

Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

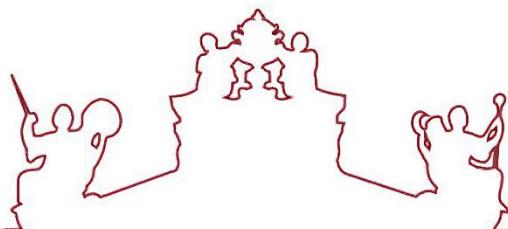
A reação intramolecular assimétrica de Rauhut-Currier como passo-chave essencial para a obtenção de moléculas quirais com potencial anticancerígeno

Inês Ciríaco Leitão

Orientador(es) | Carolina Marques

Pedro Miguel Barrulas

Évora 2025



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

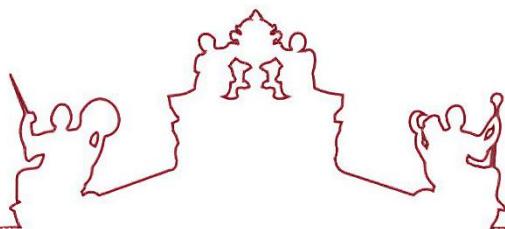
A reação intramolecular assimétrica de Rauhut-Currier como passo-chave essencial para a obtenção de moléculas quirais com potencial anticancerígeno

Inês Ciríaco Leitão

Orientador(es) | Carolina Marques

Pedro Miguel Barrulas

Évora 2025



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

Presidente | Alfredo Jorge Palace Carvalho (Universidade de Évora)

Vogais | Anthony Joseph Burke (Universidade de Coimbra) (Arguente)
Carolina Marques (Universidade de Évora) (Orientador)

Évora 2025

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha querida avó Tita, cuja força e ternura continuam a inspirar-me todos os dias. A sua luta contra o cancro e a profunda ligação que partilhámos tornaram este trabalho especialmente significativo para mim.

Ao meu avô Quim, que sempre me fez sentir especial e única, a “sua neta preferida”, e ao meu avô Manel, com quem cresci e partilhei tantos momentos na quinta da família, agradeço o amor incondicional, os ensinamentos e a presença constante ao longo da minha vida.

Esta investigação é também por vocês. Com todo o meu amor e carinho.

Agradecimentos

Gostaria de expressar o meu profundo agradecimento à Universidade de Évora, instituição onde realizei tanto a minha licenciatura como este mestrado em Bioquímica, e que foi fundamental para o meu crescimento académico e pessoal. Ao longo destes anos, encontrei nesta casa não apenas conhecimento, mas também pessoas e experiências que marcaram o meu percurso.

À minha orientadora, Carol, um agradecimento muito especial, por tudo. Por ter estado sempre presente, por acreditar em mim quando eu própria não conseguia fazê-lo. Agradeço a sua orientação dedicada, a confiança constante e a proximidade que se transformou numa relação de carinho e amizade. A sua exigência equilibrada com empatia foi essencial para que este trabalho ganhasse forma e significado.

Ao meu co-orientador, Professor Pedro, pela sua disponibilidade, apoio científico e pelas valiosas perspetivas que contribuíram decisivamente para o desenvolvimento e consolidação deste projeto.

Ao Doutor Sérgio Martins que, mesmo nas passagens breves pelo laboratório, nunca deixou de me incentivar, partilhar dicas úteis e demonstrar simpatia e interesse genuíno pelo meu trabalho. A sua motivação foi mais importante do que possa imaginar.

Aos meus pais, agradeço de coração pelo amor, apoio e incentivo incondicional em todas as fases da minha vida. São a base sólida que me sustenta, o meu exemplo diário de resiliência e dedicação. Este percurso académico só foi possível graças ao esforço, sacrifício e presença constante de ambos, mesmo nos momentos mais difíceis.

Às minhas irmãs, Zico e Sofy, pela cumplicidade, pelas palavras de motivação e pelos gestos simples que, tantas vezes, fizeram a diferença. Saber que estão sempre ao meu lado deu-me força e tranquilidade para continuar, mesmo quando o cansaço falava mais alto.

Ao meu namorado, agradeço por todo o apoio, paciência e carinho ao longo deste percurso. Pela capacidade de estar sempre presente, de celebrar as pequenas vitórias e de me relembrar, nos dias menos bons, do quanto sou capaz. O seu companheirismo fez-me sentir acompanhada em cada etapa desta jornada.

A todos, o meu mais sincero obrigada.

Resumo

O cancro é uma doença complexa que representa um desafio científico devido à elevada mortalidade e à ausência de cura, impulsionando a necessidade de novos compostos anticancerígenos. Este trabalho apresenta o estudo da reação intramolecular assimétrica de Rauhut–Currier (RC) como ferramenta para obter compostos cílicos quirais com potencial bioativo.

A metodologia incluiu a síntese, a caracterização estrutural e a avaliação *in silico* dos compostos, utilizando dados da literatura e simulações computacionais. Foram testados organocatalisadores e catalisadores metálicos para otimizar a reação e a enantioseletividade. A análise computacional permitiu prever propriedades farmacocinéticas e interações com enzimas do citocromo P450 e proteínas membranares de transportadores.

Os resultados demonstraram que a reação de RC é eficaz na construção de estruturas cílicas funcionalizadas, embora com desafios estereoquímicos, e identificaram compostos promissores em termos de solubilidade, permeabilidade e potencial farmacológico. Este estudo reforça a relevância da reação de RC na síntese de novas entidades moleculares bioativas.

Palavras-chave: Rauhut-Currier; catálise homogénea; intramolecular; quiral; enantioseletivo.

Abstract

The asymmetric intramolecular Rauhut-Currier reaction as an essential key step to access chiral molecules with anticancer potencial

Cancer is a complex disease that poses a major scientific challenge due to its high mortality and cureless condition, boosting the need for new anticancer compounds. This work investigated the asymmetric intramolecular Rauhut–Currier (RC) reaction as a tool to obtain chiral cyclic compounds with potential bioactivity.

The methodology included synthesis, structural characterization, and *in silico* evaluation of the compounds, using literature data and computational simulations. Organocatalysts and transition-metal catalysts were tested to optimize the reaction and enantioselectivity. Computational analysis allowed the prediction of pharmacokinetic properties and potential interactions with cytochrome P450 enzymes and membrane transport proteins.

Results showed that the RC reaction is effective in constructing functionalized cyclic structures, despite stereochemical challenges, and identified compounds with promising solubility, permeability, and pharmacological potential. This study highlights the relevance of the RC reaction in the synthesis of new bioactive molecular entities.

Keywords: Rauhut–Currier; homogeneous catalysis; intramolecular; chiral; enantioselective.

Índice geral

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Esquemas	x
Índice de Tabelas	xii
Abreviaturas, símbolos e siglas	xiii
Unidades e Sistemas de Medida	xvi
1. Objetivos	1
2. Fundamento Teórico	3
2.1. O Cancro e a Necessidade de Novas Estratégias Terapêuticas	3
2.1.1. O cancro como desafio científico e social no mundo moderno	3
2.1.2. A necessidade de novos métodos e novos fármacos na abordagem terapêutica da patologia oncológica	5
2.1.3. A importância das moléculas quirais em terapias avançadas	9
2.2. Fundamentos Científicos e Estratégias de Síntese Sustentável	12
2.2.1. A reação de Rauhut-Currier (RC): conceito, importância e aplicações	13
2.2.2. A versão intermolecular da reação de Rauhut-Currier	15
2.2.3. A versão intramolecular da reação de Rauhut-Currier	18
2.3. A Reação de Rauhut-Currier no Desenvolvimento de Compostos Anticancerígenos	21
3. Resultados e Discussão	23
3.1. A reação intermolecular de Rauhut-Currier	23
3.1.1. Primeira Triagem: sistemas clássicos	23
3.1.2. Ensaios Avançados de Otimização das condições reacionais	26
3.1.3. Reações com aditivos fenólicos e estudo de solventes	30
3.1.4. O uso do fumarato de dimetilo (2a) e utilização de catalisadores quirais	32
3.1.5. Reações com Catalisadores de metais de transição e outros	35
3.2. A reação intramolecular de Rauhut-Currier	37

3.2.1 Síntese de derivados de dicetonas lineares.....	37
4. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	65
5. Parte Experimental	67
5.1. Reagentes, materiais e equipamento	67
5.2. A reação de RC Intermolecular.....	68
5.3. A reação de RC Intramolecular	69
5.3.1. Síntese de (2E,7E)-1,9-difenilnona-2,7-dieno-1,9-diona (8a)	69
5.3.2. Síntese de derivados dicetonas lineares com os mesmos substituintes	70
5.3.3. Síntese de derivados cetonas lineares com substituintes diferentes	73
6. Referências Bibliográficas	75
Anexos.....	

Índice de Figuras

Figura 1 Mecanismos de resistência aos fármacos em células tumorais, incluindo inativação do fármaco, concentração intracelular insuficiente do fármaco, alterações do alvo terapêutico, ativação de vias alternativas, reparação do DNA e plasticidade tumoral. Adaptado de Lei et al. (2023).....	6
Figura 2 Abordagens terapêuticas alvo e os respectivos mecanismos de resistência observados, com destaque para mutações em oncogenes, bypass de vias sinalizadoras e ativação de feedback negativo (adaptado de Vasan et al. (2019)).....	7
Figura 3 Mecanismo de atuação de anticorpos bloqueadores dos pontos de verificação imunitária (PD-1/PD-L1 e CTLA-4), promovendo a reativação dos linfócitos T contra células tumorais (adaptado de Topalian et al. (2015)).....	9
Figura 4 Representação esquemática da interação entre moléculas quirais e um recetor proteico. Apenas um dos enantiómeros (a) se encaixa corretamente no sítio ativo, enquanto o outro (b) não é reconhecido (adaptado de Hamidi & Jouyban (2015)).	10
Figura 5 Exemplos de compostos derivados da reação de RC com potencial bioativo, obtidos por vários autores (Sivanandan et al., 2023; X. F. Wang et al., 2011; Zhao et al., 2015).	14
Figura 6 Representação esquemática da reação de RC assimétrica catalisada por um catalisador homogéneo do tipo micela-polímero helicoidal. Adaptado de Xu et al. (2023).....	17
Figura 7 Exemplos da aplicação da reação de RC intramolecular, evidenciando a formação de anéis funcionalizados com potencial relevância biológica.	18
Figura 8 Catalisadores testados na reação RC intermolecular.	23
Figura 9 Ligandos do tipo fosfinas testados na reação de RC com fumarato de dimetilo (2a). .	34
Figura 10 Enantiómeros (S) e (R) do produto (3).....	35
Figura 11 Estrutura dos enantiómeros (R) e (S) do composto (9a).	48
Figura 12 Compostos sintetizados no decorrer deste trabalho e dois compostos de referência sintetizados anteriormente por outros grupos com conhecida atividade antitumoral.	49
Figura 13 Potencial de transformação estrutural dos diésteres α,β -insaturados como intermediários sintéticos versáteis.	66

Índice de Esquemas

Esquema 1 A reação de Rauhut-Currier (RC) e o seu mecanismo geral.	13
Esquema 2 Representação da reação intermolecular de RC não enantioselectiva, desenvolvida por Morita e Kobayashi em 1968.	15
Esquema 3 Exemplo de reação intermolecular de RC com elevada enantiosseletividade utilizando um sistema de fluxo contínuo, pelo grupo de Kondo (Coutant et al., 2023; Kondo et al., 2020).	16
Esquema 4 Reação intermolecular de RC entre nitroalcenos e alenoatos etílicos catalisada por um derivado de quinidina, com formação de produtos quirais em rendimentos até 94% e excesso enantiomérico de 44%.....	16
Esquema 5 Reação intramolecular de RC assimétrica catalisada por um organocatalisador derivado de cisteína, conduzindo à formação de produtos cílicos com elevada enantiosseletividade.	19
Esquema 6 A reação de RC intramolecular utilizando catalisadores do tipo tio-ureias, descrita por vários grupos.....	20
Esquema 7 Reação intramolecular assimétrica de RC desenvolvida pelo grupo de Jiang, catalisada por um sistema de dupla catalise: um derivado da cinchona (catalisador de transferência de fase) em combinação com um derivado do tiol.....	21
Esquema 8 Resultados preliminares da reação intramolecular enantioselectiva de RC na síntese de derivados de cumarina, utilizando catalisadores do tipo fosfina-sulfona quiral.	22
Esquema 9 Mecanismo proposto para a formação dos compostos (3) e (4) por reação intermolecular de RC entre acrilato de metilo (1) e maleato de dimetilo (2b)	26
Esquema 10 Reação de RC intermolecular entre anidrido maleico e o composto (2b) na presença de $P(Cy)_3$ como catalisador.	29
Esquema 11 Reação de RC utilizando catalisadores de metais de transição.	37
Esquema 12 Síntese do iletô de fósforo (6a)	37
Esquema 13 Mecanismo proposto para a reação de Wittig entre o iletô de fósforo (6a) e o glutaraldeído (7a) formando o precursor (8a)	40

Esquema 14 Passos sintéticos para a tentativa de obtenção de (8h).	43
Esquema 15 Tentativa de reação de RC intramolecular no composto (8a) com vários catalisadores.....	47
Esquema 16 Mecanismo proposto para a obtenção de (9a) através da reação intramolecular de RC com o composto (8a).	47

Índice de Tabelas

Tabela 1 Triagem de catalisadores para a reação tipo Rauhut–Currier intermolecular.....	24
Tabela 2 Ensaios de otimização da reação de RC intramolecular por variação das proporções molares dos reagentes e da carga catalítica de P(Cy) ₃	28
Tabela 3 A utilização de aditivos fenólicos e outros solventes na reação de RC intermolecular.....	31
Tabela 4 Resultados dos ensaios com fosfinas e ligandos quirais na reação de Rauhut–Currier intermolecular.....	33
Tabela 5 Condições reacionais para a síntese de (8a).	39
Tabela 6 Síntese de derivados de (8).....	41
Tabela 7 Reações teste na aplicação da reação de RC intramolecular em compostos do tipo dicetonas/diésteres (8).	45
Tabela 8 Propriedades fisico-químicas dos compostos sintetizados.....	51
Tabela 9 Potencial de ação bioquímica sobre enzimas e proteínas de efluxo.....	54
Tabela 10 Propriedades farmacocinéticas e perfil de fármaco ideal.....	56
Tabela 11 Principais alvos moleculares previstos para o composto (4) pela abordagem SEA. ..	59
Tabela 12 Principais alvos moleculares previstos para o composto (8a) pela abordagem SEA. ..	61
Tabela 13 Principais alvos moleculares previstos para o composto 9a pela abordagem SEA....	63

Abreviaturas, símbolos e siglas

(E)	Nomenclatura para isomeria de alcenos
(R), (S)	Configurações absolutas de um centro quiral
δ	Desvio químico
AcOEt	Acetato de etilo
ADIPOR1	Recetor de adiponectina tipo 1 (do inglês, <i>Adiponectin receptor 1</i>)
ADIPOR2	Recetor de adiponectina tipo 2 (do inglês, <i>Adiponectin receptor 20</i>)
ALDH5A1	Aldeído desidrogenase 5A1 (do inglês, aldehyde dehydrogenase 5A1)
Ar	Aromático
BDPP	1,4-bis(difenilfosfino)butano
BHE	Barreira Hematoencefálica
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-naftaleno
Bn	Benzilo
Cat	Catalisador
CABRB1	Subunidade beta-1 do recetor GABA-A
CCF	Cromatografia de Camada Fina
CES1	Carboxilesterase 1
CES2	Carboxilesterase 2
CTLA	Antigénio 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4)
CYP	Citocromo P450
CYP1A2	Citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 2
CYP2C19	Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 19
CYP2C9	Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 9
CYP2D6	Citocromo P450, família 2, subfamília D, polipeptídeo 6
CYP3A4	Citocromo P450, família 3, subfamília A, polipeptídeo 4
<i>d</i>	Duplo
<i>dd</i>	Duplo duplo
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DM1	Inibidor de microtúbulos (agente citotóxico)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRD2	Recetor de dopamina D2
<i>dt</i>	Duplo triplo
<i>ee</i>	Excesso Enantiomérico

EMA	Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, <i>European Medicines Agency</i>)
EPI	Equipamento de Proteção Individual
equiv.	Equivalente(s)
Et	Etilo
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
GABA	Ácido gama-aminobutírico (do inglês, <i>Gamma-AminoButyric Acid</i>)
gp-P	Glicoproteína P
HAO1	Hidroxiacidóxido oxidase 1
HER2	Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
Hex	Hexano
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
KAT2B	Lisina acetiltransferase 2B
KAT5	Lisina acetiltransferase 5
LogP	Coeficiente de partição octanol/água
LogS	Solubilidade estimada em água
LOX15	Lipoxigenase-15
m	Multipleto
Me	Metilo
MW	Massa molecular (do inglês, <i>Molecular Weight</i>)
η	Rendimento
tBu	<i>tert</i> -butilo
PAINS	Compostos que interferem em múltiplos ensaios (do inglês, <i>Pan-Assay Interference Compounds</i>)
P(Cy)₃	Triciclohexilfosfina
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
Ph	Fenilo
PHF8	Proteína PHD finger 8
PPh₃	Trifenilfosfina
PTPN13	Proteína tirosina fosfatase não recetora tipo 13
q	Quadruploto
®	Marca Registada
RC	Rauhut–Currier
RCOR3	Corepressor 3 do REST (fator de transcrição)
RMN	Ressonância magnética nuclear

RPS6KB2	Proteína ribossómica S6 quinase B2
<i>s</i>	Singuleto
s br	Singuleto largo (do inglês, <i>broad singlet</i>)
SEA	Similaridade estrutural média (do inglês, <i>Structure-Activity Similarity</i>)
SIGMAR1	Recetor sigma não-opioide 1
SLC22A7	gene <i>Solute Carrier Family 22 Member 7</i>
SLC6A1	gene <i>Solute Carrier Family 6 Member 1</i>
SMILES	Sistema de entrada de linha molecular simplificado (do inglês, <i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>)
SNC	Sistema nervoso central
<i>t</i>	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
<i>td</i>	Tripleto duplo
TCI	Tokyo Chemical Industry (fornecedor)
THF	Tetrahidrofurano
TPSA	Área de superfície polar topológica (Topological Polar Surface Area)
TXNRD1	Tioredoxina redutase 1
VMAT2	Transportador de monoamina vesicular 2
XLOGP3	Coeficiente de partição octanol/água calculado (logP)

Unidades e Sistemas de Medida

g	Gramas
M	Molaridade
mmol	Milimol
µmol	Micromol
mL	Mililitro
µL	Microlitro
h	Hora
min	Minuto
s	Segundo
°C	Grau Celsius
Å²	Ångström quadrado (área)
%	Percentagem
ppm	Parte por milhão
J	Constante de acoplamento
Hz	Hertz
MHz	Megahertz

1. Objetivos

O objetivo deste trabalho é desenvolver um método sintético eficaz para a obtenção de compostos cíclicos quirais com potencial atividade anticancerígena, através da utilização da reação intramolecular assimétrica de Rauhut-Currier (RC). Para o efeito, será estudada e otimizada ao pormenor a reação de RC, na sua vertente intermolecular e intramolecular, com a utilização de diversas condições reacionais e catalisadores (do tipo organocatalisadores e catalisadores de metais de transição), e avaliando quais as condições ótimas para um elevado rendimento e enantiosseletividade. O foco será desenvolver um método eficiente para a síntese de compostos cíclicos do tipo biscetonas utilizando a reação intramolecular de RC.

Os compostos obtidos serão avaliados quanto às suas propriedades físico-químicas e farmacocinética, e quanto ao seu potencial de ação sobre enzimas e proteínas envolvidas em doenças oncológicas. Na impossibilidade de realizar os ensaios *in vitro* para avaliar o seu comportamento e potencial antiproliferativo em linhas celulares tumorais humanas, será realizada uma abordagem *in silico* recorrendo à análise de dados da literatura científica e à utilização de softwares de simulação molecular. Será dada especial atenção ao domínio das técnicas laboratoriais envolvidas na síntese orgânica, incluindo a caracterização estrutural e funcional das moléculas obtidas.

Assim, este trabalho tem como principais objetivos específicos:

- Estudar a reação de RC na sua componente intermolecular para perceber a reatividade da mesma e otimizar condições reacionais;
- Sintetizar compostos do tipo bisenona (e outros) lineares como materiais de partida úteis para a obtenção de compostos cíclicos quirais através da reação de RC intramolecular;
- Estudar a reação intramolecular assimétrica de RC como ferramenta sintética na obtenção de compostos quirais com possível atividade anticancerígena;
- Avaliar e comparar o desempenho de diferentes catalisadores, nomeadamente organocatalisadores e catalisadores de metais de transição, no controlo da enantiosseletividade da reação;

- Compreender o mecanismo reacional da reação de RC, identificando os fatores que influenciam a sua eficiência e seletividade;
- Realizar uma avaliação *in silico* do potencial biológico dos compostos sintetizados, com base em revisão bibliográfica e em ferramentas de simulação molecular disponíveis gratuitamente;
- Estabelecer relações entre a estrutura química dos compostos e a sua atividade biológica (estudos de relação estrutura-atividade);
- Tentar elucidar o(s) alvo(s) biológico(s) dos compostos-alvo e inferir possíveis mecanismos de ação;
- Demonstrar a versatilidade dos compostos cílicos do tipo biscetonas como possíveis intermediários úteis no processo de *design* de fármacos;
- Adquirir e aplicar competências no uso de técnicas laboratoriais de síntese orgânica, como manuseamento de material corrente e equipamento num laboratório de síntese orgânica, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), espectroscopia de RMN, entre outras;
- Interpretar criticamente os dados experimentais obtidos, considerando a sua relevância no contexto do processo de *design* de fármacos para o tratamento do cancro.

2. Fundamento Teórico

2.1. O Cancro e a Necessidade de Novas Estratégias Terapêuticas

O cancro continua a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo, o que desafia a comunidade científica a desenvolver terapias mais eficazes e personalizadas. Nos últimos anos, várias estratégias terapêuticas inovadoras têm sido exploradas para contribuir para o tratamento desta doença. Estas abordagens terapêuticas demonstram um movimento progressivo para terapias oncológicas mais direcionadas e precisas, envolvendo não apenas a erradicação das células tumorais, mas também a diminuição drástica dos efeitos adversos associados às terapias tradicionais, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes (Liu et al., 2023).

2.1.1. O cancro como desafio científico e social no mundo moderno

O cancro representa uma das maiores dificuldades enfrentadas pela ciência e pela sociedade moderna, não apenas pela sua complexidade biológica, mas também pelo impacto profundo que exerce na saúde pública, na economia e na vida social (Zebrack, 2015). Considerado uma das principais causas de morte a nível global, o cancro manifesta-se como uma doença heterogénea, constituída por mais de cem tipos diferentes de tumores, com características moleculares e fenotípicas variáveis. A sua natureza mutagénica e a capacidade de adaptação ao ambiente biológico dificultam o desenvolvimento de tratamentos eficazes e a obtenção de uma cura definitiva.

Do ponto de vista científico, o cancro coloca desafios substanciais no campo da investigação biomédica. O seu mecanismo multifatorial envolve interações complexas entre genes, proteínas, células e o microambiente tumoral, e essas interações são quase dependentes de cada pessoa, logo longe de serem totalmente genéricas. Além disso, a grande capacidade de adaptação das células cancerígenas à terapia convencional, como a quimioterapia e a radioterapia, confere à doença uma resistência significativa aos tratamentos, o que contribui para um elevado índice de recidivas e metástases em muitos casos (Xia et al., 2024). Estudos recentes indicam que as células tumorais podem adquirir mecanismos de evasão do sistema imunológico e resistência às terapias, o que sublinha a necessidade urgente de estratégias terapêuticas mais inovadoras e personalizadas (Topalian et al., 2015).

Além disso, a pesquisa científica no âmbito do cancro exige uma abordagem integrada, que combina a biotecnologia, a farmacologia e a medicina personalizada, com ênfase no estudo das vias metabólicas específicas de cada tipo de tumor (Lé On-Castillo et al., 2020). Neste contexto, as terapias-alvo e a imunoterapia emergem como áreas promissoras, sendo exploradas intensivamente na tentativa de superar as limitações das terapias convencionais (Vasan et al., 2019).

Por outro lado, o cancro também representa um desafio significativo para a sociedade moderna, não apenas devido ao elevado número de novos casos divulgados anualmente, mas também pela carga emocional, económica e social que se impõe aos pacientes e às suas famílias. O impacto psicológico de um diagnóstico de cancro é muitas vezes debilitante, com implicações que vão desde a estigmatização do doente até ao isolamento social e familiar. Em muitas sociedades, o cancro ainda é visto como um tabu, o que dificulta a comunicação aberta sobre a doença e a adesão ao tratamento. Além disso, a disparidade no acesso ao diagnóstico precoce e aos tratamentos mais avançados continua a ser uma questão muito preocupante, com desigualdades evidentes entre países e entre diferentes estatutos sociais dentro de uma mesma nação (de Rijk et al., 2020).

A nível social, o aumento da incidência dos vários tipos de cancro, especialmente entre os cidadãos mais jovens, coloca uma pressão constante nos sistemas de saúde públicos e nas políticas de saúde. A transição demográfica, como o envelhecimento das populações, e as mudanças nos estilos de vida, como o aumento da obesidade e a exposição a fatores de risco, como o tabagismo e a poluição atmosférica, também são fatores que contribuem para o aumento da prevalência do cancro em diversas regiões do mundo (Hiatt & Breen, 2008). Estes desafios exigem uma resposta urgente, tanto em termos de políticas de saúde pública quanto na definição de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

Desta forma, o cancro apresenta-se como um desafio multifacetado, que exige uma abordagem global e integrada, envolvendo não apenas os avanços científicos e tecnológicos na área da biomedicina, mas também uma mudança significativa na compreensão e na resposta social à doença. O desenvolvimento de novas terapias, mais eficazes e menos invasivas, aliado à eliminação das desigualdades no acesso aos cuidados de saúde, será fundamental para reduzir o impacto do cancro na sociedade moderna.

2.1.2. A necessidade de novos métodos e novos fármacos na abordagem terapêutica da patologia oncológica

Apesar de ter alcançado importantes avanços nas últimas décadas, o tratamento do cancro continua a representar um dos maiores desafios da medicina. As terapias convencionais, como a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, têm contribuído para o aumento da taxa de sobrevivência em várias formas, embora com limitações significativas. A eficácia destas perspetivas é frequentemente comprometida pela heterogeneidade dos tumores, pela resistência terapêutica das células cancerígenas e pelos efeitos adversos que perturbam o organismo de forma global (Xia et al., 2024). Neste contexto, a necessidade de novos métodos e moléculas inovadoras como novos fármacos surge como uma prioridade na investigação oncológica.

A quimioterapia, embora amplamente utilizada, é um exemplo claro das limitações emergentes. Embora eficaz em certos tipos de tumores, na maioria das vezes esta terapia não distingue entre células cancerígenas e células saudáveis, o que reverte em efeitos secundários significativos, como a supressão da medula óssea, alopecia, náuseas e disfunção imunológica. Além disso, os tumores desenvolvem frequentemente uma resistência a esses tratamentos, o que se pode traduzir na ausência terapêutica e em recidivas tumorais com fenótipo mais agressivo (Xia et al., 2024). Esta resistência pode ser adquirida por várias vias, incluindo a ativação de vias moleculares de reparação do DNA em células neoplásicas, mutações nos alvos moleculares dos fármacos e a ativação de vias de sinalização alternativas que promovem a sobrevivência celular. A **Figura 1** ilustra os principais mecanismos moleculares associados à resistência farmacológica em células cancerígenas, conforme revisto pelo grupo de Lei (Lei et al., 2023).

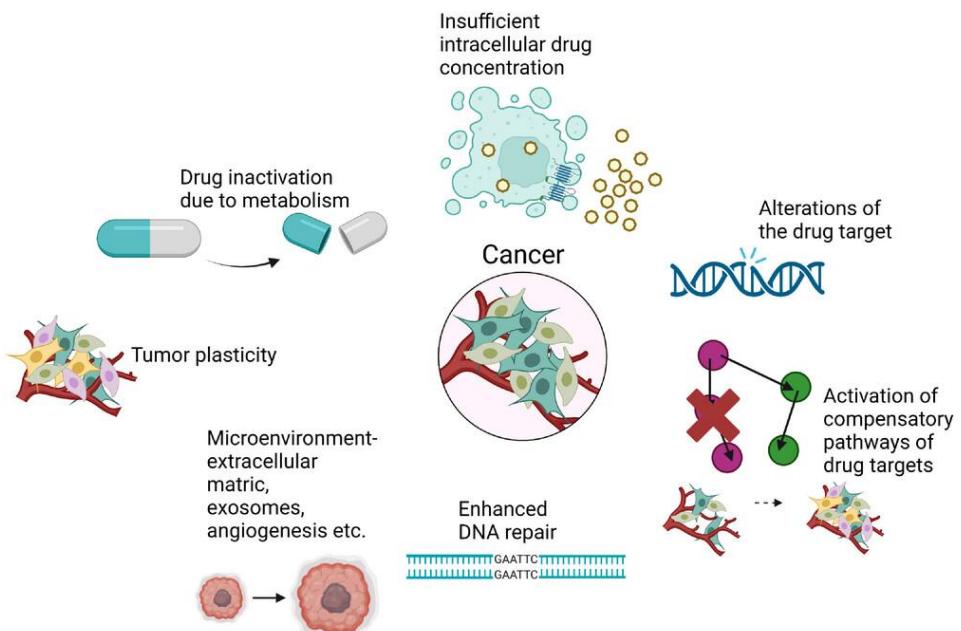


Figura 1 Mecanismos de resistência aos fármacos em células tumorais, incluindo inativação do fármaco, concentração intracelular insuficiente do fármaco, alterações do alvo terapêutico, ativação de vias alternativas, reparação do DNA e plasticidade tumoral. (adaptado de Lei et al., 2023).

A radioterapia apresenta desafios semelhantes, particularmente em órgãos próximos a tumores, onde o risco de danificar o tecido saudável é elevado (Viktorsson et al., 2023). Assim, a resposta varia substancialmente consoante o tipo e as características moleculares do tumor, sendo frequentemente reduzida em neoplasias altamente proliferativas ou com mecanismos de resistência estabelecidos. Perante estas restrições, torna-se evidente a necessidade de explorar alternativas terapêuticas mais precisas e menos invasivas (Jain et al., 2024; Y. Wu et al., 2023).

Uma das principais áreas de desenvolvimento é a medicina personalizada, que se baseia na caracterização celular dos tumores dos pacientes para se poder adaptar os tratamentos às suas necessidades específicas. As chamadas terapias-alvo representam um avanço crucial nesta área, pois visam bloquear de forma precisa as proteínas específicas que estão envolvidas no crescimento, sobrevivência e metastização das células cancerígenas (Vasan et al., 2019). Em contrate com as terapias convencionais, que afetam tanto as células tumorais quanto as células saudáveis, as terapias-alvo são delineadas para interferir diretamente nas características específicas das células tumorais, reduzindo, assim, os danos no tecido saudável assim como os efeitos colaterais da terapêutica. Na **Figura 2** são apresentados exemplos de mecanismos moleculares que contribuem para a

resistência a terapias direcionadas, bem como abordagens alternativas para a sua superação.

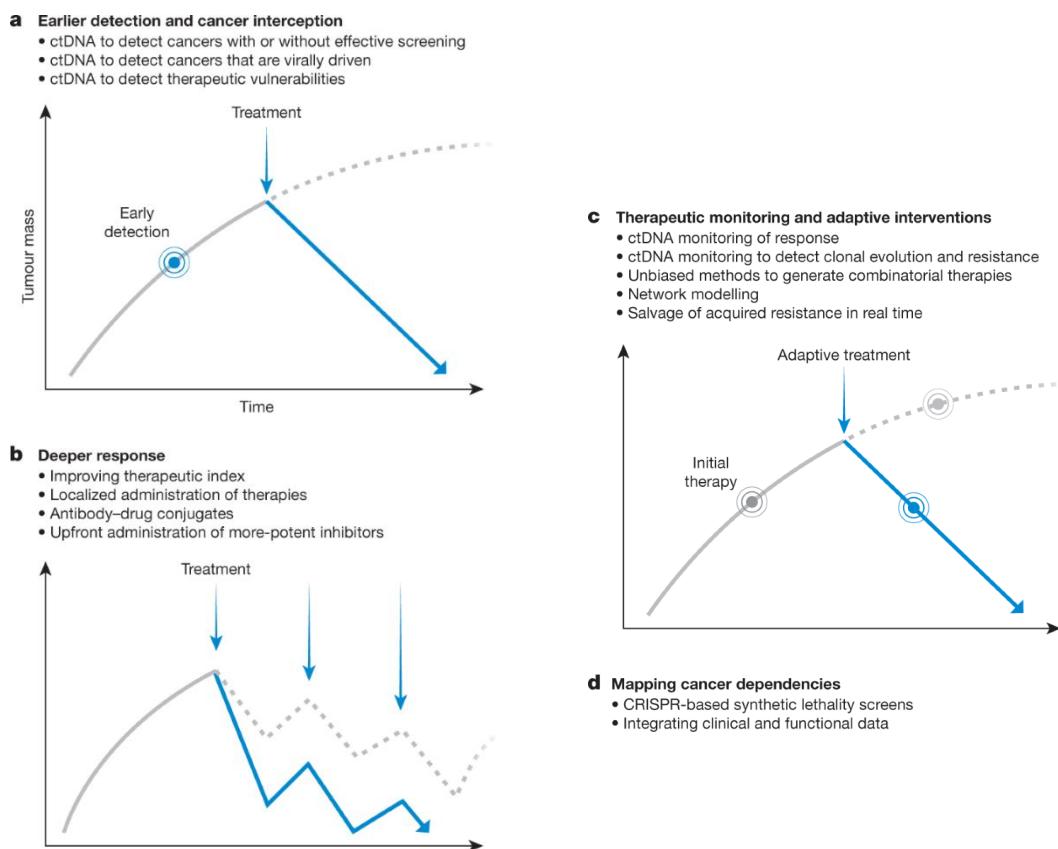


Figura 2 Abordagens terapêuticas alvo e os respectivos mecanismos de resistência observados, com destaque para mutações em oncogenes, bypass de vias sinalizadoras e ativação de feedback negativo. (adaptado de Vasan et al., 2019).

A utilização de anticorpos monoclonais para o cancro da mama do tipo HER2-positivo, como o trastuzumab emtansina, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado ligado covalentemente a um inibidor dos microtúbulos (DM1), ou inibidores da tirosina-cinase no tratamento da leucemia mieloide crónica, como o imatinib, demonstraram importantes avanços na eficácia do tratamento, sublinhando a importância deste tipo de terapias para tratamento do cancro (On-Castillo et al., 2020; Vasan et al., 2019). A vantagem desta abordagem está na sua especificidade, uma vez que as células cancerígenas são identificadas e eliminadas de forma mais seletiva, o que não só melhora os resultados terapêuticos, bem como minimiza os efeitos adversos.

Além disso, apesar do sucesso de alguns desses tratamentos, a resistência às terapias-alvo continua a fazer parte da problemática. Por exemplo, em pacientes com leucemia

mieloide crónica, embora o inibidor utilizado tenha levado a uma significativa redução das taxas de mortalidade, alguns tumores desenvolvem resistência a essa terapia devido a mutações no gene do receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF – do inglês *Platelet-derived growth factor*) ou em outras vias de sinalização (Holohan et al., 2013). Esta persistente resistência reforça a importância de continuar a investigar novas potenciais moléculas e terapias para superar esses desafios.

A imunoterapia surge como uma das abordagens terapêuticas mais revolucionárias na oncologia moderna e difere das terapias convencionais que atuam diretamente nas células cancerígenas. Esta visa estimular ou reverter a resposta imune do próprio paciente contra o tumor. O princípio fundamental da imunoterapia é potenciar as defesas naturais do organismo, reforçando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células cancerígenas (Topalian et al., 2015). Esta estratégia mostra-se especialmente eficaz em neoplasias que apresentam um microambiente imune receptivo à intervenção imunoterapêutica.

Os inibidores de *checkpoint*, como os anticorpos monoclonais anti-PD-1 e anti-CTLA-4, têm mostrado resultados promissores em vários tipos de cancro, incluindo melanoma, cancro de pulmão e linfoma de Hodgkin. Estes princípios ativos bloqueiam as proteínas que normalmente inibem a ação do sistema imunológico, permitindo que os linfócitos T reconheçam e atuem sobre as células cancerígenas. A imunoterapia tem levado a taxas de remissão prolongada em pacientes com tumores metastáticos e até mesmo a curas em alguns casos, estabelecendo um novo paradigma no tratamento do cancro (Topalian et al., 2015).

A **Figura 3** ilustra os mecanismos imunológicos visados por estas terapias, permitindo a reativação de linfócitos T contra células tumorais (Topalian et al., 2015).

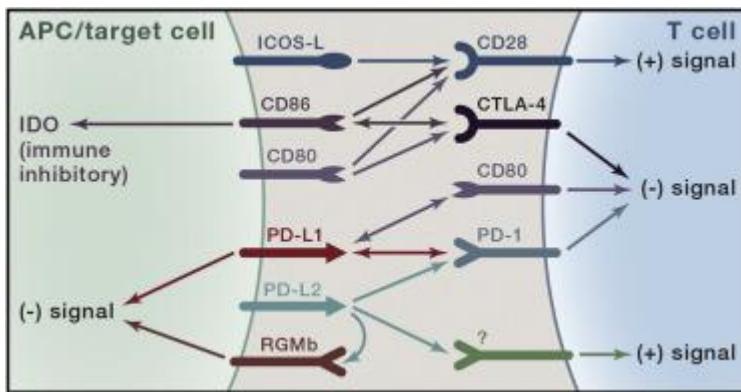


Figura 3 Mecanismo de atuação de anticorpos bloqueadores dos pontos de verificação imunitária (PD-1/PD-L1 e CTLA-4), promovendo a reativação dos linfócitos T contra células tumorais. (adaptado de Topalian et al., 2015).

No entanto, a imunoterapia também apresenta desafios. Nem todos os pacientes respondem positivamente a esses tratamentos, e a identificação de biomarcadores para prever a resposta à imunoterapia continua a ser um campo de intensa investigação. Além disso, a toxicidade associada à ativação excessiva do sistema imunitário pode levar a efeitos adversos graves, como patologias autoimunes (Liu et al., 2023). Portanto, o desenvolvimento de terapias imunológicas mais específicas e seguras continua a ser uma prioridade.

