



Universidade de Brasília
Instituto de Química-IQ
Programa de Pós-Graduação em Química

O uso concomitante do par amônia e formaldeído em reações de Ugi e sua aplicação na síntese de análogos do produto natural Pepticinamina E – Inibidor da Farnesiltransferase

Thaissa Pasquali Felipe Rosalba

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília
2021

May the odds be ever in your favor

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Carlos Kleber pela ótima orientação, por estar sempre disponível e ajudar quando necessário. Por ter me aceitado como aluna, acreditando no meu potencial com esse projeto desafiador e assim me dando a oportunidade de fazer o doutorado e aprofundar meus conhecimentos.

Ao professor Rodolfo Lavilla por me receber em seu laboratório na Universidade de Barcelona, durante o período de doutorado sanduíche. Aos meus colegas de laboratório na Espanha, Gloria, Miquel, Michela, Ouldouz, Eda, Ioana e Carlos, que me ajudaram bastante durante esse período. Aos amigos que fiz em Barcelona, Carlos Henrique, Anderson, Heriberto, Alex, Alan, Natalia e Juscyllan, que tornaram essa experiência ainda mais incrível.

Aos meus pais por todo o apoio e incentivo. Por estarem sempre presente e por confiarem em mim, me dando liberdade para tomar minhas próprias decisões. E ao meu irmão, por estar sempre ao meu lado. A toda a minha família, aqui de Brasília e do Rio de Janeiro, pelo carinho e por todos os momentos de alegria. Em especial aos meus primos Davi e Gabriel que sempre alegam meus dias.

Aos meus colegas de laboratório, Angélica, Lucília, Gisele, Michele, Sheila, Julia, Luan, Veronica, Gabi, Saulo, Adolfo e Yuri por toda a ajuda e aprendizado, além dos bons momentos no laboratório. Especialmente, ao Kadu que não me deixou desistir durante os momentos de crises e incertezas e por estar sempre disposto a me ajudar a encontrar soluções para superar os problemas e dificuldades. Em especial aos meus grandes companheiros, Felipe e Fernanda que tornaram todo o processo mais divertido e animado, além disso me deram forças para superar as inúmeras dificuldades desse doutorado. Eu não teria conseguido sem eles ao meu lado! Acadêmicos da orgânica foi a maior conquista desse doutorado, seguido da dicloro produções.

Aos meus grandes amigos Eduardo, Luisa e Henrique, as pessoa que eu posso contar para o que der e vier. Agradeço por ter amigos tão extraordinários na minha vida. Por todo o apoio, momentos de alegria e por aguentar meu estresse durante esse período. Companheiros para a vida inteira.

Aos meus amigos André, Guilherme, Raísa, Pedro, Paulo, Carol, Rodrigo, Ludmila e Joyce, por estarem sempre presentes proporcionando momentos tão especiais. Ter pessoas maravilhosas ao meu lado tornaram todos esses anos de UnB muito especiais na minha vida. Obrigado por me aguentarem durante esses anos.

Aos professores Peter, Angelo, Rafael, Wender, Maria Lucília, Elaine e Zeca por contribuírem para minha formação.

A Angélica, Lennine, Felipe, Fernanda, Sheila, Michele e Luiz pelos espectros de RMN de 300 e 600 MHz. Ao Alan pelas análises de espectroscopia de massas de alta resolução.

Ao CNPq, CAPES e FAPDF pelo auxílio financeiro.

Resumo

O produto natural Pepticinamina E, isolado a partir da cultura de bactérias *Streptomyces*, é um inibidor da enzima farnesiltransferase, tendo assim importante aplicação como possível agente antitumoral. Isso instigou que alguns trabalhos explorassem rotas sintéticas para sua síntese total. Uma estratégia sintética que tem grande aplicabilidade na síntese total de produtos naturais são as reações multicomponentes, que minimizam o número de etapas sintéticas, aumentando a complexidade estrutural, além de possibilitarem a rápida obtenção de um acervo de análogos com alta diversidade molecular, que podem ser aplicados para avaliar a relação estrutura-atividade. No presente trabalho, foi utilizada a reação quatro componentes de Ugi como etapa chave na síntese de fragmentos da Pepticinamina E e análogos. O produto natural foi dividido em três fragmentos. O primeiro é um derivado do ácido cinâmico, que seria obtido em uma rota sintética com três etapas. No entanto, não foi possível realizar a etapa de redução estereosseletiva em larga escala, sendo necessário modificar a síntese total, deixando essa etapa para o final da rota. O segundo fragmento, envolve a etapa chave da síntese total (reação de Ugi), onde todos os componentes da Ugi foram sintetizados com sucesso e a reação de Ugi foi testada com análogos simplificados e com os componentes sintetizados e em alguns casos foi possível separar os diastereoisômeros formados nessa reação por coluna cromatográfica. O terceiro fragmento (uma 2,5-dicetopiperazina) foi sintetizado a partir de duas rotas sintéticas diferentes. Uma delas via acoplamento de peptídeo e outra via reação de Ugi, onde foi publicada uma nova metodologia para superar o desafio do uso concomitante de amônia e formaldeído, empregando a hexametilnotetramina (HMTA) nessas reações. A otimização das condições de reação foi investigada, juntamente com o escopo da reação, onde foram sintetizadas mais de 20 moléculas com diferentes grupos funcionais em bons a excelentes rendimentos. Já foram estabelecidas as condições experimentais para as reações de acoplamento entre os fragmentos para a obtenção de um análogo da pepticinamina E.

Abstract

The natural product Pepticcinnamin E, isolated from the culture of *Streptomyces* species, is an inhibitor of the enzyme farnesyltransferase, thus having important application as a possible antitumor agent. This has encouraged some research groups to explore synthetic routes towards their total synthesis. A synthetic strategy that has great applicability in the total synthesis of natural products are the multicomponent reactions, which minimizes the number of synthetic steps, maximizing the structural complexity, and enabling the fast acquisition of a library of analogues with high molecular diversity, that can be applied to evaluate the structure-activity relationship. In the present work, the four-component Ugi reaction was used as a key step in the synthesis of fragments of Pepticcinnamin E and analogues. The natural product was divided into three fragments. Unfortunately, it was not possible to carry out the stereoselective reduction step of the synthetic route of the cinnamic acid derivative on a large scale, so it was necessary to modify the total synthesis, moving this step to the end of the route. The second fragment implicate the key step of the total synthesis (Ugi reaction), where all the Ugi components were successfully synthesized and the Ugi reaction was tested with simplified analogues and with the synthesized components and in some cases, it was possible to separate the diastereoisomers formed in this reaction by column chromatography. The third fragment (a 2,5-diketopiperazine) was synthesized from two different synthetic routes. One via peptide coupling and another via Ugi reaction, where a new methodology was published to overcome the challenge of the concomitant use of ammonia and formaldehyde, employing hexamethylenetetramine (HMTA) in these reactions. The optimization of the reaction conditions was investigated, along with the scope of the reaction, where more than 20 molecules with different groups were synthesized in good to excellent yields. The experimental conditions to connect the fragments have already been established for a simplified analogue of Pepticcinnamin E.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Peptidinamina E.....	1
1.2. Reações Multicomponentes.....	12
1.2.1. Reação de Ugi.....	14
2. Objetivos.....	40
3. Resultados e Discussão.....	41
4. Conclusão e Perspectivas.....	123
5. Parte Experimental.....	126
5.1. Métodos e equipamentos utilizados.....	126
5.2. Procedimentos e dados espectroscópicos.....	127
6. Bibliografia.....	165
7. Anexos.....	171

Lista de Abreviaturas

Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonila
Bn	Benzila
Cbz	Benziloxicarbonila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
CPA	Ácido fosfórico quiral
CSA	ácido (1 <i>S</i>)-(+)-10-Camforsulfônico
DFT	Density functional theory
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropila
DIEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EDC	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropila)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EMBR	Espectrometria de massas de baixa resolução
FDP	Farnesildifosfato
Fmoc	Cloroformiato de 9-fluorenilmetila
FTase	Enzima farnesiltransferase
Gln	Glutamina
HATU	<i>o</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
HMTA	Hexametilenotetramina
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	Hidroxibenzotriazol
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Met	Metionina
MO	Micro-ondas
NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
PMB	<i>p</i> -metoxibenzila
QSAR	Quantitative structure- activity relationships
RMC	Reação multicomponente
RMCI	Reação multicomponente de isocianeto
RMN	Ressonância magnética nuclear
Ser	Serina
(<i>S,S</i>)-Lst	(<i>S,S</i>)-Troost ligand
t.a.	Temperatura ambiente

TBD	1,5,7-triazabicyclo (4.4.0) dec-5-eno
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil éter
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2-trifluoretanol
THF	Tetrahidrofurano
Tyr(Z)	<i>N</i> -Carbobenziloxi-tirosina
U-4CR	Reação de Ugi 4 componentes
δ	Deslocamento químico

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura de alguns produtos microbianos identificados como inibidores da PFTase pelo sistema de triagem utilizado por Omura e colaboradores.	3
Figura 2. Representação da estrutura da Peptidocinamina E com os componentes que participam da transferência de um resíduo farnesila para a proteína Ras.	8
Figura 3. Estrutura da Salicina, do ácido salicílico, do ácido acetil-salicílico (AAS) e do taxol. .	11
Figura 4. Representação esquemática de uma reação multicomponente.	12
Figura 5. a) Reações clássicas lineares e convergentes, onde são necessárias várias etapas para conseguir o produto final. b) 6-CR, onde os seis componentes são convertidos em um só produto.	13
Figura 6. Perfil energético da reação de Ugi em metanol e tolueno.	17
Figura 7. Estruturas dos estados de transição otimizados (DFT) e energias computadas para a adição nucleofílica do isocianeto na imina. As barreiras são relativas à imina, isocianeto e dímero ácido.	20
Figura 8. Perfil energético do mecanismo da reação de Ugi catalisada por ácido fosfórico.	21
Figura 9. Conjugado citotóxico anticorpo-droga (PM120028 é a droga) preparado usando um dos ligantes obtidos pela reação de Ugi.	28
Figura 10. Exemplo de grampeamento peptídico.	29
Figura 11. Estruturas de dois produtos naturais sintetizados utilizando reação de Ugi como etapa chave na síntese total.	31
Figura 12. Estruturas da (-)-10-epi-axisonitrila-3 104 e da Exigurina.	38
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, MeOD) do composto 115	43
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 117	45
Figura 15. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 117	46
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 120	50
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 122	52
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 123	53
Figura 19. Espectro de RMN ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) do composto 123	54
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 124	56
Figura 21. Espectro de RMN ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) do composto 124	57
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do 1-formamidociclohexeno 135	61
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do produto 138	63
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 139	64
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) do fragmento C.	66
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) do composto 146	70
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) do fragmento C.	71
Figura 28. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, D ₂ O) do composto 150	73
Figura 29. Estruturas do produto de Ugi formado na reação e do produto de Passerini que poderia ter sido formado.	77
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) do composto 154	78

Figura 31. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) dos produtos obtidos na reação de Ugi mediada por HMTA usando metilamina.....	84
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 163a	86
Figura 33. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 163a	87
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) referente ao produto 177	94
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) referente ao produto bruto 9 obtido na entrada 1 da Tabela 13.	97
Figura 36. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) referente ao produto bruto 9 obtido na entrada 2 da Tabela 13.	98
Figura 37. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) referente ao produto bruto 9 obtido na entrada 4 da Tabela 13.	99
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto bruto 9 obtido na reação com duração de 72 horas (entrada 6).	100
Figura 39. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 178 purificado.....	103
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do aldeído 112a	104
Figura 41. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 180 após purificação.	105
Figura 42. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 181 após purificação por coluna cromatográfica.	106
Figura 43. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 10 , após purificação.	108
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 182 , após purificação.	109
Figura 45. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do aldeído 112c , após purificação.	110
Figura 46. Cromatograma obtido para a mistura racêmica do isocianeto 113	111
Figura 47. Cromatograma obtido para o isocianeto 113 enantiomericamente puro.....	111
Figura 48. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do isocianeto 113	112
Figura 49. Espectros de massas de baixa resolução dos produtos das três reações de Ugi. Massas calculadas: (a) Composto 186 [M + H] ⁺ m/z = 782,3805. (b) Composto 187 [M + H] ⁺ m/z = 918,4330. (c) Composto 188 [M + H] ⁺ m/z = 604,3023.....	115
Figura 50. Espectro de massas de alta resolução para o produto bruto obtido na reação de redução. Composto 193 m/z: calculado para [M+Na] ⁺ = 722,3206; composto 194 m/z: calculado para [M+Na] ⁺ = 724,3363.	120
Figura 51. (a) Espectro de massas de alta resolução para o produto 194 (m/z: calculado para [M+Na] ⁺ = 724,3363.). (b) Espectro de massas de alta resolução para o material de partida 193 (m/z: calculado para [M+Na] ⁺ = 722,3206).....	121

Índice de Esquemas

Esquema 1. Transferência de um resíduo do farnesildifosfato (FDP) para a cisteína incorporada a um C-terminal de uma sequência de aminoácidos CAAX, feita pela farnesiltransferase.....	2
Esquema 2. Estrutura e retrossíntese da Pepticinamina E.....	5
Esquema 3. Rota sintética do ácido 16 e do éster ativado 22 , proveniente do derivado lipofílico do ácido cinâmico 3	6
Esquema 4. Rota sintética da pepticinamina E.	7
Esquema 5. Rota biossintética proposta para o produto natural pepticinamina E.	10
Esquema 6. Adição α ao carbono no isocianeto.	14
Esquema 7. Exemplo geral da reação de Ugi (U-4CR).	14
Esquema 8. Mecanismo original da reação de Ugi (U-4RC).....	15
Esquema 9. Mecanismo alternativo por adição do ácido carboxílico seguido da inserção do isocianeto antes do rearranjo de Mumm.....	16
Esquema 10. Mecanismo proposto baseado nos cálculos teóricos, onde as etapas finais não são equilíbrios e não ocorre a formação do íon imíno.....	18
Esquema 11. Reação de Ugi enantiosseletiva catalisada por ácidos fosfóricos quirais.	19
Esquema 12. Reações laterais que ocorrem quando é usado amônia como um dos componentes da reação de Ugi.....	23
Esquema 13. Três variações da reação de Ugi realizadas no trabalho.	26
Esquema 14. Reação de Ugi, seguida da reação de acidólise da amida C-terminal.	27
Esquema 15. Bifuncionalização dos ligantes e ativação com <i>N</i> -hidroxisuccinimida (HOSu) para bioconjugação.....	28
Esquema 16. Síntese de peptídeos grampeados através da macrociclicização por reação multicomponente de Ugi, usando dois peptídeos contendo Asp e Glu. Condição experimental: MeOH, t.a., 72 h.....	30
Esquema 17. Síntese racêmica do produto natural Bacilamida C.....	31
Esquema 18. Síntese total da (-)-Bacilamida C, usando a amina quiral 66a na reação de Ugi-tiazol.....	32
Esquema 19. Síntese do produto natural (\pm)-ácido virídico e do ácido carboxílico 72 , usando reação de Ugi.	33
Esquema 20. Rota sintética do produto natural ustiloxina D.....	34
Esquema 21. Síntese do aldeído 79 , usado na reação de Ugi.	34
Esquema 22. Síntese total do produto natural TAN1251C.	35
Esquema 23. Retrossíntese do Cordiheptapeptídeo A.....	36
Esquema 24. Síntese do fragmento 97 via reação de Ugi.....	37
Esquema 25. Síntese do análogo simplificado da Exigurina.....	38
Esquema 26. Síntese total da Exigurina.	38

Esquema 27. Retrossíntese da Peptidinamina E, utilizando o peptídeo (B) como composto chave para sua obtenção.	40
Esquema 28. Protocolo Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC).	40
Esquema 29. Retrossíntese da peptidinamina E.	41
Esquema 30. Proposta sintética para a obtenção do fragmento A.	42
Esquema 31. Síntese do ácido 2-bromocinâmico 115	43
Esquema 32. Reação de hidrogenação na ligação tripla usando diciclohexilborano.	47
Esquema 33. Nova rota sintética proposta para o fragmento A.	48
Esquema 34. Reação de redução da ligação tripla utilizando ciclohexeno no micro-ondas.	49
Esquema 35. Reação de redução utilizando zinco metálico e brometo de níquel.	49
Esquema 36. Reação de redução do composto 117 utilizando zinco metálico e brometo de níquel.	50
Esquema 37. Nova rota sintética proposta para o fragmento A.	51
Esquema 38. Reação de metilação do grupo ácido carboxílico, seguida da redução da ligação tripla.	51
Esquema 39. Reação de metilação para obtenção do éster 121	54
Esquema 40. Reação de Sonogashira usando o éster 121 como material de partida.	55
Esquema 41. Reação de redução da ligação tripla adicionando novamente catalisador de Lindlar e H ₂ gasoso e agitando a reação por mais 12 horas.	56
Esquema 42. Proposta sintética acoplando o ácido 117 contendo a ligação tripla em sua estrutura ao fragmento B, seguido da redução da ligação tripla.	58
Esquema 43. Proposta sintética para obtenção do fragmento C.	59
Esquema 44. Mecanismo proposto para a conversão da ciclohexenamida.	60
Esquema 45. Tentativa de síntese do isocianeto de Armstrong 108	62
Esquema 46. Mecanismo da síntese do isocianeto de Armstrong.	62
Esquema 47. Reação teste de Ugi onde o isocianeto de Armstrong 108 foi sintetizado <i>in situ</i>	63
Esquema 48. (a) Reação de proteção da D-serina. (b) Reação de Ugi onde o isocianeto de Armstrong 108 foi sintetizado <i>in situ</i>	64
Esquema 49. Desproteção do grupo Boc presente no produto linear da reação de Ugi, levando à ciclização intramolecular.	65
Esquema 50. Proposta sintética para a síntese do fragmento C via acoplamento de peptídeos.	67
Esquema 51. Reação de acoplamento para obtenção do composto 142	67
Esquema 52. Tentativa de ciclização do produto linear desprotegido 143	68
Esquema 53. Síntese do peptídeo 145	69
Esquema 54. Desproteção do grupo <i>t</i> -Butila.	70
Esquema 55. Reação de Ugi utilizando benzilamina.	72
Esquema 56. Desproteção do grupo Boc.	72
Esquema 57. Reação de Ugi utilizando solução de amônia.	74
Esquema 58. Reação de Ugi utilizando solução de amônia em micro-ondas.	75

Esquema 59. Reação de proteção da amônia com Boc, seguida da reação de Ugi.	75
Esquema 60. Síntese da imina do paraformaldeído 94 com a Boc-NH ₂ 159	76
Esquema 61. Despolimerização do paraformaldeído 94 , seguida da reação de Ugi.	77
Esquema 62. Decomposição hidrotérmica do HMTA levando a formaldeído e amônia.	79
Esquema 63. Reação de Ugi mediada por HMTA usando metilamina.	83
Esquema 64. Caminho de reação proposto para explicar os resultados observados.	84
Esquema 65. Escopo da reação Ugi-amônia mediada por HMTA.	85
Esquema 66. Reações de Ugi mediadas por HMTA, usando o isocianeto de Armstrong 108 e diferentes ácidos carboxílicos.	89
Esquema 67. Síntese do 2-bromo-6-isocianopiridina a partir da 2-bromo-6-aminopiridina 169	89
Esquema 68. Síntese do fenil isocianeto 171 a partir da anilina 169	90
Esquema 69. Reações de Ugi testando o isocianeto conversível 2-bromo-6-isocianopiridina 168 e o fenil isocianeto 171	90
Esquema 70. Síntese das DKPs 173a e fragmento C usando o método Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC).	91
Esquema 71. Proposta de síntese do fragmento B através da reação de Ugi.	93
Esquema 72. Reação de Ugi teste usando os análogos simplificados.	94
Esquema 73. Rota sintética proposta para a síntese do aldeído trissubstituído 112a	95
Esquema 74. Reação de cloração da isovanilina 8 usando SO ₂ Cl ₂	95
Esquema 75. Formação do reagente de Wittig <i>in situ</i>	101
Esquema 76. Hidrólise do enol éter 178 para obtenção do aldeído 112a	104
Esquema 77. Reação de proteção do fenol com Boc.	105
Esquema 78. Reação de Wittig utilizando o aldeído 180 como material de partida.	106
Esquema 79. Reação de hidrólise do composto metoxivinílico 181	107
Esquema 80. Reação de proteção do fenol com benzila.	107
Esquema 81. Reação de Wittig utilizando o aldeído 10 como material de partida.	108
Esquema 82. Síntese do aldeído 112c	109
Esquema 83. Rota sintética do isocianeto 113	110
Esquema 84. Síntese do isocianeto 113 enantiomericamente puro.	111
Esquema 85. Condições experimentais testadas na reação de Ugi.	113
Esquema 86. Reação de Ugi utilizando 2,4-dimetoxibenzilamina 66	113
Esquema 87. Reação de Ugi utilizando a Boc-D-tirosina 188	114
Esquema 88. Reação de Ugi com Boc-D-tirosina utilizando nova condição experimental.	115
Esquema 89. Reação de metilação dos compostos 188a e 188b	116
Esquema 90. Reação de hidrólise para o produto de Ugi 188	116
Esquema 91. Reação de Mitsunobu entre o fragmento C e o ácido 190	117
Esquema 92. Reação de acoplamento entre o fragmento C e o ácido 190	117
Esquema 93. Reação de desproteção do grupo Boc.	117

Esquema 94. Reação de acoplamento entre o ácido cinâmico modificado 117 e a amina desprotegida 192	118
Esquema 95. Reação de redução da ligação tripla presente no composto 193	119
Esquema 96. Reação de redução da ligação tripla presente no composto 193 adicionando novamente catalisador e H ₂ gasoso e agitando a reação por mais 8 horas.	119
Esquema 97. Reação de Ugi empregando o aldeído trissubstituído 112c	122

Índice de Tabelas

Tabela 1. Valores de IC ₅₀ determinados para a Pepticinamina E, seu epímero e análogos simplificados.	8
Tabela 2. Condições experimentais testadas para a reação de Sonogashira.	44
Tabela 3. Condições experimentais testadas para a reação de redução da ligação tripla.	46
Tabela 4. Condições experimentais testadas na reação de redução da ligação tripla.	48
Tabela 5. Condições experimentais testadas na síntese da formamida 85	61
Tabela 6. Condições experimentais da desproteção do grupo Boc no composto 142	68
Tabela 7. Resultados obtidos na desproteção do grupo Fmoc, seguido da ciclização intramolecular.	69
Tabela 8. Condições experimentais testadas na desproteção do grupo benzila,.....	73
Tabela 9. Reações de Ugi utilizando fonte de amônia.	74
Tabela 10. Otimização das condições experimentais.	80
Tabela 11. Estudo metodológico do tempo e da temperatura da reação.....	82
Tabela 12. Estudo metodológico para otimizar a síntese do isocianeto de Armstrong com reagente de Burgess em micro-ondas.	88
Tabela 13. Condições experimentais testadas na cloração da isovanilina 8	96
Tabela 14. Resultados obtidos na reação de Wittig utilizando KOtBu.	101
Tabela 15. Resultados obtidos na reação de Wittig utilizando o n-BuLi.	102
Tabela 16. Condições experimentais da reação de Wittig.	103

1. Introdução

1.1. Pepticinamina E

Diante dos desafios enfrentados atualmente pela saúde pública no combate às doenças, as indústrias farmacêuticas retomaram o interesse nos estudos de possíveis fármacos provenientes de produtos naturais. Os produtos naturais desempenham um papel relevante no tratamento de doenças desde a idade antiga, sendo utilizados pelos chineses há mais de 5000 anos.¹ Em muitos casos, eles mesmos (ou alguns de seus análogos) são utilizados como fármacos ou servem de inspiração para o desenvolvimento de uma nova molécula com atividade farmacológica.²

Existem diversas substâncias naturais que se consagraram como princípios ativos eficazes no tratamento de diversos males. Alguns exemplos desses medicamentos desenvolvidos a partir de produtos naturais são a morfina, o ácido salicílico, que levou à descoberta da aspirina³, os curares⁴, a lovastatina, usada no tratamento dos níveis elevados de colesterol no plasma⁵ e, além disso, também são de origem natural vários medicamentos usados no tratamento do câncer, como o Taxol e a Vinblastina.

Apesar de já existirem medicamentos para o tratamento e gerenciamento de algumas enfermidades, elas continuam a afligir as populações em todo o mundo, com mortalidade associada significativa. Por isso, ainda existe a necessidade da busca contínua por fármacos que apresentem atividade biológica mais pronunciada e efeito tóxico reduzido para o organismo humano. Dentre estas enfermidades está o câncer.

O câncer é o nome dado a um grande grupo de mais de 100 doenças que envolvem o crescimento celular anormal e descontrolado, levando à formação de tumores. Os tumores podem permanecer no tecido onde esse crescimento de células anormais se originou ou migrar para tecidos próximos, sendo classificados como tumores malignos. Tal doença é a segunda principal causa de morte no mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares.⁶ Por esse motivo, existe um grande investimento em pesquisas para novas formas de tratamento.

A maioria dos agentes quimioterápicos tradicionais para tratamento de câncer são projetados a partir de um mecanismo de ação não específico, portanto geram muitos efeitos colaterais causados pela toxicidade indesejada em tecidos normais, além dos tecidos cancerígenos.⁷ O conhecimento detalhado sobre os mecanismos celulares que transformam células normais em células com mutações é essencial para o desenvolvimento de novos

¹ Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova*, **2006**, 29, 326.

² Thomford, N. E.; Senthebane, D. A.; Rowe, A.; Munro, D.; Seele, P.; Maroyi, A.; Dzobo, K.; *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 1578.

³ Patrono, C.; Rocca, B.; *J. Thromb. Haemost.*, **2009**, 7, 258.

⁴ Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **1995**, 18, 608.

⁵ Tobert, J. A.; *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003**, 2, 517.

⁶ <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. Acesso em 05/06/2020.

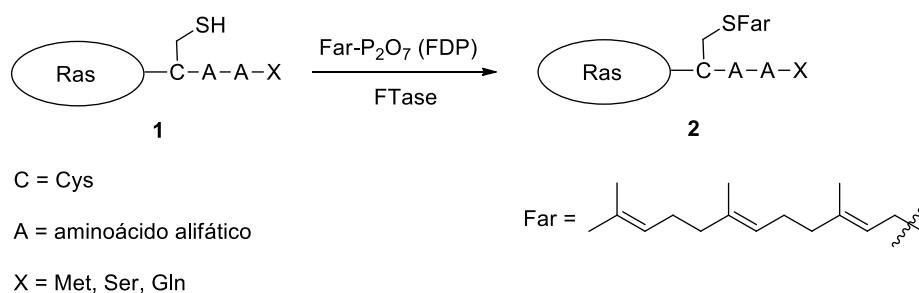
⁷ Head, J. E.; Johnston, S. R. D.; *Expert Opinion on Emerging Drugs* **2003**, 8, 163.

fármacos mais eficazes, sendo direcionados a um alvo, onde são visados defeitos específicos na regulação do crescimento celular.⁸

Como já foi discutido, o desenvolvimento do tumor é caracterizado por crescimento celular desregulado e essa desregulação é consequência de alterações malignas na atividade ou expressão das proteínas presentes nas vias de sinalização celular (transdução de sinal).⁹ Com isso, uma estratégia adequada de tratamento seria a elaboração de novos medicamentos inibidores da transdução de sinal. Para isso é necessário identificar as principais proteínas envolvidas nessas transformações malignas no processo de sinalização. Um alvo em potencial é a família de proteínas Ras, em que mutações nos seus genes são encontradas em 30% de todos os tumores humanos e em 80% dos principais cânceres malignos.¹⁰

As proteínas Ras são GTPases que desempenham um papel fundamental na transdução de sinais celulares. Elas participam da transmissão de sinais extracelulares dos receptores da superfície celular para o citoplasma, levando a informação, através de vários estágios, até o interior do núcleo, e assim estimulando a diferenciação e a multiplicação das células. A mutação do gene Ras leva à constante ativação da proteína, resultando em proliferação celular descontrolada e transformação de células normais em fenótipos malignos.¹⁰

As proteínas Ras contêm 188 ou 189 aminoácidos e exibem alta homologia de sequência. Todas elas compartilham em sua estrutura uma sequência de aminoácidos conhecida como CAAX, que consiste em uma cisteína conservada (C), dois aminoácidos alifáticos (AA) e um resíduo carboxi-terminal, que pode ser metionina, serina ou glutamina (X).⁸ Para que a Ras oncogênica aja na transdução de sinais de crescimento, ela tem que ser S-farnesilada (SFar) no C-terminal da cisteína (2) e tem que estar localizada na superfície interna da membrana plasmática (Esquema 1).¹¹



Esquema 1. Transferência de um resíduo do farnesildifosfato (FDP) para a cisteína incorporada a um C-terminal de uma sequência de aminoácidos CAAX, feita pela farnesiltransferase.¹³

Faltam para essas proteínas as propriedades hidrofóbicas típicas das proteínas associadas ao interior da membrana. Então, elas sofrem uma sequência de transformações para superar essa carência e se tornar funcionalmente ativas. A primeira e principal

⁸ Rowinsky, E. K.; Windle, J. J.; Von Hoff, D. D.; *J. Clin. Onc.* **1999**, *17*, 3631.

⁹ Hanahan, D.; Weinberg, R.A. *Cell* **2011**, *144*, 645.

¹⁰ Appels, N. M. G. M.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M.; *The Oncologist* **2005**, *10*, 565.

¹¹ a) Willumsen, B. M.; Christensen, A.; Hubbert, N. L.; Papageorge, A. G.; Lowy, D. R.; *Nature* **1984**, *310*, 583. b) Willumsen, B. M.; Norris, K.; Papageorge, A. G.; Hubbert, N. L.; Lowy, D. R.; *EMBO J.* **1984**, *3*, 2581.

modificação é a farnesilação da cisteína na sequência CAAX para formar uma ligação tioéster. O grupo farnesila é a porção lipídica isoprenóide com quinze carbonos, responsável por aumentar a hidrofobicidade. Em seguida, os aminoácidos AAX são clivados e, para finalizar, a cisteína farnesilada é carboximetilada.^{10,12}

A enzima farnesiltransferase (FTase), que tem como um de seus alvos os membros da superfamília Ras de pequenas proteínas de ligação ao GTP, é responsável por catalisar a etapa de transferência do resíduo Far do farnesildifosfato (FDP) para o C-terminal da cisteína incorporada à sequência de aminoácidos CAAX, presente na estrutura da Ras não maturada (Esquema 1). Com o intuito de interferir no bom funcionamento das Ras mutantes, os inibidores da enzima farnesiltransferase (PFT) dessa proteína são de particular interesse como novos agentes terapêuticos antitumorais, já que a inibição dessa enzima bloqueia a via de transdução de sinal, interrompendo o crescimento celular.¹³

A partir dos conhecimentos adquiridos sobre as proteínas Ras, vários inibidores da enzima farnesiltransferase (IFT) foram identificados (Figura 1), incluindo produtos naturais e análogos sintéticos da sequência CAAX ou do farnesildifosfato. Esses inibidores podem ser divididos em três categorias com base em seu mecanismo de ação: compostos competitivos com o farnesildifosfato, compostos competitivos com o fragmento CAAX e análogos de bisubstratos que combinam características de ambos. A segunda classe de compostos tem se mostrado a abordagem mais promissora e pode ser dividida em duas subclasses: agentes peptidomiméticos e não peptidomiméticos.¹⁰

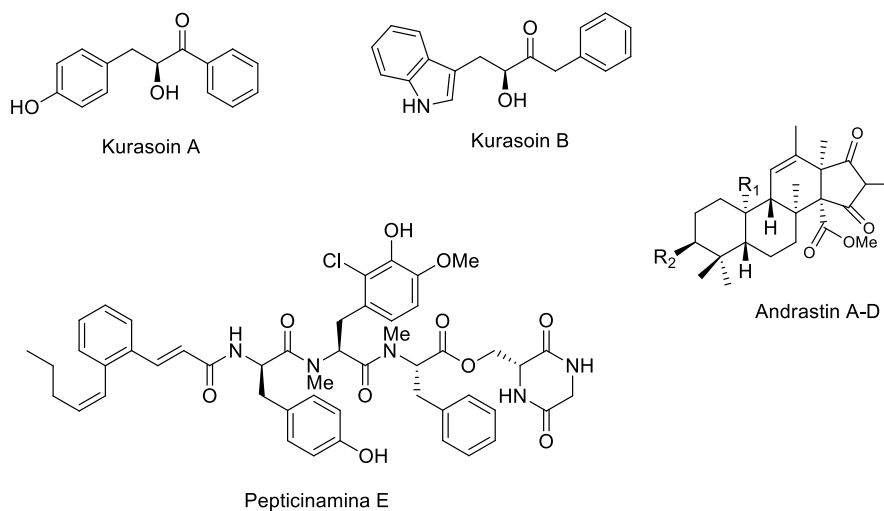


Figura 1. Estrutura de alguns produtos microbianos identificados como inibidores da PFTase pelo sistema de triagem utilizado por Omura e colaboradores.¹²

Um dos produtos naturais identificados como inibidor da farnesiltransferase (PFTase) foi a Pepticinamina E. Sua estrutura se encaixa nos compostos peptidomiméticos com base na sequência CAAX do tetrapeptídeo C-terminal das proteínas Ras, podendo interagir com a

¹² Iwasaki, S.; Omura, S.; *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 1.

¹³ Thutewohl, M.; Waldmann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2591.

enzima farnesiltransferase competindo com o fragmento CAAX das proteínas, impedindo a atividade enzimática normal.

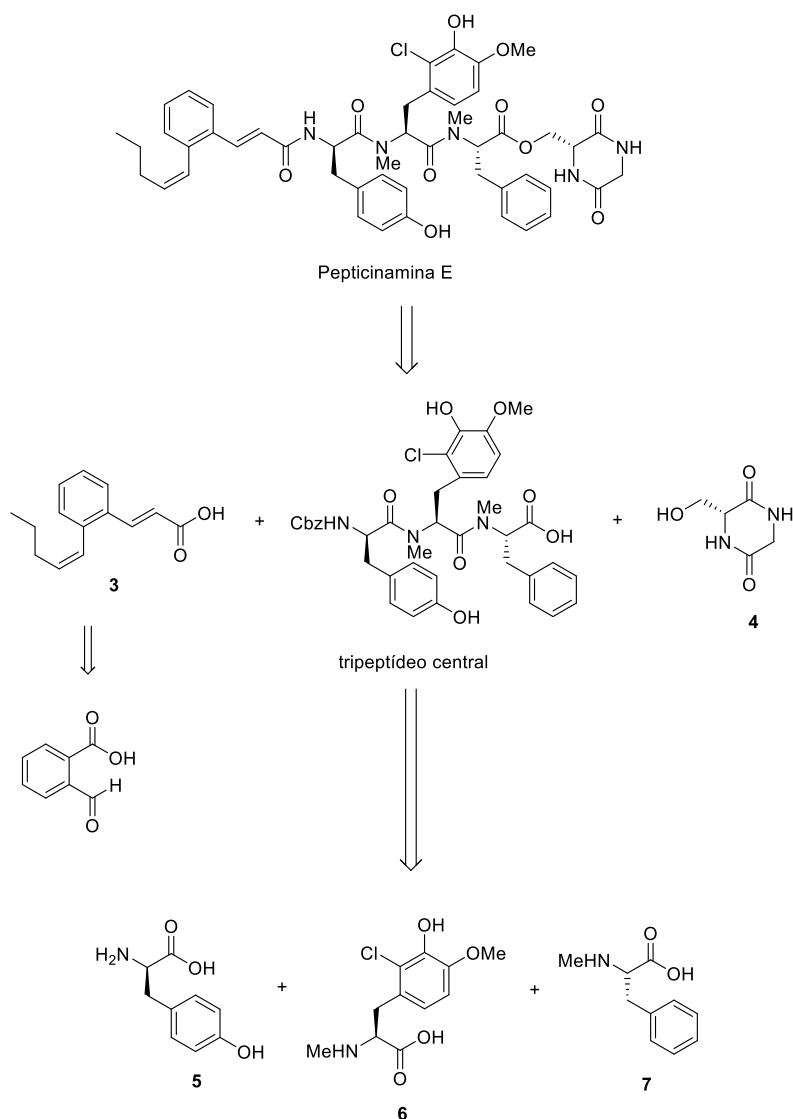
A Peptcinamina E foi isolada pela primeira vez durante a triagem de inibidores da FTase de origem microbiana elaborada por Takeshima e colaboradores. Nesse trabalho, foram descobertas as peptcinnaminas como produtos de fermentação da cultura de bactérias *Streptomyces*, cepa OH-4652.¹⁴ Sua estrutura foi elucidada em seguida por estudos de RMN realizados pelo mesmo grupo de pesquisa.¹⁵

Esse produto natural é constituído por três partes principais (Esquema 2): o derivado lipofílico do ácido cinâmico **3**, a dicetopiperazina **4** e o tripeptídeo central, que pode ser dividido em três aminoácidos aromáticos (**5**, **6** e **7**). A tirosina **5** possui configuração D, enquanto o derivado DOPA **6** e a fenilalanina **7** possuem os átomos de nitrogênio metilados. O átomo de nitrogênio terminal do tripeptídeo está ligado ao derivado do ácido cinâmico **3** e o átomo de carbono terminal está esterificado com a dicetopiperazina **4** através da cadeia lateral do álcool da serina incorporada neste heterociclo.^{13,16}

¹⁴ Omura, S.; Pyl, D. V. D.; Inokoshi, J.; Takahashi, Y.; Takeshima, H.; *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 222.

¹⁵ Shiomi, K.; Yang, H.; Inokoshi, J.; Pyl, D. V. D.; Nakagawa, A.; Takeshima, H.; Omura, S.; *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 229.

¹⁶ Thutewohl, M.; Kissau, L.; Popkirova, B.; Karaguni, I-M.; Nowak, T.; Bate, M.; Kuhlmann, J.; Mullerb, J.; Waldmann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2617.

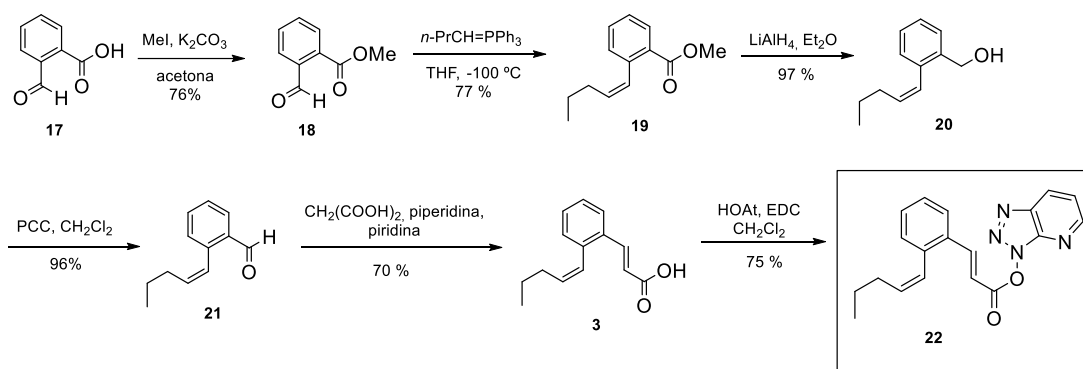
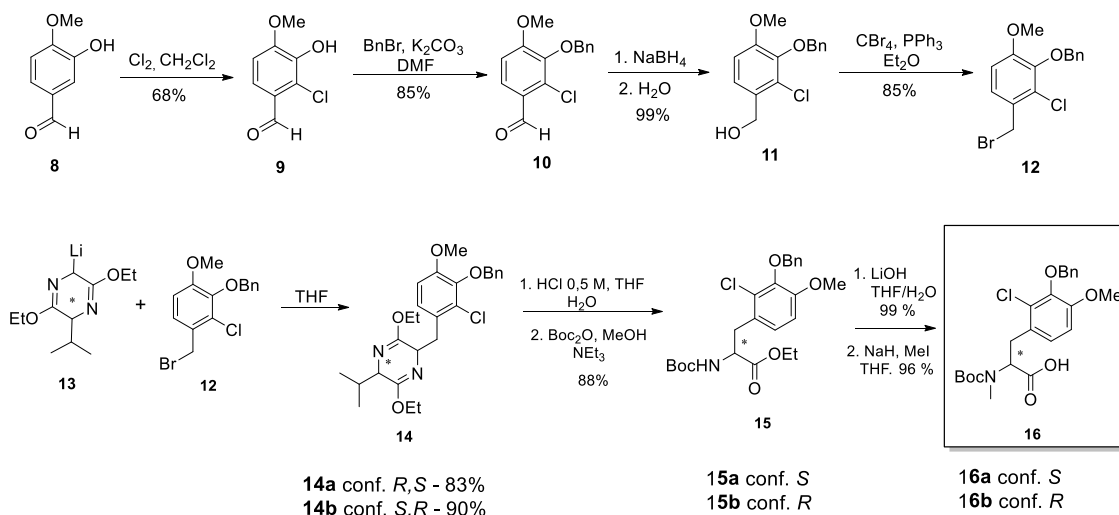


Esquema 2. Estrutura e retrosíntese da Peptidinamina E

A Peptidinamina E é um composto de ocorrência natural, mas devido a sua importante aplicação como possível agente antitumoral, por ser um inibidor da enzima farnesiltransferase, instigou que alguns trabalhos explorassem rotas sintéticas para sua síntese total, além da síntese de análogos derivados da sua estrutura.

Em 1999, Waldmann e colaboradores sintetizaram e analisaram a atividade biológica da Peptidinamina E.¹⁷ A rota sintética desenvolvida pelo grupo de pesquisa é extensa e envolve um número elevado de etapas. Inicialmente foi necessário sintetizar o ácido **16**, a partir de uma rota sintética com nove etapas (Esquema 3), para posteriormente utilizá-lo na síntese do tripeptídeo central **26**. O derivado lipofílico do ácido cinâmico **3**, foi preparado em cinco etapas, e então transformado no éster ativado **22** (Esquema 3).

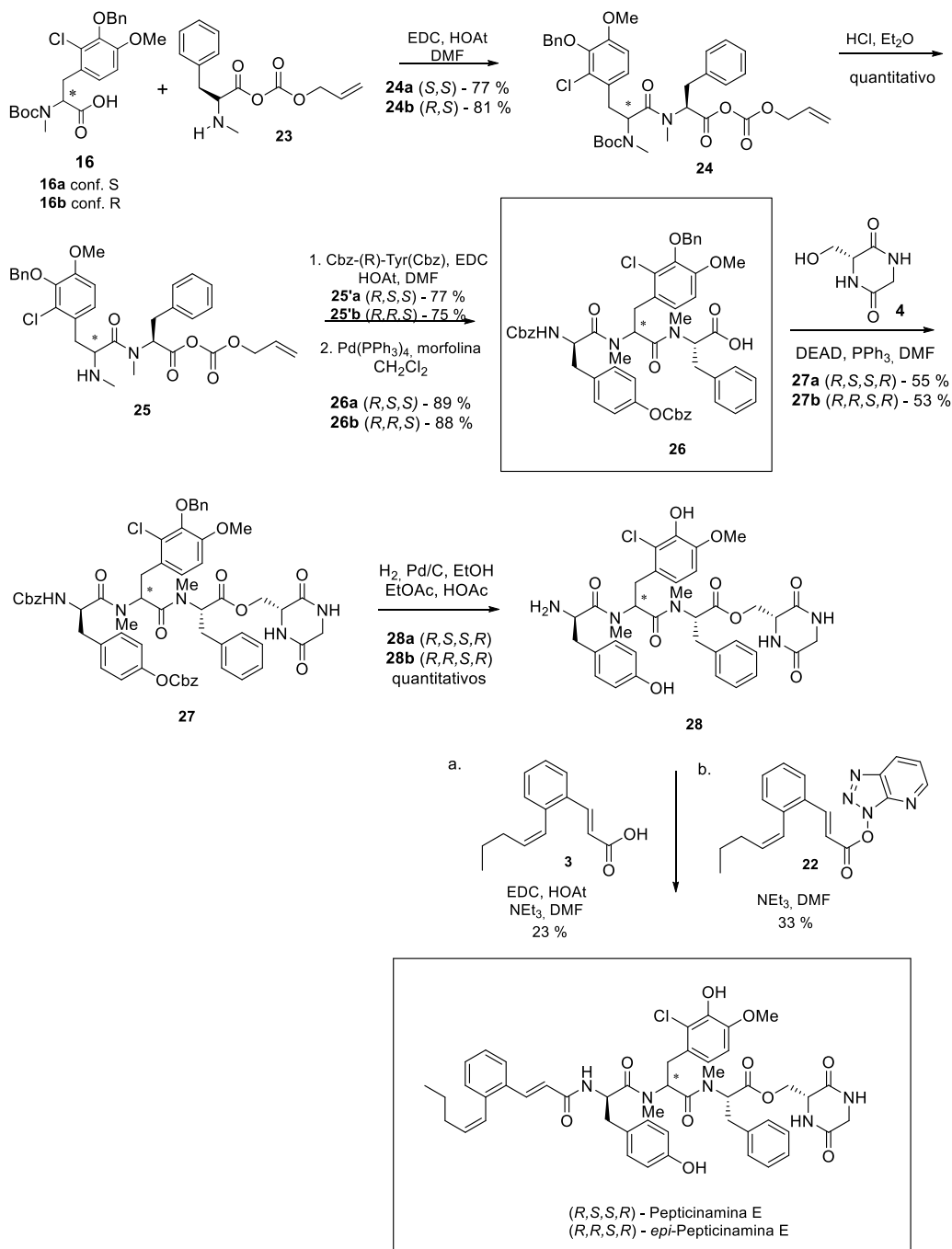
¹⁷ Hinterding, K.; Hagenbuch, P.; Rétey, J.; Waldmann, H.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 227.



Esquema 3. Rota sintética do ácido **16** e do éster ativado **22**, proveniente do derivado lipofílico do ácido cinâmico **3**.¹⁷

Em seguida, foram sintetizadas a Pepticinamina E e a *epi*-Pepticinamina E, em sete etapas, utilizando os compostos obtidos previamente (Esquema 4). Inicialmente, acoplaram-se os dois enantiômeros **16a** e **16b** com o derivado ativado da *N*-metil-(*S*)-fenilalanina **23** para dar os dipeptídeos diastereoisoméricos **24a** e **24b**. Então, cada um deles foi acoplado com a bis-*Z*-(*R*)-tirosina, obtendo-se assim os tripeptídeos centrais diastereoisoméricos totalmente protegidos **26a** e **26b**. Todas as reações foram realizadas para cada diastereoisômero, previamente separado por coluna cromatográfica.

Finalizando, os tripeptídeos centrais diastereoisoméricos **24a** e **24b** foram acoplados com a dicetopiperazina **4**, via reação de Mitsunobu. Após uma etapa de desproteção que levou as aminas **28a** e **28b**, foi realizado o acoplamento entre elas e o derivado lipofílico do ácido cinâmico **3** (levando à pepticinamina E) e entre o éster ativado **22** (levando à *epi*-pepticinamina E).



Esquema 4. Rota sintética da peptidinamina E.¹⁷

Após sintetizar a peptidinamina E, foi estudado o seu efeito inibidor da farnesiltransferase usando um ensaio *in vitro*. O resultado indicou que ela é um inibidor competitivo no que diz respeito tanto ao peptídeo quanto ao substrato farnesildifosfato (FDP). Foi feita uma comparação da estrutura da Peptidinamina E com os componentes que participam da transferência de um resíduo farnesila para a proteína Ras. O ácido acrílico pentenilfenila, que faz parte da estrutura da peptidinamina E, pode imitar a porção do farnesildifosfato (FDP), enquanto que a sequência peptídica CAAX da proteína Ras é imitada pelo fragmento tripeptídico central *N*-metilado da peptidinamina E (Figura 2).

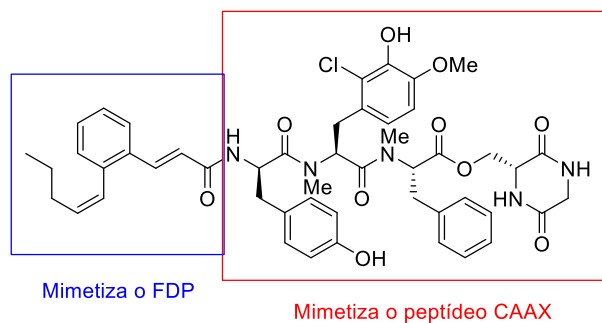


Figura 2. Representação da estrutura da Peptidinamina E com os componentes que participam da transferência de um resíduo farnesila para a proteína Ras.¹⁷

Com o intuito de investigar quais características estruturais são necessárias para a atividade inibitória, os valores de IC_{50} dos ésteres alílicos **25'a** (*R,S,R*) e **25'b** (*R,R,S*), dos ácidos **26a** (*R,S,R*) e **26b** (*R,R,S*), da Peptidinamina E (*R,S,S,R*) e da epi-Peptidinamina E (*R,R,S,R*), foram determinados (Tabela 1). Nesse estudo, foi demonstrado que a configuração absoluta do centro estereogênico do aminoácido **16**, sintetizado previamente, é essencial para a atividade biológica desse composto, como é observado nos resultados das entradas 2, onde apenas um dos diastereoisômeros apresentou atividade e 3, onde a peptidinamina E apresentou cinco vezes mais atividade que seu epímero. Também foi constatado, que as modificações no C- e N-terminais (ácido acrílico pentenilfenila e dicetopiperazina) não participam da atividade inibidora no composto, já que o ácido **26a** apresentou atividade inibitória.¹⁷

Tabela 1. Valores de IC_{50} determinados para a Peptidinamina E, seu epímero e análogos simplificados.¹⁷

ENTRADA	ESTRUTURA	COMPOSTO	VALOR DE IC_{50}
1		25'a (<i>R,S,S</i>)	Sem inibição
		25'b (<i>R,R,S</i>)	Sem inibição
2		26a (<i>R,S,S</i>)	67 μ M
		26b (<i>R,R,S</i>)	Sem inibição
3		(<i>R,S,S,R</i>)	42 μ M
		(<i>R,R,S,R</i>)	237 μ M

Em 2003, Waldmann e Thutewohl sintetizaram em fase sólida um acervo de potenciais inibidores da farnesiltransferase (FTase) que têm estruturas análogas a do inibidor natural Pepticinamina E.¹⁶ Nesse trabalho, foram variados o grupo *N*-terminal lipofílico, as cadeias laterais dos aminoácidos presentes no tripeptídeo central, o *C*-terminal polar e o grau de *N*-metilação. Foram sintetizados 51 análogos, a partir de quatro rotas sintéticas diferentes, onde o número de etapas variou entre 6 e 11 e os rendimentos totais variaram entre 3 e 63%. Foi investigada a atividade biológica dos compostos sintetizados em ensaios enzimáticos da farnesiltransferase e em ensaios celulares contendo linhagens de células cancerosas da proteína Ras. Dos 51 compostos sintetizados, 20 apresentaram atividade inibidora pronunciada. Diversos compostos induziram apoptose em células Ras tumorais sem efeitos nas células não tumorais correspondentes.¹⁶

Uma ferramenta importante para estudar e projetar os produtos naturais bioativos isolados de organismo vivos é identificar sua biossíntese e entender como eles são formados dentro desse organismo. Durante muitos anos a biossíntese da pepticinamina E permaneceu descaracterizada porque a cepa original de bactérias da qual ela foi isolada não está mais disponível. Recentemente, Li e colaboradores identificaram, por bioinformática usando os crescentes bancos de dados de genoma microbiano, uma nova bactéria produtora da Pepticinamina E (*A. bacterium OK006*) e determinaram um cluster de genes biossintéticos responsáveis pela biossíntese desse produto natural.¹⁸

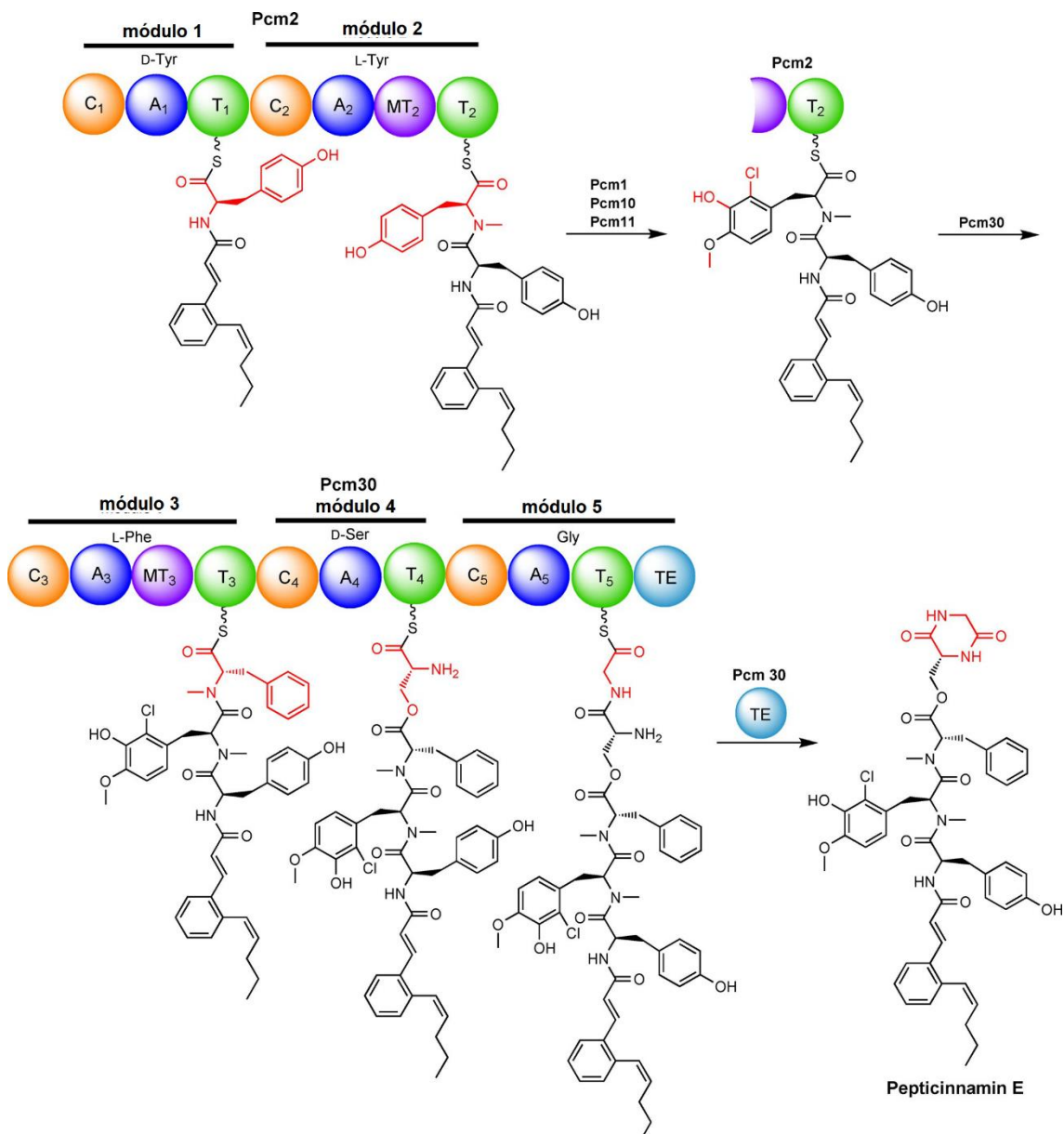
Inicialmente, foi observado que a porção lipídica de cinamoila *N*-terminal também podia ser encontrada na estrutura de outros produtos naturais, onde os clusters de genes biossintéticos já foram identificados. A partir das análises feitas nos bancos de dados usando esses clusters, foi possível detectar um grupo de genes que podem codificar enzimas para a síntese da porção cinamoíla definindo, assim, um possível cluster de genes candidato para a biossíntese da pepticinamina E. Em seguida, foram realizadas novas análises por bioinformática em outras porções do cluster selecionado e observou-se equivalência com a composição do peptídeo central e com os grupos *N*-metila presentes na estrutura da pepticinamina E.

Com base nessas evidências encontradas por bioinformática, foi assinalado um possível cluster de genes biossintéticos presentes na cepa de bactérias *A. bacterium OK006* que podem ser responsáveis pela biossíntese da pepticinamina E. Para confirmar esses dados teóricos, foi verificada a capacidade desta cepa de produzir esse produto natural. As análises realizadas por espectrometria de massas de alta resolução e por RMN confirmaram a estrutura da pepticinamina E, demonstrando que essa bactéria é um novo produtor desse produto natural.

Baseado nos resultados experimentais e nas análises por bioinformática, foi proposta uma rota para a biossíntese de pepticinamina E (Esquema 5). Cada módulo é responsável pela ativação e carregamento do aminoácido correspondente, pela condensação com o aminoácido

¹⁸ Santa Maria, K. C.; Chan, A. N.; O'Neill, E. M.; Li, B.; *ChemBioChem* **2019**, *20*, 1387.

seguinte e pela metilação no NH dos grupos amida. Os genes estão coloridos por função da seguinte forma: NRPS em azul, PKS em verde e enzimas de adaptação em roxo. As siglas em cada gene correspondem a C: condensação. A: adenilação. T: tilação da proteína transportadora de peptidila (PCP). MT: N-metiltransferase. TE: tioesterase.



Esquema 5. Rota biossintética proposta para o produto natural pepticinnamina E.¹⁸

Apesar da Pepticinnamina E ser de ocorrência natural, como diversos fármacos ou potenciais fármacos, buscou-se uma rota sintética para sua obtenção. Um dos grandes problemas do uso de produtos naturais como medicamentos é a baixa quantidade de material isolado das fontes naturais. Por exemplo, para se extrair 1 kg de paclitaxel (medicamento

usado no tratamento de câncer, conhecido como Taxol®) são necessárias 10 toneladas de cascas de árvore da espécie *Taxus brevifolia*, ou seja, em torno de 3.000 árvores.¹⁹

Outro fator que promove a síntese total de produtos naturais é que, além da sua potencial atividade biológica, muitas vezes seus derivados são melhores candidatos a medicamentos, como é o caso da Aspirina. A Salicina foi isolada, em 1829, das cascas do *Salix alba*, planta usada no combate à febre e dores. Esse composto natural inspirou a síntese do ácido salicílico, em 1859, e em seguida foi desenvolvido o ácido acetil-salicílico com o intuito de minimizar os efeitos adversos do ácido salicílico, mas mantendo a propriedade analgésica desejada.¹⁹

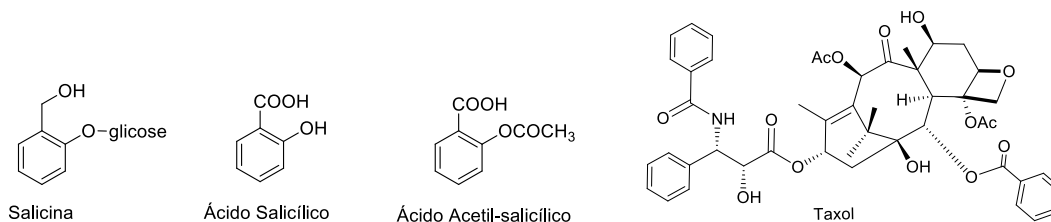


Figura 3. Estrutura da Salicina, do ácido salicílico, do ácido acetil-salicílico (AAS) e do taxol.

A falta de quantidades suficientes de material isolado de fontes naturais e a demanda por maiores quantidades e por novos derivados com melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas exigiram o desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes e viáveis economicamente para a obtenção desses produtos naturais.

Essas rotas sintéticas devem ser curtas, convergentes e devem priorizar a economia de recursos, diminuindo o custo de produção, além de possibilitar acesso rápido a derivados que possibilitem a otimização da atividade biológica. Uma metodologia que está entre as estratégias sintéticas mais potentes disponíveis hoje em dia para reduzir o tempo e o esforço, e tem grande aplicação na descoberta de medicamentos, são reações multicomponentes.²⁰

¹⁹ Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova*, **2006**, 29, 326.

²⁰ (a) Zhu, J.; Bienaymé, H.; *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**. (b) Dómling, A.; *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.

1.2. Reações Multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são reações *one-pot* em que três ou mais materiais de partida reagem entre si, produzindo uma só molécula,^{21,22,23} onde a maioria dos átomos dos reagentes são incorporados no produto final²⁴ (Figura 4). Isso aumenta a eficiência da reação, pois combina várias etapas em um mesmo meio reacional, sem isolar intermediários ou mudar as condições experimentais. Reações *one-pot* são aquelas em que várias transformações sintéticas e etapas de formação de ligação podem ser realizadas em um único recipiente, evitando vários procedimentos de purificação. Elas podem, portanto, minimizar o desperdício de produtos químicos, economizar tempo e simplificar aspectos práticos.

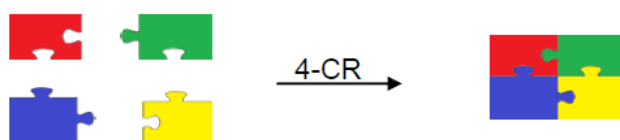


Figura 4. Representação esquemática de uma reação multicomponente.

As RMCs se destacam, em comparação com outras reações, por trazerem grandes vantagens como a economia de átomos, de tempo e de recursos, seguindo assim alguns princípios da Química Verde,²⁵ pela facilidade com que são realizadas, pelo elevado rendimento dos produtos formados, além de várias ligações entre átomos diferentes de hidrogênio serem formadas²⁶ e terem um alto grau de convergência,²¹ já que o produto final é obtido a partir de intermediários chave (Figura 5b).

²¹ Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3169.

²² Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes F. P. J. T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543.

²³ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K.; *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.

²⁴ Colombo, M.; Peretto, I.; *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 677.

²⁵ Trost, B. M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

²⁶ Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

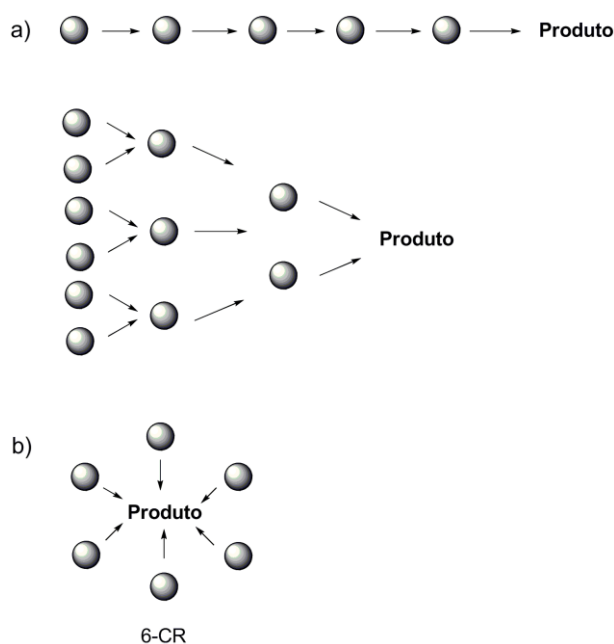


Figura 5. a) Reações clássicas lineares e convergentes, onde são necessárias várias etapas para conseguir o produto final. b) 6-CR, onde os seis componentes são convertidos em um só produto.²¹

Apesar de o número de artigos publicados sobre reações multicomponentes ter aumentado significativamente nos últimos anos, elas foram negligenciadas por muito tempo após Robinson,²⁷ em 1917, usar RMCs na síntese de produtos naturais, se tornando assim a inspiração no uso dessas reações para esse propósito. Apenas na década de 1990 que as reações multicomponentes começaram a se tornar amplamente reconhecidas por seu impacto na química medicinal e serem fortemente endossadas pela indústria e pela comunidade acadêmica.²⁸

As propriedades farmacocinéticas ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) de compostos farmacêuticos podem ser projetadas utilizando reações multicomponentes,²⁹ já que elas permitem acesso fácil a um grande número de análogos ao variar um, ou mais, materiais de partida, gerando assim um grande acervo de moléculas que podem ser aplicadas na identificação de grupamentos farmacofóricos e auxofóricos. Esses análogos gerados pelas RMCs possibilitam verificar experimentalmente a variação na resposta biológica (IC₅₀) e são utilizados no desenvolvimento de modelos QSAR (quantitative structure-activity relationships)³⁰ para se obter informações sobre os substituintes da molécula e sua influência na atividade biológica ao relacionar a estrutura com a atividade.

Existe uma grande variedade de reações multicomponentes, mas algumas delas podem ser agrupadas em reações multicomponentes de isocianeto (RMCI). A reatividade distinta do grupo funcional isocianeto faz com que ele tenha grande aplicabilidade em diversos

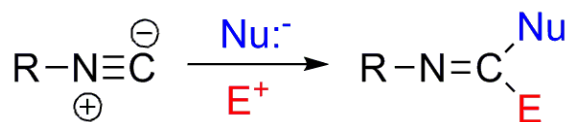
²⁷ Robinson, R.; *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.

²⁸ (a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. (b) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M.; *Synlett* **1999**, 366. (c) Dömling, A.; *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *1*, 1. (d) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odden, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (e) Hulme, C.; Gore, V.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (f) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 266.

²⁹ Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A.; *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981.

³⁰ Sant'Anna, C. M. R.; *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1*, 49.

tipos de reação, indo além das multicomponentes, já que, com exceção do monóxido de carbono, o seu grupo funcional é o único onde um mesmo átomo reage com nucleófilos e eletrófilos no mesmo centro, levando à adição- α (Esquema 6).



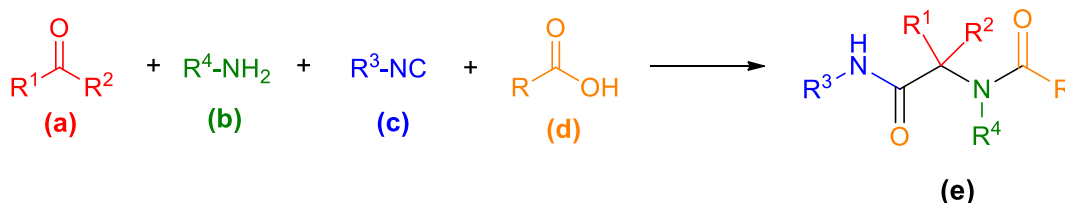
Esquema 6. Adição α ao carbono no isocianeto.

Os isocianetos, formalmente denominados como isonitrilas, são uma classe especial de compostos, por serem os únicos estáveis possuindo um carbono divalente,²¹ já que a maioria dos carbenos são intermediários instáveis, com uma vida útil curta. Grande parte dos grupos funcionais orgânicos utilizam centros diferentes da molécula para reagir como nucleófilo ou eletrófilo. No entanto, o isocianeto reage como nucleófilo e eletrófilo no mesmo centro.

A estrutura e reatividade únicas do isocianeto fazem com que sua química seja muito estudada, não só nas reações multicomponentes, mas também em reações clássicas. Dentre as reações multicomponentes baseadas na química do isocianeto, as reações de Passerini e de Ugi são as mais conhecidas e mais bem caracterizadas.³¹

1.2.1. Reação de Ugi

A reação de Ugi (U-4CR) foi descrita pela primeira vez por Ivar Karl Ugi, em 1959 (Esquema 7).³² Ela é uma das reações multicomponentes mais relevantes na química orgânica e envolve a condensação de quatro componentes, um aldeído ou cetona (**a**), um isocianeto (**b**), uma amina (**c**) e um ácido carboxílico (**d**). Estes reagem de forma *one-pot* para formar uma diamida (**e**).



Esquema 7. Exemplo geral da reação de Ugi (U-4CR).

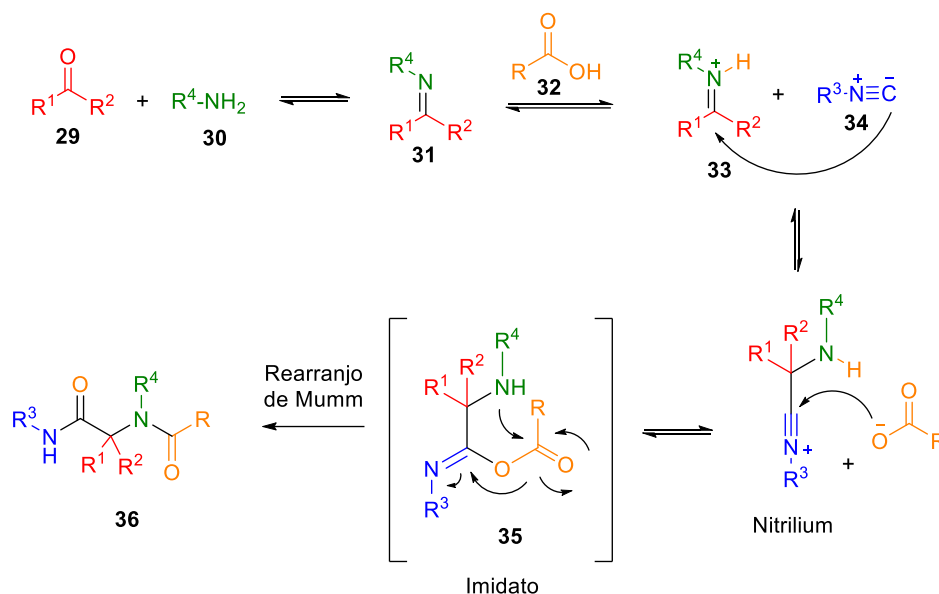
O mecanismo da reação de Ugi é alvo de grande interesse entre os pesquisadores, como é observado no breve artigo de revisão publicado recentemente, que apresenta o que está atualmente em debate.³³ Existem dois possíveis caminhos de condensação, muito citados hoje em dia. O primeiro é a proposta mecanística introduzida por Ugi e colaboradores (Esquema 8),^{20b} onde na primeira etapa ocorre a condensação do aldeído ou cetona **29** com a

³¹ Okandeji, B. O.; Sello, J. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5067.

³² Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C.; *Angew. Chem. Int.* **1959**, *71*, 386.

³³ Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 972.

amina primária **30**, levando à formação de um intermediário imina **31**. Esse intermediário é, então, protonado pelo ácido carboxílico **32**, formando o íon imínio **33**, proporcionando um aumento da eletrofilicidade da ligação C=N. Em seguida, o carbono do isocianeto **34** adiciona-se ao carbono do intermediário ativado **33** (formando o íon nitrílio) e o ânion carboxilato adiciona-se ao carbono deste íon, levando ao aduto α **35** (imidato), que sofre um rearranjo pela transacilação intramolecular (rearranjo de Mumm), obtendo-se assim o produto estável **36** da reação de Ugi.

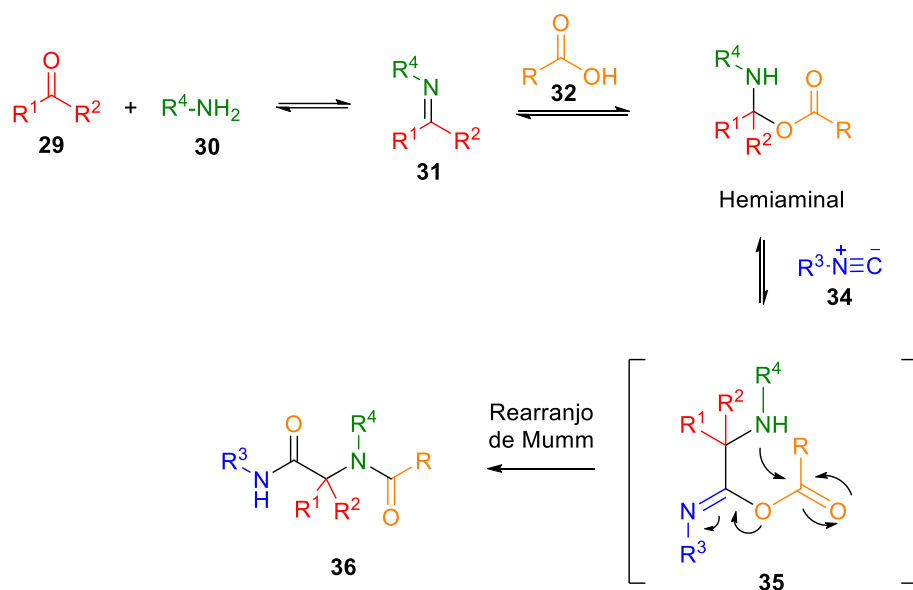


Esquema 8. Mecanismo original da reação de Ugi (U-4RC).

O segundo caminho é uma proposta atual que sugere a possibilidade do ácido carboxílico **32** ser adicionado ao intermediário imínio **31** inicial, formando o hemiaminal, seguido da inserção do isocianeto **34**, gerando o mesmo intermediário **35**, que sofre o rearranjo de Mumm, levando ao mesmo produto final estável **36** (Esquema 9).^{34,35}

³⁴ a) Bock, H.; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 385. b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. In *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; pp 1–32.

³⁵ a) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1892, 270, 267–335. (b) Cheron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 10106.



Esquema 9. Mecanismo alternativo por adição do ácido carboxílico seguido da inserção do isocianeto antes do rearranjo de Mumm.

O questionamento sobre qual dessas duas propostas mecanísticas é a correta levou Fleurat-Lessard e colaboradores, em 2012, a realizarem um estudo computacional com um modelo realístico, usando reagentes substituídos com grupo metila e comparando metanol (polar prótico) e tolueno (aprótico) como solventes da reação de Ugi. Como na proposta mecanística de Ugi a imina é ativada pela transferência de um próton, formando o íon imínio, também foi investigado o mecanismo envolvendo esse íon.³⁶

O estudo teórico desse trabalho demonstra que apenas um caminho mecanístico pode ser considerado válido. A formação do imidato (aduto α) é vinculada ao íon nitrílio, observado na proposta de Ugi, e não ao hemiaminal. Assim, a inserção do isocianeto envolve primeiro a fragmentação do hemiaminal em íon imínio depois a adição do isocianeto.

Analisando os perfis de energia plausíveis para a reação de Ugi em metanol e tolueno (Figura 6), observou-se que nos dois solventes, a reação inicia com a formação da imina (2'), que é estabilizada pela interação com o hidrogênio do ácido acético (3'). Em seguida, é formado o complexo 4' com o isocianeto, que logo interage formando a ligação carbono-carbono, enquanto o hidrogênio do ácido é transferido para o nitrogênio. Apenas para o metanol é observado o par íon nitrílio-íon carboxilato 5' (já que ele não é estável para solventes apolares), que rapidamente se transforma no imidato 6'. Este, em seguida, sofre o rearranjo de Mumm.

³⁶ Cheron, N.; Ramozzi, R.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.

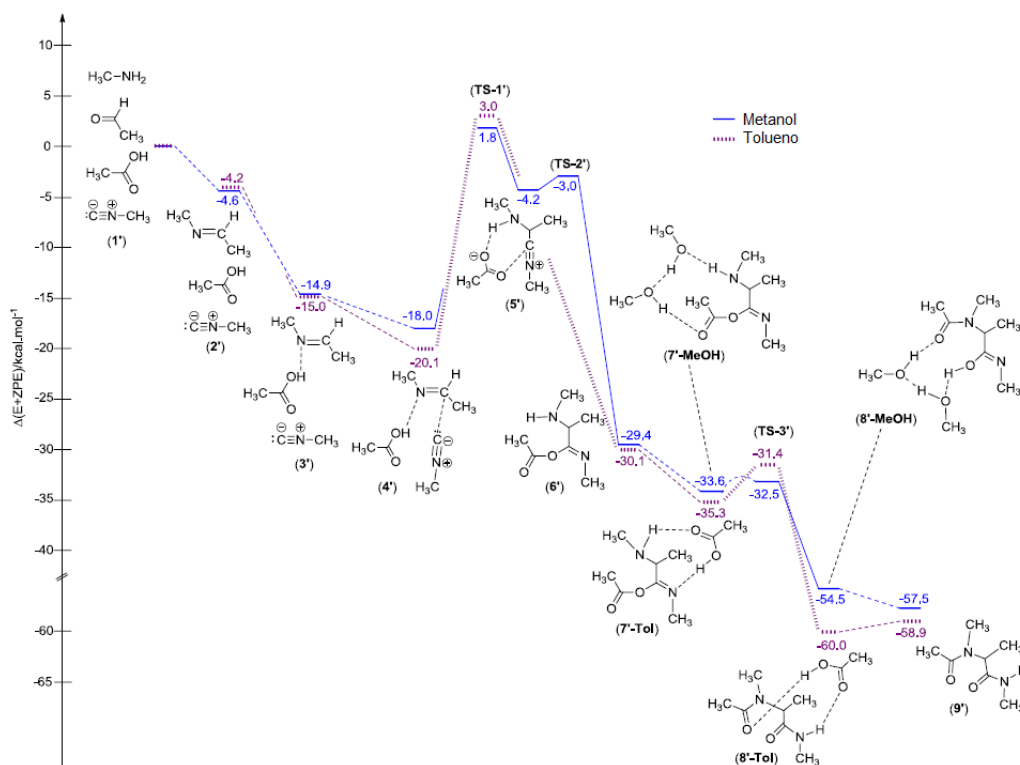
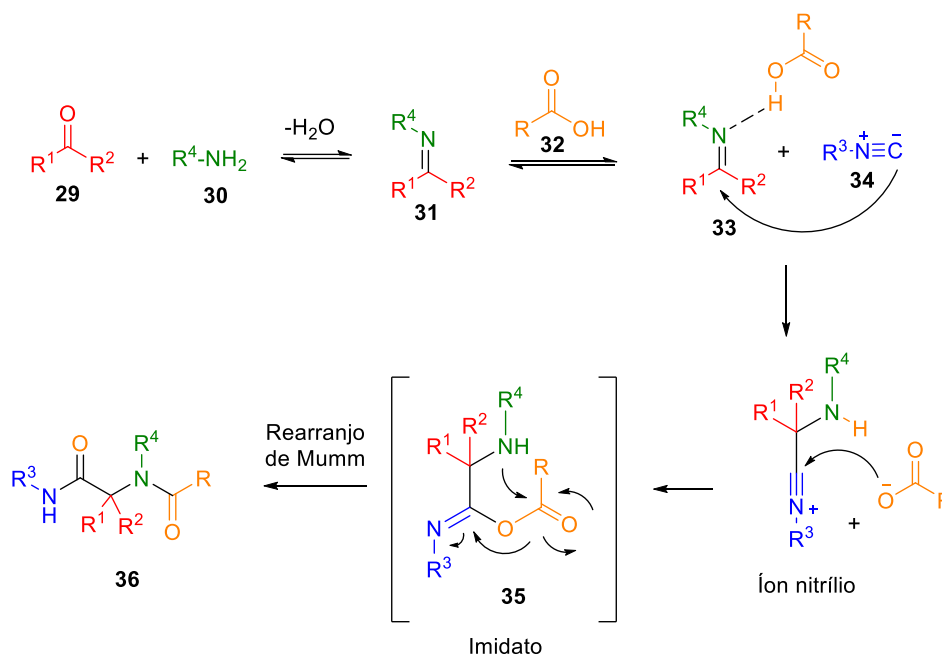


Figura 6. Perfil energético da reação de Ugi em metanol e tolueno.³⁶

É interessante ressaltar, nesse perfil energético obtido, que a transferência do hidrogênio do ácido para a imina ocorre antes da inserção do isocianeto, mas não é observada a formação do íon imínio separadamente. Portanto, o mecanismo computacional retratado não está de acordo com a proposta de Ugi, já que não envolve o intermediário íon imínio em nenhum dos solventes analisados, além de relatar um mecanismo não iônico em tolueno.

Informações importantes que esse estudo mecanístico computacional apresenta é que a etapa determinante da reação é a adição do isocianeto, e a energia de ativação dessa etapa é menor para o metanol do que para o tolueno, sugerindo que a reação é mais eficiente em solventes próticos. Outros dados relevantes são que a formação do íon nitrílio não ocorre através de um equilíbrio e a formação do imidato (aduto α) não é reversível, indicando que é possível controlar a estereoquímica (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo proposto baseado nos cálculos teóricos, onde as etapas finais não são equilíbrios e não ocorre a formação do íon imino.³⁶

Esses trabalhos descritos anteriormente fizeram estudos mecanísticos para a reação de Ugi a partir de cálculos computacionais, mas dois trabalhos publicados recentemente investigaram o mecanismo da reação de Ugi experimentalmente através da espectrometria de massa de ionização por eletrospray (ESI-MS(/MS)).

Neto e colaboradores³⁷ usaram reagentes marcados com carga (um ácido carboxílico e uma amina) para favorecer a detecção. Foram realizados três estudos. No primeiro monitoramento, a reação foi realizada sem o uso de reagentes marcados, no qual só foi detectado a imina ativada. No segundo, foi usado o ácido carboxílico marcado com carga, onde só foram observados os sinais referentes à imina e ao produto. No terceiro monitoramento, utilizando a amina marcada com carga, foi possível detectar a imina na forma neutra e a detecção do íon nitrílio levemente carregado.

Já Angelis e colaboradores³⁸ acreditam que a presença de um componente iônico em cada estado de transição ou intermediário pode alterar a termodinâmica e cinética da reação e por isso desenvolveram condições de reação selecionadas desprovidas de qualquer carga para o estudo mecanístico, que permitiu que todos os intermediários fossem capturados e caracterizados por ESI-MS/MS. Como a vida do íon nitrílio não é longa o suficiente para que ele seja detectado, ou seja, após ser formado, ele imediatamente sofre o ataque do íon carboxilato, decidiu-se monitorar a reação substituindo o ácido carboxílico por HCl e utilizando um solvente menos nucleofílico (acetonitrila). Dessa forma foi possível detectar o íon nitrílio. Ao adicionar o ácido carboxílico ao meio reacional, observou-se o produto.

³⁷ Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D.; *Chem. Commun.* **2014**, 50, 338.

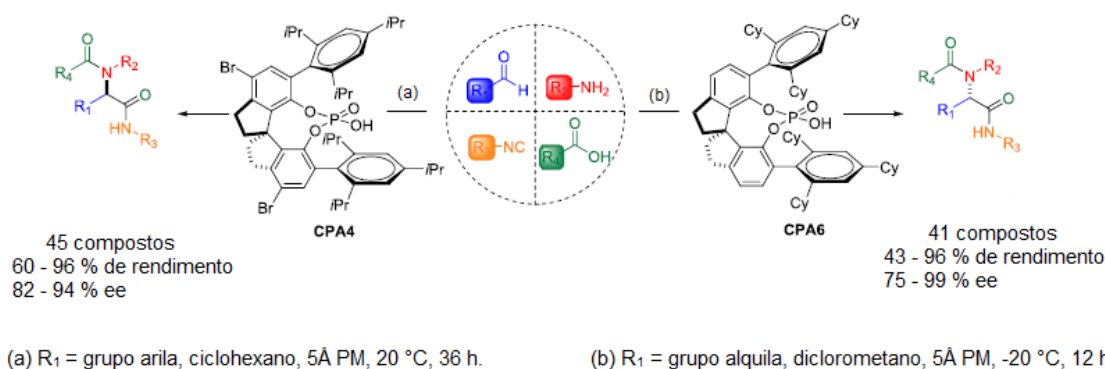
³⁸ Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7087.

Os dois trabalhos chegaram à mesma conclusão, apoiando a proposta mecanística original de Ugi e colaboradores (Esquema 8), já que intermediários cruciais foram evidenciados, como o íon nitrílio, e não foi detectado o intermediário hemiaminal formado pela adição do ácido carboxílico à imina (Esquema 9).³⁷

As diversas vantagens relacionadas à reação de Ugi fazem com que ela seja bastante atrativa na síntese orgânica. Entretanto, o controle da estereoquímica é até hoje um grande desafio,³⁹ sendo um dos principais problemas na aplicação dessas reações na síntese de fármacos e na síntese total de produtos naturais, já que estes exigem, em sua maioria, uma configuração específica e as reações de Ugi geram produtos racêmicos.

Com o intuito de avançar nessa área, Tan e colaboradores realizaram um trabalho inovador onde eles descreveram uma reação de Ugi enantiosseletiva usando derivados de ácido fosfórico quirais como catalisadores.⁴⁰ A relevância desse trabalho é que foram feitos estudos experimentais e computacionais para ajudar a estabelecer ainda mais o mecanismo da reação e com isso a origem da sua estereosseletividade.

Nos estudos experimentais, foram sintetizadas 86 α -acilaminoamidas com rendimentos bons e excessos enantioméricos excelentes. As reações foram divididas em duas classes, uma usando aldeídos alifáticos e outra aldeídos aromáticos, nas quais foram estabelecidas condições experimentais diferentes para cada uma delas (Esquema 11).



Esquema 11. Reação de Ugi enantiosseletiva catalisada por ácidos fosfóricos quirais.³³

No estudo computacional, foram realizados cálculos de DFT (density functional theory), que forneceram um mecanismo catalítico detalhado. Os perfis de energia livre geraram quatro estados de transição chaves combinados com os catalisadores CPAs, que destacam a propriedade bifuncional do ácido fosfórico quiral (CPA) - Figura 7. Essa propriedade desempenha uma importante função na geração do heterodímero formado com o ácido carboxílico, que é responsável pela ativação da imina para a adição α do isocianeto (estado de transição com menor barreira de energia **ET-1**), além de ser responsável pelo controle da enantiosseletividade e favorecer o rearranjo de Mumm.

³⁹ Wang, Q.; Wang, D. X.; Wang, M. X.; Zhu, J. P.; *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290.

⁴⁰ Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Houk, K. N.; Tan, B.; *Science* **2018**, *361*, eaas8707.

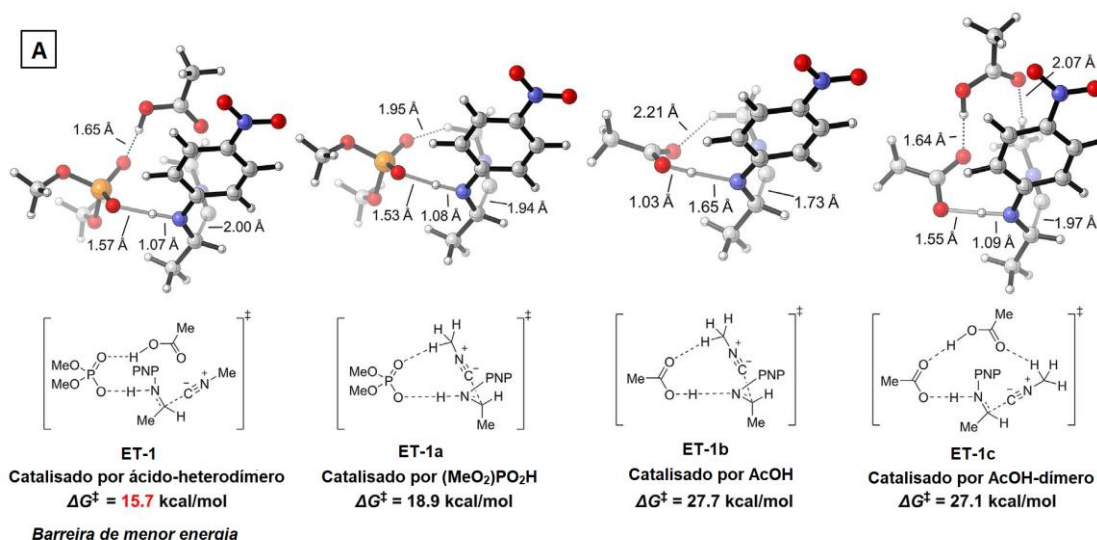


Figura 7. Estruturas dos estados de transição otimizados (DFT) e energias computadas para a adição nucleofílica do isocianeto na imina. As barreiras são relativas à imina, isocianeto e dímero ácido.⁴⁰

No perfil de energia livre calculado para a reação (Figura 8), a interação do ácido fosfórico **1''** com o ácido acético **2''** forma um heterodímero relativamente estável **3''**, que em contato com a imina leva ao heterotrímero **5''**. A imina ativada sofre o ataque nucleofílico do isocianeto **6''** para formar o intermediário íon nitrílio **7''** via **ET-1** (etapa determinante da reação). O **ET-1** tem a menor barreira de energia quando comparado com os estados de transição dos combinados só com o ácido fórmico (**ET-1a**), só com o ácido acético (**ET-1b**) e com o dímero do ácido acético, comprovando que o heterodímero ácido carboxílico-CPA melhora o desempenho da reação (Figura 7).

Em seguida ocorre o ataque do carboxilato via **ET-2** para formar rapidamente o imidato **8''**. Por fim, o ácido fosfórico **1''** promove o rearranjo de Mumm, via **ET-3**, levando ao produto desejado **14''** e regenerando o catalisador. **ET-3** tem uma barreira de energia menor do que a primeira etapa da reação, onde é formada uma ligação carbono-carbono (**ET-1**). Essa diferença de energia entre esses dois estados de transição tem um papel importante na estereoquímica da reação, já que a enantioseletividade pode ser determinada pelo rearranjo de Mumm.

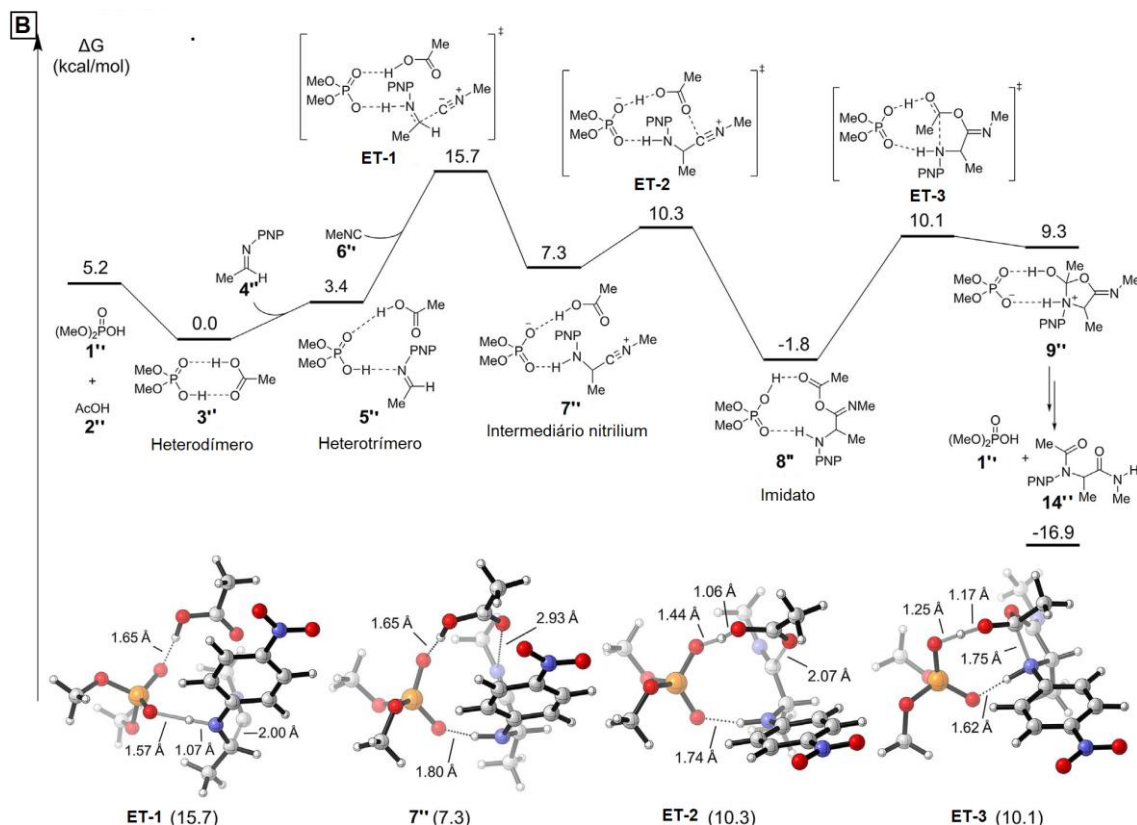


Figura 8. Perfil energético do mecanismo da reação de Ugi catalisada por ácido fosfórico.⁴⁰

Esse estudo, em conjunto com os trabalhos publicados anteriormente sobre o mecanismo da reação de Ugi são de extrema importância, já que o desenvolvimento de metodologias eficientes está associado à compreensão do mecanismo e com os ajustes dos parâmetros associados com as condições experimentais, como solvente, temperatura, proporção dos reagentes, dentre outros.

Observando seus componentes da reação de Ugi individualmente, os ácidos carboxílicos podem ser substituídos por uma variedade de compostos, incluindo azidas⁴¹ e fenóis⁴². Os isocianetos também podem ser variados livremente, mas a maioria deles precisa ser preparada antes do uso e às vezes isso pode ser demorado. As aminas geralmente não representam um problema, exceto a amônia em certas situações, e os aldeídos não têm restrições específicas. Por outro lado, a própria reação de Ugi já apresentou alguns desafios para a comunidade científica e a maioria deles foi abordada com sucesso. Um dos maiores desafios já enfrentados foi o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva dessa reação, que só foi alcançada em 2018.⁴⁰

⁴¹ a) Ugi, I.; Bodesheim, F.; *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2797; b) Gunawan, S.; Hulme, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6036.

⁴² a) El Kaim, L.; Grimaud, L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7749; b) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8175; c) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.

As reações de Ugi têm sido usadas como etapa chave na síntese de moléculas mais complexas, como macrociclos⁴³ e produtos naturais.⁴⁴ Por muitos anos, não era possível realizar as reações Ugi-amônia, mas agora algumas metodologias parcialmente eficientes superaram esse problema.⁴⁵ Curiosamente, a única limitação significativa dessa reação parece ser o uso concomitante de formaldeído e amônia, dois de seus componentes mais simples. Na verdade, até agora não houve uma única metodologia para atingir esse objetivo. Por esse motivo, pode ser considerado o patinho feio nas reações de Ugi.

As aminas primárias são a escolha mais comum para as U-4CRs, levando a uma ampla variedade de peptídeos *N*-alquilados. As aminas secundárias também podem ser usadas, produzindo α -aminoamidas.⁴⁶ O problema surge quando são necessárias amidas não alquiladas. A melhor estratégia para fornecer produtos contendo ligações amida NH livres é usar amônia como o componente amina da reação. Por exemplo, alguns alvos farmacologicamente ativos incluem ligações amida NH livres em sua estrutura, como os produtos naturais Epoxomicina⁴⁷ e os medicamentos comercializados Carfilzomibe⁴⁸ e Bortezomibe.⁴⁹

Embora algumas reações de Ugi-amônia tenham sido relatadas,⁴⁵ esses trabalhos descrevem a formação de misturas complexas com subprodutos substanciais, resultando em baixos rendimentos do composto desejado (o produto sendo obtido apenas como o produto secundário ou em pequenas quantidades).^{45h} Devido à importância desta classe de U-4CRs, estudos recentes, como o trabalho de Hebach e Kazmaier, investigaram as possíveis reações laterais que podem ocorrer, levando à observação de que, dependendo das condições experimentais (razão relativa dos componentes, nucleofilicidade do solvente e tipo do aldeídos), um acoplamento de seis componentes é favorecido em relação à U-4RC.⁵⁰

Nesse trabalho, foi estudada a reação de Ugi usando isobutiraldeído, isocianoacetato de metila e sal de amônio do ácido benzóico em metanol. Quando os três reagentes foram usados na proporção 1:1:1 o acoplamento de seis componentes foi favorecido, levando ao produto secundário **C**, como principal produto da reação (Esquema 12 – Rota A). Neste aduto, duas moléculas de aldeído são incorporadas, bem como uma molécula de solvente. Por sua

⁴³ a) Barreto, A. F. S.; Andrade, C. K. Z.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 906; b) Abdelraheem, E. M. M.; Khaksar, S.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuscik, J.; Shaabani, S.; Domling, A.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1441.

⁴⁴ Toure, B. B.; Hall, D. G.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.

⁴⁵ (a) A. V. Gulevich, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878–7885. (b) M. J. Thompson, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084–7093. (c) W. M. Seganish, A. Bercovici, G. D. Ho, H. J. J. Loozen, C. M. Timmers, D. Tulshian, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 903–905. (d) J. Isaacson, C. B. Gilley, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3913–3916. (e) A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, 2784–2788. (f) P. Patil, M. Haan, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuscik, A. Dömling, *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 170–175. (g) P. Patil, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuscik, A. Dömling, *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 343–350. (h) L. Moni, M. Denißen, G. Valentini, T. J. J. Müller, R. Riva, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 753–762.

⁴⁶ Tron, G. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1849.

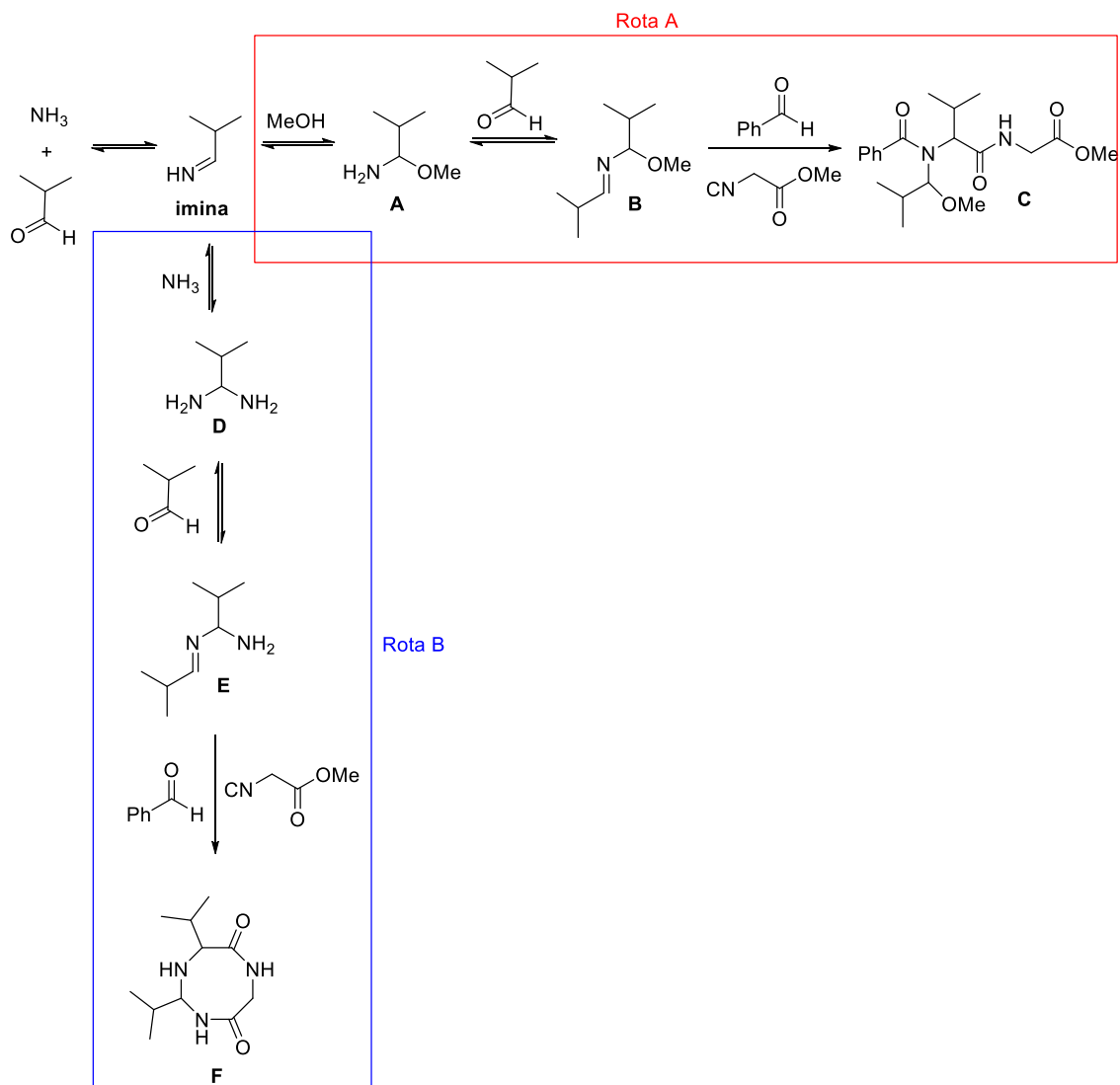
⁴⁷ L. Meng, L.; Mohan, R.; Kwok, B. H. B.; Eloffsson, M.; Sin, N.; Crews, C. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10403.

⁴⁸ Halford, B.; *Chem. Eng. News* **2012**, *90*, 34.

⁴⁹ Curran, M. P.; McKeage, K.; *Drugs* **2009**, *69*, 859.

⁵⁰ (a) Kazmaier, U.; Hebach, C.; *Synlett* **2003**, 1591. (b) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C.; *Synlett* **2005**, 757.

vez, quando se mudou a proporção do aldeído e sal de amônio para 1:1,2, o acoplamento de seis componentes não ocorreu. Em vez disso, foi formado o produto cíclico **F** (Esquema 12 – Rota B). Outro fator estudado neste trabalho foi substituir o metanol por um solvente menos nucleofílico, o 2,2,2-trifluoroetanol. Nesse caso, o acoplamento de seis componentes também não ocorreu e foi possível isolar o produto da Ugi como o principal produto da reação.



Esquema 12. Reações laterais que ocorrem quando é usado amônia como um dos componentes da reação de Ugi.

A imina formada na primeira etapa não reage diretamente com o isocianeto, mas com outro nucleófilo (metanol – rota A ou amônia – rota B). Então, o intermediário do tipo semiaminal reage com uma segunda molécula de aldeído. Nas duas reações laterais descritas, o ataque nucleofílico na imina, seguido da formação de uma segunda imina são as etapas centrais.

Outros estudos também mostraram que os problemas nas reações de Ugi-amônia podem ser superados pelo emprego de aldeídos estereoquimicamente impedidos.^{45b,51} No entanto, isso torna o uso de formaldeído quase impossível para este tipo de reação. A melhor alternativa parece ser o uso de aminas protegidas como substituto da amônia, o que requer desproteção subsequente, aumentando o número de etapas da rota sintética.⁵² Devido a todos os problemas associados ao uso de amônia em reações de Ugi, e uma vez que não há exemplo de sucesso descritos na literatura do uso concomitante de amônia e formaldeído nessas reações, o desenvolvimento de uma metodologia adequada é desejável.

Cada vez mais as reações multicomponentes estão ganhando espaço como ferramentas nas estratégias utilizadas para identificar e selecionar mais rapidamente novos compostos ativos biologicamente (*hits*) e na geração de novas entidades químicas (*leads*). Vários trabalhos recentes mostram, mais especificamente, a reação multicomponente de Ugi sendo empregada para desenvolver uma biblioteca codificada em DNA⁵³, levando à rápida criação de diversidade molecular, sendo empregada na síntese de moléculas com função de ligante (*Linker*) na bioconjugação⁵⁴ e na tecnologia de grameamento peptídico (*peptide stapling*)⁵⁵, técnicas que oferecem uma melhor possibilidade de ajustar a atividade e as propriedades farmacológicas do possível fármaco.

O uso de acervos de moléculas pequenas sintetizadas pela química combinatória codificada em DNA é uma técnica de triagem que está cada vez mais ganhando espaço no meio científico e na indústria farmacêutica, sendo muito utilizada na pesquisa por *hits*, e tem como objetivo acelerar o processo de descoberta de medicamentos.⁵⁶ Essa tecnologia envolve a conjugação de pequenas moléculas orgânicas com fragmentos curtos de DNA que servem como códigos de barras de identificação.

Um dos problemas da síntese de bibliotecas codificadas em DNA é que geralmente as reações são realizadas em solução e um requisito é o uso de co-solventes aquosos compatíveis com o DNA.⁵⁷ Uma solução para esse problema é realizar a síntese em fase sólida. Uma das reações que podem ser realizadas utilizando essa abordagem são as reações multicomponentes de Ugi. Essas reações produzem peptídeos e peptidomiméticos, utilizando quatro materiais de partida de fácil acesso (ácidos carboxílicos, aldeídos, aminas e isocianetos), que podem estar funcionalizados levando ao rápido desenvolvimento de acervos de moléculas com grande diversidade.

⁵¹ Floyd, D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M.; *Synlett* **1998**, 6, 637.

⁵² a) Kunz, H.; Pfrenge, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651. b) K. Sung, K.; Chen, F. L.; Huang, P. C.; *Synlett* **2006**, 16, 2667. c) Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Domling, A.; *Org. Lett.* **2013**, 15, 639.

⁵³ Kunig, V. B. K.; Ehr, C.; Domling, A.; Brunschweiger, A.; *Org. Lett.* **2019**, 18, 7238.

⁵⁴ Ramos-Tomillero, I.; Perez-Chacon, G.; Somovilla-Crespo, B.; Sanchez-Madrid, F.; Cuevas, C.; Zapata, J. M.; Domínguez, J. M.; Rodríguez, H.; Albericio, F.; *ACS Omega* **2020**, 5, 7424.

⁵⁵ Ricardo, M. G.; Ali, A. M.; Plewka, J.; Surmiak, E.; Labuzek, B.; Neochoritis, C. G.; Atmaj, J.; Skalniak, L.; Zhang, R.; Holak, T. A.; Groves, M.; Rivera, D. G.; Dömling, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5235.

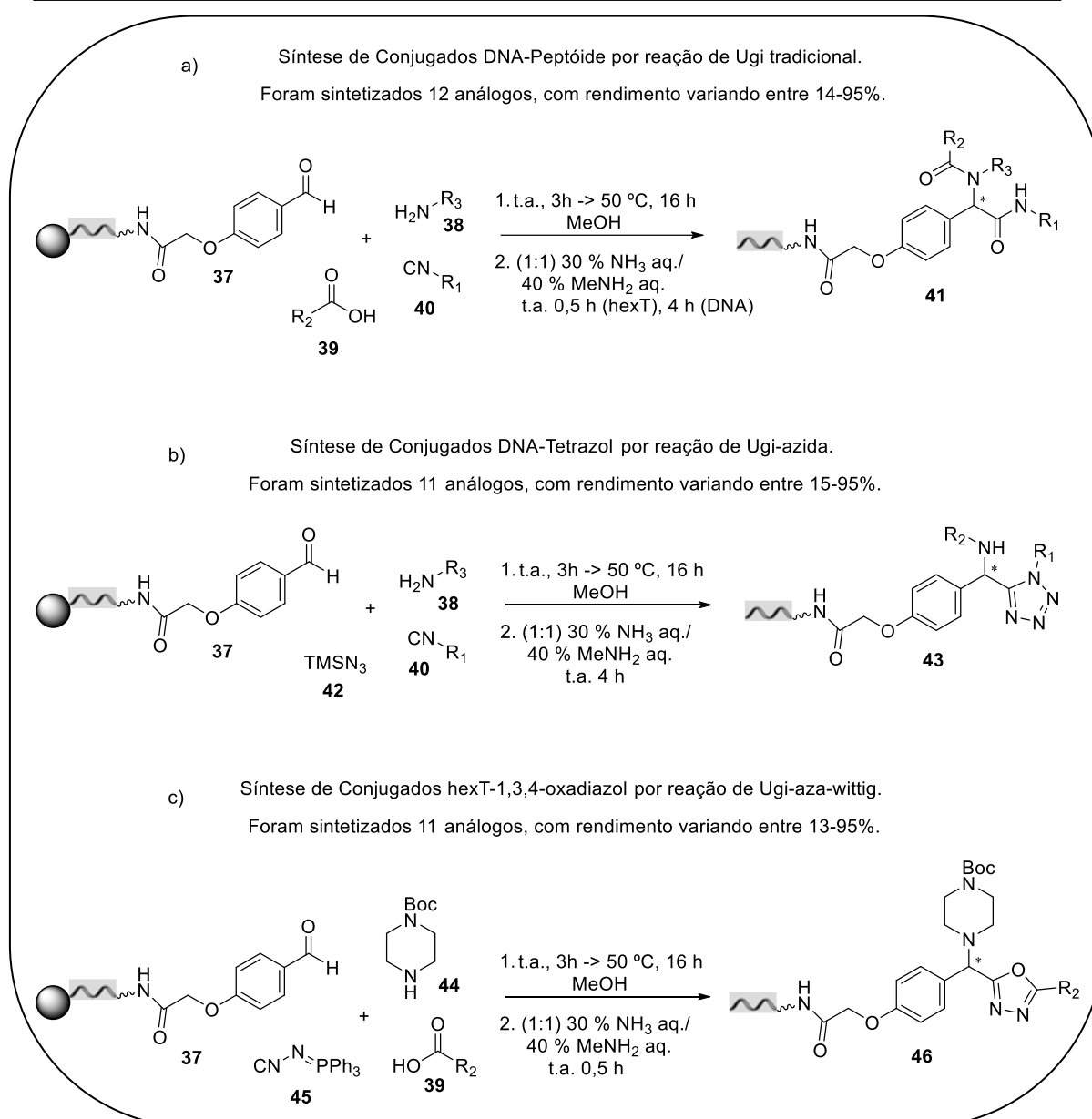
⁵⁶ a) Brenner, S.; Lerner, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, 89, 5381. b) Goodnow, R. A., Jr; Dumelin, C. E.; Keefe, A. D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, 16, 131.

⁵⁷ a) Malone, M. L.; Paegel, B. M. *ACS Comb. Sci.* **2016**, 18, 182. b) Tian, X.; Basarab, G. S.; Selmi, N.; Kogej, T.; Zhang, Y.; Clark, M.; Goodnow, R. A., Jr. *MedChemComm* **2016**, 7, 1316. c) Fan, L.; Davie, C. P. *ChemBioChem* **2017**, 18, 843.

A partir disso, Brunschweiler e colaboradores⁵³ investigaram a compatibilidade de quatro reações multicomponentes de isocianeto, sendo três delas variações de reações de Ugi (reação de Ugi quatro componentes tradicional, reação de Ugi-azida e reação de Ugi-aza-Wittig) com a estratégia de conjugação com código de barras de DNA suportadas em fase sólida.

As reações foram conduzidas com o aldeído funcionalizado e foram variados os outros componentes das reações. Foram testadas duas abordagens, uma utilizando o aldeído conjugado diretamente com código de barras do DNA e outra com o aldeído conjugado com o adaptador DNA-hexatimidina (hexT), que tolera melhor as condições experimentais mais rigorosas. As reações foram realizadas em duas etapas, envolvendo condições experimentais brandas.

Paras as reações quatro componentes de Ugi tradicional (Esquema 13a) e Ugi-azida (Esquema 13b), o produto foi formado com boa conversão e sem degradar o DNA, utilizando o aldeído conjugado diretamente com o código de barras do DNA. Já para a reação de Ugi-aza-Wittig (Esquema 13c), foi necessário utilizar a estratégia com o adaptador hexT, devido à clivagem concomitante de bases purinas do produto formado. Os resultados obtidos foram promissores, mostrando a importância da química das reações multicomponentes de isocianeto como recurso na síntese de bibliotecas codificadas com DNA. Esse trabalho traz uma nova e importante aplicação das reações de Ugi.



Esquema 13. Três variações da reação de Ugi realizadas no trabalho.⁵³

Um exemplo bastante atual de aplicação da reação de Ugi como recurso em estratégias sintéticas modernas é na síntese de ligantes (*linkers*) para bioconjugação, técnica que gera unidades moleculares com aplicação em numerosos campos variando de medicamentos até materiais.

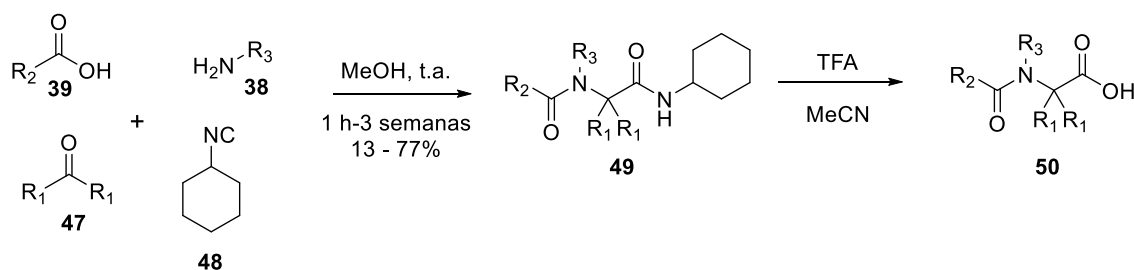
Bioconjugação é uma estratégia química para formar uma ligação covalente estável entre diferentes substratos, onde pelo menos um deles é uma biomolécula modificada sinteticamente. Essas biomoléculas podem ter diversas funcionalidades, como determinação da biodistribuição de proteínas e a entrega de medicamentos às células-alvo.⁵⁸ Essa estratégia

⁵⁸ a) Kalia, J.; Raines, R. T.; *Curr Org Chem.* **2010**, *14*, 138. b) Stephanopoulos, N.; Francis, M. B.; *Nature Chemical Biology.* **2011**, *7*, 876.

é uma abordagem fundamental para o desenvolvimento de novas entidades moleculares com aplicação na nova geração de fármacos direcionados.

Um exemplo de bioconjugação é o conjugado anticorpo-droga (ACD), que são compostos formados pela ligação entre anticorpos monoclonais (mAbs) e medicamentos biologicamente ativos, através de ligantes químicos com ligações lábeis. Esse tipo de drogas biofarmacêuticas projetadas podem ser utilizadas no tratamento de câncer e, diferente da quimioterapia, elas têm como objetivo atingir e matar células tumorais, poupando células saudáveis.⁵⁹ O ligante é a porção desses compostos que mais pode variar e influenciar as características (solubilidade, polaridade) e propriedades (farmacocinéticas, potência) dos conjugados anticorpo-droga.

Ligantes baseados em dipeptídeos, como os adutos obtidos através da reação de Ugi, mostraram resultados promissores em termos de especificidade e toxicidade quando comparados com outros ligantes lábeis.⁶⁰ Com isso, Albericio e colaboradores, em 2020 desenvolveram ligantes estáveis com base em dipeptídeos *N*-alquilados α,α -dialquila para bioconjugação, com foco particular em conjugados anticorpo-droga.⁵⁴ Esses ligantes foram obtidos em cinco etapas, onde a etapa chave foi uma reação de Ugi (Esquema 14), em que foram sintetizados 15 compostos, com rendimentos variando entre 13-77%. O grande grau de versatilidade proveniente dessa reação, já que é possível variar os grupos R de seus quatro componentes, obtendo-se assim um acervo diversificado em apenas uma etapa, permitiu a obtenção de ligantes bifuncionais versáteis para bioconjugação.

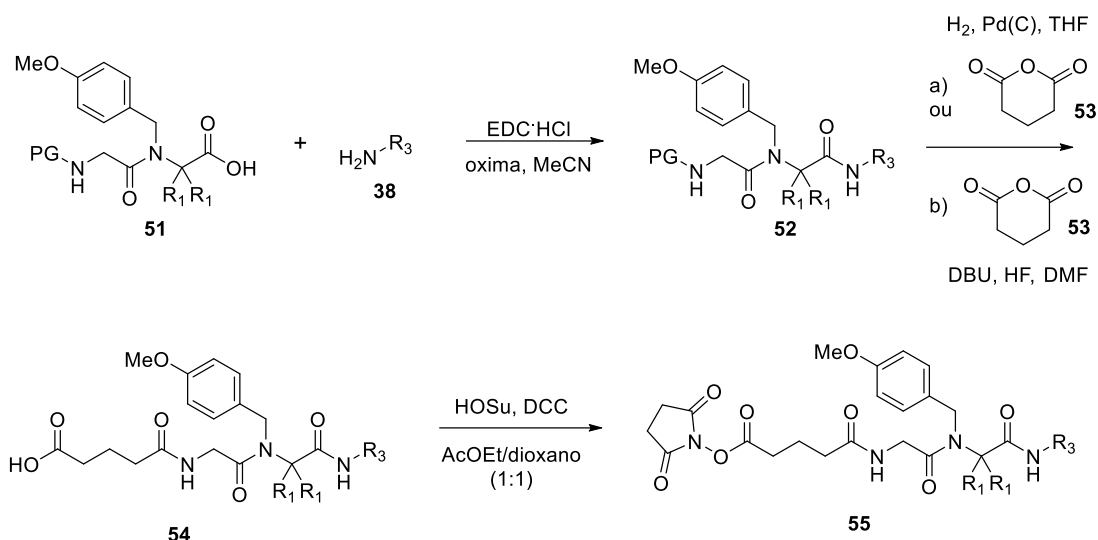


Esquema 14. Reação de Ugi, seguida da reação de acidólise da amida C-terminal.⁵⁴

Como apenas alguns compostos foram isolados quantitativamente na reação de acidólise da amida C-terminal, o resto do estudo foi seguido apenas para esses compostos. As etapas seguintes envolvem a adição de diversas aminas, como modelos de medicamentos, ao ácido carboxílico, usando condições padrões de acoplamento. Em seguida, eliminação simultânea do grupo protetor e acilação com um anidrido simétrico em uma reação one-pot produziu um ácido carboxílico livre disponível para bioconjugação (Esquema 15).

⁵⁹ Hess, C.; Venetz, D.; Neri, D.; *Medchemcomm* **2014**, *5*, 408.

⁶⁰ Doronina, S. O.; Toki, B. E.; Torgov, M. Y.; Mendelsohn, B. A.; Cerveny, C. G.; Chace, D. F.; DeBlanc, R. L.; Gearing, R. P.; Bovee, T. D.; Siegall, C. B.; *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 778.



Esquema 15. Bifuncionalização dos ligantes e ativação com *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) para bioconjugação.⁵⁴

Um método de conjugação foi testado para demonstrar a eficiência do ligante, onde um novo conjugado citotóxico anticorpo-droga foi preparado usando um dos ligantes obtidos pela reação de Ugi (Figura 9) e foi testado contra células cancerígenas HER2. Os estudos de viabilidade celular mostraram especificidade em relação às linhas celulares HER2-positivas, confirmando assim a utilidade dos adutos de Ugi para preparar novos ligantes para conjugação.

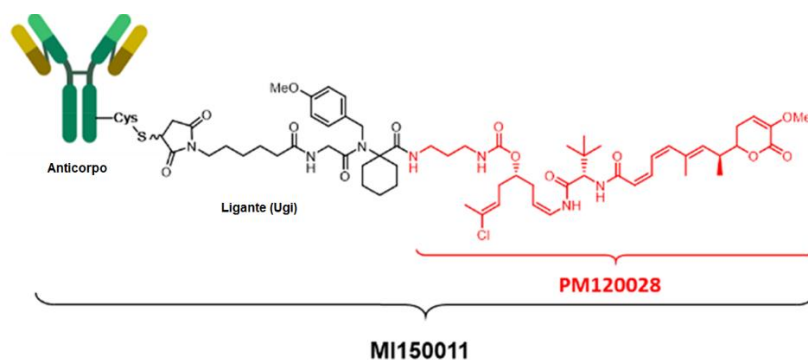


Figura 9. Conjugado citotóxico anticorpo-droga (PM120028 é a droga) preparado usando um dos ligantes obtidos pela reação de Ugi.⁵⁴

Outra aplicação atual da reação de Ugi é na tecnologia de grampeamento peptídico (*peptide stapling*), na qual as cadeias laterais de dois resíduos de aminoácidos, separadas ao longo da sequência, são reticuladas para restringir peptídeos curtos tipicamente em uma conformação α -helicoidal (Figura 10).⁶¹ O grampo é formado por ligações covalentes entre esses resíduos de aminoácidos, formando um macrociclo peptídico. Essa estratégia de grampeamento de peptídeos é usada para melhorar o desempenho farmacológico dos

⁶¹ a) Walensky, L. D.; Bird, G. H.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6275. b) Lau, Y. H.; Andrade, P.; Wu, Y.; Spring, D. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 91.

peptídeos, aumentando a afinidade de ligação a um alvo específico,⁶² além de produzir peptídeos proteoliticamente estáveis,⁶³ ou seja seguros contra o processo de degradação por enzimas e permeáveis às células.⁶⁴

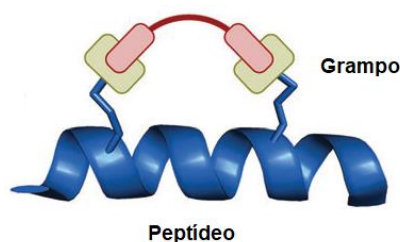


Figura 10. Exemplo de grampeamento peptídico.

Domling e colaboradores demonstraram que o grampeamento baseado na macrociclização por reação multicomponente de Ugi é uma estratégia rápida e eficaz para o desenvolvimento de peptídeos α -helicoidais com ação antagonista dupla dos homólogos MDM2 e MDMX ligados ao supressor crítico de tumores, p53.⁵⁵ Além da facilidade em gerar uma grande diversidade de grampos, também é possível obter rapidamente estruturas complexas com várias novas ligações covalentes em uma etapa sintética, usando as reações de Ugi como estratégia na técnica de grampeamento peptídico.

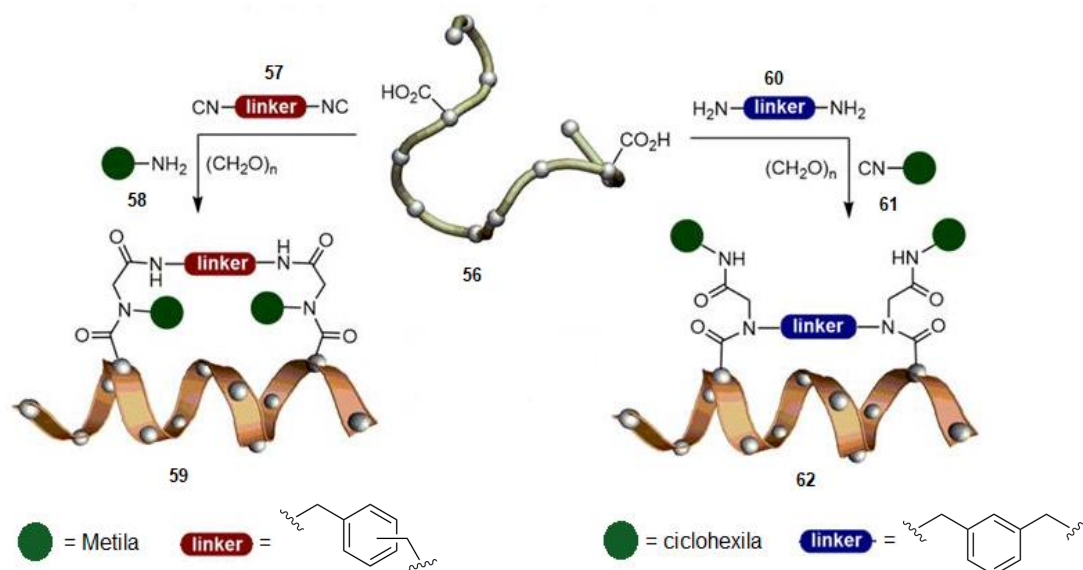
Nesse trabalho, foi usado um análogo otimizado da sequência original da proteína p53, previamente relatado, contendo dois ácidos carboxílicos em sua estrutura.⁶⁵ Foram usadas duas combinações diferentes de macrociclização por reação multicomponente de Ugi: diácido carboxílico/diamina e diácido carboxílico/diisocianeto, com dois equivalentes dos outros dois componentes da reação (Esquema 16). Foram obtidos seis compostos com rendimentos moderados.

⁶² Hill, T. A.; Shepherd, N. E.; Diness, F.; Fairlie, D. P.; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 13020. b) Pelay-Gimeno, M.; Glas, A.; Koch, O.; Grossmann, T. N.; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 8896.

⁶³ Yang, P. Y.; Zou, H.; Lee, C.; Muppidi, A.; Chao, E.; Fu, Q.; Luo, X.; Wang, D.; Schultz, P. G.; Shen, W.; *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3218.

⁶⁴ Sakagami, K.; Masuda, T.; Kawano, K.; Futaki, S.; *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 1332.

⁶⁵ Chang, Y. S.; Graves, B.; Guerlavais, V.; Tovar, C.; Packman, K.; To, K. H.; Olson, K. A.; Kesavan, K.; Gangurde, P.; Mukherjee, A.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 3445.



Esquema 16. Síntese de peptídeos grameados através da macroclicação por reação multicomponente de Ugi, usando dois peptídeos contendo Asp e Glu. Condição experimental: MeOH, t.a., 72 h.⁵⁵

A atividade dos compostos foi testada, onde três deles apresentaram atividade inibitória maior que outras moléculas reportadas na literatura. Além disso, esses compostos foram co-cristalizados com MDM2 para elucidar seus modos de interação. Essa análise demonstrou a participação do ligante hidrofóbico e das ligações amidas presentes nos grampos, obtidos na reação de Ugi, no processo de interação, corroborando para a importância dessas reações multicomponentes nessa metodologia para desenvolver moléculas com melhor desempenho farmacológico.

A reação de Ugi é um método eficiente para a síntese de peptídeos e peptidomiméticos⁶⁶. Essa reação destaca-se como uma ferramenta importante na química combinatória, para sintetizar moléculas com potenciais atividades farmacológicas, como visto nos trabalhos citados anteriormente, e tem sido aplicada na química medicinal, não só para a preparação de acervos de moléculas, mas também para a síntese total de moléculas complexas, como por exemplo, produtos naturais.

As reações de Ugi são utilizadas como etapa chave na síntese total de produtos naturais desde a década de 1980. Joullié e colaboradores, em 1980, sintetizaram o antibiótico furanomicina (Figura 11) usando essa reação multicomponente⁶⁷ e Ugi, em 1982, relatou uma abordagem altamente convergente na síntese do antibiótico penicilina (Figura 11), utilizando

⁶⁶ (a) Armin, A.; Mohammadnejad, M.; Balalaie, S.; Gross, J. H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 887. (b) Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Sokolova, N. V.; Mironov, A. V.; Balenkova, E. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445. (c) Kazmaier, U.; Persch, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5442. (d) Socha, A. M.; Tan, N. Y.; LaPlante, K. L.; Sello, J. K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7193. (e) Wu, J.; Li, H.; Cao, S.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1070. (f) Ackermann, S.; Lerchen, H. G.; Häbich, D.; Ullrich, A.; Kazmaier, U.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1652. (g) Samarasingharedy, M.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104.

⁶⁷ Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullié, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505.

duas RMCs (reação de Asinger e de Ugi).⁶⁸ Mas, apesar do seu grande benefício, elas não eram utilizadas com muita frequência. Apenas nos últimos anos que o número de trabalhos aumentou significativamente.

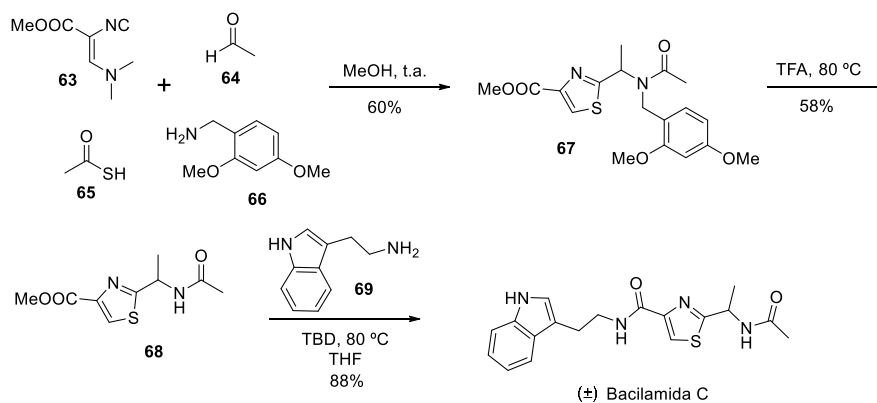


Figura 11. Estruturas de dois produtos naturais sintetizados utilizando reação de Ugi como etapa chave na síntese total.^{67,68}

Existem diversos exemplos mais modernos de trabalhos que mostram a aplicação da reação de Ugi na síntese total de produtos naturais. Dömling e colaboradores, em 2010, descreveram a primeira síntese total da bacilamida C, contendo apenas três etapas, onde a etapa chave é uma reação multicomponente de Ugi-tiazol (Esquema 17).⁶⁹ Também foram sintetizados diversos de seus derivados, com o propósito de identificar as propriedades químicas importantes para a atividade biológica, além de realizar um estudo SAR para ajudar a aperfeiçoar o potencial farmacológico dessa classe de compostos, e assim obter moléculas com atividade melhorada.

Os produtos naturais bacilamida A e C e microbiaeratina foram recentemente relatados e estão associados com diversas atividades biológicas, incluindo algicida e antibacteriana. Eles são isolados a partir de diferentes fontes, incluindo a *Bacillus* sp. SE-1, que é obtida durante o final da floração da *C. polykrikoides*, uma espécie de alga relacionada às marés vermelhas.

Na primeira etapa dessa síntese total, foi obtido o fragmento chave (**67**) da Bacilamida C, através da reação multicomponente de Ugi usando materiais de partida comerciais: o isocianeto de Schollkopf **63**, o acetaldeído **64**, o ácido tioacético **65** e a 2,4-dimetoxibenzilamina **66** (Esquema 17). As duas etapas remanescentes envolveram uma desproteção e uma amidação.

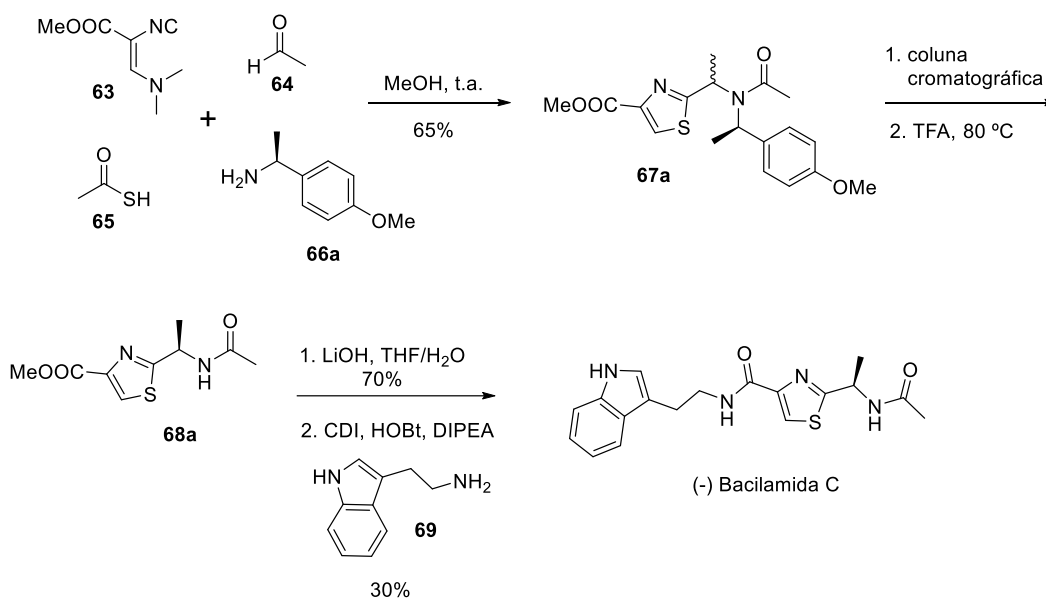


Esquema 17. Síntese racêmica do produto natural Bacilamida C.⁶⁹

⁶⁸ Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810.

⁶⁹ Wang, W.; Joyner, S.; Khoury, K. A. S.; Dömling, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 529.

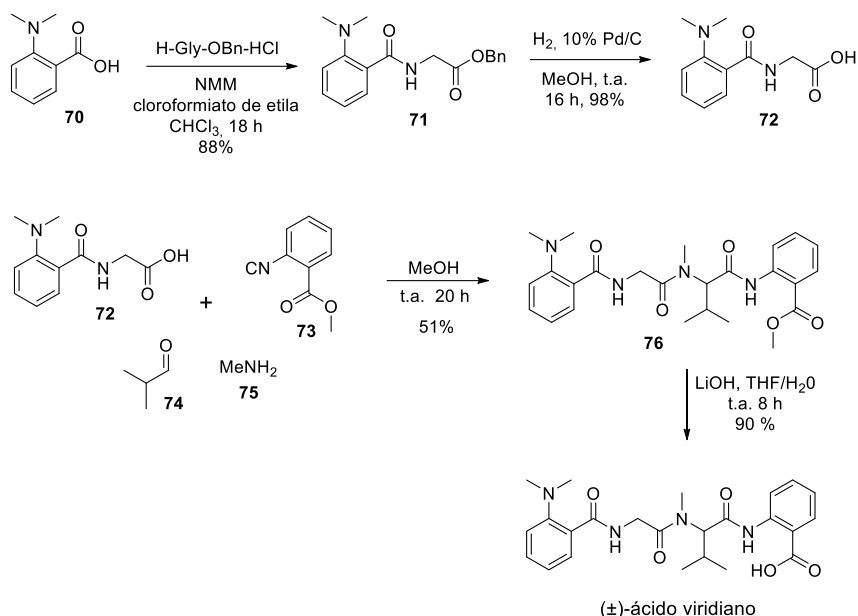
A Bacilamida C racêmica foi obtida com rendimento global de 30%. Também foi obtido o composto alvo estereosseletivo, ao introduzir na síntese a amina primária quiral (*R*)-1-(4-metoxifenil)etilamina **66a**, na reação de Ugi-tiazol. Essa reação forneceu uma mistura 1:1 dos dois diaestereoisômeros em 65% de rendimento, onde estes foram separados por coluna cromatográfica convencional. Na etapa seguinte de clivagem do auxiliar quiral, obteve-se a amida (*R*)-**68a**, sem racemização (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese total da (-)-Bacilamida C, usando a amina quiral **66a** na reação de Ugi-tiazol.³⁷

Outro exemplo onde a reação de Ugi é a etapa chave na síntese total de produtos naturais é no trabalho de Wessjohann e colaboradores, em 2012, em que eles desenvolveram uma rota com quatro etapas para a síntese total do (\pm)-ácido viridíco, onde a etapa chave é uma reação multicomponente de Ugi.⁷⁰ Os quatro componentes empregados na reação de Ugi foram o dipeptídeo **72** (sintetizado previamente), como o componente ácido carboxílico, o isocianeto **73**, o isobutiraldeído **74** e a metilamina **75** (Esquema 19). Além do produto natural racêmico, foi sintetizado um acervo de análogos para realizar um estudo SAR.

⁷⁰ Neves Filho, R. A. W.; Stark, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2085.



Esquema 19. Síntese do produto natural (±)-ácido viridíco e do ácido carboxílico **72**, usando reação de Ugi.⁷⁰

O ácido Viridíco é um tetrapeptídeo produzido por vários fungos do gênero *Penicillium*.²¹ Ele foi isolado de duas fontes distintas, do *P. viridicatum* Westling⁷² e das culturas do *P. nordicum* cultivados em queijo. Os extratos brutos dessas culturas exibiram uma citotoxicidade acentuada em um ensaio realizado em linhas de células não reveladas.⁷¹ Devido à baixa quantidade de material isolado das fontes naturais, a real atividade biológica desse composto não era conhecida e tudo que se sabia a seu respeito era fruto de especulações. Com isso, surgiu a necessidade de se desenvolver uma rota sintética que viabilizasse a síntese total do ácido viridíco.

A outra rota sintética relatada tinha um número maior de etapas (seis etapas) do que a rota descrita acima (Esquema 19), envolvia o acoplamento de diversos peptídeos e o rendimento global foi de apenas 20%.⁷² Um ponto positivo é que ela forneceu o produto opticamente puro, enquanto a rota envolvendo a reação de Ugi gerou a mistura racêmica. Contudo, os testes biológicos contra a linha de bactérias *Aliivibrio fischeri* mostraram que o produto natural *N*-metilado tem atividade independente do centro.

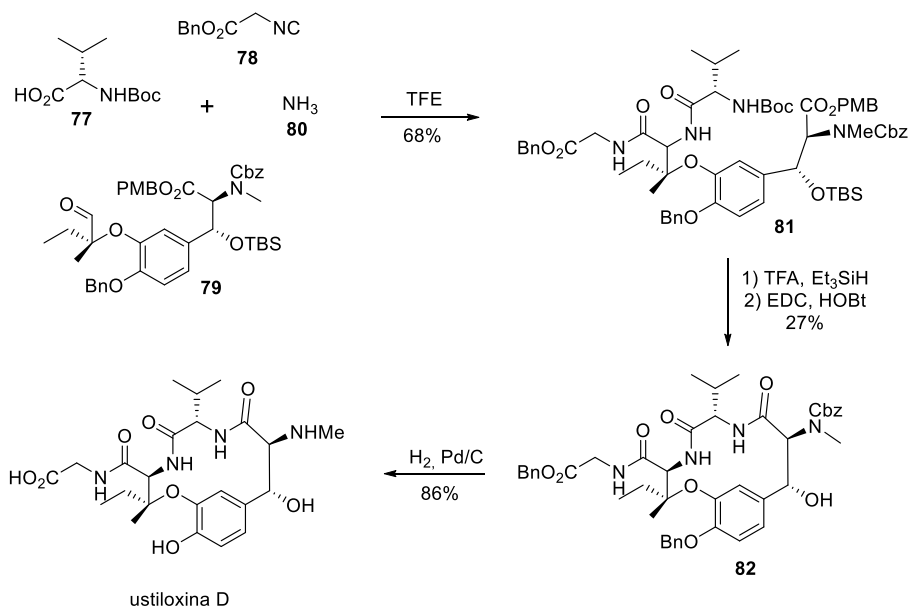
Outra aplicação de destaque da reação de Ugi na síntese de produtos naturais está descrita no trabalho de Hutton e colaboradores, de 2015, onde eles realizaram a síntese total do peptídeo cíclico ustiloxina D, a partir de uma rota sintética onde o composto **81** é o fragmento chave para a obtenção do macrociclo final de treze membros e foi sintetizado em apenas uma etapa através de uma reação de Ugi, utilizando amônia como um dos quatro componentes (Esquema 21).⁷³ As ustiloxinas são uma família de peptídeos cíclicos isolados a partir do fungo *Ustilagoidea virens*. Eles são potentes agentes antimetabólicos, ou seja,

⁷¹ Larsen, T. O.; Gareis, M.; Frisvad, J. C.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6148.

⁷² Holzapfel, C. W.; Koekemoer, J. M.; van Dyk, M. S.; *S. Afr. J. Chem.* **1986**, *39*, 75.

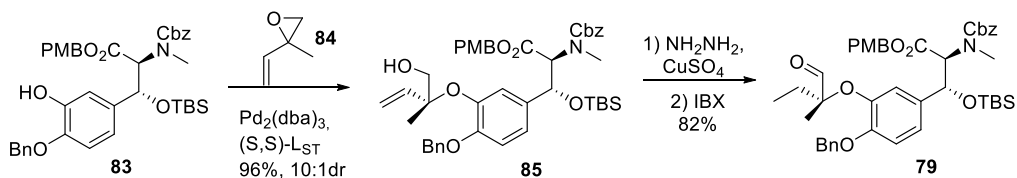
⁷³ Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831.

impedem a realização da mitose, podendo assim, impedir a proliferação das células cancerosas. Essa potente atividade biológica, juntamente com suas estruturas interessantes, levaram a numerosas estratégias para a síntese total desses compostos.



Esquema 20. Rota sintética do produto natural ustiloxina D.⁷³

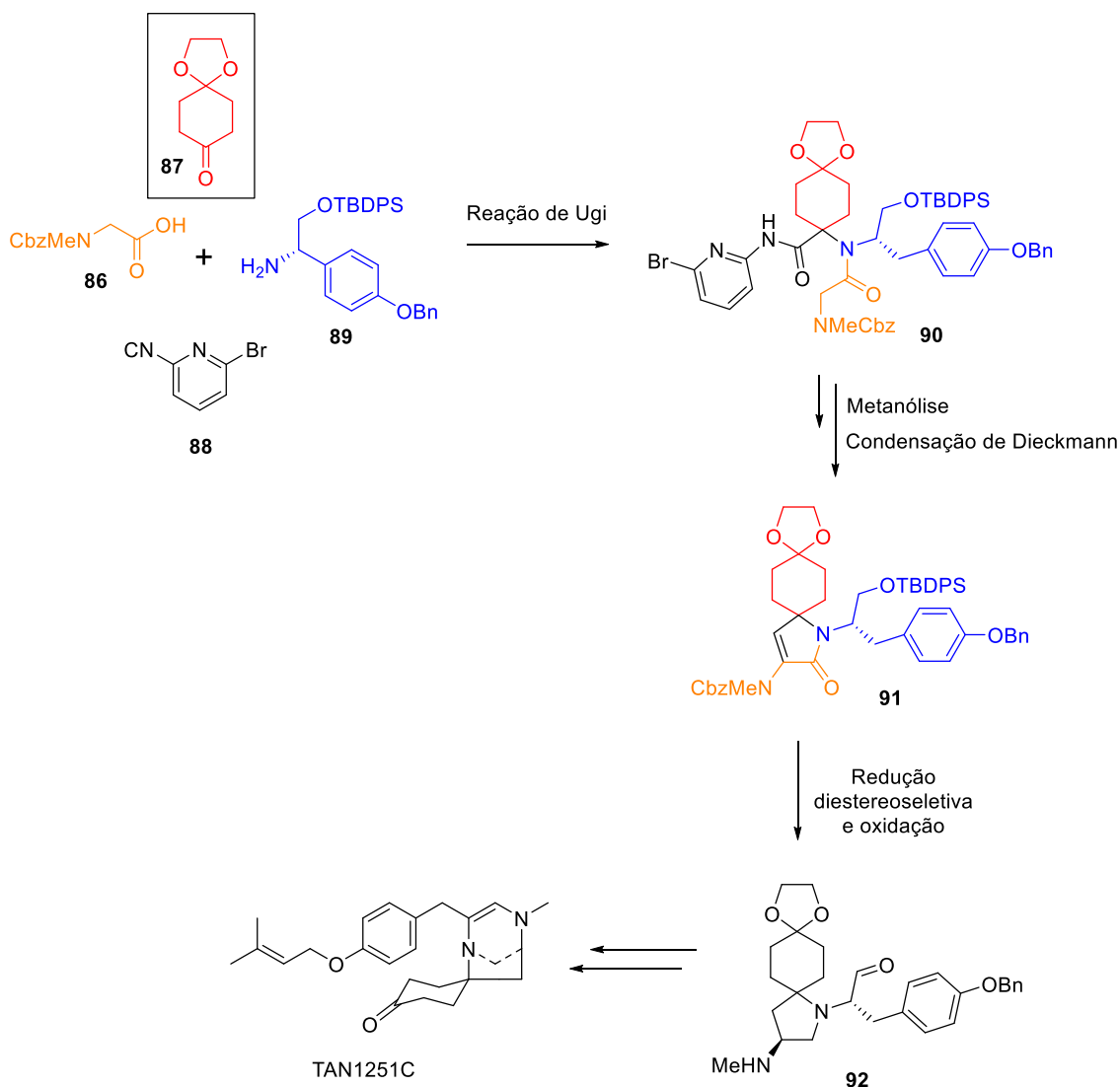
O aldeído **79** é o principal fragmento desse produto natural e é um dos quatro componentes da reação de Ugi. Ele foi sintetizado usando como base o composto **83** (Esquema 21), que já havia sido previamente obtido por Joullié e colaboradores, que relataram a primeira síntese total para a ustiloxina D.⁷⁴ Após a síntese desse aldeído e a otimização das condições experimentais para a reação empregando amônia, a reação de Ugi foi realizada usando, além do aldeído **79** e amônia (**80**), o isocianeto **78** e a *N*-Boc-valina **77**. A ustiloxina D foi obtida com rendimento global de 14%. Em comparação com outras rotas já existentes, essa teve um pequeno aumento no rendimento global e o produto final foi obtido em menos etapas.



Esquema 21. Síntese do aldeído **79**, usado na reação de Ugi.⁷³

⁷⁴ (a) Cao, B.; Park, H.; Joullié, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 520. (b) Li, P.; Evans, C. D.; Wu, Y.; Cao, B.; Hamel, E.; Joullié, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2351.

Kan e colaboradores, em 2017, realizaram a síntese total do produto natural TAN1251C, empregando a reação de Ugi e a condensação de Dieckmann como etapas-chave.⁷⁵ A síntese estereosseletiva foi realizada a partir da cetona **87** em treze etapas com um rendimento global de 5,2% (Esquema 22). O interesse na síntese total desse produto natural, não só por Kan, quanto por diversos outros grupos, existe desde que os quatro compostos denominados TAN1251A-D foram isolados de uma cultura de *Penicillium thomii* RA-89. Suas estruturas únicas possuem grande potencial como agentes antiespasmódicos ou antiúlcera.

