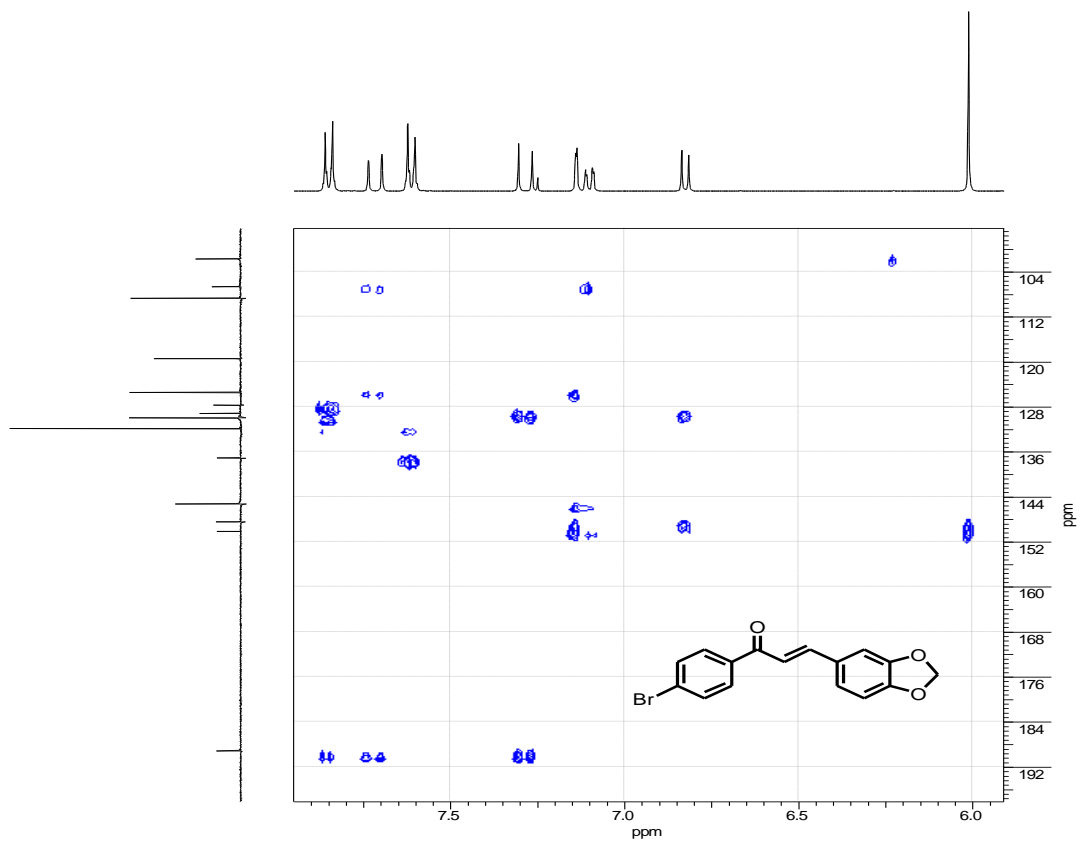


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 3 em CDCl<sub>3</sub>.

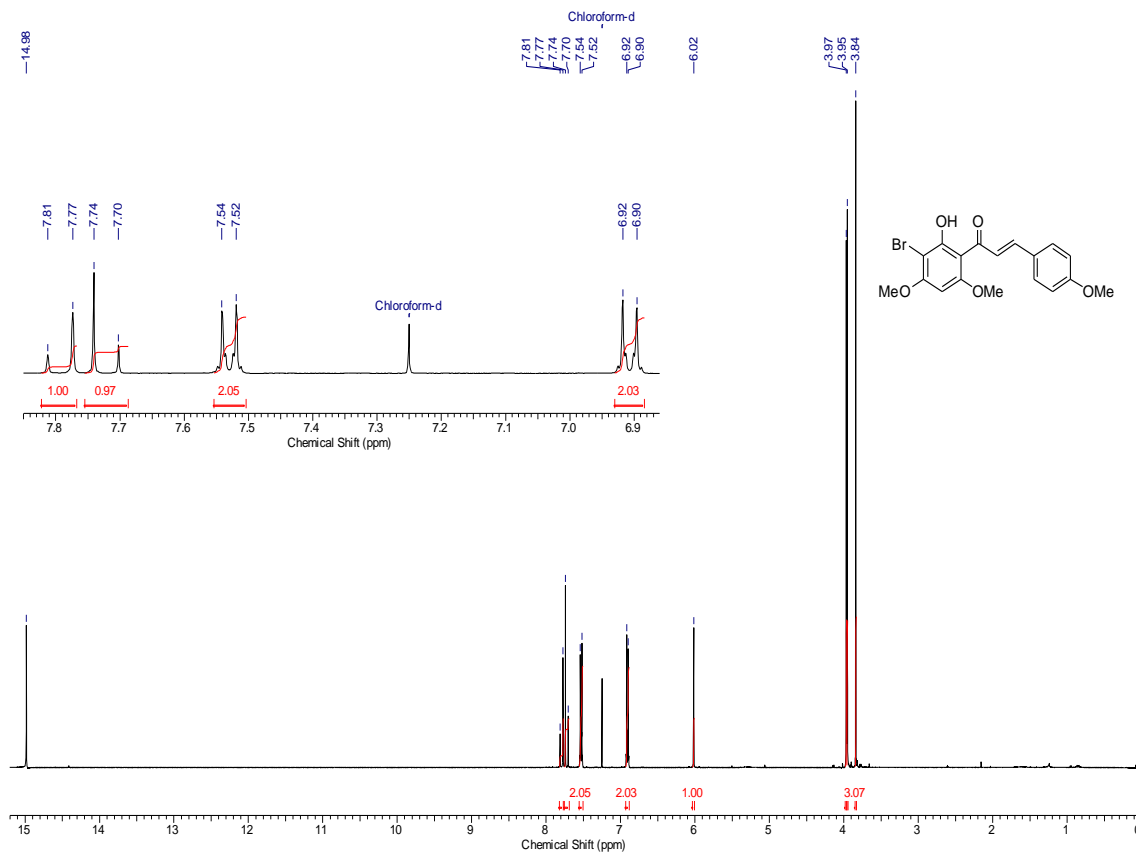




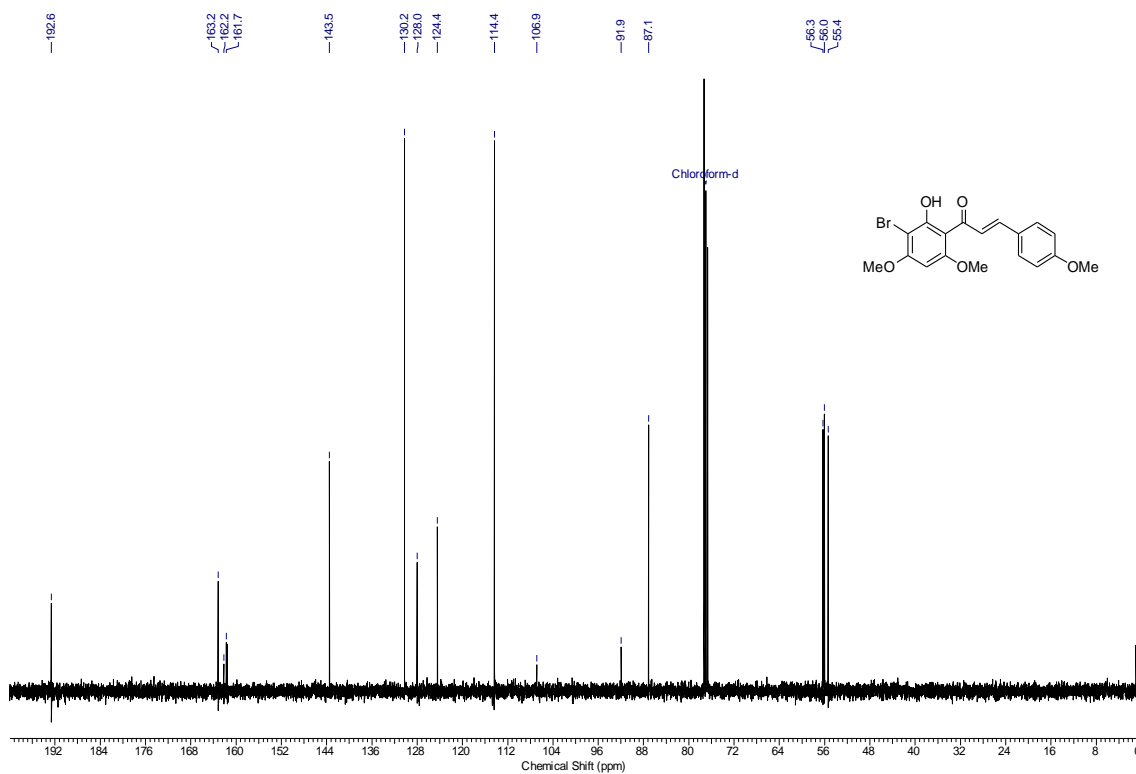
Espectro de HSQC (400 MHz) composto **3** em CDCl<sub>3</sub>.



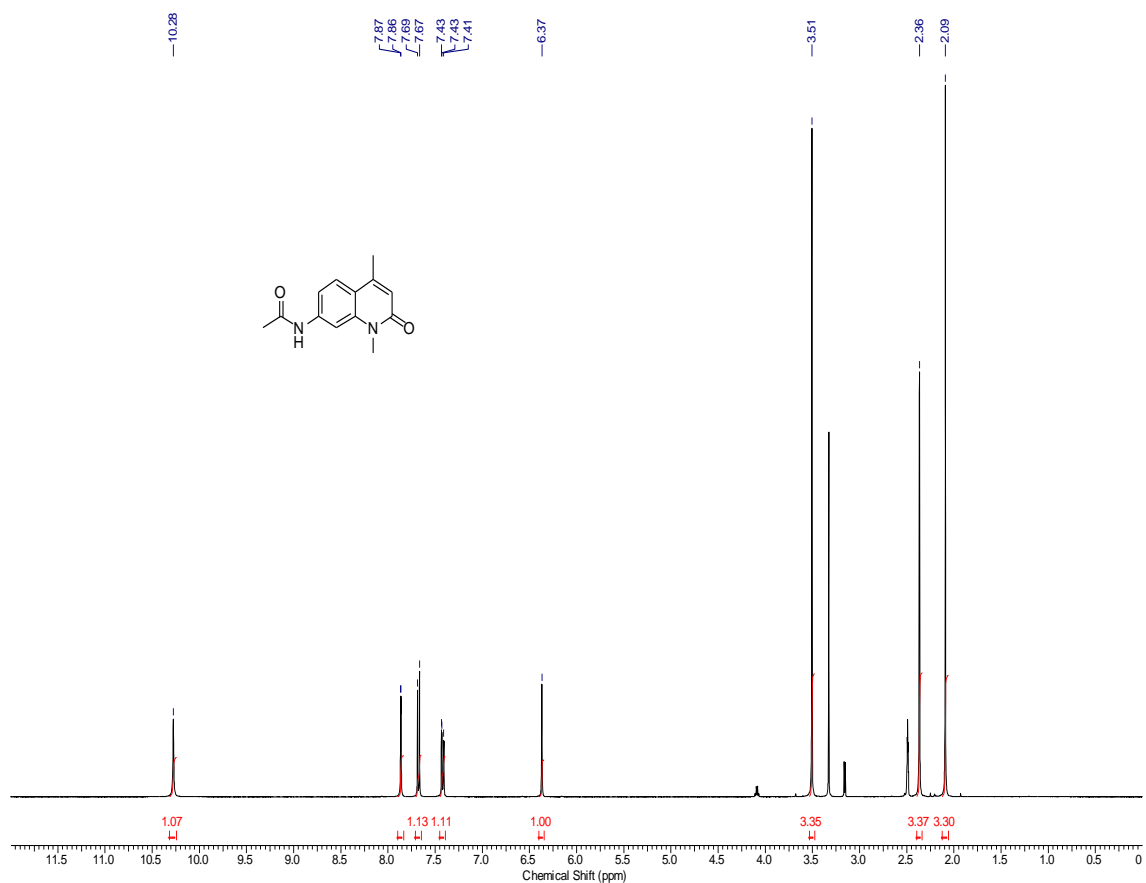
Espectro de HMBC (400 MHz) composto **3** em CDCl<sub>3</sub>.



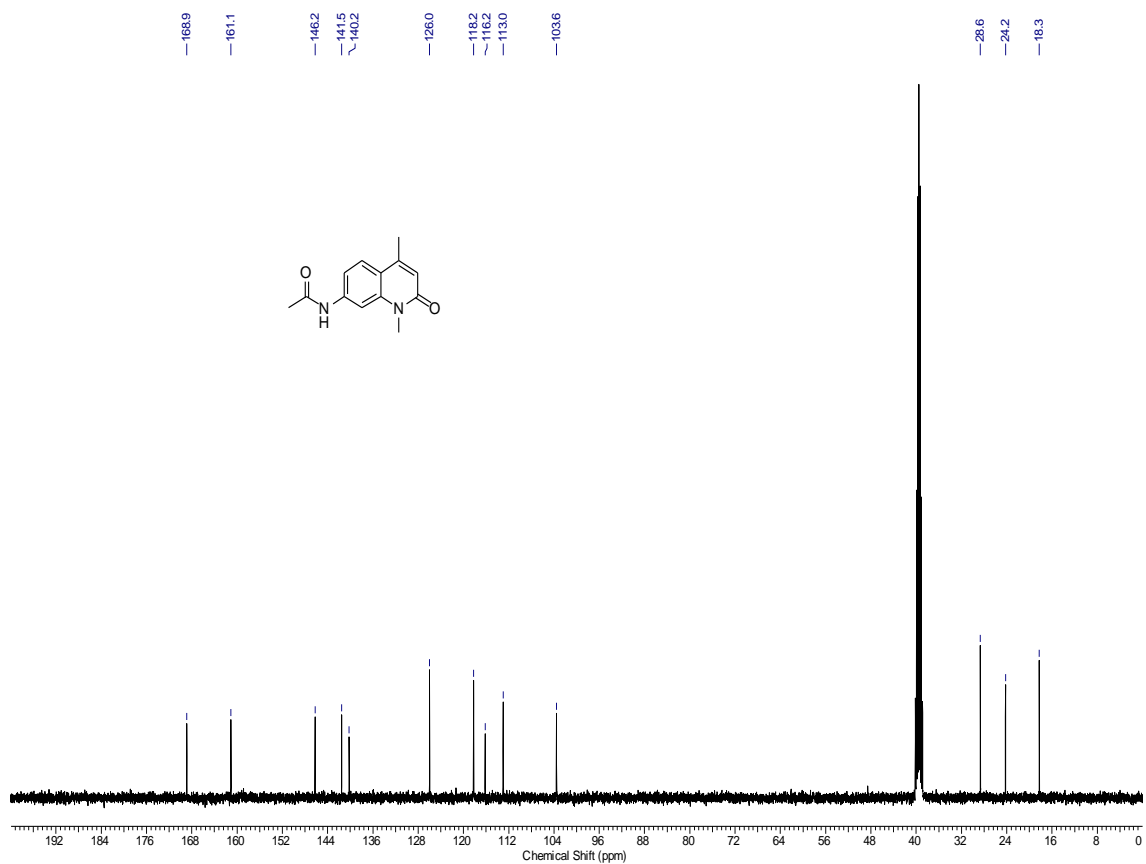
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto 4 em  $\text{CDCl}_3$ .



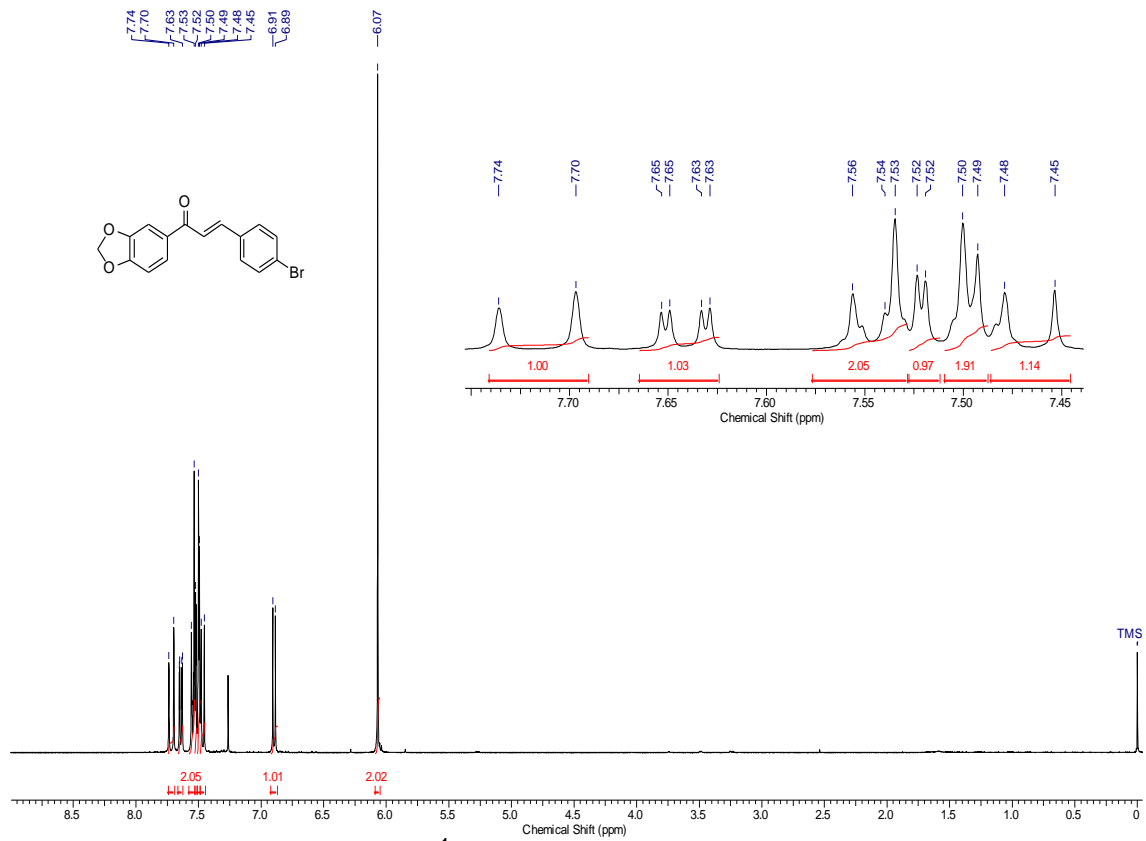
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto 4 em  $\text{CDCl}_3$ .



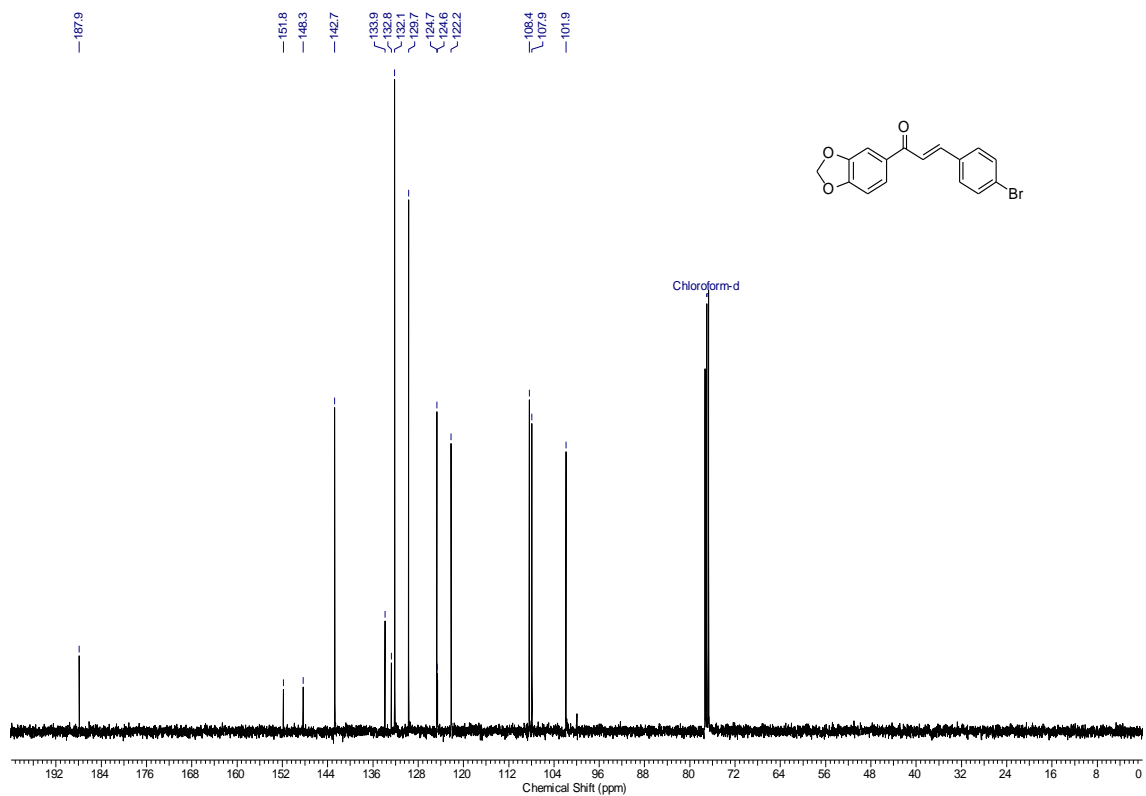
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **12** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



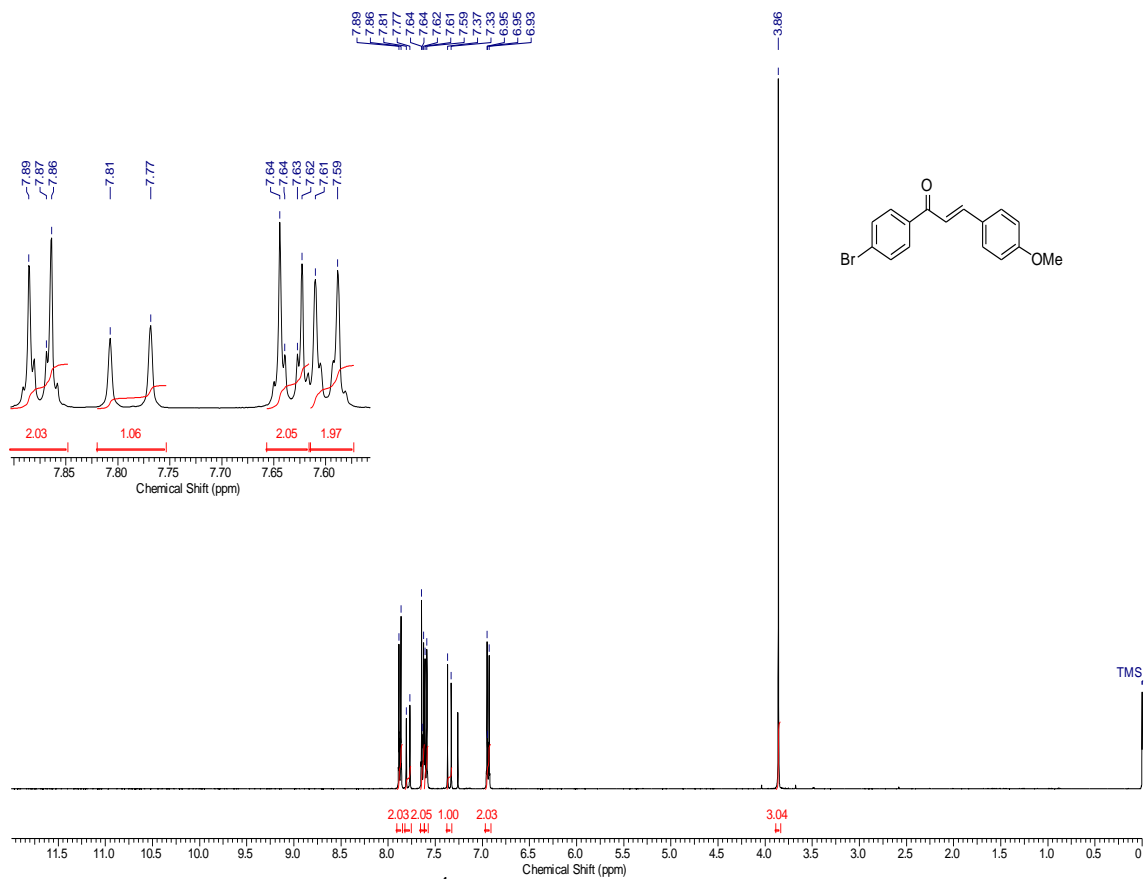
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **12** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



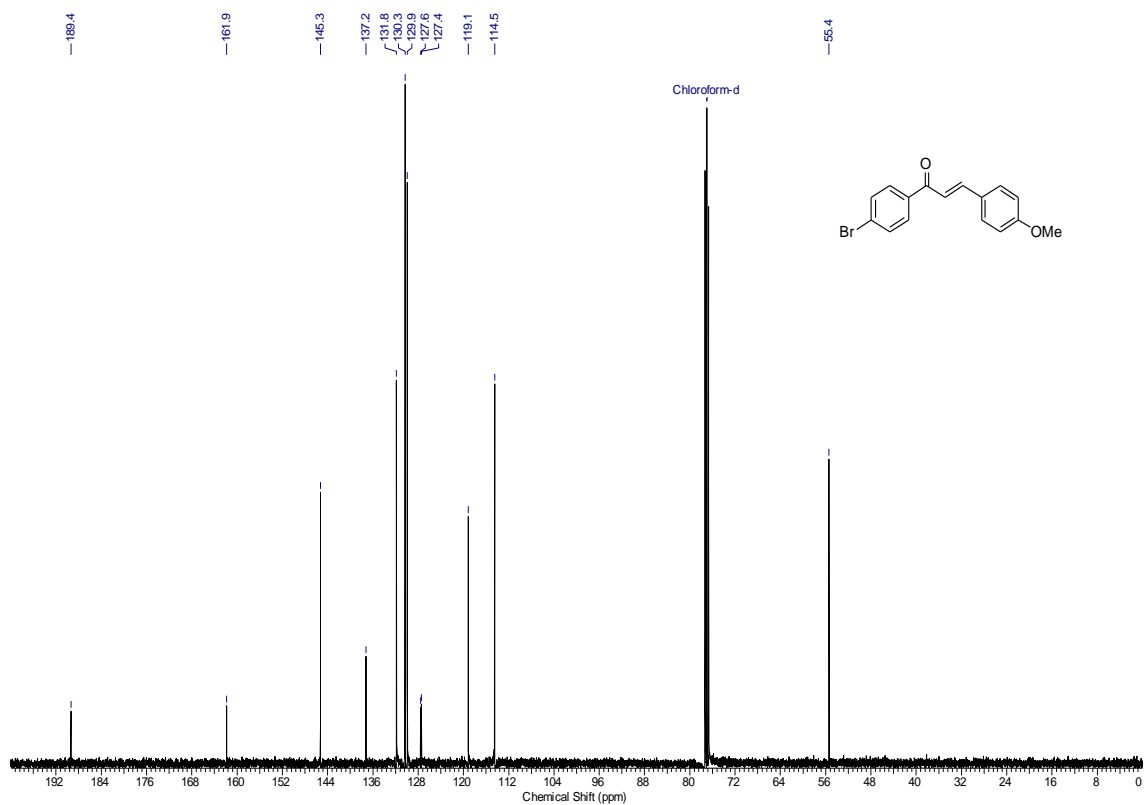
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 13 em CDCl<sub>3</sub>.



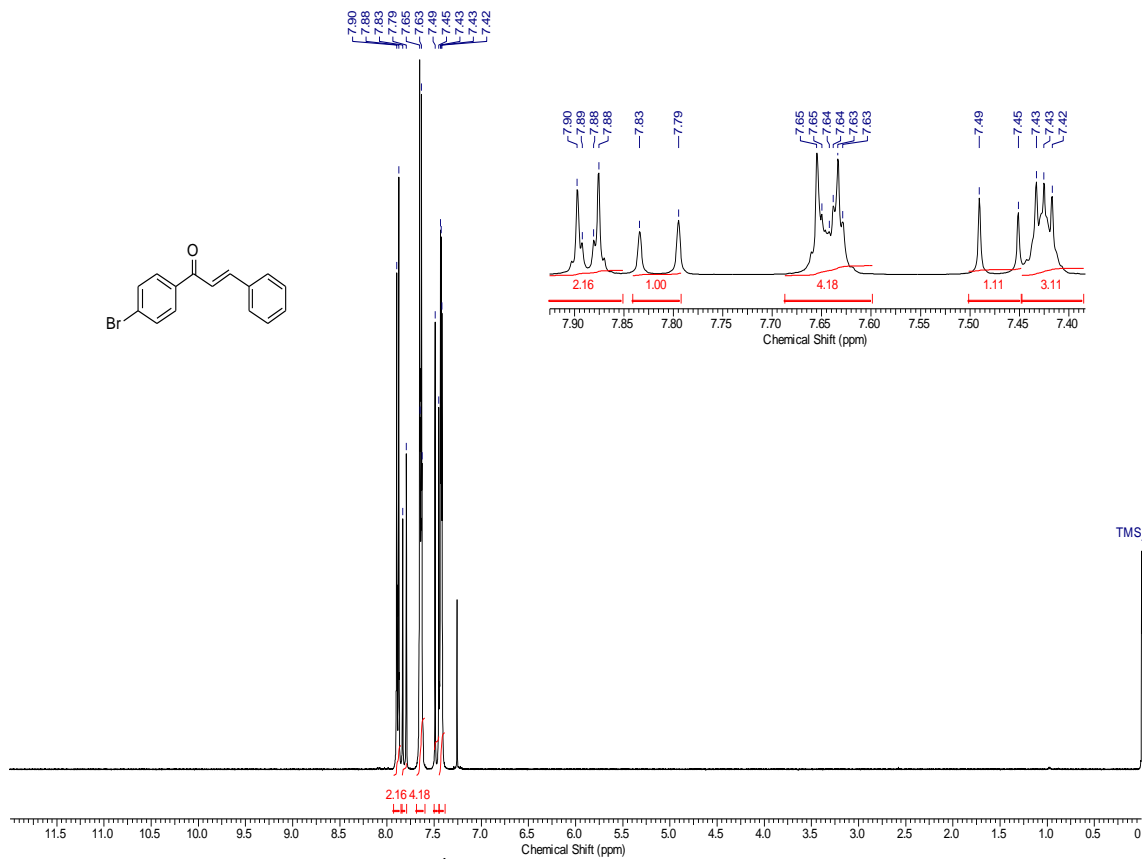
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (400 MHz) composto 13 em CDCl<sub>3</sub>.



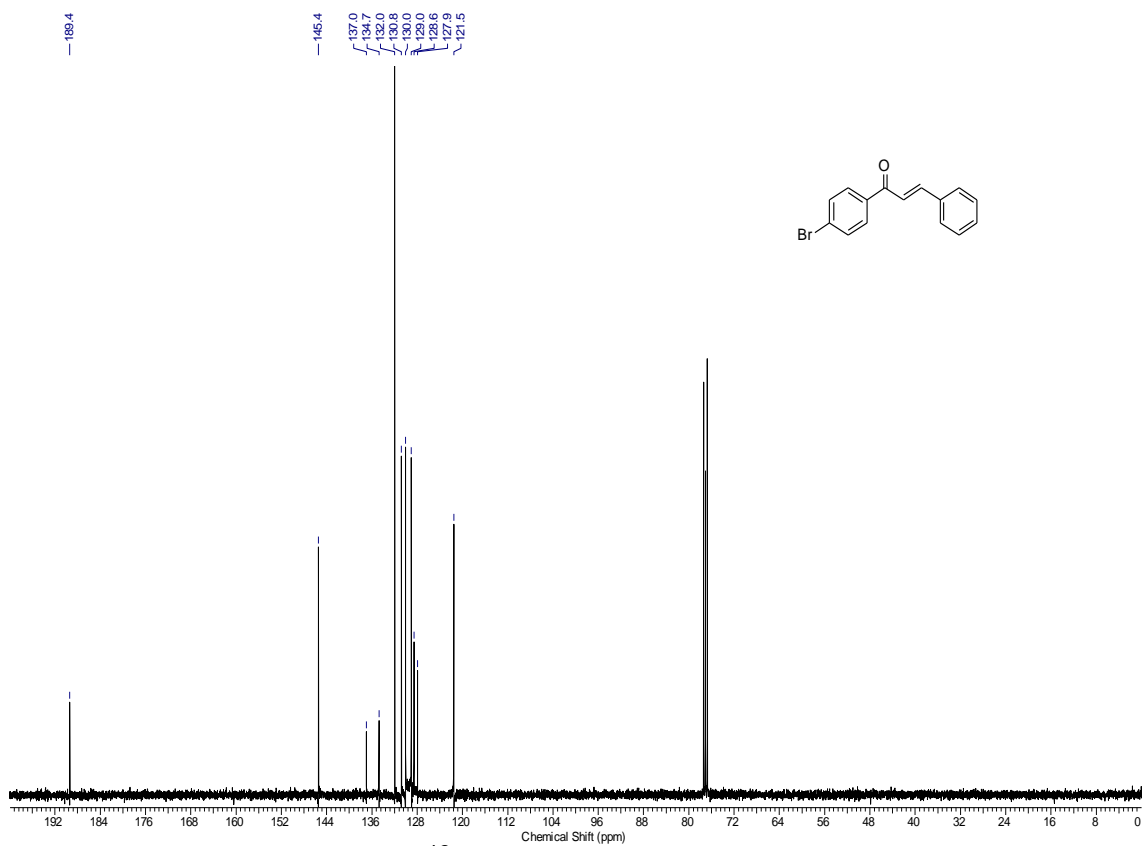
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto 14 em  $\text{CDCl}_3$ .



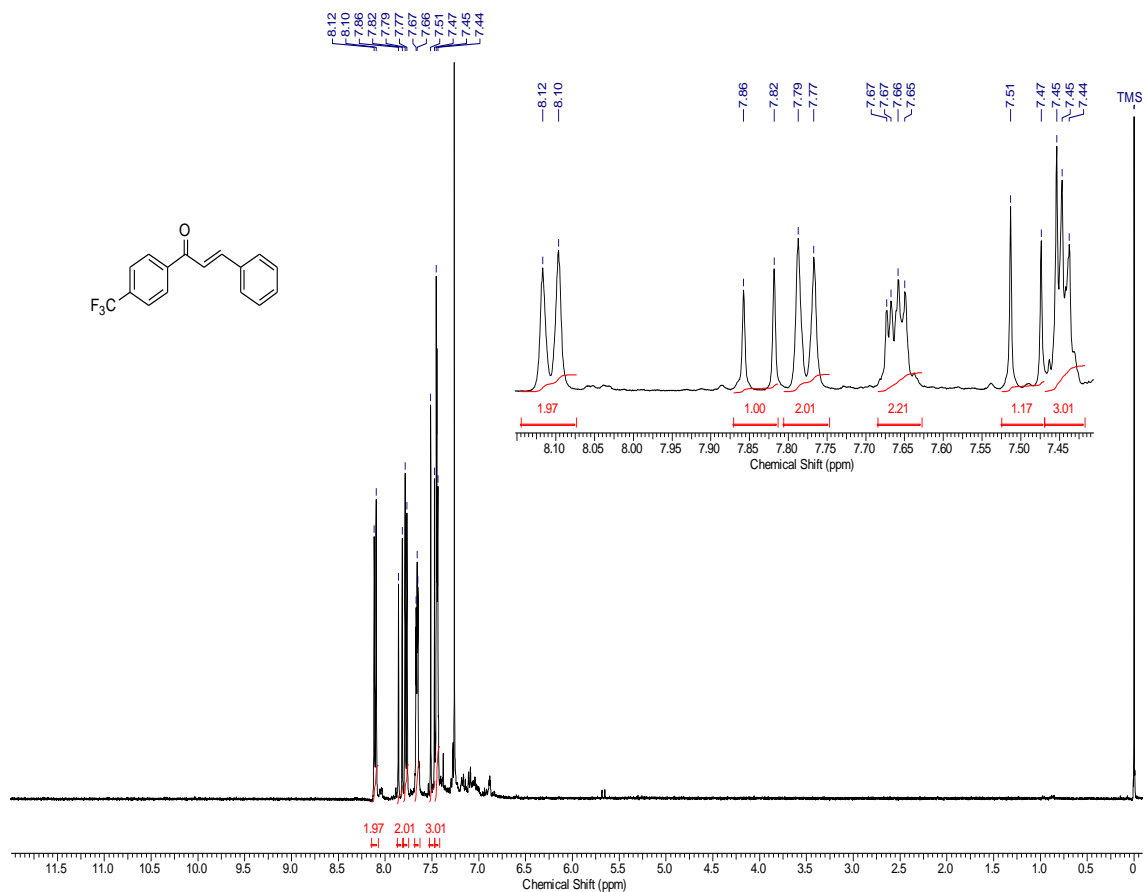
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto 14 em  $\text{CDCl}_3$ .



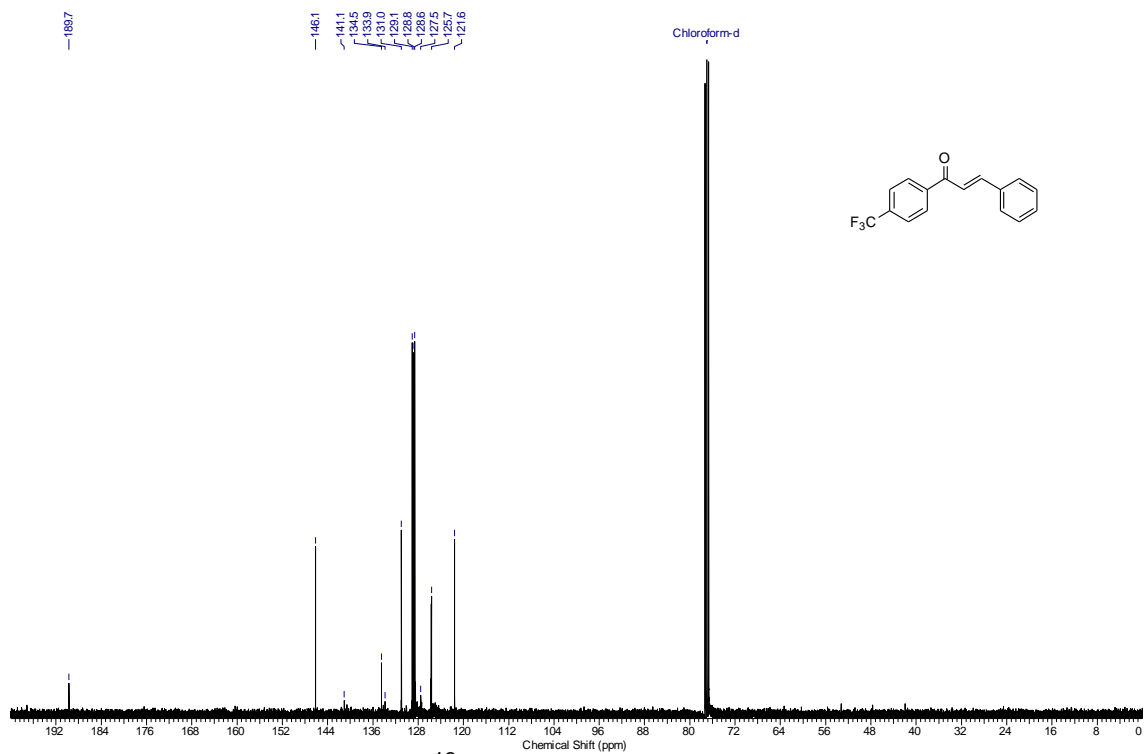
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 15 em CDCl<sub>3</sub>.



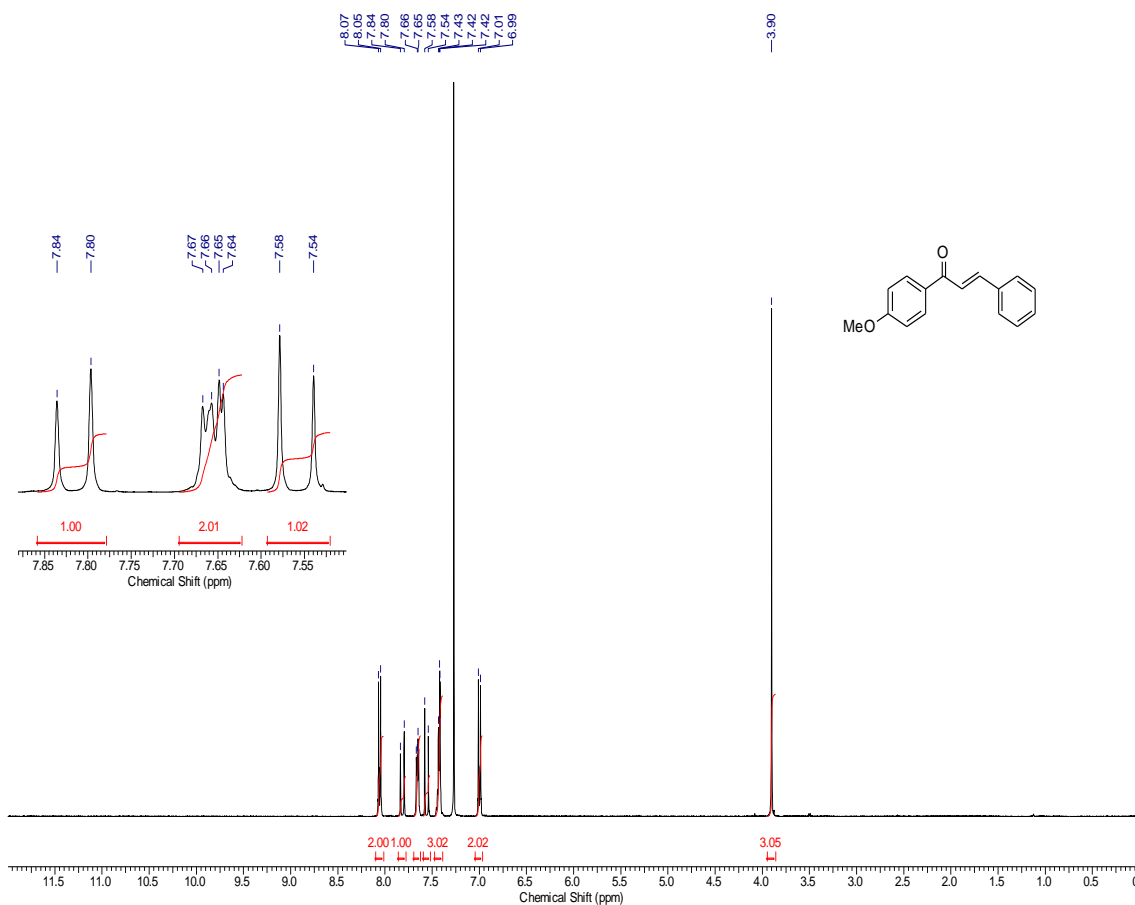
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 15 em CDCl<sub>3</sub>.



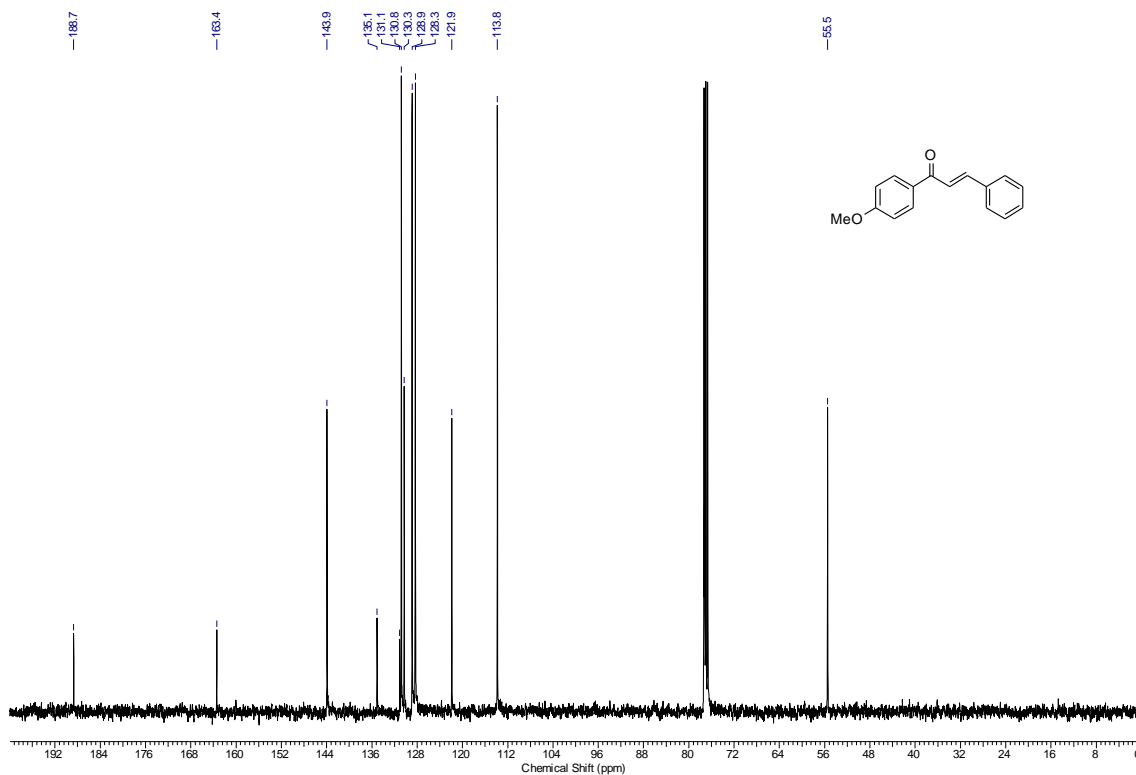
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **16** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **16** em CDCl<sub>3</sub>.

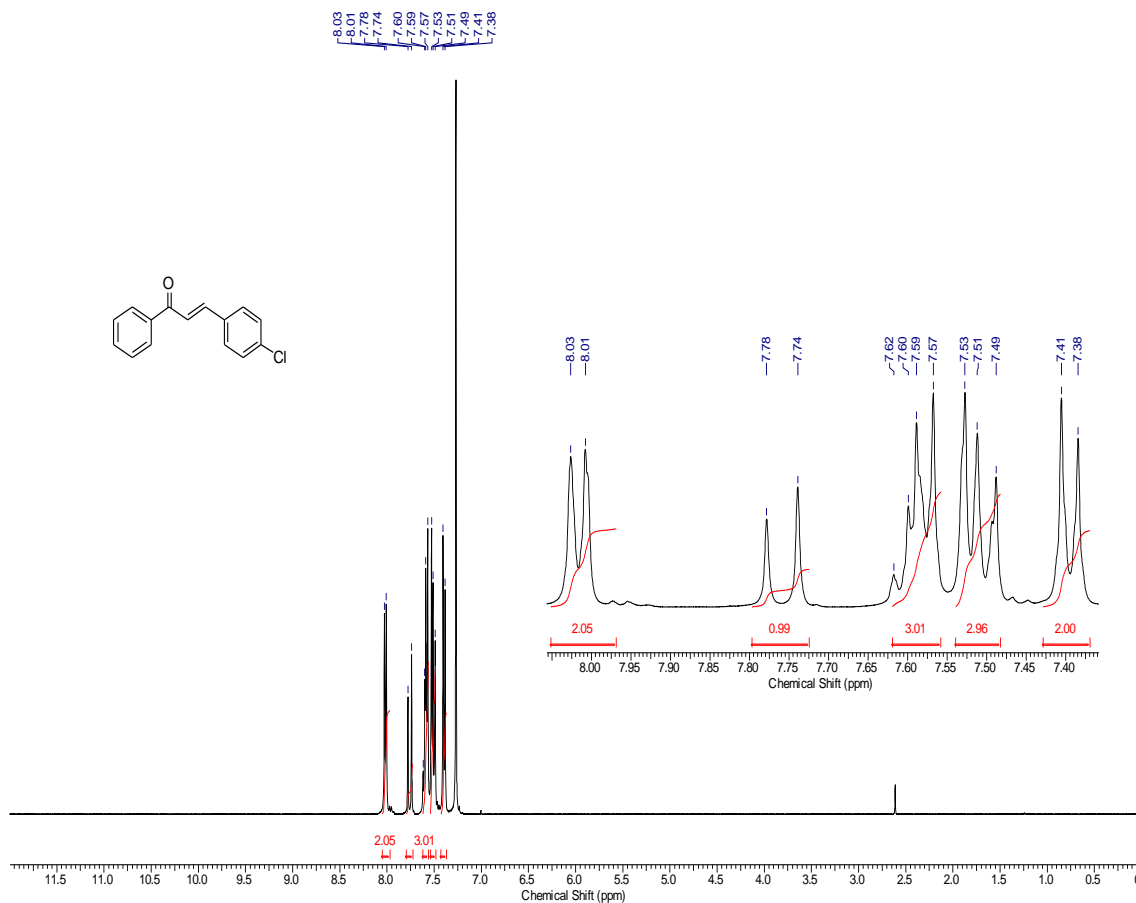


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto 17 em  $\text{CDCl}_3$ .

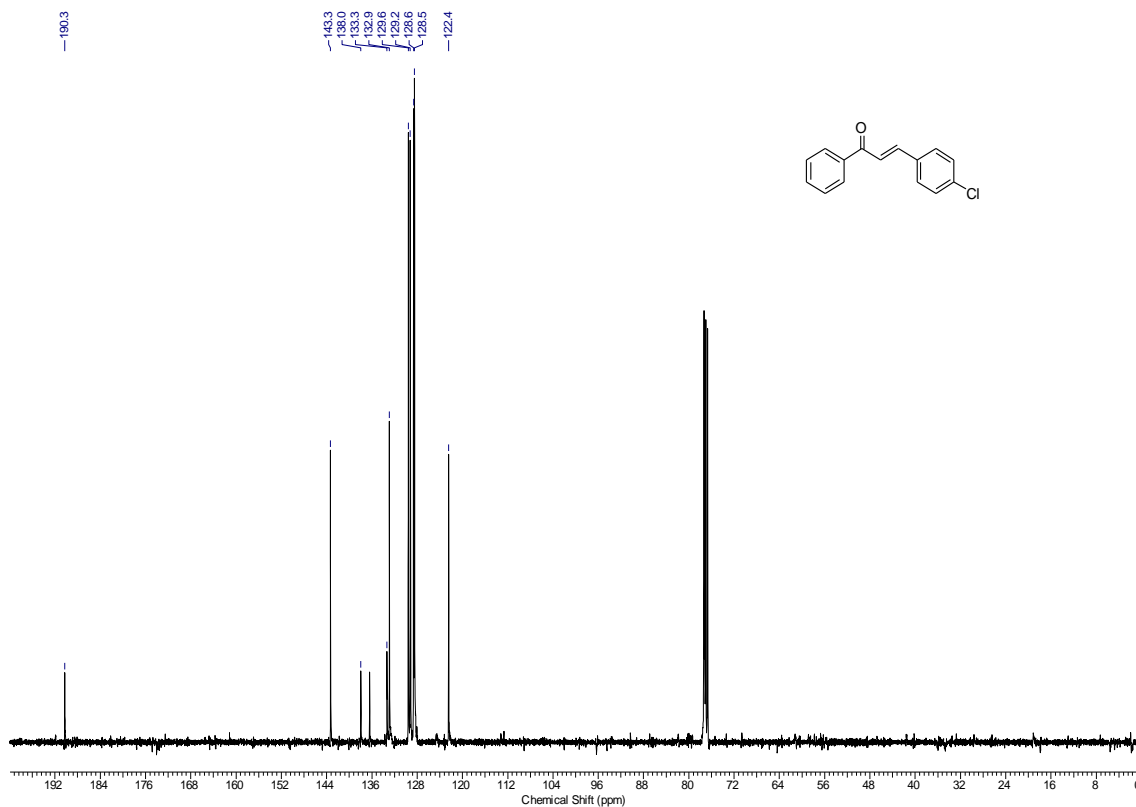


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto 17 em  $\text{CDCl}_3$ .

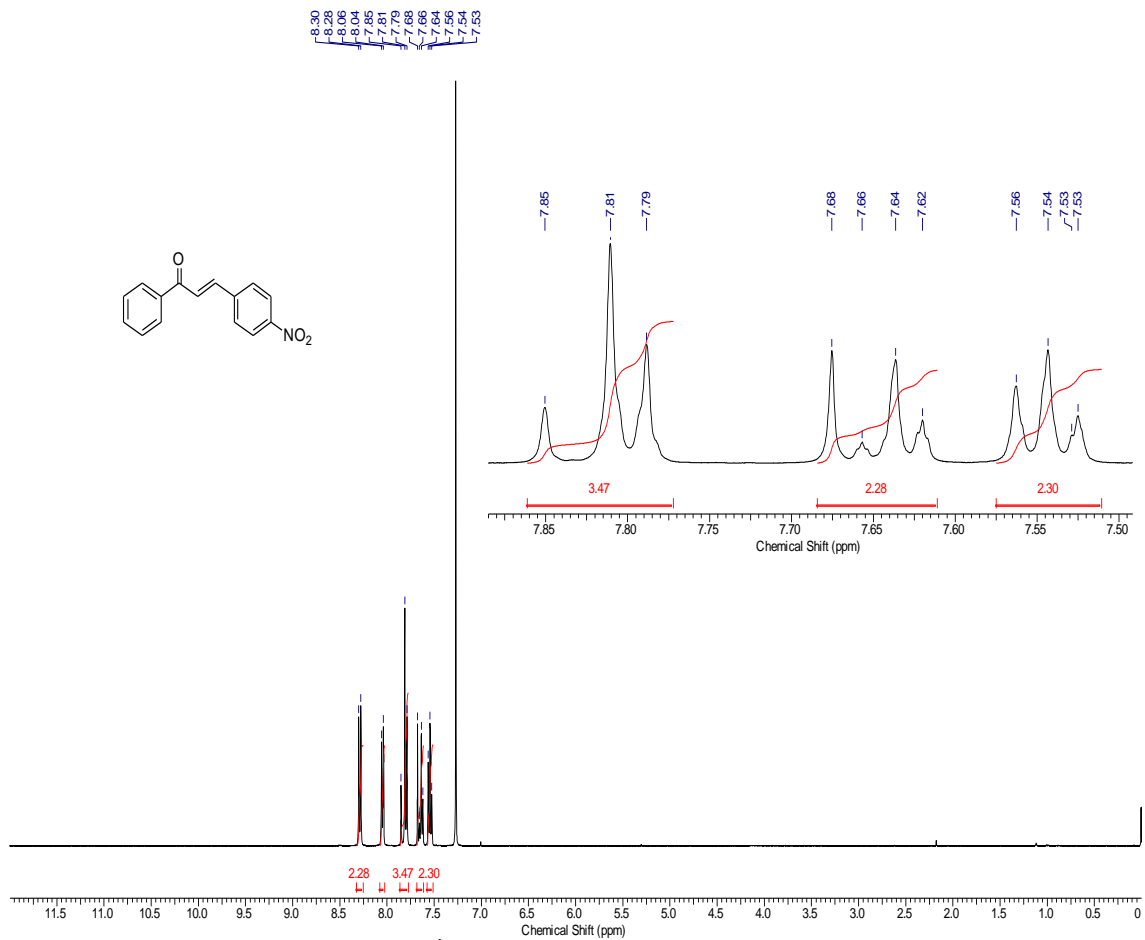




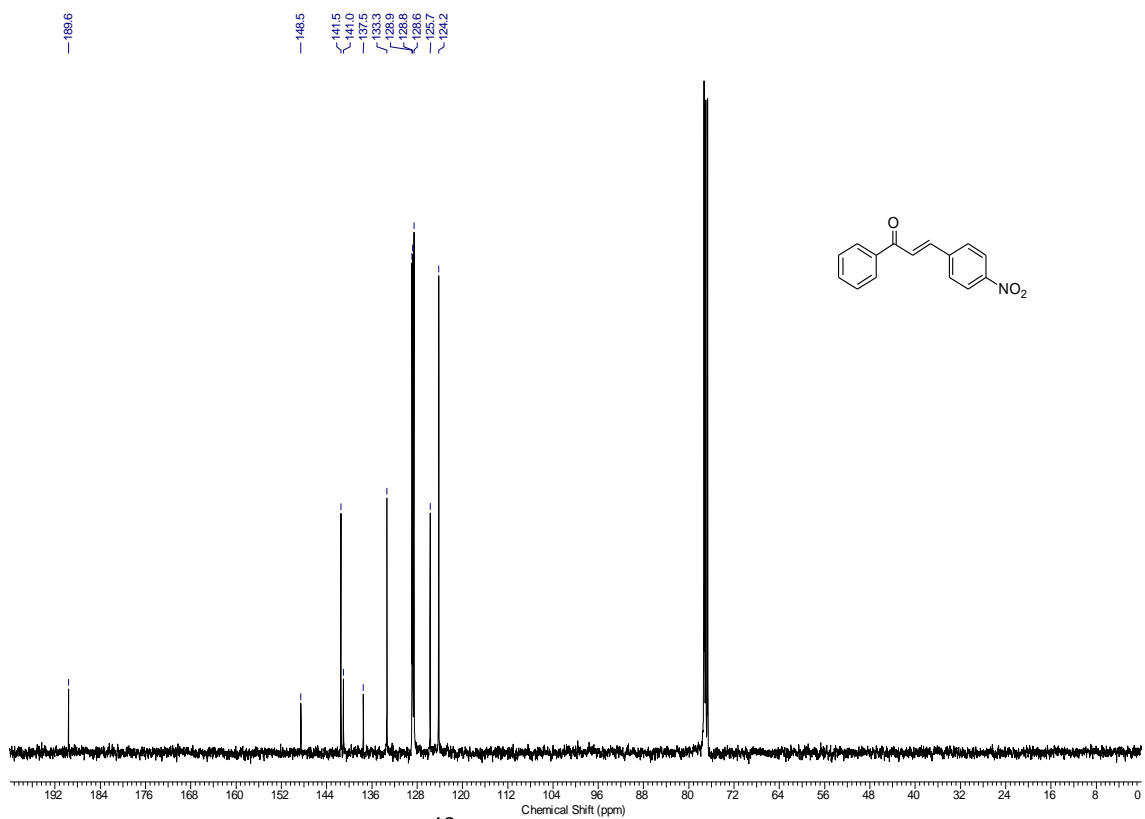
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **18** em CDCl<sub>3</sub>.



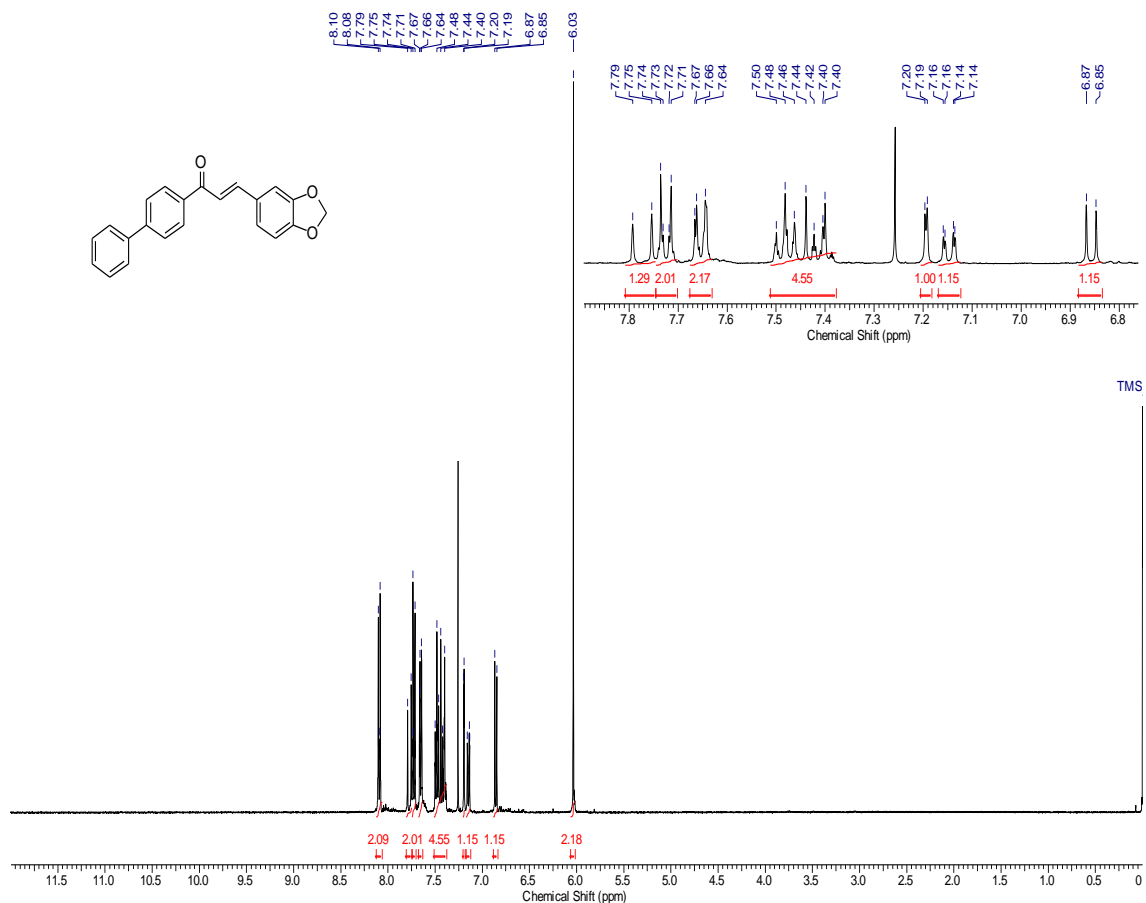
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **18** em CDCl<sub>3</sub>.



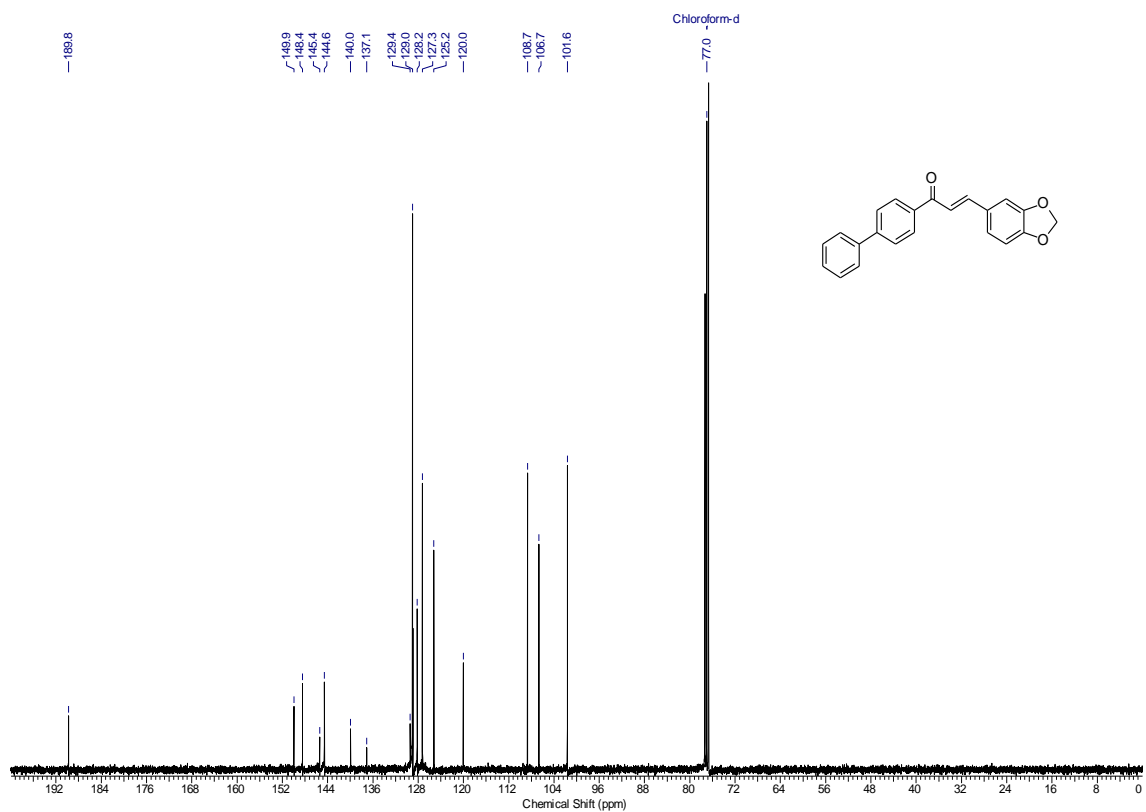
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **19** em  $\text{CDCl}_3$ .



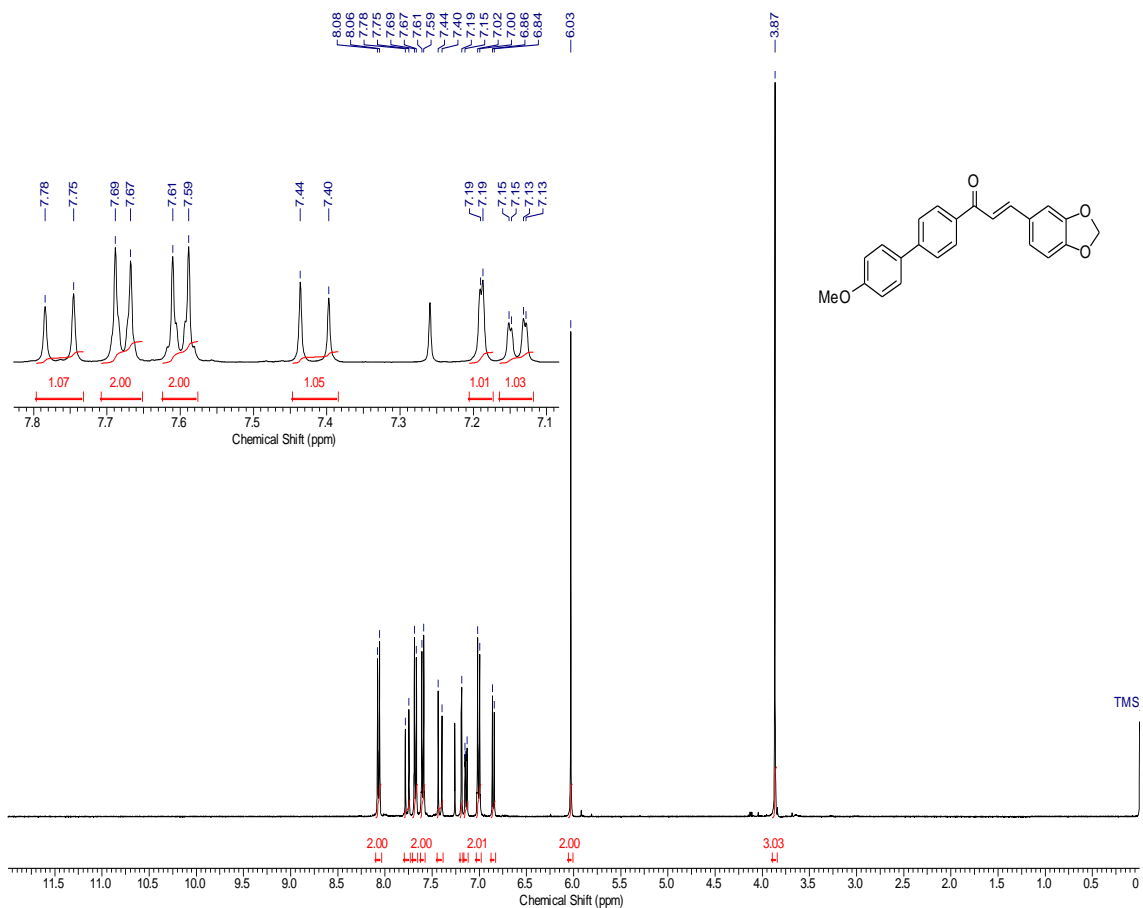
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **19** em  $\text{CDCl}_3$ .



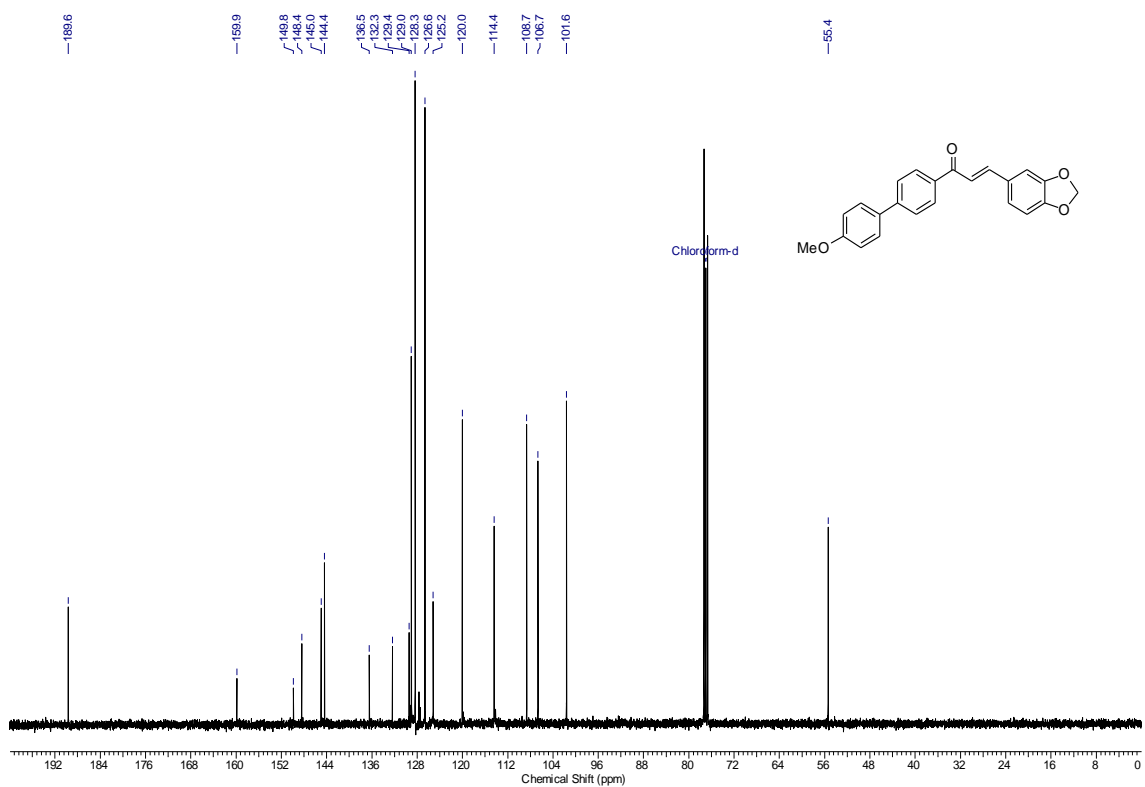
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **20** em CDCl<sub>3</sub>.



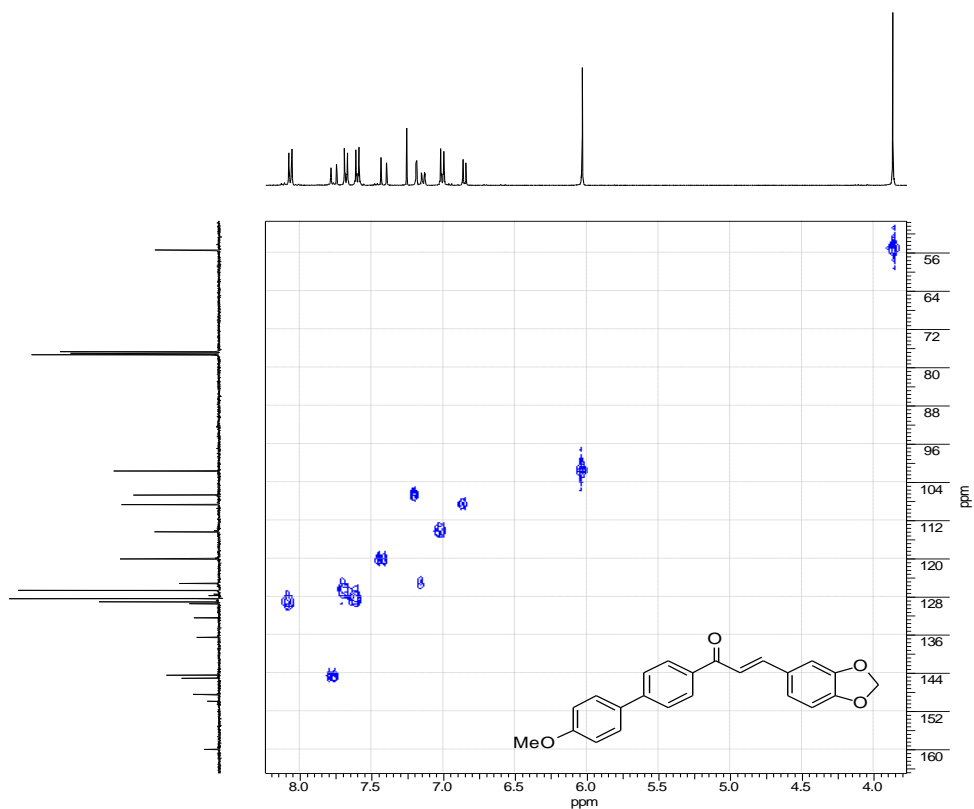
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **20** em CDCl<sub>3</sub>.



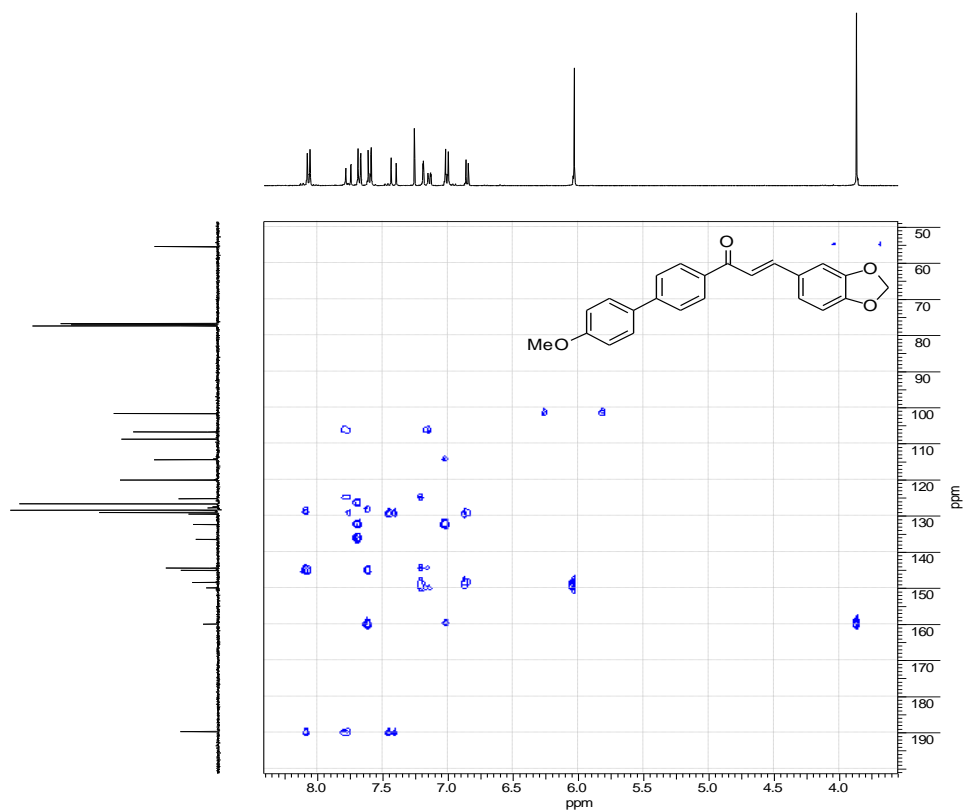
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 21 em CDCl<sub>3</sub>.



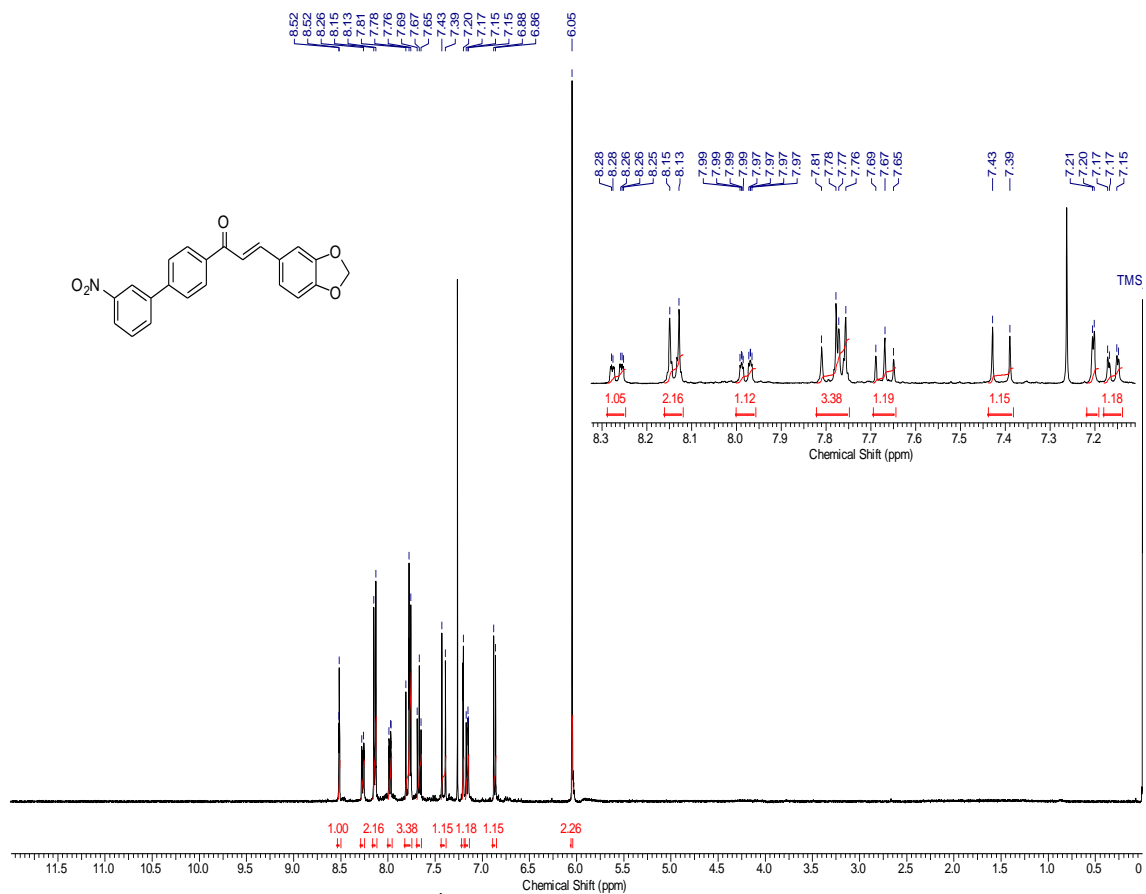
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 21 em CDCl<sub>3</sub>.



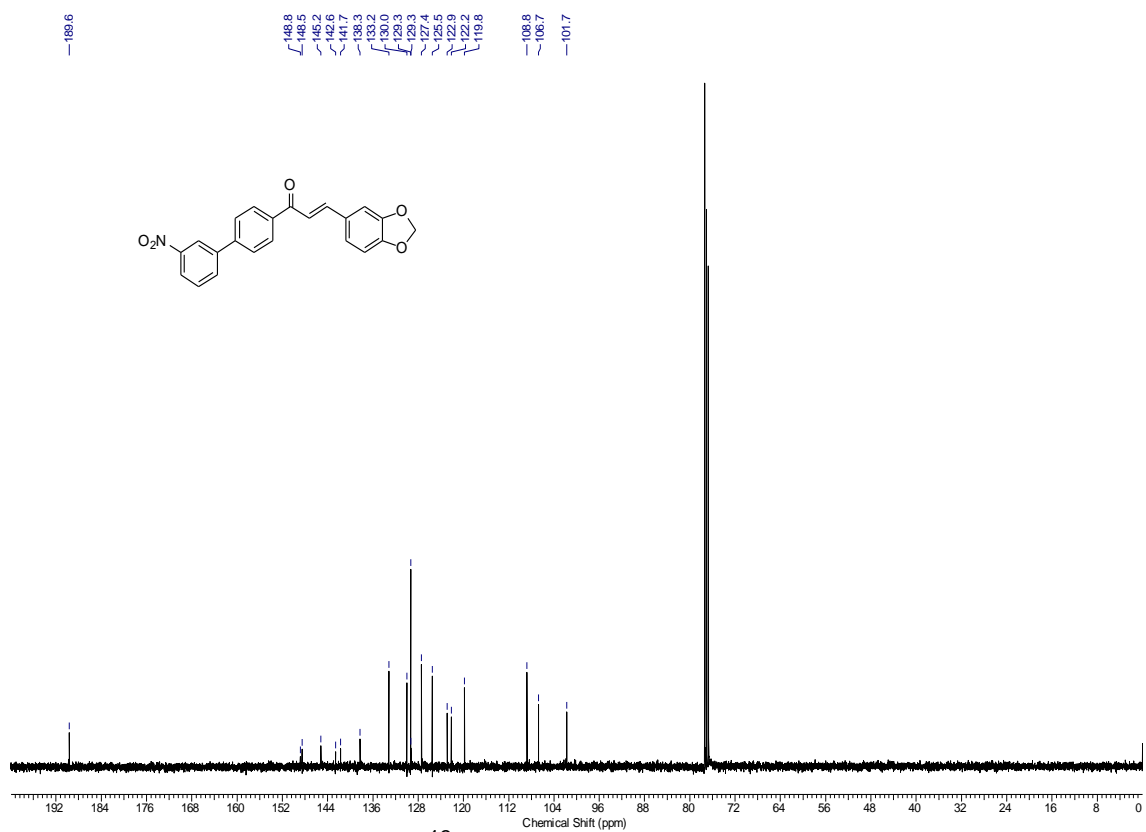
Correlações HSQC (400 MHz) composto **21** em CDCl<sub>3</sub>.



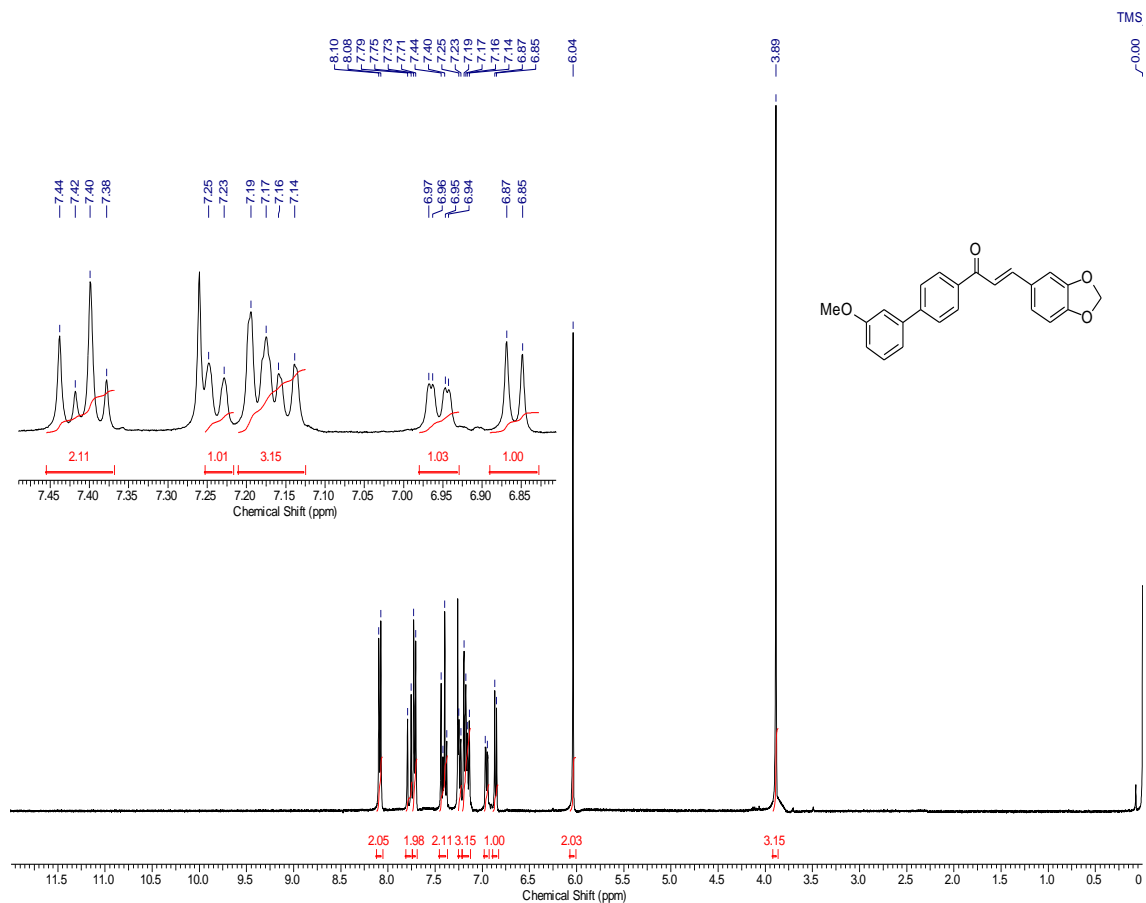
Correlações HMBC (400 MHz) composto **21** em CDCl<sub>3</sub>.



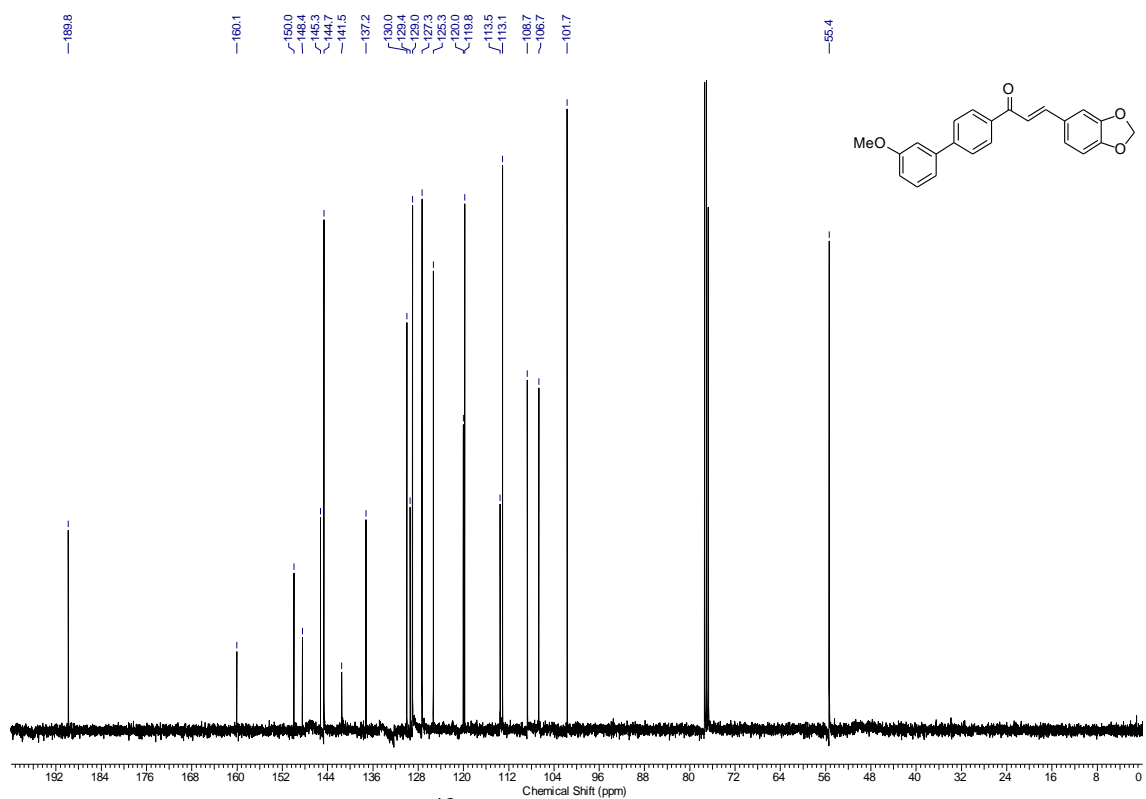
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **22** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **22** em CDCl<sub>3</sub>.



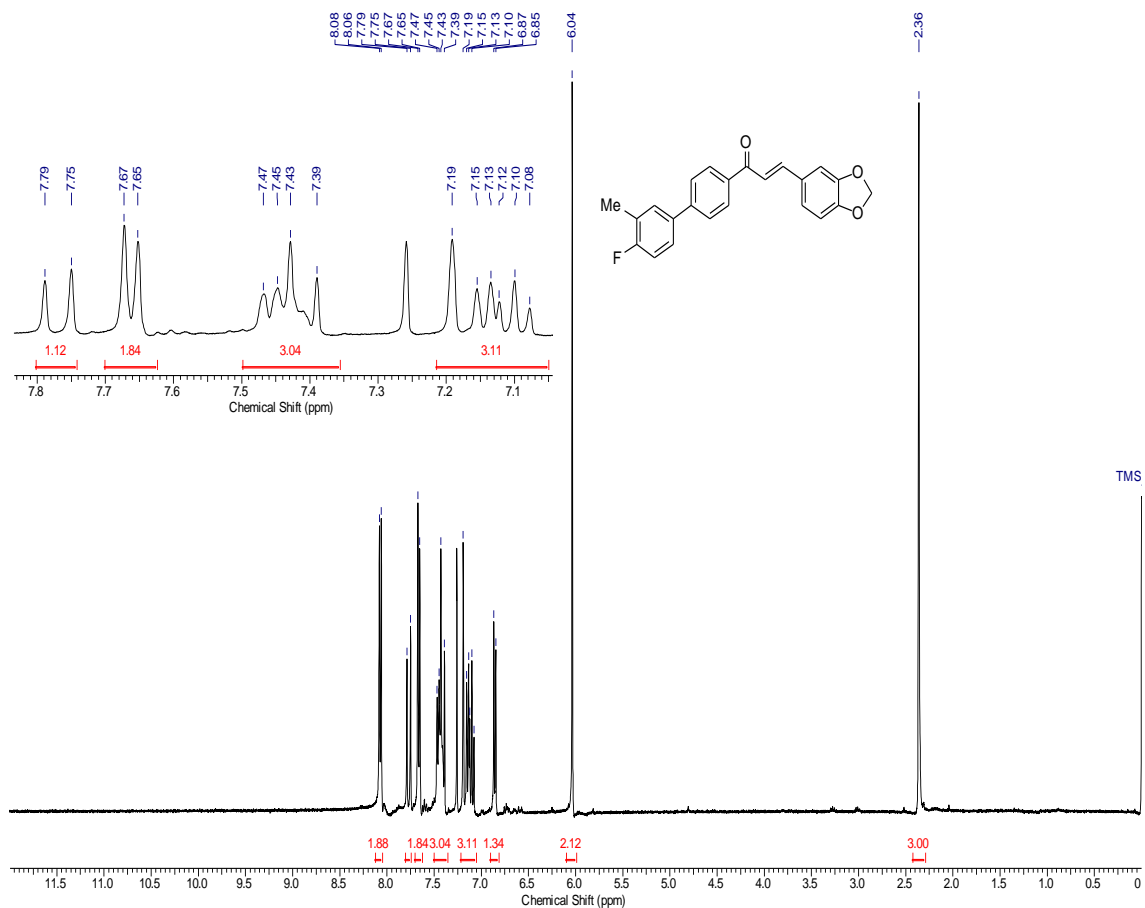
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 23 em CDCl<sub>3</sub>.



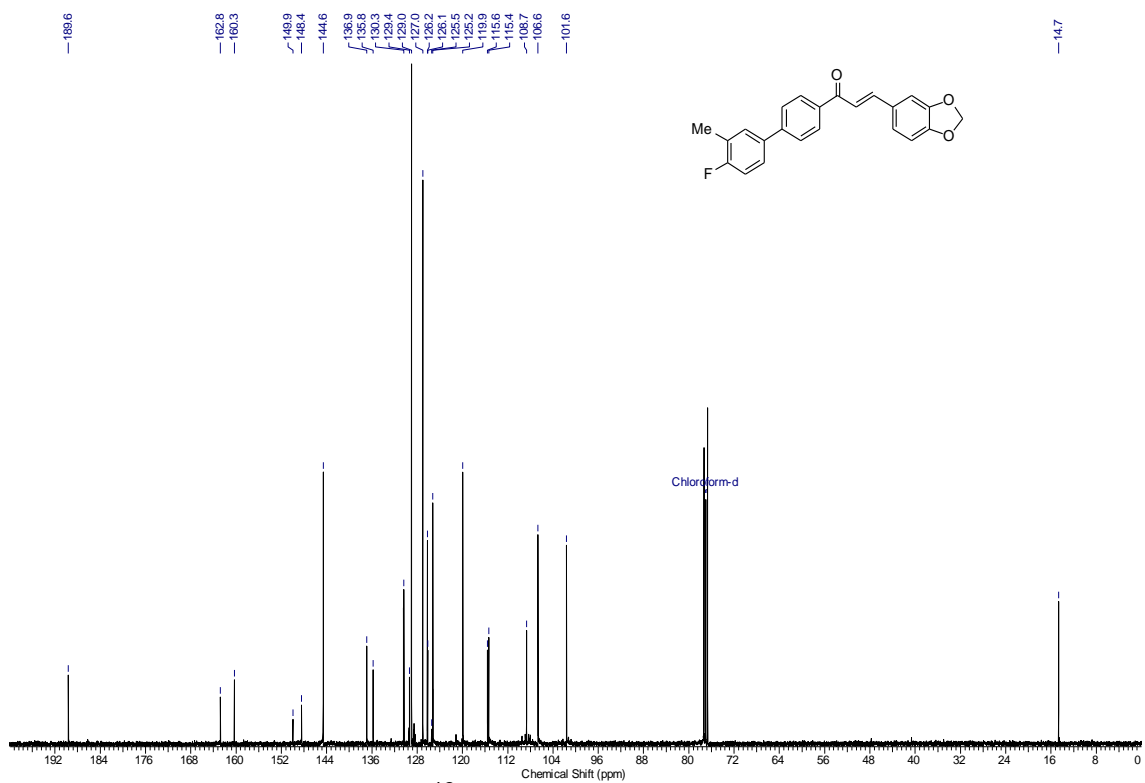
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 23 em CDCl<sub>3</sub>.



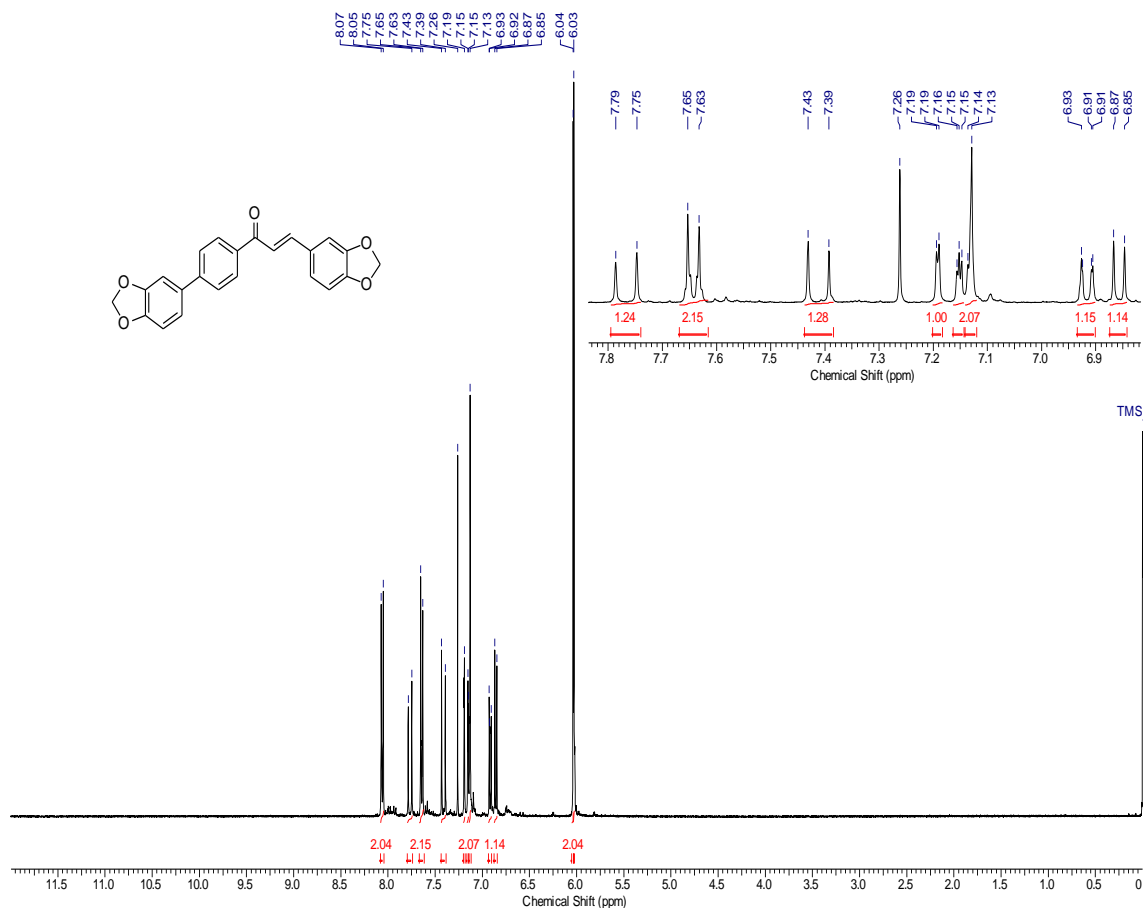




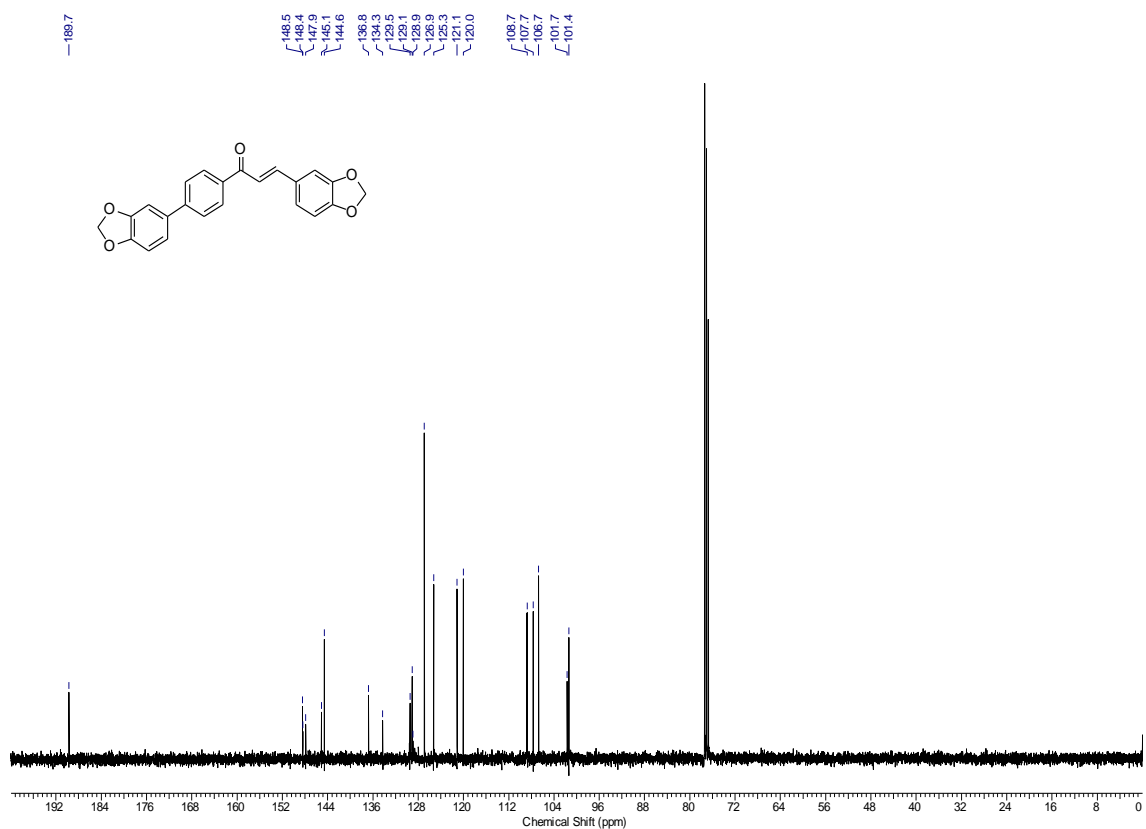
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **25** em CDCl<sub>3</sub>.