Posto isto, é importante reter que a necessidade de novos fármacos no tratamento do cancro é fundamental para melhorar a eficácia dos tratamentos e superar as limitações das terapias convencionais. A terapia-alvo e a imunoterapia estão na base do desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, direcionados e menos invasivos. Com a personalização crescente das terapias, o futuro da abordagem oncológica aponta para um modelo mais individualizado, que permitirá aumentar a taxa de sucesso terapêutico e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Guo et al., 2018).

2.1.3. A importância das moléculas quirais em terapias avançadas

A quiralidade molecular é um conceito na química orgânica e farmacêutica, com implicações diretas na eficácia, segurança e seletividade dos agentes terapêuticos utilizados na medicina moderna. Uma molécula é considerada quiral quando não é sobreponível à sua imagem no espelho. Esta assimetria pode derivar de diferentes

elementos estruturais, incluindo centros quirais (como átomos de carbono assimétricos), eixos quirais, planos ou conformações helicoidais. Assim, compostos quirais podem existir sob a forma de enantiómeros, pares de moléculas que são imagens no espelho entre si não sobreponíveis, um fenómeno análogo ao das mãos humanas (Guo et al., 2018).

A importância clínica da quiralidade tornou-se particularmente evidente após eventos históricos marcantes, como o caso da talidomida em 1950, onde a administração do fármaco na forma de uma mistura racémica resultou em efeitos teratogénicos devastadores causados pelo enantiómero (*S*). Este episódio teve um impacto profundo na regulação do desenvolvimento farmacêutico, levando a um maior escrutínio sobre a atividade enantioseletiva dos fármacos e ao reconhecimento de que os enantiómeros de um mesmo composto podem interagir de forma distinta com os sistemas biológicos (Buchcic-Szychowska et al., 2022).

A quiralidade das moléculas bioativas tem um impacto direto na sua interação com receptores biológicos, dado que os locais de ligação nas proteínas são estereoespecíficos. Assim, apenas um dos enantiómeros pode apresentar afinidade significativa, sendo o outro frequentemente inativo ou mesmo tóxico. A **Figura 4** ilustra este princípio de reconhecimento estereoquímico (Hamidi & Jouyban, 2015).

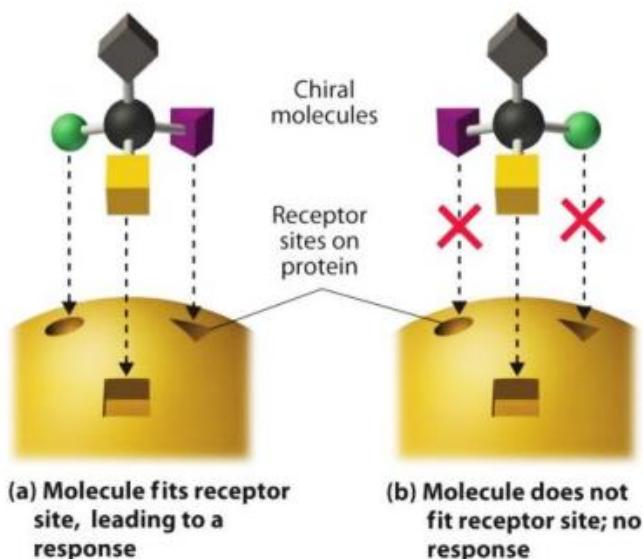


Figura 4 Representação esquemática da interação entre moléculas quirais e um receptor proteico. Apenas um dos enantiómeros (a) se encaixa corretamente no sítio ativo, enquanto o outro (b) não é reconhecido (adaptado de Hamidi & Jouyban, 2015).

A base molecular desta distinção assenta no facto de os alvos biológicos como enzimas, receptores celulares, canais iónicos ou transportadores membranares, serem

estruturas tridimensionais quirais. Assim, a interação entre uma molécula quiral e um alvo biológico é baseada por princípios estereoquímicos rigorosos, onde apenas uma orientação espacial específica da molécula pode conduzir a uma ligação eficaz e a uma resposta biológica desejada. O outro enantiómero, mesmo que estruturalmente semelhante, pode exibir atividade reduzida, nula ou até adversa (Guo et al., 2018; Jin et al., 2017).

Neste contexto, o desenvolvimento de terapias avançadas, como terapias personalizadas, fármacos reguladores de vias moleculares específicas, terapias celulares ou imunoterapias, beneficia significativamente da utilização de compostos quirais com elevada pureza enantiomérica. Estes compostos permitem uma regulação mais precisa das interações moleculares, o que se traduz numa maior seletividade terapêutica, numa diminuição dos efeitos adversos e numa melhoria do perfil farmacocinético dos fármacos (Buchcic-Szychowska et al., 2022; Guo et al., 2018).

A síntese assimétrica, ou seja, a capacidade de produzir seletivamente um determinado enantiómero, tem sido um dos grandes avanços na química orgânica e medicinal nas últimas décadas. Esta pode ser alcançada através de diferentes estratégias, como a utilização de catalisadores quirais (organocatalisadores ou catalisadores de complexos metálicos com ligandos quirais), auxiliares ou reagentes de partida quirais, ou biocatálise enzimática. Estas metodologias não só contribuem para a síntese de fármacos enantiomericamente puros, como também são mais sustentáveis, eficientes e alinhadas com os princípios da química verde (Guo et al., 2018; Jin et al., 2017).

Além disso, a quiralidade influencia a atividade ótica e a interação com sistemas biológicos e enzimáticos, podendo afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. Assim, a estereoquímica, deve ser considerada não apenas na atividade biológica, mas também no planeamento de fármacos e estratégias de formulação (Buchcic-Szychowska et al., 2022).

Nos últimos anos, várias agências como a FDA (do inglês *Food and Drug Administration*) e a EMA (do inglês *European Medicines Agency*), passaram a exigir estudos aprofundados de atividade estéreo-específica, promovendo o desenvolvimento e a comercialização de fármacos enantiomericamente puros ou misturas racémicas bem caracterizadas (Guo et al., 2018). Desta forma, as moléculas quirais destacam-se como pilares fundamentais no desenvolvimento de terapias avançadas. A sua utilização permite

uma personalização terapêutica mais eficaz, promovendo tratamentos mais seguros e adaptados à complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos em doenças como o cancro, patologias neurodegenerativas, infecções virais, entre outras. A compreensão e a exploração da quiralidade continuarão, sem dúvida, a desempenhar um papel estratégico na inovação farmacêutica e biomédica dos próximos anos (X. F. Wang et al., 2011; Zhao et al., 2015).

2.2. Fundamentos Científicos e Estratégias de Síntese Sustentável

A crescente consciencialização ambiental e a necessidade de práticas laboratoriais mais responsáveis impulsionaram a investigação em torno da química sustentável, especialmente no domínio da síntese orgânica. Este movimento procura alinhar a eficiência sintética com princípios ecológicos, minimizando o uso de reagentes tóxicos, reduzindo a formação de resíduos perigosos e promovendo o uso de solventes mais amigos do ambiente ou alternativas *solvente-free* (Maurya et al., 2024). Neste contexto, os fundamentos científicos da síntese sustentável baseiam-se na aplicação de estratégias que visam otimizar o rendimento atómico, a seletividade e a economia de etapas, sem comprometer a complexidade estrutural das moléculas-alvo.

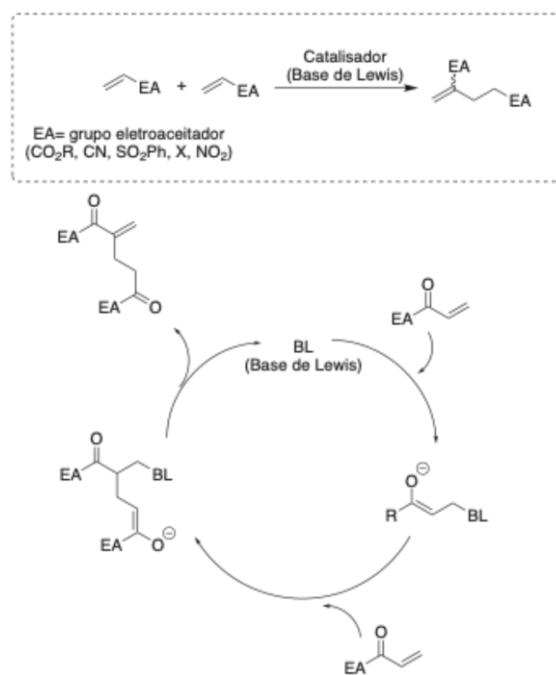
Entre as abordagens mais promissoras destacam-se a utilização de catalisadores em reações complexas, a realização de reações em sistemas de fluxo contínuo, o uso de energias alternativas (como micro-ondas e ultrassons), bem como a valorização de biomassa e a sua modificação ou utilização como matéria-prima (Biswas et al., 2023). Estas estratégias não só contribuem para uma redução do impacto ambiental das reações químicas, como também potenciam o desenvolvimento de métodos mais seguros, económicos e possíveis de transpor para a indústria farmacêutica e para a síntese de princípios ativos especializados.

A integração dos princípios da química verde, aliados ao avanço da síntese assimétrica e das metodologias enantioseletivas, representa uma via cada vez mais relevante para o *design* racional de moléculas bioativas com elevado valor terapêutico. Assim, a síntese sustentável surge como um eixo fundamental na inovação química atual, promovendo não apenas a responsabilidade ambiental, mas também a eficiência científica e tecnológica.

2.2.1. A reação de Rauhut-Currier (RC): conceito, importância e aplicações

A reação de Rauhut-Currier (RC) é uma transformação de grande relevância no domínio da síntese orgânica moderna, particularmente pela sua capacidade de formar novas ligações carbono-carbono (C-C) maximizando a incorporação de átomos dos reagentes no produto final. Originalmente descrita nos anos 70 pelos químicos que lhe deram o nome, Rauhut e Currier, esta reação envolve a dimerização de dois eletrófilos ativados, geralmente compostos do tipo enonas ou acrilatos, catalisada por nucleófilos como fosfinas ou aminas terciárias, resultando na formação de produtos com novos centros quirais (Gong et al., 2011).

Do ponto de vista mecanístico, a reação de RC consiste numa adição nucleófila de uma Base de Lewis (catalisador) a um sistema α,β -insaturado, formando um intermediário enolato que posteriormente ataca um segundo eletrófilo ativado (**Esquema 1**). Este processo permite uma construção eficiente de esqueletos moleculares complexos com elevado grau de funcionalização. A reação pode ocorrer em condições intermoleculares ou intramoleculares, sendo esta última especialmente interessante para a formação de anéis heterocíclicos em sínteses de compostos bioativos (Marqués-López et al., 2013). O **Esquema 1** ilustra o mecanismo geral da reação de RC, evidenciando a ativação de dois eletrófilos conjugados por um nucleófilo (um catalisador do tipo Base de Lewis), com subsequente formação de uma nova ligação C-C.



Esquema 1 A reação de Rauhut-Currier (RC) e o seu mecanismo geral.

A importância da reação de RC reside na sua versatilidade, simplicidade operacional e na elevada utilidade dos produtos obtidos. Além disso, trata-se de uma reação com excelente rendimento atómico, o que a torna particularmente atrativa no contexto da química sustentável. Ao contrário de outras metodologias clássicas de formação de ligações C-C, a reação de RC não requer reagentes sensíveis ou condições rigorosas de exclusão de humidade e oxigénio, contribuindo para a sua aplicabilidade em contextos laboratoriais e industriais (Coutant et al., 2023).

Nos últimos anos, desenvolvimentos significativos têm sido registados no sentido de aumentar a seletividade e a eficiência da reação, nomeadamente através da introdução de catalisadores quirais, utilização de organocatalisadores ou catálise bifuncional. Estes avanços abriram caminho para a aplicação da reação de RC na síntese estereosseletiva de produtos naturais, intermediários farmacêuticos e pequenas moléculas com atividade biológica relevante (Aroyan & Miller, 2007).

No contexto da síntese de compostos quirais com potencial terapêutico, a reação de RC destaca-se como uma ferramenta sintética promissora. A possibilidade de promover a formação seletiva de centros quirais, aliada à capacidade de construir rapidamente esqueletos carbonados complexos, torna esta transformação altamente atrativa para o *design* de novas entidades moleculares em áreas como a oncologia, a neurofarmacologia ou desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas (Sivanandan et al., 2023; X. F. Wang et al., 2011; Zhao et al., 2015). A **Figura 5** apresenta exemplos de estruturas moleculares de interesse representativas obtidas por esta metodologia.



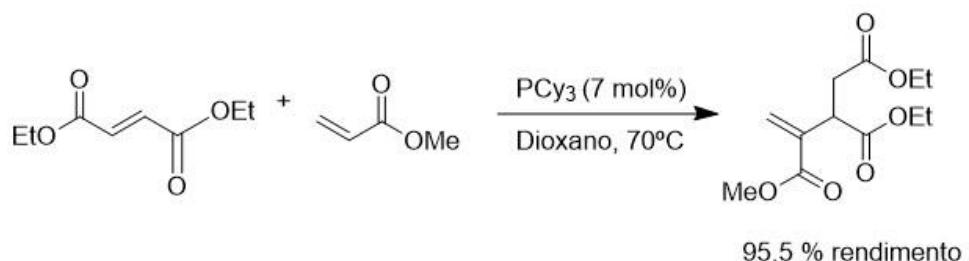
Figura 5 Exemplos de compostos derivados da reação de RC com potencial bioativo, obtidos por vários autores (Sivanandan et al., 2023; X. F. Wang et al., 2011; Zhao et al., 2015).

A sua investigação contínua, nomeadamente através da integração com outras reações em cascata e estratégias de síntese assimétrica, deverá continuar a proporcionar avanços significativos no desenvolvimento de novas moléculas funcionalizadas com relevância farmacológica e industrial.

2.2.2. A versão intermolecular da reação de Rauhut-Currier

A reação de RC foi inicialmente explorada maioritariamente na sua forma intermolecular não enantioseletiva, focando-se na formação de novas ligações C-C entre eletrófilos ativados, como acrilatos e enonas, com recurso a catalisadores nucleofílicos simples como por exemplo fosfinas ou aminas terciárias não quirais. Estas abordagens permitiram aceder rapidamente a esqueletos moleculares complexos, embora sem controlo sobre a estereoquímica do produto final (Yagci et al., 2007; Zhao et al., 2015).

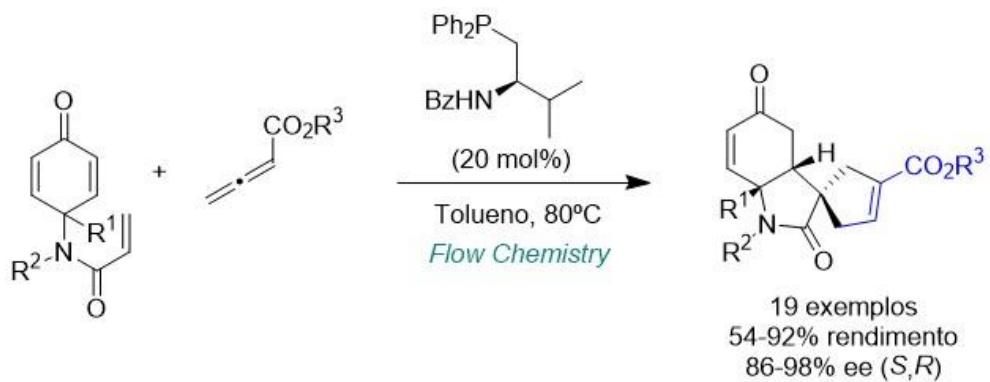
O **Esquema 2** apresenta a primeira reação intermolecular de RC, desenvolvida por Morita e Kobayashi em 1968, onde são utilizados acrilato de metilo e fumarato de etilo como substratos reacionais e triciclohexilfosfina (PCy_3) como catalisador, para se obter o triéster desejado com 95.5% de rendimento (Morita et al., 1968).



Esquema 2 Representação da reação intermolecular de RC não enantioselectiva, desenvolvida por Morita e Kobayashi em 1968.

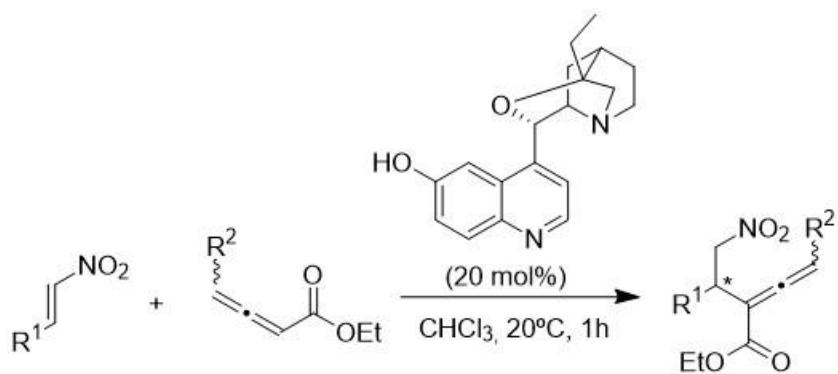
Mais recentemente, surgiram exemplos de reações intermoleculares de RC com indução enantioseletiva, utilizando organocatalisadores quirais, embora o controlo estereoquímico neste tipo de geometria continue a ser mais desafiante do que nas versões intramoleculares. Um exemplo relevante e elegante foi apresentado recentemente pelo grupo de Kondo (Coutant et al., 2023; Kondo et al., 2020), onde utilizam a reação de RC intermolecular e anulação [3+2] num processo do tipo dominó, em sistema de fluxo contínuo, para obter compostos do tipo spiro a partir de enonas e alenos funcionalizados (**Esquema 3**). Utilizam uma fosfina quiral como organocatalisador e obtêm

enantiosseletividades entre 86-98% ee. Os compostos do tipo spiro (compostos com dois anéis ligados por apenas um átomo de carbono) são conhecidos pelas suas promissoras atividades biológicas (Saraswat et al., 2016), e a química de fluxo contínuo é uma das áreas mais relevantes em termos de sustentabilidade (Capaldo et al., 2023), o que aumenta o interesse neste tipo de processos.



Esquema 3 Exemplo de reação intermolecular de RC com elevada enantiosseletividade utilizando um sistema de fluxo contínuo, pelo grupo de Kondo (Coutant et al., 2023; Kondo et al., 2020).

No entanto, face aos desafios inerentes ao controlo estereosseletivo em reações intermoleculares de RC, progressos significativos têm sido alcançados através de organocatalisadores cuidadosamente desenhados. Por exemplo, o grupo de Takizawa (Takizawa et al., 2017) reportou a reação intermolecular entre nitroalcenos e alenos funcionalizados utilizando organocatalisadores derivados de quinidina, alcançando rendimentos até 94% e excesso enantiomérico de 44%, como representado no **Esquema 4**. Aparentemente este tipo de organocatalisador, apesar de eficiente neste tipo de reação, produz resultados insatisfatórios em termos de enantiosseletividade.



Esquema 4 Reação intermolecular de RC entre nitroalcenos e alenoatos etílicos catalisada por um derivado de quinidina, com formação de produtos quirais em rendimentos até 94% e excesso enantiomérico de 44%.

Apesar destes avanços, o controlo preciso da quiralidade molecular em reações intermoleculares continua a ser desafiante, exigindo não apenas a escolha adequada de catalisadores, mas também uma compreensão profunda dos fatores espaciais, eletrónicos e do meio reacional que influenciam o percurso da reação. A reação de RC intermolecular apresenta dificuldades relacionadas com a competição entre vias reacionais e a formação de múltiplos intermediários possíveis, o que dificulta muitas vezes a obtenção de enantiosseletividades elevadas (Li & Du, 2017).

Muito recentemente o grupo de Xu (Xu et al., 2023) desenvolveu um método totalmente verde para a reação de RC intermolecular entre enonas e acrilatos. A criação de um catalisador do tipo micela quiral, com unidades poliméricas de isocianida-fosfina, veio revolucionar este tipo de reação. Esta inovação permitiu realizar a reação com controlo estereoquímico elevado e utilizando água como solvente. Este tipo de catálise homogénea é um método alinhado com os princípios da química verde, sendo uma abordagem promissora em síntese sustentável. A reciclagem do catalisador torna este método ainda mais atrativo, obtendo-se os produtos pretendidos com bom rendimento (68-90%) e muito boas enantiosseletividades (84-96% ee), a baixa temperatura (**Figura 6**).

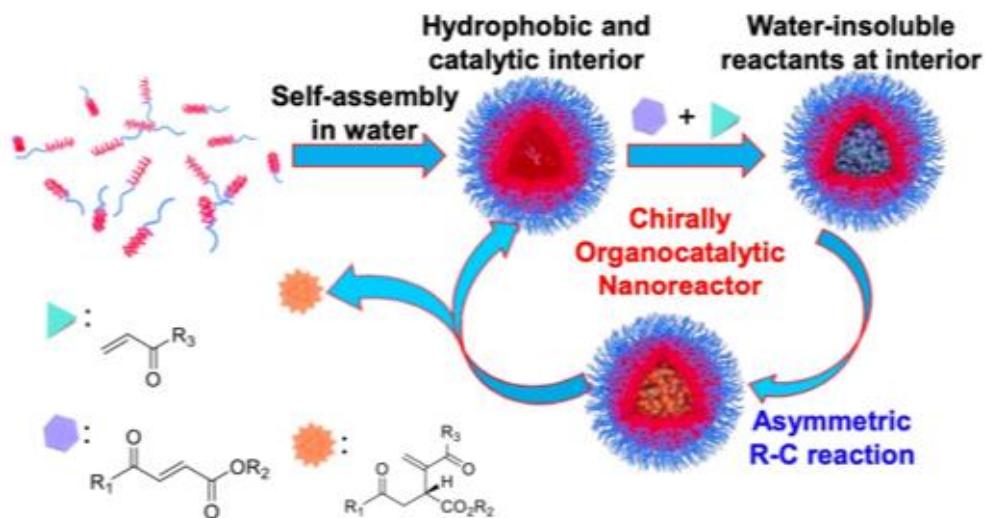


Figura 6 Representação esquemática da reação de RC assimétrica catalisada por um catalisador homogéneo do tipo micela-polímero helicoidal. Adaptado de Xu et al. (2023).

2.2.3. A versão intramolecular da reação de Rauhut-Currier

A reação de RC na sua versão intramolecular tem desempenhado um papel fundamental na construção de anéis funcionalizados, com interesse particular em estruturas homocíclicas e heterocíclicas com valor sintético e biológico. Esta estratégia permite explorar eficientemente a proximidade de dois eletrófilos ativados na mesma molécula, promovendo a formação de ligações C-C e aumentando a complexidade estrutural de forma convergente.

A **Figura 7** apresenta exemplos da aplicação da reação de RC intramolecular na formação seletiva de sistemas cíclicos funcionalizados com potencial bioativo.

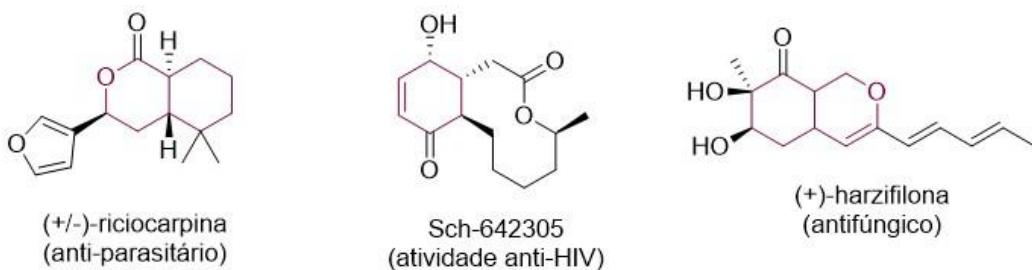
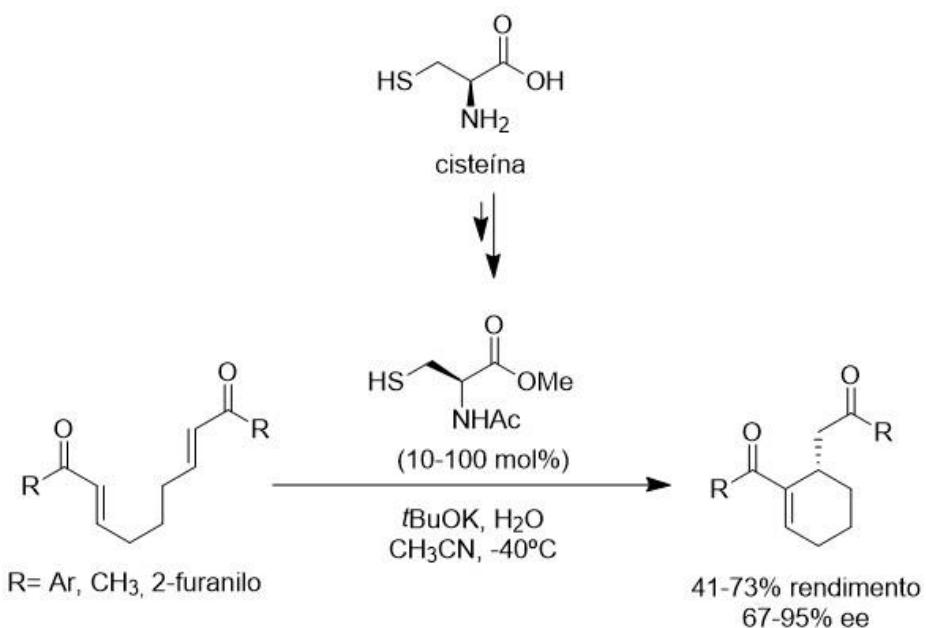


Figura 7 Exemplos da aplicação da reação de RC intramolecular, evidenciando a formação de anéis funcionalizados com potencial relevância biológica.

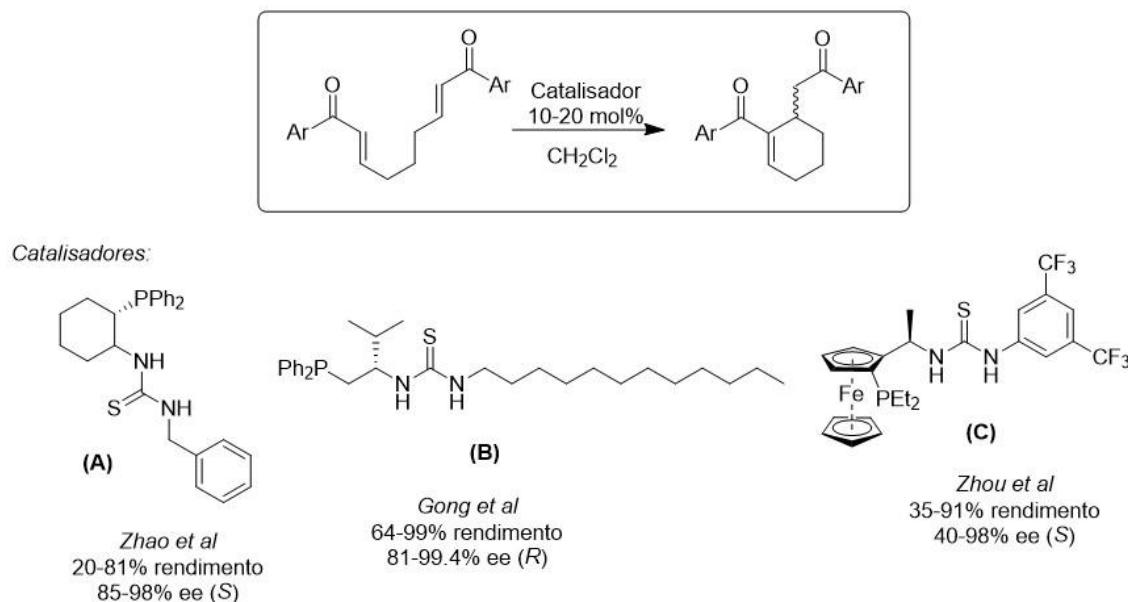
Aroyan e Miller (Aroyan & Miller, 2007) foram pioneiros no estudo da reação assimétrica intramolecular de RC, utilizando como substratos compostos do tipo bis-cetonas lineares e como organocatalisador um derivado da cisteína, um aminoácido com um átomo de enxofre (**Esquema 5**). A reação provou a sua eficácia a baixas temperaturas e utilizando acetonitrilo como solvente. Uma pequena quantidade de água foi utilizada para garantir elevados valores de enantioseletividade dos produtos cíclicos esperados.



Com o desenvolvimento de abordagens de catálise assimétrica, diversos grupos de investigação têm estudado a reação de RC intramolecular, com o objetivo de formar estruturas moleculares de interesse com elevado rendimento e enantiosseletividade, através do uso de catalisadores quirais. Utilizando como substratos para este tipo de reação, compostos do tipo bisenonas aromáticas, o grupo de Zhao (Zhao et al., 2015) descreveu a síntese de derivados de ciclohexeno substituídos, utilizando como catalisador um derivado de fosfina funcionalizado com uma unidade de tioureia (**Esquema 6, (A)**). A reação procede sob condições reacionais suaves (temperatura ambiente) e utilizando diclorometano como solvente. Foi obtida uma família de derivados de ciclohexeno com rendimentos moderados (20-81%) e elevadas enantiosseletividades (85-98% ee para o enantiómero maioritário (*S*)).

Outro contributo relevante foi apresentado pelo grupo de Gong (Gong et al., 2011), onde utilizaram um catalisador do tipo fosfinatioureia com modificação estrutural distinta para catalisar a mesma reação intramolecular de RC (**Esquema 6, (B)**). Os derivados de ciclohexeno foram obtidos com rendimentos mais elevados (64-99%) e valores de enantiosseletividade semelhantes (81-99.4% ee para o enantiómero maioritário (*R*)). A utilização de temperaturas reacionais mais baixas (-30 °C) impulsiona o aumento da enantiosseletividade, utilizando diclorometano como solvente.

O grupo de Zhou (X. Zhou et al., 2019) também publicou trabalho interessante sobre este tipo de reação, mostrando a eficácia de um catalisador do tipo fosfina-ferroceno-tio-ureia de estrutura diferente e mais complexa (**Esquema 6, (C)**). Os produtos foram obtidos com rendimentos (35-91%) e enantiosseletividades (40-98% ee para o enantiómero maioritário (*S*)) de moderadas a excelentes.

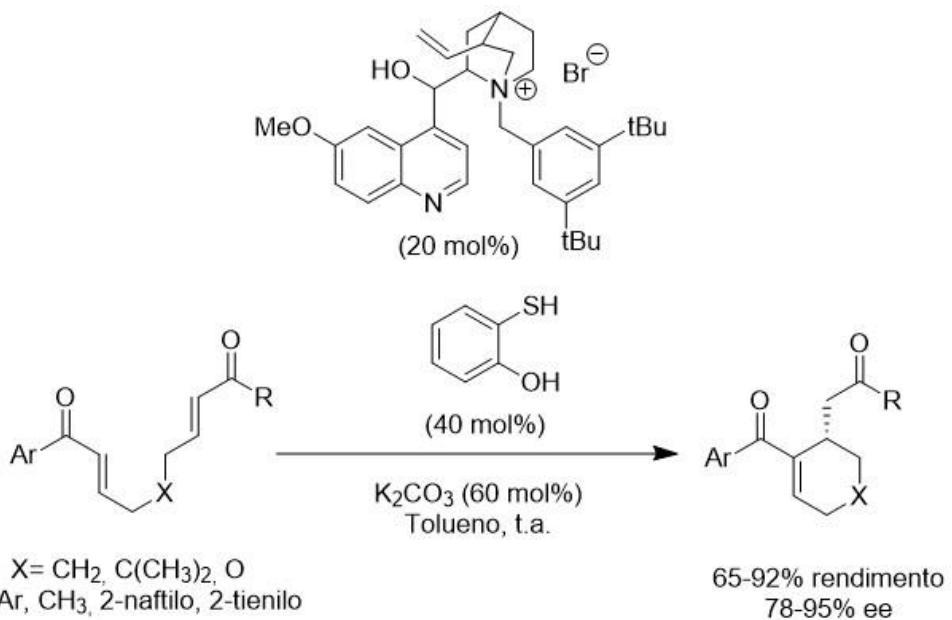


Esquema 6 A reação de RC intramolecular utilizando catalisadores do tipo tio-ureias, descrita por vários grupos.

O *design* de catalisadores quirais eficazes para a versão intramolecular da reação de RC continua a exigir um equilíbrio delicado entre ativação e orientação espacial. Estruturas bifuncionais demonstram essa capacidade, mas o desafio permanece significativo, sobretudo quando pequenas variações estruturais alteram drasticamente o controlo estereoquímico.

O grupo de Jiang (Jiang et al., 2020) desenvolveu um método interessante para a reação intramolecular assimétrica de RC utilizando um organocatalisador iônico derivado da quinina e um derivado do tiol, obtendo bons rendimentos e enantiosseletividades dos produtos cíclicos obtidos (**Esquema 7**). Este sistema catalítico funciona com um sistema duplo, onde um catalisador de transferência de fase (derivado da quinina) atua em

combinação com um derivado do tiol. A reação ocorre em condições reacionais suaves e elevada diversidade estrutural.

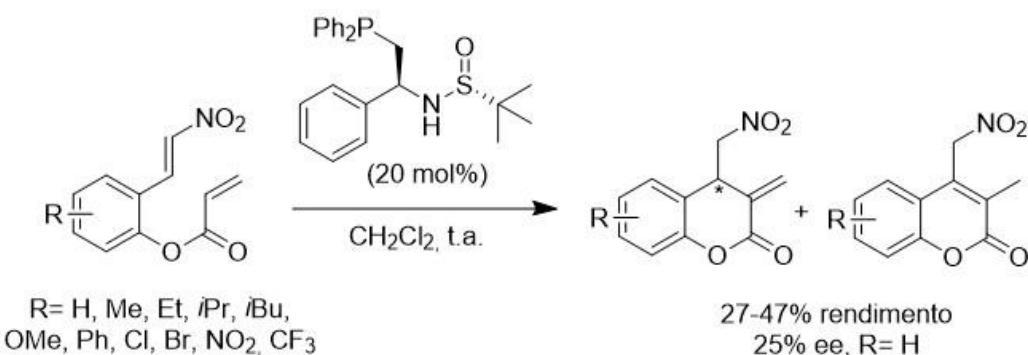


Esquema 7 Reação intramolecular assimétrica de RC desenvolvida pelo grupo de Jiang, catalisada por um sistema de dupla catálise: um derivado da cinchona (catalisador de transferência de fase) em combinação com um derivado do tiol.

2.3. A Reação de Rauhut-Currier no Desenvolvimento de Compostos Anticancerígenos

A procura por novos agentes anticancerígenos tem impulsionado a investigação em metodologias sintéticas capazes de formar estruturas moleculares com elevada complexidade e seletividade. Neste contexto, a reação de RC, particularmente na sua versão intramolecular assimétrica, tem-se revelado uma ferramenta estratégica para a construção de compostos bioativos quirais com potencial antiproliferativo.

O grupo de Wang (S. Wang et al., 2020) explorou uma versão deste tipo de reação utilizando compostos do tipo nitroestireno e acrilatos como substratos para sintetizar derivados de cumarina, um composto conhecido pela sua extensa atividade biológica (**Esquema 8**). A utilização de um organocatalisador do tipo fosfina-sulfona possibilitou a síntese de uma família de derivados de cumarina com rendimentos moderados (27-47%) e enantiosseletividades baixas (25% ee apenas para um derivado). Apesar destas limitações a reação mostrou ser bastante versátil em termos de substratos utilizados, obtendo-se uma família de vários derivados cumarínicos.



Esquema 8 Resultados preliminares da reação intramolecular enantioselectiva de RC na síntese de derivados de cumarina, utilizando catalisadores do tipo fosfina-sulfona quiral.

Para além dos produtos finais, os intermediários obtidos através de reações intermoleculares ou intramoleculares de RC apresentam elevada versatilidade estrutural, podendo ser funcionalizados em etapas subsequentes. Por exemplo os derivados de nitroalcenos têm muito potencial para serem utilizados em reações de cicloadição, reduções e outras transformações nucleofílicas, contribuindo para a criação de bibliotecas diversificadas de compostos com interesse farmacológico (Sivanandan et al., 2023).

Outro ponto relevante está relacionado com a sustentabilidade e eficiência na síntese destas moléculas bioativas. Como referido anteriormente, o grupo de Xu (Xu et al., 2023) demonstrou a eficácia do uso de micelas quirais sensíveis à temperatura como organocatalisadores recicláveis em meio aquoso, o que, além de promover elevado controlo estereoquímico, como mencionado anteriormente e ilustrado na **Figura 6**, reduz significativamente o impacto ambiental da síntese. Esta inovação é crucial para a viabilidade económica e ecológica da produção em larga escala de candidatos a fármacos, especialmente quando se considera a produção à escala industrial.

De forma complementar, a reação de RC destaca-se pelo impacto que pode ter na bioquímica estrutural e farmacológica. A capacidade de construir seletivamente compostos quirais com elevada densidade funcional, utilizando condições mais sustentáveis e catalisadores recicláveis, abre novas perspetivas para o *design* racional de fármacos (Biswas et al., 2023; Chu et al., 2021; Coutant et al., 2023). Estas moléculas quirais, frequentemente obtidas por via intramolecular assimétrica, não só apresentam potencial antiproliferativo, como também são ferramentas importantes para o estudo de interações enantioseletivas com biomoléculas, como enzimas e receptores celulares (Marqués-López et al., 2013; Sivanandan et al., 2023).

Assim, a aplicação desta metodologia no presente trabalho visa não só explorar novas combinações catalíticas e reacionais, como também contribuir para a formação de entidades moleculares com interesse farmacológico. Os procedimentos experimentais adotados para alcançar estes objetivos são descritos no capítulo seguinte.

3. Resultados e Discussão

3.1. A reação intermolecular de Rauhut-Currier

A reação de RC, nomeadamente a adição conjugada promovida por catalisadores nucleofílicos, foi inicialmente explorada no contexto intermolecular, como prova de conceito para avaliação a viabilidade da estratégia catalítica baseada em organocatalisadores e catalisadores metálicos.

O objetivo desta etapa foi realmente perceber o mecanismo reacional e estabelecer condições experimentais ótimas, antes de avançar para substratos mais complexos e a sua versão intramolecular e assimétrica. Foram testados diferentes catalisadores e condições reacionais. O estudo incluiu desde sistemas clássicos (como nucleófilos do tipo fosfinas e aminas) até ao uso de complexos metálicos e organocatalisadores.