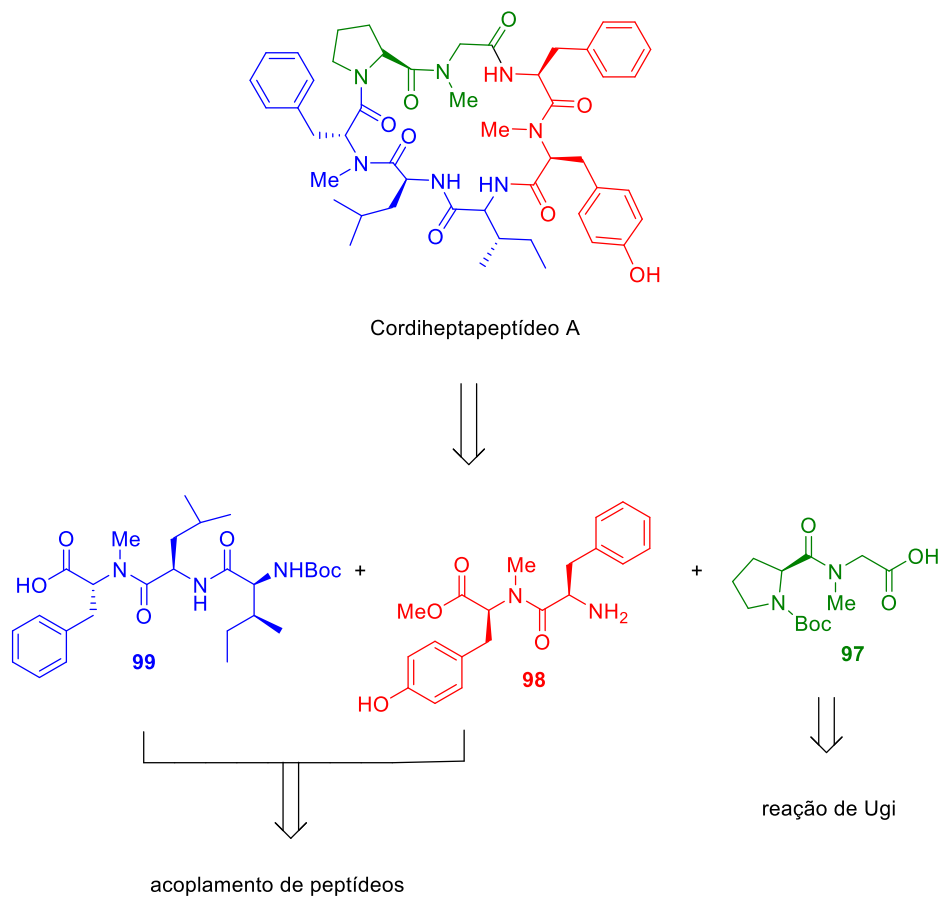


Esquema 22. Síntese total do produto natural TAN1251C.⁷⁵

Recentemente, Wessjohann e colaboradores descreveram a primeira síntese total do Cordiheptapeptídeo A, um produto natural isolado de fungos patogênicos de insetos do gênero *Cordyceps*, a partir de uma estratégia combinando o acoplamento de peptídeos e a reação

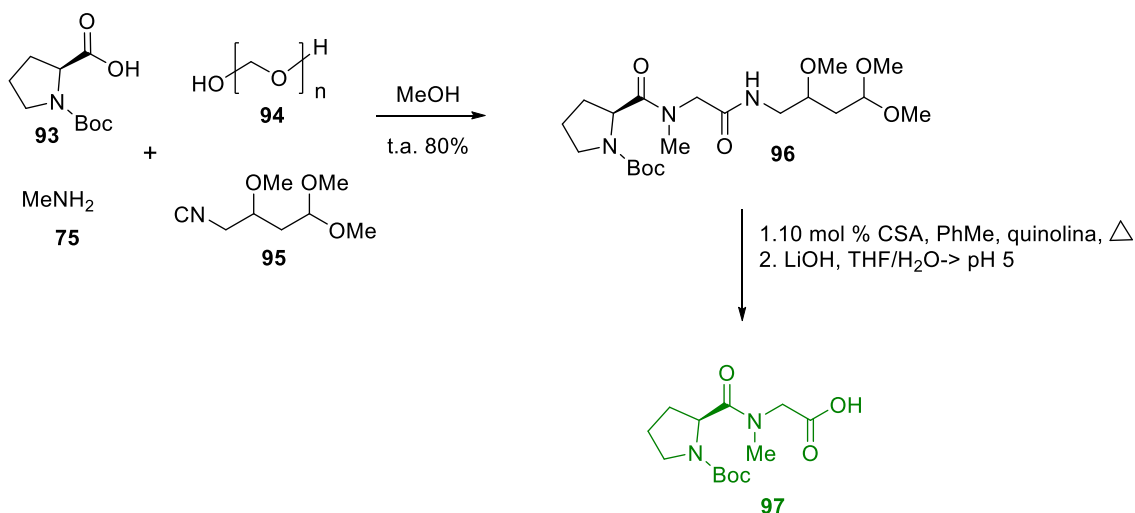
⁷⁵ Nagasaka, Y.; Shintaku, S.; Matsumura, K.; Masuda, A.; Asakawa, T.; Inai, M.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Ishikawa, Y.; Kan, T.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3839.

quatro componentes de Ugi.⁷⁶ A rota sintética usada envolveu a síntese do peptídeo linear e depois sua ciclização. O peptídeo linear foi dividido em três fragmentos (Esquema 23), onde dois deles foram obtidos através de protocolos padrões de acoplamento de aminoácidos (**99** e **98**) e o terceiro (**97**) através de uma rota com três etapas, dentre elas a reação de Ugi da Boc-prolina **93**, metilamina **75**, paraformaldeído **94** e do isocianeto conversível 4-isocianopermetilbuta-1,1,1-triol **96** (Esquema 24).



Esquema 23. Retrossíntese do Cordiheptapeptídeo A.⁷⁶

⁷⁶ Puentes, A. R.; Neves Filho, R. A. W.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *Synlett* **2017**, 28, 1971.



Esquema 24. Síntese do fragmento **97** via reação de Ugi.⁷⁶

Inicialmente, os peptídeos **98** e **99** foram acoplados entre si e o produto dessa reação foi acoplado ao composto **97**. Mas a ciclização desse peptídeo linear se mostrou ineficaz. Com isso, mudou-se a ordem de acoplamento dos três fragmentos. Primeiramente, foram acoplados o peptídeo **98** ao fragmento **97**, e em seguida o produto obtido foi acoplado ao peptídeo **99**. Após hidrólise e remoção do grupo protetor Boc, foi feita a ciclização, obtendo-se assim o produto natural desejado com 30% de rendimento global.

O exemplo mais recente da reação de Ugi sendo empregada na síntese total de um produto natural está relatado no trabalho de Ichikawa e colaboradores, onde a primeira síntese total do produto natural marinho Exigurina foi concluída em treze etapas, a partir da (+)-mentona.⁷⁷ Essa síntese total foi baseada em um estudo previamente realizado por esse mesmo grupo, onde foi sintetizado um análogo simplificado desse produto natural.⁷⁸ Com isso, as condições experimentais já haviam sido estabelecidas, faltando apenas a síntese do isocianeto, que foi realizada nesse novo trabalho.

Em 2003, a (-)-10-epi-axisonitrila-3 **104** e a Exigurina (Figura 12) foram isoladas juntas da esponja marinha *Geodia esigua*.⁷⁹ A estrutura inédita da Exigurina, em que uma unidade terpeno e uma unidade sarcosina (*N*-metilglicina) estão conectadas por uma amida, pode ser obtida através da reação de Ugi. Como esses dois compostos foram encontrados no mesmo organismo marinho, surgiu a hipótese de que essa isonitrila seja um precursor na biossíntese da Exigurina, levantando perguntas sobre a origem metabólica desse produto natural, o que os levou a propor a hipótese de que a Exigurina pode ser gerada nos organismos marinhos através da rota Biosintética, até agora não reconhecida, que envolve a reação de Ugi.

⁷⁷ Hosokawa, S.; Nakanishi, K.; Udagawa, Y.; Maeda, M.; Sato, S.; Nakano, K.; Masuda, T.; Ichikawa, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 687.

⁷⁸ Ichikawa, Y.; Saito, K.; Mimura, R.; Kitamori, A.; Matsukawa, A.; Ikeda, A.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K.; *Heterocycles* **2016**, *92*, 1040.

⁷⁹ Uy, M. M.; Ohta, S.; Yanai, M.; Ohta, E.; Hirata, T.; Ikegami, S.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 731.

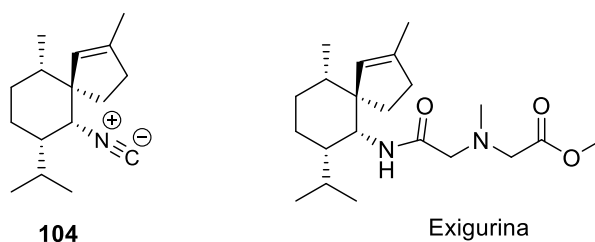
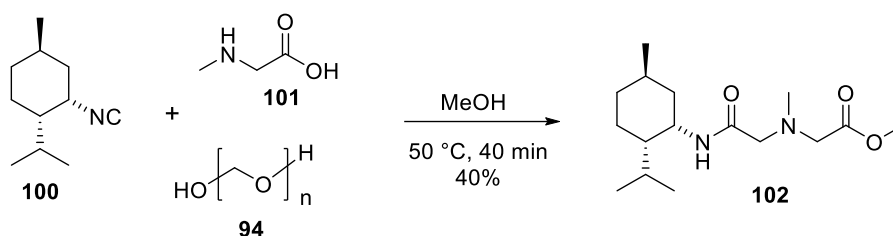


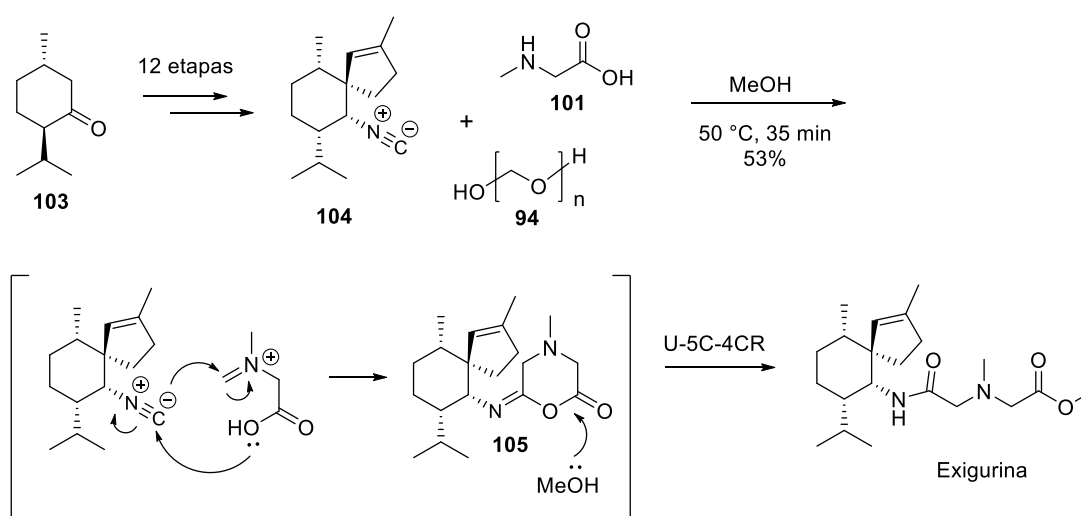
Figura 12. Estruturas da (-)-10-epi-axisonitrila-3 **104** e da Exigurina.

No trabalho inicial publicado em 2016,⁷⁸ foi feito um estudo para identificar as melhores condições experimentais usando inicialmente o *t*-butilisocianeto e em seguida usando um terpeno simplificado (**100**), análogo à (-)-10-episonitrila-3 isolada, como componente isocianeto da reação (Esquema 25). Essa síntese é baseada na reação de Ugi 5 centros – 4 componentes. Essa Ugi modificada tem como um de seus componentes um aminoácido bifuncional.



Esquema 25. Síntese do análogo simplificado da Exigurina.⁷⁸

Com as condições experimentais para a reação de Ugi estabelecidas e o produto natural (-)-10-episonitrila-3 sintetizado com sucesso a partir da (+)-mentona, foi obtida então a Exigurina (Esquema 26). O resultado desse trabalho ajudou a esclarecer o questionamento sobre a rota biossintética desse produto natural. Aparentemente, a reação de Ugi não está restrita apenas a síntese orgânica, podendo ser uma das estratégias da natureza para expandir a diversidade de produtos naturais.

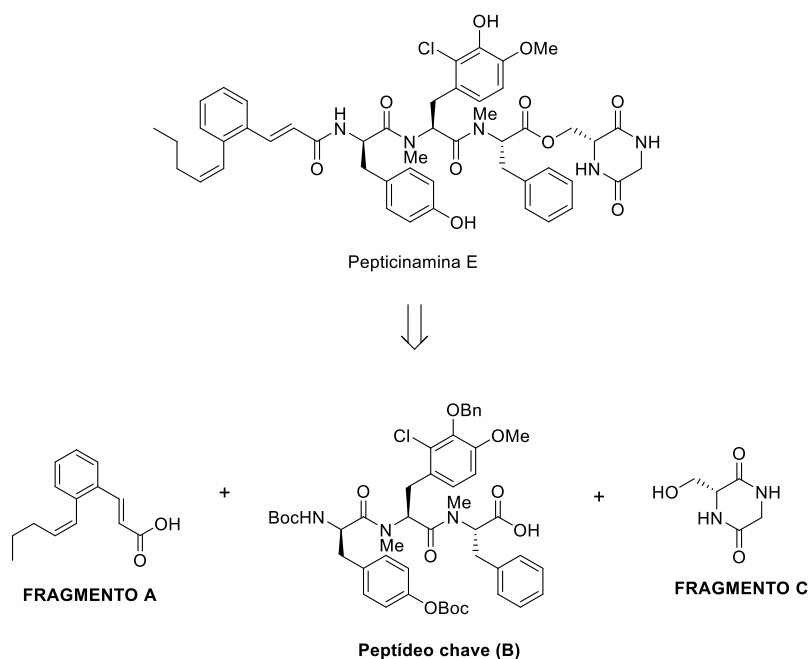


Esquema 26. Síntese total da Exigurina.⁷⁷

Os trabalhos descritos destacam a utilidade das reações de Ugi-4C para a síntese orientada de produtos naturais e seus derivados. Essa estratégia fornece muitas vezes sínteses totais com número reduzido de etapas e rendimentos globais melhores. Mesmo com essas vantagens não se encontra uma quantidade elevada de exemplos utilizando a reação de Ugi na síntese total de produtos naturais. Isso se deve ao fato de que a reação de Ugi leva a uma classe de produtos específica. Então, normalmente é utilizada em peptídeos ou peptidomiméticos (depsipeptídeos e peptóides) naturais ou sintéticos, o que restringe as opções de compostos em que essa estratégia pode ser aplicada.

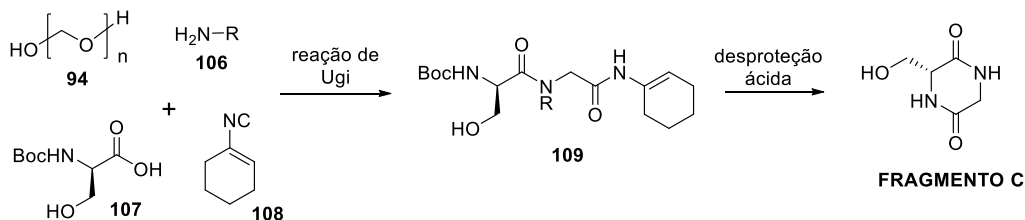
2. Objetivos

Sintetizar o peptídeo chave (**B**) e análogos simplificados, através de uma reação de Ugi (U-4CR) e utilizá-los na síntese total do produto natural Pepticinamina E (potencial agente antitumoral) e seus análogos simplificados por meio do acoplamento desses peptídeos a outros dois fragmentos (**A** e **C**), que também são alvos sintéticos nesse trabalho.



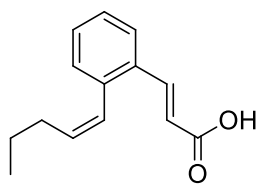
Esquema 27. Retrossíntese da Pepticinamina E, utilizando o peptídeo (B) como composto chave para sua obtenção.

Sintetizar a 3-hidroximetil-2,5-dicetopiperazina (fragmento C) por meio de uma reação de Ugi utilizando o protocolo Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC), utilizando *N*-aminoácidos protegidos com Boc e isocianetos conversíveis como substratos da reação de Ugi (Esquema 28).



Esquema 28. Protocolo Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC).

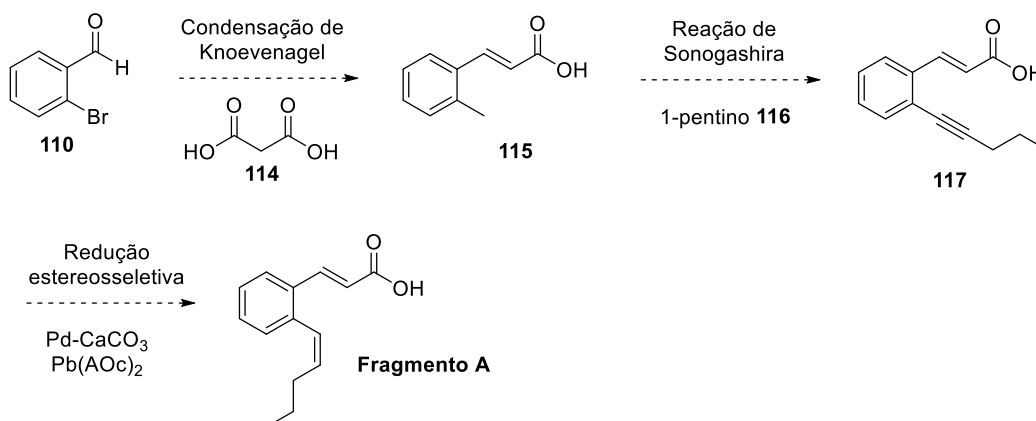
3.1 Síntese do fragmento A



FRAGMENTO A

A rota sintética proposta para a obtenção do fragmento A envolve três etapas, partindo do 2-bromo-benzaldeído **110** comercial. A primeira etapa foi proposta com base em uma condensação de Knoevenagel desse aldeído com o ácido malônico **114**, seguida de uma reação de Sonogashira para formar uma ligação carbono-carbono entre o 1-pentino **116** (alcino terminal) e o ácido 2-bromocinâmico **115** obtido (haleta de arila), finalizando com a redução estereosseletiva da ligação tripla usando o catalisador de Lindlar para gerar o isômero *Z* na ligação dupla formada (Esquema 30).

O catalisador de Lindlar é um catalisador heterogêneo, que consiste em 5% em peso de paládio suportado em carbonato de cálcio poroso ou sulfato de bário, tratado (envenenado) com várias formas de chumbo. Pequena quantidade de quinolina geralmente é adicionada à mistura reacional para desativar estrategicamente sítios de absorção do paládio. Esse catalisador é bastante utilizado em síntese orgânica na hidrogenação de compostos acetilênicos, levando à redução estereosseletiva do alceno, que ocorre via adição *sin* dos hidrogênios gerando o respectivo alceno na configuração *Z*.⁸⁰

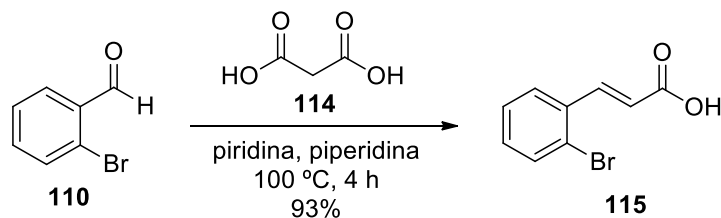


Esquema 30. Proposta sintética para a obtenção do fragmento A.

A primeira etapa proposta foi realizada com sucesso seguindo o procedimento já descrito na literatura,¹⁷ em que o ácido 2-bromocinâmico **115** foi obtido com alto grau de pureza, sem necessidade de purificação e com rendimento excelente de 93% (Esquema 31). Analisando o espectro de RMN ¹H (Figura 13) foi possível comprovar que o produto foi obtido.

⁸⁰ (a) García-Mota, M.; Gómez-Díaz, J.; Novell-Leruth, G.; Vargas-Fuentes, C.; Bellarosa, L.; Bridier, B.; Pérez-Ramírez, J.; López, N.; *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 663. (b) Vilé, G.; Almora-Barrios, N.; Mitchell, S.; López, N.; Pérez-Ramírez, J.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5926.

As principais evidências foram o desaparecimento do sinal do hidrogênio do aldeído (em aproximadamente 10 ppm) e a presença dos dois dupletos em 8,02 e 6,45 ppm, referentes aos hidrogênios da ligação dupla conjugada com o ácido carboxílico. A estereoquímica da ligação dupla foi confirmada como *E* pelo valor da constante de acoplamento ($J = 15,0$ Hz) dos dois dupletos em 8,02 e 6,45 ppm.



Esquema 31. Síntese do ácido 2-bromocinâmico **115**.

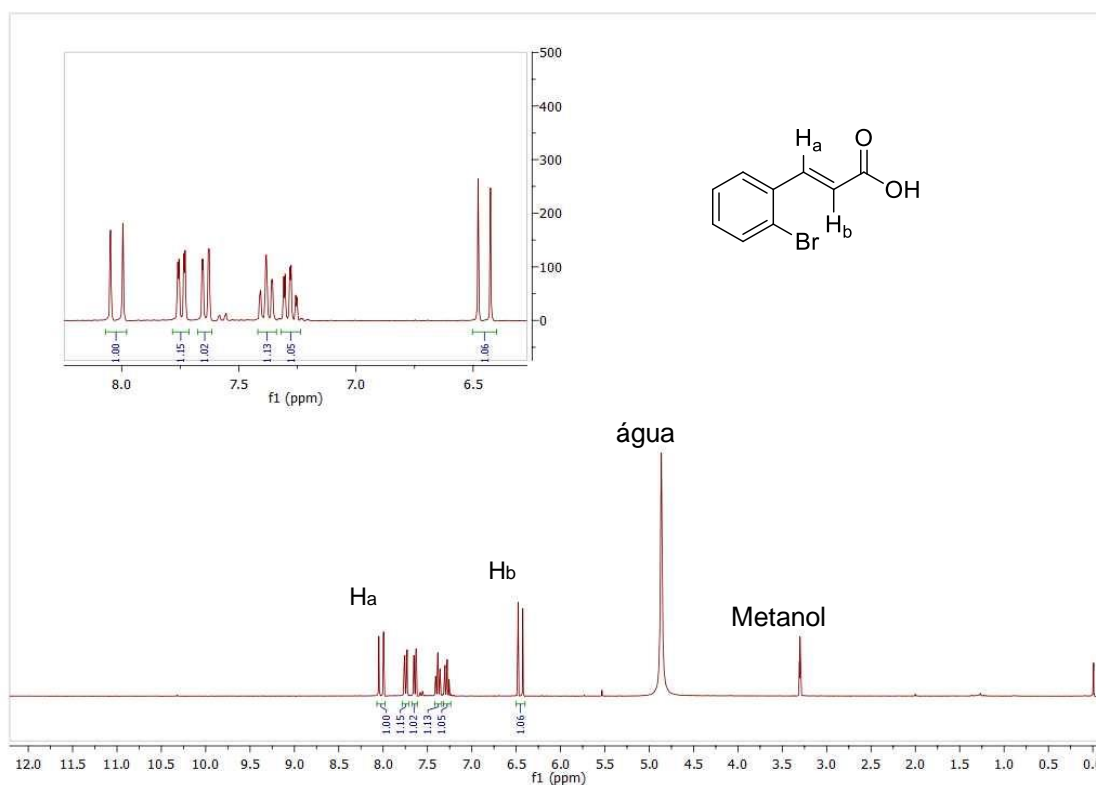


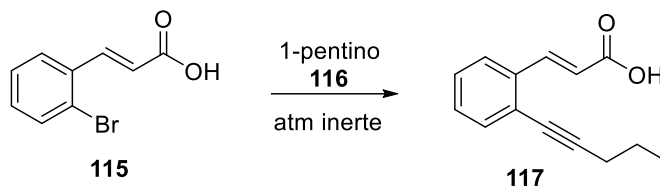
Figura 13. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, MeOD) do composto **115**.

Seguindo adiante com a rota sintética, tentou-se acoplar o 1-pentino **116** ao ácido 2-bromocinâmico **115** obtido na etapa anterior, através da reação de Sonogashira. Na primeira tentativa, buscou-se uma metodologia alternativa utilizando o brometo de tetra-*n*-butilamônio (TBAB),⁸¹ mas o produto desejado não foi obtido (Tabela 2, entrada 1). Então, prosseguiu-se com as metodologias usuais para essa classe de reação utilizando catalisador de paládio ($\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$) e CuI. As condições experimentais testadas estão descritas na Tabela 2. A

⁸¹ Liang, Y.; Xie, Y.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379.

primeira metodologia empregada não levou ao produto (entrada 2),⁸² mas ao mudar o solvente da reação para NEt₃ seca, aumentar a temperatura e o tempo reacional, foi possível obter o composto **117**, com bons rendimentos, após purificação por coluna cromatografia (entrada 3)⁸³.

Tabela 2. Condições experimentais testadas para a reação de Sonogashira.



Entrada	Catalisador	Solvente	Temperatura (° C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ /TBAB	-	80	16	-
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ /CuI/piperidina	DMF	80	4	-
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ /CuI/PPh ₃	NEt ₃	100	24	64

*As reações foram realizadas em pequena escala (0,3 mmol do ácido 2-bromocinâmico).

A formação do produto **117** foi confirmada pelo espectro de RMN ¹H (Figura 14), através dos sinais dos hidrogênios alifáticos: um tripleto em 2,47 ppm, um sexteto em 1,68 ppm e um tripleto em 1,08 ppm, referentes ao CH₂ ligado à ligação tripla (1), CH₂ (2) e CH₃ (3), respectivamente. Observou-se também que os sinais já descritos para o material de partida dessa reação, referentes aos hidrogênios da ligação dupla conjugada com o ácido carboxílico, estavam mais ligeiramente deslocados no espectro (8,31 e 6,51 ppm).

⁸² Bellina, F.; Lessi, M.; Marianetti, G.; Panattoni, A.; *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 3855.

⁸³ Carvalho, P. H. P. R.; *Dissertação de mestrado*, Universidade de Brasília, **2014**, 67.

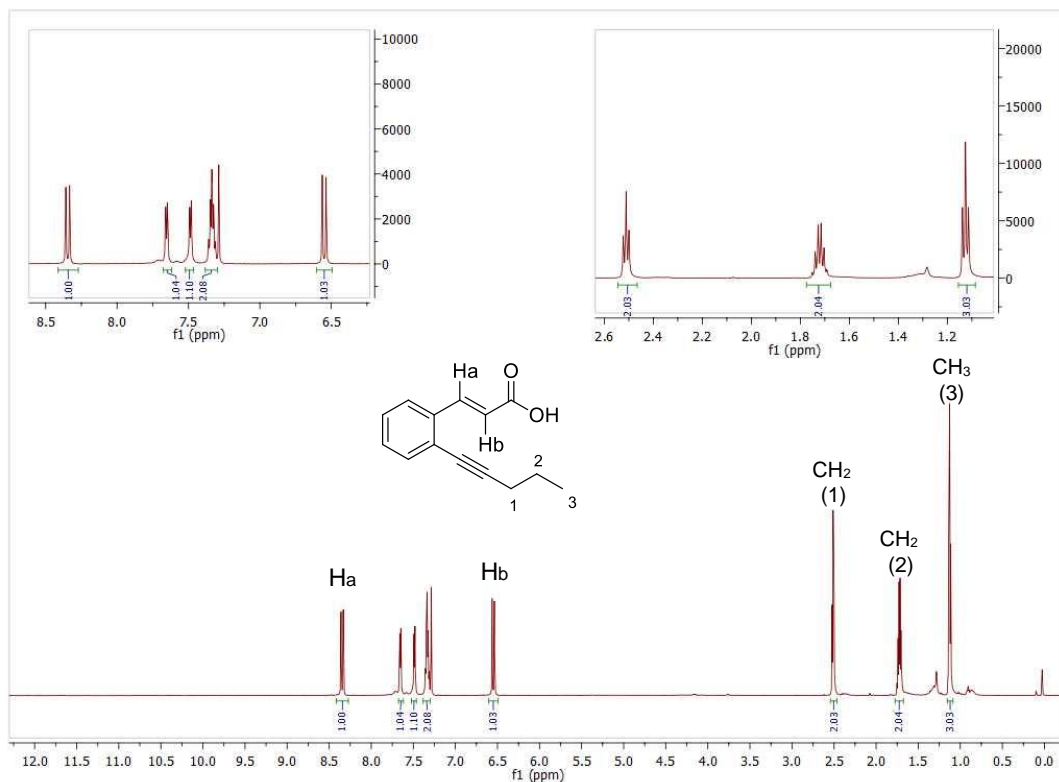


Figura 14. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 117.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15), observa-se o sinal da carbonila em 171,9 ppm, os sinais dos carbonos da ligação dupla conjugada com o ácido carboxílico em 145,2 e 118,3 ppm, além dos seis sinais dos carbonos aromáticos entre 135,1 e 125,2 ppm. Mas as principais evidências da formação do produto são os sinais em 97,2 e 78,2 ppm, referentes aos carbonos da ligação tripla. Também observam-se no espectro os sinais dos carbonos alifáticos em 22,0; 21,6 e 13,5 ppm.

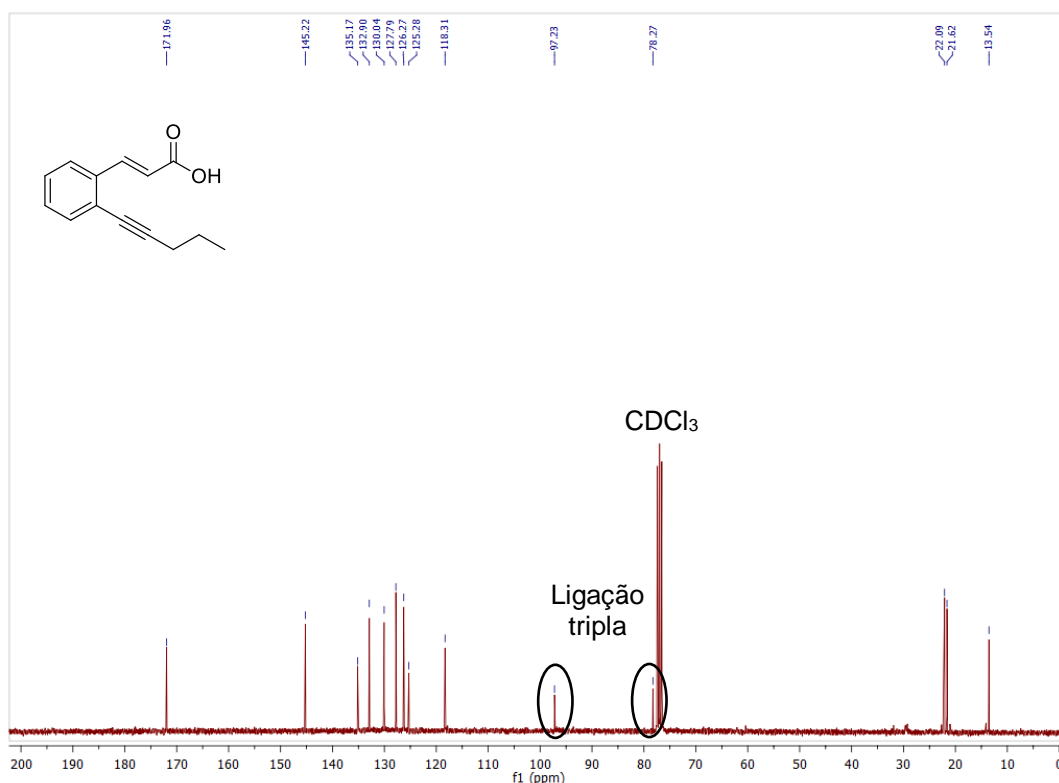
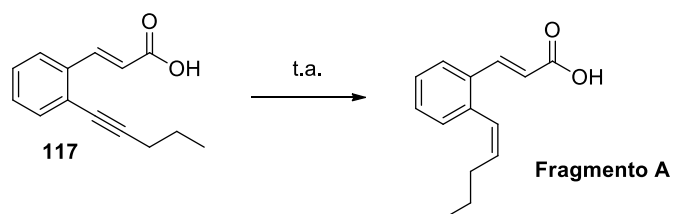


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **117**.

Após a obtenção do produto **117** na reação de Sonogashira em maior escala, seguiu-se para a última etapa da rota sintética do fragmento A, a redução da ligação tripla usando catalisador de Lindlar. No entanto, essa etapa se mostrou mais complicada do que se esperava e foi necessário testar diferentes condições experimentais para essa reação (Tabela 3). Em todos os casos descritos o produto não foi formado, isolando-se apenas o material de partida.

Tabela 3. Condições experimentais testadas para a reação de redução da ligação tripla.



Entrada	Catalisador de Lindlar	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	10% m/m	Acetato de etila	16	MP
2	30% m/m	Acetato de etila	16	MP
3*	30% m/m	Acetato de etila	6	MP

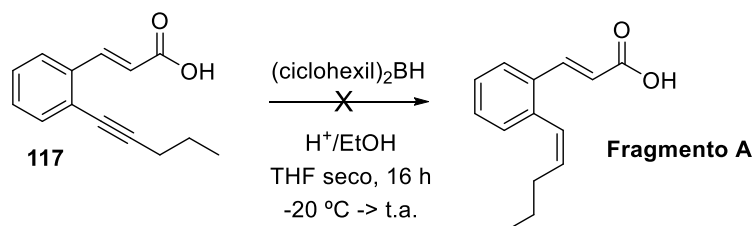
4**	30% m/m	Acetato de etila	3	MP
5***	30% m/m	Acetato de etila	2	MP
6	100% m/m	Metanol seco	16	MP

*A reação foi realizada no hidrogenador.

** Não foi adicionado quinolina na reação.

*** A quinolina foi substituída por piridina.

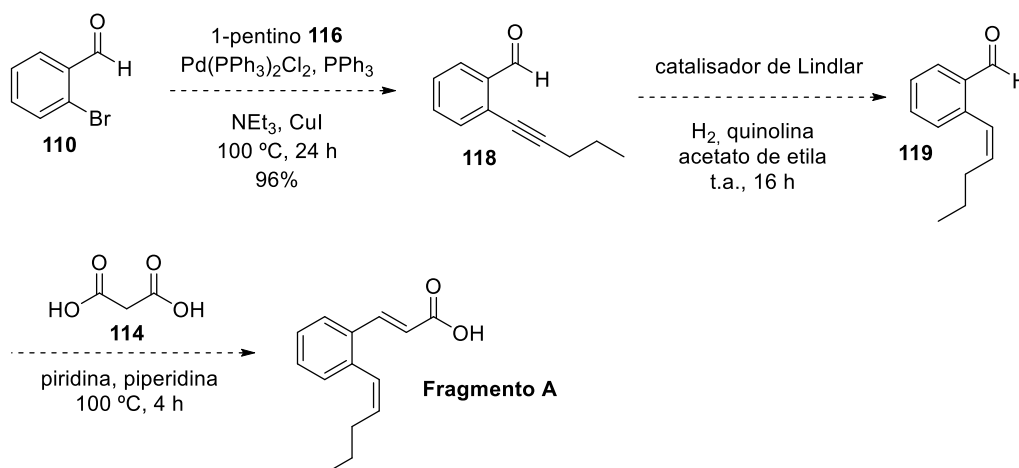
Como nenhuma das metodologias apresentadas acima forneceu o resultado esperado, tentou-se a redução da ligação tripla através de uma hidrogenação usando o diciclohexilborano. Unelius e colaboradores⁸⁴ descrevem a hidrogenação de uma ligação tripla levando ao seu respectivo alceno com configuração *Z* a partir dessa metodologia. Apesar do material de partida retratado no artigo não ser semelhante ao desse trabalho, a metodologia parecia promissora então foi aplicada na reação (Esquema 32). Mais uma vez, o produto desejado não foi obtido.



Esquema 32. Reação de hidrogenação na ligação tripla usando diciclohexilborano.

Após realizar nova revisão bibliográfica sobre a redução de ligação tripla usando o catalisador de Lindlar, percebeu-se que o ácido carboxílico presente na estrutura poderia estar prejudicando a reação, já que nenhum exemplo foi encontrado na literatura. Mas na busca por análogos do material de partida utilizado nesse trabalho, foi identificado um composto no qual havia um aldeído em sua estrutura. Então, decidiu-se mudar a ordem das etapas na rota sintética proposta anteriormente (Esquema 33).

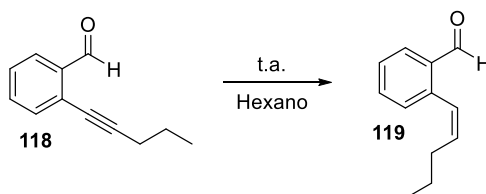
⁸⁴ Santangelo, E. M.; Coracini, M.; Witzgall, P.; Correa, A. G.; Unelius, C. R.; *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 909.



Esquema 33. Nova rota sintética proposta para o fragmento A.

Assim, na primeira etapa da nova rota sintética foi executada a reação de Sonogashira utilizando o 2-Bromobenzaldeído **110** e o alcino **116** como materiais de partida. Como as condições experimentais já estavam bem estabelecidas, o produto desejado **118** foi obtido sem entraves, com excelente rendimento de 96%, após purificação por coluna cromatográfica. Em contrapartida, quando tentou-se reduzir a ligação tripla na etapa seguinte, nenhum produto foi formado, isolando-se apenas o material de partida (Tabela 4).

Tabela 4. Condições experimentais testadas na reação de redução da ligação tripla.



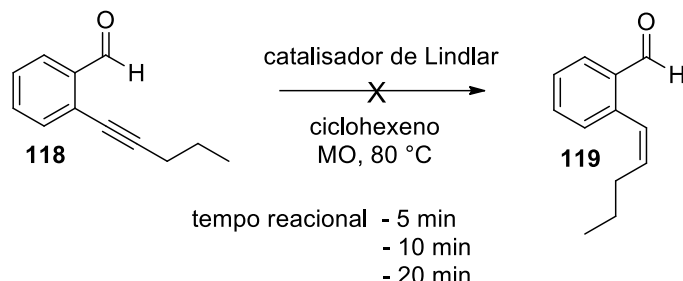
Entrada	Catalisador de Lindlar	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	30% m/m	16	MP
2	100% m/m	16	MP
3*	50% m/m + 50% m/m	12	MP
4**	100% m/m	16	MP

*O catalisador foi adicionado em duas porções durante a reação: 50% m/m no início + 50% m/m após 6 h.

**A reação foi realizada no hidrogenador.

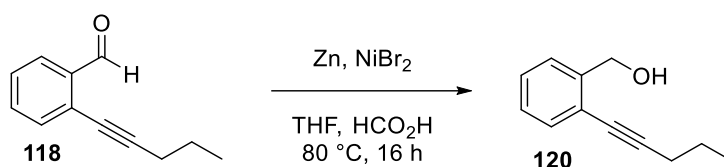
MP: material de partida

Devido à falta de resultados positivos, buscou-se uma fonte alternativa de hidrogênio. Então, o balão preenchido com H₂ gasoso do cilindro foi substituído por ciclohexeno, que libera H₂ ao ser utilizado em reator de micro-ondas (Esquema 34). Mais uma vez foi recuperado apenas o material de partida, mesmo após aumentar o tempo reacional para 20 minutos.



Esquema 34. Reação de redução da ligação tripla utilizando ciclohexeno no micro-ondas.

Em vista desses resultados decidiu-se realizar uma nova revisão bibliográfica com diferentes metodologias para redução de ligação tripla gerando ligação dupla Z, para substituir o catalisador de Lindlar. Encontrou-se o trabalho de Moran e Richmond,⁸⁵ que utiliza zinco metálico e brometo de níquel, reagentes de fácil acesso no laboratório e com condições experimentais brandas para essa reação. Ao testar essa metodologia, observou-se que todo o material de partida foi consumido e uma nova mancha apareceu na placa de cromatografia de camada delgada (CCD). Após purificar e analisar por RMN ¹H, concluiu-se que ocorreu a redução do aldeído para o seu respectivo álcool e a ligação tripla permaneceu sem reagir (Esquema 35).



Esquema 35. Reação de redução utilizando zinco metálico e brometo de níquel.

No espectro de RMN ¹H do composto **120** (Figura 16), observa-se o desaparecimento do sinal do hidrogênio do aldeído e a presença do simpleto em 4,82 ppm referente ao CH₂ do álcool formado. Os sinais dos hidrogênios alifáticos ligados à ligação tripla permanecem no espectro com as mesmas multiplicidades e deslocamentos. Não foi observado o aparecimento dos dupletos referentes aos hidrogênios da ligação dupla Z que deveria ter sido formada.

⁸⁵ Richmond, E.; Moran, J.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922.

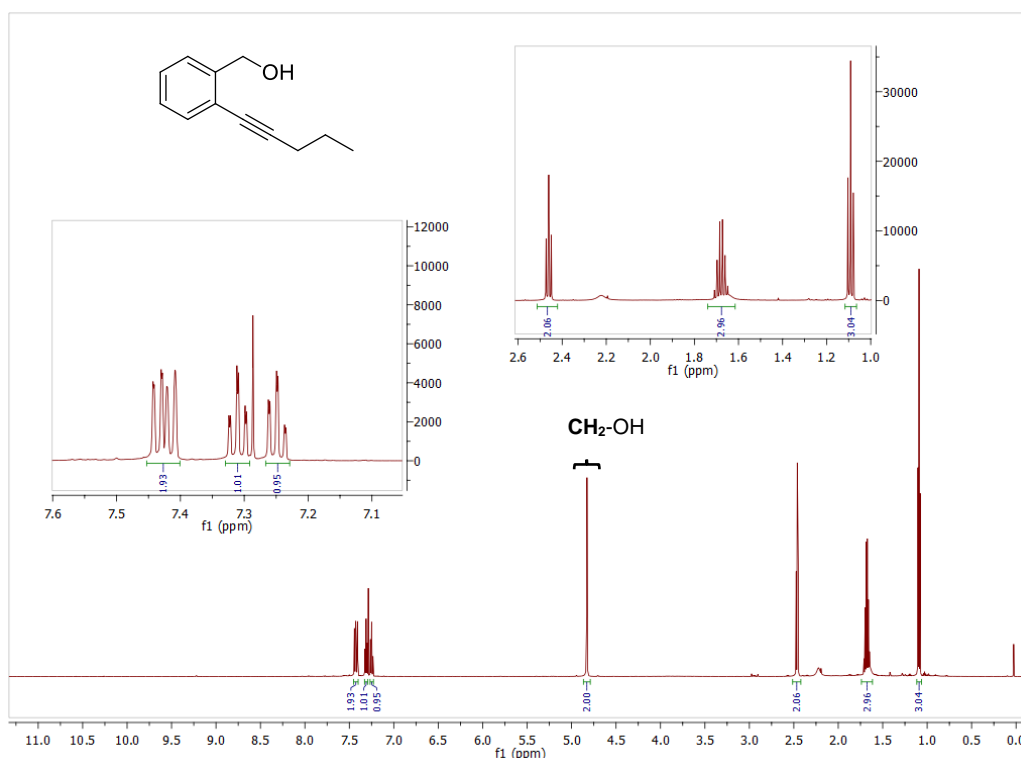
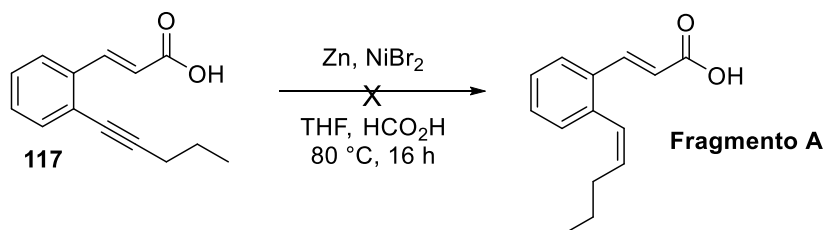


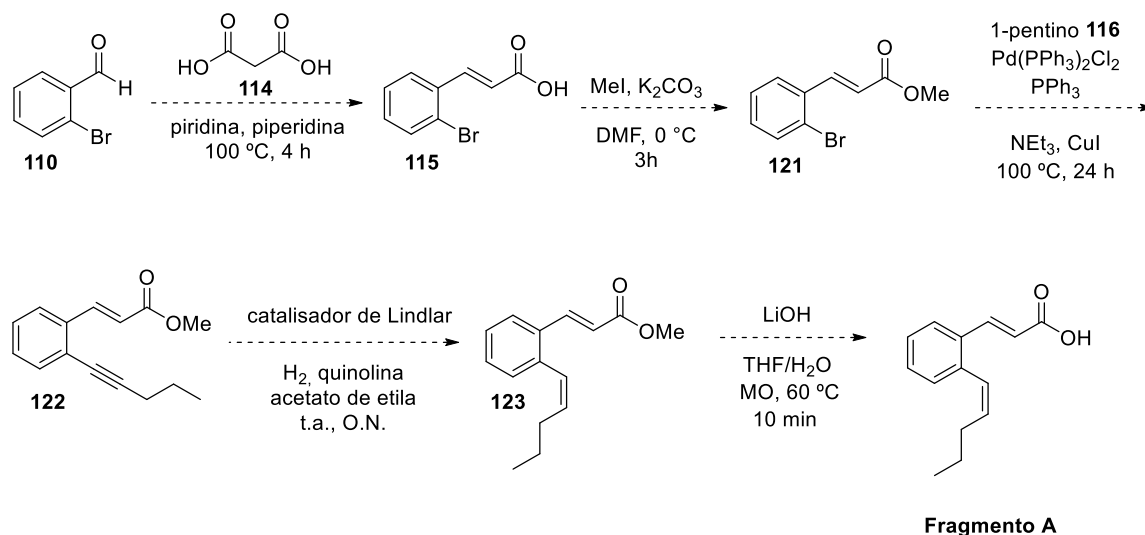
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **120**.

Como essa metodologia parecia promissora, decidiu-se testá-la no composto **117**, contendo o ácido carboxílico em sua estrutura, obtido na reação de Sonogashira na rota sintética inicial (Esquema 30), já que esse novo protocolo (Zn/NiBr_2) não levaria à redução dos outros grupos funcionais presentes nessa estrutura, como ocorreu com o aldeído. Mas novamente foi obtido apenas o material de partida (Esquema 36).



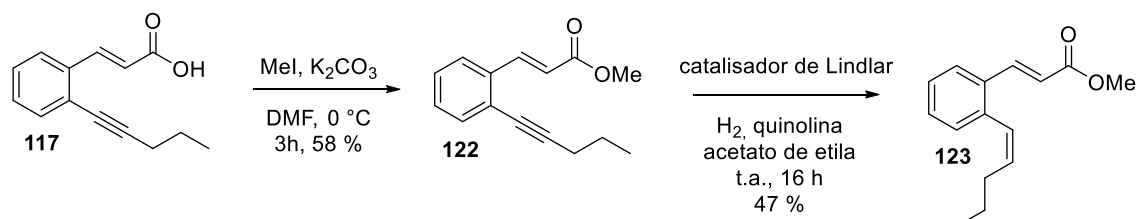
Esquema 36. Reação de redução do composto **117** utilizando zinco metálico e brometo de níquel.

Depois das inúmeras tentativas frustradas de redução da ligação tripla descritas acima, mudou-se a abordagem inicial descrita no projeto, acrescentando duas etapas na rota sintética (Esquema 37). Após a obtenção do ácido 2-bromocinâmico **115**, foi acrescentada uma reação de metilação com iodeto de metila, para gerar um grupo éster, pois acredita-se que o grupo ácido carboxílico impeça a redução da tripla, já que pode interagir com o catalisador empregado na reação. Ao final dessa nova rota sintética, após a redução da ligação tripla, foi inserida a etapa de hidrólise desse éster, gerando o fragmento A desejado.



Esquema 37. Nova rota sintética proposta para o fragmento A.

Antes de iniciar a síntese dos substratos metilados em grande escala, foi feito um teste com o restante de produto **117** previamente sintetizado. Inicialmente, foi realizada a metilação do ácido carboxílico **117**, seguida da redução da ligação tripla utilizando o catalisador de Lindlar (Esquema 38). As duas reações foram realizadas com sucesso, um éster obtido com rendimentos medianos, sem necessidade de purificação e o produto **123** contendo a ligação dupla *Z* foi finalmente isolado com rendimentos também medianos após purificação por coluna cromatográfica.



Esquema 38. Reação de metilação do grupo ácido carboxílico, seguida da redução da ligação tripla.

Analisando o espectro de RMN de ^1H (Figura 17), é possível confirmar que o éster metílico **122** foi formado. A principal evidência foi o aparecimento do simpleto em 3,80 ppm referente aos três hidrogênios do grupo metoxila. O restante dos sinais permaneceu igual ao do material de partida contendo o ácido carboxílico em sua estrutura, analisado anteriormente.

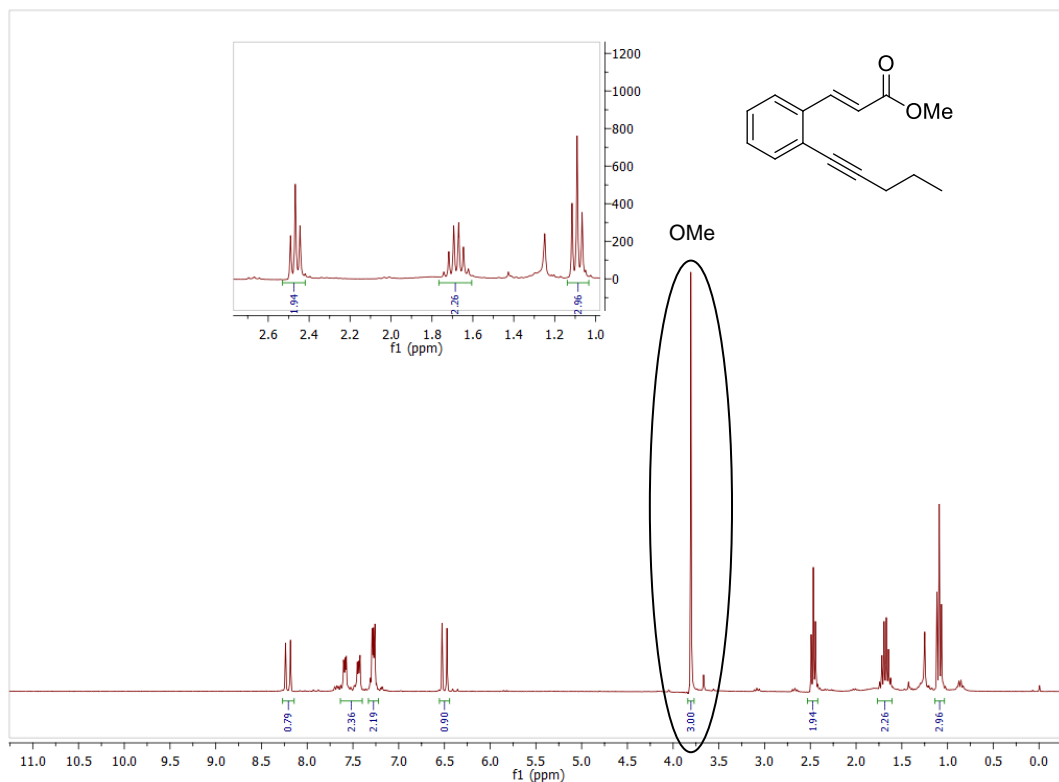


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **122**.

Já para o produto **123** obtido na reação de redução da ligação tripla, existem grandes diferenças entre os espectros de RMN de ^1H do reagente e do produto (Figura 18), com a presença de dois novos picos: um duplete em 6,58 ppm e um duplo triplete em 5,86 ppm, referentes aos hidrogênios da dupla *Z* formada. Outra evidência da formação do produto desejado foi a mudança na multiplicidade do sinal em 2,04 ppm, referente ao CH_2 diretamente ligado à ligação dupla, que mudou de um triplete para um quarteto, já que agora ele acopla com três hidrogênios vizinhos.

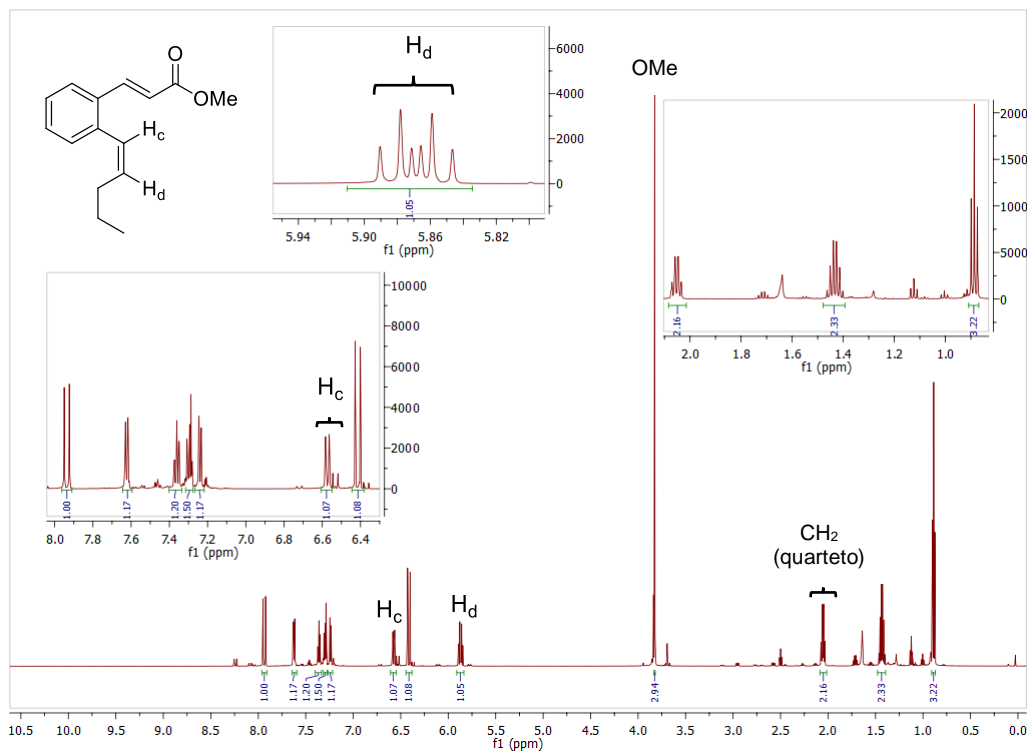


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **123**.

Pelo espectro de RMN ^{13}C do composto **123** (Figura 19), também é possível confirmar que a redução da ligação tripla ocorreu como esperado. As principais evidências foram o desaparecimento dos sinais dos dois carbonos da ligação tripla em aproximadamente 97 e 78 ppm e a presença dos sinais referentes aos dois carbonos da ligação dupla *Z* na região entre 129 e 126 ppm.

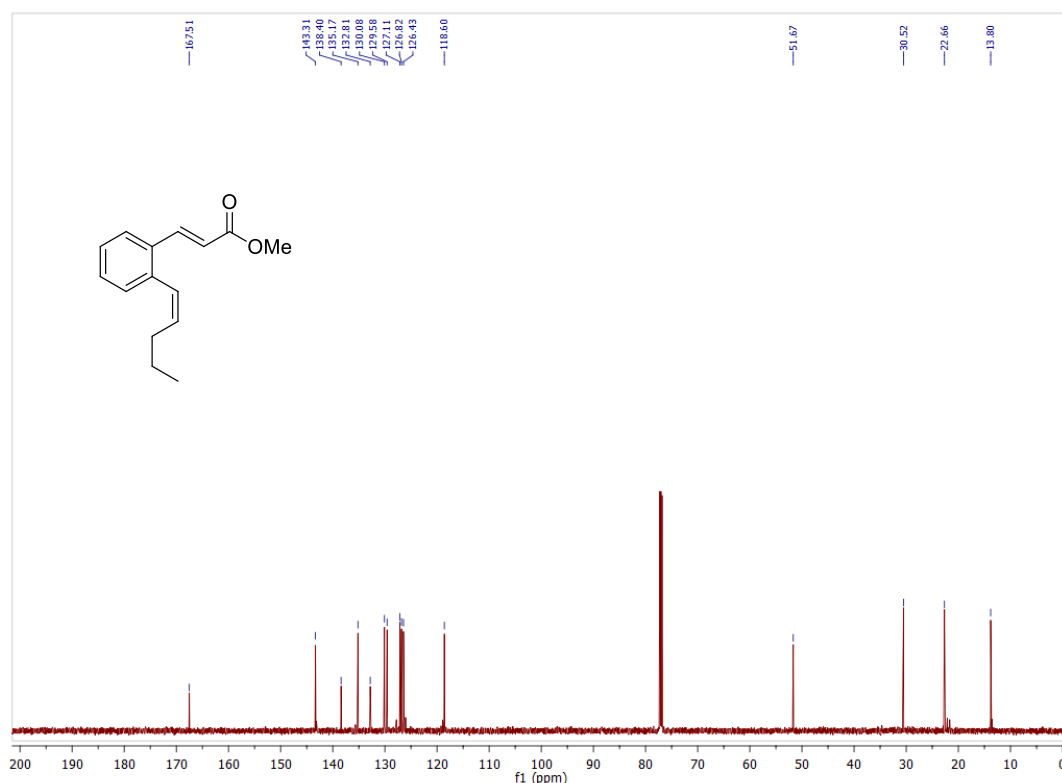
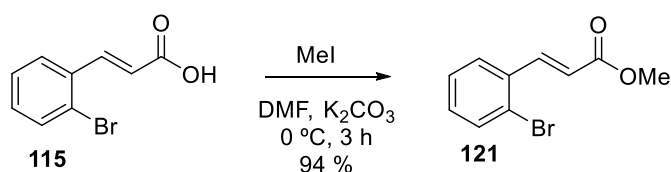


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **123**.

Após a confirmação de que a redução da tripla funcionou para o composto contendo o grupo éster em sua estrutura, sintetizou-se novamente o ácido 2-bromocinâmico **115**, a partir do 2-bromobenzaldeído **110**. Em seguida, foram feitas as reações de metilação (Esquema 39) e de Sonogashira (Esquema 40), respectivamente. Optou-se por essa ordem das reações na rota sintética com intenção de melhorar o rendimento da reação de Sonogashira, já que agora a reação seria realizada com o material de partida contendo o grupo éster em sua estrutura.

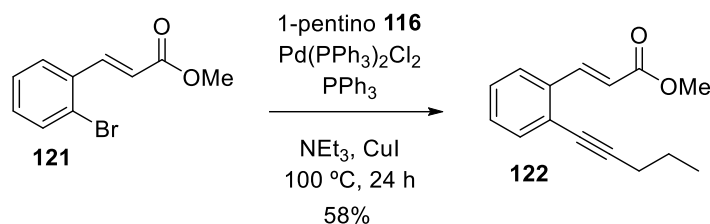


Esquema 39. Reação de metilação para obtenção do éster **121**.

Esse novo éster **121** foi obtido na reação de metilção em excelente rendimento sem necessidade de purificação. Pelo RMN ^1H , comprova-se que esse composto foi formado pela presença do simpleto referente ao grupo metoxila em 3,81 ppm. Mesma evidência descrita para o éster **122**, obtido anteriormente.

Seguindo a sequência de reações descritas no Esquema 37, foi feita a reação de Sonogashira utilizando o éster **121** como material de partida (Esquema 40). Era esperado melhorar o rendimento para essa reação com a mudança do material de partida, mas a placa CCD dessa reação apresentou mais manchas do que o esperado. Devido aos R_f muito

próximos entre a mancha do produto e uma das manchas referente à impureza ou sub-produto, a purificação dessa reação se mostrou muito complicada e não foi possível isolar o produto puro.



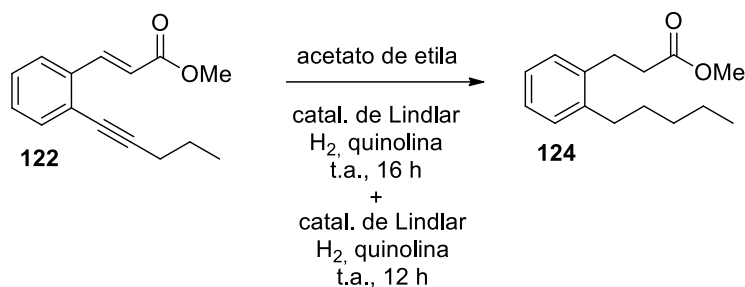
Esquema 40. Reação de Sonogashira usando o éster **121** como material de partida.

Inicialmente tentou-se prosseguir com a rota sintética, realizando-se a reação de redução da ligação tripla com o catalisador de Lindlar utilizando o composto impuro. Mas a reação não ocorreu como previsto e só foram isolados os reagentes. Dessa forma, foi feita nova purificação para o composto **122**, onde foi possível isolar uma quantidade significativa com bom grau de pureza.

Então, foi realizada a reação de redução da ligação tripla com o material de partida puro. Novamente, foram isolados apenas os reagentes. Com isso, cogitou-se que a quinolina poderia estar envenenando totalmente o catalisador e este não estaria reagindo. A reação foi feita novamente sem a quinolina. Mais uma vez, foi isolado só o material de partida.

Após analisar essa reação, percebeu-se que aumentou-se a escala significativamente, por isso seria necessária uma quantidade maior de hidrogênio no meio reacional. Em vista disso, repetiu-se a reação borbulhando H_2 gasoso em maior quantidade na mistura reacional. Foi possível verificar no espectro de RMN ^1H sinais referentes ao produto desejado, mas também sinais do material de partida.

Pela placa de CCD dessa reação só foi possível visualizar uma mancha, fazendo com que a sua purificação fosse inviável. Como as polaridades são muito próximas, as manchas do reagente e do produto têm, praticamente, o mesmo R_f . Assim, a única forma de se obter o produto puro foi conseguir que a reação se aproximasse de 100 % de conversão. Com essa ideia em mente, repetiu-se a reação, mas dessa vez foi adicionado hidrogênio gasoso e catalisador de Lindlar novamente após as 16 horas usuais e a reação permaneceu agitando por mais 12 horas (Esquema 41).



Esquema 41. Reação de redução da ligação tripla adicionando novamente catalisador de Lindlar e H₂ gasoso e agitando a reação por mais 12 horas.

Todo o material de partida foi consumido nessa nova abordagem, mas, infelizmente, o produto desejado não foi obtido. O excesso de catalisador e hidrogênio levou à redução completa da tripla ligação para o seu respectivo alcano, juntamente com a redução da dupla ligação conjugada com o éster metílico. As análises dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C confirmaram esse resultado. Analisando o espectro de RMN de ¹H do composto **124** (Figura 20), observou-se que não tem nenhum sinal referente aos hidrogênios vinílicos, apenas os sinais dos hidrogênios aromáticos, indicando que ocorreu a redução total das ligações tripla e da dupla presentes na molécula.

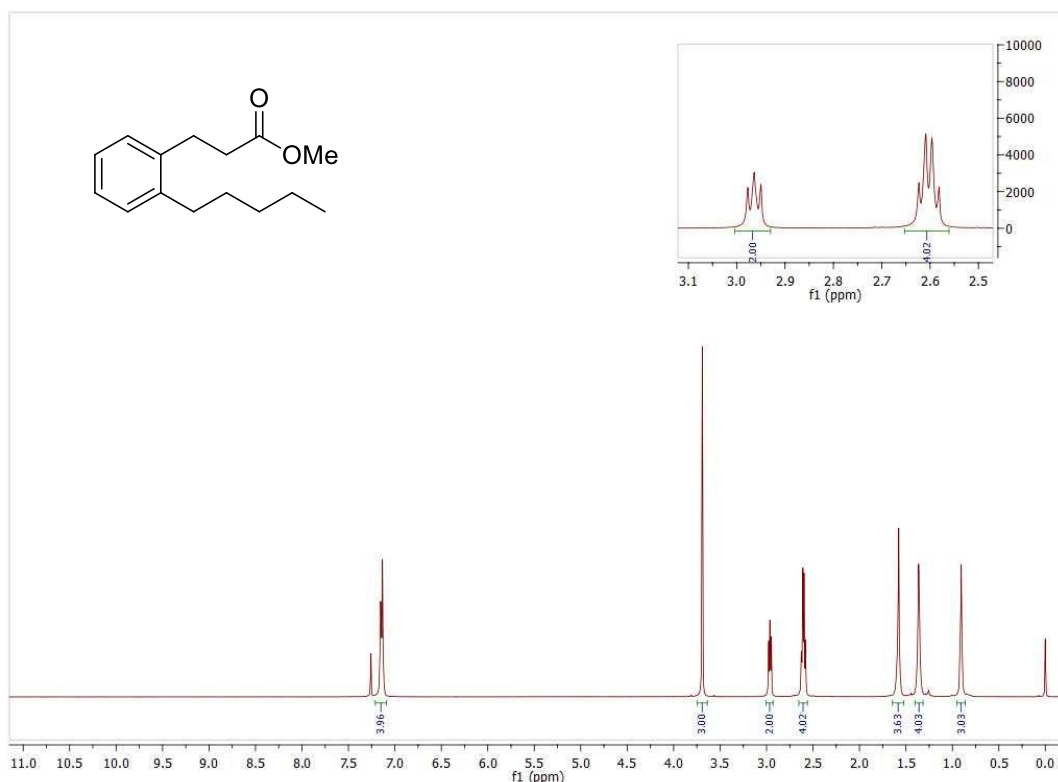


Figura 20. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **124**.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **124** (Figura 21) também não apresenta sinais referentes aos carbonos de dupla e tripla ligação, apenas os sinais referentes à carbonila, aos seis carbonos aromáticos e aos 8 alquílicos.

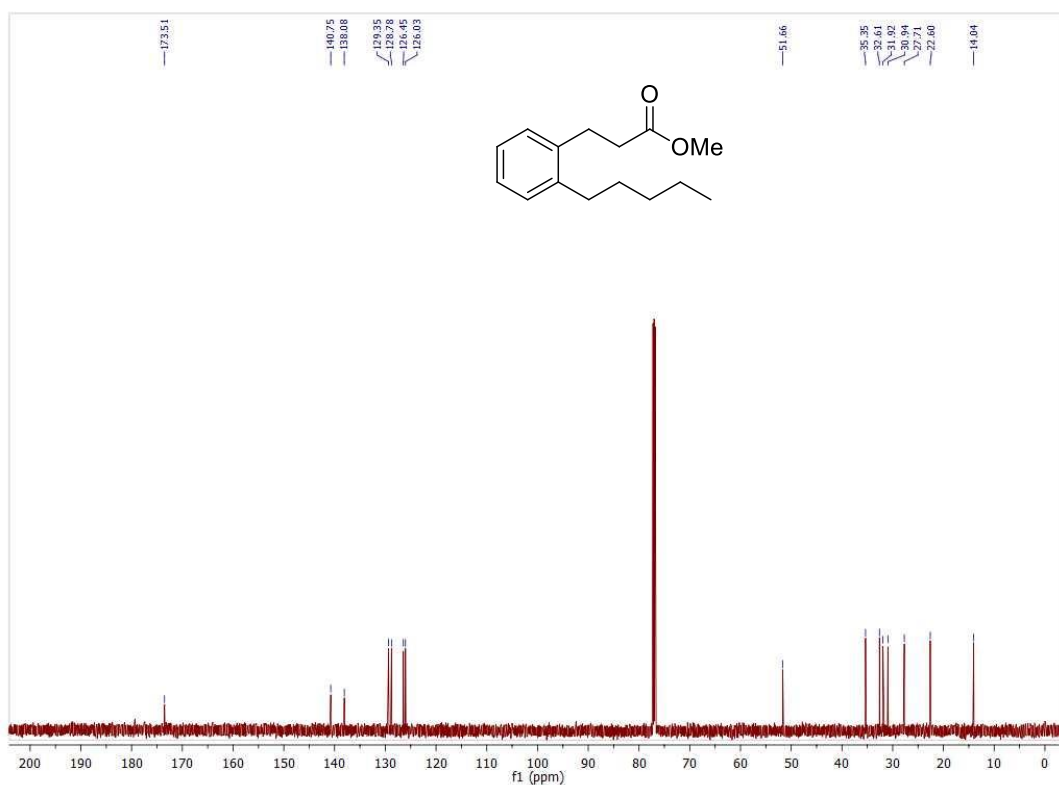
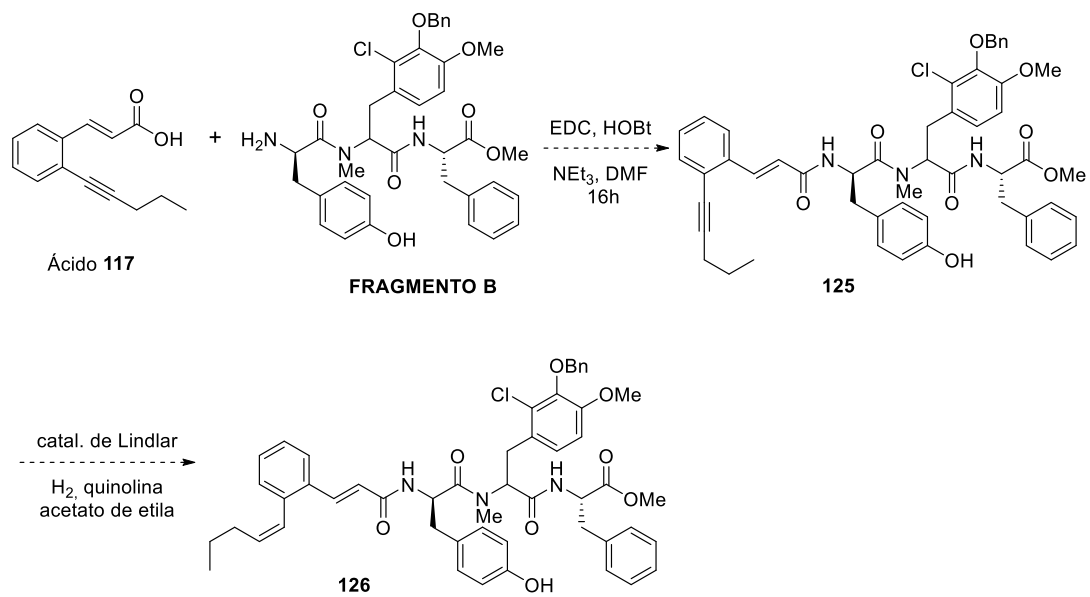


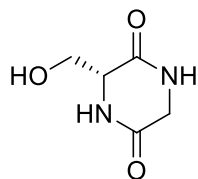
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **124**.

Uma proposta para solucionar esse problema foi a otimização para encontrar o tempo reacional e a quantidade de hidrogênio e catalisador ideais para se obter o produto desejado, acompanhando a reação por GC-MS, já que por CCD não seria possível diferenciar o material de partida e o produto desejado. Contudo, decidiu-se seguir com a rota sintética para a Pepticinamina E sem finalizar a síntese do fragmento A, e acoplar o ácido cinâmico modificado **117**, o novo fragmento A, contendo a ligação tripla em sua estrutura ao fragmento B e tentar reduzi-la após essa etapa (Esquema 42).



Esquema 42. Proposta sintética acoplando o ácido 117 contendo a ligação tripla em sua estrutura ao fragmento B, seguido da redução da ligação tripla.

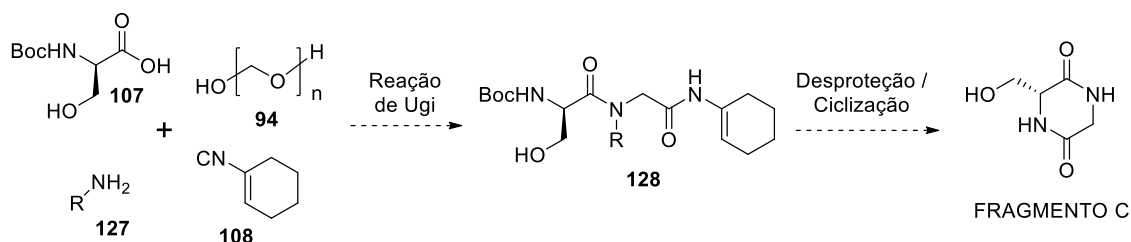
3.2 Síntese do fragmento C



FRAGMENTO C

3.2.1 Síntese do fragmento C via reação de Ugi

A rota sintética proposta para a obtenção do fragmento C envolveu uma reação de Ugi, utilizando o paraformaldeído **94**, uma benzilamina aril substituída (**127**), o isocianeto de Armstrong **108** e a Boc-D-serina **107**, seguida de uma reação de desproteção/ciclização levando a 2,5-dicetopiperazina desejada (Esquema 43).



Esquema 43. Proposta sintética para obtenção do fragmento C.

O isocianeto de Armstrong faz parte dos "isocianetos conversíveis", às vezes chamados de "universais", que são isocianetos com um grupo protetor facilmente removível. O interesse por essa classe de isocianetos tem crescido bastante nos últimos anos por ser uma forma de solucionar algumas das desvantagens relacionadas às reações de Ugi, como a pequena disponibilidade de isocianetos comerciais, além das dificuldades em realizar modificações nos seus produtos.⁸⁶

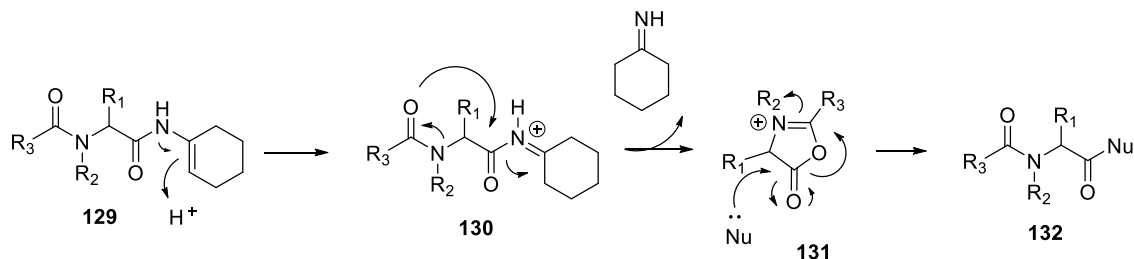
O 1-isocianociclohexeno (isocianeto de Armstrong) é um substrato versátil, que tem a capacidade, sob condições ácidas, de permitir converter em uma única etapa, o produto da reação de Ugi para uma variedade de produtos, tornando possível expandir o escopo dessas reações, levando a muitos produtos altamente funcionalizados que são inacessíveis por meio dos isocianetos tradicionais.⁸⁷

Por causa dessa característica, esse isocianeto foi selecionado para a síntese do fragmento C, já que ele permite a clivagem seletiva da amida *N*-terminal do produto de Ugi,

⁸⁶ Santra, S.; Andreana, T.; Bourgault, J.; Andreana, P. R.; Domino and Intramolecular Rearrangement Reactions as Advanced Synthetic Methods in Glycoscience, 1ª Ed.; John Wiley & Sons, Inc. **2016**.

⁸⁷ Witczak, Z. J.; Bielski, R.; Domino and Intramolecular Rearrangement Reactions as Advanced Synthetic Methods in Glycoscience, 1ª Ed.; John Wiley & Sons, Inc. **2016**.

sem interferir com a outra porção amida contida na molécula. Sob várias condições, os compostos obtidos podem ser transformados em ácidos, ésteres e tioésteres com bons rendimentos. Armstrong e Keating, em 1995, propuseram um mecanismo para a conversão da ciclohexenamida em vários produtos (Esquema 44).⁸⁸



Esquema 44. Mecanismo proposto para a conversão da ciclohexenamida.⁸⁸

Uma ampliação do uso dessa metodologia para converter os produtos de Ugi em diferentes funcionalidades é usando um nucleófilo interno, levando a compostos cíclicos como as 2,5-dicetopiperazinas (DKPs) almeçadas nesse trabalho (fragmento C). Uma metodologia eficiente para sintetizar esses ciclos é a utilização do protocolo Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC),⁸⁹ em que o uso de *N*-aminoácidos protegidos com Boc e isocianetos conversíveis como substratos da reação de Ugi, seguidos pela desproteção ácida dos adutos lineares de Ugi, permite que a ciclização intramolecular ocorra.

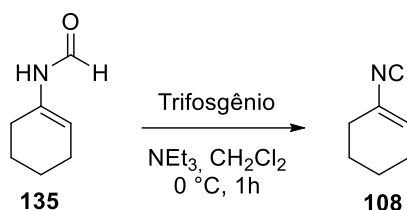
O primeiro passo para a síntese do fragmento C foi sintetizar o isocianeto de Armstrong **108**, que é facilmente obtido, em duas etapas, a partir da ciclohexanona **133**, que é disponível comercialmente. Seguindo o procedimento já descrito na literatura,⁹⁰ foi feita a síntese da formamida **135**, para em seguida realizar a sua desidratação, levando ao isocianeto desejado. Porém, a síntese da formamida **135** se mostrou mais complicada do que se esperava. Após diversas tentativas de se reproduzir o procedimento experimental descrito na literatura,⁹⁰ (Tabela 5) percebeu-se que o problema estava na escala em que a reação estava sendo realizada. Então, repetiu-se o procedimento utilizando as mesmas quantidades descritas na literatura, o que levou à obtenção do composto desejado.

⁸⁸ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842.

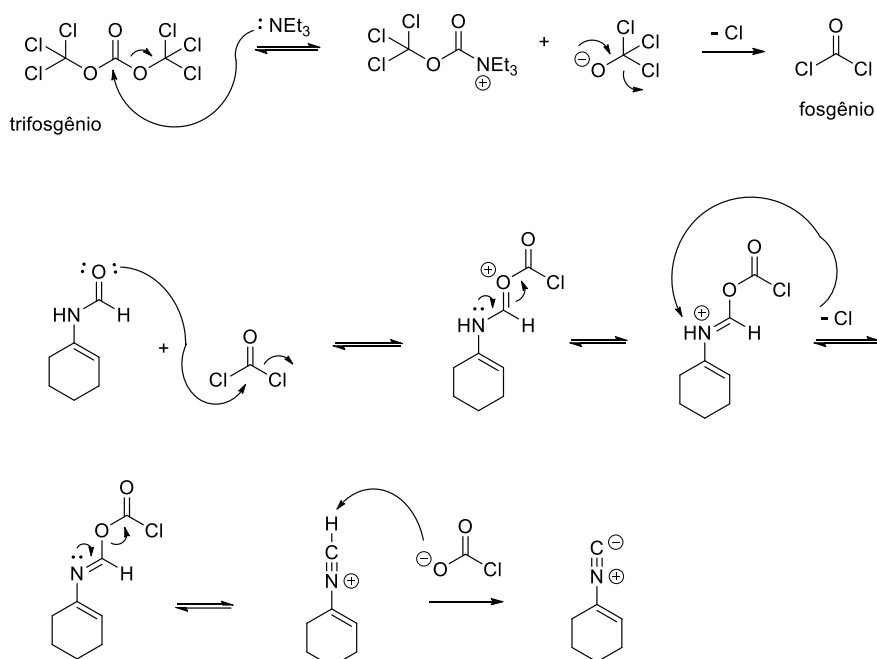
⁸⁹ (a) G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544–598. (b) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227–7230. (c) C. R. B. Rhoden, D. G. Rivera, O. Kreye, A. K. Bauer, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1078–1082.

⁹⁰ Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerho, O.; Martens, J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1343.

síntese, mas se mantém estável quando armazenado à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera inerte.⁹¹ Então, decidiu-se realizar a reação de Ugi proposta sintetizando-se o isocianeto *in situ*.



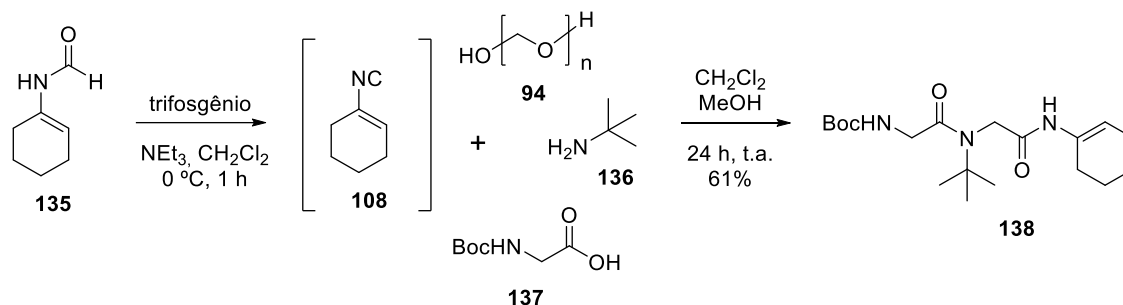
Esquema 45. Tentativa de síntese do isocianeto de Armstrong **108**.



Esquema 46. Mecanismo da síntese do isocianeto de Armstrong.

Em uma reação modelo, testou-se a reação de Ugi com o isocianeto formado *in situ* utilizando materiais de partida (ácido carboxílico e amina) simplificados. Substituiu-se a Boc-D-serina **107** pela Boc-glicina **137** e a 2,4-dimetoxibenzilamina **66** pela *t*-butilamina **136** (Esquema 47) A reação foi realizada com sucesso e o produto de Ugi **138** foi obtido com bom rendimento de 61%.

⁹¹ a) Thomas A. Keating, T. A.; Armstrong, R. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574. b) Wennekes, T.; Bonger, K. M.; Vogel, K.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Strijland, A.; Donker Koopman, W. E.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6420.



Esquema 47. Reação teste de Ugi onde o isocianeto de Armstrong **108** foi sintetizado *in situ*.

A partir do espectro de RMN ^1H (Figura 23), foi possível comprovar que o produto **138** esperado foi obtido. Observam-se, em 7,35 e 6,12 ppm, dois simpletos largos referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio (N-H). Em 5,65 ppm, observa-se um tripleto, referente ao hidrogênio da ligação dupla. Em 3,90 e 3,80 ppm, observam-se um simpleto e um duplete, cada um com integração 2, referentes aos hidrogênios dos dois CH_2 alfas aos nitrogênios. Em 2,10-2,25 e 1,75-1,55 ppm estão os multipletos com os oito hidrogênios do ciclohexeno proveniente do isocianeto e, por último, os dois simpletos em 1,45 e 1,35 ppm, referentes aos grupos *t*-butila vindos do grupo Boc e da amina.

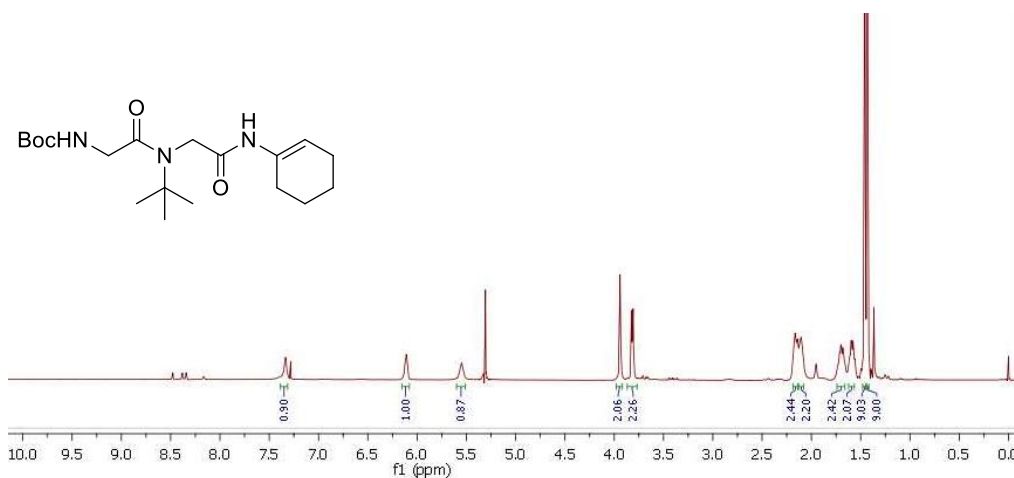
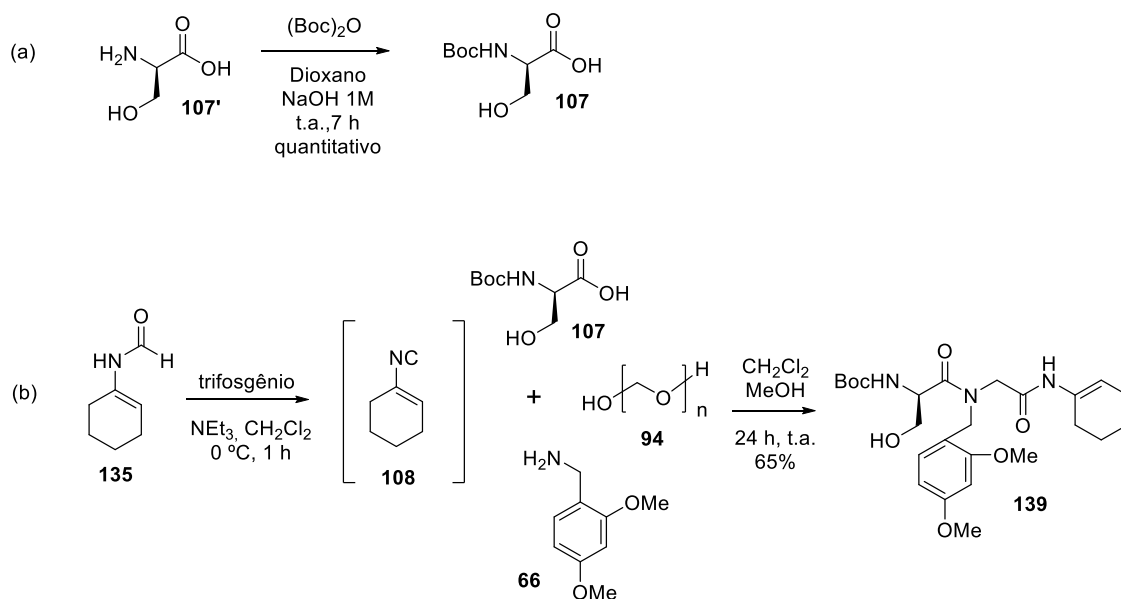


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **138**.

Com o resultado positivo obtido na reação teste, partiu-se para a reação de Ugi utilizando os reagentes principais (Esquema 48(b)). A D-serina disponível no laboratório não estava protegida com Boc, então, foi necessário realizar a reação de proteção previamente (Esquema 48(a)). Novamente, a reação foi realizada com êxito e o produto de Ugi **139** foi obtido com bom rendimento de 65%.



Esquema 48. (a) Reação de proteção da D-serina. (b) Reação de Ugi onde o isocianeto de Armstrong **108** foi sintetizado *in situ*.

Os mesmos sinais característicos do produto de Ugi foram observados no espectro de RMN ^1H do composto **139** (Figura 24), comprovando que essa reação também ocorreu como o esperado. Dando ênfase para os dois simples em 3,79 e 3,76 ppm referentes aos sinais das duas metoxilas (OMe) ligadas ao anel aromático, que não estão presentes no espectro do produto anterior.

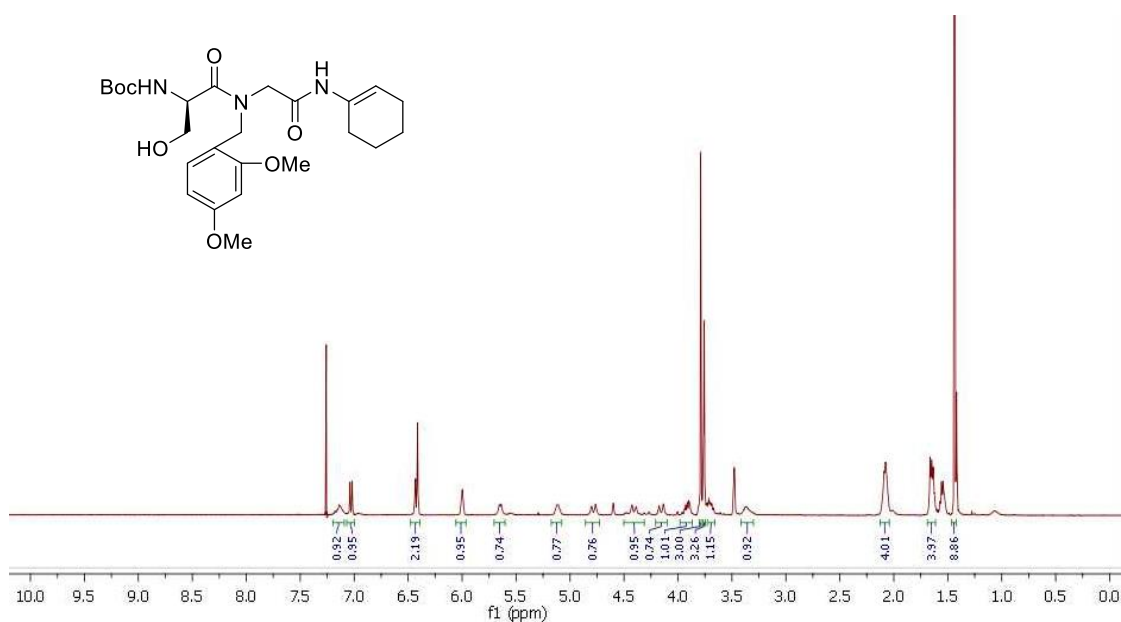
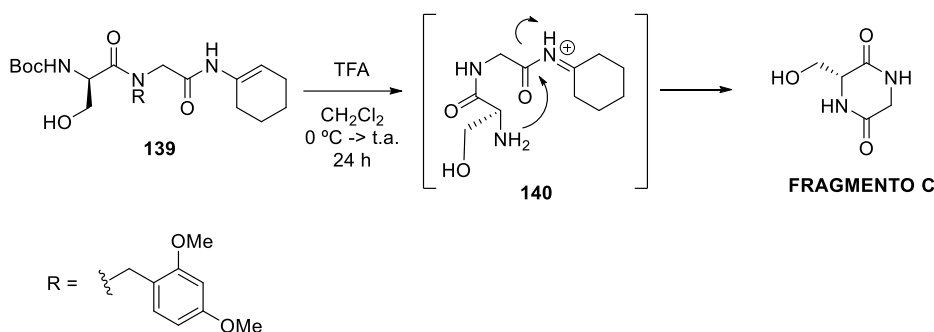


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **139**.

Em seguida, foi feita a desproteção do grupo Boc presente no produto linear da reação de Ugi, levando à ciclização intramolecular e obtendo-se assim o produto desejado (Esquema 49). Foi utilizado o grupo protetor *t*-butiloxicarbonila (Boc) devido às condições ácidas

necessárias para sua desproteção, já que para a eliminação do grupo ciclohexaimina são necessárias condições ácidas também, como já foi descrito acima.

Decidiu-se utilizar a 2,4-dimetoxibenzilamina **66** nessa reação de Ugi por ser possível retirar o grupo 2,4-dimetoxibenzila sob condições experimentais similares às condições para retirar o grupo protetor Boc, usando TFA e assim diminuindo o número de etapas da síntese total, já que os dois grupos são retirados em uma mesma etapa.



Esquema 49. Desproteção do grupo Boc presente no produto linear da reação de Ugi, levando à ciclização intramolecular.

A análise do espectro de RMN de ^1H do produto obtido mostrou que os sinais referentes ao grupo *t*-butila do Boc, aos hidrogênios dos CH_2 do ciclohexeno e às duas metoxilas ligadas ao anel aromático desapareceram, indicando que ocorreu a ciclização intramolecular e que o grupo 2,4-dimetoxibenzila foi retirado da molécula. No entanto, obteve-se um óleo marrom, enquanto o composto está descrito na literatura como um sólido branco⁹² e o espectro não ficou com bom grau de pureza e observam-se vários sinais adicionais na região entre 3,5 e 4,5 ppm, além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos em 6,6 e 7,2 ppm, indicando a presença de material de partida (Figura 25).

⁹² Sun, D.; Sun, L.; Luo, M.; Gou, Z.; *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 5169.

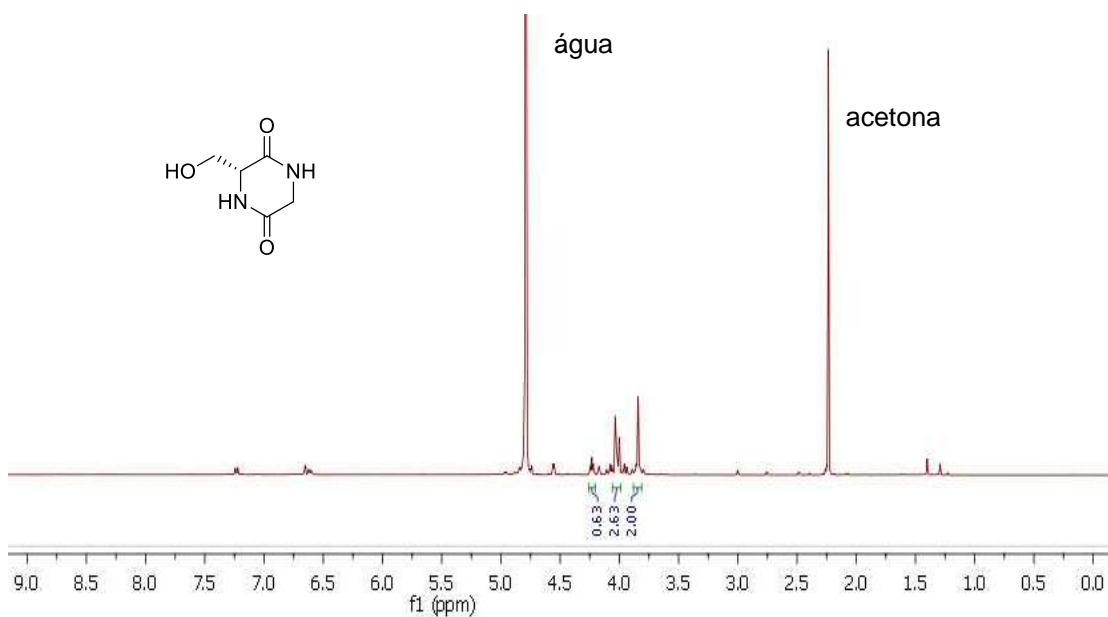
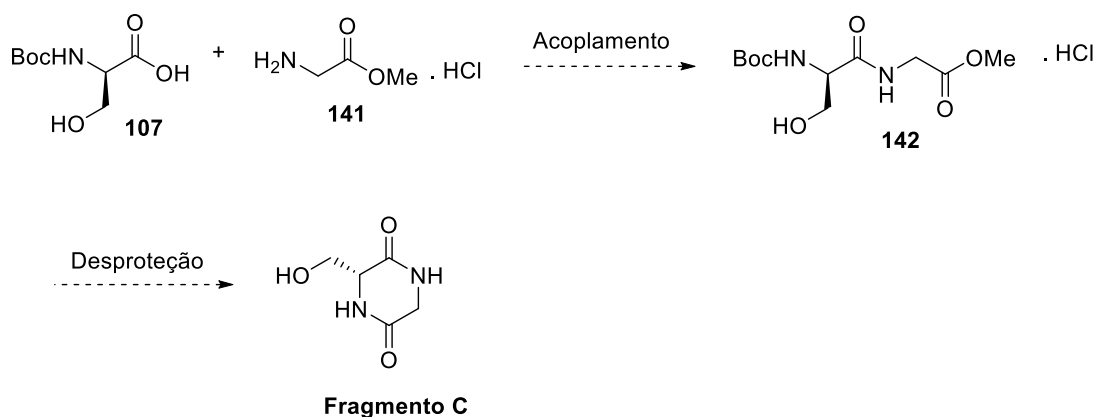


Figura 25. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, D₂O) do fragmento C.

A purificação do produto se mostrou complicada, já que este, sendo muito polar, fica retido na sílica, impossibilitando a purificação por coluna cromatográfica. Após refazer a reação de desproteção diversas vezes e não conseguir isolar o produto puro (várias formas de purificação foram testadas como recristalização e precipitação em éter), buscou-se informações na literatura e percebeu-se que a desproteção da amina utilizada não é tão simples como se imaginava e requer um cuidado maior, além de purificação. Com isso, buscaram-se novas opções de aminas para essa reação, tais como benzilamina e amônia.⁹³

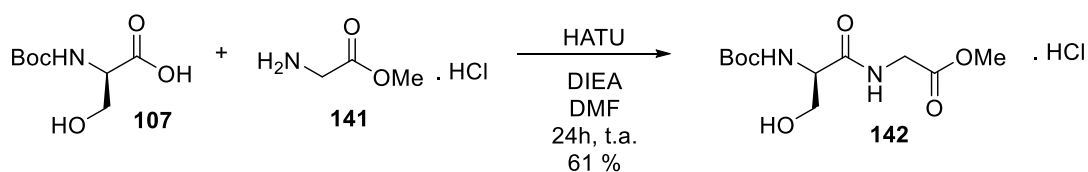
Devido à mudança de laboratório por causa do período de doutorado sanduíche na Espanha, que ocorreu durante as dificuldades encontradas na execução da reação de Ugi com a 2,4-dimetoxibenzilamina **66**, foi realizada a tentativa de obtenção do fragmento C via acoplamento de peptídeos. Foi proposto que fosse utilizada a metodologia padrão do grupo de pesquisa espanhol, no qual a 2,5-dicetopiperazina seria obtida em duas etapas, utilizando o acoplamento entre dois aminoácidos, seguido da desproteção da amina, que levaria à ciclização da molécula (Esquema 50).

⁹³ Kazmaier, U.; Hebach, C.; *Synlett* **2003**, *11*, 1591.



Esquema 50. Proposta sintética para a síntese do fragmento C via acoplamento de peptídeos.

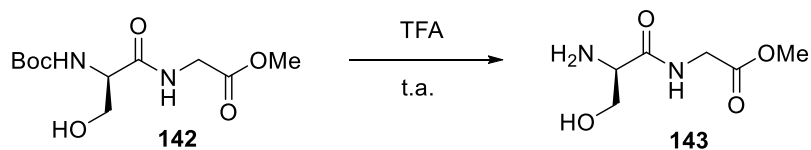
A reação de acoplamento foi realizada utilizando a Boc-D-serina **107** e o éster metílico da glicina **141**, a partir da metodologia descrita no Esquema 51.⁹⁴ Primeiramente, foi feita a reação em pequena escala para testar o procedimento com os aminoácidos. Como o procedimento se mostrou adequado, repetiu-se a reação em maior quantidade e o produto **142** foi obtido com bom rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.



Esquema 51. Reação de acoplamento para obtenção do composto **142**.

Em seguida, foi feita a desproteção do grupo Boc, utilizando ácido trifluoroacético (TFA), para a qual se esperava que ocorresse a ciclização intramolecular, levando ao fragmento C. Mas, quando foi feita a desproteção, observou-se apenas a molécula linear com a amina desprotegida (**143**). Foram feitas algumas tentativas, modificando o solvente da reação e a proporção de TFA em relação ao solvente, mas a ciclização não ocorreu e foi recuperado o material de partida **142** (Tabela 6). Acredita-se que seja necessário condições básicas, já que em meio ácido o produto formado tem um grupo -NH_3^+ .

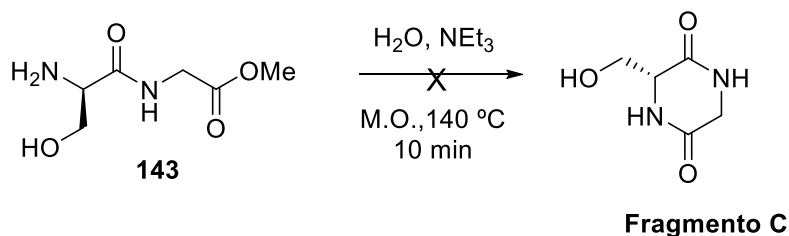
⁹⁴ Mendive-Tapia, L.; Albornoz-Grados, A.; Bertran, A.; Albericio, F.; Lavilla, R.; *Chem. Commun.* **2017**,53, 2740.

Tabela 6. Condições experimentais da desproteção do grupo Boc no composto **142**.

Entrada	Solvente	Proporção TFA:solvente	Tempo (h)	Rendimento
1	CH ₂ Cl ₂	1:4	12	MP
2	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9:1)	1:2	12	MP
3	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9:1)	1:1	12	MP
4	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9:1)	1:1	24	MP

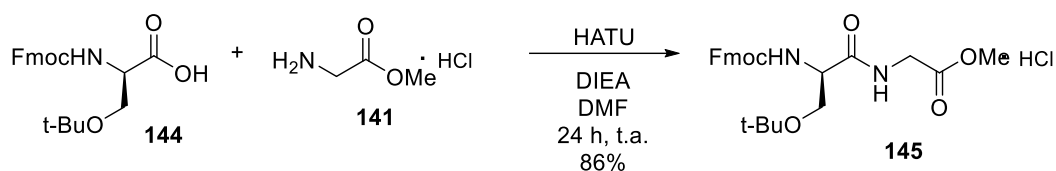
MP: material de partida.

Então, tentou-se ciclizar o produto linear desprotegido **143** aplicando uma metodologia encontrada na literatura, que utiliza micro-ondas e água como solvente (Esquema 52),⁹⁵ mas não foi possível isolar o produto devido a sua alta solubilidade em água. Mesmo após mudar o solvente da reação para *t*-butanol na esperança de que o produto precipitasse, obteve-se o mesmo resultado da reação em água.

**Esquema 52.** Tentativa de ciclização do produto linear desprotegido **143**.

Com isso, decidiu-se trocar o grupo protetor da amina na D-Serina, utilizando Fmoc no lugar do Boc, já que as condições experimentais para remoção do grupo Fmoc são básicas, o que deve favorecer a ciclização da molécula. A reação de acoplamento foi realizada novamente utilizando a *N*-Fmoc-*O*-*t*-butila-D-serina **144** comercial e o éster **145** foi obtido com rendimento superior de 86% (Esquema 53).

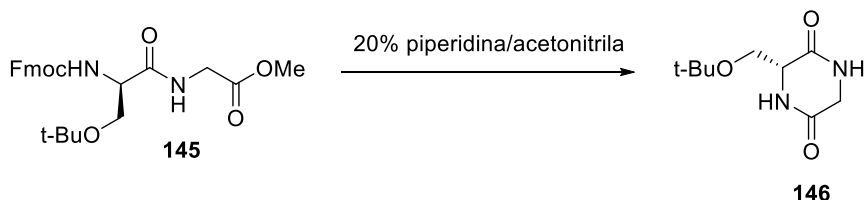
⁹⁵ Tullberg, M.; Grøtli, M.; Luthman, K.; Tetrahedron **2006**, 62, 7484.



Esquema 53. Síntese do peptídeo **145**.

Em seguida, realizou-se a remoção do Fmoc do composto **145** usando 20% de piperidina em acetonitrila. Nas primeiras tentativas, não foi possível retirar por completo este grupo protetor, então testou-se a reação utilizando reator de micro-ondas. Foi realizada a otimização das condições experimentais para a desproteção seguida da ciclização da molécula (Tabela 7). Como o acréscimo de tempo (entrada 6) manteve praticamente o mesmo rendimento, a condição ideal para essa reação foi a descrita na entrada 5, onde o produto foi obtido em 60% de rendimento, sem necessidade de purificação.

Tabela 7. Resultados obtidos na desproteção do grupo Fmoc, seguido da ciclização intramolecular.



Entrada	Micro-ondas	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Não	4 h	t. a.	-
2	Não	16 h	t. a.	20
3	Sim	10 min	60	28
4	Sim	10 min	80	29
5	Sim	20 min	80	60
6	Sim	30 min	80	62

A partir da análise do espectro de RMN de ^1H do composto **146** (Figura 26), observa-se que todos os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo protetor Fmoc desapareceram, comprovando que a desproteção ocorreu. A ausência do sinal referente ao grupo metoxila do éster, em aproximadamente 3,70 ppm, indica que ocorreu a ciclização da molécula.

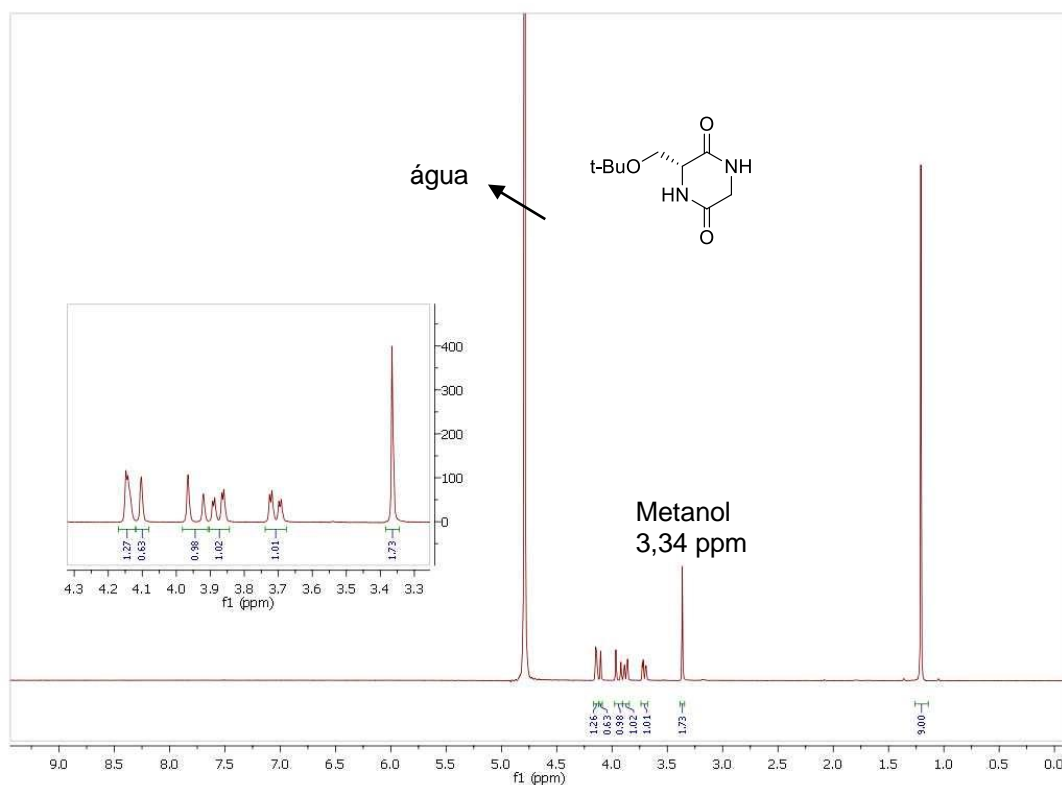
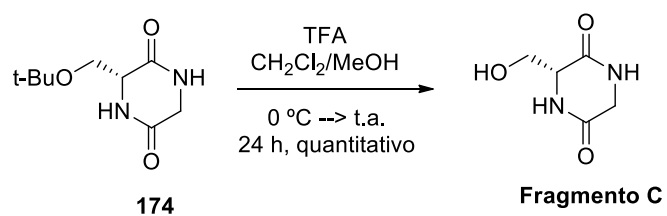


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, D_2O) do composto **146**.

Após isolar o produto ciclizado, foi feita a reação de desproteção do grupo *t*-butila utilizando TFA (Esquema 54). O rendimento dessa reação foi quantitativo e não foi necessária nenhuma purificação (Figura 27).



Esquema 54. Desproteção do grupo *t*-Butila.

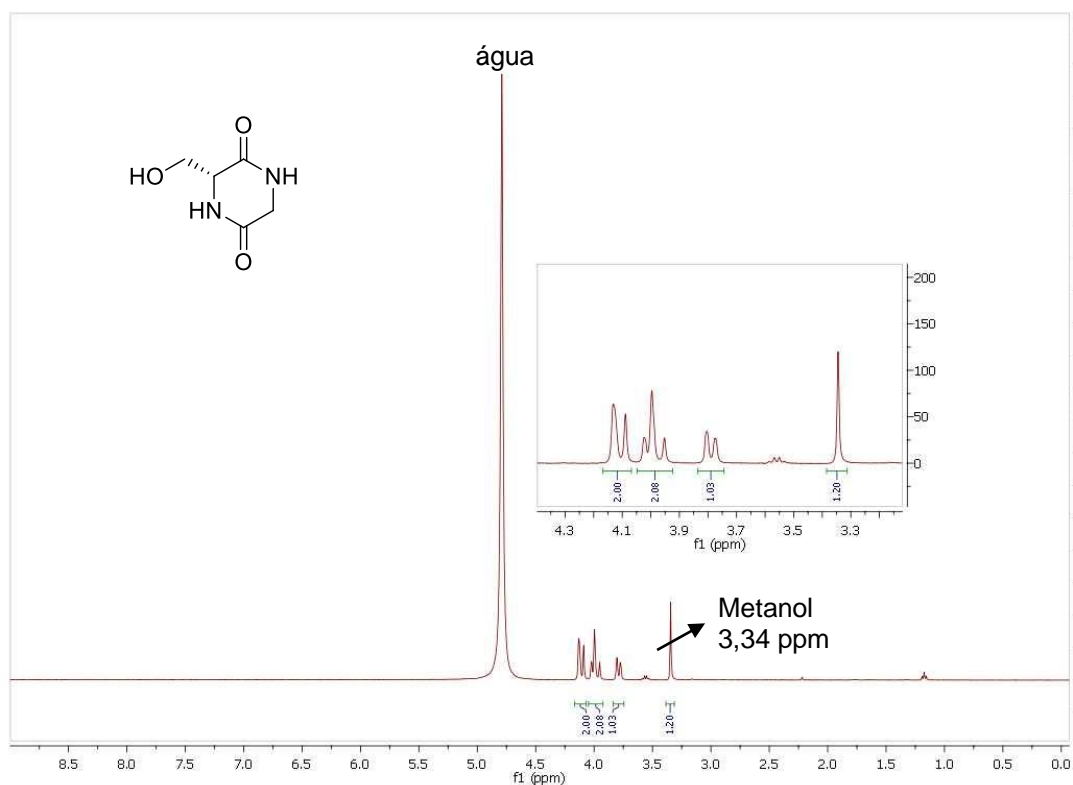
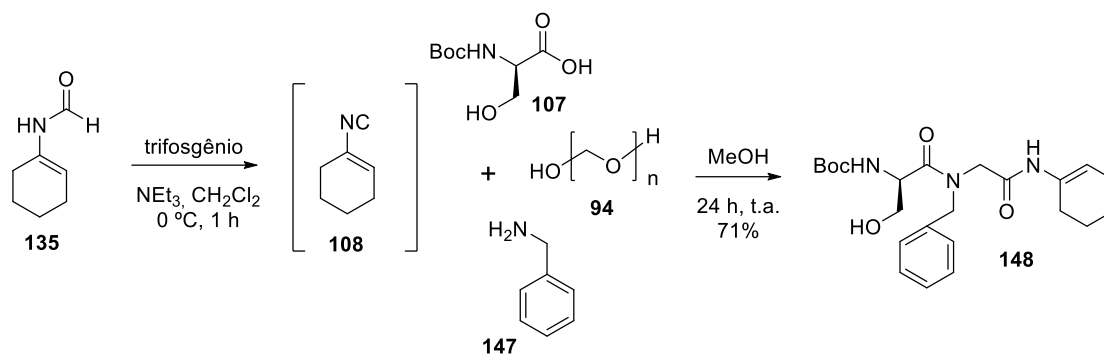


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, D_2O) do fragmento C.

Apesar dos resultados promissores obtidos nessa rota sintética, os materiais de partida (*N*-Fmoc-*O*-*t*-butila-D-serina **144**) e o agente de acoplamento de peptídeo (usado em quantidades equivalentes) são caros e não estavam disponíveis no laboratório no Brasil. Por isso, ao retornar do doutorado sanduíche para seguir com a pesquisa, optou-se por continuar com a rota sintética proposta inicialmente envolvendo a reação de Ugi.

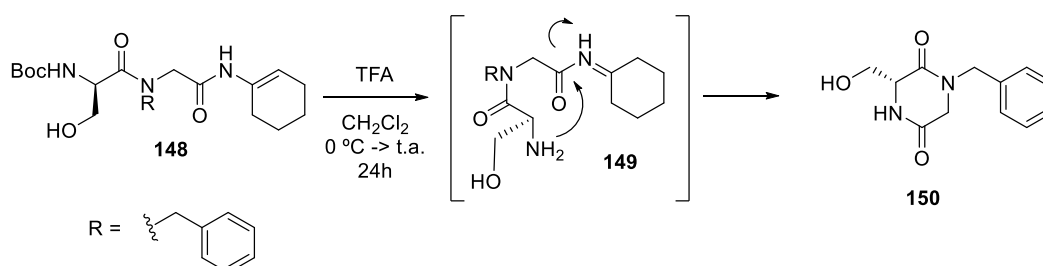
Como não havia amônia disponível no laboratório e foram encontrados diversos relatos na literatura mostrando as dificuldades presentes nas reações Ugi-amônia, a melhor alternativa continuou sendo manter o uso de aminas protegidas como um substituto da amônia.⁹⁶ Então, decidiu-se mudar o grupo protetor da amina usada na reação. A reação foi feita novamente usando a benzilamina **147** (Esquema 55).

⁹⁶ (a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652. (b) K. Sung, F.-L. Chen, P. C. Huang, *Synlett* **2006**, 2667–2669. (c) T. Zhao, A. Boltjes, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639–641.



Esquema 55. Reação de Ugi utilizando benzilamina.

Foi realizada a mesma sequência de reação para o produto **148** obtido: desproteção do grupo Boc, levando à ciclicização intramolecular do aduto de Ugi (Esquema 56). Um dos problemas nessa mudança do grupo protetor da amina é o acréscimo de uma etapa na rota sintética. Diferente do grupo 2,4-dimetoxibenzila empregado na rota inicial, a desproteção do grupo benzila não é feita sob as mesmas condições experimentais da desproteção do grupo Boc (meio ácido), e sim a partir de uma hidrogenação com H₂ e Paládio. Assim, após a ciclicização ainda foi necessário realizar a etapa de desproteção do grupo benzila.



Esquema 56. Desproteção do grupo Boc.

No espectro de RMN ¹H do composto **150** (Figura 28), verifica-se que os sinais relativos aos hidrogênios do grupo *t*-butila do Boc, do CH (ligação dupla) e dos CH₂ do ciclohexeno desapareceram, indicando que a ciclicização ocorreu como esperado. Observam-se apenas os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático (7,38-7,25 ppm), do CH (centro estereogênico) e dos três CH₂.

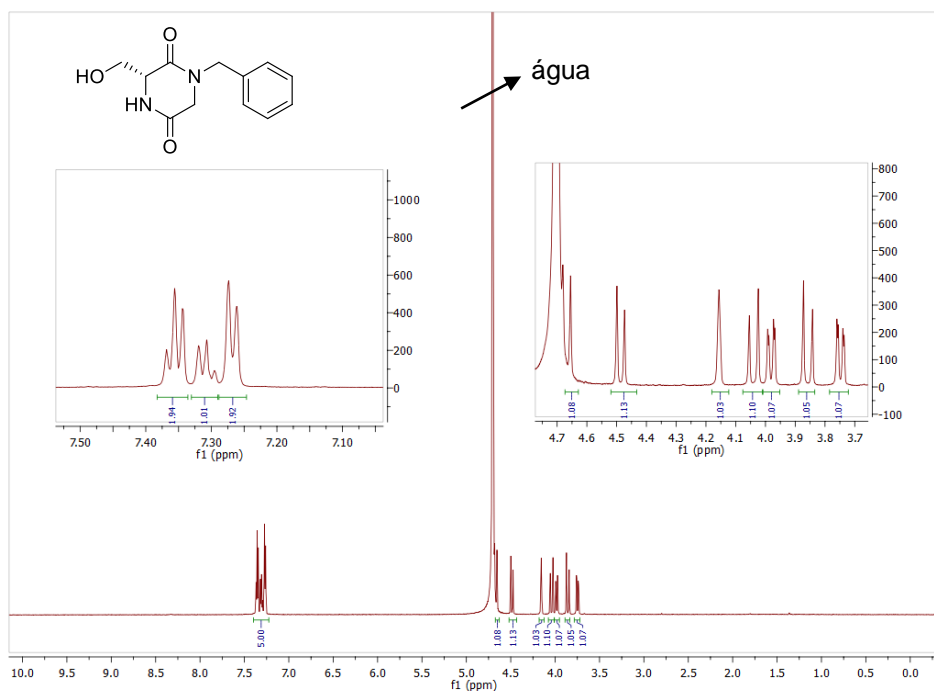
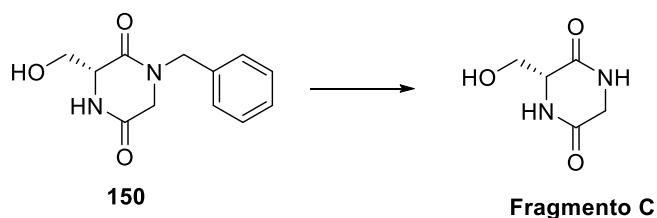


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, D_2O) do composto **150**.

Contudo, a desproteção do grupo benzila no nitrogênio não se mostrou eficiente. Foram testadas algumas condições experimentais, mas todas levaram ao material de partida (Tabela 8).

Tabela 8. Condições experimentais testadas na desproteção do grupo benzila,

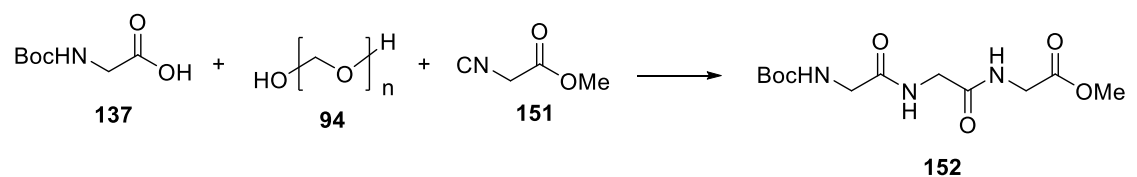


Entrada	Fonte de H_2	Catalisador	Solvente	Tempo	Temperatura (° C)	Rendimento (%)
1	Balão do cilindro	Pd(c) 30%	THF/2-propanol	16 h	t.a.	MP
2*	Balão do cilindro	Pd(c) 30%	THF/2-propanol	16 h	t.a.	MP
3	Ciclohexeno	Pd(c) 10%	Metanol	3 minutos	80 (MO)	MP
4	ciclohexeno	Pd(c) 30%	Metanol	5 minutos	80 (MO)	MP
5	Formiato de amônia	Pd(c) 40%	THF/Metanol	16 h	t.a.	MP

*Solução foi saturada com H_2 antes de acrescentar o material de partida **150**.

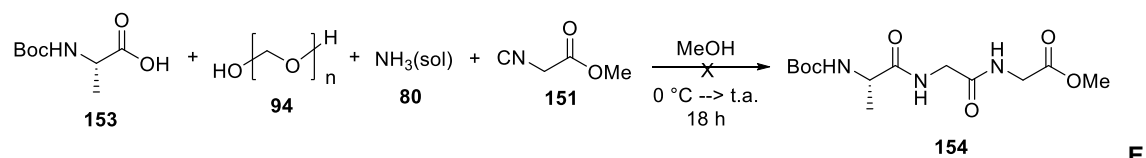
Em razão dos resultados negativos obtidos nas reações de desproteção descritas anteriormente, foi necessário testar a reação de Ugi com amônia. Como não havia no laboratório o cilindro de amônia ou a sua solução, buscou-se condições experimentais utilizando fontes alternativas que gerassem a amônia *in situ* na reação. Inicialmente foram feitos testes com materiais de partidas simplificados e que tinham maior disponibilidade no laboratório (Boc-glicina **137** e isocianoacetato de metila **151**). Todavia, não foi possível isolar o produto da Ugi, mesmo após purificação por coluna cromatográfica (Tabela 9).

Tabela 9. Reações de Ugi utilizando fonte de amônia.



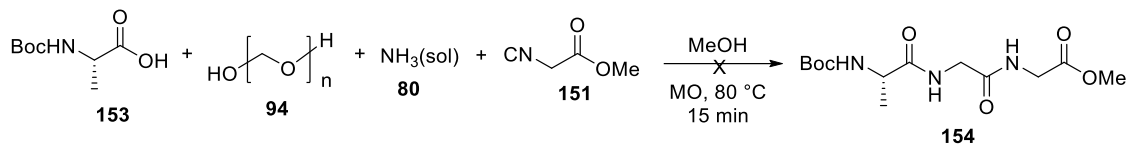
Entrada	Fonte de NH ₃	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	NH ₄ Cl	Metanol/H ₂ O	t.a.	18 h	-
2	NH ₄ (OAc)	TFE	60 (refluxo)	2 h	-
3	NH ₄ (OAc)	TFE	60 (refluxo)	16 h	-
4	NH ₄ (OAc)	Tolueno	100 (MO)	15 minutos	-
5	NH ₄ (OAc)	Tolueno	100 (MO)	30 minutos	-
6	NH ₄ (OAc)	Metanol	80 (MO)	15 minutos	-
7	NH ₄ (OAc)	Metanol	80 (MO)	30 minutos	-

Após esgotar todas as opções utilizando as opções de aminas protegidas e fontes de amônia disponíveis no laboratório, foi necessário comprar a solução de amônia em metanol. Novamente, o primeiro teste foi realizado com reagentes simplificados com maior disponibilidade no laboratório (Esquema 57).



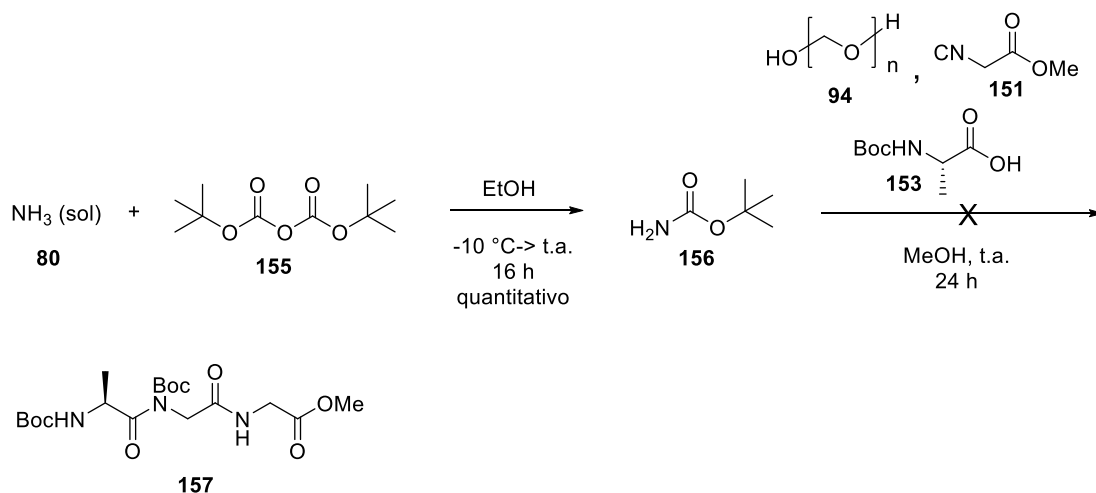
Esquema 57. Reação de Ugi utilizando solução de amônia.

Mais uma vez não foi possível isolar o produto desejado. Uma das explicações possíveis para a reação não ocorrer seria que a amônia, por ser um gás, necessitaria a utilização de pressão na reação para que ela permanecesse na solução. Diante disso, repetiu-se a reação em micro-ondas, mas, infelizmente, o resultado foi o mesmo (Esquema 58).



Esquema 58. Reação de Ugi utilizando solução de amônia em micro-ondas.

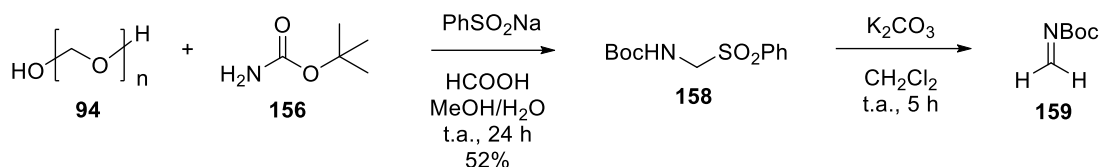
Na busca por alternativas para essa reação, encontrou-se uma metodologia onde a amônia foi protegida com o grupo *t*-butoxicarbonila (Boc). Como a próxima etapa na nossa rota sintética é a desproteção de um grupo Boc já existente na molécula, não seria necessário adicionar uma etapa de desproteção, aumentando ainda mais o número total de etapas da síntese total. Então, optou-se por essa abordagem. Primeiro foi feita a proteção da amônia e em seguida a reação de Ugi (Esquema 59).



Esquema 59. Reação de proteção da amônia com Boc, seguida da reação de Ugi.

Apesar da reação de proteção da amônia ter ocorrido de forma satisfatória, obtendo-se o produto com rendimento quantitativo, a reação seguinte de Ugi não levou ao produto desejado. Como a principal explicação para a reação não ocorrer é que a imina desejada não foi formada, testou-se sintetizar separadamente a imina do paraformaldeído 94 com a Boc-NH₂ 156 previamente sintetizada, a partir de uma nova metodologia⁹⁷ (Esquema 60) e então utilizá-la na reação de Ugi.

⁹⁷ Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Ávila, D. P.; Ceballos, M.; Pindado, R.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217.



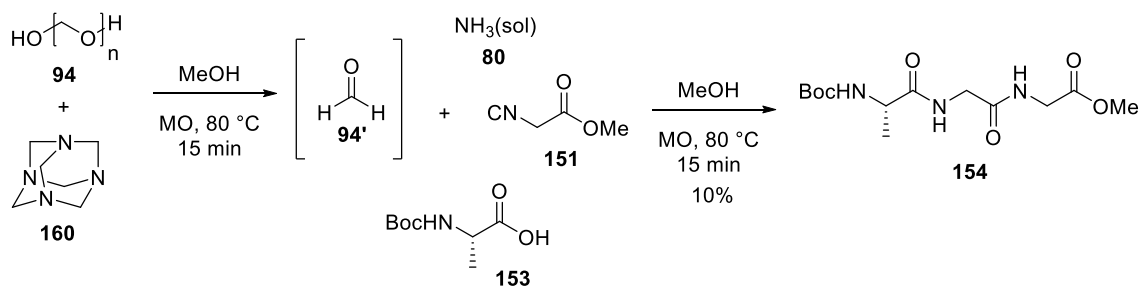
Esquema 60. Síntese da imina do paraformaldeído **94** com a Boc-NH₂ **159**.

A análise do espectro de RMN de ¹H na imina **159** não foi conclusiva sobre a formação do produto desejado. Como o artigo utilizado como referência para essa reação sintetizou iminas análogas a nossa, utilizando aldeídos diferentes do nosso, acredita-se que não seja possível isolar a imina em questão. Então, pensou-se em realizar a reação de Ugi sintetizando essa imina *in situ*, a partir da abordagem descrita acima, mas, por final, preferiu-se buscar novas abordagens na literatura.

Analisando as reações de Ugi realizadas até então, observou-se a presença de um precipitado branco atribuído ao paraformaldeído **94** utilizado na forma polimérica, que não estava dissolvendo na solução, e com isso não estava ocorrendo a formação da imina com a amônia **80**. A partir de trabalhos encontrados sobre aplicações da hexametenotetramina **160** (HMTA) em química de polímeros,⁹⁸ acreditava-se que esta poderia ajudar a despolimerizar o paraformaldeído **94**, e assim, solubilizá-lo na solução, além de aumentar sua reatividade.

A reação de Ugi descrita no Esquema 58, usando os materiais de partida simplificados, foi repetida. Inicialmente, somente uma solução de paraformaldeído **94** e hexametenotetramina **160** em metanol foi adicionada ao micro-ondas. Após reagir por 5 minutos a 80 °C, observou-se a solubilização total dos reagentes. Em seguida, foram adicionados à reação a solução de amônia **80**, o aminoácido (Boc-alanina **153**) e o isocianoacetato de metila **151** e a reação foi colocada no micro-ondas novamente (Esquema 61). Foi observada a formação de uma novo composto pela CCD, e após purificação por coluna cromatográfica foi confirmada a formação do produto desejado **154** por RMN ¹H. A partir dessa nova abordagem foi possível obter o produto desejado, mas com baixo rendimento.

⁹⁸ (a) C. Cheng, S. Gong, Q. Fu, L. Shen, Z. Liu, Y. Qiao, C. Fu, *Polym. Bull.* **2011**, *66*, 735–746. (b) X. Zhang, D. H. Solomon, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1833–1840. (c) F. Liu, S. Zuo, W. Kong C. Qi, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1342–1349. (d) F. Liu, K. Huang, Q. Wu, S. Dai, *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1700445–1700453. (e) A. M. Kirillov, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1603–1622.



Esquema 61. Despolimerização do paraformaldeído **94**, seguida da reação de Ugi.

As principais evidências de que o composto **154** foi formado foram observadas no espectro de RMN ^1H (Figura 30). Os sinais mais relevantes detectados foram os dois tripletos largos em 8,20 e 8,12 ppm, referentes aos hidrogênios ligados aos dois átomos de nitrogênio (N-H) vizinhos aos CH_2 e o duplete largo em 7,03 ppm, referente ao hidrogênio do N-H vizinho ao CH. Uma das preocupações com essa reação era a amônia não reagir, levando ao produto da reação de Passerini (apenas dois NH na molécula). A presença de três sinais referentes a NH comprova a formação do produto de Ugi.

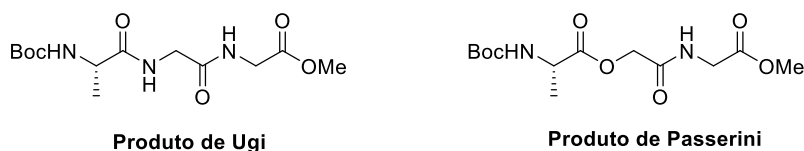


Figura 29. Estruturas do produto de Ugi formado na reação e do produto de Passerini que poderia ter sido formado.

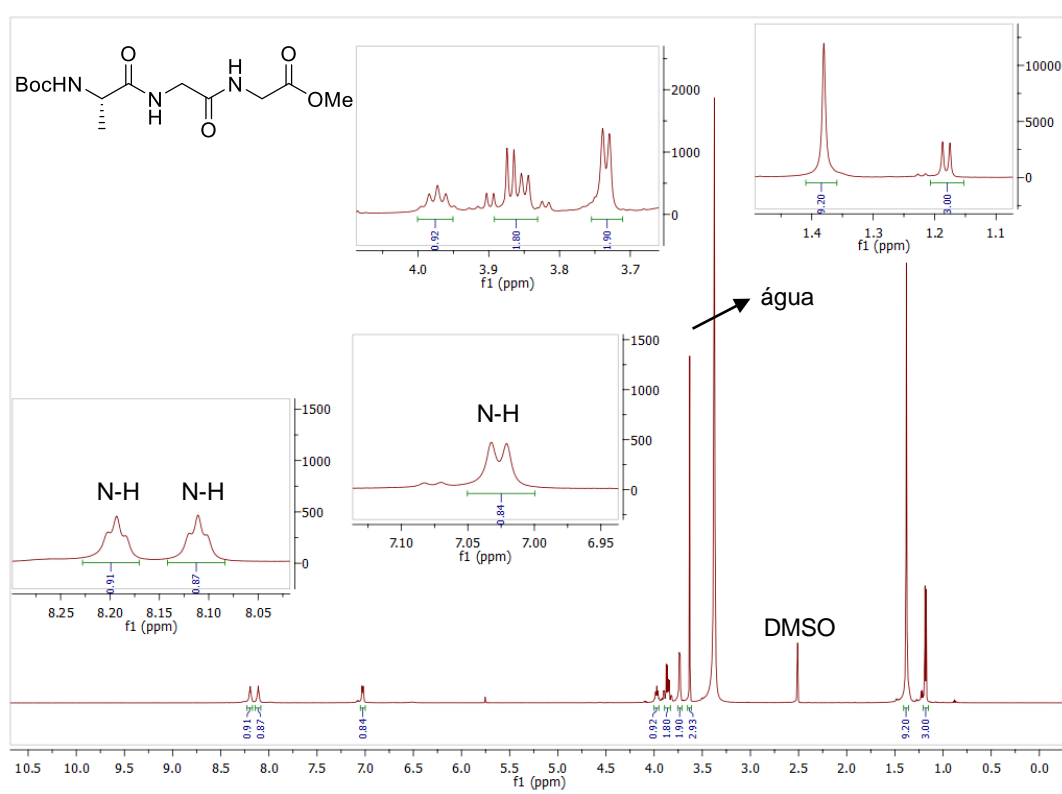


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto **154**.

Mesmo isolando o produto desejado, o resultado ainda não era satisfatório. Então, uma nova revisão bibliográfica foi realizada com o intuito de encontrar exemplos que utilizam o paraformaldeído com amônia na reação de Ugi. Embora algumas reações de Ugi-amônia tenham sido relatadas,⁴⁵ esses trabalhos descrevem a formação de misturas complexas com subprodutos substanciais para essas reações, resultando no baixo rendimento do produto desejado.^{45h, 99} Devido à importância desta classe de reações de Ugi, estudos recentes investigaram as possíveis reações laterais que ocorrem no mecanismo, levando à observação de que, dependendo das condições experimentais (proporção relativa dos componentes, nucleofilicidade do solvente e o tipo de aldeídos), um acoplamento de seis componentes é favorecido em relação à reação quatro componentes de Ugi (Esquema 12).⁵⁰ Também foi constatado que as reações do tipo aldol entre a amônia e os componentes oxo são uma desvantagem dessas reações.^{45g}

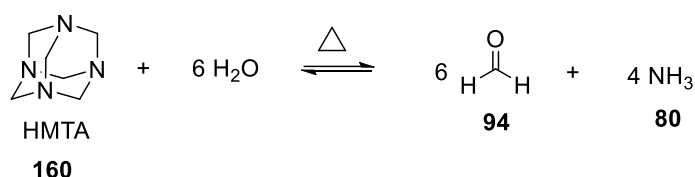
Outros estudos demonstraram que os problemas nas reações Ugi-amônia podem ser superados empregando-se aldeídos estericamente impedidos.^{45b, 100b, 101} No entanto, isso torna o

⁹⁹ (a) I. Ugi, *Intra-Sci. Chem. Rep.* **1971**, *5*, 229–261. (b) M. Waki, J. Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075–6082. (c) G. Just, B. Y. Chung, K. Greozinger, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 274–283. (d) X. Cao, E. J. Moran, D. Siev, A. Lio, C. Ohashi, A. M. M. Mjalli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953–2958. (e) L. Banfi, A. Basso, G. Damonte, F. De Pellegrini, A. Galatini, G. Guanti, I. Monfardini, R. Riva, C. Scapolla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1341–1345. (f) M. Abbas, L. A. Wessjohann, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9330–9333.

¹⁰⁰ (a) Y. Koiso, Y. Li, S. Iwasaki, K. Hanaka, T. Kobayashi, R. Sonoda, Y. Fujita, H. Yaegashi, Z. Sato, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 765–773. (b) A. L. Brown, Q. I. Churches, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831–9837.

uso de formaldeído quase impossível para este tipo de reação.⁴⁵⁹ Devido a todos os problemas associados ao uso de amônia em reações de Ugi, e por não haver exemplo de sucesso descritos na literatura do uso concomitante de amônia e formaldeído nessas reações, buscou-se o desenvolvimento de uma metodologia adequada.

Após uma revisão bibliográfica mais abrangente sobre a combinação de amônia e paraformaldeído em reações de diversas áreas da química orgânica, não só RMC, encontraram-se relatos de que a decomposição hidrotérmica da hexametenotetramina **160** (HMTA) pode gerar amônia e formaldeído *in situ* (Esquema 62).¹⁰² Estudos mais aprofundados sobre o comportamento dessa amina revelaram a formação de muitos intermediários reativos e instáveis neste processo de decomposição que eventualmente levam ao aminometileno ($\text{CH}_2=\text{NH}$).¹⁰³



Esquema 62. Decomposição hidrotérmica do HMTA levando a formaldeído e amônia.

Em vista desses dados, imaginou-se a possibilidade de usar a HMTA como um reagente nas reações de Ugi e não apenas na despolimerização do paraformaldeído **94**. Diante disso, foi feito um estudo metodológico para encontrar as melhores condições experimentais para essa reação. Para a otimização das condições de reação, utilizou-se amônia **80** (solução metanólica), paraformaldeído **94**, ácido acético **161** e isocianeto de *t*-butila **162** como prova de conceito (Tabela 10).¹⁰⁴

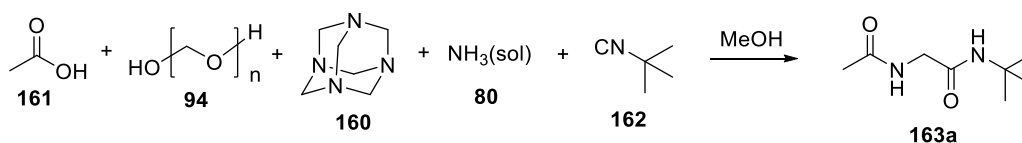
¹⁰¹ C. D. Floyd, L. A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 637–639.

¹⁰² (a) J. H. Kim, D. Bhattacharjya, J. Yu, *J. Mater. Chem. A*, **2014**, 2, 11472–11479. (b) J. M. Dreyfors, S. B. Jones, Y. Sayed, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1989**, 50, 579–585.

¹⁰³ C. Kamoun, A. Pizzi, *Holzforschung und Holzverwertung* **2000**, 52, 16–19.

¹⁰⁴ Rosalba, T. P. F.; Kas, S. S. A.; Sampaio, A. B. S.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z.; *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2831.

Tabela 10. Otimização das condições experimentais.



Entrada	HMTA (equiv.)	Paraformaldeído (equiv.)	Fonte de NH ₃ (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo	Solvente	Rendimento (%)
1	-	1	NH ₃ (1)	t.a.	24 h	MeOH	--
2	-	1	NH ₃ (1)	MO/80	10 min	MeOH	24
3	-	1	NH ₄ OAc (1)	MO/80	10 min	MeOH	--
4	-	1	NH ₄ Cl (1)	MO/80	10 min	MeOH	--
5	0,1	1	NH ₃ (1)	MO/80	10 min	MeOH	25
6	1	1	NH ₃ (1)	MO/80	10 min	MeOH	53
7	1	-	NH ₃ (1)	MO/80	10 min	MeOH	83
8	1	-	NH ₃ (1)	t.a,	24 h	MeOH	--
9	1	-	NH ₃ (1)	Refluxo	2 h	MeOH	80
10	2	-	NH ₃ (2)	MO/80	10 min	MeOH	77
11	1	-	-	MO/80	10 min	MeOH	--*
12	1	-	NH ₃ (0,10)	MO/80	10 min	MeOH	42
13	1	-	NH ₃ (0,25)	MO/80	10 min	MeOH	86
14	1	-	NH ₃ (0,40)	MO/80	10 min	MeOH	93
15	1	-	NH ₃ (1)	MO/80	10 min	CH ₃ CN	Baixa solubilidade
16	1	-	NH ₃ (1)	MO/80	10 min	CH ₃ CN/MeOH (3:1)	87
17	1	-	NH ₃ (1)	MW/80	10 min	TFE	96
18	1	-	NH ₄ Oac (1)	MW/80	10 min	TFE	80

*O produto foi obtido em pequena quantidade junto com uma mistura complexa de compostos.

Inicialmente, os testes foram realizados sem a adição de HMTA. Na primeira reação usando paraformaldeído **94** como componente oxo, em temperatura ambiente por 24 h, nenhum produto foi obtido (entrada 1), semelhante ao que foi relatado na literatura.^{97f} Seguindo

as condições previamente estudadas em nosso grupo de pesquisa para a reação de Ugi mediada por micro-ondas,¹⁰⁵ os mesmos reagentes foram aquecidos a 80 °C em um reator de micro-ondas por 15 minutos, levando ao produto desejado embora com baixo rendimento (entrada 2). Outras fontes de amônia (NH₄OAc ou NH₄Cl) também não forneceram o produto (entradas 3 e 4). Adicionar uma quantidade catalítica de HMTA à reação mediada por micro-ondas não melhorou o rendimento (entrada 5). Já no próximo experimento, observou-se que o uso estequiométrico de HMTA melhorou o rendimento para 53% (entrada 6), o que revela a importância desse reagente para a reação.

Com base nesses resultados, o paraformaldeído foi removido da reação e, satisfatoriamente, o rendimento do produto aumentou para 83% (entrada 7). Isso sugere que o HMTA está gerando formaldeído *in situ* com eficiência e o paraformaldeído adicionado provavelmente estava reagindo nas reações laterais que geralmente ocorrem nas reações Ugi-amônia, diminuindo o rendimento do produto. Esta mesma reação foi realizada à temperatura ambiente por 24 horas e sob refluxo por 2 horas. No primeiro caso, nenhum produto foi obtido (entrada 8), mas o último forneceu o produto esperado com excelente rendimento (entrada 9), corroborando com a ideia de que a decomposição do HMTA só ocorre em condições de aquecimento.

Quando dois equivalentes de amônia e HMTA foram usados, um rendimento menor foi observado (entrada 10). Isso pode ser explicado pelos resultados obtidos por Hebach e colaboradores.^{50b} em que um produto de seis componentes pode ser favorecido se for utilizado um excesso de aldeído, em relação ao isocianeto. Como remover o paraformaldeído da reação sugeriu que o HMTA estava gerando esse reagente *in situ*, decidiu-se remover também a amônia. O produto foi obtido em pequenas quantidades juntamente com uma mistura complexa de produtos (entrada 11), indicando que a presença de amônia é essencial para o sucesso da reação.

A estequiometria da decomposição de HMTA (Esquema 62) aponta que a adição de uma quantidade catalítica de amônia seria suficiente, mas o uso de 0,1 equivalente de amônia forneceu apenas um rendimento moderado (entrada 12), enquanto rendimentos muito melhores foram obtidos com o uso de quantidades subestequiométricas (entradas 13 e 14). Visando o consumo total dos reagentes, optou-se por avançar usando uma quantidade equivalente de amônia.

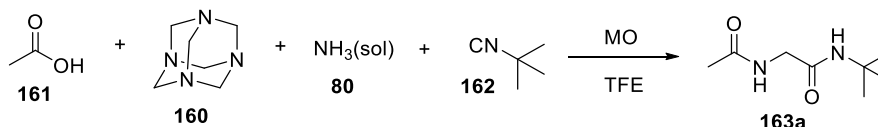
Sabe-se que as reações de Ugi funcionam melhor em solventes próticos polares, sendo o metanol o solvente mais comum utilizado. No entanto, alguns estudos sobre a reação de Ugi-amônia relataram que na primeira etapa do mecanismo a imina formada não reage diretamente com o isocianeto, mas com outro nucleófilo (amônia ou solvente), quando o

¹⁰⁵ (a) A. F. S. Barreto, C. K. Z. Andrade, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6861–6865. (b) A. F. S. Barreto, O. E. Vercillo, L. A. Wessjohann, C. K. Z. Andrade, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017–1022. (c) A. F. S. Barreto, O. E. Vercillo, M. A. Birkett, J. C. Caulfield, L. A. Wessjohann, C. K. Z. Andrade, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5024–5027.

metanol é usado.⁵⁰ Com base nesses resultados, mudou-se o solvente da reação para acetonitrila por ser menos nucleofílica que o metanol, além de ter o ponto de ebulição semelhante à temperatura da reação, mas os reagentes eram pouco solúveis (entrada 15). Então, na tentativa seguinte uma mistura 3:1 de acetonitrila/metanol foi usada, onde o produto foi obtido com bom rendimento (entrada 16). Finalmente, quando se utilizou o 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), que é muito menos nucleofílico, o melhor resultado, até então, foi obtido com 96% de rendimento (entrada 17). TFE provou ser o solvente ideal para essa reação fornecendo o produto com rendimento elevado, mesmo quando NH₄OAc foi usado como fonte de amônia (entrada 18).

Com esses parâmetros bem estabelecidos, foram realizados novos testes para encontrar as condições experimentais ideais para o micro-ondas em relação ao tempo de reação e a temperatura (Tabela 11). Inicialmente, manteve-se o tempo de reação constante em 15 minutos e variou-se a temperatura. Em temperaturas mais baixas (40 °C e 50 °C) nenhum produto foi obtido (entradas 1 e 2). Quando aumentado para 60 °C, obteve-se um rendimento moderado (entrada 3). Quando a reação foi realizada a 70 °C/15 minutos (entrada 4) e 80°C/10 minutos (entrada 5) obtiveram-se resultados muito similares. Entretanto, observou-se que os rendimentos caíram quando tempos de reação mais curtos foram usados (entradas 6 a 8).

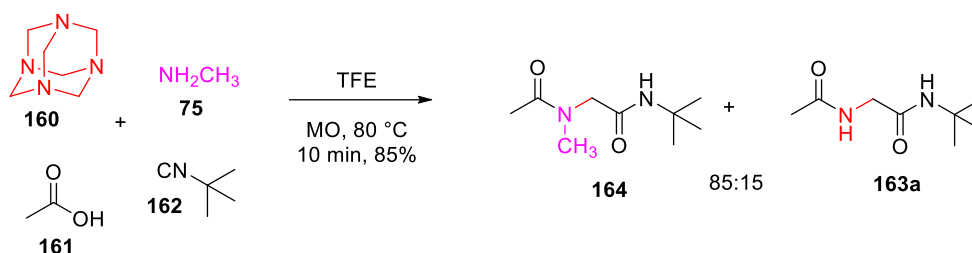
Tabela 11. Estudo metodológico do tempo e da temperatura da reação.



Entrada	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	15	40	--
2	15	50	Traços
3	15	60	63
4	15	70	94
5	10	80	96
6	10	70	66
7	5	70	49
8	5	80	82

No estudo metodológico descrito na Tabela 10, foi observado que adicionar solução de amônia é crucial para o sucesso da reação (entrada 11), mas sua função ainda não estava clara. Não se tinha certeza se ela apenas catalisava a decomposição do HMTA em formaldeído

e amônia ou se ela participava como um dos componentes da reação de Ugi. Para uma melhor compreensão, a amônia **80** foi substituída por metilamina **75** e a reação foi realizada nas condições já otimizadas (Esquema 63).



Esquema 63. Reação de Ugi mediada por HMTA usando metilamina.

Uma mistura 85:15 de produtos (medida pela integração no espectro de RMN ^1H descrito na Figura 31) foi obtida com 85% de rendimento total após purificação. Foi formado em pequena quantidade o produto **163a**, onde a reação ocorreu com a amônia gerada pelo HMTA. Já o produto majoritário **164** veio da reação de Ugi com metilamina, provando que adicionar amônia como um dos quatro componentes é essencial e que o HMTA é a fonte de formaldeído, mas, provavelmente, não é a principal fonte de amônia. Não se pode descartar também a maior reatividade da metilamina em comparação com a amônia. Esse resultado indica que essa metodologia também pode ser usada com outras aminas.

Analisando o espectro de RMN ^1H (Figura 31), constatou-se a presença dos dois produtos descritos no Esquema 63. A presença da amida substituída na estrutura do produto **164** gera rotâmeros que podem ser observados no espectro devido à presença de sinais duplicados para essa molécula. Para realizar o cálculo da proporção dos produtos formados, foram escolhidos os sinais referentes ao CH_2 (região ampliada). Os dois simpletos em 3,89 e 3,86 ppm (destacados em azul) são referentes ao CH_2 do produto **164** e seu rotâmero, já que a amida está substituída e os hidrogênios do CH_2 não tem hidrogênios vizinhos para acoplar. O duplete em 3,84 ppm (destacado em vermelho) é referente ao produto **163a**, onde esses hidrogênios acoplam com o hidrogênio do NH da amida vizinha.

