



UnB

Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Reações de Ugi e “Click” assistidas por micro-ondas
na síntese de peptóides triazólicos**

José Giovanni Leite de Brito

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília

Julho de 2014

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

**Reações de Ugi e “Click” assistidas por micro-ondas
na síntese de peptóides triazólicos**

José Giovanni Leite de Brito

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Química

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília

Julho de 2014

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho
aos meus pais, Adjaci Brito e Vanilde Batalha,
à minha querida esposa, Graciele Santos,
aos meus filhos, João Matheus e Gabriel Lucas,
aos meu avós, Maria das Dores (Vovó Doninha), Josefa Brito
(Vovó Vitinha), Francisco Camilo (Vovô Chico, in memoriam) e,
com uma dedicação especial, ao meu inesquecível avô,
José Raimundo Ericeira Leite (Vovô Zequinha, in memoriam).*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao bondoso condutor de nossa caminhada: Deus. Pela sua sabedoria, pela sua paciência em lidar com todos nós, pelos ensinamentos inequívocos, por dar sentido ao que fazemos em nossas vidas. Sem ele nada disto teria acontecido!

Ao Prof. Carlos Kleber Zago de Andrade, por exercer, de fato e com maestria, o talento que Deus lhe deu: o de ensinar, de orientar. Obrigado por ter respondido o meu e-mail quando ninguém mais o fez. Obrigado por ter me dado a chance de juntar-me ao seu grupo tão ilustre. Obrigado pela confiança em mim depositada durante o tempo em que estive presente.

Ao Prof. Peter Bakuzis, por sempre ter tido a disponibilidade em me ajudar e compartilhar um pouco do seu impecável conhecimento. Além disso, agradeço pela participação em minha banca.

Aos professores do LITMO, Ângelo Henrique de Lira Machado e Maria Márcia Murta, por terem contribuído enormemente para o meu engrandecimento profissional e como pessoa também. Agradeço ainda por terem aceitado participar como membros da minha banca de defesa.

À minha esposa Graciele Brito, por todo o carinho, atenção, paciência e cuidado comigo ao longo dessa jornada rumo ao conhecimento.

A todos os colegas do LaQMOS/LAPSCA e agregados, quer ainda estejam por essas redondezas, quer estejam desbravando outros mares: Carlos Eduardo (Cadu), André Amaral (Andrezão), Thaíssa Pasquali (Tatá), Angélica de Fátima (Angel), George Rabelo, Flávia Galarza, Luiz Eduardo (Baiano), Alex Malue, Gisele Souza, Júlia (Julinha), Shivashankar (Shiva), Lennine Rodrigues, Caio Althoff, Nichollas Serafim, Fernando (Fernandão), Agnes, Lucília Zheymer, Ananda, Hingrid, Otilie, Ubiratã (Bira), Luciana

Tavares (Lulú), João Victor, Saulo de Tarso, e quem quer que eu esteja esquecendo!!! Meus sinceros agradecimentos pelas informações compartilhadas, ensinamentos transmitidos, e pelos vários momentos de descontração que fazem um laboratório de síntese orgânica ainda valer a pena.

Aos colegas do LITMO, João Victor Santiago (Joãozinho Big J), Tiago Rodrigues (PL), Saulo Marques, Thiago (Thiaguim), Leandro Andrade, Paulo Henrique, Charley, Mismêble, Hélio e Chiquinho, por fazerem desse espaço um centro de compartilhamento de vidrarias, reagentes, conhecimentos, experiências e pela amizade.

Aos colegas do LAQUIMET, Pedro Henrique Pimenta e Alberto, pela completa disponibilidade em me ajudar com materiais e reagentes, além de serem pessoas admiráveis no dia-a-dia acadêmico.

Aos colegas e amigos ludovicenses, Igor Mano Evas, André Athan, Nélio Bastos, Janílson Lima, Jaldyr Varela, Diego Marcelo (Galeto), Luís Paulo da Silva, José Fernandes, Luís Fernando, Pollyana Leite, Sâmia Sousa, Max Mauro, Wayne Barbosa, Flávio, Márcia, Paulo Pestana e todos aqueles que participaram, de algum modo, de minha formação.

Aos professores do IQ Rafael Oliveira, Aline Lima, Wender Alves e Marcelo Oliveira, pela completa disponibilidade em me ajudar, bem como pelo compartilhamento de experiências e informações.

Ao Kadu, Angélica e Luiz Fernando (LRMN) pela ajuda com os espectros de RMN, e também pelo conhecimento passado sobre operação do equipamento Varian.

À CAPES, pela bolsa de pesquisa.

RESUMO

Neste trabalho, foi investigada a obtenção de peptóides funcionalizados com o núcleo triazólico. Inicialmente, dois isocianetos aromáticos foram sintetizados, mas mantiveram-se inertes em reações de Ugi. Quando se modificou o isociano-componente, diversos peptóides foram obtidos. Uma ampla investigação metodológica foi feita a fim de se avaliar as condições reacionais ótimas de cicloadição. A irradiação de micro-ondas não foi benéfica para a reação “click”, motivo pelo qual decidiu-se conduzir as reações catalisadas por íons de Cu^{+1} à temperatura ambiente. Para a ciclização de compostos contendo os grupos alcino e azida nas porções terminais, condições de alta e baixa diluição foram testadas, no entanto apenas material de partida foi obtido após diversos tempos reacionais. Em geral, diversas metodologias envolvendo várias fontes de cobre e sistemas de solventes se mostraram falhas para a obtenção do anel 1,2,3-triazólico. Observou-se uma transesterificação não-prevista durante o trabalho, o que serviu para modificar as estratégias sintéticas no curso do trabalho. Quando a reação “click” foi realizada previamente à reação de Ugi, um ácido triazólico foi sintetizado sob condições de temperatura ambiente e aplicado na síntese de vários peptóides triazólicos. No total, 4 bis-triazóis foram sintetizados através de uma sequência “click” – Ugi – “click”.

Palavras-chave: Reação de Ugi, química “click”, peptóides triazólicos, bis-triazóis, irradiação de micro-ondas.

ABSTRACT

In this work, we investigated the synthesis of peptoids functionalized with a triazole core. Initially, two aromatics isocyanides were synthesized, but remained unreactive towards Ugi reactions. We then modified this component and turned it into a different compound to obtain several peptoids. A wide methodological study was made in order to evaluate the optimal reaction conditions for the cycloaddition step. Microwave irradiation was not beneficial for the “click” reaction, and for this reason we decided to carry copper catalyzed reactions at room temperature. Attempts to cyclize compounds containing azide and alkyne groups in terminal positions were unsuccessful, under both the low and high dilution conditions tested, leading only to recovered materials over several reaction times. In general, several methodologies involving different sources of copper and solvent systems failed to furnish the 1,2,3-triazole ring. An unpredict transesterification was observed while the research was in progress, which influenced us to modify our synthetic approaches during the work. When the click reaction was performed before the Ugi reaction, a triazole acid was synthesized under room temperature conditions and applied to the synthesis of diverse triazole-peptoids. At the end, four bis-triazoles were synthesized through a “click” – Ugi – “click” reaction sequence.

Keywords: Ugi Reaction, “click” chemistry, triazolic peptoids, bis-triazoles, microwave irradiation.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

Ac	Acetila
Bn	Benzila
Boc	Butiloxi-carbonila
Cbz	Carboxibenzila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CuCAA	Cicloadição entre azidas e alcinos catalisada por Cobre
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetil-aminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EFL	Eficiência de Formação de Ligações
ESI/MS	Electron Spray Ionization/Mass Spectrometry
ET	Estado de Transição
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IBX	Ácido 2-iodóxibenzóico
IV	Infravermelho
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MO	Micro-ondas
P-3CR	Reação 3 componentes de Passerini
PTP	Proteínas Fosfatase de Tirosina
RGD	Arginina-Guanidina-Ácido Aspártico
RMC	Reação Multicomponente
RMCI	Reação Multicomponente de Isocianetos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TA	Temperatura Ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
U-4CR	Reação 4 componentes de Ugi

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	ix
LISTA DE TABELAS	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Reações multicomponentes de isocianetos (RMCI's)	3
1.1.1 Reação 4 Componentes de Ugi (U-4CR)	7
1.1.1.1 Propostas mecanísticas para a U-4CR	9
1.1.1.2 Recentes aplicações utilizando a U-4CR	12
1.2 Emprego de irradiação de microondas em Síntese Orgânica	18
1.2.1. Aplicações de MO em síntese	22
1.3 Química “click”	28
1.3.1 A reação “click”	29
1.3.2 Propostas mecanísticas para a reação “click”	30
1.3.3 Triazóis peptidomiméticos	33
1.3.4 Aplicações da reação “click”	35
2. OBJETIVOS	39
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	77
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	81
5.1 Reagentes, solventes e equipamentos utilizados	82
5.2 Métodos de Purificação dos produtos	82
5.3 Métodos Analíticos.....	83
5.4 Procedimentos Gerais.....	83
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
7. ANEXOS	118

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns isocianetos de ocorrência natural.	5
Figura 2. Espectro eletromagnético.....	18
Figura 3. Aquecimento convencional e com microondas.	21
Figura 4. Reator CEM Discover [®] utilizado nas sínteses deste trabalho.	22
Figura 5. Semelhanças estruturais entre o fragmento 1,2,3-triazólico 1,4 dissustituído e as ligações peptídicas	34
Figura 6. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do acetato de 2-isocianofenila (105).	44
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C (300 MHz, CDCl ₃) do composto 117a	51
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C (300 MHz, CDCl ₃) do isocianeto 116	53
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da provável formamida formada durante a tentativa de cicloadição “click” entre os compostos 107 e 117	60
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 135a	65
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 126a	66
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H do bruto da reação “click” entre 126a e 2 equivs de 136	68
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, MeOD) do composto 138a	71
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) do peptóide bis-triazólico 139c	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação multicomponente com alta EFL.....	4
Esquema 2. Esquema geral da Reação de Passerini.	6
Esquema 3. α -aciloxicarboxiamidas obtidas em condições sem solvente e síntese de derivados de anulenos através da P-3CR	7
Esquema 4. Esquema geral da reação multicomponente de Ugi (U-4CR).....	8
Esquema 5. Comparação entre as estruturas de um peptídeo e de um peptóide.	9
Esquema 6. Mecanismo proposto simplificado por Ugi para a U-4CR.....	10
Esquema 7. Rotas propostas para o mecanismo da U-4CR	11
Esquema 8. Síntese de sensores de PTP's utilizando a Ugi como etapa chave	13
Esquema 9. Síntese do fungicida 31	14
Esquema 10. Síntese do indol cetopiperazínico 38 com potencial atividade anti-tumoral	15
Esquema 11. RMCI com 7 componentes na síntese de peptóides via Ugi-Smiles/Ugi-Mumm	16
Esquema 12. U-4CR consecutivas na síntese de peptóides macrocíclicos RGD-miméticos	17
Esquema 13. MO na síntese de compostos bactericidas.....	23
Esquema 14. U-4CR assistida por MO na síntese de ácidos borônicos anticâncer.....	24
Esquema 15. Síntese de diidropirazóis utilizando uma sequência U-4CR seguida por ciclização intramolecular mediada por irradiação de micro-ondas.	26
Esquema 16. Síntese do depsipeptóides cíclico 78 análogo da Sansalvamida A.....	27
Esquema 17. Esquema geral para a cicloadição de Huisgen.....	29
Esquema 18. Ciclo catalítico proposto para a formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído	31

Esquema 19. Síntese do análogo de receptores integrinas 81	35
Esquema 20. Ligação amídica terciária rotâmera substituída por fragmento 1,2,3-triazólico 1,4 dissubstituído no composto inibidor de apoptose 91	36
Esquema 21. Reações Ugi e “click” consecutivas assistidas por microondas na síntese do peptóide triazólico 97	37
Esquema 22. U-4CR e “click” sequenciais, originando macrociclos glicopeptidomiméticos.	38
Esquema 23. Síntese do isocianeto aromático acetato de 2-isocianofenila (105).	42
Esquema 24. Síntese do ácido 4-azido benzóico (107).	45
Esquema 25. Proposta sintética para obtenção de diamidas do tipo 108 funcionalizadas com o grupo azido e com variantes no amino-componente. ..	45
Esquema 26. Isocianeto 111 na síntese do tiopeptóide 114	48
Esquema 27. Síntese do isocianeto aromático carbonato de <i>terc</i> -butil 2-isocianofenila (111).	48
Esquema 28. Síntese do peptóide 117a	50
Esquema 29. Síntese do isocianeto 116	52
Esquema 30. Síntese dos peptóides 117	55
Esquema 31. Reações “click” realizadas com o catalisador Cu(PPh ₃) ₃ Br (120).	58
Esquema 32. Proposta sintética falha para a obtenção do isociano-ácido 122	59
Esquema 33. Síntese do ácido 125	60
Esquema 34. Propostas sintéticas para obtenção dos bis-triazóis lineares 135 e cíclicos 130	61
Esquema 35. Transesterificação não-prevista do aduto de Ugi 126a	62
Esquema 36. Sínteses do azido-ácido 133 e da amino-azida 132	63
Esquema 37. Adutos de Ugi obtidos utilizando-se o azido-ácido 133	64
Esquema 38. Adutos de Ugi obtidos utilizando-se o azido-ácido 125 para originar os compostos diacetilênicos 126	66

Esquema 39. Boc-proteção da azido-amina 132	67
Esquema 40. Metodologia falha na obtenção do bis-triazol 135a	67
Esquema 41. Reação “click” na síntese do triazol-ácido 137	70
Esquema 42. U-4CR na síntese dos peptóides triazólicos 138	71
Esquema 43. Reação “click” na obtenção dos peptóides bis-triazólicos 139 . .	72
Esquema 44. Nova transesterificação não-prevista.	75
Esquema 45. Síntese do ácido 144	75
Esquema 46. Proposta sintética para a síntese do ácido triazólico 145	76
Esquema 47. Proposta sintética para a síntese dos bis-triazóis pentapeptídicos macrocíclicos de 35 membros 148	79
Esquema 48. Proposta sintética para a síntese dos bis-triazóis dipeptídicos macrocíclicos 130	80
Esquema 49. Acetato de Cobre (I) na ciclização das moléculas 157	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de dissipação, $\tan \delta$, de alguns solventes orgânicos comuns.	20
Tabela 2. Lactamas de 6 membros sintetizadas via U-4CR assistida por microondas.....	25
Tabela 3. Condições experimentais testadas na reação de Ugi teste.	46
Tabela 4. Tentativa de obtenção da molécula 110	47
Tabela 5. Tentativa de obtenção da molécula 115	49
Tabela 6. Otimização das condições para a síntese do composto 117a	54
Tabela 7. Metodologias testadas para a macrociclicização da molécula 117a . .	57
Tabela 8. Metodologias testadas para a macrociclicização da molécula 135a . .	69
Tabela 9. Condições estudadas para a síntese do triazol-ácido 140	74

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

É muito comum, no campo da química orgânica sintética, observarmos sínteses convergentes, que são realizadas em multi-etapas e que, por sua vez, requerem a otimização de diversas variáveis experimentais, tais como: tempo, custo, rendimento, manuseio, além da necessidade de purificação e isolamento dos materiais obtidos em cada etapa. Como forma de contornar alguns destes obstáculos, químicos ao redor do mundo têm se esforçado para desenvolver metodologias sintéticas mais rápidas e eficientes, e que estejam de acordo com o contexto dinâmico no qual estamos atualmente inseridos.

As Reações Multicomponentes (RMC's) são uma bela alternativa para as barreiras acima mencionadas. São reações realizadas em uma só etapa, sem isolamento de intermediários (reações *one-pot*) e que, devido à sua relativa simplicidade de execução, são uma fonte para a rápida obtenção de moléculas com atividade biológica, por exemplo.

Uma ferramenta que possibilita uma melhor performance e eficiência para a geração de compostos a partir das RMC's é a utilização de irradiação de microondas (MO). A assistência por MO possibilita uma aquisição mais rápida de compostos orgânicos, pois este tipo de irradiação eletromagnética é capaz de transferir energia térmica diretamente para as moléculas reagentes. Sua utilização e eficácia na química orgânica sintética já estão mais do que consagradas.

Paralelamente às RMC's e ao emprego de irradiação de microondas, tem-se a química "click". Esta é mais uma abordagem sintética que permite a obtenção de compostos bioativos de maneira rápida e eficaz. Tal metodologia origina os 1,2,3-triazóis, grupo mimético das ligações peptídicas, talvez o tipo de ligação mais importante para os seres detentores de vida.

Para um melhor entendimento da idéia que concebeu o projeto inicial que deu origem a esta Dissertação (*Reações multicomponentes e "click" simultâneas assistidas por microondas na síntese de compostos com potencial atividade farmacológica*), e como embasamento para explicar os resultados obtidos neste trabalho, encontra-se, a seguir, a compilação de várias informações acerca das Reações Multicomponentes, do emprego de irradiação de microondas e da química "click".

1.1 Reações multicomponentes de isocianetos (RMCI's)

Reações Multicomponentes (RMC's)¹ são aquelas em que três ou mais reagentes incorporam, em um só produto, todos ou a grande maioria dos átomos presentes nos materiais de partida. Apesar da perda entrópica, a força motriz que leva à formação dos produtos é a exotermicidade e alta especificidade entre os reagentes, que é suficiente para convergi-los ao produto final. Diversas classificações emergem acerca das RMC's, e um conceito qualitativo muito importante para categorizá-las, discutido no review do Prof. Alexander Dömling,^{1a} e introduzido por Tietze,² é a Eficiência de Formação de Ligações (EFL), que é o número de ligações formadas em um único processo.

Zhu e Fayol realizaram um trabalho que exemplifica perfeitamente o conceito de uma RMC com ótima EFL.³ Após desidratar a formamida **1** à isocianoacetamida **2**, e submetê-la a refluxo com a amina **3** e o aldeído **4**, obteve-se o produto **5**, uma piridina altamente substituída, originada a partir da formação de 5 ligações (Esquema 1a). As ligações em vermelho foram formadas após a reação multicomponente inicial, as ligações em azul formaram-se com a subsequente Diels-Alder intramolecular, e a ligação em verde foi formada durante a ciclização final (Esquema 1b). Através da escolha de componentes adequadamente funcionalizados, os autores conseguiram provar que a especificidade entre os grupos presentes nas moléculas reagentes é a chave para uma reação multicomponente de sucesso.

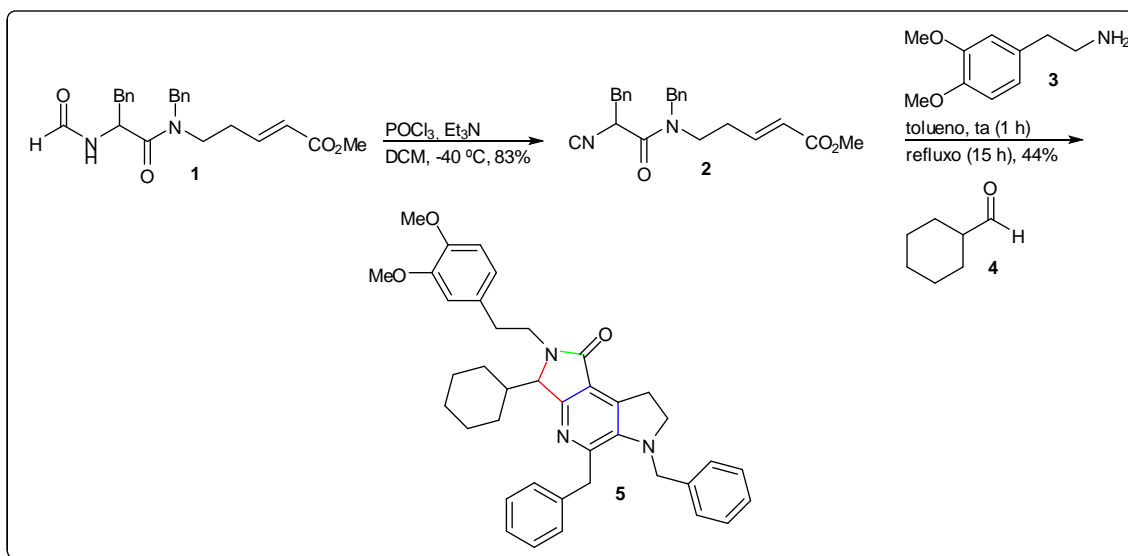
Outro tipo de classificação, proposto numa das mais abrangentes revisões sobre RMC's,^{4a} as classifica de acordo com a forma e irreversibilidade das etapas intermediárias. Esta classificação não é tão eficiente, uma vez que se têm inúmeros estados de transição, dificultando a obtenção de dados qualitativos e quantitativos sobre cada equilíbrio envolvido.

¹ (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (c) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958. (d) Feng, X.; Wang, Q.; Lin, W.; Dou, G-L.; Huang, Z-B.; Shi, D-Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2542.

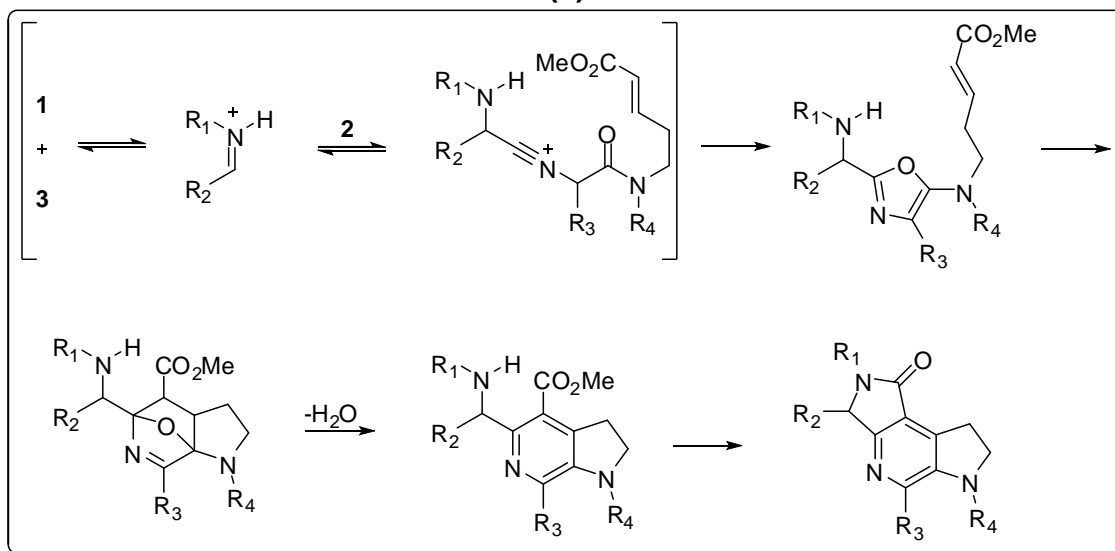
² Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

³ Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239.

⁴ (a) Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, **2003**, *8*, 53. (c) Wang, X.; Xu, X-P.; Wang, S-Y.; Zhou, w.; Ji, S-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4246.



(a)



(b)

Esquema 1. (a) Reação multicomponente com alta EFL(=5) e (b) hipótese mecanística para a transformação. adaptado da ref. 3

As RMC's são processos convergentes, embora não sejam concertados. O produto não se forma em apenas uma etapa, mas através de uma sequência rápida de subreações.^{4b} A formação das ligações se dá através de uma maneira ordenada, sem isolamento de intermediários, e sem que seja necessário alterar as condições reacionais do meio. Como explica o Dr. Dömling: “uma RMC é uma sequência de eventos mono e bimoleculares que procedem sequencialmente até que uma etapa final irreversível fornece o produto.”¹ Em outras palavras, etapas moleculares elementares se defrontam com uma etapa irreversível que favorece a formação do produto final. As RMC's se encaixam muito bem no conceito da química verde, uma vez que as

metodologias empregadas geralmente apresentam economia de reagentes e de tempo, e a geração de resíduos é mínima ou ambientalmente inofensiva.

Diversas RMC's surgiram e vêm surgindo em todo o planeta como uma consequência direta do empenho dos químicos orgânicos sintéticos em obter grandes coleções de moléculas biológica e/ou farmacologicamente ativas. Tanto a academia, quanto a indústria, têm empregado pesquisadores nesta área, fazendo com que se observe um crescimento vertiginoso acerca deste tópico nas décadas mais recentes.

Uma importante subclasse das RMC's são as Reações Multicomponentes de Isocianetos (RMCI's),^{4b,4c} na qual a conversão dos componentes nos produtos é regida pelos isocianetos, grupo funcional bastante característico, versátil e reativo. Os isocianetos ocorrem naturalmente em diversos antibióticos e bactérias, e em alguns medicamentos de origem natural (Figura 1), além de serem um grupo funcional muito explorado em Síntese Orgânica, particularmente na síntese de heterociclos contendo átomos de nitrogênio tais como: oxazolinas,^{5a,5b} pirróis,^{5c,5d} imidazóis^{5e,5f} e oxazóis.^{5g,5h}

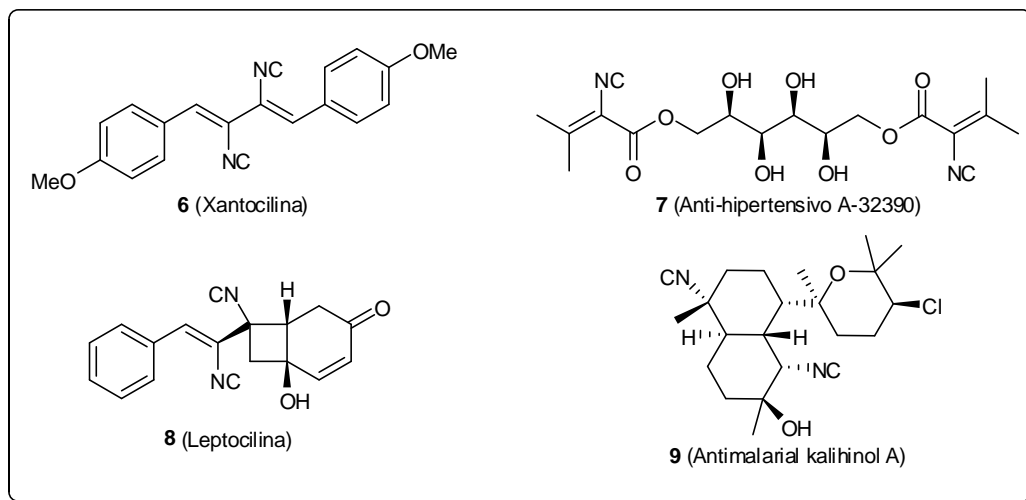


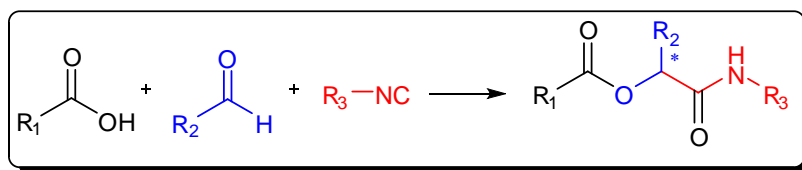
Figura 1. Alguns isocianetos de ocorrência natural.^{4a}

A reatividade especial destes compostos, assim como ocorre com os carbenos, é devido ao fenômeno da anfifilicidade, ou seja, os isocianetos

⁵ (a) Fan, L.; Lobkovsky, E.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2015. (b) Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256. (c) Ilyn, A. P.; Trifilenkov, A. S.; Kuzovkova, J. A.; Kutepov, S. A.; Nikitin, A. V.; Ivachtchenko, A. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1478. (d) Soleimani, E.; Zainali, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10306. (e) Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878. (f) Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995. (g) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084. (h) Xia, L.; Li, S.; Chen, R.; Liu, K.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3120.

reagem como nucleófilos e eletrófilos no mesmo centro, o átomo de carbono. Os isocianetos apresentam-se no estado de oxidação +2, e reações que alteram o seu estado para +4 são capazes de dirigir a formação de produtos através da irreversibilidade deste processo. Os isocianetos também são mundialmente conhecidos devido aos seus odores bastante desagradáveis que, inclusive, retardaram a pesquisa sobre este grupo funcional durante um longo período.^{4b} Isto é muito comum para a maioria dos isocianetos comercialmente disponíveis. Eles tornaram-se novamente populares através de novas metodologias para suas sínteses, como por exemplo, a que consiste na desidratação de formamidas com fortes agentes desidratantes como cloreto de fosforila (POCl₃) e foscênio (COCl₂).

A primeira RMCI que se teve notícia foi a Reação de Passerini⁴ (P-3CR – Reação 3 Componentes de Passerini), que é a reação entre um ácido carboxílico, um oxo-componente (aldeído ou cetona), e um isocianeto. Como produto de reação, obtém-se α -aciloxicarboxiamidas em apenas um frasco reacional (*one-pot*) (Esquema 2).⁴ Esta reação funciona muito bem em solventes apróticos, por isso acredita-se que ela proceda através de um mecanismo não-iônico.⁴ A reação também funciona bem em condições sem solvente^{6a} e/ou solventes alternativos.^{6b} Outra característica importante é que, de acordo com a escolha do componente carbonílico, pode-se ter um estereocentro na molécula final.



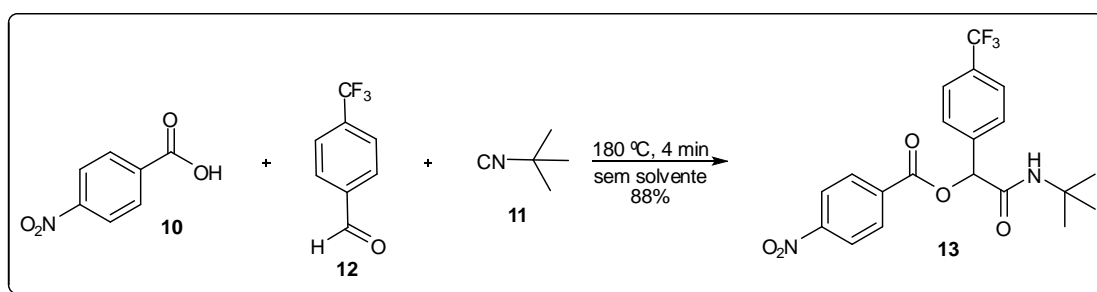
Esquema 2. Esquema geral da Reação de Passerini.

As α -aciloxicarboxiamidas são um grupo muito comum em diversos produtos naturais sendo a P-3CR, portanto, uma importante ferramenta na síntese de compostos que contenham esse fragmento e seus derivados. No Esquema 3, têm-se dois exemplos recentes da aplicabilidade da P-3CR em síntese orgânica. Os dois exemplos incorporam a versatilidade desta reação

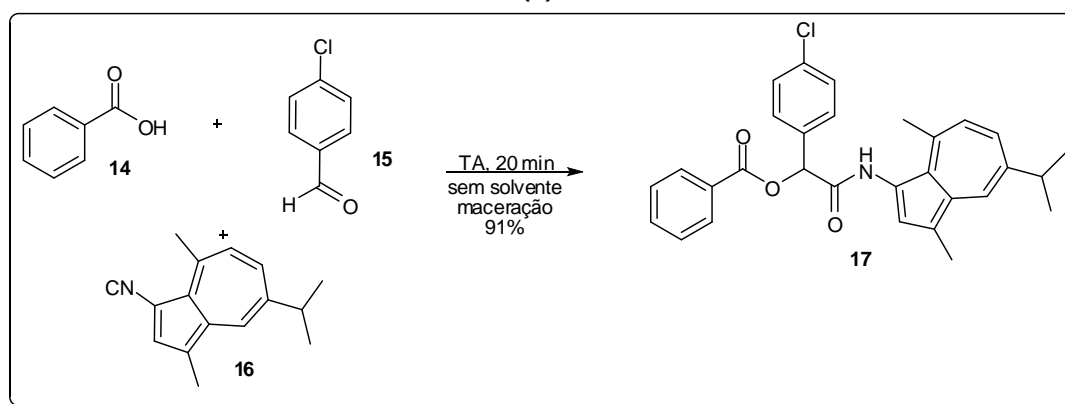
⁶ (a) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462. (b) Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett*, **2006**, *10*, 1539. (c) Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306. (d) Koichi Sato, K.; Ozu, T.; Takenaga, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 661.

multicomponente, bem como apresentam claramente os conceitos da síntese ideal, que são: condições reacionais brandas; utilização de solventes inofensivos e/ou reações sem solventes; facilidade operacional; altos rendimentos.^{1,4,6c,6d}

Outra reação multicomponente baseada na química dos isocianetos é a Reação de Ugi, uma RMCI com 4 componentes, talvez a mais importante desta subclasse nos dias atuais. Esta reação foi utilizada neste trabalho e, por isso, a próxima seção abordará um breve histórico, uma discussão sobre os seus principais aspectos mecanísticos e a apresentação de trabalhos relevantes que empregam esta ferramenta metodológica.



(a)



(b)

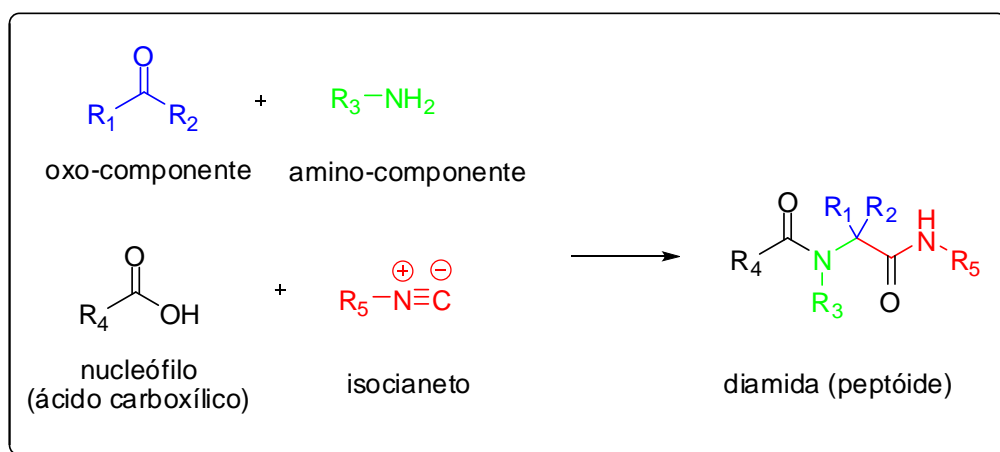
Esquema 3. (a) α -aciloxycarboxiamidas obtidas em condições sem solvente^{6c} e (b) síntese de derivados de anulenos através da P-3CR.^{6d}

1.1.1 Reação 4 Componentes de Ugi (U-4CR)

Em 1959, Ivar Ugi e seu grupo de pesquisa reportaram a condensação entre 4 diferentes materiais de partida, na qual obtiveram como produto uma única molécula complexa.⁷ Surgia a reação 4 componentes de Ugi (abreviada U-4CR). Esta reação é definida como o acoplamento entre um aldeído e uma

⁷ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 389.

amina – para formar uma imina (base de Schiff) – com um nucleófilo, geralmente um carboxilato, e um isocianeto (Esquema 4). Durante o curso do mecanismo da reação, um rearranjo irreversível final (rearranjo de Mumm), origina diamidas como único produto numa sequência reacional que envolve a perda de apenas uma molécula de água.^{1,4} Comparada à Reação de Passerini, a Reação de Ugi apresenta maior versatilidade, advinda da maior variabilidade de produtos, já que nesta última têm-se mais um componente de acoplamento. A reação é realizada em apenas um frasco (estilo *one-pot*) e sob condições reacionais brandas. Com isso, a reação U-4CR adequa-se perfeitamente aos preceitos da química combinatorial, favorecendo a obtenção rápida e eficiente de biblioteca de compostos, permitindo ainda a fácil automação de metodologias sintéticas que já estejam bem estabelecidas.



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

Tendo em vista a gama de aminas e ácidos carboxílicos (nucleófilos) disponíveis comercialmente, um número crescente de trabalhos vêm surgindo recentemente para mostrar o quão eficiente é esta reação. Todos os componentes da U-4CR podem ser variados em estudos metodológicos. Como nucleófilos, geralmente são utilizados ácidos carboxílicos, embora já existam diversos trabalhos empregando ácido hidrazóico,⁸ fenóis,⁹ cianatos,¹⁰ tiocianatos¹¹ e sulfeto de hidrogênio.¹² Quase todos os aldeídos e/ou cetonas

⁸ (a) Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9214. (b) Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639.

⁹ (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Pravin, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 476. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019.

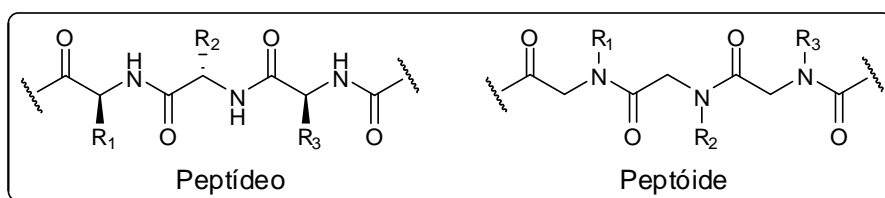
¹⁰ Zhao, W.; Huang, L.; Guan, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3436.

¹¹ Kianmehr, E.; Ghanbari, M.; Niri, M. N.; Faramarzi, R. *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 41.

¹² Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9.

são reativos em reações de Ugi. Oxo-componentes pouco reativos podem ser utilizados após pré-condensação com o amino-componente, que deve ser um composto com grupo NH suficientemente nucleofílico, sendo os mais comuns as aminas primárias e secundárias. Solventes polares próticos são necessários para a obtenção de bons rendimentos na reação, uma vez que o caminho da reação prossegue através de um mecanismo iônico. Quando solventes apolares são utilizados, compostos oriundos da P-3CR são originados como sub-produtos.

A U-4CR fornece acesso a estruturas análogas dos peptídeos, os peptóides. Peptóides são isômeros estruturais dos peptídeos, sendo definidos como oligômeros de glicinas com grupos substituintes no átomo de nitrogênio, ao invés de substituição no carbono α (Esquema 5).¹³ Quando comparados aos peptídeos, os peptóides geralmente apresentam-se com maior estabilidade metabólica frente a proteólises e hidrólises, maior biodisponibilidade e, em alguns casos, maior afinidade e seletividade no receptor.^{13a} A síntese de peptóides é extremamente atrativa na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos e precursores pois, além das vantagens já mencionadas, são compostos que apresentam maior diversidade de grupos funcionais e menores restrições espaciais advindas do estereocentro, fenômeno que geralmente é observado nos peptídeos.^{13b}



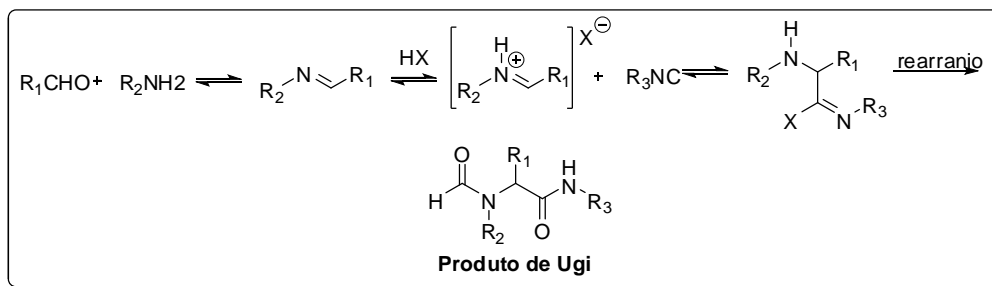
Esquema 5. Comparação entre as estruturas de um peptídeo e de um peptóide.

1.1.1.1 Propostas mecanísticas para a U-4CR

O mecanismo apontado para a reação de Ugi ainda não é consenso entre os pesquisadores que atuam nesta área. Os tópicos relevantes sobre como os 4 materiais de partida se organizam para fornecer o produto final ainda são

¹³ (a) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244. (b) Vercillo, O. E. *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília, Brasil, **2007**. (c) Barreto, A. F. S. *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília, Brasil, **2013**.

baseados nas suposições feitas pelo próprio Ivar Ugi nos anos 60, sendo este um mecanismo historicamente proposto e aceito. Em uma proposta bem simplificada do mecanismo, a formação da base de Schiff é seguida por catálise ácida intermolecular onde o intermediário é capturado pelo isocianeto que evolui através da reação de acilação intramolecular – denominada rearranjo de Mumm – para o produto final (Esquema 6).¹⁴ Quando fenóis são utilizados como nucleófilos, a variante é denominada Ugi-Smiles.



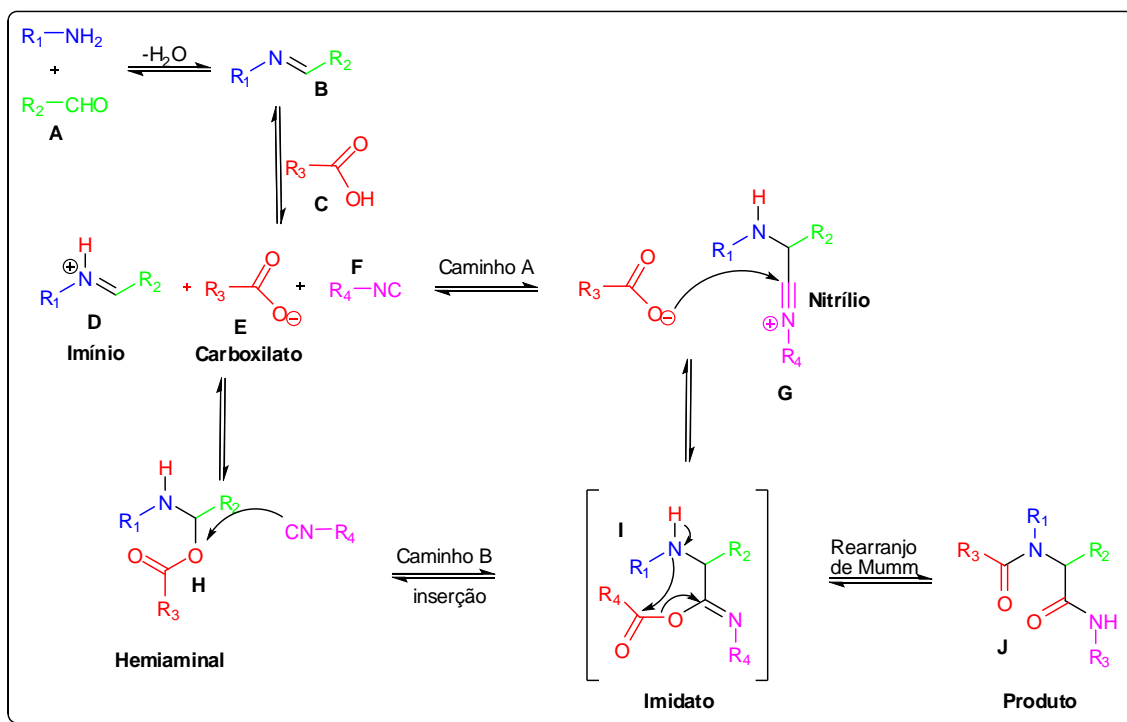
Esquema 6. Mecanismo proposto simplificado por Ugi para a U-4CR.^{1,4}

Em uma proposta mais abrangente acerca desta reação, tem-se que ela procede através de um multi-equilíbrio que envolve, primeiramente, a condensação entre um aldeído e uma amina para originar uma imina (base de Schiff) (**B**) (Esquema 7). A seguir, o ácido (**C**) realiza uma transferência intermolecular de próton, aumentando a eletrofilicidade da ligação C=N, o que ativa a imina por meio de aumento do coeficiente LUMO do átomo de carbono, diminuindo a energia deste Orbital Molecular para originar o cátion imínio (**D**), juntamente com seu par iônico, o ânion carboxilato (**E**). O imínio (**D**) sofre então um ataque nucleofílico pelo isocianeto (**F**), formando uma ligação C–C, e dando origem ao ânion nitrílio (**G**). Este último é capturado pelo carboxilato através de adição nucleofílica no carbono proveniente do isocianeto – que agora age como um eletrófilo – para originar um imidato (**I**), intermediário que fornece o produto final (**J**) após o rearranjo de Mumm (Esquema 7, Caminho A).

Ugi postulou, no mecanismo multi-equilíbrio, que este rearranjo apresenta um caráter termodinamicamente irreversível, que dirige todos os outros equilíbrios em direção ao produto final através da formação de uma ligação C=O entre o carbono advindo da isonitrila e o oxigênio proveniente do carboxilato. Este caminho iônico foi postulado principalmente por causa da eficiência com que esta reação ocorre em solventes polares próticos, o que

¹⁴ Brauch, S.; Berkel, S. V.; Westermann, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948.

enseja a presença de intermediários com excesso de carga durante o curso da reação.



Esquema 7. Rotas propostas para o mecanismo da U-4CR.^{1,4,18}

Por outro lado, em alguns casos a reação de Ugi funciona em solventes apolares, como benzeno e tolueno, o que chama a atenção para o fato de que estes solventes sejam capazes de estabilizar espécies intermediárias não-carregadas em um mecanismo do tipo não-iônico.¹⁵ Recentemente, foi proposto um mecanismo alternativo, no qual um hemiaminal (**H**) é originado a partir do ataque do carboxilato (**E**) no carbono ativado do cátion imínio (**D**) (Caminho B, Esquema 7).^{16,18} Em seguida, a inserção do isocianeto (**F**) na ligação C–O do aduto (**H**) origina o imidato (**I**), que evolui para o produto final (**J**) de maneira semelhante à proposta no Caminho A (Esquema 7).