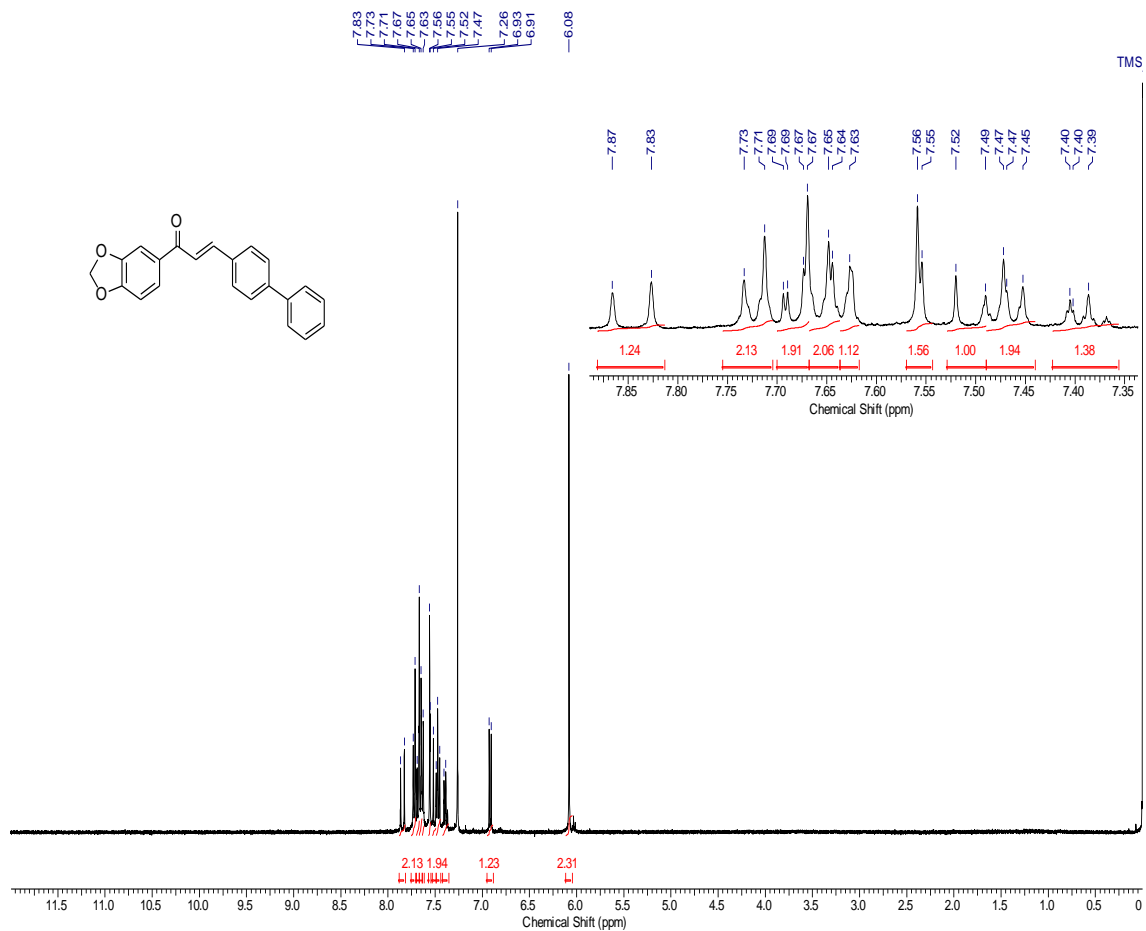
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **25** em CDCl<sub>3</sub>.



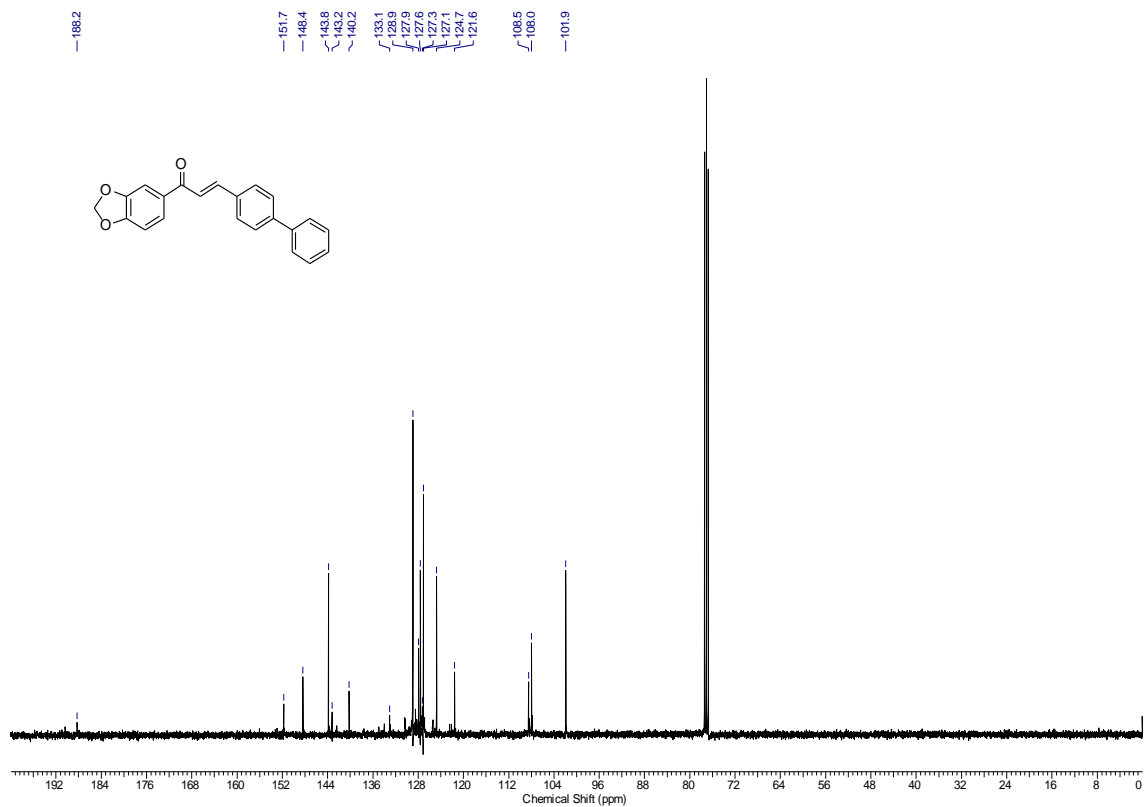
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 26 em CDCl<sub>3</sub>.



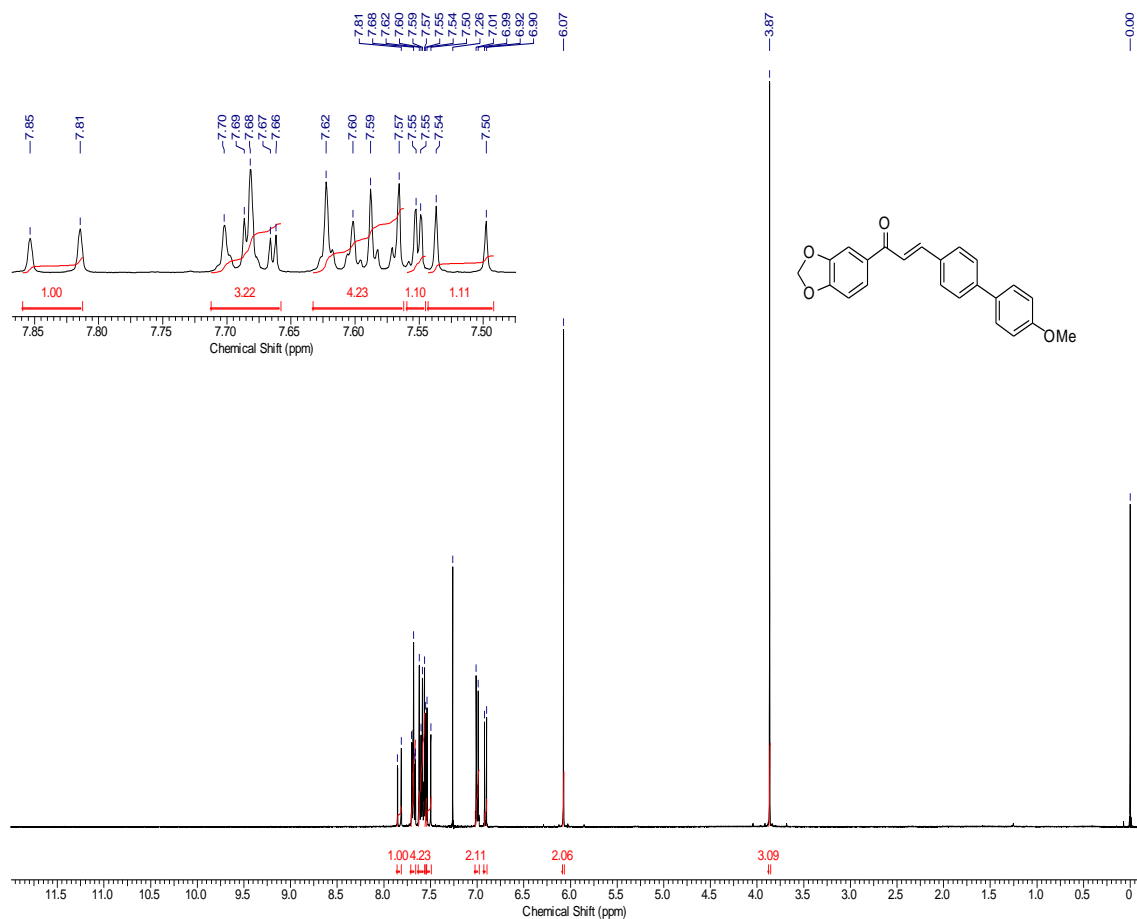
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 26 em CDCl<sub>3</sub>.



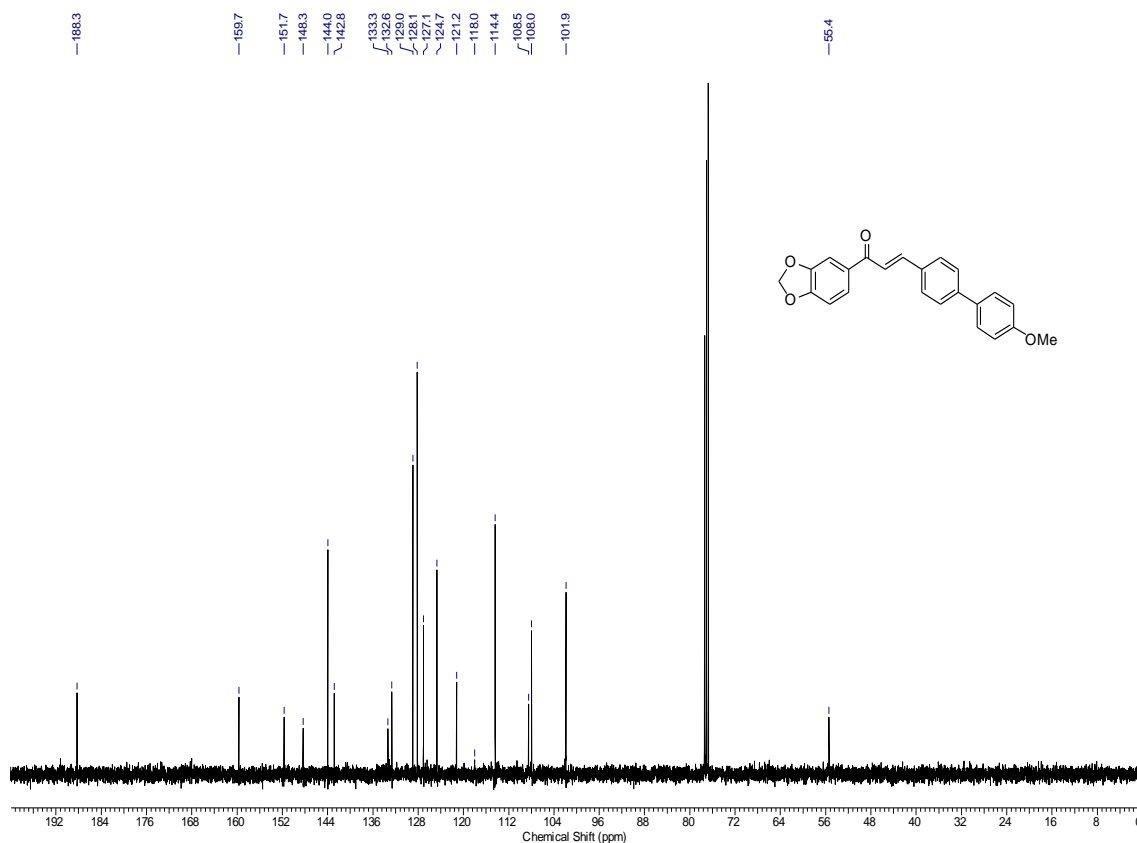
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 27 em CDCl<sub>3</sub>.



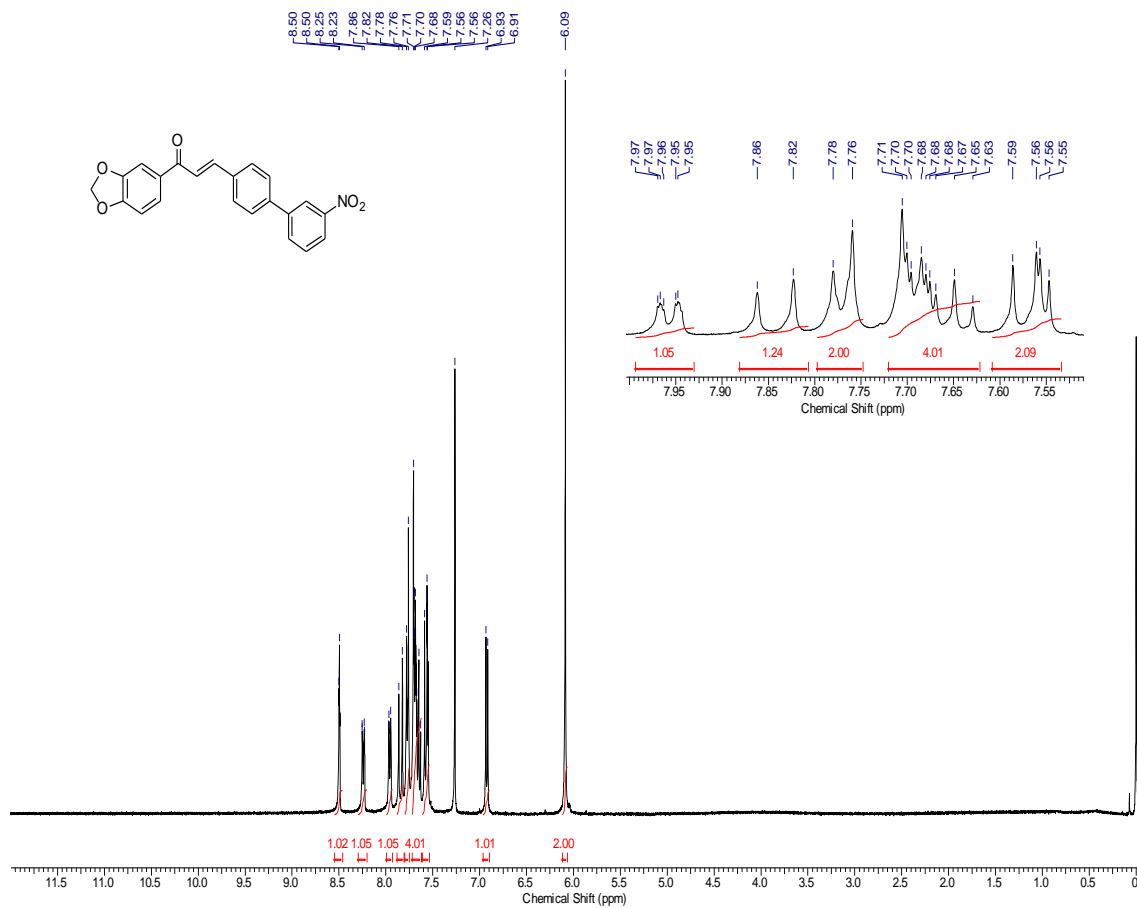
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 27 em CDCl<sub>3</sub>.



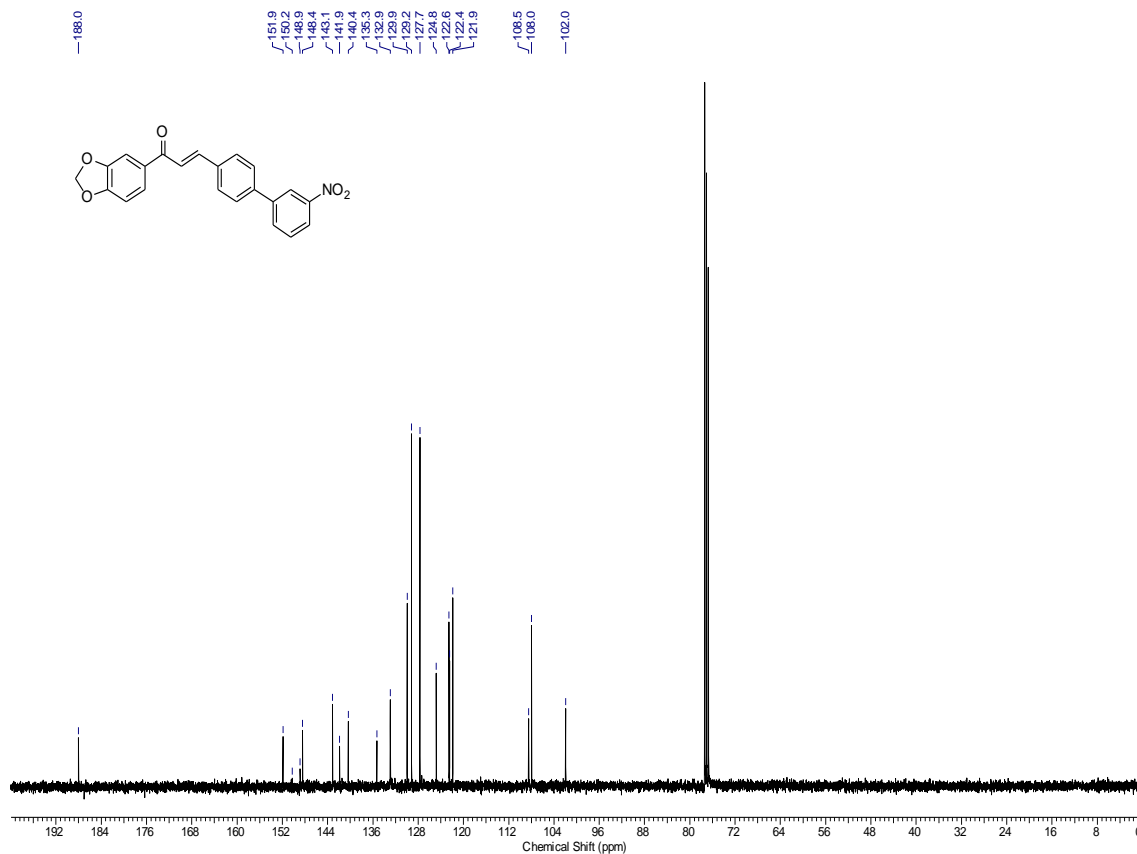
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **28** em  $\text{CDCl}_3$ .



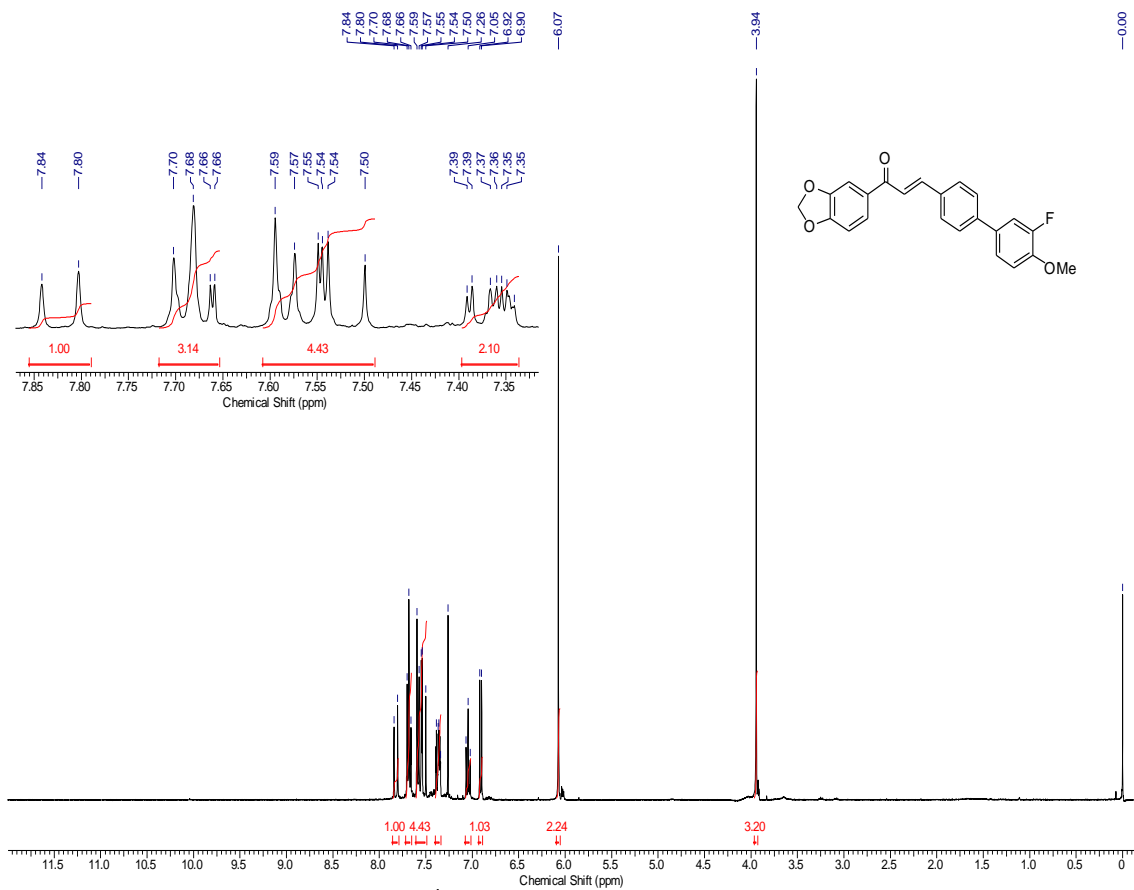
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **28** em  $\text{CDCl}_3$ .



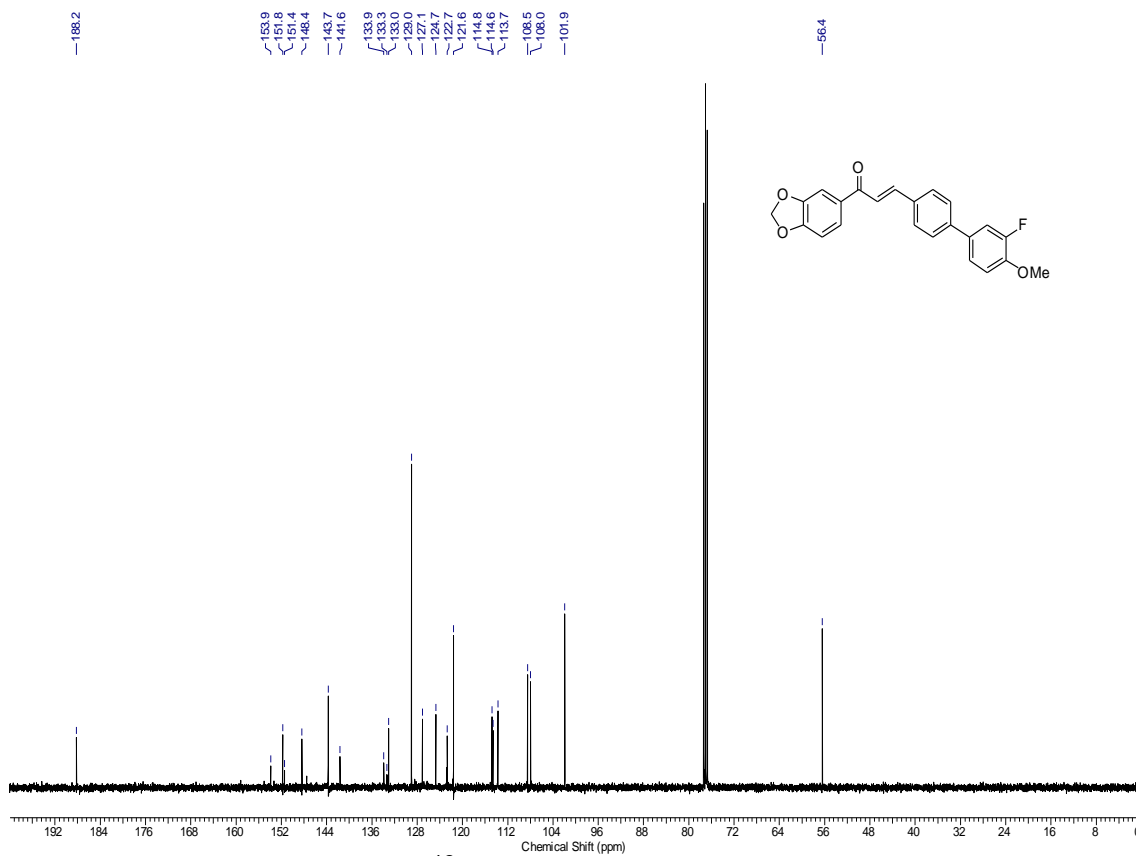
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **29** em CDCl<sub>3</sub>.



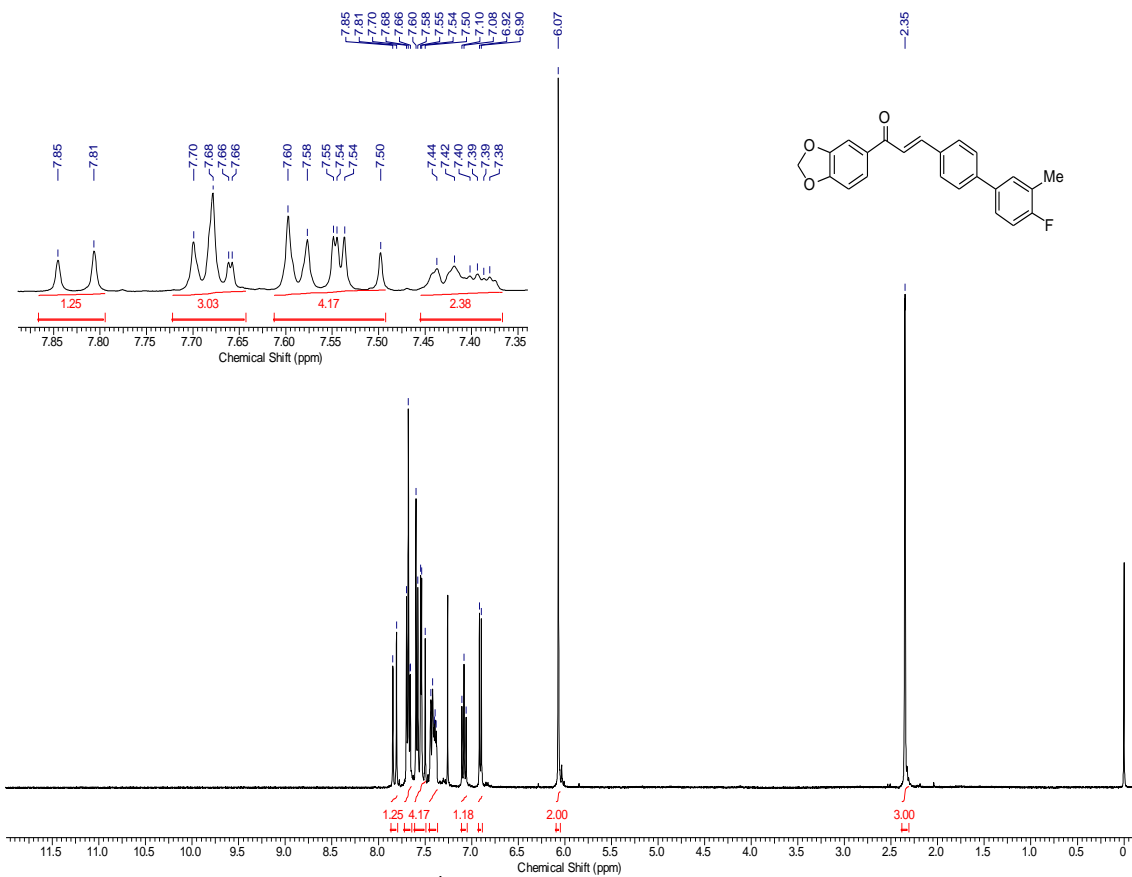
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **29** em CDCl<sub>3</sub>.



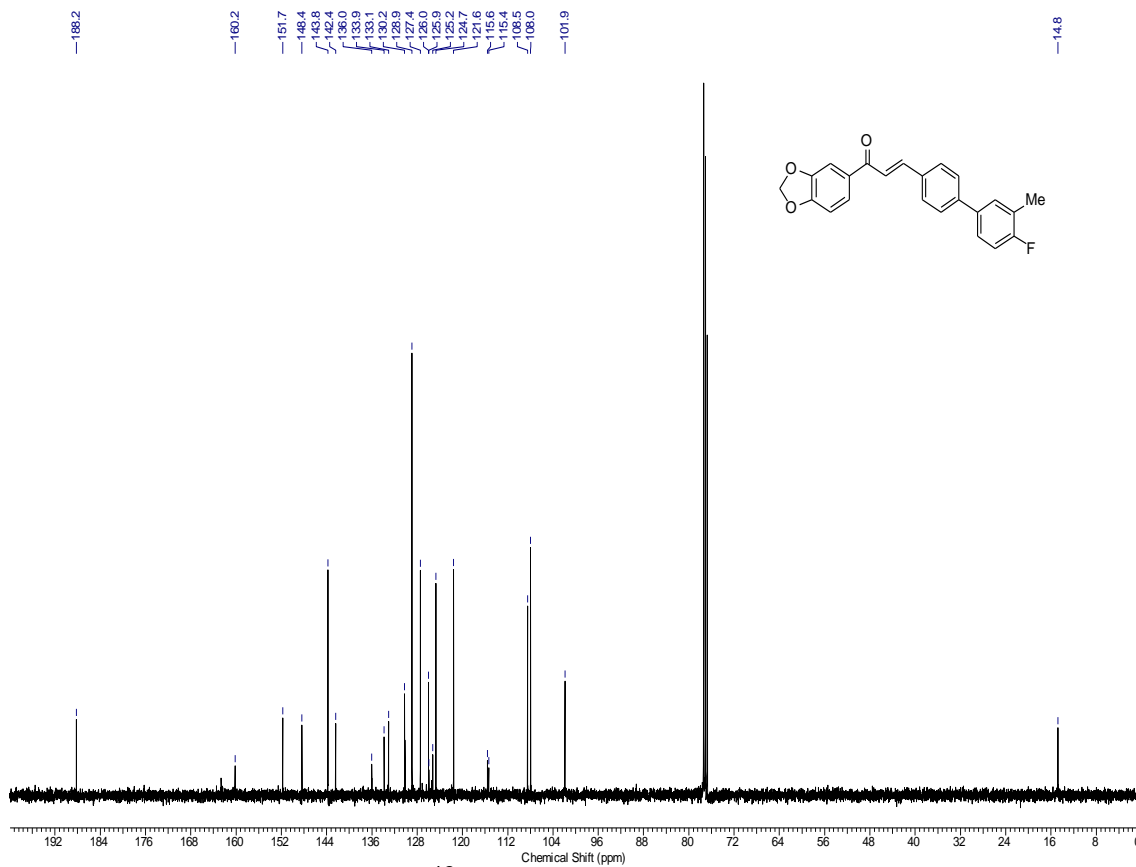
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **30** em CDCl<sub>3</sub>.



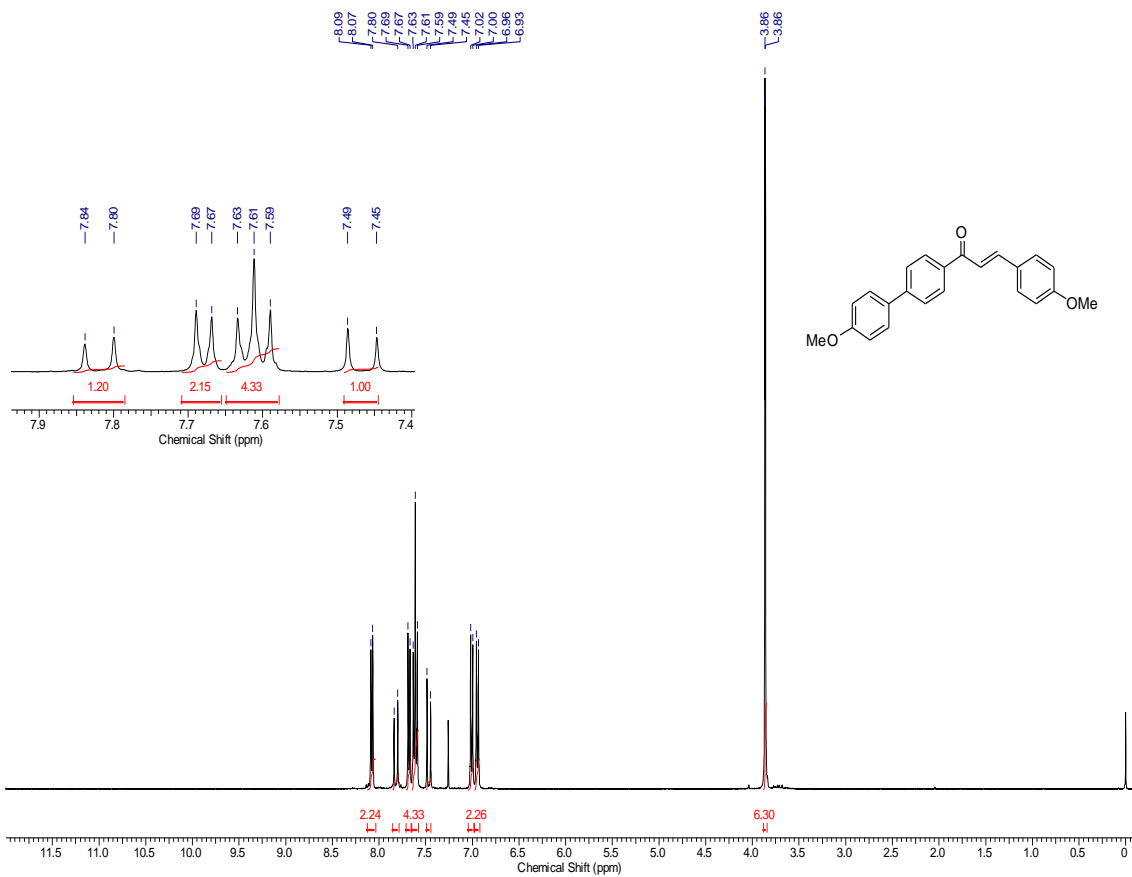
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **30** em CDCl<sub>3</sub>.



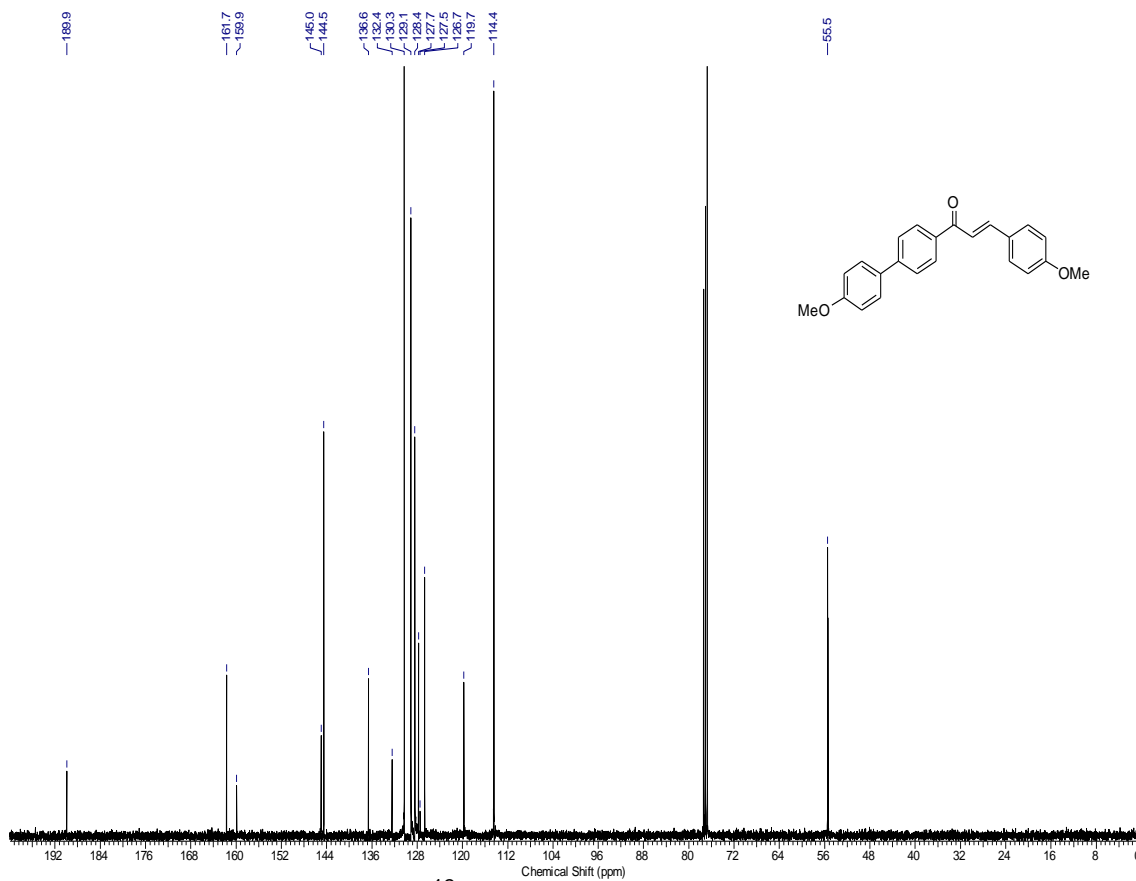
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **31** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **31** em  $\text{CDCl}_3$ .

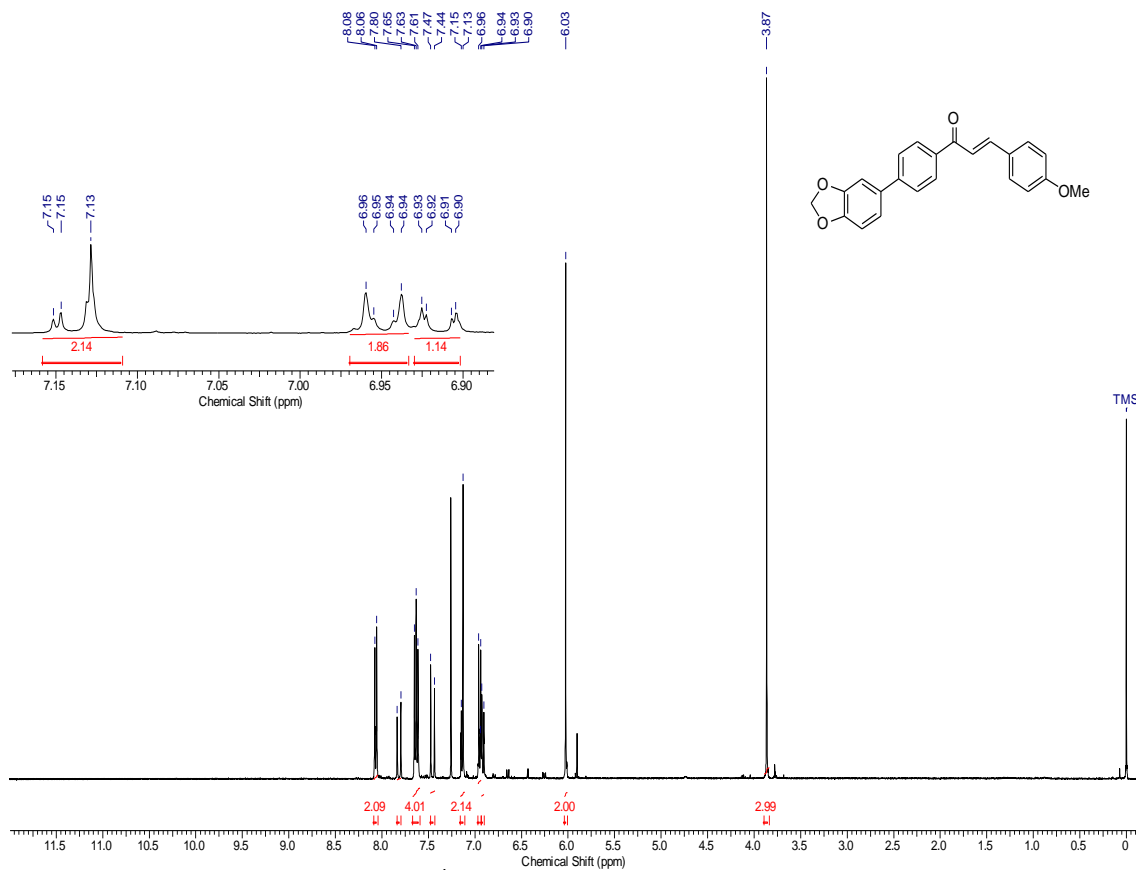


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **32** em  $\text{CDCl}_3$ .

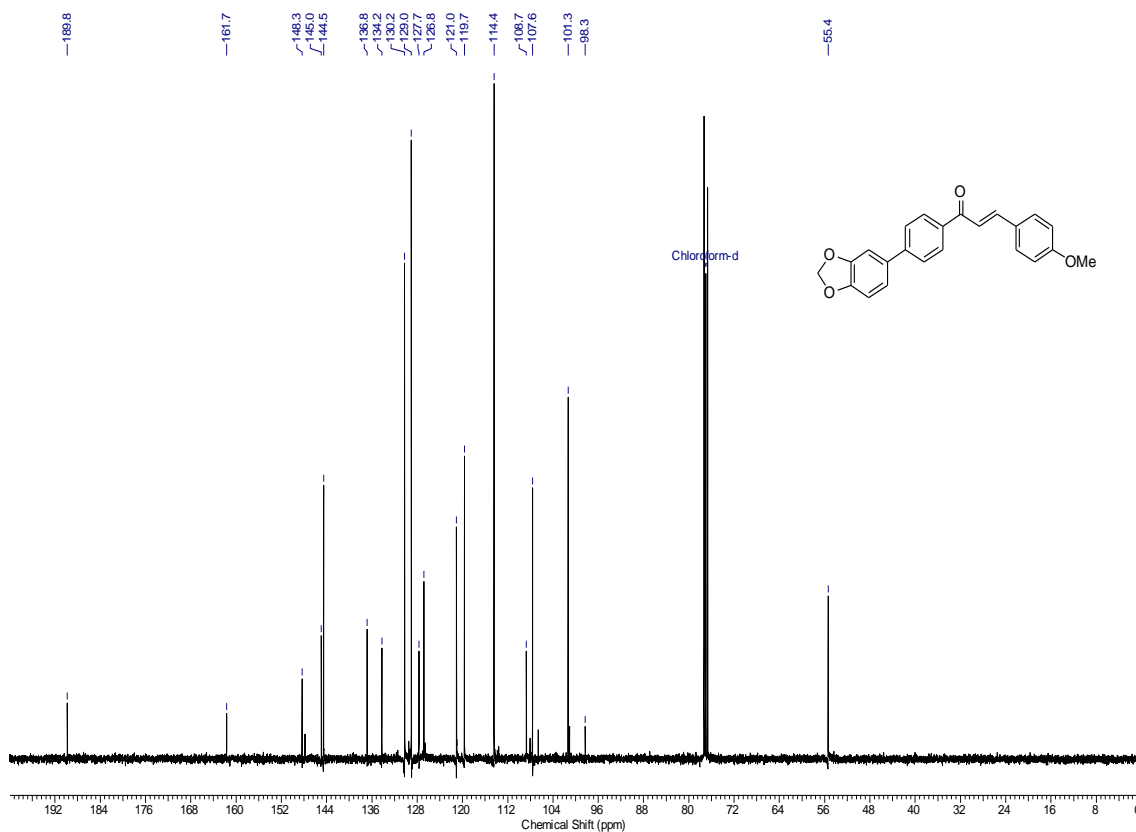


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **32** em  $\text{CDCl}_3$ .

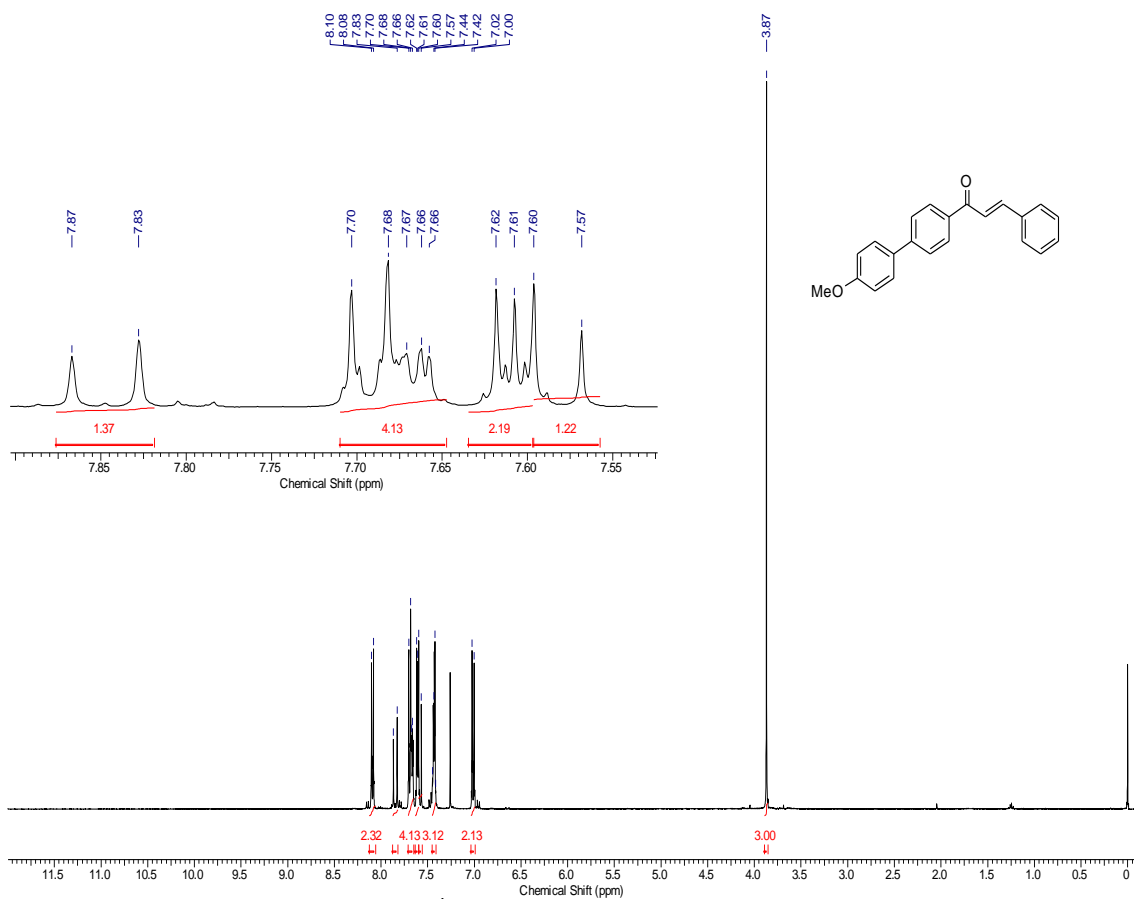




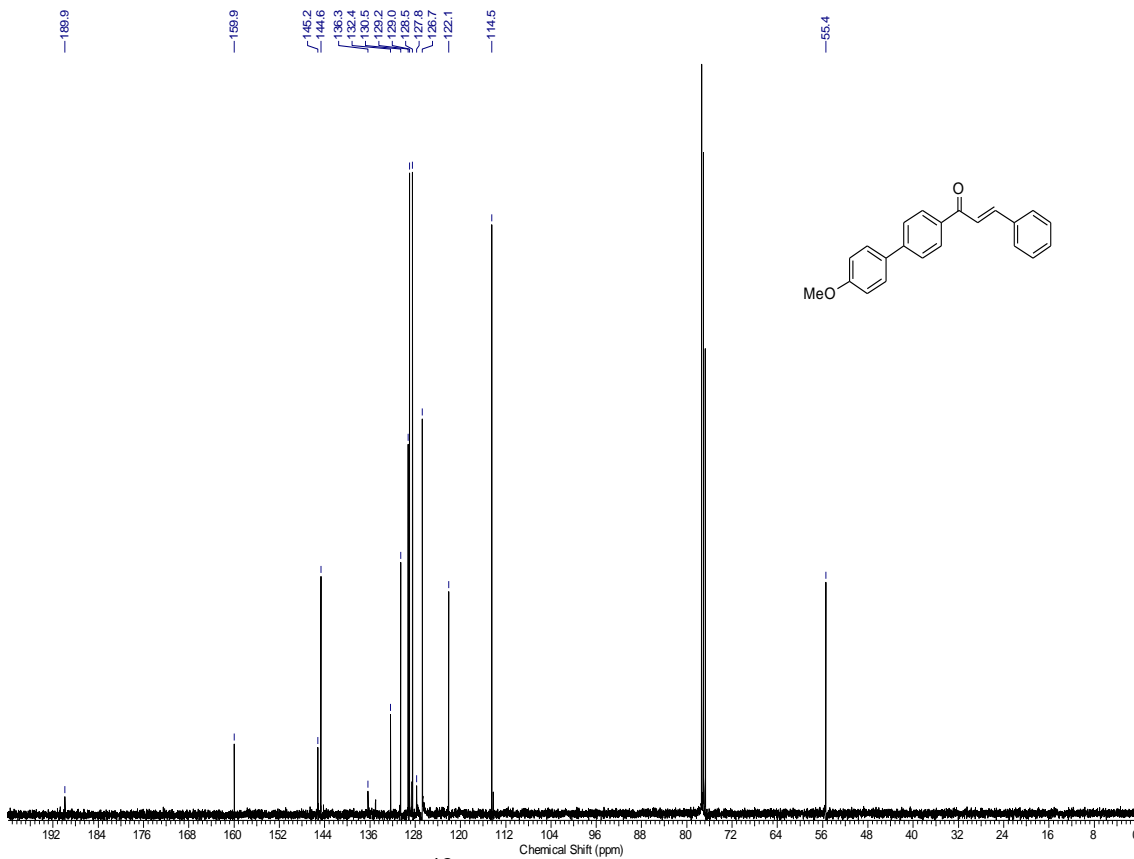
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **33** em  $\text{CDCl}_3$ .



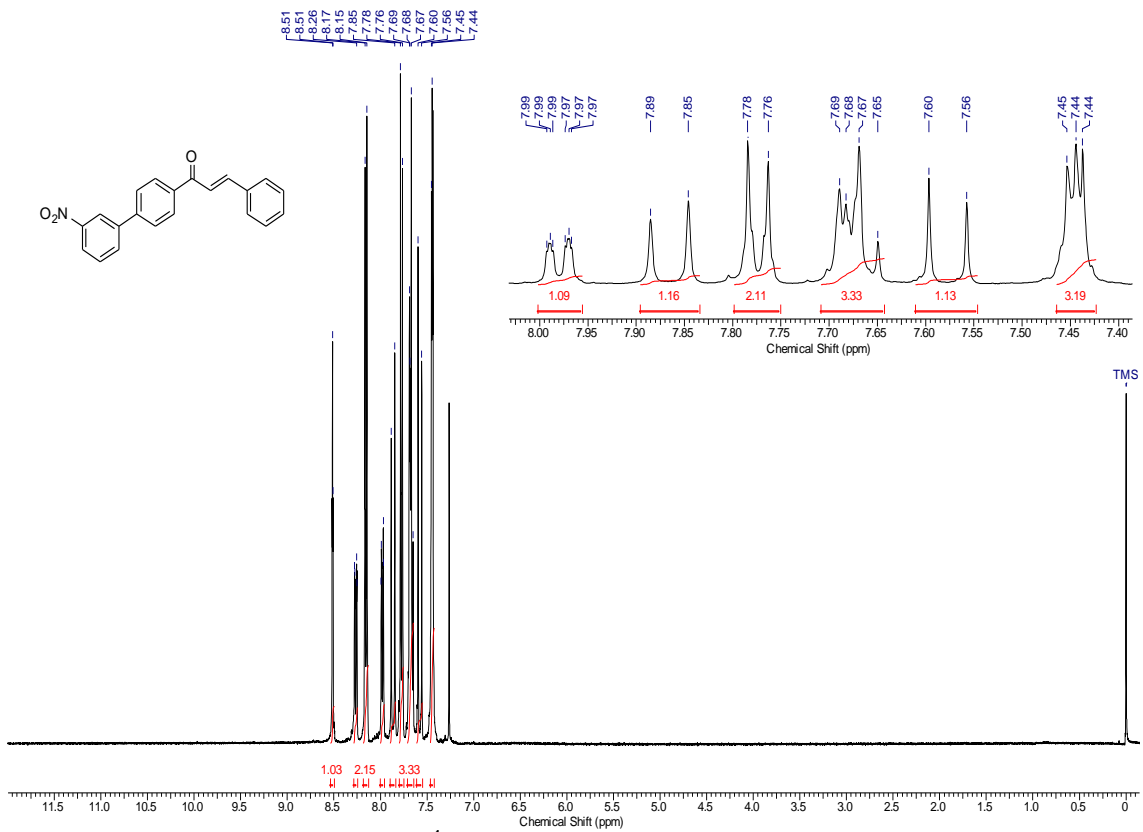
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **33** em  $\text{CDCl}_3$ .



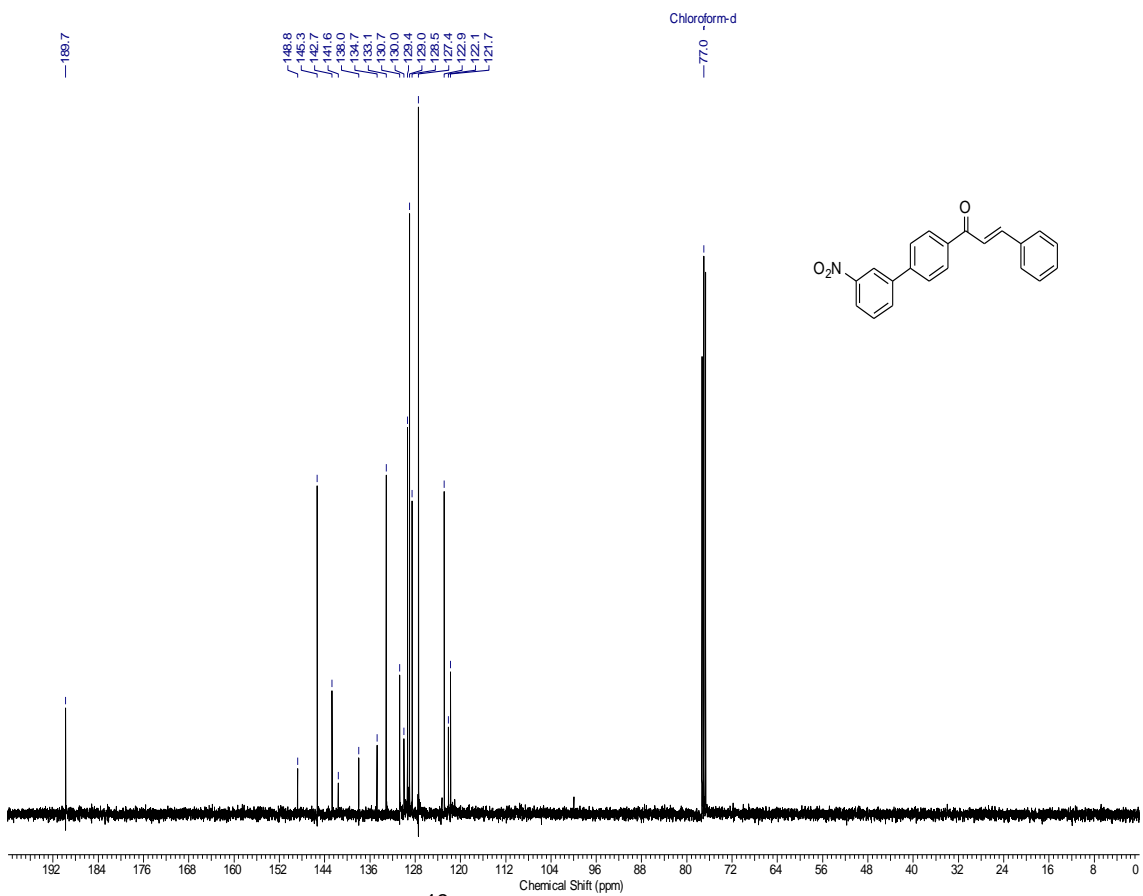
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **34** em  $\text{CDCl}_3$ .



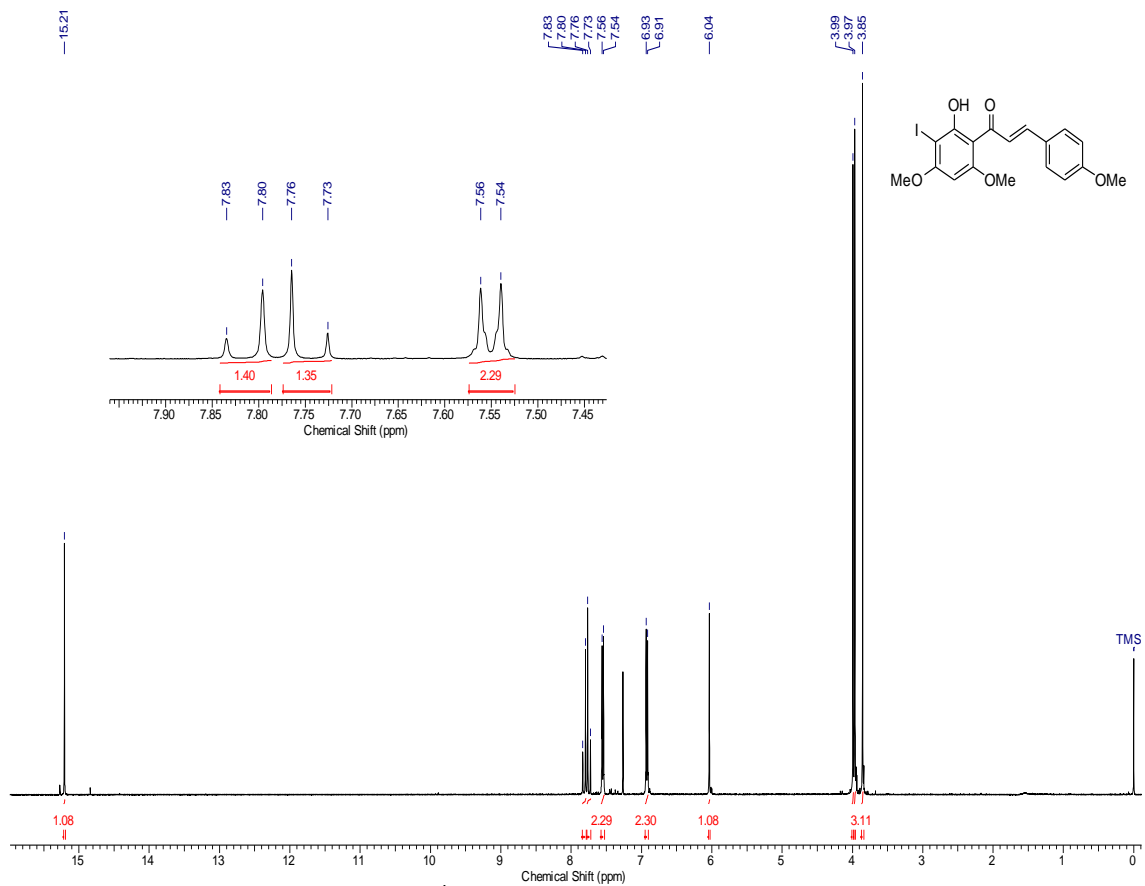
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **34** em  $\text{CDCl}_3$ .



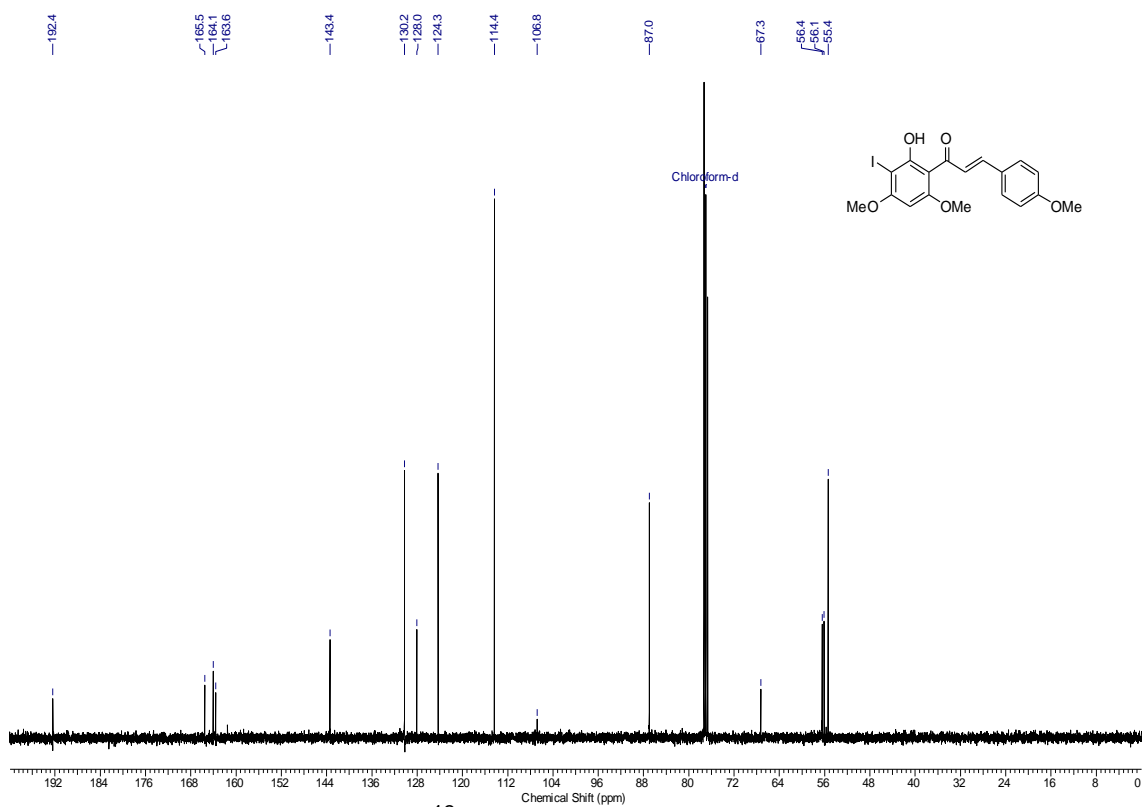
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **35** em CDCl<sub>3</sub>.



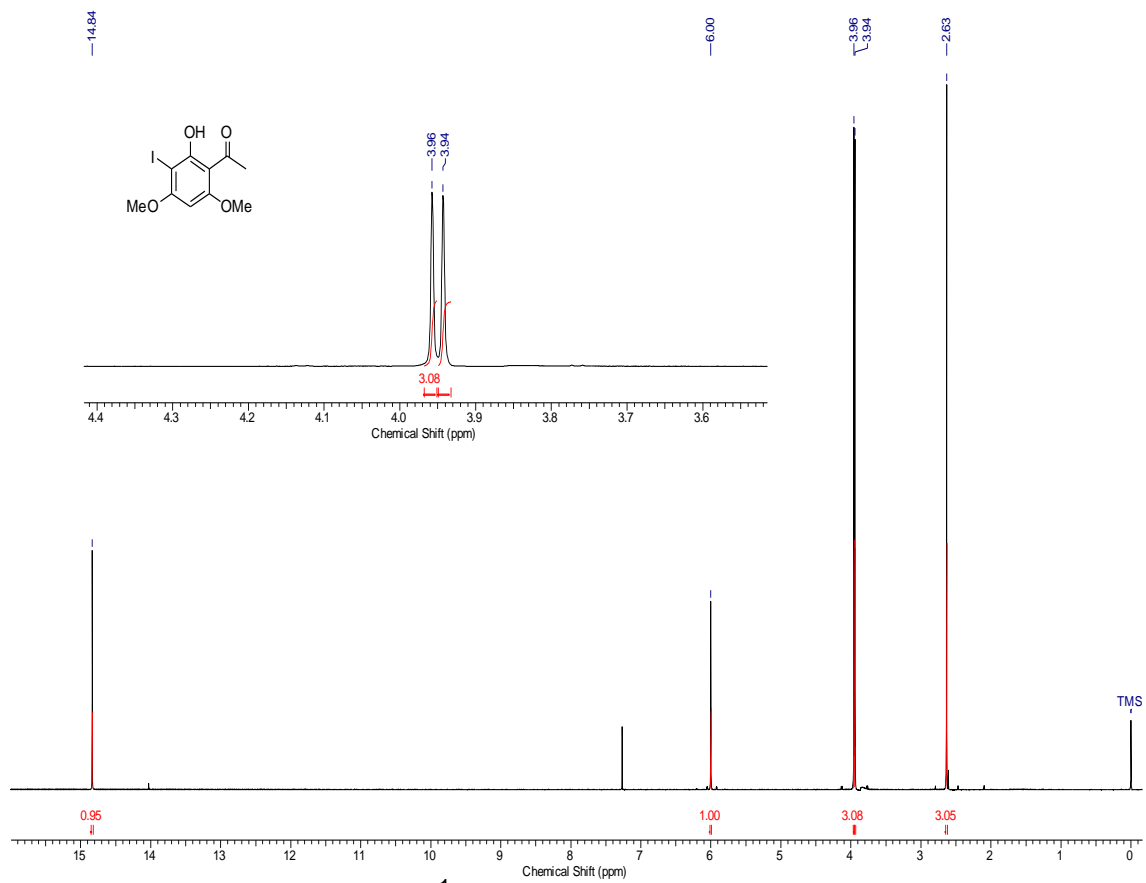
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **35** em CDCl<sub>3</sub>.



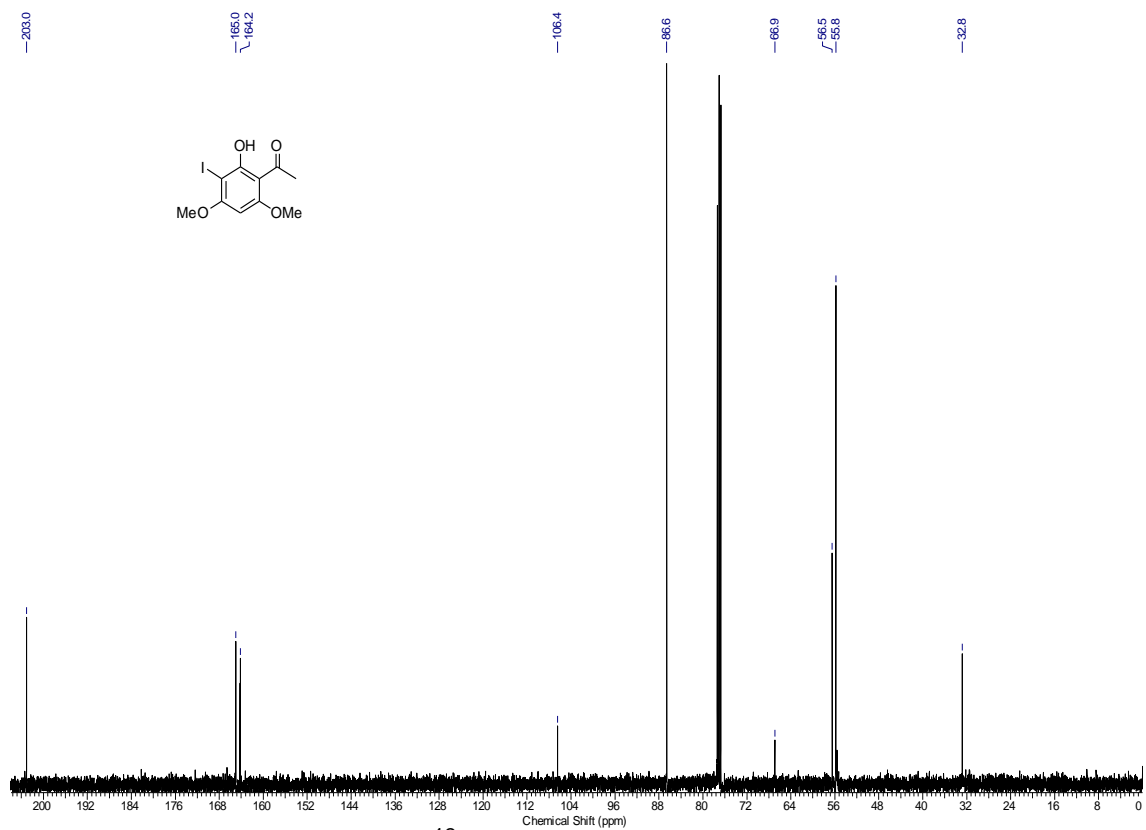
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **36** em  $\text{CDCl}_3$ .



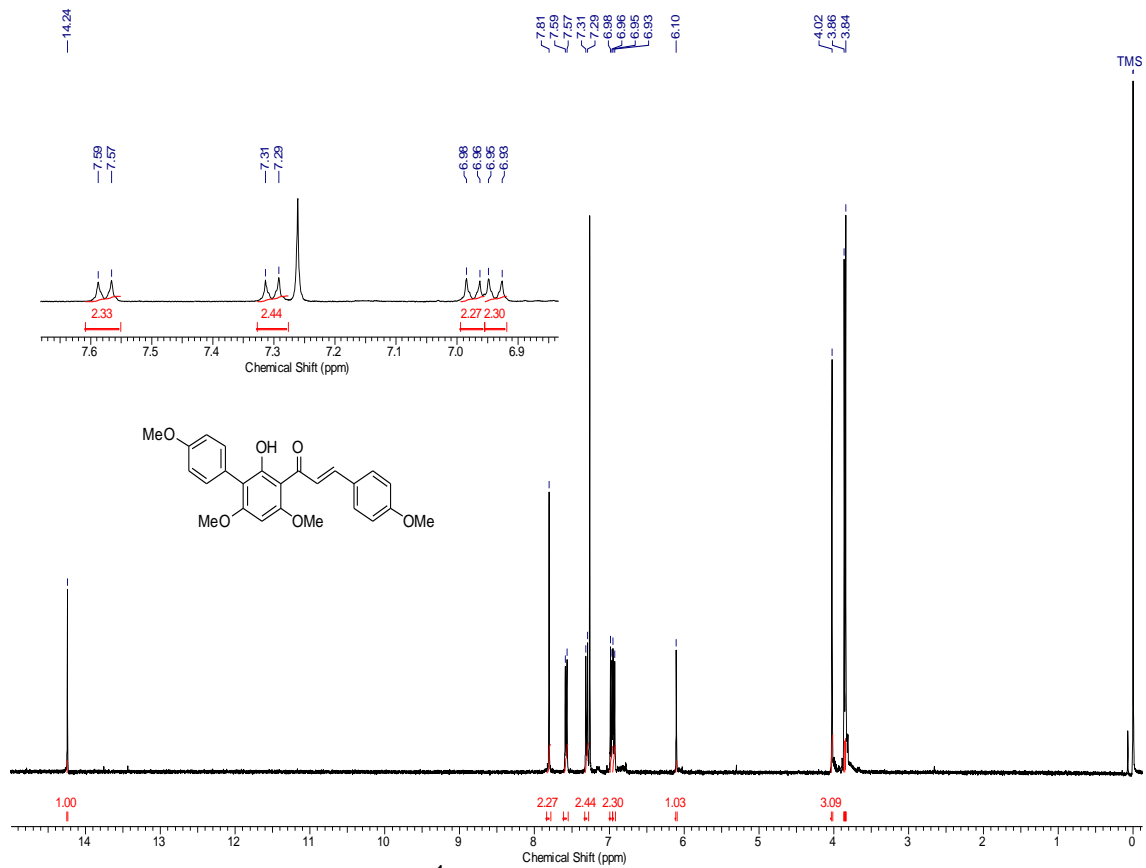
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **36** em  $\text{CDCl}_3$ .



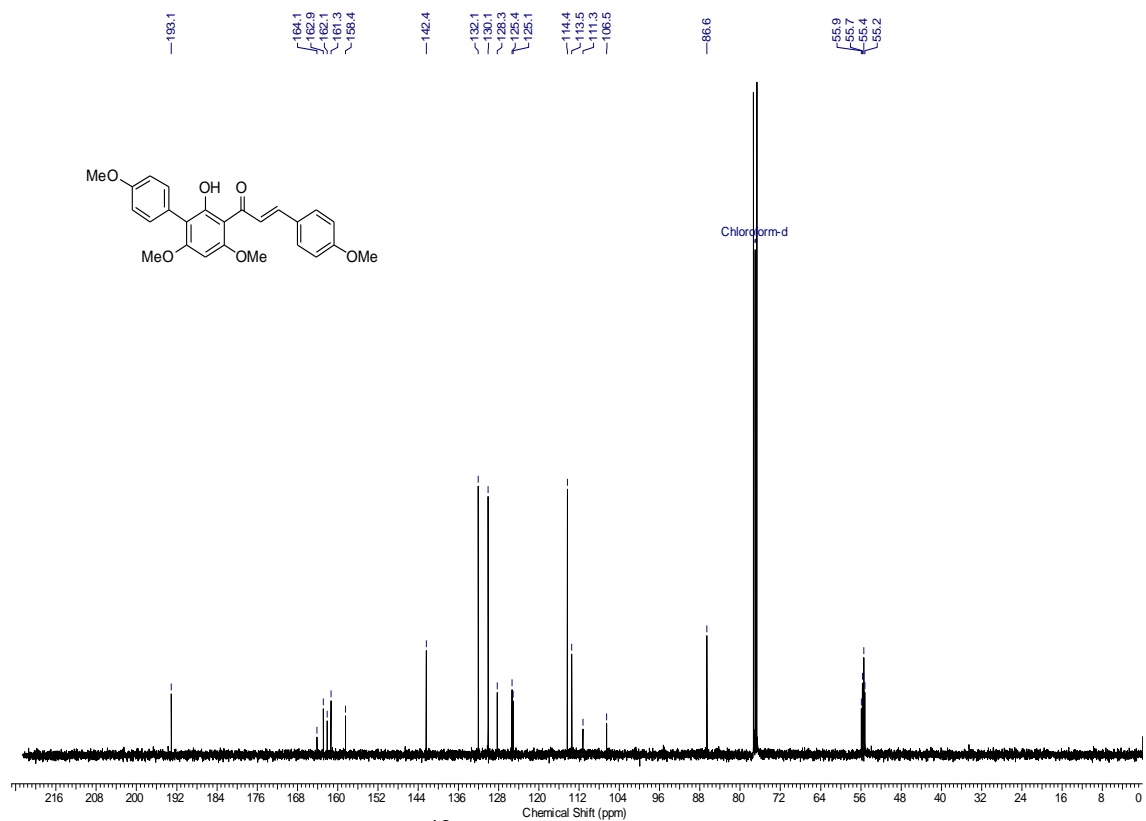
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **37** em CDCl<sub>3</sub>.



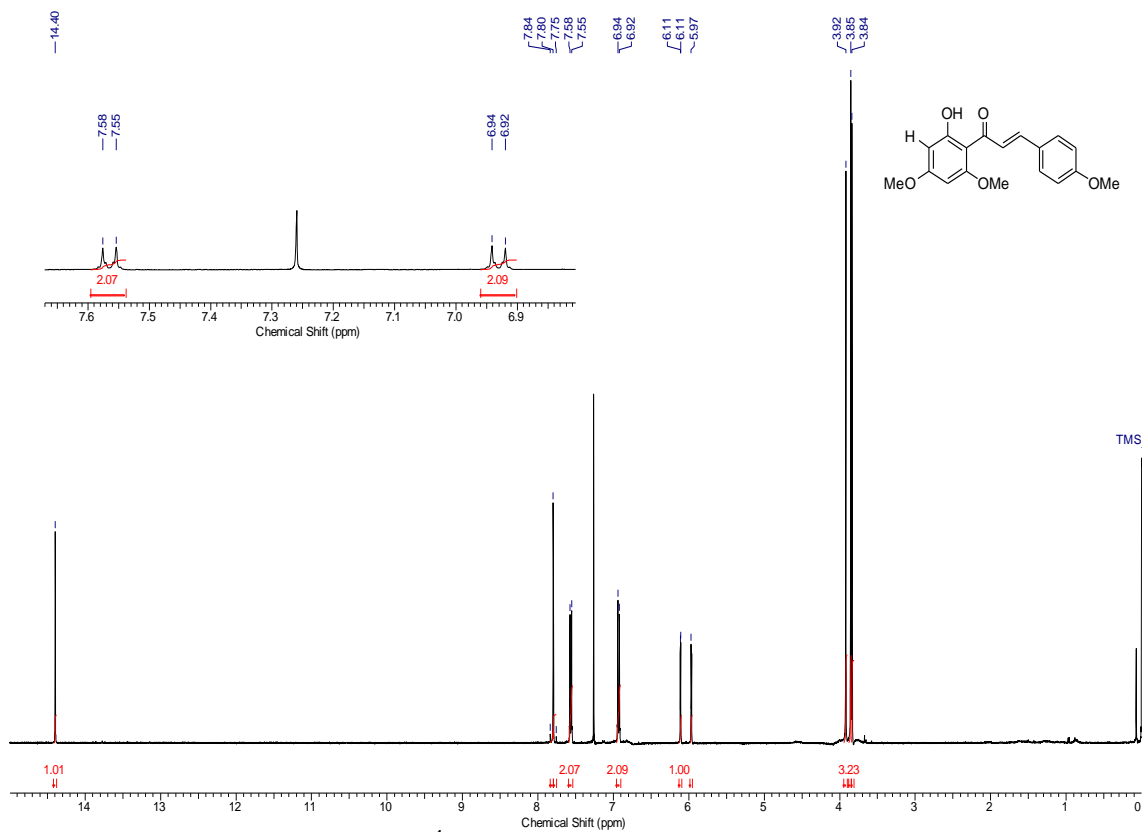
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **37** em CDCl<sub>3</sub>.



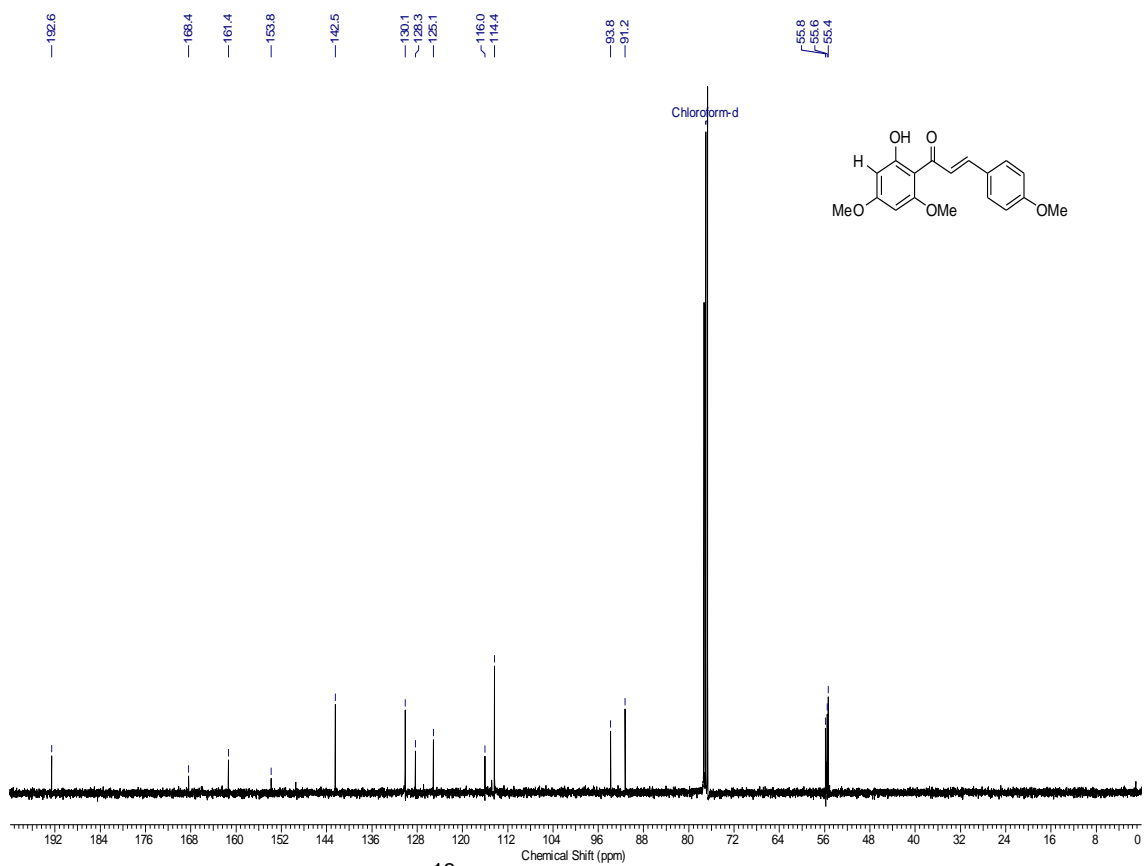
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **38** em CDCl<sub>3</sub>.



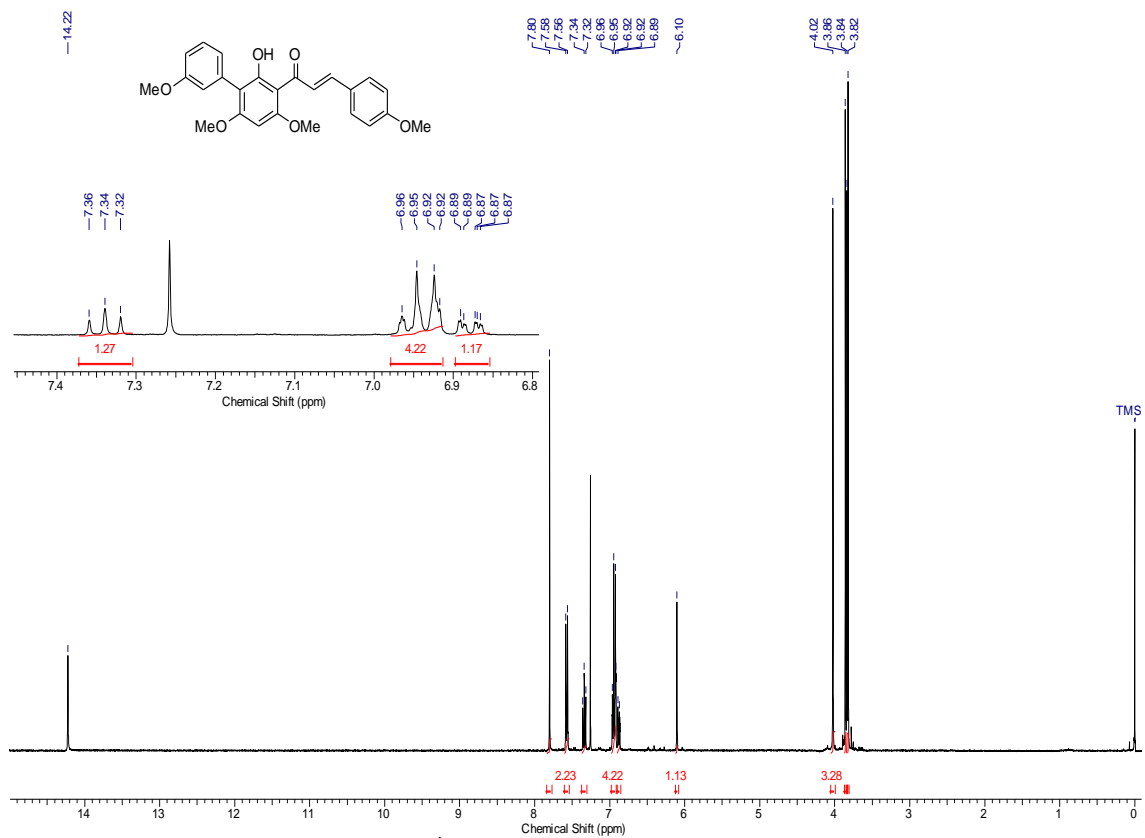
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **38** em CDCl<sub>3</sub>.



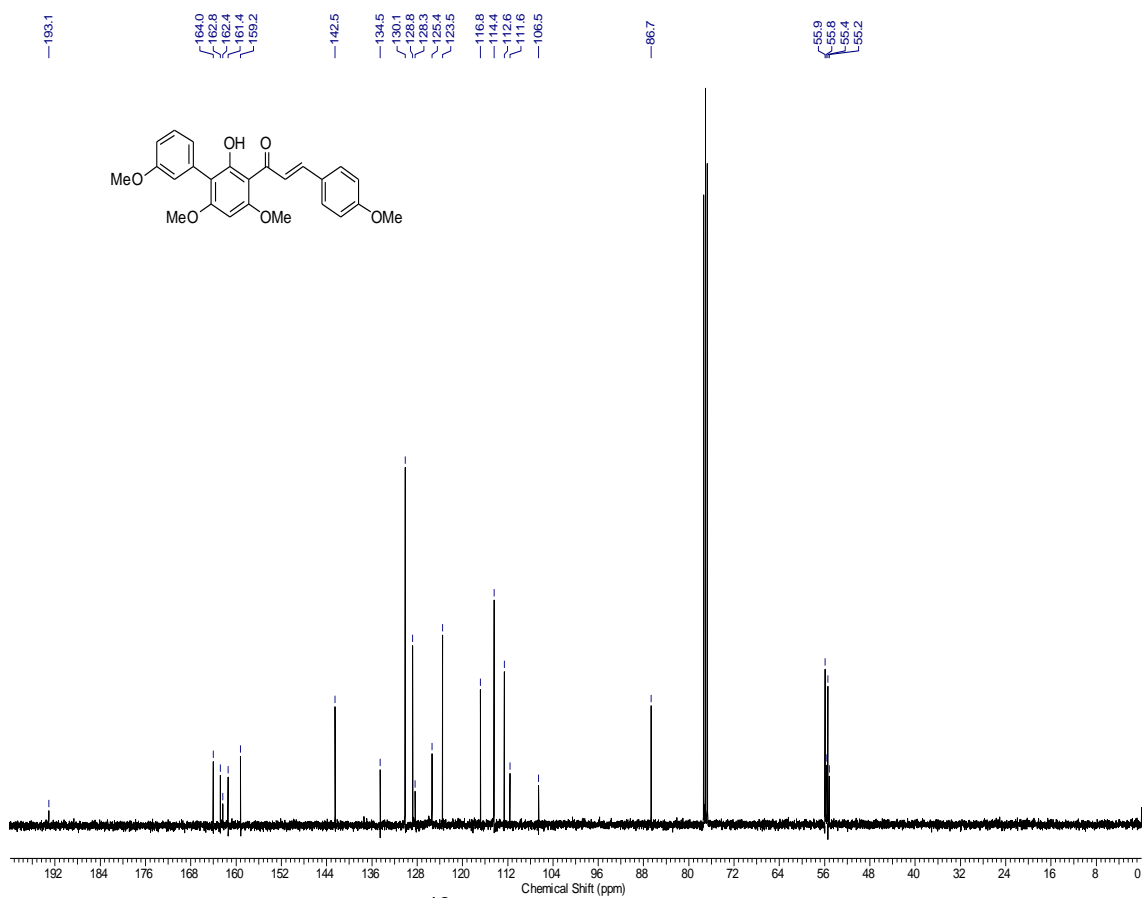
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **39** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **39** em  $\text{CDCl}_3$ .

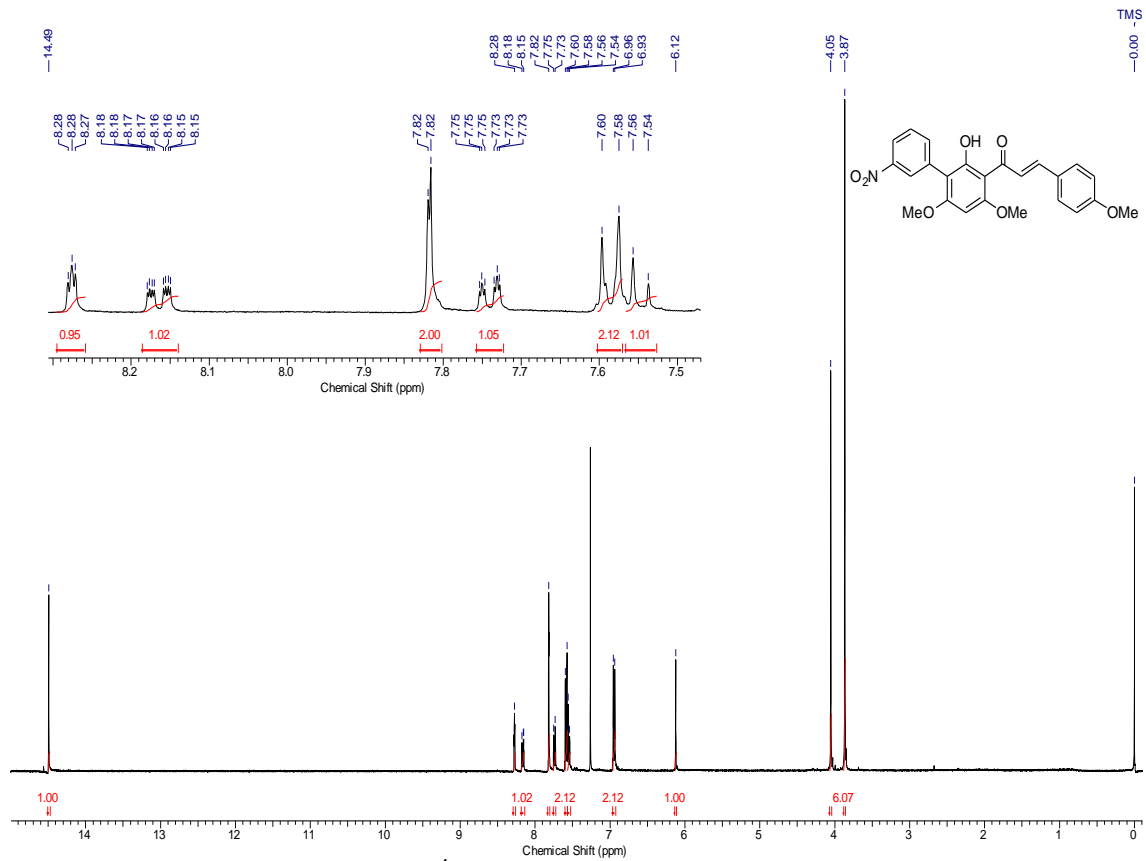


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **40** em CDCl<sub>3</sub>.

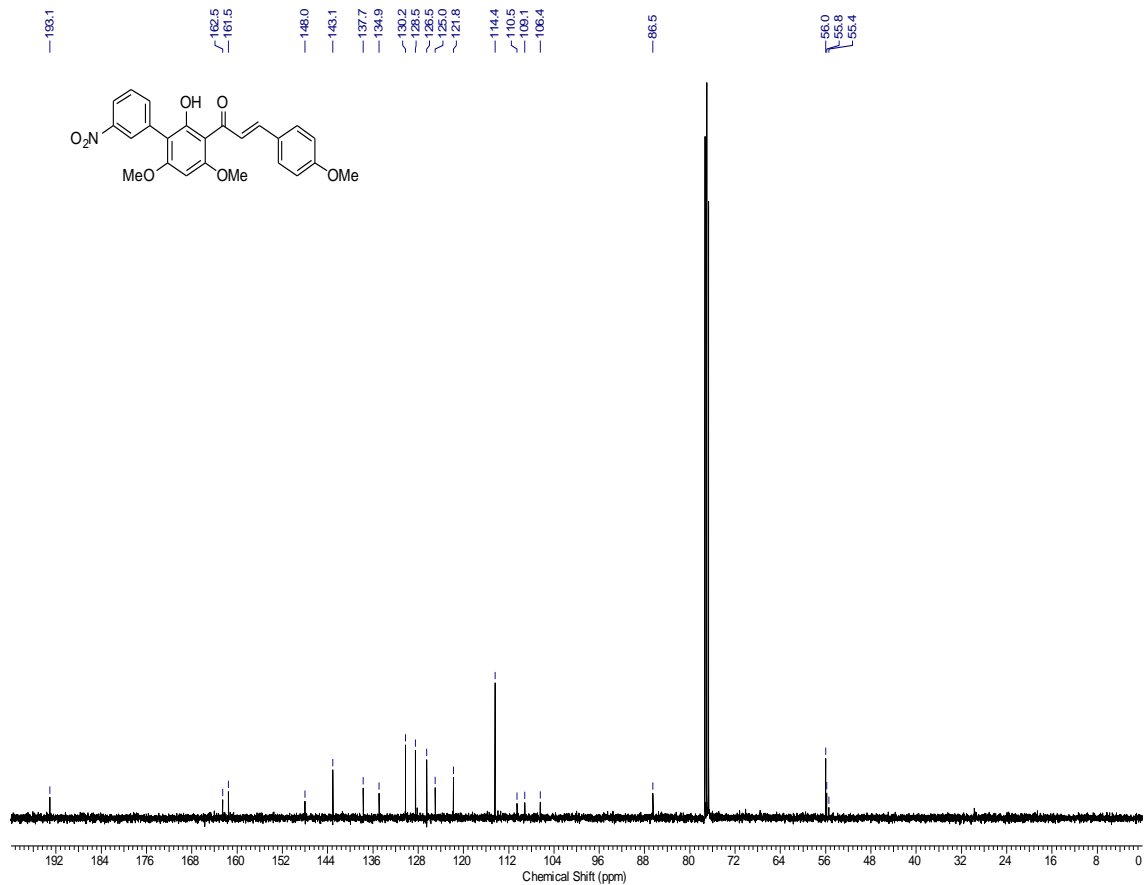


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **40** em CDCl<sub>3</sub>.