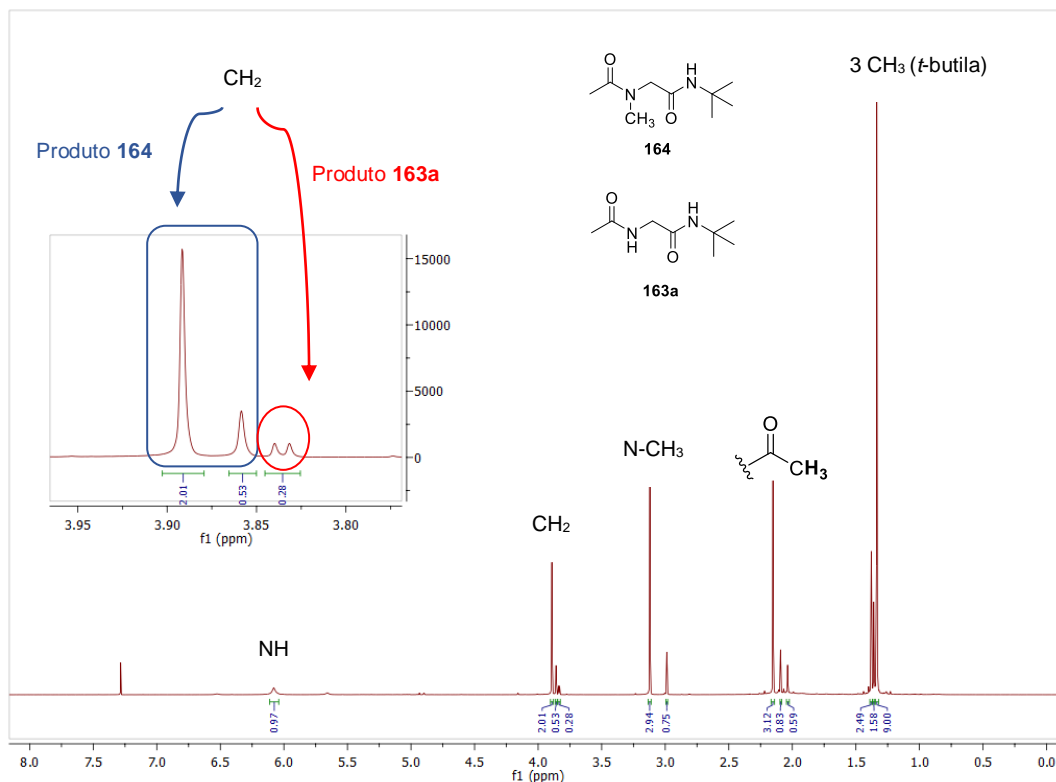
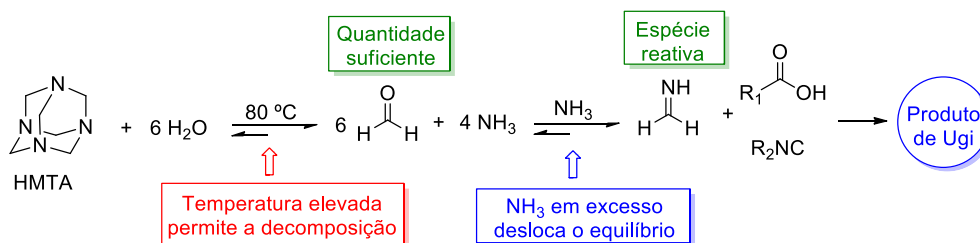


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) dos produtos obtidos na reação de Ugi mediada por HMTA usando metilamina.

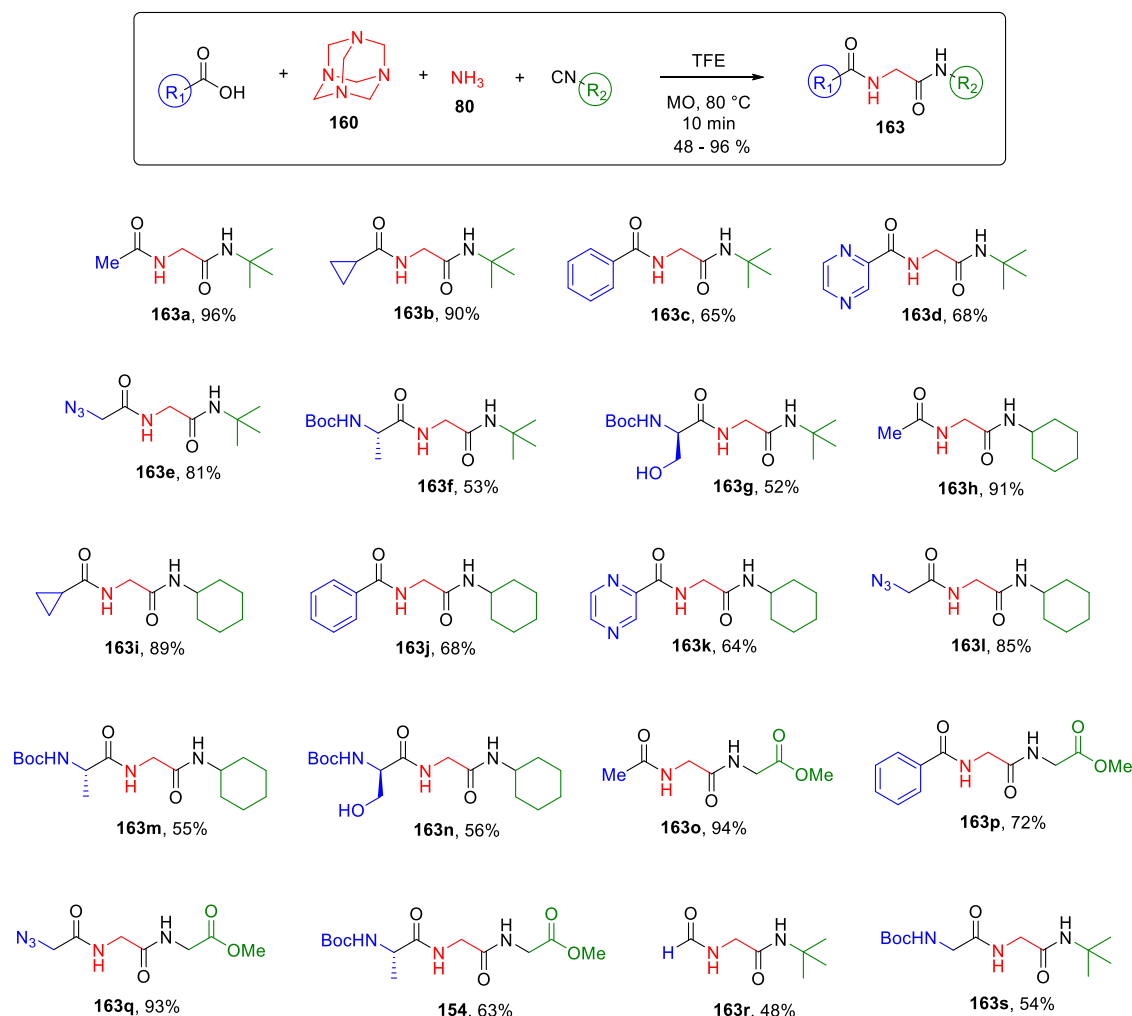
A partir dos resultados observados até então, pressupõe-se que a decomposição do HMTA é facilitada pelo aquecimento (a água pode vir do HMTA hidratado ou até mesmo da umidade do ar, como já está descrito na literatura),^{102b} gerando formaldeído suficiente (não há necessidade de adicioná-lo como um dos componentes) e o excesso de amônia muda o equilíbrio para a formação da imina ($\text{CH}_2=\text{NH}$) permitindo que a reação ocorra (Esquema 64). Quando outra amina, como a metilamina, está presente, esta compete favoravelmente com a amônia devido a sua maior nucleofilicidade e reage com o formaldeído formando o produto principal **164**.



Esquema 64. Caminho de reação proposto para explicar os resultados observados.

Com as condições experimentais otimizadas para a reação de Ugi mediada por HMTA, o escopo da reação foi estudado variando o ácido carboxílico (aromático, heteroaromático, alifático, cíclico e aminoácidos) e o isocianeto (alifático, cíclico, um isocianeto derivado do éster metílico da glicina, aromático e isocianetos conversíveis). No total, foram realizadas 20 reações

diferentes (Esquema 65), nas quais apenas um produto foi isolado em todas as reações. Portanto, os subprodutos normalmente formados, especialmente quando aldeídos sem impedimento estérico são usados, não foram gerados. Todas as acilaminoacetamidas **163a-s** e **154** obtidas apresentaram-se estáveis e podem ser facilmente manuseadas e armazenadas à temperatura ambiente por longos períodos.



Esquema 65. Escopo da reação Ugi-amônia mediada por HMTA.

Analisando os resultados descritos no Esquema 65, observa-se que a maioria dos rendimentos obtidos foram ótimos, sendo que algumas reações apresentaram rendimentos acima de 90%. As reações com ácidos carboxílicos alifáticos deram rendimentos excelentes (**163a**, **163b**, **163h**, **163i** e **163o**), já com aromáticos e heteroaromáticos, embora não tenham sido tão boas quanto as anteriores, também deram rendimentos aceitáveis (**163c**, **163d**, **163j**, **163k** e **163p**). As reações com ácido bromoacético não levaram à formação do produto, mesmo após o acréscimo de tempo no micro-ondas. Ao substituí-lo pelo ácido azidoacético, bons a excelentes rendimentos foram obtidos (**163e**, **163l** e **163q**). Os aminoácidos deram rendimentos moderados (**163f**, **163g**, **163m**, **163n**, **163s** e **154**), uma vez que são menos reativos do que os outros ácidos carboxílicos empregados nessas reações. O Composto **163r**

foi obtido a partir do ácido fórmico e possivelmente representa o aduto de Ugi não alquilado mais simples já sintetizado.

Os compostos preparados foram purificados por coluna cromatográfica e tiveram suas estruturas elucidadas por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e por espectrometria de massa de alta resolução - HRMS (ESI-TOF). A partir dos espectros de RMN ^1H , é possível comprovar que os produtos esperados foram obtidos pela presença dos sinais dos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênios (N-H), como já foi explicado anteriormente, pois comprova que foi gerado o produto da reação de Ugi e não da reação de Passerini. Para exemplificar as análises realizadas, serão discutidas as atribuições dos sinais no espectro de RMN ^1H e ^{13}C para o produto **163a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **163a** (Figura 32), observa-se em 7,85 e 6,40 ppm dois simpletos largos referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio (N-H). Em 3,85 ppm, observa-se um duplete, $J = 6,0$ Hz, referente aos hidrogênios ligados ao CH_2 (acoplam com o N-H vizinho). Em 2,00 e 1,46 ppm, identificam-se dois simpletos, referentes aos hidrogênios do CH_3 terminal ligado a carbonila e aos três CH_3 do grupo *t*-butila, respectivamente.

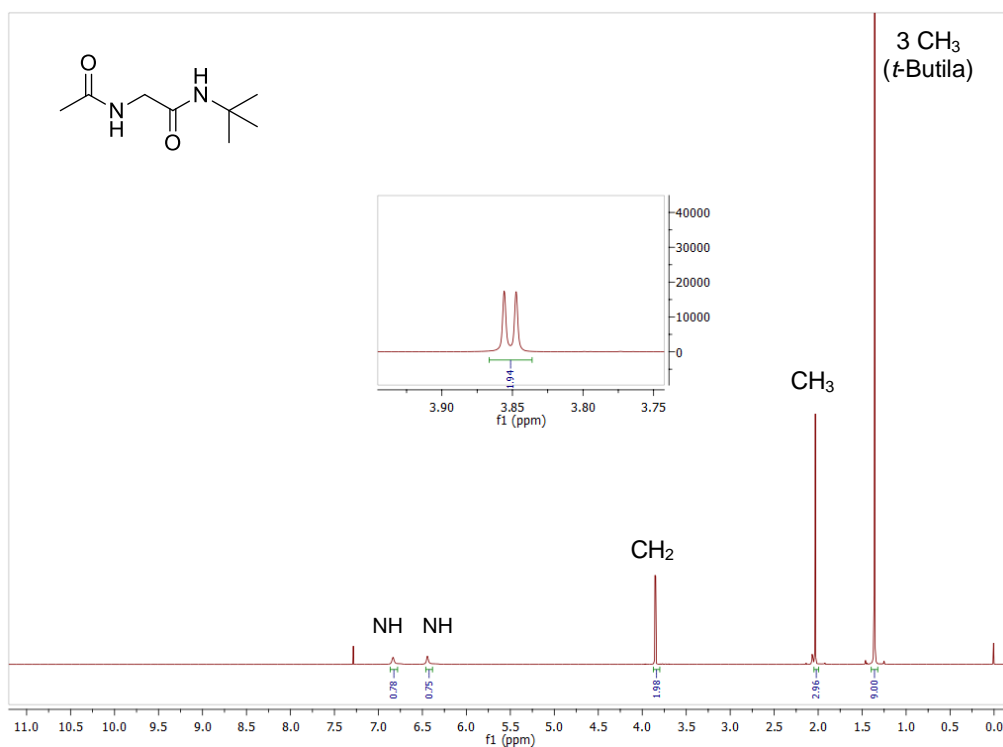


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163a**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **163a** (Figura 33), verifica-se a presença de seis sinais referentes aos seis carbonos presentes na molécula. Em 170,7 e 168,0 ppm, observam-se os picos das duas carbonilas; em 51,4 e 28,6 ppm, os picos referentes ao carbono quaternário e aos três CH_3 , respectivamente, presentes no grupo *t*-butila. Em 43,9 ppm, o pico referente ao carbono do CH_2 e em 22,9 ppm, o pico do CH_3 terminal.

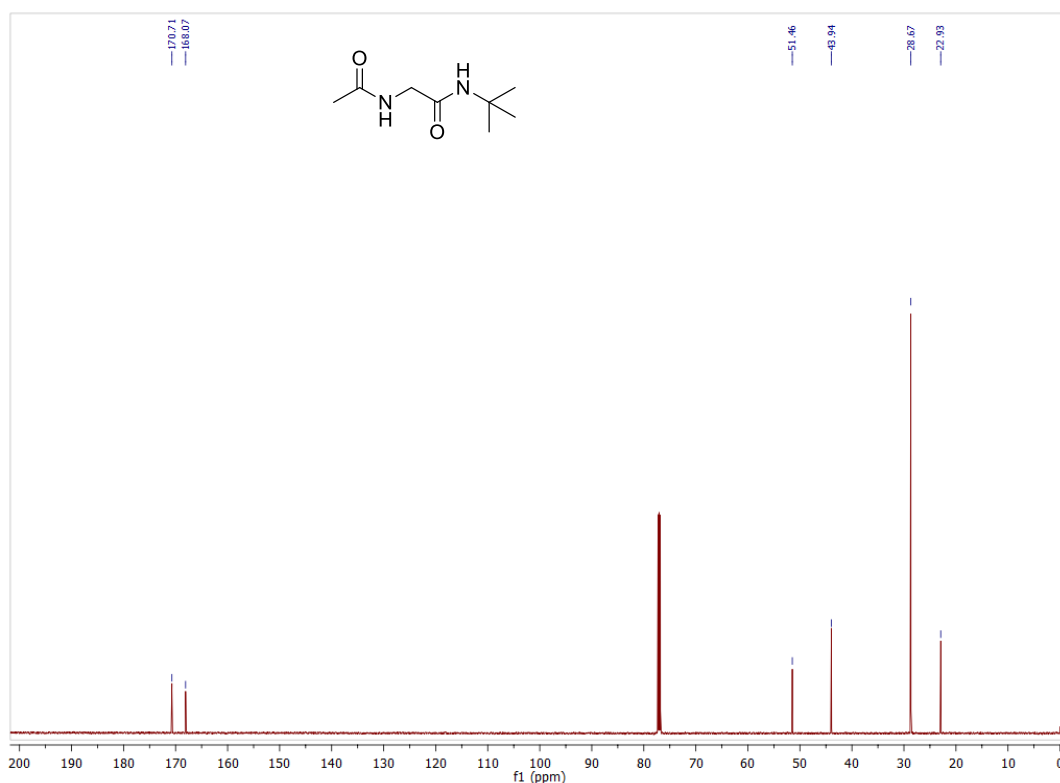


Figura 33. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **163a**.

Em seguida, aplicou-se esse novo método envolvendo a reação de Ugi-amônia mediada por HMTA no protocolo Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC) para a síntese do fragmento C almejado nesse trabalho. Como já foi descrito anteriormente, foi escolhido o isocianeto conversível de Armstrong **108** para a síntese desse fragmento. Como ele não está disponível comercialmente e se decompõe facilmente, a melhor alternativa foi usá-lo instantaneamente (*in situ*). Desse modo, foi necessário adaptar sua síntese ao reator de micro-ondas, uma vez que nosso método necessita de temperaturas mais altas (70-80 °C) e a maioria dos exemplos na literatura descreve a síntese desse isocianeto sob uma temperatura muito mais baixa (0 °C), devido ao reagente desidratante utilizado na reação, o trifosgênio.

Com isso, o trifosgênio foi substituído pelo reagente de Burgess (metil *N*- (trietilamônio sulfonil) carbamato), que não necessita temperaturas negativas e já foi citado na literatura na síntese de outros isocianetos em refluxo¹⁰⁶ e por nosso grupo de pesquisa em micro-ondas.¹⁰⁷ Como o isocianeto de Armstrong **108** é muito instável, foi feito um estudo metodológico para encontrar as melhores condições experimentais para sua obtenção, sem se decompor durante o processo (Tabela 12). Até onde se sabe, esta é a primeira vez que o isocianeto de Armstrong foi sintetizado em micro-ondas.

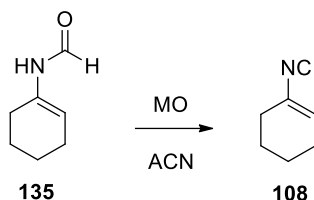
O estudo metodológico foi feito através da análise das reações por HPLC-UV. Primeiro, foram medidos os tempos de retenção da formamida e do isocianeto separadamente. Para

¹⁰⁶ Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G.; *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1015.

¹⁰⁷ Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Andrade, C. K. Z.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590.

cada reação, foi injetada uma alíquota e pela integral da área do sinal da formamida e do isocianeto foi possível fazer a porcentagem de conversão do produto. Dessa forma, não foi necessário isolar o produto para cada reação, já que este é instável e se decompõe com facilidade.

Tabela 12. Estudo metodológico para otimizar a síntese do isocianeto de Armstrong com reagente de Burgess em micro-ondas.



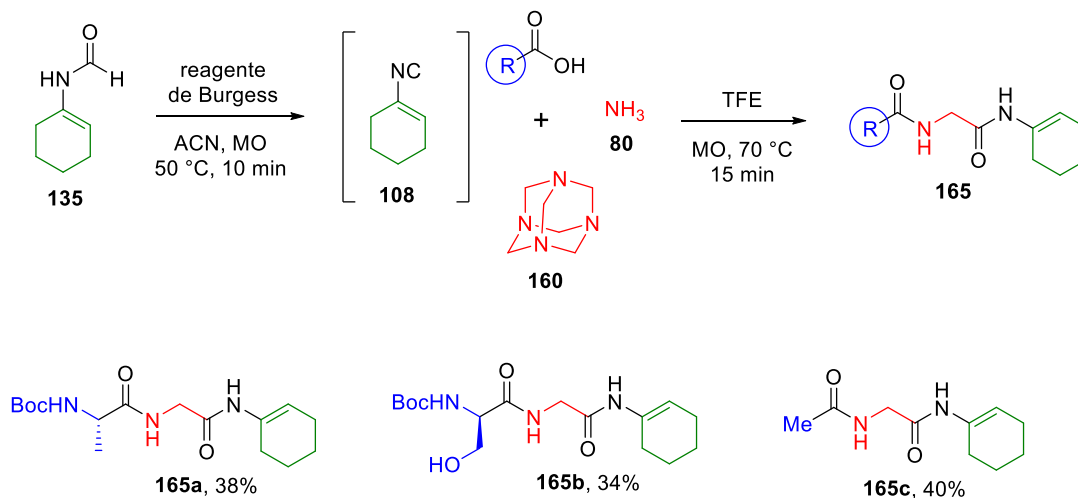
Entrada	Reagente de Burgess (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (minutos)	Conversão (%)*
1	1,0	50	5	60
2	1,0	50	10	59
3	1,0	80	5	80
4	1,0	80	10	74
5	1,0	100	5	54
6	1,5	50	5	71
7	1,5	80	5	78
8	2,0	50	5	79
9	2,0	50	10	94
10	2,0	50	15	95
11	2,0	80	5	86
12	2,5	50	10	>99

* Determinada por HPLC-UV.

Nesse estudo, observou-se que temperaturas elevadas (entradas 4, 5 e 11) e tempos longos (entradas 2 e 4) no micro-ondas levaram à baixa conversão, provavelmente devido à decomposição do isocianeto. O aumento da quantidade do reagente de Burgess levou à melhoria da conversão e atingiu a conversão total a 50 °C com 2,5 equiv. desse agente desidratante (entradas 6-12). A condição ideal está descrita na entrada 12.

Em sequência, foi feita a reação de Ugi mediada por HMTA em conjunto com essa nova metodologia para a síntese *in situ* do isocianeto de Armstrong **108** em micro-ondas. Primeiramente, foi realizada a reação do isocianeto e em seguida foi adicionada uma solução com os outros três componentes em TFE e a mistura reacional foi adicionada ao micro-ondas novamente. Foram preparados três adutos de Ugi a partir da Boc-L-alanina **153**, da Boc-D-serina **107** e do ácido acético **161** (Esquema 66). Para evitar a decomposição

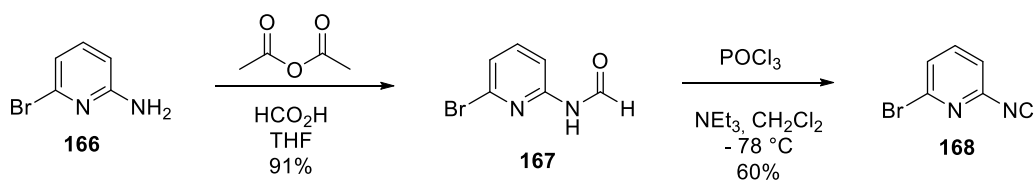
concomitantemente do isocianeto e permitir que a reação ocorra, a temperatura foi ajustada para 70 °C de acordo com as condições descritas na Tabela 11 (entrada 4).



Esquema 66. Reações de Ugi mediadas por HMTA, usando o isocianeto de Armstrong **108** e diferentes ácidos carboxílicos.

Os produtos de Ugi **165a-c** foram obtidos com rendimentos relativamente baixos (34-40%), que foram inicialmente atribuídos à decomposição do isocianeto devido à polimerização iniciada por calor¹⁰⁸ nas condições aplicadas e ao fato de que **108** é menos reativo do que os outros isocianetos usados. Apesar dos rendimentos não serem tão bons quanto nas reações usando isocianetos convencionais, esperava-se que melhores rendimentos pudessem ser alcançados usando isocianetos conversíveis mais estáveis.

Inicialmente, foi escolhido o isocianeto conversível de Armstrong **108** porque os reagentes necessários à sua síntese estavam disponíveis no laboratório. Mas devido aos resultados inferiores obtidos até então, decidiu-se testar o isocianeto conversível mais estável 2-bromo-6-isocianopiridina **168**. Então, a sua matéria prima foi adquirida e ele foi preparado com rendimento moderado após purificação por coluna cromatográfica, segundo a metodologia já descrita na literatura (Esquema 67).¹⁰⁹ A grande vantagem em relação a esse isocianeto é que ele um sólido fácil de manusear e estável por meses se armazenado à -18 °C.

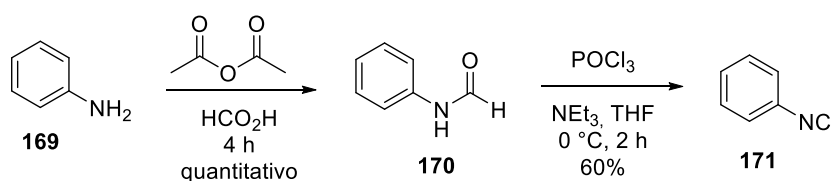


Esquema 67. Síntese do 2-bromo-6-isocianopiridina a partir da 2-bromo-6-aminopiridina **169**.

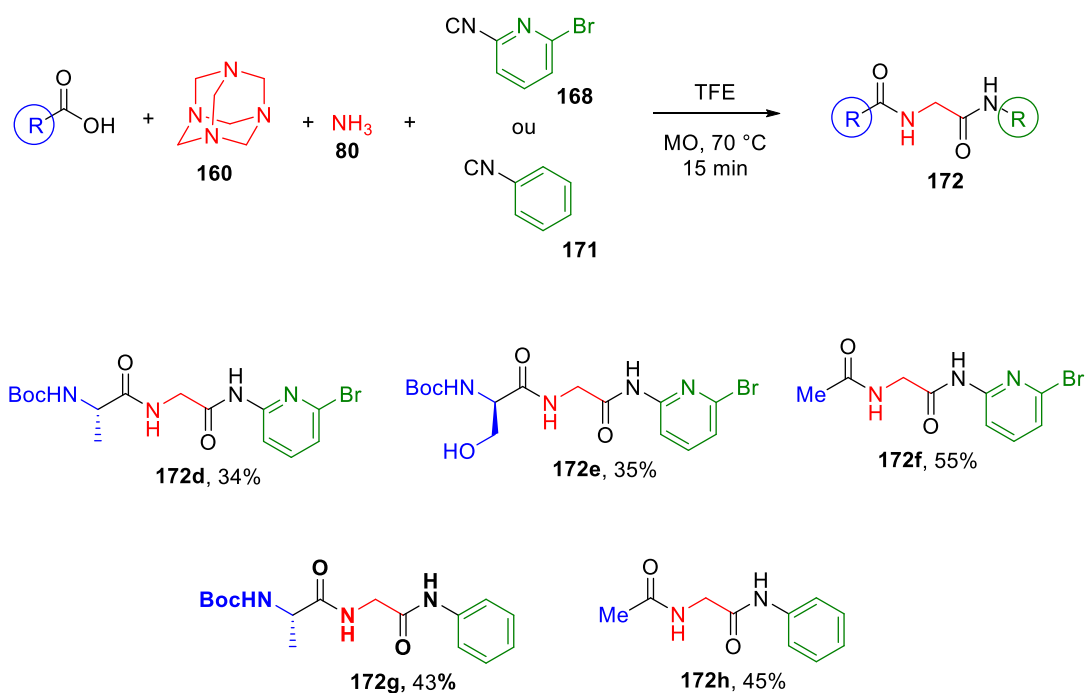
¹⁰⁸ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.

¹⁰⁹ van der Heijden, G.; (Sjaak) Jong, J. A. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5, 984-987.

No entanto, as reações de Ugi empregando esse novo isocianeto conversível (Esquema 69, produtos **172d-f**) levaram a rendimentos semelhantes aos descritos para as reações com o isocianeto de Armstrong, indicando que os isocianetos aromáticos e vinílicos não reagem bem nesta metodologia em contraste com os bons resultados obtidos descritos na literatura para os isocianetos **108 e 168** em condições normais da reação de Ugi. A fim de confirmar essa tendência, o isocianeto aromático estável **171** derivado da anilina foi sintetizado, seguindo um procedimento já descrito na literatura¹¹⁰ (Esquema 68), e testado na reação de Ugi mediada por HMTA (Esquema 69). Mais uma vez os rendimentos obtidos foram moderados (produtos **172g-h**), comprovando que essa classe de isocianetos não reage bem com essa metodologia.



Esquema 68. Síntese do fenil isocianeto **171** a partir da anilina **169**.

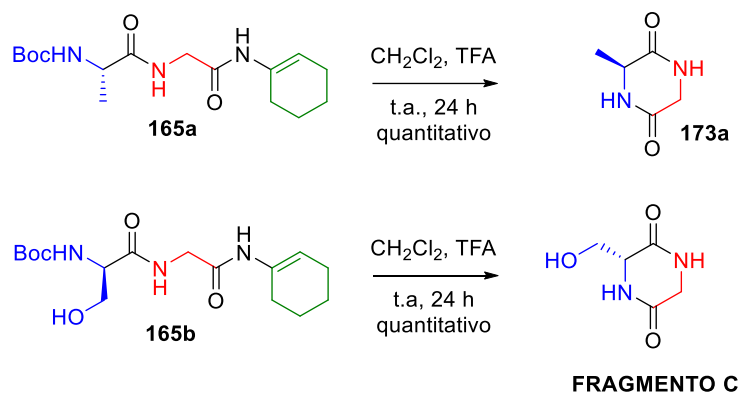


Esquema 69. Reações de Ugi testando o isocianeto conversível 2-bromo-6-isocianopiridina **168** e o fenil isocianeto **171**.

Apesar dos rendimentos moderados, o produto desejado foi obtido permitindo avançar para a próxima etapa da rota sintética. Foi realizada na mesma etapa a desproteção do grupo Boc e a clivagem da enamida em meio ácido, na qual ocorreu a ciclização, fornecendo a 2,5-dicetopiperazina **173a** e o fragmento C com rendimentos quantitativos, sem necessidade de

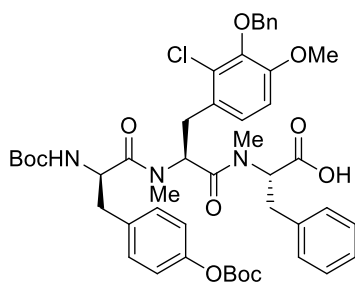
¹¹⁰ Ghorai, S.; Lin, Y.; Xia, Y.; Wink, D. J.; Lee, D.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 642.

purificação (Esquema 70). A obtenção do produto cíclico desejado foi confirmada pelo espectro de RMN ^1H , onde observou-se o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do ciclohexeno e aos hidrogênios das três metilas do grupo *t*-butila do Boc.



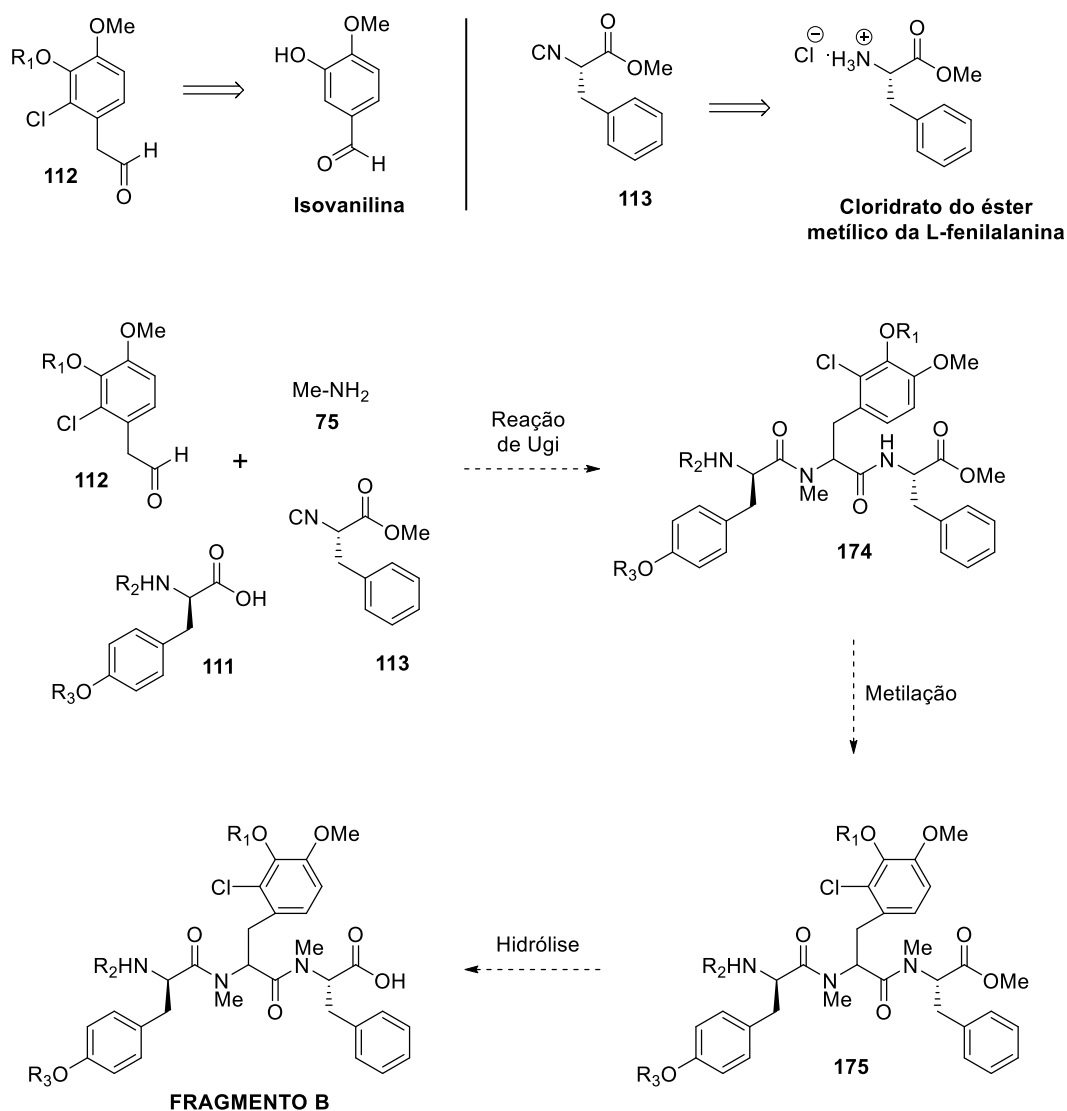
Esquema 70. Síntese das DKPs **173a** e fragmento C usando o método Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização (UDAC).

3.3 Síntese do fragmento B



FRAGMENTO B

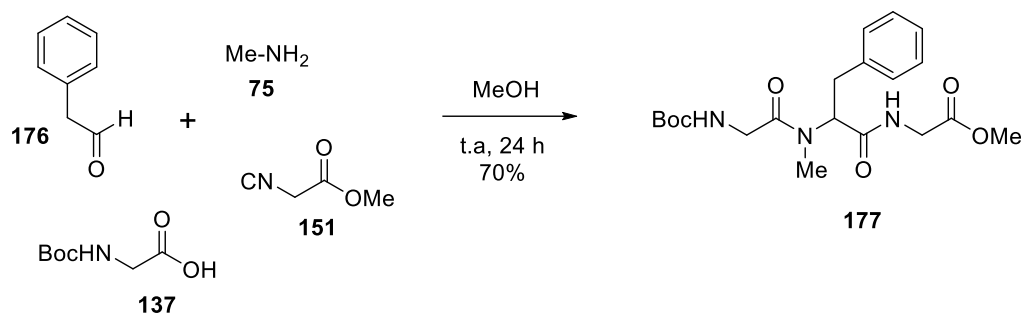
O fragmento B é o fragmento chave da rota sintética proposta e ele será sintetizado através da reação quatro componentes de Ugi, seguida de duas etapas: a metilação da amida obtida, usando iodeto de metila, e a hidrólise do éster, obtendo-se o ácido carboxílico (Esquema 71). Esse foi o fragmento mais complexo de ser obtido, já que foi necessário sintetizar dois dos quatro materiais de partida da reação de Ugi: o aldeído trissubstituído **112** e o isocianeto do éster da fenilalanina **113**. O ácido carboxílico usado foi a D-tirosina e pôde ser obtido comercialmente com os grupos funcionais amina e fenol protegidos e a amina foi a metilamina **75**, também comercial.



Esquema 71. Proposta de síntese do fragmento B através da reação de Ugi.

Antes de iniciar a síntese dos substratos que seriam utilizados na Ugi (aldeído e isocianeto), foi feita uma reação de Ugi teste, na qual foram usados análogos simplificados dos reagentes necessários para a obtenção do fragmento B. Assim, saberíamos se o projeto era promissor e se seria possível realizar a reação de Ugi com metilamina, já que a sua alta reatividade pode atrapalhar o desempenho das reações, devido às reações paralelas que decorrem durante o processo (como uma segunda molécula da amina reagir com a imina formada na primeira etapa).

A reação de Ugi simplificada foi realizada seguindo o procedimento padrão, na qual uma solução de 2-fenilacetaldeído **176** e metilamina **75** em metanol foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos até a formação da imina. Em seguida, foram adicionados a Boc-glicina **137** e o isocianoacetato de metila **151** e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 72). A reação ocorreu com êxito e o composto **177** foi isolado com bom rendimento.



Esquema 72. Reação de Ugi teste usando os análogos simplificados.

Analisando o espectro de RMN ^1H do composto **177** (Figura 34), comprovou-se que o produto foi obtido em virtude do aparecimento do sinal em 5,33 ppm, pertencente ao hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico formado na reação. Observa-se também em 7,20-7,06 ppm um multiplete referente aos hidrogênios do anel aromático da molécula. Em 6,71 e 5,35 ppm, notam-se dois sinais referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio (N-H). Em 4,01; 3,87; 3,72 e 3,26 ppm, observam-se os sinais dos CH_2 presentes na molécula. Os simpletos em 3,64 e 2,81 ppm são relativos à metoxila do éster e à metila ligada ao nitrogênio, respectivamente. E para finalizar, o simpleto em 1,37 ppm, com integração igual a nove hidrogênios, relativo aos três CH_3 do grupo *t*-butila presente no grupo Boc.

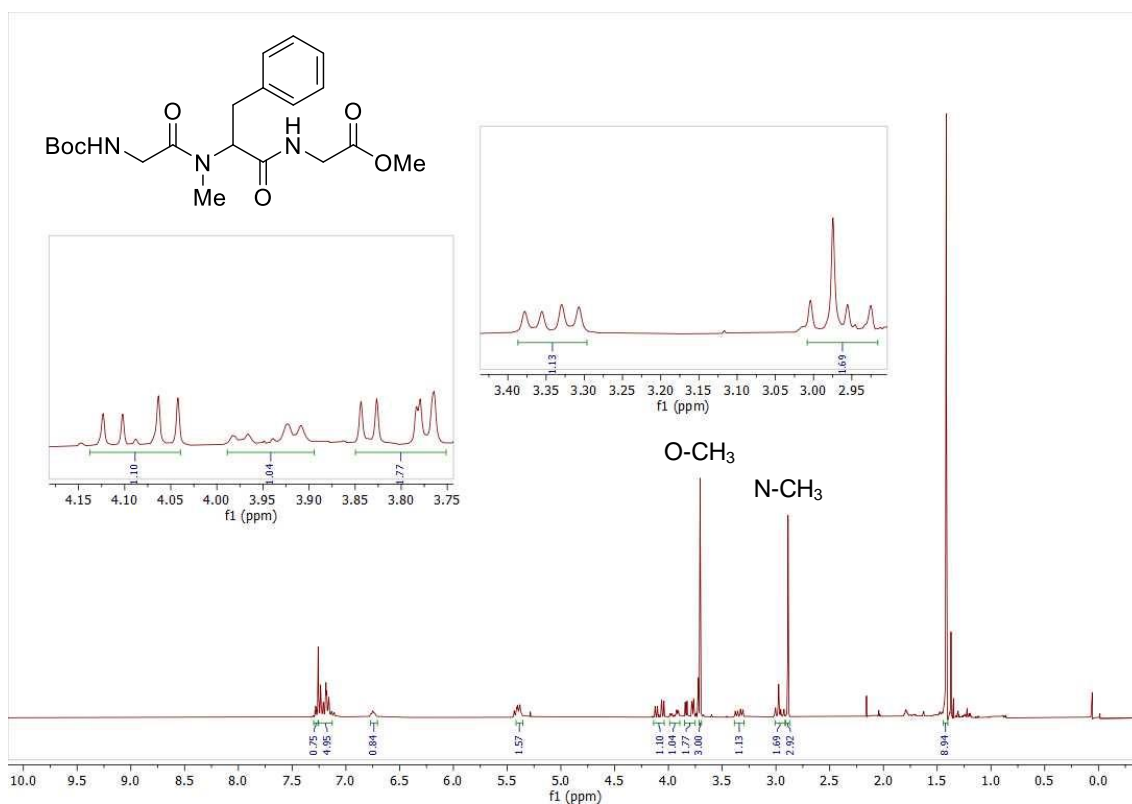
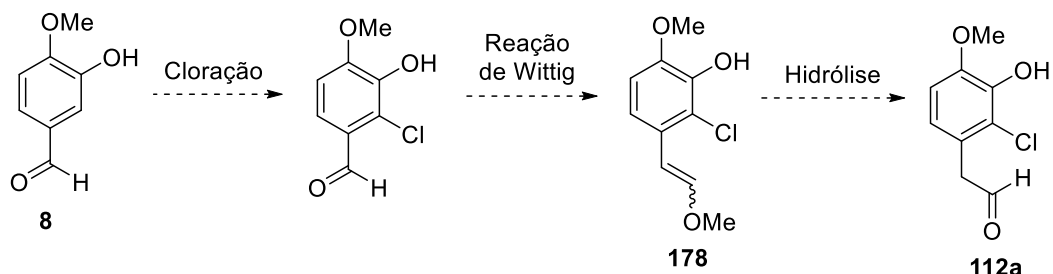


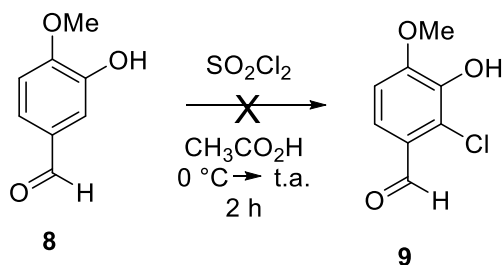
Figura 34. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) referente ao produto **177**.

Com esse resultado positivo a respeito da reação de Ugi teste, iniciou-se a síntese do aldeído trissubstituído **112a**, que foi feita em três etapas, usando como material de partida a isovanilina **8**, que é comercial. Primeiramente, foi feita uma reação de substituição eletrofílica no anel aromático, no qual foi adicionado um cloreto na posição dois, seguido da reação de Wittig e finalizando com a hidrólise do enol obtido, levando ao aldeído final **112a** (Esquema 73).



Esquema 73. Rota sintética proposta para a síntese do aldeído trissubstituído **112a**.

Inicialmente, tentou-se a cloração na posição 2 no anel aromático da isovanilina **8** utilizando como fonte de cloro eletrofílico o cloreto de sulfurila (Esquema 74),¹¹¹ mas recuperou-se apenas o material de partida. Devido à dificuldade na manipulação do cloreto de sulfurila e das condições ruins em que o reagente se encontrava, decidiu-se buscar novas fontes de cloro eletrofílico para a reação.



Esquema 74. Reação de cloração da isovanilina **8** usando SO_2Cl_2 .

Após uma busca na literatura, o ácido tricloroisocianúrico **179** foi a melhor opção encontrada, por ser um sólido estável, barato e de fácil manuseio. Estudos recentes mostram que ele tem grande aplicação como agente halogenante usando condições brandas.¹¹² A substituição eletrofílica ocorre nessa posição, porque a hidroxila livre direciona o ataque na posição orto. Provavelmente devido à interação de hidrogênio com a fonte de cloro.

A Tabela 13 descreve as condições experimentais testadas nessa reação. Apesar de já existirem trabalhos que relatam o uso do ácido tricloroisocianúrico **179** na cloração de diversos anéis aromáticos, nenhum desses compostos era igual ou análogo à isovanilina **8**.¹¹³ Devido

¹¹¹ Maresh, J. J.; Ralko, A. A.; Speltz, T. E.; Burke, J. L.; Murphy, C. M.; Gaskell, Z.; Girel, J. K.; Terranova, E.; Richtscheidt, C.; Krzeszowiec, M.; *Synlett* **2014**, 25, 2891.

¹¹² Mendonça, G. F.; Magalhães, R. R.; Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 695.

¹¹³ Mendonça, G. F.; Mattos, M. C. S.; *Quim. Nova* **2008**, 31, 798.

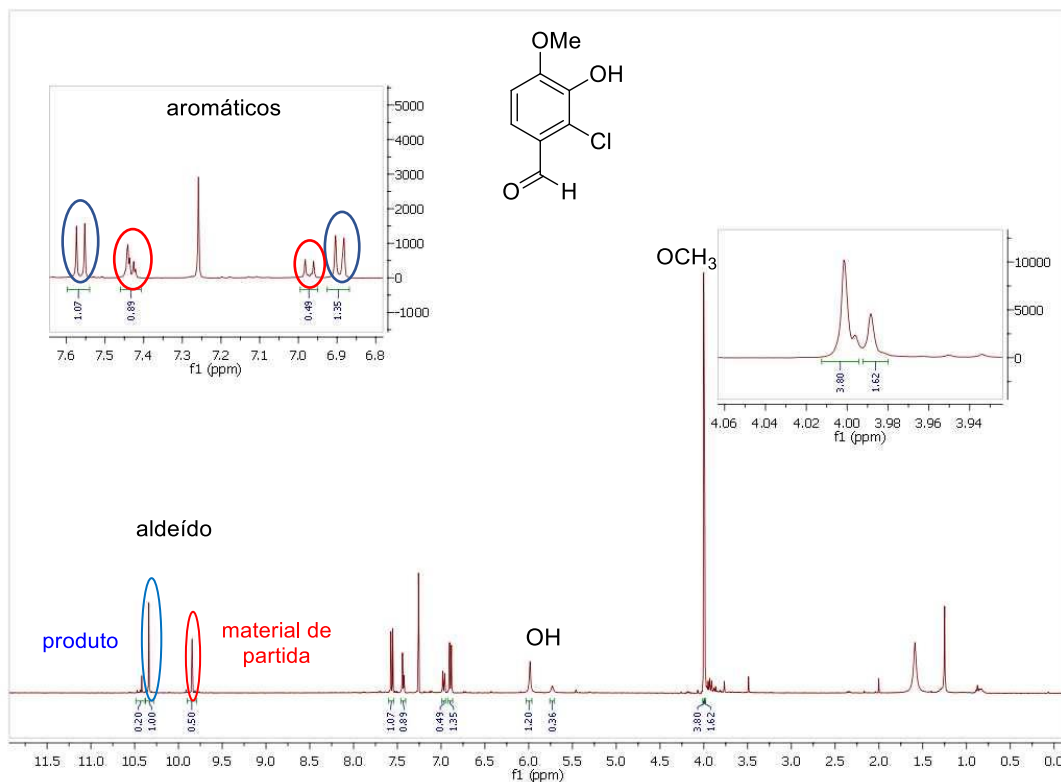


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente ao produto bruto **9** obtido na entrada 1 da Tabela 13.

Então, aumentou-se o tempo reacional para 12 horas (entrada 2). O resultado obtido foi similar, mas observou-se uma proporção menor de material de partida sem reagir em relação ao produto (Figura 36). Com isso decidiu-se tentar três estratégias: aumentar a proporção da fonte de cloro (entrada 4), aumentar ainda mais o tempo reacional (entradas 5 e 6) e usar ácido sulfúrico concentrado como catalisador (entradas 7-10).

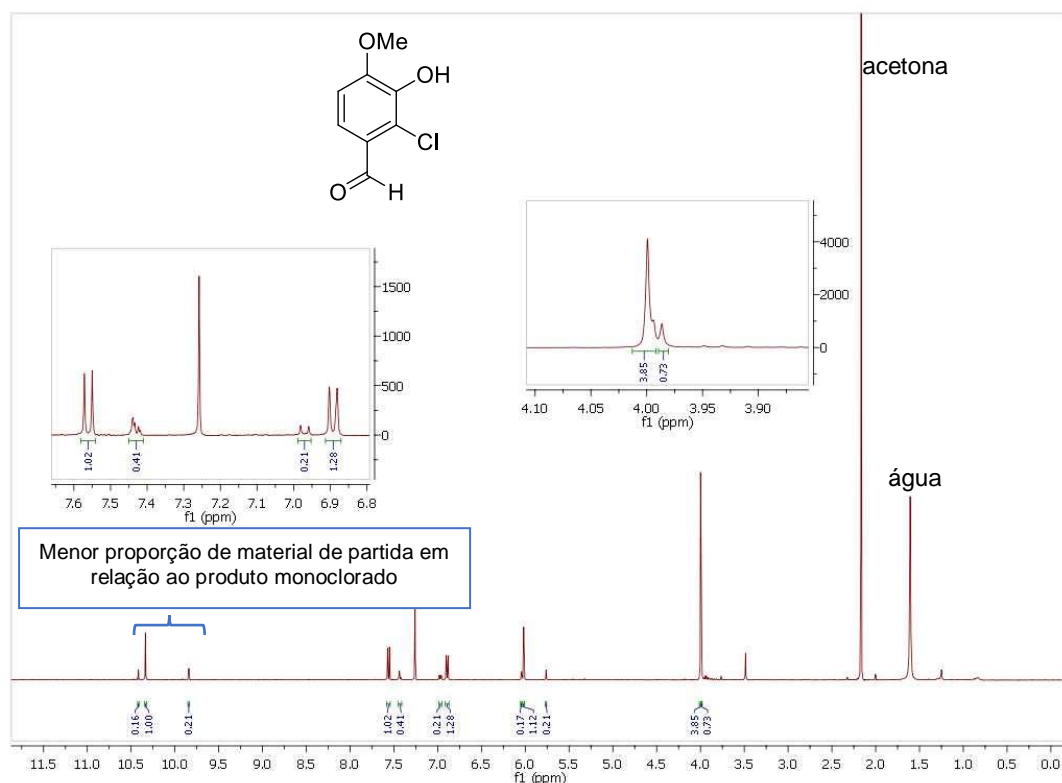


Figura 36. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente ao produto bruto **9** obtido na entrada 2 da Tabela 13.

Na entrada 3 da Tabela 13, repetiu-se a condição experimental utilizada previamente, mas mudou-se o tratamento final da reação. Ao invés de precipitar o produto em gelo, adicionou-se água e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila, tratando a fase orgânica com NaHCO_3 . Observou-se que esse procedimento experimental levava a resultados piores do que aqueles obtidos no procedimento utilizado anteriormente, pois o produto obtido estava mais impuro. Quando o tratamento final da reação foi verter a solução em gelo, o material de partida remanescente e o subproduto ácido com NH precipitaram em pouca ou nenhuma quantidade, então obteve-se o produto com menos impureza, facilitando a purificação final.

Na tentativa de melhorar o rendimento da reação, aumentou-se a proporção de ácido tricloroisocianúrico **179** (entrada 4 da Tabela 13), pois estava sobrando muito material de partida sem reagir. Mas obteve-se uma mistura de produtos diclorados e monoclorados, como pode-se observar pelos sinais referentes ao hidrogênio dos aldeídos destacados em verde na Figura 37. Obteve-se quase a mesma proporção de produto monoclorado e do produto diclorado (1:1).

No geral, o produto obtido apresenta alta regioseletividade, com exceção do resultado obtido nessas condições experimentais. Esse resultado mostra a importância de usar a proporção de ácido tricloroisocianúrico **179** referente a apenas um cloro, já que este reagente tem disponível três cloros eletrofílicos em sua estrutura.

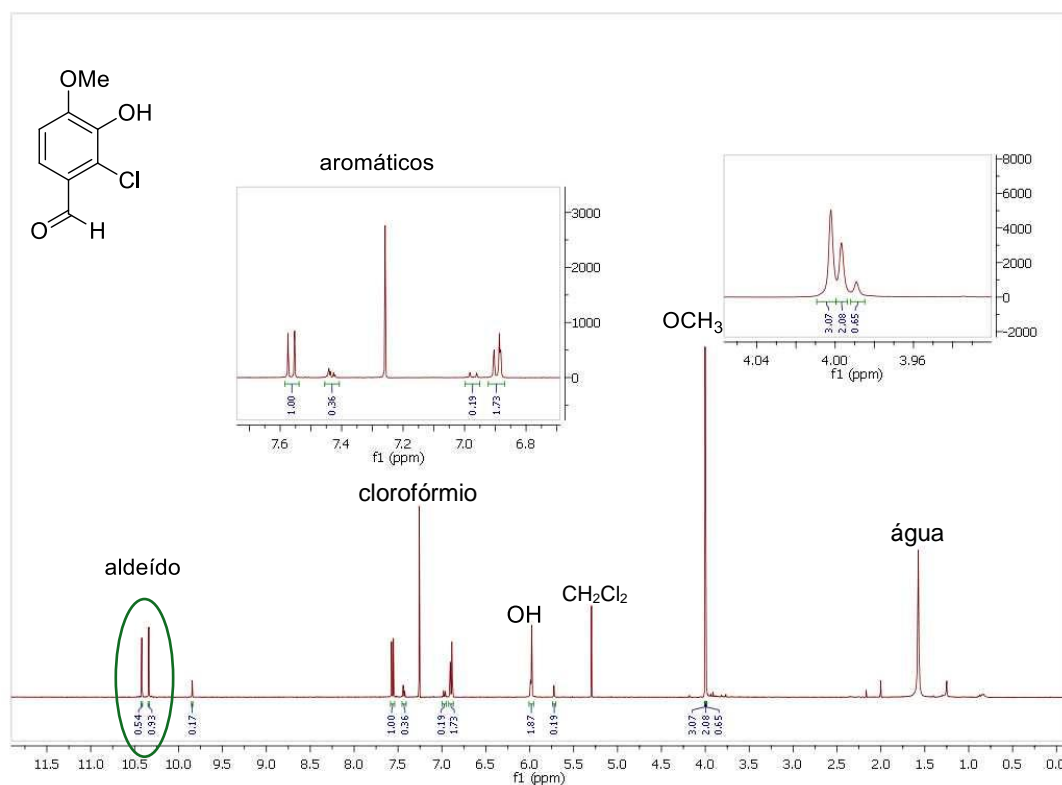


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente ao produto bruto **9** obtido na entrada 4 da Tabela 13.

Já que aumentar a proporção do ácido tricloroisocianúrico **179** levou a um resultado menos satisfatório, decidiu-se, então, aumentar o tempo de reação para 48 horas e em seguida para 72 horas (entradas 5 e 6 da Tabela 13). Dessa forma, observou-se uma melhora significativa no rendimento e na pureza do espectro de RMN de ^1H (Figura 38).

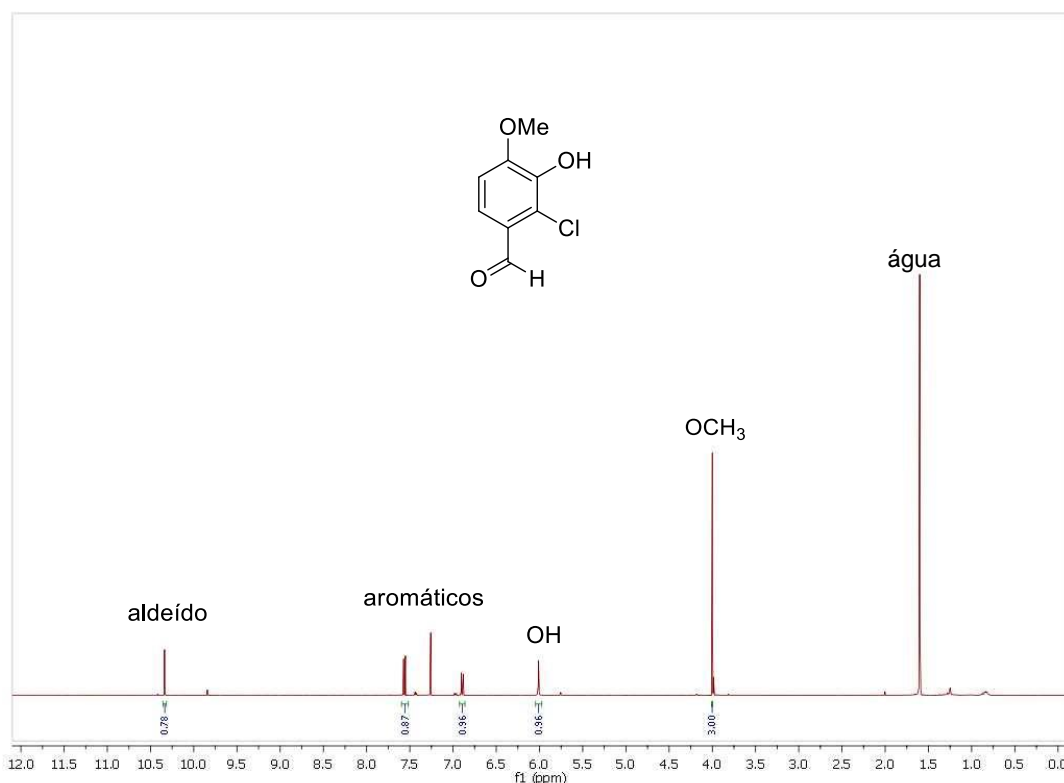


Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto bruto **9** obtido na reação com duração de 72 horas (entrada 6).

O espectro de RMN de ^1H do produto bruto obtido na reação com 72 horas de duração (Figura 38) mostra que o produto está com alto grau de pureza, já que os sinais referentes ao material de partida estão muito pequenos em comparação com os sinais do produto, indicando que não seria necessário purificação para essa etapa. Mesmo assim, o produto foi purificado por recristalização em etanol, onde foram obtidos cristais brancos condizentes com o que está descrito na literatura.

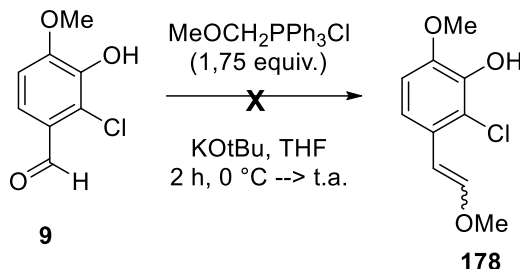
Nas entradas 7 à 10 da Tabela 13, usou-se como catalisador da reação ácido sulfúrico concentrado para tentar diminuir o tempo de reação, já que foram encontrados na literatura exemplos onde a adição desse catalisador diminuiu o tempo reacional para 5 minutos.¹¹² Mas um dos problemas que o uso do catalisador gera é a alta proporção de produto diclorado. Para tentar evitar que isso ocorresse, deixou-se a reação por 30 minutos e em seguida 1 hora (entradas 7 e 8), mas só foram observados traços do produto monoclorado e muita quantidade de material de partida.

Então, aumentou-se o tempo reacional para 4 horas e em seguida para 24 horas (entradas 9 e 10), onde foi observado maior proporção do produto monoclorado esperado e pouca quantidade de material de partida, mas o rendimento da reação continuou baixo. Essas duas reações tiveram resultados muito similares, mostrando que deixar a reação por 24 horas não melhorou significativamente o resultado obtido.

Com as condições experimentais para a cloração da isovanilina **8** bem estabelecidas (Tabela 13, entrada 6), continuou-se com a rota sintética utilizando o produto **9** na reação de

Wittig, utilizando as condições experimentais já descritas para o análogo bromado.¹¹⁴ As três primeiras tentativas não levaram ao produto desejado, onde se recuperaram apenas os materiais de partida (Tabela 14).

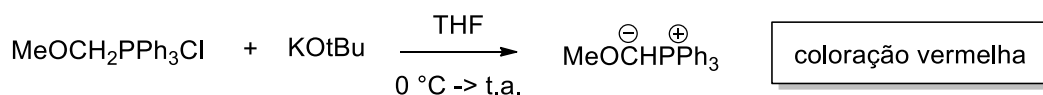
Tabela 14. Resultados obtidos na reação de Wittig utilizando KOtBu.



Entrada	Quantidade de KOtBu	Rendimento
1	2,25 equiv.	-
2	3,0 equiv.	-
3*	3,0 equiv.	-

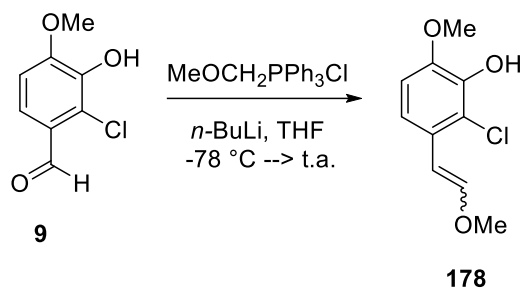
*Mudou-se o frasco de KOtBu por um mais novo.

Seguiu-se o procedimento descrito, em que KOtBu foi adicionado à uma suspensão do MeOCH₂PPh₃Cl em THF seco a 0 °C. Uma solução vermelha escura deveria ter sido formada e então, agitada por 10 minutos a 0 °C e 10 minutos a temperatura ambiente. O reagente de Wittig é formado *in situ* na presença de uma base forte (KOtBu) e a sua formação é caracterizada pela coloração vermelha da solução (Esquema 75). Como não foi observada a mudança de cor do meio reacional, mesmo aumentando a quantidade de base, concluiu-se que o KOtBu não estava bom. Uma solução seria purificar o KOtBu por sublimação, mas preferiu-se mudar a base forte para n-BuLi (Tabela 15).



Esquema 75. Formação do reagente de Wittig *in situ*.

¹¹⁴ Tietze, L. F.; Duefert, S. C.; Clerc, J.; Bischoff, M.; Maab, C.; Stalke, D.; *Angew Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3191.

Tabela 15. Resultados obtidos na reação de Wittig utilizando o *n*-BuLi.

Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	2	30
2*	12	Traços

*Aumentou-se a escala da reação.

Na entrada 1 da Tabela 15, foi feito um teste para saber se a reação iria funcionar com a nova metodologia utilizando uma base diferente. Na tentativa de melhorar o rendimento da reação, que segundo a literatura deveria ser superior a 80%, aumentou-se o tempo de reação, além de aumentar a escala da reação para poder seguir adiante na rota sintética. Mas a reação não ocorreu como desejado e foram isolados apenas traços do produto. Como esperado, no espectro de RMN ^1H (Figura 39) observa-se o desaparecimento do sinal do hidrogênio do aldeído e a mistura dos isômeros *Z* e *E* (1:1), onde o duplete em 5,55 ppm, com menor constante de acoplamento ($J = 8,0$ Hz) é referente ao H_a *Z* e o duplete em 6,02 ppm, com maior constante de acoplamento ($J = 12,0$ Hz) é referente ao H_a *E*. O produto foi purificado por coluna cromatográfica.

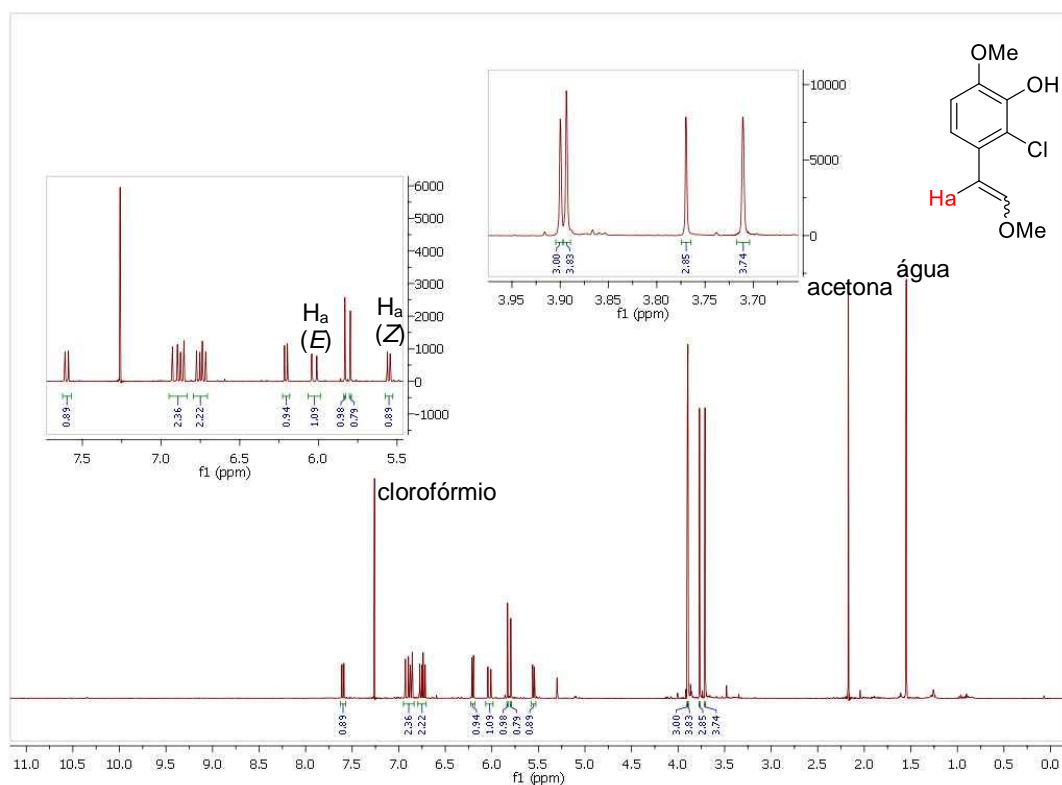
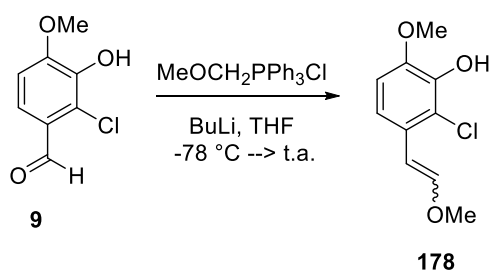


Figura 39. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **178** purificado.

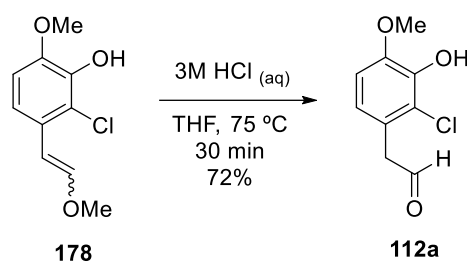
Quando a reação foi realizada novamente em maior escala, percebeu-se que o motivo pelo qual o rendimento estava ruim era a baixa solubilidade do material de partida em THF. Então, decidiu-se mudar o solvente em que o aldeído é solubilizado para ser adicionado na reação (Tabela 16).

Tabela 16. Condições experimentais da reação de Wittig.



Entrada	Solvente para adicionar o aldeído	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Dioxano	2	-
2	DMF	2	29
3	DMF	12	56

Apesar do rendimento obtido na reação de Wittig não estar de acordo com o descrito na literatura, estabeleceram-se as condições experimentais obtidas na entrada 3 da Tabela 16 como sendo as melhores e seguiu-se adiante na rota sintética. Com isso, foi feita a hidrólise do enol éter **178** obtido anteriormente (Esquema 76). O produto **112a** foi obtido com bom rendimento, sendo confirmado pelo espectro de RMN ^1H , principalmente pela presença do tripleto em 9,72 ppm, referente ao hidrogênio do aldeído (Figura 40).



Esquema 76. Hidrólise do enol éter **178** para obtenção do aldeído **112a**.

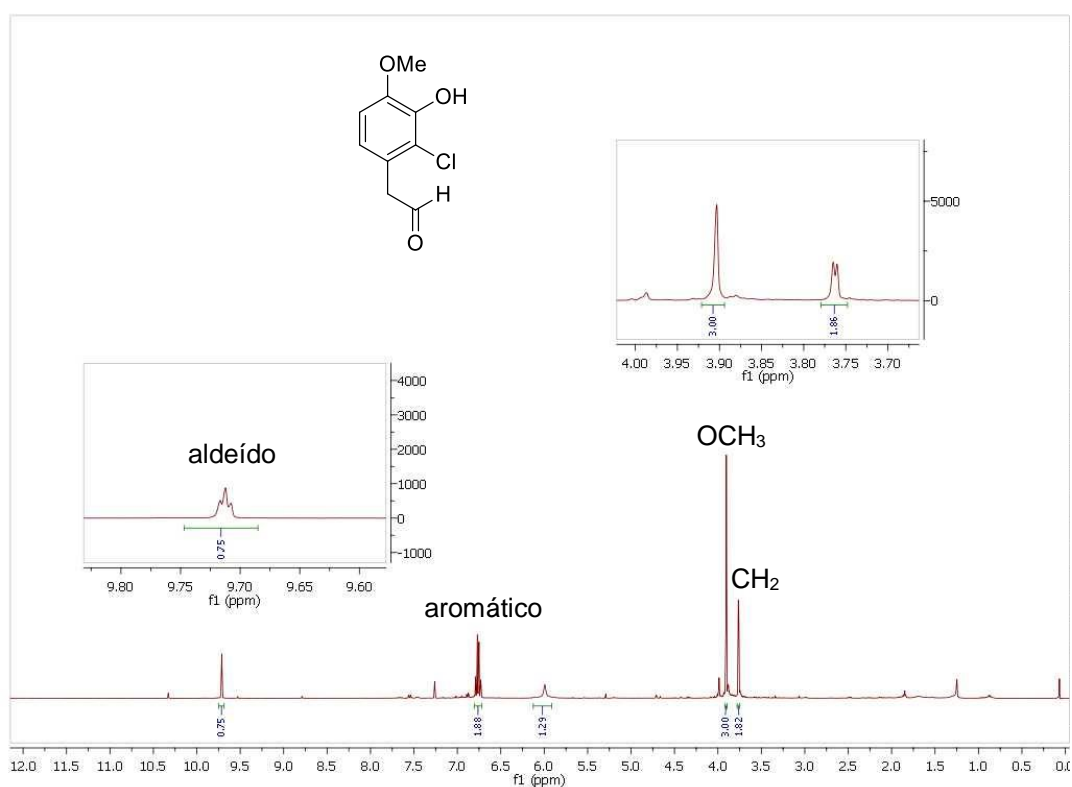
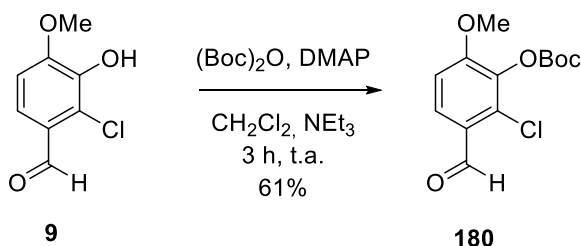


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aldeído **112a**.

Ao analisar a rota sintética completa do fragmento B, percebeu-se que era necessário proteger o grupo fenol presente no aldeído **112a**, em virtude da etapa de metilação do produto da reação de Ugi. Buscando realizar a síntese total no menor número possível de etapas, escolheu-se o grupo Boc como grupo protetor do fenol, já que assim só seria necessária uma

etapa para retirar todos os grupos protetores da molécula ao mesmo tempo. Portanto, após a cloração da isovanilina **8** foi feita a reação de proteção do grupo fenol (Esquema 77).¹¹⁵



Esquema 77. Reação de proteção do fenol com Boc.

Analisando o espectro de RMN ¹H do composto **180** (Figura 41), foi possível confirmar que a reação funcionou pela presença do simpleto em 1,52 ppm com integração igual a nove hidrogênios, referente às três metilas do grupo *t*-butila, e pelo desaparecimento do simpleto em 5,97 ppm, relativo ao hidrogênio da hidroxila do fenol.

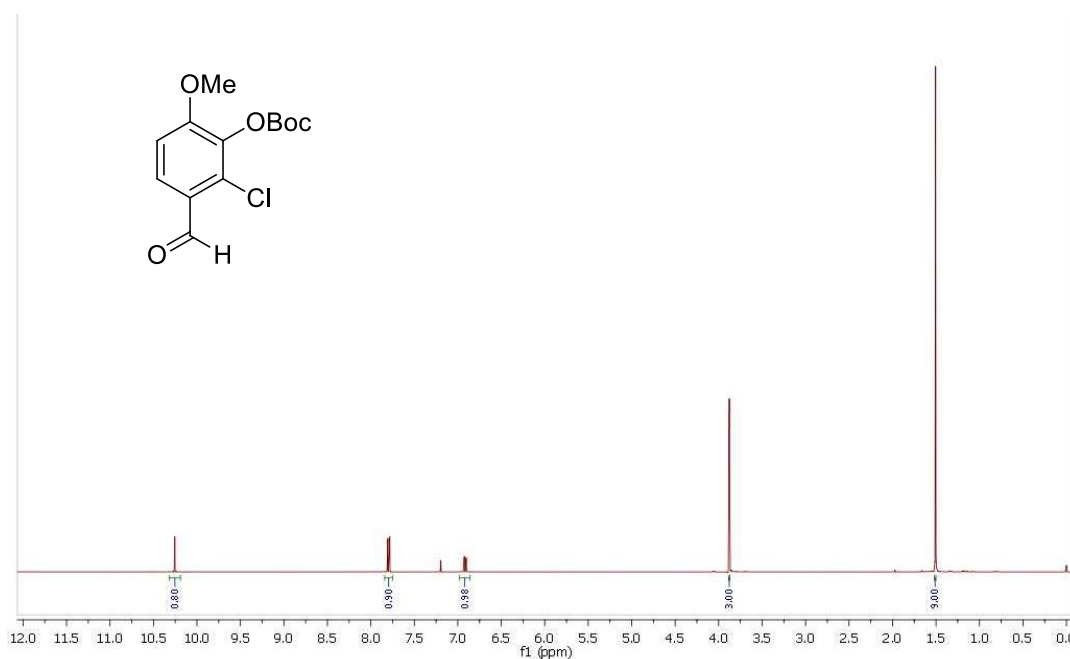
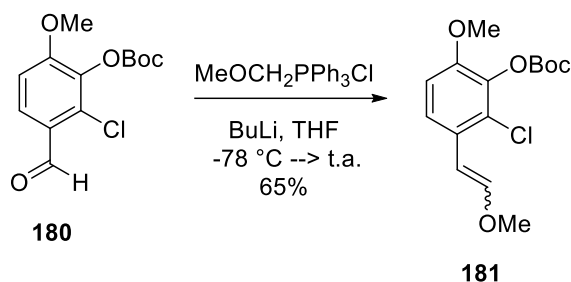


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **180** após purificação.

Em sequência, foi feita a reação de Wittig com o produto protegido **180** (Esquema 78). Essa proteção do grupo fenol com Boc deixou o aldeído **180** solúvel em THF, levando a melhores rendimentos na reação de Wittig.

¹¹⁵ Nakamura, K.; Nakajima, T.; Kayahara, H.; Nomura, E.; Taniguchi, H.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 495.



Esquema 78. Reação de Wittig utilizando o aldeído **180** como material de partida.

Novamente, observam-se no espectro de RMN ^1H (Figura 42) os sinais relativos à mistura dos isômeros *Z* e *E* da dupla ligação formada e que o sinal do hidrogênio do aldeído em 10,25 ppm havia desaparecido. Mas dessa vez não ocorreu formação igualitária (1:1) dos isômeros e sim 2:1 (*E/Z*). É possível verificar, pela área dos picos que o isômero *E* está em maior proporção que o *Z*. Para realizar o cálculo da proporção dos dois isômeros, foram escolhidos os sinais referentes ao hidrogênio da ligação dupla vizinho ao anel aromático (destacado em vermelho). O duplete em 5,54 ppm, com menor constante de acoplamento ($J = 8,0$ Hz) é referente ao H_a *Z* e duplete em 5,99 ppm, com maior constante de acoplamento ($J = 12,0$ Hz) é referente ao H_a *E*. Como na etapa seguinte seria feita a hidrólise e os dois isômeros levam ao mesmo produto, isso não influencia no andamento da síntese.

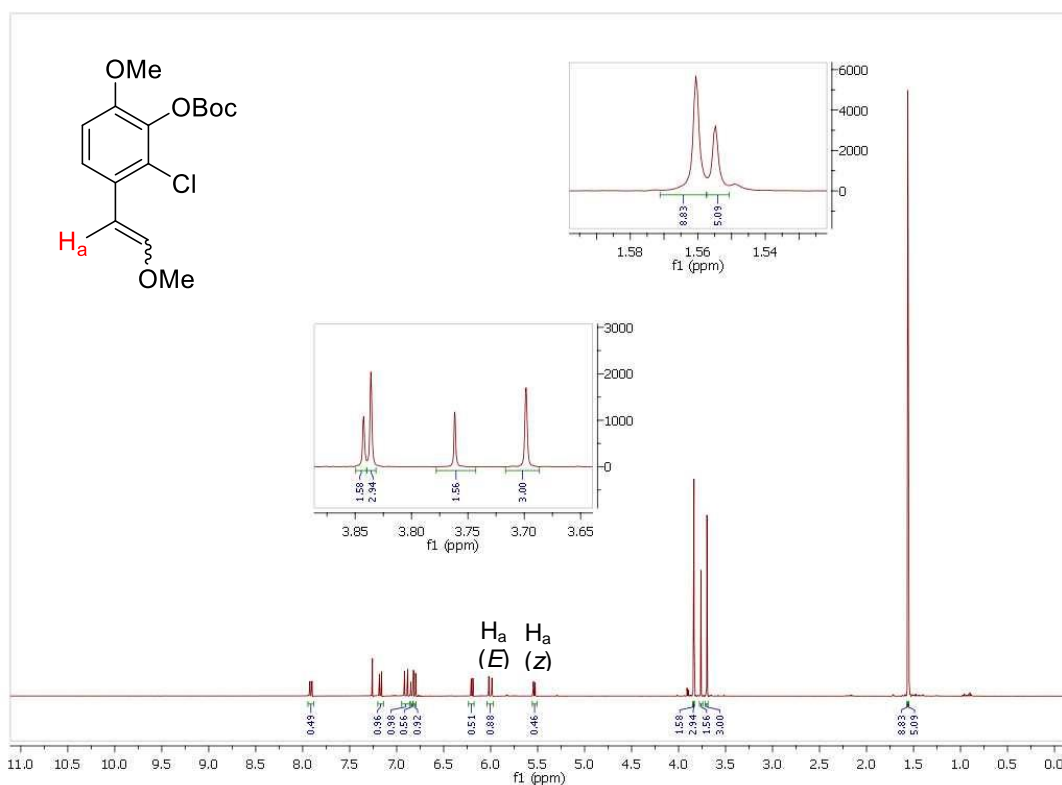
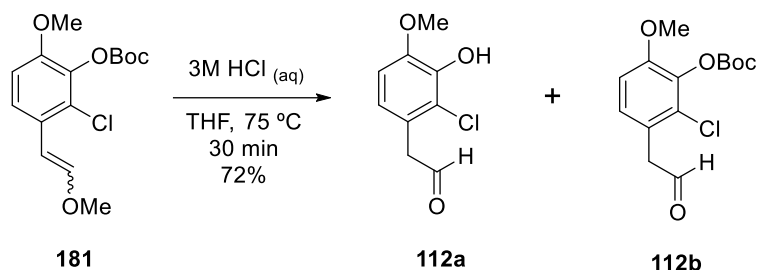


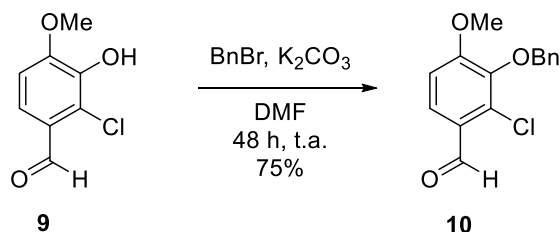
Figura 42. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **181** após purificação por coluna cromatográfica.

Posteriormente, foi realizada a hidrólise do produto da Wittig com o fenol protegido (Esquema 79), mas devido às condições ácidas utilizadas parte do grupo protetor Boc foi retirado da molécula e, no espectro de RMN de ^1H , observaram-se sinais referentes a dois produtos diferentes, um com o fenol protegido com Boc (**112b**) e outro com o fenol desprotegido (**112a**).



Esquema 79. Reação de hidrólise do composto metoxivinílico **181**.

Com esse resultado, decidiu-se trocar o grupo protetor do fenol por algo que fosse resistente ao meio ácido necessário na última etapa da síntese do aldeído trissubstituído. Escolheu-se, então, proteger o fenol com benzila (Bn), a partir do procedimento descrito no Esquema 80. O aldeído **10** foi obtido facilmente, com bom rendimento.



Esquema 80. Reação de proteção do fenol com benzila.

No espectro de RMN ^1H (Figura 43), comprovou-se que o produto desejado foi obtido pelo desaparecimento do simpleto em 5,94 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila (-OH) e pelo aparecimento dos sinais na região aromática e do simpleto em 5,10 ppm referente aos hidrogênios do CH_2 do grupo benzila (- CH_2Ph).

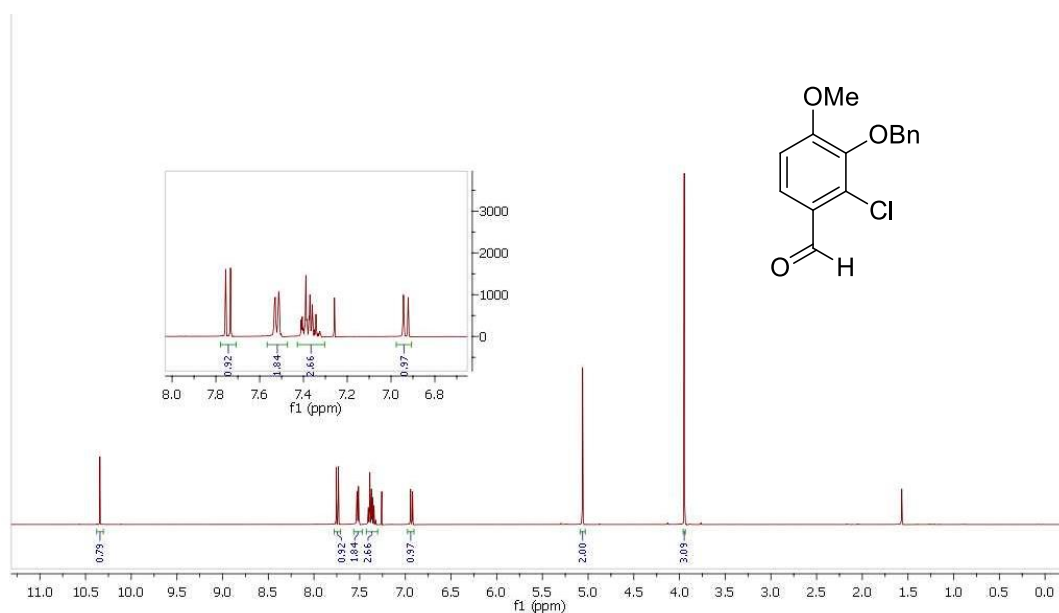
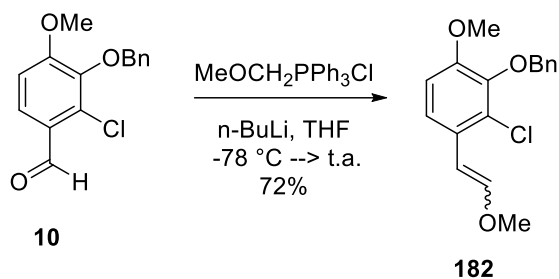


Figura 43. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10**, após purificação.

Novamente, foi feita a reação de Wittig com o novo aldeído protegido com benzila **10** (Esquema 81). Como no caso do composto **180** protegido com Boc, o novo composto **182** protegido com benzila também apresentou grande solubilidade em THF, levando a rendimentos melhores.



Esquema 81. Reação de Wittig utilizando o aldeído **10** como material de partida.

Mais uma vez, observa-se no espectro de RMN ^1H (Figura 44), a presença dos sinais relativos à mistura dos isômeros *Z* e *E* e que o sinal do hidrogênio do aldeído em 10,35 ppm havia desaparecido. Tal como na reação de Wittig utilizando o aldeído com grupo fenol protegido com Boc, nessa nova reação não ocorreu formação 1:1 dos isômeros e sim, 3:2 (*E/Z*). É possível verificar pela área dos picos que um isômero está em maior quantidade que o outro. Para realizar o cálculo da proporção dos dois isômeros, foram escolhidos os sinais referentes ao hidrogênio da dupla ligação vizinho ao anel aromático (destacado em vermelho). O duplete em 5,51 ppm, com menor constante de acoplamento ($J = 8,0$ Hz) é referente ao H_a *Z* e duplete em 6,04 ppm, com maior constante de acoplamento ($J = 12,0$ Hz) é referente ao H_a *E*. Como já foi dito anteriormente, na próxima etapa será feita a hidrólise e os dois isômeros levam ao mesmo produto, portanto, isso não influencia no andamento da síntese.

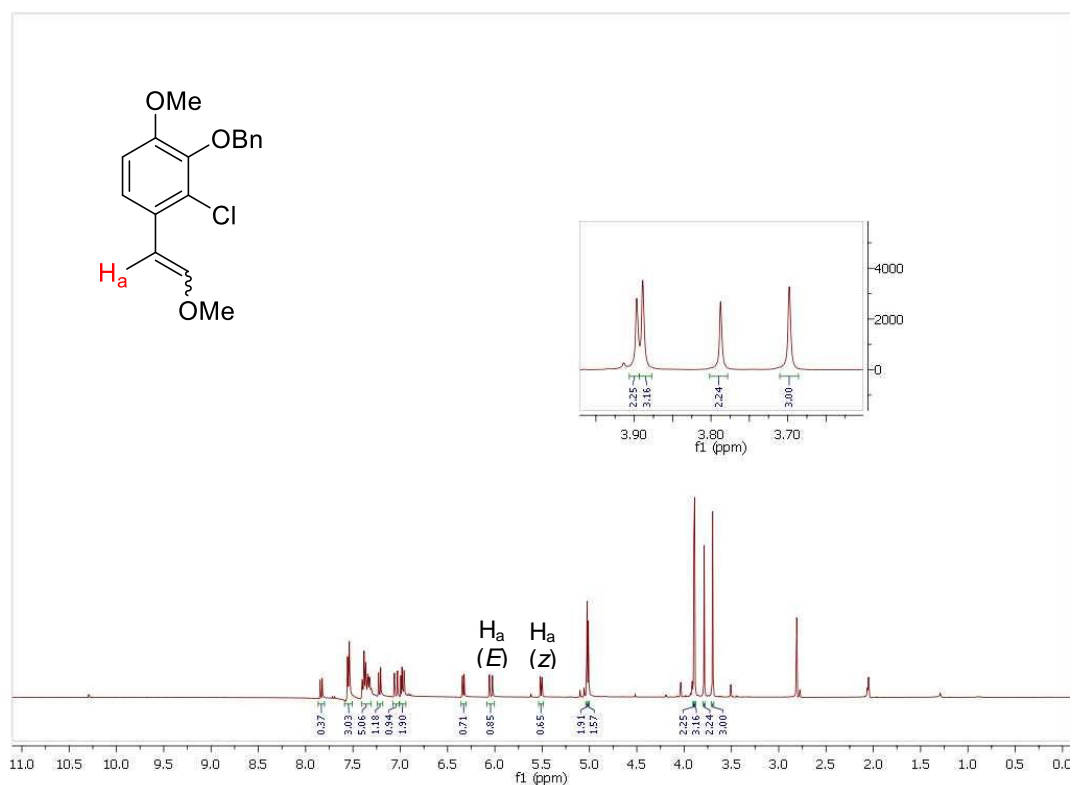
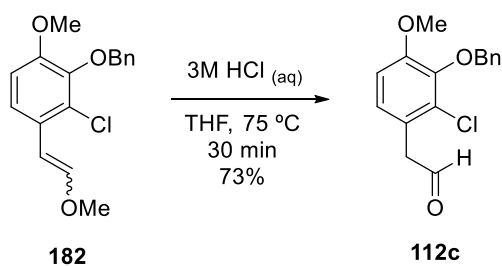


Figura 44. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **182**, após purificação.

Finalizando a síntese do aldeído trissubstituído, foi feita a síntese do composto **112c**, utilizando o composto metoxivinílico protegido com benzila **182** como material de partida. Dessa vez, a reação ocorreu como o esperado e foi possível isolar o produto desejado com bom rendimento (Esquema 82).



Esquema 82. Síntese do aldeído **112c**.

A partir do espectro de RMN ^1H (Figura 45), foi possível comprovar que o produto esperado foi obtido devido ao aparecimento do tripleto em 9,67 ppm, relativo ao hidrogênio do aldeído, e do duplete em 3,80 ppm, relativo aos hidrogênios do CH_2 do acetaldeído.

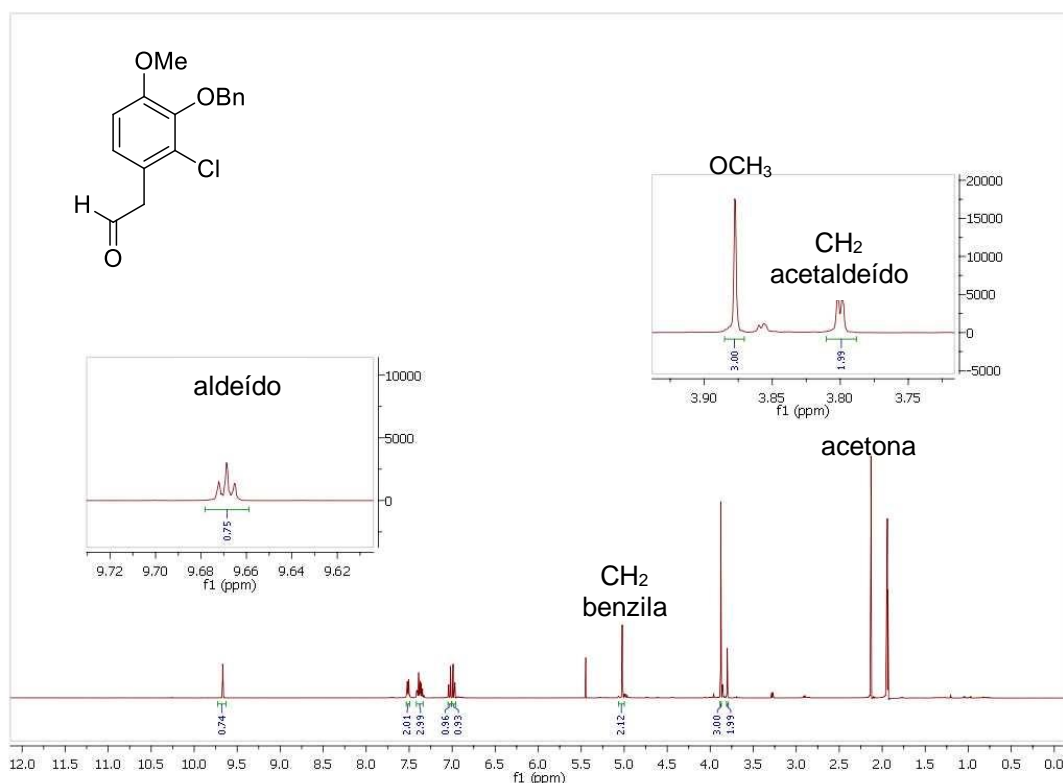
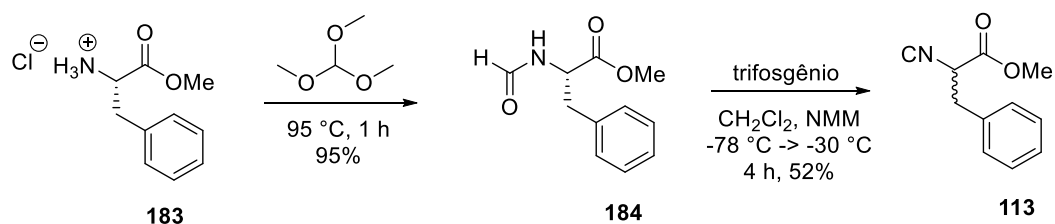


Figura 45. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aldeído **112c**, após purificação.

Em paralelo à síntese do aldeído **112c**, iniciou-se a síntese do isocianeto **113**. Sua rota sintética envolveu duas etapas, partindo do cloridrato do éster metílico da *L*-fenilalanina **183** (Esquema 83). Na primeira etapa foi obtido o éster metílico da *N*-formilfenilalanina **184**, com rendimento de 95%, após purificação por coluna cromatográfica. Em seguida, tentou-se sintetizar o isocianeto **113**, utilizando o método descrito na literatura para síntese de isonitrilas enantiomericamente puras.¹¹⁶ Apesar de o produto desejado ter sido isolado com bom rendimento, quando foi feita a análise da pureza óptica por HPLC, utilizando uma coluna quiral, constatou-se que se obteve a mistura racêmica do produto (Figura 46).



Esquema 83. Rota sintética do isocianeto **113**.

¹¹⁶ Zhu, J.; Wu, X.; Danishefsky, S. J.; Tetrahedron Lett. **2009**, *50*, 577.

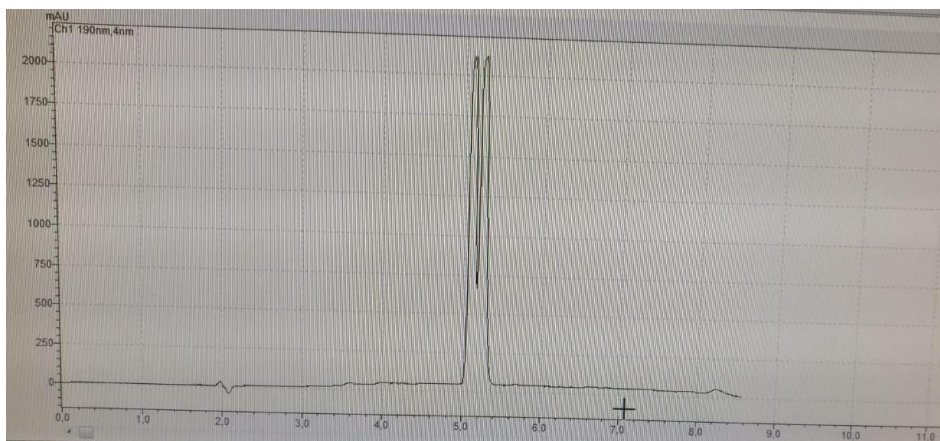
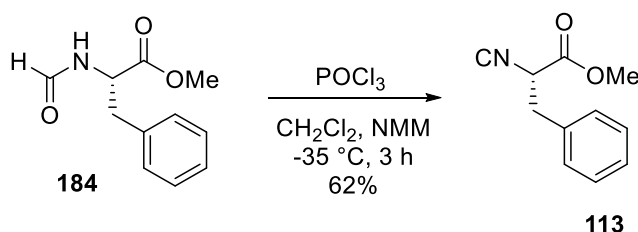


Figura 46. Cromatograma obtido para a mistura racêmica do isocianeto **113**.

Como a análise não foi feita imediatamente após a síntese do isocianeto, acreditava-se que o produto racemizou durante o longo tempo de armazenamento. Com isso, repetiu-se a reação realizando-se a análise logo em seguida. Mas, a mesma mistura racêmica foi observada. Esse resultado indica que o produto racemizou durante a reação. Ao examinar o procedimento experimental, verificou-se que havia dificuldade em manter fixas as baixas temperaturas necessárias durante a reação (-78 e -30 °C). Então, uma nova metodologia foi testada, na qual mudou-se o agente desidratante para POCl_3 e a temperatura era fixa em apenas -35 °C. O isocianeto **113** enantiomericamente puro foi obtido com bom rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 84).



Esquema 84. Síntese do isocianeto **113** enantiomericamente puro.

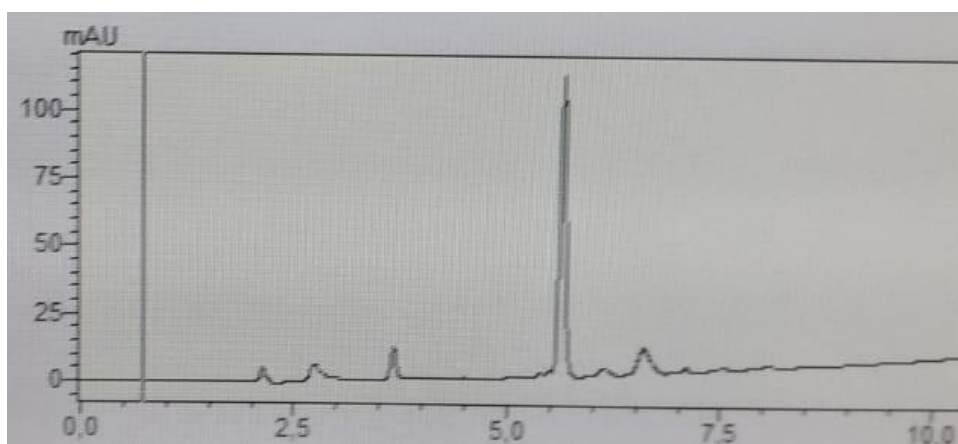


Figura 47. Cromatograma obtido para o isocianeto **113** enantiomericamente puro.

No espectro de RMN ^1H do isocianeto da (L)-fenilalanina **113** (Figura 48), o desaparecimento dos sinais referentes ao hidrogênio da formamida e ao hidrogênio ligado ao nitrogênio constata que o isocianeto foi formado.

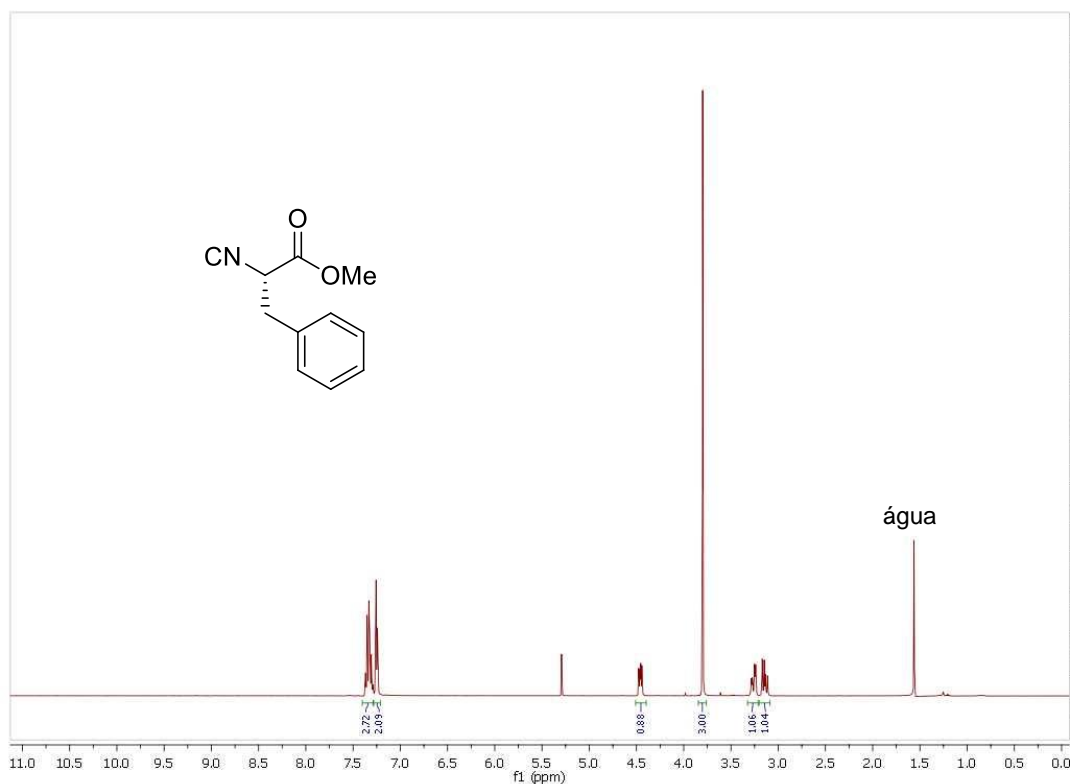
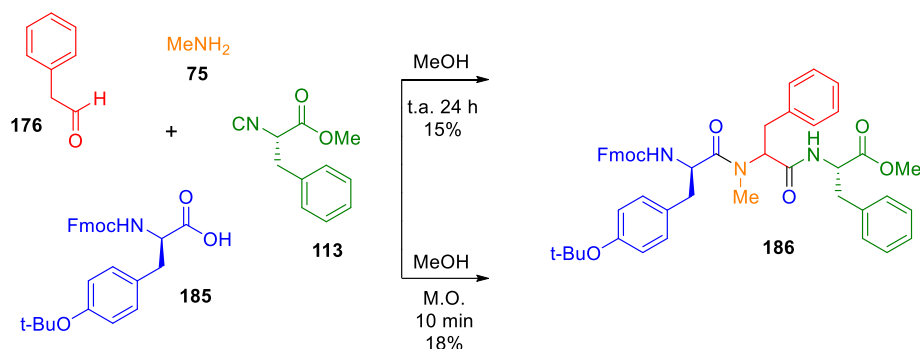


Figura 48. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do isocianeto **113**.

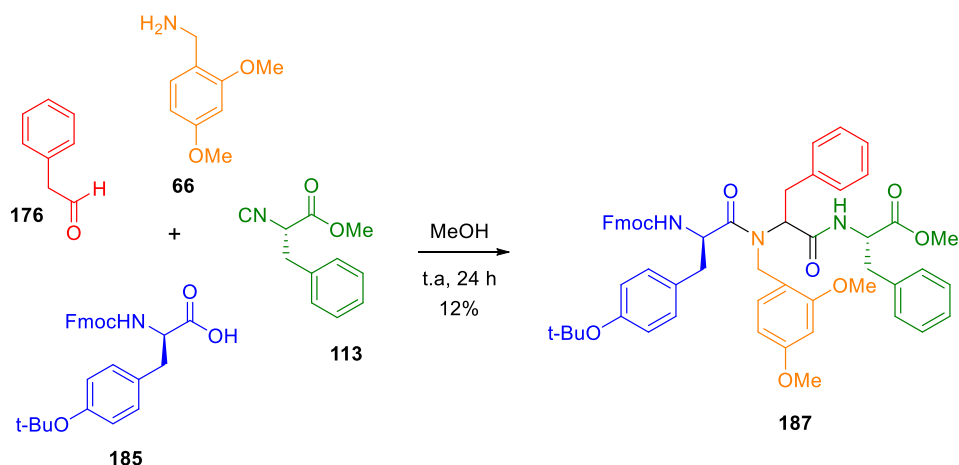
Devido à grande dificuldade encontrada na síntese do aldeído e com o isocianeto já sintetizado, foi realizada a reação de Ugi utilizando um análogo simplificado do aldeído **113**: o 2-fenilacetaldeído **176**, cuja estrutura não contém os substituintes no anel aromático. Assim, esperava-se testar as condições experimentais da reação de Ugi, juntamente com as condições para as próximas etapas da rota sintética, com um reagente comercial e logo não desperdiçar o reagente sintetizado.

Foi escolhida a Fmoc-D-tyr(*t*Bu)-OH **185** como componente ácido carboxílico, pela sua disponibilidade no laboratório. Ela não é a melhor opção, pois para retirar os grupos protetores Fmoc e *t*-butila serão necessárias duas etapas de desproteção, uma para cada grupo protetor. Inicialmente, a reação foi realizada nas condições experimentais tradicionais à temperatura ambiente, mas como o rendimento não foi muito satisfatório, testou-se a reação em micro-ondas também. Infelizmente, não houve mudança significativa em relação à eficiência da reação (Esquema 85).



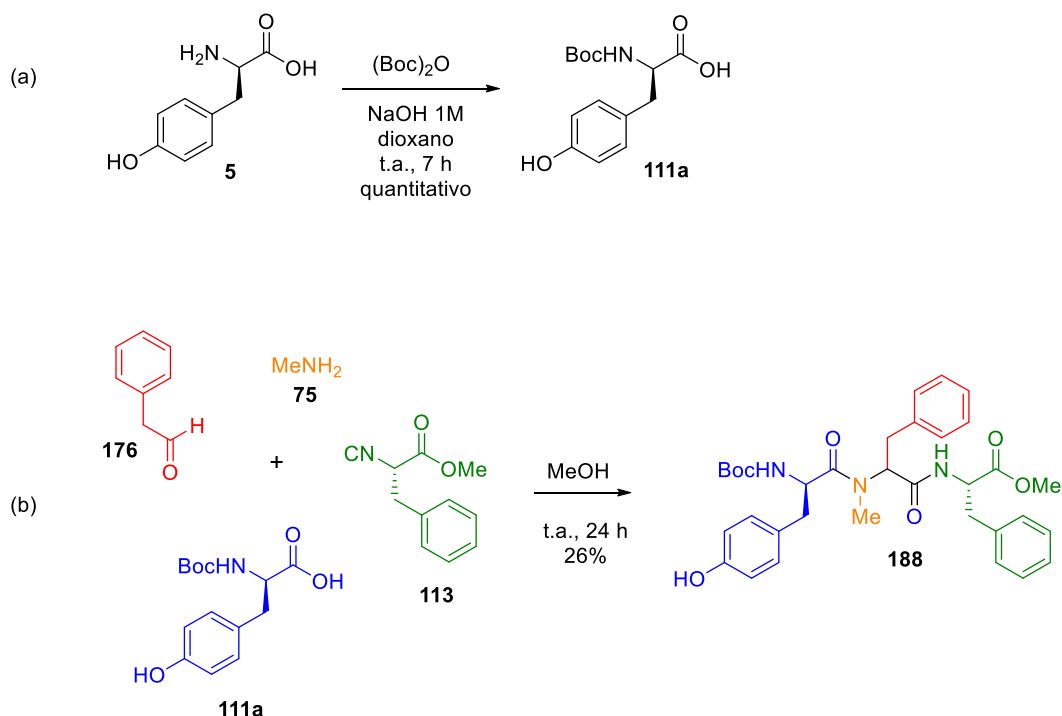
Esquema 85. Condições experimentais testadas na reação de Ugi.

Como já haviam sido observados exemplos na literatura, em que o uso de metilamina na reação de Ugi pode levar a resultados ruins devido as diversas reações laterais (formando subprodutos que afetam o desempenho da reação), decidiu-se testar a reação de Ugi novamente substituindo a metilamina pela 2,4-dimetoxibenzilamina **66**. Essa amina pode ser desprotegida, levando também ao produto desejado, após a etapa de metilação já presente na rota sintética do fragmento B (Esquema 86).



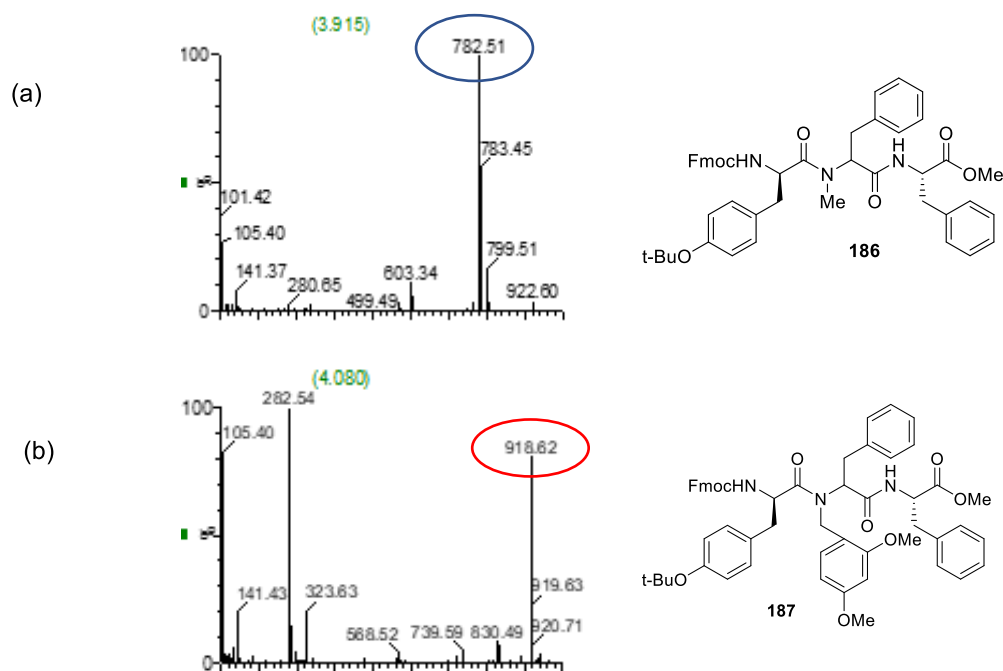
Esquema 86. Reação de Ugi utilizando 2,4-dimetoxibenzilamina **66**.

A mudança da amina não acarretou a melhora do rendimento da reação. Então, surgiu a ideia de que o grupo protetor da amina (Fmoc) do aminoácido (tirosina) poderia estar atrapalhando na reatividade. Então mudou-se o grupo protetor para Boc. Só havia disponível no laboratório a D-tirosina totalmente desprotegida. Então, inicialmente, foi feita a reação de proteção da amina com o grupo Boc (Esquema 87 (a)). Era necessário que esse componente estivesse protegido no grupo fenol também, devido à próxima etapa da rota sintética, que envolveria uma reação de metilação. Como nesse momento estão sendo realizados apenas testes, optou-se por seguir com esse material de partida simplificado (Esquema 87 (b)).



Esquema 87. Reação de Ugi utilizando a Boc-D-tirosina **188**.

Nas três reações de Ugi descritas anteriormente, não foi possível identificar o produto pelos espectros de RMN ^1H , devido à sua complexidade. Portanto, eles foram analisados por HPLC-MS e nos três casos observou-se a massa molecular dos compostos desejados, confirmando que os adutos de Ugi foram formados. Na Figura 49, estão os espectros de massas com a massa molecular mais hidrogênio $[\text{M}+\text{H}]^+$ para cada composto.



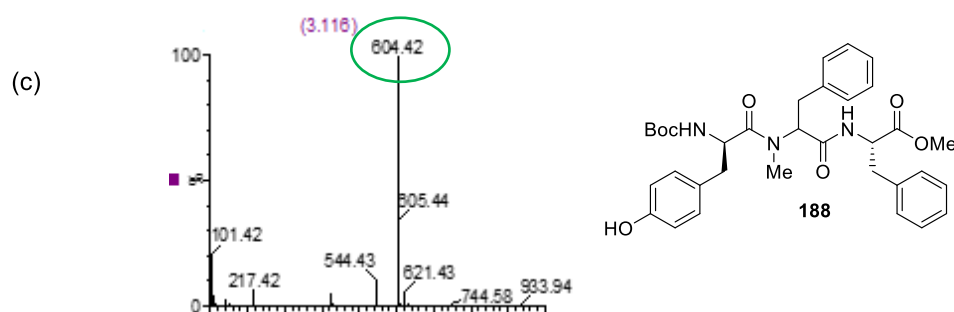
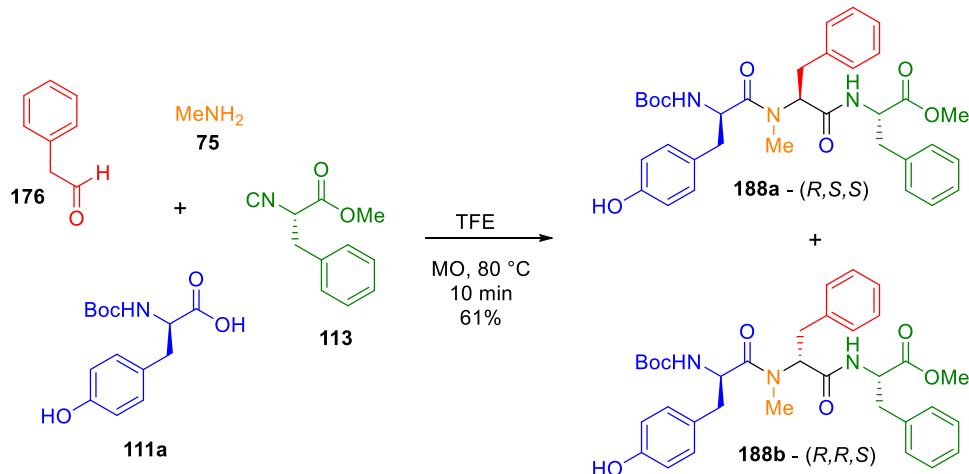


Figura 49. Espectros de massas de baixa resolução dos produtos das três reações de Ugi. Massas calculadas: (a) Composto **186** $[M + H]^+$ $m/z = 782,3805$. (b) Composto **187** $[M + H]^+$ $m/z = 918,4330$. (c) Composto **188** $[M + H]^+$ $m/z = 604,3023$.

Como o rendimento para a reação de Ugi com a Boc-D-tirosina não foi satisfatório, foi feito um novo teste mudando o solvente da reação para 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) e a reação foi feita em micro-ondas (Esquema 88). Com essa nova condição experimental, foi possível isolar o produto com bom rendimento. Essa reação levou à formação de dois produtos com R_f bem próximos, visualizados na análise da reação por CCD. Após a separação cuidadosa por coluna cromatográfica e análise por espectrometria de massas de alta resolução, constatou-se que esses dois produtos eram os dois diastereoisômeros formados na reação de Ugi.

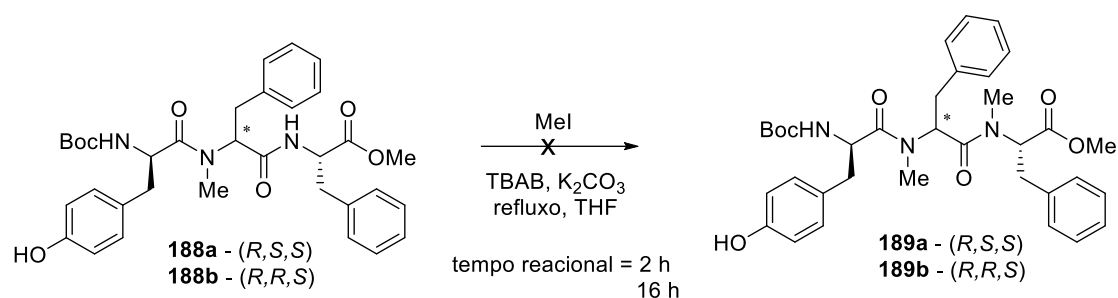


Esquema 88. Reação de Ugi com Boc-D-tirosina utilizando nova condição experimental.

A análise de RMN 1H foi realizada para cada diastereoisômero isolado (**188a** e **188b**). No entanto, a complexidade dos espectros e a presença de rotâmeros impossibilitaram a identificação de qual diastereoisômero era referente a cada produto isolado e quantificar as proporções diastereoisoméricas reais obtidas. Pelo rendimento obtido para cada um, verificou-se que na reação foi formada uma mistura com proporção 2:1 dos diastereoisômeros, com 61% de rendimento global.

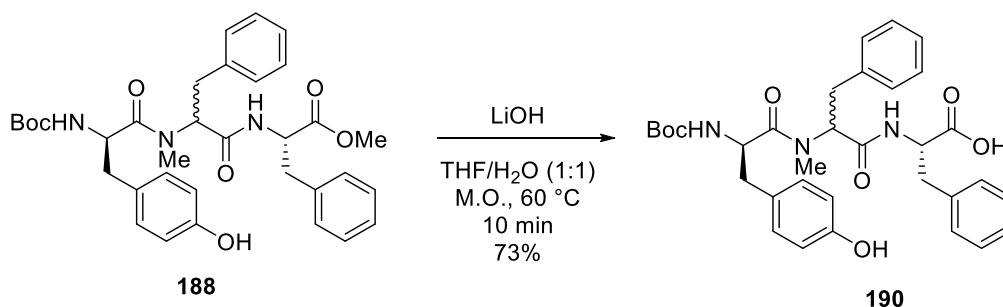
Seguindo adiante com a rota sintética, realizou-se a reação de metilação da amida presente nos compostos **188a** e **188b**. Foi observado que não é possível alquilar amidas

vizinhas à carbonos quirais (como no fragmento B), devido à necessidade do uso de uma base forte nessas reações. Isso levaria a perda do centro quiral, já que o hidrogênio alfa a amida também seria retirado. Com isso, foi testada uma metodologia diferente utilizando brometo de tetrabutilamônio (TBAB) e que não envolve o uso de uma base forte (Esquema 89).¹¹⁷ Entretanto, não foi observado a formação de um novo produto e foi obtido apenas o material de partida, mesmo quando se repetiu a reação aumentando o tempo reacional até 16 horas. Decidiu-se, então, continuar com a síntese desse fragmento sem essa etapa.



Esquema 89. Reação de metilação dos compostos **188a** e **188b**.

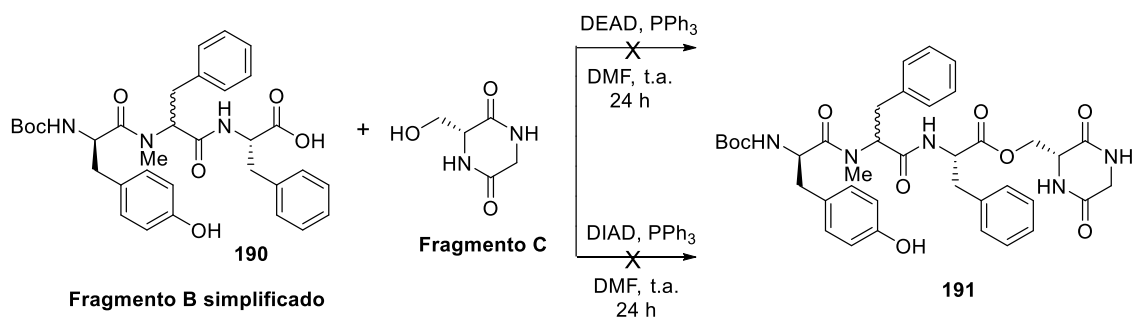
Seguindo com a rota sintética do fragmento B simplificado, o composto **188** foi então submetido à reação de hidrólise (Esquema 90). O ácido carboxílico **190** foi obtido facilmente com 73% de rendimento, sem necessidade de purificação.



Esquema 90. Reação de hidrólise para o produto de Ugi **188**.

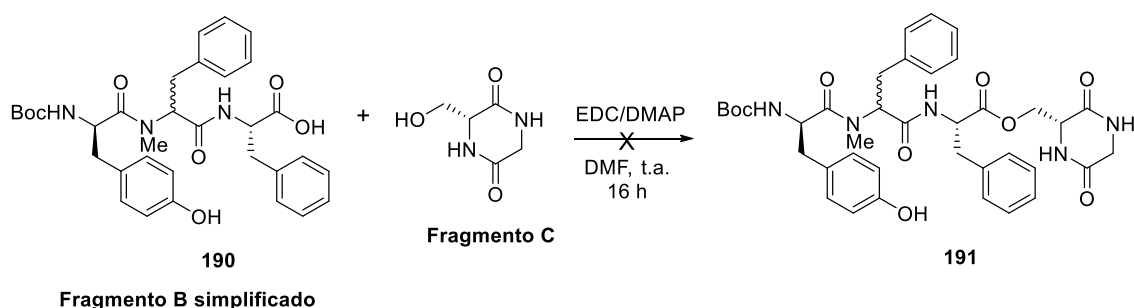
Com o fragmento C já isolado e o ácido **190** (fragmento B simplificado) sintetizado, prosseguiu-se com a síntese total para tentar obter um análogo simplificado da pepticinamina E, já que, a reação de Ugi ainda não havia sido realizada com todos os componentes adequados. Então, tentou-se acoplar o fragmento C ao ácido **190** através de uma reação de Mitsunobu, seguindo um procedimento já descrito na literatura (Esquema 91).¹⁷ Inicialmente, usou-se o azodicarboxilato de dietila (DEAD). Mas não foi observado a formação de produto. Como esse reagente era antigo, acreditava-se que poderia estar ruim. Então, mudou-se para o azodicarboxilato de diisopropila (DIAD), que se encontrava em melhores condições. Contudo, nenhuma nova mancha foi observada por CCD ao término da reação.

¹¹⁷ Bogdal, D.; *Molecules* **1999**, *4*, 333.



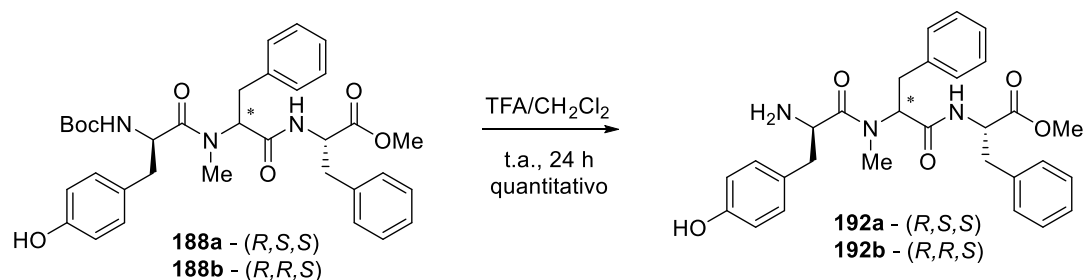
Esquema 91. Reação de Mitsunobu entre o fragmento C e o ácido **190**.

Devido ao resultado negativo obtido, uma nova tentativa de acoplar esses dois compostos foi efetuada mudando a abordagem, utilizando EDC/DMAP (Esquema 92). Novamente, nenhuma nova mancha foi observada por CCD e a análise por espectrometria de massas de alta resolução mostrou apenas as massas dos materiais de partida.



Esquema 92. Reação de acoplamento entre o fragmento C e o ácido **190**.

Em paralelo à síntese do composto **191**, seguiu-se adiante com o acoplamento no *N*-terminal do produto de Ugi. Os compostos **188a** e **188b** foram então submetidos à desproteção do Boc usando TFA/CH₂Cl₂ (Esquema 93). Os produtos desejados desprotegidos **192a** e **192b** foram obtidos em ambas as reações com rendimentos quantitativos sem necessidade de purificação. Em razão dos problemas causados pelos rotâmeros nas análises de RMN ¹H, juntamente com a complexidade dos produtos obtidos, estes foram confirmados por espectrometria de massas de alta resolução.



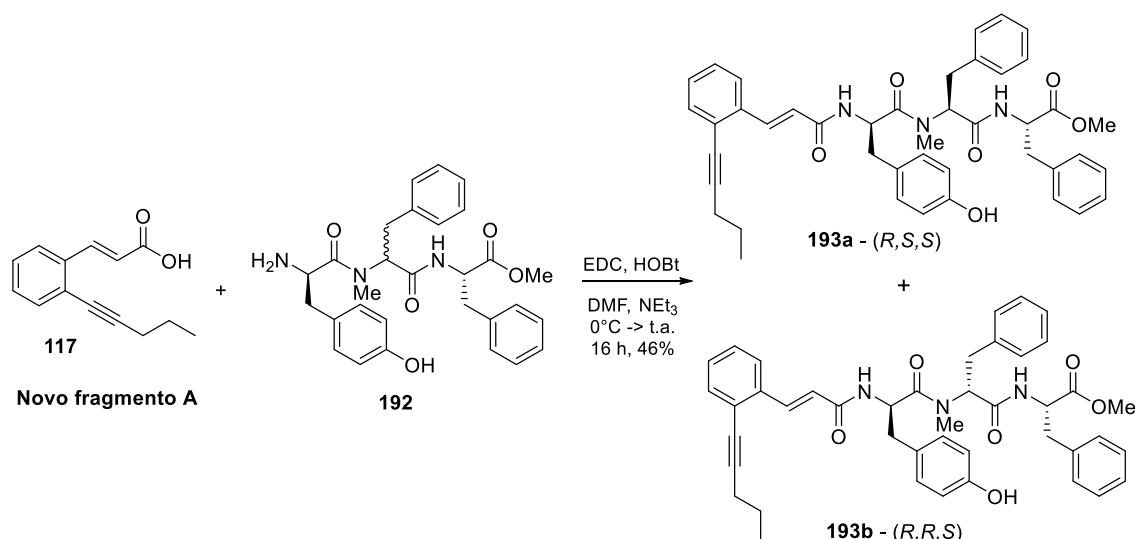
Esquema 93. Reação de desproteção do grupo Boc.

Avançando com a rota sintética, foi realizada a reação de acoplamento entre a amina desprotegida **192** e o ácido cinâmico modificado **117** (novo fragmento A) contendo a tripla

ligação em sua estrutura (Esquema 94). Essa reação foi realizada utilizando uma metodologia já descrita na literatura para essa classe de compostos, empregando EDC e HOBT.¹⁷ O produto desejado **193** foi obtido com rendimento moderado, após purificação por coluna cromatográfica.

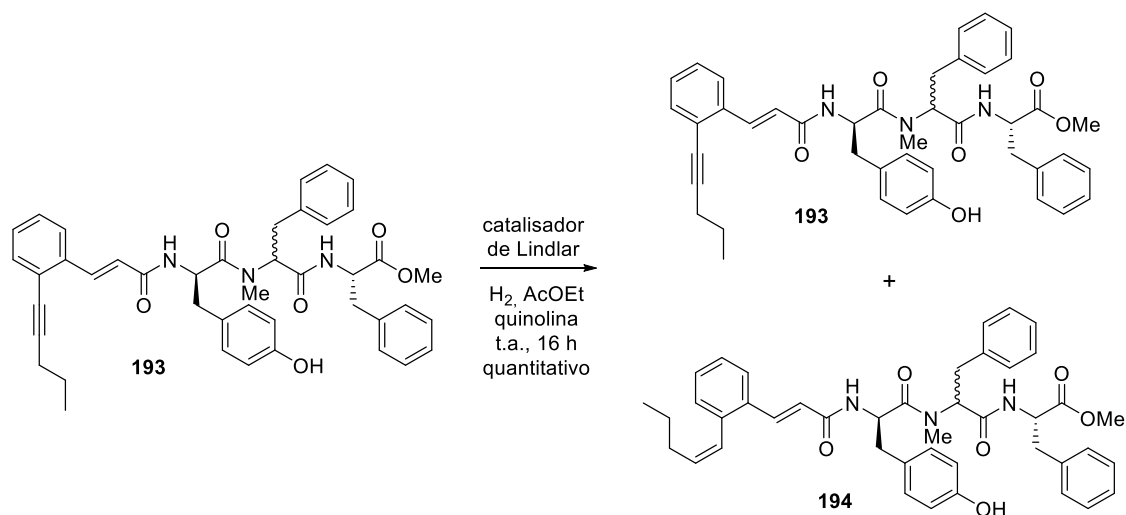
Como essas reações eram testes, elas foram realizadas, inicialmente, em pequena escala. Então, para ter mais material para a reação de acoplamento, juntaram-se os dois diastereoisômeros isolados e a reação foi feita com a mistura. Novamente, foi observada a formação de dois produtos por CCD. Na purificação por coluna cromatográfica do produto **193** obtido, foi possível separar as duas manchas com R_f próximos, que foram confirmadas por espectrometria de massas de alta resolução como os dois diastereoisômeros (**193a** e **193b**).

Em seguida, foi sintetizado o produto de Ugi **188** em maior escala e as reações de desproteção e acoplamento foram realizadas para cada diastereoisômero separadamente. Foram obtidos os mesmos rendimentos observados nas reações utilizando a mistura dos diastereoisômeros.



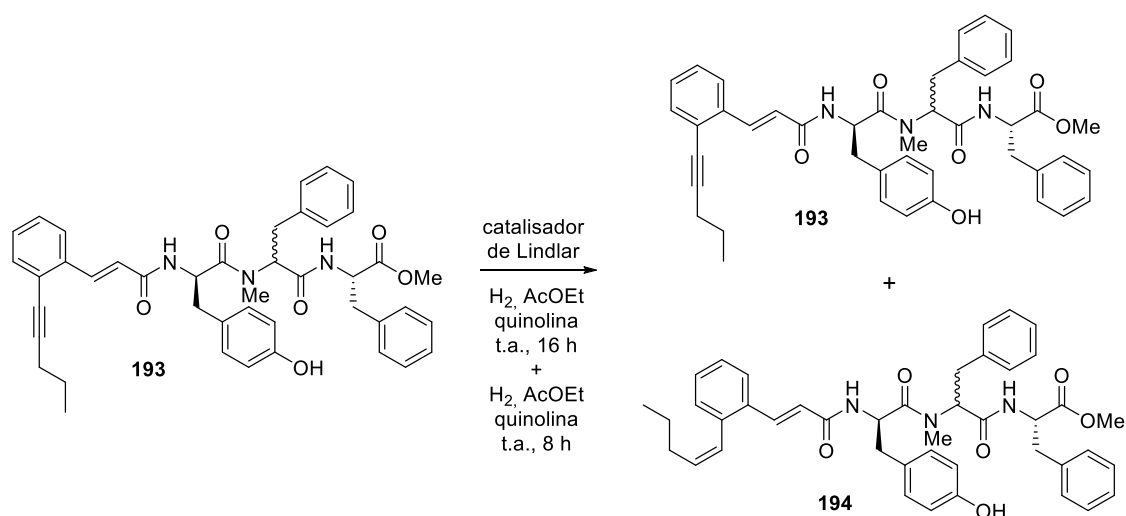
Esquema 94. Reação de acoplamento entre o ácido cinâmico modificado **117** e a amina desprotegida **192**.

Seguindo com a proposta sintética discutida na síntese do fragmento A, tentou-se reduzir a ligação tripla após a reação de acoplamento entre o composto **117** com o composto **192**. Repetiu-se o mesmo procedimento usando catalisador de Lindlar e H₂ gasoso (Esquema 95). Contudo, não foi possível obter 100% de conversão na reação, sendo observado no espectrômetro de massas de alta resolução tanto a massa do material de partida, quanto a do produto contendo a ligação dupla em sua estrutura.



Esquema 95. Reação de redução da ligação tripla presente no composto **193**.

Na esperança de conseguir alcançar os 100% de conversão, repetiu-se a reação adicionando mais hidrogênio gasoso e catalisador de Lindlar após as 16 horas usuais, mas diminuiu-se o tempo reacional pela metade (8 horas), para evitar que ocorresse a redução total, levando ao respectivo alcano, como ocorreu na síntese do fragmento A. Novamente, o mesmo resultado foi observado, uma mistura de material de partida e do produto contendo a ligação dupla (**Esquema 96**).



Esquema 96. Reação de redução da ligação tripla presente no composto **193** adicionando novamente catalisador e H_2 gasoso e agitando a reação por mais 8 horas.

Diferente da reação de redução realizada durante a síntese do fragmento A, para a reação utilizando o composto **193** foi possível observar diferença entre os R_f do produto e do material de partida. Após purificação por coluna cromatográfica, foi possível separar parcialmente o material de partida contendo a ligação tripla **193** do produto desejado contendo a ligação dupla **194**. Acredita-se que repetindo-se a reação em maior escala seja possível separá-los completamente.

Analisando o espectro de massas de alta resolução para o produto bruto, observaram-se dois sinais de mesma intensidade (destacados em vermelho na Figura 50), com as massas correspondentes ao material de partida **193** (HRMS m/z $[M+Na]^+$: 722,3207) e ao produto **194** (HRMS m/z $[M+Na]^+$: 724,3349), indicando que a reação ocorreu, mas não se obteve 100% de conversão.

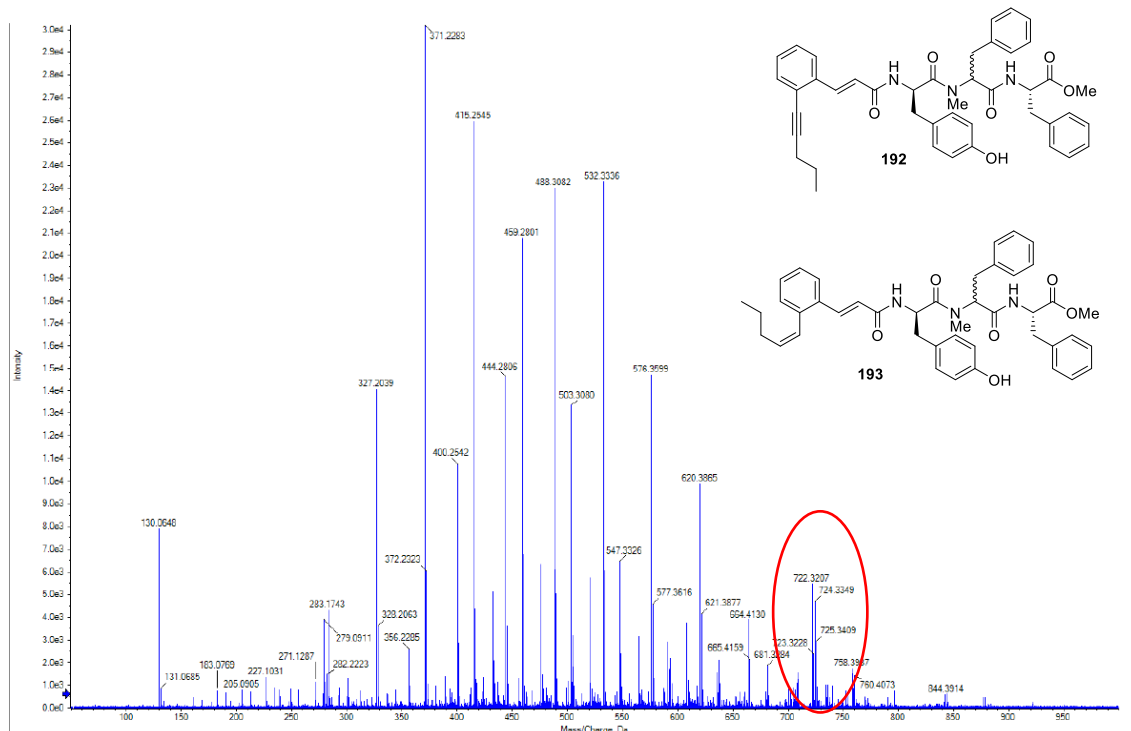


Figura 50. Espectro de massas de alta resolução para o produto bruto obtido na reação de redução. Composto **193** m/z : calculado para $[M+Na]^+ = 722,3206$; composto **194** m/z : calculado para $[M+Na]^+ = 724,3363$.

Ao repetir a análise de massas de alta resolução para os dois compostos isolados na coluna cromatográfica, confirmou-se que foi possível separar parcialmente o material de partida do produto desejado. Na Figura 51(a) observa-se um sinal de alta intensidade com m/z $[M+Na]^+$ igual a 724,3362, referente ao produto **194**. No entanto, ainda é possível ver o sinal do material de partida **193** (m/z $[M+Na]^+ = 722,3205$), porém, com menor intensidade comparado com o sinal principal do produto. Já na Figura 51(b) observa-se o contrário, o sinal de alta intensidade com m/z $[M+Na]^+$ igual a 722,3221 é referente ao material de partida **193**. Novamente, também é possível ver um sinal com menor intensidade referente ao produto **194** (m/z $[M+Na]^+ = 724,3353$).

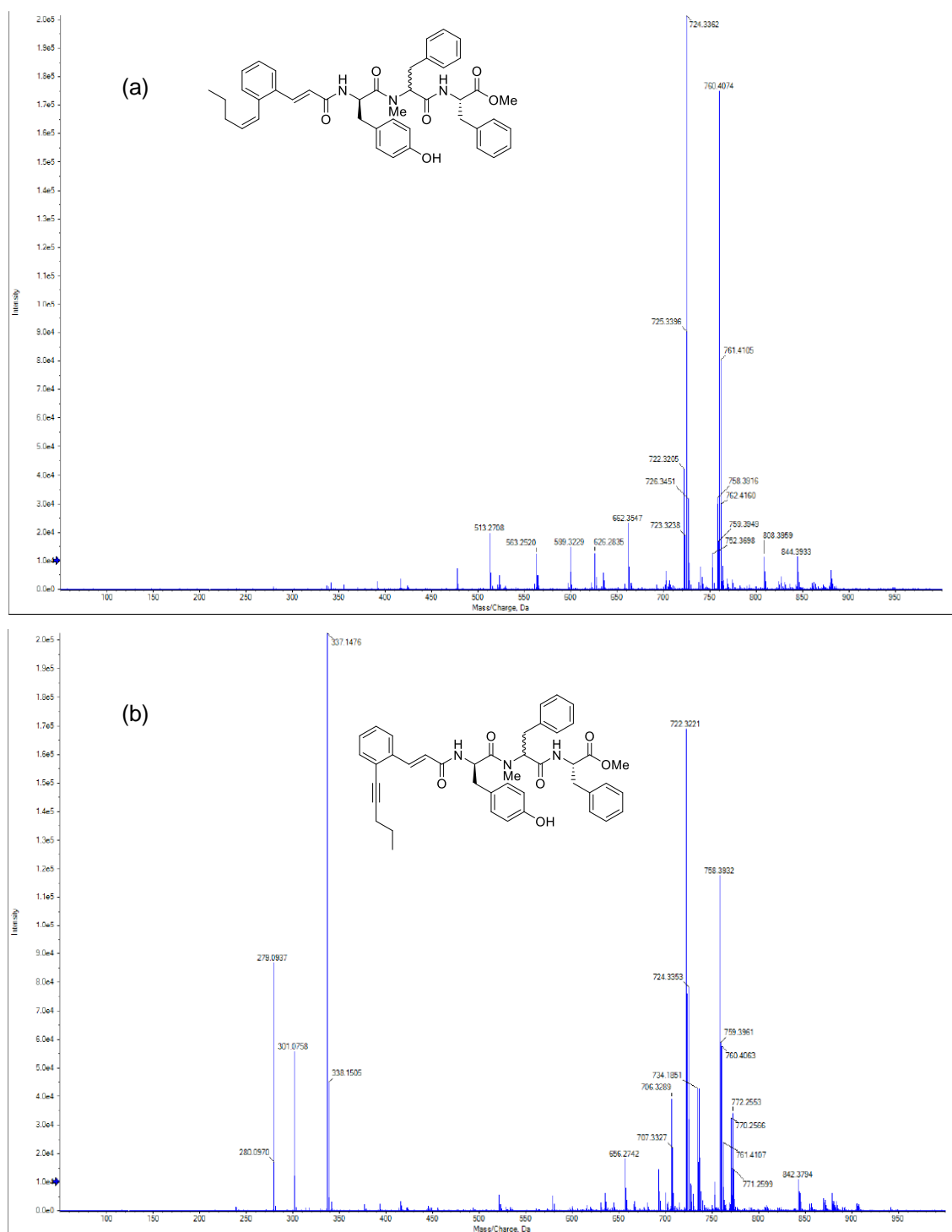
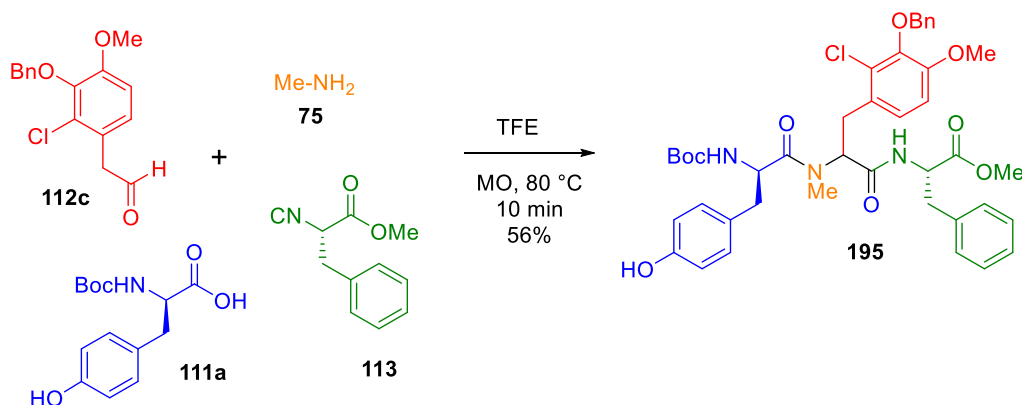


Figura 51. (a) Espectro de massas de alta resolução para o produto **194** (m/z : calculado para $[M+Na]^+ = 724,3363$.) (b) Espectro de massas de alta resolução para o material de partida **193** (m/z : calculado para $[M+Na]^+ = 722,3206$).

Com todos os componentes da reação de Ugi sintetizados, seguiu-se com a síntese total da pepticinamina E, simultaneamente com as reações descritas acima. Então, realizou-se a reação de Ugi, usando os reagentes apropriados: o aldeído trissubstituído **112c**, a metilamina **75**, a Boc-D-tirosina **111a** e o isocianeto do éster da fenilalanina **113**, buscando a obtenção do fragmento B (Esquema 97). Foi possível observar a formação de um novo produto pela placa de CCD. Após a purificação por coluna cromatográfica e análise por espectrometria de massas

de alta resolução, confirmou-se que o produto **195** foi formado. Foi possível obter esse composto em sete etapas.



Esquema 97. Reação de Ugi empregando o aldeído trissubstituído **112c**.

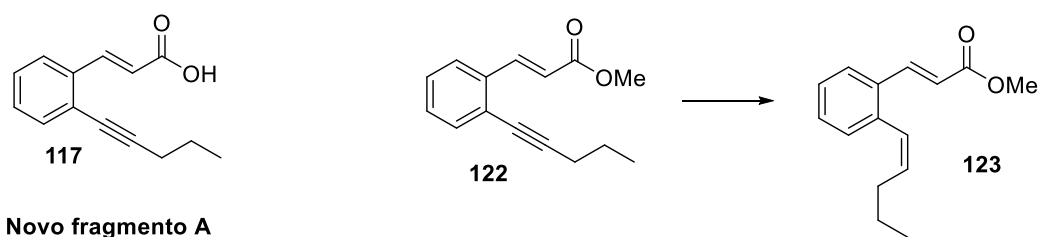
Devido à falta de tempo para finalizar a síntese total, não foi possível seguir com a rota sintética. Mas acredita-se que as condições experimentais estabelecidas para o análogo simplificado da peptidamina E serão aplicadas facilmente nas reações realizadas com o produto de Ugi **195**, obtido acima.

Waldmann e colaboradores,¹⁷ no trabalho em que realizam a síntese total da peptidamina E, para examinar quais características estruturais são necessárias para a atividade inibitória, também determinaram os valores de IC_{50} do produto natural e de alguns análogos, sendo um deles o fragmento B descrito nesse trabalho (mas com grupos protetores diferentes). Foi observado que um dos diastereoisômeros do fragmento B possui atividade inibitória e que o padrão exato de substituição aromática do aminoácido central não desempenha um papel fundamental para a inibição. A partir dessa informação, acredita-se que o ácido **193** obtido na hidrólise deve possuir atividade inibitória contra a enzima farnesiltransferase, mesmo sem a metilação da segunda amida presente na estrutura.

4. Conclusão e Perspectivas

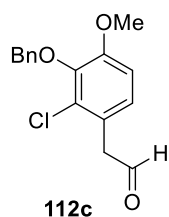
A rota sintética para o produto natural pepticinamina E foi dividida em três fragmentos, que seriam sintetizados separadamente e acoplados ao final. Ao analisar-se os resultados obtidos na síntese de cada fragmento conclui-se que:

Em relação ao fragmento A: Foi possível obter-se um novo fragmento A, o ácido cinâmico modificado **117** contendo a ligação tripla em sua estrutura em duas etapas, com bons rendimentos (rendimento global: 60%). Devido às dificuldades encontradas na última etapa da rota sintética (etapa de redução estereosseletiva), foi necessário mudar a rota proposta acrescentando-se duas novas etapas (metilação e hidrólise). A reação de redução da ligação tripla funcionou bem para o éster **122**, em pequena escala, levando ao produto **123**. No entanto, ainda não foram encontradas as condições experimentais ideais para realizar a etapa de redução da ligação tripla em larga escala, o que impossibilitou a obtenção desse fragmento. Diante disso, modificou-se a estratégia da síntese total do produto natural e transferiu-se essa etapa de redução para o final da rota, após o acoplamento dos fragmentos.

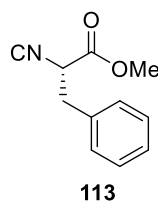


Em relação ao fragmento C: Ele foi sintetizado a partir de duas rotas sintéticas diferentes. Uma delas via acoplamento de peptídeo, e outra, via reação de Ugi, usando o protocolo Ugi/Desproteção + Ativação/Ciclização. As duas se mostraram adequadas para a sua obtenção. Durante os estudos metodológicos para a reação de Ugi, um protocolo altamente eficiente e confiável para realizar essas reações usando concomitantemente amônia e formaldeído foi desenvolvido, empregando hexametilenoctetramina (HMTA) como substituto do formaldeído. Foram estudados a otimização das condições experimentais e o escopo dessa reação, pelo qual foram sintetizadas 28 moléculas com rendimentos moderados a excelentes. Esse trabalho foi publicado e selecionado para ser contracapa (cover feature) no *European Journal of Organic Chemistry* 20/2021.

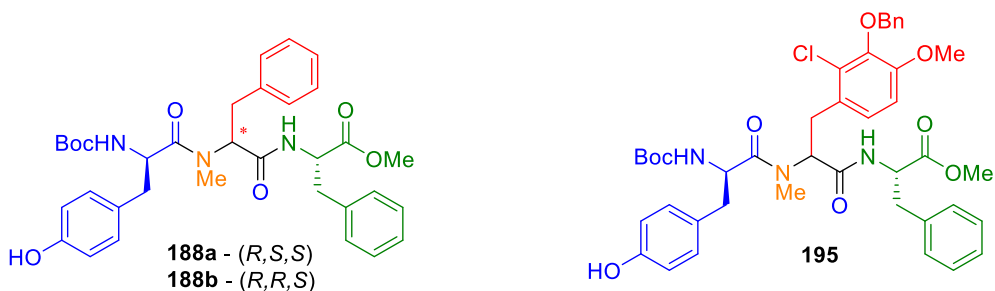
Em relação ao fragmento B, que envolve a etapa chave da síntese total (reação de Ugi): Todos os componentes da Ugi, que não eram comerciais (aldeído **112c** e isocianeto **113**) foram sintetizados com sucesso e a reação de Ugi foi testada tanto com análogos simplificados (produto **188**) quanto com os componentes sintetizados previamente (produto **195**) e pode-se observar que ela funciona bem, levando aos produtos desejados com rendimentos de moderados a bons.