Do ponto de vista mecanístico, a formação do cátion imínio pela transferência intermolecular de próton e a presença dos íons nitrílio e carboxilato são pontos fortes de discussão, uma vez que, segundo as postulações de Ugi, solventes apolares não sejam capazes de estabilizar estes intermediários iônicos. Além disso, evidências experimentais de que o imidato

¹⁵ Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14929.

¹⁶ Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A.* **2011**, *115*, 10106.

pode ser isolado¹⁷ (em reações do tipo Ugi-Smiles^{17c}) reforçam a idéia de que, de acordo com a polaridade e tipo de solvente, a reação de Ugi procede via mecanismos distintos.

Visando avaliar os mecanismos propostos até então para a reação clássica de Ugi (Ugi-Mumm) e sua variação, a Ugi-Smiles, Fleurat-Lessard e colaboradores realizaram um estudo teórico de DFT com base no método computacional M06-2X/6-31+G(d,p).¹⁸ Nesse trabalho, foram calculados os perfis energéticos dos intermediários envolvidos na U-4CR, bem como realizados os cálculos dos estados de transição (ET) encontrados teoricamente.

Segundo observado computacionalmente, o estado de transição para a inserção do isocianeto no hemiaminal (Caminho B – Esquema 7) leva ao estado de transição para a adição do isocianeto no imínio (Caminho A do Esquema 7).¹⁹ No entanto, recentemente, Neto *et al.*²⁰ provaram experimentalmente que a formação do hemiaminal é menos provável que o caminho iônico, reforçando o mecanismo clássico.

Através da utilização de componentes da U-4CR (ácido e amina) com núcleos imidazólicos como marcadores, e utilizando técnicas de espectrometria de massas com electrospray (ESI/MS) foram obtidas informações de que o caminho com a formação do par nitrílio/carboxilato é mais favorecido, além de terem confirmado o rápido rearranjo como etapa final.

O entendimento profundo do mecanismo da U-4CR ainda continua em debate, uma vez que são de extrema importância os benefícios que se podem ter no momento de desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e estabelecimento de condições reacionais apropriadas.

¹⁷ (a) Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 35, 5974. (b) Faggi, C.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 788. (c) Um estudo teórico detalhado sobre a influência dos substituintes em reações do tipo Ugi-Smiles pode ser encontrado nesta referência: Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 8035.

¹⁸ Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1361.

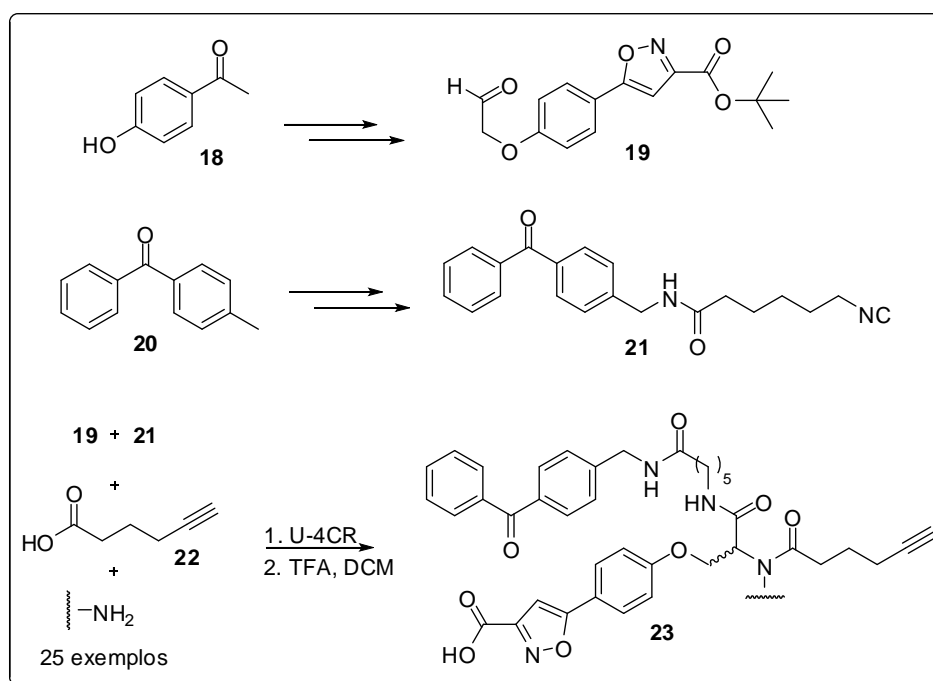
¹⁹ Um estudo mais extensivo e detalhado sobre a interação dos isocianetos com o cátion imínio pode ser encontrado nesta referência: El Kaim, L.; Grimaud. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2153.

²⁰ Medeiros, G. A.; Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 338.

1.1.1.2 Recentes aplicações utilizando a U-4CR

A U-4CR vem sendo amplamente discutida e empregada em diversas metodologias sintéticas atuais. A seguir, está uma compilação com alguns dos trabalhos relevantes e recentes acerca desta poderosa ferramenta de síntese.

Yao e colaboradores²¹ empregaram a U-4CR na obtenção de várias moléculas passíveis de serem utilizadas como sensores de fosfatases de tirosina (PTP's). As PTP's são mais bem entendidas através de sua desregulação: são enzimas que, quando apresentam mau-funcionamento, desencadeiam doenças nos seres humanos, como diabetes e obesidade. O grupo sintetizou diversas moléculas utilizando a U-4CR como etapa-chave da metodologia. A partir de descobertas preliminares sobre as propriedades de interação de potenciais inibidores com sítios de ligação primários e secundários de PTP's, a hidróxi-cetona **18** e a bis-aril cetona **20** foram funcionalizadas e os autores chegaram aos compostos **19** e **21**, respectivamente, o oxo-componente e o isociano-componente. Utilizando estes últimos, juntamente com o ácido **22** e variando-se com diversas aminas (aromáticas e alifáticas), foi obtida uma pequena biblioteca de moléculas-sensores **23** (Esquema 8).

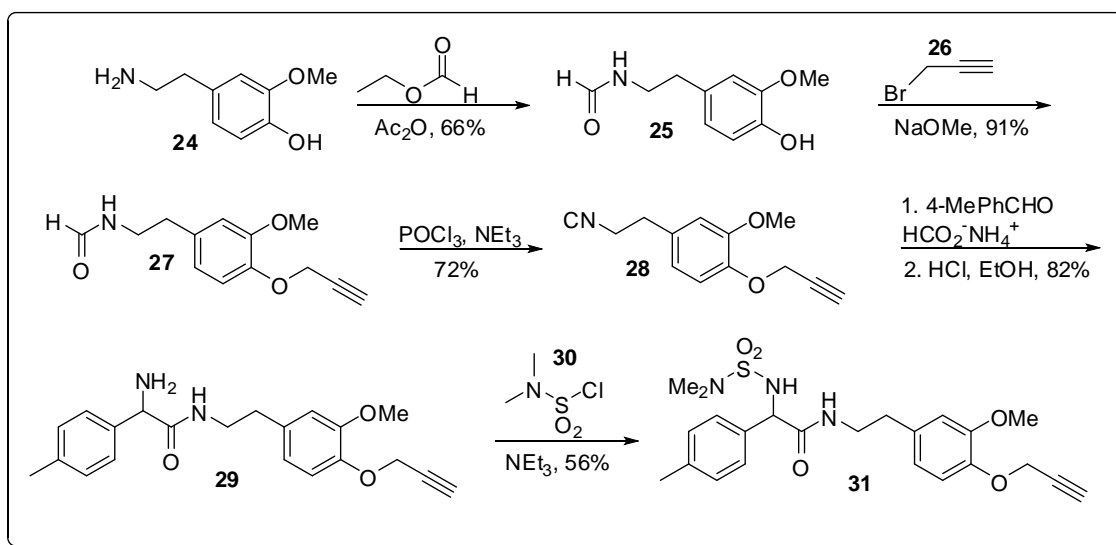


Esquema 8. Síntese de sensores de PTP's utilizando a reação de Ugi como etapa-chave.²¹

²¹ Ge, J.; Cheng, X.; Tan, L. P.; Yao, S. Q. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 4453.

Os compostos obtidos foram elaborados de modo a conter um grupo alcino terminal capaz de ser utilizado como um marcador celular através de uma reação “click” subsequente em técnicas de escaneamento por fluorescência em gel.

Lamberth e colaboradores sintetizaram,²² em poucas etapas, fungicidas contra patógenos de culturas de tomate, batata e uva. O trabalho empregou reações de Ugi e Passerini, fornecendo acesso a uma nova classe de compostos com atividade anti-fúngica. Inicialmente, a amina **24** foi convertida no isocianeto **28** após formilação, proteção da porção fenólica da formamida **25** com brometo propargílico e posterior desidratação com POCl₃ (Esquema 9). Em seguida, a reação multi-componente U-4CR foi conduzida adicionando-se o *p*-tolualdeído e formiato de amônia (componente amino e ácido) levando ao produto de Ugi **29** após hidrólise ácida. Por fim, a *N*-sulfonilação do composto **29** originou a *N*-sulfonil-fenil-glicinamida **31** com 20% de rendimento a partir de **24**.



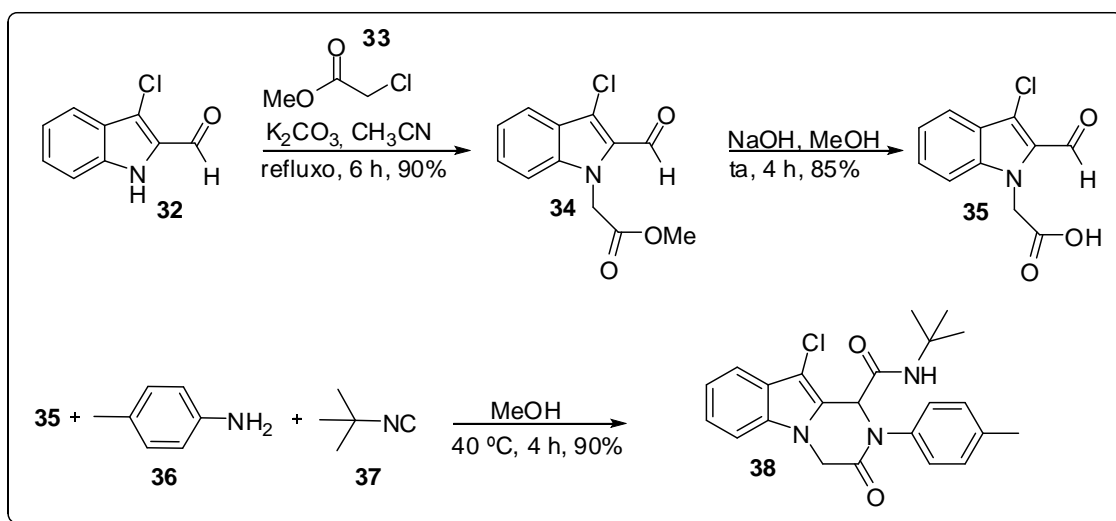
Esquema 9. Síntese do fungicida **31**.²²

Diversos indóis-cetopiperazínicos análogos de pirazino-indóis com atividade anticâncer foram sintetizados por Ghandi et al.²³ Os compostos foram obtidos por meio de uma reação de Ugi intramolecular conduzida em metanol, sob condições reacionais brandas. Como exemplo do trabalho, temos a síntese

²² Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H-J.; Zeun, R. *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531.

²³ Ghandi, M.; Zarezadeh, N.; Taheri, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3353.

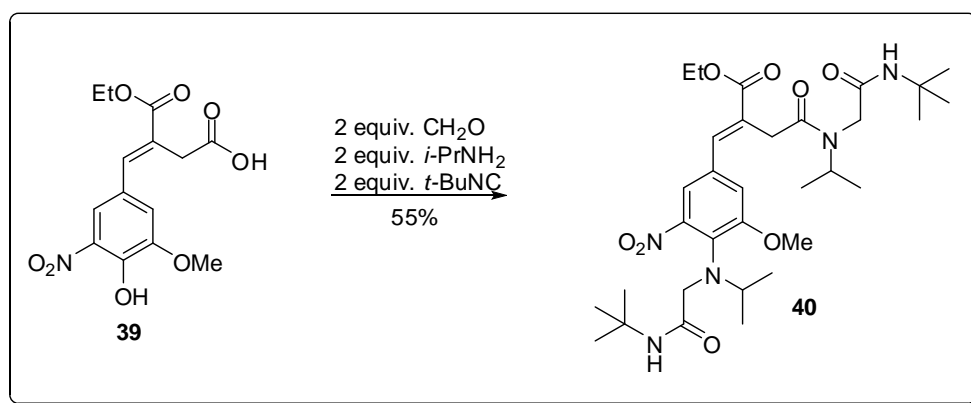
do composto **38** (Esquema 10). Após tratamento do aldeído indólico **32** com cloro-acetato de metila (**33**) em presença de K_2CO_3 sob refluxo de acetonitrila, o acetato indólico **34** foi obtido. Posterior hidrólise do composto **34** levou ao oxo-ácido **35**. Este composto foi tratado com *p*-toluidina (**36**) e isocianeto de *t*-butila (**37**) em metanol durante 4 horas, fornecendo acesso ao indol-cetopiperazínico **38** em excelente rendimento através de uma U-4CR intramolecular.



Esquema 10. Síntese do indol cetopiperazínico **38** com potencial atividade anti-tumoral.²³

Partindo do derivado de ácido nitro-caféico **39**, previamente obtido por Westermann *et al.*,²⁴ foi observado que este fenol-ácido poderia levar a produtos de Ugi-Mumm, Ugi-Smiles e Ugi-Mumm/Ugi Smiles (Esquema 11). Após o estabelecimento das condições reacionais ótimas, os autores acabaram desenvolvendo uma metodologia sintética para uma RMC com 7 componentes. Reagindo-se 2 equivalentes de cada participante (amina, aldeído e isocianeto) com 1 equivalente do fenol-ácido **39**, os autores obtiveram acesso ao análogo peptídico **40** com 55% de rendimento. O produto final apresentou uma alta EFL (=10), o que acabou sendo uma bem sucedida RMCI, mostrando uma grande quimiosseletividade entre as moléculas reagentes.

²⁴ Brauch, S.; Gabriel, L.; Westermann, B. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 3387.



Esquema 11. RMCI com 7 componentes na síntese de peptóides via Ugi-Smiles/Ugi-Mumm.²⁴

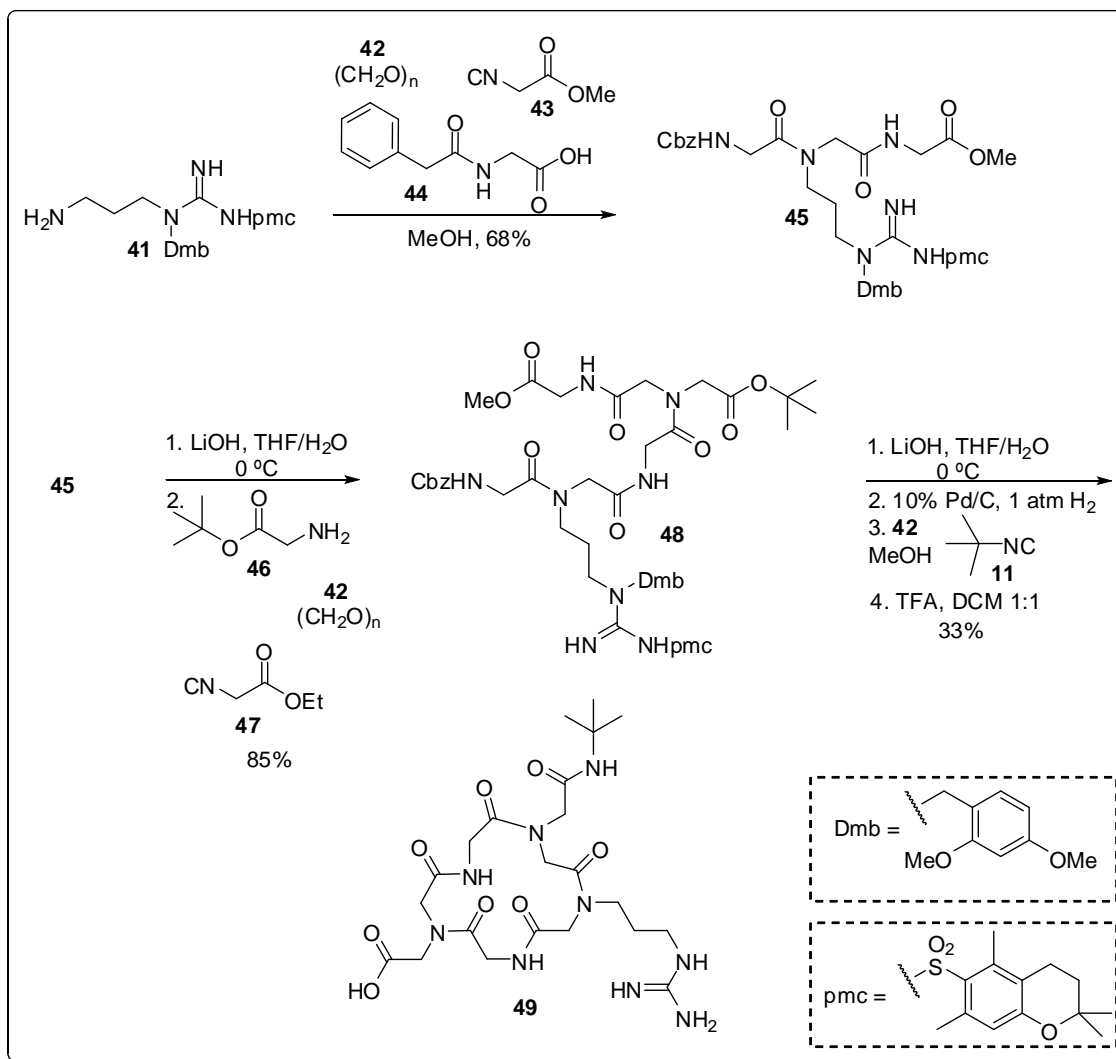
A U-4CR é mundialmente conhecida devido a sua versatilidade em originar peptóides, tanto lineares quanto cíclicos. Pensando nisso, Wessjohann e colaboradores estabeleceram uma metodologia sintética para originar peptóides macrocíclicos utilizando reações de Ugi consecutivas.²⁵ Como exemplo da metodologia empregada, temos a síntese do peptóide macrocíclico **49** (Esquema 12).

A síntese teve início a partir de reação de Ugi utilizando-se a amina **41**, paraformaldeído (**42**), isocianoacetato de metila (**43**) e Cbz-glicina (**44**), onde foi realizada a 1ª multicomponente para originar a diamida **45** com 68% de rendimento. A hidrólise deste éster originou o ácido que foi utilizado numa U-4CR subsequente para preparar o éster **48** com ótimo rendimento. O aminoácido precursor para ciclização foi obtido pela hidrólise do éster metílico **48** seguida de desproteção do grupo Cbz. Este aminoácido foi submetido à última U-4CR (intramolecular) com isocianeto de *t*-butila (**11**) e paraformaldeído (**42**) sob condições de pseudo-diluição, numa tentativa de evitar sub-produtos de polimerização e de oligomerização. A metodologia empregada forneceu uma maneira rápida de obtenção do ciclopeptóide **49**, um análogo cíclico da sequência peptídica RGD, exemplificando a versatilidade e a eficiência da U-4CR em reações consecutivas.

A Reação de Ugi U-4CR encontra ainda vasta aplicação em química medicinal,²⁶ como etapa chave na síntese total de antibióticos²⁷ e na síntese de análogos de peptídeos.²⁸

²⁵ Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.

²⁶ Slobbe, P.; Ruijter, R.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 1189.



Esquema 12. U-4CR consecutivas na síntese de peptóides macrocíclicos RGD-miméticos.²⁵

²⁷ Katayama, K.; Okamura, T.; Sunadome, T.; Nakagawa, T.; Takeda, H.; Shiro, M.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2580.

²⁸ Halimehjani, A. Z.; Ranjbari, M. A.; Zanussi, H. P. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22904.

1.2 Emprego de irradiação de micro-ondas em Síntese Orgânica

Nos dias atuais, é fácil observar o surgimento de novas tecnologias que aprimoram o desenvolvimento de metodologias sintéticas e o estabelecimento de condições reacionais ótimas. Dentre inúmeras tecnologias, o emprego de irradiação de micro-ondas merece especial destaque, uma vez que esta técnica é capaz de favorecer a obtenção de compostos orgânicos em curtos espaços de tempo e geralmente com ótimos rendimentos. Os próximos parágrafos trazem algumas informações sobre os principais aspectos da irradiação de microondas, bem como listam alguns trabalhos relevantes de suas aplicações em Síntese Orgânica.

Micro-onda (MO) é a radiação eletromagnética não-ionizante localizada na faixa de frequência que vai de 0,3 até 300 MHz, o que corresponde a comprimentos de onda entre 1 mm e 1 m, encontrando-se, no espectro eletromagnético, entre o infravermelho e as radiofrequências (Figura 2).²⁹ Todos os fornos domésticos, assim como os reatores químicos industriais e de laboratório, operam com 2,45 GHz de frequência (correspondente a um comprimento de onda igual a 12,25 cm).

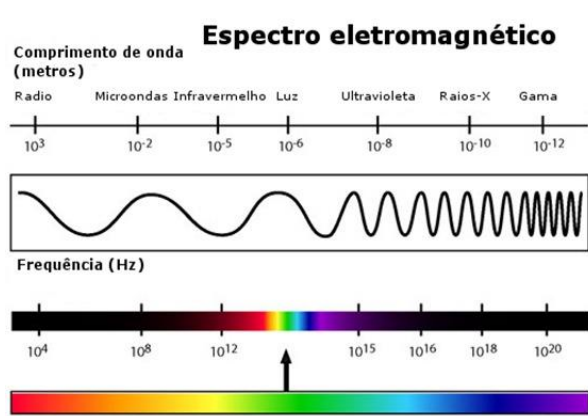


Figura 2. Espectro eletromagnético. As radiações de micro-ondas situam-se entre o infravermelho e as frequências de rádio.

A energia da irradiação para o comprimento de onda das microondas (cerca de $1,6 \cdot 10^{-3}$ eV) não é suficiente para ocasionar clivagens das ligações

²⁹ (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.

químicas. Portanto, não são capazes de induzir reações químicas através da absorção direta da energia incidente. As rupturas moleculares só são possíveis empregando-se radiações com maior grau energético, como a radiação UV, que é utilizada nos processos fotoquímicos, ou a própria luz visível. No entanto, elas provêm efeitos térmicos singulares capazes de beneficiar as transformações químicas.

A tecnologia de síntese sob irradiação de microondas promove um aumento drástico na velocidade das reações – com conseqüente diminuição dos tempos reacionais – e uma redução da formação de sub-produtos, quando comparada com metodologias convencionais.³⁰ Tal desempenho é explicado pelo aquecimento eficiente dos materiais (geralmente, os solventes) através de efeitos de aquecimento dielétrico. O aquecimento por micro-ondas é bastante distinto do aquecimento convencional, que ocorre por condução, irradiação e convecção. No aquecimento dielétrico (como também é conhecido o aquecimento por microondas), a energia eletromagnética é convertida em energia térmica, basicamente, por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iônica.

No modelo da polarização dipolar, uma substância estará apta a gerar calor quando irradiada por micro-ondas se ela apresentar momento dipolar (permanente ou induzido) diferente de zero.^{30a} Uma vez que o campo eletromagnético aplicado das micro-ondas apresenta características oscilatórias, as moléculas polares quando atingidas rotacionam para se alinharem com este campo oscilante. Uma vez cessado esse campo, as moléculas retornam ao estado desordenado, liberando para a vizinhança – na forma de calor – a energia que foi absorvida para adquirir a orientação.

No mecanismo de condução iônica, partículas carregadas (geralmente íons), quando dissociadas, oscilam para frente e para trás sob a influência da irradiação de micro-ondas. Este tipo de oscilação ocasiona colisões entre as partículas carregadas e a vizinhança. Tais choques, em última instância, levam a perdas energéticas por fricção que, por sua vez, são responsáveis pela

³⁰ (a) Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, 25, 660. (b) Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova* **2011**, 34, 497.

criação de energia térmica. Estas perdas dependem diretamente do tamanho das partículas e da intensidade de suas cargas.

Vale mencionar que gases não podem ser aquecidos através da irradiação de micro-ondas, uma vez que a distância média entre as partículas rotatórias é muito grande, não sendo possível a transferência da energia. Da mesma maneira, os sólidos estão presos em suas redes cristalinas, não tendo o movimento livre que os líquidos apresentam. No entanto, alguns materiais com propriedades condutoras especiais são passíveis de serem aquecidos com irradiação de microondas.

O termo “aquecimento dielétrico” sugere que um material deve possuir determinadas propriedades dielétricas para ser aquecido eficientemente. Estas propriedades são dependentes da habilidade de um determinado material em converter energia eletromagnética absorvida em calor. Esta habilidade é determinada pelo fator de dissipação, $\tan \delta$. Quanto maior este valor, mais facilmente uma substância pode ser aquecida por irradiação de micro-ondas. O fator de dissipação é numericamente igual à razão ϵ''/ϵ' ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$).²⁹ Enquanto que a constante dielétrica ϵ' é uma medida da polarizabilidade de uma molécula quando submetida a um campo elétrico, a dissipação dielétrica ϵ'' mede a eficiência com que a radiação eletromagnética é convertida em calor. Os valores de $\tan \delta$ para alguns solventes orgânicos estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores de dissipação, $\tan \delta$, de alguns solventes orgânicos comuns. adaptado da ref. 29a

Solvente	$\tan \delta$	Solvente	$\tan \delta$
Etilenoglicol	1,350	Acetonitrila	0,062
DMSO	0,825	Acetato de etila	0,059
Metanol	0,659	Acetona	0,054
Ácido acético	0,174	THF	0,047
DMF	0,161	Diclorometano	0,042
Água	0,123	Tolueno	0,040
Clorofórmio	0,091	Hexano	0,020

A matéria pode interagir com radiações de microondas, basicamente, através de 3 processos: absorção, transmissão e reflexão. Um material que apresenta a capacidade de absorver fortemente as microondas – como solventes polares – pode levar a um rápido aquecimento do meio, enquanto que materiais que exibem apenas pouca interação são ditos transparente às

microondas (transmissão). Como exemplos de matéria transparente, podemos citar o teflon, o quartzo e o vidro. Se a radiação é refletida pelo material, não há introdução de energia no sistema. Isto pode ser observado em condutores elétricos, por exemplo.

Um considerável número de reações orgânicas é conduzida em refluxo, utilizando-se um banho de óleo quente como fonte de aquecimento. No processo de transferência de calor, o óleo quente transfere energia para as paredes do recipiente, que por sua vez aquece o seu conteúdo. Esta forma de aquecimento é relativamente lenta e, em alguns casos, ineficiente, pois podem existir pontos locais de superaquecimento capazes de decompor substratos sensíveis.³¹

A irradiação de microondas opera de maneira oposta, transferindo energia diretamente para os materiais absorvedores. A radiação é transparente às paredes do recipiente, e interage diretamente com as moléculas contidas no recipiente, resultando num aquecimento extremamente rápido, não-reproduzível com o aquecimento convencional (Figura 3). Devido a este rápido aquecimento até a temperatura de interesse, a formação de subprodutos é minimizada, o que acaba sendo uma grande vantagem, uma vez que maiores rendimentos podem ser obtidos, juntamente com *work-ups* mais simplificados.³²

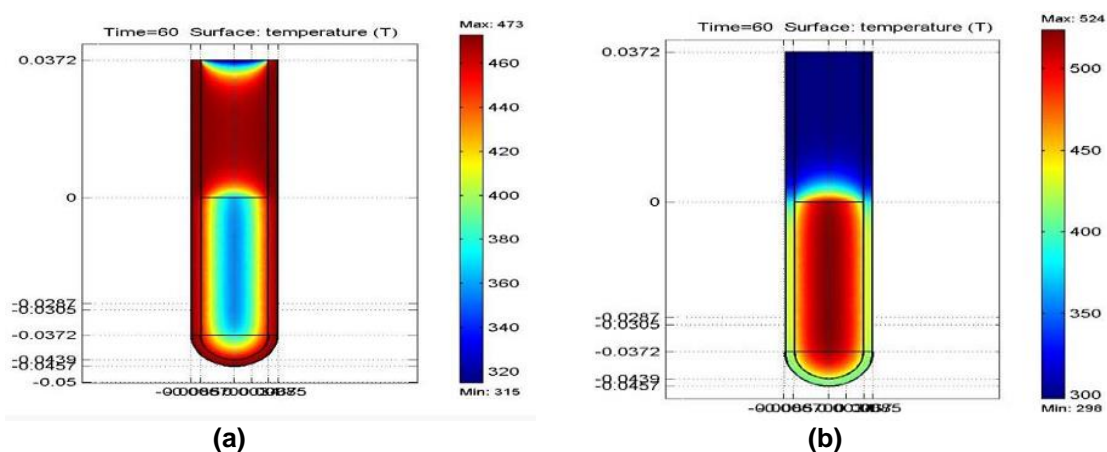


Figura 3. Aquecimento (a) convencional e (b) com microondas.^{29a}

A irradiação de micro-ondas em reações orgânicas foi, inicialmente, empregada apenas com interesse acadêmico, sendo publicado em 1986 o

³¹ Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

³² Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36.

primeiro trabalho relevante sobre o tema.³³ Inicialmente, utilizavam-se aparelhos eletrodomésticos, em alguns casos, com adaptações. Com o crescente sucesso da técnica, ela começou a ganhar notoriedade e a ser empregada com mais intensidade, tanto na academia quanto na indústria.³⁴ Algumas empresas começaram a fabricar instrumentos dedicados, como o reator exibido na Figura 4.



Figura 4. Reator CEM Discover[®] utilizado nas sínteses deste trabalho.

1.2.1. Aplicações de MO em síntese

Hoje em dia, a utilização de microondas em reações químicas é reconhecidamente eficiente, e é tida como uma das tecnologias mais úteis na condução de reações orgânicas, tendo mais de 2000 publicações científicas desde as primeiras aplicações da técnica.

Recentemente, uma revisão bem abrangente exemplificou o poder da irradiação de micro-ondas na síntese de heterociclos com interesse em química medicinal.³⁵ Na publicação, os autores discutem trabalhos feitos ao redor do mundo que mostram a eficiência e melhoria trazidas pelo emprego da técnica. Para ilustrar um desses trabalhos, tem-se no Esquema 13 aquele feito por Behbehani e colaboradores,³⁶ no qual foi feito um comparativo entre as condições reacionais clássicas e a irradiação de micro-ondas na obtenção de moléculas com atividade antibacterial.

³³ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.

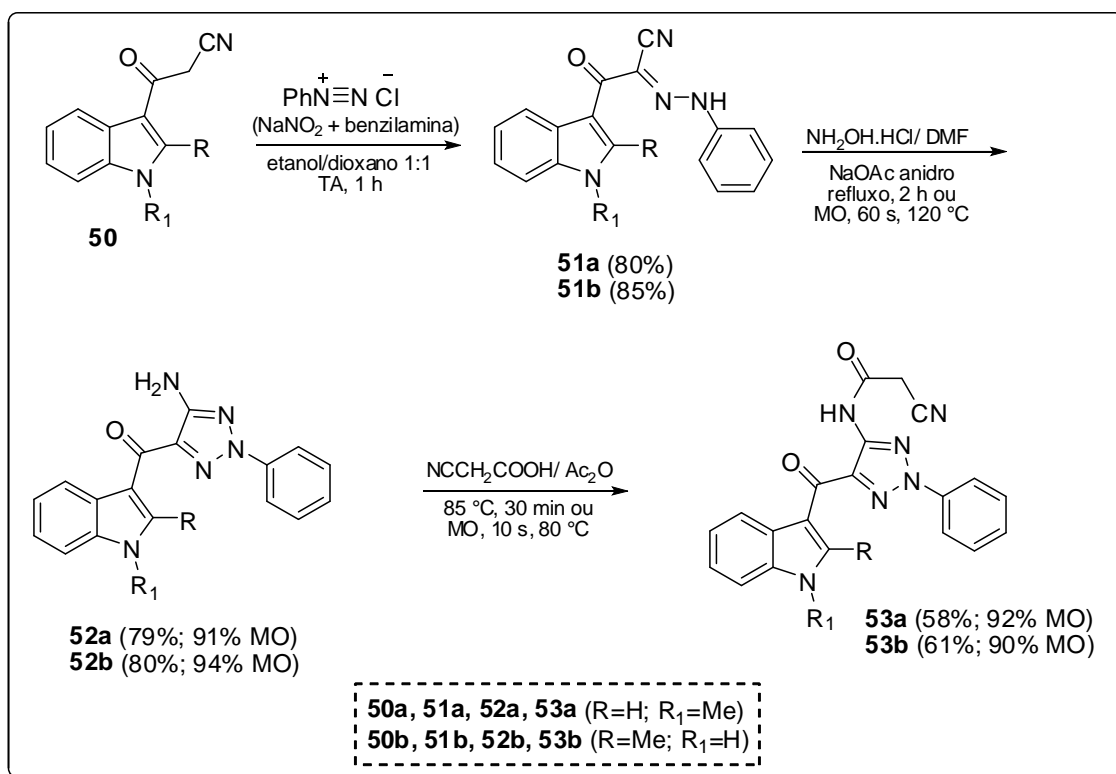
³⁴ Giguere, R. J.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.

³⁵ Garella, D.; Borretto, E.; Stilo, A. D.; Martina, K.; Cravotto, G.; Cintas, P. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 1323.

³⁶ Behbehani, H.; Ibrahim, H. M.; Makhseed, S.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1813.

Após adicionarem uma solução aquosa do sal de aril diazônio recém-preparado a uma solução quente da indol-nitrila **50**, as nitrilo-hidrazonas **51** foram obtidas com bons rendimentos (Esquema 13). Em seguida, uma mistura de **51**, cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio anidro foi refluxada ou irradiada por micro-ondas para originar as aminas triazólicas **52** que, por fim, foram submetidas novamente a refluxo ou irradiação de MO em presença de ácido cianoacético em anidrido acético para fornecer os cianotriazóis **53**.

É possível notar que, nas duas últimas etapas, as reações em micro-ondas aumentaram consideravelmente os rendimentos quando comparados com as reações conduzidas sob refluxo. Os compostos **52a**, **52b** e **53b** apresentaram forte atividade antimicrobial contra diversos microorganismos testados.

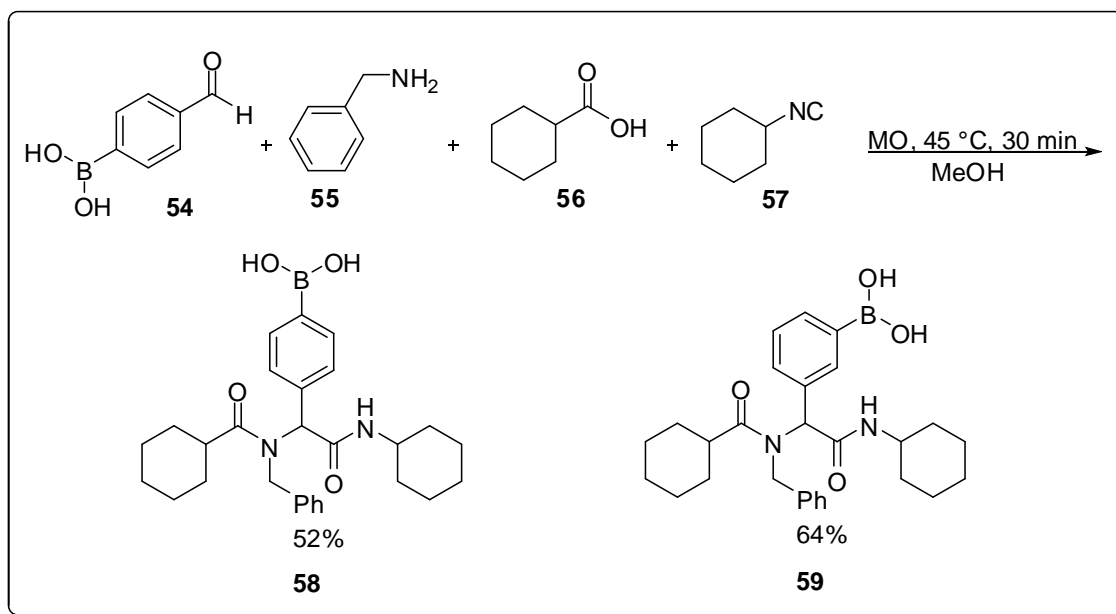


Esquema 13. MO na síntese de compostos bactericidas.²⁵

Pan e colaboradores sintetizaram 12 ácidos borônicos através de uma U-4CR assistida por irradiação de micro-ondas.³⁷ Após estudo metodológico (variação de solvente, tempo e temperatura), os autores encontraram que os melhores resultados ocorriam quando as reações eram conduzidas em metanol

³⁷ Lian, R-C.; Lin, M-H.; Liao, P-H.; Fu, J-J.; Wu, M-J.; Wu, Y-C.; Chang, F-R.; Wu, C-C.; Pan, P-S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1800.

sob condições brandas (Esquema 14). O trabalho exemplifica um procedimento simples, sem a necessidade de se proteger os ácidos borônicos, fornecendo acesso rápido a uma série de *building blocks*. Os compostos **58** e **59** foram obtidos com rendimentos moderados e, além disso, estes análogos borônicos apresentaram forte atividade contra diversas linhagens celulares de cânceres humanos (mama, pulmão, sanguíneo).

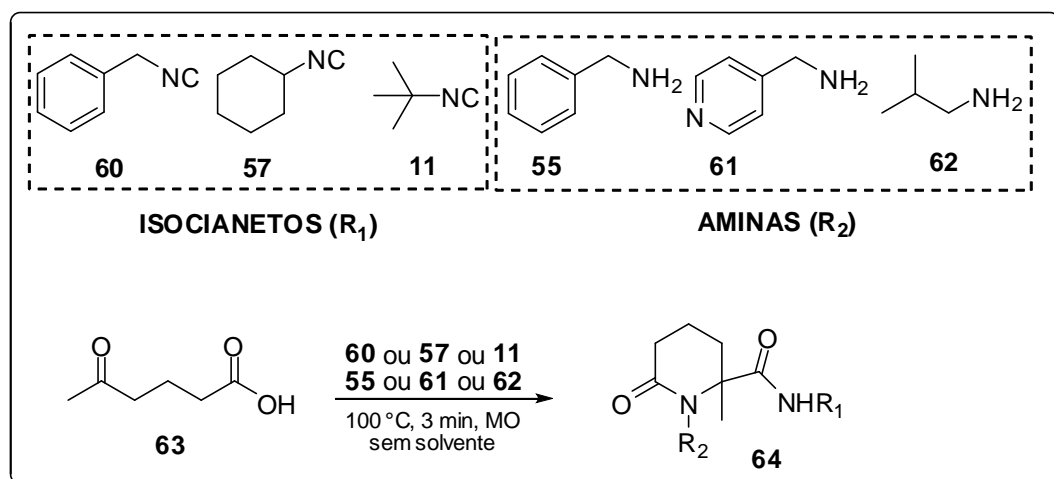


Esquema 14. U-4CR assistida por MO na síntese de ácidos borônicos anticâncer.³⁷

Diversas lactamas de 5 e 6 membros foram sintetizadas por Deprez e colaboradores através de uma U-4CR assistida por MO, sem a presença de solventes.³⁸ A partir de estudo metodológico de otimização das condições reacionais, o grupo variou todos os componentes da reação de Ugi obtendo, desta maneira, uma série de lactamas utilizando uma metodologia simples, cuja maior vantagem foi a utilização de irradiação de micro-ondas. Na Tabela 2, encontram-se alguns resultados deste trabalho. É possível notar o quão eficiente foi o emprego de MO na metodologia, observando-se a linha referente ao produto **64a**, onde fica claro o aumento de rendimento com condições de MO quando se compara à síntese da mesma molécula utilizando condições reacionais clássicas. Observa-se entre parênteses o rendimento da reação feita em MeOH após 48 horas de agitação à TA com os compostos **60**, **61** e **64a**.

³⁸ Jida, M.; Malaquin, S.; Deprez-Poulain, R.; Laconde, G.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5109.

Tabela 2. Lactamas de 6 membros sintetizadas via U-4CR assistida por microondas.³⁸

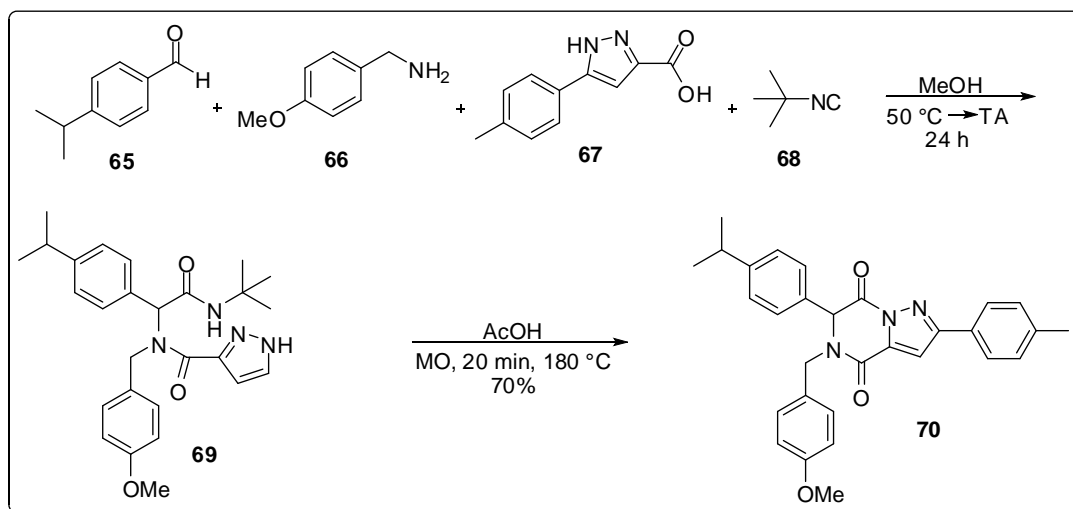


Isocianeto	Amina	Produto	Rendimento (%)
60	61	64a	88 (62)
60	62	64b	89
60	55	64c	90
57	61	64d	92
57	62	64e	80
57	55	64f	94
11	61	64g	92
11	62	64h	84
11	55	64i	91

Krasavin e Nikulnikov sintetizaram diversos diidropirazóis-pirazinas,³⁹ compostos de grande importância medicinal, a partir da observação de que os precursores lineares oriundos de uma reação de Ugi sofriram fácil ciclização após irradiação por micro-ondas. Os autores já haviam montado uma biblioteca com diversos produtos de Ugi contendo o núcleo 1H-pirazólico, e começaram a notar que alguns azóis ácidos utilizados facilitavam a ciclização intramolecular para levar aos compostos medicinais. Para ilustrar o trabalho, tem-se a síntese do composto **70** utilizando a sequência reacional mencionada (Esquema 15).

Após submeter os componentes da reação de Ugi a condições clássicas, o produto de Ugi **69** foi submetido à irradiação de MO por 20 min a 180 °C em ácido acético, para originar o diidropirazol **70** em 70% de rendimento.

³⁹ Krasavin, M.; Nikulnikov, M. M. *Mendeleev Commun.* **2012**, 22, 41.

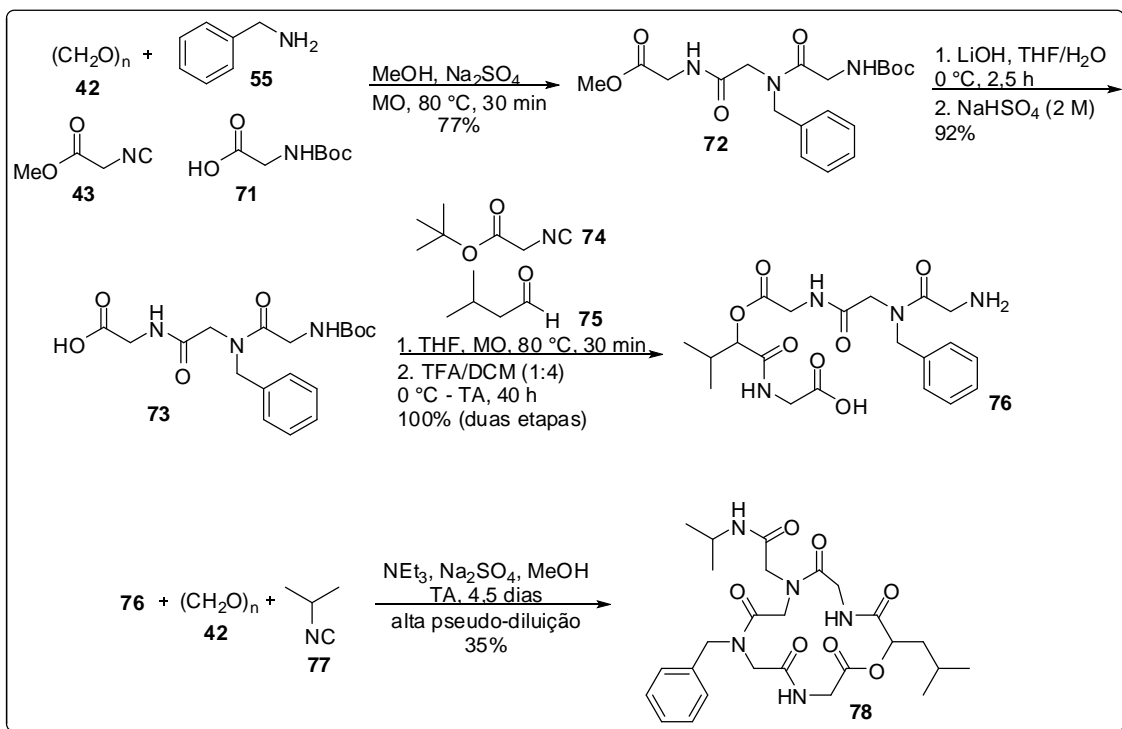


Esquema 15. Síntese de diidropirazóis utilizando uma sequência U-4CR seguida por ciclização intramolecular mediada por irradiação de micro-ondas.³⁹

A irradiação de micro-ondas vem sendo aplicada também na síntese de análogos de produtos naturais. Recentemente, Andrade e colaboradores⁴⁰ sintetizaram diversos depsipeptóides cíclicos análogos da Sansalvamida A, um composto de origem natural com alto poder antitumoral contra diversas linhagens celulares. A metodologia sintética adotada pelo grupo baseou-se em uma sequência Ugi/Passerini assistida por micro-ondas para obtenção dos depsipeptóides lineares (Esquema 16). A seguir, os compostos cíclicos foram obtidos utilizando-se condições de pseudo-diluição para realizar uma Ugi intramolecular final.