3.1.1. Primeira Triagem: sistemas clássicos

Para perceber o mecanismo da reação de RC intermolecular, iniciou-se este estudo utilizando como reagentes o acrilato de metilo (**1**) e o maleato de dimetilo (**2b**), ambos sistemas α,β -insaturados, isto é, eletrófilos ativados. Foram testados vários catalisadores (Figura 8) e os resultados podem ser vistos na **Tabela 1**.

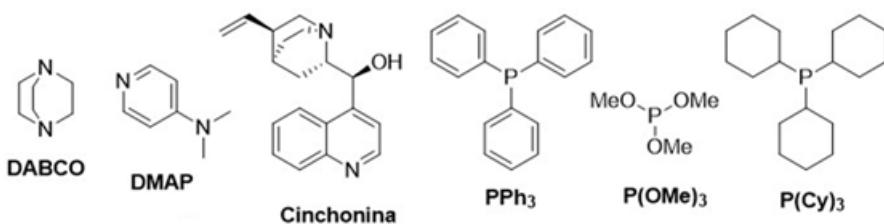


Figura 8 Catalisadores testados na reação RC intermolecular.

Começamos por realizar a reação de RC sem qualquer catalisador, utilizando o CH_2Cl_2 como solvente, à temperatura ambiente (**Tabela 1**, entrada 1). Após 72 horas de reação verificou-se que não se obteve qualquer vestígio de produto pretendido, o 1,2,3-tricarboxilato-but-3-eno de trimetilo (**3**), recuperando-se apenas materiais de partida.

Tabela 1 Triagem de catalisadores para a reação tipo Rauhut–Currier intermolecular.

Entrada ^a	Catalisador ^a	temp/°C	tr/h	$\eta/\%$ ^b	
				(3)	(4)
1	-	t.a	72	-	-
2	DABCO	t.a	69	-	-
3	DMAP	t.a	69	-	-
4	cinchonina	t.a	72	-	-
5	PPh_3	t.a	69	-	-
6	$\text{P}(\text{OMe})_3$	t.a	168	-	-
7	$\text{P}(\text{Cy})_3$	t.a	168	-	-
8	$\text{P}(\text{Cy})_3$	50	24	78	14

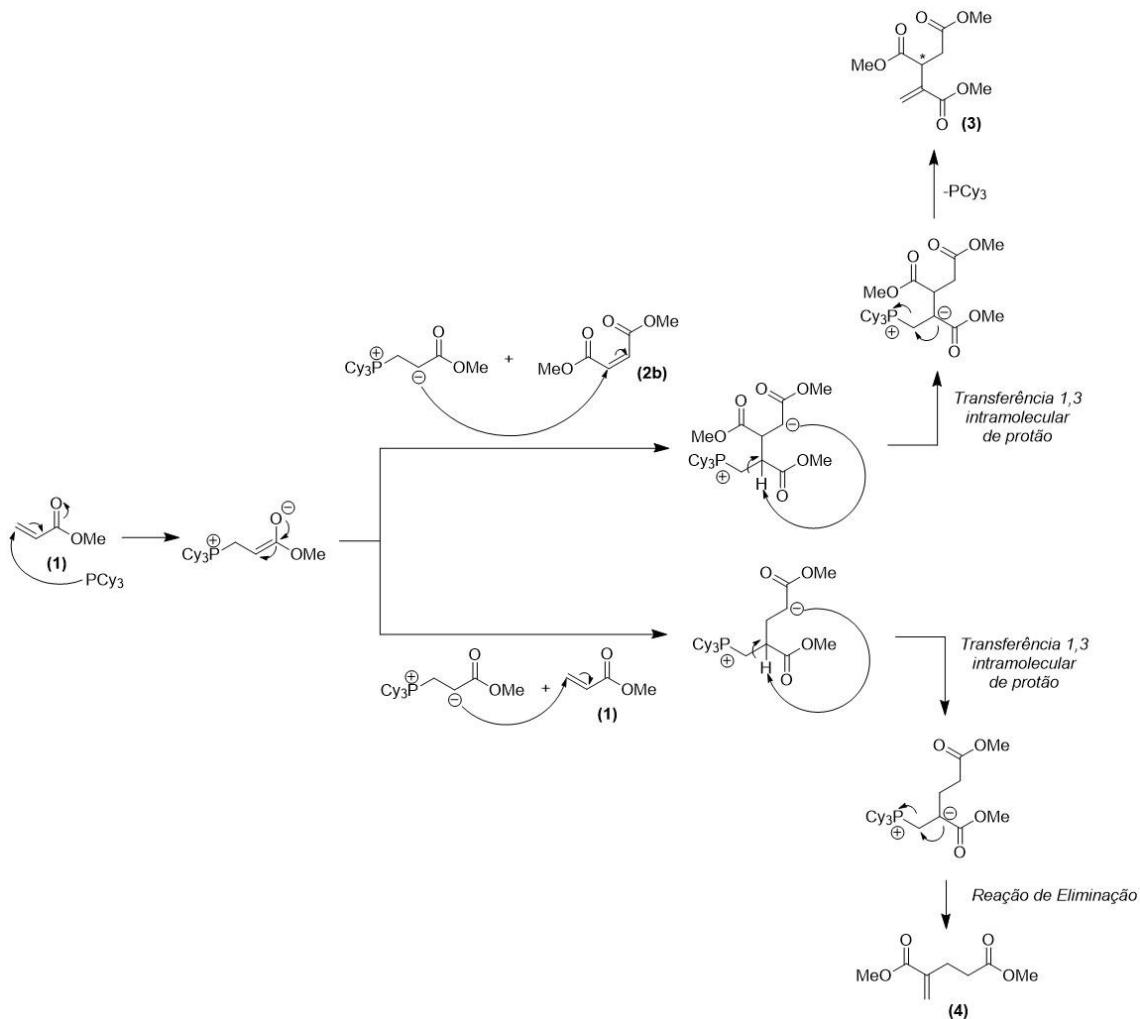
^a Salvo indicação em contrário, as reações foram realizadas com 3 equivalentes de (1), 1 equivalente de (2b), 20 mol% de catalisador em 2 mL de CH_2Cl_2 . ^b Rendimento isolado.

Percebendo que realmente a reação não acontece sem a ajuda de um agente que ative um dos reagentes eletrófilos, começamos por testar aminas terciárias como catalisadores nucleofílicos, já documentadas na literatura com sucesso (Aroyan et al., 2009; Aroyan & Miller, 2007). Nesta seleção inicial, foram testados o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e cinchonina (**Figura 8**), utilizando CH_2Cl_2 como solvente e realizando as reações à temperatura ambiente (**Tabela 1**, entradas 2 a 4). Estas reações não formaram qualquer produto, indicando que esses catalisadores não promovem a formação do enolato intermediário necessário para o ataque nucleofílico e

consequente formação de **(3)**, mesmo com elevado tempo reacional. Mantendo as condições reacionais decidiu-se utilizar outro tipo de catalisadores nucleofílicos também muito utilizados neste tipo de reação, as fosfinas (Aroyan et al., 2009; Morita et al., 1968). De entre algumas existentes no laboratório, utilizou-se a trifenilfosfina (PPh_3), a trimetoxifosfina (P(OMe)_3) e a triciclohexilfosfina (P(Cy)_3) (**Figura 8**) e verificou-se que a reação também não ocorre à temperatura ambiente mesmo com elevado tempo reacional (**Tabela 1**, entradas 5 a 7).

Mantendo as condições reacionais (**Tabela 1**, entrada 7), decidiu-se aumentar a temperatura da reação para os 50 °C, e de facto, em apenas 24 horas verificou-se a formação de dois produtos, o 1,2,3-tricarboxilato-but-3-eno de trimetilo **(3)** e o 2-metilenopentanedioato de dimetilo **(4)** (**Tabela 1**, entrada 8), ambos isolados como óleos incolores através de cromatografia líquida de coluna com sílica gel, e a sua estrutura devidamente confirmada através de análise por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . A reação funciona a 50 °C, tendo-se obtido o produto desejado **(3)** com aproximadamente 78% de rendimento. A formação do produto **(4)**, resultante da reação de RC entre duas moléculas de **(1)**, apesar de rendimento baixo ($\approx 14\%$, **Tabela 1**, entrada 8), foi inevitável devido à utilização de um excesso estequiométrico de **(1)** na reação teste (3 equivalentes).

De seguida, apresentam-se os mecanismos propostos para a formação dos compostos **(3)** e **(4)**. Pensa-se que ambos seguem os mecanismos sugeridos na literatura para este tipo de reação (Aroyan et al., 2009; Morita et al., 1968), envolvendo a ativação nucleofílica por parte do catalisador do tipo fosfina (P(Cy)_3), a formação de um intermediário enolato e consequente ataque conjugado. O produto **(3)** resulta da reação cruzada entre o acrilato de metilo **(1)** e o maleato de dimetilo **(2b)**, com respetiva regeneração do catalisador, enquanto o produto **(4)** é formado por dimerização de duas moléculas de **(1)**, como observado no **Esquema 9**.



Esquema 9 Mecanismo proposto para a formação dos compostos (3) e (4) por reação intermolecular de RC entre acrilato de metilo (1) e maleato de dimetilo (2b).

3.1.2. Ensaios Avançados de Otimização das condições reacionais

Dando seguimento a este resultado promissor, foi realizada uma otimização sistemática, com o objetivo de melhorar os rendimentos do produto pretendido (3) e idealmente, alcançar algum grau de estereosseletividade, visto haver a formação de um centro quiral (Esquema 9). Aqui foram investigados nucleófilos alternativos, como tióis e aminas sulfuradas, bem como diferentes aditivos e a própria estequiométria da reação.

Estabelecendo estequiométria semelhante decidiu-se então avaliar o comportamento da reação sem o uso de solvente, pois ambos os reagentes são líquidos à temperatura ambiente (Tabela 2, entrada 1). Verificou-se que a reação ocorre mesmo na ausência de solvente, originando o composto (3) com rendimento de 40% após 24 horas a 50 °C. O subproduto (4) foi também detetado, ainda que em quantidade residual.

Comparativamente à utilização de CH_2Cl_2 como solvente, nota-se a mesma formação de **(4)** mas o rendimento de **(3)** aumenta ligeiramente, levando a admitir que o solvente terá um papel importante na formação de produto desejado, talvez facilitando a difusão e estabilização dos intermediários iónicos formados na reação (**Tabela 2**, comparar entradas 1 e 2).

Para efeitos comparativos, realizou-se a reação a 50 °C, sem $\text{P}(\text{Cy})_3$ (**Tabela 2**, entrada 3), reforçando o que foi concluído anteriormente, que a reação de RC não funciona sem catalisador. Decidiu-se testar quais as quantidades estequiométricas ideais para cada reagente para um incremento de **(3)** e realizaram-se várias reações teste, com CH_2Cl_2 a 50 °C durante 24 horas, variando a quantidade de **(1)** (**Tabela 2**, entradas 4 a 7) e **(2b)** (**Tabela 2**, entradas 8 a 10). Confirmou-se que o uso em excesso de **(1)** possibilita a formação do subproduto **(4)**, e inclusive, quando utilizado em grande excesso deixa de promover a formação de **(3)** comprometendo a seletividade da reação (**Tabela 2**, entrada 7). Como o objetivo é evitar a formação de **(4)** resolveu-se variar a quantidade de **(2b)**, mantendo valor equimolar de **(1)** (**Tabela 2**, entradas 8 a 10). Percebeu-se que a reação resulta muito bem quando se utiliza 1 equivalente de **(1)** e 2 equivalentes de **(2b)**, tendo-se obtido exclusivamente o produto **(3)** com 75% de rendimento (**Tabela 2**, entrada 9).

Comprovada a estequiometria ideal da reação avaliou-se seguidamente qual seria o *loading* de $\text{P}(\text{Cy})_3$ e o seu impacto na conversão de **(3)**. Verificou-se que o uso de 10 mol% de $\text{P}(\text{Cy})_3$ (**Tabela 2**, entrada 11) não tem influência no rendimento de **(3)** (**Tabela 2**, comparar entradas 9 e 11). O aumento para 50 mol% (**Tabela 2**, entradas 12 e 13) levou a uma diminuição no rendimento de **(3)** quando a reação é realizada durante 24 horas (**Tabela 2**, entrada 13). Quando aplicado o dobro do tempo reacional o rendimento de **(3)** permanece semelhante ao utilizar 10 ou 20 mol% de $\text{P}(\text{Cy})_3$. Utilizando quantidade equimolar de $\text{P}(\text{Cy})_3$ notou-se um ligeiro decréscimo no rendimento de **(3)** (**Tabela 2**, entrada 14) mostrando que o uso de 10 mol% é suficiente para obter **(3)** em bom rendimento.

Tabela 2 Ensaios de otimização da reação de RC intramolecular por variação das proporções molares dos reagentes e da carga catalítica de P(Cy)₃.

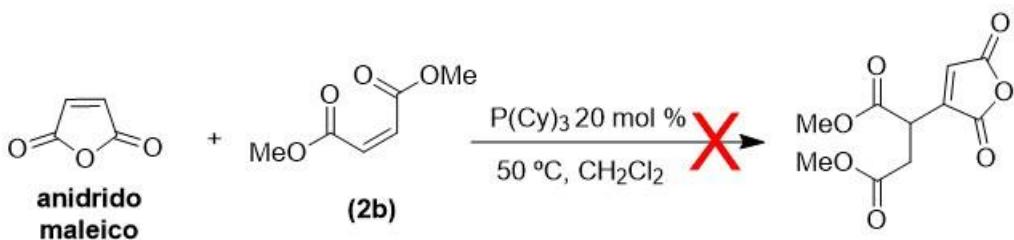
Entrada ^a	Equivalentes		tr/h	$\eta/\%$ ^b	
	(1)	(2b)		(3)	(4)
1 ^c	1	1	24	40	<10
2	1	1	24	49	<10
3 ^d	1	1	24	-	-
4	1.5	1	24	60	13
5	2	1	24	60	20
6	5	1	24	75	23
7	10	1	24	17	36
8	1	1.5	24	75	<10
9	1	2	24	75	-
10	1	3	24	65	-
11 ^e	1	2	24	73	-
12 ^f	1	2	48	71	-
13 ^f	1	2	24	43	-
14 ^g	1	2	24	68	-

^aSalvo indicação em contrário, as reações foram realizadas com 20 mol% de P(Cy)₃ em 2 mL de CH₂Cl₂ a 50 °C.

^bRendimento isolado. ^cA reação foi realizada sem solvente. ^dA reação foi realizada sem catalisador. ^eA reação foi realizada com 10 mol% de P(Cy)₃. ^fA reação foi realizada com 50 mol% de P(Cy)₃. ^gA reação foi realizada com 100 mol% de P(Cy)₃.

No decorrer desta otimização, foram também explorados novamente outros catalisadores alternativos, como PPh_3 , $\text{P}(\text{OMe})_3$, DABCO, DMAP, DBU, *L*-prolina, e piperidina, sob as mesmas condições reacionais evidenciadas na **Tabela 2**, entrada 9. Nenhum desses catalisadores promoveu a formação de produto pretendido (**3**) nem subproduto (**4**), reforçando a especificidade da $\text{P}(\text{Cy})_3$ neste tipo de reação. A inatividade destes sistemas pode ser atribuída a limitações estéreas, nucleofilicidade inadequada ou incapacidade de estabilizar o intermediário reativo necessário à etapa de adição conjugada.

Realizou-se ainda uma reação de RC teste utilizando anidrido maleico (**3** equivalentes) como alternativa ao composto (**1**), maleato de dimetilo (**2b**) (1 equivalente), 20 mol % de $\text{P}(\text{Cy})_3$ e CH_2Cl_2 (**Esquema 10**). Não se verificou qualquer formação de produto mesmo deixando a reação em agitação durante 66 horas. Talvez a natureza eletrônica e estrutural do substrato desempenhe um papel fundamental na reatividade global do sistema.



Esquema 10 Reação de RC intermolecular entre anidrido maleico e o composto (**2b**) na presença de $\text{P}(\text{Cy})_3$ como catalisador.

Em resumo, esta série de reações teste permitiu validar a triciclohexilfosfina ($\text{P}(\text{Cy})_3$) como o catalisador mais eficaz, sendo o seu desempenho altamente dependente da quantidade catalítica utilizada e da razão estequiométrica entre os reagentes intervenientes. A estrutura molecular dos materiais de partida e a sua acessibilidade eletrônica revelaram-se igualmente determinantes para o sucesso da reação. Estes resultados constituem um ponto de partida promissor para o desenvolvimento de variantes assimétricas ou acoplamentos em futuros estudos.

3.1.3. Reações com aditivos fenólicos e estudo de solventes.

Tendo em conta o trabalho publicado pelo grupo de Nguyen (Nguyen et al., 2014), no qual a adição de fenol demonstrou estabilizar intermediários reativos e influenciar positivamente a estereoquímica da reação de RC intramolecular, e o estudo do grupo de Wu (X. Wu et al., 2019), que destacou o papel dos aditivos fenólicos em facilitar a ativação de substratos eletrófilos através de ligações de hidrogénio, decidiu-se utilizar o mesmo tipo de aditivo no estudo desta reação, com o intuito de explorar potenciais efeitos sinérgicos entre catalisadores nucleofílicos e aditivos fenólicos, nomeadamente através de interações não covalentes como pontes de hidrogénio, entre outras. Mantendo as condições ótimas até então (estequiometria de 1:2 para **(1):(2b)**, CH₂Cl₂ como solvente, 50 °C e 24 horas de reação) foram testadas várias reações utilizando fenol como aditivo em diferentes proporções (0.5 e 1 equivalentes), e avaliadas em diferentes solventes. O objetivo era averiguar se havia incremento na formação do produto **(3)** e/ou alguma influência na formação do subproduto **(4)**. Os resultados obtidos encontram-se descritos na **Tabela 3**.

Começamos por testar a reação sem P(Cy)₃ e apenas com a presença do fenol em quantidades de 1 e 0.5 equivalentes (**Tabela 3**, entradas 1 e 2, respetivamente) e, como esperado, a reação de RC não ocorre, tendo-se recuperado apenas materiais de partida. Curiosamente, quando realizamos a reação com 20 mol% de P(Cy)₃ e o aditivo nas mesmas quantidades (**Tabela 3**, entradas 3 e 4, respetivamente) a reação de RC também não ocorre, levando a supor que o fenol de alguma forma desativa o catalisador, impossibilitando a formação de **(3)**. O uso de PPh₃ como catalisador, nas mesmas condições reacionais não foi diferente (**Tabela 3**, entradas 5 e 6, respetivamente).

Supondo que o solvente poderia ter algum papel para a não formação de **(3)** utilizando o fenol como aditivo efetuaram-se várias reações teste, mantendo as condições reacionais que as descritas na **Tabela 3**, entrada 3, mas variando o solvente (**Tabela 3**, entradas 7 a 12). Realmente a reação falha também com a utilização de CHCl₃, e com todos os solventes polares próticos (MeOH e H₂O) e apróticos (MeCN e THF) utilizados (**Tabela 3**, entradas 7, 11 e 12, 9 e 10, respetivamente). O produto **(3)** apenas foi isolado numa quantidade vestigial (<10% rendimento) quando a reação é realizada em tolueno, um solvente apolar (**Tabela 3**, entrada 8). Foi ainda realizada uma reação teste à

temperatura ambiente e aumentando o tempo reacional, mas sem sucesso na obtenção de (3) (Tabela 3, entrada 13).

Tabela 3 A utilização de aditivos fenólicos e outros solventes na reação de RC intermolecular.

Chemical reaction scheme showing the reaction of (1) and (2b) to form (3) and (4) with P(Cy)₃ catalyst in phenol at 50 °C for 24 h.

Reaction scheme: CC=Oc1ccccc1 (1) 1 equiv. + O=C1C=CC(=O)OC1 (2b) 2 equiv. $\xrightarrow[50\text{ }^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{\text{P}(\text{Cy})_3, \text{Fenol, Solvente}}$ CC(=O)C(C(=O)OC)CC(=O)C(C(=O)OC)CC(=O)OC (3) + CC(=O)C(C(=O)OC)CC(=O)CC(=O)OC (4)

Entrada ^a	Cat	<chem>Oc1ccccc1</chem> (equiv.)	Solvente	$\eta/\%$ ^b	
				(3)	(4)
1	-	1	CH ₂ Cl ₂	-	-
2	-	0.5	CH ₂ Cl ₂	-	-
3	P(Cy) ₃	1	CH ₂ Cl ₂	-	-
4	P(Cy) ₃	0.5	CH ₂ Cl ₂	-	-
5	PPh ₃	1	CH ₂ Cl ₂	-	-
6	PPh ₃	0.5	CH ₂ Cl ₂	-	-
7	P(Cy) ₃	1	CHCl ₃	-	-
8	P(Cy) ₃	1	Tolueno	<10	-
9	P(Cy) ₃	1	MeCN	-	-
10	P(Cy) ₃	1	THF	-	-
11	P(Cy) ₃	1	MeOH	-	-
12	P(Cy) ₃	1	H ₂ O	-	-
13 ^c	P(Cy) ₃	1	CH ₂ Cl ₂	-	-

^a Salvo indicação em contrário, as reações foram realizadas com 1 equivalente de (1), 2 equivalentes de (2b), 20 mol% de catalisador em 2 mL de solvente, da 50 °C, durante 24 h. ^b Rendimento isolado. ^c A reação foi realizada à temperatura ambiente durante 69 h.

Pensa-se que este comportamento inibitório por parte do aditivo possa ser atribuído a vários fatores. Um deles envolve a possível formação de pontes de hidrogénio entre o fenol e o átomo de fósforo do catalisador, diminuindo assim a sua disponibilidade

nucleofílica e impedindo a formação do intermediário necessário para a reação de RC acontecer. Outra possibilidade é a interação do fenol com o eletrófilo (por exemplo, com o éster α,β -insaturado), originando agregados estáveis por ligações de hidrogénio que bloqueiam o acesso do catalisador ao intermediário reativo.

Neste sistema reacional, pode ainda concluir-se que a reação é particularmente sensível ao uso de solventes polares, favorecendo, sem a utilização de aditivos (**Tabela 2**, entrada 9) solventes de polaridade moderada a baixa. A utilização de aditivos fenólicos revela-se assim contraproducente, reforçando a necessidade de solventes de baixa polaridade para garantir a eficiência da reação.

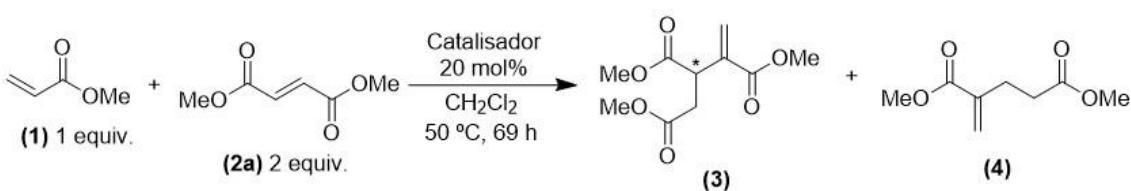
3.1.4. O uso do fumarato de dimetilo (2a) e utilização de catalisadores quirais

Existe comercialmente disponível o fumarato de dimetilo (**2a**), o isómero geométrico do maleato de dimetilo (**2b**) e, no âmbito deste projeto decidiu-se estudar a influência de um reagente na sua forma *cis* (**2b**) e *trans* (**2a**) na reação de RC. Apesar de isómeros, estes possuem propriedades físicas diferentes (visualmente (**2a**) é um sólido branco e (**2b**) um líquido incolor) e reatividades diferentes. Em teoria, o isómero *cis* (**2b**) será menos estável devido a repulsão estereoquímica provocada pela proximidade dos grupos carboxilato e, consequentemente, será mais reativo do que o isómero *trans* (**2a**).

Utilizando as condições ótimas estabelecidas anteriormente para a reação de RC intermolecular com o acrilato de metilo (**1**) e o maleato de dimetilo (**2b**), decidiu-se estudar o mesmo sistema utilizando o fumarato de dimetilo (**2a**). Os resultados podem ser vistos na **Tabela 4**. O produto resultante da reação de RC será o mesmo utilizando qualquer isómero geométrico, o 1,2,3-tricarboxilato-but-3-eno de trimetilo (**3**). Utilizando o isómero *trans* (**2a**) obteve-se o produto (**3**) com 82% de rendimento (**Tabela 4**, entrada 1), ligeiramente superior ao obtido com o isómero *cis* (**2b**) (75%, **Tabela 2**, entrada 9). Também aqui não se verificou a formação do subproduto (**4**). O aumento do tempo reacional (24 para 69 horas) não beneficiou a formação do produto pretendido (**3**) (**Tabela 4**, entrada 2).

Outro facto curioso que se verificou neste estudo tem a ver com a utilização do catalisador $P(Cy)_3$ na forma de sal $P(Cy)_3.BF_4$ (**Tabela 4**, entrada 3). Não se obteve qualquer formação de produto (**3**) ou (**4**), tendo-se recuperado apenas materiais de partida. Este resultado era expectável, uma vez que a forma protonada da fosfina encontra-se desativada eletronicamente pelo contra-anião, não possuindo o par eletrónico livre necessário para a etapa de catálise.

Tabela 4 Resultados dos ensaios com fosfinas e ligandos quirais na reação de Rauhut–Currier intermolecular.



Entrada ^a	Cat	$\eta/\%$ ^b	
		(3)	(4)
1 ^c	$P(Cy)_3$	82	-
2	$P(Cy)_3$	61	-
3	$P(Cy)_3.BF_4$	-	-
4	XPhos	<10	-
5	SPhos	35	-
6	DavePhos	40	-
7	(<i>S,S</i>)-BDPP	58	-
8	JoSPOPhos	-	-
9	(<i>R</i>)-BINAP	-	-
10	DPEPhos	<10	-

^a Salvo indicação em contrário, as reações foram realizadas com 1 equivalente de (**1**), 2 equivalentes de (**2a**), 20 mol% de catalisador em 2 mL de CH_2Cl_2 , a 50 °C, durante 69 h. ^b Rendimento isolado. ^c A reação foi realizada durante 24 h.

Neste ponto decidiu-se utilizar o fumarato de dimetilo (**2a**) para proceder ao estudo da utilização de diversos ligandos do tipo fosfina existentes no laboratório, alguns deles quirais. De entre eles selecionaram-se alguns ligandos muito uteis em reações de acoplamento, e outras, como o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos), o 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (SPhos), o 2-

diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), o (2*S,4S*)-(-)-2,4-bis(difenilfosfino)pentano ((*S,S*)-BDPP), o (1*S*)-1-[(*S*)-(1,1-dimetiletil)fosfinil]-2-[(*S*)-1-(difenilfosfino)etil] ferroceno (JoSPOPhos), o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno ((*R*)-BINAP)) e o éter de bis[(2-difenilfosfino)fenilo] (DPEPhos) (**Figura 9**).

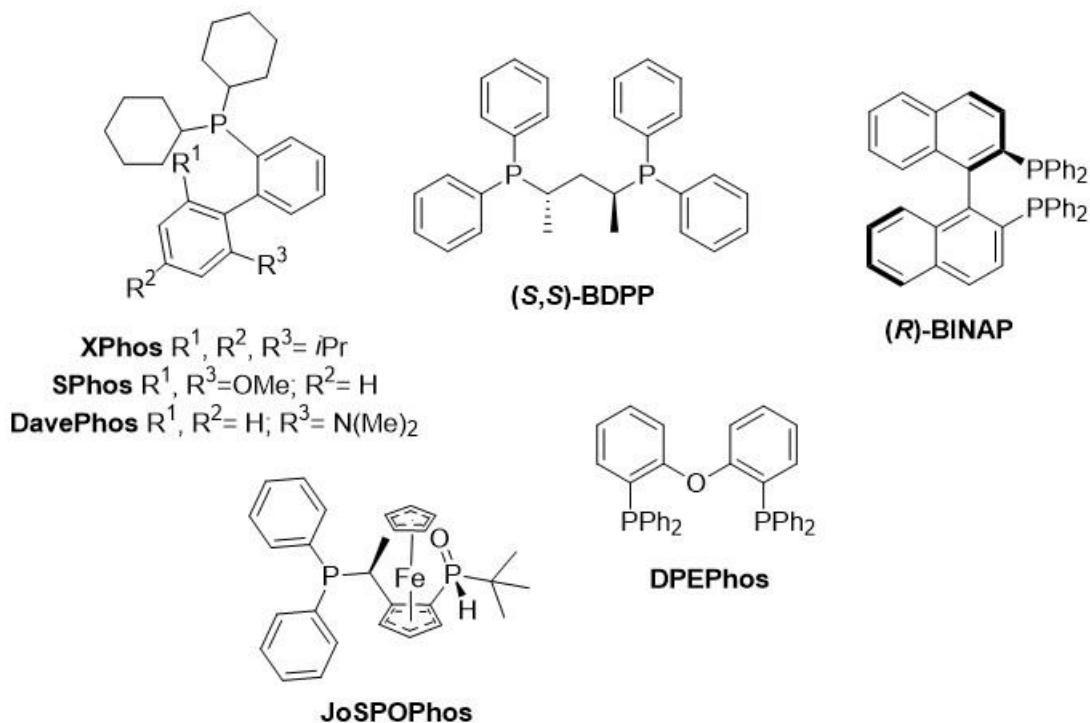


Figura 9 Ligandos do tipo fosfinas testados na reação de RC com fumarato de dimetilo (**2a**).

Pela análise da literatura existente, este tipo de catalisadores nunca foi utilizado neste tipo de reação. Começou-se por utilizar as fosfinas XPhos, SPhos e DavePhos (**Figura 9**), muito utilizadas em reações de acoplamento C-N, mais conhecidas como reações de Buchwald-Hartwig (Dorel et al., 2019). A reação de RC funciona, tendo-se obtido o produto desejado (**3**) com rendimento baixo a moderado (**Tabela 4**, entradas 4 a 6). O melhor rendimento foi obtido com o catalisador DavePhos (**Tabela 4**, entrada 6) e aparentemente poderão estar em causa efeitos estéreos provocados pela diminuição de grupos volumosos e talvez a presença de um grupo amina na estrutura do catalisador (**Figura 9**)

Decidiu-se ainda testar catalisadores do tipo difosfinas aromáticas, como o DPEPhos e o (*R*)-BINAP (quiral) (**Figura 9**), mas a formação de (**3**) é apenas vestigial com a

utilização de DPEPhos e nula com a utilização de (*R*)-BINAP, mostrando que este tipo de catalisadores não é eficiente para a reação de RC (**Tabela 4**, entradas 9 e 10). Aliás, já foi verificado anteriormente que catalisadores do tipo PPh_3 não funcionam neste tipo de reação (ver **Tabela 1** e **Tabela 3**).

Testaram-se ainda outros catalisadores do tipo difosfina quirais, como o (*S,S*)-BDPP e o JoSPOPhos, existentes no laboratório e nunca testados neste tipo de reação (**Tabela 4**, entradas 7 e 8, respetivamente). O produto (**3**) foi obtido com 58% de rendimento utilizando o (*S,S*)-BDPP como catalisador (**Tabela 4**, entrada 7). Não se verificou a formação de qualquer vestígio do subproduto (**4**). Importa salientar que, embora tenha sido utilizado um catalisador quiral, a reação não decorreu de forma enantioespecífica. De facto, a formação de (**3**) envolve a formação de um novo centro quiral, o que, na ausência de elevada indução estereoquímica, resulta na obtenção de ambos os enantiómeros do produto (**Figura 10**). Para saber a sua proporção (denominado excesso enantiomérico - *ee*) recorreu-se ao HPLC, utilizando uma coluna quiral para fazer a discriminação de ambos os enantiómeros de (**3**). Infelizmente, não foi possível encontrar as condições ideais de separação dos enantiómeros de (**3**), logo não foi possível calcular o excesso enantiomérico do produto (**3**) utilizando o catalisador (*S,S*)-BDPP (**Tabela 4**, entrada 7). No entanto, a otimização das condições cromatográficas para a diferenciação dos enantiómeros de (**3**) constitui um passo futuro relevante, que poderá fornecer informação essencial sobre o impacto estereoquímico deste catalisador.

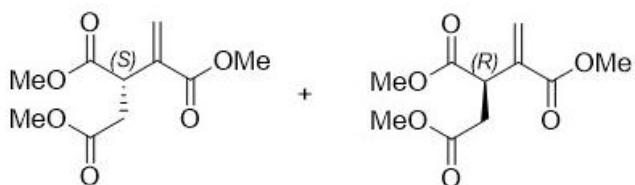


Figura 10 Enantiómeros (*S*) e (*R*) do produto (**3**).

3.1.5. Reações com Catalisadores de metais de transição e outros

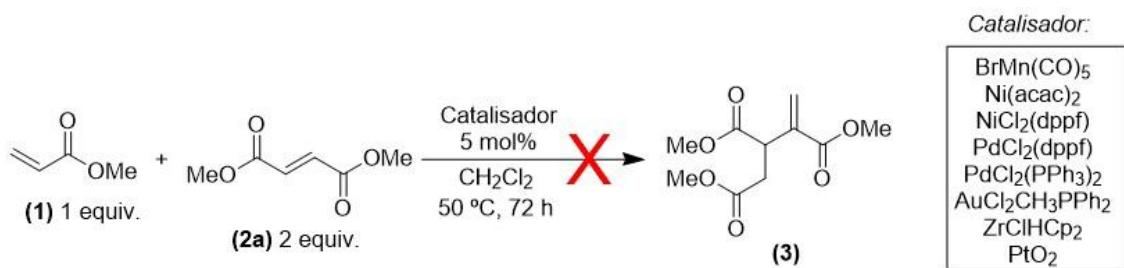
Procurando literatura referente ao uso de catalisadores metálicos em reações de RC encontrou-se trabalho publicado por alguns grupos onde utilizam como catalisadores complexos metálicos em reações de formação de ligações C-C utilizando alcenos ativados. Em 1977 White (White, 1977) mostrou a eficácia de complexos de cobalto (quelatados com grupos di-iminas) em reações de dimerização de olefinas como

catalisadores nucleofílicos. Uns anos mais tarde, McKinney e Colton (McKinney & Colton, 1986) reportaram com sucesso o uso de complexos de ruténio (com ligandos do tipo fosfina) como catalisadores eficientes para a dimerização de acrilatos. Mais tarde, em 1998, Yi e Liu (Yi & Liu, 1998) realizaram estudos de reações de dimerização em compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando outro complexo de ruténio com ligandos do tipo fosfinas.

Na literatura mais recente não foi encontrado qualquer registo da utilização deste tipo de catalisadores em reações de RC. Contudo, inspirados pelo trabalho publicado no passado decidiu-se explorar aqui o uso de catalisadores de metais de transição como catalisador alternativo. A motivação prende-se com a possibilidade de inovação neste tipo de reação e pelo facto deste tipo de catalisadores serem bastante úteis em reações de formação de novas ligações C-C (reações de acoplamento cruzado) (Jun, 2004; Souillart & Cramer, 2015). Foram testados complexos de Pd(II), Au(I), Ni(II), Pt(II) e Zr(IV) comercialmente disponíveis e existentes no laboratório, sob as condições otimizadas anteriormente (**Tabela 4**, entrada 1), com o intuito de perceber se complexos de metais de transição poderiam induzir a ativação eletrofílica necessária para promover a formação de ligações C-C intermoleculares.

Nenhum dos catalisadores testados na reação de RC entre **(1)** e **(2a)** forneceu qualquer vestígio de produto pretendido **(3)** (**Esquema 11**). Para forçar a reatividade foi adicionada uma pequena quantidade de base (NEt₃, 1 equivalente) após 24 horas de agitação a 50 °C, mas sem qualquer progresso. Muitas vezes este tipo de catalisadores necessita da presença de uma base para se tornarem ativos na sua função catalítica, mas não foi o caso. Adicionou-se ainda 1 mL de dimetilformamida (DMF), um solvente polar aprótico, e aumentou-se a temperatura da reação até aos 120 °C, também sem sucesso.

Estes estudos preliminares sugerem inequivocamente que a reação de RC não é promovida por este tipo de catalisadores de metais de transição, pelo menos nestas condições experimentais, sendo este um estudo interessante para desenvolver no futuro.

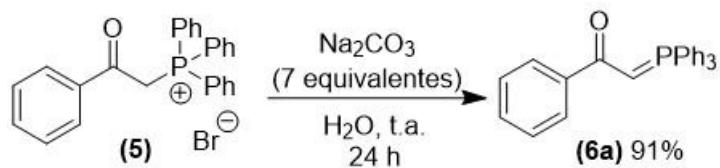


Esquema 11 Reação de RC utilizando catalisadores de metais de transição.

3.2. A reação intramolecular de Rauhut-Currier

3.2.1 Síntese de derivados de dicetonas lineares

Tendo em vista a aplicação da reação de RC intramolecular na síntese de compostos cíclicos estruturalmente mais complexos, foi necessário proceder à síntese prévia dos seus precursores (intermediários do tipo dicetona), não disponíveis comercialmente. Recorrendo a alguns procedimentos existentes na literatura (Całka-Kuc & Buda, 2022; Gong et al., 2011; L. C. Wang et al., 2002; Zhang & Shi, 2012) para a síntese do composto (2E,7E)-1,9-difenilnona-2,7-dieno-1,9-diona (**8a**), foram realizadas várias reações com ligeiras modificações para otimizar o rendimento desse precursor de interesse, obtido através de uma reação de Wittig. Como tal, foi utilizado um iletô de fósforo (**6a**) como reagente. Não sendo este reagente comercialmente disponível, apenas o respetivo sal (**5**), foi realizado um prévio passo de síntese de (**6a**) (Esquema 12). Tratando (**5**) com excesso de base em H₂O consegue-se obter o iletô pretendido (**6a**) com 91% de rendimento.



Esquema 12 Síntese do iletô de fósforo (**6a**).