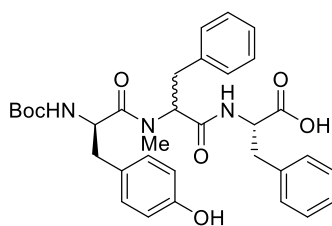
4 etapas
Rend. global = 40%



2 etapas
Rend. global = 59%
Enantiomericamente puro



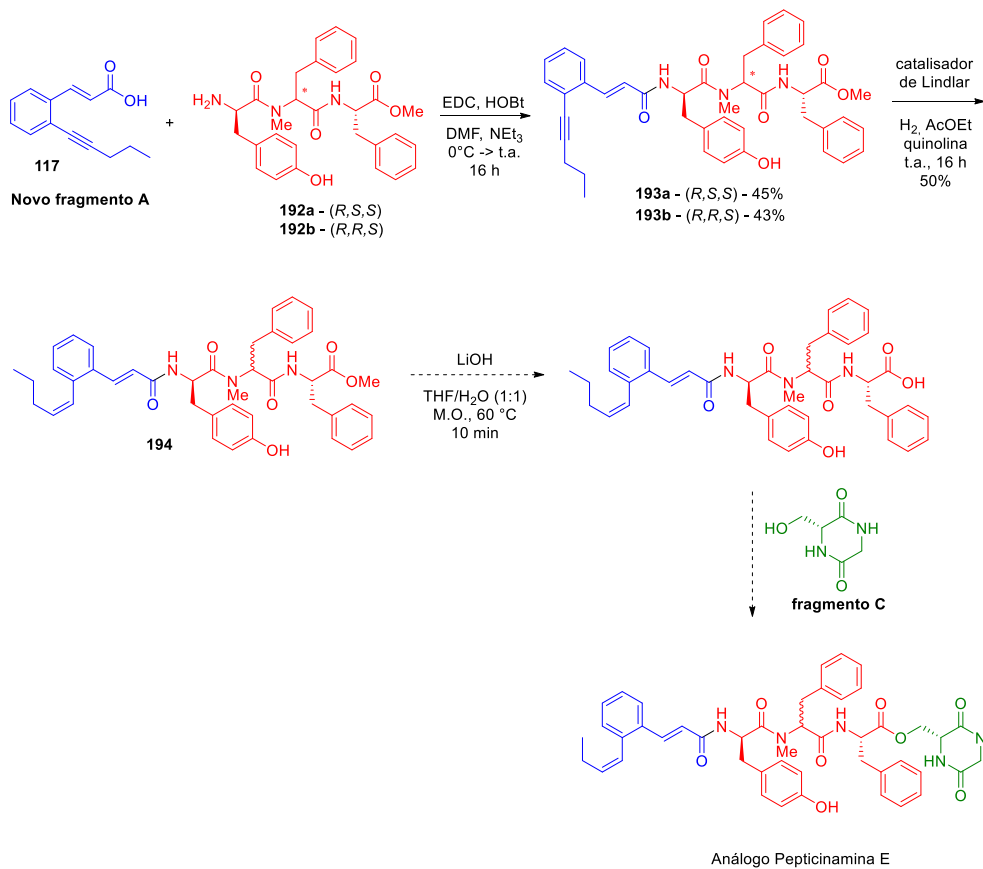
Para o análogo simplificado **188**, foi possível separar os dois diastereoisômeros formados na reação de Ugi por coluna cromatográfica, indicando que é possível sintetizar tanto a pepticinamina E quanto a *epi*-pepticinamina E, a partir dessa metodologia. Resultado importante, pois nos testes de inibição realizados no trabalho de Waldmann e colaboradores,¹⁷ foi demonstrado que a configuração absoluta do aminoácido central é essencial para a atividade biológica. Foram testadas metodologias em micro-ondas e à temperatura ambiente para essa reação e observou-se que o uso de micro-ondas e TFE como solvente foi o melhor protocolo. Decidiu-se abandonar a etapa de metilação da segunda amida presente no produto de Ugi e foi realizada a hidrólise direta. Com isso, foi possível obter o fragmento B modificado **190**.



Fragmento B modificado **190**

Utilizando a amina **192** obtida na desproteção do produto de Ugi, foi possível encontrar as condições experimentais ideais para o acoplamento com o novo fragmento A (ácido **117**). A reação de redução da ligação tripla foi testada para o produto obtido nesse acoplamento, mas ainda não foi possível alcançar 100% de conversão nessa reação. Após purificação por coluna cromatográfica, isolou-se o produto **194** desejado com rendimento moderado, conseguindo-se em torno de 50% de conversão nessa reação. Em relação à síntese do análogo simplificado da

pepticinamina E, foi possível isolar o composto **194** em oito etapas, faltando apenas duas etapas (hidrólise e acoplamento com fragmento C) para a obtenção do produto desejado.



Tem-se como perspectivas desse trabalho estudar as condições ideais para a redução da ligação tripla do composto **193**, alcançando 100% de conversão para essa reação. E encontrar as condições ideais para o acoplamento entre o composto **190** e o fragmento C, já que as metodologias testadas não levaram ao produto desejado.

5. Parte Experimental

5.1. Métodos e equipamentos utilizados

Os solventes diclorometano, hexano e acetato de etila foram destilados antes do uso e, quando necessário, secos conforme técnicas usuais.¹¹⁸ Os reagentes líquidos foram purificados por destilação e os demais foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem tratamento prévio. A composição do catalizador de Lindlar utilizado era 5% de paládio em carbonato de cálcio; envenenado com chumbo e foi adquirido na Fluka.

Foram utilizadas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄, marca Merck, no acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada (CCD) e estas foram reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol ou em luz ultravioleta. Para purificação dos compostos, foi utilizada cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), cuja fase estacionária foi sílica gel (70-230 mesh) e a fase móvel está descrita nos procedimentos experimentais.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram adquiridos nos aparelhos Varian Mercury Plus 300 MHz, Varian Mercury 400 MHz e Bruker Avance 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o TMS (0,00 ppm para o RMN ¹H).

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ¹H foram utilizadas segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (tripleto), q (quadruplete), m (multiplete) e dd (duplo-duplete) st (sextuplete).

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um instrumento Micro ESI-TOF Bruker Daltonics. Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho de ponto de fusão micro e não foram corrigidos. As análises de HPLC analíticas (Shimadzu LC20) foram realizadas em uma coluna analítica de fase reversa (RP) C18 (150 x 4,6 mm, tamanho de partícula 5 μ m), usando as fases móveis A (água/acetonitrila 90:10 (v/v) + 0,1% de TFA) e B (acetonitrila + 0,1% de TFA) a uma taxa de fluxo de 1,5 mL/min.

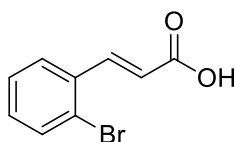
As reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), equipado com sensor de infravermelho para monitoramento da temperatura, utilizando compressor da SCHULZ CSA 6,5 Silent (isento de óleo).

¹¹⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3ª ed. Pergamon Press, New York, 1998.

4.2 Procedimentos e dados espectroscópicos

a) Síntese do Fragmento A

Ácido 2-bromocinâmico (115)

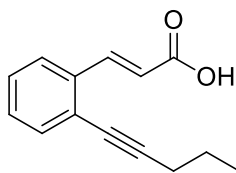


Em um tubo Schlenk, o ácido malônico **114** (0,674 g; 6,50 mmol) foi dissolvido em piridina (4,0 mL) e a solução foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, o 2-bromo-benzaldeído **110** (1,000 g; 5,40 mmol) e a piperidina (0,10 mL) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida por 4 horas a 100 °C. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi vertida em uma mistura de gelo e ácido clorídrico concentrado (1,0 mL) e então, diluída com água destilada (6,0 mL). O precipitado branco foi filtrado, dissolvido em acetato de etila e lavado com ácido clorídrico concentrado (2 x). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x). As fases orgânicas foram combinadas e foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O composto **115** (1,120 g, 5,0 mmol) foi obtido como cristais brancos, em 91% de rendimento, sem necessidade de purificação. p.f. 214 – 216 °C.

(E.1.1) RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 7,75 (dd, *J* = 9,0 e 3,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0, 1H); 7,40 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,27 (td, *J* = 9,0 e 3,0 Hz, 1H); 6,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H).

(E.1.2) RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ 168,2; 142,7; 134,1; 133,0; 131,1; 127,7; 127,6; 124,6; 120,9.

Ácido 117

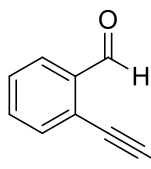


Em um tubo Schlenk, uma mistura contendo ácido 2-bromocinâmico **115** (1,000 g; 4,40 mmol), 1-pentino **116** (0,450 g; 6,60 mmol), Pd(PH₃)₂Cl₂ (0,154 g; 0,22 mmol), CuI (0,040 g; 0,22 mmol) e PPh₃ (0,115 g; 0,44 mmol) em NEt₃ seca (22,0 mL) foi aquecida por 24 horas a 100 °C. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi filtrada sob Celite e lavada com acetato de etila. O produto foi concentrado a vácuo e o composto **117** (0,601 g, 2,80 mmol) foi obtido em 64% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (1:1 acetato de etila/hexano), como um sólido amarelo. p.f. 134 – 137 °C.

(E.2.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,66-7,58 (m, 1H); 7,49-7,41 (m, 1H); 7,38 – 7,22 (m, 2H); 6,51 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 2,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,68 (st, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.2.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,9; 145,2; 135,1; 132,9; 130,0; 127,7; 126,2; 125,2; 118,3; 97,2; 78,2; 22,0; 21,6; 13,5.

Aldeído 118

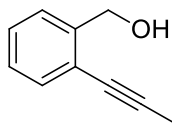


Em um tubo Schlenk, uma mistura contendo 2-bromo-benzaldeído **110** (0,814 g; 4,40 mmol), 1-pentino **116** (0,450 g; 6,60 mmol), $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,154 g; 0,22 mmol), CuI (0,040 g; 0,22 mmol) e PPh_3 (0,115 g; 0,44 mmol) em NEt_3 seca (22,0 mL) foi aquecida por 24 horas a 100 °C. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi filtrada sob Celite e lavada com acetato de etila. O produto foi concentrado a vácuo e o composto **118** (0,726 g, 4,2 mmol) foi obtido em 96% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (5% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

(E.3.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 10,57 (s, 1H); 7,94 – 7,89 (m, 1H); 7,55 – 7,51 (m, 2H); 7,46 - 7,36 (m, 1H); 2,49 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,70 (st, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.3.2) RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 192,2; 135,9; 133,7; 133,3; 127,9; 127,8; 126,9; 98,0; 76,4; 22,0; 21,5; 13,6.

Composto 120

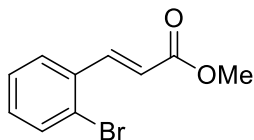


Um tubo Schlenk equipado com uma barra magnética, uma mistura contendo o aldeído **118** (0,070 g; 0,4 mmol), zinco metálico (0,130 g; 12,0 mmol), NiBr_2 (0,010 g; 0,04 mmol) e ácido fórmico (0,090 g; 2,0 mmol) em THF (1,0 mL) foi aquecida por 16 horas a 80 °C. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi filtrada sob Celite e lavada com diclorometano. O produto foi concentrado a vácuo e o composto **120** (0,052 g, 0,3 mmol) foi obtido em 76% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (7% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

(E.4.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J = 6,0$ e 2,0 Hz, 1H); 7,25 (td, $J = 6,0$ e 2,0 Hz, 1H); 4,83 (s, 2H); 2,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,68 (st, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,09 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.4.2) RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 142,3; 132,2; 127,9; 127,4; 127,2; 122,2; 95,3; 78,2; 64,2; 22,2; 21,5; 13,5.

Composto 121

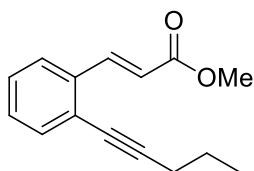


Em um balão de 50 mL, uma suspensão do ácido 2-bromocinâmico **115** (1,000 g; 4,40 mmol) e K_2CO_3 (0,910 g; 6,60 mmol) em DMF (25,0 mL) foi resfriada a 0 °C. Em seguida, iodeto de metila (1,250 g; 8,80 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 3 horas. Então, foi adicionada à reação água destilada e a mistura foi extraída com éter etílico (3 x). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água destilada e salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto **121** (0,980 g, 4,13 mmol) foi obtido em 94% de rendimento, sem purificação, como um óleo amarelo.

(E.5.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,62 - 7,57 (m, 2H); 7,31 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,22 (td, $J = 9,0$ e 3,0 Hz, 1H); 6,38 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H).

(E.5.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,9; 143,2; 136,6; 133,8; 131,3; 127,7; 127,8; 125,7; 121,4; 51,9.

Composto 122



Método A: Em um balão de 10 mL, uma suspensão do ácido **117** (0,060 g; 0,28 mmol) e K_2CO_3 (0,058 g; 0,42 mmol) em DMF (2,0 mL) foi resfriada a 0 °C. Em seguida, iodeto de metila (0,080 g; 0,56 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 3 horas. Então, foi adicionada à reação água destilada e a mistura foi extraída com éter etílico (3 x). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água destilada e salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto **122** (0,036 g, 0,16 mmol) foi obtido em 58% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (5% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

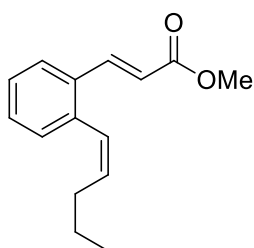
Método B: Em um tubo Schlenk, uma mistura contendo o composto **121** (0,960 g; 3,98 mmol), o 1-pentino **116** (0,390 g; 5,80 mmol), o $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,130 g; 0,19 mmol), o CuI (0,030 g; 0,19 mmol) e a PPh_3 (0,100 g; 0,39 mmol) em NEt_3 seca (20,0 mL) foi aquecida por 24 horas a 100 °C. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi filtrada sob Celite e lavada com acetato de etila. O produto foi concentrado a vácuo e o composto **122** (0,730 g, 3,19 mmol) foi

obtido em 82% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (5% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

(E.6.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,64 – 7,40 (m, 2H); 7,33 – 7,22 (m, 2H); 6,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,68 (sexteto, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.6.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167,5; 142,5; 135,6; 132,9; 129,7; 127,8; 126,1; 125,1; 118,9; 97,0; 78,5; 51,7; 22,2; 21,7; 13,6.

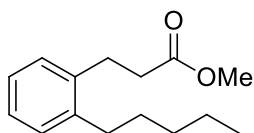
Composto 123



A uma suspensão do catalisador de Lindlar (0,030 g; 1 equiv.) em acetato de etila seco (1,5 mL) foi adicionado quinolina (0,001 g, 0,01 mmol). O recipiente foi preenchido com H_2 (balão) três vezes e então, foi adicionado o éster **122** (0,030 g; 0,13 mmol) em acetato de etila seco (1,5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 (balão) por 16 horas. A solução foi filtrada sob Celite e lavada com acetato de etila. O produto foi concentrado a vácuo e o composto **123** (0,014 g, 0,06 mmol) foi obtido em 47% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (5% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

(E.7.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,40 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 5,87 (dt, $J = 12,0$ e 6,0 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,05 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,43 (sexteto, $J = 6,0$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H).

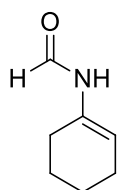
(E.7.2) RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 167,5; 143,3; 138,4; 135,1; 132,8; 130,0; 129,5; 127,1; 126,8; 126,4; 118,6; 51,6; 30,5; 22,6; 13,8.

Composto 124

A uma suspensão do catalisador de Lindlar (0,161 g; 1 equiv.) em acetato de etila seco (4,0 mL) foi adicionado quinolina (0,006 g, 0,05 mmol). O recipiente foi preenchido com H₂ (balão) três vezes e então, foi adicionado o éster **122** (0,162 g; 0,72 mmol) em acetato de etila seco (4,0 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (balão) por 16 horas. Então, foi adicionado mais catalisador de Lindlar à mistura reacional (0,160 g, 100% massa) e o recipiente foi preenchido novamente com H₂ (balão) três vezes. A reação foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (balão) por mais 12 horas. Após esse tempo, a solução foi filtrada sob Celite e lavada com acetato de etila. O produto foi concentrado a vácuo e o produto **124** (0,168 g, 0,72 mmol) foi obtido com rendimento quantitativo, após purificação em coluna cromatográfica (2% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

(E.8.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (m, 4H); 3,69 (s, 3H); 2,90 (t, *J* = 12,0, 2H); 2,60 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 4H); 1,64 - 1,50 (m, 3H); 1,40 - 1,32 (m, 4H); 0,97 - 0,82 (m, 3H).

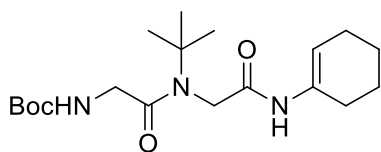
(E.8.2) RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 173,5; 140,7; 138,0; 129,3; 128,7; 126,4; 126,0; 51,6; 35,3; 32,6; 31,9; 30,9; 27,7; 22,6; 14,0.

b) Síntese do fragmento C**1-Formamidociclohexeno (135)**

A ciclohexaxona **133** (200,0 mL; 2,0 mol) e a formamida **134** (112,0 mL; 2,2 mol) foram dissolvidas em tolueno (1000,0 mL) e tratados com ácido sulfúrico concentrado (1,0 mL). A mistura foi aquecida até refluxo em condições de Dean-Stark por 12 h. A solução foi lavada com água e salmoura e em seguida seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. A formamida **135** (150,0 g; 1,2 mol) foi obtida em 60% de rendimento, após purificação por recristalização em hexano, como cristais brancos. p.f. 133 - 135 °C

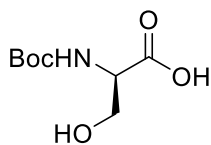
(E.9.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,36 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); 5,34 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 2,18 - 2,11 (m, 2H); 2,10 - 2,03 (m, 2H); 1,74 - 1,67 (m, 2H); 1,60 - 1,55 (m, 2H).

(E.9.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 161,1; 114,2; 110,7; 26,8; 23,8; 22,16; 21,8.

Composto 138

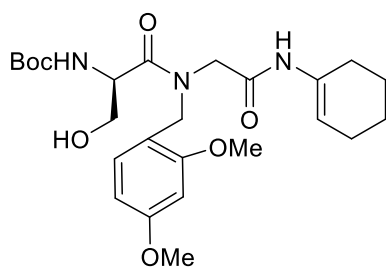
A uma solução da formamida **135** (0,100 g; 0,80 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2,0 mL), NEt_3 (0,3 mL) foi adicionada a 0 °C. Após 10 minutos, uma solução de trifosgênio (0,090 g; 0,32 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1,0 mL) foi adicionada gota a gota por 30 minutos. A reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. Em seguida, uma solução de t-butilamina **136** (0,07 g; 1,04 mmol), *p*-formaldeído **94** (0,030 g; 1,04 mmol) e Boc-glicina **137** (0,180 g; 1,04 mmol) em metanol (2,0 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Após o término da reação, o solvente foi evaporado. O composto **138** (0,150 g; 0,40 mmol) foi obtido como um óleo amarelo claro, em 61% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (3% MeOH/ CH_2Cl_2).

(E.10.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 7,34 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,21 - 2,13 (m, 2H); 2,12 - 2,06 (m, 2H); 1,74 - 1,66 (m, 2H); 1,62 - 1,56 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,43 (s, 9H).

Boc-D-serina (107)

A D-serina **107'** (0,450 g; 4,20 mmol) foi dissolvida em uma de solução de NaOH 1M (4,2 mL) e resfriada a 0 °C. Em seguida, uma solução de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,100 g; 4,60 mmol) em dioxano (4,2 mL) foi adicionada lentamente. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 7 horas. Então foi acidificada para pH 2 com solução HCl 1M. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x) e a fase orgânica foi lavada com salmoura (10,0 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O composto **107** (0,860 g, 4,20 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

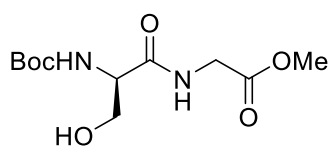
(E.11.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 5,84 (sl, 1H); 4,33 (sl, 1H); 4,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,68 (s, 1H); 1,43 (s, 9H).

Composto 139

A uma solução da formamida **135** (0,120 g; 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2,0 mL), NEt_3 (0,33 mL) foi adicionada a 0 °C. Após 10 minutos, uma solução de trifosgênio (0,120 g; 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1,0 mL) foi adicionada gota a gota por 30 minutos. A reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. Em seguida, uma solução de 2,4-dimetoxibenzilamina **66** (0,210 g; 1,3 mmol), *p*-formaldeído **94** (0,040 g; 1,3 mmol) e Boc-D-serina **107** (0,270 g; 1,3 mmol) em metanol (2,0 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. O composto **139** (0,280 g; 0,58 mmol) foi obtido como um óleo amarelo claro, em 60% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano).

(E12.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 7,16 (s, 1H); 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 5,11 (s, 1H); 4,78 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 4,41 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 4,15 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 3,97 - 3,88 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,73 - 3,67 (m, 1H); 2,14 - 2,03 (m, 4H); 1,69 - 1,60 (m, 4H); 1,43 (s, 9H).

(E.12.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 172,2; 166,3; 166,3; 161,2; 158,8; 132,3; 130,7; 115,4; 114,0; 103,9; 98,8; 80,0; 64,3; 55,3; 55,2; 51,5; 49,2; 48,5; 28,2; 27,7; 23,9; 22,4; 21,8.

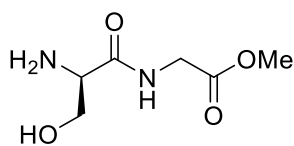
Composto 142

A Boc-D-serina **107** (0,205 g; 1,00 mmol), o cloridrato do éster metílico da glicina **141** (0,125 g; 1,00 mmol) e DIPEA (0,350 mL; 2,00 mmol) foram diluídos em DMF (5,0 mL). Com agitação, HATU (0,380 g, 1,00 mmol) foi adicionado à mistura reacional. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, a reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (3 x 10,0 mL), então, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 sat. (5 x 5,0 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada. O composto **142** (0,230 g; 0,83 mmol) foi obtido em 84% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano) como um sólido branco.

(E.13.1) RMN ^1H (400 MHz; DMSO): δ 8,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,05 (s, 1H); 3,93 - 3,79 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,58 - 3,46 (m, 2H); 1,37 (s, 9H).

(E.13.2) RMN ^{13}C (101 MHz; DMSO): δ 171,3; 170,6; 155,6; 78,6; 62,2; 57,1; 52,1; 41,0; 28,6.

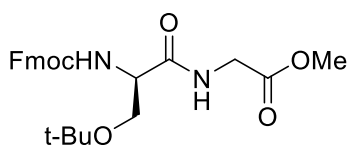
Composto 143



Foi adicionada lentamente uma solução de TFA em CH_2Cl_2 (1:1; 6,0 mL) ao composto **142** (0,100 g; 0,36 mmol) em um balão de fundo redondo de 25,0 mL. O sistema foi agitado à temperatura ambiente por 24 horas em atmosfera de N_2 . A reação foi concentrada a vácuo e evaporada em CH_2Cl_2 por 3 vezes para retirar o TFA remanescente. O composto **143** (0,060 g; 0,034 mmol) foi obtido como um óleo incolor em rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação.

(E.14.1) RMN ^1H (400 MHz; D_2O): δ 4,23 (s, 1H); 4,12 (s, 2H); 4,06 – 3,96 (m, 2H); 3,79 (s, 3H).

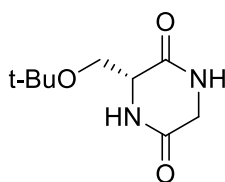
Composto 145



A *N*-Fmoc-*O*-*t*-butil-*D*-serina **144** (0,383 g; 1,00 mmol), o cloridrato do éster metílico da glicina **141** (0,125 g; 1,00 mmol) e DIPEA (0,350 mL; 2,00 mmol) foram diluídos em DMF (5,0 mL) em um balão de 25,0 mL. Com agitação, HATU (0,380 g, 1,00 mmol) foi adicionado à mistura reacional. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, a reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (3 x 10,0 mL), então, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 sat. (5 x 5,0 mL), seca com Mg_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O composto **145** (0,358 g; 0,79 mmol) foi obtido em 79% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (60% acetato/hexano), como um sólido branco. p.f. 111 – 113 °C.

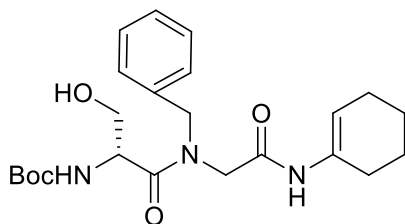
(E.15.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); 5,76 (s, 1H); 4,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,33 (s, 1H); 4,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,15 – 4,00 (m, 2H); 3,83 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 1,22 (s, 9H).

(E.15.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): 170,5; 169,8; 156,0; 143,8; 143,7; 141,2; 141,2; 127,7; 127,0; 125,1; 125,0; 119,9; 74,4; 67,1; 61,6; 54,3; 52,3; 47,1; 41,3; 27,3.

Composto 146

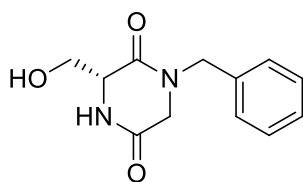
Um tubo próprio para uso em equipamento de micro-ondas (10,0 mL) contendo o composto **145** (0,100 g; 0,22 mmol) e solução 20% de piperidina em acetonitrila (1,5 mL) foi inserido em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 20 minutos sob agitação magnética em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. A reação foi conduzida à temperatura de 80 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Em seguida, o produto precipitado foi filtrado a vácuo. O composto **146** (0,030 g; 0,14 mmol) foi obtido em 60% de rendimento, sem necessidade de purificação, como um sólido branco. decompôs: 210 °C.

(E.16.1) RMN ^1H (400 MHz; DMSO): δ 3,77 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 3,72 - 3,69 (m, 1H); 3,62 (dd, $J = 9,0$ e 3,0 Hz, 1H); 3,50 (dd, $J = 16,0$ e 3,0 Hz, 1H); 3,40 (dd, $J = 9,0$ e 3,0 Hz, 1H); 3,30 (s, 2H); 1,08 (s, 9H).

Composto 148

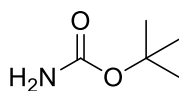
A uma solução da formamida **135** (0,120 g; 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2,0 mL), NEt_3 (0,33 mL) foi adicionada a 0 °C. Após 10 minutos, uma solução de trifosgênio (0,120 g; 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1,0 mL) foi adicionada gota a gota por 30 minutos. A reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. Em seguida, uma solução de benzilamina **147** (0,140 g; 1,3 mmol), *p*-formaldeído **94** (0,040 g; 1,3 mmol) e Boc-D-serina **107** (0,270 g; 1,3 mmol) em metanol (2,0 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. O composto **148** (0,260 g; 0,62 mmol) foi obtido como um óleo amarelo claro, em 62% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano). EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}^+$: 454,2318; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ encontrado: 454,2317.

(E.17.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,33 (m, 3H); 7,23 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H); 6,06 (s, 1H); 5,64 (dd, $J = 18,0$ e 6,0 Hz, 1H); 4,93 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 4,83 - 4,78 (m, 1H); 4,69 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 4,57 - 4,51 (m, 1H); 4,23 (dd, $J = 18,0$ e 6,0 Hz, 1H); 3,97 - 3,87 (m, 2H); 3,70 (dd, $J = 18,0$ e 6,0 Hz, 1H); 2,16 - 2,07 (m, 4H); 1,71 - 1,65 (m, 2H); 1,60 - 1,55 (m, 2H); 1,44 (s, 9H).

(S)-1-bezil-3-hidroxi-2,5-dicetopiperazina 150

Em um balão de 10 mL, foi adicionada lentamente uma solução de TFA em CH_2Cl_2 (1:9; 4,0 mL) ao composto **148** (0,100 g; 0,23 mmol) a 0 °C. O sistema foi agitado à temperatura ambiente por 24 h em atmosfera de N_2 . A reação foi concentrada a vácuo e evaporada em CH_2Cl_2 por 3 vezes para retirar o TFA remanescente. O composto **150** (0,051 g; 0,023 mmol) foi obtido como um sólido branco, em rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 257,0902; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ encontrado: 257,0891. p.f. decompôs: 190 °C.

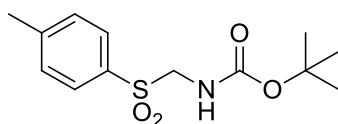
(E.18.1) RMN ^1H (600 MHz, D_2O) δ 7,41 – 7,24 (m, 5H); 4,67 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 4,49 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 4,16 (s, 1H); 4,04 (d, $J = 18,0$, 1H); 3,99 (dd, $J = 12,0$ e 6,0 Hz, 1H); 3,86 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 3,75 (dd, $J = 12,0$ e 6,0 Hz, 1H).

Carbamato de *t*-butila (156)

A uma solução do dicarbonato de di-*t*-butila (0,500g, 2,34 mmol) em etanol (5,0 mL) a -10 °C, foi adicionada uma solução de amônia em metanol 7M (0,140 mL, 0,98 mmol). A reação foi agitada vigorosamente por 30 minutos até atingir a temperatura ambiente. Então, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Em seguida o solvente foi evaporado (não deixar a temperatura do banho do rotaevaporador passar de 50 °C). O resíduo foi suspenso em hexano (5,0 mL) e agitado a 60 °C por 1 hora. O composto **156** (0,067 g; 0,98 mmol) foi obtido em rendimento quantitativo, após recristalização em hexano, como cristais brancos. p.f. 108 – 110 °C.

(E.19.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 4,50 (sl, 2H), 1,46 (s, 9H).

(E.19.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 156,2; 79,6; 28,2.

Composto 158

Uma mistura de *p*-formaldeído (0,043 g, 1,5 mmol), carbamato de *t*-butila **156** (0,050 g, 0,72 mmol), sal de sódio do ácido benzenosulfônico (0,295 g, 1,8 mmol) e ácido fórmico (0,056 mL, 1,5 mmol) em uma mistura 1:2 de metanol/água (2,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas (emulsão branca). O precipitado branco foi filtrado e lavado

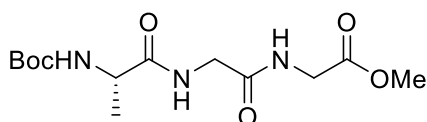
com éter dietílico. O composto **158** (0,101 g; 0,37 mmol) foi obtido como um sólido branco, com 52% de rendimento, sem necessidade de purificação.

(E.20.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,66 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 5,40 (s, 1H); 4,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 1,64 (s, 3H); 1,25 (s, 9H).

Procedimento geral para a reação de Ugi-amônia

Um tubo próprio para uso no equipamento de micro-ondas (10,0 mL) contendo solução de amônia 7M **80** (0,50 mmol), hexametenotetramina **160** (0,50 mmol), isocianeto (0,50 mmol) e ácido carboxílico (0,50 mmol) em TFE (2,0 mL) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 10 min sob agitação magnética em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. Após completa a reação, o produto foi concentrado a vácuo e purificado em coluna cromatográfica.

Composto 154

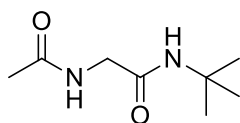


Obteve-se a acilaminocetoamida **154**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianoacetato de metila **151** (0,045 g; 0,05 mmol), e a Boc-alanina **153** (0,090 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **154** (0,099 g; 0,31 mmol) foi obtido em 63% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano) como um sólido amarelo. $R_f = 0,30$ (100% acetato de etila). p.f. 116 – 118 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}^+$: 340,1485; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ encontrado: 340,1490.

(E.21.1) RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,85 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 2H); 3,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); 1,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.21.2) RMN ^{13}C (151 MHz; DMSO-d_6) δ 173,5; 170,5; 169,8; 155,7; 78,7; 52,1; 50,2; 42,2; 40,9; 28,6; 18,3.

Composto 163a



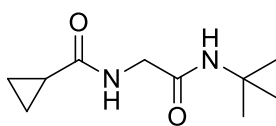
Obteve-se a acilaminocetoamida **163a**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de t-butila **162** (0,056 mL; 0,50

mmol) e ácido acético glacial **161** (0,030 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163a** (0,082 g; 0,47 mmol) foi obtido em 96% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano → 1% metanol/acetato de etila) como um sólido branco. $R_f = 0,30$ (100% acetato de etila); p.f. 160 – 161 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_8H_{16}N_2O_2+Na^+$: 195,1109 $[M+Na]^+$; encontrado: 195,1110.

(E.22.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,83 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 3,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,36 (s, 9H).

(E.22.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 170,7; 168,0; 51,4; 43,9; 28,6; 22,9.

Composto 163b

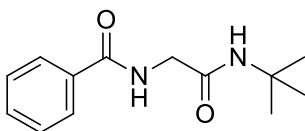


Obteve-se a acilaminocetoamida **163b**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de *t*-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e ácido ciclopropanocarboxílico (0,040 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163b** (0,089 g; 0,45 mmol) foi obtido em 90% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,53$ (80% acetato de etila/hexano); p.f. 151 – 152 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{18}N_2O_2+Na^+$: 221,1266 $[M+Na]^+$; encontrado: 221,1262.

(E.23.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,78 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 3,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,3 – 1,44 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,00 – 0,92 (m, 2H); 0,84 – 0,73 (m, 2H).

(E.23.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 174,0; 168,1; 51,4; 44,1; 28,7; 14,5; 7,3.

Composto 163c

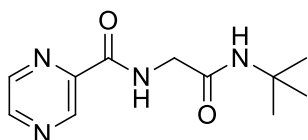


Obteve-se a acilaminocetoamida **163c**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de *t*-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e ácido benzóico (0,060 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163c** (0,076 g; 0,32 mmol) foi obtido em 65% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,50$ (50% acetato de etila/hexano); p.f. 148 – 149 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2+Na^+$: 257,1266 $[M+Na]^+$; encontrado: 257,1264.

(E.24.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H); 7,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,54 (s, 1H); 4,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,41 (s, 9H).

(E.24.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 168,1; 167,6; 133,6; 131,7; 128,5; 127,1; 51,6; 44,3; 28,7.

Composto 163d

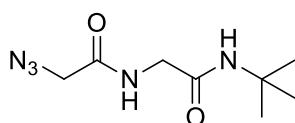


Obteve-se a acilaminocetoamida **163d**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de t-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e ácido pirazinóico (0,060 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163d** (0,080 g; 0,34 mmol) foi obtido em 68% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,44$ (100% acetato de etila); p.f. 155 – 156 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 259,1171 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; encontrado: 259,1177.

(E.25.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,39 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,58 (dd, $J = 6,0; 1,5$ Hz, 1H); 8,52 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 4,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,41 (s, 9H).

(E.25.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 167,1; 163,3; 147,5; 144,2; 144,1; 142,8; 51,7; 43,5; 28,7.

Composto 163e

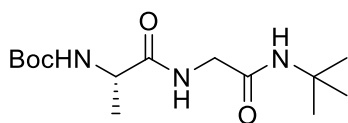


Obteve-se a acilaminocetoamida **163e**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de t-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e ácido azidoacético (0,035 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163e** (0,086 g; 0,40 mmol) foi obtido em 81% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (60% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,57$ (80% acetato de etila/hexano); p.f. 134 – 136 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 236,1123 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; encontrado: 236,1120.

(E.26.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 4,00 (s, 2H); 3,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,37 (s, 9H).

(E.26.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 167,2; 167,1; 52,4; 51,6; 43,3; 28,6.

Composto 163f

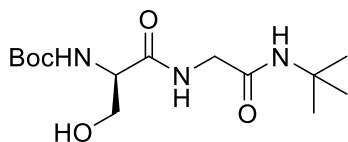


Obteve-se a acilaminocetoamida **163f**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de t-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e Boc-L-alanina **153** (0,090 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163f** (0,079 g; 0,26 mmol) foi obtido em 53% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,28$ (70% acetato de etila/hexano). p.f. 148 – 149 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ 324,1899 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; encontrado: 324,1905.

(E.27.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 4,19 (s, 1H); 3,93 – 3,82 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,36 (s, 9H).

(E.27.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 173,2; 167,8; 155,5; 80,2; 51,4; 50,5; 43,7; 28,6; 28,3; 18,4.

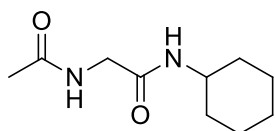
Composto 163g



Obteve-se a acilaminocetoamida **163g**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de t-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e Boc-D-serina **107** (0,100 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163g** (0,082 g; 0,26 mmol) foi obtido em 52% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (100% acetato de etila) como um sólido branco. $R_f = 0,24$ (80% acetato de etila/hexano). p.f. 112 – 113 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}^+$: 340,1848 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; encontrado: 340,1853.

(E.28.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,25 (s, 1H); 4,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,95 – 3,80 (m, 2H); 3,72 (s, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,35 (s, 9H).

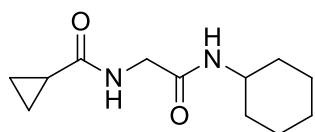
(E.28.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 171,8; 168,0; 155,9; 80,5; 63,0; 56,0; 51,6; 43,6; 28,6; 28,3.

Composto 637h

Obteve-se a acilaminocetoamida **163h**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,062 mL; 0,50 mmol) e ácido acético glacial **161** (0,030 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163h** (0,090 g; 0,45 mmol) foi obtido em 91% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano → 2% metanol/acetato de etila) como um sólido branco. $R_f = 0,26$ (100% acetato de etila). p.f. 182 – 183 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{18}N_2O_2+Na^+$: 221,1266 $[M+Na]^+$; encontrada: 221,1264.

(E.29.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,67 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 3,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,79 – 3,65 (m, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,93 – 1,87 (m, 2H); 1,77 – 1,69 (m, 2H); 1,65 – 1,58 (m, 1H); 1,43 – 1,32 (m, 2H); 1,24 – 1,15 (m, 3H).

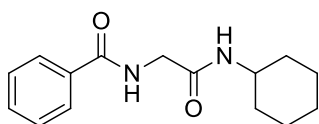
(E.29.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 170,7; 167,8; 48,4; 43,5; 32,8; 25,4; 24,7; 22,9.

Composto 163i

Obteve-se a acilaminocetoamida **163i**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,062 mL; 0,50 mmol) e ácido ciclopropanocarboxílico (0,040 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163i** (0,099 g; 0,44 mmol) foi obtido em 89% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,45$ (80% acetato de etila/hexano). p.f. 181 – 182 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{12}H_{20}N_2O_2+Na^+$: 247,1422 $[M+Na]^+$; encontrado: 247,1419.

(E.30.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,81 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 3,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,81 – 3,71 (m, 1H); 1,95 – 1,87 (m, 2H); 1,78 – 1,69 (m, 2H); 1,66 – 1,59 (m, 1H); 1,54 – 1,47 (m, 1H); 1,42 – 1,32 (m, 2H); 1,24 – 1,13 (m, 3H); 1,00 – 0,93 (m, 2H); 0,82 – 0,76 (m, 2H).

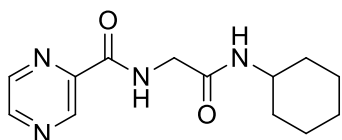
(E.30.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 174,2; 168,0; 48,3; 43,7; 32,8; 25,5; 24,7; 14,4; 7,4.

Composto 163j

Obteve-se a acilaminocetoamida **163j**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,062 mL; 0,50 mmol) e ácido benzóico (0,060 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163j** (0,088 g; 0,34 mmol) foi obtido em 68% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (60% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,36$ (50% acetato de etila/hexano). p.f. 164 – 165 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_2+Na^+$: 283,1422 $[M+Na]^+$; encontrado: 283,1422.

(E.31.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); 6,62 (s, 1H); 4,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,81 (s, 1H); 1,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H); 1,73 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H); 1,62 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 1,41 – 1,33 (m, 2H); 1,26 – 1,18 (m, 3H).

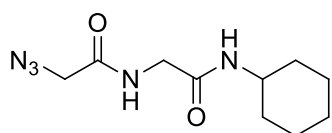
(E.31.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 168,0; 167,8; 133,6; 131,8; 128,6; 127,1; 48,5; 43,9; 32,8; 25,4; 24,7.

Composto 163 k

Obteve-se a acilaminocetoamida **163k**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,030 g; 0,50 mmol) e ácido pirazinóico (0,060 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163k** (0,083 g; 0,31 mmol) foi obtido em 64% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,43$ (100% acetato de etila). p.f. 176 – 177 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{18}N_4O_2+Na^+$: 285,1327 $[M+Na]^+$; encontrado: 285,1324.

(E.32.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 4,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,82 (m, 1H); 1,99 – 1,92 (m, 2H); 1,74 – 1,70 (m, 2H); 1,67 – 1,60 (m, 1H); 1,44 – 1,33 (m, 2H); 1,25 – 1,14 (m, 3H).

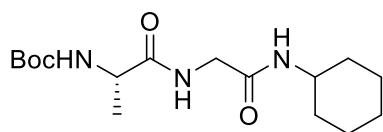
(E.32.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 167,1; 163,5; 147,5; 144,3; 144,0; 142,8; 48,6; 43,3; 32,9; 25,4; 24,7.

Composto 163l

Obteve-se a acilaminocetoamida **163l**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,030 g; 0,50 mmol) e ácido azidoacético (0,035 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163l** (0,101 g; 0,42 mmol) foi obtido em 85% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,23$ (60% acetato de etila/hexano). p.f. 159 – 160 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{17}N_5O_2+Na^+$: 262,1280 $[M+Na]^+$; encontrado: 262,1281.

(E.33.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,01 (s, 2H); 3,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,81 – 3,72 (m, 1H); 1,97 – 1,84 (m, 2H); 1,75 – 1,69 (m, 2H); 1,66 – 1,57 (m, 1H); 1,43 – 1,30 (m, 2H); 1,23 – 1,10 (m, 3H).

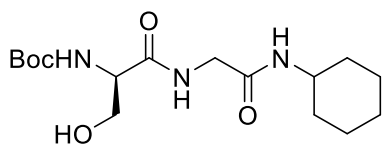
(E.33.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 167,2; 166,9; 52,4; 48,6; 43,0; 32,9; 25,4; 24,7.

Composto 163m

Obteve-se a acilaminocetoamida **163m**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,030 g; 0,50 mmol) e Boc-L-alanina **153** (0,090 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163m** (0,089 g; 0,27 mmol) foi obtido em 55% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (90% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. $R_f = 0,20$ (80% acetato de etila/hexano). p.f. 113 – 114 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{29}N_3O_4+Na^+$: 350,2056 $[M+Na]^+$; encontrado: 350,2057.

(E.34.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (s, 1H); 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,28 (s, 1H); 4,15 (s, 1H); 3,95 (dd, $J = 16,0; 6,0$ Hz, 1H); 3,89 (dd, $J = 16,0; J = 6,0$ Hz, 1H); 3,74 (m, 1H); 1,88 (d, $J = 18,0$ Hz, 2H); 1,71 (d, $J = 18,0$ Hz, 2H); 1,60 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,38 (d, $J = 12,0$ Hz, 3H); 1,36 – 1,30 (m, 2H); 1,26 – 1,10 (m, 3H).

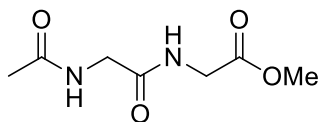
(E.34.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 173,4; 167,9; 155,6; 80,3; 53,4; 50,6; 48,4; 43,3; 32,8; 32,7; 28,3; 25,4; 24,8; 18,2.

Composto 163n

Obteve-se a acilaminocetoamida **163n**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de ciclohexila **48** (0,030 g; 0,50 mmol) e Boc-D-serina **107** (0,100 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163n** (0,096 g; 0,28 mmol) foi obtido em 56% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano → 1% metanol/acetato de etila) como um sólido amarelo. $R_f = 0,27$ (100% acetato de etila). p.f. 106 – 107 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{29}N_3O_5 + Na^+$: 366,2005 $[M+Na]^+$; encontrado: 366,2004.

(E.35.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 6,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 5,82 (s, 1H); 4,22 (s, 1H); 3,99 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 2H); 3,87 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,74 – 3,67 (m, 2H); 1,88 – 1,80 (m, 2H); 1,75 – 1,65 (m, 2H); 1,63 – 1,58 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,36 – 1,29 (m, 2H); 1,20 – 1,10 (m, 3H).

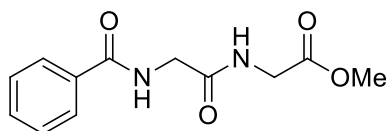
(E.35.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 171,9; 168,1; 155,9; 80,5; 62,9; 56,2; 48,7; 43,2; 32,7; 32,7; 28,3; 25,4; 24,8.

Composto 163o

Obteve-se a acilaminocetoamida **163o**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianoacetato de metila **151** (0,045 g; 0,05 mmol) e ácido acético glacial **161** (0,030 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163o** (0,088 g; 0,46 mmol) foi obtido em 94% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (100% acetato de etila → 4% metanol/acetato de etila) como um sólido amarelo. $R_f = 0,20$ (2% metanol/acetato de etila). p.f. 161 – 162 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{12}N_2O_4 + Na^+$: 211,0695 $[M+Na]^+$; encontrada: 211,0690.

(E.36.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,81 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 4,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,07 (s, 3H).

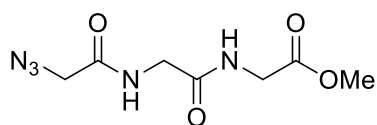
(E.36.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$) δ 170,8; 170,0; 169,2; 52,4; 43,1; 41,1; 22,9.

Composto 163p

Obteve-se a acilaminocetoamida **163p**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenoctetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianoacetato de metila **151** (0,045 g; 0,05 mmol) e ácido benzóico (0,061 g; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163p** (0,090 g; 0,36 mmol) foi obtido em 72% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (90% acetato de etila/hexano) como um sólido amarelo. $R_f = 0,40$ (100% acetato de etila). p.f. 114 – 115 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_4+Na^+$: 273,0851 $[M+Na]^+$; encontrado: 273,0847.

(E.37.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); 7,18 (s, 1H); 4,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,73 (s, 3H).

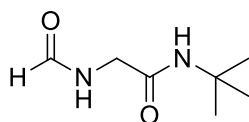
(E.37.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$) δ 170,1; 169,6; 168,0; 133,3; 131,9; 130,0; 128,6; 128,4; 127,2; 52,4; 43,5; 41,2.

Composto 163q

Obteve-se a acilaminocetoamida **163q**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenoctetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianoacetato de metila **151** (0,045 g; 0,05 mmol) e ácido azidoacético (0,035 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163q** (0,106 g; 0,46 mmol) foi obtido em 93% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano \rightarrow 1% metanol/acetato de etila) como um sólido amarelo. $R_f = 0,30$ (100% acetato de etila). p.f. 134 – 136 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{11}N_5O_4+Na^+$: 252,0709 $[M+Na]^+$; encontrado: 252,0703.

(E.38.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,04 (s, 2H); 3,77 (s, 3H).

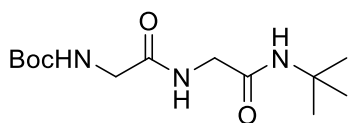
(E.38.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$) δ 170,0; 168,5; 167,5; 52,5; 52,4; 42,7; 41,2.

Composto 163r

Obteve-se a acilaminocetoamida **163r**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de *t*-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e ácido fórmico (0,018 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163r** (0,038 g; 0,24 mmol) foi obtido em 48% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80 % acetato de etila/hexano → 1% metanol/acetato de etila) como um sólido branco. $R_f = 0,35$ (1% metanol/acetato de etila); p.f. 121 – 122 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{14}N_2O_2+Na^+$: 181,0953 $[M+Na]^+$; encontrada: 181,0950.

(E.39.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 3,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,37 (s, 9H).

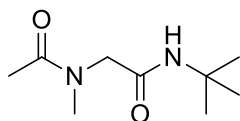
(E.39.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 167,3; 161,5; 51,6; 42,3; 28,6.

Composto 163s

Obteve-se a acilaminocetoamida **163s**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de *t*-butila **162** (0,056 mL; 0,50 mmol) e Boc-glicina **137** (0,087 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **163s** (0,077 g; 0,27 mmol) foi obtido em 54% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (90% acetato de etila/hexano) como um sólido branco. p.f. 175 – 178 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{25}N_3O_4+Na^+$: 310,1743 $[M+Na]^+$; encontrada: 310,1741.

(E.40.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 5,35 (s, 1H); 3,88 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,82, (sl, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,33(s, 9H).

(E.40.2) RMN ^{13}C (151 MHz; $CDCl_3$): δ 169,9; 167,7; 156,1; 80,4; 51,6; 44,2; 43,5; 28,6; 28,3.

Composto 164

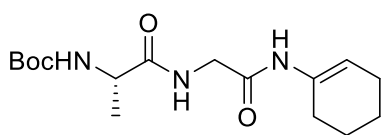
Obteve-se a acilaminocetoamida **164**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de metilamina 2M **75** (0,250 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), isocianeto de *t*-butila **162** (0,056 mL; 0,50

mmol) e ácido acético **161** (0,030 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **164** (0,066 g; 0,35 mmol) foi obtido em 72% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano → 1% metanol/acetato de etila) como um sólido branco. $R_f = 0,25$ (100% acetato de etila); p.f. 110 – 112 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{14}N_2O_2+Na^+$: 209,1266 [M+Na]⁺; encontrado: 209,1261.

(E.41.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (s, 1H); 3,89 (s, 2H); 3,86 (s, 0.5H); 3,12 (s, 3H); 3,00 (d, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 1H); 1,38 (s, 2H); 1,34 (s, 9H).

(E.41.2) RMN ¹³C (151 MHz; CDCl₃): δ 171,5; 168,1; 53,1; 51,2; 37,5; 28,6; 21,5.

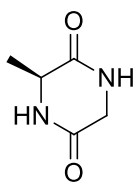
Composto 165a



Um tubo próprio para uso no equipamento de micro-ondas (10 mL) contendo uma solução da formamida **135** (0,600 g; 0,5 mmol) e do reagente de Burgess (0,297 g, 1,25 mmol) em acetonitrila (2,0 mL), foi inserido em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 50 °C por 10 min sob agitação magnética em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. Em seguida, uma mistura de solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol) e Boc-L-alanina **153** (0,090 g; 0,5 mmol) em TFE (1,0 mL) foi adicionada e a mistura foi introduzida novamente no reator de micro-ondas e irradiada a 70 °C por 15 min, sob agitação magnética, em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. O solvente foi evaporado e o composto **165a** (0,061 g; 0,19 mmol) foi obtido em 38% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano), como um sólido branco. $R_f = 0,16$ (50% acetato de etila/hexano). p.f. 111 – 112 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{27}N_3O_4+Na^+$: 348,1899 [M+Na]⁺; encontrado: 348,1905.

(E.42.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 4,20 - 4,14 (m, 1H); 4,00 (dd, J = 18,0 e 6,0 Hz, 1H); 3,94 (dd, J = 18,0 e 6,0 Hz, 1H); 2,23 - 2,14 (m, 2H); 2,14 - 2,08 (m, 2H); 1,73 – 1,65 (m, 2H); 1,63 – 1,55 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,39 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

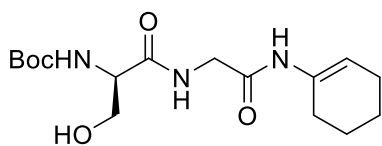
(E.42.2) RMN ¹³C (151 MHz; CDCl₃): δ 173,4; 166,9; 155,7; 132,4; 114,1; 80,5; 50,7; 43,8; 28,2; 27,7; 23,9; 22,4; 21,9; 18,0.

3-Metil-2,5-dicetopiperazina 173a

A uma solução do composto **165a** (0,050g, 0,15 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL), foi adicionado TFA (0,2 mL) gota a gota a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Então, foi concentrada a vácuo, CH₂Cl₂ (2,0 mL) foi adicionado novamente ao resíduo e a mistura foi concentrada novamente. Esse procedimento foi repetido três vezes. A 3-metil-2,5-dicetopiperazina **173a** (0,019 g; 0,15 mmol) foi obtida com rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação, como um sólido branco. p.f. 237 – 238 °C. EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₅H₈N₂O₂+H⁺: 129,0664 [M+H]⁺; encontrado: 129,0662.

(E.43.1) RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ 4,10 (q, *J* = 18,0 Hz, 1H); 3,90 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 2H); 1,48 (d, *J* = 18,0 Hz, 3H).

(E.43.2) RMN ¹³C (151 MHz; D₂O): δ 173,6; 171,3; 49,0; 41,9; 16,2.

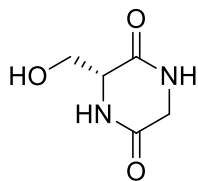
Composto 165b

Um tubo próprio para uso no equipamento de micro-ondas (10 mL) contendo uma solução da formamida **135** (0,600 g; 0,5 mmol) e do reagente de Burgess (0,297 g, 1,25 mmol) em acetonitrila (2,0 mL), foi inserido em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 50 °C por 10 min sob agitação magnética em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. Em seguida, uma mistura de solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilnotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol) e Boc-D-serina **107** (0,100 g; 0,5 mmol) em TFE (1,0 mL) foi adicionada e a mistura foi introduzida novamente no reator de micro-ondas e irradiada a 70 °C por 15 min, sob agitação magnética, em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. O solvente foi evaporado e o composto **165b** (0,058 g; 0,17 mmol) foi obtido em 34% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (100% acetato de etila), como um sólido amarelo. R_f = 0,34 (100% acetato de etila). p.f. 105 – 106 °C. EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₁₆H₂₇N₃O₅+Na⁺: 364,1848 [M+Na]⁺; encontrado: 364,1849.

(E.44.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 4,24 (s, 1H); 4,05 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H); 3,96 (s, 1H); 3,73 (s, 1H); 2,15 – 2,10 (m, 4H); 1,57 – 1,68 (m, 4H); 1,46 (s, 9H).

(E.44.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 172,0; 167,1; 156,0; 122,1; 114,3; 80,7; 62,9; 43,7; 36,6; 28,3; 27,6; 24,6; 23,9; 23,3; 22,4.

3-Hidroximetil-2,5-dicetopiperazina 173b (Fragmento C)

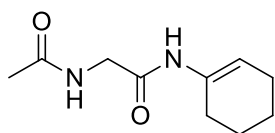


A uma solução do composto **165b** (0,050g, 0,15 mmol) em CH_2Cl_2 (2,0 mL), foi adicionado TFA (0,2 mL) gota a gota a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Então, foi concentrada a vácuo, CH_2Cl_2 (2,0 mL) foi adicionado novamente ao resíduo e a mistura foi concentrada novamente. Esse procedimento foi repetido três vezes. A 3-hidroximetil-2,5-dicetopiperazina **173b** (0,021 g; 0,15 mmol) foi obtida com rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação, como um sólido branco. $R_f = 0,19$ (2:1:1 Acetato de etila/etanol/ácido acético). p.f. 211 – 212 °C. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 145,0613 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 145,0612.

(E.45.1) RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 4,14 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H); 4,02 (t, $J = 16,0$ Hz, 2H); 3,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

(E.45.2) RMN ^{13}C (151 MHz; D_2O): δ 173,5; 168,4; 60,0; 54,5; 41,9.

Composto 165c

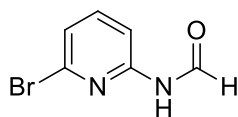


Um tubo próprio para uso no equipamento de micro-ondas (10 mL) contendo uma solução da formamida **135** (0,600 g; 0,5 mmol) e do reagente de Burgess (0,297 g, 1,25 mmol) em acetonitrila (2,0 mL), foi inserido em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 50 °C por 10 min sob agitação magnética em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. Em seguida, uma mistura de solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol) e ácido acético **161** (0,030 g; 0,5 mmol) em TFE (1,0 mL) foi adicionada e a mistura foi introduzida novamente no reator de micro-ondas e irradiada a 70 °C por 15 min sob agitação magnética, em velocidade média, conforme apresentado pelo equipamento. O solvente foi evaporado e o composto **165c** (0,039 g; 0,20 mmol) foi obtido em 40% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano \rightarrow 1% metanol/acetato de etila), como um sólido branco. $R_f = 0,24$ (100% acetato de etila). p.f. 154 – 155 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 219,1109 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; encontrado: 219,1103.

(E.46.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,09 (s, 1H); 3,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,20 – 2,09 (m, 4H); 2,06 (s, 3H); 1,75 – 1,65 (m, 2H); 1,63 -1,53 (m, 2H).

(E.46.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 171,0; 167,0; 132,5; 113,5; 44,3; 27,8; 23,9; 22,9; 22,4; 21,9.

N-(6-bromopiridin-2-il)formamida (167)

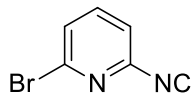


Ácido fórmico (0,250 mL; 6,15 mmol) foi adicionado gota a gota a um tubo Schlenk contendo anidrido acético (0,560 mL; 6,0 mmol) e a mistura resultante foi refluxada a 65 °C por 3 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e foi adicionada lentamente à uma solução de 2-bromo-6-aminopiridina **166** (0,520 g; 3,0 mmol) em THF anidro (7,5 mL) a 0 °C. Após 1 hora, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por mais 3 horas. O solvente e excesso de ácido fórmico foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado. O composto **167** (0,538 g; 2,7 mmol) foi obtido em 91% de rendimento, sem necessidade de purificação, como um sólido branco. p.f. 141 – 144 °C. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O} + \text{H}^+$: 200,9658 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado: 200,9659.

(E.47.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (rotâmeros (1:0,5)) 9,33 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H); 8,69 (sl, 0,5H); 8,54 (sl, 1H); 8,20 (d, ($J = 12,0$ Hz), 1H); 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H); 7,28 – 7,22 (m, 2H); 6,90 (d, ($J = 12,0$ Hz), 0,5H).

(E.47.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,0; 159,7; 150,8; 141,0; 140,6; 139,3; 124,2; 123,8; 116,9; 113,5; 109,5; 107,4.

6-bromo-2-isocianopiridina (168)

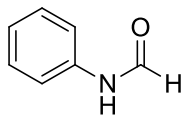


A formamida **167** (0,200 g; 1,0 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 seco (3,0 mL). Então, NEt_3 (0,735 mL; 6,0 mmol) foi adicionada e a solução foi resfriada a -78 °C. POCl_3 (0,107 mL, 1,15 mmol) em CH_2Cl_2 seco (0,5 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional. Solução saturada de NaHCO_3 (2,5 mL) foi adicionada à reação, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída CH_2Cl_2 (2x). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado. A 6-bromo-2-isocianopiridina **168** (0,092 g; 0,51 mmol) foi obtida em 51% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (10% acetato de etila/hexano), como um sólido verde. p.f.: decompôs: 90 °C

(E.48.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H).

(E.48.2) RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 166,2; 141,2; 140,5; 129,6; 120,1.

Formamida 170



Uma mistura de ácido fórmico (0,150 mL; 4,0 mmol) e anidrido acético (0,380 mL; 4,0 mmol) foi agitada por 2 horas a 55 °C. Após resfriar a mistura reacional até 0 °C, anilina **169** (0,182 mL; 2,0 mmol) foi adicionada lentamente e a reação foi agitada por mais 2 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi evaporada e a formamida **170** foi obtida quantitativamente, sem necessidade de purificação, como um óleo incolor.

(E.49.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (rotâmeros (1:1)) 8,70 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 8,60 (sl, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,68 (sl, 1H); 7,55 (d, $J = 6,0$ Hz 2H); 7,39 – 7,29 (m, 4H); 7,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

(E.49.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,1; 159,5; 137,0; 136,8; 129,8; 129,1; 125,3; 124,8; 120,1; 118,8.

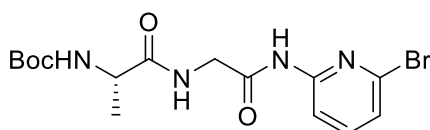
Fenil isocianeto (171)



A uma solução da formamida **170** (0,242 g; 2,0 mmol) em THF (5,0 mL), foram adicionados NEt_3 (1,2 mL; 10,0 mmol) e POCl_3 (0,223 mL; 2,4 mmol) gota a gota e em sequência, a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 2 horas a 0 °C. Então, água foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. O fenil isocianeto **171** (0,120 g; 0,1,2 mmol) foi obtido em 58% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (10% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo claro.

(E.50.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,14 – 7,36 (m, 5H).

Composto 172a



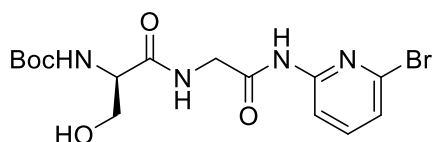
Obteve-se a acilaminocetoamida **172a**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), 6-bromo-2-isocianopiridina

168 (0,090 g; 0,50 mmol) e Boc-L-alanina **153** (0,090 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **172a** (0,068 g; 0,17 mmol) foi obtido em 34% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (60% acetato de etila/hexano), como um sólido amarelo. $R_f = 0,62$ (70% acetato de etila/hexano). EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_4Br+Na^+$: 423,0644 $[M+Na]^+$; encontrado: 423,0644.

(E.51.1) RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H); 8,09 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,04 – 3,97 (m, 1H); 3,97 – 3,87 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.51.2) RMN ^{13}C (151 MHz; DMSO- d_6): δ 173,2; 168,7; 155,1; 151,9; 141,4; 138,7; 122,9; 112,2; 78,0; 49,6; 42,6; 28,2; 18,1.

Composto 172b

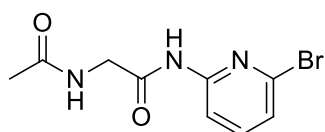


Obteve-se a acilaminocetoamida **172b**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), 6-bromo-2-isocianopiridina **168** (0,090 g; 0,50 mmol) e Boc-D-serina **107** (0,100 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **172b** (0,072 g; 0,17 mmol) foi obtido em 35% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (70% acetato de etila/hexano), como um sólido amarelo. $R_f = 0,48$ (80% acetato de etila/hexano). EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_5Br+Na^+$: 439,0593 $[M+Na]^+$; encontrado: 439,0588.

(E.52.1) RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H); 8,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,07 – 4,01 (m, 1H); 3,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,38 (s, 9H).

(E.52.2) RMN ^{13}C (151 MHz; DMSO- d_6): δ 170,8; 168,5; 155,1; 151,8; 141,1; 138,7; 122,8; 112,2; 78,2; 61,8; 56,6; 42,7; 28,1.

Composto 172c



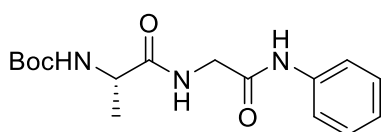
Obteve-se a acilaminocetoamida **172c**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), 6-bromo-2-isocianopiridina **168** (0,090 g; 0,50 mmol) e ácido acético **161** (0,030 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **172c** (0,074 g;

0,27 mmol) foi obtido em 56% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (90% acetato de etila/hexano), como um sólido amarelo. $R_f = 0,46$ (100% acetato de etila). EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_9H_{10}N_3O_2Br+Na^+$: 293,9854 $[M+Na]^+$; encontrado: 293,9852.

(E.53.1) RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H); 8,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,87 (s, 3H).

(E.53.2) RMN ^{13}C (151 MHz; DMSO- d_6): δ 169,9; 169,0; 152,0; 141,5; 138,8; 123,0; 112,3; 42,7; 22,4.

Composto 172d

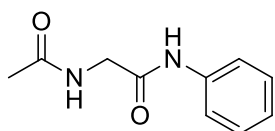


Obteve-se a acilaminocetoamida **172d**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia, utilizando solução de amônia 7M **80** (0,070 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **160** (0,070 g; 0,50 mmol), fenil isocianeto **171** (0,050 g; 0,50 mmol) e Boc-L-alanina **153** (0,090 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **172d** (0,068 g; 0,21 mmol) foi obtido em 43% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (90% acetato de etila/hexano), como um sólido amarelo. $R_f = 0,27$ (70% acetato de etila/hexano). EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_4+Na^+$: 344,1586 $[M+Na]^+$; encontrado: 344,1590.

(E.54.1) RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,01 – 3,95 (m, 1H); 3,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

(E.54.2) RMN ^{13}C (151 MHz; DMSO- d_6): δ 173,3; 167,6; 155,4; 138,7; 128,7; 123,4; 119,1; 78,3; 50,0; 42,7; 28,2; 17,0.

Composto 172e



Obteve-se a acilaminocetoamida **172e**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi-amônia utilizando solução de amônia 7M **80** (0,250 mL; 0,50 mmol), hexametilenotetramina **154** (0,070 g; 0,50 mmol), fenil isocianeto **171** (0,050; 0,50 mmol) e ácido acético **161** (0,030 mL; 0,50 mmol) em TFE (2,0 mL). O composto **172e** (0,043 g; 0,22 mmol) foi obtido em 45% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (80% acetato de etila/hexano \rightarrow 1% Metanol/acetato de etila), como um sólido branco. $R_f = 0,33$ (100% acetato de etila).

(E.55.1) RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H); 8,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,04 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 1,88 (s, 3H).

(E.55.2) RMN ^{13}C (151 MHz; DMSO- d_6): δ 169,7; 167,8; 138,9; 128,7; 123,2; 119,1; 42,7; 22,4.

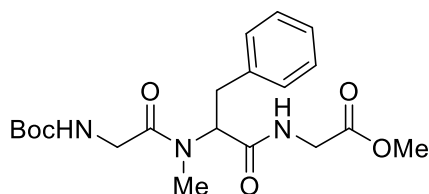
c) Síntese do fragmento B

Procedimento geral para a reação de Ugi:

Método A: Uma solução contendo amina (1,0 mmol) e aldeído (1,0 mmol) em metanol ou TFE (2,0 mL) foi agitada por 30 minutos, para formar a imina. Em seguida, foram adicionados o ácido carboxílico (1,0 mmol) e o isocianeto (1,0 mmol) e a nova solução foi agitada por 24 horas em temperatura ambiente. Então, a reação foi concentrada e o produto foi purificado por coluna cromatográfica.

Método B: Um tubo próprio para uso no equipamento de micro-ondas (10,0 mL) contendo amina (1,0 mmol), aldeído (1,0 mmol), ácido carboxílico (1,0 mmol) e isocianeto (1,0 mmol), em metanol ou TFE (2,0 mL) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.,) e irradiado a 80 °C por 10 min (30 W). Após completa a reação, esta foi diluída com diclorometano, concentrada e o produto foi purificado por coluna cromatográfica.

Composto 177



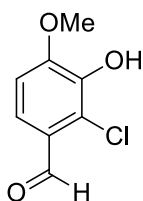
Obeve-se o composto **177**, seguindo o procedimento

geral para reação de Ugi, método A, utilizando-se 2-fenilacetaldeído **176** (0,150 g; 1,22 mmol), metilamina 2M **75** (0,610 mL; 1,22 mmol), isocianoacetato de metila **145** (0,121 g; 1,22 mmol) e Boc-glicina **137** (0,214 g; 1,22 mmol) em metanol (2,5 mL). O composto **177** (0,347 g; 0,85 mmol) foi obtido em 70% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 1:1), como um óleo castanho. EMAR (ISE) m/z calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$: 430,1953; encontrado: 430,1955.

(E.56.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 7,26 – 7,14 (m, 5H); 6,75 (s, 1H); 5,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 5,38 (s, 1H); 4,09 (dd, $J = 16,0$ e 8,0 Hz, 1H); 3,95 (dd, $J = 16,0$ e 8,0 Hz, 1H); 3,81 (dd, $J = 16,0$ e 8,0 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,34 (dd, $J = 16,0$ e 8,0 Hz, 1H); 2,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,89 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

(E.56.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 170,2; 170,03; 169,9; 155,7; 136,6; 128,9; 128,9; 128,7; 128,5; 126,7; 79,8; 57,6; 52,2; 42,4; 41,0; 33,5; 30,2; 28,2.

2-Cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (9)

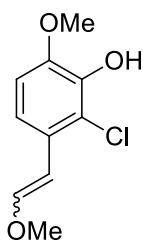


O ácido tricloroisocianúrico **179** (1,400 g; 6,30 mmol) foi adicionado em pequenas porções a uma solução da isovanilina **8** (3,000 g; 19,7 mmol) em acetonitrila (60,0 mL), sob banho de gelo. A reação foi agitada por 72 horas à temperatura ambiente. A reação adquiriu coloração laranja. Ao final, a mistura reacional foi vertida em gelo, onde ocorreu a formação de um precipitado branco, que foi filtrado e lavado com água gelada. O composto **9** (2,700 g; 14,5 mmol) foi obtido em 79% de rendimento, após recristalização em etanol, como um sólido branco. p.f. 205 – 209 °C

(E.57.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 10,35 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 5,97 (s, 1H); 4,00 (s, 3H).

(E.57.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 189,9; 151,8; 142,1; 126,3; 121,9; 108,7; 56,5.

2-Cloro-6-metoxi-3-(2-metoxivinil)fenol (178)

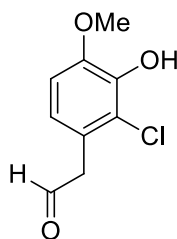


A uma suspensão de $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (0,600 g, 1,75 mmol) em THF seco (4,0 mL) a -78 °C, foi adicionado n-BuLi 1,6 M em hexano (1,75 mmol) gota a gota. A reação foi agitada por 10 minutos a -78 °C e 10 minutos à temperatura ambiente (reação ficou vermelho escuro). A reação foi novamente resfriada a -78 °C e foi adicionada lentamente uma solução do 2-cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído **9** (0,186 g; 1,00 mmol) em DMF anidro (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a -78 °C e durante a noite à temperatura ambiente. Então, foi adicionada à reação solução saturada de NH_4Cl (6,0 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 5,0 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (5,0 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada. O composto **178** (0,119 g, 0,56 mmol) foi obtido em 56% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como um óleo amarelo.

(E.58.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 7,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 5,84 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 5,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,71 (s, 3H).

(E.58.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 149,3; 148,2; 145,4; 145,2; 142,1; 141,7; 128,2; 126,9; 120,6; 115,9; 109,3; 108,8; 101,4; 100,7; 60,6; 56,4; 56,3; 56,3.

2-(2-Cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil)acetaldeído (112a)

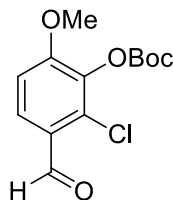


2-Cloro-6-metoxi-3-(2-metoxivinil)fenol **178** (0,100 g; 0,46 mmol) foi dissolvido em THF (0,5 mL) e uma solução de HCl 3M foi adicionada (0,2 mL). A mistura reacional foi agitada a 75 °C por 30 minutos. Então, foi resfriada até atingir a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 (2 mL). A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 2,0 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O composto **112a** (0,060 g, 0,33 mmol) foi obtido em 72% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como um óleo amarelo escuro.

(E.59.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 9,71 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,99 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H).

(E.59.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 198,7; 146,8; 142,5; 123,7; 121,6; 120,1; 109,1; 56,3; 47,7.

Composto 180



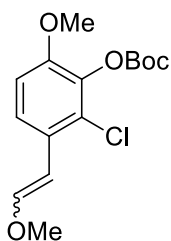
A uma solução contendo 2-cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído **9** (0,100 g; 0,54 mmol), DMAP (0,006 g; 0,054 mmol) e NEt_3 (0,054 g; 0,54 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,153 g; 0,70 mmol) à temperatura ambiente. Após agitar a reação por 3 horas, foram adicionados 8,0 mL de acetato de etila e 8,0 mL de solução 4% de NaHSO_4 . A fase orgânica foi lavada com solução 4% de NaHSO_4 (8,0 mL), água (8,0 mL) e salmoura (8 mL). Então foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada a vácuo. O composto **180** (0,094 g, 0,32 mmol) foi obtido em

61% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como um sólido branco.

(E.60.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 10,26 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 1,52 (s, 9H).

(E.60.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 88,1; 157,3; 150,1; 136,9; 132,3; 127,9; 126,0; 110,3; 84,5; 56,5; 27,5.

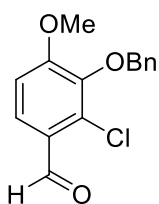
Composto 181



A uma suspensão de $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (1,050 g, 3,09 mmol) em THF seco (8,0 mL) a -78 °C, foi adicionado $n\text{-BuLi}$ 1,6 M em hexano (3,09 mmol) gota a gota. A reação foi agitada por 10 minutos a -78 °C e 10 minutos à temperatura ambiente (reação ficou vermelha escura). A reação foi novamente resfriada a -78 °C e foi adicionada lentamente uma solução do aldeído **180** (0,500 g; 1,76 mmol) em THF seco (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a -78 °C e durante a noite à temperatura ambiente. Então, foi adicionada à reação solução saturada de NH_4Cl (12,0 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10,0 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (10,0 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada. O composto **181** (0,369 g, 1,17 mmol) foi obtido em 67% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como um óleo incolor.

(E.61.1) RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 7,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H); 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H); 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H); 5,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 5,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H); 3,84 (s, 1,5H); 3,84 (s, 3H); 3,76 (s, 1,5H); 3,70 (s, 3H); 1,56 (s, 9H); 1,55 (s, 4,5H).

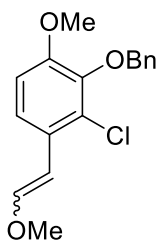
(E.61.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 188,1; 157,3; 150,1; 136,9; 132,3; 127,9; 126,0; 110,3; 84,5; 56,5; 27,5.

Aldeído 10

Brometo de benzila (0,632 g; 3,7 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído **9** (0,500 g; 2,7 mmol) e K_2CO_3 (0,520 g; 5,2 mmol) em DMF (5,0 mL). Após agitar por 48 horas à temperatura ambiente, água (20,0 mL) foi adicionada. Em seguida, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 1 M (5,0 mL), salmoura (5,0 mL), seca com $MgSO_4$ anidro e concentrada. O aldeído **10** (0,558 g, 2,02 mmol) foi obtido em 75% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como cristais brancos. p.f. 94 – 96 °C.

(E.62.1) RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$): δ 0,35 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,42 - 7,32 (m, 3H); 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 3,96 (s, 3H).

(E.62.2) RMN ^{13}C (101 MHz; $CDCl_3$): δ 188,8; 158,8; 144,1; 136,6; 132,8; 128,4; 128,3; 128,3; 126,4; 125,8; 110,2; 74,9; 56,2.

Composto 182

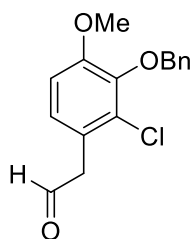
A uma suspensão de $MeOCH_2PPh_3Cl$ (0,867 g, 2,54 mmol) em THF seco (6,0 mL) a -78 °C, foi adicionado n-BuLi 1,6 M em hexano (2,54 mmol) gota a gota. A reação foi agitada por 10 minutos à -78 °C e 10 minutos à temperatura ambiente (reação ficou vermelha escura). A reação foi novamente resfriada a -78 °C e foi adicionada lentamente uma solução do aldeído **10** (0,400 g; 1,45 mmol) em THF seco (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a -78 °C e durante a noite à temperatura ambiente. Então, foi adicionada à reação solução saturada de NH_4Cl (6,0 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 5,0 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (5,0 mL), seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada. O composto **182** (0,316 g, 1,04 mmol) foi obtido em 72% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como um óleo incolor.

(E.63.1) RMN 1H (400 MHz; $(CD_3)_2CO$): δ 7,83 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H); 7,42 - 7,31 (m, 5H); 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,98 (dd, $J = 8,0; 5,0$ Hz,

2H); 6,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,70 (s, 3H).

(E.63.2) RMN ^{13}C (101 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 149,7; 148,5; 128,1; 128,1; 128,1; 128,1; 127,8; 127,7; 125,1; 120,3; 111,4; 110,7; 101,2; 100,0; 74,1; 74,1; 60,1; 56,0; 55,6; 55,5.

Aldeído 112c

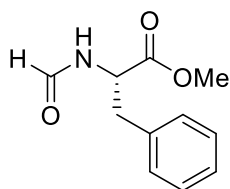


O composto **182** (0,200 g; 0,66 mmol) foi dissolvido em THF (1,6 mL) e uma solução de HCl 3M foi adicionada (0,32 mL). A mistura reacional foi agitada a 75 °C por 1 hora. Então, foi resfriada até atingir a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 (4,0 mL). A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 4,0 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O aldeído **112c** (0,140 g, 0,46 mmol) foi obtido em 73% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (4:1 hexano/acetato de etila), como um óleo amarelo escuro.

(E.64.1) RMN ^1H (400 MHz; CD_3CN): δ 9,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 2H); 7,42 – 7,34 (m, 3H); 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,02 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,80 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H).

(E.64.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CD_3CN): δ 199,2; 153,5; 137,6; 128,8; 128,6; 128,4; 126,9; 124,6; 111,4; 74,7; 56,0; 47,7.

Formamida 184

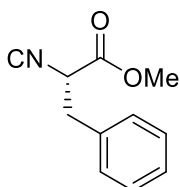


Uma solução de cloridrato do éster metílico da L-fenilalanina **183** (5,000 g; 23,0 mmol) e ortoformiato de trietila (30,0 mL) foi aquecida a 95 °C por 1 hora. O produto foi concentrado sob vácuo. A formamida **184** foi obtida (4,500 g, 22,0 mmol) em 95% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo claro.

(E.65.1) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H); 7,31 – 7,21 (m, 3H); 7,12 – 7,07 (m, 2H); 6,23 (t, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,00 – 4,90 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,12 (qd, $J = 14,0, 6,0$ Hz, 2H).

(E.65.2) RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3): δ 171,5; 160,5; 135,5; 129,2; 128,6; 127,2; 52,4; 51,8; 37,7.

Isocianeto 113

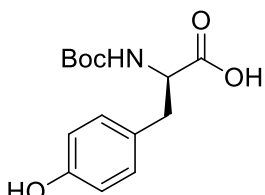


Uma solução do éster da formamida da L-fenilalanina **184** (0,500 g; 2,5 mmol) e *N*-metilmorfolina (1,26 g; 12,5 mmol) em CH_2Cl_2 seco (4,0 mL) foi resfriada a $-35\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, uma solução de POCl_3 (0,566 g; 3,7 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1,0 mL) foi adicionada gota a gota, sob atmosfera inerte, por meio de um funil de adição (durante um período de 1 hora). A reação foi agitada a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas. Adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada para fornecer o isocianeto **113** (0,283 g; 1,5 mmol) como um sólido branco em 62% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (30% acetato de etila/hexano). p.f. $64 - 66\text{ }^\circ\text{C}$.

(E.66.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,10 (m, 5H); 4,46 (dd, $J = 8,0; 5,0$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,26 (dd, $J = 14,0; 8,0$ Hz, 1H); 3,14 (dd, $J = 14,0; 8,0$ Hz, 1H).

(E.66.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 166,5; 134,3; 129,3; 129,2; 129,2; 129,2; 128,8; 127,8; 58,0; 53,3; 38,8.

Boc-D-tirosina (111a)



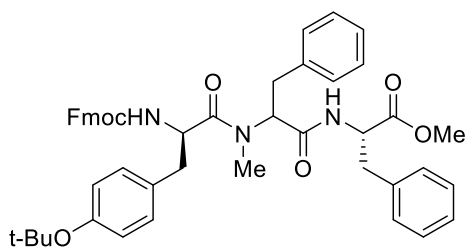
A D-tirosina **5** (0,540 g; 3,00 mmol) foi dissolvida em uma de solução de NaOH 1M (3,0 mL) e resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, uma solução de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,720 g; 3,30 mmol) em dioxano (3,0 mL) foi adicionada lentamente. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 7 horas. Então foi acidificada para pH 2 com solução HCl 1M. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10,0 mL) e a fase orgânica foi lavada com salmoura (10,0 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O composto **111a** (0,843 g, 3,00 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.67.1) RMN ^1H (600 MHz; DMSO-d_6): 7,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 6,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,02 – 3,98 (m, 1H); 2,88 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 1H); 2,70 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 1H); 1,33 (s, 9H).

(E.67.2) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 6,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H); 6,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H); 5,16 (s, 1H); 4,54 (s, 1H); 2,96 (s, 2H); 1,41 (s, 9H).

(E.67.3) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 155,0; 149,9; 130,4; 130,3; 127,2; 121,3; 115,5; 80,5; 60,5; 37,0; 28,2.

Composto 186



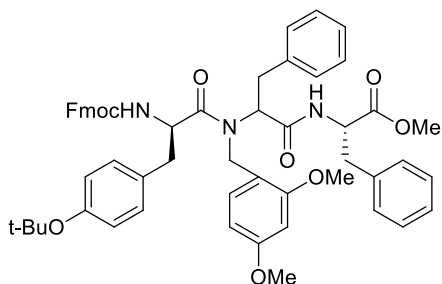
Obteve-se o composto **186**, seguindo os dois procedimentos gerais para reação de Ugi, utilizando-se o aldeído **176** (0,060 g; 0,50 mmol), a metilamina **75** (0,250 mL; 0,50 mmol), o isocianeto **113** (0,095 g; 0,50 mmol) e o ácido carboxílico **185** (0,230 g; 0,50 mmol) em metanol (1,0 mL).

Método A: O composto **186** (0,058 g; 0,07 mmol) foi obtido em 15% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

Método B: O composto **186** (0,070 g; 0,08 mmol) foi obtido em 18% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (40% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

EMBR m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_7+\text{H}^+$: 782,38; encontrado: 782,51.

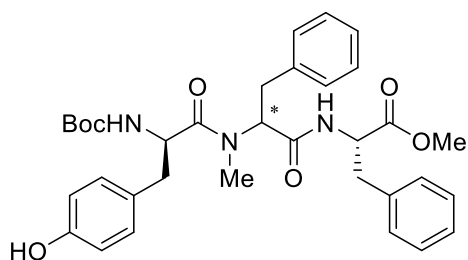
Composto 187



Obteve-se o composto **187**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi, método A, utilizando-se o aldeído **176** (0,060 g; 0,50 mmol), a 2,4-dimetoxibenzilamina **66** (0,083 g; 0,50 mmol), o isocianeto **113** (0,095 g; 0,50 mmol) e o ácido carboxílico **185** (0,230 g; 0,50 mmol) em metanol (1,0 mL). O composto **187** (0,055 g; 0,06 mmol) foi obtido em 12% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (40% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

EMBR m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_9+\text{H}^+$: 918,43; encontrado: 918,62.

Compostos 188a e 188b



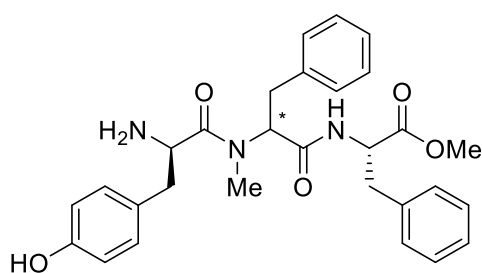
Obteve-se o composto **189b**, seguindo os dois procedimentos gerais para reação de Ugi. Seguindo o método B foi possível isolar os dois diastereoisômeros **188a** e **188b**.

Método A: Utilizando-se o aldeído **176** (0,060 g; 0,50 mmol), a metilamina **75** (0,250 g; 0,50 mmol), o isocianeto **113** (0,095 g; 0,50 mmol) e o ácido carboxílico **111a** (0,140 g; 0,50 mmol) em metanol (1,0 mL), o composto **188** (0,078 g; 0,13 mmol) foi obtido em 26% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (40% acetato de etila/hexano).

Método B: Utilizando-se o aldeído **177** (0,060 g; 0,50 mmol), a metilamina **75** (0,250 g; 0,50 mmol), o isocianeto **113** (0,095 g; 0,50 mmol) e o ácido carboxílico **111a** (0,140 g; 0,50 mmol) em TFE (1,5 mL). O composto **188** (0,183 g; 0,30 mmol) foi obtido como uma mistura dos diastereoisômeros (**188a** e **188b**) com proporção 2:1 (0,122g/0,061g) em 61% de rendimento total, após purificação em coluna cromatográfica (40% acetato de etila/hexano). Os dois diastereoisômeros foram separados na purificação.

EMAR *m/z* calculado para $[M+Na]^+$ $C_{34}H_{41}N_3O_7+Na^+$: 626,2842; encontrado: 626,2838.

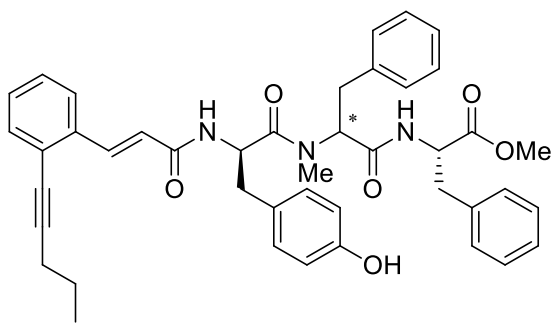
Compostos 192a e 192b



A reação foi realizada para os dois diastereoisômeros separadamente. Foi adicionado lentamente TFA (0,4 mL) a uma solução do composto **188a** ou **188b** (0,050 g; 0,08 mmol) em CH_2Cl_2 (1,25 mL), a 0 °C. O sistema foi agitado à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi concentrada a vácuo e evaporada em CH_2Cl_2 por 3 vezes para retirar o TFA remanescente. O composto **192a** ou **192b** (0,040 g; 0,08 mmol) foi obtido em rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação, como um óleo castanho.

EMAR *m/z* calculado para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{33}N_3O_5+H^+$: 504,2498; encontrado: 504,2490.

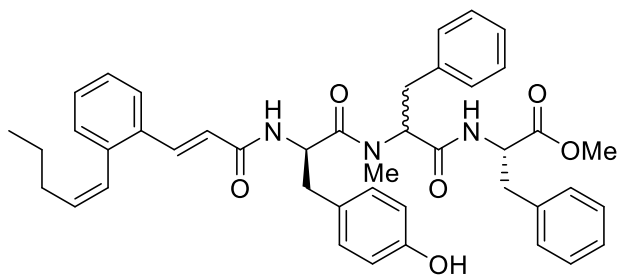
Compostos 193a e 193b



EDC (0,027 g; 0,18 mmol) foi adicionado, sob atmosfera de N₂, a uma solução contendo a mistura de diastereoisômeros do composto **192** (0,060 g; 0,12 mmol), o ácido cinâmico modificado **117** (0,025 g; 0,12 mmol), HOBt (0,018 g; 0,13 mmol) e NEt₃ (1,0 µL) em DMF anidro (8,0 mL), a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente. Então, a mistura foi diluída com acetato de etila (60,0 mL), lavada com HCl 1M (15,0 mL), com solução saturada de NaHCO₃ (15,0 mL) e com água (15,0 mL). O composto **193** (0,038 g; 0,05 mmol) foi obtido como uma mistura dos diastereoisômeros com proporção 1:1 em 46% de rendimento total, após purificação por coluna cromatográfica (60% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo. Os dois diastereoisômeros foram isolados na purificação. Essa reação também foi realizada para os dois diastereoisômeros **192a** e **192b** separadamente, onde cada produto **193a** e **193b** foi obtido em 46% e 48%, respectivamente.

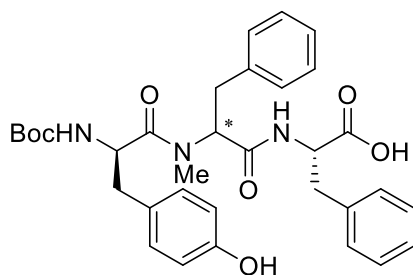
EMAR *m/z*. calculado para [M+Na]⁺ C₄₃H₄₅N₃O₆+Na⁺: 722,3206; encontrado: 722,3206.

Composto 194



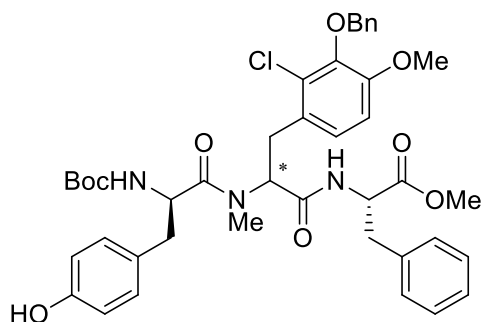
A uma suspensão do catalisador de Lindlar (0,030 g; 1 equiv.) em acetato de etila seco (1,5 mL) foi adicionado quinolina (0,001 g, 0,01 mmol). O recipiente foi preenchido com H₂ (balão) três vezes e então, foi adicionado o composto **193** (0,030 g; 0,43 mmol) em acetato de etila seco (1,5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (balão) por 16 horas. A solução foi filtrada sob Celite e lavada com acetato de etila. O produto foi concentrado a vácuo e o composto **194** (0,016 g, 0,23 mmol) foi obtido em 54% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

EMAR *m/z*. calculado para [M+Na]⁺ C₄₃H₄₇N₃O₆+Na⁺: 724,3363; encontrado: 724,3362.

Composto 190

Em um tubo próprio para uso no equipamento de micro-ondas (10,0 mL) contendo uma solução do composto **188** (0,050 g; 0,08 mmol) em THF/H₂O (1:1; 1,0 mL) foi adicionado LiOH (0,010 g; 0,40 mmol). O tubo foi inserido em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado por 10 minutos sob agitação com velocidade alta e a temperatura mantida a 60 °C. (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Em seguida, a solução foi acidificada a pH 2 com uma solução de NaHSO₄ 2M e extraída com acetato de etila (2x). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada para gerar o ácido correspondente. O composto **190** (0,034 g; 0,05 mmol) foi obtido em 73% de rendimento, sem necessidade de purificação, como um óleo amarelo.

EMAR *m/z* calculado para [M+Na]⁺ C₃₃H₃₉N₃O₇+Na⁺: 612,2686; encontrado: 612,2668.

Composto 195

Obteve-se o composto **195**, seguindo o procedimento geral para reação de Ugi, método B, utilizando-se o aldeído **112c** (0,073 g; 0,25 mmol), a metilamina **75** (0,125 mL; 0,25 mmol), o isocianeto **113** (0,048 g; 0,25 mmol) e o ácido carboxílico **111a** (0,115 g; 0,25 mmol) em TFE (1,5 mL). O composto **195** (0,110 g; 0,14 mmol) foi obtido em 57% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% acetato de etila/hexano), como um óleo amarelo.

EMAR *m/z* calculado para [M+Na]⁺ C₅₆H₆₀N₃O₉+Na⁺: 796,2977; encontrado: 796,2976.

6. Bibliografia

- 1- Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova*, **2006**, 29, 326,
- 2- Thomford, N. E.; Senthebane, D. A.; Rowe, A.; Munro, D.; Seele, P.; Maroyi, A.; Dzobo, K.; *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 1578.
- 3- Patrono, C.; Rocca, B.; *J. Thromb. Haemost.*, **2009**, 7, 258.
- 4- Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **1995**, 18, 608.
- 5- Tobert, J. A.; *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003**, 2, 517.
- 6- <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. Acesso em 05/06/2020.
- 7- Head, J. E.; Johnston, S. R. D.; *Expert Opinion on Emerging Drugs* **2003**, 8, 163.
- 8- Rowinsky, E. K.; Windle, J. J.; Von Hoff, D. D.; *J. Clin. Onc.* **1999**, 17, 3631.
- 9- Hanahan, D.; Weinberg, R.A. *Cell* **2011**, 144, 645.
- 10- Appels, N. M. G. M.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M.; *The Oncologist* **2005**, 10, 565.
- 11- a) Willumsen, B. M.; Christensen, A.; Hubbert, N. L.; Papageorge, A. G.; Lowy, D. R.; *Nature* **1984**, 310, 583. b) Willumsen, B. M.; Norris, K.; Papageorge, A. G.; Hubbert, N. L.; Lowy, D. R.; *EMBO J.* **1984**, 3, 2581.
- 12- Iwasaki, S.; Omura, S.; *J. Antibiot.* **2007**, 60, 1.
- 13- Thutewohl, M.; Waldmann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2591.
- 14- Omura, S.; Pyl, D. V. D.; Inokoshi, J.; Takahashi, Y.; Takeshima, H.; *J. Antibiot.* **1993**, 46, 222.
- 15- Shiomi, K.; Yang, H.; Inokoshi, J.; Pyl, D. V. D.; Nakagawa, A.; Takeshima, H.; Omura, S.; *J. Antibiot.* **1993**, 46, 229.
- 16- Thutewohl, M.; Kissau, L.; Popkirova, B.; Karaguni, I-M.; Nowak, T.; Bate, M.; Kuhlmann, J.; Muller, J.; Waldmann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2617.
- 17- Hinterding, K.; Hagenbuch, P.; Rétey, J.; Waldmann, H.; *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 227.
- 18- Santa Maria, K. C.; Chan, A. N.; O'Neill, E. M.; Li, B.; *ChemBioChem* **2019**, 20, 1387.
- 19- Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova*, **2006**, 29, 326.
- 20- (a) Zhu, J.; Bienaymé, H.; *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**. (b) Dömling, A.; *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- 21- Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3169.
- 22- Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes F. P. J. T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543.
- 23- Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K.; *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
- 24- Colombo, M.; Peretto, I.; *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 677.
- 25- Trost, B. M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
- 26- Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- 27- Robinson, R.; *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.
- 28- (a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123. (b) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M.; *Synlett* **1999**, 366. (c) Dömling, A.; *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, 1, 1. (d) Bienaymé,

- H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (e) Hulme, C.; Gore, V.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (f) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 266.
- 29- Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A.; *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981.
- 30- Sant'Anna, C. M. R.; *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1*, 49.
- 31- Okandeji, B. O.; Sello, J. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5067.
- 32- Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; SteinBrückner, C.; *Angew. Chem. Int.* **1959**, *71*, 386.
- 33- Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 972.
- 34- a) Bock, H.; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 385. b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. In *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; pp 1–32.
- 35- a) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1892, 270, 267–335. (b) Cheron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106.
- 36- Cheron, N.; Ramozzi, R.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.
- 37- Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 338.
- 38- Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7087.
- 39- Wang, Q.; Wang, D. X.; Wang, M. X.; Zhu, J. P.; *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290.
- 40- Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Houk, K. N.; Tan, B.; *Science* **2018**, *361*, eaas8707.
- 41- a) Ugi, I.; Bodesheim, F.; *Chem. Ber.* 1961, *94*, 2797; b) Gunawan, S.; Hulme, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6036.
- 42- a) El Kaim, L.; Grimaud, L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7749; b) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8175; c) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
- 43- (a) A. V. Gulevich, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878–7885. (b) M. J. Thompson, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084–7093. (c) W. M. Seganish, A. Bercovici, G. D. Ho, H. J. J. Loozen, C. M. Timmers, D. Tulshian, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 903–905. (d) J. Isaacson, C. B. Gilley, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3913–3916. (e) A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, 2784–2788. (f) P. Patil, M. Haan, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuscik, A. Dömling, *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 170–175. (g) P. Patil, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuscik, A. Dömling, *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 343–350. (h) L. Moni, M. Denißen, G. Valentini, T. J. J. Müller, R. Riva, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 753–762.
- 44- a) Barreto, A. F. S.; Andrade, C. K. Z.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 906; b) Abdelraheem, E. M. M.; Khaksar, S.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuscik, J.; Shaabani, S.; Domling, A.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1441.
- 45- Toure, B. B.; Hall, D. G.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
- 46- Tron, G. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1849.

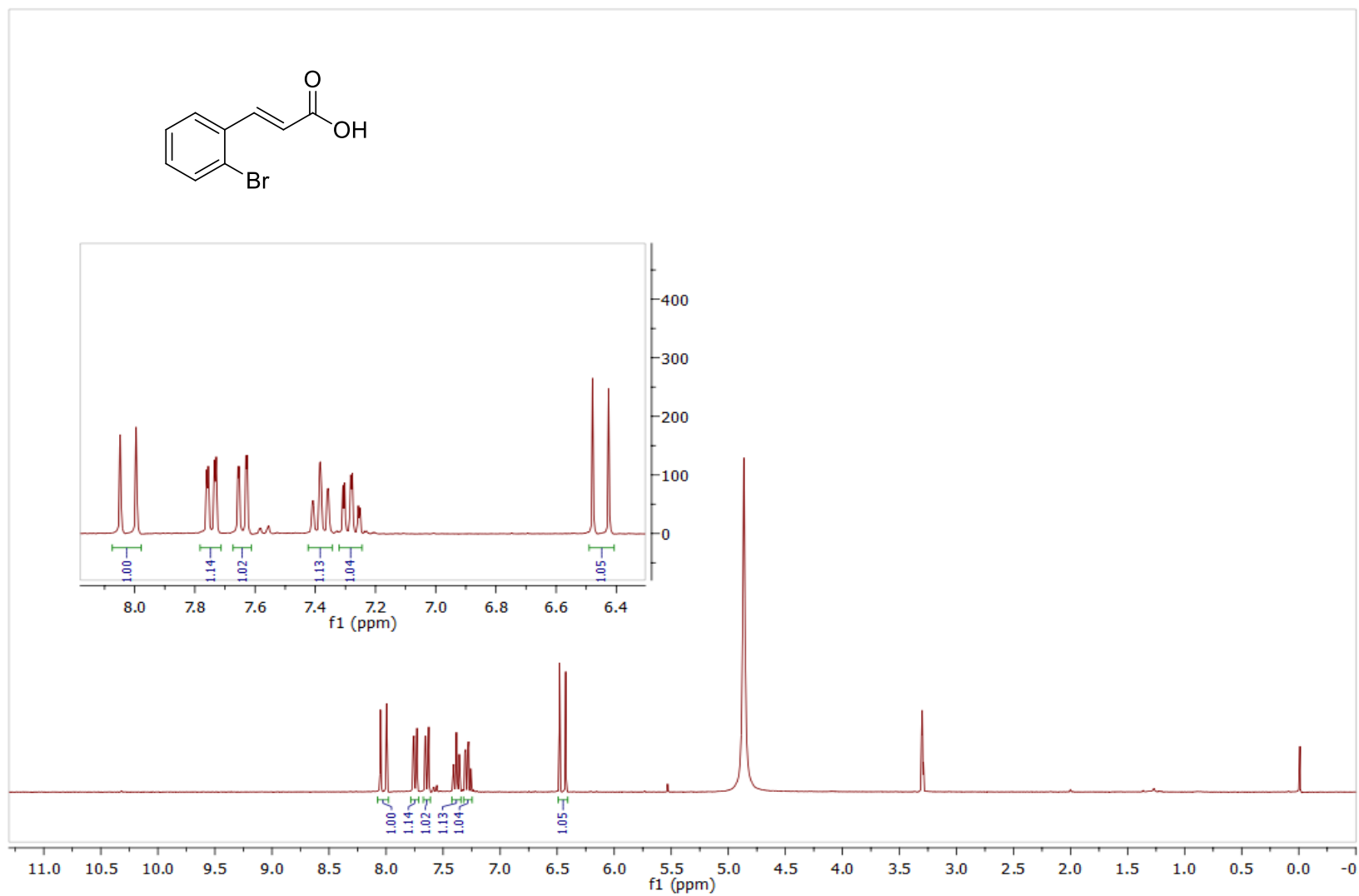
- 47- L. Meng, L.; Mohan, R.; Kwok, B. H. B.; Eloffsson, M.; Sin, N.; Crews, C. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10403.
- 48- Halford, B.; *Chem. Eng. News* **2012**, *90*, 34.
- 49- Curran, M. P.; McKeage, K.; *Drugs* **2009**, *69*, 859.
- 50- (a) Kazmaier, U.; Hebach, C.; *Synlett* **2003**, 1591. (b) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C.; *Synlett* **2005**, 757.
- 51- Floyd, D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M.; *Synlett* **1998**, *6*, 637.
- 52- a) Kunz, H.; Pfrengle, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651. b) K. Sung, K.; Chen, F. L.; Huang, P. C.; *Synlett* **2006**, *16*, 2667. c) Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Domling, A.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639.
- 53- Kunig, V. B. K.; Ehrt, C.; Domling, A.; Brunschweiger, A.; *Org. Lett.* **2019**, *18*, 7238.
- 54- Ramos-Tomillero, I.; Perez-Chacon, G.; Somovilla-Crespo, B.; Sanchez-Madrid, F.; Cuevas, C.; Zapata, J. M.; Domínguez, J. M.; Rodríguez, H.; Albericio, F.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 7424.
- 55- Ricardo, M. G.; Ali, A. M.; Plewka, J.; Surmiak, E.; Labuzek, B.; Neochoritis, C. G.; Atmaj, J.; Skalniak, L.; Zhang, R.; Holak, T. A.; Groves, M.; Rivera, D. G.; Dömling, A.; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 5235.
- 56- a) Brenner, S.; Lerner, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 5381. b) Goodnow, R. A., Jr; Dumelin, C. E.; Keefe, A. D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, *16*, 131.
- 57- a) Malone, M. L.; Paegel, B. M. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 182. b) Tian, X.; Basarab, G. S.; Selmi, N.; Kogej, T.; Zhang, Y.; Clark, M.; Goodnow, R. A., Jr. *MedChemComm* **2016**, *7*, 1316. c) Fan, L.; Davie, C. P. *ChemBioChem* **2017**, *18*, 843.
- 58- a) Kalia, J.; Raines, R. T.; *Curr Org Chem.* **2010**, *14*, 138. b) Stephanopoulos, N.; Francis, M. B.; *Nature Chemical Biology.* **2011**, *7*, 876.
- 59- Hess, C.; Venetz, D.; Neri, D.; *Medchemcomm* **2014**, *5*, 408.
- 60- Doronina, S. O.; Toki, B. E.; Torgov, M. Y.; Mendelsohn, B. A.; Cervený, C. G.; Chace, D. F.; DeBlanc, R. L.; Gearing, R. P.; Bovee, T. D.; Siegall, C. B.; *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 778.
- 61- a) Walensky, L. D.; Bird, G. H.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6275. b) Lau, Y. H.; Andrade, P.; Wu, Y.; Spring, D. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 91.
- 62- Hill, T. A.; Shepherd, N. E.; Diness, F.; Fairlie, D. P.; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 13020. b) Pelay-Gimeno, M.; Glas, A.; Koch, O.; Grossmann, T. N.; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 8896.
- 63- Yang, P. Y.; Zou, H.; Lee, C.; Muppidi, A.; Chao, E.; Fu, Q.; Luo, X.; Wang, D.; Schultz, P. G.; Shen, W.; *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3218.
- 64- Sakagami, K.; Masuda, T.; Kawano, K.; Futaki, S.; *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 1332.
- 65- Chang, Y. S.; Graves, B.; Guerlavais, V.; Tovar, C.; Packman, K.; To, K. H.; Olson, K. A.; Kesavan, K.; Gangurde, P.; Mukherjee, A.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 3445.

- 66- (a) Armin, A.; Mohammadnejad, M.; Balalaie, S.; Gross, J. H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 887. (b) Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Sokolova, N. V.; Mironov, A. V.; Balenkova, E. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445. (c) Kazmaier, U.; Persch, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5442. (d) Socha, A. M.; Tan, N. Y.; LaPlante, K. L.; Sello, J. K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7193. (e) Wu, J.; Li, H.; Cao, S.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1070. (f) Ackermann, S.; Lerchen, H. G.; Häbich, D.; Ullrich, A.; Kazmaier, U.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1652. (g) Samarasimhareddy, M.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104.
- 67- Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullié, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505.
- 68- Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810.
- 69- Wang, W.; Joyner, S.; Khoury, K. A. S.; Dömling, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 529.
- 70- Neves Filho, R. A. W.; Stark, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2085.
- 71- Larsen, T. O.; Gareis, M.; Frisvad, J. C.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6148.
- 72- Holzapfel, C. W.; Koekemoer, J. M.; van Dyk, M. S.; *S. Afr. J. Chem.* **1986**, *39*, 75.
- 73- Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831.
- 74- (a) Cao, B.; Park, H.; Joullié, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 520. (b) Li, P.; Evans, C. D.; Wu, Y.; Cao, B.; Hamel, E.; Joullié, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2351.
- 75- Nagasaka, Y.; Shintaku, S.; Matsumura, K.; Masuda, A.; Asakawa, T.; Inai, M.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Ishikawa, Y.; Kan, T.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3839.
- 76- Puentes, A. R.; Neves Filho, R. A. W.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *Synlett* **2017**, *28*, 1971.
- 77- Hosokawa, S.; Nakanishi, K.; Udagawa, Y.; Maeda, M.; Sato, S.; Nakano, K.; Masuda, T.; Ichikawa, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 687.
- 78- Ichikawa, Y.; Saito, K.; Mimura, R.; Kitamori, A.; Matsukawa, A.; Ikeda, A.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K.; *Heterocycles* **2016**, *92*, 1040.
- 79- Uy, M. M.; Ohta, S.; Yanai, M.; Ohta, E.; Hirata, T.; Ikegami, S.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 731.
- 80- (a) García-Mota, M.; Gómez-Díaz, J.; Novell-Leruth, G.; Vargas-Fuentes, C.; Bellarosa, L.; Bridier, B.; Pérez-Ramírez, J.; López, N.; *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 663. (b) Vilé, G.; Almora-Barrios, N.; Mitchell, S.; López, N.; Pérez-Ramírez, J.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5926.
- 81- Liang, Y.; Xie, Y.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379.
- 82- Bellina, F.; Lessi, M.; Marianetti, G.; Panattoni, A.; *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 3855.
- 83- Carvalho, P. H. P. R.; *Dissertação de mestrado*, Universidade de Brasília, **2014**, 67.
- 84- Santangelo, E. M.; Coracini, M.; Witzgall, P.; Correa, A. G.; Unelius, C. R.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 909.
- 85- Richmond, E.; Moran, J.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922.

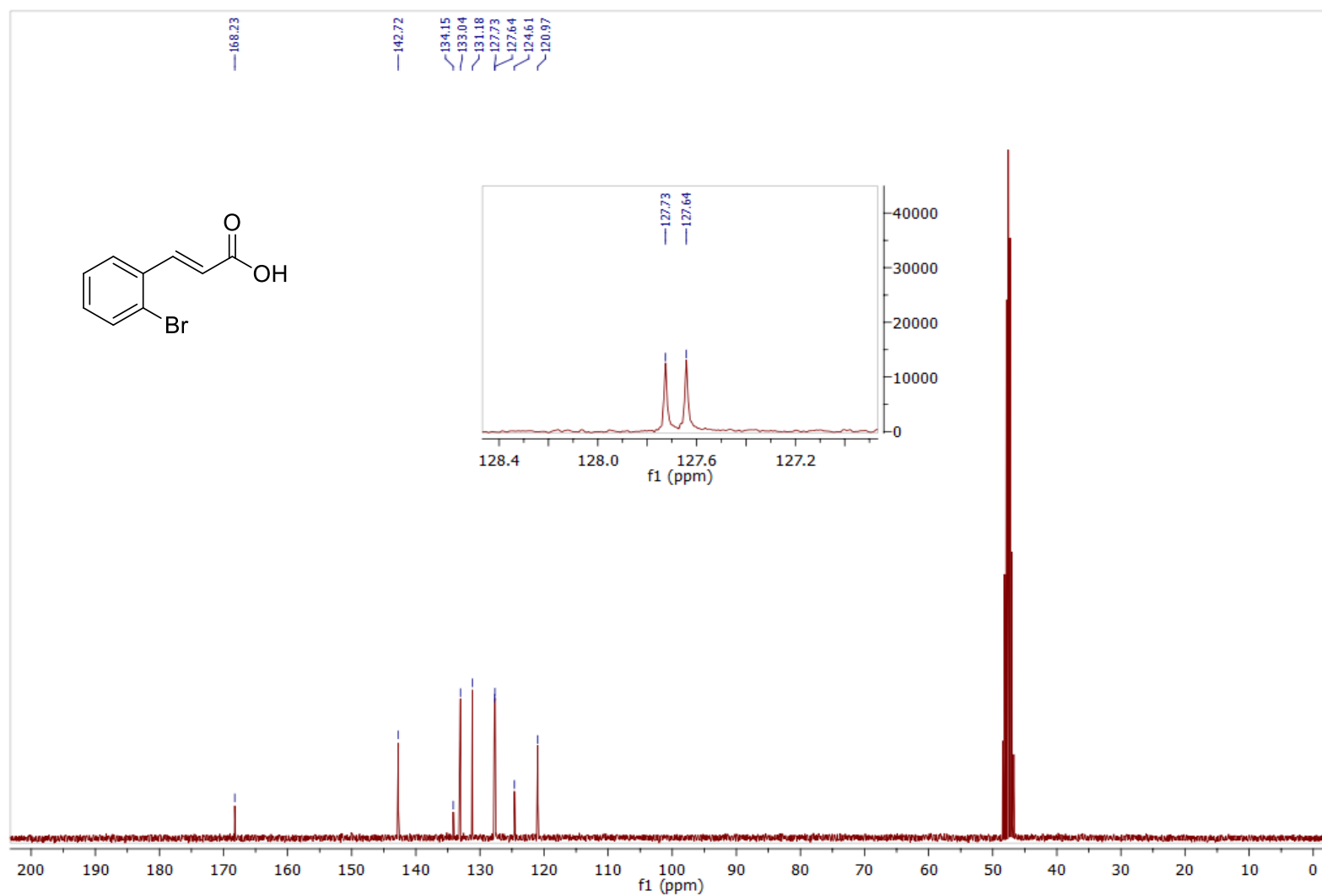
- 86- Santra, S.; Andreana, T.; Bourgault, J.; Andreana, P. R.; Domino and Intramolecular Rearrangement Reactions as Advanced Synthetic Methods in Glycoscience, 1^a Ed.; John Wiley & Sons, Inc. **2016**.
- 87- Witczak, Z. J.; Bielski, R.; Domino and Intramolecular Rearrangement Reactions as Advanced Synthetic Methods in Glycoscience, 1^a Ed.; John Wiley & Sons, Inc. **2016**.
- 88- Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842.
- 89- (a) G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544–598. (b) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227–7230. (c) C. R. B. Rhoden, D. G. Rivera, O. Kreye, A. K. Bauer, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1078–1082.
- 90- Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerho, O.; Martens, J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1343.
- 91- a) Thomas A. Keating, T. A.; Armstrong, R. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574. b) Wennekes, T.; Bongers, K. M.; Vogel, K.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Strijland, A.; Donker Koopman, W. E.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6420.
- 92- Sun, D.; Sun, L.; Luo, M.; Gou, Z.; *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 5169.
- 93- Kazmaier, U.; Hebach, C.; *Synlett* **2003**, *11*, 1591.
- 94- (a) H. Kunz, W. Pfrenge, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652. (b) K. Sung, F.-L. Chen, P. C. Huang, *Synlett* **2006**, 2667–2669. (c) T. Zhao, A. Boltjes, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639–641.
- 95- Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Ávila, D. P.; Ceballos, M.; Pindado, R.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217.
- 96- (a) C. Cheng, S. Gong, Q. Fu, L. Shen, Z. Liu, Y. Qiao, C. Fu, *Polym. Bull.* **2011**, *66*, 735–746. (b) X. Zhang, D. H. Solomon, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1833–1840. (c) F. Liu, S. Zuo, W. Kong, C. Qi, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1342–1349. (d) F. Liu, K. Huang, Q. Wu, S. Dai, *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1700445–1700453. (e) A. M. Kirillov, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1603–1622.
- 97- (a) I. Ugi, *Intra-Sci. Chem. Rep.* **1971**, *5*, 229–261. (b) M. Waki, J. Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075–6082. (c) G. Just, B. Y. Chung, K. Greozinger, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 274–283. (d) X. Cao, E. J. Moran, D. Siev, A. Lio, C. Ohashi, A. M. M. Mjalli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953–2958. (e) L. Banfi, A. Basso, G. Damonte, F. De Pellegrini, A. Galatini, G. Guanti, I. Monfardini, R. Riva, C. Scapolla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1341–1345. (f) M. Abbas, L. A. Wessjohann, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9330–9333.
- 98- (a) Y. Koiso, Y. Li, S. Iwasaki, K. Hanaka, T. Kobayashi, R. Sonoda, Y. Fujita, H. Yaegashi, Z. Sato, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 765–773. (b) A. L. Brown, Q. I. Churches, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831–9837.
- 99- C. D. Floyd, L. A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 637–639.

- 100- (a) J. H. Kim, D. Bhattacharjya, J. Yu, *J. Mater. Chem. A*, **2014**, 2, 11472–11479. (b) J. M. Dreyfors, S. B. Jones, Y. Sayed, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1989**, 50, 579–585.
- 101- C. Kamoun, A. Pizzi, *Holzforschung und Holzverwertung* **2000**, 52, 16–19.
- 102- (a) A. F. S. Barreto, C. K. Z. Andrade, *Tetrahedron* **2018**, 74, 6861–6865. (b) A. F. S. Barreto, O. E. Vercillo, L. A. Wessjohann, C. K. Z. Andrade, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1017–1022. (c) A. F. S. Barreto, O. E. Vercillo, M. A. Birkett, J. C. Caulfield, L. A. Wessjohann, C. K. Z. Andrade, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5024–5027.
- 103- Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G.; *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 1015.
- 104- Rosalba, T. P. F.; Kas, S. S. A.; Sampaio, A. B. S.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z.; *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2831.
- 105- Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Andrade, C. K. Z.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4590.
- 106- Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123.
- 107- van der Heijden, G.; (Sjaak) Jong, J. A. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; *Org. Lett.* **2016**, 18, 5, 984–987.
- 108- Ghorai, S.; Lin, Y.; Xia, Y.; Wink, D. J.; Lee, D.; *Org. Lett.* **2020**, 22, 642.
- 109- Mendive-Tapia, L.; Albornoz-Grados, A.; Bertran, A.; Albericio, F.; Lavilla, R.; *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2740.
- 110- Tullberg, M.; Grøtli, M.; Luthman, K.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 7484.
- 111- Maresh, J. J.; Ralko, A. A.; Speltz, T. E.; Burke, J. L.; Murphy, C. M.; Gaskell, Z.; Girel, J. K.; Terranova, E.; Richtscheidt, C.; Krzeszowiec, M.; *Synlett* **2014**, 25, 2891.
- 112- Mendonça, G. F.; Magalhães, R. R.; Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 695.
- 113- Mendonça, G. F.; Mattos, M. C. S.; *Quim. Nova* **2008**, 31, 798.
- 114- Tietze, L. F.; Duefert, S. C.; Clerc, J.; Bischoff, M.; Maab, C.; Stalke, D.; *Angew Chem.* **2013**, 52, 3191.
- 115- Nakamura, K.; Nakajima, T.; Kayahara, H.; Nomura, E.; Taniguchi, H.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 495.
- 116- Zhu, J.; Wu, X.; Danishefsky, S. J.; *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 577.
- 117- Bogdal, D.; *Molecules* **1999**, 4, 333.
- 118- Nakamura, K.; Nakajima, T.; Kayahara, H.; Nomura, E.; Taniguchi, H.; *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 495.
- 119- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed. Pergamon Press, New York, **1998**.

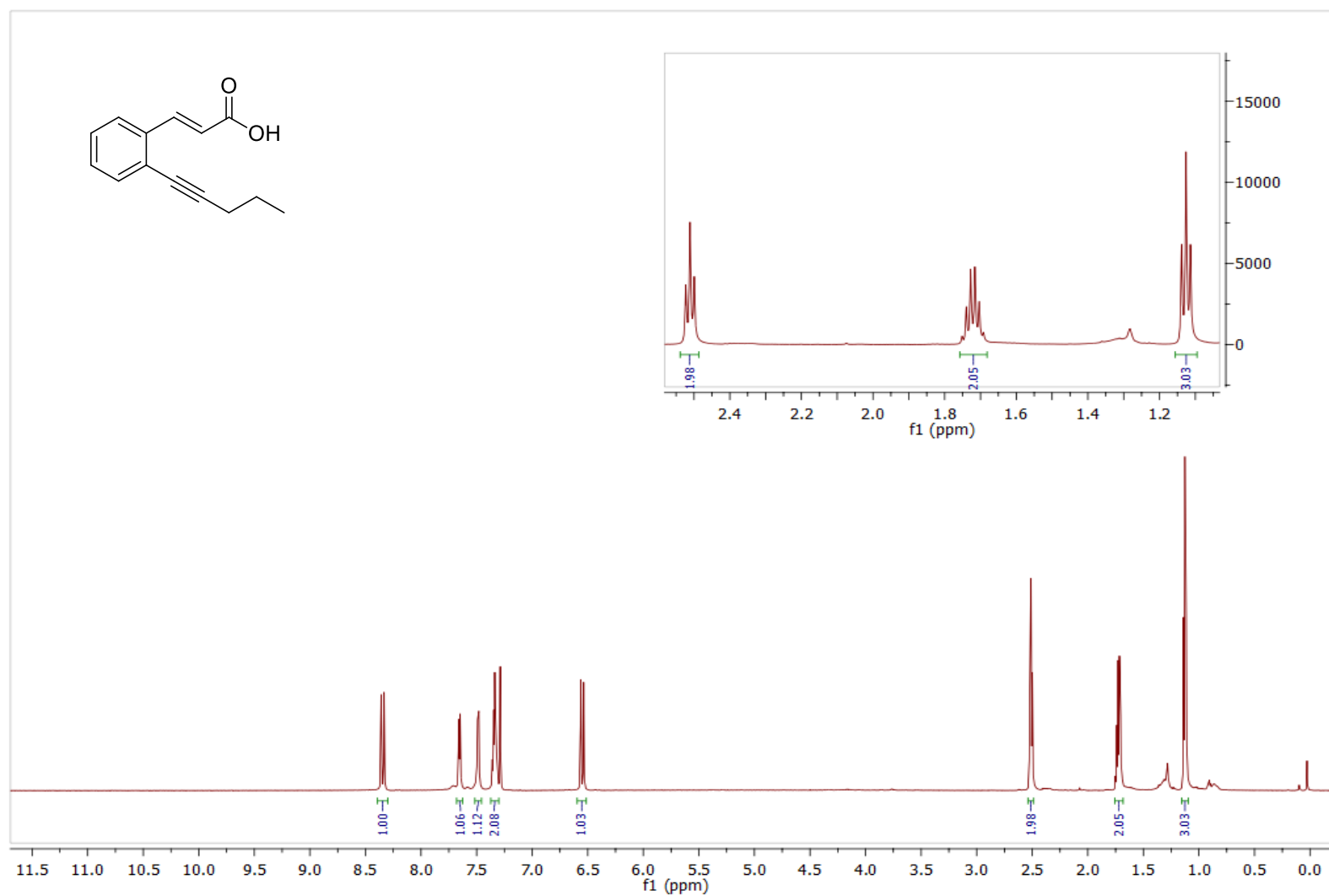
7. Anexos



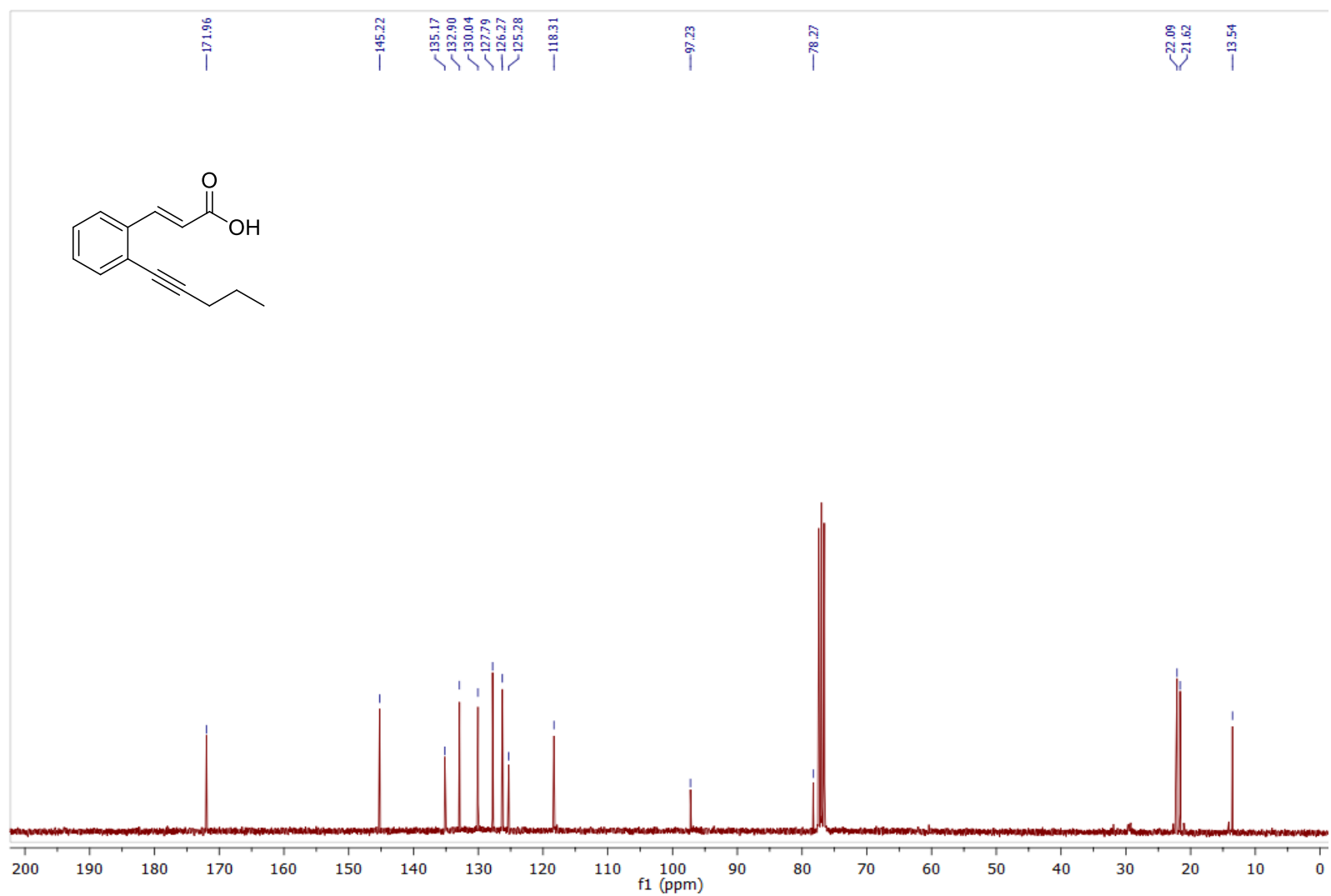
Espectro 1.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do ácido 2-bromocinâmico **115**.



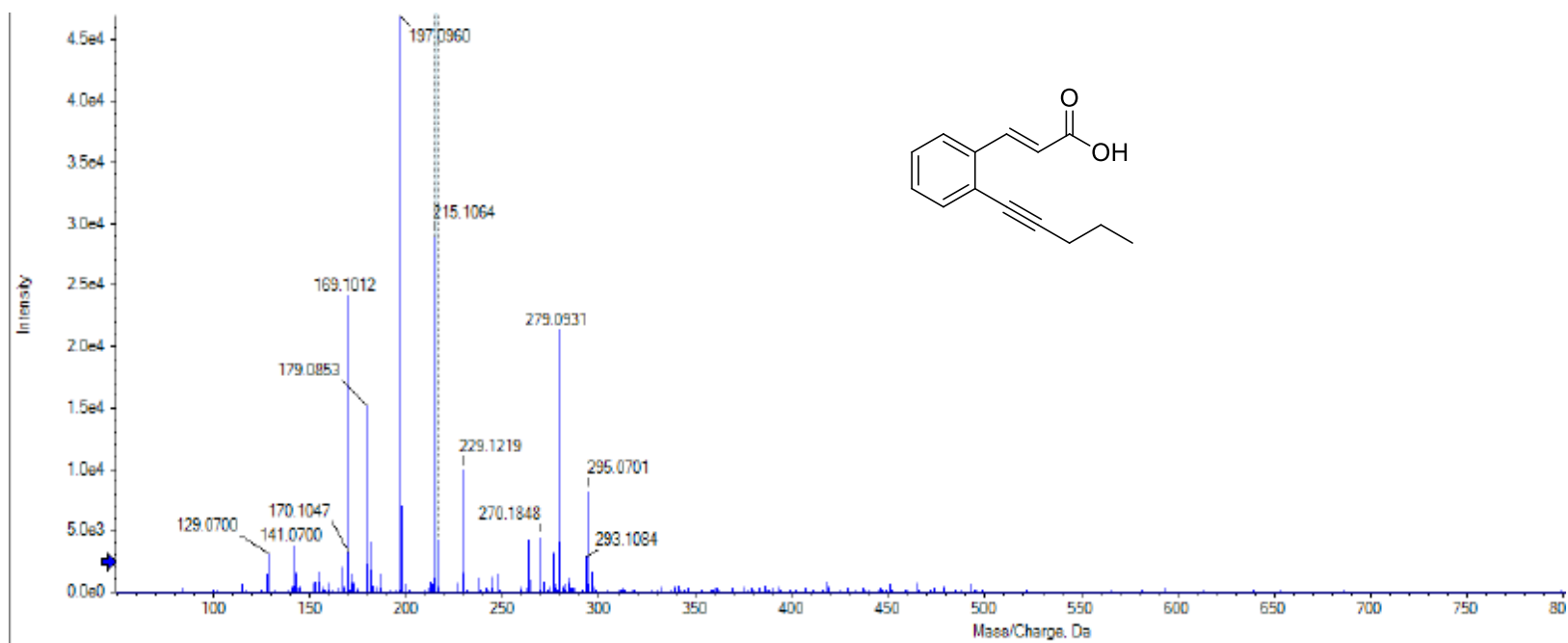
Espectro 1.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do ácido 2-bromocinâmico **115**.



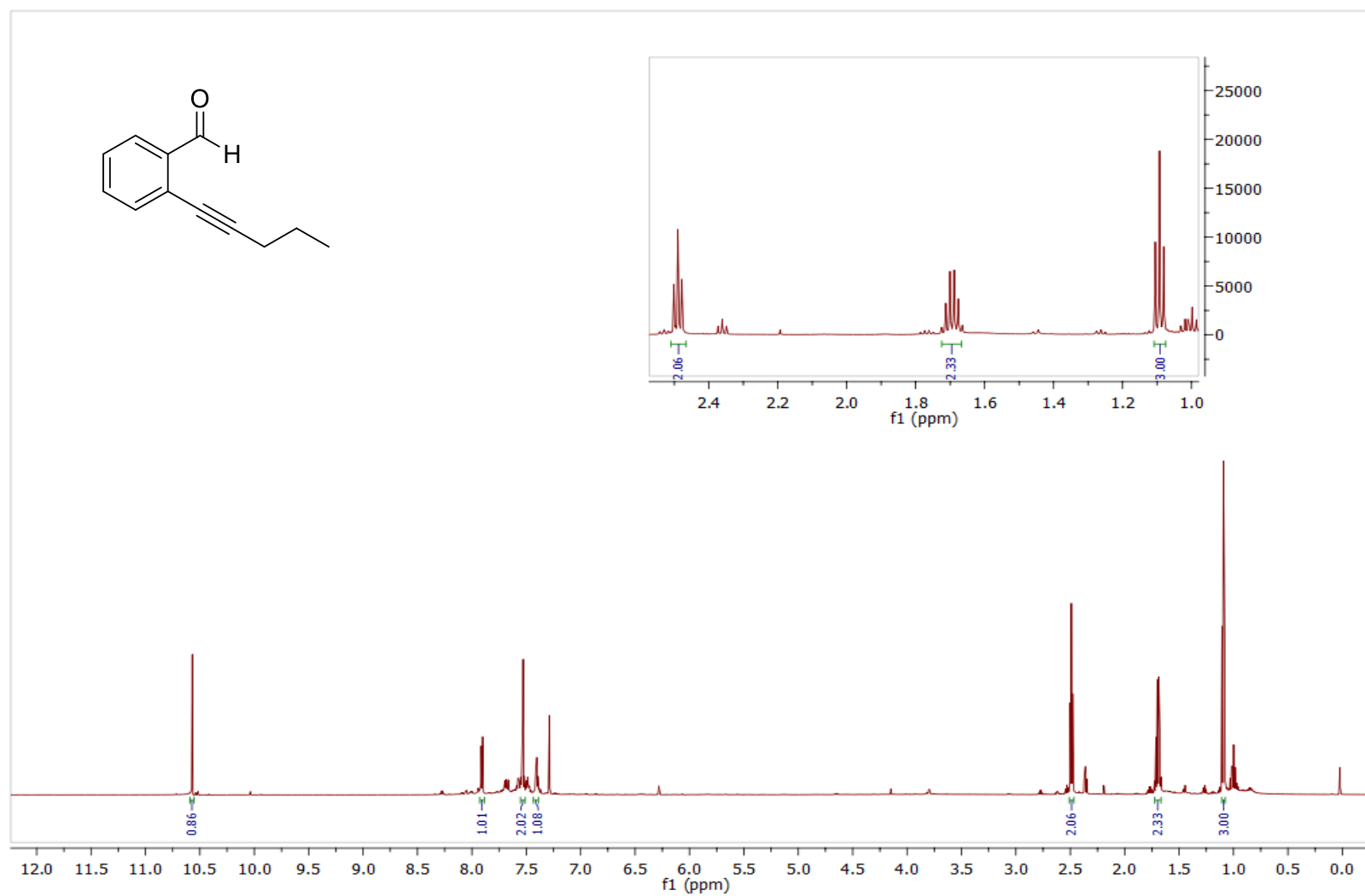
Espectro 2.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 117.



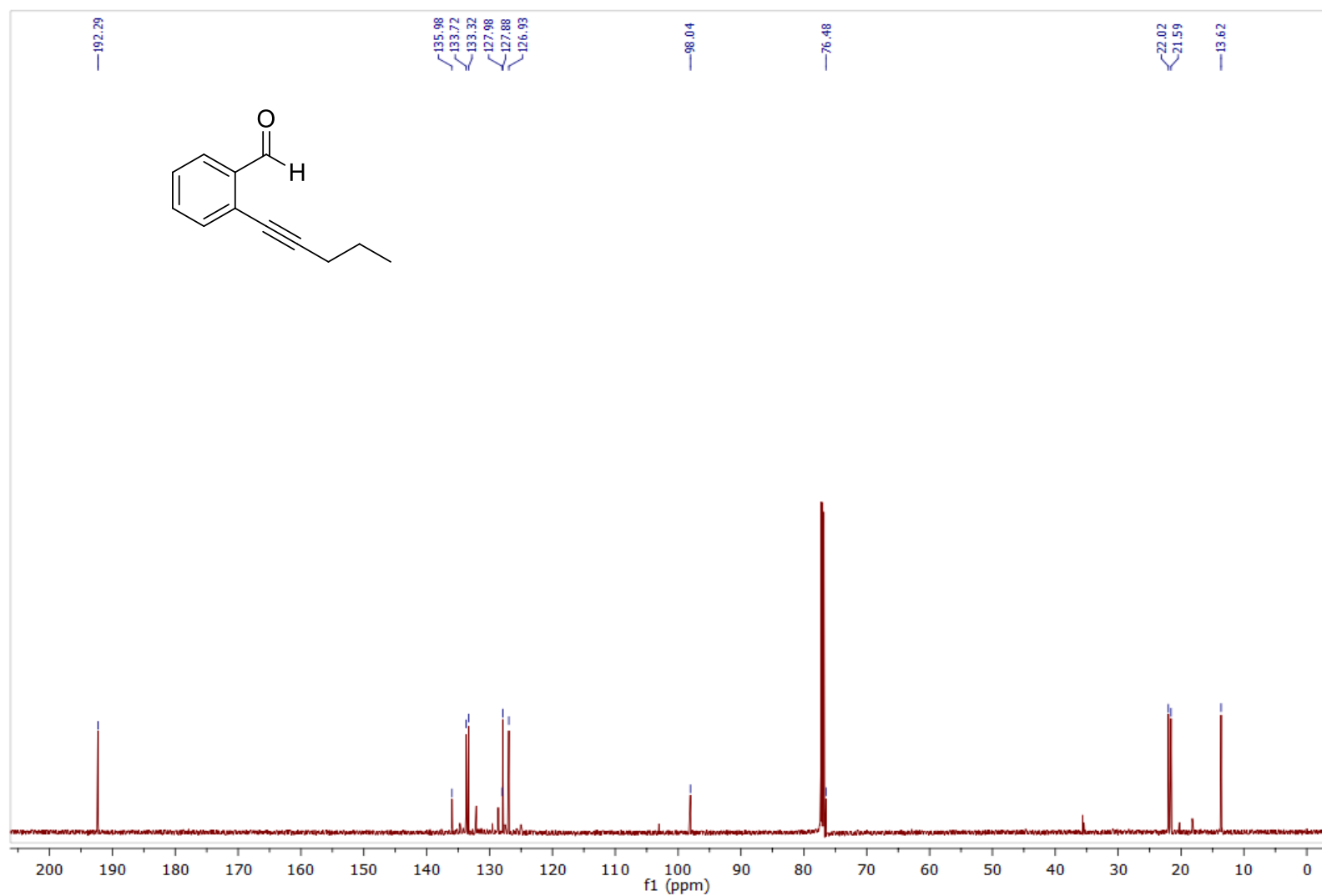
Espectro 2.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do ácido 117.



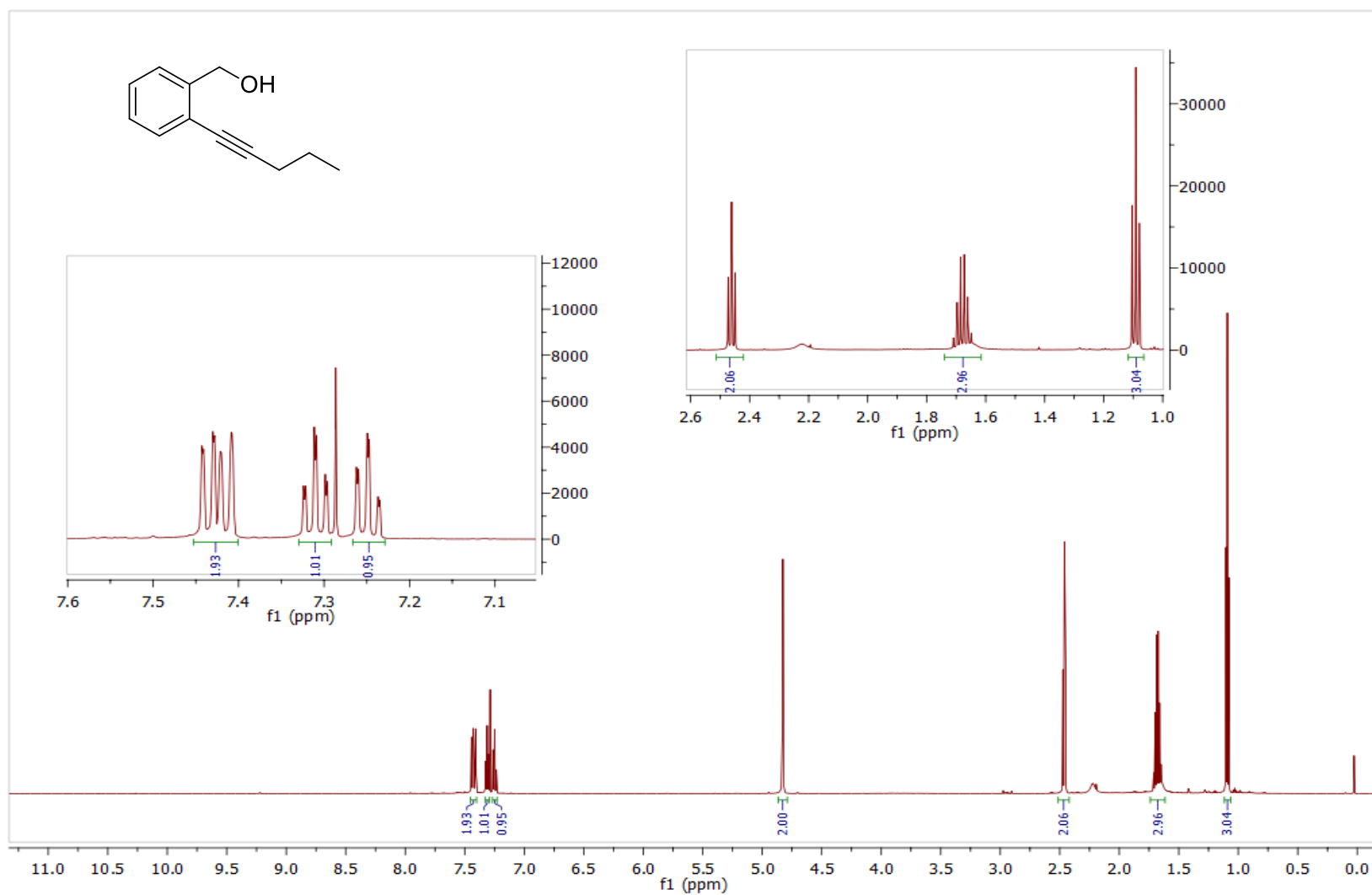
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{14}H_{15}O_2+H^+$: 215,1072 $[M+H]^+$; encontrado: 215,1064.



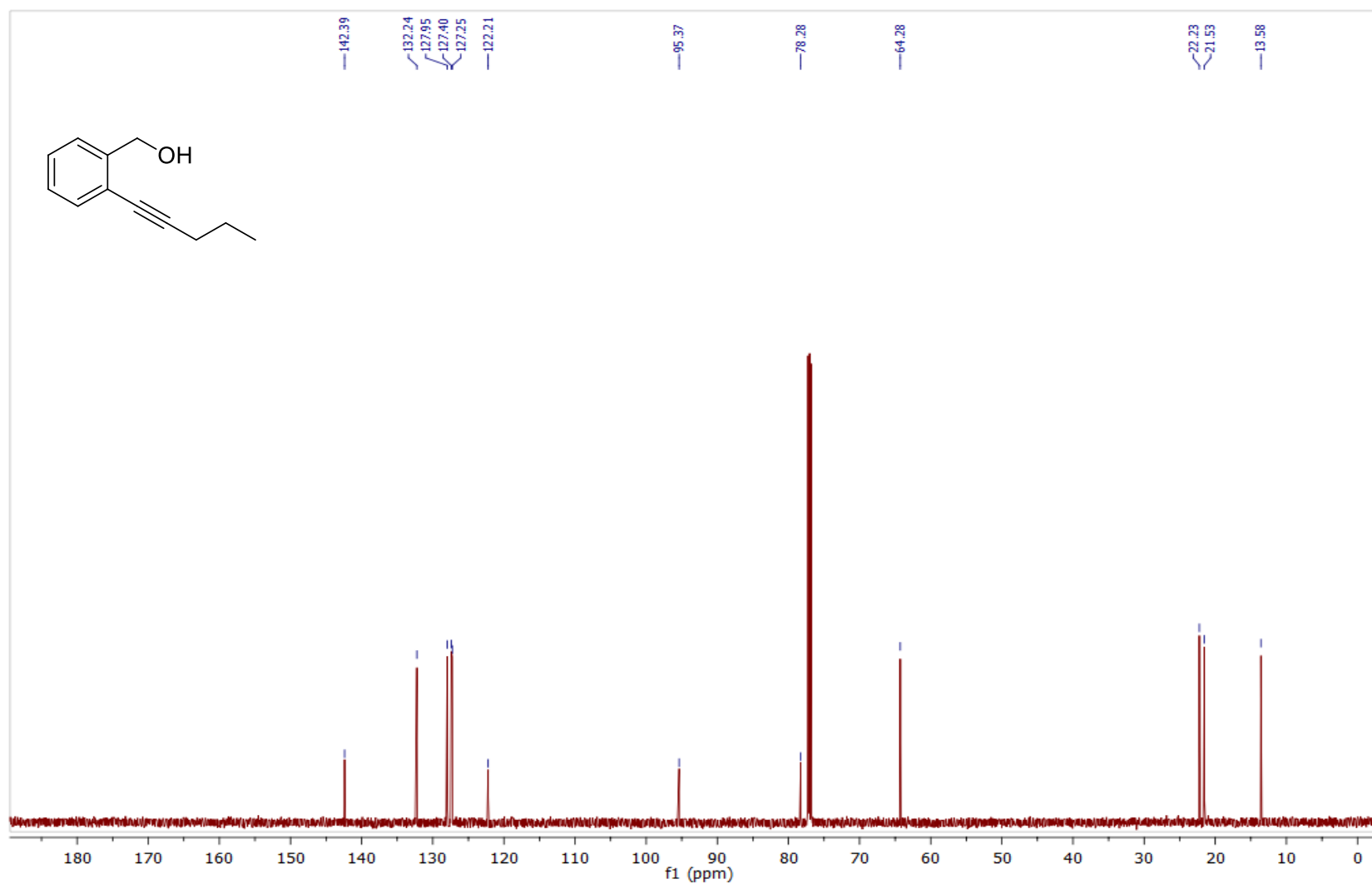
Espectro 3.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do aldeído **118**.



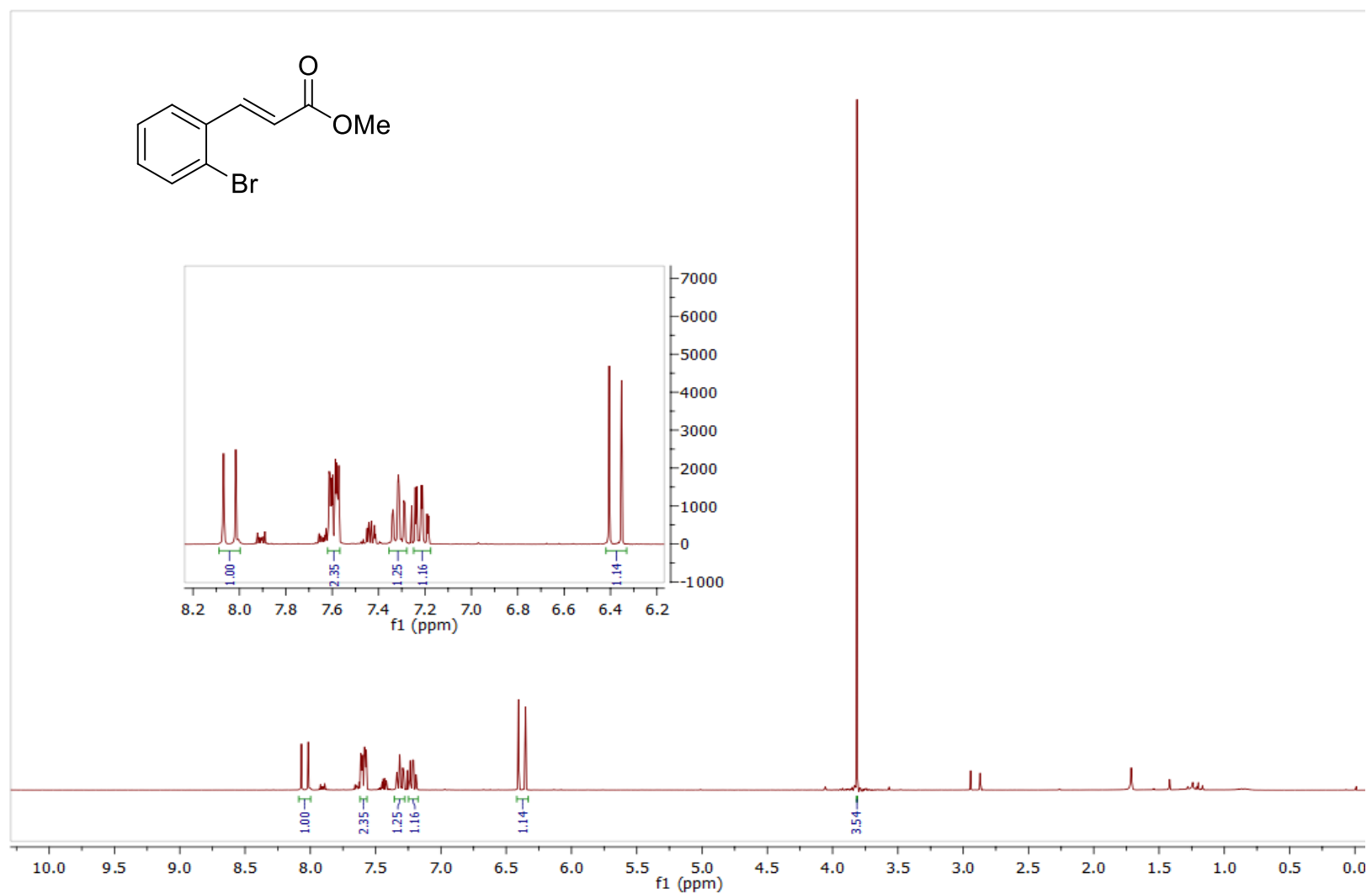
Espectro 3.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do aldeído **118**.