Após a 1ª condensação de Ugi assistida por micro-ondas, obteve-se o aduto de Ugi **72**, que foi posteriormente hidrolisado até o ácido **73**. Este foi submetido a uma P-3CR subsequente, também assistida por micro-ondas, após adição dos demais componentes, seguida por remoção do grupo protetor para originar o peptóide linear **76**. A etapa de macrociclização se deu através de uma Ugi intramolecular em condições de pseudo-diluição. O aduto **76** atuou como amino e ácido componente, sendo adicionados o isocianeto **77** e paraformaldeído. Após 4,5 dias de reação à temperatura ambiente, o depsipeptóide cíclico **78** foi isolado em 35% de rendimento.

⁴⁰ Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017.



Esquema 16. Síntese do depsipeptóide cíclico **78** análogo da Sansalvamida A.⁴⁰

1.3 Química “click”

Química “click” é uma denominação criada por Barry Sharpless no início do século XXI, para designar uma nova classe de reações.⁴¹ O intuito original do cientista e de seu grupo era estabelecer um novo grupo de reações que pudesse levar a produtos com altos rendimentos, através da utilização de solventes e reagentes eco-amigáveis e inofensivos, com manuseio simples e fácil purificação.

Ao longo dos anos, muitas reações foram enquadradas neste grupo, sendo que uma delas acabou ganhando especial destaque: a cicloadição catalisada por espécies de Cu^{1+} entre alcinos terminais e azidas (CuCAA),⁴² originando 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Para esta cicloadição, inicialmente se empregava altas temperaturas e tempos reacionais prolongados, e os produtos obtidos apresentavam baixos rendimentos, além da mistura de produtos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.⁴³

Entretanto, com a descoberta de que o Cu(I) catalisava essa reação,^{42,44} este panorama mudou completamente. Quando presente no meio reacional, o cobre no estado de oxidação +1 é capaz de acelerar a reação drasticamente, e o produto formado é exclusivamente o regioisômero 1,4-dissubstituído. Rapidamente, esta reação – que ficou mundialmente conhecida como *reação “click”* – se tornou uma ferramenta de acessibilidade a precursores de novos fármacos⁴⁵ e na síntese de substâncias peptidomiméticas.⁴⁶

A reação “click” é considerada atualmente uma das maneiras mais promissoras e eficazes para a obtenção de substâncias bioativas, principalmente aquelas capazes de reproduzirem o comportamento de proteínas.⁴⁶ O heterociclo triazólico produto de uma reação “click” assemelha-se estrutural e eletronicamente com as ligações peptídicas, com a vantagem de ser inerte a condições reacionais severas como oxidações, reduções e

⁴¹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

⁴² (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

⁴³ Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quím. Nova* **2011**, *34*, 1791.

⁴⁴ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.

⁴⁵ (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458.

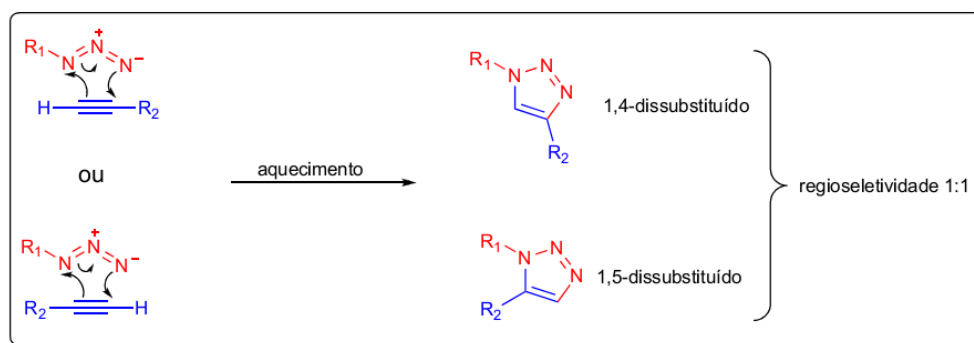
⁴⁶ (a) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674. (b) Pedersen, D. S.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399.

hidrólises, além de apresentar habilidade para formar ligações de hidrogênio e adotar conformações conforme fazem as proteínas.^{46b} Dessa maneira, o fragmento pode ser empregado como um substituto hidroliticamente estável de ligações peptídicas.

Portanto, assumindo que a síntese de triazóis peptidomiméticos é um ponto chave para a descoberta de novos potenciais precursores farmacológicos e/ou medicamentos, pretende-se, nesta seção, fazer uma breve abordagem sobre as informações mais relevantes a respeito do mecanismo da reação CuCAA, além de apresentar alguns recentes e importantes trabalhos científicos que empregam esta reação.

1.3.1 A reação “click”

O heterociclo 1,2,3-triazólico é genuinamente sintético.⁴³ Origina-se através da cicloadição térmica entre alcinos terminais e azidas orgânicas, levando à formação de um produto estável que apresenta como resultado líquido a formação de duas novas ligações C–N (ligações em preto no Esquema 17). Esta reação foi descoberta há mais de um século por A. Michael, e desenvolvida por Rolf Huisgen e colaboradores em meados do século XX.^{44,47}



Esquema 17. Esquema geral para a cicloadição de Huisgen.

É uma reação pericíclica que demanda altas temperaturas, longos tempos reacionais, e existe ainda a falta de regioselectividade que acompanha os produtos obtidos. Estes empecilhos foram superados com o advento de espécies Cu^{1+} catalisando a reação.

⁴⁷ Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.

Introduzida simultaneamente pelos grupos de Meldal^{42a} e Sharpless,^{42b} a utilização de cobre(I) como catalisador levou a um grande incremento na cicloadição de Huisgen, aumentando consideravelmente os rendimentos, as taxas de velocidade (cerca de 10^7 vezes), e a regioseletividade, favorecendo exclusivamente o regioisômero 1,4-dissubstituído. Além disso, as condições reacionais empregadas tornaram-se mais brandas e as reações passaram a ser executadas de maneira mais fácil.

Uma reação “click” pode ser realizada em variados sistemas de solventes (aquosos e orgânicos), em uma ampla faixa de temperaturas (de 0 °C a 160 °C), com variações de pH (4 – 12), e tolera os mais diversos tipos de grupos funcionais presentes tanto nas azidas quanto nos alcinos.⁴⁴ Adicionalmente, a reação apresenta alta especificidade entre seus precursores e suporta condições redox e hidrolíticas.⁴⁷

O fragmento triazólico encontrado no produto é estável à maioria das condições já mencionadas, e apresenta grandes semelhanças com as ligações peptídicas, como a capacidade de realizar ligações de hidrogênio e de adotar conformações específicas capazes de interagirem com moléculas e receptores em sistemas biológicos.⁴⁶

A reação “click” tornou-se o maior exemplo do novo grupo de reações proposto por Sharpless. Inúmeros trabalhos sobre esta reação vêm sendo regularmente publicados em diversas áreas de pesquisa, onde se observam grandes avanços tecnológicos e descoberta de novos precursores de fármacos, utilizando a aplicabilidade de uma reação simples.

1.3.2 Propostas mecanísticas para a reação “click”

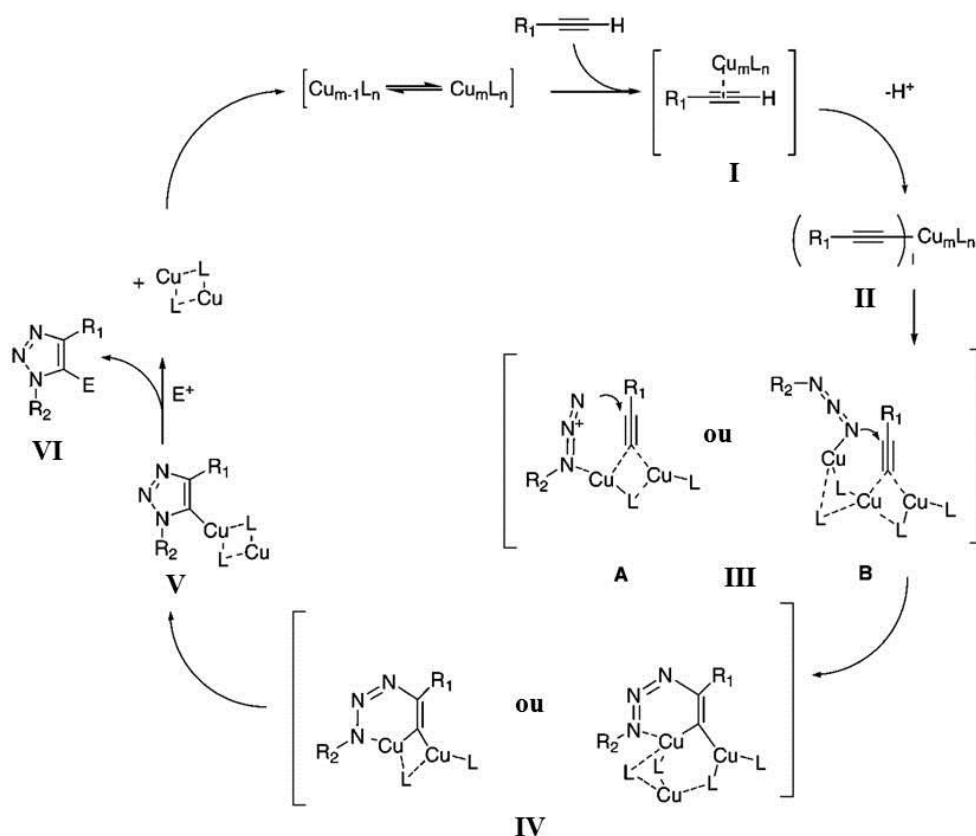
A principal razão das mudanças extremas ocasionadas pela presença de íons de Cu^{1+} nas reações CuCAA é a alteração do mecanismo com que as mesmas acontecem. O processo concertado envolvido na versão térmica de Huisgen é bastante exotérmico, mas apresenta uma alta energia de ativação.⁴⁸ A falta de regioseletividade nos produtos finais se dá devido à forte presença

⁴⁸ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

de intermediários não-polares, com diferenças de energia baixas para os orbitais de fronteiras (*gaps* HOMO/LUMO), tanto dos alcinos quanto das azidas. Isto favorece a formação dos isômeros 1,4 e 1,5 dissustituídos em proporções equivalentes.^{47,48}

Exatamente o oposto é observado na versão catalítica. O mecanismo ocorre com rápidas etapas envolvendo intermediários polares, e o resultado energético líquido é uma grande diminuição da energia de ativação do complexo de transição.^{44,48}

No Esquema 18, encontramos uma sequência de intermediários que é bastante aceita atualmente como a possível rota mecanística de síntese do anel triazólico. A formação do produto triazólico inicia-se através da coordenação das espécies de Cu^{1+} com os elétrons π do alcino terminal (**I**).^{4,7,8} Esta coordenação diminui o pKa do hidrogênio do alcino (de cerca de 25 para ~15,2 no propino), possibilitando a desprotonação mesmo em sistemas aquosos, sem a necessidade de uma base.^{44,48} Após desprotonação e deslocamento de um dos ligantes do metal, o acetileno é originado exotermicamente (**II**).



Esquema 18. Ciclo catalítico proposto para a formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissustituído.⁴⁴

Em seguida, o complexo cobre(I)-acetileno se coordena com a azida, e após deslocamento de outro ligante da esfera de coordenação do metal, ocorre a formação exotérmica do complexo azida-cobre(I)-acetileno (**III**). Nota-se que a azida pode coordenar-se com o centro metálico de duas formas diferentes (**III A** ou **III B**). A coordenação através do nitrogênio terminal da azida (**III B**) é considerada a geometria mais plausível por Meldal e Tornøe,⁴⁴ pois oferece uma aproximação menos tensionada ao carbono secundário (na próxima etapa da reação), além de ser o intermediário capaz de explicar as observações cinéticas, cristalográficas e a extrema seletividade dos regioisômeros 1,4.

Entretanto, para Fokin e Hein,⁴⁷ este modo de coordenação é termodinamicamente desfavorável, não havendo evidências experimentais para esse evento. Sugere-se que a existência do modelo alternativo **III A** requer uma segunda coordenação intramolecular, com ângulo de ligação N–N–Cu aproximado de 120°, necessário para dirigir a coordenação com a azida.⁴⁴ Isto sugere a ocorrência de dímeros nos complexos intermediários, observação já evidenciada experimentalmente através da determinação de que, em concentrações intermediárias, a reação é de 2ª ordem com relação à [Cu¹⁺].⁴⁹ Um estudo teórico feito por Straub também mostrou que os dímeros são favorecidos com relação a agregados maiores, como complexos tetranucleares, por exemplo.⁵⁰ Outro trabalho experimental mostra o monitoramento em tempo real com IV, sugerindo relação 1:1 no consumo de azidas e alcinos ao longo da reação.⁵¹

O complexo **III** exibe, dentro da esfera de coordenação do cobre, um sistema sinérgico onde há aumento do caráter nucleofílico do carbono β-vinilidênico e da eletrofilidade do nitrogênio terminal da azida.⁴⁷ O próximo passo é o ataque do carbono nucleofílico β do alcino no nitrogênio terminal da azida, originando a primeira ligação C–N (**IV**) com consumo de 12,6 kcal mol⁻¹ (para a reação entre azida de metila e propino) e energia de ativação igual a 18,7 kcal mol⁻¹.⁴⁸ Aqui se observa a razão desta reação apresentar um aumento tão grande nas taxas de velocidade. A barreira de ativação para a reação não catalisada é de cerca de 26,0 kcal mol⁻¹,⁴⁸ ficando evidente o papel

⁴⁹ Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.

⁵⁰ Straub, B. F.; *Chem. Commun.* **2007**, 3868.

⁵¹ Sun, S.; Wu, P. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8331.

do cobre como catalisador.

A formação do intermediário metalocíclico de 6 membros (**IV**) é a etapa determinante da reação e aquela que define a regioespecificidade dos produtos. Esse intermediário foi determinado através de cálculos teóricos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT).⁴⁹ A contração do metalociclo ocorre com o preenchimento dos orbitais π^* do C-5 pelos elétrons não-ligantes do N-1, levando ao intermediário triazóila de cobre (**V**). O produto 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído é originado após protonação do complexo cobre-triazol, acompanhado da regeneração do catalisador. O intermediário (**V**) também pode ser capturado por outros eletrófilos para originar produtos 1,4,5-trissubstituídos (**VI**).^{44,47,48}

Embora o Cu^{1+} origine sempre o 1,2,3-triazol 1,4 dissubstituído, pode-se encontrar também o produto 1,5 dissubstituído.⁵² Neste caso, complexos de rutênio do tipo ciclopentadienila (catalisadores de Grubbs) são utilizados ao invés dos sais de cobre. Opostamente à utilização de cobre(I), temos nesse caso, além dos regioisômeros diferentes, mecanismos distintos, reagentes mais caros e mais sensíveis aos substratos, aos solventes e a efeitos estéreos. Além disso estes tipos de reação não se enquadram dentro do conceito “click”.^{52b}

1.3.3 Triazóis peptidomiméticos

Nos últimos anos, o fragmento 1,2,3-triazólico resultante da reação “click” tem estimulado bastante a busca por novos agentes medicinais e farmacológicos. Parte deste interesse está no fato de que essa estrutura apresenta uma intrigante semelhança eletrônica e estrutural com as ligações peptídicas.^{46a} Através dos avanços obtidos na síntese desse fragmento, foi possível estabelecer uma quimioteca de potenciais precursores de fármacos, além de se conseguir progresso no controle conformacional dos produtos e seus derivados, e melhoria na manipulação daqueles já existentes.^{42,46} Os anéis 1,2,3-triazólicos 1,4 dissubstituídos apresentam-se estrutural e

⁵² (a) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923. (b) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

eletronicamente semelhantes às ligações peptídicas (rigidez, planaridade, conformação), o que lhes confere o poder de reproduzirem a estrutura secundária de proteínas (Figura 5).⁴⁶

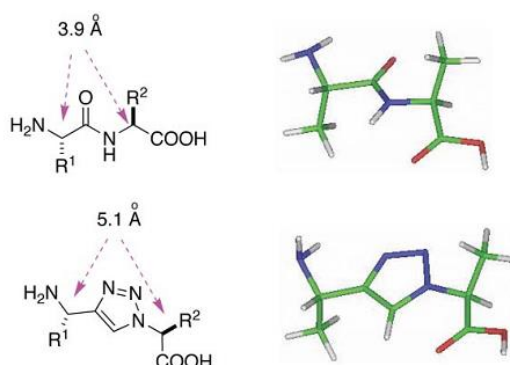


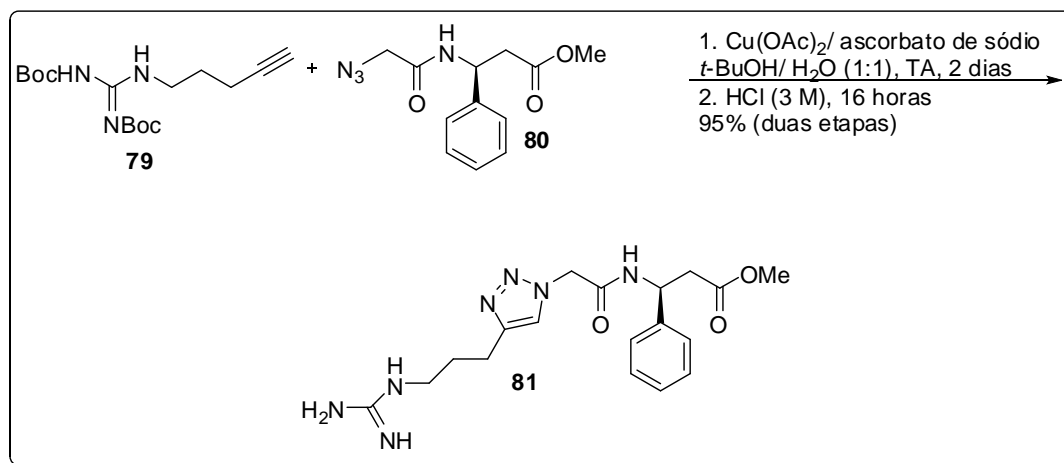
Figura 5. Semelhanças estruturais entre o fragmento 1,2,3-triazólico 1,4 dissustituído e as ligações peptídicas.^{46a}

O fragmento triazólico apresenta linearidade e substituição que mimetizam uma ligação amídica *trans*.⁴⁶ Possui forte momento dipolar (~ 5 D), que resulta dos pares de elétrons não-ligantes dos átomos N2 e N3, e são capazes de formarem ligações de hidrogênio e de adotarem conformações estruturalmente idênticas às das proteínas, com a exceção de que o fragmento 1,2,3-triazólico é bem mais estável a condições redox e hidrolíticas, tornando esta estrutura um favorável candidato na síntese total de fármacos. Peptidomiméticos difíceis de serem sintetizados por outras rotas tornaram-se acessíveis através da reação “click”, favorecendo a ampliação do banco de dados de moléculas através da utilização dos componentes azido e alcino adequados.

A síntese de peptidomiméticos através da reação “click” vem aumentando, e tudo isso graças ao poder de unir facilmente dois fragmentos e/ou derivados protéicos. Na próxima seção, encontraremos trabalhos recentes que abordam a síntese de compostos empregando-se a reação “click”.

1.3.4 Aplicações da reação “click”

Calorini, Guarna e colaboradores⁵³ sintetizaram diversos miméticos da sequência RGD, sendo o composto **81** um potente ligante de integrinas relacionadas com o crescimento e disseminação de células tumorais (Esquema 19). O composto apresentou atividades biológicas que o tornaram um promissor agente no diagnóstico e terapia de metástase óssea.



Esquema 19. Síntese do análogo de receptores integrinas **81**.⁵³

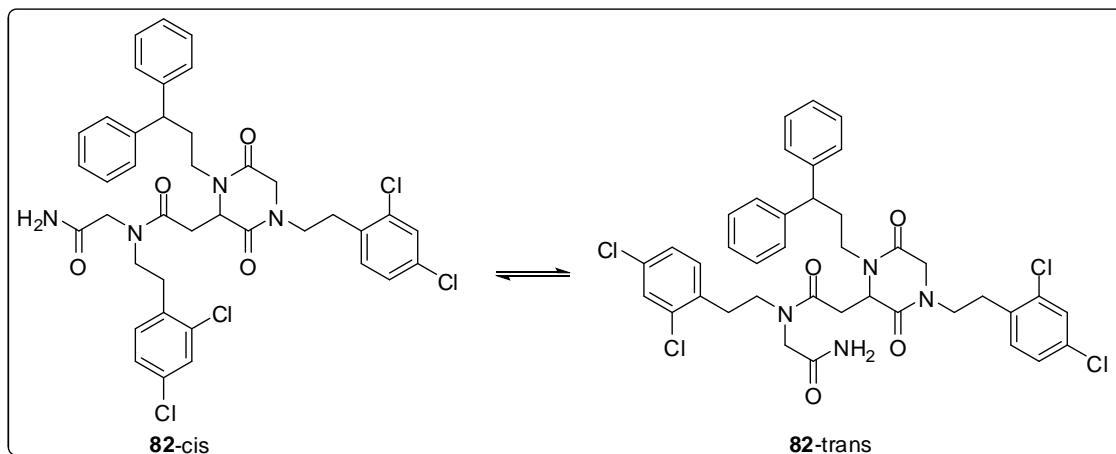
Recentemente, partindo da observação de que a ligação peptídica terciária do composto **82** (Esquema 20a) estava sofrendo rotamerização cis-trans, Messeguer e colaboradores⁵⁴ propuseram substituir esta ligação por um fragmento 1,2,3-triazólico, na tentativa de aumentar a restrição espacial da molécula, para prosseguir com estudos biológicos. Para isso, os autores propuseram *synthons* que levavam a uma sequência “Click”/U-4CR/Ciclização.

Inicialmente, foi feita a funcionalização do oxocomponente onde, partindo do aril composto comercial **83**, foi feita azidação, seguida por cicloadição com álcool propargílico (**85**) catalisada pelo sistema CuSO₄/ascorbato de sódio e oxidação com IBX até o aldeído triazólico **87**. Este foi submetido à U-4CR com a adição dos demais componentes, originando uma diamida intermediária que foi ciclizada pelo sistema NaH/THF para fornecer o *hit* composto **91**. A molécula final obtida, além da restrição que foi proposta e conseguida,

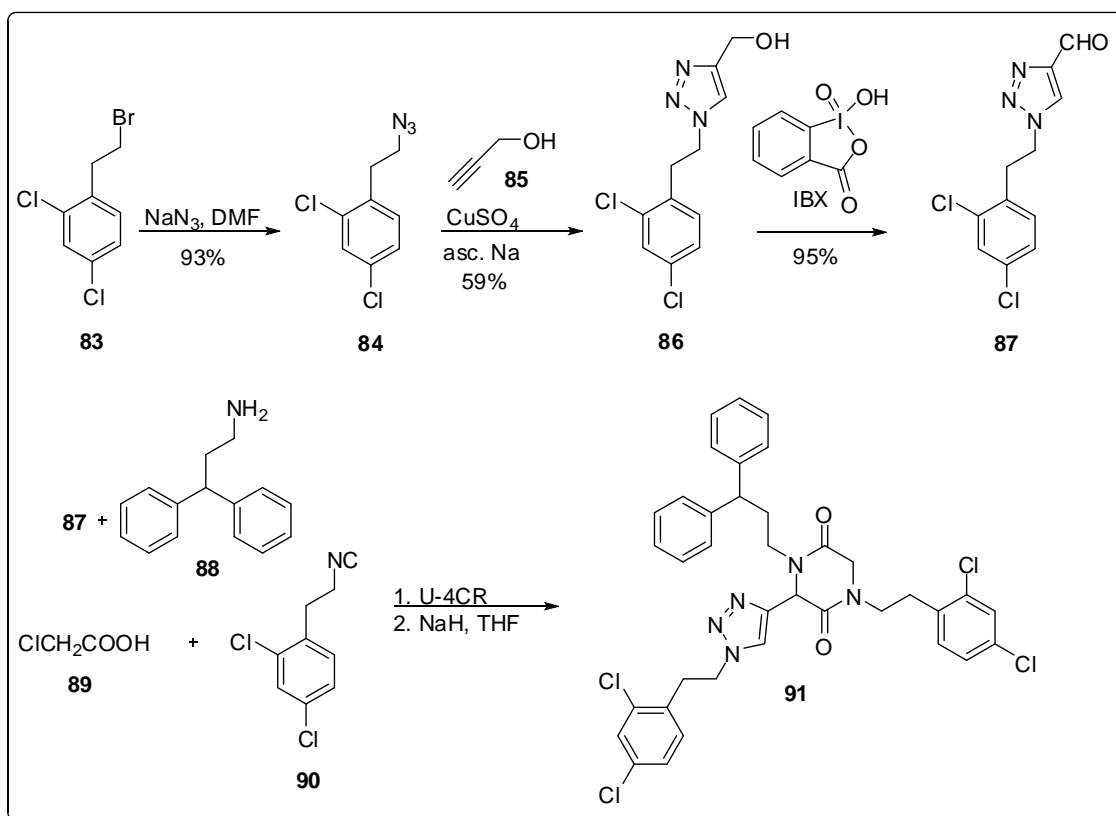
⁵³ Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7119.

⁵⁴ Corredor, M.; Bujons, J.; Orzáez, M.; Sancho, M.; Pérez-Payá, E.; Alfonso, I.; Messeguer, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 892.

apresentou bons resultados de atividade inibitória de apoptose após ensaios biológicos *in vitro*.



(a)



(b)

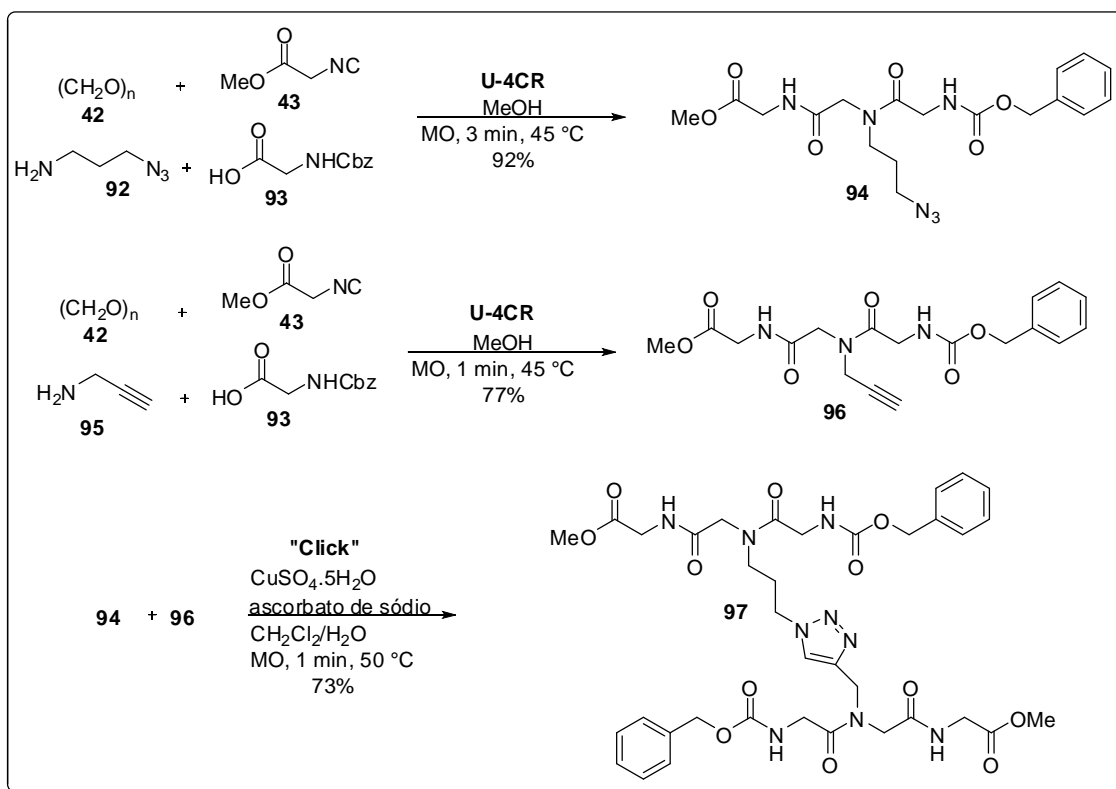
Esquema 20. Ligação amídica terciária rotômera substituída por fragmento 1,2,3-triazólico 1,4 dissubstituído no composto inibidor de apoptose **91**.⁵⁴

A reação “click” já foi aplicada em produtos de Ugi funcionalizados com os grupos azida e alcino. Andrade e colaboradores⁵⁵ desenvolveram um método rápido e eficiente para a síntese de peptídeos triazólicos em uma estratégia

⁵⁵ Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5024.

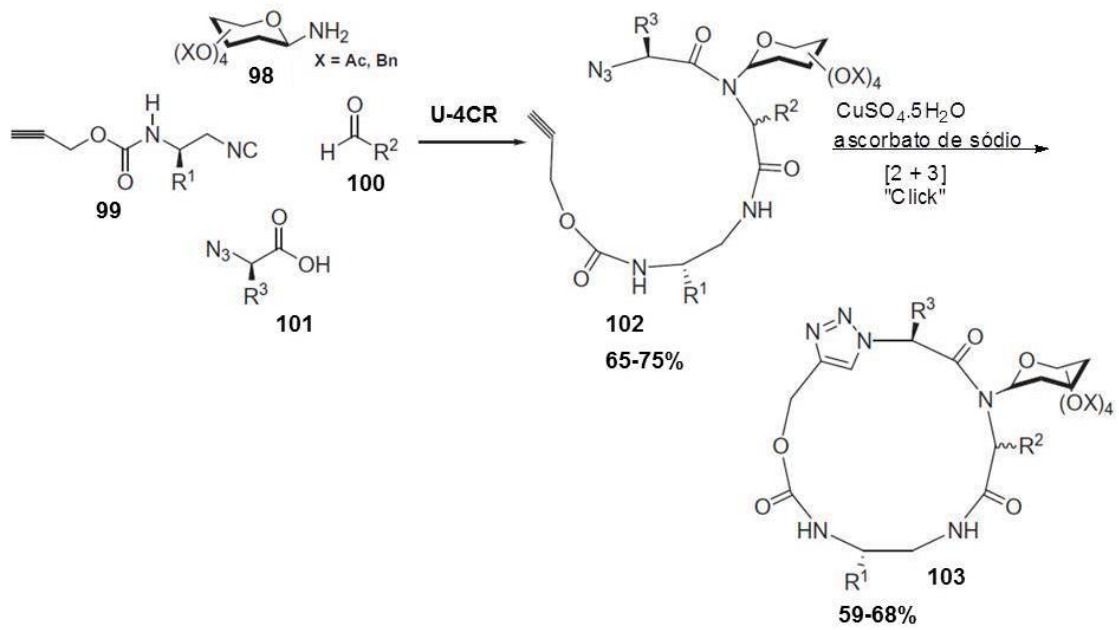
assistida por micro-ondas. Após conduzirem as reações de Ugi sob irradiação de micro-ondas para a obtenção dos compostos **94** e **96** em baixos tempos reacionais e altos rendimentos, uma “click” subsequente foi realizada, também assistida por micro-ondas, em um reator do tipo CEM Discover, para originar o peptóide triazólico **97**, um composto com potencial interesse biológico (Esquema 21).

Recentemente, Sureshbabu *et al.*⁵⁶ empregaram, sequencialmente, uma U-4CR e uma “click” para originar glicopeptidomiméticos macrocíclicos, partindo de azido-ácidos, amino-açúcares, aldeídos comerciais e o isocianeto **99** (Esquema 22). Os produtos de Ugi **102** foram ciclizados através da reação “click”, para fornecer diversos peptóides triazólicos do tipo **103**, todos com rendimentos razoáveis (Esquema 22).



Esquema 21. Reações Ugi e “click” consecutivas assistidas por microondas na síntese do peptóide triazólico **97**.⁵⁵

⁵⁶ Samarasimhareddy, M.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104.

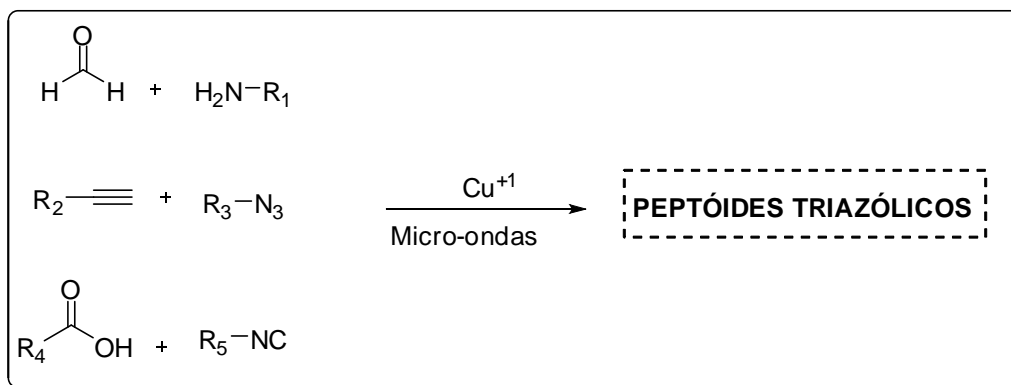


Esquema 22. U-4CR e "click" sequenciais, originando macrociclos glicopeptidomiméticos.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Desenvolver uma metodologia sintética para obtenção de peptóides triazólicos através do emprego simultâneo e/ou sequencial de Reações de Ugi e “Click” assistidas por micro-ondas, segundo o esquema abaixo:



2.2 Estabelecer condições experimentais para conduzir macrociclizações através de reações “click”;

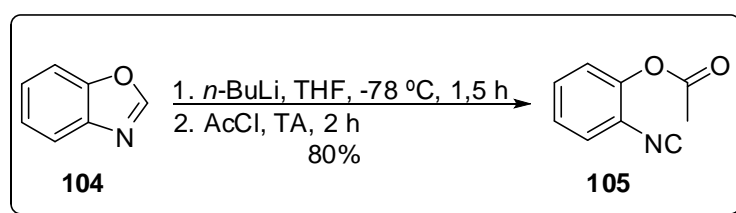
2.3 Investigar as condições de obtenção de peptóides bis-triazólicos lineares ou cíclicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idéia inicial deste trabalho foi reunir e utilizar simultaneamente ou em sequência todas as técnicas atualmente utilizadas em nosso grupo de pesquisa para a obtenção de moléculas com atividade biológica. São elas: reações multicomponentes, emprego de irradiação de micro-ondas e química “click”. Dentre tais técnicas, aquela que merece destaque especial são as reações multicomponentes, particularmente as reações de Ugi e de Passerini, as quais são baseadas na química dos isocianetos. Estes compostos, por sua vez, apresentam diversos inconvenientes em seu manuseio, sendo os seus odores desagradáveis e nauseantes uns dos mais árduos de lidar.

Isto nos motivou a substituir a utilização de isocianetos já estabelecidos em nosso laboratório, como isocianeto de *t*-butila, o isocianeto de *s*-butila e o isocianoacetato de metila. Uma publicação oriunda do grupo do Prof. Michael Pirrung foi o marco inicial para que iniciássemos tal aprimoramento. Nesse trabalho,⁵⁷ há a descrição da abertura de oxazóis induzida por organometálico o qual, após captura por algum eletrófilo, origina isocianetos aromáticos funcionalizados com a função éster, sendo estes, portanto, mais agradáveis ao olfato. A partir da metodologia descrita nesse artigo, iniciamos então a síntese de alguns dos isocianetos propostos pelo grupo.



Esquema 23. Síntese do isocianeto aromático acetato de 2-isocianofenila (**105**).

A proposta sintética se iniciou com a síntese da isonitrila **105**. O composto foi sintetizado segundo a metodologia desenvolvida por Pirrung e Ghorai,⁵⁷ na qual a abertura do benzoxazol (**104**) mediada por *n*-BuLi a -78 °C em THF levou à formação do isocianeto aromático derivado de *orto*-fenol O-protegido em 80% de rendimento.

As principais informações de que o isocianeto foi obtido são os sinais de RMN da molécula. No espectro de RMN de ¹H nota-se o simpleto integrando

⁵⁷ Pirrung, M.C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772.

para 3 hidrogênios em 2,40 ppm referentes aos prótons da metila, e o multiplete de 4 hidrogênios referentes aos prótons aromáticos (Figura 6). Pelo espectro de RMN de ^{13}C , é possível notar os sinais referentes à carbonila (175,1 ppm), ao carbono *ipso* do anel aromático vizinho ao oxigênio (170,5 ppm), ao carbono do grupo isociano (144,6 ppm), aos demais carbonos do anel (134,7 – 117,5 ppm) e ao carbono metílico (18,1 ppm).

Este isocianeto, segundo discutido no artigo original, e após comprovação em nosso laboratório, apresenta a vantagem de ser um composto mais agradável ao olfato, uma vez que ele está funcionalizado com o grupo éster, função orgânica reconhecidamente odorífica. Isto permitiu um melhor manuseio da substância durante nossas investigações, além de possibilitar a ampliação dos estudos de reações multicomponentes de isocianetos que vêm sendo realizados em nosso grupo de pesquisa.

Em seguida, foi iniciada a síntese do componente ácido para as reações U-4CR. O ácido utilizado durante a primeira parte do trabalho foi o ácido 4-azido benzóico (**107**), que foi obtido após diazotação/azidação do ácido *p*-amino benzóico (PABA, **106**) em 86% de rendimento (Esquema **24**). A principal evidência de que o ácido foi obtido é o sinal do espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr) em 2101 cm^{-1} , relacionado ao estiramento das ligações do grupo azida (Espectro 2.3 – Anexos). O ácido funcionalizado com o grupo azida foi necessário a fim de que fossem estudadas as condições reacionais para a etapa “click” proposta no projeto inicial.

Com todos os componentes da U-4CR em mãos, iniciou-se o estudo metodológico das condições experimentais necessárias para a obtenção das moléculas **108** (Esquema 25). Inicialmente, foram investigadas as seguintes variáveis: número de equivalentes dos materiais de partida, tempo de reação, temperatura, e presença, ou não, de solvente.

Utilizando o ácido **107**, o isocianeto **105**, *terc*-butilamina (**109**) e paraformaldeído (**42**) como amino e oxo-componentes, respectivamente, as reações de Ugi com aquecimento assistido por micro-ondas foram iniciadas, tentando reproduzir condições já estabelecidas para a obtenção de moléculas semelhantes.⁵⁵

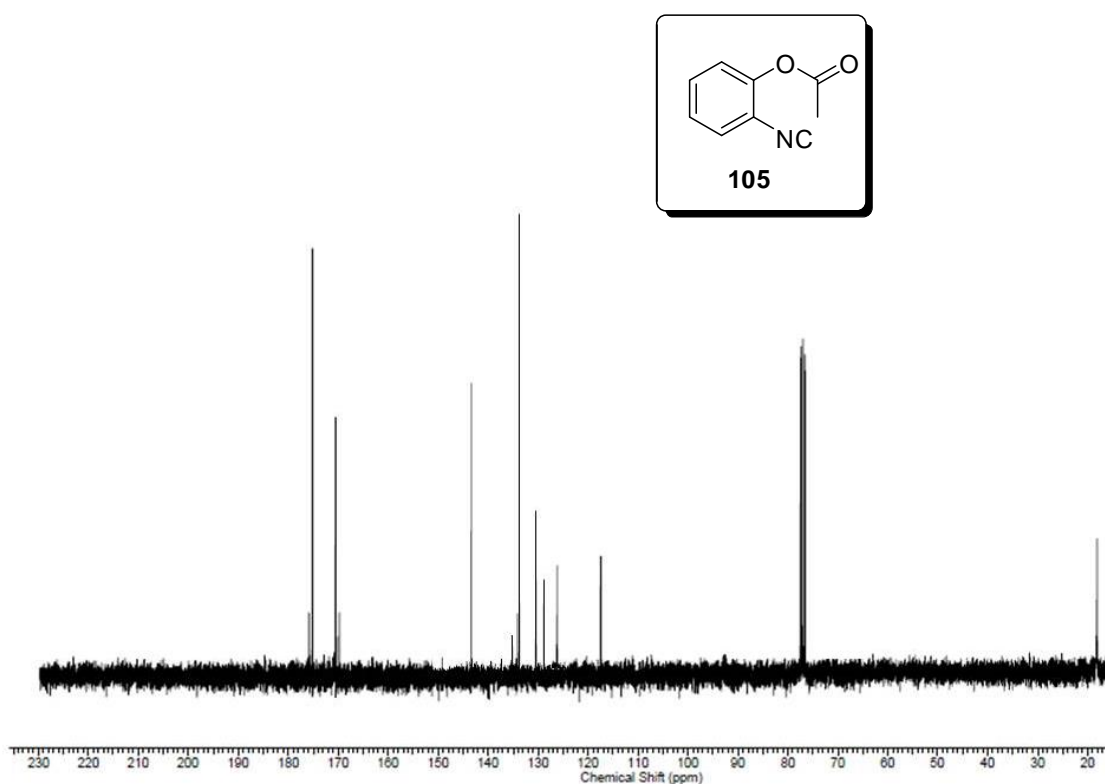
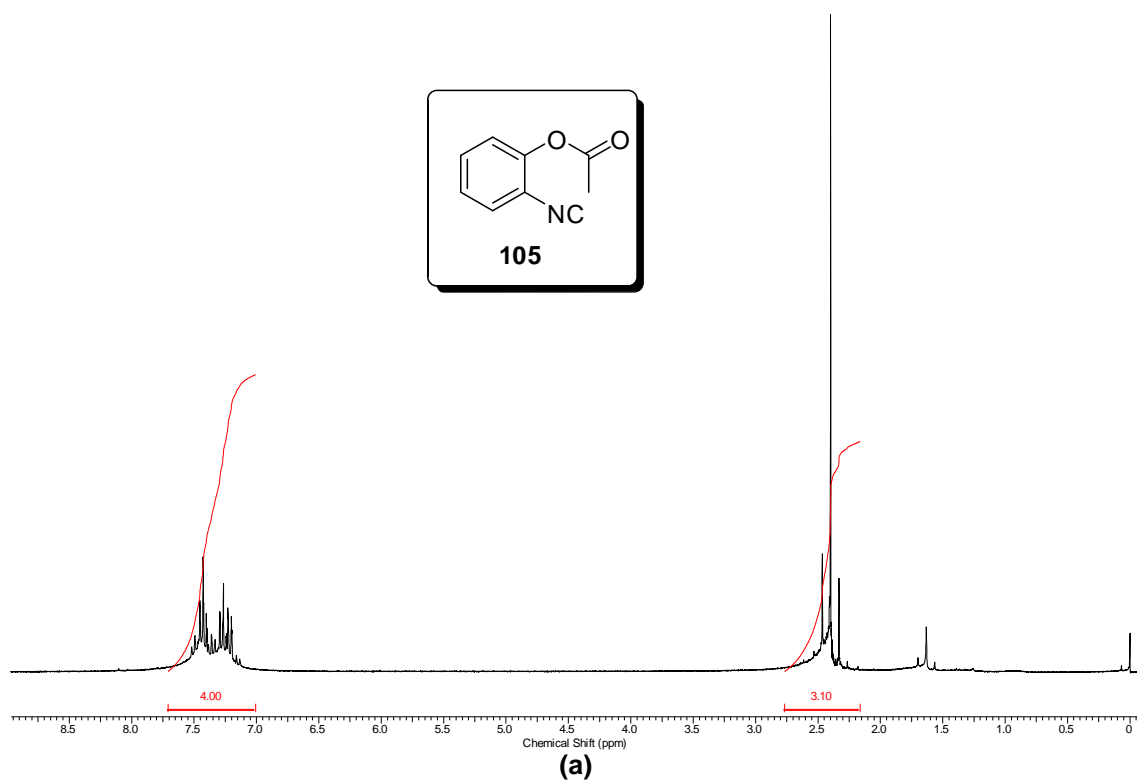
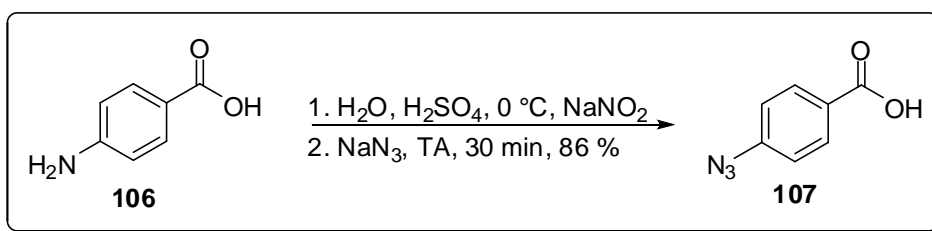
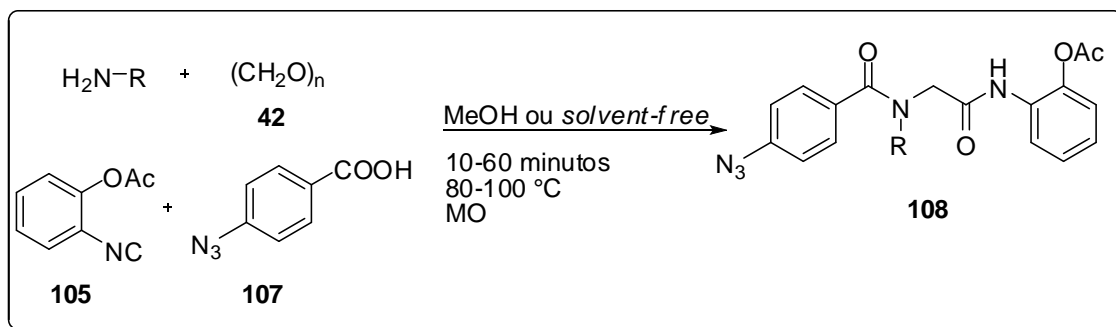


Figura 6. Espectro de RMN de (a) ^1H (300 MHz, CDCl_3) e (b) ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do acetato de 2-isocianofenila (**105**).