Após obtenção de (**6a**) foi assim utilizado o glutaraldeído (**7a**) para se obter o composto pretendido (**8a**) a partir de uma reação de Wittig, um método clássico de formação de ligações C-C. Esta reação envolve a condensação entre um iletô de fósforo

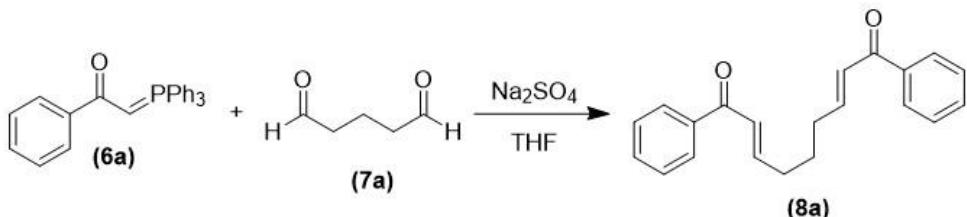
e um aldeído, resultando na formação seletiva de uma ligação dupla (alceno) entre os dois compostos (Byrne & Gilheany, 2013; Vedejs & Peterson, 1994). A elevada eficiência e a capacidade de formar ligações C=C de forma controlada fazem desta reação uma ferramenta valiosa na formação de compostos conjugados, como os necessários para a posterior ciclização intramolecular através da reação de RC (Sivanandan et al., 2023; L. C. Wang et al., 2002). No presente caso, a reação permitiu a introdução de uma cadeia vinílica conjugada entre os grupos cetona, formando a dicetona linear alvo (**8a**).

A obtenção de (**8a**) foi otimizada e os resultados deste estudo encontram-se presentes na **Tabela 5**. Começando por utilizar o procedimento do grupo de Gong (Gong et al., 2011), percebeu-se que a proporção de 3 equivalentes de iletô (**6a**) para 1.2 equivalentes de aldeído (**7a**) não levou à obtenção do composto pretendido (**8a**), realizando a reação em refluxo (**Tabela 5**, entrada 1) ou à temperatura ambiente (**Tabela 5**, entrada 2), durante 24 horas. Pela análise das placas de CCF realizadas ao monitorizar a reação, percebeu-se a formação de várias bandas, indicando produtos secundários e/ou de decomposição.

Aumentando significativamente o tempo reacional para as 48 horas percebeu-se que a reação funciona muito bem à temperatura ambiente, tendo-se obtido 65% de rendimento de (**8a**) (**Tabela 5**, entrada 3).

Resolveu-se mudar a estequiometria dos reagentes e, tendo em conta o trabalho do grupo de Wang (L. C. Wang et al., 2002), optou-se por adotar a proporção de 2.2/1 para (**6a**)/(**7a**) para se obter (**8a**) em bom rendimento (**Tabela 5**, entrada 4). Assim, realizando a reação sob refluxo, apenas em 24 horas foi possível obter (**8a**) com 82% de rendimento (**Tabela 5**, entrada 4).

Tabela 5 Condições reacionais para a síntese de (8a).

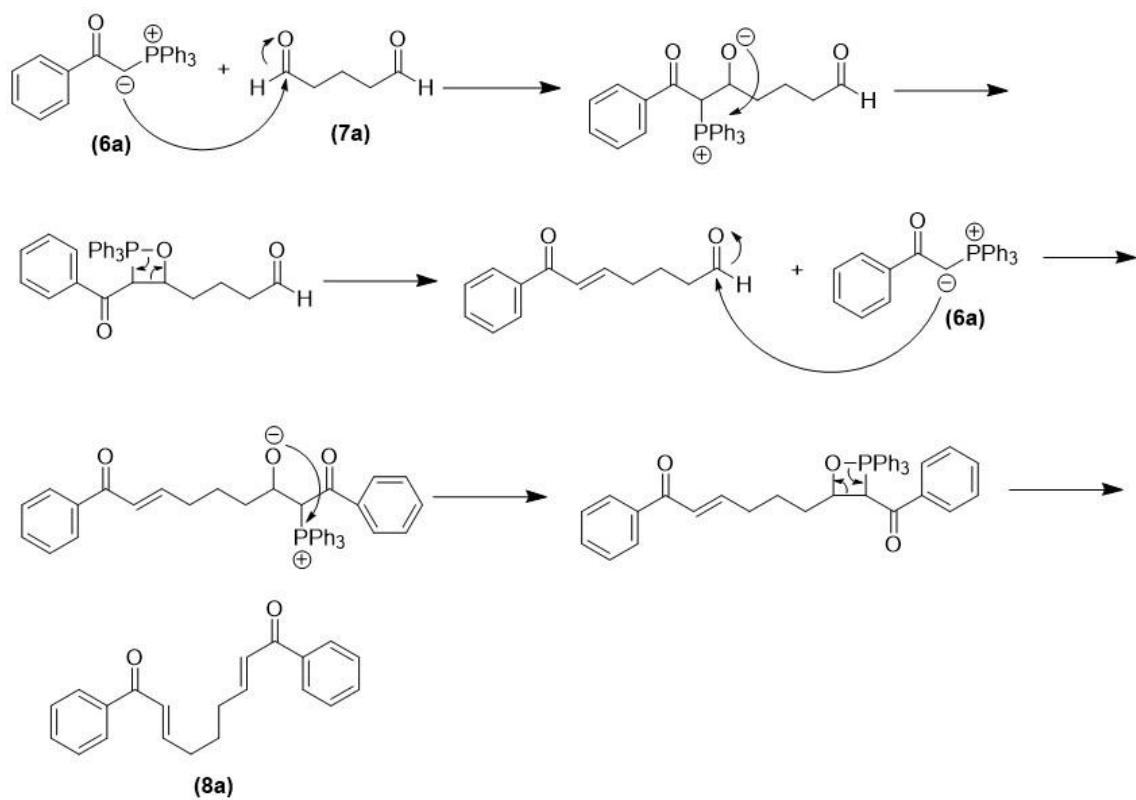


Entrada ^a	Equivalentes (6a)	Equivalentes (7a)	temp/°C	tr/h	η/% ^b (8a)
1	3	1,2	75	24	-
2	3	1,2	t.a	24	-
3	3	1	t.a	48	65
4	2,2	1	75	24	82

^a Salvo indicação em contrário, a reação foi realizada com (6a) e (7a) em 50 mL de THF à temperatura e tempos de reação indicados. ^b Rendimento isolado.

O isolamento e purificação da mistura reacional foi realizado por cromatografia em coluna com sílica gel, em eluentes adequados (ver Parte Experimental), com confirmação estrutural por espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

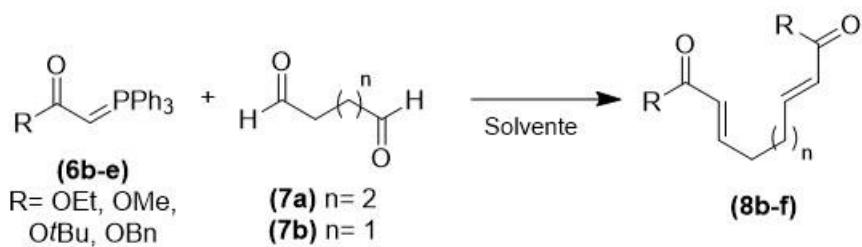
A reação entre o iletô de fósforo (**6a**) e o glutaraldeído (**7a**) ocorre através do mecanismo clássico da reação de Wittig, envolvendo o ataque do carbono nucleofílico do iletô de fósforo (**6a**) ao carbono eletrófilo do grupo aldeído do glutaraldeído (**7a**), como se pode verificar no **Esquema 13**. Este ataque origina um intermediário betaínico, o qual sofre ciclização para formar um oxafosfetano de quatro membros. De seguida, ocorre a clivagem deste com a eliminação de óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O), resultando na formação seletiva da ligação dupla (C=C). Este processo repete-se com o segundo grupo aldeído da molécula (**7a**), levando à formação do composto final (**8a**), com um sistema dieno-1,4 conjugado entre dois grupos cetona. A elevada eficiência e seletividade desta reação tornam-na uma ferramenta estratégica na construção de precursores com forte conjugação para posterior ciclização intramolecular por reação de RC.



Esquema 13 Mecanismo proposto para a reação de Wittig entre o iletó de fósforo **(6a)** e o glutaraldeído **(7a)** formando o precursor **(8a)**.

Com o intuito de sintetizar uma família de derivados de **(8a)** com vários substituintes para mais tarde estudar a sua reatividade na reação de RC intermolecular, foram adquiridos alguns iletos de fósforo **(6)** com substituintes diferentes disponíveis comercialmente. Limitados a iletos de fósforo com substituintes do tipo ésteres **(6b-e)**, juntamente com aldeídos lineares **(7)** (glutaraldeído **(7a)** e succinaldeído **(7b)**), foi estudada a formação de derivados de **(8)**, na forma de diésteres **(8b-f)**, e não dicetonas como **(8a)**. Foram testados vários procedimentos para se obterem os derivados de **(8)** com rendimentos elevados. Os resultados podem ser vistos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Síntese de derivados de (8).



Entrada ^a	Equivalentes (6b-e) (7a,b)	R	n	Solvente	temp/°C	tr/h	η/% ^b	(8b-f)
1	2,2	1	OEt	2	THF	75	24	72
2	2,2	1	OEt	2	THF	75	48	>99
3	2,2	1	O <i>t</i> Bu	2	THF	75	24	-
4	2,2	1	OBN	2	THF	75	24	72
5	2,5	10	O <i>t</i> Bu	2	THF	75	48	-
6	2,5	1	O <i>t</i> Bu	2	Tolueno ^c	t.a	47	21
7	2,5	1	OMe	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	24	36
8	3	1	OMe	2	THF	t.a	48	>99
9	3	1	OBN	2	THF	t.a	48	>99
10	3	1	O <i>t</i> Bu	2	THF	t.a	48	>99
								8e

^a Salvo indicação em contrário, a reação foi realizada com (6b-e) e (7a-b) em 60-70 mL de THF, 30 mL de tolueno ou 50 mL de CH₂Cl₂ à temperatura e tempos de reação indicados. ^bRendimento isolado. ^cNão foi adicionado Na₂SO₄.

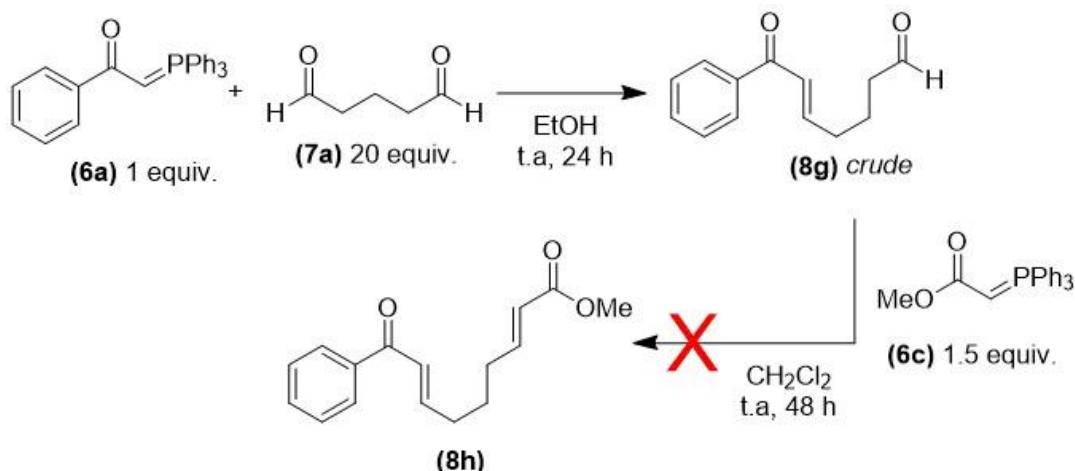
Começou-se por utilizar as mesmas condições de estequiometria de 2.2/1 para (6)/(7) otimizadas para a síntese de (8a) (Tabela 5, entrada 4) para iletos de fósforo com grupos R= OEt (6b), O*t*Bu (6e) e OBN (6f) (Tabela 6, entradas 1 a 4). A reação funciona a 75 °C durante 24 horas tendo-se obtido (8b) e (8f) com bons rendimentos (72%, Tabela 6, entradas 1 e 4, respectivamente). Aumentando o tempo reacional para o dobro (48 horas), conseguiu-se obter (8b) com rendimento de >99% (Tabela 6, entrada 2). Quando utilizado o ilet de fósforo (6e), com substituinte O*t*Bu, a reação de obtenção de (8e) correspondente foi mais difícil (Tabela 6, entradas 3, 5 e 6). A reação falha com o método usado anteriormente e mesmo aumentando a quantidade de aldeído (7a) não foi possível

obter o produto pretendido (**8e**) (**Tabela 6**, entrada 5). Utilizando tolueno como solvente, à temperatura ambiente foi possível obter o produto pretendido (**8e**) com 21% de rendimento (**Tabela 6**, entrada 6).

Utilizando o procedimento de Brown (Brown et al., 2007) percebeu-se que foi possível obter os produtos desejados (**8**), em rendimento quantitativo, à temperatura ambiente durante 48 horas, utilizando THF como solvente e estequiometria de 3/1, para o ileo de fósforo (**6**)/aldeído (**7**) (**Tabela 6**, entradas 8 a 10).

Foi ainda utilizado o succinaldeído (**7b**) para a síntese do composto (**8d**), utilizando CH_2Cl_2 como solvente, à temperatura ambiente, durante 24 horas (**Tabela 6**, entrada 7) (Brown et al., 2007). O produto pretendido (**8d**) foi obtido com rendimento de 36%.

Com o objetivo de expandir a diversidade estrutural da biblioteca de substratos do tipo cetonas/ésteres lineares, foi feita uma tentativa de síntese de um derivado assimétrico, isto é, contendo diferentes grupos substituintes laterais (**Esquema 14**). Seguindo um procedimento da literatura (Richards et al., 2001) foi possível obter o composto (*2E,7E*)-9-oxo-9-fenilnona-2,7-dienal (**8g**) apenas com um grupo cetona, utilizando um grande excesso de aldeído (**7a**) (**Esquema 14**). Este composto (**8g**) (identificado no espetro de RMN de ^1H) foi utilizado sem qualquer purificação no passo seguinte, para a tentativa de obtenção de (**8h**). Mesmo utilizando elevado tempo reacional, a reação falhou para a obtenção do composto do tipo cetona/éster pretendido (**8h**) (**Esquema 14**). Por monitorização da reação por CCF verificou-se que a mistura reacional se encontrava bastante suja, com muitas manchas na placa de CCF, indicando decomposição ou formação de muitos produtos secundários. O não isolamento do produto (**8g**) na sua forma pura pode ter tido influência para a não obtenção de (**8h**). A análise da mistura cruda da reação por espetroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C não revelou sinais característicos do produto esperado.



Esquema 14 Passos sintéticos para a tentativa de obtenção de (8h).

Assim, apesar da abordagem sintética proposta em dois passos ser promissora para obtenção de intermediários interessantes para serem estudados na reação de RC, a falta de purificação/isolamento rigorosas e o uso de intermediários impuros comprometeram o sucesso do segundo passo (**Esquema 14**). Este estudo reforça a importância de etapas de purificação exigentes entre reações sequenciais e o controlo rigoroso da estequiometria, especialmente em contextos de elevada sensibilidade estrutural e eletrónica. Por limite de tempo de execução laboratorial, este estudo preliminar fica em aberto para um projeto futuro de interesse.

3.2.2 A ciclização intramolecular

Todo o trabalho realizado até então consistiu em estudos preliminares para se aplicar o uso da reação de RC no mesmo substrato reacional (reação intramolecular), utilizando os compostos derivados de dicetonas/diésteres previamente sintetizados. Utilizando os conhecimentos adquiridos anteriormente iniciou-se um estudo desta reação neste tipo de substratos. Os resultados podem ser consultados na **Tabela 7**. Utilizando as condições ótimas descritas anteriormente, isto é, o uso de 20 mol% de $P(Cy)_3$, em CH_2Cl_2 a 50 °C (**Tabela 6**, entradas 8 a 10), começou-se por testar os vários derivados dicetonas/diésteres (**8**) neste tipo de reação, com o intuito de se obterem os esperados compostos cílicos. Começando por testar os derivados de diésteres (**8f**), (**8c**, **8d**) e (**8e**) a reação falhou para a obtenção dos respetivos produtos (**9**) (**Tabela 7**, entradas 1 a 3). Mesmo aumentando bastante o tempo reacional não se obteve o composto pretendido (**9f**), com 141 horas de reação (**Tabela 7**, entrada 4). Por outro lado, utilizando o composto (**8a**), composto do

tipo dicetona, nas mesmas condições reacionais, foi possível obter o composto desejado (**9a**) com 29% de rendimento, em 66 horas de reação (**Tabela 7**, entrada 5). Constatou-se que diminuindo o *loading* de catalisador (de 20 mol% para 10 mol%) também o rendimento do produto (**9a**) diminui significativamente (<5%, **Tabela 7**, entrada 6). A mudança de solvente para tolueno também tem um efeito negativo na obtenção de (**9a**), diminuindo o seu rendimento drasticamente, mesmo com maior tempo reacional (**Tabela 7**, comparar entradas 5 com 7). O aumento equimolar de $P(Cy)_3$ não tem influência no rendimento de (**9a**) (**Tabela 7**, entrada 8), como já se havia constatado anteriormente na reação de RC intermolecular (**Tabela 2**, entradas 9 e 14).

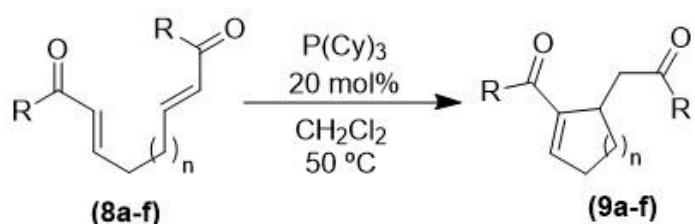
Decidiu-se estender esse procedimento (uso de 100 mol% de $P(Cy)_3$) aos outros substratos (**8f**), (**8c**, **8d**) e (**8e**) mas sem sucesso (**Tabela 7**, entradas 9 a 11).

Foi ainda testado o catalisador $P(nBu)_3$, pois foi reportada a sua eficácia na literatura neste tipo de reações (Maurya et al., 2024), mas sem sucesso em nenhum dos substratos (**8**) existentes neste estudo.

Os resultados revelaram que apenas os compostos do tipo dicetonas (**(8a)**) originaram o respetivo produto cílico (**9a**), ainda que com rendimentos moderados (máx. de 29%).

Por contraste, todos os ensaios realizados com compostos do tipo diésteres, contendo grupos substituintes diversos como OBn (**8f**), $OMe (**8c**, **8d**) ou $OtBu$ (**8e**), não resultaram na formação do produto cílico esperado, tal como se pode verificar na **Tabela 7**.$

Tabela 7 Reações teste na aplicação da reação de RC intramolecular em compostos do tipo dicetonas/diésteres (**8**).



Entrada ^a	R	(8)	tr/h	η /% ^b	(9)
1	OBn	8f	89	-	-
2	OMe	8c	96	-	-
3	O <i>t</i> Bu	8e	137	-	-
4	OBn	8f	141	-	-
5	Ph	8a	66	29	9a
6 ^c	Ph	8a	24	<5	9a
7 ^d	Ph	8a	96	12	9a
8 ^e	Ph	8a	66	28	9a
9 ^e	OBn	8f	66	-	-
10 ^e	OMe	8c	66	-	-
11 ^e	O <i>t</i> Bu	8e	66	-	-

^aSalvo indicação em contrário, as reações foram realizadas com 20 mol% de P(Cy)₃ em 2 mL de CH₂Cl₂, a 50 °C.

^bRendimento isolado. ^cFoi utilizado 10 mol% de P(Cy)₃. ^dFoi utilizado tolueno (2 mL) como solvente. ^eFoi utilizado 100 mol% de P(Cy)₃.

A dificuldade observada nesta reação deve-se, em grande parte, à natureza estrutural dos precursores (**8**), nos quais, se encontram grupos esteres em vez de cetonas. Esta diferença tem consequências significativas do ponto de vista eletrónico e estérico.

Os ésteres, ao contrário das cetonas, apresentam um oxigénio adicional ligado ao carbono carbonílico, o que permite deslocalização eletrónica, reduzindo o carácter eletrófilo no carbono do grupo carbonilo. Isto torna o composto menos reativo em reações de adição conjugada, como a reação de RC. Além disso, o grupo OR (como OMe, O*t*Bu

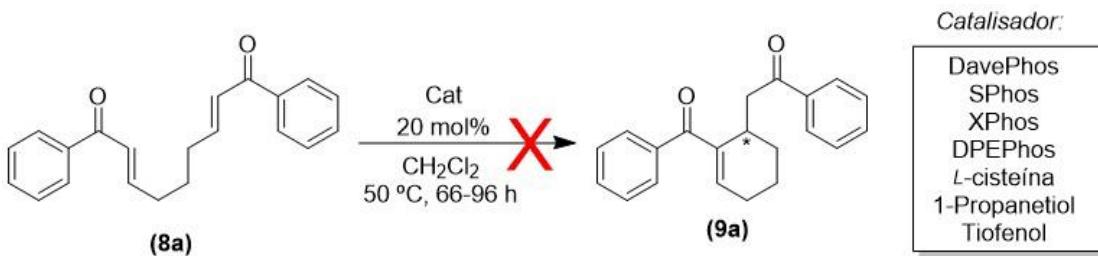
e O[–]Bn) confere maior impedimento estéreo ao substrato, o que pode dificultar a aproximação e ataque nucleófilo.

Do ponto de vista sintético, esta situação foi inevitável devido à disponibilidade limitada de iletos de fósforo comerciais disponíveis (**8**) que impediu que fossem testados neste trabalho outros substituintes diferentes, que não originassem derivados de ésteres, mas sim cetonas. De qualquer forma foi interessante estudar a reatividade, apesar de inexistente (nestas condições experimentais), destes grupos neste tipo de reação, algo para estudar com maior detalhe no futuro.

Utilizando o composto dicetônico (**8a**), foram ainda testados outros catalisadores já testados anteriormente na versão intermolecular, como o DavePhos, SPhos, XPhos e DPEPhos (**Figura 9**), mas sem qualquer sucesso na obtenção de (**9a**), mesmo com elevado tempo reacional (**Esquema 15**).

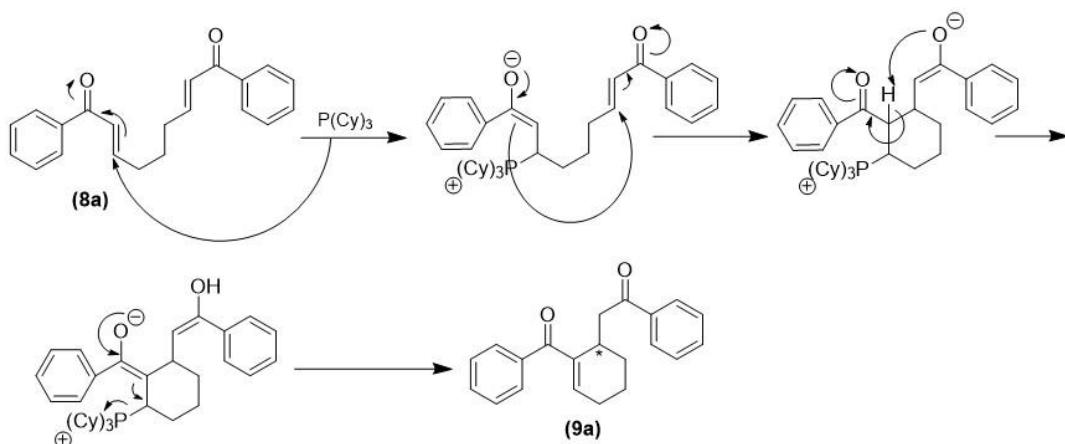
O grupo de Miller (Aroyan & Miller, 2007) reportou o uso de derivados protegidos do aminoácido *L*-cisteína como catalisadores eficazes neste tipo de reação. Nessa abordagem, a cisteína atua como um organocatalisador bifuncional, explorando simultaneamente o grupo tiol, responsável por iniciar a adição nucleofílica, e a amina, que pode ativar eletronicamente o eletrófilo ou estabilizar o intermediário por interações não covalentes. Com essa estratégia, foram obtidos rendimentos significativos e bons excessos enantioméricos em sistemas α,β -insaturados ativados. Com base nestes resultados promissores, decidiu-se testar este aminoácido nesta reação com (**8a**) mas sem sucesso na obtenção de (**9a**) (**Esquema 15**).

Da literatura percebe-se que sistemas tiol/base, tais como os descritos pelo grupo de Zhou (Z. Zhou et al., 2019), onde se usou ácido 2-mercaptobenzoico e quinina, promoveram eficazmente reações de RC cruzadas. A este respeito, tióis como 1-propanetiol e tiofenol figuram como nucleófilos tiol-ativadores em reações de RC intramoleculares e cruzadas. Por essa razão, decidiu-se testar ambos os compostos como catalisadores nesta reação com o substrato (**8a**), mas também sem sucesso na obtenção de (**9a**) (**Esquema 15**).



Esquema 15 Tentativa de reação de RC intramolecular no composto (8a) com vários catalisadores.

Baseando-se no trabalho do grupo de investigação de Całka-Kuc, Gong, Wang e Zhang (Całka-Kuc & Buda, 2022; Gong et al., 2011; L. C. Wang et al., 2002; Zhang & Shi, 2012) foi proposto o mecanismo da reação de RC intermolecular para o substrato (8a), utilizando como catalisador a $P(Cy)_3$ (Esquema 16).



Esquema 16 Mecanismo proposto para a obtenção de (9a) através da reação intramolecular de RC com o composto (8a).

O mecanismo proposto para a reação intramolecular de RC parte do substrato (8a), um derivado dicetona com sistema α,β -insaturado. Na primeira etapa, o catalisador nucleofílico $P(Cy)_3$ ataca a posição β de uma das insaturações, formando um enolato.

Este intermediário sofre então uma adição conjugada intramolecular à outra função α,β -insaturada presente na molécula, promovendo a formação de uma nova ligação C-C e dando origem a um intermediário cíclico.

Na etapa seguinte, ocorre a transferência de um protão para regenerar o catalisador e formar o produto final (9a), um composto cíclico funcionalizado com dois grupos cetona. A reação global corresponde, portanto, à formação de uma ligação C-C intramolecular catalisada por fosfina, com formação simultânea de um anel e reativação do catalisador.

Foram também encontradas as condições ótimas de separação de enantiómeros do composto **(9a)** (Figura 11) no HPLC, utilizando a coluna quiral AD-H, com *n*-hexano/*i*-PrOH (90/10), 0.8 mL·min⁻¹, 254 nm, e tempos de retenção de 13.4 min para o enantiómero (*S*) e 17.9 min para o enantiómero (*R*) (Aroyan & Miller, 2007; Gong et al., 2011).

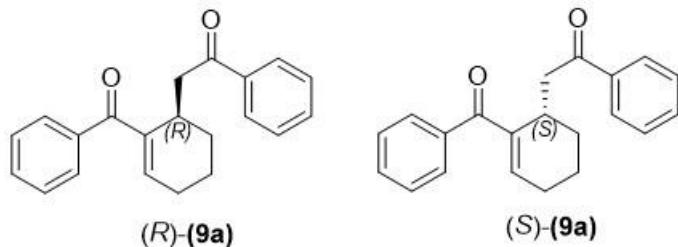


Figura 11 Estrutura dos enantiómeros (*R*) e (*S*) do composto **(9a)**.

Apesar de bastantes limitações no estudo desta reação na sua via intermolecular, estes estudos preliminares mostraram com clareza que o catalisador escolhido tem bastante influência da obtenção do produto pretendido e que a reação parece ser exclusiva para substratos do tipo dicetonas.

Embora tenham sido previamente testados com sucesso catalisadores quirais na versão intermolecular da reação de RC, nomeadamente (*S,S*)-BDPP, que permitiu a obtenção do produto **(3)** com 58% de rendimento (Tabela 4, entrada 7), na reação intramolecular não foi possível explorar essa vertente em maior detalhe. O término do tempo laboratorial e dificuldades na obtenção de (*S,S*)-BDPP contribuíram para este insucesso.

Assim, a introdução de sistemas quirais, como (*R*)-BINAP, (*S,S*)-BDPP ou catalisadores bifuncionais tipo tiol-amina protegida, pode vir a permitir a indução de elevada enantiosseletividade nos produtos tipo **(9)**, como já demonstrado em trabalhos anteriores (Aroyan & Miller, 2007; Trost et al., 2009). Como já referido, a limitação de recursos disponíveis impediu a extensão deste estudo, mas os dados aqui obtidos justificam plenamente a continuação deste projeto com foco no desenvolvimento de metodologias enantiosseletivas robustas para a reação de RC intramolecular e na obtenção de compostos com estruturas cíclicas complexas, com potencial interesse farmacológico.

3.3. Avaliação das propriedades físico-químicas e farmacocinética da família de compostos alvo e outros de interesse

A caracterização *in silico* das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e do potencial bioativo de novos compostos ou compostos já existentes é uma etapa essencial no desenvolvimento racional de fármacos. Este tipo de avaliação permite identificar, de forma preliminar, possíveis limitações de solubilidade, permeabilidade, toxicidade ou metabolismo, antecipando eventuais desafios durante as fases posteriores de desenvolvimento pré-clínico e clínico (Daina et al., 2017).

Como tal, e devido a limitações na síntese dos compostos pretendidos e não avaliação do seu comportamento antiproliferativo em células tumorais humanas, foi utilizado o software SwissADME (Daina et al., 2017) (<http://www.swissadme.ch>) para prever um conjunto abrangente de parâmetros relevantes para os compostos sintetizados no decorrer deste trabalho (**Figura 12**).

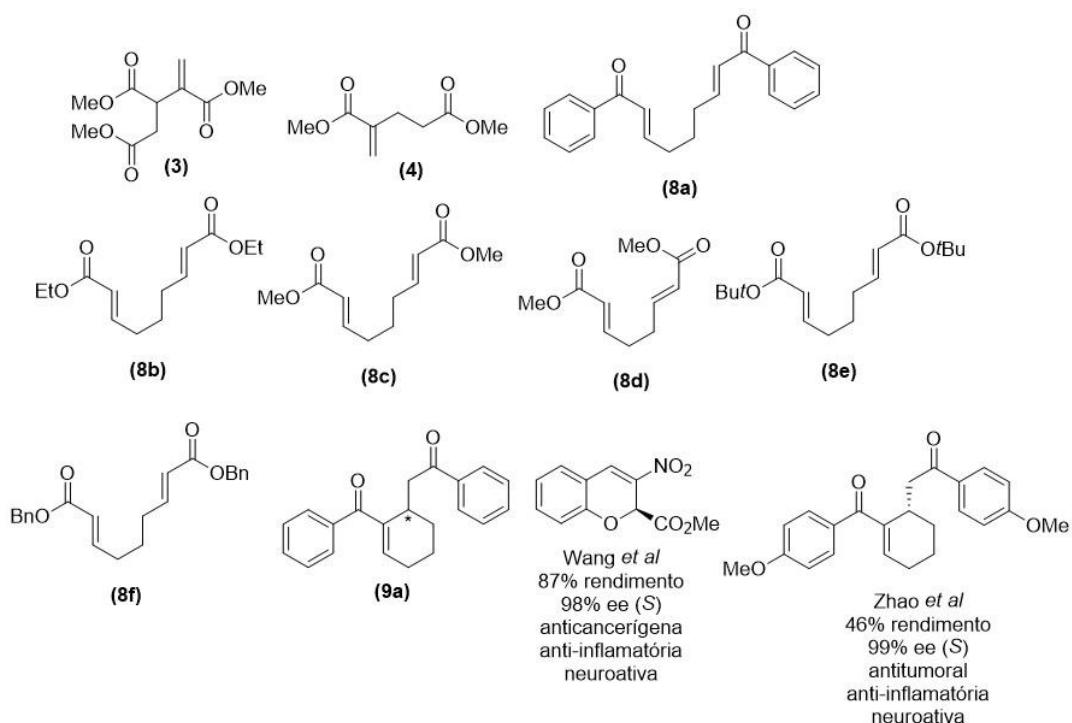


Figura 12 Compostos sintetizados no decorrer deste trabalho e dois compostos de referência sintetizados anteriormente por outros grupos com conhecida atividade antitumoral.

As previsões incluíram parâmetros físico-químicos clássicos, como logP (medida de lipofilicidade), massa molecular e solubilidade em água; propriedades de absorção e metabolismo, como permeabilidade intestinal, interação com a glicoproteína P (P-gp) e

enzimas do citocromo P450; filtros de viabilidade farmacêutica, como as regras de Lipinski (Lipinski et al., 2001) e Veber (Veber et al., 2002), e alertas estruturais (PAINS, Brenk); acessibilidade sintética e potencial do composto guia, segundo critérios de *drug-likeness* e complexidade molecular.

A apresentação dos resultados foi organizada em três conjuntos de dados distintos, as propriedades físicas-químicas, o potencial de ação bioquímica sobre enzimas e proteínas de efluxo e as propriedades farmacocinéticas e perfil de fármaco ideal conforme descrito nos parágrafos seguintes.

Usámos como padrão de comparação dois compostos descritos na literatura com reconhecida atividade antitumoral: um derivado aromático com grupo nitro descrito por Wang (98% *ee*, atividade anticancerígena) (X. F. Wang et al., 2011) e um composto com sistema enona aromático, desenvolvido por Zhao (99% *ee*, atividade antitumoral) (Zhao et al., 2015) (**Figura 5**). Ambos os compostos apresentam características estruturais relevantes, como sistemas aromáticos e insaturações conjugadas, e servem como modelo para comparação com os compostos sintetizados neste trabalho, no que respeita ao potencial bioativo e propriedades farmacocinéticas.

A **Tabela 8** resume as propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados, incluindo massa molecular, área polar de superfície (TPSA), lipofilicidade (logP), solubilidade aquosa (LogS e classificação qualitativa), absorção gastrointestinal e previsão de permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE). Estes parâmetros servem de base para a análise comparativa descrita a seguir.

Tabela 8 Propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados.

Composto	Massa molecular (g/mol)	TPSA (Å ²)	LogP (Lipofilia consensual)	Solubilidade (água) (LogS (ESOL))	Solubilidade (qualitativa)	Absorção gastrointestinal	Permeabilidade BHE ^a
Wang	236,20	85,19	-0,60	-2,29	Solúvel	Alta	Não
Zhao	364,43	52,60	4,06	-4,85	Moderada	Alta	Sim
3	230,21	78,90	0,88	-0,97	Muito solúvel	Alta	Não
4	172,18	52,60	1,13	-1,02	Muito solúvel	Alta	Sim
8a	304,38	34,14	4,53	-4,71	Moderada	Alta	Sim
8b	240,30	52,60	2,75	-2,38	Solúvel	Alta	Sim
8c	212,24	52,60	2,05	-1,88	Muito solúvel	Alta	Sim
8d	198,22	52,60	1,68	-1,51	Muito solúvel	Alta	Sim
8e	296,40	52,60	3,87	-3,51	Solúvel	Alta	Sim
8f	364,43	52,60	4,68	-4,77	Moderada	Alta	Sim
9a	304,38	34,14	4,09	-4,70	Moderada	Alta	Sim

^a BHE – Barreira Hematoencefálica

A análise das propriedades físico-químicas revelou um conjunto de características coerente com o perfil desejado para potenciais candidatos a fármacos orais. Os produtos (3) e (4) resultantes da reação intermolecular de RC, apresentaram excelente solubilidade aquosa (LogS entre -0,97 e -1,02, respectivamente) e elevada absorção gastrointestinal, enquadrando-se no perfil de pequenas moléculas com boa permeabilidade passiva. No entanto, ambos apresentaram baixa permeabilidade à BHE, o que, embora possa ser vantajoso no contexto de fármacos com alvo periférico, pode limitar o seu uso em aplicações no sistema nervoso central.

Por contraste, os compostos obtidos nas etapas de síntese mais avançadas (8a-9a), caracterizam-se por maior lipofilicidade (LogP entre 2,05 e 4,68), o que favorece a permeabilidade em membranas biológicas e da BHE, como previsto para todos exceto o composto (3). Contudo, esta maior hidrofobicidade refletiu-se negativamente na

solubilidade aquosa, com compostos como **(8a)**, **(8e)**, **(8f)**, **(9a)** e o composto comparativo do grupo de Zhao a apresentarem solubilidade classificada como moderada ($\text{LogS} < -4$), o que pode comprometer a biodisponibilidade oral.

Uma comparação direta entre os compostos **(8a)** e **(9a)**, estruturalmente relacionados, sendo **(9a)** o produto da reação de RC intramolecular de **(8a)**, evidencia que a ciclização levou a uma ligeira diminuição da lipofilicidade (de 4,53 para 4,09 em LogP), mantendo a permeabilidade BHE positiva e o mesmo padrão de solubilidade moderada. Esta semelhança sugere que a transformação estrutural foi conservadora do ponto de vista farmacocinético, embora relevante do ponto de vista sintético.

Por outro lado, a comparação entre **(8c)** e **(8d)**, compostos com o mesmo grupo funcional nas cadeias laterais, mas com pequena diferença no número de carbonos da cadeia carbonada, demonstra que a redução do comprimento da mesma (de **(8c)** para **(8d)**) resultou numa ligeira diminuição da lipofilicidade (LogP de 2,05 para 1,68), mantendo-se ambos como “muito solúveis” e com boa permeabilidade BHE. Estes dados indicam que pequenas variações estruturais influenciam favoravelmente o equilíbrio entre solubilidade e permeabilidade, sendo úteis para ajustes na otimização de derivados.

A inclusão dos compostos de referência “**Wang**” e “**Zhao**”, com estruturas bioativas reportadas na literatura, permitiu uma comparação adicional. O composto “**Wang**”, apesar de estruturalmente simples, mostrou boa solubilidade em água ($\text{LogS} = 2,29$), elevada absorção gastrointestinal e baixa permeabilidade BHE, tal como o composto **(3)**, sugerindo um perfil mais adequado para alvos periféricos. Já o composto “**Zhao**”, com elevada lipofilicidade (LogP 4,06) e permeabilidade BHE positiva, apresenta limitações na solubilidade ($\text{LogS} = -4,85$), estando alinhado com os desafios observados para compostos mais complexos como **(8f)** ou **(9a)**.