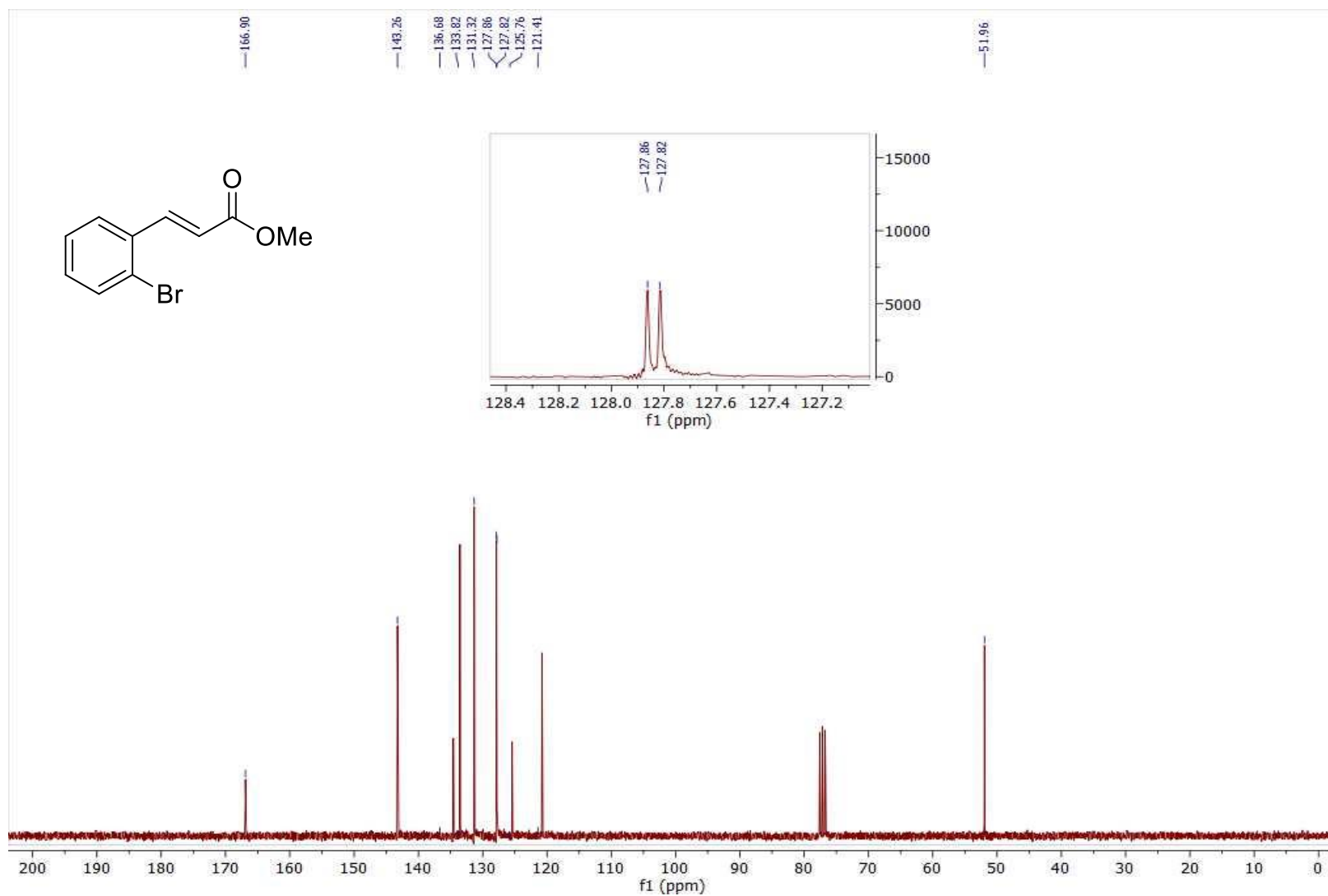
Espectro 4.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **120**.



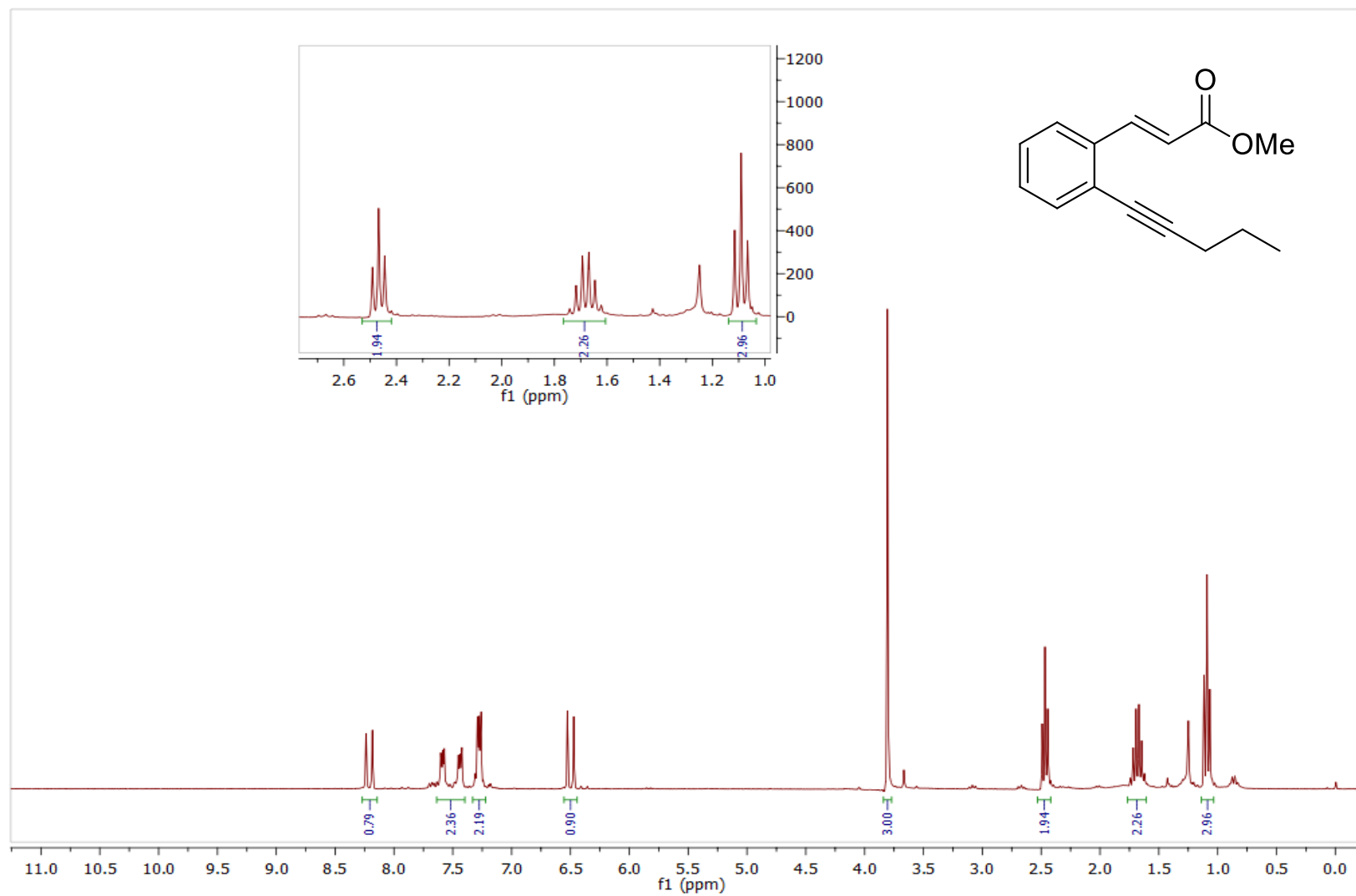
Espectro 4.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **120**.



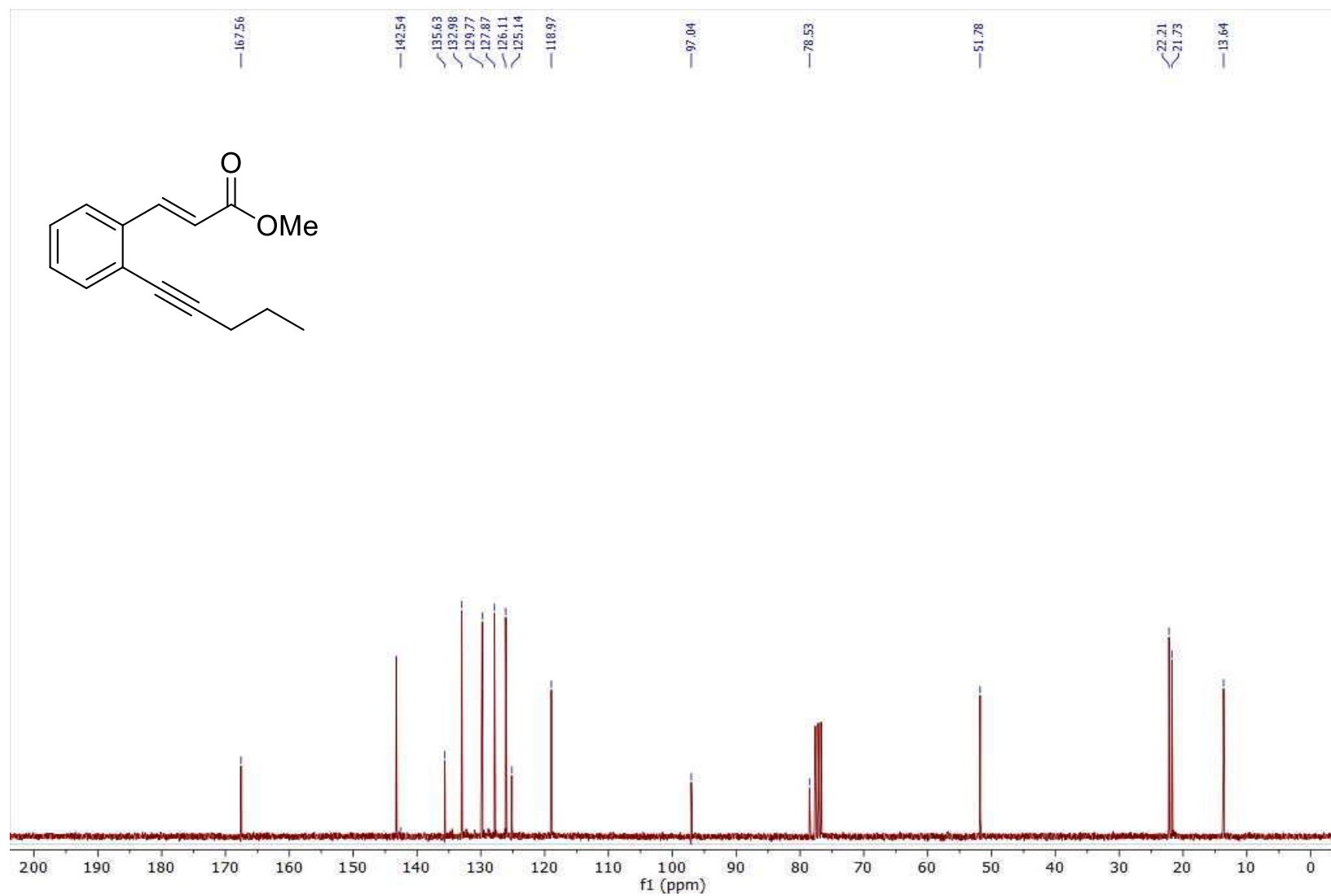
Espectro 5.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **121**.



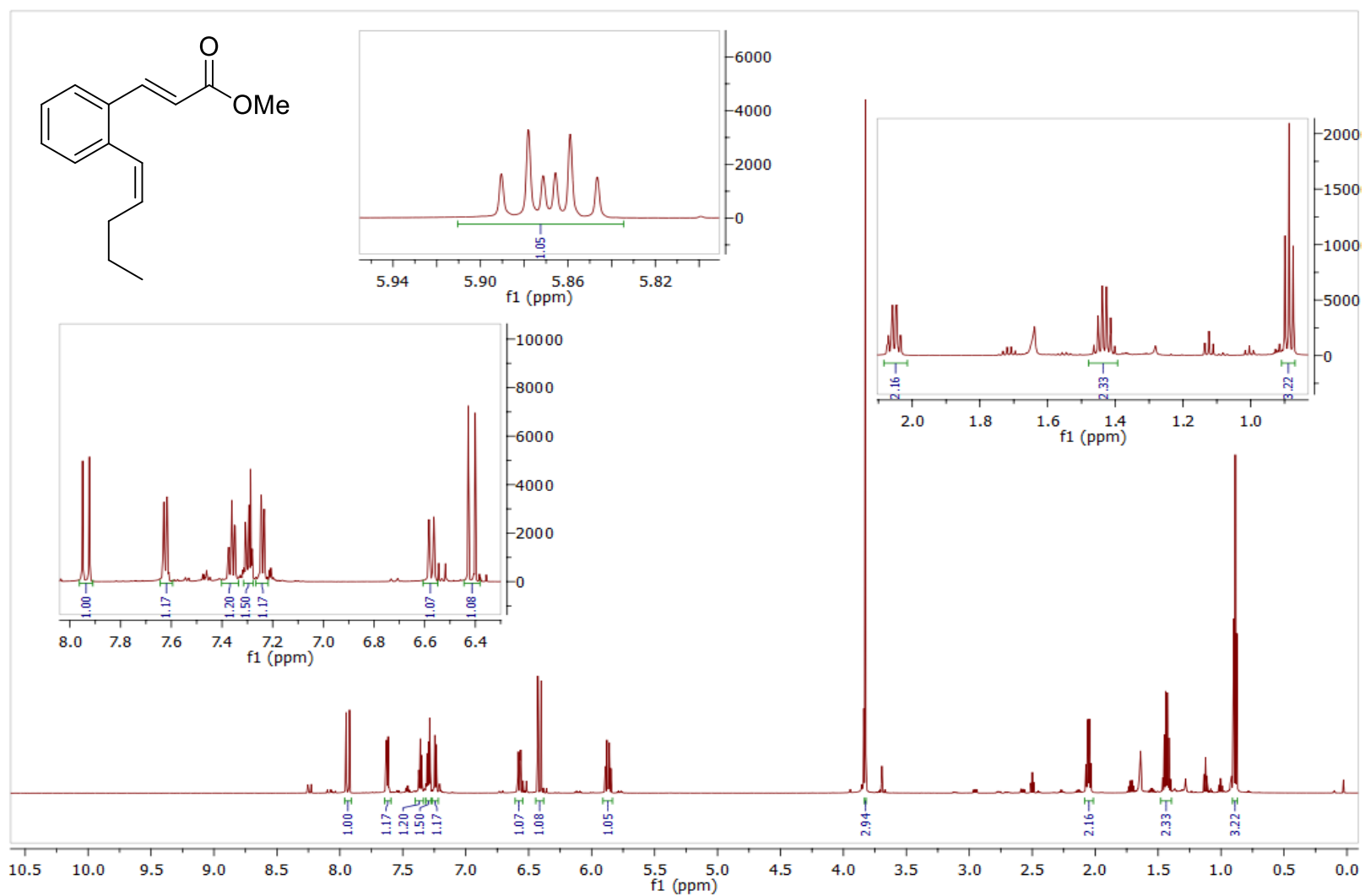
Espectro 5.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **121**.



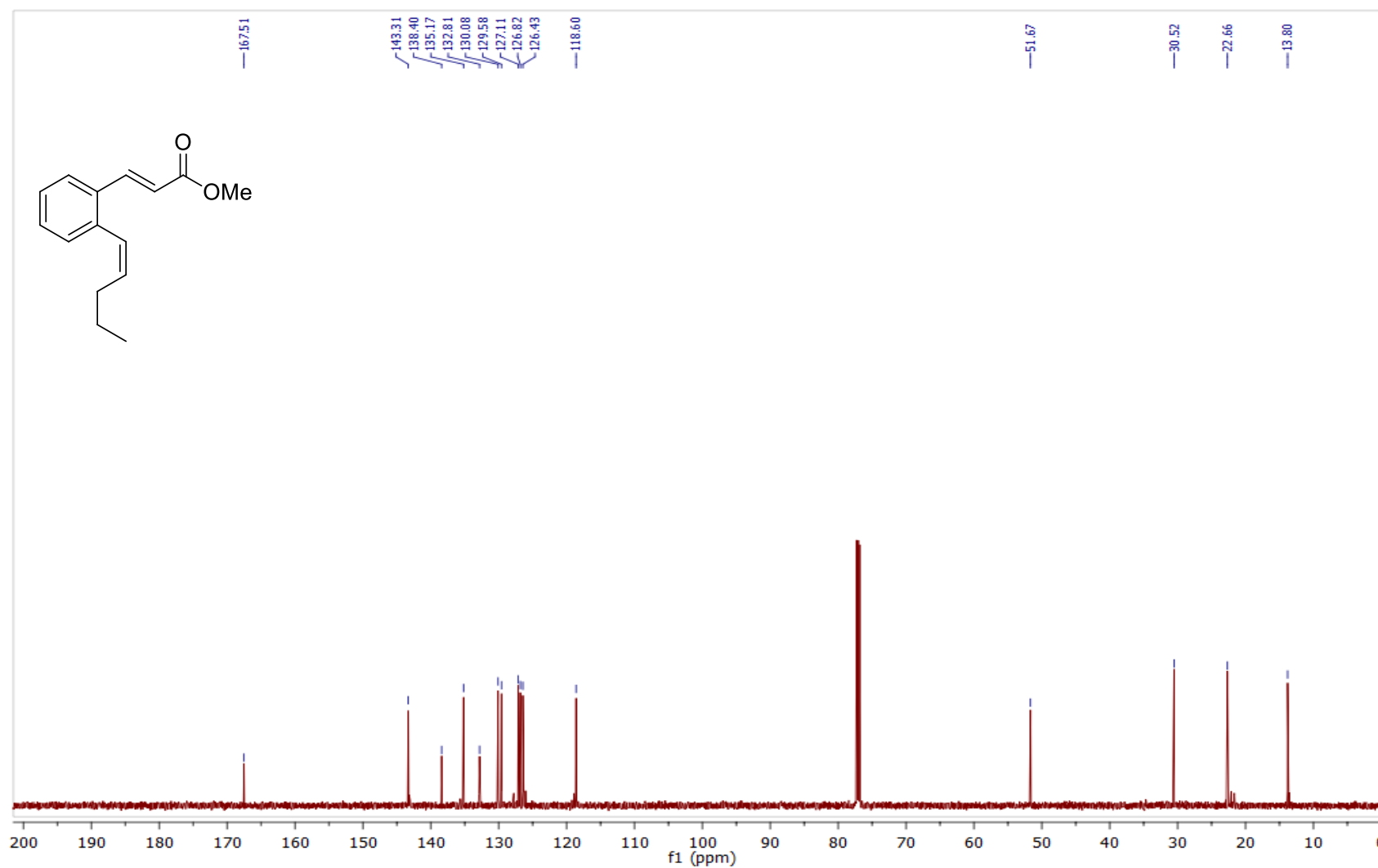
Espectro 6.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **122**.



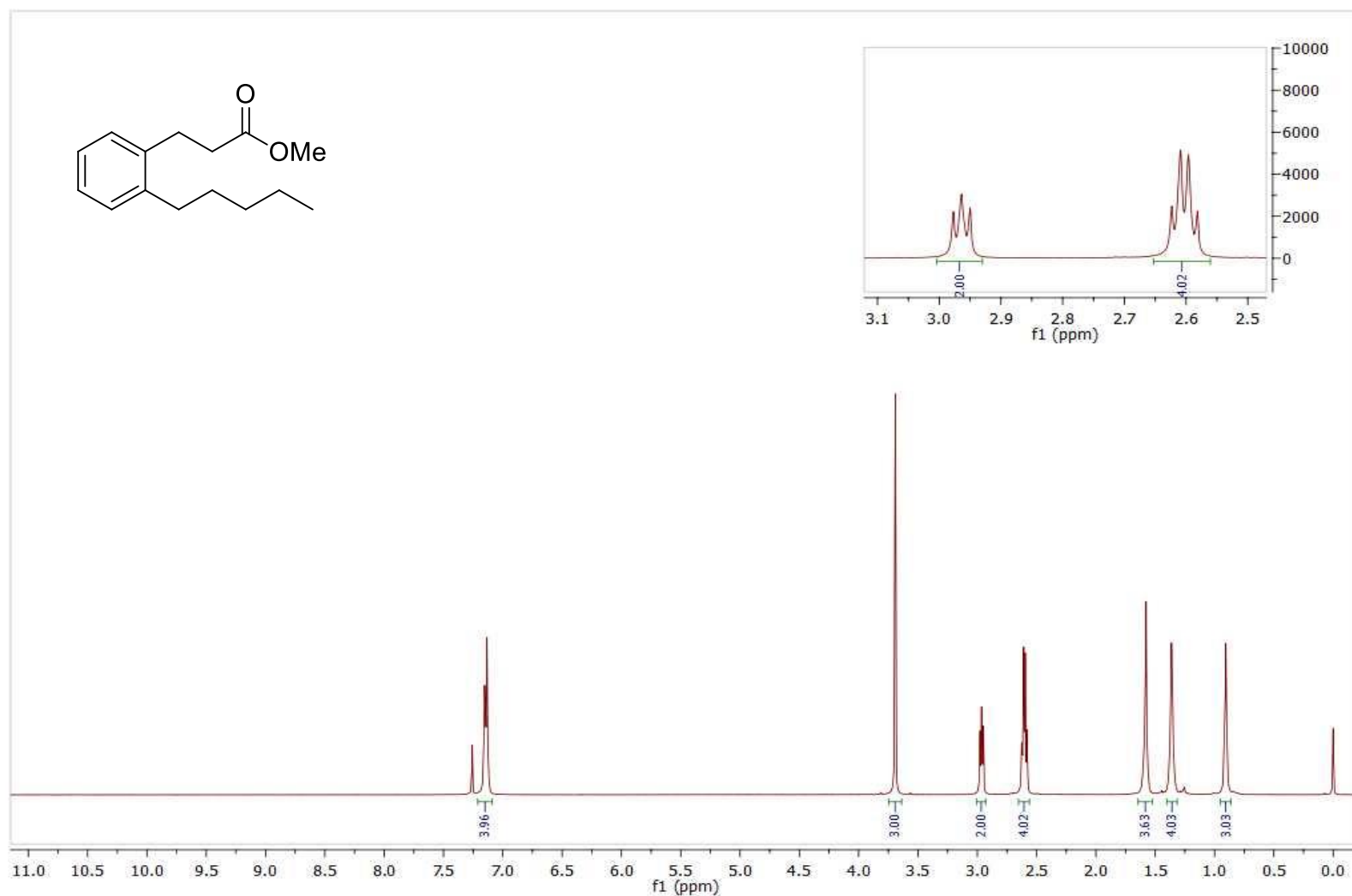
Espectro 6.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **122**.



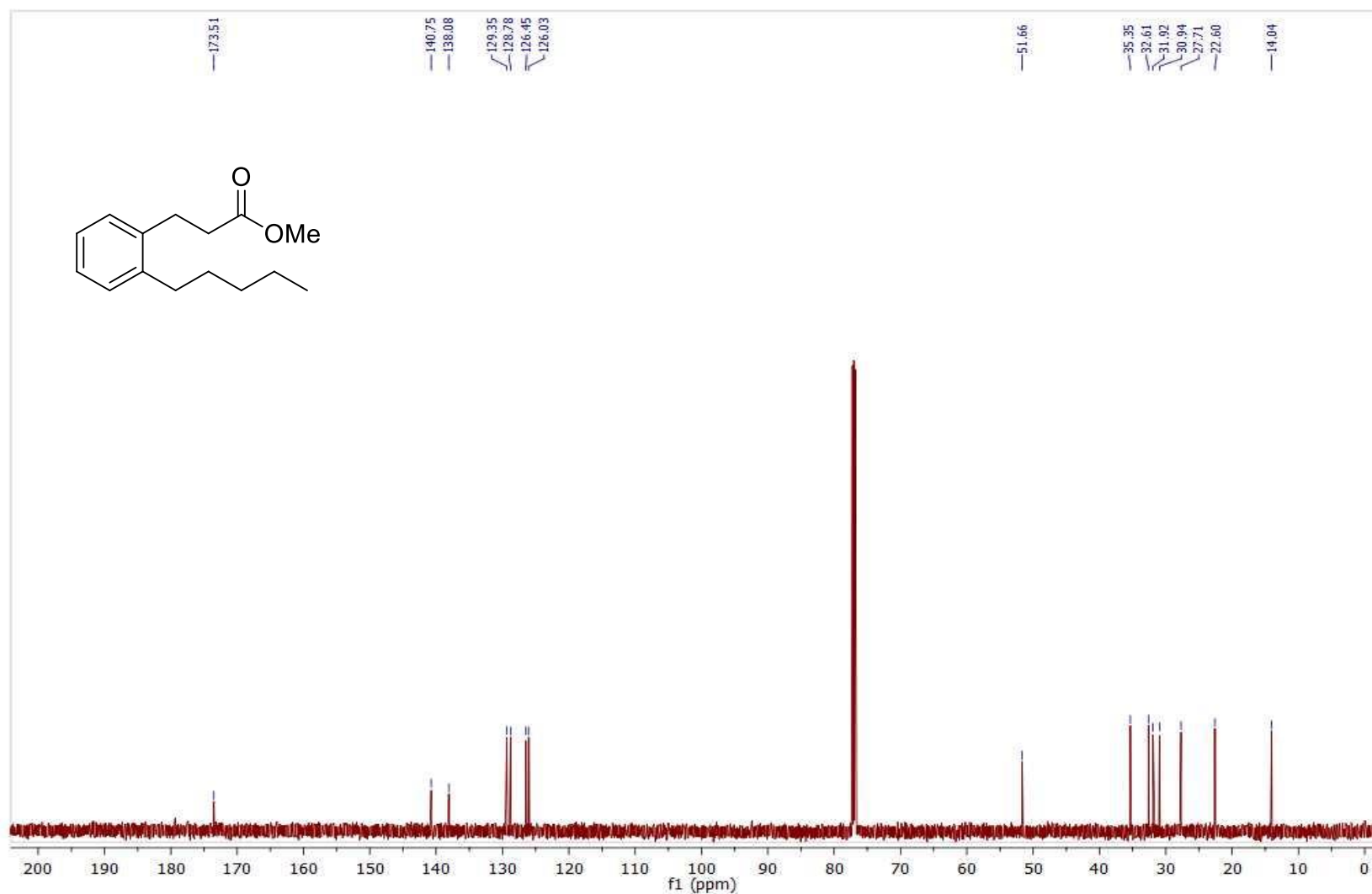
Espectro 7.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **123**.



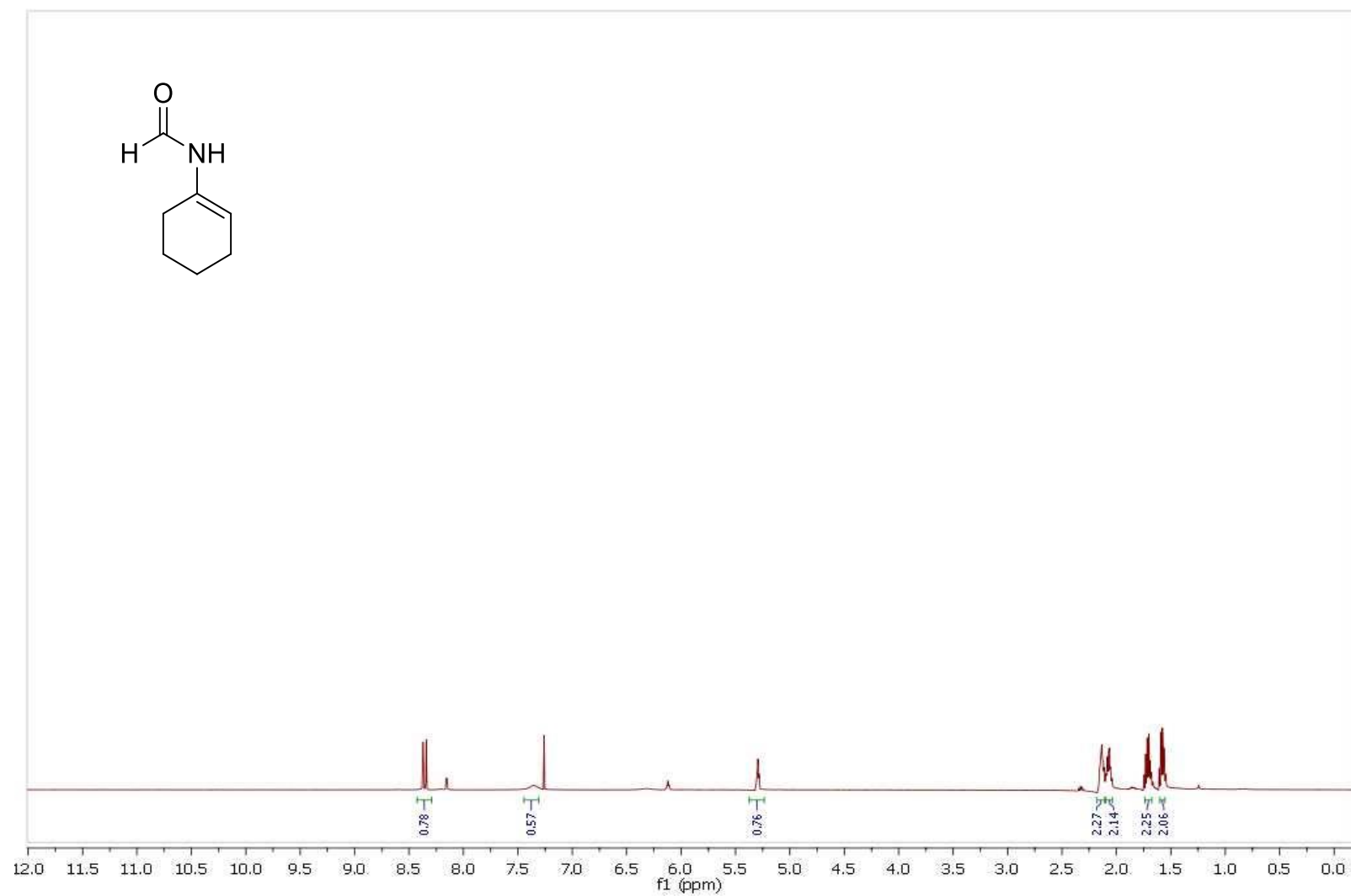
Espectro 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto 123.



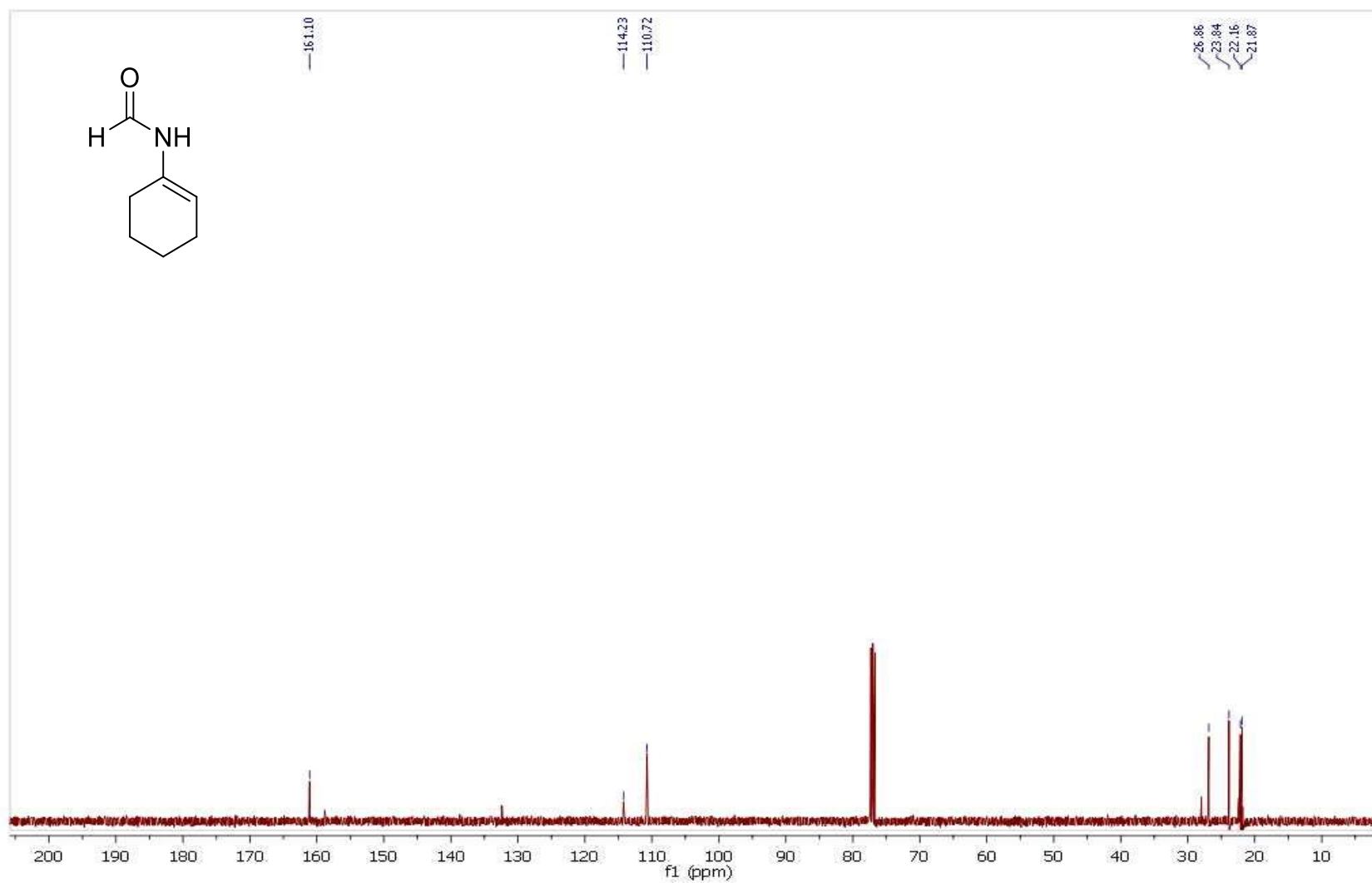
Espectro 8.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **124**.



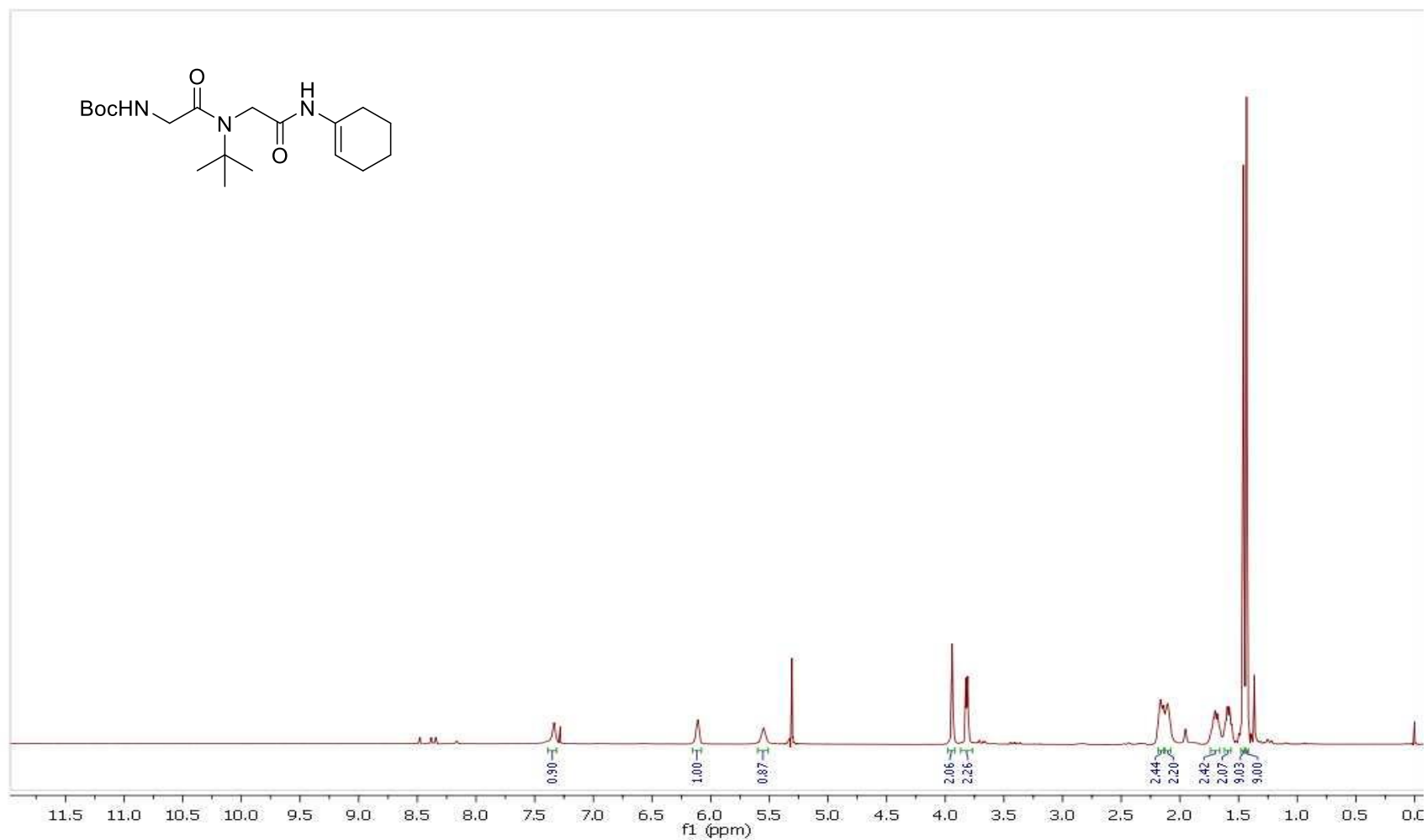
Espectro 8.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **124**.



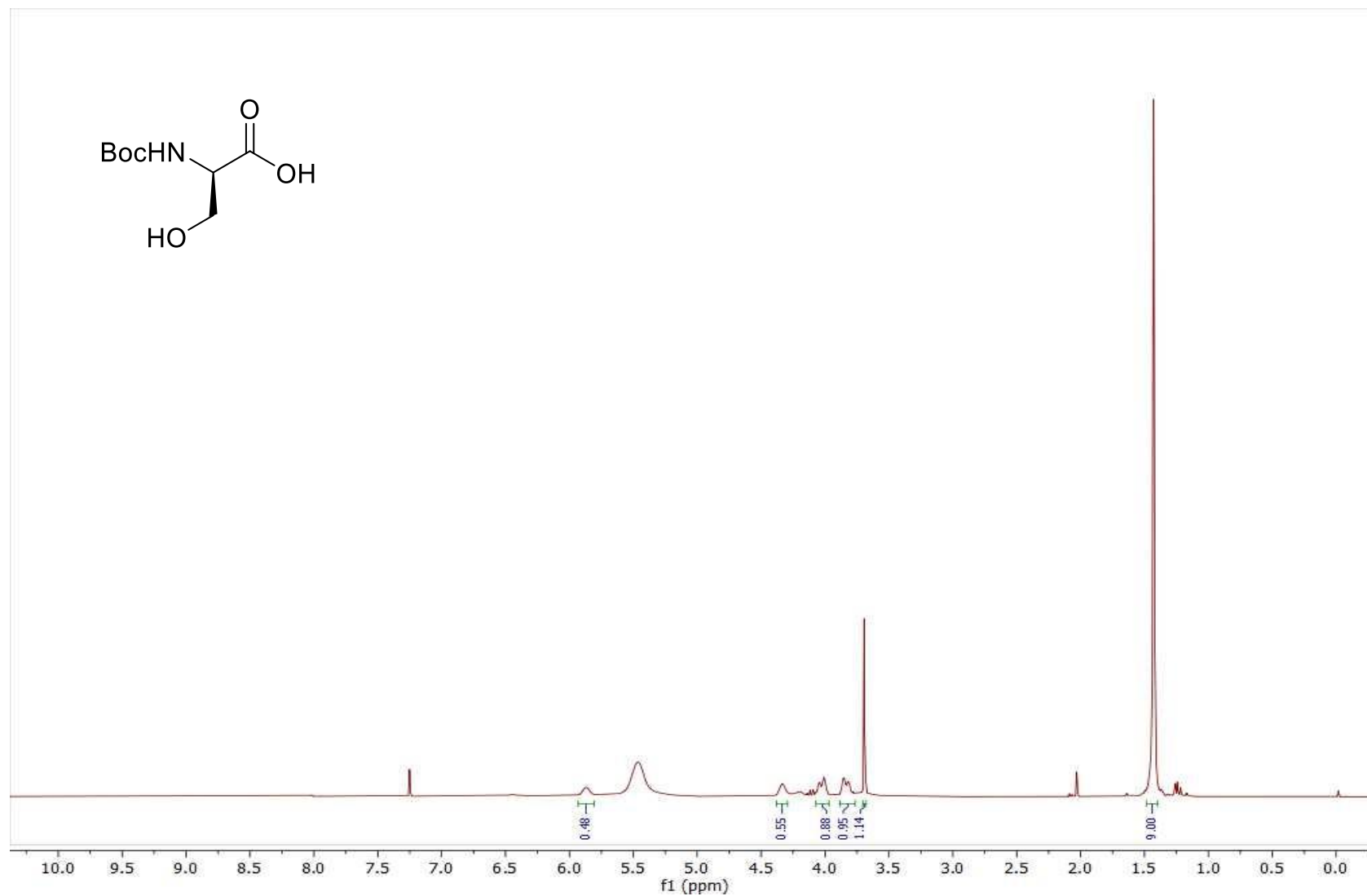
Espectro 9.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do 1-Formamidociclohexeno **135**.

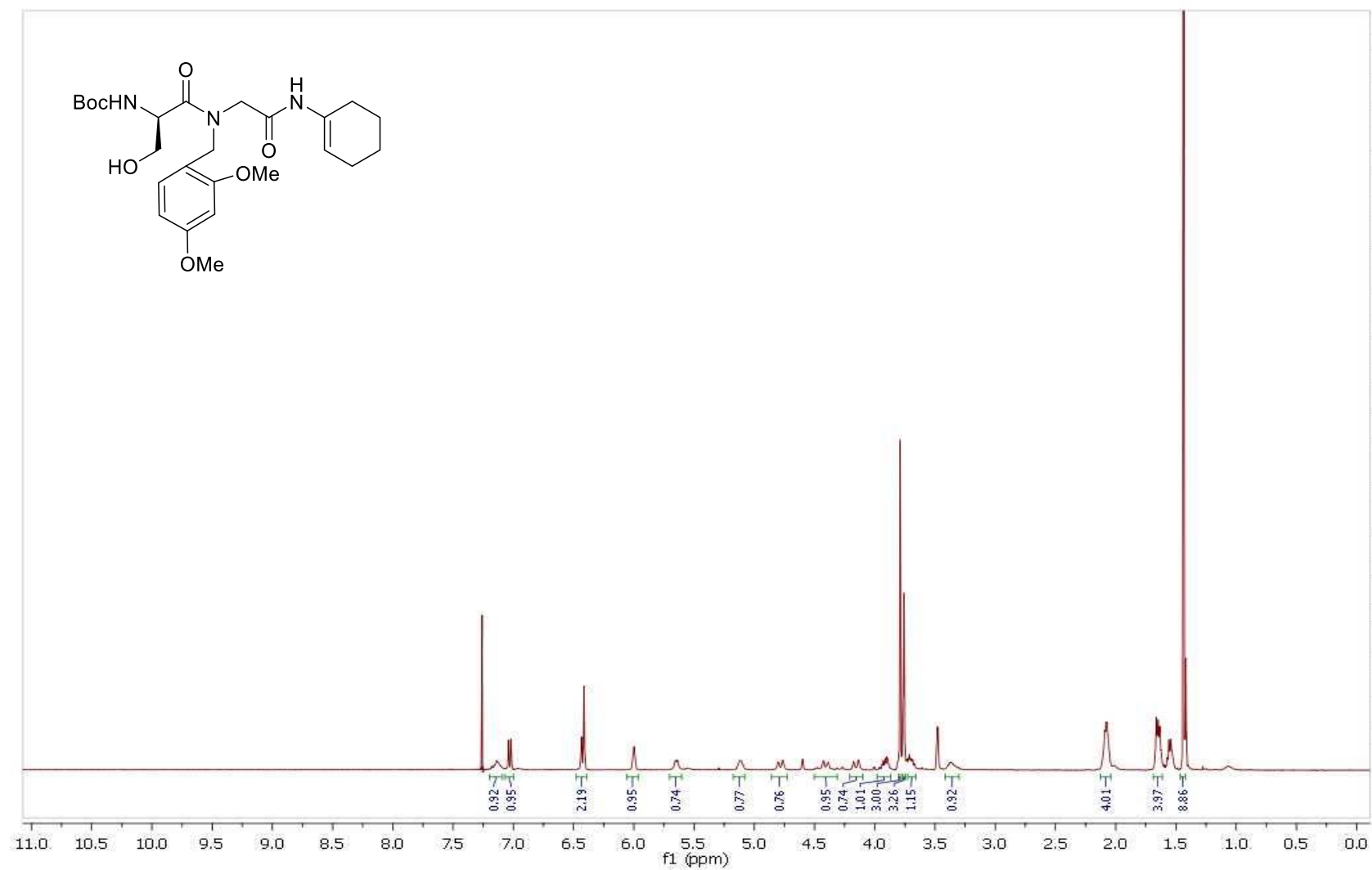


Espectro 9.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do 1-Formamidociclohexeno **135**.

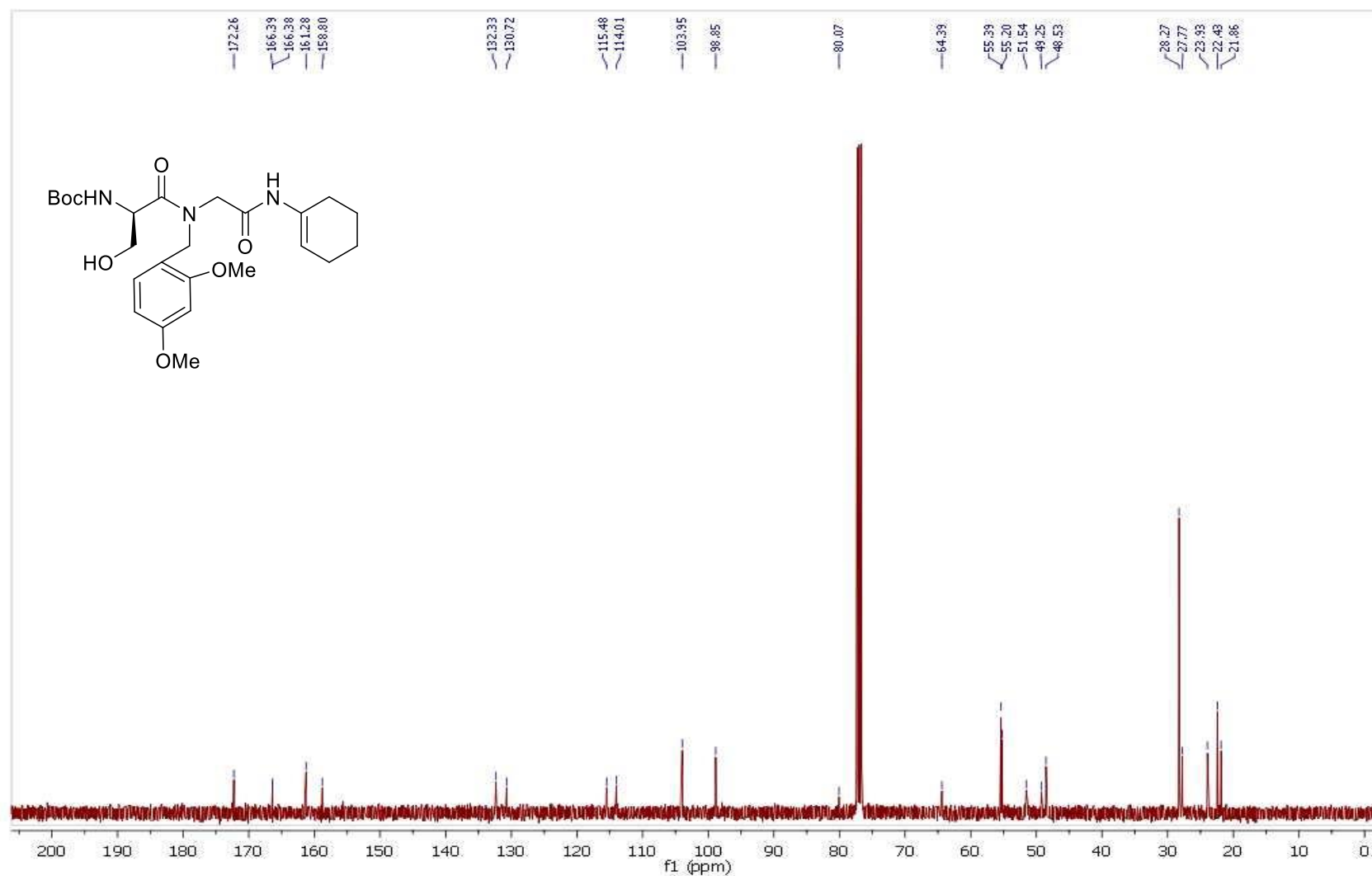


Espectro 10.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **138**.

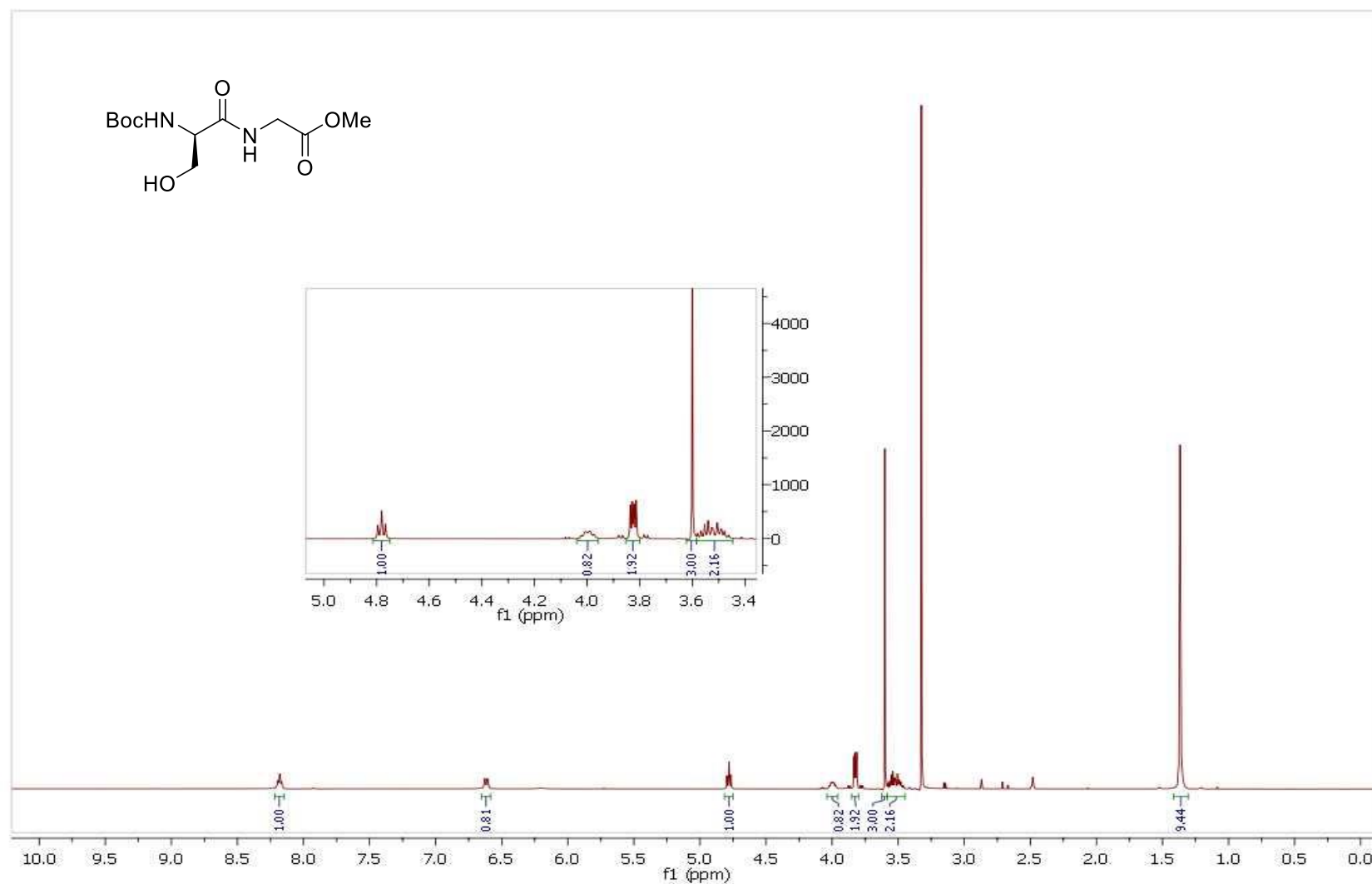




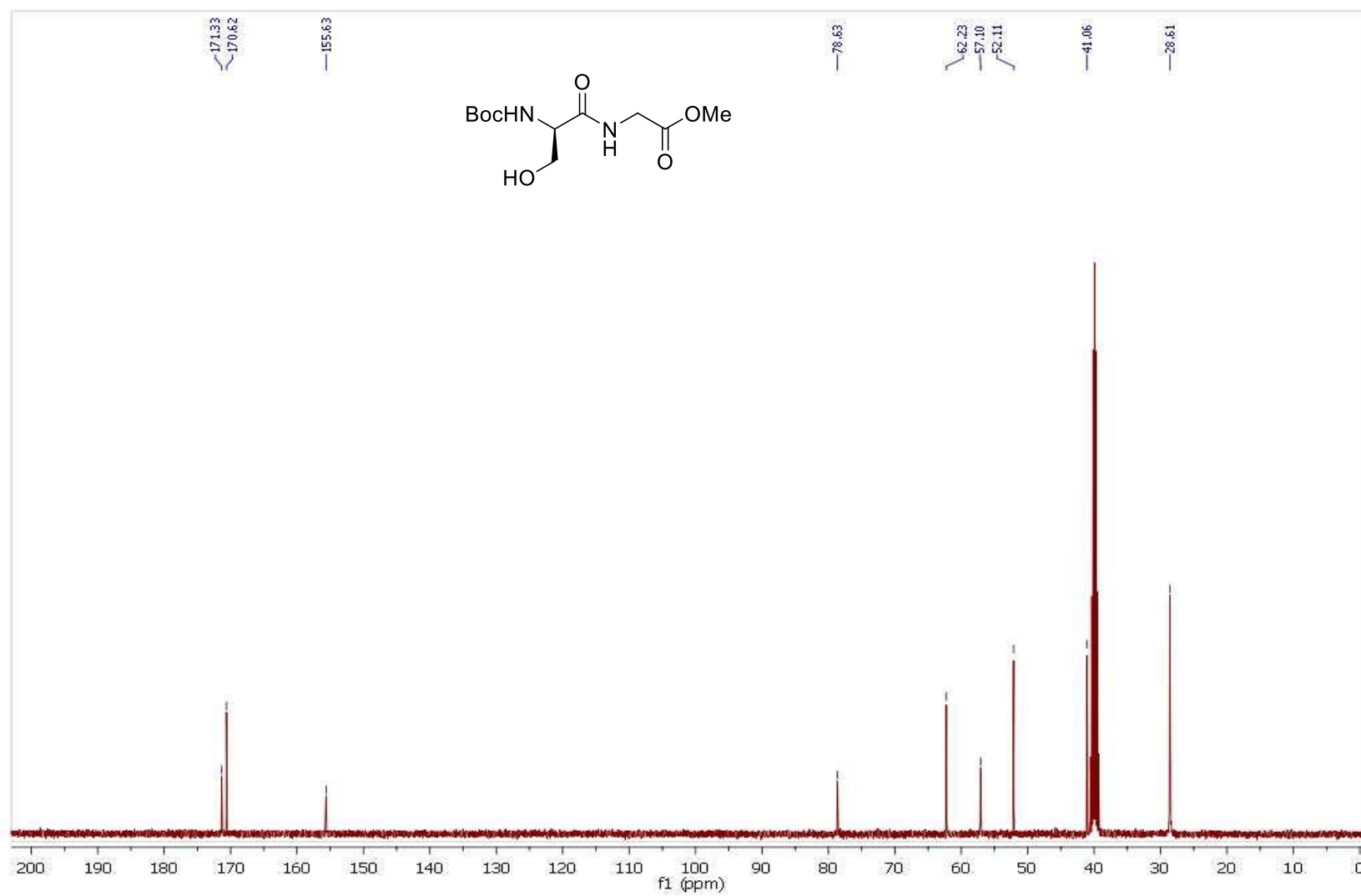
Espectro 12.1. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **139**.



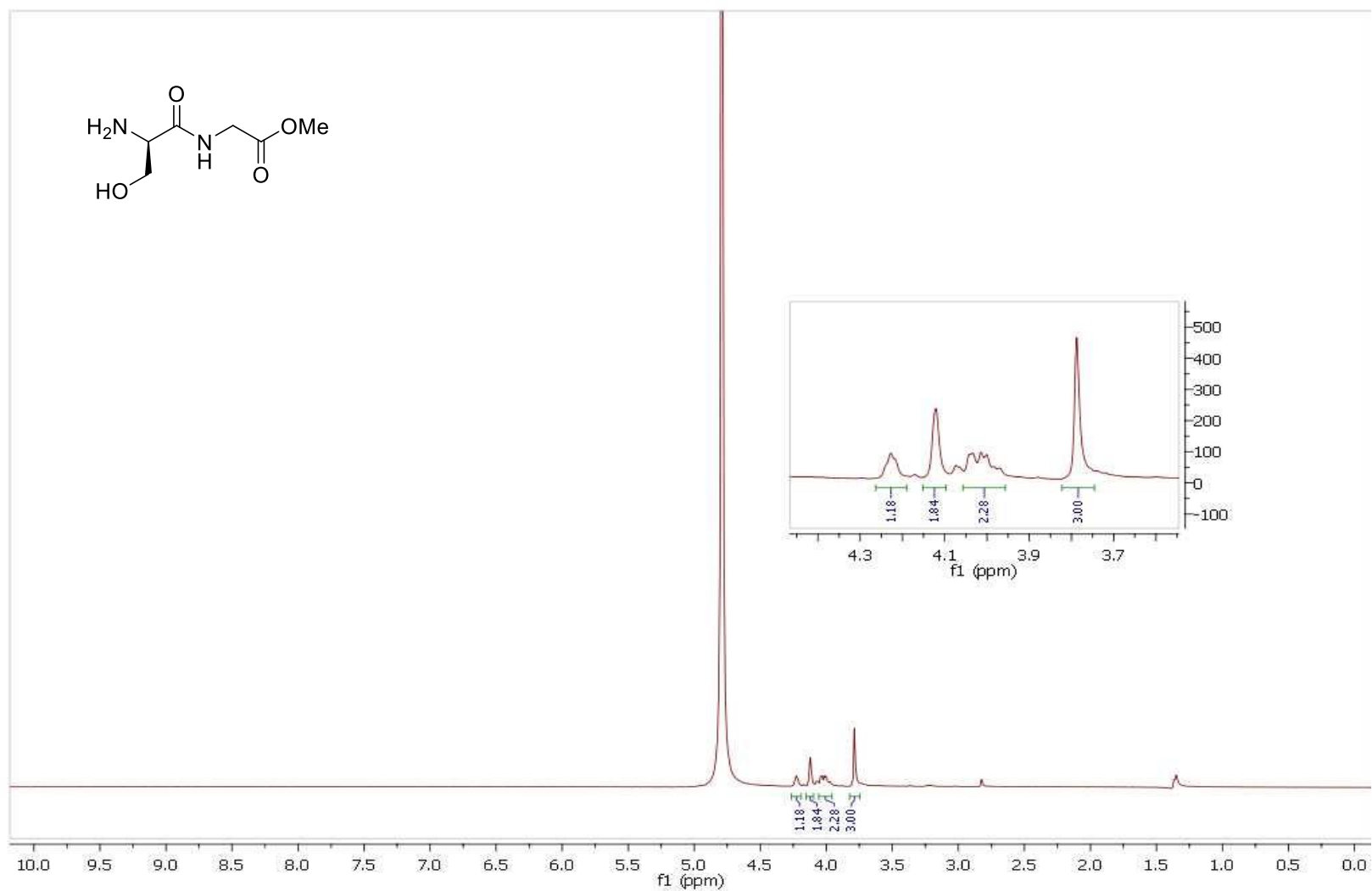
Espectro 12.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 139.



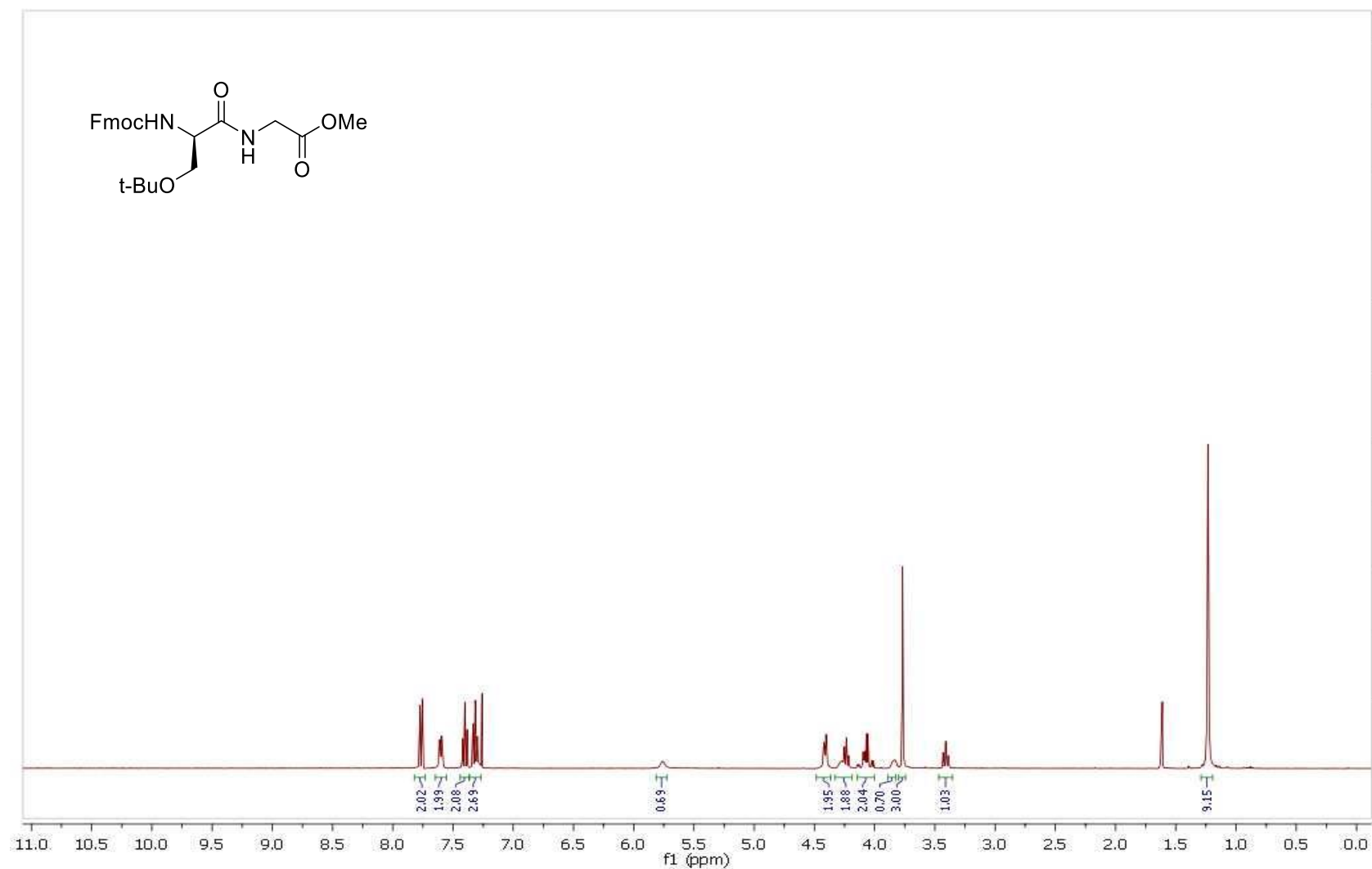
Espectro 13.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 142.



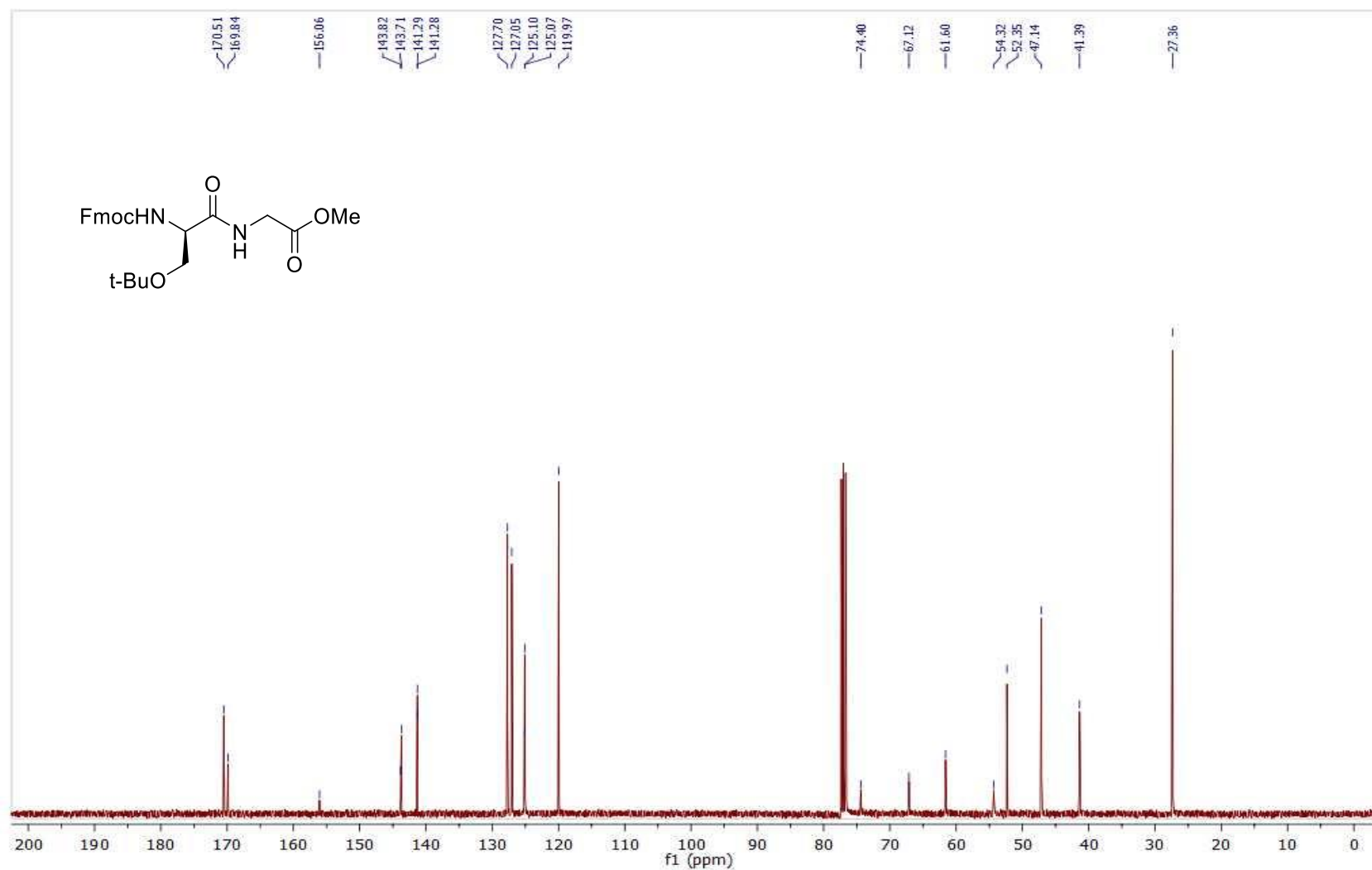
Espectro 13.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto 142.



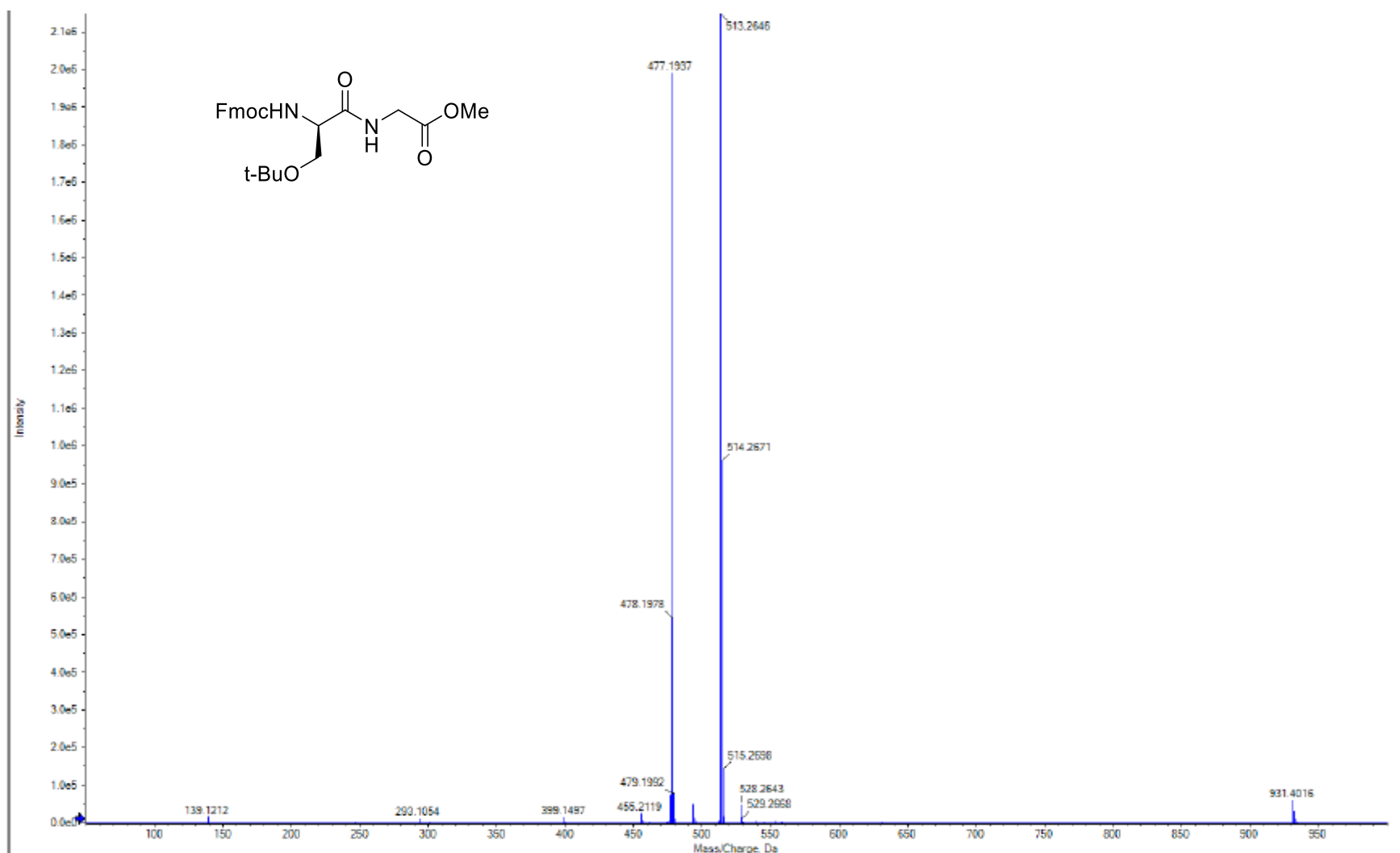
Espectro 14.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, D_2O) do composto **143**.



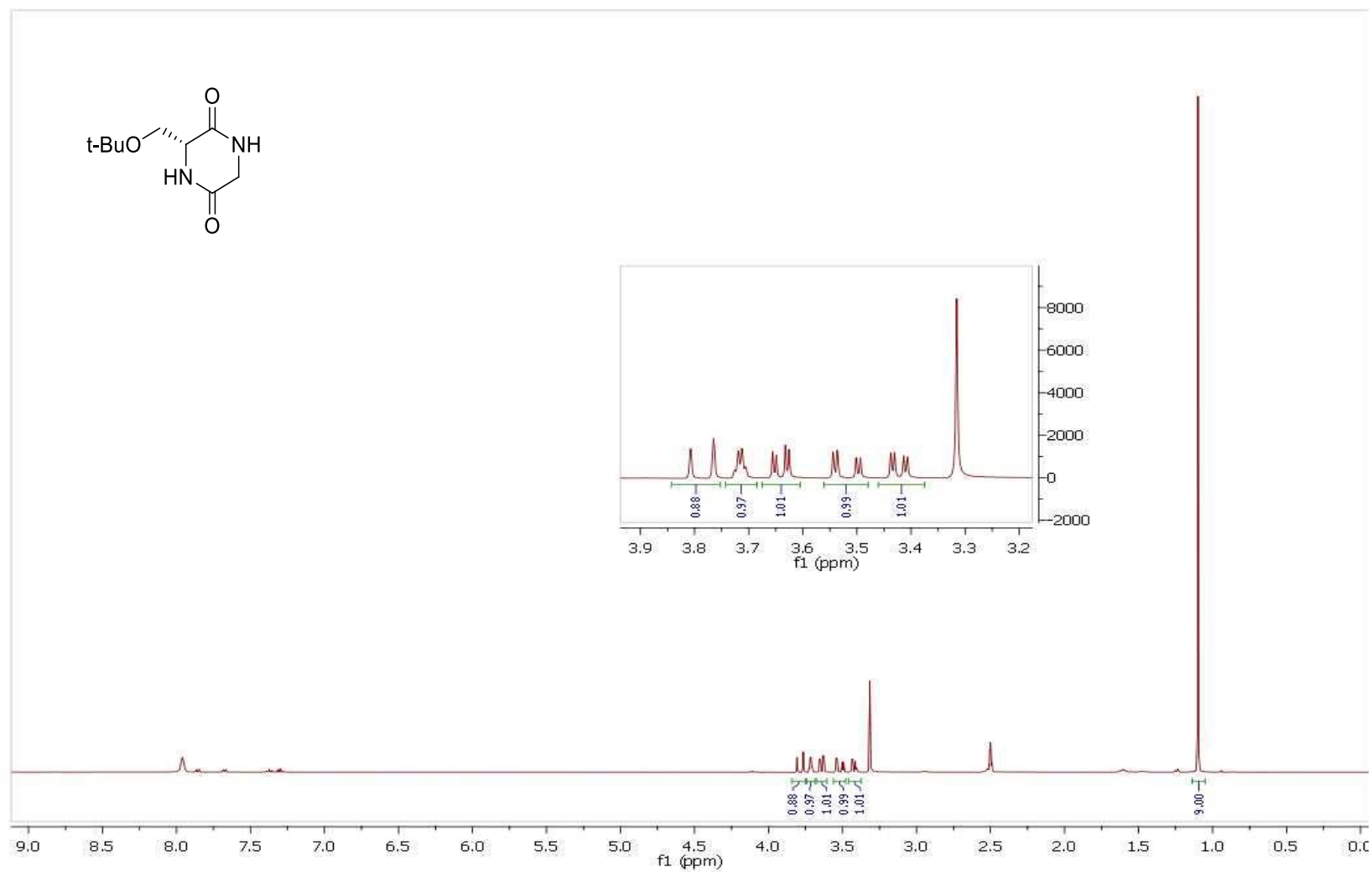
Espectro 15.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **145**.



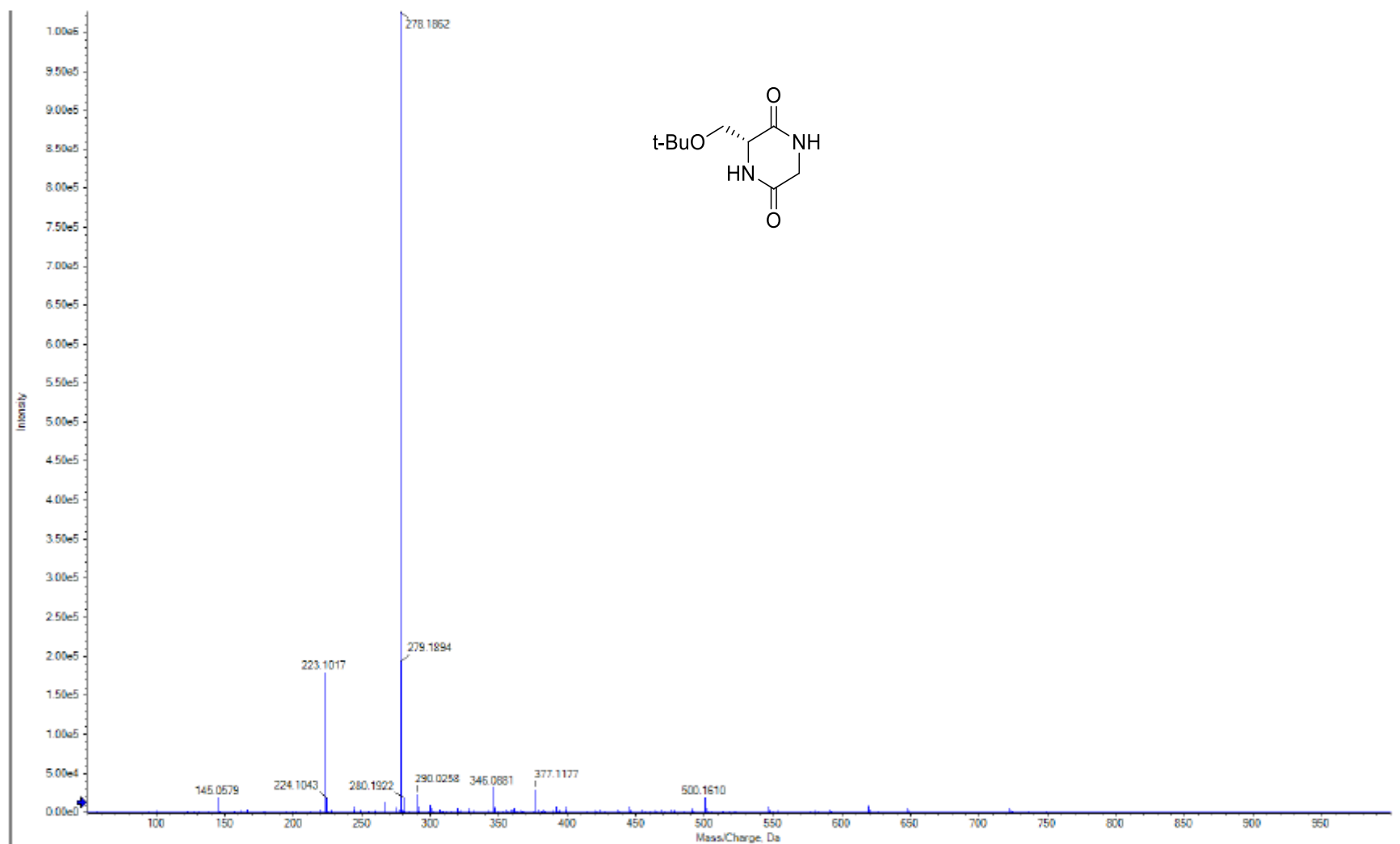
Espectro 15.2. Espectro de RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **145**.



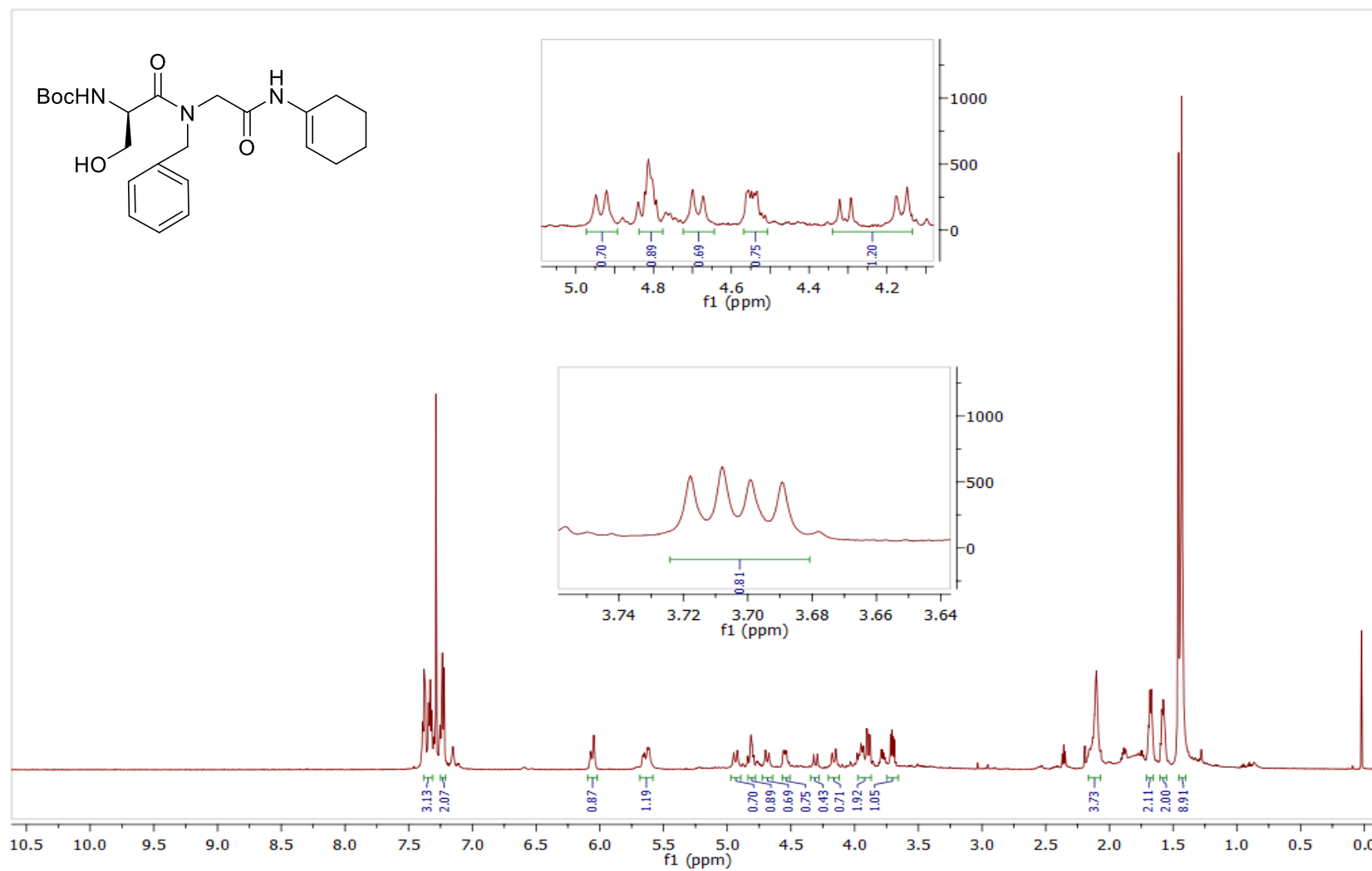
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_5H_8N_2O_2+Na^+$: 477,2002 $[M+Na]^+$; encontrado: 477,1937.



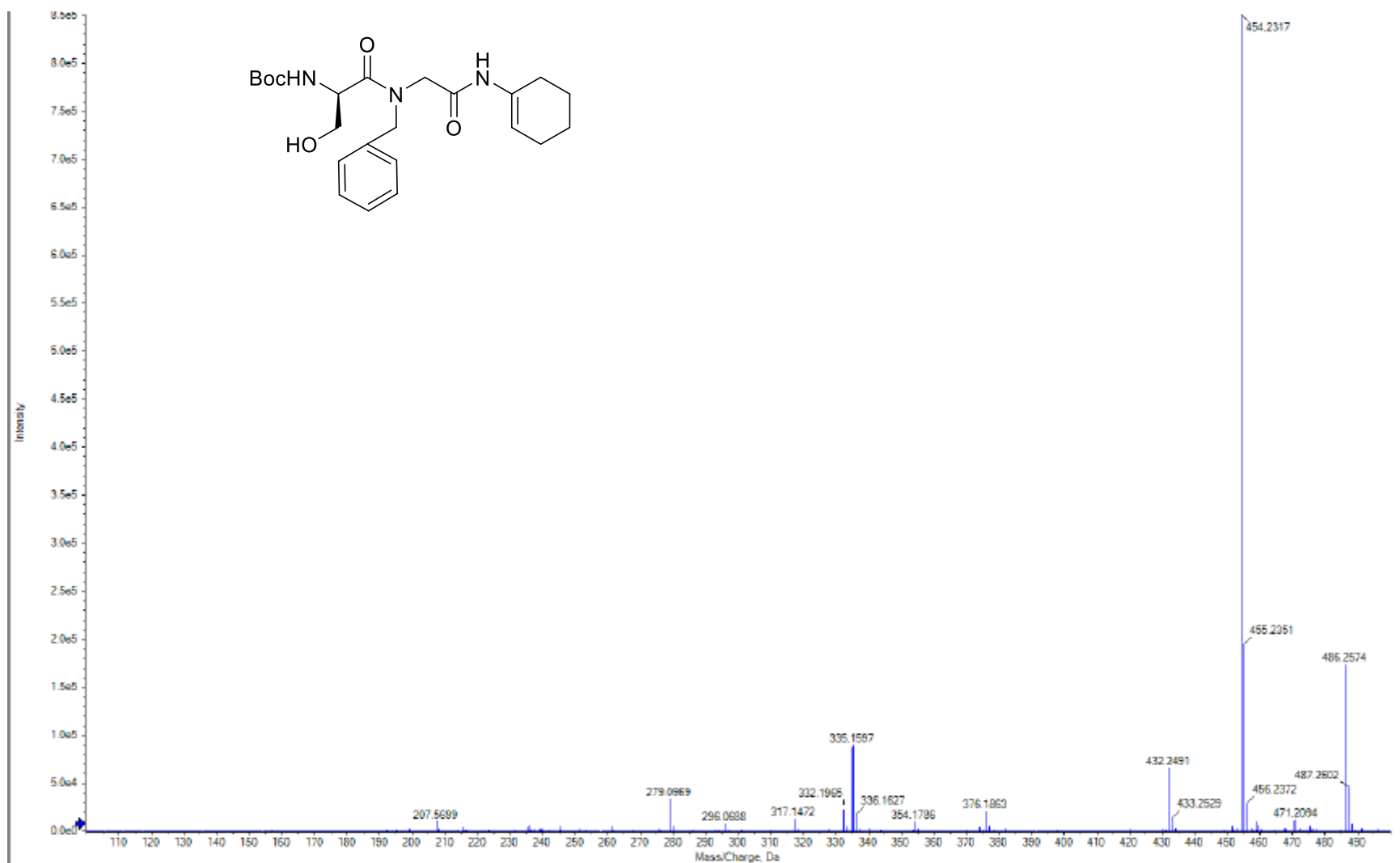
Espectro 16.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **146**.



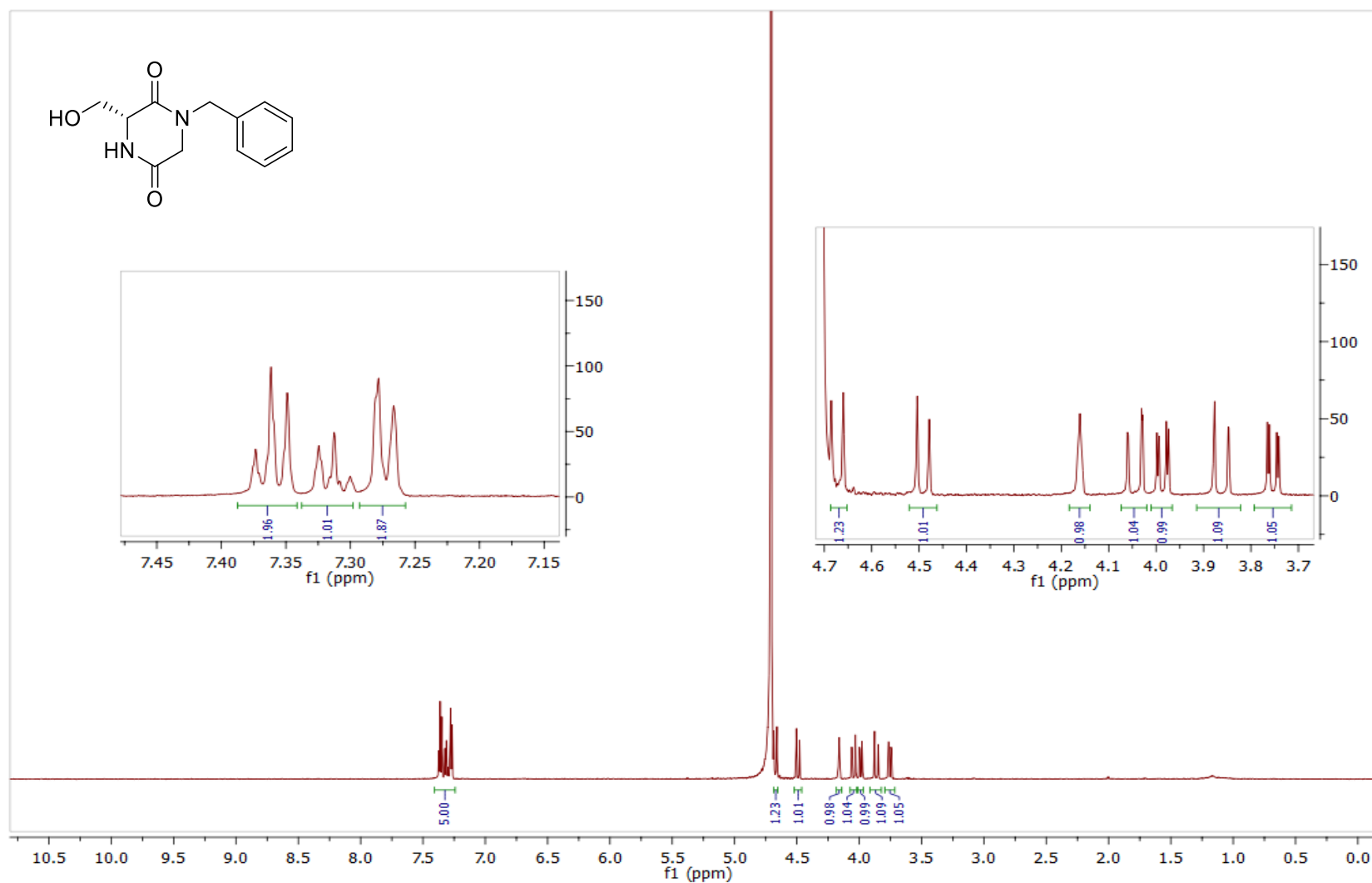
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_5H_8N_2O_2+Na^+$: 223,1017 $[M+Na]^+$; encontrado: 223,1017.



Espectro 17.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **148**.



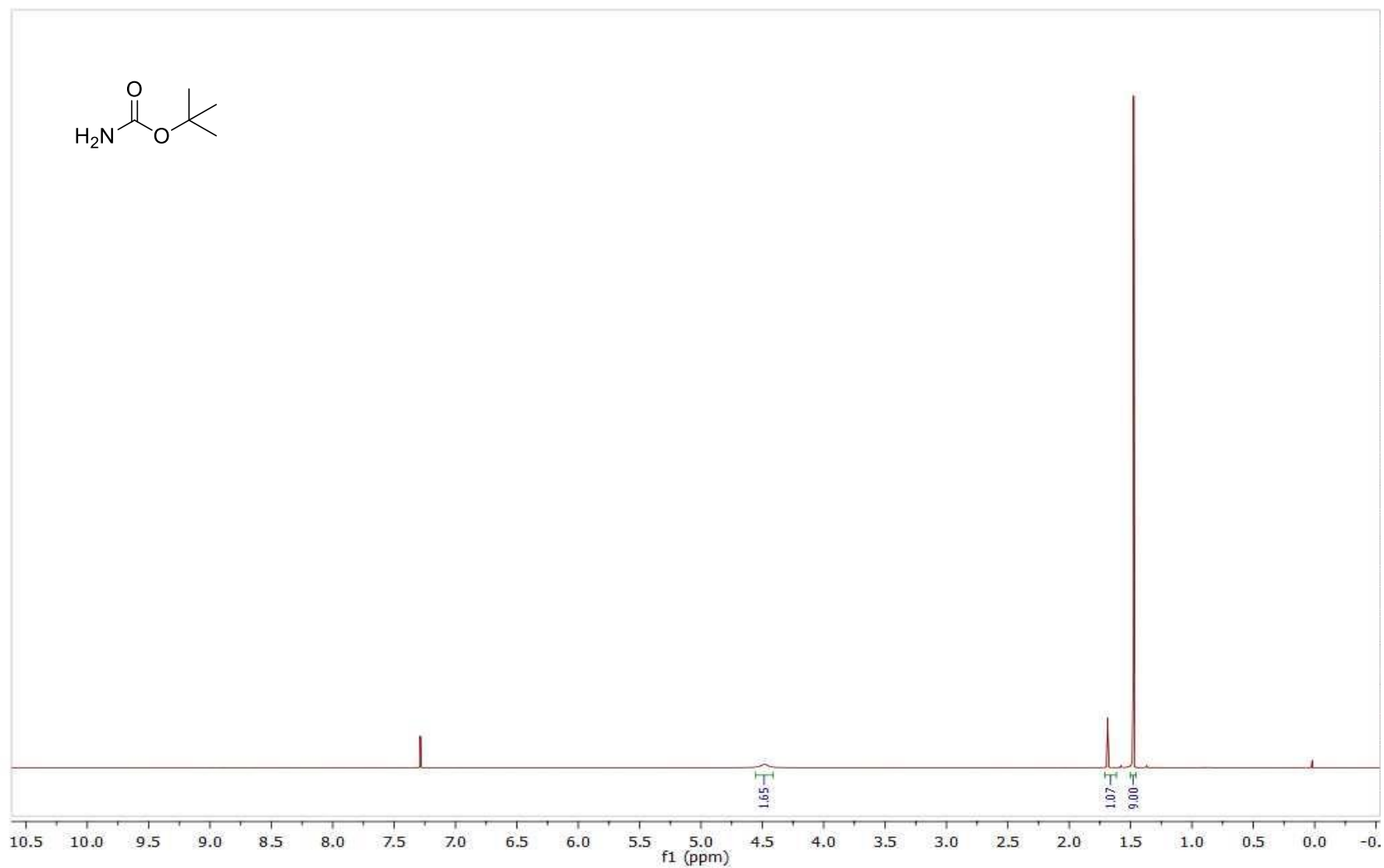
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_5+Na^+$: 454,2318; $[M+Na]^+$ encontrado: 454,2317.



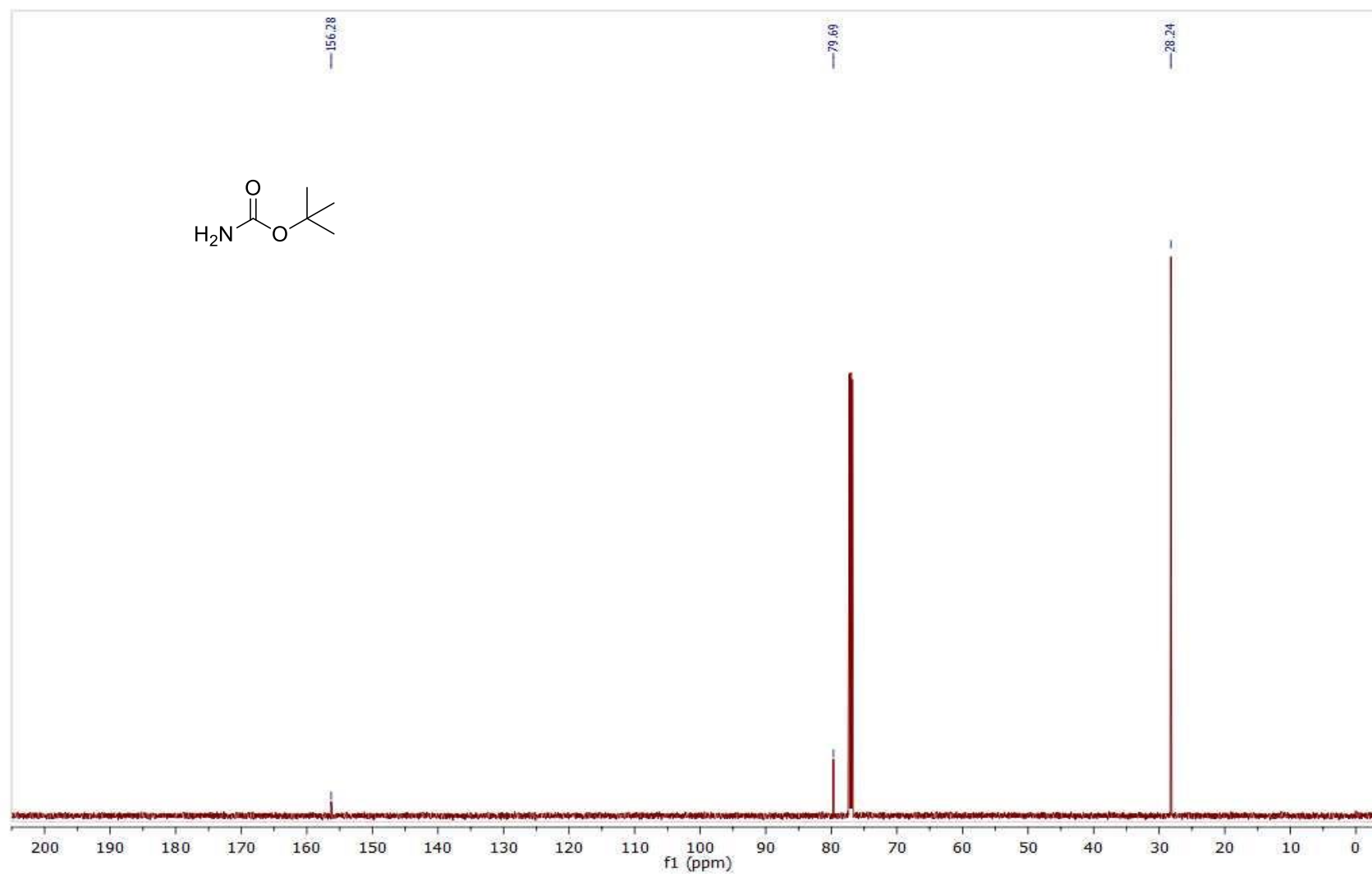
Espectro 18.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, D₂O) da (S)-1-bezil-3-hidroxi-metil-2,5-dicetopiperazina **150**.



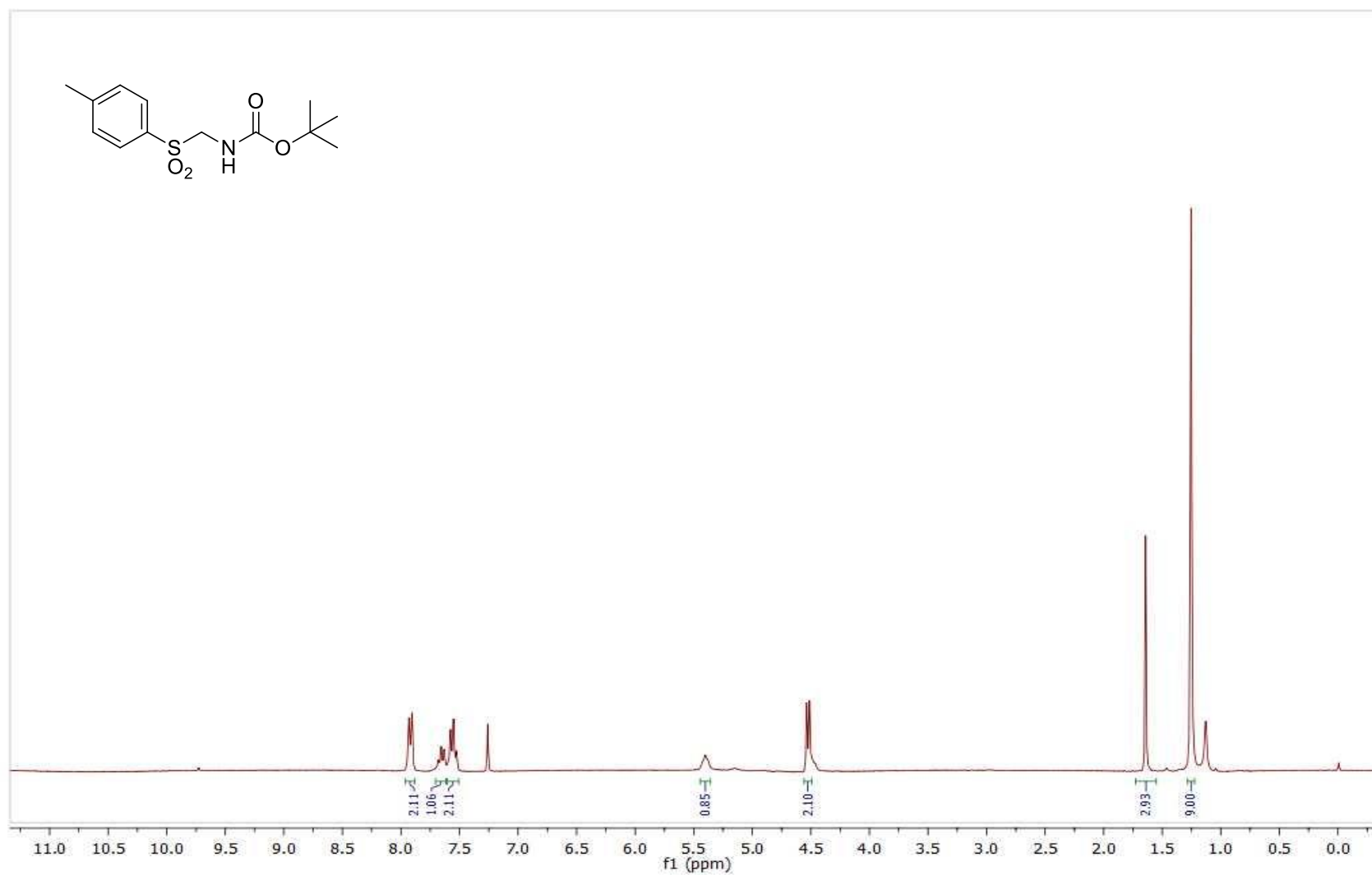
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_3+Na^+$: 257,0902; $[M+Na]^+$ encontrado: 257,0891.



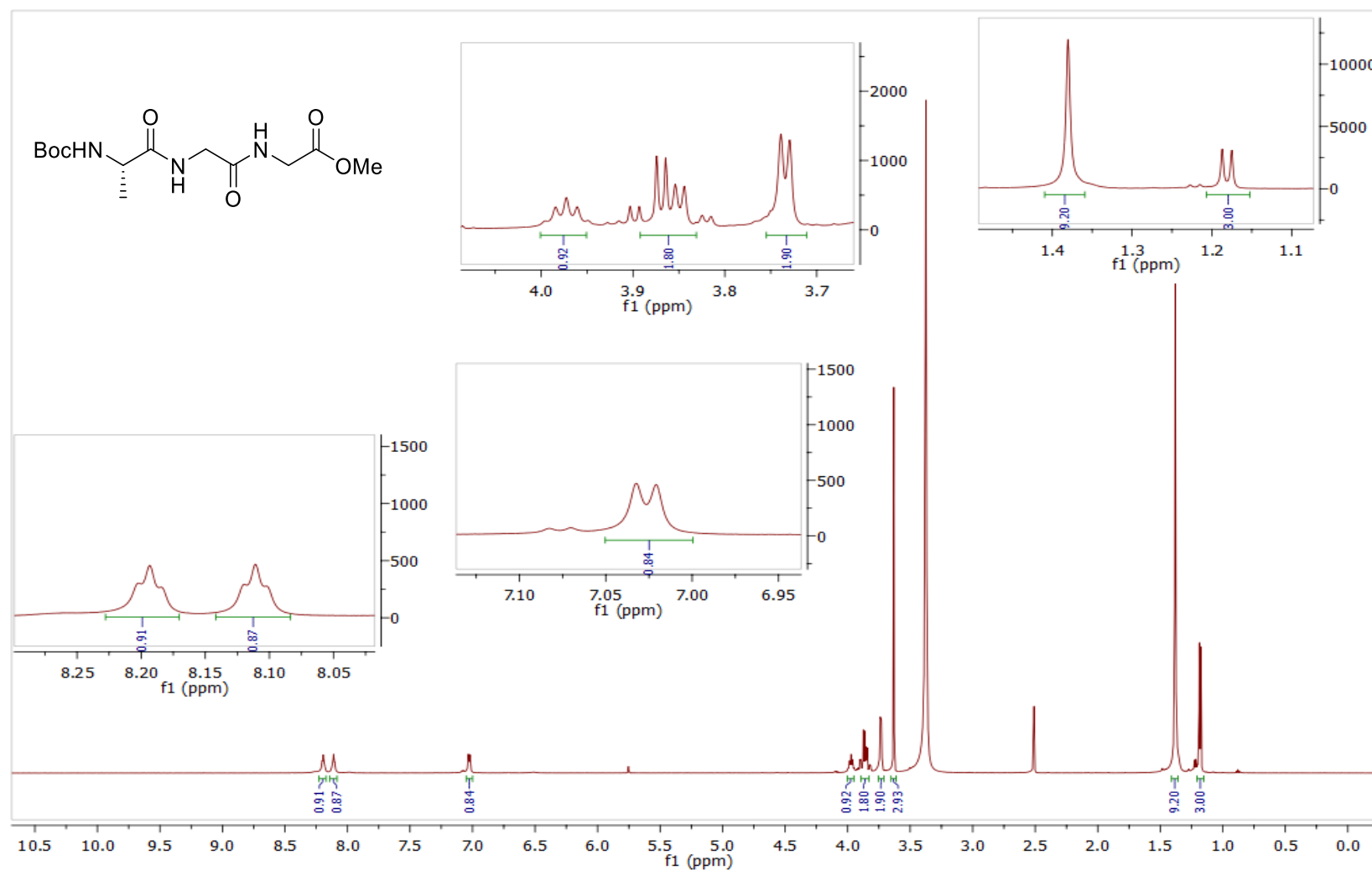
Espectro 19.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do Carbamato de *t*-butila **156**.



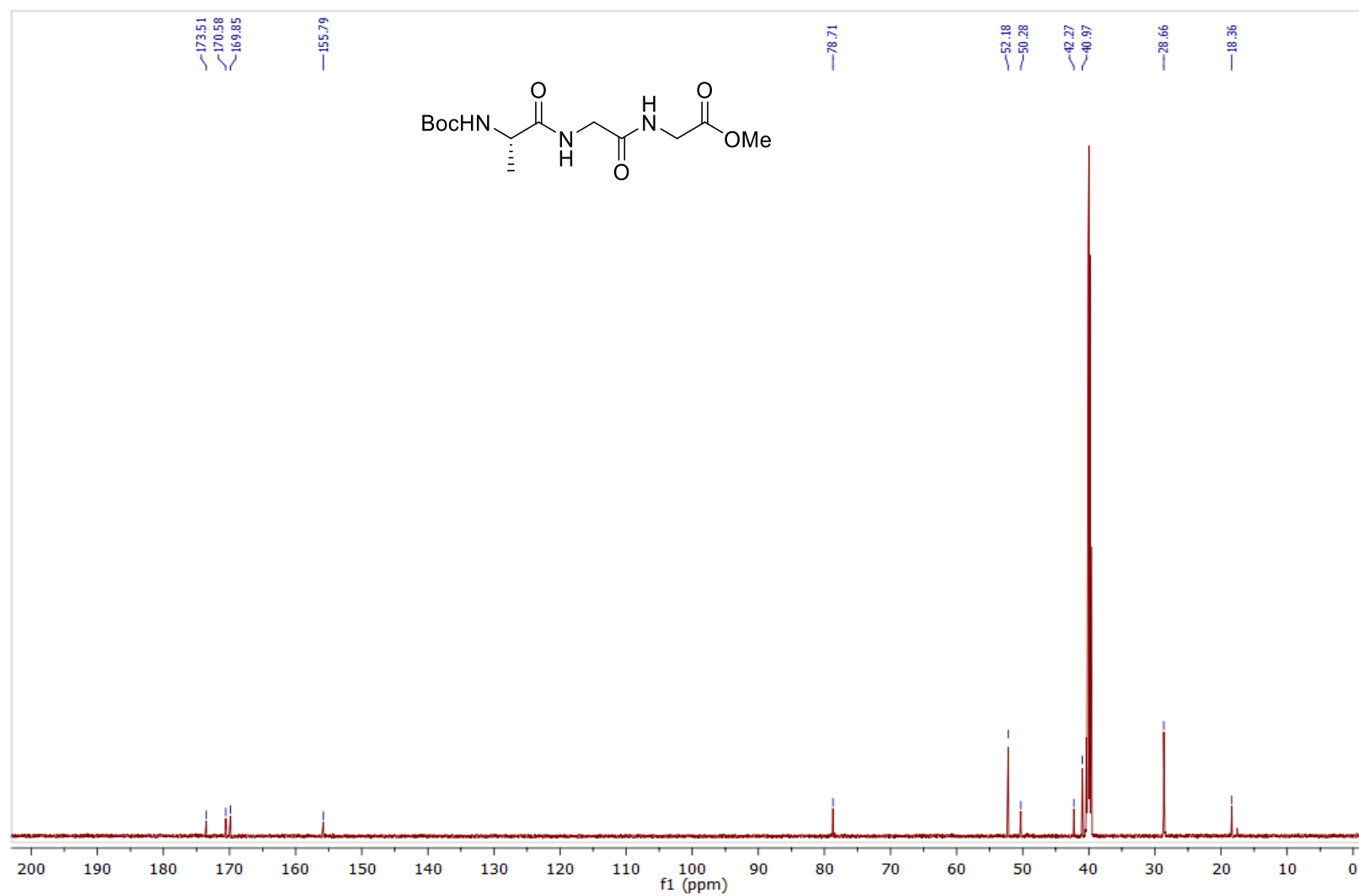
Espectro 19.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do Carbamato de *t*-butila 156.



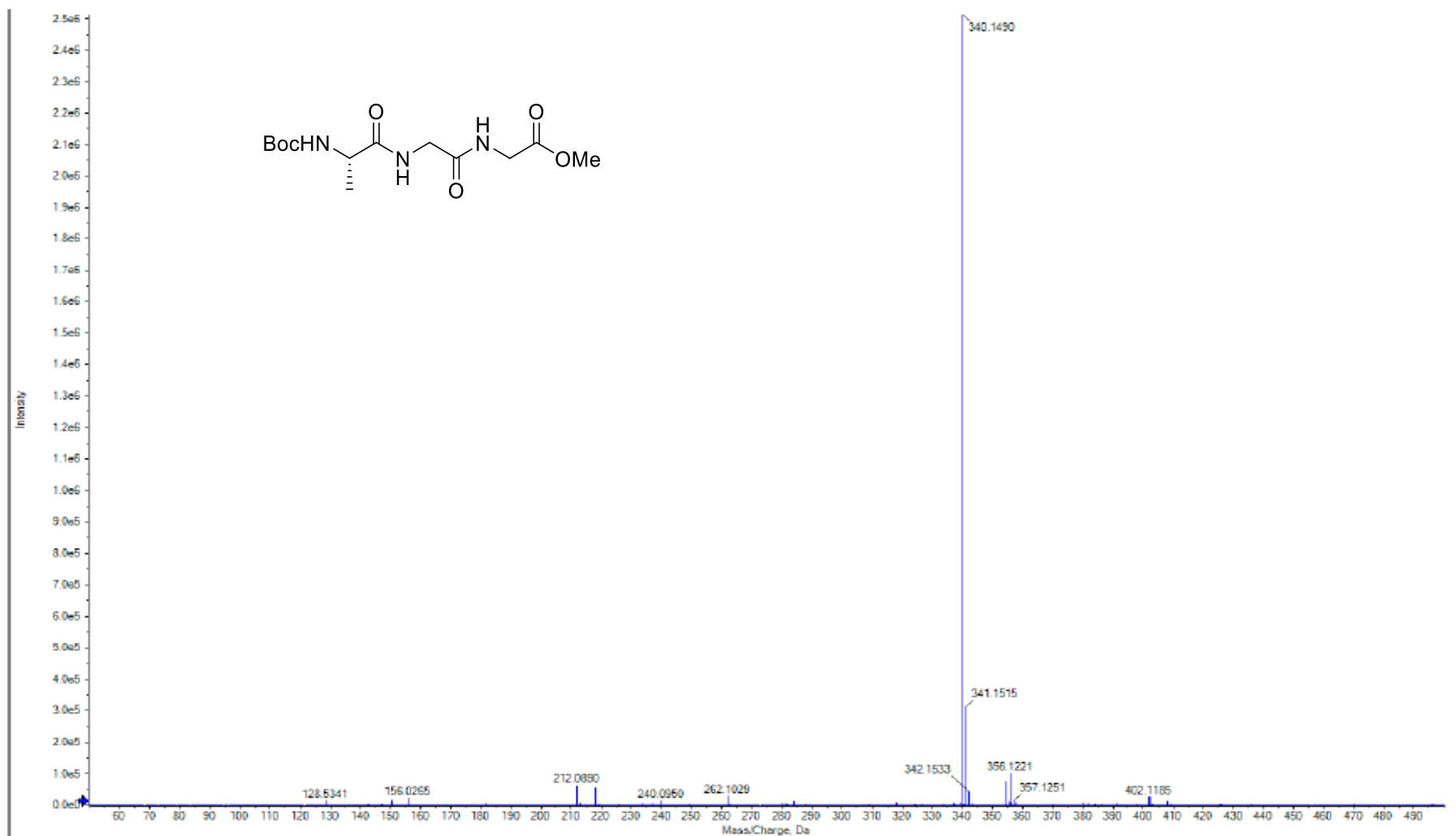
Espectro 20.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **158**.



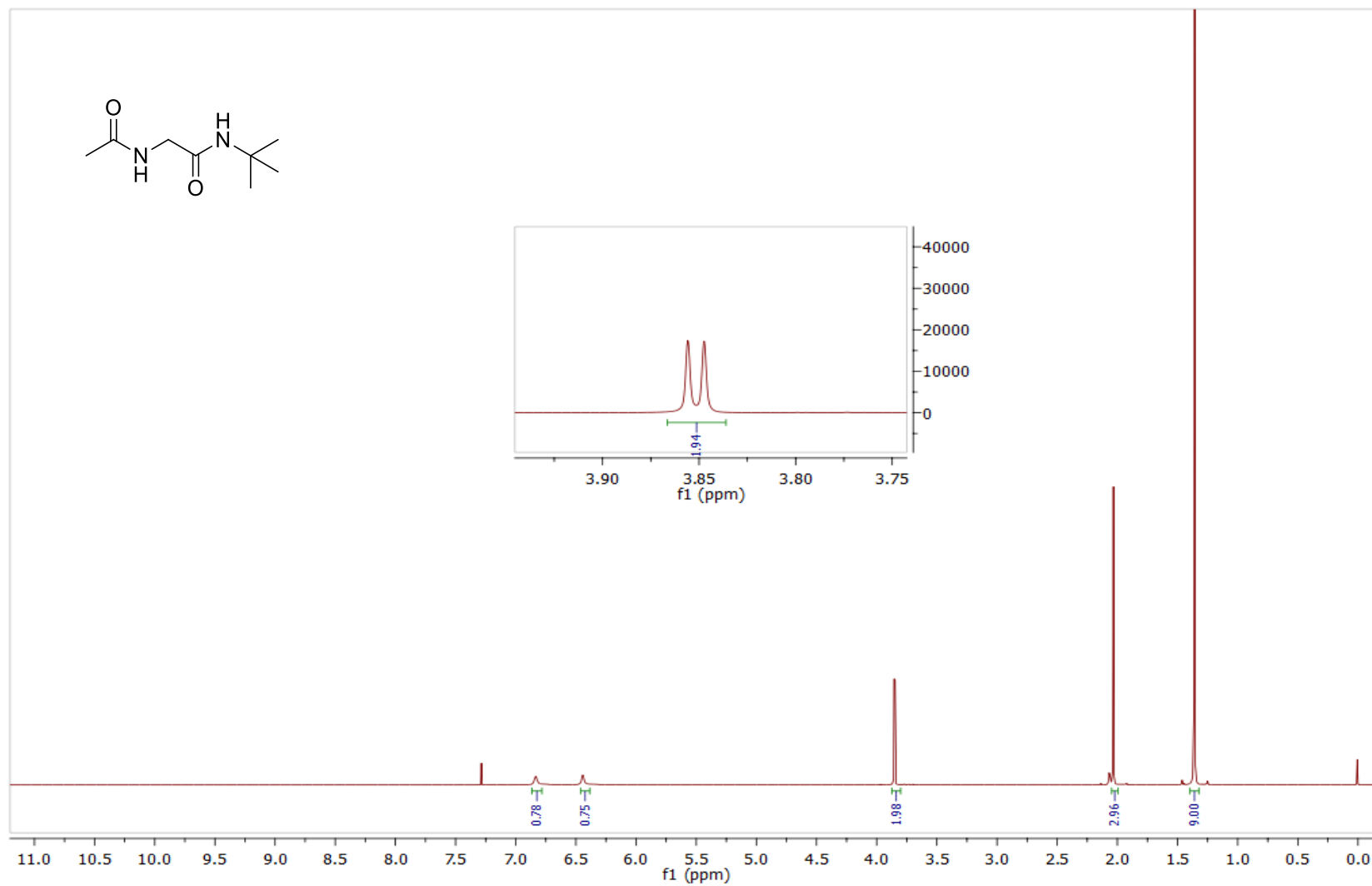
Espectro 21.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO) do composto **154**.



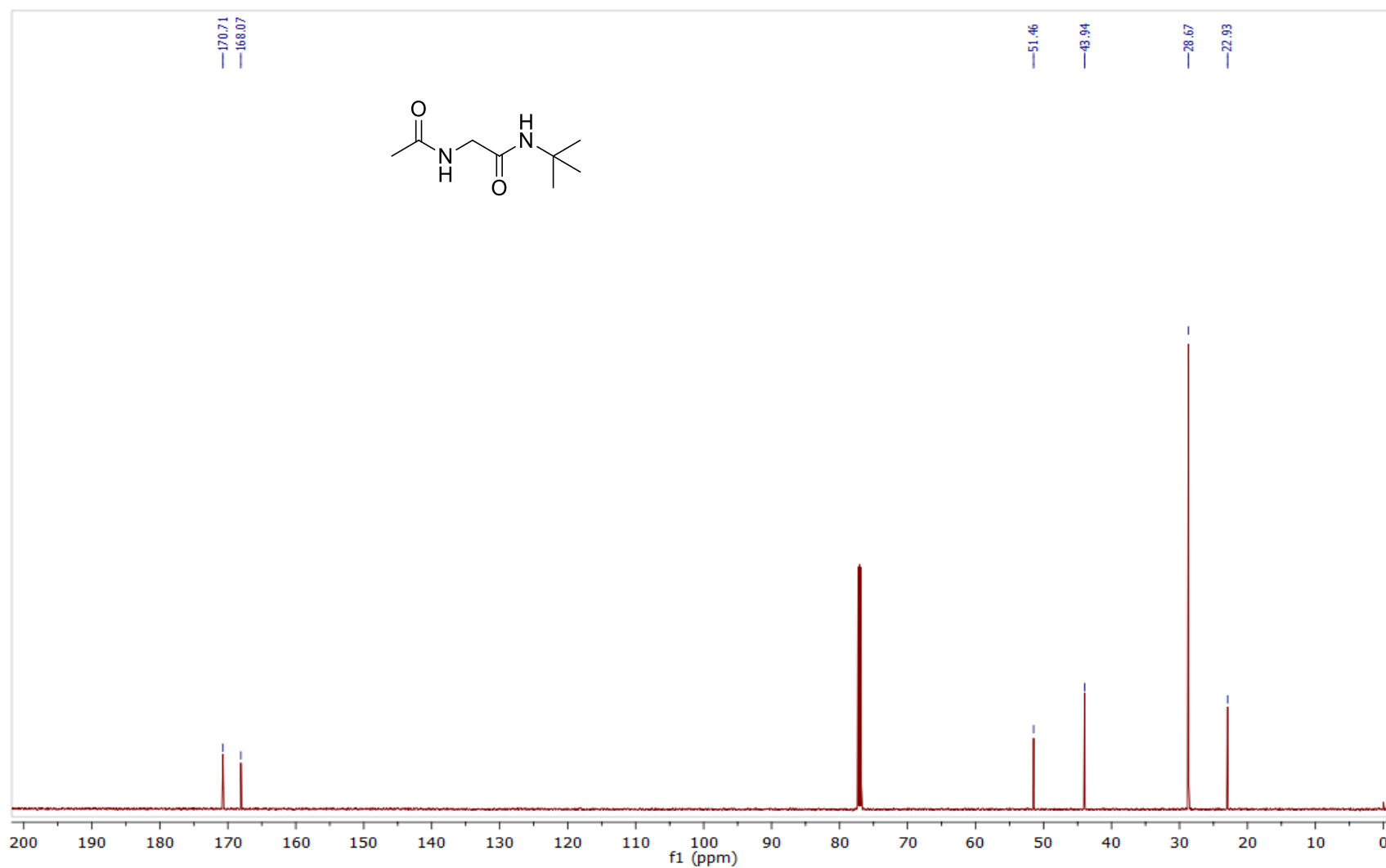
Espectro 21.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO) do composto **154**.



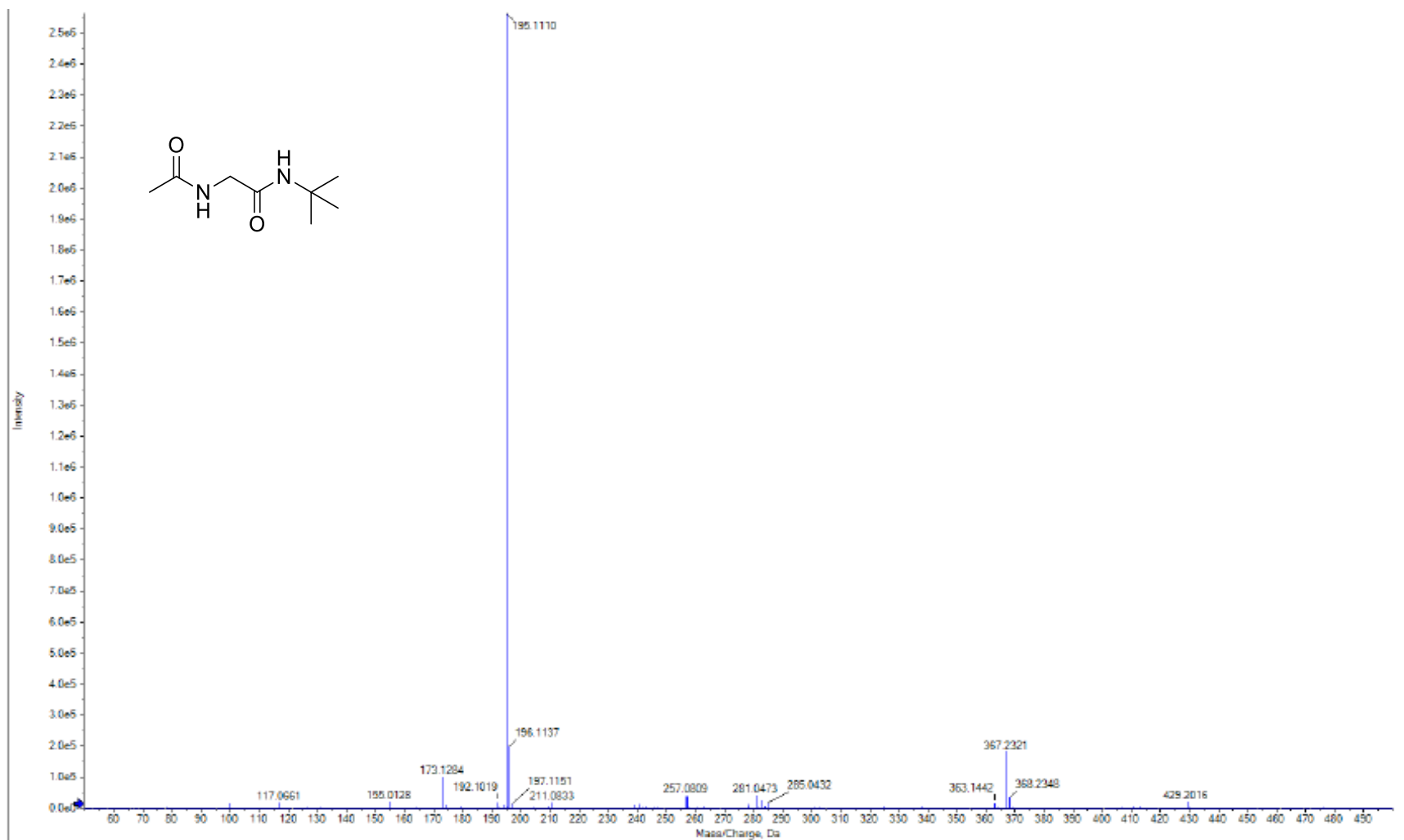
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{23}N_3O_6+Na^+$: 340,1485; $[M+Na]^+$ encontrado: 340,1490.



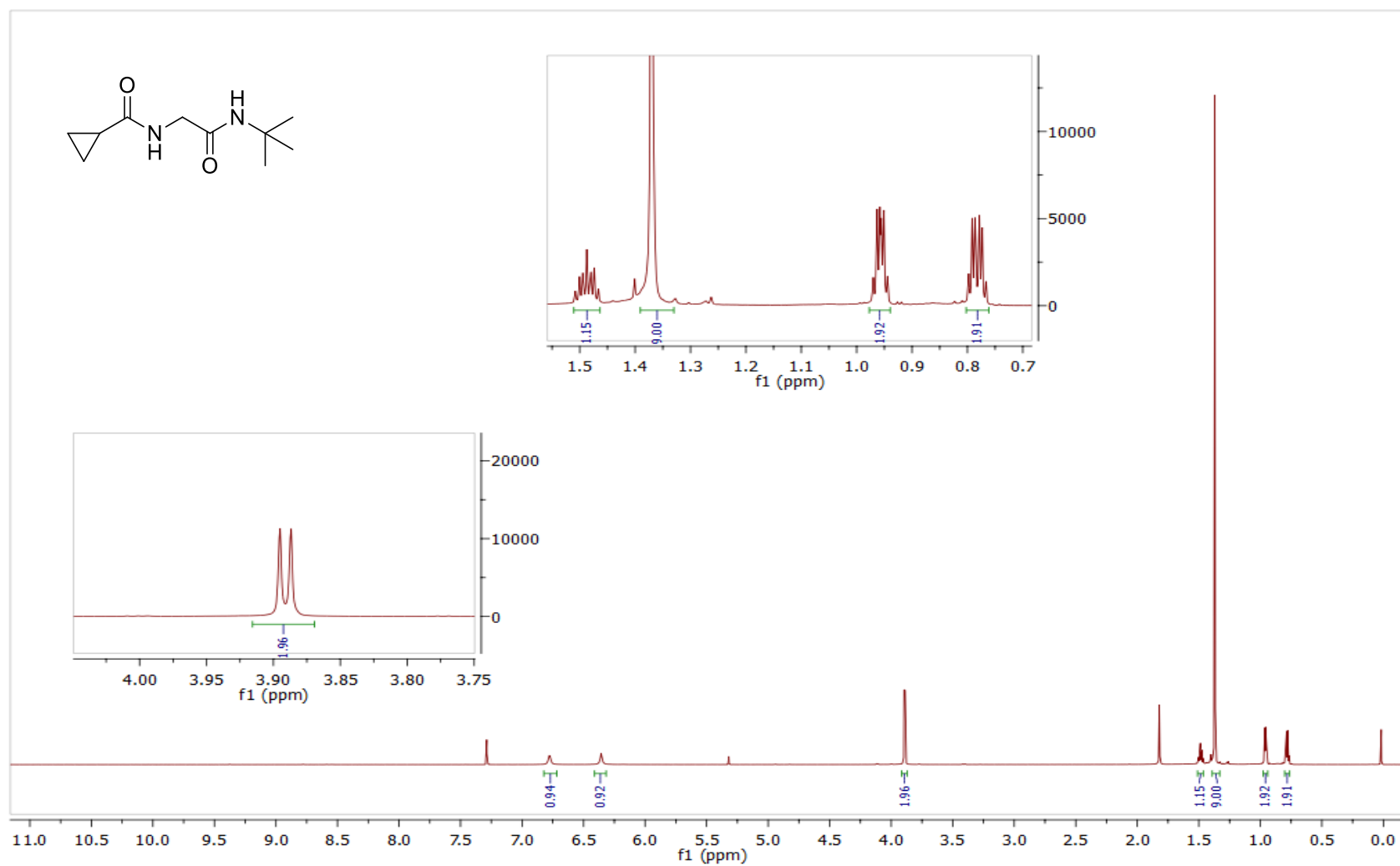
Espectro 22.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163a**.



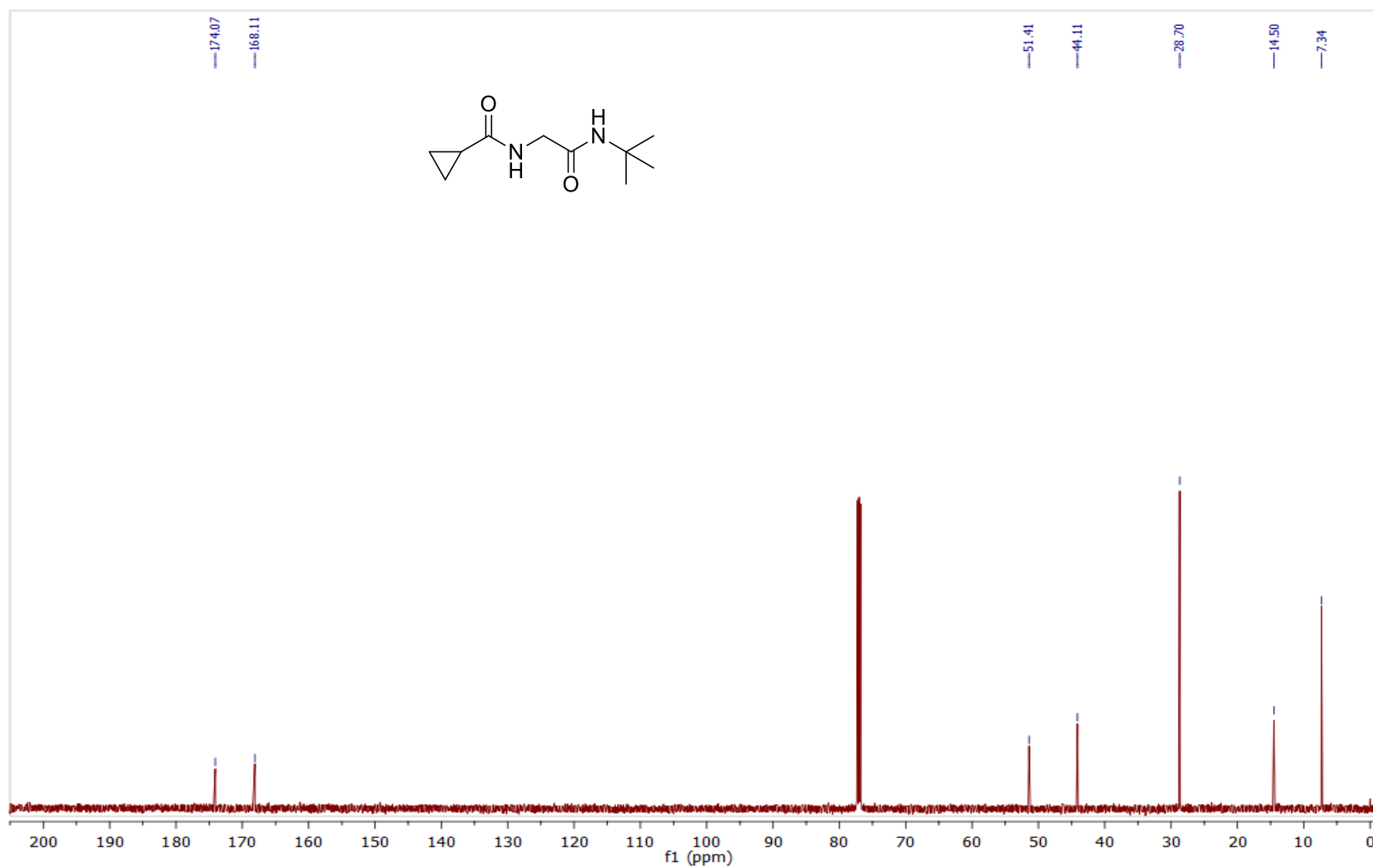
Espectro 22.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163a**.



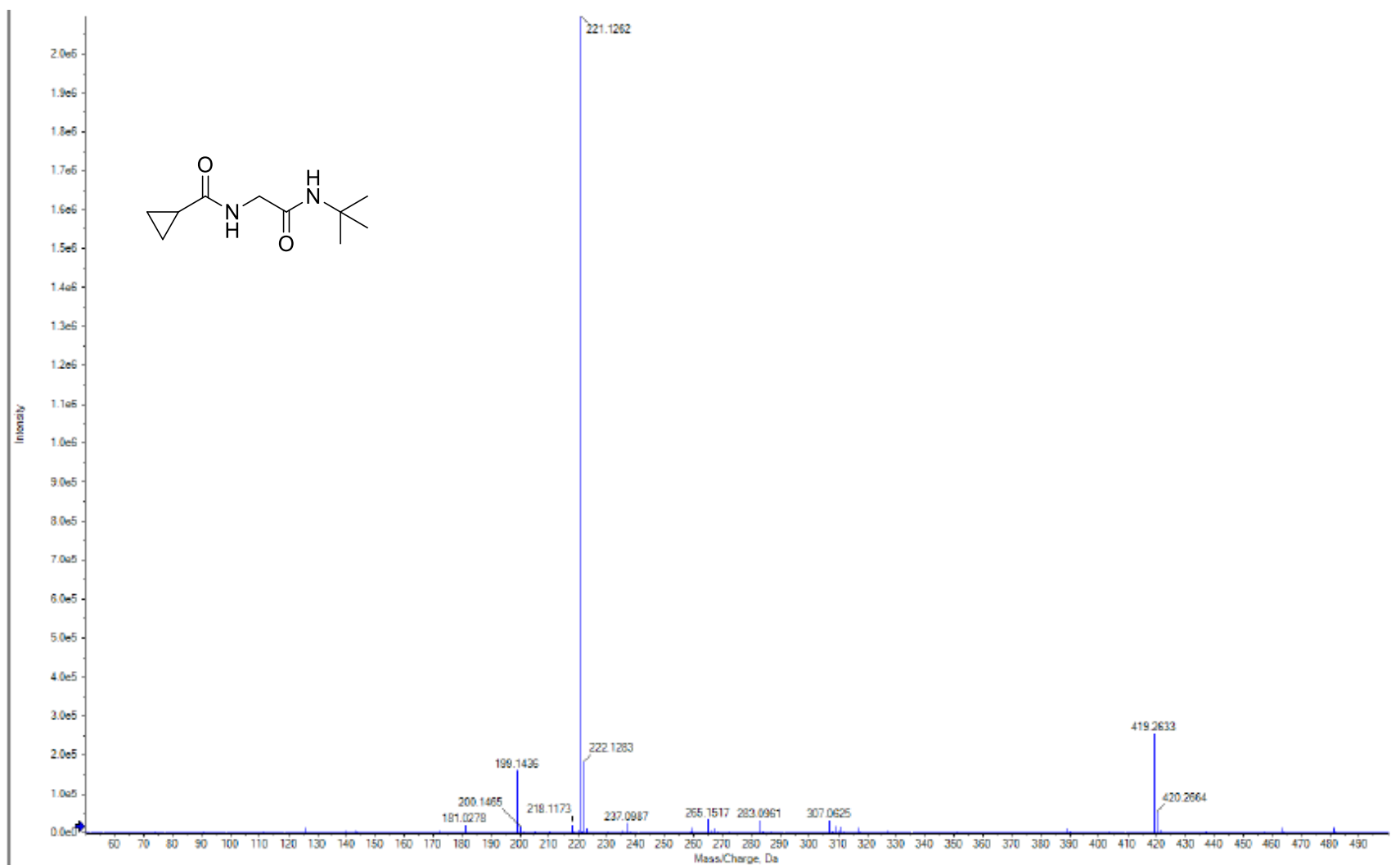
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_8H_{16}N_2O_2+Na^+$: 195,1109 $[M+Na]^+$; encontrado: 195,1110.



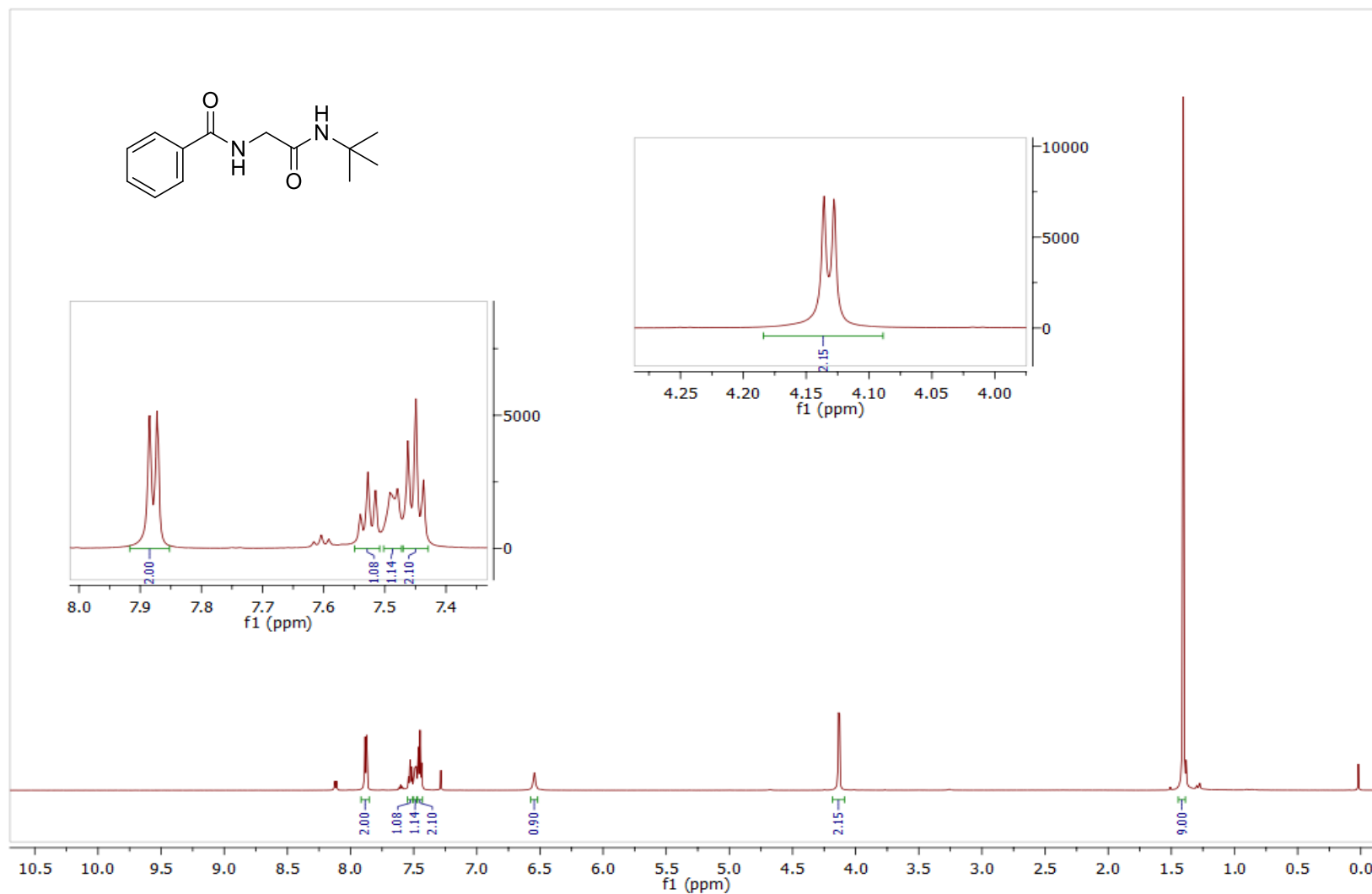
Espectro 23.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163b**.



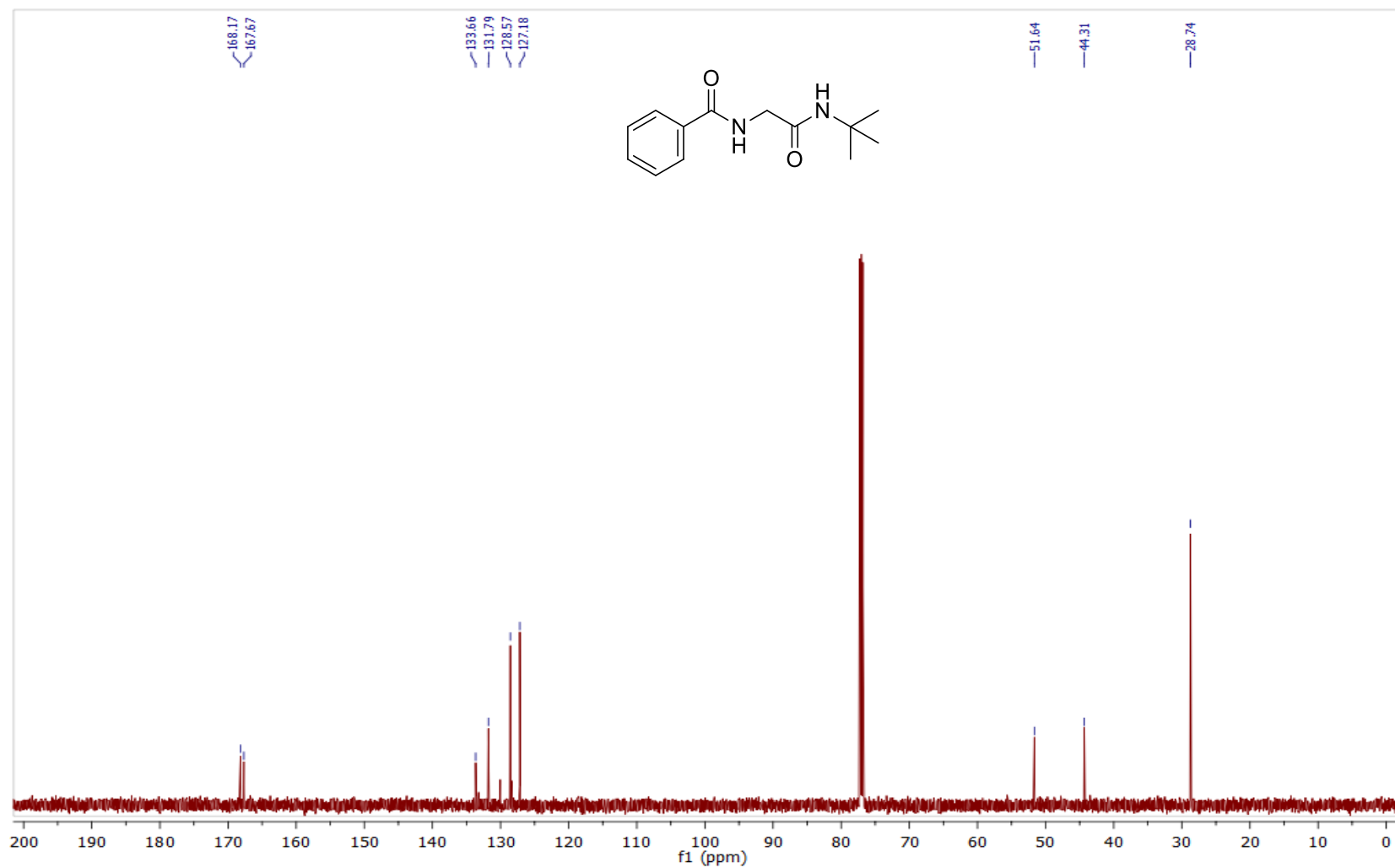
Espectro 23.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163b**.



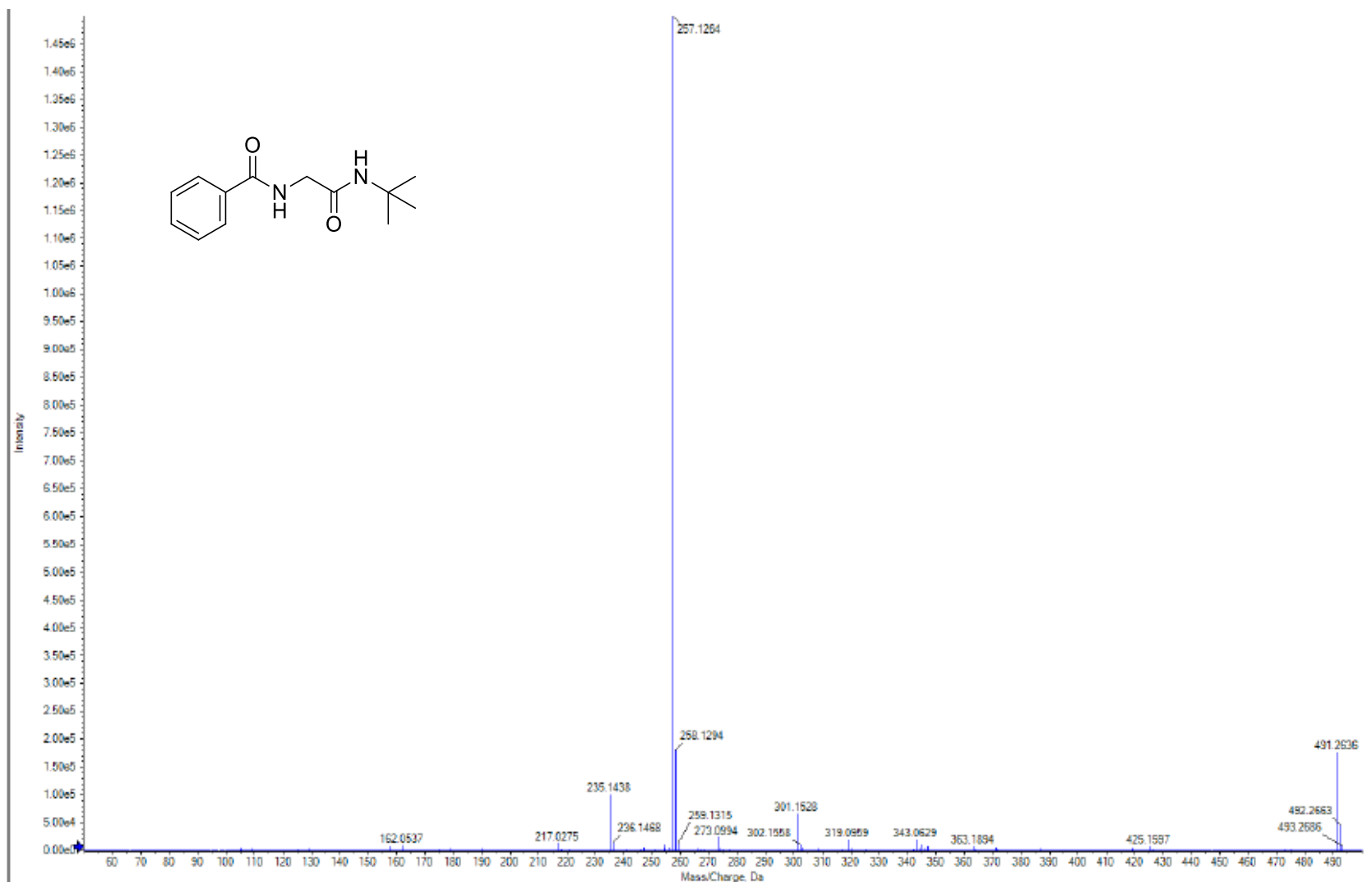
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{18}N_2O_2+Na^+$: 221,1266 $[M+Na]^+$; encontrado: 221,1262.