Esquema 24. Síntese do ácido 4-azido benzóico (107).

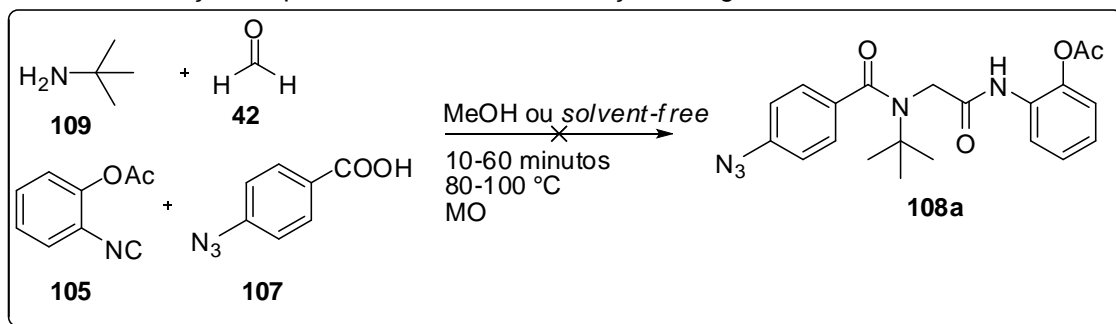


Esquema 25. Proposta sintética para obtenção de diamidas do tipo 108 funcionalizadas com o grupo azido e com variantes no amino-componente.

Nas primeiras tentativas de obter o produto de acoplamento entre os 4 componentes, foi utilizado o **Procedimento Geral A** para a reação de Ugi, que consistiu em submeter os 4 materiais de partida, na ausência de solvente, à irradiação de micro-ondas. Verificou-se, por análises de TLC, que nem o ácido, nem o isocianeto estavam sendo consumidos com 10 minutos de reação a 80 °C sob as condições de MO aplicadas. A seguir, os tempos reacionais foram gradualmente aumentados a fim de induzir a formação do produto. O tempo reacional foi monitorado nesta temperatura até 60 minutos sem, no entanto, conduzir ao consumo dos materiais de partida (Tabela 3, Entradas 1-12).

Em virtude disso, a temperatura reacional foi aumentada para 100 °C e a análise de consumo dos materiais via TLC novamente evidenciou a não-reatividade já mencionada (Tabela 3, Entradas 13-20). O monitoramento por TLC e a recuperação do isocianeto após isolamento em coluna cromatográfica mostraram que tanto o aumento de temperatura quanto o tempo reacional não convergiram os 4 componentes da Ugi ao produto de acoplamento esperado.

Tabela 3. Condições experimentais testadas na reação de Ugi teste.



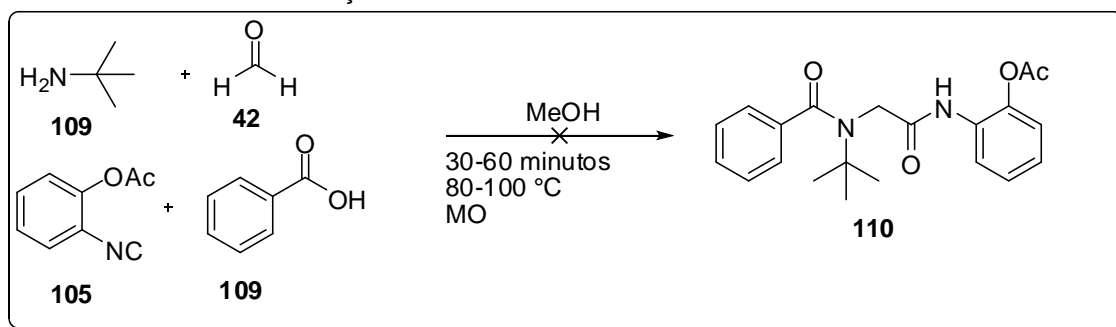
Entrada	Método	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	A	80	10	nr
2	A	80	20	nr
3	A	80	30	nr
4	A	80	40	nr
5	A	80	50	nr
6	A	80	60	nr
7	A	100	10	nr
8	A	100	20	nr
9	A	100	30	nr
10	A	100	40	nr
11	A	100	50	nr
12	A	100	60	nr
13	B	80	30	nr
14	B	80	40	nr
15	B	80	50	nr
16	B	80	60	nr
17	B	100	30	nr
18	B	100	40	nr
19	B	100	50	nr
20	B	100	60	nr

Método A: sem solvente. Método B: 1 mL de MeOH; ^{nr}Os materiais de partida não foram consumidos (acompanhamento por TLC/recuperação do isocianeto por coluna cromatográfica).

Uma vez que o procedimento adotado não levou ao produto esperado, prosseguiu-se o estudo metodológico adotando o **Procedimento Geral B** para a reação de Ugi, que consistiu em dissolver os 4 componentes em 1 mL de metanol e submeter a mistura à irradiação de micro-ondas. Estudo similar àquele utilizando-se o **Procedimento Geral A** foi realizado com este procedimento. Variando-se os tempos reacionais de 30 até 60 minutos a 80 e a 100 °C não foi possível obter o produto **108a** (Tabela 3, Entradas 13-20).

O componente ácido traz em sua estrutura o grupo azido, um grupo retirador de elétrons. Em uma abordagem preliminar, postulou-se que o mesmo pudesse ter desativado o ácido frente à etapa de ataque nucleofílico ao cátion nitrílio na reação de Ugi. Sendo assim, inicialmente atribuiu-se ao componente ácido a não-reatividade observada, o que nos levou a investigar a U-4CR com o ácido benzóico (**109**) como ácido componente. Para isso, foi adotado o **Procedimento Geral B**, monitorando a reação de 30 a 60 minutos a 80 e 100 °C, sem sucesso na obtenção do composto **110** (Tabela 4).

Tabela 4. Tentativa de obtenção da molécula **110**.

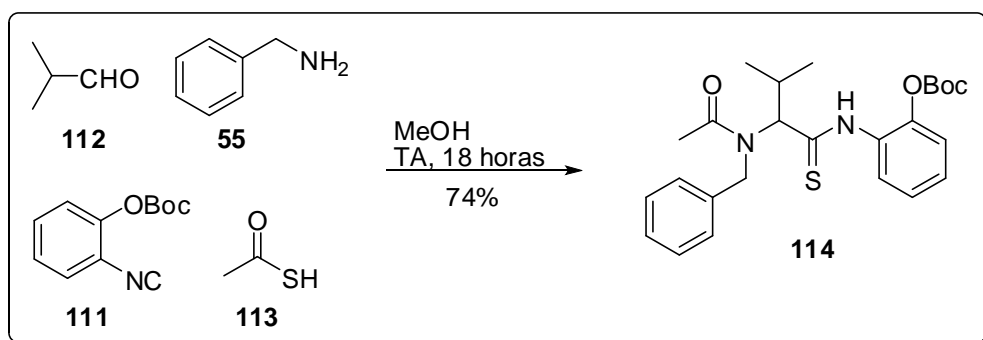


Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
80	30	nr
80	40	nr
80	50	nr
80	60	nr
100	30	nr
100	40	nr
100	50	nr
100	60	nr

^{nr}Os materiais de partida não foram consumidos (acompanhamento por TLC/recuperação do isocianeto por coluna cromatográfica).

Pirrung e colaboradores mostraram não ser possível utilizar o isocianeto **105** em reações de Ugi, argumentando que o acetato de arila deste isocianeto exibe uma sub-reação competitiva de acilação do amino-componente. No entanto, os autores abrem a possibilidade para a utilização de outros isocianetos da mesma família, como o isocianeto **111**, que foi empregado em uma U-4CR utilizando-se o ácido tioacético (**113**) como componente ácido (Esquema 26).⁵⁸

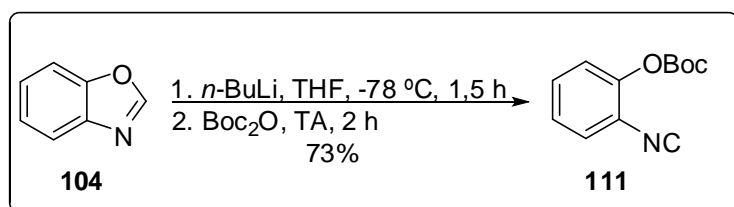
⁵⁸ Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110.



Esquema 26. Síntese realizada por Pirrung e colaboradores utilizando o isocianeto **111** na síntese do tiopeptídeo **114**.⁵⁸

Encorajados por esse achado, decidimos sintetizar o isocianeto **111**, seguindo o mesmo procedimento para a síntese do isocianeto **105**, segundo descrito por Pirrung e Ghorai.⁵⁷ Após mediar a abertura do benzoxazol (**104**) com *n*-BuLi, o organo-lítio foi capturado com Boc₂O para fornecer o isocianeto **111** em 73% de rendimento (Esquema 27).

O composto foi caracterizado por RMN e prontamente submetido às reações de Ugi. A metodologia adotada foi o **Procedimento Geral B** para as reações de Ugi, utilizando-se o ácido **107**, *t*-butilamina (**109**) e paraformaldeído (**42**).



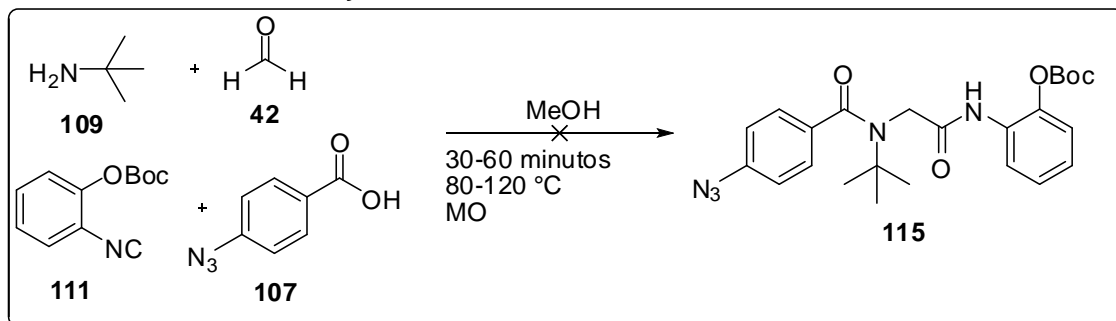
Esquema 27. Síntese do isocianeto aromático carbonato de *tert*-butil 2-isocianofenila (**111**).

As reações foram conduzidas, inicialmente, a 80 °C, sendo o consumo dos materiais de partida monitorados de 30 a 60 minutos. Novamente, a mesma observação dos casos anteriormente mencionados se manteve: os materiais de partida mantiveram-se intactos, podendo-se, inclusive, recuperar grande parte do isocianeto após 1 hora de irradiação de micro-ondas.

A 100 °C, obteve-se o mesmo insucesso anterior. Mesmo receosos de que a isonitrila pudesse degradar, as reações também foram conduzidas a 120 °C. No entanto, não foi possível induzir termicamente o acoplamento para

originar o composto **115**. Na Tabela 5, encontra-se resumido o estudo metodológico que foi realizado.

Tabela 5. Tentativa de obtenção da molécula **115**.



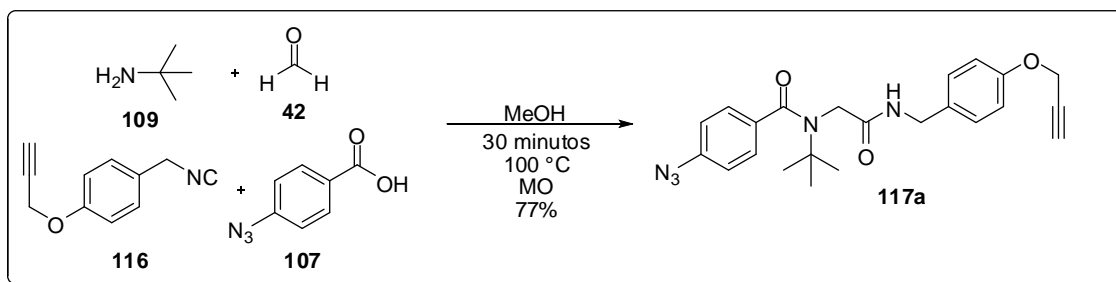
Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
80	30	nr
80	40	nr
80	50	nr
80	60	nr
100	30	nr
100	40	nr
100	50	nr
100	60	nr
120	30	nr
120	40	nr
120	50	nr
120	60	nr

^{nr}Os materiais de partida não foram consumidos (acompanhamento por TLC/recuperação do isocianeto por coluna cromatográfica).

As moléculas envisionedadas neste trabalho foram todas pensadas de modo a conter um grupo azida e um grupo alcino, isto porque a idéia inicial foi realizar reações de Ugi e “click” simultâneas. Entretanto, antes de partir para a adição *one-pot* de todos os componentes da U-4CR e da reação “click”, foi necessário primeiramente estabelecer as condições de cada reação separadamente, para então partir para o estudo mencionado. Sendo assim, juntamente com as dificuldades encontradas até então, decidiu-se por modificar a estratégia sintética.

Em uma nova abordagem metodológica, o isociano-componente foi modificado, utilizando desta vez o isocianeto **116**, um composto inédito sintetizado em nosso grupo de pesquisa. Fazendo o mesmo estudo metodológico conduzido anteriormente, e adotando-se o **Procedimento Geral**

B para as reações de Ugi, os materiais de partida foram consumidos quando a mistura foi irradiada a 100 °C durante 30 minutos, sendo obtido o peptóide **117a** em 77% de rendimento (Esquema 28).



Esquema 28. Síntese do peptóide **117a**.

As principais evidências de que o composto **117a** foi formado são os resultados de RMN. Pelo espectro de RMN de ^1H , é possível observar todos os sinais esperados para a molécula (Figura 7a). De 7,34 a 6,91 ppm, observa-se os multipletos referentes aos 8 prótons aromáticos; em 6,04 ppm, encontra-se o tripleto largo referente ao hidrogênio N–H; em 4,70 ppm, tem-se o duplete ($J = 2,3$ Hz) referente ao metileno propargílico originado a partir de acoplamento 4J com o próton terminal; Em 4,39 ppm, tem-se um duplete ($J = 5,9$ Hz) referente ao metileno benzílico; O tripleto ($J = 2,3$ Hz), em 2,53 ppm, refere-se ao próton terminal do grupo alcino, e em 1,49 ppm temos o simpleto integrando para 9 prótons que se refere aos hidrogênios da *tert*-butila. A análise do RMN de ^{13}C também permite inferir que o composto **117a** foi formado, com destaque para o sinal das carbonilas em 173,0 e 169,8 ppm, o carbono aromático vizinho ao átomo de oxigênio em 157,1 ppm, os demais carbonos aromáticos de 115,2 a 141,2 ppm, os carbonos acetilênicos em 78,3 e 75,7 ppm, o carbono vizinho do átomo de oxigênio do fragmento propargila em 58,3 ppm e o sinal em 28,3 ppm referente aos 3 carbonos equivalentes do grupo *t*-butila.

Neste ponto, verificamos que a utilização de isonitrilas com o grupo isociano conectado diretamente ao anel aromático, localizado em posição orto a grupos derivados de fenóis não eram reativos para os substratos testados até aqui. O isocianeto **116**, além de não ser ligado ao sistema aromático, apresenta grupos substituintes em posição para. Portanto, os isocianetos **105** e **111** foram descartados e utilizamos até o final deste estudo o isocianeto **116**.

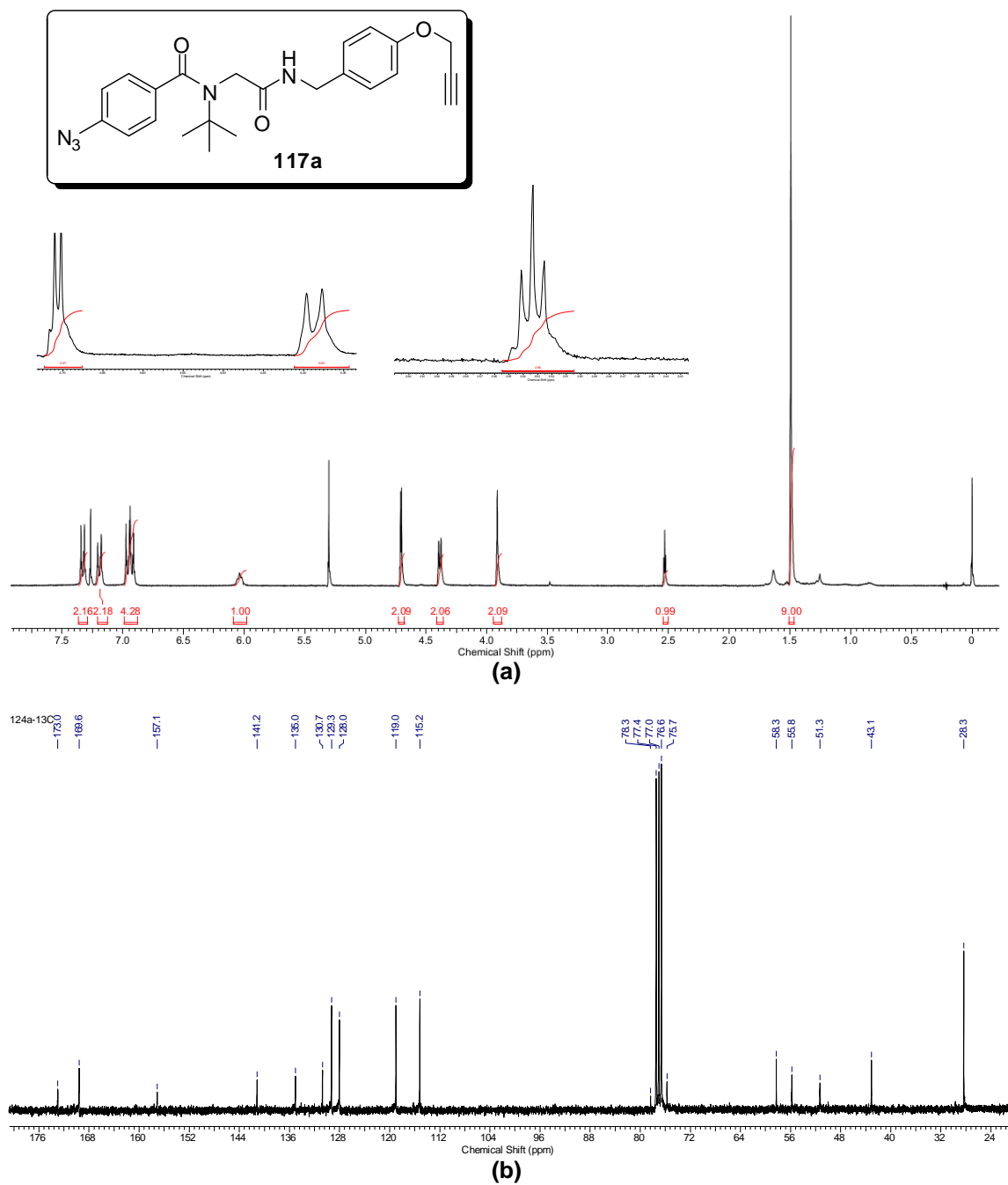
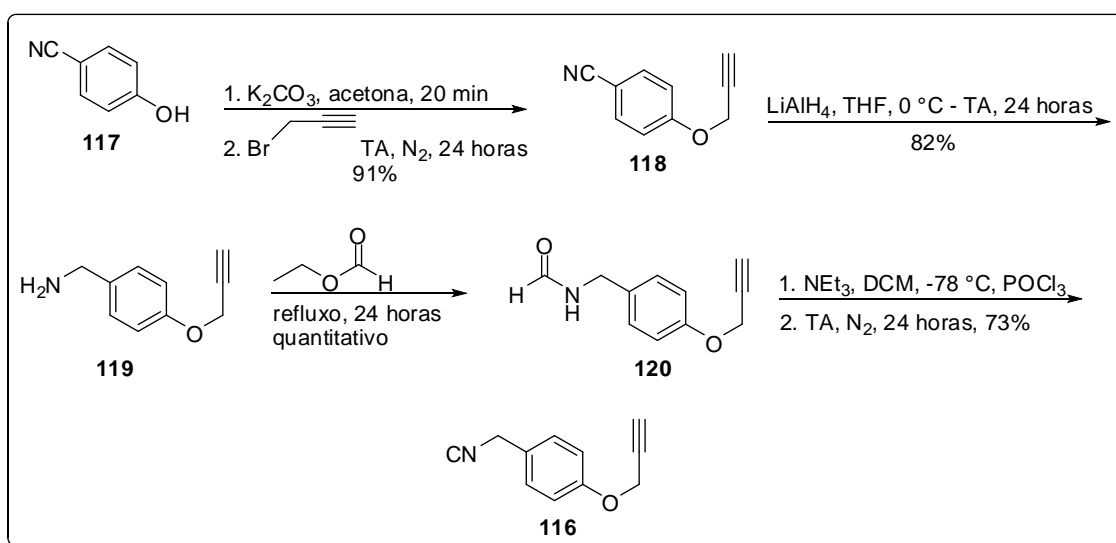


Figura 7. Espectro de (a) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) e (b) ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **117a**.

A síntese do isocianeto **116** se iniciou com a propargilação do 4-cianofenol (**117**), segundo a metodologia de Liu e colaboradores.⁵⁹ A reação foi conduzida em acetona sob atmosfera inerte, utilizando-se brometo propargílico como agente alquilante para obter o ciano-composto protegido **118** em excelente rendimento (Esquema 29). A seguir, o fragmento ciano foi reduzido em THF com LiAlH₄ à amina correspondente, originando o composto **119** em 82% de rendimento. A amina **118** foi então refluxada durante 24 horas em formiato de etila para originar a formamida **120**, quantitativamente. A última etapa consistiu em submeter a formamida **120** à desidratação com POCl₃ em diclorometano para fornecer o isocianeto **116** em 73% de rendimento.



Esquema 29. Síntese do isocianeto **116**.

Os compostos **118**, **119**, **120** e **116** foram todos elucidados de acordo com seus sinais de RMN. Como exemplo, temos na Figura 8 os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do isocianeto **116**. Pelo espectro de RMN de ¹H (Figura 8a) é possível notar todos os sinais esperados para o composto **116**. De 7,21 a 7,05 ppm, tem-se um multipletto referente aos 4 prótons aromáticos; em 4,70 ppm, nota-se o dupletto ($J = 2,3$ Hz) referente ao acoplamento ⁴J dos prótons metilênicos do grupo propargila com o próton acetilênico terminal; em 4,58 ppm, tem-se um simpleto largo integrando para dois hidrogênios, referentes aos prótons benzílicos, e em 2,53 ppm, aparece o tripletto ($J = 2,3$ Hz) referente ao próton alcino-terminal.

⁵⁹ Zhang, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, H.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10834.

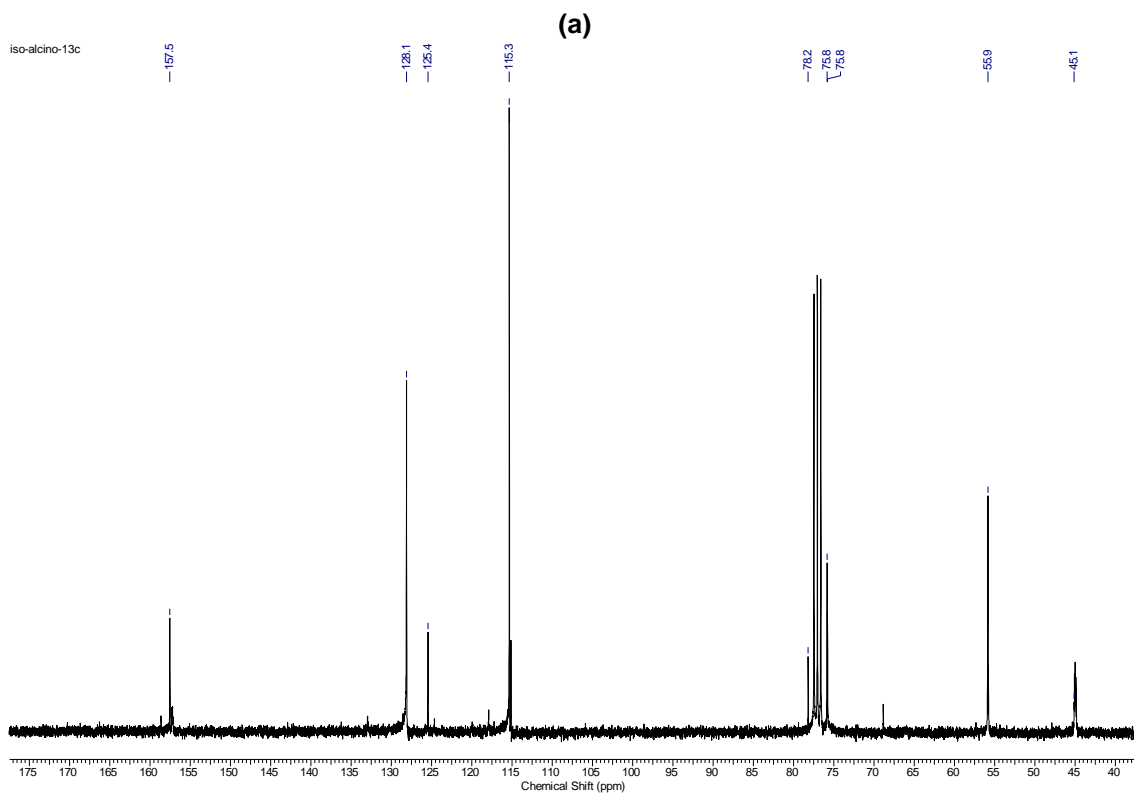
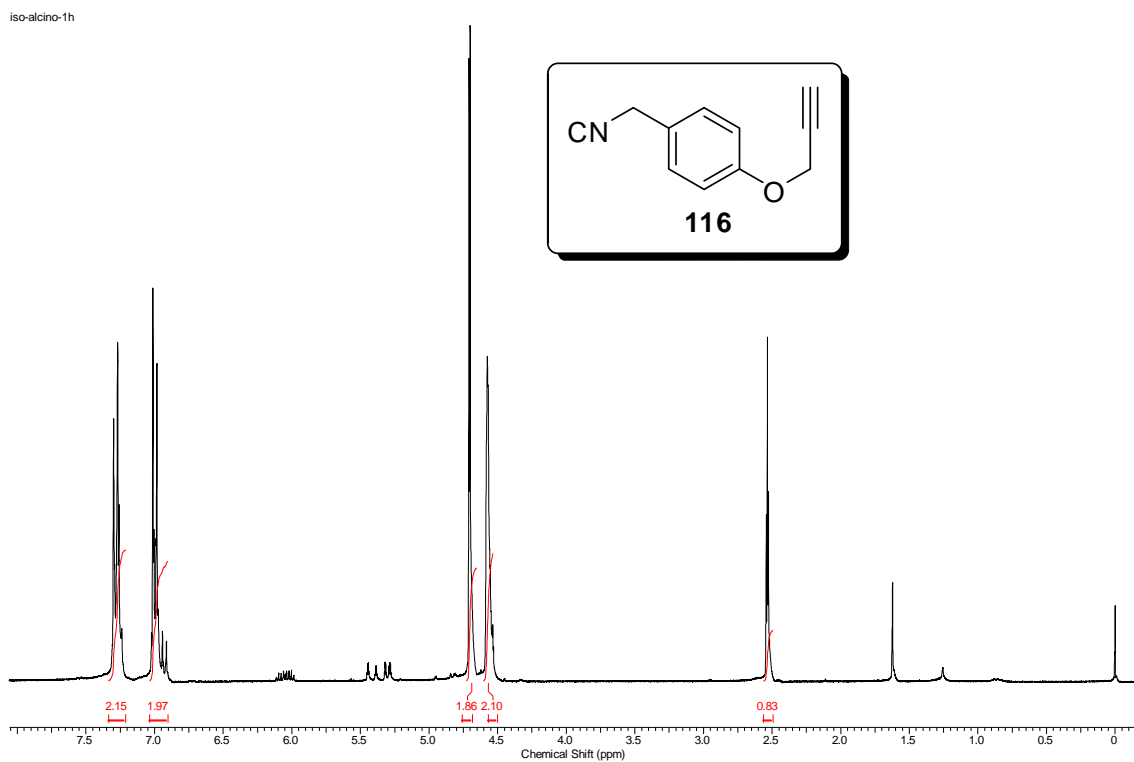


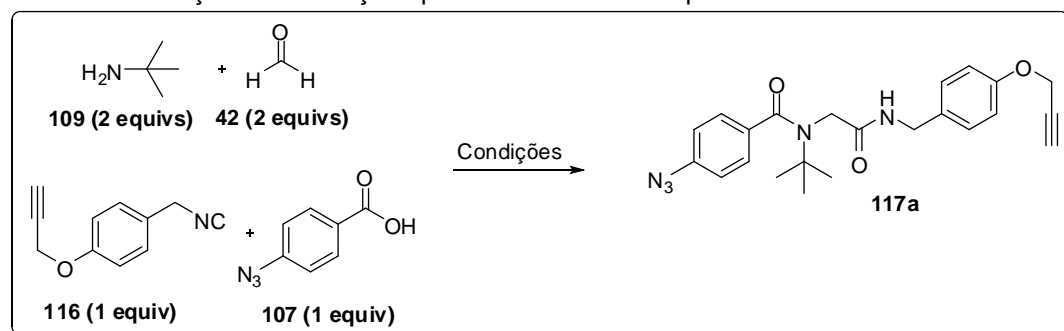
Figura 8. Espectro de (a) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) e (b) ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do isocianeto **116**.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8b) também fornece informações que comprovam que o composto **116** foi obtido. Em 157,5 ppm, observa-se o sinal

referente ao carbono ipso do anel aromático conectado ao átomo de oxigênio; de 115,3 a 128,1 ppm, observa-se os sinais dos demais carbonos aromáticos; na região de 75,8 a 78,2 ppm, podem-se notar três sinais, que são referentes aos dois carbonos acetilênicos e ao carbono da isonitrila; Finalmente, têm-se dois sinais em 55,9 e 45,1 ppm, referentes aos carbonos metilênicos vizinhos do oxigênio e do nitrogênio, respectivamente.

O isocianeto **116** foi desenhado de tal maneira que em uma de suas extremidades pode-se observar o grupo alcino. Ao utilizar este isocianeto nas reações de Ugi, os produtos obtidos podem apresentar-se funcionalizados com este grupo e, dependendo do ácido-componente, com o grupo azida, tal como o composto **117a**. Produtos com *design* similar poderiam ser utilizados como substratos para reações “click” inter ou intramoleculares. Este tipo de funcionalização foi explorada ao longo deste trabalho. Entretanto, antes de prosseguir com a síntese de vários adutos, foi realizado um estudo metodológico em busca das melhores condições experimentais utilizando-se o isocianeto **116**, e a síntese do composto **117a** como reação-teste (Tabela 6).

Tabela 6. Otimização das condições para a síntese do composto **117a**.

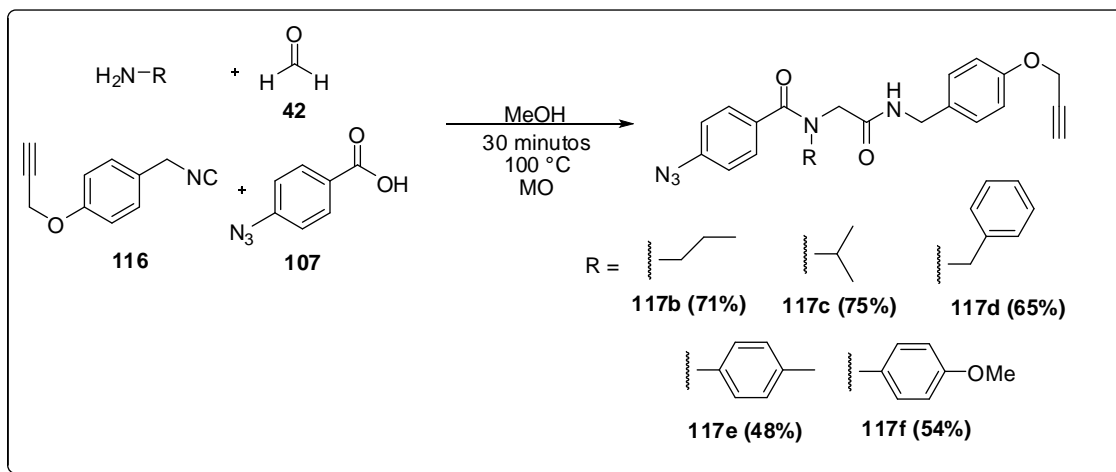


Entrada	Procedimento	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	A	80	85	58
2	A	100	50	61
3	B	80	70	79
4	B	100	30	77
5	C	80	30	77
6	C	100	40	76

Esse estudo metodológico consistiu em realizar a síntese do composto **117a** utilizando-se 3 procedimentos experimentais: os **Procedimentos Gerais A e B para as reações de Ugi**, já mencionados, e o **Procedimento Geral C para as reações de Ugi**. Este último procedimento consistiu em submeter o

oxo e o amino componentes à agitação em temperatura ambiente durante 60 minutos antes da adição dos demais componentes. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 6.

As reações foram realizadas com excesso do aldeído e da amina a 80 e a 100 °C, empregando-se estas temperaturas para cada procedimento geral. Quando realizadas sem solvente (Tabela 6, Entradas 1 e 2), os rendimentos obtidos foram menores do que aqueles obtidos na presença de metanol, sugerindo um beneficiamento por parte do solvente para os substratos testados. A pré-formação da base de Schiff (**Procedimento Geral C**) mostrou benefício negligenciável (Tabela 6, Entradas 5 e 6) quando comparada com os resultados realizados de acordo com o **Procedimento Geral B**. Apesar do maior rendimento ter sido obtido a 80 °C através do **Procedimento Geral B** (Tabela 6, Entrada 3), o restante das reações de Ugi deste trabalho foi conduzido utilizando este procedimento, no entanto, a 100 °C, uma vez que nestas condições obteve-se o menor tempo reacional (Tabela 6, Entrada 4). Para comprovar a eficiência destas condições, diversos peptóides do tipo **117** foram sintetizados (Esquema 30).



Esquema 30. Síntese dos peptóides **117b-f**.

Os peptóides foram sintetizados variando-se o amino-componente. Para aminas alifáticas, os rendimentos foram maiores, em geral, do que quando se empregou aminas aromáticas. Isto se deve ao fato de que o par de elétrons não-ligantes do N aromático apresenta-se em ressonância com o anel, desfavorecendo a formação da imina. Além disso, percebeu-se nas análises de

TLC que muitos subprodutos eram formados, o que pode ter contribuído para a diminuição do rendimento. Vale mencionar que os compostos **117e,f** foram sintetizados de acordo com o **Procedimento Geral C para as reações de Ugi**, pois as aminas utilizadas eram sólidas. O fato de ter sido utilizado o paraformaldeído (**42**) como oxo-componente originou peptóides sem centros estereogênicos.

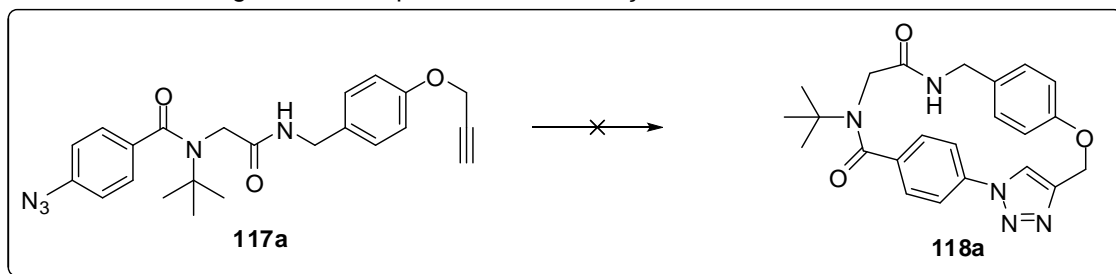
Com as condições de obtenção das moléculas **117**, foi iniciada a investigação das condições para a reação “click”, neste caso, de ciclização destes compostos, utilizando a molécula **117a** como molécula-teste. Inicialmente, empregou-se as condições de MO, irradiando uma mistura de **117a**, 2% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 10% de ascorbato de sódio em metanol a 40 °C durante 30 minutos. Após o consumo dos materiais de partida, apenas uma mistura complexa e intratável, sem o produto desejado, foi obtida. A partir daí, iniciamos uma intensa investigação das condições catalíticas e de solventes necessárias para a obtenção do produto cíclico triazólico.

A averiguação da não-obtenção do produto triazólico se baseou nos sinais de RMN de ^1H do bruto de reação. O anel triazólico é aromático, contendo 6 elétrons π (pela regra de Hückel, $2n + 2 = 6 \rightarrow n = 2$). São eles: os dois elétrons π da ligação $\text{C}=\text{C}$, os dois elétrons π da ligação $\text{N}=\text{N}$ (os pares não-ligantes destes átomos estão orientados para fora do anel, localizados nos orbitais sp^2 de cada átomo de N – daí a capacidade do anel triazólico em formar ligações de hidrogênio e suas propriedades básicas) e o par de elétrons não-ligantes do N ipso. Portanto, o hidrogênio anteriormente terminal do grupo alcino, que continua fazendo parte da molécula após a cicloadição, deveria, obrigatoriamente, cair em uma região de baixo campo no espectro de RMN de ^1H . Uma vez que o ambiente magnético e químico do qual ele faz parte passou por intensa mudança, o sinal (geralmente, um tripleto) localizado em ~ 2,5 ppm referente a este próton deveria desaparecer, com consequente aparecimento de um sinal na região de aromáticos. Para a maioria dos casos, este sinal é um simpleto, geralmente encontrado em regiões acima de 7,5 ppm, podendo ser observadas exceções.

Sendo assim, utilizamos este método para observar se o produto triazólico foi formado. Em um procedimento-modelo, o fim das reações foi monitorado por CCD, em seguida uma alíquota do resíduo bruto foi enviada

para análise de RMN. Observando-se o tripleto em ~ 2,5 ppm, e nenhum simpleto localizado na região de baixo campo, conclui-se que o material de partida sofreu algum tipo de degradação, formando produtos que não o macrociclo triazólico.

Tabela 7. Metodologias testadas para a macrociclicação da molécula **117a**.^a

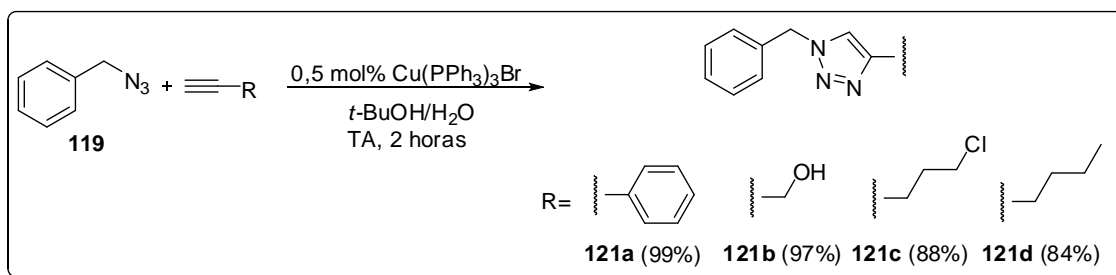


Fonte de cobre	Quantidade	Sistema de
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O:ascorbato de sódio	2%:20%	MeOH <u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u> DCM
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O:ascorbato de sódio	5%:20%	MeOH <u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u> DCM
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O:ascorbato de sódio	10%:20%	MeOH <u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u> DCM
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O:ascorbato de sódio	20%:30%	MeOH <u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u> DCM
CuSO ₄ .5H ₂ O:ascorbato de sódio	2%:20%	MeOH <u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u> DCM
CuSO ₄ .5H ₂ O:ascorbato de sódio	5%:20%	MeOH <u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u> DCM
CuSO ₄ .5H ₂ O:ascorbato de sódio	10%:20%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
CuSO ₄ .5H ₂ O:ascorbato de sódio	20%:30%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
CuBr ₂ :ascorbato de sódio	20%:30%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
CuI	5%	CH ₃ CN
CuI	10%	CH ₃ CN
CuSO ₄ :ascorbato de sódio	10%:20%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
CuSO ₄ :ascorbato de sódio	20%:30%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
Cu(PPh ₃) ₃ Br	0,5%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
Cu(PPh ₃) ₃ Br	5%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>
Cu(PPh ₃) ₃ Br	10%	<u>t-BuOH/H₂O (1:1)</u>

^aTodas as reações foram realizadas com 0,15 mmol do composto **117a**, 1 mL do solvente sob irradiação de micro-ondas durante 30 minutos a 100 °C.

Seguindo este procedimento, diversas fontes e quantidades catalíticas de cobre e diversos solventes foram testados no composto **117a**, porém, em nenhuma das metodologias abordadas foi obtido o produto de cicloadição esperado **118a** (Tabela 7).

Em uma última tentativa de ciclização, foi sintetizado o catalisador de cobre $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$, cujo estado de oxidação +1 do cobre é estável. O procedimento de Kintigh *et al.*⁶⁰ foi utilizado para sua síntese e prontamente aplicado nas reações “click”. Este catalisador funcionou muito bem em cicloadições intermoleculares realizadas por Díez-González e Lal,⁶¹ que sintetizaram diversos triazóis pela simples agitação das azidas e alcinos à temperatura ambiente, na presença de 0,5 mol% de $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ (Esquema 31). Entretanto, o mesmo efeito não foi observado quando o catalisador foi empregado nas condições descritas neste trabalho de Mestrado.



Esquema 31. Reações “click” realizadas com o catalisador $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$.⁶¹

É importante ressaltar que a macrociclização pretendida é bastante ousada e requer estados conformacionais possivelmente de alta energia. A presença de 2 anéis aromáticos no aduto de Ugi pode ter originado restrições espaciais desfavoráveis à macrociclização. Por outro lado, a irradiação de microondas poderia ser uma fonte energética para superar estas possíveis barreiras, o que foi uma surpresa o fato do produto esperado não ter sido obtido. Além disso, a obtenção do macroanel de 19 membros, por ter caráter intramolecular, pode ter sido inibida pela alta concentração do meio, pois todas as reações foram conduzidas com concentração 0,15 M do peptídeo **117a**.

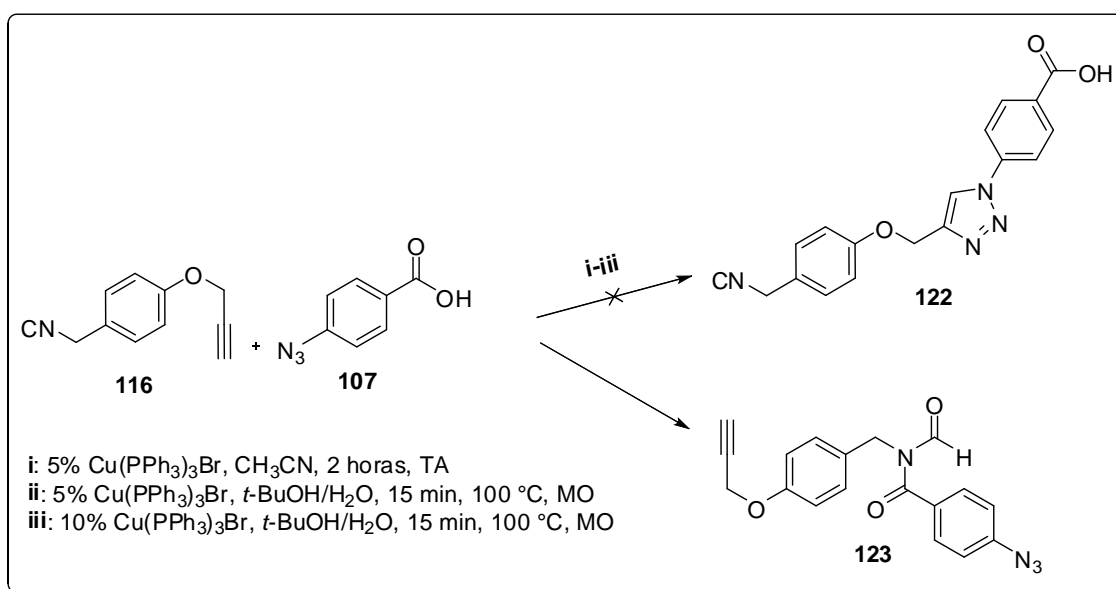
Tendo em vista todas estas dificuldades para a obtenção do macrociclo, a abordagem sintética foi modificada e iniciou-se o estudo de obtenção do isociano-ácido **122**. A idéia foi realizar a reação “click” antes da etapa

⁶⁰ Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791.