No que diz respeito à permeabilidade BHE, os resultados indicam que a maioria dos compostos ((4-9a) e “**Zhao**”) apresentam permeabilidade BHE positiva, o que sugere um potencial para atuação no SNC. Em contraste, os compostos **(3)** e “**Wang**” foram previstos como não permeáveis à BHE, possivelmente devido à sua menor lipofilicidade (LogP de 0,88 e -0,60, respetivamente). Esta menor lipofilicidade reduz a capacidade de atravessar barreiras biológicas lipofílicas como a BHE, o que pode ser vantajoso quando o alvo farmacológico se encontra em tecidos periféricos, minimizando potenciais efeitos adversos a nível do sistema nervoso central. Por outro lado, compostos mais lipofílicos

como **(8a)**, **(9a)** e “**Zhao**” (LogP entre 4,09 e 4,68) demonstraram permeabilidade BHE, o que pode ser útil em estratégias terapêuticas direcionadas ao SNC, embora envolva riscos adicionais de efeitos indesejados fora do alvo biológico.

Do ponto de vista estratégico, as modificações estruturais induzidas nas moléculas com o intuito de melhorar a reatividade química acabaram por impactar negativamente a solubilidade e, em alguns casos, tornaram os compostos mais dificeis de purificar experimentalmente.

A **Tabela 9** apresenta os dados previstos relativos ao potencial de ação bioquímica dos compostos sintetizados sobre enzimas do citocromo P450 (CYPs) e proteínas transportadoras de membrana com destaque para a glicoproteína-P (gp-P), envolvida na eliminação de compostos exógenos, e para a previsão de biodisponibilidade oral. Estes parâmetros são particularmente relevantes na avaliação preliminar da segurança e eficácia de potenciais candidatos a fármacos, permitindo antecipar possíveis interações medicamentosas e limitações farmacocinéticas.

A avaliação do perfil de interação metabólica dos compostos sintetizados, bem como dos dois compostos de referência (“**Wang**” e “**Zhao**”), permite antecipar riscos farmacocinéticos relevantes, sobretudo no contexto da metabolização hepática e do transporte ativo celular. Estes parâmetros são cruciais para prever a eficácia, segurança e viabilidade dos compostos como candidatos a fármacos orais.

Em relação à glicoproteína P (gp-P), a maioria dos compostos foi prevista como não substrato compatível, o que é benéfico, pois reduz a probabilidade da eliminação ativa do composto pelas células intestinais. A exceção foi o composto de Wang, previsto como substrato da gp-P, o que pode implicar menor biodisponibilidade oral ou menor acumulação intracelular em tecidos-alvo.

Do ponto de vista das enzimas do citocromo P450, os compostos como **(8a)**, **(8f)**, **(9a)** e “**Zhao**”, destacam-se como potenciais inibidores de múltiplas enzimas CYP, nomeadamente CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, enzimas envolvidas no metabolismo de numerosos fármacos. Esta capacidade de inibição múltipla levanta preocupações pois podem representar risco de interações medicamentosas importantes, caso sejam usados em coadministração com outros fármacos.

Tabela 9 Potencial de ação bioquímica sobre enzimas e proteínas de efluxo.

Composto	Substrato gp-P ^a	Inibidor CYP1A2	Inibidor CYP2C19	Inibidor CYP2C9	Inibidor CYP2D6	Inibidor CYP3A4	Biodisponibilidade
Wang	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	0,55
Zhao	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	0,55
3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0,55
4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0,55
8a	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,55
8b	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0,55
8c	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0,55
8d	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0,55
8e	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	0,55
8f	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
9a	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	0,55

^a gp-P – bomba de efluxo glicoproteína P

Por contraste, os compostos derivados da reação de RC (**3**) e (**4**) e os intermediários mais simples (**8b-8d**) revelaram um perfil mais “limpo” do ponto de vista metabólico, o que os torna, à partida, melhores candidatos a fármacos com menor risco de interferência metabólica e, por consequência, maior margem de segurança em fase pré-clínica.

Quanto à biodisponibilidade oral, em todos os compostos analisados, incluindo os de referência, foi uniforme (pontuação de 0,55), sugerindo absorção moderada, coerente com o perfil físico-químico discutido anteriormente. Embora este parâmetro seja apenas indicativo, confirma que, apesar da diversidade estrutural, os compostos possuem características consistentes com absorção oral moderada, servindo como referência útil no contexto de triagem de compostos promissores.

Para complementar a análise *in silico* e reforçar a viabilidade dos compostos como candidatos a fármacos, foram avaliados parâmetros adicionais associados ao perfil de fármaco ideal. Esta avaliação incluiu a verificação do cumprimento das regras de Lipinski (Lipinski et al., 2001), também conhecidas como “Regra dos 5”, que estabelecem critérios relacionados com peso molecular, lipofilicidade (LogP), número de doadores e aceitadores de ligações de hidrogénio. A violação destes critérios pode indicar baixa

biodisponibilidade oral. Além disso, foram analisadas as regras de Veber (Veber et al., 2002) e a presença de alertas estruturais indesejáveis, segundo os filtros PAINS e Brenk, que identificam subestruturas potencialmente problemáticas do ponto de vista farmacológico.

Foi ainda analisado o potencial dos compostos como candidatos a composto guia (*lead-likeness*), tendo em conta características como a massa molecular, número de rotores e lipofilicidade (XLOGP3), que ajudam a estimar a probabilidade de sucesso em fases mais avançadas de desenvolvimento. A acessibilidade sintética, expressa numa escala de 1 (fácil) a 10 (difícil), foi também considerada como um parâmetro relevante no contexto da viabilidade prática dos compostos.

Os resultados obtidos encontram-se resumidos na **Tabela 10**, permitindo identificar os compostos com melhor equilíbrio entre complexidade estrutural e favorabilidade farmacocinética.

A aplicação dos filtros clássicos de *druglikeness* confirmou que todos os compostos, incluindo os de referência (“Wang” e “Zhao”), cumpriram integralmente a regra de Lipinski (0 violações), um dos critérios mais amplamente aceites para avaliação de compostos candidatos a fármacos orais. Isto demonstra que, do ponto de vista do peso molecular, hidrofobicidade e contagem de átomos H-doadores/aceitadores, os compostos estão dentro da “janela” desejada.

A análise da regra de Veber, relacionada com a flexibilidade molecular e polaridade superficial, também foi favorável para a maioria dos compostos. A única exceção foi o derivado (**8f**), que violou o critério devido ao número elevado de rotações livres (*Rotors* > 10), indicando uma estrutura mais flexível, o que pode afetar negativamente a biodisponibilidade.

Quanto aos alertas estruturais PAINS, todos os compostos obtiveram pontuação zero, o que é altamente positivo, pois reduz a probabilidade de falsos positivos em ensaios biológicos, um desafio frequente na triagem de bibliotecas de compostos.

Tabela 10 Propriedades farmacocinéticas e perfil de fármaco ideal.

Composto	Regra de Lipinski (nº de violações)	Veber	PAINS (alertas)	Brenk (alertas)	Potencial do composto guia (nº de violações, descrição)	Acessibilidade sintética
Wang	Sim (0)	Sim	0	1 (ligação simples de oxigênio e azoto)	Não (1, MW<250)	3,69
Zhao	Sim (0)	Sim	0	0	Não (2, MW>350, XLOGP3>3,5)	3,51
3	Sim (0)	Sim	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (2, MW<250, Rotors>7)	3,25
4	Sim (0)	Sim	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (1, MW<250)	2,08
8a	Sim (0)	Sim	0	1 (michael_acceptor_1)	Não (2, Rotors>7, XLOGP3>3.5)	2.54
8b	Sim (0)	Sim	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (2, MW<250, Rotors>7)	2.79
8c	Sim (0)	Sim	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (2, MW<250, Rotors>7)	2.56
8d	Sim (0)	Sim	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (1, MW<250)	2.60
8e	Sim (0)	Sim	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (2, Rotors>7, XLOGP3>3.5)	3.22
8f	Sim (0)	Não (1 violação, Rotors>10)	0	2 (michael_acceptor_1, more_than_2_esters)	Não (3, MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3.5)	2.99
9a	Sim (0)	Sim	0	0	Não (1, XLOGP3>3.5)	3.34

No entanto, o número de alertas estruturais Brenk e a presença de elementos reativos (*Michael acceptors*) em praticamente todos os compostos indicam a necessidade de cuidado adicional. Compostos como (3) e (4), e derivados (8) apresentam dois alertas Brenk, relacionados com a instabilidade estrutural (ésteres múltiplos) e grupos reativos. Ainda assim, estes alertas são comuns em compostos biologicamente ativos e não

invalidam o seu uso, mas apontam para a necessidade de futura modificação estrutural, caso sejam considerados candidatos principais.

A análise do “potencial como composto guia” considerou critérios adicionais, como o número de rotações livres e a hidrofobicidade (XLOGP3). Vários compostos como **(8a)**, **(8e)**, **(8f)**, **(9a)** e “**Zhao**” foram classificados como “não recomendados” principalmente devido à elevada lipofilicidade ou número excessivo de rotações livres. Por outro lado, compostos mais simples como **(3)**, **(4)** e “**Wang**” demonstraram um perfil mais equilibrado, com apenas 1 ou 2 violações, sendo considerados atualmente mais promissores para desenvolvimento futuro.

Ainda assim, a acessibilidade sintética foi geralmente favorável (valores entre 2,08 e 3,69), incluindo os de referência. Isto indica que, apesar das variações estruturais, todos os compostos apresentam um grau de complexidade que não inviabiliza a sua obtenção em contexto laboratorial, o que é um fator importante para trabalhos de investigação futuros.

3.4. Potenciais alvos biológicos dos compostos sintetizados

Com o objetivo de avaliar o potencial bioativo dos compostos sintetizados, foi utilizada a ferramenta SEA (*Similarity Ensemble Approach*) (Keiser et al., 2007), que permite prever alvos moleculares prováveis com base na semelhança estrutural com ligandos conhecidos. Para cada composto selecionado, foram submetidas as respetivas estruturas em formato SMILES na plataforma SEA (<https://sea.bkslab.org>), tendo sido obtida uma lista de proteínas ou enzimas com probabilidade estatisticamente significativa de interação.

Os resultados estão organizados em tabelas individuais, com destaque para os alvos com maior relevância estatística (valor-p) e/ou interesse funcional conhecido, como proteínas humanas envolvidas em vias metabólicas, inflamatórias, epigenéticas ou neurológicas. Esta análise complementa as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas discutidas anteriormente (**tópico 3.3**) e visa identificar os prováveis alvos biológicos, muito útil para futuras aplicações farmacológicas ou na modificação estrutural de intermediários sintéticos reativos.

No caso do composto **(3)**, a análise não resultou na identificação de alvos moleculares com relevância estatística (valor-p significativo). Este resultado pode indicar que a sua

estrutura não apresenta similaridade suficiente com ligandos conhecidos para permitir uma previsão de simulação fiável.

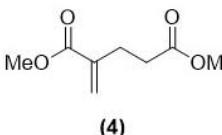
Ainda assim, a ausência de previsões não invalida o interesse do compostos, podendo significar que atua por mecanismos menos explorados ou que possui um perfil de interação distinto dos descritos na literatura, reforçando a necessidade de investigação experimental para avaliar a sua bioatividade.

Procede-se agora à análise do composto (4), resultado de uma reação de RC intermolecular entre moléculas semelhantes. A **Tabela 11** apresenta os alvos moleculares previstos, que sugerem uma possível interferência em processos epigenéticos e de sinalização celular.

O composto (4) apresentou um perfil de interação diversificado relevando seis proteínas-alvo relevantes identificadas com valor-p estatisticamente significativos na análise pelo SEA. Entre elas, destaca-se a histona acetiltransferase (KAT2B), uma enzima envolvida na regulação epigenética através da acetilação de histonas, influenciando diretamente a regulação da expressão genética. A semelhança estrutural do composto (4) com ligandos dessa proteína ($p = 5,423 \times 10^{-13}$) sugere uma possível capacidade de interferência com mecanismos epigenéticos, com potenciais aplicações em áreas como inflamação, proliferação celular e oncologia.

Outro alvo identificado, PHF8, é uma histona lisina desmetilase que também participa na modificação epigenética da cromatina. A presença simultânea de dois alvos associados à regulação epigenética aponta para um perfil estrutural compatível com a semelhança de cofatores naturais ou com uma atuação como inibidor competitivo, conferindo ao composto (4) relevância como regulador da expressão genética.

Tabela 11 Principais alvos moleculares previstos para o composto (4) pela abordagem SEA.

Composto	Target ID	Nome do alvo	Descrição	Valor-p	MaxTC
 (4)	KAT2B_HUMAN	KAT2B	Histona acetiltransferase KAT2B	$5,423 \times 10^{-13}$	0,31
	ERR3_MOUSE	Esrrg	Receptor gama relacionado ao estrogénio (murino)	$6,213 \times 10^{-9}$	0,32
	A0A0C7ACN7_PSEAI	pqsD	3-oxoacil-ACP sintase (P. aeruginosa)	$3,244 \times 10^{-7}$	0,31
	KS6B2_HUMAN	RPS6KB2	Proteína ribossómica S6 quinase beta-2	$1,092 \times 10^{-6}$	0,28
	PHF8_HUMAN	PHF8	Histona lisina desmetilase PHF8	$1,166 \times 10^{-6}$	0,28
	PTN13_HUMAN	PTPN13	Tirosina-proteína fosfatase não-receptora tipo 13	$2,473 \times 10^{-6}$	0,29

Além destes, o composto mostrou afinidade com RPS6KB2, uma quinase envolvida em vias de sinalização intracelular associadas à resposta a fatores de crescimento e ao metabolismo celular. Este resultado reforça o potencial do composto como regulador da transdução de sinais celulares. Adicionalmente, o alvo PTPN13, uma tirosina fosfatase não-recetora, está envolvido em cascatas de sinalização ligadas ao citoesqueleto e à apoptose, sugerindo possíveis aplicações do composto (4) em contextos terapêuticos como a neuroproteção ou a oncologia.

Foram também identificados dois alvos não-humanos: Esrrg, um receptor murino relacionado ao estrogénio, e pqsD, uma enzima bacteriana. Embora não correspondam a alvos diretamente humanos, a semelhança estrutural observada com ligandos endócrinos e bioativos sugere um potencial de bioatividade cruzada, que poderá ser explorado em modelos pré-clínicos ou aplicações antimicrobianas.

Quando comparado com o composto **(3)**, o composto **(4)** exibiu um perfil de interação mais amplo, abrangendo proteínas reguladoras nucleares e enzimas associadas à regulação epigenética. Esta diferença é coerente com maior lipofilicidade do composto **(4)**, características que poderão facilitar a sua penetração em compartimentos celulares como o núcleo.

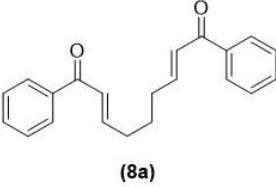
Em suma, os resultados obtidos pelo SEA sustentam a hipótese de que o composto **(4)**, além de atuar como intermediário reativo em síntese orgânica, apresenta potencial significativo como candidato bioativo, com capacidade de interferência em vias epigenéticas e de sinalização intracelular, sendo relevante tanto para aplicações sintéticas como para investigações farmacológicas futuras.

Para aprofundar esta linha de análise em compostos mais funcionalizados e lipofílicos, apresenta-se de seguida o composto **(8a)**, cujos alvos moleculares se encontram resumidos na **Tabela 12**.

O composto **(8a)** revelou um perfil farmacológico amplamente diversificado, com um número elevado de potenciais alvos moleculares identificados. A elevada densidade e diversidade de interações previstas refletem a sua estrutura mais funcionalizada e lipofílica, como anteriormente discutido. Os alvos mais relevantes incluem enzimas envolvidas em metabolismo hepático, processos oxidativos, vias inflamatórias, mecanismos epigenéticos e até neuromodulação.

Entre os principais alvos, destacam-se as enzimas CES1 e CES2 (carboxilesterases hepáticas 1 e 2), fortemente associadas à metabolização de ésteres e pró-fármacos. A elevada similaridade do composto com ligandos destas enzimas sugere que poderá ser rapidamente biotransformado em meio fisiológico, o que levanta a hipótese de utilização como um composto de libertação controlada ou pró-fármaco.

Tabela 12 Principais alvos moleculares previstos para o composto (8a) pela abordagem SEA.

Composto	Target ID	Nome do alvo	Descrição	Valor-p	MaxTC
 (8a)	EST1_RABIT	CES1	Carboxilesterase hepática 1	$1,598 \times 10^{-55}$	0,43
	SSDH_HUMAN	ALDH5A1	Succinato-semialdeído desidrogenase mitocondrial	$5,166 \times 10^{-42}$	0,33
	TRXR1_RAT	TXNRD1	Tiorredoxina redutase 1	$5,525 \times 10^{-40}$	0,32
	RCOR3_HUMAN	RCOR3	Correpressor REST 3 (modulador epigenético)	$7,528 \times 10^{-39}$	0,31
	TCMO_HELTU	CYP73A1	Trans-cinamato 4-monooxigenase (via fenilpropanóide vegetal)	$1,443 \times 10^{-37}$	0,30
	EST2_HUMAN	CES2	Carboxilesterase 2	$5,399 \times 10^{-31}$	0,42
	GABT_HUMAN	ABAT	GABA transaminase	$5,245 \times 10^{-27}$	0,33
	KAT5_HUMAN	KAT5	Histona acetyltransferase (Tip60)	$6,795 \times 10^{-26}$	0,32
	LOX5_RAT	ALOX5	5-lipoxigenase (via inflamatória)	$1,724 \times 10^{-18}$	0,47
	NF2L2_HUMAN	NFE2L2	Fator de transcrição NRF2 (defesa oxidativa)	$2,953 \times 10^{-9}$	0,43

Nota: Devido ao número elevado de alvos, foram destacados os mais significativos com $p < 10^{-20}$ ou relevância funcional direta para química medicinal/biológica.

O composto **(8a)** também demonstrou potencial de interação com enzimas redox, como a tiorredoxina redutase 1 (TXNRD1) e a succinato-semialdeído desidrogenase mitocondrial (ALDH5A1), o que indica uma possível implicação em processos de defesa antioxidante e metabolismo intermediário. Estes resultados, com conjugação com a previsão de permeabilidade à barreira hematoencefálica, reforçam a hipótese de que o composto poderá atuar em contextos de stress oxidativo celular e neuroprotecção.

Adicionalmente, o composto mostrou afinidade para proteínas envolvidas na regulação epigenética, nomeadamente KAT5 (histona acetiltransferase) e RCOR3 (correpressor REST 3), sugerindo que poderá influenciar diretamente a regulação da expressão genética. Essa capacidade de semelhança a cofatores de enzimas nucleares é coerente com a presença de duplas ligações conjugadas e grupos eletrófilos estabilizados, típicos de ligandos epigenéticos naturais.

Outra vertente relevante é a possível atuação do composto no sistema nervoso central, dada a previsão de interação com a GABA transaminase (ABAT) e transportadores GABA dependentes de sódio e cloreto, além de receptores associados, como o CABRB1. Estas previsões, aliadas à sua permeabilidade BHE, indicam um potencial neuromodulador que poderá ser explorado em estudos posteriores.

Também foram identificados alvos não humanos, como enzimas microbianas e vegetais, incluindo beta-lactamases, anidrases carbónicas bacterianas e citocromos P450 de plantas, o que sugere que a estrutura do composto (**8a**) simula padrões moleculares amplamente preservados na natureza. Este comportamento reforça o seu potencial como base para o desenvolvimento de agentes microbianos ou antifúngicos.

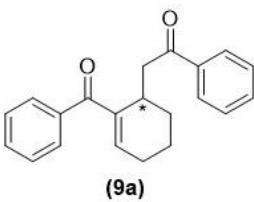
Em conjunto, os resultados obtidos para o composto (**8a**) indicam que, para além de um intermediário de interesse em síntese orgânica, este possui características estruturais compatíveis com uma atividade biológica multifuncional, com relevância em processos metabólicos, inflamatórios, epigenéticos e neurológicos. Esta versatilidade poderá ser explorada em contextos experimentais diversos, justificando o seu destaque entre os compostos analisados neste estudo.

Para concluir a análise SEA dos compostos sintetizados, apresenta-se de seguida a avaliação do composto (**9a**), que se destaca pela sua seletividade por receptores neuronais e transportadores associados à neurotransmissão e homeostase metabólica. A **Tabela 13** sintetiza os principais alvos moleculares previstos para esta estrutura.

O composto (**9a**) revelou um perfil de interação marcadamente centrado em receptores neuronais e transportadores de neurotransmissores, sugerindo um possível papel como regulador de processos neurológicos e neuroendócrinos. Entre os alvos mais significativos destacam-se os receptores de adiponectina (ADIPOR1 e ADIPOR2), envolvidos na homeostase da glicose e dos lípidos, o que poderá estar relacionado com a

natureza do esqueleto carbonado do composto e a sua potencial adaptação a substrato endógenos.

Tabela 13 Principais alvos moleculares previstos para o composto 9a pela abordagem SEA.

Composto	Target ID	Nome do alvo	Descrição	Valor-p	MaxTC
 (9a)	ADIPOR1_HUMAN	ADIPOR1	Receptor da adiponectina tipo 1 (metabolismo da glicose e ácidos gordos)	$2,707 \times 10^{-37}$	0,30
	ADIPOR2_HUMAN	ADIPOR2	Receptor da adiponectina tipo 2	$2,707 \times 10^{-37}$	0,30
	SIGMAR1_MOUSE	SIGMAR1	Receptor intracelular sigma-1 (neuromodulação, stress oxidativo)	$8,070 \times 10^{-26}$	0,36
	SLC18A2_RAT	VMAT2	Transportador vesicular de aminas (dopamina, serotonina, etc.)	$5,252 \times 10^{-25}$	0,38
	DRD2_MOUSE	DRD2	Receptor dopaminérgico D2 (neurotransmissão)	$5,740 \times 10^{-24}$	0,35
	SLC22A7_RAT	SLC22A7	Transportador renal de substratos orgânicos	$9,719 \times 10^{-24}$	0,29
	HAOX1_HUMAN	HAO1	Oxidase de hidroxiácidos (metabolismo peroxissomal)	$9,520 \times 10^{-23}$	0,32
	SLC6A1_HUMAN	GAT1	Transportador de GABA (sistema nervoso central)	$1,424 \times 10^{-11}$	0,30

Nota: Devido ao elevado número de alvos previstos pelo SEA, foram incluídos apenas os com maior relevância funcional e p-valores inferiores a 10^{-10} , privilegiando alvos com importância farmacológica reconhecida nas áreas de metabolismo, neurociência e sinalização celular.

A afinidade com receptores sigma-1 (SIGMAR1) e dopaminérgicos (DRD2) sugere um interesse particular para o estudo de funções neurocognitivas, regulação de dopamina

e stress oxidativo, áreas tradicionalmente exploradas no desenvolvimento de fármacos para depressão, esquizofrenia e distúrbios neurodegenerativos. Esta observação é reforçada pela previsão de interação com o VMAT2, um transportador vesicular de aminas associado à recaptação e armazenamento de neurotransmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina.

Além do impacto neurológico, o composto mostrou afinidade com transportadores renais (SLC22A7) e de GABA (SLC6A1), bem como a oxidase HAO1, uma enzima peroxissomal envolvida no metabolismo de hidroxiácidos. Estes alvos ampliam a perspectiva funcional do composto, sugerindo que o composto poderá atuar tanto em tecidos periféricos como no sistema nervoso central, o que demonstra um potencial de distribuição ampla no organismo e possível interesse farmacológico em diferentes contextos clínicos.

A análise *in silico* conduzida neste capítulo, baseada na abordagem SEA (*Similarity Ensemble Approach*), permitiu prever, com base em semelhança estrutural, os possíveis alvos moleculares associados aos compostos sintetizados na presente dissertação. Esta metodologia revelou-se útil para antecipar interações bioquímicas relevantes e orientar o potencial bioativo dos compostos mesmo na ausência de ensaios biológicos *in vitro*.

Os resultados demonstraram variação significativa na diversidade e especificidade dos alvos moleculares entre os compostos, refletindo diretamente as suas diferenças estruturais, grupos funcionais e propriedades físico-químicas. Compostos como **(8a)** destacaram-se pela ampla gama de alvos e elevada significância estatística, sugerindo um perfil multialvo com potencial versatilidade farmacológica. Por outro lado, compostos como **(4)** e **(9a)** revelaram afinidade mais dirigida a classes específicas de proteínas, nomeadamente enzimas epigenéticas e receptores neuronais, respectivamente, o que aponta para possíveis aplicações direcionadas em contextos terapêuticos específicos, como regulação epigenética ou neurofarmacologia.

A recorrência de certos alvos (como GFPT1, VMAT2, PHF8, CES1 e LOX15) ao longo da série reforça a consistência estrutural dos compostos e a possibilidade de existência de um núcleo farmacofórico comum. Estes padrões poderão servir de base para futuras modificações estruturais ou desenvolvimento de análogos mais seletivos.

Em suma, os dados obtidos não só apoiam a validade dos compostos sintetizados como potenciais intermediários-chave na síntese de potenciais candidatos a compostos

antitumorais, mas também abrem novas perspetivas para a sua exploração bioativa, seja como sondas químicas, protótipos moleculares ou candidatos para triagem biológica em modelos celulares ou enzimáticos.

4. Conclusão e Perspetivas Futuras

Este trabalho explorou o potencial da reação de RC, sobretudo na sua versão intramolecular, como ferramenta sintética promissora na construção de novas estruturas quirais com relevância farmacológica, particularmente com potencial atividade anticancerígena. As reações realizadas permitiram não só validar a viabilidade desta metodologia como também otimizar condições reacionais que poderão ser fundamentais para o desenvolvimento de novas variantes assimétricas mais eficientes.

A aplicação da reação de RC na síntese de compostos funcionalizados revelou-se eficaz na formação de estruturas moleculares complexas, passíveis de posterior modificação estrutural. As abordagens testadas evidenciaram que, apesar dos desafios estereoquímicos ainda associados a esta transformação, a sua versatilidade continua a torná-la altamente atrativa na síntese de compostos bioativos.

A avaliação *in silico* constituiu uma etapa complementar relevante, permitindo prever propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e de interação metabólica dos compostos sintetizados. As simulações realizadas no software SwissADME possibilitaram a identificação de parâmetros críticos, como solubilidade, lipofilicidade, absorção gastrointestinal, permeabilidade à BHE e potencial de interação com enzimas do citocromo P450 e proteínas transportadoras de membrana. Estes dados oferecem um primeiro enquadramento de viabilidade dos compostos como candidatos a fármacos orais, bem como orientações estratégicas para futuras modificações estruturais que visem otimizar o perfil farmacocinético e reduzir potenciais interações farmacológicas.

Como perspetiva futura, propõe-se aprofundar o estudo de uma nova classe de diésteres α,β -insaturados, como ilustrado na **Figura 13**, que poderão funcionar como intermediários-chave para a obtenção de uma vasta gama de derivados com grupos funcionais distintos. Estes compostos contêm duas ligações duplas conjugadas, conferindo-lhes um elevado potencial para participarem em múltiplas transformações,

nomeadamente hidrogenações seletivas, reações de Heck, hidratações ou acoplamentos C–C.

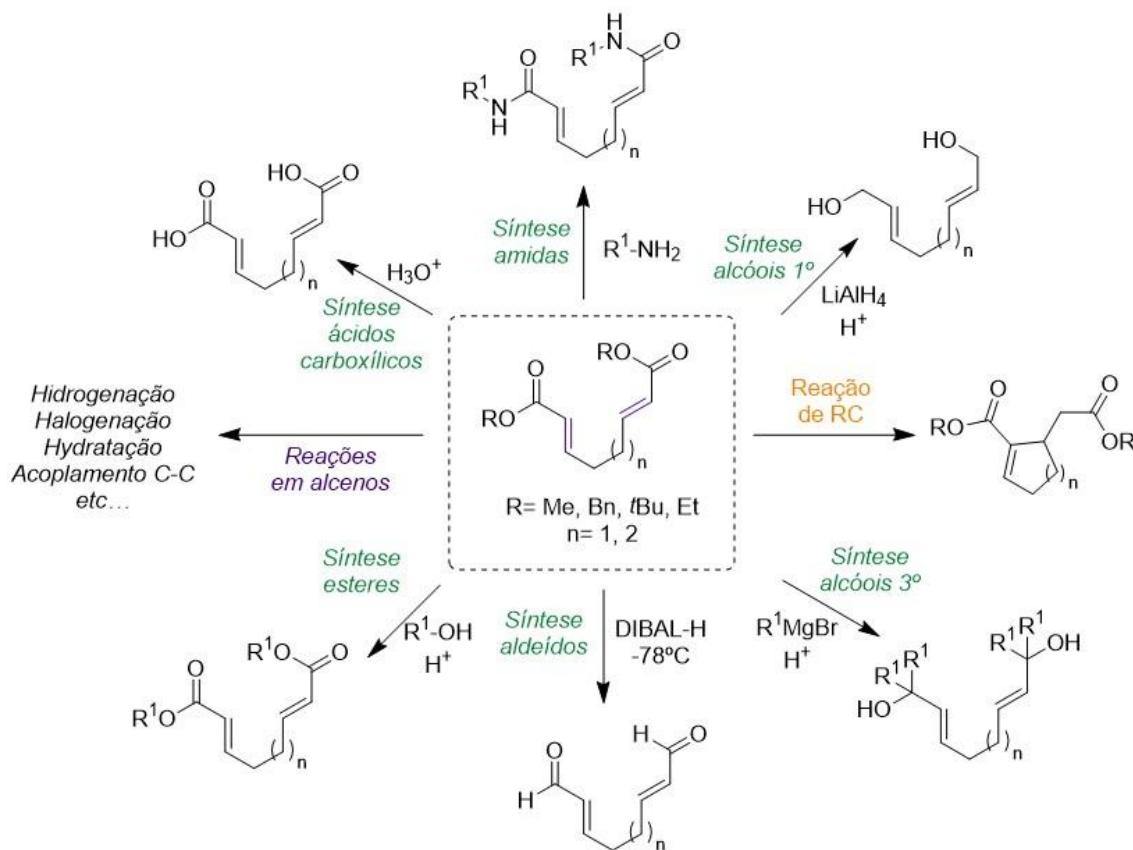


Figura 13 Potencial de transformação estrutural dos diésteres α,β -insaturados como intermediários sintéticos versáteis.

Além disso, a possibilidade de realizar eficientemente a reação de RC a partir destes substratos permitiria aceder a novas estruturas cíclicas e funcionalmente diversificadas com elevado valor estratégico para o *design* racional de fármacos. A funcionalização seletiva desses sistemas abre ainda portas à obtenção de álcoois primários e terciários, ésteres, amidas, aldeídos e ácidos carboxílicos, ampliando significativamente o leque de compostos-alvo. A diversidade estrutural acessível a partir deste intermediário torna-o particularmente promissor para futuras aplicações em síntese orgânica avançada e química medicinal.

Em suma, os resultados obtidos servem de base sólida para futuros desenvolvimentos e reforçam o valor da reação de RC no contexto da síntese de novas entidades moleculares com interesse terapêutico. A continuação deste trabalho deverá centrar-se na expansão da

aplicabilidade desta reação a sistemas mais complexos e assimétricos, bem como na exploração sistemática da bioatividade e perfil farmacocinético dos produtos obtidos, reforçando a sua transição para fases mais avançadas de investigação em química medicinal.

5. Parte Experimental

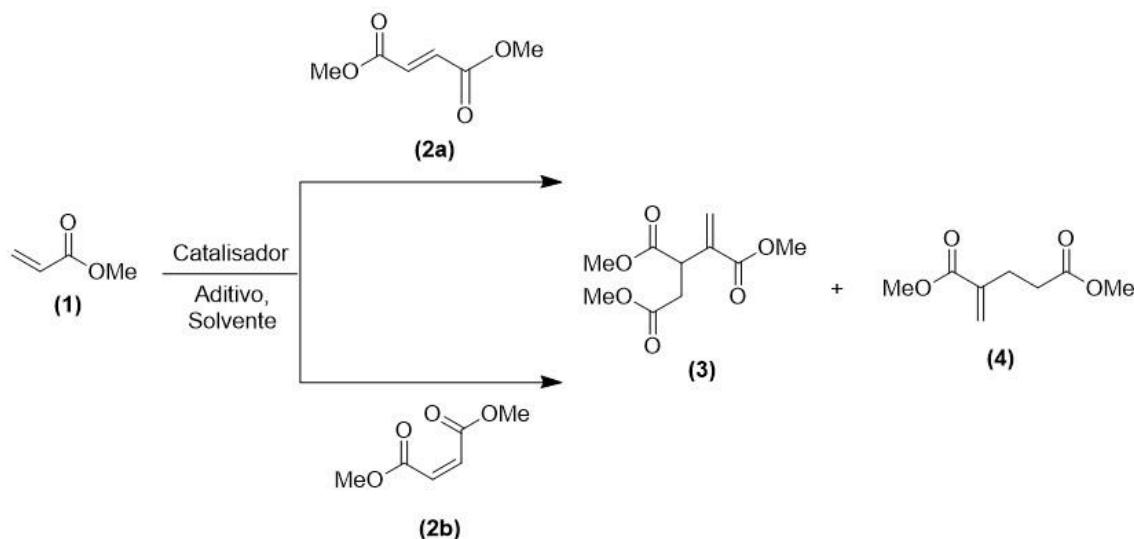
5.1. Reagentes, materiais e equipamento

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram adquiridos a fornecedores comerciais (Sigma-Aldrich, BLDPharma, Alfa Aesar, Acros, TCI), com grau de pureza igual ou superior a 97%, e utilizados tal como recebidos, salvo indicação em contrário. O trabalho experimental descrito neste trabalho foi realizado no Laboratório de Química Orgânica (lab 029) da Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Évora. As reações descritas foram realizadas em balões de vidro ou no reator Radley's 12-position Carousel®, sob condições atmosféricas normais ou sob atmosfera inerte (azoto). Foram monitorizadas através de cromatografia de camada fina (CCF) utilizando placas de alumínio revestidas com sílica gel Kieselgel 60 F254 (Merck e Macherey–Nagel). As placas de CCF foram eluídas com os eluentes adequados e em seguida reveladas numa câmara escura com uma lâmpada de ultravioleta (com comprimento de onda de 254 e 366 nm) e/ou utilizando vários reveladores (ácido fosfomolibídico em etanol, uma solução de permanganato de potássio, vanilina em etanol), com posterior aquecimento com pistola de ar quente. A purificação e isolamento de compostos de interesse foi realizada através de cromatografia líquida em coluna de vidro utilizando sílica gel de 60Å (Carlo-Erba ou Merck, 63-200 μM) como fase estacionária e o sistema de eluentes mais adequado (Hex/AcOEt, Hex/Et₂O ou CH₂Cl₂/CH₃OH) como fase móvel.

Os compostos obtidos foram caracterizados utilizando o aparelho de RMN, um dispositivo Bruker Advance III HD de 400 MHz. Os desvios químicos (δ) foram estabelecidos em ppm em relação ao solvente deuterado utilizado: CDCl₃, ¹H: δ = 7,26 ppm, ¹³C: δ = 77,2 ppm. As constantes de acoplamento (J) são descritas em Hertz e relativas à multiplicidade do sinal. As enantioseletividades foram determinadas num aparelho de HPLC (Hitachi Primaide) com um detetor de ultravioleta (1410 series), utilizando uma coluna quiral e eluição isocrática.

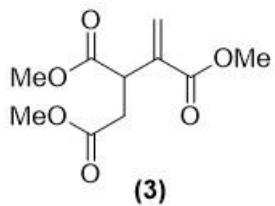
Todos os ensaios experimentais foram realizados em condições controladas de segurança, sob *hotte* com ventilação, com o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) adequados, e de acordo com as normas do laboratório.

5.2. A reação de RC Intermolecular



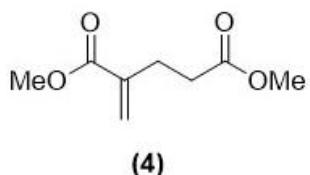
Procedimento geral: Num balão de vidro ou num tubo do reator Radley's®, sob atmosfera inerte, foram colocados o acrilato de metilo (1) (1-3 equivalentes), o fumarato ou maleato de dimetilo ((2a) ou (2b), respetivamente) (1-2 equivalentes), o catalisador (10-100 mol%), aditivo (0.5-1 equivalentes) e o solvente (2 mL), sem recorrer a nenhuma ordem específica. A mistura reacional foi deixada em agitação sob condições de temperatura e tempo específicos para cada reação, e monitorizada por CCF. Após término da reação, o solvente foi evaporado e a mistura reacional submetida a purificação por cromatografia de coluna com sílica gel, usando misturas Hex/AcOEt (1/2) ou Hex/Et₂O (5/1) como eluente.

(E)-1,2,3-tricarboxilato-but-3-eno de tri-metilo (3), foi obtido na forma de um óleo incolor.



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.61 (dd, *J*= 16.8, 6.5 Hz, CH₂, 1H), 3.03 (dd, *J*= 16.8, 8.1 Hz, CH₂, 1H), 3.67 (s, OCH₃, 3H), 3.78 (s, OCH₃, 3H), 3.76 (s, OCH₃, 3H), 3.98-4.01 (m, CH, 1H), 5.75 (s, =CH₂, 1H), 6.33 (s, =CH₂, 1H) ppm;

¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 35.81 (CH₂), 43.71 (CH), 52.02 (OCH₃), 52.36 (OCH₃), 52.57 (OCH₃), 128.30 (=CH₂), 137.46 (C), 166.05 (C=O), 171.98 (C=O), 172.43 (C=O) ppm.