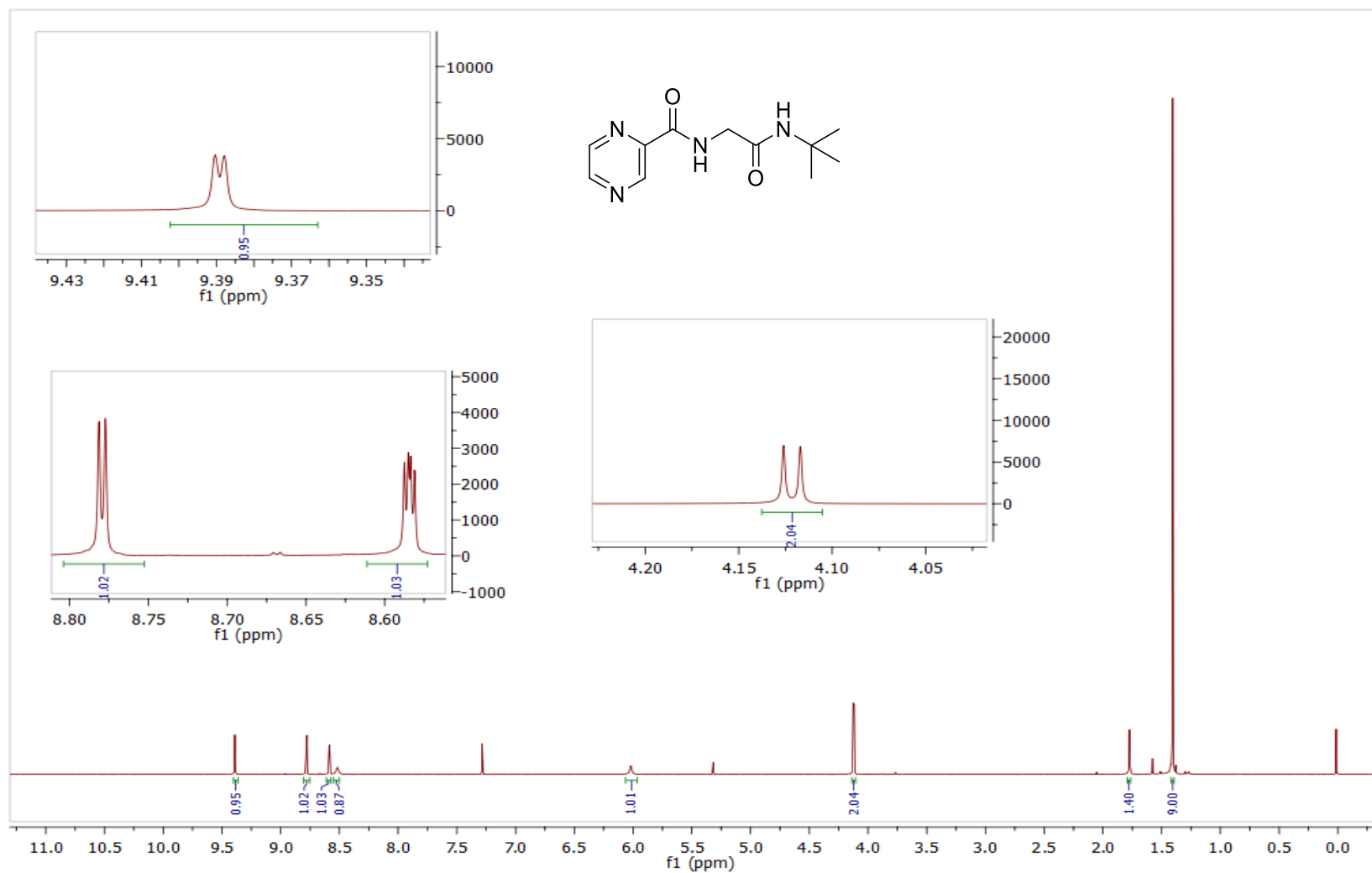
Espectro 24.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163c**.



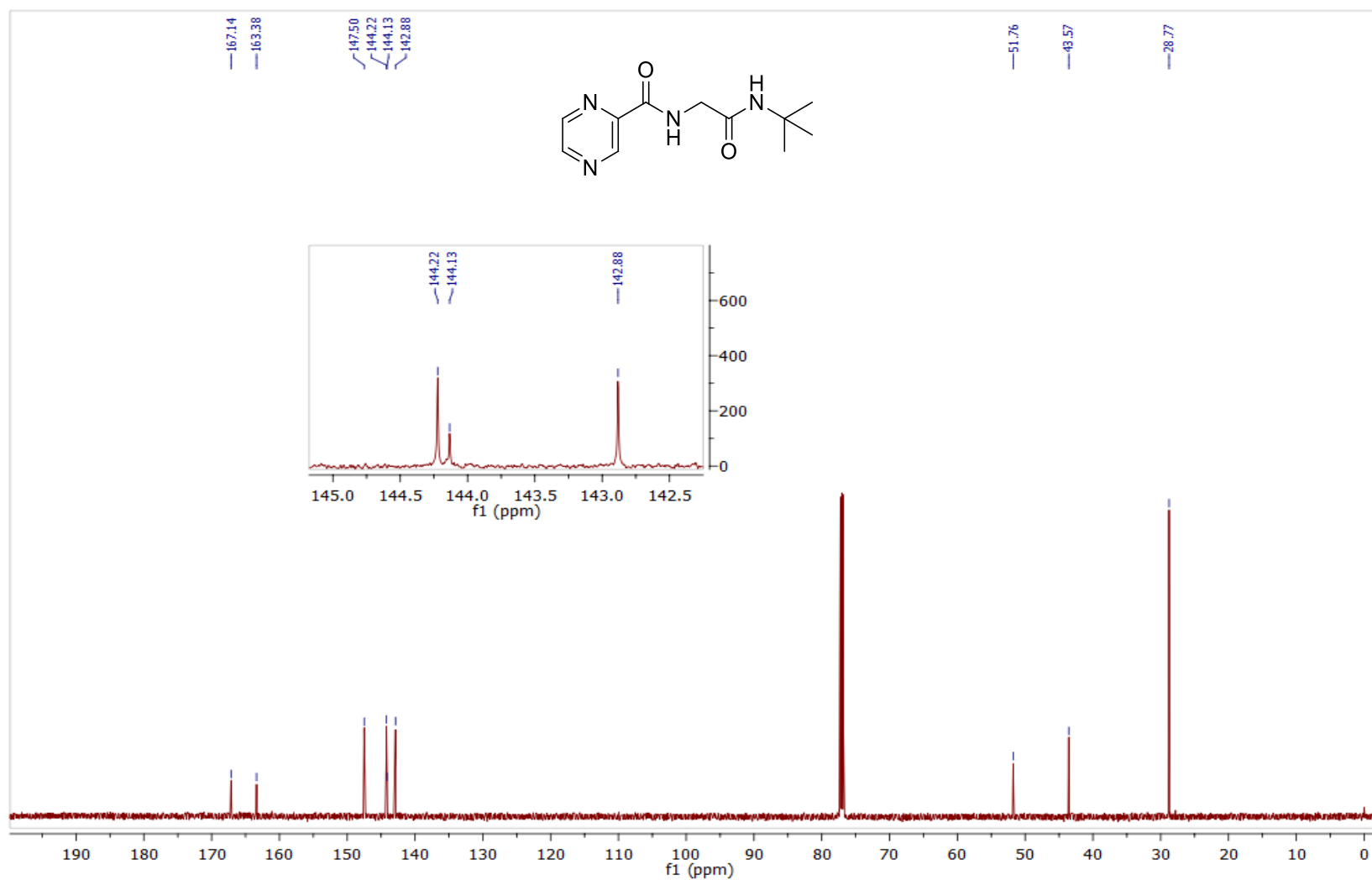
Espectro 24.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163c**.



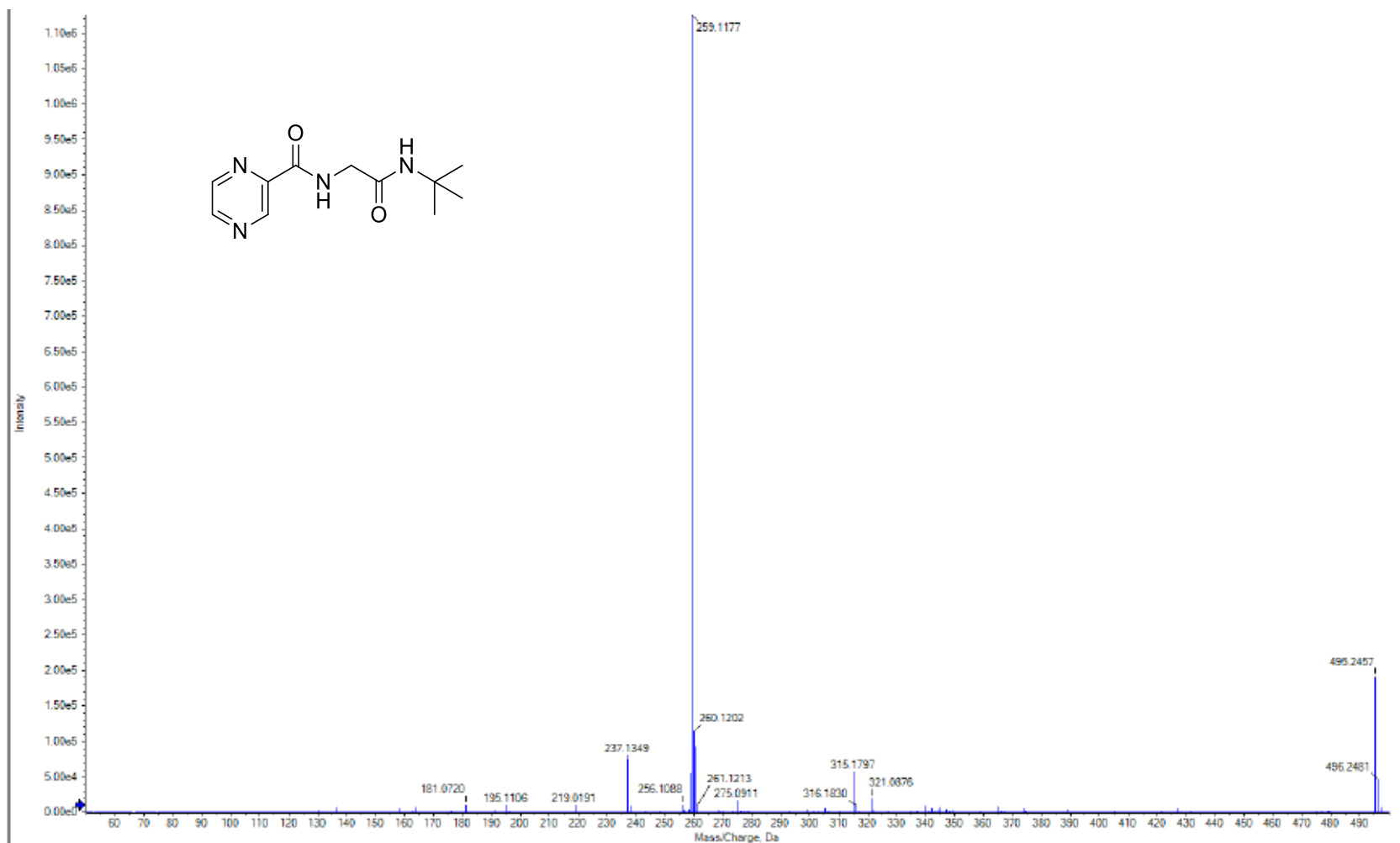
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2+Na^+$: 257,1266 $[M+Na]^+$; encontrado: 257,1264.



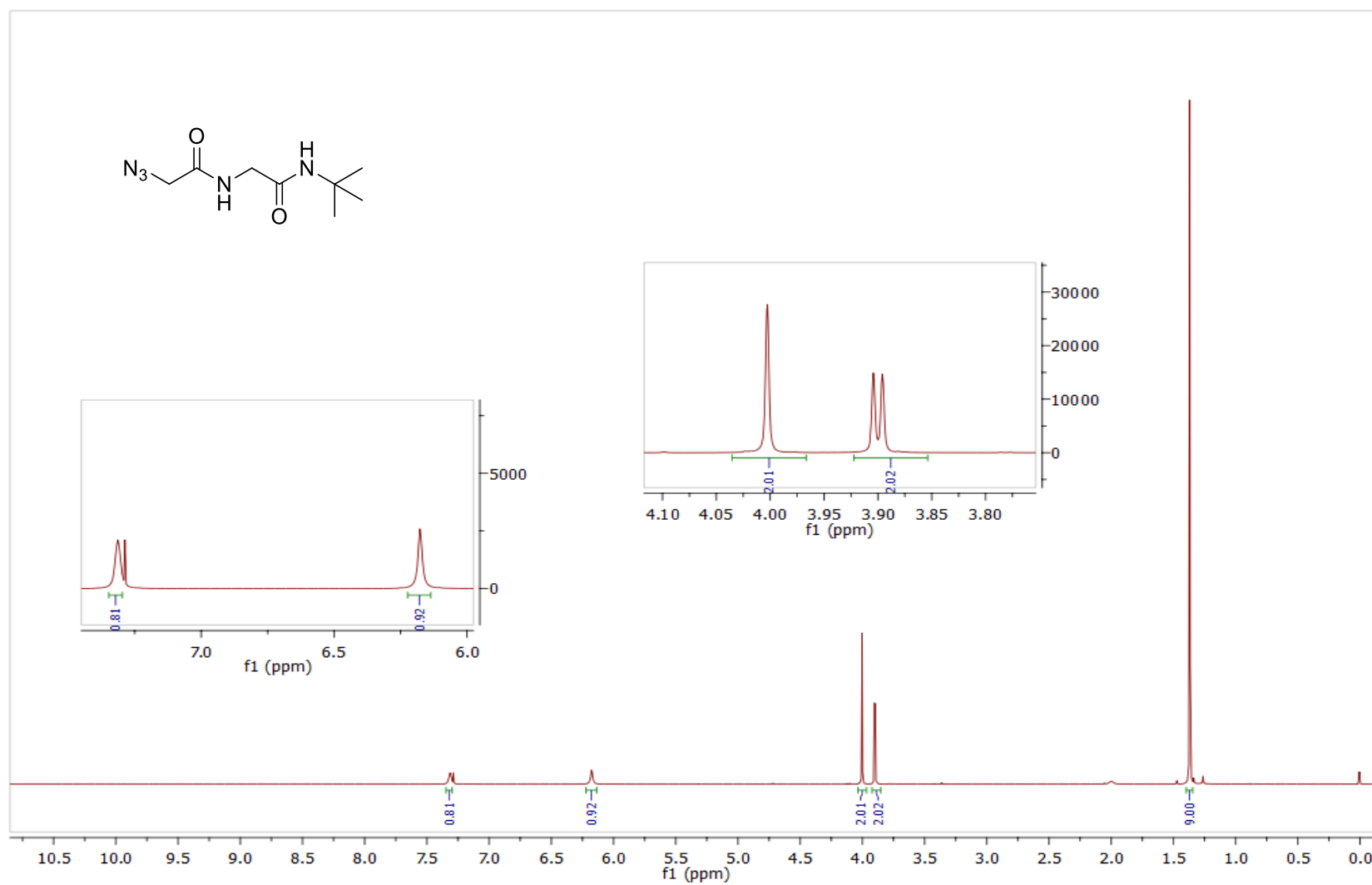
Espectro 25.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163d**.



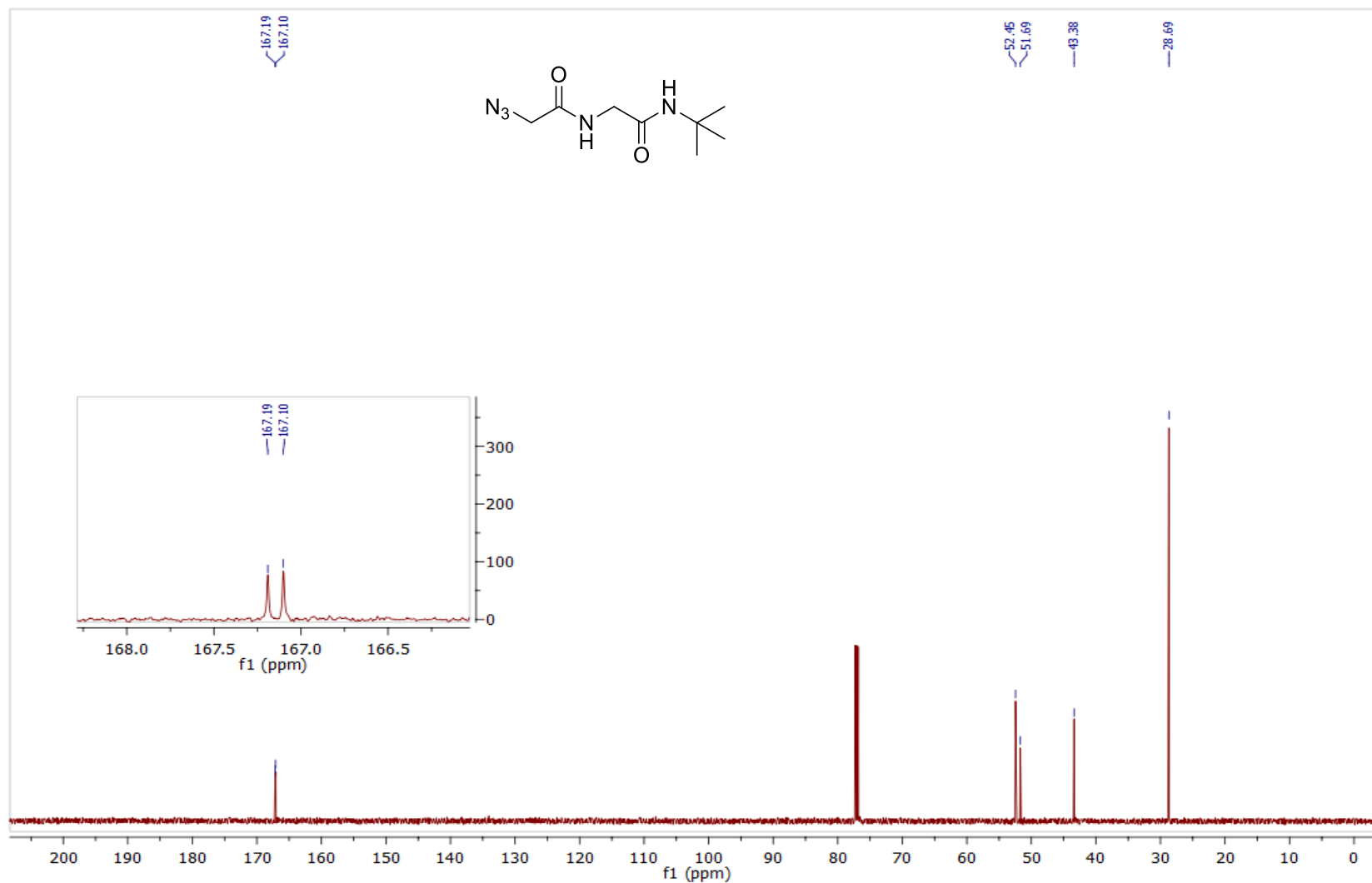
Espectro 25.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163d**.



EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{11}H_{16}N_4O_2+Na^+$: 259,1171 $[M+Na]^+$; encontrado: 259,1177.



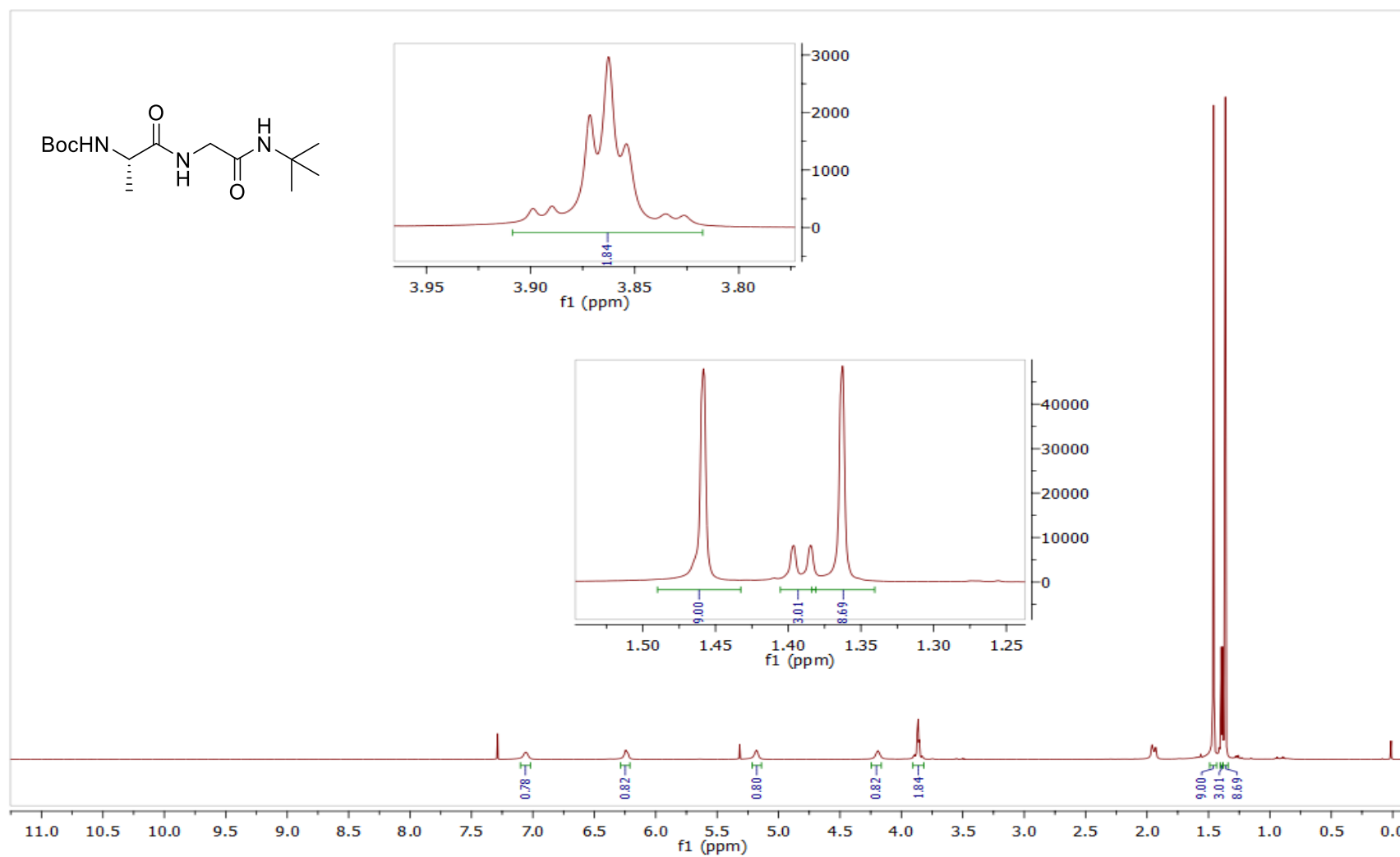
Espectro 26.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163e**.



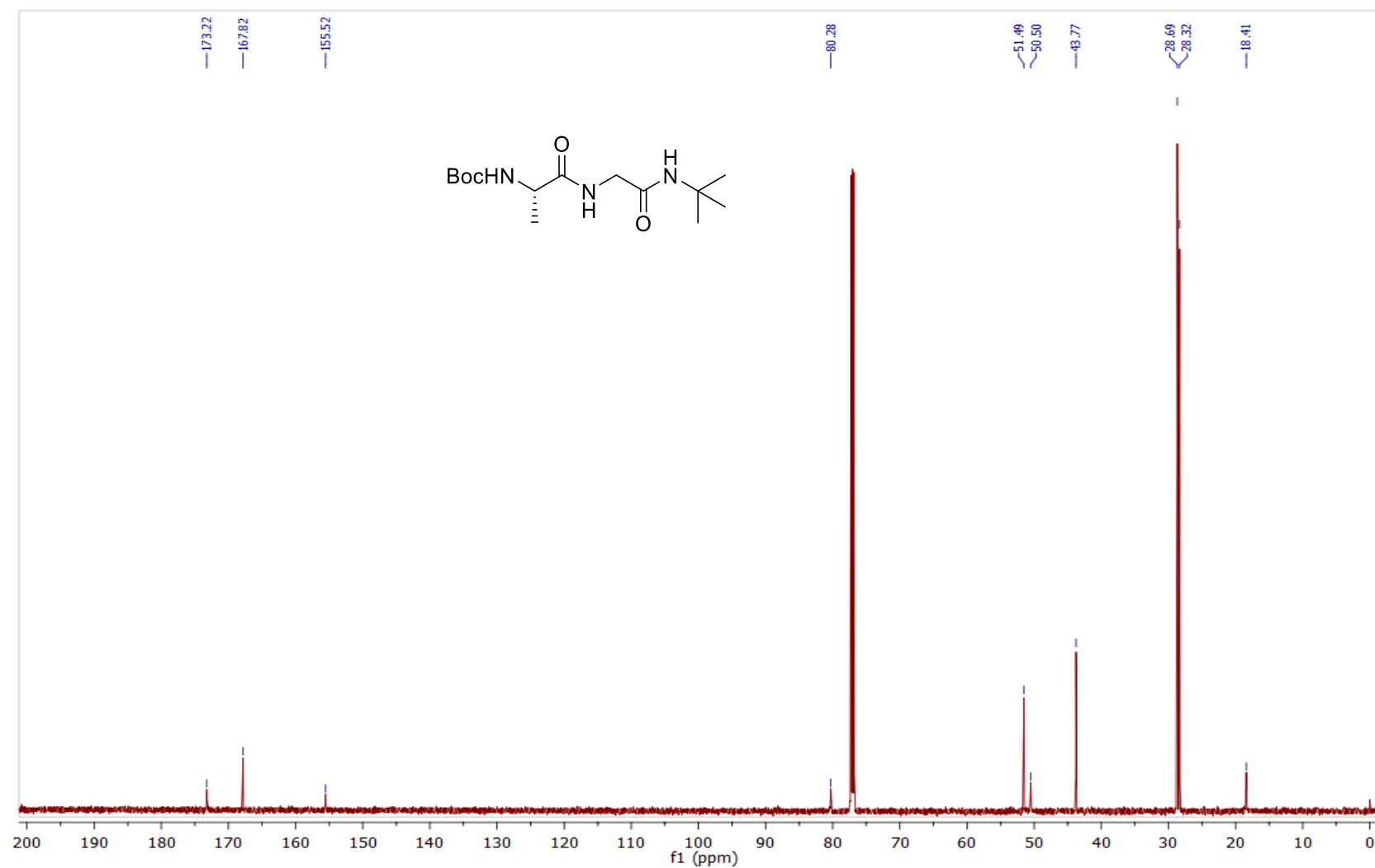
Espectro 26.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163e**.



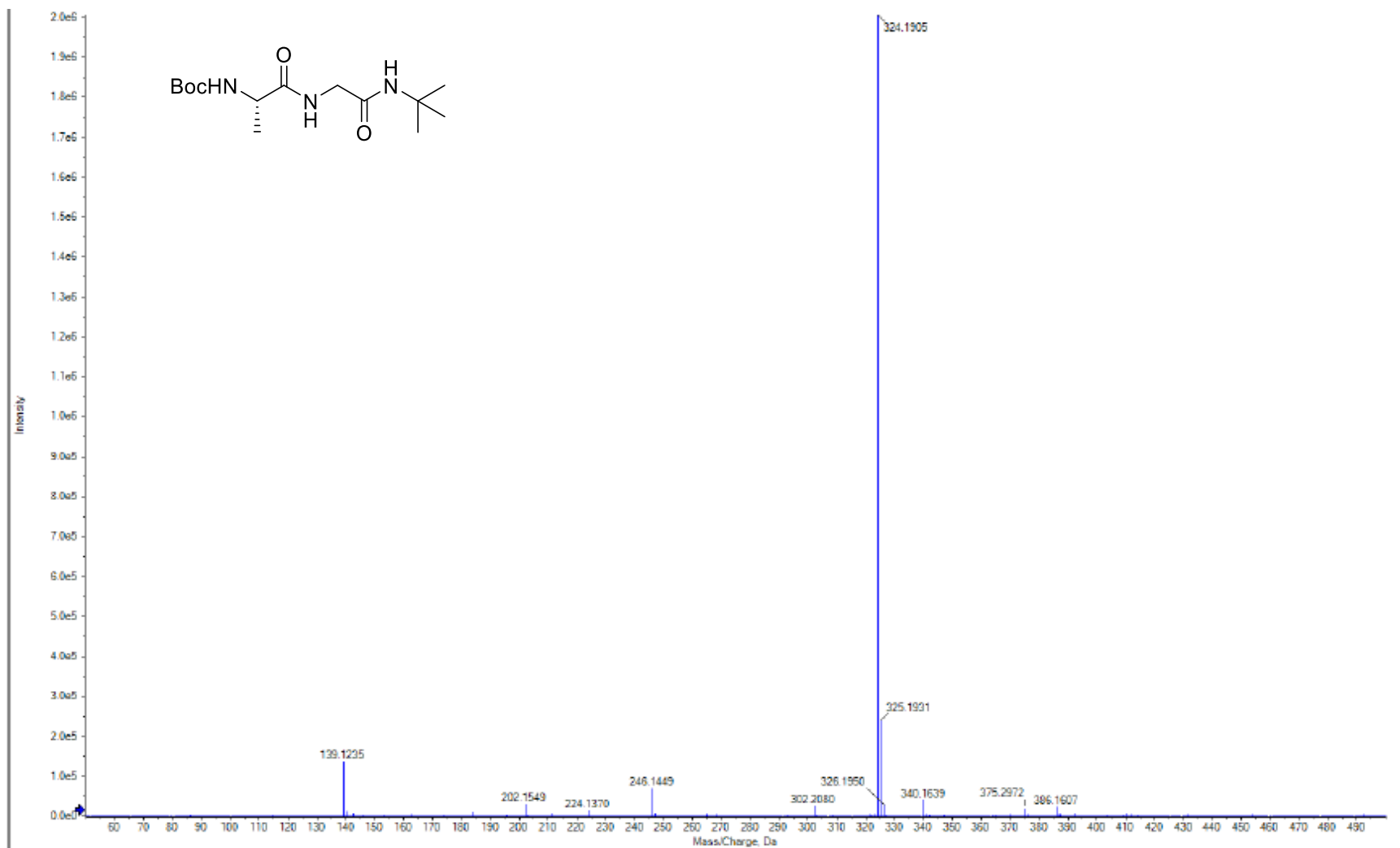
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_8H_{15}N_5O_2+Na^+$: 236,1123 $[M+Na]^+$; encontrado: 236,1120.



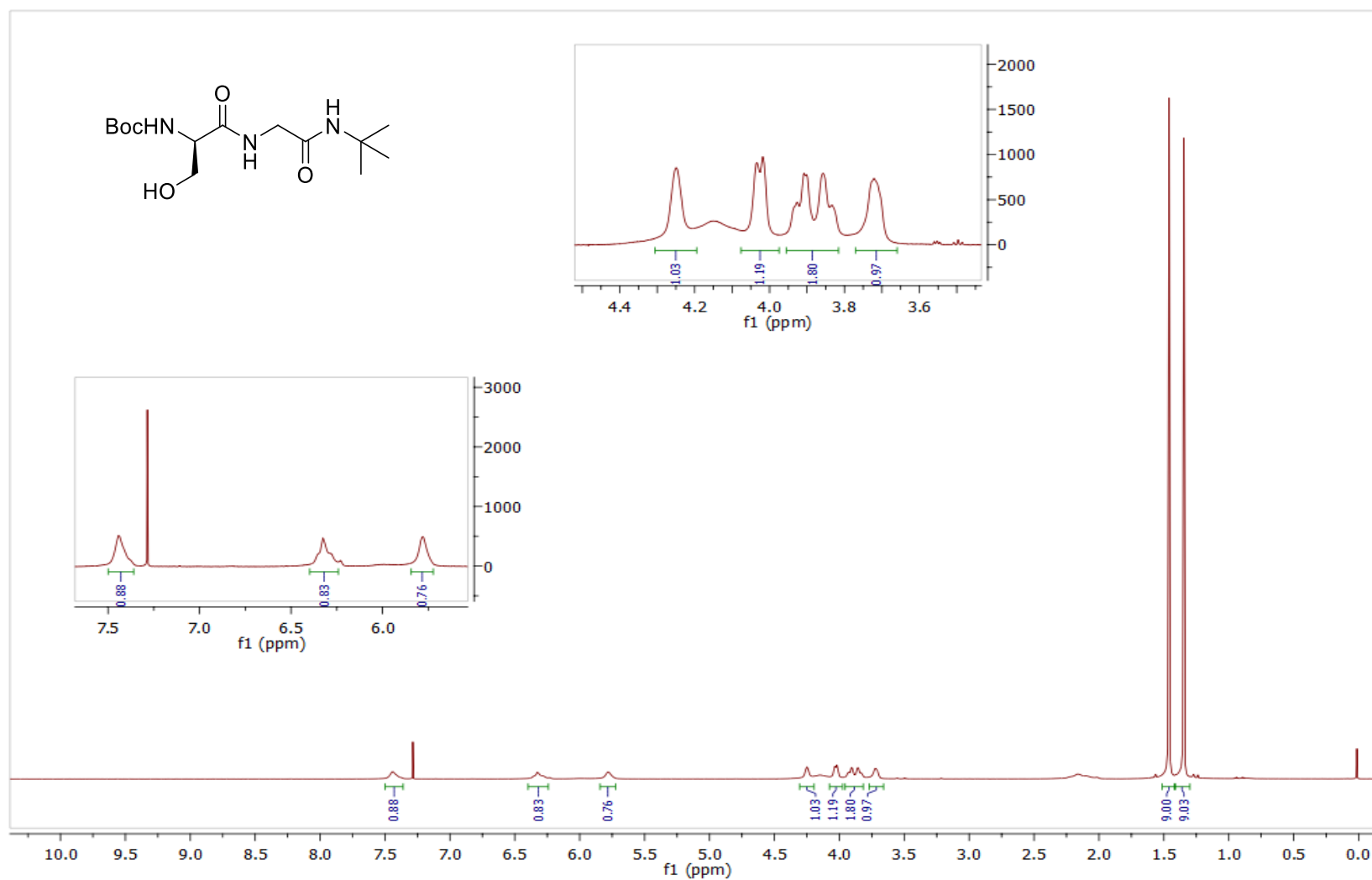
Espectro 27.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163f**.



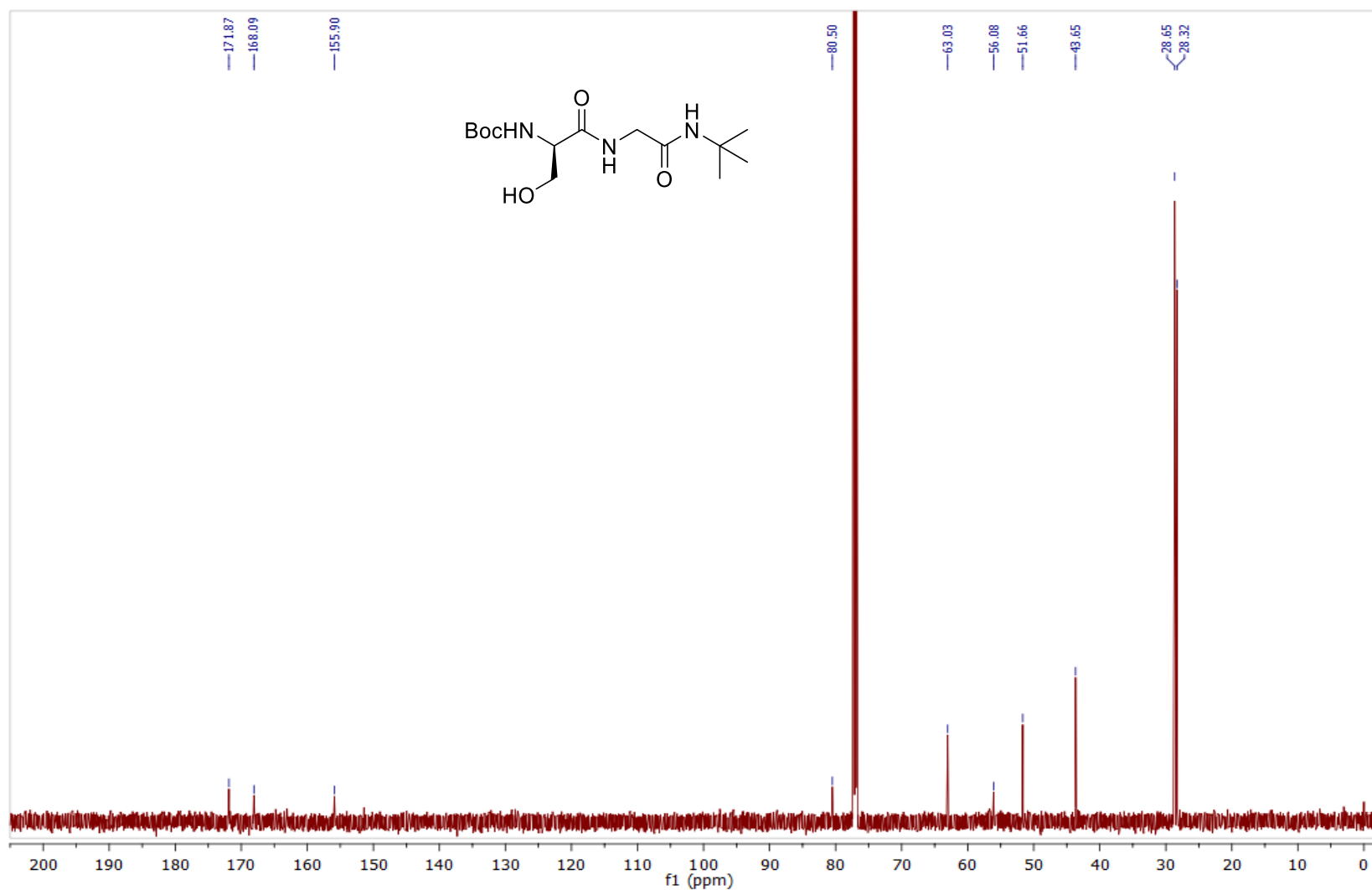
Espectro 27.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163f**.



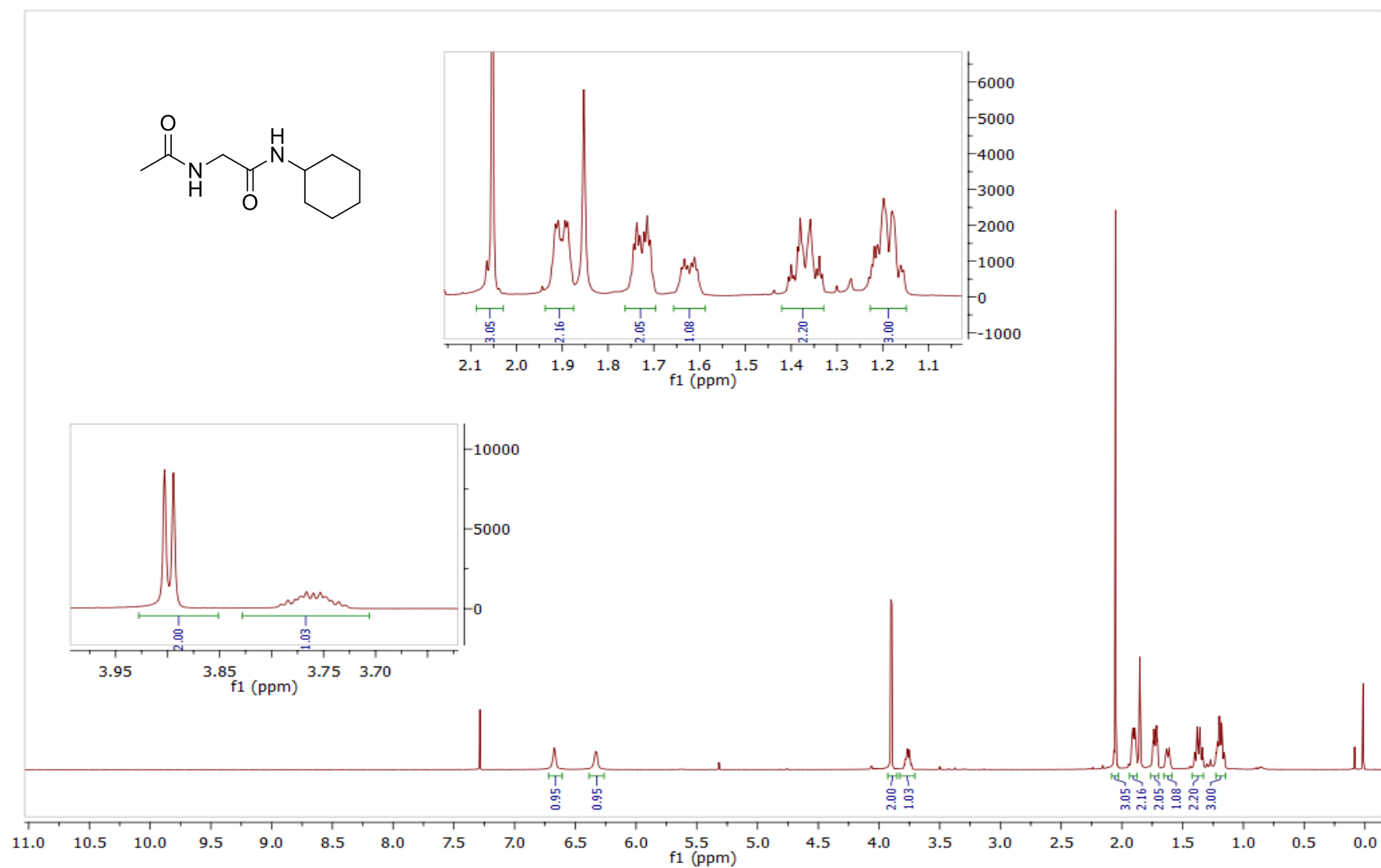
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{14}H_{27}N_3O_4+Na^+$ 324,1899 [M+Na]⁺; encontrado: 324,1905.



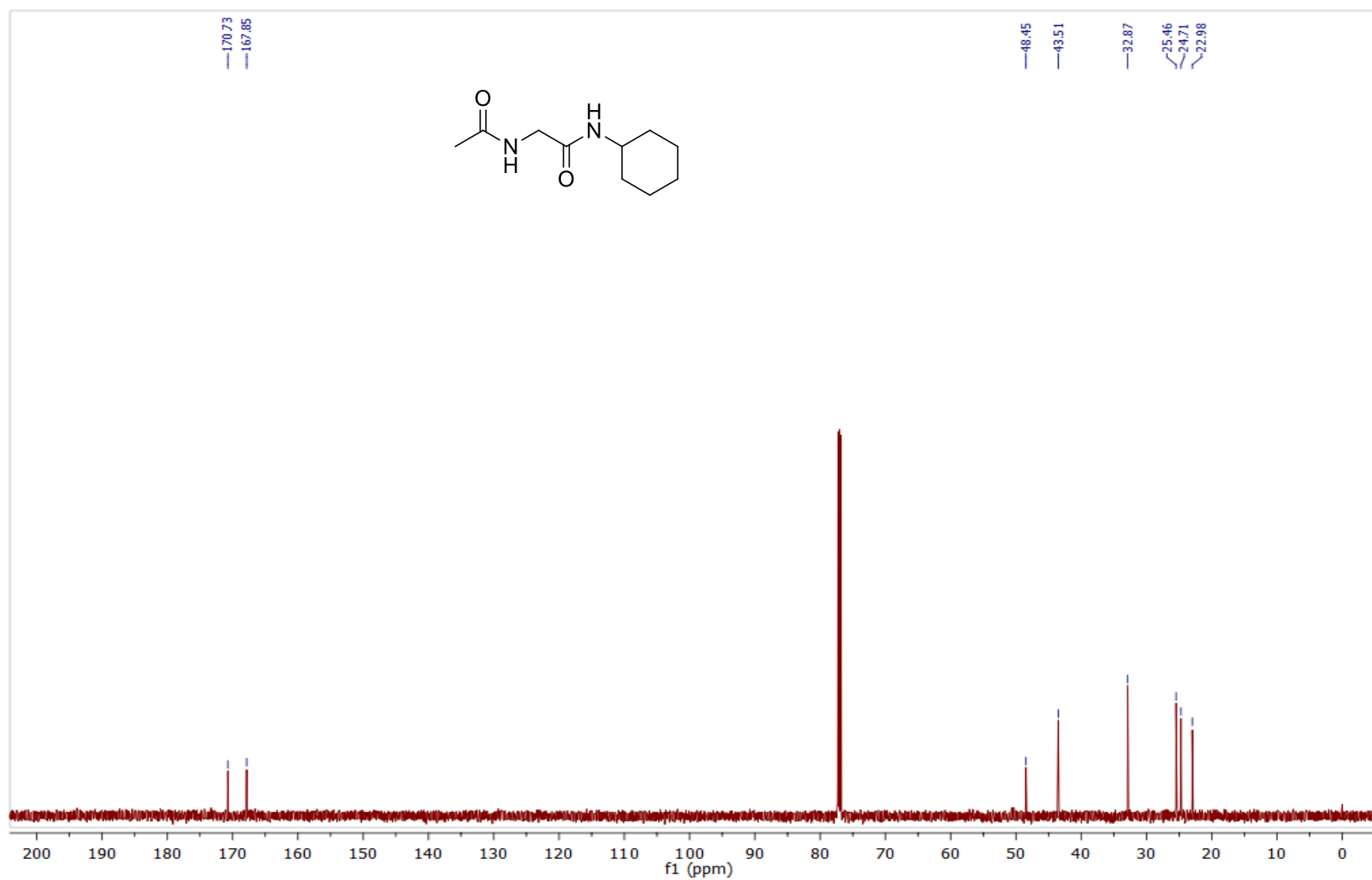
Espectro 28.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **163g**.



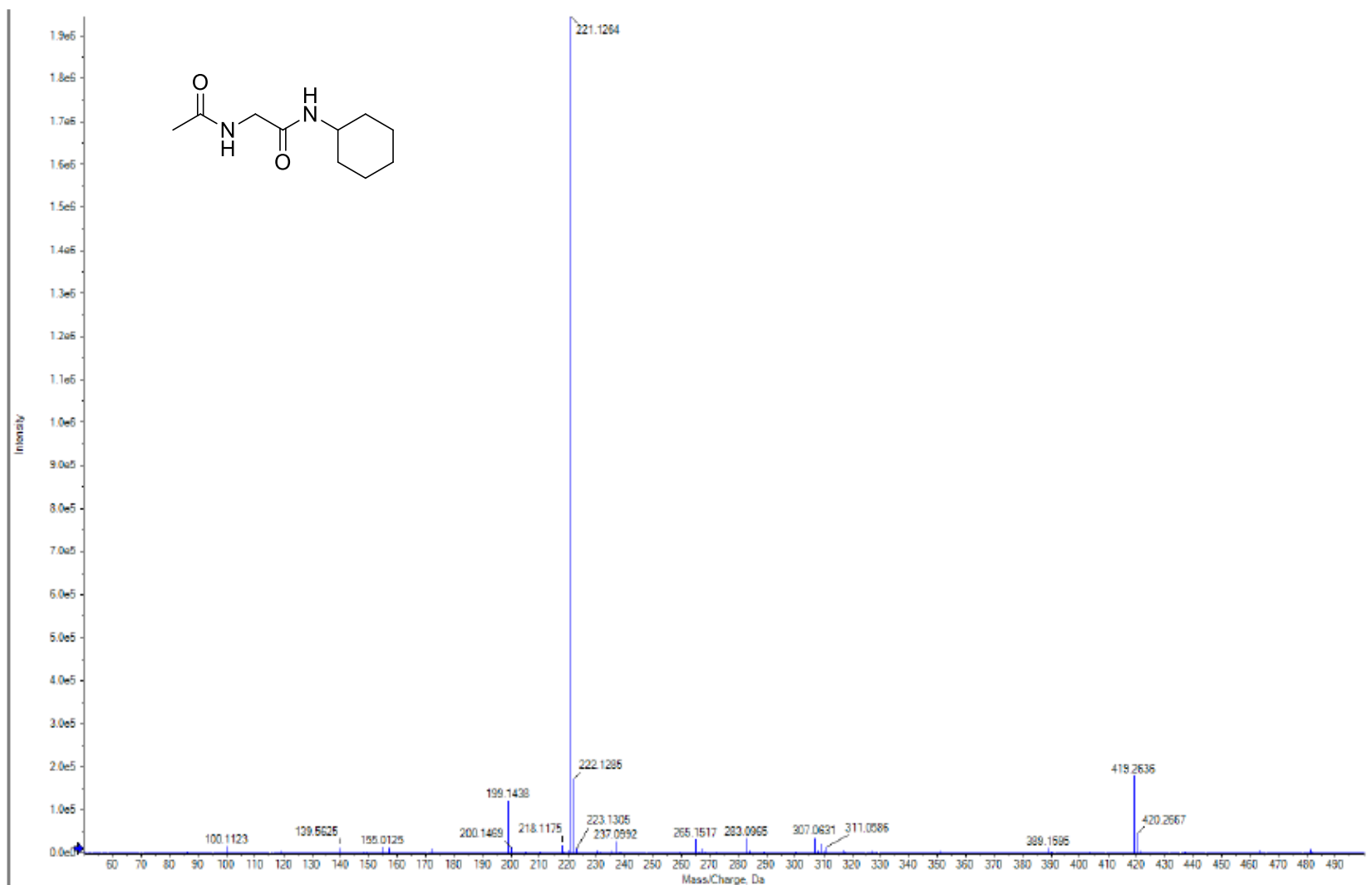
Espectro 28.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163g**.



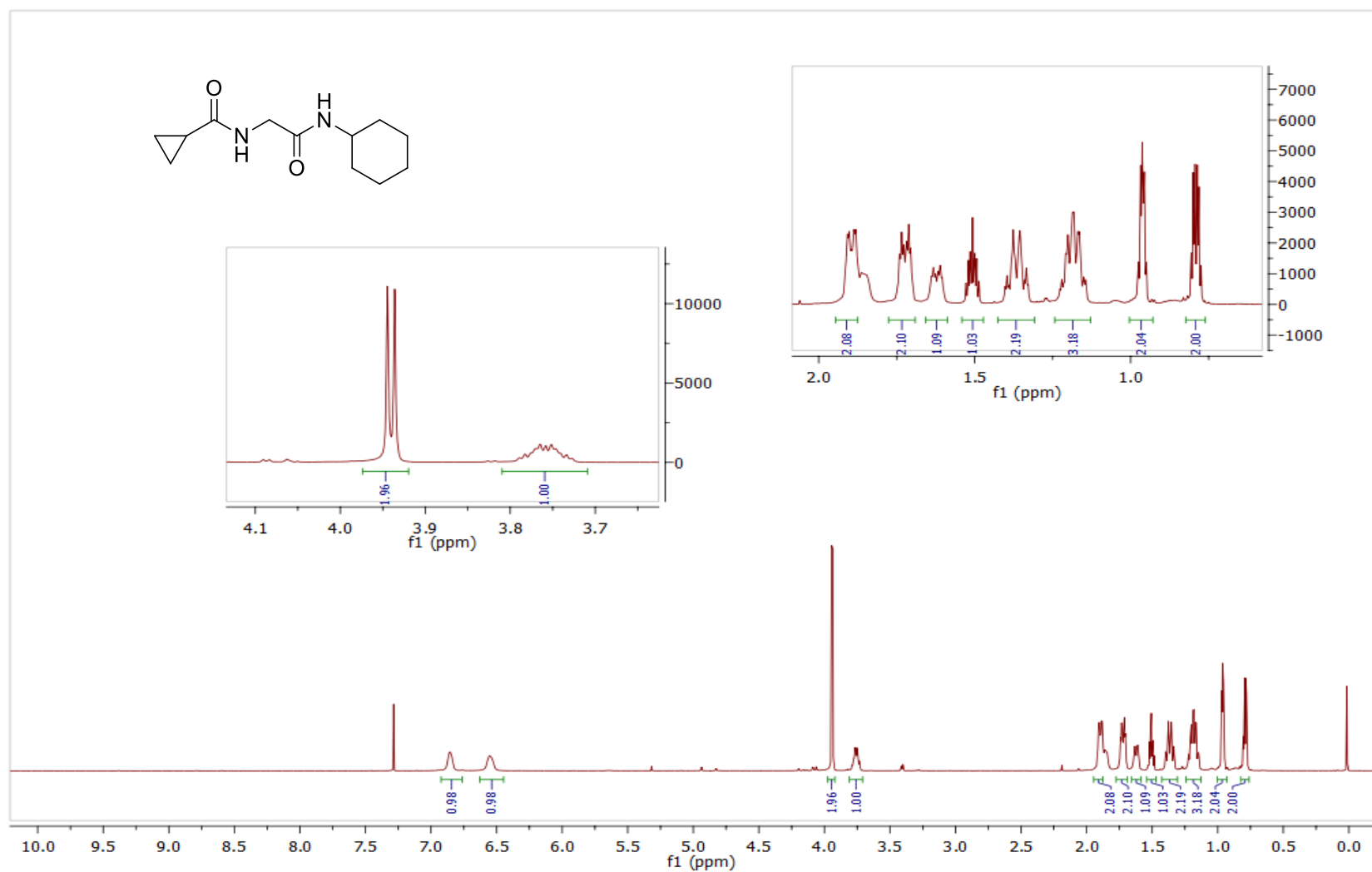
Espectro 29.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 163h.



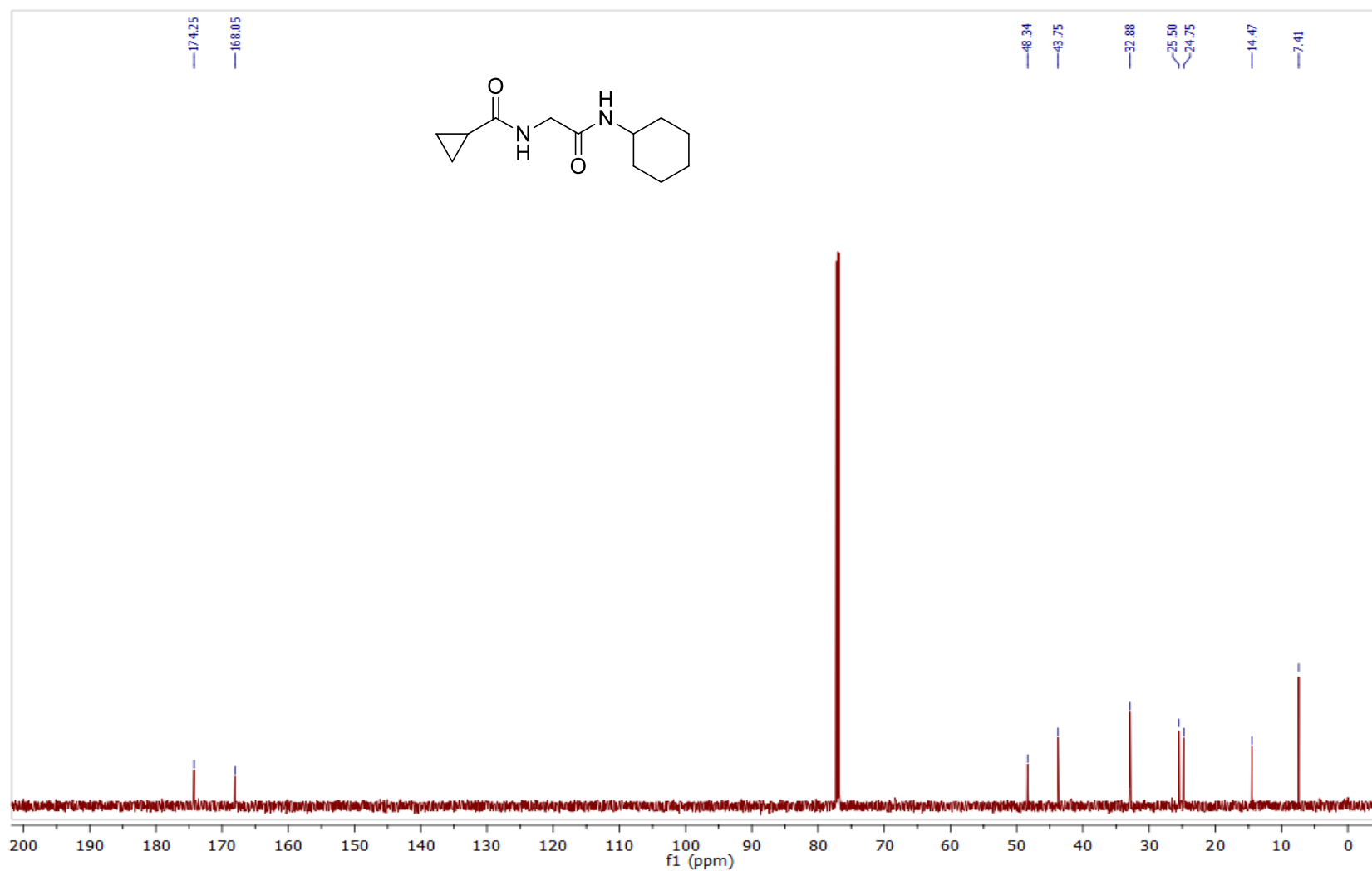
Espectro 29.2. Espectro de RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **163h**.



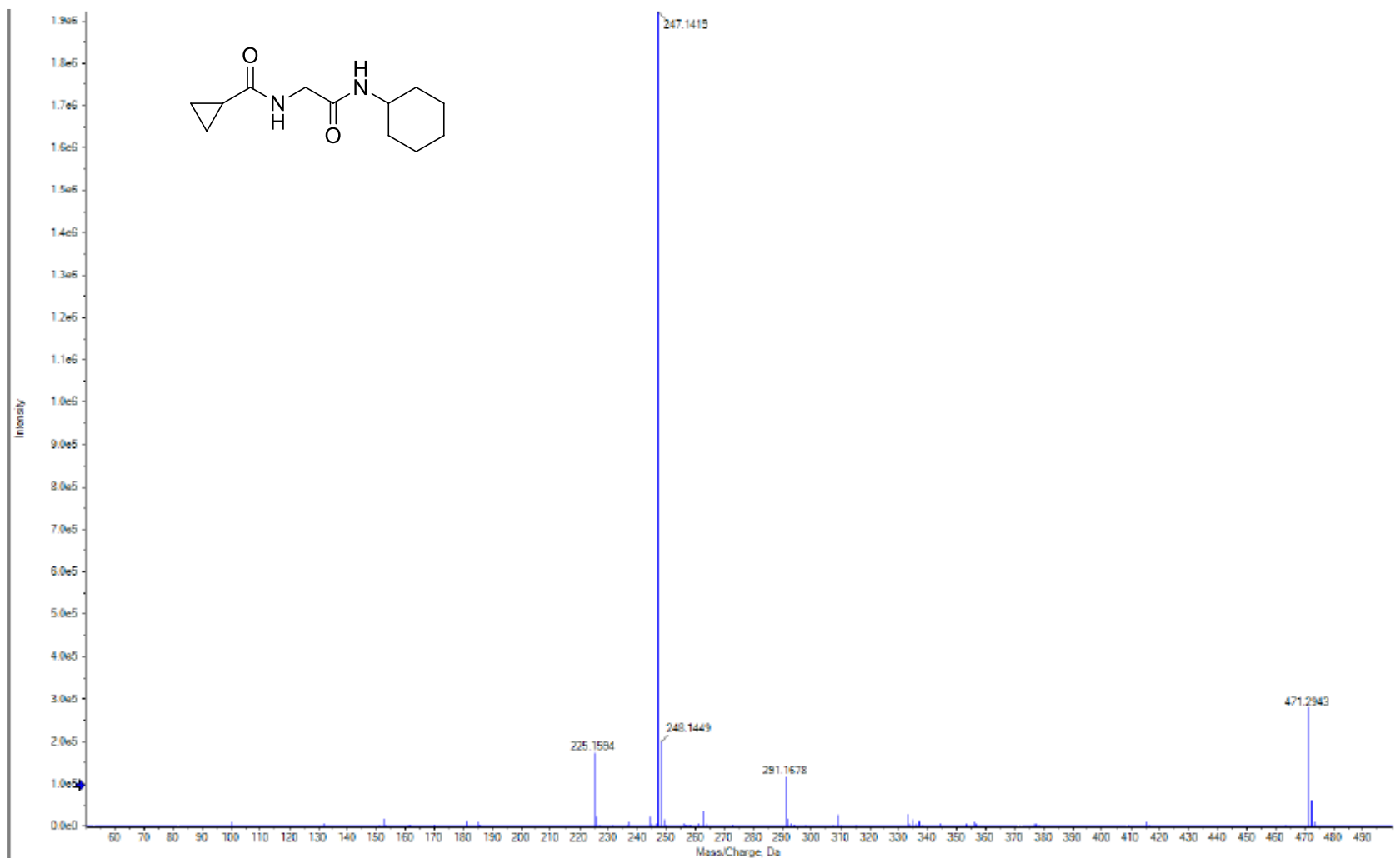
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{18}N_2O_2+Na^+$: 221,1266 $[M+Na]^+$; encontrada: 221,1264.



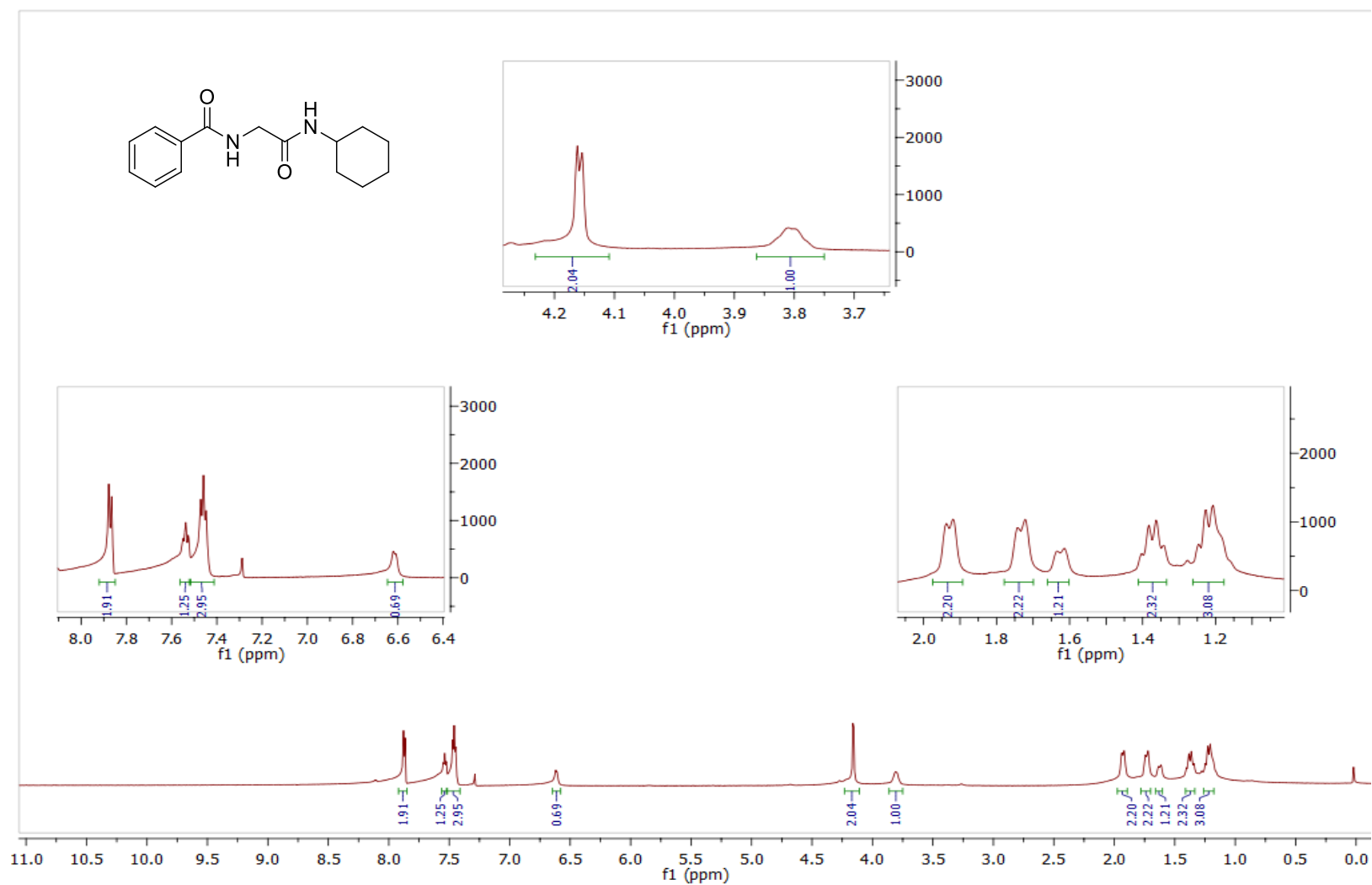
Espectro 30.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163i**.



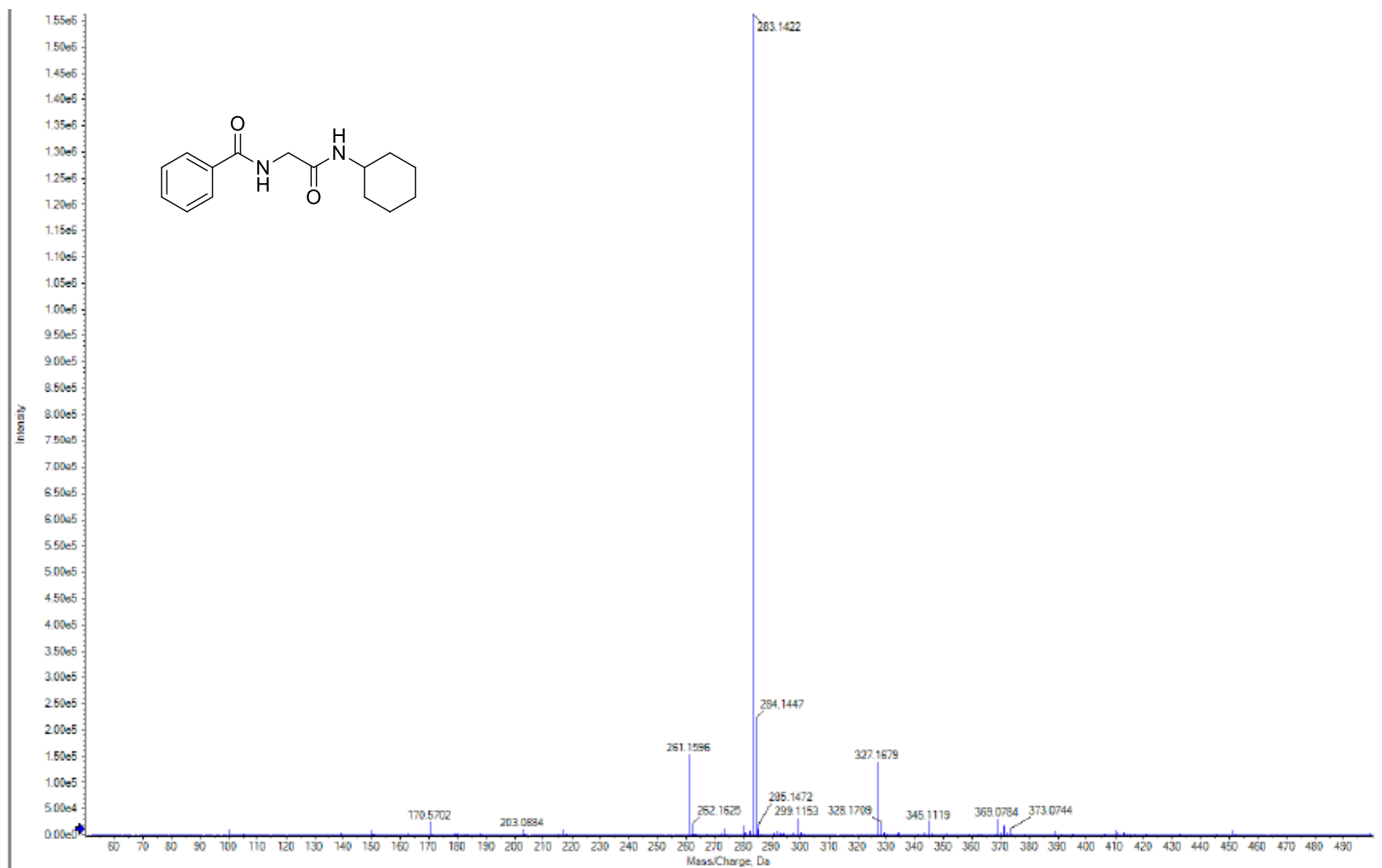
Espectro 30.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163i**.



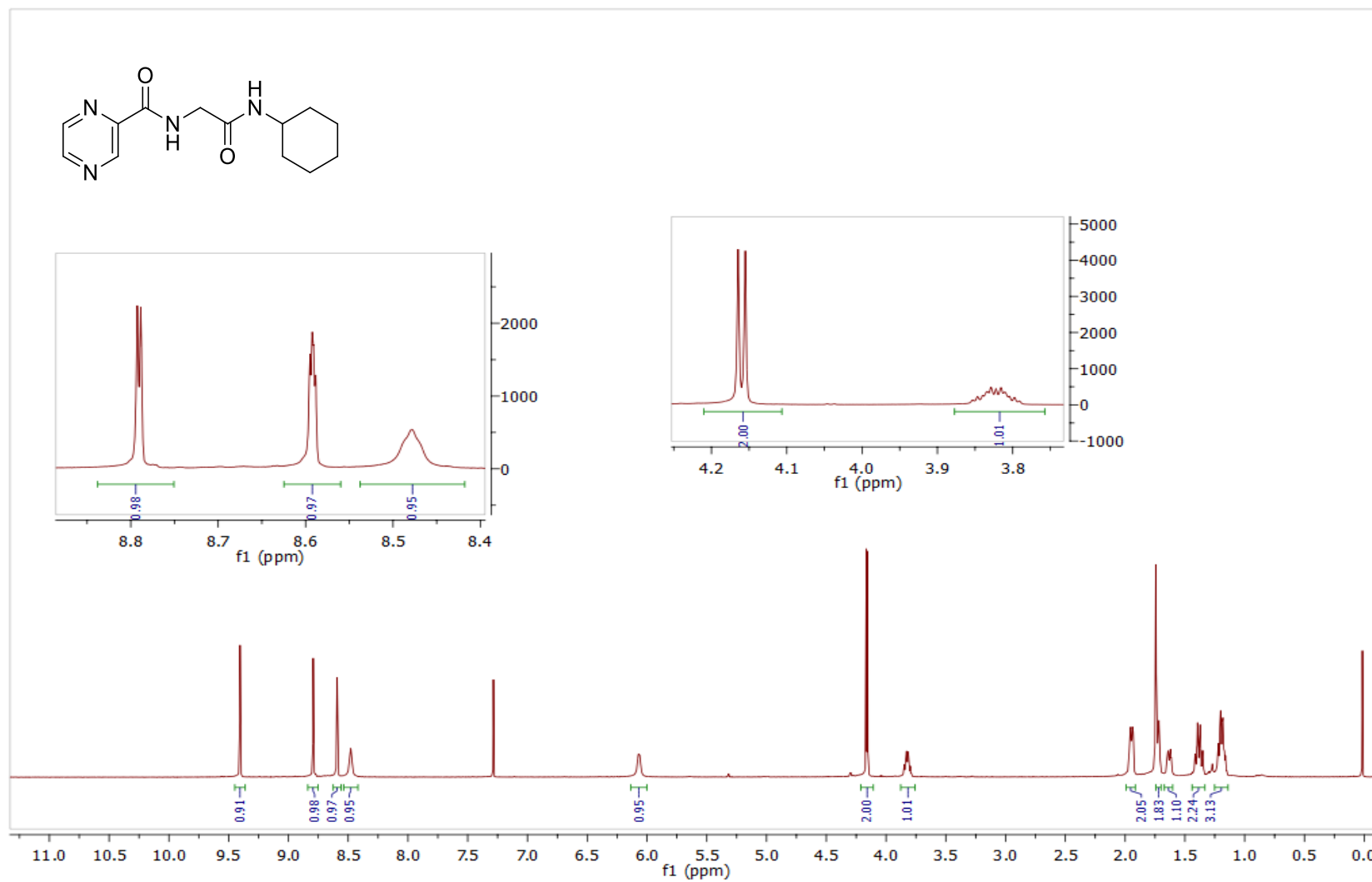
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{12}H_{20}N_2O_2+Na^+$: 247,1422 $[M+Na]^+$; encontrado: 247,1419.



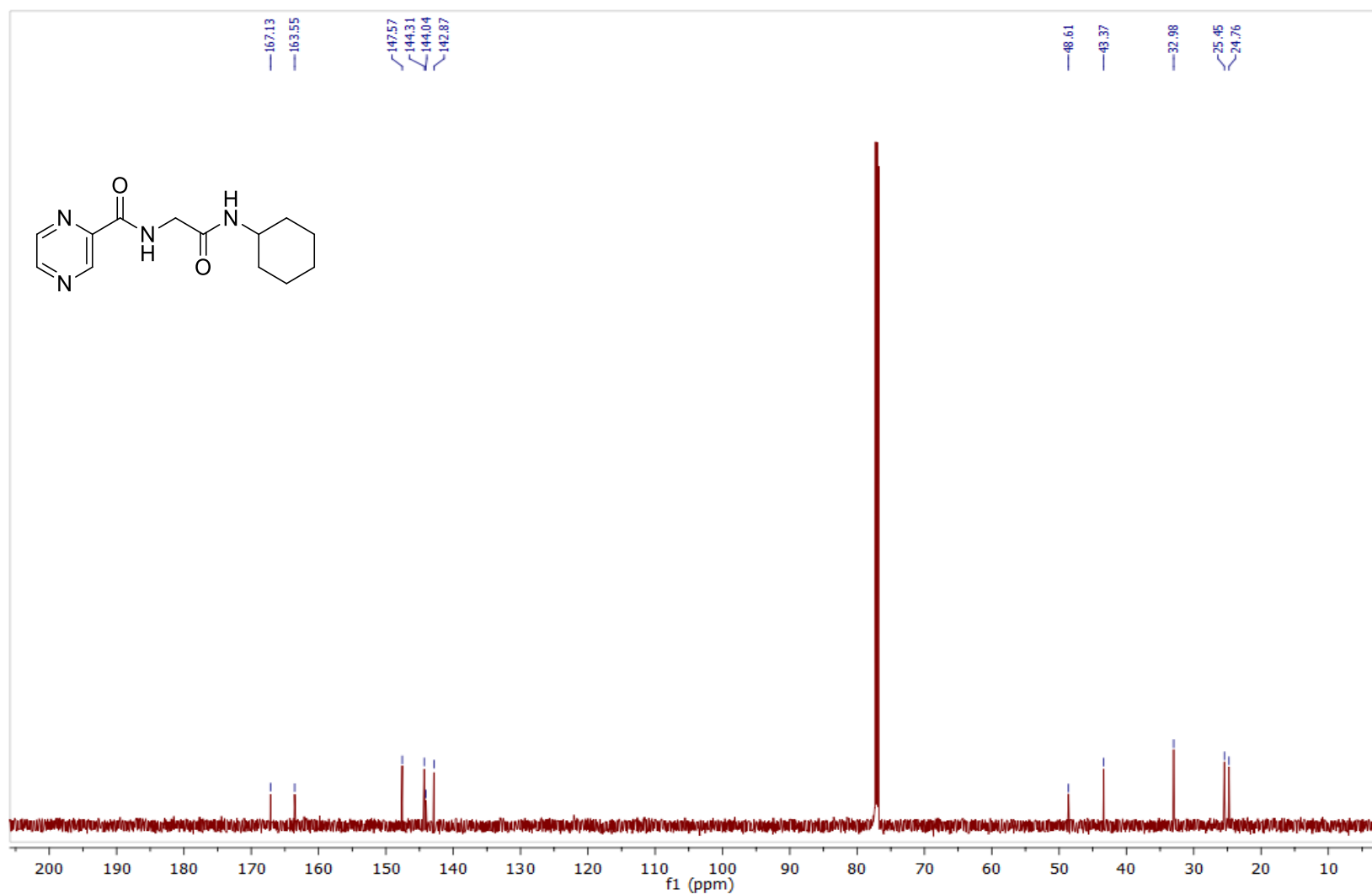
Espectro 31.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163j**.



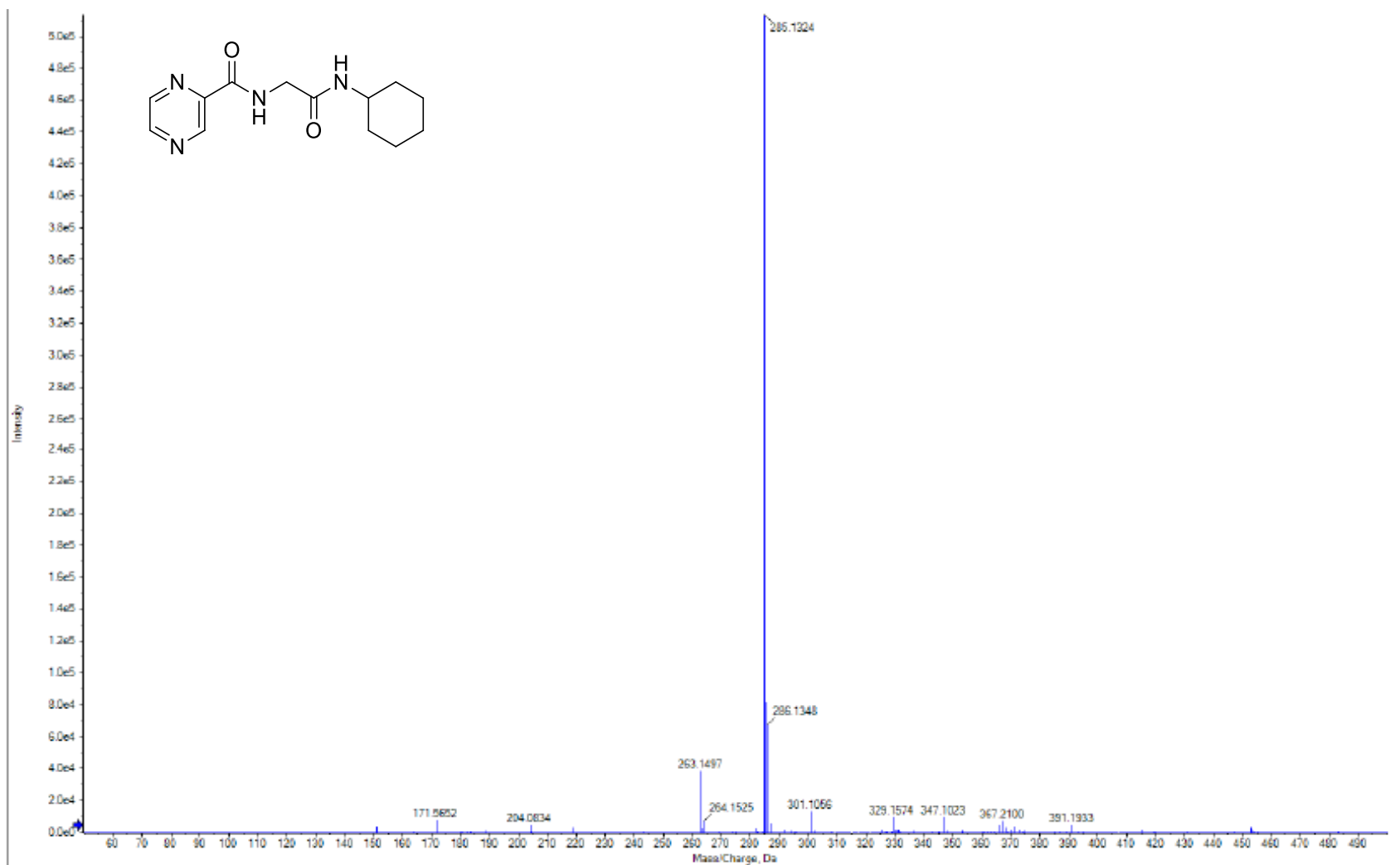
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_2+Na^+$: 283,1422 $[M+Na]^+$; encontrado: 283,1422.



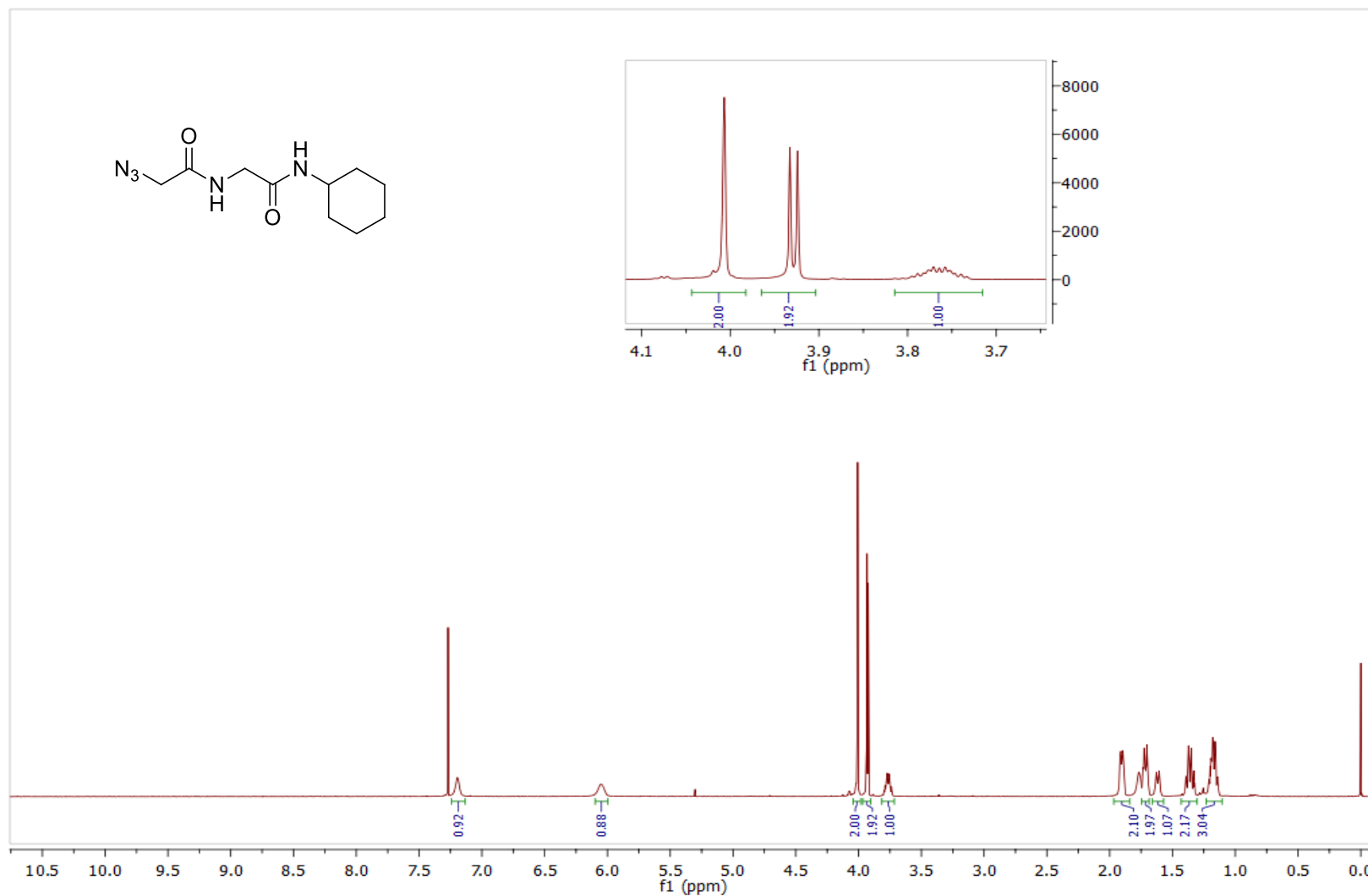
Espectro 32.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163k**.



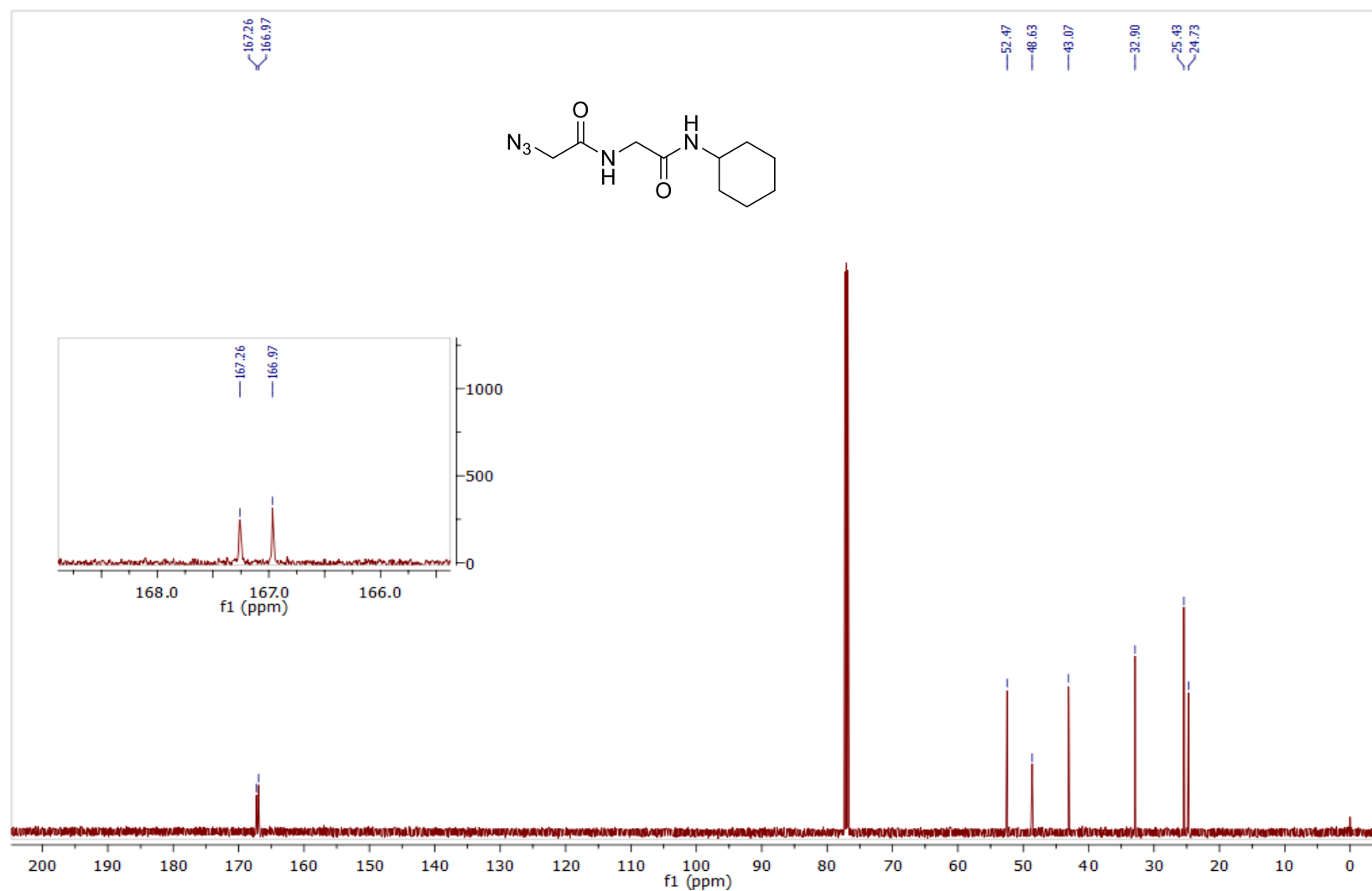
Espectro 32.2. Espectro de RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **163k**.



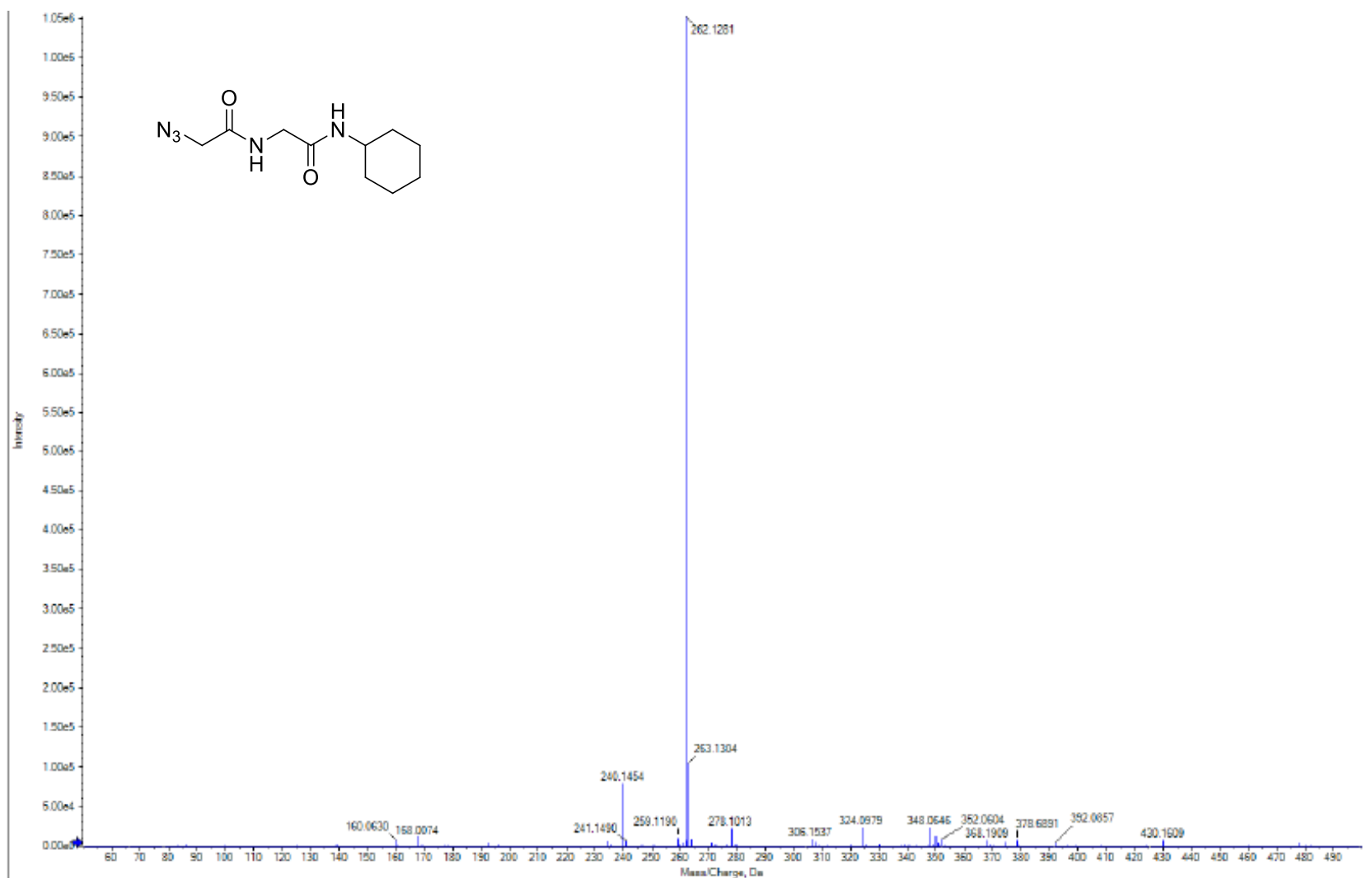
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{18}N_4O_2+Na^+$: 285,1327 $[M+Na]^+$; encontrado: 285,1324.



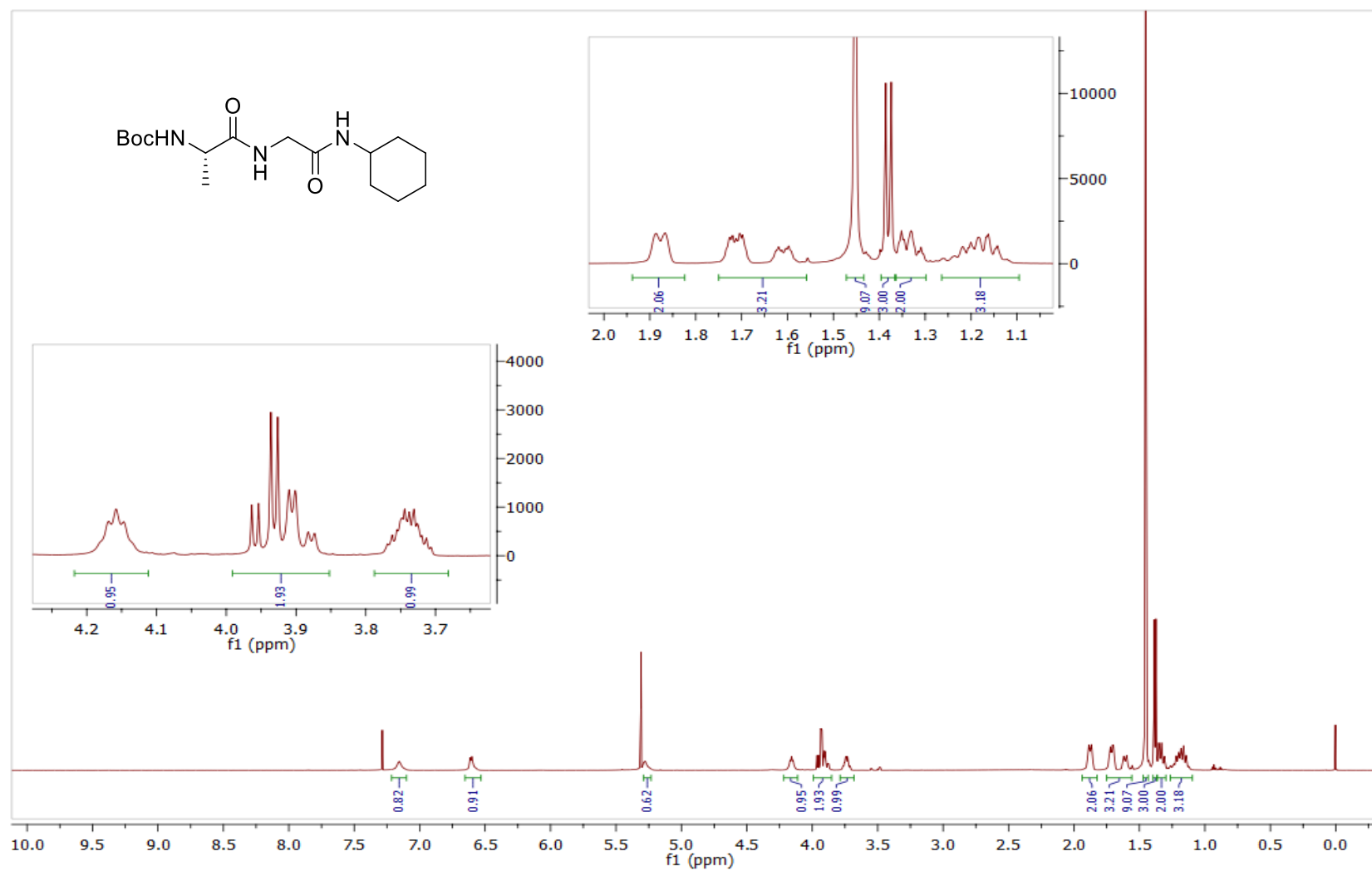
Espectro 33.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163I**.



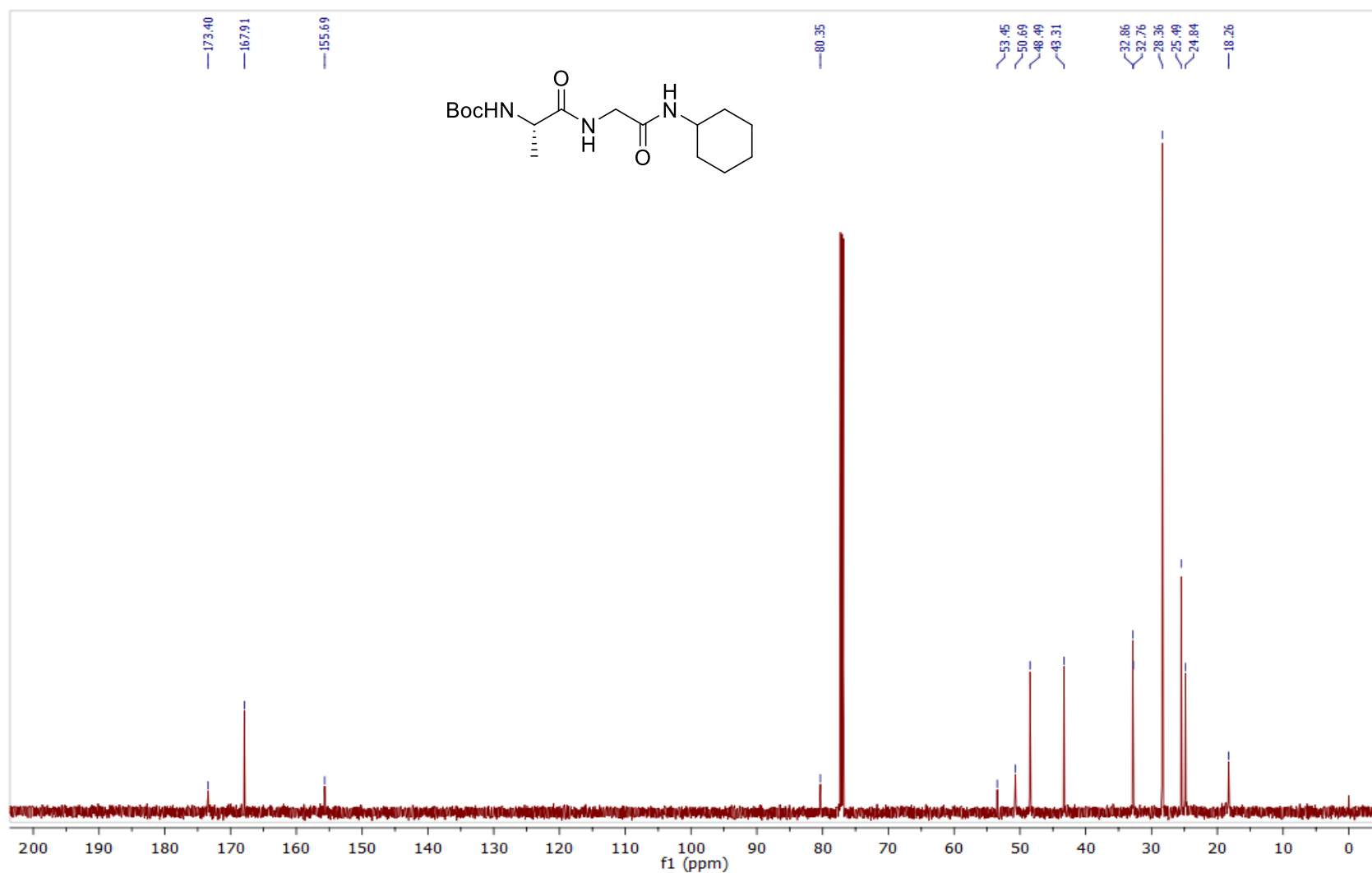
Espectro 33.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163I**.



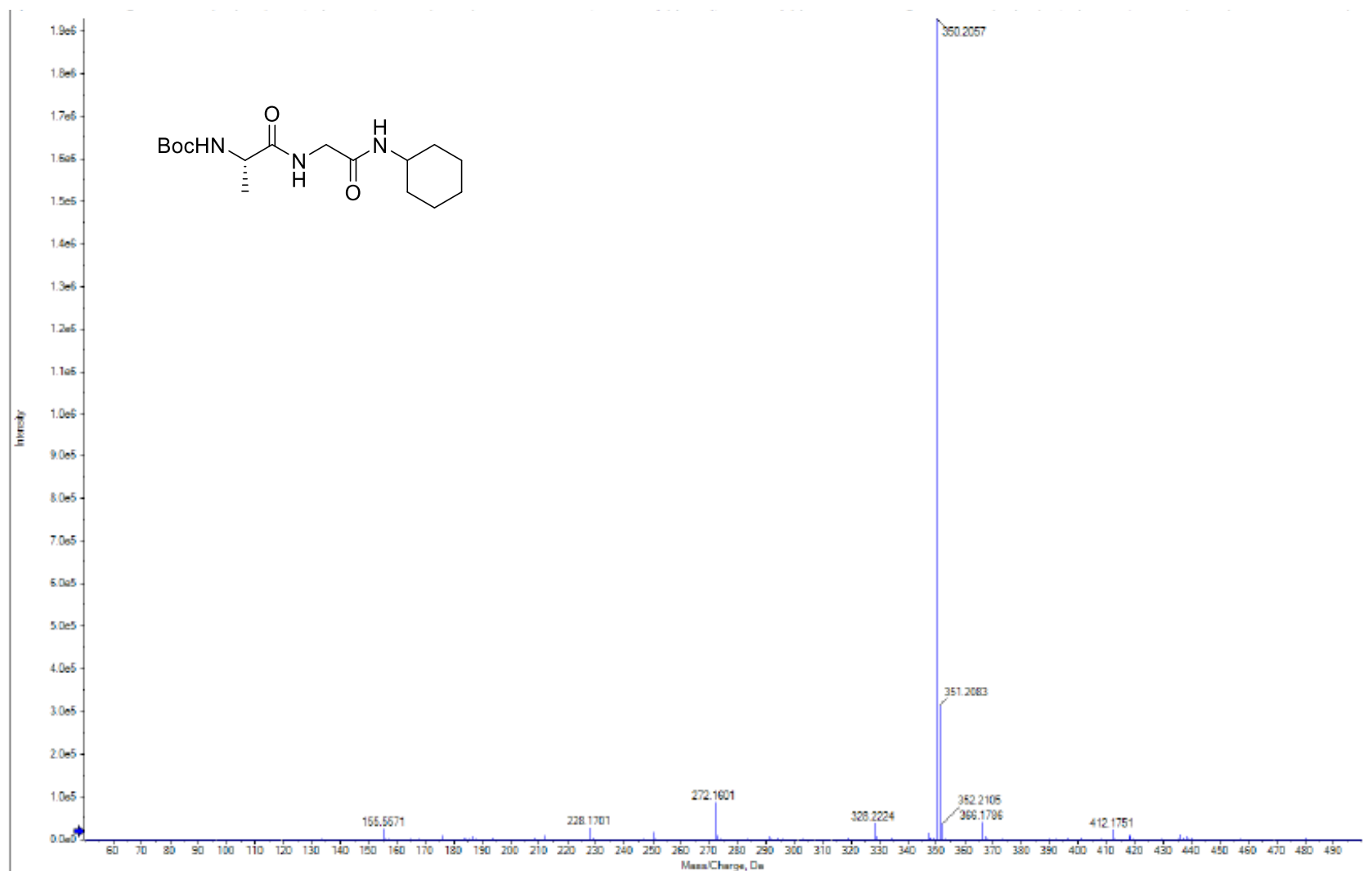
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{17}N_5O_2+Na^+$: 262,1280 $[M+Na]^+$; encontrado: 262,1281.



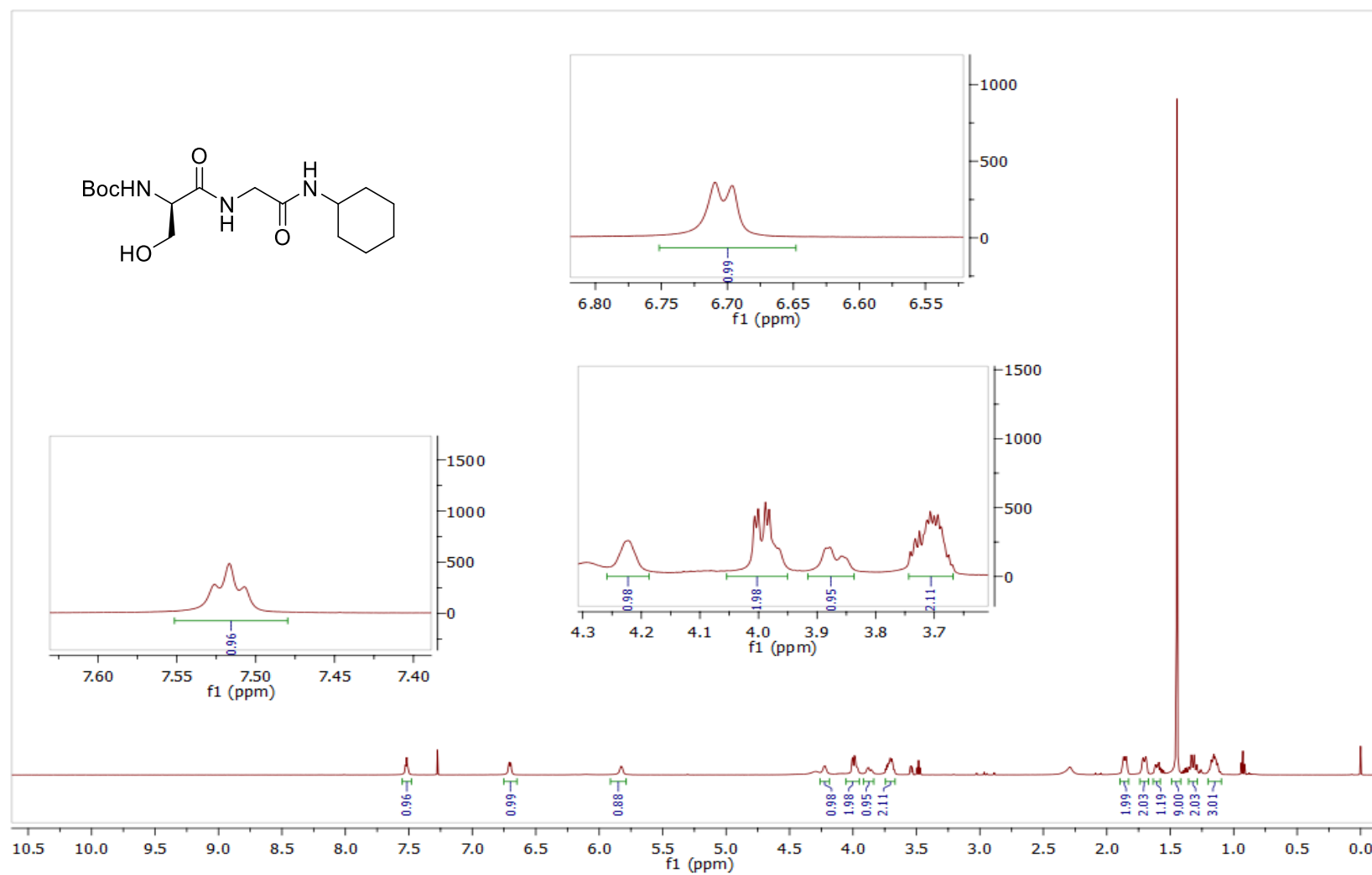
Espectro 34.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163m**.



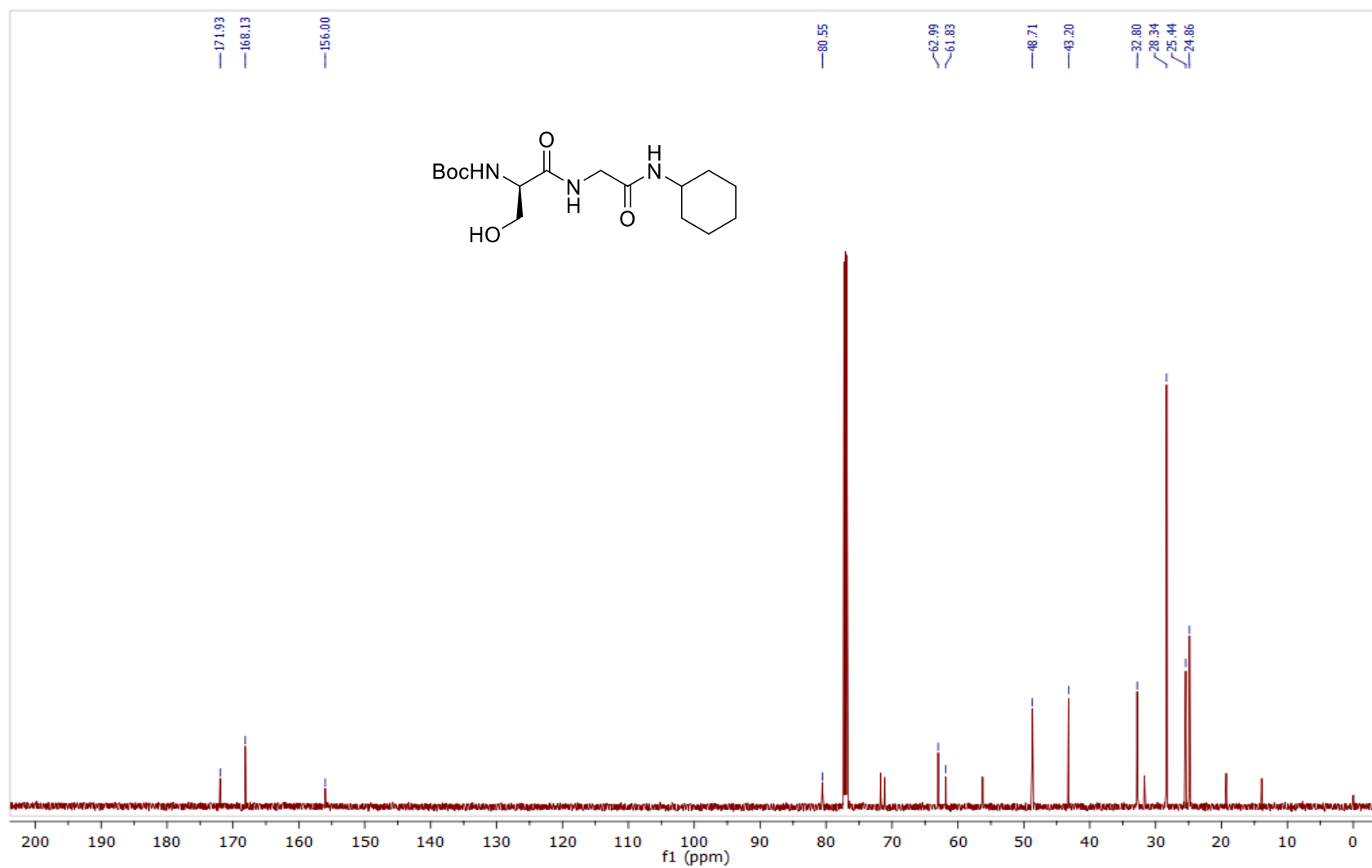
Espectro 34.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163m**.



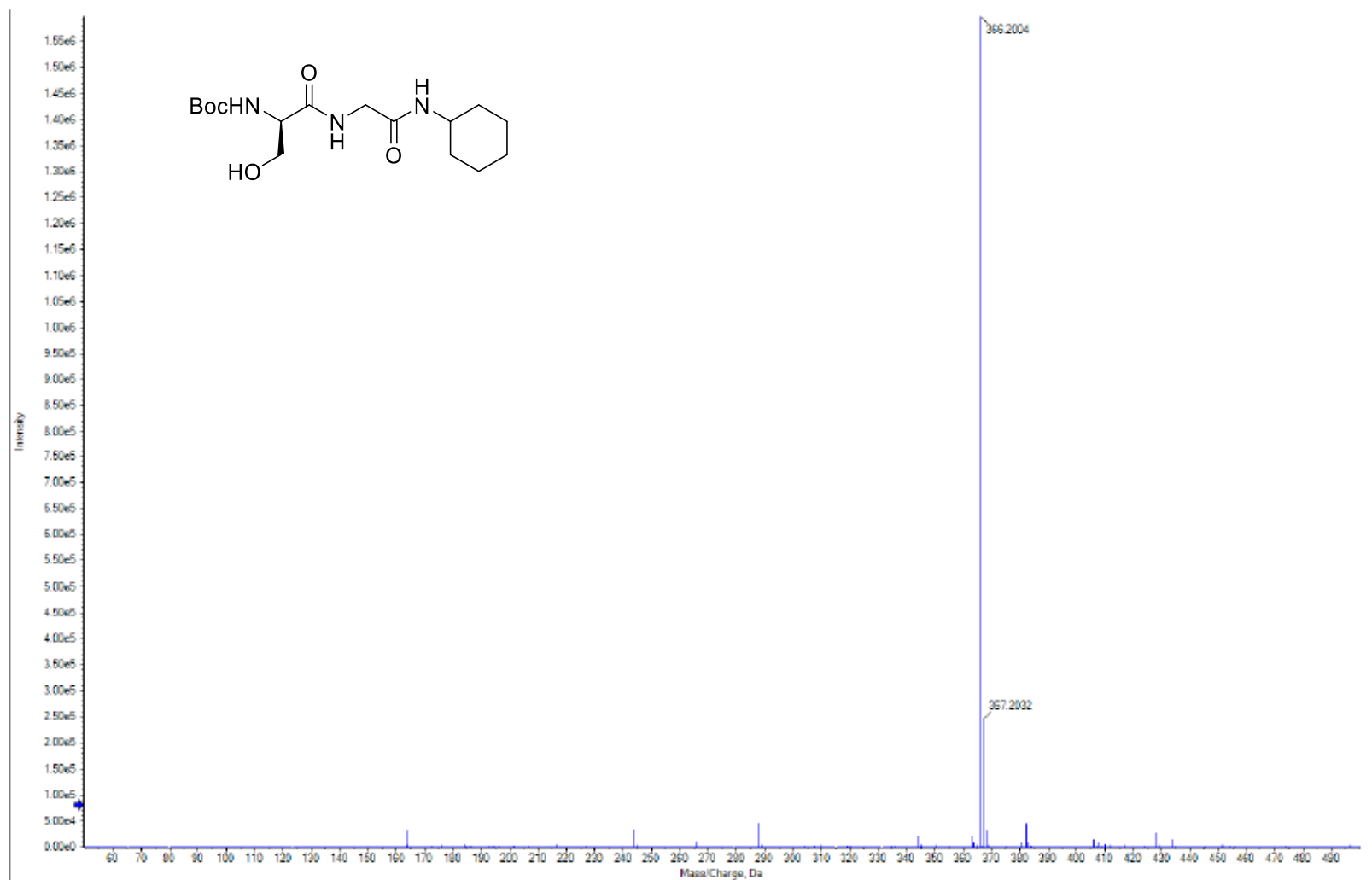
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{29}N_3O_4+Na^+$: 350,2056 $[M+Na]^+$; encontrado: 350,2057.



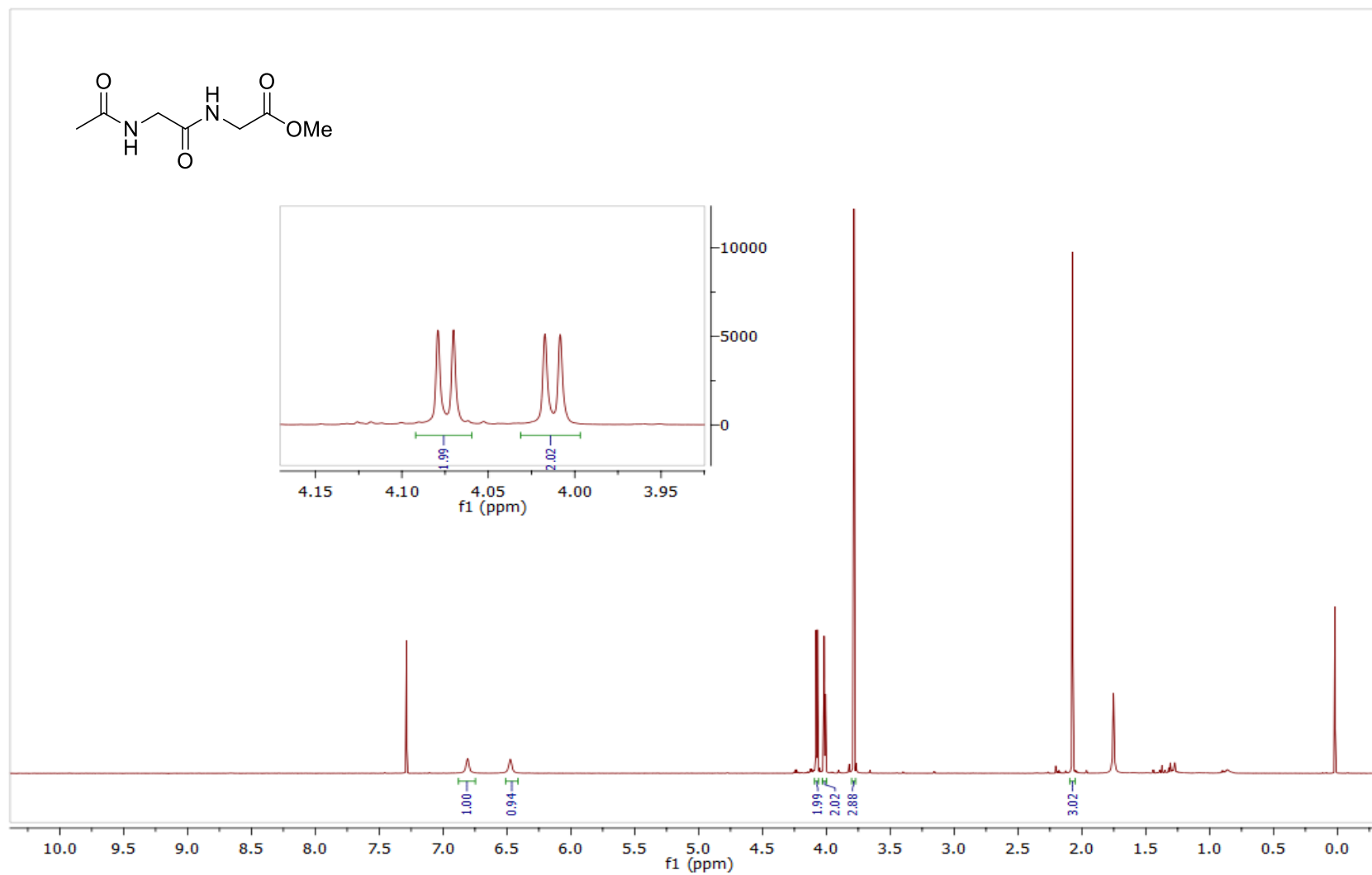
Espectro 35.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163n**.



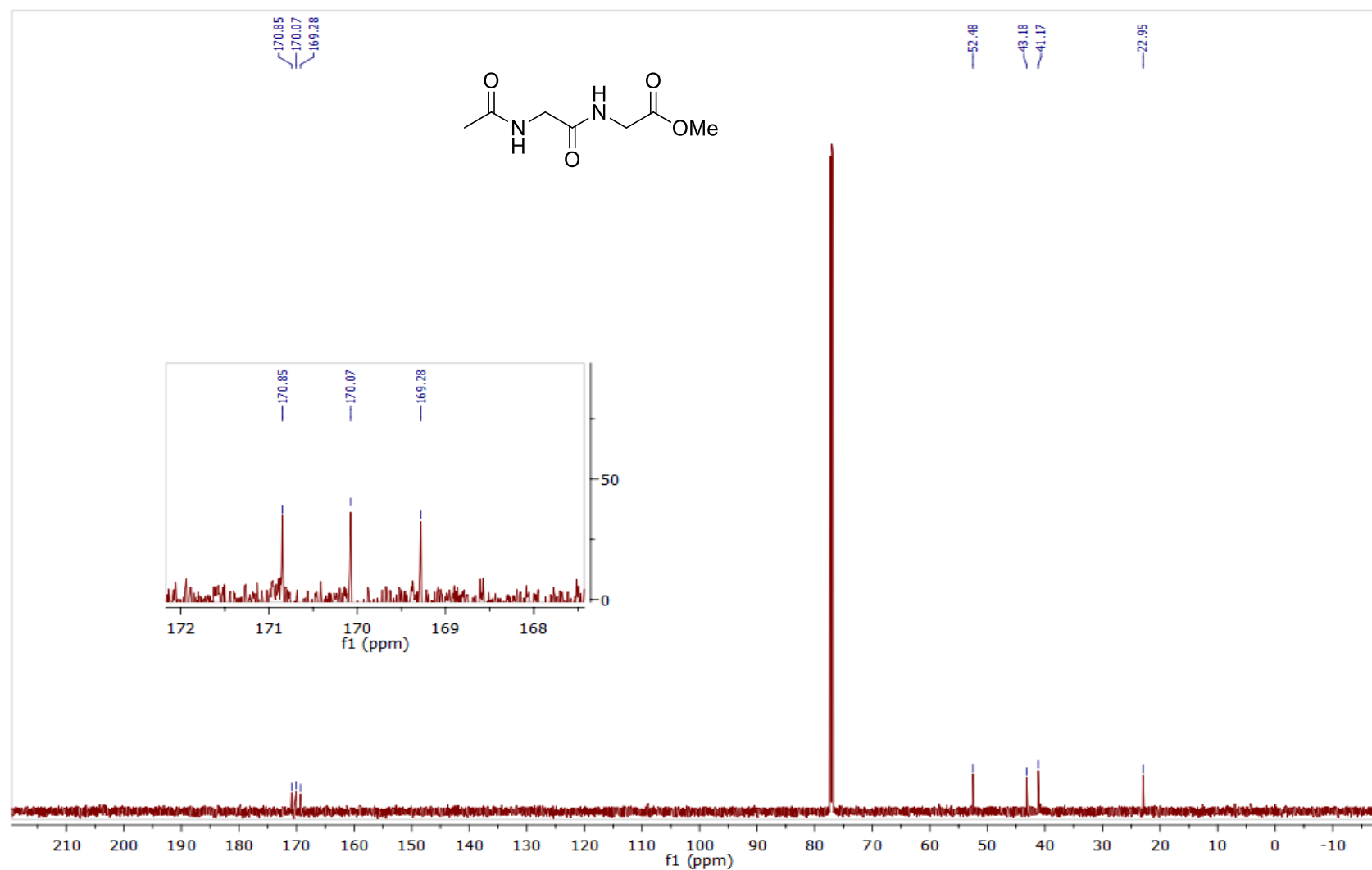
Espectro 35.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163n**.



EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{29}N_3O_5+Na^+$: 366,2005 $[M+Na]^+$; encontrado: 366,2004.



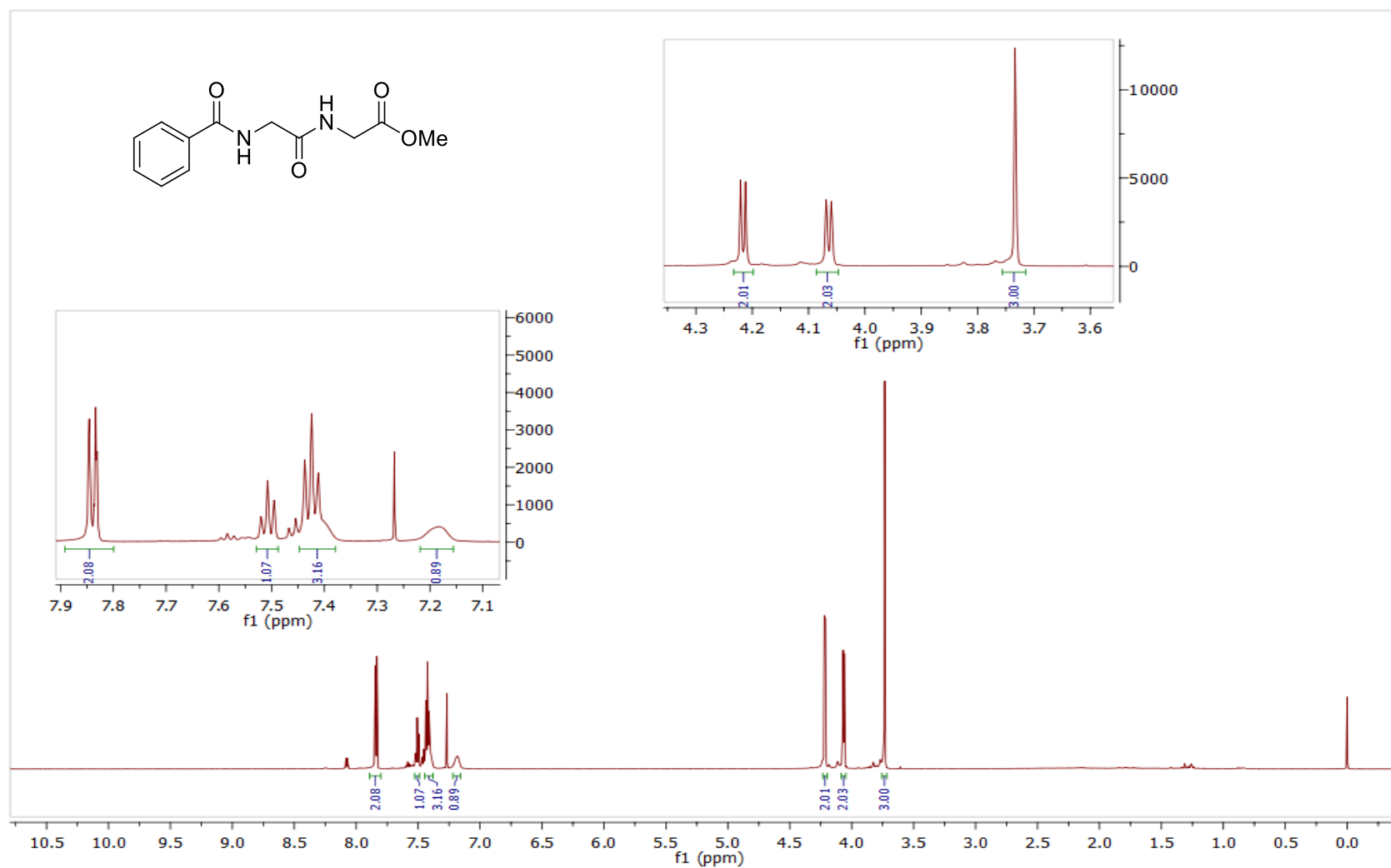
Espectro 36.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163o**.



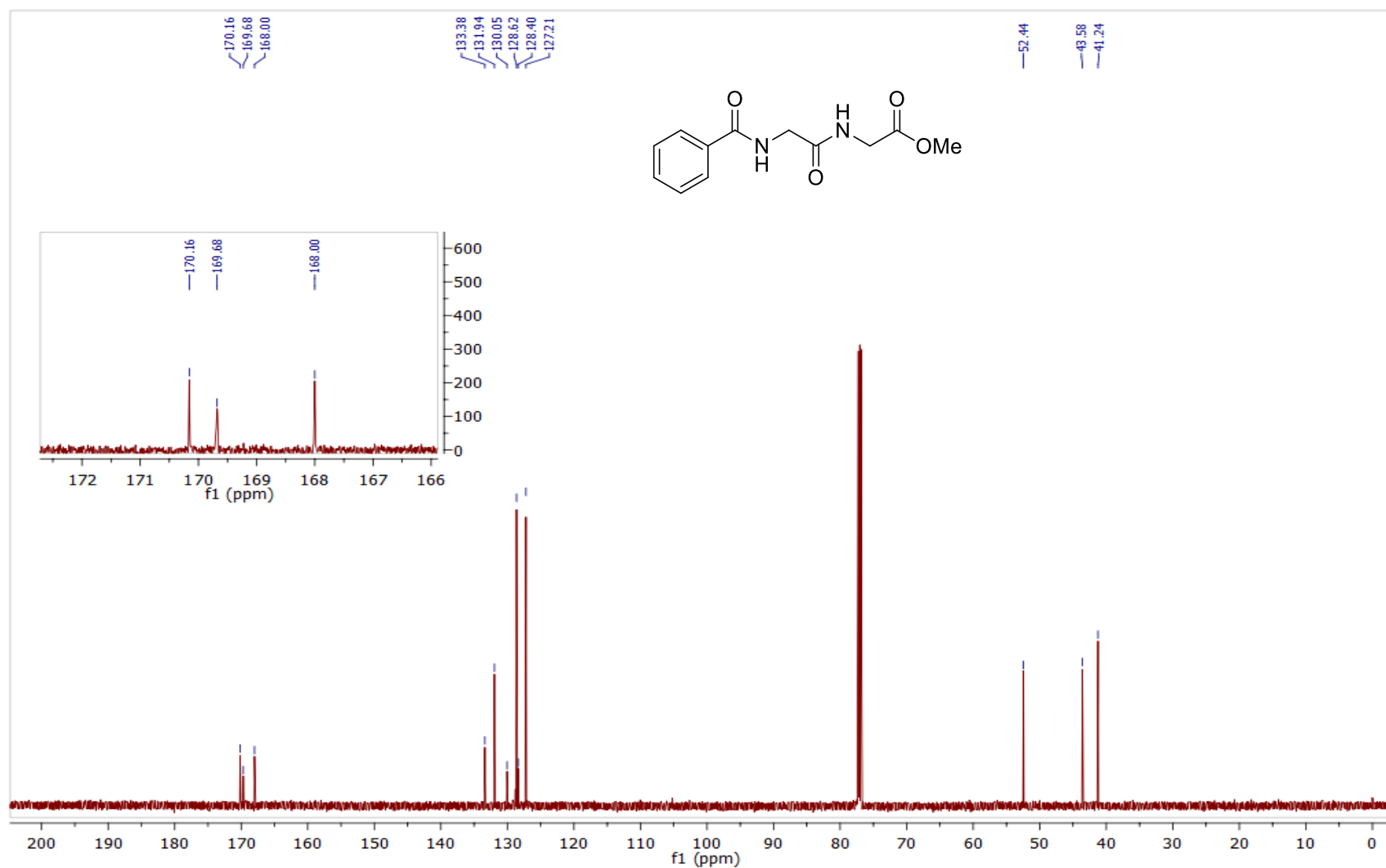
Espectro 36.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163o**.



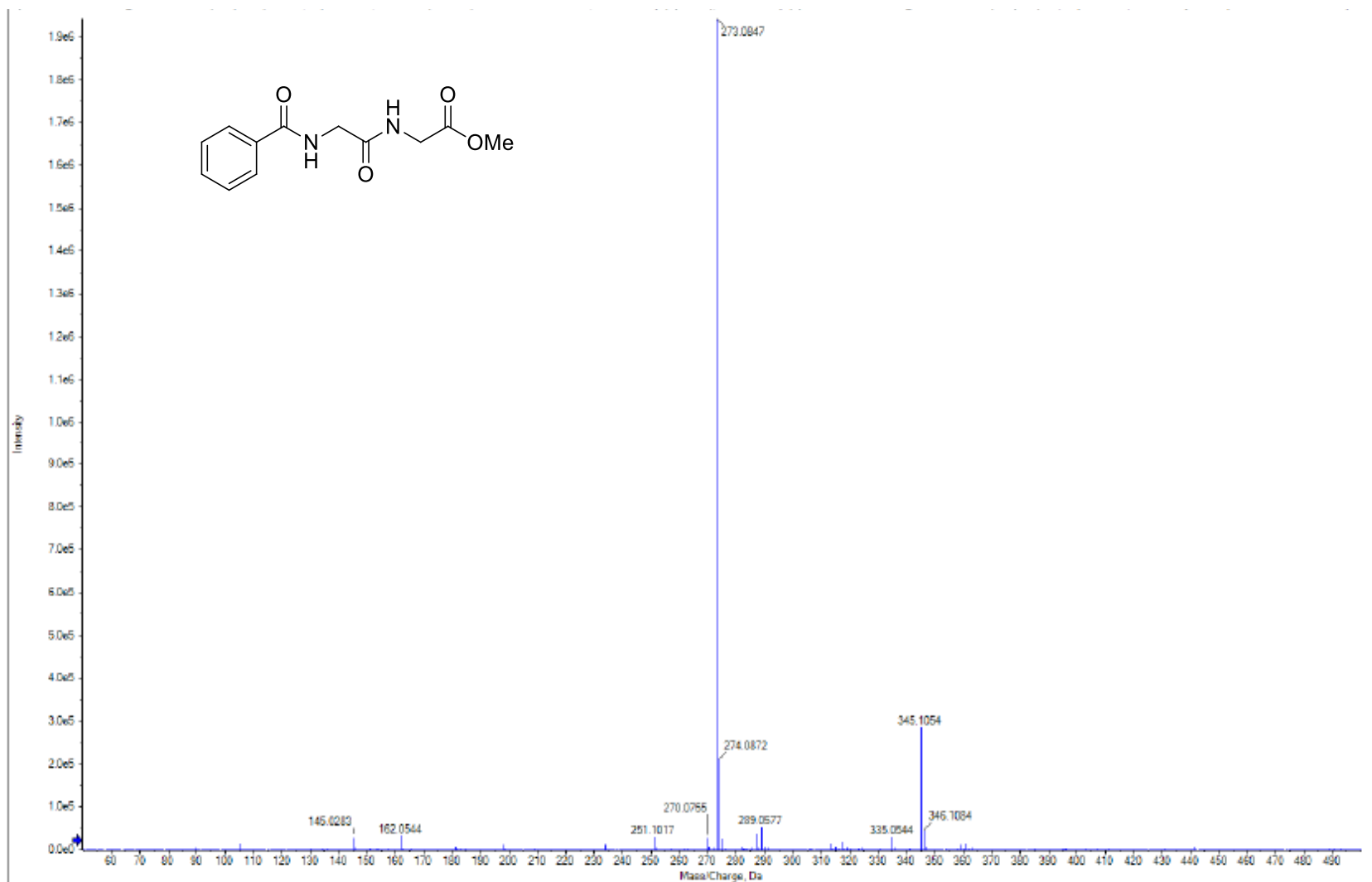
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{12}N_2O_4+Na^+$: 211,0695 $[M+Na]^+$; encontrada: 211,0690.



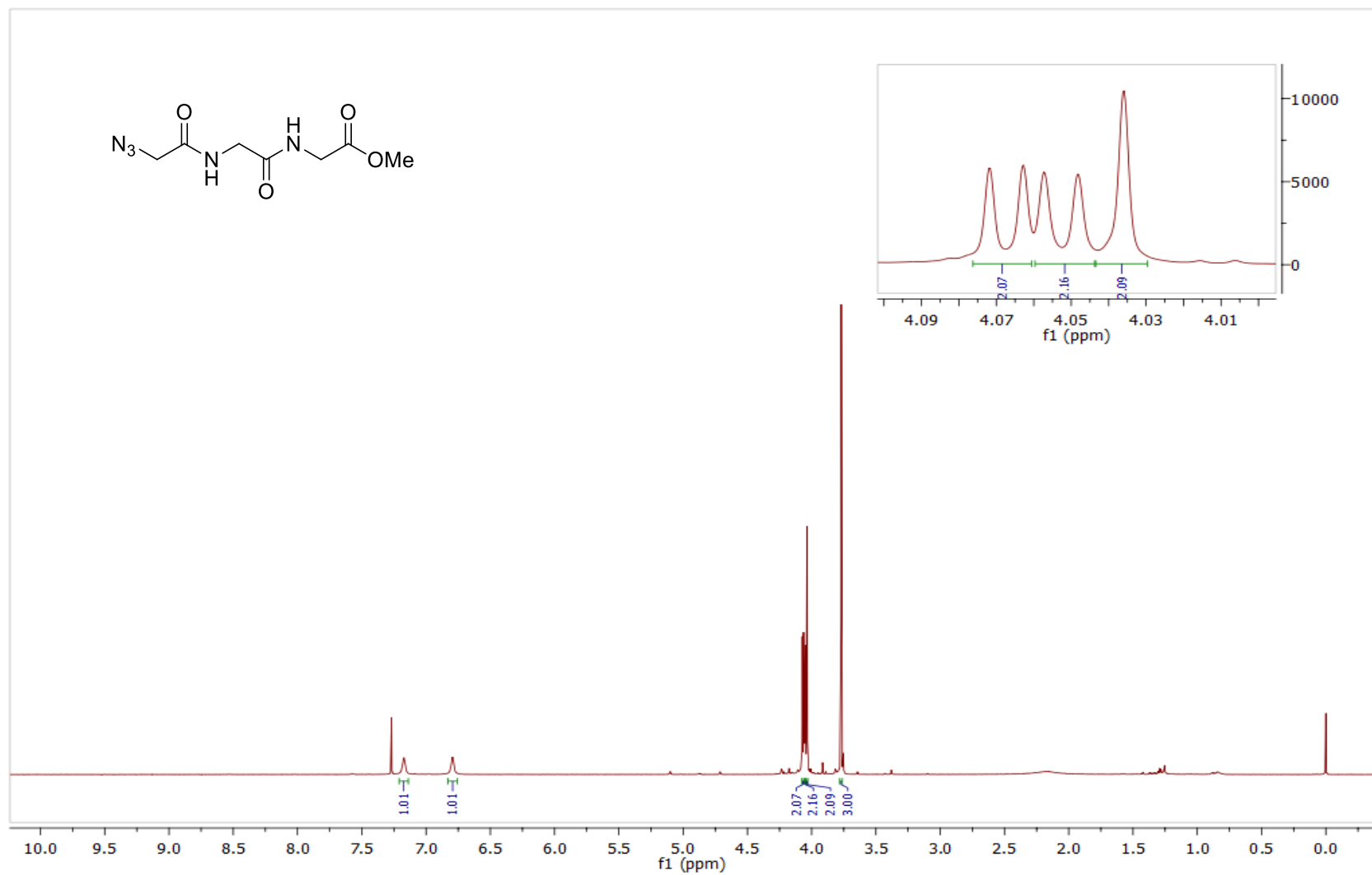
Espectro 37.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163p**.



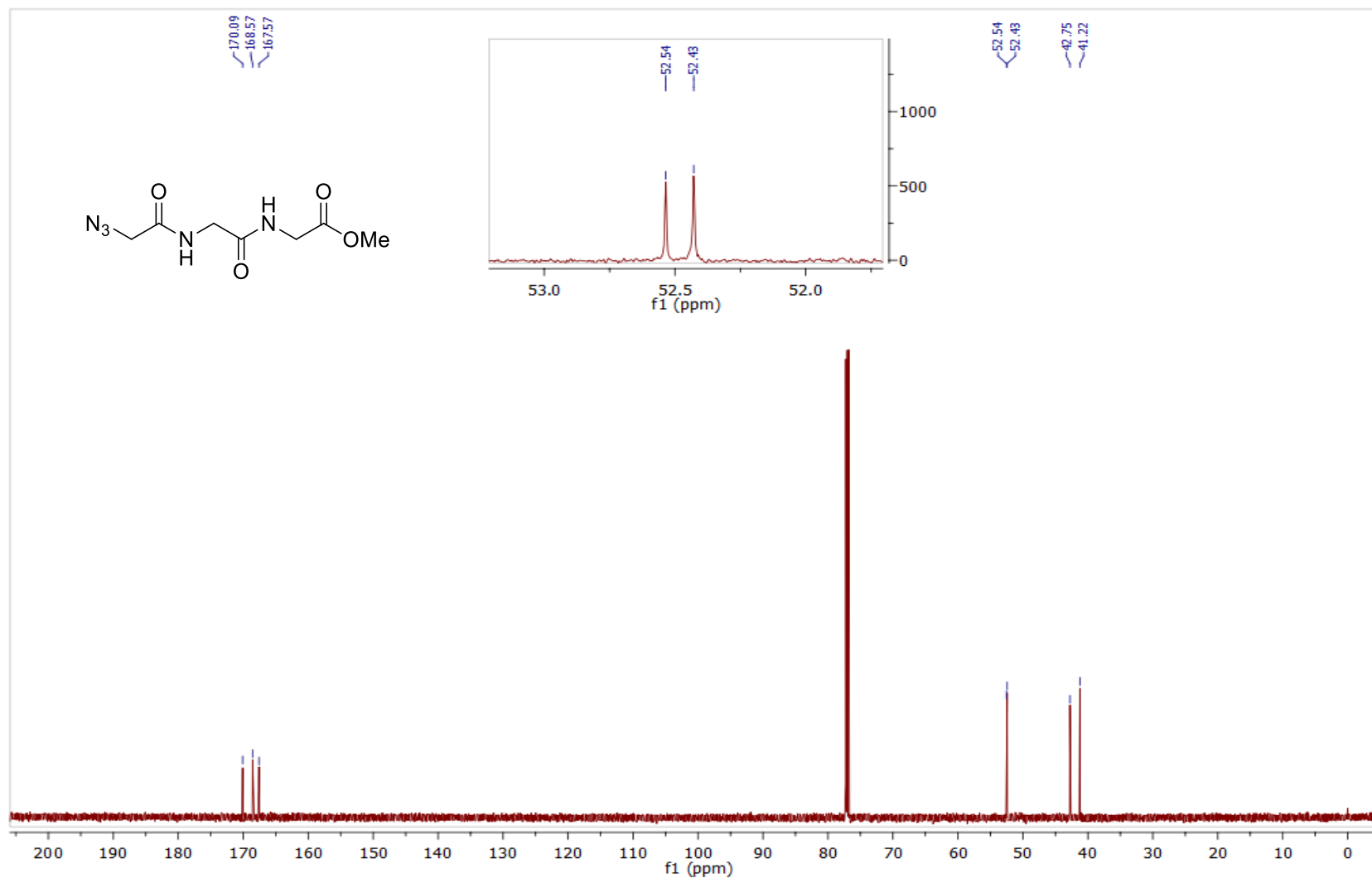
Espectro 37.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **157p**.



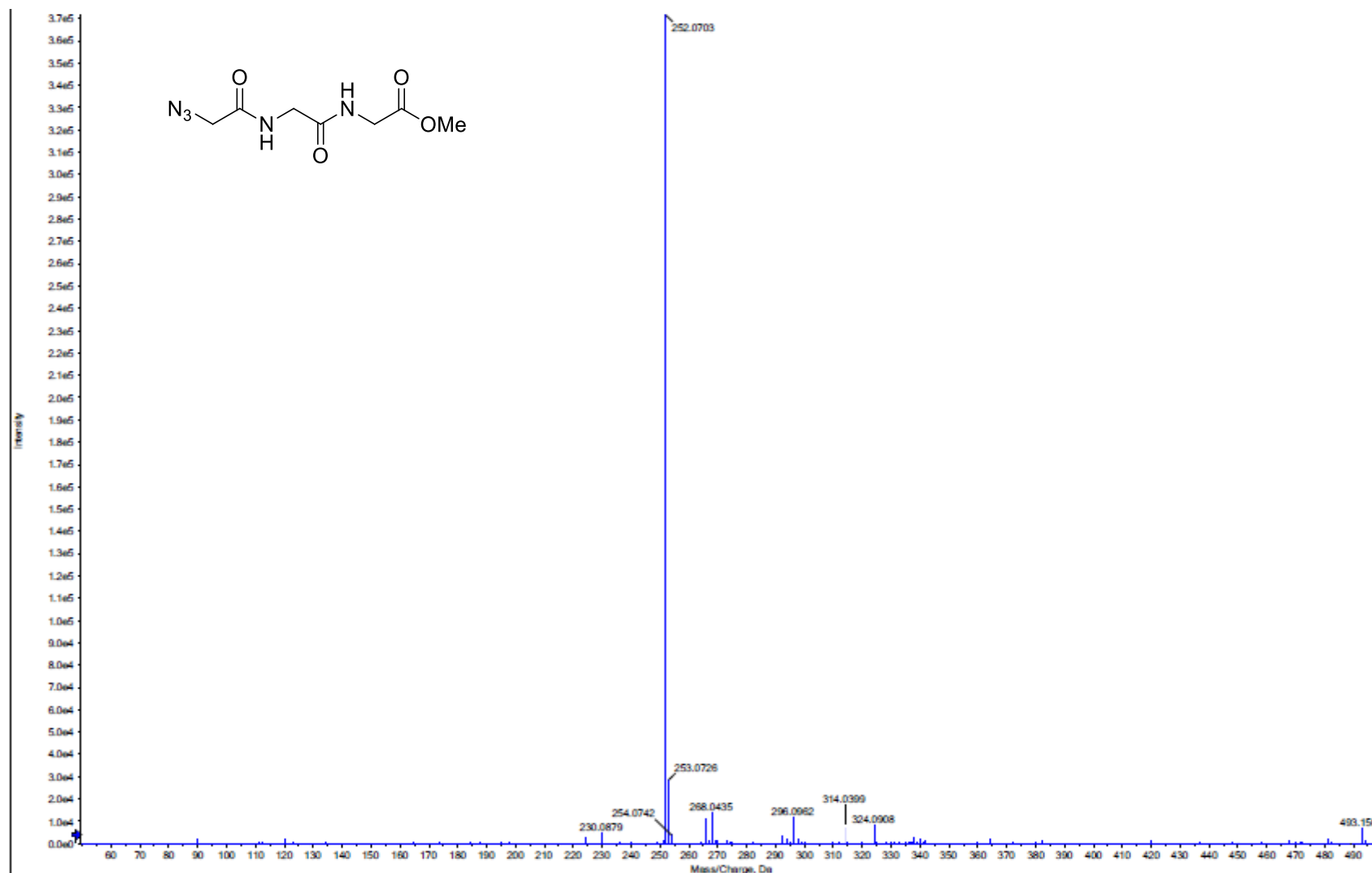
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_4+Na^+$: 273,0851 $[M+Na]^+$; encontrado: 273,0847.