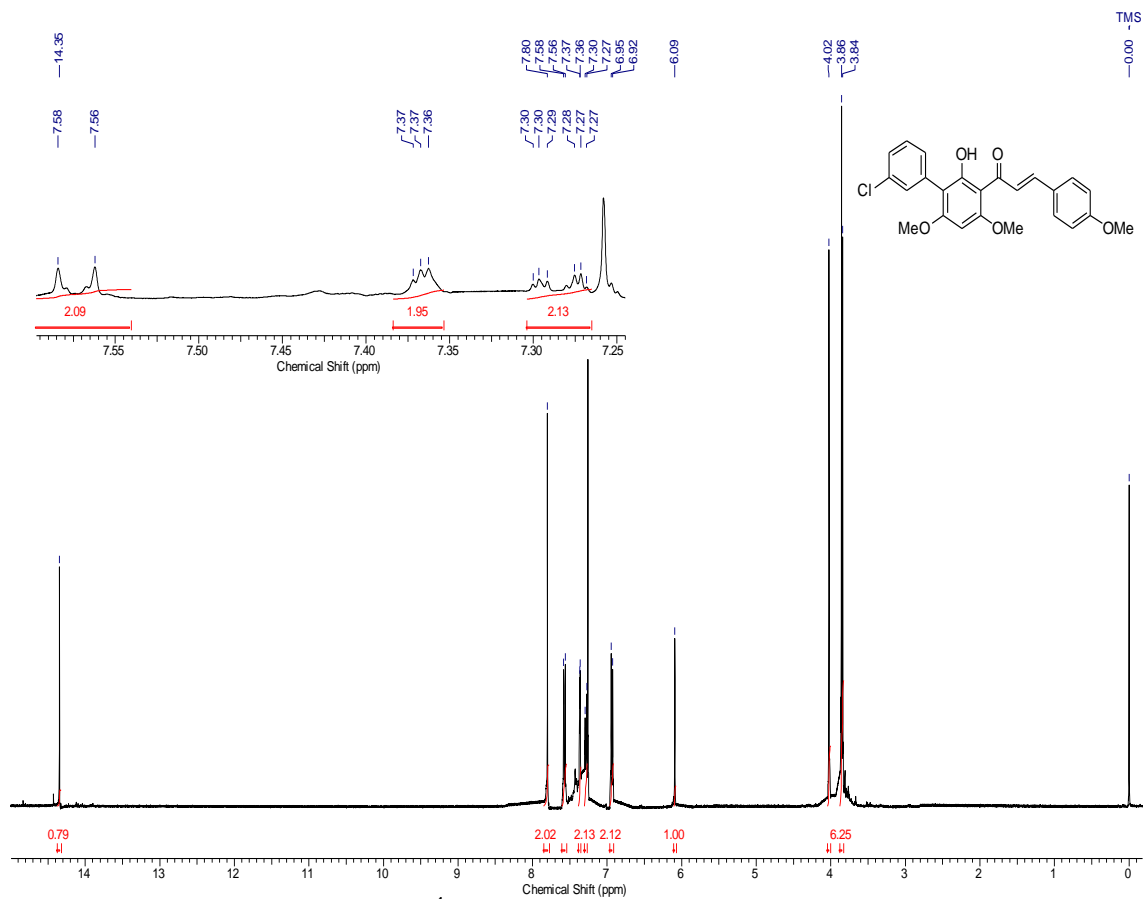




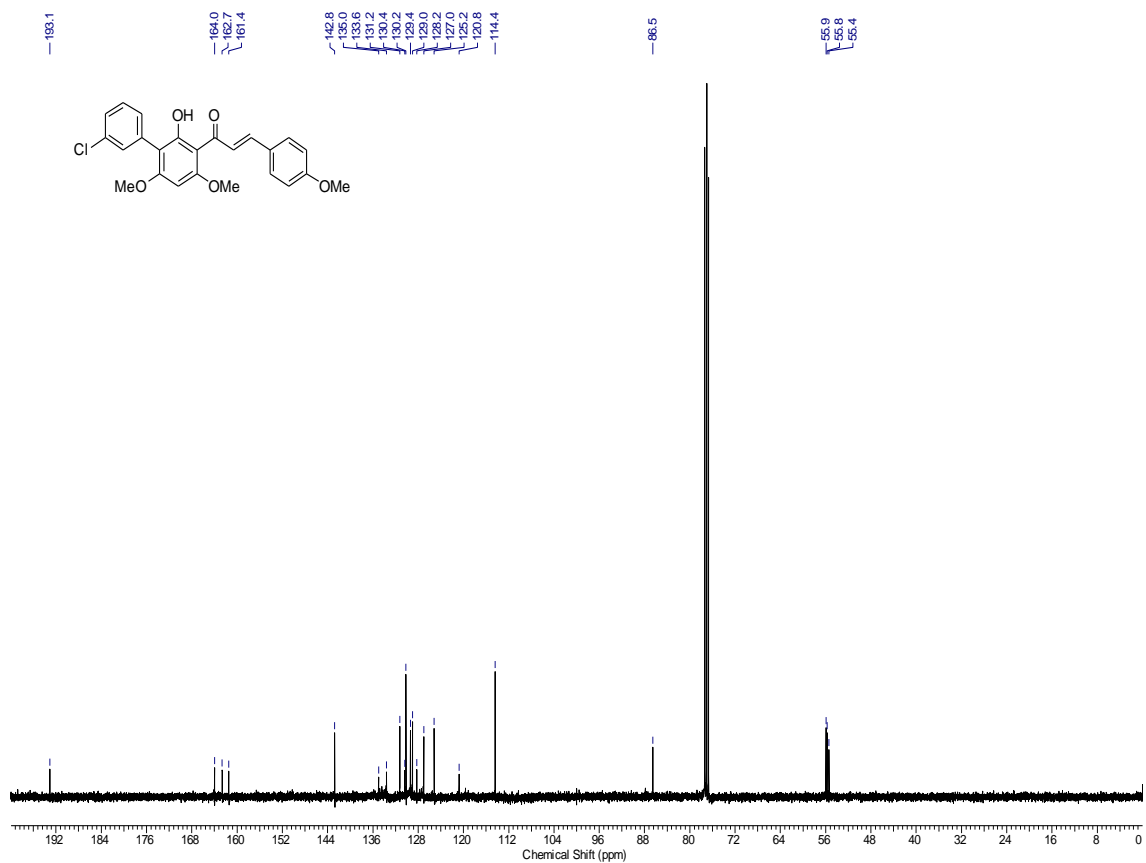
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 41 em CDCl<sub>3</sub>.



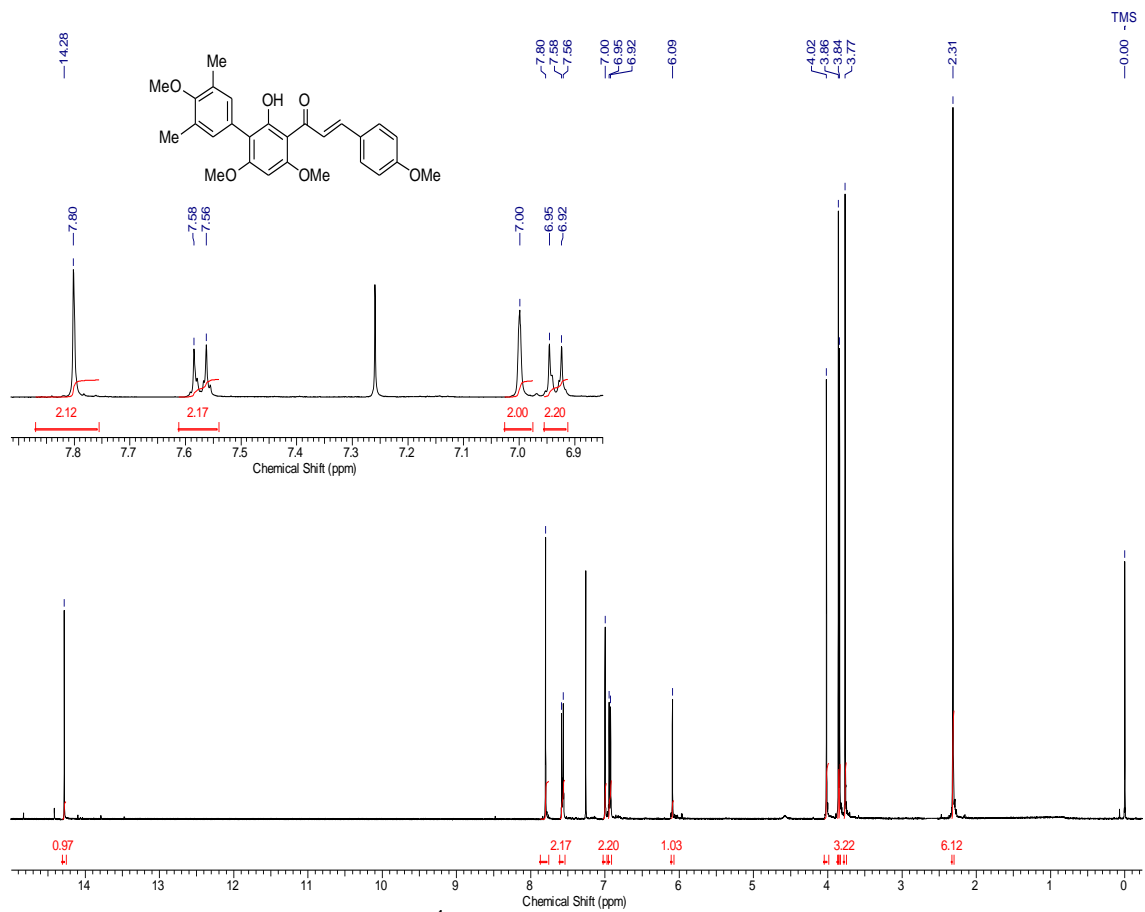
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 41 em CDCl<sub>3</sub>.



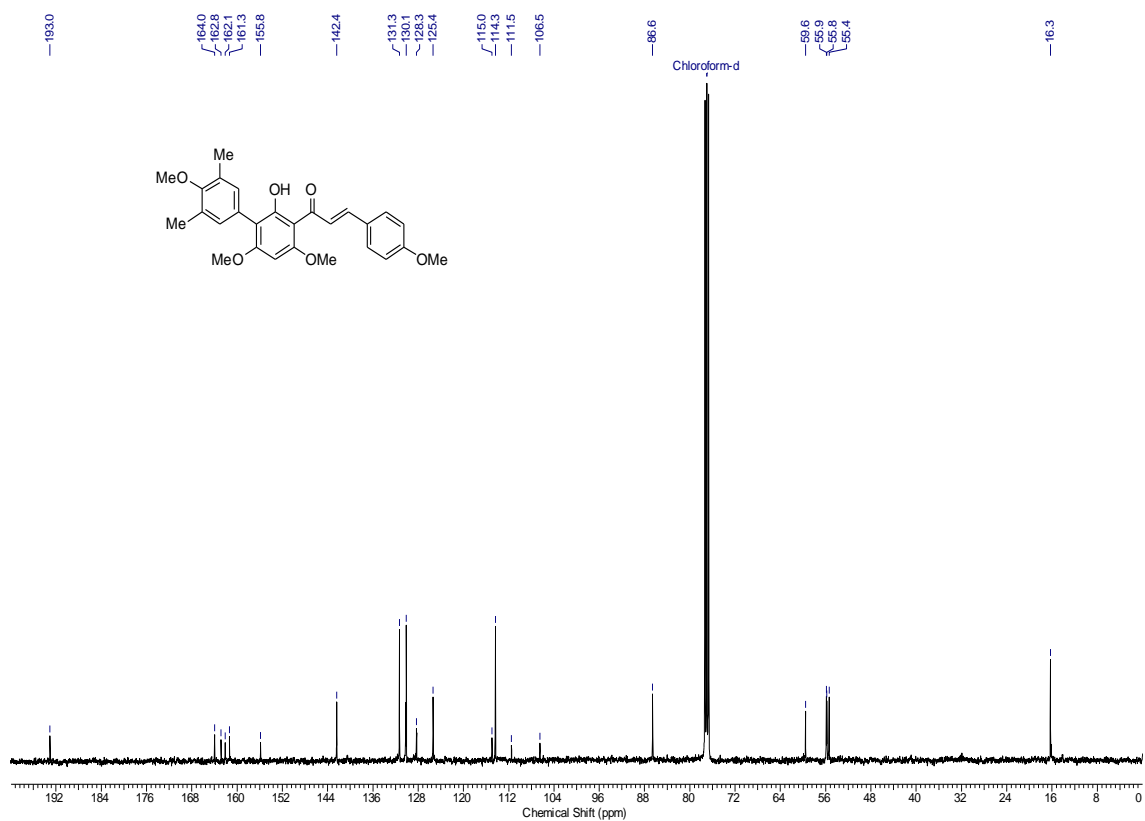
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 42 em CDCl<sub>3</sub>.



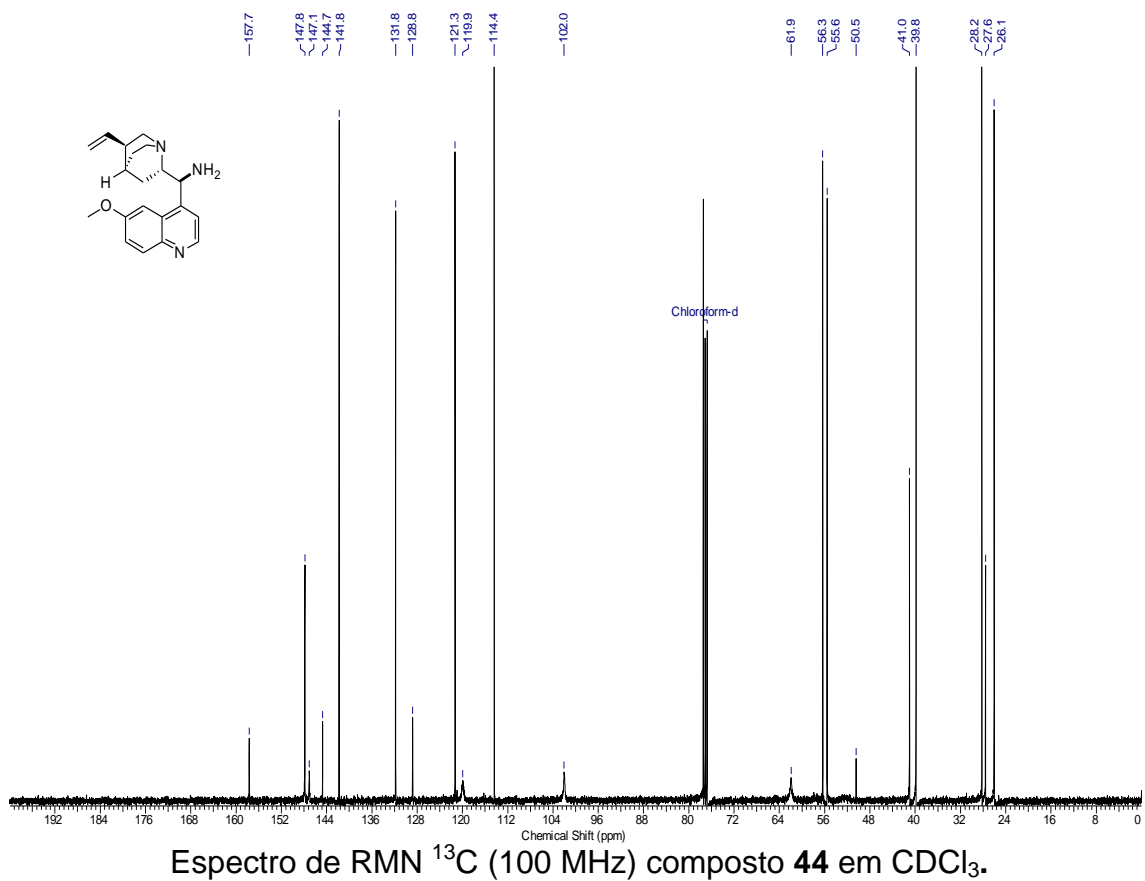
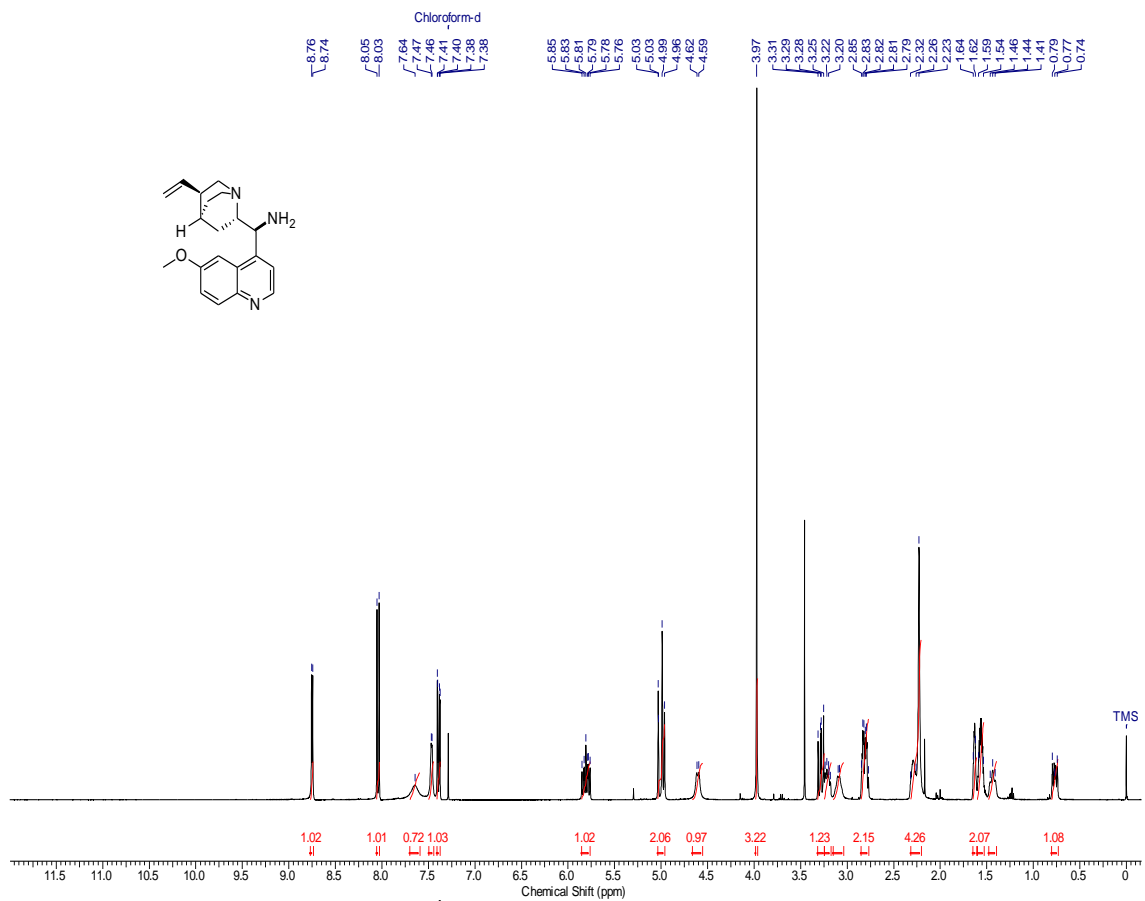
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 42 em CDCl<sub>3</sub>.

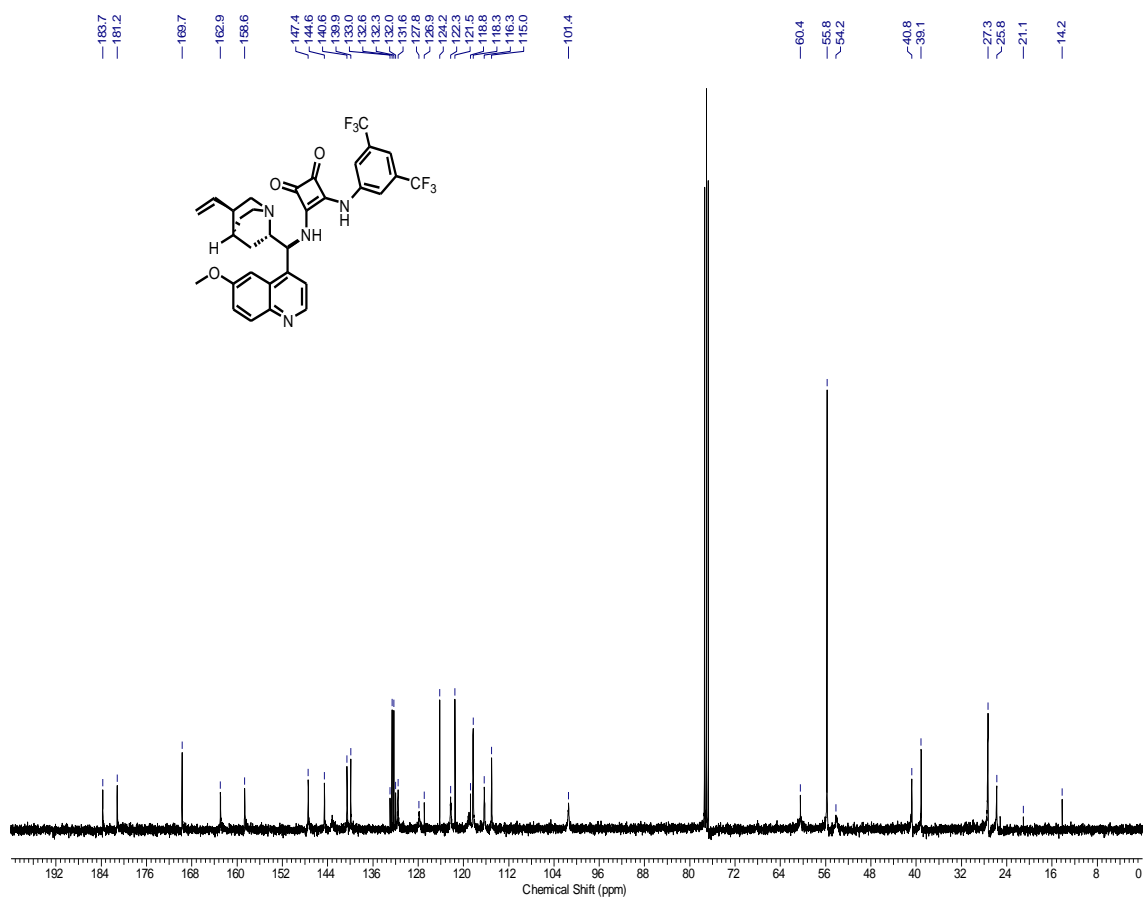
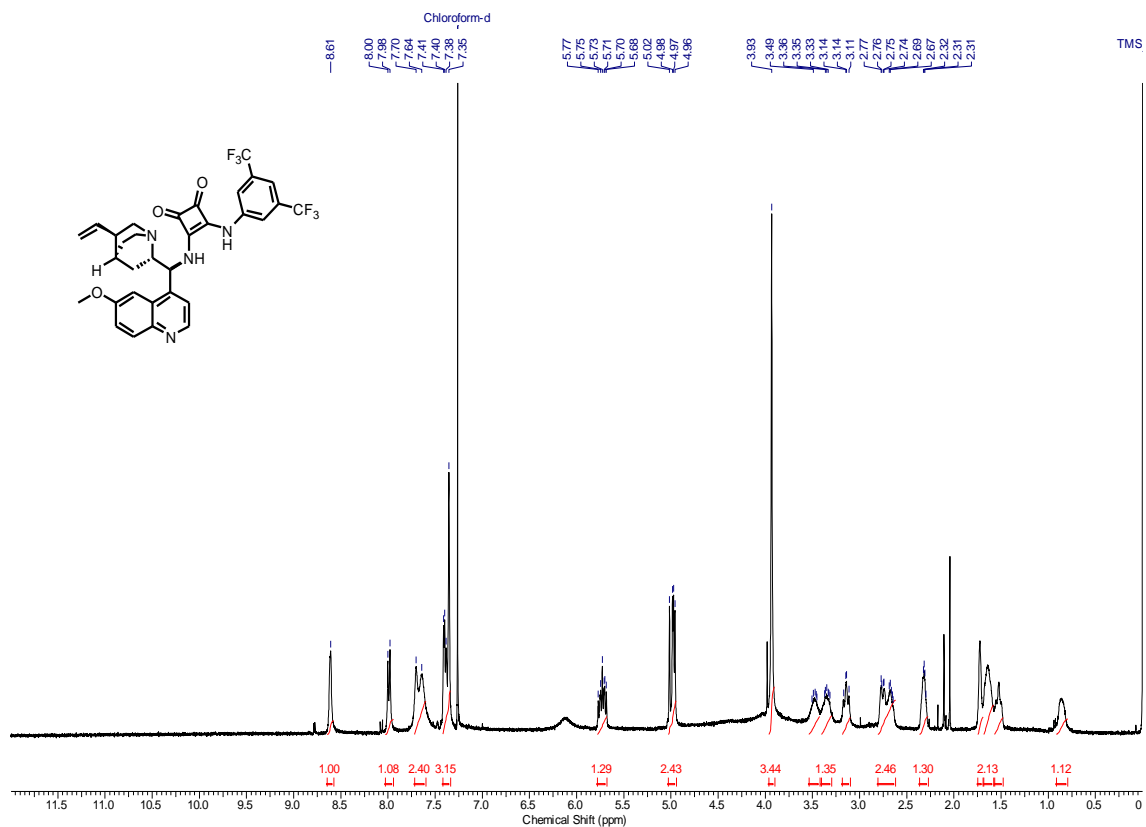


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **43** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **43** em CDCl<sub>3</sub>.

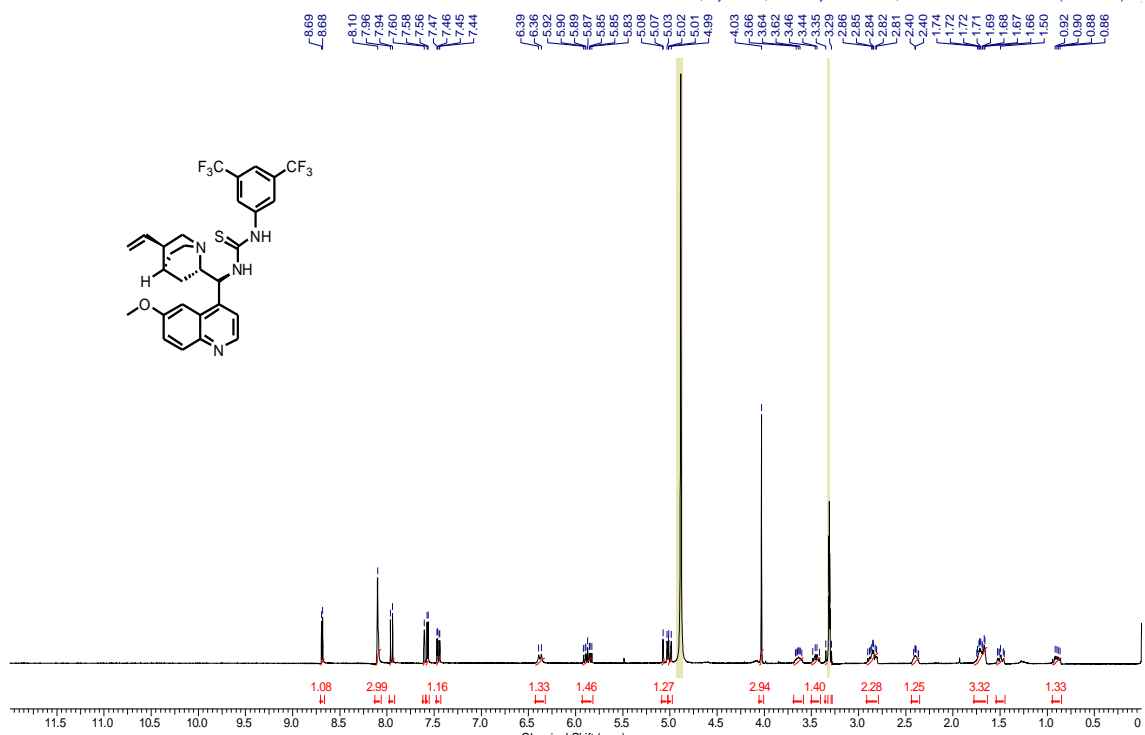




Methanol; Layer No.: 1; Created by: Administrator; Created at: 05.01.2012 08:24:18 (GMT-03:00)

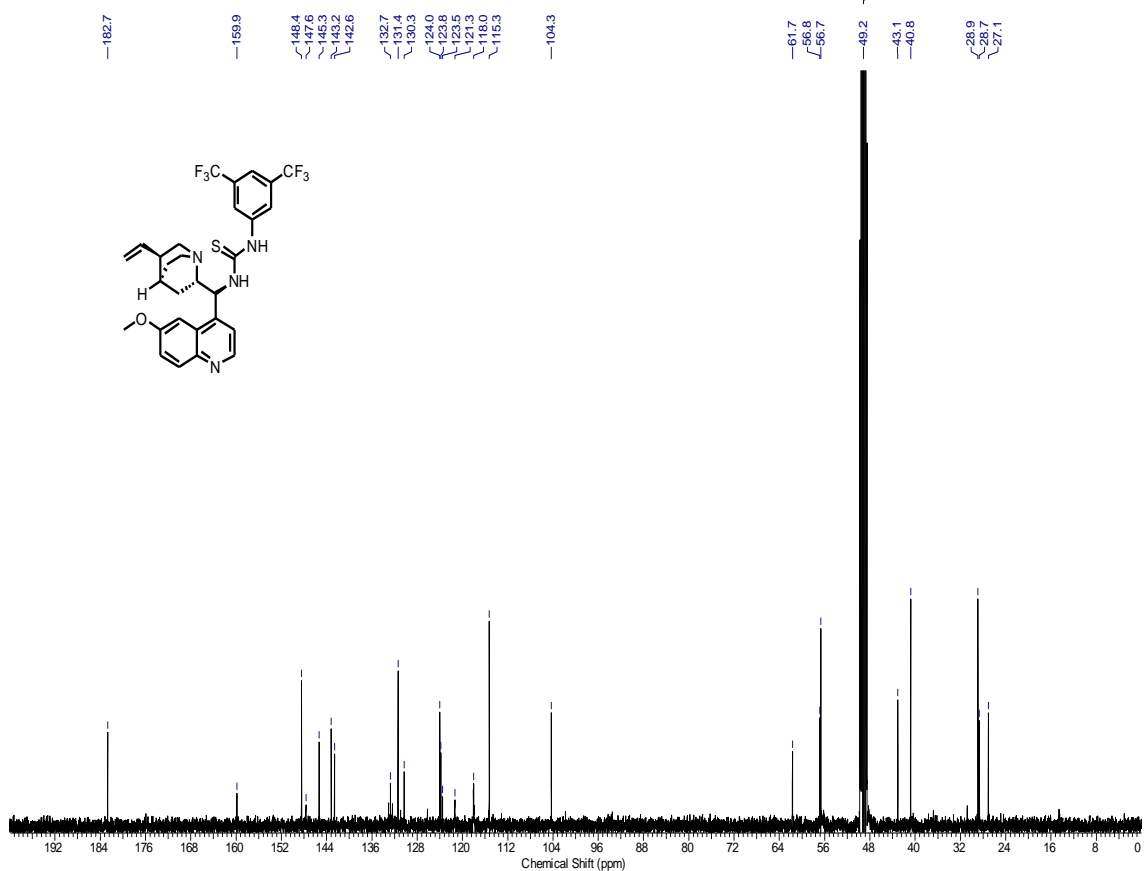
Methanol; Layer No.: 1; Created by: Administrator; Created at: 05.01.2012 08:24:18 (GMT-03:00)

TMS; Layer No.: 1; Created by: Administrator; Created at: 05.01.2012 08:43:36 (GMT-03:00)

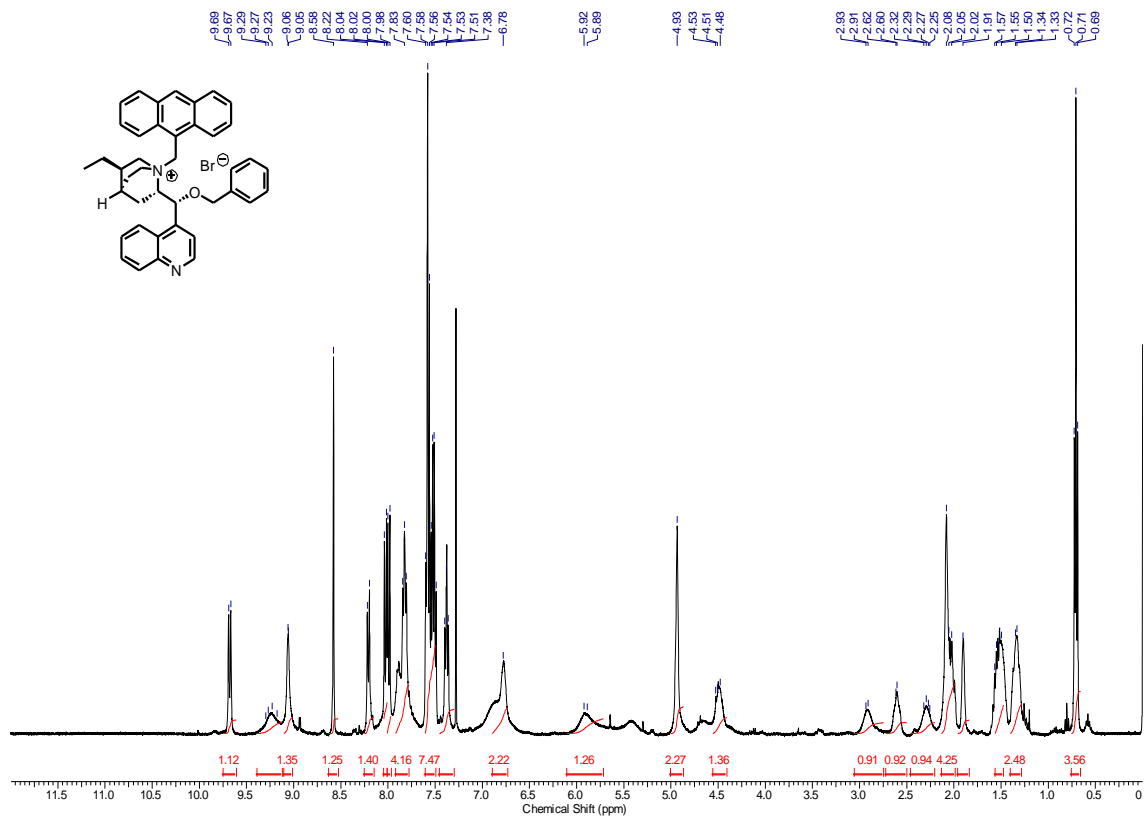


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **46** em MeOD.

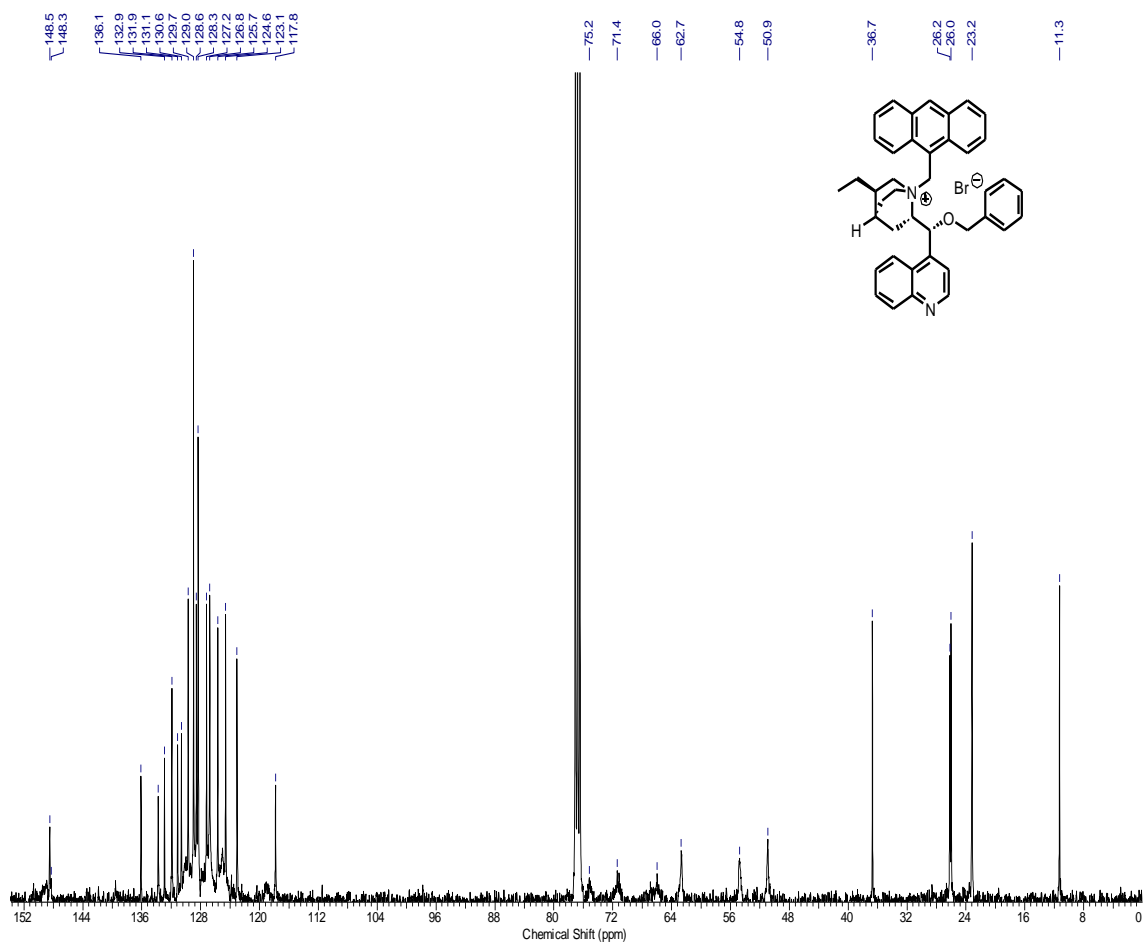
METHANOL-d<sub>4</sub>; Layer No.: 1; Created by: Administrator; Created at: 05.01.2012 14:04:09 (GMT-03:00)



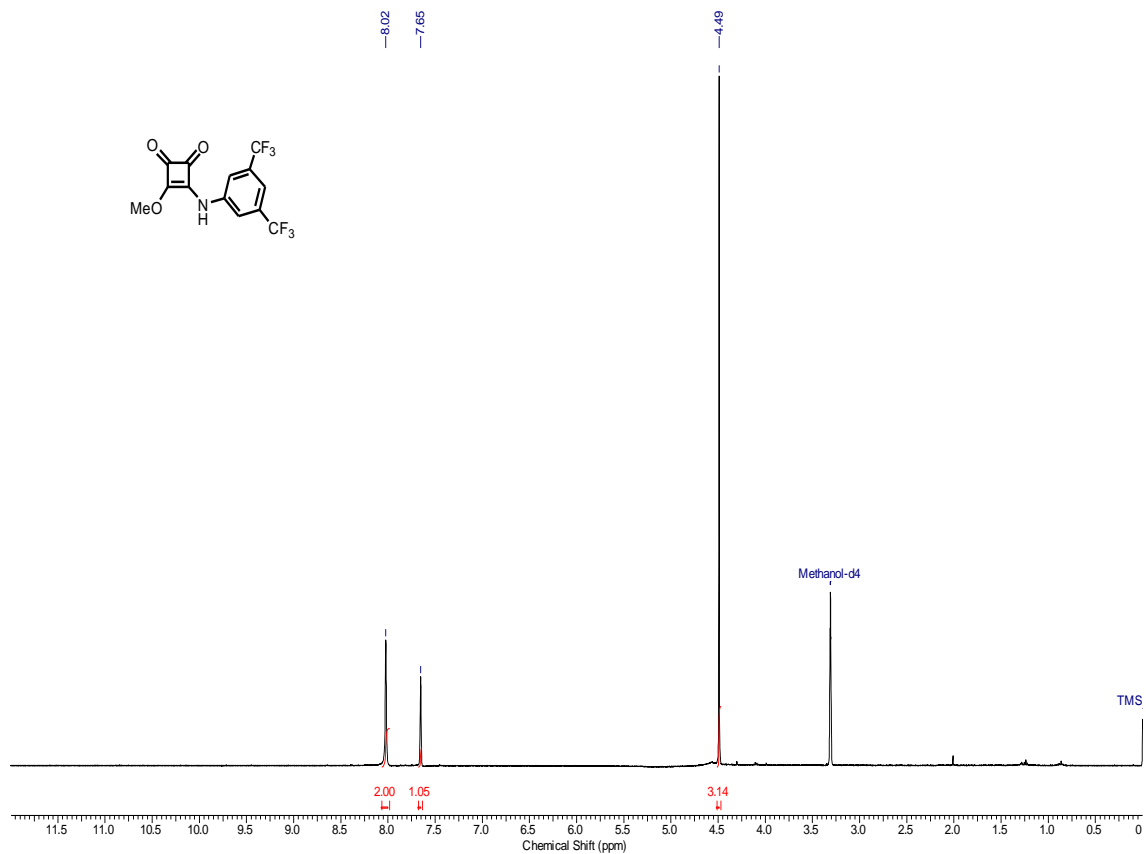
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **46** em MeOD.



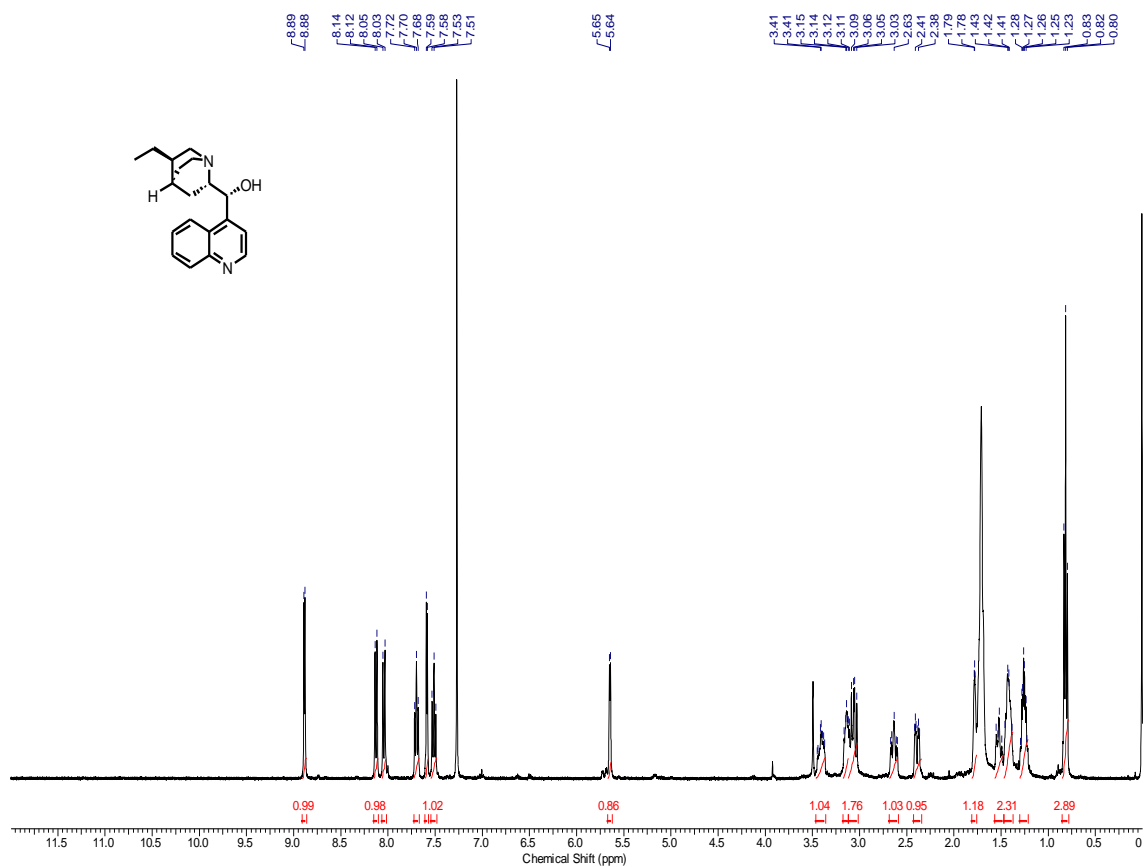
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **47** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **47** em  $\text{CDCl}_3$ .

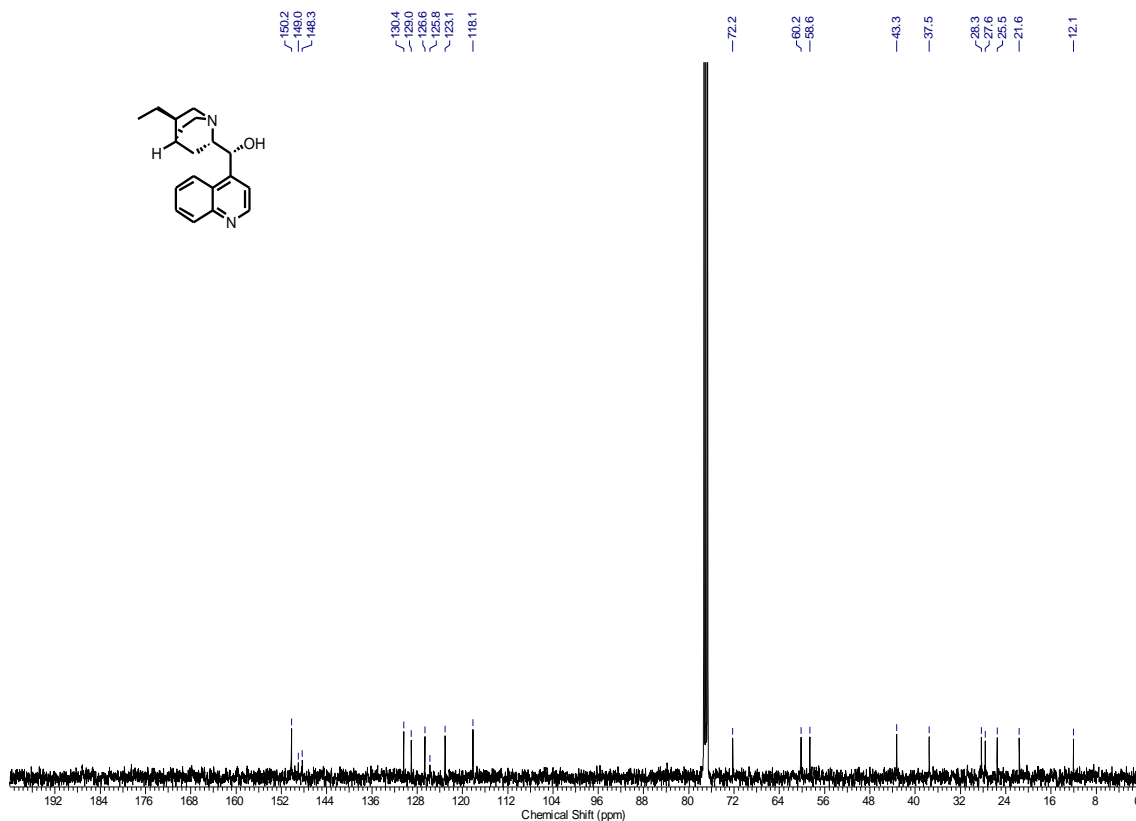


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **48** em MeOD.

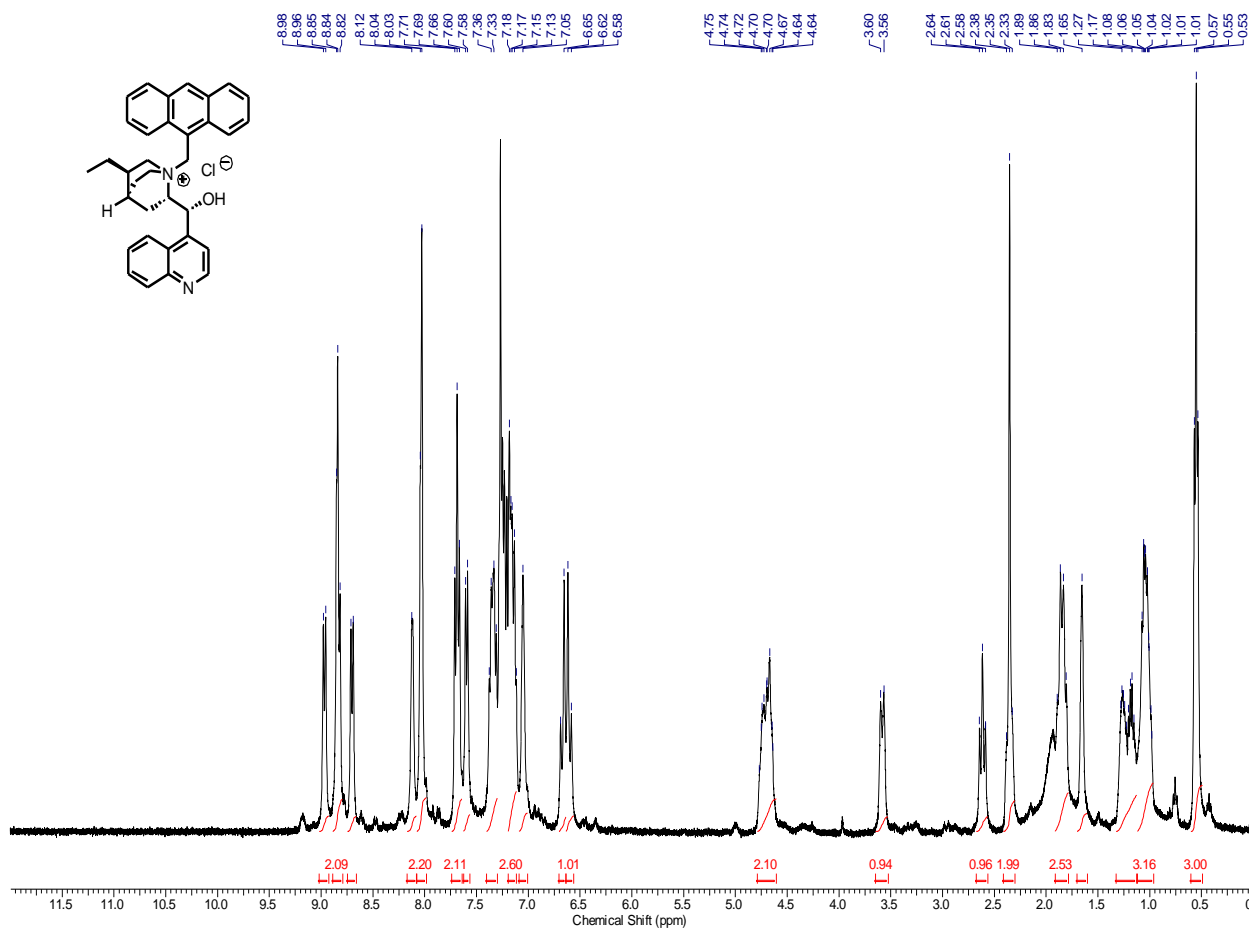


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **50** em CDCl<sub>3</sub>.

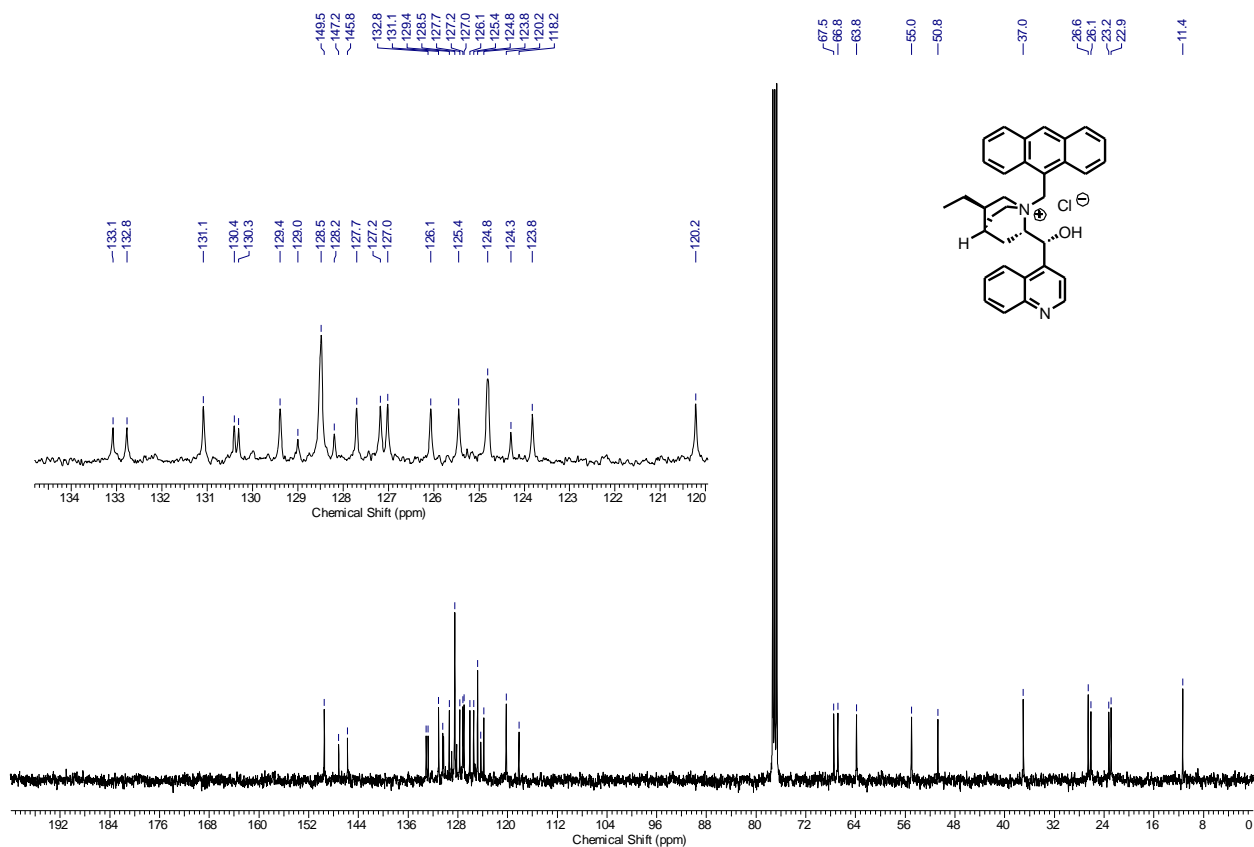




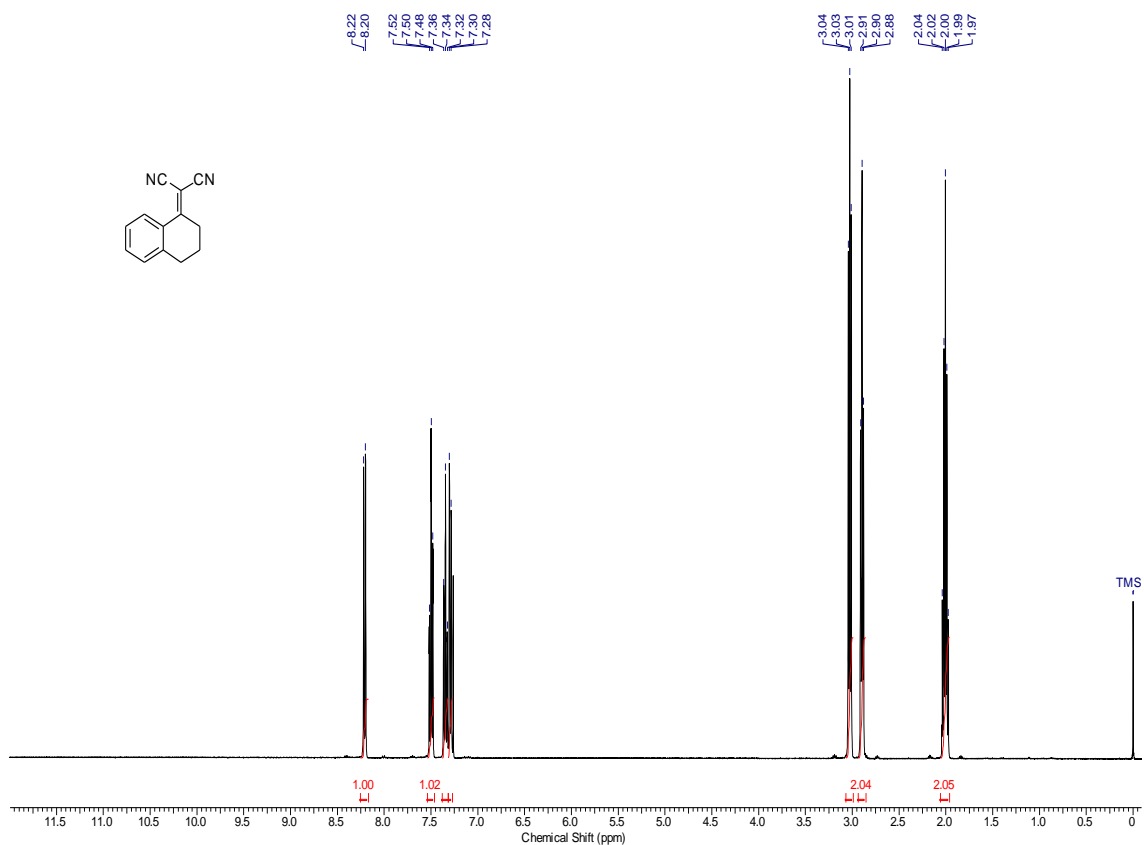
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **50** em  $\text{CDCl}_3$ .



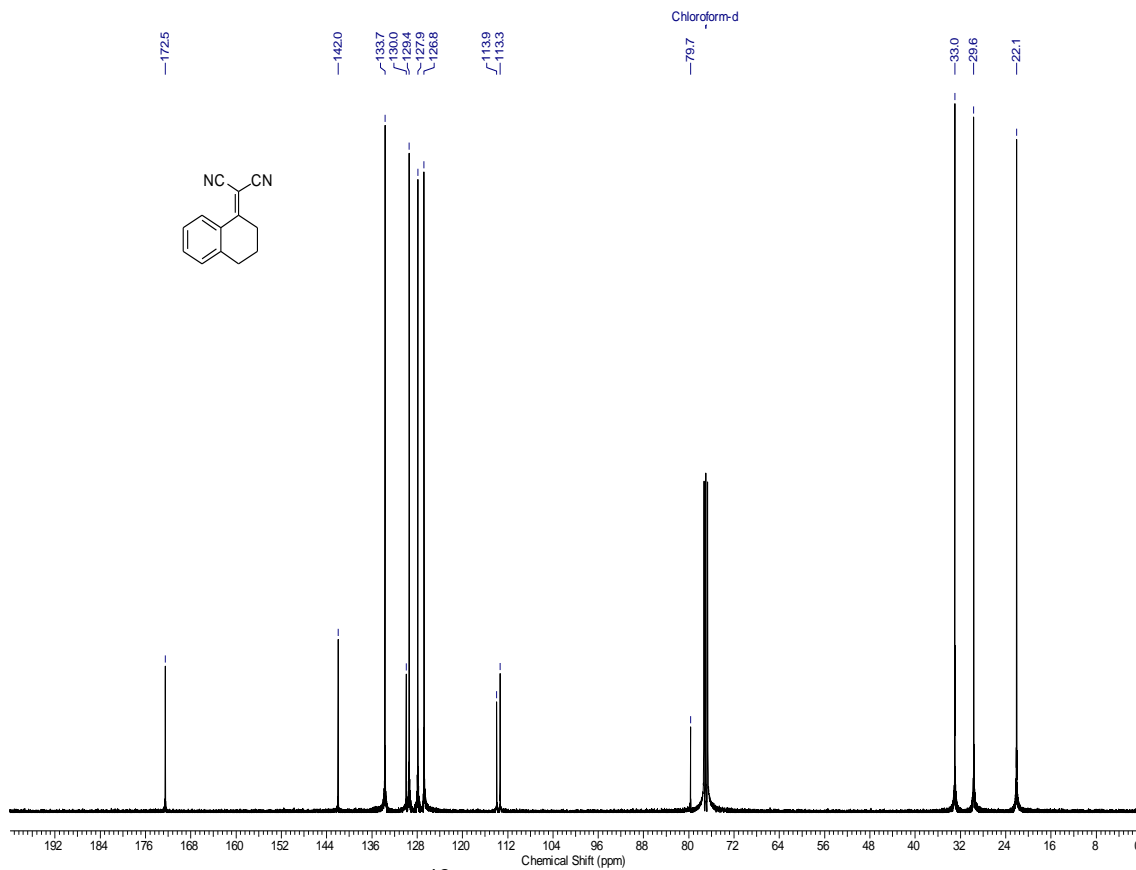
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **51** em  $\text{CDCl}_3$ .



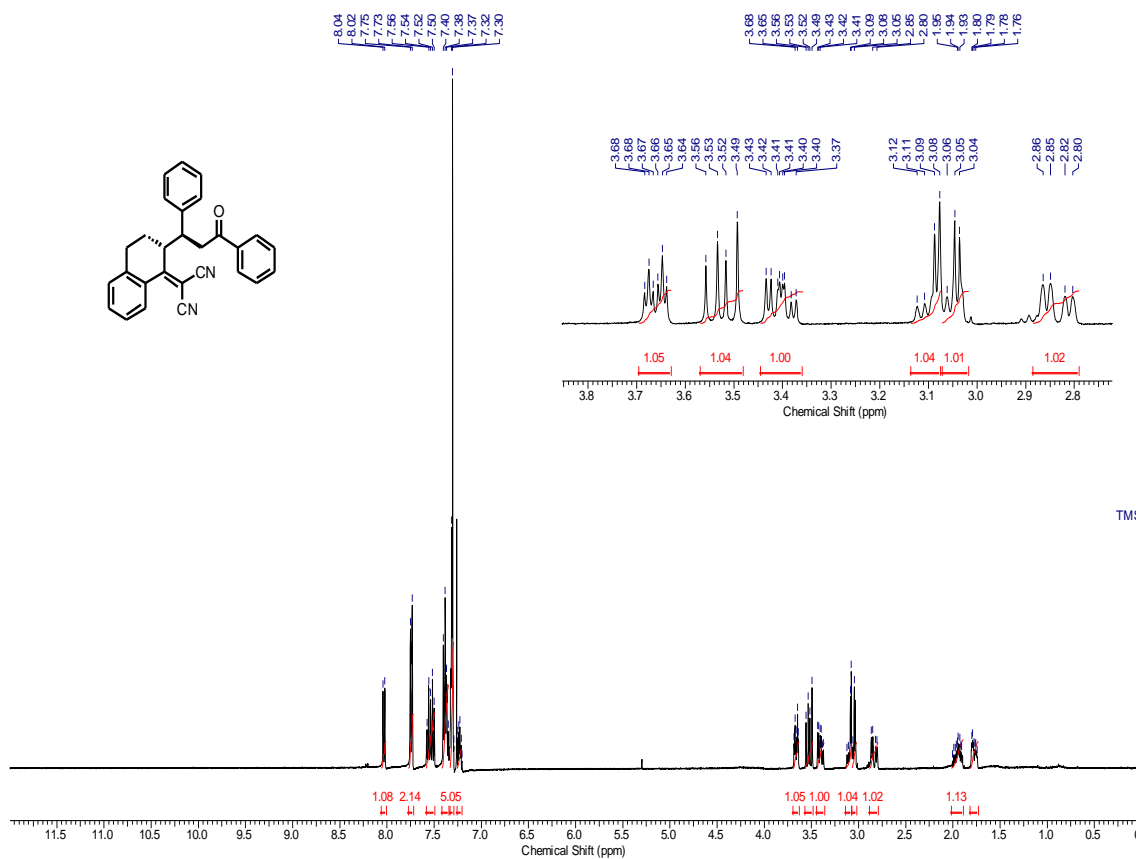
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **51** em  $\text{CDCl}_3$ .



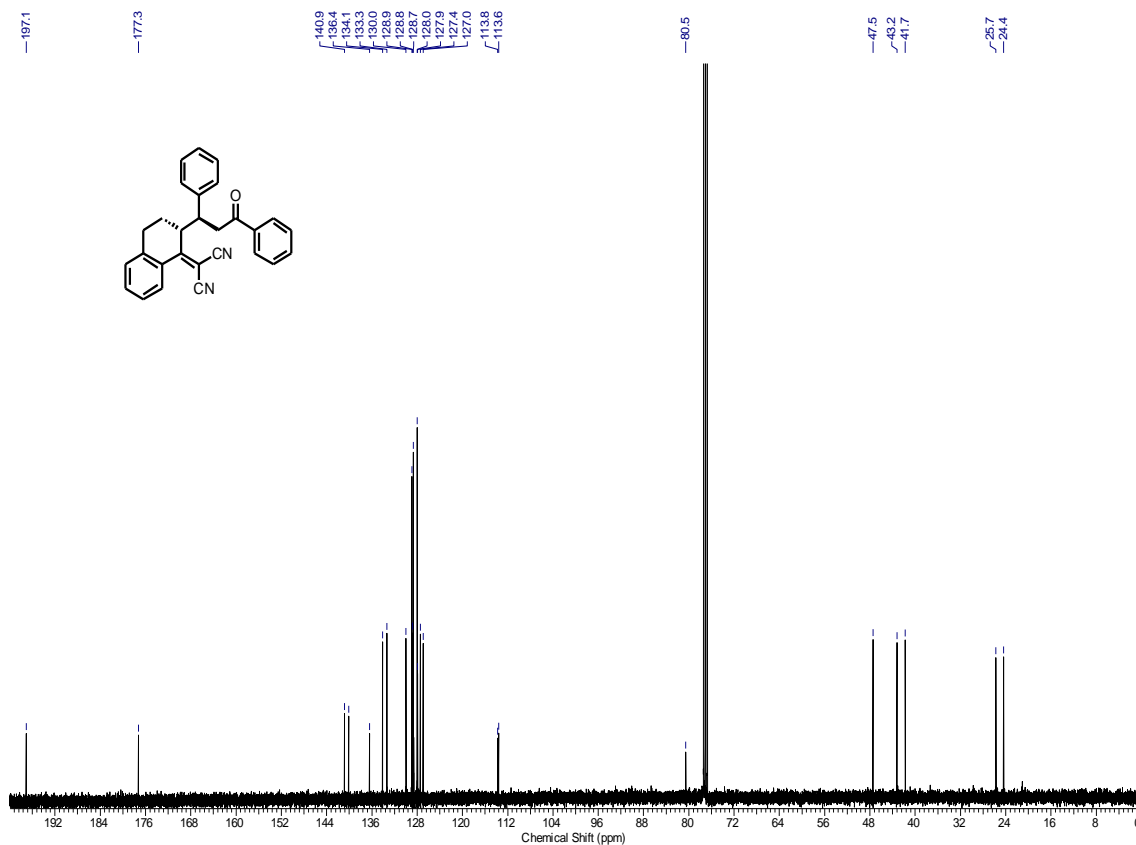
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **52** em  $\text{CDCl}_3$ .



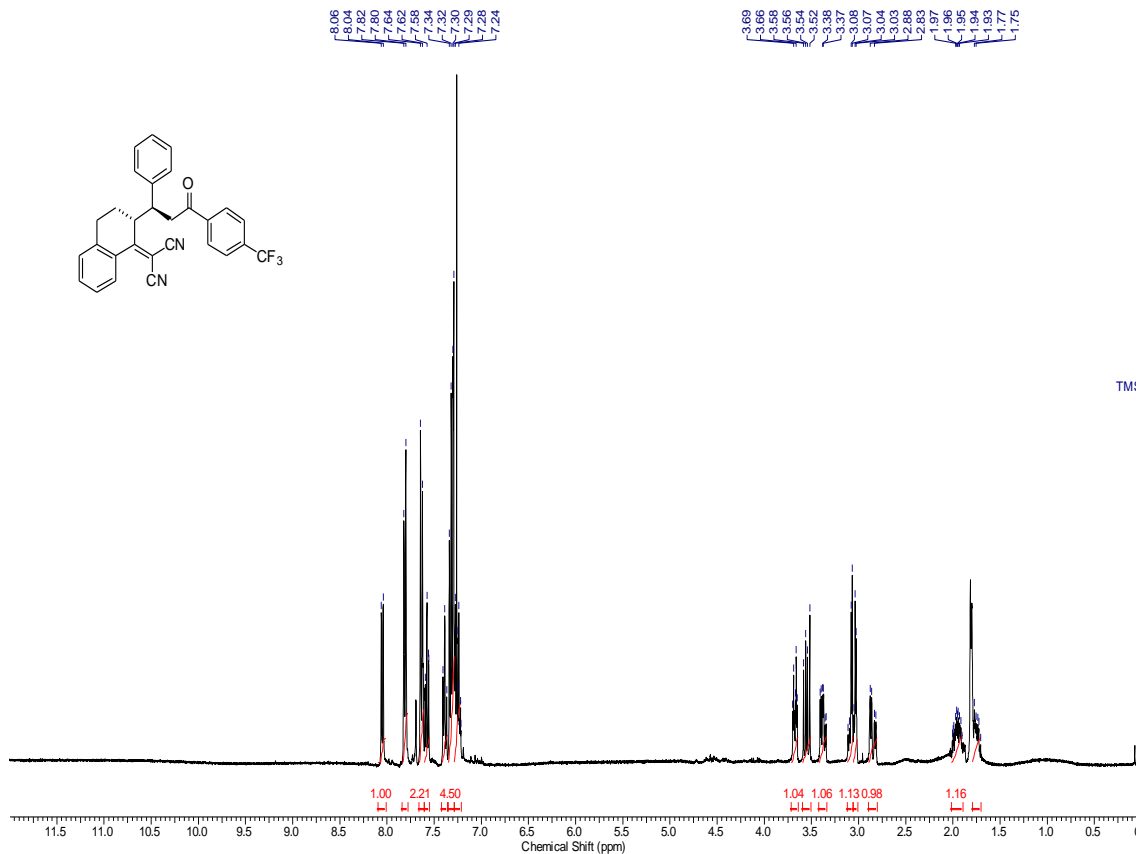
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **52** em  $\text{CDCl}_3$ .



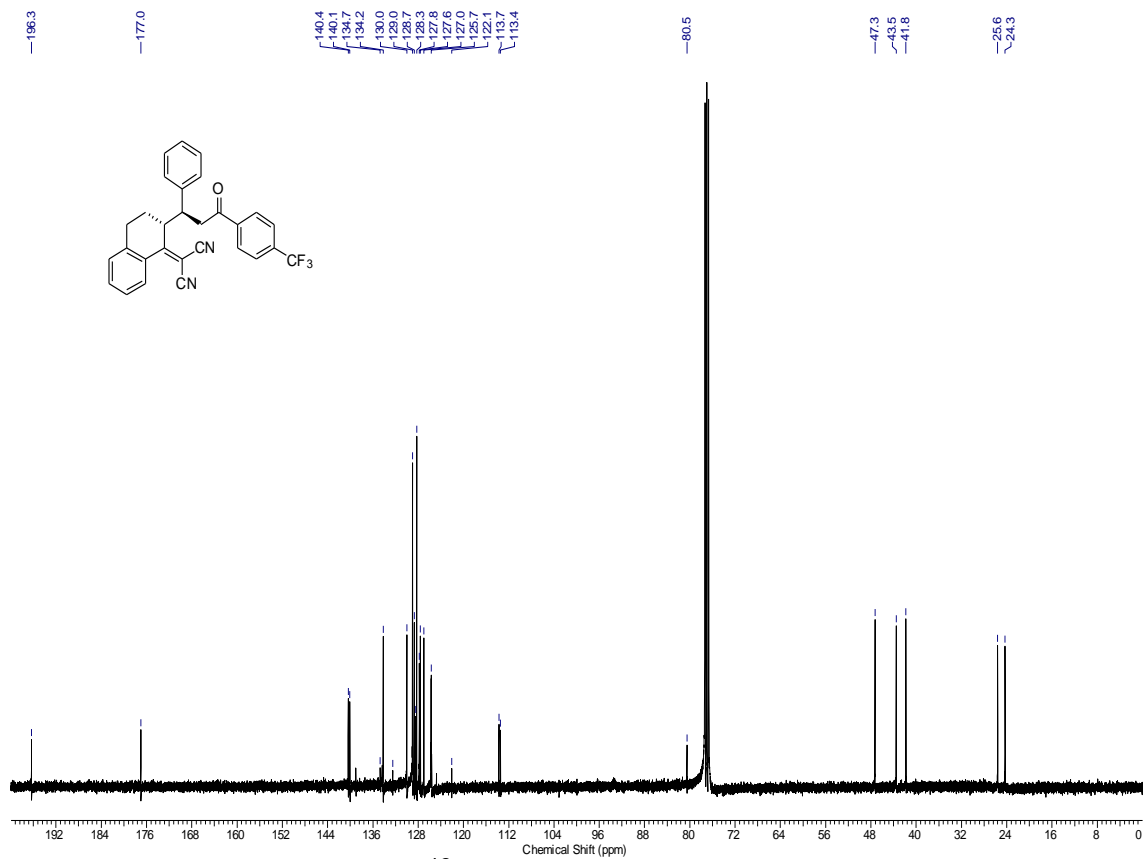
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **54** em  $\text{CDCl}_3$ .



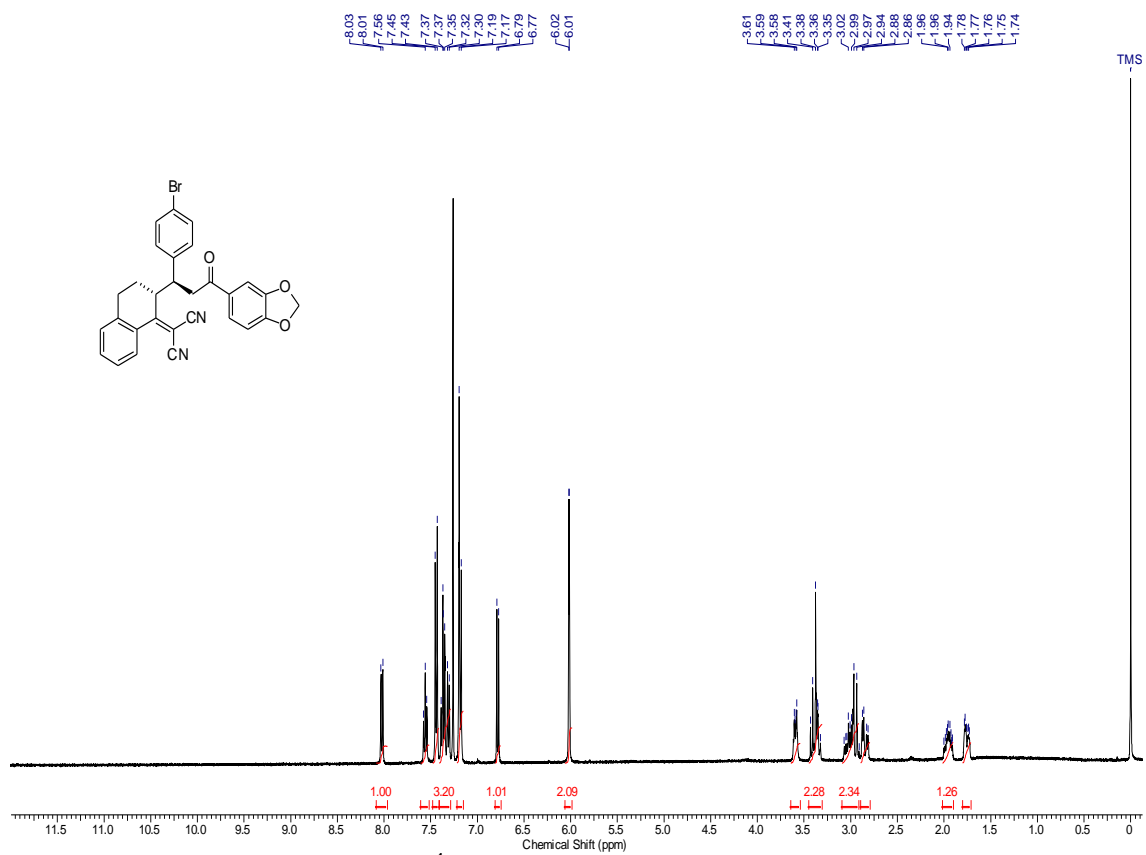
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **54** em  $\text{CDCl}_3$ .



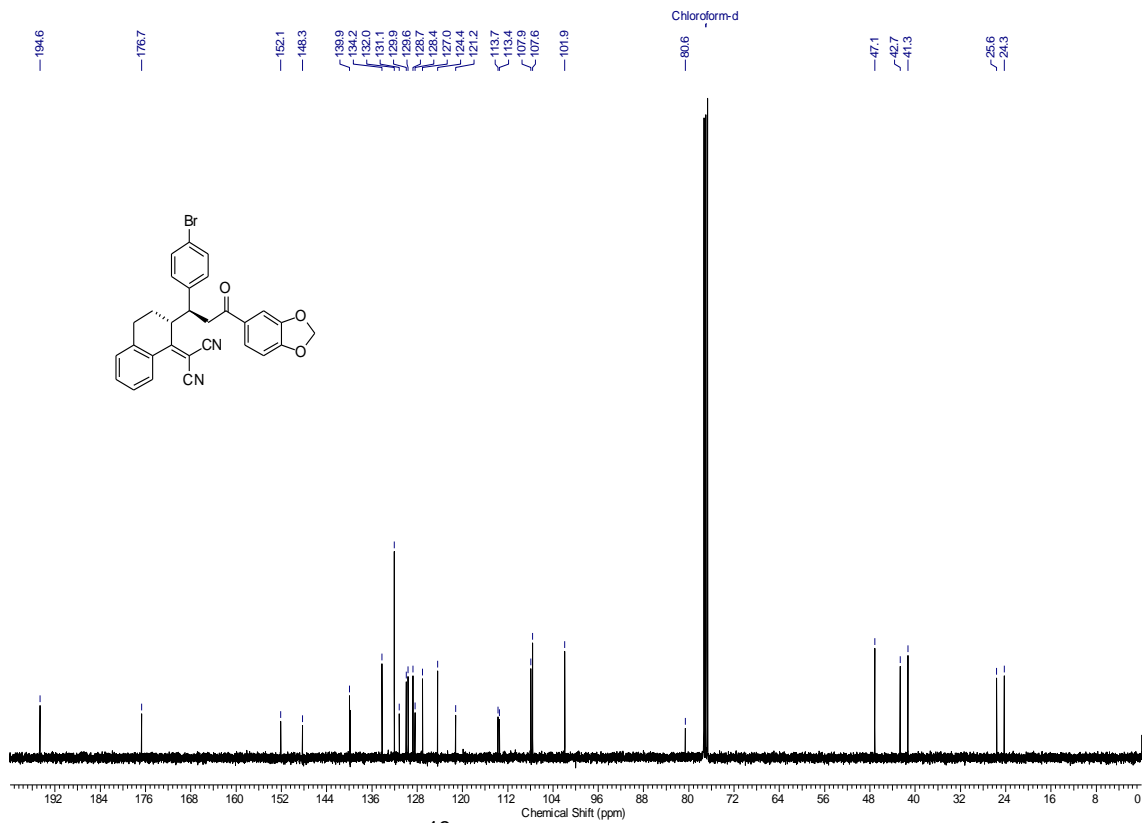
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **55** em  $\text{CDCl}_3$ .



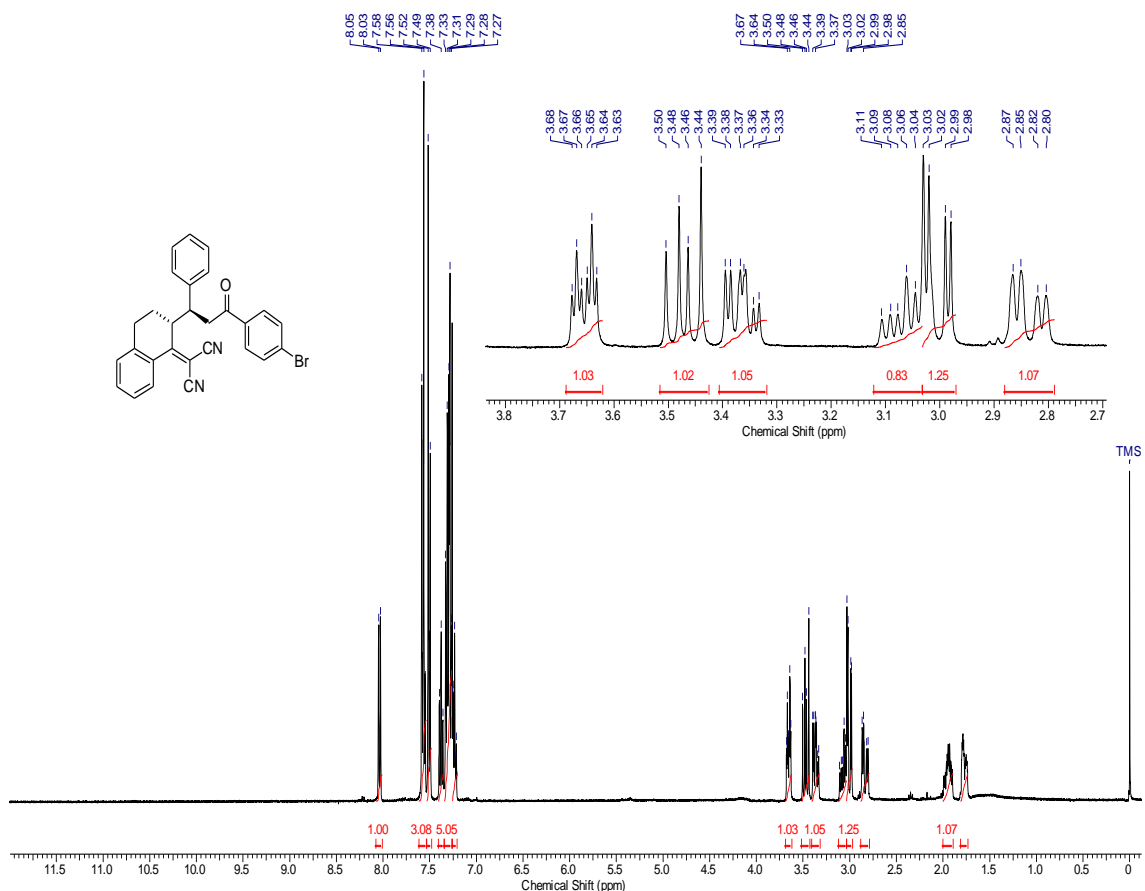
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **55** em  $\text{CDCl}_3$ .



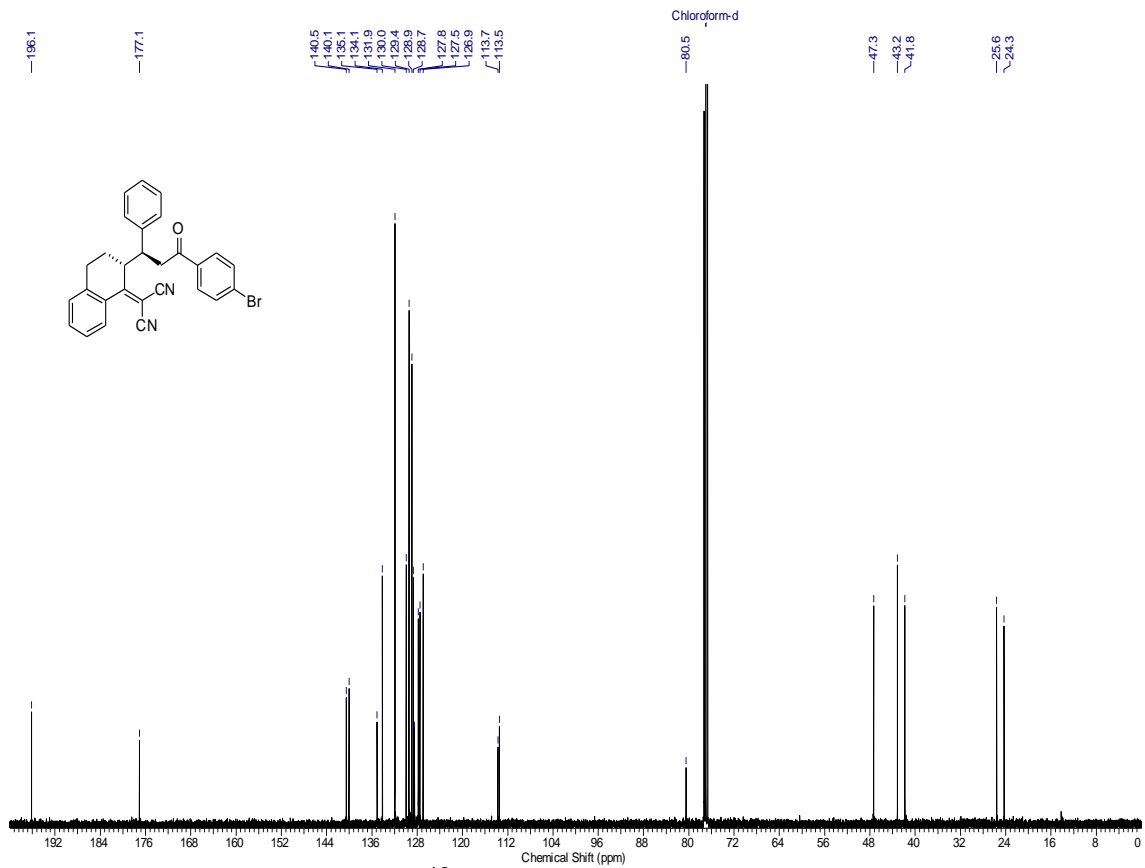
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **56** em  $\text{CDCl}_3$ .



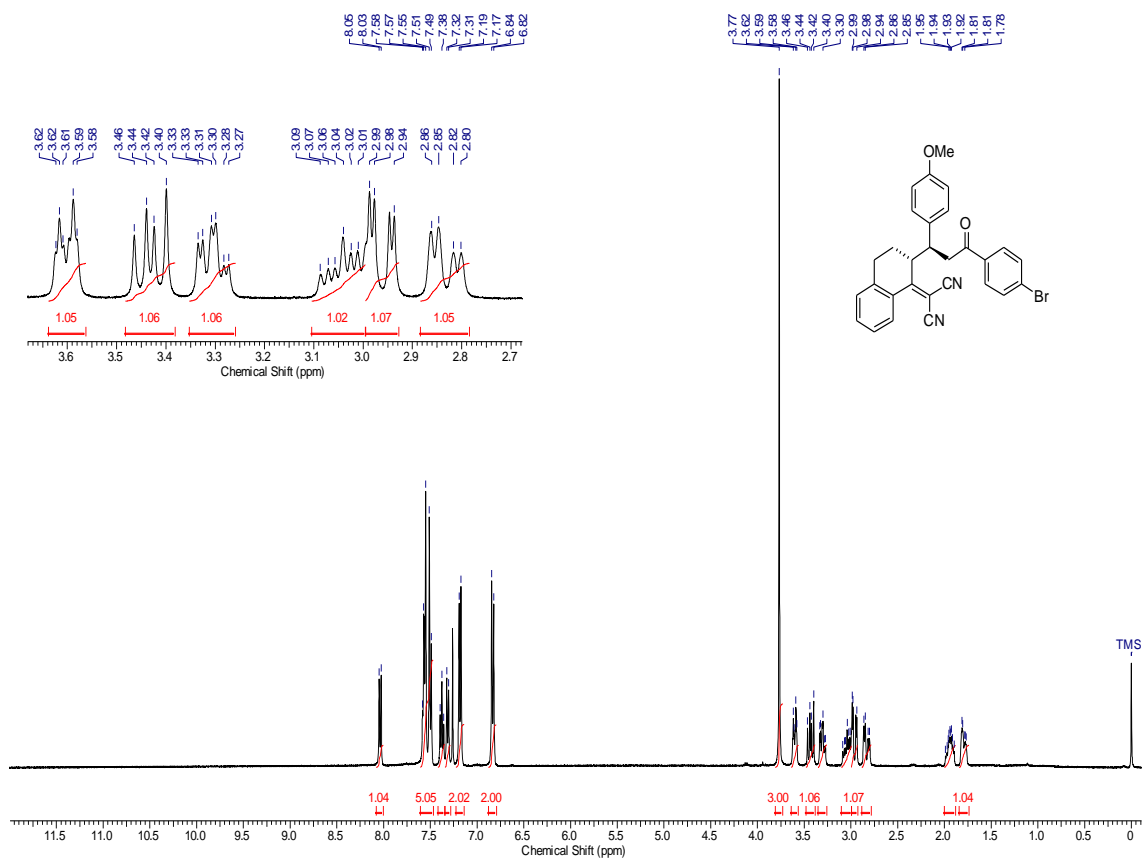
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **56** em  $\text{CDCl}_3$ .



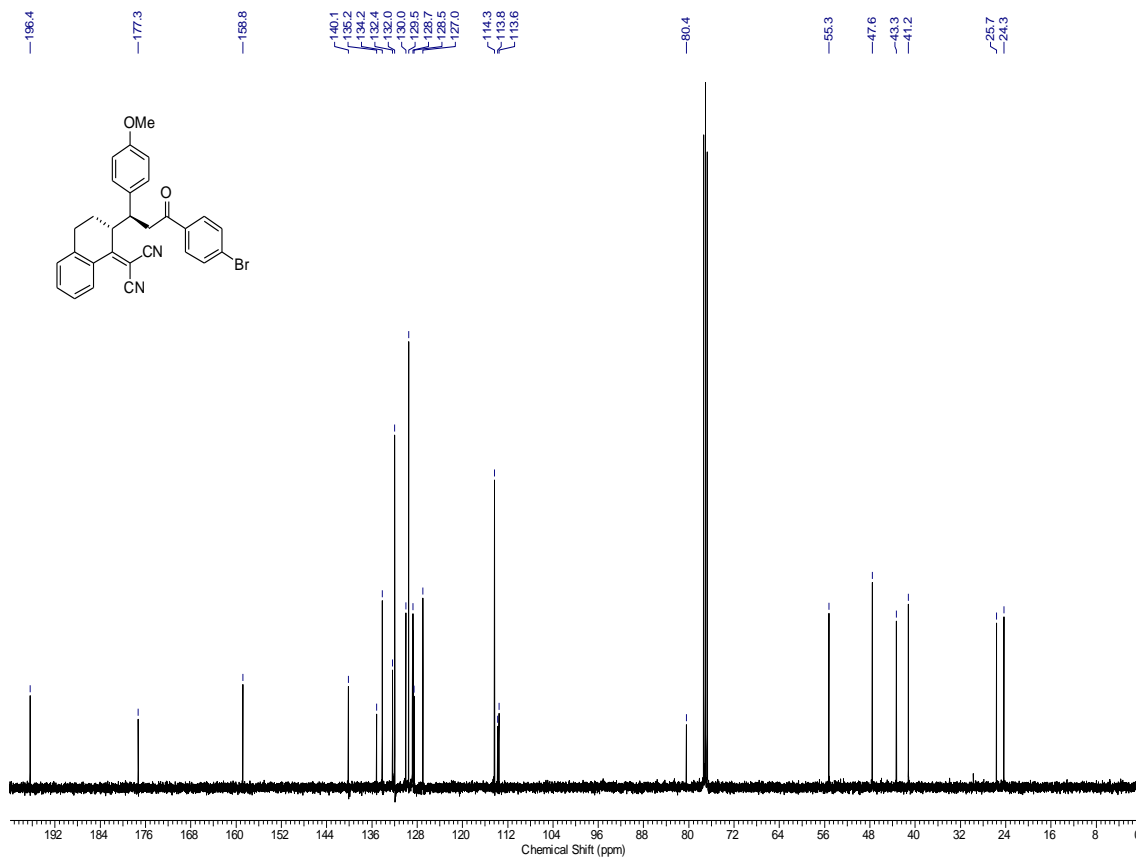
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **57** em  $\text{CDCl}_3$ .



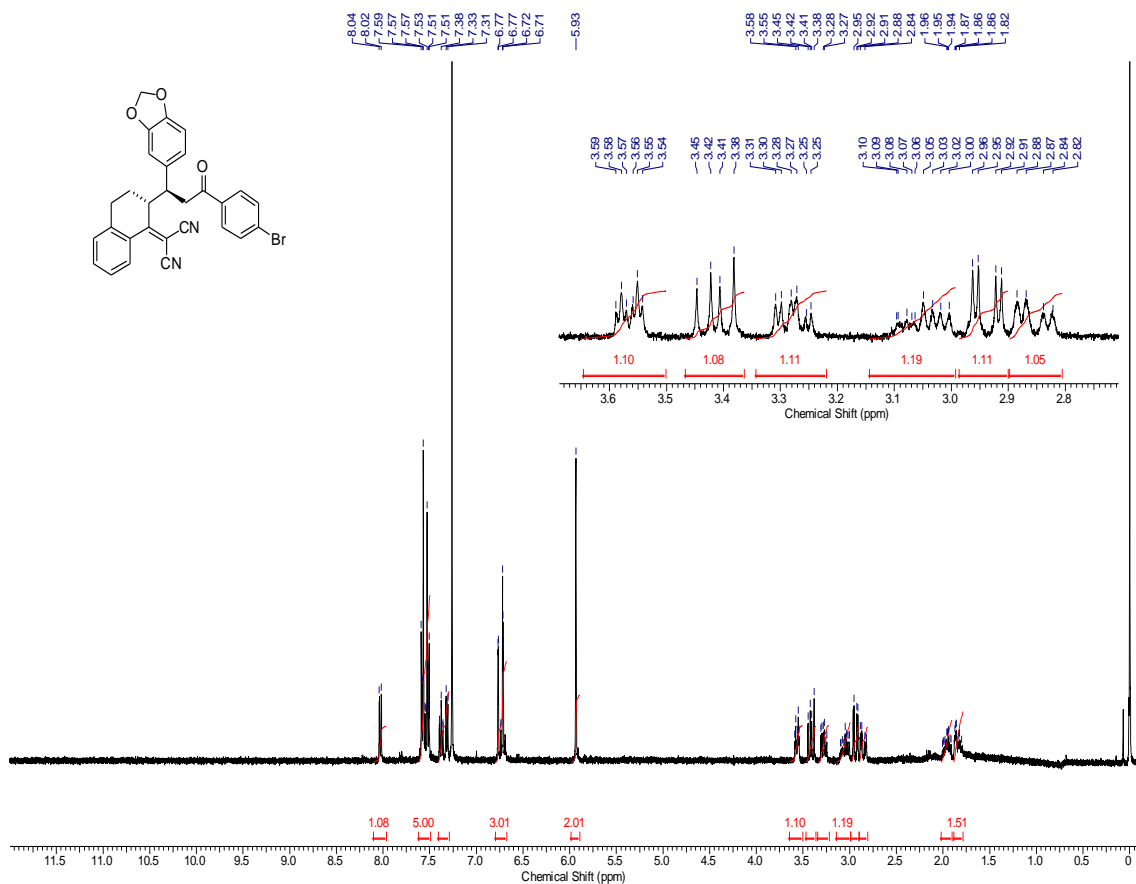
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **57** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **58** em  $\text{CDCl}_3$ .

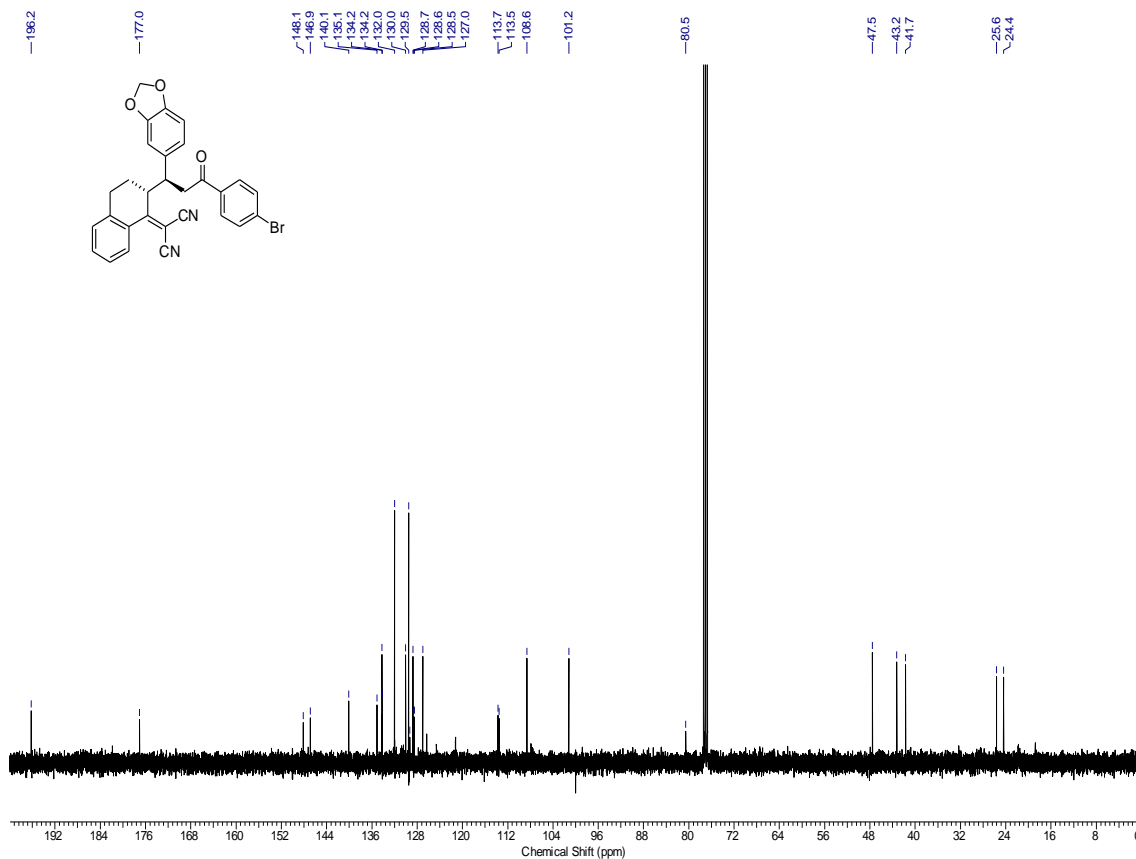


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **58** em  $\text{CDCl}_3$ .

