

LORENA LESSA MENDES

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE 2,5-DICETOPIPERAZINAS E SÍNTESE DO DRYNARAN E ANÁLOGOS

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão

Coorientadores: Giovanni Wilson Amarante
Jodieh Oliveira S. Varejão

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

M538s
2022
Mendes, Lorena Lessa, 1991-
Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de
2,5-dicetopiperazinas e síntese total do drynaran e análogos /
Lorena Lessa Mendes. – Viçosa, MG, 2022.
1 tese eletrônica (237 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2022.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.242>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Pesticidas - Avaliação de riscos. 2. Pesticidas - Aspectos ambientais. 3. Pragas agrícolas - Controle. 4. Compostos orgânicos. 5. Bactérias. 6. Fungos. 7. *Euphorbia heterophylla*. 8. *Drinaria bonii*. I. Varejão, Eduardo Vinícius Vieira, 1976-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 632.95042

Bibliotecário(a) responsável: Euzebio Luiz Pinto CRB 6/3317

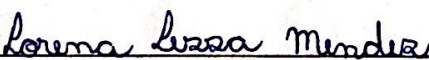
LORENA LESSA MENDES

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE 2,5-DICETOPIPERAZINAS E SÍNTESE TOTAL DO DRYNARAN E ANÁLOGOS

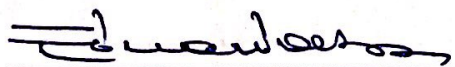
Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 21 de fevereiro de 2022.

Assentimento:



Lorena Lessa Mendes
Autora



Eduardo Vinícius Vieira Varejão
Orientador

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora, por terem me abençoado e me mantido forte física e mentalmente para que assim pudesse concluir mais esta etapa da minha vida.

Aos meus pais, Penha e Sebastião, e ao meu irmão Ariel, por todo amor e carinho e por terem me dado o suporte e consolo nos momentos em que precisei.

Ao meu esposo, Vinícius, pelo amor, carinho, paciência, compreensão e incentivo.

Ao meu orientador, Eduardo, pela paciência, compreensão, incentivo e amizade durante os 7 anos em que trabalhamos juntos.

Aos meus familiares e amigos que mesmo distantes me apoiaram e não me deixaram desistir.

Aos colegas do LASA, pela companhia diária, pelos momentos de descontração e amizade.

A todos que colaboraram para a realização deste trabalho, seja com a realização dos dados espectroscópicos, ou na preparação dos testes biológicos.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realizar a pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

RESUMO

MENDES, Lorena Lessa, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2022. **Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de 2,5-dicetopiperazinas e síntese total do drynaran e análogos.** Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão. Coorientadores: Giovanni Wilson Amarante e Jodieh Oliveira Santana Varejão.

O desenvolvimento de resistência de pragas agrícolas aos agroquímicos comercialmente disponíveis e a necessidade de diminuir os impactos ambientais decorrentes da aplicação desses compostos torna constante o interesse pelo desenvolvimento de novos agroquímicos capazes de atuar por novos mecanismos de ação e que apresentem menor toxicidade para organismos não-alvo. A busca por moléculas naturais, que possam ser usadas diretamente ou servir como modelos para a síntese de análogos, tem sido considerada uma estratégia promissora. Dentro dessa linha de pesquisa, o presente trabalho teve por objetivo a síntese de compostos orgânicos cujas estruturas foram inspiradas pela natureza e a avaliação desses compostos quanto as atividades de interesse farmacêutico e agroquímico, como inibidor da acetilcolinesterase, antioxidante, fitotóxico e nematicida. No primeiro capítulo, apresentamos a síntese de uma série de 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP), uma classe de compostos *N*-heterocíclicos cujos representantes naturais são encontrados em diversos organismos vivos como bactérias, fungos e até mesmo nos seres humanos. As 2,5-DCP foram sintetizadas utilizando a reação multicomponente de Ugi. Em trabalho anterior, verificamos que um dos protocolos propostos na literatura para a obtenção de 2,5-DCPs apresenta escopo limitado, não se obtendo sucesso na etapa de ciclização do aduto de Ugi para formação do anel 2,5-DCP quando aldeído aromático usado como precursor apresenta grupo substituinte volumoso na posição *orto*. No presente trabalho, tais 2,5-DCPs foram produzidas através da modificação do protocolo por meio da substituição do ácido cloroacético pelo ácido bromoacético na reação multicomponente de Ugi. Essa modificação permitiu a obtenção das 2,5-DCPs desejadas, em rendimentos entre 80-97% para a etapa de ciclização. Além disso, foram sintetizadas novas 2,5-DCPs, baseadas na estrutura de outras já obtidas no trabalho anterior. Os compostos a26, a27, a28, d4, d5, d7, d9, d10, d12, d26, d27 e d28 formaram cristais com qualidades adequadas

para coleta de dados por difração de raios-X de cristal único e suas estruturas foram descritas. Cálculos computacionais mostraram que a presença de grupos volumosos na posição *orto* do anel benzênico proveniente do aldeído resulta na desestabilização da estrutura de transição. Valores de entalpia de ativação mais baixos para a ciclização do tipo S_N2 de adutos Ugi foram obtidos quando bromo, em vez de um ânion cloro, atua como grupo de saída, indicando que a entalpia de ativação para a etapa de ciclização controla a formação do anel 2,5-DCP. Os compostos foram avaliados quanto às suas propriedades herbicida sobre folhas de *Euphorbia heterophylla* e alguns compostos produziram lesões que não diferiram estatisticamente dos efeitos produzidos pelo herbicida comercial Diquat[®]. No segundo capítulo, é apresentada a síntese do produto natural denominado drynaran e de uma série de análogos. O drynaran foi originalmente isolado da planta medicinal *Drynaria bonii*, nativa da região do Vietnã. De acordo com nosso levantamento bibliográfico, a síntese do drynaran ainda não havia sido reportada na literatura. Para tal, propusemos uma rota sintética utilizando a condensação entre o fenilacetaldéido e o 5-hidroximetilfurfural. Para a obtenção do drynaran, diferentes parâmetros reacionais foram avaliados, a saber: temperatura, solvente, catalisador e a presença ou não de ditionito de sódio no meio racional. As melhores condições reacionais encontradas foram a utilização de etanol como solvente, temperatura de 70°C e uso de hidróxido de potássio como catalisador na presença de ditionito de sódio. Utilizando esta metodologia, foram sintetizados diferentes análogos ao drynaran em rendimentos que variaram de 27 a 84%. Os compostos foram submetidos a testes biológicos, mas não produziram resultados promissores.

Palavras-chave: Reação multicomponente. Reação de Ugi. Isonitrilas. Condensação aldólica. Fitotoxicidade. Herbicidas. *Euphorbia heterophylla*.

ABSTRACT

MENDES, Lorena Lessa, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2022. **Synthesis of 2,5-diketopiperazines and total synthesis of drynaran and analogues**. Adviser: Eduardo Vinícius Vieira Varejão. Co-advisers: Giovanni Wilson Amarante and Jodieh Oliveira Santana Varejão.

The development of resistance by agricultural pests to commercially available agrochemicals, and the need to reduce the environmental impacts resulting from application of such compounds as well, make development of new agrochemicals capable of acting through new mechanisms of action and presenting less toxicity to non-target organism a continuous task. The search for natural molecules that can be used as agrochemicals or act as models for the synthesis of analogues has been considered a promising strategy. In line with this research approach, the present work aimed at the synthesis of organic compounds whose structures were inspired by nature and the evaluation of their activities of pharmaceutical and agrochemical interest, such as acetylcholinesterase inhibition, antioxidant, phytotoxic, and nematicide properties. In the first chapter, we present the synthesis of a series of 2,5-diketopiperazines (2,5-DCP), a class of N-heterocyclic compounds whose natural representatives are found in various living organisms such as bacteria, fungi, and even humans. 2,5-DCP were synthesized using the multicomponent Ugi reaction. In a previous work, we verified that one of the protocols proposed in the literature to obtain 2,5-DCPs has a limited scope, with no success to the cyclization step of the Ugi adduct towards formation of the 2,5-DCP ring when some aromatic aldehyde bearing bulky substituents at the ortho position were used as precursors. In the present work, such 2,5-DCPs were produced by modifying the protocol through replacing chloroacetic acid with bromoacetic acid in the Ugi multicomponent reaction. This modification allowed for obtaining the desired 2,5-DCPs in yields from 80 to 97% for the cyclization step. In addition, new 2,5-DCPs were synthesized, based on the structure of others already obtained in the previous work. Compounds **a26**, **a27**, **a28**, **d4**, **d5**, **d7**, **d9**, **d10**, **d12**, **d26**, **d27**, and **d28** formed crystals with qualities suitable for single crystal X-ray diffraction data and their structures were described. Computational calculations showed that the presence of bulky groups in the ortho position of the benzene ring coming from the aldehyde results

in the destabilization of the transition structure. Lower enthalpy of activation values for the S_N2-type cyclization of Ugi adducts were obtained when bromine, rather than a chlorine anion, acts as a leaving group, indicating that the enthalpy of activation for the cyclization step controls ring formation 2,5-DCP. The compounds were evaluated for their herbicidal properties on *Euphorbia heterophylla* leaves and some compounds produced lesions that did not differ statistically from the effects produced by the commercial herbicide Diquat[®]. In the second chapter, the synthesis of the natural product named drynaran and of a series of analogues is presented. Drynaran was originally isolated from the medicinal plant *Drynaria bonii*, native to the Vietnam region. To the best of our knowledge, the synthesis of drynaran had not yet been reported in the literature. We proposed a synthetic route using the condensation between phenylacetaldehyde and 5-hydroxymethylfurfural. To obtain drynaran, different reaction parameters were evaluated, namely: temperature, solvent, catalyst, and the presence or absence of sodium dithionite in the reaction medium. The best reaction conditions found were the use of ethanol as solvent, temperature of 70°C and use of potassium hydroxide as catalyst in the presence of sodium dithionite. Using this methodology, different analogues of drynaran were synthesized in yields ranging from 27 to 84%. The compounds were subjected to biological tests, but did not produce promising results.

Keywords: Multicomponent reaction. Ugi reaction. Isocyanides. Aldol condensation. Phytotoxicity. Herbicides. *Euphorbia heterophylla*.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO GERAL	9
II. CAPÍTULO 1	16
2,5-Dicetopiperazinas via <i>N</i> -alquilação intramolecular de adutos de Ugi: uma contribuição para a síntese, estudo computacional, caracterização de raios-X e potencial aplicação agroquímica	16
1. INTRODUÇÃO	17
2. MATERIAL E MÉTODOS	20
2.1. Metodologias gerais	20
2.2. Métodos sintéticos	21
2.3. Cristalografia	32
2.4. Estudo Computacional	33
2.5. Triagem para atividade herbicida foliar	34
2.6. Análise Estatística	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
3.1. Sínteses	35
3.2. Descrição das estruturas cristalinas	42
3.3. Estudo Computacional	48
3.4. Triagem para atividade herbicida foliar	51
4. CONCLUSÃO	52
5. REFERÊNCIAS	53
III. CAPÍTULO 2	58
Síntese do drynaran e análogos	58
1. INTRODUÇÃO	59
2. MATERIAL E MÉTODO	59
2.1. Metodologias gerais	59
2.2. Procedimento geral para a síntese do drynaran e análogos	60
2.3. Difração de raios-X de cristal único	64
3. RESULTADO E DISCUSSÃO	64
4. CONCLUSÃO	73
6. REFERÊNCIAS	74
IV. CONCLUSÃO GERAL	77
V. APÊNDICE 1	78
VI. APÊNDICE 2	202

I. INTRODUÇÃO GERAL

Ao longo dos anos, vem ocorrendo um aumento da demanda por alimentos e intenso crescimento das exportações de alguns produtos do agronegócio como a soja, elucidando o progresso no setor agrícola do Brasil. Devido a estes fatos há a necessidade do manejo de plantas daninhas e pragas nas culturas a fim de evitar prejuízos na colheita, e, por conseguinte, diminuir o impacto econômico nos sistemas produtivos. O manejo químico é amplamente utilizado na agricultura entre as medidas de controle, pois é um método rápido, eficiente e de custo atrativo. Porém, o uso contínuo, generalizado e excessivo está levando ao aumento de patógenos, microrganismos fitopatogênicos e plantas daninha resistentes aos produtos sintéticos utilizados no combate a estes tipos de pragas, resultando em maior dependência de insumos químicos por parte dos produtores. (CHAVES NETO *et al.*, 2019) Na prática, a resistência desenvolve -se através da seleção de biótipos resistentes já presentes na população das áreas de produção, como resultado de aplicações repetidas e contínuas do mesmo herbicida ou herbicidas com o mesmo mecanismo de ação, durante um determinado período de tempo. (ADEGAS *et al.*, 2017)

No Brasil, os primeiros relatos de resistência a herbicidas foram em 1993, relativos às espécies *Bidens pilosa* (picão-preto) e *Euphorbia heterophylla* (leiteiro), resistentes a herbicidas inibidores da enzima acetolactato-sintase - ALS (AGOSTINETTO; VARGAS, 2014).

Como estas plantas daninhas competem com a cultura por nutrientes, espaço, entre outros, elas causam grandes prejuízos na produção agrícola, com isso tem-se a necessidade da constante busca por novos herbicidas com diferentes mecanismos de ação.

Neste trabalho apresentamos sínteses de compostos orgânicos cujas estruturas foram baseadas em compostos naturais, que são as 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP), além de uma síntese total inédita de um composto natural isolado de uma planta medicinal original do Vietnã, a *Drynaria bonii* Christ, que foi denominado drynaran. Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram avaliados quanto suas propriedades herbicida, nematicida, antioxidante e inibição da acetilcolinesterase, sendo que a classe das 2,5-dicetopiperazinas apresentaram propriedades herbicida promissoras.

A primeira parte do trabalho trata da síntese de 2,5-dicetopiperazinas, que constituem uma classe de compostos *N*-heterocíclicos. As 2,5-dicetopiperazinas naturais mais simples são dipeptídeos cíclicos (ciclodipeptídeos) biossintetizados através da condensação-ciclização entre dois aminoácidos (Figura 1), consistindo em metabólitos secundários funcionais ou produtos secundários da clivagem terminal de peptídeos (MARTINS; CARVALHO, 2007).

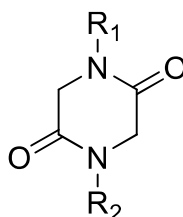


Figura 1: Estrutura do núcleo 2,5-dicetopiperazínico formado pela condensação de dois aminoácidos

O núcleo 2,5-dicetopiperazínico também é encontrado em metabólitos secundários complexos produzidos por modificações biosintéticas de ciclodipeptídeos simples, sendo tais compostos produzidos por uma ampla variedade de organismos, incluindo bactérias (BRACK; MIKOLASCH; SCHAUER, 2014), fungos (GOMES *et al.*, 2019; MA, YANG *et al.*, 2016; VAREJÃO *et al.*, 2013), animais (MORI *et al.*, 1983), dentre outros. 2,5-dicetopiperazinas estruturalmente mais complexas podem ser produzidas através da reação multicomponente de Ugi (UGI, 2001). A reação de Ugi na versão tetracomponente envolve a condensação entre um aldeído, uma amina, um ácido carboxílico e uma isonitrila, levando à formação do aduto de Ugi (UGI, 2001). Esse aduto mimetiza um dipeptídeo acíclico, similar, mas estruturalmente mais complexo ao dipeptídeo linear obtido pela condensação entre dois aminoácidos.

Na Figura 2 é apresentada uma proposta mecanística para a reação multicomponente de Ugi (ALVIM *et al.*, 2014). Para se obter o aduto similar ao dipeptídeo acíclico é necessário passar por um rearranjo, denominado rearranjo de Mumm. Este rearranjo envolve uma ciclização que se dá pelo ataque nucleofílico do par de elétrons não ligantes do nitrogênio oriundo da amina ao carbono carbonílico oriundo do ácido, ocorrendo, na sequência, a quebra da ligação C-O e formação de uma nova carbonila no carbono oriundo da isonitrila, levando à formação do aduto de Ugi (DÖMLING; UGI, 2000).

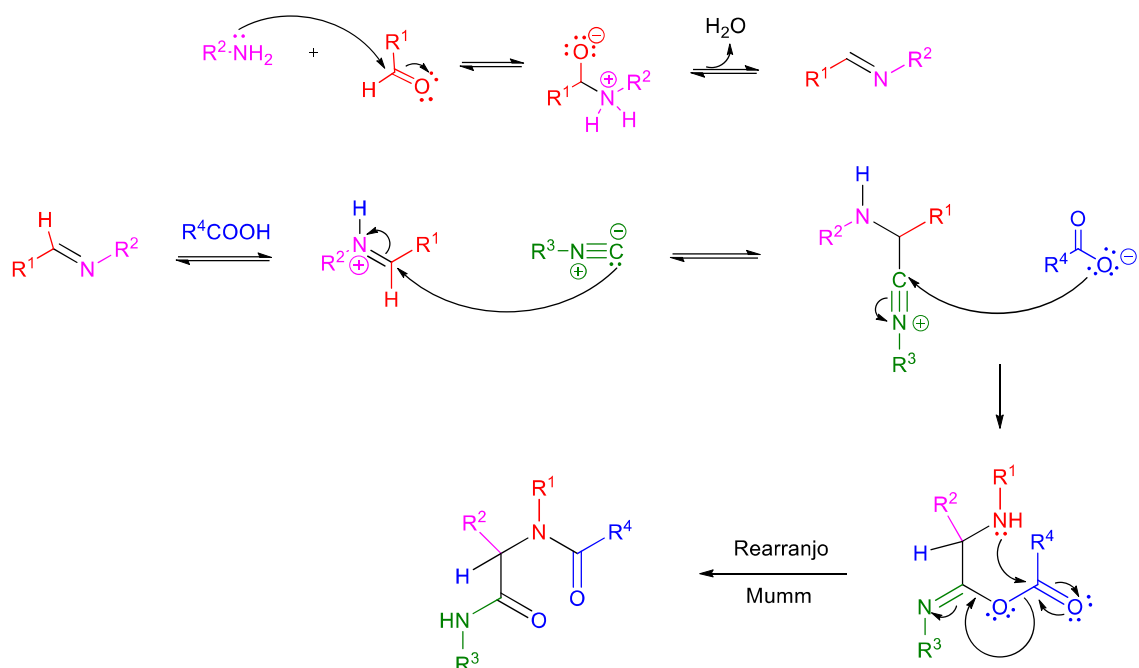


Figura 2: Esquema mecanístico para a reação multicomponente de Ugi.

A reação de Ugi para a formação de 2,5-DCP, em sua forma originalmente proposta, envolve a utilização de uma isonitrila conversível, que recebe essa denominação por se converter em bom grupo de saída durante a etapa de ciclização do aduto para formação do anel 2,5-DCP. Entretanto, variando-se as estruturas dos materiais de partida, a etapa de ciclização pode ocorrer de diferentes formas. Na metodologia proposta por Marcaccini e colaboradores (MARCACCINI *et al.*, 2001; MARCACCINI *et al.*, 2007), o uso do ácido cloroacético permite que a ciclização ocorra via reação do tipo S_N2 (N -alquilação) (Figura 3). Nesse caso, o par de elétrons do nitrogênio proveniente da isonitrila ataca o carbono α à carbonila, proveniente do ácido cloroacético, com o átomo de cloro atuando como grupo de saída como ânion cloreto. O produto final, neste caso, irá conter a estrutura química de quase todos os materiais de partida.

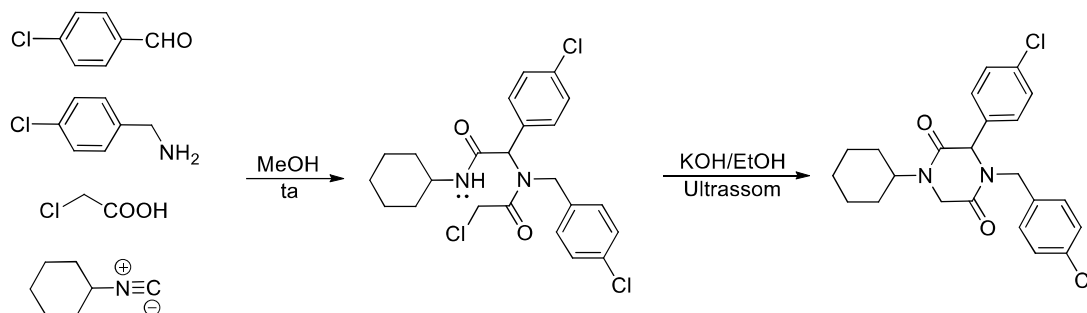


Figura 3: Ciclização via reação do tipo S_N2.

Em trabalho anterior desenvolvido por nosso grupo de pesquisa, que teve como objetivo a síntese e avaliação de atividades agroquímicas de 2,5-DCP, o protocolo proposto por Marcaccini et al. (2007) foi utilizado na tentativa de se produzirem 2,5-DCP a partir de derivados do benzaldeído com diferentes padrões de substituição no anel aromático, isonitrilas aromáticas e derivados da anilina. Entretanto, a ciclização do aduto de Ugi para formação do anel 2,5-DCP não ocorreu para a maioria dos adutos de Ugi produzidos a partir de aldeídos com substituintes na posição *orto* (Figura 4).

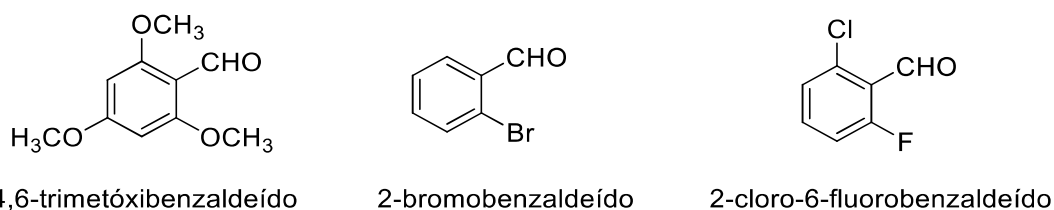


Figura 4: Aldeídos que influenciaram na ciclização do aduto de Ugi

No presente trabalho, avaliamos a influência da substituição do ácido cloroacético pelo ácido bromoacético sobre a ciclização do aduto de Ugi na tentativa de se obterem as 2,5-DCP não obtidas anteriormente. Além disso, outra série de compostos contendo o anel 2,5-DCP foi sintetizada.

Na segunda parte do trabalho tivemos como objetivo propor uma rota simples e eficiente para a síntese do composto Drynaran (Figura 5), metabólito isolado da planta *Drynaria bonii* Christ, e avaliar a aplicação da metodologia para sintetizar uma série de análogos.

Drynaria bonii Christ é uma planta usada na medicina tradicional vietnamita usada para tratar fraturas ósseas, estimular o crescimento dos cabelos e tratar tinido ou surdez (JANSSEN; SCHNEIDER, 2005). Em 2015, Trinh e colaboradores

reportaram o isolamento e determinação da estrutura química de nove metabólitos secundários da fração etanol dos rizomas de *Drynaria bonii* Christ. Um desses compostos, obtido em apenas 9 mg, era inédito e foi nomeado Drynaran. Todos os compostos isolados do extrato em etanol foram testados quanto à atividade antioxidante, tendo o drynaran sido inativo nos testes realizados (TRINH *et al.*, 2015).

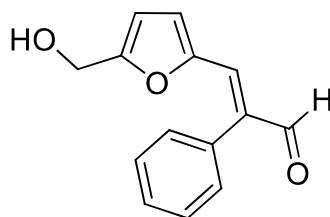


Figura 5: Estrutura química do drynaran.

Quando a abundância natural de um composto orgânico é limitada, o desenvolvimento de estratégias sintéticas para a construção dessas moléculas é de suma importância para a síntese em escala industrial ou para que possam ser submetidas a triagens para detecção de atividades biológicas (ARSYADI, 2019). O termo síntese total se refere à síntese de um determinado composto natural a partir de compostos estruturalmente simples e disponíveis comercialmente (ARSYADI, 2019). Quando a produção de determinado metabólito por síntese total é dificultada pela elevada complexidade estrutural do composto alvo, a semissíntese surge como importante alternativa (THOMFORD *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS

- ADEGAS, F. *et al.* Impacto econômico da resistência de plantas daninhas a herbicidas no Brasil. *Circular Técnica*, v. 132, n. 2, p. 1–11, 2017.
- AGOSTINETTO, D.; VARGAS, L. Resistência de plantas daninhas a herbicidas no Brasil. 2014, Pelotas: [s.n.], 2014. p. 9–32.
- ALVIM, Haline G. O.; DA SILVA JÚNIOR, Eufrânio N.; NETO, Brenno A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *The Royal Society of Chemistry*, v. 4, n.

97, p. 54282–54299, 2014. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA10651B>>.

ARSYADI, Ahmad. Natural product total synthesis. *Advanced natural product chemistry*, p. 1–5, 2019.

BRACK, Christiane; MIKOLASCH, Annett; SCHAUER, Frieder. 2,5-Diketopiperazines Produced by *Bacillus pumilus* During Bacteriolysis of *Arthrobacter citreus*. *Marine Biotechnology*, v. 16, n. 4, p. 385–395, 2014.

CHAVES NETO, José Roberto *et al.* Resistência De Plantas Daninhas a Herbicidas E Alternativas De Controle: Uma Revisão. *Revista Científica Rural*, v. 21, n. 3, p. 183–201, 2019.

DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem.*, v. 39, p. 3168–3210, 2000.

GOMES, Nelson G.M. *et al.* Double the chemistry, double the fun: Structural diversity and biological activity of marine-derived diketopiperazine dimers. *Marine Drugs*, v. 17, n. 10, 2019.

JANSSEN, T.; SCHNEIDER, H. Exploring the evolution of humus collecting leaves in drynarioid ferns (Polypodiaceae, Polypodiidae) based on phylogenetic evidence. *Plant Systematics and Evolution*, v. 252, n. 3–4, p. 175–197, 2005.

MA, Yang Min *et al.* Structural Diversity and Biological Activities of Indole Diketopiperazine Alkaloids from Fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 64, n. 35, p. 6659–6671, 2016.

MARCACCINI, Stefano; CHIMICA, Dipartimento. The use of the Ugi four-component condensation. *Nature Protocols*, v. 2, p. 632–639, 2007.

MARCACCINI, Stefano; PEPINO, Roberto; POZO, M Cruz. A facile synthesis of 2, 5-diketopiperazines based on isocyanide chemistry. *Tetrahedron Letters*, v. 42, p. 2727–2728, 2001.

MARTINS, Maristela B.; CARVALHO, Ivone. Diketopiperazines: biological activity and synthesis. *Tetrahedron*, v. 63, n. 40, p. 9923–9932, 2007.

MORI, M. *et al.* Histidyl-proline diketopiperazine cyclo (His-Pro): Identification and characterization in rat pancreatic islets. *Biochemical and Biophysical Research*

Communications, v. 115, n. 1, p. 281–286, ago. 1983.

THOMFORD, Nicholas Ekow *et al.* Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 6, p. 2–29, 2018.

TRINH, Pham Thi Nhat *et al.* Phenolic compounds from the rhizomes of *Drynaria bonii*. *Chemistry of Natural Compounds*, v. 51, n. 3, p. 476–479, 2015.

UGI, Ivar. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. *Pure and Applied Chemistry*, v. 73, n. 1, p. 187–191, 1 jan. 2001.

VAREJÃO, Eduardo Vinícius Vieira *et al.* Phytotoxic effects of metabolites from *Alternaria euphorbiicola* against its host plant *Euphorbia heterophylla*. *Quimica Nova*, v. 36, n. 7, p. 1004–1007, 2013.

II. CAPÍTULO 1

2,5-Dicetopiperazinas via *N*-alquilação intramolecular de adutos de Ugi: uma contribuição para a síntese, estudo computacional, caracterização de raios-X e potencial aplicação agroquímica

(Artigo publicado pela revista científica Journal of Agricultural and Food Chemistry - DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07790>)

RESUMO- Para investigar o potencial herbicida de 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCPs), aplicamos um protocolo conhecido para produzir uma série de 2,5-DCPs através de *N*-alquilação intramolecular de adutos de Ugi. No entanto, o método não foi bem-sucedido para a ciclização de adutos apresentando anéis aromáticos com alguns substituintes na posição orto. Os resultados dos cálculos de DFT mostraram que a presença de grupos volumosos na posição orto de um anel benzênico resulta na desestabilização da estrutura de transição. A entalpia de ativação mais baixa para a ciclização do tipo S_N2 de adutos Ugi foi obtida quando brometo, em vez de um ânion cloreto, é o grupo de saída, indicando que a entalpia de ativação para a etapa de ciclização controla a formação do 2,5-DCP. Alguns adutos de Ugi e 2,5-DCPs formaram cristais com qualidades adequadas para coleta de dados de difração de raios-X de cristal único. Os danos fitotóxicos de algumas 2,5-DCPs nas folhas da erva daninha *E. heterophylla* não diferiram daqueles causados pelo herbicida comercial diquat.

PALAVRAS-CHAVE: Reação tetracomponente de Ugi. Reação multicomponente. Isonitrilas. Amendoim-bravo. Herbicida.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, observamos um aumento no interesse pelas propriedades químicas e biológicas das 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP).¹⁻³ Os membros naturais mais simples dessa classe química são os ciclodipeptídeos formados pela condensação cabeça-cauda entre dois α -aminoácidos. O núcleo 2,5-DCP, caracterizado por um anel bis-lactâmico de seis membros, também é encontrado em numerosas moléculas naturais estruturalmente relacionadas, embora mais complexas, produzidas por modificações biossintéticas dos dipeptídeos cíclicos.⁴

Uma ampla variedade de 2,5-DCP foi isolada de plantas, fungos, bactérias, mamíferos e organismos marinhos, e muitos desses compostos mostraram propriedades biológicas promissoras e relevantes.^{1,5-7} Sua capacidade de se ligar a uma ampla variedade de receptores biológicos tem sido atribuída a sua estrutura conformacionalmente rígida, capaz de mimetizar a conformação peptídica preferencial, e à maior estabilidade do núcleo de 2,5-DCP contra a proteólise em comparação com dipeptídeos acíclicos, o que permite tais propriedades semelhantes a drogas. Tais propriedades biológicas tornaram o núcleo 2,5-DCPs promissores para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, levando ao surgimento de diferentes métodos para a obtenção de 2,5-DCPs sintéticos.⁸⁻¹⁰

O progresso nas estratégias sintéticas para 2,5-DCP até 2012 foi revisado,¹ mas novas estratégias surgiram.¹¹ Uma metodologia clássica para a construção do anel 2,5-DCP consiste na reação de amidação entre um grupo carboxila ativado de um aminoácido protegido por *N*-Boc com o grupo amina de um aminoácido esterificado (éster de aminoácido). Em seguida, a desproteção por *N*-Boc é realizada por tratamento com ácido trifluoroacético, e a ciclização ocorre através de uma reação de substituição nucleofílica acil intramolecular envolvendo o grupo amino livre e o éster carbonil (Esquema 1A).^{7,12,13} Além disso, entre os métodos sintéticos usados estão aqueles baseados na versátil reação tetracomponente de Ugi,¹⁴ que consiste em uma condensação "One-pot" entre um aldeído, uma amina, um ácido carboxílico e uma isonitrila para fornecer uma α -*N*-acilaminoamida que pode sofrer uma ciclização adicional para produzir o núcleo 2,5-DCP. Variando as estruturas de qualquer um dos quatro reagentes, a reação de Ugi torna possível gerar uma grande variedade de 2,5-DCP estruturalmente diversas. Além disso, diferentes protocolos podem ser utilizados

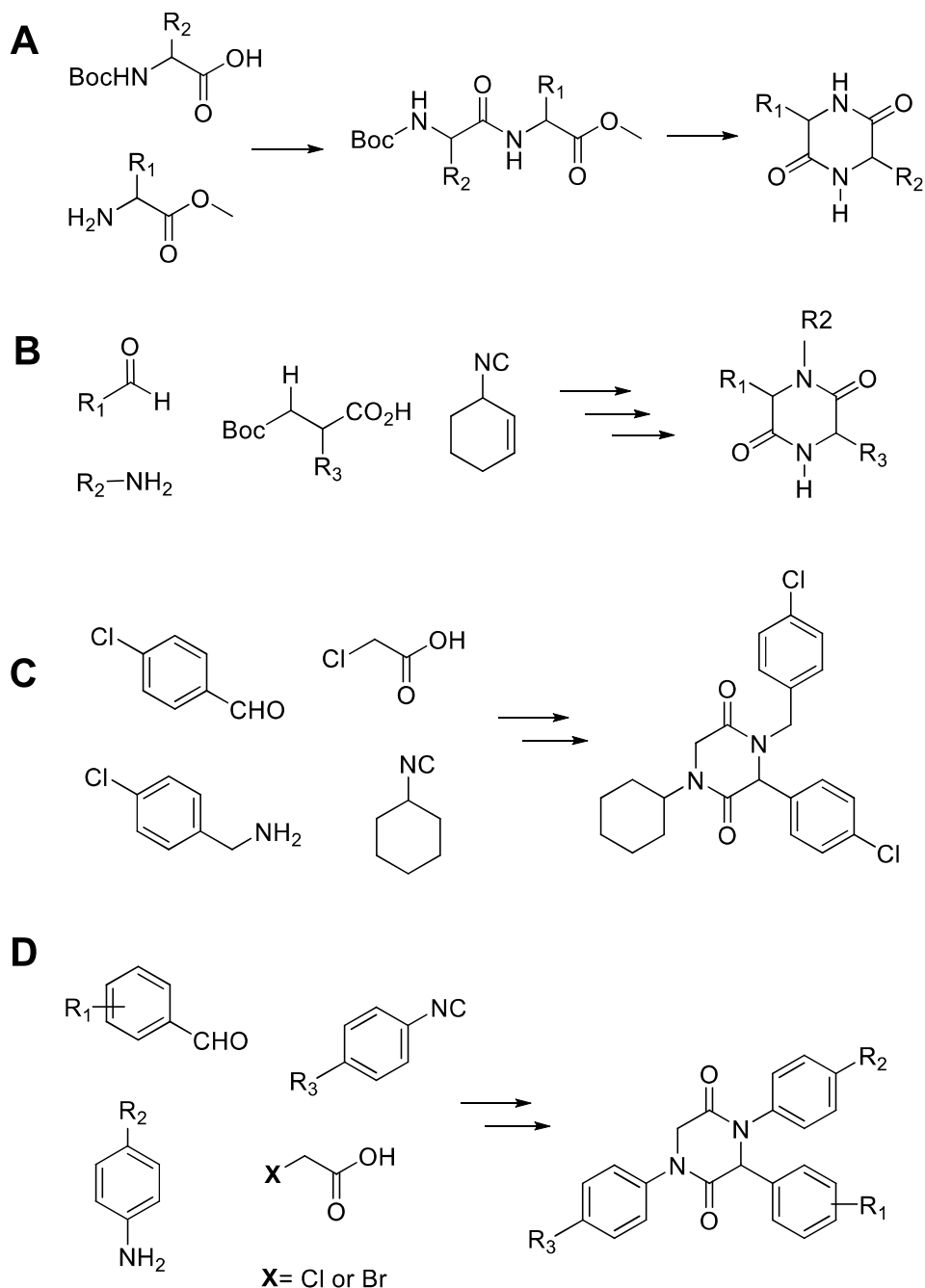
para a ciclização do aduto Ugi,¹ contribuindo também para a produção de 2,5-DCP com diferentes padrões de substituição e funcionalidades. A maioria desses protocolos usa um “isocianeto conversível”, que é convertido em um bom grupo de saída que permite a clivagem seletiva do grupo amida *N*-terminal do aduto de Ugi após a ciclização. Um exemplo é dado no Esquema 1B. Desta forma, a estrutura química do isocianeto não é preservada na estrutura final da 2,5-DCP.

Diferentemente, Marcaccini e colaboradores^{15,16} sintetizaram uma série de 2,5-DCPs pela reação de aldeídos aromáticos, benzil ou cicloexilamina e isonitrilas alifáticas com o ácido cloroacético para produzir como aduto de Ugi a α -haloacetamida, que sofre ciclização por meio de *N*-alquilação intramolecular no qual o átomo de cloro do ácido cloroacético atua como um grupo de saída (Esquema 1C). Este método, publicado na forma de protocolo,¹⁶ permite manter a estrutura química da isonitrila na estrutura final da 2,5-DCP, diferentemente dos métodos que utilizam isonitrilas conversíveis.

Nosso grupo de pesquisa tem se concentrado na busca de moléculas naturais como modelos para o desenvolvimento de novos compostos de interesse agrícola.^{6,17,18} Em trabalho anterior,⁶ isolamos uma 2,5-DCP denominada ciclo(glicilprolina) de um fungo patógeno de *E. heterophylla*, uma planta daninha deletéria em importantes culturas como soja e milho em todo o mundo. Nesse trabalho, a ciclo(glicilprolina) apresentou atividade fitotóxica promissora contra a planta hospedeira do fungo, despertando nosso interesse na síntese e investigação do potencial herbicida de novas estruturas de 2,5-DCPs. Apesar do grande número de pesquisas com foco na potencial atividade medicinal do núcleo 2,5-DCP, pouca atenção tem sido dada a essa classe química como um potencial andaime para o desenvolvimento de agroquímicos novos e seguros.

Tentamos agora sintetizar uma gama de 2,5-DCP e investigar as suas potenciais atividades herbicidas. Para a síntese, as mesmas condições de reação descritas no protocolo para a reação de Ugi proposto por Marcaccini et al.¹⁶ foram aplicadas usando anilinas, isonitrilas aromáticas e derivados *orto*, *meta* e *para*-benzaldeído com diferentes padrões de substituição nos anéis aromáticos como reagentes (Esquema 1D). No entanto, a ciclização dos adutos de Ugi e consequentemente, a formação do anel 2,5-DCP não foi bem-sucedida ao utilizar derivados do benzaldeído apresentando alguns substituintes na posição *orto*. Tais 2,5-

DCPs só foram obtidas quando o ácido cloroacético foi substituído pelo ácido bromoacético como reagente para a síntese dos adutos de Ugi correspondentes. Com isso, um ânion brometo, em vez de um ânion cloreto, é o grupo de saída na etapa de ciclização.



Esquema 1: Exemplos de abordagens sintéticas para a síntese de 2,5-dicetopiperazinas. **A**, condensação/ciclização entre aminoácido *N*-protegido e aminoácido *C*-ativado.^{7,12,13} **B**, **C** e **D**, ciclização intramolecular dos adutos de Ugi: **B**, uso de isocianetos conversíveis;⁹ **C**, *N*-alquilação intramolecular usando alquilaminas

e alquil isocianetos;^{15,16} **D**, *N*-alquilação intramolecular usando anilinas e derivados de benzaldeído *o*, *m* e *p*-substituídos (presente trabalho).

Um estudo computacional foi realizado com o objetivo de entender esse efeito na ciclização do aduto de Ugi e na formação do anel 2,5-DCP correspondente. Além disso, doze compostos, incluindo adutos de Ugi e 2,5-DCP, formaram cristais com qualidades adequadas para coleta de dados de difração de raios-X de cristal único. Suas estruturas cristalinas são descritas. Os compostos obtidos foram selecionados para atividade fitotóxica foliar em *Euphorbia heterophylla*, *Conyza canadensis* e *Commelina benghalensis*, três importantes espécies de plantas daninhas responsáveis por grandes perdas agrícolas em todo o mundo. Alguns dos 2,5-DCPs apresentaram atividade seletiva contra folhas de *E. heterophylla* e produziram lesões que não diferiram daquelas causadas pelo herbicida comercial diquat[®], utilizado como controle positivo. Tais resultados, apesar de preliminares, indicam que as 2,5-dicetopiperazinas podem constituir candidatos promissores ao desenvolvimento de novos herbicidas para o manejo de *E. heterophylla*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Metodologia geral

Solventes e reagentes comerciais de grau analítico foram adquiridos da Sigma Aldrich e usados sem purificação adicional. Os pontos de fusão não foram corrigidos e foram obtidos de um aparelho de ponto de fusão MQAPF-301 (Microquímica, Brasil). A análise de cromatografia de camada fina analítica foi conduzida em placas de sílica gel pré-revestidas com enchimento de alumínio. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 230-400 mesh. Experimentos de ¹H e ¹³C RMN, COSY, HSQC, HMBC foram registrados em um instrumento Varian Mercury 300 (300 e 75 MHz, respectivamente) ou Bruker AVANCE-III 400 Nanobay (400 e 100 MHz, respectivamente) usando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente. Os espectros de infravermelho foram obtidos por FT-IR-ATR usando um espectrômetro VARIAN 660-IR equipado com o acessório PIKE Gladi[®]. Os espectros de massa foram registrados em um instrumento Shimadzu GCMS-QP5050A usando o modo EI (70

eV). As análises de LC-MS / MS foram realizadas em um sistema Nexera UHPLC (Shimadzu) hifenizado para um espectrômetro de massa ESI-QTOF de alta resolução maXis ETD (Bruker) e controlado pelo pacote de software Compass 1.5 (Bruker). As amostras foram injetadas em uma coluna Shimadzu Shim-Pack XR-ODSIII (C18, 2,0 um, 2,2 x 150 mm) a 40 °C sob uma taxa de fluxo de 400 µl/min. As fases móveis A e B (0,1% de ácido fórmico em água e acetonitrila, respectivamente) formaram um gradiente de eluente de 0,5 min 5% B inicial, um gradiente linear a 100% B em 10 min, e mantido em 100% B por 1,5 min. Os espectros de UV foram registrados entre o comprimento de onda de 190 e 450 nm. Os espectros de massa foram adquiridos no modo positivo a uma taxa de espectros de 2 Hz. Os parâmetros da fonte de íons foram definidos para deslocamento da placa final de 500 V, voltagem capilar de 4500 V, pressão do nebulizador de 3,0 bar, fluxo de gás seco de 8 L / min e 200 °C de temperatura, respectivamente. Os espectros de fragmentos foram registrados usando uma faixa de energia de colisão entre 15 e 60 eV. As configurações do resfriador de íons foram otimizadas dentro de uma faixa de 40-1000 *m/z* usando uma solução calibrante de formato de sódio 1,0 mM em 50% de propan-2-ol. A calibração da massa foi alcançada por infusão inicial da fonte de íons de 20 mL de solução de calibração e recalibração pós-aquisição dos dados brutos. A detecção do composto foi realizada por dissecação cromatográfica do pico com subsequente determinação da fórmula de acordo com a massa exata e o padrão isotópico (MS1).

2.2. Métodos sintéticos

Síntese de isonitrilas. 1-isociano-4-metoxibenzeno (3a) e 1-isociano-4-clorobenzeno (3b) foram obtidos por desidratação das formilamidas 2a e 2b correspondentes, que foram produzidas por formilação¹⁹ de 4-cloroanilina (1a) e 4-metoxianilina (1b), respectivamente. Para a síntese das formilamidas, a amina 1a ou 1b (20 mmol) e o ácido fórmico (80 mmol) foram transferidos para um frasco de fundo redondo de 100 ml e mantidos sob agitação a 60 °C em banho de glicerina por 3 h. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foram adicionados 20 mL de acetato de etila e a mistura foi lavada com NaHCO₃ (aq) saturado (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida, proporcionando diretamente *N*-(4-metoxifenil) formamida (2a) e *N*-(4-clorofenil)formamida (2b) em 80% e 67% de rendimento, respectivamente, sem necessidade de separação cromatográfica.

As formamidas 2a e 2b (2 mmol) foram submetidas à reação com PhOPOCl₂ (2,4 mmol) em 10 mL de uma mistura 1: 1 (v / v) de Et₃N e DCM sob agitação durante 2 h à temperatura ambiente.²⁰ Após a reação, solução salina (30 mL) foi adicionada e foi extraída com EtOAc (150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de HCl 1 molL⁻¹ (50 mL), solução de NaHCO₃ sat. (aq) (50 mL) e solução salina (50 mL), seca (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 3a e 3b com 91% e 89% de rendimento, respectivamente. Não foi necessária purificação por coluna cromatográfica.

Dados espectroscópicos das formamidas (2a - 2b) e isonitrilas (3a – 3b)

N-(4-clorofenil)formamida (2a): sólido branco, 80%, Tf: 99-100 °C; *s-cis*: *s-trans* = 59: 41; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,66 (s, 1H,), 8,35 (s, 1H), 7,81 (s, 1H, NH *s-trans*), 7,74 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 162,7, 159,2, 135,4, 135,3, 130,7, 129,8, 129,1, 121,3, 120,0. FT-IR (ATR): *U* = 3059, 3256, 1667, 1597, 870, 817, 762, 610, 400 cm⁻¹;

N-(4-metóxfenil)formamida (2b): sólido marrom, 67%, Tf: 75,7 - 77,1 °C; *s-cis*: *s-trans* = 53: 47; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 163,3, 159,1, 157,6, 156,6, 130,0, 129,6, 121,8, 121,5, 114,9, 114,2, 55,5, 55,4; FT-IR (ATR): *U* = 3048, 1652, 1549, 1505, 1455, 1231, 1181, 1027, 806, 696 cm⁻¹;

(4-clorofenil)isonitrila (3a): Sólido marrom claro, 91%, RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,32 ppm (d, *J* = 9,0 Hz); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 165,4, 135,4, 129,8, 127,6, 125,0; FT-IR (ATR): *U* = 3091, 2123, 1592, 826, 736, 596, 510 cm⁻¹;

(4-metoxifenil)isonitrila (3b): Óleo marrom, 89%; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,81 ppm (s, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 162,5, 159,8, 127,7, 119,5, 114,5, 55,6.

Síntese de 2,5-dicetopiperazinas (d1-d29): aldeídos (4 mmol) e aminas (4 mmol) foram solubilizados em MeOH anidro (1,0 mL) na presença de peneiras moleculares de 3Å. A mistura foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente para permitir a produção do íon imínio (monitorado por TLC). Em seguida, uma solução de ácido cloroacético ou ácido bromoacético (4 mmol) em MeOH anidro (1 mL) e uma solução de isocianetos (3a ou 3b, 4 mmol) foram sequencialmente transferidos para o balão de reação. A mistura de reação foi mantida em temperatura ambiente por 24 h para produzir os adutos de Ugi (a1-a29), que precipitaram no meio reacional. No final da reação (monitorado por TLC), os sólidos foram separados por filtração sob pressão reduzida, lavados com hexano frio e submetidos à etapa de ciclização sem purificação adicional. Para isso, os sólidos obtidos foram suspensos em EtOH (7,0 mL) e mantidos sob agitação. Em seguida, foi adicionada uma solução de KOH (1,1 equiv.) em EtOH (1 mL), a mistura foi agitada durante 10 min e, em seguida, sonicada durante 30 min à temperatura ambiente. Os precipitados obtidos foram filtrados sob pressão reduzida, lavados com água destilada e seca em estufa a 50 ° C por 2 h.¹⁵ Este protocolo permitiu a obtenção de adutos de Ugi (a26-a29) com rendimentos que variaram de 36 a 65% e 2,5-dicetopiperazinas (d1-d29) com rendimentos entre 27 a 72%

Dados espectroscópicos dos adutos de Ugi (a26-a29) e 2,5-dicetopiperazinas (d1-d29)

3-(2-bromofenil)-6-(6-cloro-*N*-fenilacetamida)-*N*-(4-clorofenil)acetamida

(a26): Sólido branco, 52%, Tf. 249,5 – 250,9 °C; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 10,57 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,18-7,01 (m, 7H), 6,89 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,90 ppm (d, *J* = 13,5 Hz, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 168,0, 166,0, 137,9, 137,8, 133,6, 132,9, 131,3, 130,6, 130,0, 129,0, 128,9, 128,8, 127,8, 127,4, 126,3, 121,0, 64,7, 42,7 ppm; FT-IR (ATR) *U* = 1701, 1650, 1593, 1489, 1450, 1393, 787, 751, 698, 506 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₂H₁₆BrClN₂O₂ + H⁺: calculado: 490,9928 [M+H]⁺; encontrado: 490,9923.

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(6-cloro-*N*-fenilacetamida)-*N*-(4-

clorofenil)acetamida (a27): Sólido amarelo claro, 47%; Tf: 249,7 - 250,8 °C; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ = 10,31 (s, 1H), 7,93 (sl, 1H), 7,60 (d, *J* =

9,0 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,11 (sl, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,96 ppm (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) $\delta = 166,4, 165,7, 161,2$ (d, $J = 255,0$ Hz), 137,9, 137,5, 136,3 (d, $J = 7,5$ Hz), 131,8 (d, $J = 7,5$ Hz), 129,8, 129,8, 129,3, 129,1, 128,8, 127,1, 125,7 (d, $J = 3,0$ Hz), 121,0, 120,8, 114,9 (d, $J = 22,5$ Hz), 58,7, 42,5 ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1710, 1651, 1594, 1489, 1392, 826, 789, 728, 697$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 429,0573 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 429,0565.

3-(2,4,6-trimetoxifenil)-6-(6-cloro-*N*-fenilacetamida)-*N*-(4-

clorofenil)acetamida (a28): Sólido amarelo, 36%; Tf: 190,8 - 191,6 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,88$ (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,90 (s, 2H); 3,91 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,46 ppm (s, 6H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 168,2, 166,4, 162,6, 159,9, 138,3, 136,8, 131,4, 129,5, 128,7, 128,6, 128,4, 127,9, 121,2, 102,2, 90,1, 55,4, 55,3, 54,9, 42,7$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 2945, 1710, 1663, 1492, 1152, 1118, 817, 700$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$: 503,1140 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 503,1132.

3-(2,4,6-trimetóxifenil)-6-(6-cloro-*N*-(4-metoxifenilacetamida)-*N*-(4-

metoxifenil)acetamida (a29): Sólido branco, 65%; Tf 163,3 - 164,8 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,81$ (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81-6,76 (m, 3H), 6,49 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,91 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,49 ppm (s, 6H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 168,1, 166,6, 162,4, 159,9, 159,2, 156,1, 132,6, 131,2, 131,2, 130,5, 122,0, 113,9, 113,3, 113,0, 102,7, 90,1, 55,4, 55,4, 55,3, 55,3, 54,7, 42,8$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1696, 1648, 1507, 1118, 809$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}^+$: 529,1741 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 529,1743.

1-(4-Clorofenil)-3,4-difenil-2,5-dicetopiperazina (d1): Sólido amarelo, 40%; Tf = 225.6 - 226.3 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,40$ (m, 14H), 5,66 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,34 ppm (d, $J = 17,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 165,2, 164,7, 139,5, 138,2, 134,1, 132,9, 129,5, 129,4,$

129,3, 129,0, 127,4, 126,0, 125,8, 124,8, 68,0, 53,1 ppm; FT-IR (ATR): $\nu = 1658, 1492, 1438, 1319, 756, 694, 518 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 377,1057 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 377,1057.

1-(4-clorofenil)-3-(4-etilfenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d2): Sólido branco, 31%; Tf= 210,5 - 212,3 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,44\text{-}7,22$ (m, 13H), 5,62 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 4,33 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 2,67 (q, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H), 1,25 ppm (t, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 165,3, 164,8, 145,2, 139,6, 138,2, 132,8, 131,2, 129,3, 129,2, 128,9, 127,3, 126,0, 125,7, 124,8, 67,8, 53,1, 28,4, 15,3 \text{ ppm}$; FT-IR (ATR): $\nu = 2965, 1657, 1454, 1439, 1320, 818, 695, 518 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 405,1370 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 405,1372.

1-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d3): Sólido branco, 32%; Tf = 177,4 – 178,3 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,46 - 7,21$ (m, 12H), 7,11 (t, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,34 ppm (d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 164,6, 164,4, 163,3$ (d, $J = 247,5 \text{ Hz}$), 139,3, 138,0, 136,8, 136,7, 133,0, 131,1 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 129,4 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$), 127,5, 126,0, 124,8, 121,4 (d, $J = 3,4 \text{ Hz}$), 116,2 (d, $J = 21 \text{ Hz}$), 113,3 (d, $J = 23,3 \text{ Hz}$), 67,5, 53,0 ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1659, 1591, 1434, 1320, 1249, 854, 830, 764, 697, 517 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 395,0962 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 395,0963.

1-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d4): Sólido amarelo claro, 43%; Tf = 213,6 – 215,3 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,38\text{-}7,22$ (m, 11H), 6,74 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H), 4,31 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H), 2,98 ppm (s, 6H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 165,8, 164,9, 150,6, 139,7, 138,4, 132,7, 129,3, 129,2, 127,2, 126,7, 126,1, 124,8, 120,8, 112,7, 67,6, 53,1, 40,3 \text{ ppm}$; FT-IR (ATR) $\nu = 1655, 1613, 1493, 1126, 806, 763, 691 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$: 420,1479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 420,1483.

1,3-bis(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d5): Sólido amarelo, 41 %; Tf= 218,1-218,4 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,49\text{-}7,21$ (m, 13H), 5,62 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H), 4,35 ppm (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 164,7, 164,4, 139,2, 138,0, 135,1, 133,0, 132,7, 129,7, 129,5, 129,4, 127,5, 127,3, 126,0, 124,8, 67,4, 53,0 \text{ ppm}$; FT-IR (ATR) $\nu = 1662, 1591,$

1491, 1432, 813, 762, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 411,0667 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 411,0663.

1-(4-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d6):

Sólido amarelo, 27 %; mp = 210,6 – 212,0 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 7H), 7,15-7,02 (m, 5H), 5,58 (s, 1H), 4,82 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,47 ppm (dd, J = 16,5, 3,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 163,7, 163,0, 160,4 (d, J = 245,3 Hz), 138,3, 138,2, 133,4, 131,2, 131,1 (d, J = 7,5 Hz), 131,1, 129,6 (d, J = 9,0 Hz), 128,3, 126,9 (d, J = 25,5 Hz), 124,7 (d, J = 3,75 Hz), 123,5, 123,3, 116,4 (d, J = 21,8 Hz), 64,7, 53,1 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1659, 1591, 1491, 1440, 1395, 1248, 824, 762, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 395,0962 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 395,0964.

1-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d7):

Sólido amarelo, 38 %; Tf = 194,3 - 195,7 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,42-7,21 (m, 11H), 6,95 (d; J = 9,0 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,53 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 165,4, 164,7, 160,0, 139,5, 138,2, 129,4, 129,2, 127,3, 127,1, 126,1, 126,0, 124,9, 114,8, 67,5, 55,4, 53,1 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1654, 1591, 1492, 1456, 1434, 1267, 812, 761, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 407,1162 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 407,1162.

3-(4-acetamidafenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d8):

Sólido amarelo, 33 %; Tf = 215,5 - 216,3; RMN de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,43-7,25 (m, 5H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,56 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17 Hz, 1H), 2,12 ppm (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 168,6, 165,1, 164,6, 139,3, 138,7, 138,0, 133,1, 129,6, 129,5, 129,3, 127,5, 126,6, 126,1, 125,0, 120,5, 67,6, 53,0, 24,4 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1663, 1594, 1529, 1492, 1400, 825, 764, 695, 521 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 434,1271 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 434,1270.

3-(3-bromo-4-metoxifenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d9):

Sólido branco, 51%; Tf = 202,8 - 203,7 °C; RMN de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,70 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,58 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,91 ppm (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 164,8, 164,4,

156,4, 139,2, 138,0, 133,0, 130,7, 129,4, 129,4, 127,5, 127,4, 126,1, 126,0, 124,9, 112,8, 112,3, 66,9, 56,3, 52,9 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1672, 1493, 1592, 1493, 1399, 1252, 1054, 844, 797, 759, 613, 522 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 485,0267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 485,0261.

1-(4-clorofenil)-3-(2,5-dimetoxifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d10):

Sólido amarelo claro, 51%; Tf = 222,7 - 223,5 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35-7,29 (m, 5H), 7,00 (dd, J = 6,0 e 3,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 6,0 e 3,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 15,0 e 3,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 18 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 ppm (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 164,7, 163,3, 153,4, 150,9, 138,5, 138,4, 133,1, 129,6, 129,3, 128,1, 127,4, 126,7, 125,2, 118,2, 114,9, 112,1, 66,2, 56,2, 55,7, 53,3 ppm; FT-IR (ATR) ν = 3001, 1666, 1592, 1503, 1493, 1433, 1224, 828, 767, 730, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 437,1268 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 437,1265.

3-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d11):

Sólido amarelo claro, 54%; mp 180,5 - 181,9 °C; RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ (ppm) = 7,52-7,21 (m, 13H), 5,75 (s, 1H), 5,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,41 ppm (d, J = 15,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) δ = 163,9, 163,3, 139,5, 139,2, 139,1, 133,6, 131,4, 130,9, 129,1, 129,1, 128,7, 127,8, 127,6, 127,4, 127,1, 126,2, 66,3, 52,2 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1656, 1593, 1493, 1438, 1425, 825, 800, 761, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 411,0667 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 411,0664.

1-(4-clorofenil)-3(4-fluorofenil)4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d12):

Sólido branco, 51%; Tf = 198,7 - 199,0 °C; RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ = 7,51-7,43 (m, 6H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 5H), 5,69 (s, 1H), 5,01 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,41 ppm (d, J = 17,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) δ = 164,3, 163,3, 162,2 (J = 243,0 Hz), 139,3, 139,2, 133,4 (J = 3,0 Hz), 131,5, 129,9 (J = 9,0 Hz), 129,2, 127,7, 127,5, 127,3, 116,0 (J = 21,8 Hz), 52,3 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1660, 1604, 1509, 1492, 1434, 1230, 817, 762 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 395,0962 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 395,0962.

1,3,4-tris(4-metoxifenil)-2,5-dicetopiperazina (d13): Sólido amarelo claro, 61%; Tf = 233,9 - 234,7 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,40 (d, J = 9,0

Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 9,0$ Hz, 4H), 6,91 (q, $J = 9,0$ Hz, 6H), 5,46 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); 3,78 ppm (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 165,5, 164,9, 159,9, 158,5, 158,5, 132,6, 132,3, 127,4, 126,7, 126,4, 114,6, 114,5, 114,4, 67,8, 55,4, 55,4, 55,3, 53,5$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1655, 1606, 1510, 1447, 1416, 1325, 1027, 818$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$: 433,1763 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 433,1765.

1,4-bis(4-metoxifenil)-3-fenil-2,5-dicetopiperazina (d14): sólido amarelo claro, 53%; Tf= 242,5 – 243,5 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7,52\text{-}7,38$ (m, 5H), 7,26-7,16 (m, 4H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 ppm (s, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 165,3, 165,0, 158,6, 158,6, 134,9, 132,7, 132,4, 129,3, 128,8, 126,7, 126,4, 126,1, 114,6, 114,5, 68,4, 55,5, 55,4, 53,6$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1651; 1609; 1512; 1444; 1418; 1331; 1030; 824$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 403,1658 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 403,1655.

1-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d15):

Sólido branco, 57%; Tf = 318,2 - 319,5 °C; RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) $\delta = 9,62$ (s, 1H); 7,50-7,43 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 5H), 6,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,36 ppm (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) $\delta = 164,8, 163,4, 157,8, 139,6, 139,3, 131,3, 129,1, 128,7, 127,5, 127,4, 127,1, 127,0, 115,9, 109,8, 67,0, 52,3$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 3140, 1658, 1613, 1517, 1382, 1233, 820, 762$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 393,1007 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 393,0993.

3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina

(d16): sólido bege, 71%; Tf= 250,2 - 252,2 °C; RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) $\delta = 10,44$ (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 5H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,37 ppm (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) $\delta = 164,4, 163,3, 154,4, 139,3, 139,2, 132,2, 131,3, 129,1, 129,0, 128,9, 127,6, 127,5, 127,4, 127,1, 116,8, 109,6, 66,0, 52,2$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 3245, 1650,$

1605, 1492; 1419, 1193, 815, 761, 690, 514, 431 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 471,0111 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 471,0110.

1-(4-clorofenil)-3(2,5-dihidroxifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d17):

Sólido bege, 48%; mp = 262,4 – 263,4 °C; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 9,36 (s, 2H), 7,53-7,44 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,69 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,39 ppm (d, J = 16,5 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ = 164,7, 166,9, 149,6, 147,6, 139,6, 139,3, 131,4, 129,2, 128,9, 127,9, 127,7, 127,5, 124,2, 118,4, 116,4, 116,2, 65,0, 52,9; FT-IR (ATR) ν = 3212, 1639, 1592, 1493, 1225, 766, 696, 635 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 409,0955 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 409,0949.

1,3,4-tris(4-clorofenil)-2,5-dicetopiperazina (d18):

Sólido amarelo, 57 %; Tf = 219,1- 220,5 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,35 (s, 4H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 4H), 5,48 (s, 1H), 4,42 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,26 ppm (d, J = 16 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 164,5, 164,4, 137,9, 137,6, 135,4, 133,2, 133,2, 132,5, 129,8, 129,5, 127,2, 126,1, 67,3, 52,9 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1669, 1490, 1434, 1091, 1013, 819, 520, 425 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 445,0278 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 445,0264.

1-(4-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2,5-dicetopiperazina (d19):

Sólido amarelo, 46 %; Tf = 251,6- 252,4 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 3H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,72 (d, J = 20 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,68 ppm (s, 3H); RMN de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 163,8, 163,2, 160,5 (J = 245 Hz), 159,1, 138,2, 133,4, 131,4, 131,4, 131,2 (J = 9 Hz), 130,9, 129,6, 128,3, 126,8, 124,7 (J = 3 Hz), 123,6 (J = 13 Hz), 116,3 (J = 22 Hz), 114,7, 64,9, 55,4, 53,0 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1656, 1512, 1490, 1445, 1242, 822, 760, 424 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 425,1069 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 425,1084.

1,4-bis(4-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-2,5-dicetopiperazina (d20):

Sólido amarelo, 36 %; Tf = 235,8- 236,7 °C; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 7,55-7,47 (m, 4H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,21-7,12 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 4,89 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,55 ppm (d, J = 15 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ

= 163,9, 163,2, 160,5 ($J= 240$ Hz), 139,3, 138,0, 132,4, 131,9, 131,5 ($J= 7,5$ Hz), 131,4 ($J= 7,5$ Hz), 129,8, 129,5, 129,5, 128,1, 125,3 ($J= 3$ Hz), 124,9 ($J= 13,5$ Hz), 116,3 ($J= 21$ Hz), 61,9, 52,5 ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1656, 1490, 1440, 1248, 1094, 814, 516, 423$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 429,0574 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 429,0587.

1,3-bis(4-clorofenil)-4-(4-metóxifenil)-2,5-dicetopiperazina (d21):

Sólido amarelo, 49 %; Tf = 261,4- 262,5 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,43$ (s, 4H), 7,38 (d, $J= 8$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J= 8$ Hz, 4H), 6,89 (d, $J= 8$ Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,55 (d, $J= 16$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J= 16$ Hz, 1H), 3,79 ppm (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 164,8, 164,3, 158,7, 138,0, 135,1, 133,1, 131,9, 129,6, 129,5, 127,4, 126,5, 126,1, 67,8, 55,4, 52,9$ ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1658, 1492, 1444, 1244, 1089, 812, 521, 425$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 441,0773 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 441,0783.

4-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-2,5-dicetopiperazina

(d22): Sólido branco, 29 %; Tf = 253,2- 253,8 °C; RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) $\delta = 7,54 - 7,49$ (m, 7H), 7,21 - 7,12 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 4,88 (d, $J= 18,0$ Hz, 1H), 4,55 ppm (d, $J= 18,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) $\delta = 163,8, 163,1, 160,5$ ($J= 245,2$ Hz), 139,3, 138,4, 132,4, 131,9, 130,2, 129,5, 128,0, 125,3 ($J= 3,0$ Hz), 124,9 ($J= 12,0$ Hz), 120,9, 116,2 ($J= 21,0$ Hz), 61,8, 52,5 ppm; FT-IR (ATR) $\nu = 1657, 1490, 1443, 1251, 1092, 814, 761, 515$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 473,0068 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 473,0085.

1-(4-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2,5-dicetopiperazina

(d23): Sólido amarelo, 72%; Tf = 190,9- 191,7 °C; RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) $\delta = 7,55 - 7,47$ (m, 4H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 4H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (d, $J= 18,0$ Hz, 1H), 4,55 ppm (d, $J= 18,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) $\delta = 163,9, 163,2, 161,2$ ($J= 243,0$ Hz), 160,5 ($J= 244,5$ Hz), 131,9, 131,5 ($J= 3,75$ Hz), 131,3 ($J= 8,25$ Hz), 130,1 ($J= 9,0$ Hz), 129,5, 128,0, 125,3 ($J= 3,75$ Hz), 125,2, 116,3 ($J= 22,5$ Hz), 116,2 ($J= 21,0$ Hz), 62,2, 52,5; FT-IR (ATR) $\nu = 1656, 1491, 1444, 1225, 1092, 815, 760, 427$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 413,0869 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 413,0897.

1,3-bis(4-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2,5-dicetopiperazina (d24): sólido branco, 49 %; Tf = 189,4 - 190,5 °C; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 7,49 - 7,18 (m, 12H), 5,69 (s, 1H), 4,99 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,43 ppm (d, J = 18,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ = 164,3, 163,6, 161,1 (J = 247,5 Hz), 139,4, 136,3, 135,7 (J = 3,0 Hz), 133,6, 131,7, 130,0, 129,7 (J = 8,25 Hz), 129,4, 129,3, 127,9, 116,2 (J = 22,5 Hz), 66,7, 52,5 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1670, 1491, 1401, 1218, 1088, 1011, 822, 521 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 429,0574 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 429,0598.

4-(4-bromofenil)-1,3-bis(4-clorofenil)-2,5-dicetopiperazina (d25):

Sólido amarelo, 27 %; Tf = 218,3 - 220,2 °C; RMN de ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 8H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,97 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,43 ppm (d, J = 18 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ = 164,2, 163,6, 139,3, 138,7, 136,2, 133,7, 132,3, 131,7, 129,9, 129,6, 129,4, 127,9, 120,5, 66,3, 52,5 ppm; FT-IR (ATR) ν = 1669, 1489, 1434, 1319, 1229, 1091, 818, 518 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 488,9773 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 488,9766.

3-(2-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d26):

Sólido amarelo, 44 %; Tf = 130,8- 132,7 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,18 ppm (d, J =16,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 163,2, 162,7, 138,1, 138,0, 135,7, 134,0, 133,4, 131,4, 130,5, 129,6, 129,4, 128,2, 127,9, 127,0, 126,7, 123,1, 67,4, 53,1 ppm; FT-IR (ATR) ν = 3057, 1657, 1491, 1433, 1136, 834, 759, 517 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 455,0163 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 455,0185.

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (d27):

Sólido branco, 36 %; Tf = 209,1- 210,2 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,76 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,59 ppm (d, J = 18,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 163,0, 162,7, 161,4 (J = 250 Hz), 138,1, 137,5, 135,2, 133,6, 131,0 (J = 10 Hz), 129,7, 129,4, 128,5, 127,2, 126,8, 126,0 (J = 3,0 Hz), 122,8 (J = 10 Hz), 114,5 (J = 20,0 Hz), 59,6, 53,0

ppm; FT-IR (ATR) ν = 2932, 1657, 1492, 1432, 1322, 1244, 1089, 762, 507 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 429,0574 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 429,0593.

1-(4-Clorofenil)-4-fenil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2,5-dicetopiperazina (d28): Sólido amarelo, 51 %; Tf = 101,2-102,3 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 3H), 6,91 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,54 ppm (s, 6H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 166,0, 163,4, 161,9, 159,0, 138,9, 138,4, 132,8, 129,5, 128,7, 127,8, 126,6, 106,2, 90,8, 57,2, 55,9, 55,3, 53,2; FT-IR (ATR) ν = 2940, 1664, 1591, 1491, 1114, 766 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$: 467,1374 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 467,1363.

1,4-bis(4-metoxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2,5-dicetopiperazina (d29): Sólido amarelo, 39 %; Tf = 93,2- 94,2 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,28 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66 ppm (s, 6H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 166,0, 164,0, 161,7, 159,1, 158,7, 158,5, 133,4, 131,3, 128,8, 126,7, 114,6, 114,0, 106,7, 90,8, 57,3, 55,9, 55,4, 55,4, 55,3, 53,8 ppm; FT-IR (ATR) ν = 2938, 1659, 1508, 1444, 1125, 1116, 825, 730 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}^+$: 493,1976 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado: 493,1995.

2.3. Cristalografia

Os compostos a26, a27, a28, d4, d5, d7, d9, d10, d12, d26, d27 e d28 formaram cristais com qualidades adequadas para coleta de dados de difração de raios-X de cristal único. Os dados de difração foram coletados em dois difratômetros Bruker distintos. Os cristais contendo a28, d4, d5, d9 e d10 foram montados em um difratômetro Bruker-AXS Kappa Duo, usando radiação Cu-K α de uma micro fonte $1\mu\text{S}$ com óptica multicamadas e com um detector APEX II CCD. Enquanto isso, os outros monocristais foram montados em um difratômetro Bruker D8 Venture com radiação MoK α com detector PHOTON. Todos os dados de difração foram coletados a 298 K. Os softwares APEX2²¹ e APEX3²² foram usados para coleta de dados e refinamento celular para cada difratômetro, respectivamente. Para todos os compostos, o

tratamento do conjunto de dados brutos de dados de difração e correção de absorção de múltiplas varreduras²³ foram realizados por SAINT e SABADS.^{21,22} As estruturas foram resolvidas por métodos diretos e refinadas com mínimos quadrados de matriz completa em F2, ambos com SHELXS-2014.²⁴ O refinamento foi acessado com a plataforma WinGX36. Todos os átomos que não são hidrogênio tiveram seus parâmetros térmicos refinados como anisotrópicos, enquanto os átomos de hidrogênio foram posicionados estereoquimicamente. Para esses, os parâmetros de deslocamento foram fixados e definidos como isotrópicos ([Uiso (H) = 1,2 Ueq (CH, CH₂ e NH) ou 1,5 Ueq (CH₃)]. Os programas ORTEP3²⁵ e Mercury²⁶ foram usados para preparar representações de arte, e o primeiro também foi acessado por meio da plataforma WinGX.²⁵ Além disso, o software Diamond²⁷ foi usado para calcular alguns parâmetros estruturais. Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento para a estrutura cristalina contendo os compostos a26, a27, a28, d4, d5, d7, d9, d10, d12, d26, d27 e d28 estão resumidos nas Tabelas que estão apresentadas no apêndice 1. O número de depósito CCDC é 2057549 (a26), 2057547 (a27), 2057540 (a28), 2057541 (d4), 2057538 (d5), 2057539 (d7), 2057543 (d9), 2057542 (d10), 2057544 (d12), 2057545 (d26), 2057548 (d27) e 2057546 (d28).

2.4. Estudo Computacional

Conforme comentado acima, em nosso estudo anterior e no presente trabalho, observamos que ao usar derivados de benzaldeído com substituintes específicos na posição orto, o aduto Ugi não foi capaz de ciclizar e produzir o anel 2,5-DCP correspondente. O produto desejado foi obtido apenas quando se usa ácido bromoacético na reação “One-pot” levando à formação do aduto de Ugi. Com base nesses fatos, e para quantificar os parâmetros termodinâmicos e cinéticos para a ciclização do aduto de Ugi, calculamos pontos estacionários específicos de energia potencial, com o ânion cloreto ou brometo atuando como grupo de saída na reação S_N2 levando ao produto 2,5-DCP. O funcional ω B97x-D²⁸, junto com o conjunto de base 6-31G(d,p)²⁹, foi empregado em todos os cálculos. Os efeitos do solvente foram incluídos por meio do Formalismo da Equação Integral do Modelo do Contínuo Polarizável (IEFPCM)³⁰, utilizando etanol como solvente implícito ($\epsilon = 24,5$). Considerando a alta flexibilidade conformacional dessas moléculas, selecionamos a

estrutura cristalográfica experimental de raios-X como conformação inicial para otimização da geometria. Por exemplo, para a geometria inicial do aduto de Ugi, tomamos como referência a estrutura cristalográfica experimental de raios-X de a26. Após a otimização completa da geometria, cada ponto estacionário foi caracterizado pelo cálculo da matriz hessiana de segunda ordem. Os pontos de energia mínima foram identificados como aqueles pontos sem autovalor negativo, enquanto as estruturas de transição são aquelas que possuem apenas um autovalor negativo. Todos os cálculos foram feitos usando o software G09.³¹

2.5. Triagem para atividade herbicida foliar

Os adutos de Ugi obtidos e as 2,5-DCP foram submetidos a uma triagem preliminar para potencial atividade herbicida foliar usando um ensaio de folha puncionada.³² As espécies de ervas daninhas *E. heterophylla*, *C. canadensis* e *C. benghalensis* foram usadas como espécies-alvo. Sementes de *E. heterophylla* e *C. canadensis* foram adquiridas da AgroCosmos®. As plantas de *C. benghalensis* foram cultivadas a partir de caules obtidos de um estoque de plantas saudáveis mantidas em casa de vegetação e originalmente obtidas de populações naturais de *C. benghalensis*. As sementes e mudas foram plantadas individualmente em vasos de 0,5 L contendo solo + areia + esterco bovino na proporção 1: 1: 1 (m / m) e mantidas em casa de vegetação a aproximadamente 25 °C. Folhas bem expandidas das plantas com duas até três semanas de idade, cultivadas em casa de vegetação, foram perfuradas (lado adaxial) com uma agulha fina estéril e gotículas (20 µL) de cada solução testada foram depositadas em cada punção (uma punção por folha), uma folha por planta, três plantas por composto). As soluções dos compostos foram preparadas em acetona na concentração de 1 mmol L⁻¹. Após a aplicação das gotas, as plantas foram mantidas em câmara de orvalho a 25 °C sob luz natural. O aparecimento de sintomas foi observado diariamente e o diâmetro das lesões medido 48 horas após a aplicação das soluções. A acetona pura e uma solução do herbicida comercial diquat® a 1 mmol L⁻¹ em acetona foram utilizadas como controle negativo e positivo, respectivamente.

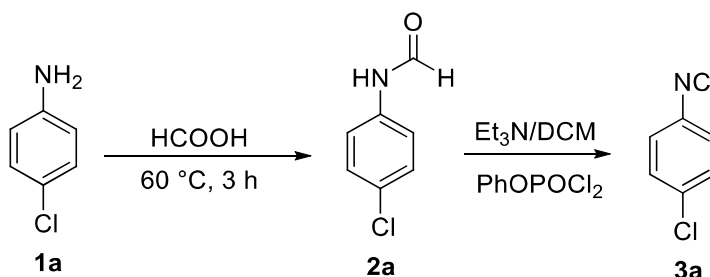
2.6. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico R.³³ A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A distribuição dos resultados foi considerada não normal, portanto, foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$). O teste de Dunnett (1964) ajustado pelo método Holm foi usado após o teste de Kruskal-Wallis, quando a hipótese H_0 foi rejeitada.³⁴ Um teste de Scott-Knott foi realizado para avaliar a diferença entre os compostos que diferiam do controle positivo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Sínteses

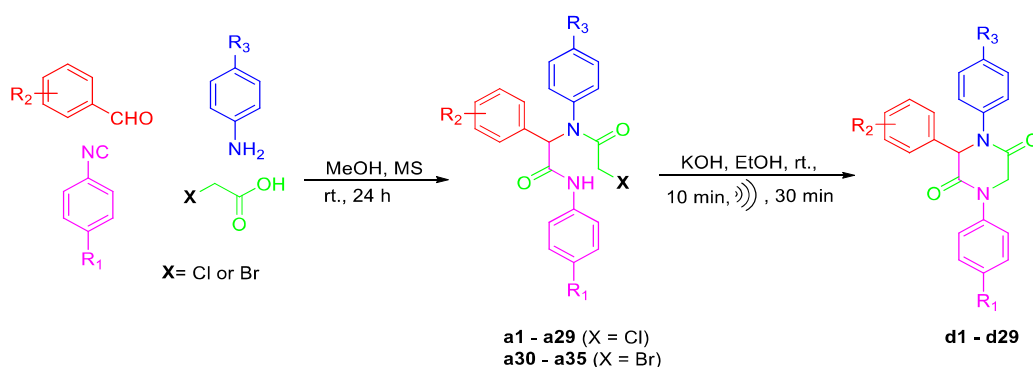
A reação de Ugi é uma reação multicomponente baseada em isocianeto (RMCI).³⁵ O isocianeto, formalmente denominado isonitrila, constitui um grupo funcional versátil, contendo um átomo de carbono bivalente estável capaz de reagir tanto com eletrófilos quanto com nucleófilos. Tal comportamento tornou o isocianeto um reagente chave em uma série de reações multicomponentes.³⁶ No entanto, apesar de sua excelente aplicabilidade, poucos isocianetos são disponíveis comercialmente. Essa escassa disponibilidade comercial tem sido atribuída à dificuldade de sua preparação, principalmente porque o melhor e mais geral método é baseado na desidratação de formamidas utilizando fósforo, substância tóxica.³⁷ Primeiro selecionamos um método para sintetizá-los de forma eficiente, como podemos observar no esquema 2.



Esquema 2: Síntese de isonitrila aromática

O uso do diclorofosfato de fenila levou a (3a) com excelente rendimento (91%). Este método foi então usado subsequentemente para produzir os isocianetos 3a e 4-metoxifenilisocianeto (3b, 89% de rendimento).

Para a síntese dos 2,5-DCPs, os isocianetos 3a e 3b obtidos foram reagidos com anilina ou derivados de anilina 4-substituída, ácido cloroacético e uma série de aldeídos aromáticos (Esquema 3), seguindo o protocolo pelo qual os adutos de Ugi obtidos sofrem ciclização por meio de uma reação de *N*-alquilação intramolecular¹⁶. Esse protocolo foi originalmente proposto com base no uso de isocianetos alifáticos, benzil ou ciclohexilamina, e aldeídos aromáticos sem substituintes na posição *orto*. No presente trabalho, essas mesmas condições de reação foram aplicadas, mas utilizando anilinas, isocianetos aromáticos e diversos derivados de benzaldeído com diferentes padrões de substituição no anel aromático (Esquema 3).



Esquema 3: Síntese de 2,5-dicetopiperazinas a partir de isocianetos aromáticos, derivados do benzaldeído e anilina através da *N*-alquilação intramolecular dos adutos de Ugi.

Em todas as reações, a obtenção de adutos de Ugi foi confirmada por análise de CG-MS e IV. Os sólidos correspondentes foram filtrados e submetidos à etapa de ciclização sem purificação. A maioria das 2,5-dicetopiperazinas desejadas foi obtida em rendimentos que variaram de 27 a 70% (Tabela 2, entradas 1-25). No entanto, descobrimos que as α -*N*-acilaminoamidas (adutos de Ugi) a26-a29, produzidas a partir de derivados de benzaldeído com alguns substituintes na posição *orto*, não sofreram ciclização, e as 2,5-dicetopiperazinas correspondentes d26-d29 não puderam ser obtidas mesmo após várias tentativas. Os adutos de Ugi correspondentes (a26-a29) foram submetidos a caracterização química completa e seus rendimentos foram calculados (Tabela 2, Entradas 26-29).

Como uma possível alternativa para produzir as 2,5-dicetopiperazinas d26-d29, considerando que o ânion brometo é um melhor grupo de saída na etapa de ciclização que o ânion cloreto, o ácido cloroacético foi substituído pelo ácido bromoacético na preparação dos adutos de Ugi (Esquema 3). Dessa forma, os adutos obtidos foram submetidos à ciclização com sucesso, e as 2,5-dicetopiperazinas d26-d29 foram obtidas com rendimento global de 36–51% (Tabela 2, entradas 30-33).

Os espectros de RMN para todos os compostos obtidos são apresentados no apêndice 1. Todas as atribuições foram feitas por meio de experimentos bidimensionais COSY, HSQC, HMBC e NOESY. Como exemplos, alguns sinais de RMN observados para o aduto a28 e dicetopiperazina d28 são discutidos. No espectro de RMN de ^1H do aduto a28 (Figura 6), os sinais em 3,91 e 3,79 ppm que se desdobram como dupletos correspondem a H6' e H6'', respectivamente. É interessante notar que, quando a 2,5-DCP correspondente foi formada (composto d28), esses dois hidrogênios diastereotópicos são desblindados, e os sinais de H6' e H6'' aparecem em δ 4,57 e 4,33 ($J = 16$ Hz) (Figura 7).

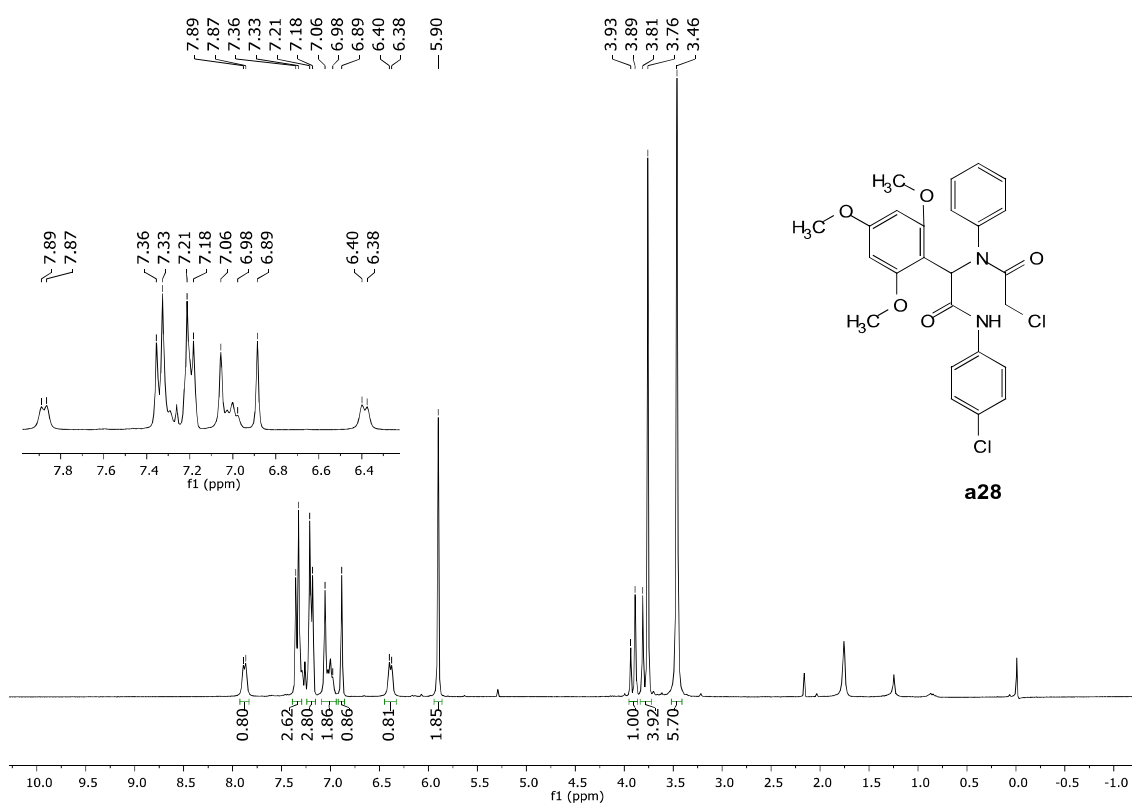


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aduto de ugi **a28**.

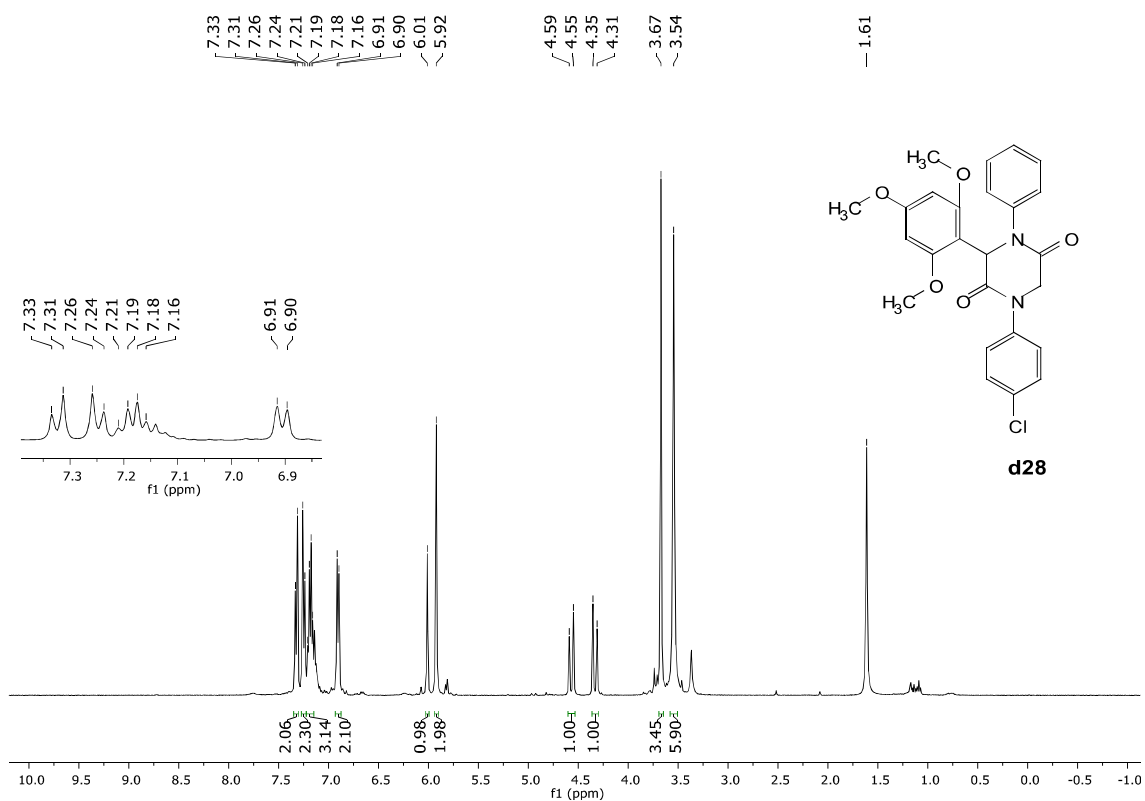


Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,5-DCP **d28**.

No espectro de RMN de ^{13}C de **a28** (Figura 8), os sinais de C3 e C6 são observados em δ 54,91 e 42,68, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C do **d28** (Figura 9), esses mesmos átomos de carbono ressoam a 57,2 e 53,2 ppm, respectivamente.

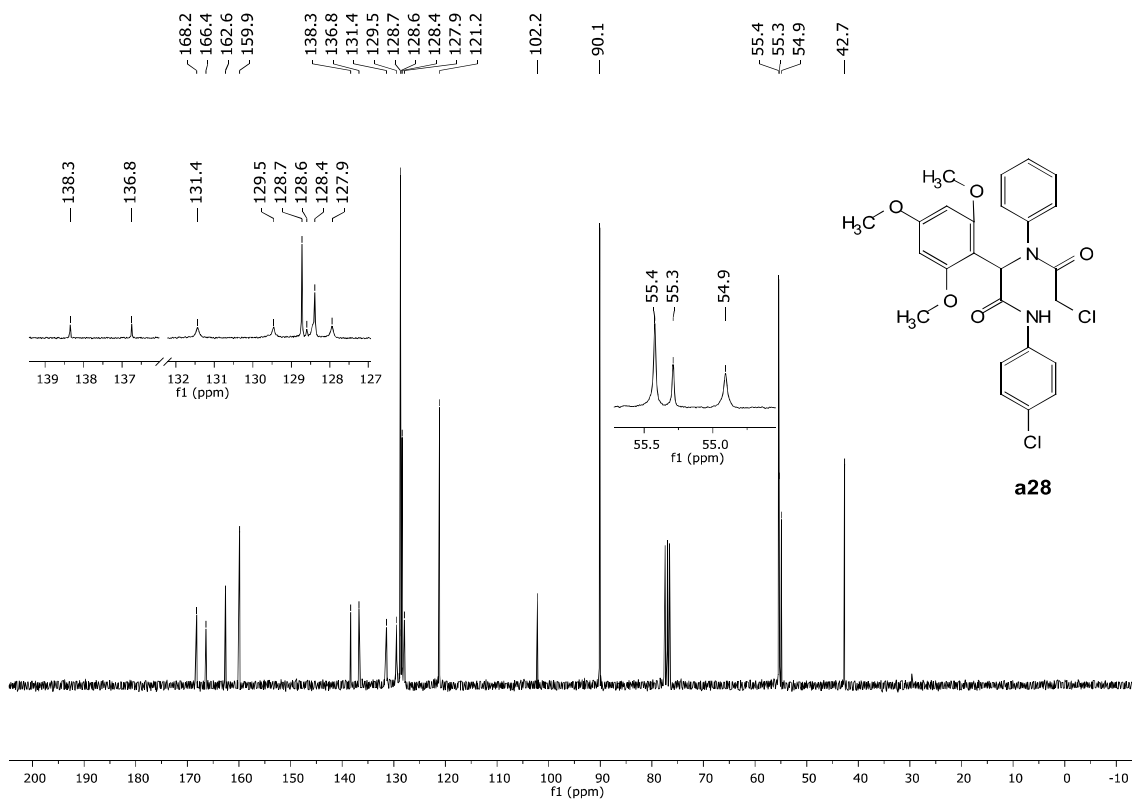


Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Ugi **a28**.

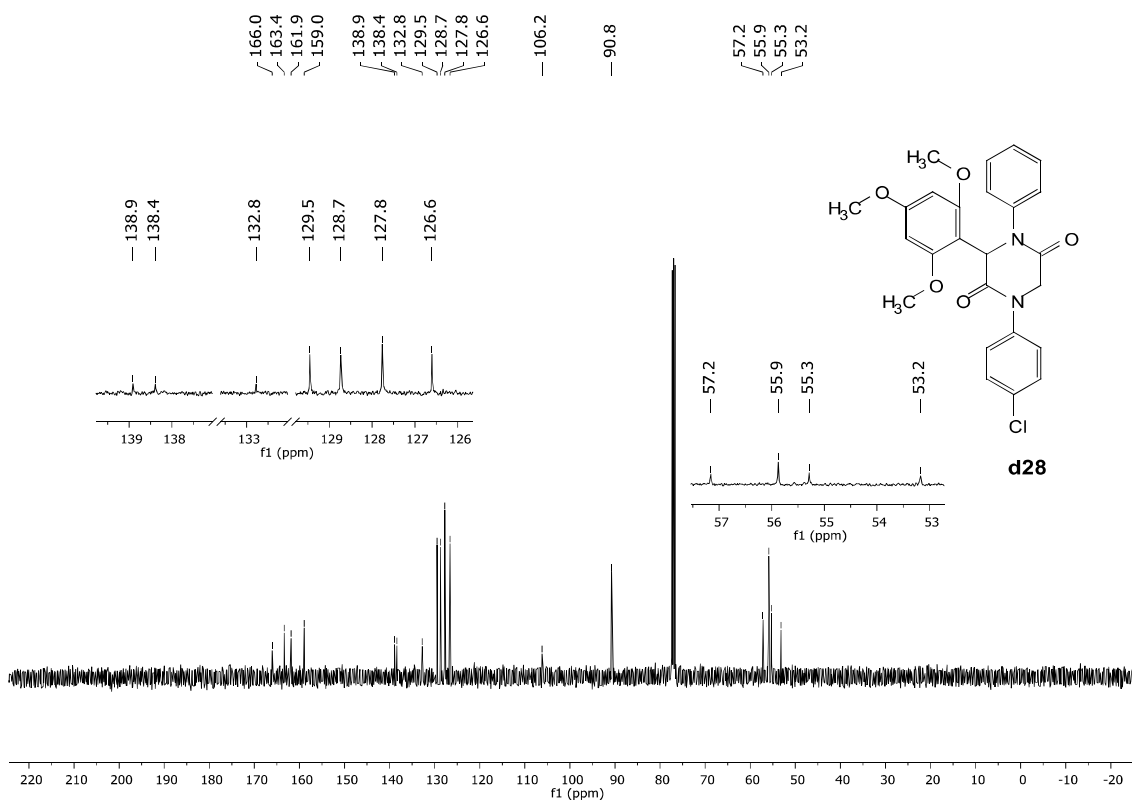


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2,5-DCP **d28**.

No espectro de IV de a28 (Figura10), duas bandas correspondentes ao estiramento C=O dos grupos carbonila C2 e C5 podem ser observadas em 1663 e 1710 cm^{-1} . No espectro de IV de d28 (Figura 11), o estiramento C=O dos dois grupos são sobrepostos, e apenas uma banda em 1664 cm^{-1} pode ser observada.

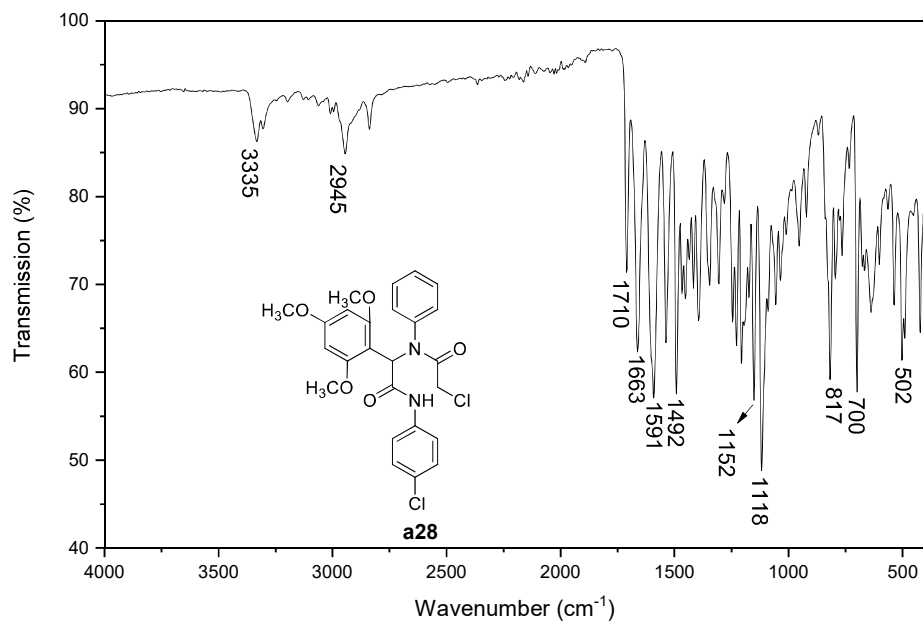


Figura 10: Espectro de Infravermelho (ATR) para o aduto de Ugi **a28**.

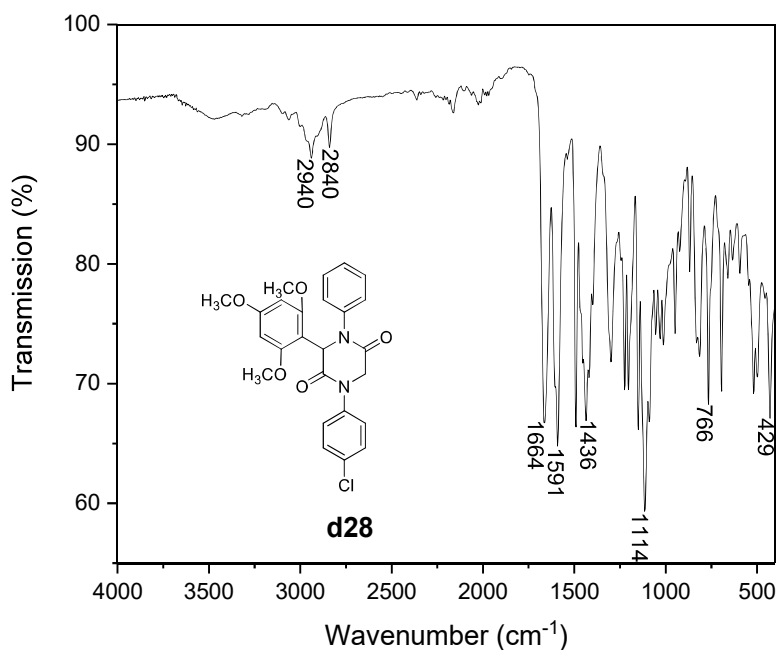


Figura 11: Espectro de Infravermelho (ATR) da 2,5-DCP **d28**.

As massas exatas obtidas para a28 (m/z 503,1132) e d28 (m/z 467,1363) também são consistentes com a formação de d28 pela perda de ânion brometo de a28. Como o uso do ácido bromoacético como reagente permitiu o fechamento do anel e a formação de 2,5-DCPs que não haviam sido produzidos com o ácido cloroacético, decidimos verificar se o uso de ácido bromoacético também poderia levar a maiores rendimentos de 2,5-DCP que já havia sido obtido com o ácido cloroacético. Para isso, procedeu-se à síntese das 2,5-dicetopiperazinas d4 e d12 utilizando ácido cloroacético (Tabela 2, entradas 4 e 12) e ácido bromoacético (Tabela 2, entradas 34 e 35).

Os adutos a4, a4' e a12, a12' obtidos usando tanto ácido cloroacético quanto ácido bromoacético foram isolados e purificados para permitir o cálculo tanto do rendimento global quanto do rendimento na etapa de ciclização. Conforme observado (Tabela 2, entradas 4, 12, 34 e 35), o uso de bromo como grupo de saída para a etapa de ciclização não resultou no aumento do rendimento global em comparação com o uso de cloro. Com relação à etapa de ciclização isolada (Esquema 3), os rendimentos variaram entre 74 e 99%, valores semelhantes ou até superiores aos obtidos para a etapa de ciclização via *N*-alquilação intramolecular em estudos anteriores.^{10,15,16}

Tabela 1: Adutos de Ugi e 2,5-dicetopiperazinas obtidos através da ciclização de *N*-alquilação intramolecular usando ácido cloroacético (Entradas 1 - 29) e ácido bromoacético (Entradas 30 - 35).

Entry	X	R ₁	R ₂	R ₃	Product (yield %) ^a	
					Ugi adduct	2,5-DKP
1	Cl	Cl	H	H	a1^c	d1 (40)
2	Cl	Cl	4-Et	H	a2^c	d2 (31)
3	Cl	Cl	3-F	H	a3^c	d3 (32)
4	Cl	Cl	4-NMe ₂	H	a4^c	d4 (50) (99) ^b
5	Cl	Cl	4-Cl	H	a5^c	d5 (41)
6	Cl	Cl	2-F	H	a6^c	d6 (27)
7	Cl	Cl	4-OMe	H	a7^c	d7 (38)
8	Cl	Cl	4-NHCOMe	H	a8^c	d8 (33)
9	Cl	Cl	3-Br-4-OMe	H	a9^c	d9 (51)
10	Cl	Cl	2,5-OMe	H	a10^c	d10 (51)
11	Cl	Cl	3-Cl	H	a11^c	d11 (54)
12	Cl	Cl	4-F	H	a12^c	d12 (51) (87) ^b
13	Cl	OMe	4-OMe	OMe	a13^c	d13 (61)
14	Cl	OMe	H	OMe	a14^c	d14 (53)
15	Cl	Cl	4-OH	H	a15^c	d15 (57)
16	Cl	Cl	3-Br-4-OH	H	a16^c	d16 (70)
17	Cl	Cl	2,5-OH	H	a17^c	d17 (48)
18	Cl	Cl	4-Cl	Cl	a18^c	d18 (57)
19	Cl	Cl	2-F	OMe	a19^c	d19 (46)
20	Cl	Cl	2-F	Cl	a20^c	d20 (36)
21	Cl	Cl	4-Cl	OMe	a21^c	d21 (49)
22	Cl	Cl	2-F	Br	a22^c	d22 (29)
23	Cl	Cl	2-F	F	a23^c	d23 (72)
24	Cl	Cl	4-Cl	F	a24^c	d24 (49)
25	Cl	Cl	4-Cl	Br	a25^c	d25 (27)
26	Cl	Cl	2-Br	H	a26 (52)	- ^d
27	Cl	Cl	2-Cl-6-F	H	a27 (47)	- ^d
28	Cl	Cl	2,4,6-OMe	H	a28 (36)	- ^d
29	Cl	OMe	2,4,6-OMe	OMe	a29 (65)	- ^d
30	Br	Cl	2-Br	H	a30^c	d26 (44)
31	Br	Cl	2-Cl-6-F	H	a31^c	d27 (36)
32	Br	Cl	2,4,6-OMe	H	a32^c	d28 (41)
33	Br	OMe	2,4,6-OMe	OMe	a33^c	d29 (51)
34	Br	Cl	4-NMe ₂	H	a4' (48)	d4' (47) (98) ^b
35	Br	Cl	4-F	H	a12' (50)	d12' (37) (74) ^b

^a rendimento global; ^b rendimento da etapa de ciclização; ^c não purificado; ^d não obtido;

3.2. Descrição das estruturas cristalinas

A discussão das estruturas será dividida em dois grupos. Primeiro, discutiremos as estruturas cristalinas contendo os adutos de Ugi (a26-a28). Além disso, as estruturas cristalinas de 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP) (d4, d5, d7, d9, d10, d12, d26-d28) serão discutidas. Os referidos adutos de Ugi formaram estruturas cristalinas

nas quais a unidade assimétrica contém uma molécula (a26 e a27) ou duas moléculas cristalográficas distintas, marcadas como A e B (a28). As duas primeiras estruturas foram resolvidas no grupo espacial $P2_1/c$, enquanto a terceira foi resolvida no grupo espacial $P-1$. As moléculas presentes na unidade assimétrica para as estruturas cristalizadas dos adutos de Ugi são mostradas na Figura 12. A sobreposição das duas moléculas cristalográficas de a28 presentes na unidade assimétrica da estrutura cristalina é mostrada na Figura 13. Como pode ser visto, os dois adutos de Ugi cristalograficamente distintos apresentam conformação semelhante. O desvio quadrático médio (r.m.s.d) desta superposição é de apenas 0,232 Å.

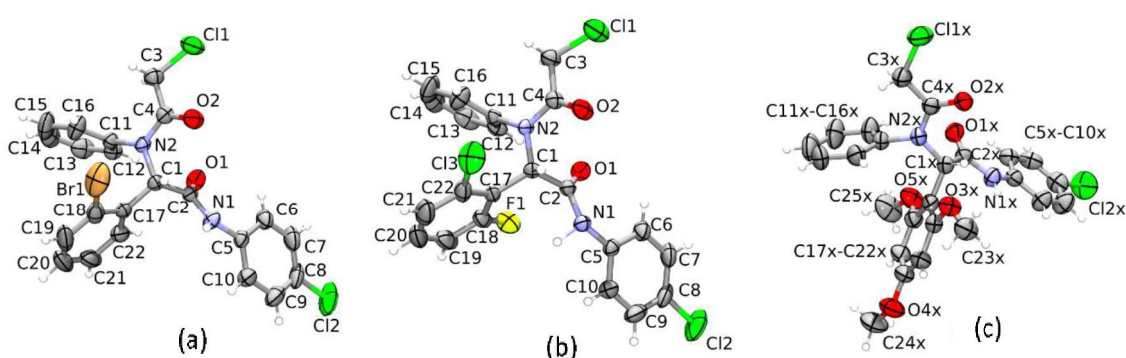


Figura 12: A representação ORTEP dos adutos Ugi compostos (a) a26, (b) a27 e (c) a28 que compõem a unidade assimétrica das estruturas cristalinas. Em (c), X = A ou B, para cada molécula distinta cristalográfica encontrada na unidade assimétrica. Os átomos de hidrogênio (esferas brancas) não foram rotulados para maior clareza. Os elipsóides são desenhados em 50% do nível de probabilidade, apenas para átomos não hidrogênio de a28.

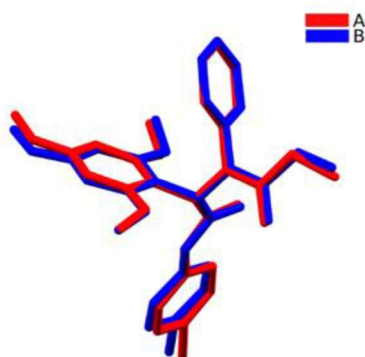


Figura 13: Sobreposição das duas moléculas distintas cristalográficas (A e B) da unidade assimétrica da estrutura cristalina de a28.

As 2,5-DCP (d4, d5, d7, d9, d10, d12, d26-d28) formaram estruturas cristalinas com apenas uma molécula na unidade assimétrica, exceto para o composto d4. Para d4, a estrutura cristalina também contém uma molécula de tolueno. As estruturas cristalinas foram resolvidas nos seguintes grupos espaciais: P-1 (d9), $P2_1$ (d4 e d5), $P2_1/c$ (d12 e d26), $P2_1/n$ (d7 e d27), $Pbca$ (d28) e $Pna2_1$ (d10). As moléculas (que também são o conteúdo da unidade assimétrica) para as estruturas cristalizadas de 2,5-DCP são mostradas nas Figuras 14 e 15. Todas as 2,5-DCP não simétricas cristalizadas em uma conformação de barco achatado, semelhante a outras 2,5-DCP relatadas.¹ A planaridade deste anel central pode ser analisada por meio dos valores r.m.s.d dos planos de mínimos quadrados (l.s) através dos átomos C1-C4, N1, N2, O1 e O2. Além disso, os ângulos de torção em torno dos átomos de carbono e nitrogênio do núcleo da piperazina também podem ser usados para entender a conformação adotada para o 2,5-DCP. Esses parâmetros estruturais estão resumidos na Tabela 3.

O maior desvio do plano l.s. foi encontrado para o composto d9. Isso parece ser principalmente devido ao padrão de suas interações intermoleculares. A maior parte da conformação em forma de barco parece ser impulsionada por uma interação C-H ... O com uma molécula adjacente. O menor desvio do plano l.s. foi encontrado na estrutura cristalina de d27. Este anel 2,5-DCP mais planar resulta do menor impedimento estérico dos dois substituintes nos anéis aromáticos (posição 6 no núcleo 2,5-DCP). Enquanto isso, os ângulos de torção para todos os compostos são semelhantes, com valores menores para T1 em d9 ($166,5(6)^\circ$) e para T2 em d7 ($163,7(3)^\circ$), e valores maiores para T1 em d12 ($178,4(8)^\circ$) e para T2 em d28 ($179,5(4)^\circ$). Esses valores para os ângulos de torção são semelhantes aos de 2,5-DCP relatados na literatura.¹

Interações intramoleculares envolvendo anéis aromáticos substituídos não foram encontradas nas estruturas relatadas. Normalmente, os anéis aromáticos substituídos se sobrepõem ao núcleo 2,5-DCP, levando a diferentes conformações.⁴¹ Em nossas estruturas isso não foi encontrado e levou a uma conformação de barco achatado, principalmente devido ao impedimento estérico de substituintes aromáticos. Além disso, uma interação fraca entre um oxigênio de um grupo metóxi que se sobrepõe ao núcleo 2,5-DCP é encontrada nas estruturas cristalinas dos compostos d10 e d28.

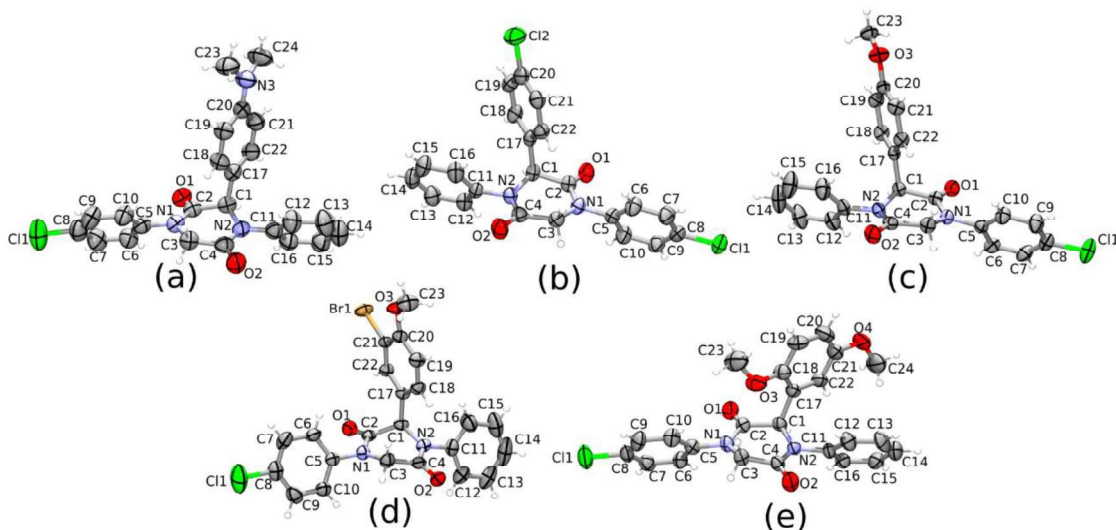


Figura 14: Conteúdo da unidade assimétrica para os compostos cristalizados (a) d4, (b) d5, (c) d7, (d) d9 e (e) d10. Os átomos de hidrogênio não foram rotulados para maior clareza. A molécula de tolueno em (a) também foi omitida.

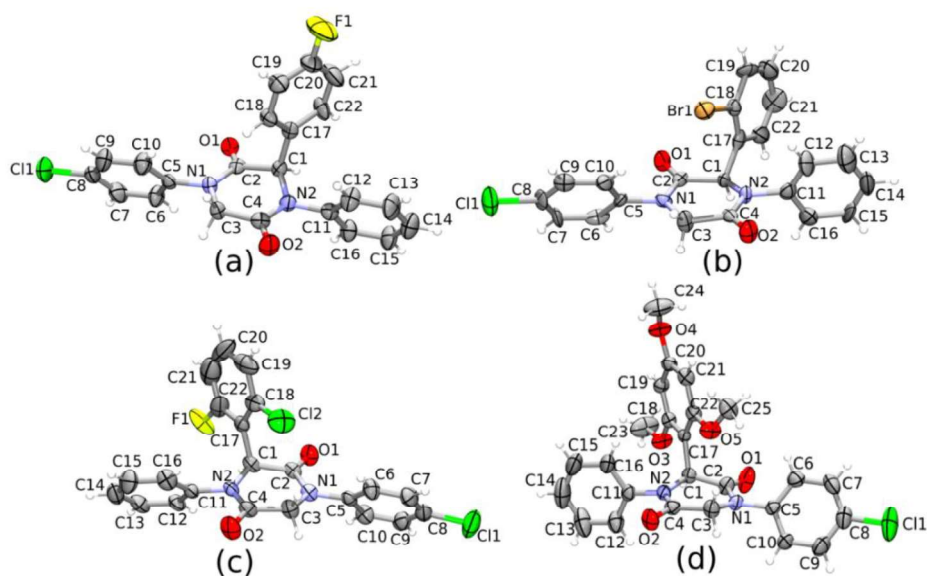


Figura 15: O conteúdo da unidade assimétrica para os compostos cristalizados (a) d12, (b) d26, (c) d27 e (d) d28. Os átomos de hidrogênio não foram rotulados para maior clareza.