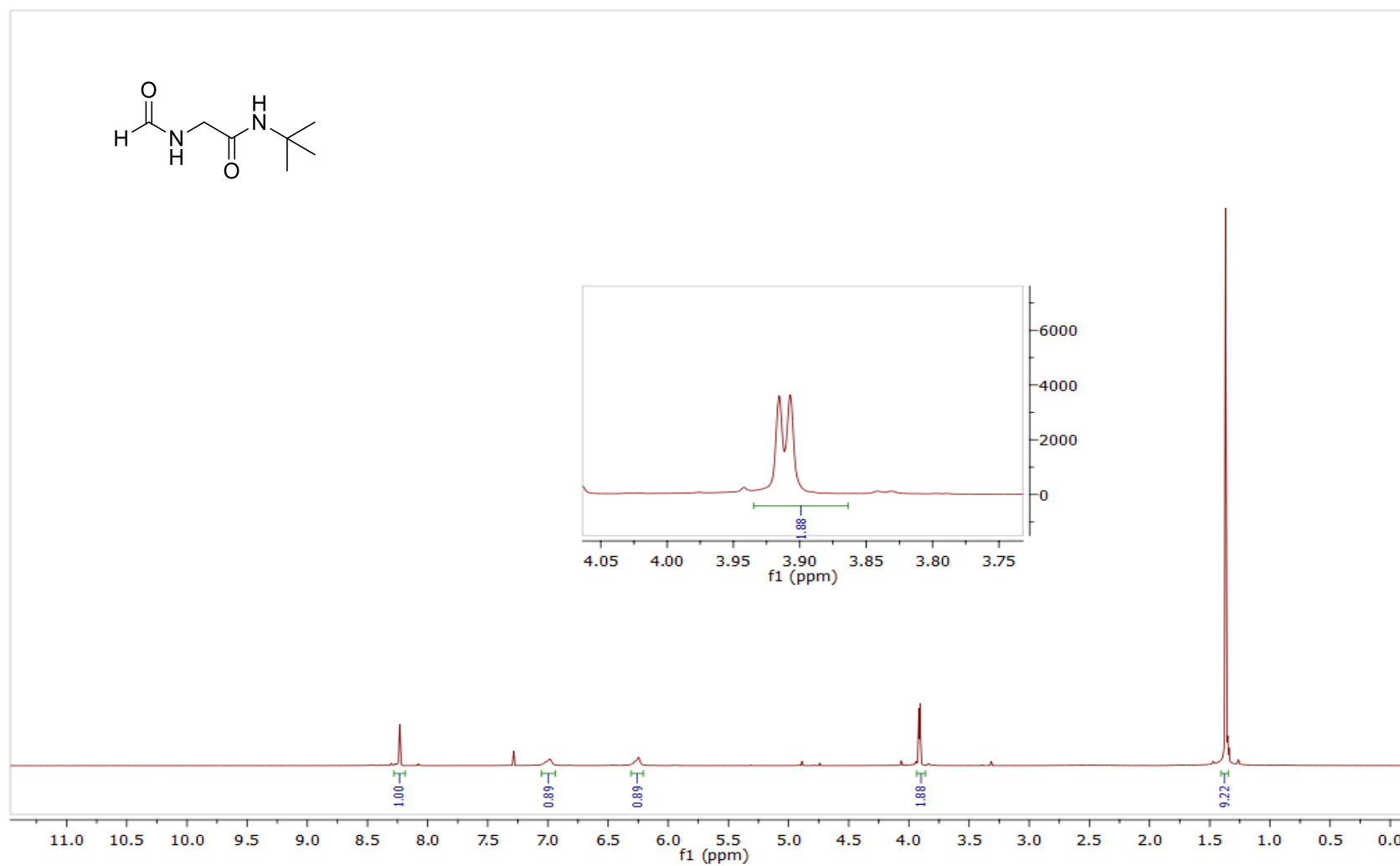
Espectro 38.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163q**.



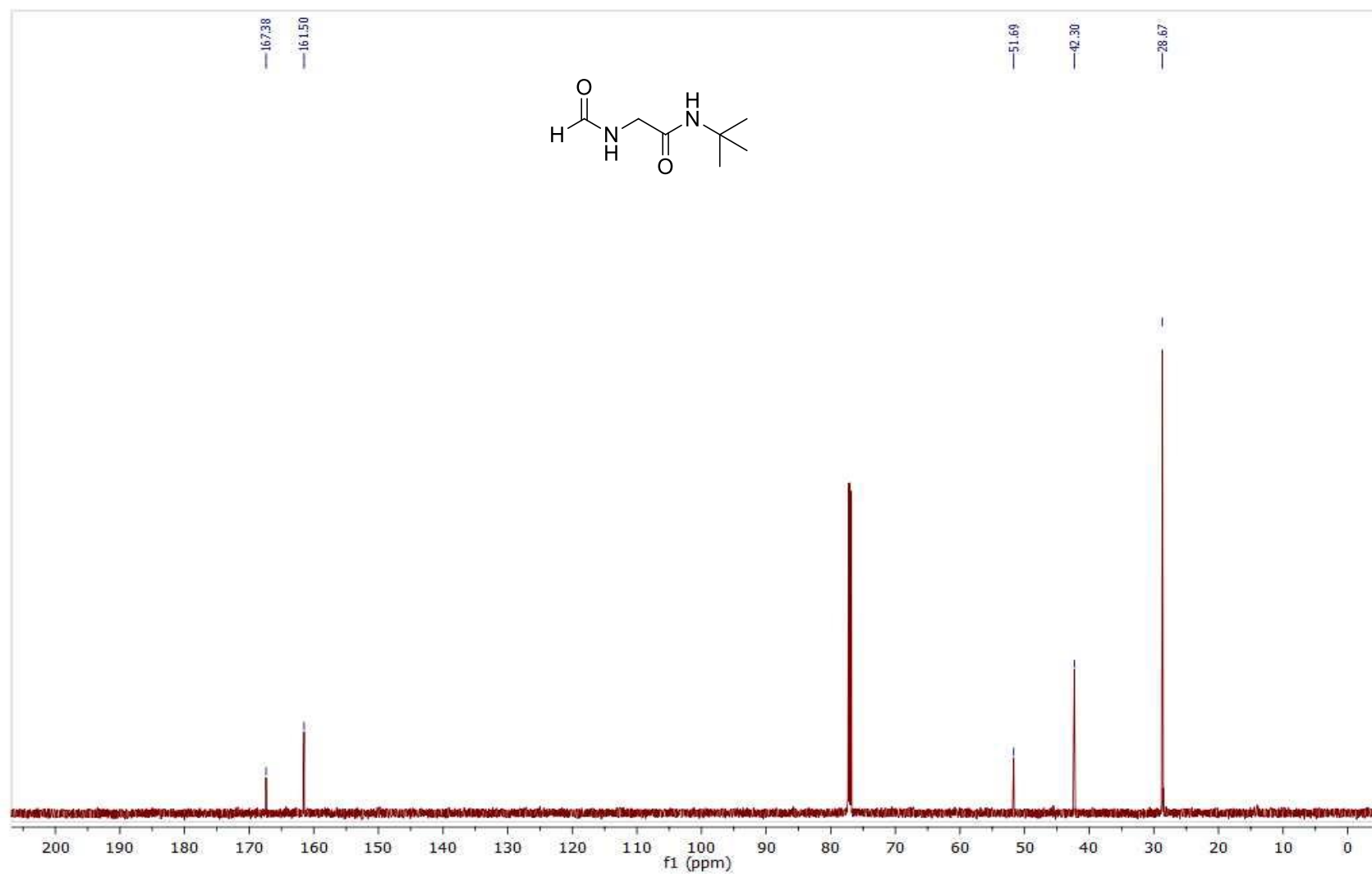
Espectro 38.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163q**.



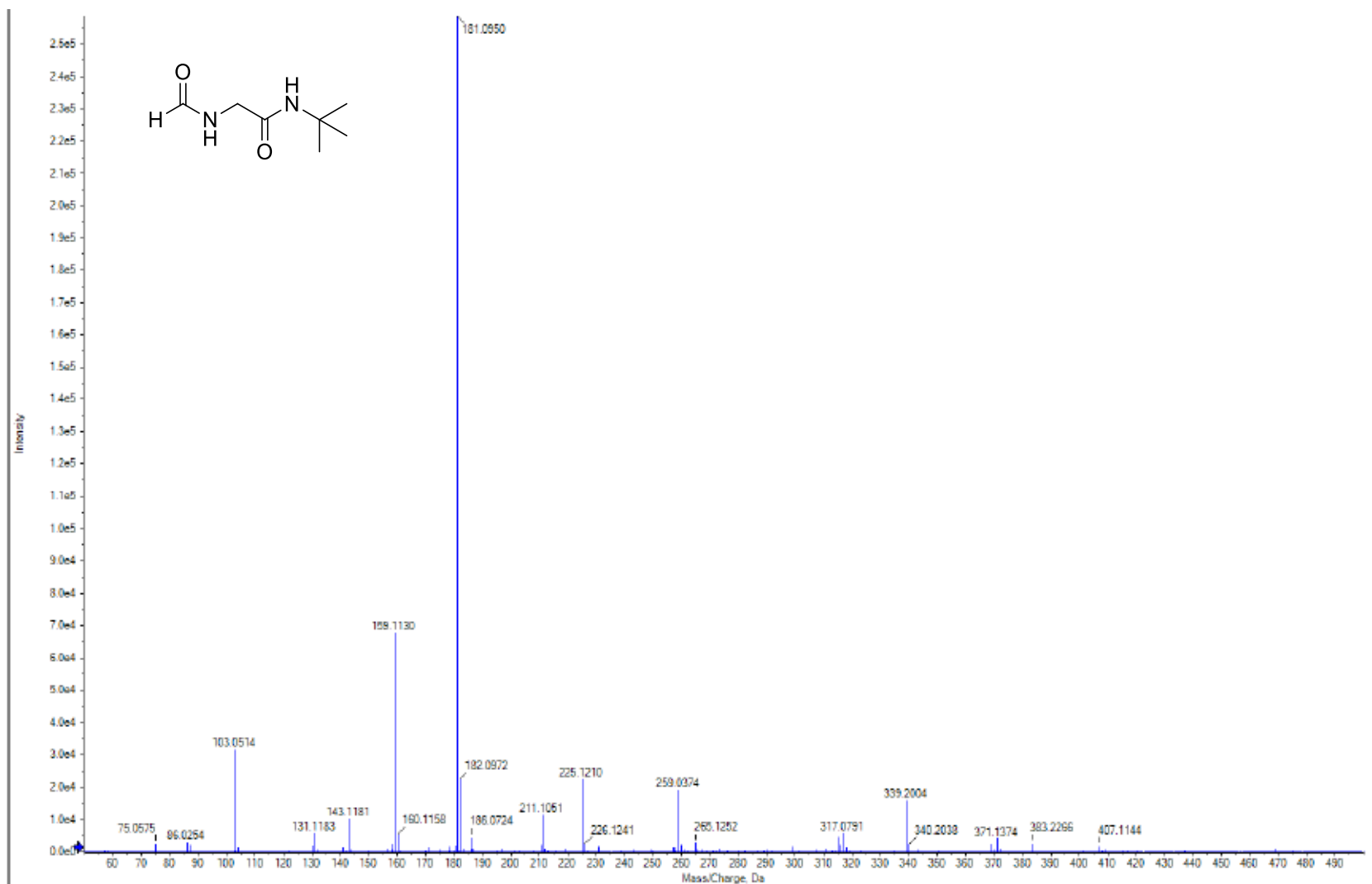
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{11}N_5O_4+Na^+$: 252,0709 $[M+Na]^+$; encontrado: 252,0703.



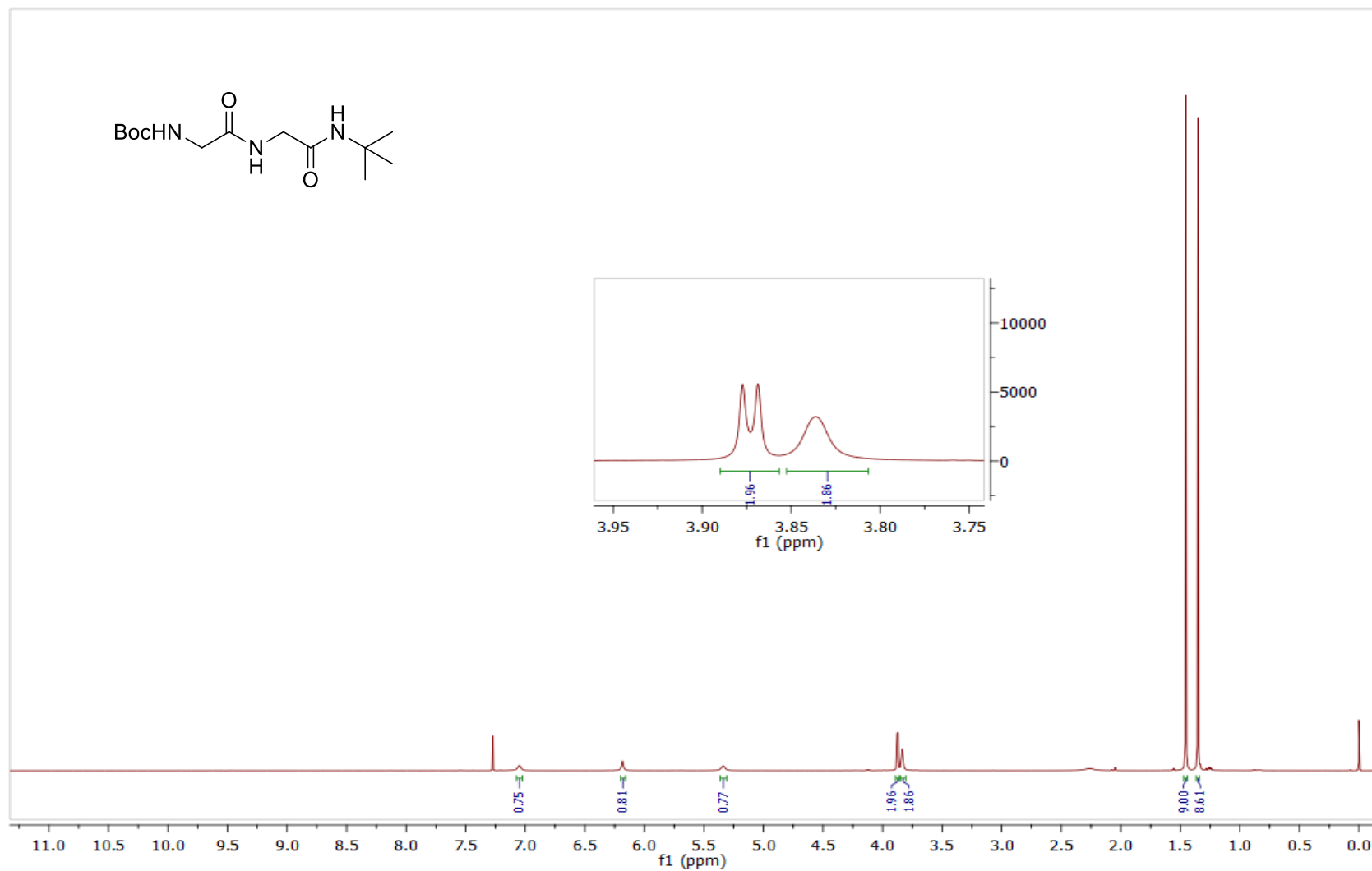
Espectro 39.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **163r**.

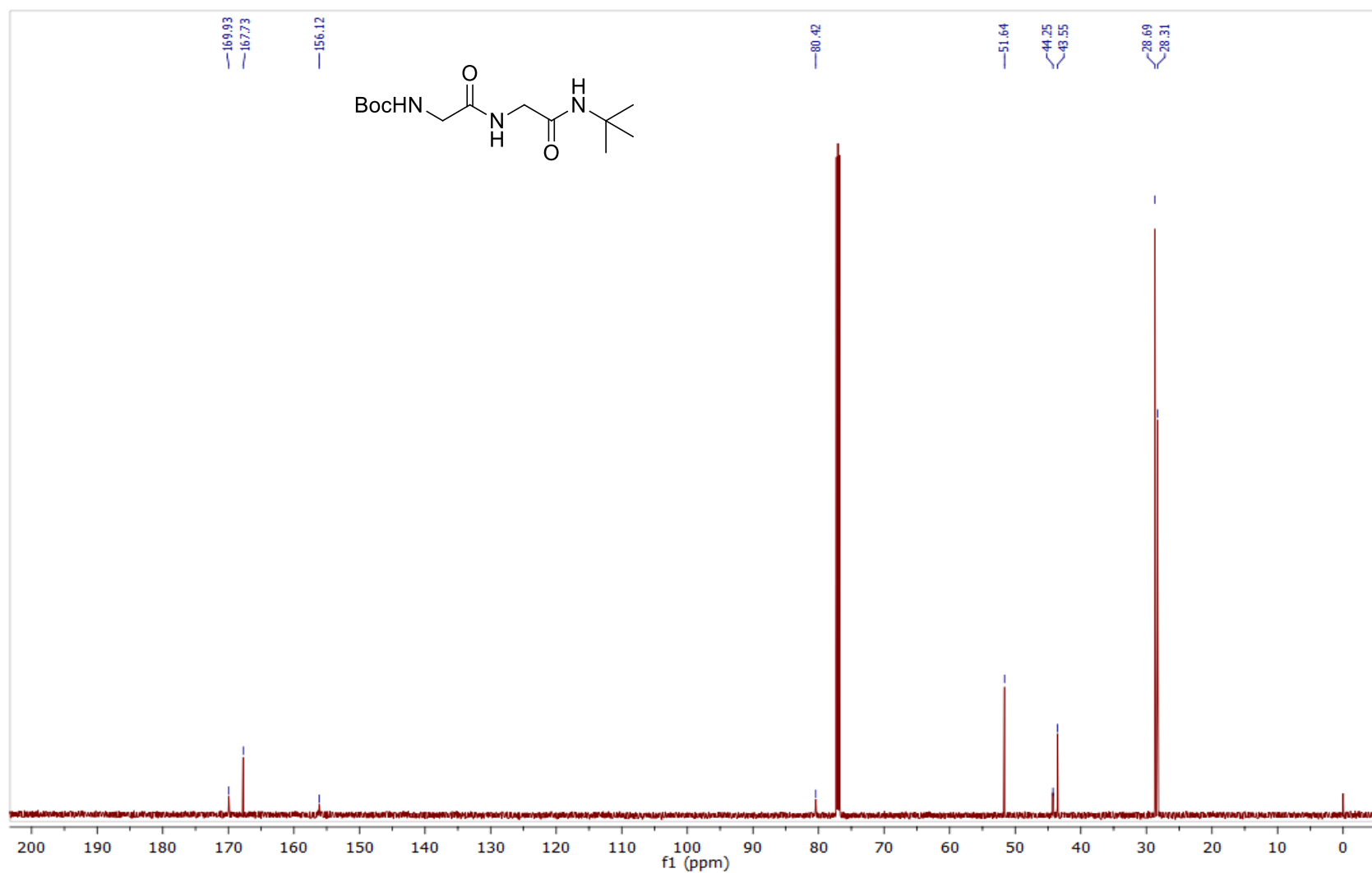


Espectro 39.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163r**.

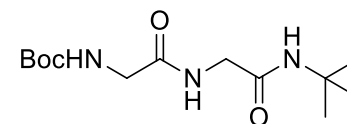
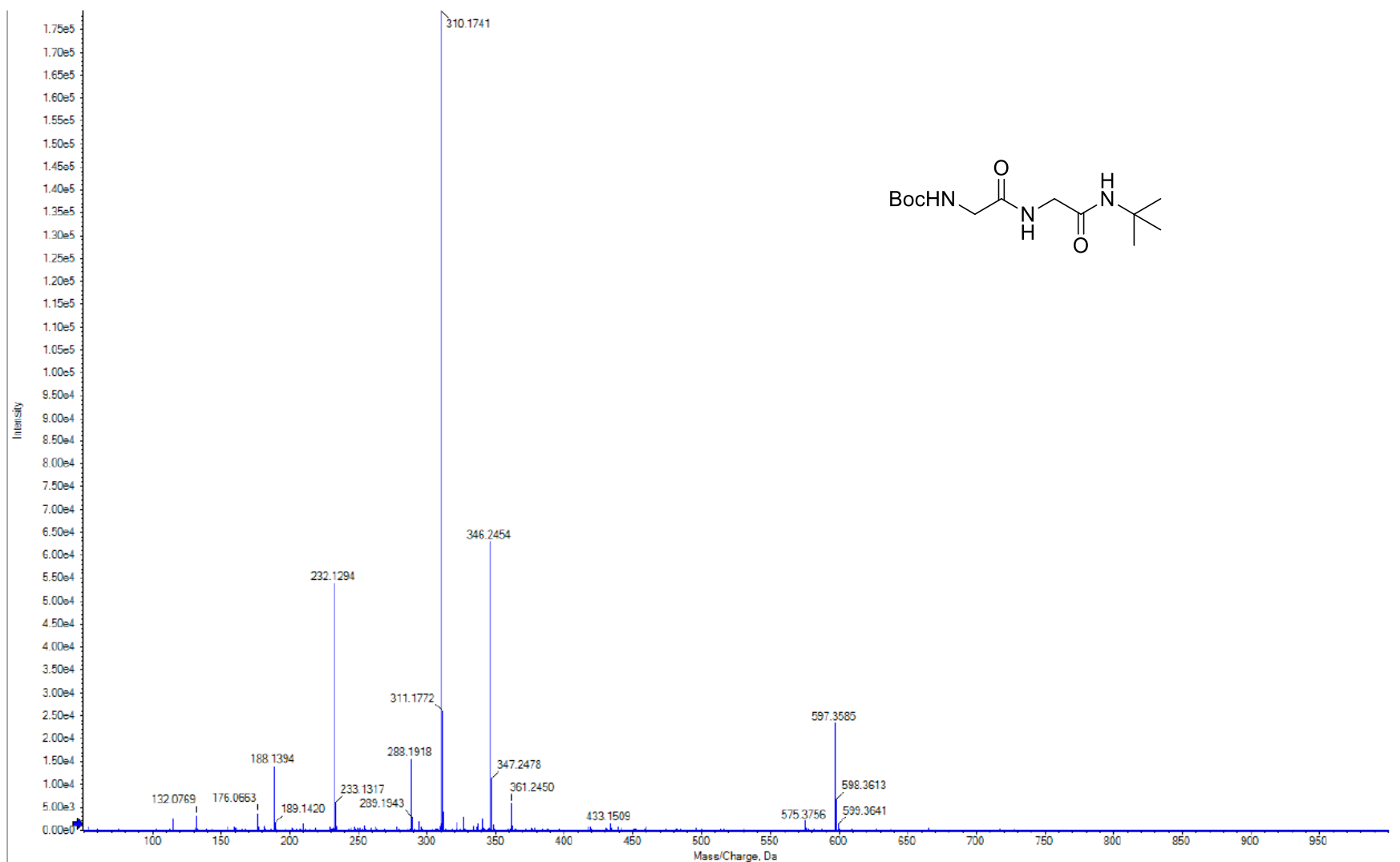


EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{14}N_2O_2+Na^+$: 181,0953 $[M+Na]^+$; encontrada: 181,0950.

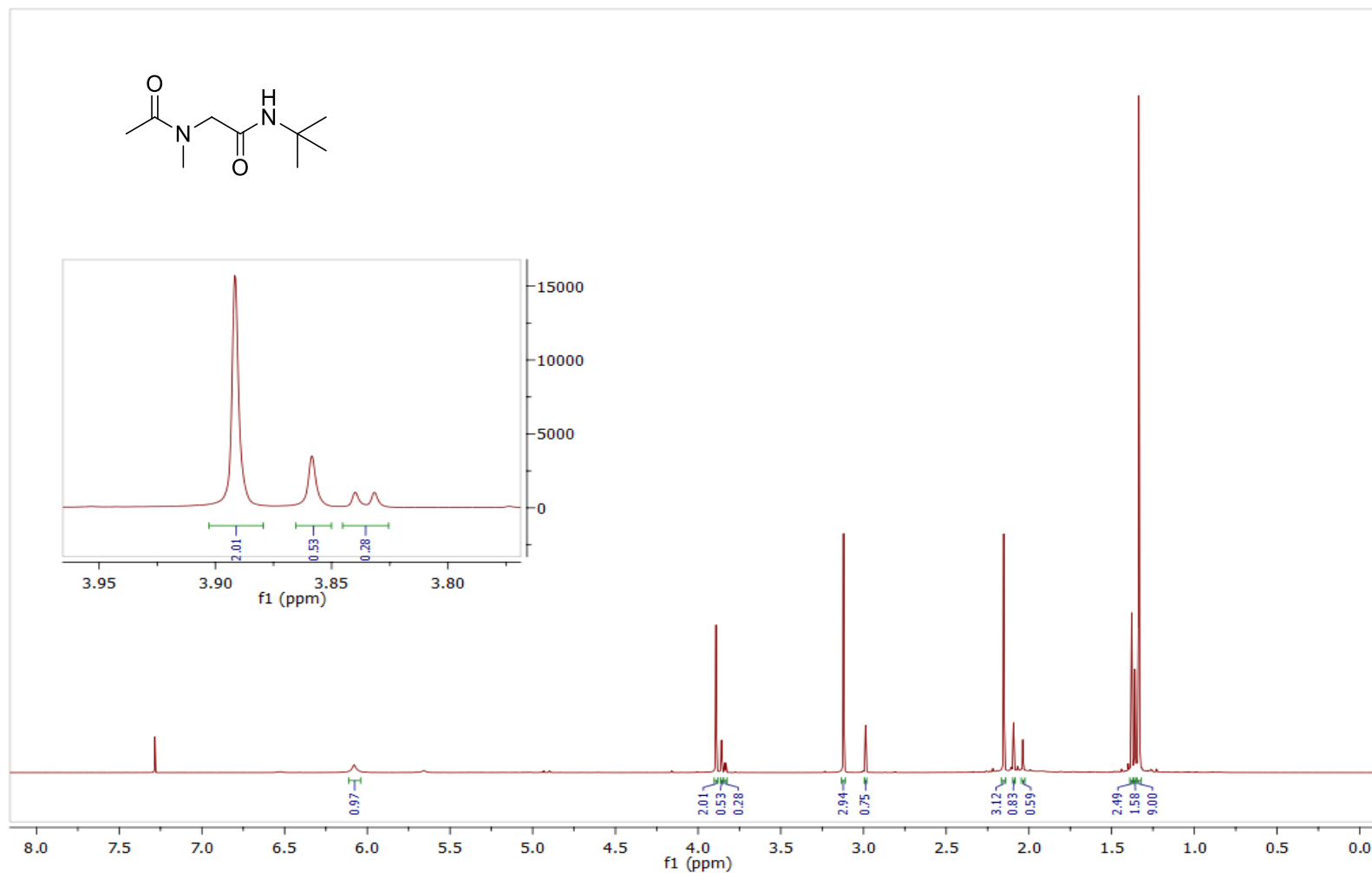




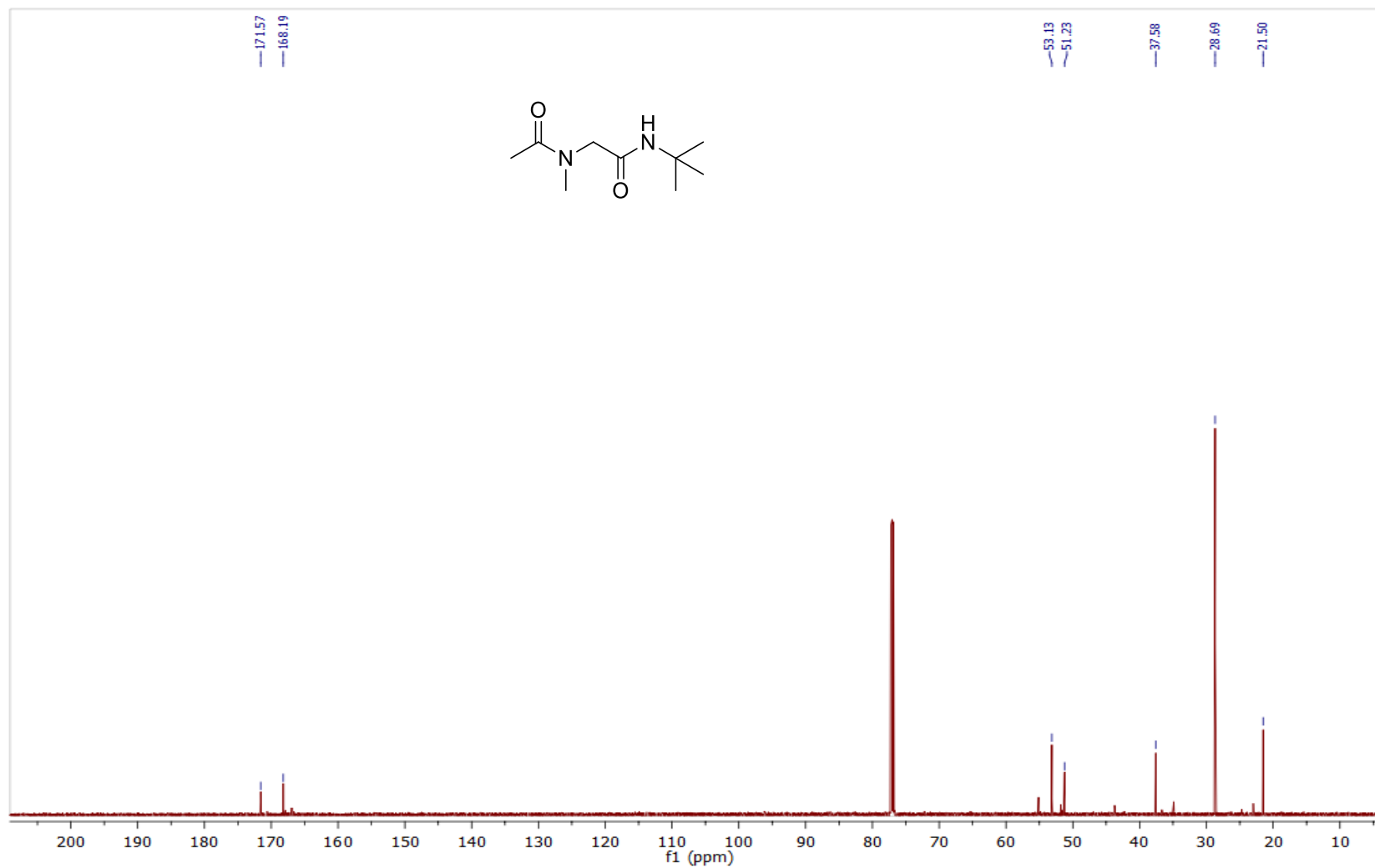
Espectro 40.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **163s**.



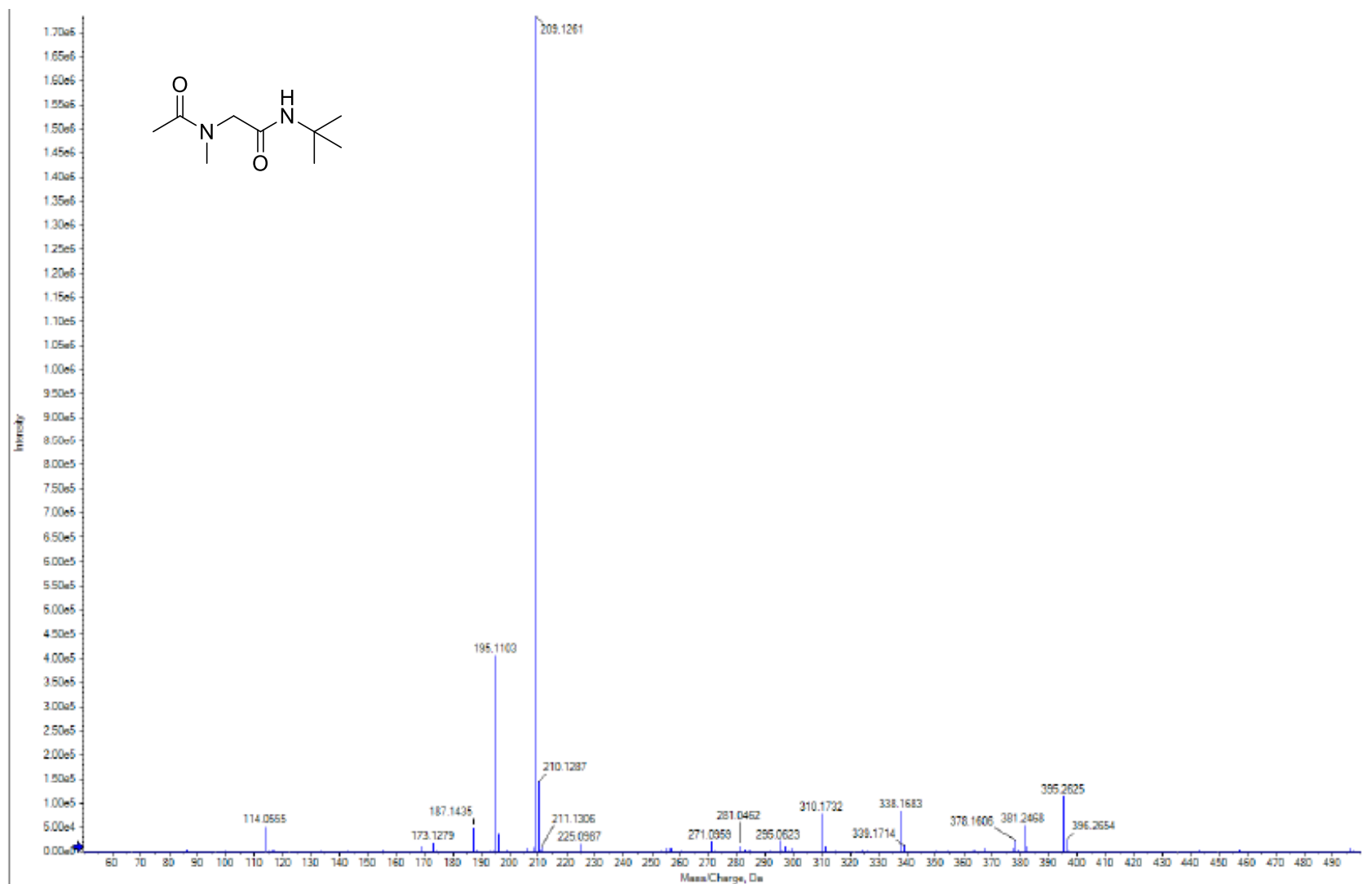
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{25}N_3O_4+Na^+$: 310,1743 $[M+Na]^+$; encontrado: 310,1741.



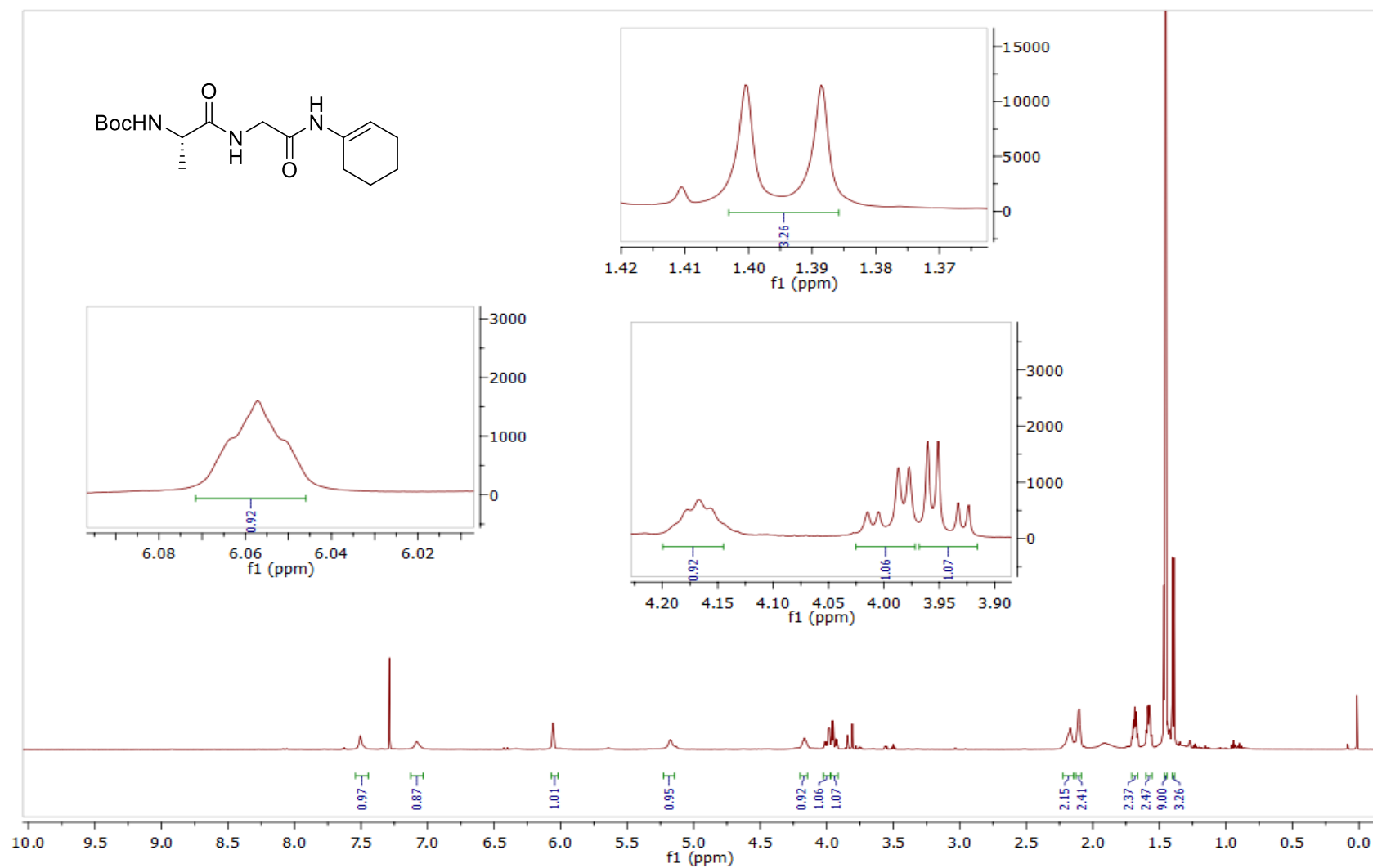
Espectro 41.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **164**.



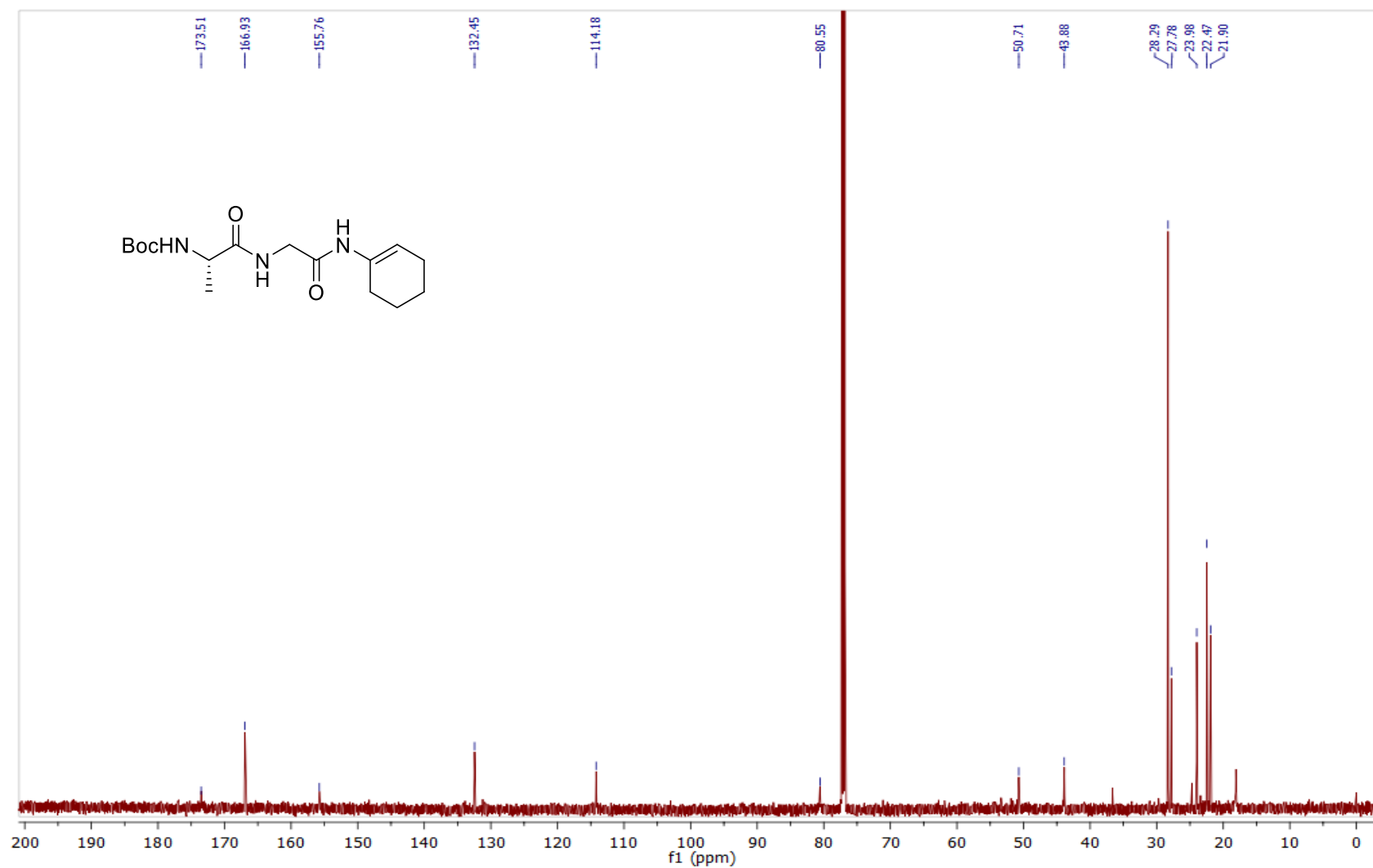
Espectro 41.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **164**.



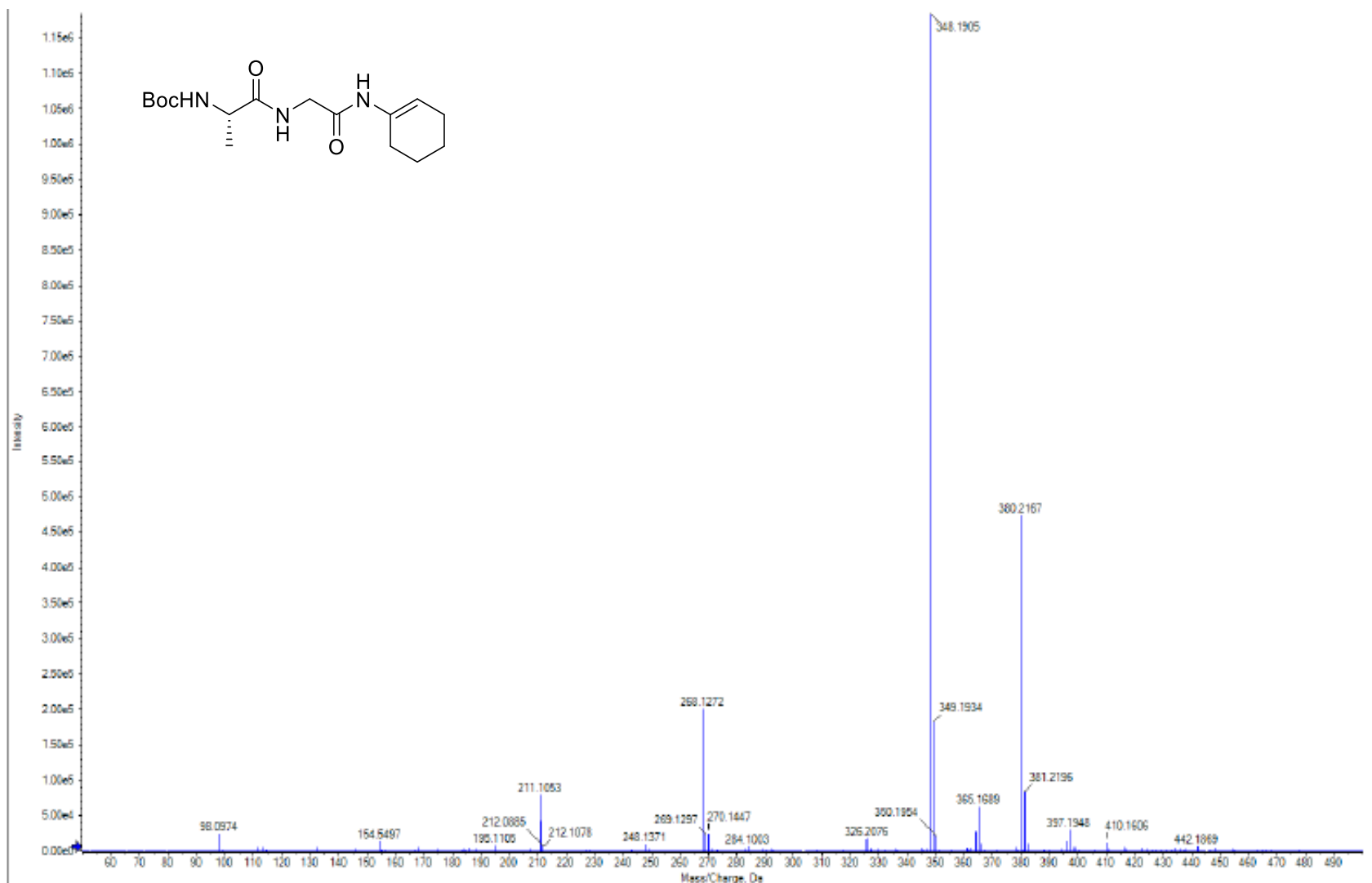
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_7H_{14}N_2O_2+Na^+$: 209,1266 $[M+Na]^+$; encontrado: 209,1261.



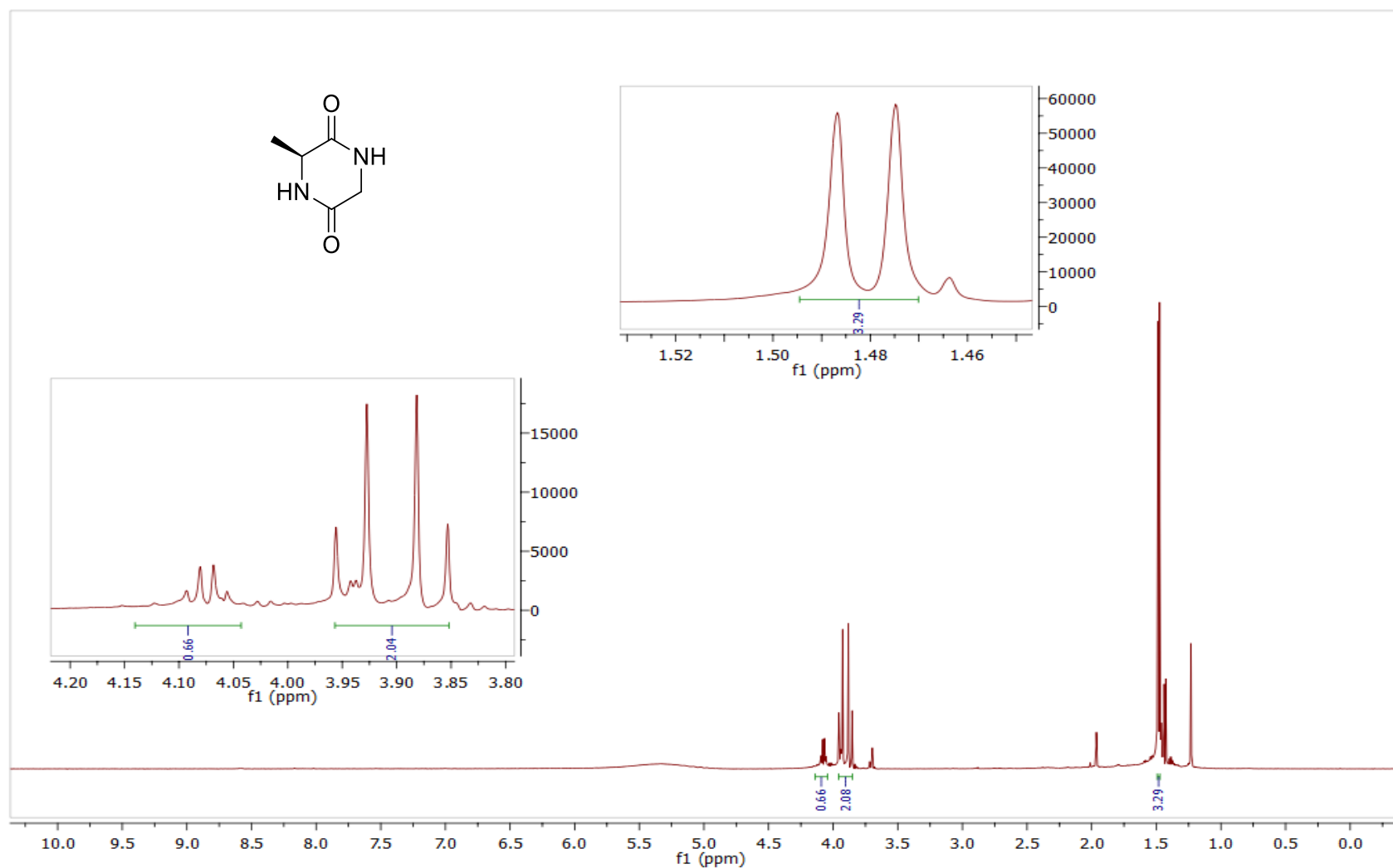
Espectro 42.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **165a**.



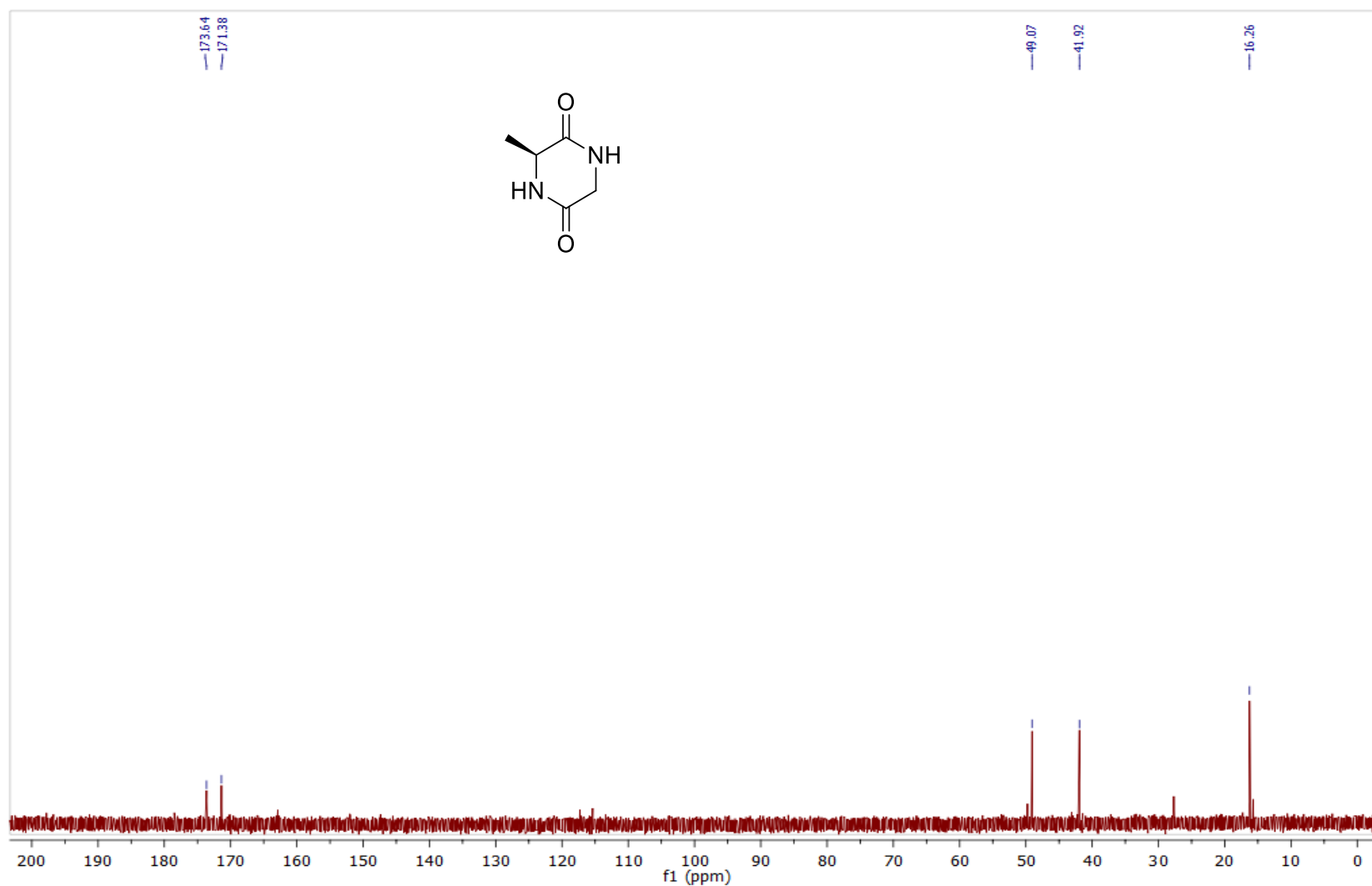
Espectro 42.2. Espectro de RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **165a**.



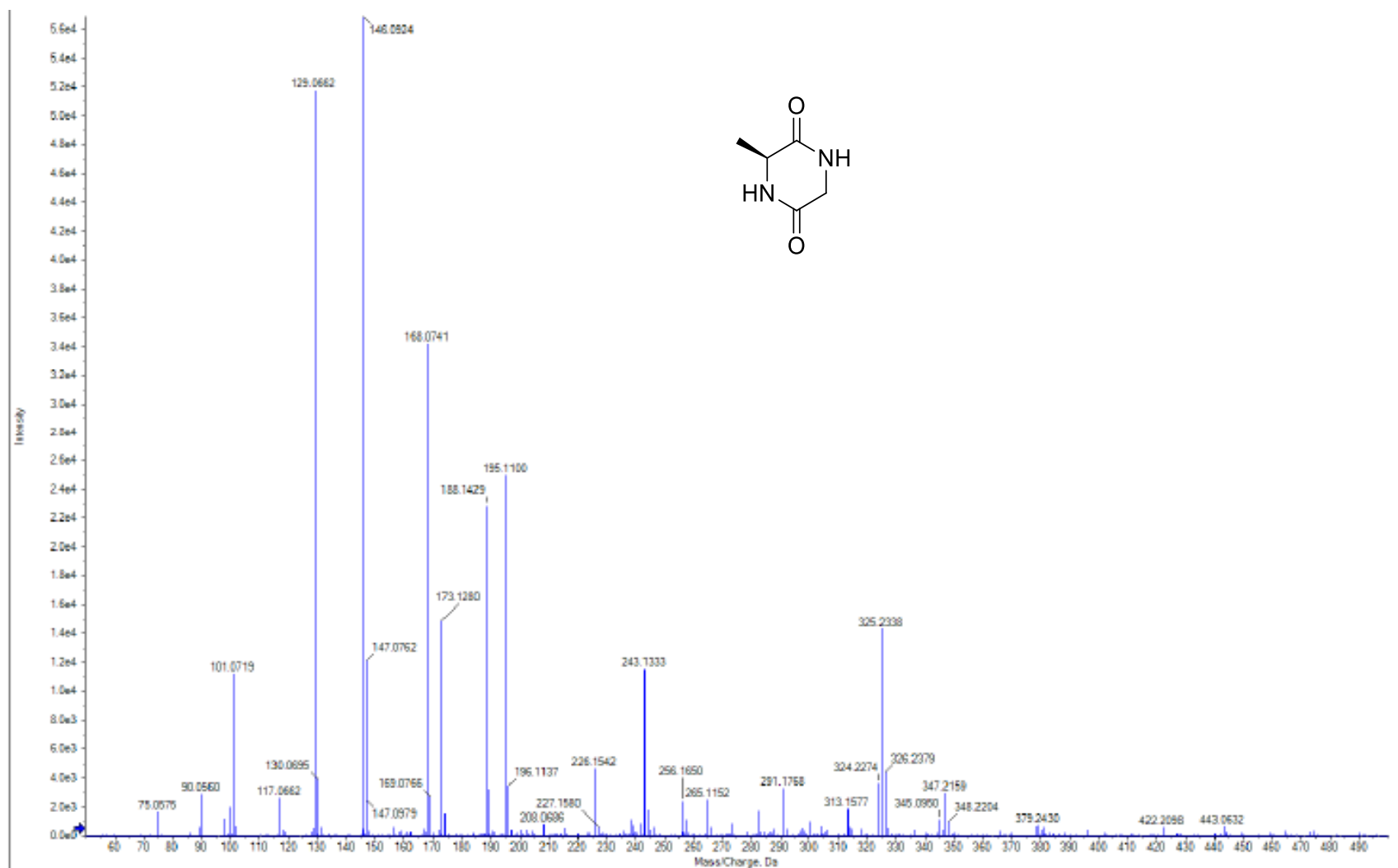
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{27}N_3O_4+Na^+$: 348,1899 $[M+Na]^+$; encontrado: 348,1905.



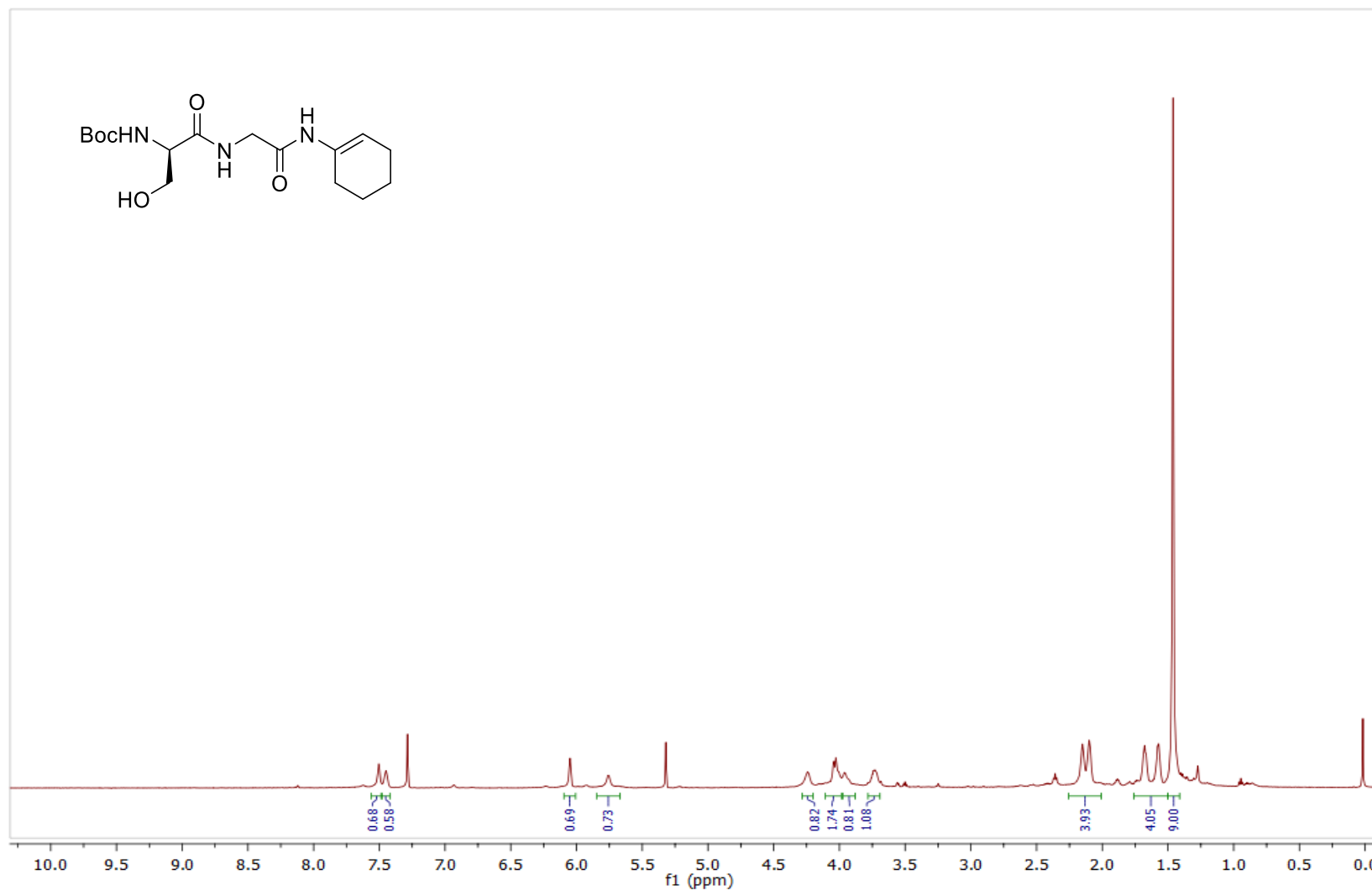
Espectro 43.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, D_2O) da 3-Metil-2,5-diketopiperazina **173a**.



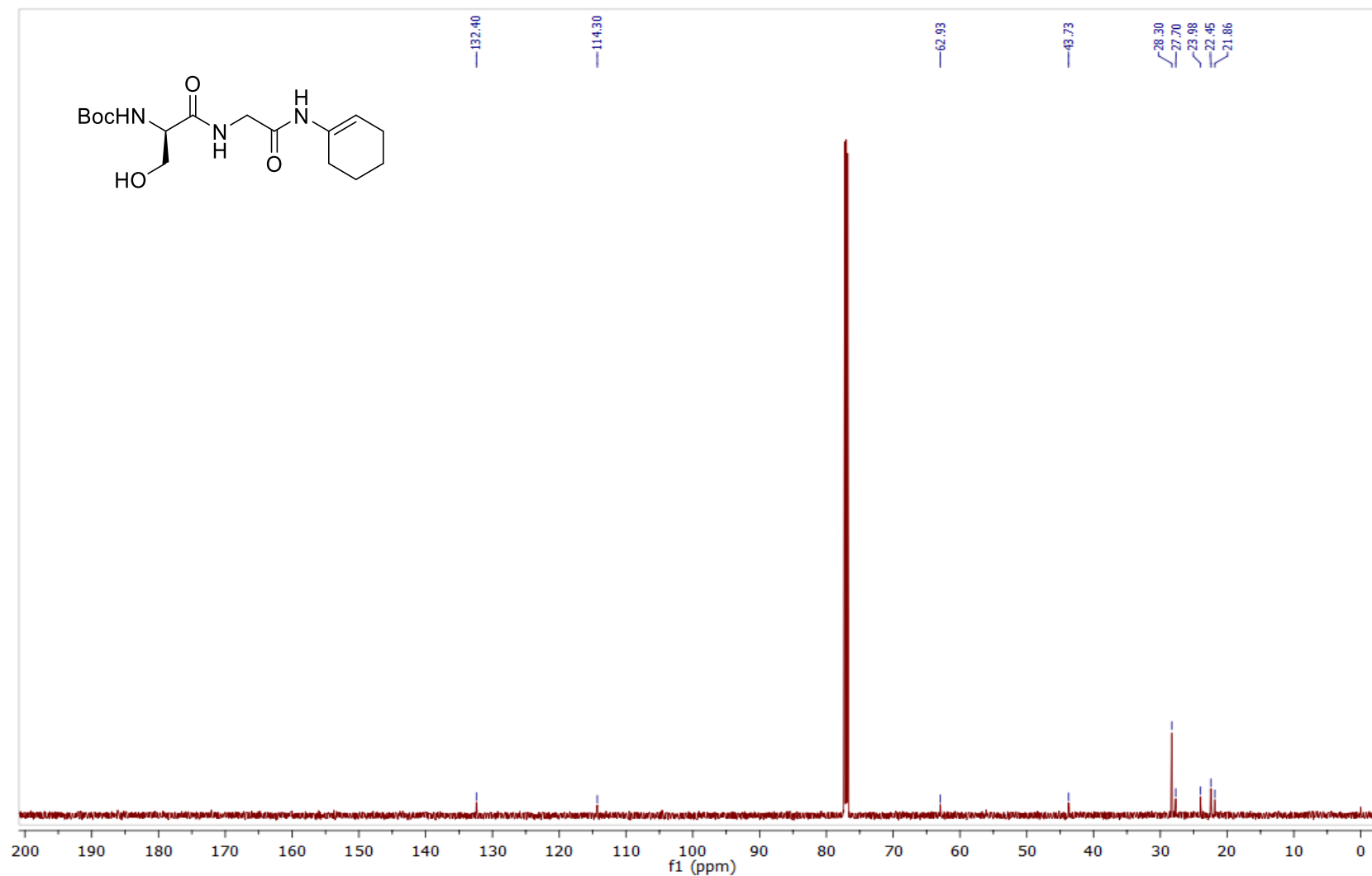
Espectro 43.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, D_2O) da 3-Metil-2,5-dicetopiperazina **173a**.



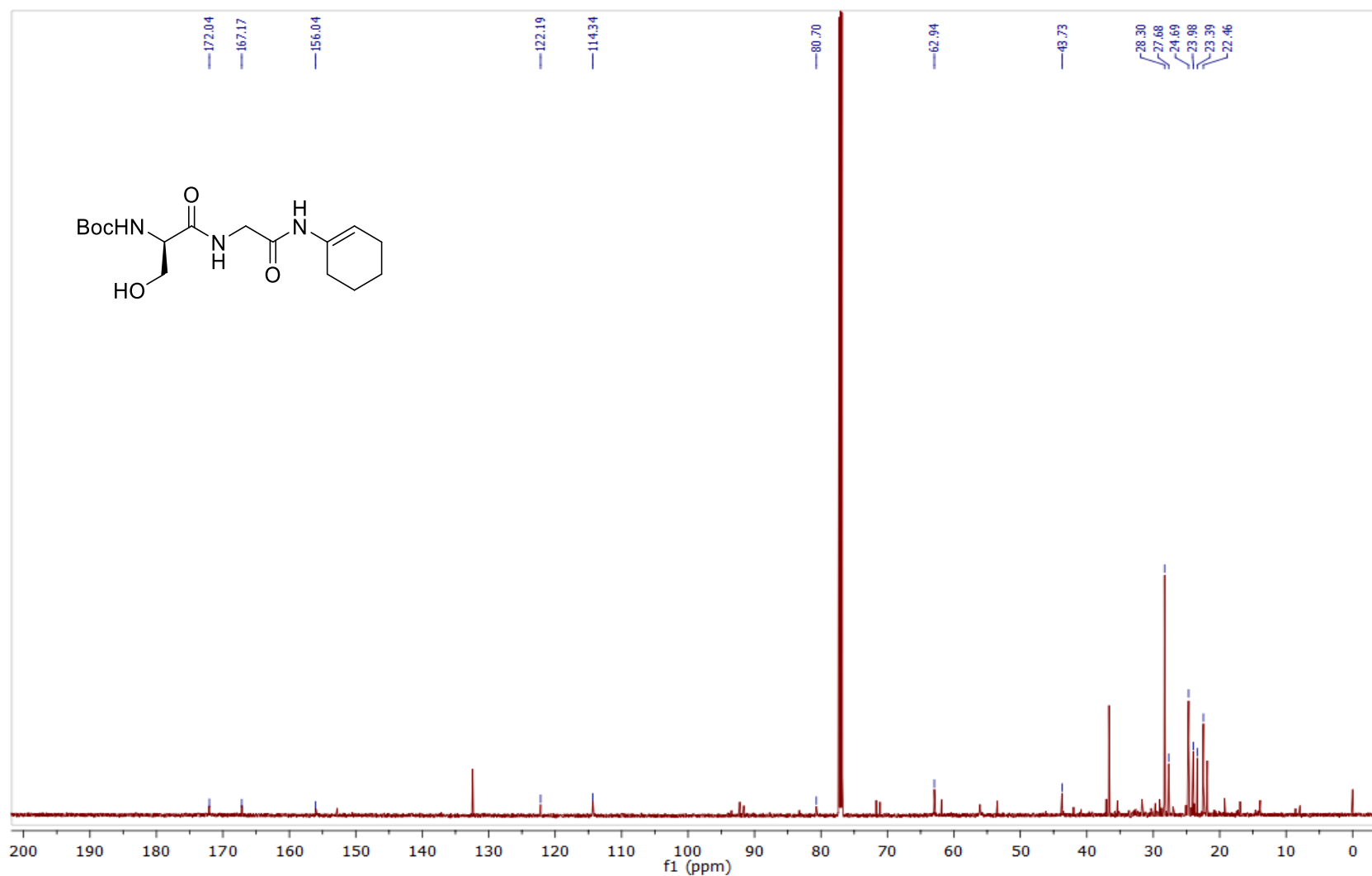
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_5H_8N_2O_2+H^+$: 129,0664 $[M+H]^+$; encontrado: 129,0662.



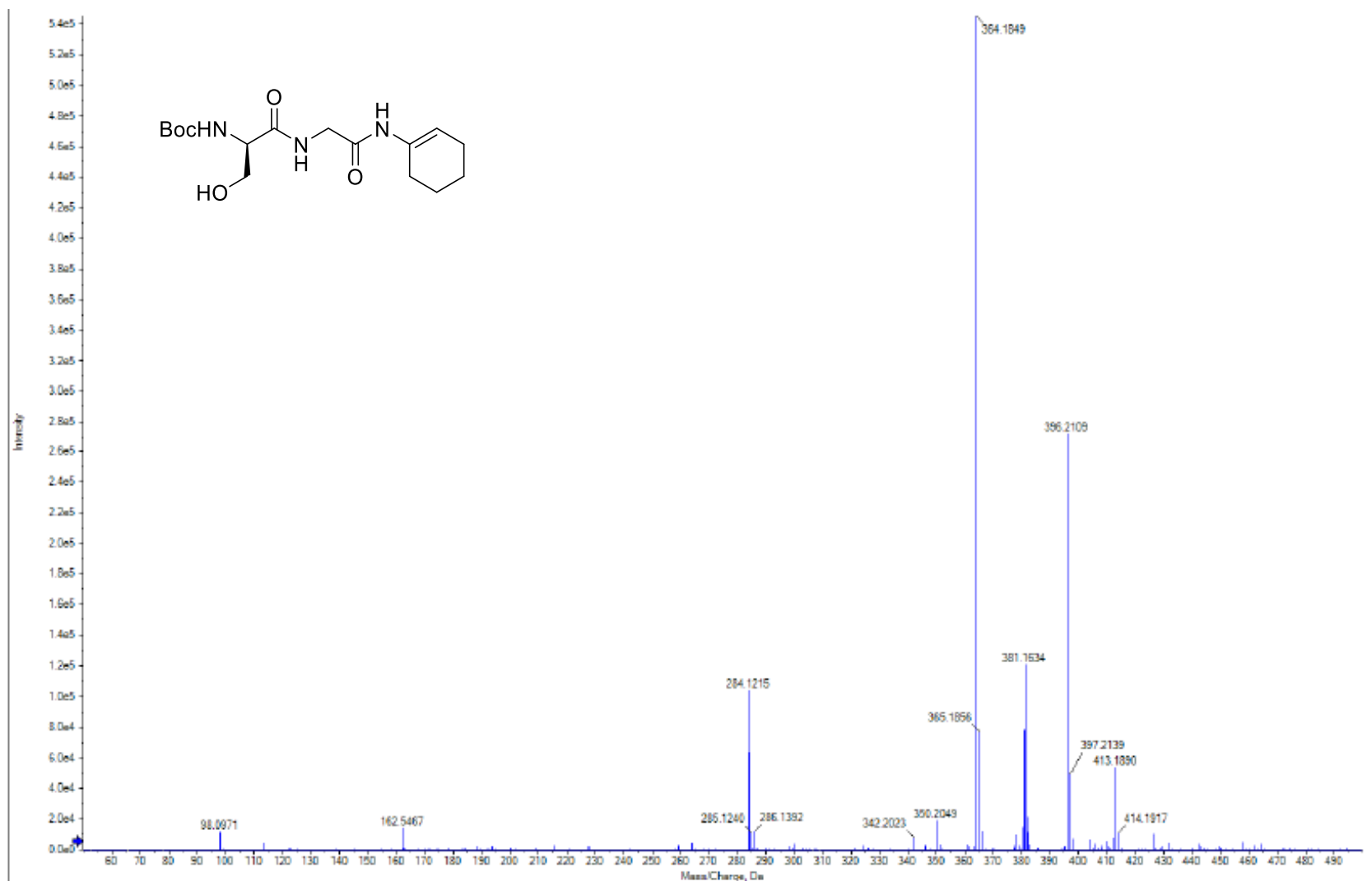
Espectro 44.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **165b**.



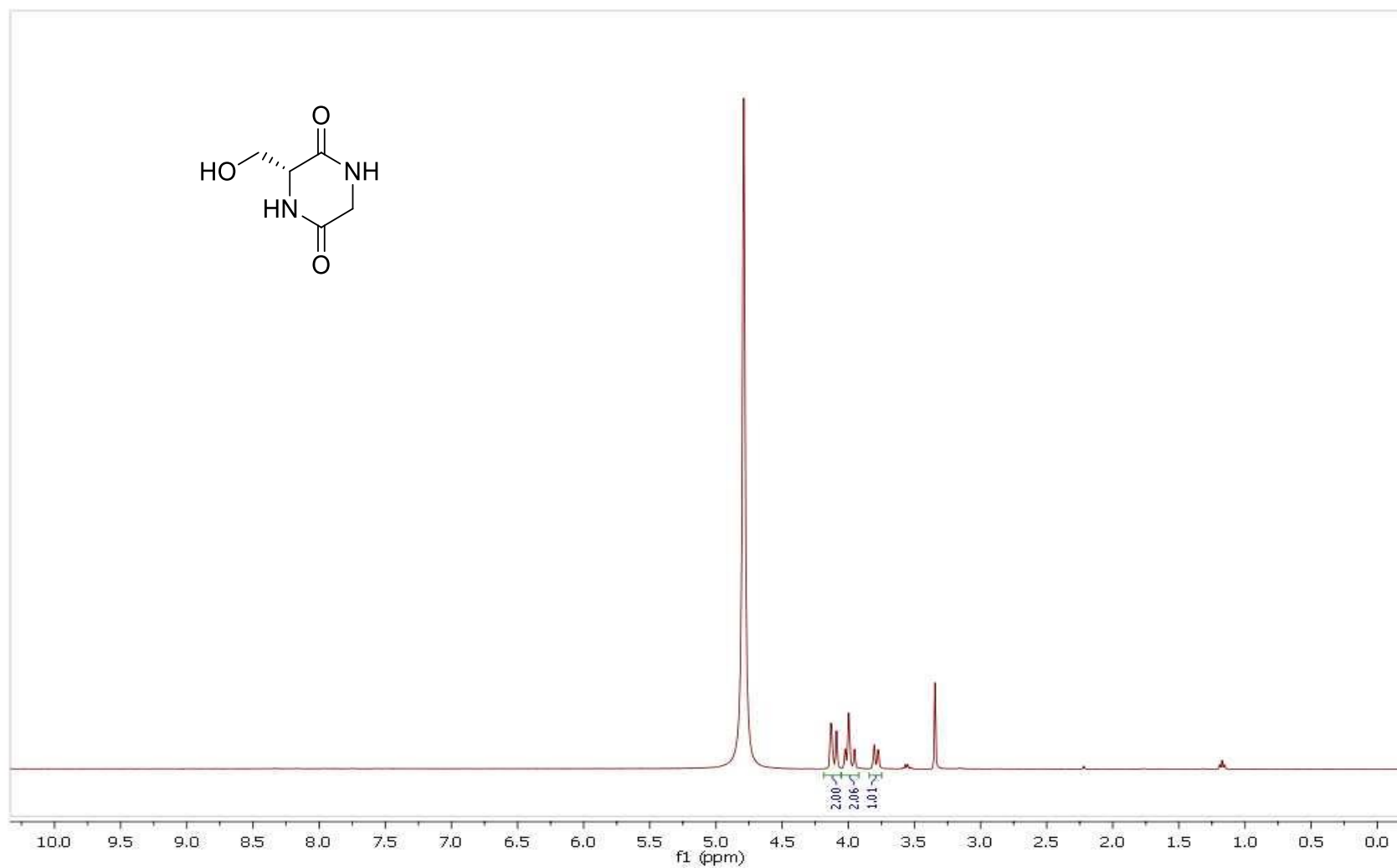
Espectro 44.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **165b**.



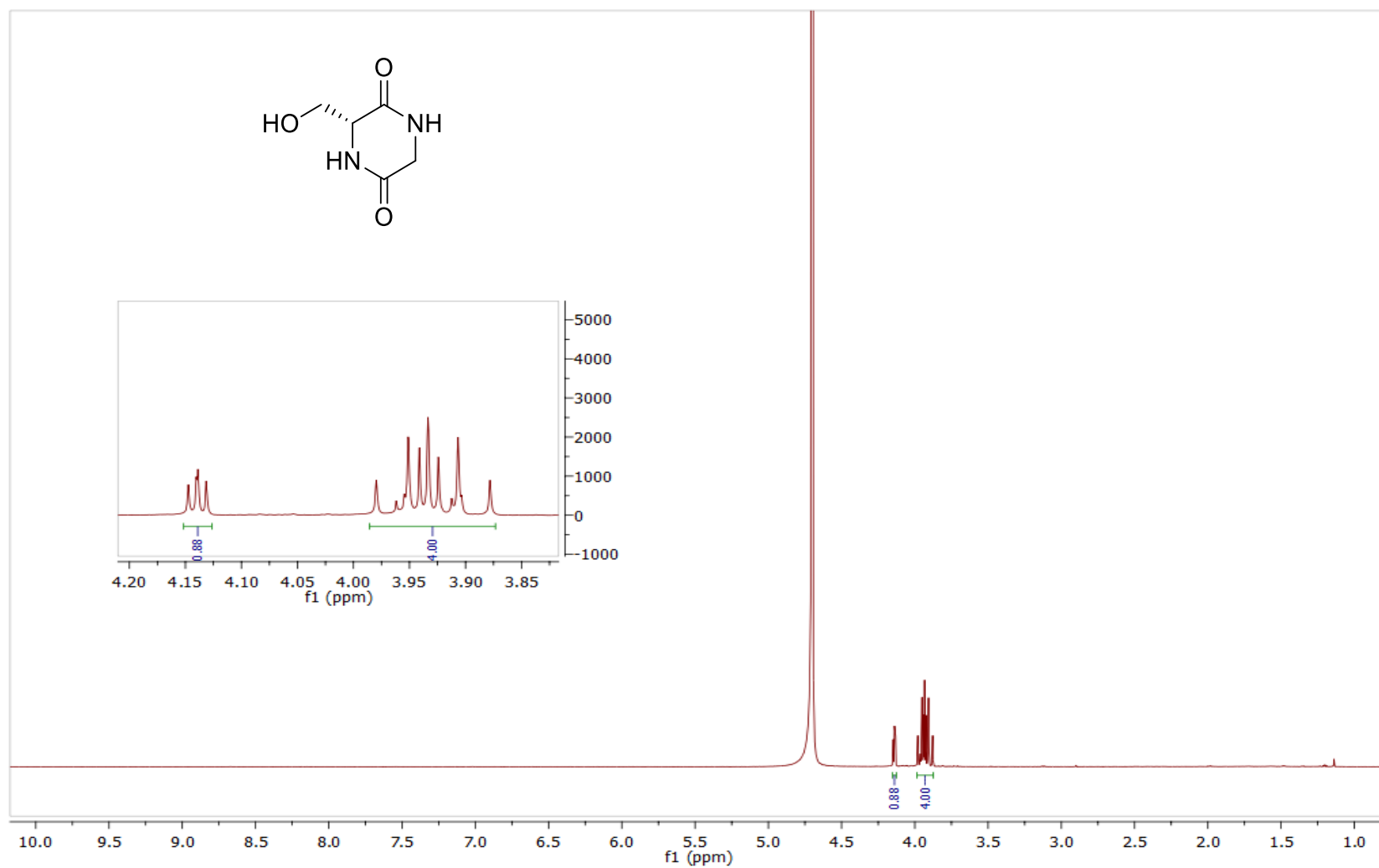
Espectro 44.3. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **165b**.



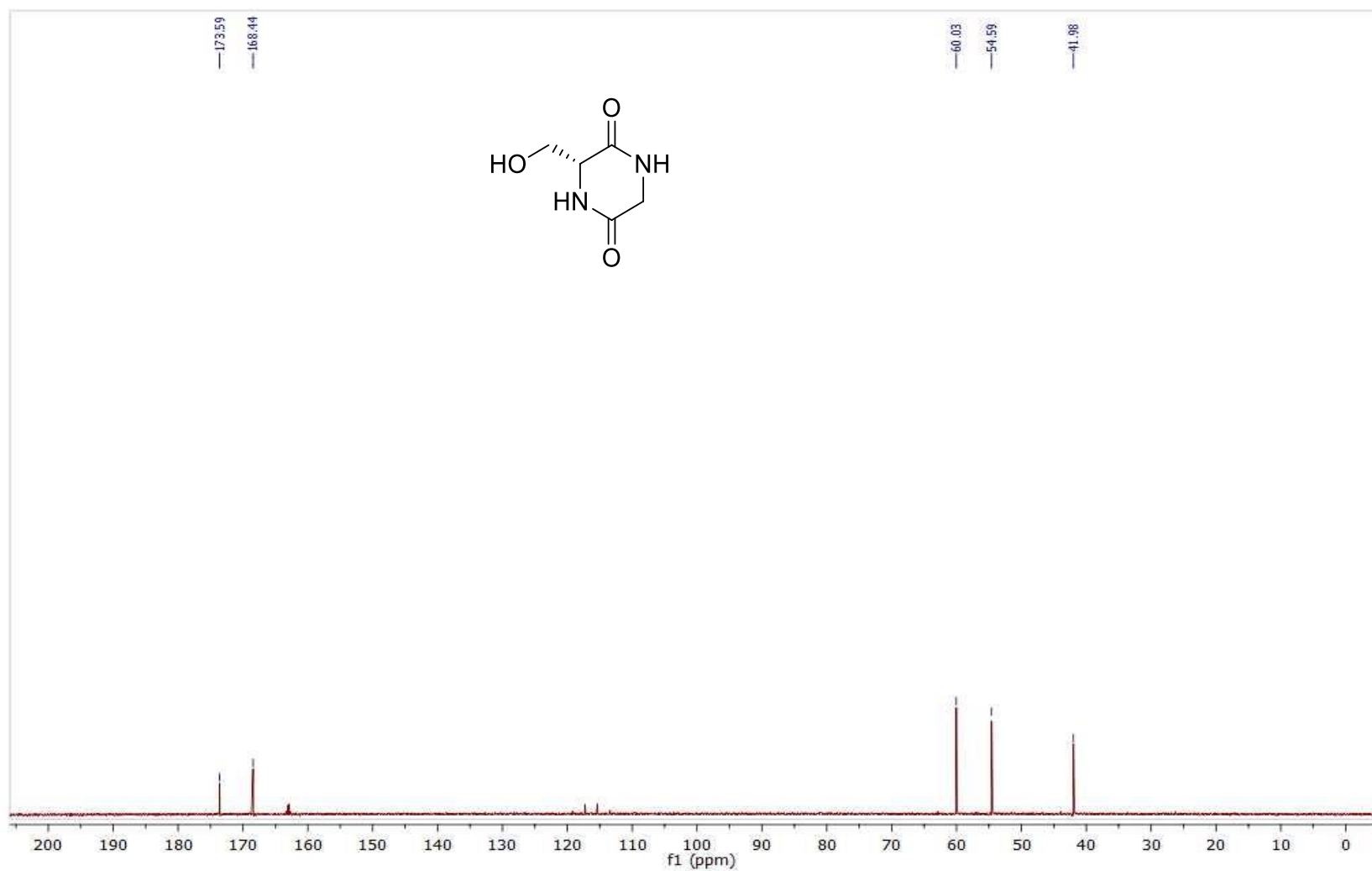
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{27}N_3O_5+Na^+$: 364,1848 $[M+Na]^+$; encontrado: 364,1849.



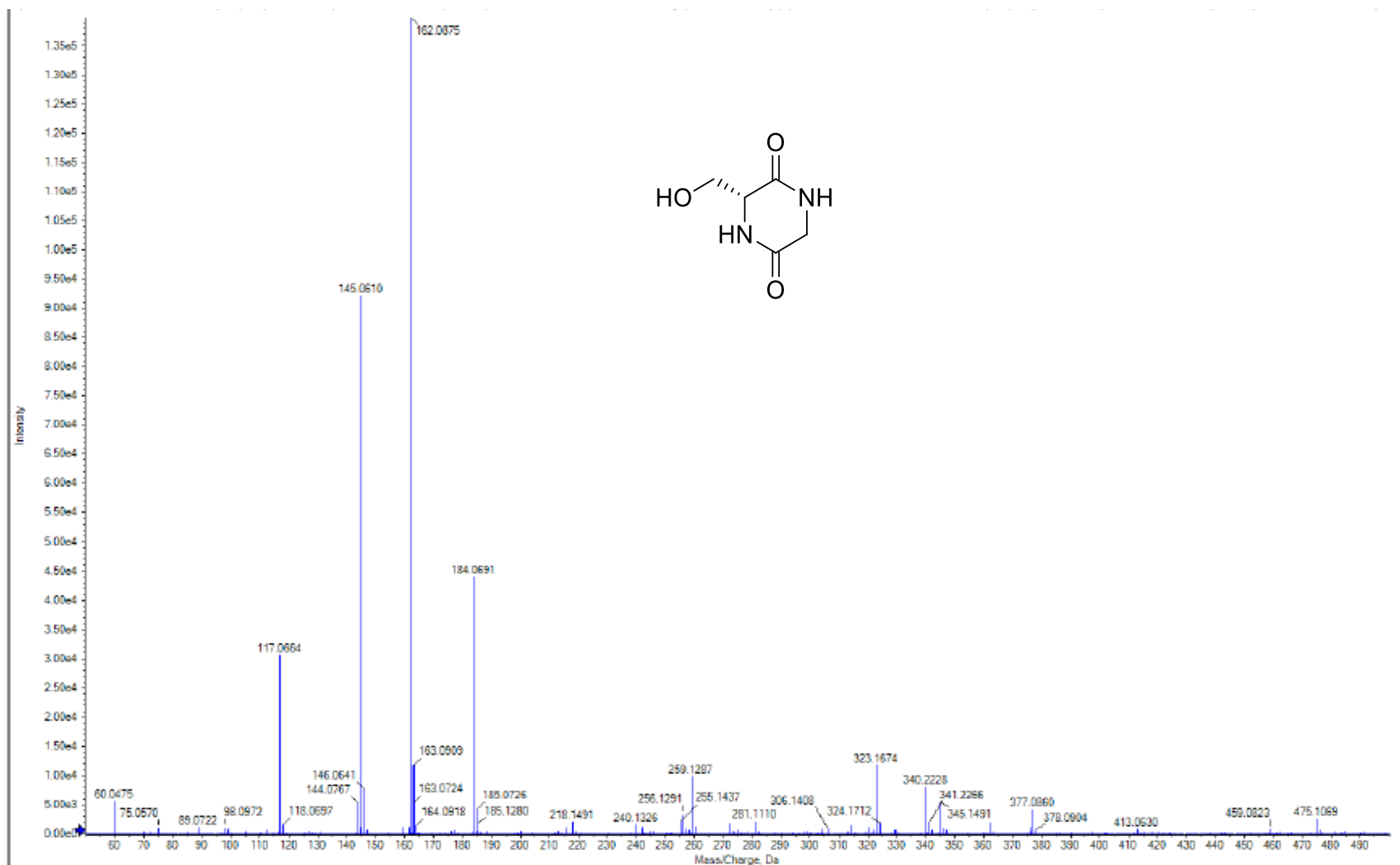
Espectro 45.1. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, D₂O) da 3-hidroximetil-2,5-diketopiperazina **173b** (fragmento C).



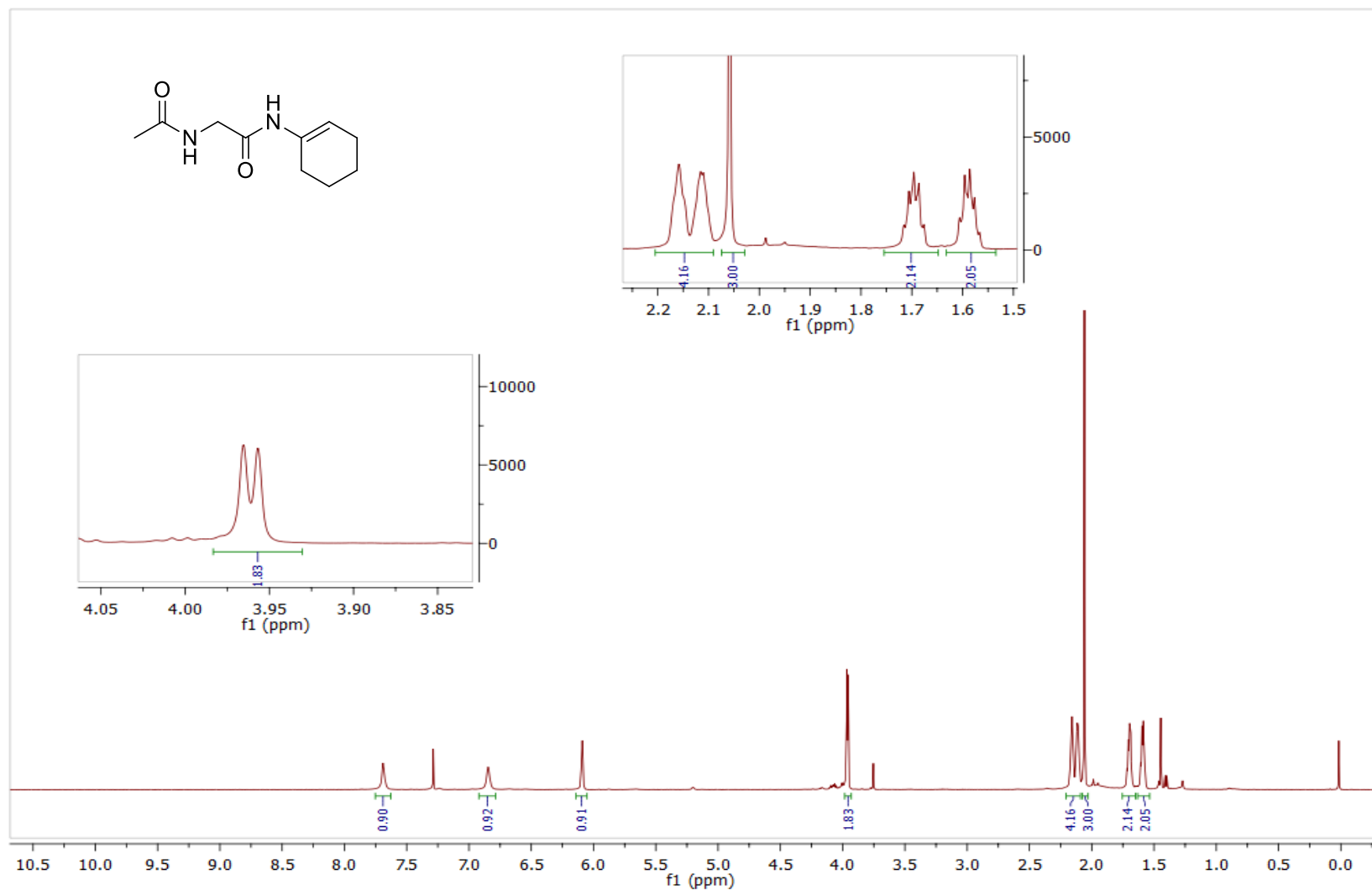
Espectro 45.2. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, D_2O) da 3-hidroxi-metil-2,5-diketopiperazina **173b** (fragmento C).



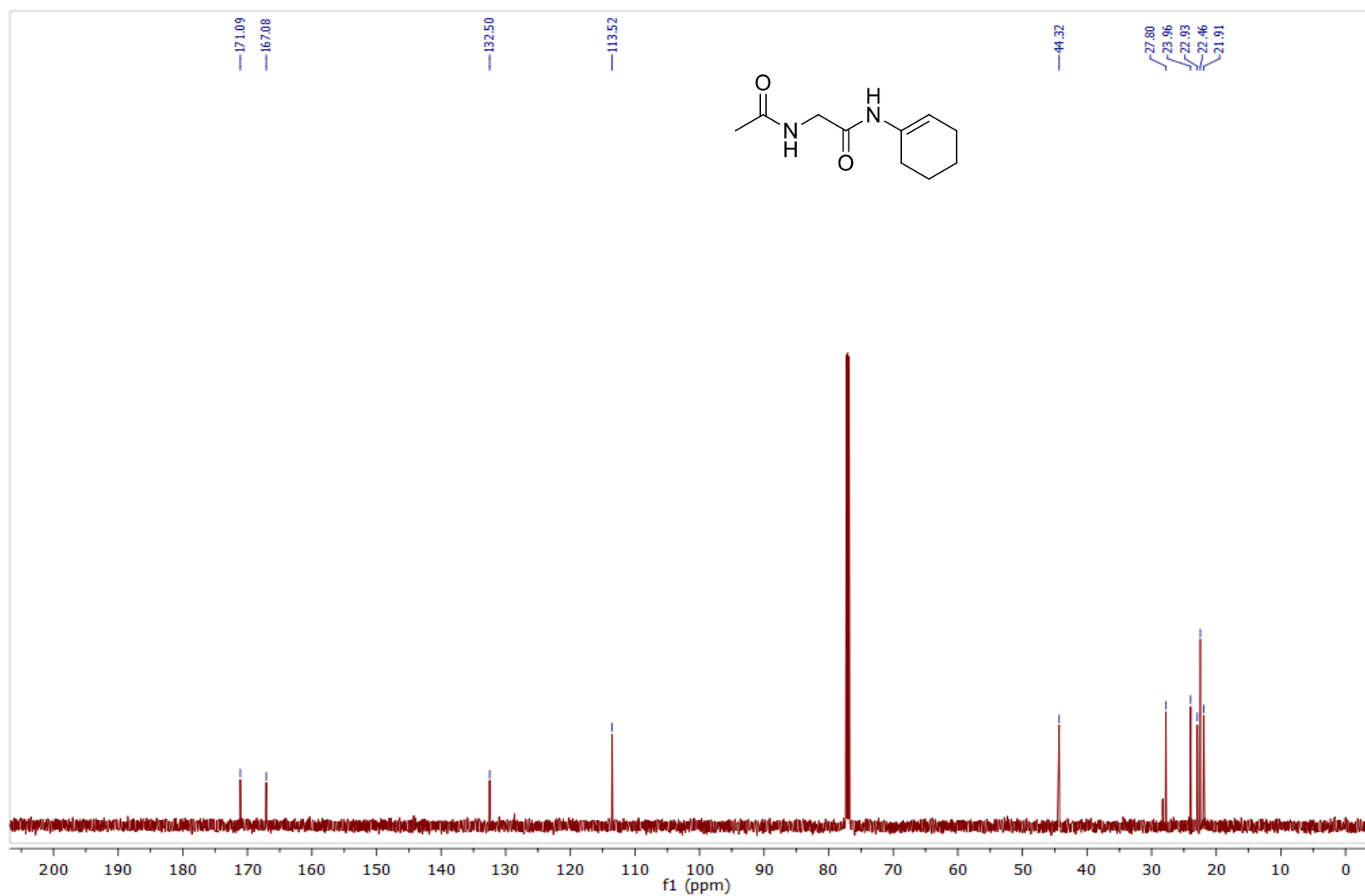
Espectro 45.3. Espectro de RMN ¹³C (151 MHz, D₂O) da 3-hidroximetil-2,5-diketopiperazina **173b** (fragmento C).



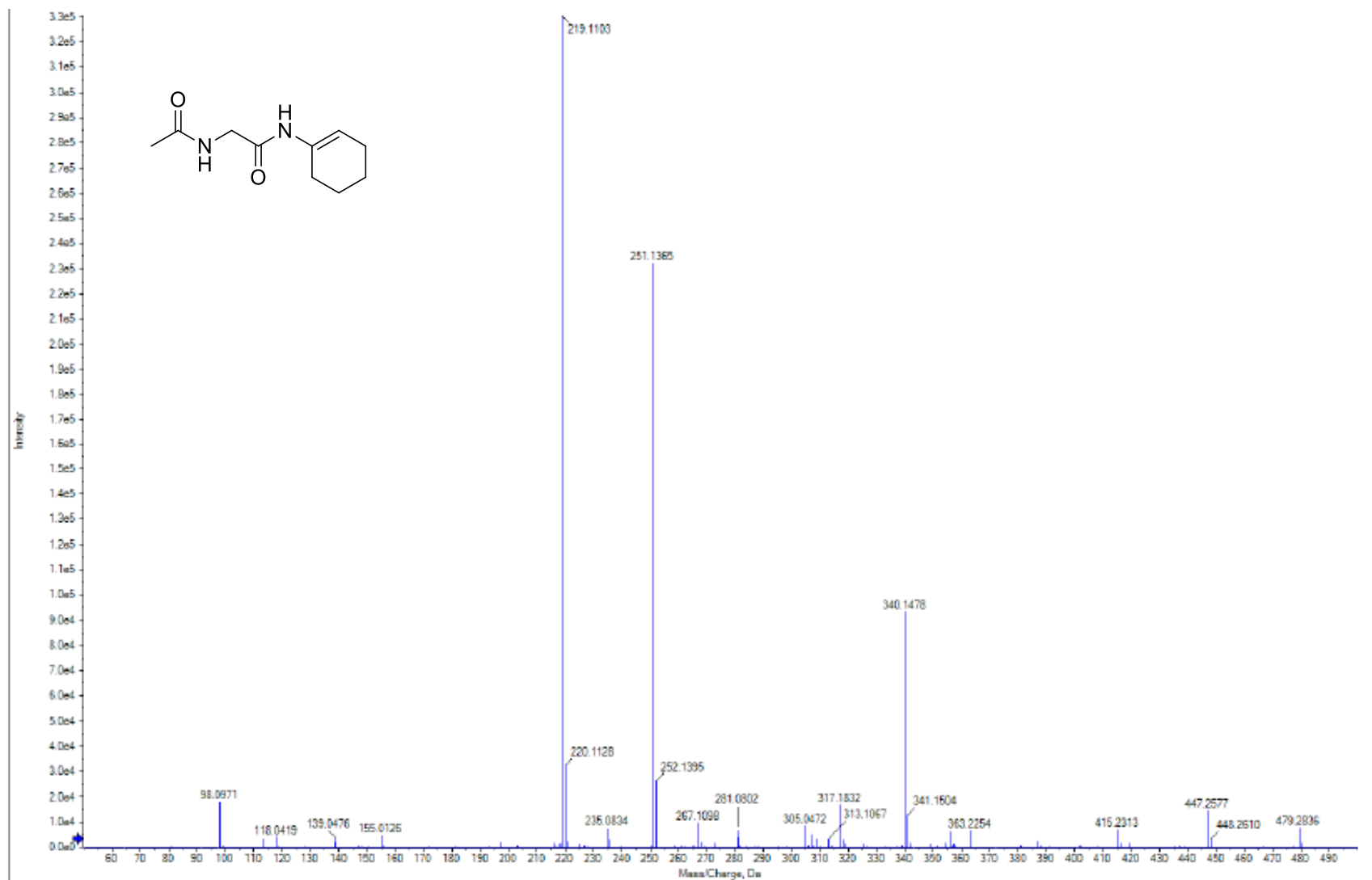
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_5H_9N_2O_3+H^+$: 145,0613 $[M+H]^+$; encontrado 145,0612.



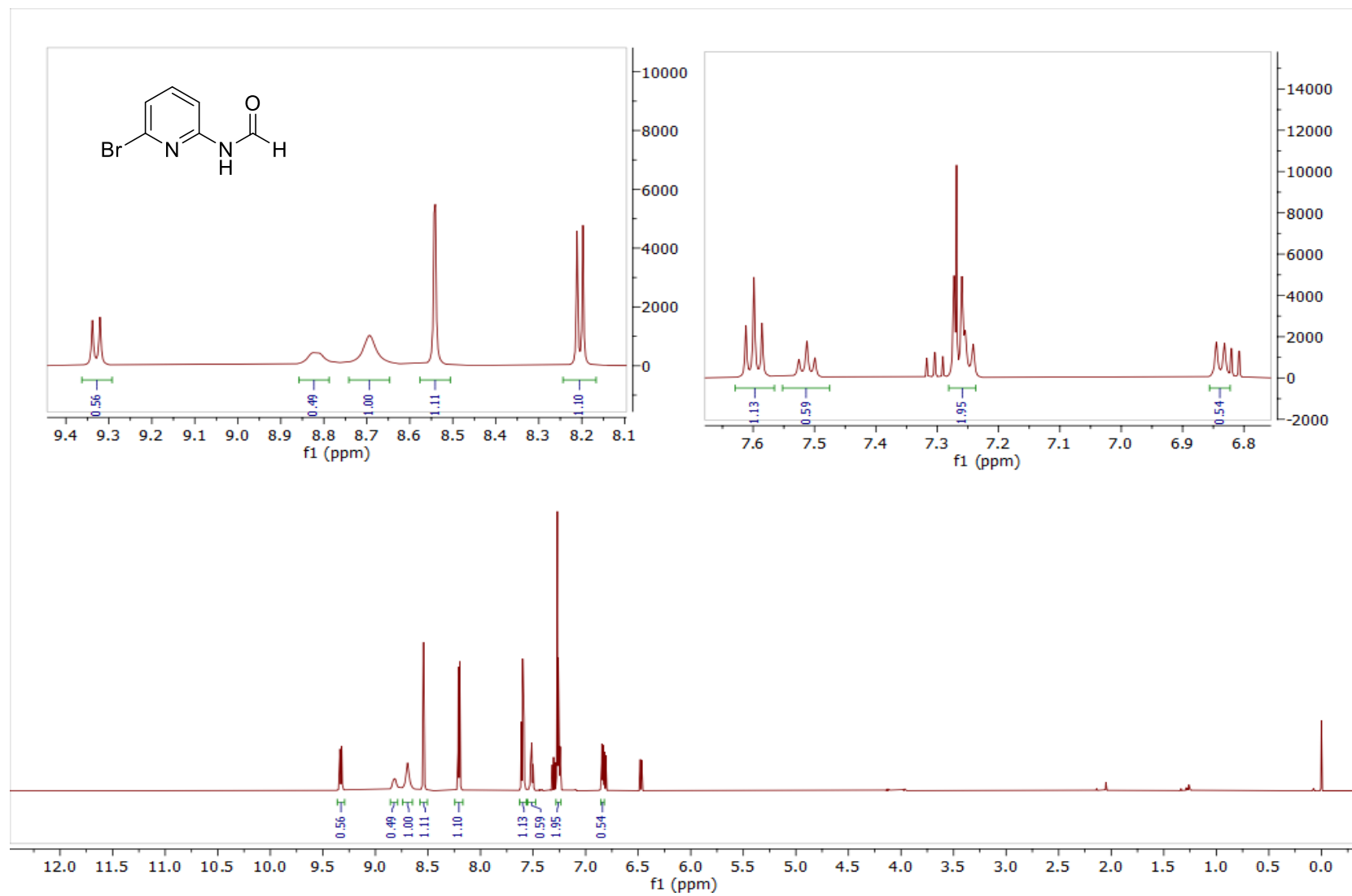
Espectro 46.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **165c**.



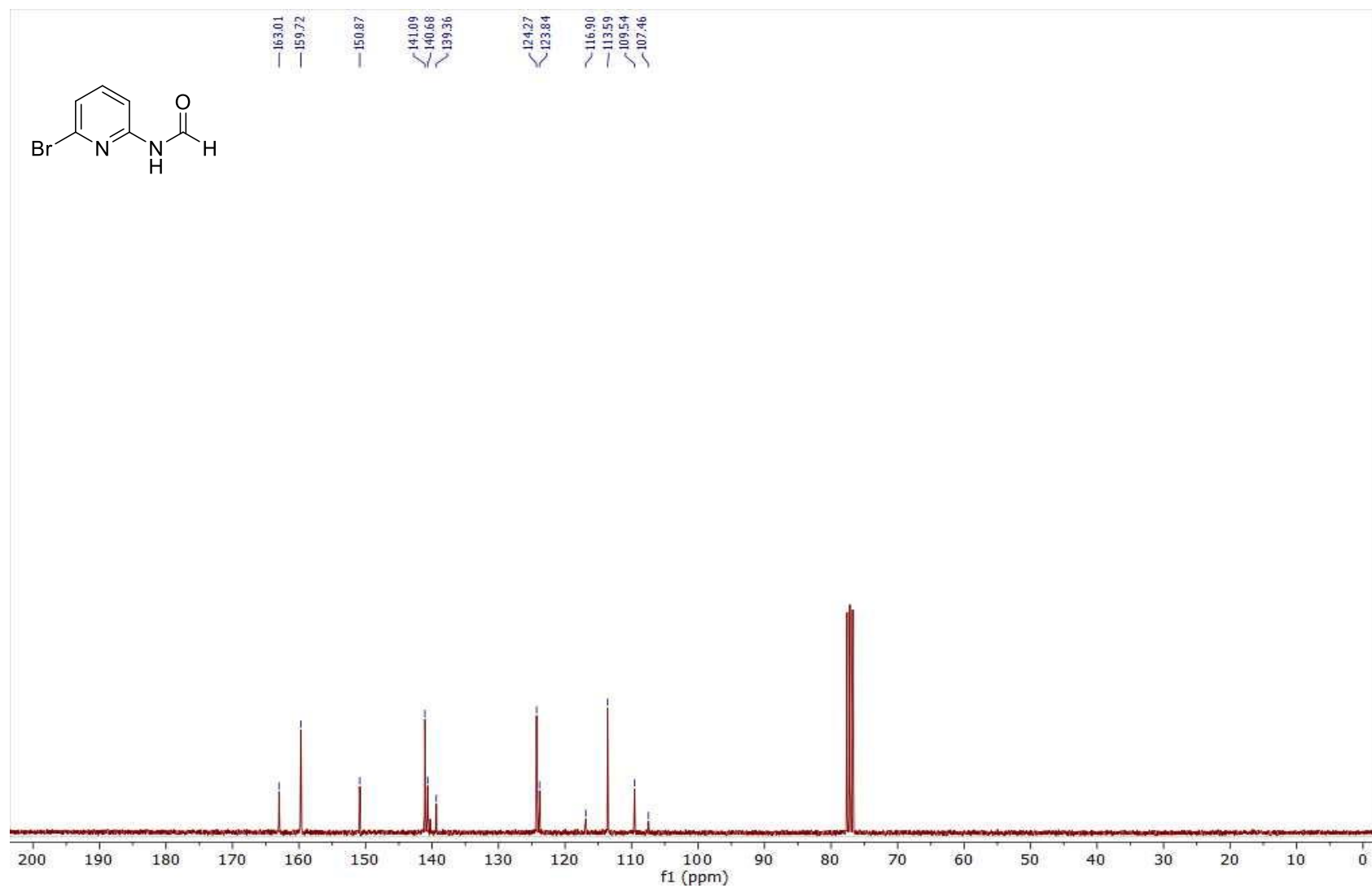
Espectro 46.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **165c**.



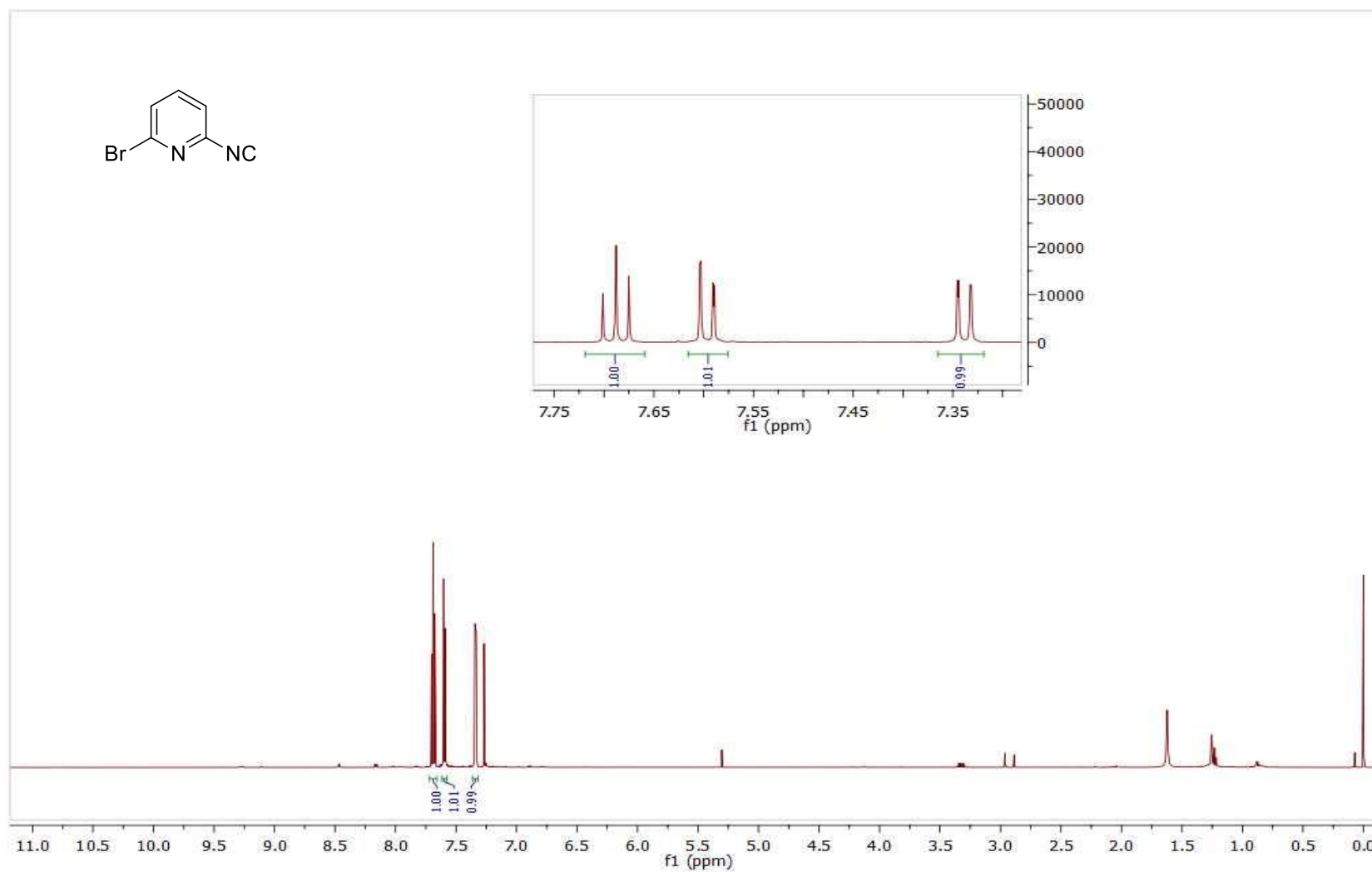
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{10}H_{16}N_2O_2+Na^+$: 219,1109 $[M+Na]^+$; encontrado: 219,1103.



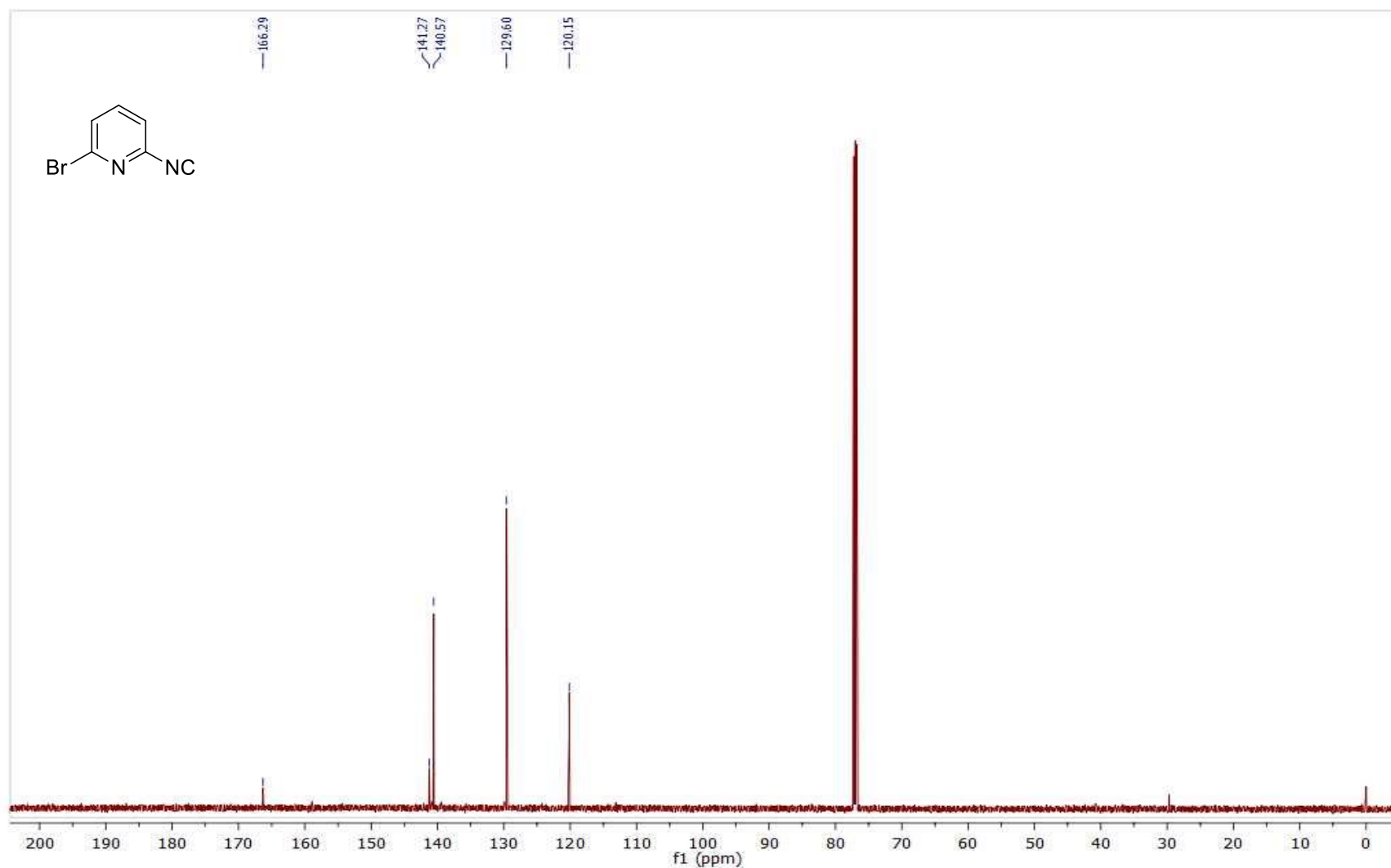
Espectro 47.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) da *N*-(6-bromopiridin-2-il)formamida **167**.



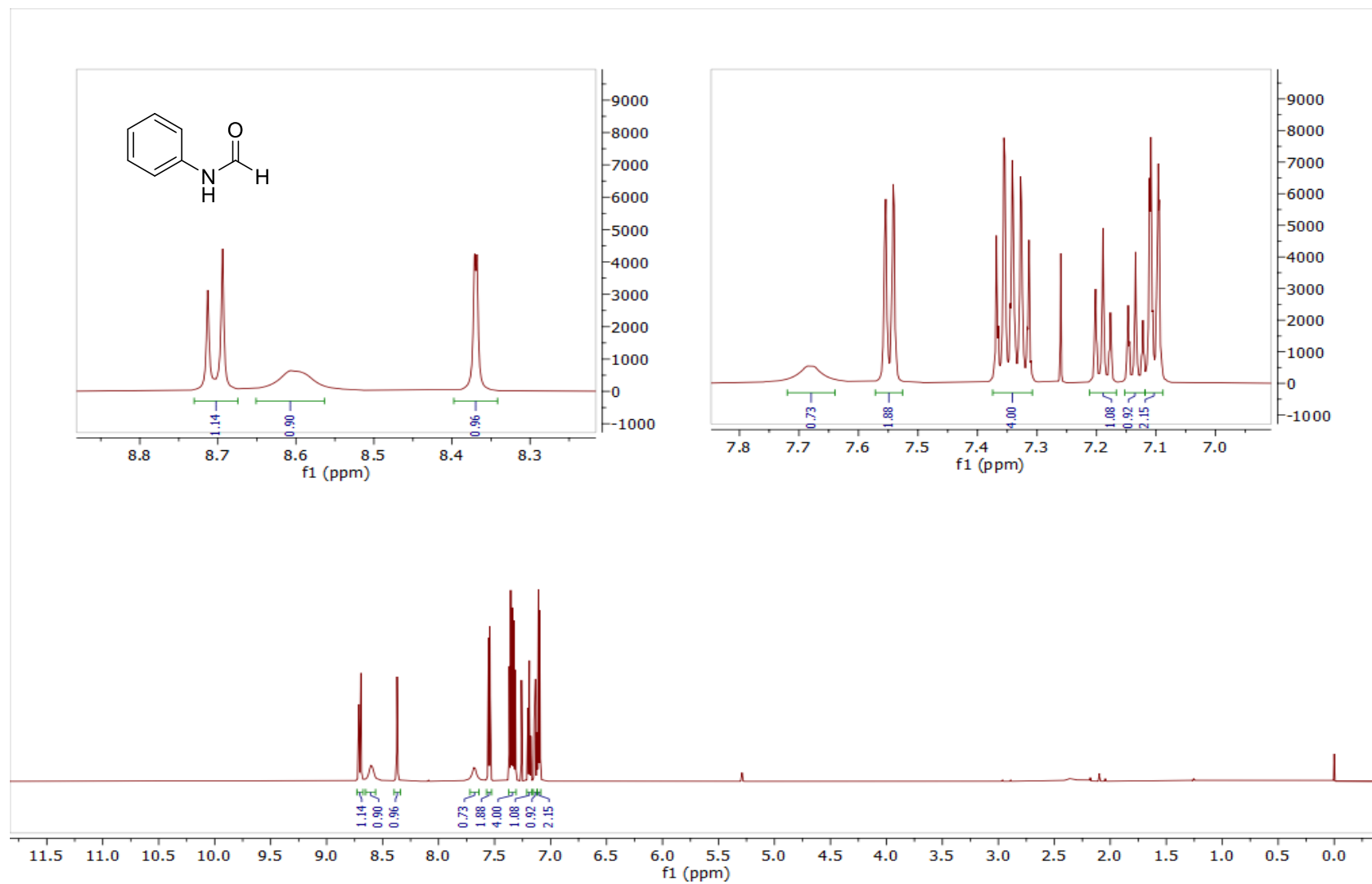
Espectro 47.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(6-bromopiridin-2-il)formamida **167**.



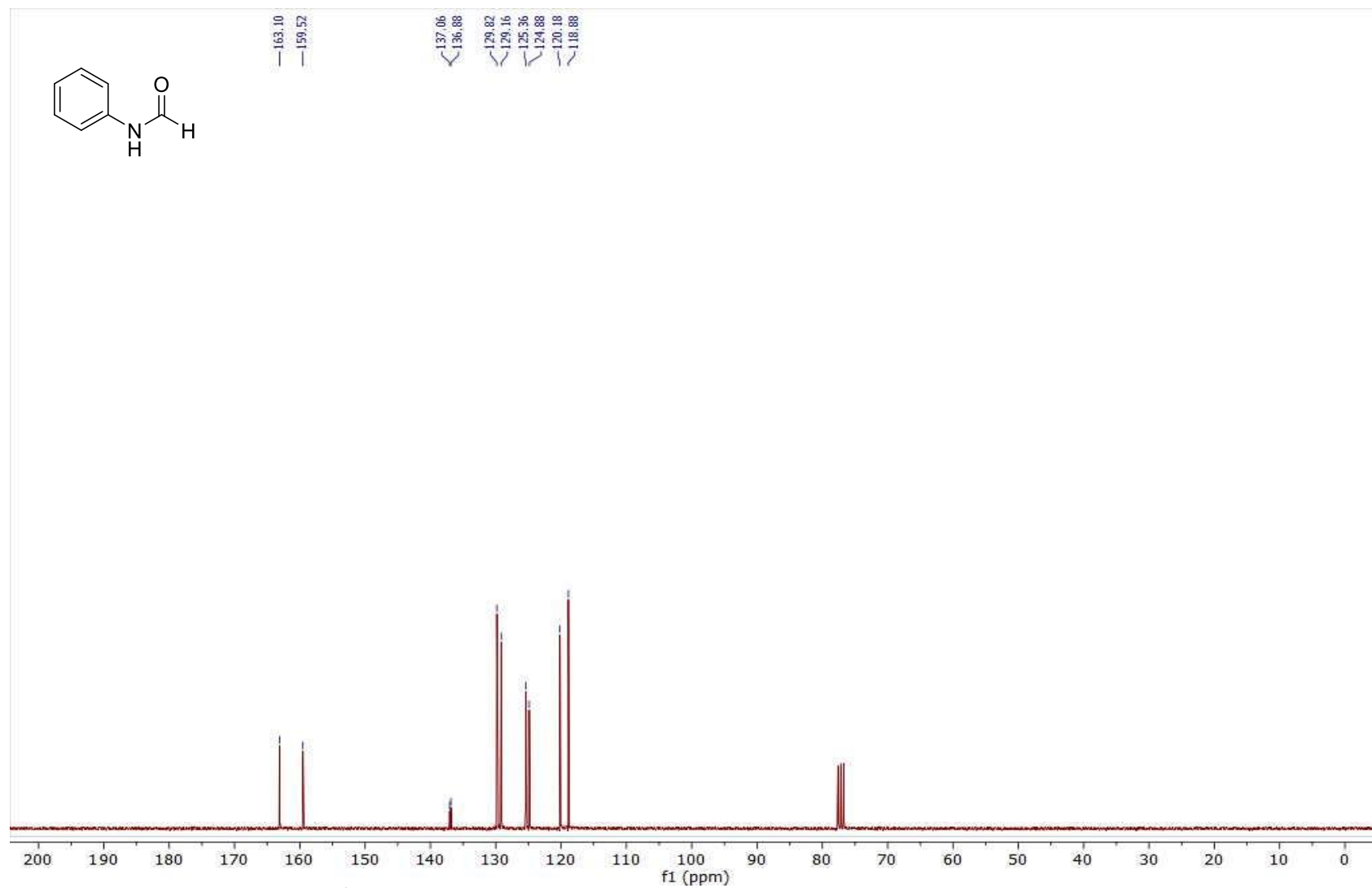
Espectro 48.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do 6-Bromo-2-isocianopiridina **168**.



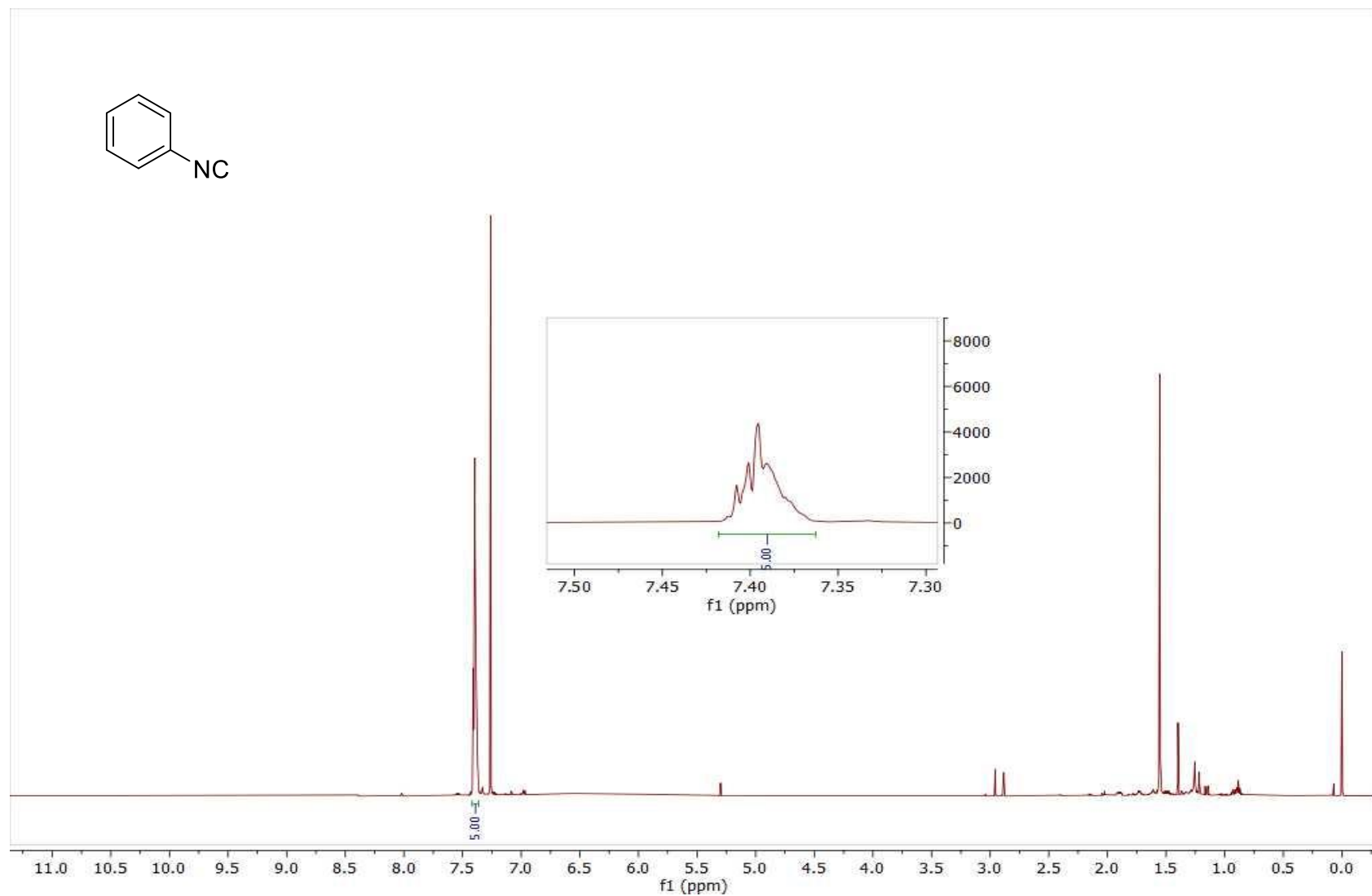
Espectro 48.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do 6-Bromo-2-isocianopiridina **168**.



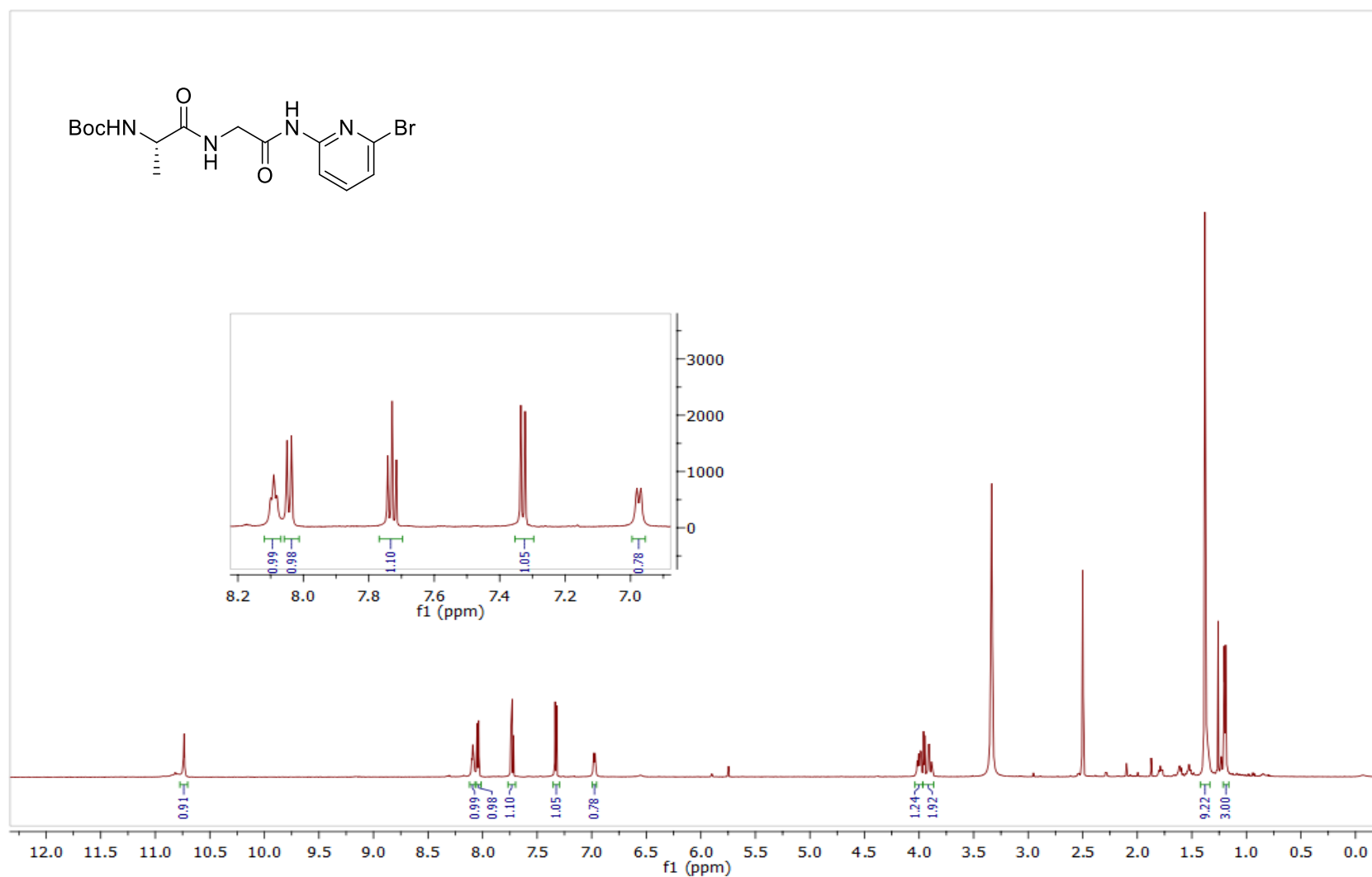
Espectro 49.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) da formamida 170.



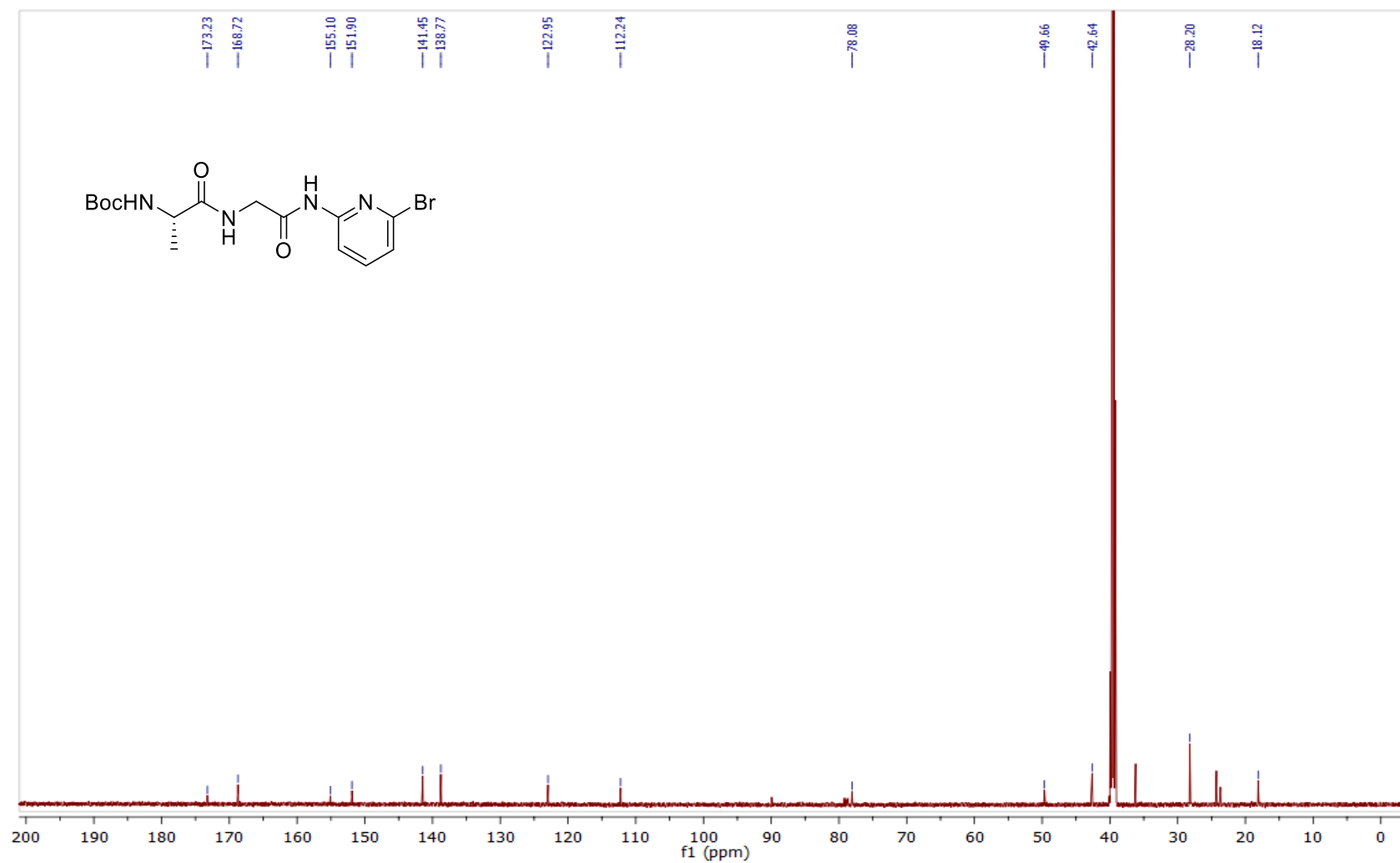
Espectro 49.2. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) da formamida **170**.



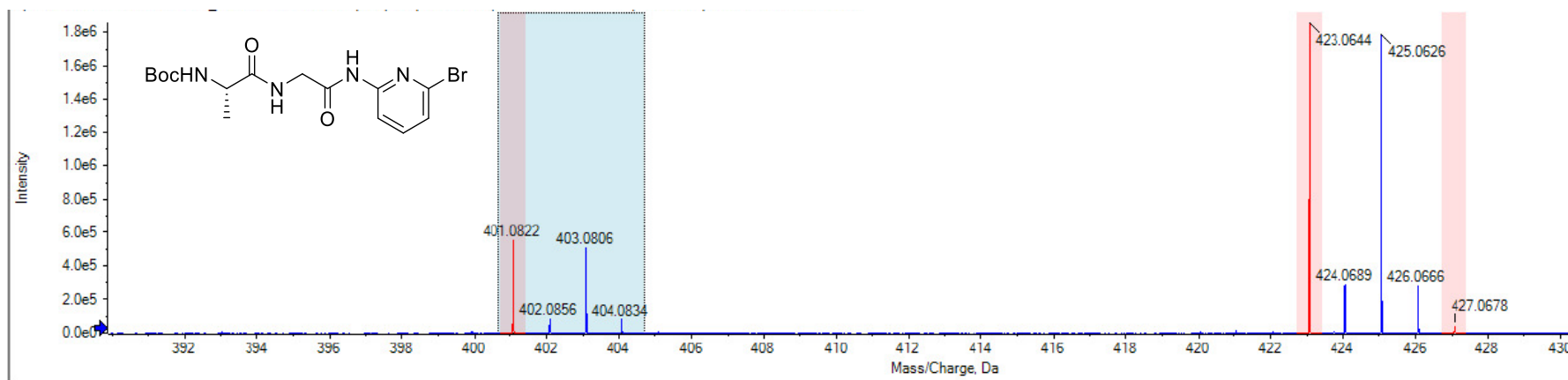
Espectro 50.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do fenil isocianeto **171**.



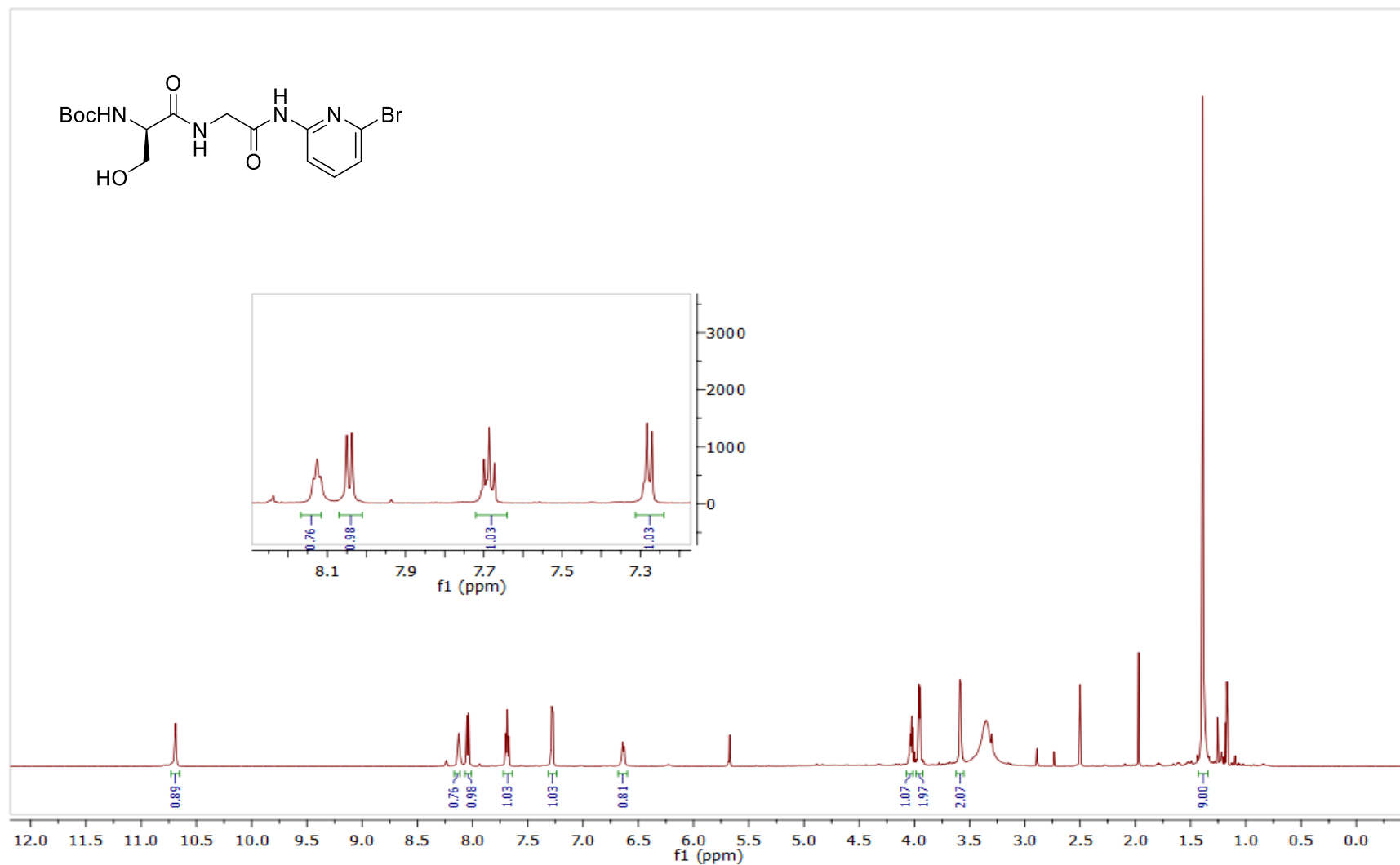
Espectro 51.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO) do composto **172a**.



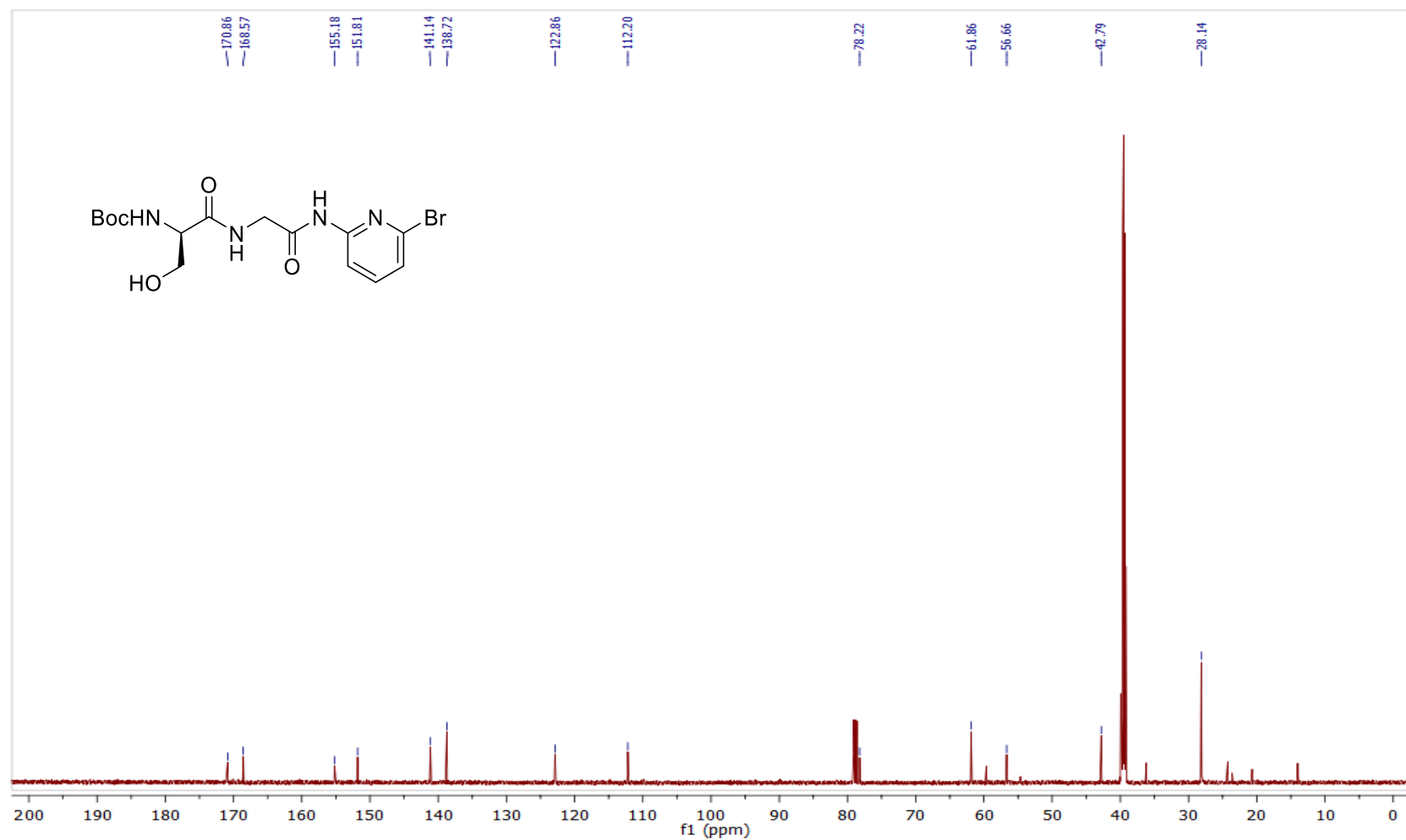
Espectro 51.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO) do composto **172a**.



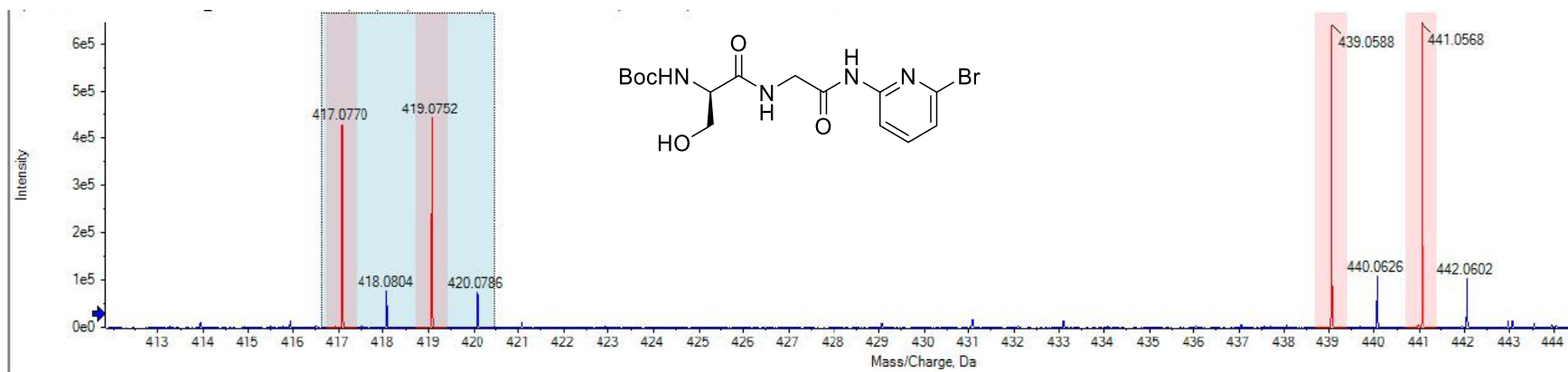
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_4Br+Na^+$: 423,0644 $[M+Na]^+$; encontrado: 423,0644.