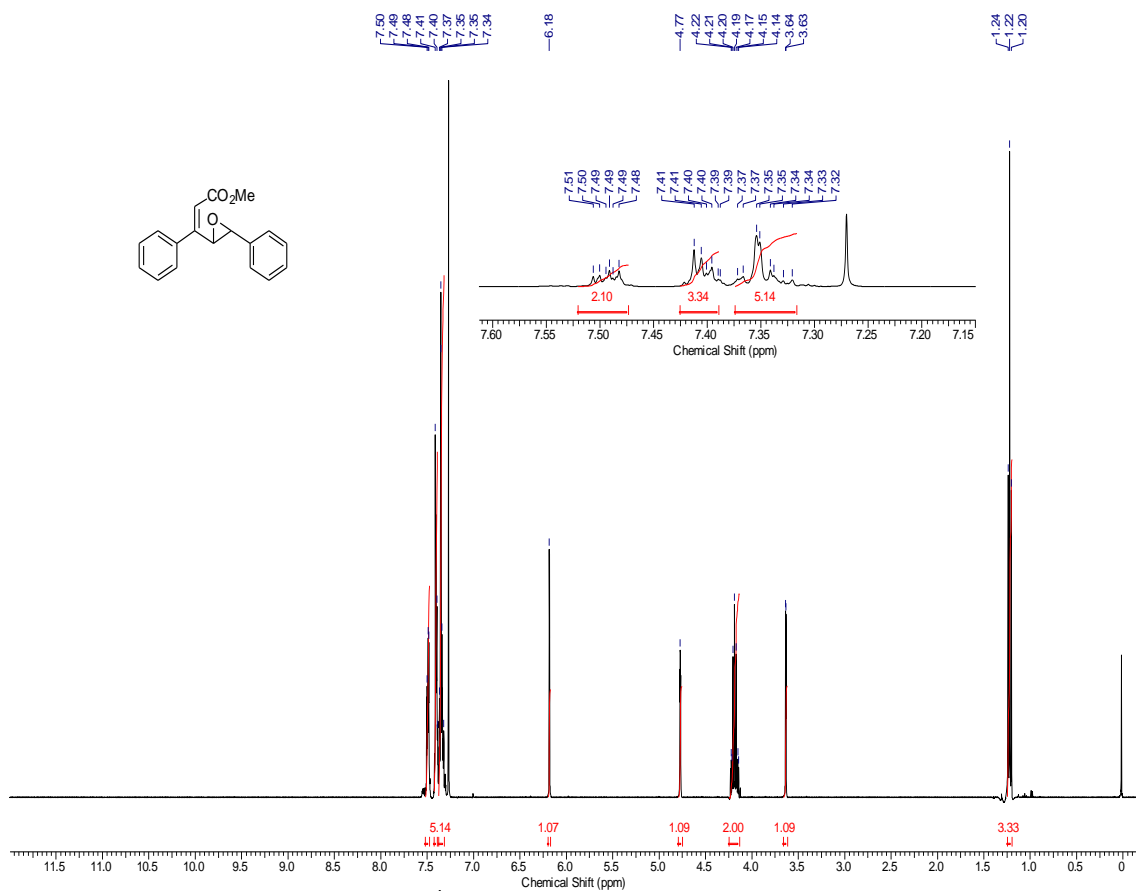


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **59** em  $\text{CDCl}_3$ .

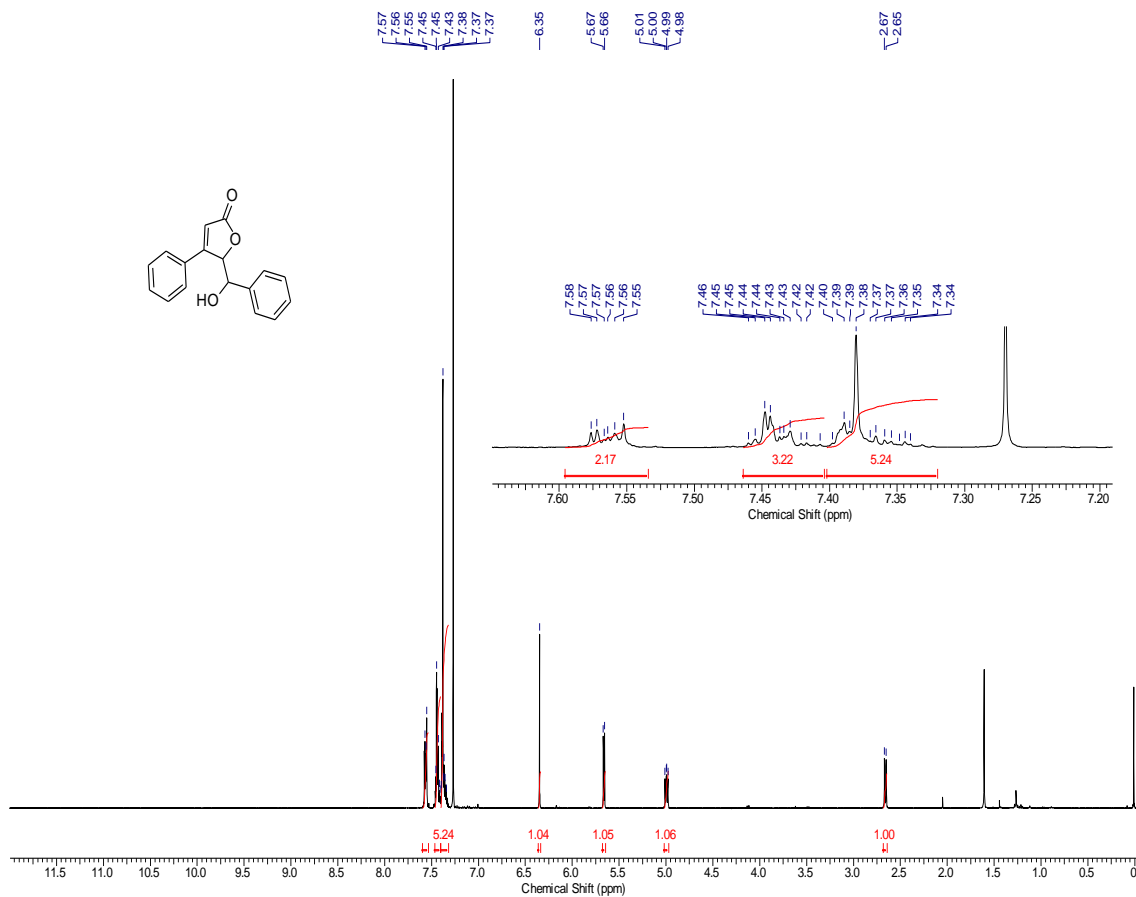




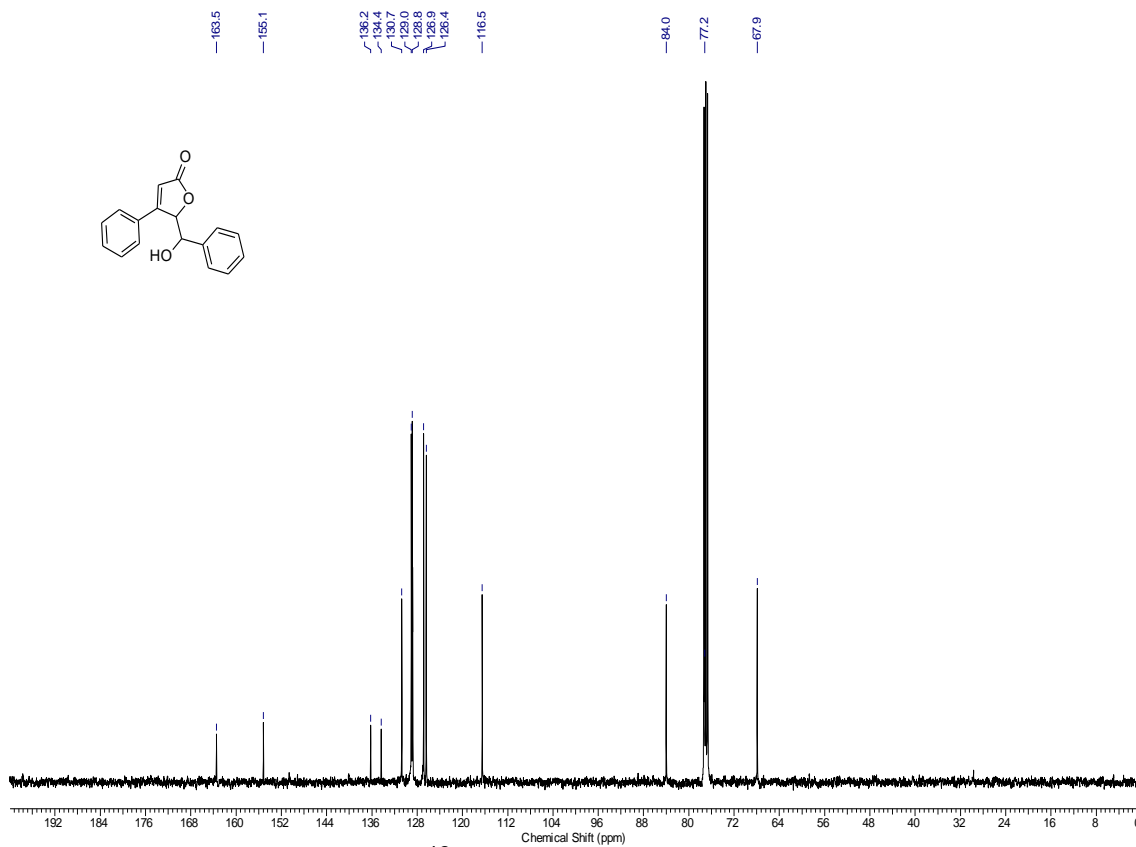
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **59** em  $\text{CDCl}_3$ .



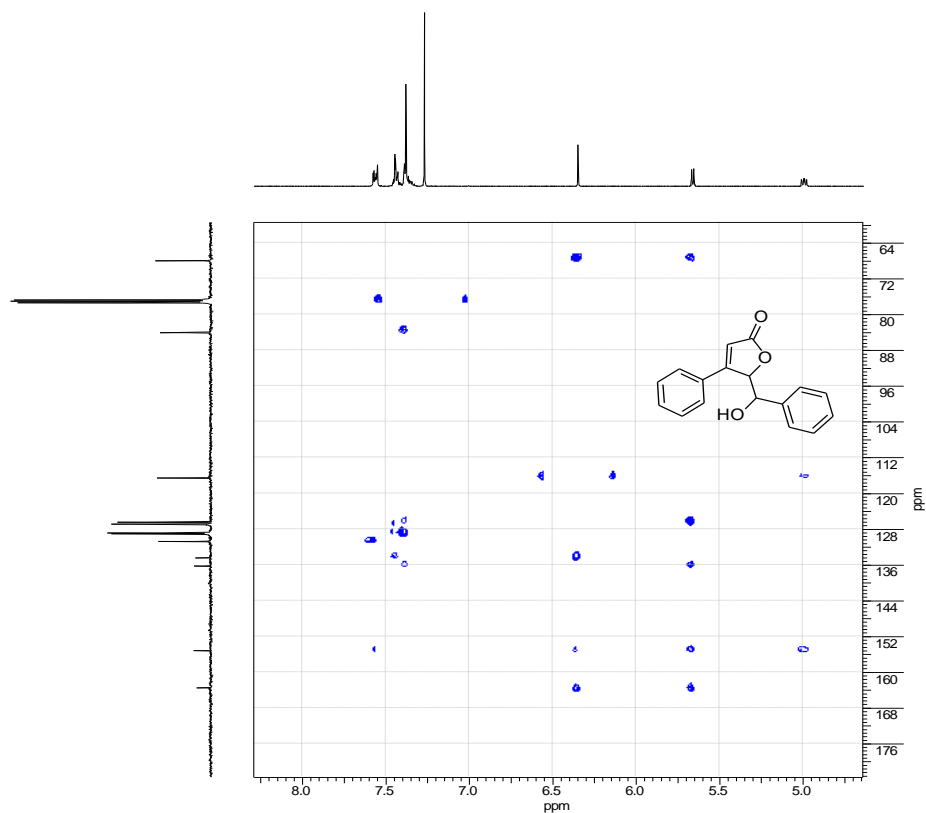
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **60** em  $\text{CDCl}_3$ .



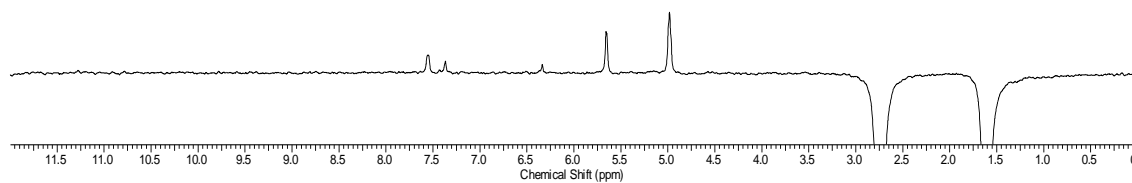
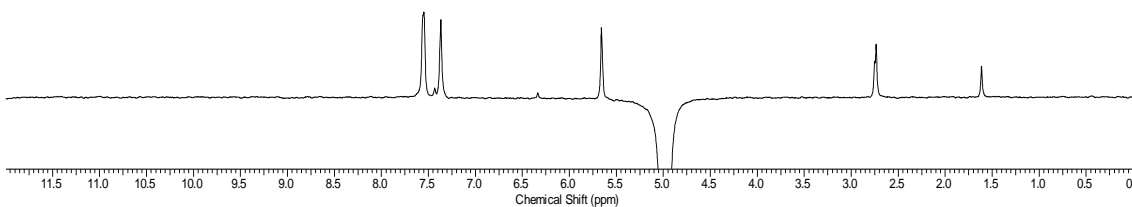
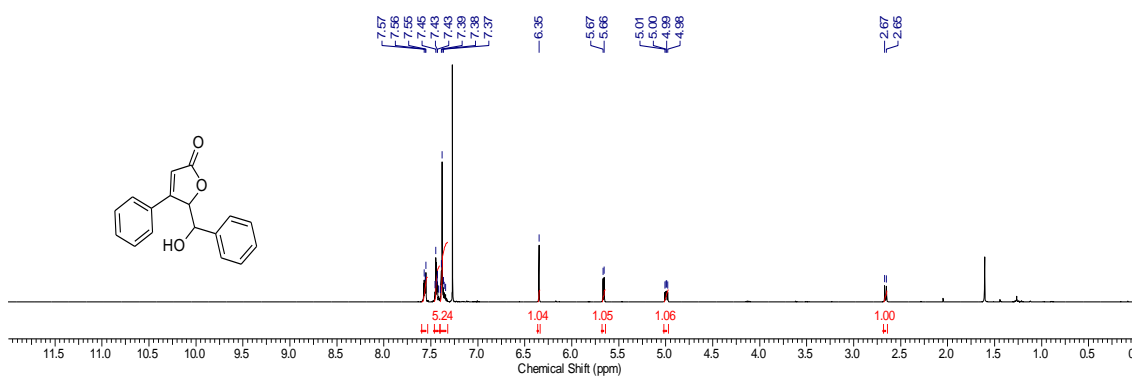
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **62** em CDCl<sub>3</sub>.



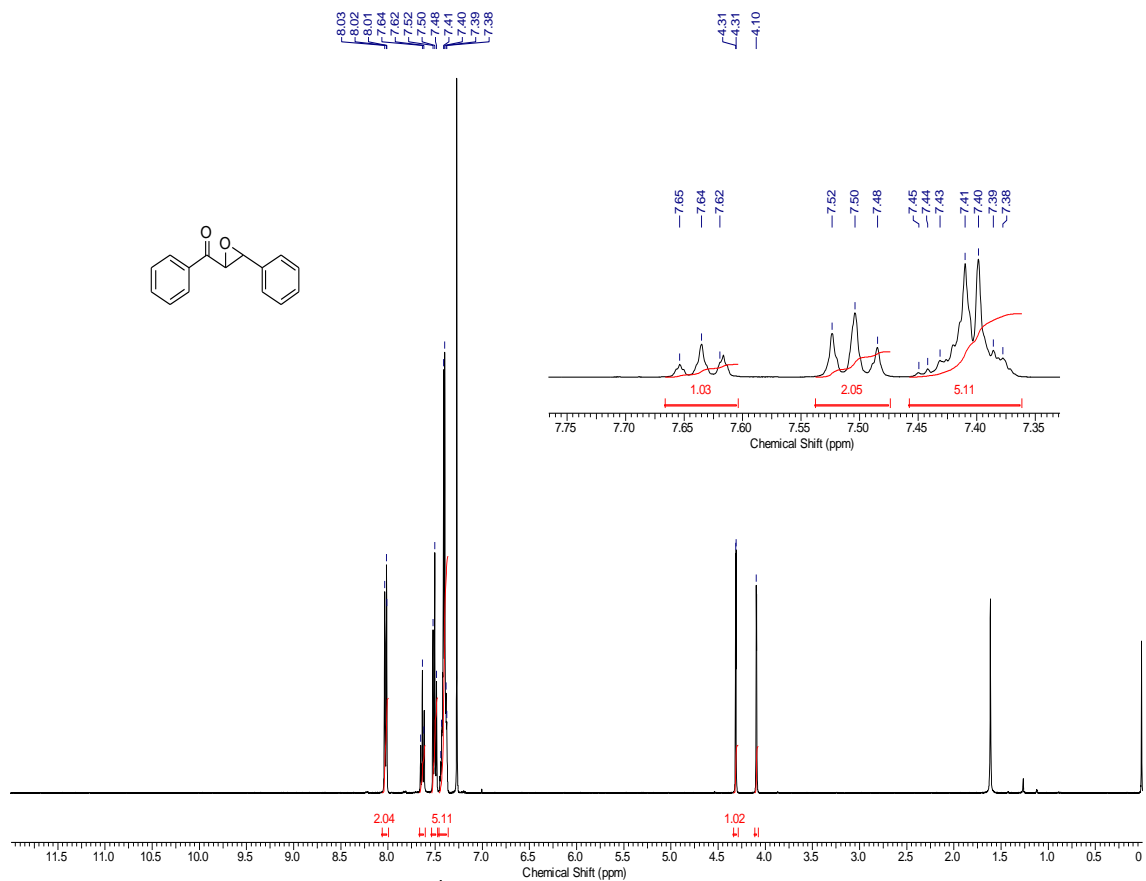
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **62** em CDCl<sub>3</sub>.



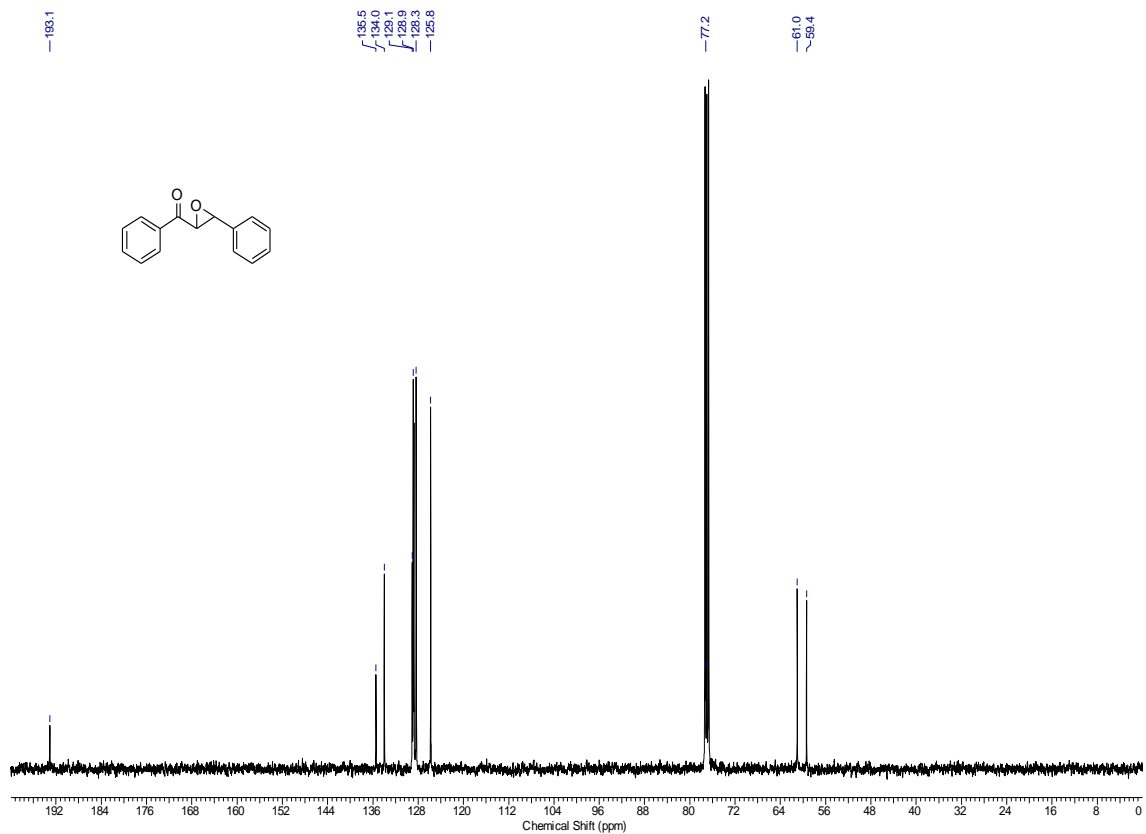
Correlações HMBC (400 MHz) composto **62** em  $\text{CDCl}_3$ .



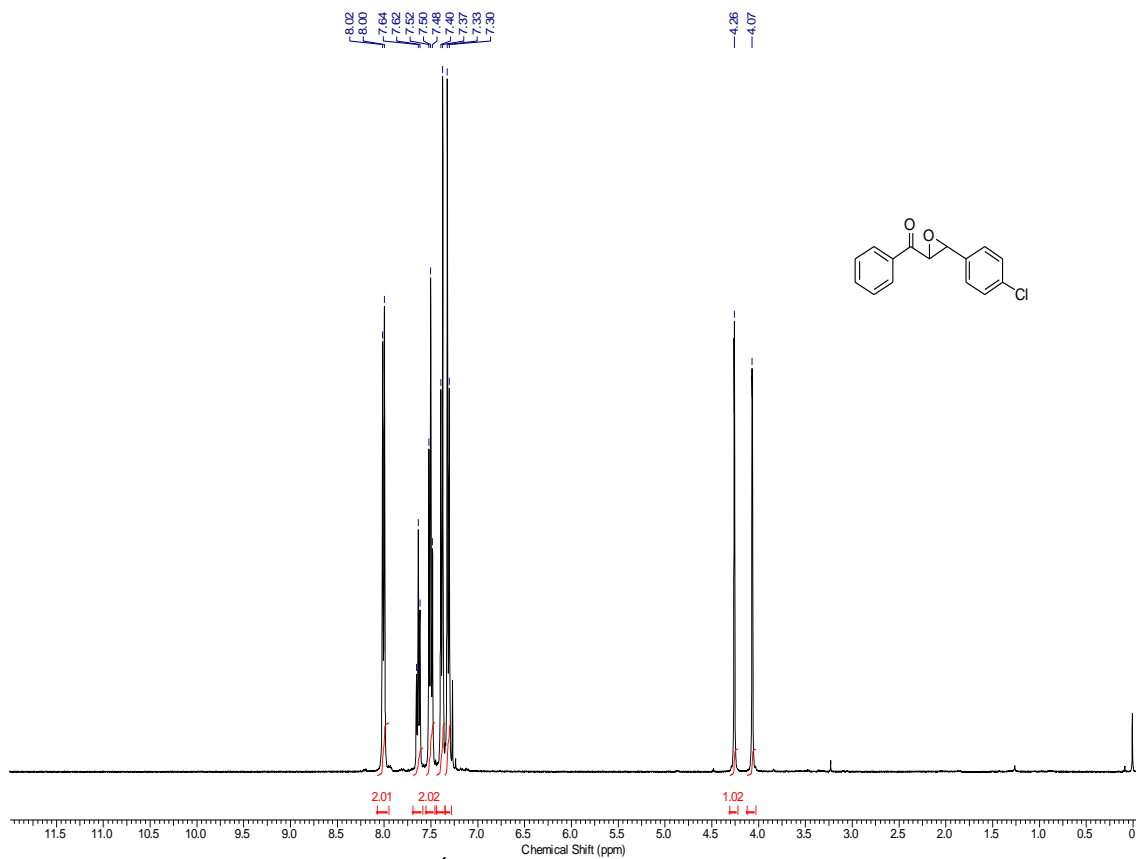
Espectro de NOESY (400 MHz) composto **62** em  $\text{CDCl}_3$ .



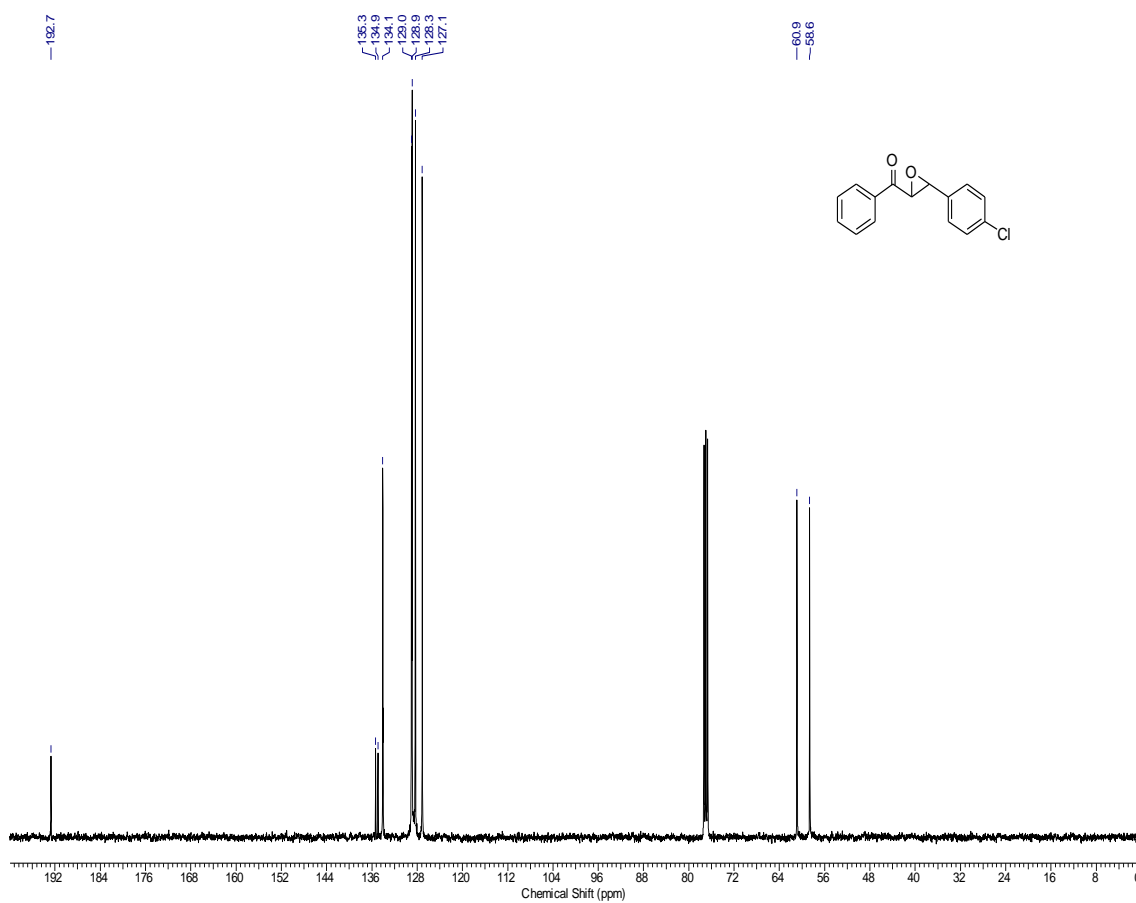
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **63** em CDCl<sub>3</sub>.



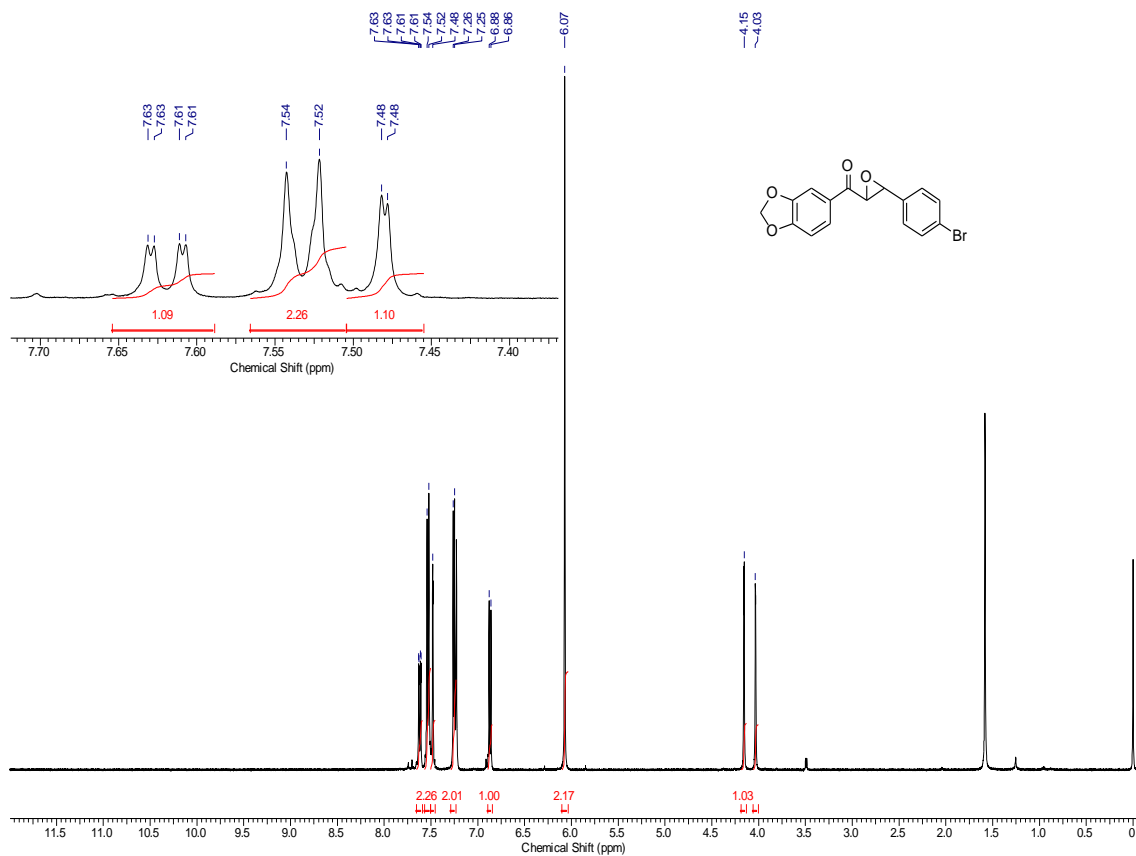
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **63** em CDCl<sub>3</sub>.



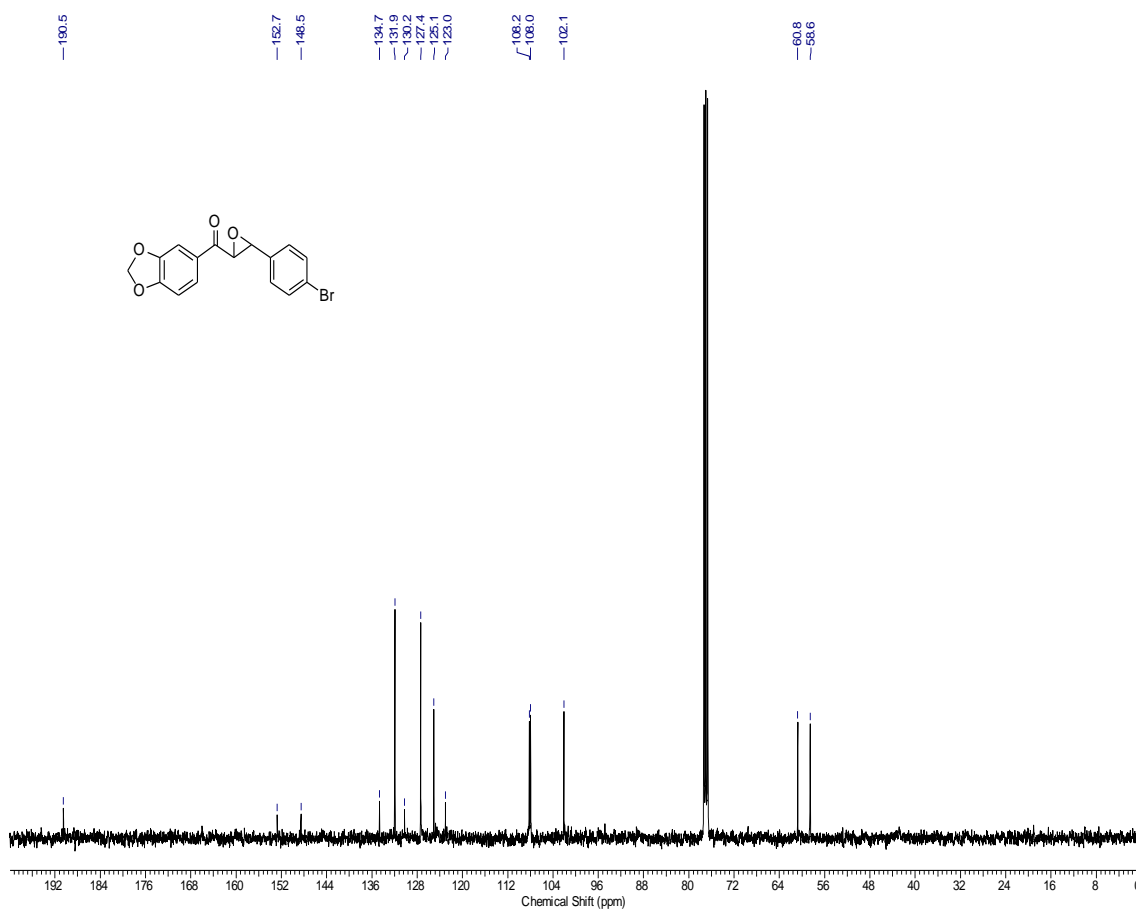
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **64** em  $\text{CDCl}_3$ .



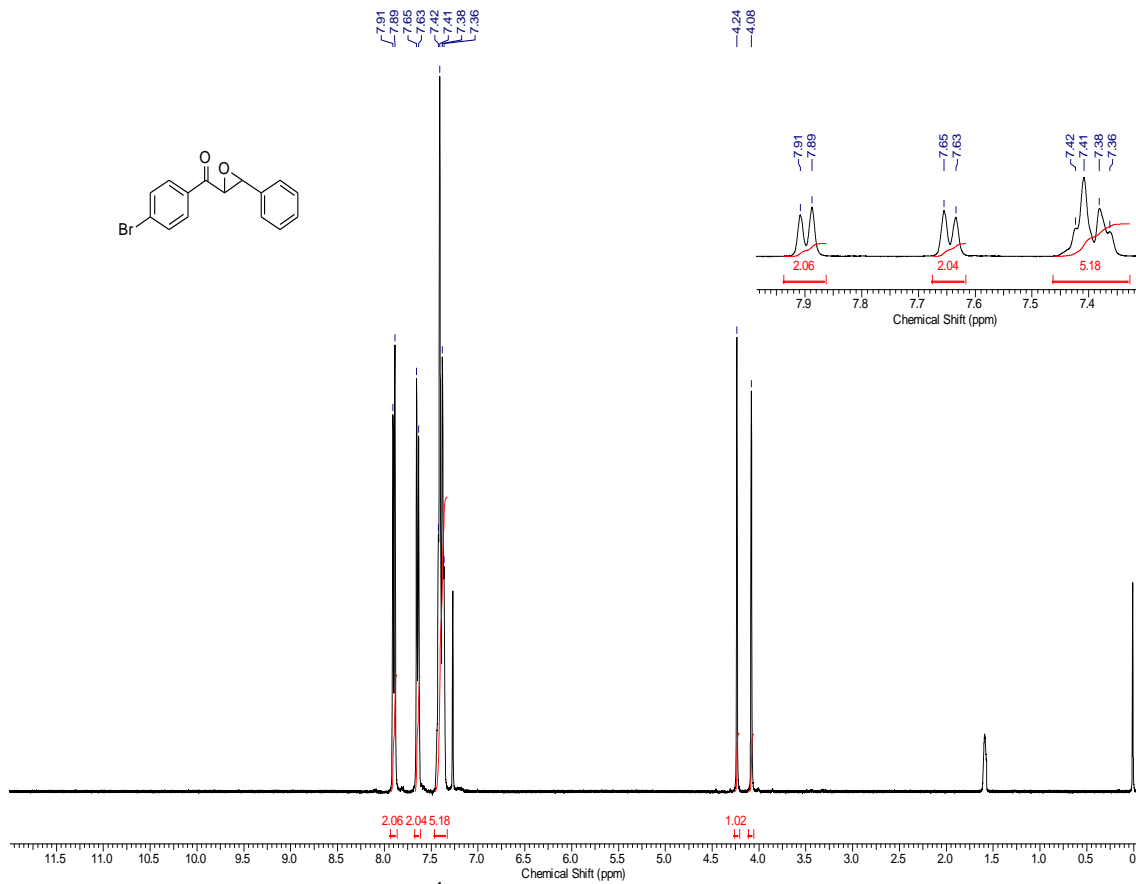
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **64** em  $\text{CDCl}_3$ .



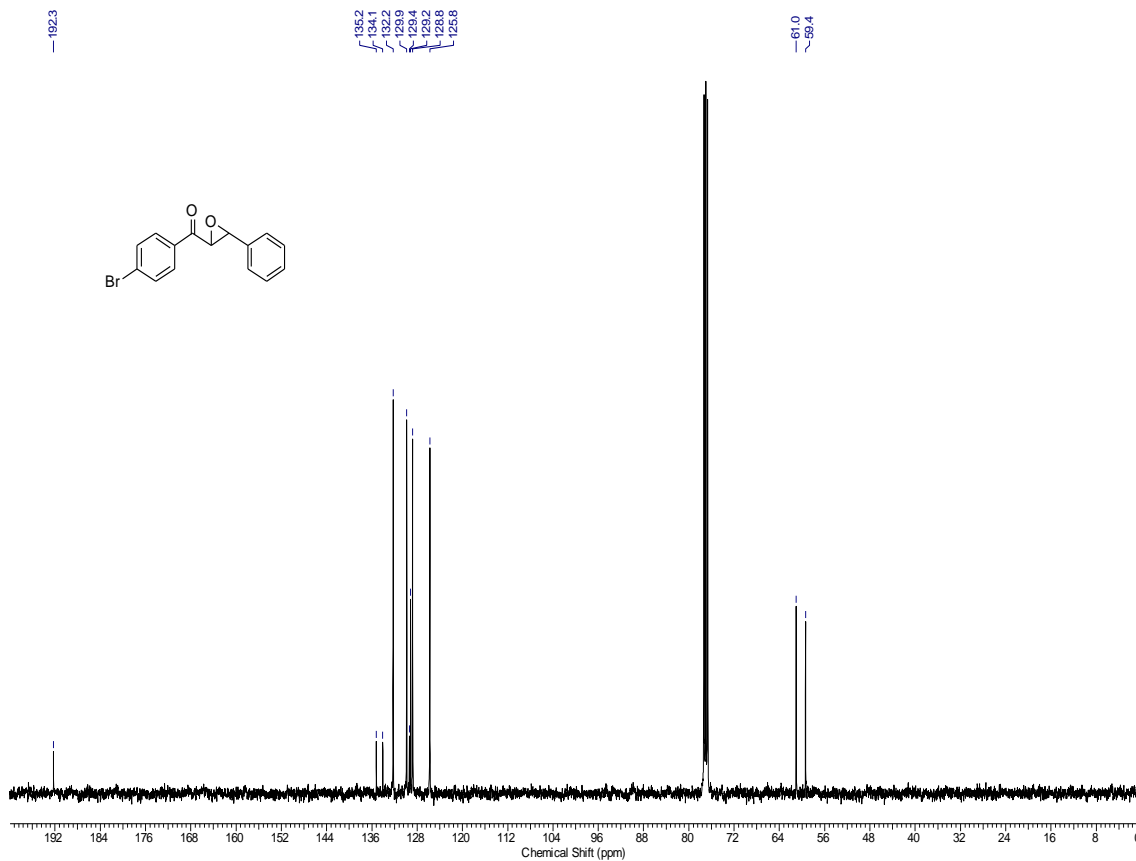
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **65** em  $\text{CDCl}_3$ .



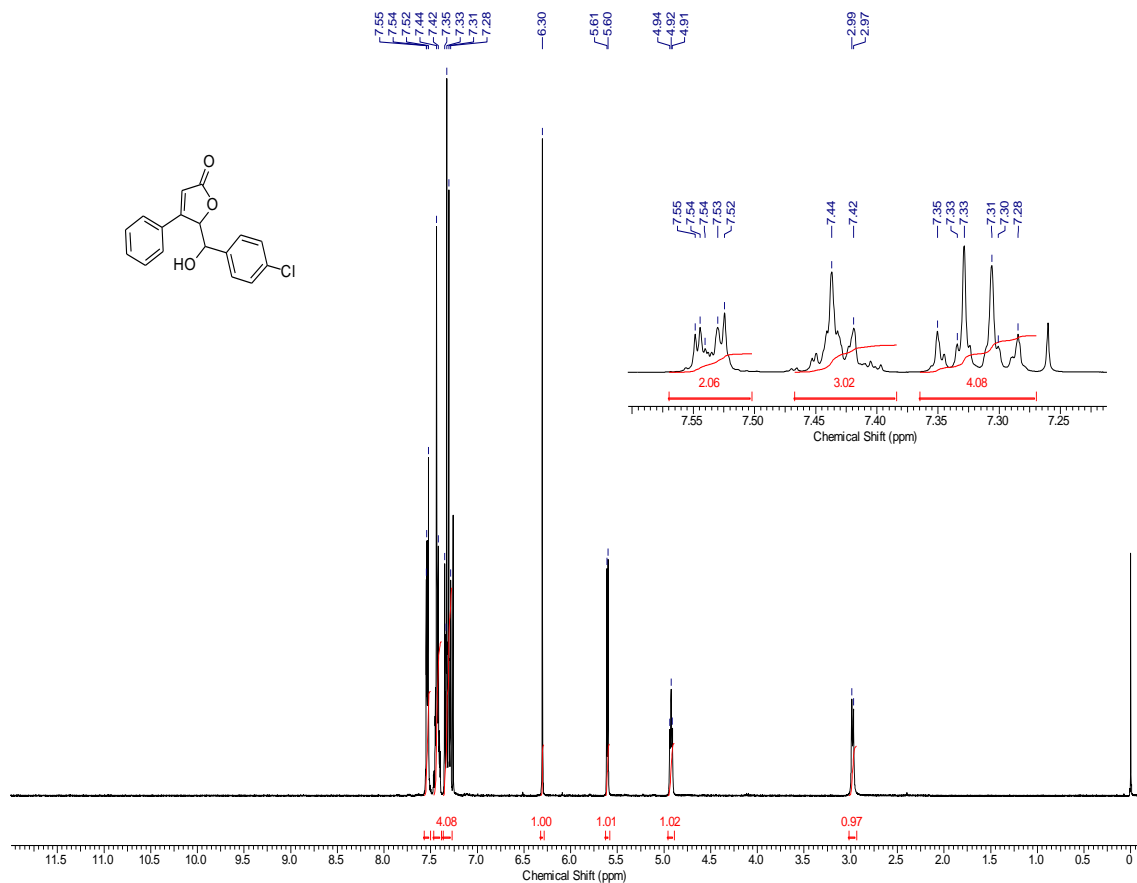
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **65** em  $\text{CDCl}_3$ .



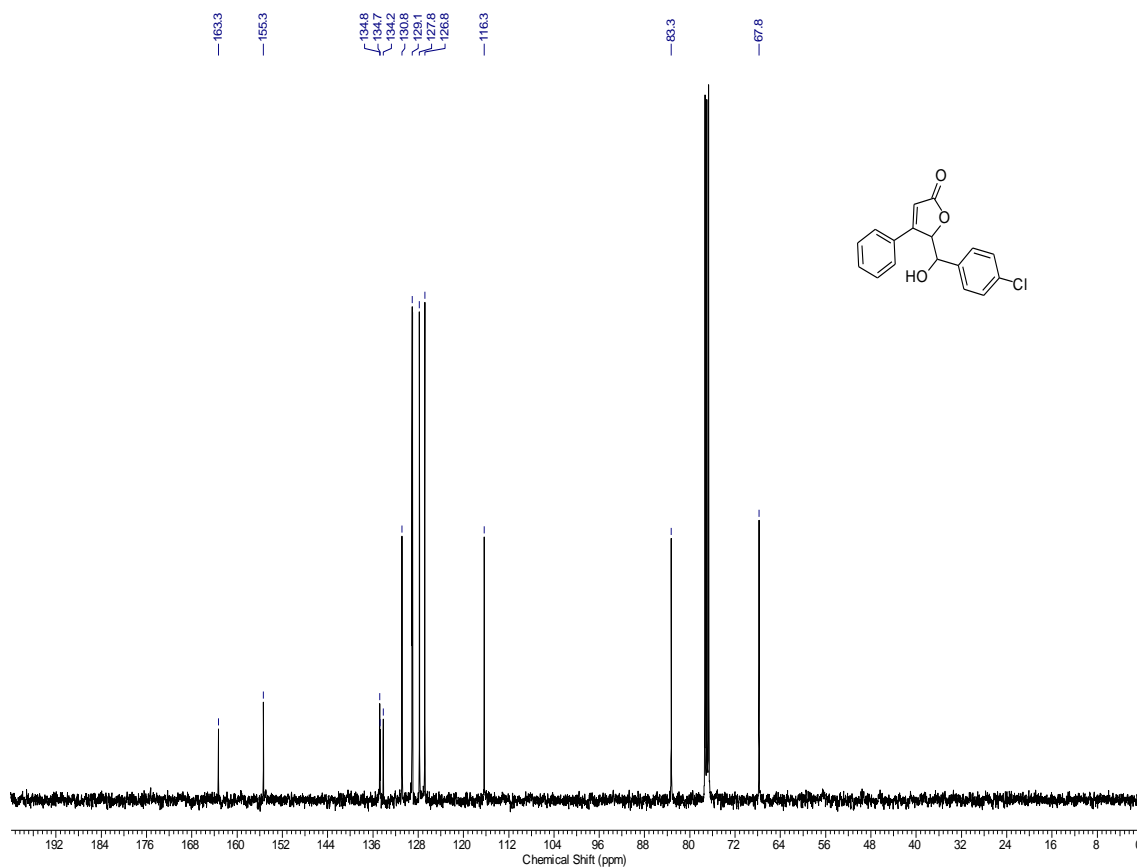
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **66** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **66** em CDCl<sub>3</sub>.

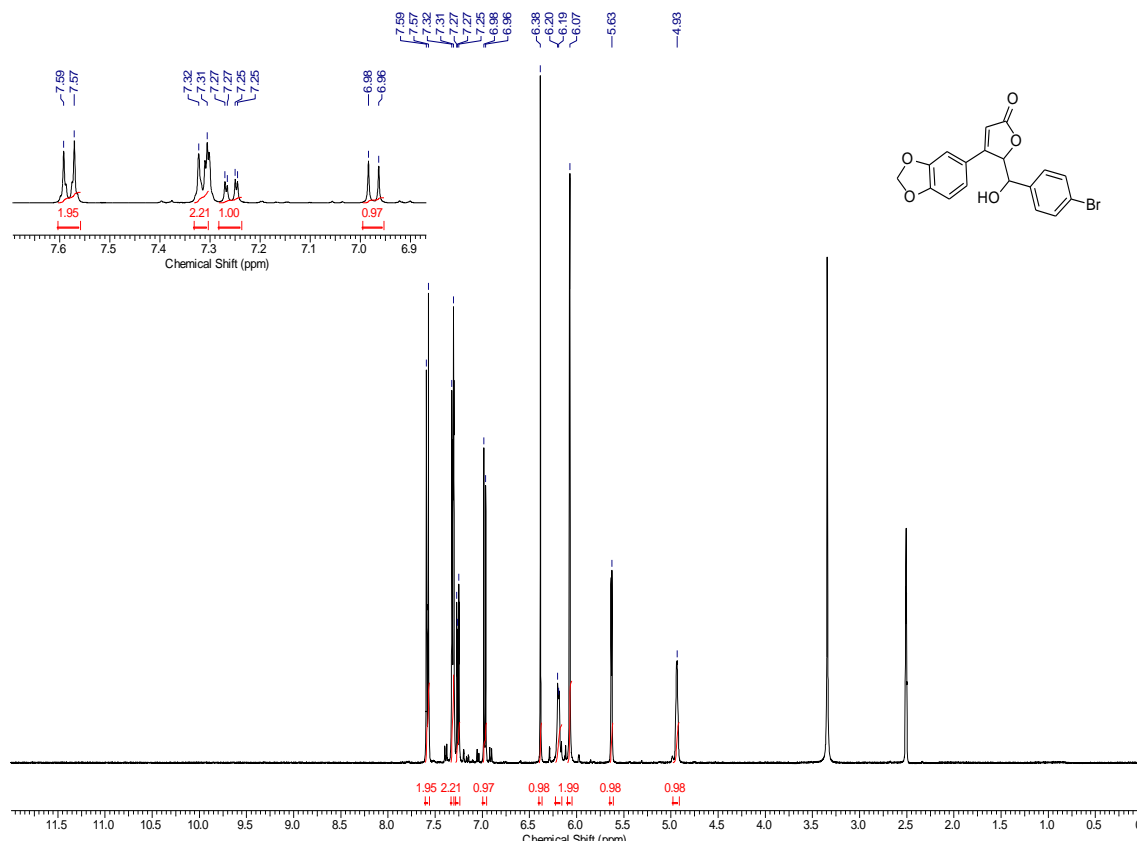


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **67** em  $\text{CDCl}_3$ .

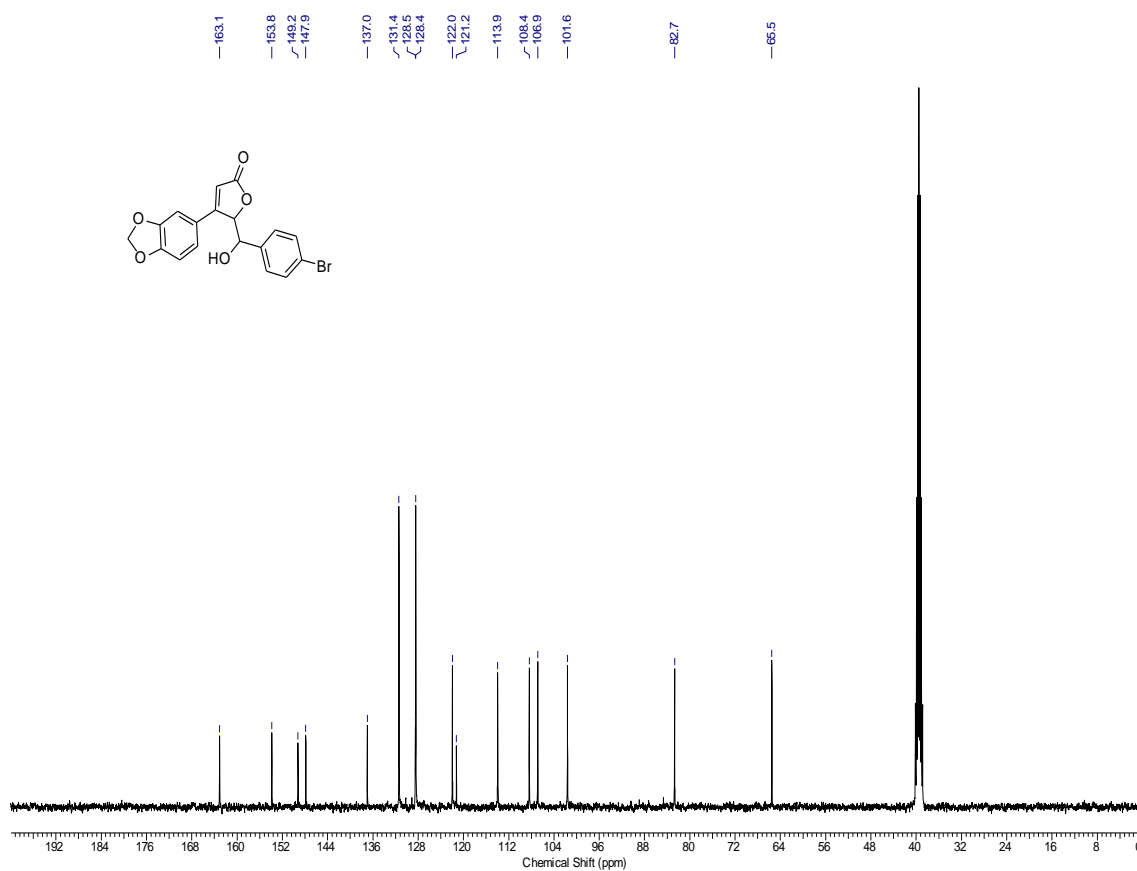


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **67** em  $\text{CDCl}_3$ .

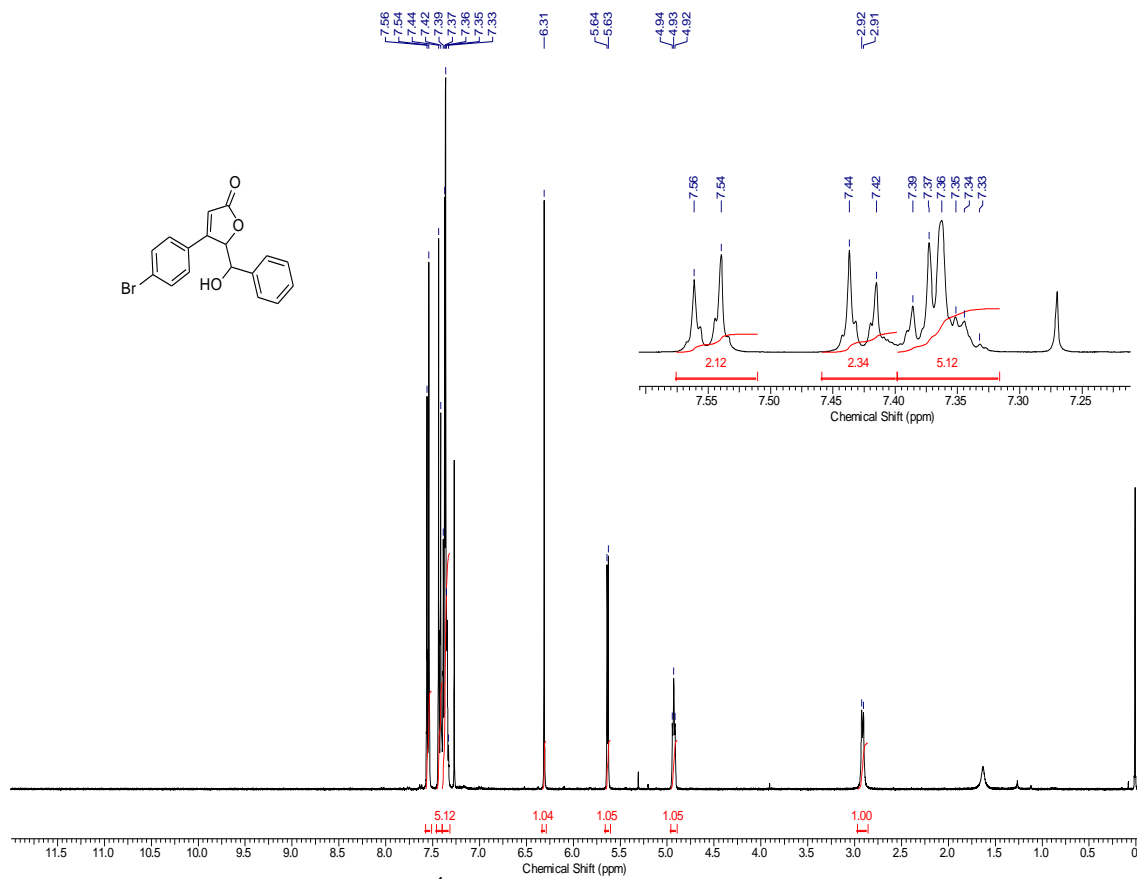




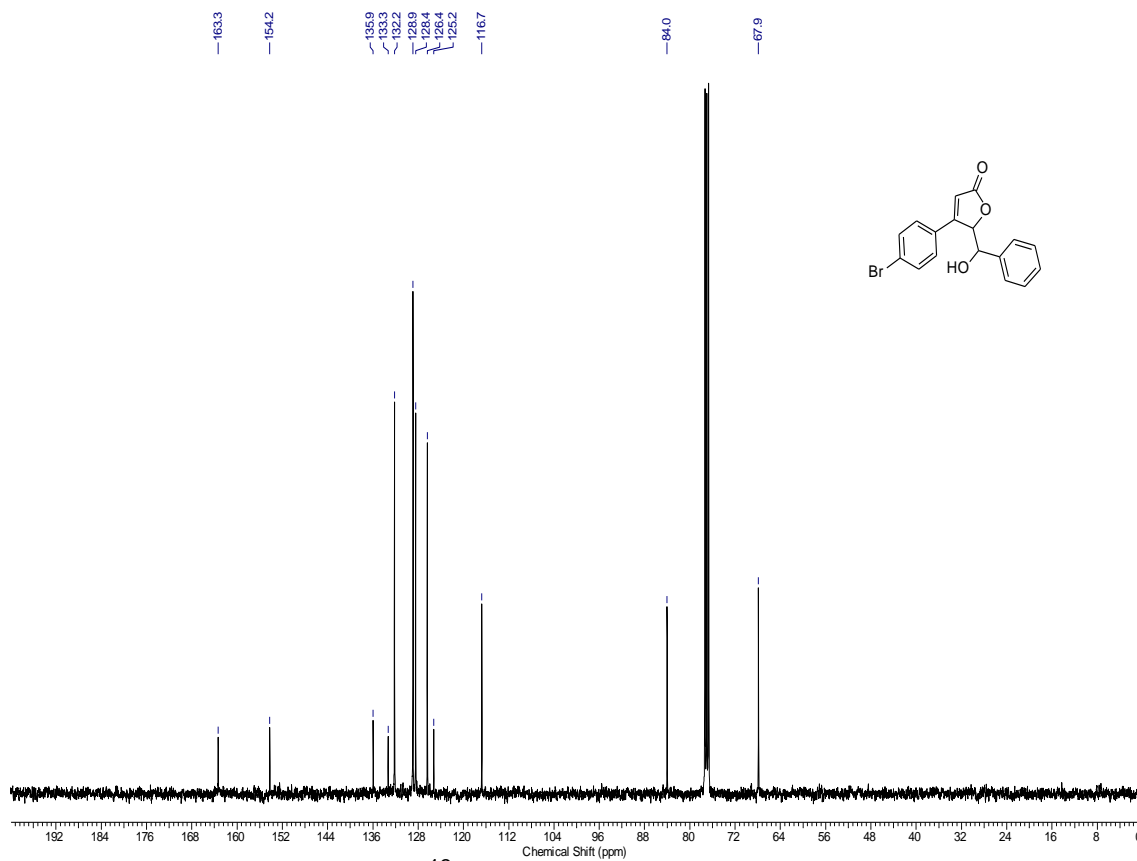
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **68** em DMSO- $d_6$ .



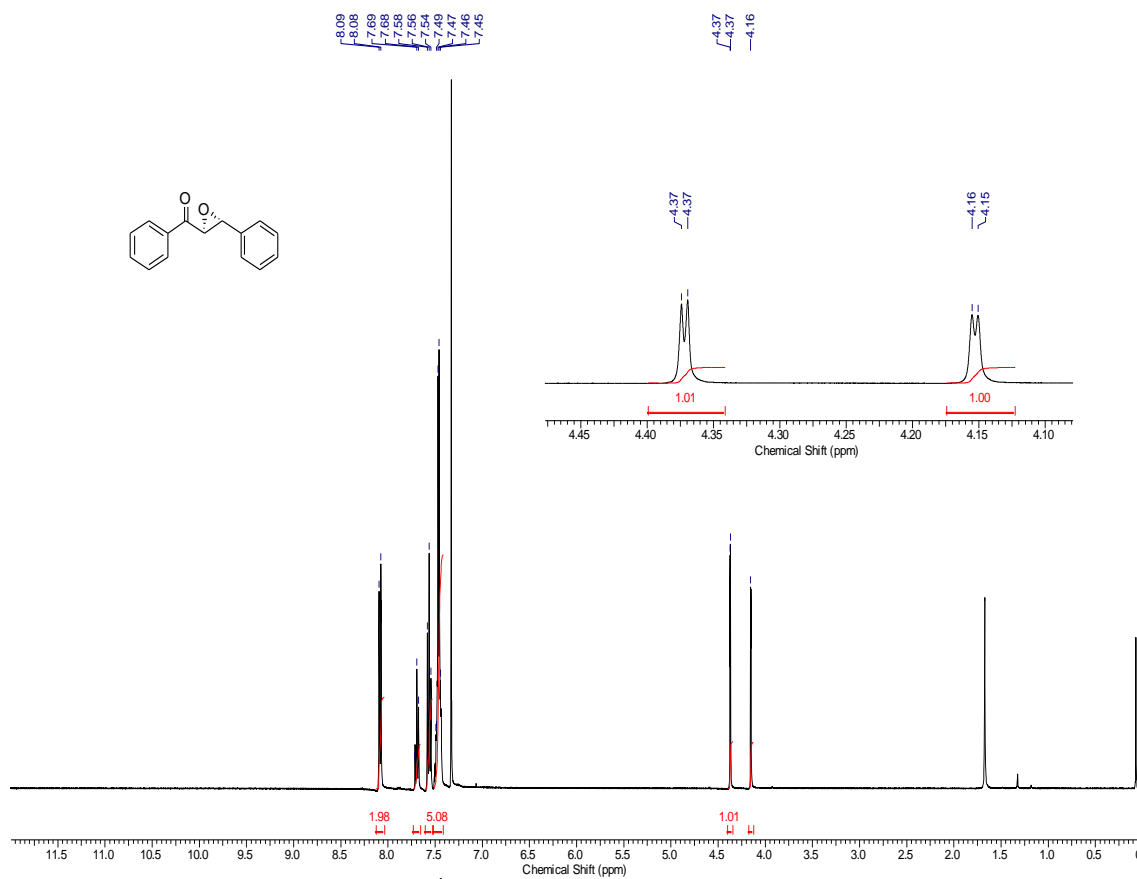
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **68** DMSO- $d_6$ .



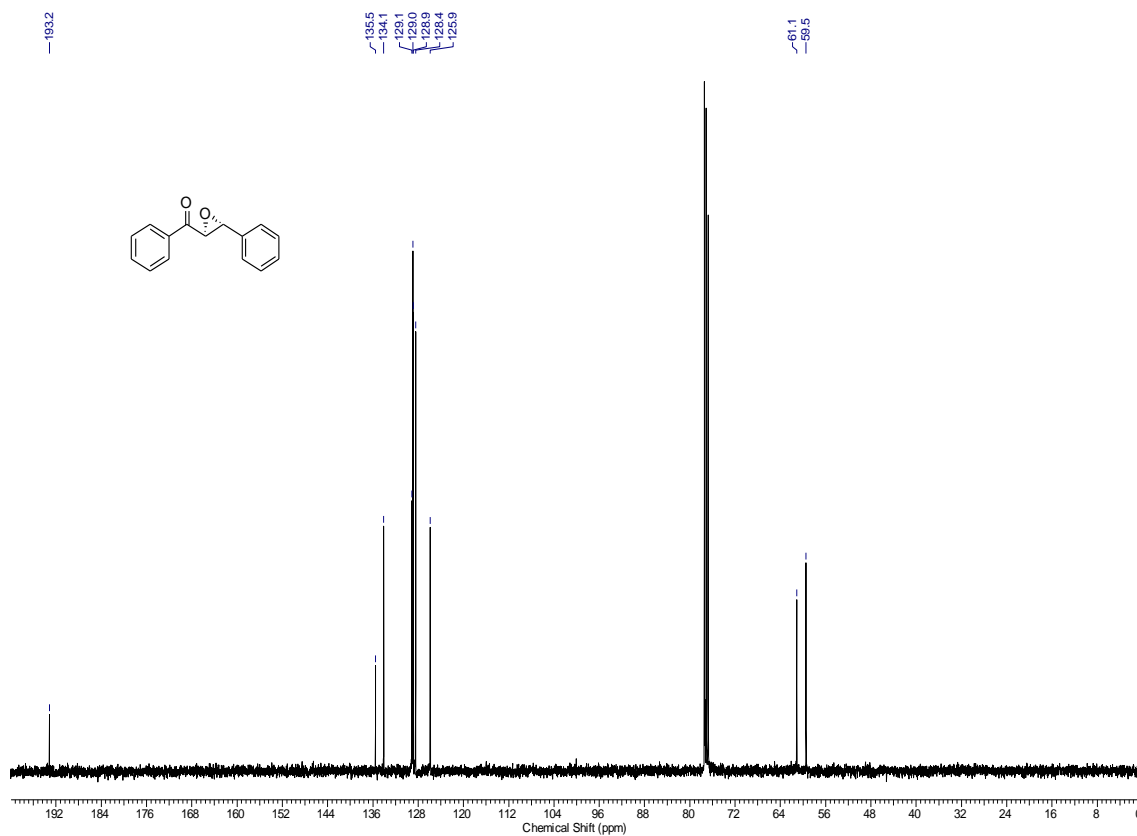
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **69** em CDCl<sub>3</sub>.



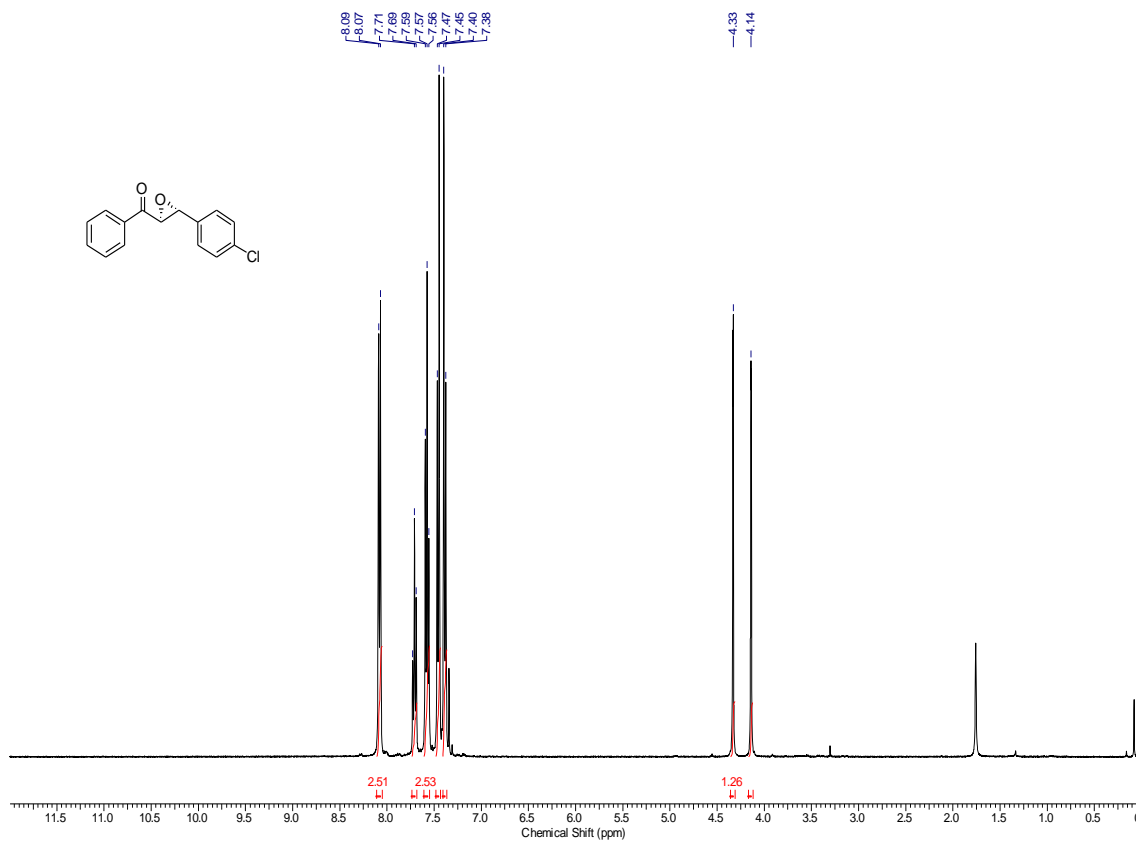
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **69** em CDCl<sub>3</sub>.



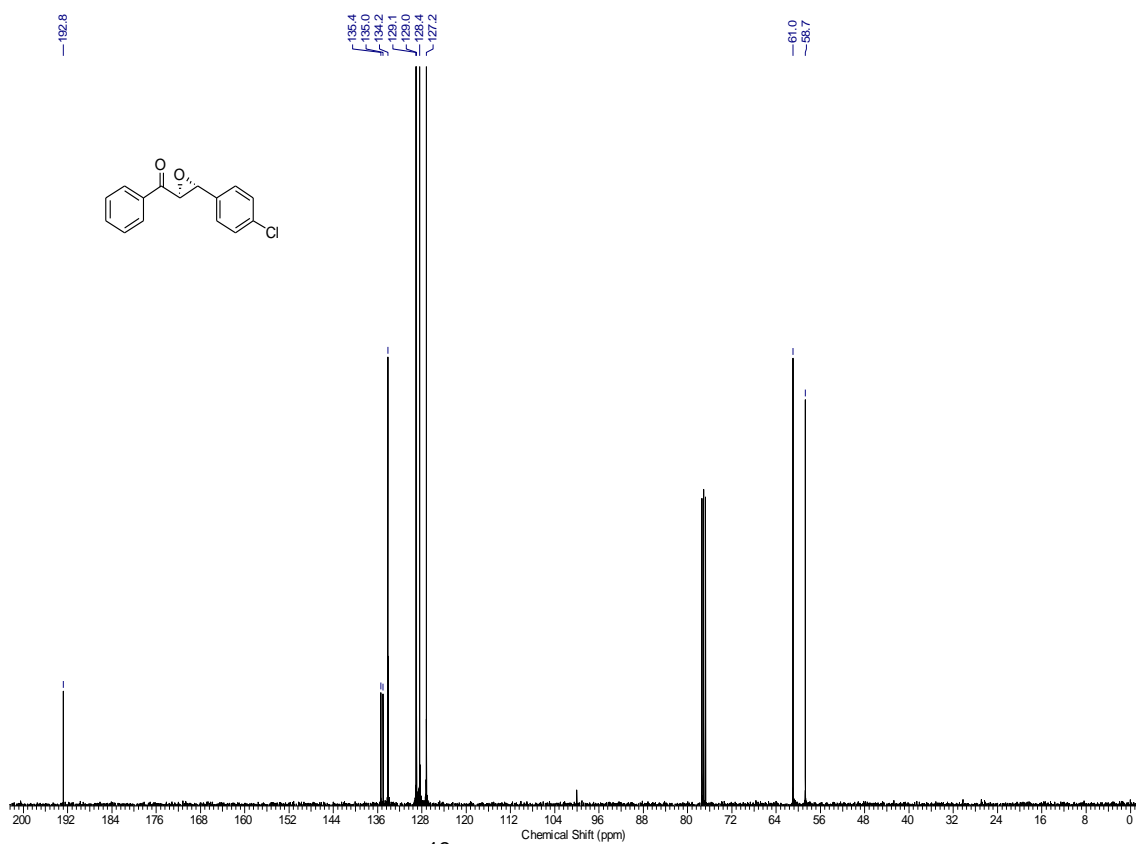
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 71 em CDCl<sub>3</sub>.



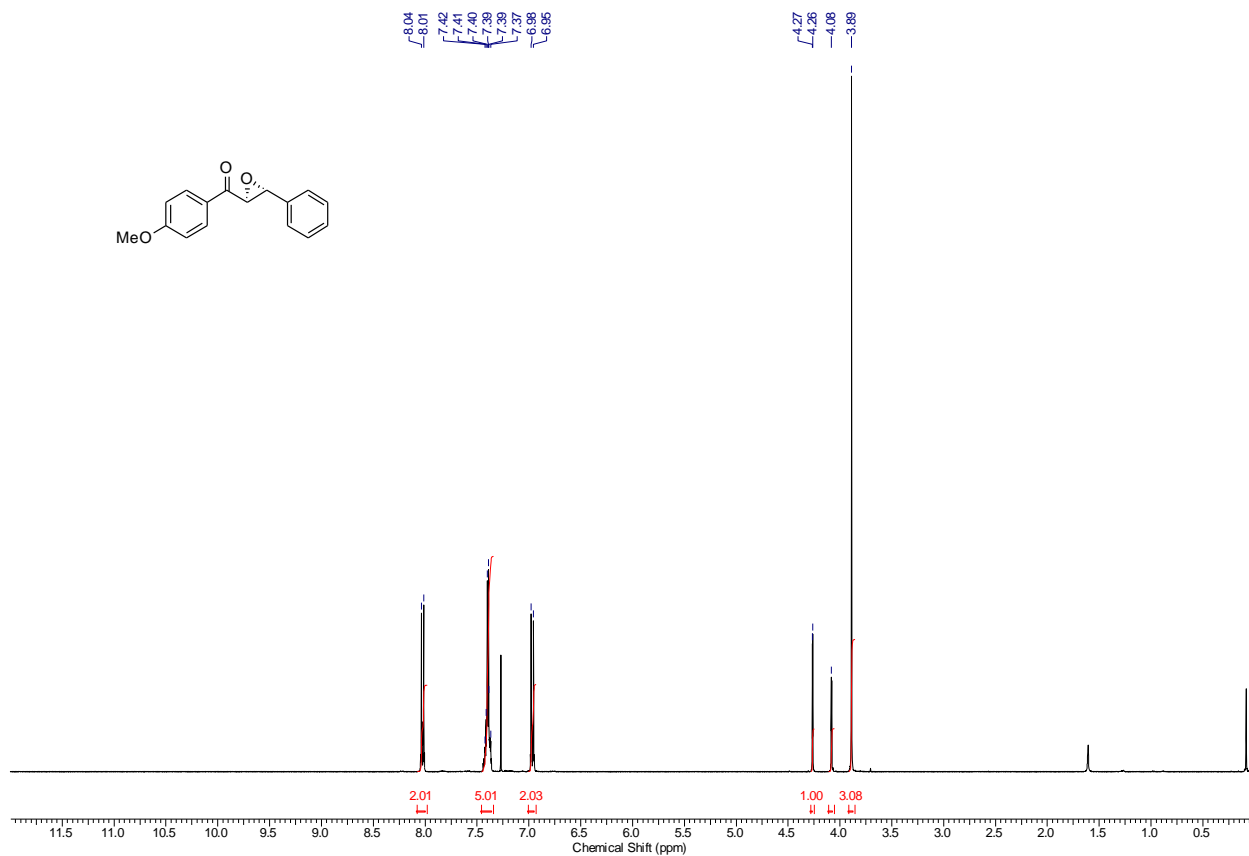
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 71 em CDCl<sub>3</sub>.



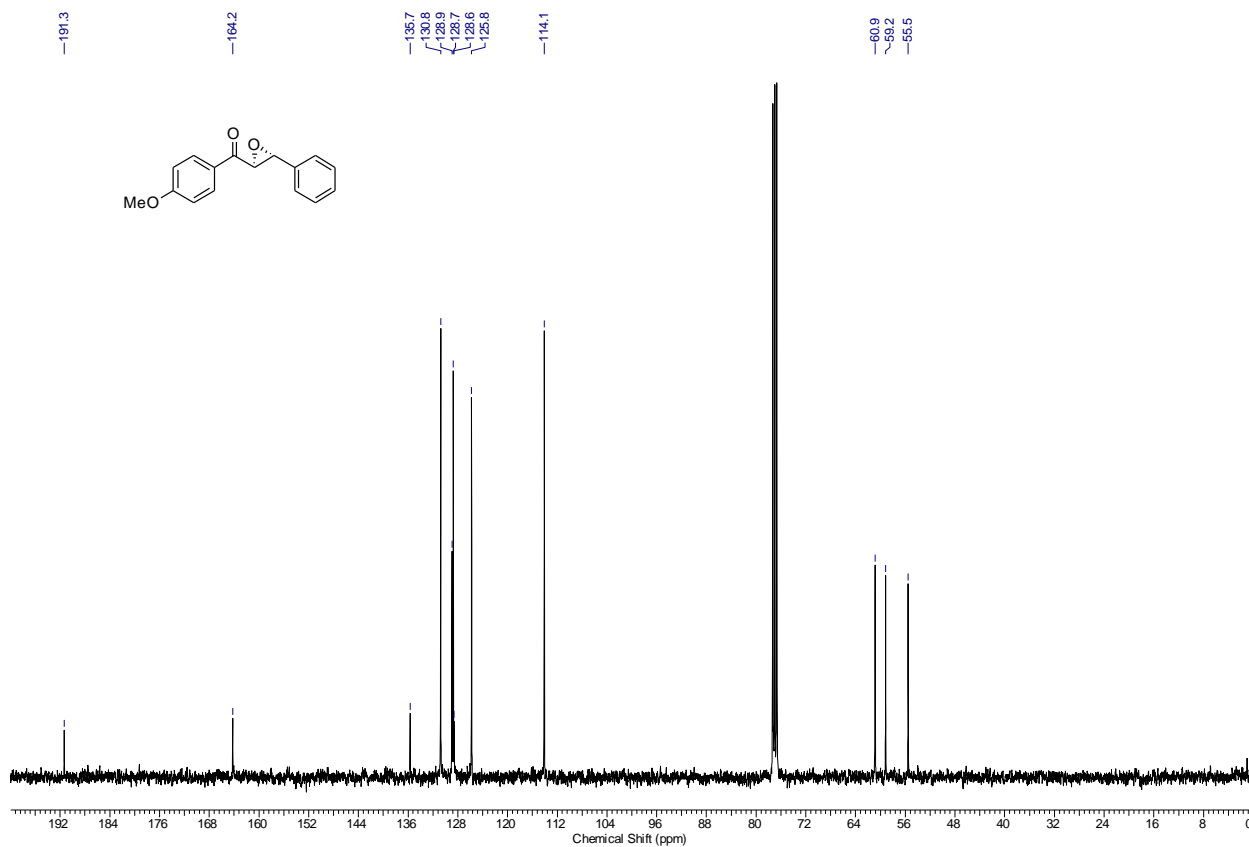
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **72** em  $\text{CDCl}_3$ .



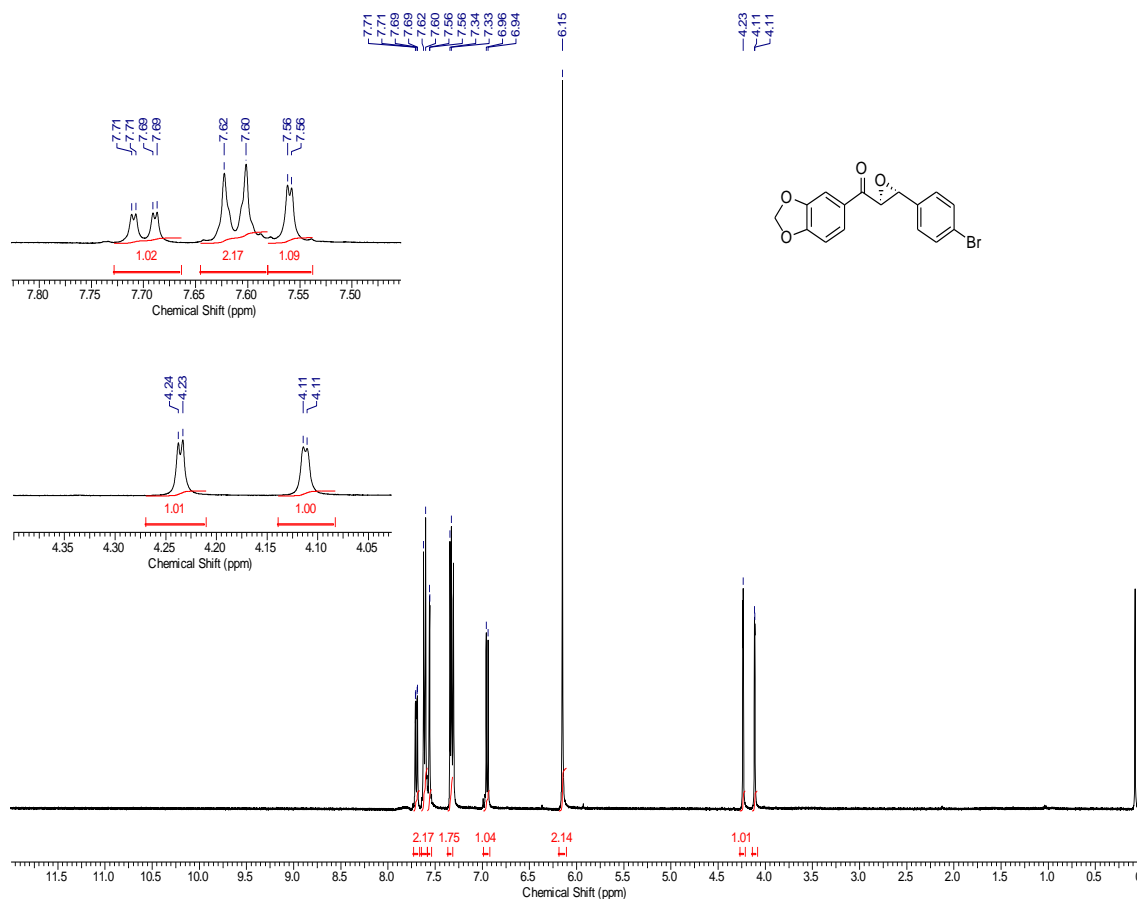
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) composto **72** em  $\text{CDCl}_3$ .



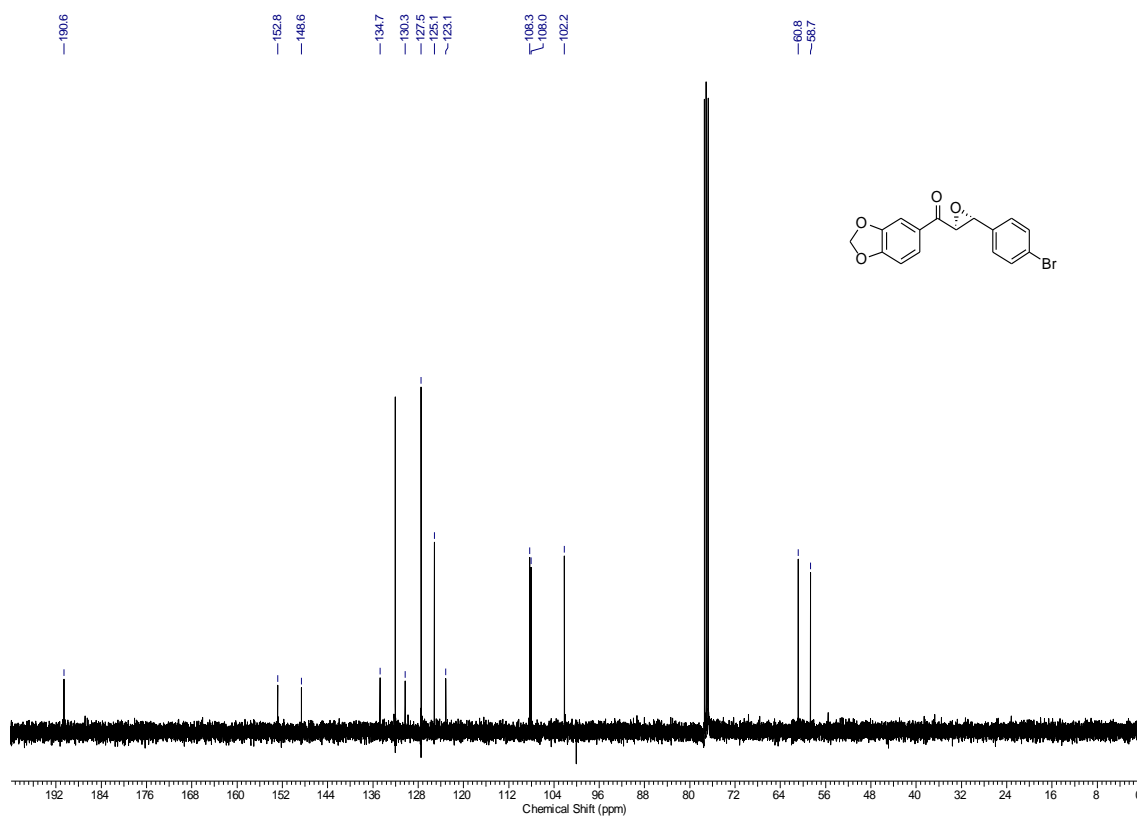
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **73** em CDCl<sub>3</sub>.



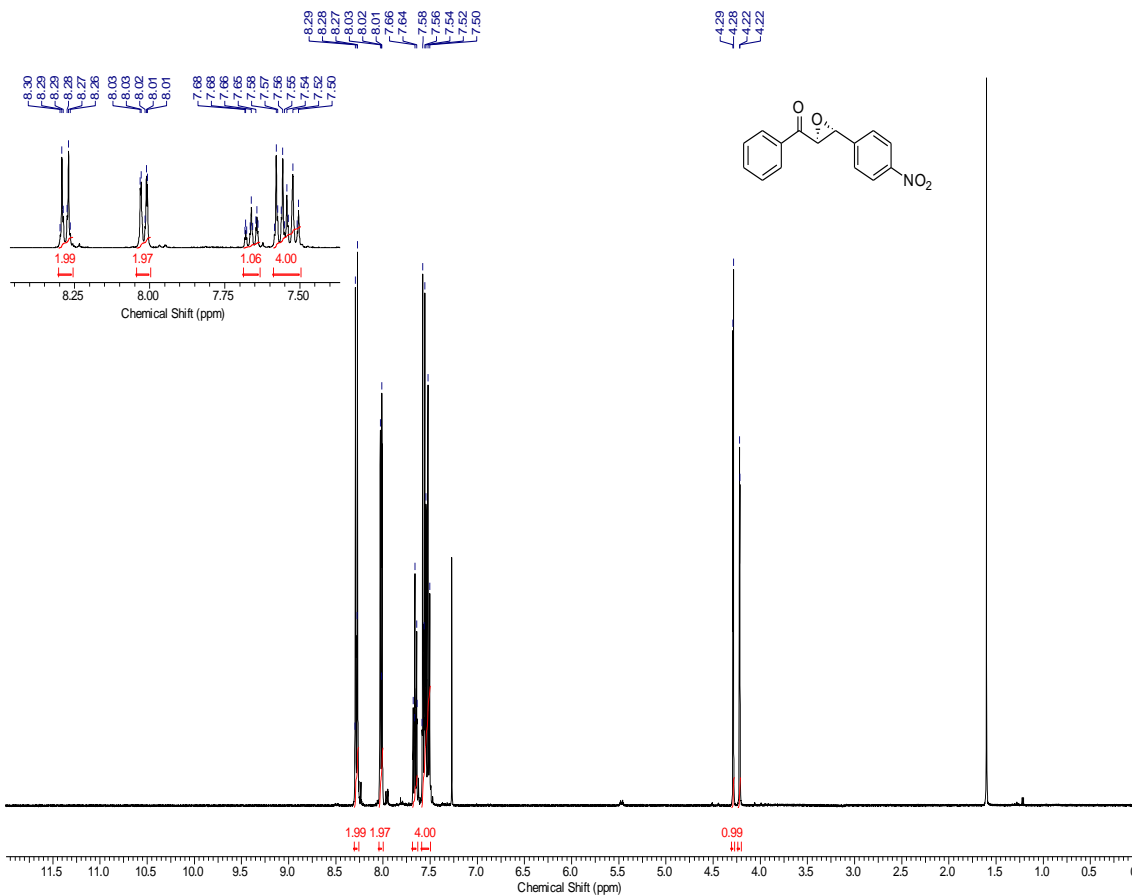
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **73** em CDCl<sub>3</sub>.



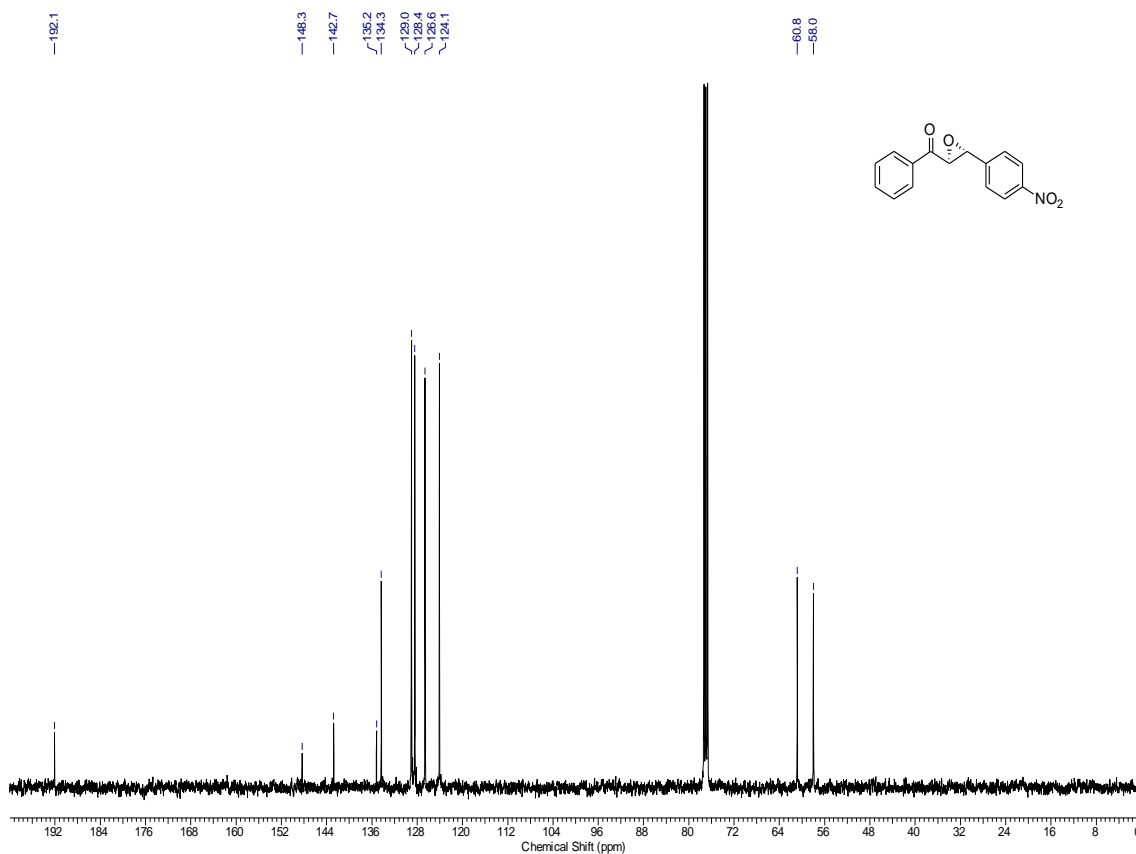
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **74** em CDCl<sub>3</sub>.



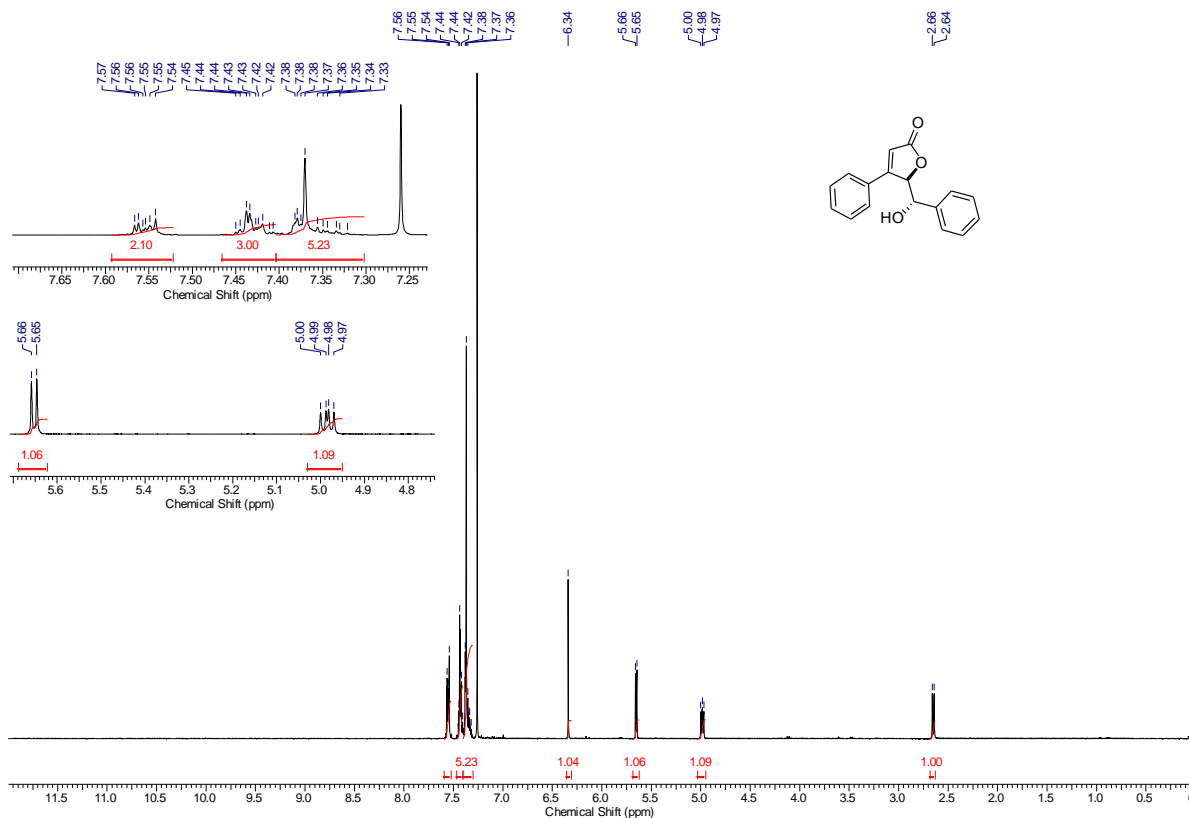
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **74** em CDCl<sub>3</sub>.



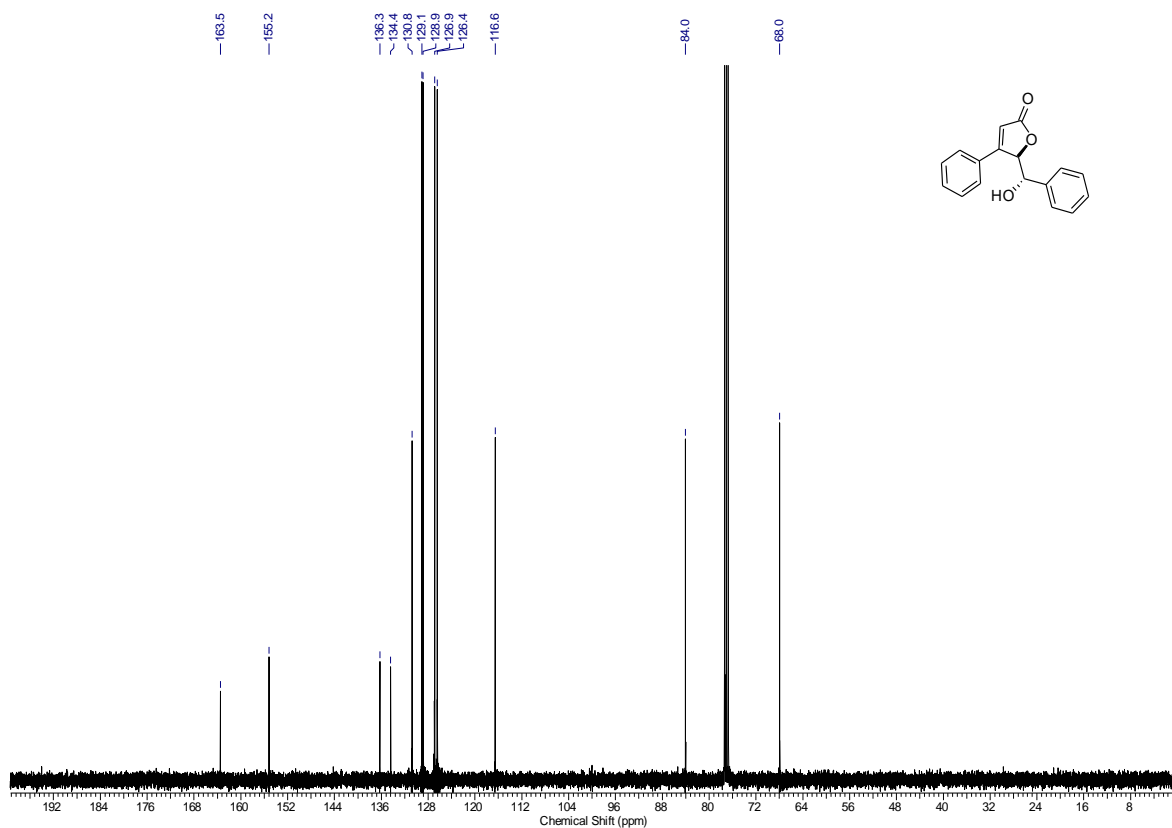
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **75** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **75** em  $\text{CDCl}_3$ .