Como pode ser visto nas Tabelas 3 e 4, todos os comprimentos de ligação na fração 2,5-dicetopiperazina estão de acordo com as medições esperadas para ligações simples e duplas. Além de não variar significativamente entre os compostos elucidados, os comprimentos das ligações C=O carbonila e CN amida estão próximos

de 1,22 Å e 1,36 Å, que são valores médios de separação para ligações duplas de carbonila e ligações simples de amida retornadas de uma pesquisa Mogul⁴² no Cambridge Base de Dados Estrutural (CSD, 1097619 entradas, versão 5.42 de novembro de 2020).⁴³ De acordo com este levantamento estrutural no CSD, podemos citar o exemplo de compostos herbicidas e inseticidas cujos comprimentos de ligação NC medem em torno de 1,36 Å.⁴⁴⁻⁴⁶ Portanto, não há deslocalização eletrônica significativa para descrever nos compostos aqui elucidados além do conhecido fenômeno de conjugação padrão existente nesta porção. No entanto, os ângulos de ligação de nitrogênio ou carbonos metino/metileno da fração 2,5-dicetopiperazina como átomo central desviam significativamente de 109,5° nos compostos da série d (Tabela 4), sendo abertos para 120° devido ao arranjo de um anel de seis membros quase planar. Além disso, tal desvio semelhante também é encontrado nos ângulos de ligação tendo nitrogênio como átomo central nos compostos marcados com a, revelando nenhuma piramidalização do nitrogênio amida (Tabela 3).

Tabela 2: Comprimentos de ligação selecionados (Å) e ângulos de ligação (°) para compostos a26–a28.

Compostos	a26	a27	a28 ^a
Comprimentos de ligação (Å)			
C1-C2	1.529(5)	1.539(6)	1.537(6) 1.528(6)
C1-N2	1.483(5)	1.474(5)	1.475(5) 1.480(5)
C2-N1	1.348(5)	1.347(5)	1.364(5) 1.361(6)
C2-O1	1.209(4)	1.208(5)	1.211(5) 1.213(5)
C3-C4	1.518(6)	1.504(6)	1.520(6) 1.532(7)
C3-C11	1.755(4)	1.735(5)	1.745(5) 1.719(5)
C4-N2	1.345(5)	1.343(5)	1.340(5) 1.342(5)
C4-O2	1.220(5)	1.227(5)	1.223(5) 1.225(5)
Ângulos de ligação (°)			
C1-C2-N1	113.7(3)	112.5(4)	111.4(4) 111.6(4)
C1-C2-O1	122.0(3)	121.7(4)	123.9(4) 124.1(4)
C1-N2-C4	116.0(3)	116.2(3)	116.9(3) 117.0(3)
C2-C1-N2	109.6(3)	109.6(3)	109.8(3) 110.7(3)
C3-C4-N2	116.4(3)	116.5(4)	114.6(3) 114.9(4)
C3-C4-O2	122.4(4)	122.5(4)	122.3(4) 122.2(4)
C4-C3-C11	110.4(3)	111.3(3)	112.3(3) 113.7(3)
N1-C2-O1	124.3(4)	125.7(4)	124.7(4) 124.3(4)
N2-C4-O2	121.3(4)	121.0(4)	123.1(4) 122.9(4)

^a Os primeiros valores referem-se à molécula A e o segundo à molécula B. Comprimentos de ligação carbonil e amida, e ângulos de ligação tendo nitrogênio ou carbonos metino/metileno da fração 2,5-dicetopiperazina como átomos centrais estão destacados em negrito.

Tabela 3: Comprimentos de ligação selecionados (Å) e ângulos de ligação (°) para compostos d4, d5, d7, d9, d10, d12, d26, d27 e d28 (comprimentos de ligação carbonil e amida e ângulos de ligação com nitrogênio ou carbono metino/metileno da 2,5-dicetopiperazina como átomos centrais estão destacados em negrito).

	d4	d5	d7	d9	d10	d12	d26	d27	d28
Comprimentos de ligação (Å)									
C1-C2	1.519(7)	1.523(5)	1.514(3)	1.526(5)	1.523(8)	1.520(8)	1.513(15)	1.513(9)	1.507(4)
C1-N2	1.484(6)	1.472(5)	1.473(2)	1.465(4)	1.485(7)	1.471(7)	1.471(14)	1.479(7)	1.484(3)
C2-N1	1.337(6)	1.343(5)	1.351(3)	1.345(5)	1.353(8)	1.361(8)	1.341(15)	1.329(8)	1.355(3)
C2-O1	1.240(6)	1.218(5)	1.219(2)	1.222(5)	1.221(7)	1.203(7)	1.230(13)	1.230(7)	1.216(3)
C3-C4	1.498(7)	1.508(5)	1.500(3)	1.507(5)	1.499(8)	1.493(8)	1.515(16)	1.482(9)	1.499(4)
C3-N1	1.463(6)	1.464(5)	1.465(3)	1.475(5)	1.438(8)	1.453(7)	1.442(13)	1.458(8)	1.465(3)
C4-N2	1.337(7)	1.350(5)	1.348(3)	1.356(5)	1.342(8)	1.349(8)	1.345(15)	1.357(8)	1.347(3)
C4-O2	1.232(6)	1.216(5)	1.224(2)	1.217(4)	1.222(7)	1.217(7)	1.212(14)	1.212(7)	1.219(3)
Ângulos de ligação (°)									
C1-C2-N1	118.5(4)	117.6(3)	117.72(17)	115.6(3)	117.4(5)	116.5(6)	118.0(11)	119.5(5)	119.0(2)
C1-C2-O1	117.6(4)	118.6(3)	118.78(18)	120.5(3)	118.1(6)	120.2(6)	117.5(12)	117.4(6)	118.2(3)
C1-N2-C4	122.1(4)	122.3(3)	121.98(16)	121.0(3)	123.4(5)	122.5(5)	125.4(11)	123.0(5)	124.3(2)
C2-C1-N2	113.4(4)	114.1(3)	114.50(16)	112.7(3)	115.1(5)	114.4(5)	115.3(11)	115.0(5)	114.3(2)
C2-N1-C3	122.8(4)	124.0(3)	122.71(17)	121.6(3)	122.9(5)	124.4(5)	124.0(10)	123.1(5)	123.1(2)
C3-C4-N2	119.3(4)	117.8(3)	117.62(17)	116.1(3)	117.7(6)	118.0(6)	115.8(12)	118.5(6)	118.0(3)
C3-C4-O2	117.1(5)	118.5(4)	118.75(19)	119.1(3)	118.9(6)	119.4(6)	118.8(12)	118.7(6)	119.2(3)
N1-C2-O1	123.7(5)	123.8(3)	123.5(2)	123.9(3)	124.3(6)	123.2(6)	124.4(12)	123.1(6)	122.7(3)
N1-C3-C4	116.6(4)	116.4(3)	116.26(17)	114.4(3)	116.1(5)	117.0(5)	118.8(11)	117.2(5)	116.2(2)
N2-C4-O2	123.6(5)	123.7(4)	123.6(2)	124.8(3)	123.4(6)	122.6(6)	125.3(12)	122.9(6)	122.8(3)

3.3. Estudo Computacional

O objetivo do estudo computacional foi avaliar as entalpias de ativação para a ciclização dos intermediários adutos de Ugi, em particular comparando os casos em que a ciclização foi observada, com aqueles em que o intermediário aduto de Ugi não ciclizou nas condições usuais. Como representantes dos sistemas onde a ciclização foi observada nas condições experimentais dadas, selecionamos o derivado não substituído (d1) e o sistema com uma substituição de dimetilamino na posição *para* (d4) do anel benzaldeído. Como protótipos de sistemas que não ciclizaram nas condições dadas, selecionamos os derivados com um Br substituído na posição *orto* (a26) (anel B, figura 16) e aquele com um padrão de substituição 2-Cl, 6-F no anel benzaldeído (a27). Considerando que a ciclização é feita em meio básico (KOH), calculamos o ânion formado pela abstração do átomo de hidrogênio (na forma de um H⁺) ligado ao nitrogênio amidínico. Devido à possibilidade de um equilíbrio ceto-enólico envolvendo o átomo de hidrogênio ligado ao centro estereogênico, consideramos também a possibilidade de abstrair o átomo de hidrogênio (na forma de H⁺) ligado ao carbono estereogênico. Para o derivado não substituído (d1),

encontramos ambos os ânions essencialmente isoenergéticos. No entanto, para os derivados substituídos (d4, d26 e d27), o ânion formado pela abstração do próton do nitrogênio amidínico é mais estável em pelo menos $5,0 \text{ kcal mol}^{-1}$. Com base nesses resultados, continuamos os cálculos considerando apenas o ânion obtido pela abstração de prótons do nitrogênio amidínico.

Depois de otimizar o ânion de partida (o aduto Ugi), calculamos a entalpia de ativação para a reação do tipo S_N2 que leva à ciclização e formação dos produtos 2,5-DCP. Para os derivados que sofrem ciclização nas condições experimentais (d1 e d4), calculamos entalpias de ativação de $11,9$ e $11,8 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente. Para o derivado não substituído (d1), também tentamos uma ciclização alternativa onde o átomo de oxigênio do grupo amida atua como um nucleófilo, para formar um oxadiazinano-3-eno. A entalpia de ativação para este processo alternativo é $15,7 \text{ kcal mol}^{-1}$, $4,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ maior do que para a ciclização para formar o 2,5-DCP, conforme observado experimentalmente.

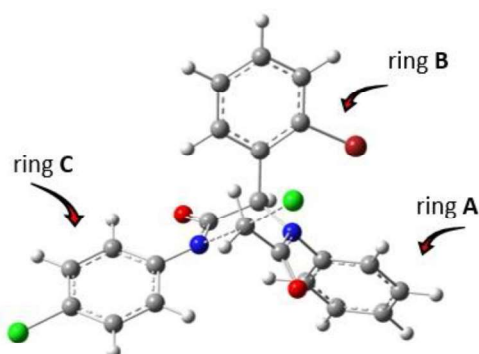


Figura 16: Estrutura de estado de transição otimizada para ciclização do aduto Ugi 26 para formar o derivado DCP.

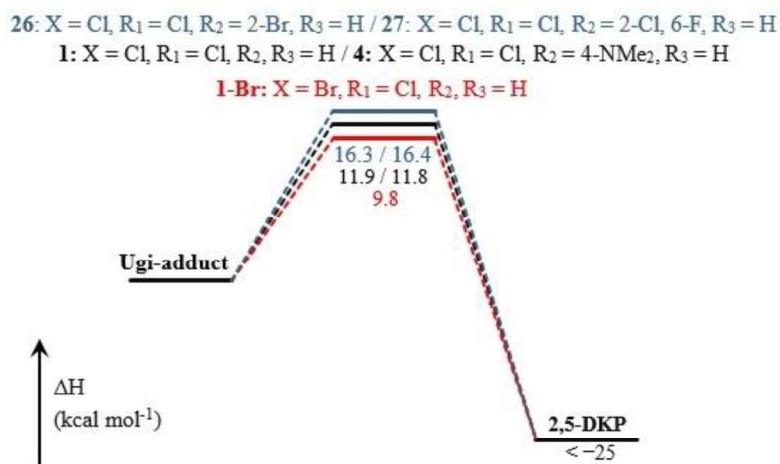


Figura 17: Perfil de entalpia para a etapa de ciclização para formar o 2,5-DCP. Os valores são entalpias de ativação tendo como referência o aduto de Ugi, obtido no nível ω B97X-D / 6-31g (d, p), com etanol como solvente implícito (usando o modelo de solvatação IEFPCM).

Para a derivada com um átomo de bromo na posição *orto* (a26) e aquela com o padrão de substituição 2-Cl, 6-F (a27) no anel B, calculamos entalpias de ativação de 16,3 e 16,4 kcal mol⁻¹, respectivamente, 4,4 e 4,5 kcal mol⁻¹ maior do que para o derivado não substituído. Portanto, parece que a entalpia de ativação é o parâmetro que determina se um determinado derivado pode ciclizar ou não. A conformação de energia mais baixa do aduto de Ugi (um grande conjunto de conformações para o aduto Ugi foi calculado) é aquela em que os anéis A e B (Figura 16) podem interagir fortemente por meio de uma interação de empilhamento π - π (o valor calculado para o C11 do ângulo diedro -N2-C1-N17 em a26 (Figura 12a) é $-30,8^\circ$, em comparação com o valor experimental de $-23,5^\circ$). Quando a estrutura do aduto Ugi avança para o estado de transição, esta interação de empilhamento π - π é quebrada e uma estrutura semelhante a um barco é formada para o novo anel de seis membros, com o anel B em uma posição pseudo axial, o que força o átomo na posição *orto* do anel central sobre qualquer um dos outros dois anéis, distorcendo-os e reduzindo a conjugação com os pares de elétrons livres nos átomos de nitrogênio do novo anel DCP que vai se formar (Figura 16).

Quando um átomo ou grupo volumoso é anexado à posição *orto* (por exemplo, o átomo de Br ou o grupo OCH₃), ou com um padrão 2,6-dissubstituído, como em a27, a estrutura de transição é desestabilizada, aumentando, portanto, a barreira de ativação para a reação. Apenas no caso em que um grupo de saída melhor é usado, por exemplo o ânion Br⁻ em vez do ânion Cl⁻, a barreira de ativação é reduzida a um

valor que permite que a ciclização ocorra nas condições dadas. Os resultados discutidos acima estão resumidos na Figura 17.

A suposição acima foi confirmada pelo cálculo da entalpia de ativação para o derivado não substituído, onde um ânion Br⁻ foi usado como o grupo de saída, em vez do ânion Cl⁻ (X = Br, do ácido bromoacético, em vez de X = Cl, do ácido cloroacético). Para a derivada com o ânion Br⁻ como grupo de saída, encontramos uma entalpia de ativação 2,1 kcal mol⁻¹ menor do que para a derivada com Cl⁻ como grupo de saída. Portanto, a entalpia de ativação para a etapa de reação que vai do aduto de Ugi ao derivado DCP é o parâmetro que controla a formação dos produtos 2,5-DCP.

3.4. Triagem para atividade herbicida foliar

Para uma triagem preliminar de compostos com atividade fitotóxica foliar, soluções foram testadas a 1 mmol L⁻¹ em folhas de *Euphorbia heterophylla*, *Conyza canadensis* e *Commelina benghalensis*. Popularmente conhecidas como amendoim-bravo, buva-da-índia e erva-aranha tropical, respectivamente, essas plantas foram escolhidas como espécies-alvo devido ao seu alto impacto como espécies invasoras na agricultura em todo o mundo, que foi agravado pelo surgimento de biótipos resistentes a diferentes herbicidas comerciais.^{47,48} Nenhum dos compostos produziu lesões nas folhas de *C. canadensis* e *C. benghalensis*. Diferentemente, dos trinta e três compostos testados (adutos Ugi e 2,5-DCP), vinte e um produziram dano foliar em folhas de *E. heterophylla* com valores de diâmetro de lesão que não diferiram daqueles produzidos pelo controle positivo (diquat[®]). Os valores dos diâmetros das lesões produzidos pelos compostos, bem como os gráficos dos resultados das análises estatísticas, são apresentados no apêndice 1 (Tabela S4 e Figura S200). Como exemplos, a Figura 18 mostra o dano fitotóxico produzido pelos compostos d20 e d28 nas folhas de *E. heterophylla*. Assim, os compostos apresentaram atividade fitotóxica seletiva para *E. heterophylla*. Curiosamente, o 2,5-DCP fitotóxico natural isolado do patógeno *Alternaria euphorbiicola* de *E. heterophylla*, que inspirou a presente pesquisa por um novo núcleo 2,5-DCP sintético com potencial atividade herbicida, também apresentou fitotoxicidade foliar seletiva para a planta hospedeira fúngica.⁶



Figura 18: Danos fitotóxicos produzidos pelos compostos d20 e d28 a 1 mmolL^{-1} em folhas de *Euphorbia heterophylla* usando um ensaio de folhas perfuradas.

E. heterophylla é uma erva daninha anual nativa da América Central e partes do sul dos Estados Unidos. Esta erva daninha altamente competitiva causou perdas agrícolas expressivas, afetando culturas importantes como algodão, soja, amendoim, milho e tomate na África, Ásia, região mediterrânea, América do Norte e Brasil.^{49,50} A amendoim-brava tornou-se um problema sério em produção de soja no Brasil por sua capacidade de seleção para resistência a herbicidas. Existem inúmeros relatos sobre a ocorrência de resistência a vários herbicidas em amendoim selvagem, incluindo inibidores de acetolactato sintase (ALS), inibidores de ALS e protoporfirinogênio oxidase (PPO),⁵¹ glifosato⁵² e recentemente ao imazamox.⁵³ Portanto, os resultados obtidos no presente trabalho desperta grande interesse pela possibilidade de aplicação de compostos com atividade fitotóxica seletiva como possíveis herbicidas ou como modelos para a síntese de análogos mais potentes.

4. CONCLUSÃO

Uma série de 2,5-dicetopiperazinas foram produzidas para serem testadas quanto às suas atividades herbicidas foliares potenciais. As 2,5-dicetopiperazinas foram produzidas empregando a reação tetra componente de Ugi, seguida por *N*-alquilação intramolecular e ciclização dos adutos Ugi. Para a ciclização intramolecular do aduto, foi utilizado um protocolo pelo qual um ânion cloreto do ácido cloroacético é o grupo de saída durante a formação do anel dicetopiperazina. No entanto, os adutos de Ugi produzidos a partir de aldeídos com substituintes na posição *orto* do anel

aromático não ciclizaram para formar o anel 2,5-DCP ou forneceram 2,5-DCPs em baixos rendimentos. Pela modificação do protocolo pelo uso do ácido bromoacético em vez do ácido cloroacético na reação de Ugi, com conseqüente participação de um ânion brometo como grupo abandonador na etapa de ciclização, tais 2,5-DCP foram obtidas, mesmo que em rendimentos moderados. Os resultados dos cálculos computacionais mostraram menor entalpia de ativação para a ciclização do tipo S_N2 dos adutos de Ugi quando o ânion brometo é o grupo de saída, indicando que a entalpia de ativação para a etapa de ciclização controla a formação do 2,5-DCP. Além disso, doze compostos, incluindo adutos de Ugi e 2,5-DCP, formaram cristais com qualidades adequadas para coleta de dados de difração de raios-X de cristal único. Suas estruturas cristalinas são descritas pela primeira vez. As 2,5-DCP obtidas foram testadas quanto à atividade fitotóxica foliar em plantas daninhas de grande relevância para a agricultura e apresentaram toxicidade seletiva para a *Euphorbia heterophylla*, uma planta daninha altamente competitiva responsável por expressivas perdas agrícolas em culturas como algodão, soja e milho. Esses resultados indicam que 2,5-diketopiperazinas podem constituir candidatos promissores para o desenvolvimento de novos herbicidas seletivos.

5. REFERÊNCIAS

- (1) Borthwick, A. D. 2,5-Diketopiperazines: Synthesis, Reactions, Medicinal Chemistry, and Bioactive Natural Products. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (7), 3641–3716.
- (2) Ibarra, I. A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. Synthesis of Polyheterocycles via Multicomponent Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (9), 1402–1418.
- (3) Huang, R. M.; Yi, X. X.; Zhou, Y.; Su, X.; Peng, Y.; Gao, C. H. An Update on 2,5-Diketopiperazines from Marine Organisms. *Mar. Drugs* **2014**, *12* (12), 6213–6235.
- (4) Borgman, P.; Lopez, R. D.; Lane, A. L. The Expanding Spectrum of Diketopiperazine Natural Product Biosynthetic Pathways Containing Cyclodipeptide Synthases. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (9), 2305–2314.
- (5) Zhang, X.; Du, J.; Wang, Y.; Chen, S.; Wang, Y. *Escherichia Coli* GutM4 Produces 2,5-Diketopiperazines and Inhibits Human Pathogens in Vitro. *Electron. J. Biotechnol.* **2017**, *28*, 35–40.
- (6) Varejão, E. V. V.; Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. de A.; Barreto, R. W. Phytotoxic Effects of Metabolites from *Alternaria Euphorbiicola* against Its Host Plant

- Euphorbia Heterophylla. *Quim. Nova* **2013**, *36* (7), 1004–1007.
- (7) Mollica, A.; Costante, R.; Fiorito, S.; Genovese, S.; Stefanucci, A.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Epifano, F. Synthesis and Anti-Cancer Activity of Naturally Occurring 2,5-Diketopiperazines. *Fitoterapia* **2014**, *98*, 91–97.
 - (8) Nilov, D. K.; Yashina, K. I.; Gushchina, I. V.; Zakharenko, A. L.; Sukhanova, M. V.; Lavrik, O. I.; Švedas, V. K. 2,5-Diketopiperazines: A New Class of Poly(ADP-Ribose)Polymerase Inhibitors. *Biochem.* **2018**, *83* (2), 152–158.
 - (9) Liao, S.; Qin, X.; Wang, Z.; Li, D.; Xu, L.; Li, J. Design , Synthesis and Cytotoxic Activities of Novel 2 , 5- Diketopiperazine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 500–509.
 - (10) Radadia, A. C.; Rajapara, J. G.; Naliapara, Y. T. An Efficient Protocol for the Synthesis of N-Fused 2,5-Diketopiperazine via Base Catalyzed Ugi-Type MCR. *Arkivoc* **2018**, *3* (3), 174–183.
 - (11) Zhang, D.; Wang, W. A Facile Synthesis of Cysteine-Based Diketopiperazine from Thiol-Protected Precursor. *R. Soc. Open Sci.* **2018**, *5* (6), 180272.
 - (12) Mollica, A.; Costante, R.; Mirzaie, S.; Carradori, S.; Macedonio, G.; Stefanucci, A.; Novellino, E. Preparation of Constrained Unnatural Aromatic Amino Acids via Unsaturated Diketopiperazine Intermediate. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53* (6), 2106–2110.
 - (13) Mollica, A.; Mirzaie, S.; Costante, R.; Carradori, S.; Macedonio, G.; Stefanucci, A.; Dvoracsko, S.; Novellino, E. Exploring the Biological Consequences of Conformational Changes in Aspartame Models Containing Constrained Analogues of Phenylalanine. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31* (6), 953–963.
 - (14) Ugi, I. The A-Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1962**, *1* (1), 8–21.
 - (15) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. A Facile Synthesis of 2 , 5-Diketopiperazines Based on Isocyanide Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727–2728.
 - (16) Marcaccini, S.; Chimica, D. The Use of the Ugi Four-Component Condensation. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 632–639.
 - (17) Varejão, J. O. S.; Barbosa, L. C. A.; Ramos, G. Á.; Varejão, E. V. V.; King-Díaz, B.; Lotina-Hennsen, B. New Rubrolide Analogues as Inhibitors of Photosynthesis Light Reactions. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2015**, *145*, 11–18.
 - (18) Varejão, J. O. S.; Barbosa, L. C. A.; Varejão, E. V. V.; Maltha, C. R. A.; King-Díaz, B.; Lotina-Hennsen, B. Cyclopent-4-Ene-1,3-Diones: A New Class of Herbicides Acting as Potent Photosynthesis Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62* (25), 5772–5780.
 - (19) Bandgar, B. P.; Kinkar, S. N.; Chobe, S. S.; Yemul, G. G. M. O. S.; Dawane, B. S. Clean and Green Approach for N-Formylation of Amines Using Formic Acid under Neat Reaction Condition. *Sch. Res. Libr.* **2011**, *3* (3), 246–251.
 - (20) Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y. A Novel Method for Preparing Isocyanides

- from N-Substituted Formamides with Chlorophosphate Compounds. *Synthesis (Stuttg)*. **2011**, No. 20, 3225–3234.
- (21) SADABS; APEX2; SAINT. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA 2009.
- (22) APEX3; SAINT. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA 2013.
- (23) Blessing, R. H. An Empirical Correction for Absorption Anisotropy. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51* (1), 33–38.
- (24) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71* (Md), 3–8.
- (25) Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An Update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45* (4), 849–854.
- (26) MacRae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. Mercury 4.0: From Visualization to Analysis, Design and Prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226–235.
- (27) Putz, D. H.; Brandenburg, D. K. Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization, Crystal Impact. Bonn, Germany 1999.
- (28) Chai, J. Da; Head-Gordon, M. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (44), 6615–6620.
- (29) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28* (3), 213–222.
- (30) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999–3093.
- (31) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT 2010.
- (32) Cimmino, A.; Nocera, P.; Linaldeddu, B. T.; Masi, M.; Gorecki, M.; Pescitelli, G.; Montecchio, L.; Maddau, L.; Evidente, A. Phytotoxic Metabolites Produced by *Diaporthea Cryptica*, the Causal Agent of Hazelnut Branch Canker. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66* (13), 3435–3442.

- (33) R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Viena, Austria 2020.
- (34) Dunn, O. J. Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics* **1964**, 6 (3), 241–252.
- (35) Váradi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti, R. N.; Majumdar, S. Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles. *Molecules* **2016**, 21 (1), 1–22.
- (36) Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer; Quin. *Isocyanide Chemistry*; Nenajdenko, V. G., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
- (37) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. R. Multicomponent Reactions of Convertible Isonitriles. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (11), 4110–4117.
- (38) Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Chimica, D. Microwave-Assisted Synthesis of Isonitriles: A General Simple Methodology Multicomponent Reactions Have Become an Important Component of the Combinatorial Chemist's Library, as a Great Number of Compounds Can Be Produced in a Rapid These Reactions, *A. J. Org. Chem.* **2005**, 70 (17), 2361–2363.
- (39) Wang, X.; Wang, Q. G.; Luo, Q. L. Synthesis of Isonitriles from N-Substituted Formamides Using Triphenylphosphine and Iodine. *Synthesis (Stuttg)*. **2015**, 47 (1), 49–54.
- (40) Guchhait, S. K.; Priyadarshani, G.; Chaudhary, V.; Seladiya, D. R.; Shah, T. M.; Bhogayta, N. P. One-Pot Preparation of Isocyanides from Amines and Their Multicomponent Reactions: Crucial Role of Dehydrating Agent and Base. *R. Soc. Chem.* **2013**, 3 (27), 10867–10874.
- (41) Amatov, T.; Jangra, H.; Pohl, R.; Cisařová, I.; Zipse, H.; Jahn, U. Unique Stereoselective Homolytic C–O Bond Activation in Diketopiperazine-Derived Alkoxyamines by Adjacent Amide Pyramidalization. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 24 (57), 15336–15345.
- (42) Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Kessler, M.; Luo, J.; Momerwell, W. D. S.; Purkis, L. H.; Smith, B. R.; Taylor, R.; Cooper, R. I.; Harris, S. E.; Orpen, A. G. Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44 (6), 2133–2144.
- (43) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, 72 (2), 171–179.
- (44) Guo, K. L.; Zhao, L. X.; Wang, Z. W.; Gao, Y. C.; Li, J. J.; Gao, S.; Fu, Y.; Ye, F. Design, Synthesis, and Bioevaluation of Substituted Phenyl Isoxazole Analogues as Herbicide Safeners. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68 (39), 10550–10559.
- (45) Deng, X.; Zheng, W.; Jin, C.; Zhan, Q.; Bai, L. Novel Phenylpyrimidine Derivatives Containing a Hydrazone Moiety Protect Rice Seedlings from Injury by Metolachlor. *Bioorg. Chem.* **2021**, 108 (December 2020), 104645.
- (46) Li, Z.; Li, Y.; Zhao, Y.; Gao, L.; Li, H.; Sun, P.; Meng, F.; Zhang, Y.; Xie, Y.; Sun,

- B.; Zhou, S.; Ma, Y.; Xiong, L.; Yang, N. Synthesis, Insecticidal Activities, and Structure-Activity Relationship of Phenylpyrazole Derivatives Containing a Fluoro-Substituted Benzene Moiety. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68* (40), 11282–11289.
- (47) Beres, Z. T.; Ernst, E. E.; Ackley, B. A.; Loux, M. M.; Owen, M. D. K.; Snow, A. A. High Levels of Glyphosate Resistance in *Conyza Canadensis* from Agricultural and Non-Agricultural Sites in Ohio and Iowa. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 1–8.
- (48) Webster, T. M.; Burton, M. G.; Culpepper, A. S.; York, A. C.; Prostko, E. P. Tropical Spiderwort (*Commelina Benghalensis*): A Tropical Invader Threatens Agroecosystems of the Southern United States . *Weed Technol.* **2005**, *19* (3), 501–508.
- (49) Lati, R. N.; Goldwasser, Y.; Horesh, A.; Igbariya, K. Wild Poinsettia Biology and Management – Determining Optimal Control with Herbicides and Propane Flaming. *Crop Prot.* **2019**, *115* (September 2018), 20–26.
- (50) Chachalis, D. Wild Poinsettia (*Euphorbia Heterophylla*): An Emerging Weed in Cotton and Processing Tomato in Greece. *Hell. Plant Prot. J.* **2015**, *8* (1), 27–32.
- (51) Trezzi, M. M.; Felippi, C. L.; Mattei, D.; Silva, H. L.; Nunes, A. L.; Debastiani, C.; Vidal, R. A.; Marques, A. Multiple Resistance of Acetolactate Synthase and Protoporphyrinogen Oxidase Inhibitors in *Euphorbia Heterophylla* Biotypes. *J. Environ. Sci. Heal. - Part B* **2005**, *40* (1), 101–109.
- (52) Agostinetto, D.; Ulguim, A. da R.; Zandoná, R. R.; da Silva, J. D. G.; da Silva, B. M.; Vargas, L. Low Level Resistance of Wild Poinsettia Biotypes to Glyphosate and Alternative Chemical Control. *Biosci. J.* **2019**, *35* (4), 1060–1070.
- (53) Rojano-Delgado, A. M.; Portugal, J. M.; Palma-Bautista, C.; Alcántara-de la Cruz, R.; Torra, J.; Alcántara, E.; De Prado, R. Target Site as the Main Mechanism of Resistance to Imazamox in a *Euphorbia Heterophylla* Biotype. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 1–11.

III. CAPÍTULO 2

Síntese do drynaran e análogos

Publicado na forma de artigo científico na Journal of Molecular Structure (doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131673>)

RESUMO

Em um trabalho anterior, o composto natural *E*-3-(5-hidroximetil)furan-2-il)-2-fenilacrilaldeído, denominado drynaran, foi isolado da planta medicinal asiática *Drynaria bonii*. Embora esta planta seja utilizada para diversos fins terapêuticos, o drynaran foi isolado em pequenas quantidades e, portanto, avaliado apenas para algumas atividades biológicas. Aqui, propomos uma síntese simples, rápida, diastereosseletiva e verde para o drynaran, usando etanol como solvente e 5-hidroximetilfurfural como material de partida. Drynaran foi obtido com rendimento de 66% e razão diastereoisomérica *E:Z* de 98:2. O método também foi usado para produzir uma série de análogos ao drynaran, alguns deles como isômero *E* puro e outros em razão *E:Z* de pelo menos 90:10. Além disso, cinco análogos ao drynaran formaram cristais com qualidades adequadas para coleta de dados de difração de raios-X de cristal único, e suas estruturas cristalinas são descritas pela primeira vez.

PALAVRAS-CHAVE: *Drynaria bonii*. 5-HMF. Reação aldólica cruzada. Reação diastereosseletiva. Análise de difração de raios-X.

1. INTRODUÇÃO

Em 2015, Trinh e colaboradores [1] relataram o isolamento de um novo metabólito dos rizomas da planta *Drynaria bonii* H. Christ. O composto foi obtido como um pó marrom escuro em apenas 9,0 mg, quimicamente caracterizado como 3-(5-hidroximetil) furan-2-il)-2-fenilacrilaldeído e denominado drynaran (**1a**). *Drynaria bonii* é uma samambaia usada na medicina tradicional asiática para tratar osteoporose, fraturas ósseas, doenças renais e tuberculose [2,3]. No trabalho de Trinh et al., possivelmente devido ao fato do composto ter sido obtido em quantidade muito baixa, o drynaran foi testado apenas contra algumas bactérias e quanto à atividade antioxidante [1], considerando que anéis de furano substituídos têm se mostrado uma característica estrutural chave para atividades biológicas de muitos compostos naturais e sintéticos [4–10], uma rota sintética para drynaran e análogos permite que qualquer grupo de pesquisa interessado produza e investigue possíveis atividades biológicas de tais compostos.

No presente trabalho, propomos uma síntese simples, rápida, diastereosseletiva e verde para o drynaran por meio da reação de condensação aldólica catalisada por base entre fenilacetaldeído e 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), que pode ser produzida pela conversão de resíduos de biomassa lignocelulósica, usando etanol como solvente [11,12]. Ao usar diferentes derivados furfurais, a metodologia também permitiu a obtenção de uma série de derivados do drynaran. Todos os compostos foram obtidos com rendimentos moderados a bons e uma diastereosseletividade muito boa.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1. Metodologias gerais

Todos os reagentes foram adquiridos de fornecedores disponíveis comercialmente e usado sem qualquer purificação adicional. Todos os solventes usados eram de grau analítico e destilados antes do uso. A análise de cromatografia em camada fina analítica (TLC) foi conduzida em placas de alumínio pré-revestidas e empacotadas com sílica gel 60 G F₂₅₄ TLC (Macherey-Nagel, 0,25 mm, Düren, Alemanha). A cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel 60 (230-400

Mesh) como fase estacionária e misturas de hexano / acetato de etila como fases móveis. A análise de cromatografia gasosa-espectrometria de massa (CG-MS) foi realizada em um aparelho Shimadzu GCMS-QP5050A (Shimadzu Europe, Duisburg, Alemanha) equipado com coluna capilar RTx5 (30 m x 0,25 mm, 0,25 µm) pelo método de impacto de elétrons (70 eV). Faixas de temperatura de fusão (Mp) foram determinadas em aparelho Microchemical MQAPF-302 (Microquímica Equipamentos, Palhoça, Santa Catarina, Brasil). Espectros de refletância total atenuada-transformada de Fourier (ATR-FTIR) foram obtidos usando um Varian 660-IR (Varian, Palo Alto, CA, EUA). Experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram registrados em um instrumento Varian Mercury 500 (Varian, Palo Alto, Califórnia, EUA) a 500-300 MHz e 126-75 MHz, respectivamente, usando CDCl_3 , acetona- d_6 ou DMSO- d_6 como os solventes, e seus deslocamentos químicos foram usados como referência. As constantes de acoplamento (J) são fornecidas em Hertz.

2.2. Procedimento geral para a síntese do drynaran e análogos

Para a síntese do drynaran, 5-hidroximetilfurfural (1 mmol), EtOH (1 mL) e ditionito de sódio (0,01 mmol) foram transferidos para um tubo selado e a mistura foi aquecida a 70 °C. Em seguida, KOH (0,5 mmol), EtOH (1 mL) foram adicionados à mistura e uma solução de fenilacetaldeído (1 mmol) em 2 mL de EtOH foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi mantida a 70 °C durante 1 h e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sólido obtido foi submetido a cromatografia em coluna flash usando hexano-acetato de etila 3: 1 (v / v) como fase móvel, proporcionando 3'-(5-hidroximetilfuran-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (drynaran) com 66% de rendimento e razão diastereoisomérica de 92: 8 (*E*: *Z*). Os análogos de Drynaran foram obtidos submetendo uma variedade de derivados de furfural às mesmas condições de reação.

3'-(5-hidroximetilfuran-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (Drynaran) (1a): óleo marrom, 66% de rendimento, razão diastereoisomérica 92:8 *E/Z*; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ = 10,70 (s, 0,05H), 9,65 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 0,11H), 6,53 (d, J = 3,0 Hz, 0,09H), 6,34 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 4,8 Hz, 0,22H), 4,33 (d, J = 4,9 Hz, 2H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ = 193,4, 192,6, 159,8, 149,8, 138,1, 136,8, 134,0, 129,5, 128,9, 128,6, 118,0, 110,6, 57,2; MS (EI, 70

eV): m/z (%): 228 (17) $[M]^+$, 197 (100), 141 (38), 115 (33); FT-IR (ATR): ν = 3393, 1663, 1613, 1509, 1212, 1018, 708 cm^{-1} .

3'-(5-metilfuran-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1b): sólido amarelo, Tf = 52,6-54,0 °C, 30% de rendimento, razão diastereoisomérica 98:2 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 10,87 (s, 0,01H), 9,68 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,74 (s, 0,03H), 6,22 (s, 0,06H), 6,14 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,44 (s, 0,18H), 2,30 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 193,2, 193,0, 157,0, 149,8, 137,7, 137,0, 134,2, 129,7, 129,2, 128,8, 120,6, 118,9, 109,8, 23,1, 14,4; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 212 (86) $[M]^+$, 197 (31), 170 (100), 141 (85), 115 (71), 82 (76), 43 (80); FT-IR (ATR): ν = 1664, 1617, 1512, 1217, 1023, 788, 707 cm^{-1} .

3'-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1c): óleo marrom, 43% de rendimento, razão diastereoisomérica 97:3 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 10,80 (s, 0,03H), 9,61 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 192,5, 152,6, 147,9, 136,6, 136,5, 133,7, 129,1, 128,6, 128,2, 120,4, 118,4, 11,7, 9,6; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 226 (82) $[M]^+$, 184 (100), 155 (36), 115 (34), 96 (87), 43 (64); FT-IR (ATR): ν = 2923, 1764, 1671, 1590, 1511, 1184, 1085, 714 cm^{-1} .

3'-(5-etilfuran-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1d): óleo marrom, 42% yield, razão diastereoisomérica 90:10 *E/Z*. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,64 (s, 1H), 9,52 (s, 0,07H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,24 (d, J = 3,0 Hz, 0,09H), 6,18 (dd, J = 3,0, 0,4 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 3,0, 0,5 Hz, 1H), 2,76 (q, J = 9,0 Hz, J = 6,0 Hz, 0,24H), 2,58 (q, J = 9,0 Hz, J = 6,0 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 0,44H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 192,5, 162,0, 149,1, 137,0, 136,3, 133,7, 129,2, 128,5, 128,1, 118,4, 108,0, 21,6, 11,7; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 226 (73), $[M]^+$, 197 (100), 170 (58), 141 (44), 115 (36), 81 (28), 57 (38); FT-IR (ATR): ν = 1672, 1615, 1508, 1366, 1084, 1020, 797, 708 cm^{-1} .

2'-fenil-3'-(5-fenilfuran-2-il)acrilaldeído (1e): sólido marrom, Tf = 133,1-134,5 °C, 84% de rendimento, razão diastereoisomérica 97:3 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 11,00 (s, 0,02H), 9,72 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 4H), 6,89 (d, J = 3,0 Hz, 0,04H), 6,83 (d, J = 3,0 Hz, 0,04H), 6,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 192,5, 157,1, 149,9, 137,8, 135,1, 133,9, 129,4, 129,2, 128,7, 128,7, 128,6, 128,2, 124,4, 120,0, 108,0; MS (EI,

70 eV): m/z (%): 274 (27) $[M]^+$, 144 (30), 115 (29), 105 (100), 77 (36); FT-IR (ATR): ν = 1672, 1614, 1471, 1362, 1178, 1090, 1026, 762, 710 cm^{-1} .

3'-(5-(3-clorofenil)furan-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1f): Sólido laranjado, T_f = 98,1-98,7 °C, 59% de rendimento, razão diastereoisomérica 95:5 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 11,27 (s, 0,04H), 10,07 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 3H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 0,05H), 7,18 (d, J =3,0 Hz, 0,06H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 192,4, 192,0, 155,3, 150,3, 138,3, 134,9, 134,4, 133,7, 130,9, 129,9, 129,1, 128,5, 128,4, 128,4, 124,2, 122,3, 119,9, 108,7; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 308 (32) $[M]^+$, 215 (18), 178 (15), 139 (100), 115 (23); FT-IR (ATR): ν = 2822, 1669, 1613, 1355, 1178, 1087, 1025, 780, 706 cm^{-1} .

(E)-3'-(5-(2-clorofenil)furan-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1g): Sólido marrom, T_f = 133,1-134,5 °C, 59% de rendimento, obtido como isômero *E* puro; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,72 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 4H), 6,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 192,5, 153,2, 149,6, 138,5, 134,7, 133,9, 130,8, 130,6, 129,1, 129,1, 128,6, 128,2, 128,1, 127,8, 126,9, 119,7, 113,7; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 308 (23) $[M]^+$, 215 (18) 178 (17), 139 (100), 115 (23), 107 (27); FT-IR (ATR): ν = 1668, 1462, 1359, 1180, 1072, 1030, 762, 709 cm^{-1} .

3'-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1h): Sólido amarelo, T_f = 114,9-116,4 °C, 60% de rendimento, razão diastereoisomérica 87:13 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 10,9 (s, 0,12H), 9,71 (s, 1H), 9,65 (s, 0,24H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 0,57H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 0,34H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 0,14H), 6,81 (d, J = 3,0 Hz, 0,18H), 6,64 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 192,4, 192,2, 177,2, 157,0, 155,9, 152,1, 151,1, 150,1, 138,1, 136,3, 135,7, 134,7, 134,4, 133,9, 129,3, 129,2, 129,0, 128,8, 128,6, 128,3, 128,2, 127,9, 126,5, 125,7, 125,5, 120,6, 120,0, 108,3, 108,0; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 308 (28) $[M]^+$, 215 (17) 178 (17), 139 (100), 115 (22), 107 (14); FT-IR (ATR): ν = 2823, 1669, 1613, 1469, 1360, 1177, 1089, 1026, 790, 710 cm^{-1} .

3'-(5-(4-bromofenil)furan-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1i): sólido amarelo, T_f = 155.7-156.5 °C, 70% de rendimento, razão diastereoisomérica 93:7 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 10,94 (s, 0,06H), 9,71 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 5H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,22 (s, 0,11H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,0 Hz, 0,06H), 6,82 (d, J = 3,0

Hz, 0,07H), 6,65 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 192,4, 155,9, 150,2, 138,1, 134,6, 133,9, 131,9, 129,1, 128,6, 128,2, 125,8, 122,7, 120,0, 108,4$; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 352 (42) $[\text{M}]^+$, 354 (42) $[\text{M}+2]^+$, 222 (26), 224 (26), 215 (47), 183 (100), 185 (98), 139 (17), 141 (16), 115 (51); FT-IR (ATR): $\nu = 2838, 1672, 1611, 1468, 1401, 1178, 1090, 1028, 789, 708 \text{ cm}^{-1}$.

3'-(5-(2-nitrofenil)furan-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1j): óleo marrom, 75% de rendimento, razão diastereoisomérica 96:4 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 10,74$ (s, 0,03H), 9,72 (s, 1H), 7,68 (ddd, $J = 6,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 6,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,37 (ddd, $J = 6,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,0, 0,5$ Hz, 0,05H), 6,81 (dd, $J = 3,0, 0,5$ Hz, 0,05H), 6,62 (dd, $J = 3,0, 0,5$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 3,0, 0,5$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 192,3, 151,2, 150,7, 147,3, 139,4, 134,7, 133,4, 132,0, 129,1, 129,0, 128,9, 128,7, 128,4, 124,0, 122,9, 118,8, 112,5$; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 319 (6) $[\text{M}]^+$, 246 (37), 215 (33), 172 (53), 157 (43), 144 (41), 115 (63), 103 (100) 77 (62); FT-IR (ATR): $\nu = 2836, 1663, 1609, 1526, 1341, 1180, 1087, 711 \text{ cm}^{-1}$.

(E)-3'-(4-bromotiofen-2-il)-2'-fenilacrilaldeído (1k): sólido amarelo, $T_f = 135,2-137,5$ °C, 27% de rendimento, obtido como isômero *E* puro; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 9,72$ (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 1,0, 0,5$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 192,0, 140,6, 140,2, 138,9, 135,6, 132,2, 129,4, 129,3, 129,2, 128,8, 110,7$; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 292 (62) $[\text{M}]^+$, 294 (60) $[\text{M}+2]^+$, 213 (20), 184 (100), 175 (32), 177 (33), 152 (70), 139 (46), 102 (65), 92 (44); FT-IR (ATR): $\nu = 1676, 1615, 1414, 1256, 1088, 871, 719 \text{ cm}^{-1}$.

2'-fenil-3'-(4-feniltiofen-2-il)acrilaldeído (1l): sólido amarelo, $T_f = 104,9-106,9$ °C, 55% de rendimento, razão diastereoisomérica 98:2 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 10,55$ (s, 0,02H), 9,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54-7,24 (m, 12H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 192,7, 142,4, 142,1, 139,8, 138,7, 134,7, 133,0, 132,8, 129,7, 129,3, 129,0, 127,7, 127,0, 126,2$; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 290 (84), 261 (28), 173 (48), 160 (100), 115 (28); IR (ATR): $\nu = 2824, 1671, 1593, 1422, 1267, 1085, 896, 718 \text{ cm}^{-1}$.

2'-fenil-3'-(5-feniltiofen-2-il)acrilaldeído (1m): sólido laranja, $T_f = 144,0-144,5$ °C, 51% de rendimento, razão diastereoisomérica 97:3 *E/Z*; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 10,58$ (s, 0,03H), 9,72 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,36-7,25 (m, 6H), 7,21 (d, $J = 4,0$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 192,6, 190,5, 150,9, 142,2, 139,0,$

137,3, 135,7, 133,4, 132,9, 129,7, 129,2, 129,0, 128,6, 126,0, 123,3; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 290 (90) [M]⁺, 261 (19), 173 (31), 160 (100), 121 (41), 115 (24); FT-IR (ATR): $\nu = 2829, 1665, 1591, 1437, 1260, 1083, 691 \text{ cm}^{-1}$.

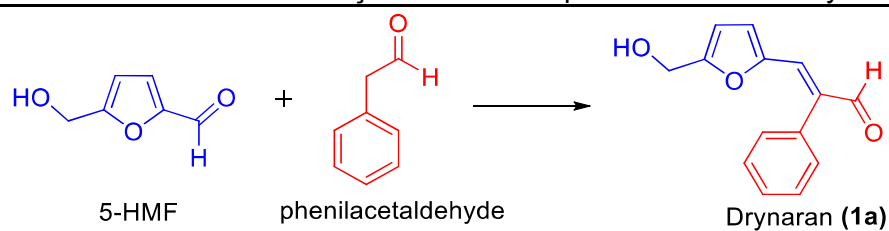
2.3. Difração de raios-X de cristal único

Os dados de difração de raios-X de cristal único dos compostos foram obtidos à temperatura ambiente (293 K) em um mini-difratômetro Rigaku® XtaLAB com radiação MoK α monocromática de grafite ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Estratégias de coleta, refinamentos celulares e reduções de dados foram realizados usando o software CrysAlisPro v40 [13]. As estruturas foram resolvidas pelo método de fase intrínseca e refinadas usando o pacote SHELX vinculado ao programa OLEX2 [14,15]. Átomos de hidrogênio e átomos diferentes do hidrogênio foram tratados nos refinamentos como isotrópicos e anisotrópicos, respectivamente, em que os parâmetros de deslocamento isotrópico de hidrogênio foram definidos como $1,2U_{iso}(C)$. Picos de densidade eletrônica também foram encontrados no mapa de Fourier diferente de 1f, que provavelmente pode ser moléculas de solvente altamente desordenadas (diclorometano). No entanto, sua atribuição não foi possível e sua contribuição para o espalhamento foi removida usando Platon [16].

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os efeitos das condições de reação na síntese do drynaran (**1a**) por meio da condensação aldólica cruzada entre 5-HMF e fenilacetaldéido foram investigados variando o solvente, temperatura, catalisador e uso de ditionito de sódio como um estabilizador (Tabela 1). Primeiro, com base nas condições de reação empregadas para reações de condensação aldólica cruzada relatadas na literatura, o 5-HMF e acetaldéido foram submetidos à reação na presença de KOH como catalisador e EtOH como solvente a 70 °C [17,18] (Tabela 5, entrada 1). Tais condições levaram ao produto em apenas 27% de rendimento. Levando em consideração que o 5-HMF pode sofrer reações colaterais, como dimerização, polimerização e decomposição em ácido levulínico, o uso de um aditivo para estabilizar o 5-HMF no meio de reação tem sido proposto [19,20]. No trabalho de Gomes et al., a adição de 0,01 equivalente de ditionito

de sódio como estabilizador para a reação de condensação Knoevenagel de 5-HMF com ácido de Meldrum foi muito eficiente para prevenir tais reações laterais, o que permitiu a obtenção do produto desejado com rendimento muito bom [20]. Assim, também testamos a adição de 0,01 equivalente de ditonito de sódio ao meio de reação e descobrimos que o rendimento da reação para o drynaran aumentou de 27 para 66% (Tabela 5, entrada 2). Em seguida, também testamos o uso de ditonito de sódio na ausência do catalisador KOH, mas o produto desejado não foi formado (Tabela 5, entrada 3). A seguir, investigamos o efeito de outros solventes no rendimento de **1a** (Tabela 5, entradas 4-7). Como THF e DMSO são conhecidos por promover a estabilização de 5-HMF quando usados como solvente para a produção de 5-HMF a partir de carboidratos e biomassa [19,21], eles também foram escolhidos como solventes para este estudo. No entanto, nenhum produto desejado foi obtido ao usar DMSO, e todos os outros solventes, incluindo THF, levaram a uma diminuição no rendimento da reação. Em seguida, o efeito da temperatura foi investigado. Para isso, as reações foram realizadas usando KOH como catalisador, EtOH como solvente e ditonito de sódio como estabilizador em temperaturas mais baixas (Tabela 5, entradas 8 e 9). Com isso, descobrimos que a diminuição da temperatura resultou em uma ligeira diminuição no rendimento da reação. Finalmente, mudar o catalisador básico de KOH para piperidina e K_2CO_3 , dois catalisadores também usados para reações semelhantes (Wu et al., 2013; Wectawski et al. 2014), resultou em rendimentos de reação mais baixos (Tabela 5, entradas 10 e 11). Assim, a utilização de KOH como catalisador e EtOH como solvente na presença de ditonito de sódio a 70 °C foi a melhor condição de reação para a obtenção do drynaran (**1a**) por condensação cruzada entre 5-HMF e acetaldeído. Essas condições reacionais foram então usadas para produzir uma série de análogos ao drynaran (**1b-1m**) a partir de outros derivados de furfural (Figura 19).

Tabela 4: Estudo das condições reacionais para a síntese do drynaran

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Base ^a	Na ₂ S ₂ O ₄ ^b	rendimento (%)
1	EtOH	70 °C	KOH	-	27
2	EtOH	70 °C	KOH	+	66
3	EtOH	70 °C	-	+	-
4	H ₂ O/EtOH ^c	70 °C	KOH	+	49
5	DMSO	70 °C	KOH	+	-
6	THF	70 °C	KOH	+	35
7	MeOH	70 °C	KOH	+	52
8	EtOH	40 °C	KOH	+	62
9	EtOH	0 °C	KOH	+	63
10	EtOH	70 °C	Piperidina	+	39
11	EtOH	70 °C	K ₂ CO ₃	+	58

^a 0.5 eq; ^b 0.01; ^c etanol/água 1:1 (v/v)

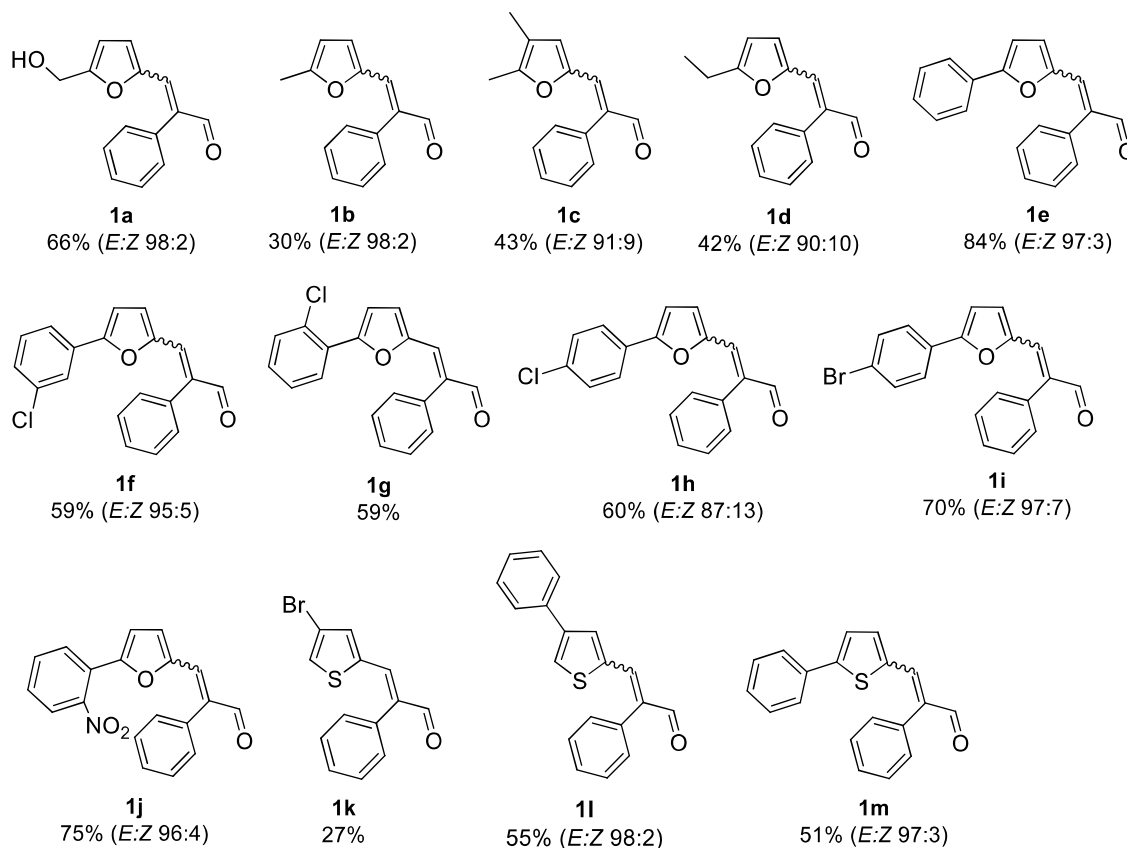


Figura 19: Estrutura química, rendimentos e razão diastereoisomérica para o drynanan (**1a**) e análogos (**1b-1m**)

Todos os compostos foram caracterizados por meio de experimentos espectroscópicos e espectrométricos. As configurações de todos os compostos foram determinadas usando experimentos NOESY e todos os espectros obtidos são apresentados no Material Suplementar. Os dados espectroscópicos obtidos para o drynanan (**1a**) estão de acordo com os relatados para o composto isolado de *D. bonii* [1]. No mapa de correlação NOESY de **1a** (Material Suplementar, Figura S3, p. 189), pode-se observar a correlação entre os hidrogênios H1' (δ 9,65) e H3' (δ 7,21) do isômero principal, permitindo concluir que o isômero *E* é o principal produto (Figura 20).

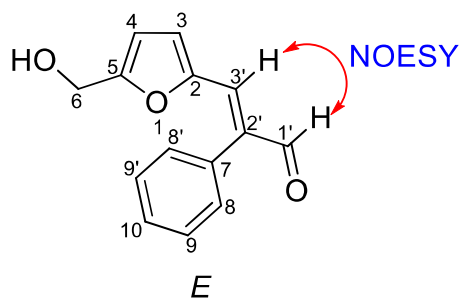


Figura 20: Correlação espacial ^1H - ^1H observada para drynaran (1a) conforme determinado pelo experimento NOESY.

Para os compostos **1e-g**, **1k** e **1m**, que foram obtidos na forma de cristal, suas estruturas químicas também foram confirmadas por análise de difração de raios-X. Um breve resumo da coleta e tratamento dos dados de cristal é apresentado na Tabela 6.

Tabela 5: Dados cristalográficos (293 K, 0,71073 Å) e estatísticas de refinamento dos compostos elucidados aqui.

	1e	1f	1g	1k	1m
Structural formula	C ₁₉ H ₁₄ O ₂	C ₁₉ H ₁₃ ClO ₂	C ₁₉ H ₁₃ ClO ₂	C ₁₉ H ₉ BrOS	C ₁₉ H ₁₄ OS
Molar weight (g/mol)	274.30	308.74	308.74	293.17	290.36
Crystal system	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>Z</i>	4	4	2	4	8
<i>a</i> (Å)	10.5723(12)	10.5921(15)	5.9850(5)	5.6378(4)	10.4796(15)
<i>b</i> (Å)	10.8999(11)	11.7670(14)	13.6273(10)	21.6993(15)	23.746(4)
<i>c</i> (Å)	13.4008(16)	15.4456(16)	9.8528(8)	9.8171(6)	12.1086(16)
α(°)	90	88.398(9)	90	90	90
β(°)	108.467(12)	71.162(11)	106.616(9)	98.685(7)	95.886(13)
γ(°)	90	69.069(12)	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1464.7(3)	1693.4(4)	770.03(11)	1187.22(14)	2997.3(7)
Calculated Density (Mg/M ³)	1.244	1.211	1.332	1.640	1.287
Absorption coefficient (Mm ⁻¹)	0.080	0.229	0.252	3.612	0.211
θ-range for data collection (°)	2.760 – 28.999	2.801 – 27.497	2.624 – 28.998	2.816 – 28.496	2.595 – 29.000
Index ranges	-14 to 14	-13 to 13	-8 to 8	-7 to 7	-13 to 13
	-14 to 14	-15 to 15	-18 to 18	-29 to 29	-32 to 31
	-18 to 18	-20 to 19	-13 to 13	-13 to 13	-16 to 5
Data collected	22680	18198	19380	28524	12084
Unique reflections	3896	7776	4086	3018	7750
Unique reflections with <i>I</i> >2σ(<i>I</i>)	2558	3294	3577	2461	4658
Symmetry factor (<i>R</i> _{int})	0.0297	0.0621	0.0218	0.0329	0.0256
Completeness to θ _{max} .	99.9	99.9	99.9	99.9	97.1
<i>F</i> (000)	576	640	320	584	1216
Parameters refined	190	397	199	145	379
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.024	0.850	1.042	1.046	1.028
Final <i>R</i> _{<i>I</i>} factor for <i>I</i> >2σ(<i>I</i>)	0.0428	0.0591	0.0378	0.0301	0.0496
<i>wR</i> ₂ factor for all data	0.1243	0.1882	0.1076	0.0790	0.1350
Largest diff. peak / hole (e/Å ³)	0.125/-0.133	0.264/-0.207	0.322/-0.354	0.384/-0.517	0.173/-0.234
CCDC deposit number	2085170	2085173	2085169	2085171	2085172

Os compostos **1e** e **1k** cristalizaram no grupo espacial monoclínico centrossimétrico $P2_1/c$ com uma molécula na unidade assimétrica ($Z' = 1$), enquanto **1m** foi resolvido no grupo espacial $P2_1/n$ relacionado com duas moléculas na unidade assimétrica ($Z' = 2$). O composto **1f** também tem duas moléculas cristalográficamente independentes em uma rede centrossimétrica, mas no cenário triclínico (grupo espacial $P-1$) (Figura 21).

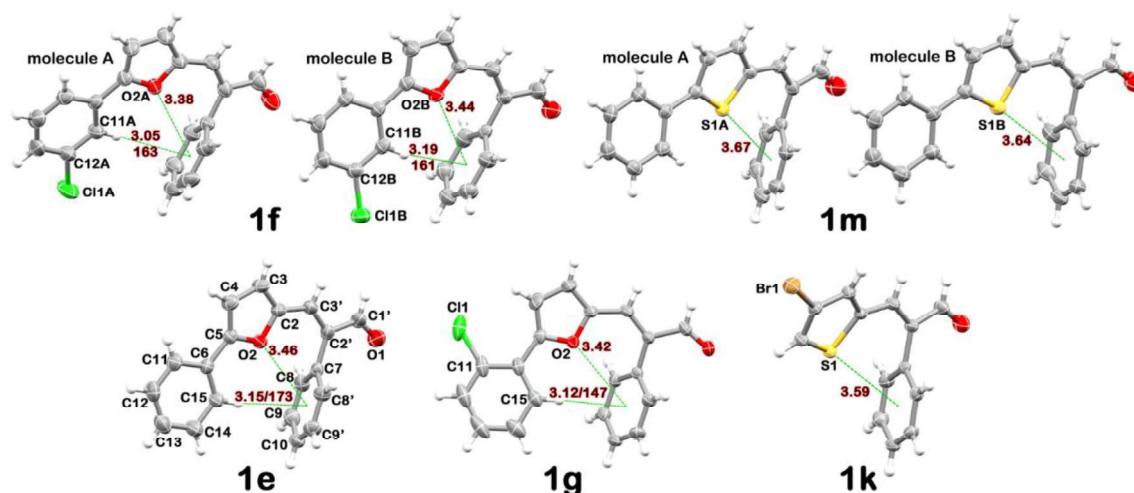


Figura 21: Gráficos elipsóides de probabilidade de 30% (átomos não- hidrogênio) das moléculas cristalográficamente independentes encontradas nas estruturas cristalinas dos compostos elucidados aqui. Os hidrogênios são desenhados como esferas de raio arbitrário e linhas tracejadas verdes delineiam interações intramoleculares CH ... π e calcogênio ... π (as medições exibidas são a distância (em Å) do átomo de hidrogênio ou calcogênio ao centróide calculado através dos seis carbonos do anel fenil ligado a C2', e o correspondente ângulo centróide CH ... (em °)). O esquema completo de rotulagem de átomos que não são de hidrogênio é mostrado uma vez em **1e** e é o mesmo adotado para todos os outros compostos.

Os dois compostos com $Z' = 2$ estão presentes com confôrmeros semelhantes, que podem ser descritos pelo desvio quadrático médio (rmsd) dos átomos diferentes do hidrogênio que são equivalentes e sobrepostos, medindo 0,305 Å (**1f**) e 0,197 Å (**1m**). Em ambos os compostos, os confôrmeros diferem principalmente pela curvatura do anel fenil ligado ao carbono- α C2'. Na verdade, exceto por pequenas diferenças na torção em torno da ligação C2'-C7 que conecta o carbono- α ao anel fenil (por exemplo, C1'-C2'-C7-C8 'é $-107,33$ (16)°, $-113,0$ (4)° (molécula A) / $-103,4$ (4)° (molécula B), $-119,1$ (3)°, $-105,4$ (2)°, $-116,3$ (2)° (molécula A) / $-93,1$ (3)° (molécula B) nos

compostos **1e**, **1f**, **1g**, **1k** e **1m**, respectivamente), todos os compostos elucidados aqui apresentam conformações semelhantes. Sua estrutura molecular pode ser descrita por dois planos, um plano que atravessa o anel fenil ligado a C2' e outro que abrange todos os outros átomos restantes. O desvio quadrático médio dos átomos diferentes do hidrogênio ajustados no plano quadrático mínimo calculado para os compostos **1e**, **1f**, **1g**, **1k** e **1m**, excluindo os seis carbonos do anel fenil ligado a C2', em todos esses ajustes é 0,102 Å, 0,0696 Å (molécula A) / 0,199 Å (molécula B), 0,311 Å, 0,0968 Å e 0,209 Å (molécula A) / 0,0839 Å (molécula B), respectivamente. Os maiores valores rmsd encontrados em **1g** e **1m** (molécula do confôrmero rotulada como A) são devido à ligeira rotação e ao eixo de ligação C5-C6 que conecta o anel fenil lateral aos anéis de furano ou tiofeno (por exemplo, C4-C5-C6-C11 é 25,9 (6)° e 18,1 (3)° em **1g** e **1m** (molécula A), respectivamente, enquanto esta torção não se desviou mais do que 5° a partir do 0° ou 180° nos outros compostos e no confôrmero B de **1m**. Além disso, os dois planos médios nos carbonos do anel fenil ligados a C2' e em todos os outros átomos diferentes do hidrogênio são dobrados ortogonalmente, com ângulos entre eles de 75,51 (4)°, 70,33 (10)° (molécula A) / 84,62 (11)° (molécula B), 58,28 (6)°, 76,26 (2)° e 67,91 (12)° (molécula A) / 84,97 (6)° (molécula B) em **1e**, **1f**, **1g**, **1k** e **1m**, respectivamente. Tal semelhança conformacional é resultado de interações intramoleculares fracas do tipo CH... π e calcogênio... π ocorrendo em todos os compostos, independentemente do padrão de substituição (Figura 21).

Seguindo essa tendência intramolecular na série de compostos, o empacotamento cristalino dos compostos **1e-g** apresentando a fração furano mantém o mesmo arranjo intermolecular (Figura 22), dado por cadeias supramoleculares formadas por moléculas em contato com interações CH... O_{aldeído} e CH... π . Curiosamente, essas interações CH ... π intermoleculares envolvem o anel fenil ligado a C2' como receptor, evidenciando o papel deste anel no engajamento da nuvem de elétrons π em ambas as interações intramoleculares e intermoleculares fracas. O empacotamento cristalino dos compostos contendo tiofeno **1m** e **1k** também é caracterizado pela presença de cadeias, que também possuem interações intramoleculares do tipo CH ... O_{aldeído} e CH ... π , envolvendo novamente o anel fenil ligado a C2' como receptor, além dos contatos CH ... S em **1k** (Figura 23).

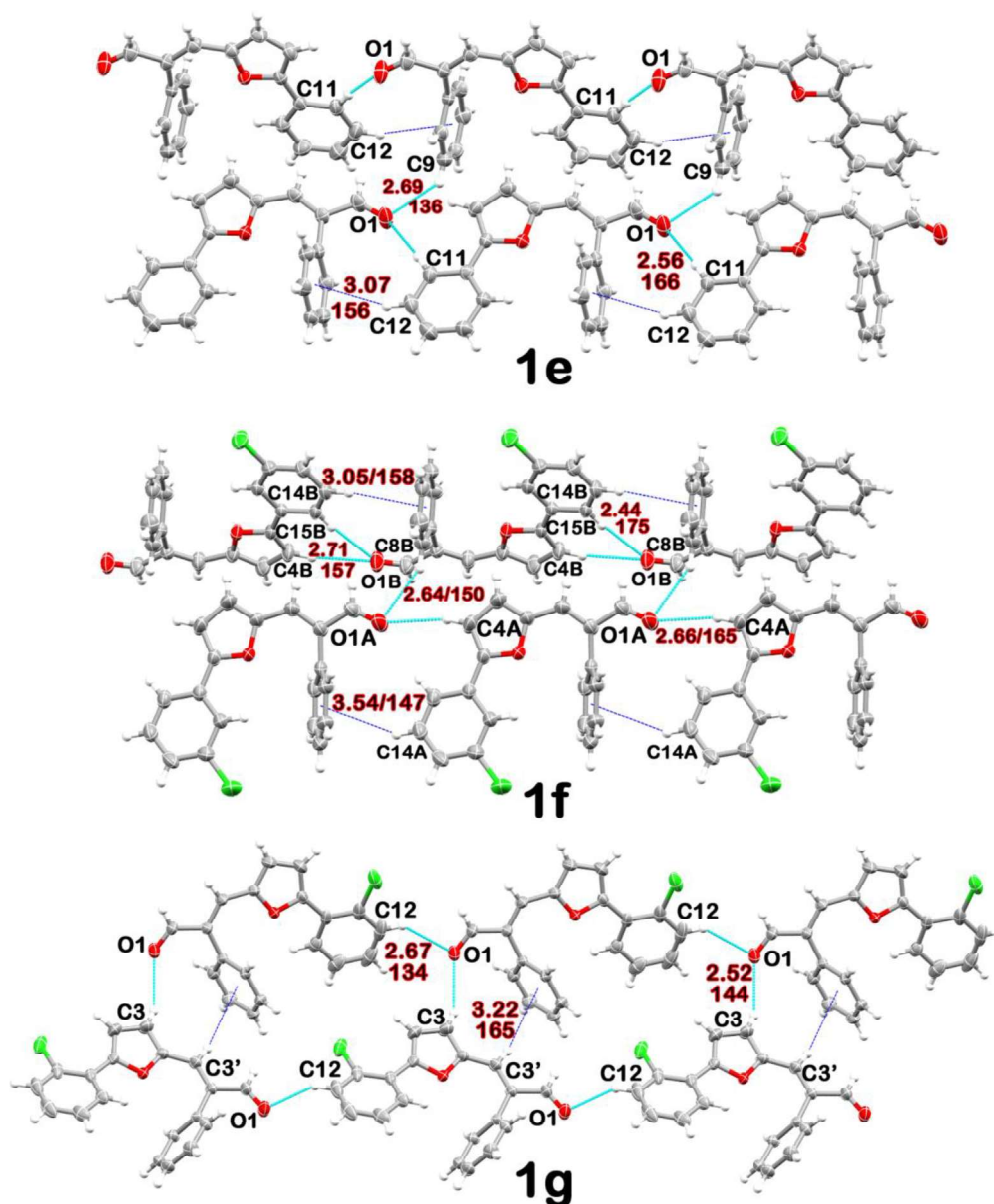


Figura 22: Gráficos elipsóide de probabilidade de 30% (átomos não-hidrogênio) das cadeias supramoleculares montadas na estrutura cristalina dos análogos contendo furano elucidados aqui. Nesta imagem e na próxima, os hidrogênios são desenhados como esferas de raio arbitrário, e as linhas tracejadas azuis e ciano delineiam as interações intermoleculares CH ... π e CH ... calcogênio, respectivamente (as medições exibidas são a distância (em Å) do átomo de hidrogênio ou para o centróide calculado através dos seis carbonos do anel fenil ligado a C2' ou para o átomo de calcogênio, e o correspondente CH ... centróide ou CH ... ângulo de calcogênio (em °)). A marcação do átomo é mostrada apenas para aqueles envolvidos nas interações descritas.

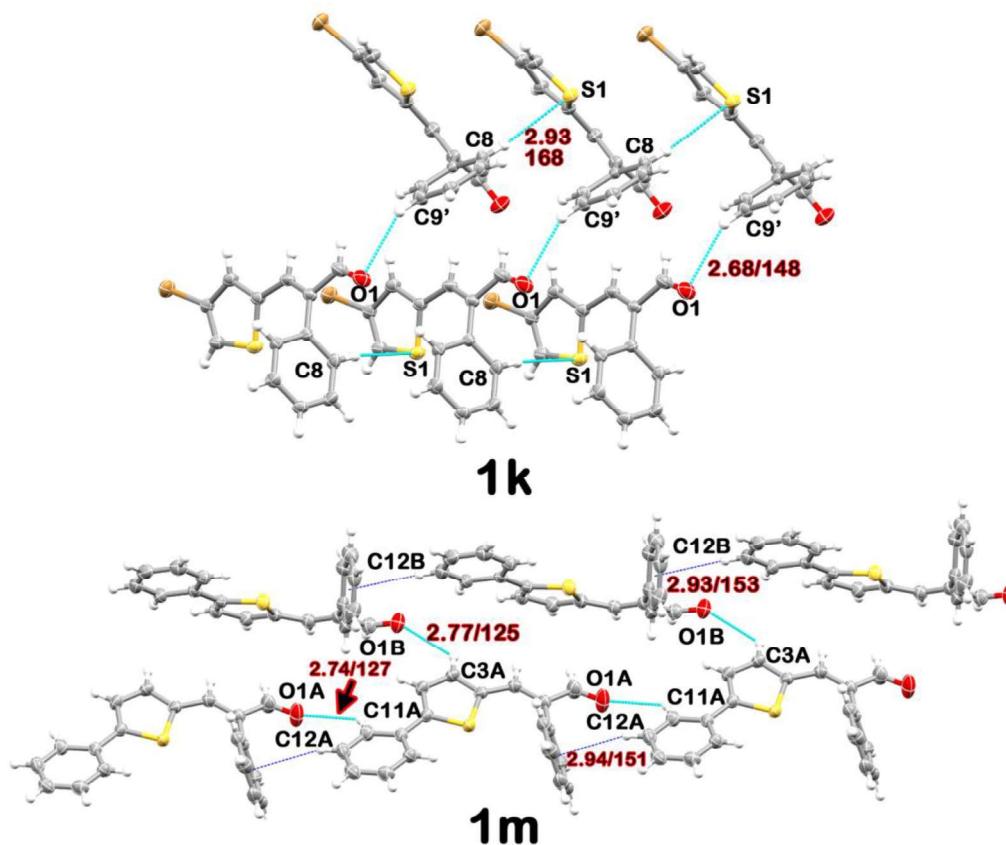


Figura 23: Gráficos elipsóide de probabilidade de 30% (átomos não de hidrogênio) das cadeias supramoleculares montadas na estrutura cristalina dos análogos contendo tiofeno elucidados aqui.

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, o drynanan, originalmente isolado de extratos da planta medicinal asiática *Drynaria bonii*, foi sintetizado via síntese simples, rápida, diastereosseletiva *E-Z* e verde, utilizando etanol como solvente e 5-hidroximetilfurfural, que pode ser obtido por conversão de resíduos de biomassa lignocelulósica, como material de partida. O drynanan natural, que corresponde ao isômero *E* -3'-(5-hidroximetilfuran-2-il) -2'-fenilacrilaldeído, foi sintetizado na razão diastereoisomérica *E-Z* 92:8. Além disso, o método de reação também permitiu a obtenção de uma série de análogos do drynanan, todos com uma boa diastereosseletividade *E-Z* ou obtidos como isômero *E* puro. Já o drynanan foi isolado em quantidades muito pequenas de extratos de *D. bonii* e foi investigado por poucas atividades biológicas. A rota sintética proposta aqui pode permitir a obtenção e

investigação do potencial de aplicação do drynaran e análogos para muitas outras atividades terapêuticas.

6. REFERÊNCIAS

- [1] P.T.N. Trinh, M.D. Tri, N.H. An, P.N. An, P.N. Minh, L.T. Dung, Phenolic compounds from the rhizomes of *Drynaria bonii*, *Chem. Nat. Compd.* 51 (2015) 476–479. <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1318-4>.
- [2] B.G. Elkington, B. Southavong, K. Sydara, O. Souliya, M. Vanthanouvong, K. Nettavong, B. Thammachack, D.H. Pak, M.C. Riley, S.G. Franzblau, D.D. Soejarto, Biological evaluation of plants of Laos used in the treatment of tuberculosis in Lao traditional medicine, *Pharm. Biol.* 47 (2009) 26–33. <https://doi.org/10.1080/13880200802398002>.
- [3] Q. Van Nguyen, H.T. Khuat, Y.N.T. Nguyen, D.T. Vu, T.H. Bui, K.H. Boo, *Drynaria bonii* spore culture: optimization of culture conditions and analysis of gametophyte and sporophyte development, *Plant Biotechnol. Rep.* 14 (2020) 575–584. <https://doi.org/10.1007/s11816-020-00632-7>.
- [4] J.Q. Huo, L.Y. Ma, Z. Zhang, Z.J. Fan, J.L. Zhang, T. V. Beryozkina, V.A. Bakulev, Synthesis and biological activity of novel N-(3-furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl) amides derivatives, *Chinese Chem. Lett.* 27 (2016) 1547–1550. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2016.06.019>.
- [5] A. de Conti, F.A. Beland, I.P. Pogribny, The role of epigenomic alterations in furan-induced hepatobiliary pathologies, *Food Chem. Toxicol.* 109 (2017) 677–682. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.049>.
- [6] M.F. Ansari, S.M. Siddiqui, K. Ahmad, F. Avecilla, S. Dharavath, S. Gourinath, A. Azam, Synthesis, antiamebic and molecular docking studies of furan-thiazolidinone hybrids, *Eur. J. Med. Chem.* 124 (2016) 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.053>.
- [7] C.J.V. Simões, Z.L. Almeida, D. Costa, C.S.H. Jesus, A.L. Cardoso, M.R. Almeida, M.J. Saraiva, T.M.V.D. Pinho e Melo, R.M.M. Brito, A novel bis-furan scaffold for transthyretin stabilization and amyloid inhibition, *Eur. J. Med. Chem.* 121 (2016) 823–840. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.074>.
- [8] S. Alnabulsi, E. Santina, I. Russo, B. Hussein, M. Kadirvel, A. Chadwick, E. V.

- Bichenkova, R.A. Bryce, K. Nolan, C. Demonacos, I.J. Stratford, S. Freeman, Non-symmetrical furan-amidines as novel leads for the treatment of cancer and malaria, *Eur. J. Med. Chem.* 111 (2016) 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.022>.
- [9] A.E. Shchekotikhin, L.G. Dezhenkova, V.B. Tsvetkov, Y.N. Luzikov, Y.L. Volodina, V. V. Tatarskiy, A.A. Kalinina, M.I. Treshalin, H.M. Treshalina, V.I. Romanenko, D.N. Kaluzhny, M. Kubbutat, D. Schols, Y. Pommier, A.A. Shtil, M.N. Preobrazhenskaya, Discovery of antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Optimization of synthesis and evaluation of antitumor properties, *Eur. J. Med. Chem.* 112 (2016) 114–129. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.050>.
- [10] M. Monier, A. El-Mekabaty, K.M. Elattar, Five-membered ring systems with one heteroatom: Synthetic routes, chemical reactivity, and biological properties of furan-carboxamide analogues, *Synth. Commun.* 48 (2018) 839–875. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1421227>.
- [11] F. Menegazzo, E. Ghedini, M. Signoretto, 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) production from real biomasses, *Molecules.* 23 (2018) 1–18. <https://doi.org/10.3390/molecules23092201>.
- [12] A. Mittal, H.M. Pilath, D.K. Johnson, Direct Conversion of Biomass Carbohydrates to Platform Chemicals: 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) and Furfural, *Energy & Fuels.* 34 (2020) 3284–3293. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.9b04047>.
- [13] Rigaku, CrysAlisPro Software System, (2019).
- [14] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [15] H. Puschmann, L. Bourhis, O. Dolomanov, R. Gildea, J. Howard, A complete package for molecular crystallography, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* 67 (2011) C593–C593. <https://doi.org/10.1107/s0108767311084984>.
- [16] A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>.
- [17] L. Chen, W. Teng, X. Le Geng, Y.F. Zhu, Y.H. Guan, X. Fan, Facile synthesis of

- indene and fluorene derivatives through AlCl₃-catalyzed cyclization of in situ formed iminium ions, *Appl. Organomet. Chem.* 31 (2017) 1–6. <https://doi.org/10.1002/aoc.3863>.
- [18] M. Larsson, H.E. Högberg, Diastereoselective addition of methylmetal reagents to 2-methylaldehydes, *Tetrahedron.* 57 (2001) 7541–7548. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00713-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00713-X).
- [19] S. de P.S. Pereira, J.O.S. Varejão, Â. de Fátima, S.A. Fernandes, p-Sulfonic acid calix[4]arene: A highly efficient organocatalyst for dehydration of fructose to 5-hydroxymethylfurfural, *Ind. Crops Prod.* 138 (2019) 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111492>.
- [20] R.F.A. Gomes, Y.N. Mitrev, S.P. Simeonov, C.A.M. Afonso, Going Beyond the Limits of the Biorenewable Platform: Sodium Dithionite-Promoted Stabilization of 5-Hydroxymethylfurfural, *ChemSusChem.* 11 (2018) 1612–1616. <https://doi.org/10.1002/cssc.201800297>.
- [21] X. Fu, J. Dai, X. Guo, J. Tang, L. Zhu, C. Hu, Suppression of oligomer formation in glucose dehydration by CO₂ and tetrahydrofuran, *Green Chem.* 19 (2017) 3334–3343. <https://doi.org/10.1039/c7gc01115f>.

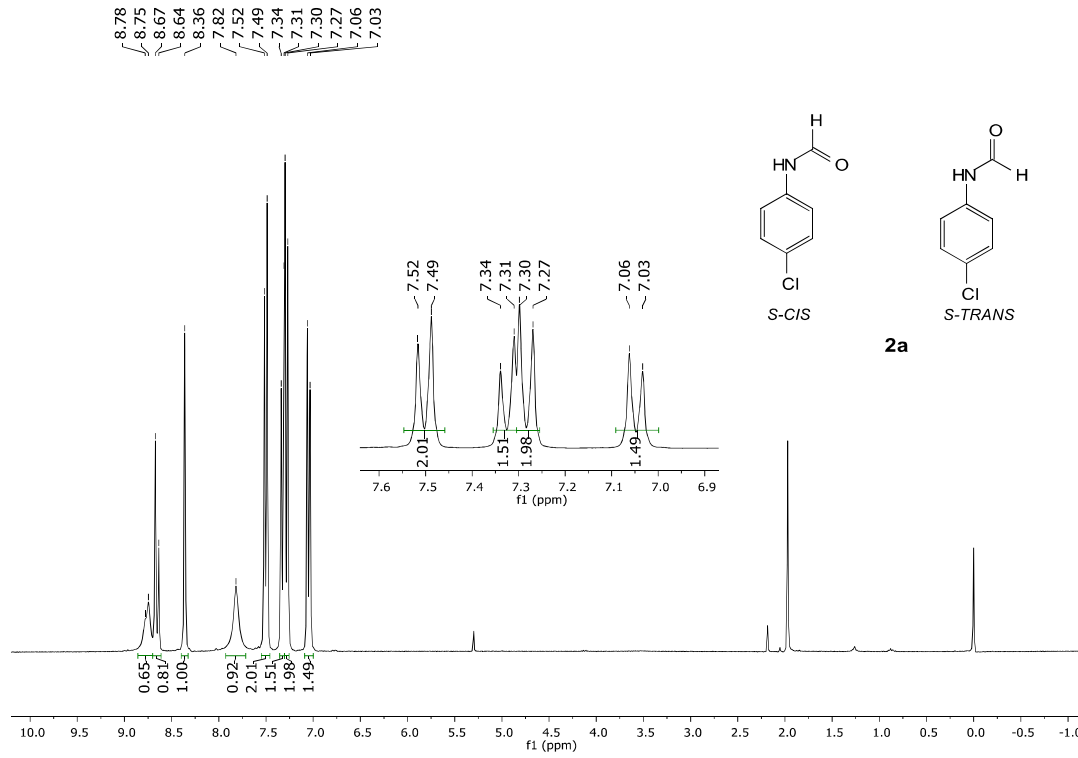
IV. CONCLUSÃO GERAL

Verificou que o protocolo proposto por Marcaccini et al. (2007) apresenta aplicação limitada no que se refere ao tipo e posição de grupos substituintes na posição orto do anel aromático dos reagentes, pelo menos quanto ao aldeído. Nestes casos, a substituição do ácido cloroacético pelo ácido bromoacético permitiu a ciclização do aduto produzido a partir de aldeídos com grupos volumosos na posição orto, possibilitando uma maior aplicabilidade da metodologia que envolve a formação do anel 2,5-DCP por meio de reação de substituição tipo S_N2 . Para os compostos obtidos neste trabalho, os rendimentos variaram de 39 - 73% para os adutos de Ugi, e a etapa de ciclização permitiu a obtenção de 2,5-dicetopiperazinas com rendimentos que variaram de 56 - 99%, e os rendimentos globais variaram de 29 – 72%. A maioria dos compostos produzidos apresentou efeitos promissores como herbicidas de contato contra a *Euphorbia heterophylla*, uma das plantas daninhas mais prejudiciais à agricultura.

Conseguiu-se obter a síntese total do drynaran, originalmente isolado de extratos da planta medicinal asiática *Drynaria bonii*, por uma metodologia simples, rápida, diastereosseletiva *E-Z* e verde, utilizando composto de partida que pode ser obtido por conversão de resíduos de biomassa lignocelulósica (5-HMF). O drynaran natural, que corresponde ao isômero *E* -3'-(5-hidroximetilfuran-2-il) -2'-fenilacrilaldeído, foi sintetizado na razão diastereoisomérica *E-Z* 98:2. Além disso, o método de reação também permitiu a obtenção de uma série de análogos do drynaran, todos com uma boa diastereosseletividade *E-Z* ou obtidos como isômero *E* puro. O trabalho de isolamento e caracterização do Drynaran relatou uma massa obtida que é muito pequena para se fazer a caracterização e investigação de suas propriedades biológicas. A rota sintética proposta neste trabalho pode permitir a obtenção e investigação do potencial de aplicação do drynaran e análogos para muitas outras atividades terapêuticas.

V. APÊNDICE 1

Espectros de RMN, massas e infravermelho

Figura S1: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **2a**.

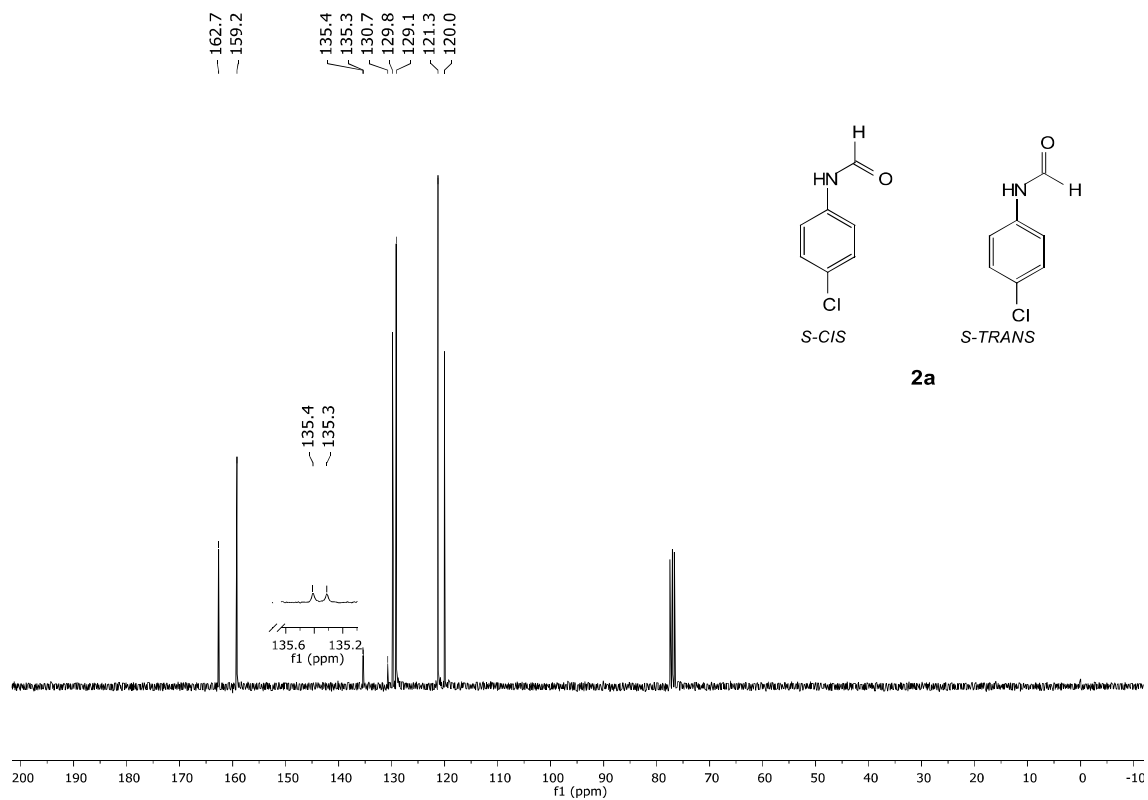


Figura S2: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **2a**.

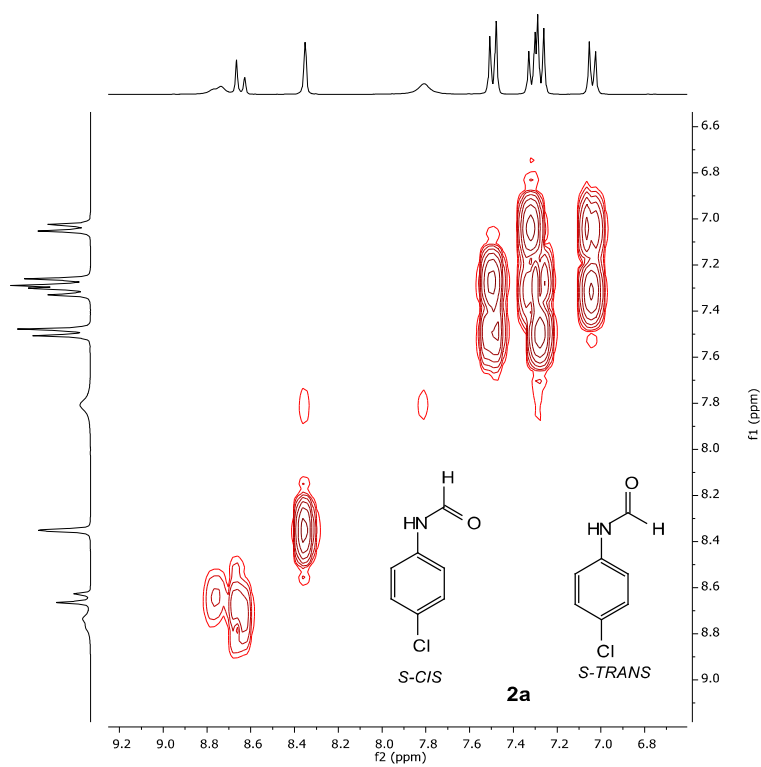


Figura S3: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, CDCl_3) para **2a**

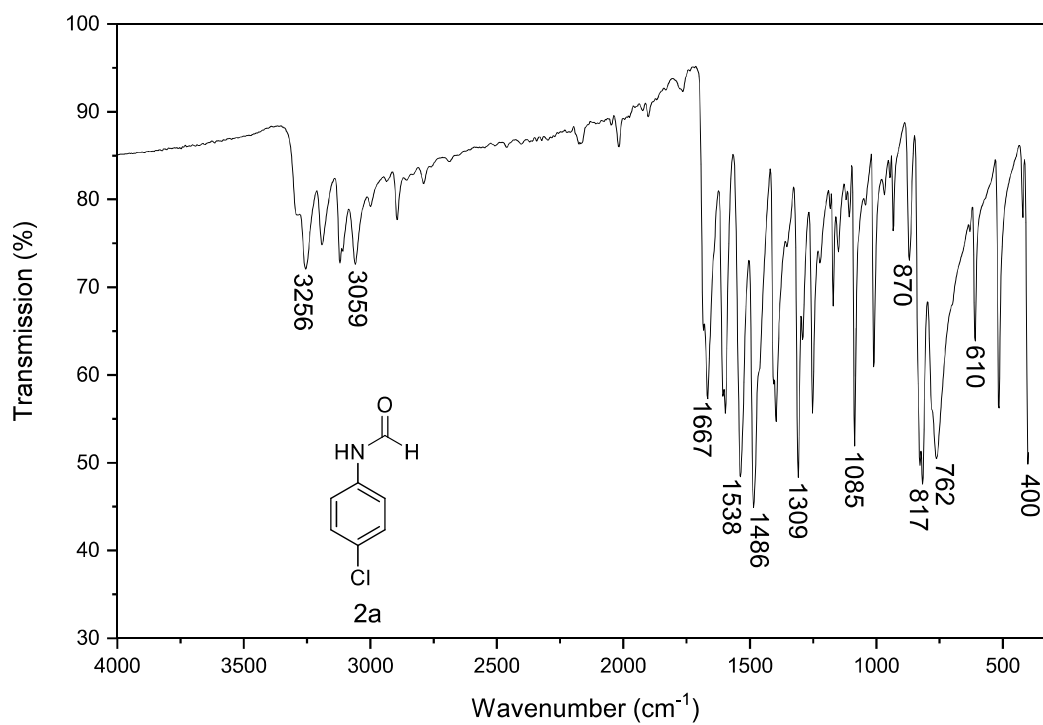


Figura S4: IR (ATR) para **2a**

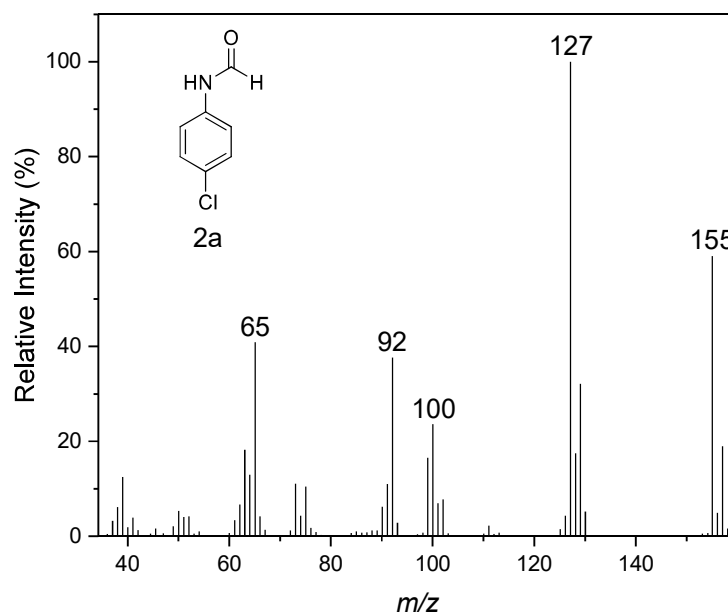


Figura S5: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **2a**

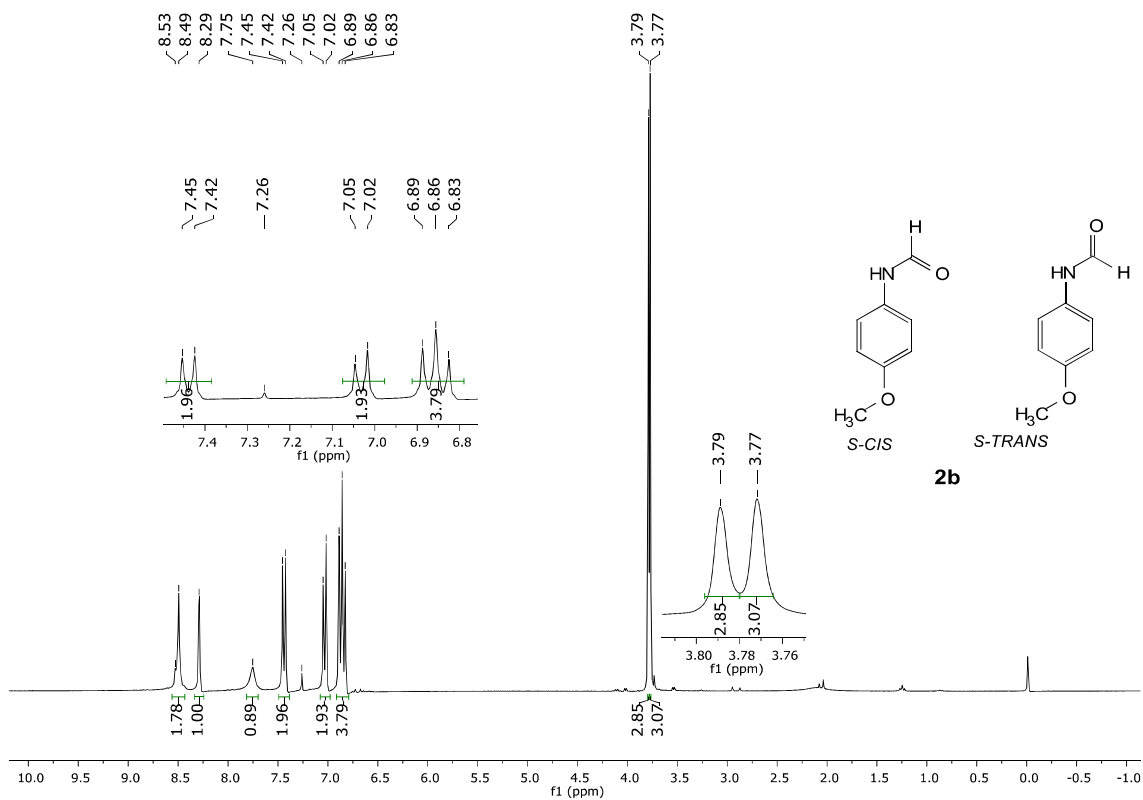


Figura S6: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **2b**

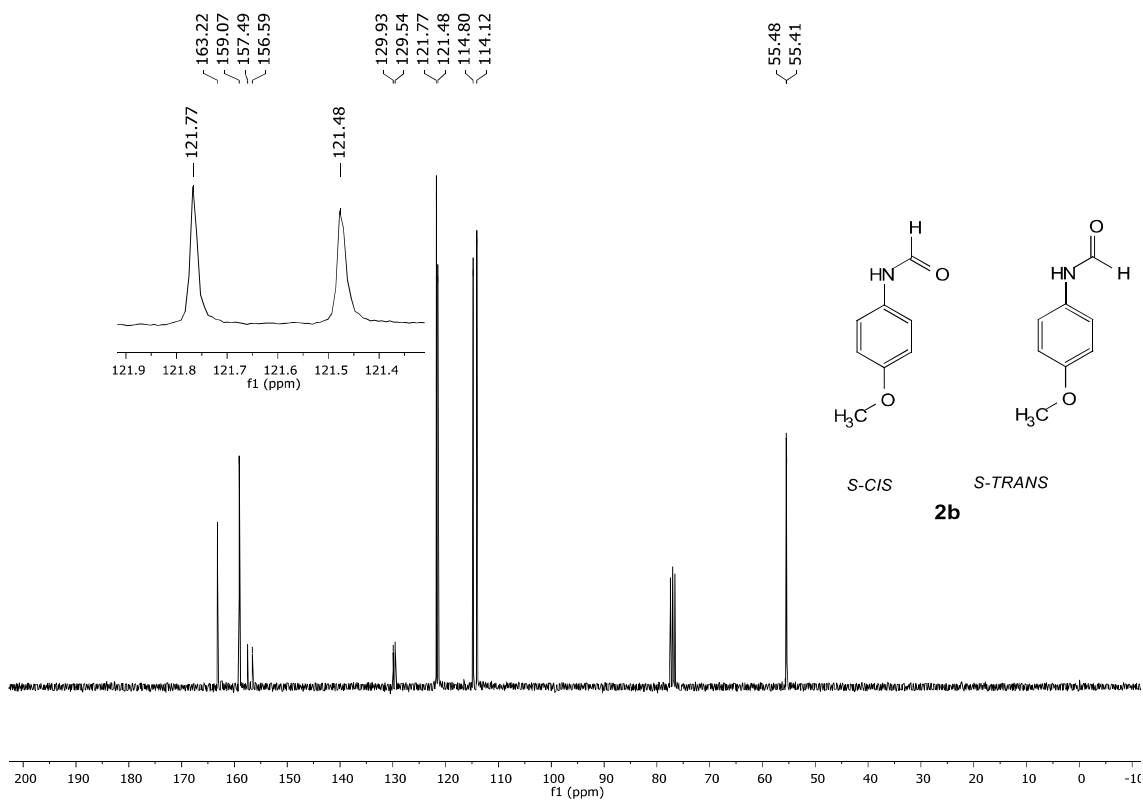


Figura S7: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **2b**

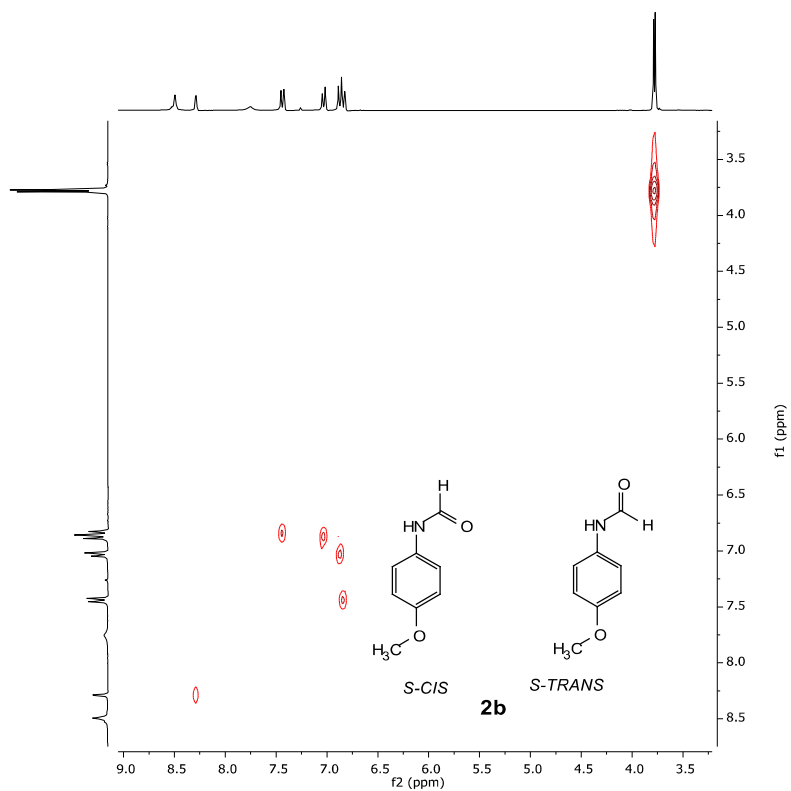


Figura S8: Mapa de contorno H_2H -COSY (300 MHz, CDCl_3) para **2b**

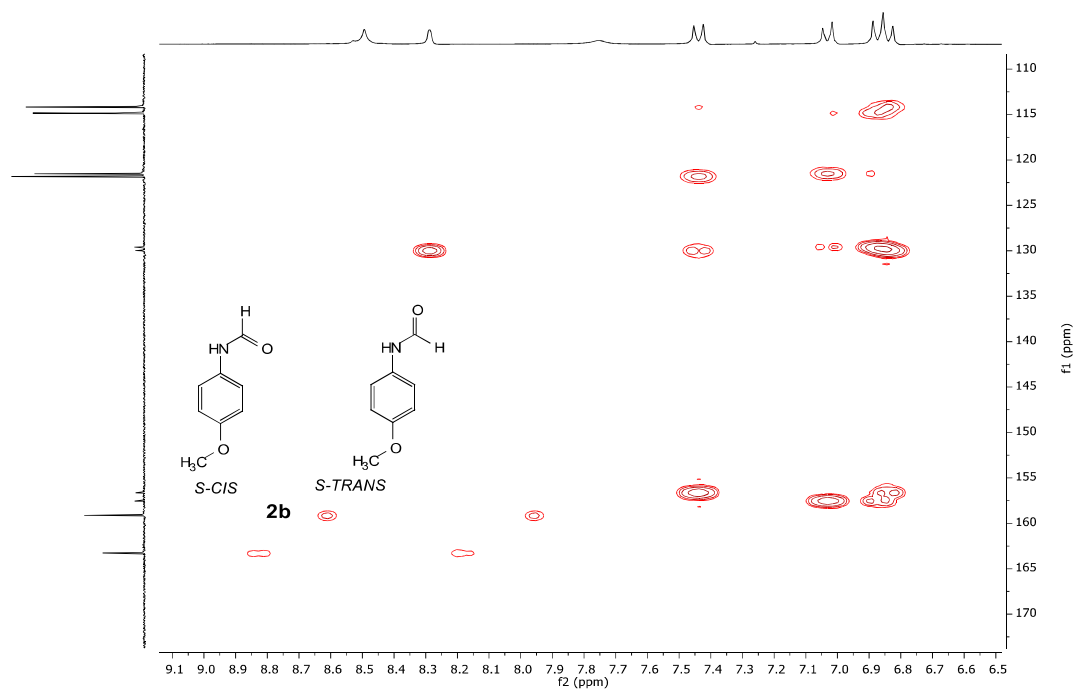


Figura S9: Mapa de contorno H-C -HMBC (300 MHz, CDCl_3) para **2b**

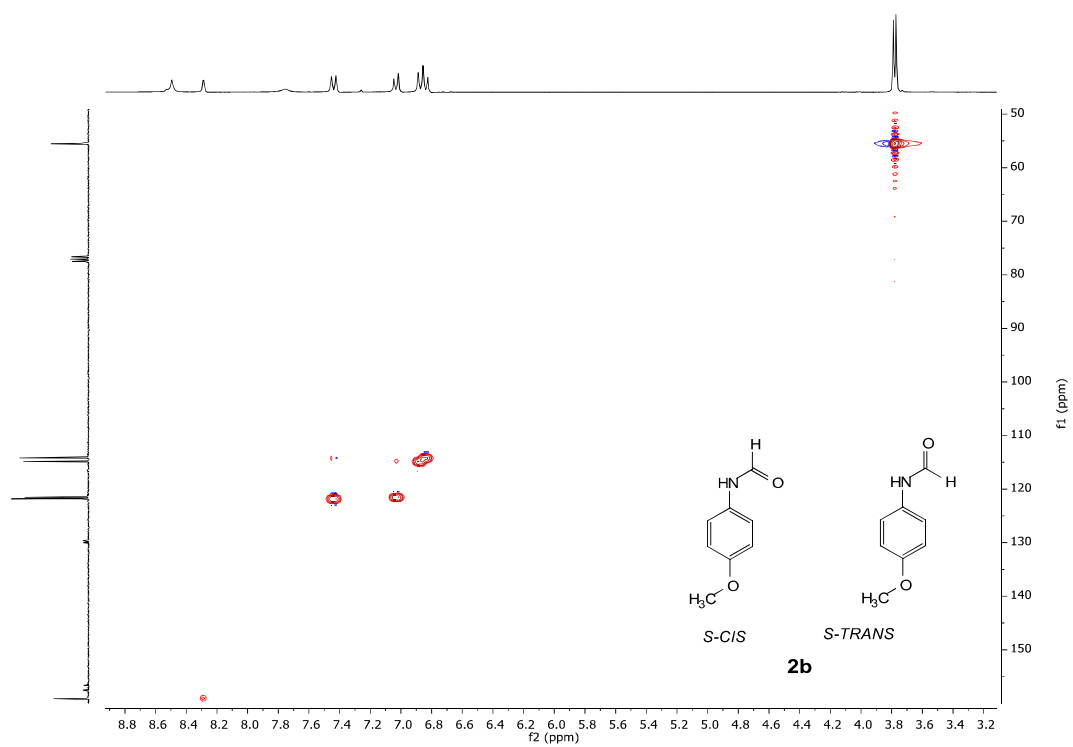


Figura S10: Mapa de contorno H-C-HSQC (300 MHz, CDCl_3) para **2b**

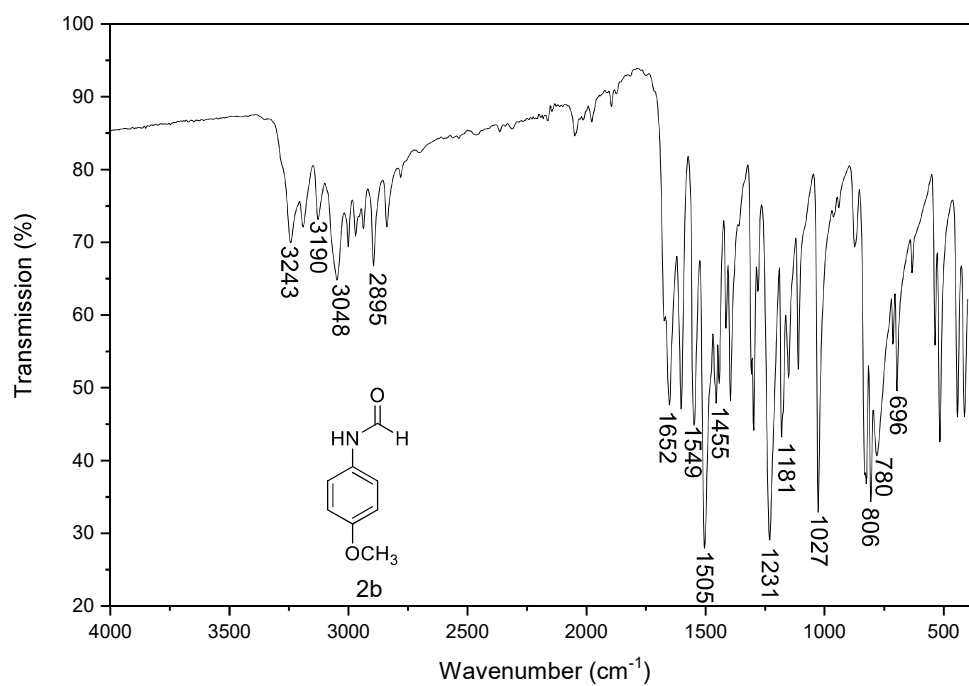


Figura S11: IR (ATR) para **2b**

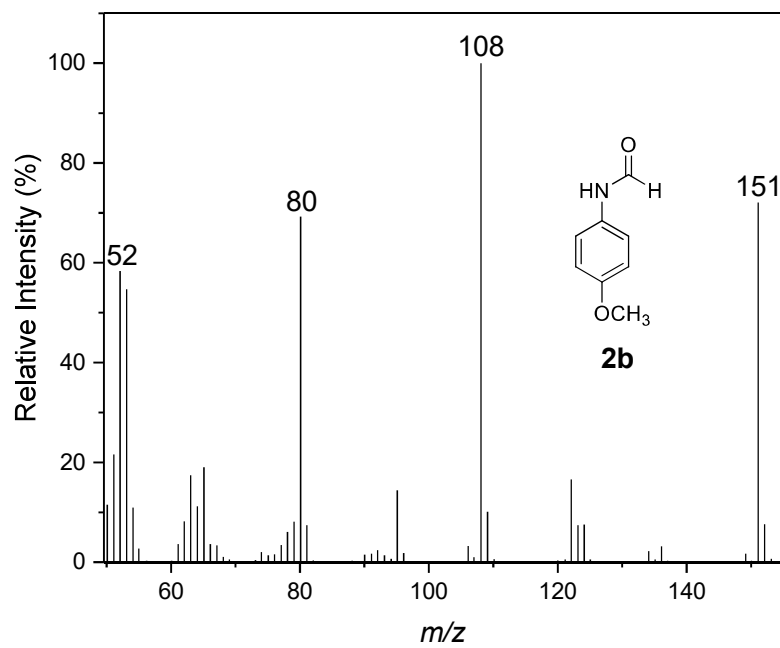
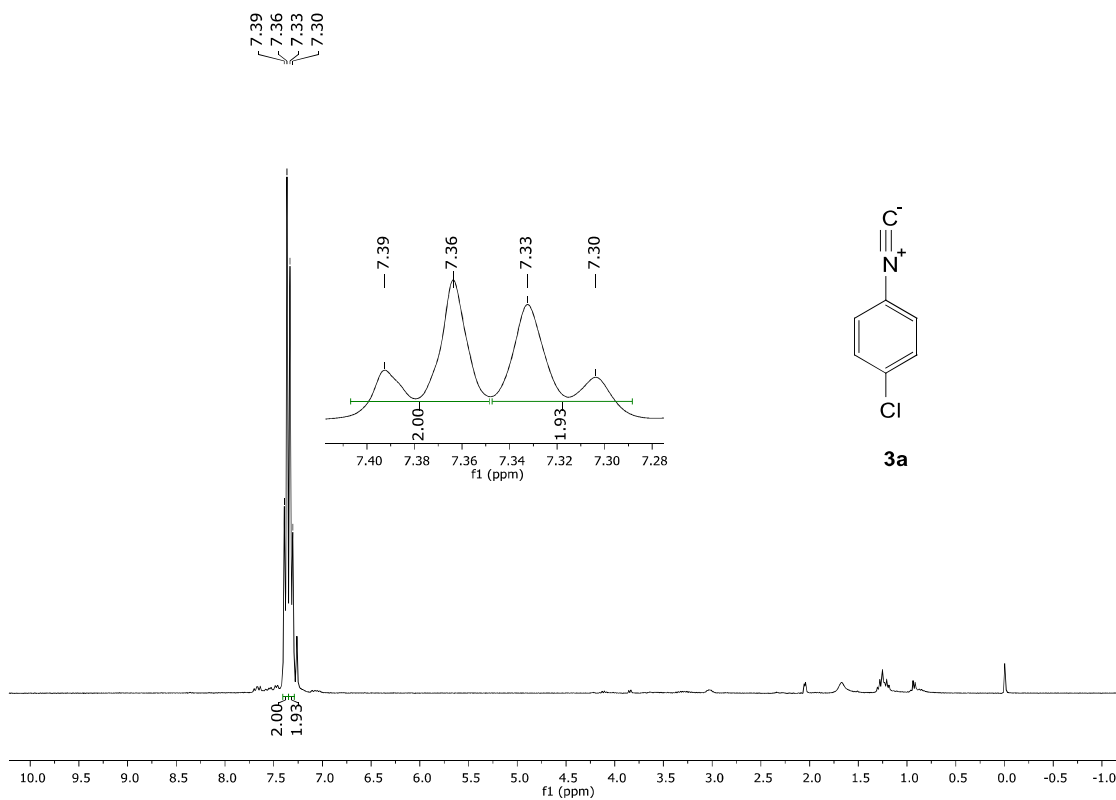
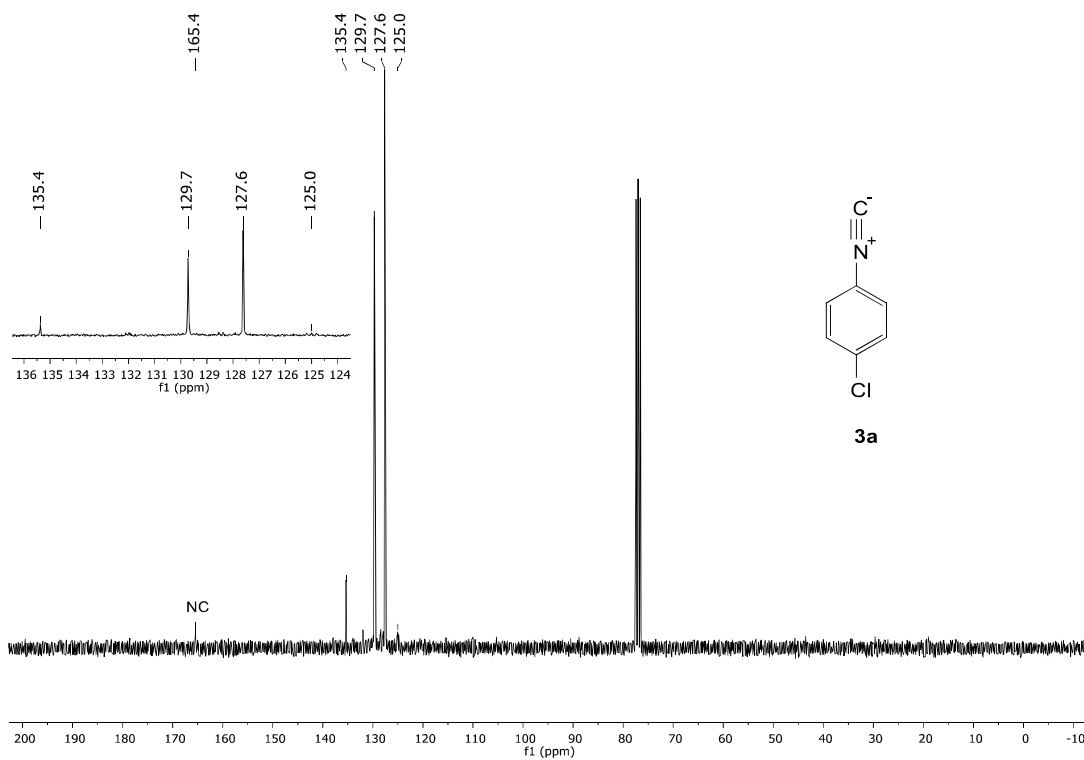