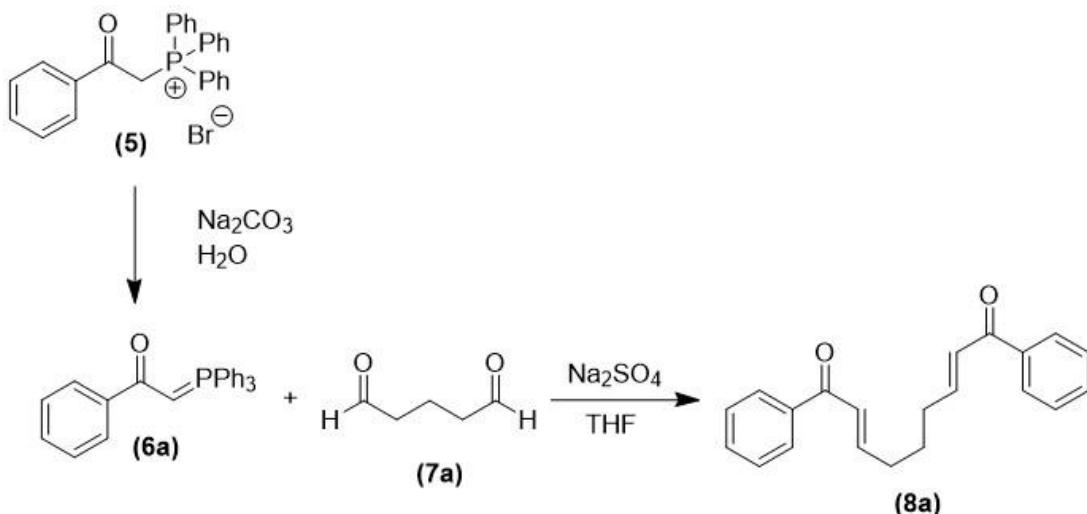
2-Metilenopentanedioato de dimetilo **(4)**, foi obtido na forma de um óleo incolor.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.49-2.53 (m, CH₂, 2H), 2.61-2.65 (m, CH₂, 2H), 3.66 (s, OCH₃, 3H), 3.75 (s, OCH₃, 3H), 5.59-5.60 (m, =CH₂, 1H), 6.18 (s br, =CH₂, 1H) ppm;

¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 27.45 (CH₂), 33.03 (CH₂), 51.74 (OCH₃), 52.04 (OCH₃), 126.12 (=CH₂), 138.89 (C), 167.24 (C=O), 173.26 (C=O) ppm.

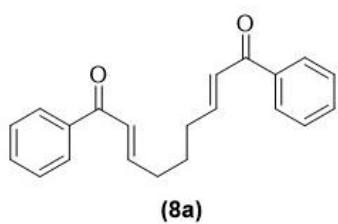
5.3. A reação de RC Intramolecular

5.3.1. Síntese de (2E,7E)-1,9-difenilnona-2,7-dieno-1,9-diona (8a)



Procedimento geral: Num balão de vidro ou num tubo do reator Radley's®, sob atmosfera inerte, foram colocados o brometo de fenacilotrifenilfosfônio **(5)** (5 g, 1.1x10⁻² mol), Na₂CO₃ (8 g, 7.7x10⁻² mol, 7 equivalentes) e H₂O destilada (70 mL). A mistura

reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 24 h, e monitorizada por CCF. Após término da reação, a mistura reacional foi filtrada com filtro de papel para retirar o excesso de base e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente foi evaporado no evaporador rotativo para se obter o composto **(6a)** (3.87 g, 1×10^{-2} mol, 91% rendimento), que foi utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação. Ao 1-fenilo-2-(trifenilfosforanilideno)etanona **(6a)** (3.7 g, 9.7×10^{-3} mol, 2.2 equivalentes), foram adicionados o glutaraldeído **(7a)** (0.8 mL, 4.4×10^{-3} mol, 1 equivalente), Na_2SO_4 (5 g) e THF (50 mL), sem recorrer a nenhuma ordem específica. A mistura reacional foi deixada em agitação a 75 °C por 24 h, e monitorizada por CCF. Após término da reação, a mistura reacional foi filtrada para um balão de vidro e lavada com AcOEt , e o solvente foi evaporado e a mistura reacional submetida a purificação por cromatografia de coluna com sílica gel, usando misturas de Hex/ AcOEt (9/1), (5/1) e (1/1) como eluente.

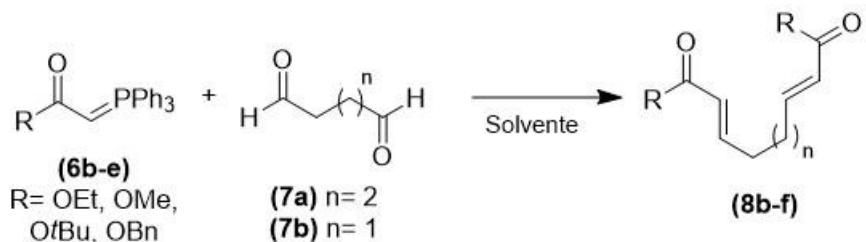


(*2E,7E*)-1,9-Difenilenona-2,7-dieno-1,9-diona **(8a)** (1.09 g, 82 %), foi obtido na forma de um óleo amarelo claro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.74-1.80 (m, CH_2 , 2H), 2.37-2.43 (m, CH_2 , 4H), 6.92 (dt, $J = 15.4, 1.3$ Hz, $=\text{CH}$, 2H), 7.03-7.10 (m, $=\text{CH}$, 2H), 7.45-7.49 (m, Ar, 4H), 7.54-7.58 (m, Ar, 2H), 7.92-7.94 (m, Ar, 4H) ppm;
 $^{13}\text{C APT RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 26.77 (CH_2), 32.28 (CH_2), 126.54 ($=\text{CH}$), 128.64 (CH), 128.68 (CH), 132.87 (CH), 137.91 (C), 148.69 ($=\text{CH}$), 190.75 (C=O) ppm.

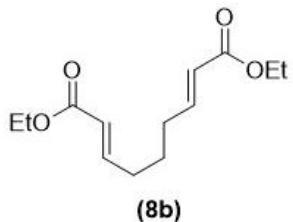
HPLC (Chiraldak AD-H, *n*-hexano/*i*-PrOH (90/10), 0.8 mL·min⁻¹, 254 nm): tr= 40,3 min.

5.3.2. Síntese de derivados dicetonas lineares com os mesmos substituintes



Procedimento geral: Num balão de vidro ou num tubo do reator Radley's®, sob atmosfera inerte, foram colocados o iletó de fósforo (**6b-e**) (3 equivalentes), o aldeído (**7a, 7b**) (1 equivalente), Na₂SO₄ (7 equivalentes) e THF (60-70 mL) ou tolueno (30 mL) para n= 2 e CH₂Cl₂ (50 mL) para n= 1, sem recorrer a nenhuma ordem específica. A mistura reacional foi deixada em agitação sob condições de temperatura e tempo específicos para cada reação, e monitorizada por CCF. Após término da reação, a mistura reacional foi filtrada para um balão de vidro e o sólido lavado com Et₂O. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo e o produto crude submetido a purificação por cromatografia de coluna com sílica gel, usando misturas de Hex/AcOEt (9/1) e (5/1) para R= OEt e éter de petróleo/Et₂O (70/30) para R= OMe, OBn e O*t*Bu como eluente.

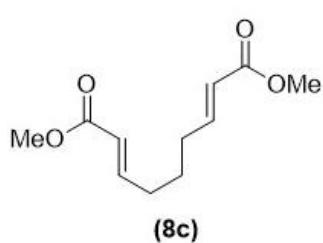
2,7-Dienodioato-(2*E*,7*E*)-enona de dietilo (**8b**) (0.23 g, 72 %), foi obtido na forma de um óleo incolor.



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.27 (t, *J*= 8 Hz, CH₃, 6H), 1.60-1.66 (m, CH₂, 2H), 2.19 (m, CH₂, 4H), 4.17 (q, *J*= 7.1 Hz, CH₂, 4H), 5.81 (dt, *J*= 15.6, 1.5 Hz, =CH, 2H), 6.91 (dt, *J*= 15.6, 7.0 Hz, =CH, 2H) ppm;

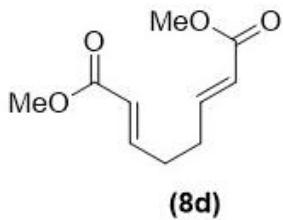
¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14.37 (CH₃), 26.40 (CH₂), 31.52 (CH₂), 60.35 (CH₂), 122.07 (=CH), 148.16 (=CH), 166.66 (C=O) ppm.

2,7-Dienodioato-(2*E*,7*E*)-enona de dimetilo (**8c**) (2.33 g, >99 %), foi obtido na forma de um óleo incolor.



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.59-1.66 (m, CH₂, 2H), 2.19-2.25 (m, CH₂, 4H), 3.72 (s, OCH₃, 6H), 5.82 (dt, *J*= 15.7, 1.6 Hz, =CH, 2H), 6.92 (dt, *J*= 15.6, 7.0 Hz, =CH, 2H) ppm;

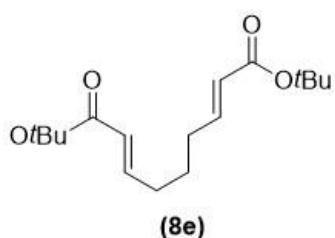
¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 26.41 (CH₂), 31.86 (CH₂), 51.59 (OCH₃), 121.69 (=CH), 148.47 (=CH), 167.17 (C=O) ppm.



(2E,6E)-Octa-2,6-dienodioato de dimetilo **(8d)** (0.41 g, 36 %), foi obtido na forma de um óleo incolor.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34-2.35 (m, CH₂, 4H), 3.69 (s, OCH₃, 6H), 5.80-5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, =CH, 2H), 6.86-6.93 (m, =CH, 2H) ppm;

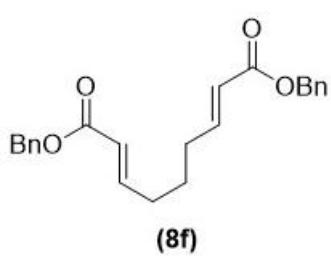
¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 30.48 (CH₂), 51.56 (OCH₃), 122.00 (=CH), 147.25 (=CH), 166.81 (C=O) ppm.



2,7-Dienodioato-(2E,7E)-enona de di-*terc*-butilo **(8e)** (3.12 g, >99 %), foi obtido na forma de um óleo incolor.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.45 (s, CH₃, 18H), 1.57-1.60 (m, CH₂, 2H), 2.14-2.20 (m, CH₂, 4H), 5.72 (dt, *J* = 15.6, 1.5 Hz, =CH, 2H), 6.80 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, =CH, 2H) ppm;

¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 26.50 (CH₂), 28.22 (CH₃), 31.38 (CH₂), 80.21 (C), 123.68 (=CH), 146.95 (=CH), 166.03 (C=O) ppm.

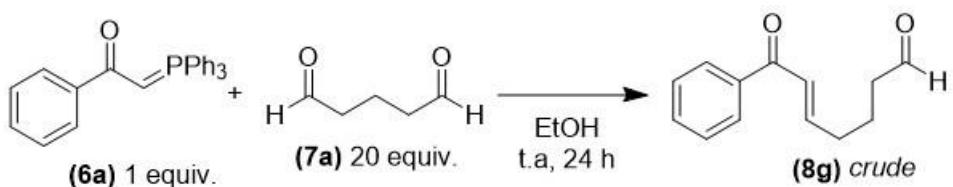


2,7-Dienedioato-(2E,7E)-enona de dibenzilo **(8f)** (3.94 g, >99 %), foi obtido na forma de um óleo amarelo claro.

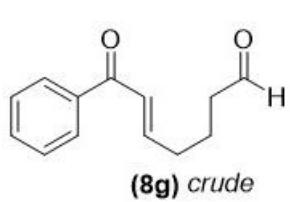
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.60-1.67 (m, CH₂, 2H), 2.21-2.27 (m, CH₂, 4H), 5.18 (s, CH₂, 4H), 5.89 (dt, *J* = 15.6, 1.5 Hz, =CH, 2H), 6.95-7.02 (m, =CH, 2H), 7.32-7.39 (m, Ar, 10H) ppm;

¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 26.29 (CH₂), 31.57 (CH₂), 66.21 (CH₂), 121.75 (=CH), 128.30 (CH), 128.32 (CH), 128.66 (CH), 136.14 (C), 148.84 (=CH), 166.39 (C=O) ppm.

5.3.3. Síntese de derivados cetonas lineares com substituintes diferentes



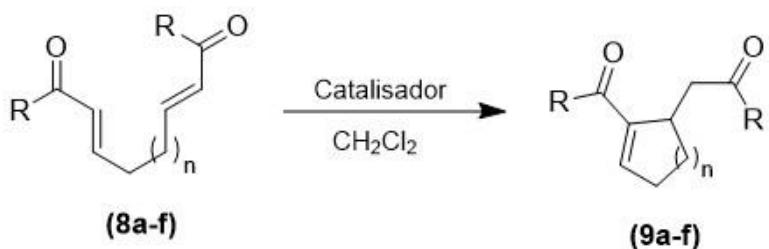
Procedimento geral: Num balão de vidro ou num tubo do reator Radley's® foram colocados 1,0 g de iletó de fósforo (6a), 9,5 mL de glutaraldeído (7a) e 20 mL de solvente EtOH, sem recorrer a nenhuma ordem específica. A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 24 h, e monitorizada por CCF. Após término da reação, a mistura reacional foi filtrada, e extraída com Et₂O e H₂O (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas primeiro com HCl aquoso 0,1M e depois com *brine*, sendo depois o solvente evaporado no evaporador rotativo.



(2E,7E)-9-oxo-9-fenilnona-2,7-dienal (8g), foi obtido na forma de um óleo amarelo (mistura reacional crude).

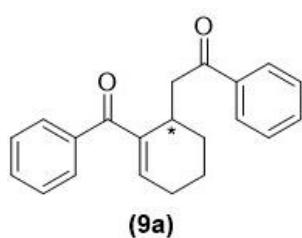
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.86-1.92 (m, CH₂, 2H), 2.29-2.34 (m, CH₂, 2H), 2.46-2.50 (m, CH₂, 2H), 6.84-6.88 (d, *J* = 16 Hz, CH, 1H), 6.93-6.99 (q, *J* = 16 Hz, CH, 1H), 7.40-7.43 (m, Ar, 2H), 7.49-7.53 (m, Ar, 1H), 7.86-7.88 (m, Ar, 2H), 9.74 (s, CHO, 1H) ppm.

5.3.4. Procedimento geral para a reação de RC intramolecular



Procedimento geral: Num balão de vidro ou num tubo do reator Radley's®, sob atmosfera inerte, foram colocados os compostos do tipo bis-enonas (8a-f) (0.100 g), o catalisador (10-100 mol%) e CH₂Cl₂ (2 mL), sem recorrer a nenhuma ordem específica.

A mistura reacional foi deixada em agitação a 50°C e tempo específicos para cada reação, e monitorizada por CCF. Após término da reação, o solvente foi evaporado no evaporador rotativo e a mistura reacional cruda submetida a purificação por cromatografia de coluna com sílica gel, usando misturas de Hex/AcOEt (9/1), (5/1), (1/1) e AcOEt como eluente.



(9a)

2-(2-Benzoilciclohex-2-en-1-ilo)-1-feniletan-1-ona **(9a)**

(0.029 g, 29 %), foi obtido na forma de um sólido amarelo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.61-1.66 (m, CH₂, 1H), 1.70-1.81 (m, CH₂, 3H), 2.17-2.23 (m, CH₂, 1H), 2.30-2.37 (m, CH₂, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.8, 10.6 Hz, CH₂, 1H), 3.41 (dd, *J* = 14.8, 3.2 Hz, CH₂, 1H), 3.49-3.51 (m, CH, 1H), 6.63 (td, *J* = 4.0, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.41-7.56 (m, Ar, 6H), 7.67-7.70 (m, Ar, 2H), 8.06-8.09 (m, Ar, 2H) ppm;

¹³C APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 18.16 (CH₂), 26.25 (CH₂), 26.55 (CH₂), 30.43 (CH), 42.59 (CH₂), 128.23 (CH), 128.58 (CH), 128.69 (CH), 129.34 (CH), 131.74 (CH), 133.09 (CH), 136.80 (C), 138.87 (C), 141.56 (C), 145.20 (=CH), 198.21 (C=O), 199.80 (C=O) ppm.

HPLC (Chiraldak AD-H, *n*-hexano/*i*-PrOH (90/10), 0.8 mL·min⁻¹, 254 nm): tr= 13,4 min (*S*), tr = 17,9 min (*R*) ee = 0,51%

6. Referências Bibliográficas

- Aroyan, C. E.**, Dermenci, A., & Miller, S. J. (2009). The Rauhut-Currier reaction: a history and its synthetic application. In *Tetrahedron* (Vol. 65, Issue 21, pp. 4069–4084). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.02.066>
- Aroyan, C. E.**, & Miller, S. J. (2007). Enantioselective Rauhut-Currier reactions promoted by protected cysteine. *Journal of the American Chemical Society*, 129(2), 256–257. <https://doi.org/10.1021/ja067139f>
- Biswas, S.**, Bania, N., & Chandra Pan, S. (2023). Recent Developments in Intermolecular Cross-Rauhut-Currier Reactions. In *Chemical Record* (Vol. 23, Issue 7). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200257>
- Brown, P. M.**, Käppel, N., Murphy, P. J., Coles, S. J., & Hursthouse, M. B. (2007). Tandem Michael/Michael reactions mediated by phosphines or aryl thiolates. *Tetrahedron*, 63(5), 1100–1106. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.064>
- Buchcic-Szychowska, A.**, Leśniak, S., & Rachwalski, M. (2022). Chiral Aziridine Phosphines as Highly Effective Promoters of Asymmetric Rauhut–Currier Reaction. *Symmetry*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/sym14081631>
- Byrne, P. A.**, & Gilheany, D. G. (2013). The modern interpretation of the wittig reaction mechanism. *Chemical Society Reviews*, 42(16), 6670–6696. <https://doi.org/10.1039/c3cs60105f>
- Calka-Kuc, G.**, & Buda, S. (2022). An Asymmetric Intramolecular Rauhut-Currier Reaction Initiated by Chiral Selenolate-BINOL Complexes. *AppliedChem*, 2(2), 59–67. <https://doi.org/10.3390/appliedchem2020004>
- Capaldo, L.**, Wen, Z., & Noël, T. (2023). A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists. In *Chemical Science* (Vol. 14, Issue 16, pp. 4230–4247). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d3sc00992k>
- Chu, X.**, Bu, Y., & Yang, X. (2021). Recent Research Progress of Chiral Small Molecular Antitumor-Targeted Drugs Approved by the FDA From 2011 to 2019. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.785855>
- Coutant, C.**, De Bonfils, P., Nun, P., & Coeffard, V. (2023). Asymmetric Organocatalyzed Intermolecular Functionalization of Cyclohexanone-Derived Dienones. In *Chemical Record* (Vol. 23, Issue 7). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/tcr.202300042>

- Daina, A.**, Michelin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- de Rijk, A.**, Amir, Z., Cohen, M., Furlan, T., Godderis, L., Knezevic, B., Miglioretti, M., Munir, F., Popa, A. E., Sedlakova, M., Torp, S., Yagil, D., Tamminga, S., & de Boer, A. (2020). The challenge of return to work in workers with cancer: employer priorities despite variation in social policies related to work and health. *Journal of Cancer Survivorship*, 14(2), 188–199. <https://doi.org/10.1007/s11764-019-00829-y>
- Dorel, R.**, Grugel, C. P., & Haydl, A. M. (2019). The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 58, Issue 48, pp. 17118–17129). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/anie.201904795>
- Gong, J. J.**, Li, T. Z., Pan, K., & Wu, X. Y. (2011). Enantioselective intramolecular Rauhut–Currier reaction catalyzed by chiral phosphinothiourea. *Chemical Communications*, 47(5), 1491–1493. <https://doi.org/10.1039/c0cc04412a>
- Guo, H.**, Fan, Y. C., Sun, Z., Wu, Y., & Kwon, O. (2018). Phosphine Organocatalysis. In *Chemical Reviews* (Vol. 118, Issue 20, pp. 10049–10293). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00081>
- Hamidi, S.**, & Jouyban, A. (2015). Pre-concentration approaches combined with capillary electrophoresis in bioanalysis of chiral cardiovascular drugs. In *Pharmaceutical Sciences* (Vol. 21, Issue 4, pp. 229–243). Tabriz University of Medical Sciences. <https://doi.org/10.15171/PS.2015.42>
- Hiatt, R. A.**, & Breen, N. (2008). The Social Determinants of Cancer. A Challenge for Transdisciplinary Science. In *American Journal of Preventive Medicine* (Vol. 35, Issue 2 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.05.006>
- Holohan, C.**, Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: An evolving paradigm. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 13, Issue 10, pp. 714–726). <https://doi.org/10.1038/nrc3599>
- Jain, S. M.**, Nagainallur Ravichandran, S., Murali Kumar, M., Banerjee, A., Sun-Zhang, A., Zhang, H., Pathak, R., Sun, X. F., & Pathak, S. (2024). Understanding the molecular mechanism responsible for developing therapeutic radiation-induced radioresistance of rectal cancer and improving the clinical outcomes of radiotherapy - A review. In *Cancer Biology and Therapy* (Vol. 25, Issue 1). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/15384047.2024.2317999>

- Jiang, Y.**, Yang, Y., He, Q., Du, W., & Chen, Y. C. (2020). Asymmetric intramolecular Rauhut–Currier reaction and its desymmetric version via double thiol/phase-transfer catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(16), 10760–10771.
- Jin, H.**, Zhang, Q., Li, E., Jia, P., Li, N., & Huang, Y. (2017). Phosphine-catalyzed intramolecular Rauhut–Currier reaction: Enantioselective synthesis of hydro-2: H - indole derivatives. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 15(34), 7097–7101. <https://doi.org/10.1039/c7ob01820g>
- Jun, C. H.** (2004). Transition metal-catalyzed carbon–carbon bond activation. *Chemical Society Reviews*, 33(9), 610–618. <https://doi.org/10.1039/b308864m>
- Keiser, M. J.**, Roth, B. L., Armbruster, B. N., Ernsberger, P., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2007). Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nature Biotechnology*, 25(2), 197–206. <https://doi.org/10.1038/nbt1284>
- Kondo, M.**, Wathsala, H. D. P., Sako, M., Hanatani, Y., Ishikawa, K., Hara, S., Takaai, T., Washio, T., Takizawa, S., & Sasai, H. (2020). Exploration of flow reaction conditions using machine-learning for enantioselective organocatalyzed Rauhut–Currier and [3+2] annulation sequence. *Chemical Communications*, 56(8), 1259–1262. <https://doi.org/10.1039/c9cc08526b>
- Lé On-Castillo, A.**, De Boer, S. M., Powell, M. E., Mileshkin, L. R., Mackay, H. J., Leary, A., Nijman, H. W., Singh, N., Pollock, P. M., Bessette, P., Fyles, ; Anthony, Haie-Meder, C., Vincent, ;, Smit, T. H. B. M., Edmondson, R. J., Hein, ;, Henry, ;, Kitchener, C., Crosbie, E. J., ... Bosse, T. (2020). Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*, 38, 3388–3397. <https://doi.org/10.1200/JCO.20>
- Lei, Z. N.**, Tian, Q., Teng, Q. X., Wurpel, J. N. D., Zeng, L., Pan, Y., & Chen, Z. S. (2023). Understanding and targeting resistance mechanisms in cancer. In *MedComm* (Vol. 4, Issue 3). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mco2.265>
- Li, Y.**, & Du, S. (2017). Theoretical study on the reaction mechanisms and stereoselectivities of DABCO-catalyzed Rauhut–Currier/cyclization reaction of methyl acrylate with 2-benzoyl-3-phenyl-acrylonitrile. *International Journal of Quantum Chemistry*, 117(4). <https://doi.org/10.1002/qua.25325>
- Lipinski, C. A.**, Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery

and development q settings. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 46). www.elsevier.com/locate/drugdeliv

Liu, J., Chao, T., Liu, Y., Gong, C., Zhang, Y., & Xiong, H. (2023). Heterocyclic Molecular Targeted Drugs and Nanomedicines for Cancer: Recent Advances and Challenges. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061706>

Marqués-López, E., Herrera, R. P., Marks, T., Jacobs, W. C., & Christmann, M. (2013). Enantioselective Rauhut-Currier-type cyclizations via dienamine activation: Scope and mechanism. *Synthesis (Germany)*, 45(8), 1016–1028. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316864>

Maurya, J. P., Swain, S. S., & Ramasastry, S. S. V. (2024). Phosphine-promoted intramolecular Rauhut-Currier/Wittig reaction cascade to access (hetero)arene-fused diquinanes. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 22(28), 5718–5723. <https://doi.org/10.1039/d4ob00984c>

McKinney, R. J., & Colton, M. C. (1986). Homogeneous Ruthenium-Catalyzed Acrylate Dimerization. Isolation, Characterization, and Crystal Structure of the Catalytic Precursor Bis(dimethyl muconate)-(trimethyl phosphite)ruthenium(O). *Organometallics*, 5, 1080–1085.

Morita, K.-I., Suzuki, Z., & Hirose, H. (1968). A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41(11), 2815–2815.

Nguyen, A., Minh-Nhat, T., & Tue Minh-Nhat Nguyen, B. (2014). Title Organocatalyzed Enantioselective Rauhut-Currier Reaction and Formal [3+2] Cycloaddition: Their Application to the Synthesis of α -Alkylidene- γ -butyrolactones and Benzofuranones Organocatalyzed Enantioselective Rauhut-Currier Reaction and Formal [3+2] Cycloaddition: Their Application to the Synthesis of α -Alkylidene- γ -butyrolactones and Benzofuranones. <https://doi.org/10.18910/50460>

Richards, E. L., Murphy, P. J., Dinon, F., Fratucello, S., Brown, P. M., Gelbrich, T., & Hursthouse, M. B. (2001). Assessing the scope of the tandem Michael/intramolecular aldol reaction mediated by secondary amines, thiols and phosphines. *Tetrahedron*, 57, 7771–7784.

Saraswat, P., Jeyabalan, G., Hassan, M. Z., Rahman, M. U., & Nyola, N. K. (2016). Review of synthesis and various biological activities of spiro heterocyclic compounds

comprising oxindole and pyrrolidine moieties. In *Synthetic Communications* (Vol. 46, Issue 20, pp. 1643–1664). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1211704>

Sivanandan, S. T., Nair, D. K., & Namboothiri, I. N. N. (2023). Recent advances in the synthetic applications of Morita-Baylis-Hillman and Rauhut-Currier adducts of nitroalkenes. In *Organic and Biomolecular Chemistry* (Vol. 21, Issue 31, pp. 6243–6262). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d3ob00853c>

Souillart, L., & Cramer, N. (2015). Catalytic C-C Bond Activations via Oxidative Addition to Transition Metals. *Chemical Reviews*, 115(17), 9410–9464. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00138>

Takizawa, S., Sako, M., Kishi, K., Shigenobu, M., Vo-Thanh, G., & Sasai, H. (2017). Chiral Organocatalyzed Intermolecular Rauhut-Currier Reaction of Nitroalkenes with Ethyl Allenoate Chart 1. Rauhut-Currier Reaction of Nitroalkenes with Allenoates. In *Chem. Pharm. Bull* (Vol. 65, Issue 11).

Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2015). Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. In *Cancer Cell* (Vol. 27, Issue 4, pp. 450–461). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.001>

Trost, B. M., Gutierrez, A. C., & Livingston, R. C. (2009). Tandem ruthenium-catalyzed redox isomerization-O-conjugate addition: An atom-economic synthesis of cyclic ethers. *Organic Letters*, 11(12), 2539–2542. <https://doi.org/10.1021/ol9007876>

Vasan, N., Baselga, J., & Hyman, D. M. (2019). A view on drug resistance in cancer. In *Nature* (Vol. 575, Issue 7782, pp. 299–309). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>

Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>

Vedejs, E., & Peterson, M. J. (1994). Stereochemistry and Mechanism in the Wittig Reaction. In *Topics in Stereochemistry* (pp. 1–157). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470147306.ch1>

Viktorsson, K., Rieckmann, T., Fleischmann, M., Diefenhardt, M., Hehlgans, S., & Rödel, F. (2023). Advances in molecular targeted therapies to increase efficacy of (chemo)radiation therapy. In *Strahlentherapie und Onkologie* (Vol. 199, Issue 12, pp.

1091–1109). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.
<https://doi.org/10.1007/s00066-023-02064-y>

Wang, L. C., Luis, A. L., Agapiou, K., Jang, H. Y., & Krische, M. J. (2002). Organocatalytic Michael cycloisomerization of bis(enones): The intramolecular Rauhut-Currier reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 124(11), 2402–2403.
<https://doi.org/10.1021/ja0121686>

Wang, S., Huang, Z., & Zhang, J. (2020). The Intramolecular Rauhut–Currier Reaction between Nitroalkenes and Acrylates: An Approach to 3-Methylene-3,4-Dihydrocoumarin Scaffold. *ChemistrySelect*, 5(2), 894–897.
<https://doi.org/10.1002/slct.201904509>

Wang, X. F., Peng, L., An, J., Li, C., Yang, Q. Q., Lu, L. Q., Gu, F. L., & Xiao, W. J. (2011). Enantioselective intramolecular crossed rauhut-currier reactions through cooperative nucleophilic activation and hydrogen-bonding catalysis: Scope and mechanistic insight. *Chemistry - A European Journal*, 17(23), 6484–6491.
<https://doi.org/10.1002/chem.201100479>

White, D. A. (1977). Nucleophilic Catalysis By Transition Metal Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 7(5), 433–443.
<https://doi.org/10.1080/00945717708069720>

Wu, X., Zhou, L., Maiti, R., Mou, C., Pan, L., & Chi, Y. R. (2019). Sulfinate and Carbene Co-catalyzed Rauhut–Currier Reaction for Enantioselective Access to Azepino[1,2-a]indoles. *Angewandte Chemie - International Edition*, 58(2), 477–481.
<https://doi.org/10.1002/anie.201810879>

Wu, Y., Song, Y., Wang, R., & Wang, T. (2023). Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy. In *Molecular Cancer* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12943-023-01801-2>

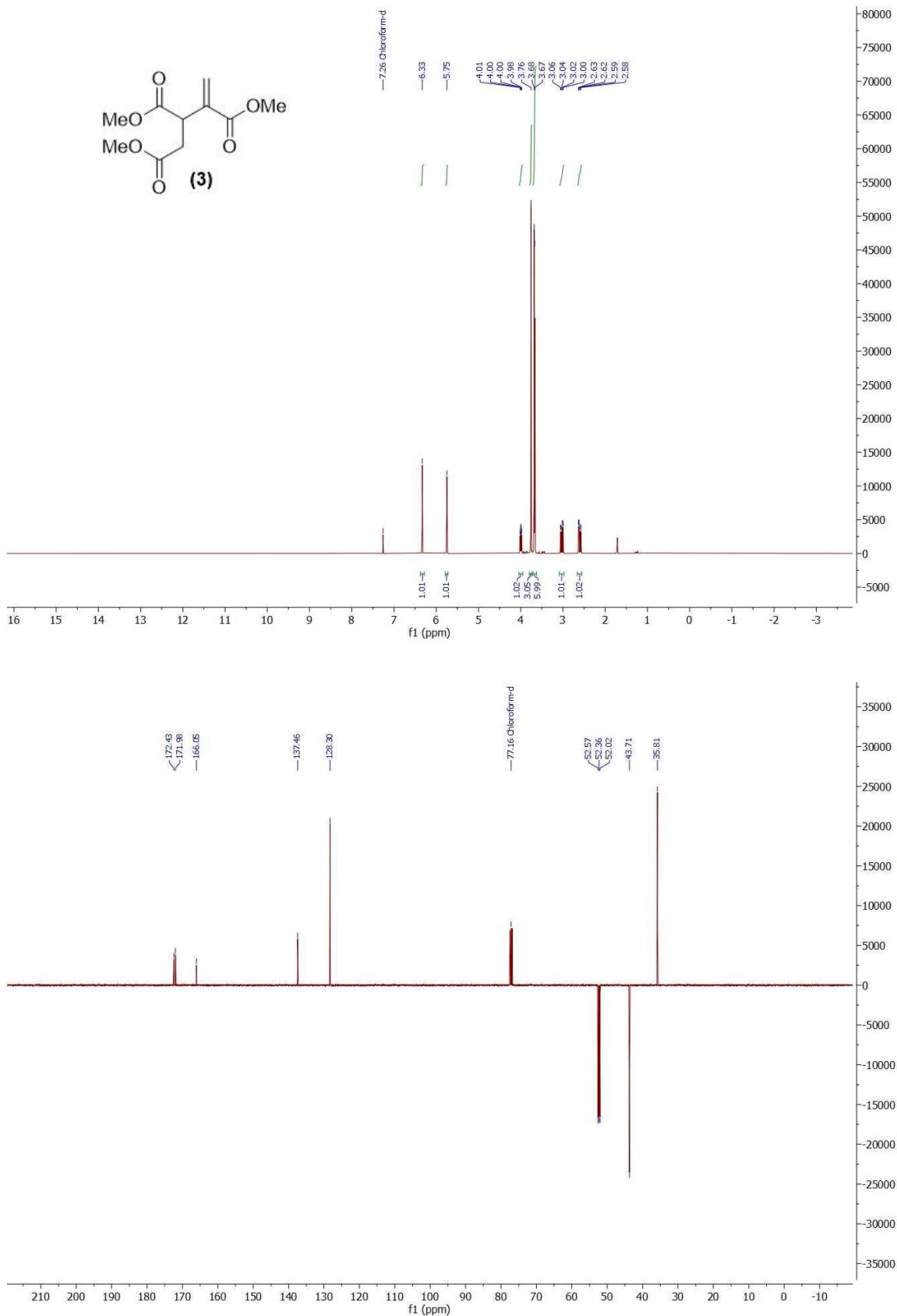
Xia, Y., Sun, M., Huang, H., & Jin, W. L. (2024). Drug repurposing for cancer therapy. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 9, Issue 1). Springer Nature.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01808-1>

Xu, L., Zhou, L., Li, Y. X., Gao, R. T., Chen, Z., Liu, N., & Wu, Z. Q. (2023). Thermo-responsive chiral micelles as recyclable organocatalyst for asymmetric Rauhut-Currier reaction in water. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43092-7>

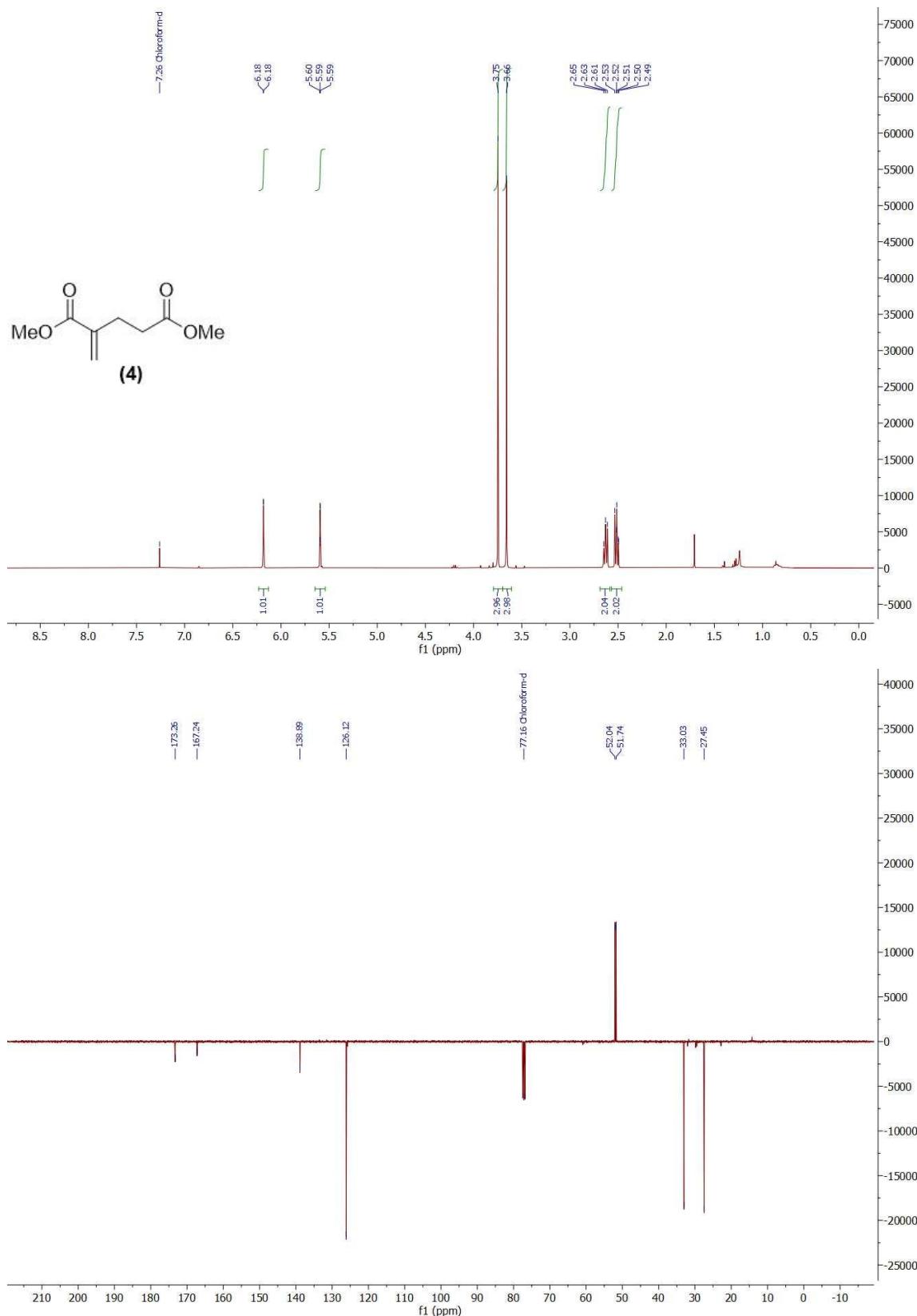
- Yagci, Y.**, Durmaz, Y. Y., & Aydogan, B. (2007). Phenacyl onium salt photoinitiators: Synthesis, photolysis, and applications. *Chemical Record*, 7(2), 78–90. <https://doi.org/10.1002/tcr.20110>
- Yi, C. S.**, & Liu, N. (1998). Ruthenium-mediated selective head-to-tail dimerization of acrylic and α,β -unsaturated carbonyl compounds: generation of an acrylate-hydride complex $\text{C}_5\text{Me}_5\text{Ru}(\text{PCy}_3)(\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Et})\text{H}$. *Journal of Organometallic Chemistry*, 553(1), 157–161. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00591-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00591-3)
- Zebrack, B.** (2015). A Patient-Centered perspective on cancer survivorship. *Journal of Personalized Medicine*, 5(2), 91–95. <https://doi.org/10.3390/jpm5020091>
- Zhang, X. N.**, & Shi, M. (2012). A highly nucleophilic multifunctional chiral phosphane-catalyzed asymmetric intramolecular rauhut-currier reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, 31, 6271–6279. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200940>
- Zhao, X.**, Gong, J. J., Yuan, K., Sha, F., & Wu, X. Y. (2015). Highly enantioselective intramolecular Rauhut-Currier reaction catalyzed by chiral thiourea-phosphine. *Tetrahedron Letters*, 56(19), 2526–2528. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.122>
- Zhou, X.**, Nie, H., Liu, X., Long, X., Jiang, R., & Chen, W. (2019). Ferrocene-based bifunctional organocatalyst for highly enantioselective intramolecular Rauhut–Currier reaction. *Catalysis Communications*, 121, 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.12.016>
- Zhou, Z.**, He, Q., Jiang, Y., Ouyang, Q., Du, W., & Chen, Y. C. (2019). Double thiol-chiral Brønsted base catalysis: Asymmetric cross rauhut-currier reaction and sequential [4 + 2] annulation for assembly of different activated olefins. *Organic Letters*, 21(17), 7184–7188. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02944>