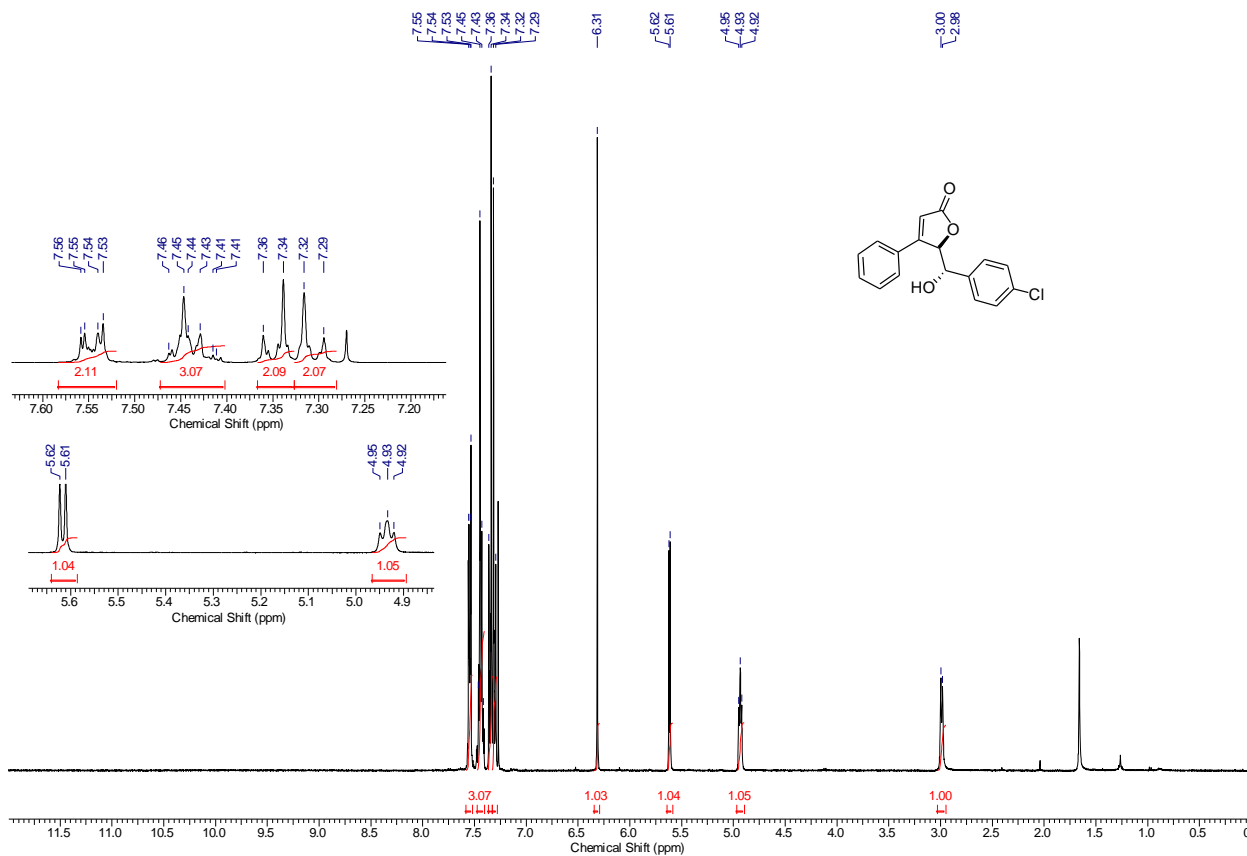


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **76** em CDCl<sub>3</sub>.

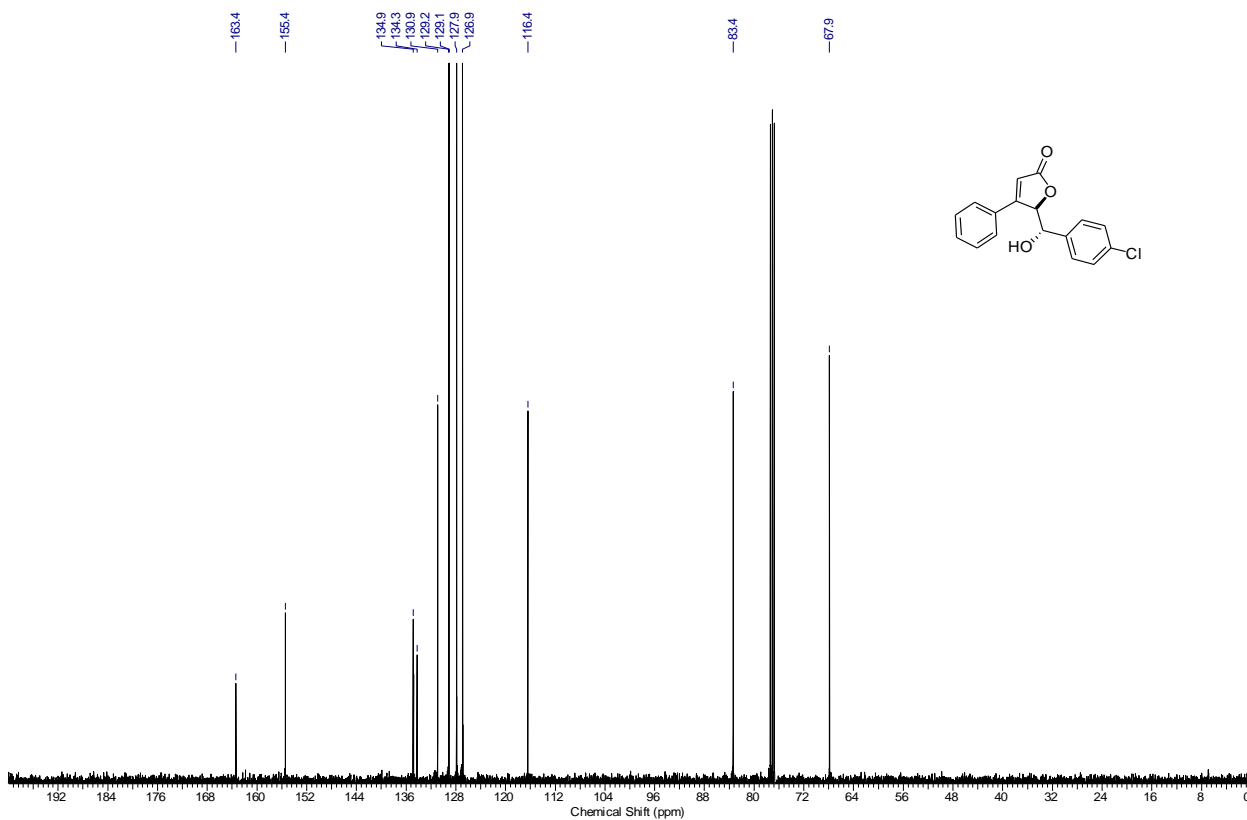


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **76** em CDCl<sub>3</sub>.

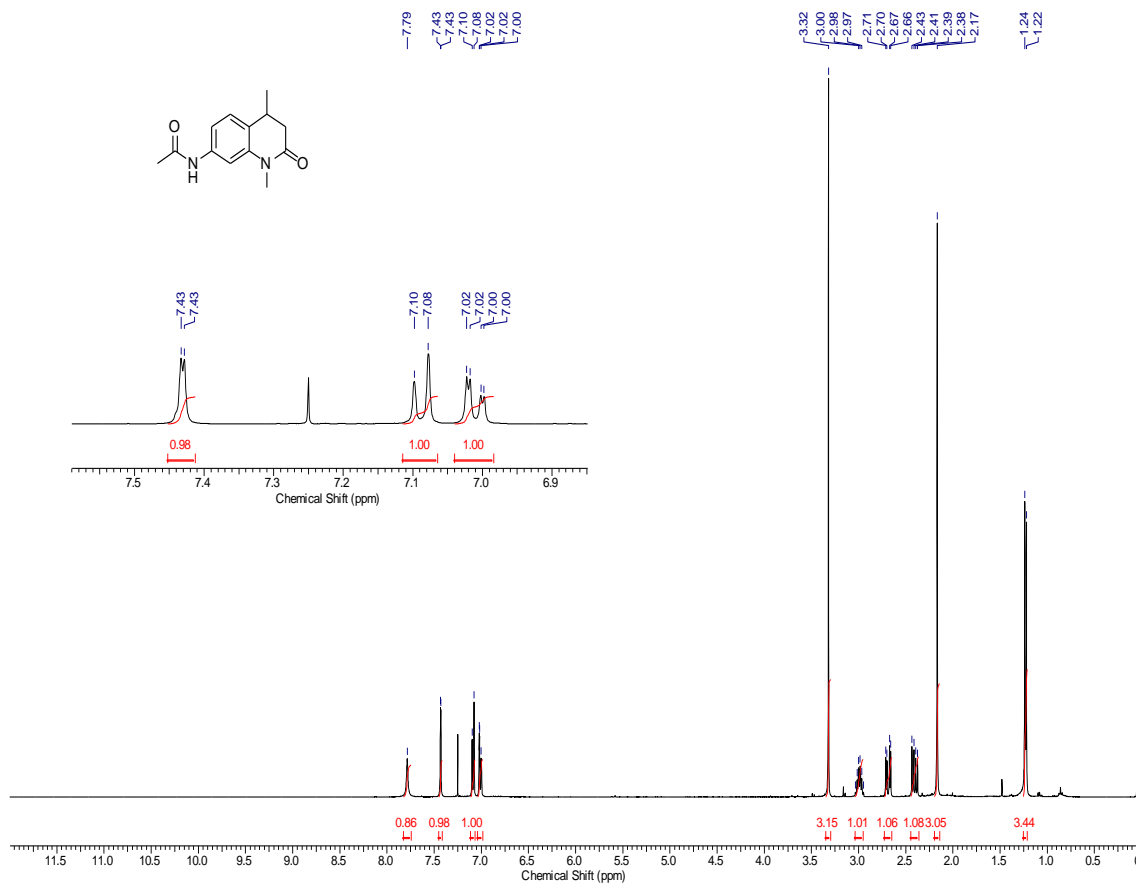




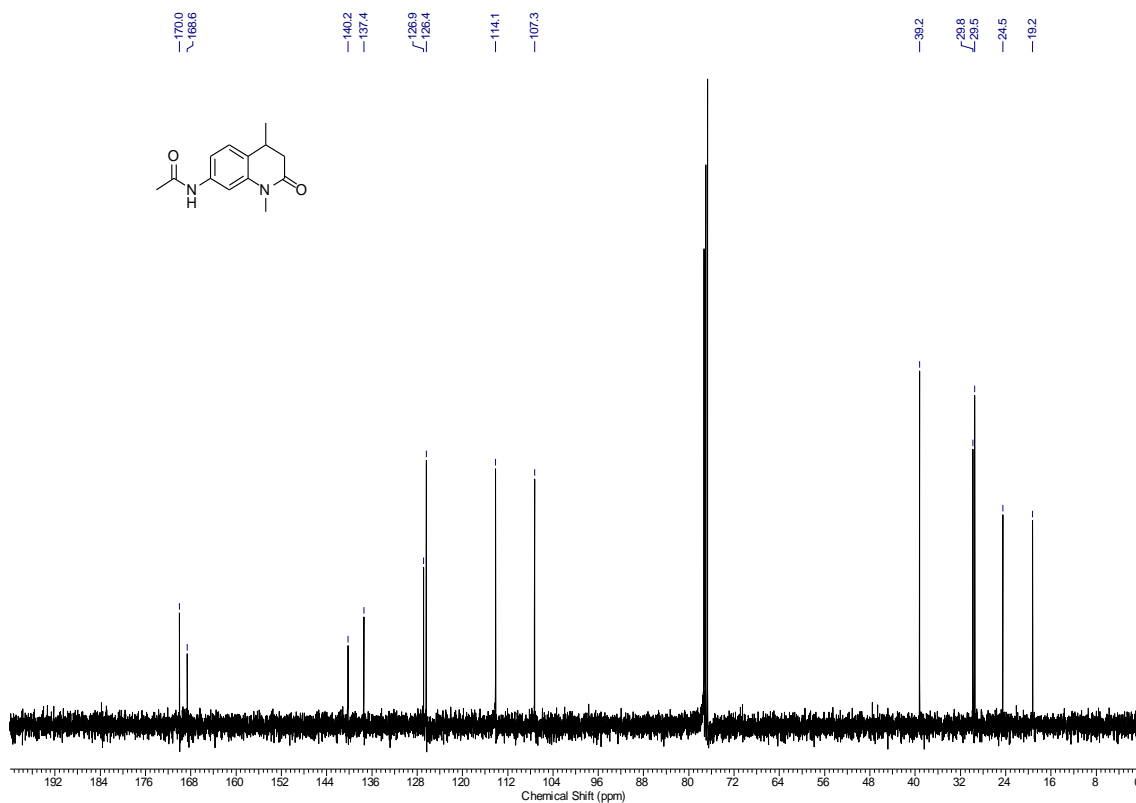
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **77** em CDCl<sub>3</sub>.



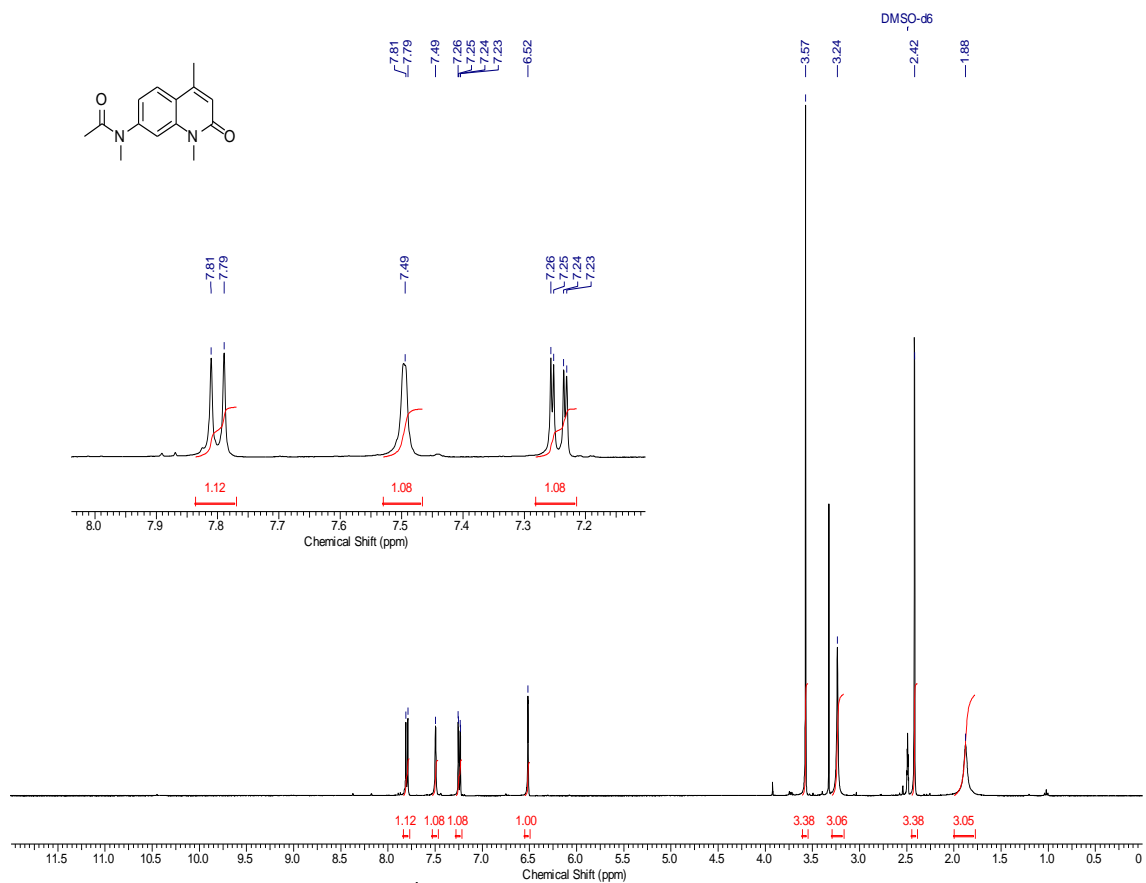
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **77** em CDCl<sub>3</sub>.



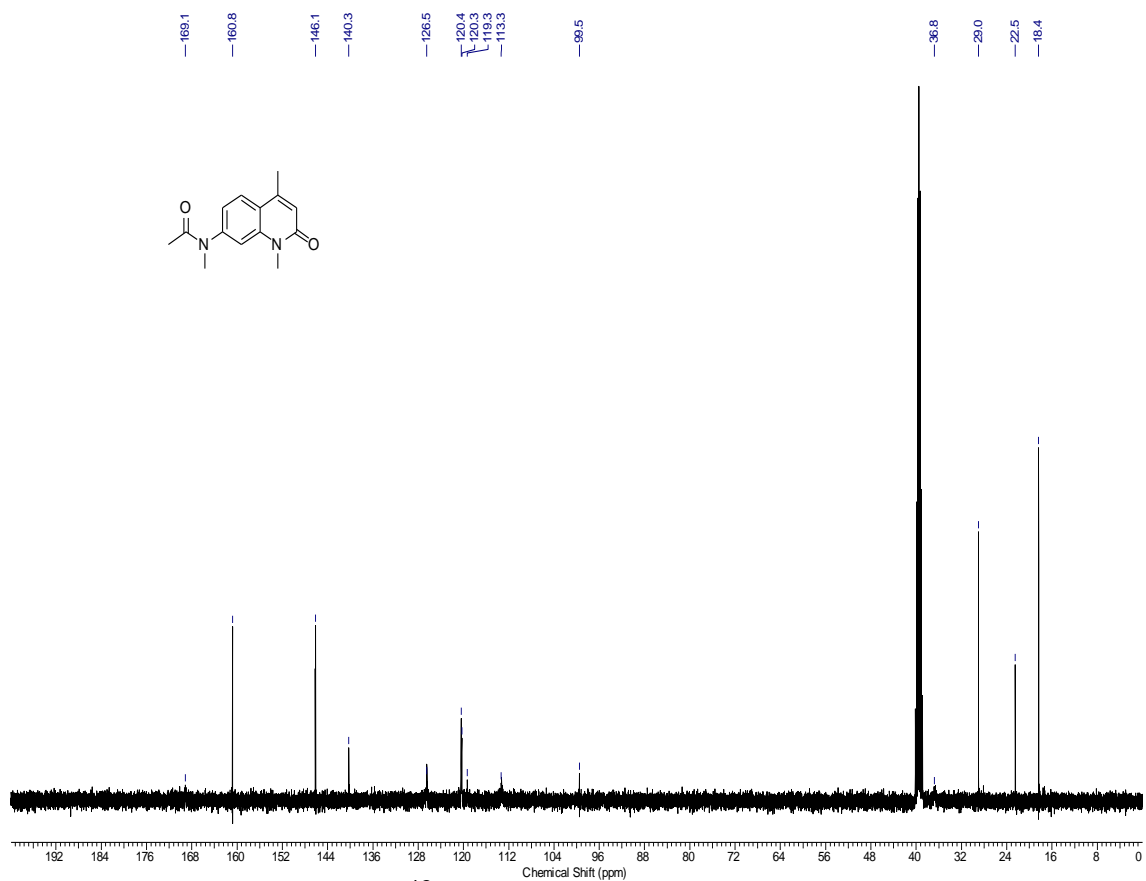
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **78** em CDCl<sub>3</sub>.



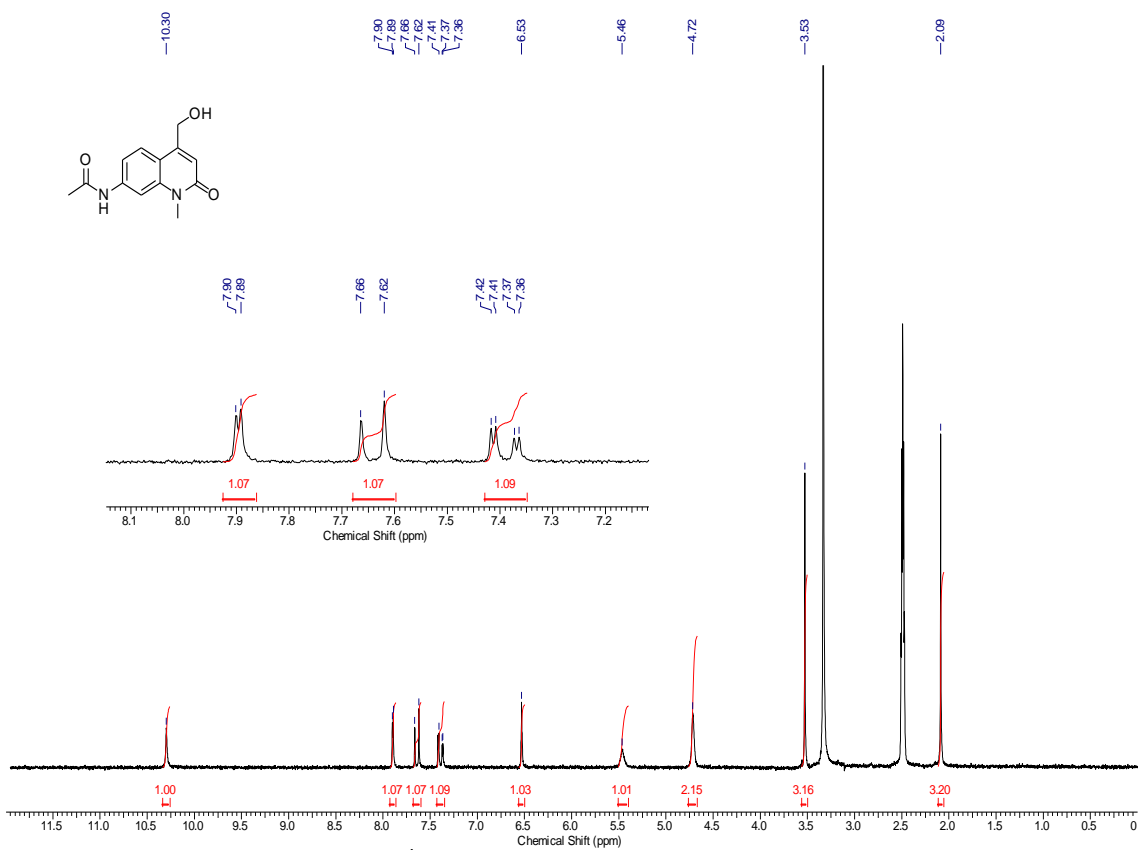
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **78** em CDCl<sub>3</sub>.



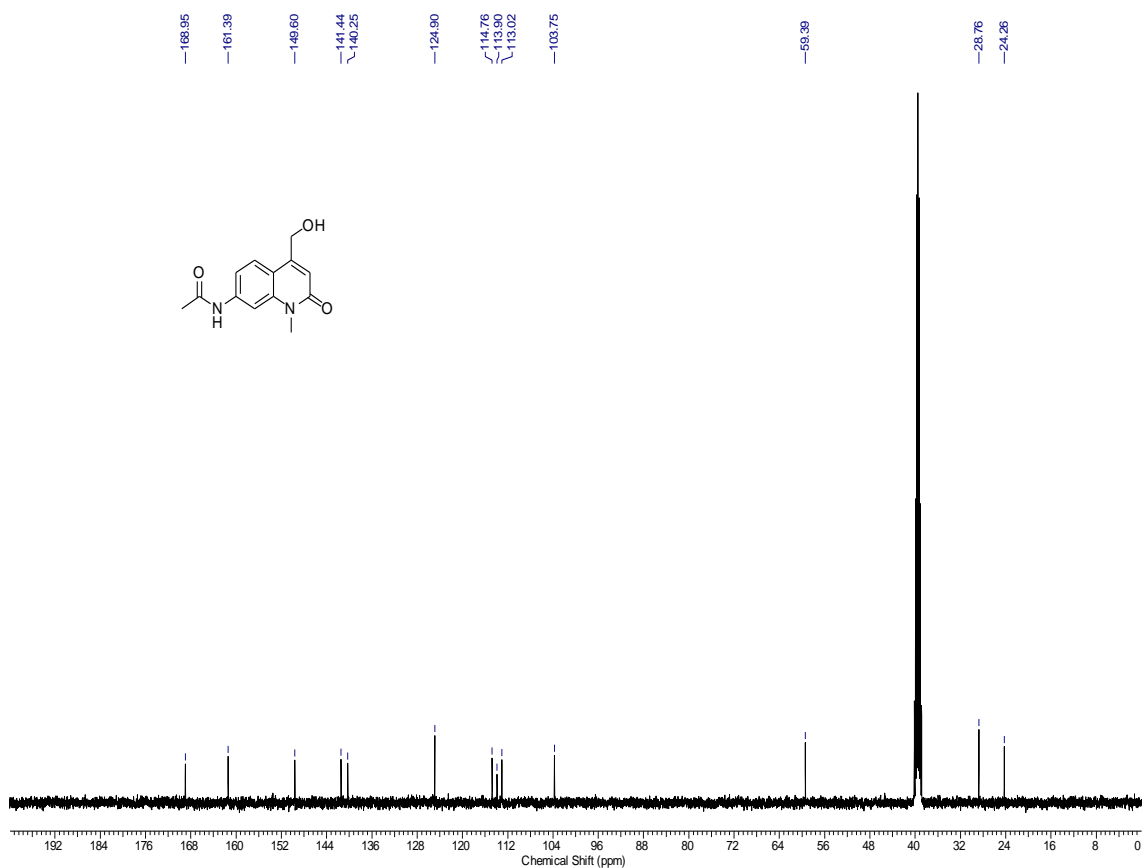
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **79** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



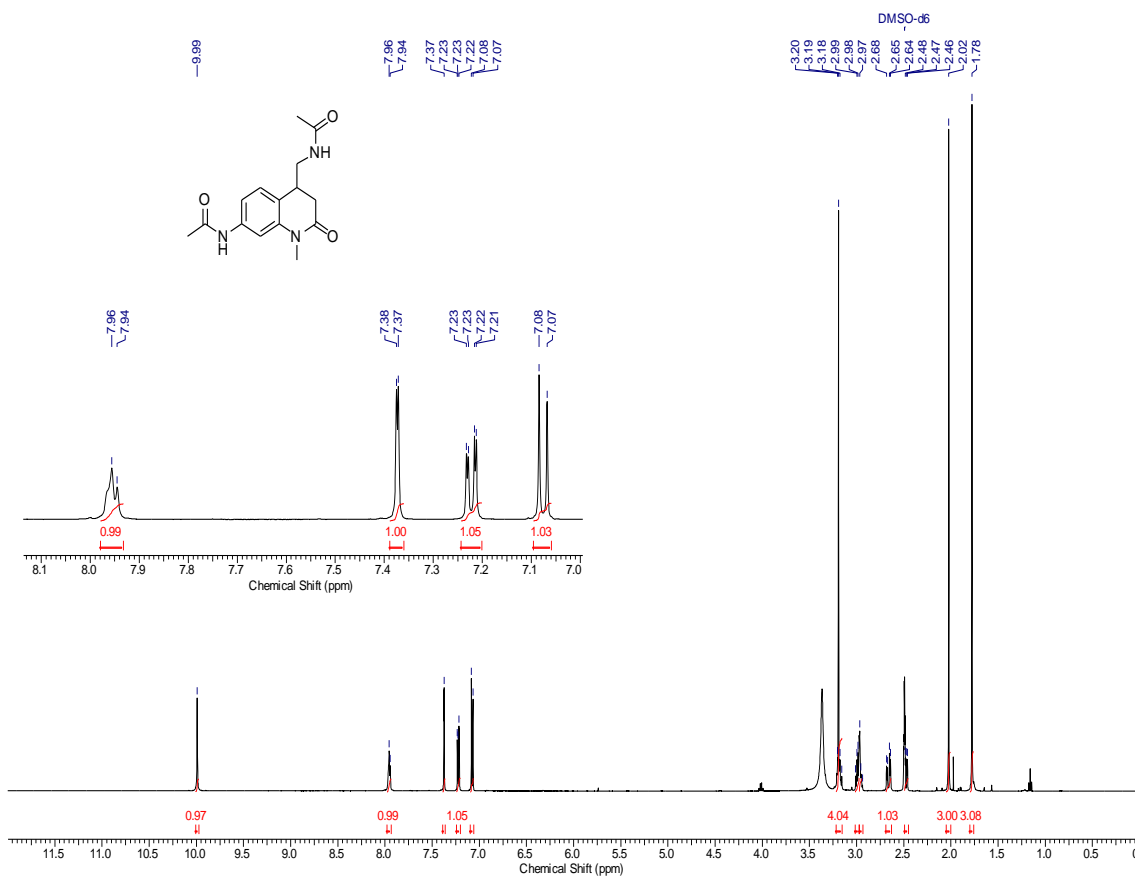
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **79** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



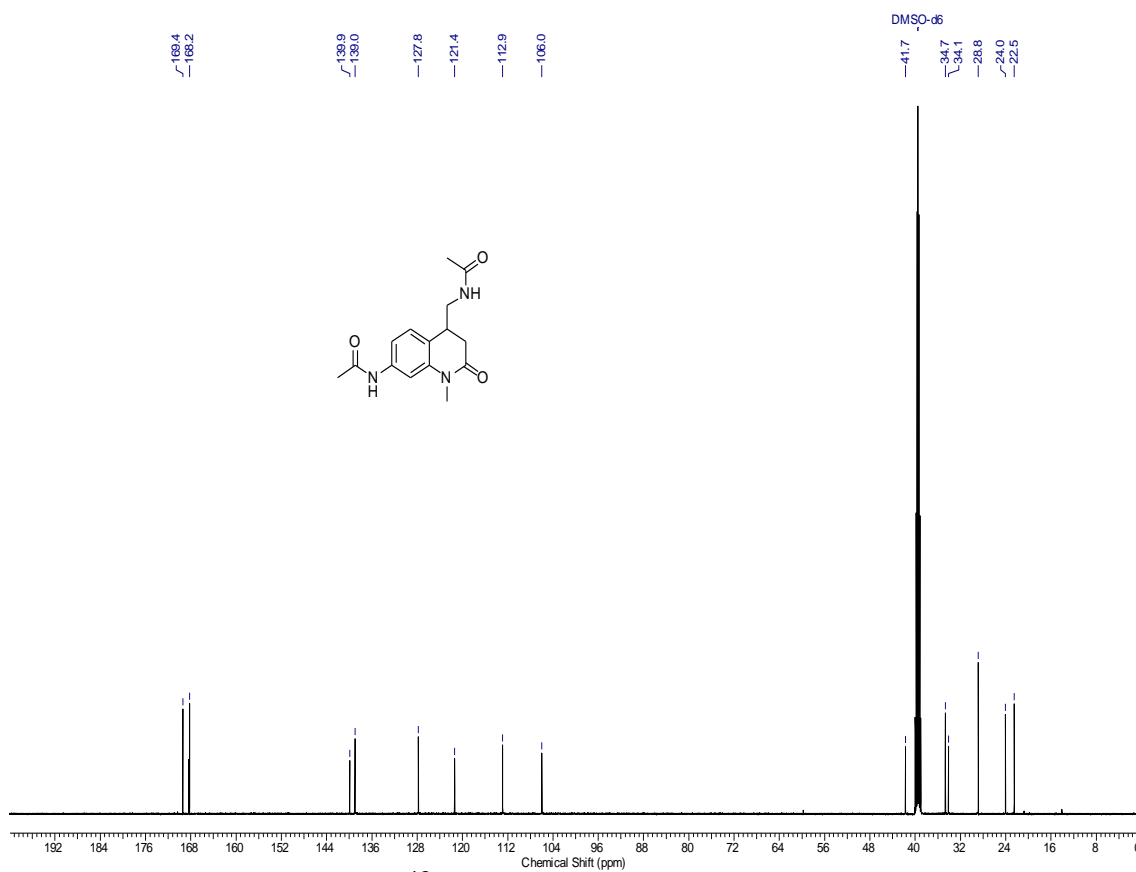
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **80** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



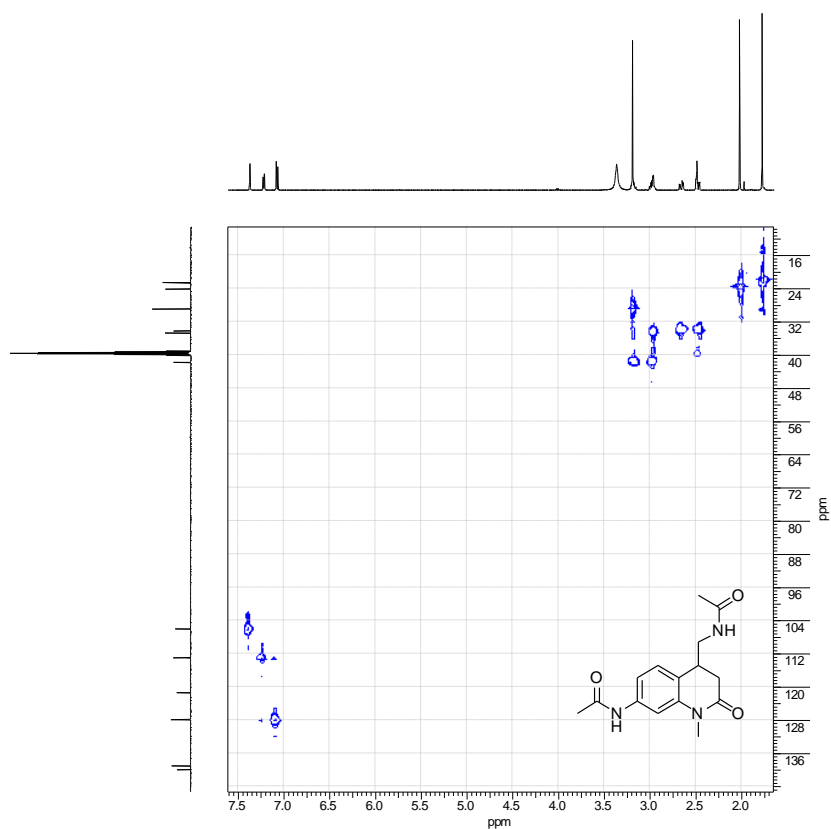
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **80** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



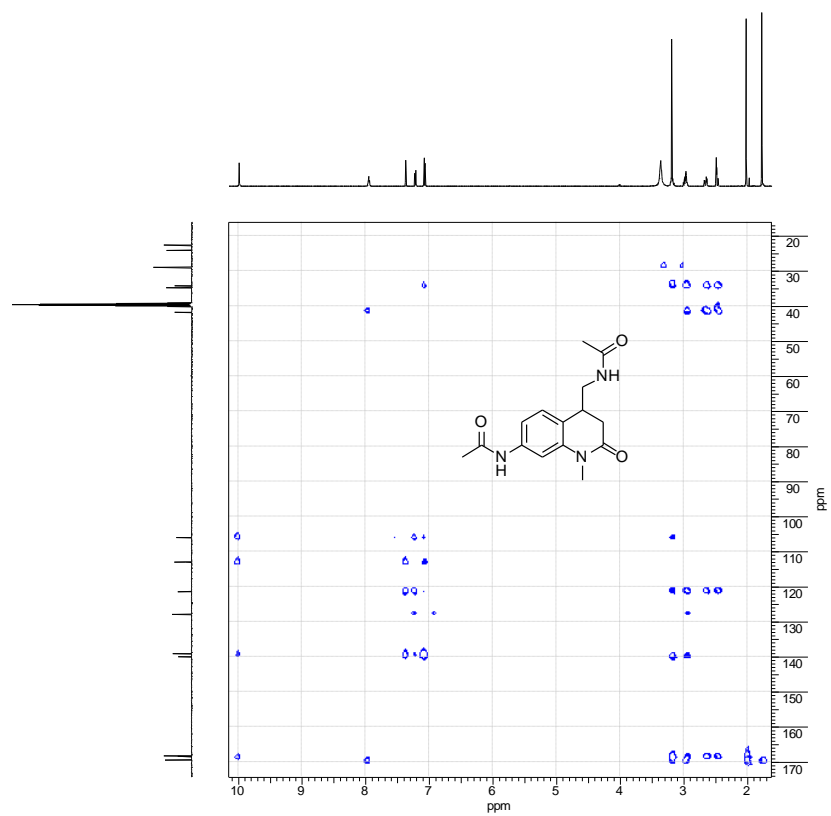
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **82** em DMSO-d<sub>6</sub>.



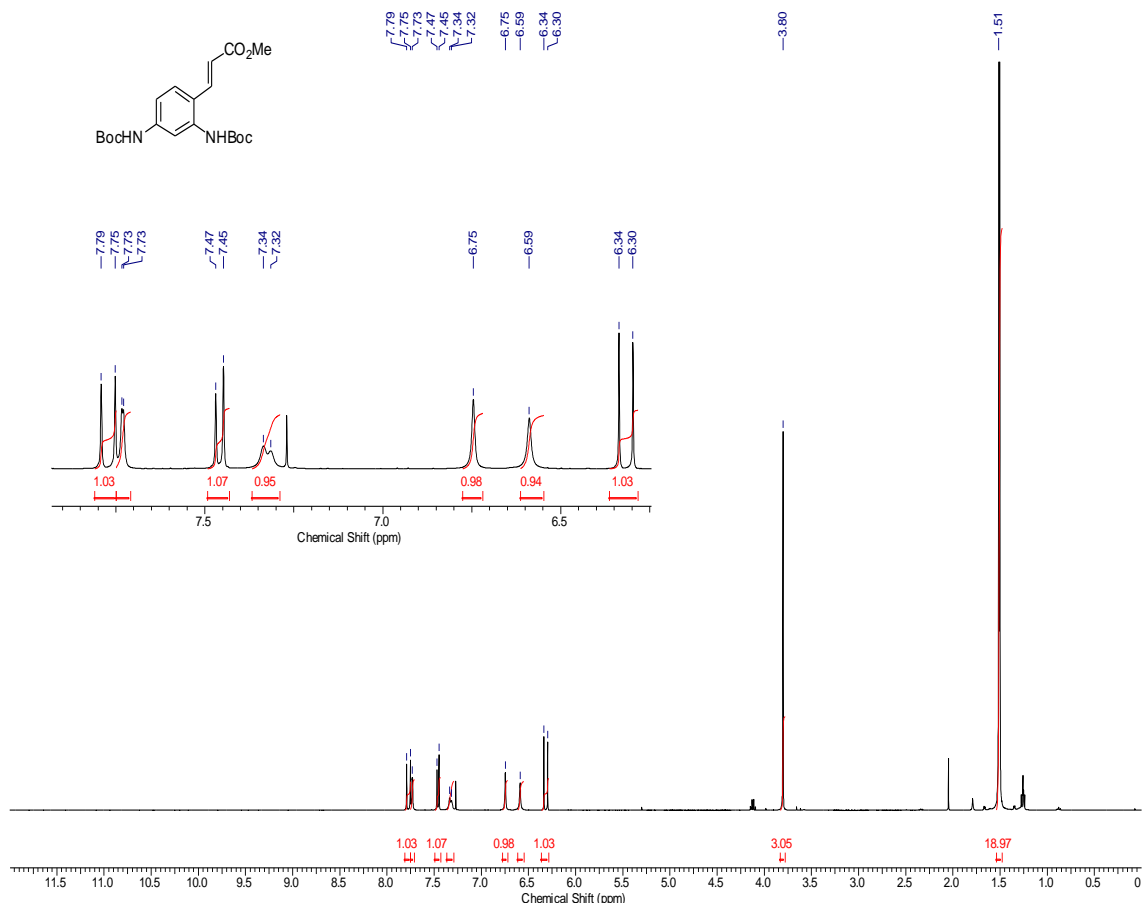
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **82** em DMSO-d<sub>6</sub>.



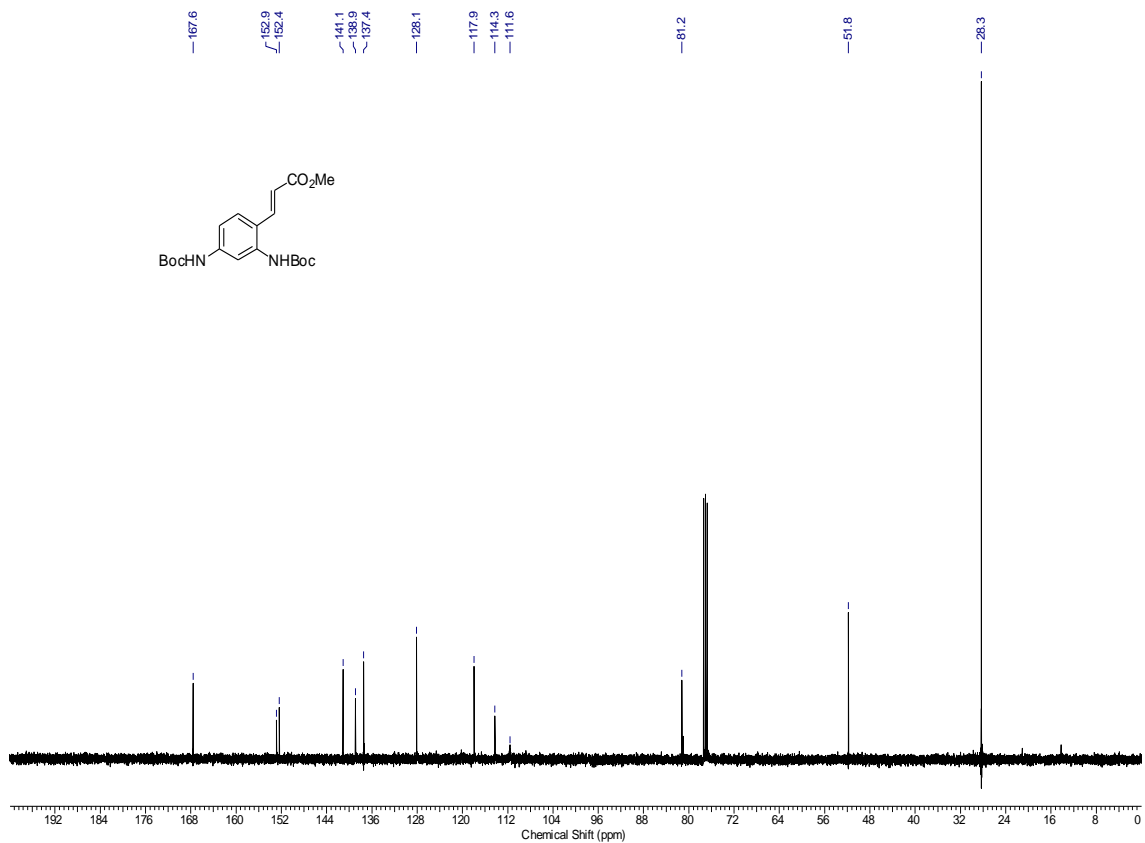
Correlações HSQC (400 MHz) composto **82** em DMSO- $d_6$ .



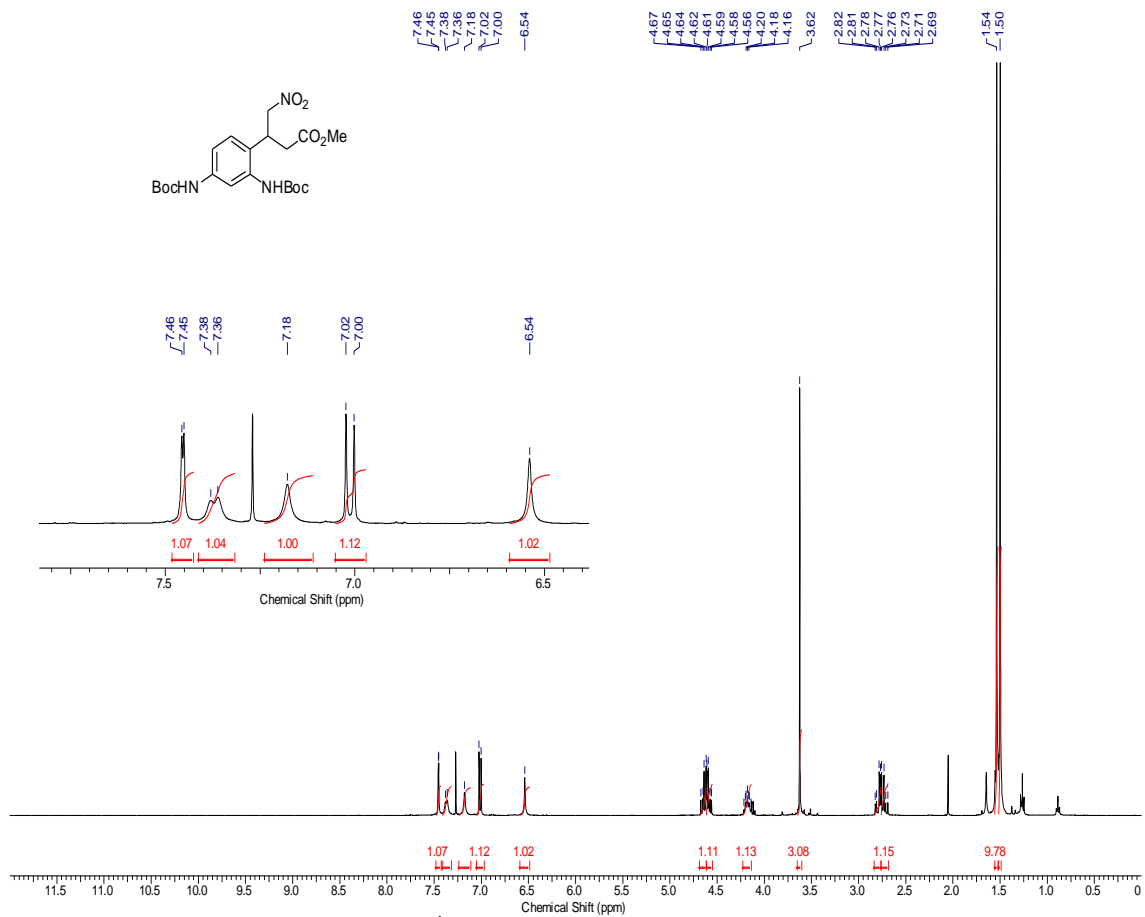
Correlações HMBC (400 MHz) composto **82** em DMSO- $d_6$ .



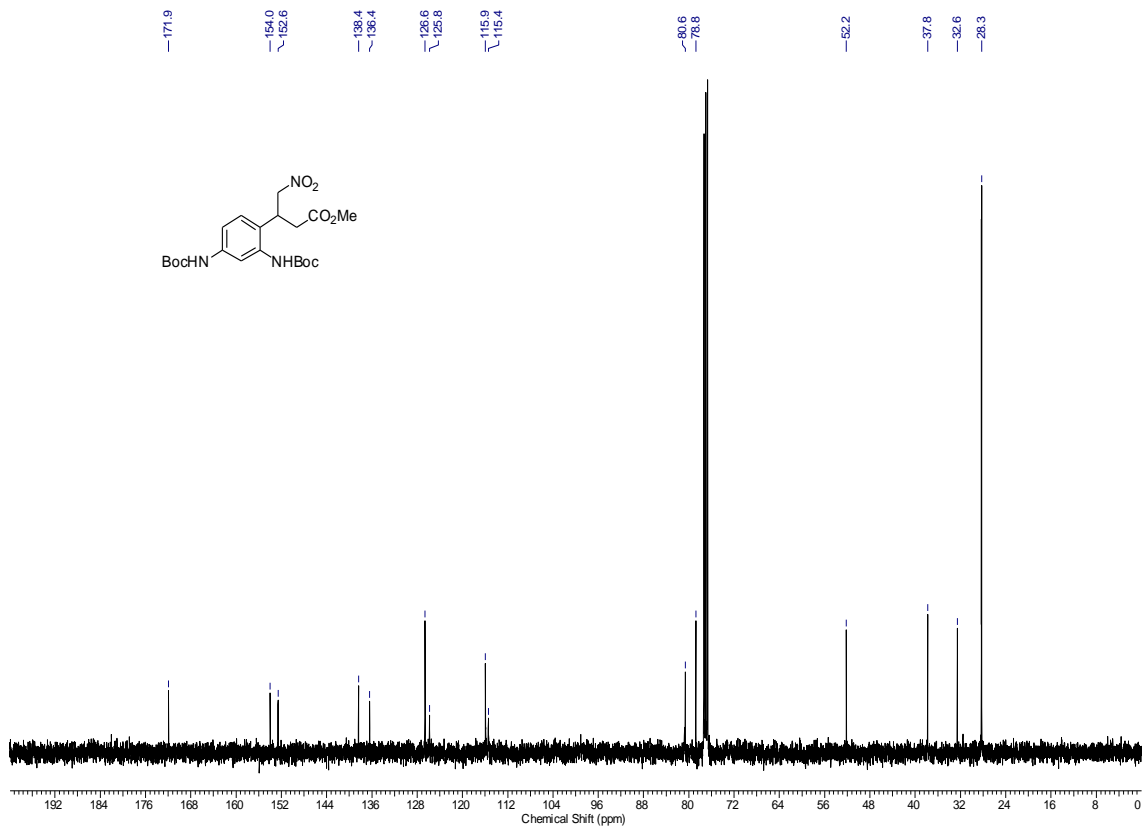
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **83** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **83** em  $\text{CDCl}_3$ .

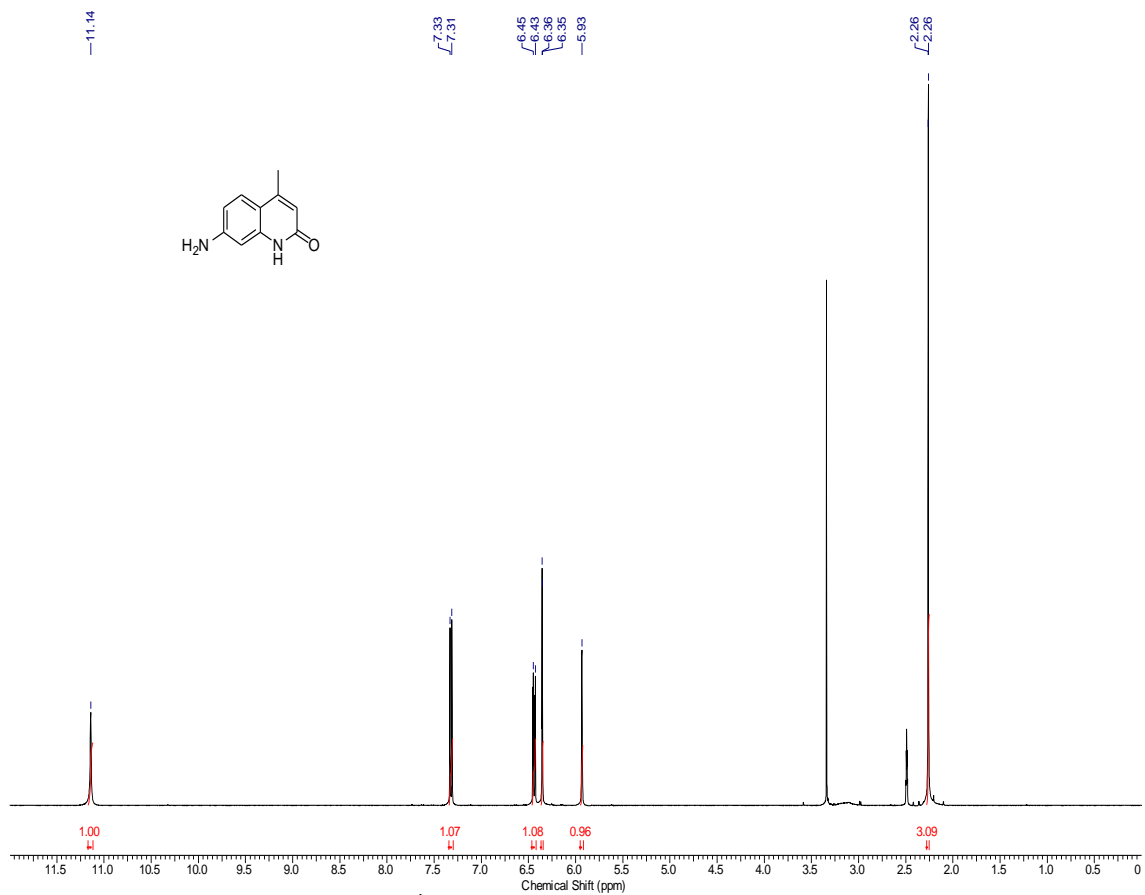


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **84** em CDCl<sub>3</sub>.

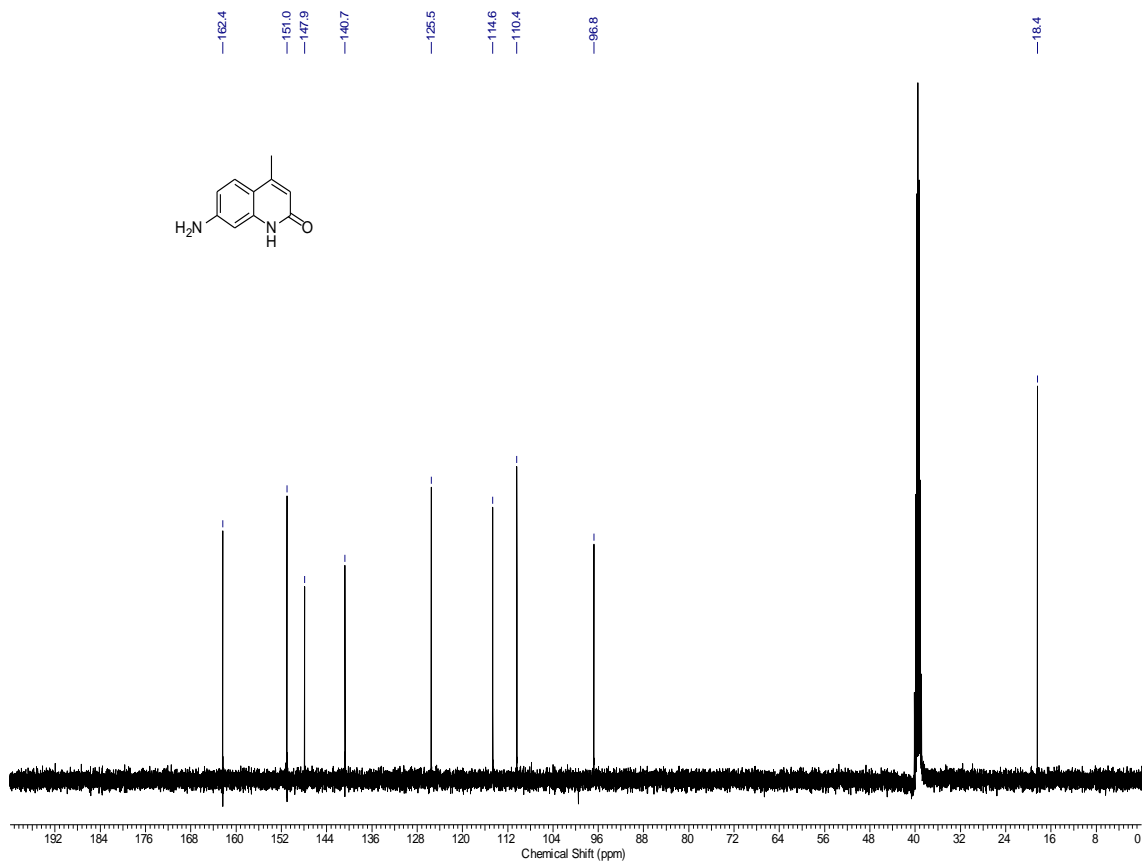


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **84** em CDCl<sub>3</sub>.

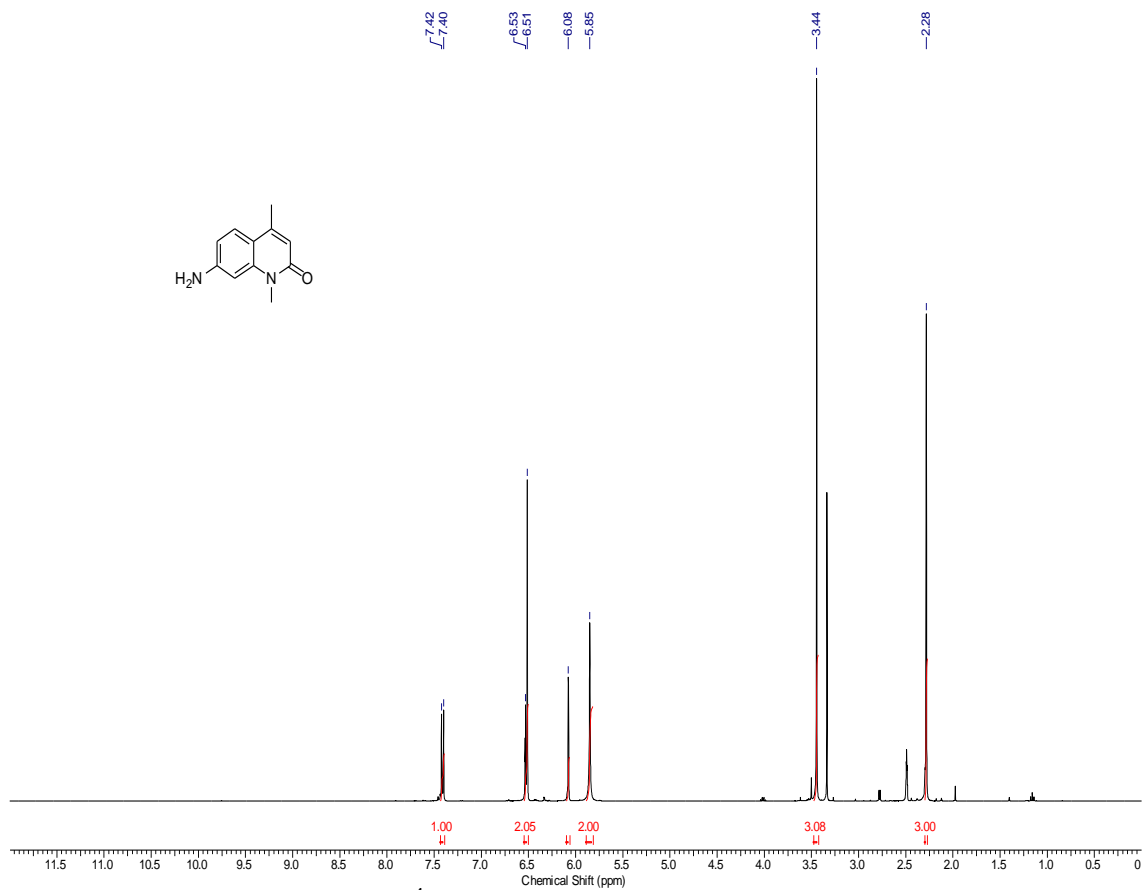




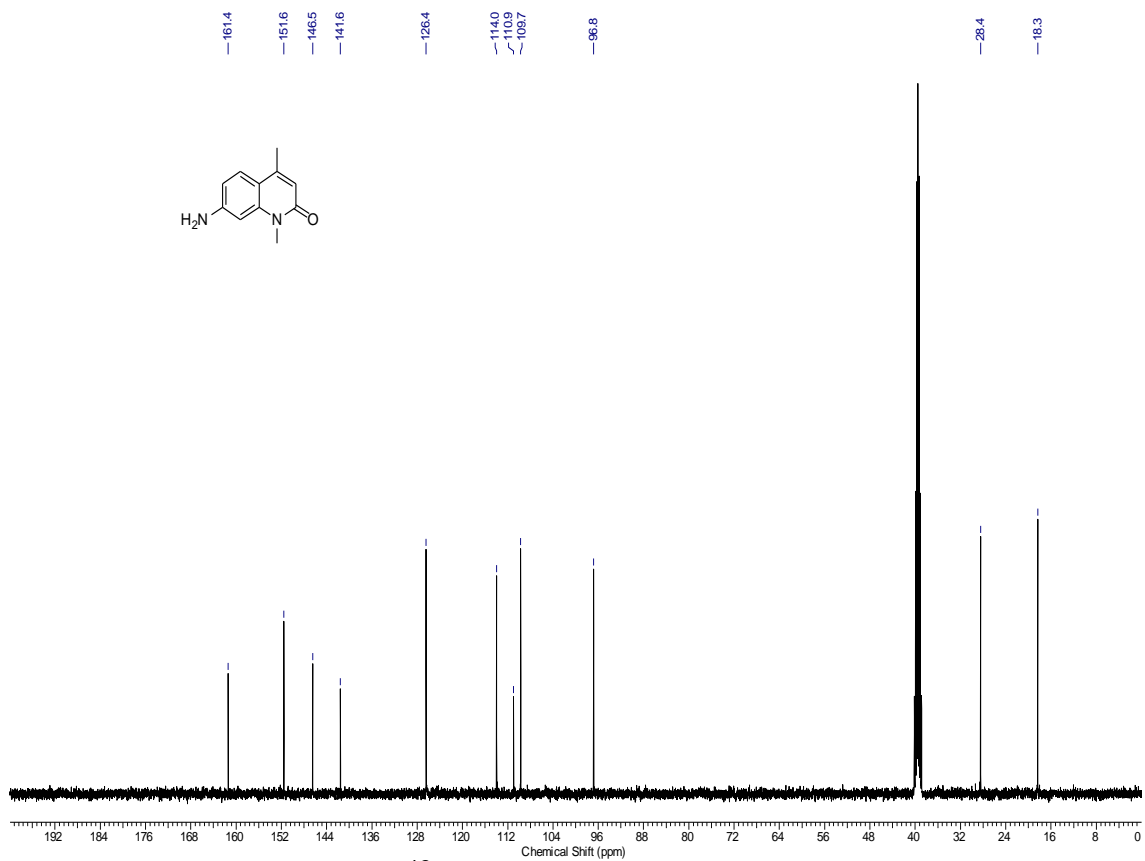
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **85** em DMSO-d<sub>6</sub>.



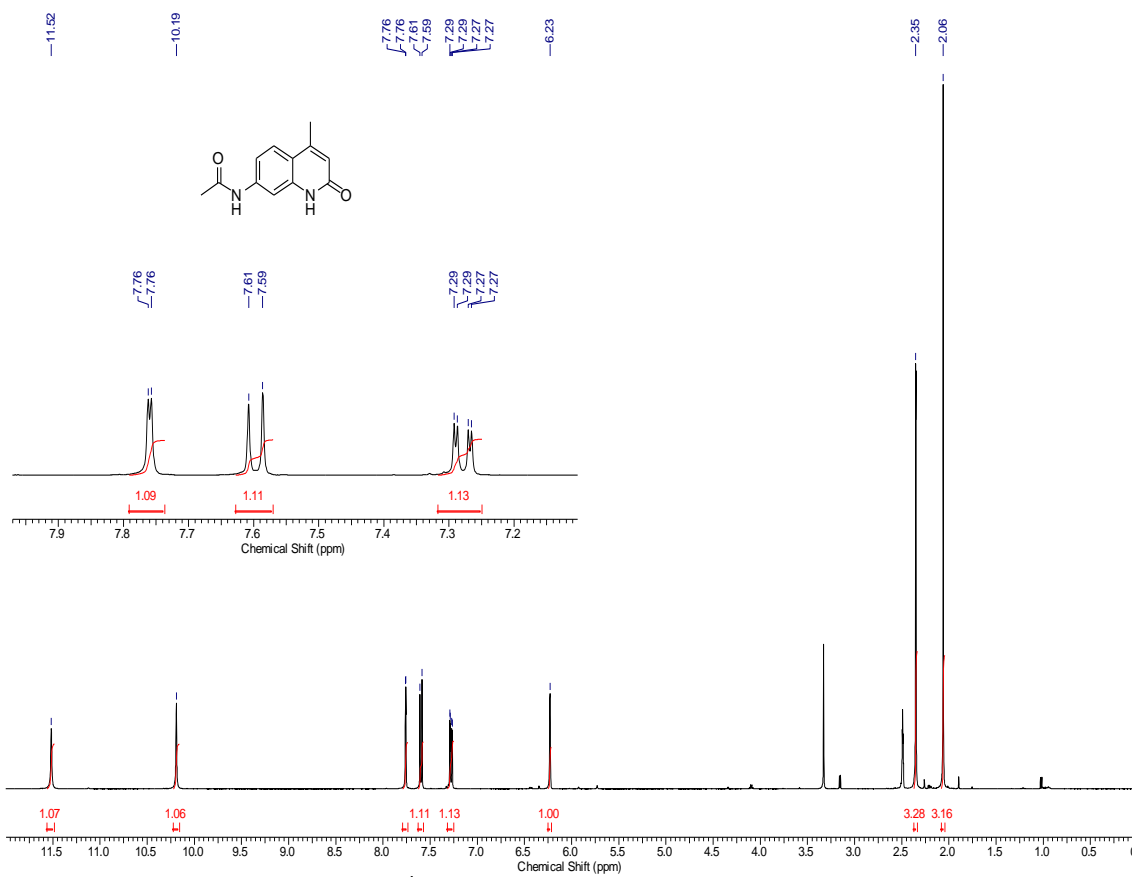
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **85** em DMSO-d<sub>6</sub>.



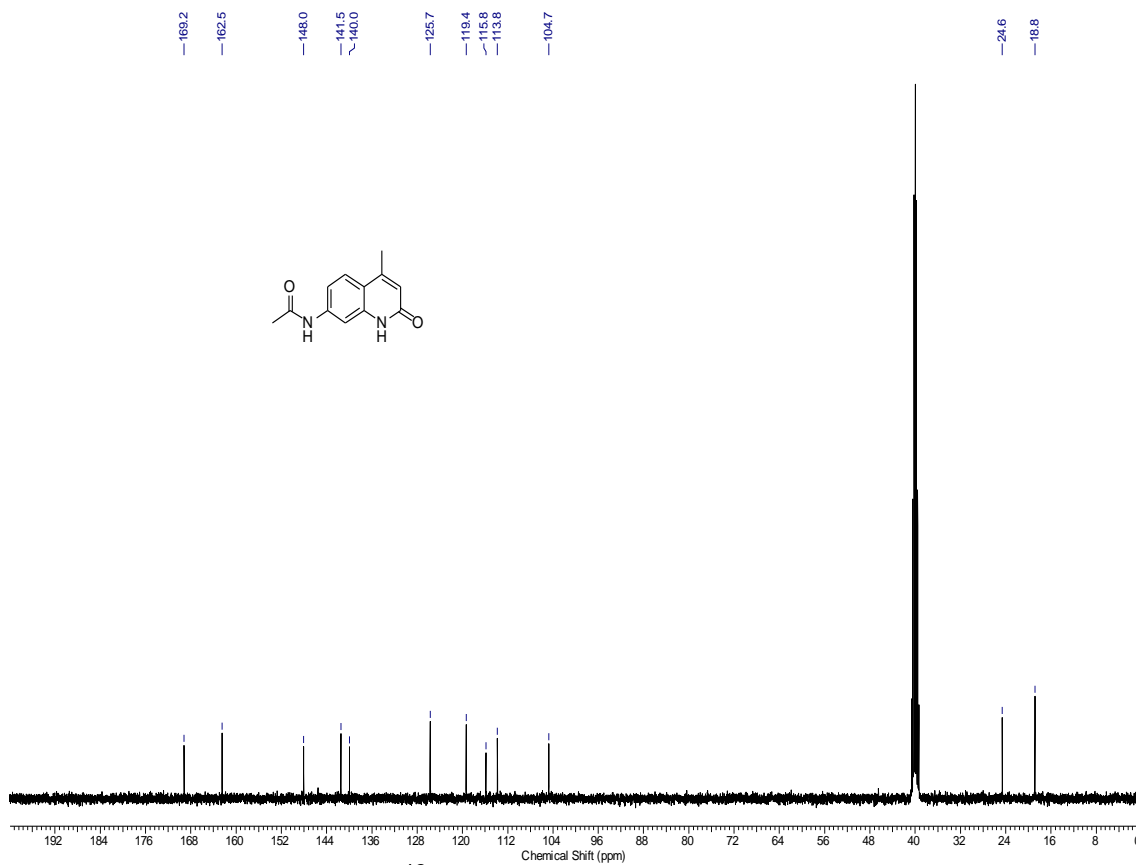
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **86** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



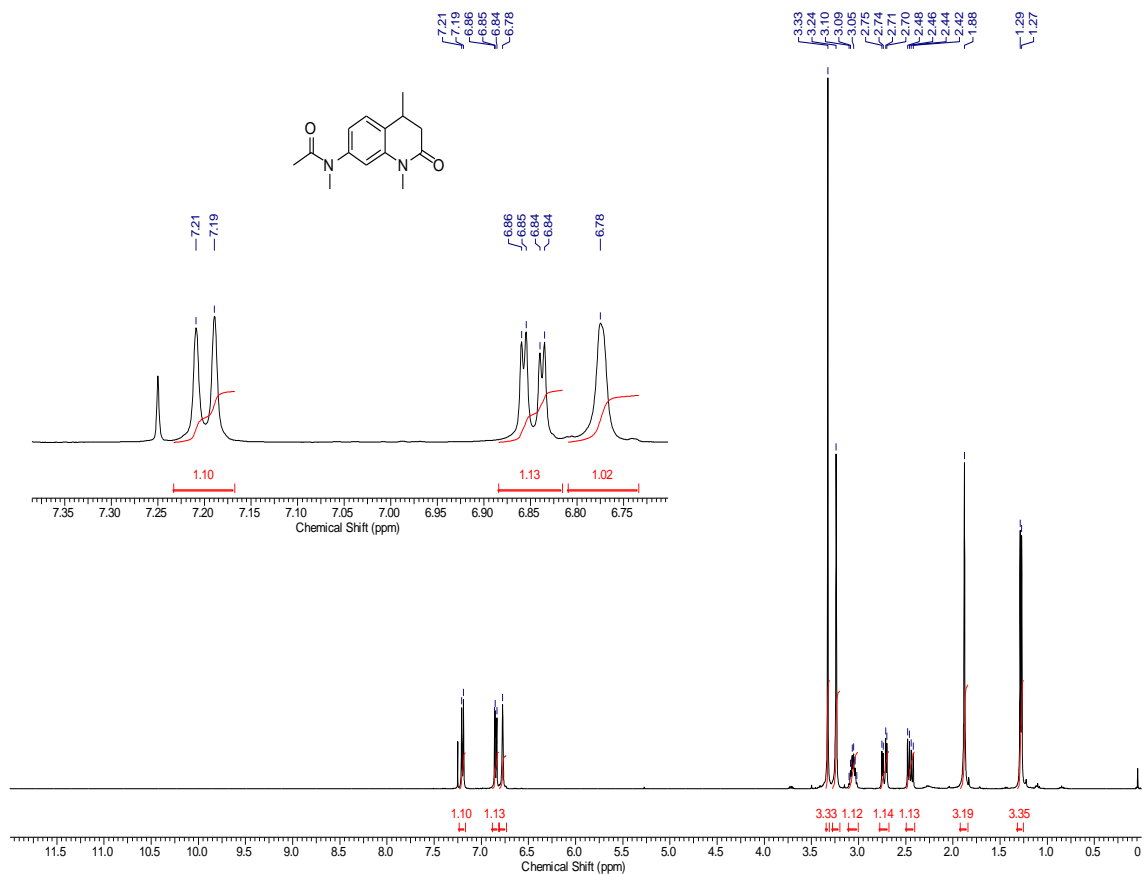
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **86** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



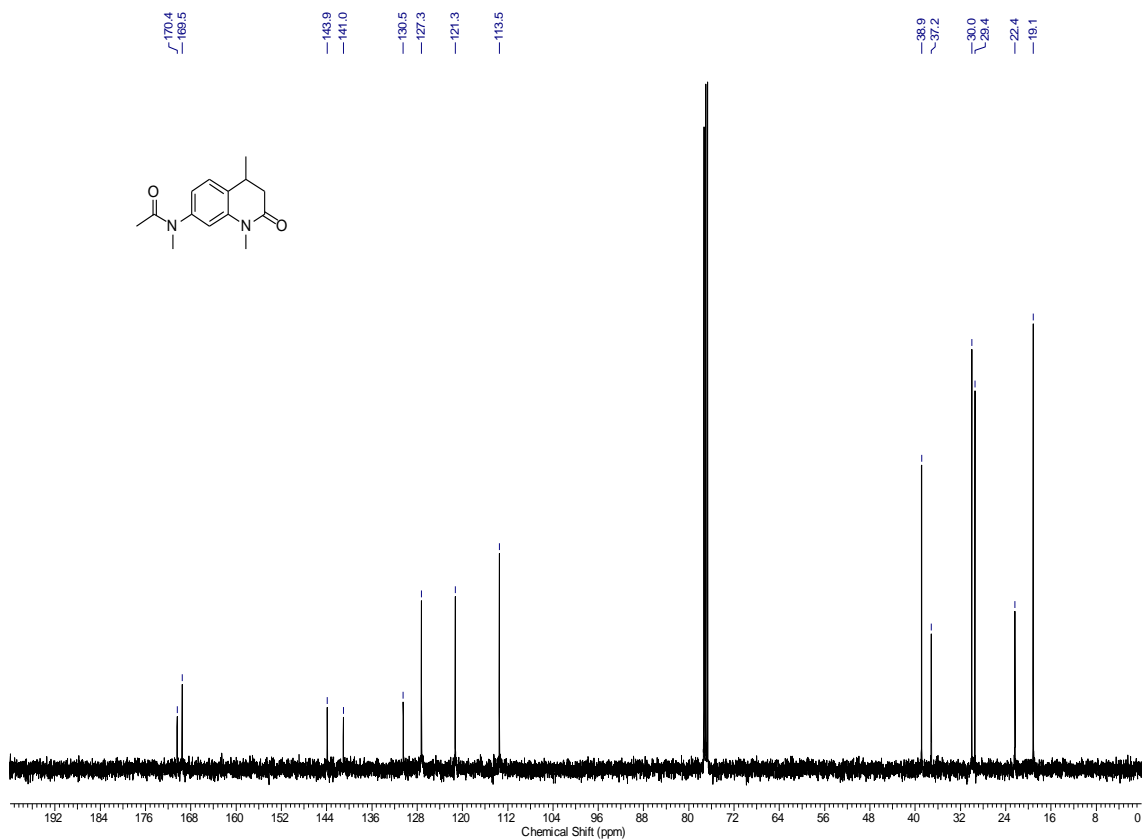
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **87** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



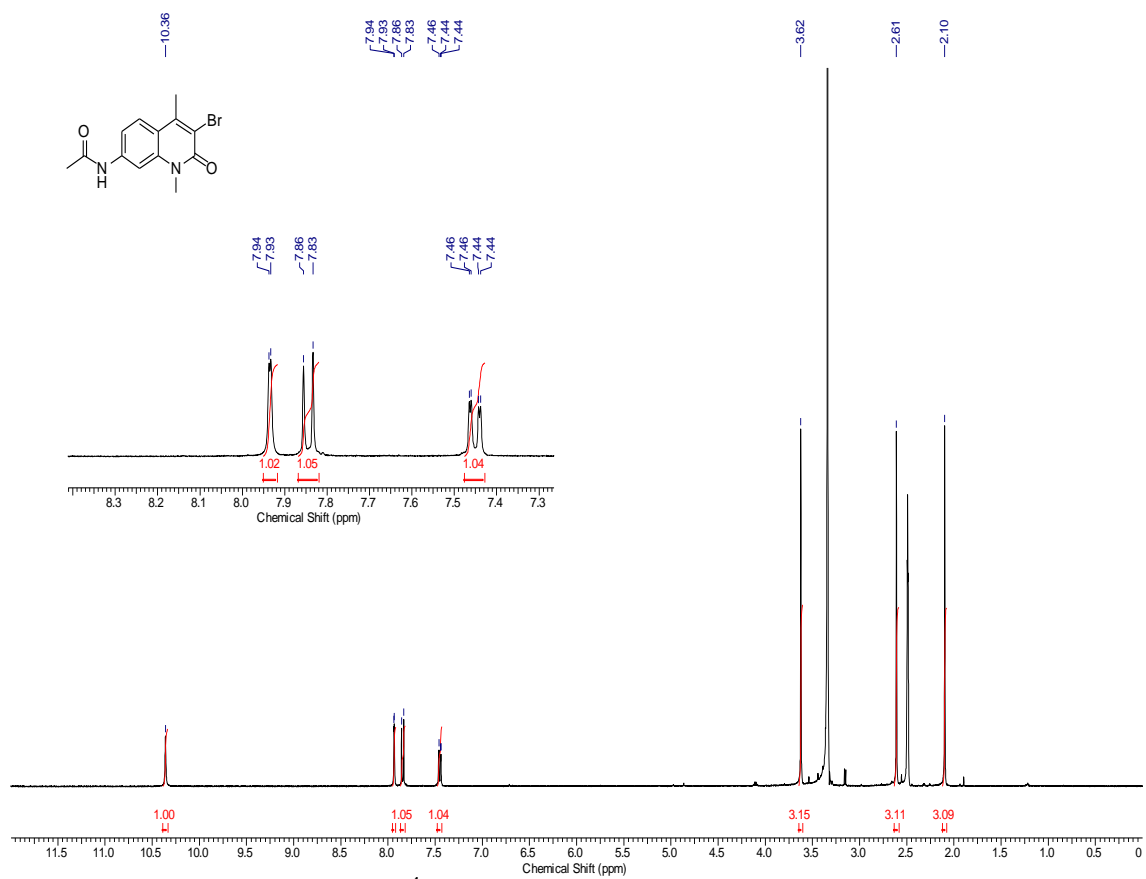
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **87** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



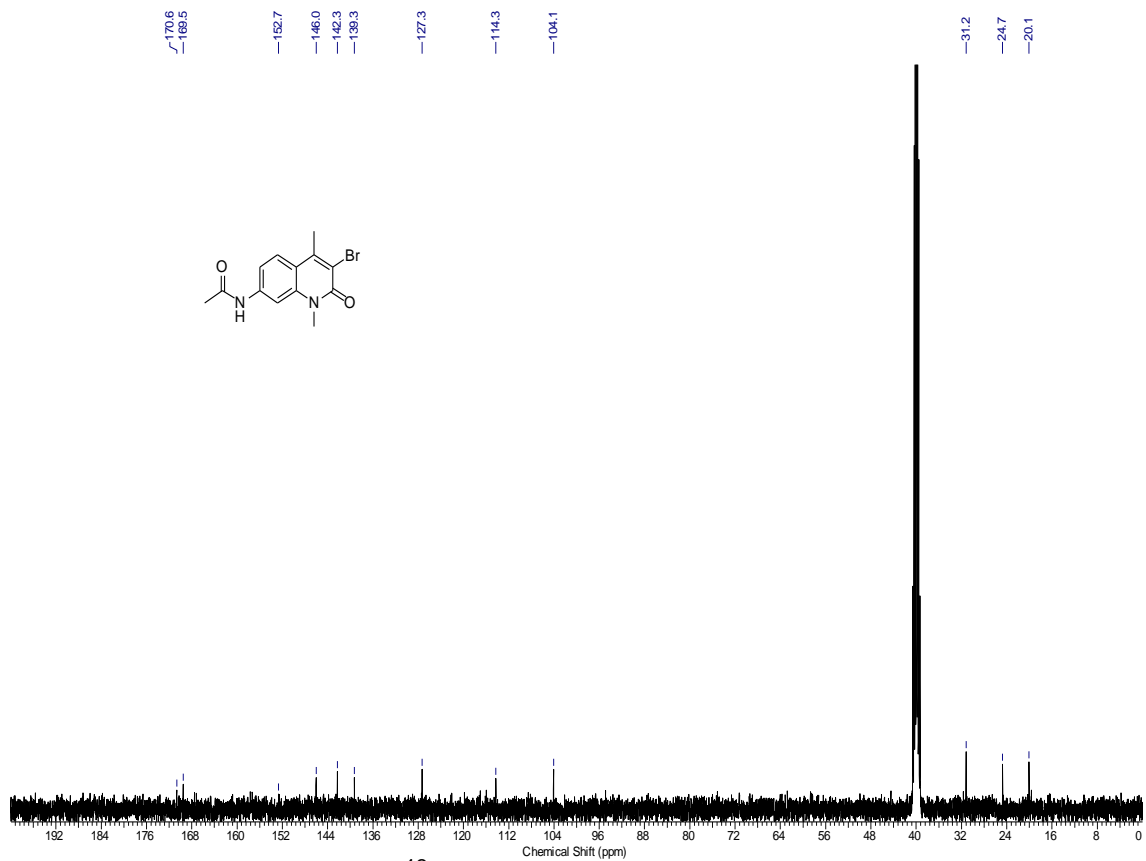
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **88** em CDCl<sub>3</sub>.



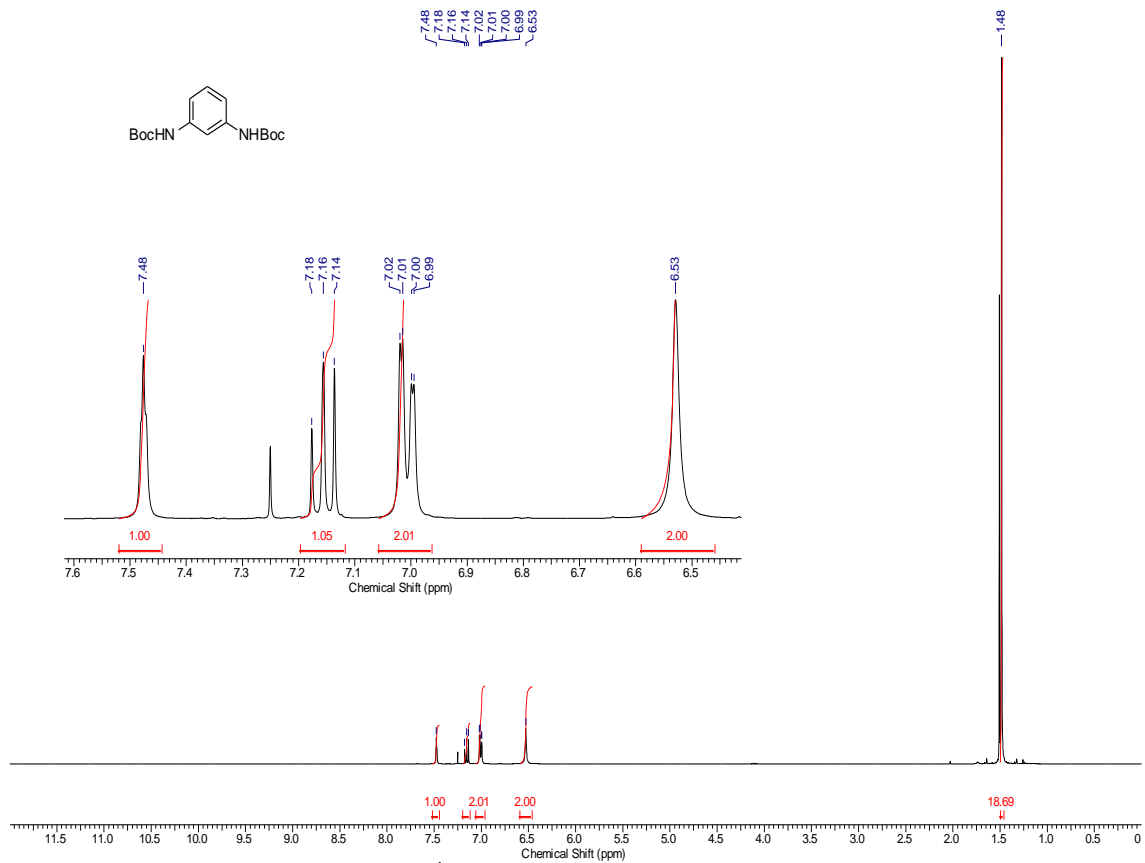
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **88** em CDCl<sub>3</sub>.



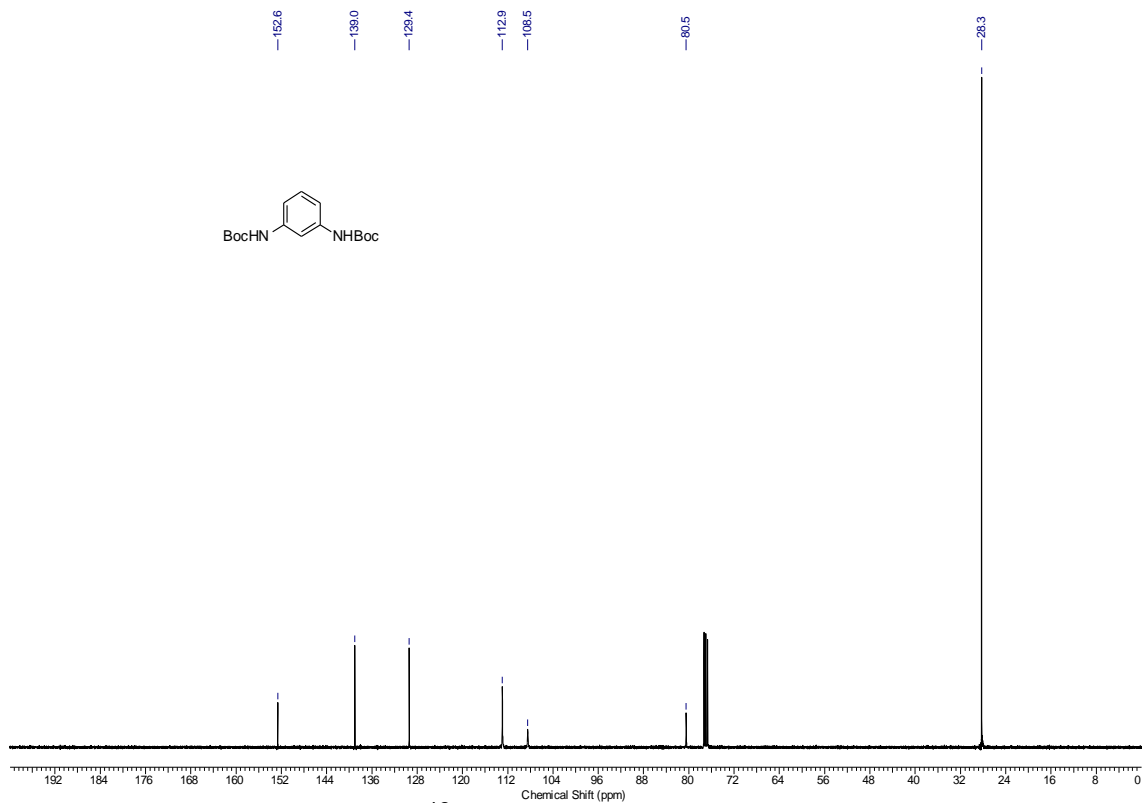
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **91** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



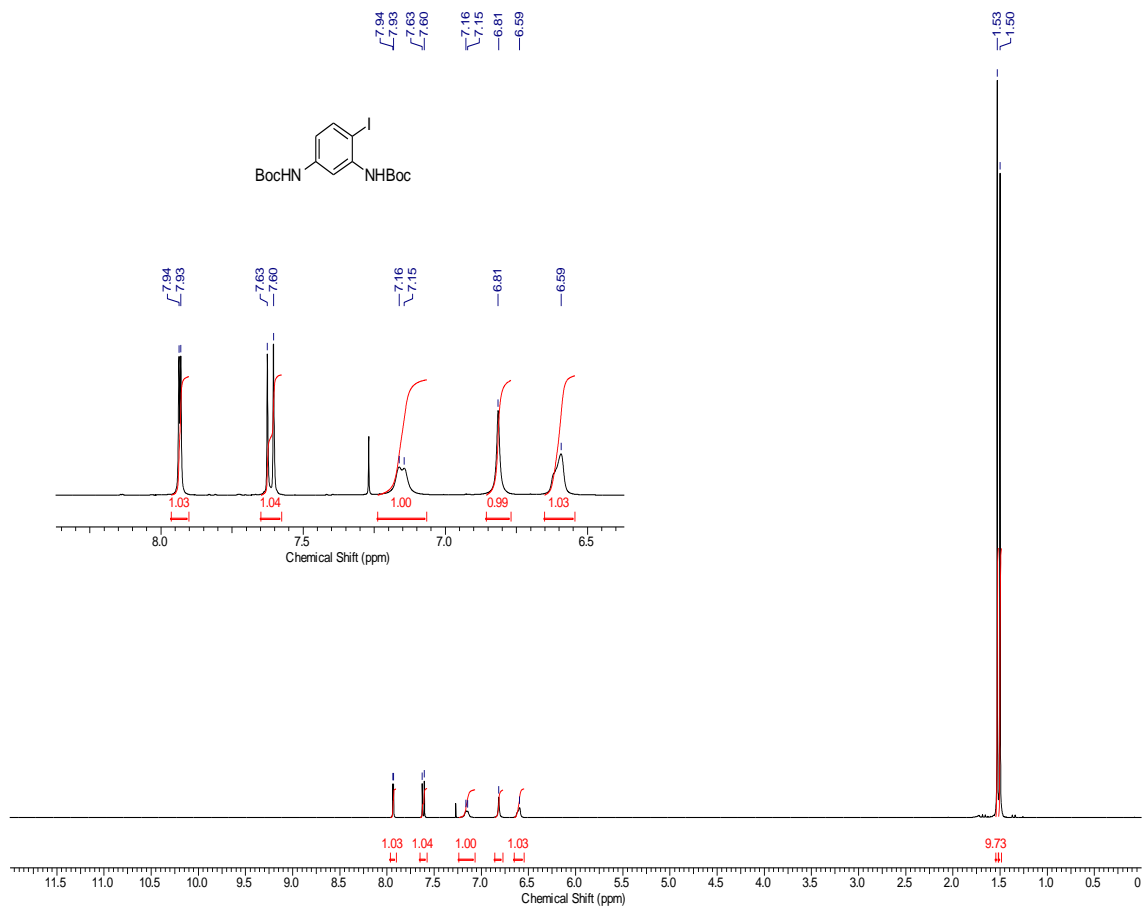
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **91** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



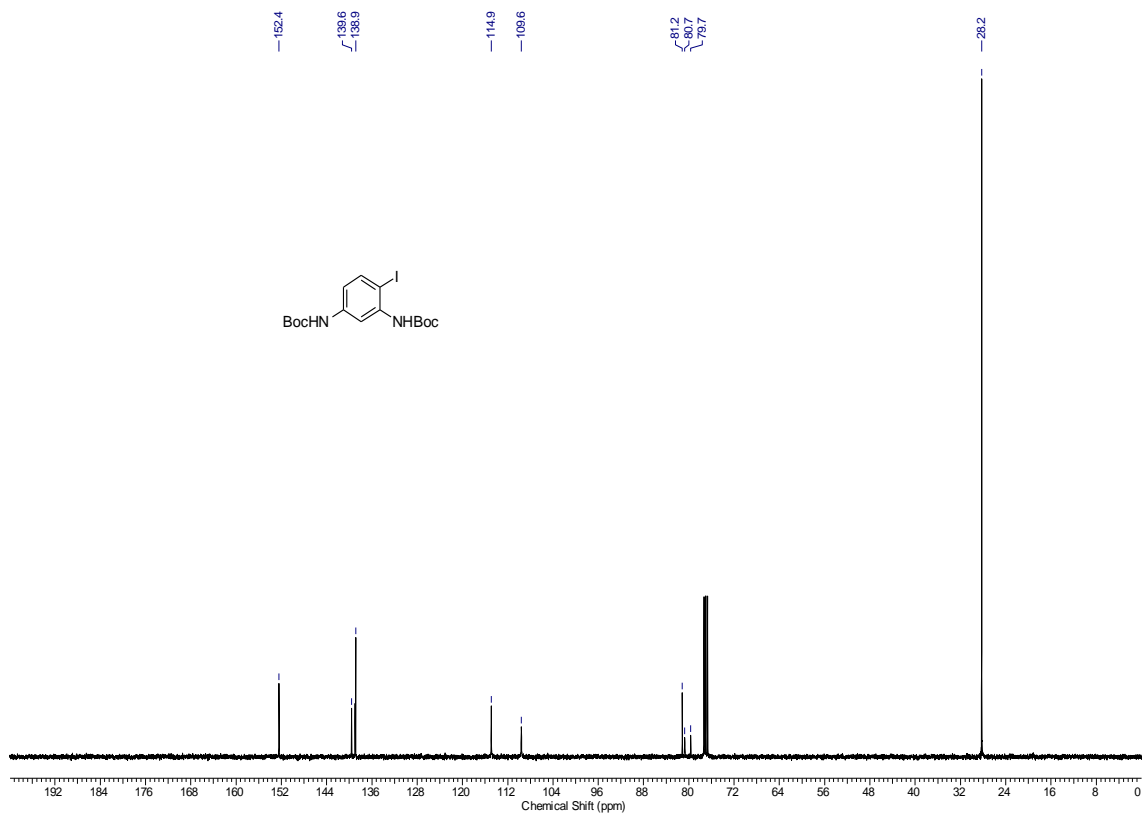
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **92** em  $\text{CDCl}_3$ .



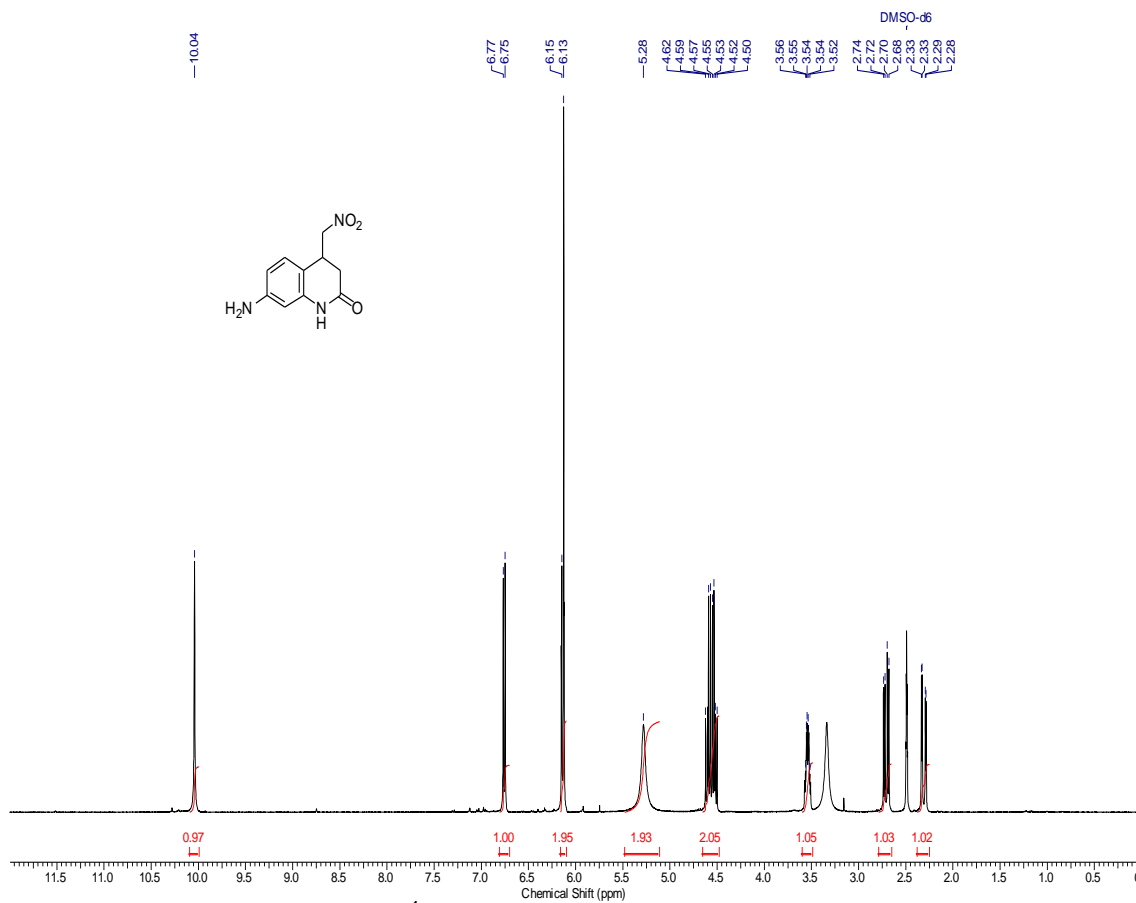
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **92** em  $\text{CDCl}_3$ .



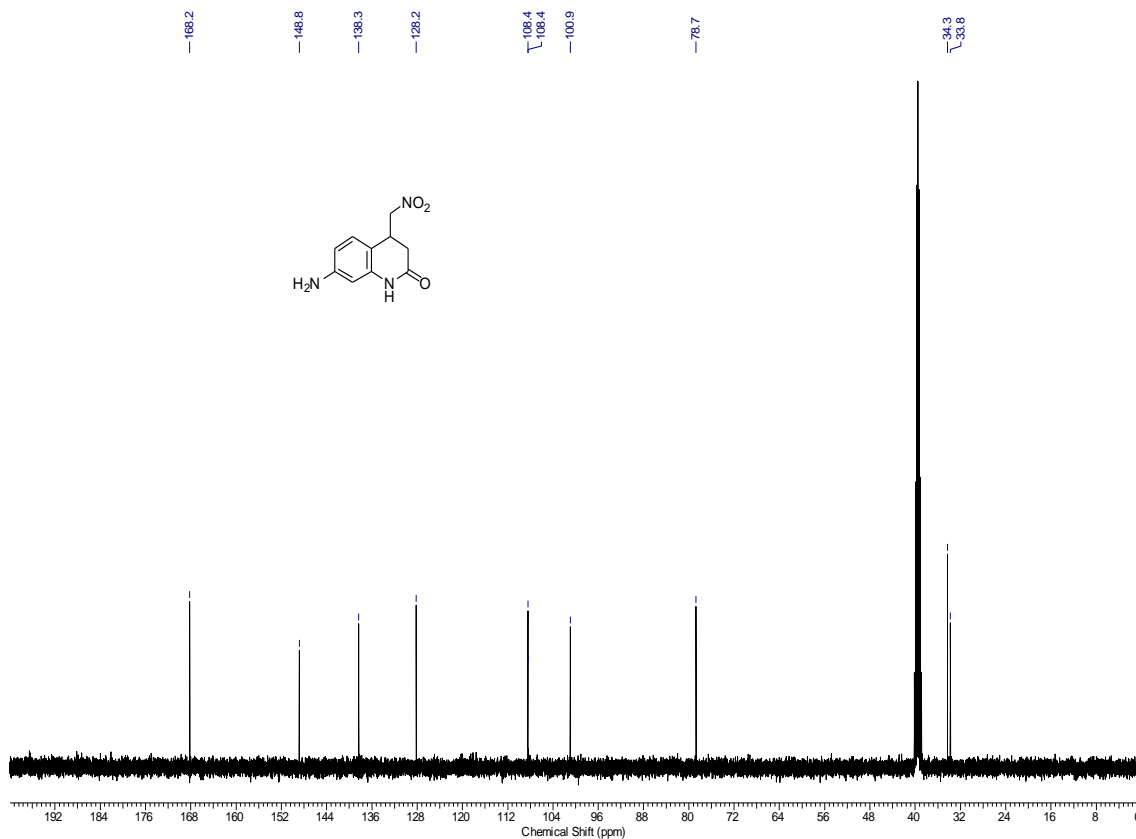
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **93** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **93** em  $\text{CDCl}_3$ .