Figura S12: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **2b**

Figura S13: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **3a**Figura S14: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **3a**

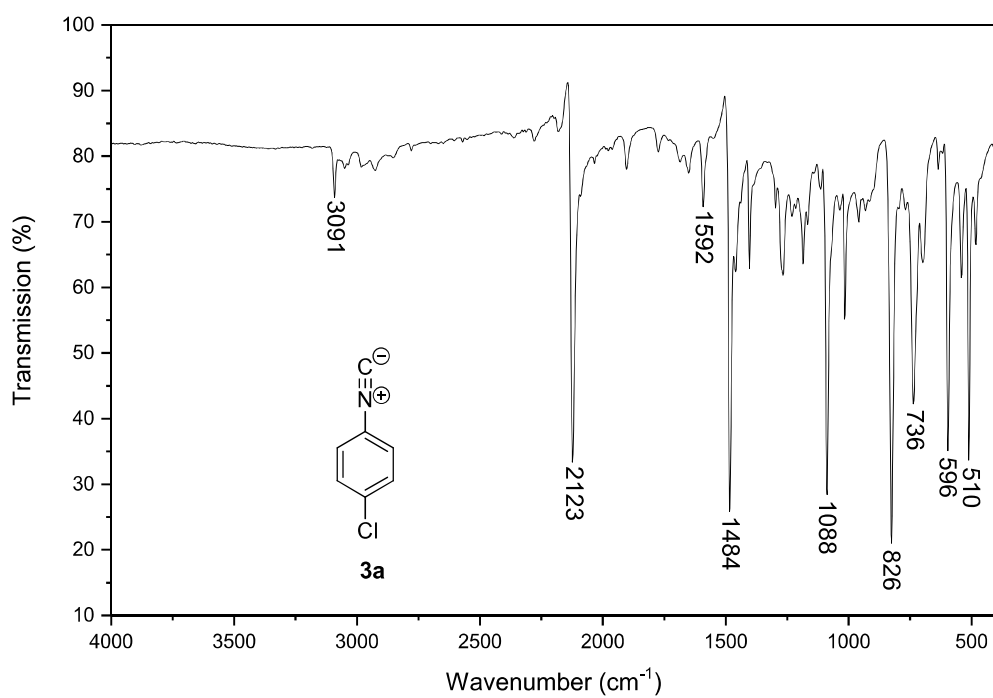


Figura S15: IR (ATR) para **3a**

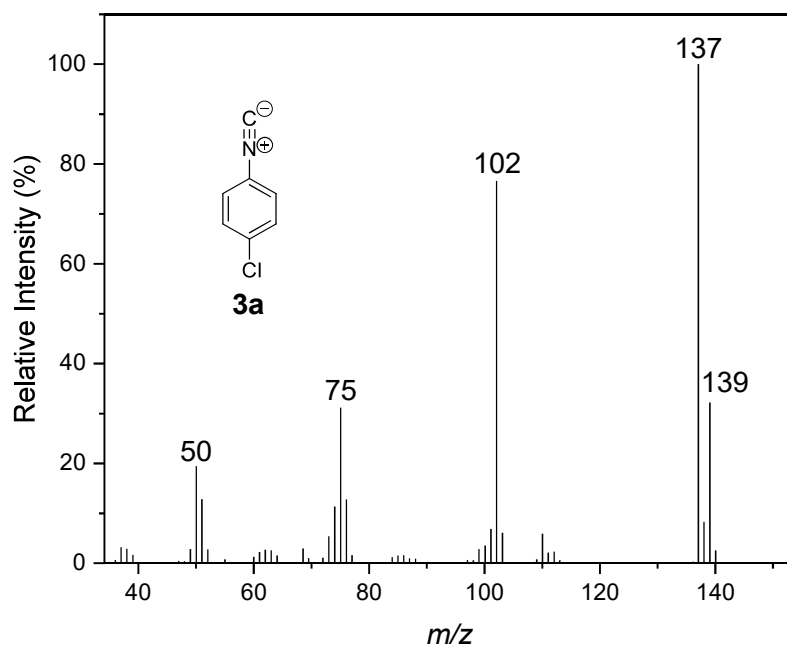


Figura S16: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **3a**

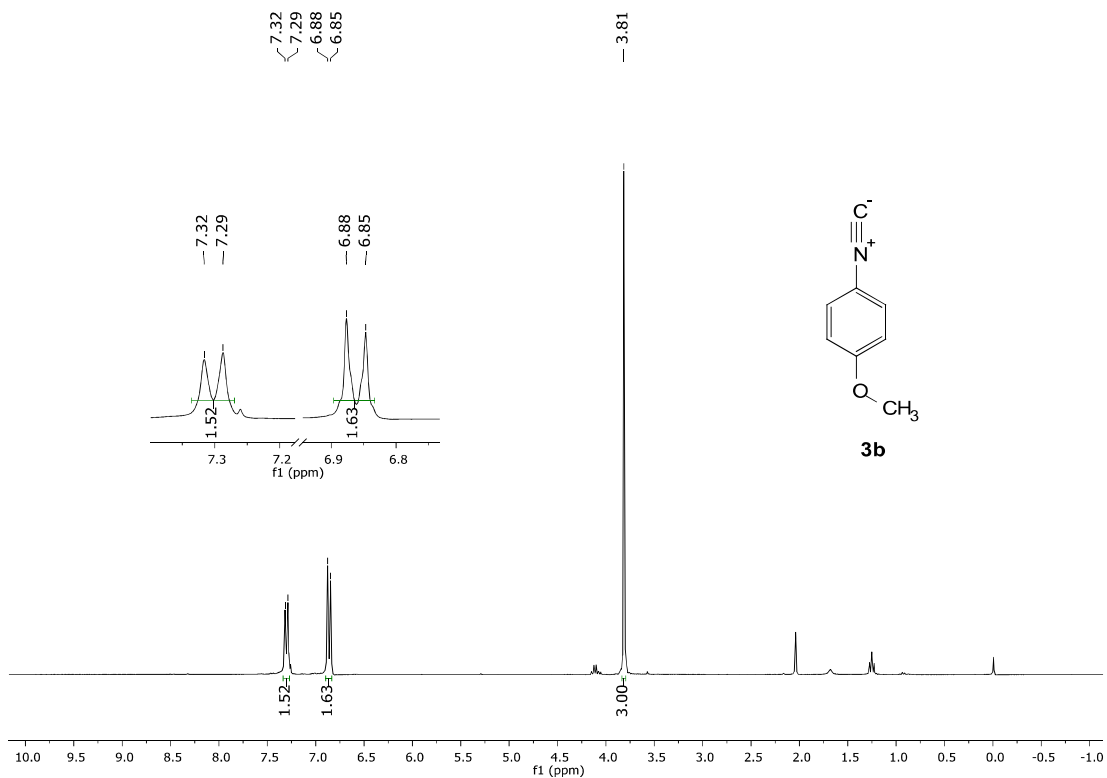


Figura S17: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **3b**

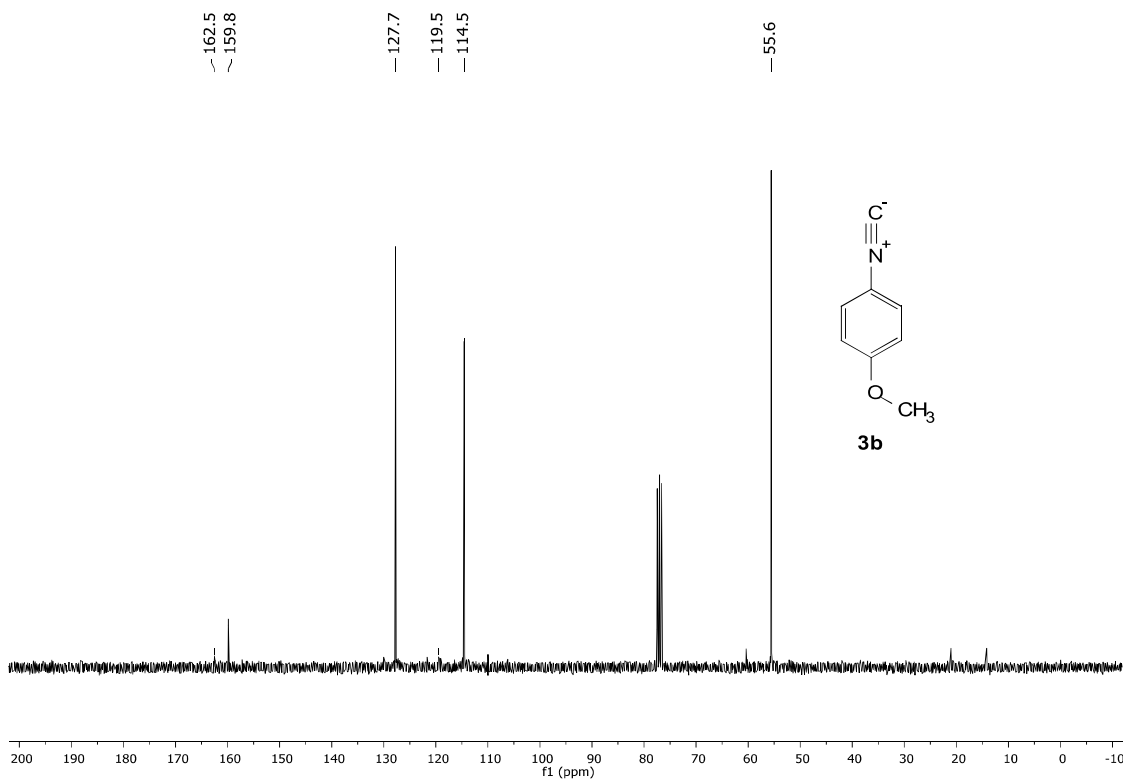


Figura S18: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **3b**

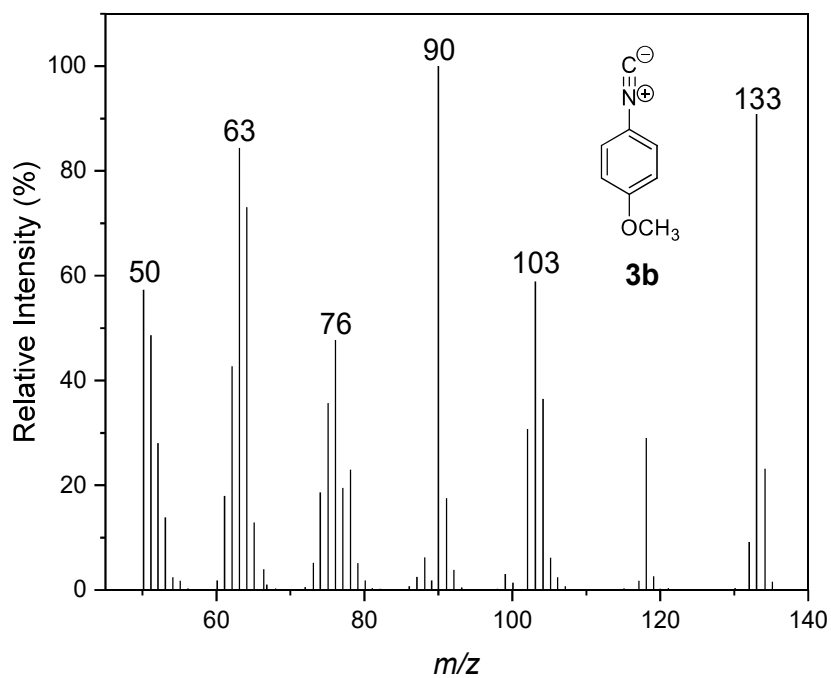


Figura S19: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **3b**

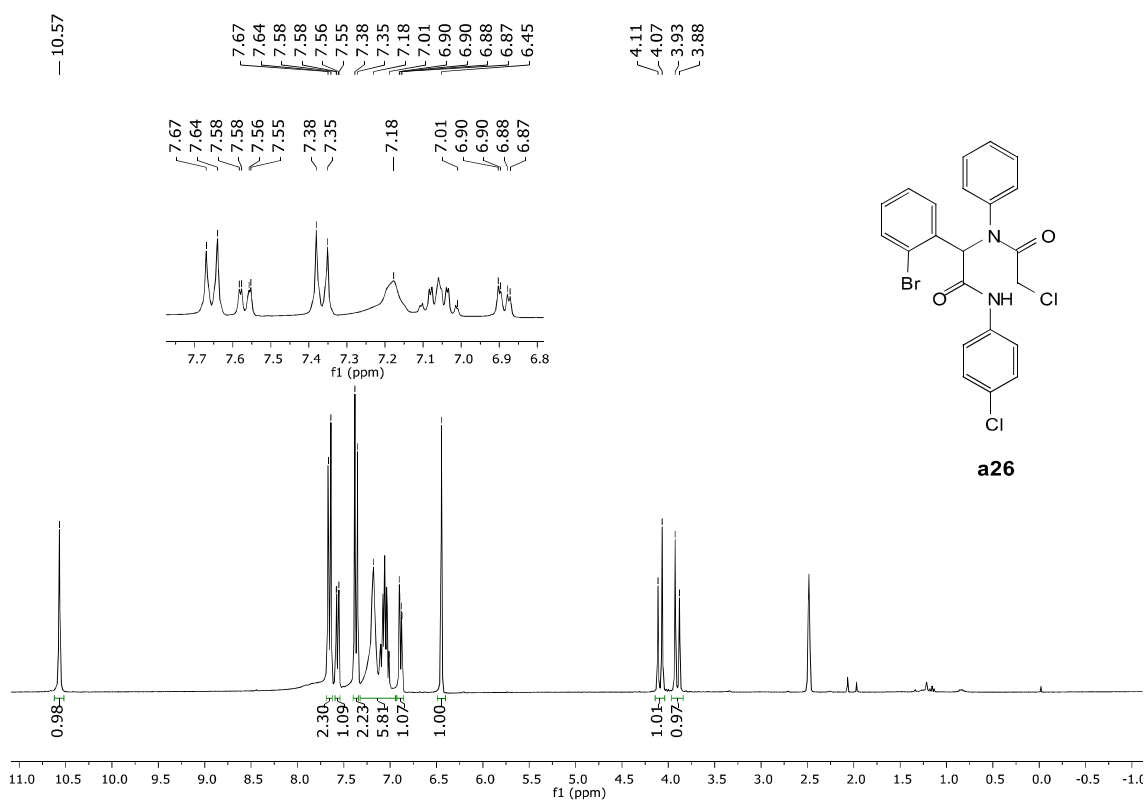


Figura S20: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) para **a26**

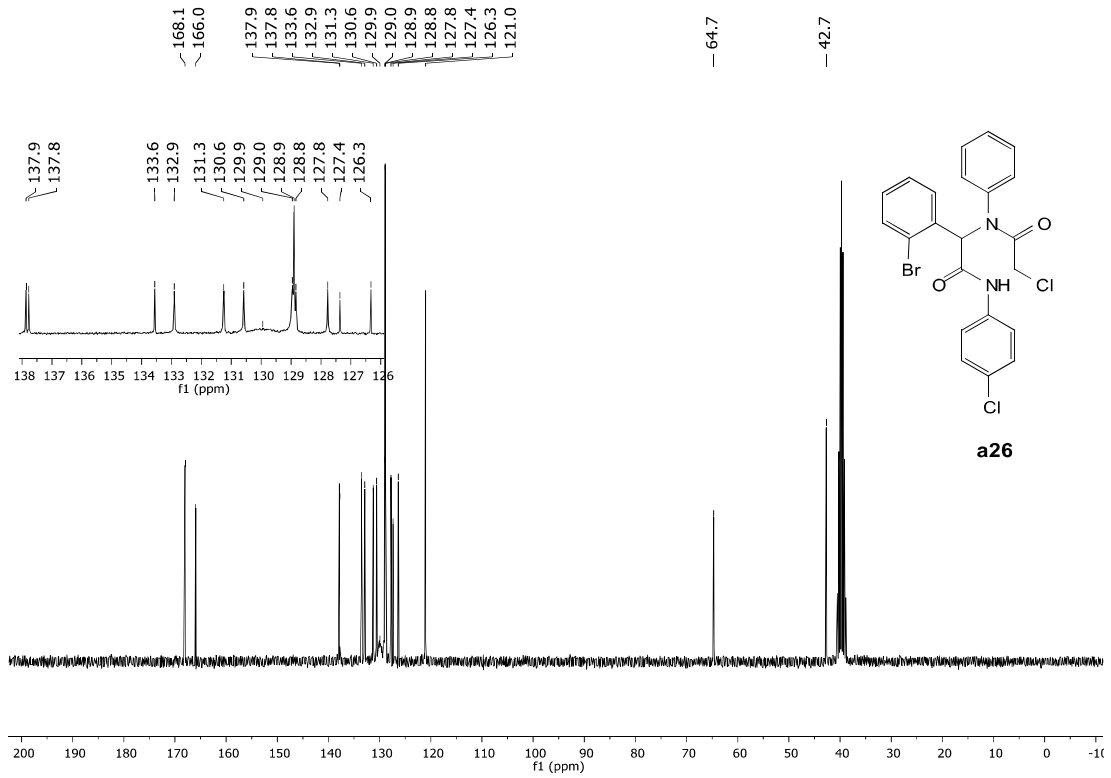


Figura S21: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) para **a26**

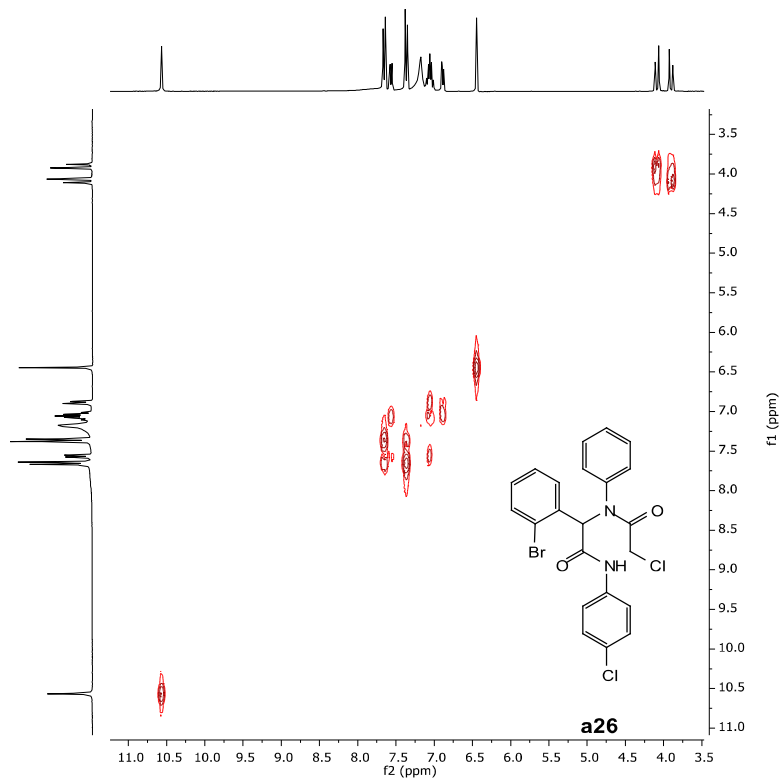


Figura S22: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, DMSO- d_6) para **a26**

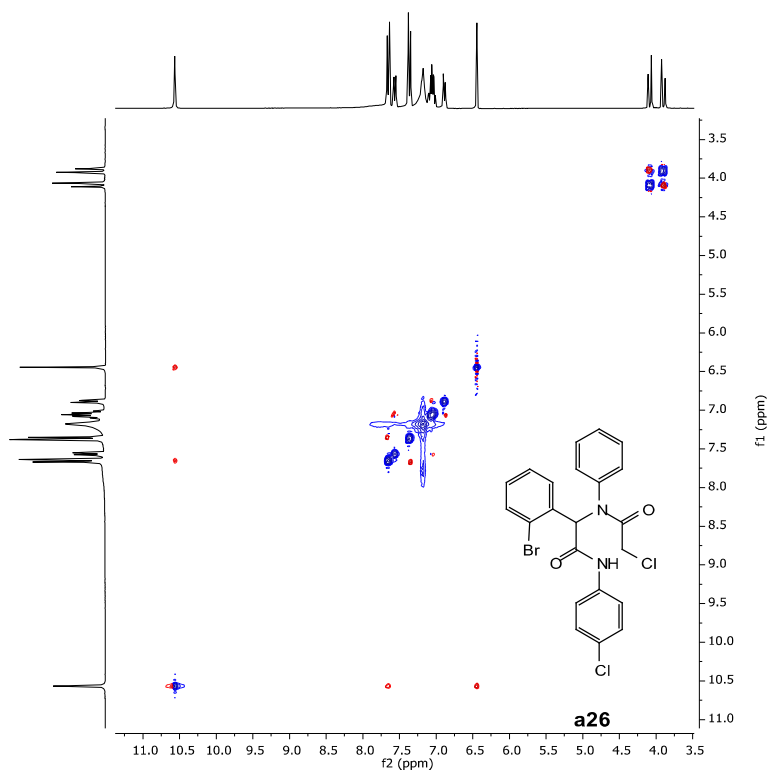


Figura S23: Mapa de contorno H,H-NOESY (300 MHz, DMSO-d₆) para **a26**

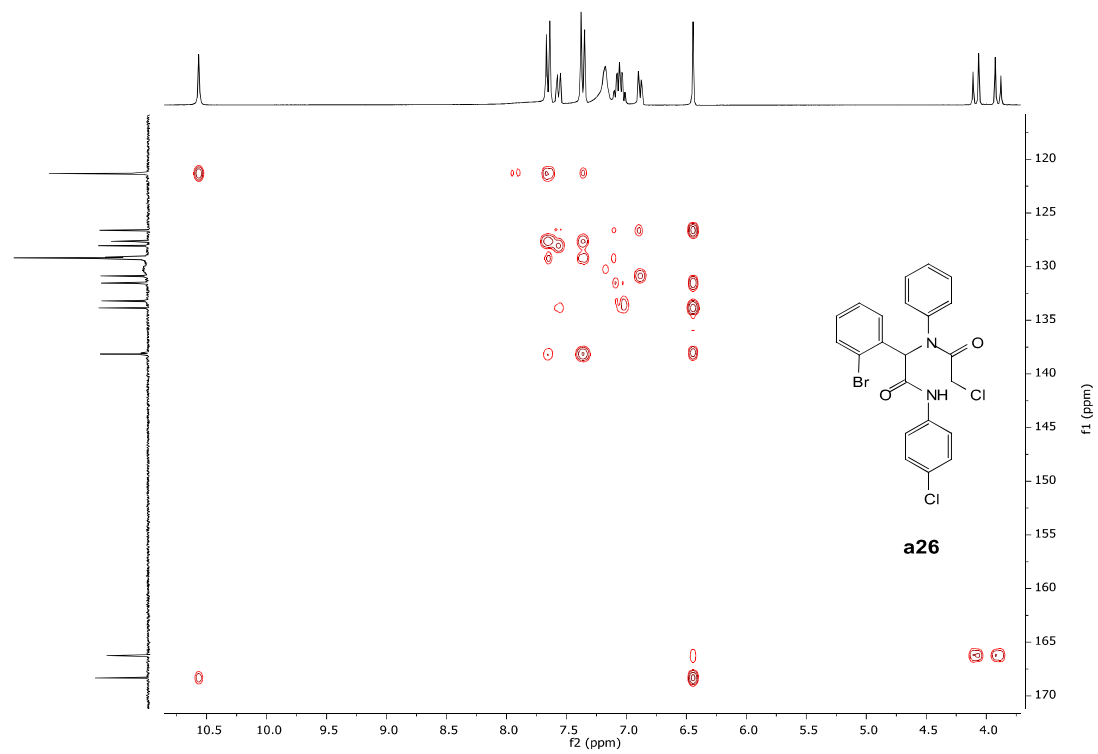


Figura S24: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, DMSO-d₆) para **a26**

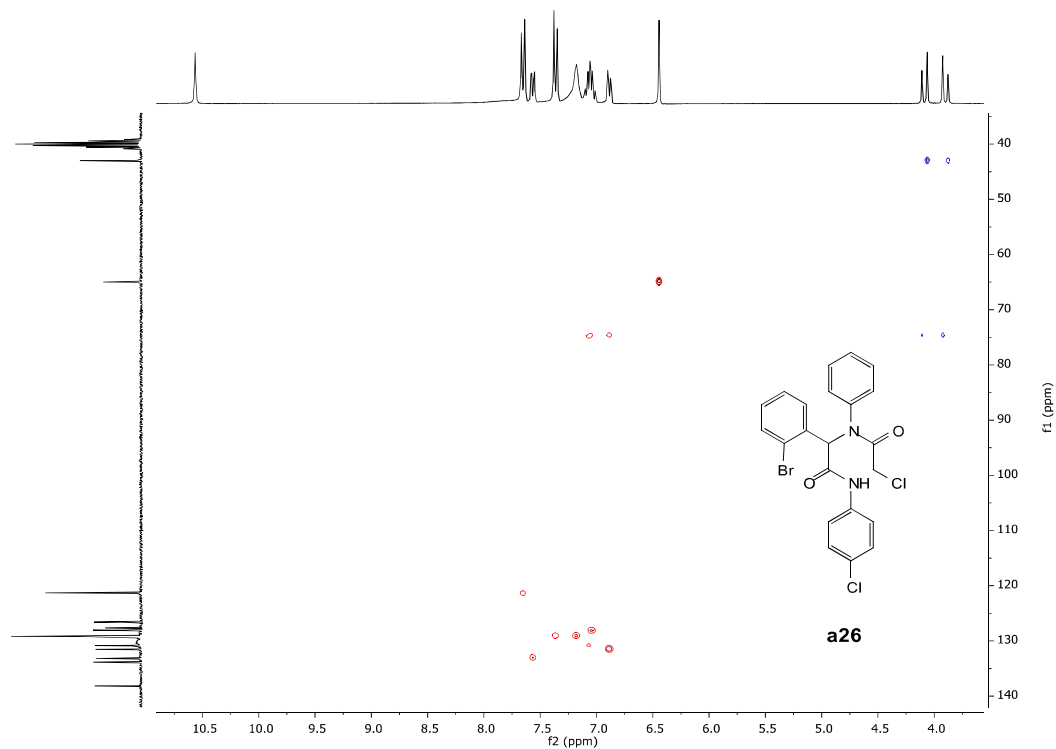


Figura S25: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, DMSO- d_6) para **a26**

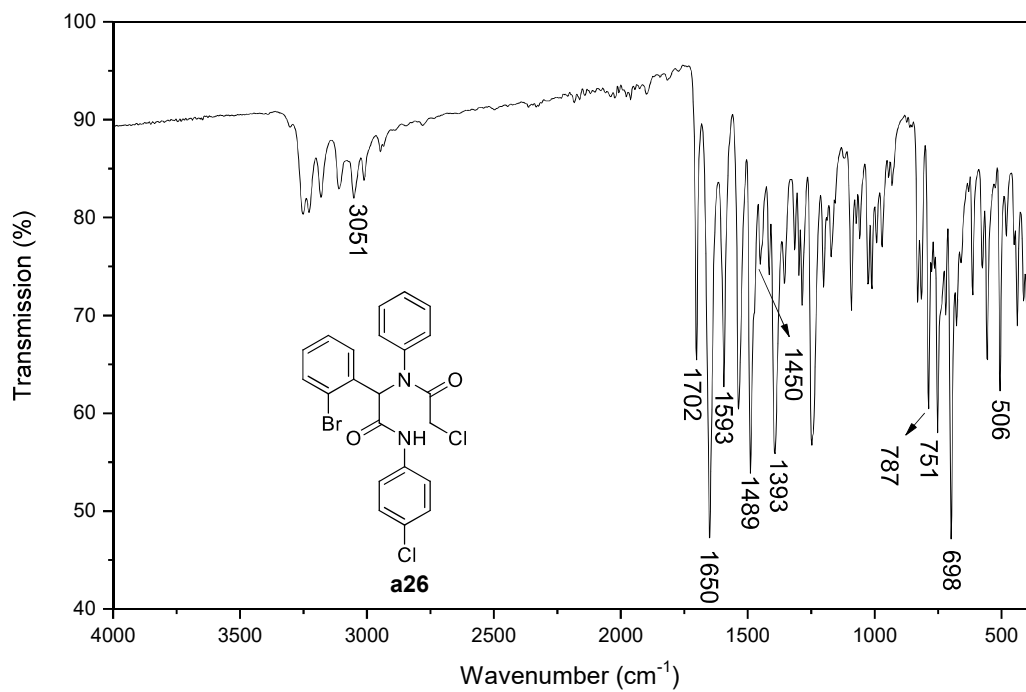


Figura S26: IR (ATR) para **a26**

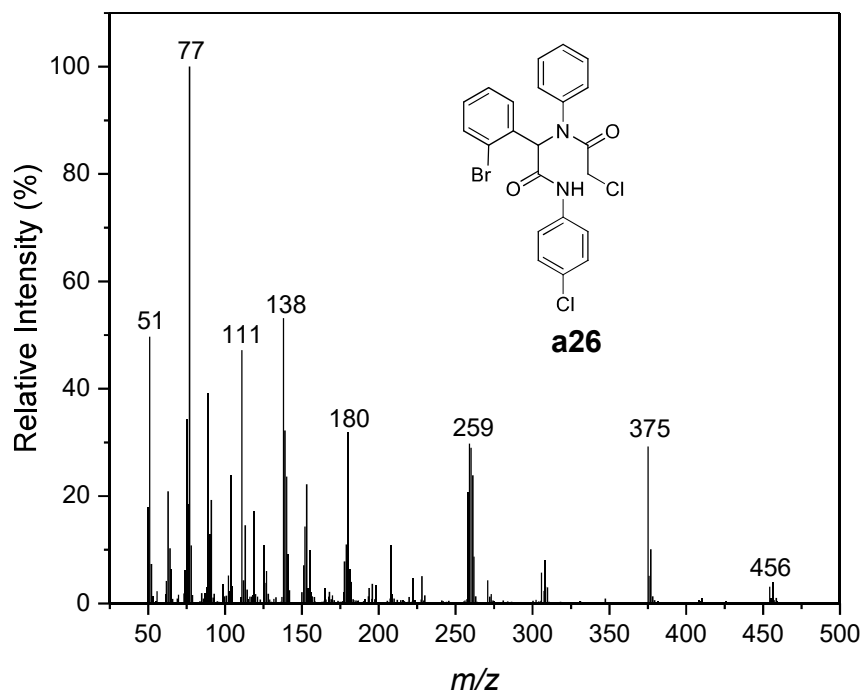


Figura S27: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **a26**

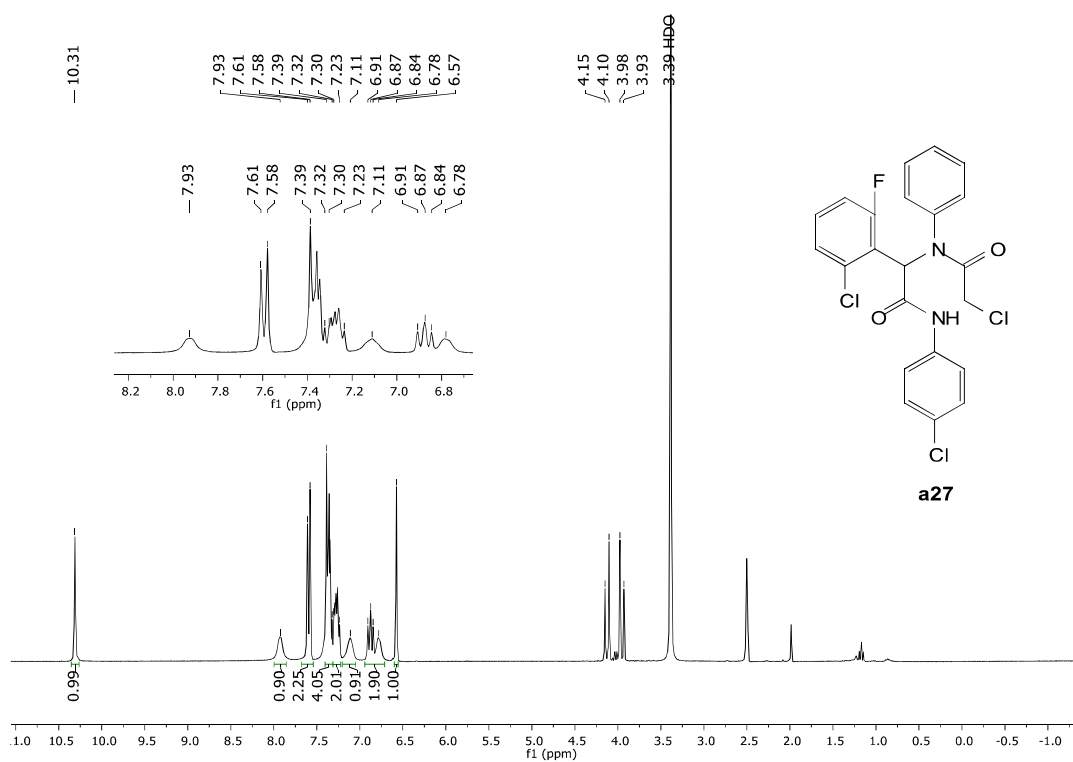


Figura S28: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) para **a27**

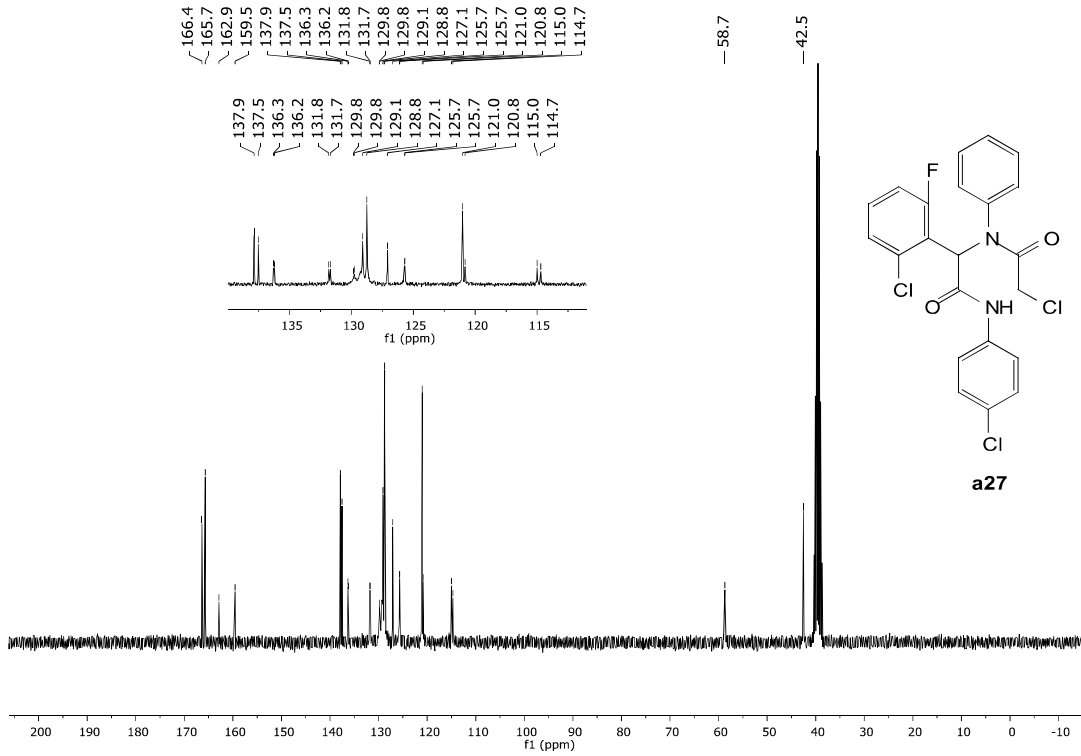


Figura 29: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) para **a27**

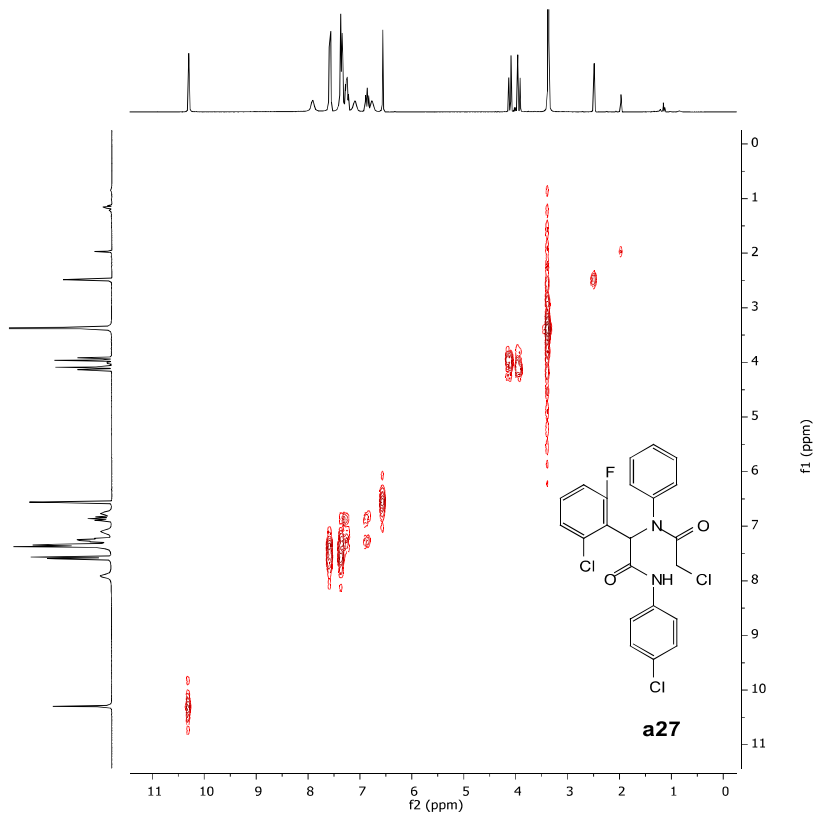


Figura 30: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, DMSO- d_6) para **a27**

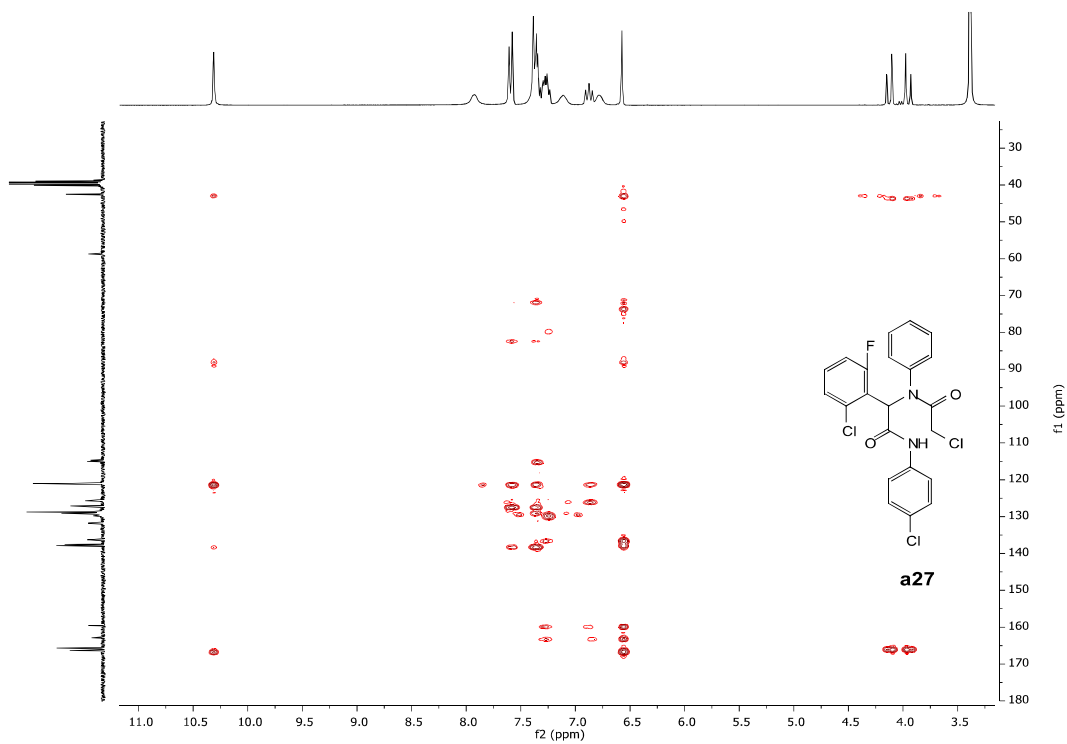


Figura S31: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, DMSO-d₆) para **a27**

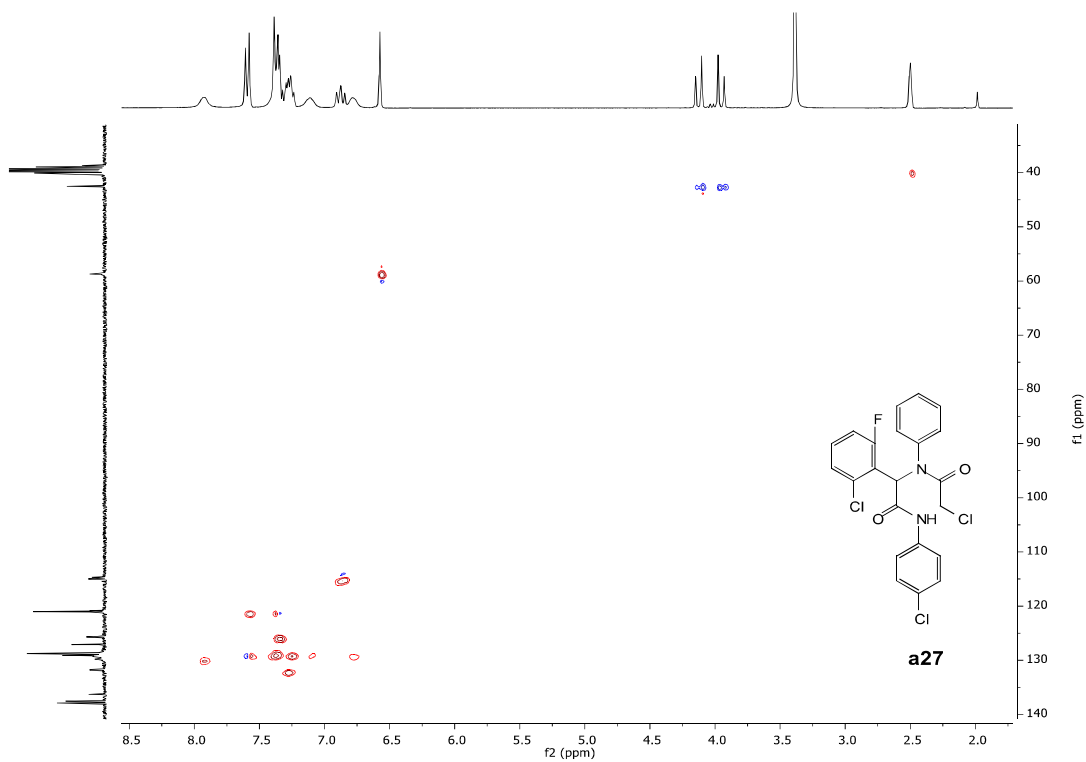


Figura S32: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, DMSO-d₆) para **a27**

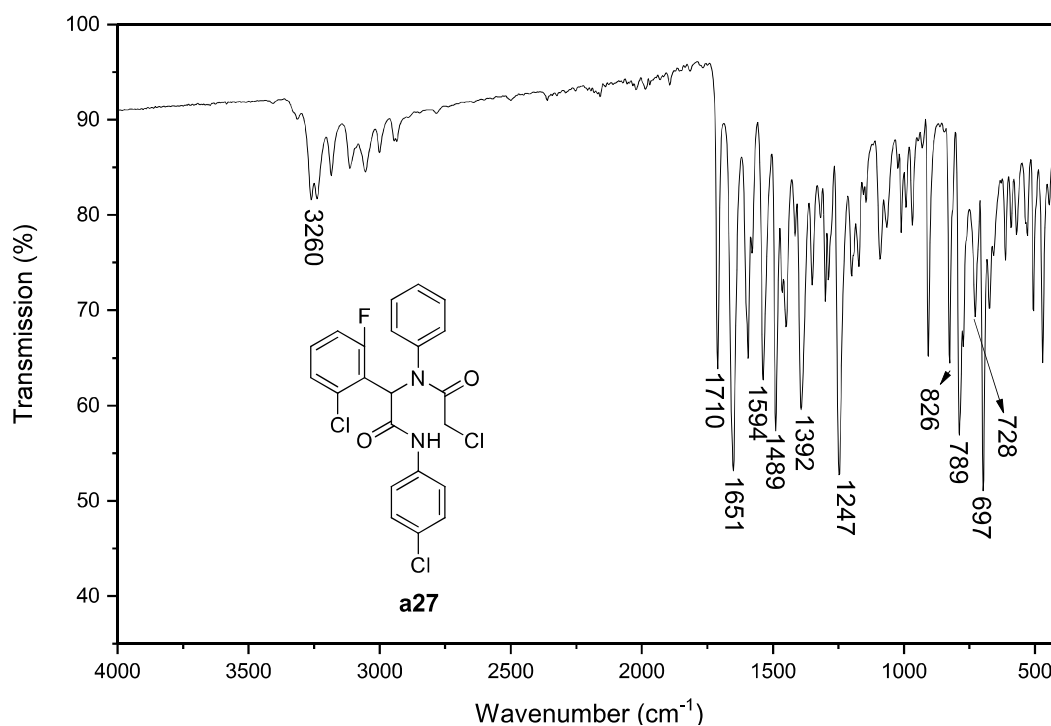


Figura S33: IR (ATR) para **a27**

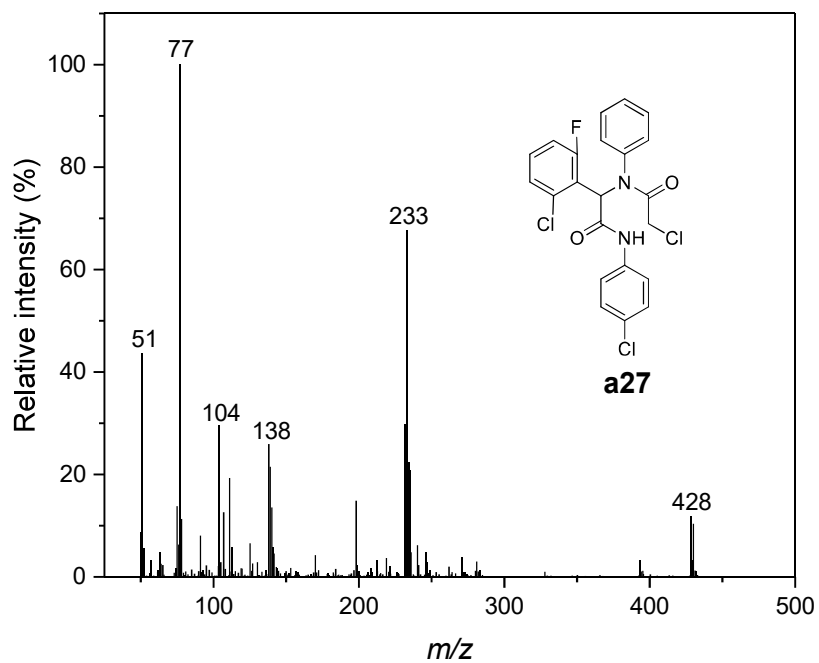


Figura S34: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **a27**

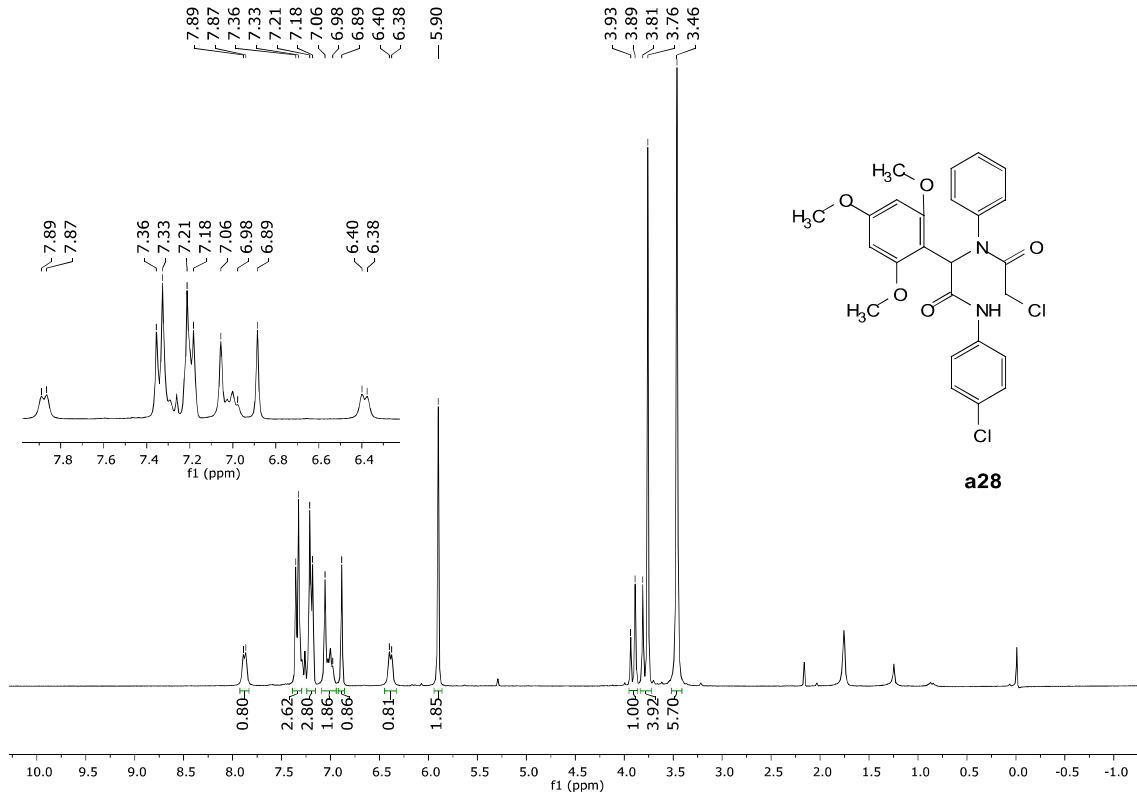


Figure S35: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para a28

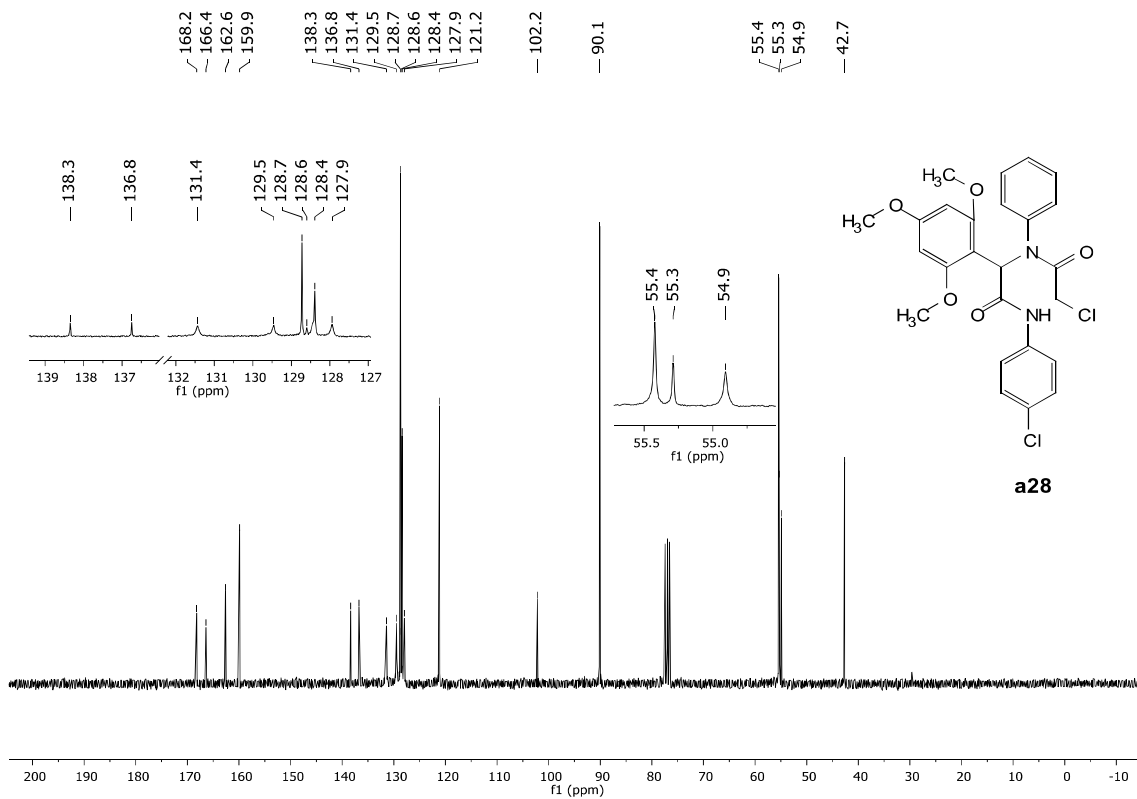


Figura S36: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para a28

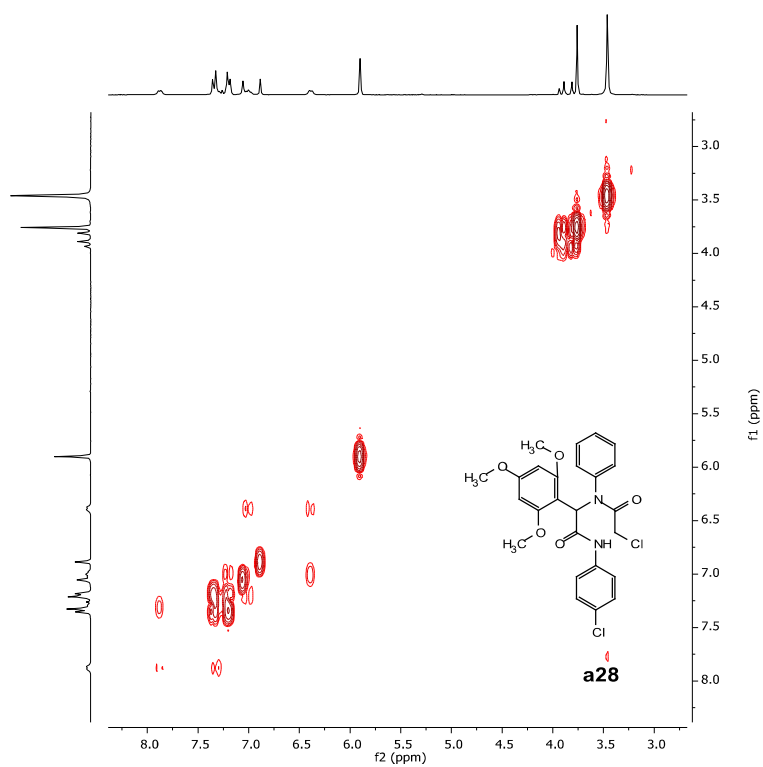


Figura S37: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, CDCl₃) para **a28**

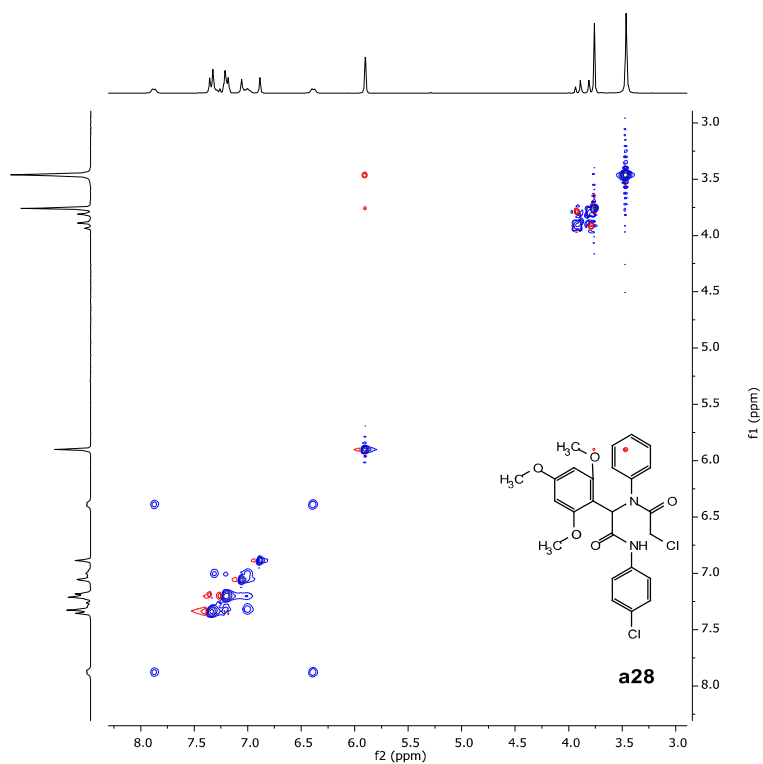


Figura S38: Mapa de contorno H,H-NOESY (300 MHz, CDCl₃) para **a28**

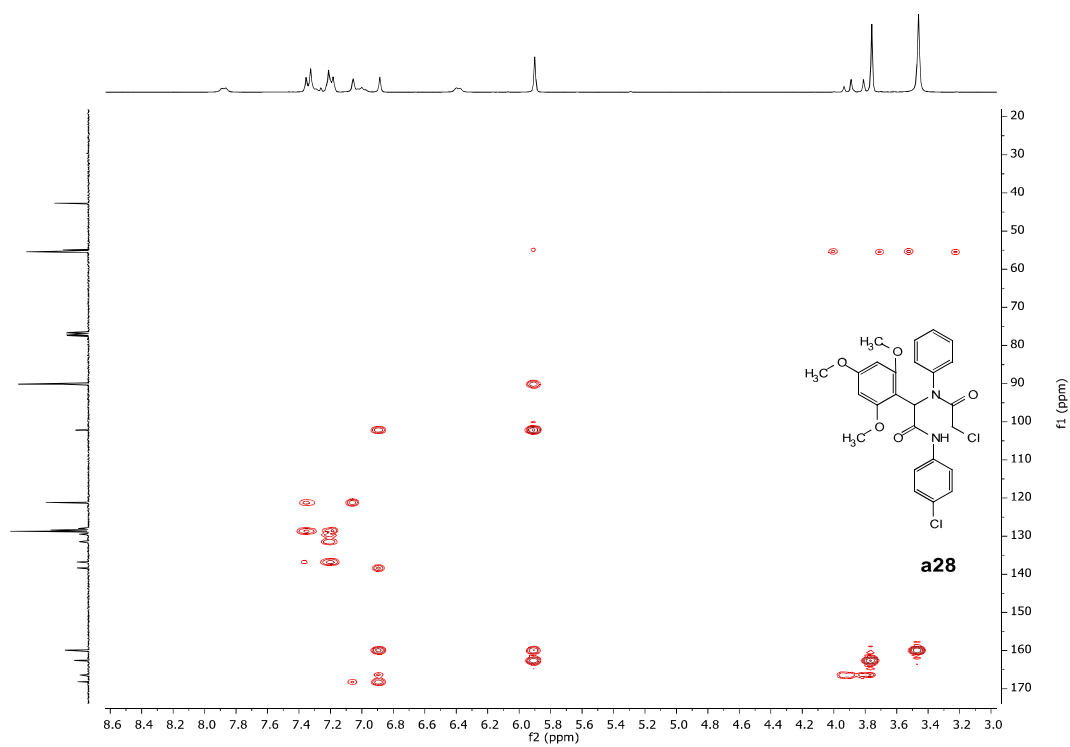


Figura S39: Mapade contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **a28**

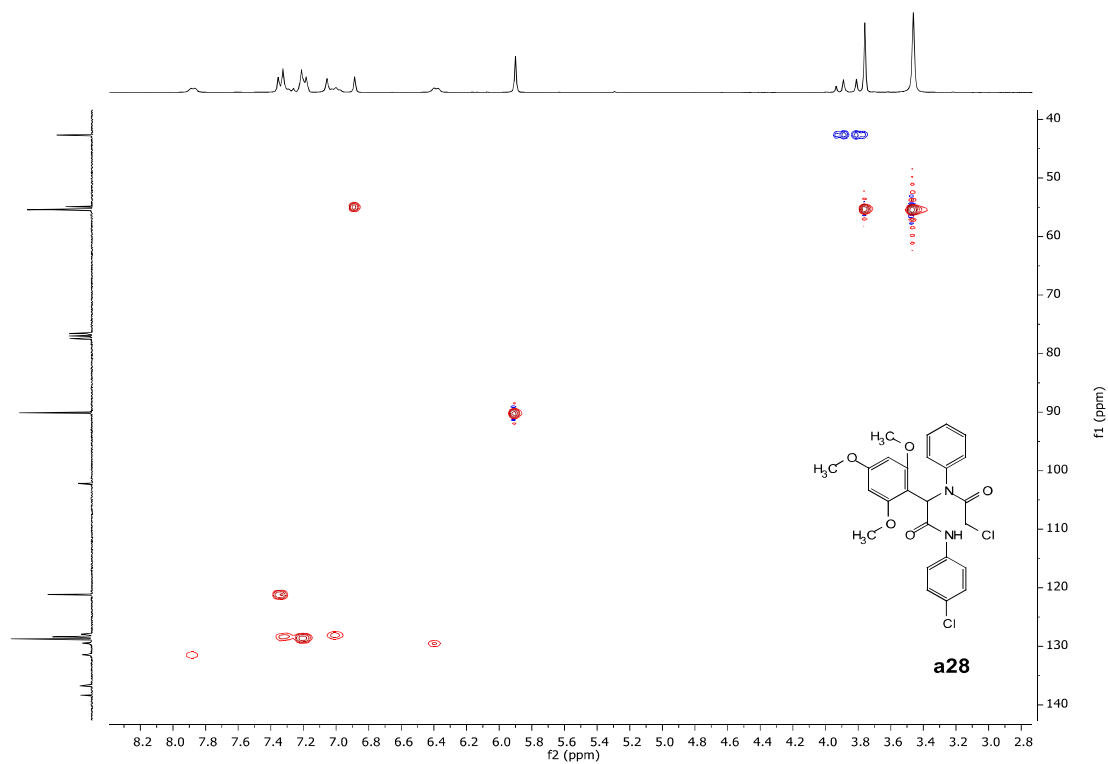


Figura S40: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **a28**

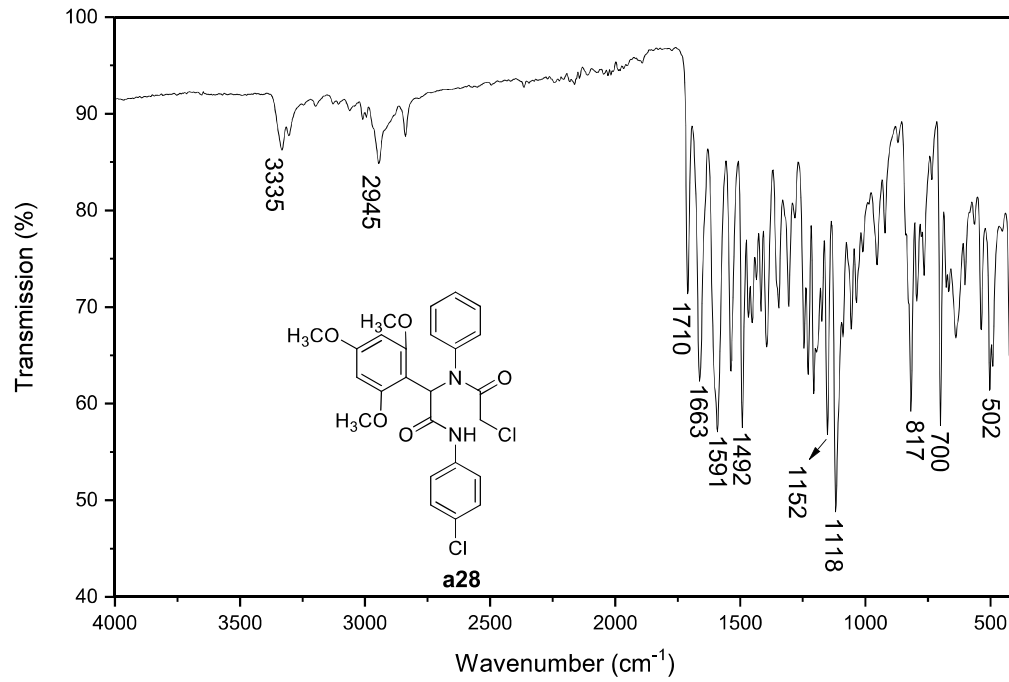


Figura S41: IR (ATR) para **a28**

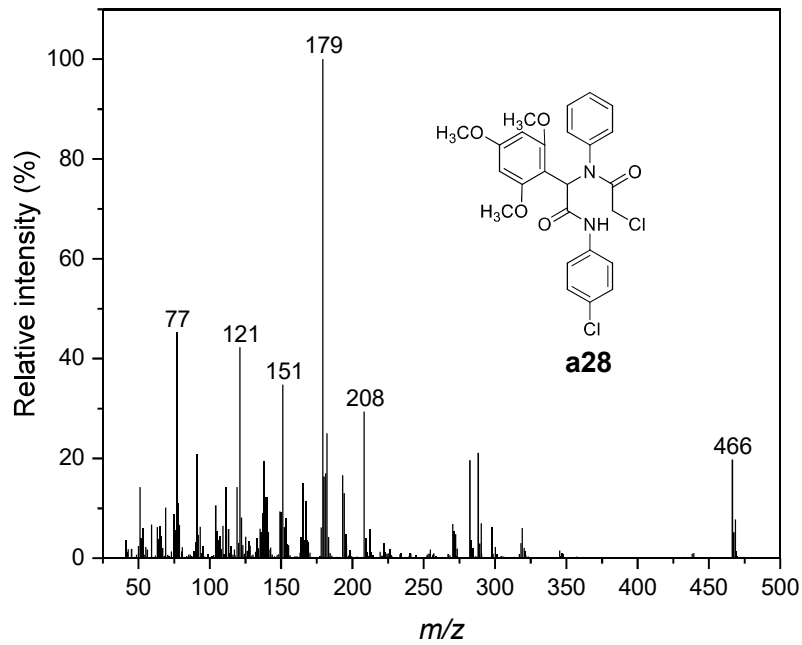


Figura S42: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **a28**

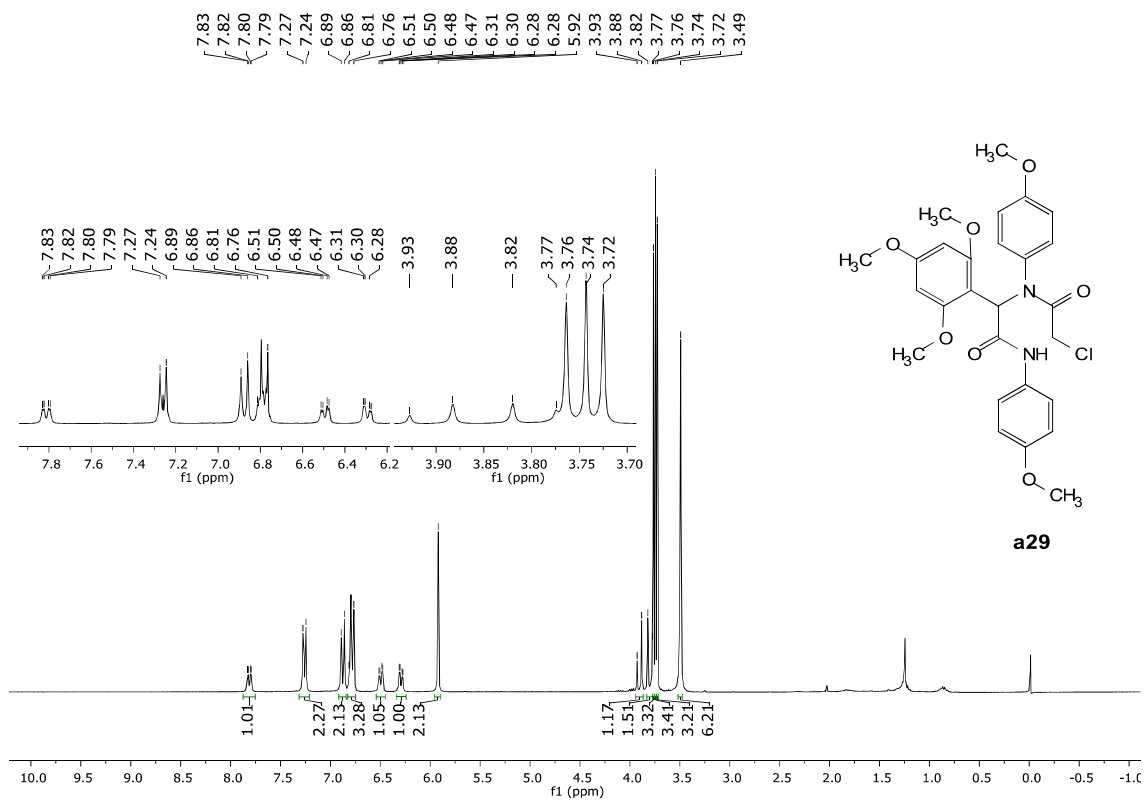


Figura S43: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para a29

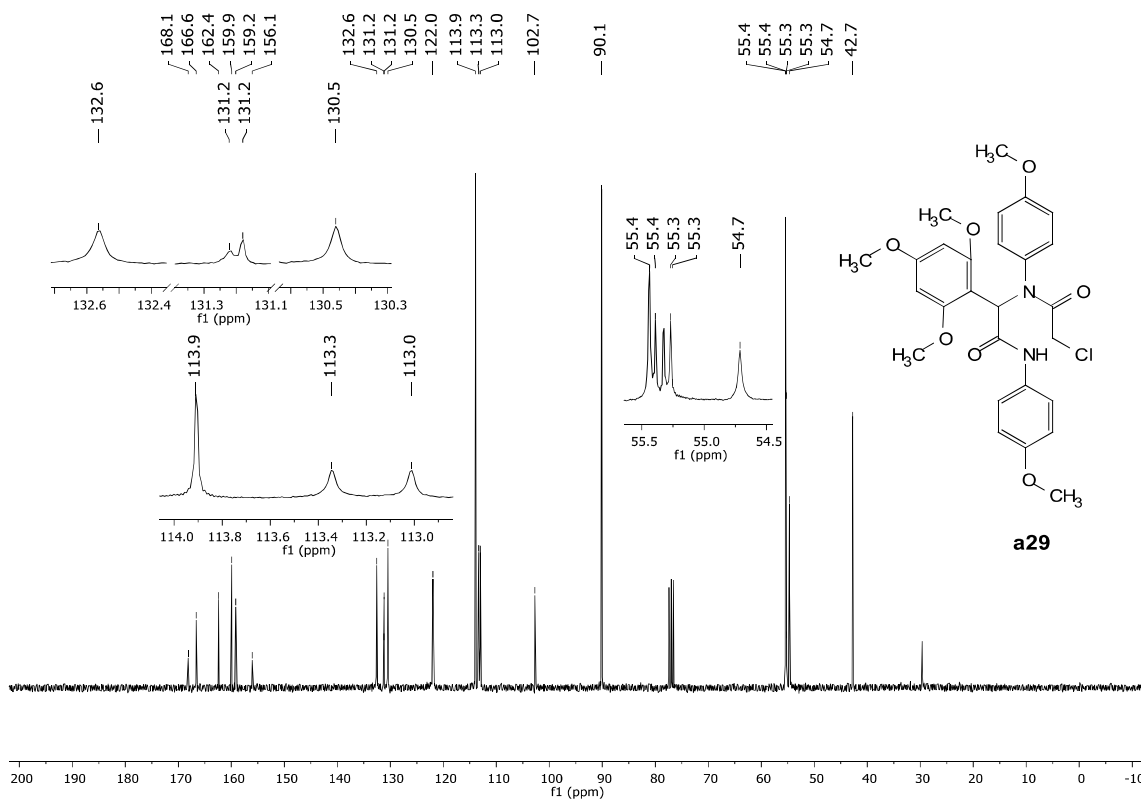


Figura S44: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para a29

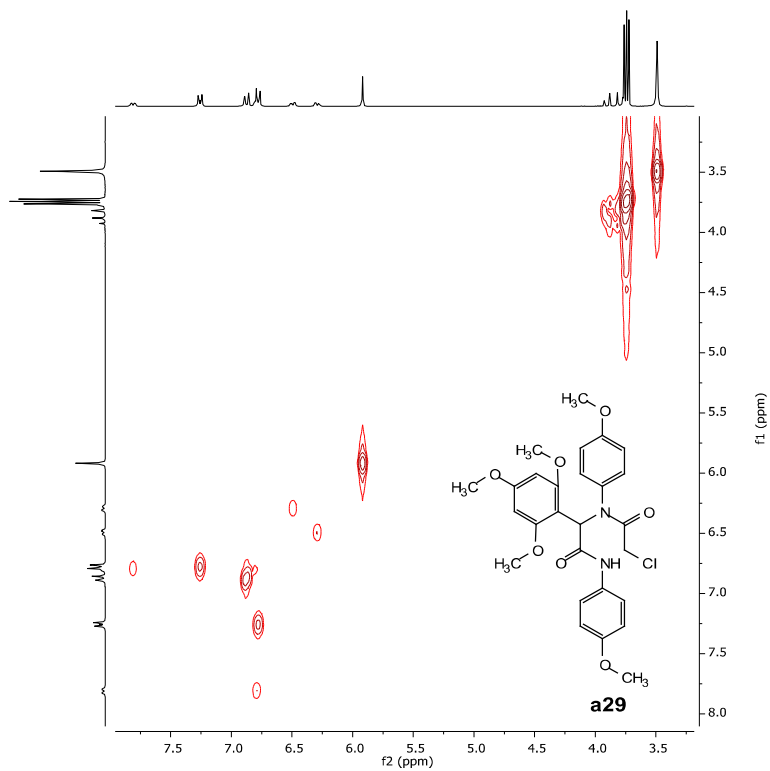


Figura S45: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, CDCl₃) para **a29**

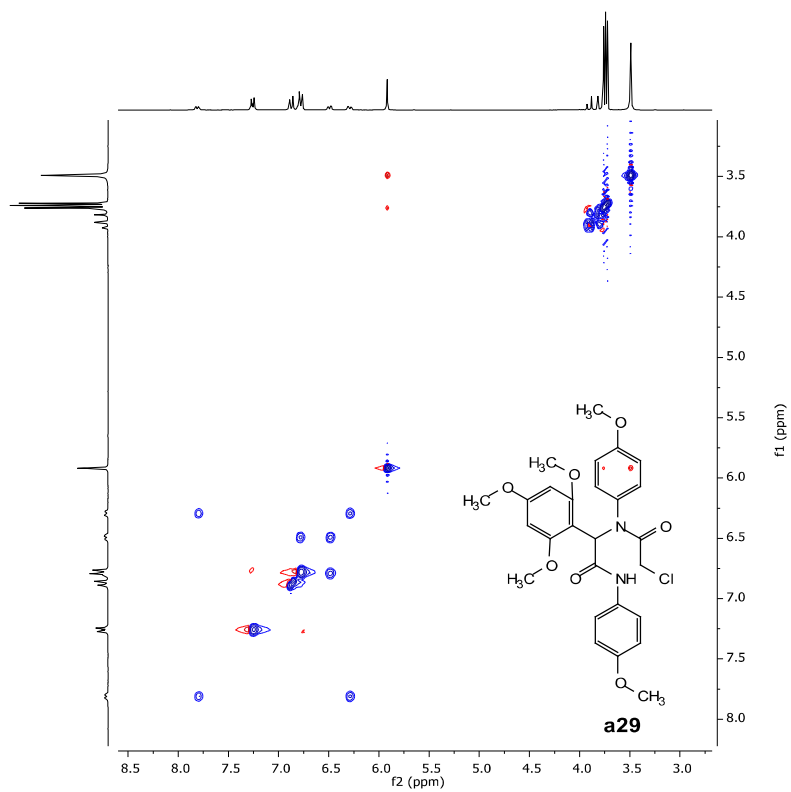


Figura S46: Mapa de contorno H,H-NOESY (300 MHz, CDCl₃) para **a29**

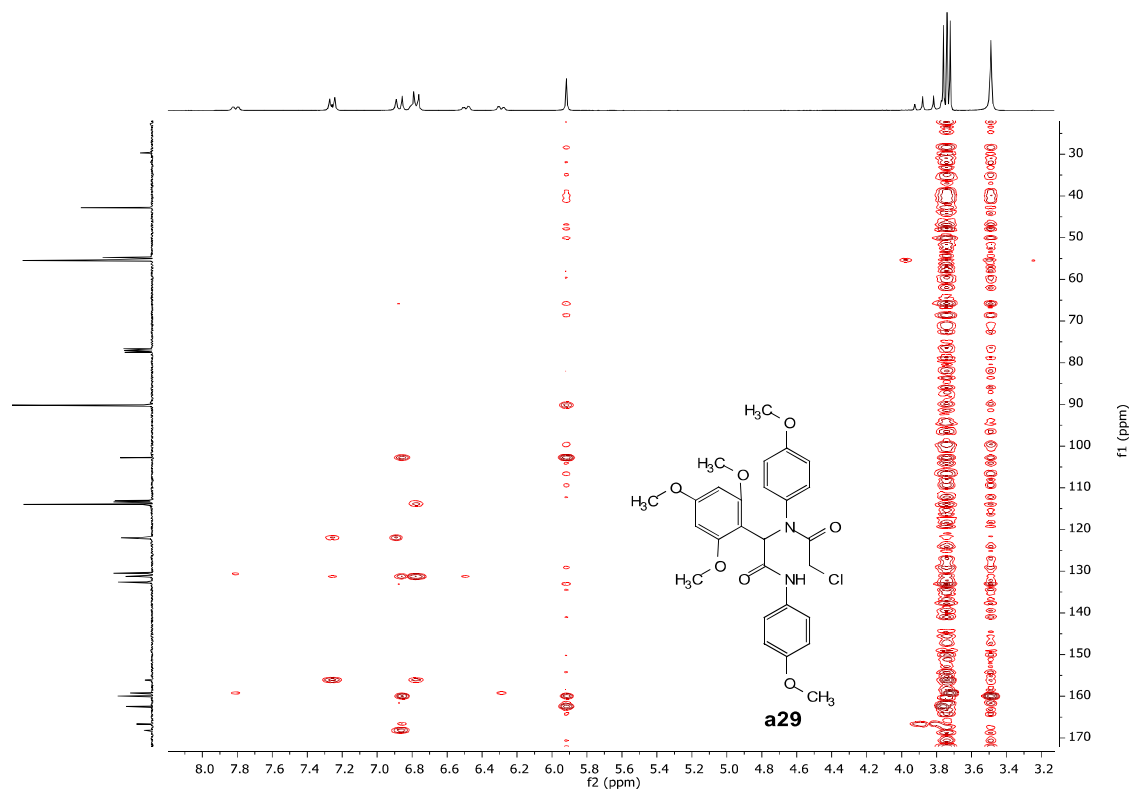


Figura S47: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **a29**

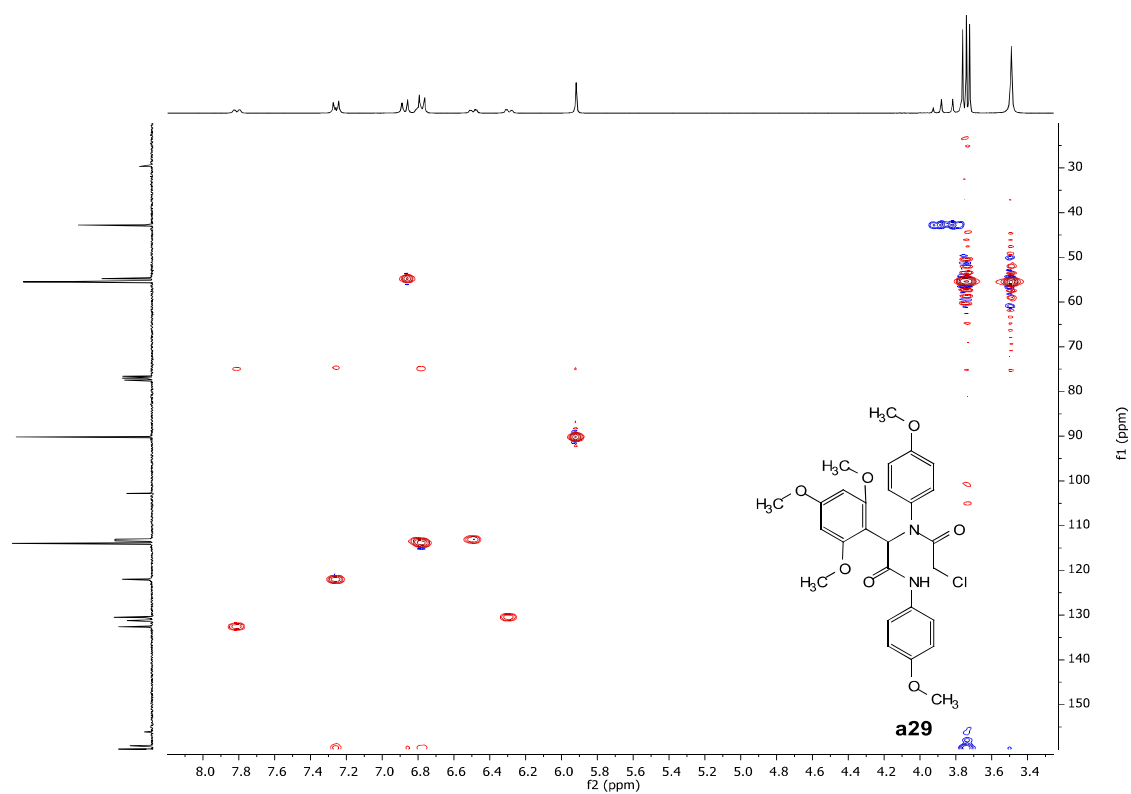


Figura S48: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **a29**

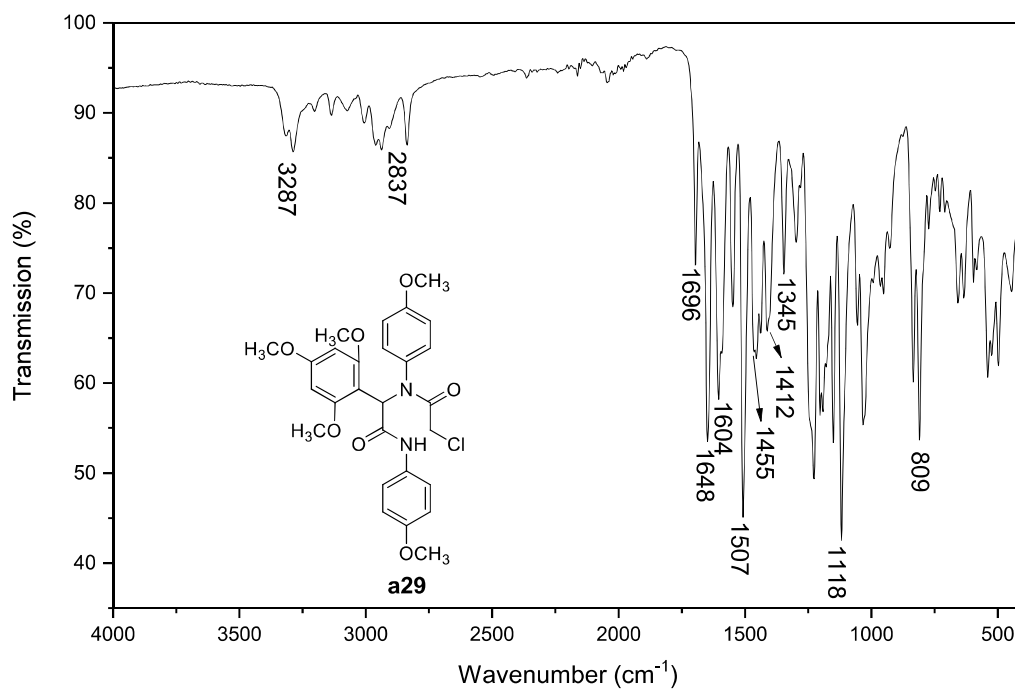


Figura S49: IR (ATR) para **a29**

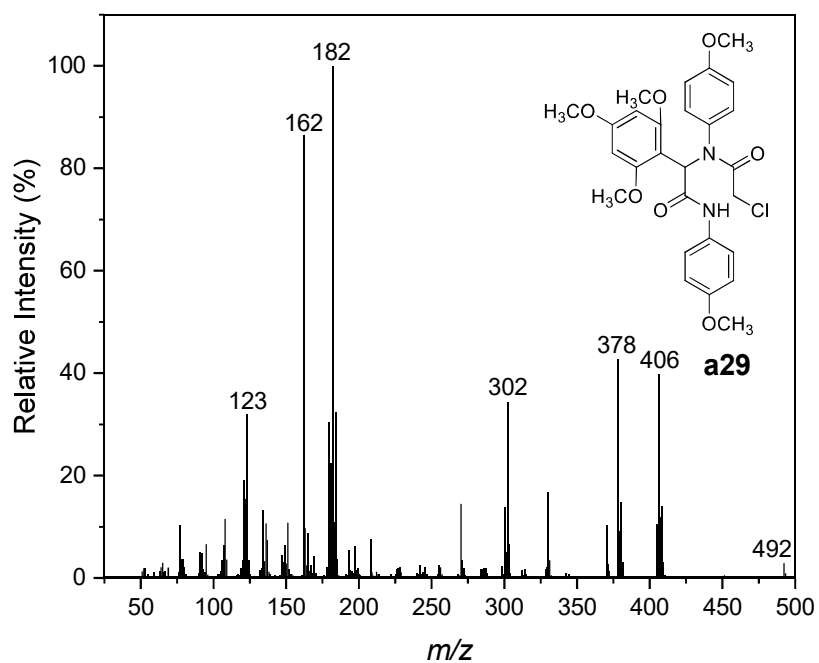


Figura S50: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **a29**

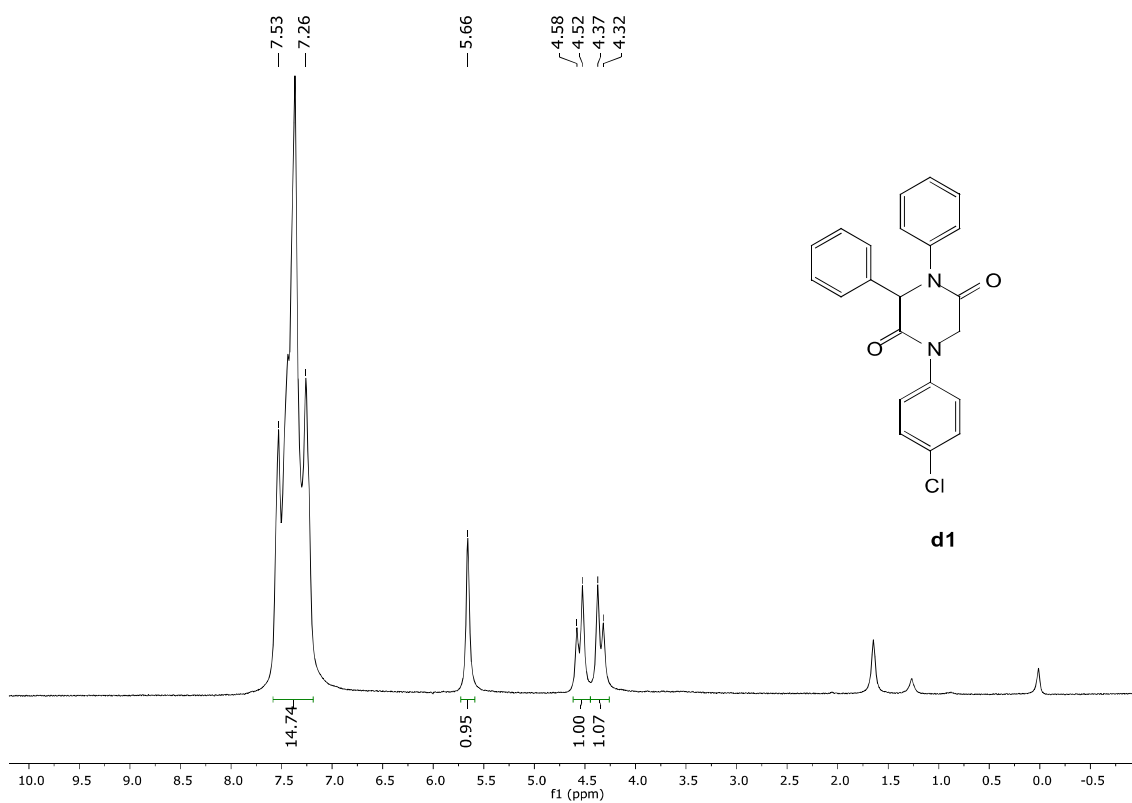


Figura S51: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para **d1**

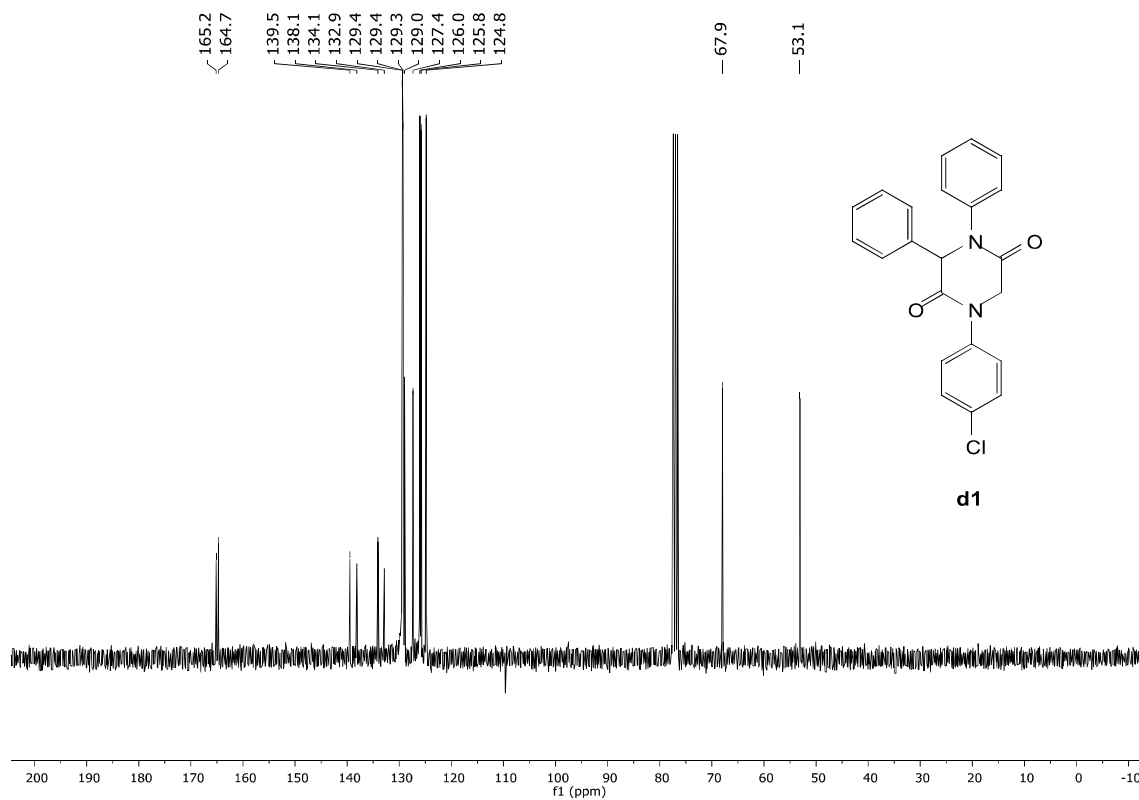


Figura S52: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **d1**

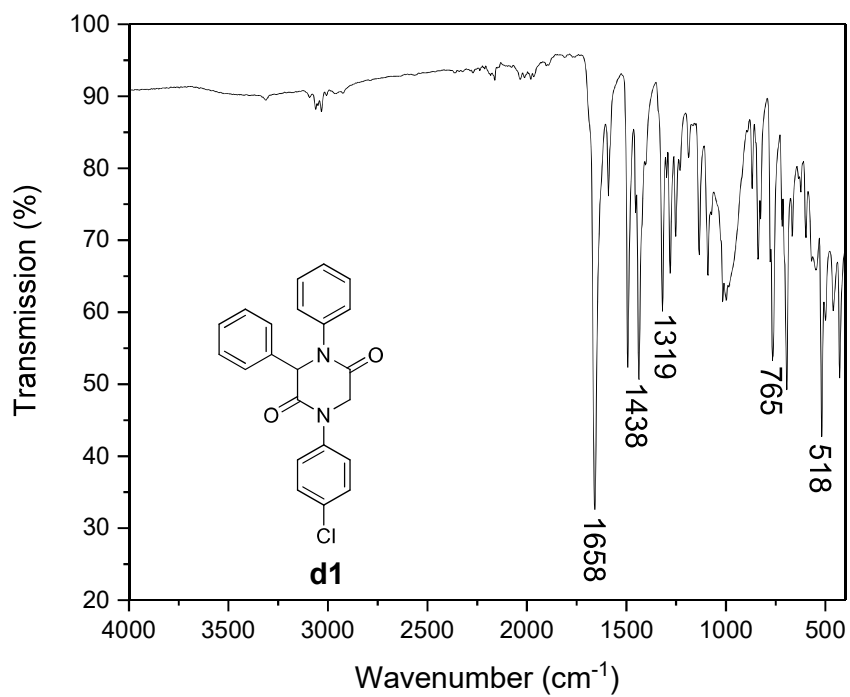


Figure S53: IR (ATR) para **d1**

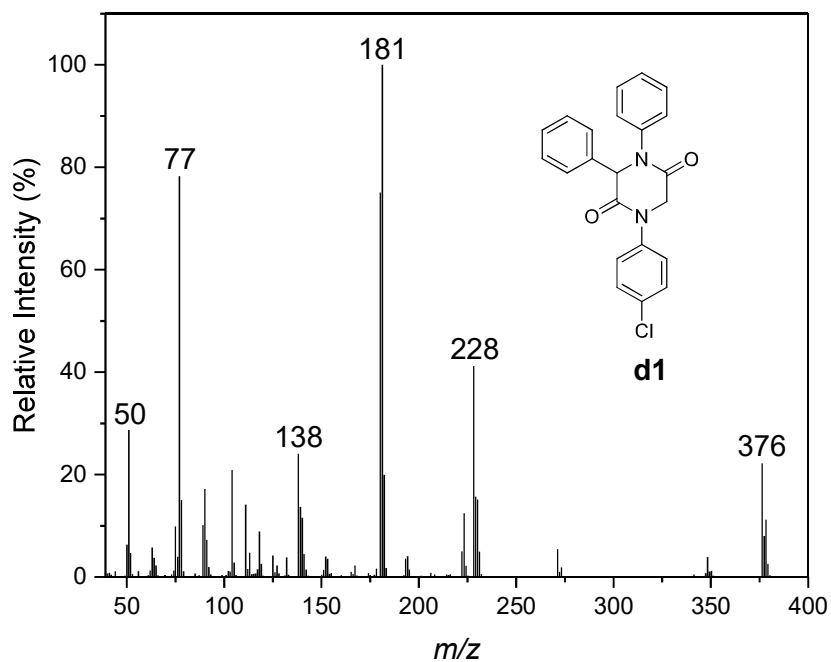


Figura S54: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d1**

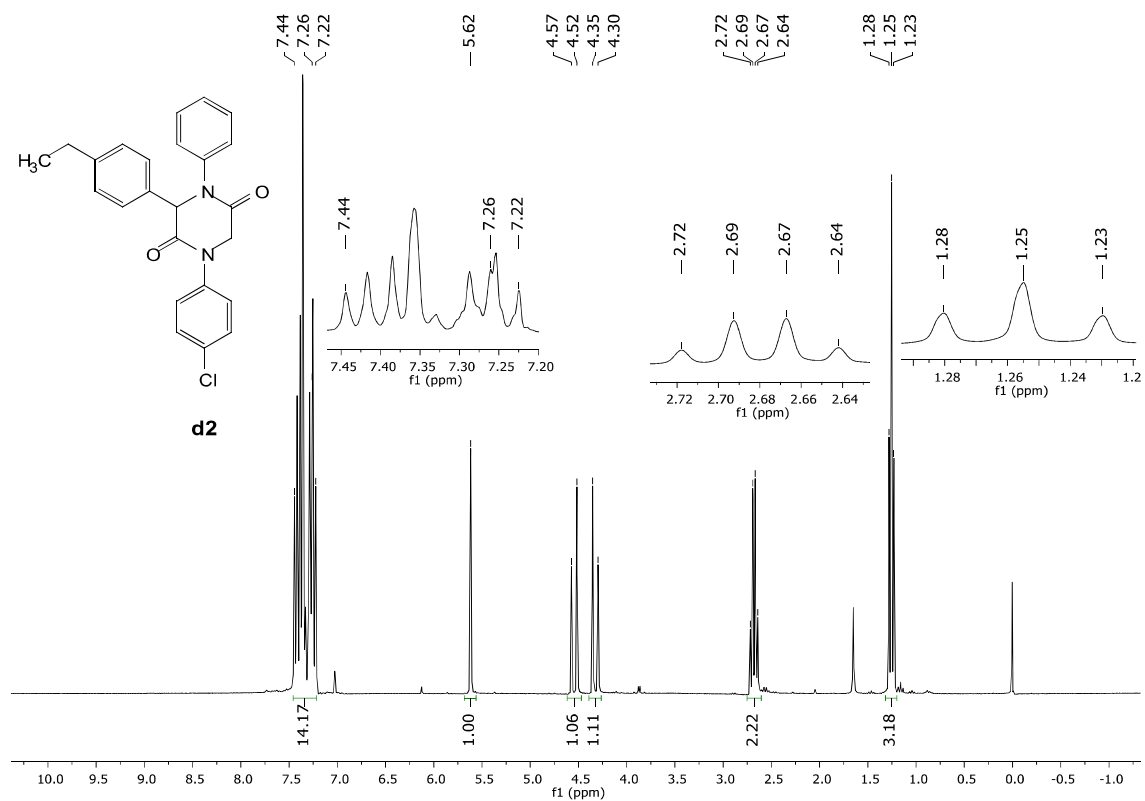


Figura S55: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d2**

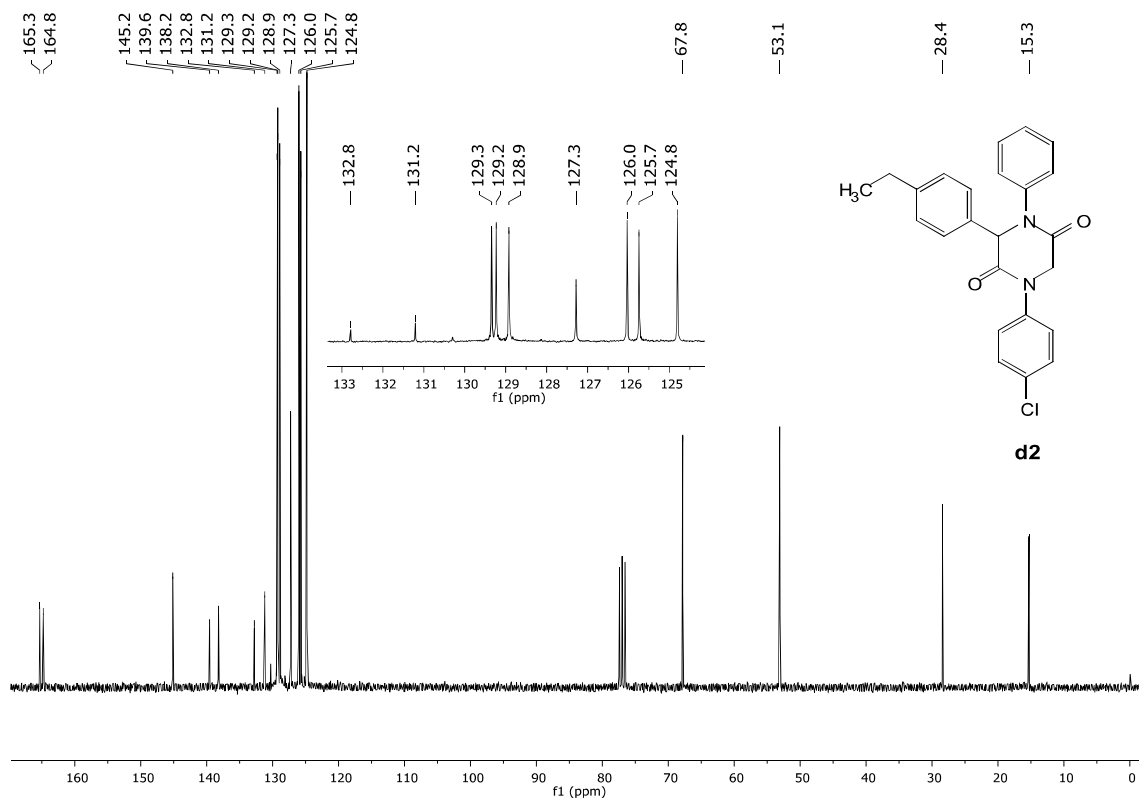


Figura S56: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **d2**

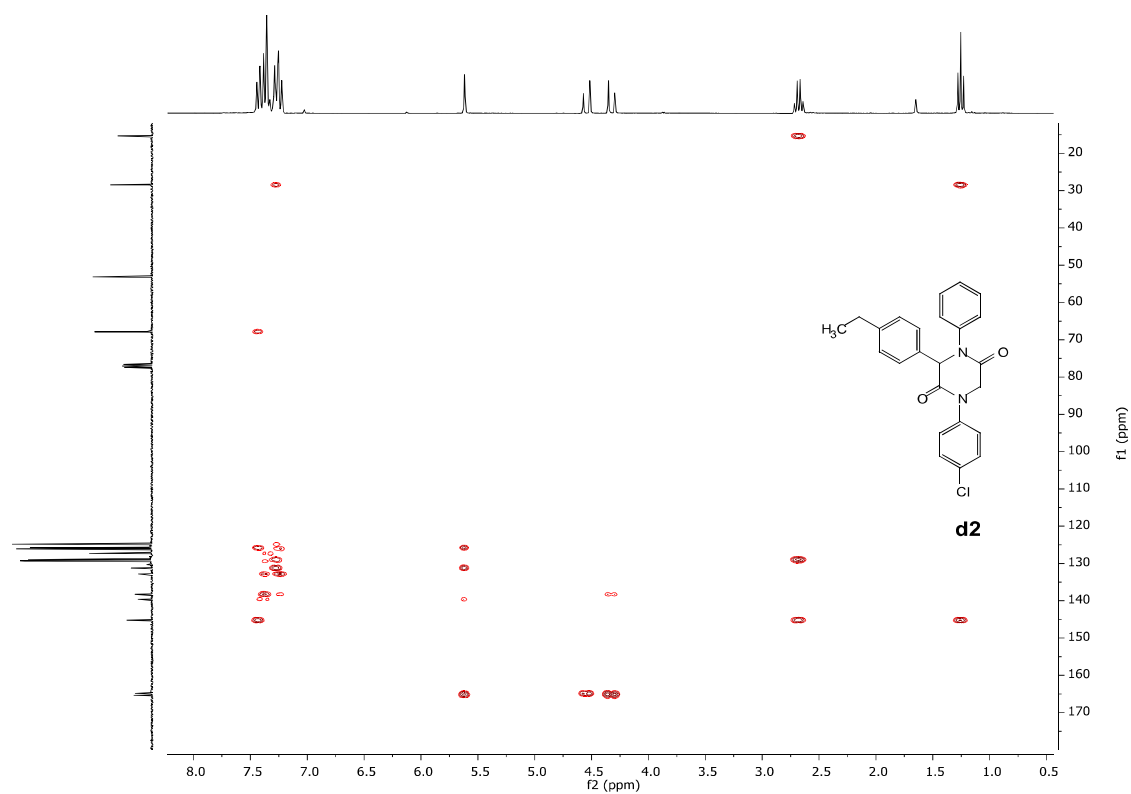


Figura S57: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, CDCl_3) para **d2**