⁶¹ Lal, S.; Díez-González, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2367.

multicomponente. Uma vez obtido o composto **122**, poder-se-ia investigar uma U-4CR intramolecular adicionando-se os demais componentes da reação para, então, obter-se os compostos **118** (Esquema 32).

Utilizando o catalisador $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$, foram realizados alguns testes, tanto em condições à TA, quanto MO. No entanto, não foi possível obter a molécula desejada. Mesmo após variar as quantidades catalíticas e o solvente, não foi possível obter o isociano-ácido **122**. A análise de RMN de ^1H permitiu revelar que o isocianeto age como nucleófilo, atacando a carbonila do ácido, rearranjando para o possível produto **123**, uma formamida, segundo observado por Himo e Marcelli quando isocianetos e ácidos são submetidos à condições de microondas.⁶² É possível inferir que o triazol não foi formado, pois o tripleto do fragmento propargílico não desapareceu (detalhe na Figura 9) e, além disso, um sinal característico de H ligado à carbonila surgiu em 8,62 ppm (Figura 9).



Esquema 32. Proposta sintética falha para a obtenção do isociano-ácido **122**.

Uma vez que o produto de interesse não foi obtido, mais uma vez, a abordagem metodológica foi modificada e passou-se a explorar novos componentes ácidos nas investigações. Para isso, o ácido **125** foi sintetizado com bom rendimento após abertura do anidrido succínico (**124**) mediada por DMAP em diclorometano (Esquema 33).

⁶² Marcelli, T.; Himo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4751.

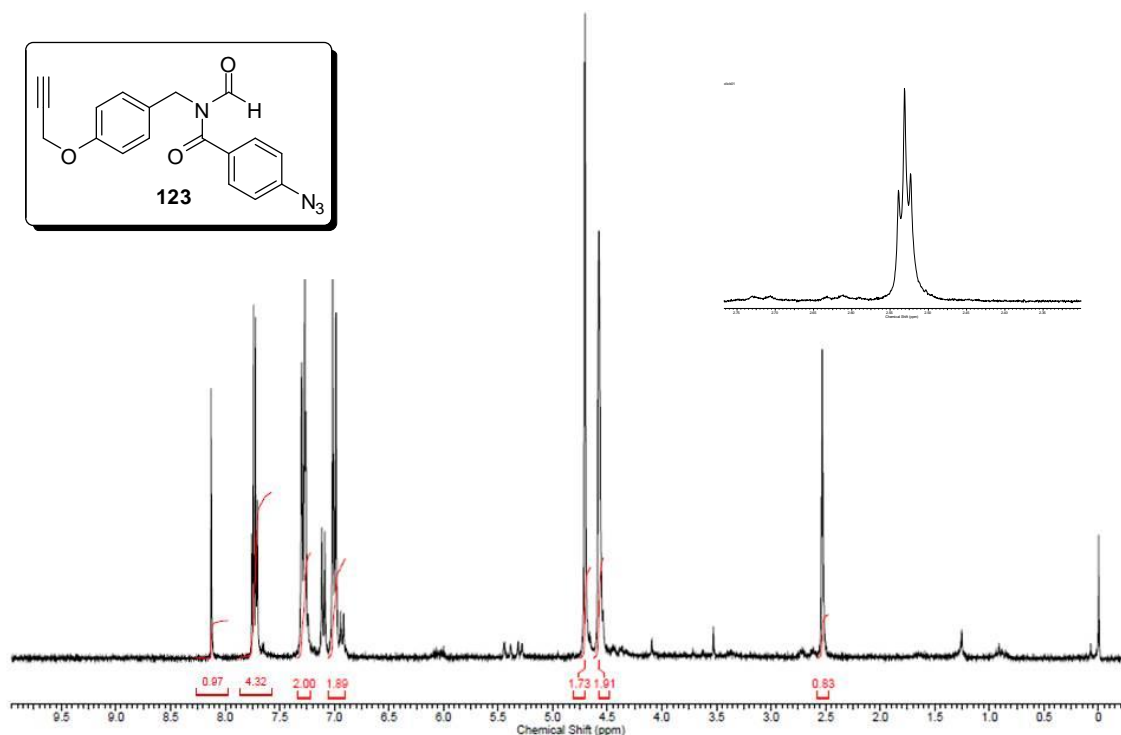
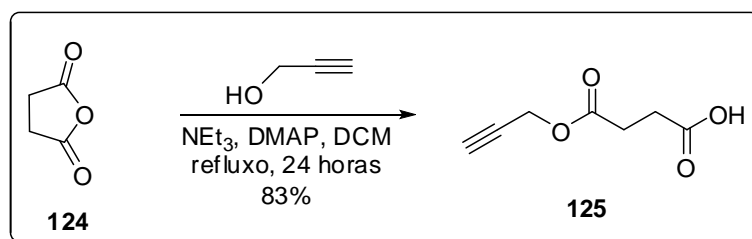
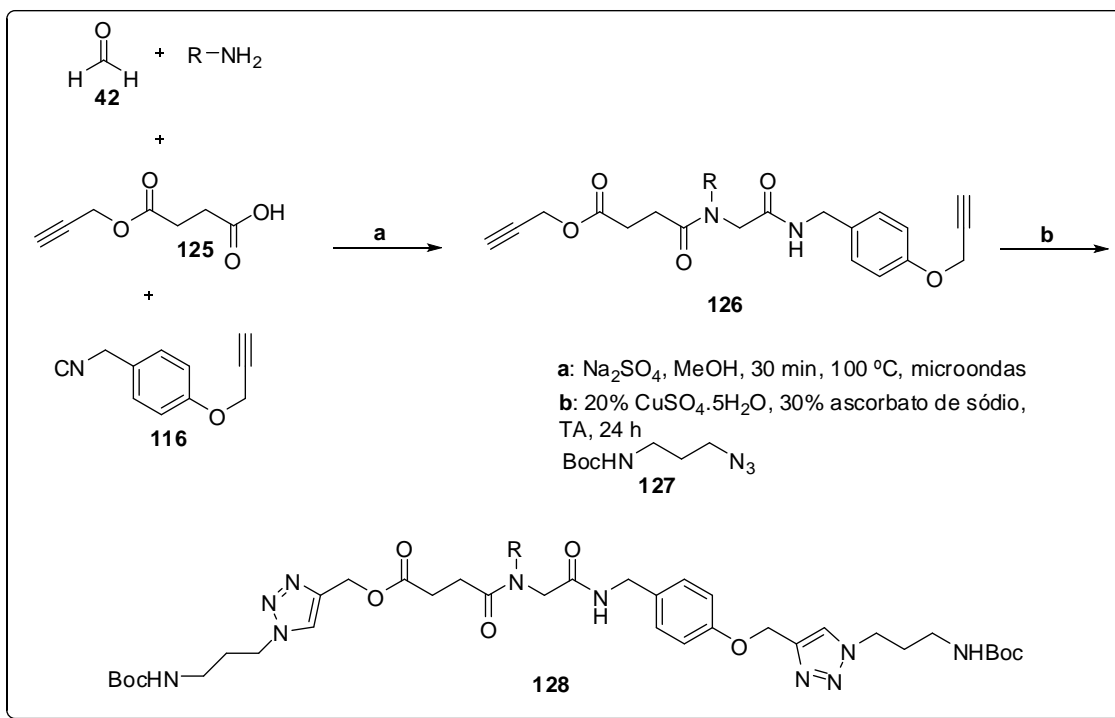


Figura 9. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) da provável formamida formada durante a tentativa de cicloadição “click” entre os compostos **107** e **117**. No detalhe, o tripleto intacto do isocianeto.

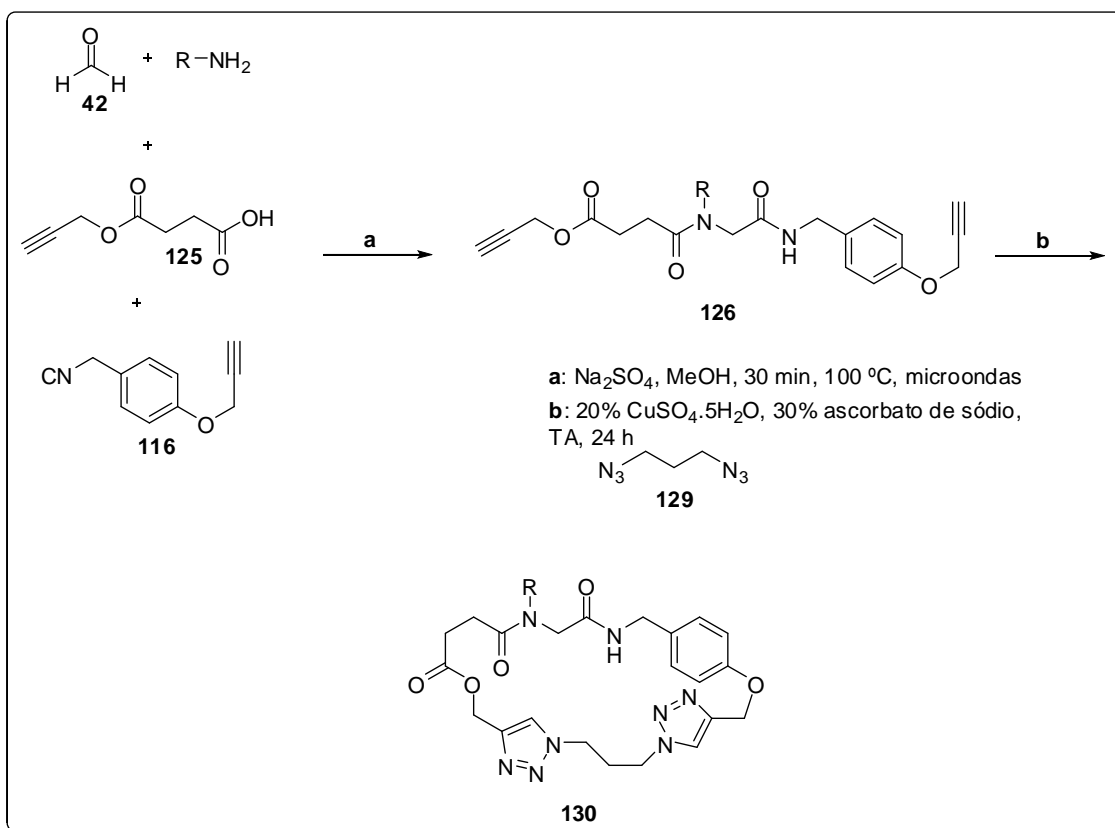


Esquema 33. Síntese do ácido **125**.

A idéia de utilizar o ácido **125** como ácido-componente nas reações de Ugi se justificou por duas propostas sintéticas que buscou-se explorar: a primeira foi a tentativa de obtenção de bis-triazóis lineares do tipo **128** após reação de cicloadição “click” dos produtos de Ugi **126** com 2 equivalentes da azida **127** (Esquema 34a); a segunda proposta foi a obtenção de macrociclos bis-triazólicos do tipo **130** após dupla cicloadição “click” dos produtos de Ugi **126** com a diazida **129** (Esquema 34b). Com estes objetivos, iniciou-se primeiramente a investigação de formação dos produtos de Ugi **126**.



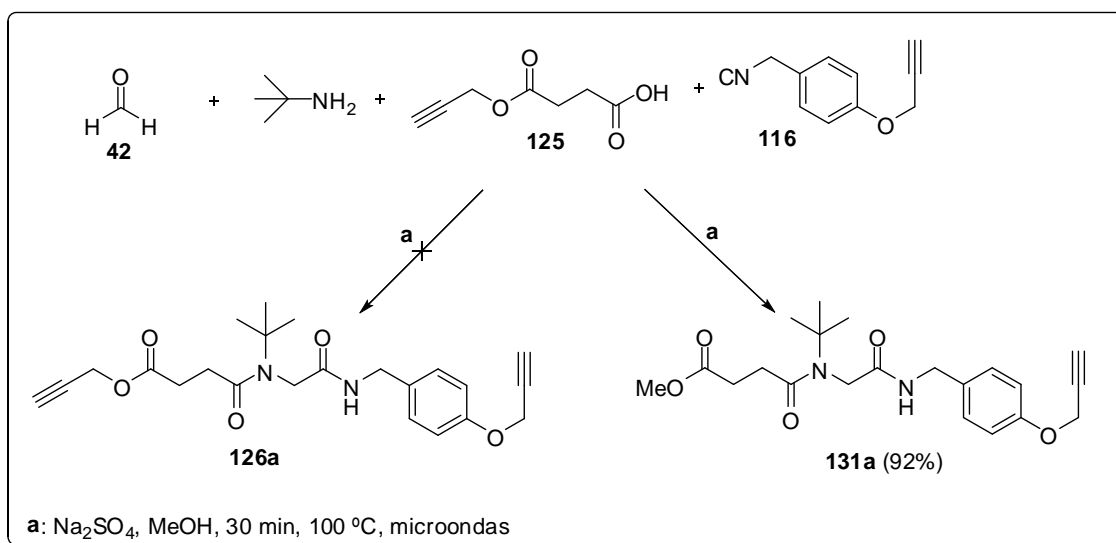
(a)



(b)

Esquema 34. Propostas sintéticas para obtenção dos bis-triazóis (a) lineares **126** e (b) cíclicos **130**.

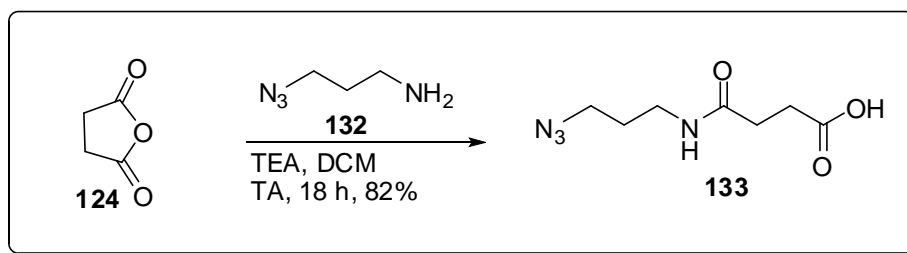
Utilizando a reação de formação do produto **126a** como reação-teste, iniciou-se a investigação de obtenção deste composto. As condições do **Procedimento Geral B para as reações de Ugi** foram aplicadas e o produto desejado não foi obtido, mas sim o produto de transesterificação **131a** (Esquema 35). Esta molécula inesperada foi elucidada por RMN de ^1H e de ^{13}C confirmando a reação não-prevista. Para provar que a reação inesperada de fato acontecia, as condições experimentais foram repetidas substituindo *tert*-butilamina por *n*-propilamina, sendo obtido novamente o produto de metanólise.



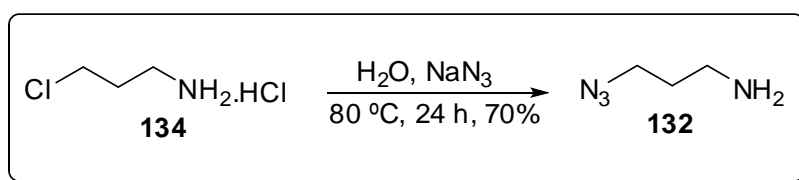
Esquema 35. Transesterificação não-prevista do aduto de Ugi **126a**.

A partir desta observação, foi adicionada a esta metodologia sintética a utilização do composto **133** como componente ácido, proporcionando assim um estudo concomitante de obtenção das moléculas **126** e **135**.

Esta abordagem adicional se justificou pelo fato de que o emprego do ácido **133** poderia originar adutos de Ugi conformacionalmente menos restringidos devido à maior presença de grupos metílicos, o que possivelmente favoreceria a posterior tentativa de macrociclicização via reação “click”. Além disso, este ácido proporciona a obtenção de mais uma ligação amídica que, além de ser mais estável por não sofrer a hidrólise em solventes alcoólicos que foi observada, aumenta o caráter peptídico das moléculas desenhadas. Neste ponto do trabalho, as ciclizações via reação “click” tornaram-se o alvo sintético.



(a)



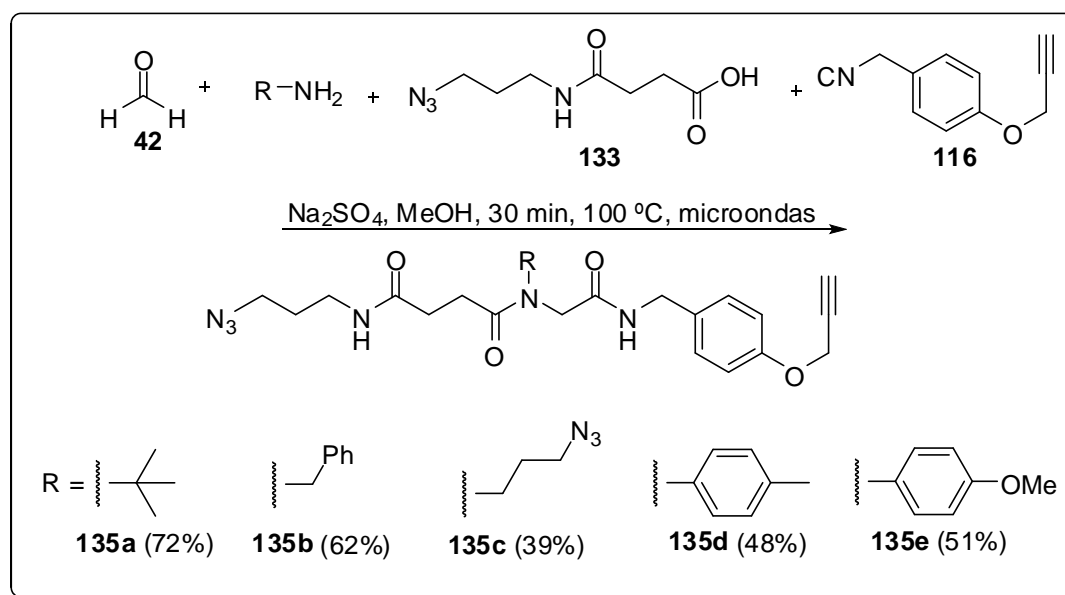
(b)

Esquema 36. Sínteses do (a) azido-ácido **133** e da (b) amino-azida **132**.

O composto **133** foi obtido segundo metodologia descrita por Kostikov e colaboradores⁶³ a partir da abertura do anidrido succínico (**124**) com a amino-azida **132** em DCM anidro por 18 horas à temperatura ambiente, em 82% de rendimento (Esquema 36a). O composto foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C e por IV e prontamente submetido às reações de Ugi. A amino-azida **132** necessária para abertura do anidrido succínico foi obtida através de substituição nucleofílica realizada em solução aquosa do cloridrato **134** e azida de sódio a 80 °C durante 24 horas, tendo-se obtido o produto **132** com 70% de rendimento, segundo pequena modificação do procedimento de Andrade *et. al.*²⁵ (Esquema 36b).

Aplicando as condições experimentais do **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, as moléculas **135a-e** foram sintetizadas utilizando como componente ácido o composto **133** (Esquema 37). Os rendimentos variaram de 48-72%, sendo os melhores obtidos para os variantes alifáticos. As estruturas dos produtos foram todas elucidadas por RMN de ¹H, de ¹³C e espectro de Infravermelho.

⁶³ Arumugam, S.; Chin, J.; Schirmacher, R.; Popik, V. V.; Kostikov, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6987.



Esquema 37. Adutos de Ugi obtidos utilizando-se o azido-ácido **133**.

Como exemplo, o espectro de ^1H do composto **135a** comprova que o mesmo foi obtido (Figura 10). Em 7,92 e 5,94 ppm, é possível notar os sinais referentes aos prótons N-H. De 7,23 a 6,70 ppm, encontram-se os prótons aromáticos. Em 4,56 ppm, tem-se o duplete ($J = 2,5$ Hz) referente aos prótons metilênicos do grupo propargil oriundo a partir de um 4J com o próton acetilênico terminal. Seguindo com a análise do espectro de RMN de ^1H , tem-se um duplete em 4,32 ppm ($J = 5,0$ Hz) referente ao acoplamento do metileno benzílico com o próton N-H. Em 3,88 ppm, nota-se um simpleto integrando para dois hidrogênios, que é o sinal referente ao metileno situado entre as duas ligações amídicas. De 3,26 a 3,08 ppm, têm-se os dois tripletos oriundos do fragmento amino que, para este composto, aparecem sobrepostos. De 2,54 a 2,28 ppm, aparecem sinais com comportamento de 2^a ordem referentes aos 4 prótons α restantes, juntamente com o tripleto do próton do alcino terminal. A seguir, é possível observar o quinteto em 1,61 ppm referente ao metileno β -azida e, finalmente, o simpleto integrando para 9 hidrogênios, referente à *t*-butila.

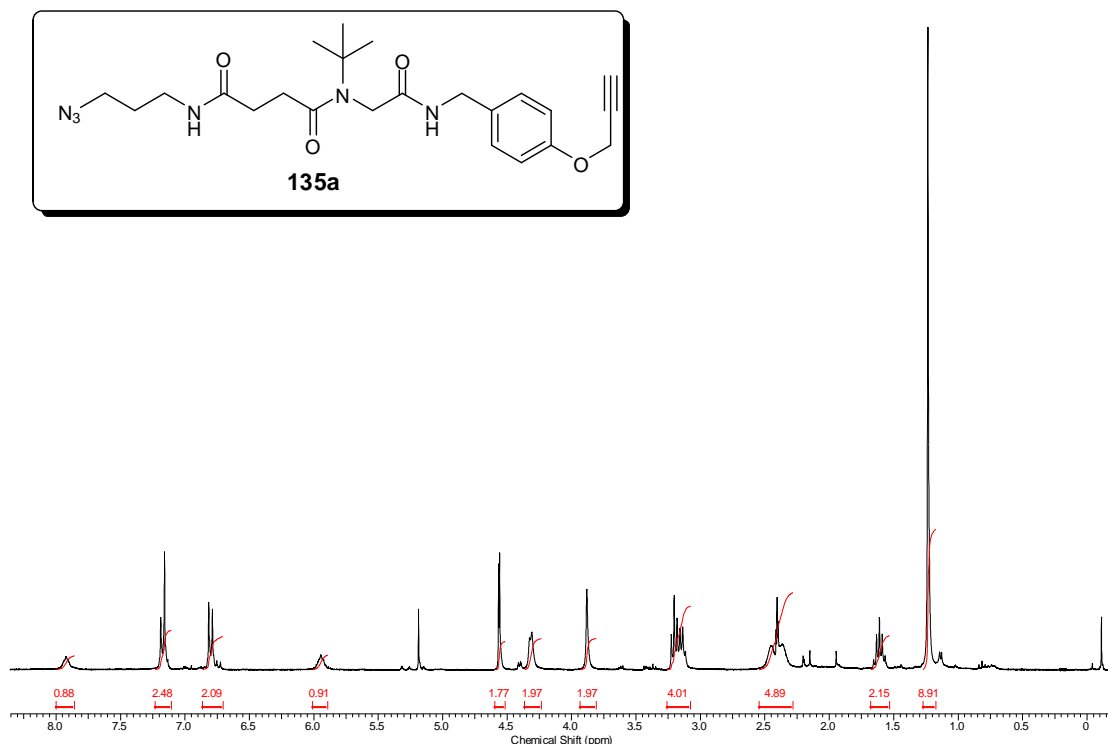


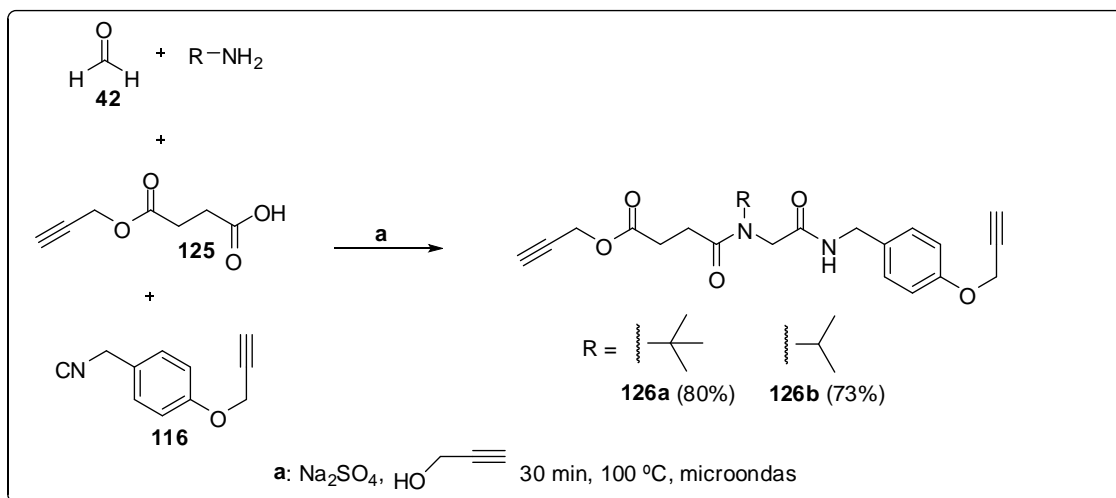
Figura 10. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **135a**.

Além da análise dos espectros de ressonância magnética nuclear, o espectro de Infravermelho fornece uma informação adicional, que é o sinal em 2099 cm^{-1} referente ao grupo azida, o que elucida por completo a estrutura do composto em questão. Análise similar foi aplicada para elucidação das demais moléculas.

Voltando às investigações de obtenção dos bis-triazóis, foi comprovado que os compostos **126** poderiam ser obtidos quando se repetiu o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando-se álcool propargílico ao invés de metanol como solvente (Esquema 38). Empregando-se estas condições, as moléculas **126a** e **126b** foram obtidas com bons rendimentos.

Analisando-se o espectro de RMN de ^1H do composto **126a** (Figura 11), podemos constatar que o produto foi formado. Os sinais diagnósticos de sua formação são os dois dupletos em 4,59 ppm ($J = 2,3\text{ Hz}$) e em 4,68 ppm ($J = 2,6\text{ Hz}$) referentes aos prótons metilênicos dos dois grupos propargila e os dois tripletos ^4J em 2,47 ppm ($J = 2,3\text{ Hz}$) e 2,52 ppm ($J = 2,6\text{ Hz}$), referentes aos prótons acetilênicos terminais. Este último, aparece na mesma região em que

aparecem os sinais de 2ª ordem de dois dos 4 prótons α-carbonilas do composto.



Esquema 38. Adutos de Ugi obtidos utilizando-se o azido-ácido **125** para originar os compostos diacetilênicos **126**.

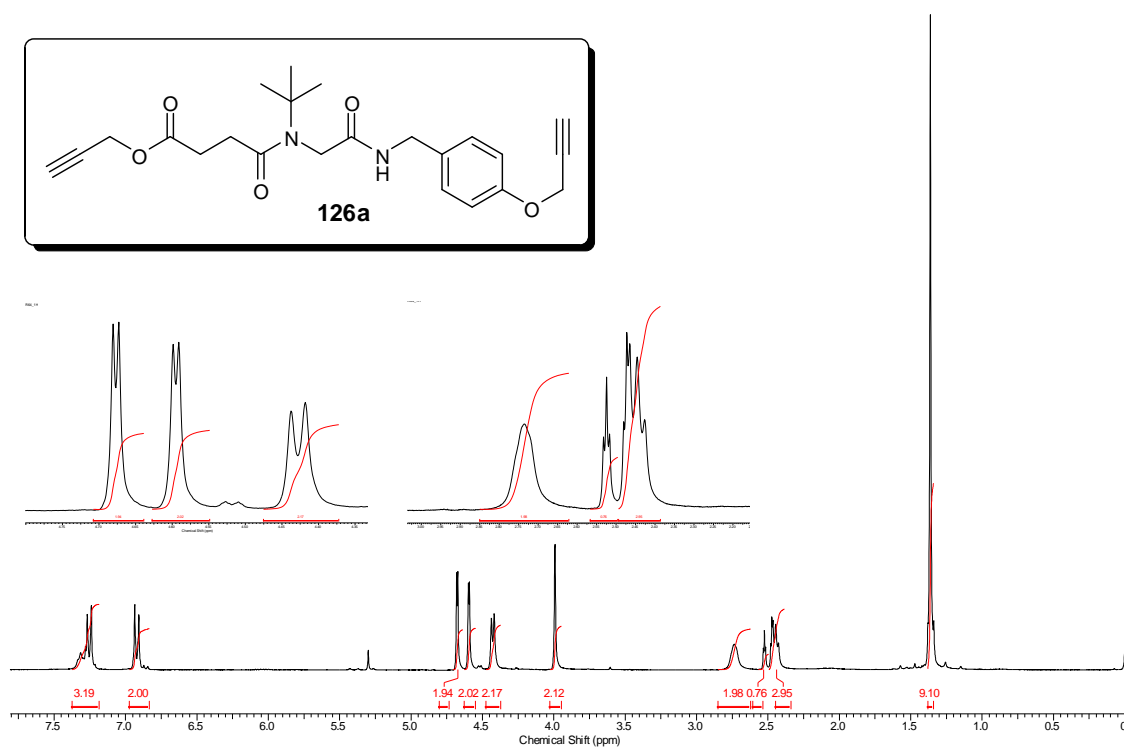
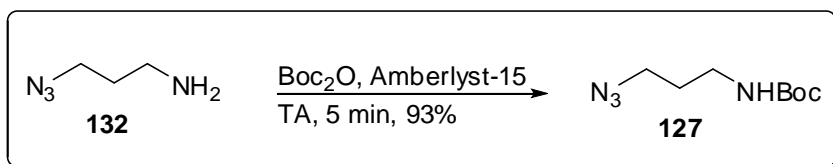


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **126a**.

Utilizando o composto **126a**, iniciou-se o estudo de obtenção dos bis-triazóis **128**. No entanto, antes de submeter o aduto diacetilênico teste **126a** à

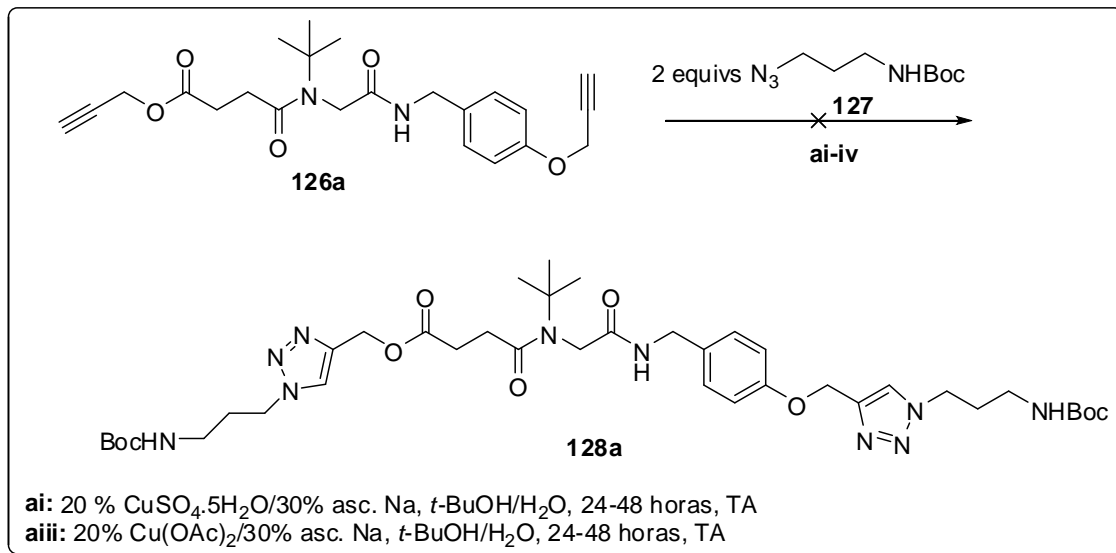
cicloadição “click”, foi necessário proteger a amina **132**, uma vez que a amina livre poderia interferir na reação, alterando o estado de oxidação do cobre.⁶⁴

O componente azido **127** foi obtido segundo procedimento de Pal e colaboradores.⁶⁵ Após a proteção da amina **132** com *tert*-butil-dicarbonato, utilizando-se a resina de troca iônica Amberlyst-15 como catalisador, o produto **127** foi obtido com excelente rendimento após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 39).



Esquema 39. Boc-proteção da azido-amina **132**.

Em seguida, 2 equivalentes da azida protegida **127** foram submetidas à cicloadição com o composto **126a** sob condições de temperatura ambiente (Esquema 40). Após 24 horas de reação, e utilizando-se 20 mol% da fonte de íons de cobre(I) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ + ascorbato de sódio), apenas material de partida foi isolado.



Esquema 40. Metodologia falha na obtenção do bis-triazol **135a**.

Na Figura 12, é possível notar os tripletos inalterados da molécula **126a**, indicando que após 24 horas de reação não foi possível obter o produto esperado quando se utilizou sulfato de cobre pentahidratado como catalisador.

⁶⁴ Kuang, G-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540.

⁶⁵ Kumar, K. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6244.

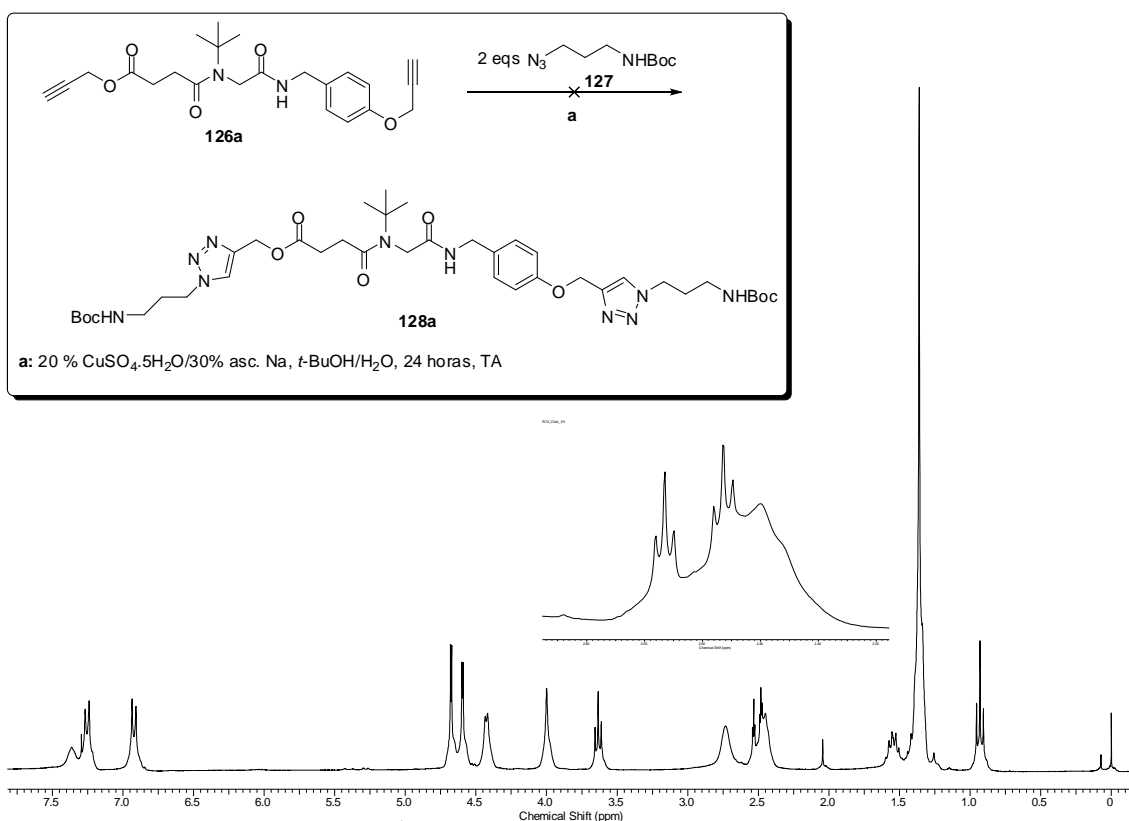


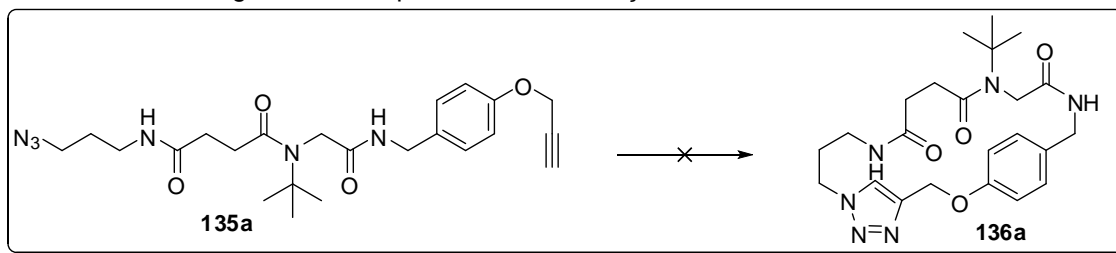
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação “click” entre **126a** e 2 eqs de **136**. No detalhe os triplets inalterados da molécula **126a**.

Aumentando-se o tempo reacional para 48 horas, novamente, apenas material de partida foi obtido. A fonte de cobre foi variada e, mantendo-se os tempos reacionais já estudados, apenas uma mistura complexa e intratável foi obtida em todos os casos analisados. Estes resultados desencorajaram o estudo de novas condições para obtenção dos bis-triazóis **128**, portanto, esforços foram concentrados em busca da ciclização das moléculas **135**.

As moléculas **135** foram desenhadas de tal maneira que em suas extremidades encontram-se os grupos alcino e azida. Desta forma, foi explorada a macrociclização destes peptídeos através de uma reação “click”.

Neste novo estudo, atenção foi dada para o fato de que macrociclizações envolvendo anéis com mais de 12 membros necessitam ser otimizadas de tal maneira que não ocorra polimerização como reação paralela. Pensando nisso, cicloadição utilizando o método da alta diluição foi investigada (Tabela 8).

Tabela 8. Metodologias testadas para a macrociclicização da molécula **135a**.



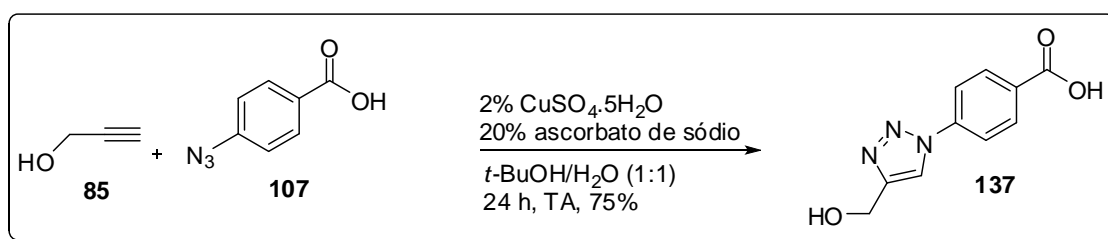
[141a] (mol L ⁻¹)	Fonte de cobre	Tempo (horas)	Solvente
0,05	Cu(OAc) ₂ (5%):ascorbato de sódio (20%)	24	MeOH CH ₃ CN
0,05	Cu(OAc) ₂ (5%):ascorbato de sódio (20%)	48	MeOH CH ₃ CN
0,05	Cu(OAc) ₂ (5%):ascorbato de sódio (20%)	72	MeOH CH ₃ CN
0,05	Cu(PPh ₃) ₃ Br (5%)	24	CH ₃ CN
8 x 10 ⁻⁴	Cu(OAc) ₂ (2%):ascorbato de sódio (20%)	24	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (3:1)
8 x 10 ⁻⁴	Cu(OAc) ₂ (10%):ascorbato de sódio (20%)	48	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (3:1)
8 x 10 ⁻⁴	Cu(OAc) ₂ (20%):ascorbato de sódio (30%)	48	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (3:1)

Utilizando o composto **135a** como molécula-teste, iniciou-se a macrociclicização catalisada por íons de Cu⁺¹. Desta vez, o aquecimento assistido por irradiação de micro-ondas não foi utilizado, por achar que o efeito não estava sendo benéfico para as reações. As reações foram realizadas à temperatura ambiente, sob condições de alta diluição. Para isso, foram preparadas soluções 0,05 M do composto **135a** em CH₃CN e em MeOH que, por sua vez, foram submetidas à agitação por diversos períodos de tempo (Tabela 8). Em todas as tentativas apenas material de partida foi isolado, mostrando que não foi possível realizar a cicloadição.

Também foi preparada solução 8.10⁻⁴ M do composto **135a** em uma mistura de *t*-butanol/água (3:1), segundo procedimento realizado por Sureshbabu e colaboradores.⁵⁶ Na primeira tentativa de obtenção do macrociclo **136a** utilizou-se 2% da fonte de íons de Cu⁺² e 20% do redutor *in-situ* (ascorbato de sódio) (Tabela 8). A finalização da reação (adição de HCl 10%) foi feita após 24 horas de reação e, após extração com acetato de etila, foram recuperados 64% do material de partida. Em uma nova tentativa a

quantidade catalítica foi aumentada para 10% e o tempo reacional para 48 horas, observando-se ainda a não-formação do produto macrocíclico. Numa última tentativa, a quantidade catalítica foi elevada ao seu máximo (20%) e o tempo reacional de 48 horas foi mantido, no entanto sem fornecer o produto desejado. Neste ponto, verificou-se não ser possível realizar a reação “click” após a etapa Ugi.

Uma vez observado que quando as reações “click” eram conduzidas após a etapa multicomponente os produtos esperados não eram obtidos, optou-se por realizá-las previamente, nos materiais de partida. Sendo assim, a metodologia 2% CuSO₄·5H₂O/20% ascorbato de sódio foi aplicada em uma mistura do ácido **107** com álcool propargílico (**85**) em *t*-BuOH/H₂O (1:1) e, após 24 horas de agitação à TA, o ácido triazólico **137** foi obtido em 75% de rendimento (Esquema 41).

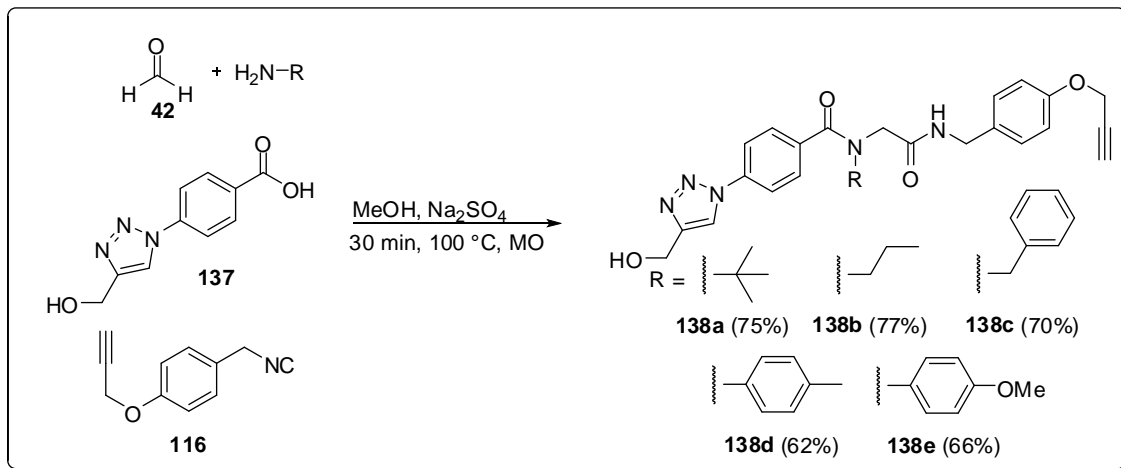


Esquema 41. Reação “click” na síntese do triazol-ácido **137**.

Logo em seguida, o ácido **137** foi submetido à U-4CR sob as condições de MO do **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, juntamente com paraformaldeído, *t*-butilamina e o isocianeto **116**. O peptídeo triazólico **138a** foi isolado com 75% de rendimento (Esquema 42) e posteriormente submetido a uma nova cicloadição com o ácido **107** para formar o bis-triazol **139a** em 50% de rendimento (Esquema 43). Então, a mesma metodologia foi repetida para a obtenção de mais três peptídeos bis-triazólicos hidróxi-ácidos do tipo **139**.

Para exemplificar a obtenção dos peptídeos triazólicos **138**, tem-se na Figura 13 o espectro de RMN de ¹H do composto **138a**. Pela análise do espectro, pode-se inferir que a molécula foi obtida. O sinal característico do composto triazólico é, sem dúvidas, o simpleto integrando para 1 hidrogênio na região de aromáticos. É o sinal que se refere ao próton contido no anel 1,2,3-triazólico. Para a molécula em questão, este sinal se localiza em 8,44 ppm. Os outros sinais diagnósticos são os oito prótons aromáticos, localizados em dois

conjuntos que vão de 7,86 a 7,50 ppm e 7,17 até 6,81 ppm, os sinais metilênicos em 4,76 ppm (m, 2H), 4,68 ppm (d, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 4,24 ppm (s, 2 H) e 4,01 ppm (s, 2 H). O tripleto do próton acetilênico terminal em 2,89 ppm ($J = 2,5$ Hz) e o simpleto da *t*-butila em 1,55 ppm.