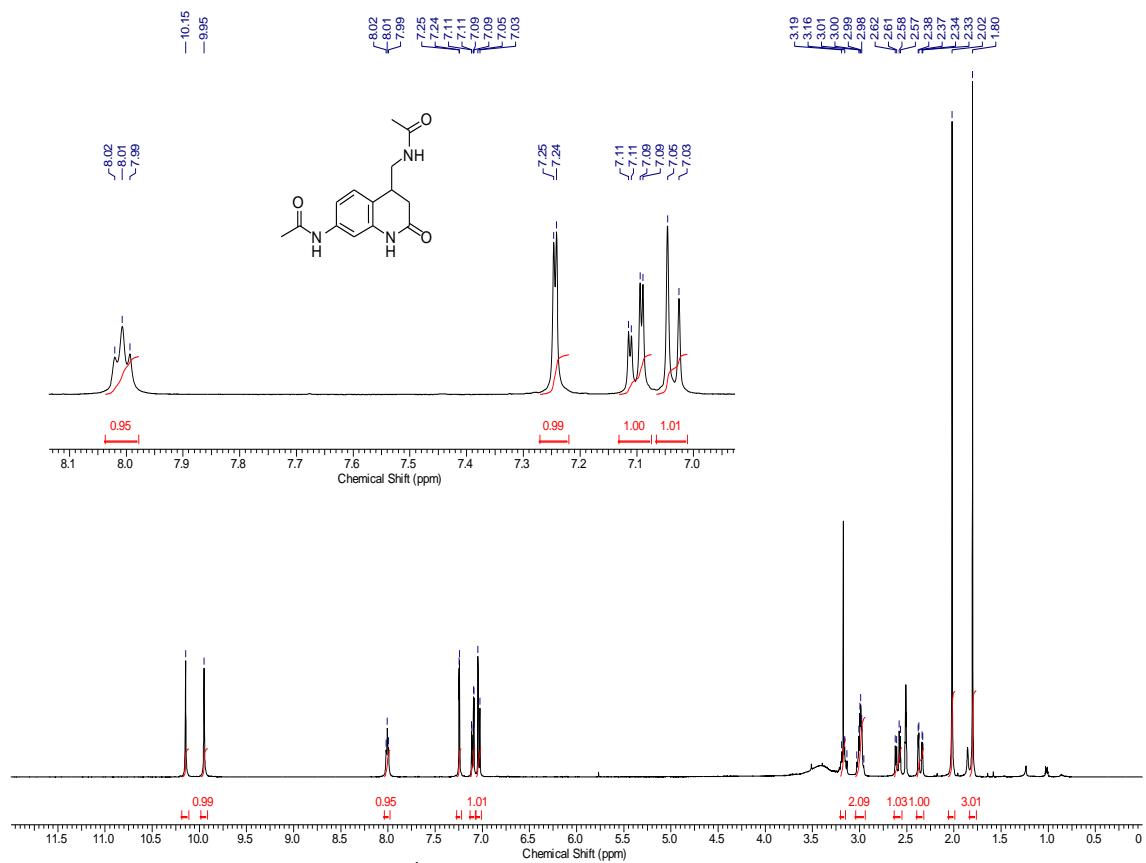


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **94** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

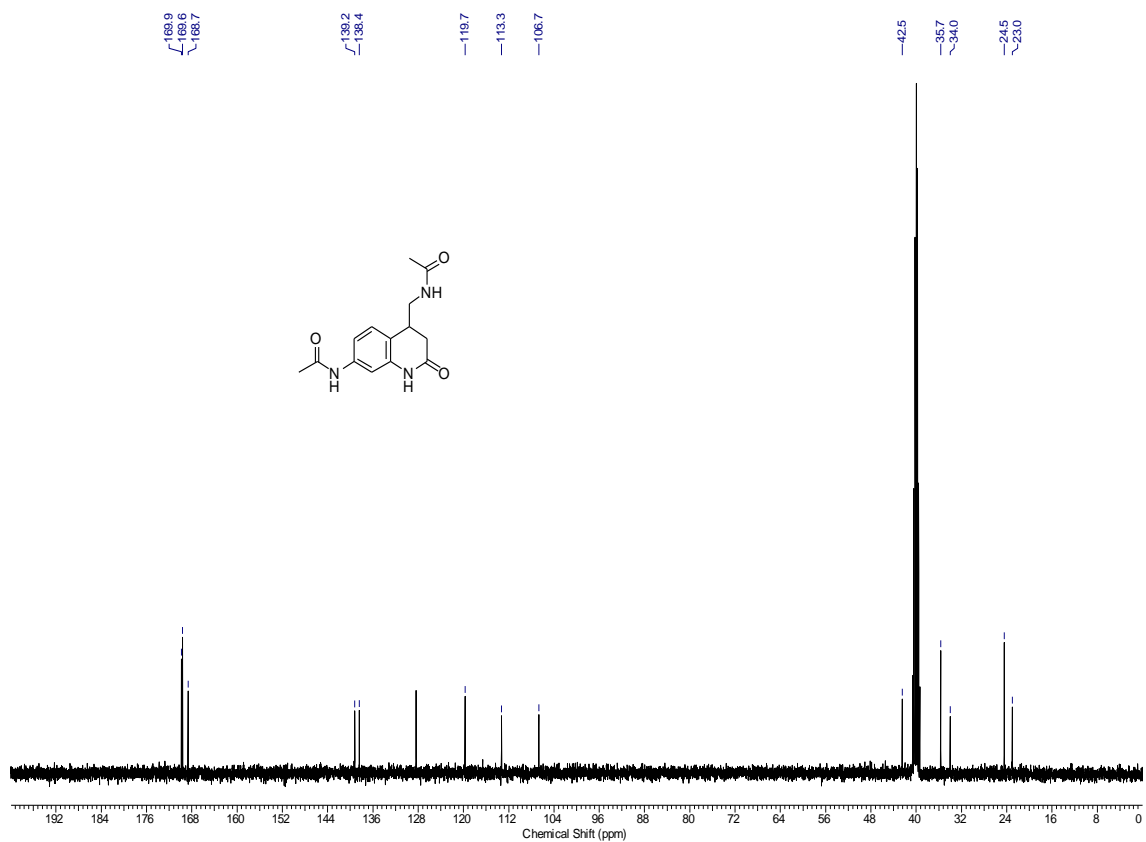


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **94** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

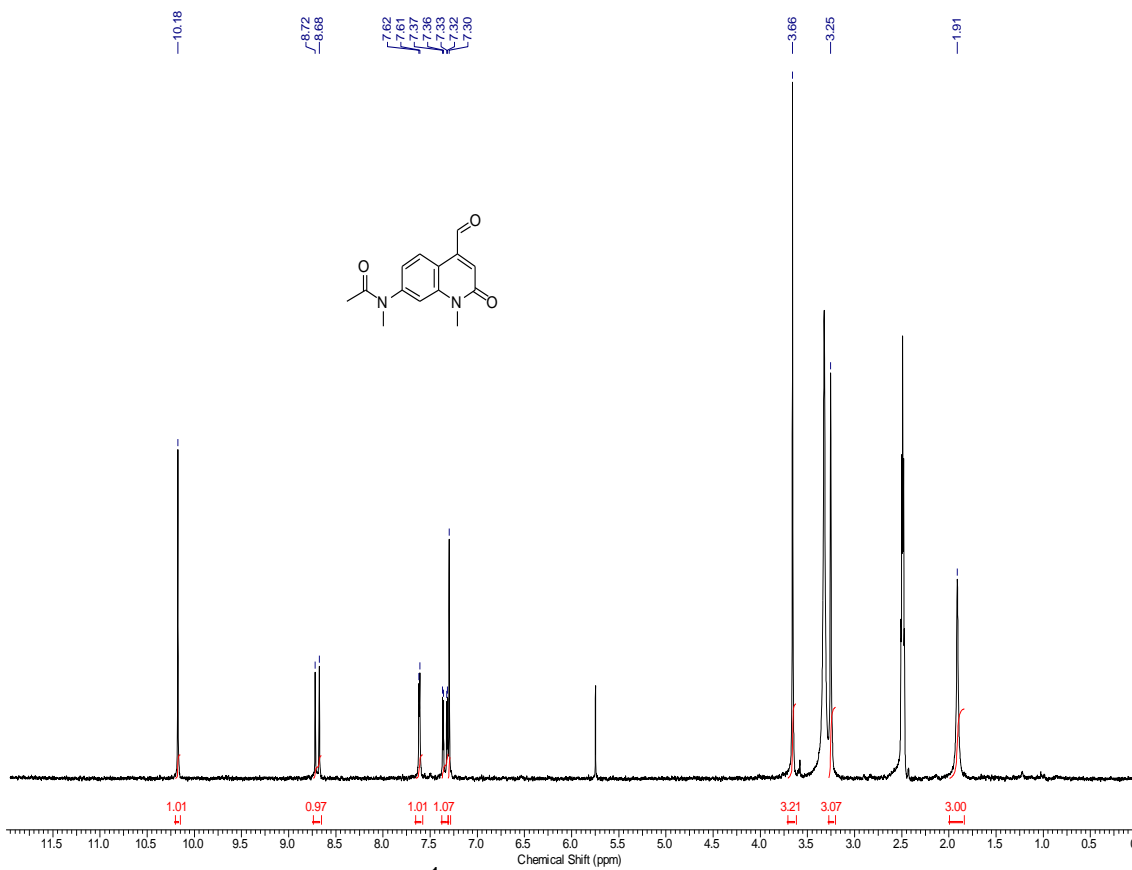




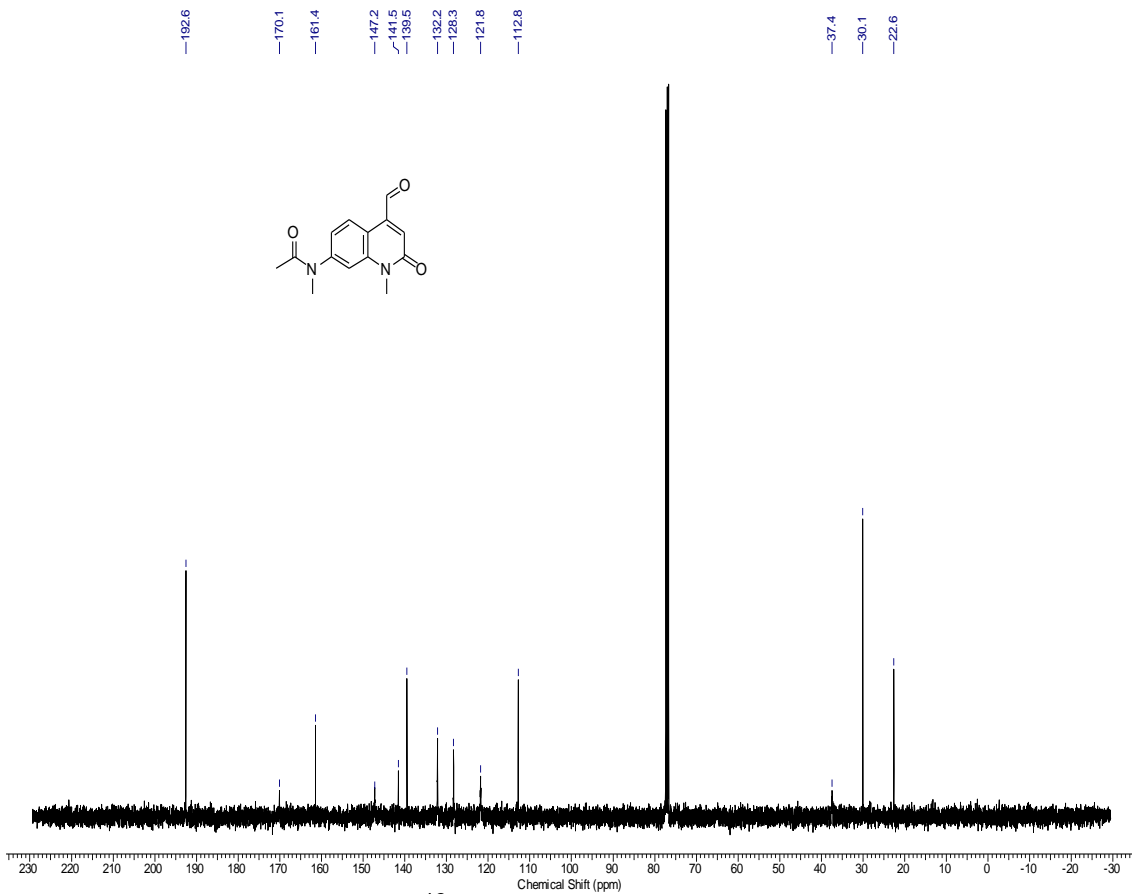
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **95** em DMSO-d<sub>6</sub>.



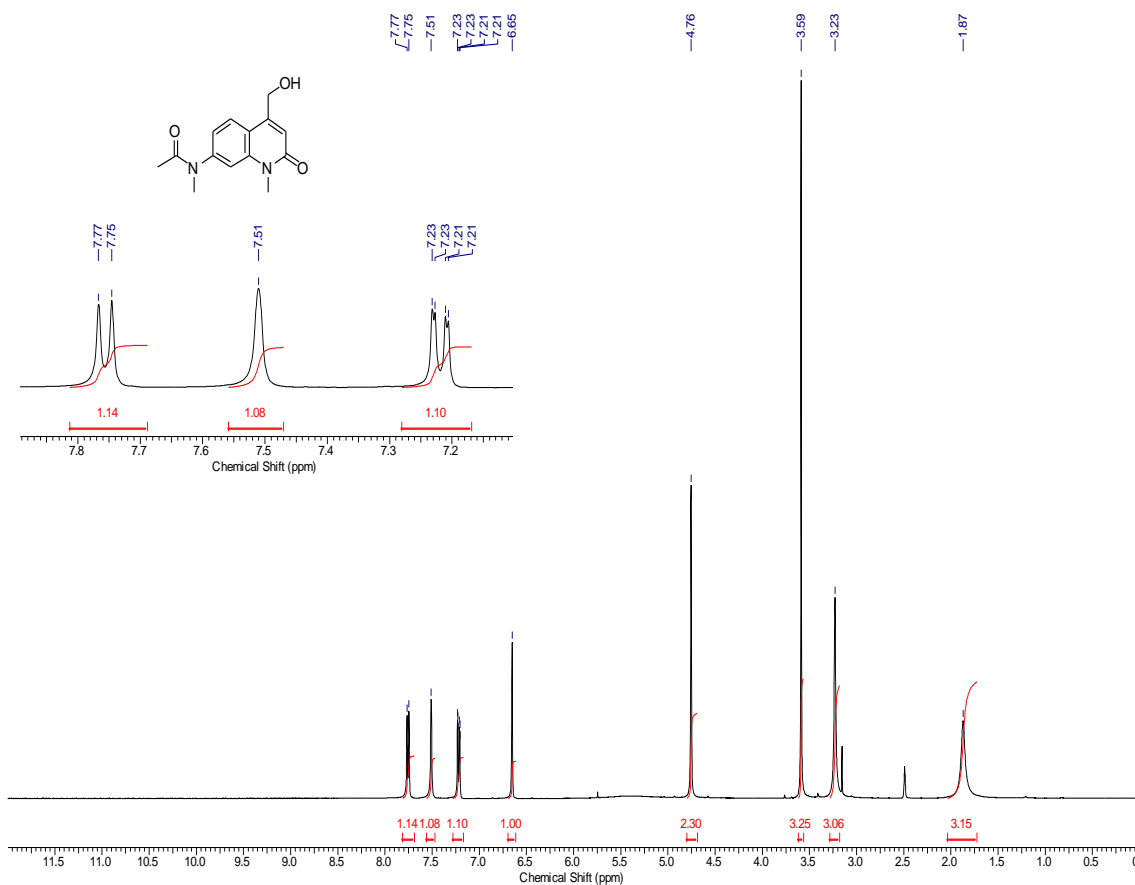
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **95** em DMSO-d<sub>6</sub>.



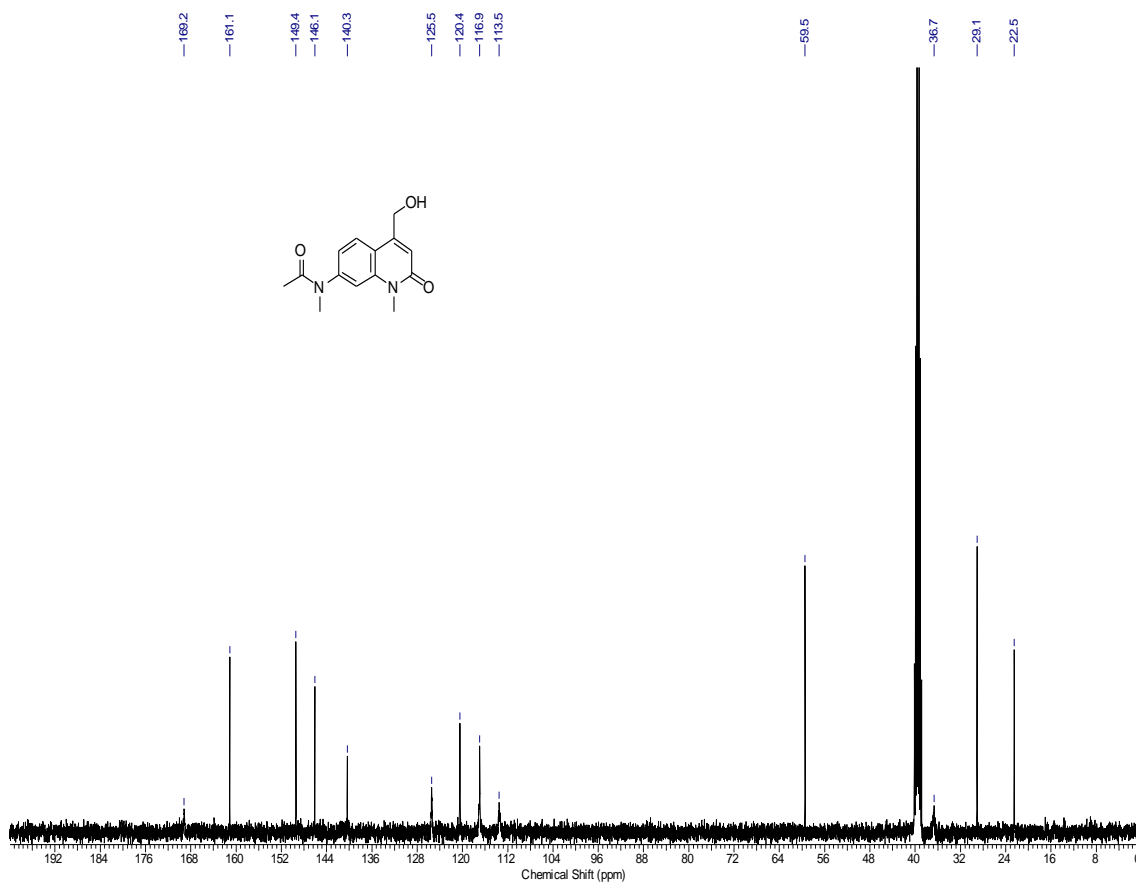
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **96** em  $\text{CDCl}_3$ .



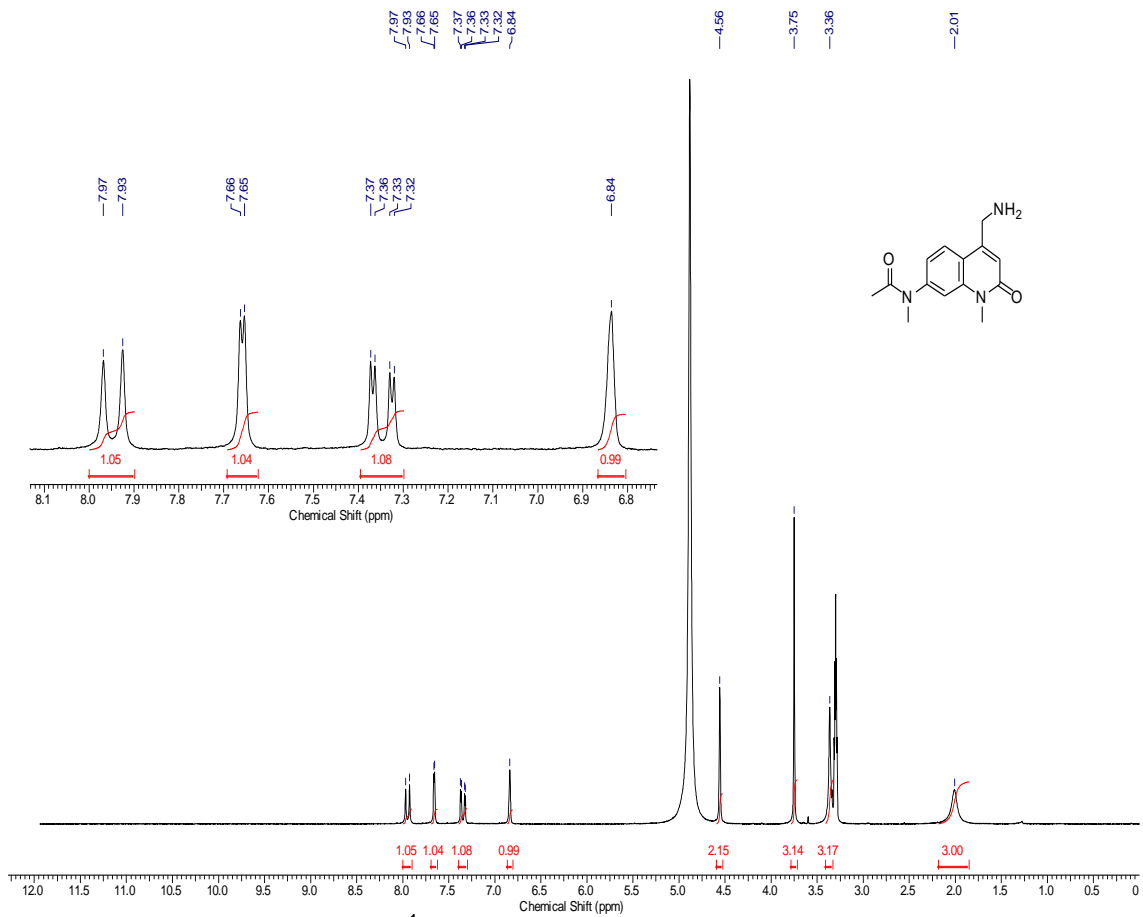
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **96** em  $\text{CDCl}_3$ .



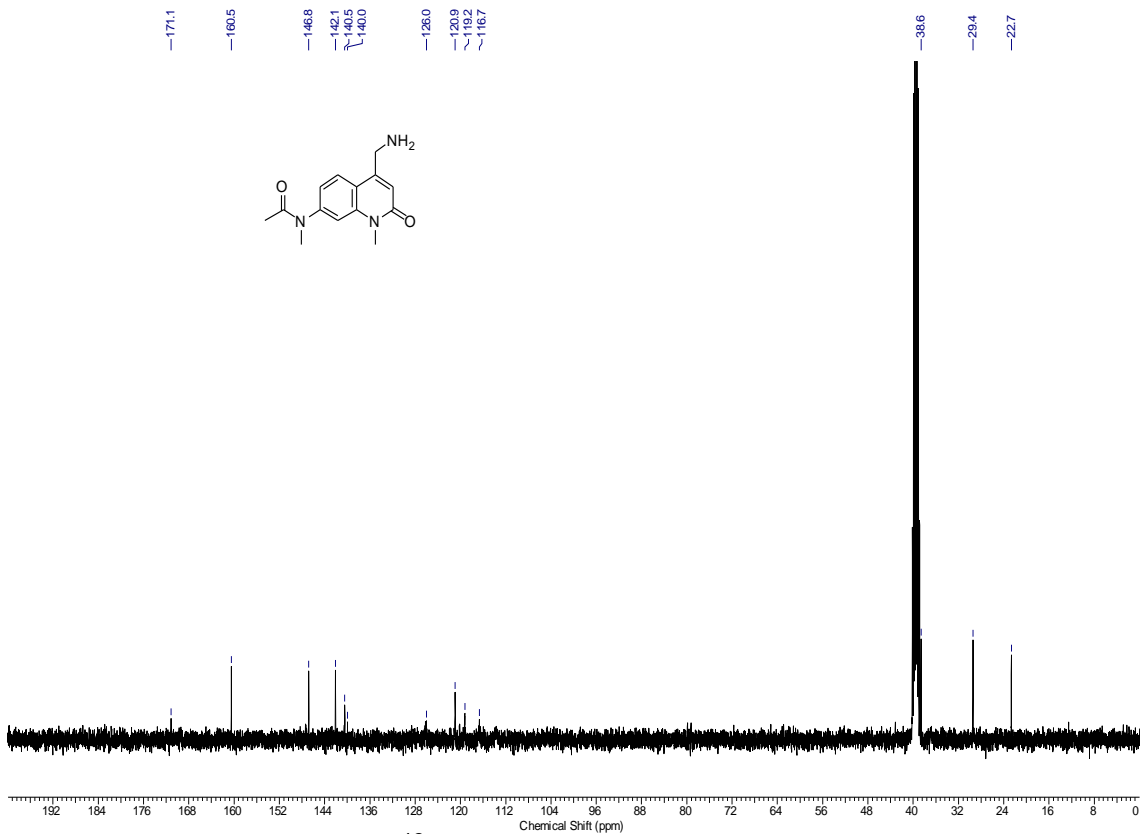
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **97** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



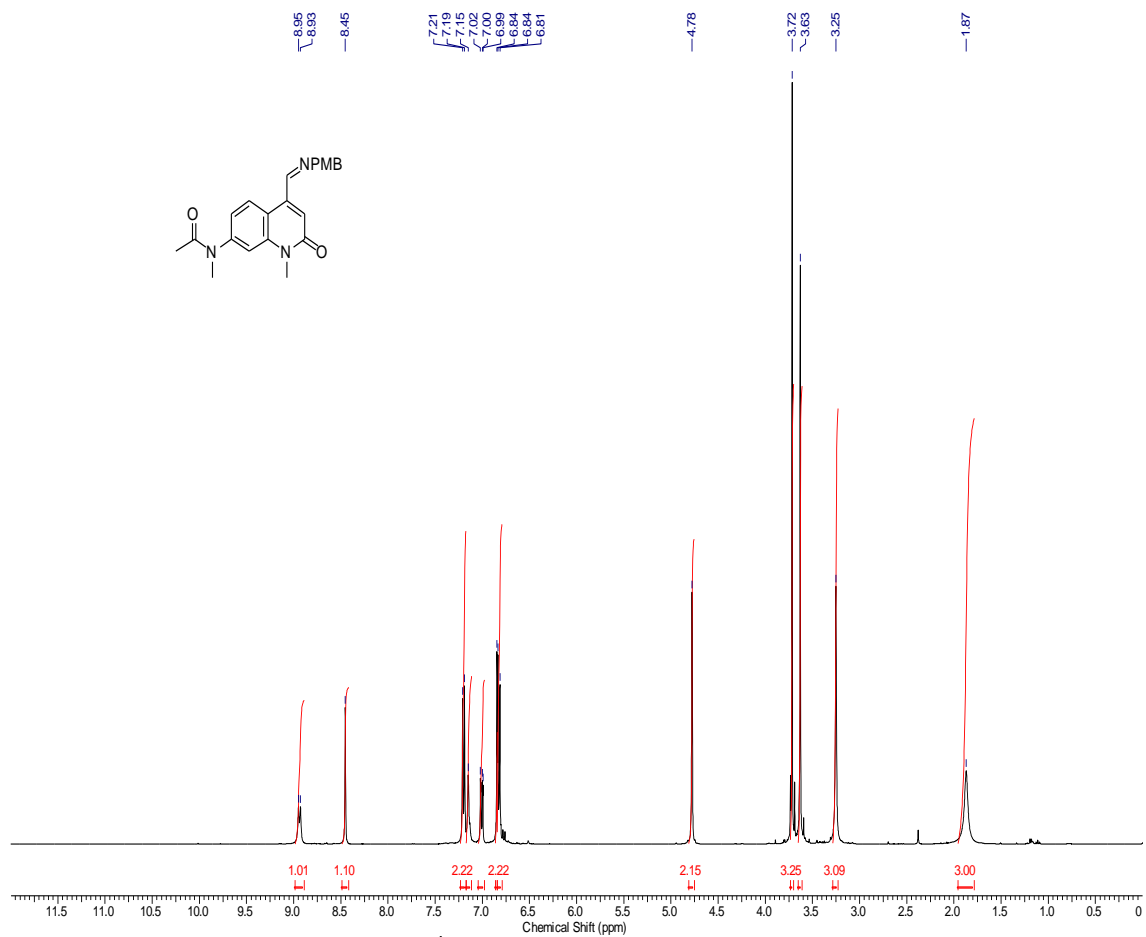
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **97** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



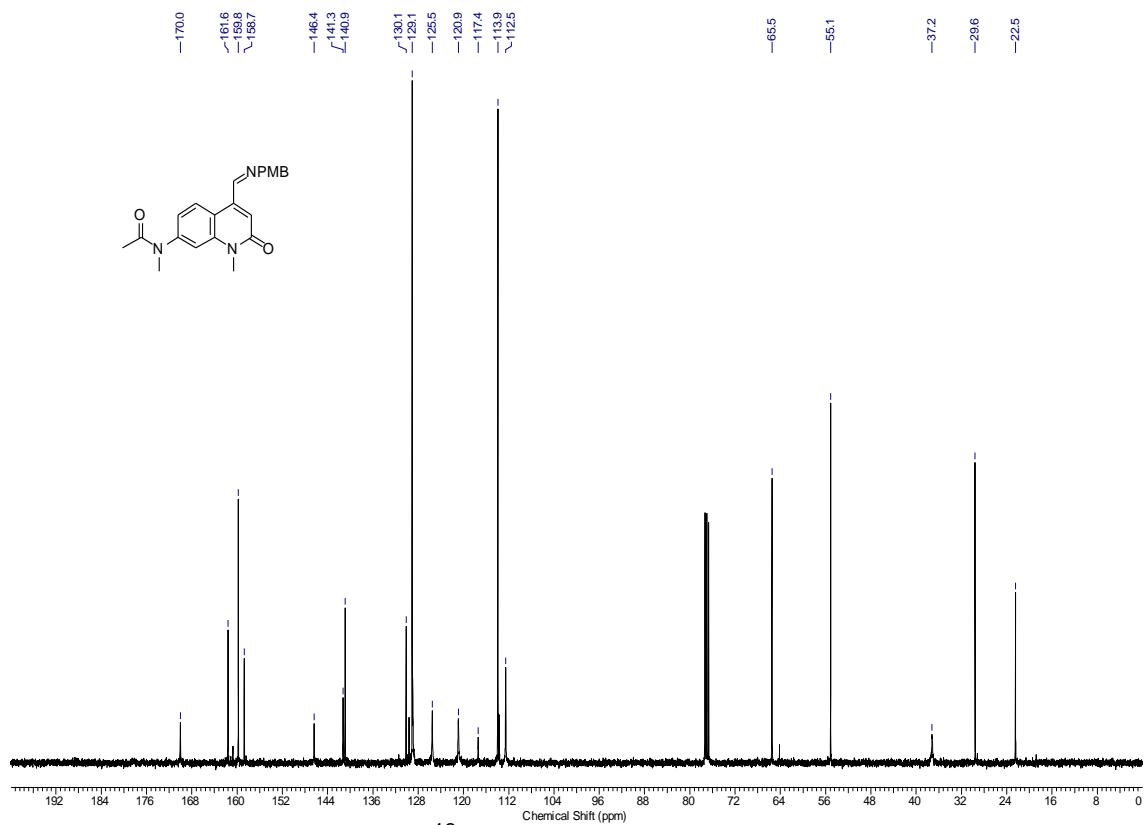
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **98** em DMSO-d<sub>6</sub>.



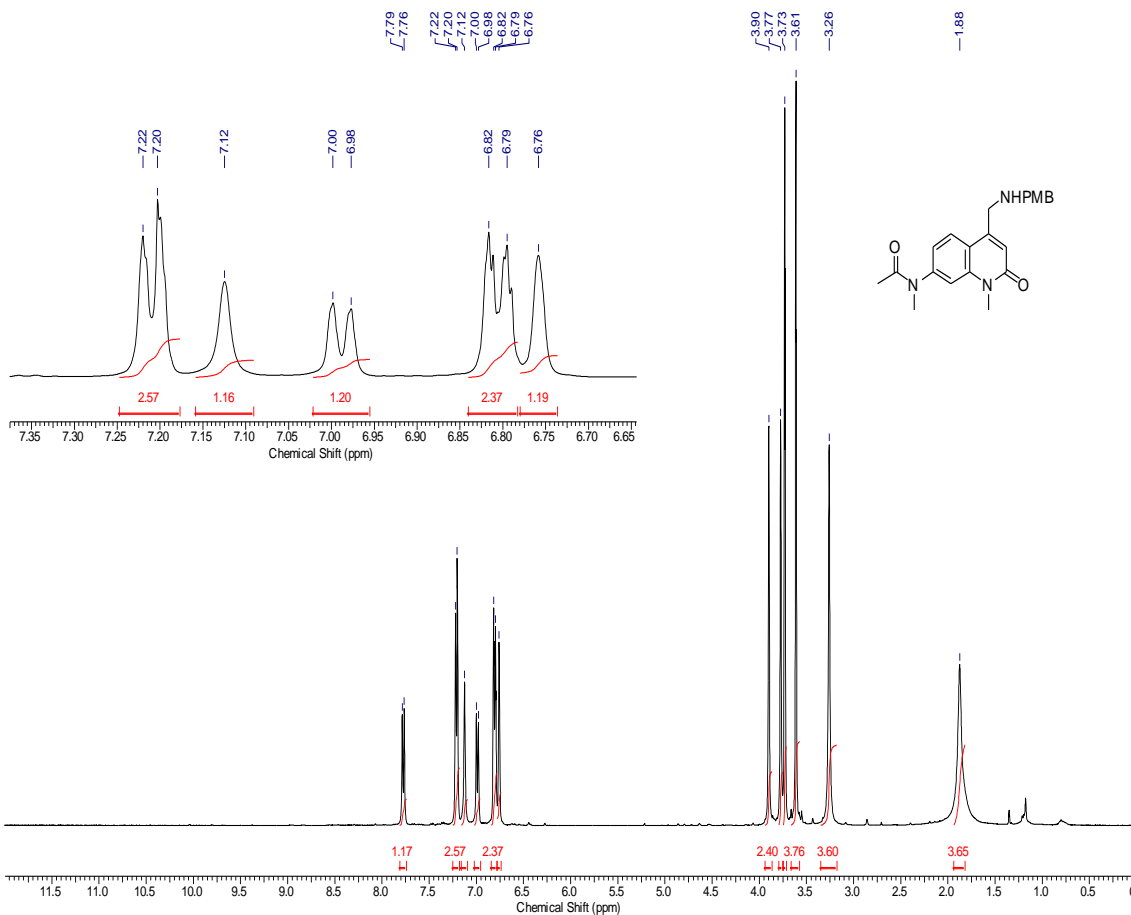
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **98** em DMSO-d<sub>6</sub>.



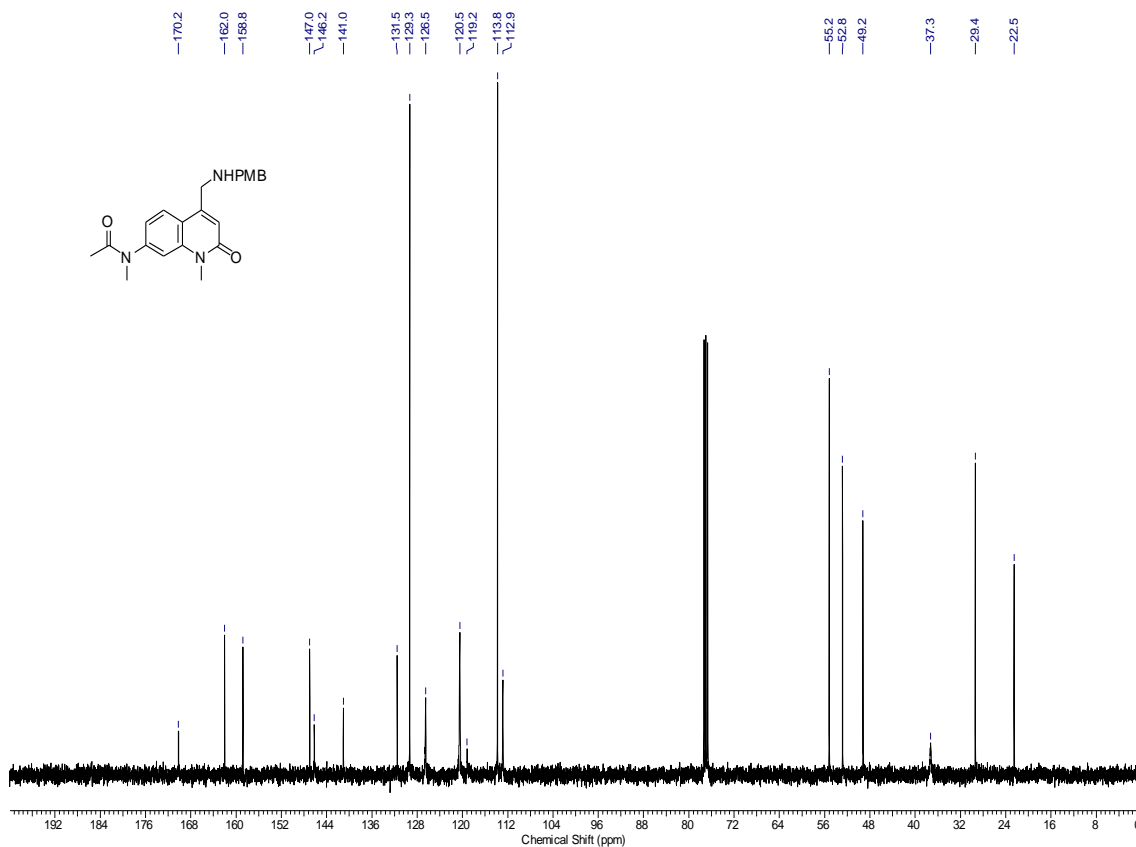
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **99** em  $\text{CDCl}_3$ .



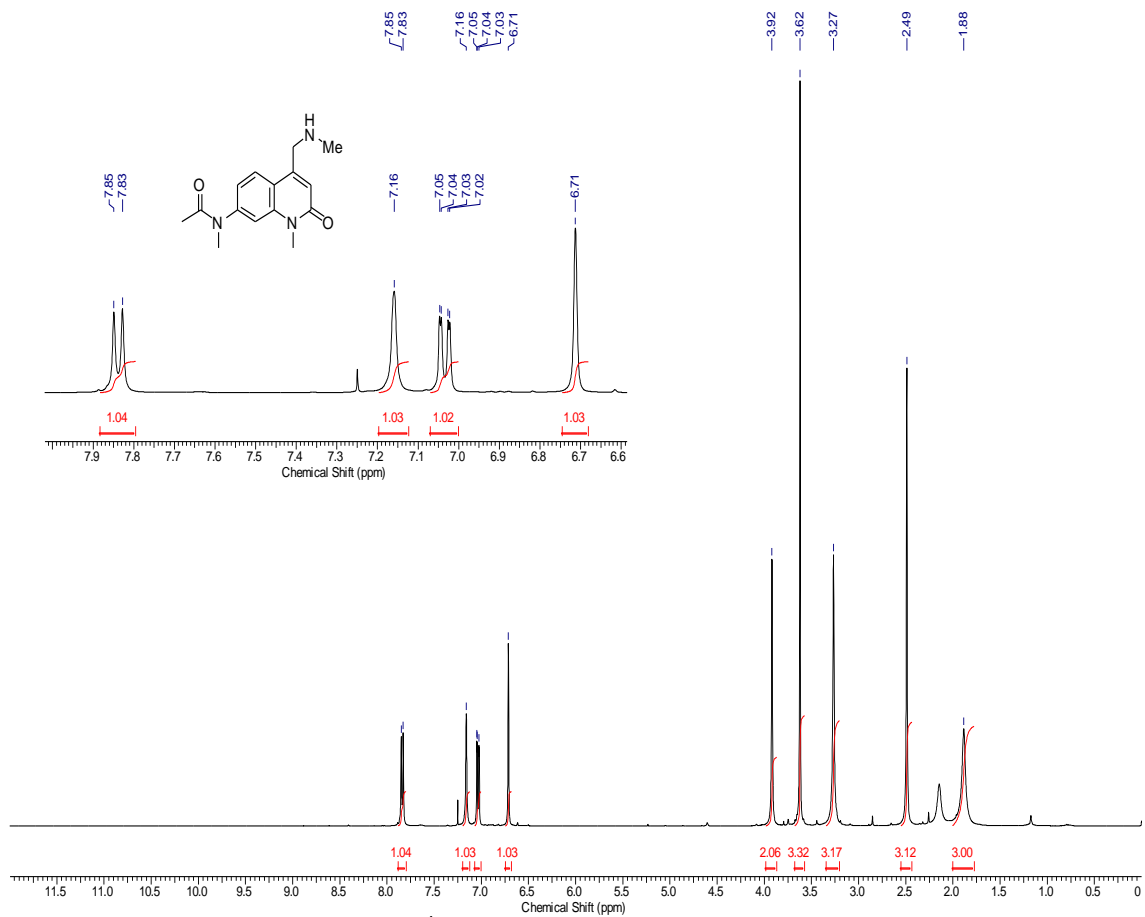
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz) composto **99** em  $\text{CDCl}_3$ .



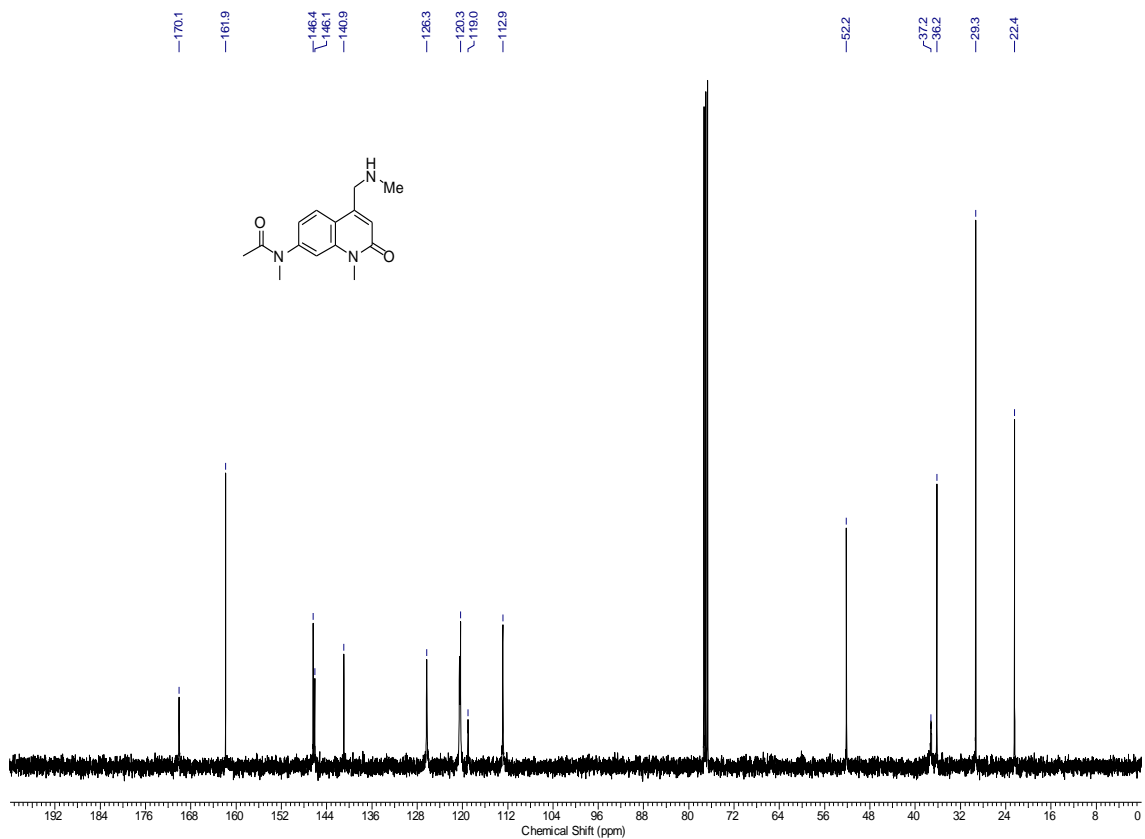
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **100** em  $\text{CDCl}_3$ .



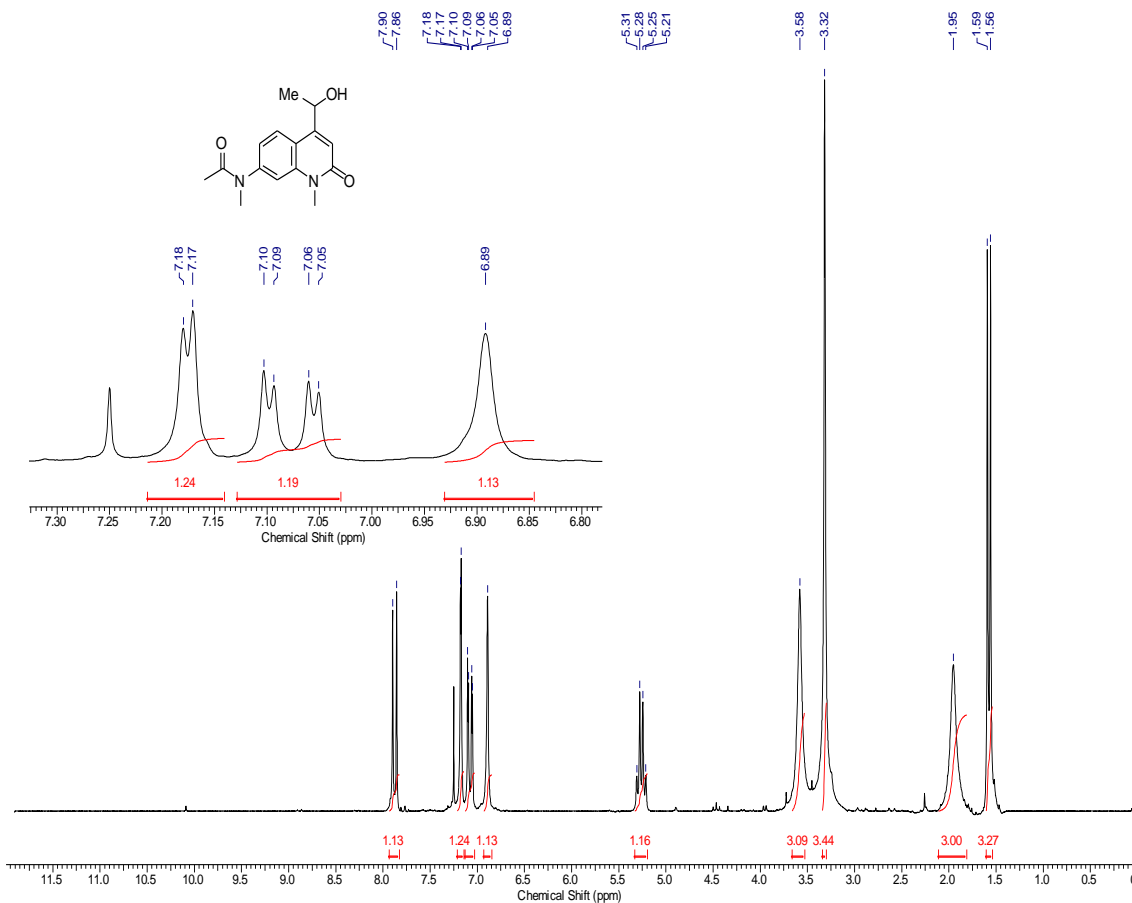
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **100** em  $\text{CDCl}_3$ .



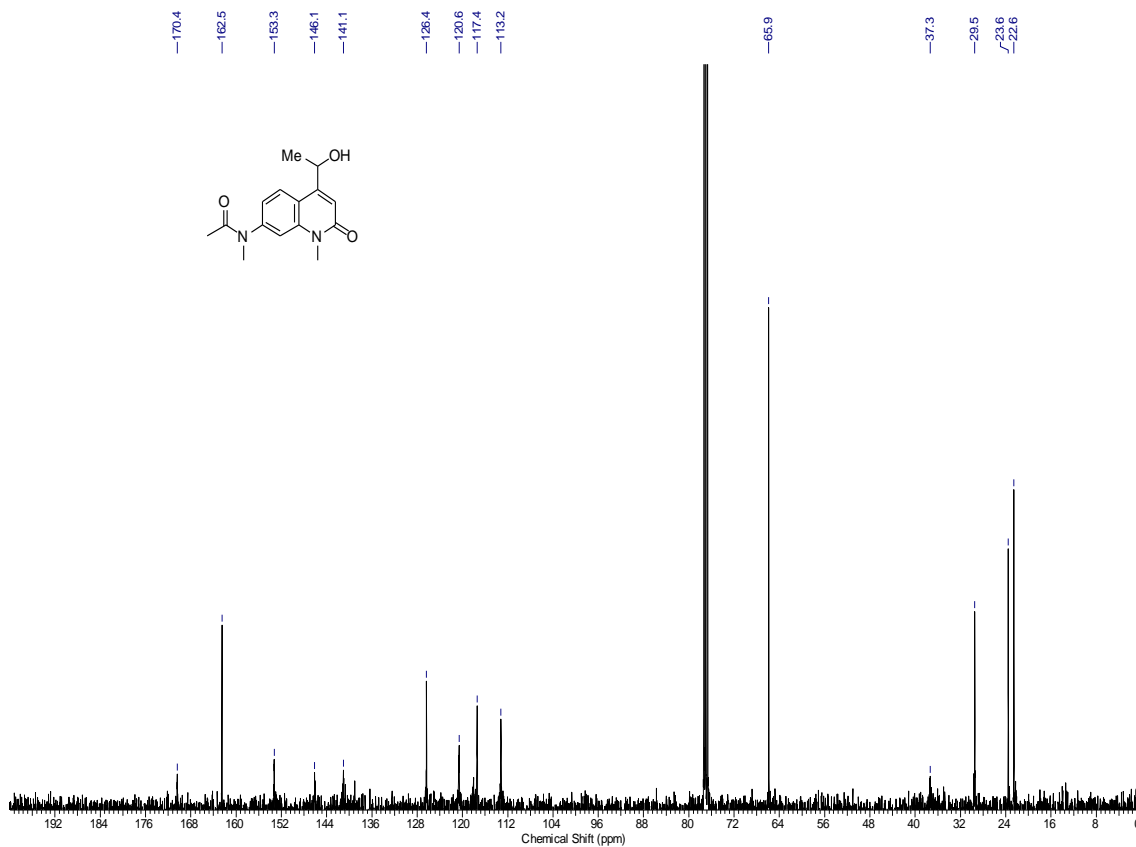
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **101** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **101** em CDCl<sub>3</sub>.

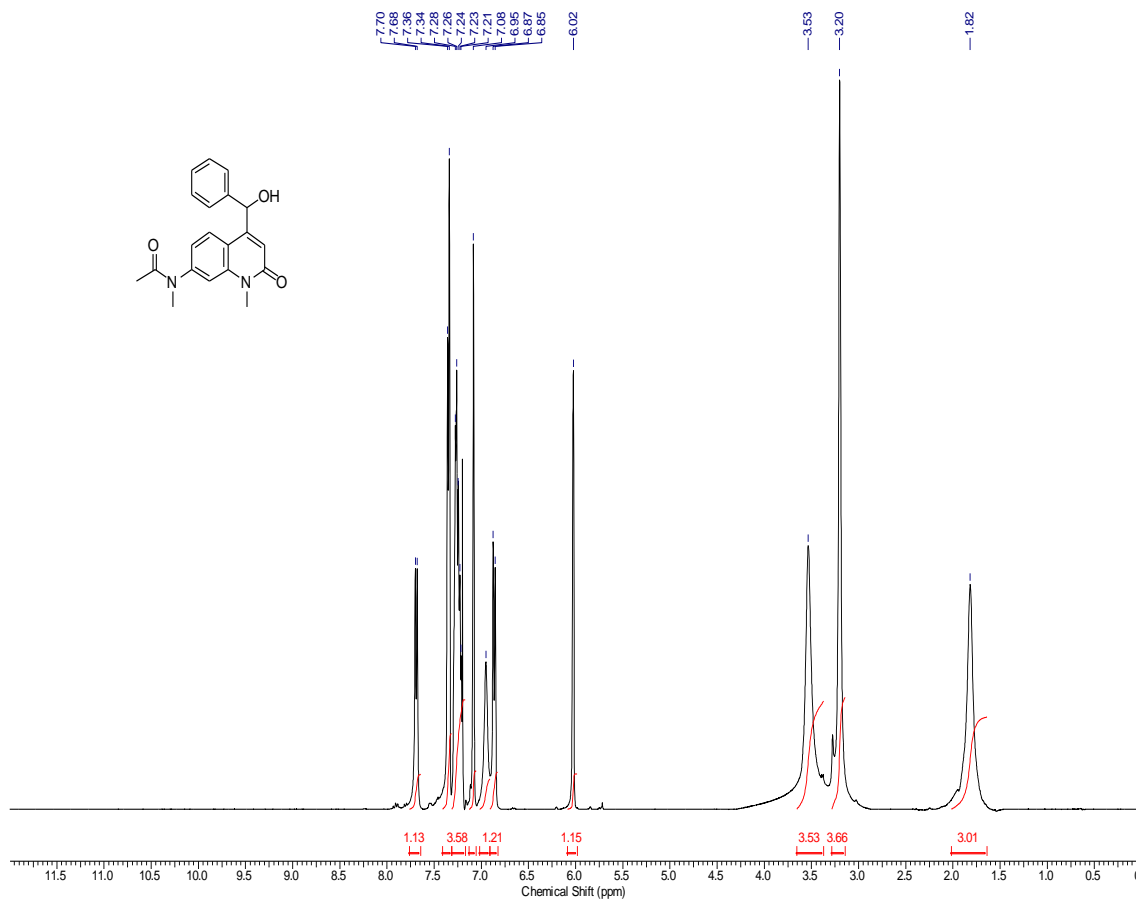


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **102** em CDCl<sub>3</sub>.

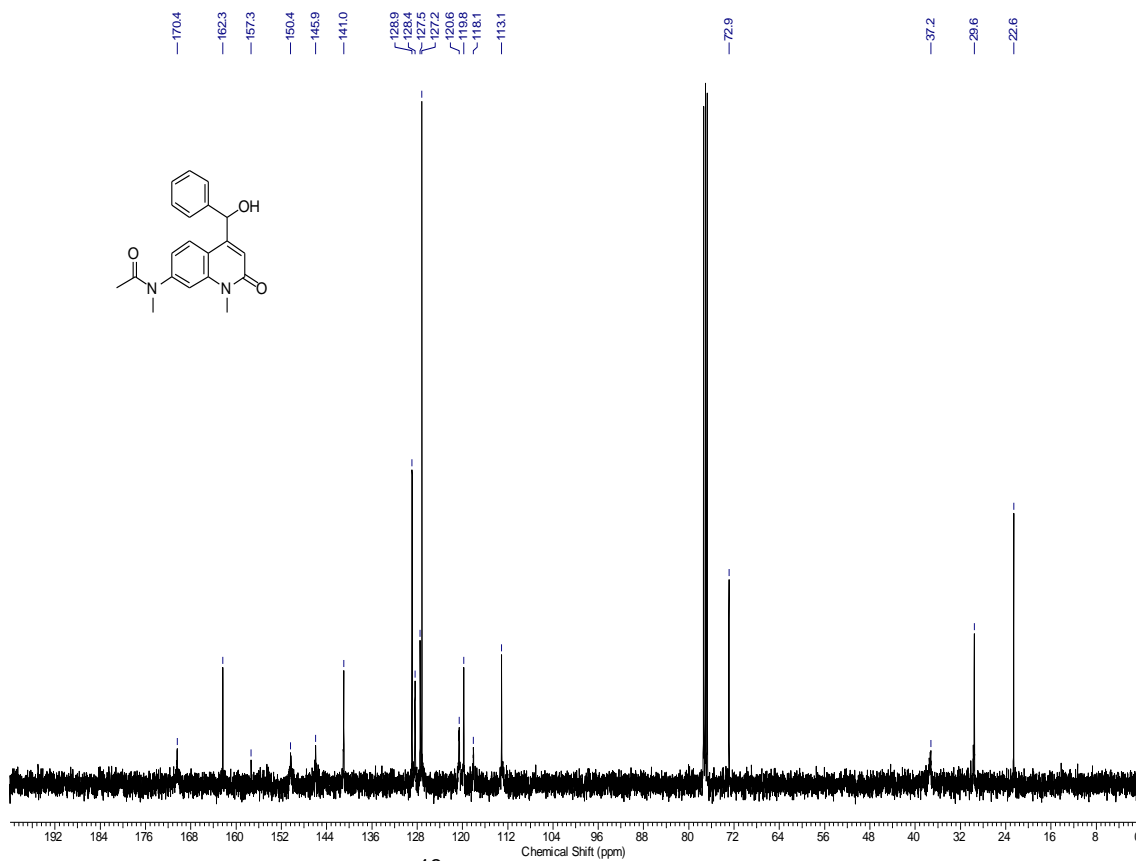


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **102** em CDCl<sub>3</sub>.

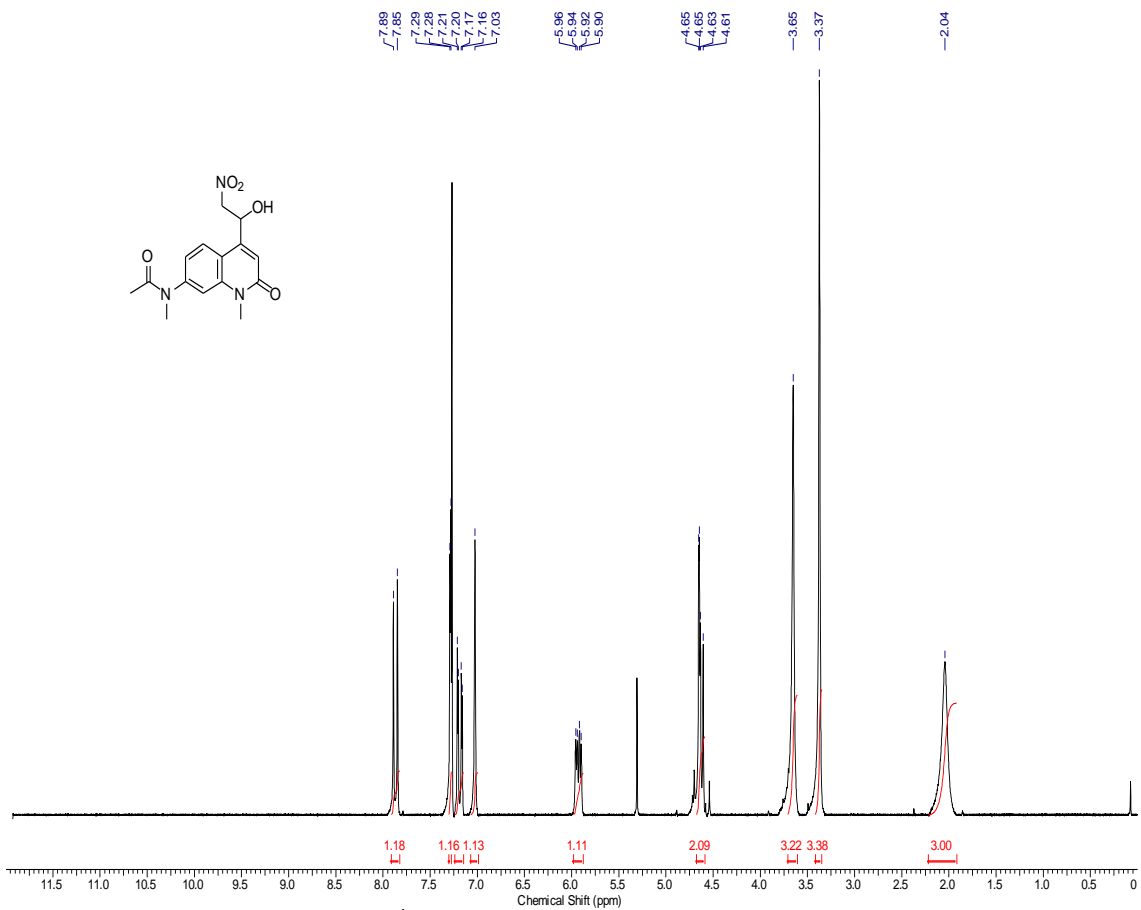




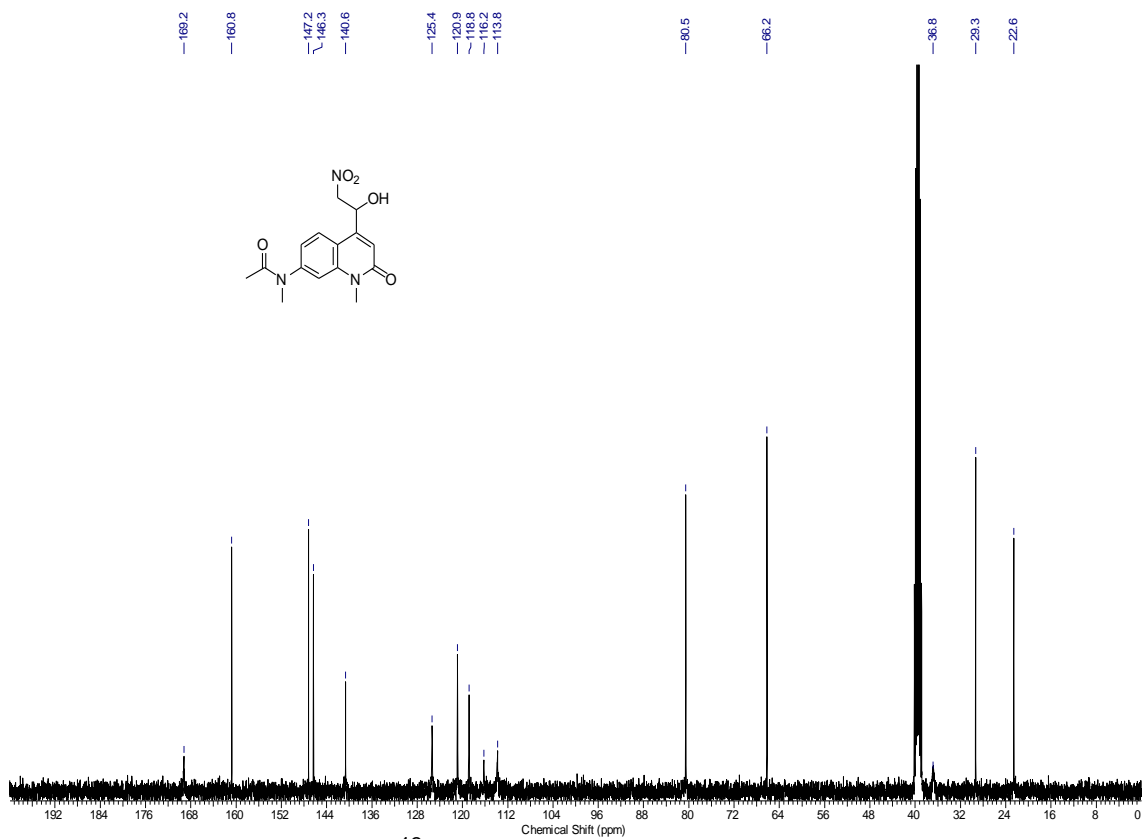
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **103** em  $\text{CDCl}_3$ .



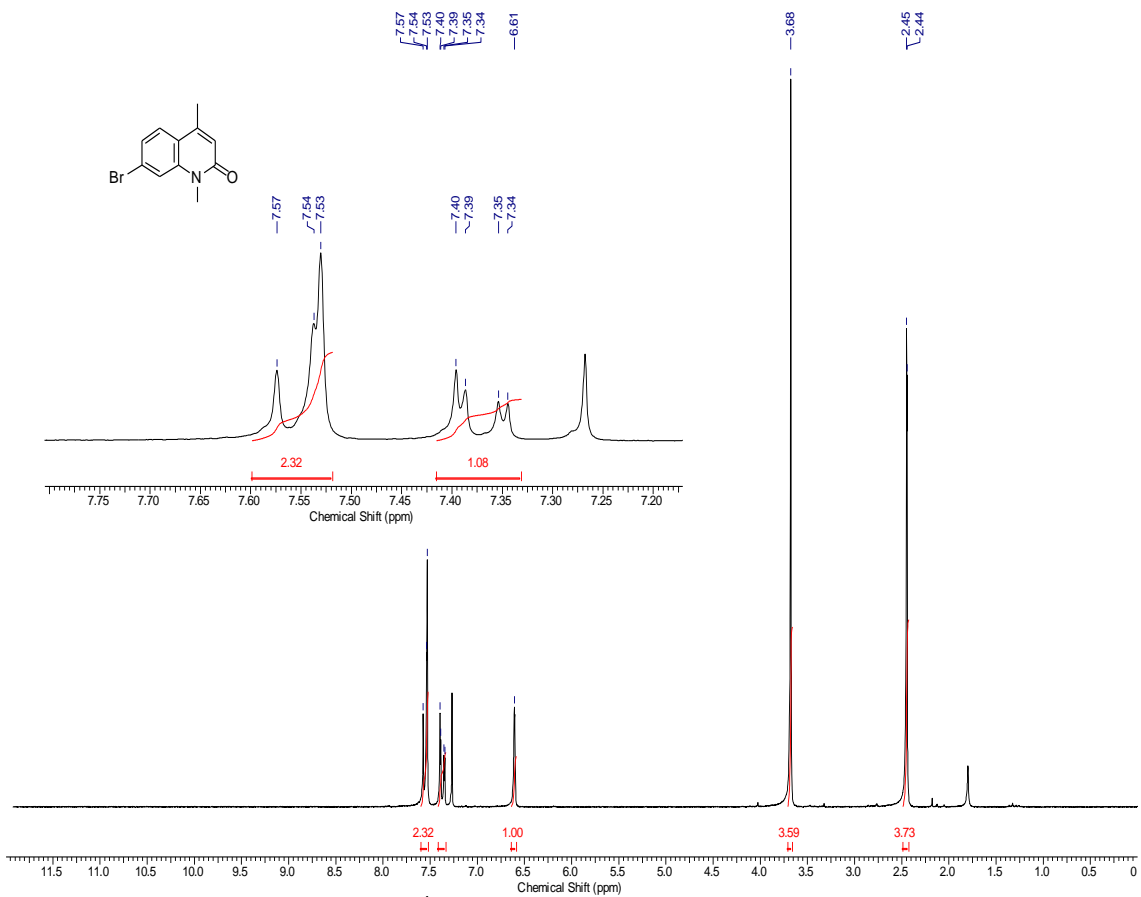
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **103** em  $\text{CDCl}_3$ .



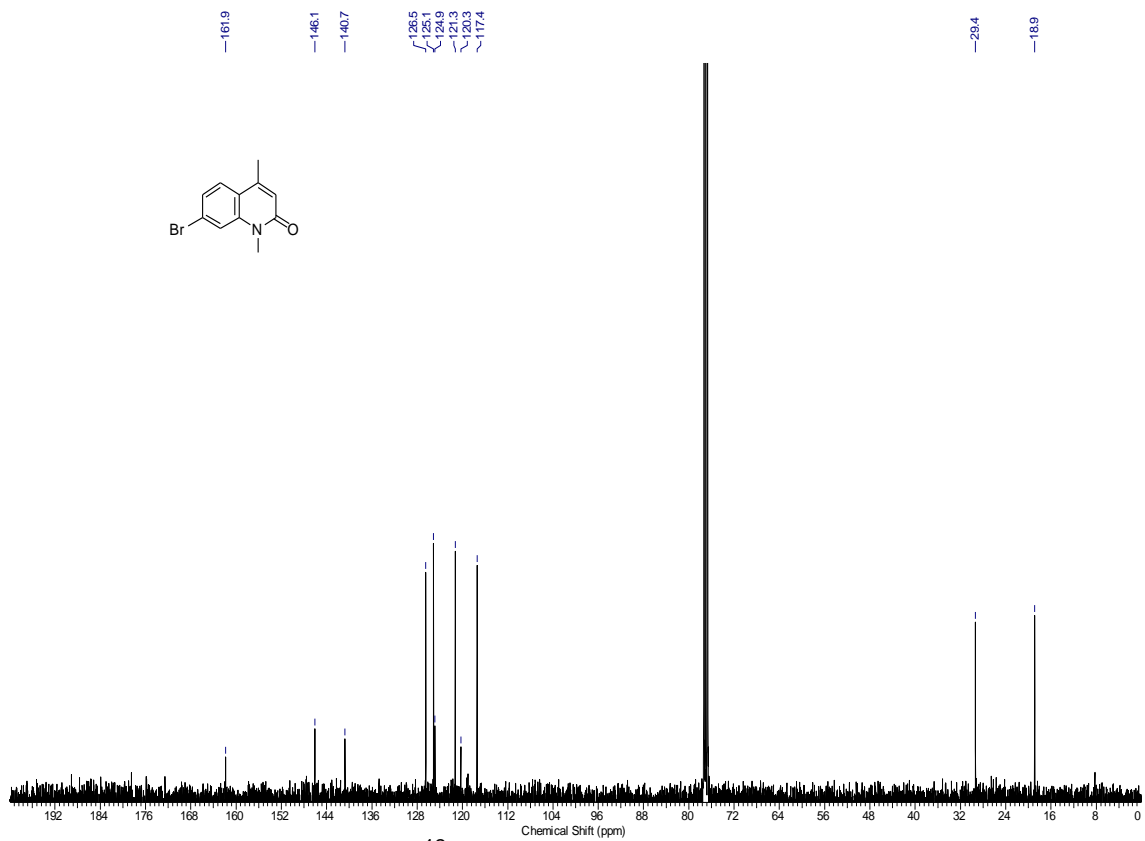
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **104** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



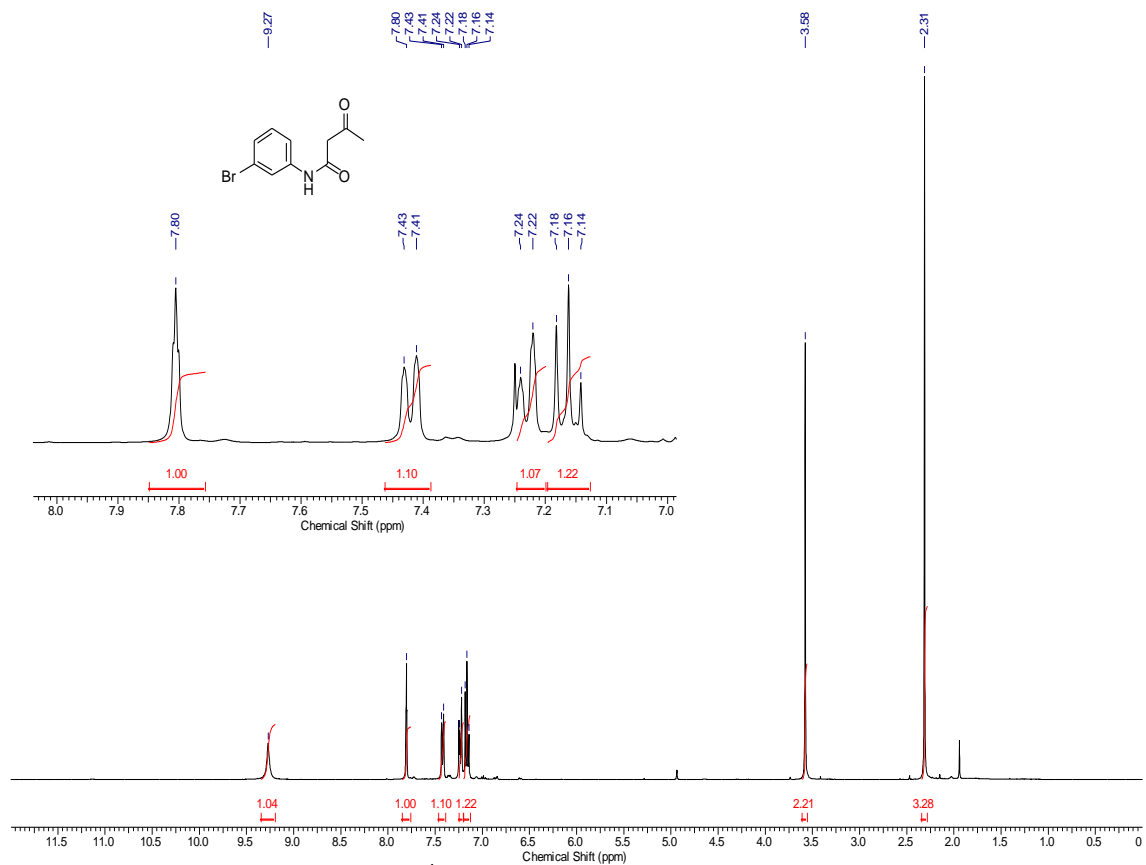
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **104** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



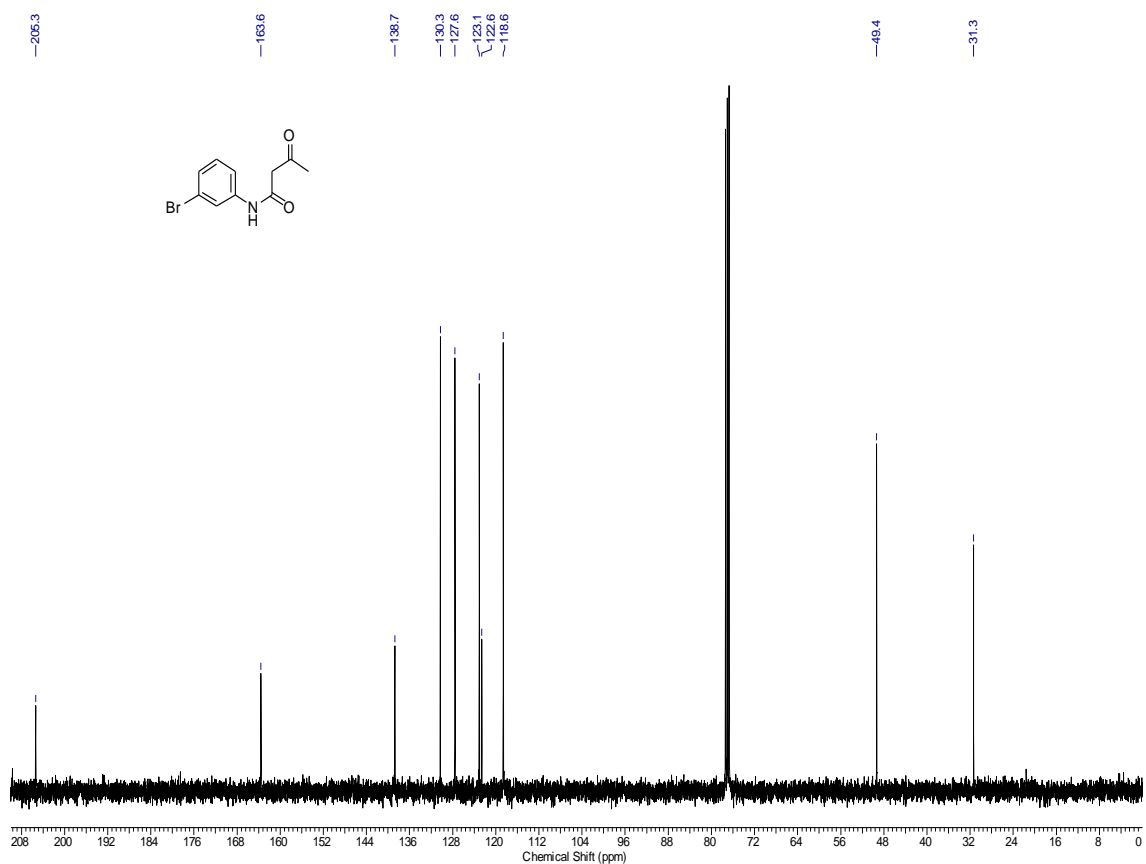
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **105** em CDCl<sub>3</sub>.



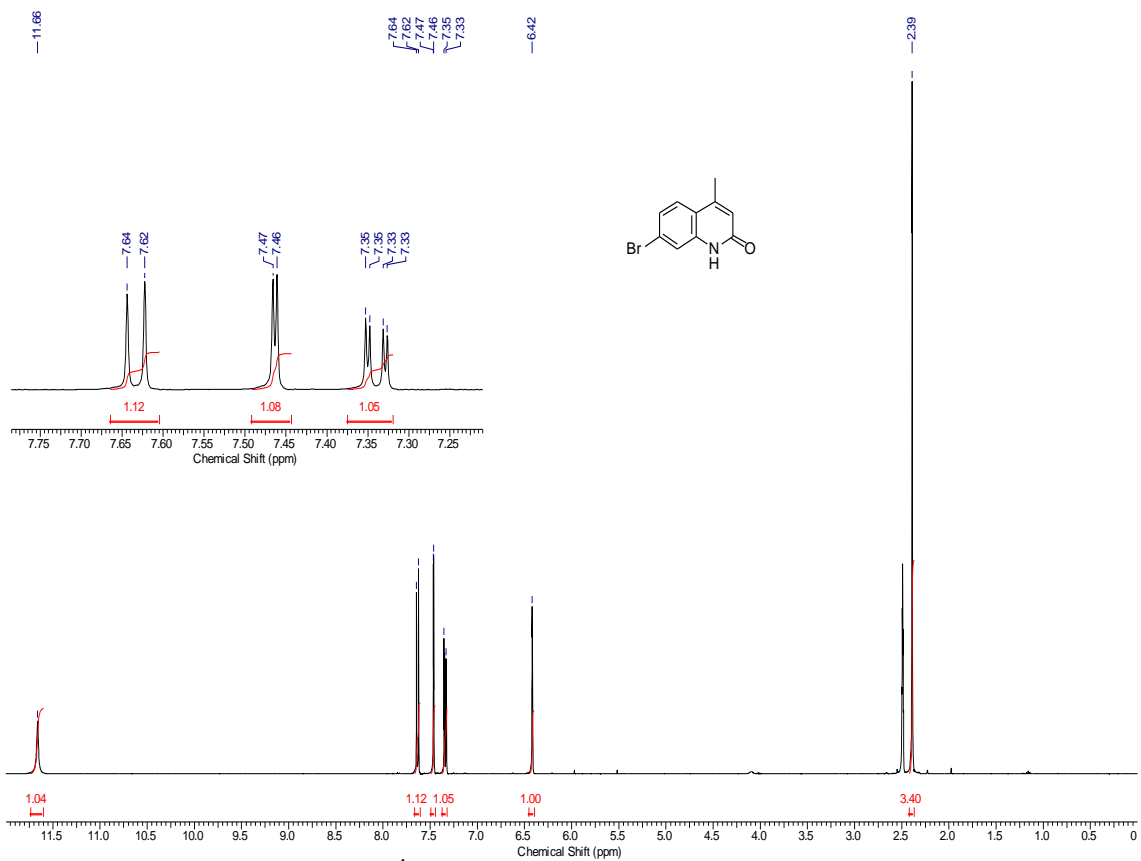
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **105** em CDCl<sub>3</sub>.



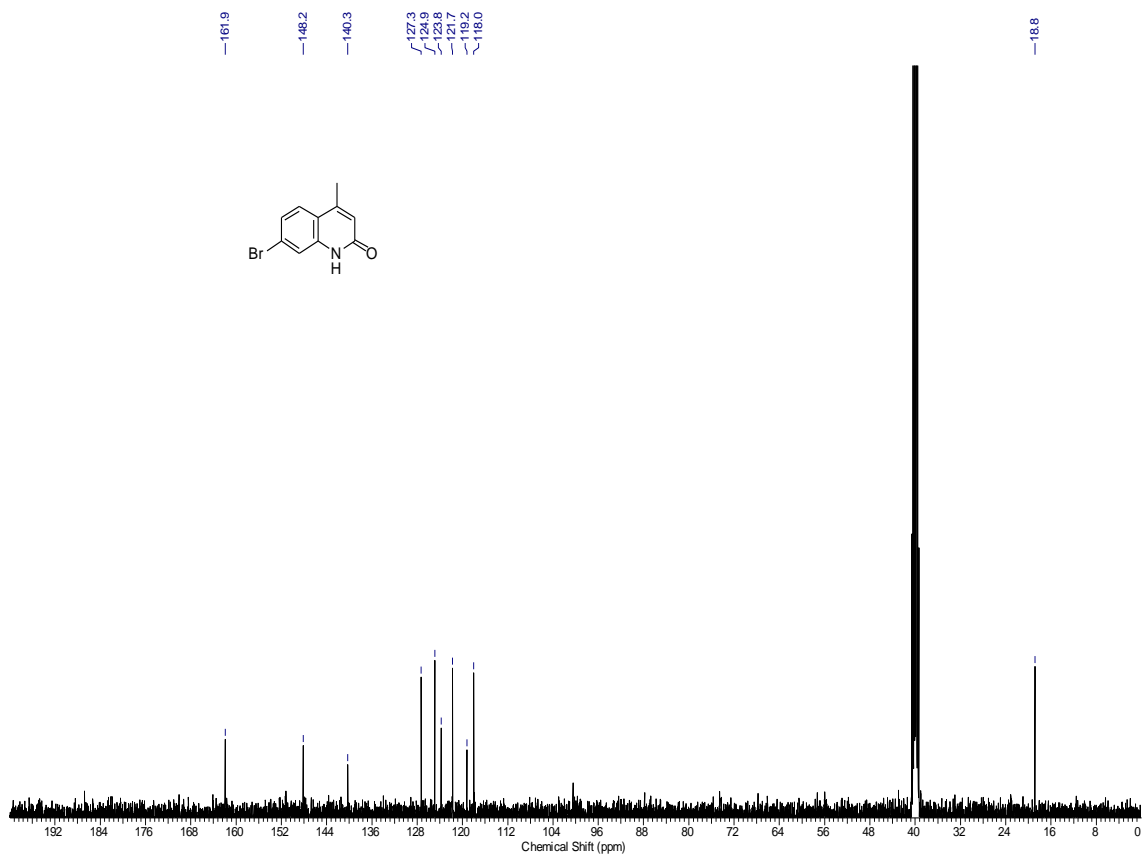
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **106** em CDCl<sub>3</sub>.



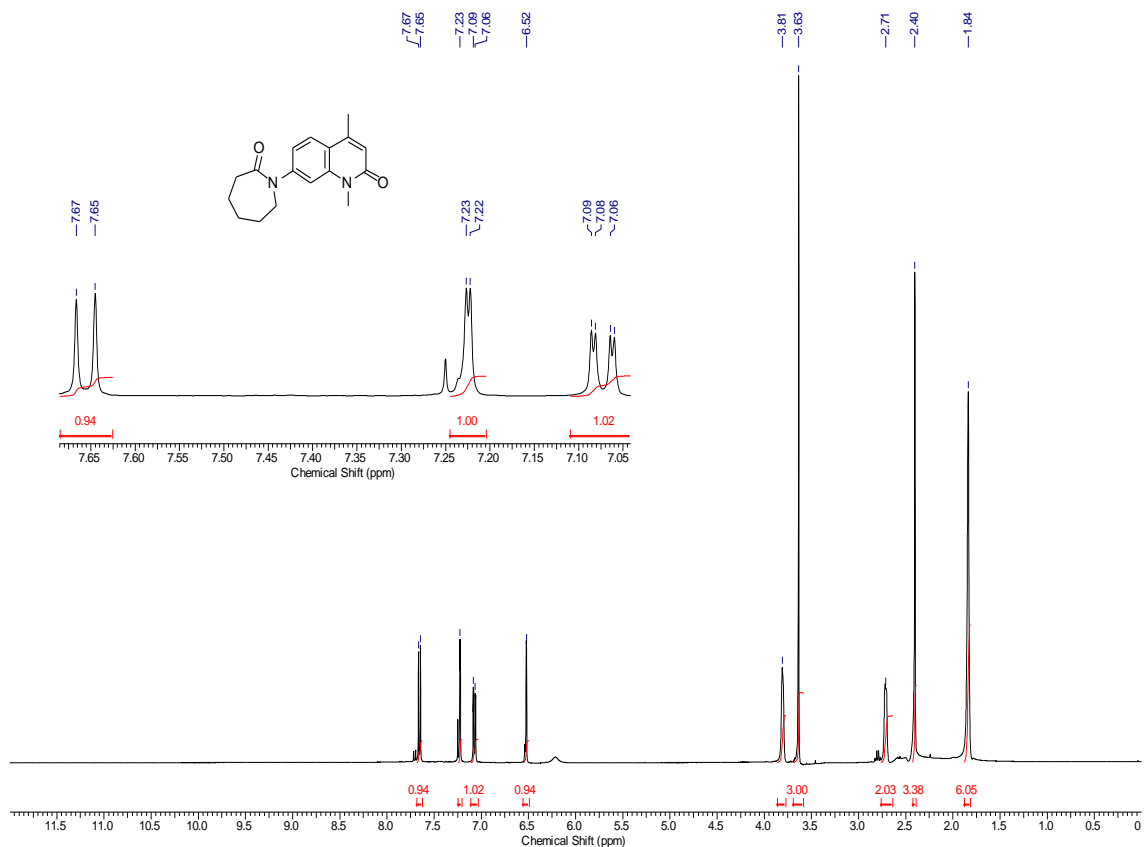
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **106** em CDCl<sub>3</sub>.



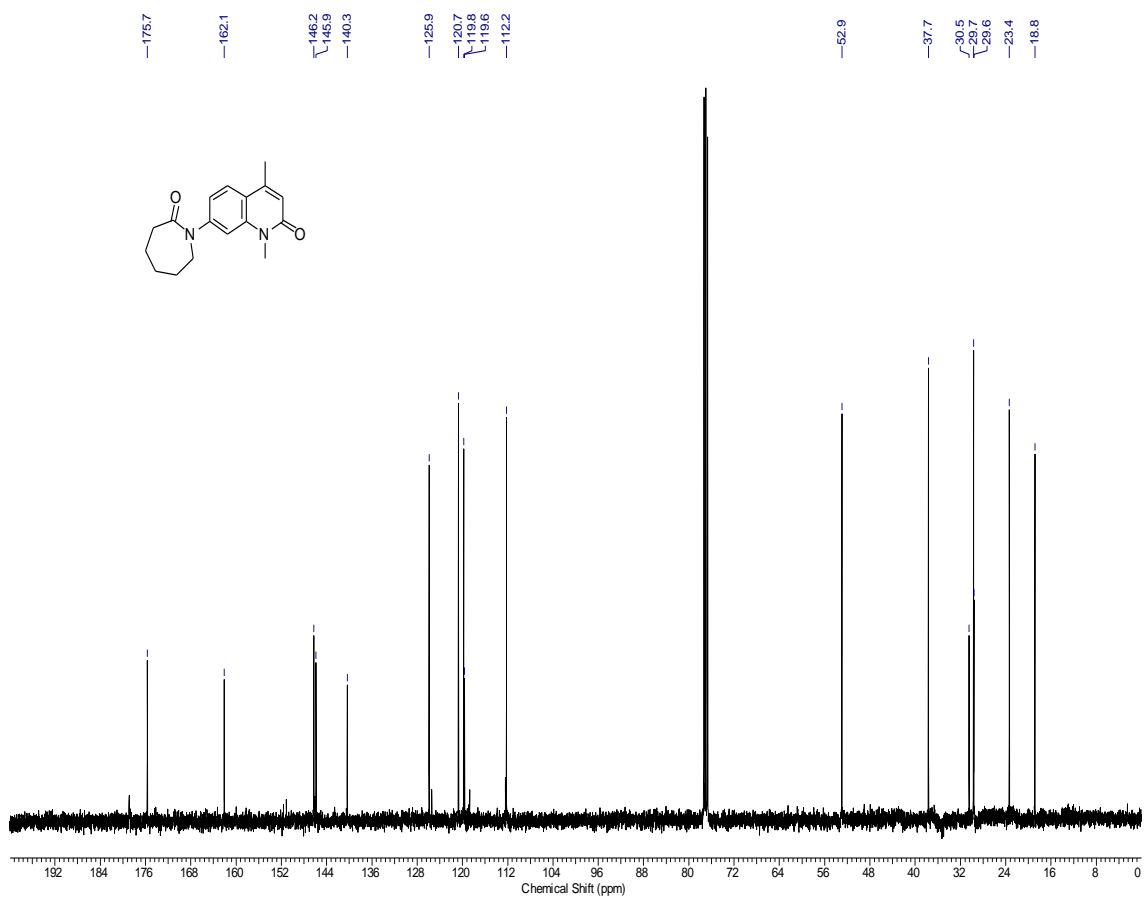
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **107** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



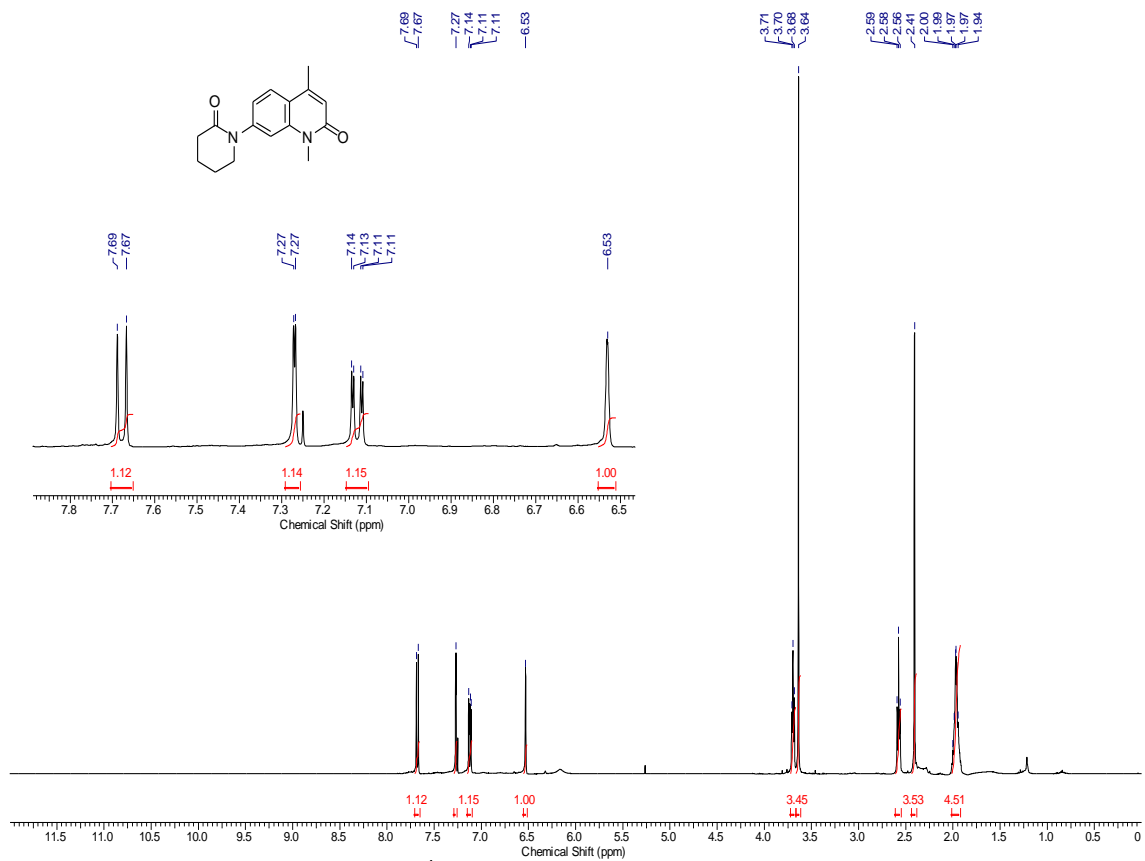
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **107** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



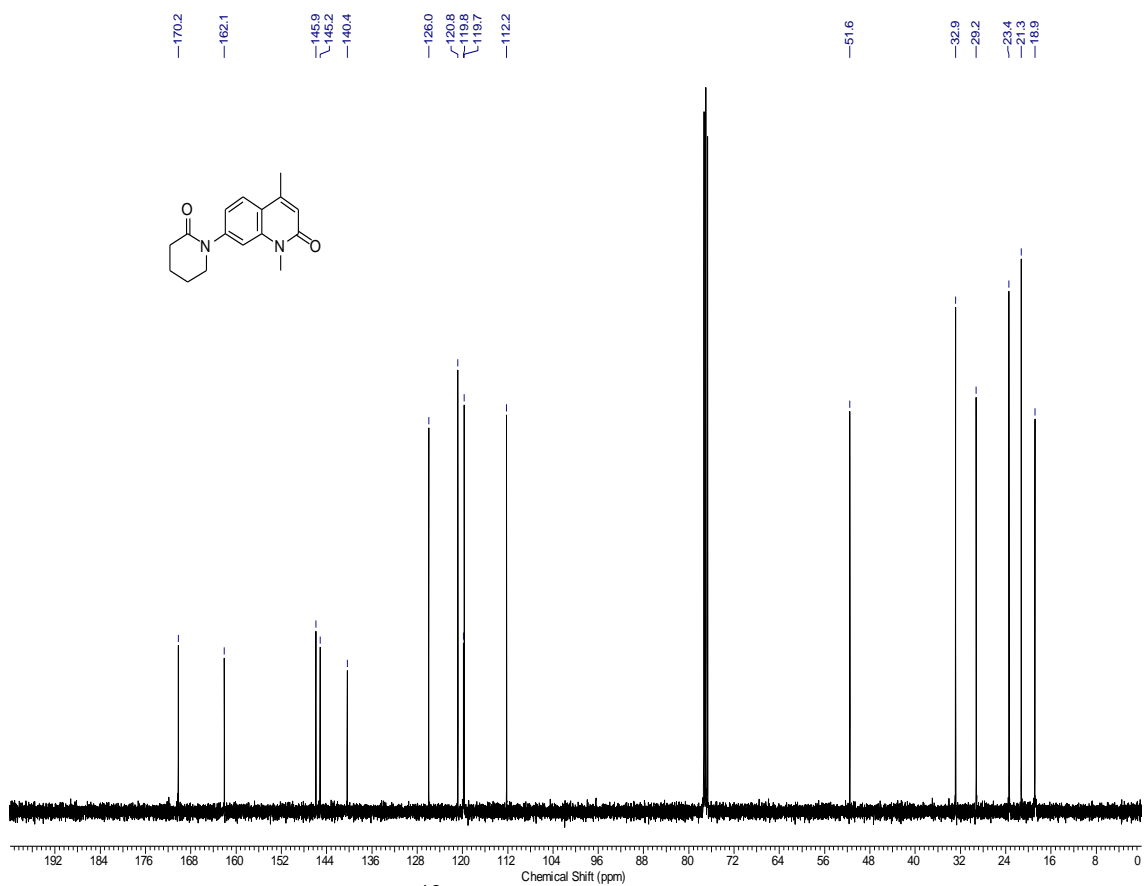
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **108** em CDCl<sub>3</sub>.



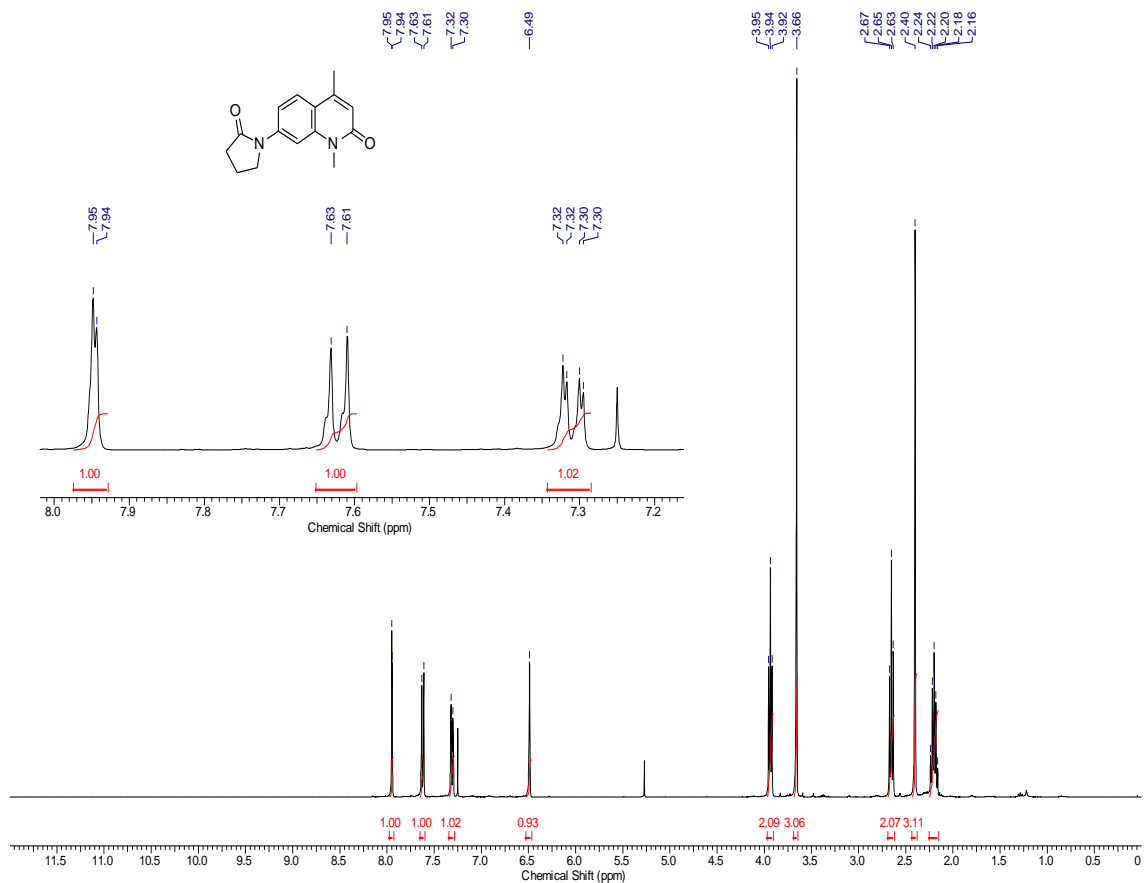
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **108** em CDCl<sub>3</sub>.