Anexos

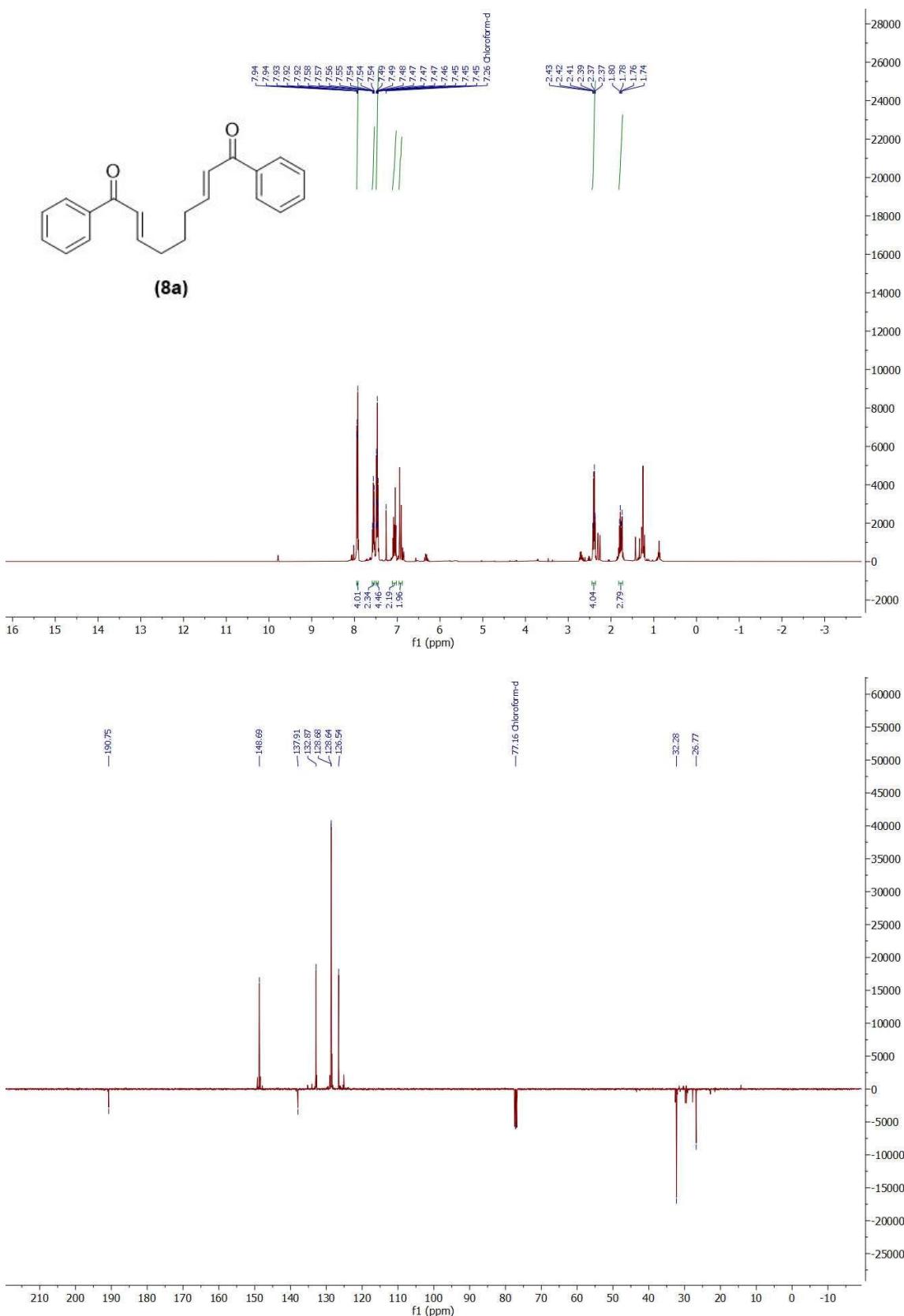
Anexo A Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de (*E*)-1,2,3-tricarboxilato-but-3-eno de tri-metilo (**3**)



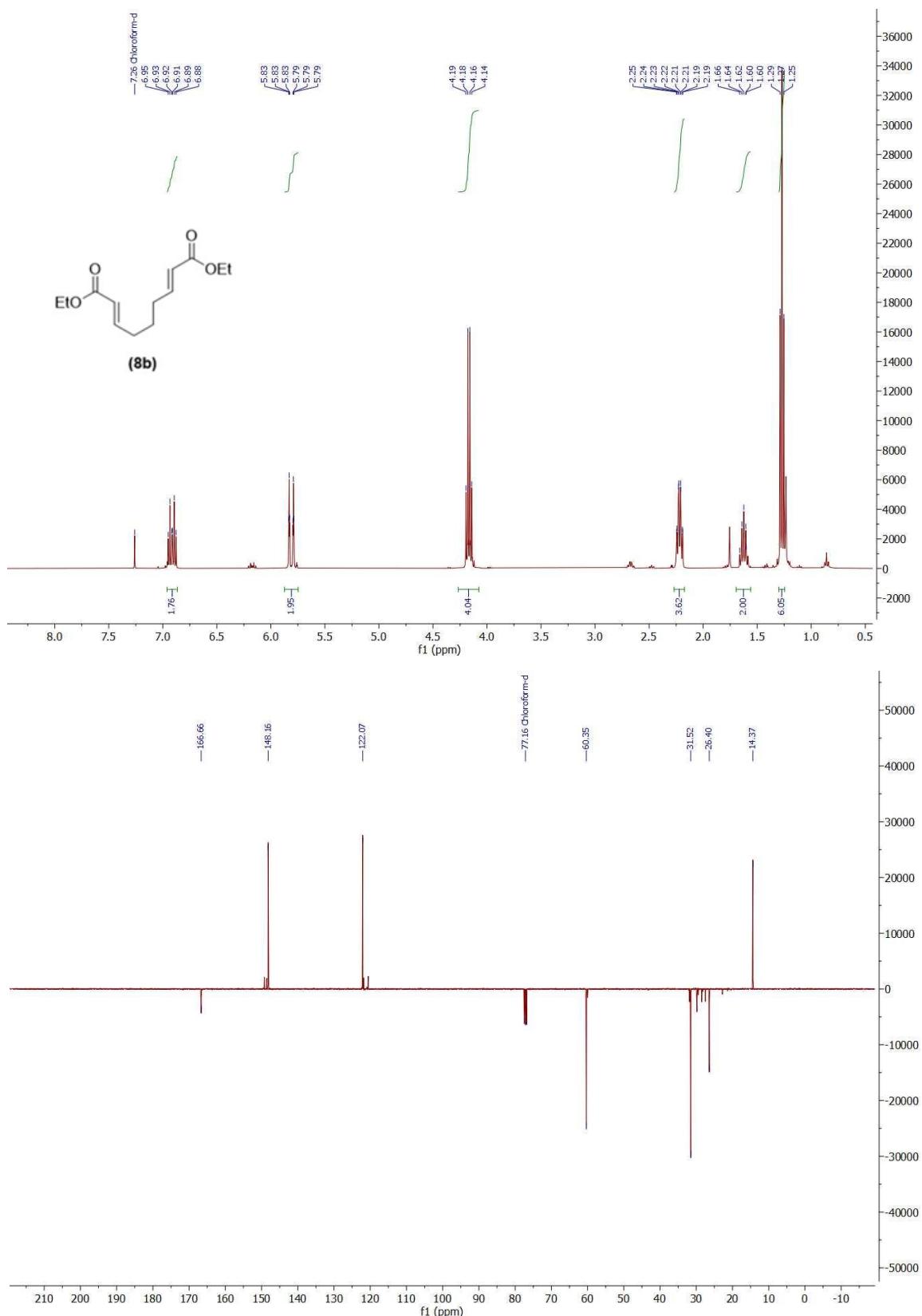
Anexo B Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de 2-Metilenopentanedioato de dimetilo (4)



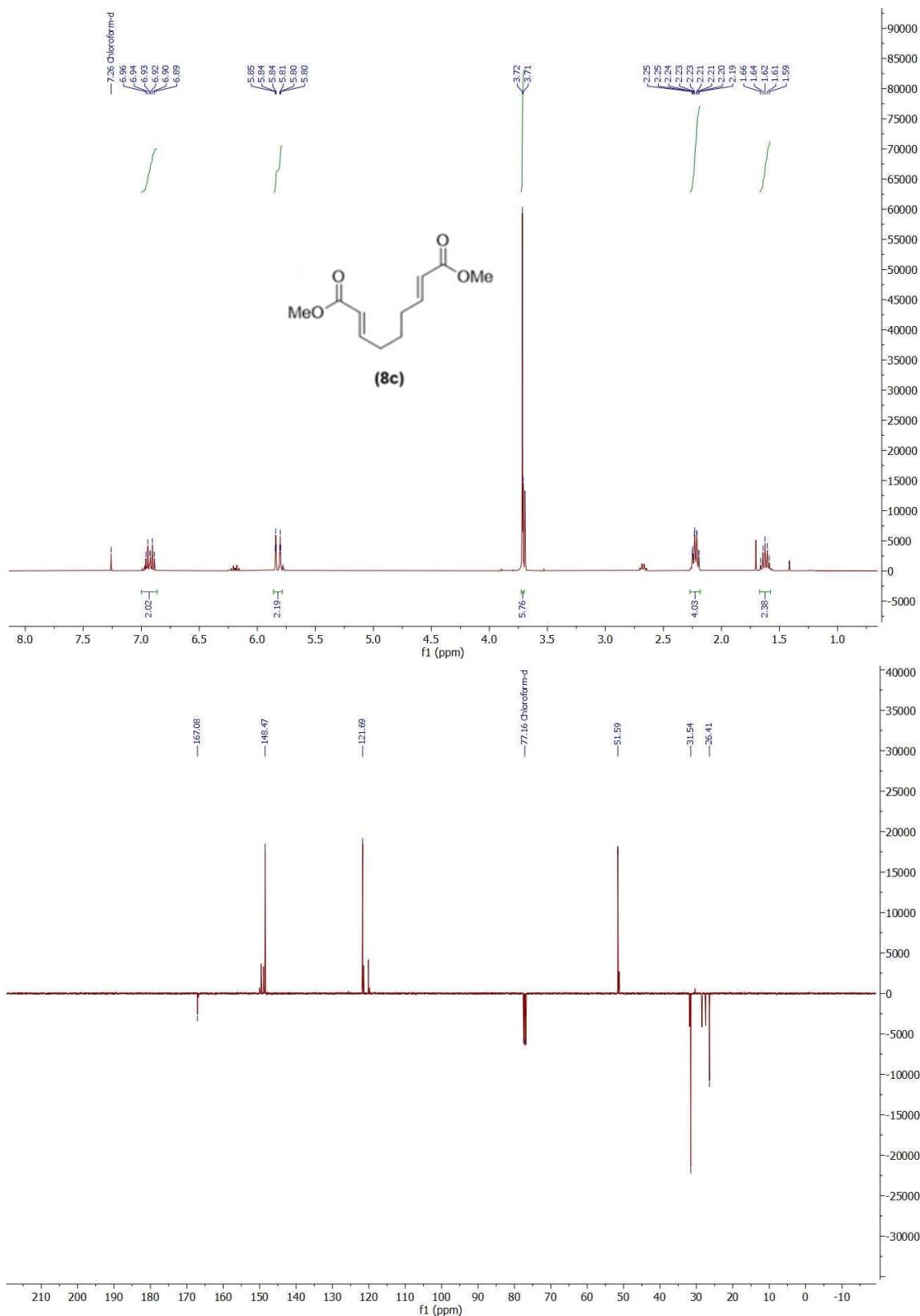
Anexo C Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de (2E,7E)-1,9.Difenilenona-2,7-dieno-1,9-diona (8a)



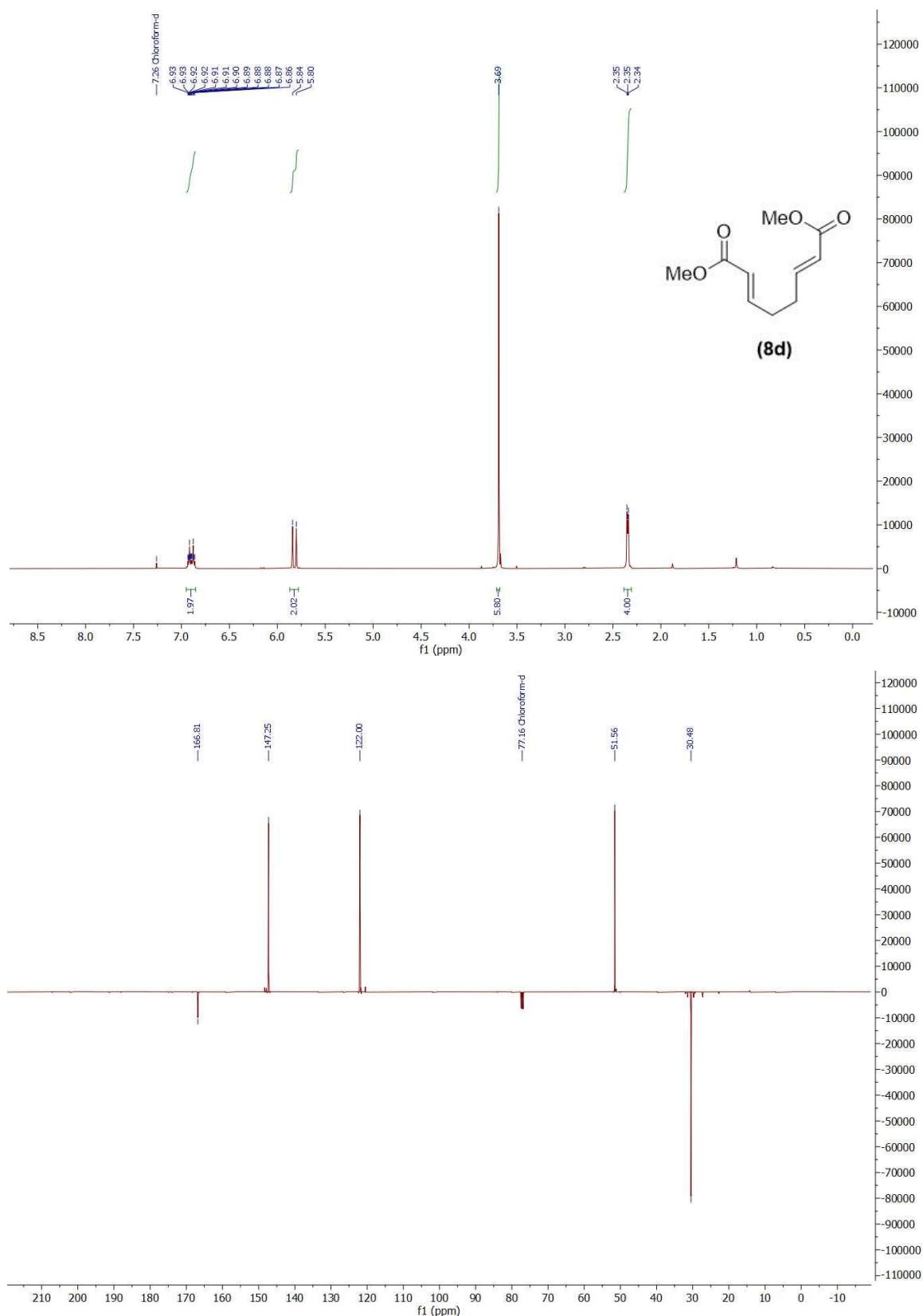
Anexo D Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de 2,7-Dienodioato-(2E,7E)-enona de dietilo (**8b**)



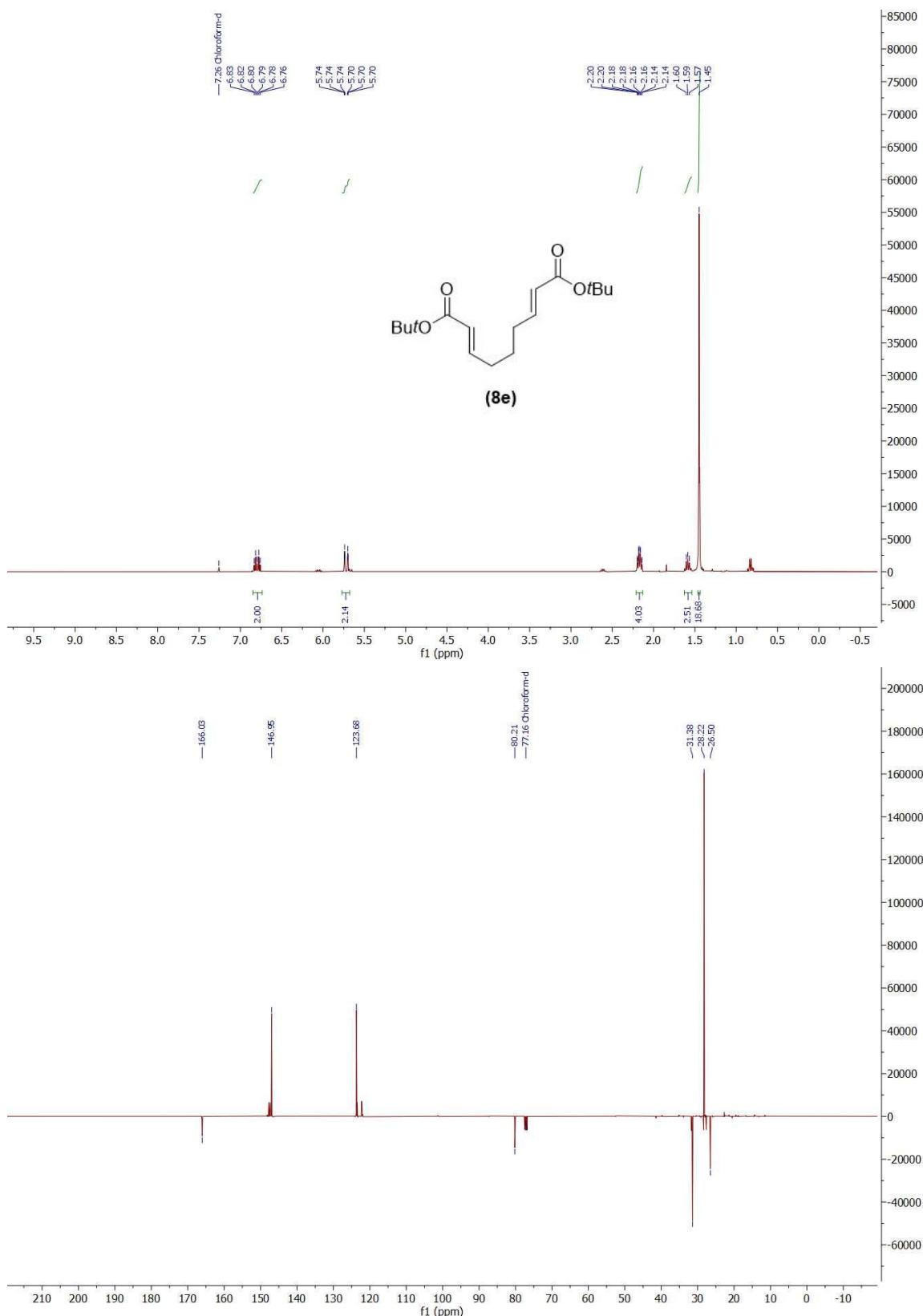
Anexo E Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de 2,7-Dienodioato-(2E,7E)-enona de dimetilo (8c)



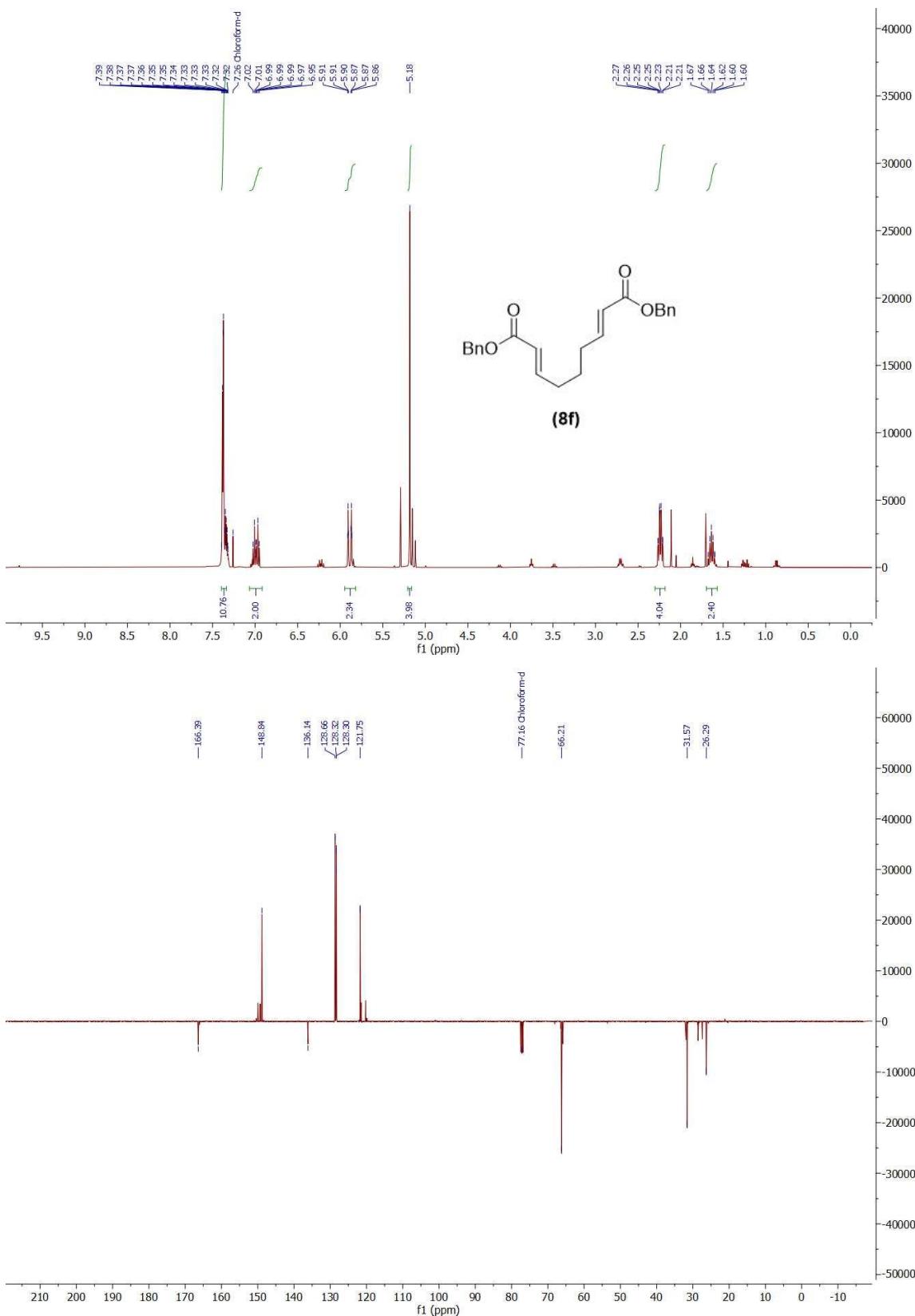
Anexo F Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de ($2E, 6E$)-Octa-2,6-dienodioato de dimetilo (8d**)**



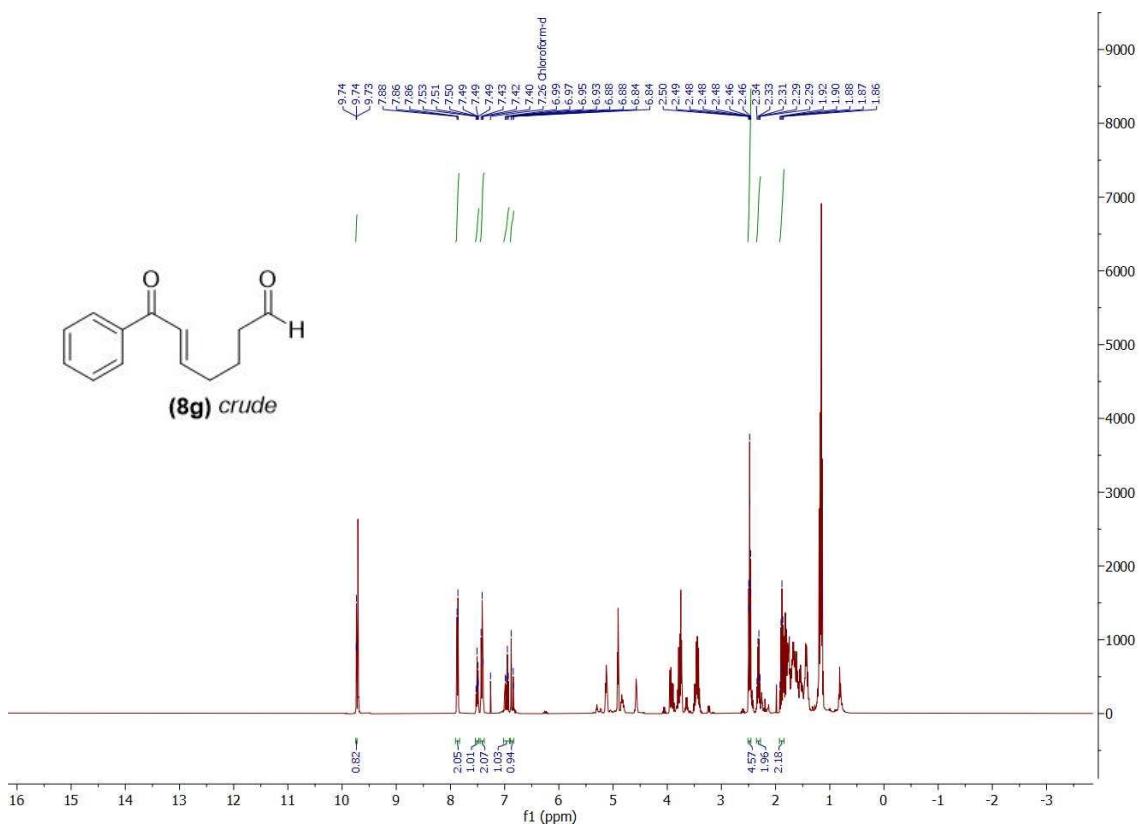
Anexo G Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de 2,7-Dienodioato-(2E,7E)-enona de di-*terc*-butilo (8e**)**



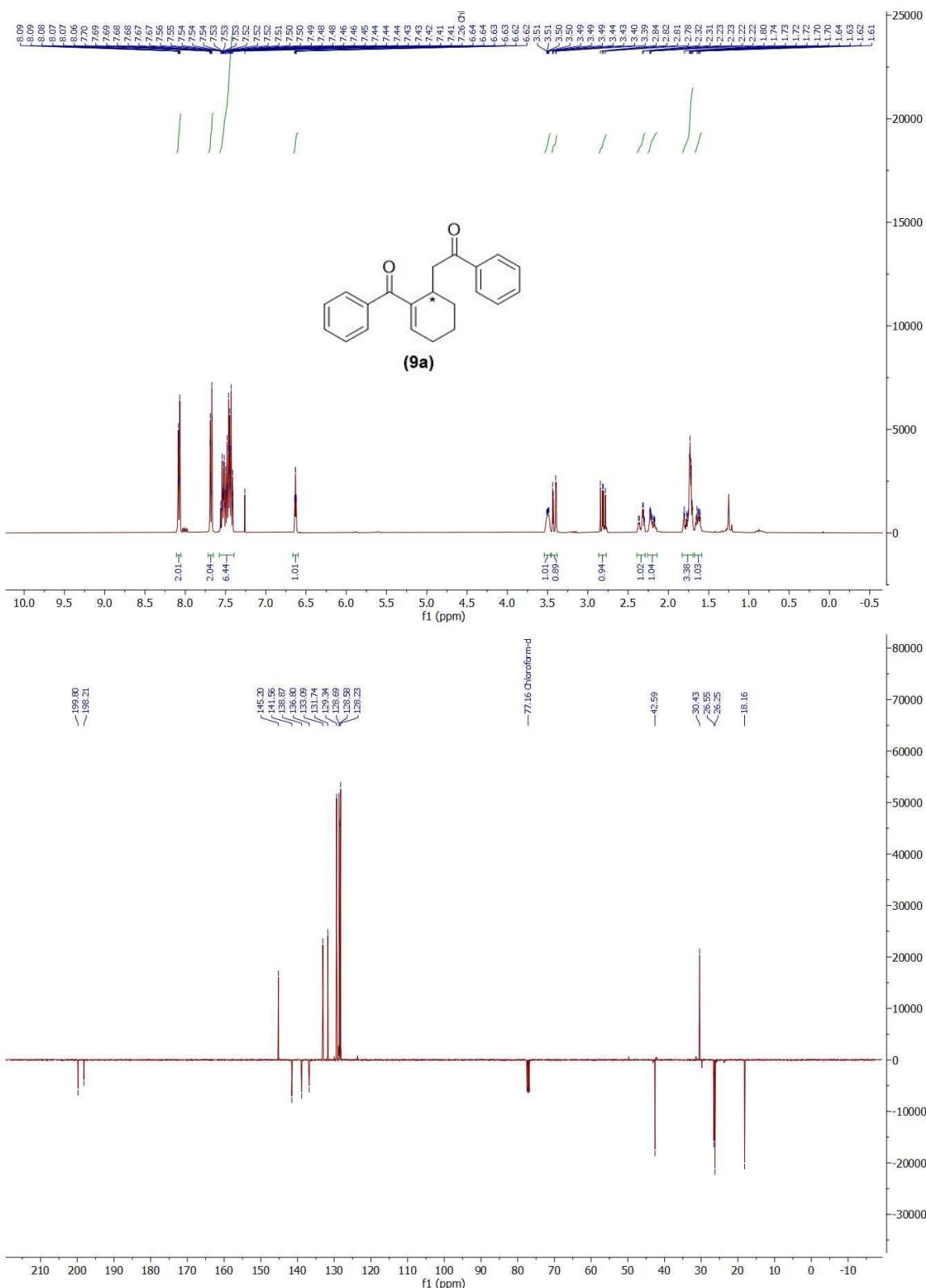
Anexo H Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de 2,7-Dienedioato-(2*E*,7*E*)-enona de dibenzilo (**8f**)



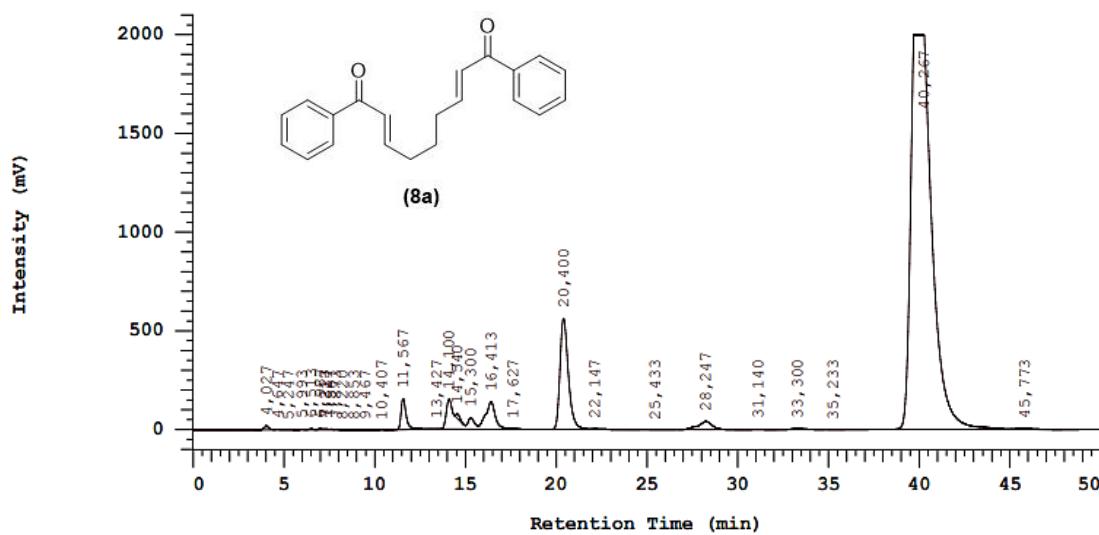
Anexo I Espectro de ^1H RMN (400MHz) de (2E,7E)-9-oxo-9-fenilnona-2,7-dienal (8g**) crude**



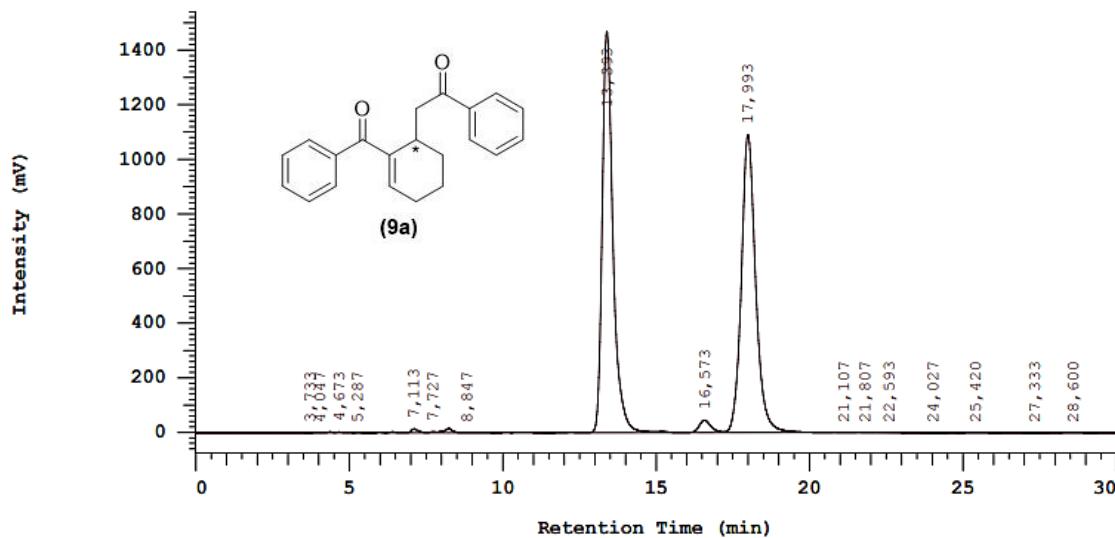
Anexo J Espectros de ^1H RMN (400MHz), ^{13}C RMN (100 MHz) de 2-(2-Benzoilciclohex-2-en-1-ilo)-1-feniletan-1-ona (9a**)**



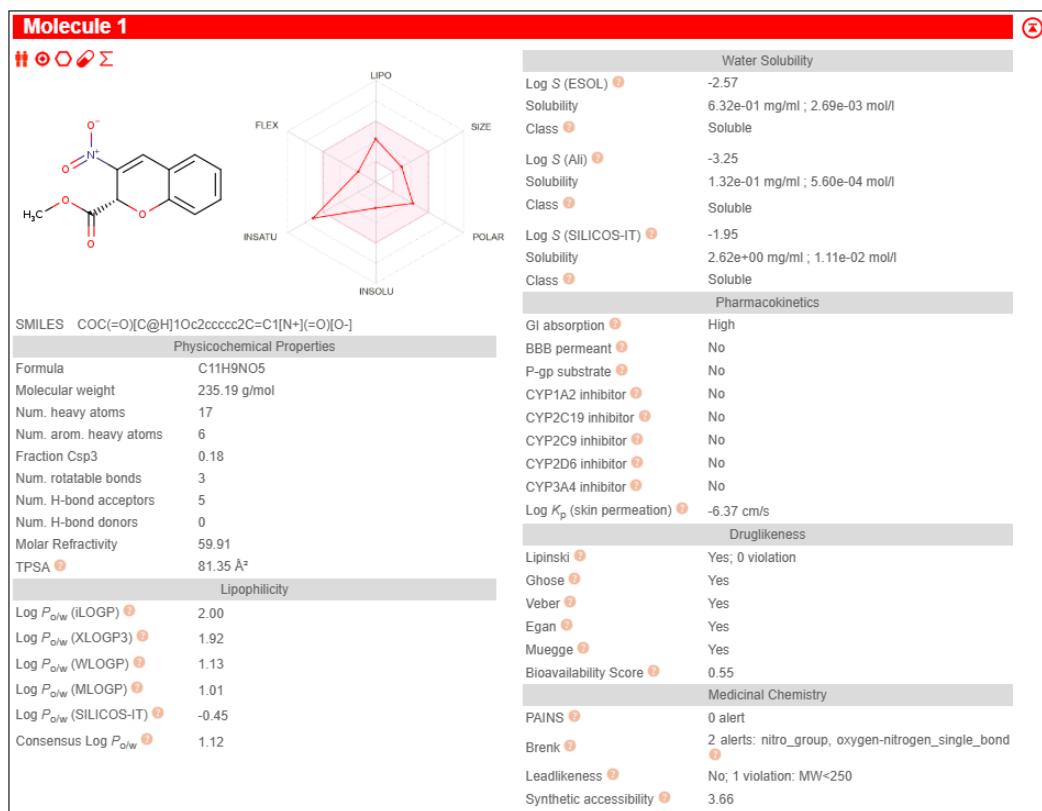
Anexo K Cromatograma de HPLC de (2E,7E)-1,9-Difenilenona-2,7-dieno-1,9-diona (**8a**) obtido com coluna Chiralpak AD-H, fase móvel *n*-hexano/*i*-PrOH (90:10), fluxo de 0,8 mL·min⁻¹ e deteção a 254 nm; tempo de retenção (*t_r*) = 40,3 min.