Esquema 42. U-4CR na síntese dos peptídeos triazólicos **138**.

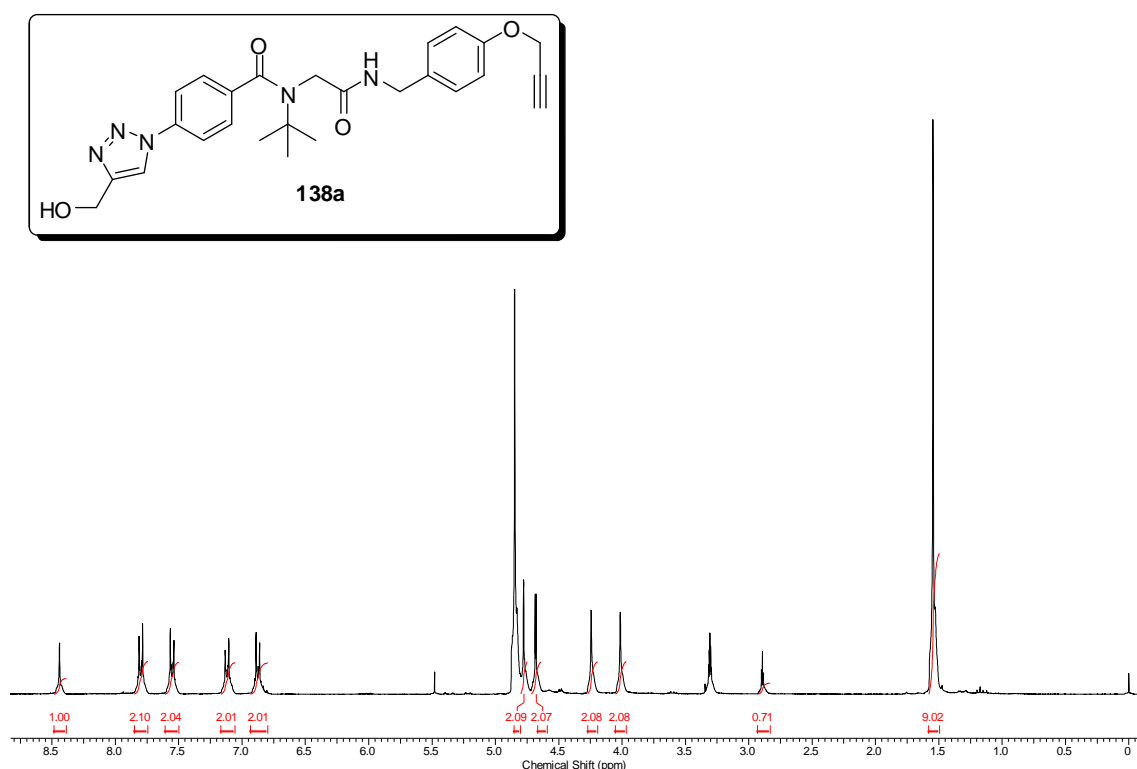
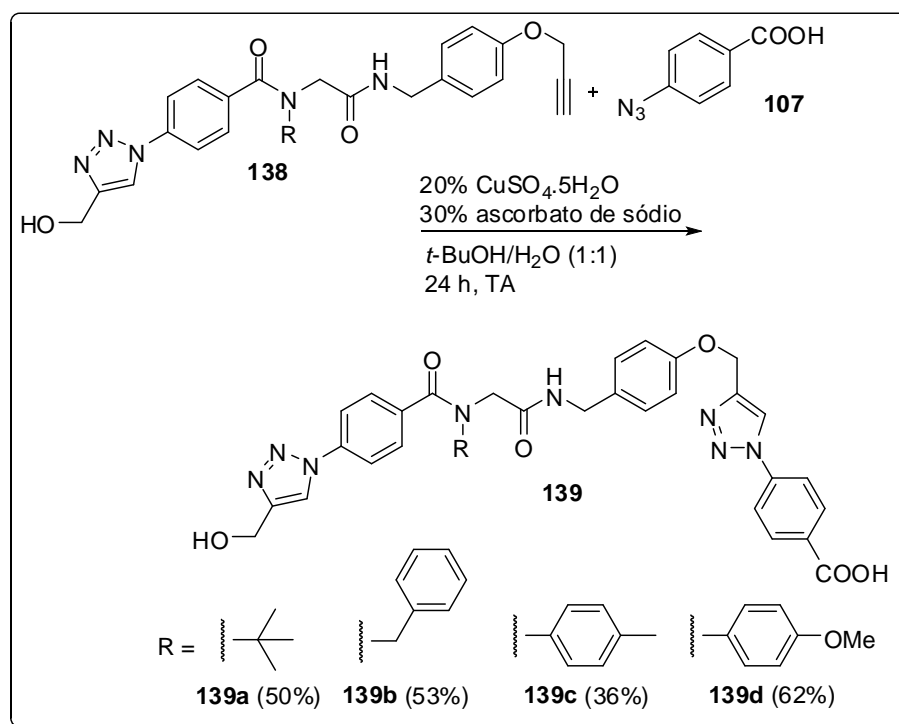


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, MeOD) do composto **138a**.



Esquema 43. Rea\u00e7\u00e3o “click” na obten\u00e7\u00e3o dos pept\u00f3ides bis-triaz\u00f3licos **139**.

Para exemplificar a obten\u00e7\u00e3o de um dos pept\u00f3ides bis-triaz\u00f3licos, temos na Figura 14 o espectro de RMN de ^1H da mol\u00e9cula **139c**. Os sinais de maior destaque da mol\u00e9cula s\u00e3o os simpletos triaz\u00f3licos localizados em 9,07 e 8,66 ppm. Al\u00e9m destes sinais, \u00e9 poss\u00edvel notar v\u00e1rios multipletos de 8,03 a 7,09 ppm, referentes aos pr\u00f3tons arom\u00e1ticos. \u00c9 poss\u00edvel observar ainda, como simpletos, todos os sinais metil\u00eanicos, que est\u00e3o em 5,24, 4,59, 4,48 e 4,27 ppm. Por \u00faltimo, tem-se o simpleto em 2,22 ppm integrando para 3 hidrog\u00eanios, que se refere \u00e0 metila do grupo tolu\u00edla.

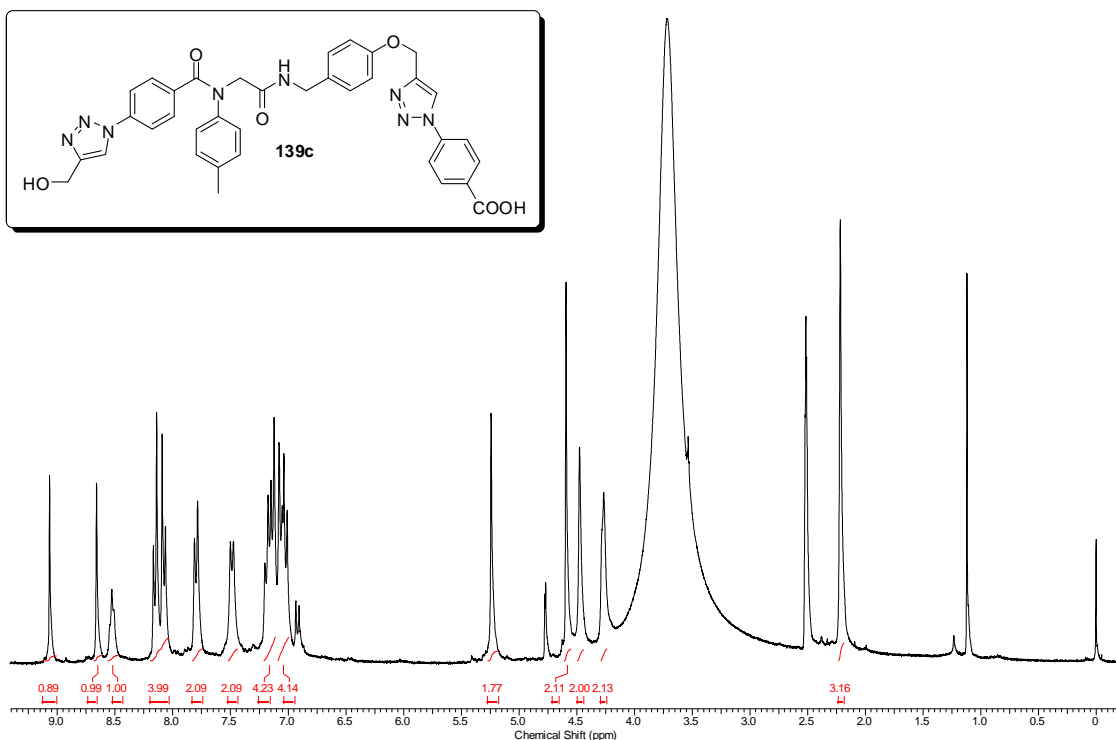
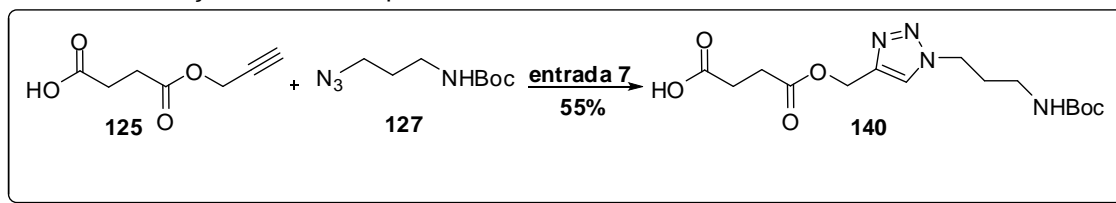


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do peptídeo bis-triazólico **139c**.

Paralelamente às sínteses dos bis-triazóis **139**, deu-se continuidade na síntese de peptídeos lineares triazólicos em busca de uma macrociclicação. Para isso, uma reação “click” foi realizada para sintetizar o composto **140**. Após intensa investigação sobre qual forma do cobre era útil na reação (Tabela 9), percebeu-se que quando se utilizou 20% Cu(OAc)₂.H₂O/30% de ascorbato de sódio como sistema catalítico em uma mistura 1:1 de *t*-BuOH/H₂O, foi possível isolar o ácido triazólico **140** com 55% de rendimento após purificação em coluna.

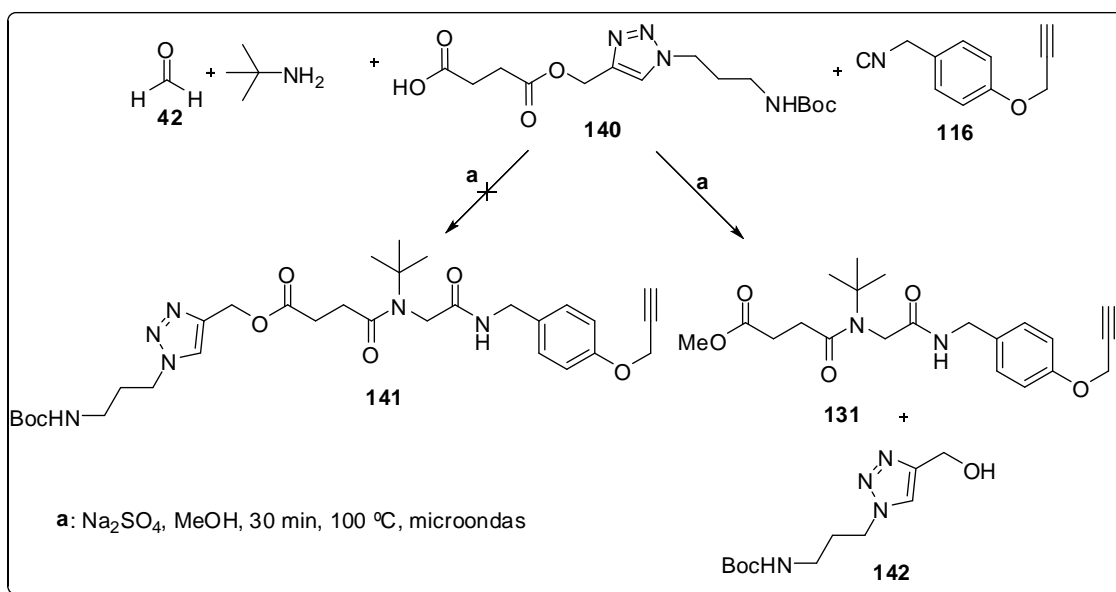
Este ácido foi posteriormente submetido à reação multicomponente sob condições de MO em metanol, entretanto, o produto de acoplamento esperado **141** não foi obtido, mas sim o produto de metanólise, segundo já havia sido observado anteriormente, e de onde pôde-se isolar o composto **131a** e o triazol-álcool **142** (Esquema 44).

Tabela 9. Condições estudadas para a síntese do triazol-ácido **140**.



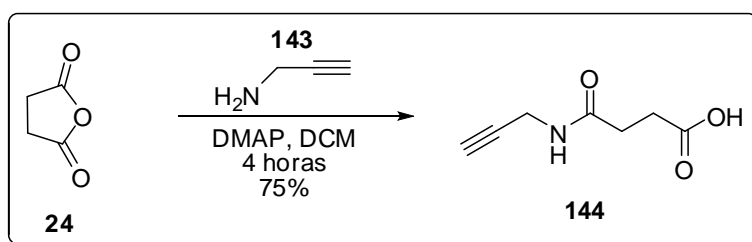
Entrada	Fonte de cobre	Tempo (horas)	Solvente
1	CuSO ₄ .5H ₂ O (20%):Asc. Na (30%)	24	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)
2	CuSO ₄ .5H ₂ O (20%):Asc. Na (30%)	48	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)
3	CuSO ₄ .5H ₂ O (20%):Asc. Na (30%)	72	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)
4	CuSO ₄ anidro	24	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)
5	Cu(OAc) ₂ (2%):ascorbato de sódio (20%)	24	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)
6	Cu(OAc) ₂ (10%):ascorbato de sódio (20%)	48	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)
7	Cu(OAc) ₂ (20%):ascorbato de sódio (30%)	48	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)

De posse de todas estas observações, pôde-se concluir que a síntese dos compostos triazólicos que envolvem um fragmento éster como substituinte deve ser realizada em solventes não-alcoólicos. Estudos recentes conduzidos em nosso grupo de pesquisa têm mostrado que o CH₂Cl₂ pode ser uma boa opção para contornar este entrave. No entanto, não houve tempo hábil para a condução das reações neste solvente.

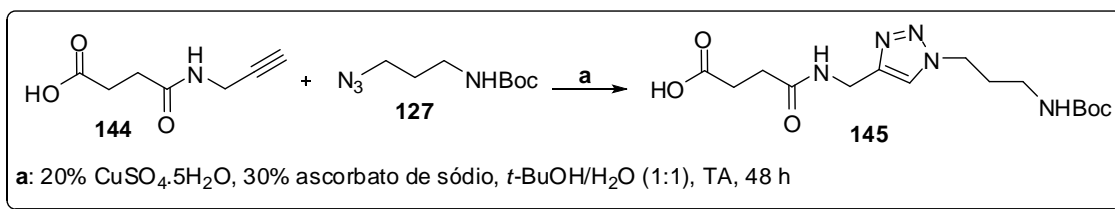


Esquema 44. Nova transesterificação não-prevista.

Nesse ponto, o estudo de obtenção de moléculas semelhantes aos compostos **135** se tornou mais atrativa. Pensando nisso, iniciou-se para uma última proposta sintética, em que o ácido **132** foi substituído pelo ácido **144**. Este foi sintetizado a partir da abertura do anidrido succínico (**124**) com propargilamina (**143**) mediada por DMAP em CH₂Cl₂ com bom rendimento (Esquema 45).



Esquema 45. Síntese do ácido **144**.



Esquema 46. Proposta sintética para a síntese do ácido triazólico **145**.

O objetivo com estas reações foi seguir a proposta sintética descrita no Esquema 46 para obtenção do triazol-ácido **145** e prosseguir com as investigações de obtenção dos macrociclos triazólicos. No entanto, este objetivo não se cumpriu.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Isocianetos aromáticos com grupos *orto*-localizados não foram bons substratos para as reações multicomponentes de Ugi. Sendo assim, é de interesse que estudos teóricos sejam feitos a fim de verificar quais os efeitos, estéricos ou eletrônicos, são preponderantes para a não-reatividade-observada. No entanto, quando se utilizou um isocianeto alifático e funcionalizado com o fragmento alcino, foi possível sintetizar diversos peptóides, que serviram como adutos para a investigação das condições de reação “click”.

O objetivo inicial deste trabalho não foi completamente alcançado, uma vez que prevíamos desenvolver uma metodologia sintética que pudesse originar peptóides triazólicos sob irradiação de micro-ondas. Após intensa investigação, verificou-se não ser possível, também por que não se conseguiu estabelecer as condições reacionais da etapa “click”.

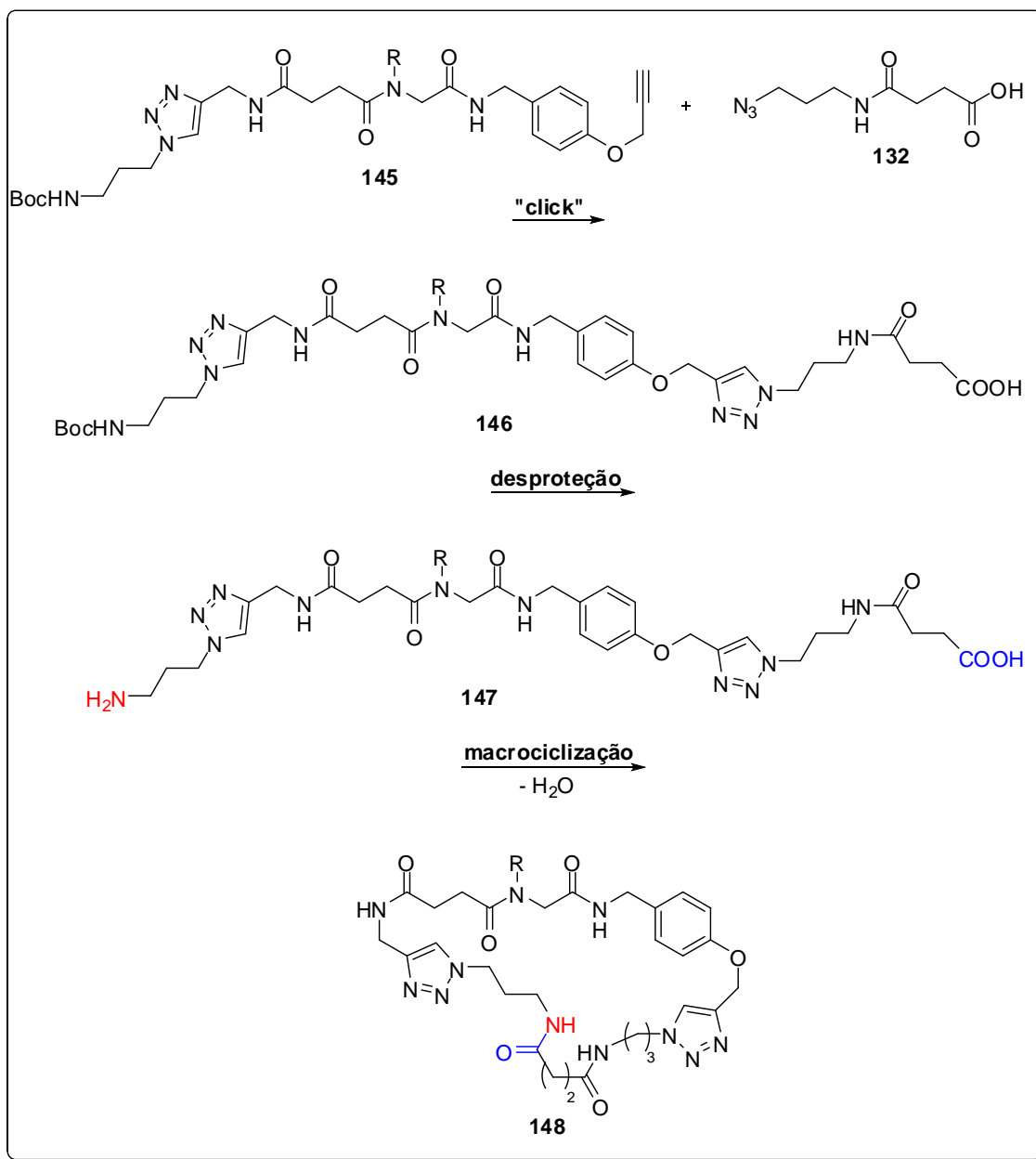
Uma vez que a irradiação de micro-ondas não foi benéfica quando se tentou obter compostos triazólicos, condições de temperatura ambiente foram empregadas. Nestas condições, quatro bis-triazóis foram sintetizados através de sequência “click” – U-4CR – “click”, sendo apenas a etapa multicomponente assistida por microondas.

Componentes ácidos funcionalizados com o anel triazólico sofreram fácil transesterificação no fragmento éster quando submetidos à U-4CR em metanol. Portanto, é de interesse que ligações amídicas o substituam.

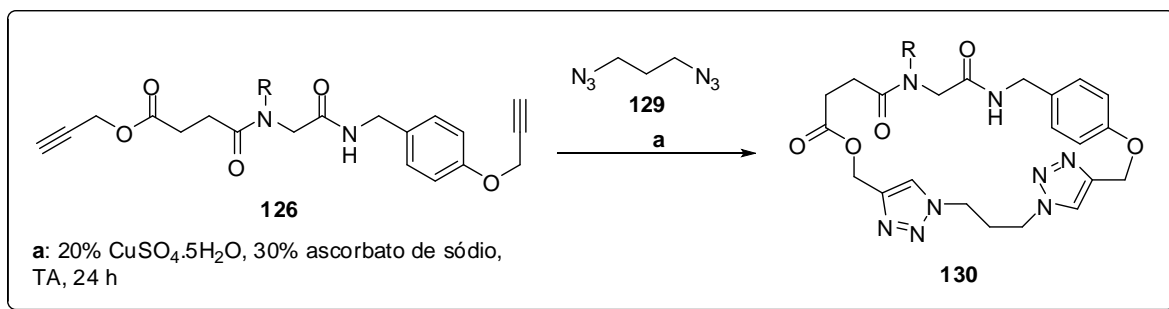
O trabalho que foi realizado tem grande potencial para originar macrociclos de interesse biológico. Sendo assim, tem-se como perspectivas a continuidade do mesmo. Sugere-se que seja estudada a obtenção dos compostos **148** segundo a proposta exibida no Esquema 47. A obtenção dos bis-triazóis pentapeptídicos macrocíclicos de 35 membros é de interesse, uma vez que eles possuem potencial ação farmacológica. Além disso, existem perspectivas de que sejam desenvolvidas metodologias sintéticas para obtenção dos compostos **130** (Esquema 48).

Outra perspectiva é tentar ciclizar as moléculas **135** utilizando o CuOAc como catalisador. Em recentes observações do nosso grupo de pesquisa, este

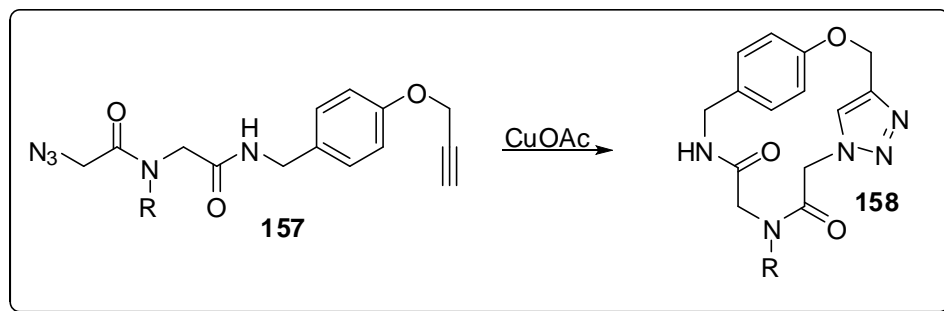
catalisador foi capaz de ciclizar moléculas bem semelhantes daquelas estudadas neste trabalho, como as moléculas do tipo **157** (Esquema 49).



Esquema 47. Proposta sintética para a síntese dos bis-triazóis pentapeptídicos macrocíclicos de 35 membros **148**.



Esquema 48. Proposta sintética para a síntese dos bis-triazóis dipeptídicos macrocíclicos **130**.



Esquema 49. Acetato de Cobre (I) na ciclização das moléculas **157**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Todos os solventes utilizados (diclorometano, hexano, acetato de etila, tetrahidrofurano) foram destilados antes do uso e, quando necessário, foram secos conforme técnicas usuais.⁶⁶ Os reagentes líquidos como cloreto de acetila, propargilamina, butilamina e isopropilamina foram utilizados sem nenhum prévio tratamento.

Todos os reagentes sólidos, como benzoxazol, *t*-butil-dicarbonato, *p*-bromo-anilina, *p*-toluidina, paraformaldeído e ácido *p*-amino benzóico foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados sem tratamento prévio.

As reações foram realizadas em condições ambiente de temperatura e pressão, exceto quando mencionados no texto. Todas as fases orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro adquirido da Sigma-Aldrich, e os solventes removidos em evaporador rotatório conectado em linha de vácuo.

As temperaturas necessárias para as sínteses dos isocianetos em condições criogênicas foram atingidas utilizando-se banho de nitrogênio líquido e acetona.

5.2 Métodos de Purificação dos produtos

O acompanhamento de todas as reações foi realizado por cromatografia em camada delgada, utilizando-se placas de cromatofolhas de alumínio de 0,2 mm de espessura revestidas com sílica-gel e impregnadas com indicador fluorescente 250 nm da Fluka Analytical. Após eluição das amostras, as placas foram reveladas em solução alcoólica 10% de ácido fosfomolibídico.

Os resíduos brutos foram purificados através de cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), na qual a fase estacionária utilizada foi sílica-gel 60 (60-200 mesh) e a fase móvel foi um sistema de solventes denotado para cada composto.

⁶⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3^a ed. Pergamon Press, New York, 1998.

5.3 Métodos Analíticos

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Hoover Thomas, sem correção. Os espectros de Infravermelho foram obtidos em um aparelho Varian, utilizando-se pastilhas de KBr, com as frequências sendo expressas em números de onda (cm^{-1}).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de Carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram adquiridos em um aparelho Varian Mercury Plus 7,05 T. As multiplicidades das absorções de ^1H foram indicadas seguindo a nomenclatura padrão definida segundo a convenção: simpleto (s), simpleto largo (sl), dubleto (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (quint) e multipletto (m). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas foram dissolvidas em 0,5 mL dos seguintes solventes deuterados, quando denotados: clorofórmio deuterado (CDCl_3), metanol deuterado (MeOD-d_4) e dimetil-sulfóxido deuterado (DMSO-d_6).

Para os espectros de RMN de ^1H , foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano (TMS, 0,00 ppm), e os dados espectroscópicos estão organizados segundo a convenção AUREMN: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hertz, número de hidrogênios integráveis).

5.4 Procedimentos Gerais

Procedimento geral para a síntese dos isocianetos aromáticos sob condições criogênicas

Um balão de fundo redondo de 50 mL equipado com agitador magnético e contendo benzoxazol **104** (0,90 g, 7,56 mmol) em THF anidro (18 mL) foi resfriado até $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos antes da adição de *n*-BuLi (Solução 2,5 M em hexano, 3,18 mL, 7,94 mmol). A mistura foi agitada nesta temperatura durante uma hora e meia. Em seguida, o eletrófilo (7,94 mmol) foi adicionado

gota-a-gota e deixou-se a solução ser aquecida até a temperatura ambiente e ser agitada por mais 2 horas. A mistura reacional foi colocada em uma mistura de éter dietílico (100 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 50 mL), seca, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de hexano → 5% EtOAc/Hexano).

Procedimento Geral A para as reações de Ugi

Um tubo de micro-ondas de 10 mL selado contendo paraformaldeído (2 equivalentes), amina (2 equivalentes), 5-10 mg de Na₂SO₄, ácido (1 equivalente) e isocianeto (1 equivalente) foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent) e irradiado durante 10-60 minutos sob agitação magnética alta a 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). As reações foram monitoradas por TLC e, após terminadas, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (30% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano) para fornecer o respectivo peptídeo.

Procedimento Geral B para as reações de Ugi

A um tubo de micro-ondas de 10 mL selado foram adicionados, nesta ordem, paraformaldeído (2 equivalentes), amina (2 equivalentes), 5-10 mg de Na₂SO₄, 1 mL de metanol, ácido (1 equivalente) e isocianeto (1 equivalente). A seguir, o tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent) e irradiado durante 30 minutos sob agitação magnética alta a 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Após esse tempo, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica para fornecer o respectivo peptídeo (a fase móvel está descrita para cada composto).

Procedimento Geral C para as reações de Ugi

A um tubo de micro-ondas de 10 mL selado foram adicionados paraformaldeído (2 equivalentes), amina (2 equivalentes), 5-10 mg de Na₂SO₄ e 1 mL de metanol. A mistura foi agitada durante 60 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados ao tubo o ácido (1 equivalente) e o isocianeto (1 equivalente). A seguir, o tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent) e irradiado durante 30 minutos sob agitação magnética alta a 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Após esse tempo, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica para fornecer o respectivo peptóide (a fase móvel está descrita para cada composto).

Procedimento geral para as tentativas de ciclização do composto 117a

Um tubo de micro-ondas de 10 mL selado, contendo o aduto **117a** (63,0 mg, 0,15 mmol) em 1 mL de solvente, 2-20% do catalisador de cobre e 10-30% do redutor *in situ* (ver Tabela 7), foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent) e irradiado durante 30 minutos sob agitação magnética alta a 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). As reações foram monitoradas por TLC e, após terminadas, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

Procedimento geral para ciclização sob condições de alta-diluição

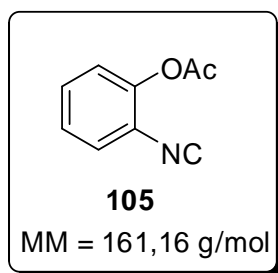
A um balão de fundo-redondo de 250 mL equipado com o aduto de Ugi (0,128 mmol) em t-BuOH (120 mL) e água (40 mL) foram adicionados ascorbato de sódio (7,6 mg; 0,038 mmol) e CuSO₄.5H₂O (0,64 mg; 0,0025 mmol). A solução foi então agitada à temperatura ambiente por 24-48 horas. A seguir, a mistura foi filtrada sob Celite® para a remoção dos sais e lavada com EtOAc (3 x 25 mL). O produto bruto foi então isolado, lavado com água (1 x 30 mL) e brine (1 x 30 mL), filtrado, seco e concentrado.

Procedimento geral para as cicloadições catalisadas por íons Cu^{+1}

Azida (1 equivalente) e alcino (1 equivalente) foram suspensos em uma mistura 1:1 de *t*-butanol e água (1 mL) e submetidos a intensa agitação. A seguir, 20 mol% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 30 mol% de ascorbato de sódio, nesta ordem, foram adicionados à mistura. O conjunto reacional foi deixado sob agitação por 24 horas. Em seguida, 10 mL de HCl 10% foram adicionados à mistura, que então foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer os respectivos triazóis.

5.5 Procedimentos e Dados Espectroscópicos

Acetato de 2-isocianofenila (**105**)



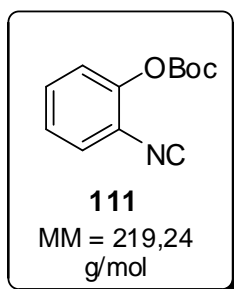
Preparado e purificado **segundo o Procedimento Geral para a síntese dos isocianetos aromáticos sob condições criogênicas**, utilizando cloreto de acetila (0,56 mL; 7,94 mmol) como eletrófilo. O isocianeto **105** foi purificado em coluna cromatográfica para e isolado como um líquido de coloração amarela em 80% de rendimento (0,97 g, 6,05 mmol).

(E 1.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 – 7,16 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

(E 1.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175,1, 170,5, 144,6, 134,7, 131,2, 130,4, 127,1, 117,5, 18,1.

(E 1.3) IV (Pastilha de KBr) 2125, 1772, 1490, 1455, 1370, 1238, 1191, 1167, 1101, 1033, 1009 cm^{-1} .

Carbonato de *terc*-butil 2-isocianofenila (111)

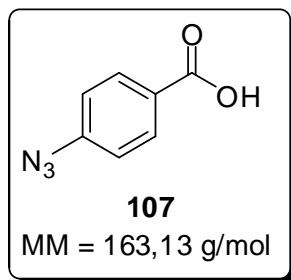


Preparado e purificado **segundo o Procedimento Geral para a síntese dos isocianetos aromáticos sob condições criogênicas**, utilizando t-butil-dicarbonato (1,73 g dissolvidos em 4 mL de THF; 7,94 mmol) como eletrófilo. O isocianeto **111** foi purificado e isolado como um líquido de coloração verde claro em 73% de rendimento (1,27 g).

(E 2.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,33 - 7,47 (m, 2 H) 7,14 - 7,33 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H).

(E 2.2) RMN ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 175,8; 146,5; 130,2; 127,5; 126,3; 123,4; 39,2; 27,2.

Ácido 4-azido benzóico



A uma suspensão do ácido 4-amino-benzóico (PABA, 2,00 g, 15 mmol) em água (15 mL) em um balão de fundo redondo de 250 mL foi adicionado H₂SO₄ concentrado (3,4 mL) por gotejamento. Após a adição, o balão foi resfriado até 0 °C. A seguir, uma solução de NaNO₂ (1,05 g, 15 mmol) em água (6 mL) foi adicionada durante cerca de 30 minutos através de um funil de adição, observando-se uma intensa mudança de coloração para uma cor laranja durante a adição. Em seguida, uma solução de NaN₃ (1,00 g, 15 mmol) em água (6 mL) foi lentamente adicionada enquanto a mistura era

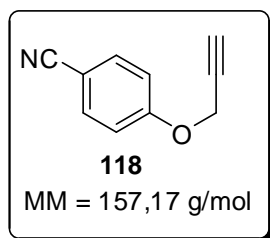
vigorosamente agitada, observando-se intensa formação de espuma. Deixou-se a solução alcançar a temperatura ambiente e agitou-se por 90 minutos. Após esse tempo, 60 mL de água e 75 mL de acetato de etila foram adicionados à mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL), e a fase orgânica lavada com NaOH 1 M (20 mL). A camada orgânica foi acidificada com HCl 1 M (40 mL), ao passo em que um sólido amarelo precipitou. Durante a acidificação acetato de etila (90 mL) foi adicionado em porções, o que dissolveu o sólido. A camada orgânica e suas combinações foram unidas, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo em 86% de rendimento (1,77 g, 12,9 mmol).

(E 3.1) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H).

(E 3.2) RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167,0, 144,4, 131,7, 127,7, 119,6.

(E 3.3) IV (Pastilha de KBr) 3420, 2600, 1720, 1640, 1450 cm⁻¹.

4-(prop-2-inoíxi)benzonitrila (**118**)

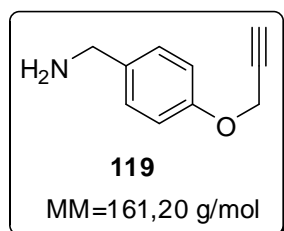


Uma mistura de 4-cianofenol (**117**) (8,10 g, 67,65 mmol) e K₂CO₃ (17,0 g, 123 mmol) em acetona anidra (300 mL) foi agitada por 20 minutos à temperatura ambiente antes da adição de brometo propargílico (9,1 g, 61,5 mmol). A mistura foi então refluxada por 24 horas sob atmosfera de N₂. Após resfriamento da solução, a mistura foi filtrada e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (100 mL) e então lavado duas vezes com uma solução 3:1 de salmoura/NaOH 10%. Então, a camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador para fornecer o composto **118** como um sólido amarelo (9,66 g, 91%, PF= 65 °C).

(E 4.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,64 – 7,57 (m, 2 H); 7,08 - 7,00 (m, 2 H); 4,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 2,58 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

(E 4.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 160,6; 133,9; 119,0; 115,6; 104,9; 77,3; 76,6; 55,9.

4-(prop-2-inilóxi)fenil)metanamina (119)

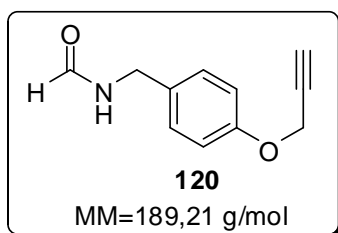


LiAlH₄ (5,0 g, 132 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução do composto **118** (4,14 g, 26 mmol) em THF seco (250 mL) a 0 °C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, água foi adicionada lentamente à mistura para neutralizar o excesso de LiAlH₄. Então, CH₂Cl₂ (100 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com água (2 x 50 mL). A fração orgânica foi seca e concentrada em vácuo para fornecer a amina **119** como um óleo volátil de coloração amarela em 82% de rendimento (3,44 g) e utilizada na próxima etapa sem prévia purificação.

(E 5.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,25 - 7,19 (m, 2 H); 6,96 - 6,90 (m, 2 H); 4,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 3,78 (s, 2 H); 2,52 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 2,10 (sl, 2 H).

(E 5.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 156,2; 129,6; 129,0; 128,1; 114,8; 78,5; 75,4; 55,6;

N-(4-(prop-2-inilóxi)benzil)formamida (120)

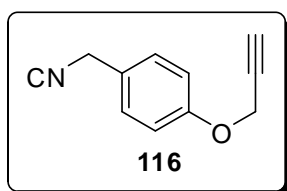


5,80 g (36,0 mmol) da amina **119** foram adicionadas a um balão de 100 mL equipado com agitador magnético, seguido pela adição de 40 mL de formiato de etila. A mistura foi refluxada por 24 horas e então concentrada sob pressão reduzida para fornecer a formamida **120** como um sólido amarelo em rendimento quantitativo (6,81 g, PF= 72 °C).

(E 6.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8,16 (s, 1 H); 7,24 - 7,12 (m, 2 H); 6,99 - 6,85 (m, 2 H); 6,37 (sl, 1 H); 4,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 4,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H); 2,52 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

(E 6.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 161,2; 156,9; 130,7; 129,1; 115,1; 78,4; 75,7; 55,8; 41,5,

1-(isocianometil)-4-(prop-2-inilóxi)benzeno (**116**)

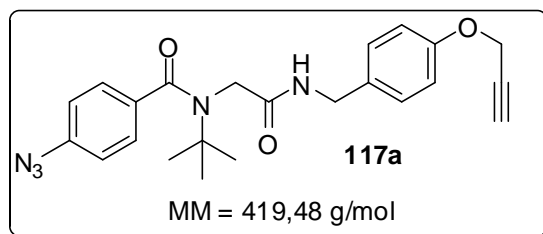


4,07 g (21,5 mmol) da formamida **120** foi diluída em CH₂Cl₂ (300 mL) e NEt₃ foi adicionada (16,3 mL; 116,8 mmol), A solução foi resfriada até -78 °C e uma solução de POCl₃ (2,96 mL; 32,3 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) foi lentamente adicionada por meio de um funil de adição, sob atmosfera inerte, Após a adição do agente desidratante, deixou-se atingir a temperatura ambiente e a solução foi agitada por 24 horas, Em seguida, a solução foi despejada em um béquer contendo água e gelo e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 150 mL), As combinações orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL), secas, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o isocianeto **116** como um óleo amarelo em 73% de rendimento (2,69 g; 15,7 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (CH₂Cl₂),

(E 7.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,34 - 7,21 (m, 2 H); 7,05 - 6,90 (m, 2 H); 4,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 4,58 (sl, 2 H); 2,53 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

(E 7.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 157,5; 128,1; 125,4; 115,3; 78,2; 75,8; 55,9; 45,1.

4-azido-N-*terc*-butil-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (117a)

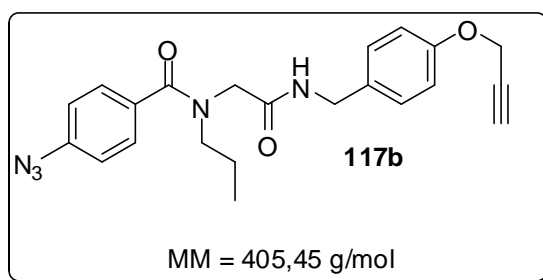


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *terc*-butilamina (36,6 mg, 0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **107** (40,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol). O composto **117a** foi obtido como um sólido amarelo-claro (PF= 110 °C) em 77% de rendimento (80,8 mg) após purificação em coluna cromatográfica (30% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano).

(E 8.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,91 (m, 4H), 6,04 (t, 1H), 4,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,53 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

(E 8.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173,0, 169,6, 157,1, 141,2, 135,0, 130,7, 129,3, 128,0, 119,0, 115,2, 78,3, 75,7, 58,3, 55,8, 51,3, 43,1, 28,3.

4-azido-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-N-propilbenzamida (117b)



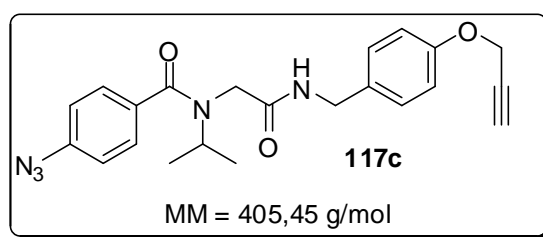
Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *n*-propilamina (29,5 mg,

0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **107** (40,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **117b** foi obtido como um sólido branco (PF= 95 °C) em 71% de rendimento (72,0 mg) após purificação em coluna cromatográfica (30% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano).

(E 9.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H) 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H) 7,03 (sl, 2 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 4,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H) 4,36 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 4,09 (sl, 2 H) 3,29 (sl, 2 H) 2,51 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 1,57 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2 H) 0,74 (sl, 3 H).

(E 9.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

4-azido-N-isopropil-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (117c)

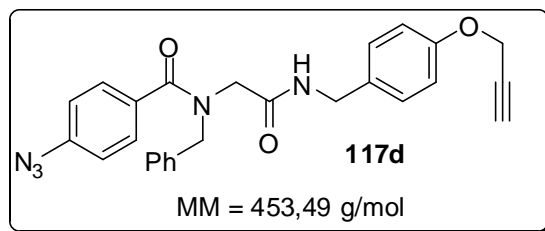


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), isopropilamina (29,5 mg, 0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **107** (40,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **117c** foi obtido como um sólido incolor (PF= 99 °C) em 75% de rendimento (76,0 mg) após purificação em coluna cromatográfica (40% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano).

(E 10.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,38 - 7,29 (m, 2 H); 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H); 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H); 6,97 - 6,89 (m, 2 H); 4,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H); 4,04 (m, 3 H); 2,52 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H).

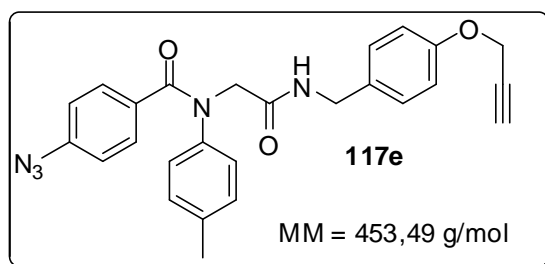
(E 10.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

**4-azido-N-benzil-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida
(117d)**



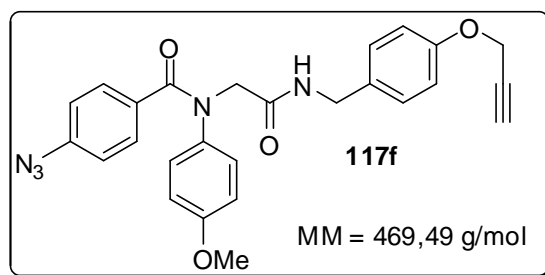
Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), benzilamina (53,6 mg, 0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **107** (40,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **117d** foi obtido como um óleo incolor em 65% de rendimento (73,69 mg) após purificação em coluna cromatográfica (40% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano).

**4-azido-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-N-p-tolilbenzamida
(117e)**



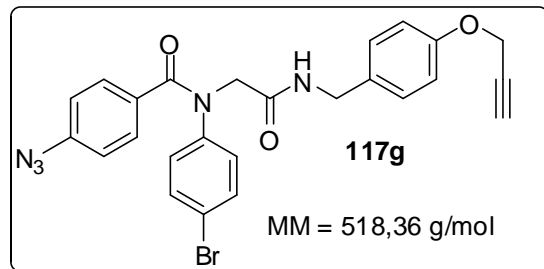
Preparado seguindo o **Procedimento Geral C para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,02 mg, 0,50 mmol), *p*-toluidina (53,58 mg, 0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **107** (40,78 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,80 mg, 0,25 mmol), O composto **117e** foi obtido como um óleo amarelo-claro em 48% de rendimento (54,4 mg) após purificação em coluna cromatográfica (20% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano).