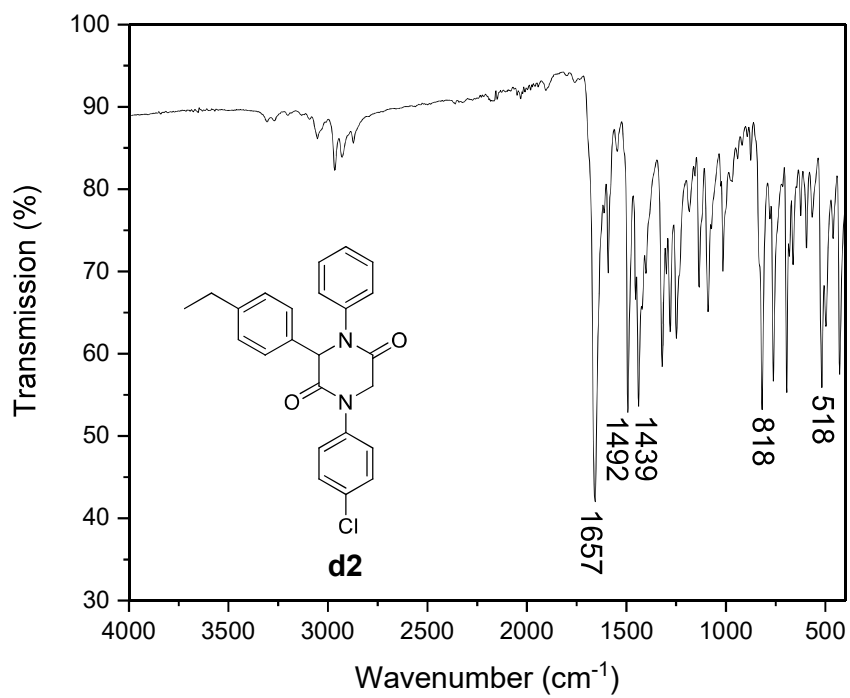


Figura S58: IR (ATR) para **d2**

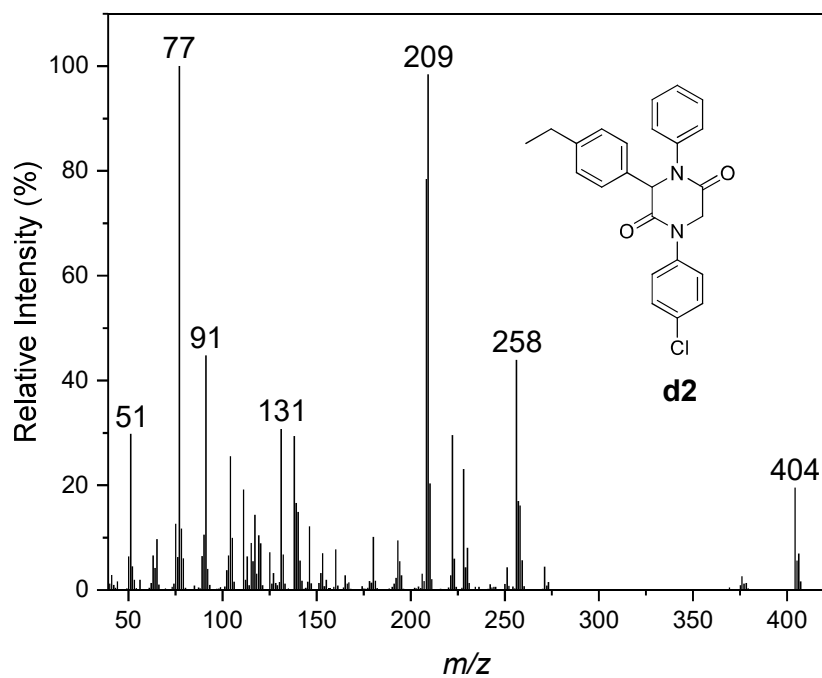


Figura S59: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d2**

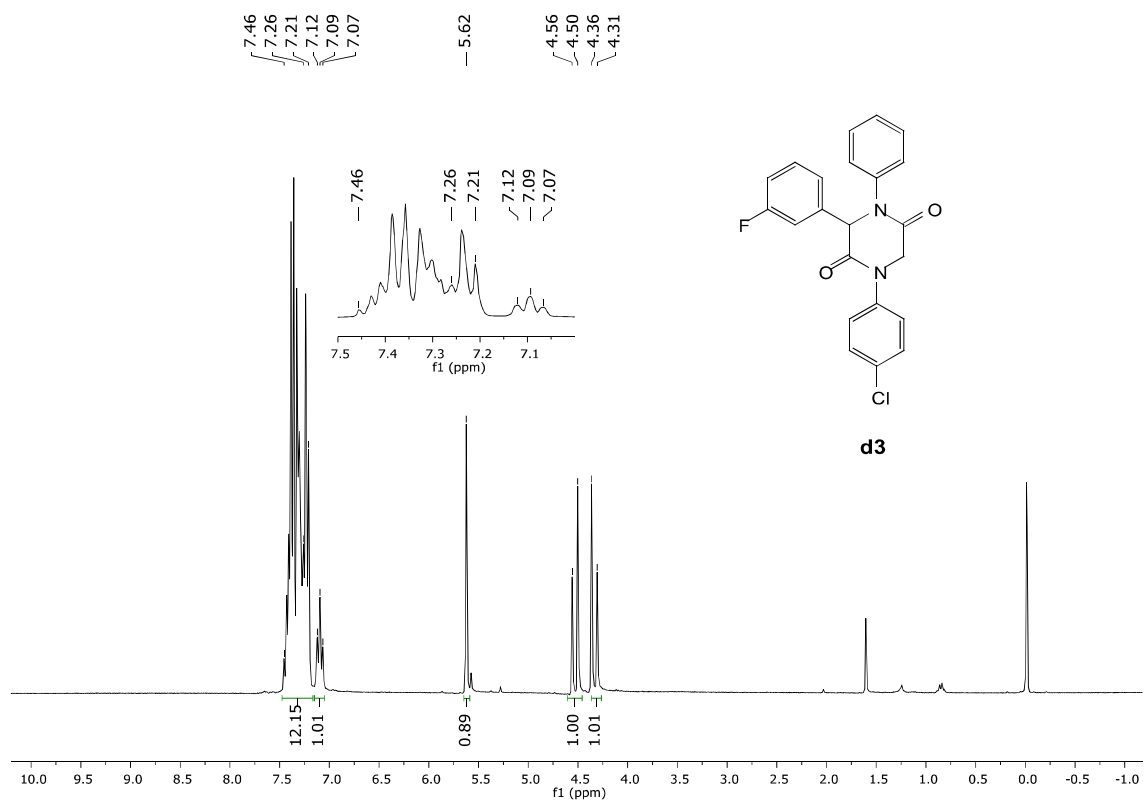


Figura S60: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d3**

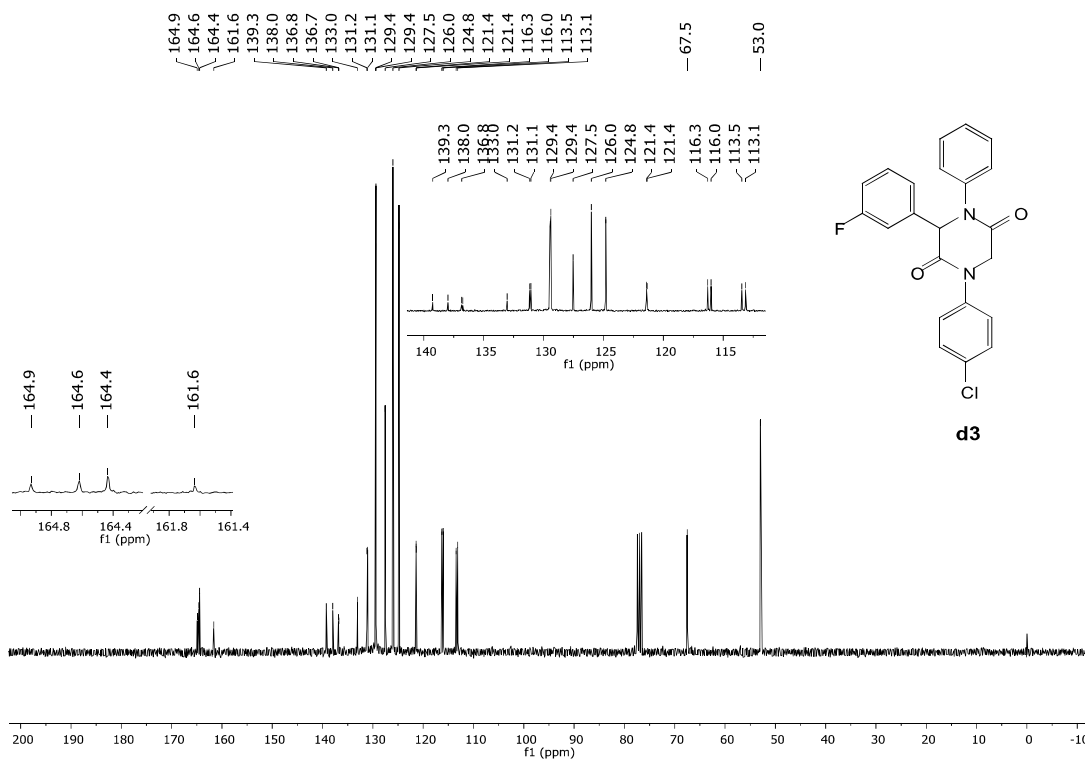


Figura S61: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para **d3**

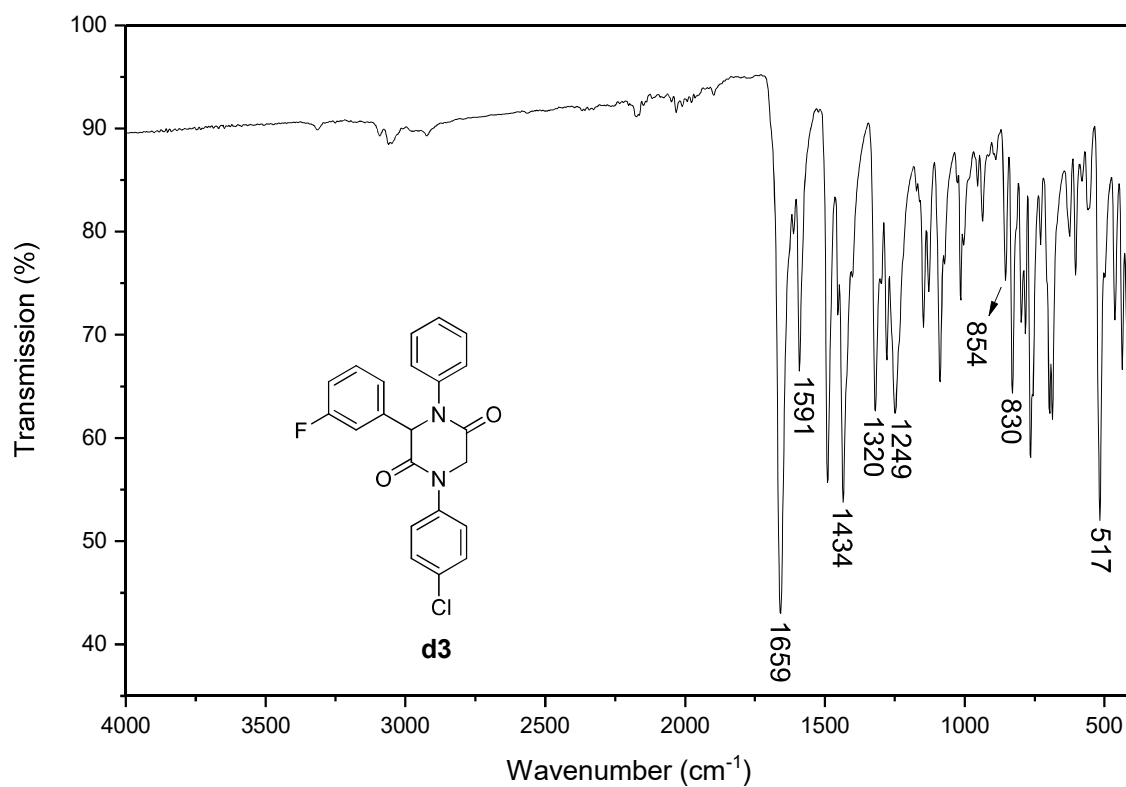


Figura S62: IR (ATR) para **d3**

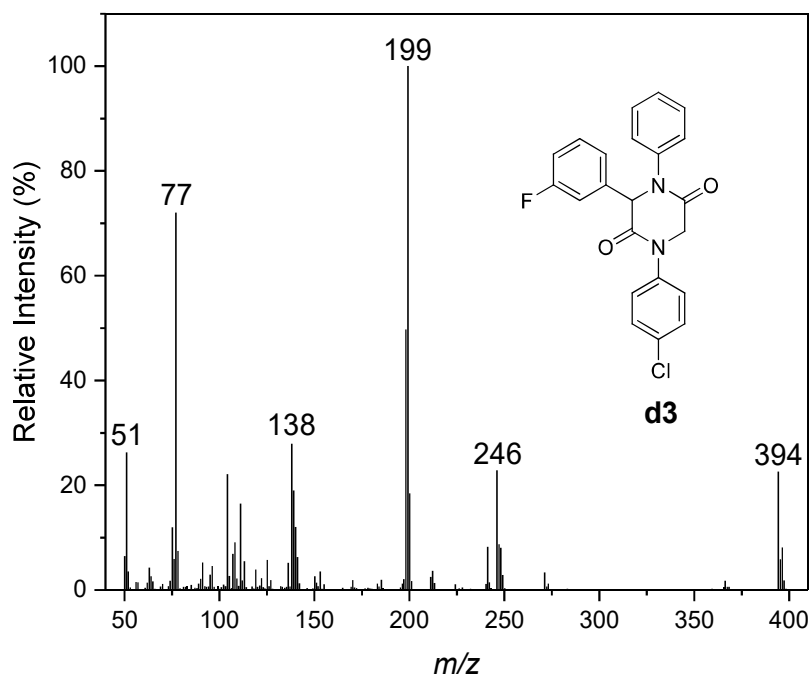


Figura S63: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d3**

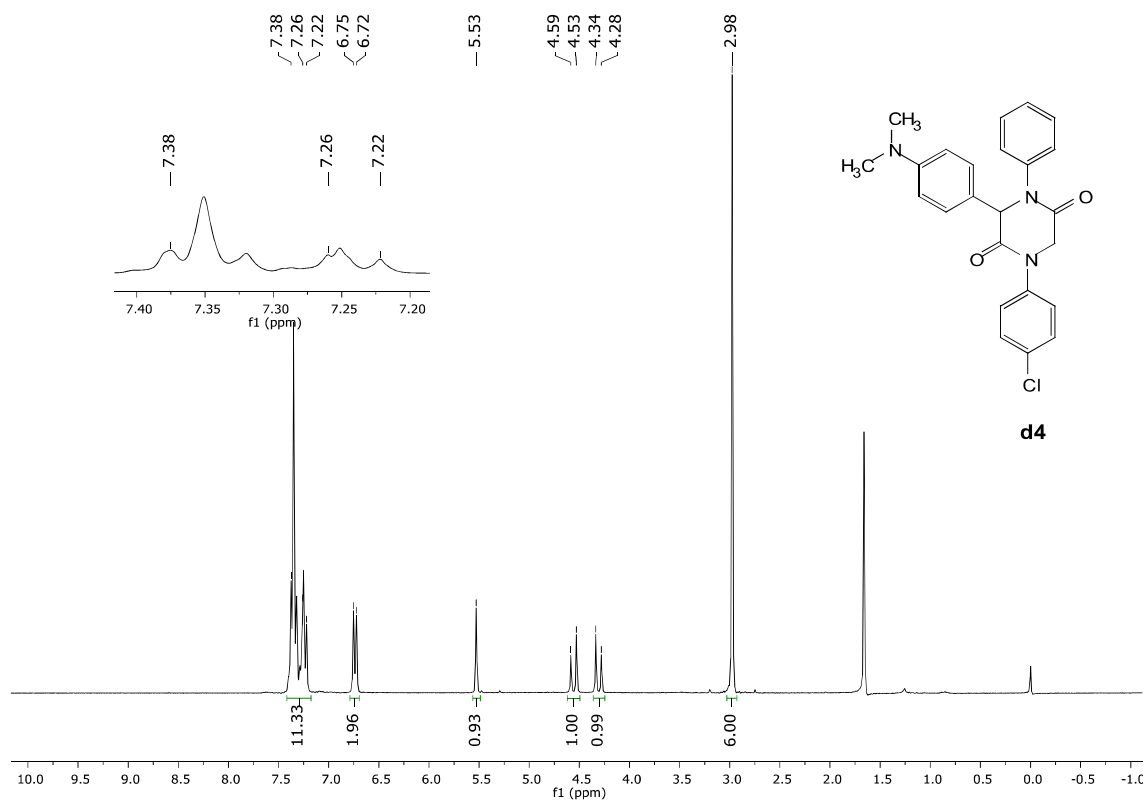


Figura S64: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d4**

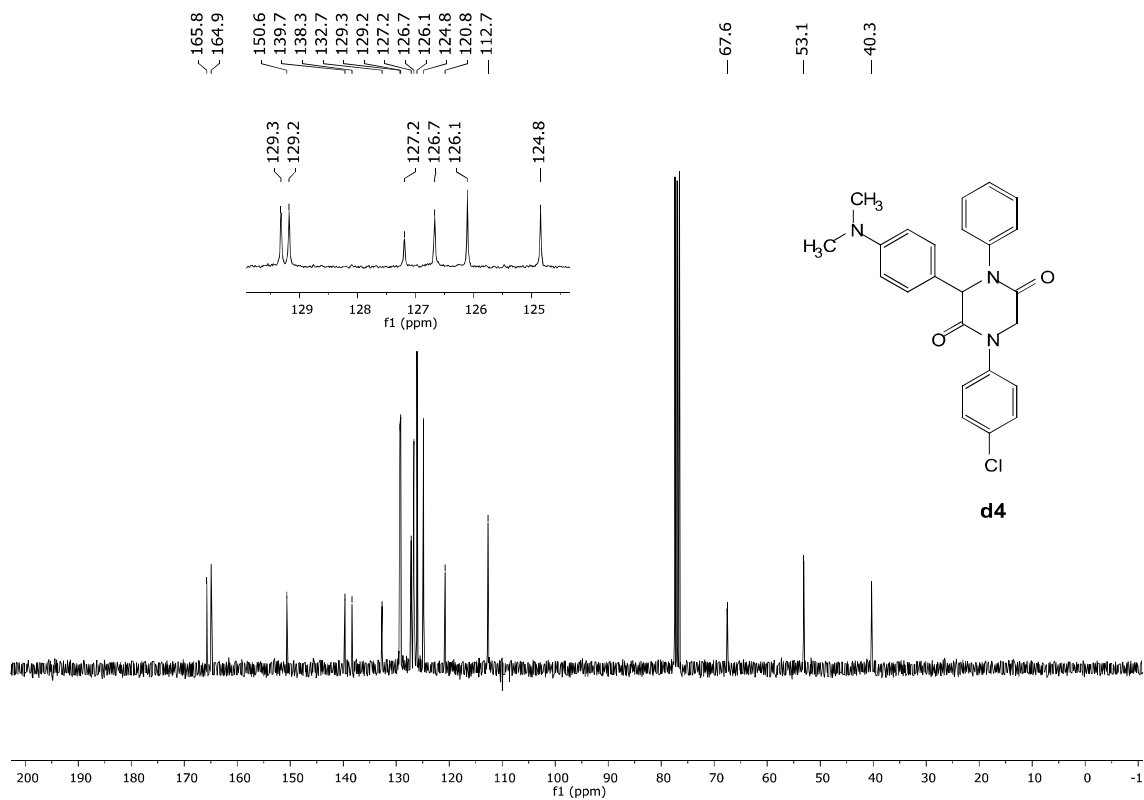


Figura S65: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **d4**

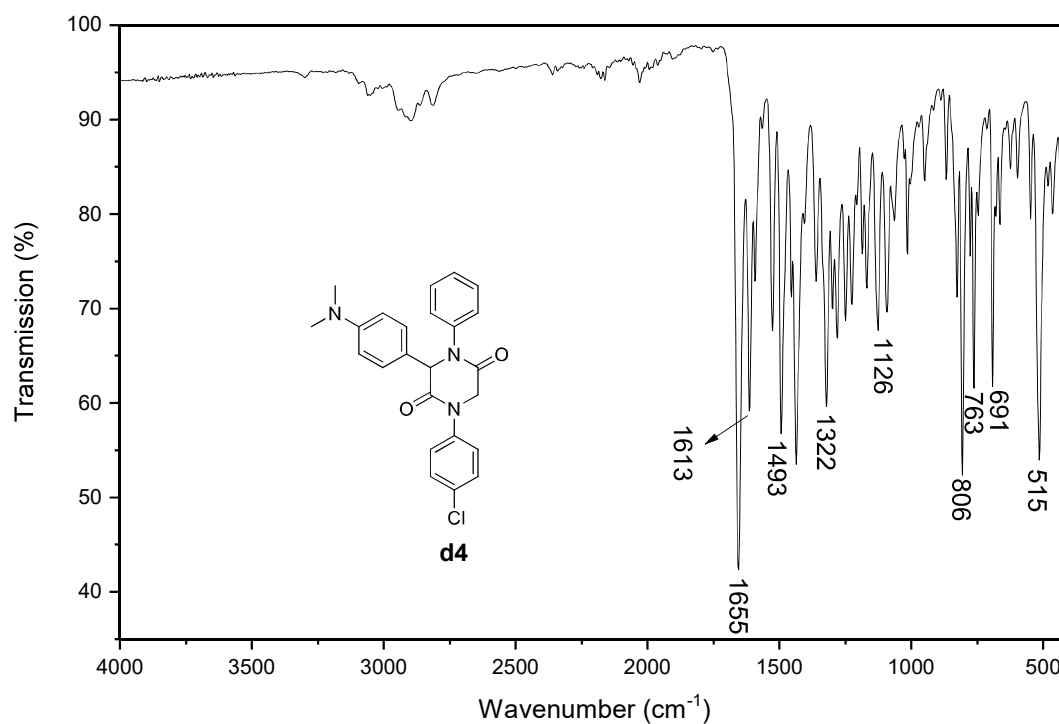


Figura S66: IR (ATR) para **d4**

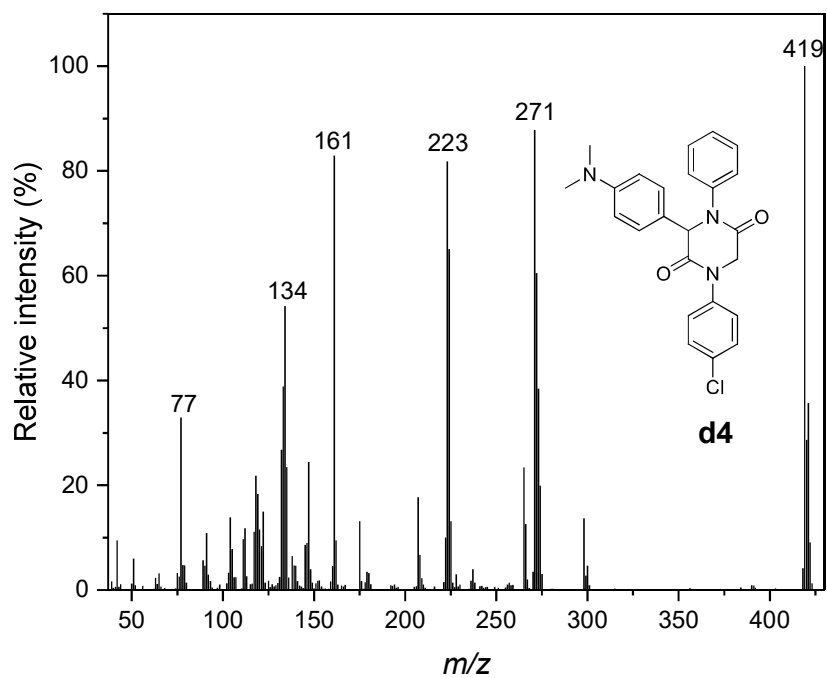


Figura S67: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d4**

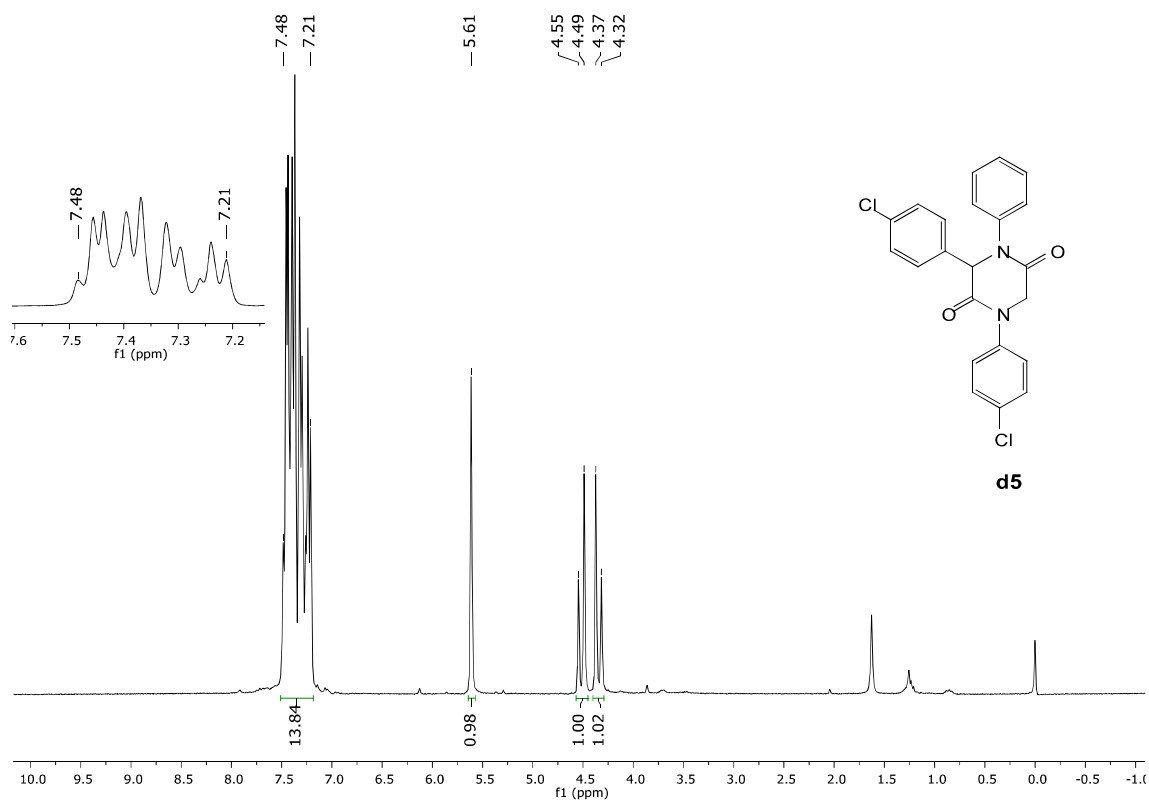


Figura S68: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d5**

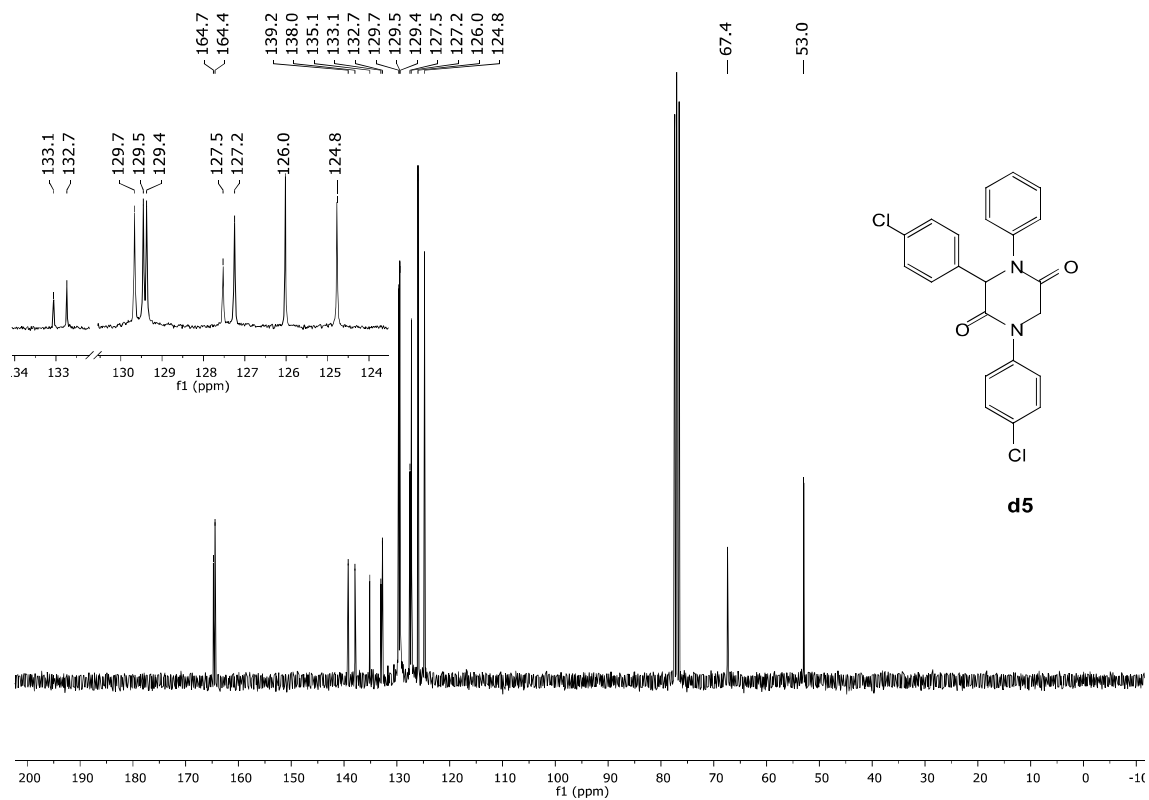


Figura S69: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para **d5**

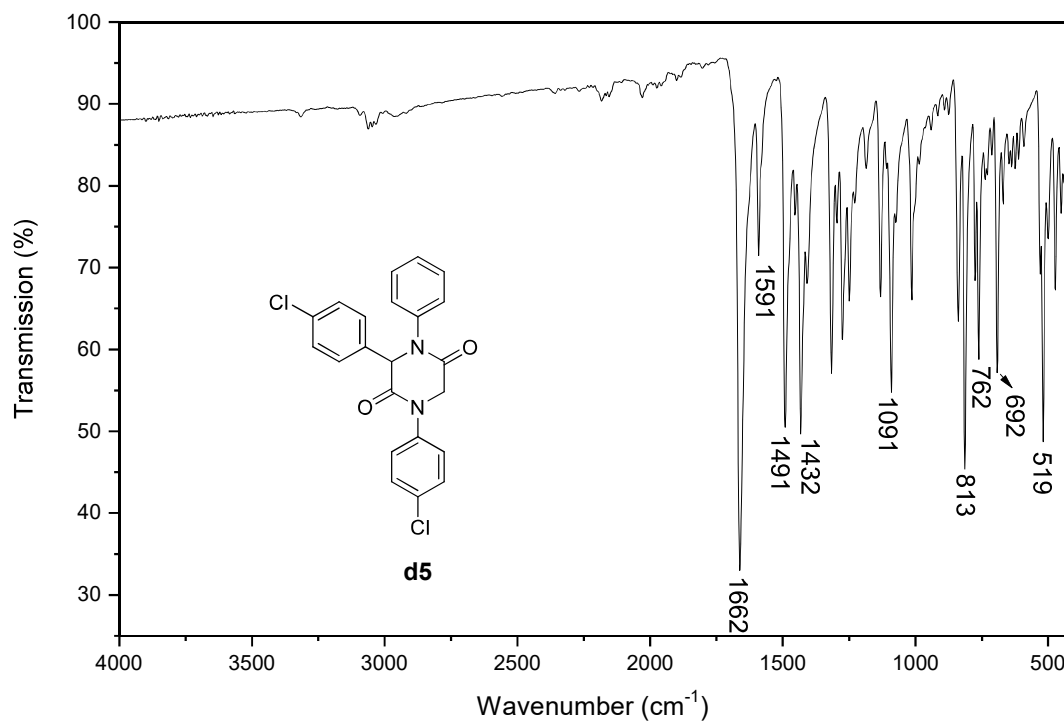


Figura S70: IR (ATR) para **d5**

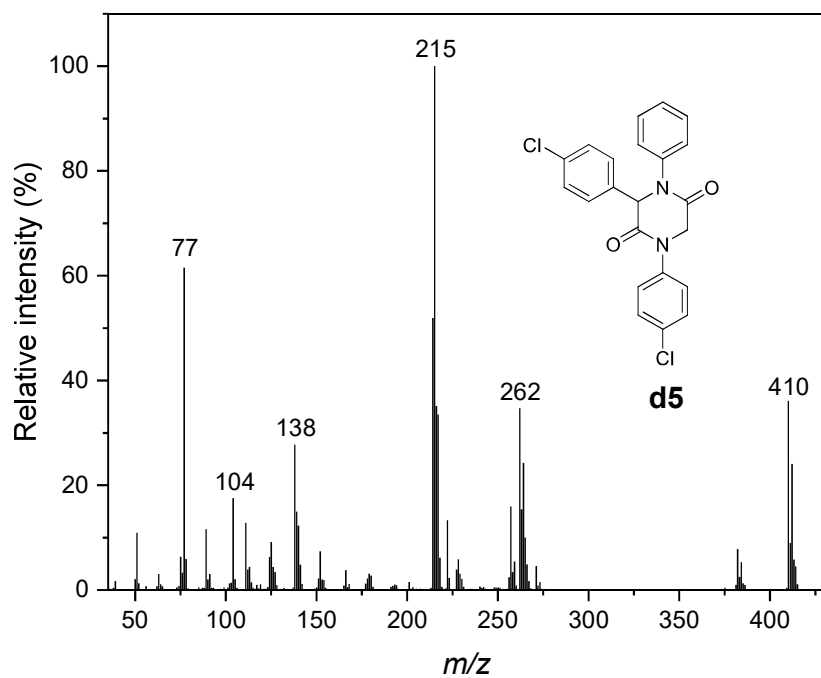


Figura S71: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d5**

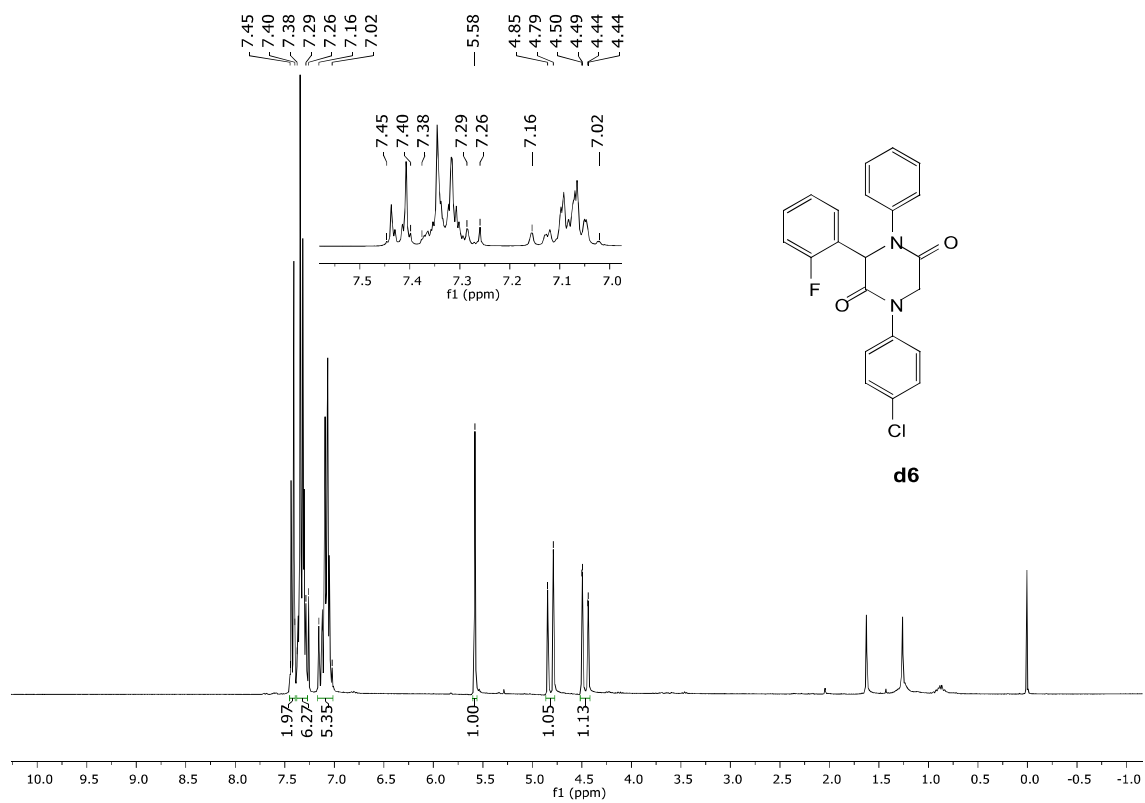


Figura S72: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d6**

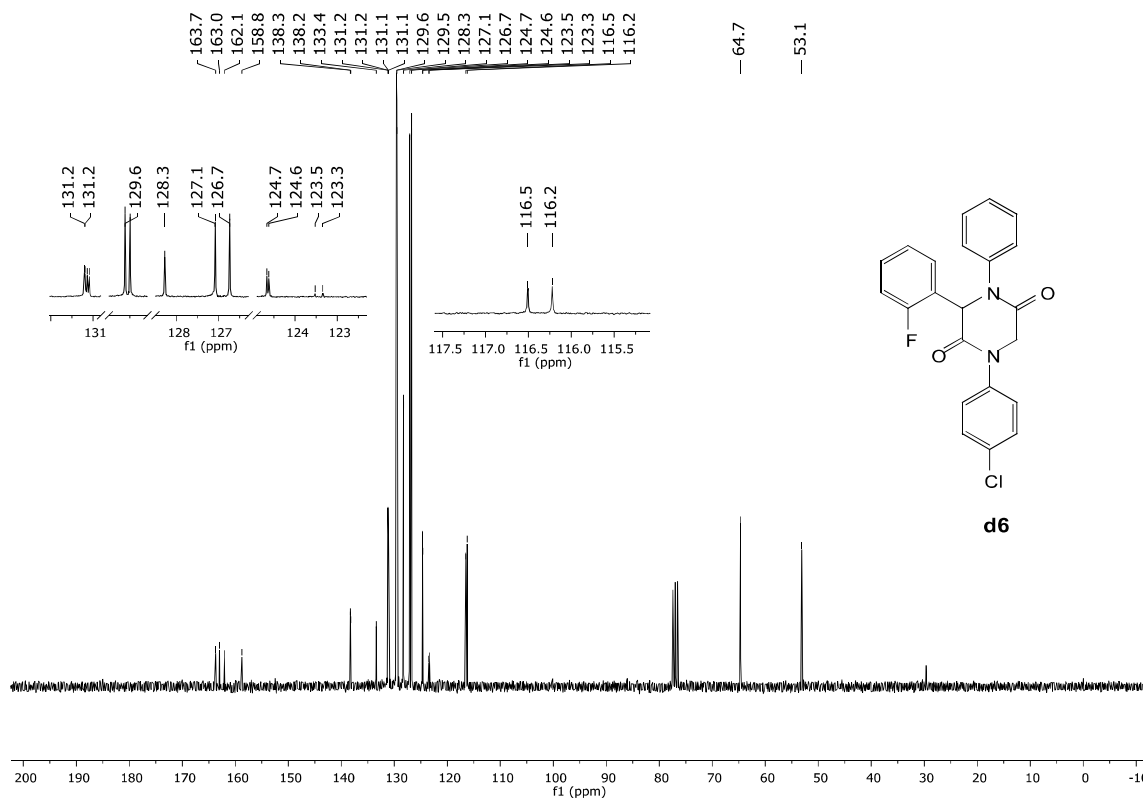


Figura S73: RMN de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) para **d6**

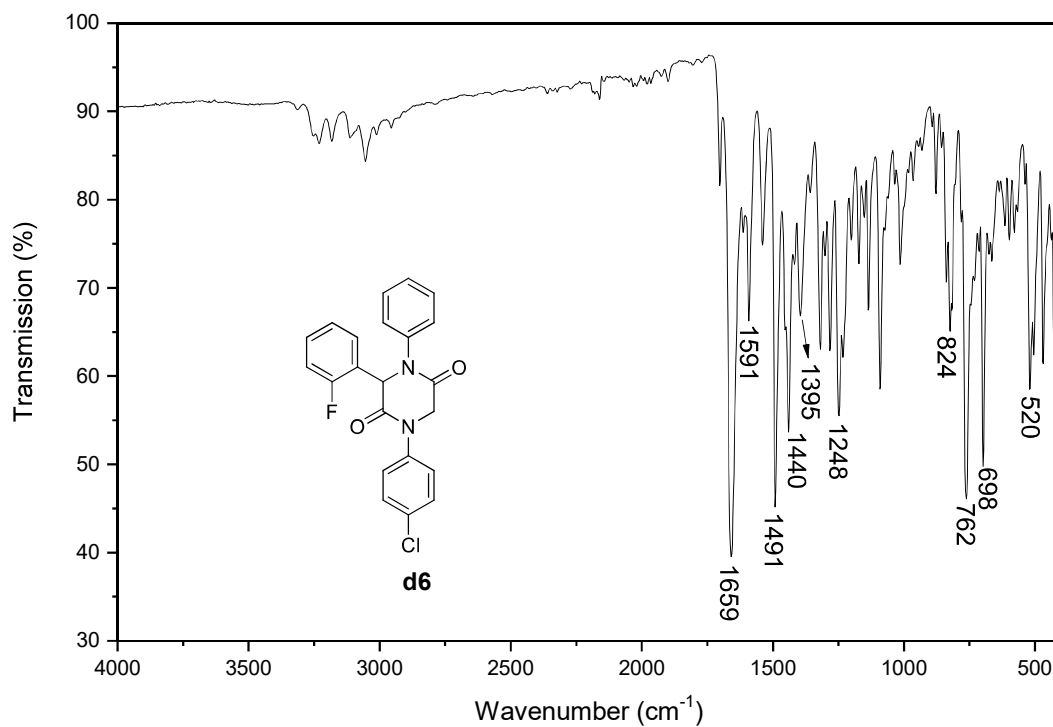


Figura S74: IR (ATR) para **d6**

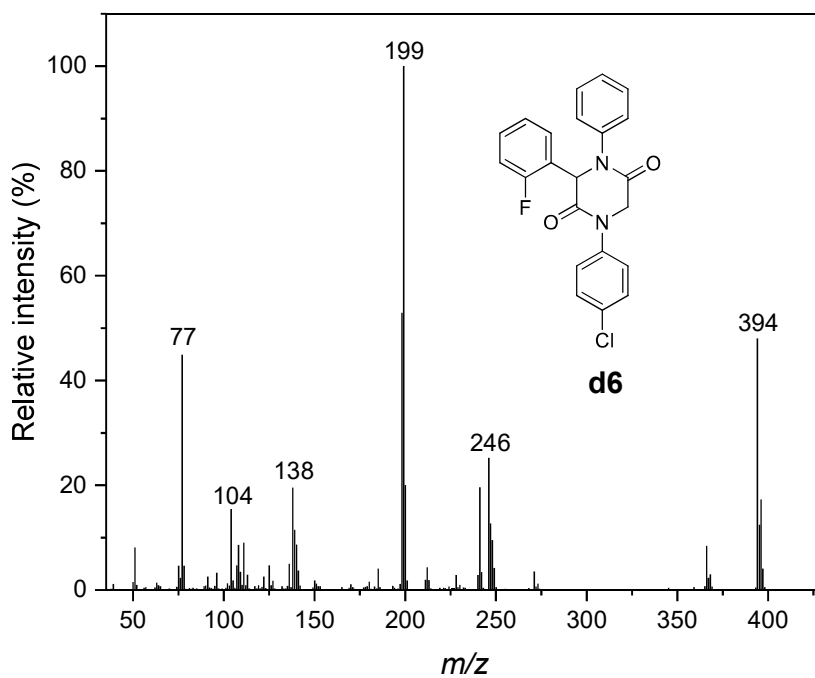


Figura S75: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d6**

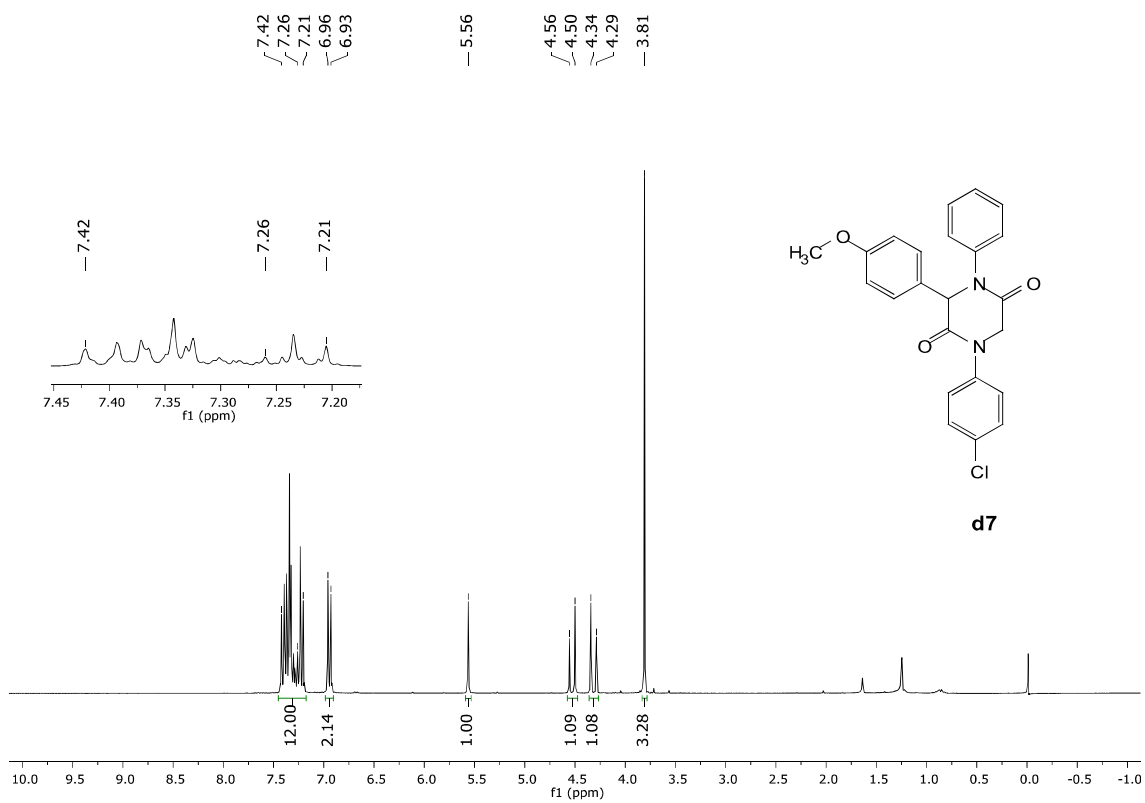


Figura S76: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d7**

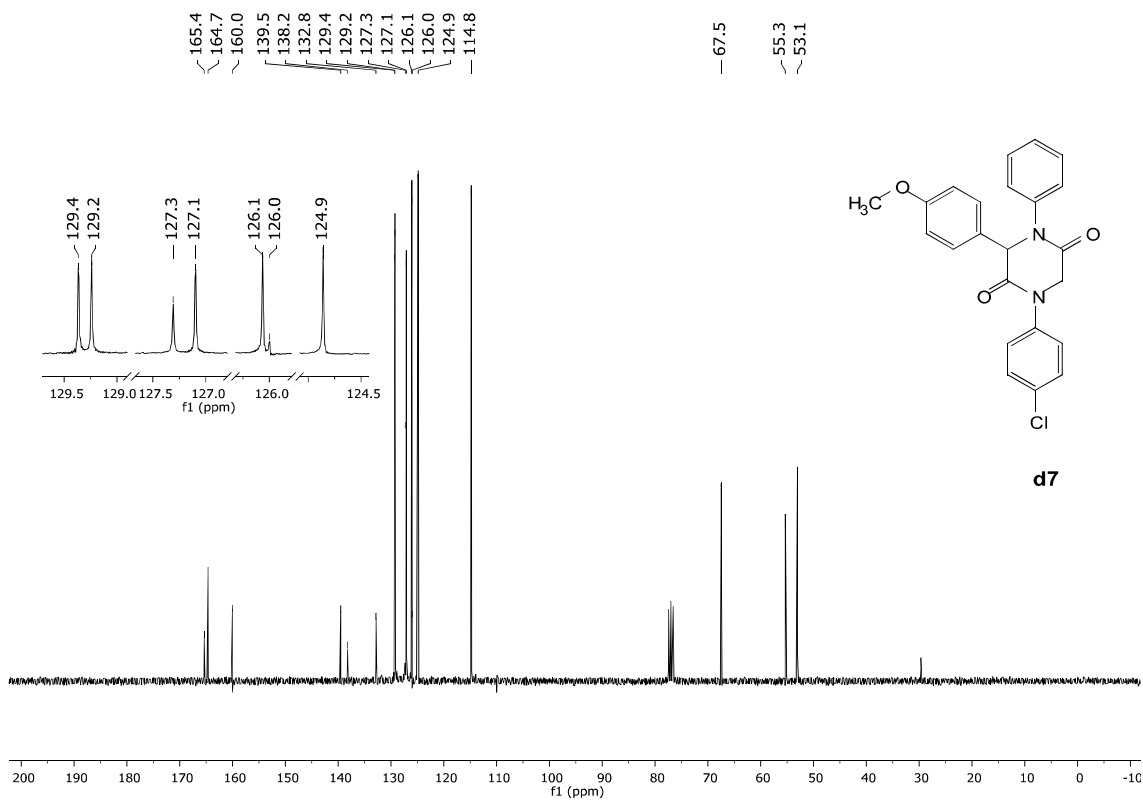


Figura S77: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **d7**

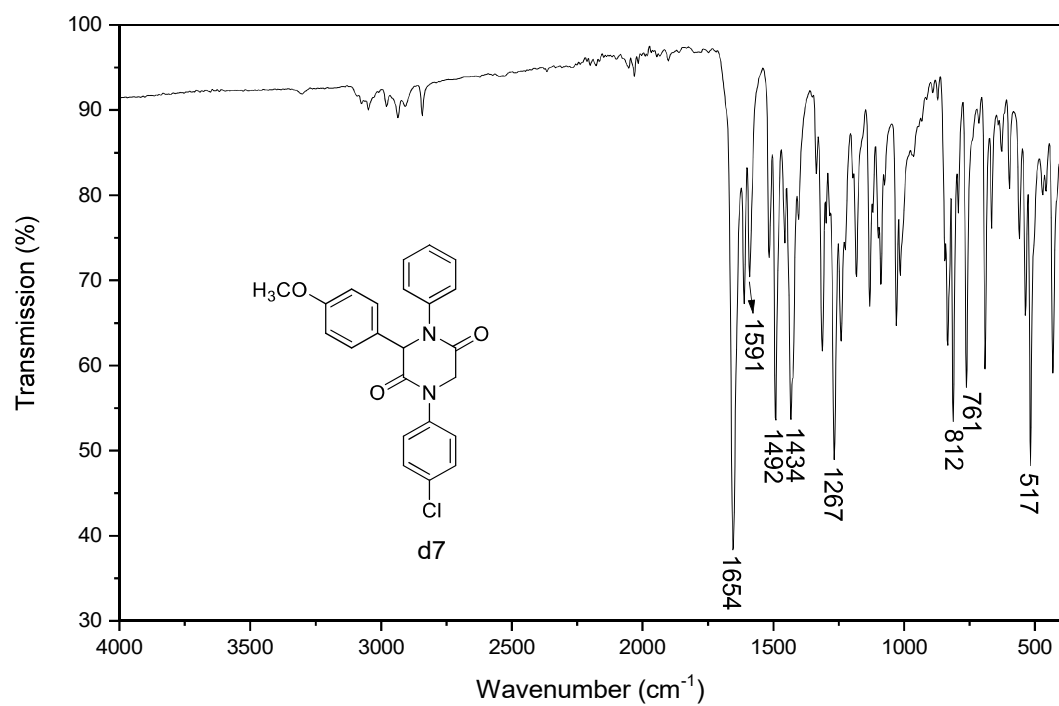


Figura S78: IR (ATR) para **d7**

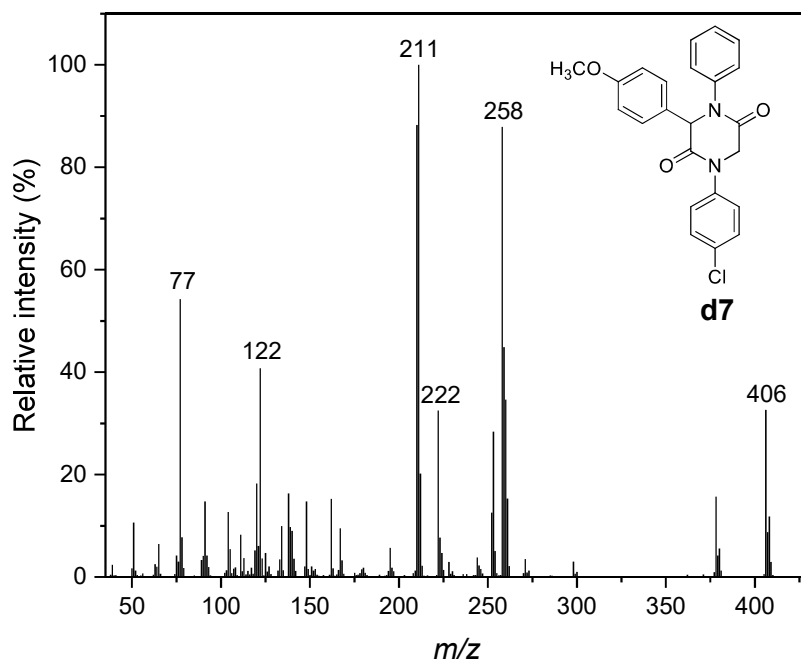


Figura S79: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d7**

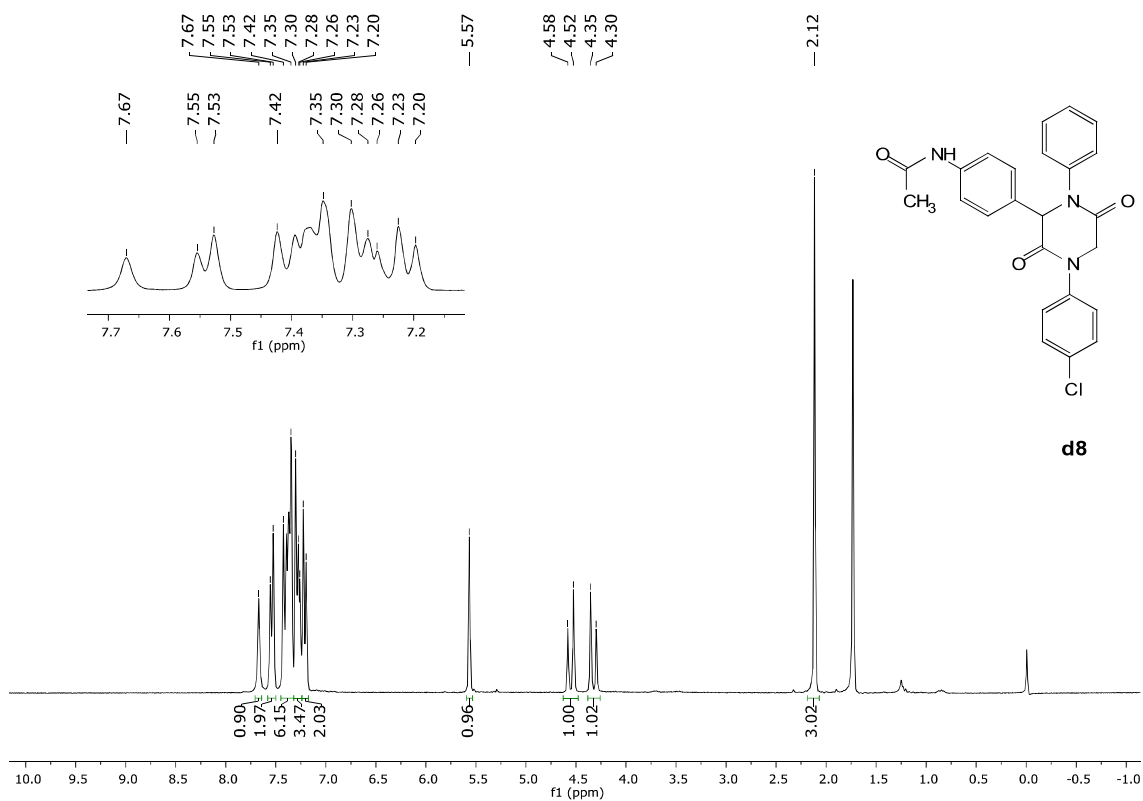


Figura S80: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d8**

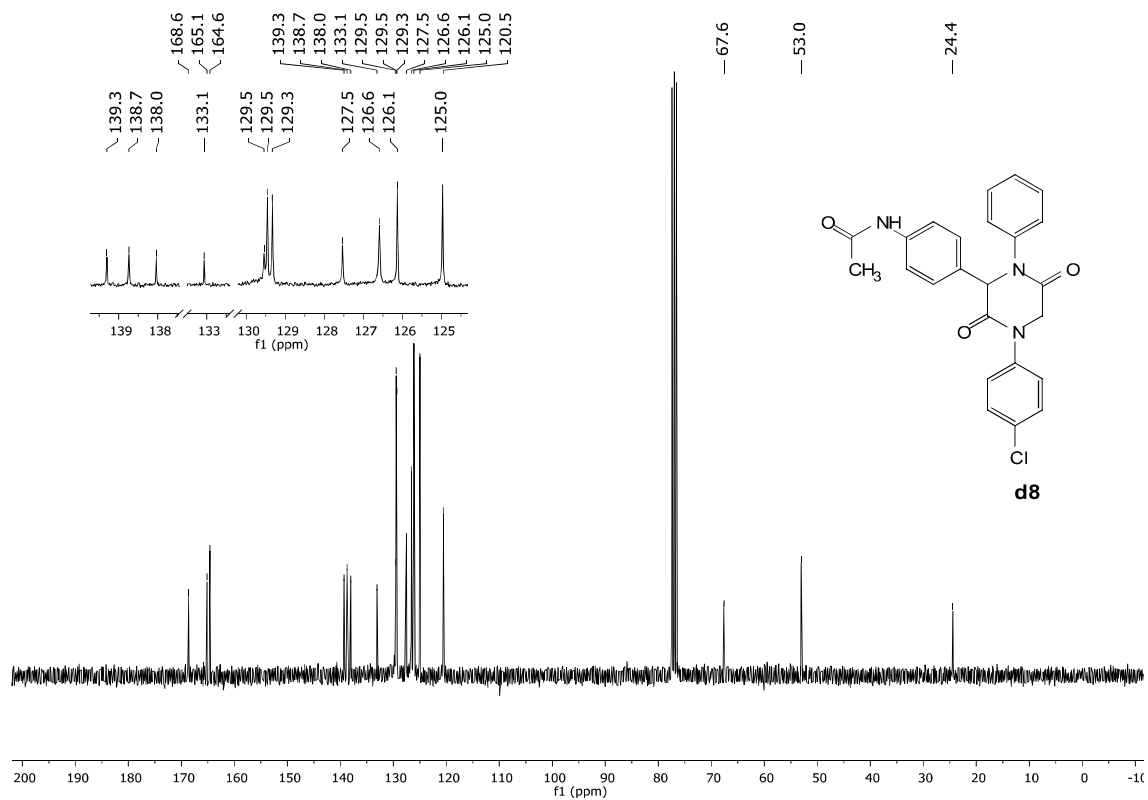


Figura S81: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **d8**

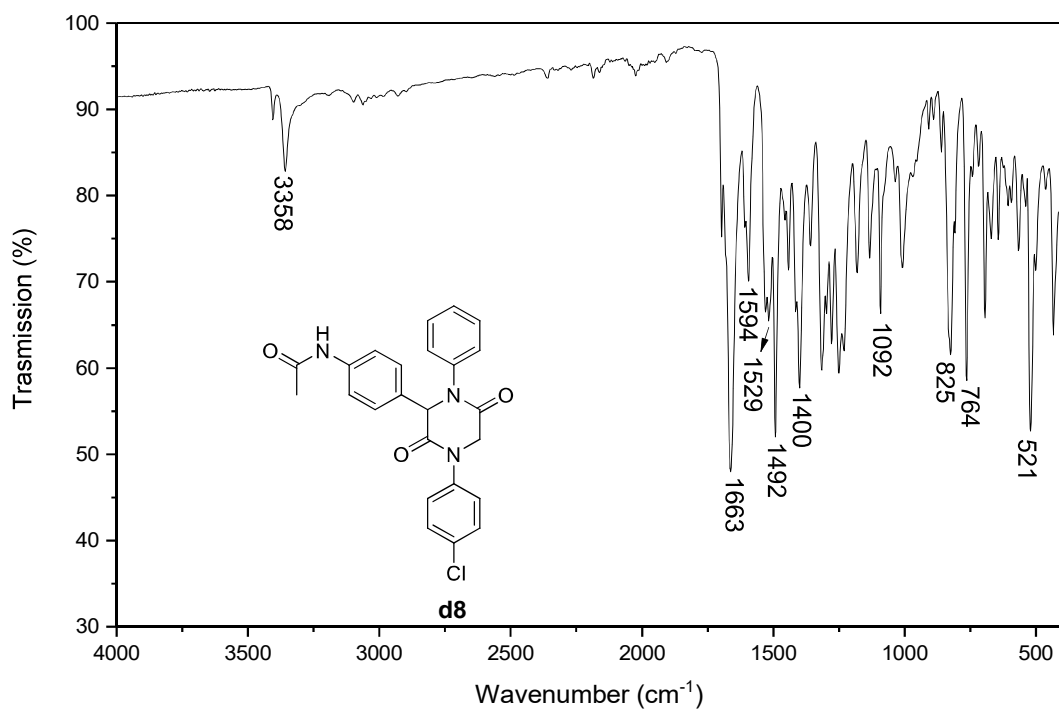


Figura S82: IR (ATR) para **d8**

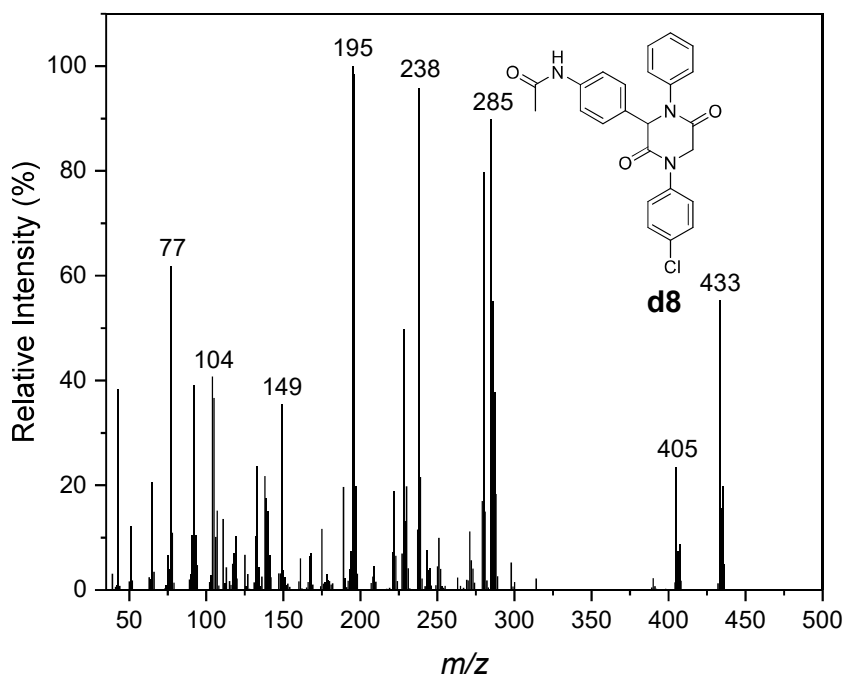


Figura S83: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d8**

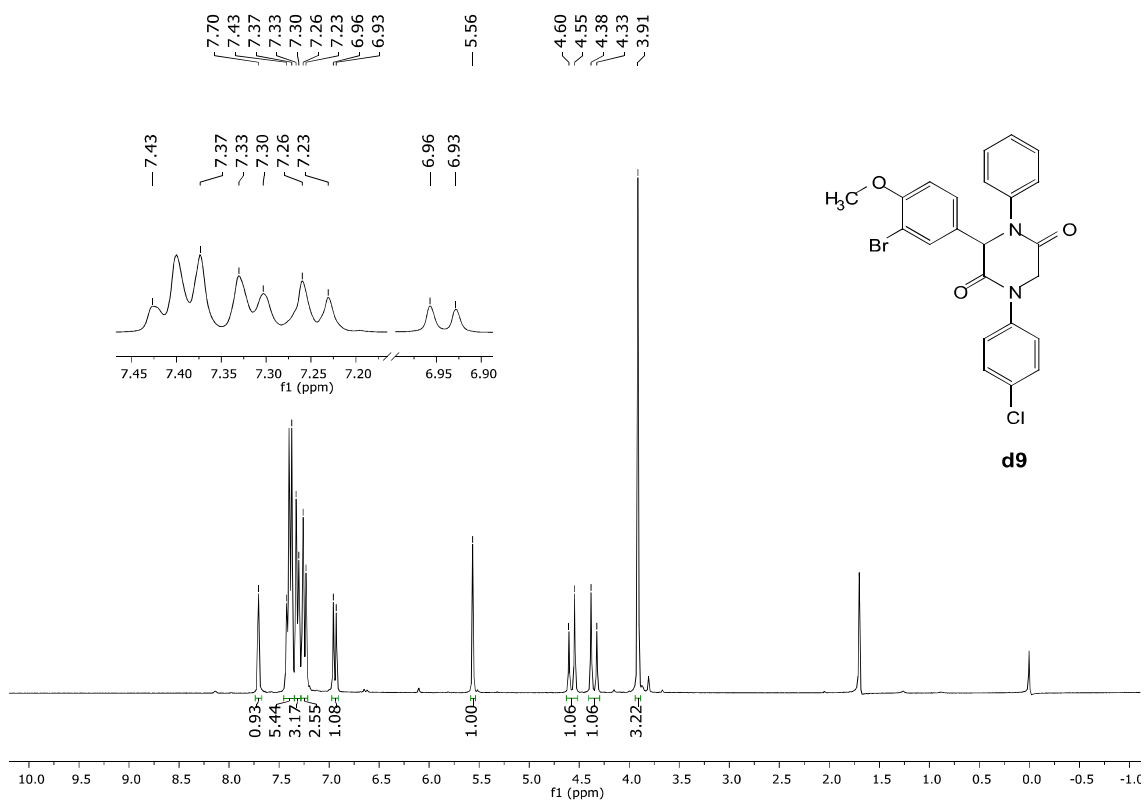


Figura S84: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d9**

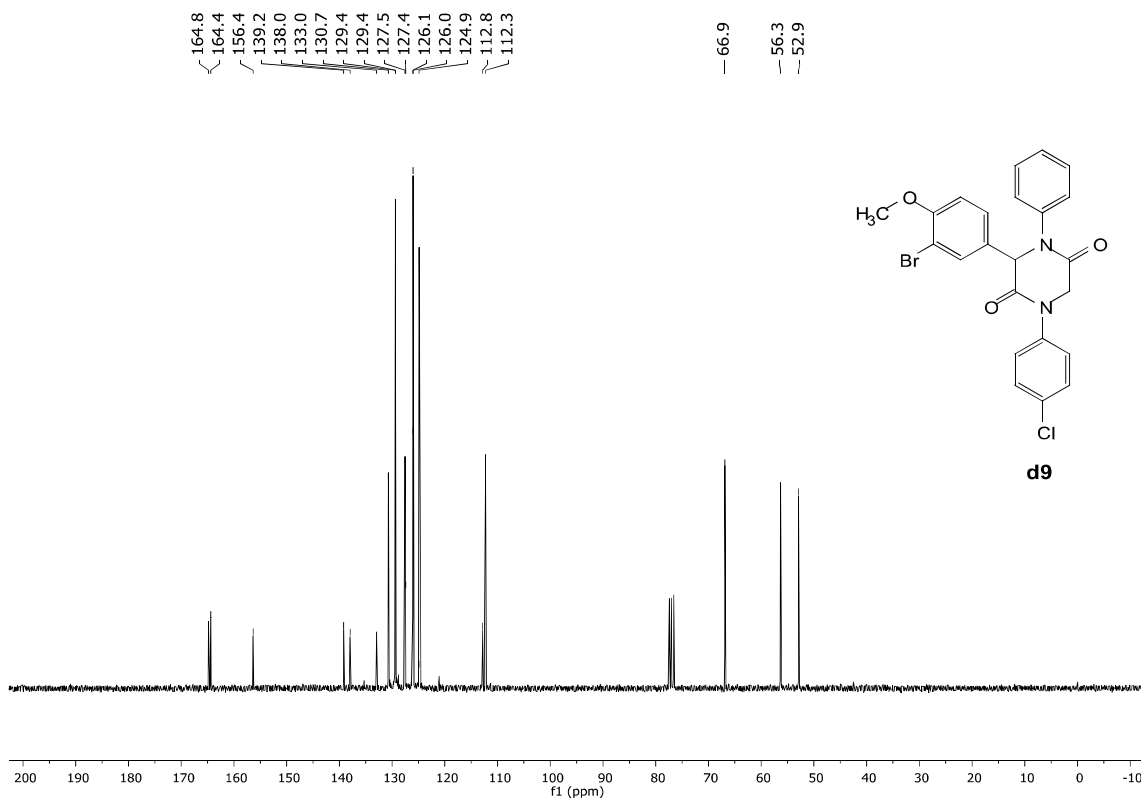


Figura S85: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para **d9**

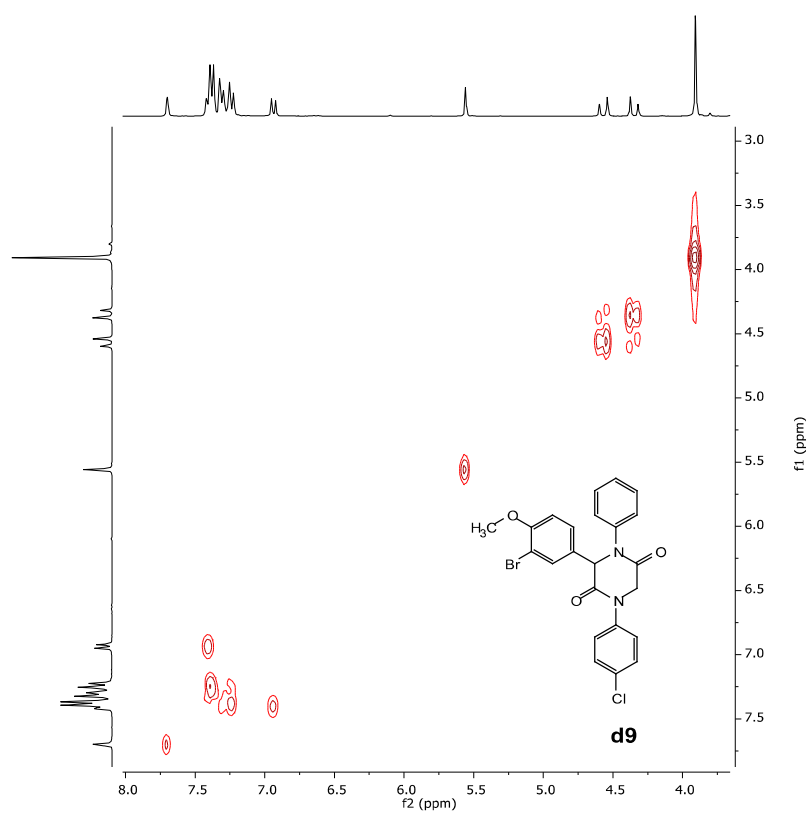


Figura S86: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, CDCl₃) para **d9**

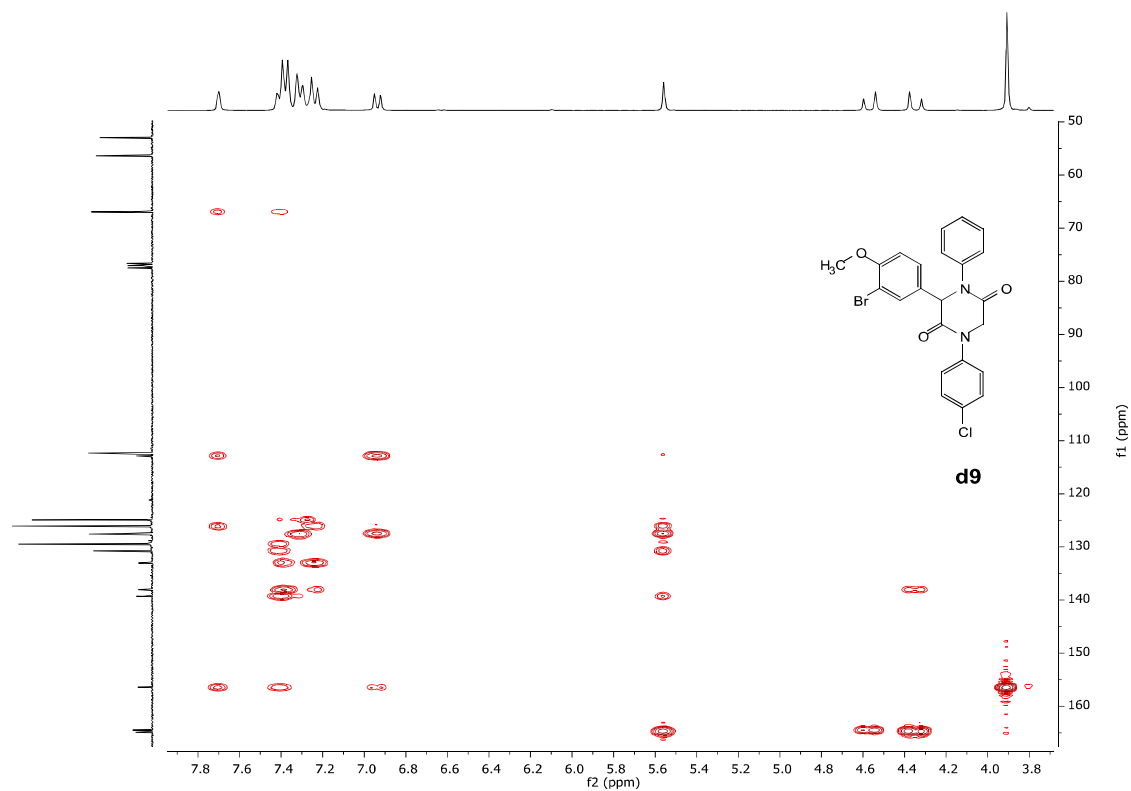


Figura S87: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **d9**

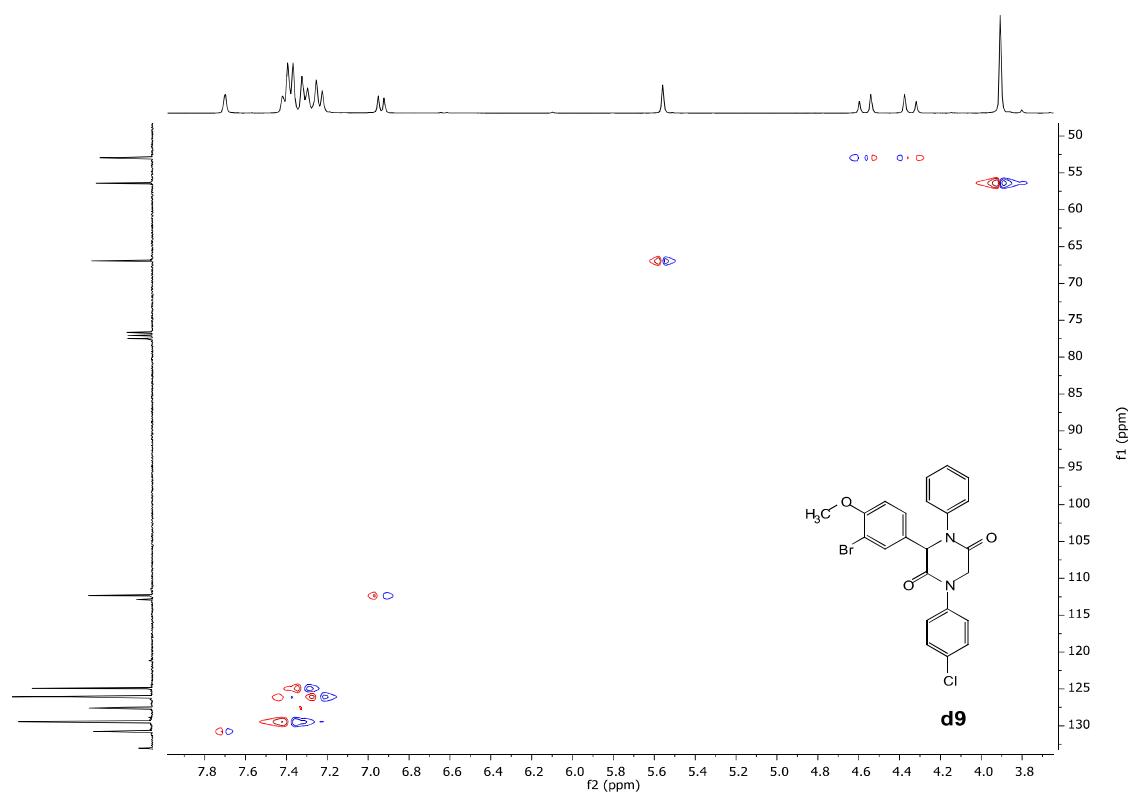


Figura S88: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **d9**

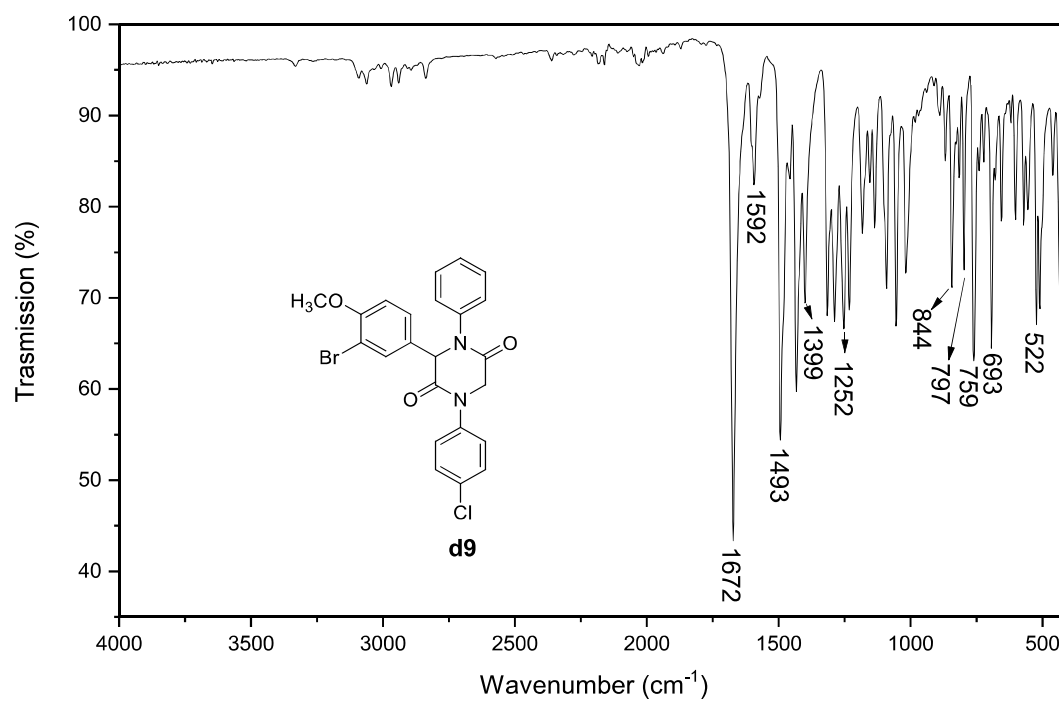


Figura S89: IR (ATR) para **d9**

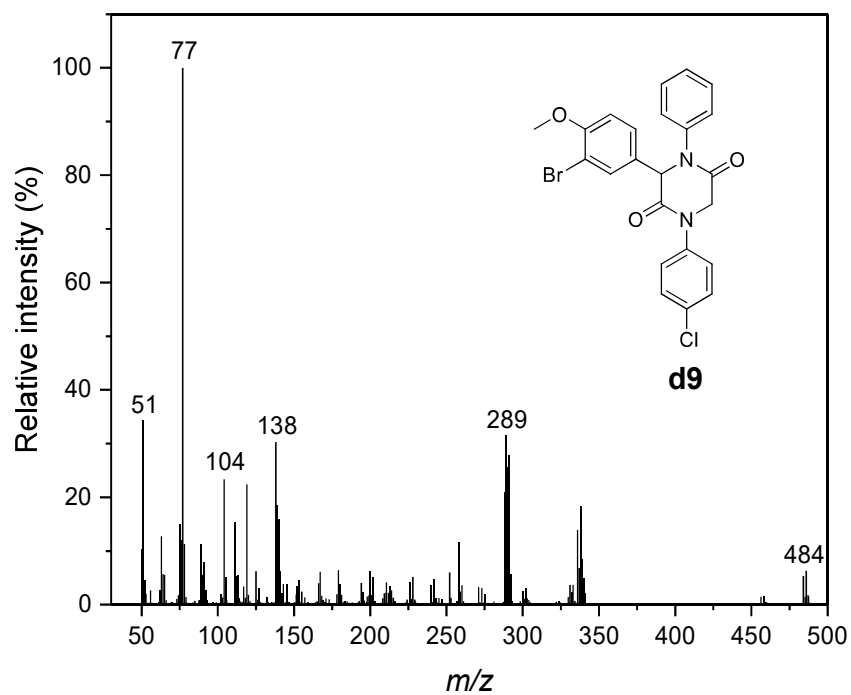


Figura S90: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d9**

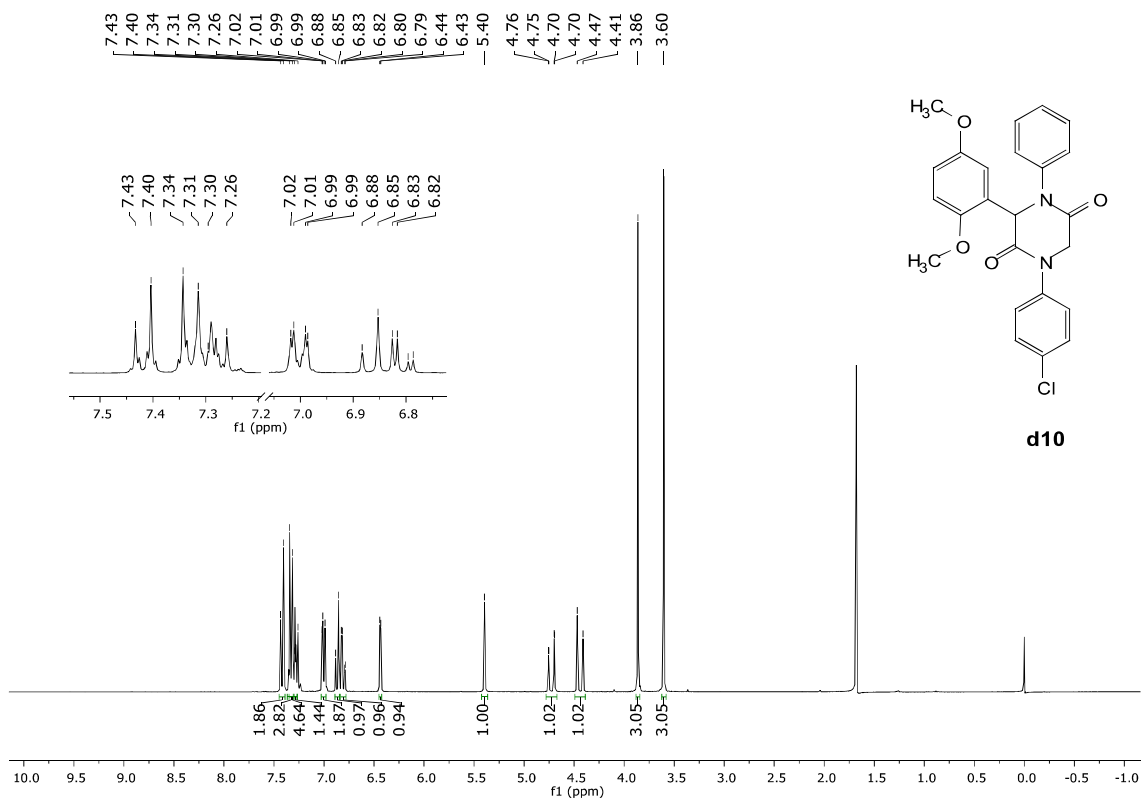


Figura S91: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d10**

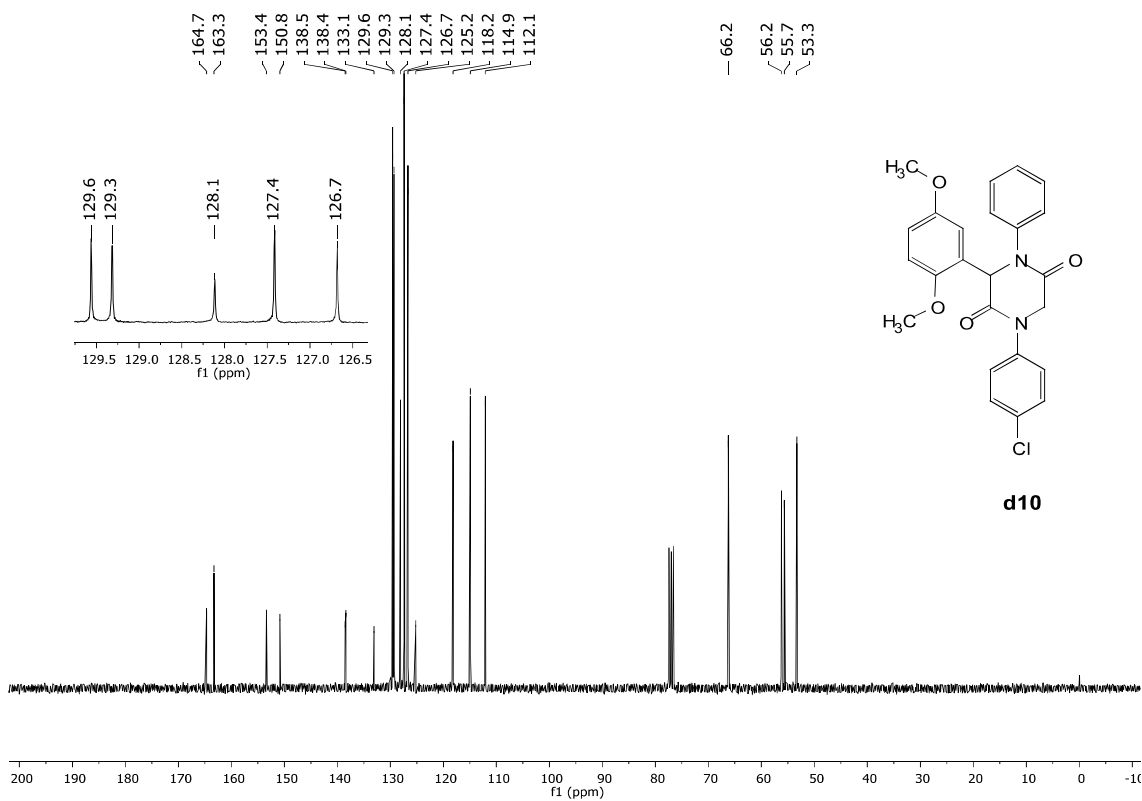


Figura S92: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **d10**

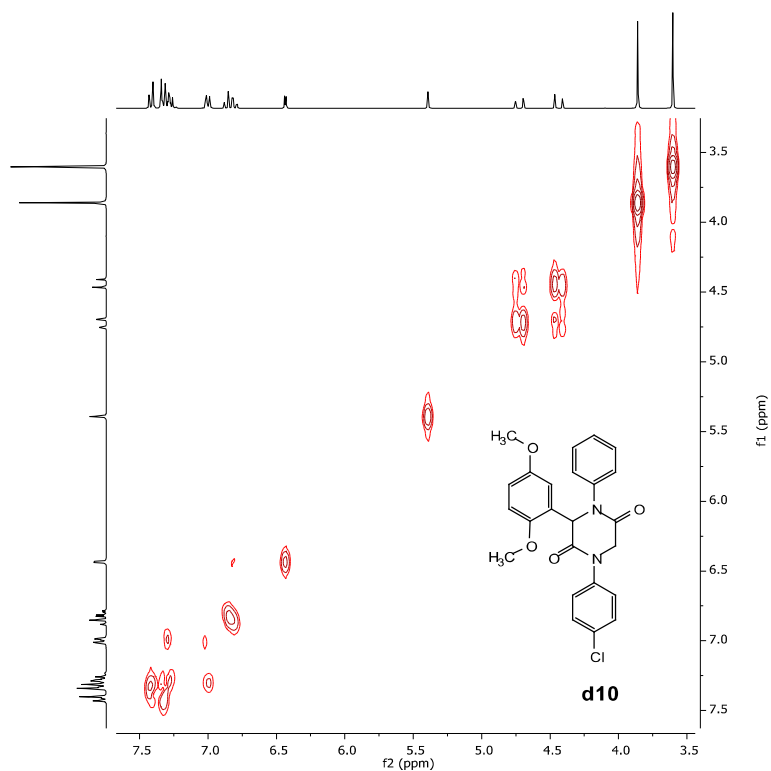


Figura S93: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, CDCl₃) para **d10**

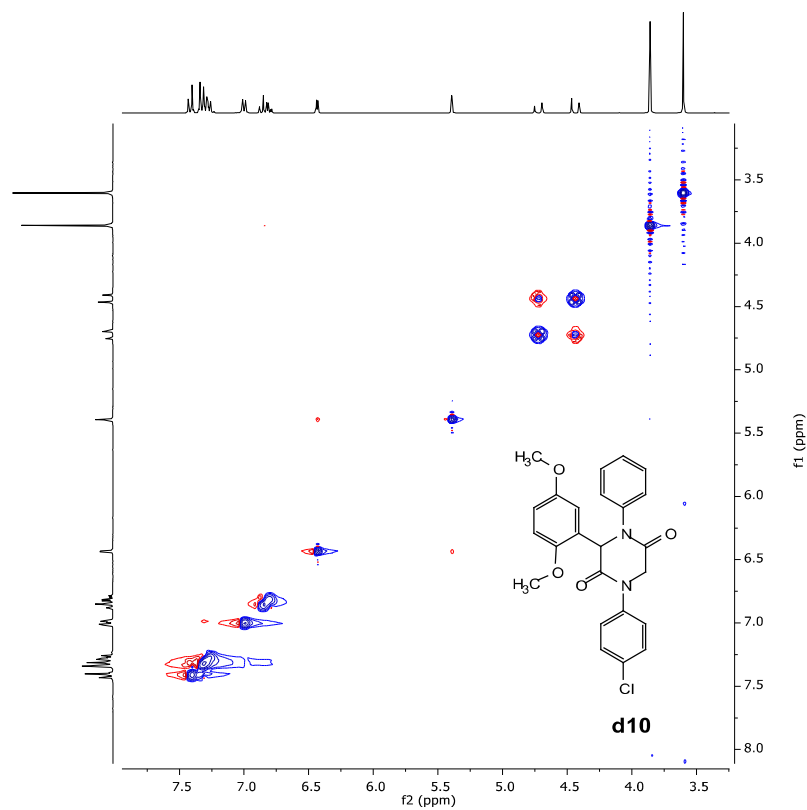


Figura S94: Mapa de contorno H,H-NOESY (300 MHz, CDCl₃) para **d10**

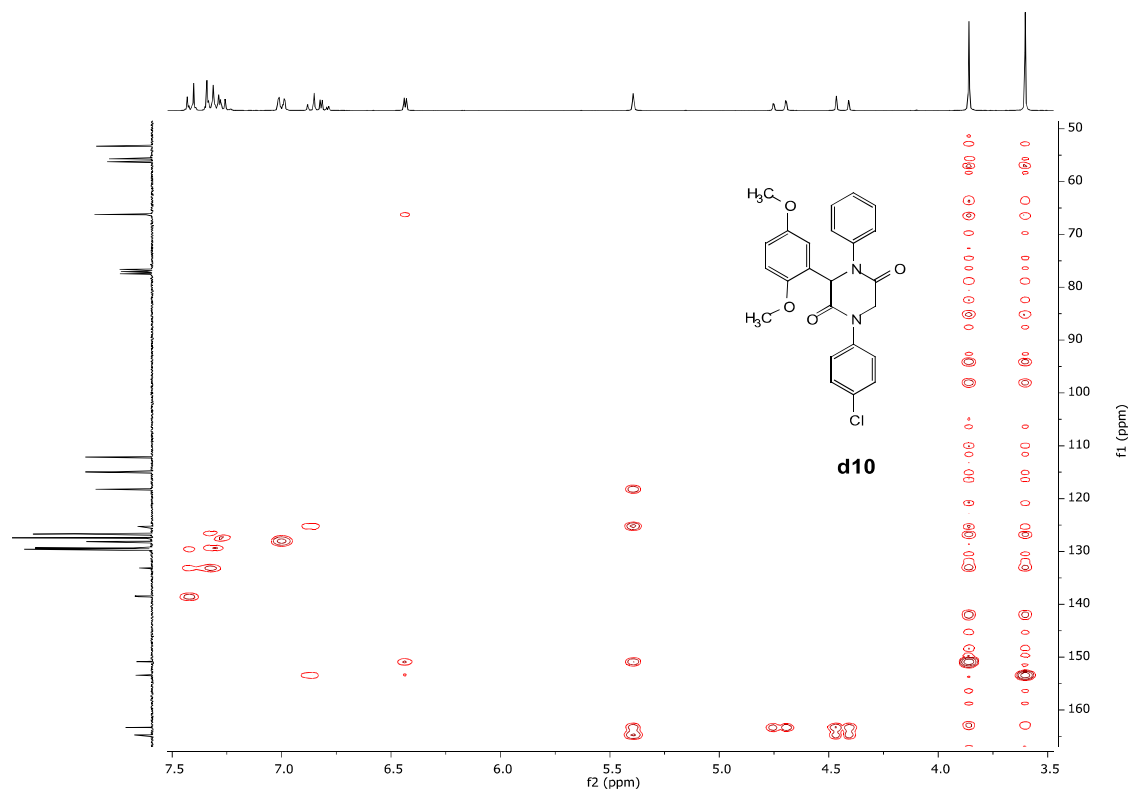


Figura S95: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **d10**

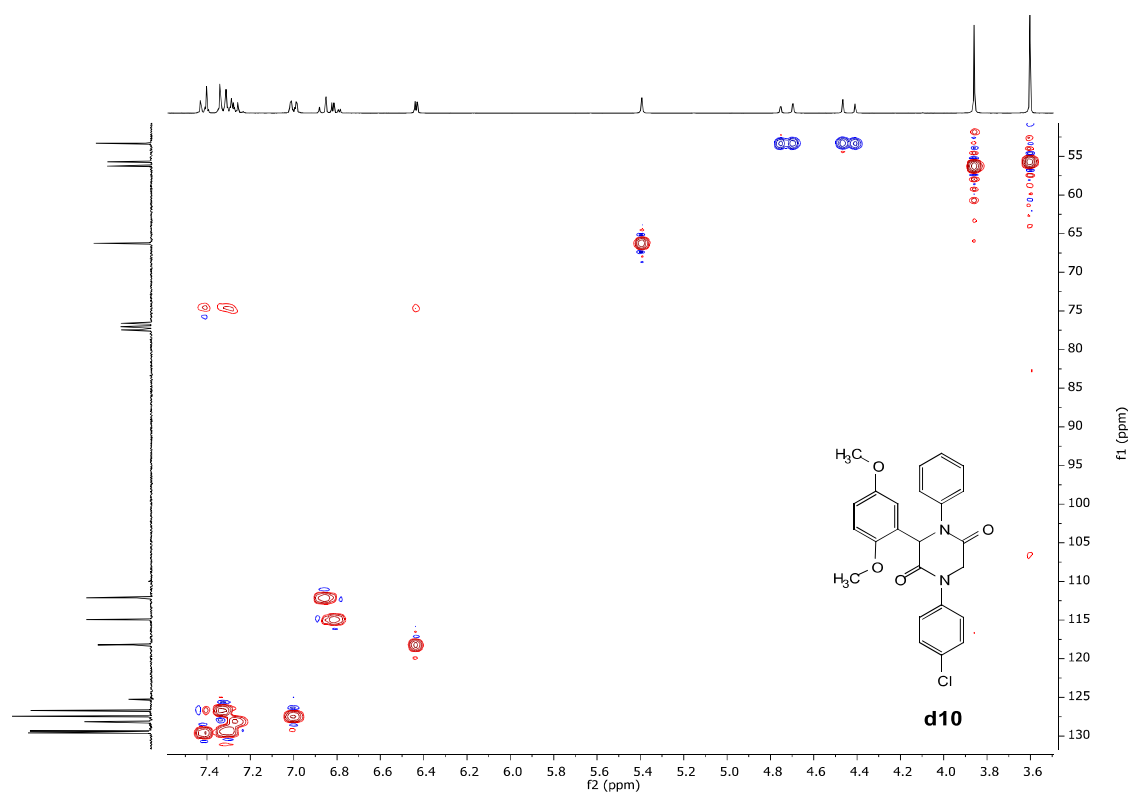


Figura S96: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **d10**

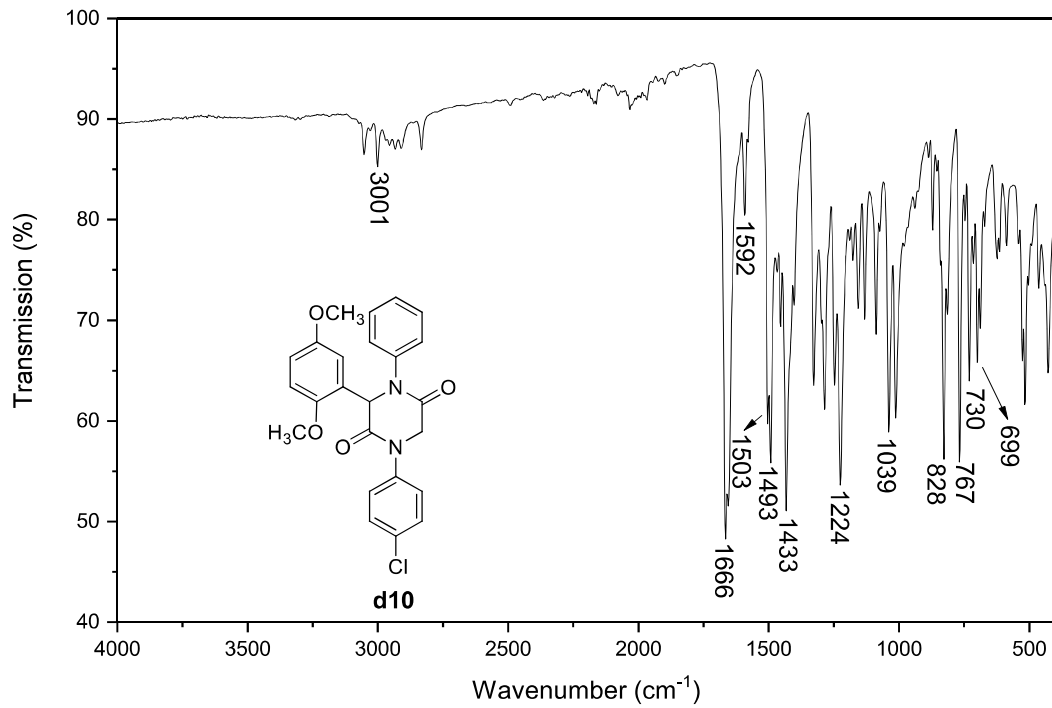


Figura S97: IR (ATR) para **d10**

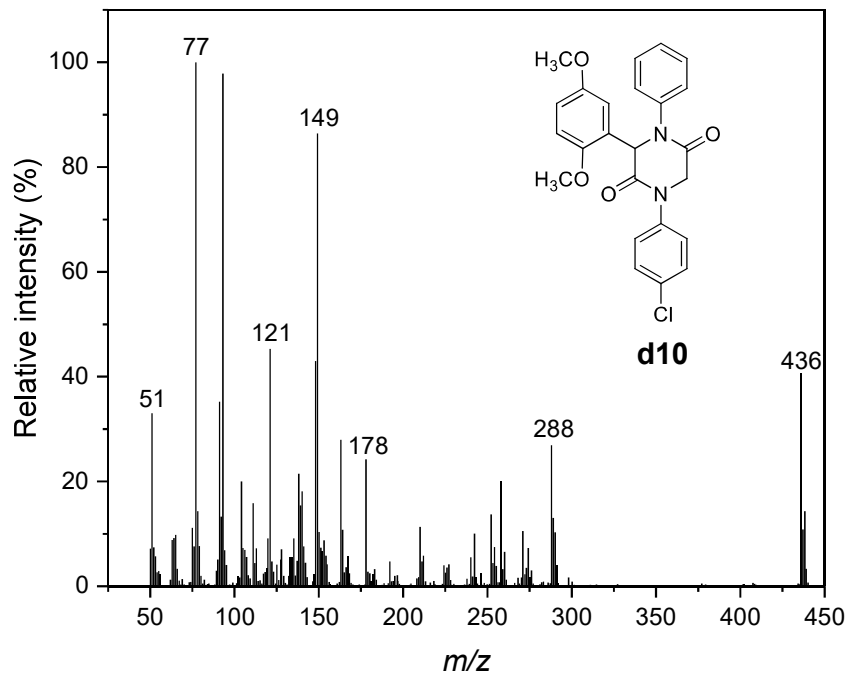


Figura S98: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d10**

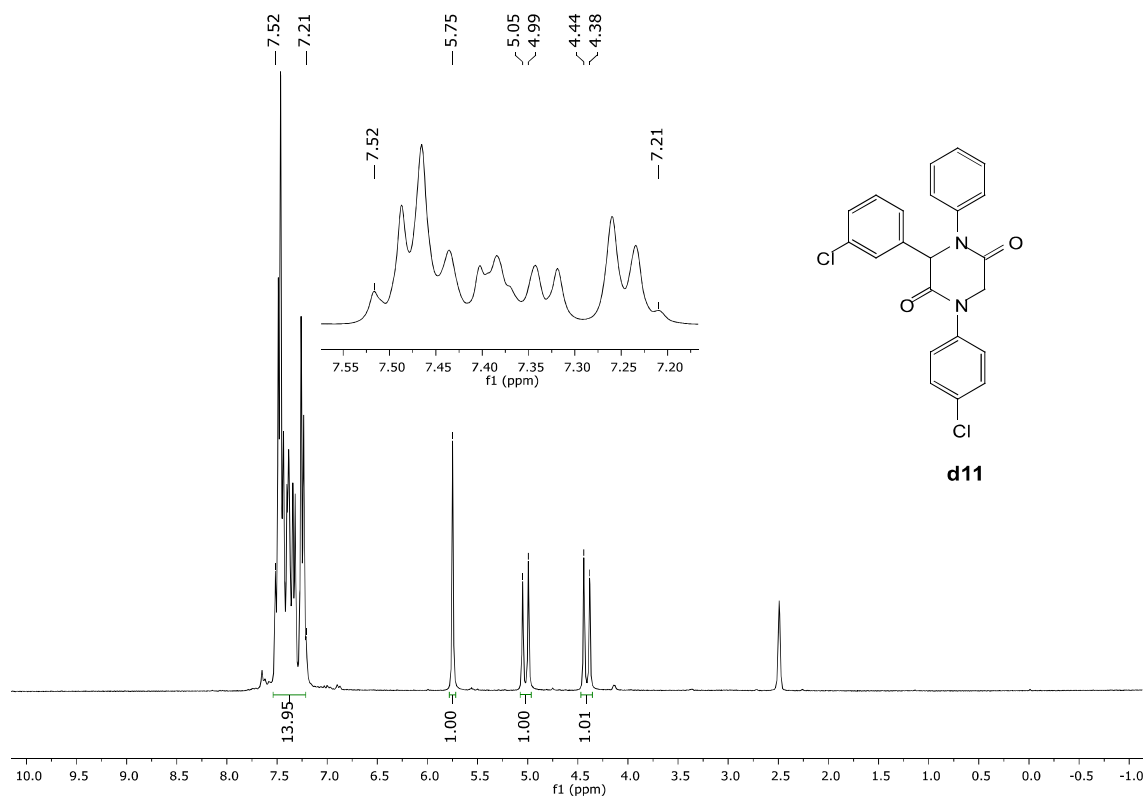


Figura S99: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) para **d11**

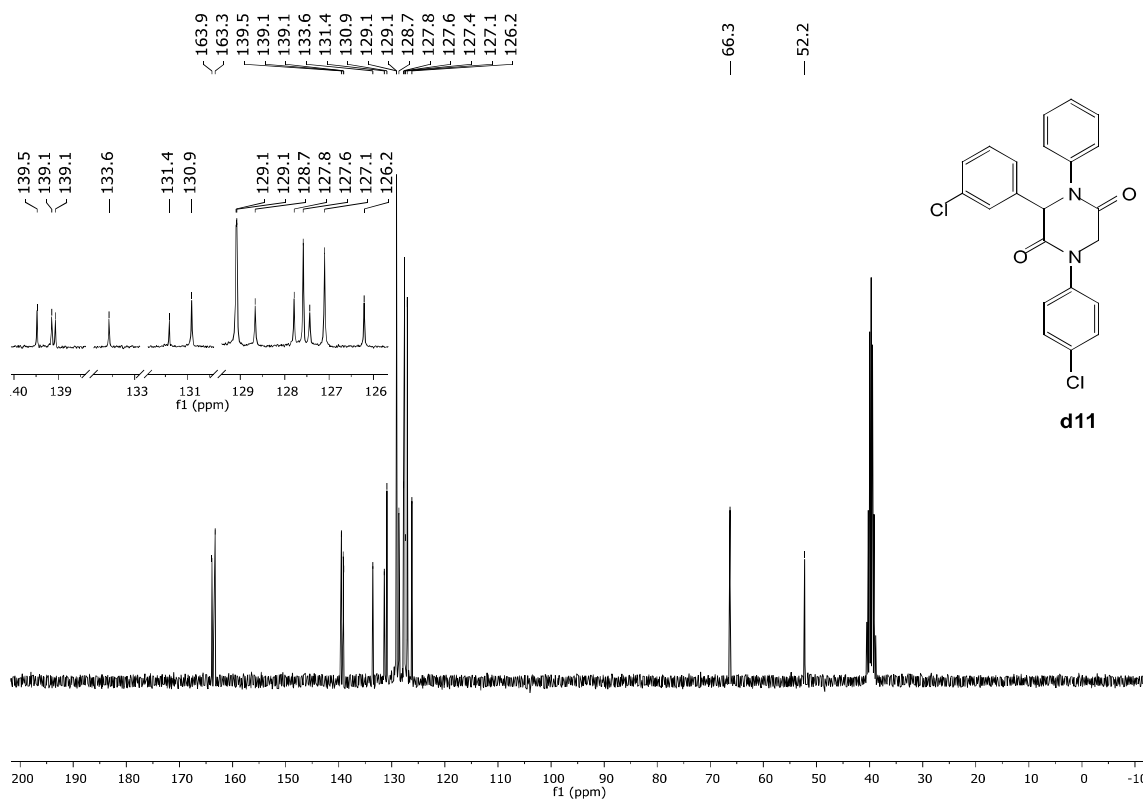


Figura S100: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) para **d11**

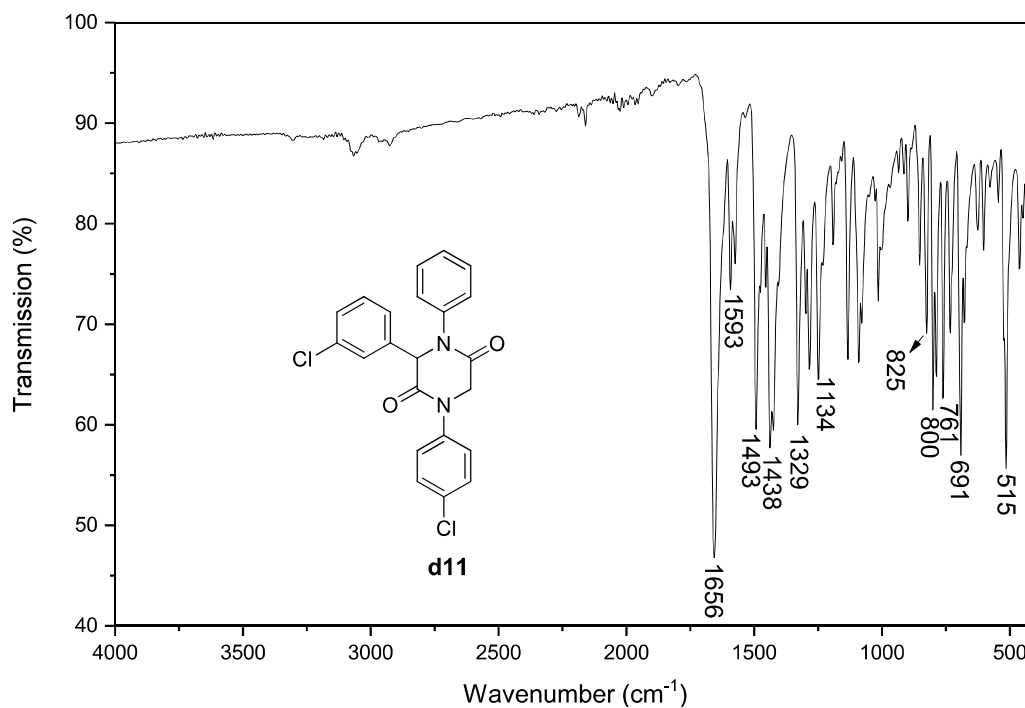


Figura S101: IR (ATR) para **d11**

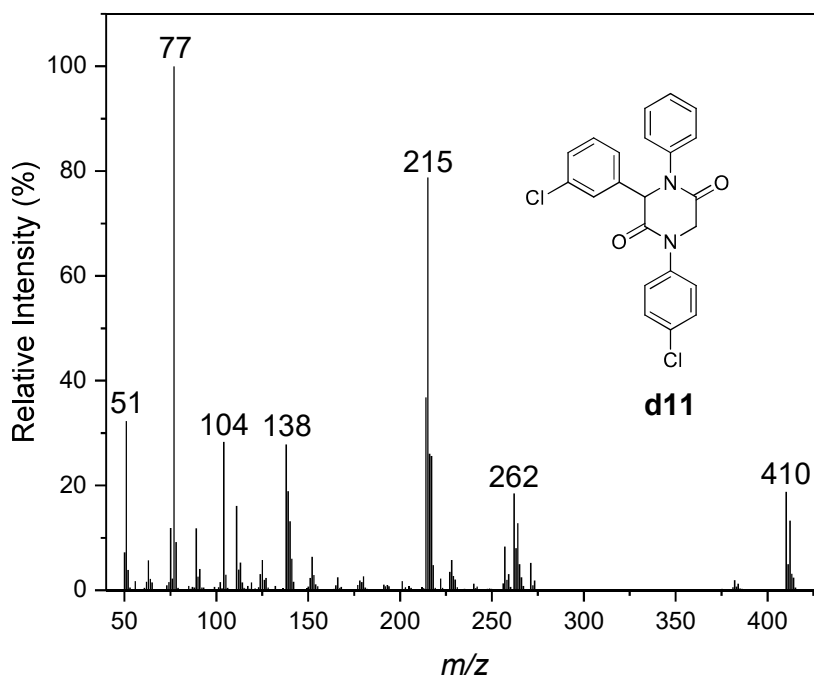


Figura S102: ESpectro de massas (EI, 70 eV) para **d11**

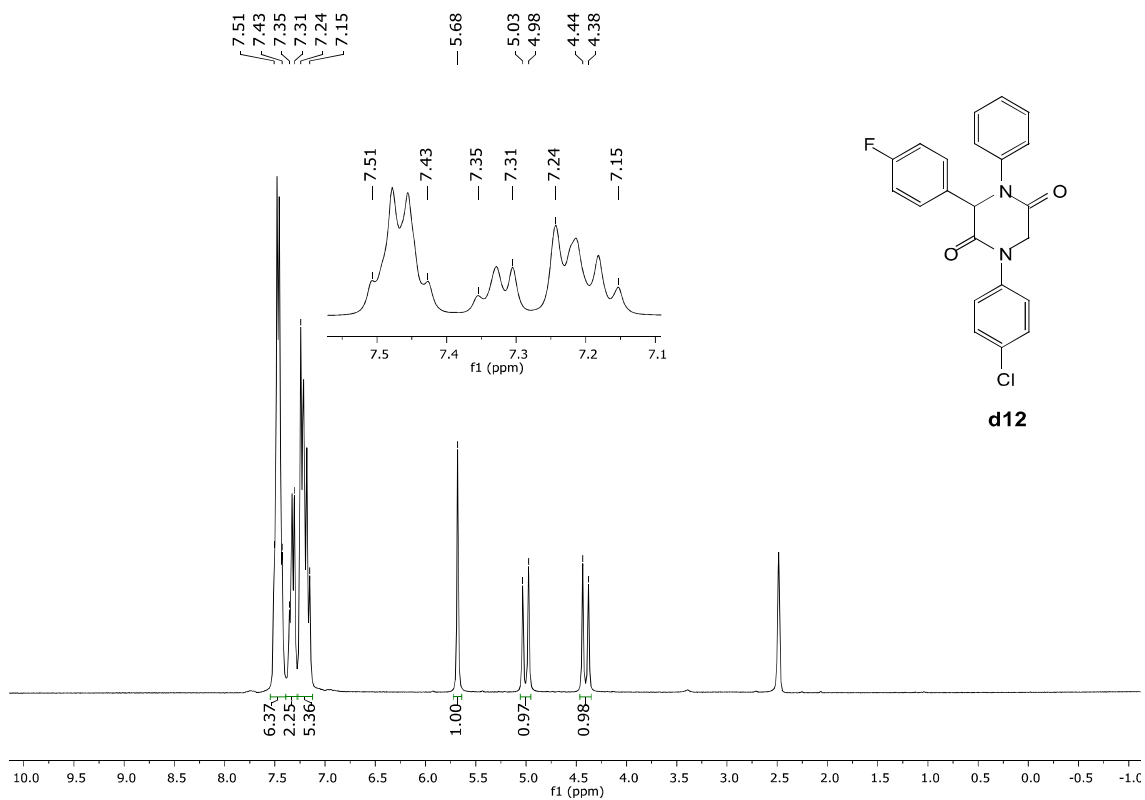


Figura S103: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) para **d12**

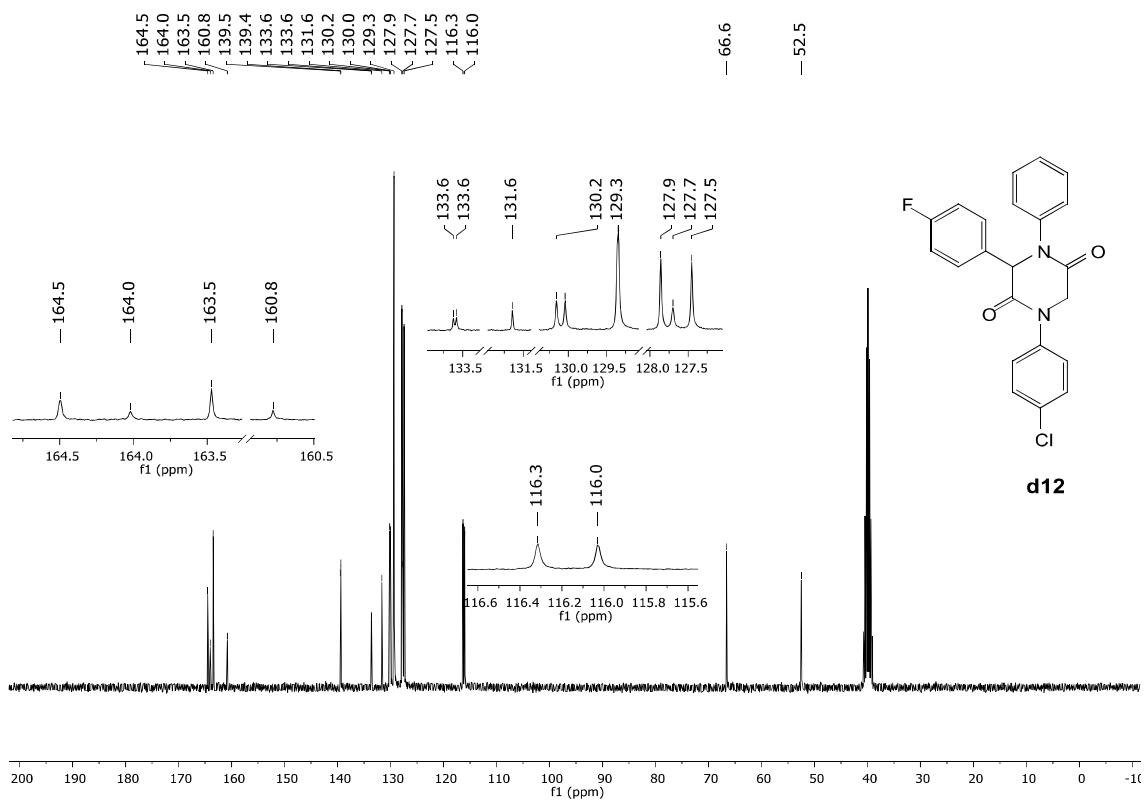


Figura S104: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) para **d12**

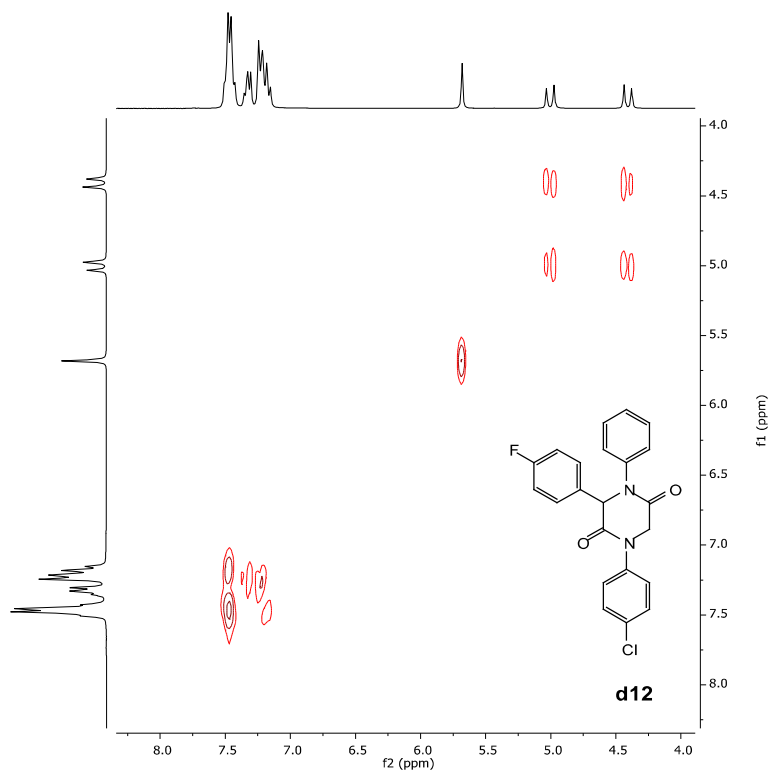


Figura S105: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, DMSO-d₆) para **d12**