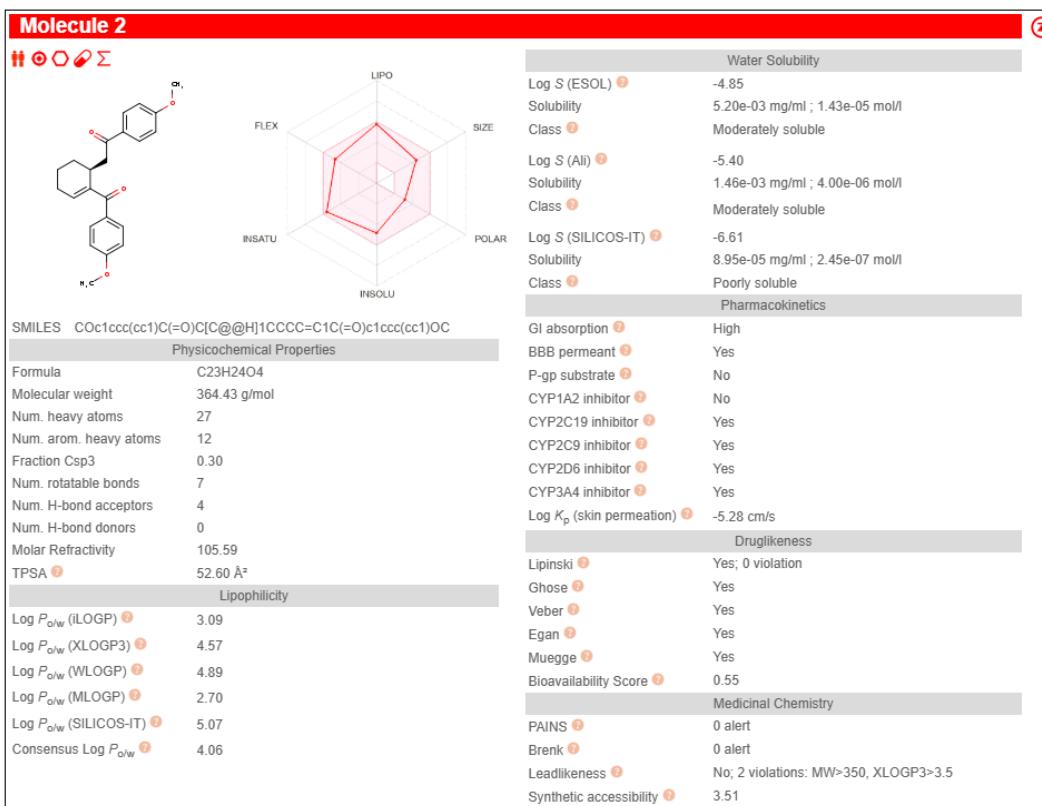
Anexo L Cromatograma de HPLC de 2-(2-Benzoilciclohex-2-en-1-ilo)-1-feniletan-1-ona (**9a**) obtido com coluna Chiralpak AD-H, fase móvel *n*-hexano/*i*-PrOH (90:10), fluxo de 0,8 mL·min⁻¹ e deteção a 254 nm; tempos de retenção (*t_r*) = 13,4 min (*S*) e 17,9 min (*R*); ee = 0,51 %.



Anexo M Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do composto de referência “Wang”



Anexo N Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do composto de referência “Zhao”



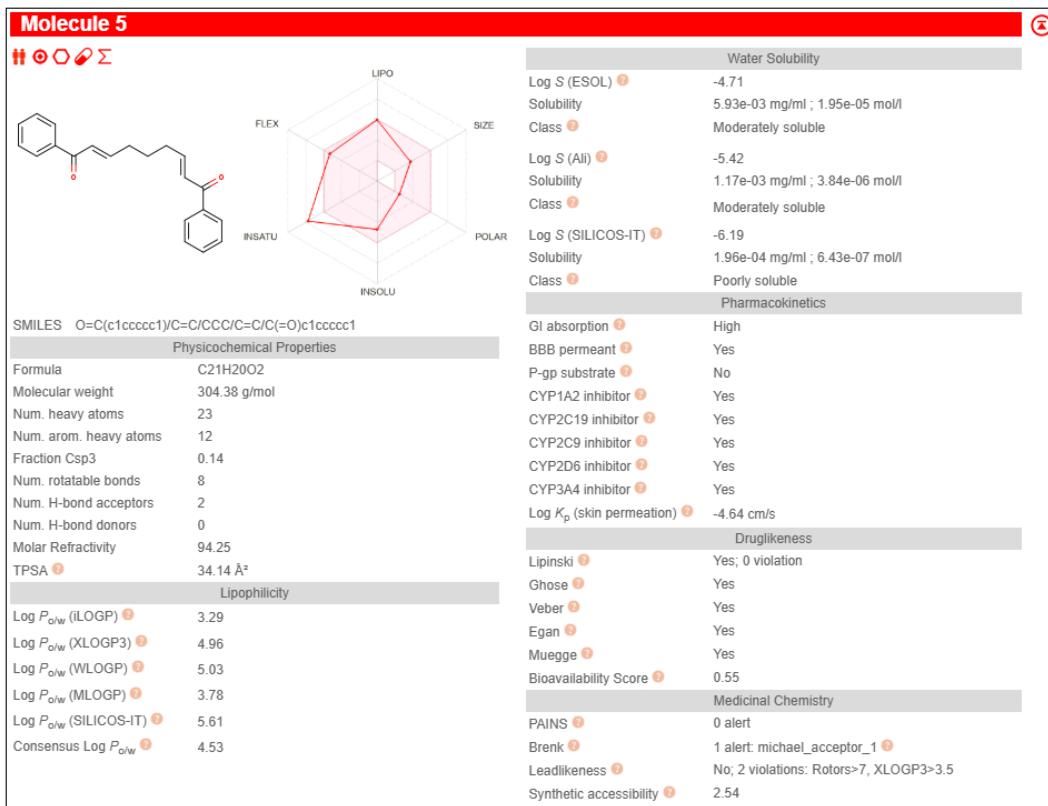
Anexo O Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de (E)-1,2,3-tricarboxilato-but-3-eno de tri-metilo (3)

Molecule 3	
SMILES	<chem>CC(=O)CC(C(=O)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>
Formula	C10H14O6
Molecular weight	230.21 g/mol
Num. heavy atoms	16
Num. arom. heavy atoms	0
Fraction Csp3	0.50
Num. rotatable bonds	8
Num. H-bond acceptors	6
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	53.56
TPSA	78.90 Å ²
Physicochemical Properties	
Log P _{o/w} (iLOGP)	2.52
Log P _{o/w} (XLOGP3)	0.36
Log P _{o/w} (WLOGP)	0.07
Log P _{o/w} (MLOGP)	0.54
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	0.90
Consensus Log P _{o/w}	0.88
Lipophilicity	
Log S (ESOL)	-0.97
Solubility	2.49e+01 mg/ml ; 1.08e-01 mol/l
Class	Very soluble
Log S (Ali)	-1.58
Solubility	6.03e+00 mg/ml ; 2.62e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (SILICOS-IT)	-1.02
Solubility	2.21e+01 mg/ml ; 9.62e-02 mol/l
Class	Soluble
Water Solubility	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K _p (skin permeation)	-7.45 cm/s
Pharmacokinetics	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Druglikeness	
PAINS	0 alert
Brenk	2 alerts: michael_acceptor_1, more_than_2_esters
Leadlikeness	No; 2 violations: MW<250, Rotors>7
Synthetic accessibility	3.25
Medicinal Chemistry	

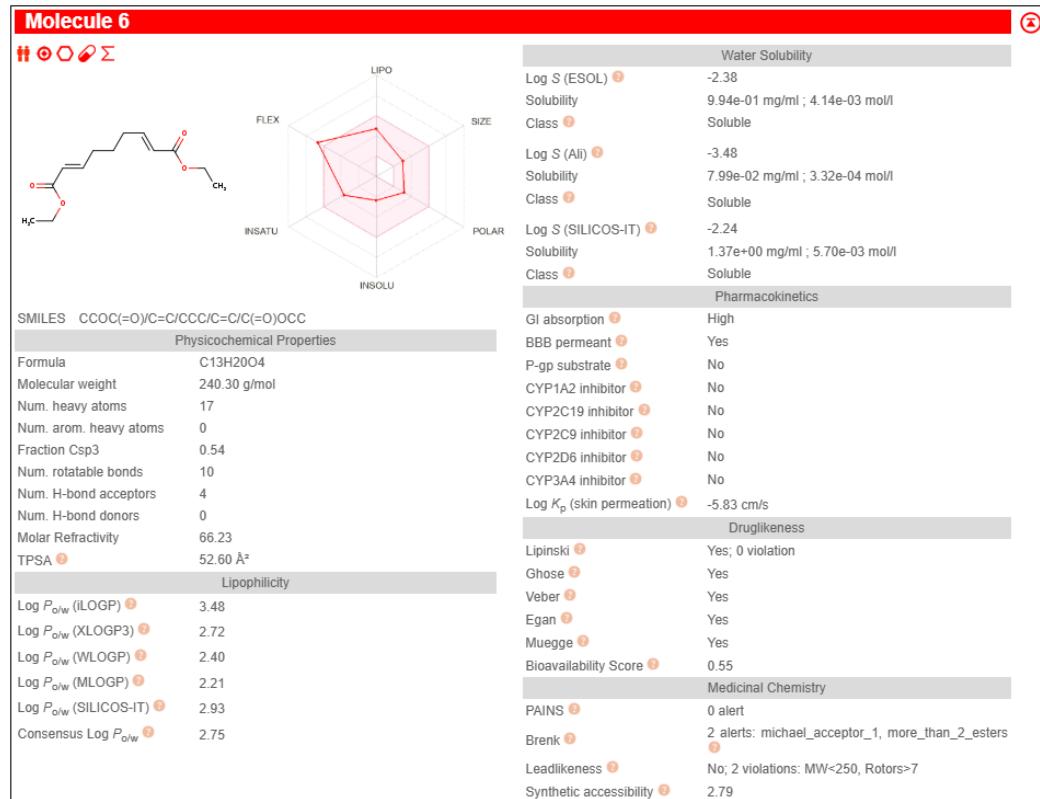
Anexo P Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de 2-Metilenopentanedioato de dimetilo (4)

Molecule 4	
SMILES	<chem>CC(=O)CCC(=O)OC</chem>
Formula	C8H12O4
Molecular weight	172.18 g/mol
Num. heavy atoms	12
Num. arom. heavy atoms	0
Fraction Csp3	0.50
Num. rotatable bonds	6
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	42.67
TPSA	52.60 Å ²
Physicochemical Properties	
Log P _{o/w} (iLOGP)	2.34
Log P _{o/w} (XLOGP3)	0.80
Log P _{o/w} (WLOGP)	0.67
Log P _{o/w} (MLOGP)	0.84
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	1.01
Consensus Log P _{o/w}	1.13
Lipophilicity	
Log S (ESOL)	-1.02
Solubility	1.66e+01 mg/ml ; 9.65e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (Ali)	-1.49
Solubility	5.62e+00 mg/ml ; 3.27e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (SILICOS-IT)	-1.28
Solubility	8.95e+00 mg/ml ; 5.20e-02 mol/l
Class	Soluble
Water Solubility	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K _p (skin permeation)	-6.78 cm/s
Pharmacokinetics	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	No; 1 violation: MW<200
Bioavailability Score	0.55
Druglikeness	
PAINS	0 alert
Brenk	2 alerts: michael_acceptor_1, more_than_2_esters
Leadlikeness	No; 1 violation: MW<250
Synthetic accessibility	2.08
Medicinal Chemistry	

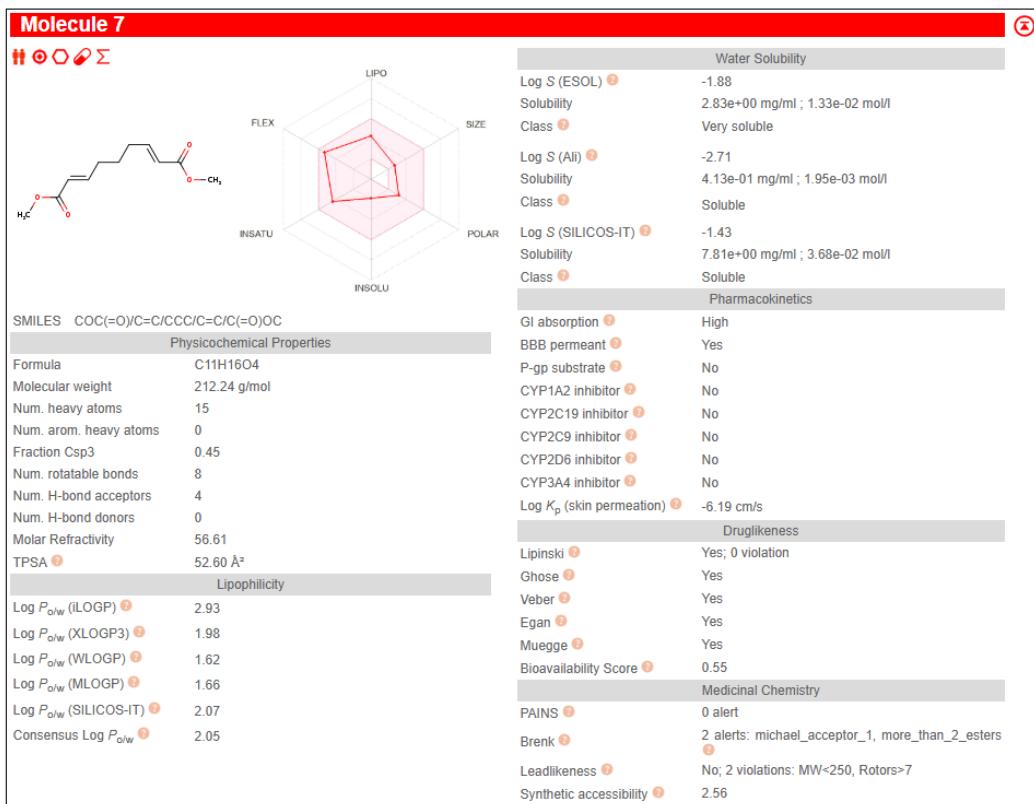
Anexo Q Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de (2E,7E)-1,9-Difenilenona-2,7-dieno-1,9-diona (8a)



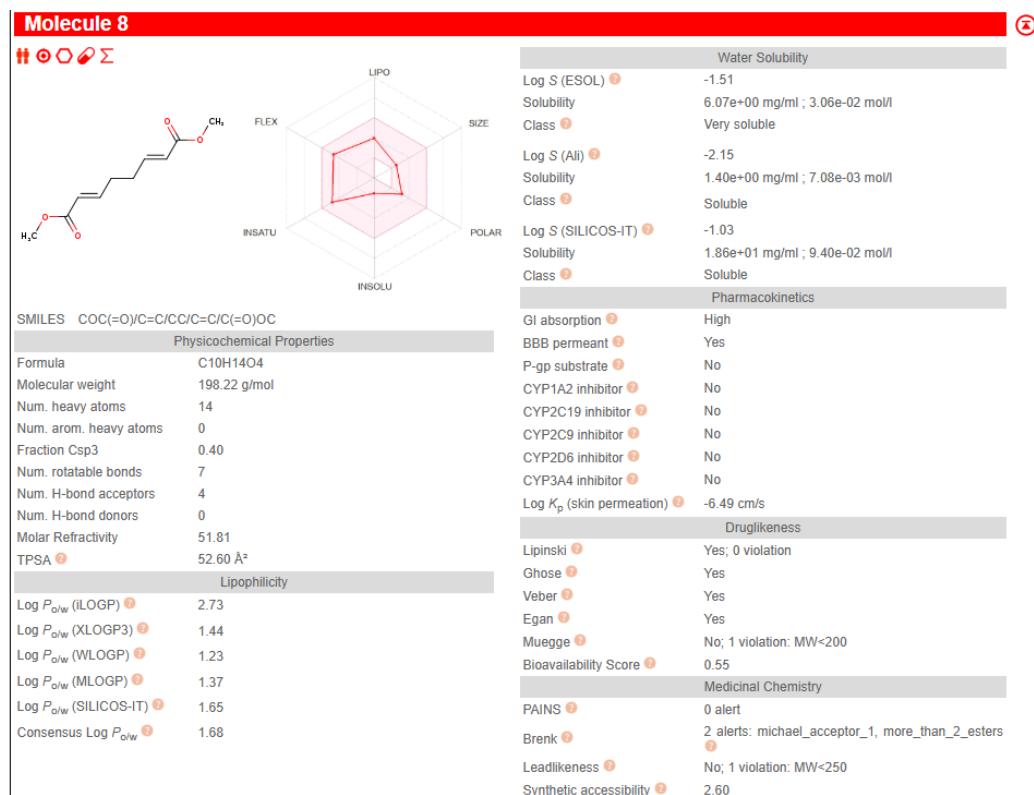
Anexo R Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de 2,7-Dienodioato-(2E,7E)-enona de dietilo (8b)



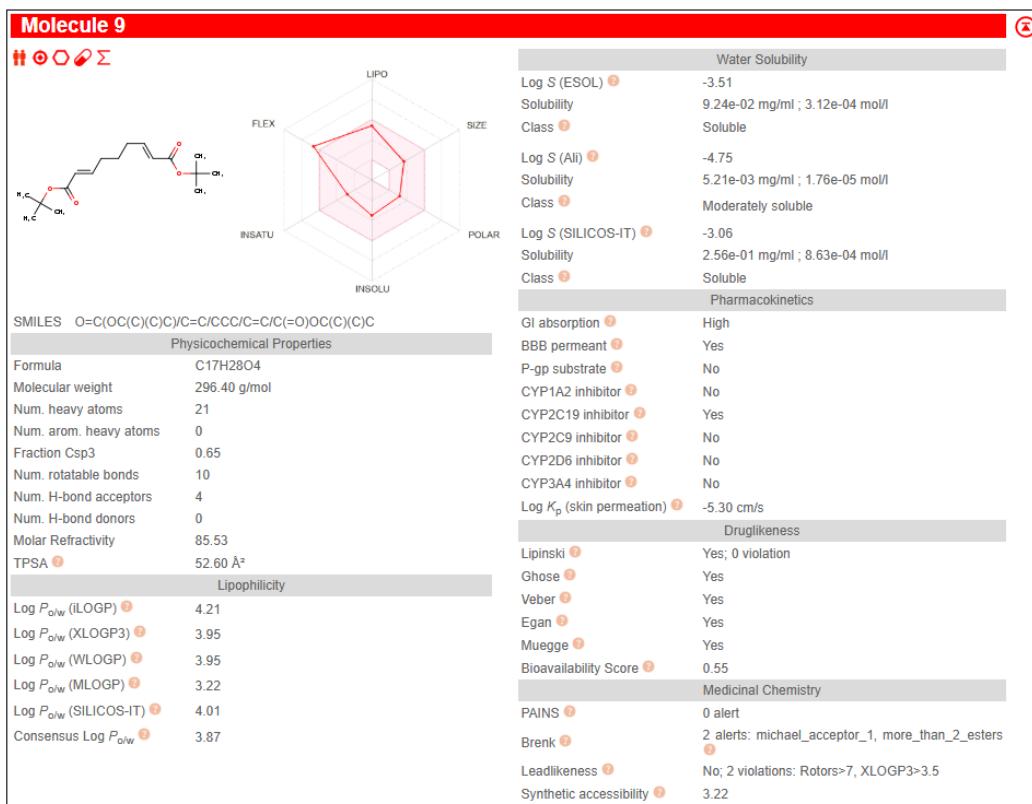
Anexo S Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de 2,7-Dienodioato-(2E,7E)-enona de dimetilo (8c)



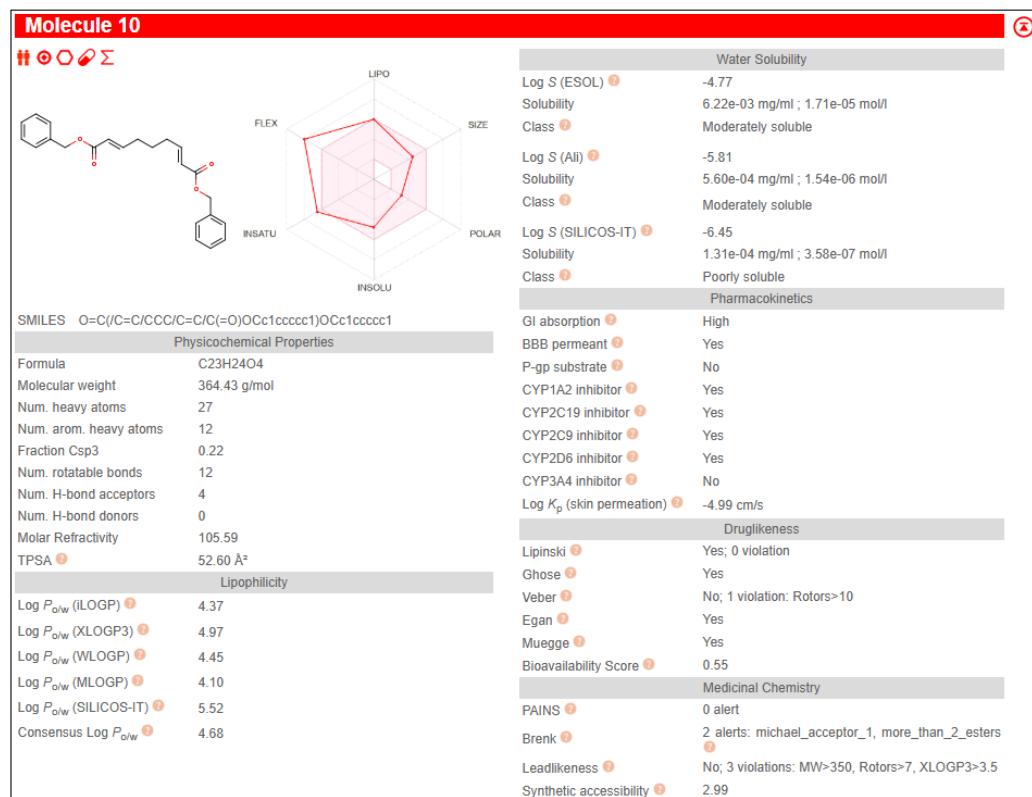
Anexo T Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de (2E, 6E)-Octa-2,6-dienodioato de dimetilo (8d)



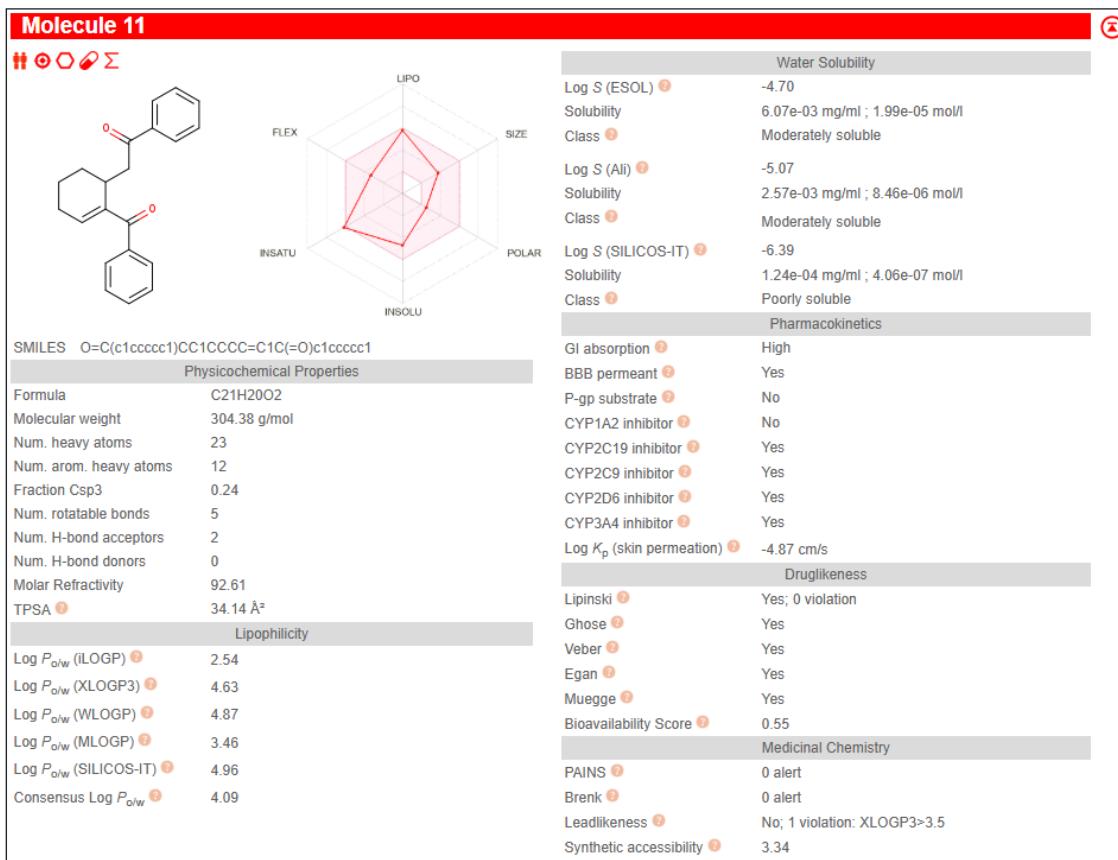
Anexo U Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de 2,7-Dienedioato-(2E,7E)-enona de di-*terc*-butilo (**8e**)



Anexo V Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de 2,7-Dienedioato-(2E,7E)-enona de dibenzilo (**8f**)



Anexo W Simulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de 2-(2-Benzoilciclohex-2-en-1-ilo)-1-feniletan-1-ona (**9a**)



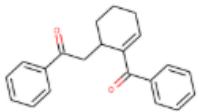
Anexo X Simulação de alvos moleculares de 2-Metilenopentanedioato de dimetilo (**4**)

Consulta	Chave de destino	Nome do alvo	Descrição	Valor P	MaxTC
composto_1	KAT2B_HUMAN	KAT2B	Histona acetiltransferase KAT2B	5.423e-13	0,31
	ERR3_MOUSE	Esrrg	Receptor gama relacionado ao estrogênio	6.213e-09	0,32
	A0A0C7ACN7_PSEAI	pqsD	3-oxoacil-ACP sintase	3.244e-07	0,31
	KS6B2_HUMAN	RPS6KB2	Proteína ribossómica S6 quinase beta-2	1.092e-06	0,28
	PHF8_HUMAN	PHF8	Histona lisina desmetilase PHF8	1.166e-06	0,28
	PTN13_HUMAN	PTPN13	Tirosina-proteína fosfatase não receptora tipo 13	2.473e-06	0,29

Anexo Y Simulação de alvos moleculares de (2E,7E)-1,9.Difenilenona-2,7-dieno-1,9-diona (8a)

Consulta	Chave de destino	Nome do alvo	Descrição	Valor P	MaxTC				
composto_1	EST1_RABIT	Carboxilesterase 1 do fígado		1.59e-55	0.43				
	SSDH_HUMAN	ALDH5A1	Succinato-semialdeído desidrogenase mitocondrial	5.16e-42	0.33				
	TRXR1_RAT	Transferrin	Tiorédoxina redutase 1, citoplasmática	5.62e-40	0.32				
	RCOR3_HUMAN	RCOR3	Compressor REST 3	7.52e-39	0.31				
	TOMO_HELV	CYP10A1	Trans-cinamato 4-monooxigenase	1.44e-37	0.30				
	PLC01_BOVINA	PLC01	1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterase gama-1	4.52e-34	0.33				
	EST2_HUMAN	CES2	Cocaina esterase	5.39e-31	0.42				
	GABT_HUMAN	ABAT	4-aminobutato aminotransferase, mitocondrial	5.24e-27	0.33				
	BLA2_BACCE	bim	Metalo-beta-lactamase tipo 2	3.44e-28	0.29				
	KAT5_HUMAN	KAT5	Histona acetiltransferase KAT5	8.70e-28	0.32				
	Q8T71_SPHPI	IsdA	Dioxygenase	3.51e-24	0.30				
	MYOC_HUMAN	MYOC	Micolina	8.09e-24	0.29				
	Q5VLE3_EMEND	rmsA	RmsA	8.61e-22	0.35				
	THAS2_HUMAN	TBXAS1	Tromboxano-A sintase	9.55e-22	0.35				
	P60584_PLAFA	Ptmrk	Proteína quinase relacionada a MO15 Ptmrk	1.501e-21	0.35				
	EST1_HUMAN	CES1	Carboxilesterase 1 do fígado	8.13e-21	0.42				
	AMO_HUMAN	PAM	Peptídi-glicina alfa-amidante monooxigenase	1.22e-19	0.36				
	Q7K8A1_PLAFA		Histona desacetilase	2.32e-19	0.31				
	PA_000X	PA	Proteína ácida polimerase	5.80e-19	0.38				
	LOX5_RAT	Alox5	Araquidonato 5-lipoxygenase	1.724e-18	0.47				
	SDF1_HUMAN	CXCL12	Fator 1 derivado de células estromas	8.724e-18	0.33				
	EPHB_MYCTO		Epóxido hidrolase B	9.05e-18	0.28				
composto_2	TNR1A_HUMAN	TNFRSF1A	Membro 1A da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral	9.64e-09	0.33				
	CTRB1_HUMAN	CTRB1	Quimotripsinogênio B	1.08e-08	0.31				
	GBRB1_HUMAN	GBRB1	Subunidade beta-1 do receptor de ácido gama-aminobutílico	1.08e-08	0.31				
	NR0B1_HUMAN	NR0B1	Subfamília 0 do receptor nuclear, membro 1 do grupo B	1.08e-08	0.31				
	HDAC8_HUMAN	HDAC8	Histona desacetilase 8	1.355e-08	0.38				
	ABCQ2_HUMAN	ABCQ2	Transportador de cassette de ligação de ATP ABCQ2 com ampla especificidade de substrato	2.00e-08	0.33				
	ERR3_MOUSE	Esrg	Receptor gama relacionado ao estrogênio	2.237e-08	0.30				
	CAH9_HUMAN	CA9	Anidrase carbônica 3	2.683e-08	0.38				
	CP1A1_HUMAN	CYP1A1	Citocromo P450 1A1	3.221e-08	0.39				
	ADFB_HUMAN	MAOB	Amina oxidase [contendo flavina] B	4.272e-08	0.53				
	DOPO_HUMAN	DBH	Dopamina beta-hidroxilase	4.633e-08	0.30				
	GSTA1_HUMAN	GSTA1	Glutatona S-transferase A1	4.633e-08	0.30				
	NFKB1_HUMAN	NFKB1	Subunidade p105 do fator nuclear NF-kappa-B	4.709e-08	0.38				
	UPAR_HUMAN	PLAUR	Receptor de superfície do ativador do plasmogênio da uroquinase	6.947e-08	0.32				
	HAOX1_HUMAN	HAO1	Hidroxilase oxidase 1	8.352e-08	0.29				
	LUXP_VIBHA	IuxP	Proteína periplasmática de ligação ao autodíntor 2 LuxP	9.381e-08	0.33				
	Q9K2N0_PSEAU	baVIM-2	Beta-lactamase classe B VIM-2	3.409e-07	0.33				
	ALDR_RAT	Akr1b1	Membro B1 da família da aldo-oeto redutase 1	3.58e-07	0.32				
	HDA11_HUMAN	HDAC11	Histona desacetilase 11	3.619e-07	0.31				
	SC8A1_HUMAN	SLC0A1	Transportador GABA 1 dependente de sódio e cloreto	3.88e-07	0.30				
	Q8ZTP4_MILHO	htrb	Histona desacetilase	5.275e-07	0.34				
	TLR4_MOUSE	TLR4	Receptor toll-like 4	8.649e-07	0.31				
	S23A8_HUMAN	SLC23A8	Família de portadores de soluto 22 membros 8	9.875e-07	0.33				
	CAH9_HUMAN	CA9	Anidrase carbônica 6	1.659e-06	0.38				
composto_3	NLRP1_HUMAN	NLRP1	Proteína 1 contendo domínios NACHT, LRR e PYD	1.579e-17	0.39				
	G3PG_TRYCR		Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, glicosomial	1.11e-18	0.32				
	GABT_RAT	Abat	4-aminobutato aminotransferase, mitocondrial	2.22e-18	0.32				
	STXA_SHDY	stuA	Subunidade A da toxina Shiga	2.22e-18	0.33				
	POLG_CXB3N		Poliproteína do genoma	1.332e-15	0.32				
	S9A12_MOUSE	S9a12	Transportador GABA 2 dependente de sódio e cloreto	1.685e-15	0.32				
	CYP1B1_HUMAN	CYP1B1	Citocromo P450 1B1	8.69e-15	0.38				
	O63874_COCU	17HSD1	17beta-hidroxisteroide desidrogenase	9.504e-14	0.30				
	LPXC_AQUAE	lpxC	UDP-3-O-acil-N-acetylglucosamina desacetilase	1.304e-12	0.34				
	AK1BA_HUMAN	AHR1B10	Membro B10 da família da aldo-oeto redutase 1	2.782e-12	0.31				
	OXER1_HUMAN	OXER1	Receptor monocicosanoide 1	3.338e-12	0.30				
	P98830_MYCTO		Proteína contendo o domínio TYR_PHOSPHATASE_2	3.350e-12	0.33				
	LOX5_MOUSE	Alex5	Araquidonato 5-lipoxygenase	5.078e-12	0.44				
	PA_134A1	PA	Proteína ácida polimerase	6.53e-12	0.38				
	SC8A1_MOUSE	S9a1	Transportador GABA 1 dependente de sódio e cloreto	1.872e-11	0.32				
	Q1WMP6_PSEAU	baVMP-1	Beta-lactamase	2.664e-11	0.30				
	Q94F81_MILHO	hda108	Histona desacetilase HDA108 tipo HD2	6.93e-11	0.34				
	Q2PCB5_DICLA	ca	Anidrase carbônica	7.655e-11	0.29				
	LUO_PHOPY		Luoflerina 4-monooxigenase	8.45e-11	0.52				
	CYSP_PLAFA		Trotófala cistina proteinase	2.217e-10	0.30				
	ITPR3_BOVIN	ITPR3	Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 3	1.37e-09	0.30				
	NF2L2_HUMAN	NFE2L2	Fator nuclear relacionado ao fator entroide 2 2	2.053e-09	0.43				
	BLAB_AERHY	cphA	Metalo-beta-lactamase tipo 2	3.590e-08	0.29				
	HDAC1_MOUSE	Hdac1	Histona desacetilase 1	6.575e-09	0.31				
	PGK2_OVELHA	PTGS2	Prostaglandina GH sintase 2	7.375e-09	0.32				
	PAR10_HUMAN	PARP10	Proteína mono-ADP-ribosiltransferase PARP10	7.445e-09	0.30				

Anexo Z Simulação de alvos moleculares de 2-(2-Benzoilciclohex-2-en-1-ilo)-1-feniletan-1-ona (9a)

Consulta	Chave de destino	Nome do alvo	Descrição	Valor P	MaxTC
 composto_1	PAQR1_HUMAN	ADIPOR1	Proteína 1 do receptor de adiponectina	2.707e-37	0,30
	PAQR2_HUMAN	ADIPOR2	Proteína 2 do receptor de adiponectina	2.707e-37	0,30
	SGMR1_MOUSE	Sigmar1	Receptor intracelular não opioide 1 sigma	8.07e-26	0,36
	VMAT2_RAT	Slc18a2	Transportador de amina vesicular sináptica	5.252e-25	0,38
	DRD2_MOUSE	Drd2	Receptor de dopamina D(2)	5.74e-24	0,35
	S22A7_RAT	Slc22a7	Família de portadores de soluto 22 membros 7	9.719e-24	0,29
	HAOX1_HUMAN	HAO1	Hidroxiácido oxidase 1	9.52e-23	0,32
	VMAT2_HUMAN	SLC18A2	Transportador de amina vesicular sináptica	4.068e-19	0,38
	Q9BF5_TOXGO	COPK1	Proteína quinase 1 do domínio da calmodulina	2.991e-18	0,31
	PA_1000X	PA	Proteína ácida polimerase	7.402e-18	0,34
	VMAT2_MOUSE	Slc18a2	Transportador de amina vesicular sináptica	2.998e-15	0,38
	PPCE_PIG	PREPARAÇÃO	Prolil endopeptidase	7.888e-12	0,33
	SC8A1_HUMAN	SLC8A1	Transportador GABA 1 dependente de sódio e cloreto	1.424e-11	0,30
	PA_I34A1	PA	Proteína ácida polimerase	2.409e-11	0,34
	SC8A1_MOUSE	Slc8a1	Transportador GABA 1 dependente de sódio e cloreto	3.34e-11	0,30
	EST1_RABBIT		Carboxilesterase 1 do fígado	8.287e-11	0,39
	AMPN_MOUSE	Anpep	Aminopeptidase N	1.389e-10	0,28
	SGMR2_RAT	Tmem97	Receptor intracelular sigma 2	1.192e-09	0,35
	ITPR3_BOVIN	ITPR3	Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 3	2.406e-09	0,29
	TIO_HUMANO	TXN	Tiorredoxina	1.264e-08	0,31
	RAIVA_HUMANA	IDADE	Receptor específico do produto final da glicosilação avançada	7.034e-08	0,32
	S22A6_RAT	Slc22a6	Família de portadores de soluto 22 membros 6	7.387e-08	0,29
	ACHB2_RAT	Chmb2	Subunidade beta-2 do receptor neuronal de acetilcolina	9.596e-08	0,38
	UPAR_HUMAN	PLAUR	Receptor de superfície do ativador do plasminogênio da uroquinase	1.356e-07	0,31
	ACHA4_RAT	Chma4	Subunidade alfa-4 do receptor neuronal de acetilcolina	1.521e-07	0,38
	ACHA_TETCF	CHRNA1	Subunidade alfa do receptor de acetilcolina	4.373e-07	0,38
	Q9K2N0_PSEAI	blaVIM-2	Beta-lactamase classe B VIM-2	7.038e-07	0,32
	ACES_MOUSE	Dor	Acetilcolinesterase	7.167e-07	0,31
	LUXP_VIBHA	luxP	Proteína periplásérica de ligação ao autoindutor 2 LuxP	8.058e-07	0,29
	EIS_MYCTU	eis	N-acetiltransferase Eis	1.683e-06	0,29
	PRGR_RABBIT	PGR	Receptor de progesterona	2.735e-06	0,29
	Q8WSF8_APLCA		Receptor de acetilcolina solúvel	4.248e-06	0,38
	SC8A1_RAT	Slc8a1	Transportador GABA 1 dependente de sódio e cloreto	8.739e-06	0,29