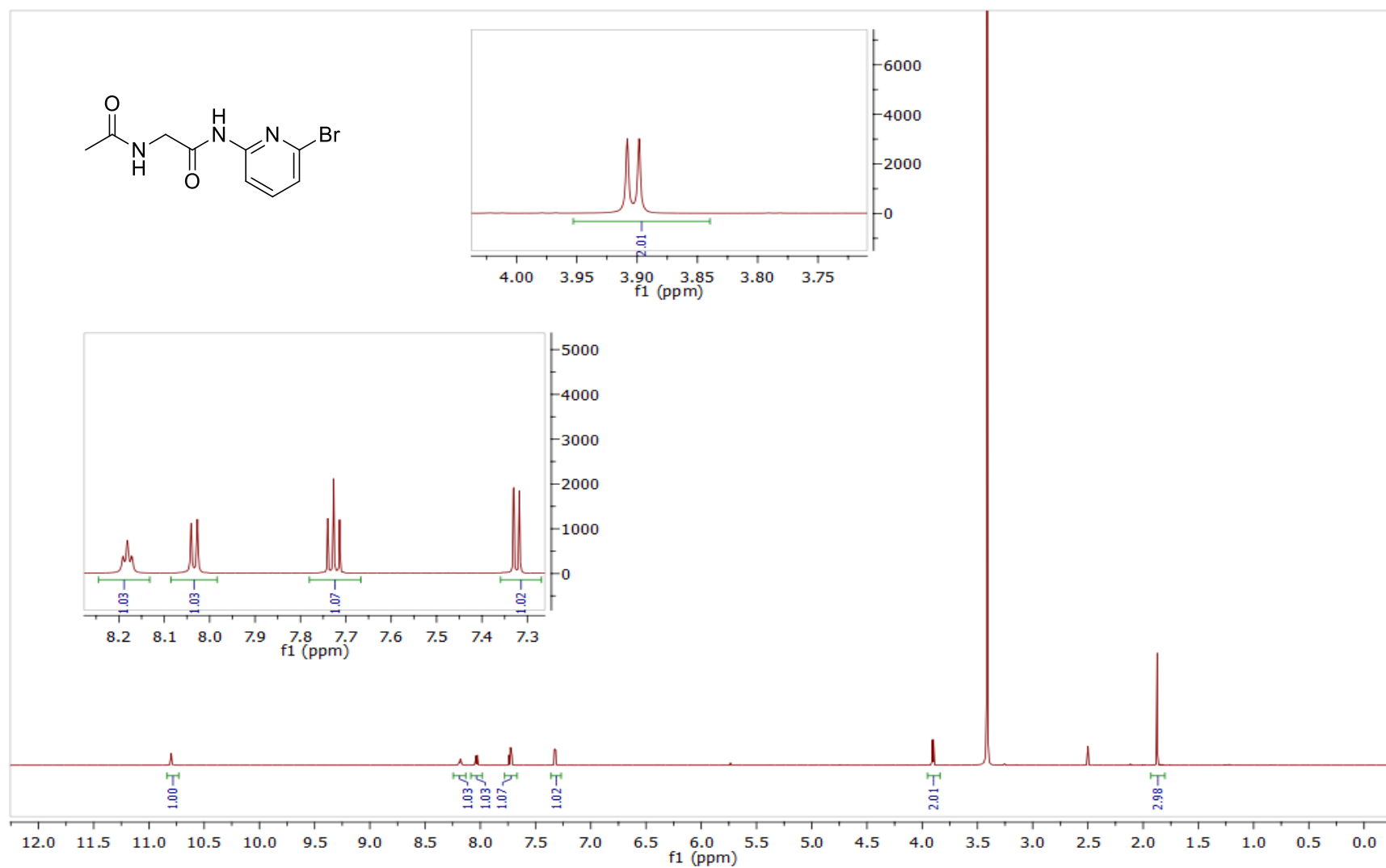
Espectro 52.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO) do composto **172b**.



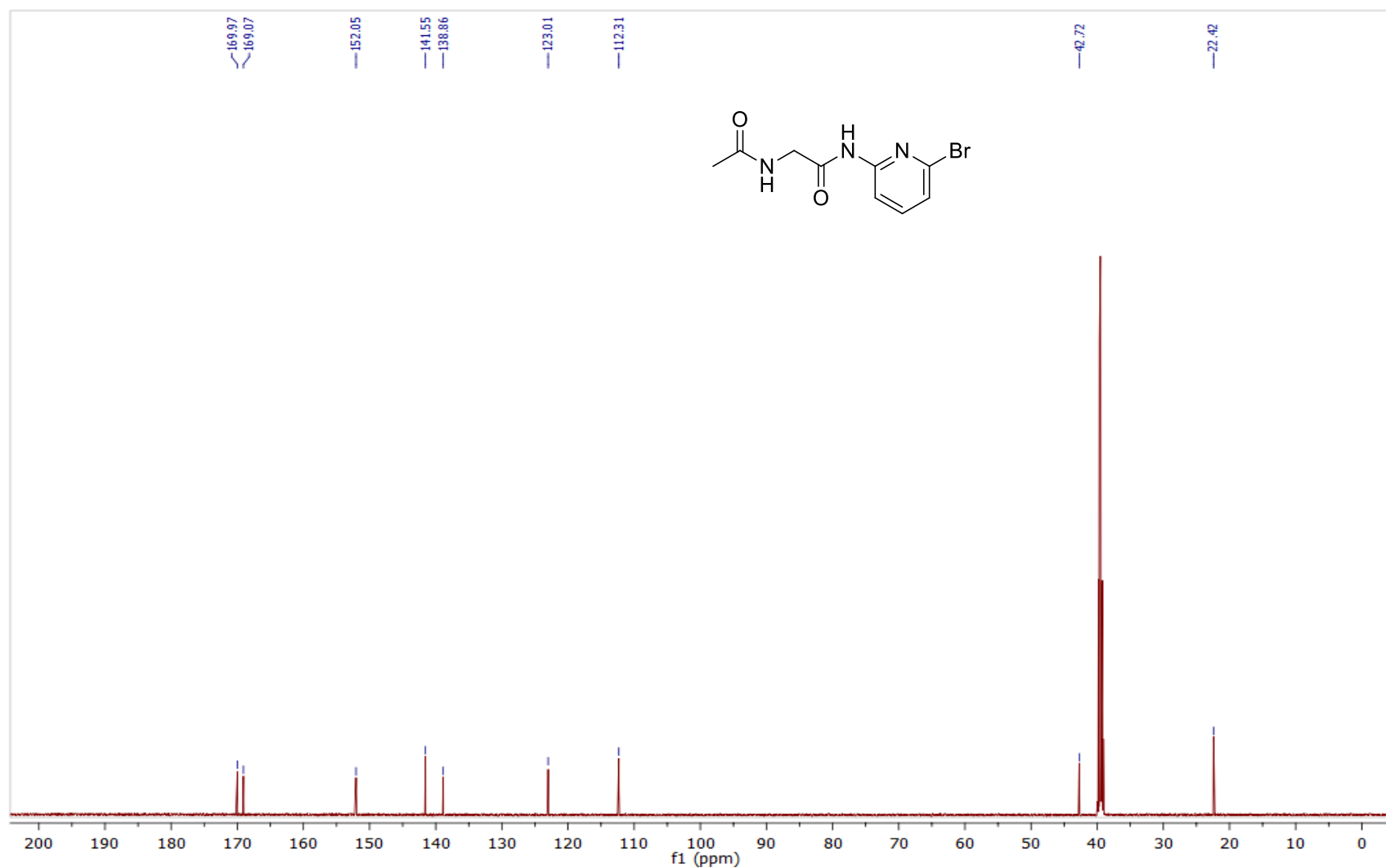
Espectro 52.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO) do composto **172b**.



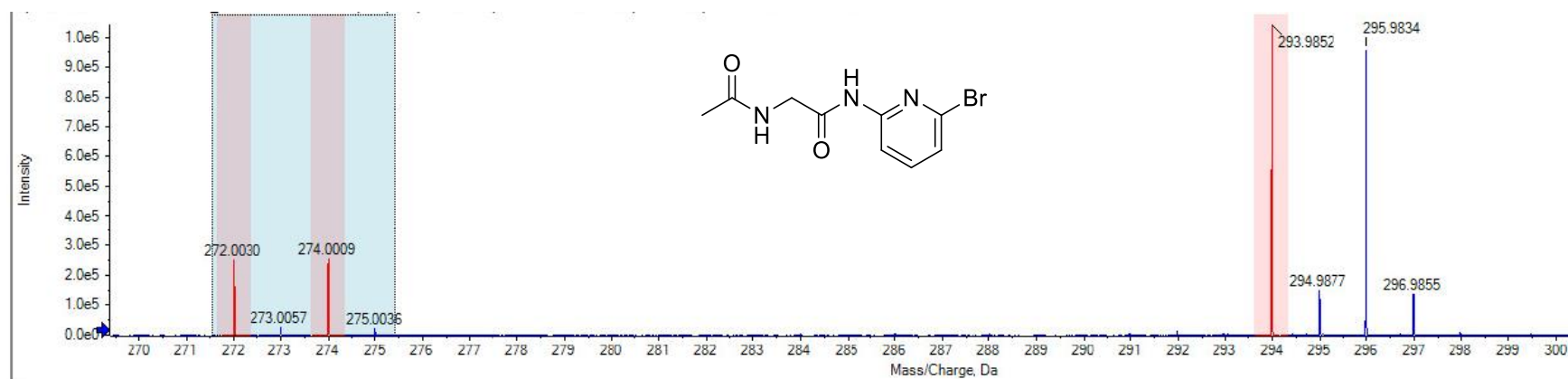
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_5Br+Na^+$: 439,0593 $[M+Na]^+$; encontrado: 439,0588.



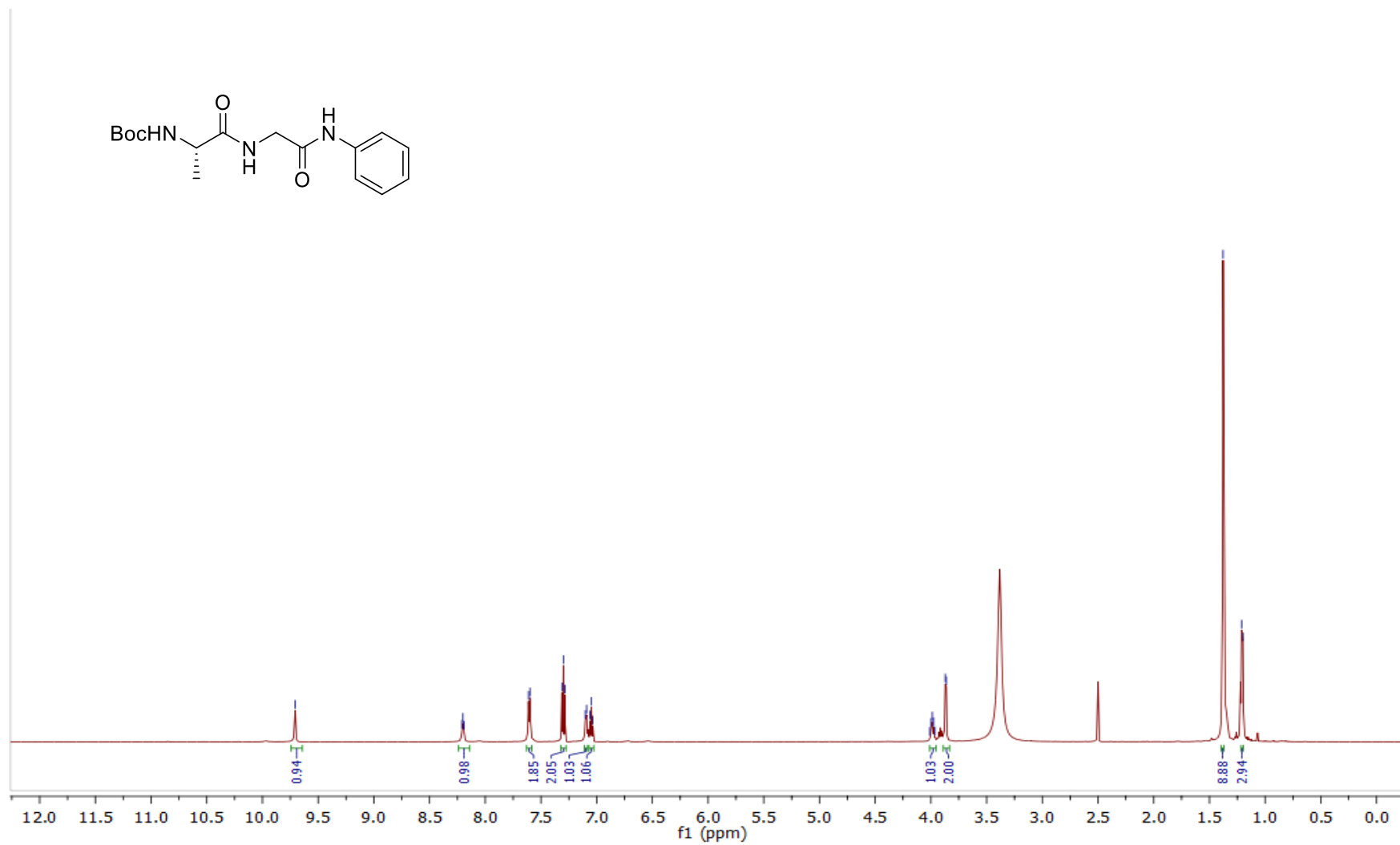
Espectro 53.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO) do composto **172c**.



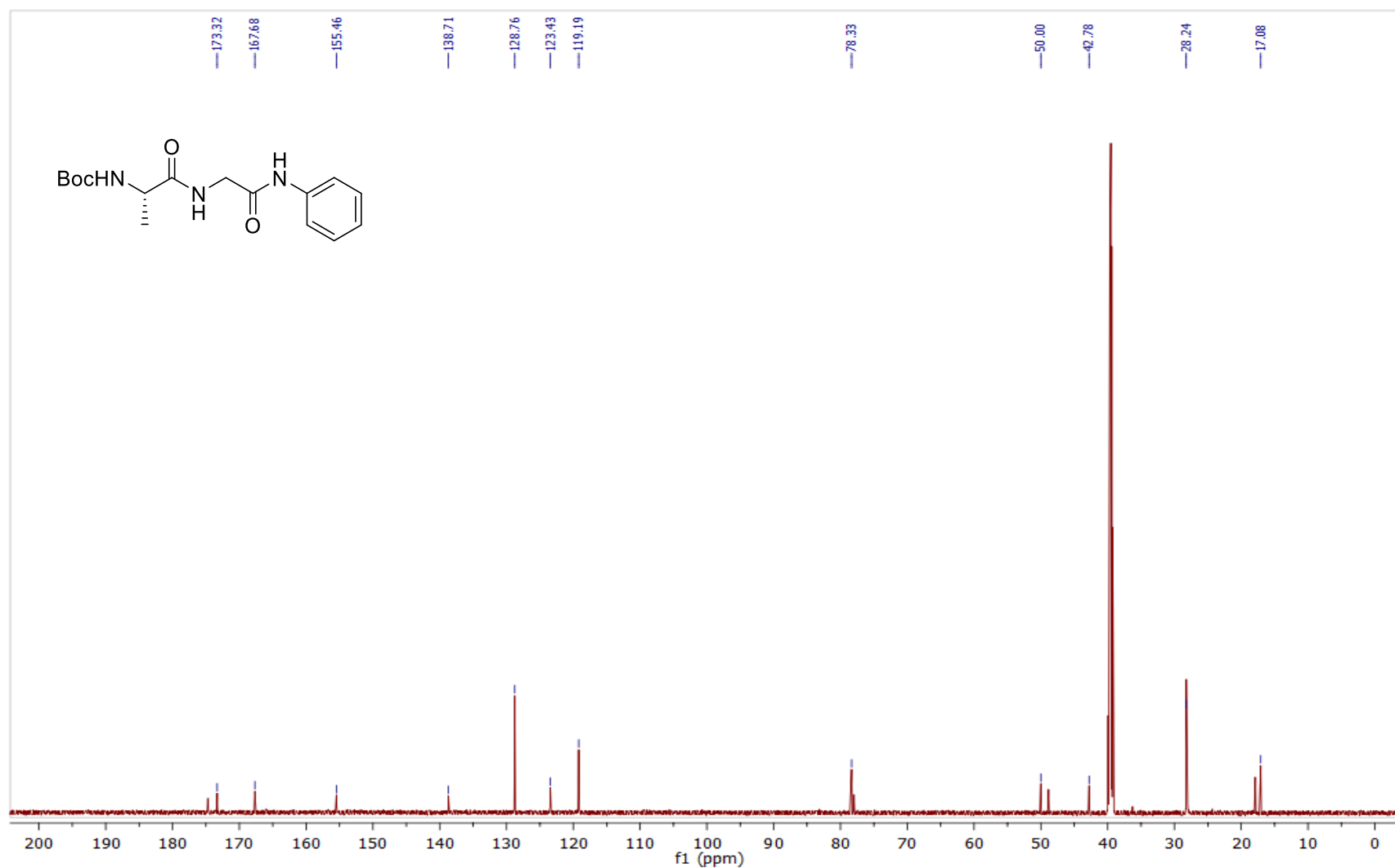
Espectro 53.2. Espectro de RMN ¹³C (151 MHz, DMSO) do composto **172c**.



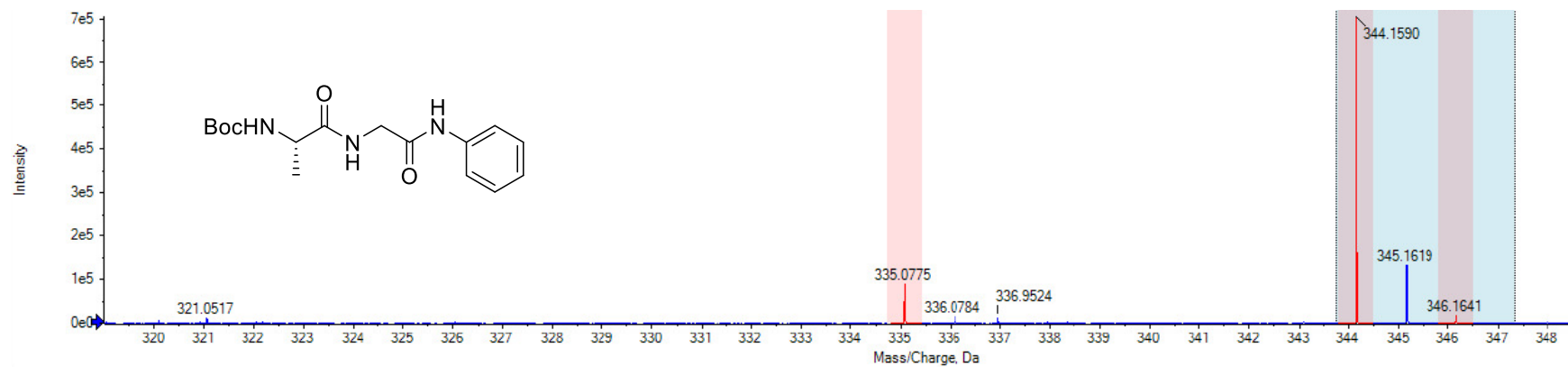
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_9H_{10}N_3O_2Br+Na^+$: 293,9854 $[M+Na]^+$; encontrado: 293,9852.



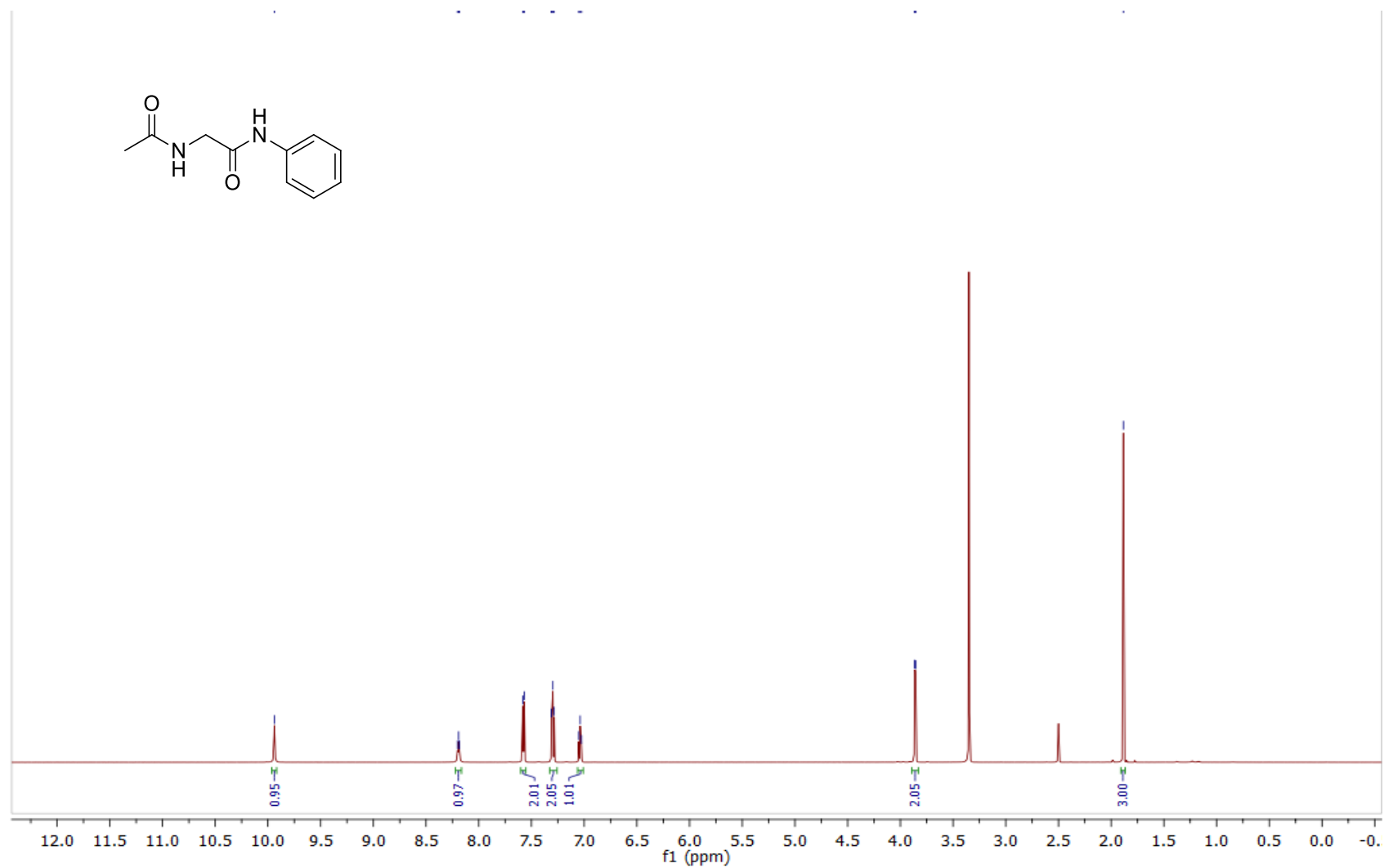
Espectro 54.2. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO) do composto **172d**.



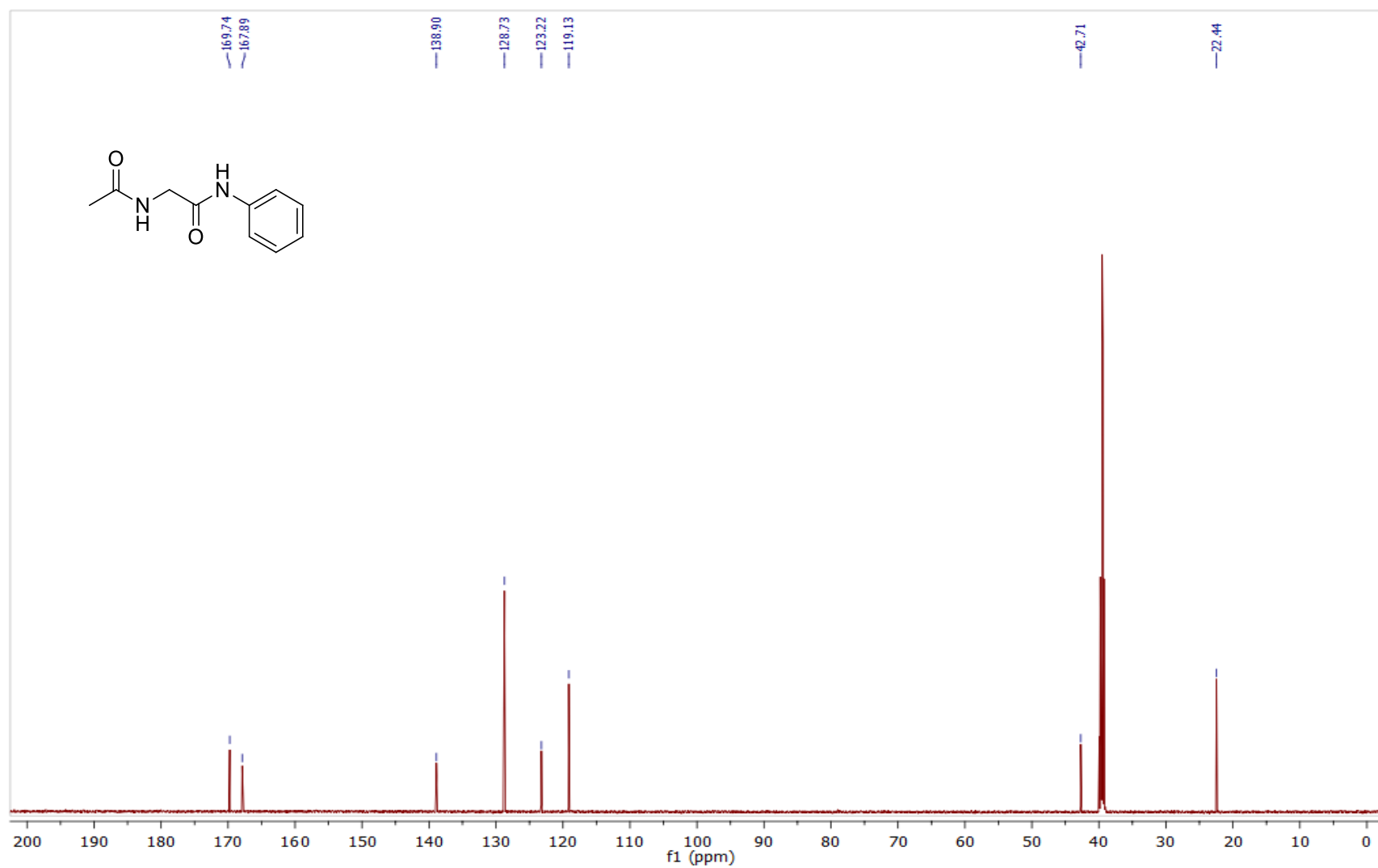
Espectro 54.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO) do composto **172d**.



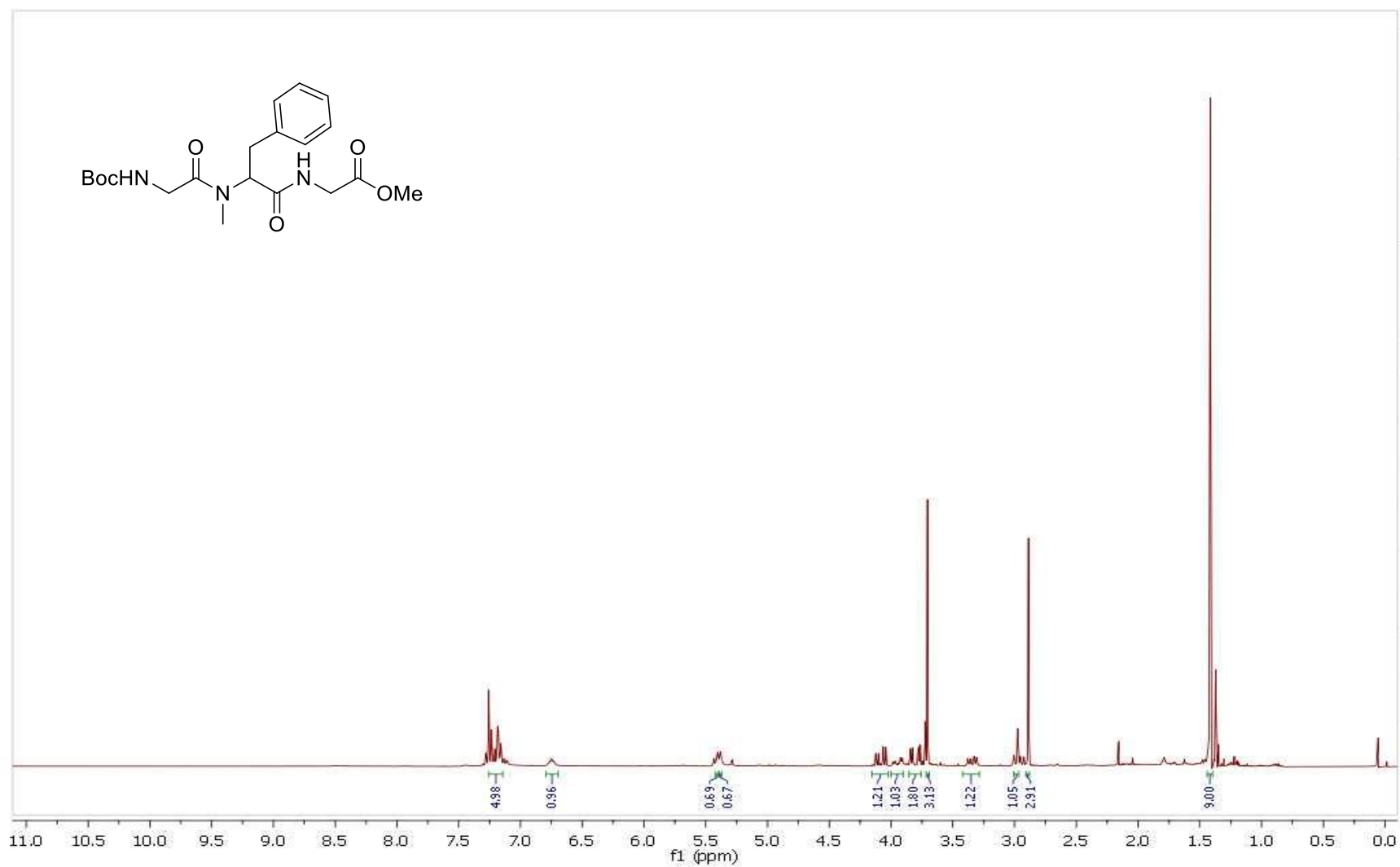
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_4+Na^+$: 344,1586 $[M+Na]^+$; encontrado: 344,1590.



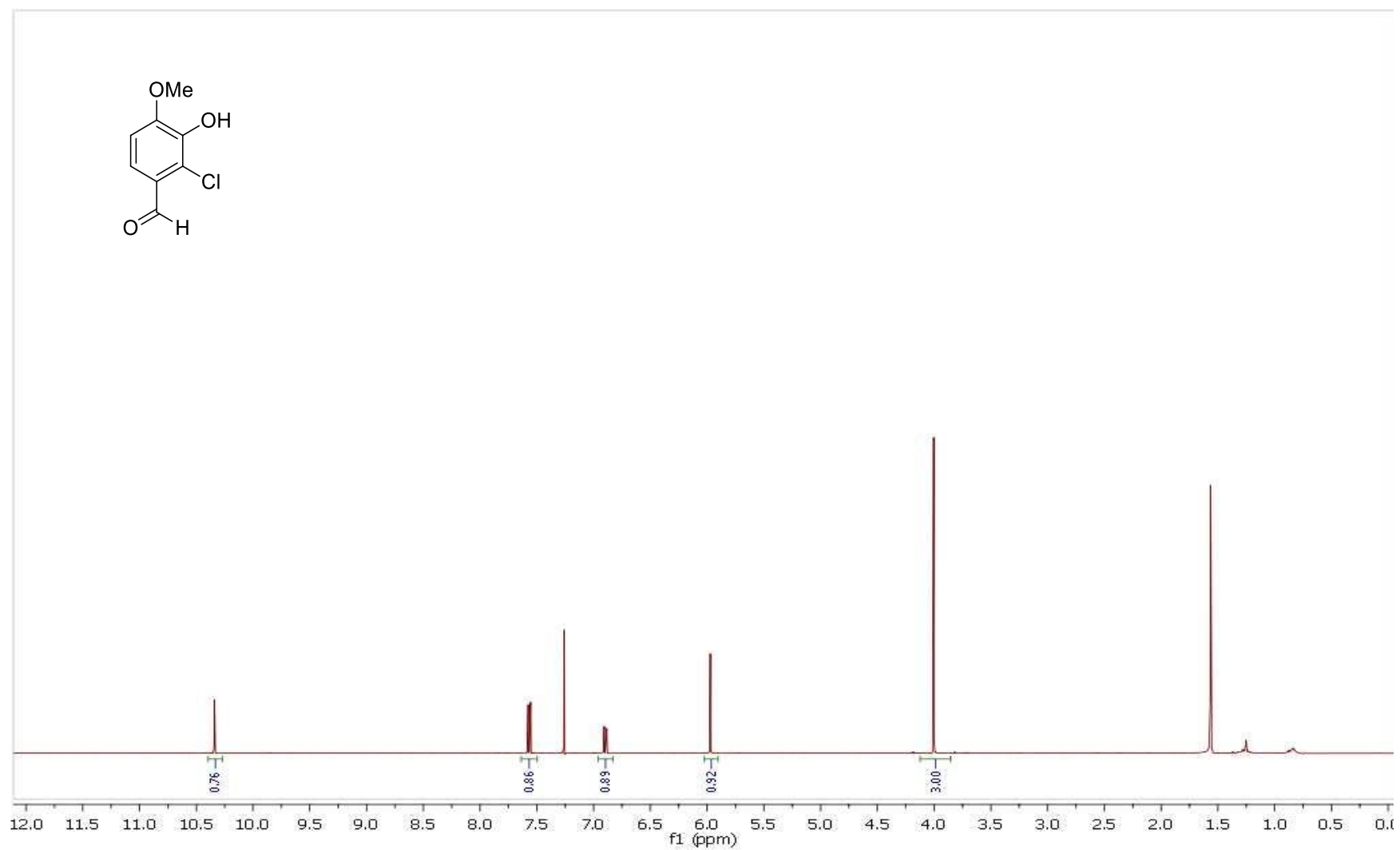
Espectro 55.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO) do composto **172e**.



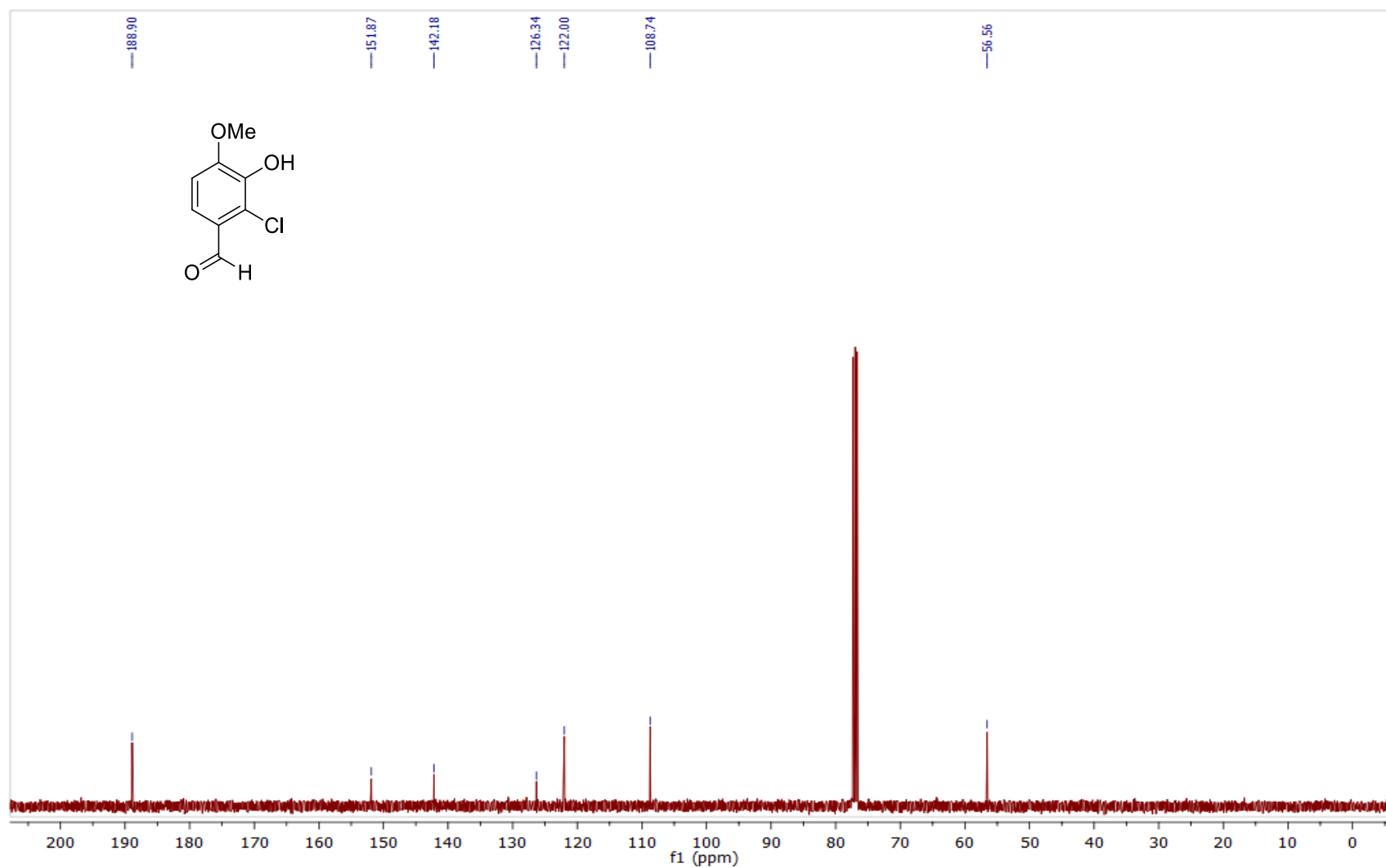
Espectro 55.2. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO) do composto **172e**.



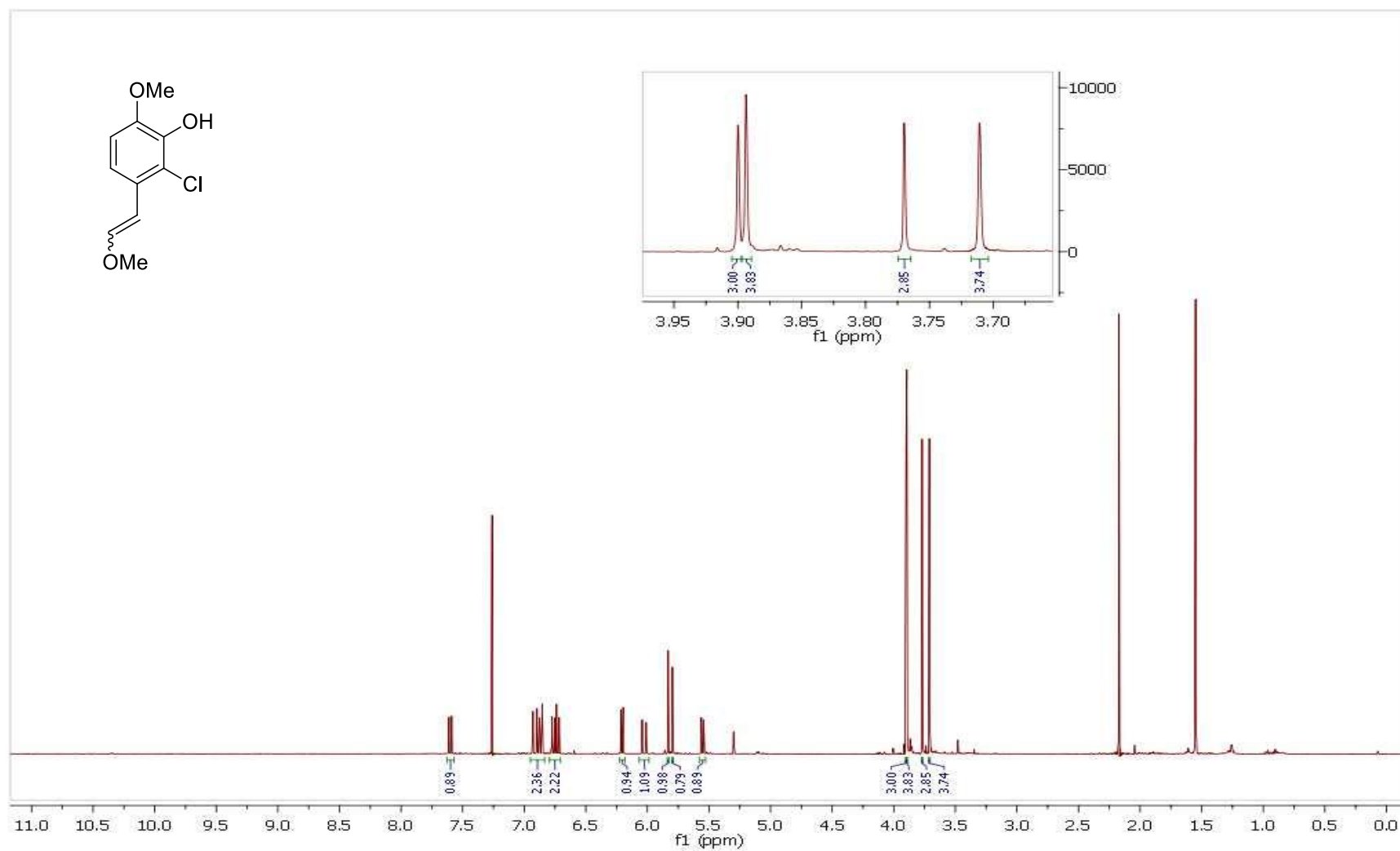
Espectro 56.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **177**.



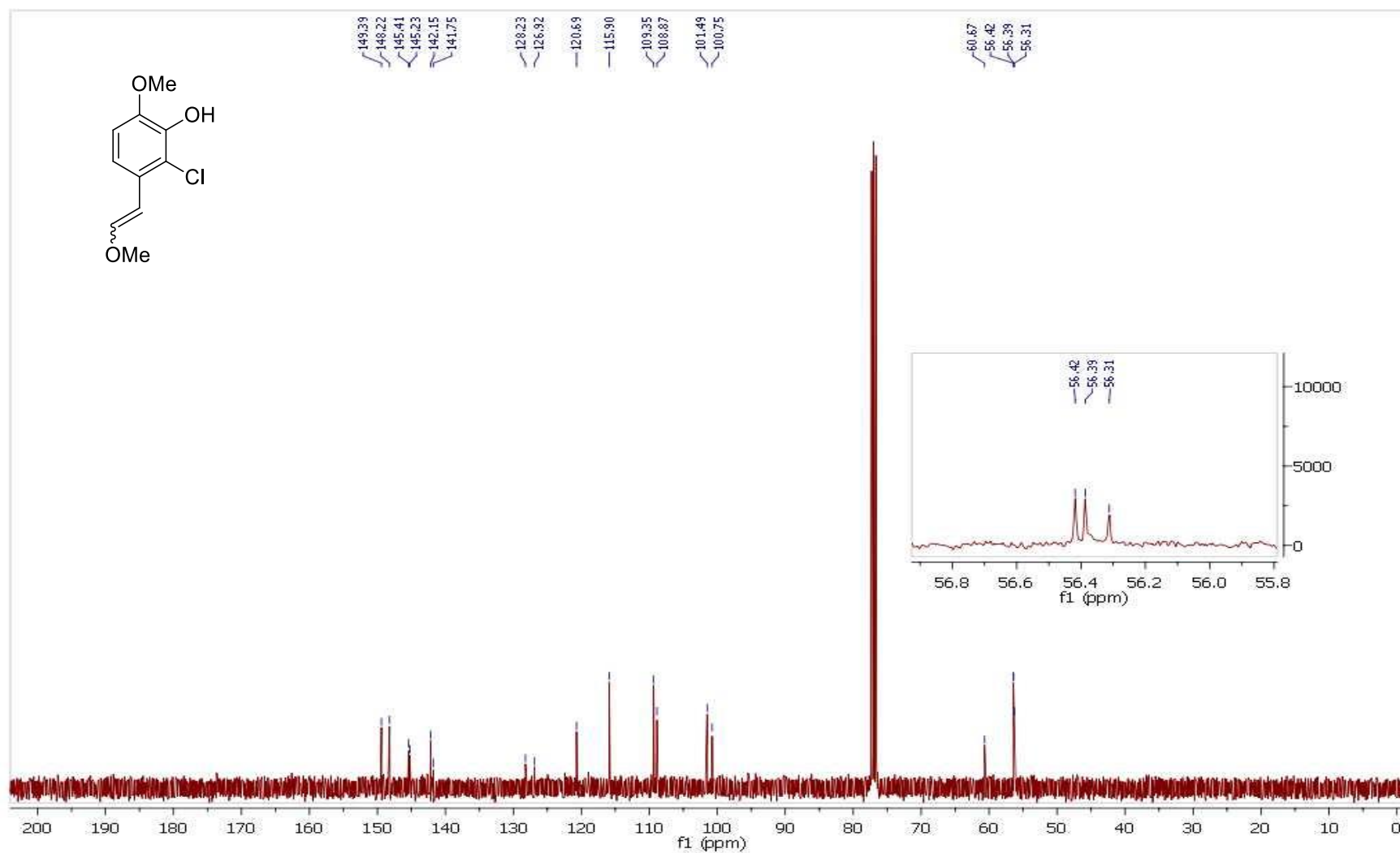
Espectro 57.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-Cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído **9**.



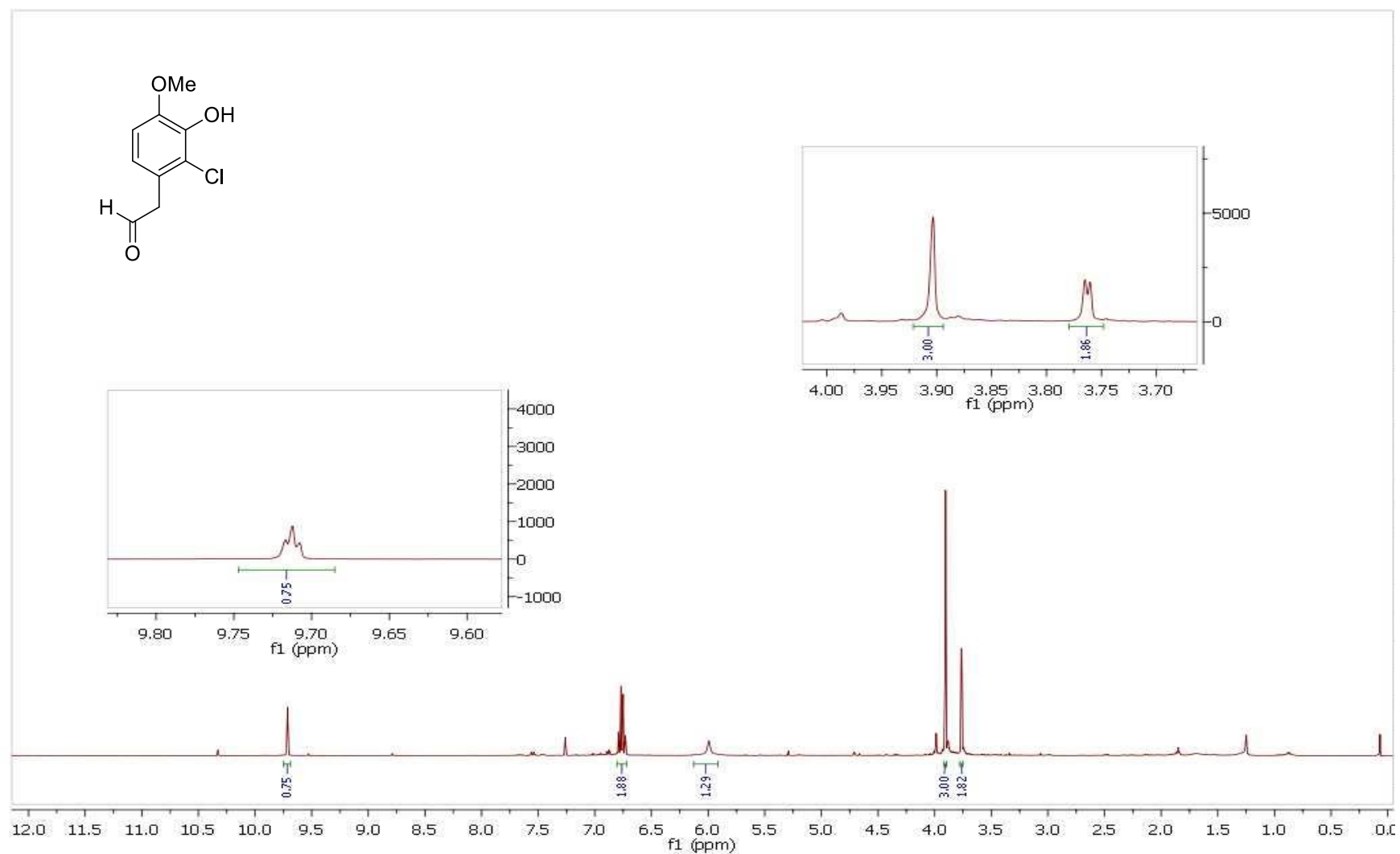
Espectro 57.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 2-Cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído **9**.



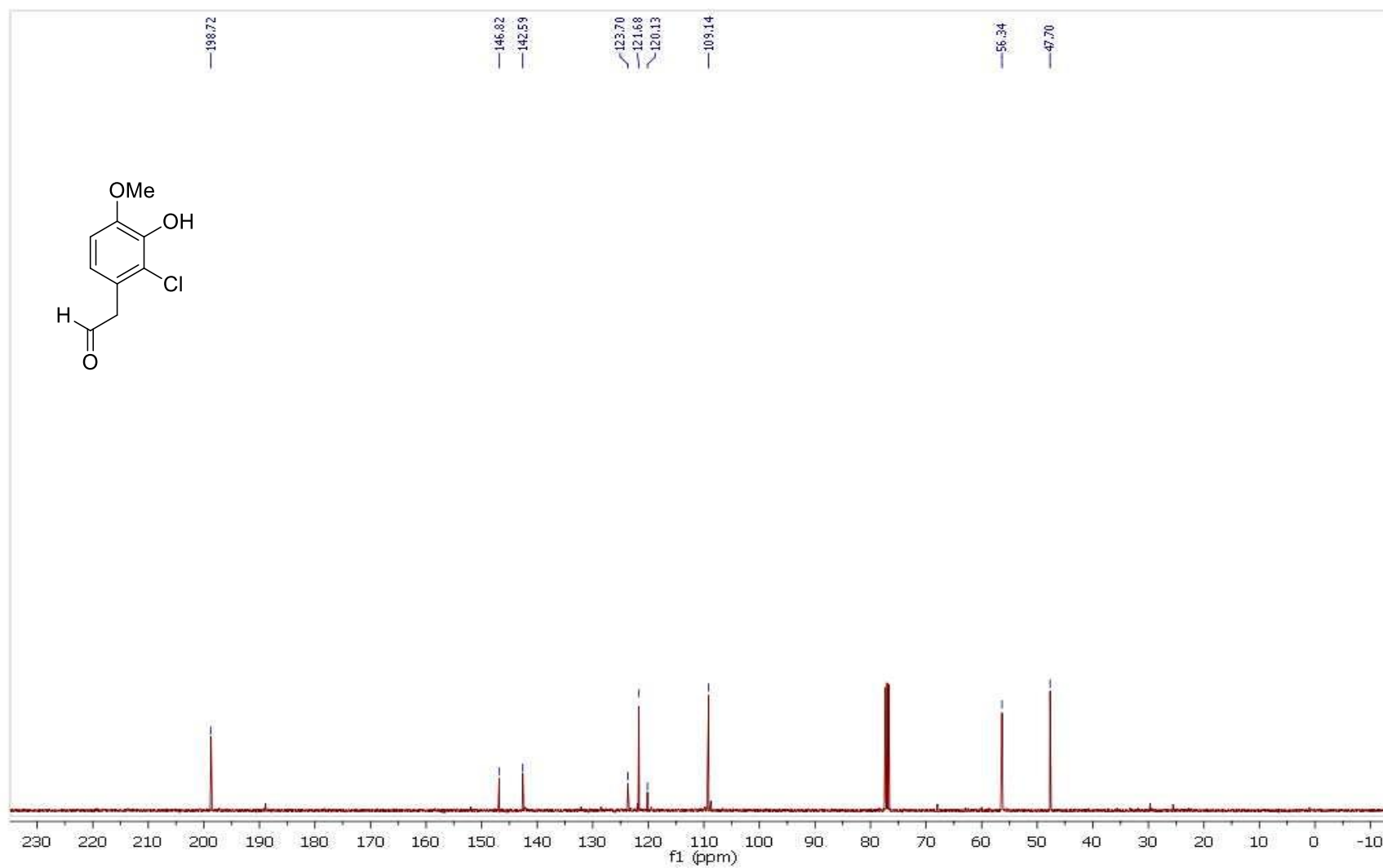
Espectro 58.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **178**.



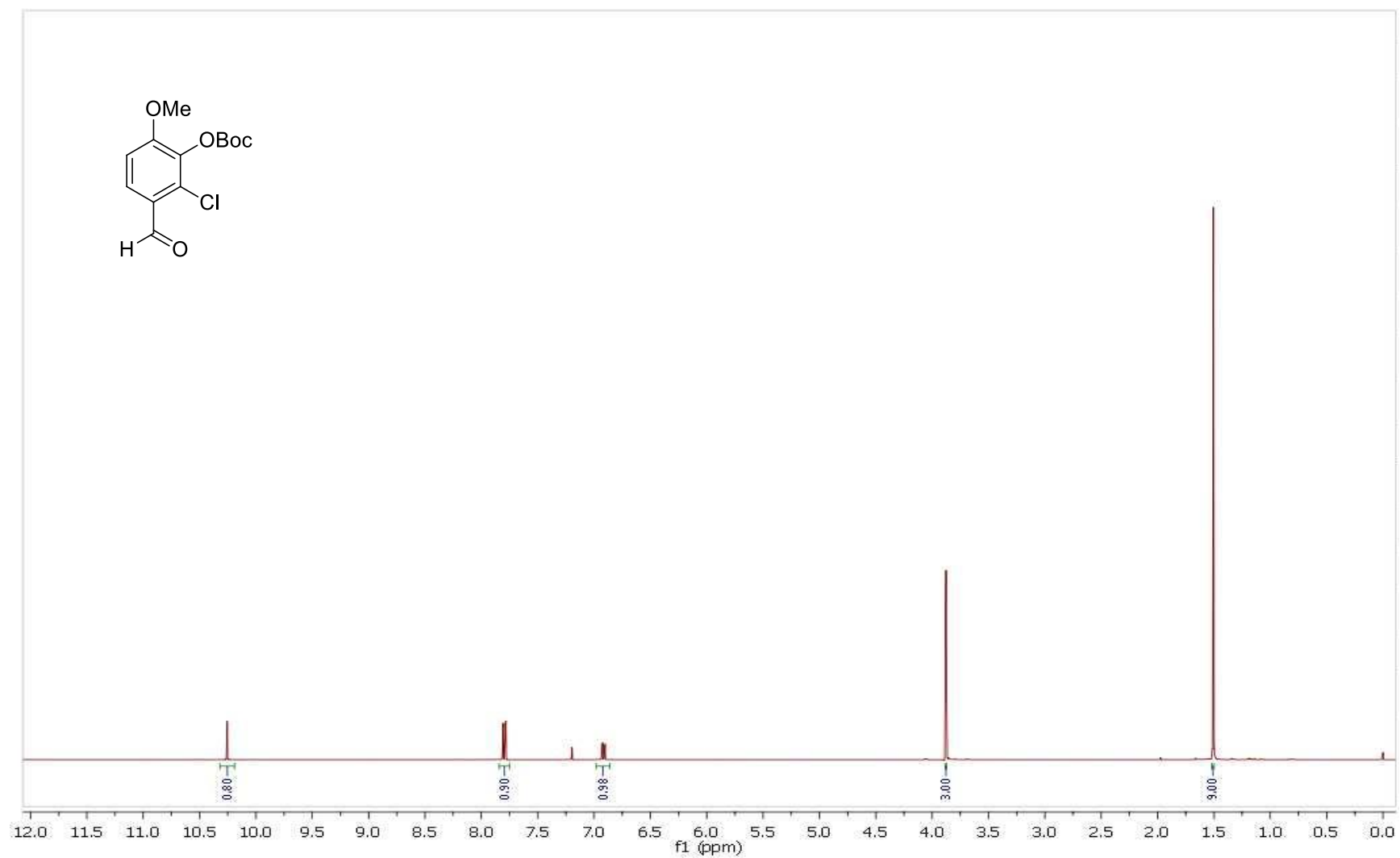
Espectro 58.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **178**.

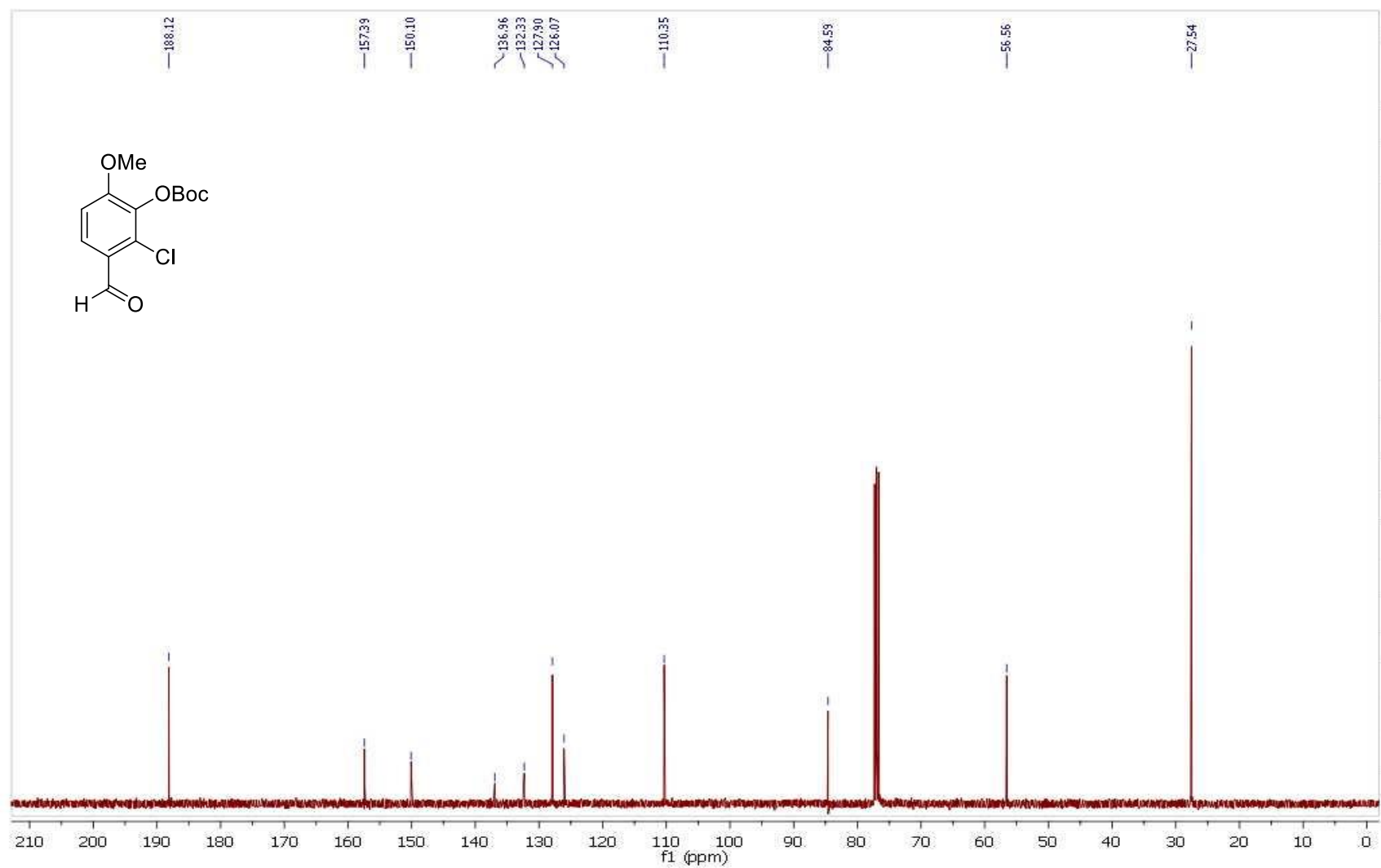


Espectro 59.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **112a**.

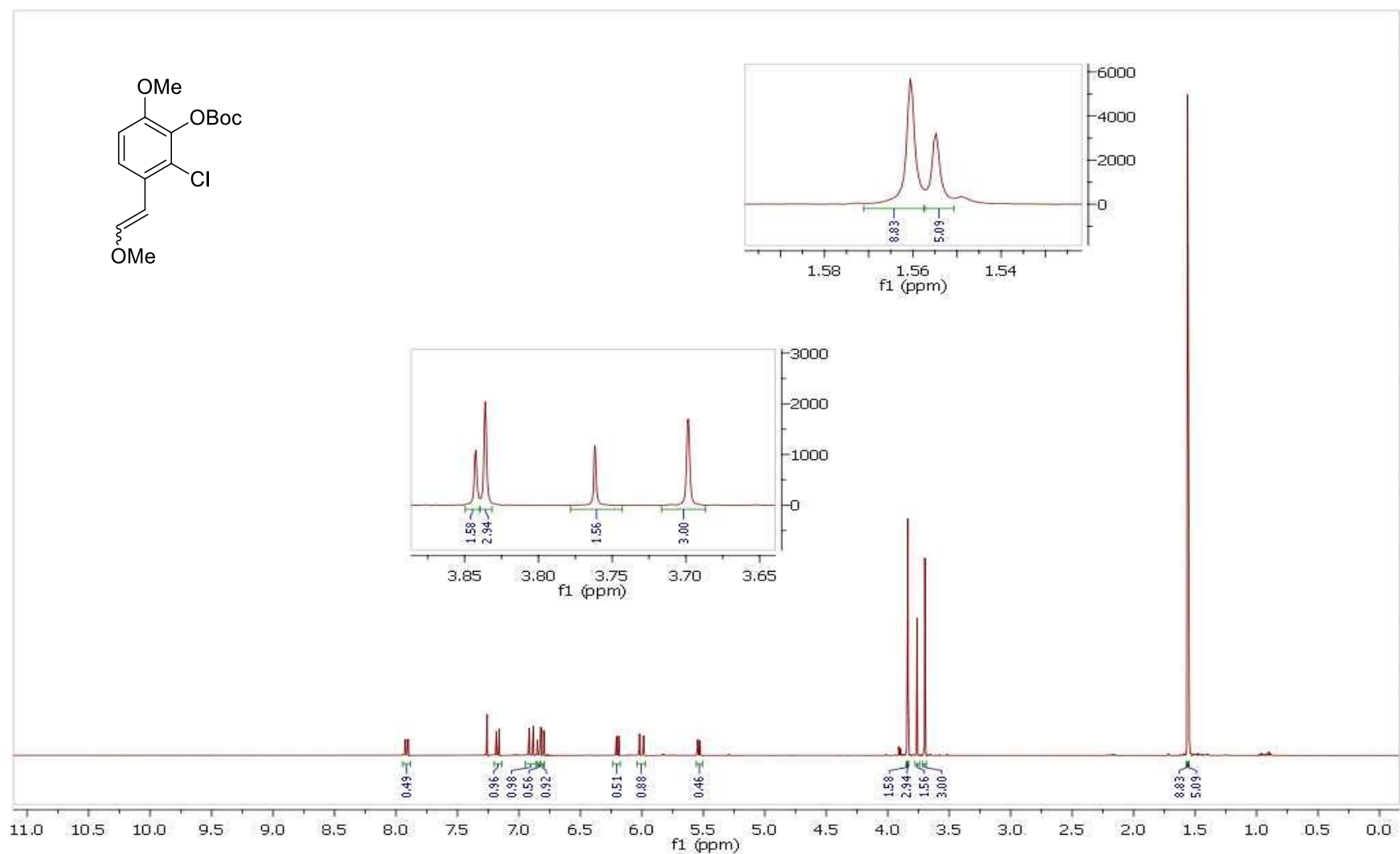


Espectro 59.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 112a.

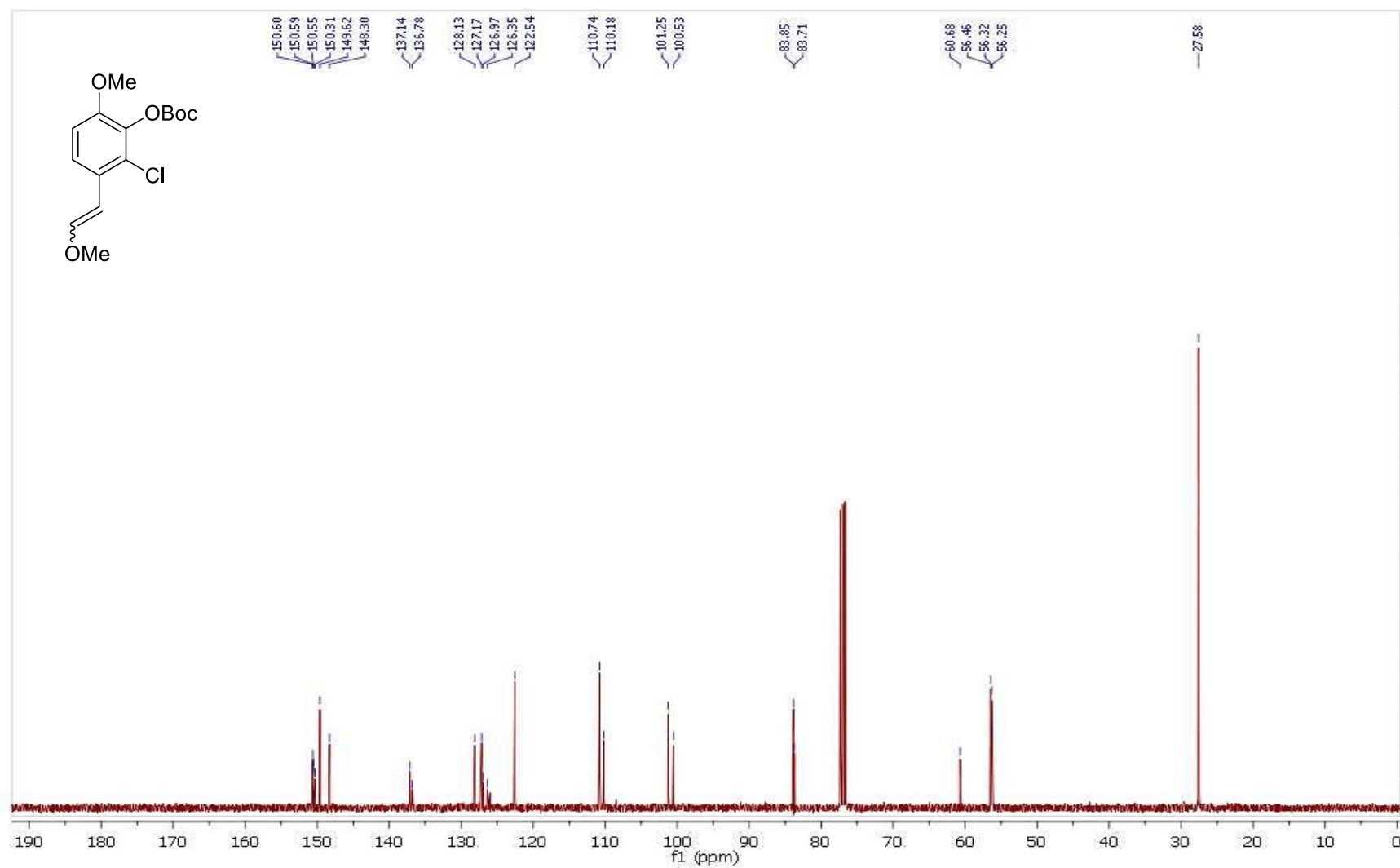




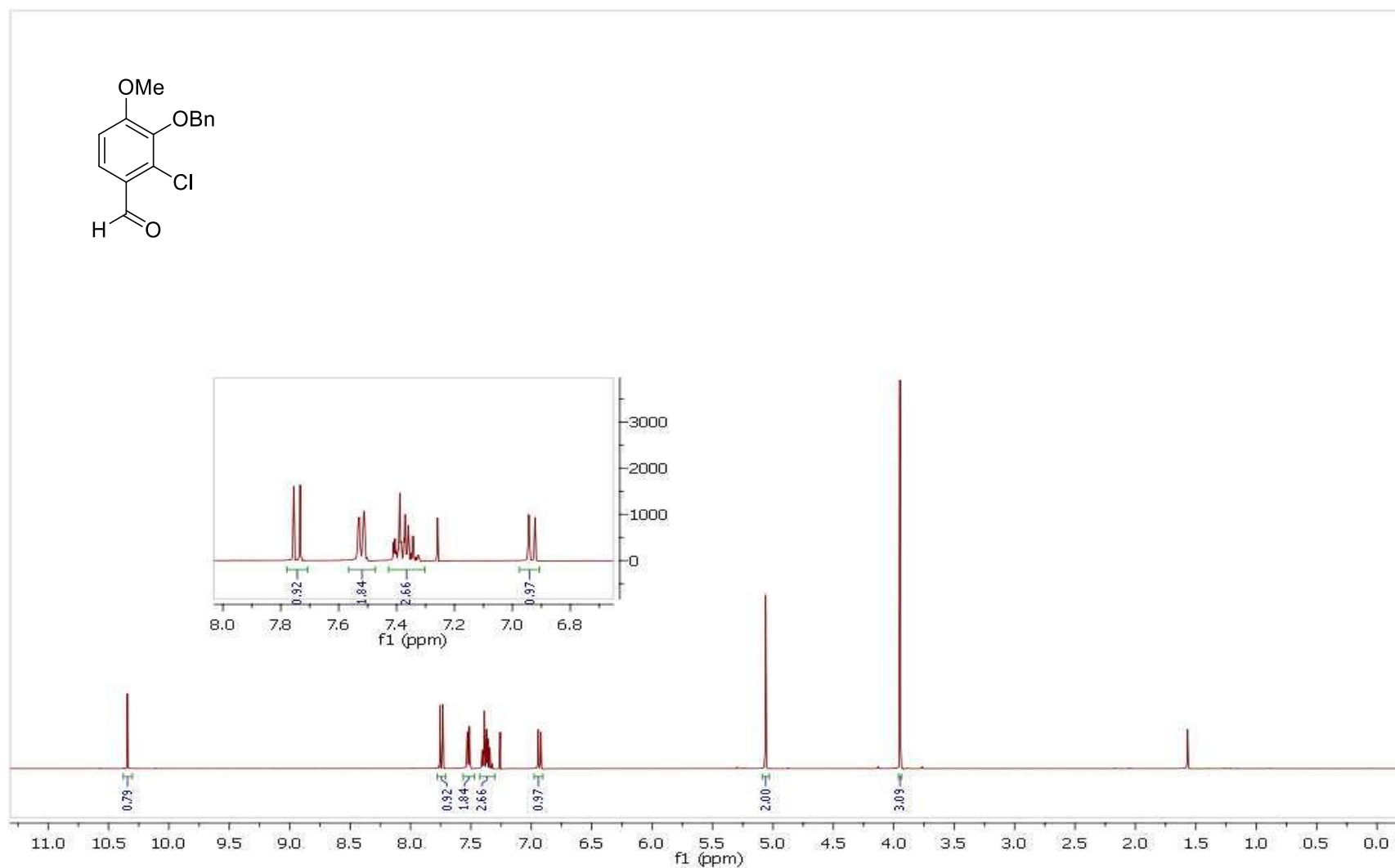
Espectro 60.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **180**.



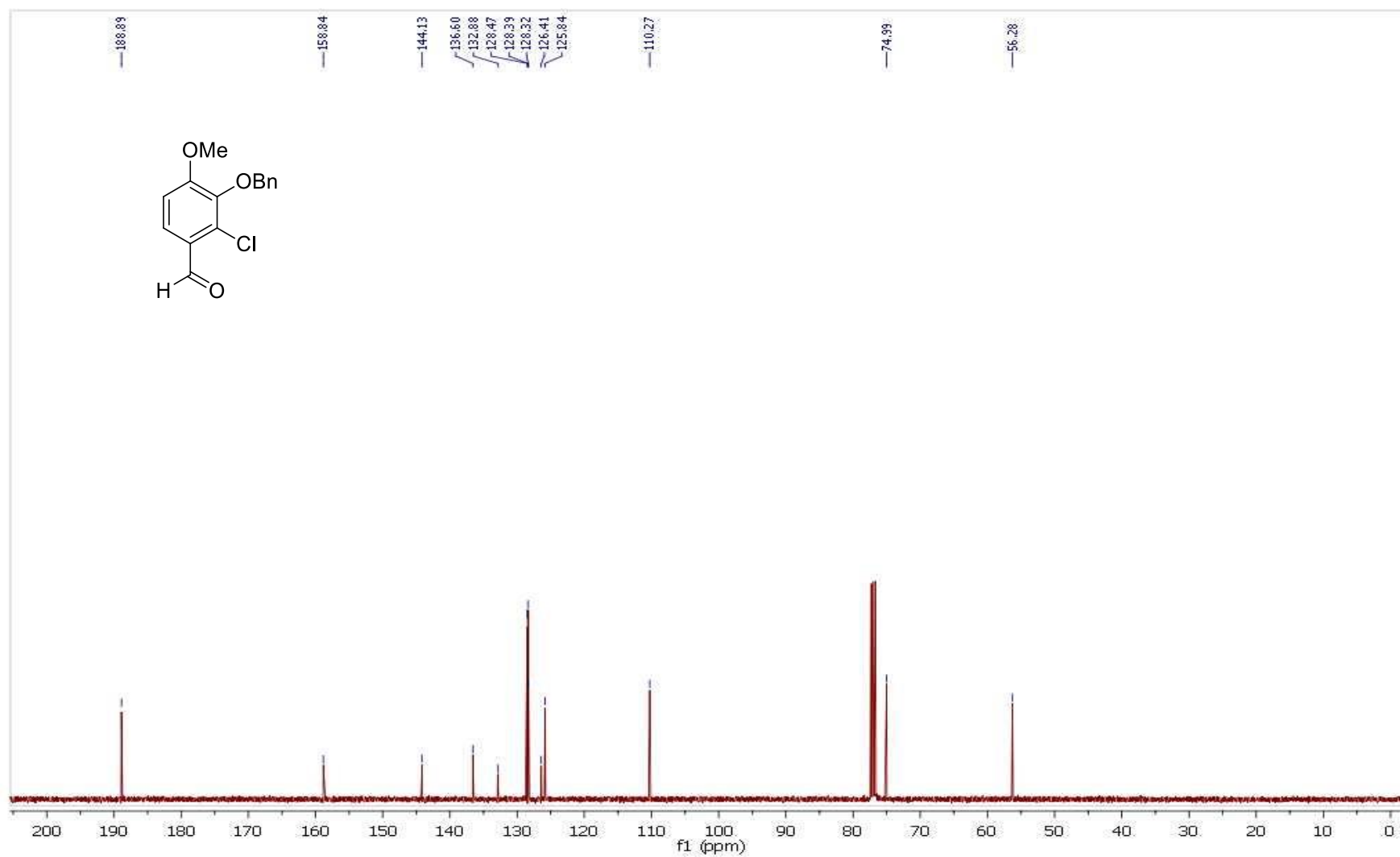
Espectro 61.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **181**.



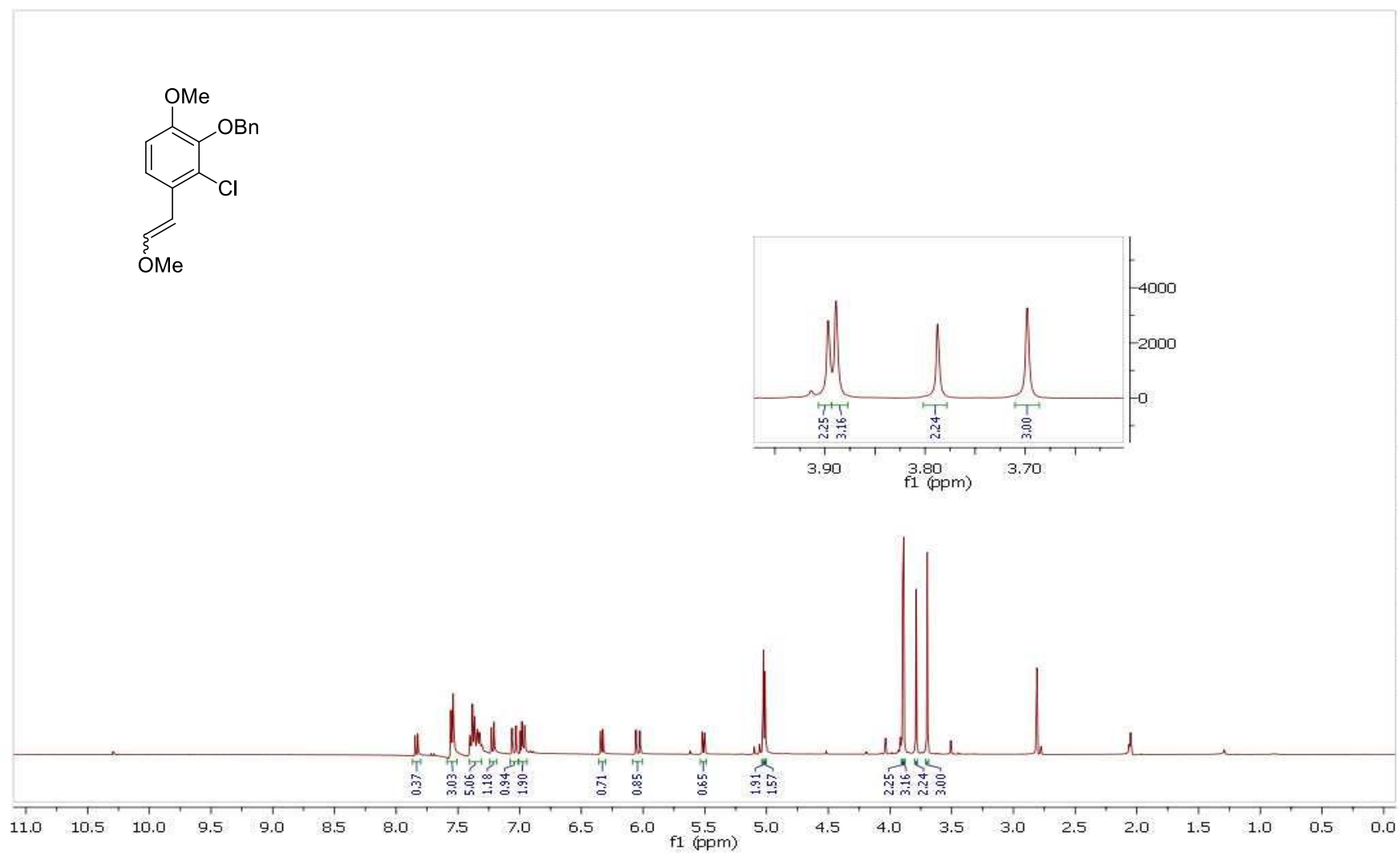
Espectro 61.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 181.



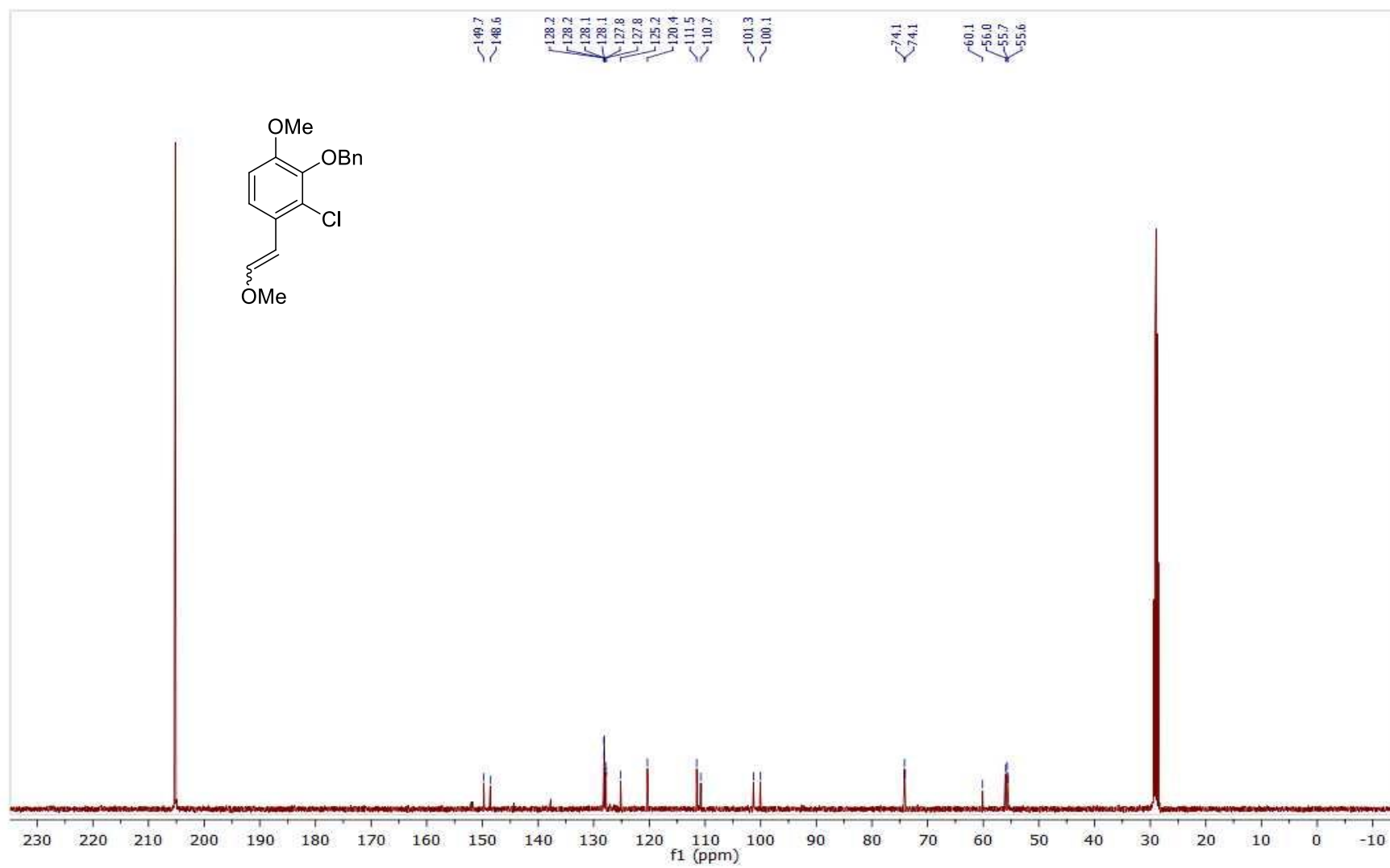
Espectro 62.1. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do aldeído **10**.



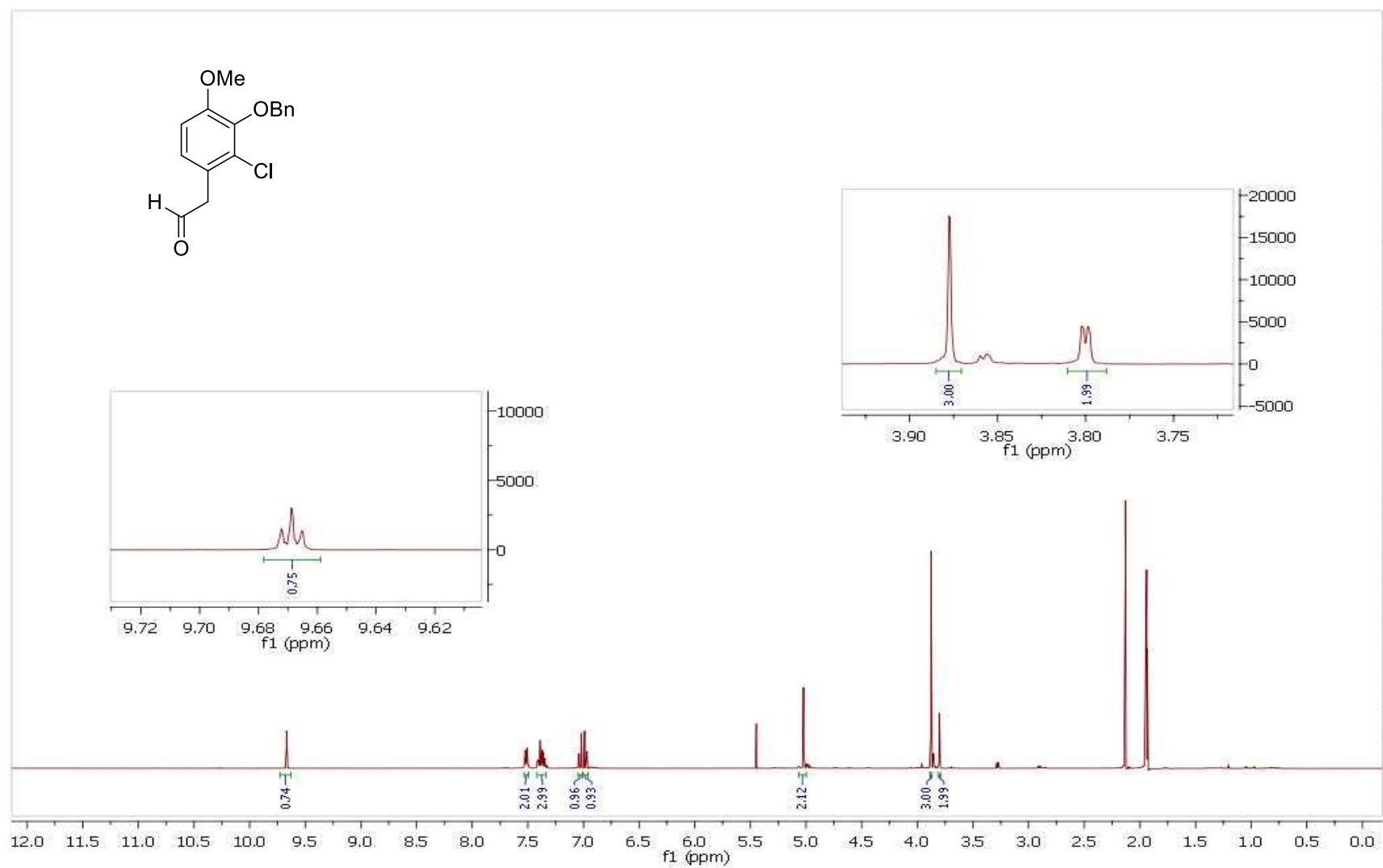
Espectro 62.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do aldeído **10**.



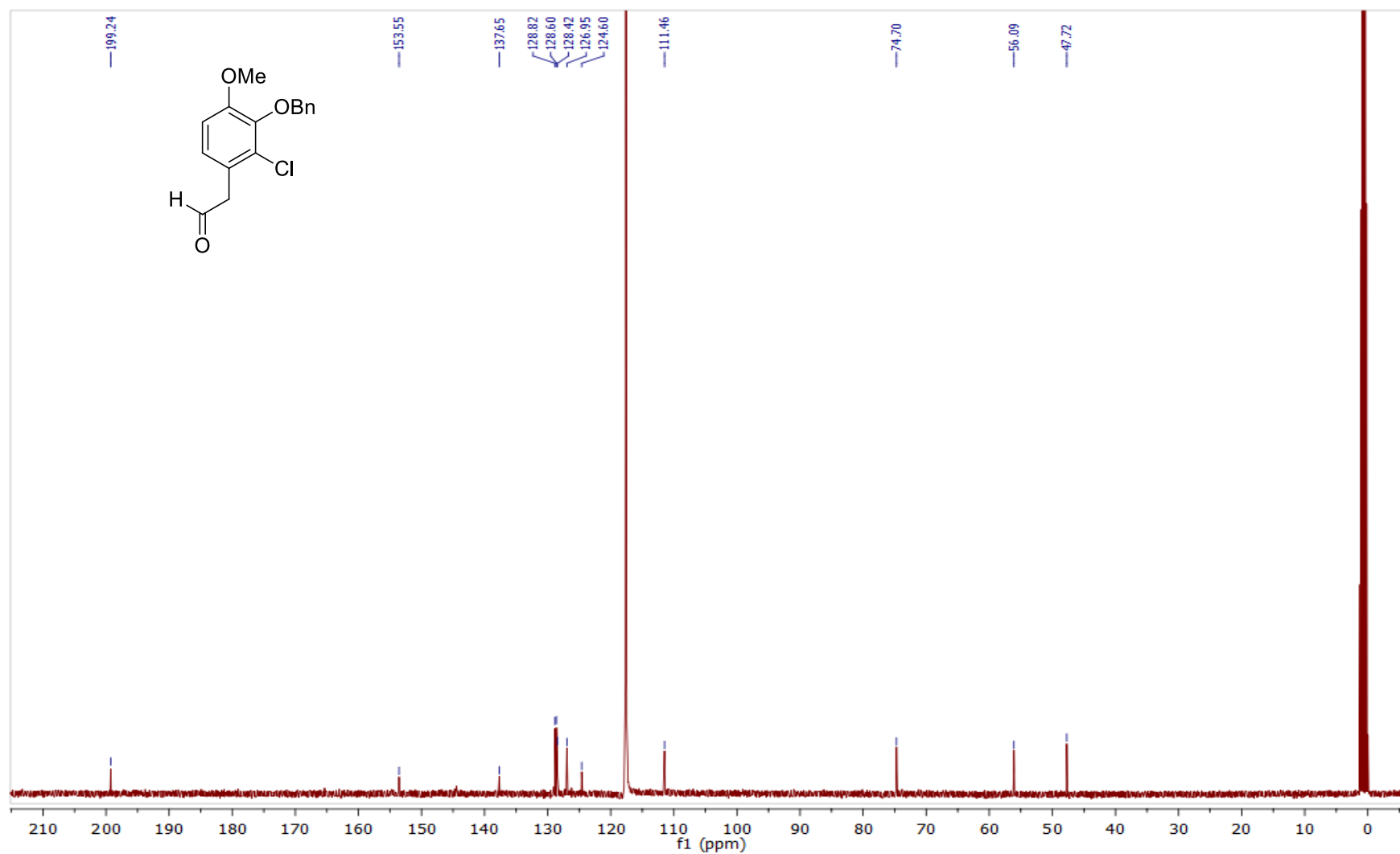
Espectro 63.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do composto **182**.



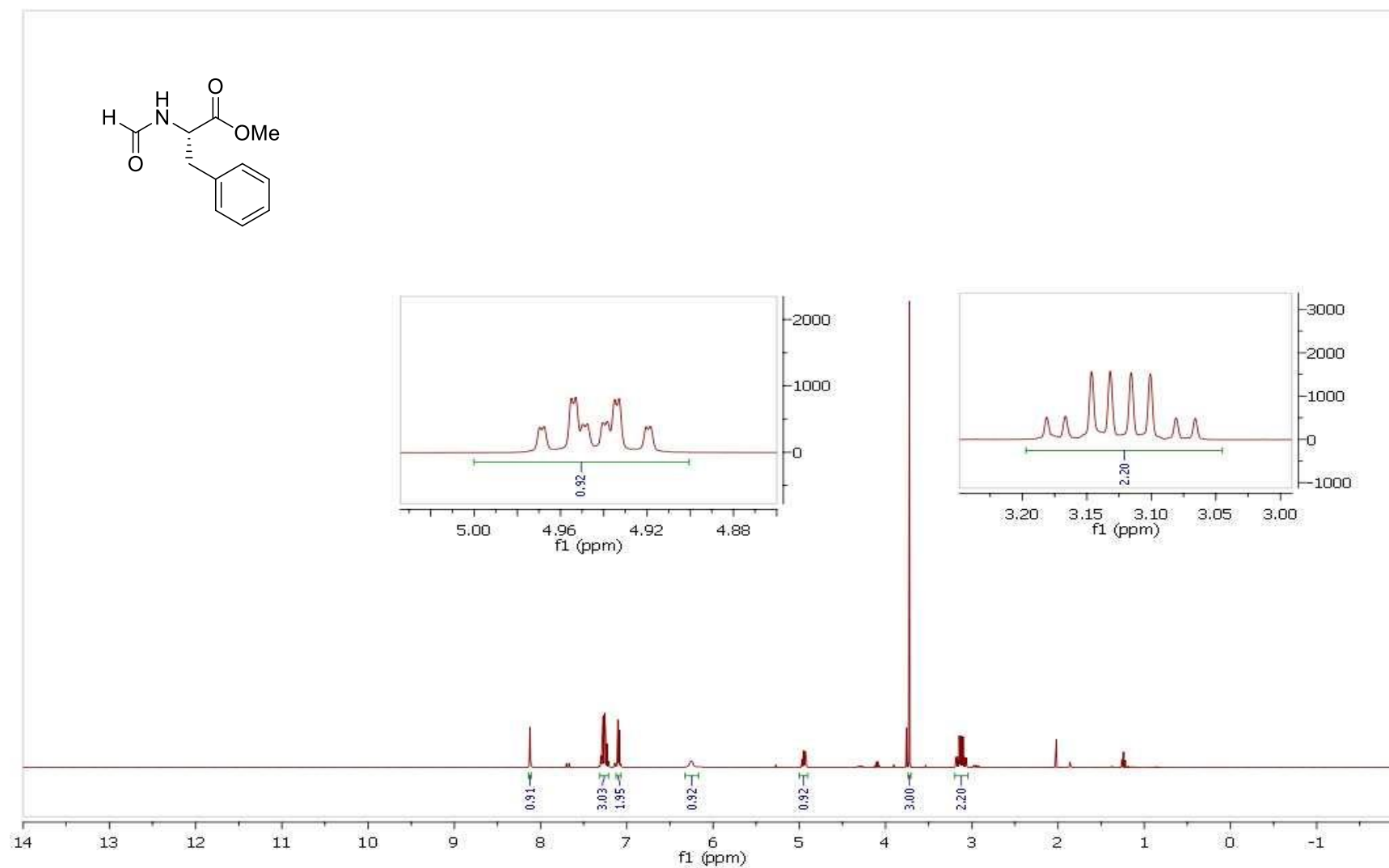
Espectro 63.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do composto **182**.



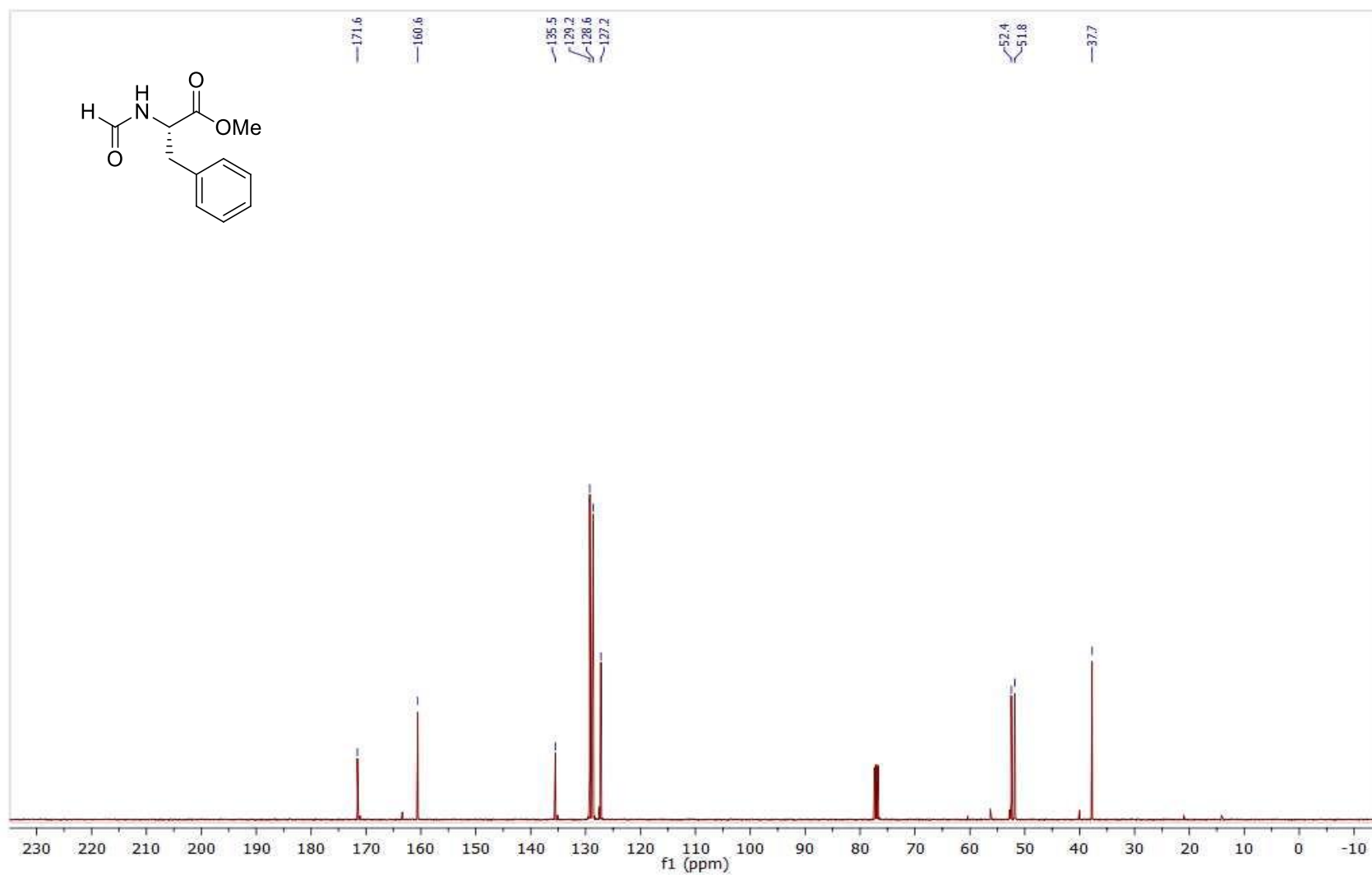
Espectro 64.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) do aldeído **112c**.



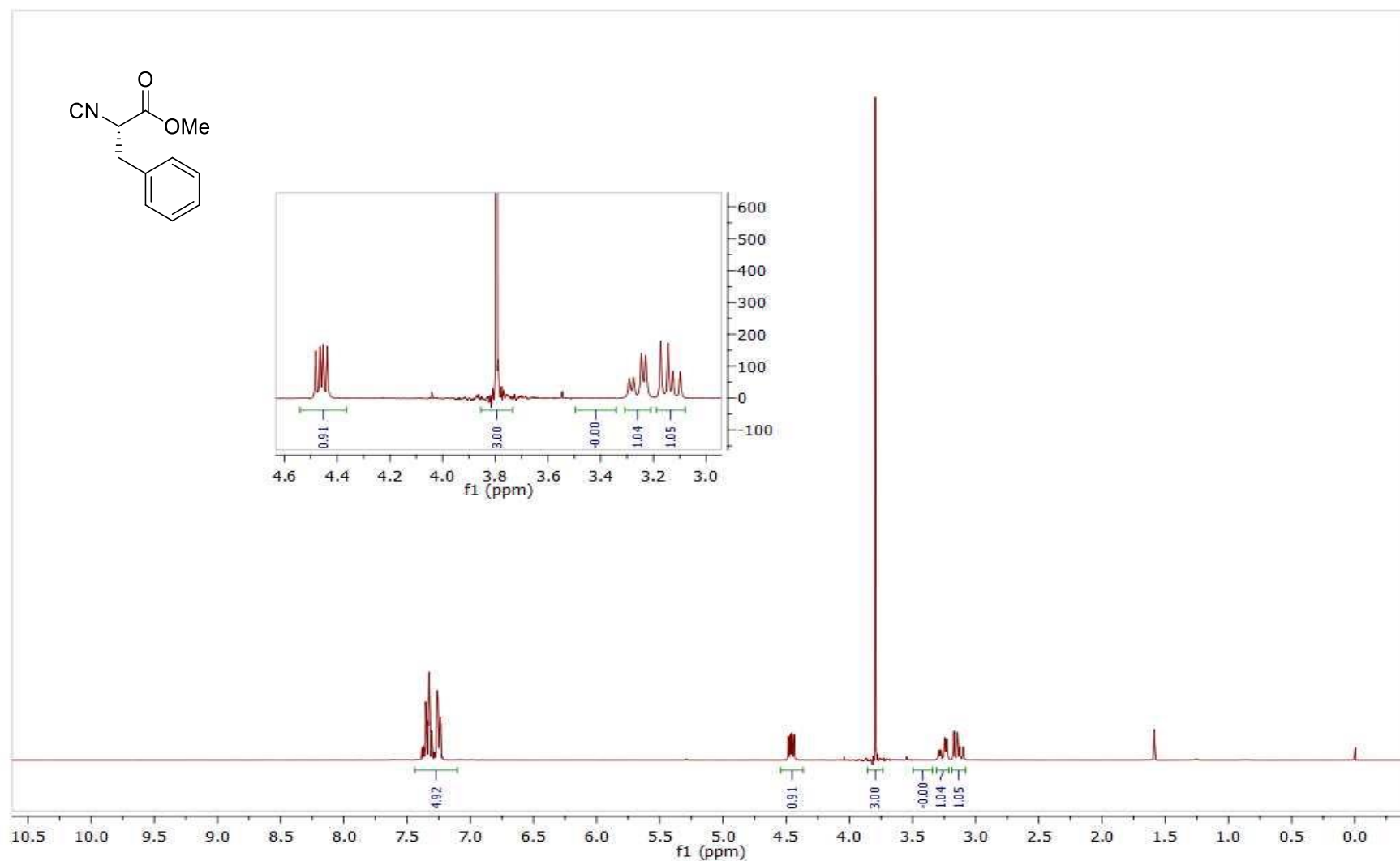
Espectro 64.2. Espectro de RMN ¹³C (101 MHz, CD₃CN) do aldeído **112c**.



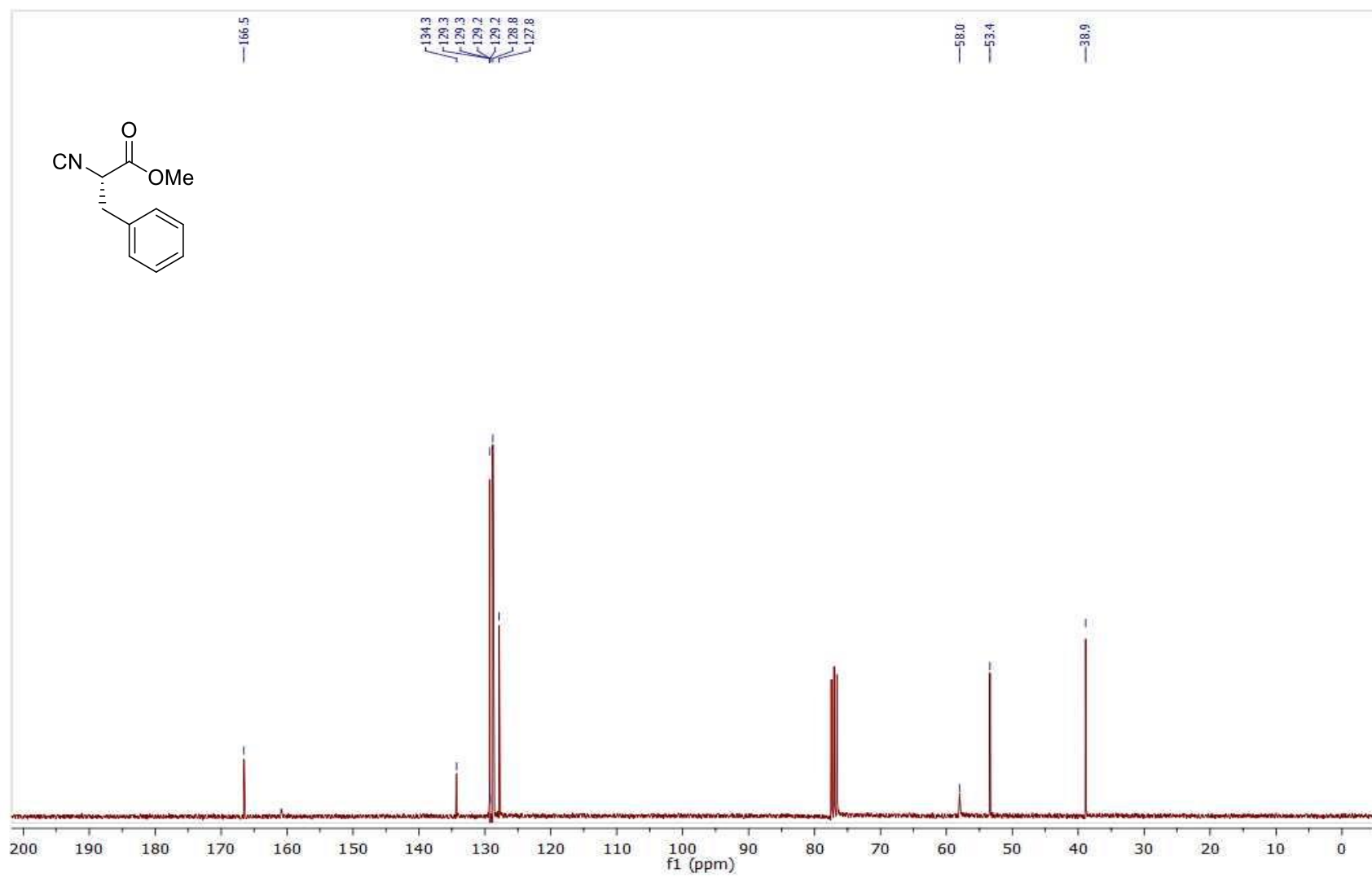
Espectro 65.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da formamida **184**.



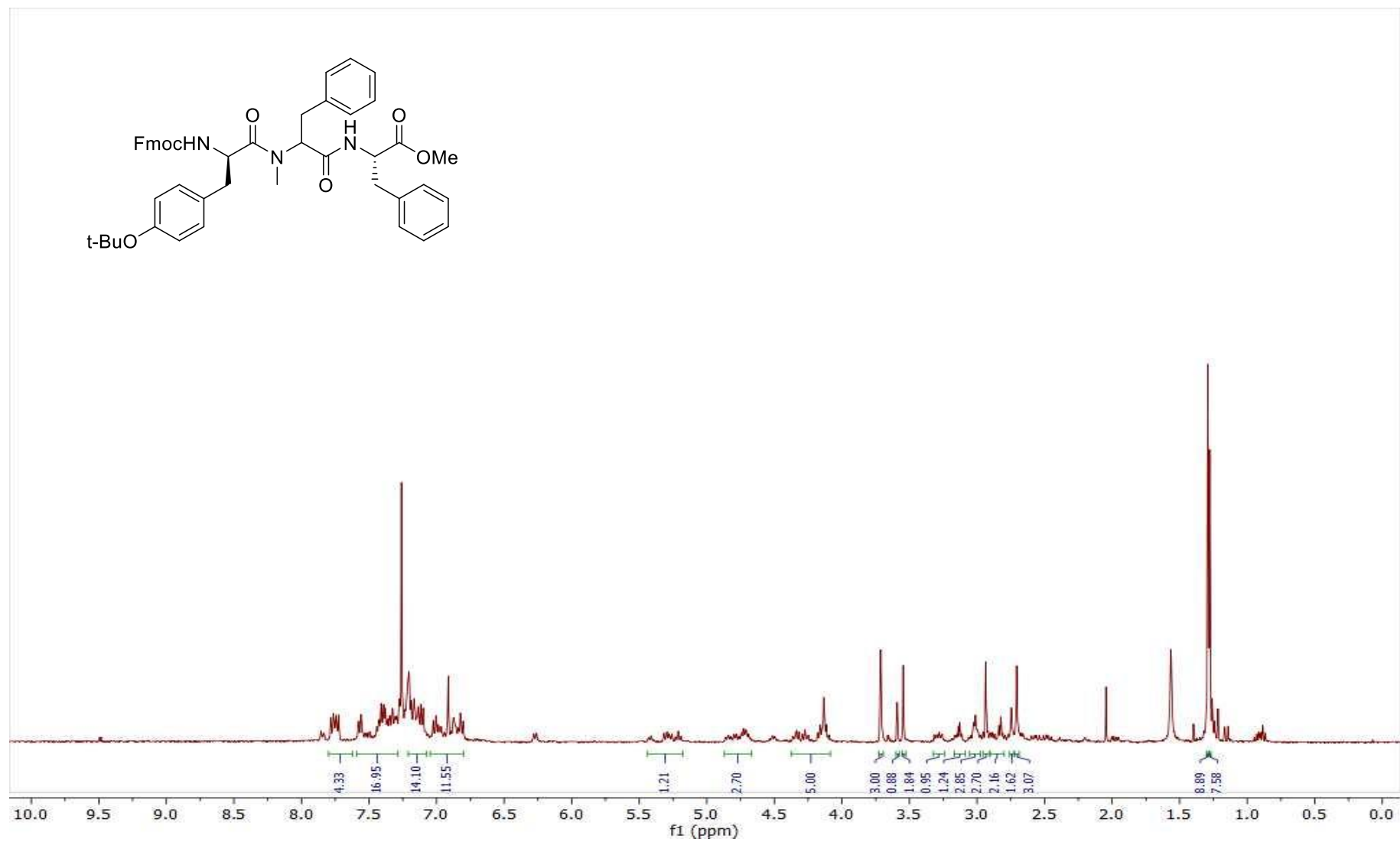
Espectro 65.2. Espectro de RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) do formamida **184**.



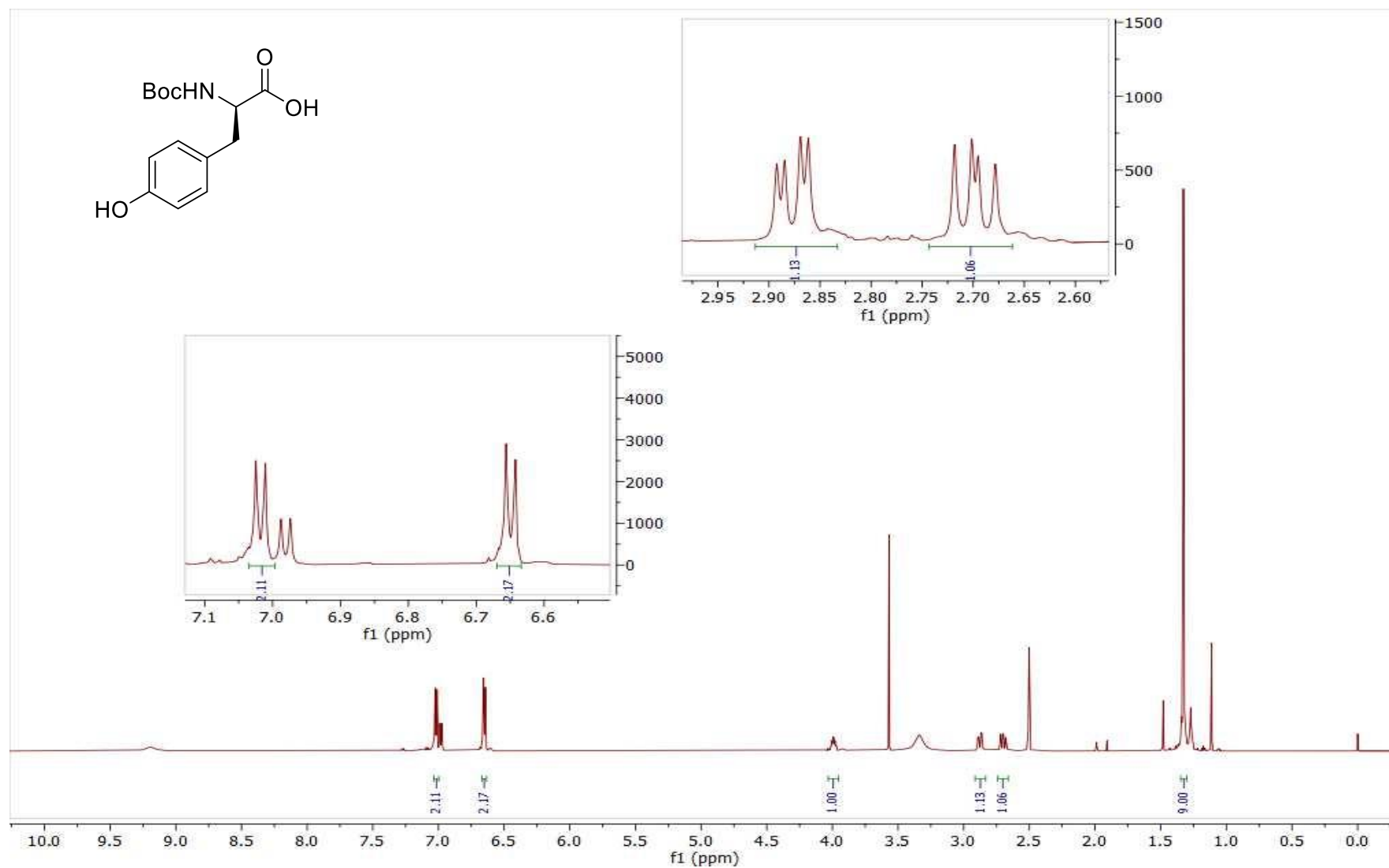
Espectro 66.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocianeto **113**.



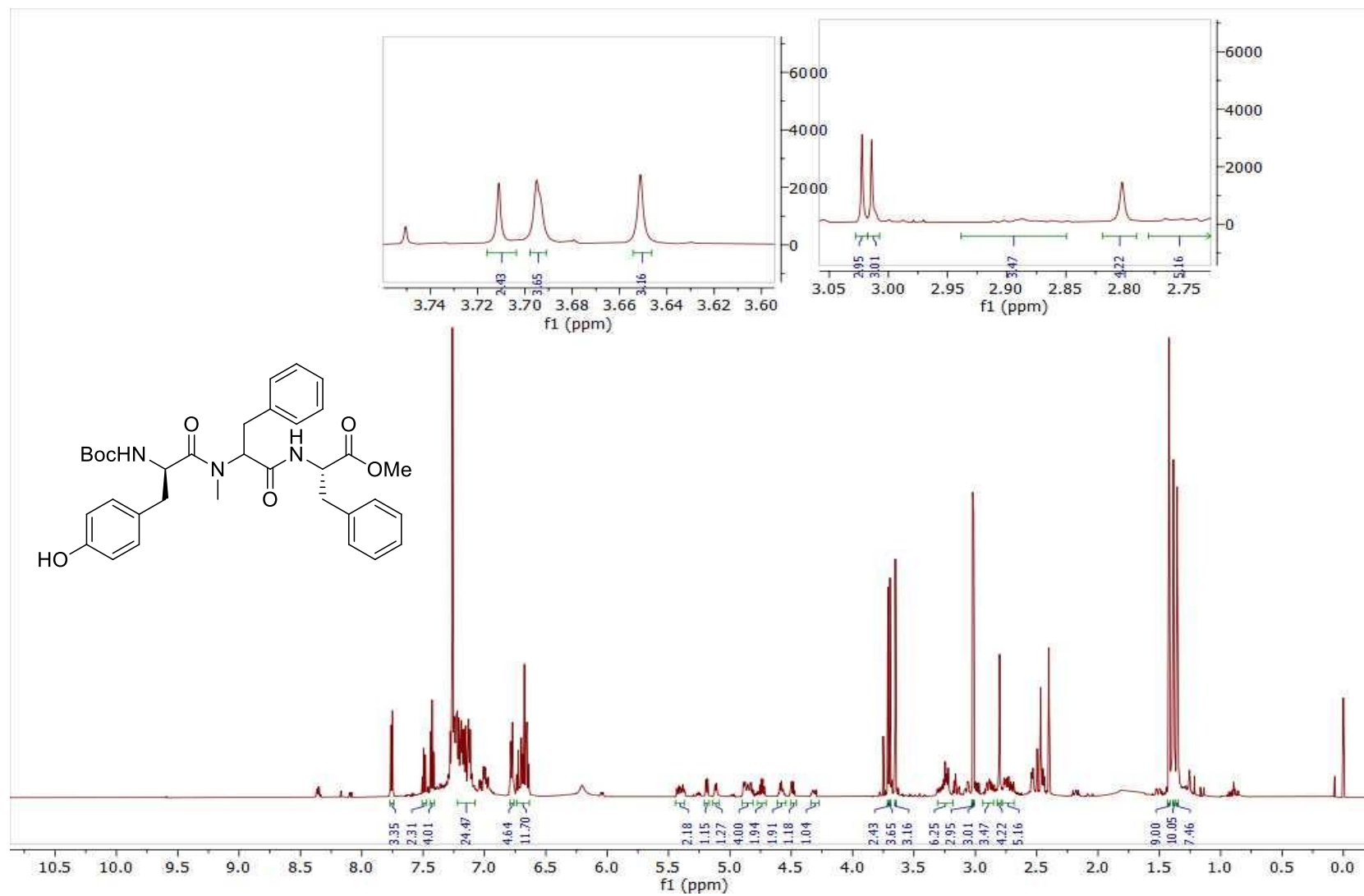
Espectro 66.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianeto 113.



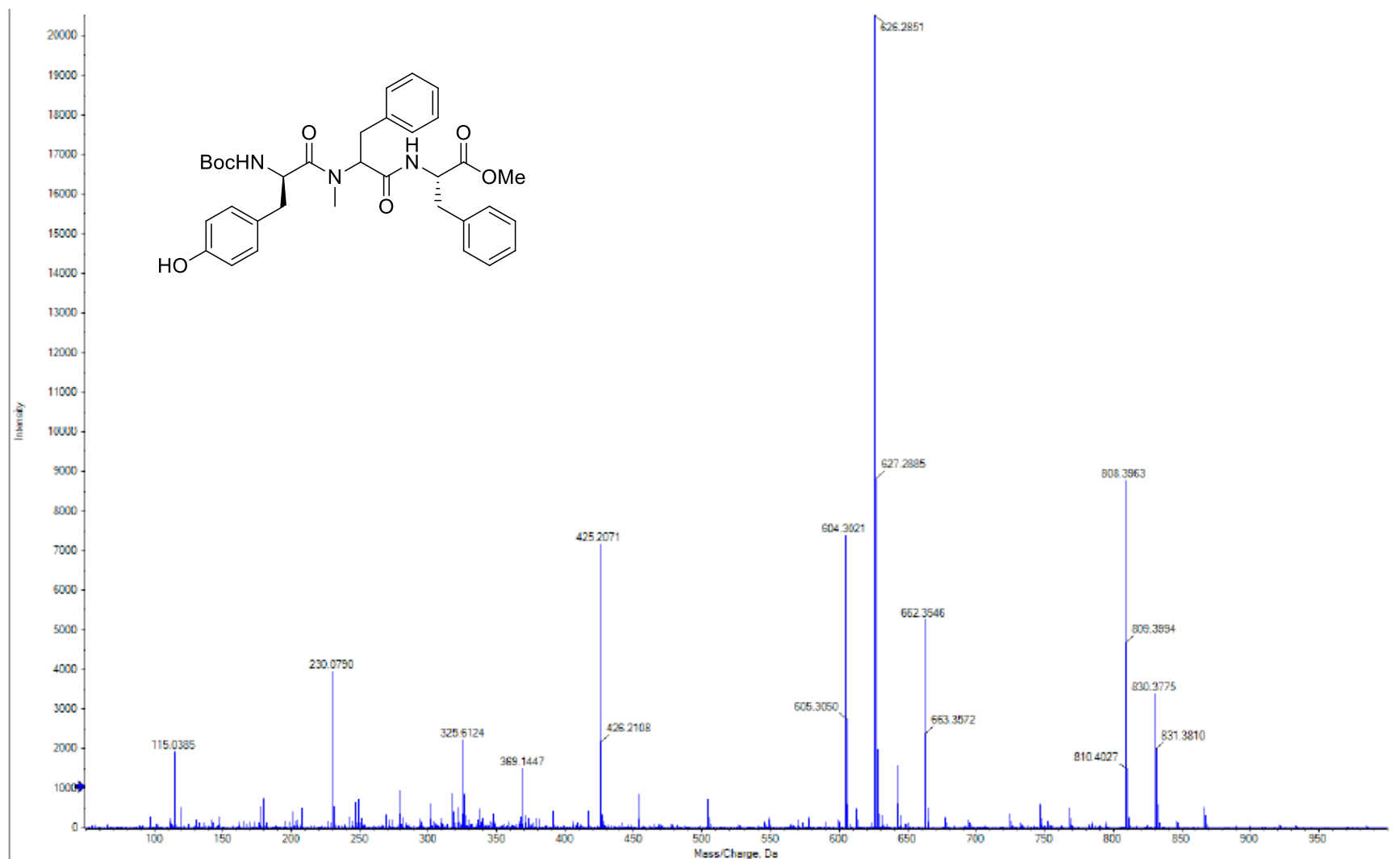
Espectro 67.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do isocianeto **186**.



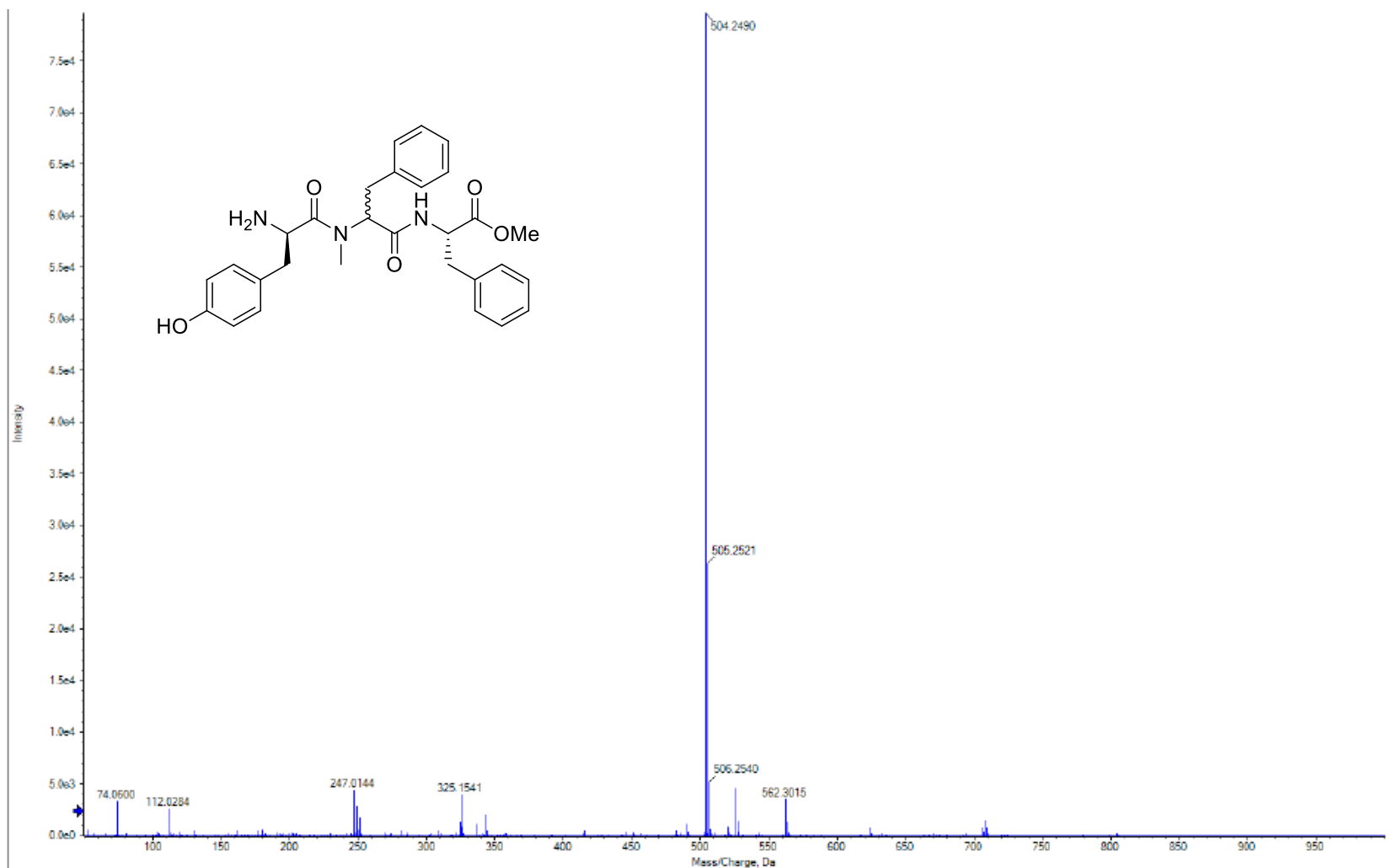
Espectro 68.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do Boc-D-tirosina **111a**.



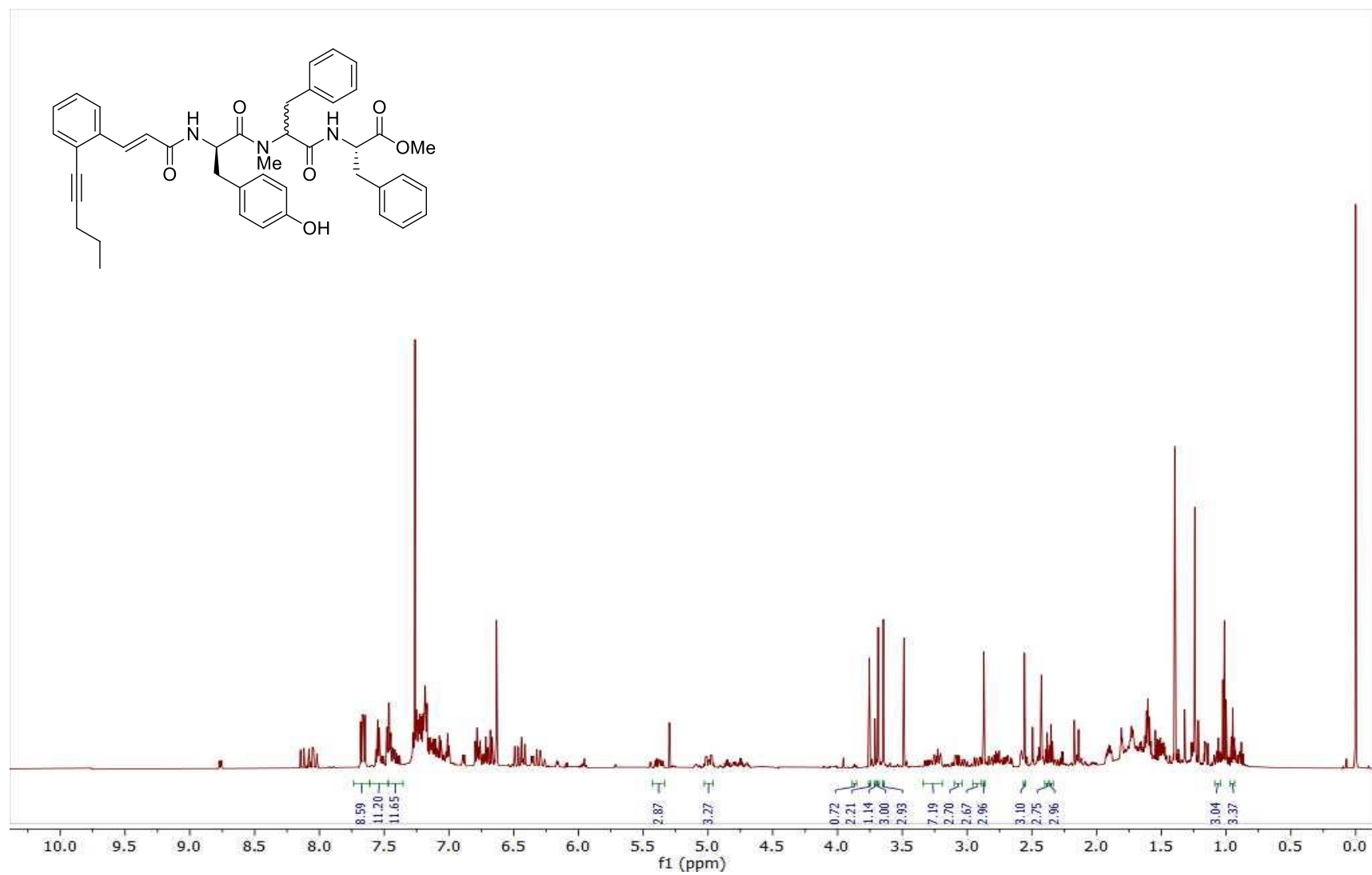
Espectro 69.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **188**.



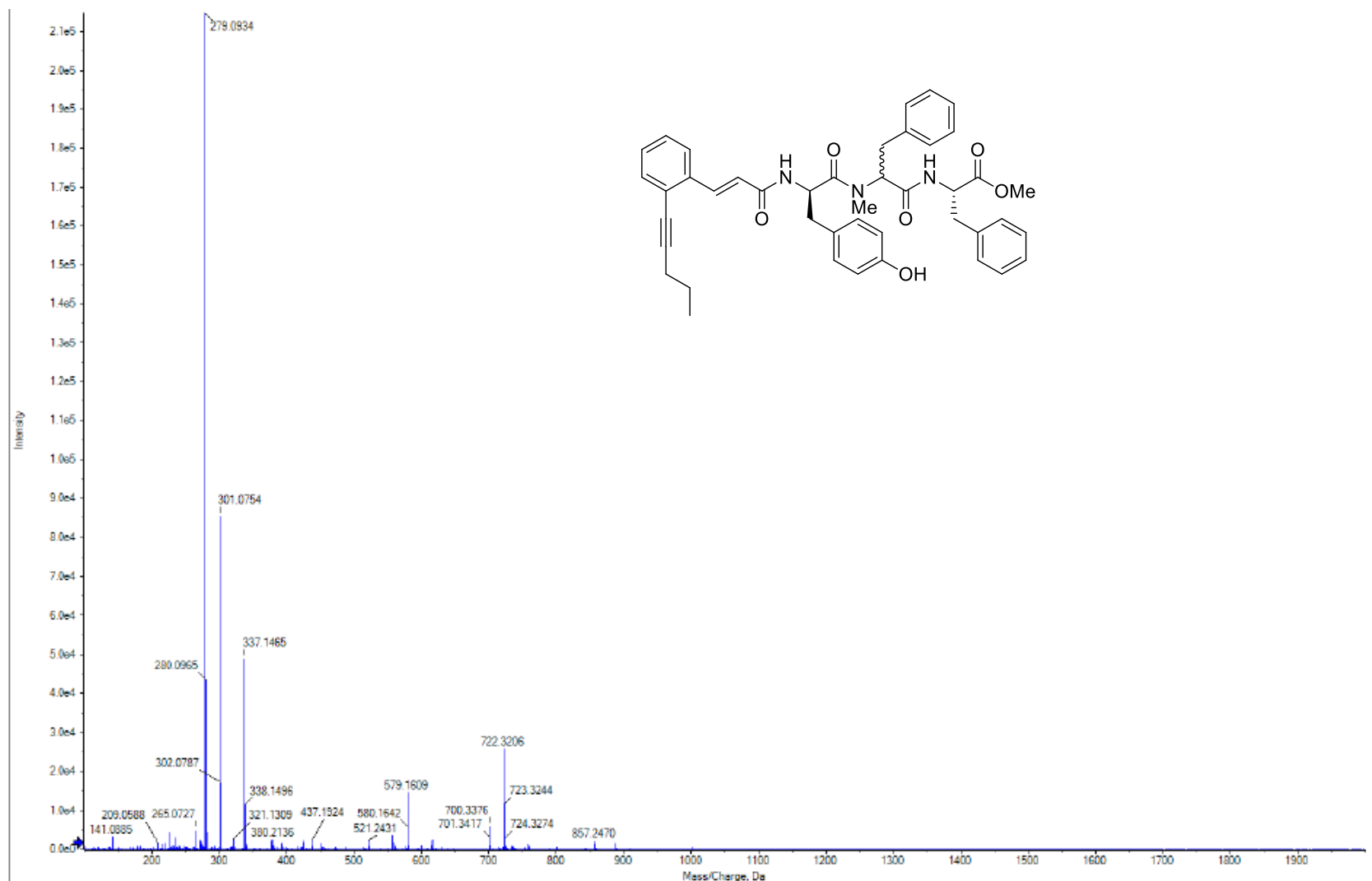
EMAR m/z : calculado para $[M+Na]^+$ $C_{34}H_{41}N_3O_7+Na^+$: 626,2842; encontrado: 626,2851.



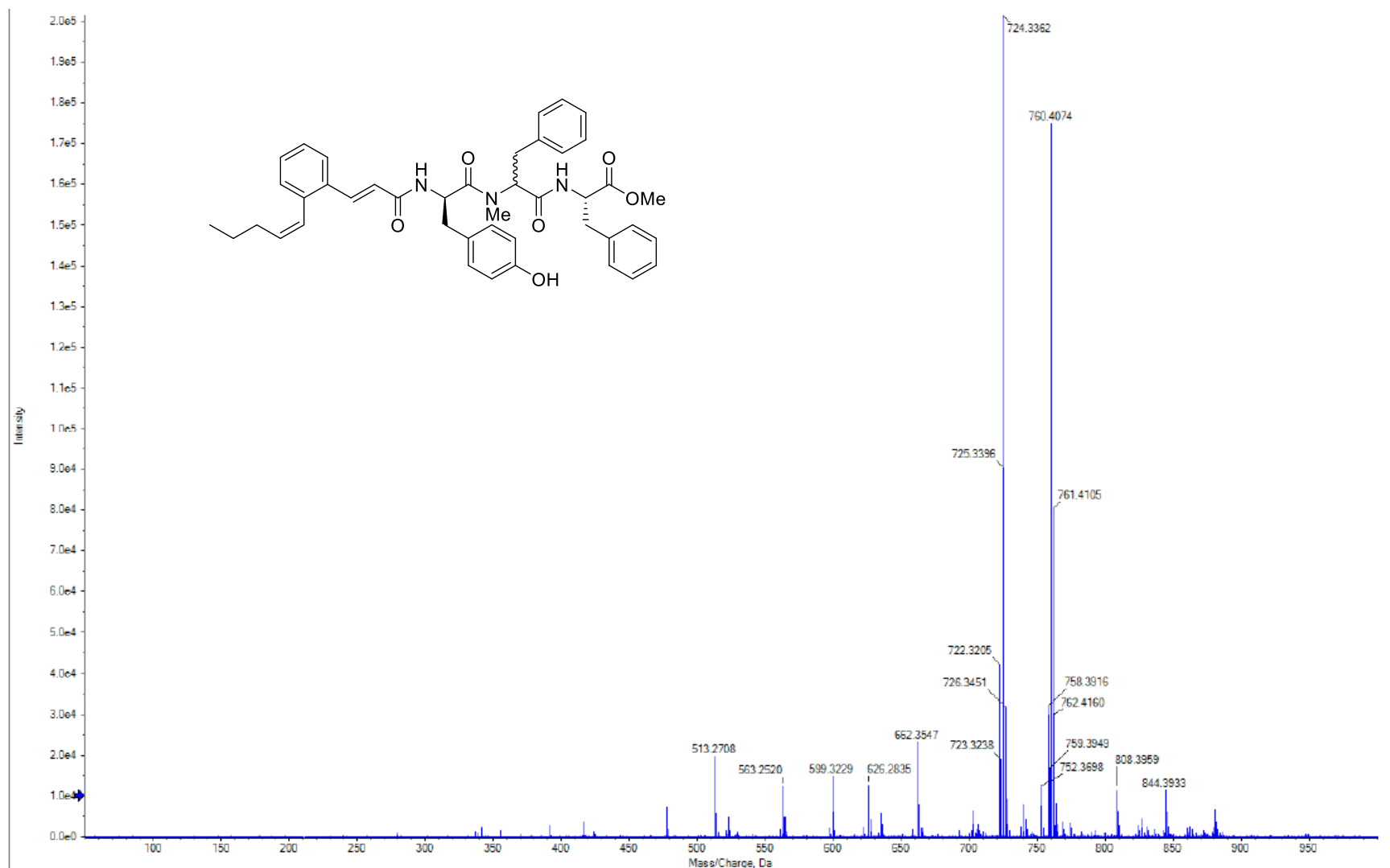
EMAR m/z : calculado para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{33}N_3O_5+H^+$: 504,2498; encontrado: 504,2490.



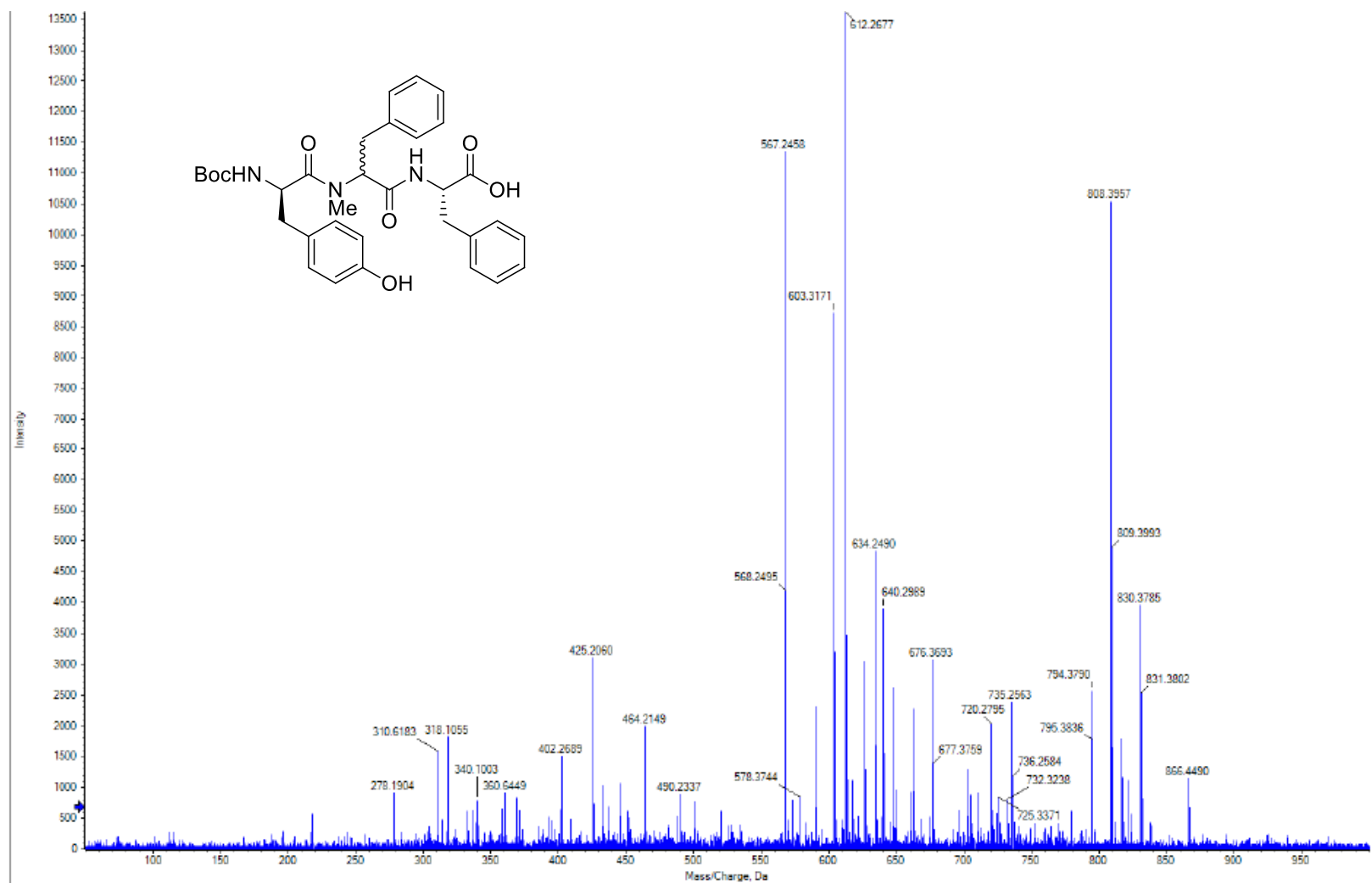
Espectro 70.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **193**.



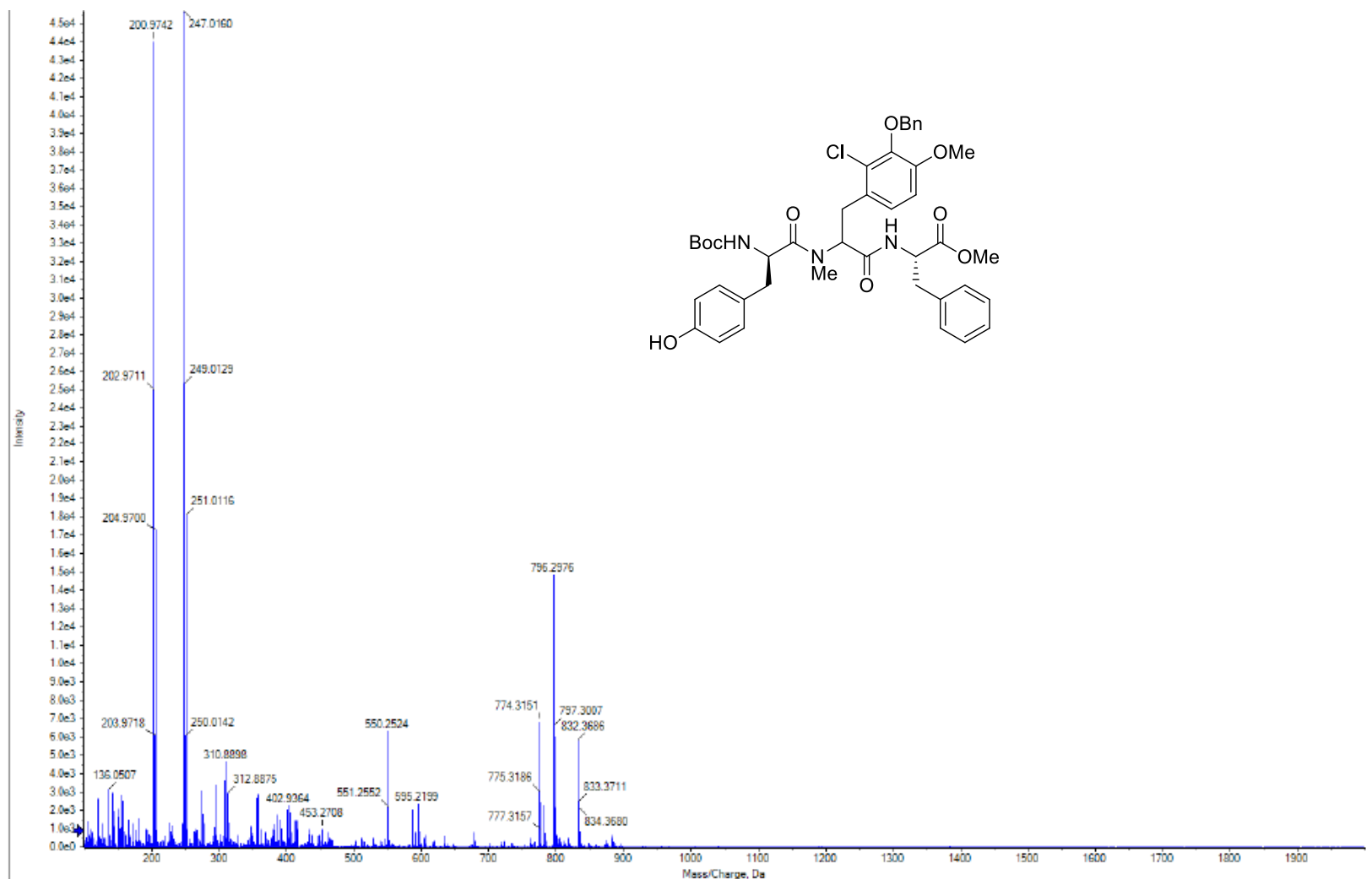
EMAR m/z : calculado para $[M+Na]^+$ $C_{43}H_{45}N_3O_6+Na^+$: 722,3206; encontrado: 722,3206.



EMAR m/z : calculado para $[M+Na]^+$ $C_{43}H_{47}N_3O_6+Na^+$: 724,3363; encontrado: 722,3362.



EMAR m/z . calculado para $[M+Na]^+$ $C_{33}H_{39}N_3O_7+Na^+$: 612,2686; encontrado: 612,2677.



EMAR m/z : calculado para $[M+Na]^+$ $C_{56}H_{60}N_3O_9+Na^+$: 796,2977; encontrado: 796,2976.

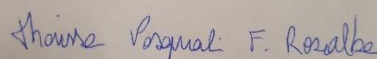
**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU
TESE DE DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifique e cite devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 18 de novembro de 2021.

Assinatura do/a discente: _____



Programa: PPGQ

Nome completo: Thaissa Pasquali Felipe Rosalba

Título do Trabalho: O uso concomitante do par amônia e formaldeído em reações de Ugi e sua aplicação na síntese de análogos do produto natural Peptidinamina E – Inibidor da farnesiltransferase

Nível: () Mestrado (X) Doutorado

Orientador/a: Carlos Kleber Zago de Andrade