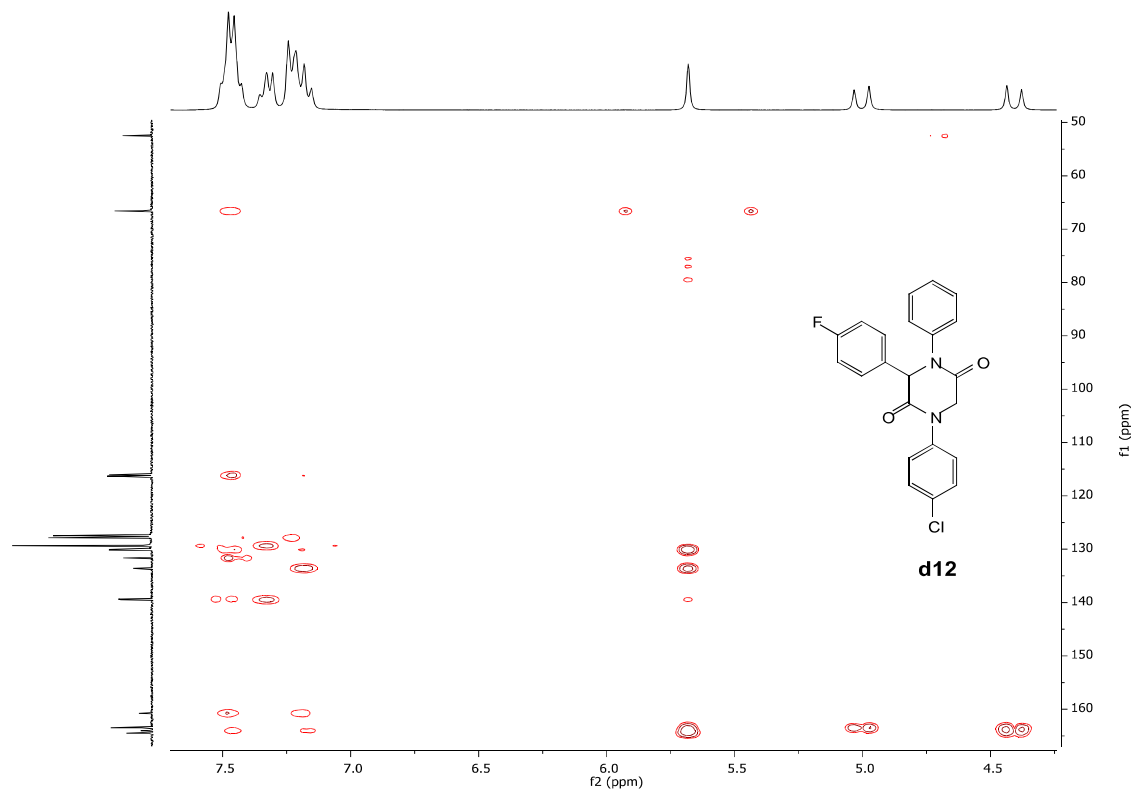


Figura S106: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, DMSO-d₆) para **d12**

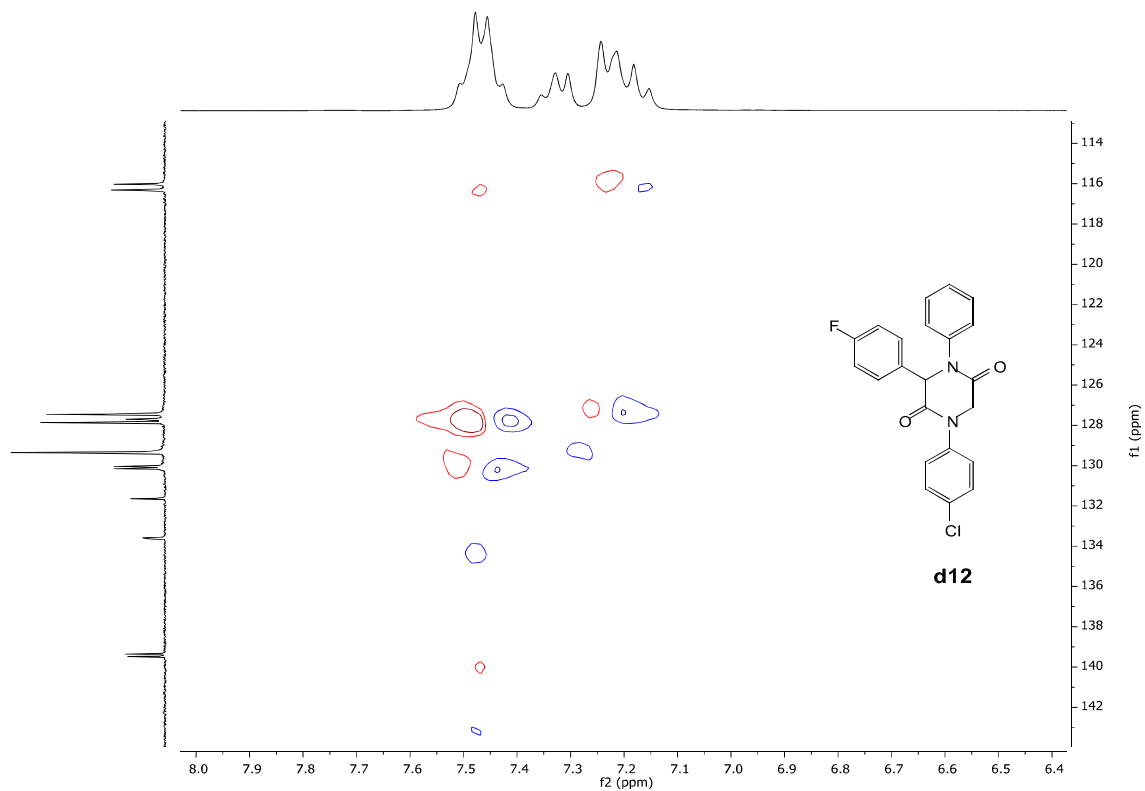


Figura S107: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, DMSO-d₆) para **d12**

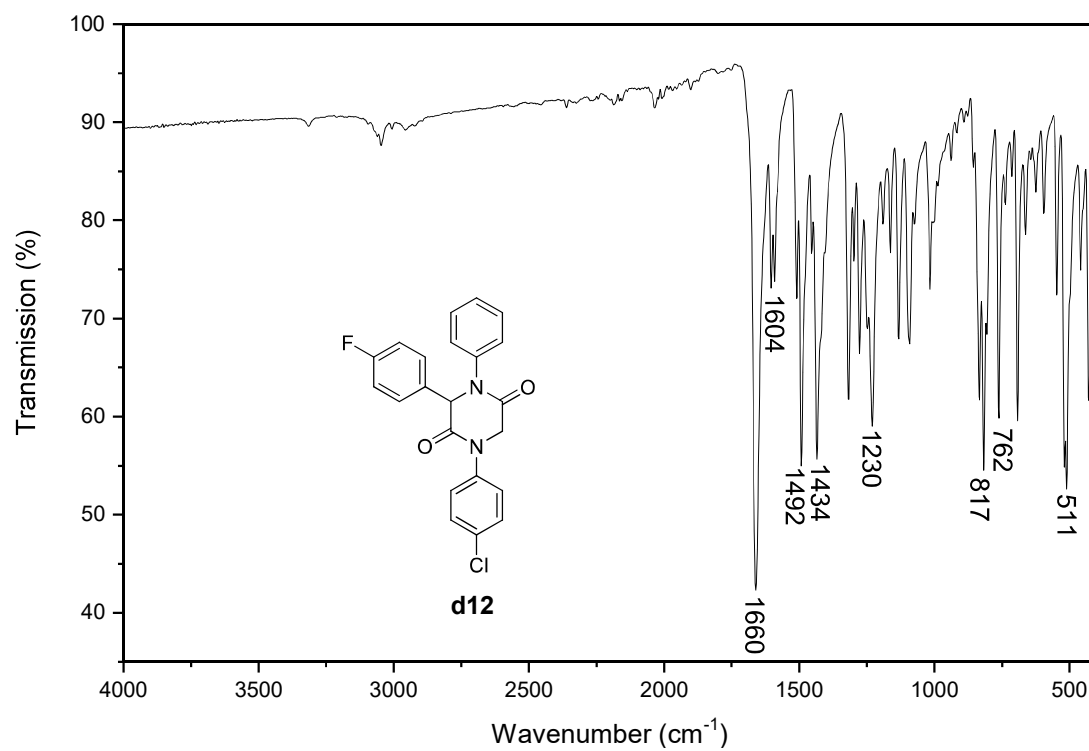


Figura S108: IR (ATR) para **d12**

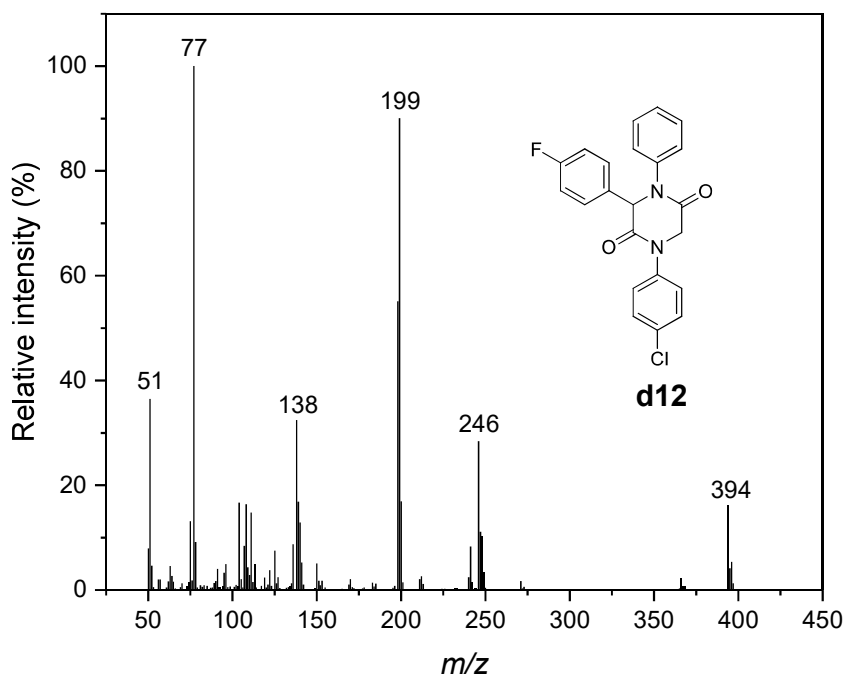


Figura S109: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d12**

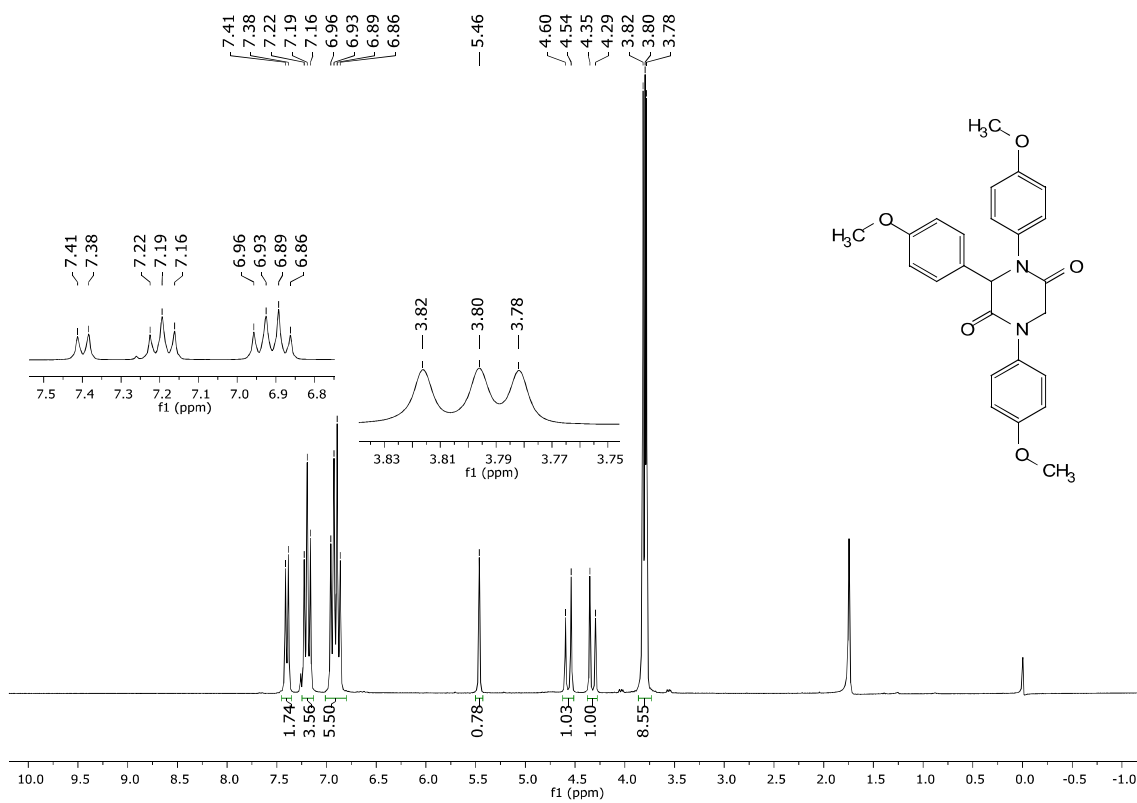


Figura S110: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **d13**

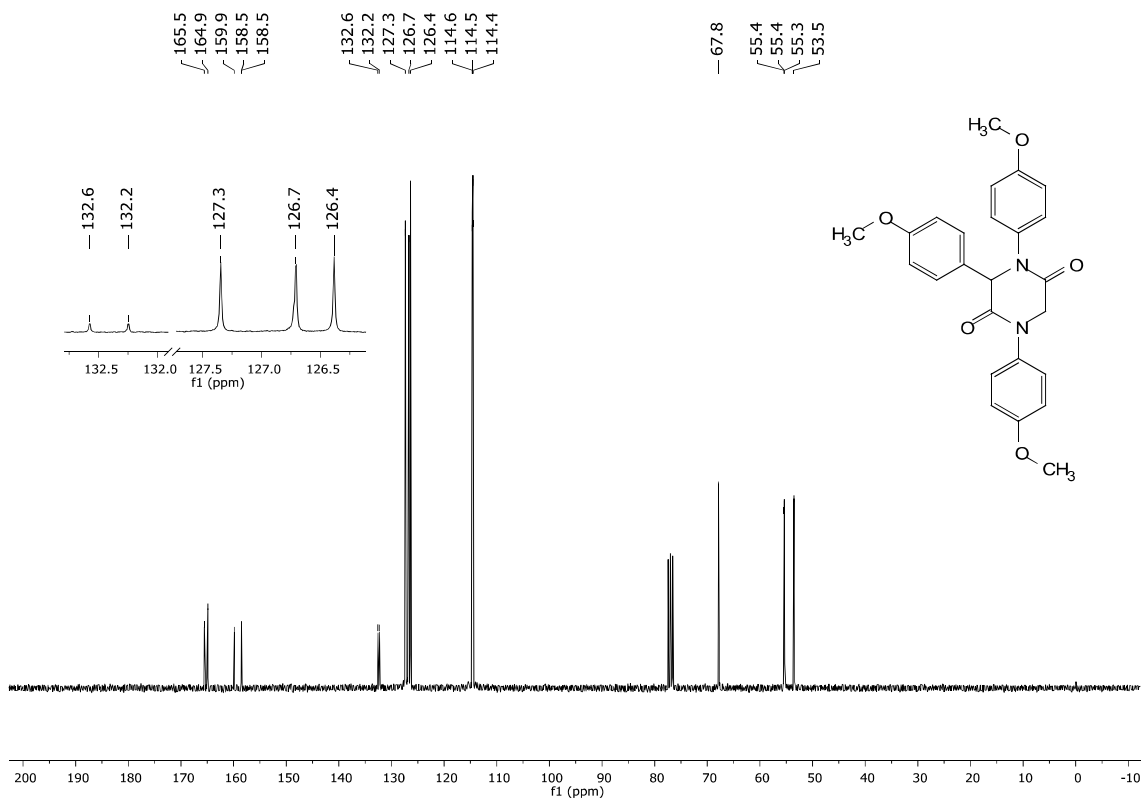


Figura S111: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para d13

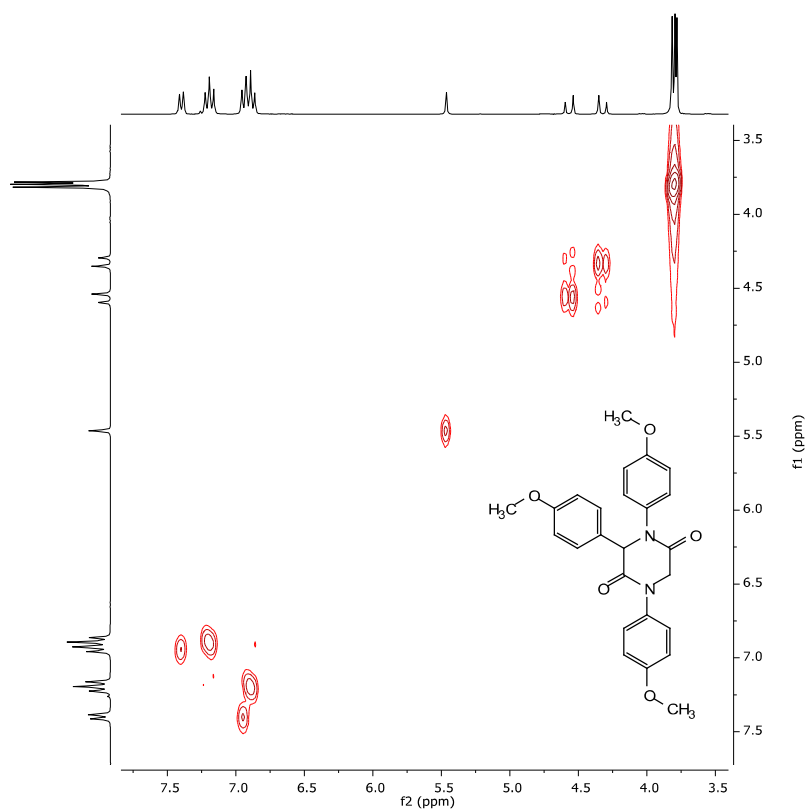


Figura S112: Mapa de contorno H,H-COSY (300 MHz, CDCl_3) para d13

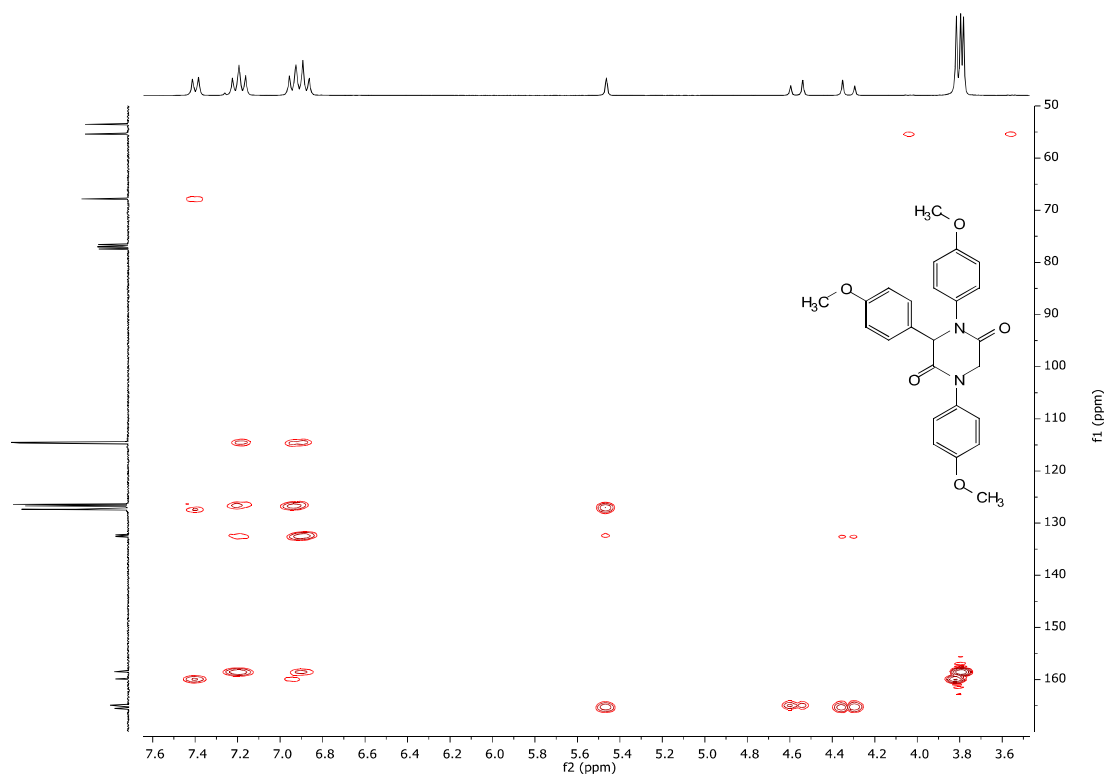


Figura S113: Mapa de contorno H,C-HMBC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **d13**

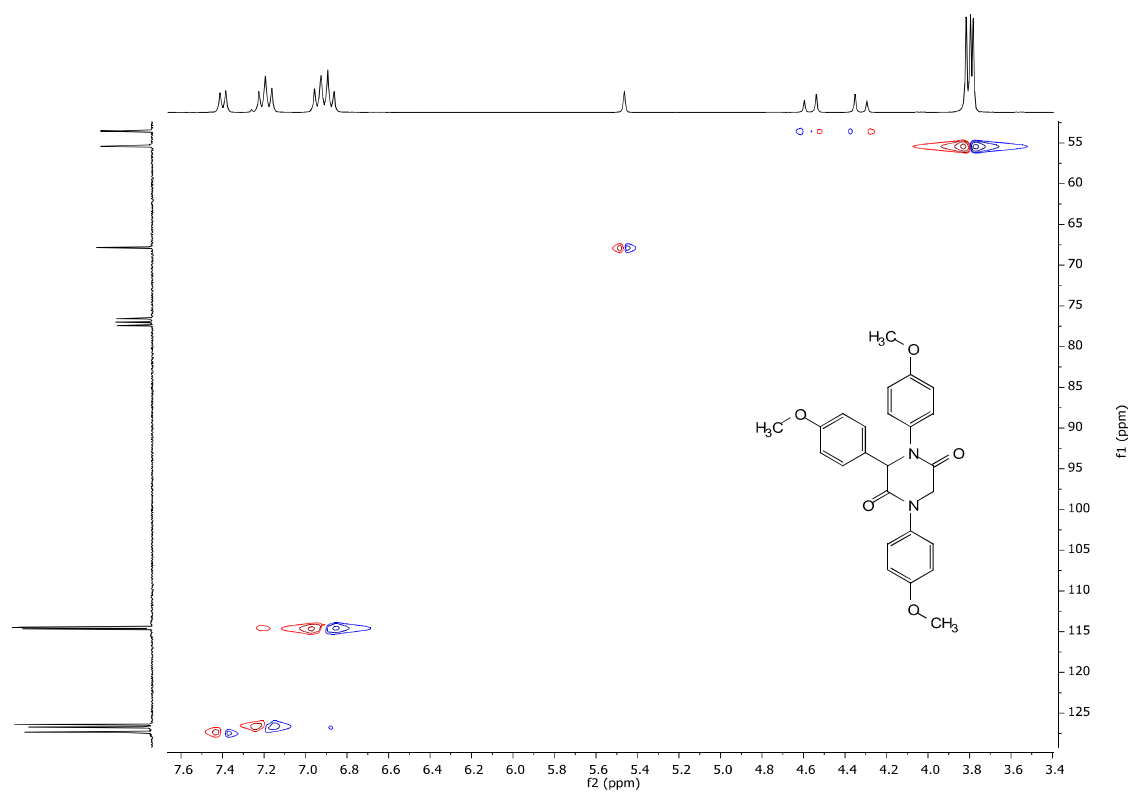


Figura S114: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, CDCl₃) para **d13**

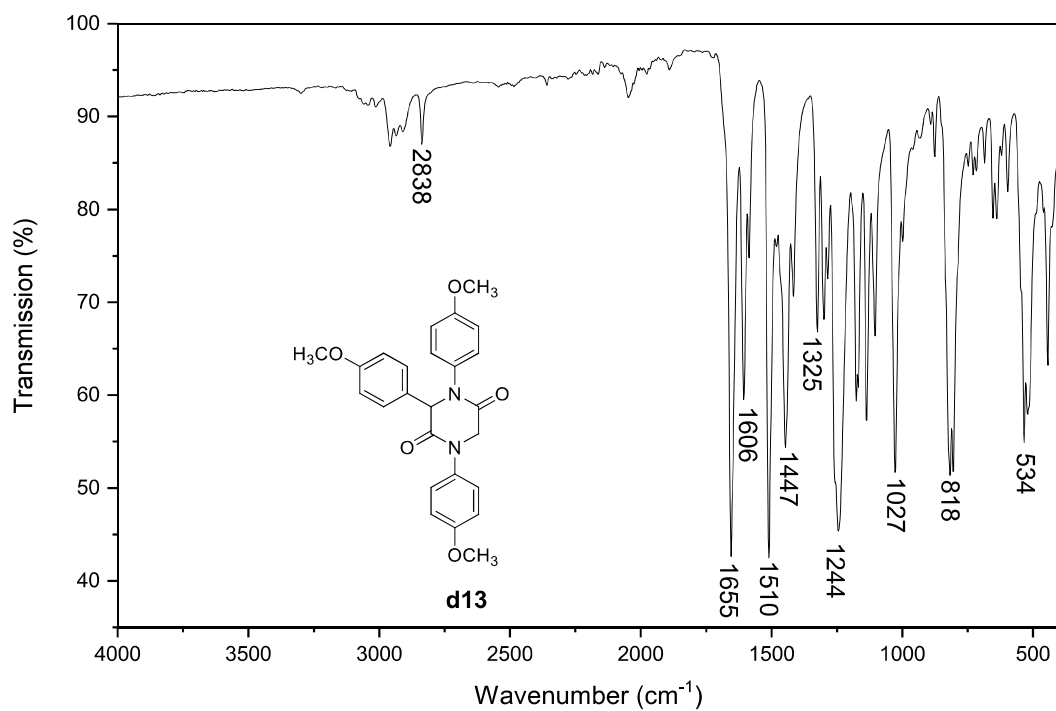


Figura S115: IR (ATR) para **d13**

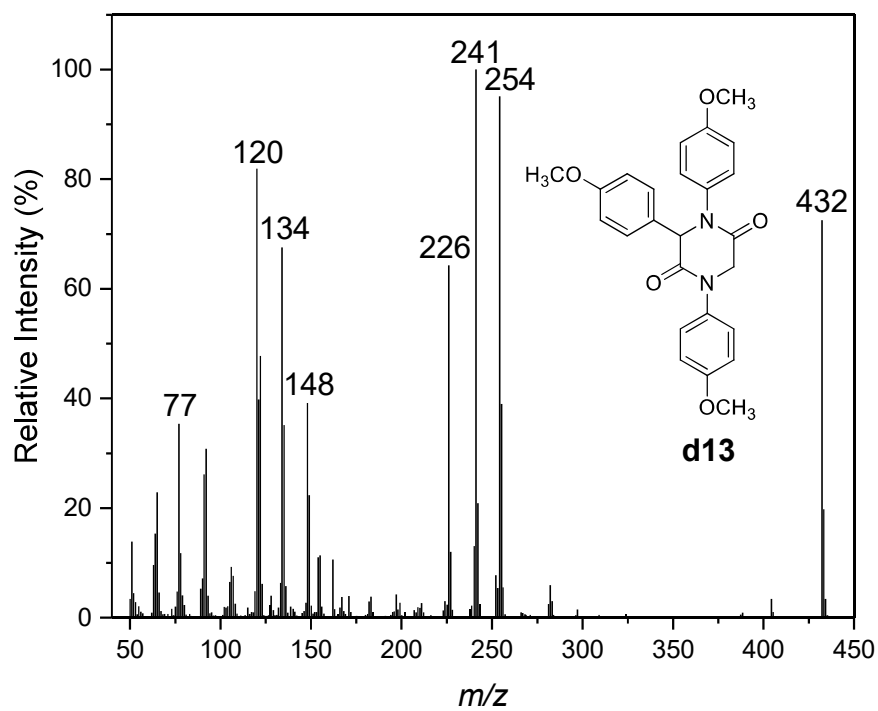


Figura S116: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d13**

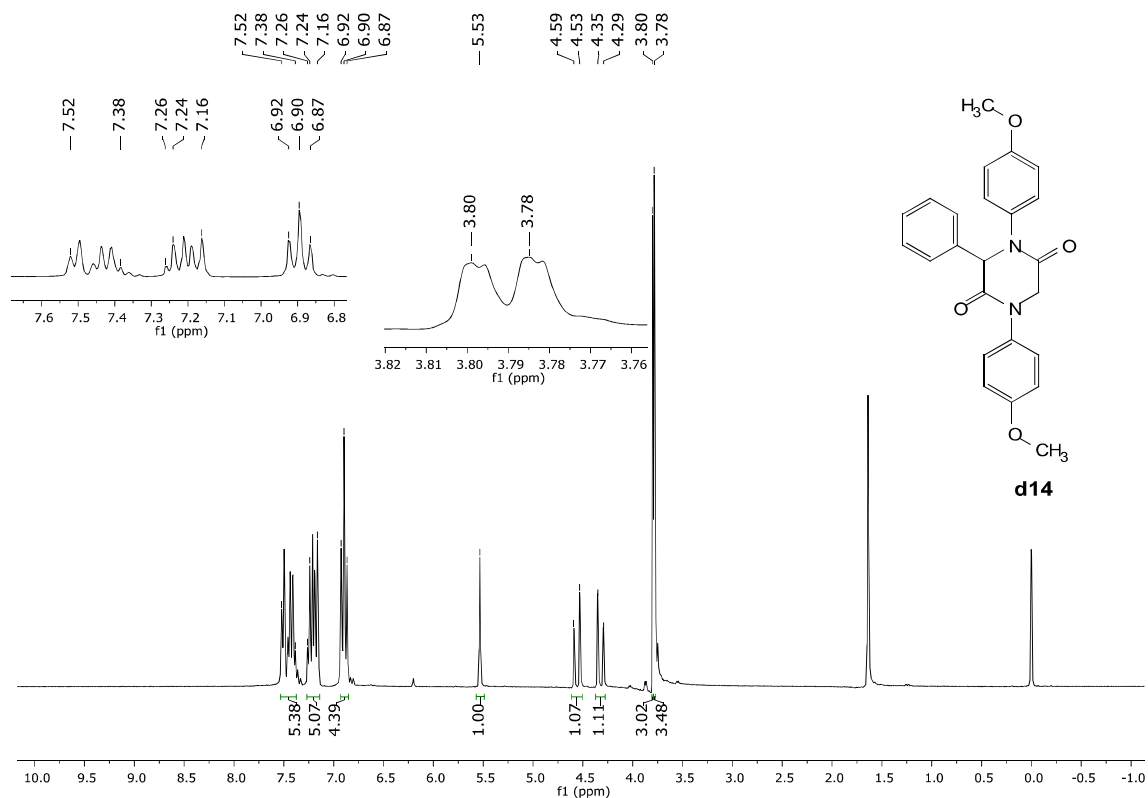


Figura S117: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para d14

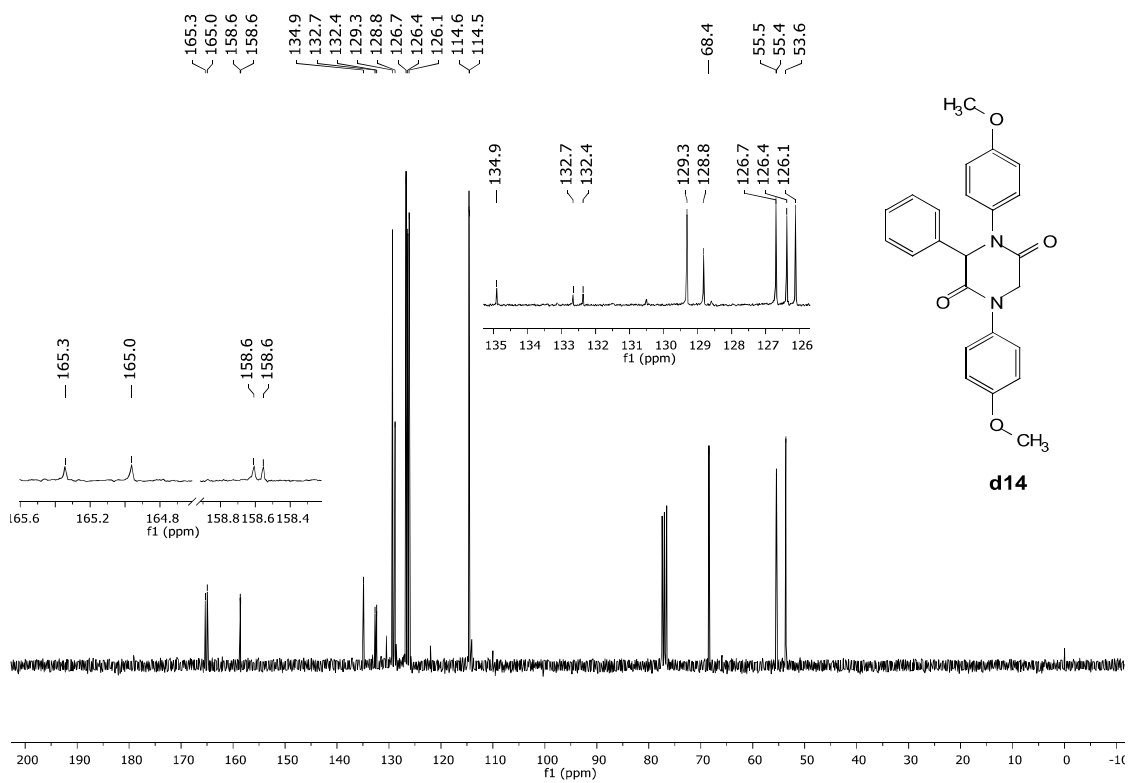


Figura S118: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para d14

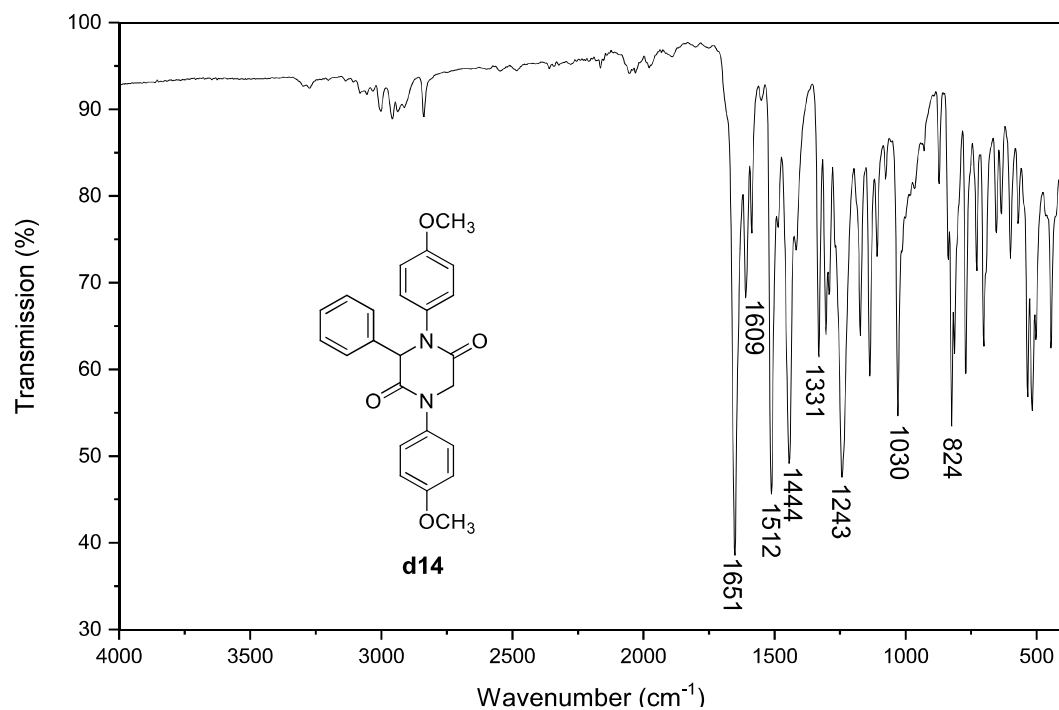


Figura S119: IR (ATR) para **d14**

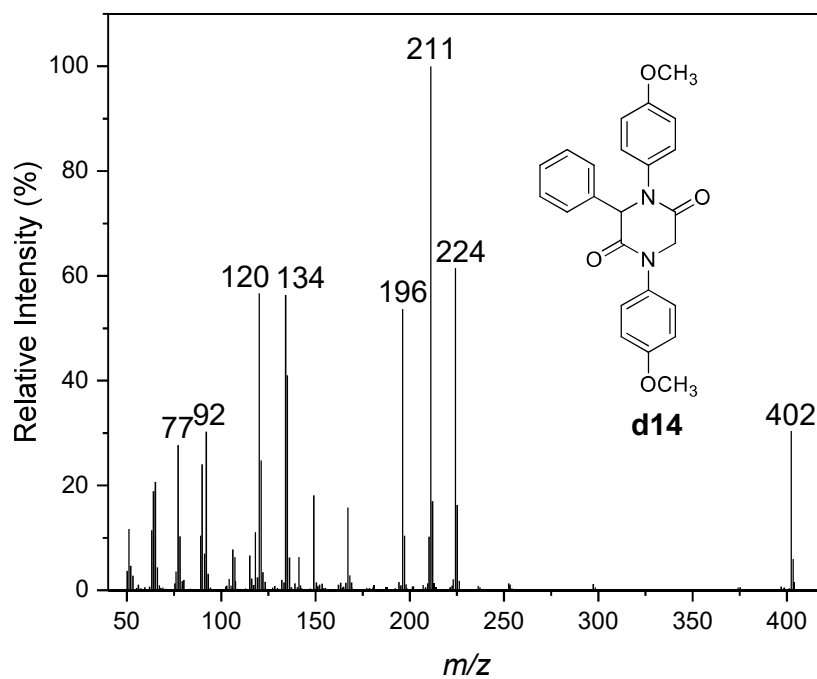


Figura S120: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d14**

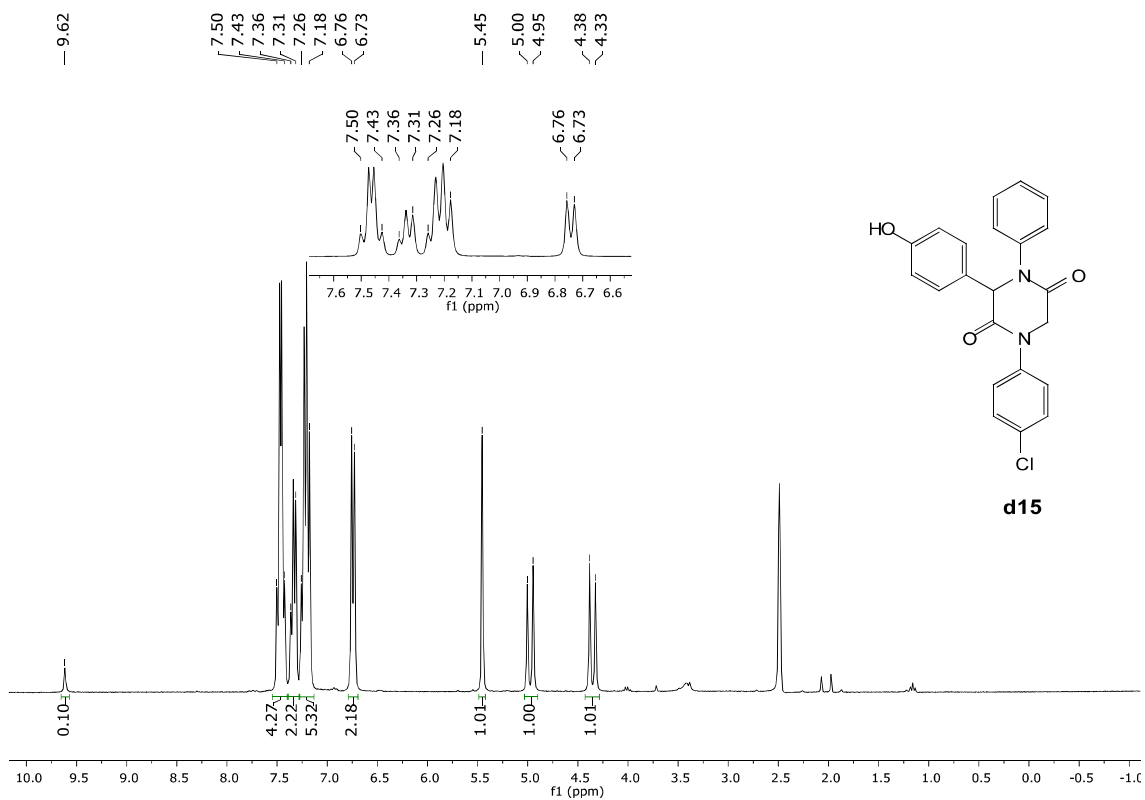


Figura S121: RMN de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para **d15**

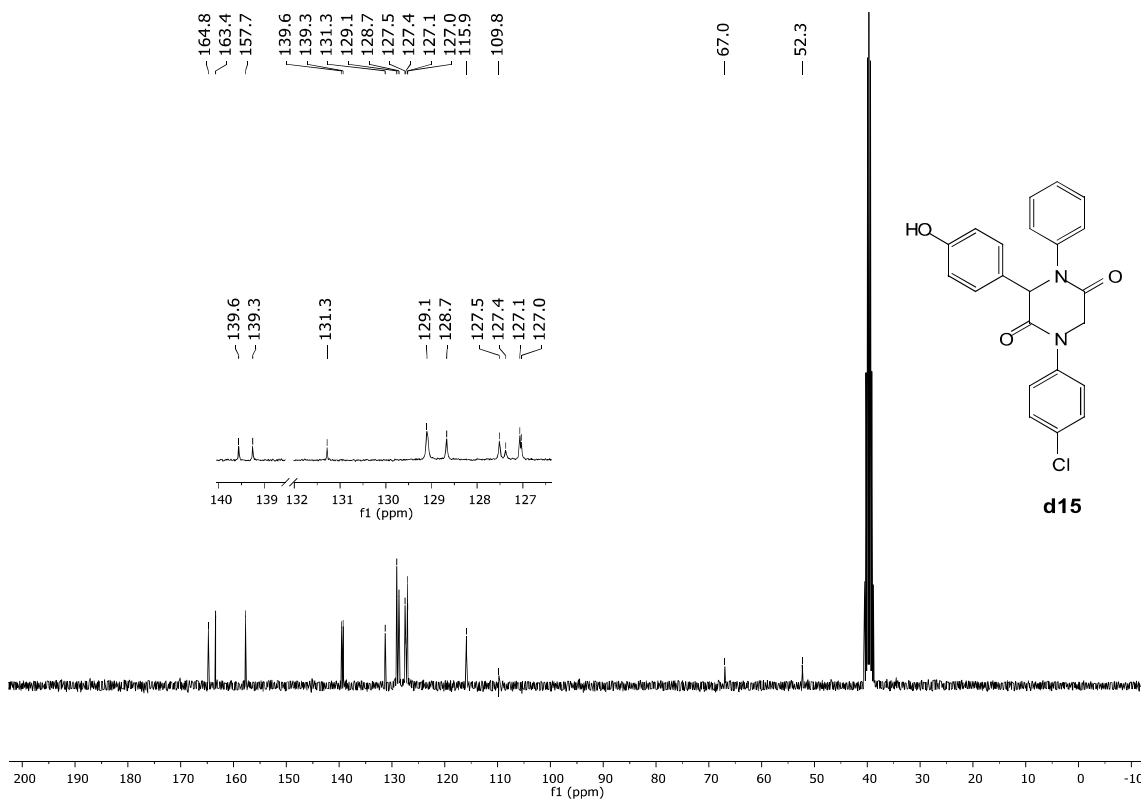


Figura S122: RMN de ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) para **d15**

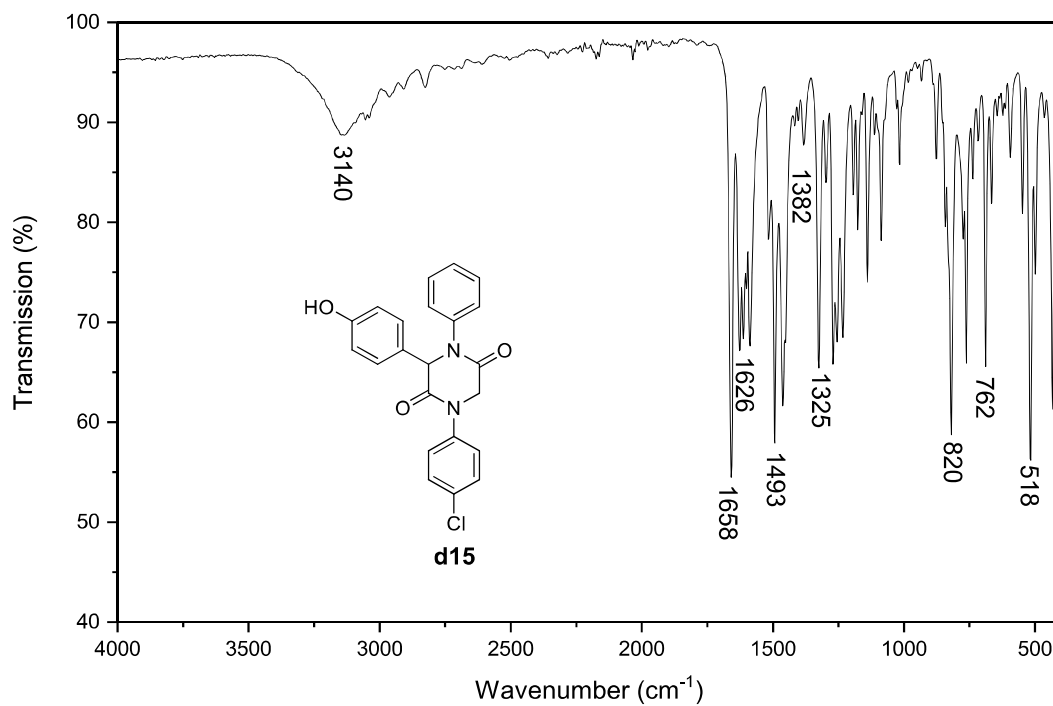


Figura S123: IR (ATR) para **d15**

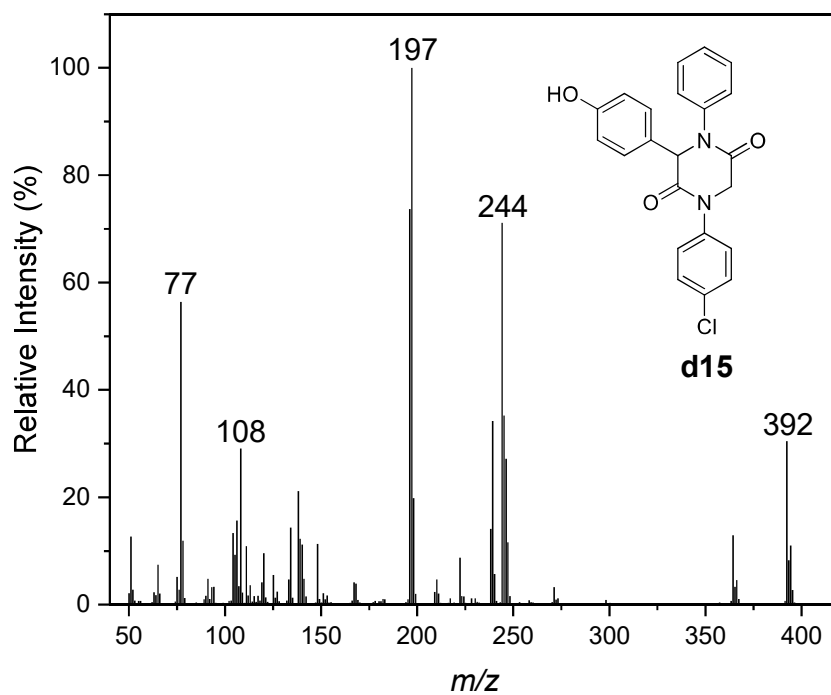


Figura S124: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d15**

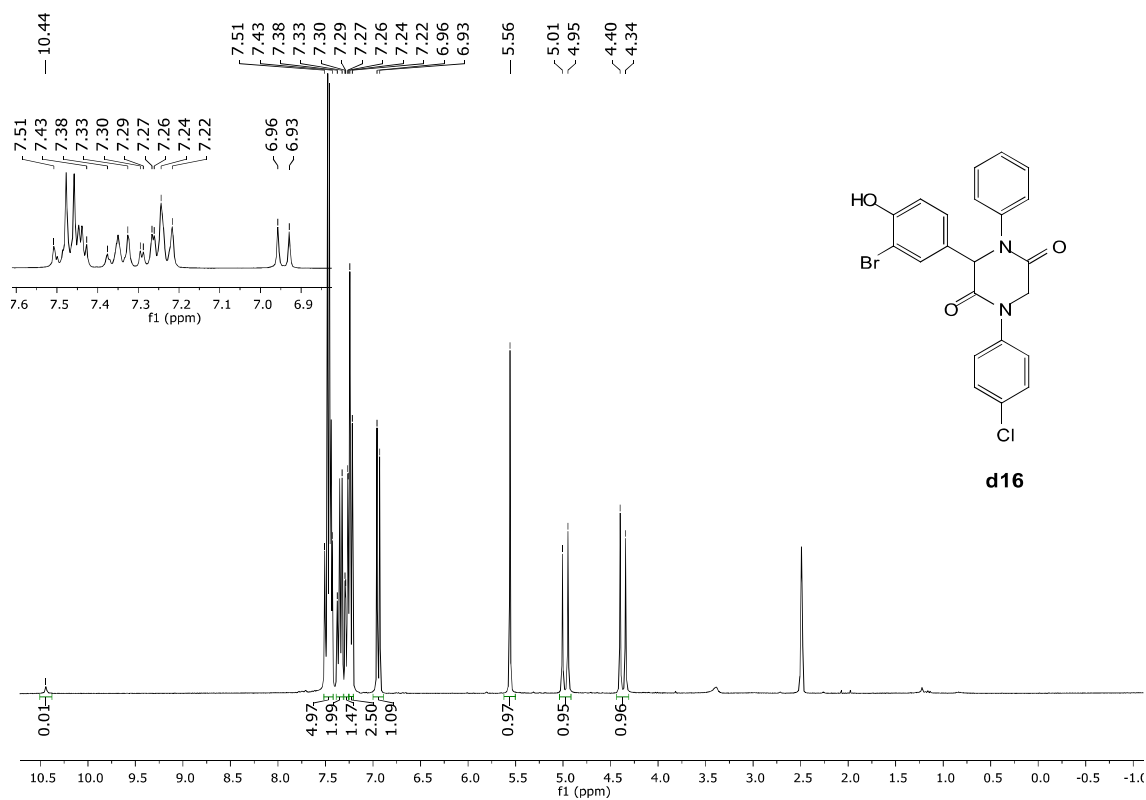


Figura S125: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) para d16

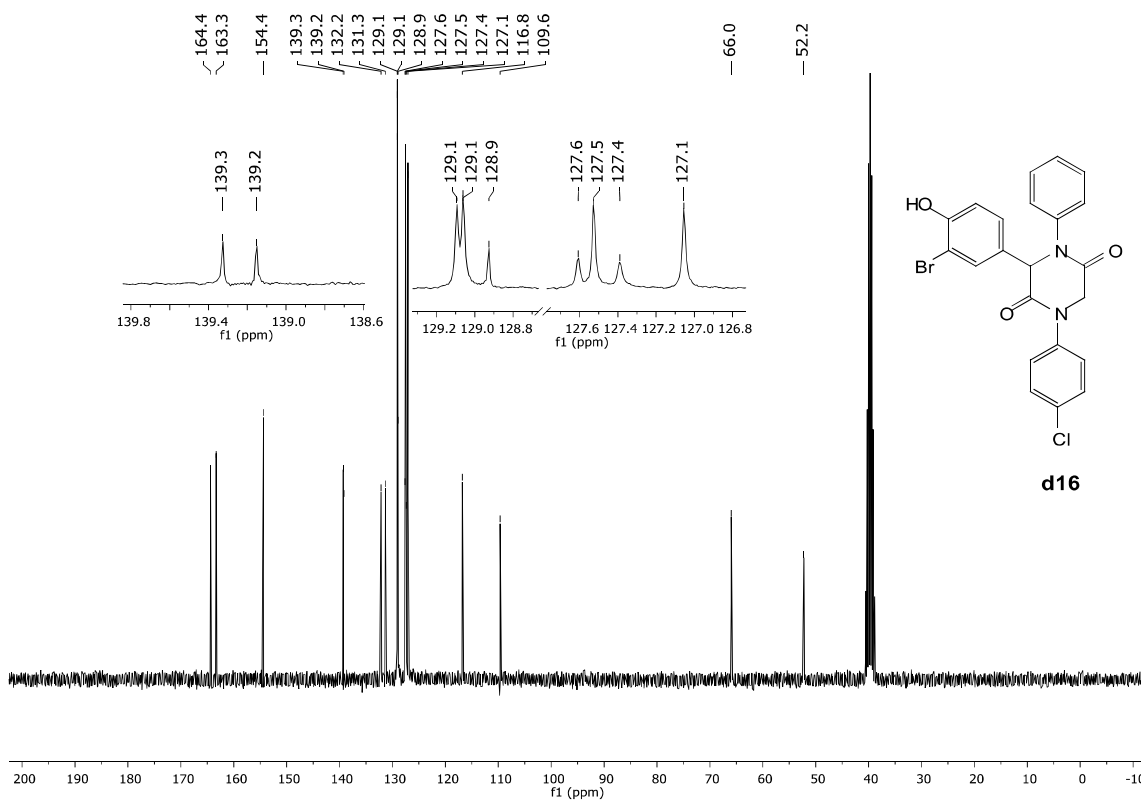


Figura S126: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) para d16

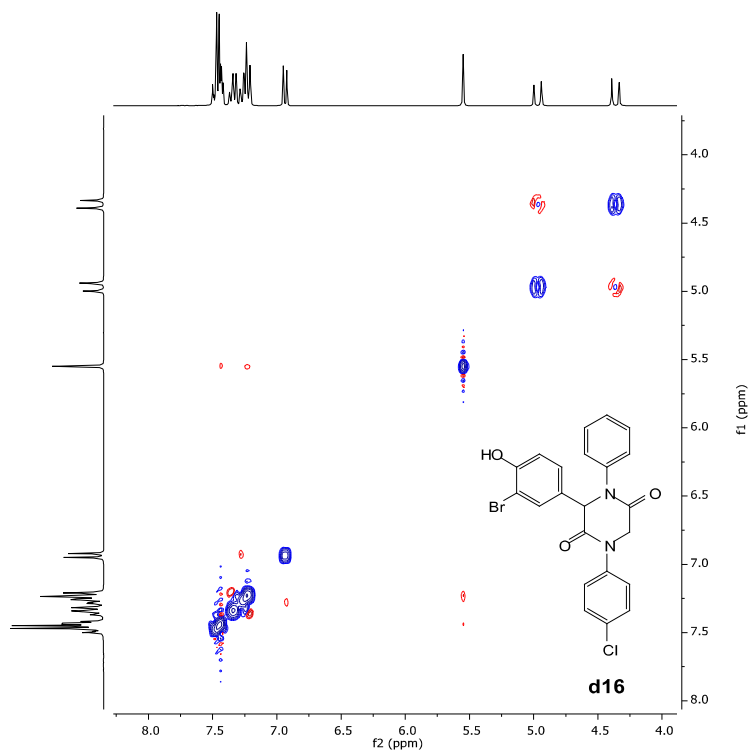


Figura S127: Mapa de contorno H,H-NOESY (300 MHz, DMSO-d₆) para **d16**

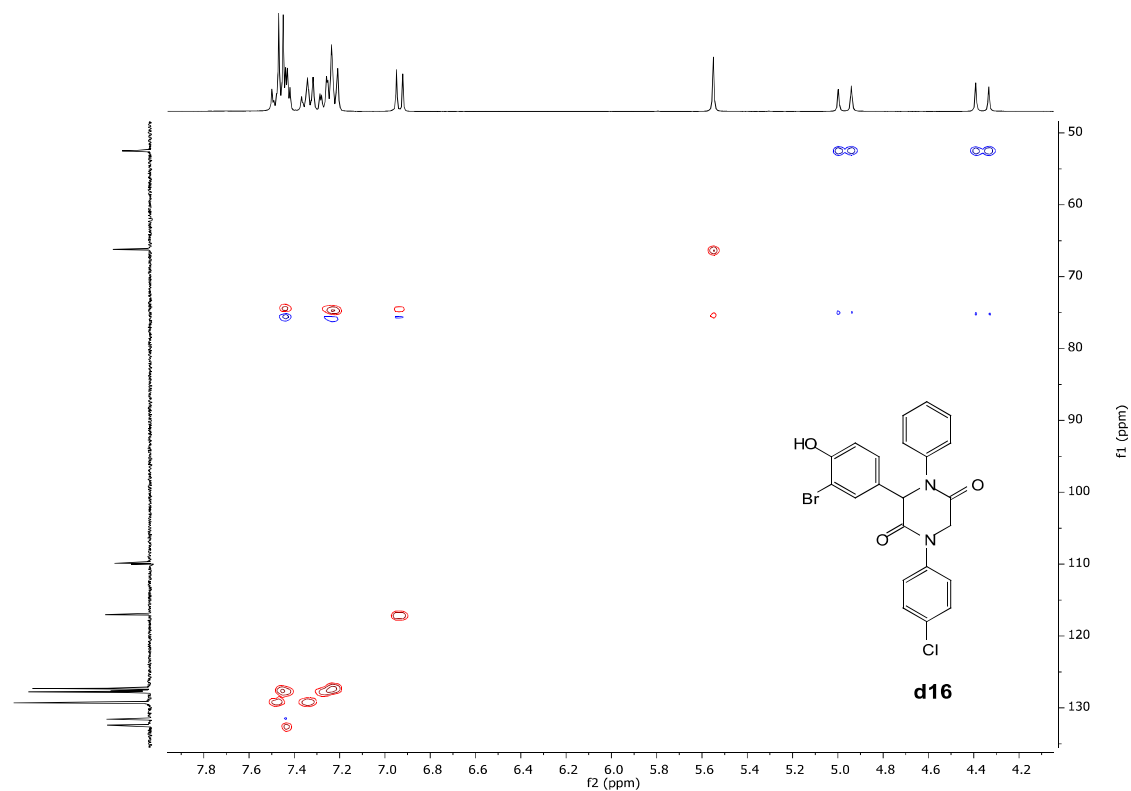


Figura S128: Mapa de contorno H,C-HSQC (300, 75 MHz, DMSO-d₆) para **d16**

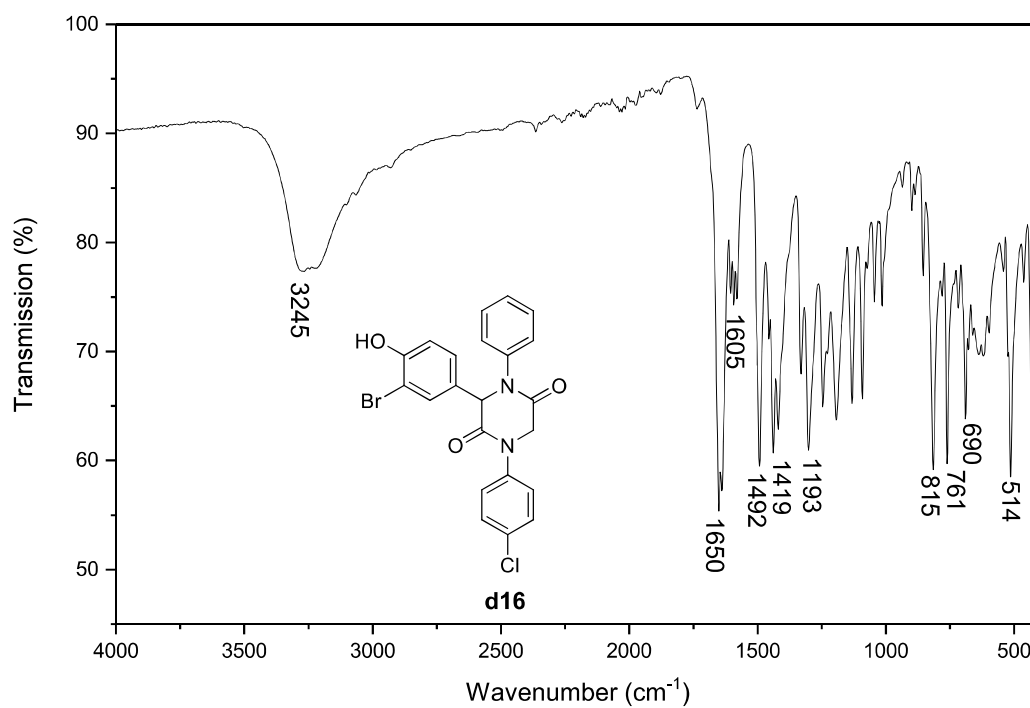


Figura S129: IR (ATR) para **d16**

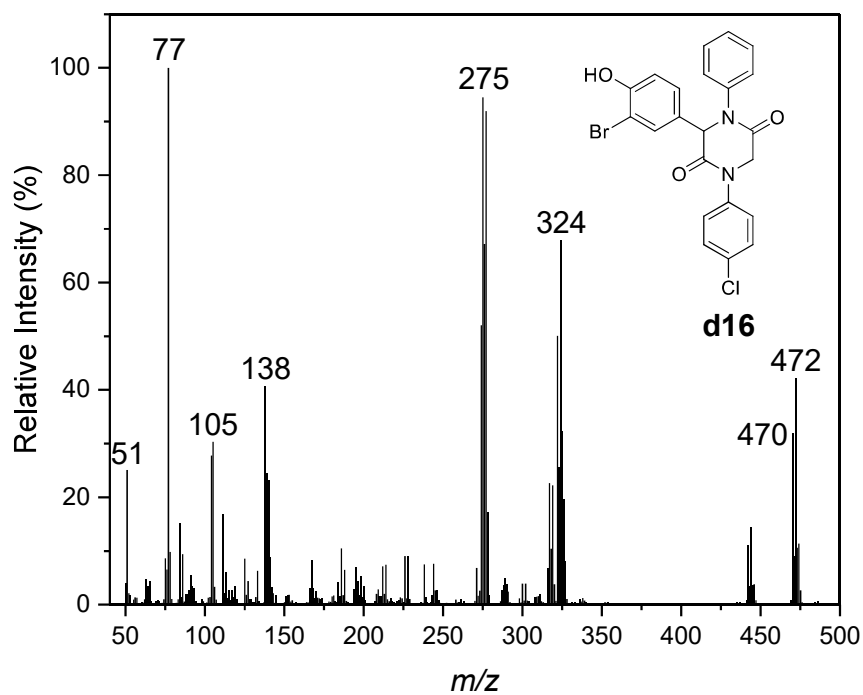


Figura S130: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d16**

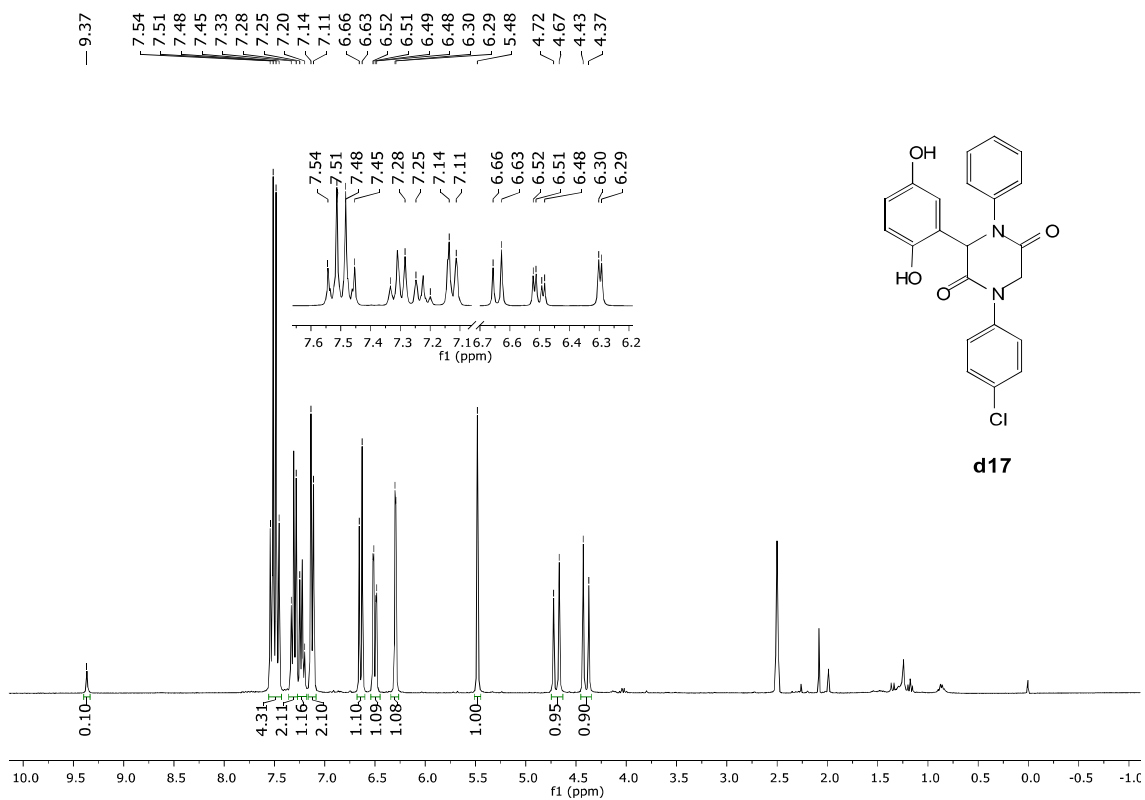


Figura S131: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) para **d17**

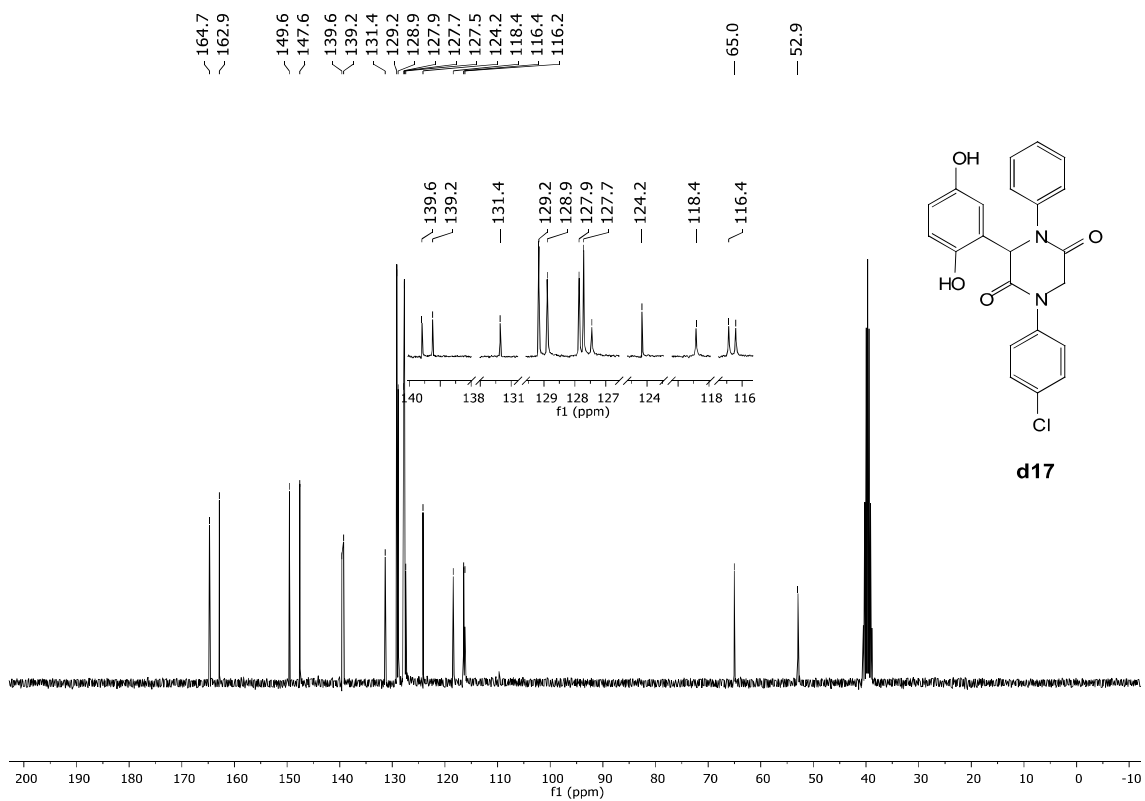


Figura S132: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) para **d17**

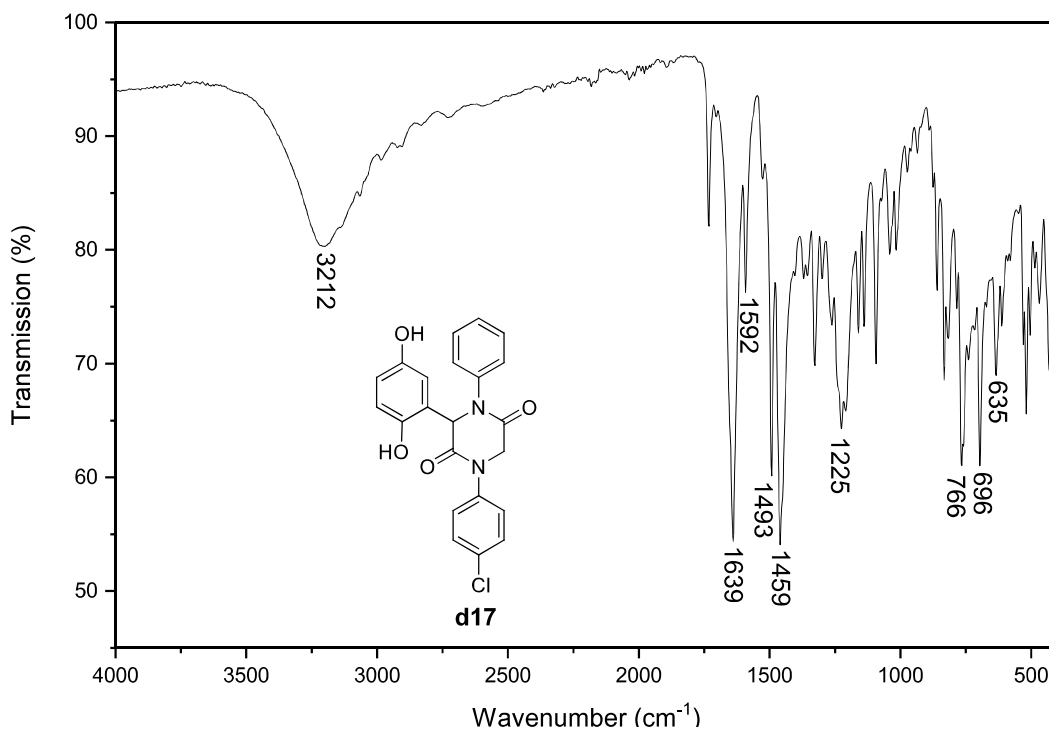


Figura S133: IR (ATR) para **d17**

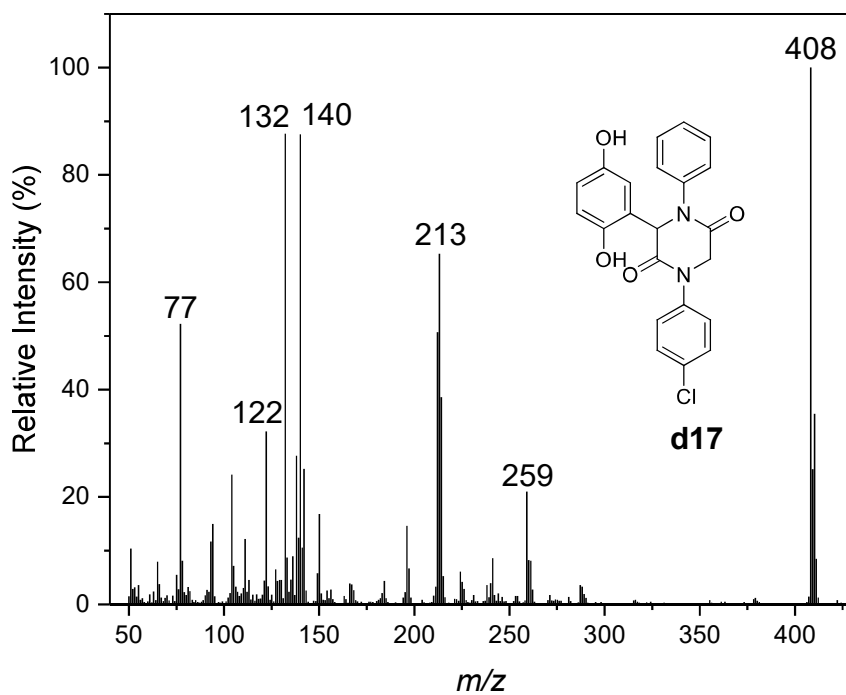


Figura S134: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d17**

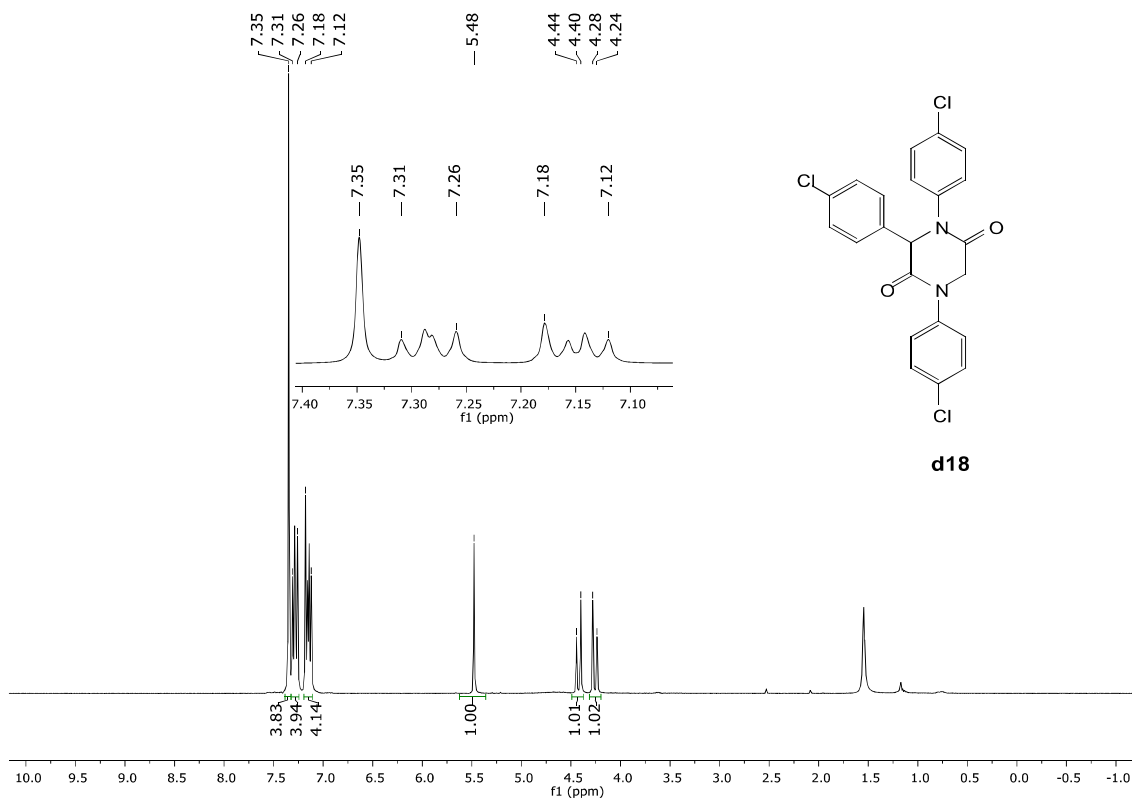


Figura S135: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para **d18**

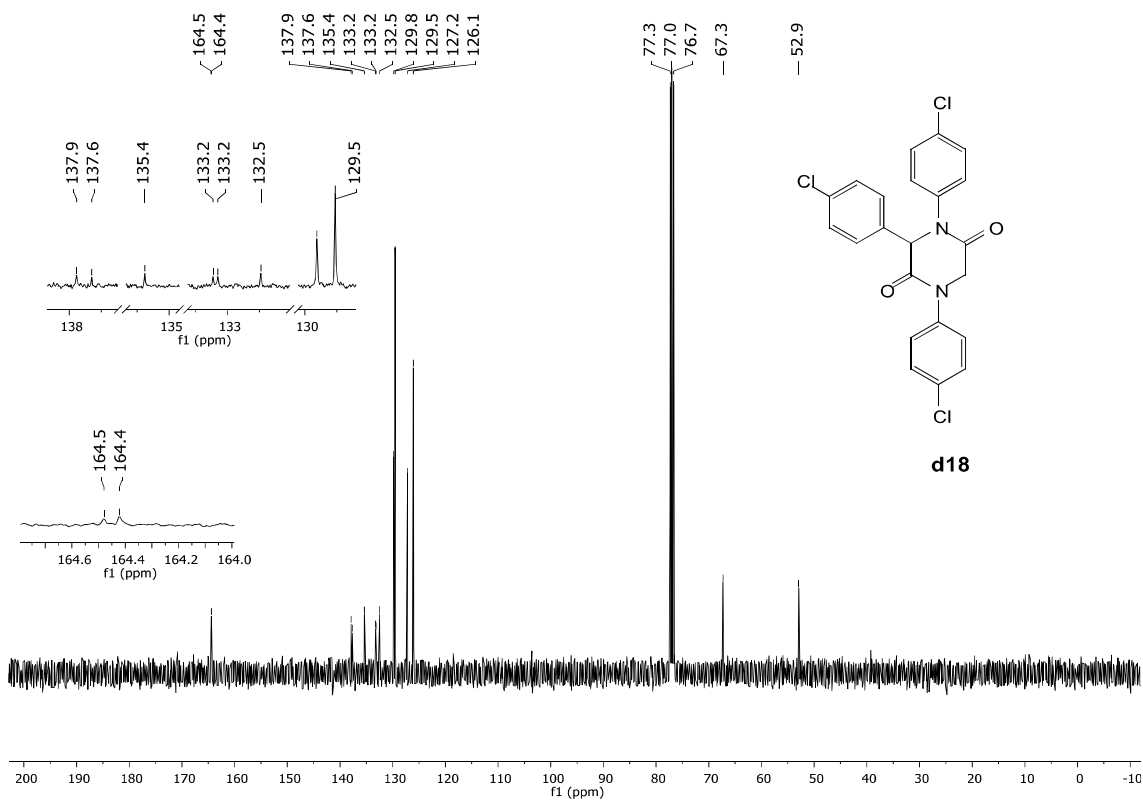


Figura S136: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para **d18**

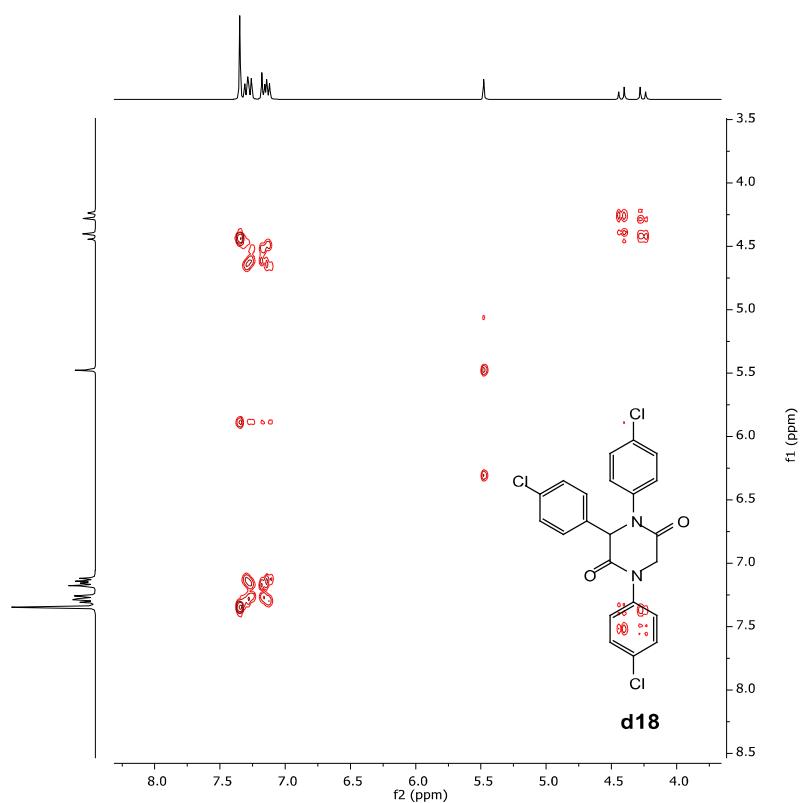


Figura S137: Mapa de contorno H,H-COSY (400 MHz, CDCl₃) para **d18**

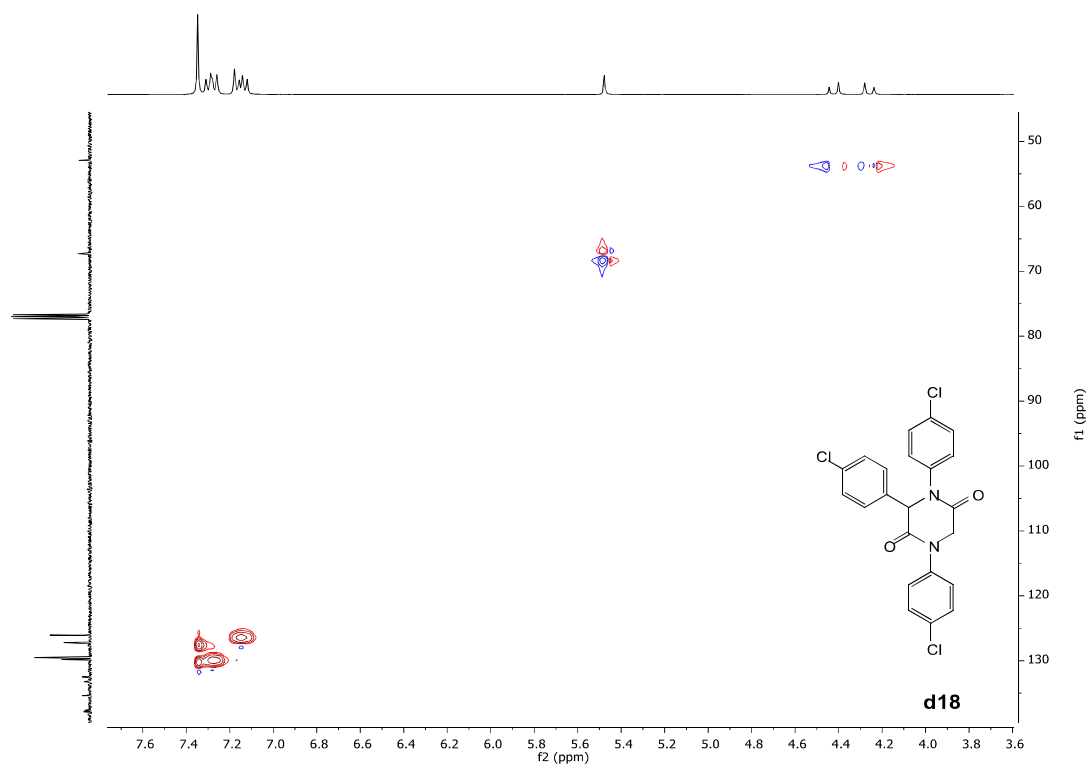


Figura S138: Mapa de contorno H,C-HMQC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d18**

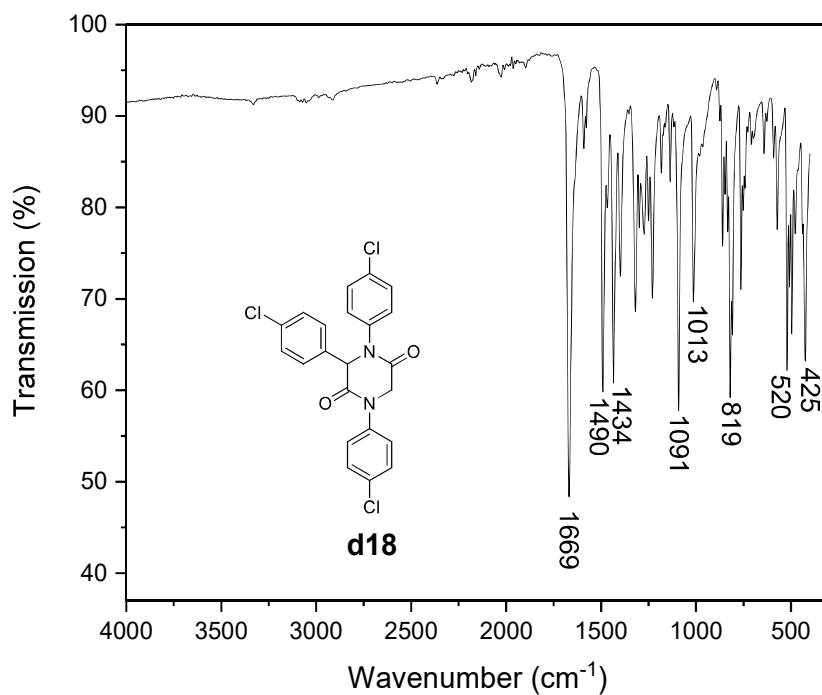


Figura S139: IR (ATR) para **d18**

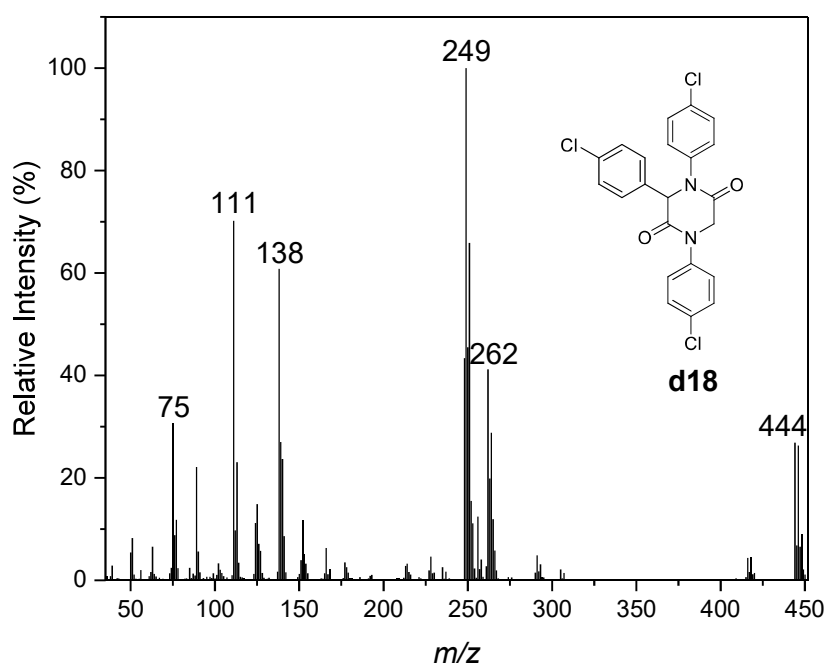


Figura S140: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d18**

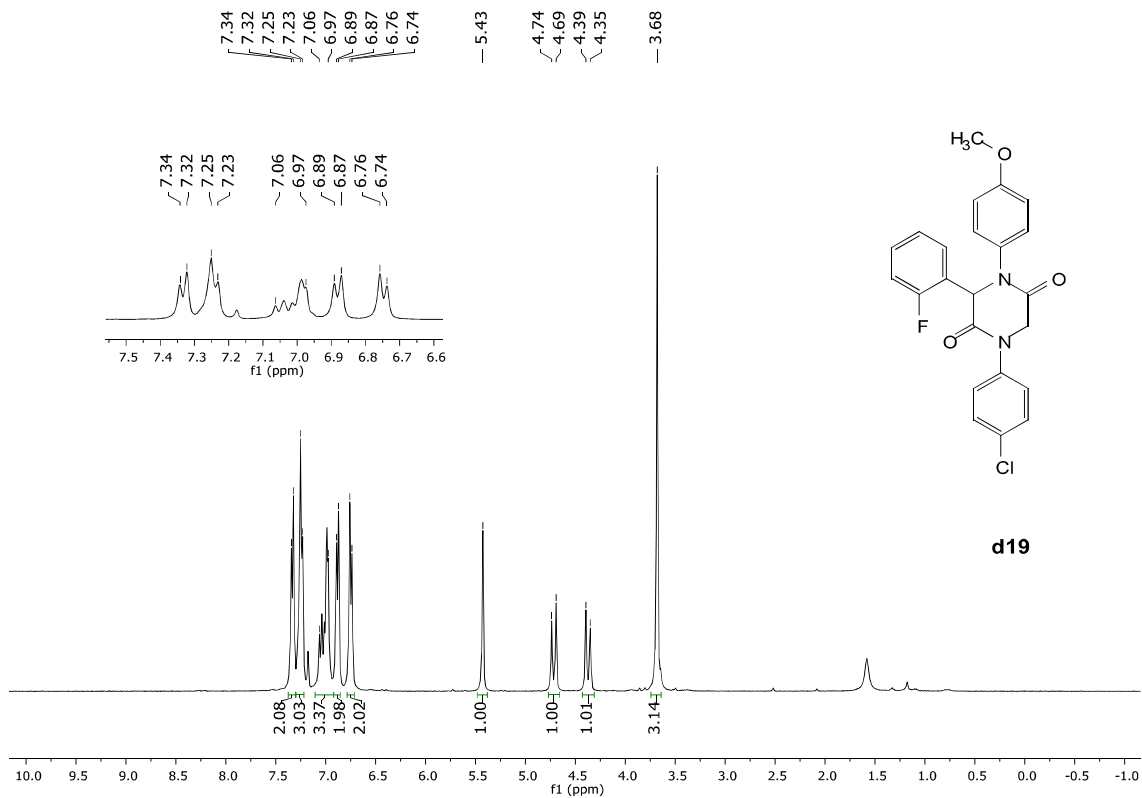


Figura S141: RMN de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) para **d19**

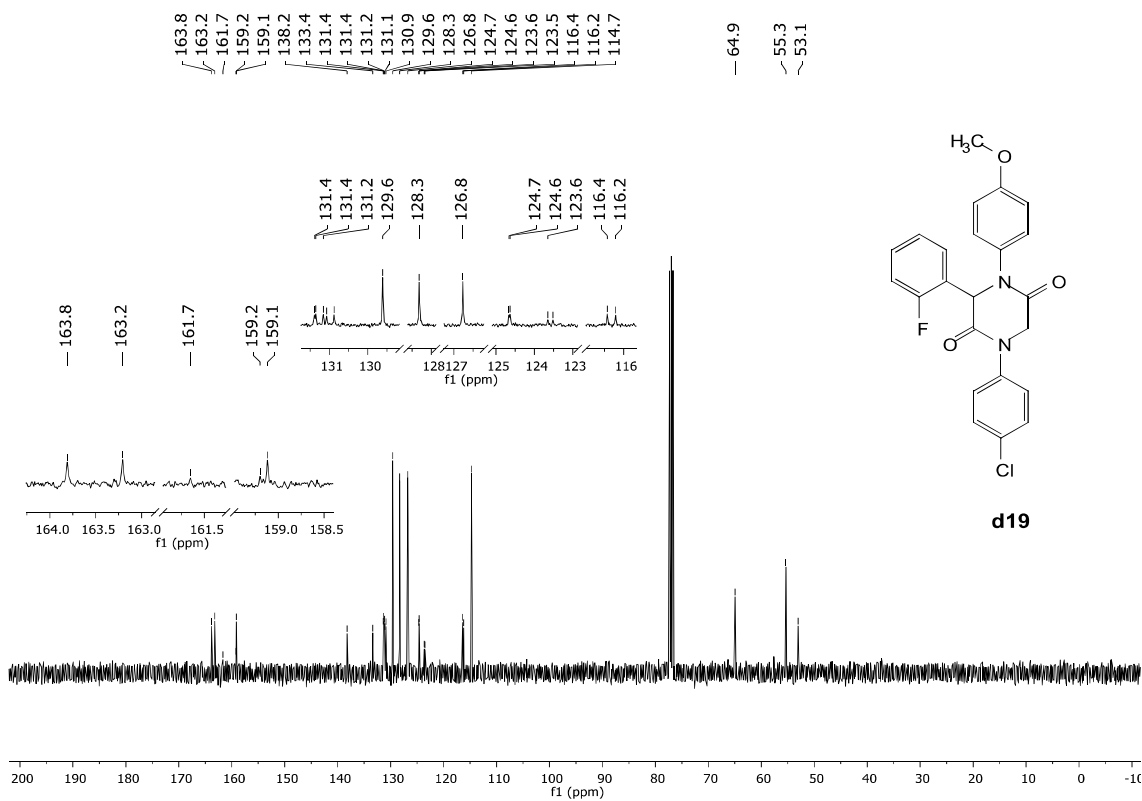


Figura S142: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para **d19**

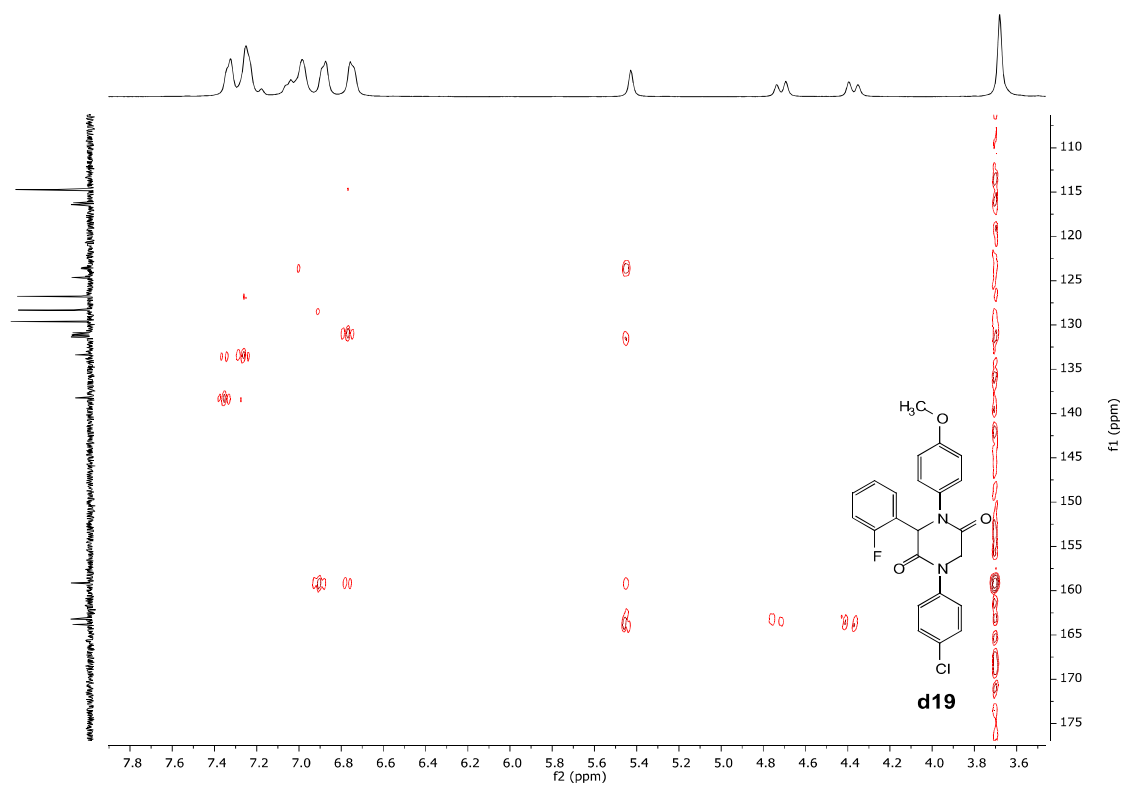


Figura S143: Mapa de contorno H,C-HMBC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d19**

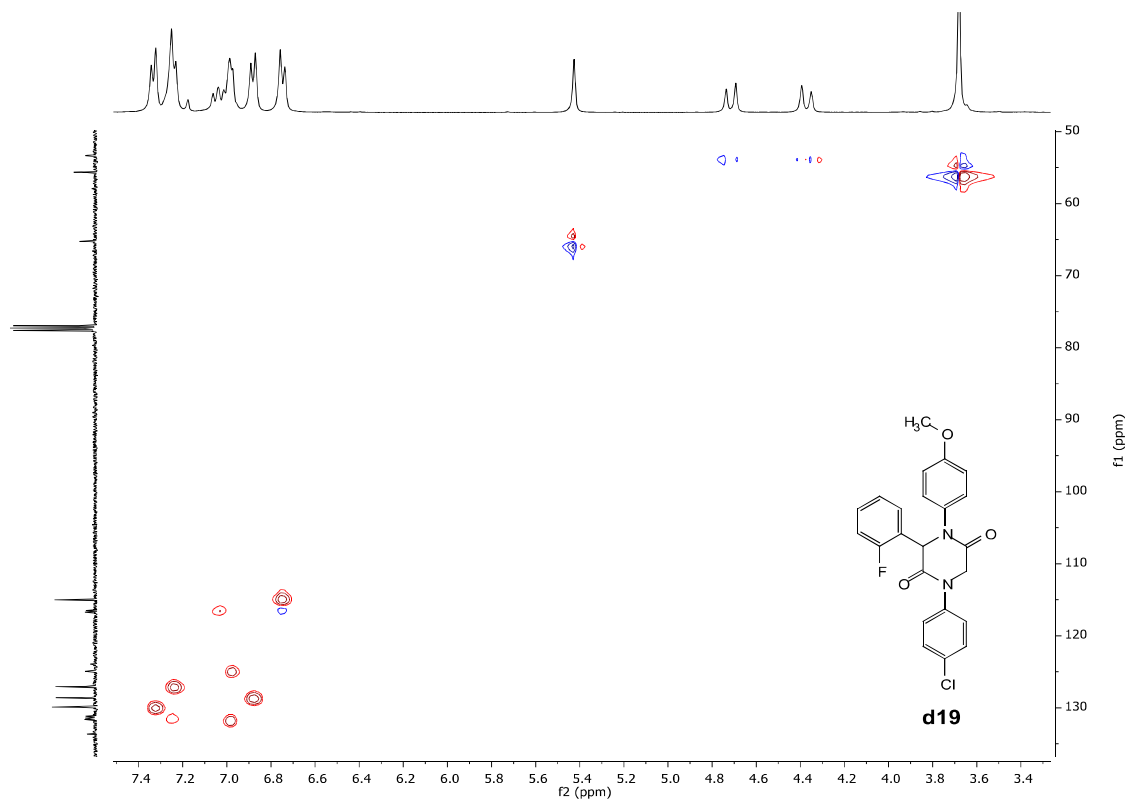


Figura S144: Mapa de contorno H,C-HMQC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d19**