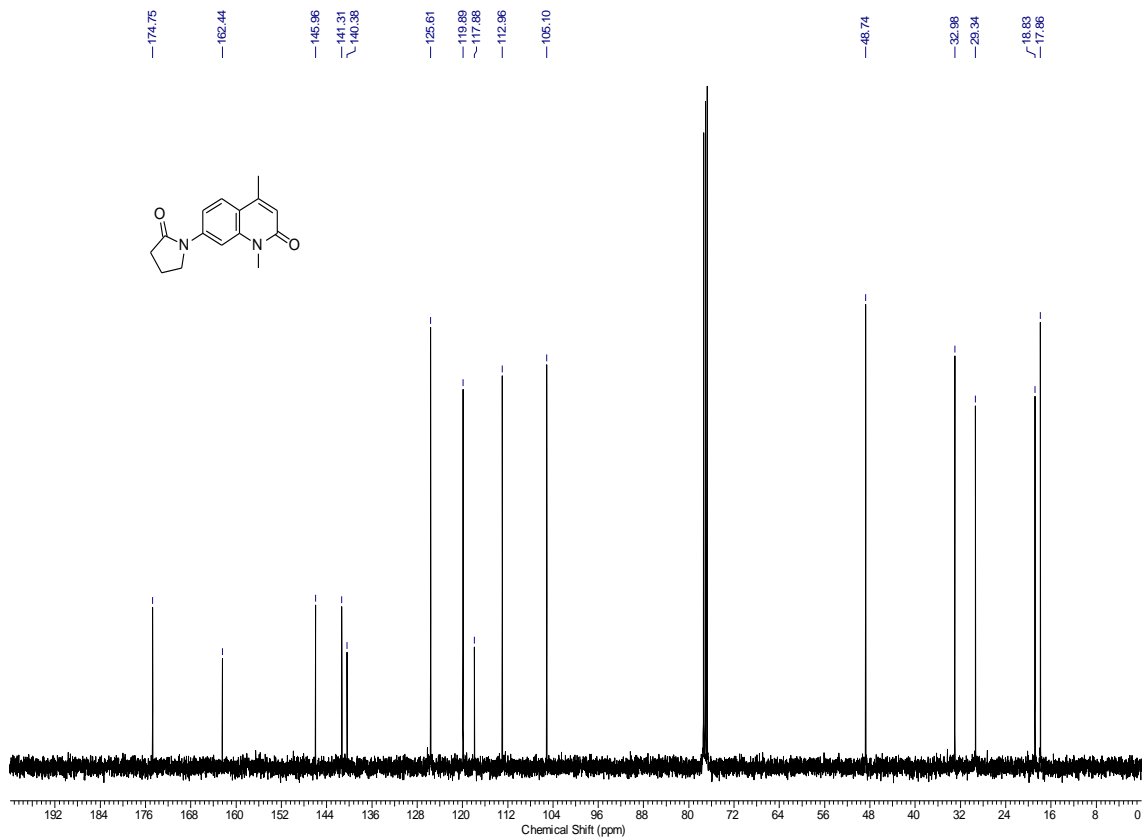
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **109** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **109** em CDCl<sub>3</sub>.

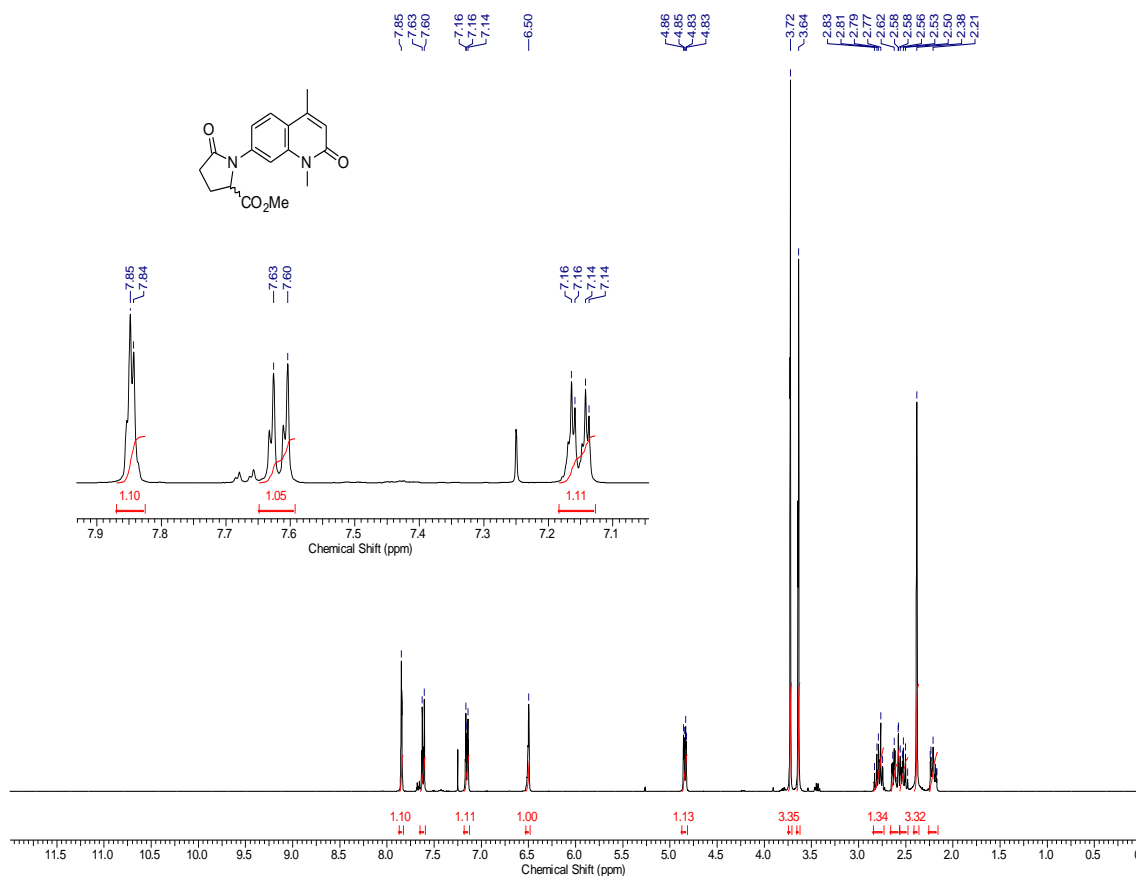


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 110 em CDCl<sub>3</sub>.

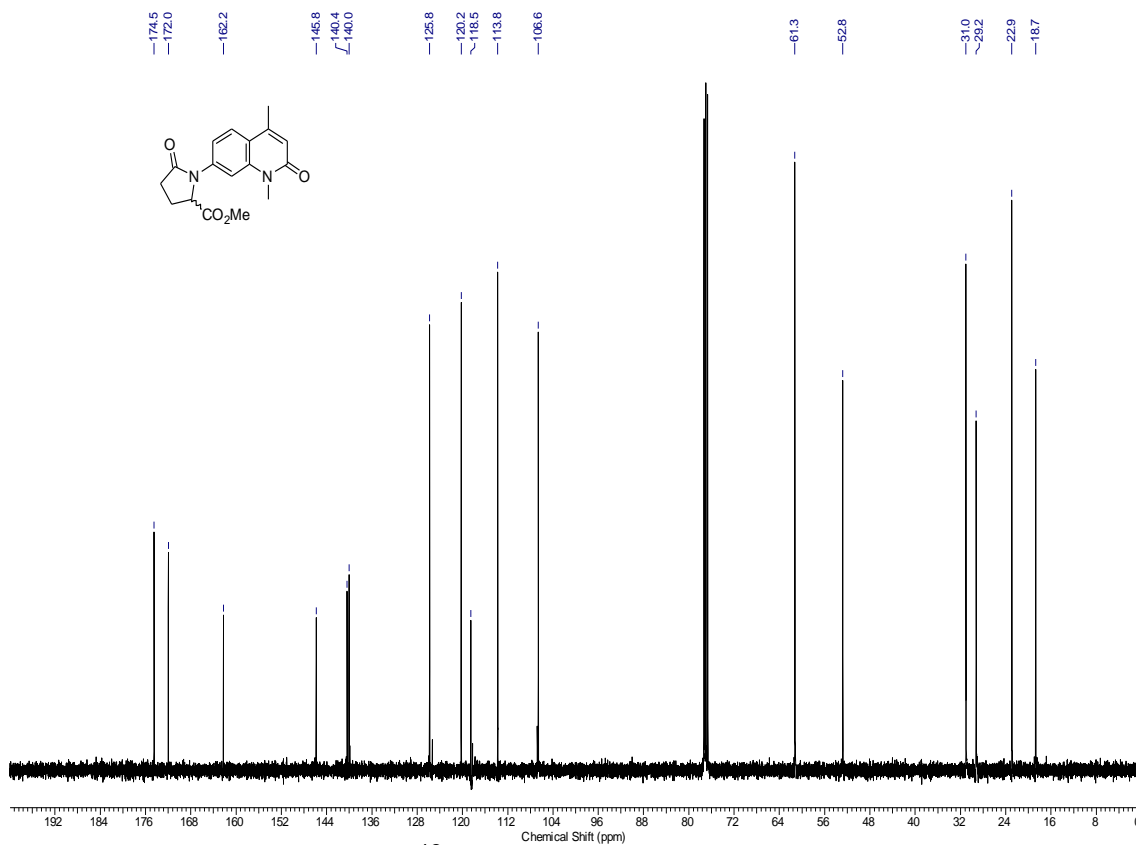


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 110 em CDCl<sub>3</sub>.

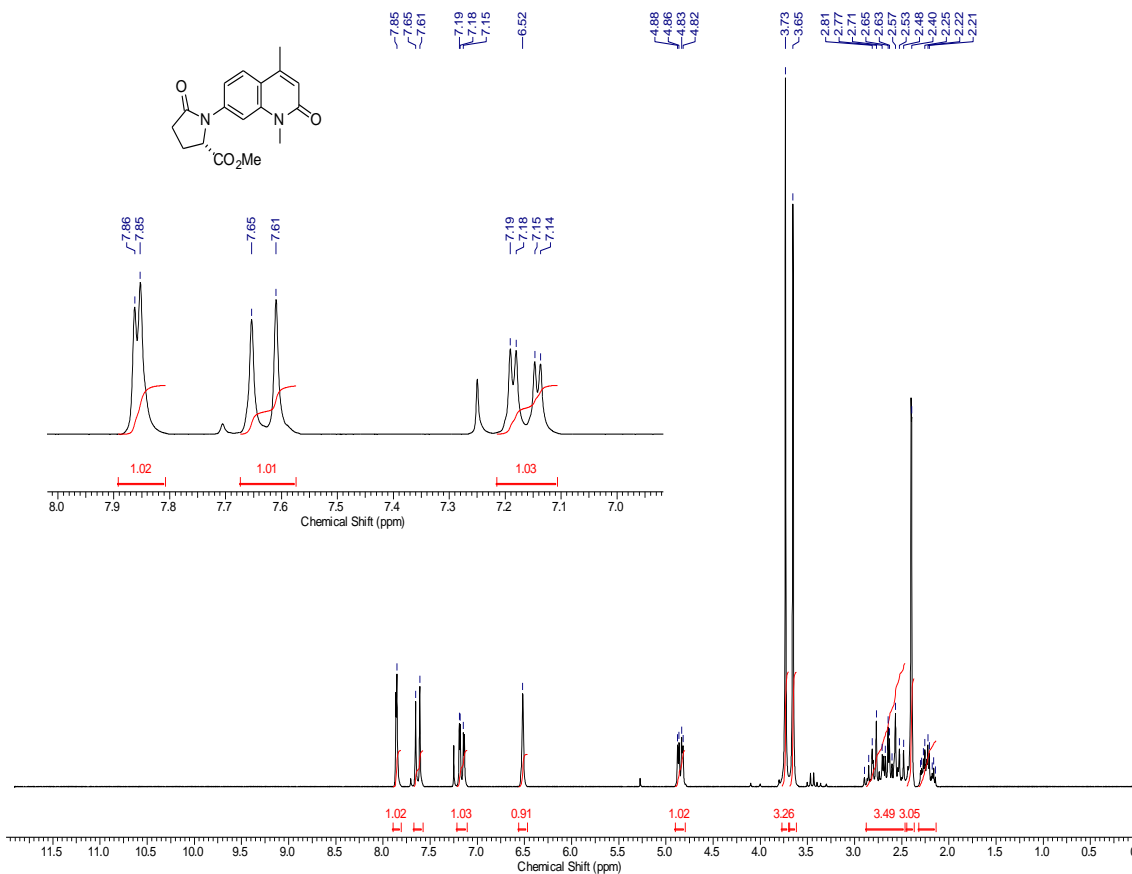




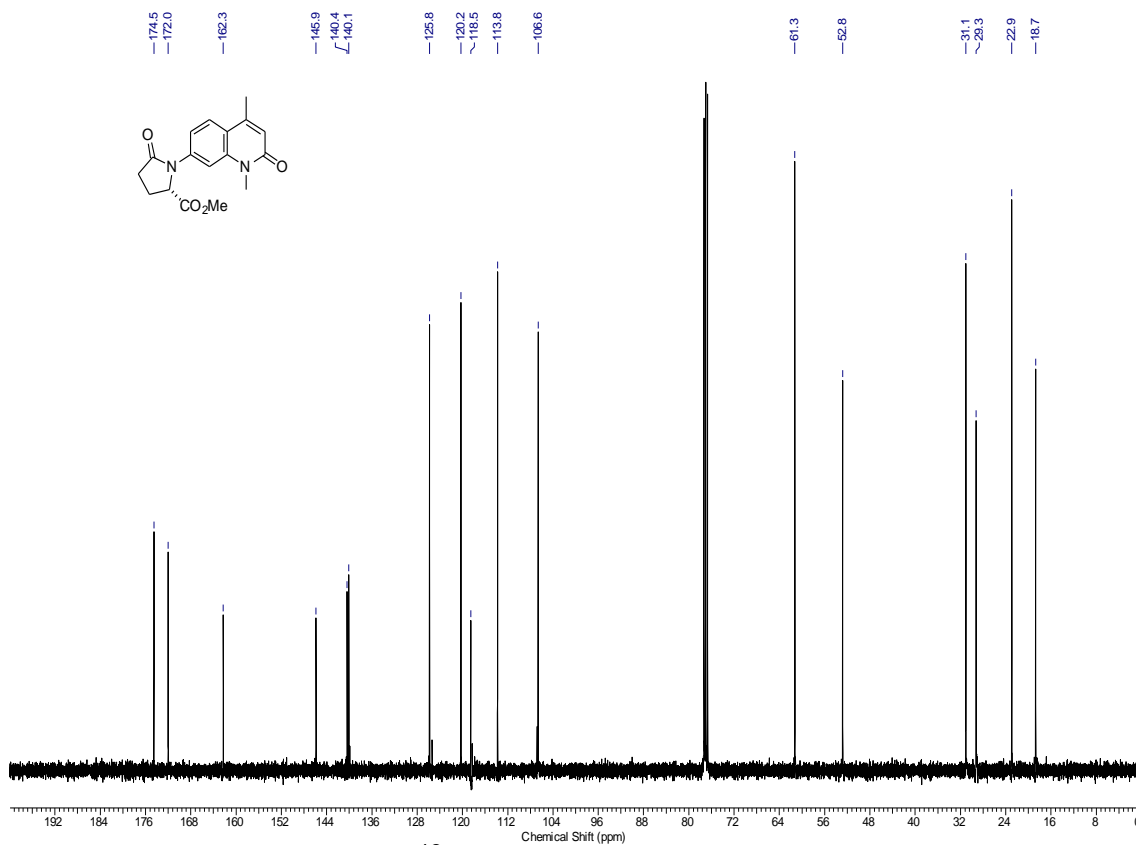
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 111 em CDCl<sub>3</sub>.



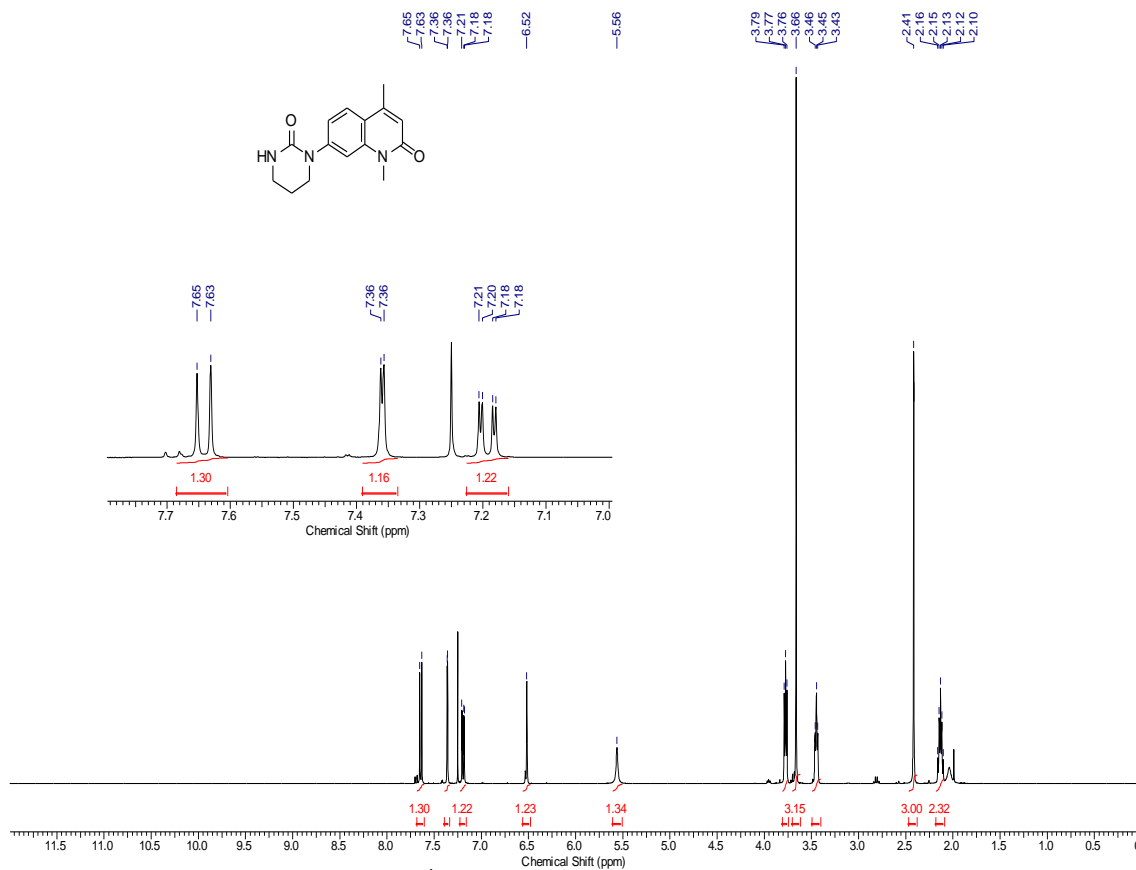
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 111 em CDCl<sub>3</sub>.



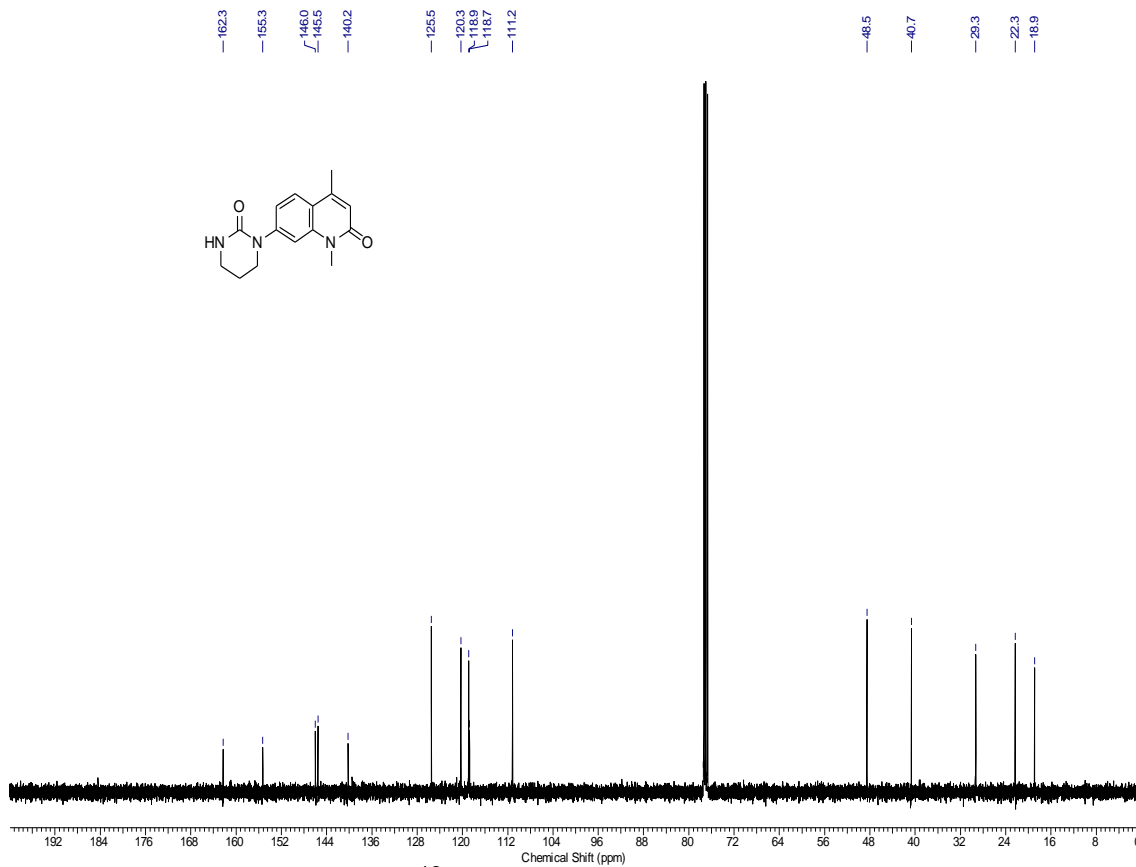
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 112 em CDCl<sub>3</sub>.



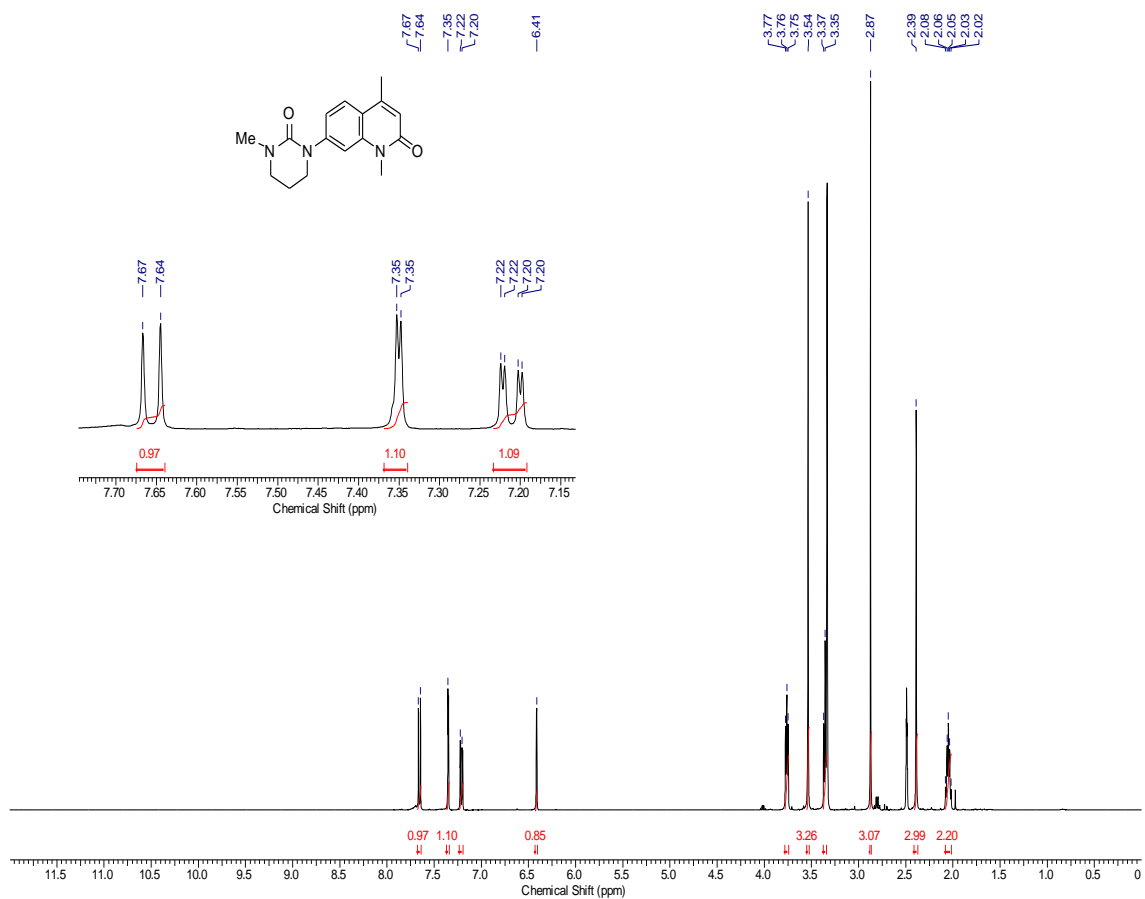
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 112 em CDCl<sub>3</sub>.



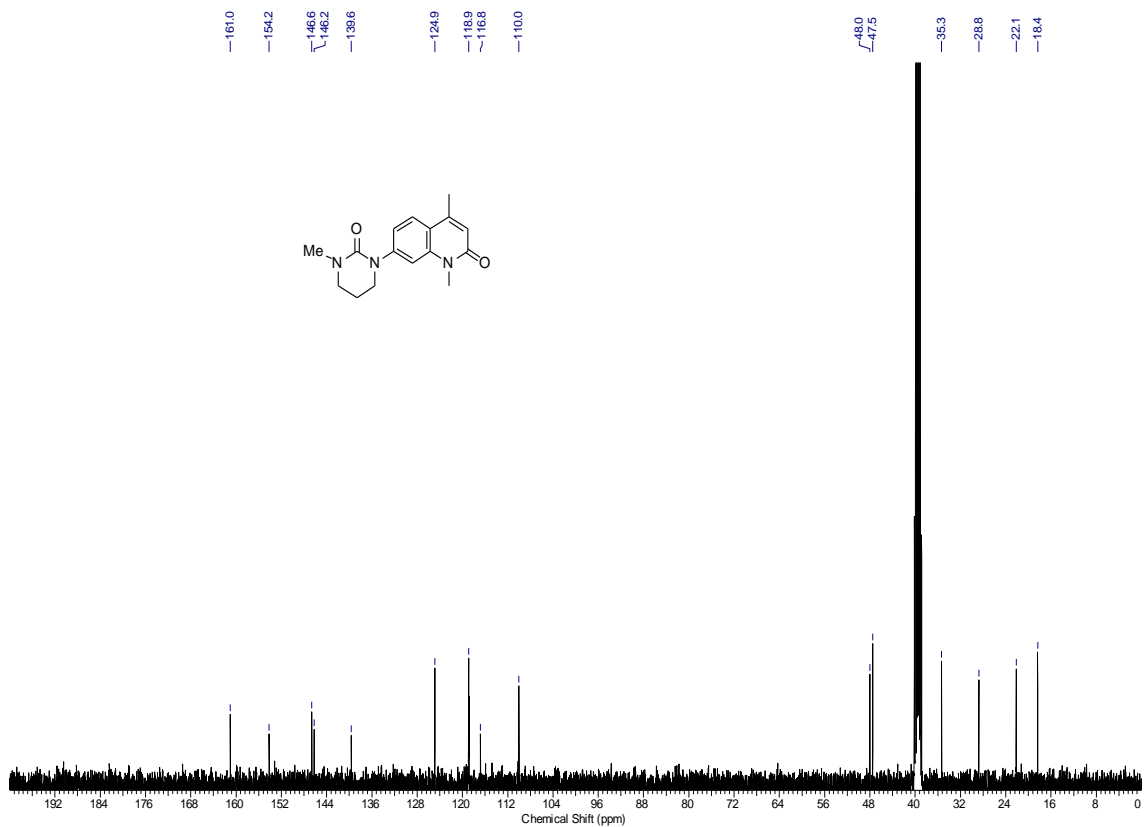
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 113 em CDCl<sub>3</sub>.



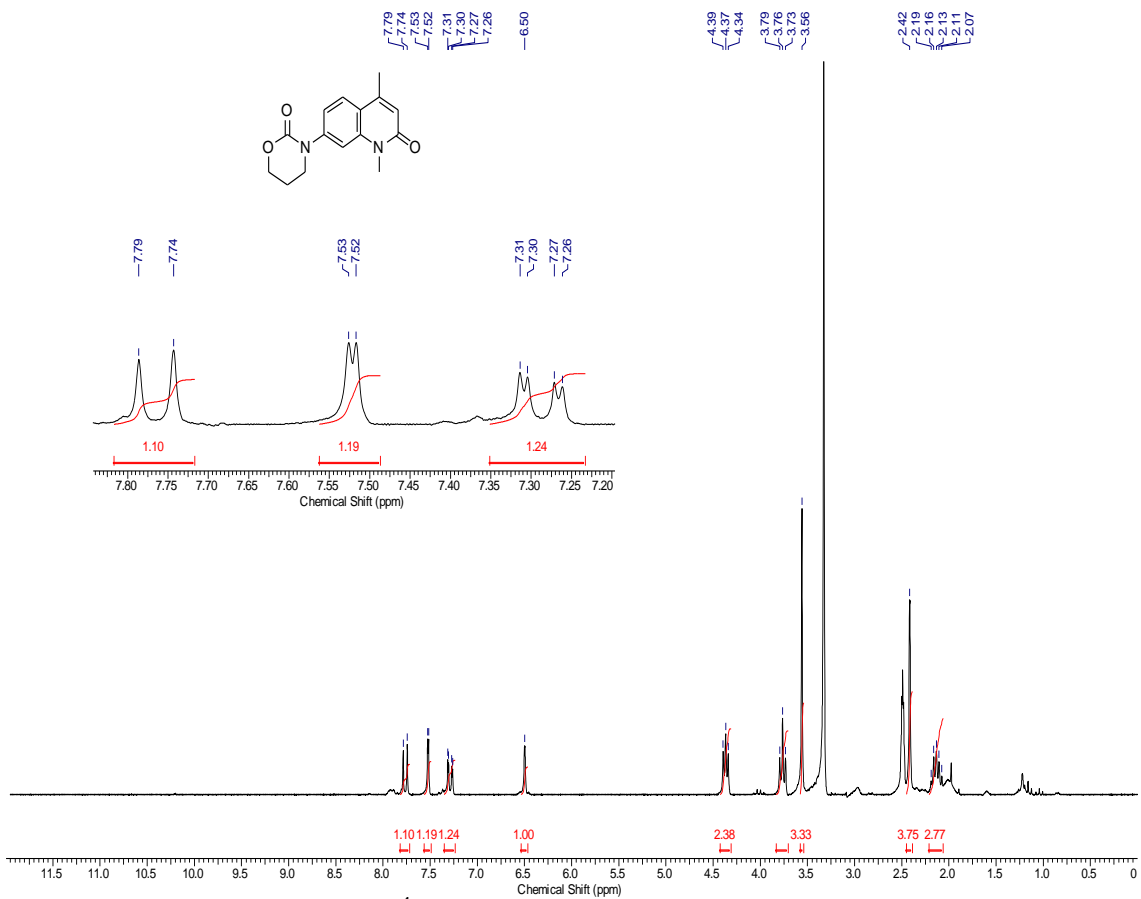
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 113 em CDCl<sub>3</sub>.



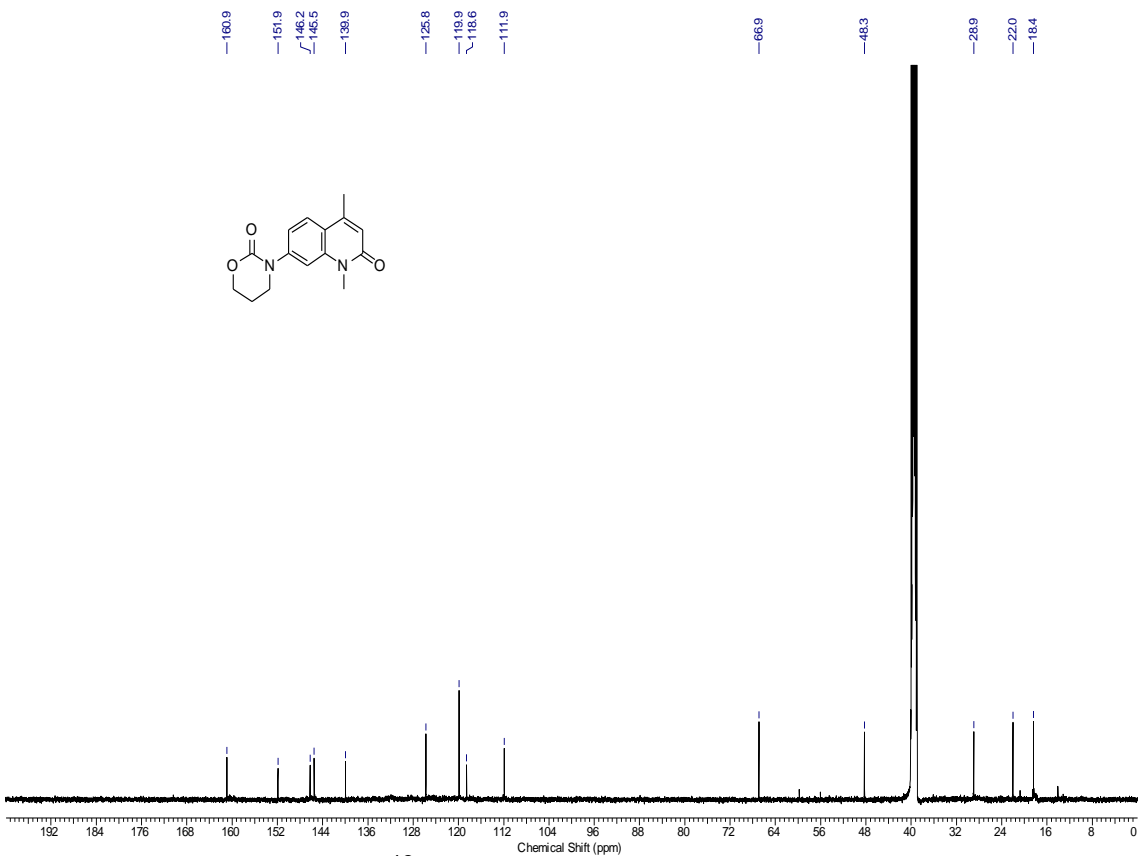
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **114** em  $\text{DMSO}-d_6$ .



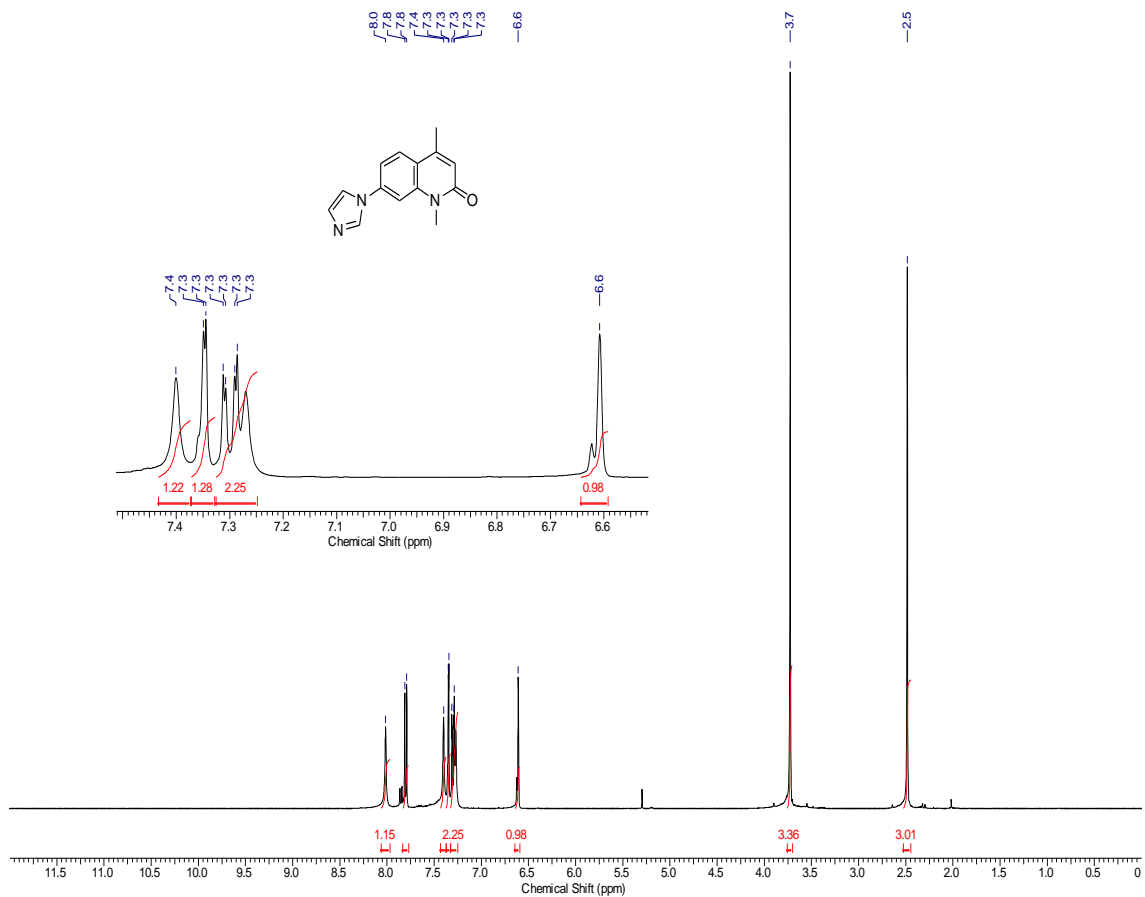
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **114** em  $\text{DMSO}-d_6$ .



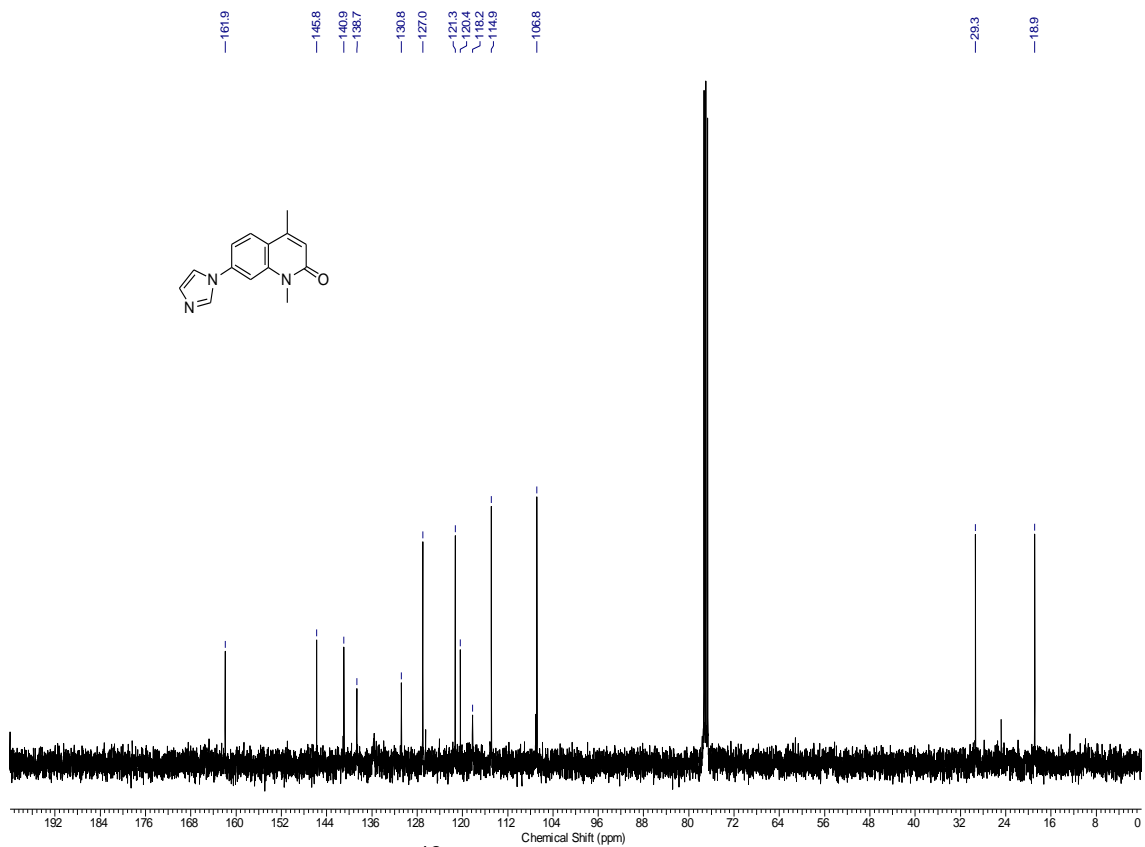
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **115** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



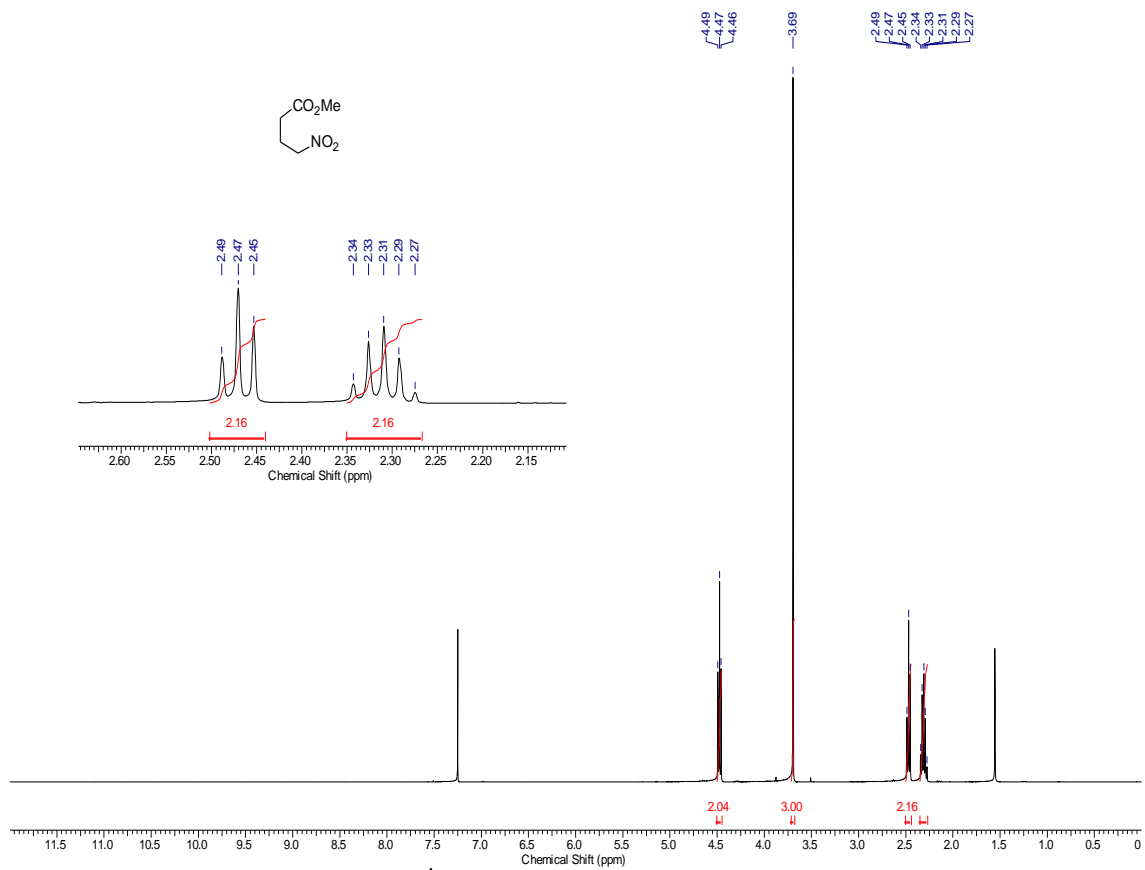
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **115** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



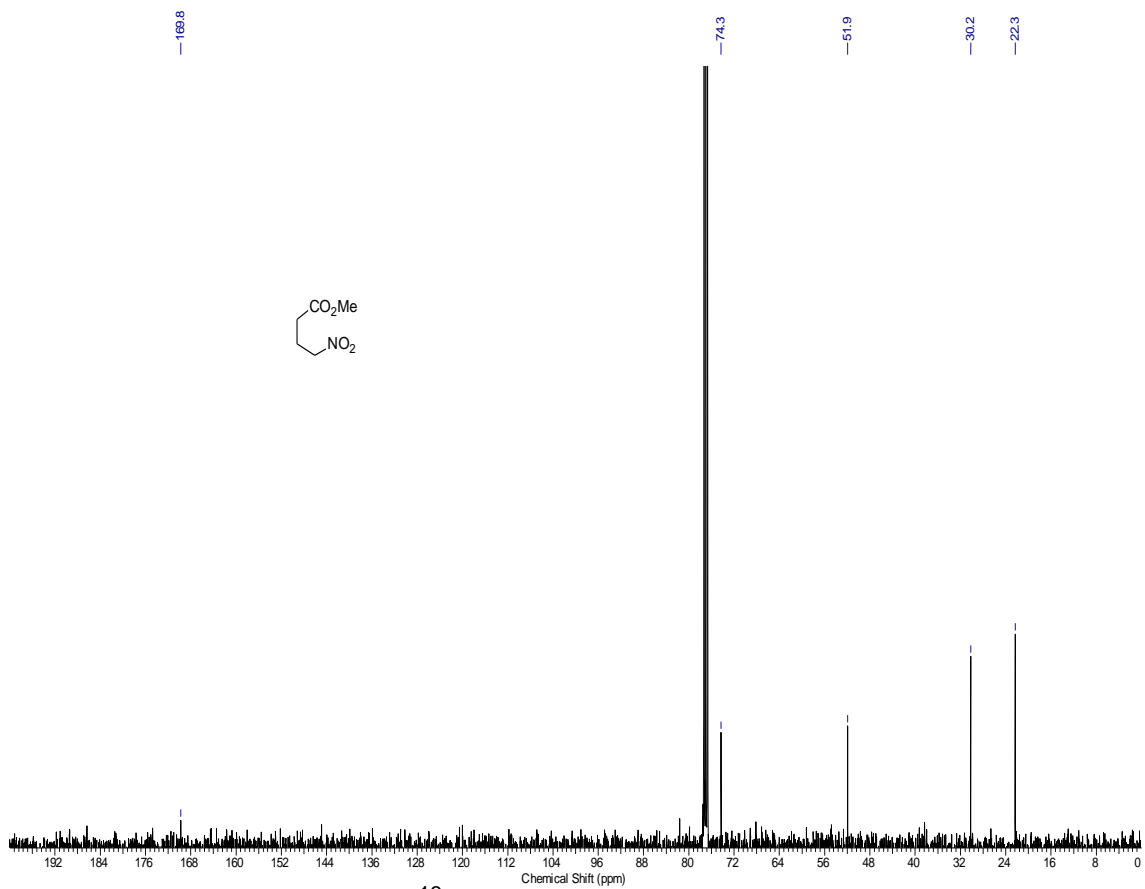
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **116** em  $\text{CDCl}_3$ .



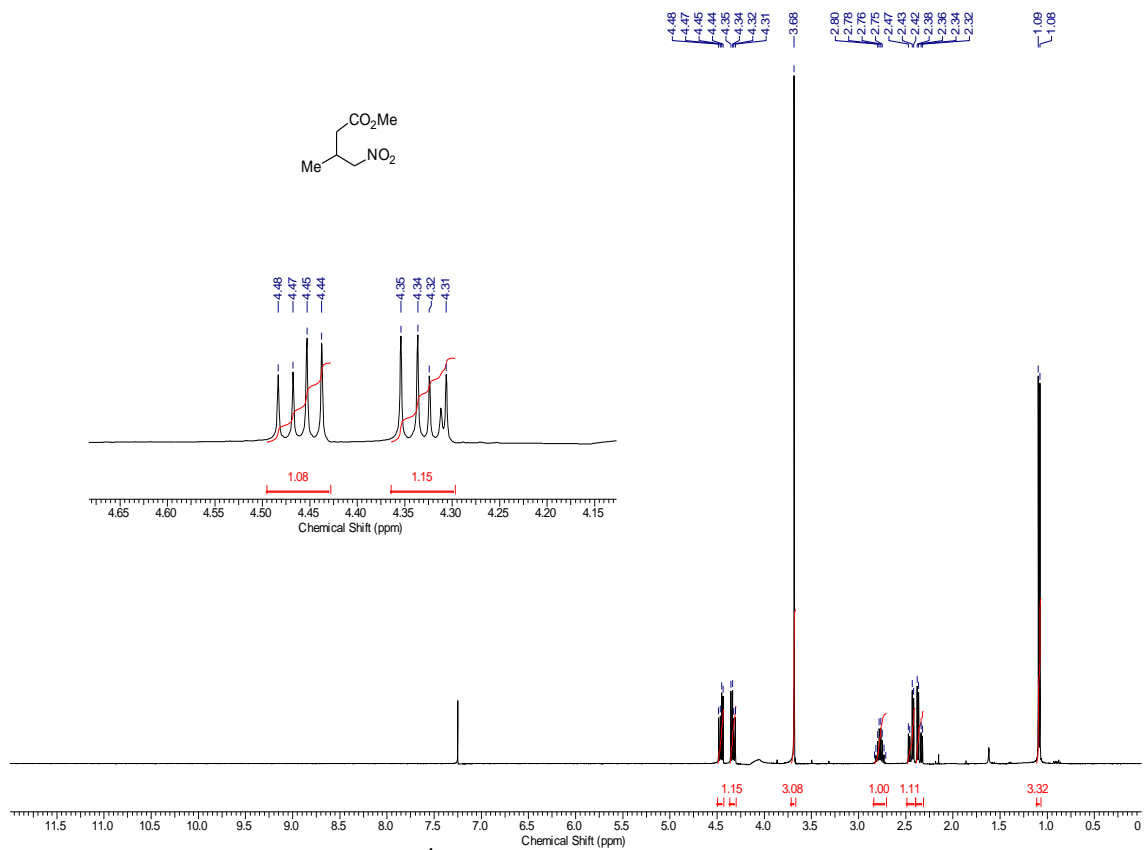
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **116** em  $\text{CDCl}_3$ .



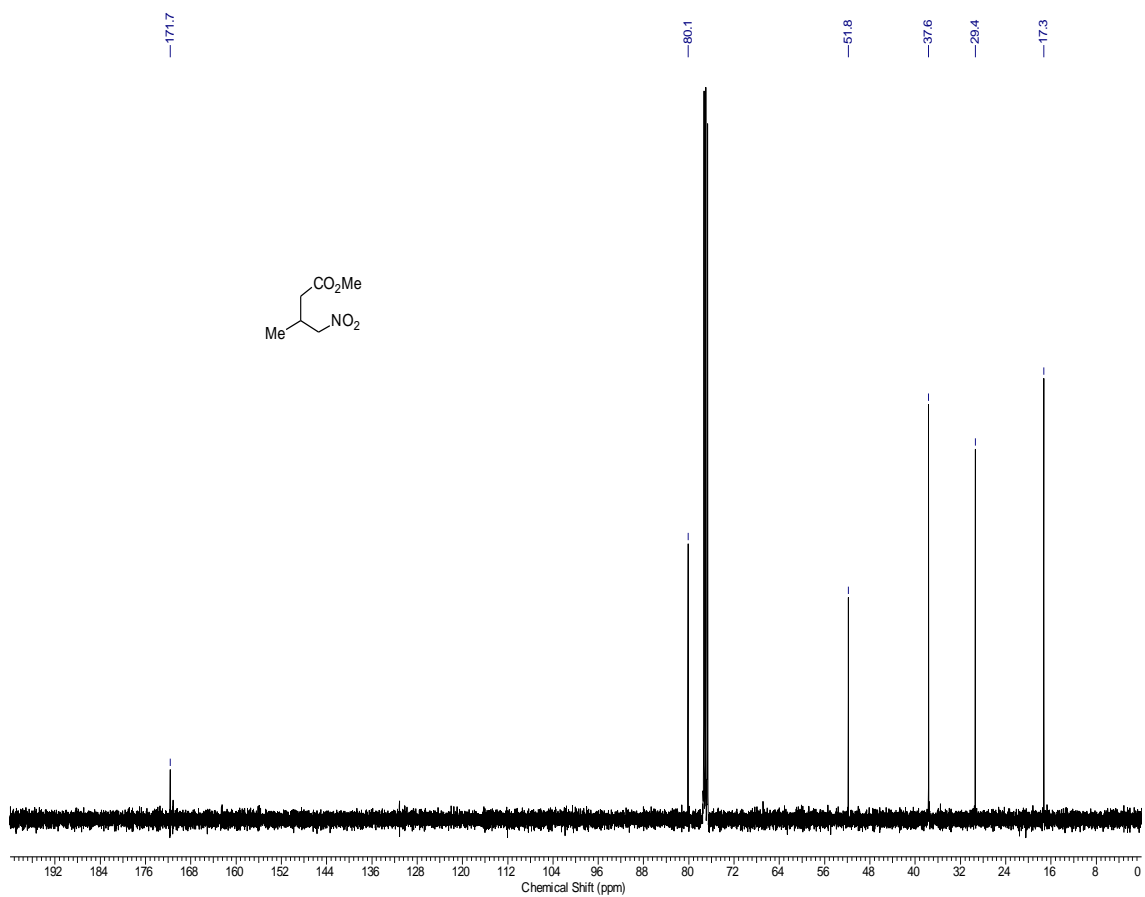
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **117** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **117** em  $\text{CDCl}_3$ .

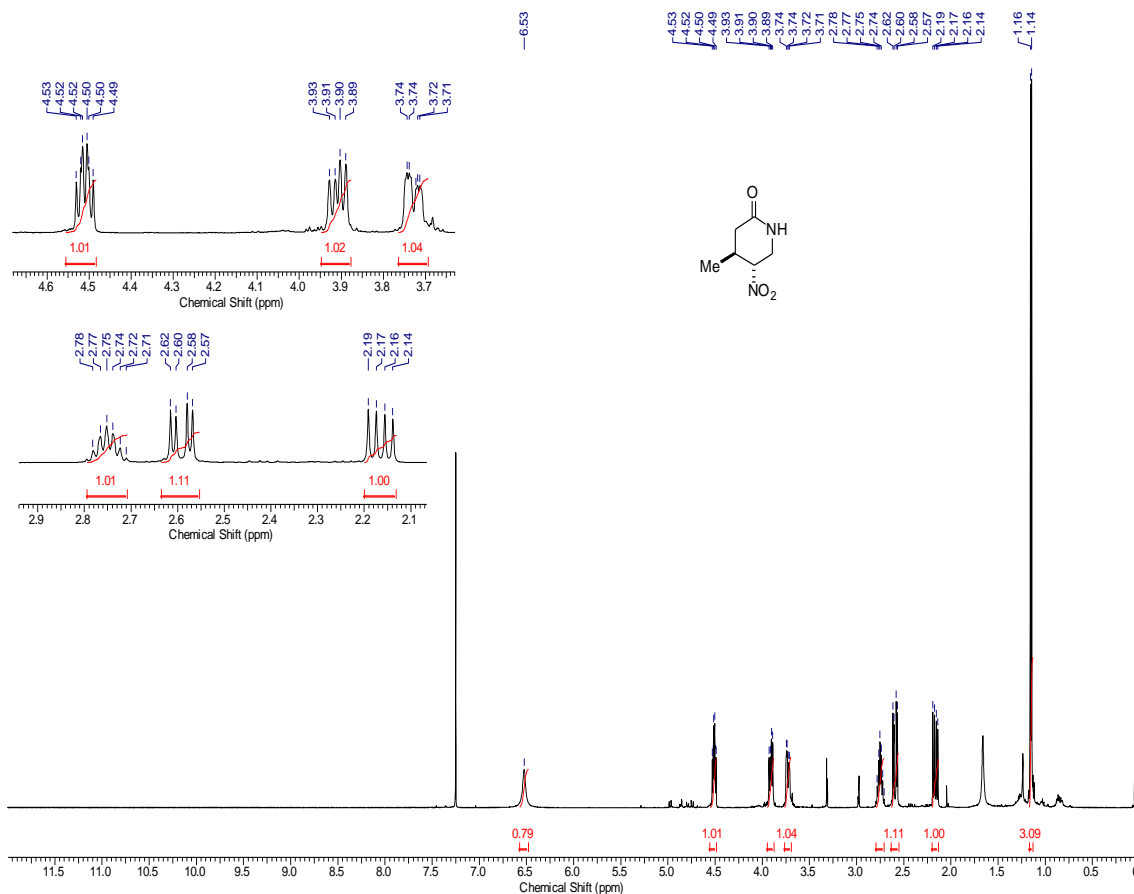


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **118** em  $\text{CDCl}_3$ .

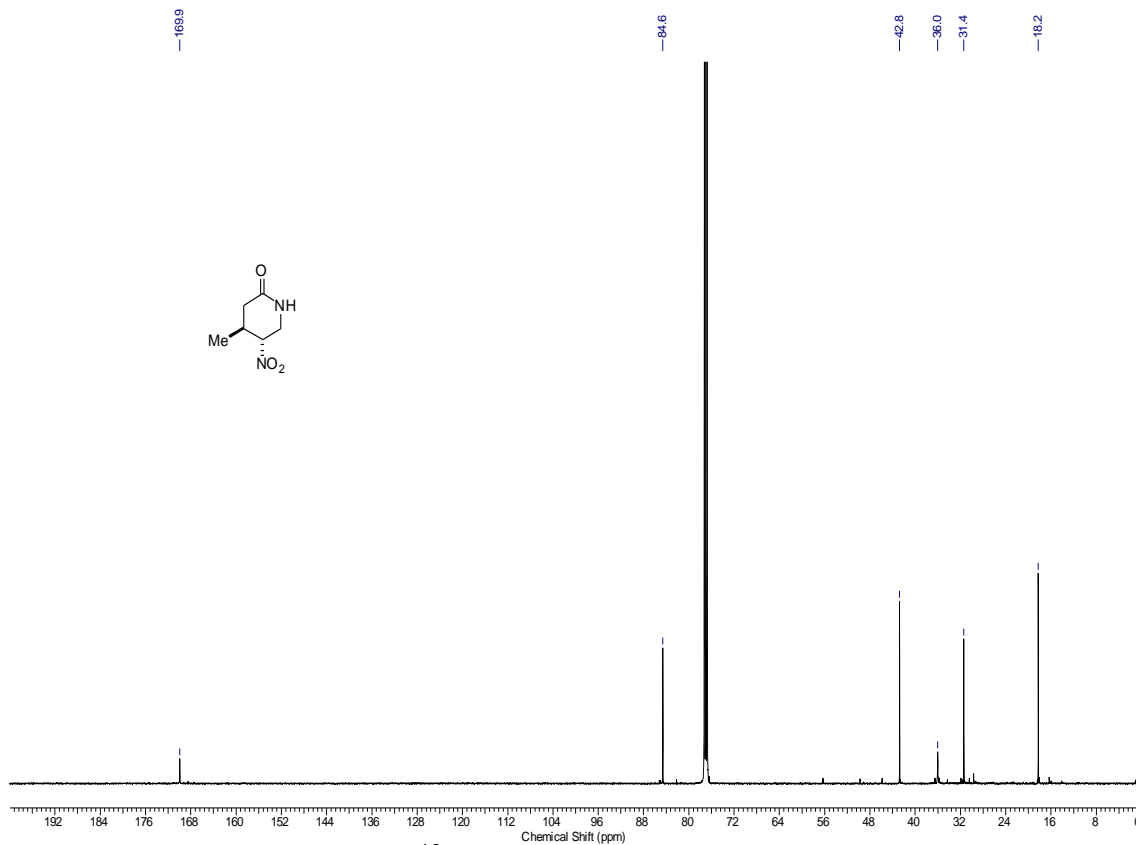


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **118** em  $\text{CDCl}_3$ .

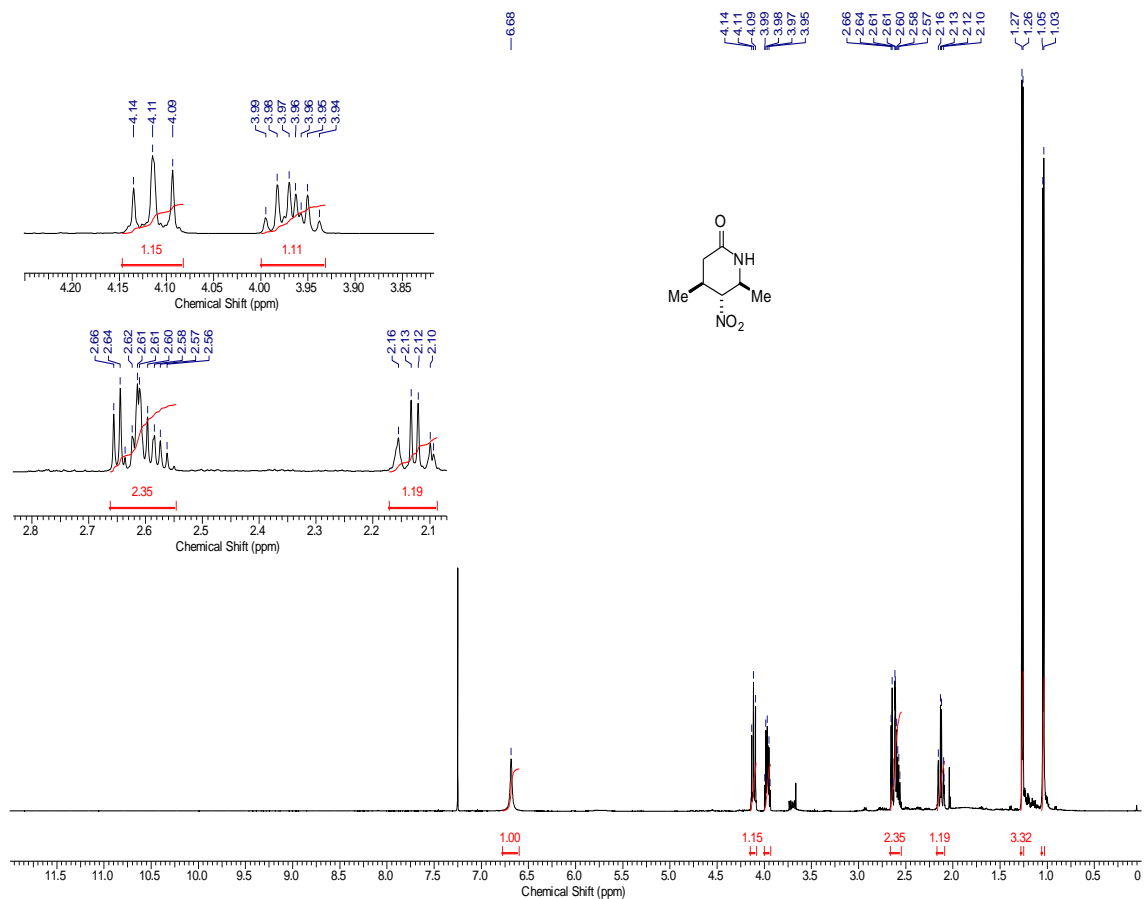




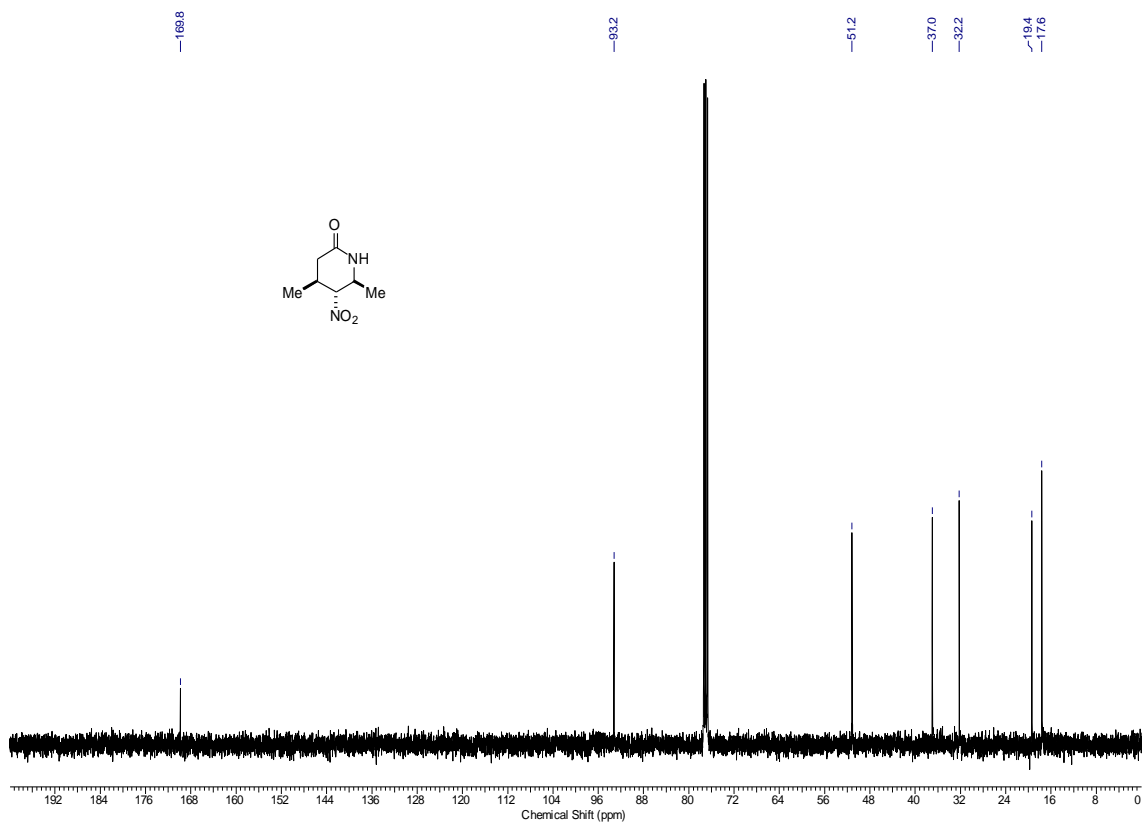
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **119** em CDCl<sub>3</sub>.



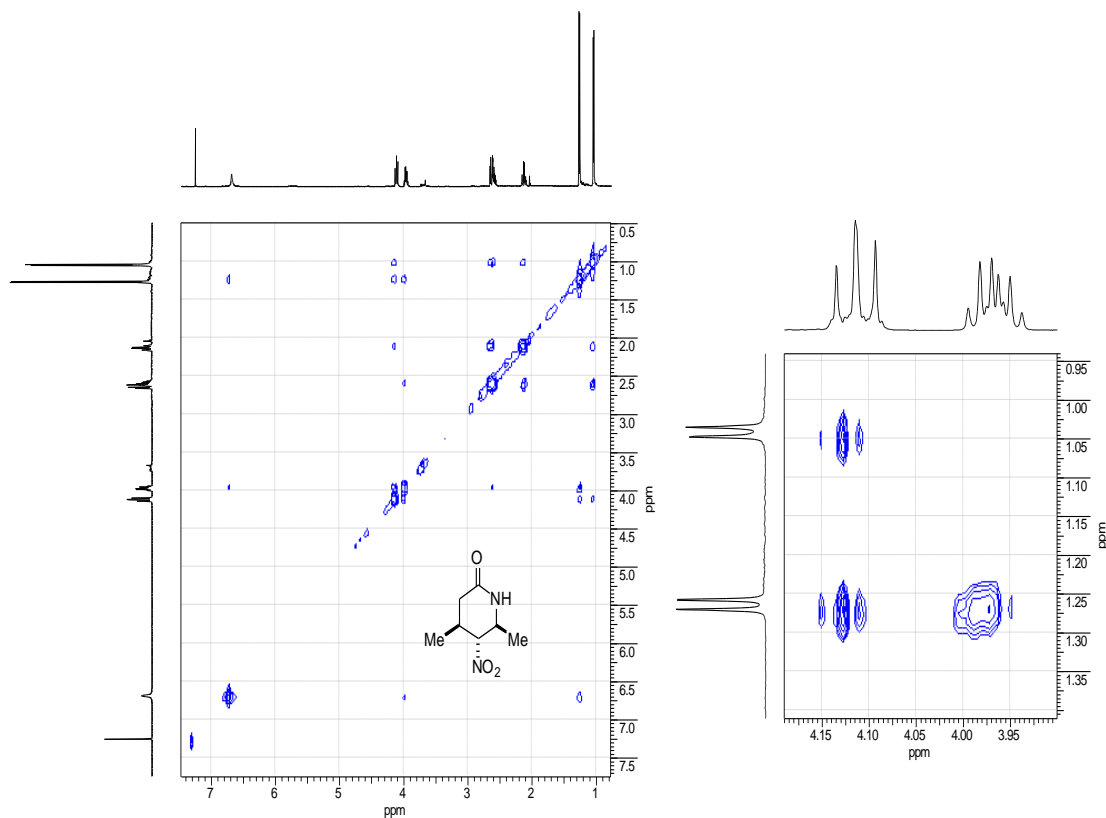
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (400 MHz) composto **119** em CDCl<sub>3</sub>.



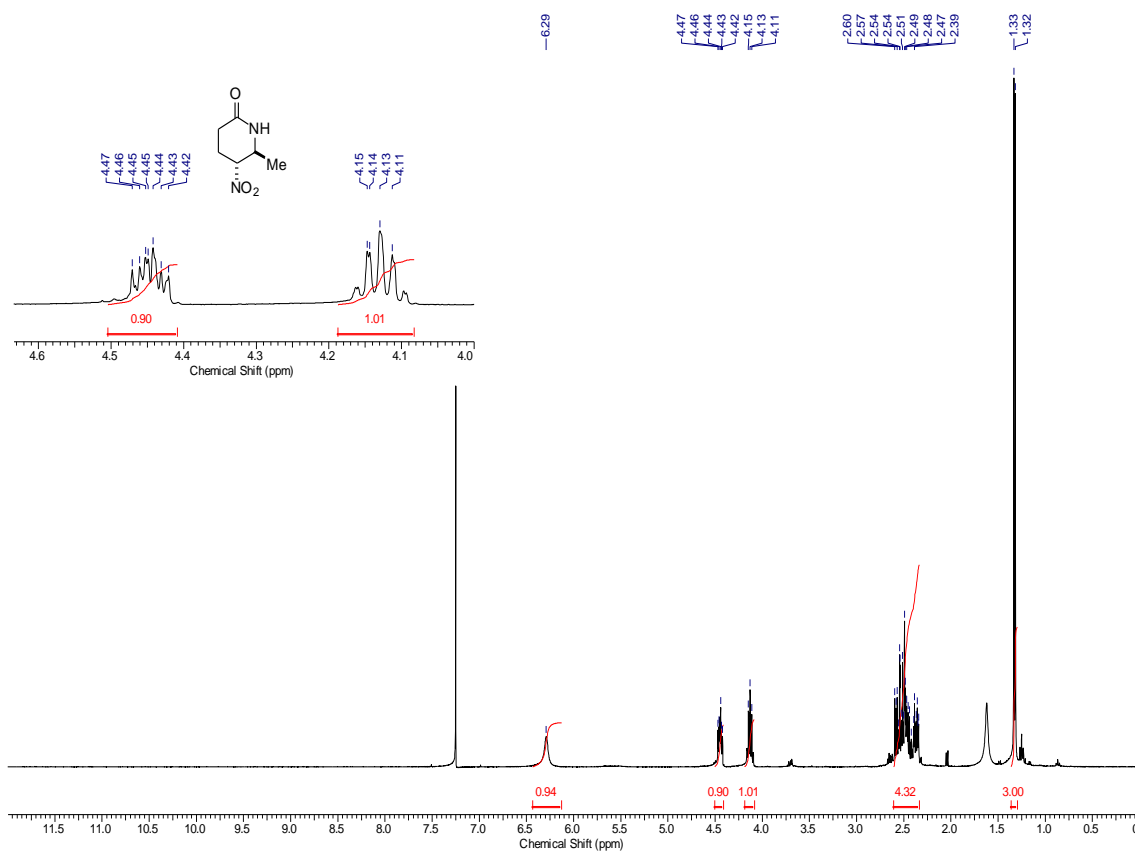
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **120** em CDCl<sub>3</sub>.



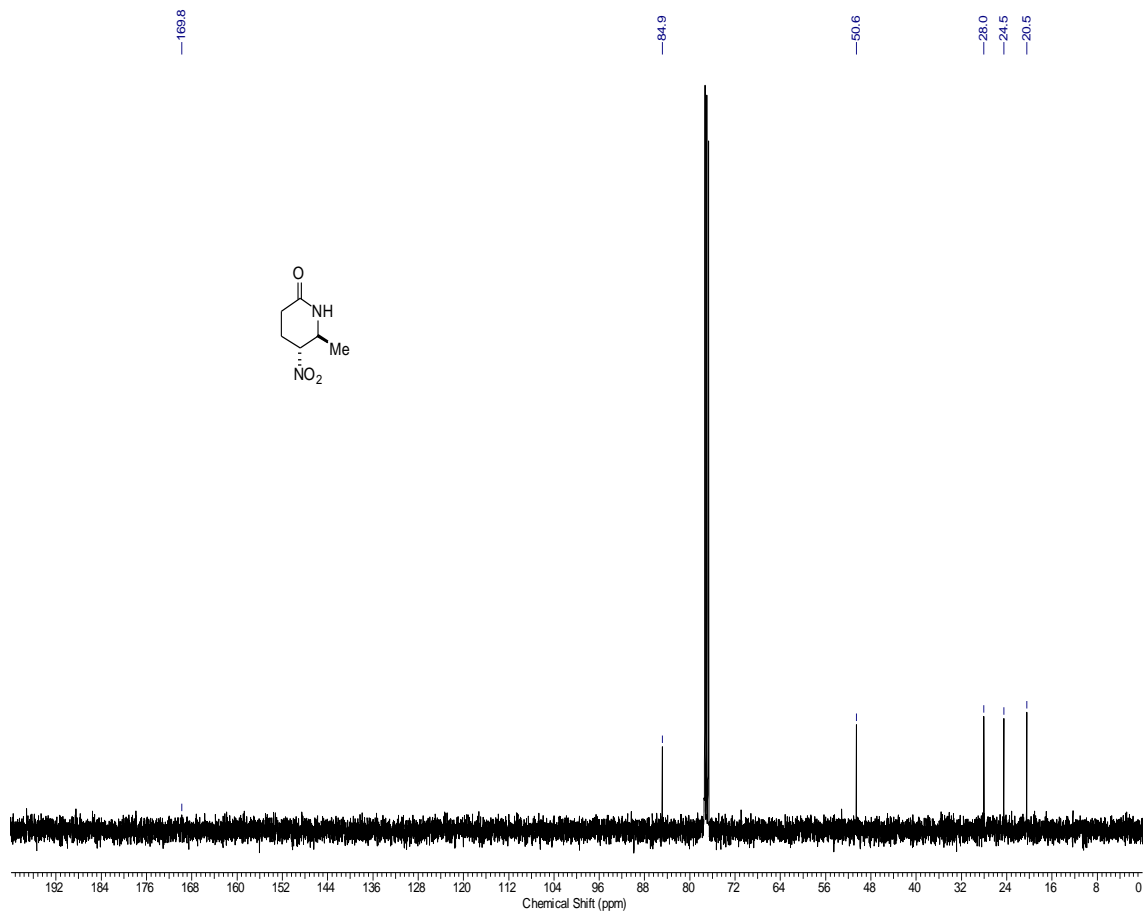
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **120** em CDCl<sub>3</sub>.



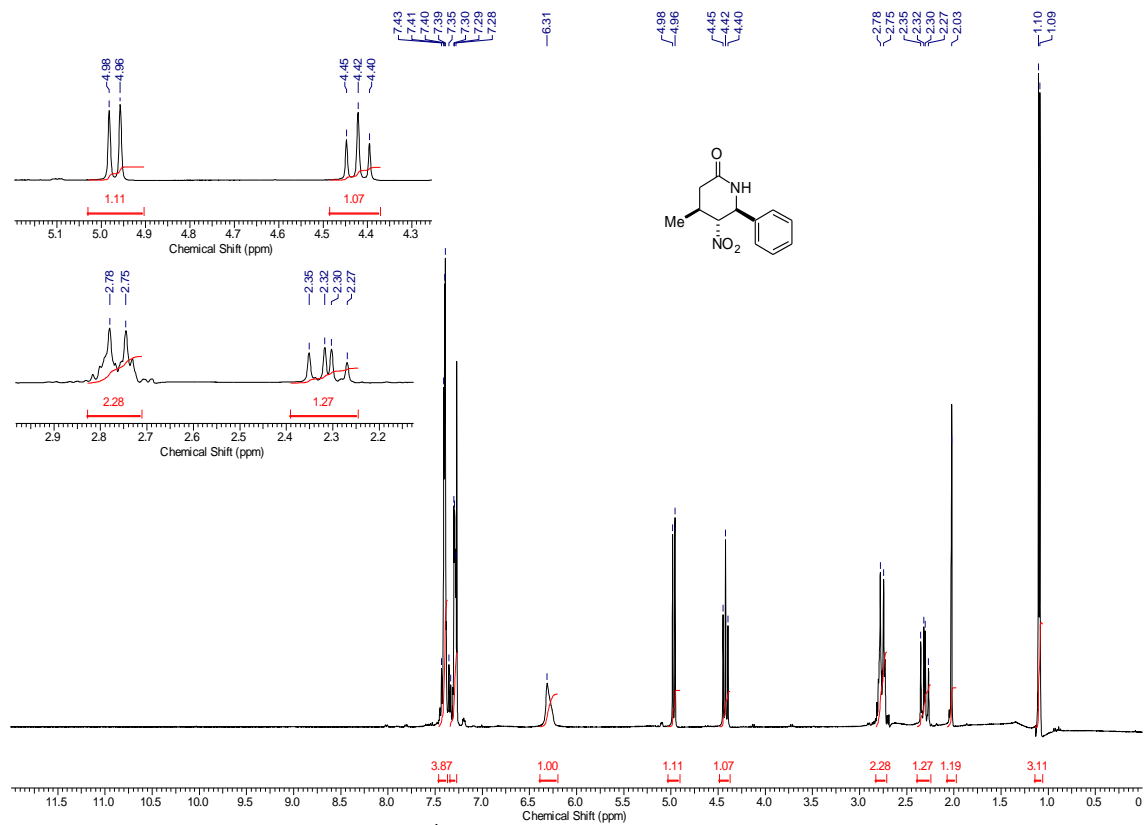
Correlações NOESY (400 MHz) composto **120** em  $\text{CDCl}_3$ .



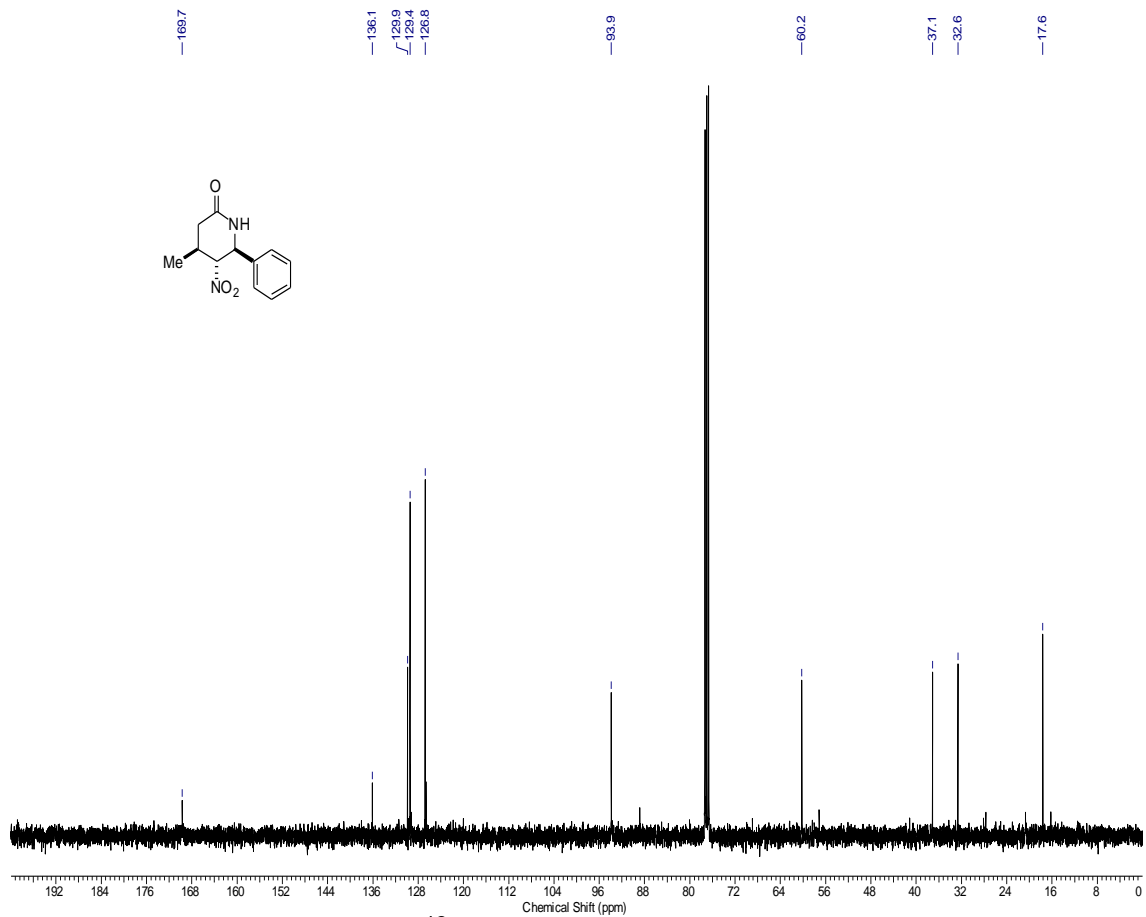
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **121** em  $\text{CDCl}_3$ .



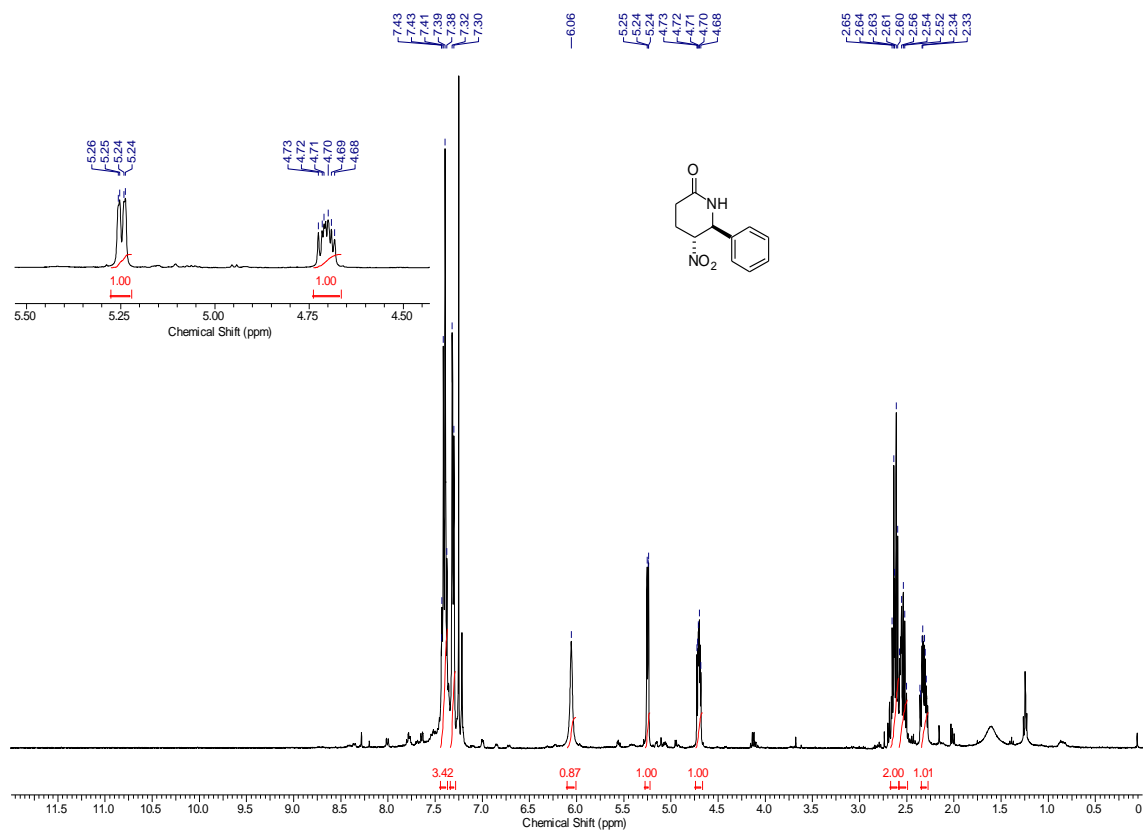
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **121** em  $\text{CDCl}_3$ .



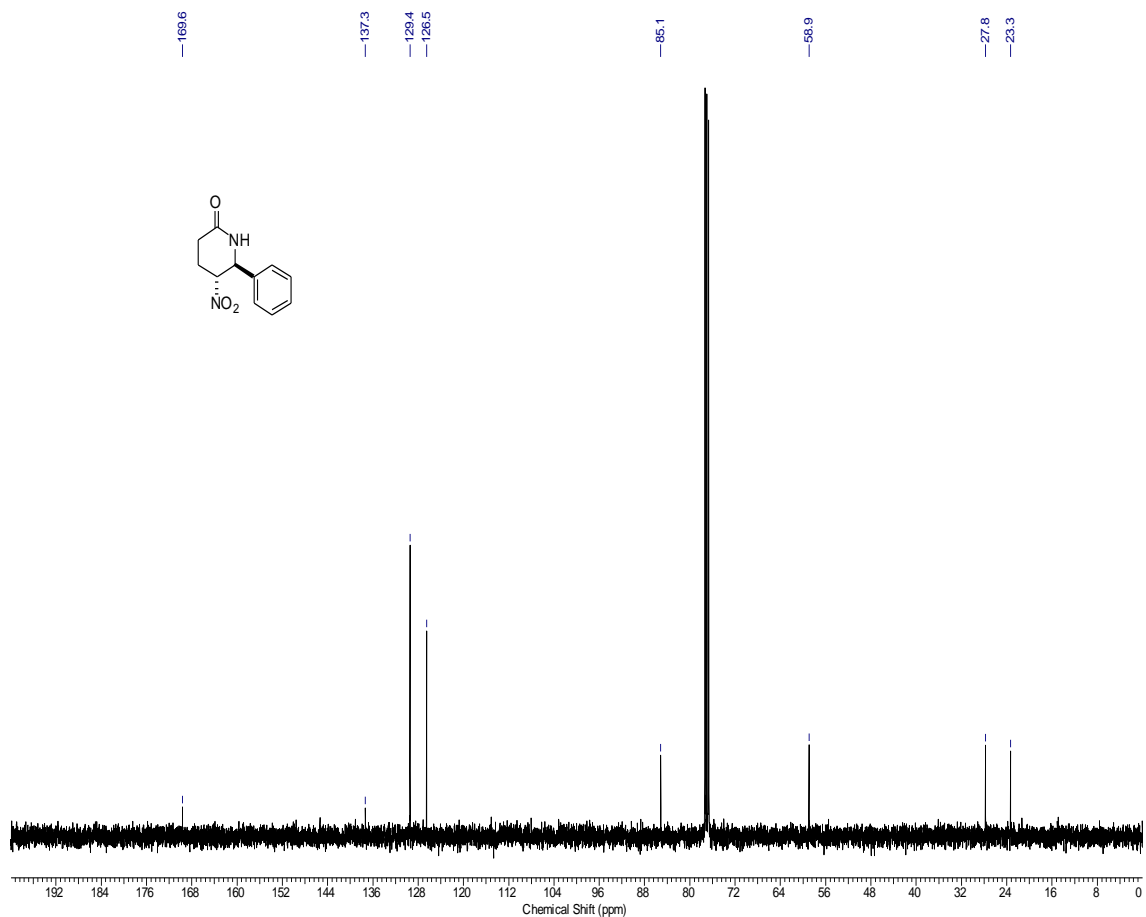
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **122** em  $\text{CDCl}_3$ .



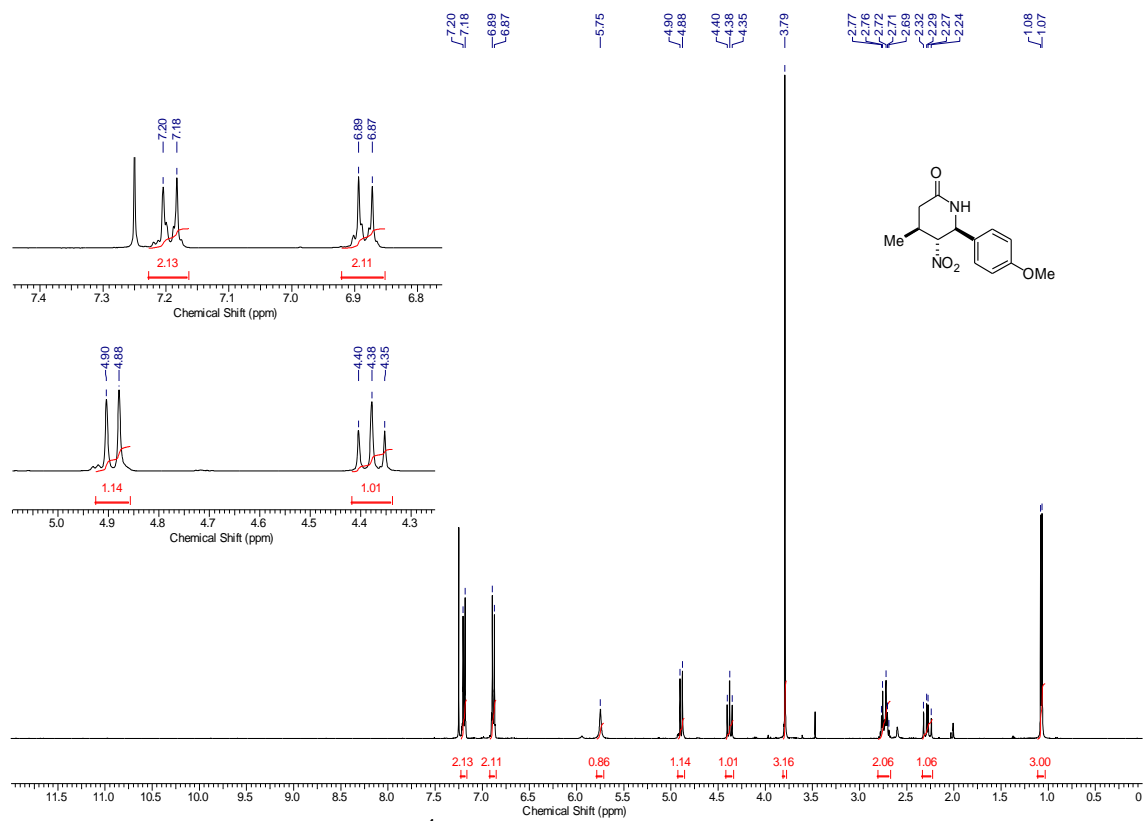
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto 122 em  $\text{CDCl}_3$ .



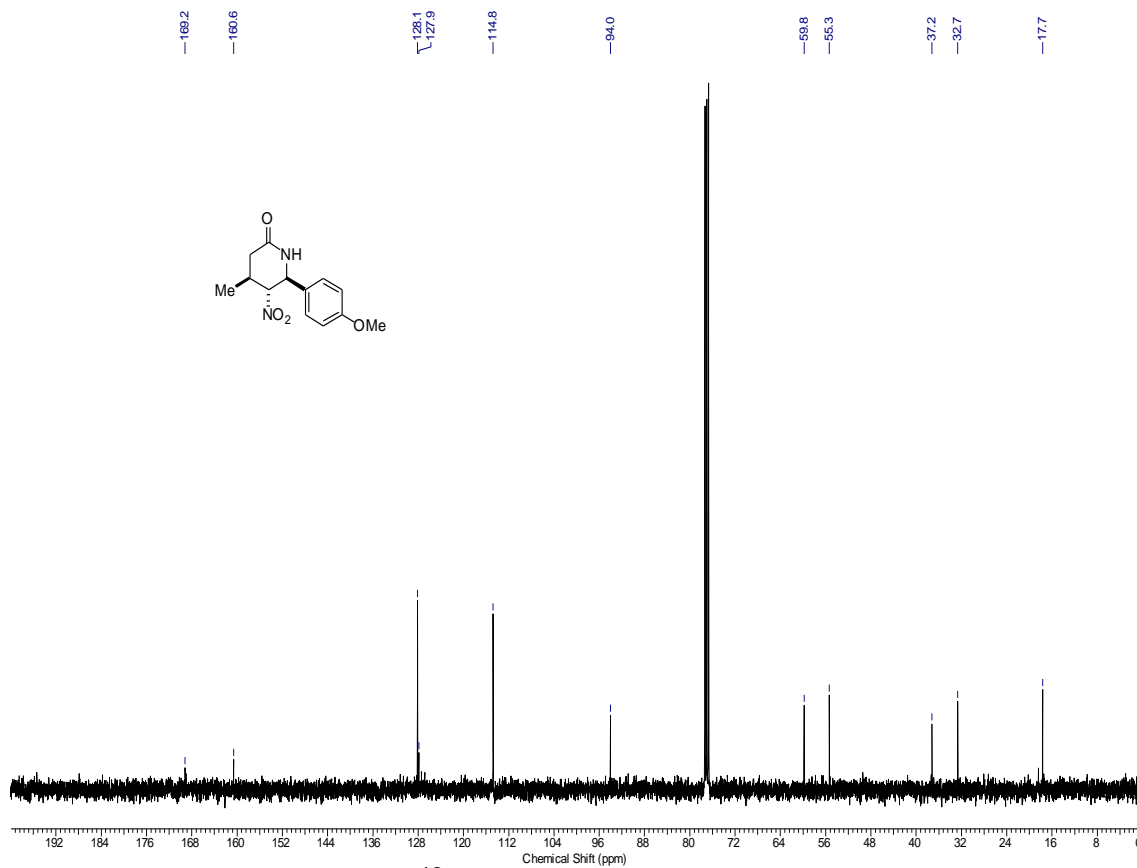
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto 123 em  $\text{CDCl}_3$ .



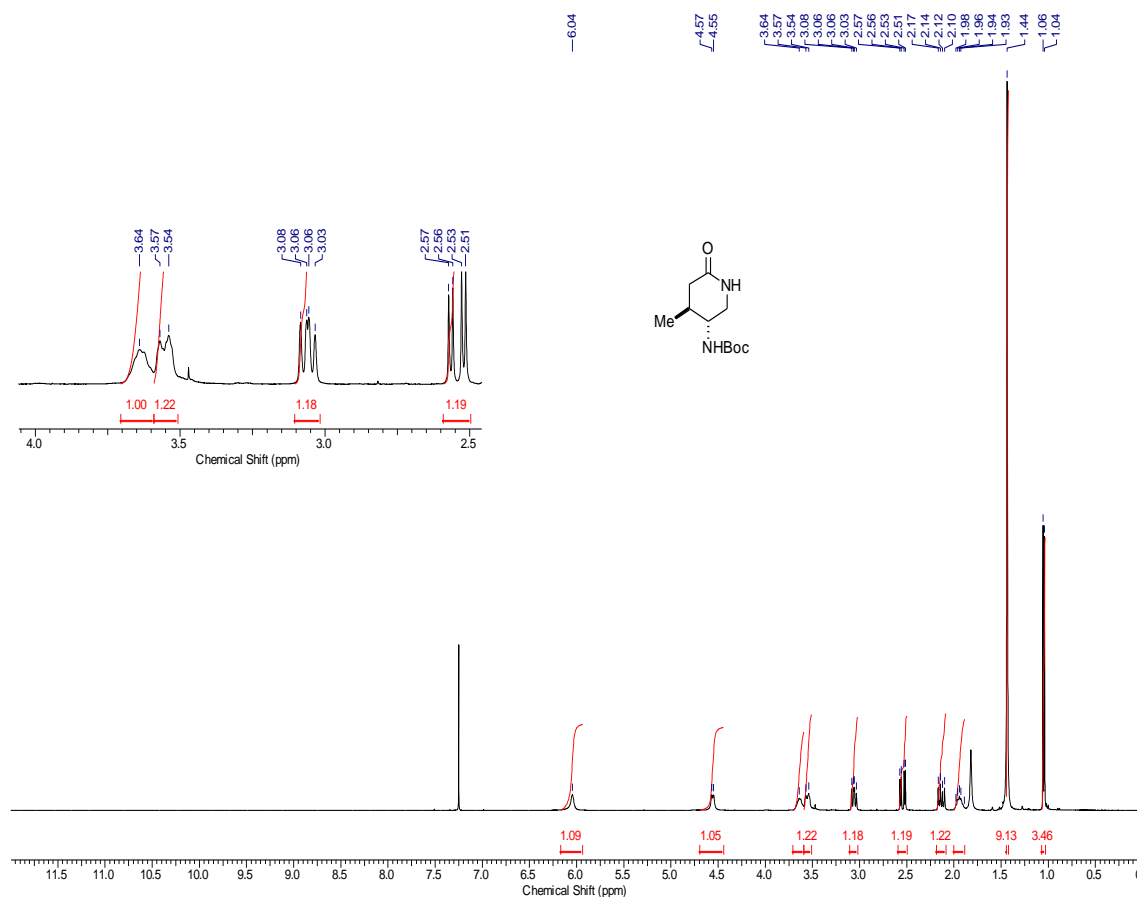
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **123** em  $\text{CDCl}_3$ .