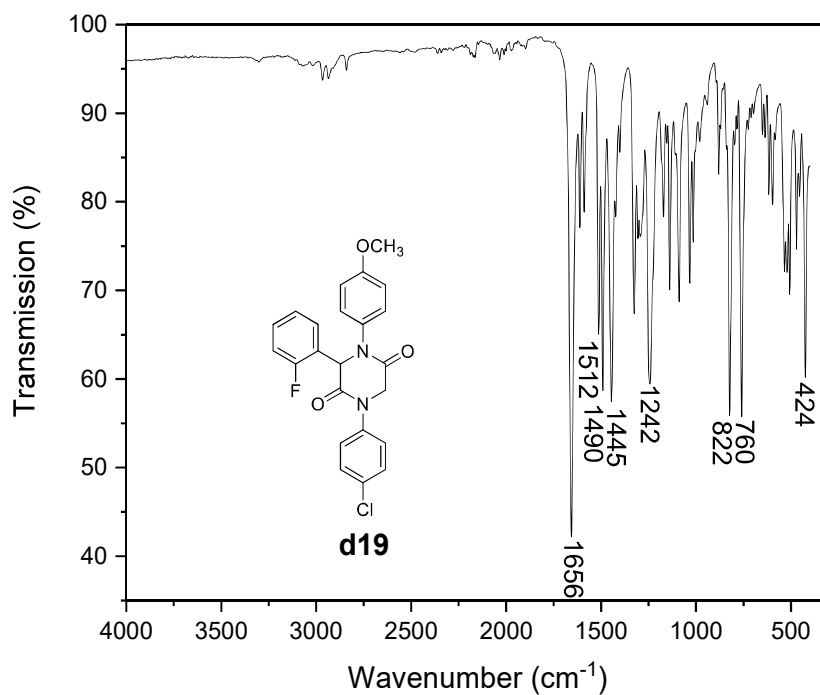


Figura S145: IR (ATR) para **d19**

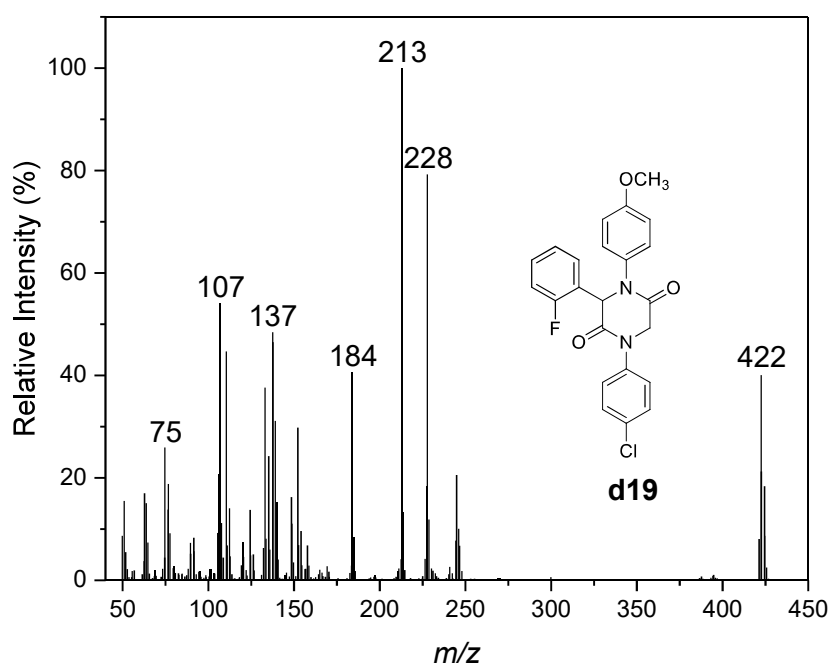


Figura S146: MS (EI, 70 eV) para **d19**

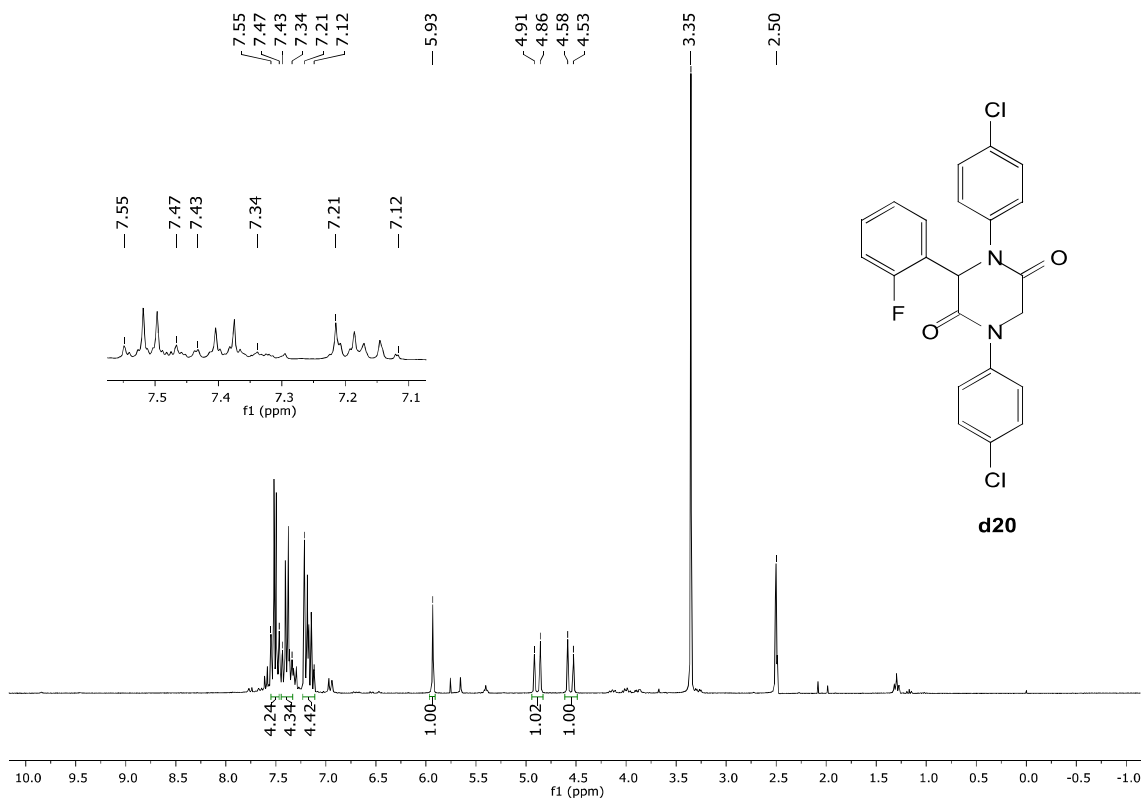


Figura S147: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) para **d20**

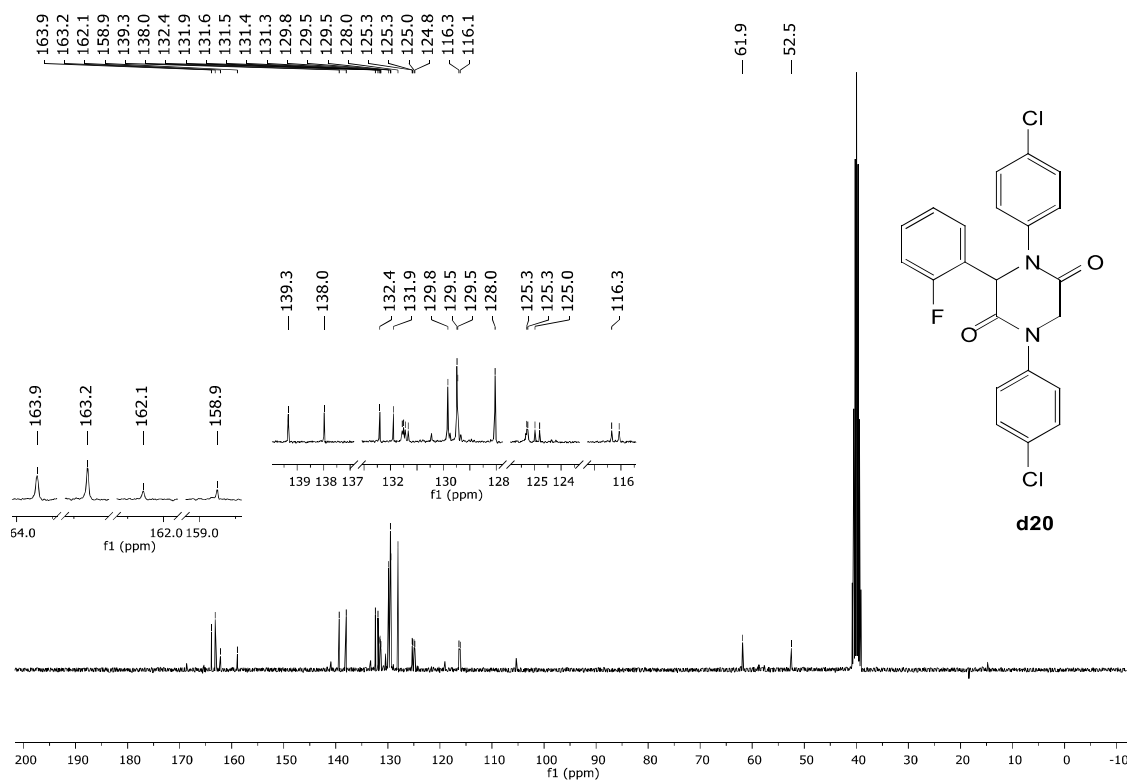


Figura S148: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) para **d20**

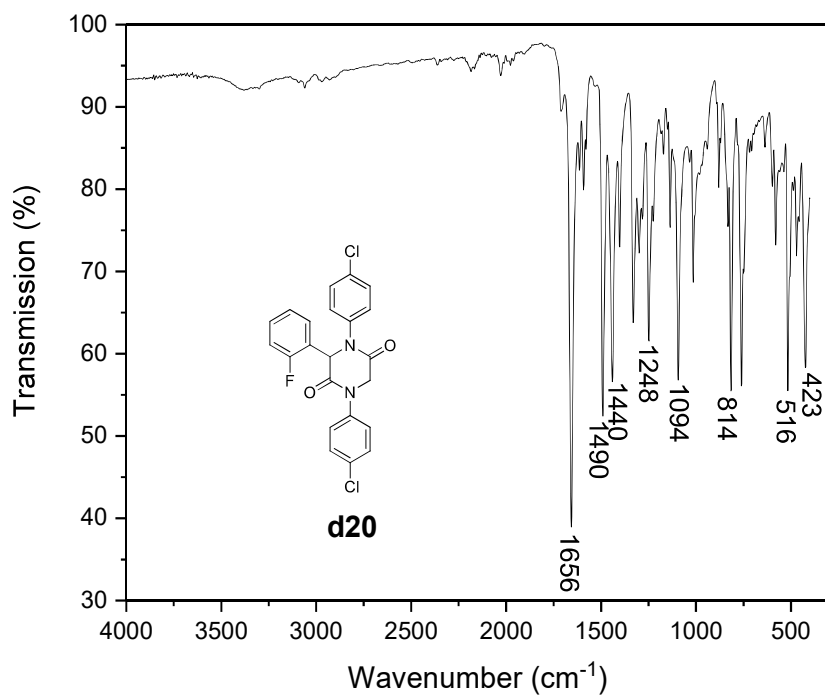


Figura S149: IR (ATR) para **d20**

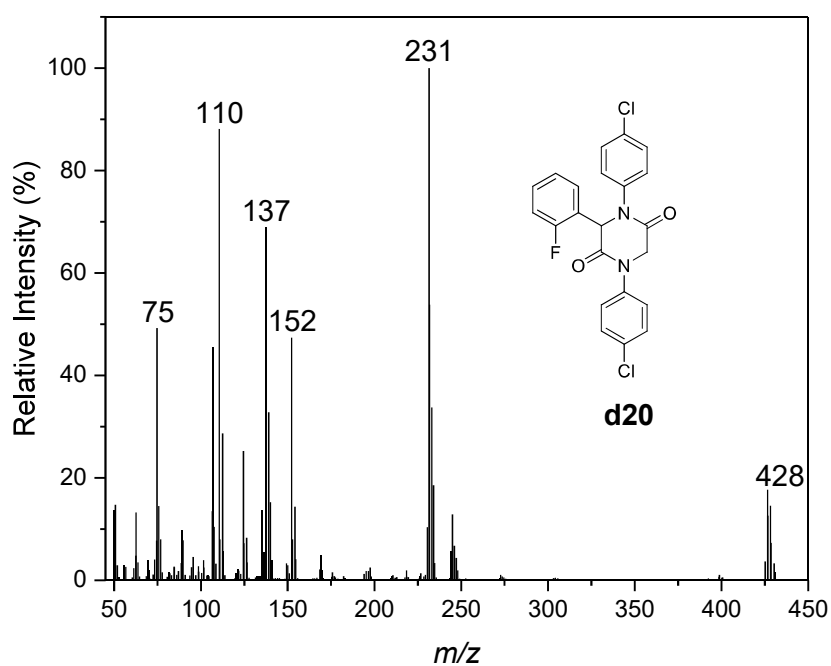


Figura S150: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d20**

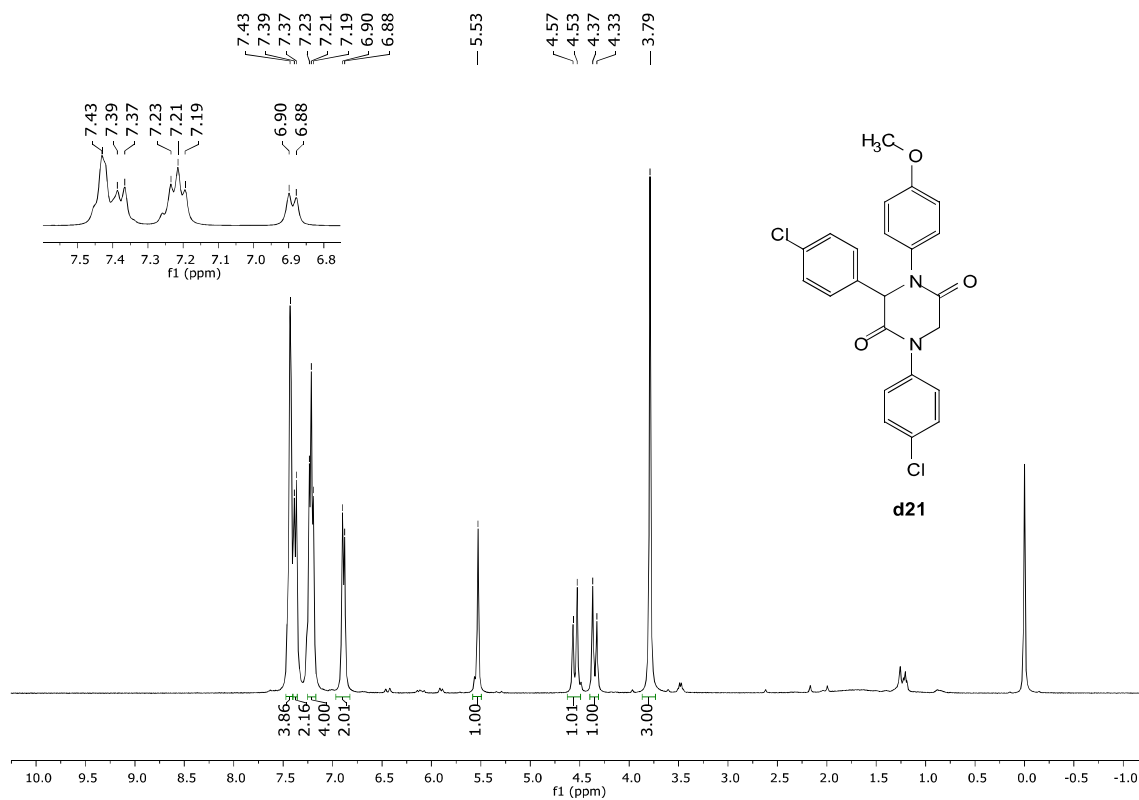


Figura S151: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para **d21**

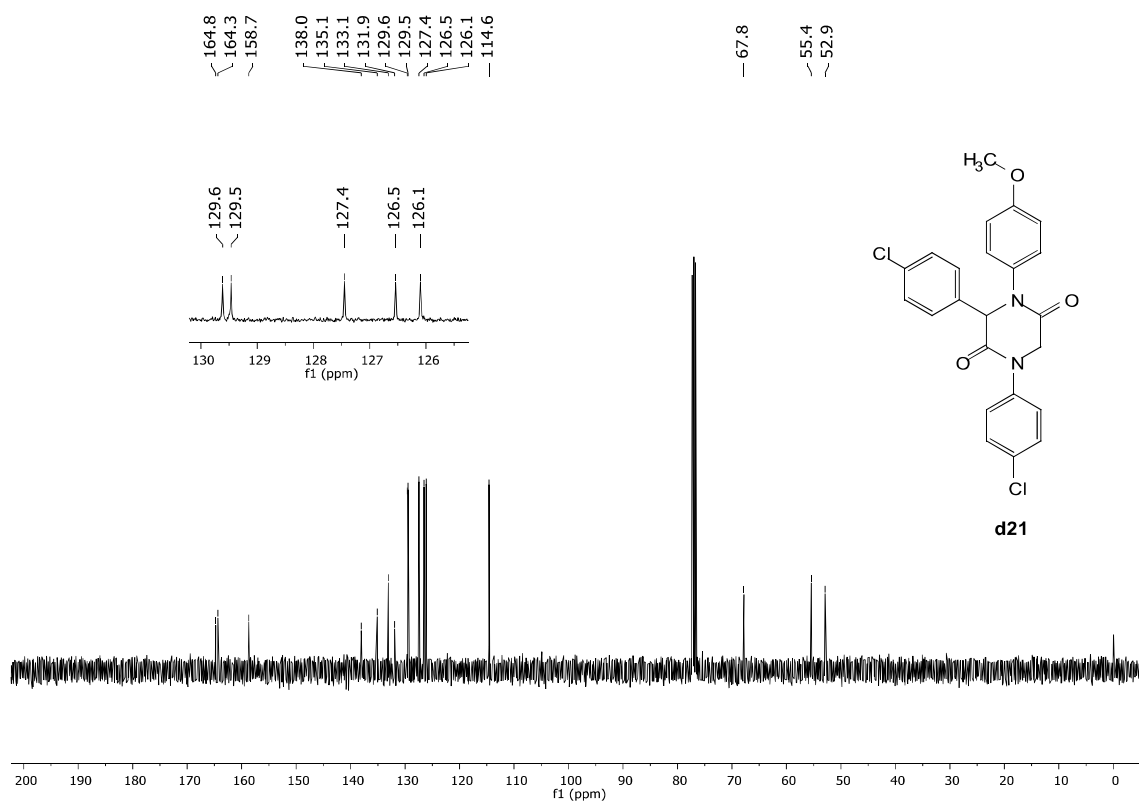


Figura S152: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para **d21**

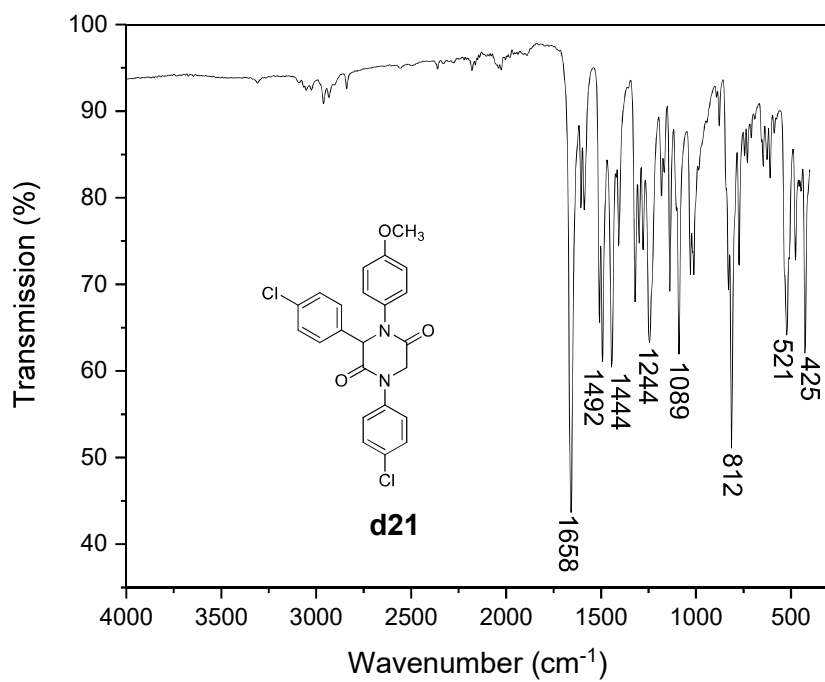


Figura S153: IR (ATR) para **d21**

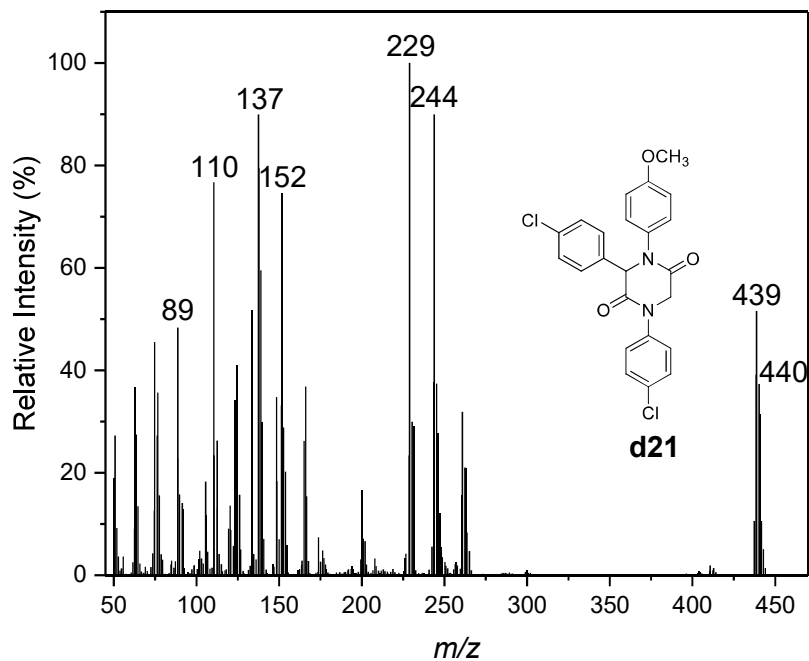


Figura S154: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d21**

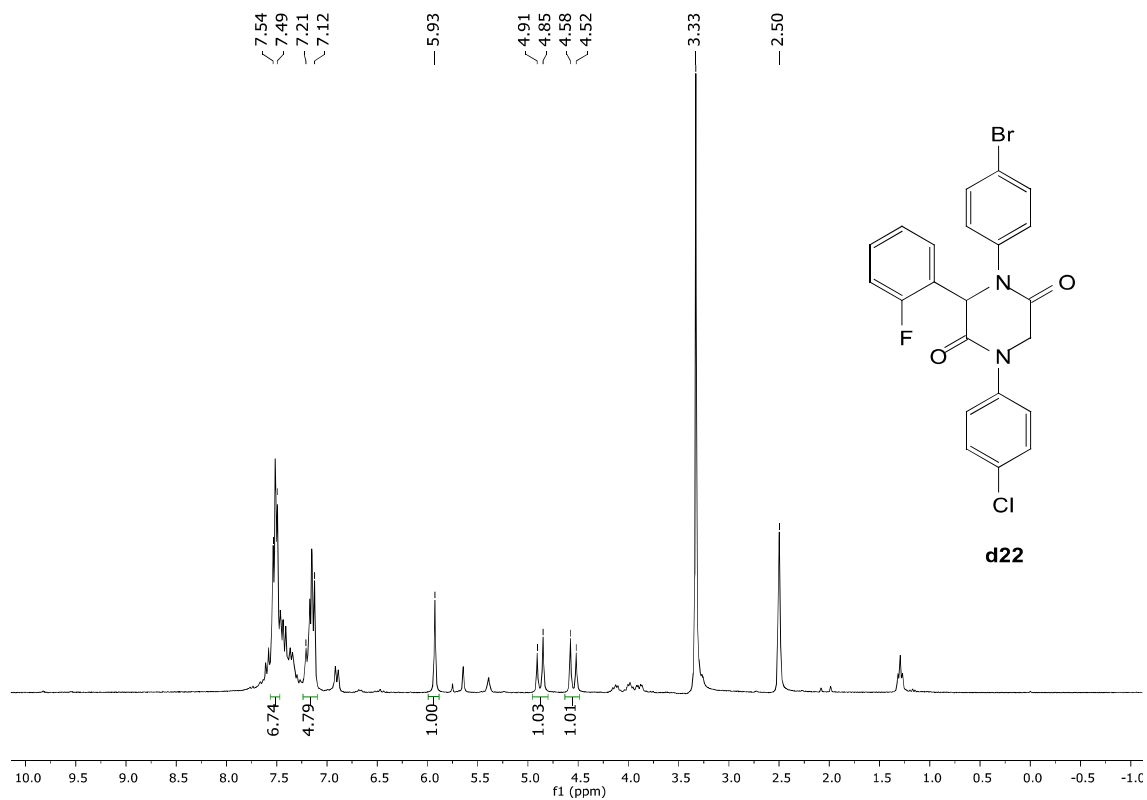


Figura S155: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) para **d22**

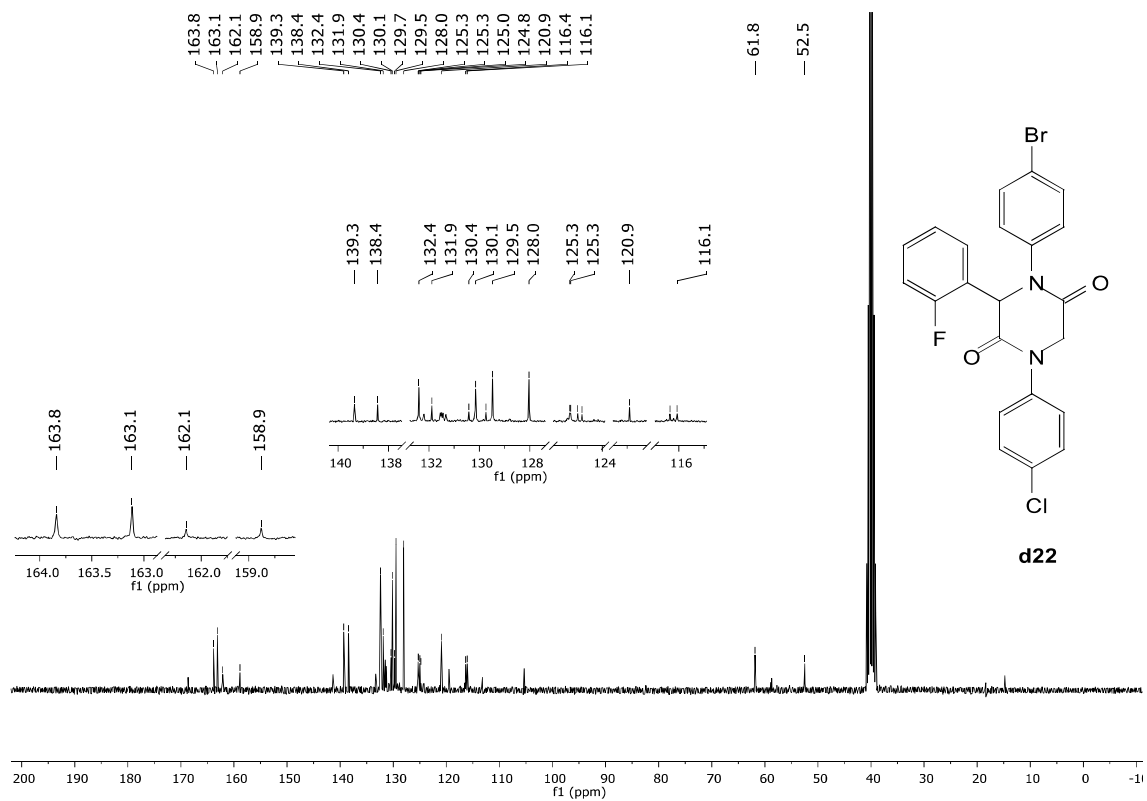


Figura S156: RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) para **d22**

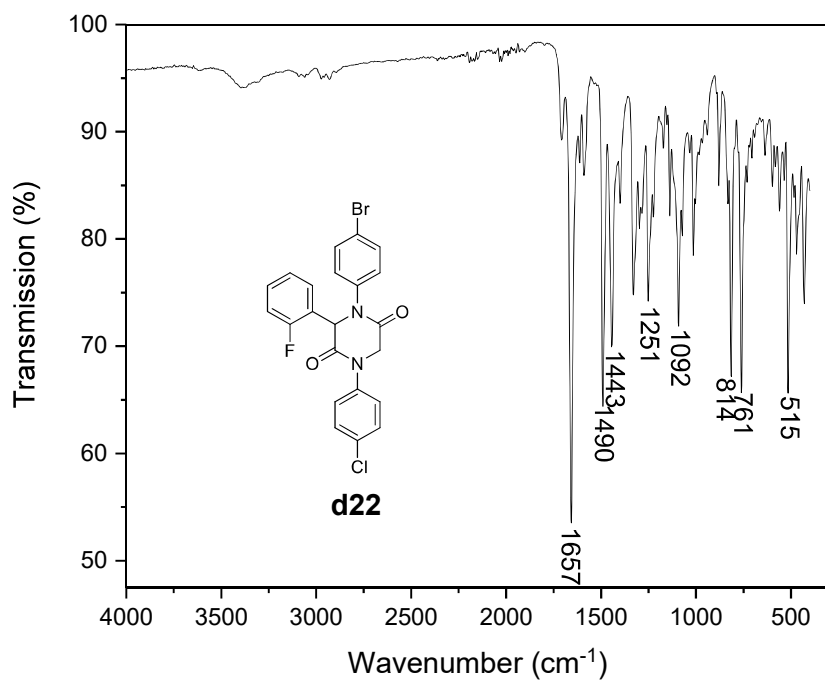


Figura S157: IR (ATR) para **d22**

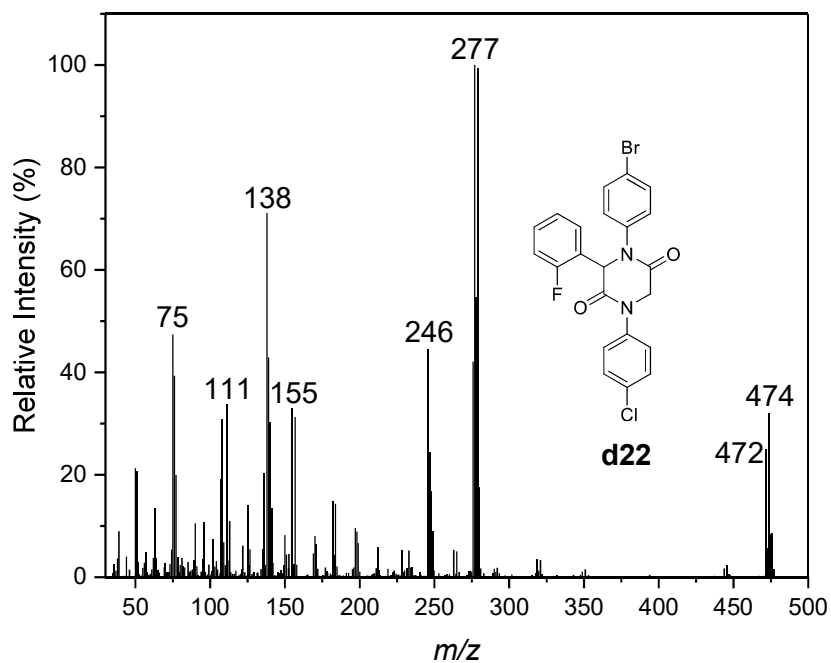


Figura S158: MS (EI, 70 eV) para **d22**

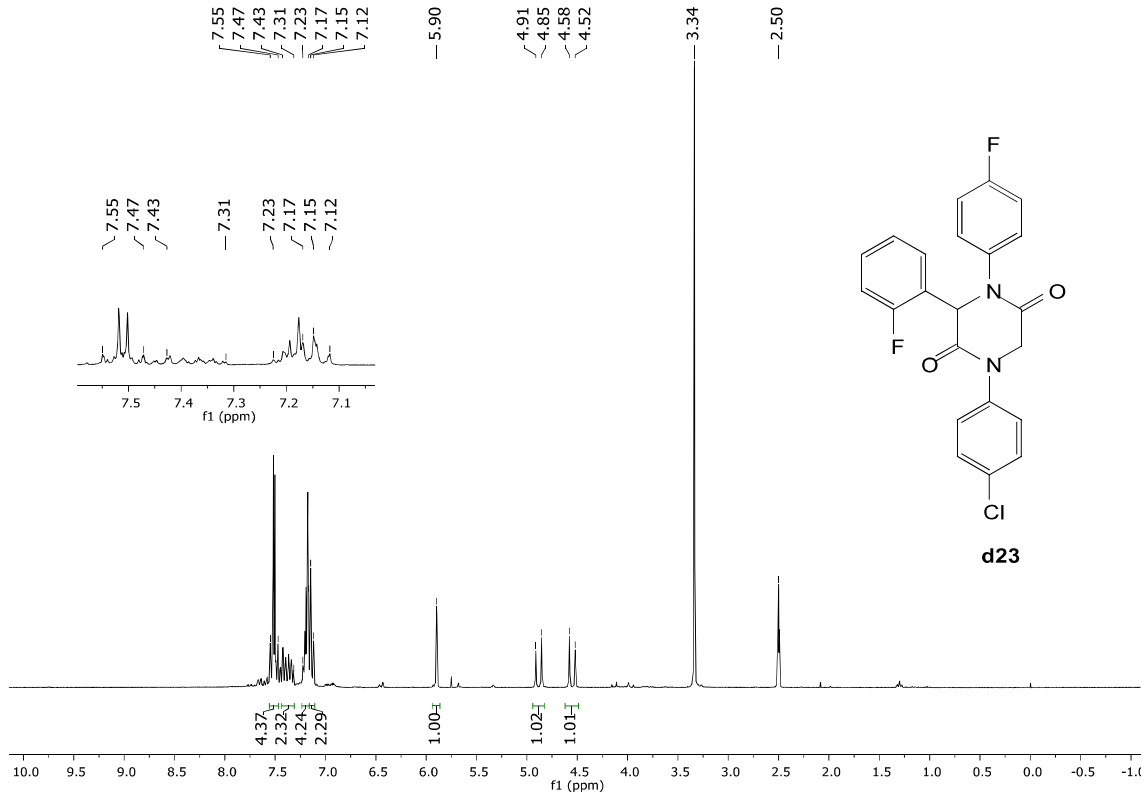


Figura S159: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) para d23

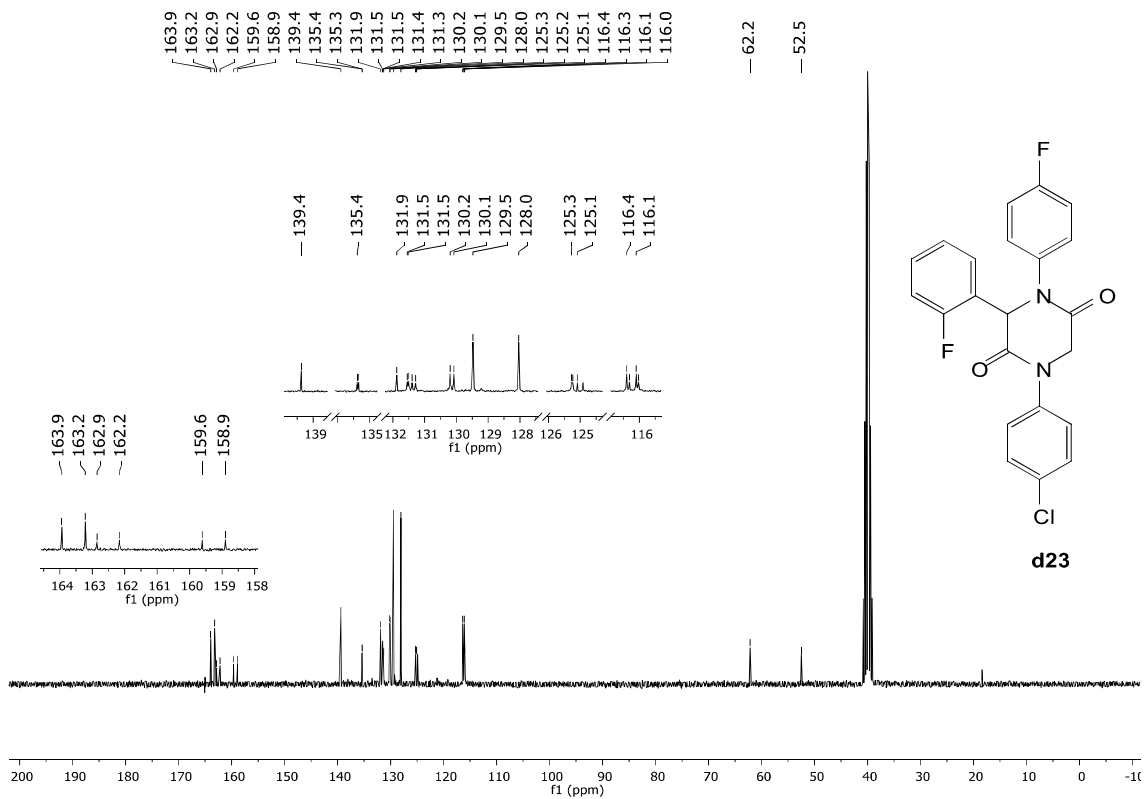


Figura S160: RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) para d23

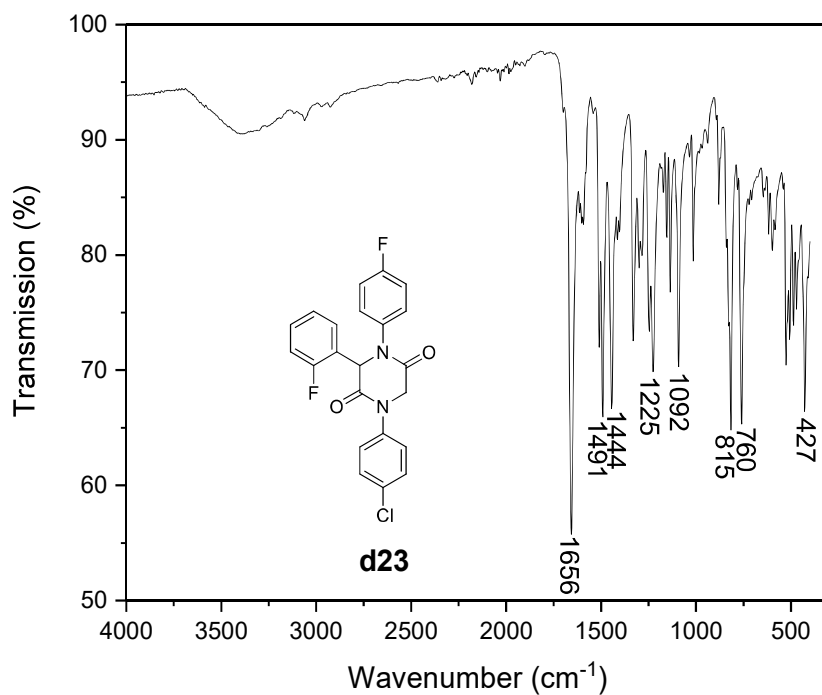


Figura S161: IR (ATR) para **d23**

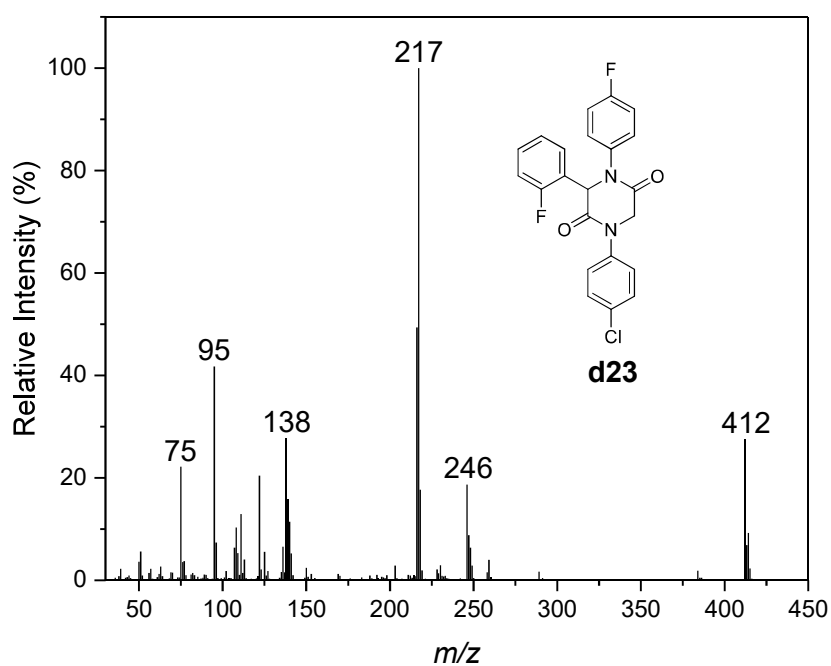


Figura S162: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d23**

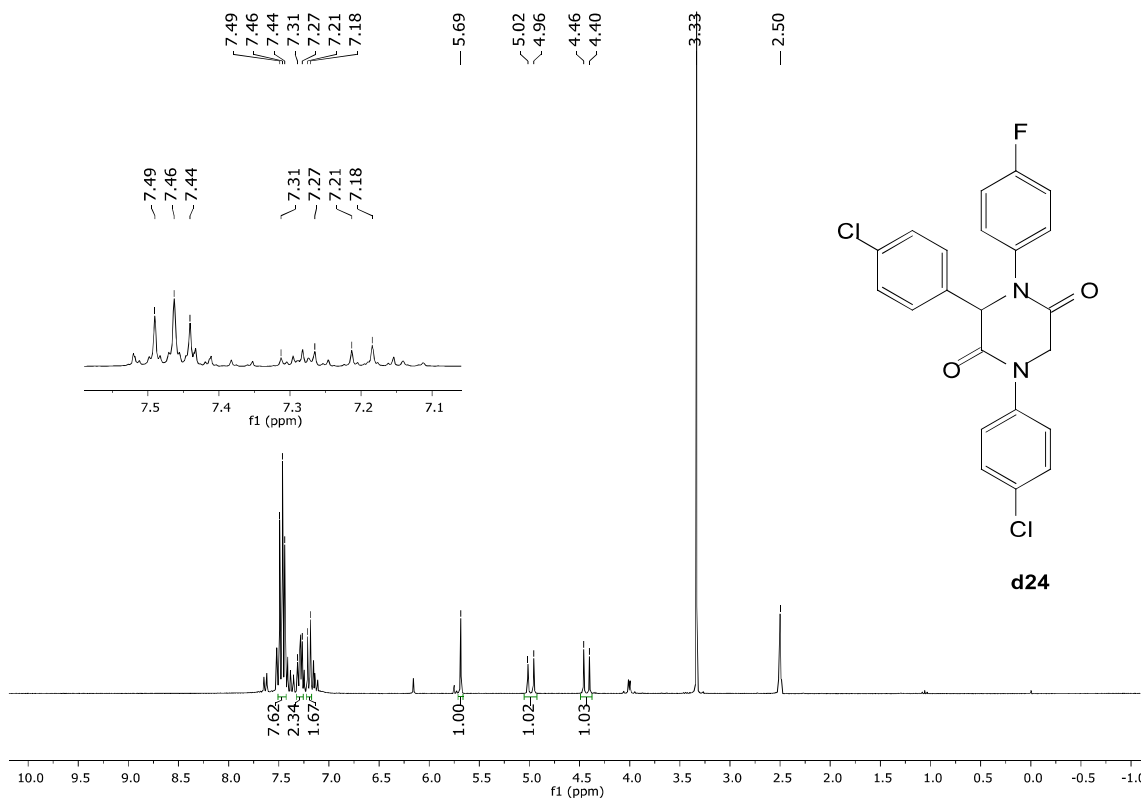


Figura S163: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) para d24

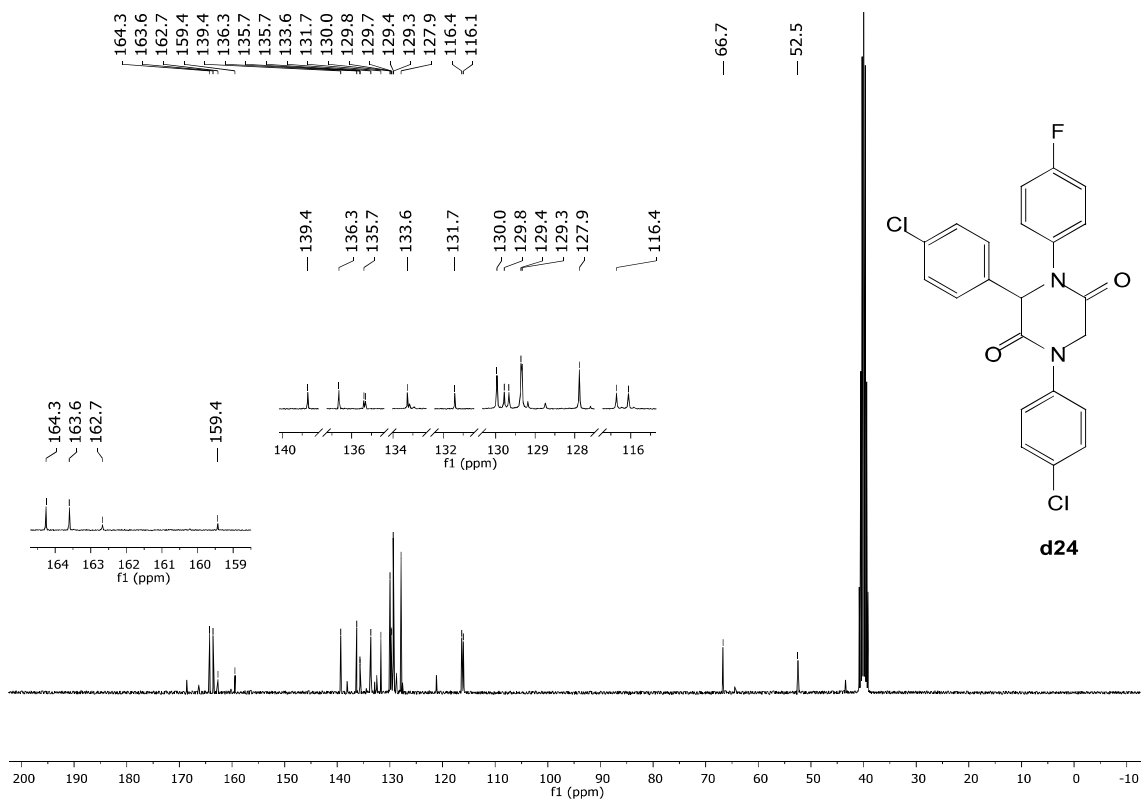
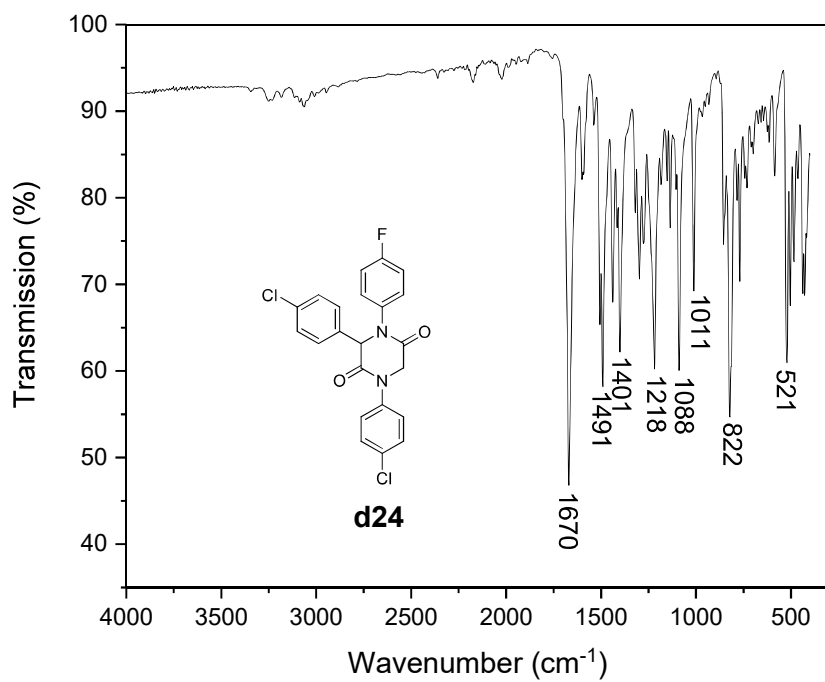
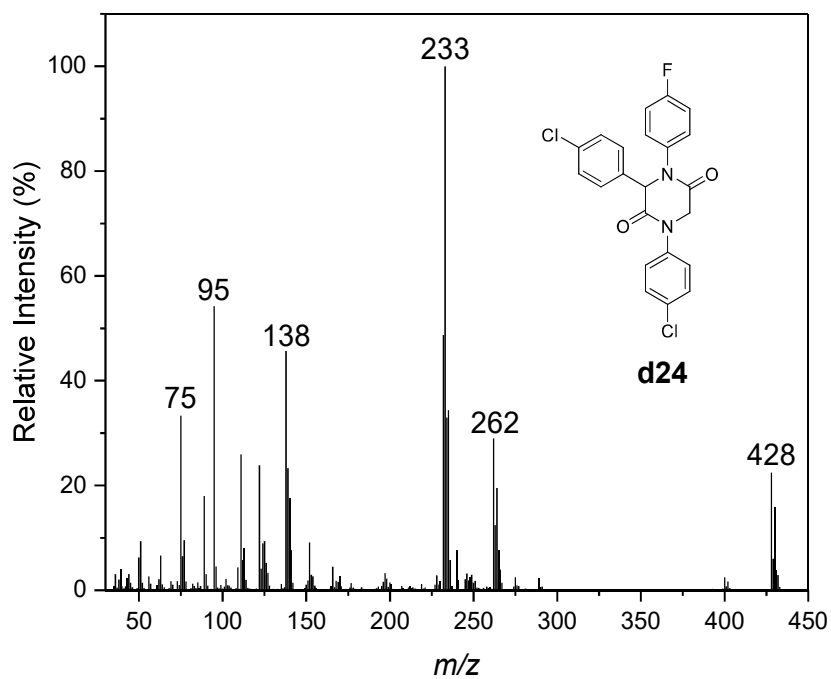


Figura S164: RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) para d24

Figura S165: IR (ATR) para **d24**Figura S166: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d24**

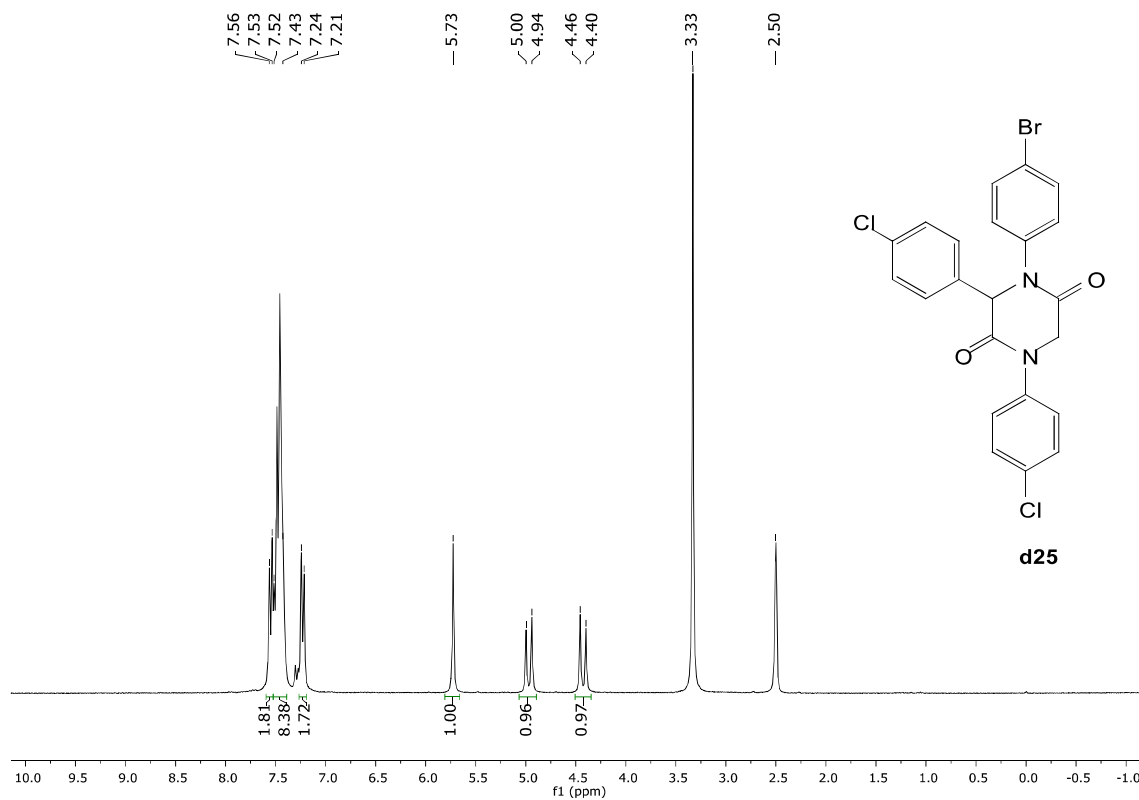


Figura S167: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) para **d25**

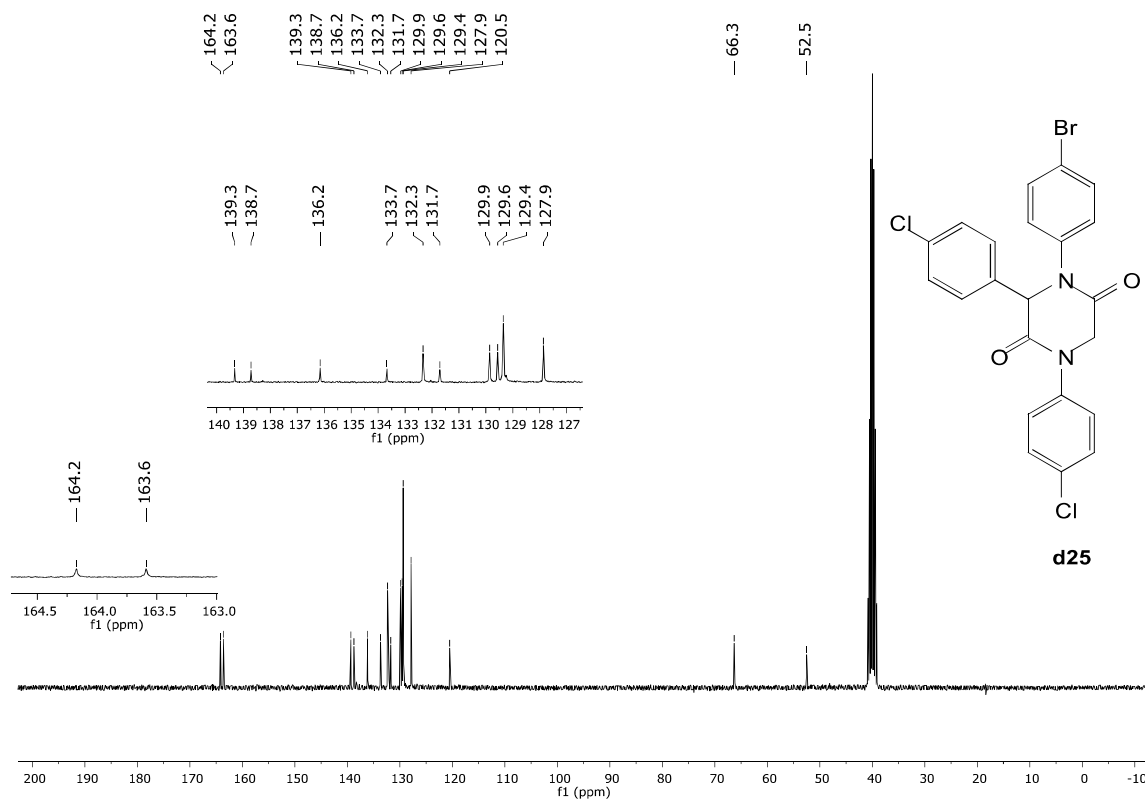


Figura S168: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) para **d25**

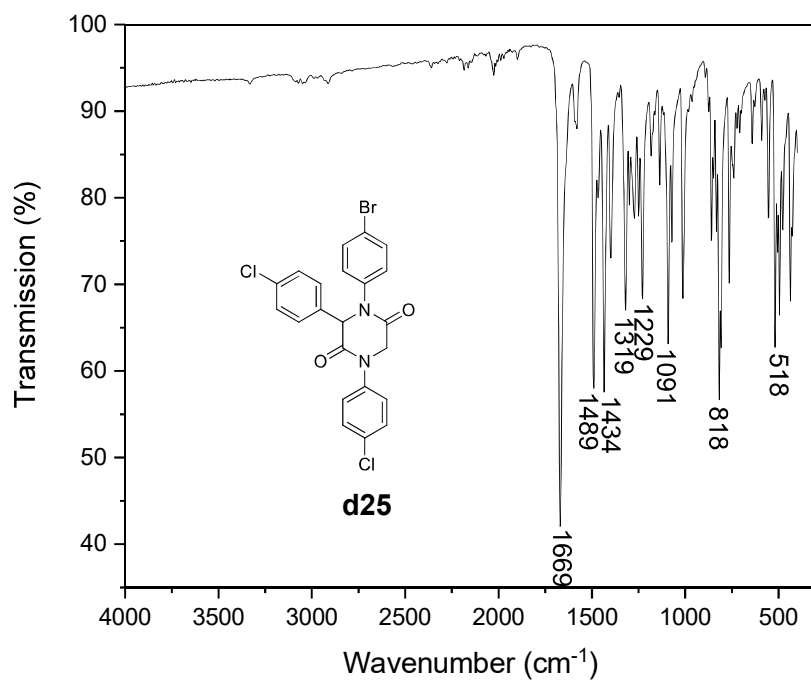


Figura S169: IR (ATR) para **d25**

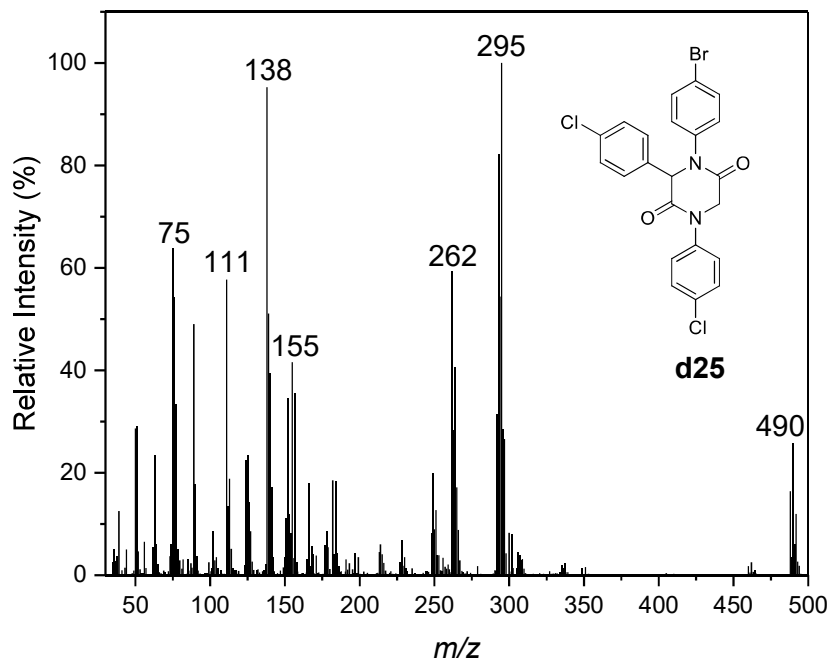


Figura S170: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d25**

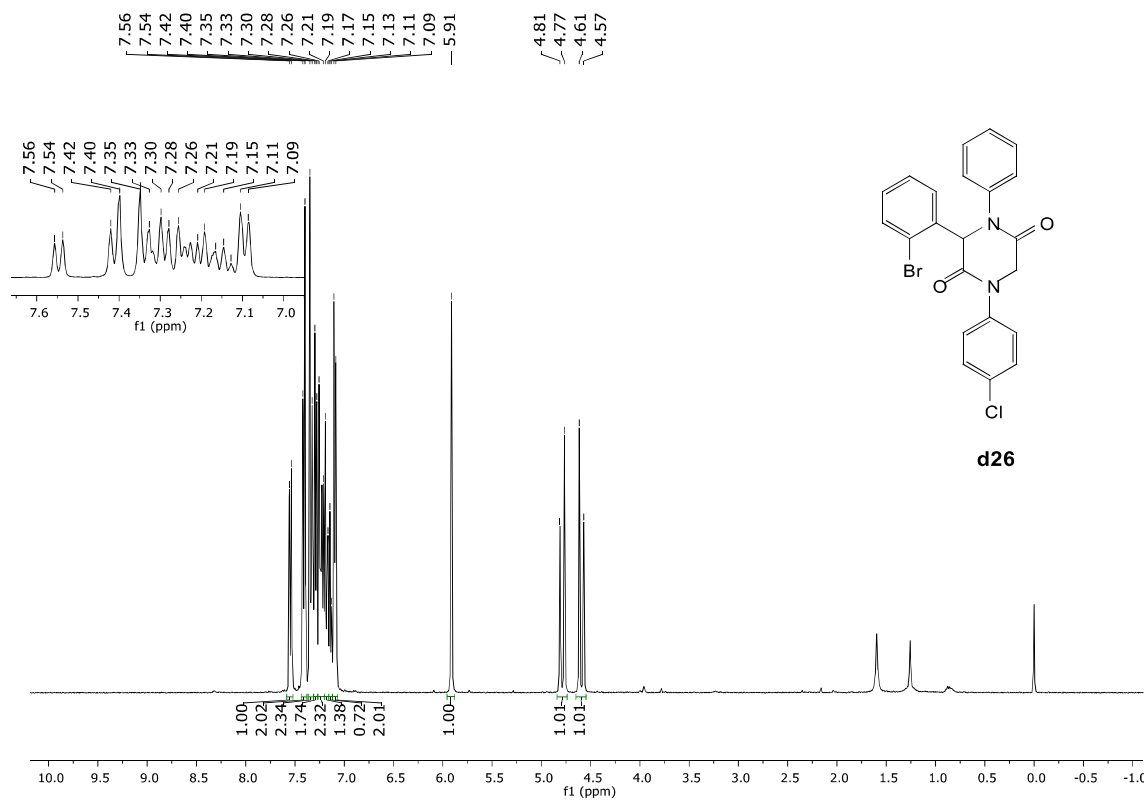


Figura S171: RMN de ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) para d26

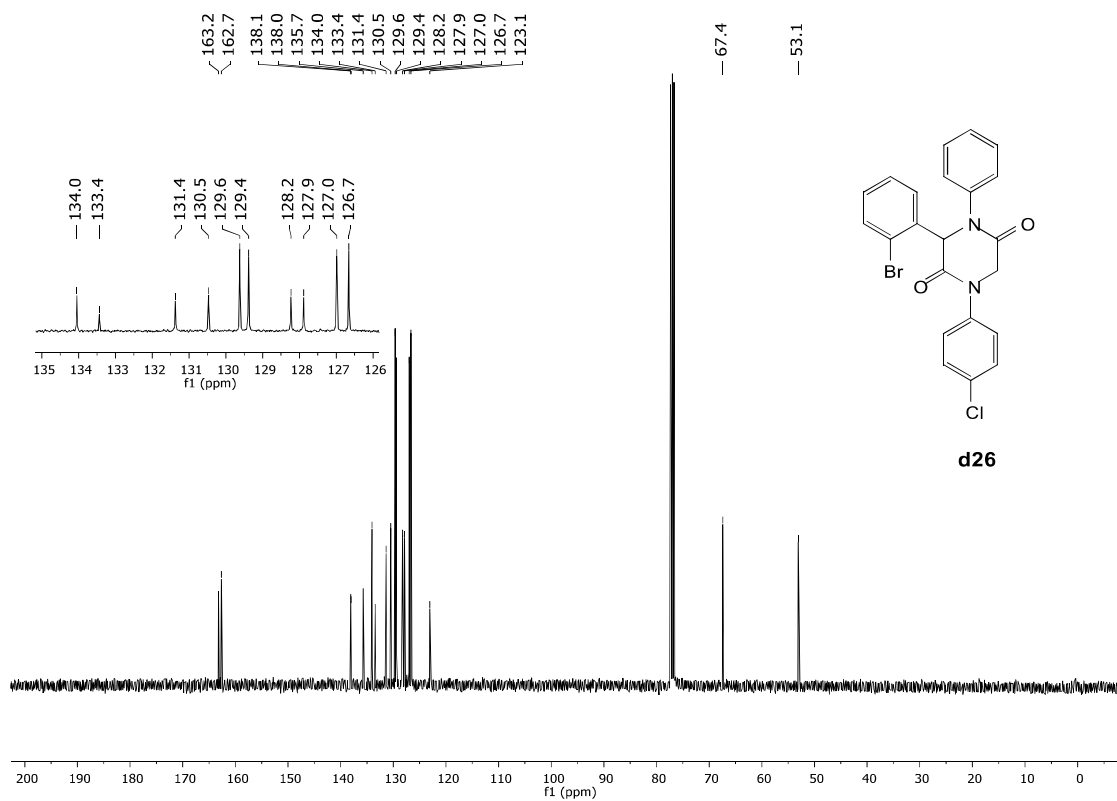


Figura S172: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para d26

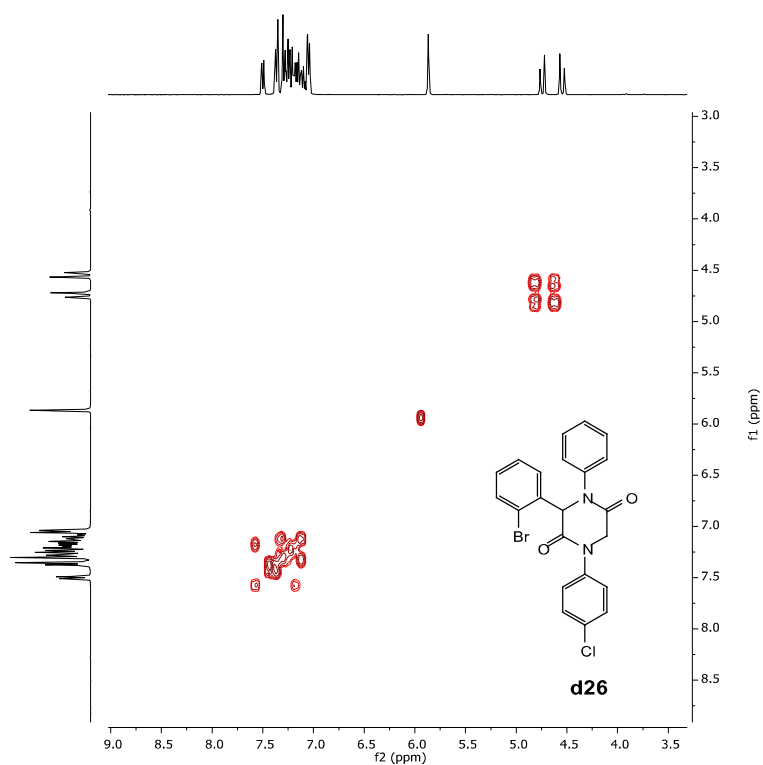


Figura S173: Mapa de contorno H,H-COSY (400 MHz, CDCl₃) para **d26**

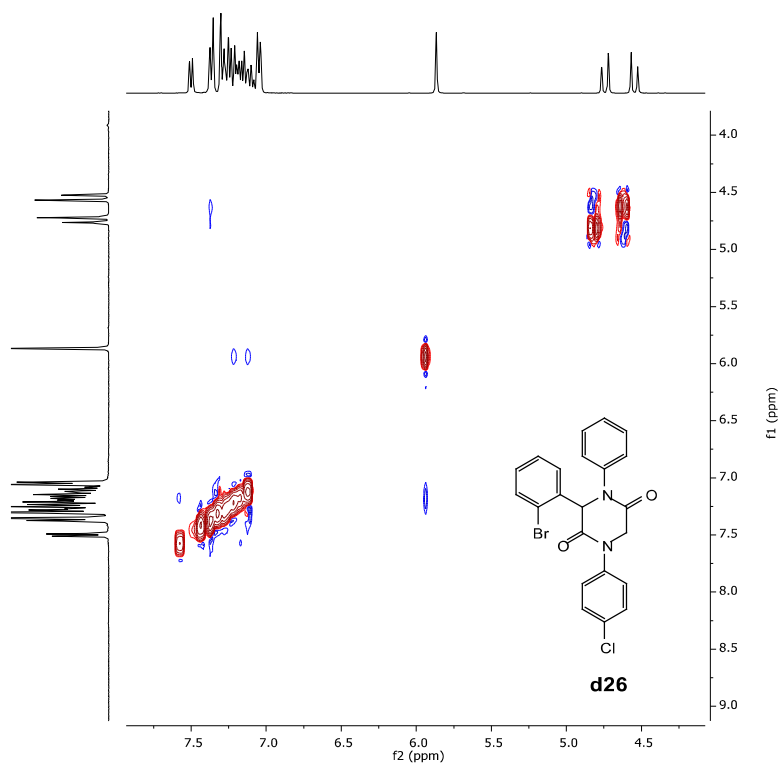


Figura S174: Mapa de contorno H,H-NOESY (400 MHz, CDCl₃) para **d26**

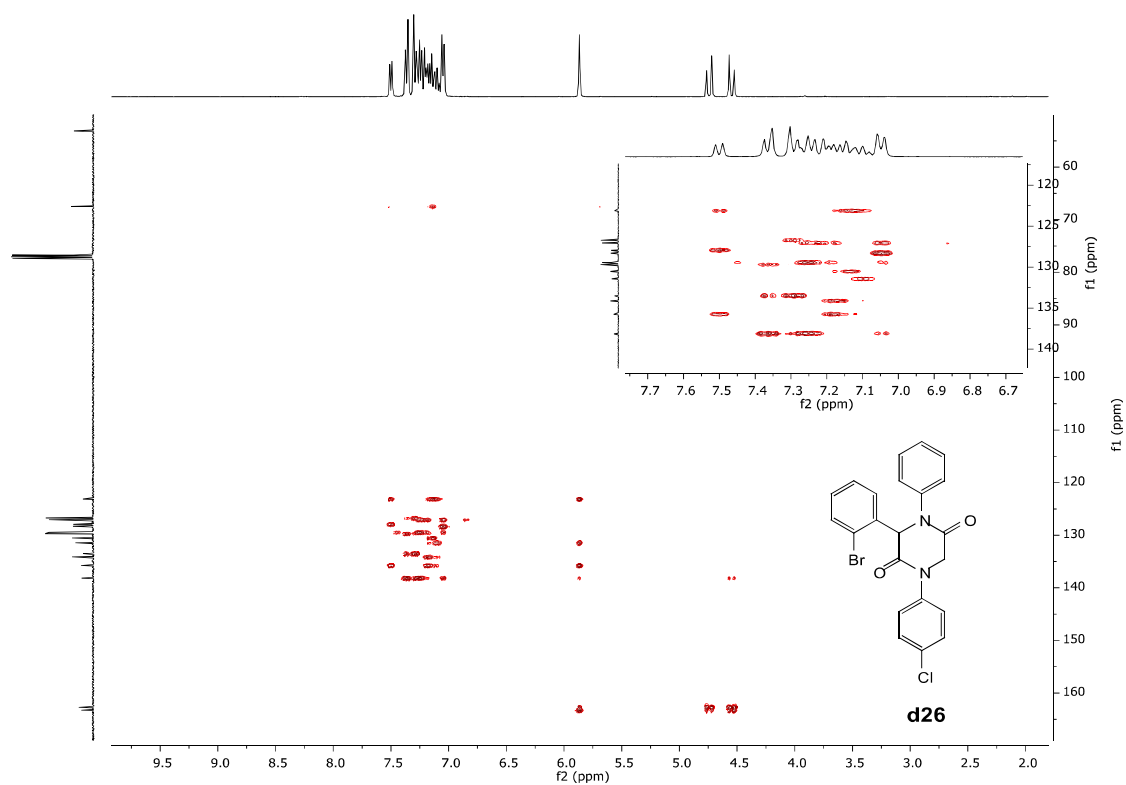


Figura S175: Mapa de contorno H,C-HMBC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d26**

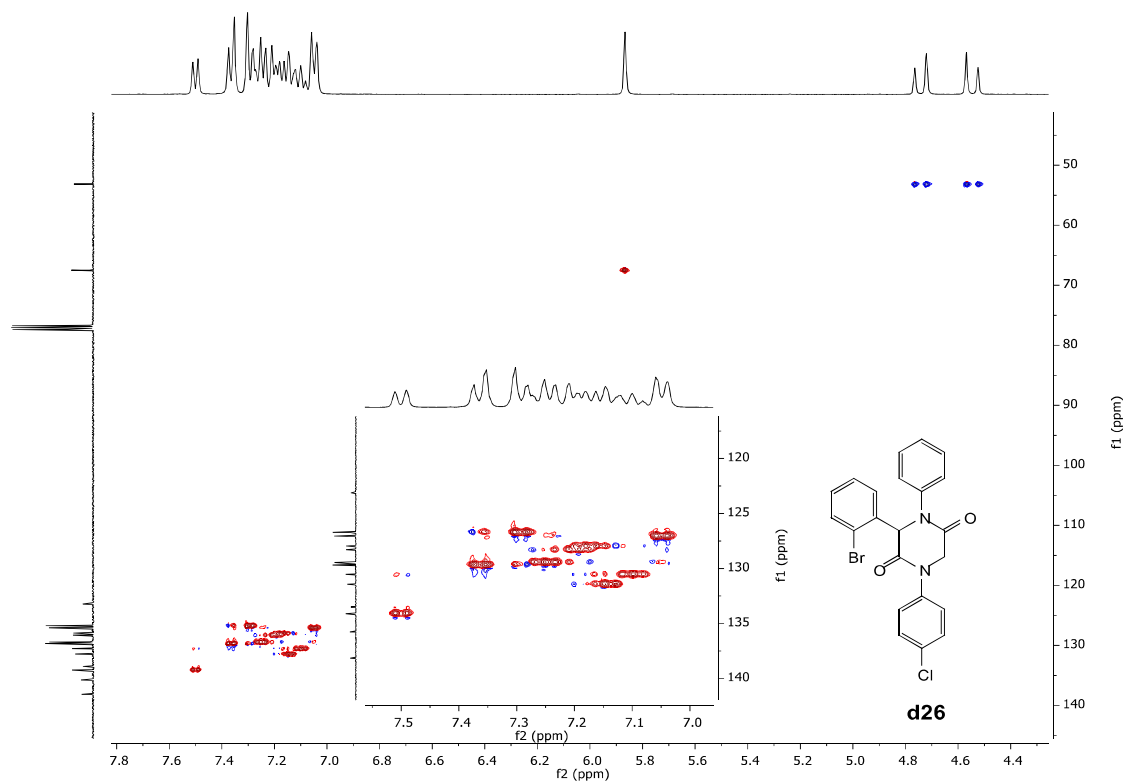


Figura S176: Mapa de contorno H,C-HMQC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d26**

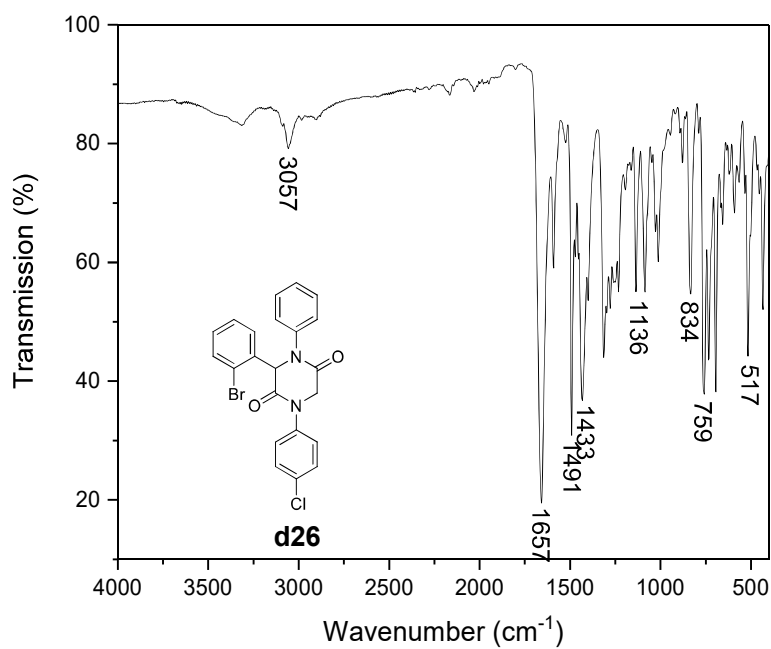


Figura S177: IR (ATR) para **d26**

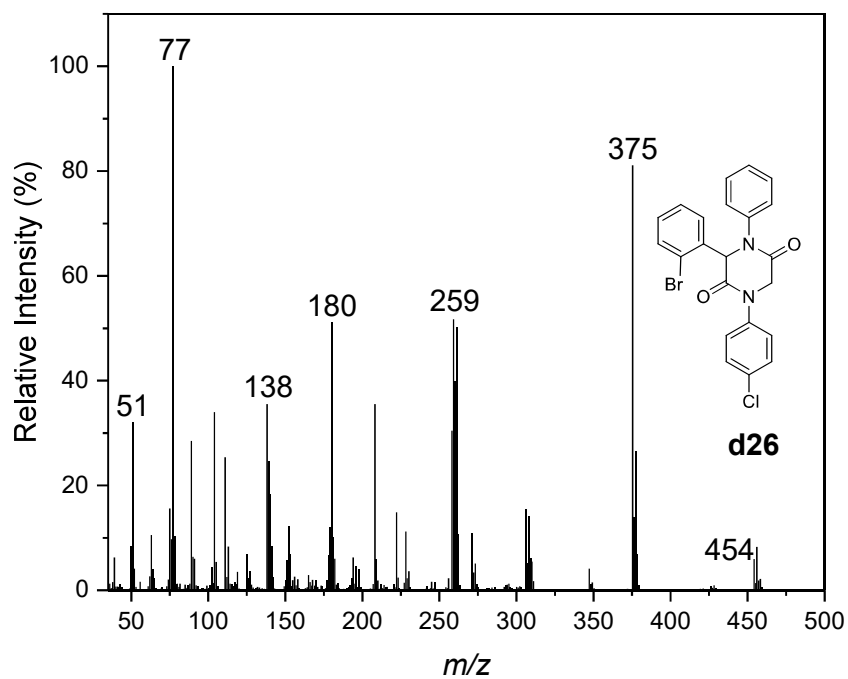


Figura S178: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d26**

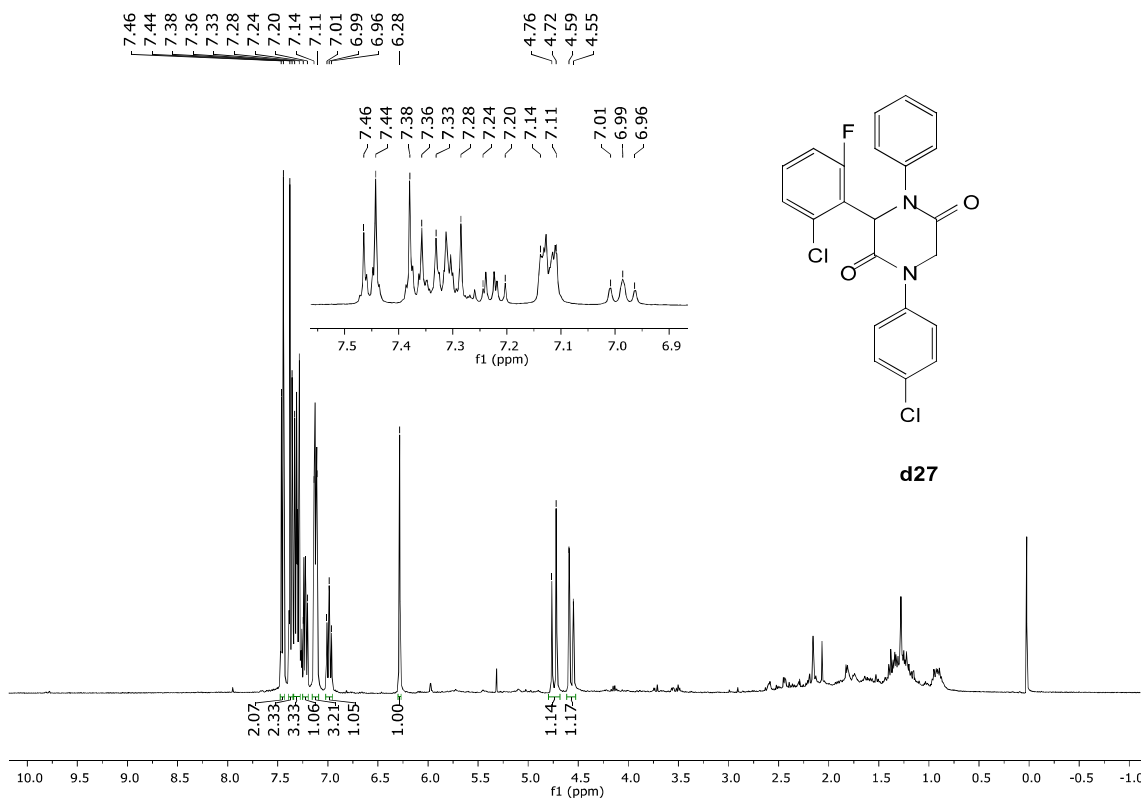


Figura S179: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) para **d27**

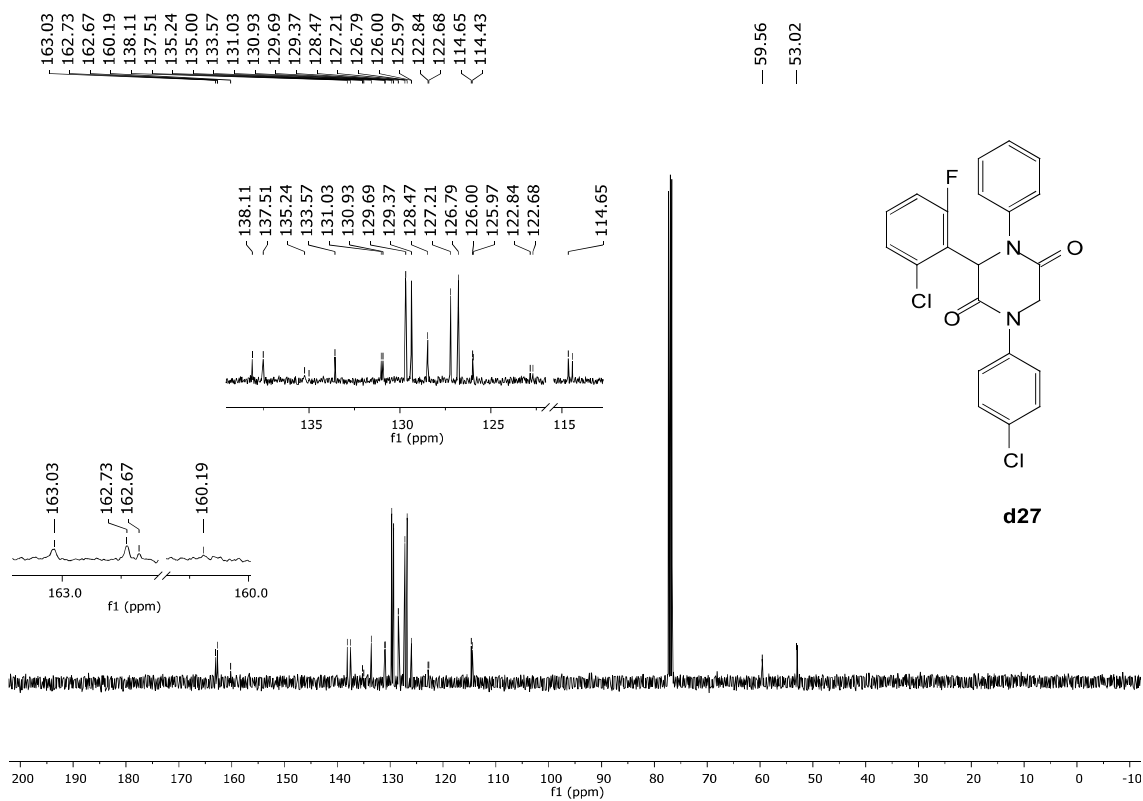


Figura S180: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para **d27**

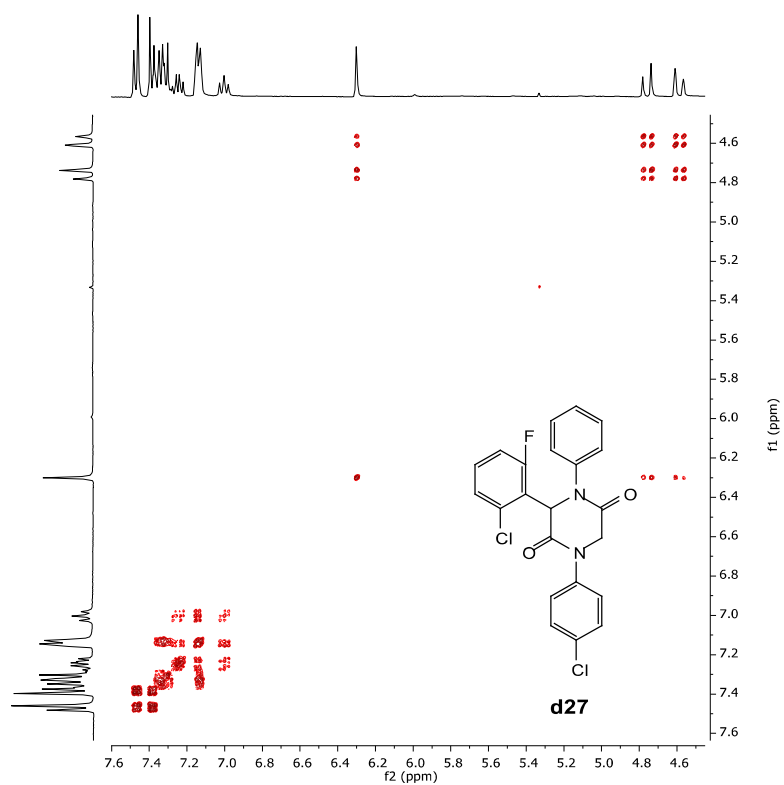


Figura S181: Mapa de contorno H,H-COSY (400 MHz, CDCl₃) para **d27**

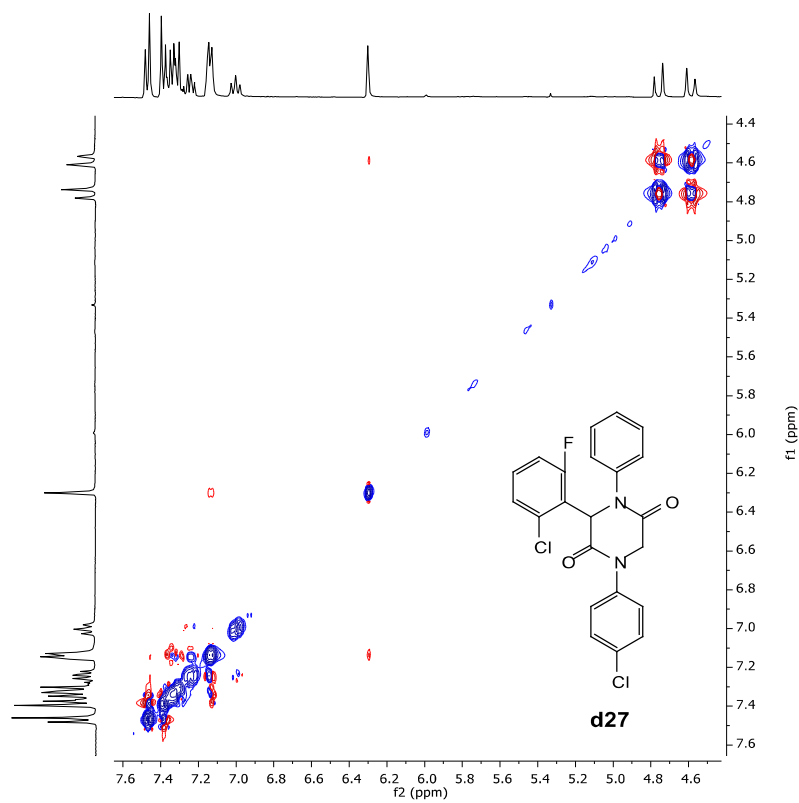


Figura S182: Mapa de contorno H,H-NOESY (400 MHz, CDCl₃) para **d27**

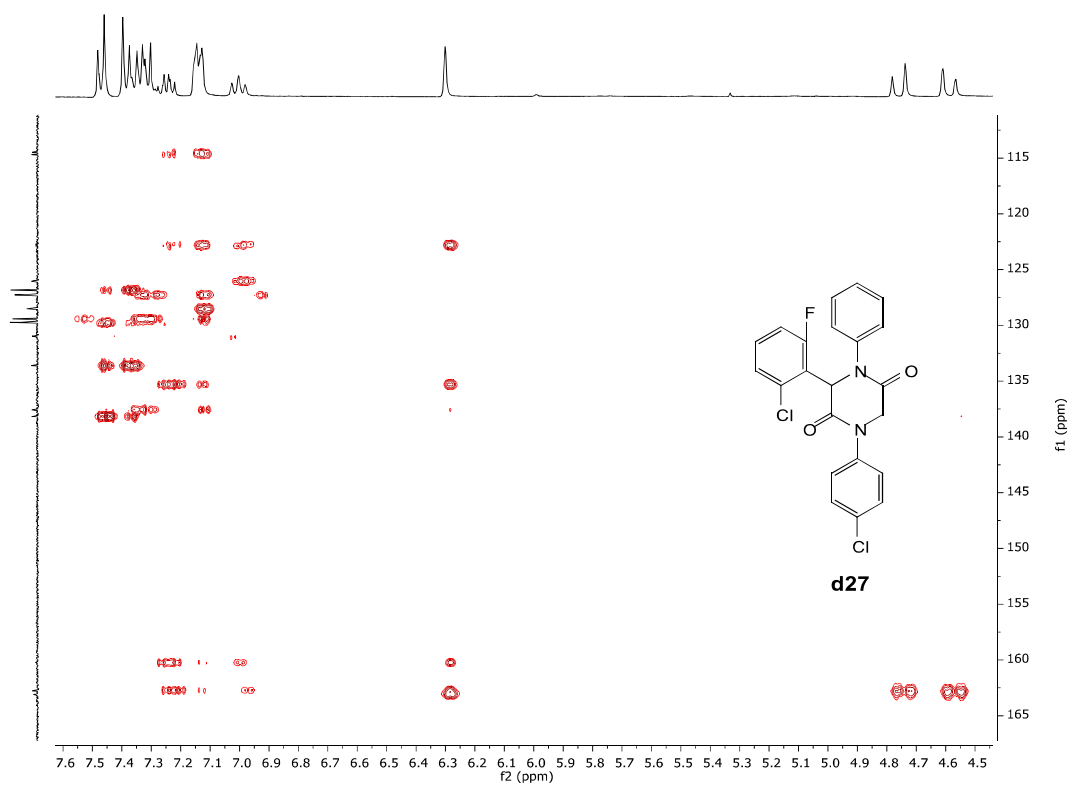


Figura S183: Mapa de contorno H,C-HMBC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d27**

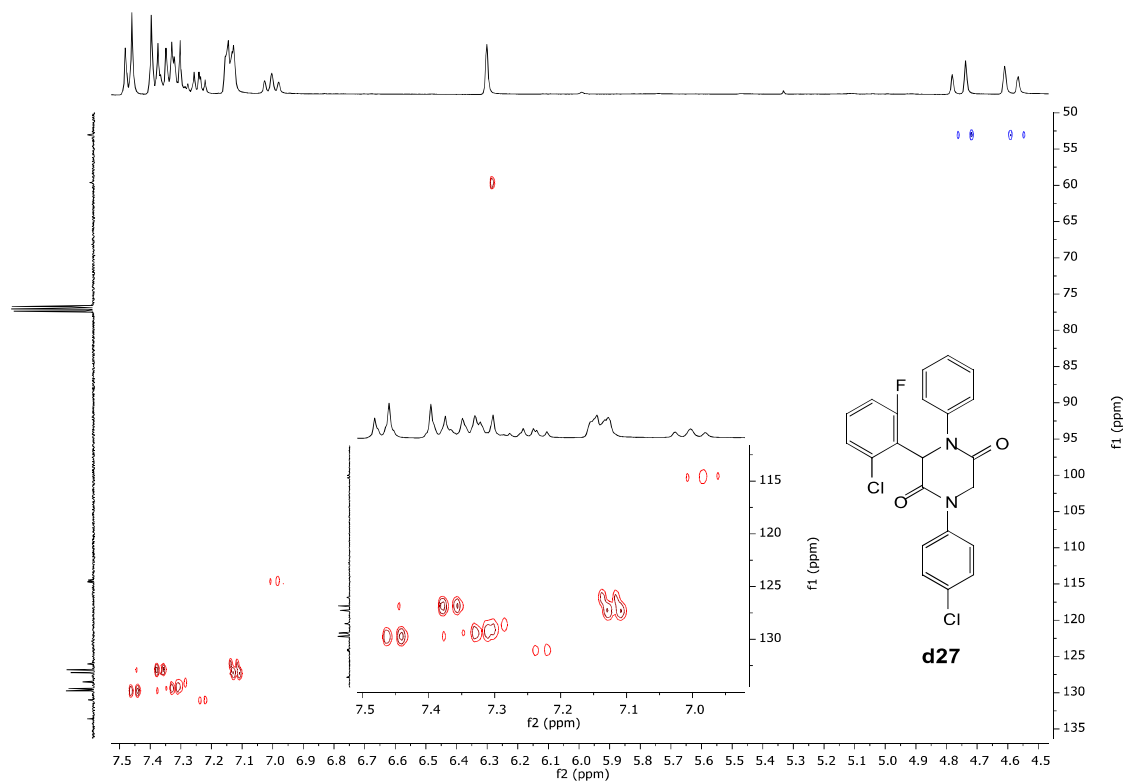


Figura S184: Mapa de contorno H,C-HMQC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d27**

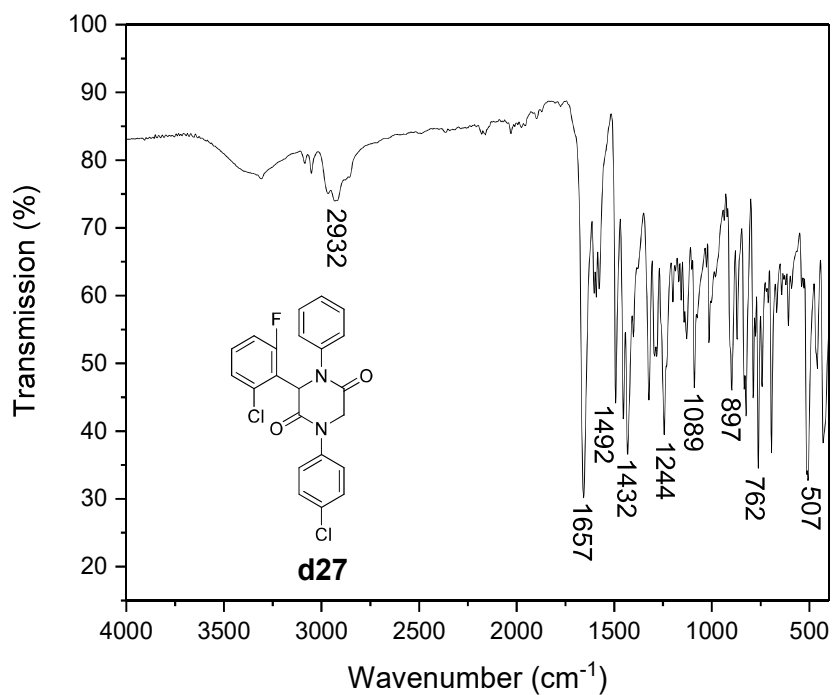


Figura S185: IR (ATR) para **d27**

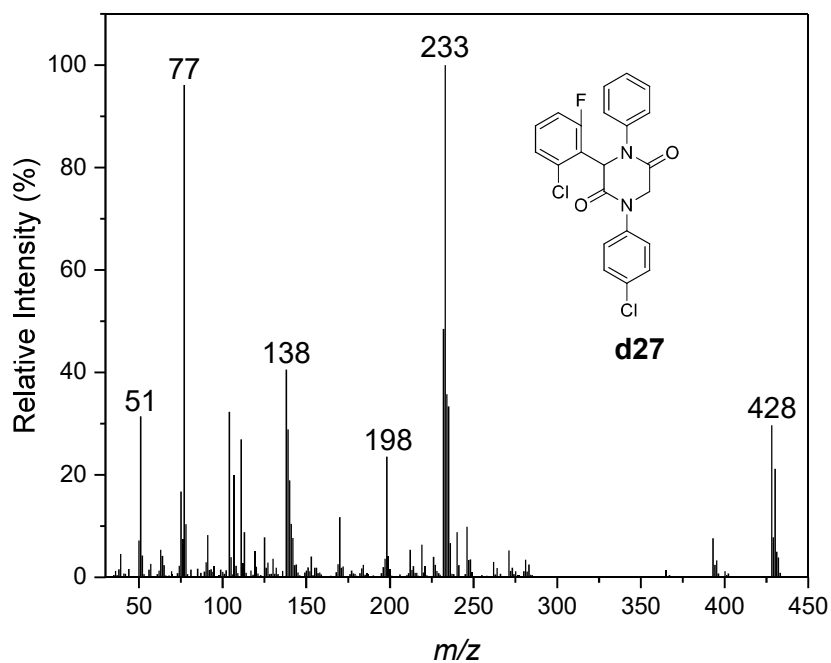


Figura S186: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d27**

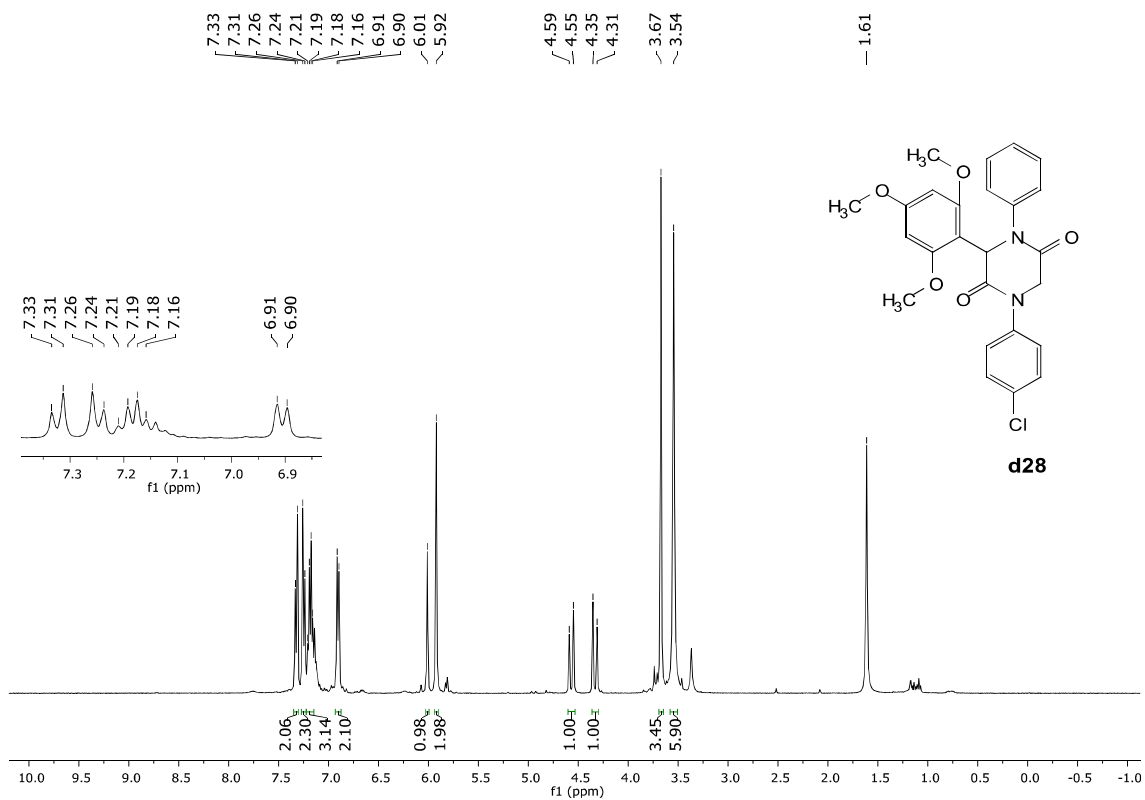


Figura S187: RMN de ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) para **d28**

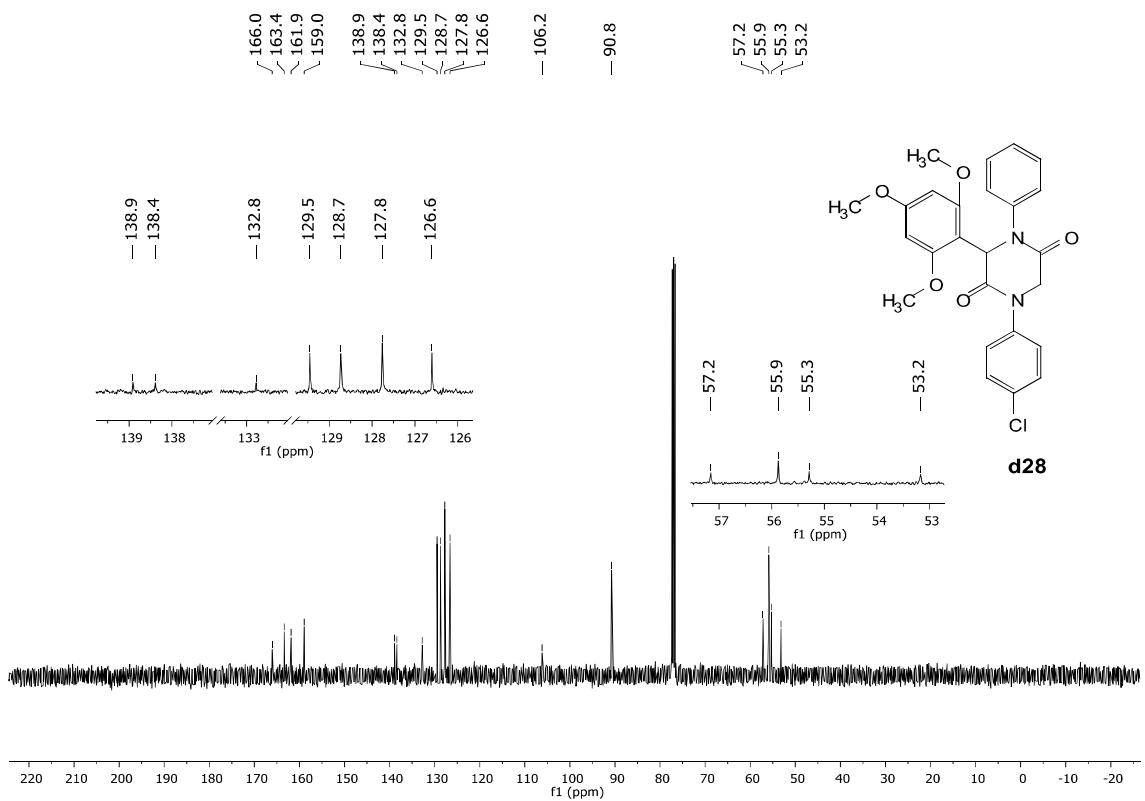


Figura S188: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para **d28**

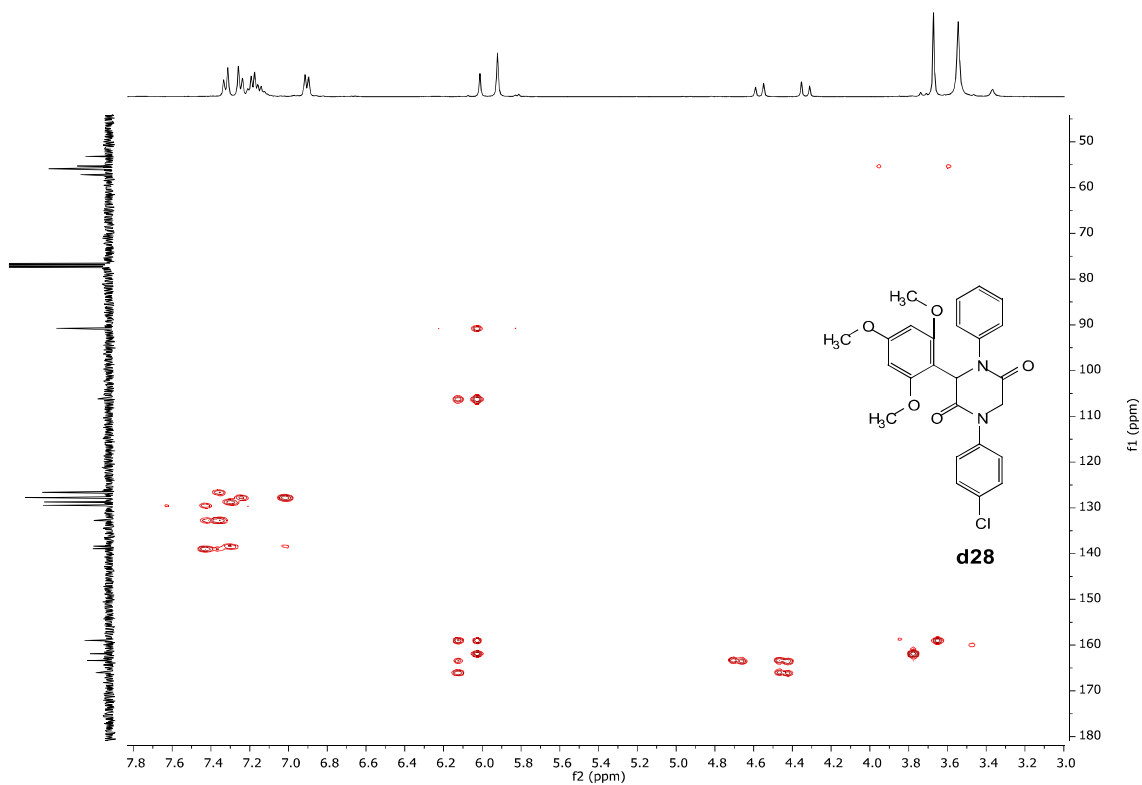


Figura S189: Mapa de contorno H,C-HMBC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d28**

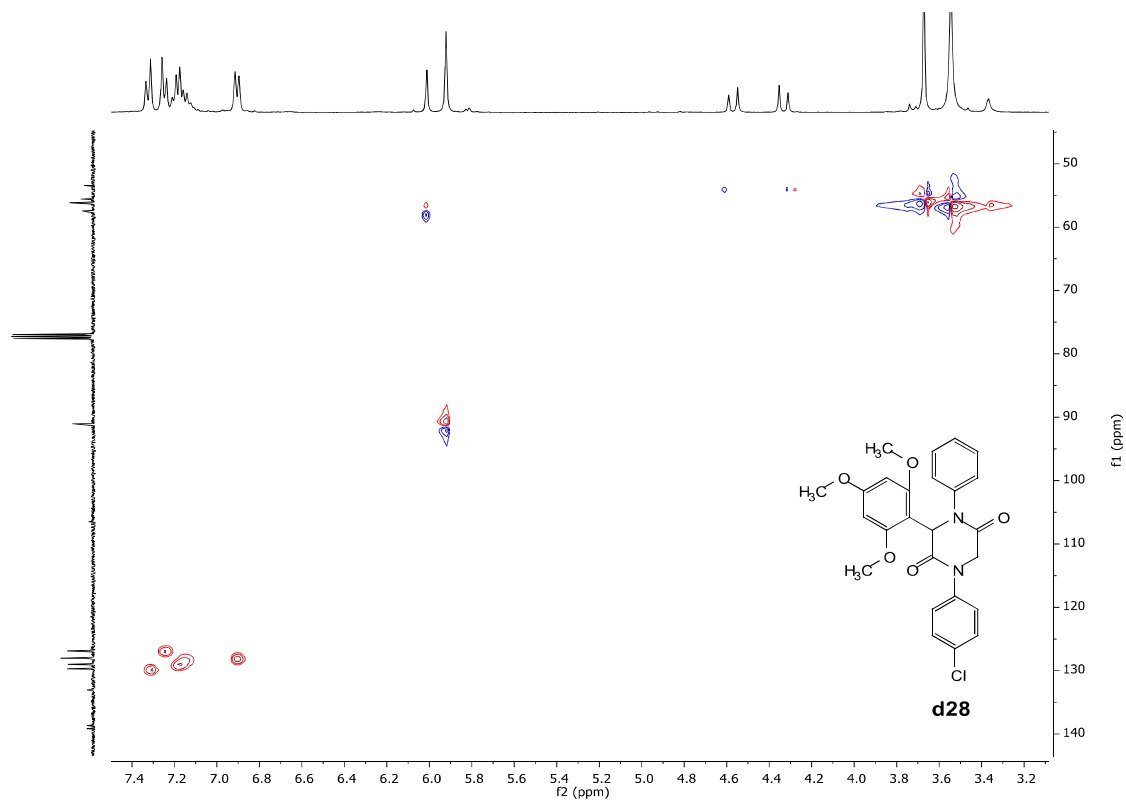


Figura S190: Mapa de contorno H,C-HMQC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d28**

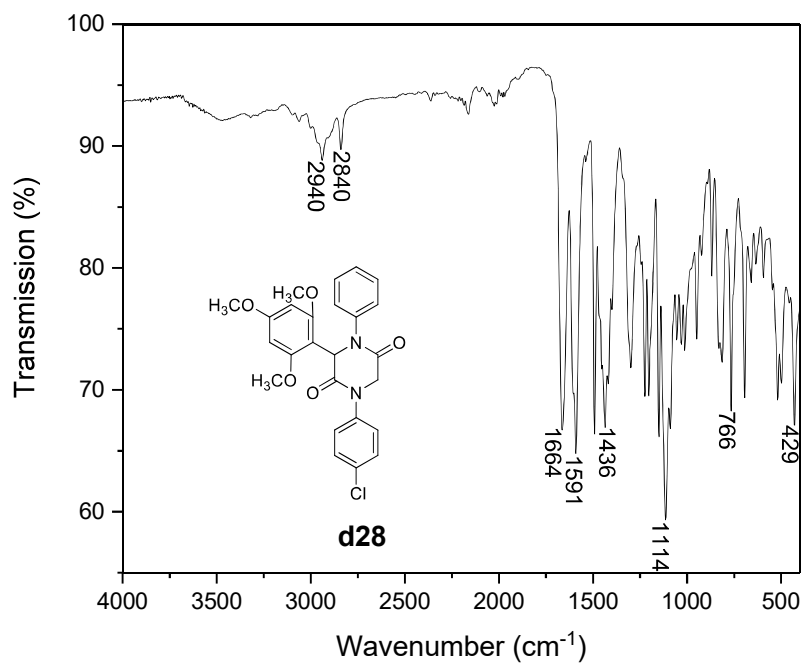


Figura S191: IR (ATR) para **d28**

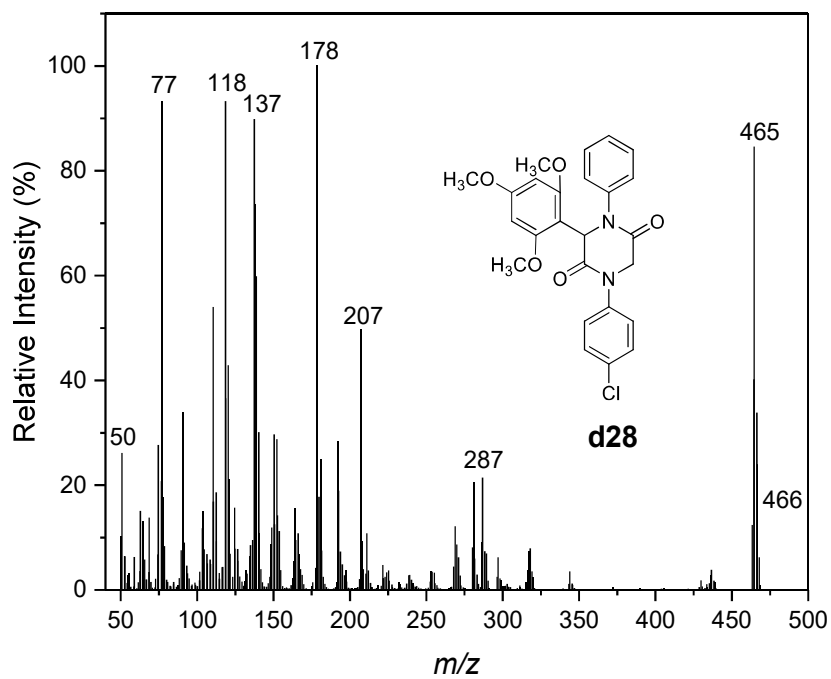


Figura S192: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d28**

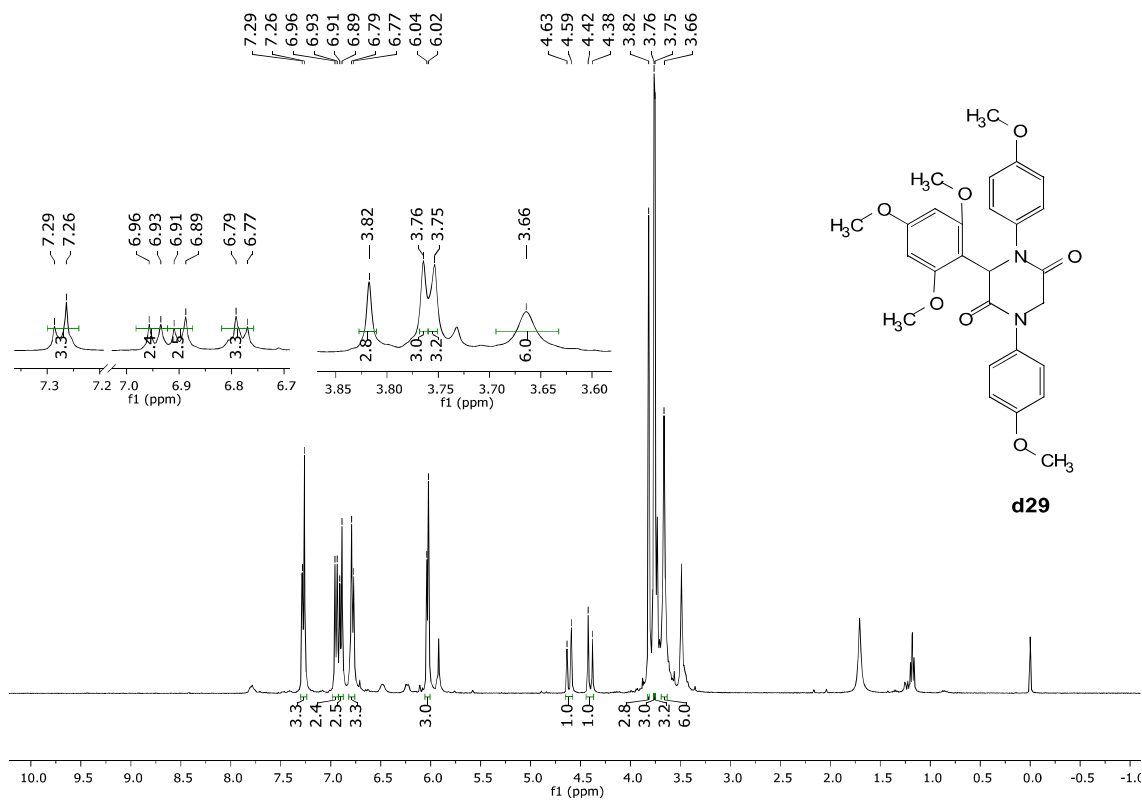


Figura S193: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para **d29**

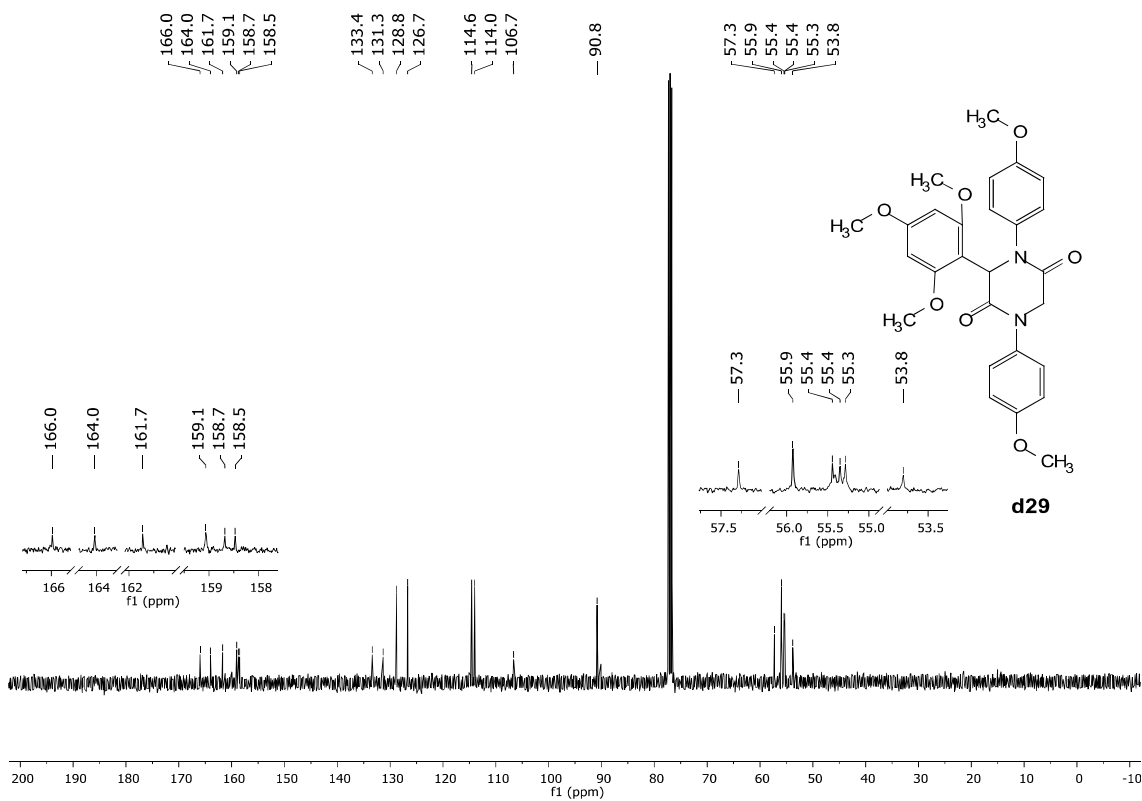


Figura S194: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para **d29**

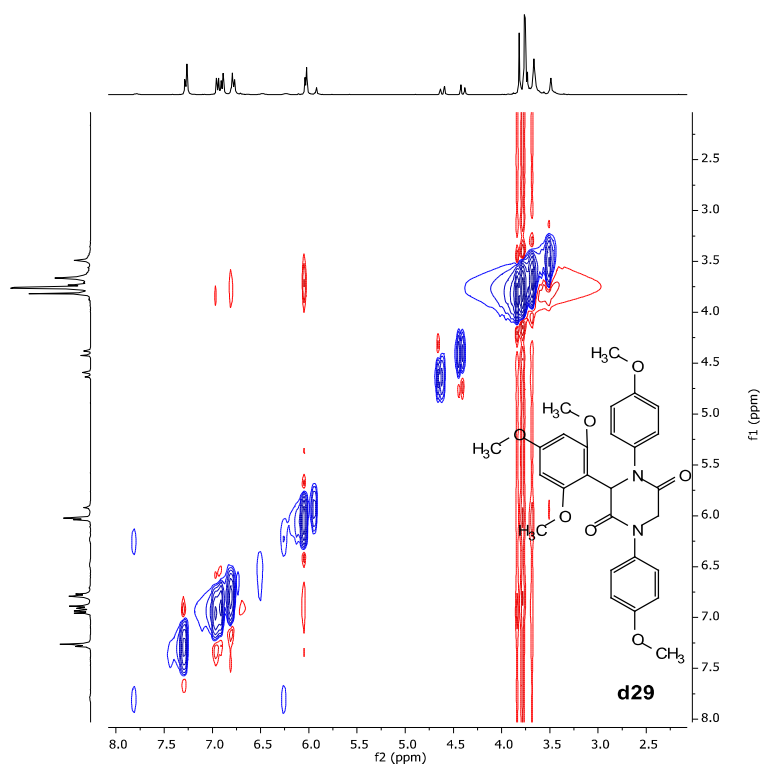


Figura S195: Mapa de contorno H,H-NOESY (400 MHz, CDCl₃) para **d29**

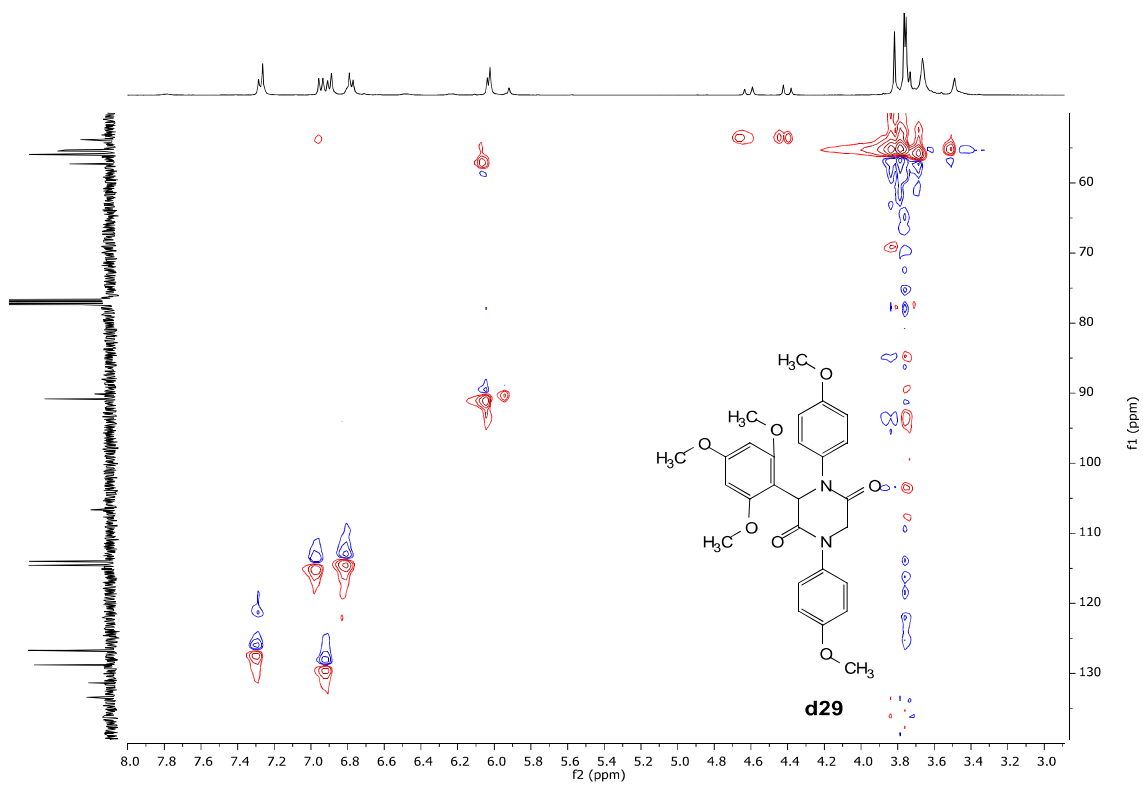


Figura S196: Mapa de contorno H,C-HMQC (400, 100 MHz, CDCl₃) para **d29**

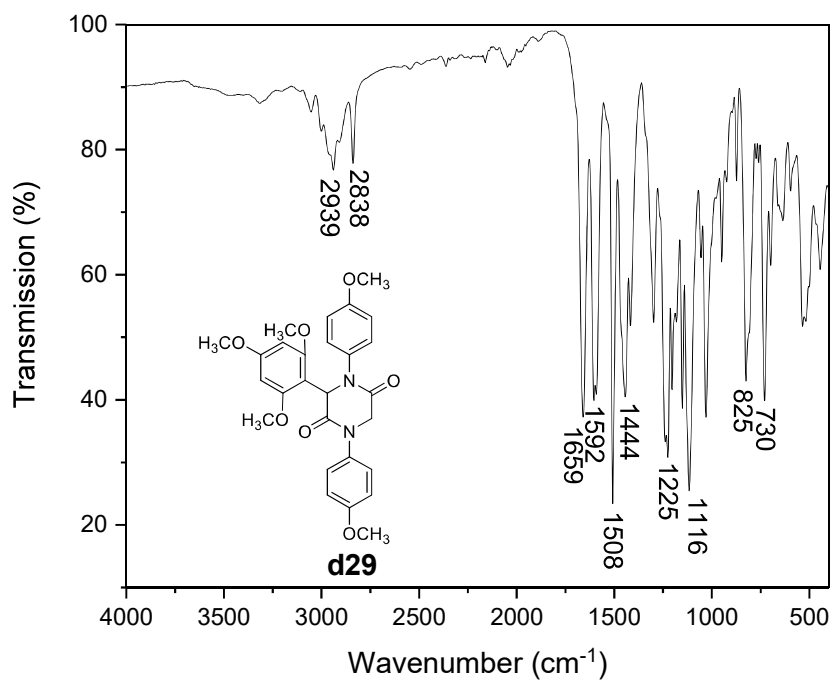


Figura S197: IR (ATR) para **d29**

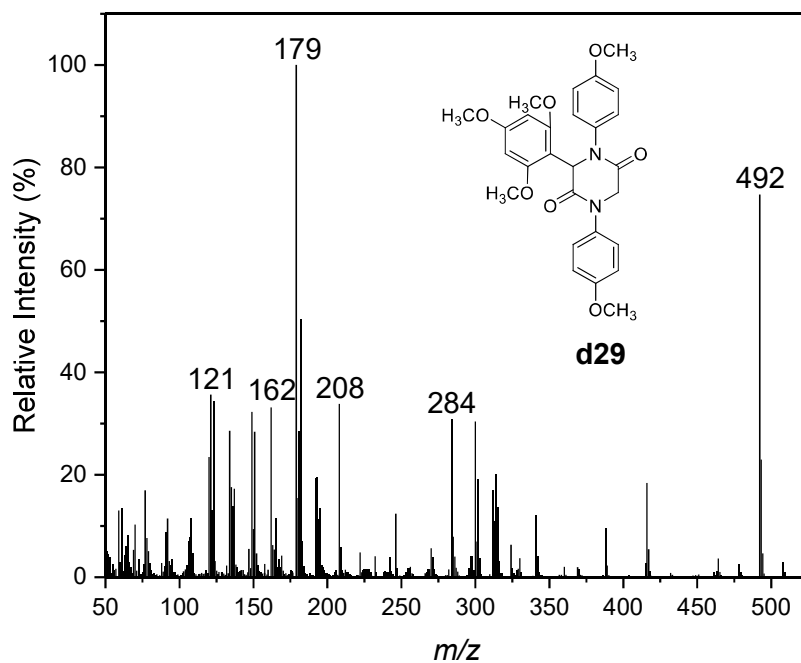


Figura S198: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **d29**

Acompanhamento da reação de ciclização após 10 dias de agitação

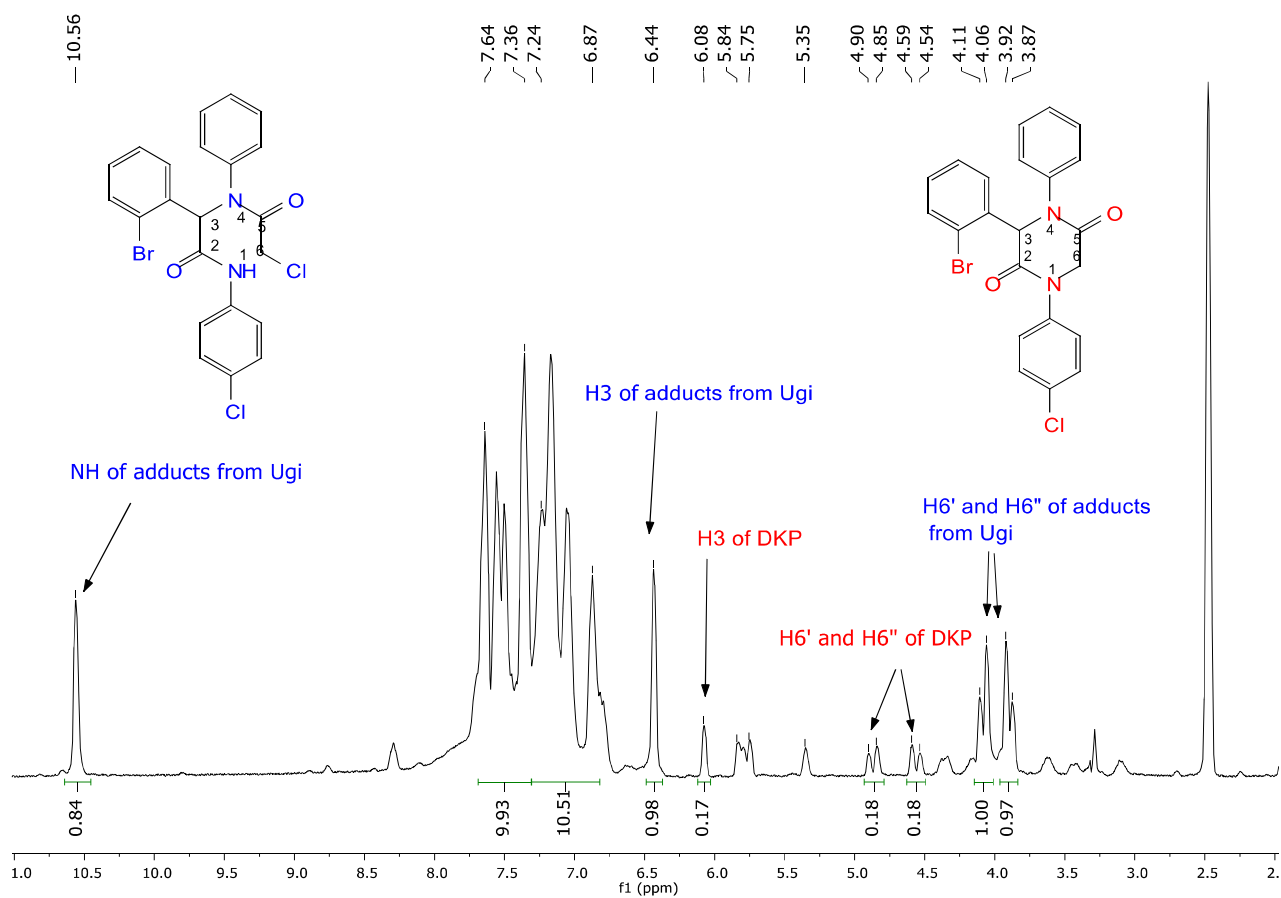


Figura S199: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3); Reação de ciclização de **a26** após 10 dias de agitação

Dados computacional

Coordenadas cartesianas, número de frequências imaginárias, energias totais computadas e entalpias de todas as estruturas otimizadas.

1. Ugi-adduct of 2,5-diketopiperazine **1** ($\text{X} = \text{Cl}$, $\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$)

a) Keto tautomer neutral

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt freq

Charge = 0 Multiplicity = 1

Cartesian coordiantes:

O,0,-1.0560319139,1.2395271018,1.0146321005
O,0,0.8244348873,2.2846651703,-1.5457734182
N,0,1.4922489672,0.8241246203,0.051078973
N,0,-1.9792803064,-0.1486272647,-0.5557772942
H,0,-1.7305773915,-0.8114879183,-1.2766981863
C,0,0.4312133168,-0.0876386525,-0.3740240474
H,0,0.4172847674,-0.0541245598,-1.4673587213
C,0,-0.9407433927,0.4245167766,0.1128650949
C,0,-3.360641087,0.0315499895,-0.3618869431
C,0,1.5611845383,2.0168079659,-0.6100683929
C,0,2.2801108929,0.5425665634,1.2179057492
C,0,0.6832884445,-1.514434412,0.0719205128
C,0,2.6278944437,2.9760850912,-0.0812073381
H,0,3.6015505658,2.4898867312,-0.0266264633
H,0,2.3580798499,3.3172135479,0.9190797218
C,0,1.8268435591,0.9347950138,2.4753967252
H,0,0.8717164362,1.442793172,2.5506216008
C,0,-4.2213970524,-0.6785940929,-1.2062962258
H,0,-3.8154868394,-1.3346102557,-1.9703251791
C,0,0.2666317853,-1.964531161,1.3261862321
H,0,-0.2681375129,-1.2933140662,1.991727365
C,0,-3.897309637,0.872967012,0.6173375996
H,0,-3.2409090927,1.4255324643,1.2730970652
C,0,1.3768311302,-2.3818513896,-0.7719816631
C,0,-5.5973357372,-0.5552948267,-1.082254064
H,0,-6.2553337591,-1.108273634,-1.7422220766
C,0,3.4872522238,-0.1391649207,1.0791054777
H,0,3.8128571494,-0.4470420426,0.0910345537
C,0,-6.1167749584,0.2857280363,-0.1047684355
C,0,2.5957510127,0.6498400536,3.5999774031
H,0,2.2481146817,0.9559414203,4.5810306983
C,0,-5.277557506,0.9965223751,0.7418968425
H,0,-5.6917325645,1.6501458183,1.5009823181
C,0,3.8058126465,-0.0270766569,3.4668081313
H,0,4.402874011,-0.2478665372,4.3455016984
C,0,4.2503015589,-0.4227088839,2.2069284326
H,0,5.1906738523,-0.9530213297,2.1012983695
C,0,1.6583926475,-3.6829519071,-0.3653512385
H,0,2.1996074974,-4.349817196,-1.0283388019
C,0,1.2432501614,-4.1255083439,0.8878428414
H,0,1.460258467,-5.1401116705,1.205681459
C,0,0.5452688936,-3.264971113,1.7321922154
H,0,0.2186938797,-3.604960529,2.7093818624
Cl,0,2.7953625316,4.4188634019,-1.1180516249

Cl,0,-7.8554811497,0.4488577212,0.0584591713

H,0,1.7034616017,-2.0353082627,-1.7484036806

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -2029.21567 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2028.83092 hartrees

b) Enol tautomer neutral

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt freq

Charge = 0 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

C,0,2.4483268143,-1.3567150044,6.2041487818

C,0,1.9860470129,-1.1821872839,7.5076435697

C,0,1.5784595987,-1.1989378522,5.1314917578

H,0,2.6659477782,-1.3033188866,8.3442936552

H,0,1.9147521595,-1.3286697868,4.107958104

C,0,0.6549718672,-0.8451955152,7.7374733291

C,0,0.2467343081,-0.8679478643,5.3703965393

H,0,0.2965701082,-0.7009525064,8.750996746

C,0,-0.2201221968,-0.6792125776,6.667107565

H,0,-1.2538114681,-0.3961331867,6.8342952892

H,0,3.4855185011,-1.6167344848,6.0218045956

N,0,-0.6229062355,-0.6901721221,4.2335379752

C,0,-0.3717816386,0.4896457891,3.4520055724

C,0,-0.1318044955,0.3846332033,2.1213709207

N,0,0.0495555629,1.4462013066,1.2508520019

C,0,-1.6515177753,-2.8274635816,4.819964652

C,0,-1.5039300611,-1.6513029175,3.8554117403

H,0,0.5664084679,1.2004565599,0.4196244306

O,0,-2.1350385575,-1.5930577663,2.7985778634

C,0,-0.6051171222,2.6839287724,1.2382396183

C,0,0.0319860288,3.7721778216,0.6352817456

C,0,-1.879339222,2.8584296792,1.7879748238

H,0,1.0242649921,3.645350071,0.2145168692

H,0,-2.3916029734,2.0180906197,2.2414914579

C,0,-0.583697707,5.0164794149,0.5861851932

C,0,-2.490159782,4.1043229131,1.761859223

H,0,-0.0823205143,5.8562747626,0.1189483432

H,0,-3.4746268049,4.2359728251,2.1959390469

C,0,-1.8378972236,5.1755428115,1.1619619932
 C,0,-0.3846158783,1.7583301374,4.2136199187
 C,0,-1.4486495013,2.0478611119,5.0750215545
 C,0,0.6526291273,2.6879947962,4.0913583619
 C,0,-1.4849165284,3.2437228872,5.7833031474
 C,0,0.6116242036,3.889643555,4.789565412
 H,0,-2.3207122352,3.4545170822,6.4429250673
 H,0,1.4198292515,4.6052722078,4.6771107688
 C,0,-0.4576286219,4.1728704295,5.6365396687
 H,0,-0.677585867,-3.2242029654,5.1047023531
 H,0,-2.1742592031,-2.5141135141,5.7239942236
 H,0,1.4878377434,2.4683310703,3.4338630179
 H,0,-0.487338538,5.1101780623,6.1826753303
 H,0,-2.2585486259,1.3311980557,5.1781698105
 O,0,-0.0001605825,-0.8093483457,1.4978672918
 H,0,-0.8094434165,-1.3207045666,1.7202859208
 Cl,0,-2.6113412643,6.7517671399,1.1314841531
 Cl,0,-2.5890212957,-4.1624538872,4.096039666

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -2029.1790965 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2028.83092 hartrees

c) Keto tautomer, anionic form (anion obtained by abstracting the hydrogen atom (in the form of a H⁺) connected to the amidinic nitrogen)

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) foft freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

O,0,-0.4973967655,0.6951381299,1.0009096245
 O,0,1.0945953587,2.4231840202,-1.5289575018
 N,0,1.8557293389,0.5812610153,-0.4437600192
 N,0,-1.686203855,-0.0772061824,-0.8724819284
 C,0,0.6830758976,-0.1797494551,-0.9128431161
 H,0,0.5329467417,0.0957567011,-1.957626046
 C,0,-0.6110168327,0.2136090764,-0.1498764031
 C,0,-2.9664468574,0.0941773934,-0.3751146287
 C,0,1.9057270526,1.8971278888,-0.7806433699
 C,0,2.7706302578,0.0106176137,0.502444628

C,0,0.9468871428,-1.670491979,-0.8426289058
C,0,3.0657387608,2.672455446,-0.1441757651
H,0,4.0212762595,2.1859878696,-0.3360433316
H,0,2.9242007435,2.7356495081,0.9355284945
C,0,2.4631678331,0.0154330986,1.8613662715
H,0,1.511247529,0.4385915242,2.1636738413
C,0,-4.0196126049,-0.26982366,-1.2463321828
H,0,-3.7524094199,-0.6491829699,-2.2280853706
C,0,0.6417406856,-2.4059894112,0.3047095253
H,0,0.1892962736,-1.8995514167,1.1518361247
C,0,-3.3445487019,0.5836937186,0.8982035731
H,0,-2.5678059236,0.8751825097,1.5909021205
C,0,1.5357461185,-2.3241269155,-1.9254366229
C,0,-5.3549119406,-0.1615343588,-0.8914023979
H,0,-6.1350993971,-0.4520355533,-1.5872812569
C,0,3.9569638009,-0.5627486632,0.0481634406
H,0,4.1675665658,-0.5692617637,-1.0164047756
C,0,-5.6802541536,0.3238020902,0.3719968351
C,0,3.356852923,-0.5460974875,2.7686860506
H,0,3.1213228707,-0.5452684597,3.8281476964
C,0,-4.6834034578,0.6947671399,1.2636240702
H,0,-4.9463708716,1.0731734919,2.2466519692
C,0,4.5487509395,-1.1117394504,2.320395695
H,0,5.2436522358,-1.5479156168,3.0308453455
C,0,4.8473269956,-1.1217062915,0.959471288
H,0,5.7710146348,-1.5680762415,0.6060874346
C,0,1.8192680565,-3.686466051,-1.8660242762
H,0,2.2755932516,-4.1810242885,-2.7178943931
C,0,1.5140083706,-4.411042154,-0.7168587767
H,0,1.7317841409,-5.473333407,-0.6670952219
C,0,0.9228382437,-3.7666595941,0.3682570394
H,0,0.6811204761,-4.3251871765,1.2672960583
Cl,0,3.1779903066,4.3429940504,-0.7702605733
Cl,0,-7.3758098794,0.4670823839,0.8412597295
H,0,1.7778298555,-1.7593241226,-2.8219509922

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -2028.71245 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2028.34210 hartrees

d) Keto tautomer, anionic form (anion obtained by abstracting the hydrogen atom (in the form of a H⁺) connected to the stereogenic center)

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

C,0,1.0651539472,4.1407700043,0.2174773212
C,0,1.6782252108,4.3189169382,-1.0195780181
C,0,0.9924574721,2.8774991273,0.796593982
H,0,1.7299298021,5.3054783755,-1.4684228816
H,0,0.5167287156,2.7494984376,1.7608519402
C,0,2.2174922872,3.2162762758,-1.6774871429
C,0,1.5416489814,1.7730488662,0.137945254
H,0,2.693903885,3.3384311507,-2.6452042287
C,0,2.1489331569,1.9497504178,-1.1070125684
H,0,2.55754732,1.0898608471,-1.6245195979
H,0,0.6309470388,4.9887769293,0.7376565466
N,0,1.4128951803,0.4489394677,0.6710962003
C,0,1.2360666146,-0.6633671547,-0.2342939185
C,0,-0.0761425625,-0.9087473234,-0.714577704
N,0,-1.0748829783,-0.0674623066,-0.1666883706
C,0,1.3245373553,-1.2309329871,2.4166821448
C,0,1.5858783568,0.2245585737,2.0149953885
H,0,-0.7383511915,0.668241377,0.4333945018
O,0,1.9208843525,1.0763168112,2.8220800251
C,0,-2.4040527323,0.0594209098,-0.5436080773
C,0,-3.0984377379,-0.8841243449,-1.3186577653
C,0,-3.1024353059,1.1943758437,-0.0932530434
H,0,-2.5705850345,-1.7573138469,-1.6718770696
H,0,-2.5838364994,1.940878165,0.5021367732
C,0,-4.438577252,-0.6872719137,-1.6323048586
C,0,-4.4414151517,1.3867133992,-0.399228673
H,0,-4.9621144988,-1.4223331685,-2.2340043979
H,0,-4.9600412382,2.2696820702,-0.0425012357
C,0,-5.104399109,0.4413510794,-1.1729813074
C,0,2.424122022,-1.3959102821,-0.6303538738
C,0,2.3984911594,-2.5157215134,-1.4991439628
C,0,3.6989844318,-1.0227302997,-0.1363816032
C,0,3.5602537449,-3.1975004165,-1.836869865
C,0,4.8540534507,-1.7146141198,-0.4806093192
H,0,3.4895861269,-4.0501613948,-2.5079974197
H,0,5.8067159778,-1.3860042527,-0.0731830565
C,0,4.803688128,-2.8127905997,-1.3355344978
H,0,0.341483674,-1.5529737168,2.0769042583

H,0,2.0792960168,-1.8906010735,1.9891651245
 H,0,3.7872603409,-0.1638012207,0.5221773938
 H,0,5.7059708839,-3.3524451869,-1.6050835967
 H,0,1.4438033147,-2.8268725695,-1.9008252598
 O,0,-0.4066167538,-1.7857752942,-1.5405279154
 Cl,0,-6.8016244685,0.6781018042,-1.5729551456
 Cl,0,1.3838755657,-1.4399708847,4.1987405199

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -2028.71089 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2028.34086 hartrees

e) Transition structure to cyclization of the Ugi-adduct

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt =ts freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

Cl,0,-6.8184901809,-1.0891943188,0.0533683006
 C,0,2.4457117911,4.5930218958,-0.1107648977
 C,0,2.8803642806,3.5661184425,0.7202963952
 H,0,3.5247433034,3.7843279665,1.5661824577
 C,0,2.4908436604,2.2510356296,0.4748928788
 H,0,2.8233472489,1.4579212221,1.1353013939
 C,0,1.6570272508,1.9463081973,-0.6006777485
 C,0,1.2559676453,0.5033938636,-0.9141455797
 H,0,1.7572163685,0.2290707073,-1.8457311058
 C,0,-0.2569769223,0.3599784556,-1.2347051608
 N,0,-0.9528967127,-0.1637124128,-0.2291032724
 C,0,-2.3314593705,-0.3546777653,-0.2458001068
 C,0,-3.2341529925,0.3723761981,-1.0415808281
 H,0,-2.8497469802,1.1036961607,-1.7397086846
 C,0,-4.6030296556,0.1455923418,-0.9501738554
 H,0,-5.2911528592,0.713333587,-1.5671635738
 C,0,-5.0855078377,-0.806464125,-0.0602427317
 O,0,-0.6424321889,0.7140465851,-2.3610701046
 C,0,1.6145998068,4.295092011,-1.1894229871
 H,0,1.2683117907,5.0879637875,-1.8451438644
 C,0,1.2231650477,2.9833078434,-1.4338770351
 H,0,0.5728696777,2.747970938,-2.2695660197

N,0,1.7087847141,-0.4743115826,0.0811069929
 C,0,2.6418473342,-1.4596592797,-0.3833427957
 C,0,2.1876786969,-2.6305473414,-0.9890263895
 H,0,1.1201779936,-2.8070273498,-1.070632461
 C,0,3.105008351,-3.5539644877,-1.4783638032
 H,0,2.7522864179,-4.4656817072,-1.9494359657
 C,0,4.4730479064,-3.3072059233,-1.3683149227
 H,0,5.187530571,-4.0278523278,-1.7528466937
 C,0,4.9217919815,-2.1347325324,-0.7671361034
 H,0,5.9852113995,-1.9376526063,-0.6796948593
 C,0,4.0056978645,-1.2089035063,-0.2723435798
 H,0,4.3409524151,-0.2901714752,0.1976737178
 C,0,0.9577634289,-0.7816103284,1.1903058129
 O,0,1.0780246697,-1.8312963637,1.8031975257
 C,0,-0.0165390862,0.2763581723,1.6282791202
 H,0,0.0255571005,1.2876508655,1.2632331273
 C,0,-2.8530331313,-1.313789573,0.639237752
 H,0,-2.1619116902,-1.8936177075,1.2436171083
 C,0,-4.2184110551,-1.5430115567,0.7387221076
 H,0,-4.6021852328,-2.2895067662,1.4251923082
 H,0,-0.9101343376,-0.0623883172,2.1265581439
 Cl,0,0.9381052264,0.8768103794,3.5113651424
 H,0,2.7513262909,5.617017104,0.0792788447

Number of imaginary frequencies: 1 ($\nu_i = -562.6836 \text{ cm}^{-1}$)

Electronic energy: -2028.69287 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2028.32309 hartrees

f) Alternative transition structure to form an oxadiazinane-3-ne.

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) foft =ts freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

Cl,0,-7.1351619991,-1.1879434678,0.6194717911
 C,0,1.7933696553,4.273711137,-1.9073110587
 C,0,2.806195446,3.4432873944,-1.4358736243
 H,0,3.8272124114,3.8066124868,-1.376047267
 C,0,2.5162236097,2.1425929503,-1.0332638428
 H,0,3.3071896356,1.5028079844,-0.6569865708

C,0,1.209093547,1.6576988524,-1.0933310835
C,0,0.8968051817,0.2094129787,-0.7125250126
H,0,0.8845780319,-0.3623724988,-1.640979942
C,0,-0.4828012156,0.0244427254,-0.0600428693
N,0,-1.4432220846,-0.2769146452,-0.8864000118
C,0,-2.7544207699,-0.473872149,-0.4365244163
C,0,-3.1217798468,-0.9956588579,0.8168741058
H,0,-2.3541616585,-1.2231084573,1.5445610446
C,0,-4.4569754824,-1.2186755332,1.1367257918
H,0,-4.7246848988,-1.626092907,2.1058051925
C,0,-5.4454246576,-0.9142102097,0.2093451609
O,0,-0.5360601399,0.1865142892,1.2117319357
C,0,0.4880872217,3.7929862651,-1.9752957023
H,0,-0.3095400793,4.4318746387,-2.3411843141
C,0,0.1967607212,2.4927527088,-1.5729022212
H,0,-0.8195070875,2.1173223724,-1.6367009106
N,0,1.9108177187,-0.4046038244,0.1482894676
C,0,2.6037560252,-1.5584392351,-0.336088759
C,0,1.9035473791,-2.6105037084,-0.9246181135
H,0,0.8205767945,-2.5685378056,-0.9934614223
C,0,2.5975664474,-3.7103559191,-1.4216028427
H,0,2.0492532847,-4.5244756542,-1.8841342188
C,0,3.9842718318,-3.7707379242,-1.3153113105
H,0,4.5227283409,-4.6304575018,-1.700245382
C,0,4.6786157499,-2.7224743416,-0.7141595588
H,0,5.759497283,-2.7629502411,-0.6280716882
C,0,3.9923270842,-1.6142011542,-0.2305037649
H,0,4.5236466953,-0.7897231103,0.2331743736
C,0,1.8861619114,-0.1899210315,1.5074423538
O,0,2.4178892698,-0.9386716889,2.3103875706
C,0,1.1259430228,1.0312955914,1.9484805037
H,0,0.9274531175,1.8682513054,1.3035957904
C,0,-3.7813355368,-0.1931224225,-1.3529098183
H,0,-3.5070452569,0.1965774395,-2.328099023
C,0,-5.1181556631,-0.3992981504,-1.0399641277
H,0,-5.895003257,-0.1675769907,-1.7601630066
H,0,0.6707904147,0.9904391848,2.9234273132
Cl,0,2.8955025027,2.192094463,2.7591495122
H,0,2.0190982986,5.2888854289,-2.2179090235

Number of imaginary frequencies: 1 ($\nu_i = -555.9297 \text{ cm}^{-1}$)

Electronic energy: -2028.68654 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2028.31716 hartrees

g) Ugi-adduct with a bromine atom as a leaving group (X =Br)

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt =ts freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

Cl,0,7.0516183511,-0.4019254577,0.3340408269
H,0,-3.8796180629,-4.2437822348,-2.2533363352
C,0,-3.3130470744,-3.3408260133,-2.0486470654
C,0,-3.8355942316,-2.3553900875,-1.2162561729
H,0,-4.8134800338,-2.4857969148,-0.763088902
C,0,-3.1048668115,-1.2011520901,-0.9502681641
H,0,-3.5113317973,-0.4492023752,-0.2823661327
C,0,-1.8377440408,-1.0105320533,-1.5084303514
C,0,-1.0675412311,0.2861589337,-1.2402504665
H,0,-1.3914726125,0.9928756551,-2.0100963866
C,0,0.4728720139,0.1704875725,-1.4432205794
N,0,1.1606960657,0.2078262324,-0.3138437661
C,0,2.5379327851,0.0629049922,-0.2719831438
C,0,3.391024109,-0.2741328987,-1.3460551063
H,0,2.9566478466,-0.4156912132,-2.3258857823
C,0,4.7624436627,-0.4172402524,-1.1572677658
H,0,5.4012672269,-0.6798033102,-1.9945122441
C,0,5.3124168812,-0.223197282,0.1026119997
O,0,0.8486554933,0.0691589123,-2.6344396096
C,0,-2.0534109619,-3.1577440358,-2.6126413952
H,0,-1.633757132,-3.9177644673,-3.2647597108
C,0,-1.3226453954,-2.0025659697,-2.3481763491
H,0,-0.3475946803,-1.856447097,-2.7982309083
N,0,-1.4358105642,0.9214421293,0.0320969274
C,0,-1.6523825671,2.3398781852,-0.0504642465
C,0,-0.5651589736,3.2129928318,-0.0247607156
H,0,0.4303706175,2.800289715,0.1022030127
C,0,-0.7773246145,4.5797816557,-0.1661313744
H,0,0.0672384235,5.2613750084,-0.148046123
C,0,-2.0699681302,5.075004425,-0.3352821042
H,0,-2.2328884278,6.1417749252,-0.4498832766
C,0,-3.1516488726,4.1987513556,-0.3611772989
H,0,-4.1587220876,4.5807121819,-0.494237782

C,0,-2.9437706588,2.828377143,-0.2181490698
 H,0,-3.7763749951,2.1323690334,-0.2399771598
 C,0,-1.0569360008,0.4396495992,1.2585779765
 O,0,-1.0766362611,1.1365311765,2.2654908593
 C,0,-0.7040164619,-1.0334368752,1.3885233388
 H,0,-0.5936781615,-1.5810882896,0.4621506133
 C,0,3.140574263,0.2489739682,0.9908894233
 H,0,2.4960374754,0.5099832296,1.8251884587
 C,0,4.5062365564,0.1120625034,1.186555677
 H,0,4.9415770199,0.2636467638,2.1685355319
 H,0,0.1868548563,-1.1224219253,2.0025392056
 Br,0,-2.1416728049,-1.9380742858,2.3822606373

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -4140.26322 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -4139.89330 hartrees

- h) Transition structure for cyclization of the Ugi-adduct 1 with a bromine as a leaving group (X = Br)

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt =ts freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

Cl,0,7.0324181061,0.3637968046,0.0201411382
 C,0,-2.8569901331,-3.8091602824,-1.7790007067
 C,0,-3.1895700026,-3.0489086005,-0.6631374893
 H,0,-3.8824132165,-3.4373099597,0.0768030914
 C,0,-2.6359659278,-1.7826808148,-0.4841899545
 H,0,-2.883265913,-1.2095836032,0.4023747393
 C,0,-1.735796293,-1.2637989058,-1.4148396023
 C,0,-1.1541215342,0.1433099969,-1.2632441875
 H,0,-1.5982049073,0.7575147297,-2.0502881267
 C,0,0.3721797819,0.1985850352,-1.5496220287
 N,0,1.1062624156,0.2720749097,-0.4422624492
 C,0,2.497241406,0.2912826908,-0.4191765702
 C,0,3.3271465215,-0.2059273602,-1.4395470009
 H,0,2.8763560739,-0.596139654,-2.3419373746
 C,0,4.7108715134,-0.1816840079,-1.3037626912
 H,0,5.3424785451,-0.5666183309,-2.0972365154

C,0,5.2810362069,0.335185874,-0.1468460559
 O,0,0.7346420671,0.1919469496,-2.737413014
 C,0,-1.9588266613,-3.2960239308,-2.7132557659
 H,0,-1.6898880282,-3.8805362421,-3.5877950135
 C,0,-1.4025863471,-2.0341726503,-2.5342642181
 H,0,-0.7013353416,-1.635065386,-3.2592060421
 N,0,-1.5012169221,0.8050613193,-0.001000393
 C,0,-2.3136321981,1.9796658585,-0.1043655711
 C,0,-1.7466425545,3.2512642598,-0.0255160733
 H,0,-0.6823747017,3.3499437799,0.1547295518
 C,0,-2.5520388906,4.3750050227,-0.1761133757
 H,0,-2.1100934821,5.3639327994,-0.1100612751
 C,0,-3.9176414974,4.233549281,-0.4182452134
 H,0,-4.5418146923,5.1130478386,-0.5385000361
 C,0,-4.4776116056,2.9623285222,-0.5087482833
 H,0,-5.5394129863,2.8446238276,-0.6988845244
 C,0,-3.6772285727,1.8339242299,-0.3470549
 H,0,-4.1026560365,0.8375216617,-0.41322337
 C,0,-0.7546518663,0.6176243479,1.1378184907
 O,0,-0.7605426267,1.3977298011,2.0779849232
 C,0,0.0728118414,-0.6361995832,1.165424872
 H,0,-0.0816480151,-1.4563853564,0.4877006424
 C,0,3.1073191656,0.8112748957,0.7353978584
 H,0,2.4745658027,1.2135645133,1.5207918401
 C,0,4.4874239037,0.8345535659,0.8797143426
 H,0,4.9398091627,1.2429647065,1.7764925948
 H,0,0.97148053,-0.6113219705,1.7597946181
 Br,0,-1.1034694638,-1.7893538712,2.8117091736
 H,0,-3.2913136262,-4.7937827118,-1.9200780547

Number of imaginary frequencies: 1 ($\nu_i = -554.3417 \text{ cm}^{-1}$)

Electronic energy: -4140.24690 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -4139.87766 hartrees

2. Ugi-adduct of 2,5-diketopiperazine 4 (X = Cl, R₁ = Cl, R₂ = 4-NMe₂, R₃ = H)

a) Ugi-adduct

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

O,0,0.9445259706,-1.289473709,0.9684241727
O,0,-0.3922752532,-3.1078634729,-1.6553956354
N,0,-1.4299107441,-1.5061625431,-0.4269101742
N,0,1.9240298727,-0.1826901912,-0.8562593534
C,0,-0.4261954697,-0.5132436873,-0.8614741136
H,0,-0.2577289584,-0.695524364,-1.9241589411
C,0,0.936667219,-0.7166310441,-0.1456602396
C,0,3.2245227386,-0.1480808214,-0.3859598825
C,0,-1.263482762,-2.78197615,-0.8610409957
C,0,-2.4065779783,-1.1675070563,0.5667331973
C,0,-0.9465650312,0.8958510805,-0.6900997119
C,0,-2.2645981931,-3.7879498296,-0.2786275134
H,0,-3.2921038233,-3.47257503,-0.4566969166
H,0,-2.1178502672,-3.8857626245,0.7976454629
C,0,-2.0656950017,-1.1976462713,1.9174284213
H,0,-1.0452924751,-1.4607438301,2.1746106289
C,0,4.1605768347,0.5187697172,-1.211058281
H,0,3.7952018507,0.9501473626,-2.1381998694
C,0,-0.7643670501,1.6095956662,0.4946563438
H,0,-0.2123103538,1.1490183024,1.3087807896
C,0,3.728561205,-0.6997063037,0.8168618959
H,0,3.0441057621,-1.2195224217,1.4720928492
C,0,-1.6561465104,1.5217650281,-1.7125841049
C,0,5.499902968,0.6404136589,-0.876674859
H,0,6.1869304658,1.1639730282,-1.5333366659
C,0,-3.6876063351,-0.7866613532,0.1709978816
H,0,-3.92590726,-0.7528025243,-0.8872468748
C,0,5.9507545403,0.0837362162,0.316930906
C,0,-3.0165008475,-0.8543979854,2.8739919733
H,0,-2.7534260408,-0.873880355,3.9268260808
C,0,5.0729196455,-0.5838433605,1.1597775351
H,0,5.4346849079,-1.0177788127,2.0869038312
C,0,-4.3009763383,-0.4813889205,2.4835486614
H,0,-5.0398484765,-0.2126872784,3.2316014495
C,0,-4.6353171958,-0.4467853167,1.1312839331
H,0,-5.6331893269,-0.1513341654,0.823902803
C,0,-2.1721458967,2.803640334,-1.5687063232
H,0,-2.7023733515,3.2453816114,-2.4032322544
C,0,-2.0035172049,3.5199372998,-0.3671423342
C,0,-1.2710057395,2.8899503856,0.6606857975

H,0,-1.091684239,3.3980317674,1.6001430709
 Cl,0,-2.0727736869,-5.4145866383,-0.995806195
 Cl,0,7.6537888375,0.2288160853,0.7587190369
 H,0,-1.8100710464,0.9989786018,-2.6535441096
 N,0,-2.5406798644,4.7871496694,-0.1991616949
 C,0,-2.096321988,5.5876206983,0.9258377559
 H,0,-2.5924683977,6.5577682307,0.8925376174
 H,0,-2.3658901731,5.1150416615,1.8756976798
 H,0,-1.0090553733,5.7555569619,0.925055387
 C,0,-3.0461445113,5.4876742658,-1.3638688045
 H,0,-3.4204986552,6.4651050751,-1.0589357844
 H,0,-2.2787144501,5.6372754759,-2.1380698691
 H,0,-3.8831535481,4.9453378766,-1.8150986604

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -2162.64956 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2162.20110 hartrees

b) Transition structure to cyclization of the Ugi-adduct

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt =ts freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

Cl,0,-5.6971958959,-0.856691281,3.2019454305
 C,0,2.8700171558,4.2412043242,-0.6722534167
 C,0,3.6989443877,3.1084888122,-0.5434481613
 H,0,4.7567451142,3.2199395264,-0.3401771573
 C,0,3.1830438942,1.8261713587,-0.6669544851
 H,0,3.8503083852,0.9792572759,-0.5423286054
 C,0,1.8324253871,1.6008504549,-0.9301555757
 C,0,1.2959187303,0.1800833575,-1.1033983248
 H,0,1.3774813326,-0.0769489639,-2.1620036059
 C,0,-0.2110531876,0.0722384605,-0.7746309134
 N,0,-0.440942548,-0.3516549603,0.4662384274
 C,0,-1.7069851579,-0.4539204469,1.0337922004
 C,0,-2.8304399891,0.2853689708,0.6214858962
 H,0,-2.7420200655,0.9453827894,-0.2305883039
 C,0,-4.0467526947,0.1601667022,1.2828130878
 H,0,-4.90544309,0.736013957,0.9546564643

C,0,-4.1562313709,-0.7032215718,2.3661970197
O,0,-1.0201566535,0.3765839833,-1.6682585468
C,0,1.5115051721,4.0089537214,-0.9656562062
H,0,0.8288602778,4.8385956354,-1.100947744
C,0,1.0124271808,2.7188273057,-1.0874700271
H,0,-0.0391491483,2.5818473429,-1.3182732801
N,0,2.0871483817,-0.8256508892,-0.3816182609
C,0,2.7071940535,-1.8642634631,-1.1445313424
C,0,1.9679130764,-2.6053263554,-2.0654564379
H,0,0.9057345431,-2.4135353058,-2.1836155536
C,0,2.5933159028,-3.5899787535,-2.8254416137
H,0,2.0143298783,-4.1602104037,-3.54460016
C,0,3.9510641894,-3.8482006913,-2.6570522778
H,0,4.4361465647,-4.6193398528,-3.2465582225
C,0,4.6845598644,-3.1141374477,-1.7266530953
H,0,5.7434353548,-3.3096210486,-1.591366704
C,0,4.0668962304,-2.1196598778,-0.975818447
H,0,4.6294736144,-1.5389827829,-0.2519871985
C,0,1.8777396798,-1.0642949492,0.9574752883
O,0,2.1930029147,-2.110511928,1.5034859993
C,0,1.2332120553,0.0553993581,1.7256483446
H,0,1.1575204772,1.0559114408,1.3377885291
C,0,-1.8553520005,-1.323516607,2.1282597036
H,0,-1.0013557202,-1.9152408498,2.4438730268
C,0,-3.0658154925,-1.4505596666,2.796267369
H,0,-3.16137815,-2.1279402521,3.63764549
H,0,0.6325200076,-0.2265098589,2.574819636
Cl,0,2.9440971423,0.6322127545,2.9783422284
N,0,3.3643079722,5.5240104619,-0.5023483584
C,0,4.8001104254,5.7218238428,-0.4602269058
H,0,5.0085040464,6.7805752456,-0.3051215268
H,0,5.2463223488,5.1760175328,0.3768811042
H,0,5.3030059974,5.4020880996,-1.385048585
C,0,2.5421421757,6.6485161872,-0.9051735545
H,0,3.0792480591,7.5751867881,-0.7018457807
H,0,2.2835149595,6.6266696866,-1.9742308853
H,0,1.6110842215,6.679201161,-0.3303753822

Number of imaginary frequencies: 1 ($\nu_i = -563.1985 \text{ cm}^{-1}$)

Electronic energy: -2162.63025 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -2162.18238 hartrees

3. Ugi-adduct of 2,5-diketopiperazine 26 (X = Cl, R₁ = Cl, R₂ = 2-Br, R₃ = H)

a) Ugi-adduct

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

O,0,-0.5303846876,0.7273619452,1.0177758679
O,0,1.1828705489,2.4253531854,-1.6547410242
N,0,1.8370877587,0.6275316247,-0.4357305864
N,0,-1.7041076143,-0.0674165991,-0.855260608
C,0,0.6609906487,-0.1210633436,-0.9031131123
H,0,0.5005045634,0.1807719694,-1.9388894907
C,0,-0.6356307949,0.2402919522,-0.1309862945
C,0,-2.986976171,0.0583624033,-0.3491195893
C,0,1.9659548616,1.9083351854,-0.8715172327
C,0,2.7335199945,0.054711451,0.527389507
C,0,0.9515921021,-1.6062877306,-0.8845482326
C,0,3.1820578867,2.652588487,-0.3079999862
H,0,4.1082413364,2.1785975235,-0.6332705942
H,0,3.1613595327,2.6530327507,0.7818495067
C,0,2.3817171073,0.0314410711,1.8754339075
H,0,1.4160431723,0.4391504347,2.1541392658
C,0,-4.0372956095,-0.2653858986,-1.2388403981
H,0,-3.7685958541,-0.5717280116,-2.2452461704
C,0,0.4817364361,-2.4234526557,0.146583826
H,0,-0.1029950918,-1.9675688841,0.9390178884
C,0,-3.3664280085,0.4542119033,0.9554130719
H,0,-2.5904353315,0.7160249622,1.6604947584
C,0,1.7330683316,-2.2096844373,-1.8714491065
C,0,-5.3722392762,-0.2053919253,-0.8709120707
H,0,-6.1521492552,-0.4598539101,-1.5811251091
C,0,3.9408335767,-0.4967944572,0.1004747399
H,0,4.1743448032,-0.5014431144,-0.9596804582
C,0,-5.6992536036,0.1856838276,0.4242964502
C,0,3.2542629935,-0.5342585264,2.8005556285
H,0,2.9825827457,-0.5569092073,3.8510265439
C,0,-4.7043788186,0.5136150883,1.3348384895
H,0,-4.9690350485,0.8173303166,2.3428581461
C,0,4.4693682055,-1.072629399,2.3820661017
H,0,5.1466937702,-1.5120750569,3.1073404141
C,0,4.8110944859,-1.0551739512,1.0315423828

H,0,5.7506112362,-1.4847712709,0.6998103898
 C,0,2.0269346522,-3.5683730254,-1.8598949619
 H,0,2.6339077444,-3.9996118667,-2.6475328562
 C,0,1.5338976211,-4.3591169505,-0.827817608
 H,0,1.7560005582,-5.420855542,-0.813322933
 C,0,0.7646727649,-3.7834305098,0.1796972742
 H,0,0.3873852592,-4.3935061274,0.9934632697
 Cl,0,3.2341012857,4.3540790783,-0.8506536851
 Cl,0,-7.394096156,0.267315071,0.9091809706
 Br,0,2.4731434679,-1.1525069299,-3.2717960022

Number of imaginary frequencies: 0

Electronic energy: -4599.84774 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -4599.48638 hartrees

b) Transition state for cyclization of the Ugi-adduct

rwb97xd/6-31g(d,p) scrf=(iefpcm, solvent=ethanol) fopt =ts freq

Charge = -1 Multiplicity = 1

Cartesian coordinates:

Cl,0,2.0408972358,1.0288312388,-8.7939696
 C,0,2.3561186633,4.080872331,1.3302595743
 C,0,2.6770129789,3.8461536653,-0.0015101922
 H,0,3.2160953167,4.5906496662,-0.5767998944
 C,0,2.3029740882,2.6506460192,-0.6038974008
 H,0,2.5667912997,2.4818734599,-1.6430972312
 C,0,1.5953994372,1.6626821273,0.0899840814
 C,0,1.1985733425,0.3515155524,-0.5911451765
 H,0,1.64590855,-0.4468860823,0.0036119384
 C,0,1.809012327,0.2264079229,-2.0085930854
 N,0,0.9728415483,0.6412066563,-2.9591629275
 C,0,1.2938022755,0.6923492019,-4.3130518742
 C,0,2.5966722038,0.8575263267,-4.8143582721
 H,0,3.4291332468,0.8881334479,-4.1239994995
 C,0,2.8232048783,0.957943025,-6.1824634237
 H,0,3.8324293067,1.0855273207,-6.5589342194
 C,0,1.7504853765,0.8983025149,-7.0638932792
 O,0,2.9570323578,-0.2324601108,-2.109198832
 C,0,1.6827109322,3.1055902147,2.0561482093
 H,0,1.442758229,3.2618093675,3.1013254355

C,0,1.3208412411,1.9137608761,1.43750507
N,0,-0.250007658,0.0788675942,-0.6075899569
C,0,-0.6836417318,-1.197459514,-0.1187196772
C,0,0.0055134758,-2.3621322806,-0.4494819634
H,0,0.8758509641,-2.3174524186,-1.0971626587
C,0,-0.4253456631,-3.588582039,0.0531426219
H,0,0.1192773437,-4.4916317974,-0.2029960488
C,0,-1.5518647078,-3.6571335679,0.866242477
H,0,-1.8890465566,-4.6139814189,1.2512075639
C,0,-2.2464414663,-2.4900328073,1.183591596
H,0,-3.1251087683,-2.5341189664,1.8190030315
C,0,-1.8106541987,-1.2633006406,0.6993652189
H,0,-2.3290362088,-0.3460912251,0.955789211
C,0,-1.0517722737,0.6490130135,-1.577374991
O,0,-2.1113621843,0.1604651374,-1.9350207183
C,0,-0.5492078488,1.919350697,-2.1917593881
H,0,0.2599082074,2.498791128,-1.7925129853
C,0,0.2331229947,0.6273505532,-5.2318051458
H,0,-0.7740796036,0.4756886097,-4.8558754515
C,0,0.4510453306,0.7314528853,-6.5989343151
H,0,-0.3797846593,0.678222219,-7.2936453582
H,0,-0.8903595895,2.1266213911,-3.1933747608
Cl,0,-1.9839236982,3.3127990374,-1.253691733
H,0,2.6356726201,5.0117302469,1.8114767324
Br,0,0.4791673054,0.5974829512,2.5166582986

Number of imaginary frequencies: 1 ($\nu_i = -563.7708 \text{ cm}^{-1}$)

Electronic energy: -4599.82097 hartrees

Sum of electronic and thermal Enthalpies: -4599.46041 hartrees

Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento para a estrutura cristalina contida nos compostos

Tabela S1: Dados cristalográficos e detalhes da determinação da estrutura dos compostos a26-a28.

Compound	a26	a27	a28
Empirical formula	C ₂₂ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₂	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₃ FN ₂ O ₂	C ₂₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₅
Formula weight	492.18	465.72	503.36
Space group	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>
<i>a</i> /Å	12.8595(9)	12.9014(16)	12.678(3)
<i>b</i> /Å	16.9607(12)	16.576(2)	13.425(3)
<i>c</i> /Å	10.0841(7)	10.2005(13)	17.146(4)
α /°	90	90	103.217(15)
β /°	103.298(2)	104.052(4)	99.060(16)
γ /°	90	90	114.641(15)
<i>V</i> /Å ³	2140.4(3)	2116.2(5)	2474.6(11)
<i>Z</i>	4	4	4
<i>T</i> /K	296(2)	296(2)	296(2)
Radiation	MoK α	MoK α	CuK α
ρ_{calc} /g cm ⁻³	1.527	1.462	1.351
μ /mm ⁻¹	2.191	0.464	2.685
Reflections collected	30624	41540	22078
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.025	1.150	1.047
^a <i>R</i> ₁ , ^b <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^a	0.0524, 0.1385	0.0843, 0.1785	0.0794, 0.2624
CCDC Deposit number	2057549	2057547	2057540

Tabela S2: Dados cristalográficos e detalhes da determinação da estrutura dos compostos **d4**, **d5**, **d7**, **d9** and **d10**.

Compound	d4	d5	d7	d9	d10
Empirical formula	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	C ₂₃ H ₁₉ BrClN ₂ O ₃	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
Formula weight	512.03	411.27	406.85	485.74	436.88
Space group	<i>P2₁</i>	<i>P2₁</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P-1</i>	<i>Pna2₁</i>
<i>a</i> /Å	15.5080(10)	12.8375(4)	16.7398(8)	7.2099(18)	28.8816(17)
<i>b</i> /Å	5.8646(4)	5.5827(2)	5.7843(3)	12.780(4)	12.5328(8)
<i>c</i> /Å	16.5810(9)	13.6374(4)	20.6288(10)	13.014(3)	5.8204(3)
α /°	90	90	90	104.936(10)	90
β /°	115.420(4)	102.890(2)	99.864(2)	104.460(9)	90
γ /°	90	90	90	106.320(11)	90
<i>V</i> /Å ³	1362.01(15)	952.73(5)	1967.92(17)	1042.7(5)	2106.8(2)
<i>Z</i>	2	2	2	2	4
<i>T</i> /K	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)
Radiation	CuK α	CuK α	MoK α	CuK α	CuK α
ρ_{calc} /g cm ⁻³	1.248	1.434	1.373	1.547	1.377
μ /mm ⁻¹	1.494	3.237	0.222	4.100	1.894
Reflections collected	9193	4936	23777	6407	9861
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.092	1.122	1.051	0.989	0.997
^a <i>R</i> ₁ , ^b <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^a	0.0599, 0.1755	0.0403, 0.1206	0.0457, 0.1135	0.0420, 0.1706	0.0595, 0.1643
CCDC Deposit number	2057541	2057538	2057539	2057543	2057542

Tabela S3: Dados cristalográficos e detalhes da determinação da estrutura dos compostos **d12** and **d26-d28**.

Compound	d12	d26	d27	d28
Empirical formula	C ₂₂ H ₁₆ ClFN ₂ O ₂	C ₂₂ H ₆ BrClN ₂ O ₂	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ FN ₂ O ₂	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₅
Formula weight	394.82	455.72	429.26	466.90
Space group	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>Pbca</i>
<i>a</i> /Å	13.677(3)	14.498(14)	13.8748(15)	11.3812(12)
<i>b</i> /Å	5.5285(10)	15.443(14)	5.9393(6)	14.7653(15)
<i>c</i> /Å	25.333(5)	9.179(11)	23.509(3)	27.352(3)
α /°	90	90	90	90
β /°	101.446(5)	105.48(3)	91.748(3)	90
γ /°	90	90	90	90
<i>V</i> /Å ³	1877.5(7)	1981(4)	1936.4(4)	4596.4(8)
<i>Z</i>	4	4	4	8
<i>T</i> /K	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)
Radiation	MoK α	MoK α	MoK α	MoK α
ρ_{calcd} /g cm ⁻³	1.397	1.528	1.472	1.349
μ /mm ⁻¹	0.234	2.230	0.366	0.206
Reflections collected	28462	21060	26021	59386
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.143	1.081	1.121	1.009
^a <i>R</i> ₁ , ^b <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^a	0.1213, 0.1989	0.1284, 0.2050	0.1131, 0.2670	0.0607, 0.1319
CCDC Deposit number	2057544	2057545	2057548	2057546

Dados de ensaios fitotóxicos em folhas de *Euphorbia heterophylla*

Tabela S4: Diâmetro médio (mm) das lesões produzidas por compostos em folhas de *E. heterophylla*.

Compound	Lesion diameter	Compound	Lesion diameter
a26	6,33 a	d14	7,33 a
a27	5,66 a	d15	3,33 c
a28	6 a	d16	2,66 d
a29	0 d	d17	6 a
d1	2,33 d	d18	7,66 a
d2	6,33 a	d19	8 a
d3	7,33 a	d20	8,33 a
d4	7 a	d21	7,66 a
d5	8,33 a	d22	6,66 a
d6	5 b	d23	0 d
d7	7,66 a	d24	0 d
d8	6 a	d26	0 d
d9	9 a	d27	0 d
d10	6,33 a	d28	8,33 a
d11	7 a	d29	7 a
d12	4 c	Control	0,33 d
d13	4 c	DIQUATE	10 a

The means of the treatments followed by different letters are significantly different according to the Tukey test ($P \leq 0,05$).

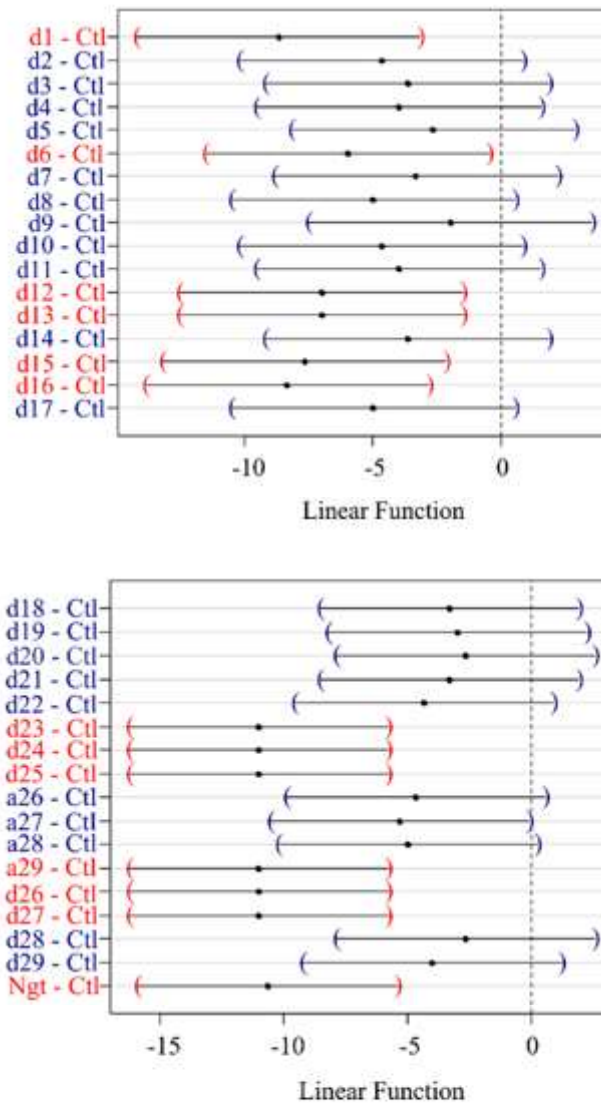


Figura S200. Teste de Dunnett para danos fitotóxicos em folhas de *Euphorbia heterophylla* usando um ensaio de punctura foliar folha perfurada. $P \leq 0,05$. $n = 3$. Os compostos destacados em azul foram iguais ao controle positivo (diquat®), enquanto os compostos destacados em vermelho foram diferentes do controle positivo.

VI. APÊNDICE 2

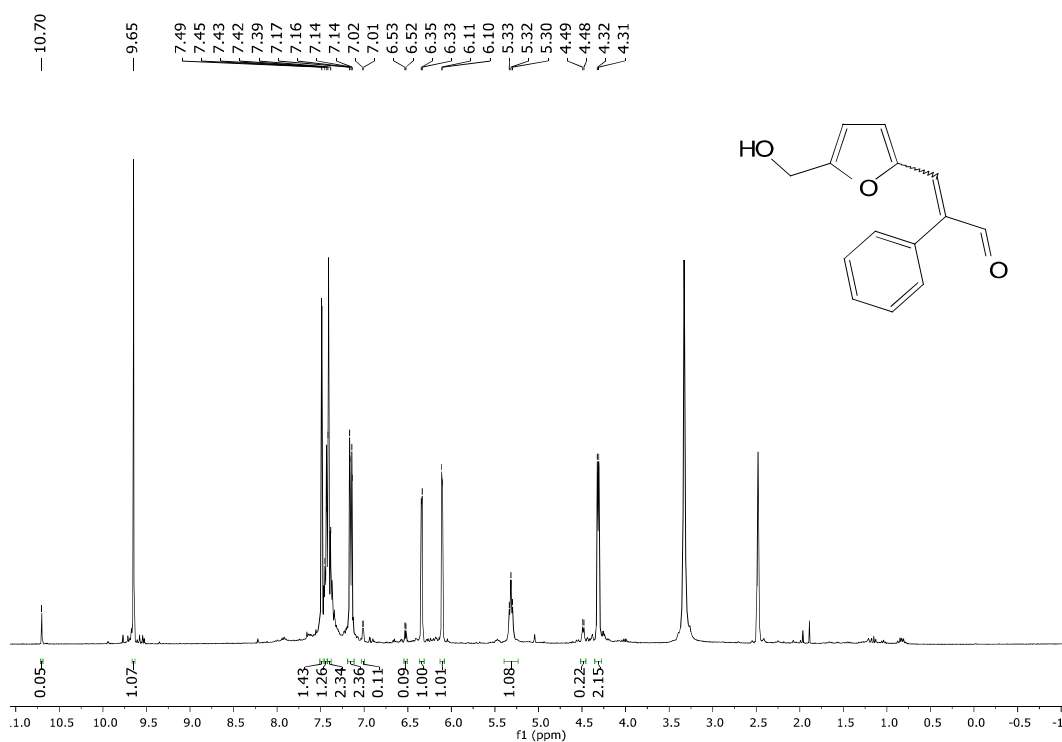


Figura S200: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ DMSO- d_6 = 2.5 ppm) para Drynaran (1a)

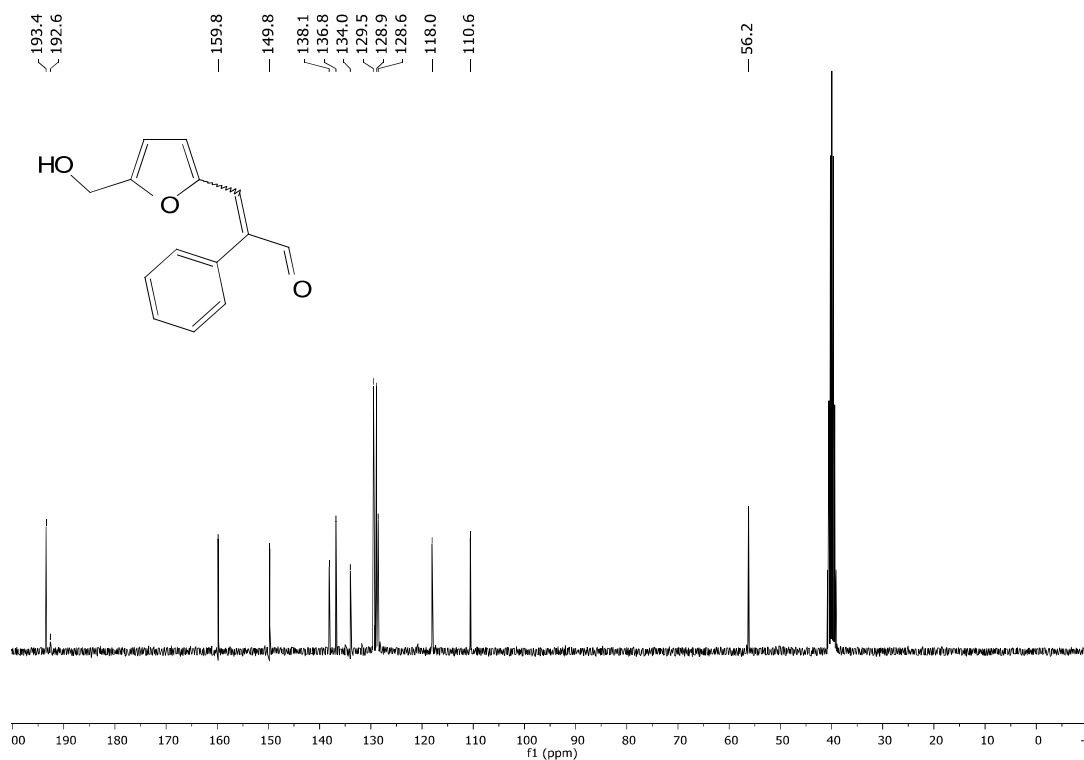


Figura S201: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ DMSO- d_6 = 40.0 ppm) para Drynaran (1a)

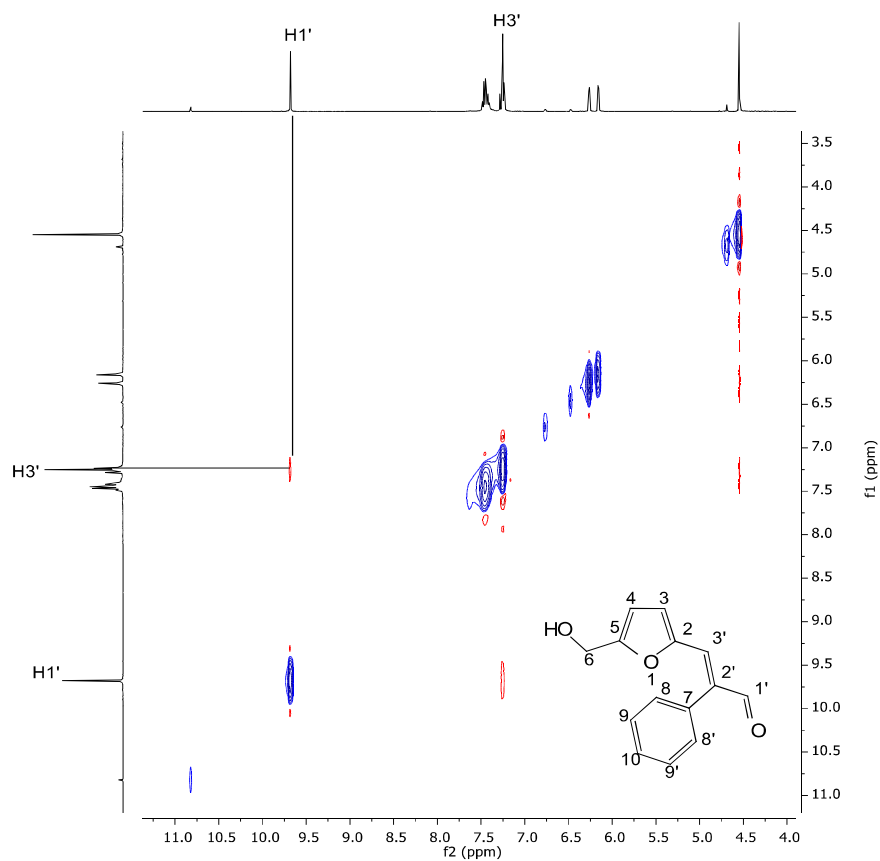


Figura S202: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) para Drynanan (1a)

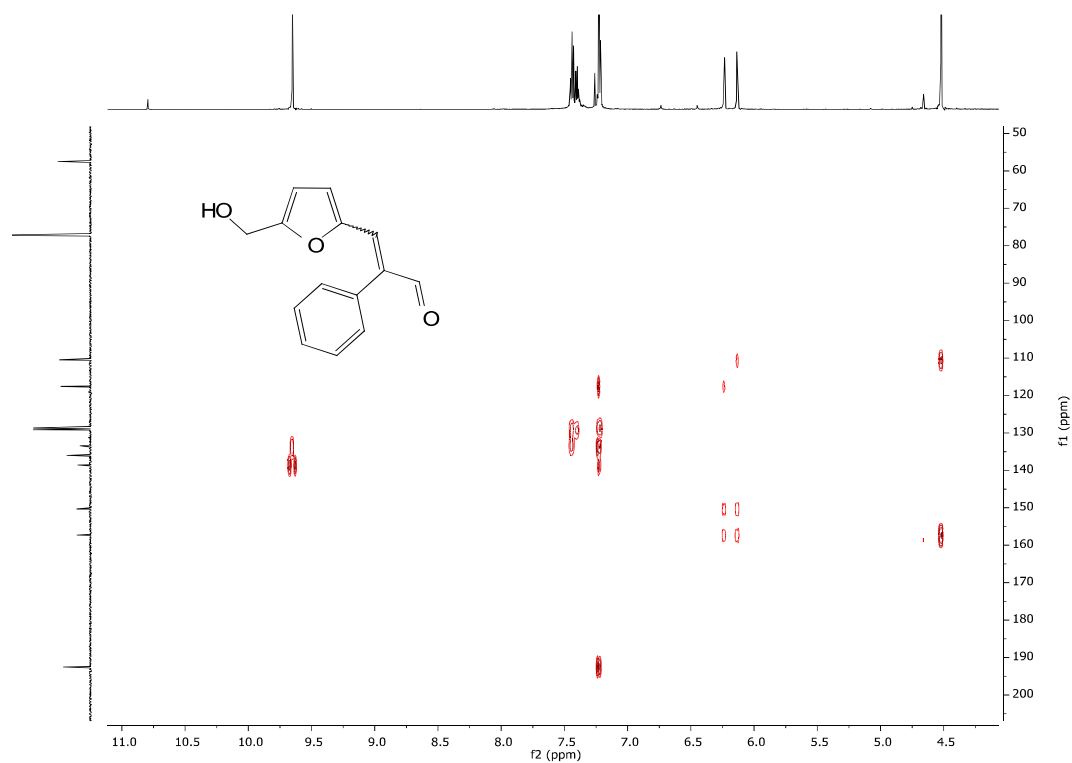


Figura S203: Mapa de contorno ^1H , ^{13}C -HMBC (400 , 75 MHz, CDCl_3) para Drynanan (1a)

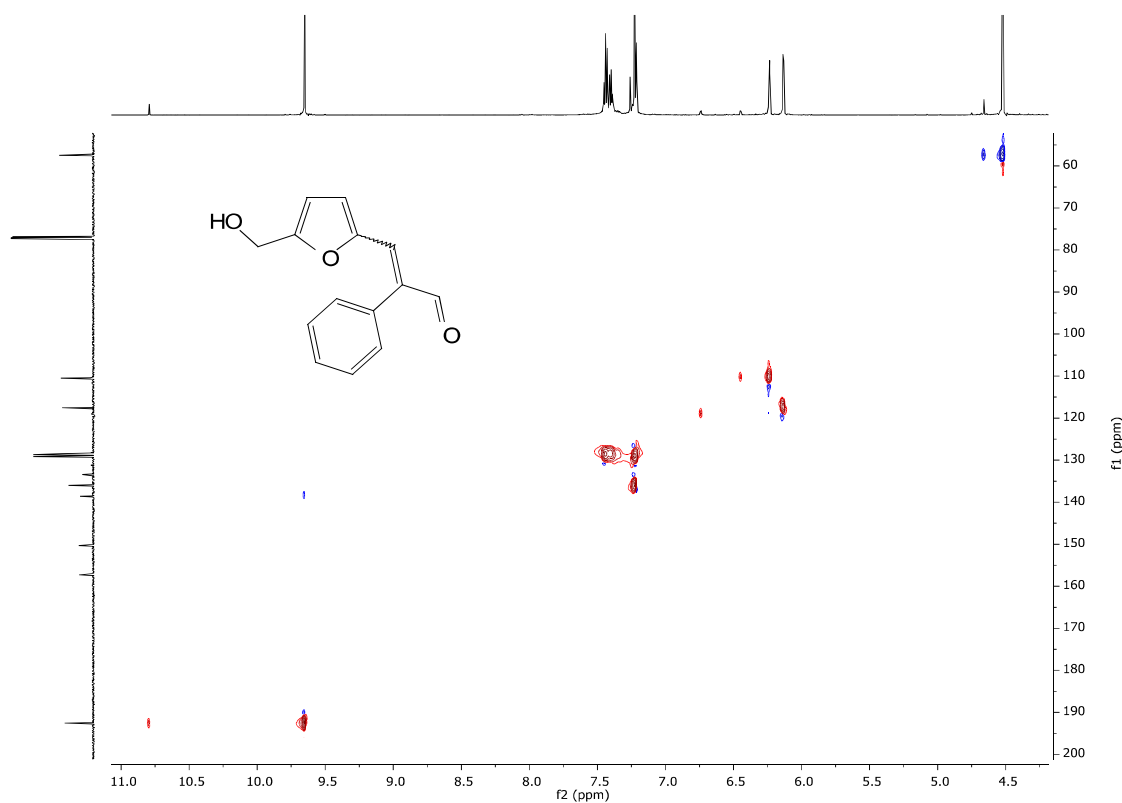


Figura S204: Mapa de contorno ^1H , ^{13}C -HMQC (400 , 75 MHz, CDCl_3) para Drynanan (1a)

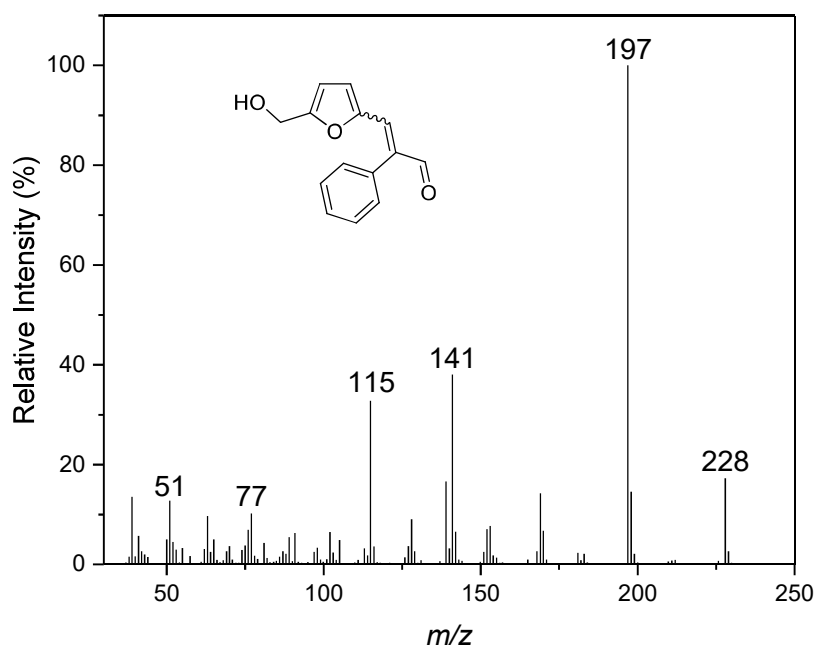


Figura S205: Espectro de massas (EI, 70 eV) para Drynanan (1a)

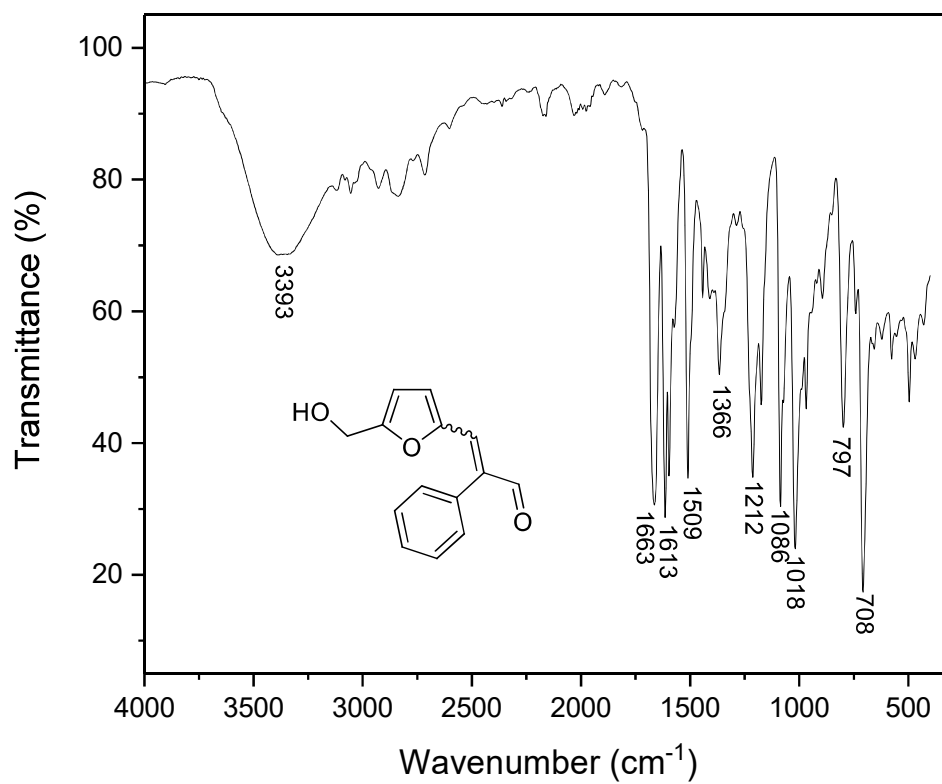


Figura S206: IR (ATR) para Drynaran (**1a**)

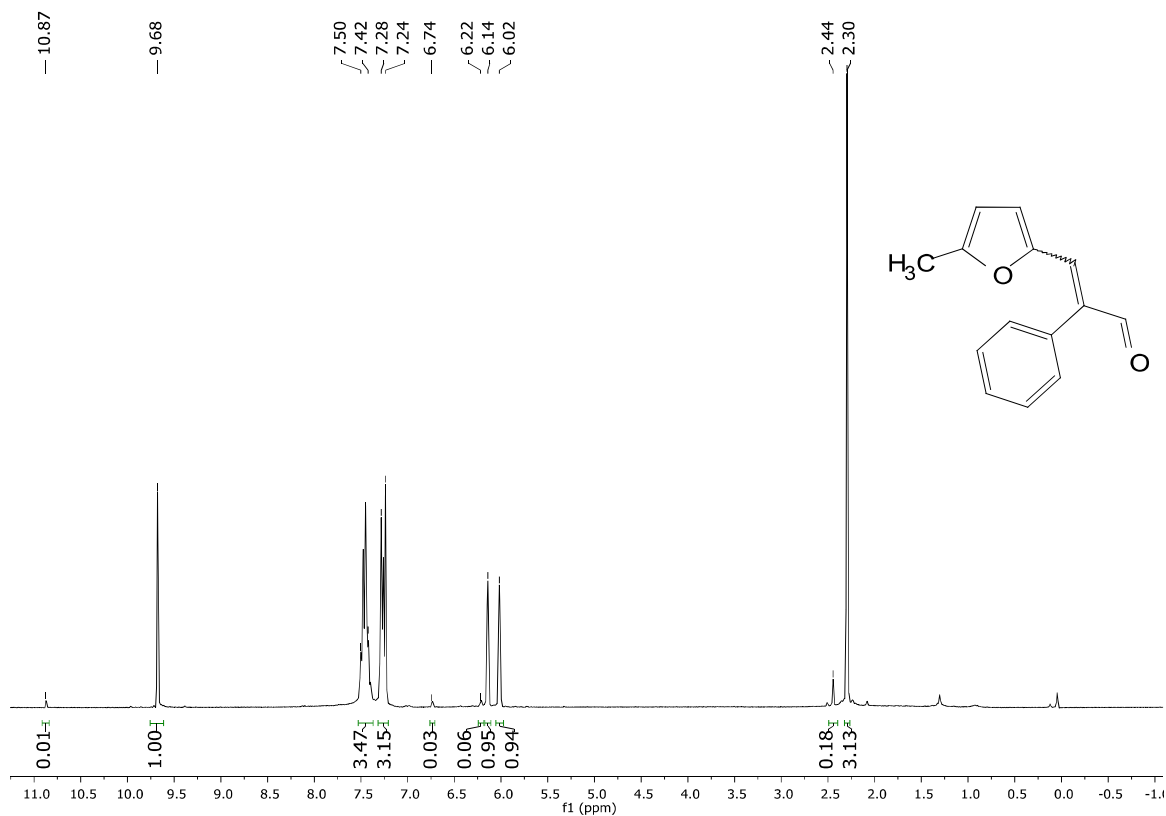


Figura S207: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) para **1b**

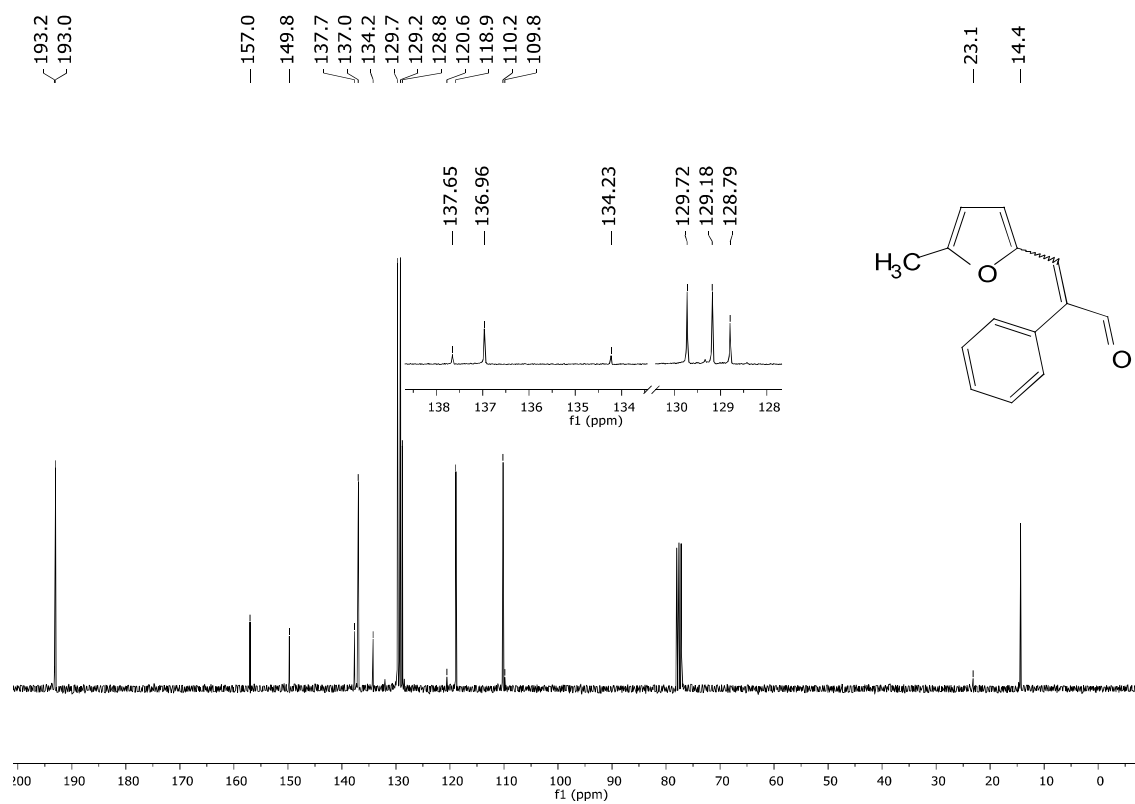


Figura 208: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1b**

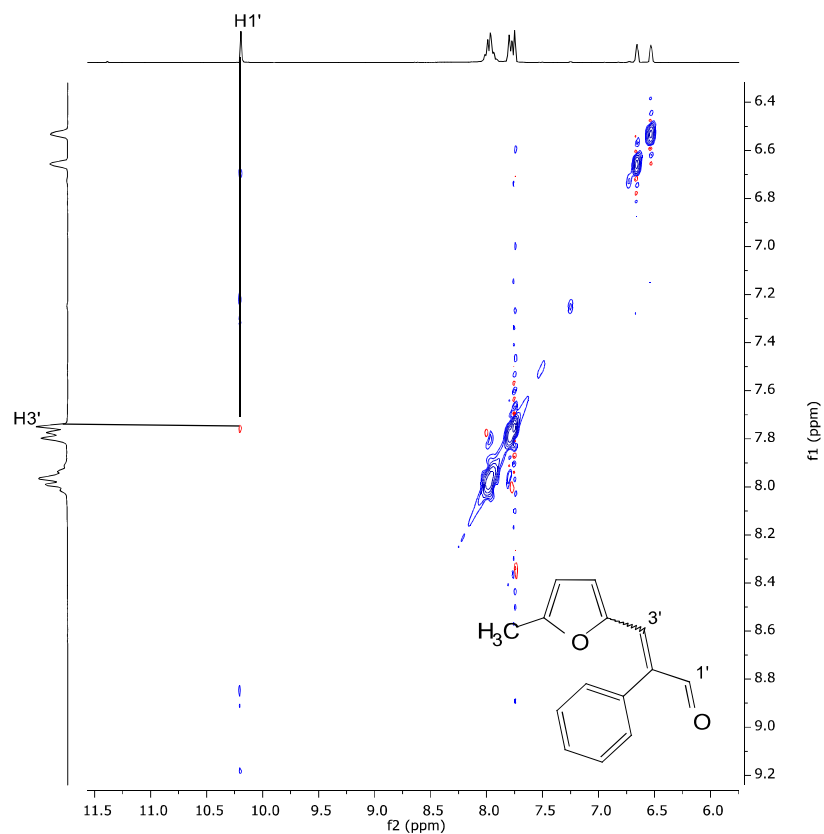


Figura S209: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1b**

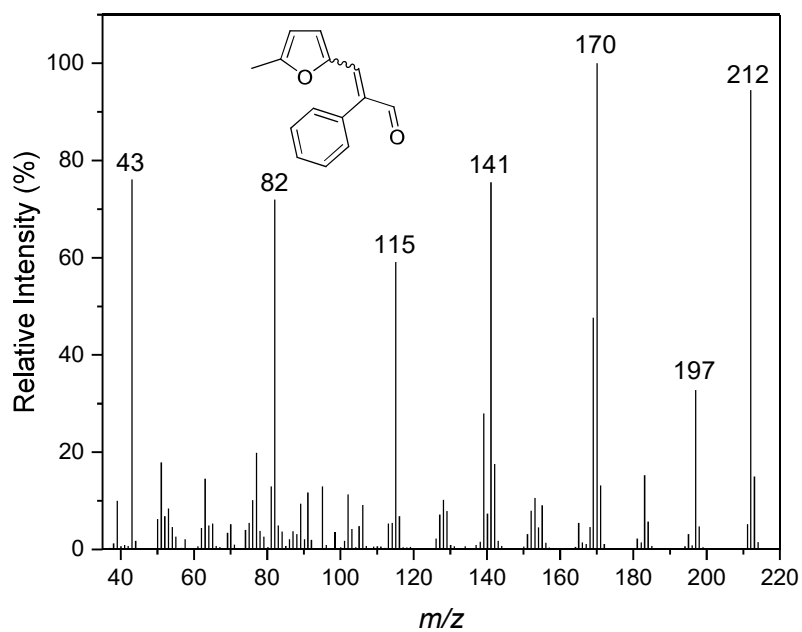


Figura S210: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1b**

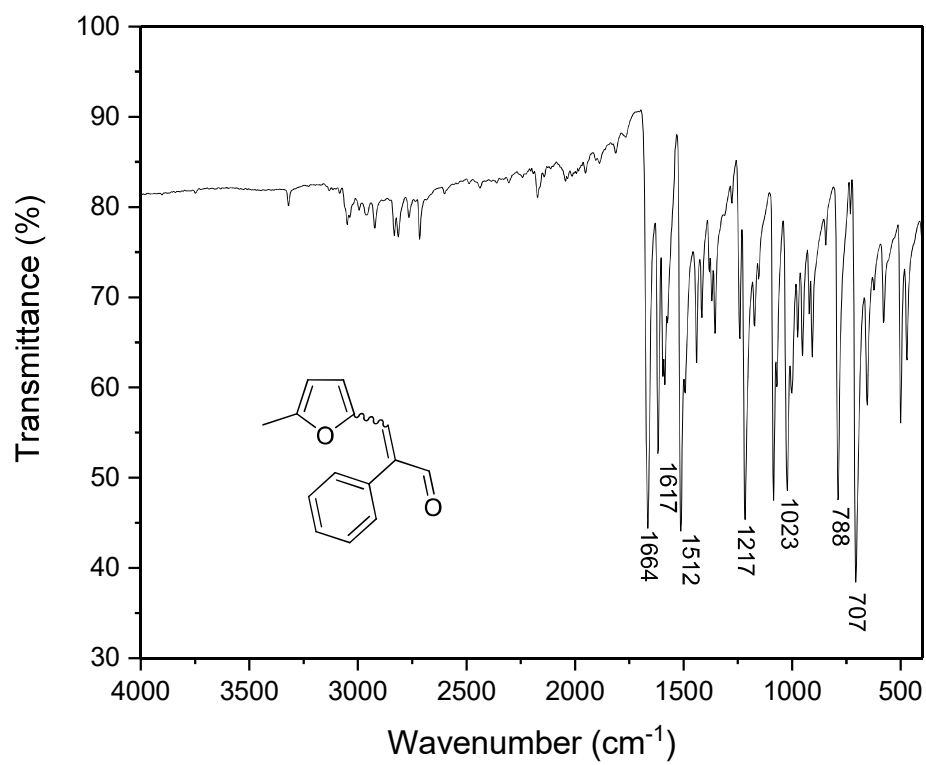


Figura S211: IR (ATR) para **1b**

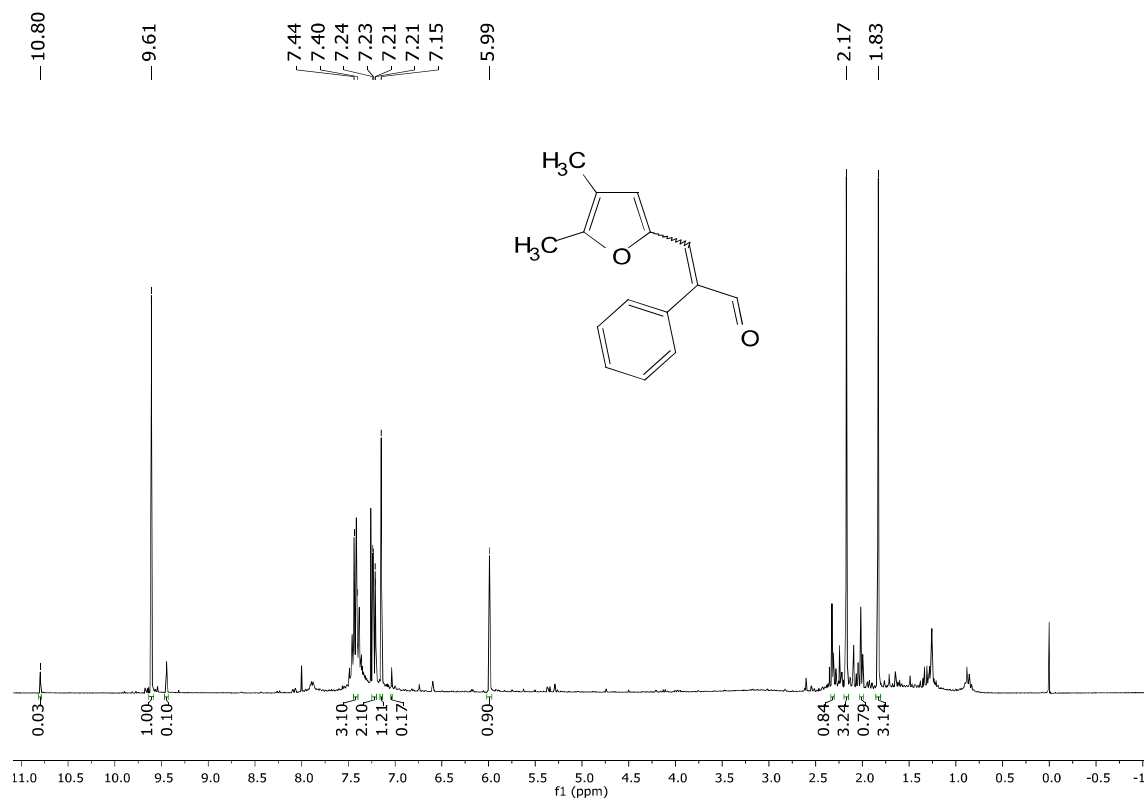


Figura S212: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) para 1c

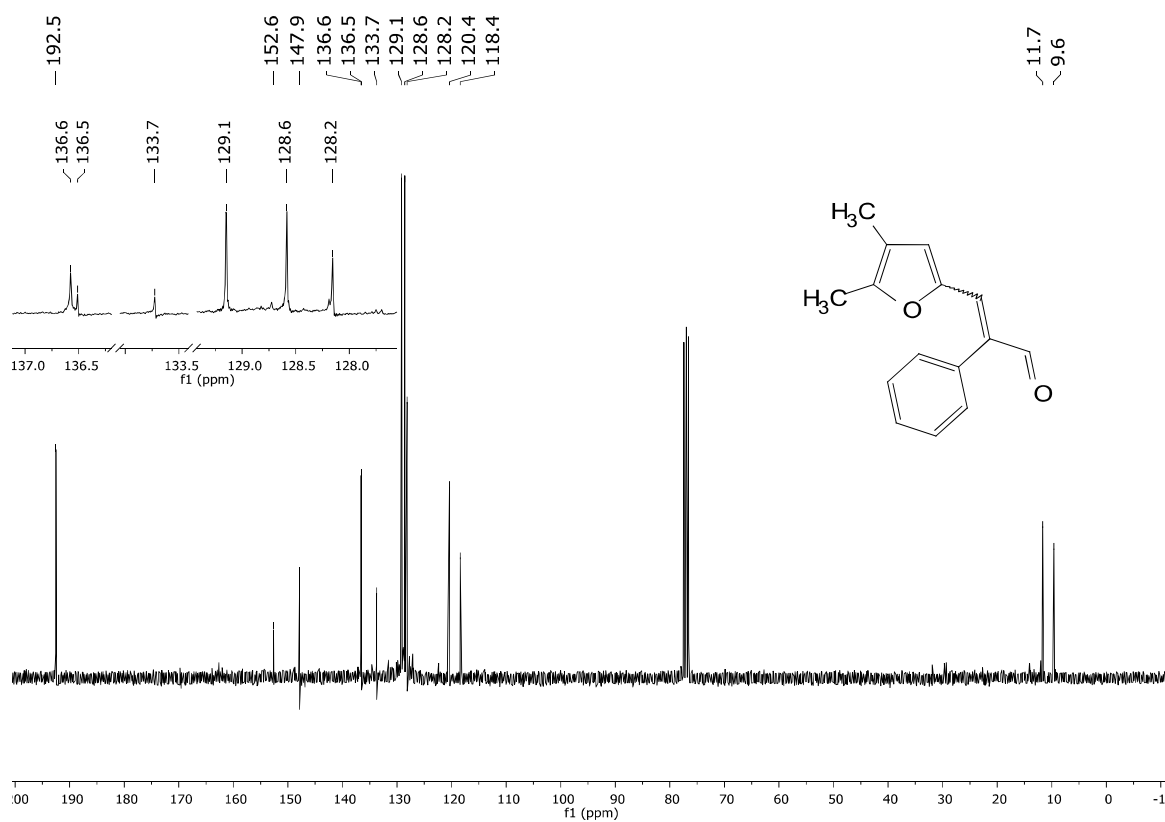


Figura S213: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para 1c

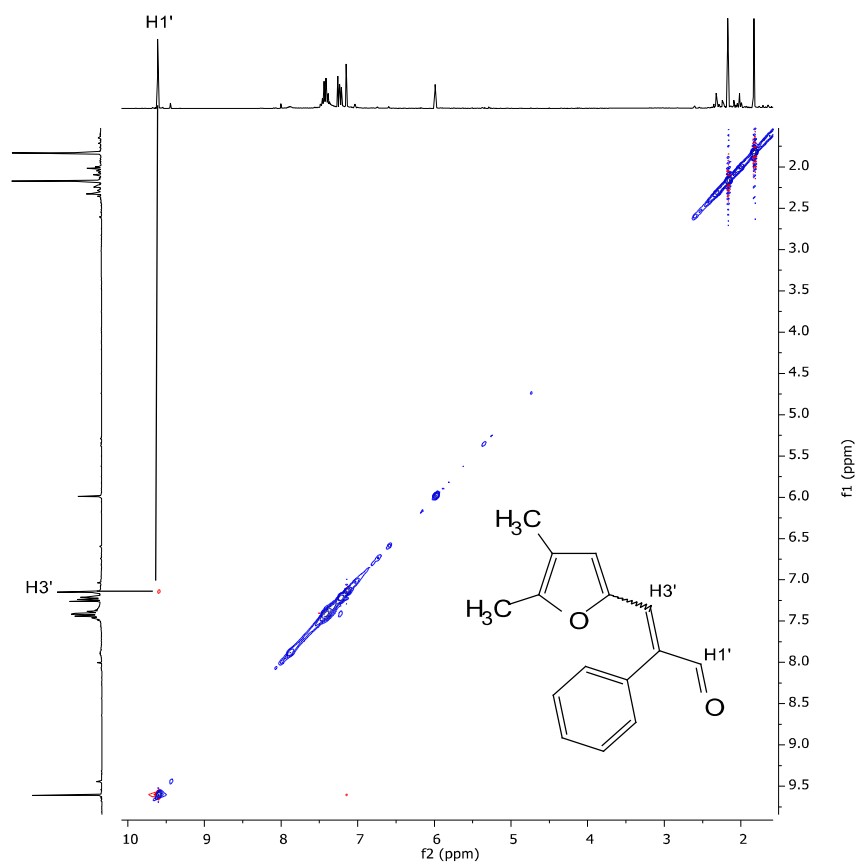


Figura S214: Mapa de contorno $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1c**

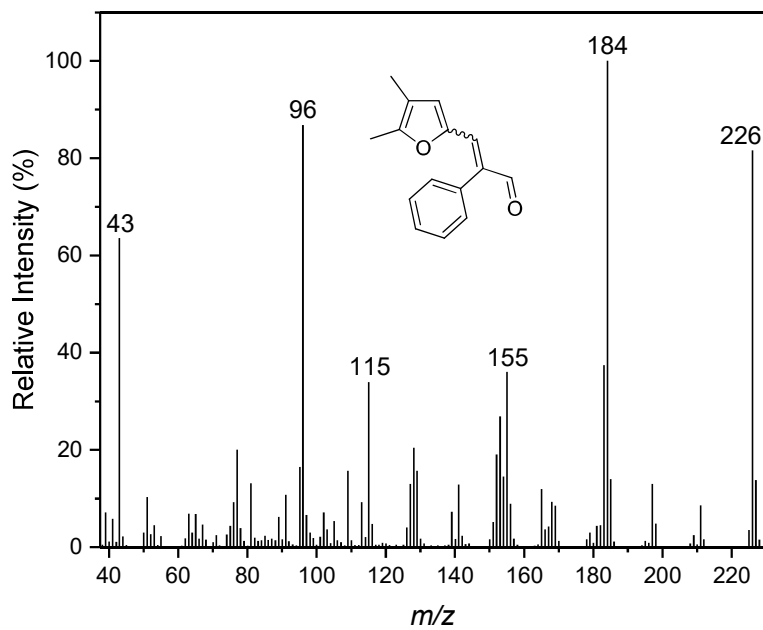


Figura S215: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1c**

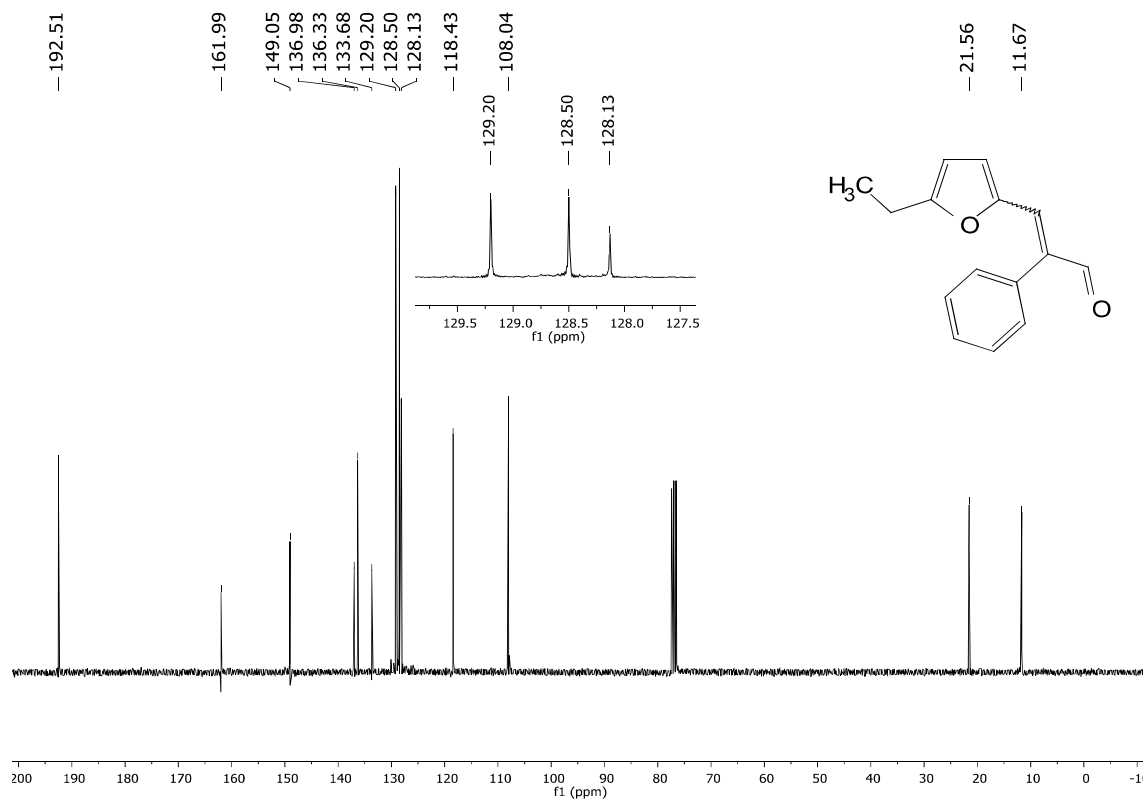


Figura S218: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1d**

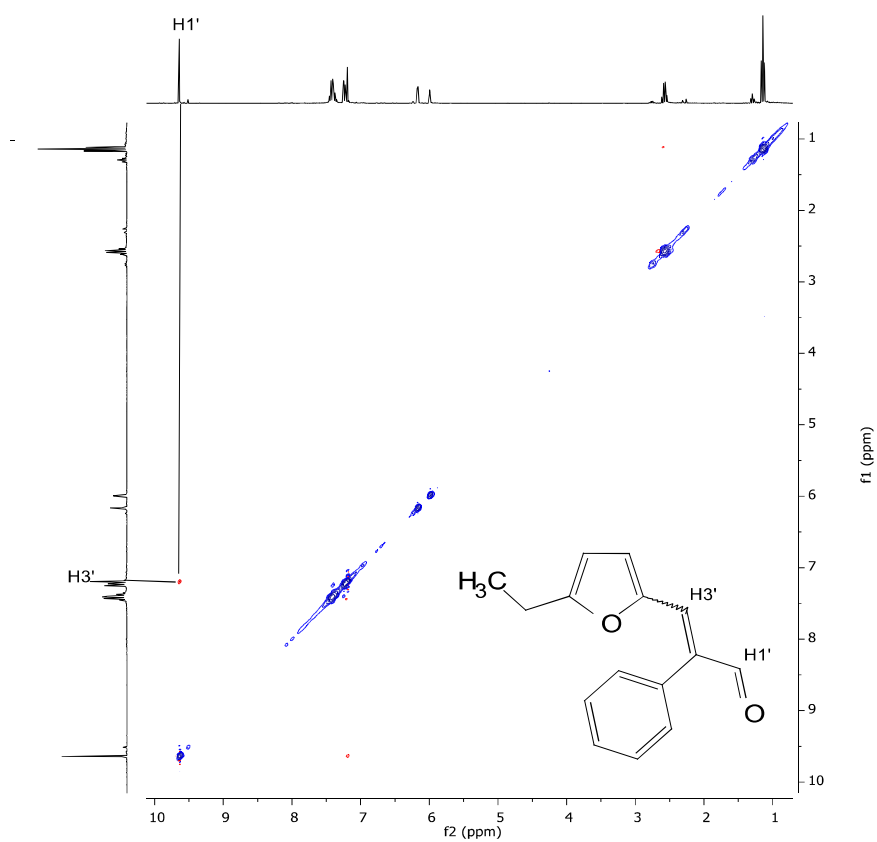


Figura S219: Mapa de contorno $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1d**

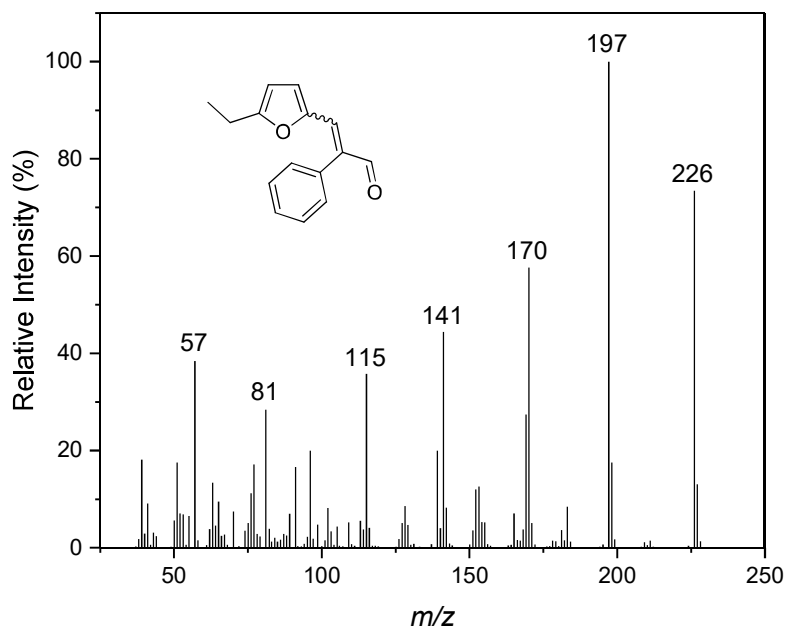


Figura S220: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1d**

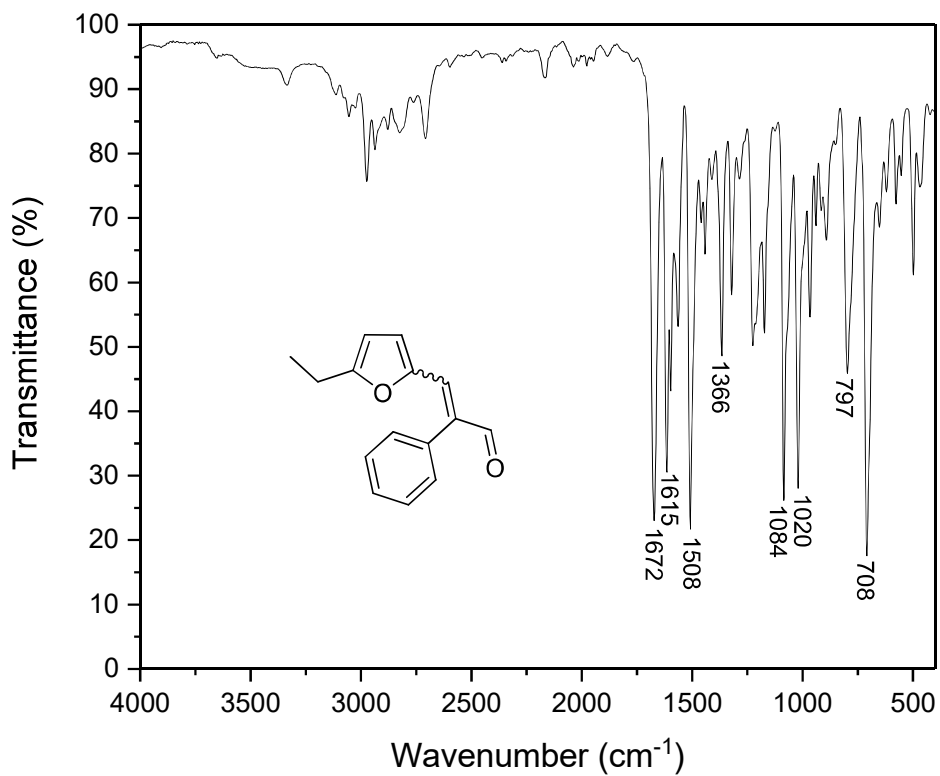


Figura S221: IR (ATR) para **1d**

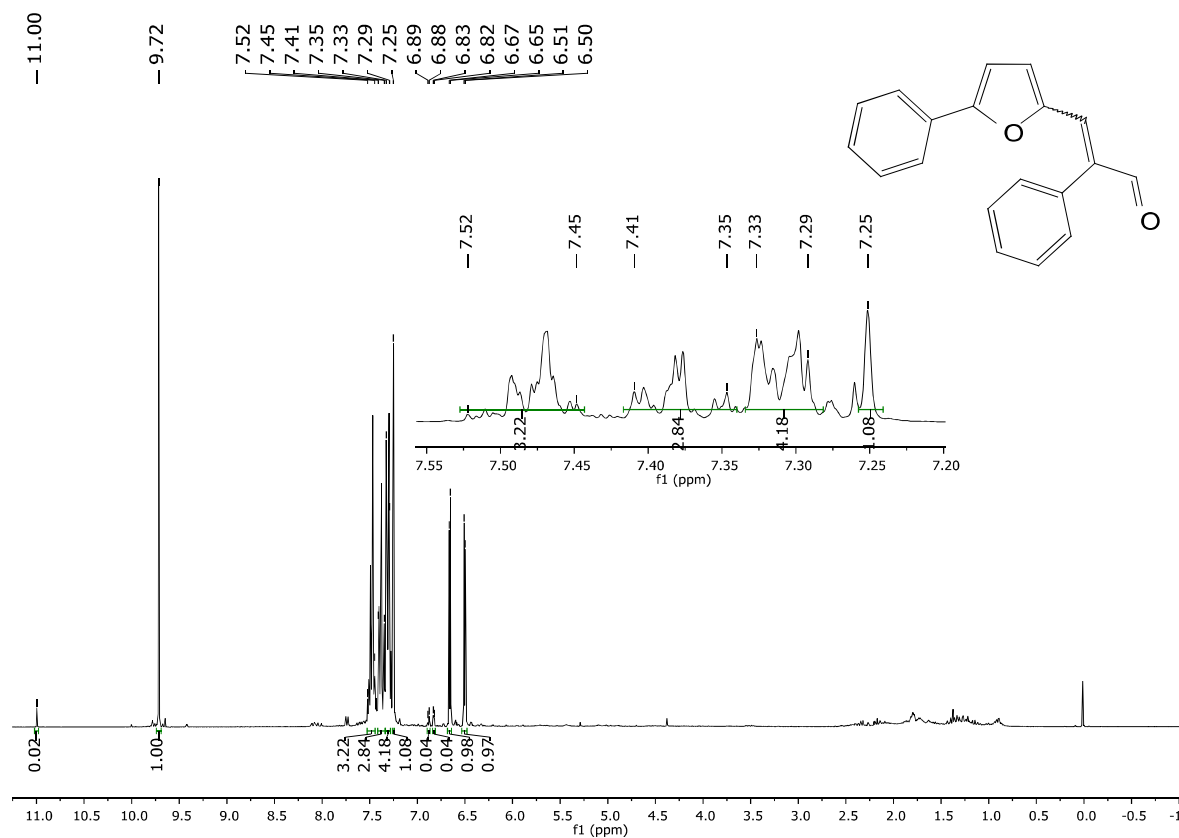


Figura S222: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 7.26 ppm) para **1e**