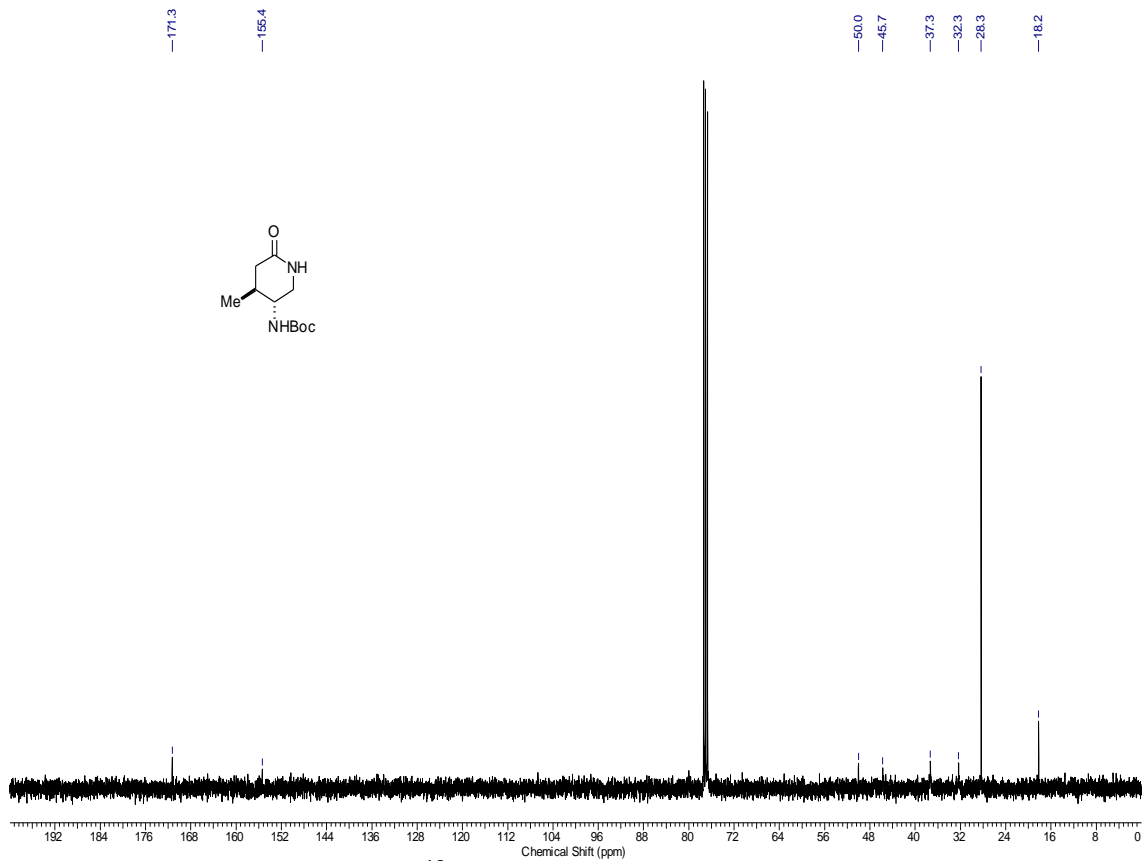
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **124** em  $\text{CDCl}_3$ .



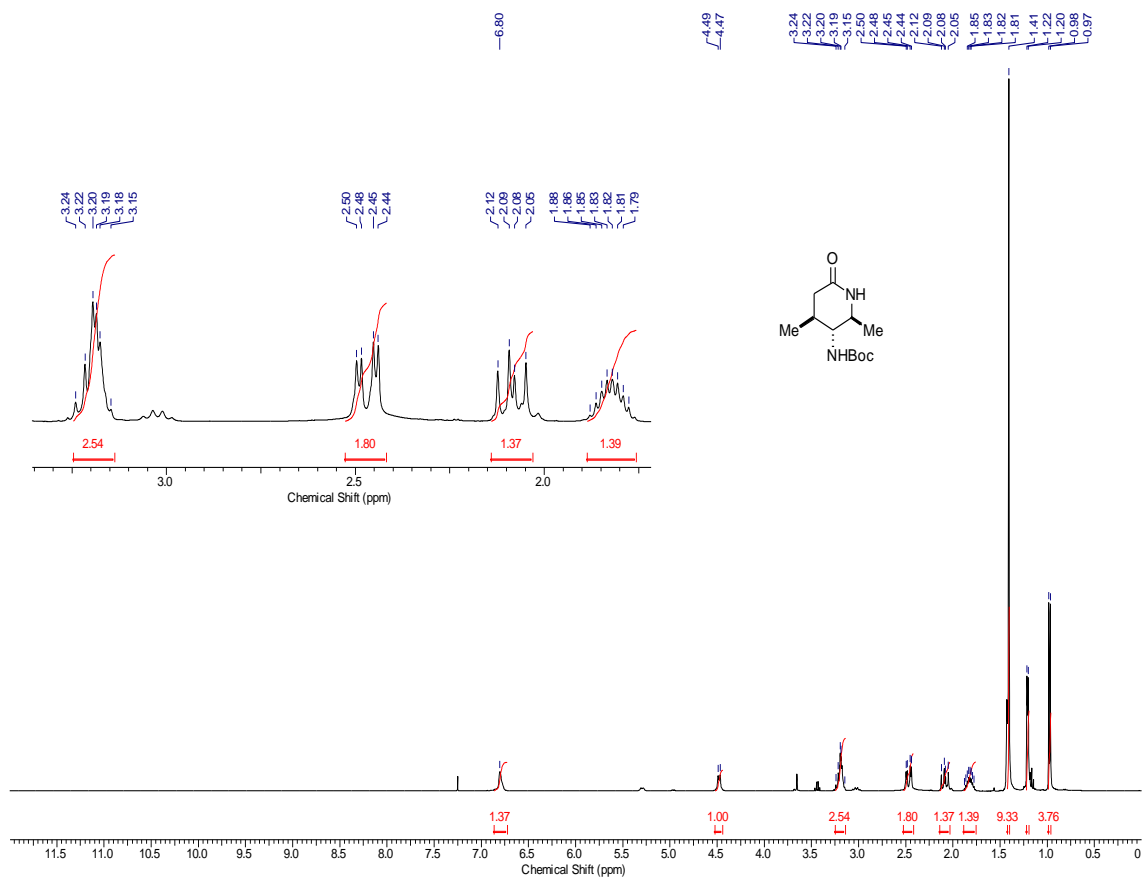
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **124** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **125** em  $\text{CDCl}_3$ .

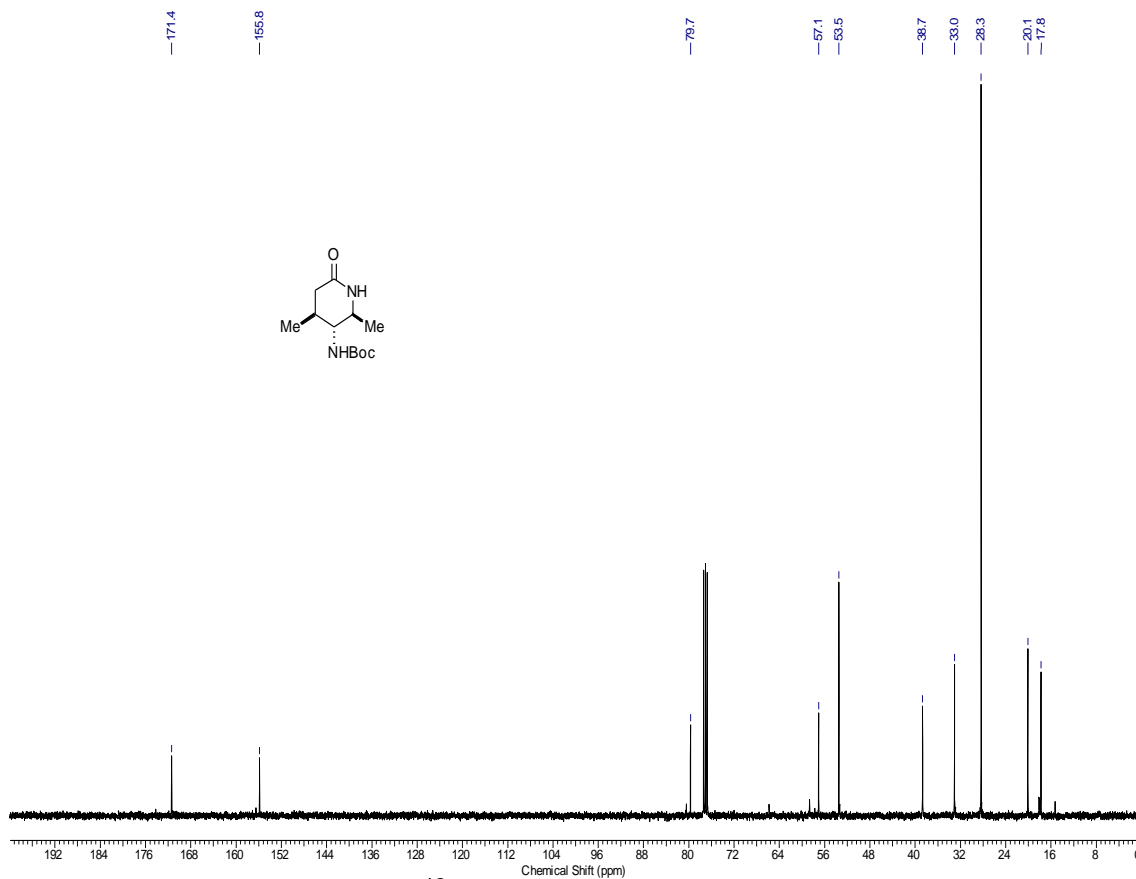


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **125** em  $\text{CDCl}_3$ .

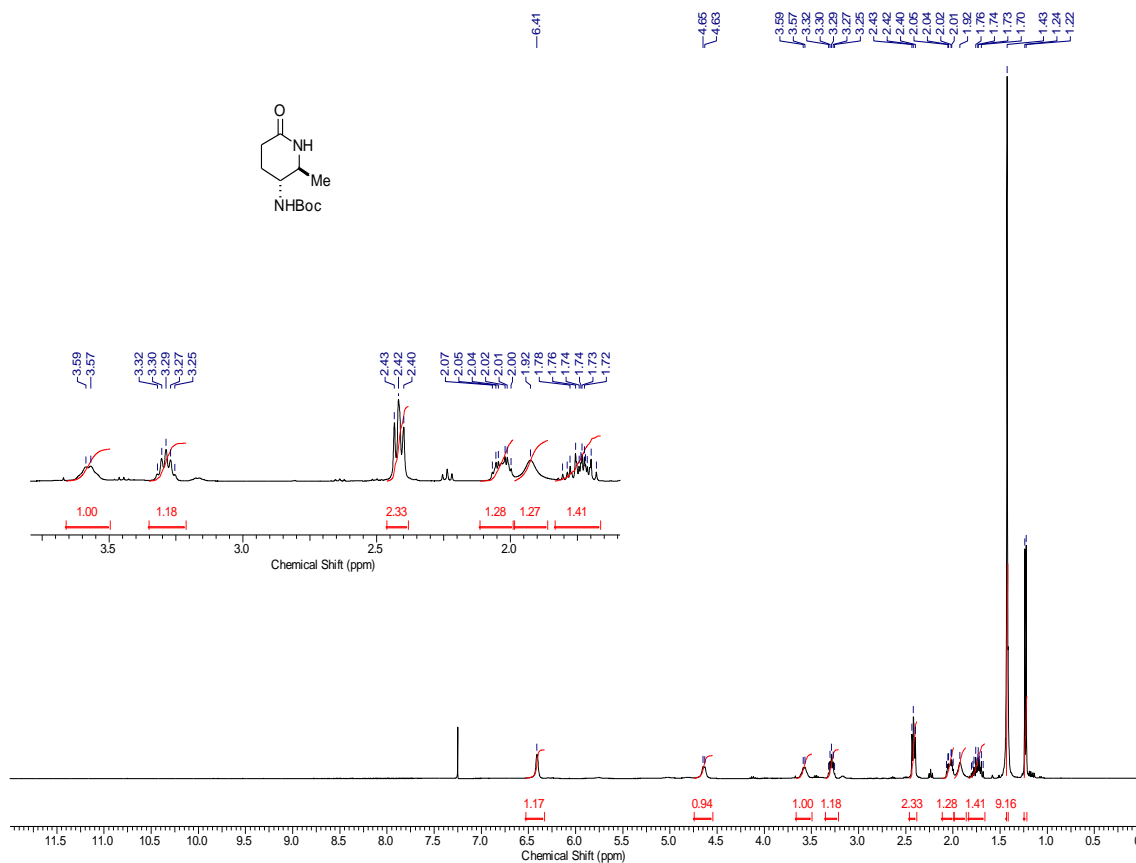


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **126** em  $\text{CDCl}_3$ .

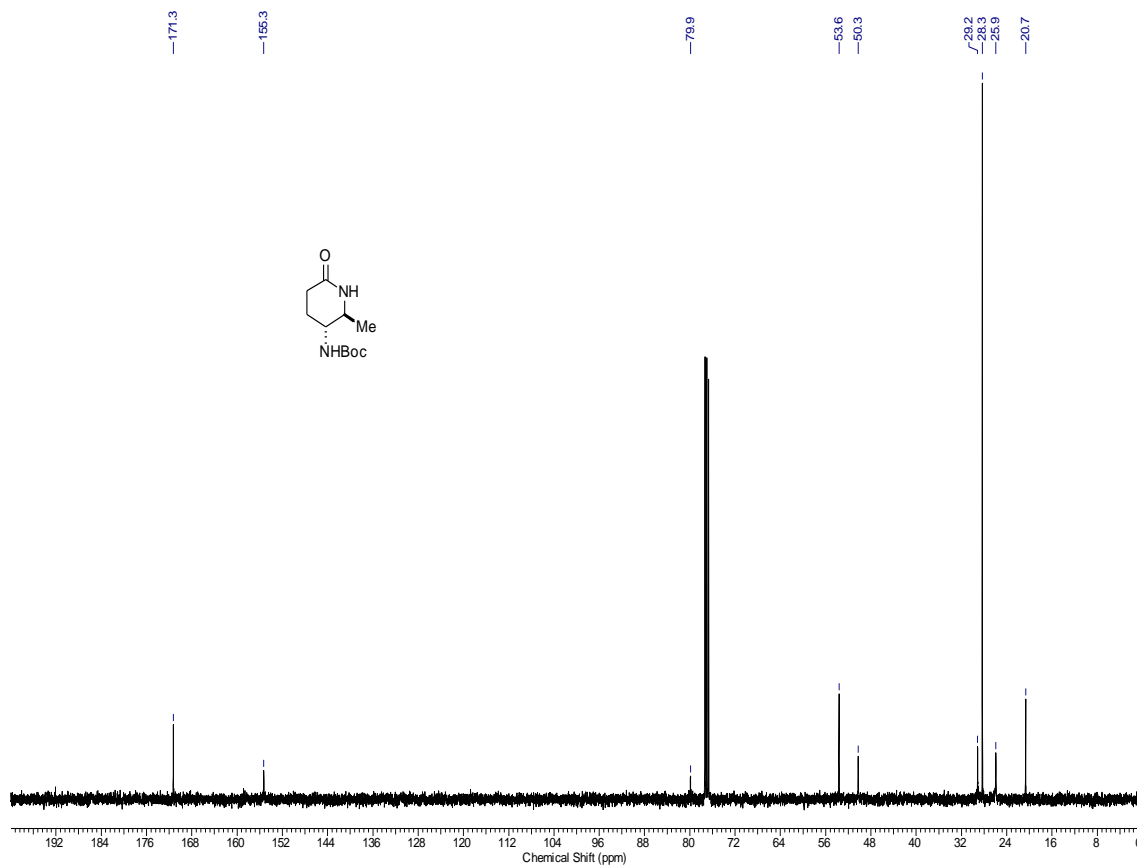




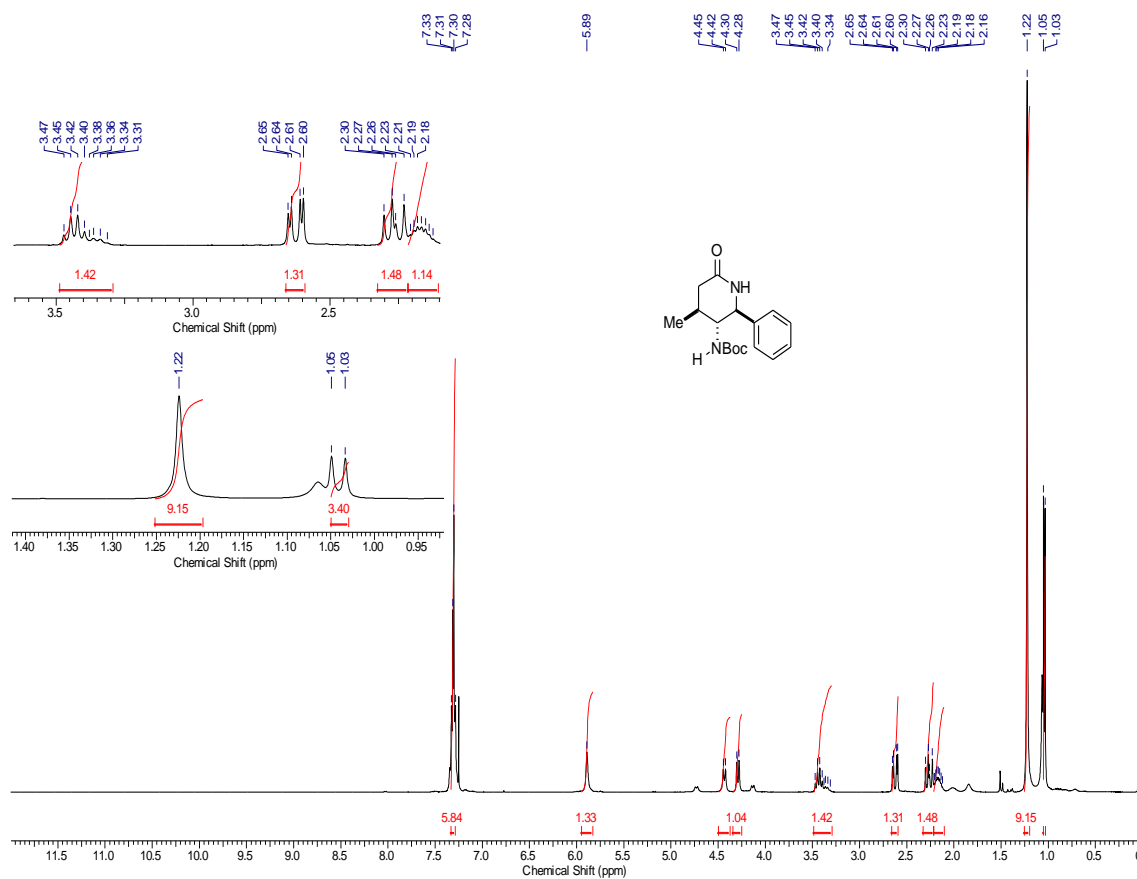
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **126** em  $\text{CDCl}_3$ .



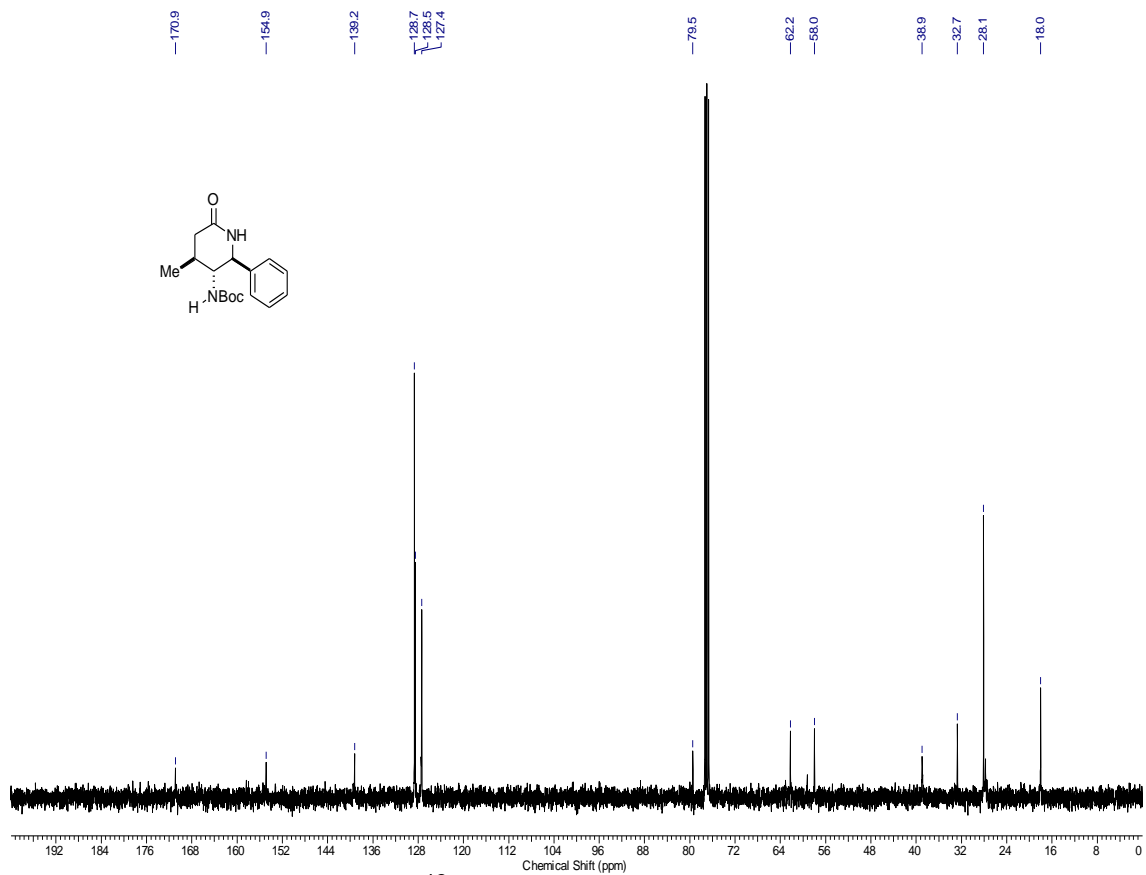
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **127** em  $\text{CDCl}_3$ .



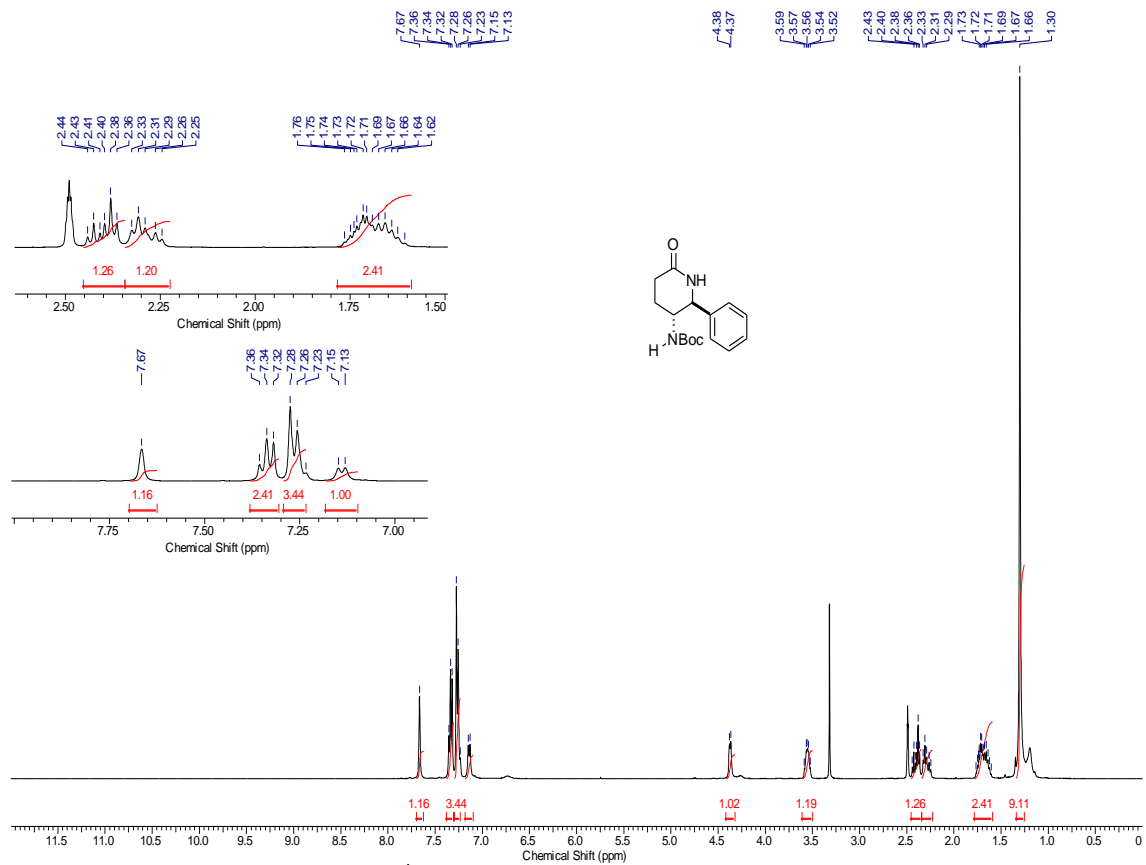
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **127** em  $\text{CDCl}_3$ .



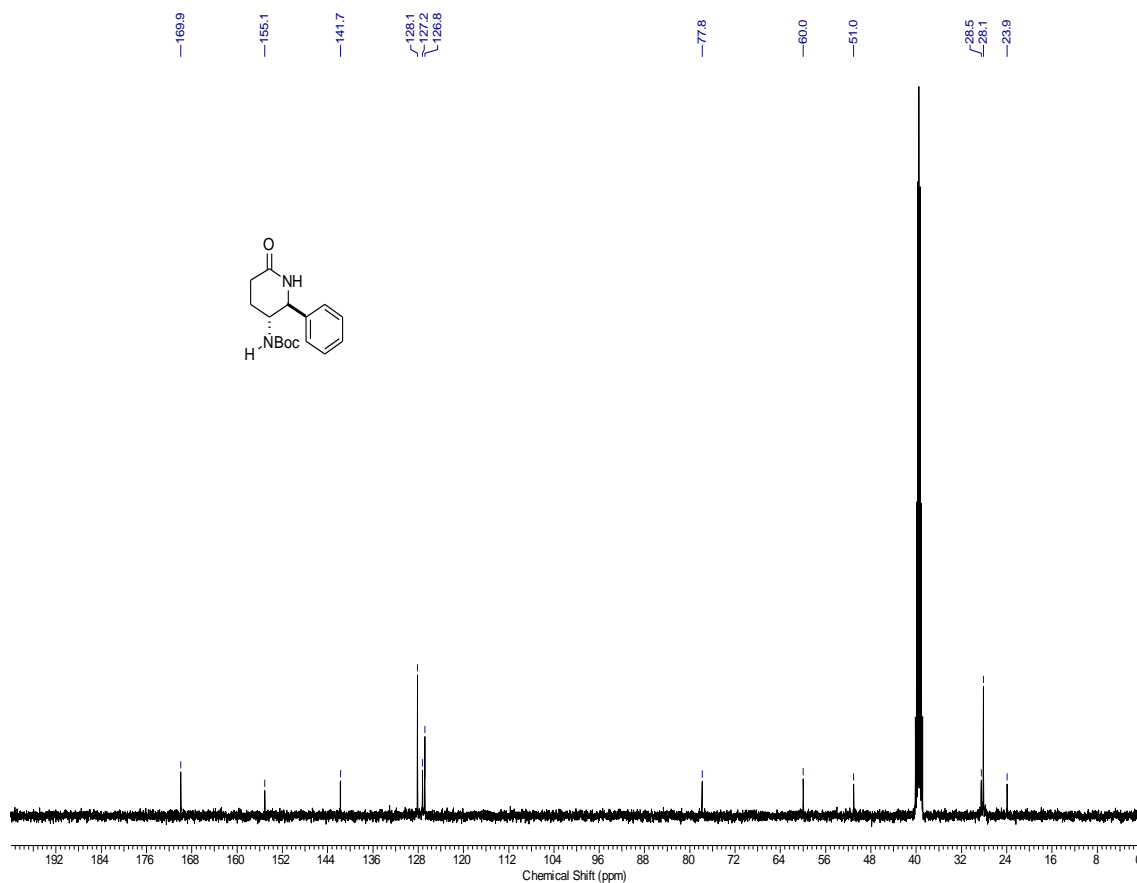
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **128** em  $\text{CDCl}_3$ .



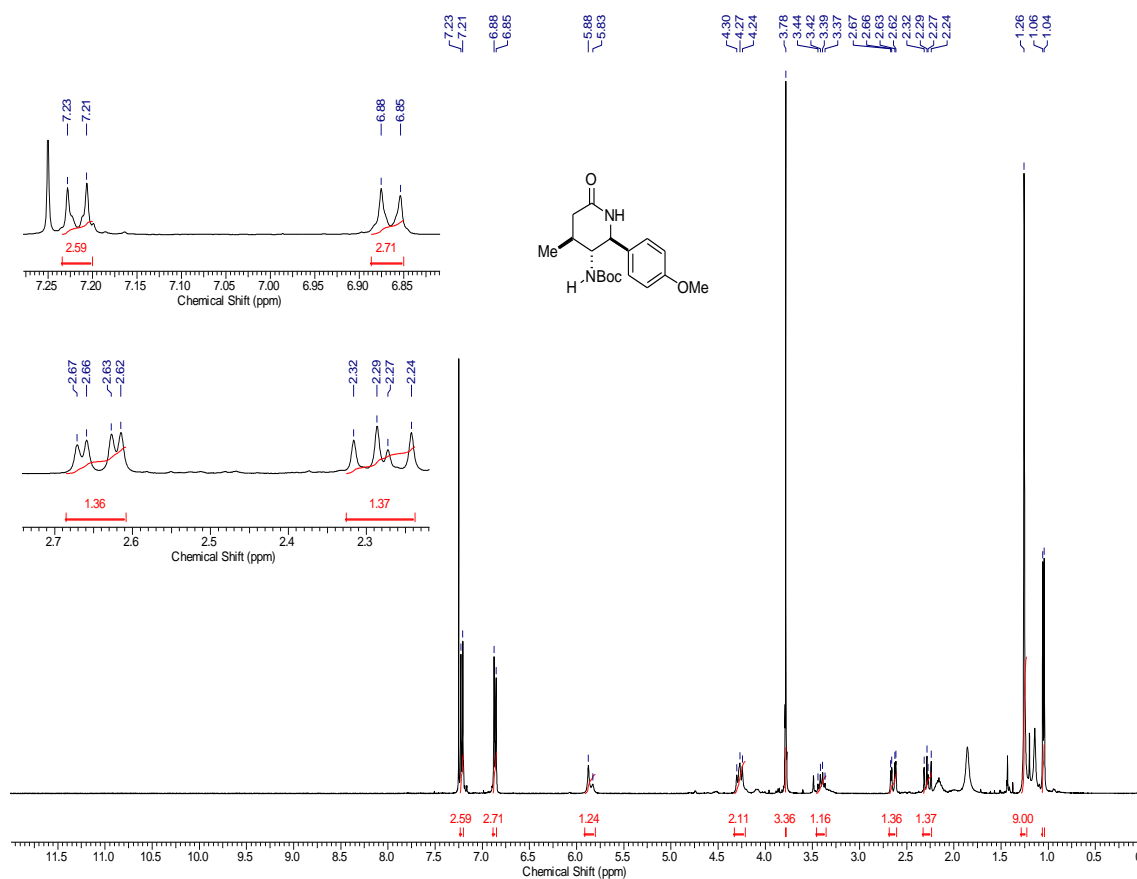
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **128** em  $\text{CDCl}_3$ .



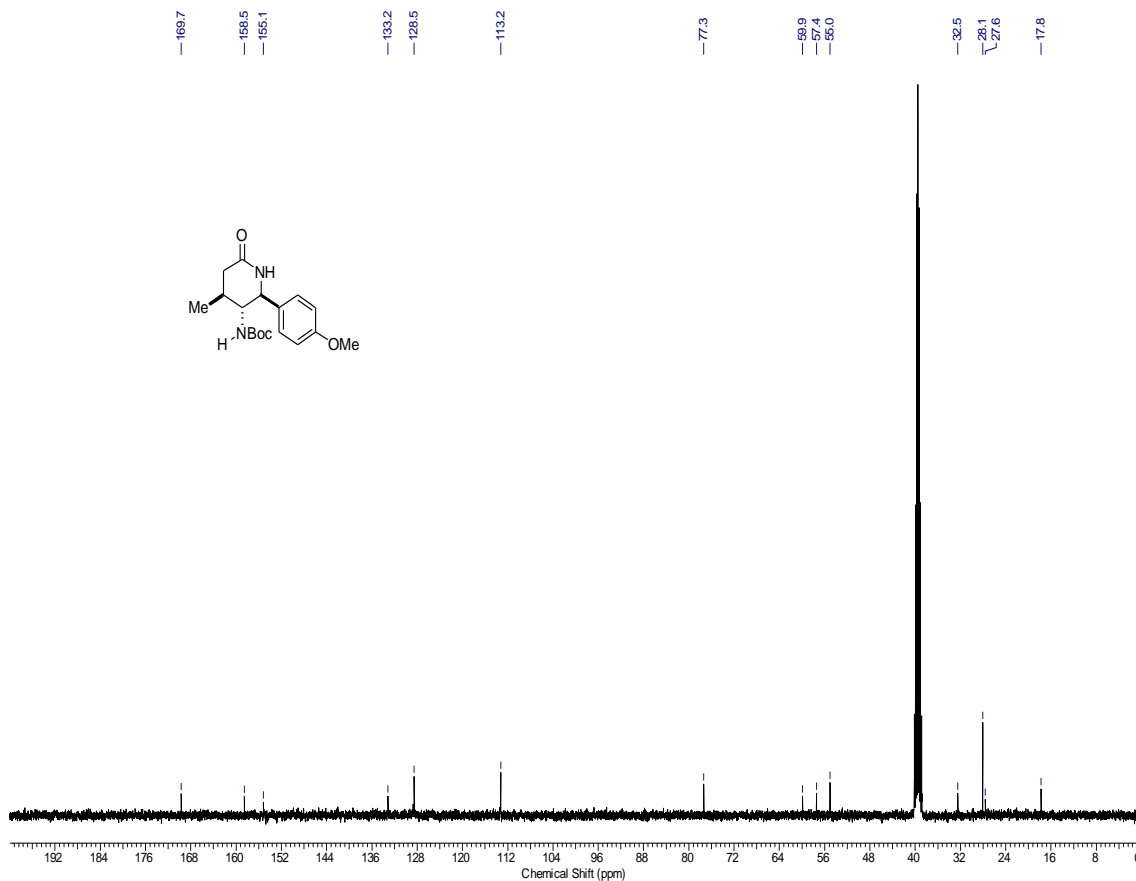
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **129** em  $\text{DMSO}-d_6$ .



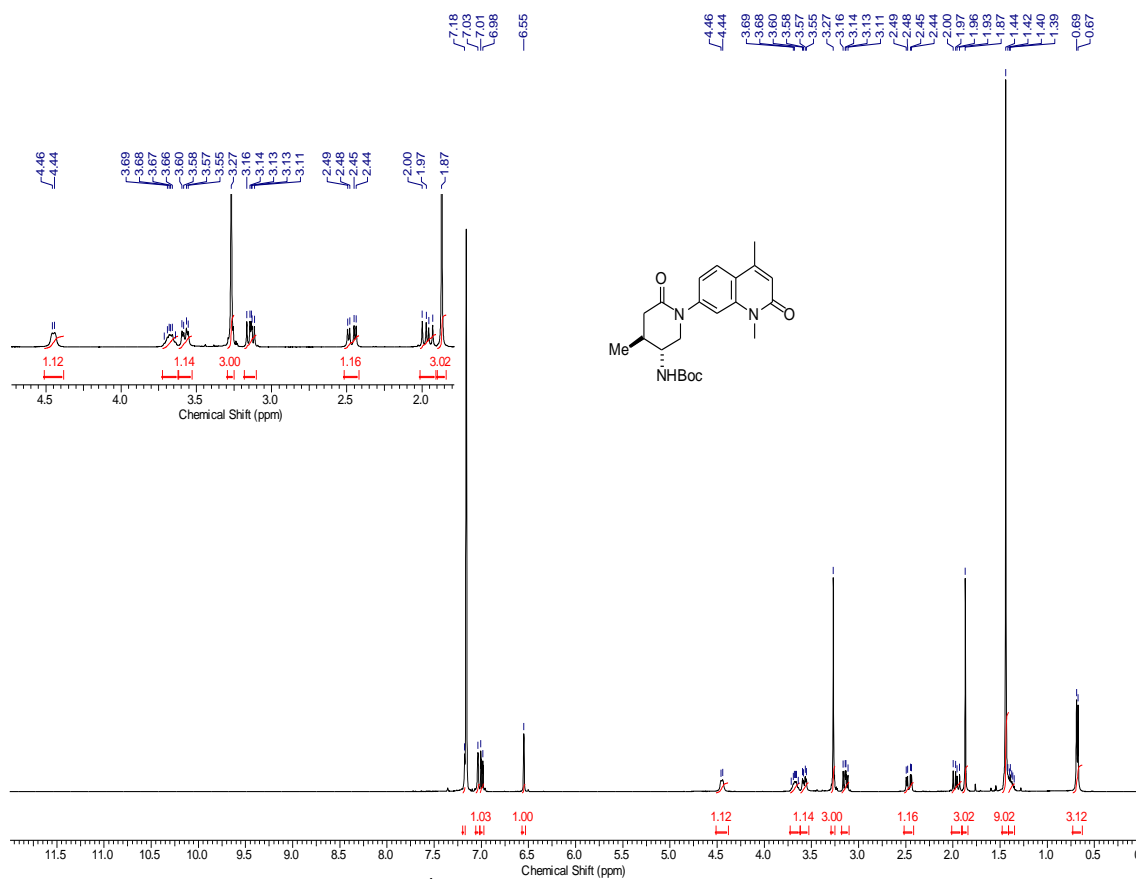
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **129** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



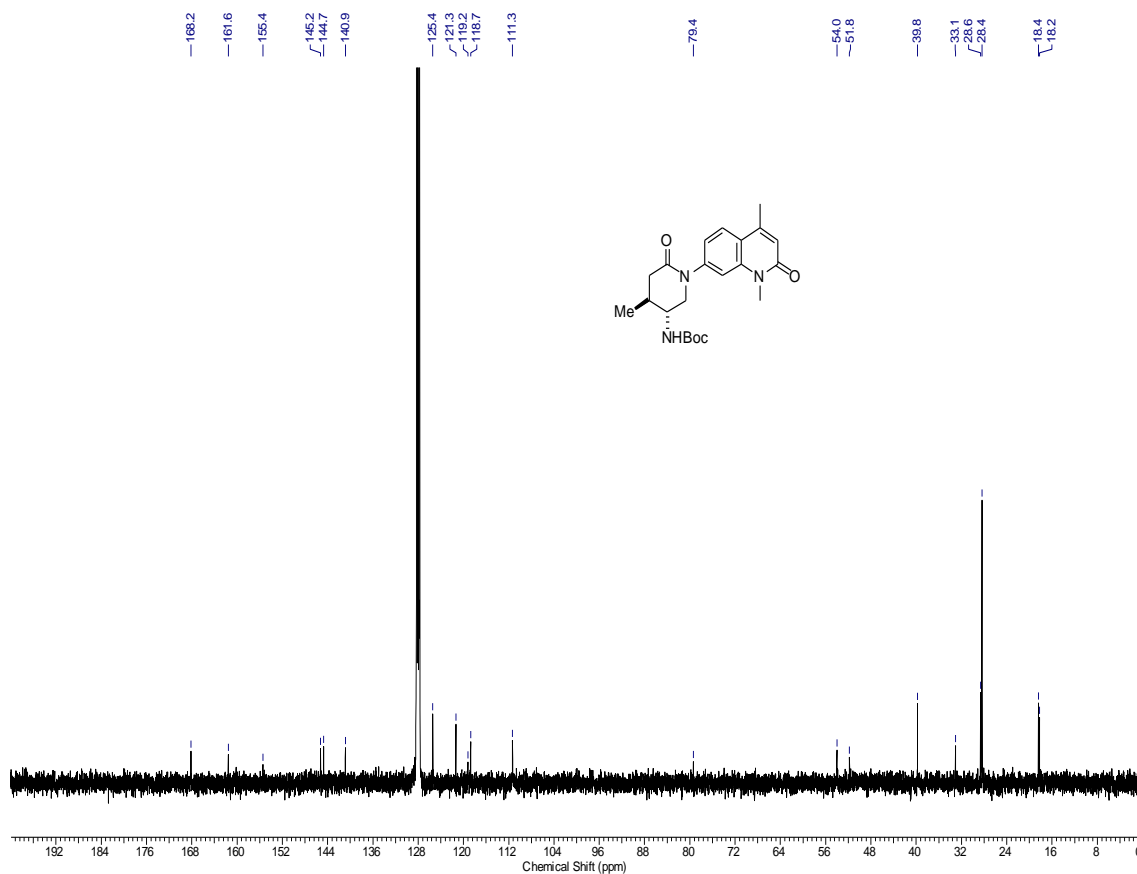
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **130** em  $\text{CDCl}_3$ .



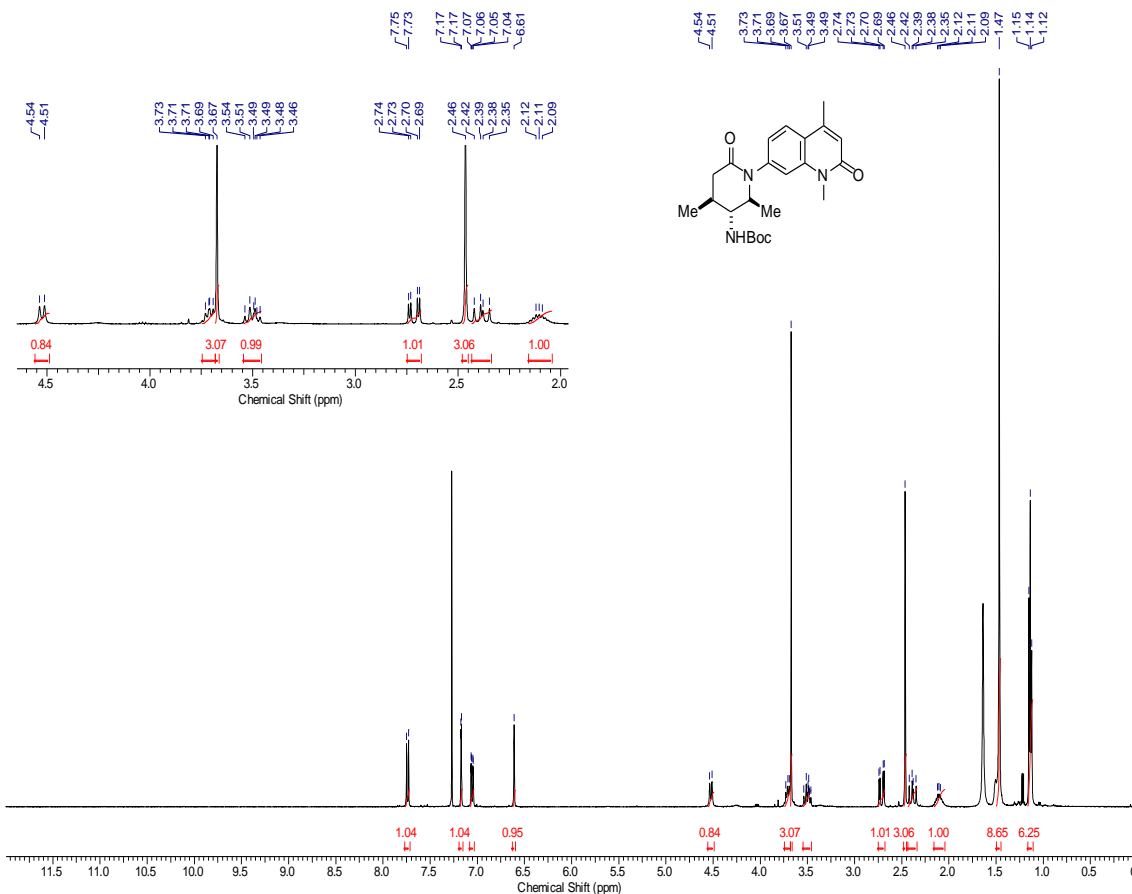
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto 130 em DMSO- $d_6$ .



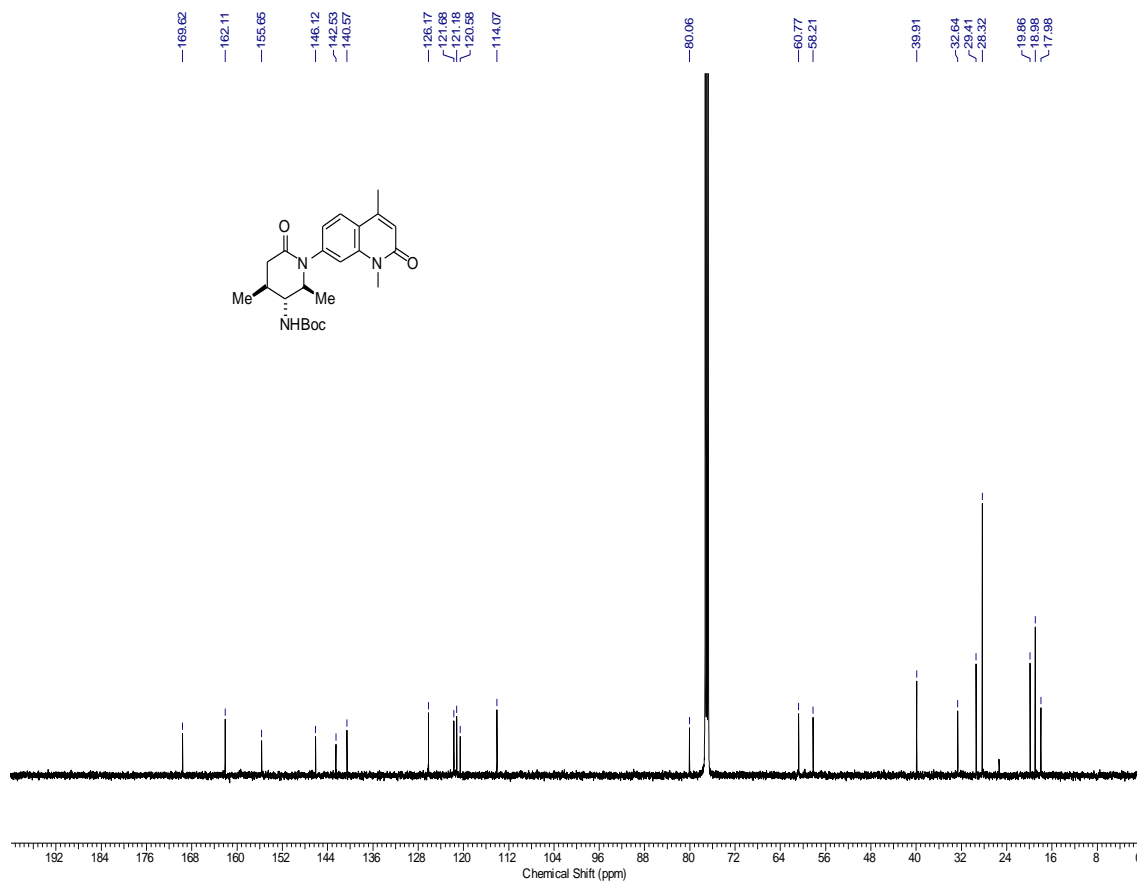
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto 131 em  $\text{CDCl}_3$ .



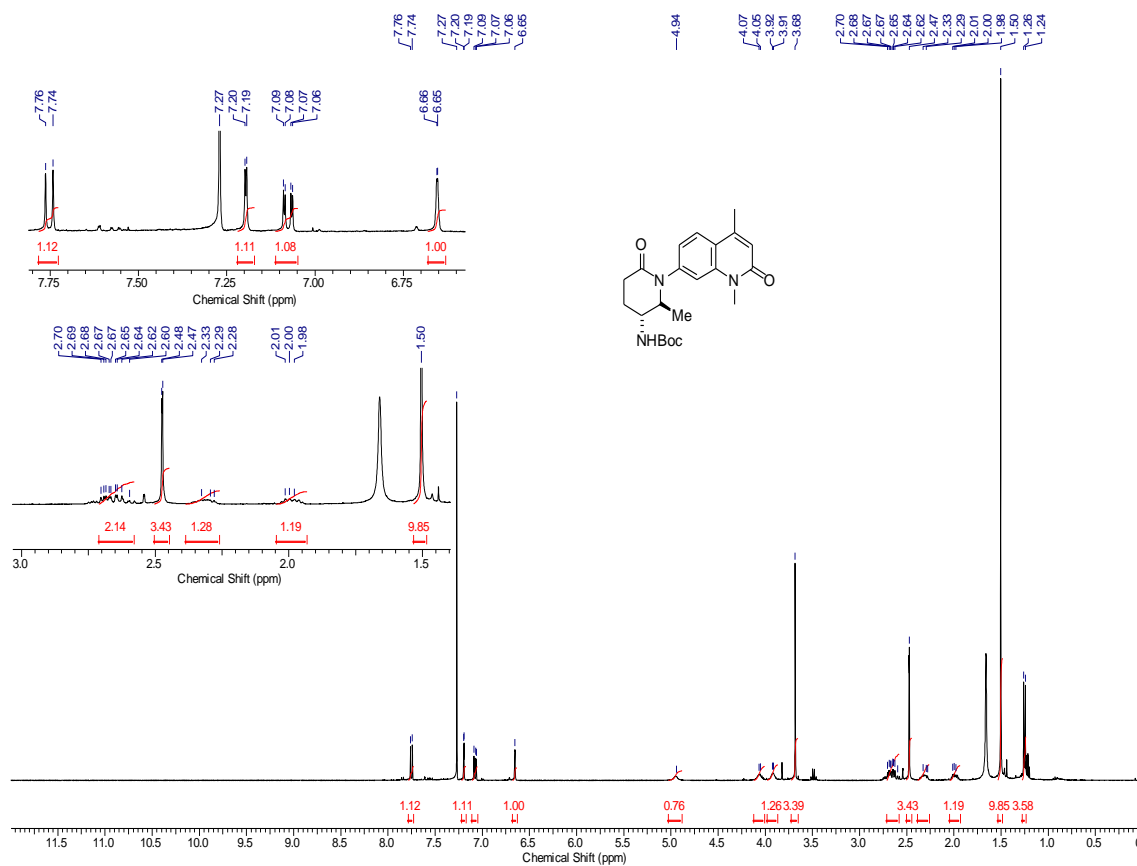
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **131** em  $\text{CDCl}_3$ .



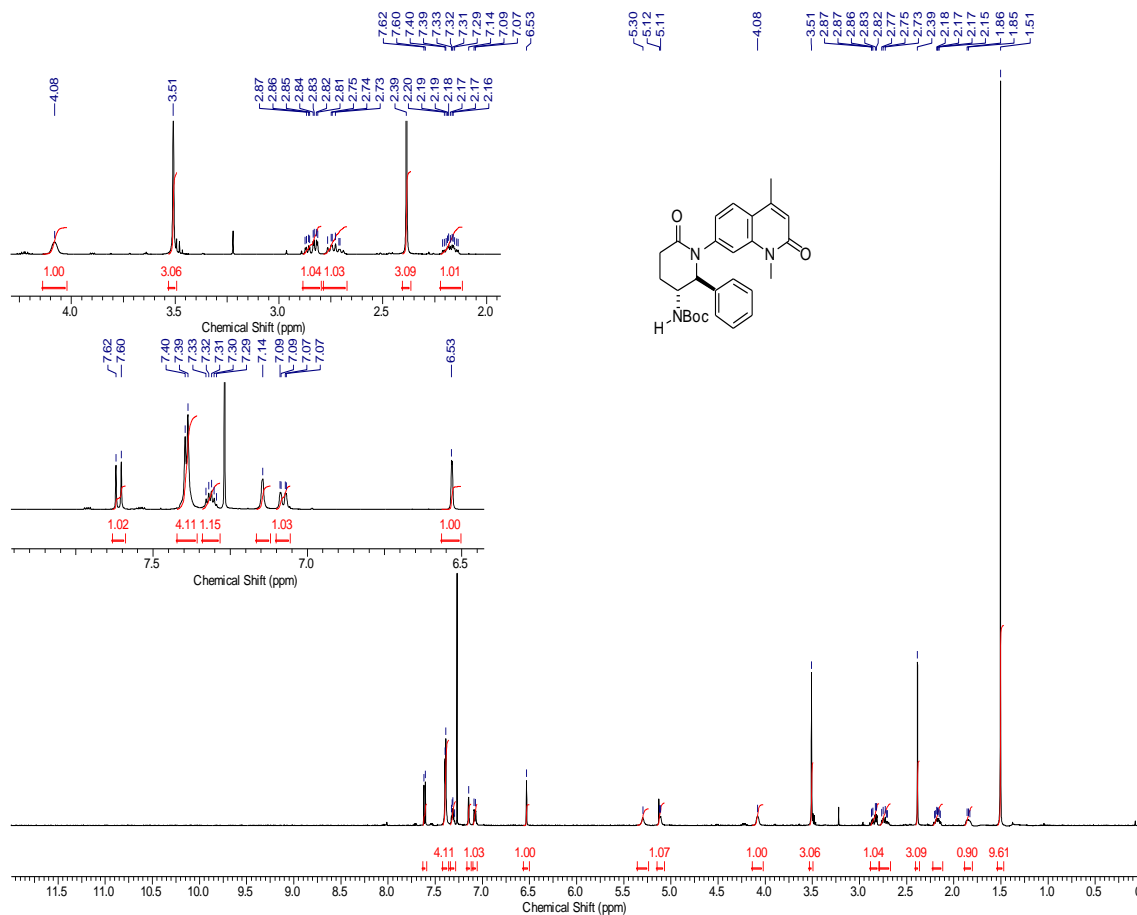
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **132** em  $\text{C}_6\text{D}_6$ .



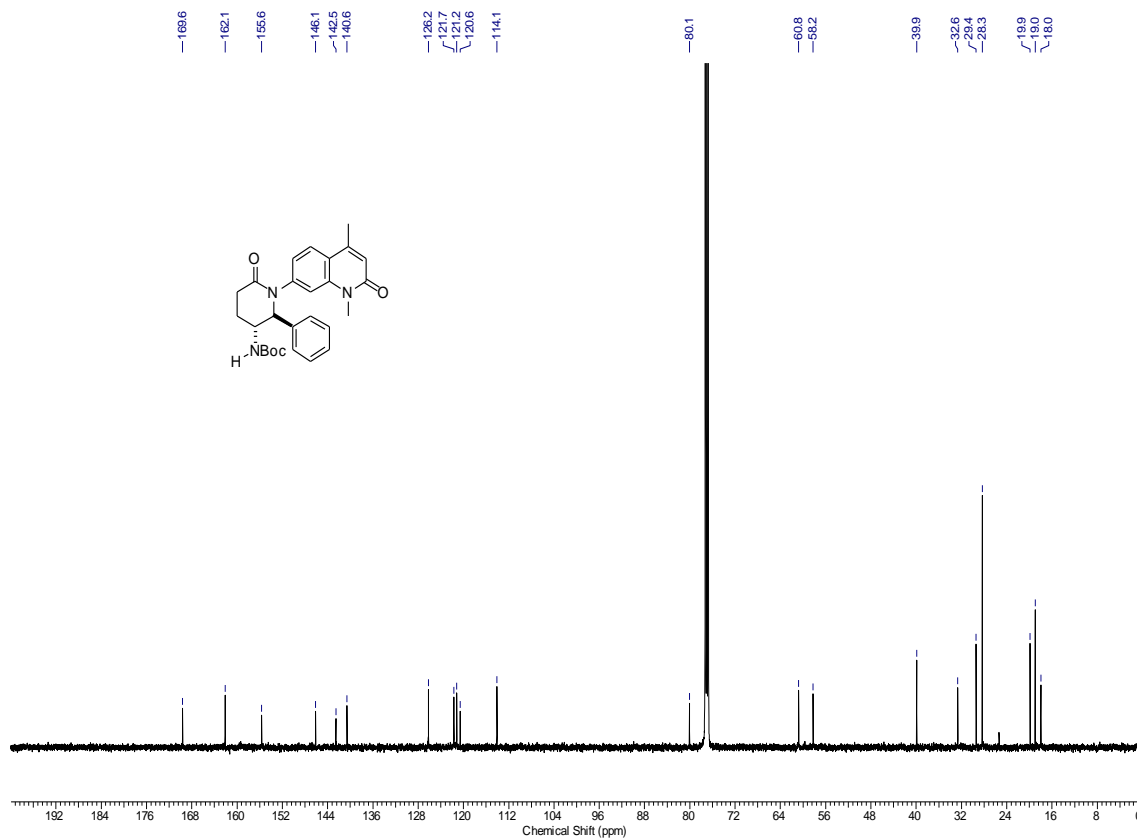
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) composto **132** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **133** em  $\text{CDCl}_3$ .

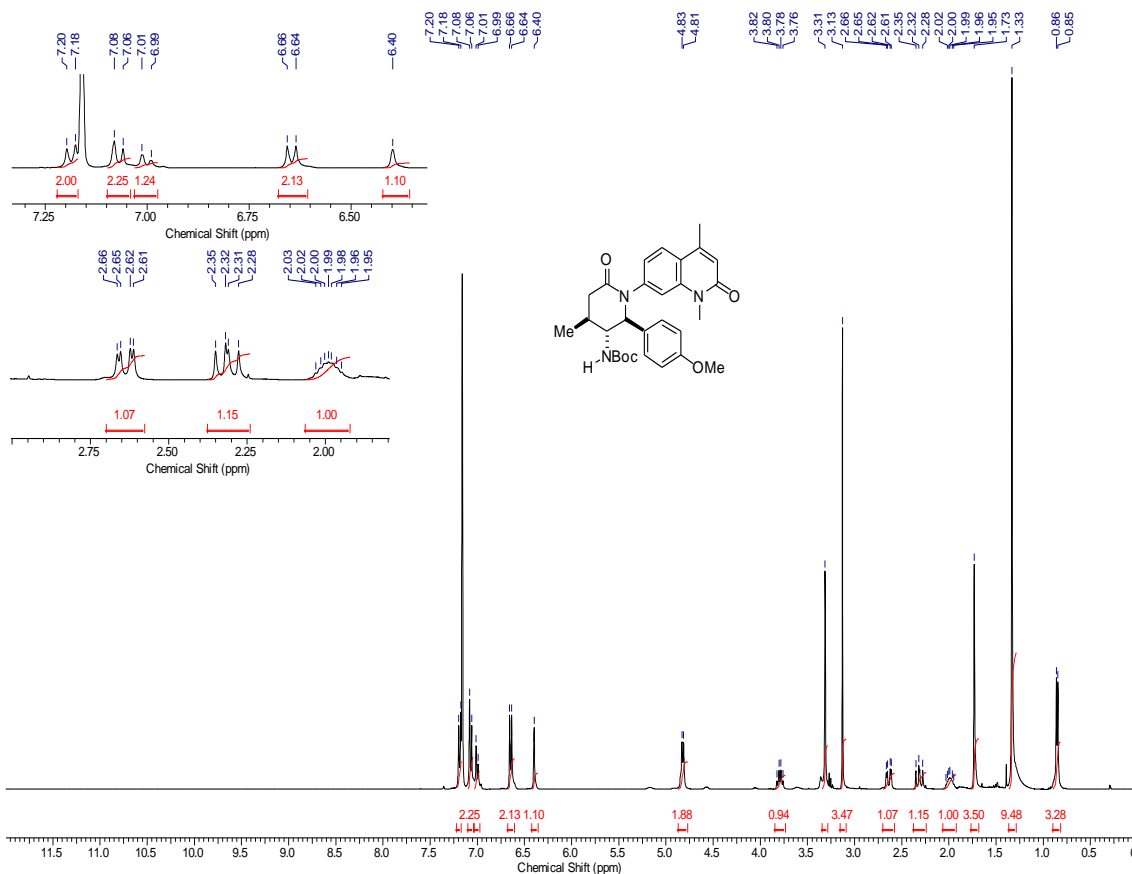


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto 134 em C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

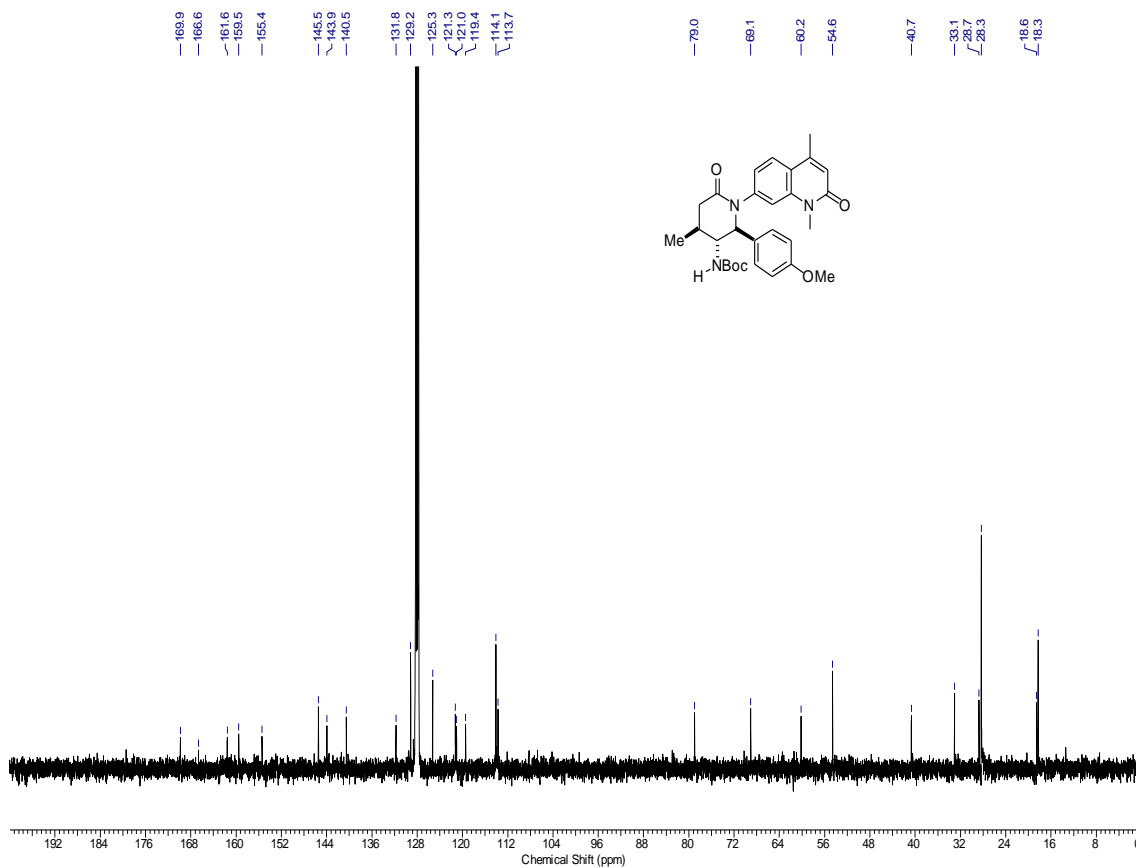


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto 134 em CDCl<sub>3</sub>.

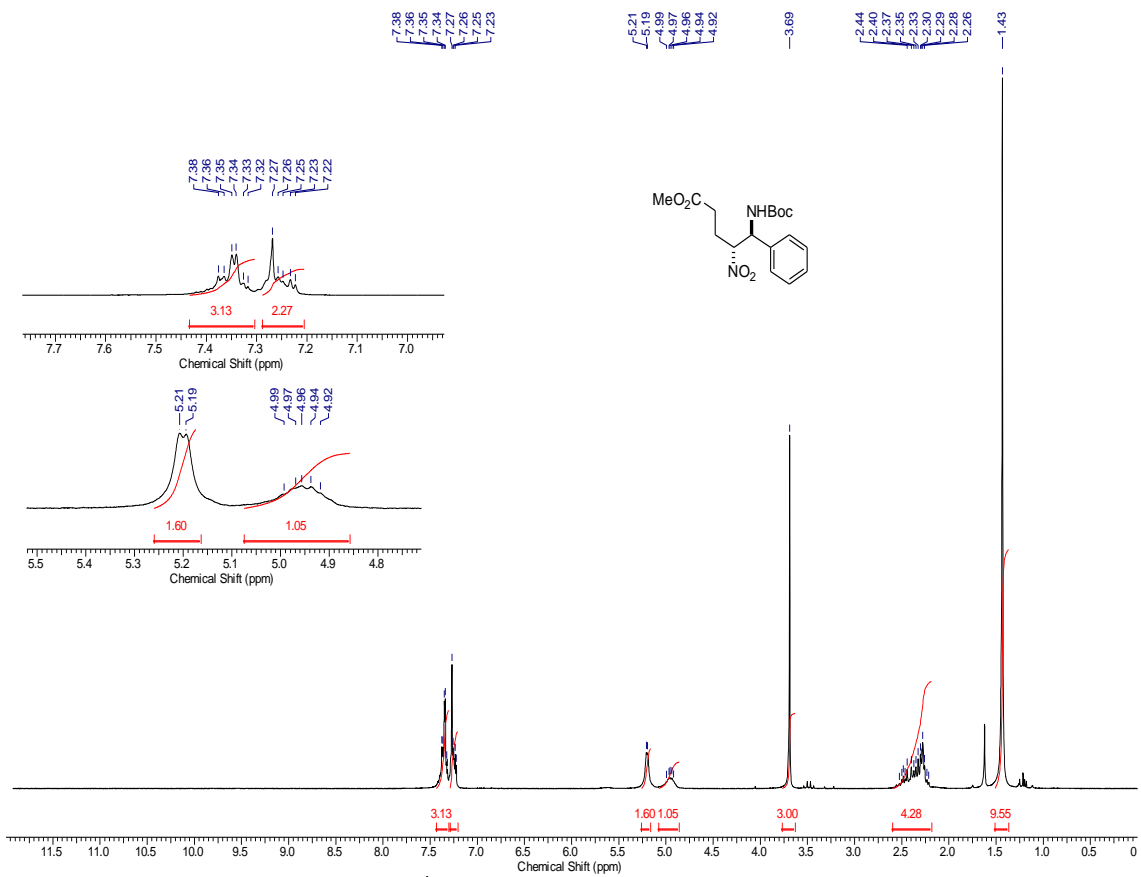




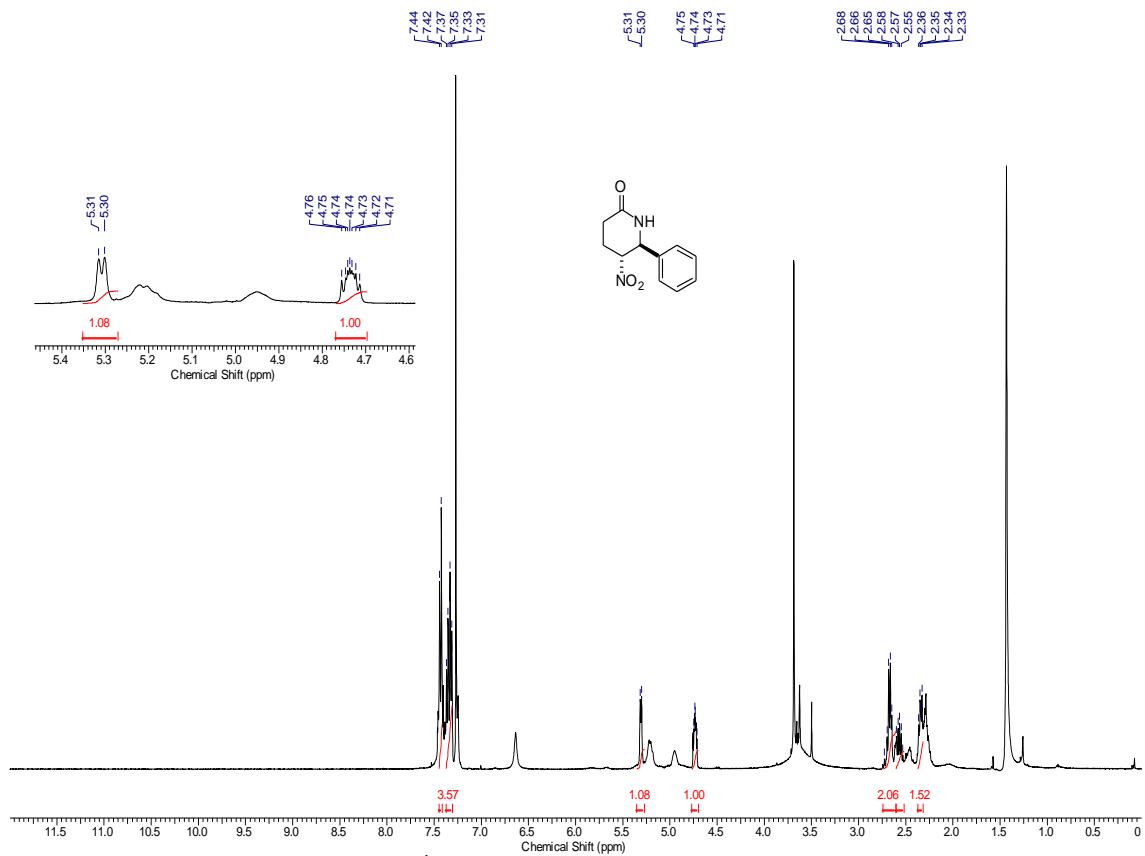
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) composto **135** em CDCl<sub>3</sub>.



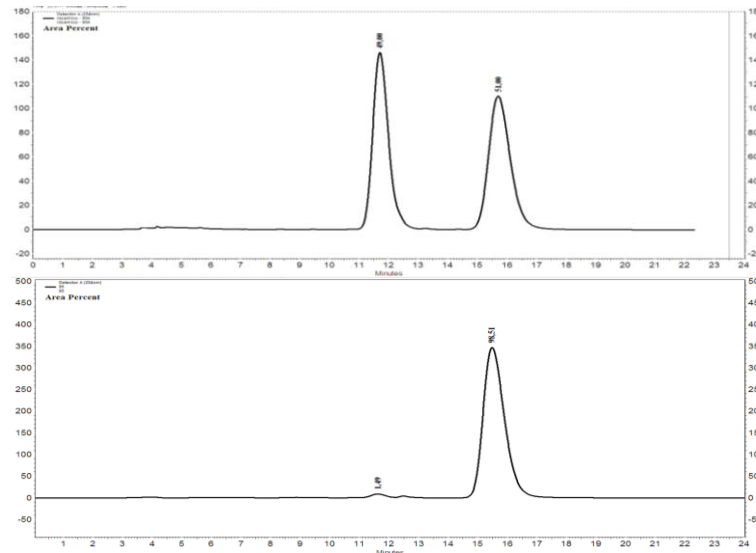
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) composto **135** em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **137** em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) composto **139** em  $\text{CDCl}_3$ .

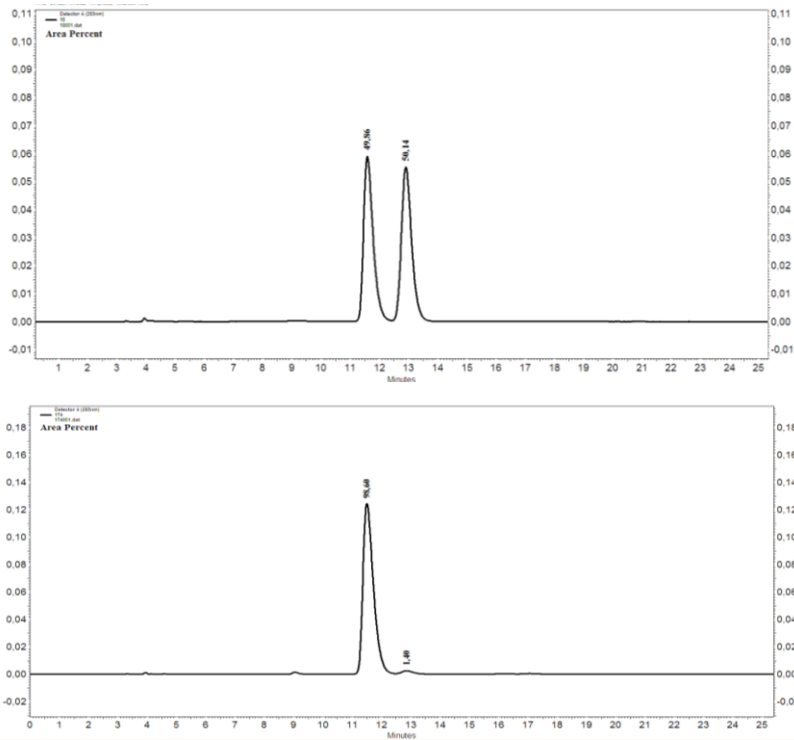


Detector A (254nm)

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	11,625	263566	1,487	8229	2,315
2	15,483	17464825	98,513	347201	97,685

Totals		17728391	100,000	355430	100,000
--------	--	----------	---------	--------	---------

Cromatograma do composto 54

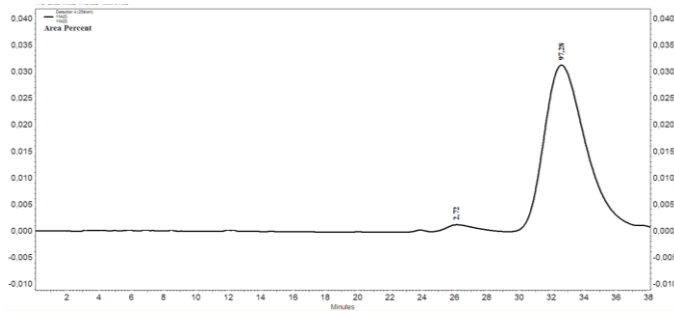
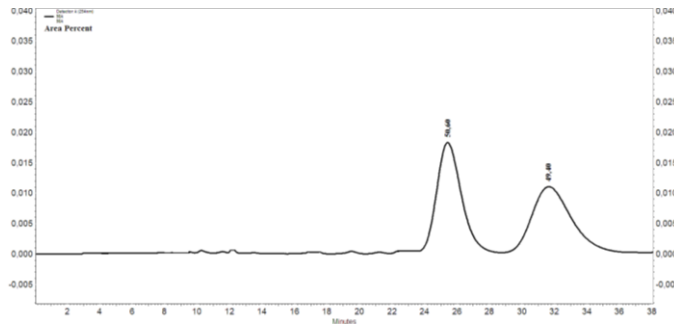


Detector A (285nm)

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	11,500	3068867	98,603	124165	98,437
2	12,858	43466	1,397	1972	1,563

Totals		3112333	100,000	126137	100,000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Cromatograma do composto 55

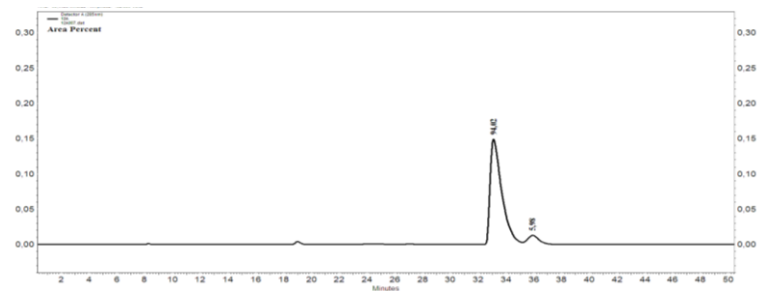
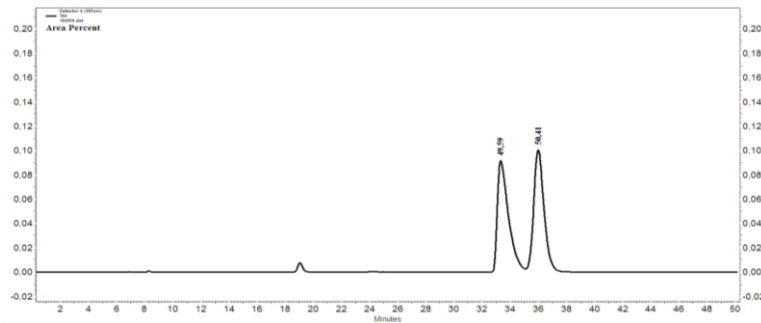


**Detector A (254nm)**

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	26,117	158815	2,719	1304	3,999
2	32,617	5682971	97,281	31304	96,001

Totals		5841786	100,000	32608	100,000
--------	--	---------	---------	-------	---------

**Cromatograma do composto 56**

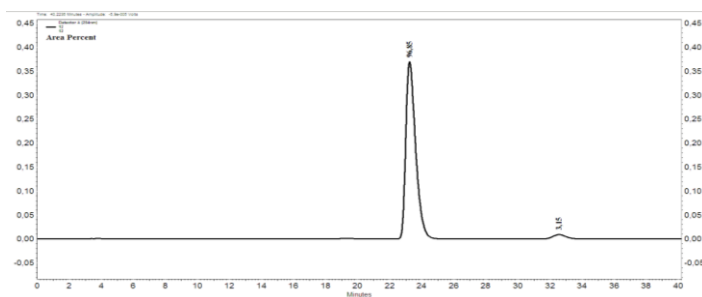
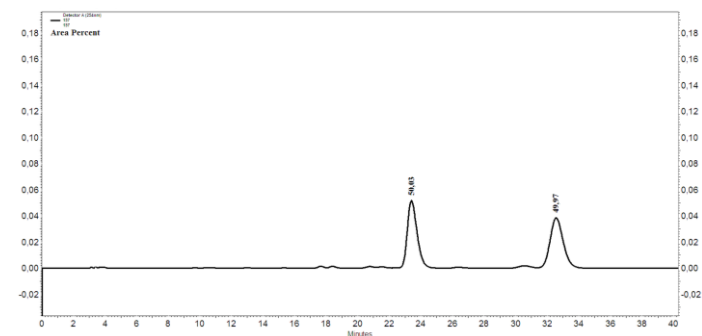


**Detector A (285nm)**

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	33,100	8480858	94,021	148445	93,197
2	35,917	539330	5,979	10836	6,803

Totals		9020188	100,000	159281	100,000
--------	--	---------	---------	--------	---------

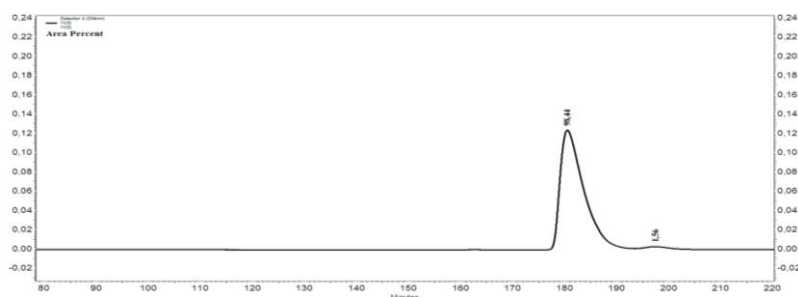
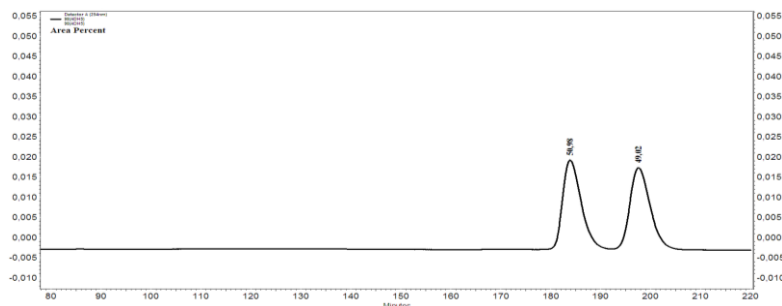
**Cromatograma do composto 57**



**Detector A (254nm)**

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	23,233	15663696	96,850	369468	97,609
2	32,558	509382	3,150	9051	2,391
<b>Totals</b>		16173078	100,000	378519	100,000

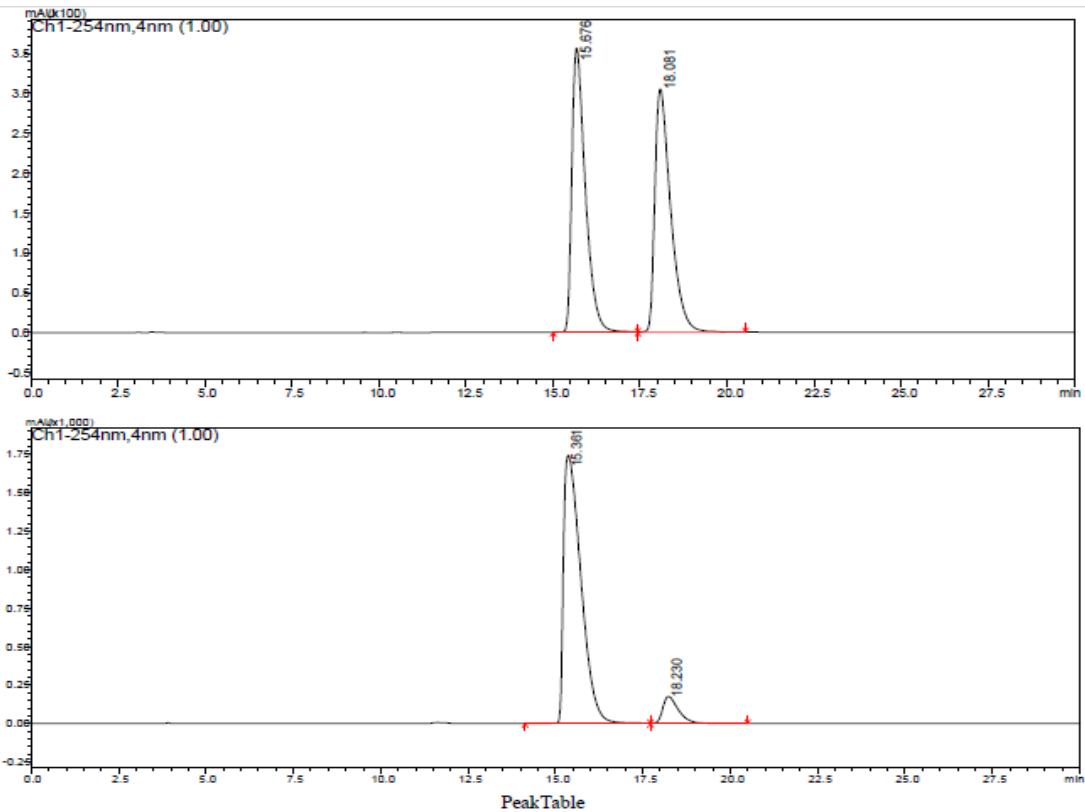
### Cromatograma do composto 58



**Detector A (254nm)**

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	180,533	38863155	98,439	123792	98,206
2	197,467	616266	1,561	2262	1,794
<b>Totals</b>		39479421	100,000	126054	100,000

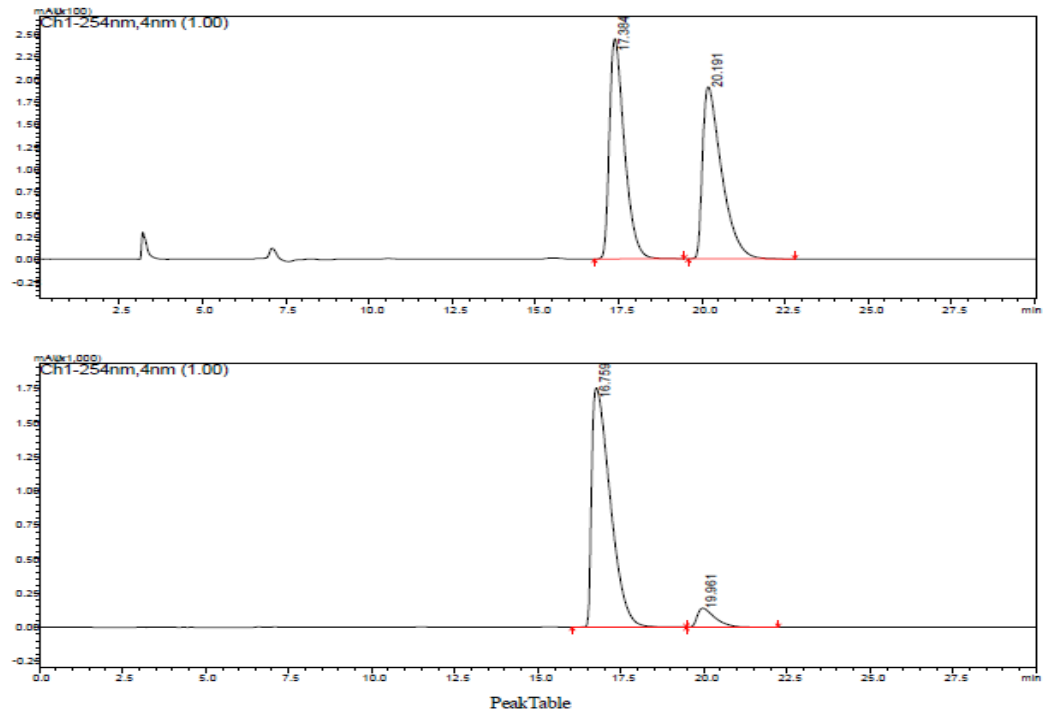
### Cromatograma do composto 59



PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	15.361	60614992	1742959	91.754	90.867
2	18.230	5447696	175186	8.246	9.133
Total		66062688	1918145	100.000	100.000

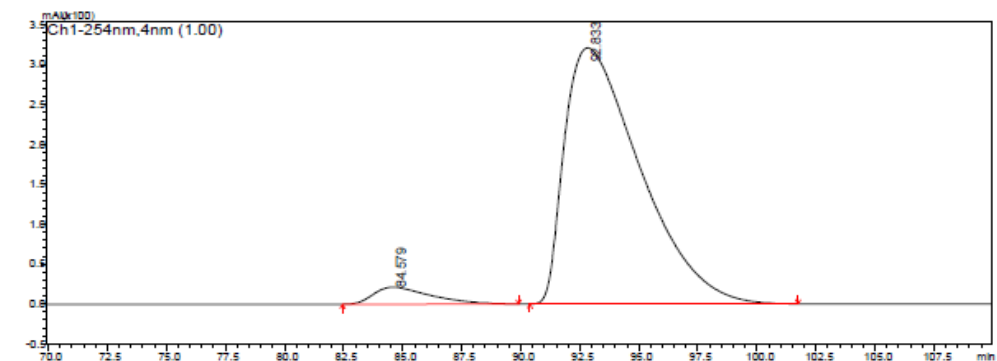
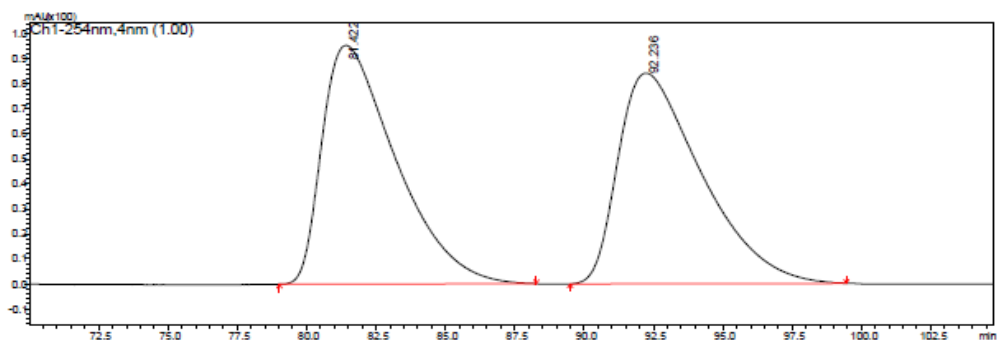
Cromatograma do composto **71**.



PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	16.759	67993264	1751556	92.965	92.662
2	19.961	5144905	138706	7.035	7.338
Total		73138169	1890263	100.000	100.000

Cromatograma do composto **72**.

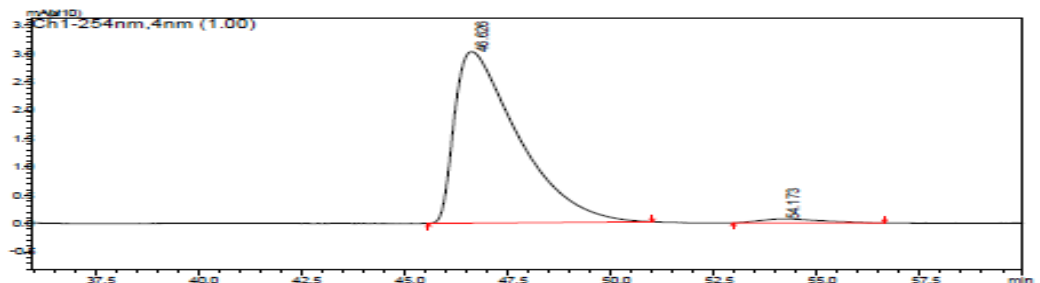
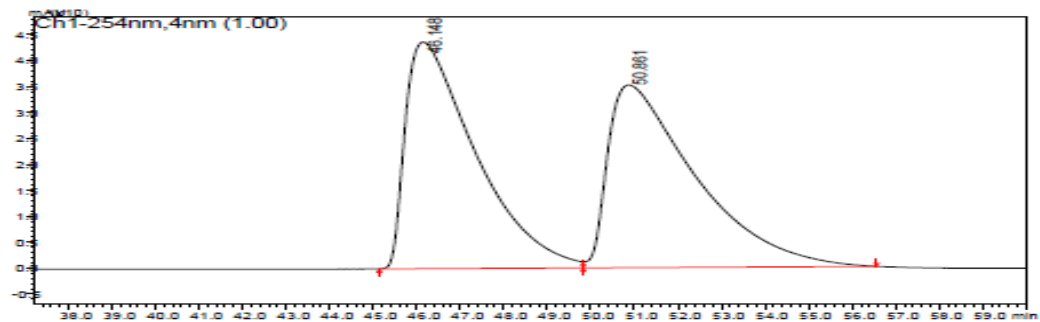


PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	84.579	3596049	21395	4.778	6.250
2	92.833	71670759	320914	95.222	93.750
Total		75266808	342310	100.000	100.000

Cromatograma do composto 73.

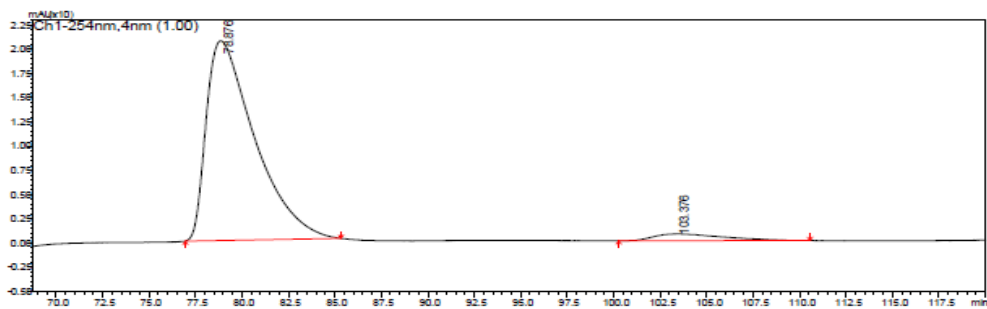
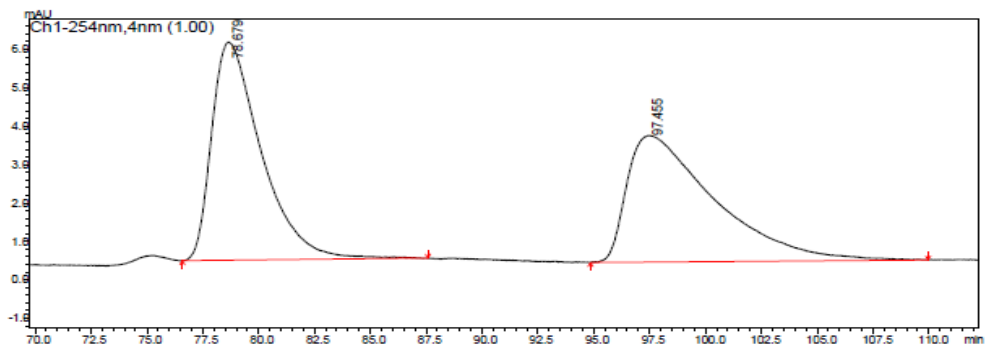


PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	46.626	3254973	30267	97.866	97.735
2	54.173	70967	702	2.134	2.265
Total		3325940	30968	100.000	100.000

Cromatograma do composto 74.

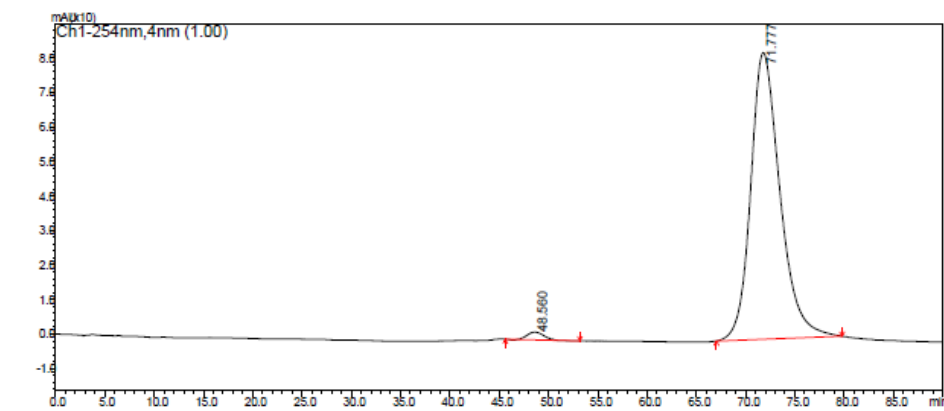
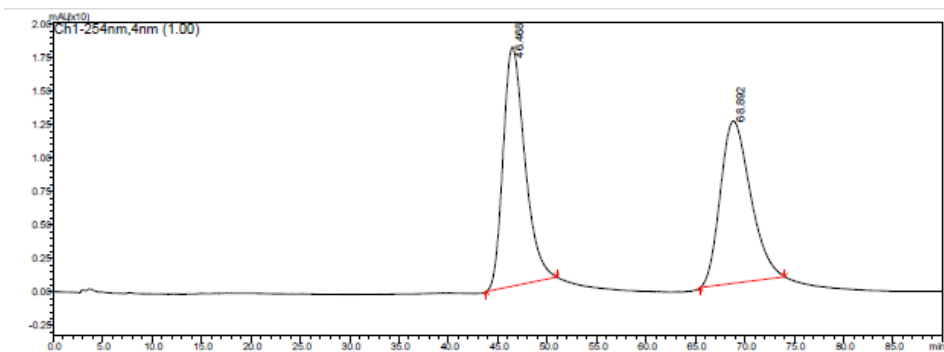


PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	78.876	3743737	20632	95.317	96.657
2	103.376	183913	713	4.683	3.343
Total		3927650	21346	100.000	100.000

Cromatograma do composto 75.



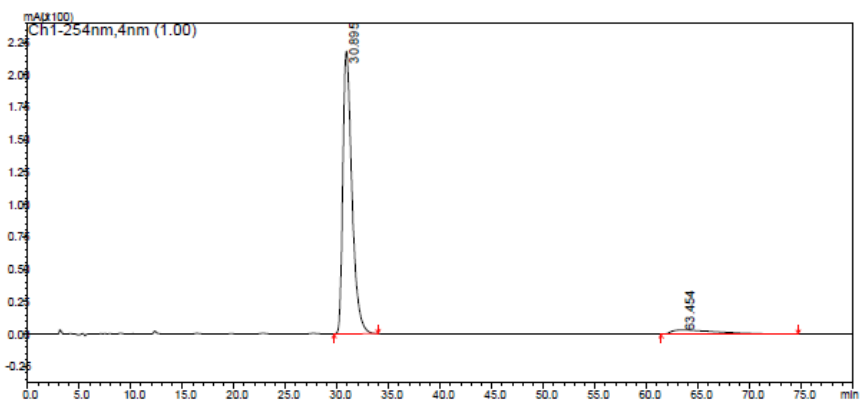
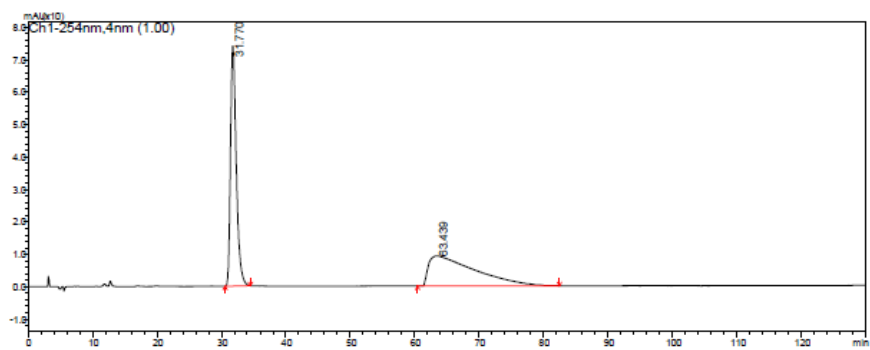
PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	48.560	256198	2280	1.469	2.674
2	71.777	17180528	83000	98.531	97.326
Total		17436726	85280	100.000	100.000

Cromatograma do composto 76.





PDA Ch1 254nm 4mm

PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	30.895	13382366	218179	93.385	98.586
2	63.454	947891	3129	6.615	1.414
Total		14330257	221308	100.000	100.000

Cromatograma do composto 77.