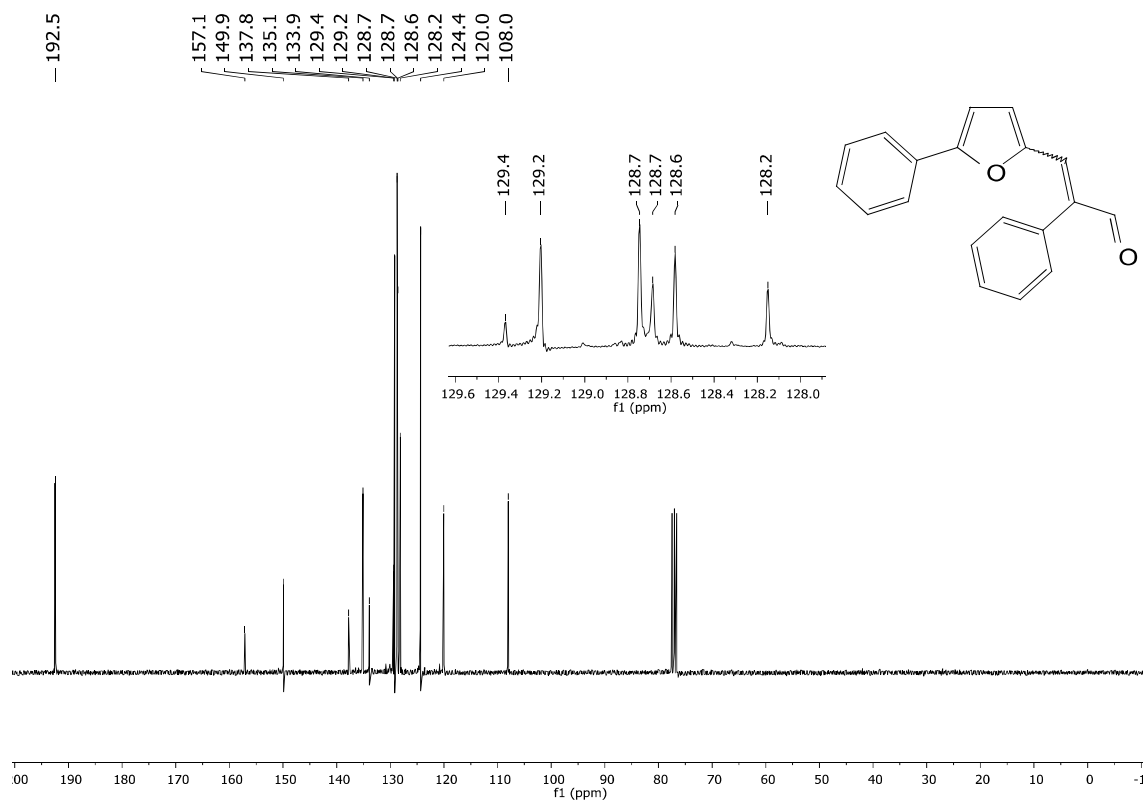


Figura S223: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 77.0 ppm) para **1e**

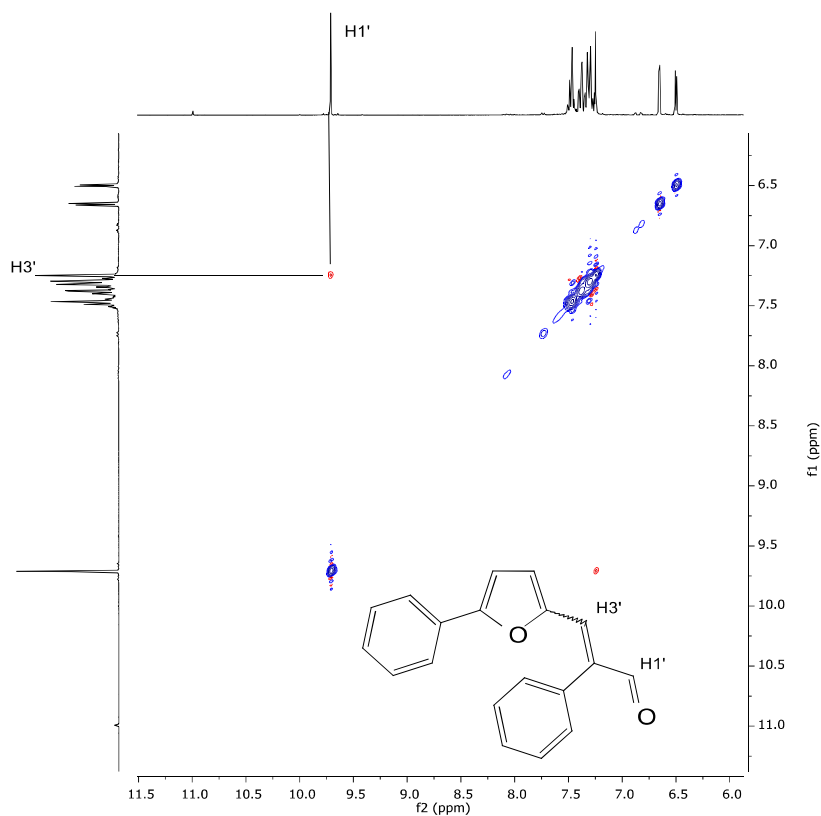


Figura S224: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1e**

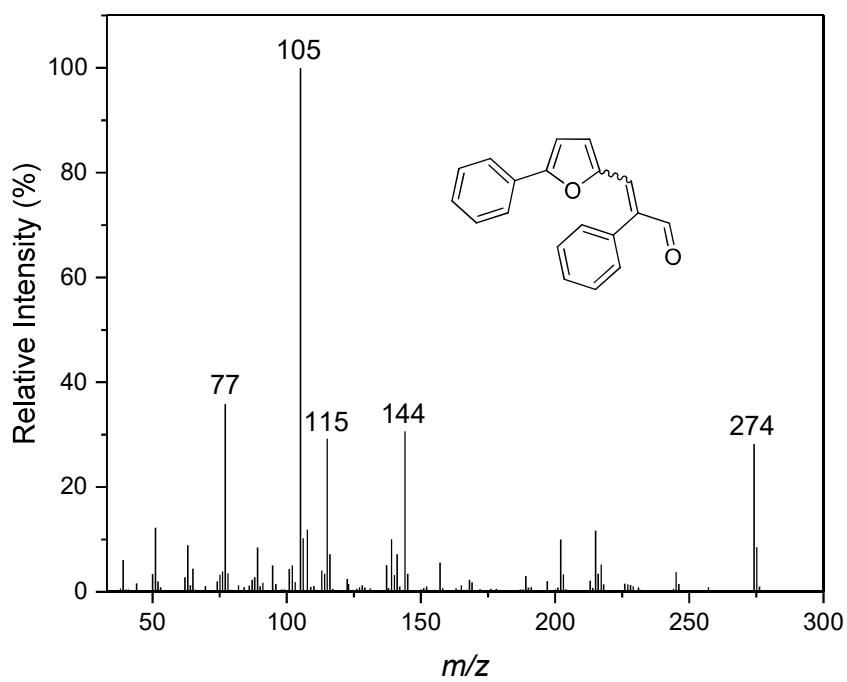


Figura S225: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1e**

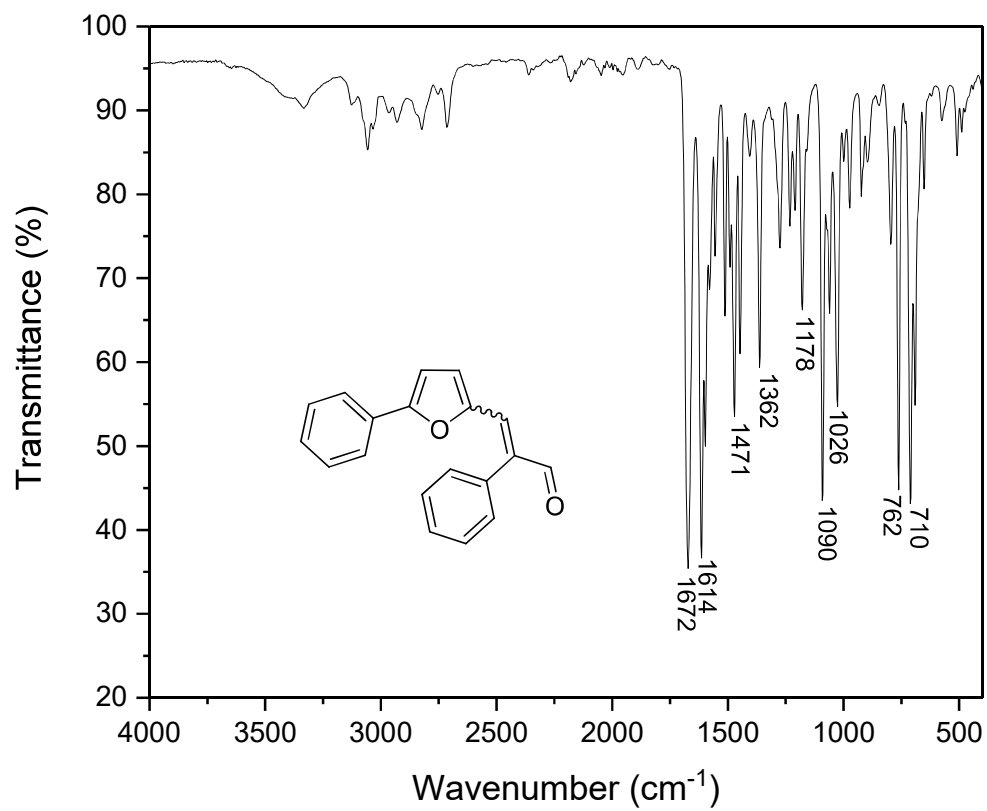


Figura S226: IR (ATR) para **1e**

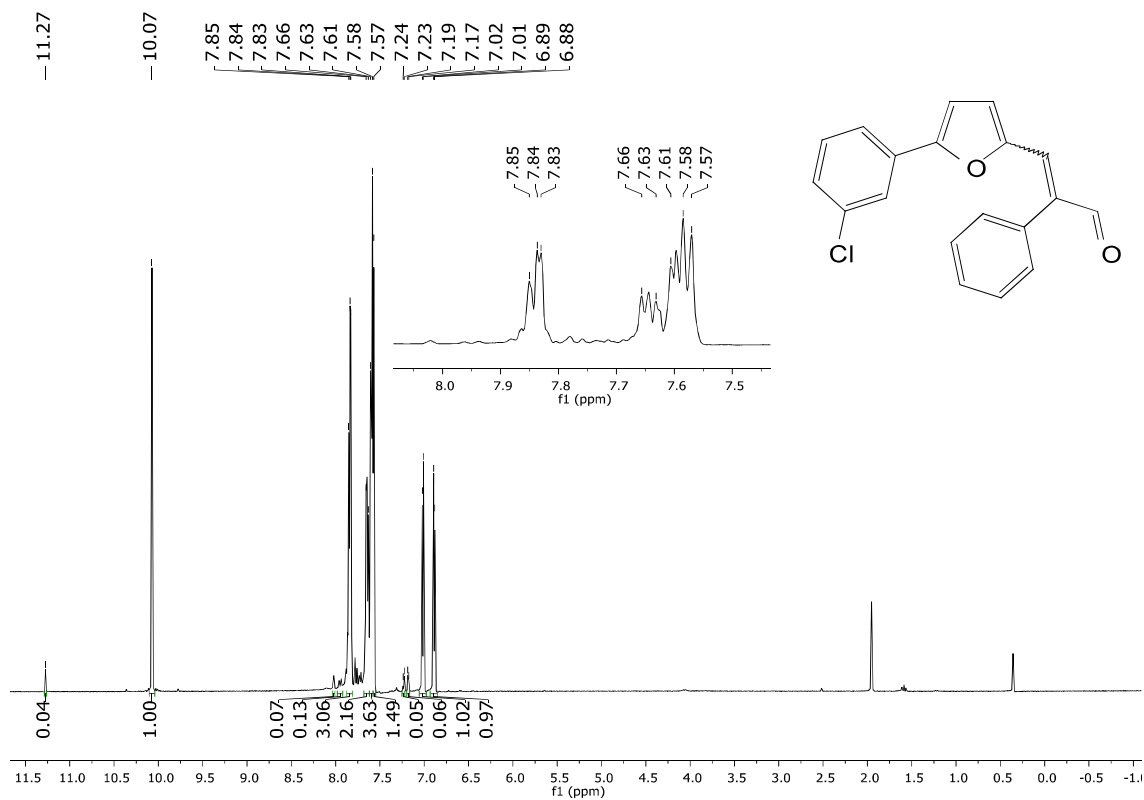


Figura S227: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) para **1f**

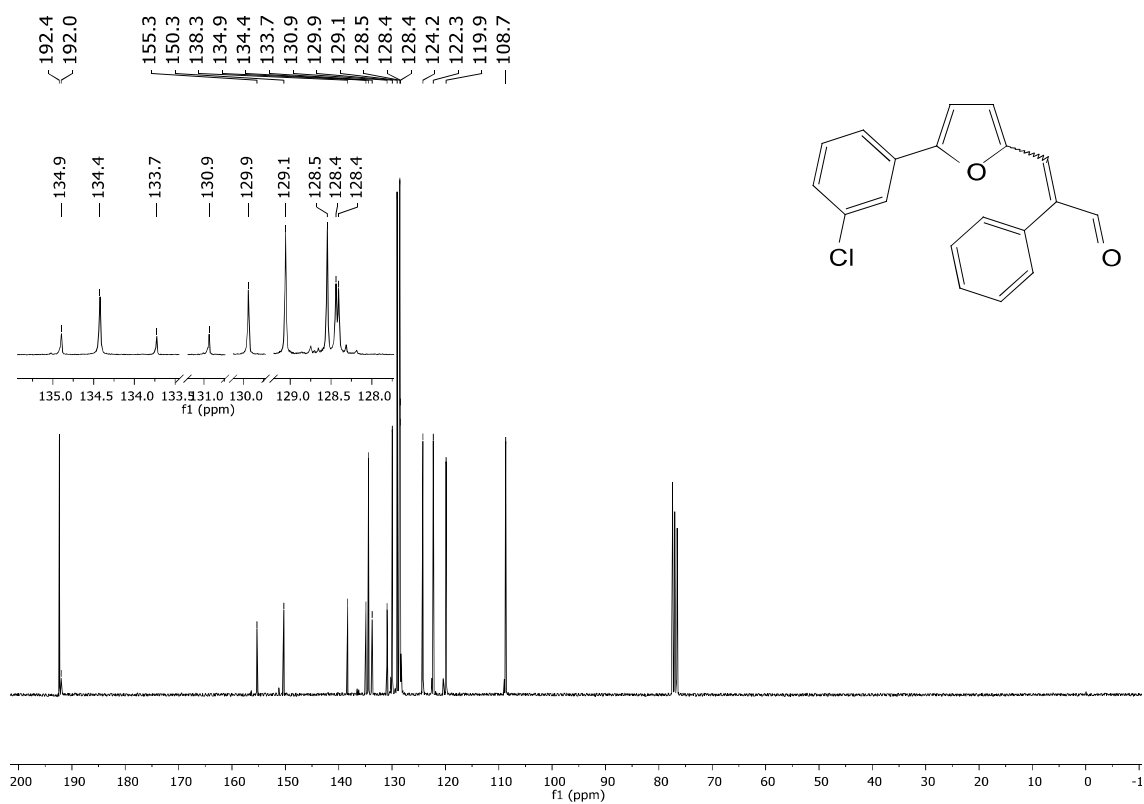


Figura S228: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1f**

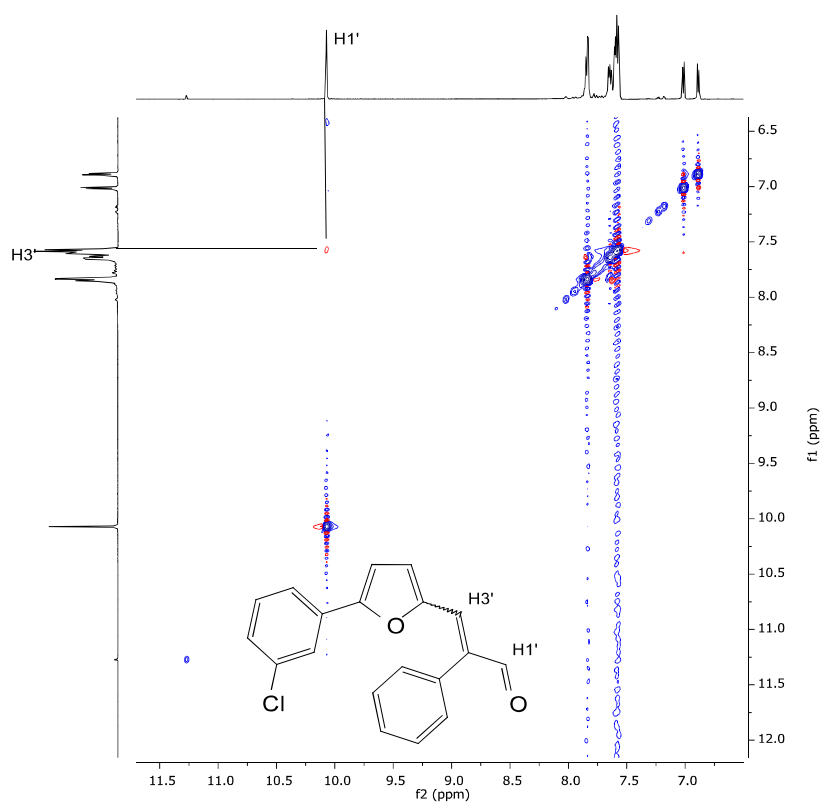


Figura S229: Mapa de contorno $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1f**

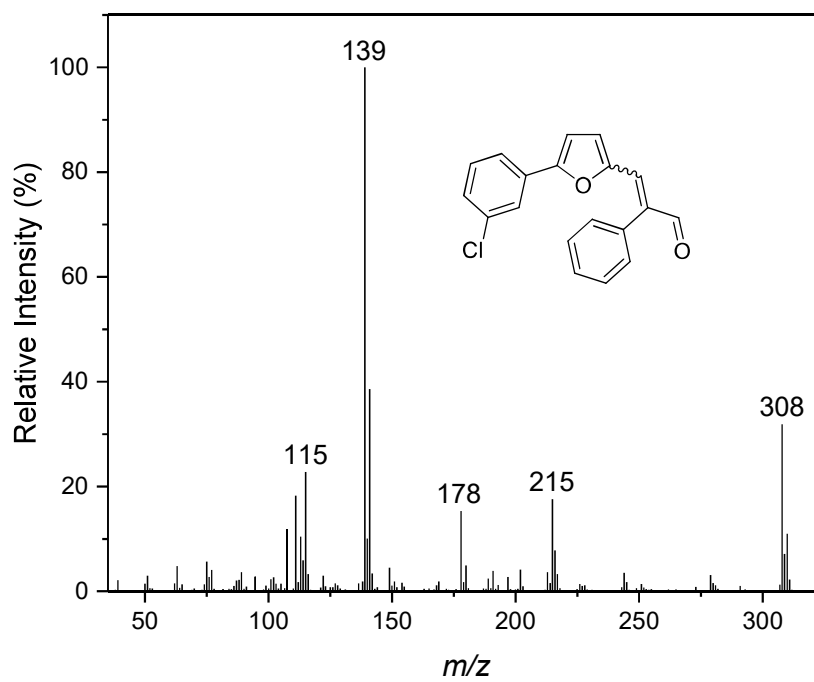


Figura S230: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1f**

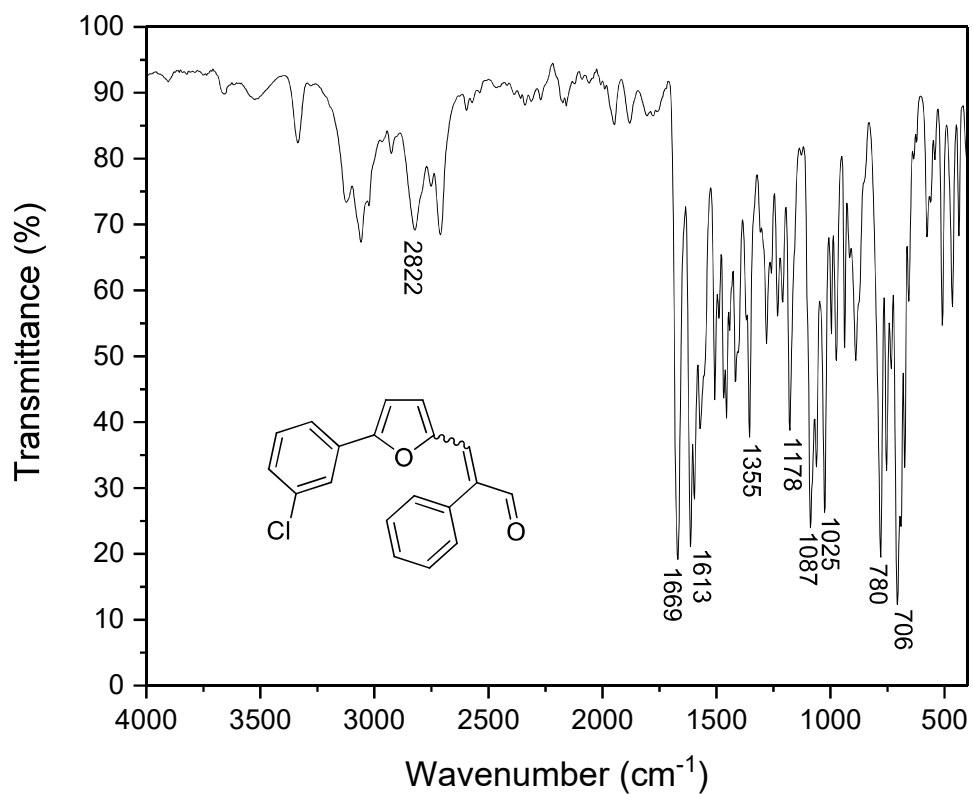


Figura S231: IR (ATR) para **1f**

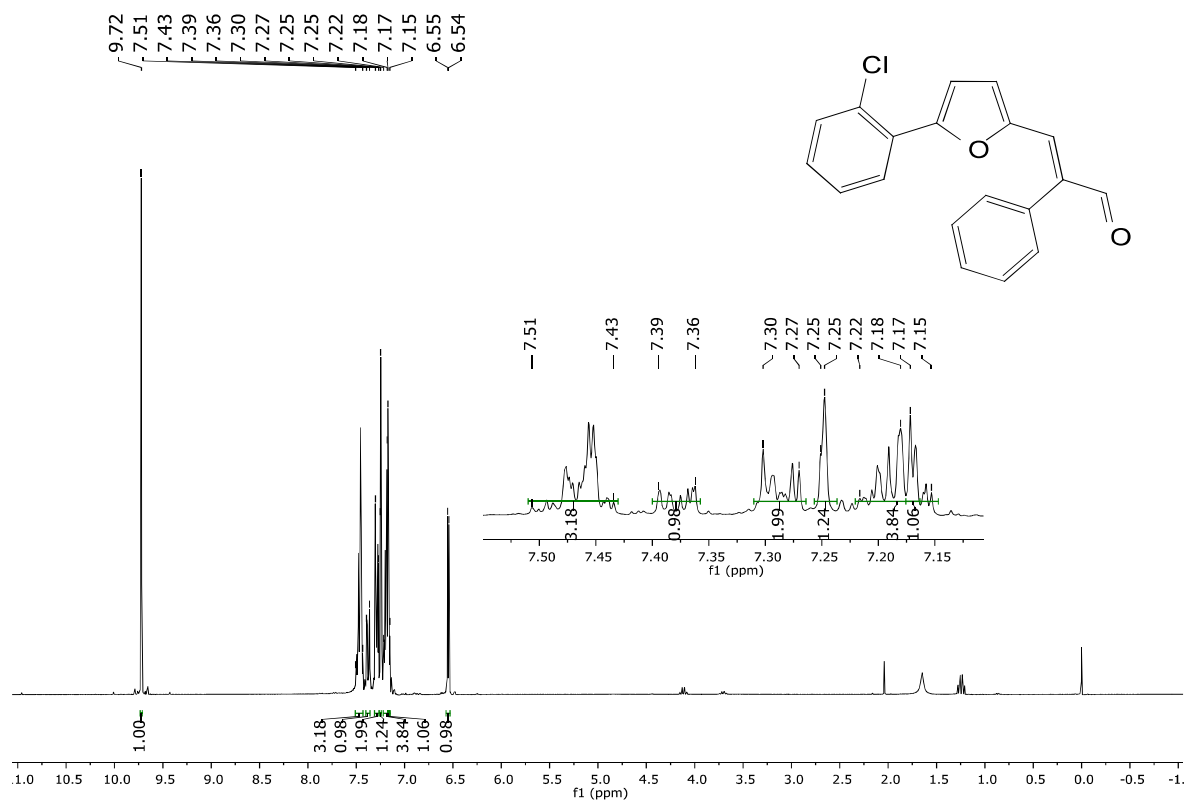


Figura S232: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) para **1g**

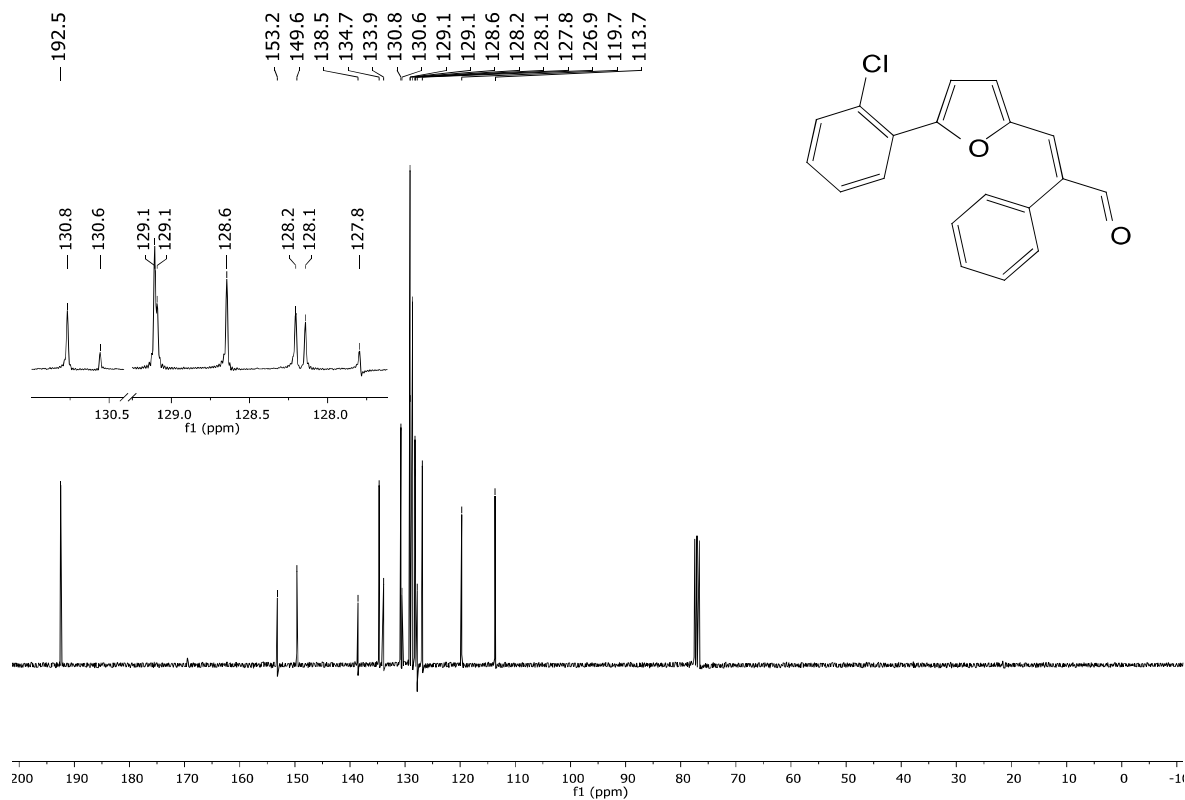


Figura S233: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1g**

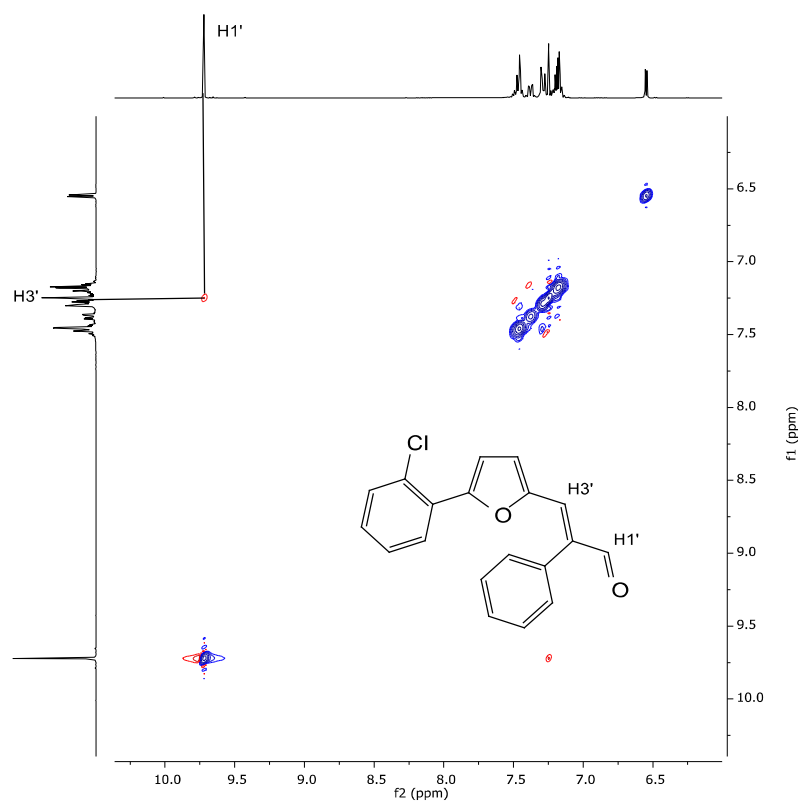


Figura S234: Mapa de contorno $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1g**

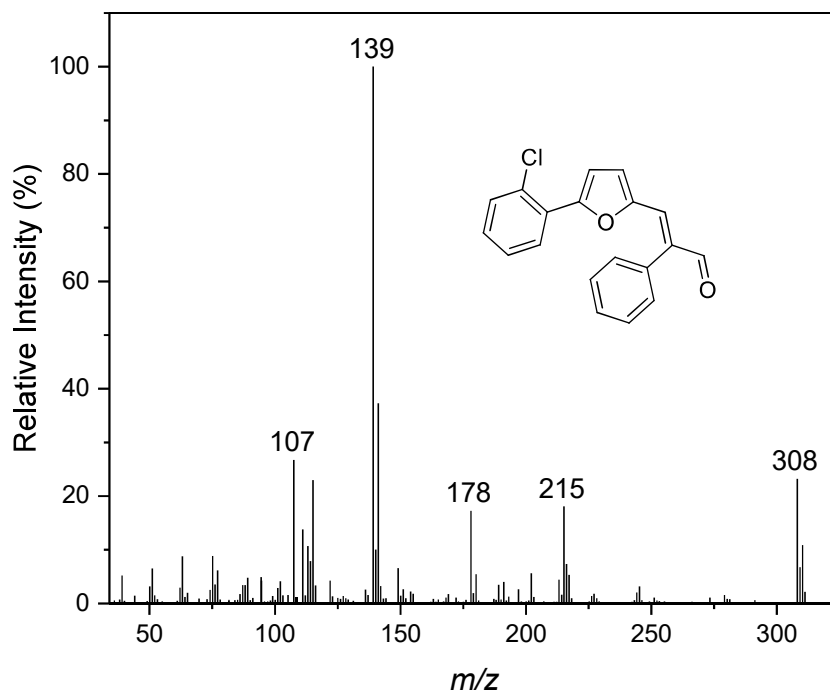


Figura S235: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1g**

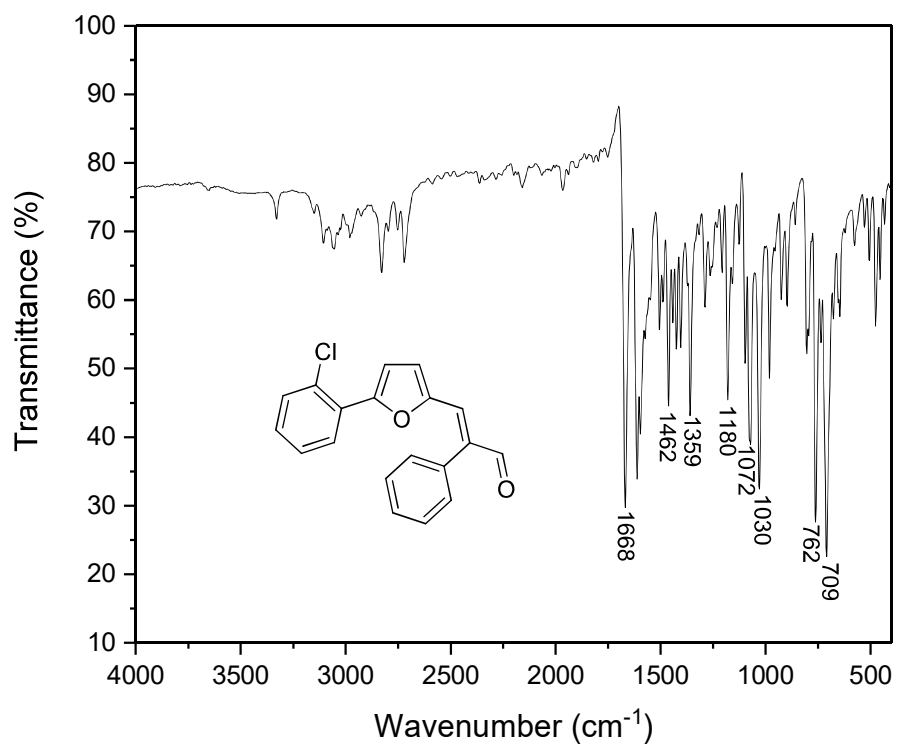


Figura S236: IR (ATR) para **1g**

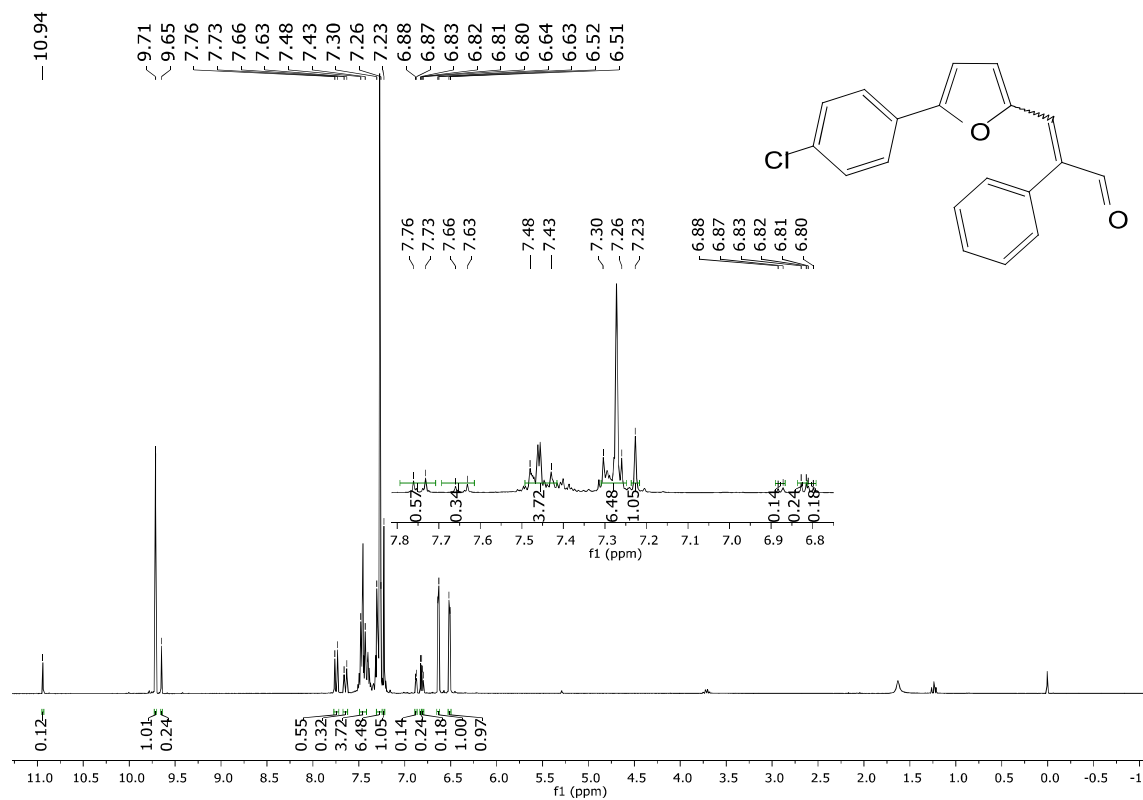


Figura S237: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 7.26 ppm) para **1h**

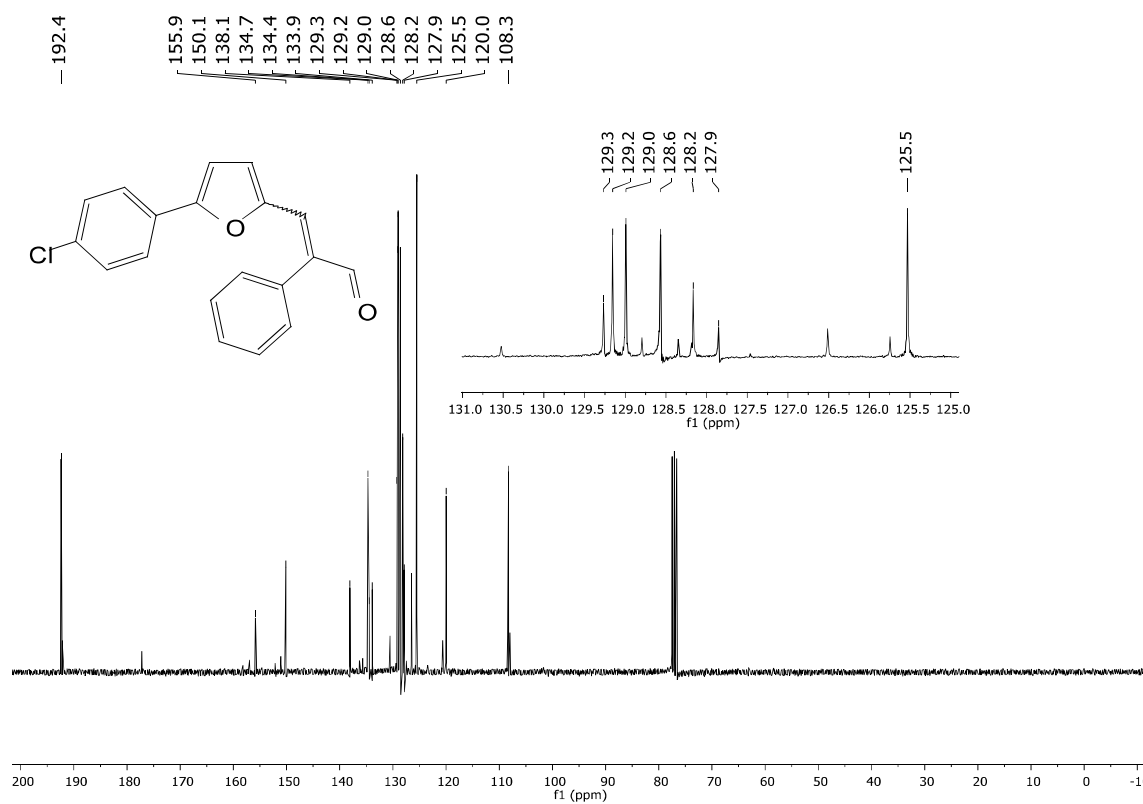


Figura S238: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 77.0 ppm) para **1h**

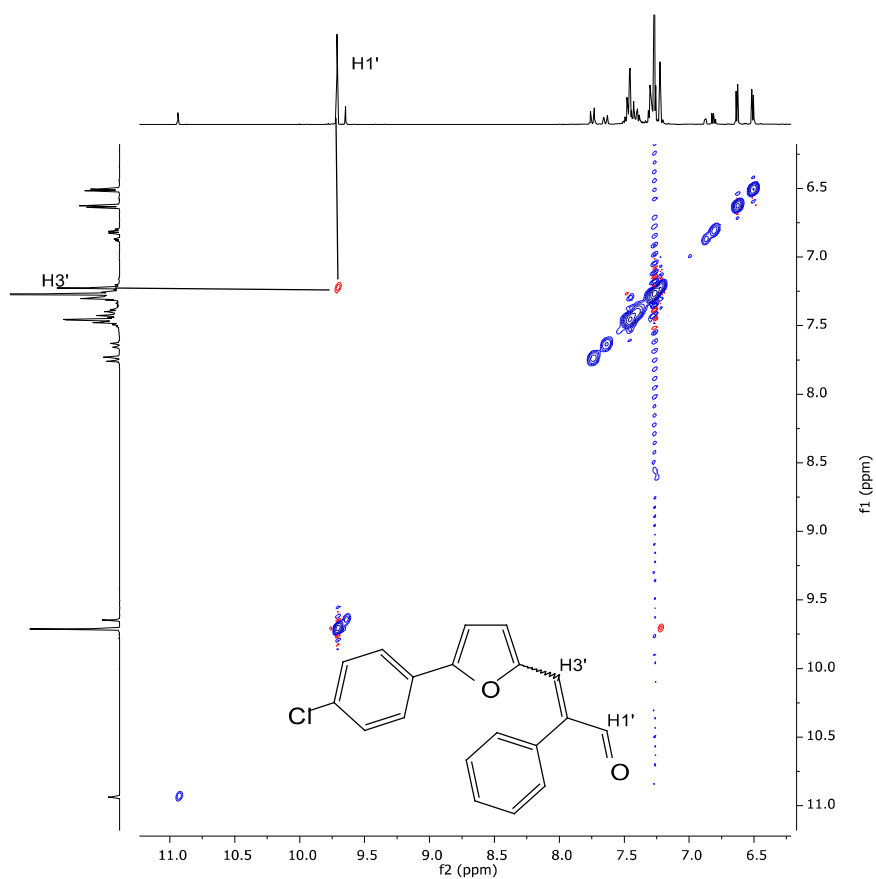


Figura S239: Mapa de contorno $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1h**

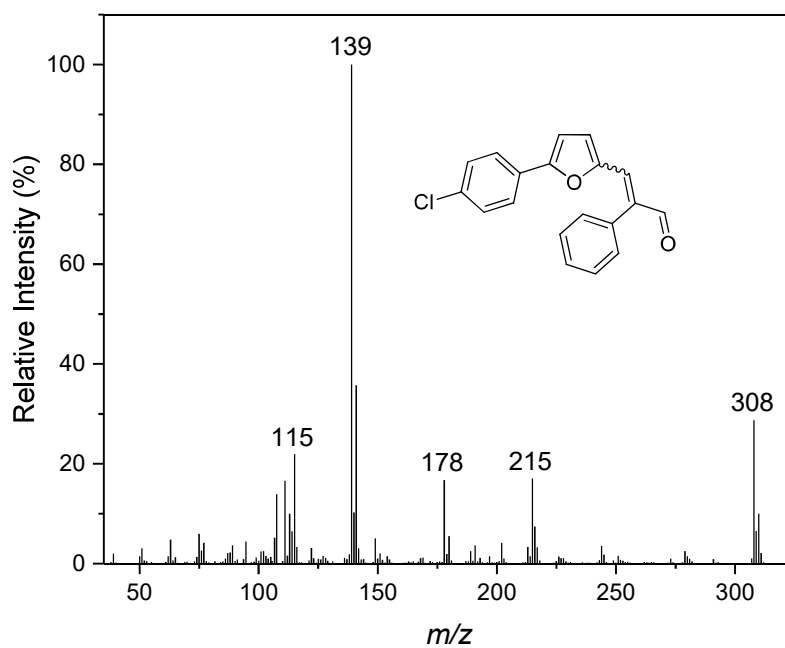


Figura S240: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1h**

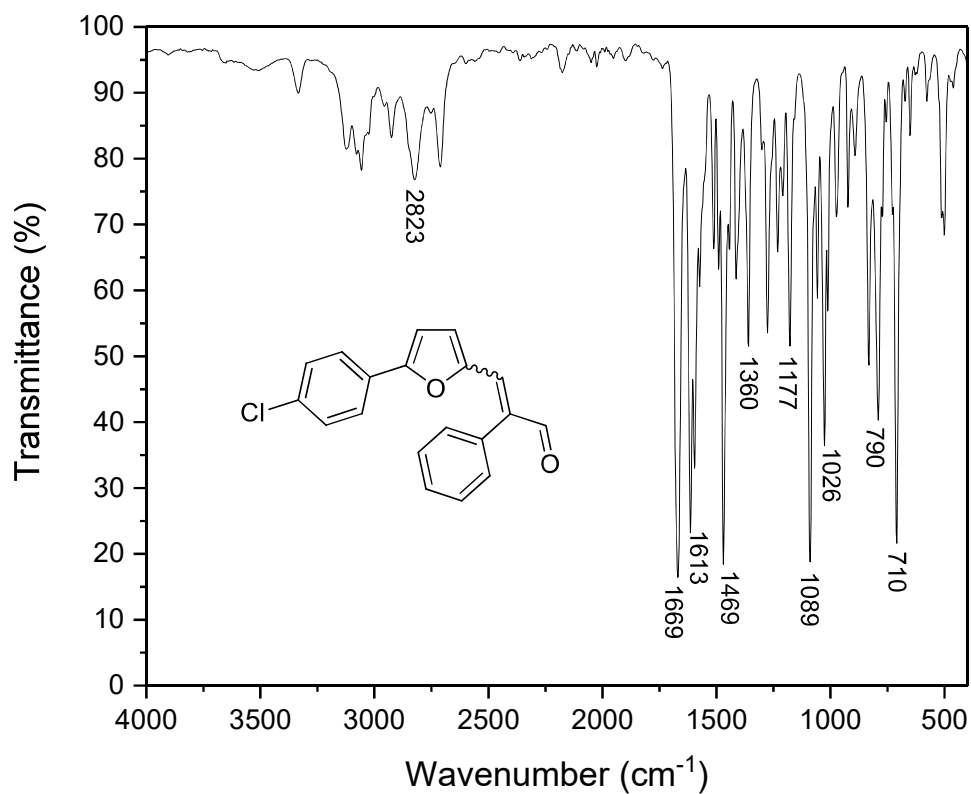


Figura S241: IR (ATR) para **1h**

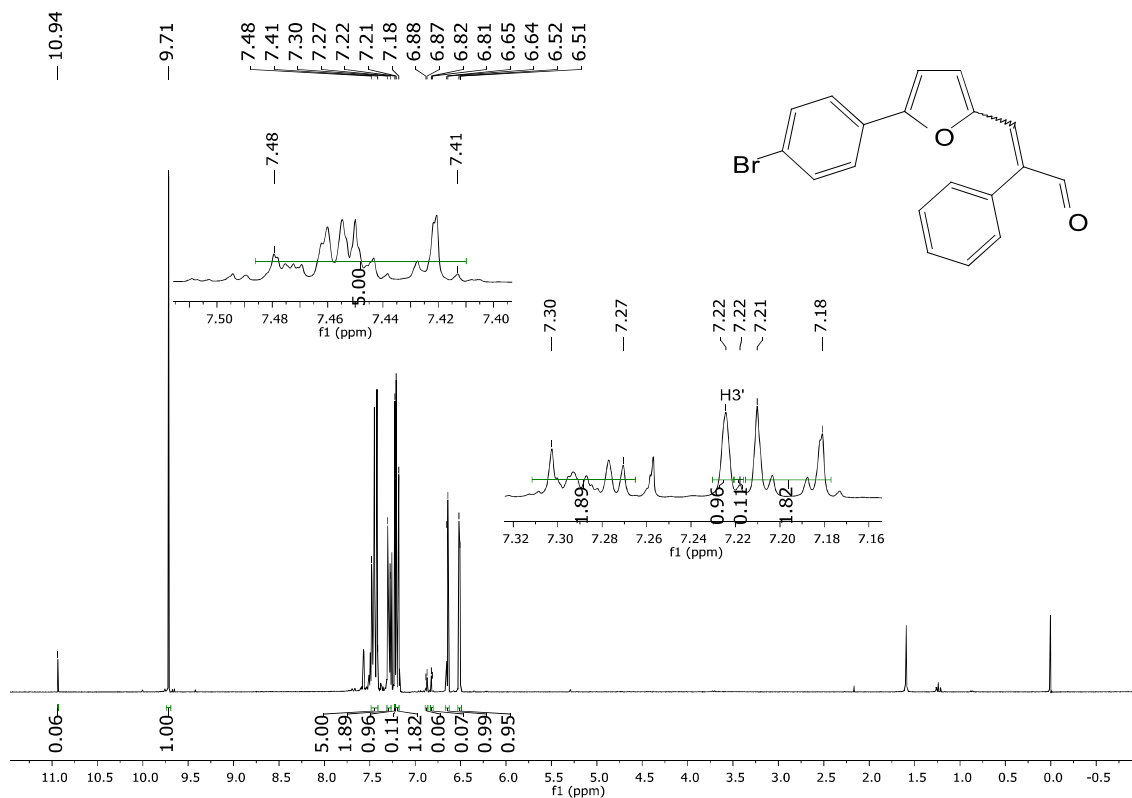


Figura S242: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) para **1i**

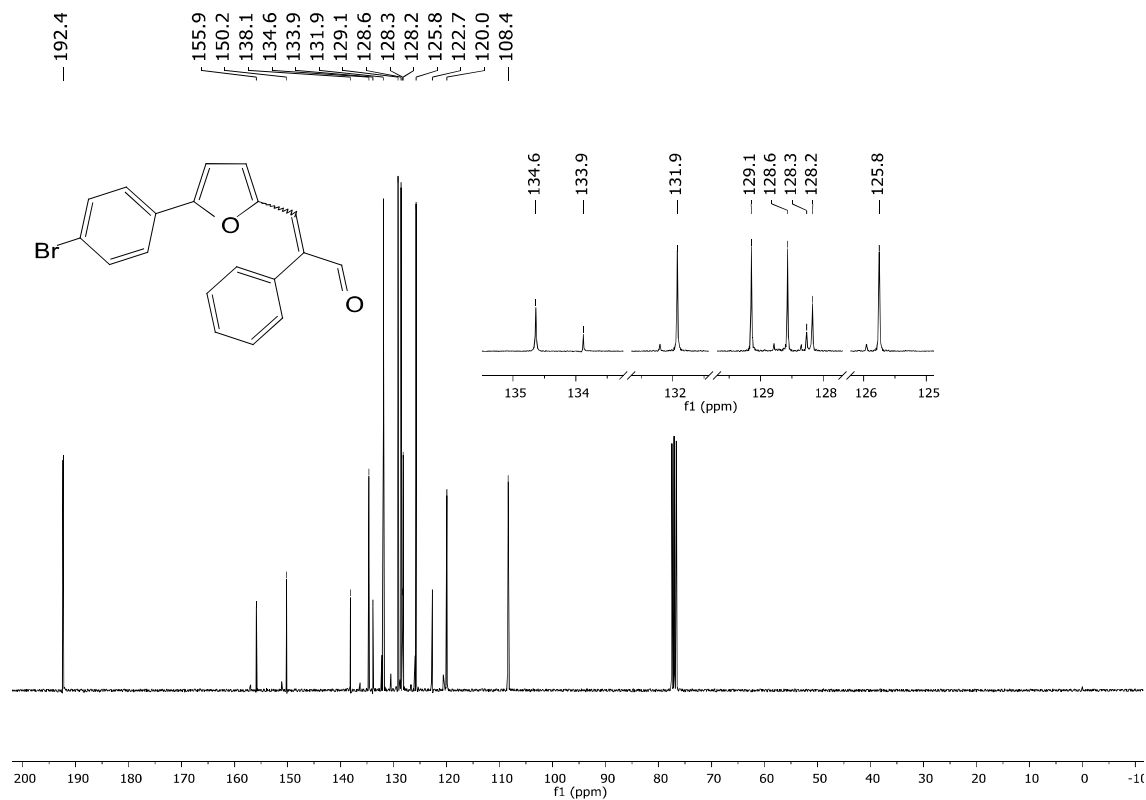


Figura S243: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1i**

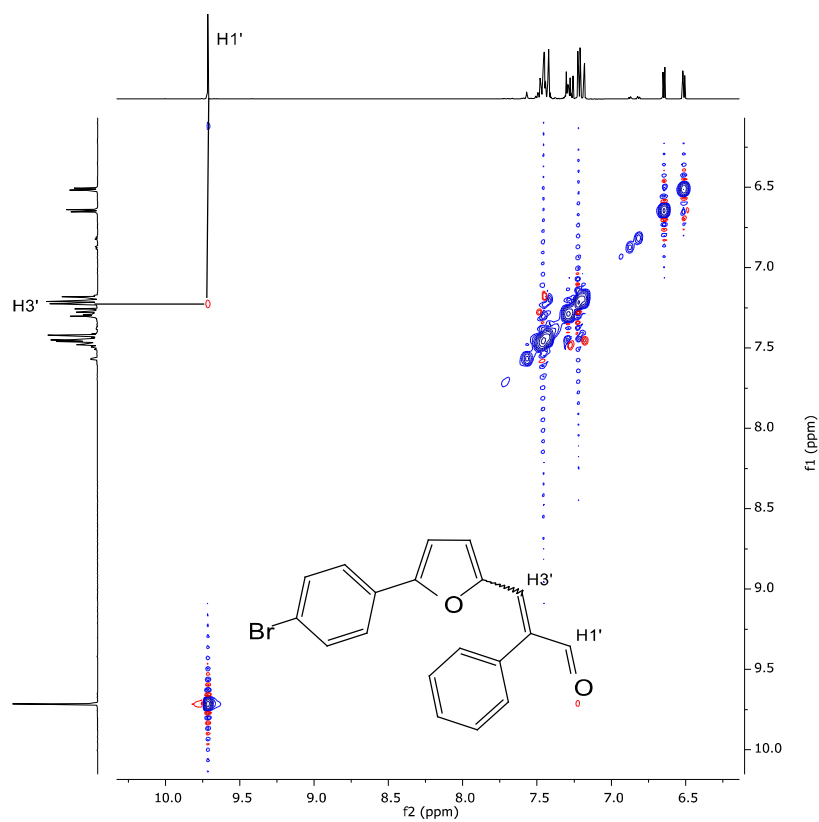


Figura S244: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1i**

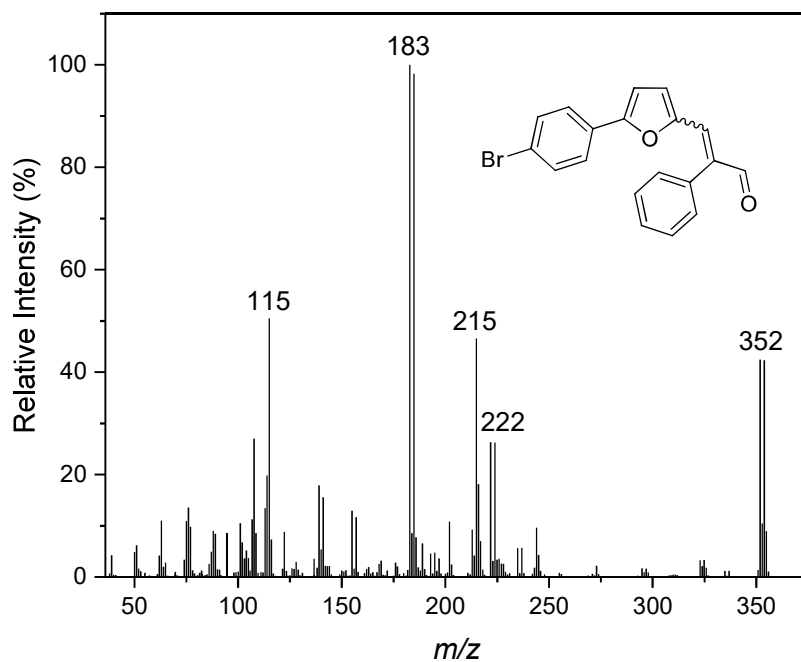


Figura S245: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1i**

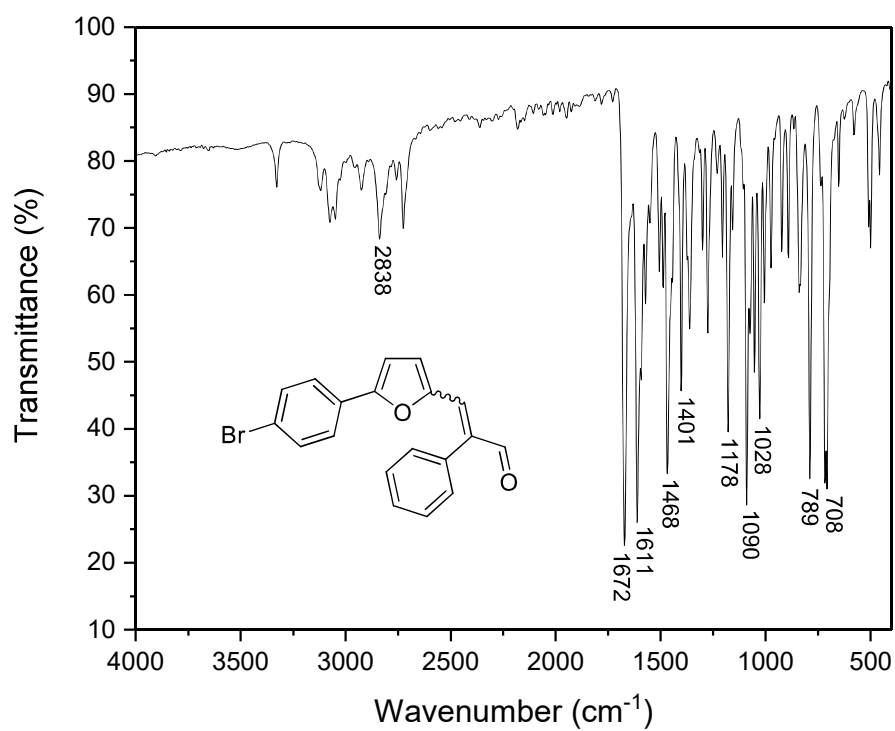


Figura S246: IR (ATR) para **1i**

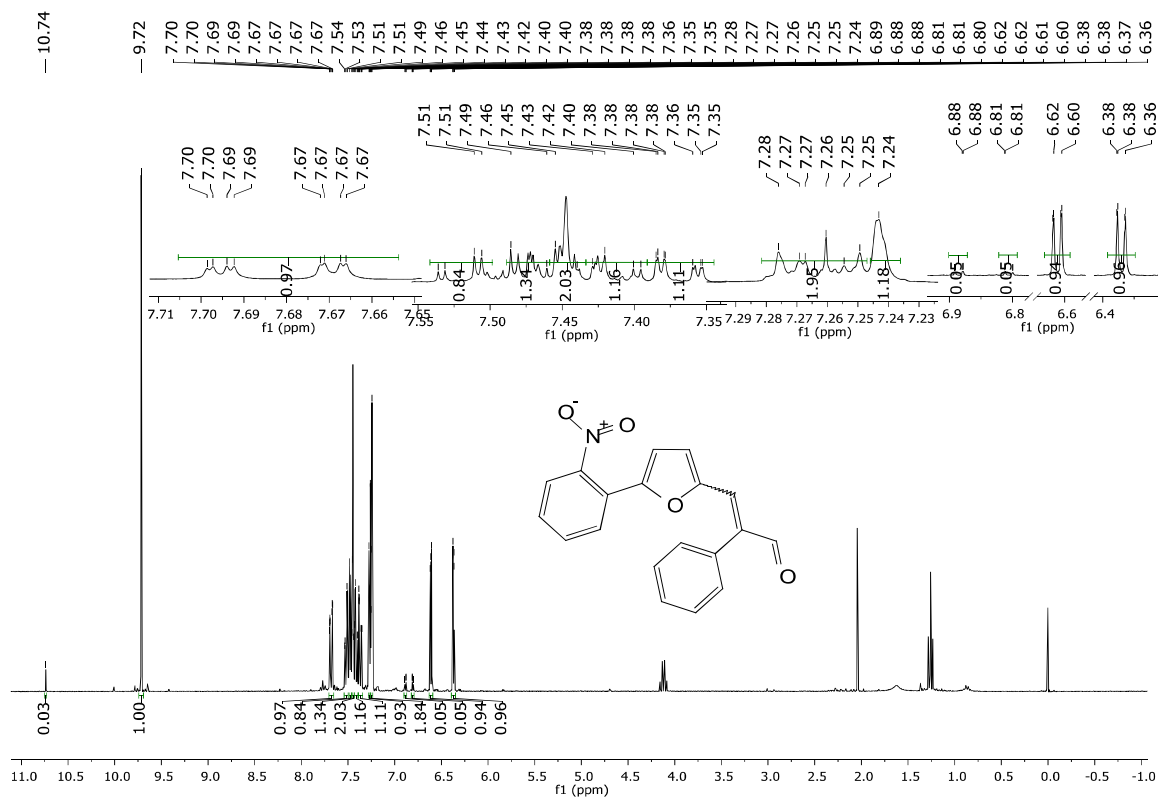


Figura S247: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 7.26 ppm) para **1j**

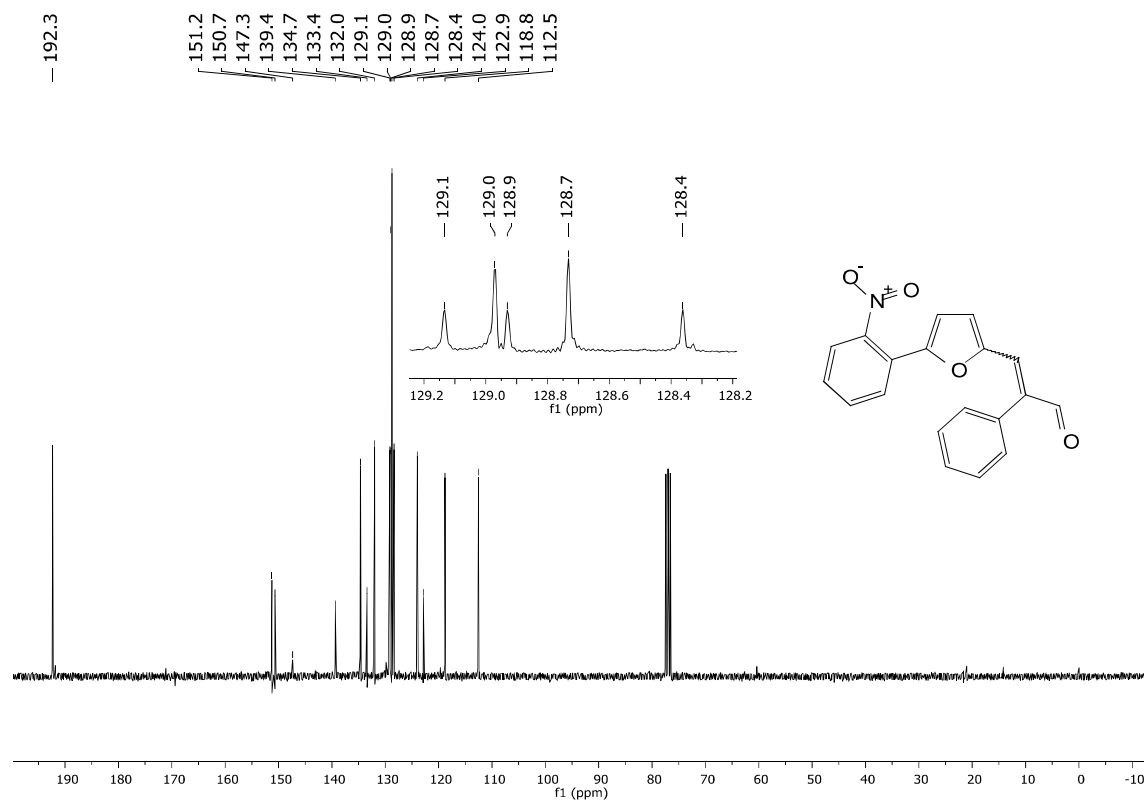


Figura S248: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 77.0 ppm) para **1j**

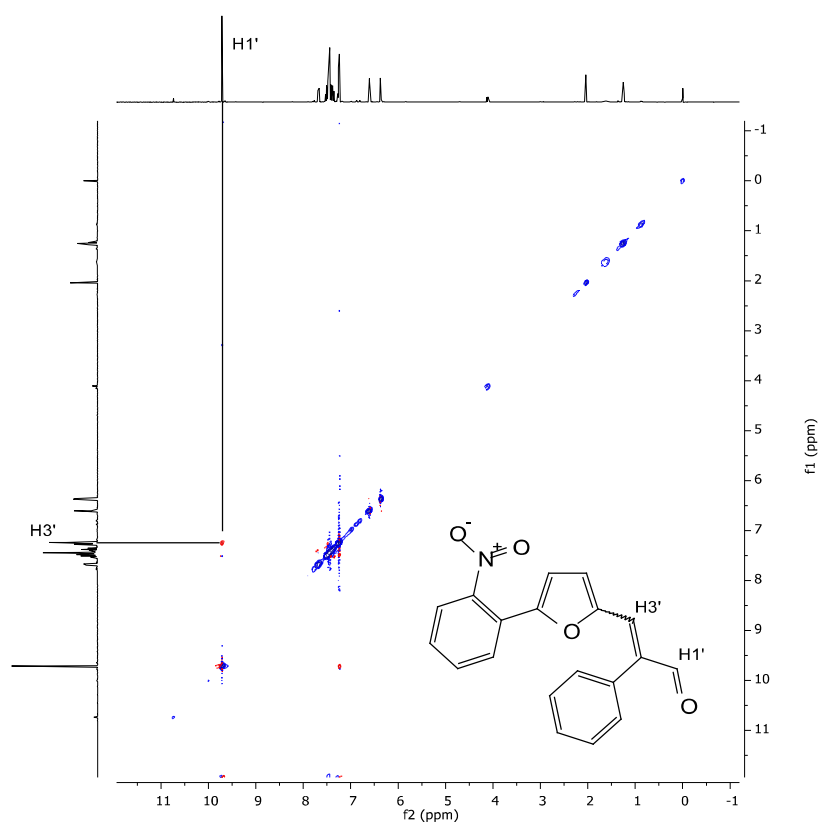


Figura S249: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1j**

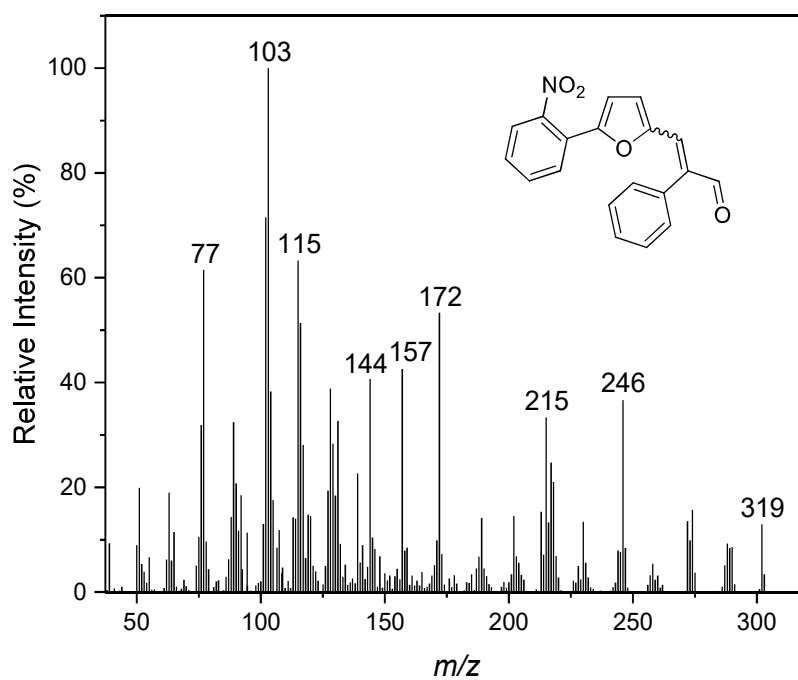


Figura S250: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1j**

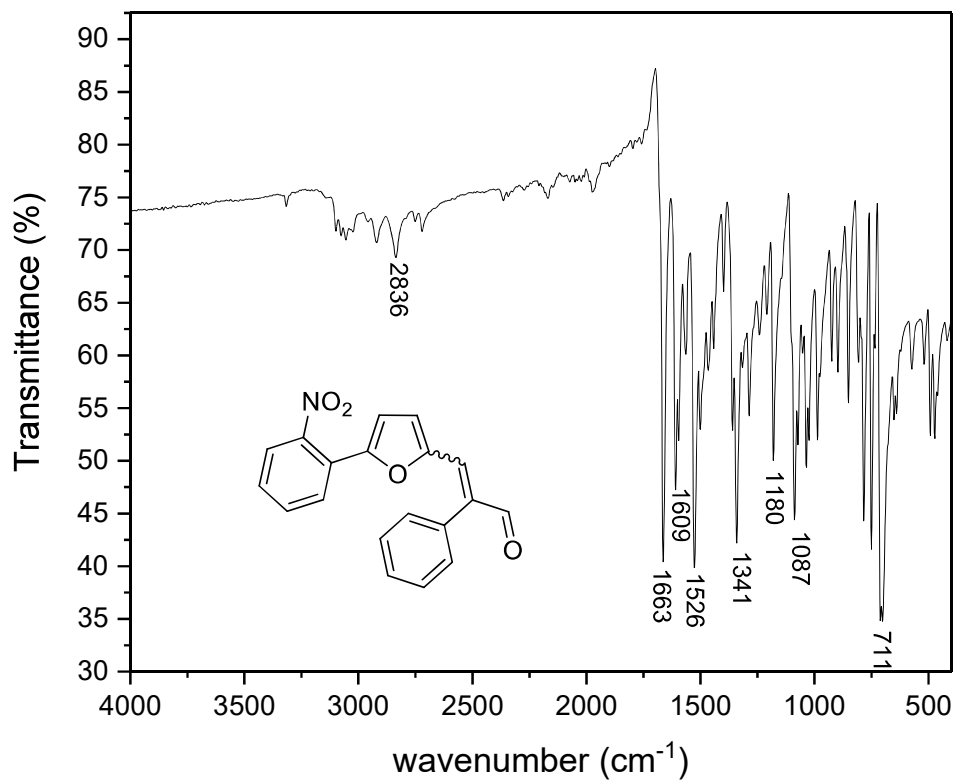


Figura S251: IR (ATR) para **1j**

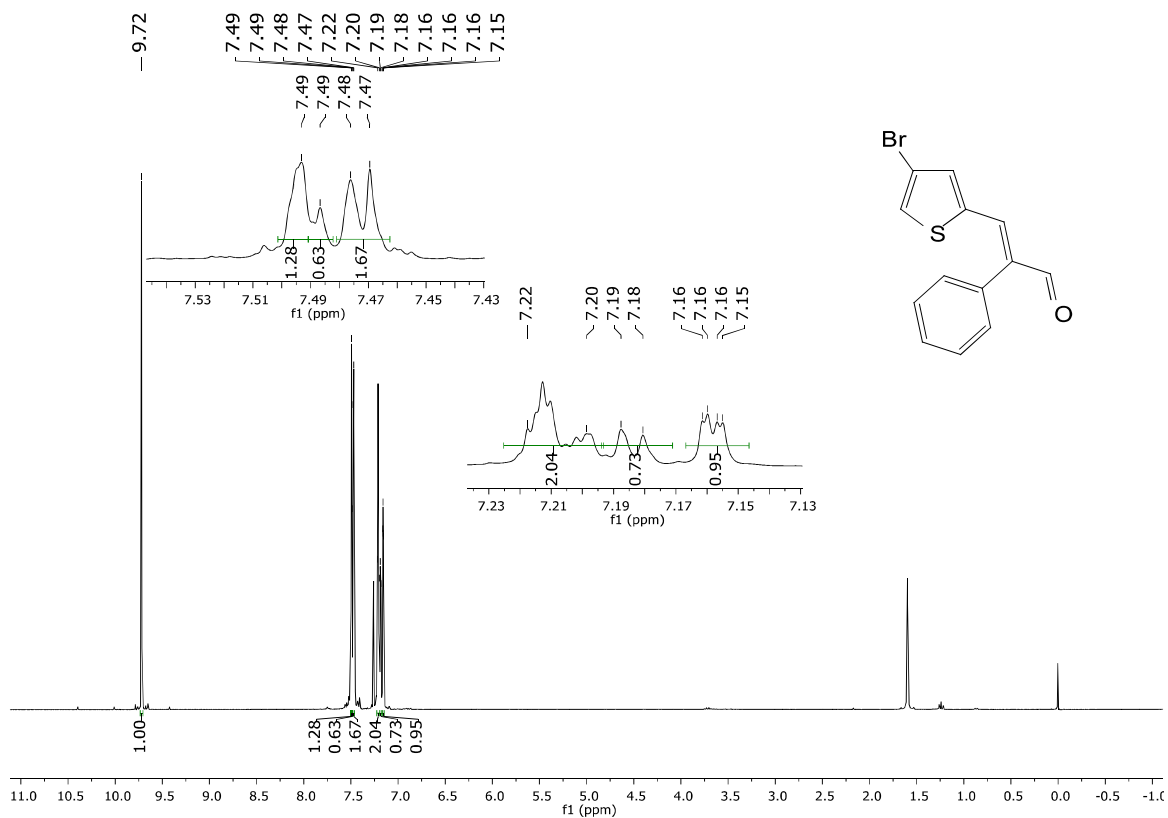


Figura S252: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) para **1k**

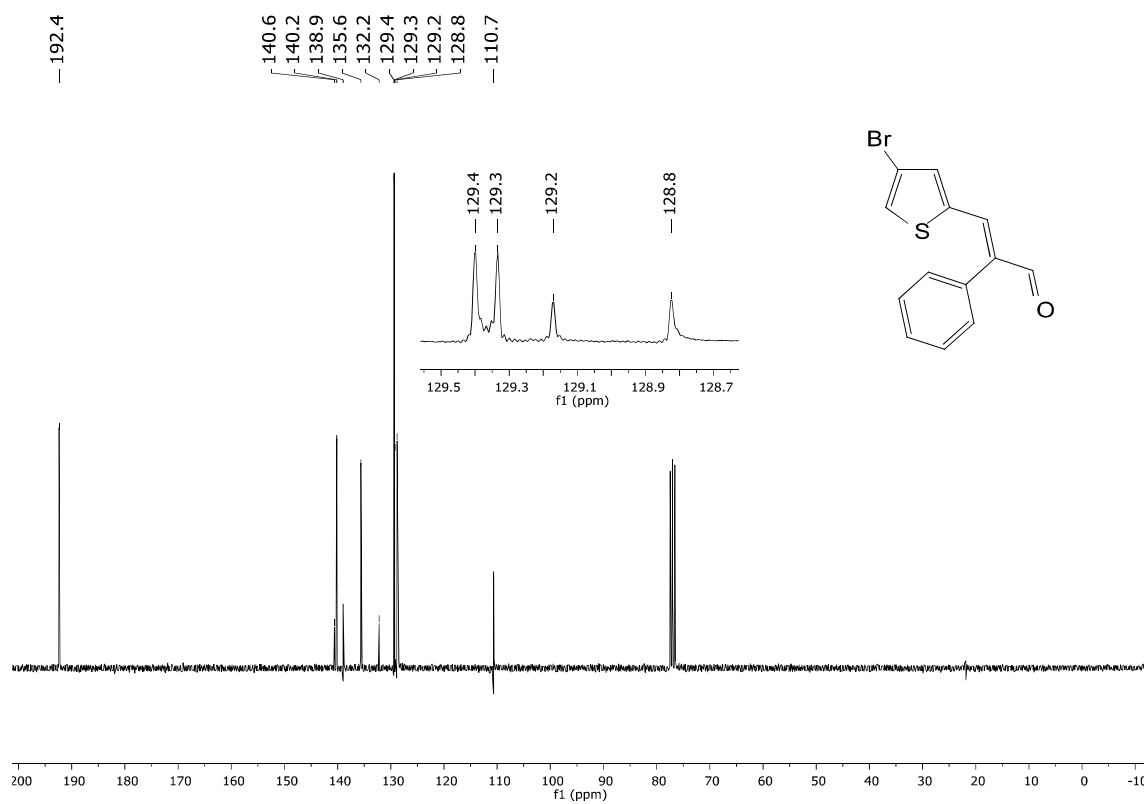


Figura S253: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1k**

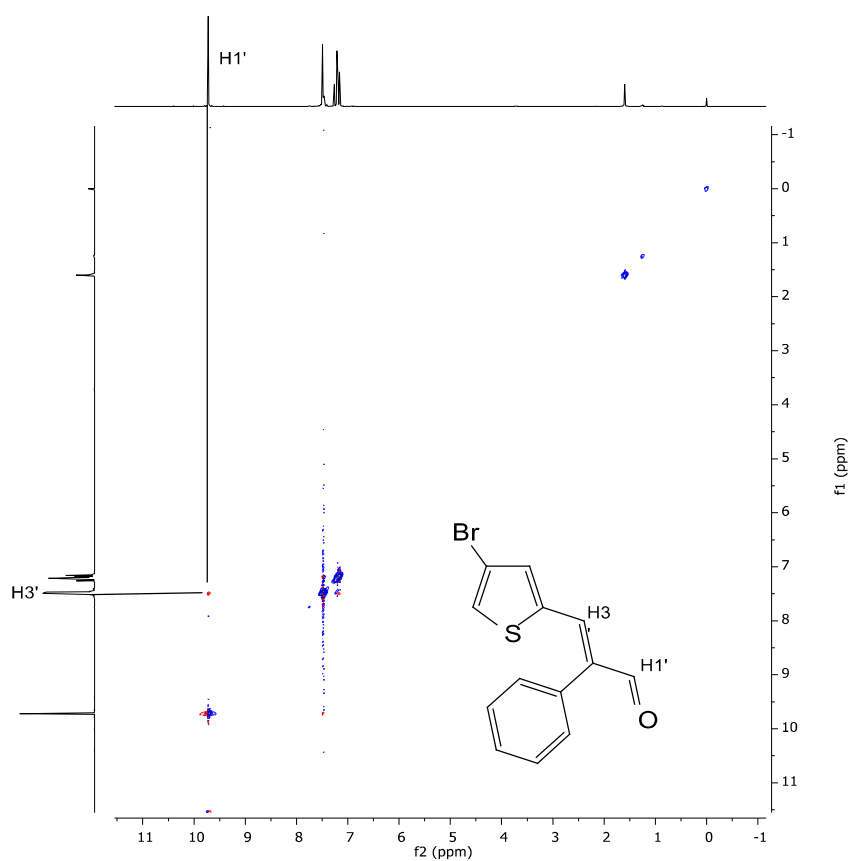


Figura S254: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1k**

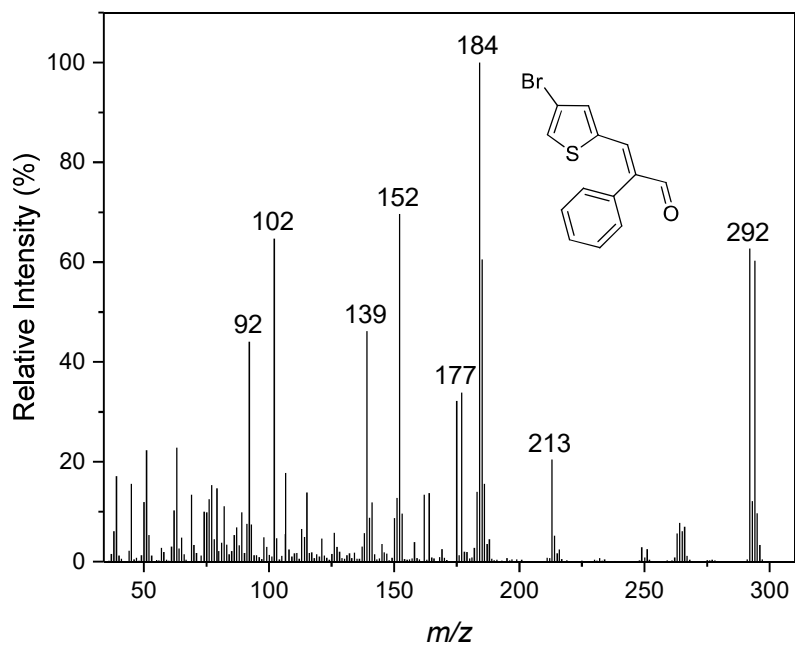


Figura S255: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1k**

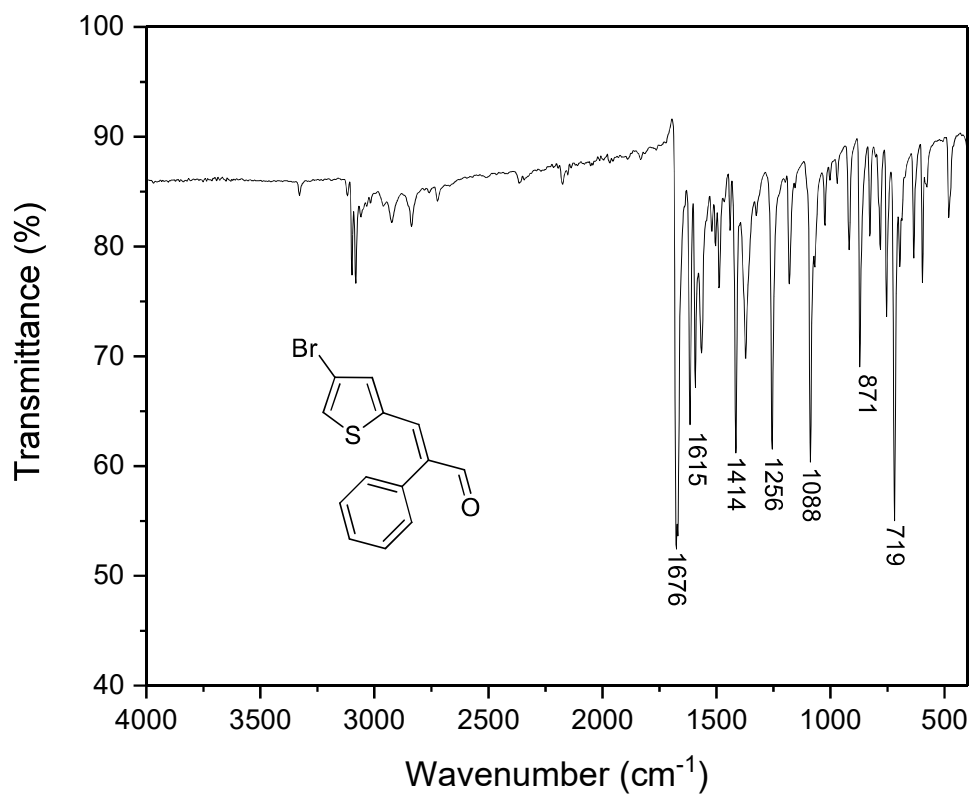


Figura S256: IR (ATR) para **1k**

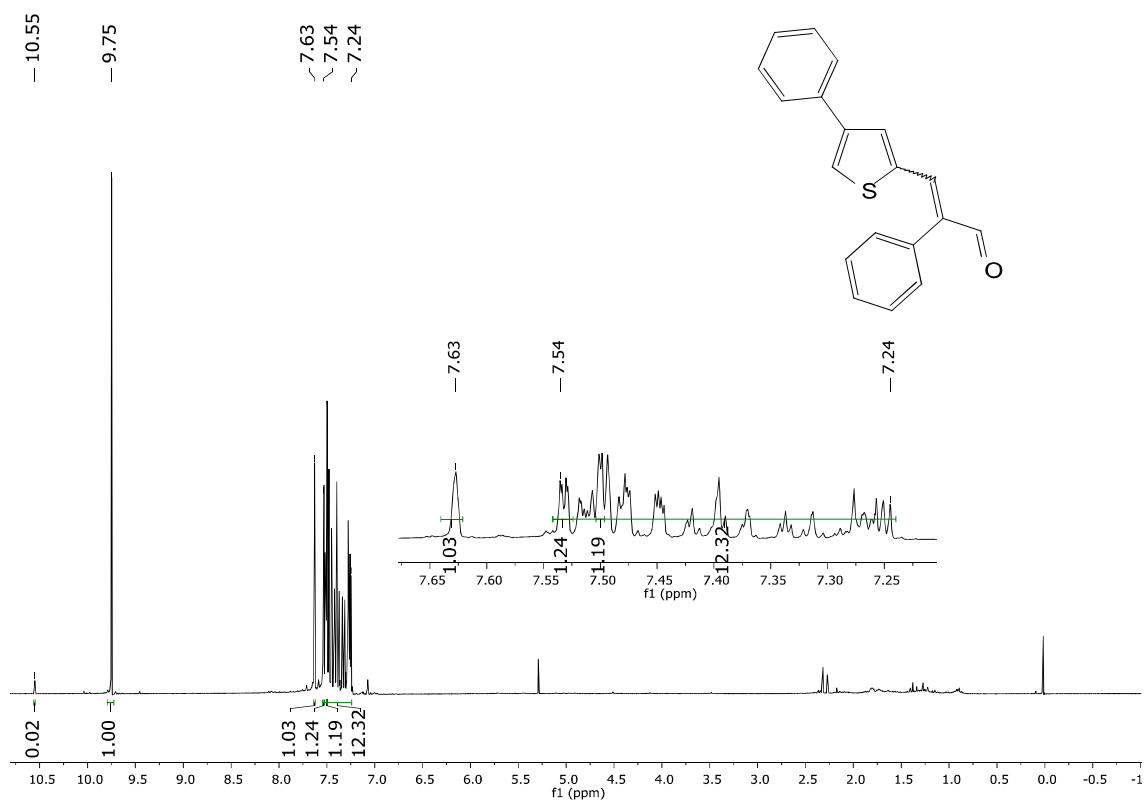


Figura S257: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) para **1l**

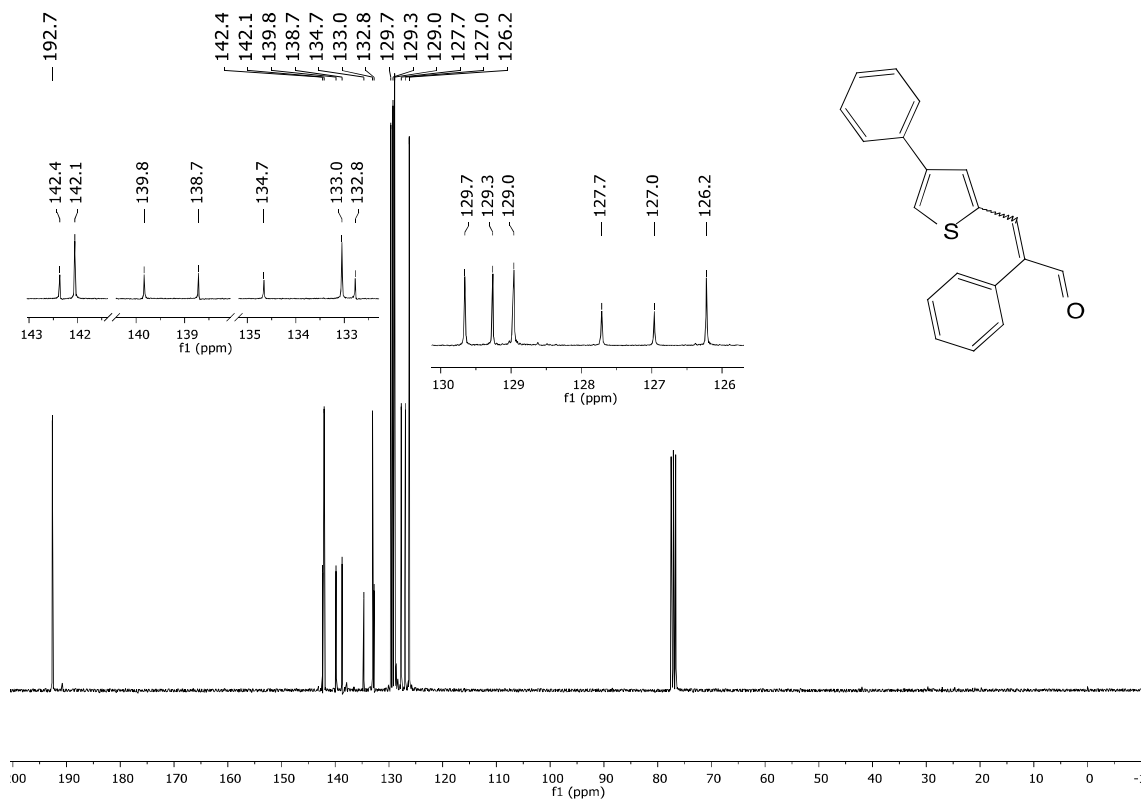


Figura S258: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) para **1I**

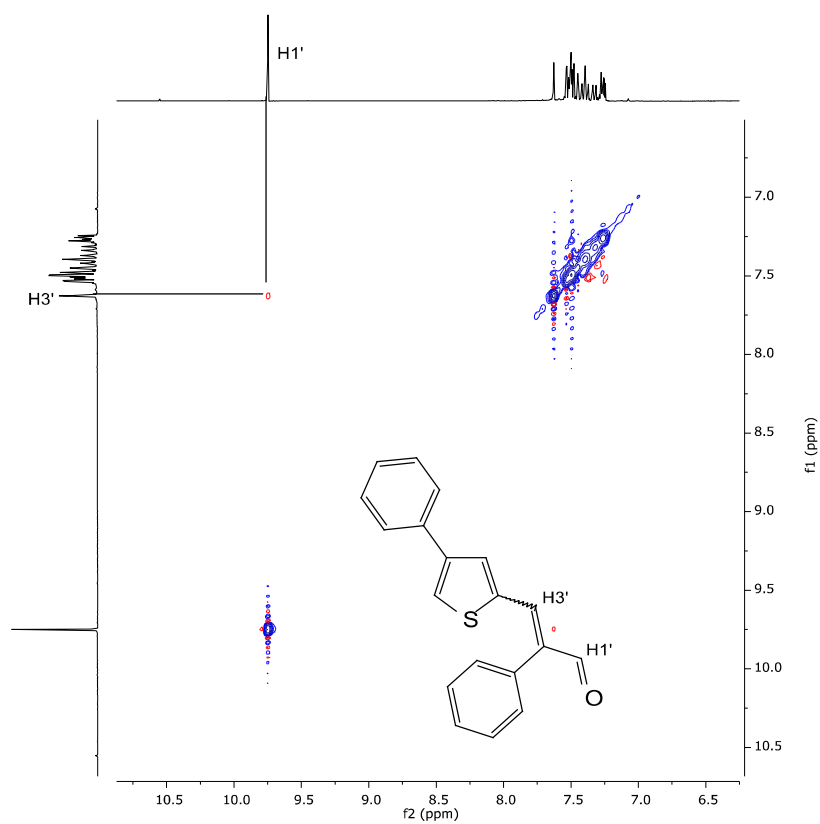


Figura S259: Mapa de contorno $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1I**

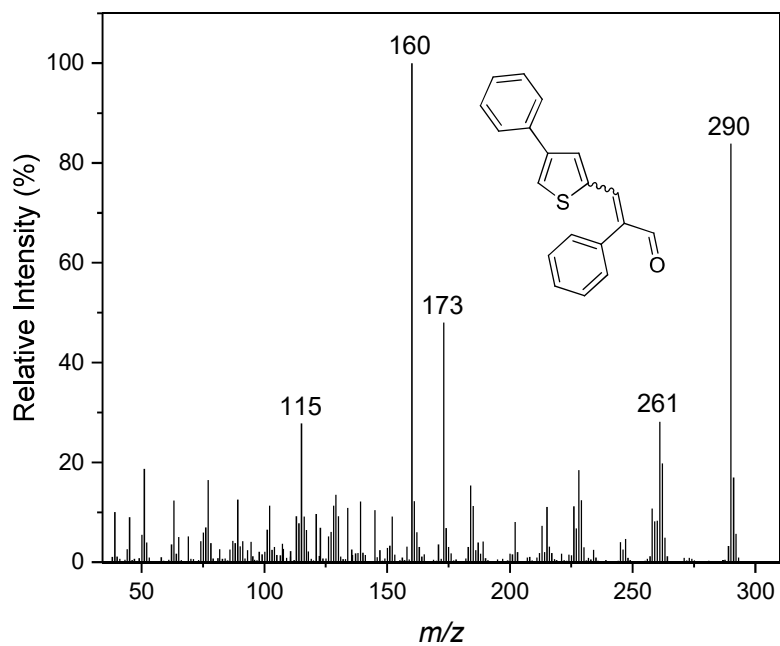


Figura S260: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1I**

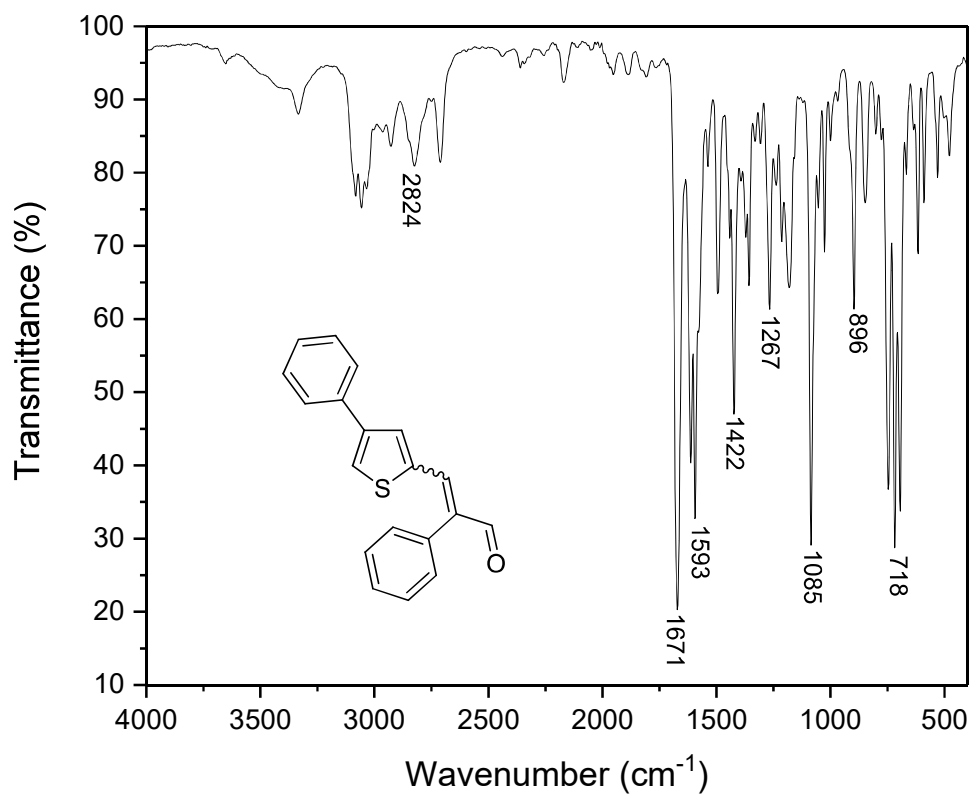


Figura S261: IR (ATR) para **1I**

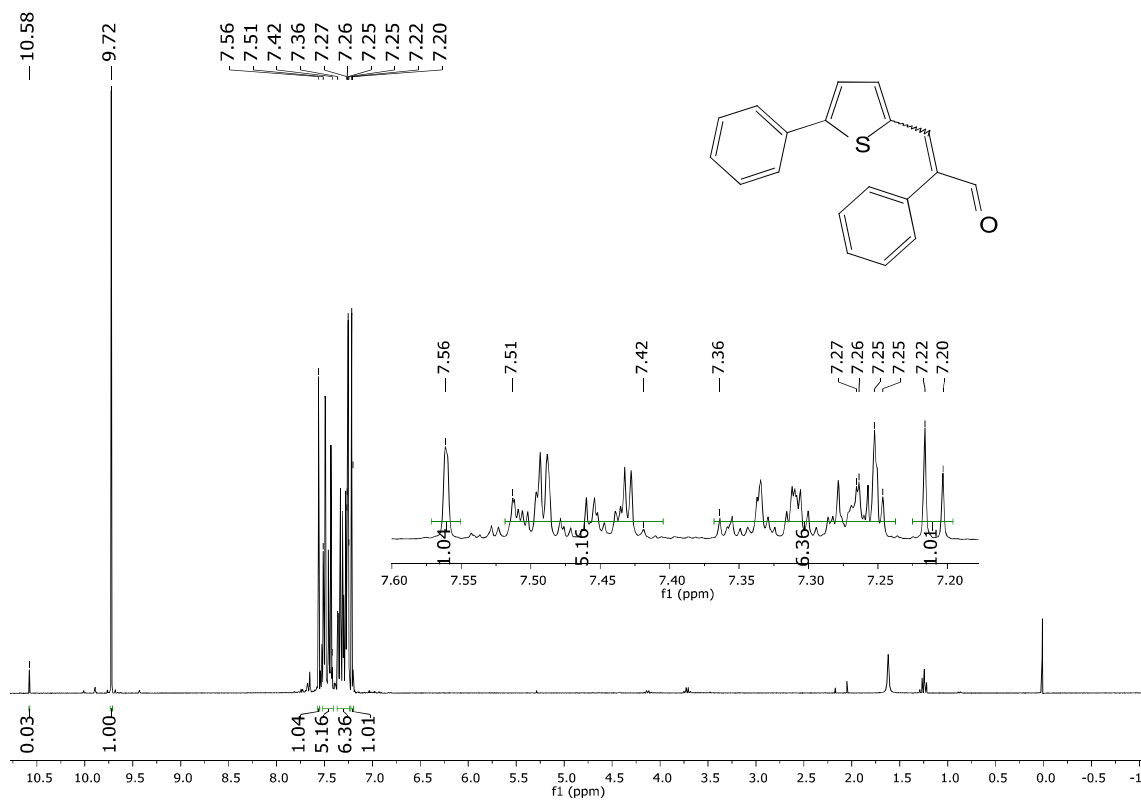


Figura S262: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 7.26 ppm) para **1m**

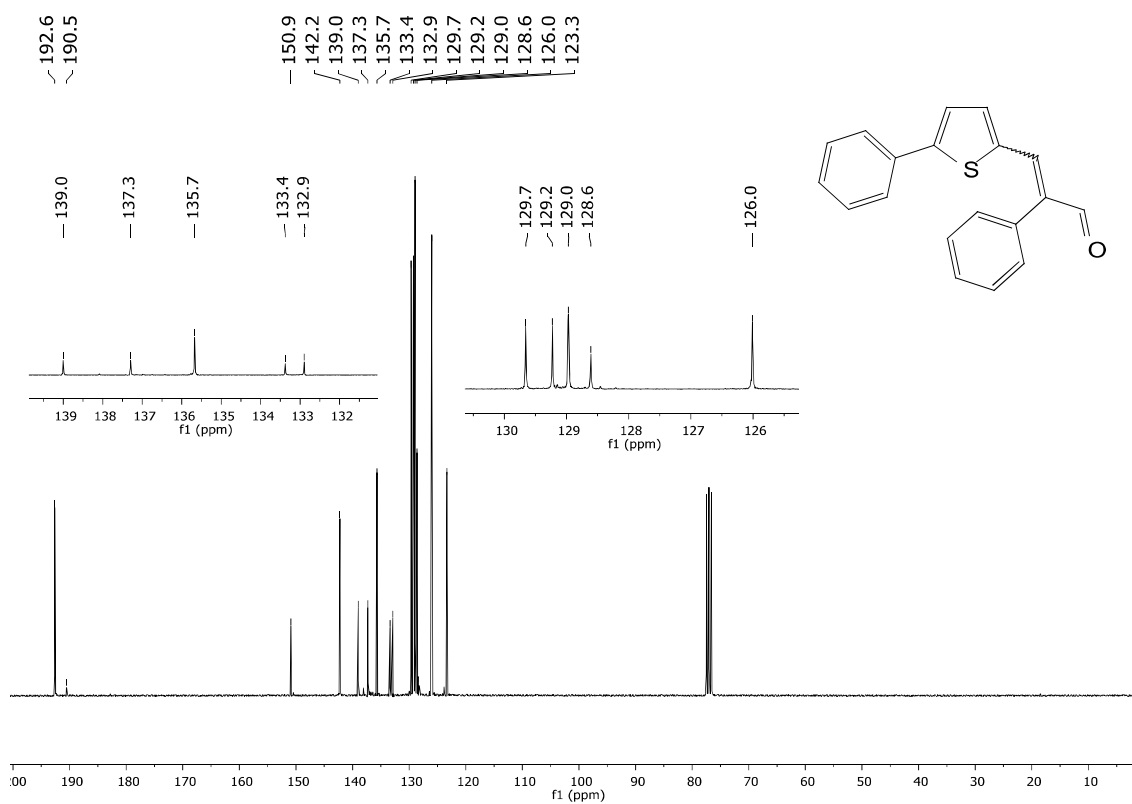


Figura S263: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃ = 77.0 ppm) para **1m**

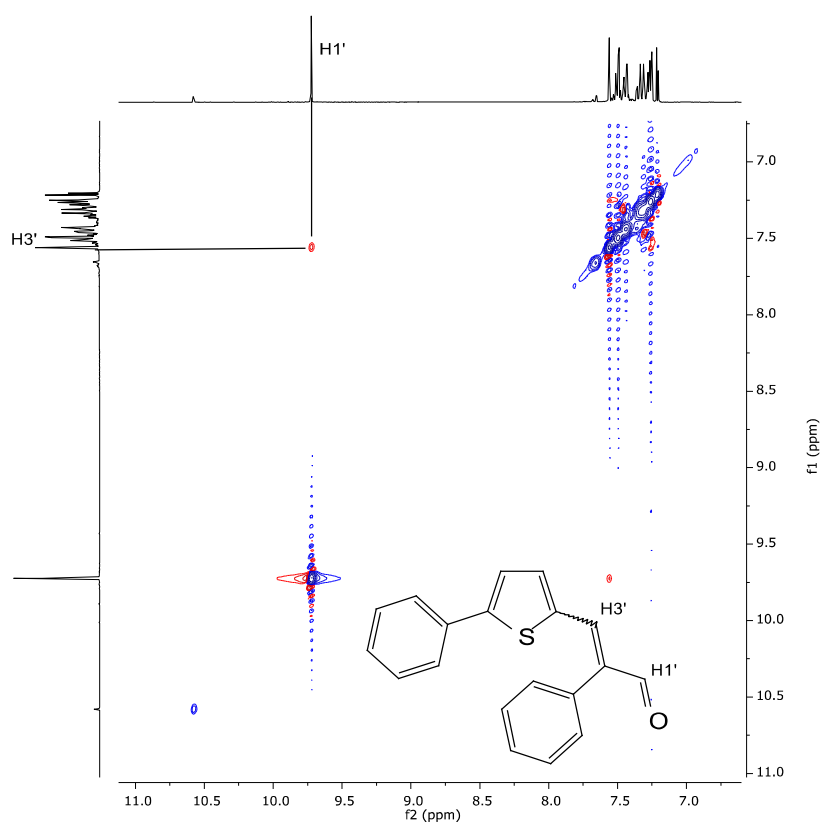


Figura S264: Mapa de contorno ^1H , ^1H -NOESY (300 MHz, CDCl_3) para **1m**

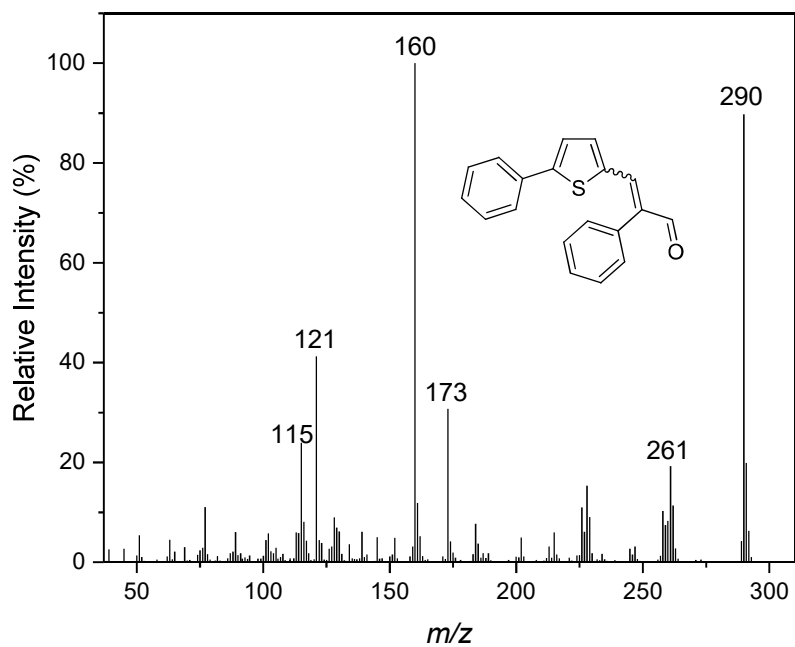


Figura S265: Espectro de massas (EI, 70 eV) para **1m**

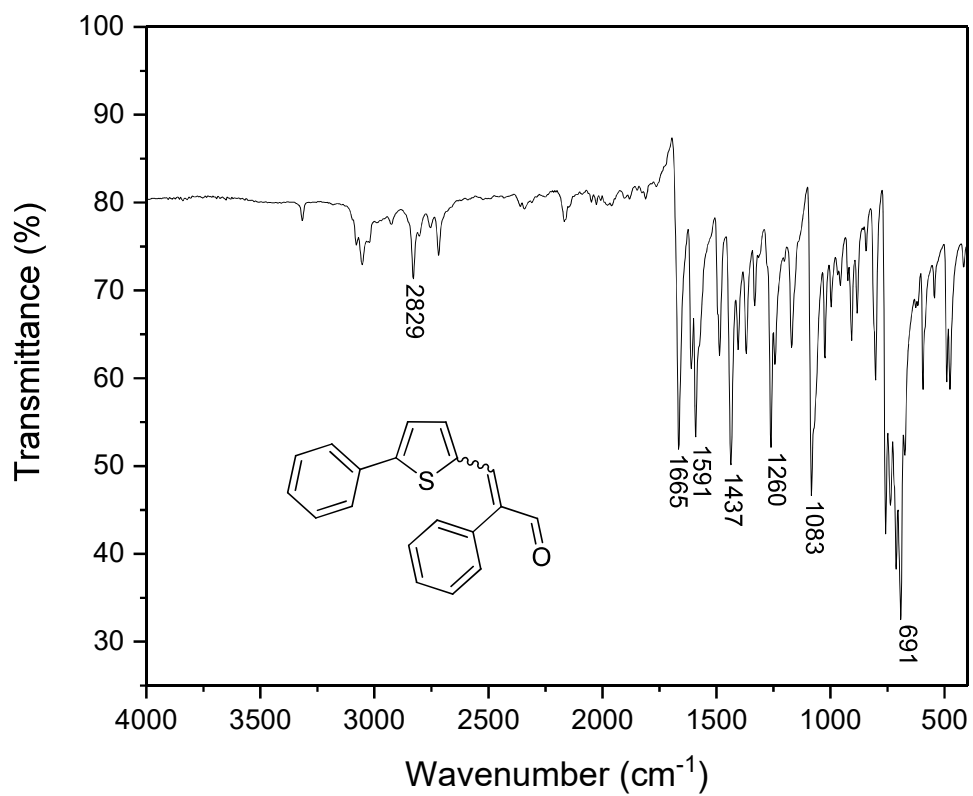


Figura S266: IR (ATR) para 1m