4-azido-N-(4-metóxiifenil)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (117f)



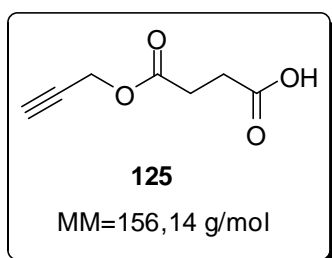
Preparado seguindo o **Procedimento Geral C para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,02 mg, 0,50 mmol), p-anisidina (61,6 mg, 0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **113** (40,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **123** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **117f** foi obtido como um óleo incolor em 54% de rendimento (63,38 mg) após purificação em coluna cromatográfica (20% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano),

4-azido-N-(4-bromofenil)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (117g)



Preparado seguindo o **Procedimento Geral C para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,02 mg, 0,50 mmol), p-bromoanilina (86,01 mg, 0,50 mmol), ácido *p*-azido benzóico **107** (40,78 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,80 mg, 0,25 mmol), O composto **117g** foi obtido como um óleo amarelo-claro em 50% de rendimento (64,80 mg) após purificação em coluna cromatográfica (20% EtOAc/Hexano → 50% EtOAc/Hexano),

Ácido 4-oxo-4-(prop-2-inilóxi)butanóico (125)



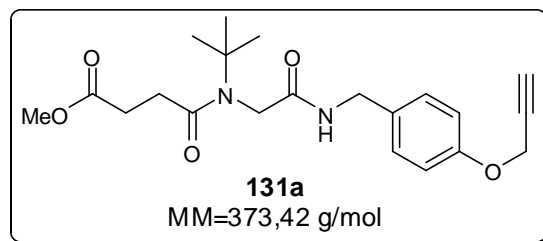
Anidrido succínico (**124**) (3,52 g; 35,2 mmol), TEA anidra (1,47 mL; 10,57 mmol), DMAP (0,13 g; 1,06 mmol) e DCM anidro (40 mL) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 100 mL. Em seguida, uma solução de álcool propargílico (2,05 mL; 35,2 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada por gotejamento durante um período de 30 minutos sob intensa agitação. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, e então refluxada por mais 24 horas. Finalmente, a mistura foi lavada com ácido acético glacial (3 x 25 mL) e água (200 mL), seca, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o ácido **125** como um óleo viscoso amarelo em 87% de rendimento (4,78 g),

(E 11.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 9,00 (sl, 1 H); 4,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 2 H); 2,82 - 2,71 (m, 4 H); 2,51 (t, $J = 2,5$ Hz, 1 H).

(E 11.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 178,0; 171,3; 75,5; 74,7; 52,3.

(E 11.3) IV (Pastilha de KBr): 3300, 3053, 2361, 1728, 1327, 1206 cm^{-1} .

4-Oxobutanoato de metil 4-(*terc*-butil(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)amino) (131a)

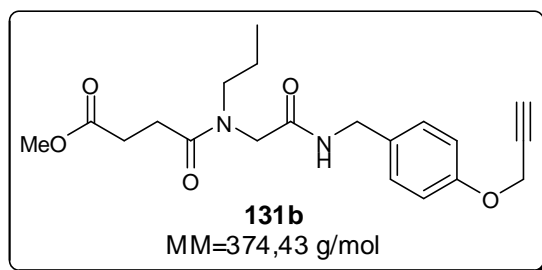


Preparado seguindo o **Procedimento geral B para a reação de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *t*-butilamina (73,1 mg, 0,50 mmol), o ácido **125** (78,1 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,80 mg, 0,25

mmol), O composto **131a** foi obtido como um óleo amarelo em 89% de rendimento (83,10 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% MeOH/DCM),

(E 12.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H); 7,30 - 7,22 (m, 2 H); 6,97 - 6,87 (m, 2 H); 4,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H); 4,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H); 4,00 (s, 2 H); 3,61 (s, 3 H); 2,69 (sl, 2 H); 2,52 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H); 2,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H); 1,36 (s, 9 H).

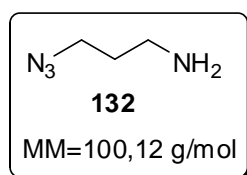
Butanoato de metil 4-oxo-4-((2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)(propil)amino) (131b)



Preparado seguindo o **Procedimento geral B para a reação de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *n*-propilamina (59,1 mg, 0,50 mmol), o ácido **125** (78,1 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **131b** foi obtido como um sólido branco em 78% de rendimento (73,0 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% MeOH/DCM).

(E 13.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,22 - 7,46 (m, 3 H); 6,87 - 6,97 (m, 2 H); 4,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H); 4,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H); 4,00 (s, 2 H); 3,61 (s, 3 H); 2,69 (sl, 2 H); 2,52 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H); 2,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H); 1,36 (s, 9 H).

3-azido-propilamina (132)



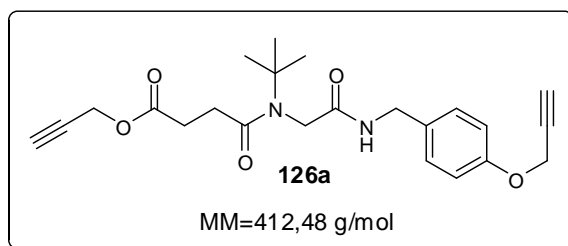
Uma solução do cloridrato de 3-cloro-propilamina **134** (1,00 g; 7,69 mmol) e azida de sódio (1,50 g; 23,1 mmol) em água (8 mL) foi aquecida a 80 °C durante 15 horas, Metade do solvente foi removido sob vácuo e a solução resultante foi resfriada em banho de gelo, seguida pela adição de DCM (5 mL) e KOH (400 mg), com o cuidado de não deixar a temperatura acima de 10 °C, Após a separação das fases, a aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para fornecer a amina **132** como um óleo amarelo volátil com 68% de rendimento (0,52 g).

(E 14.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 3,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H); 2,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H); 1,73 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2 H); 1,59 (s, 2 H).

(E 14.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 49,0; 39,1; 32,2.

(E 14.3) IV (Pastilha de KBr): 3290, 2940, 2130, 1730, 1380, 1160 cm⁻¹.

4-oxobutanoato de prop-2-inil 4-(terc-butil(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)amino) (126a)

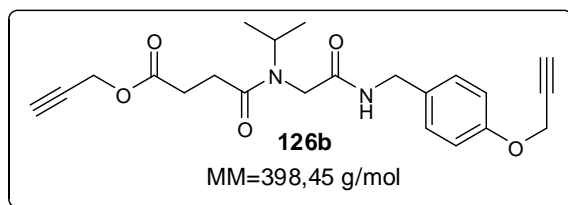


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *terc*-butilamina (36,8 mg, 0,50 mmol), o alcino-ácido **125** (39,0 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **126a** foi obtido como um óleo amarelo em 80% de rendimento (82,60 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 1% MeOH/DCM).

(E 15.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,33 (tl, 1 H); 7,29 - 7,20 (m, 2 H); 6,97 - 6,83 (m, 2 H); 4,68 (d, *J* = 2,6 Hz, 2 H); 4,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 4,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H); 4,00 (s, 2 H); 2,74 (sl, 2 H); 2,53 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 2,50 - 2,38 (m, 3 H); 1,36 (s, 9 H).

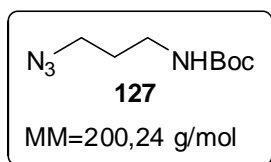
(E 15.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172,9; 172,5; 169,5; 156,9; 131,1; 129,3; 114,9; 78,4; 75,6; 75,1; 58,1; 55,8; 52,3; 49,2; 43,0; 30,3; 29,6; 28,3,

4-oxobutanoato de prop-2-inil 4-(isopropil(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)amino) (126b)



Preparado seguindo o **Procedimento Geral B** para as reações de Ugi, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), isopropilamina (29,6 mg, 0,50 mmol), o alcino-ácido **125** (39,04 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **126b** foi obtido como um óleo incolor em 73% de rendimento (72,7 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM \rightarrow 1% MeOH/DCM),

t-butil 3-azido-propilcarbamato (127)

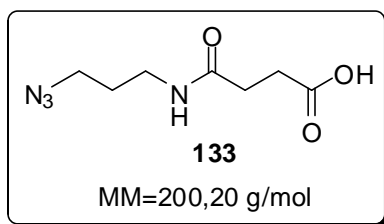


A uma mistura de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,00 mmol; 218,2 mg) e Amberlyst-15 (15% m/m) foi adicionada a azida **132** (1,00 mmol; 100,1 mg), A mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 5 minutos, Após o fim da reação (monitoramento por TLC), diclorometano (10 mL) foi adicionado e o catalisador foi separado por filtração, O filtrado foi coletado e concentrado sob pressão reduzida, O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2) para fornecer o produto N-Boc-prottegido **127** com 93% de rendimento (186,2 mg) como um óleo viscoso amarelo claro,

(E 17.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 4,72 (sl, 1 H); 3,36 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H); 3,21 (tl, 2 H); 1,77 (quint, $J = 6,6$ Hz, 2 H); 1,45 (s, 9 H).

(E 18.1) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 182,2; 155,9; 49,1; 38,0; 29,3; 28,4,

Ácido 4-(3-azidopropilamino)-4-oxobutanóico (133)



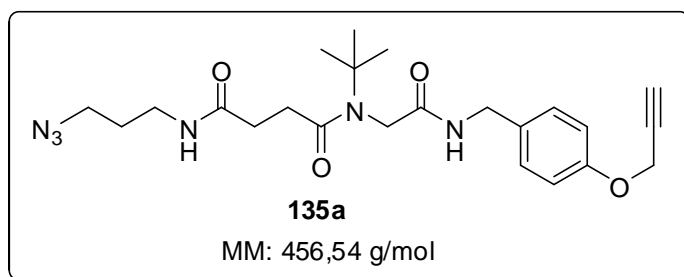
A uma solução da amino-azida **132** (1,00 g; 10,0 mmol) e TEA (1,37 mL; 10,0 mmol) em acetona anidra (20 mL) foi adicionada uma solução de anidrido succínico **124** (0,92 g; 9,1 mmol) em acetona (10 mL) durante um período de 15 minutos sob agitação vigorosa à temperatura ambiente, Após a adição, a mistura reacional foi agitada nesta temperatura por mais 15 horas, Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi particionado entre HCl diluído (10%, 40 mL) e acetato de etila (40 mL), separados, e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 20 mL), As camadas orgânicas foram então concentradas e secas para fornecer o azido-ácido **133** como um sólido branco em 82% de rendimento (1,49 g; PF= 110 °C).

(E 19.1) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6,16 (sl, 1 H) 4,54 (sl, 1 H) 3,25 - 3,44 (m, 4 H) 2,62 - 2,76 (m, 2 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 1,80 (quint, $J=6,6$ Hz, 2 H).

(E 20.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 176,2; 172,5; 49,3; 37,4; 30,7; 29,6; 28,6.

(E 20.3) IV (Pastilha de KBr): 3290, 2940, 2130, 1730, 1380, 1160 cm^{-1} .

N^1 -(3-azidopropil)- N^4 -*terc*-butil- N^4 -(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)succinamida (135a)



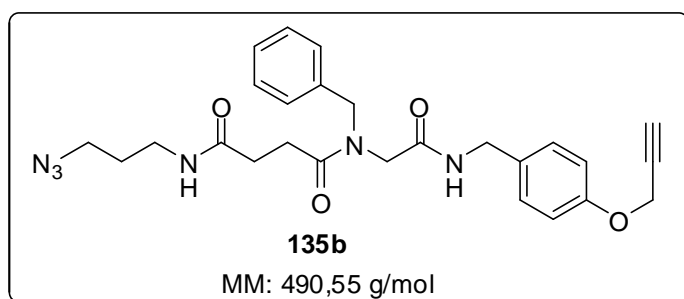
Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *tert*-butilamina (36,6 mg, 0,50 mmol), o azido-ácido **133** (50,0 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **135a** foi obtido como um óleo amarelo em 72% de rendimento (82,2 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% DCM/MeOH).

(E 21.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,92 (tl, 1 H); 7,23 - 7,11 (m, 2 H); 6,86 - 6,70 (m, 2 H); 5,94 (sl, 1 H); 4,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H); 4,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H); 3,88 (s, 2 H); 3,26 - 3,08 (m, 4 H); 2,54 - 2,28 (m, 5 H); 1,61 (quint, *J* = 6,7 Hz, 2 H); 1,23 (s, 9 H).

(E 21.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 173,3; 172,6; 169,7; 156,8; 131,6; 129,4; 114,8; 75,5; 75,4; 58,1; 55,8; 49,4; 49,1; 43,0; 37,0; 31,4; 30,4; 28,8; 28,3,

(E 21.3) IV (Pastilha de KBr): 3230, 2976, 2930, 2099, 1637, 1560, 1510, 1420, 1219, 1027, 642, 594 cm⁻¹,

N¹-(3-azidopropil)- N⁴-benzil-N⁴-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-succinamida (135b)

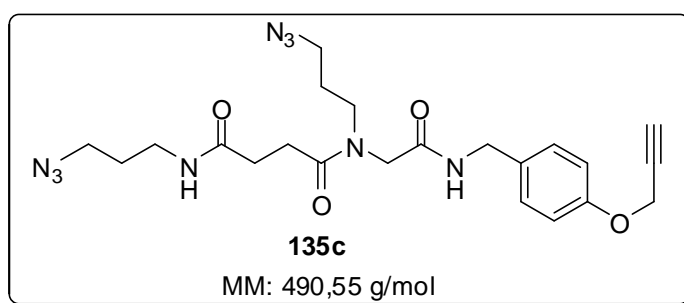


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), benzilamina (53,5 mg, 0,50 mmol), o azido-ácido **133** (50,0 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **135b** foi obtido como um óleo em 62% de rendimento (76,04 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% DCM/MeOH).

(E 22.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Presença de rotâmeros) 7,54 (tl, *J* = 5,7 Hz, 1 H); 7,45 - 7,08 (m, 8 H); 6,98 - 6,81 (m, 2 H); 6,25 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H);

4,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 3 H); 4,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 4,08 (s, 2 H); 3,18 - 3,37 (m, 3 H); 3,11 (q, $J = 6,4$ Hz, 1 H); 2,52 - 2,66 (m, 4 H); 2,50 (t, $J = 2,1$ Hz, 1 H); 1,80 - 1,55 (m, 2 H).

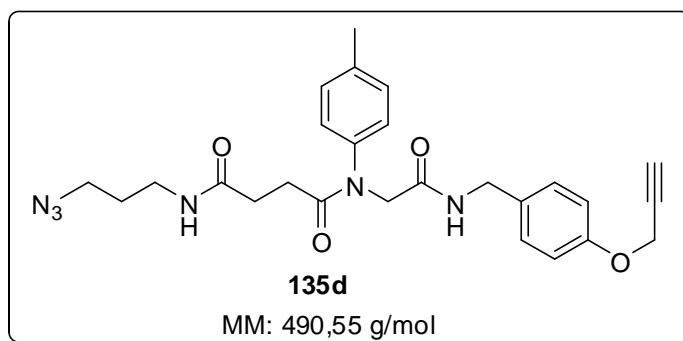
N¹,N⁴-bis(3-azidopropil)-N¹-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)succinamida (135c)



Preparado seguindo o **Procedimento Geral B** para as reações de Ugi, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), a amino-azida **132** (50,0 mg, 0,50 mmol), o azido-ácido **133** (50,0 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **135c** foi obtido como um óleo amarelo em 39% de rendimento (48,2 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% DCM/MeOH).

(E 23.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (presença de rotâmeros) 7,44 (sl, 1 H); 7,28 - 7,13 (m, 2 H); 6,98 - 6,80 (m, 2 H); 4,67 (s, 2 H); 4,44 - 4,30 (m, 2 H); 4,04 (sl, 1 H); 3,57 - 3,03 (m, 8 H); 2,64 - 2,46 (m, 6 H); 1,94 - 1,55 (m, 4 H).

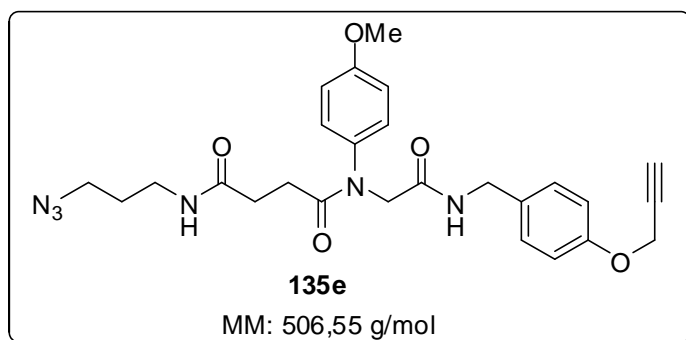
N¹-(3-azidopropil)-N⁴-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-N⁴-*p*-toluil-succinamida (135d)



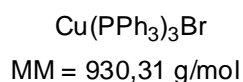
Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *p*-toluidina (53,6 mg, 0,50 mmol), o azido-ácido **133** (50,0 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **135d** foi obtido como um óleo incolor em 48% de rendimento (58,9 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% DCM/MeOH).

(E 24.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,69 (tl, 1 H); 7,29 - 7,21 (m, 2 H); 7,21 - 7,09 (m, 4 H); 6,96 - 6,83 (m, 2 H); 6,19 (tl, 1 H); 4,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 2 H); 4,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H); 4,33 (s, 2 H); 3,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H); 3,10 (q, *J* = 6,0 Hz, 2 H); 2,53 (t, *J* = 2,2 Hz, 3 H); 2,35 (s, 5 H) 1,63 (quint, *J* = 6,4 Hz, 2 H).

N¹-(3-azidopropil)-N⁴-4-metóxi-fenil-N⁴-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-succinamida (135e)



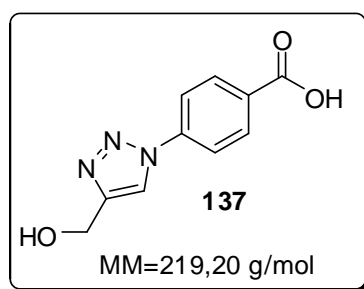
Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *p*-anisidina (61,6 mg, 0,50 mmol), o azido-ácido **133** (50,0 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **135e** foi obtido como um óleo incolor em 51% de rendimento (65,8 mg) após purificação em coluna cromatográfica (DCM → 5% DCM/MeOH).



Em um erlenmeyer equipado com barra de agitação, metanol (100 mL) foi aquecido até a temperatura de ebulição, A seguir, trifenilfosfina (6 g, 22,4 mmol) foi lentamente adicionada ao metanol quente sob agitação vigorosa,

Após completa dissolução da trifenilfosfina, CuBr_2 (1,24 g, 5,27 mmol) foi adicionado em porções, Após adição do brometo de cobre, um sólido branco precipitou, A mistura foi agitada por mais 20 minutos e deixada resfriar até a temperatura ambiente, Em seguida, a mistura foi filtrada em um funil de Buchner, e o sólido branco foi lavado diversas vezes com etanol, e então com éter dietílico, O sólido branco resultante foi então seco sob pressão reduzida para fornecer o catalisador $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ em 70% de rendimento (4,72 g, PF = 163-165 °C; lit, 165 °C).

Ácido 4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzóico (**137**)

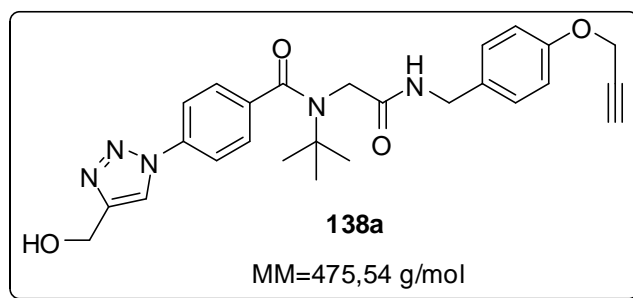


O azido-ácido (**107**) (1,6 mmol; 260,86 mg) e álcool propargílico (**85**) (1,3 mmol; 72,84 mg) foram suspensos em uma mistura 1:1 de água e *t*-butanol (3 mL) em um balão de fundo redondo de 10 mL, A seguir, 2% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (6,50 mg) foi adicionado na mistura, seguido por 20% de ascorbato de sódio (51,51 mg), A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, Após esse tempo, 10 mL de uma solução 2% de ácido clorídrico foram vertidos sobre a mistura, O precipitado foi então filtrado em Buchner, lavado com água e seco em estufa (60 °C) para fornecer o triazol **137** como um sólido amarelo espectroscopicamente puro com 75% de rendimento (213,6 mg).

(E 25.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 13,4 (sl, 1H); 8,77 (s, 1 H); 8,17 - 7,99 (m, 4 H); 5,34 (sl, 1 H); 4,61 (s, 2 H).

(E 25.2) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 166,9; 150,0; 140,2; 131,6; 130,9; 121,6; 120,2; 55,4.

N-terc-butil-4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (138a)

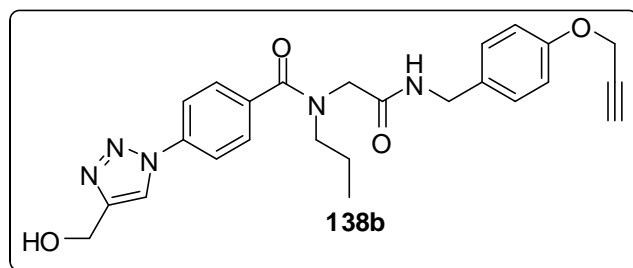


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B** para as reações de Ugi, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *t*-butilamina (36,6 mg, 0,50 mmol), o triazol-ácido **137** (54,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol). O composto **138a** foi obtido como um sólido amarelo em 75% de rendimento (88,7 mg) após purificação em coluna cromatográfica (5% DCM/MeOH → 10% DCM/MeOH) (PF = 155-158 °C).

(E 26.1) RMN ¹H (300 MHz, MeOD-d₄) 8,44 (s, 1 H); 7,86 - 7,74 (m, 2 H); 7,60 - 7,50 (m, 2 H); 7,17 - 7,04 (m, 2 H); 6,94 - 6,81 (m, 2 H); 4,79 - 4,74 (m, 2 H); 4,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H); 4,24 (s, 2 H); 4,01 (s, 2 H); 2,89 (t, *J* = 2,5 Hz, 1 H); 1,55 (s, 9 H).

(E 26.2) RMN ¹³C (75 MHz, MeOD-d₄) 173,2; 170,2; 139,2; 137,2; 131,2; 128,8; 128,4; 127,7; 127,3; 120,9; 120,6; 120,2; 119,9; 114,7; 114,5; 58,2; 55,1; 50,1; 42,2; 27,0.

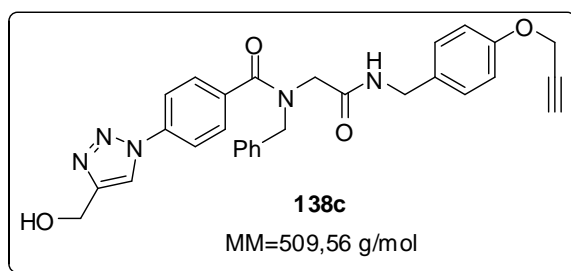
N-terc-butil-4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-N-propil-benzamida (138b)



Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *n*-propilamina (36,6 mg, 0,50 mmol), o triazol-ácido **137** (54,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **138b** foi obtido como um sólido amarelo em 77% de rendimento (88,70 mg) após purificação em coluna cromatográfica (5% DCM/MeOH → 10% DCM/MeOH) (PF = 127-129 °C).

(E 27.1) RMN ¹H (300 MHz, MeOD-d₄) 8,50 (s, 1H); 8,00 (sl, 1 H); 7,94 (m, 2 H); 7,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H); 7,49 - 7,73 (m, 2 H); 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H); 7,04 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H); 4,77 (s, 2 H); 4,67 (sl, 2 H); 4,37 (sl, 1 H); 4,19 (sl, 1 H); 3,89 - 4,15 (m, 2 H); 2,91 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 1,17 (m, 5 H).

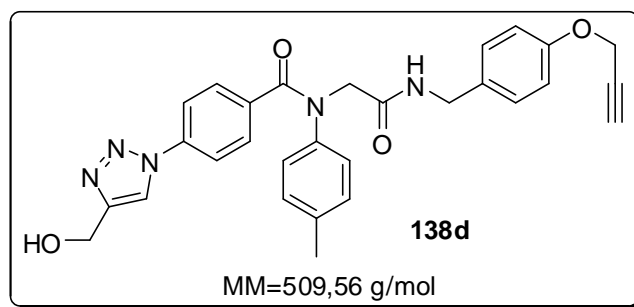
N-benzil-4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (138c)



Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), benzilamina (53,5 mg, 0,50 mmol), o triazol-ácido **137** (54,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **138c** foi obtido como um sólido branco em 70% de rendimento (89,17 mg) após purificação em coluna cromatográfica (5% DCM/MeOH → 10% DCM/MeOH) (PF = 129-130 °C).

(E 28.1) RMN ¹H (300 MHz, MeOD-d₄) 8,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H); 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H); 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,53 - 7,74 (m, 2 H); 7,46 - 7,06 (m, 8 H); 7,00 - 6,74 (m, 1 H); 4,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H); 4,70 - 4,60 (m, 2 H); 4,33 - 4,16 (m, 2 H) 4,12 - 3,88 (m, 2 H) 2,91 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

N-terc-butil-4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)-N-*p*-toluil-benzamida (138d)

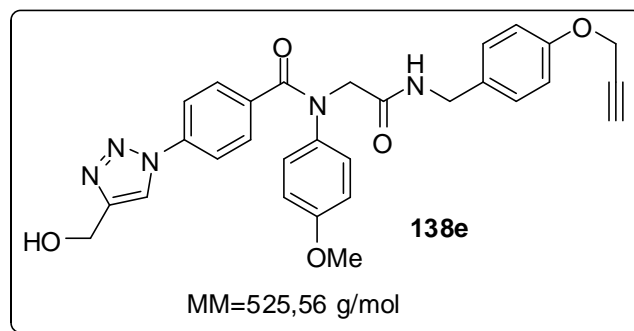


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B** para as reações de Ugi, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *p*-toluidina (53,6 mg, 0,50 mmol), o triazol-ácido **137** (54,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol). O composto **138d** foi obtido como um sólido amarelo em 62% de rendimento (106,8 mg) após purificação em coluna cromatográfica (5% DCM/MeOH → 10% DCM/MeOH) (PF = 117-119 °C).

(E 29.1) RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) 8,42 (s, 1 H); 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H); 7,55 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H); 7,18 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H); 7,12 - 7,04 (m, 4 H); 6,93 - 6,88 (m, 2 H); 4,72 (s, 2 H); 4,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H); 4,58 (s, 2 H); 4,36 (s, 2 H); 2,92 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H); 2,26 (s, 3 H).

(E 29.2) RMN ¹³C (75 MHz, MeOD-*d*₄) 168,9; 156,9; 148,7; 137,6; 137,3; 135,9; 131,1; 130,1; 129,6; 128,4; 127,3; 120,7; 120,7; 119,1; 114,6; 114,6; 75,3; 59,2; 55,2; 55,0; 42,2; 19,6.

4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(4-metóxiifenil)-N-(2-oxo-2-(4-(prop-2-inilóxi)benzilamino)etil)benzamida (138e)

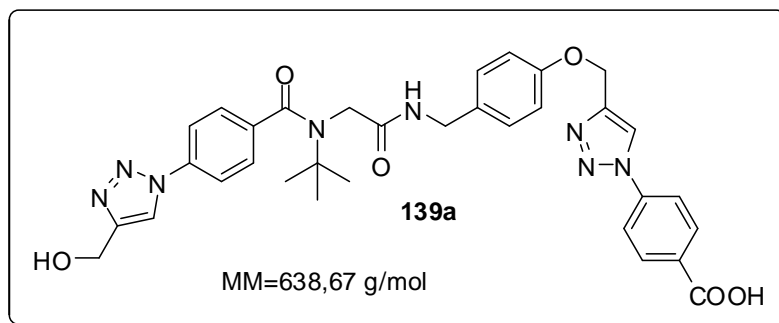


Preparado seguindo o **Procedimento Geral B para as reações de Ugi**, utilizando paraformaldeído **42** (15,0 mg, 0,50 mmol), *p*-anisidina (61,6 mg, 0,50 mmol), o triazol-ácido **137** (54,8 mg, 0,25 mmol) e o isocianeto **116** (42,8 mg, 0,25 mmol), O composto **138e** foi obtido como um sólido amarelo em 66% de rendimento (86,7 mg) após purificação em coluna cromatográfica (5% DCM/MeOH → 10% DCM/MeOH) (PF = 123-124 °C).

(E 30.1) RMN ¹H (300 MHz, MeOD-d₄) 8,39 (s, 1 H); 7,76 - 7,64 (m, 2 H); 7,59 - 7,47 (m, 2 H); 7,41 - 7,17 (m, 4 H); 7,04 - 6,82 (m, 4 H); 4,68 (sl, 5 H); 4,42 - 4,23 (m, 3 H); 3,53 (s, 3 H); 2,99 - 2,90 (m, 1 H).

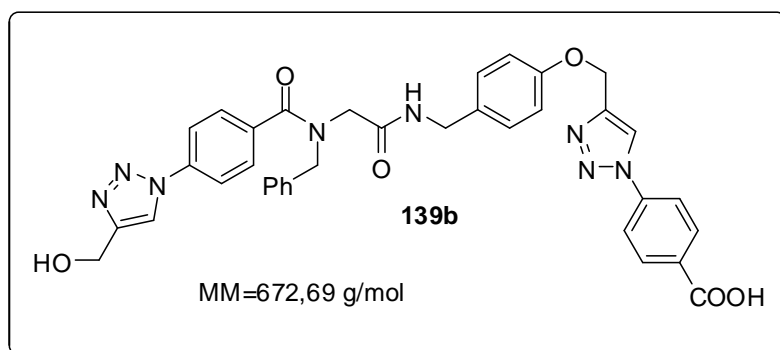
(E 30.2) RMN ¹³C (75 MHz, MeOD-d₄) 171,2; 169,1; 157,0; 153,7; 137,7; 135,7; 131,4; 130,9; 129,5; 129,1; 128,6; 121,0; 120,6; 118,8; 114,7; 111,8; 78,4; 75,4; 59,2; 55,0; 54,5; 52,7; 42,3.

Ácido 4-(4-((4-((2-(N-terc-butil-4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamido)acetamida)metil)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) benzóico
(139a)



Preparado seguindo o **Procedimento geral para as cicloadições catalisadas por íons Cu⁺¹**, utilizando 30 mg (0,06 mmol) do composto **138a** e 10,29 mg (0,06 mmol) do azido-ácido **107**, adicionando-se 3,15 mg de CuSO₄·5H₂O (20 mol%) e 3,80 mg de ascorbato de sódio (30 mol%), O composto **139a** foi isolado como um sólido amarelo com 50% de rendimento (19,2 mg) (PF = 189-191 °C).

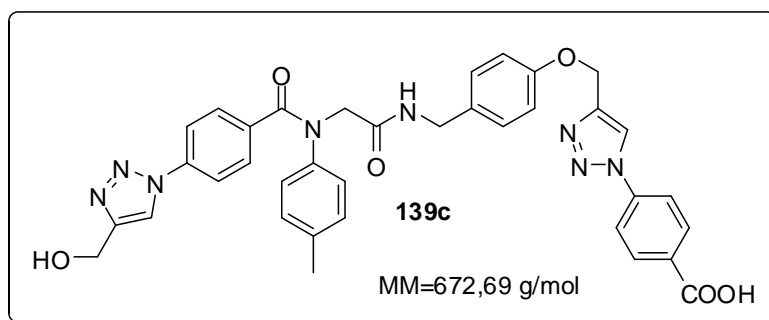
Ácido 4-(4-((4-((2-(N-benzil-4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamido)acetamida)metil)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) benzóico
(139b)



Preparado seguindo o **Procedimento geral para as cicloadições catalisadas por íons Cu⁺¹**, utilizando 60 mg (0,12 mmol) do composto **138b** e 19,60 mg (0,12 mmol) do azido-ácido **107**, adicionando-se 6,00 mg de CuSO₄·5H₂O (20 mol%) e 7,13 mg de ascorbato de sódio (30 mol%), O composto **139b** foi isolado como um sólido amarelo com 53% de rendimento (42,8 mg) (PF = 190-191 °C).

(E 32.1) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,07 (s, 1 H); 8,74 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H); 8,40 (sl, 1 H); 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H); 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H); 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H); 7,66 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H); 7,40 - 7,32 (m, 5 H); 7,24 (sl, 2 H); 7,16 - 7,06 (m, 2 H); 7,02 (sl, 2 H); 5,22 (sl, 2 H); 4,78 (sl, 1 H); 4,68 (sl, 2 H); 4,64 - 4,54 (m, 4 H); 4,28 (sl, 2 H); 4,20 (sl, 2 H); 4,01 (sl, 2 H).

Ácido 4-(4-((4-((2-(4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-p-toluilbenzamido)acetamida)metil)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzóico
(139c)

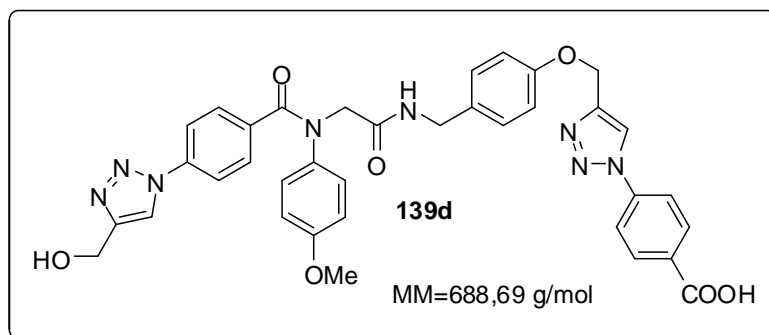


Preparado seguindo o **Procedimento geral para as cicloadições catalisadas por íons Cu⁺¹**, utilizando 40 mg (0,08 mmol) do composto **138c** e 13,05 mg (0,08 mmol) do azido-ácido **107**, adicionando-se 4,00 mg de CuSO₄·5H₂O (20 mol%) e 4,75 mg de ascorbato de sódio (30 mol%), O composto **139c** foi isolado como um sólido amarelo com 36% de rendimento (19,4 mg) (PF = 182-184 °C).

(E 33.1) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,07 (s, 1 H); 8,66 (s, 1 H); 8,53 (tl, 1 H); 8,20 - 8,03 (m, 4 H); 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H); 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H); 7,21 - 7,11 (m, 4 H); 7,09 - 6,99 (m, 4 H); 5,24 (s, 2 H); 4,59 (s, 2 H); 4,48 (s, 2 H); 4,27 (s, 2 H); 2,22 (s, 3 H).

(E 33.2) RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) 169,1; 168,1; 166,8; 157,3; 144,8; 141,5; 139,9; 137,3; 136,5; 136,4; 132,2; 131,5; 131,1; 130,4; 129,9; 129,0; 127,7; 123,4; 121,4; 120,3; 119,4; 115,0; 61,6; 55,3; 20,9.

Ácido 4-(4-((4-((2-(4-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(4-metóxfenil)benzamido)acetamida)metil)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzóico (139d)

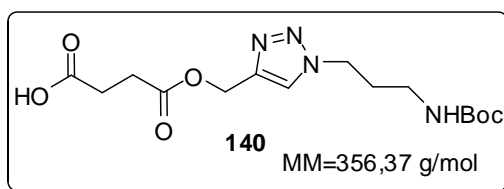


Preparado seguindo o **Procedimento geral para as cicloadições catalisadas por íons Cu⁺¹**, utilizando 60,0 mg (0,12 mmol) do composto **138d** e 19,6 mg (0,12 mmol) do azido-ácido **107**, adicionando-se 6,0 mg de CuSO₄·5H₂O (20 mol%) e 7,1 mg de ascorbato de sódio (30 mol%). O composto **139d** foi isolado como um sólido amarelo com 62% de rendimento (51,2 mg) (PF = 195-196 °C).

(E 34.1) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 7,84 (s, 1 H); 7,41 (s, 1 H); 7,19 (tl, 1 H); 6,95 - 6,81 (m, 4 H); 6,61 - 6,46 (m, 2 H); 6,20 (sl, 2 H); 6,14 - 6,03 (m, 4 H); 5,82 (sl, 2 H); 5,76 - 5,58 (m, 2 H); 4,02 (s, 2 H); 3,56 - 3,31 (m, 4 H) 3,05 (s, 3 H).

(E 34.1) RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) 170,4; 168,8; 167,4; 157,9; 154,7; 154,7; 145,4; 145,3; 140,5; 138,0; 136,8; 132,7; 132,1; 131,7; 130,6; 130,1; 129,6; 124,0; 121,7; 120,9; 119,7; 115,6; 113,3; 61,6; 55,9; 53,0.

Ácido 4-((1-(3-(*tert*-butóxicarbonilamino)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4-oxobutanóico (140)



Preparado seguindo o **Procedimento geral para as cicloadições catalisadas por íons Cu⁺¹**, utilizando 200,0 mg (1,00 mmol) do composto **125** e 156,0 mg (1,00 mmol) da amino-azida **132**, adicionando-se 20,0 mg de CuOAc.H₂O (20 mol%) e 40,0 mg de ascorbato de sódio (30 mol%). O composto **140** foi isolado como um óleo incolor com 55% de rendimento (196 mg).

(E 35.1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 9,89 (sl, 1 H); 7,74 (sl, 1 H); 5,27 (sl, 2 H); 4,55 - 4,25 (m, 2 H); 3,30 - 3,07 (m, 1 H); 3,01 (sl, 1 H); 2,10 (sl, 2 H); 1,44 (sl, 9 H).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (c) DOI: 10.1039/c4gc00013g. (d) Feng, X.; Wang, Q.; Lin, W.; Dou, G-L.; Huang, Z-B.; Shi, D-Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2542.
2. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
3. Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239.
4. (a) Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, **2003**, *8*, 53. (c) Wang, X.; Xu, X-P.; Wang, S-Y.; Zhou, w.; Ji, S-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4246.
5. (a) Fan, L.; Lobkovsky, E.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2015. (b) Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256. (c) Ilyn, A. P.; Trifilenkov, A. S.; Kuzovkova, J. A.; Kutepov, S. A.; Nikitin, A. V.; Ivachtchenko, A. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1478. (d) Soleimani, E.; Zainali, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10306. (e) Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878. (f) Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995. (g) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084. (h) Xia, L.; Li, S.; Chen, R.; Liu, K.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3120.
6. (a) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462. (b) Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett*, **2006**, *10*, 1539. (c) Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306. (d) Koichi Sato, K.; Ozu, T.; Takenaga, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 661.
7. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 389.

8. (a) Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9214. (b) Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639.
9. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Pravin, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 476. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019.
10. Zhao, W.; Huang, L.; Guan, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3436.
11. Kianmehr, E.; Ghanbari, M.; Niri, M. N.; Faramarzi, R. *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 41.
12. Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9.
13. (a) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244 (b) Vercillo, O. E. *Tese de Doutorado*, Universidade de Brasília, Brasil, **2007**. (c) Barreto, A. F. S. *Tese de Doutorado*, Universidade de Brasília, Brasil, **2013**.
14. Brauch, S.; Berkel, S. V.; Westermann, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948.
15. Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14929.
16. Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A.* **2011**, *115*, 10106.
17. (a) Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974. (b) Faggi, C.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788.

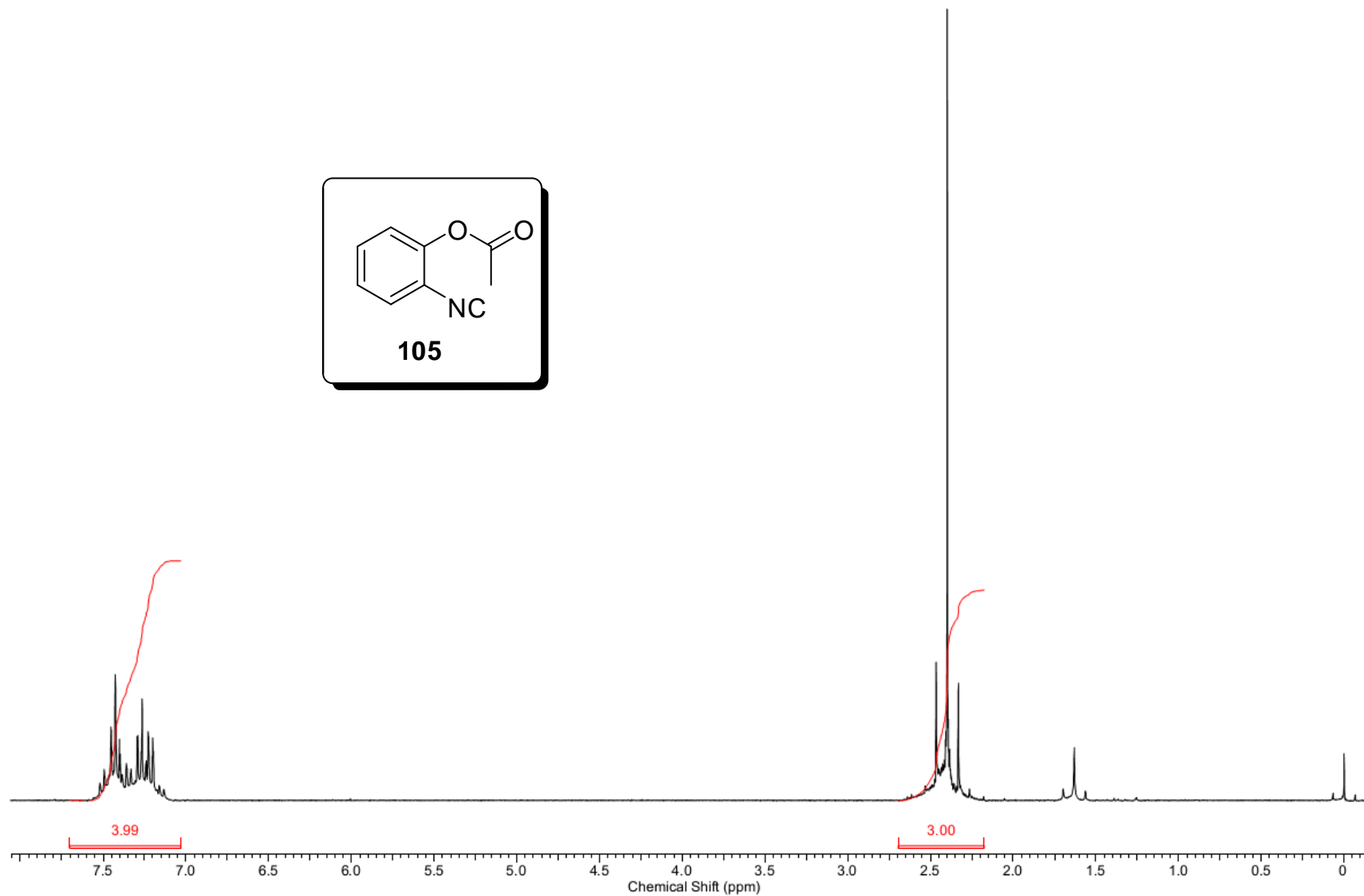
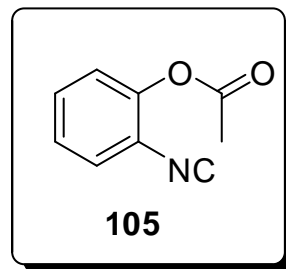
18. Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.
19. El Kaim, L.; Grimaud. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153.
20. Medeiros, G. A.; Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 338.
21. Ge, J.; Cheng, X.; Tan, L. P.; Yao, S. Q. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 4453.
22. Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H-J.; Zeun, R. *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531.
23. Ghandi, M.; Zarezadeh, N.; Taheri, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3353.
24. Brauch, S.; Gabriel, L.; Westermann, B. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 3387.
25. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.
26. Slobbe, P.; Ruijter, R.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 1189.
27. Katayama, K.; Okamura, T.; Sunadome, T.; Nakagawa, T.; Takeda, H.; Shiro, M.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2580.
28. Halimehjani, A. Z.; Ranjbari, M. A.; Zanussi, H. P. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22904.
29. (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.
30. (a) Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660. (b) Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.

31. Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
32. Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36.
33. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
34. Giguere, R. J.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
35. Garella, D.; Borretto, E.; Stilo, A. D.; Martina, K.; Cravotto, G.; Cintas, P. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 1323.
36. Behbehani, H.; Ibrahim, H. M.; Makhseed, S.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1813.
37. Lian, R-C.; Lin, M-H.; Liao, P-H.; Fu, J-J.; Wu, M-J.; Wu, Y-C.; Chang, F-R.; Wu, C-C.; Pan, P-S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1800.
38. Jida, M.; Malaquin, S.; Deprez-Poulain, R.; Laconde, G.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5109.
39. Krasavin, M.; Nikulnikov, M. M. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 41.
40. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017.
41. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
42. (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

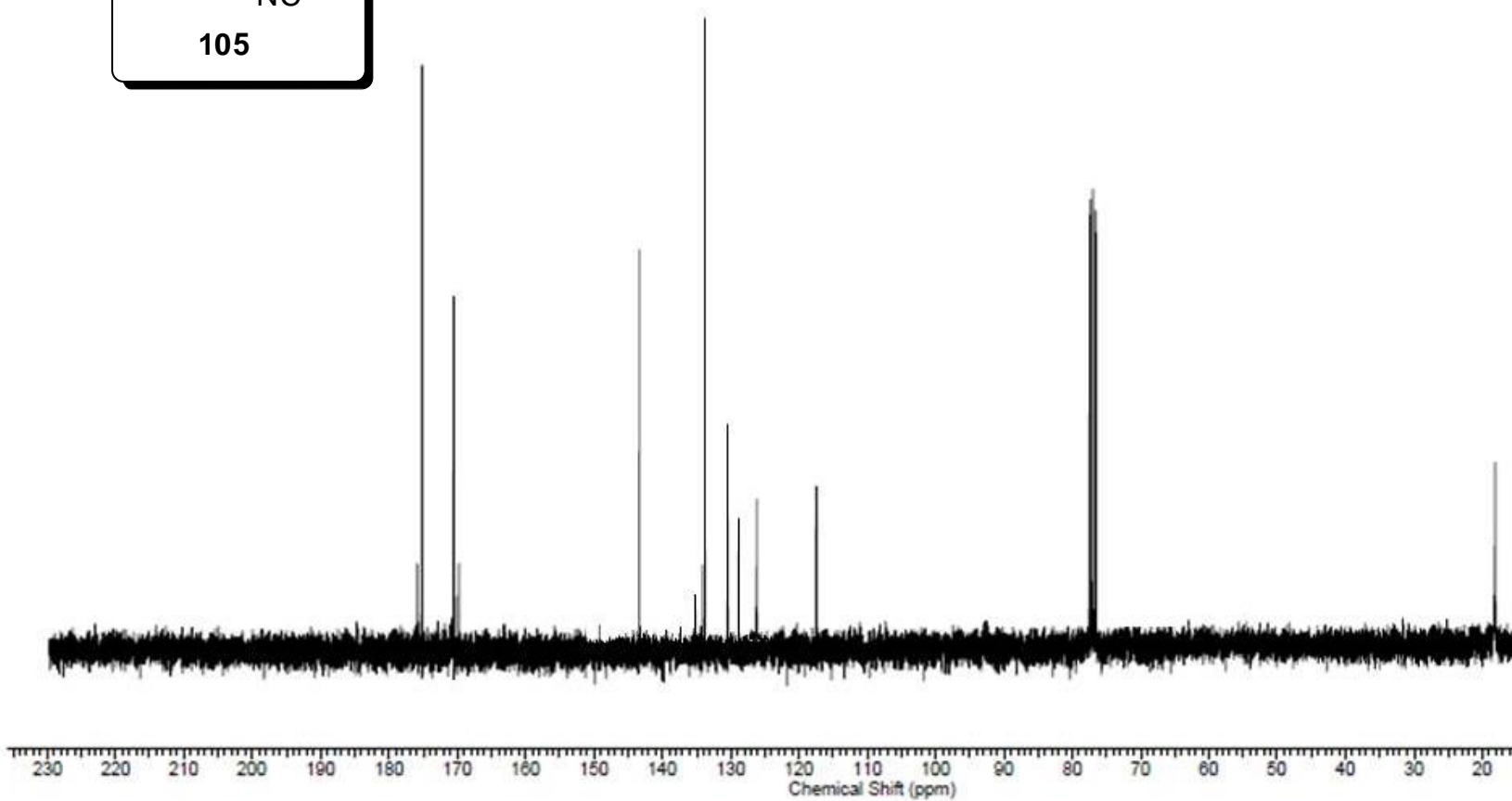
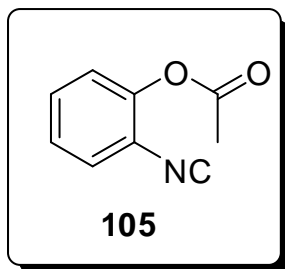
43. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quím. Nova* **2011**, *34*, 1791.
44. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
45. (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458.
46. (a) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674. (b) Pedersen, D. S.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399.
47. Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
48. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
49. Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.
50. Straub, B. F.; *Chem. Commun.* **2007**, 3868.
51. Sun, S.; Wu, P. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8331.
52. (a) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923. (b) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
53. Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7119.
54. Corredor, M.; Bujons, J.; Orzáez, M.; Sancho, M.; Pérez-Payá, E.; Alfonso, I.; Messeguer, A. *European J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 892.

55. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5024.
56. Samarasimhareddy, M.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104.
57. Pirrung, M.C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772.
58. Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110.
59. Zhang, Z-J.; Zhang, H-Y.; Wang, H.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10834.
60. Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791.
61. Lal, S.; Díez-González, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2367.
62. Marcelli, T.; Himo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4751.
63. Arumugam, S.; Chin, J.; Schirmacher, R.; Popik, V. V.; Kostikov, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6987.
64. Kuang, G-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540.
65. Kumar, K. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6244.
66. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed. Pergamon Press, New York, 1998.

7. ANEXOS

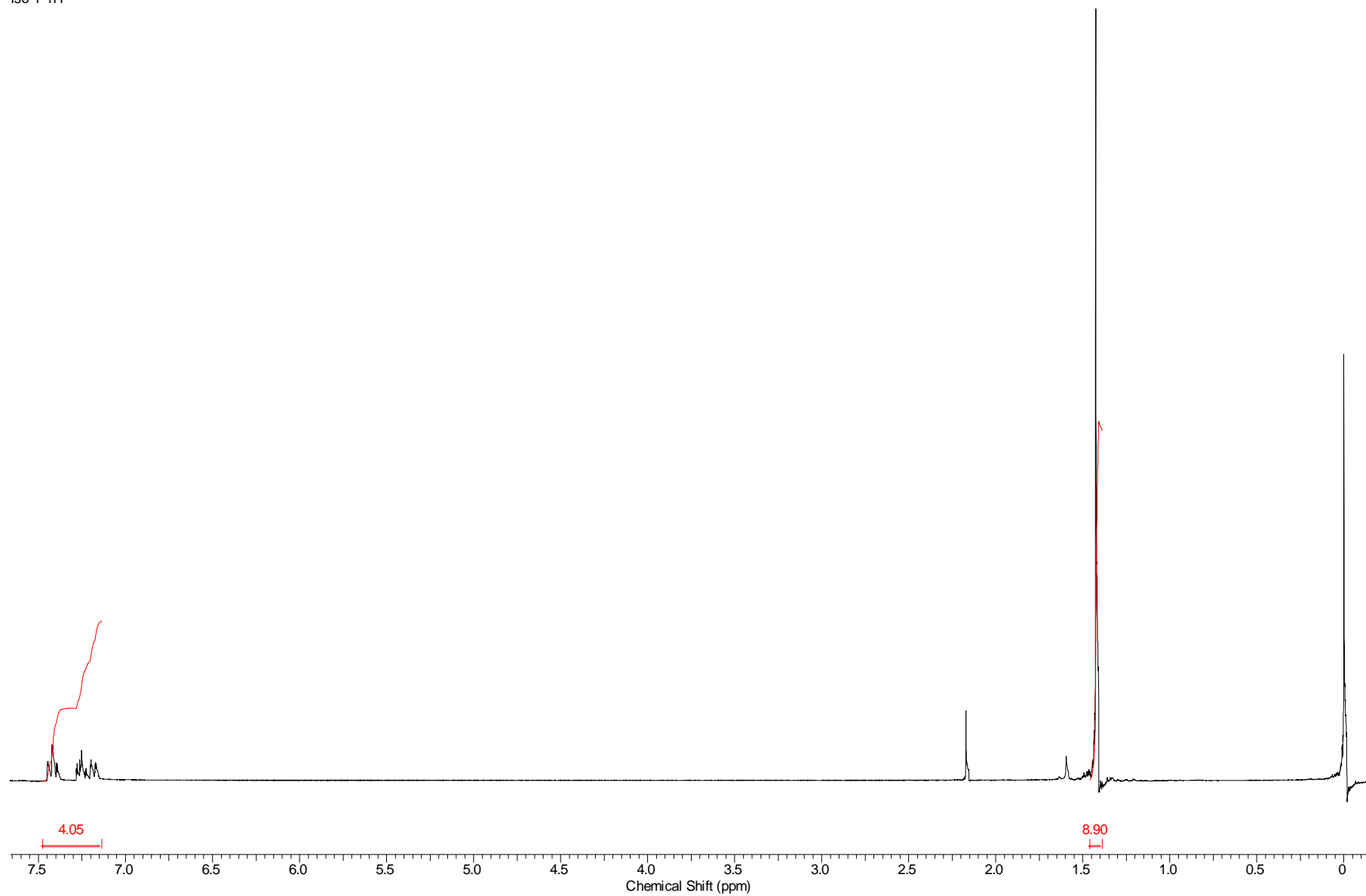


Espectro 1.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **105**.



Espectro 1.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **105**.

iso-1-1H



Espectro 2.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **111**.

Iso-Boc-13C
—175.8

—146.5

—130.2

—127.5

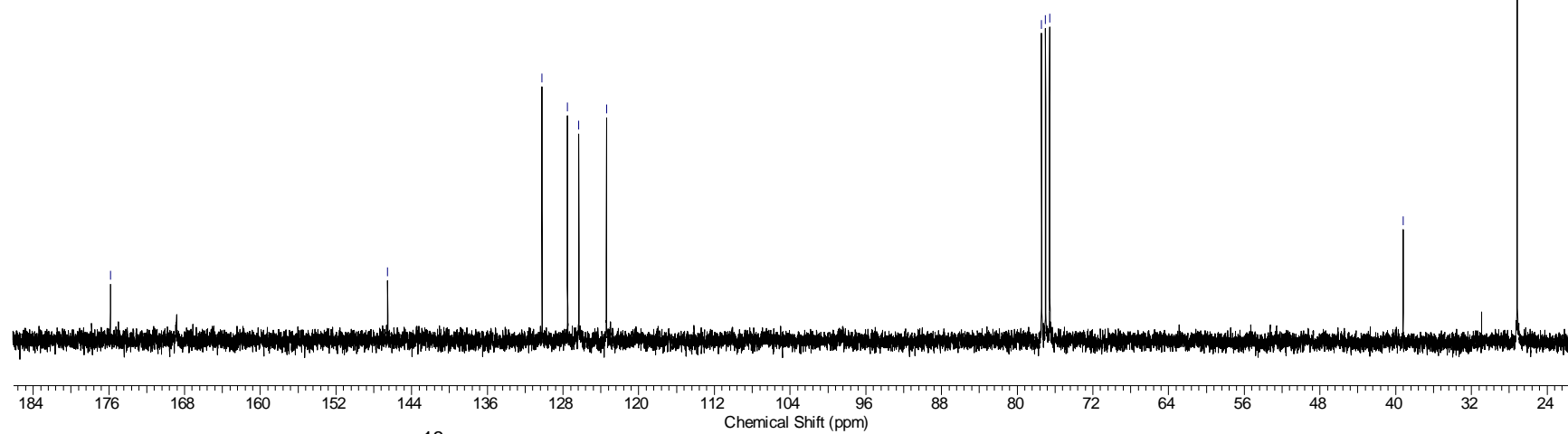
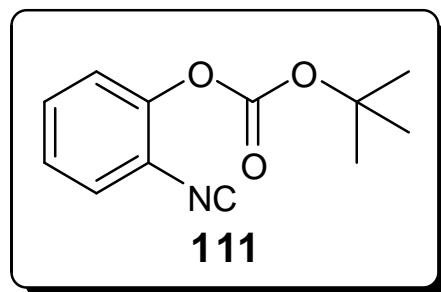
—126.3

—123.4

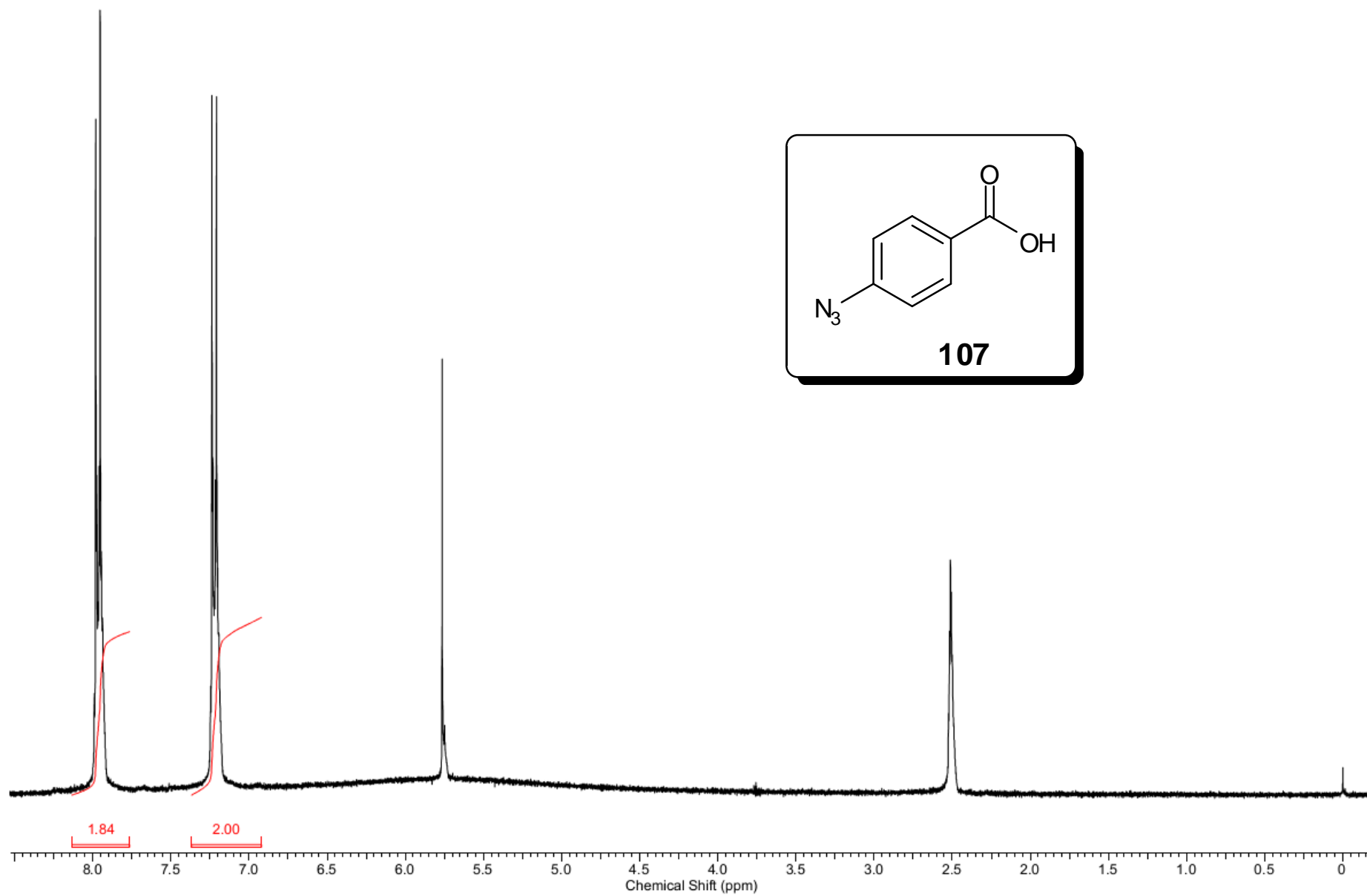
77.4
77.0
76.6

—39.2

—27.2

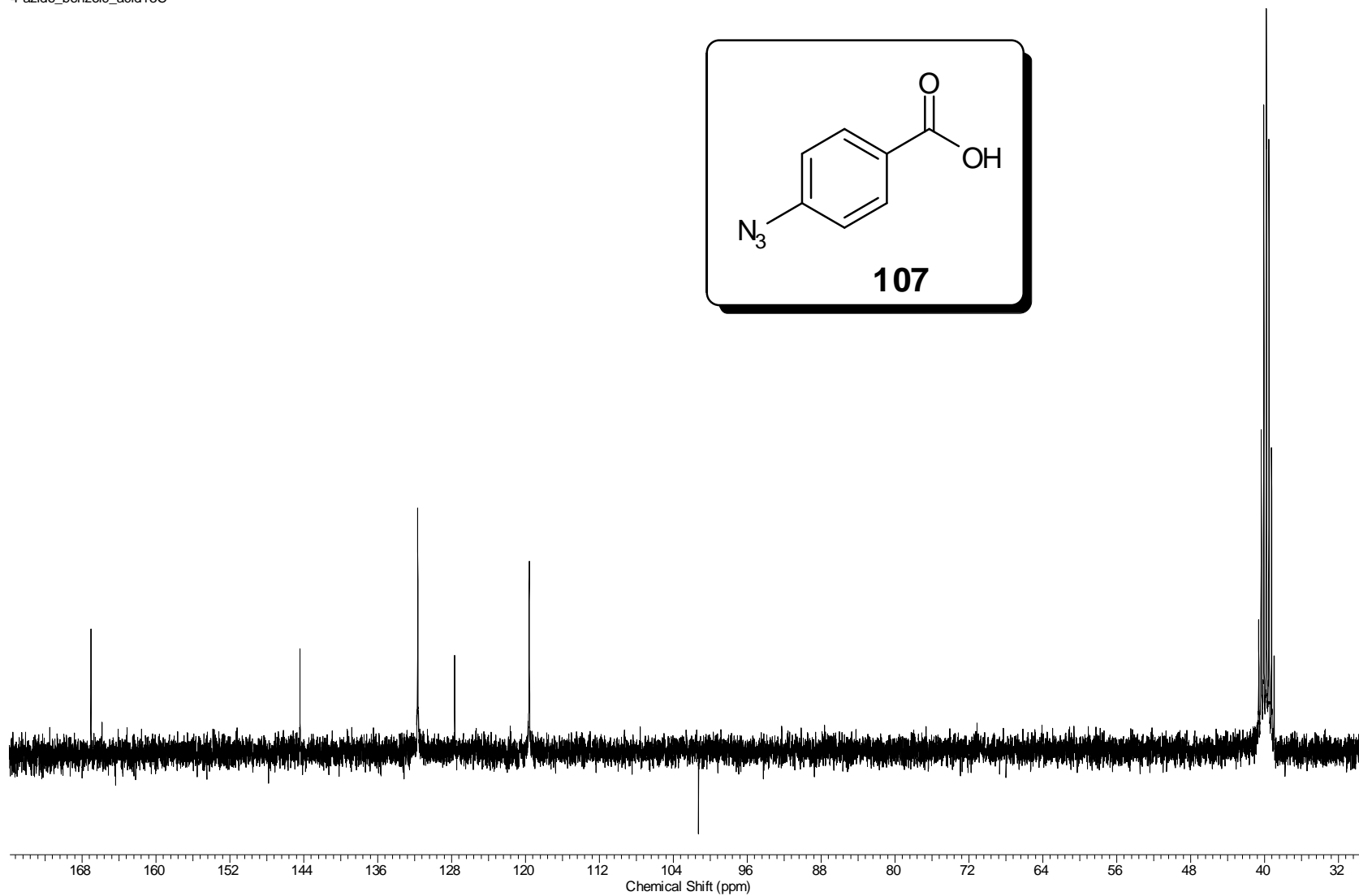
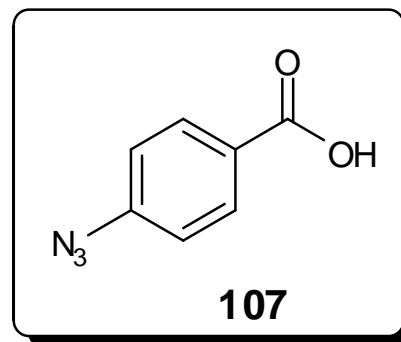


Espectro 2.2.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **111**.

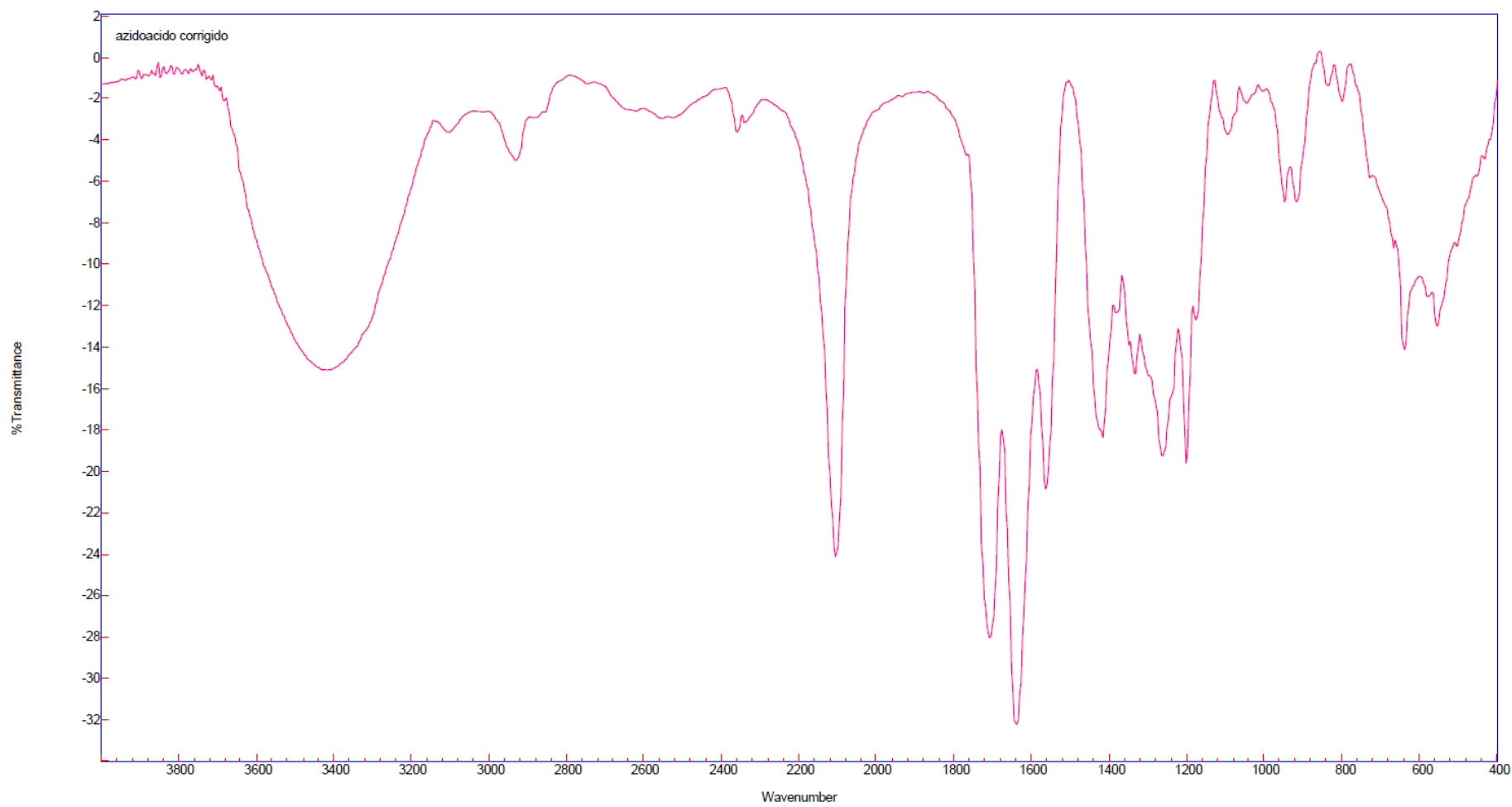


Espectro 3.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO) do composto **107**.

4-azido_benzoic_acid13C

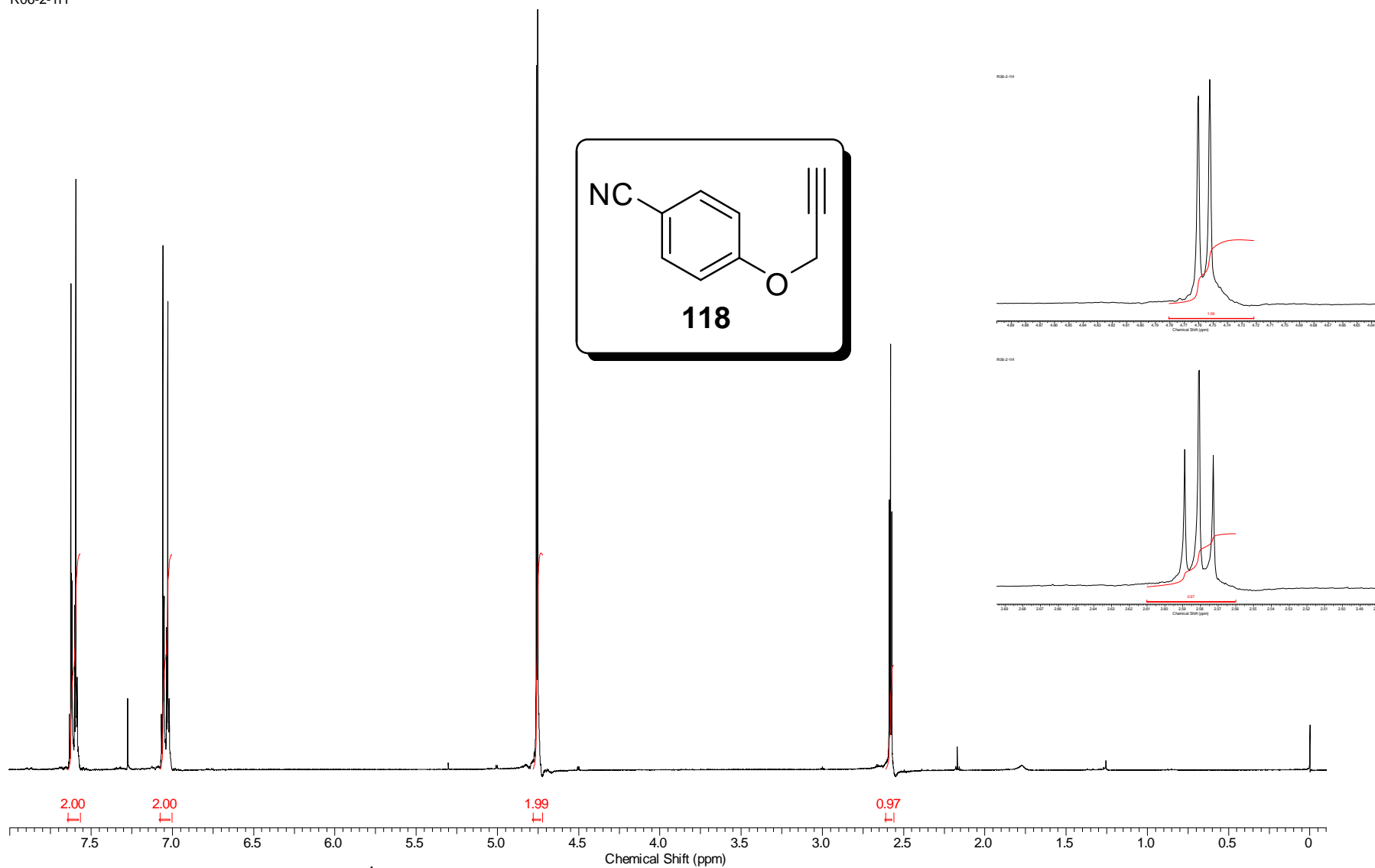


Espectro 3.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **107**.



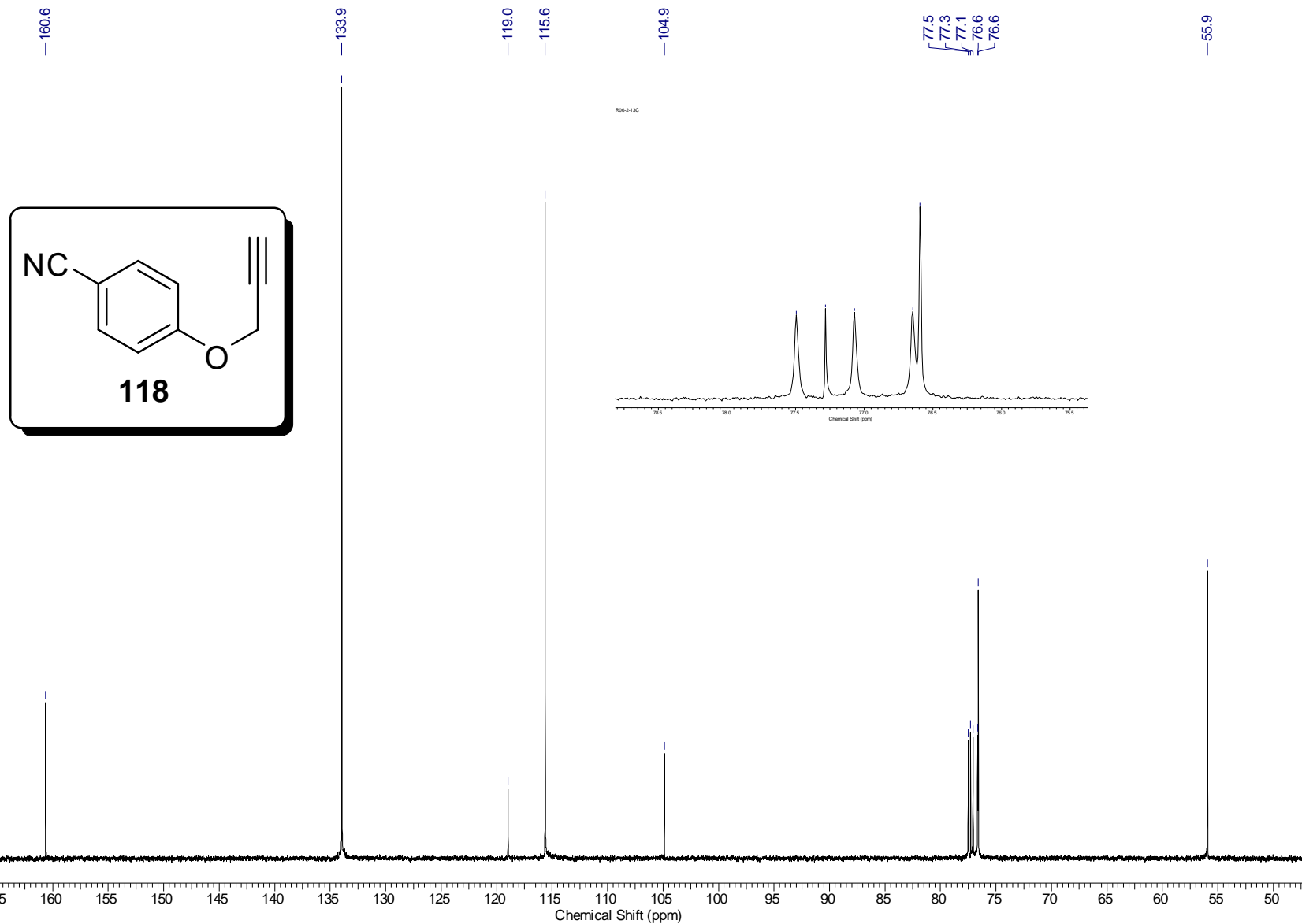
Espectro 3.3. Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr) do composto **107**.

R06-2-1H

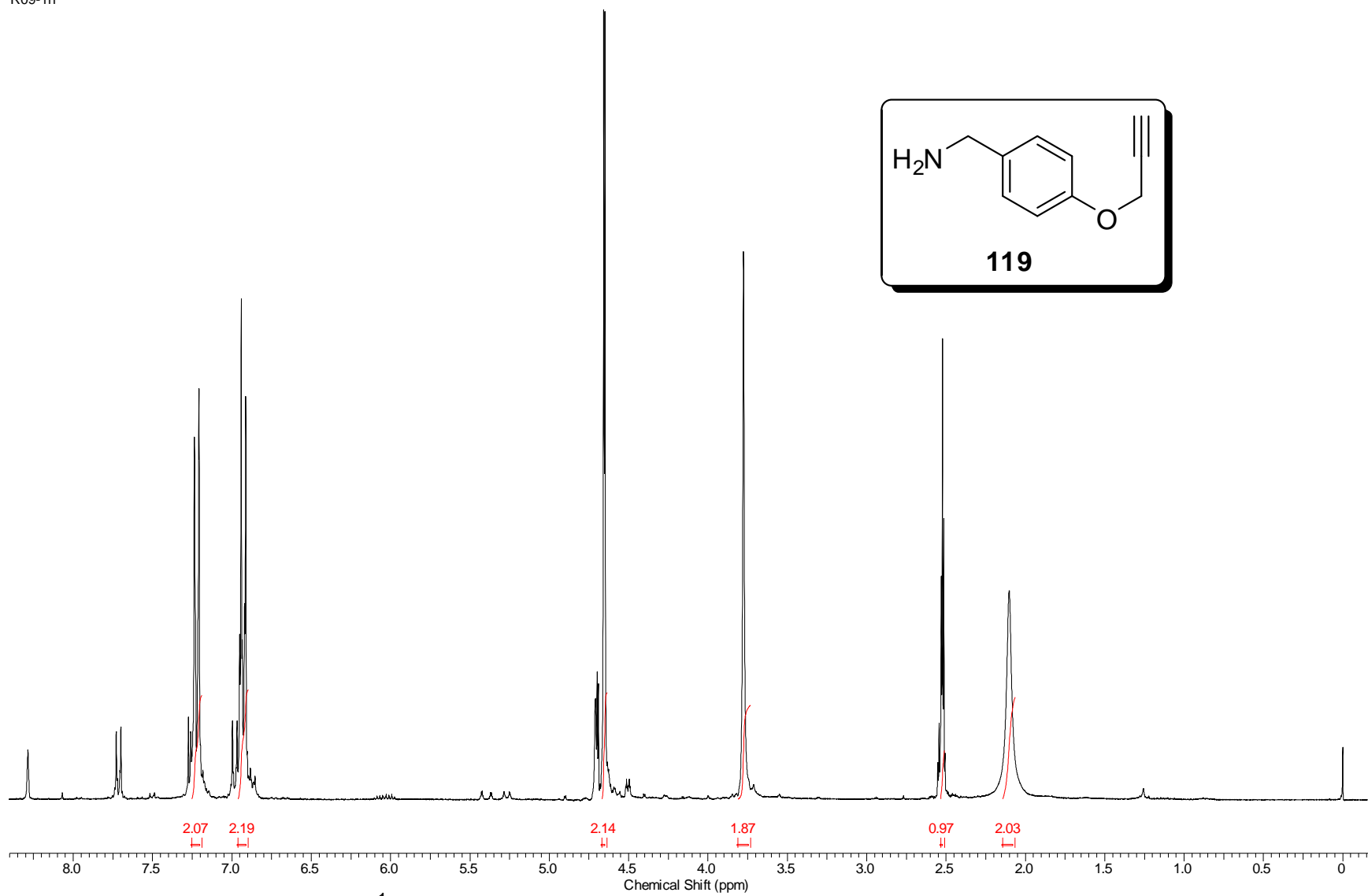


Espectro 4.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **118**.

R06-2-13C

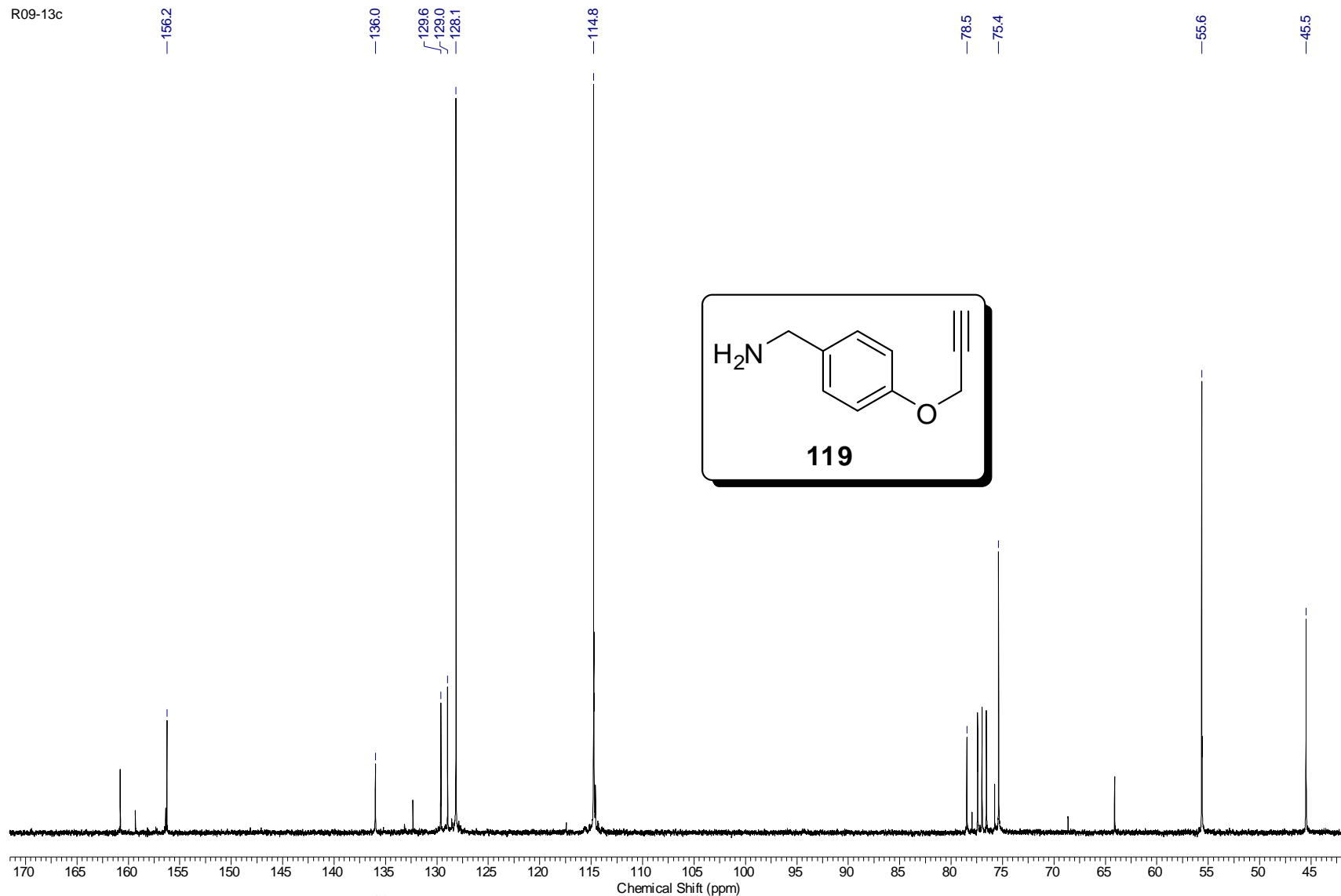


Espectro 4.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **118**.



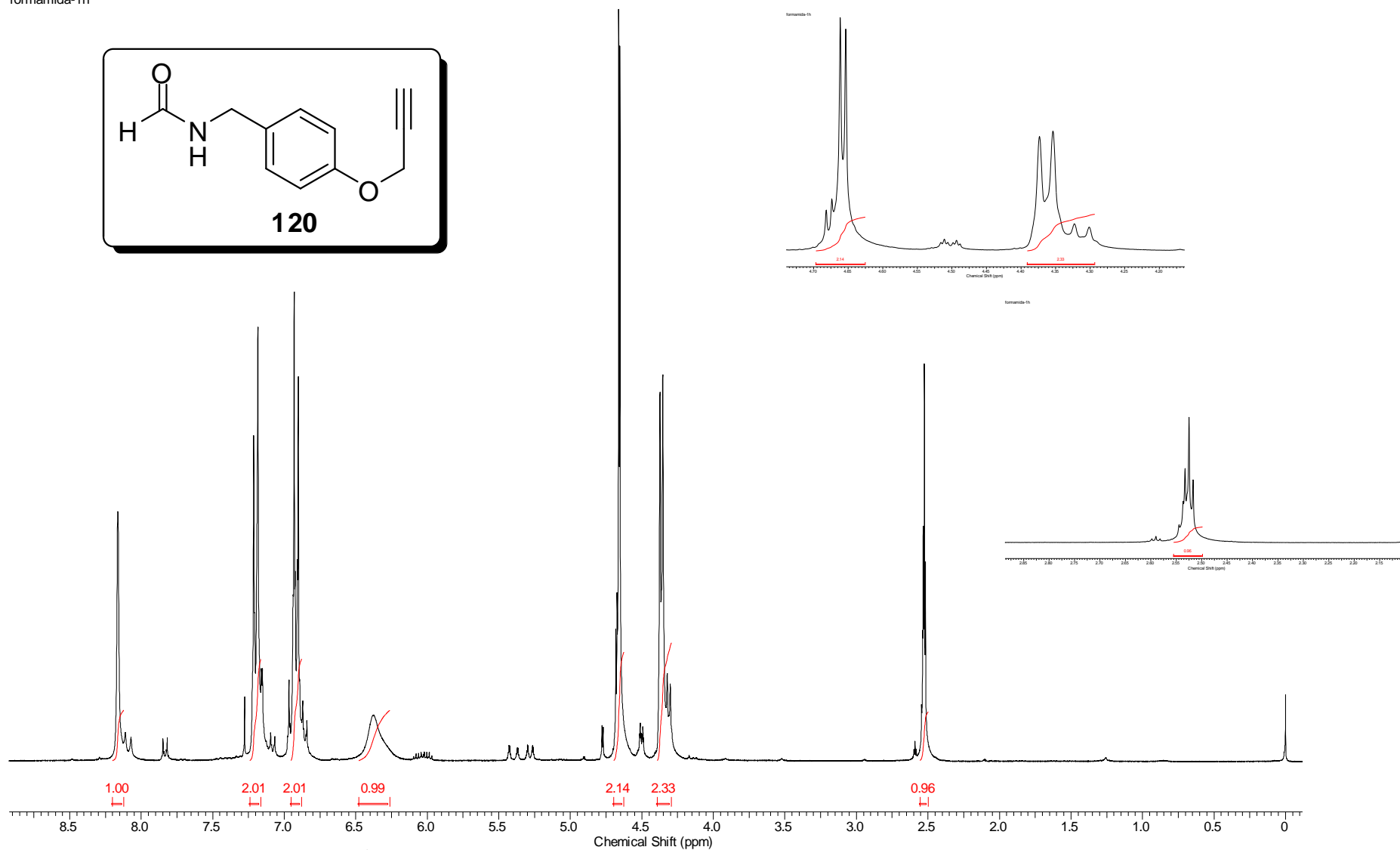
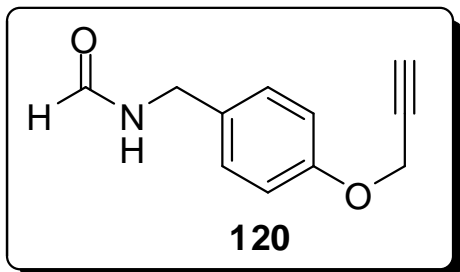
Espectro 5.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **119**.

R09-13c



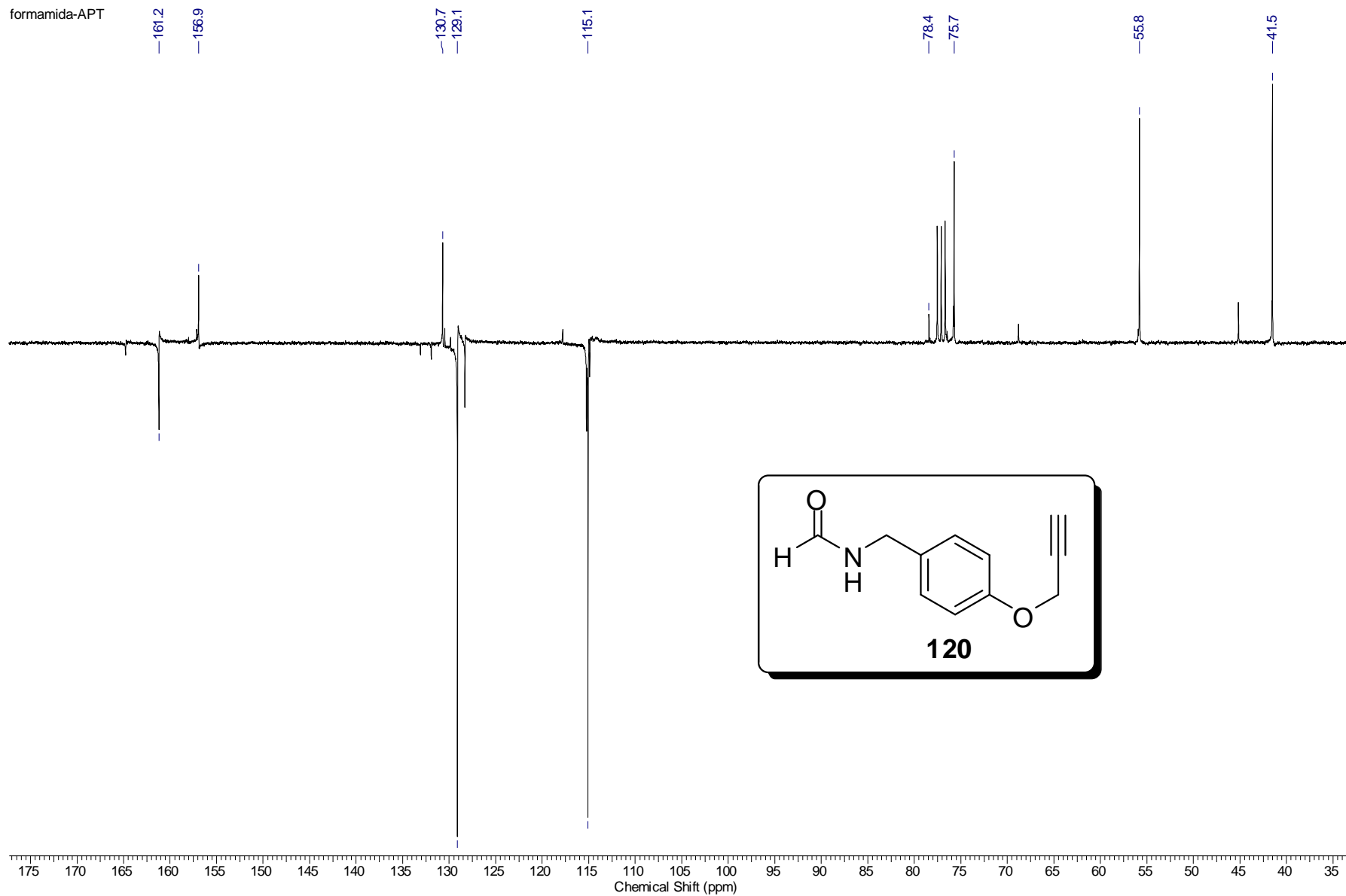
Espectro 5.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **119**.

formamida-1h



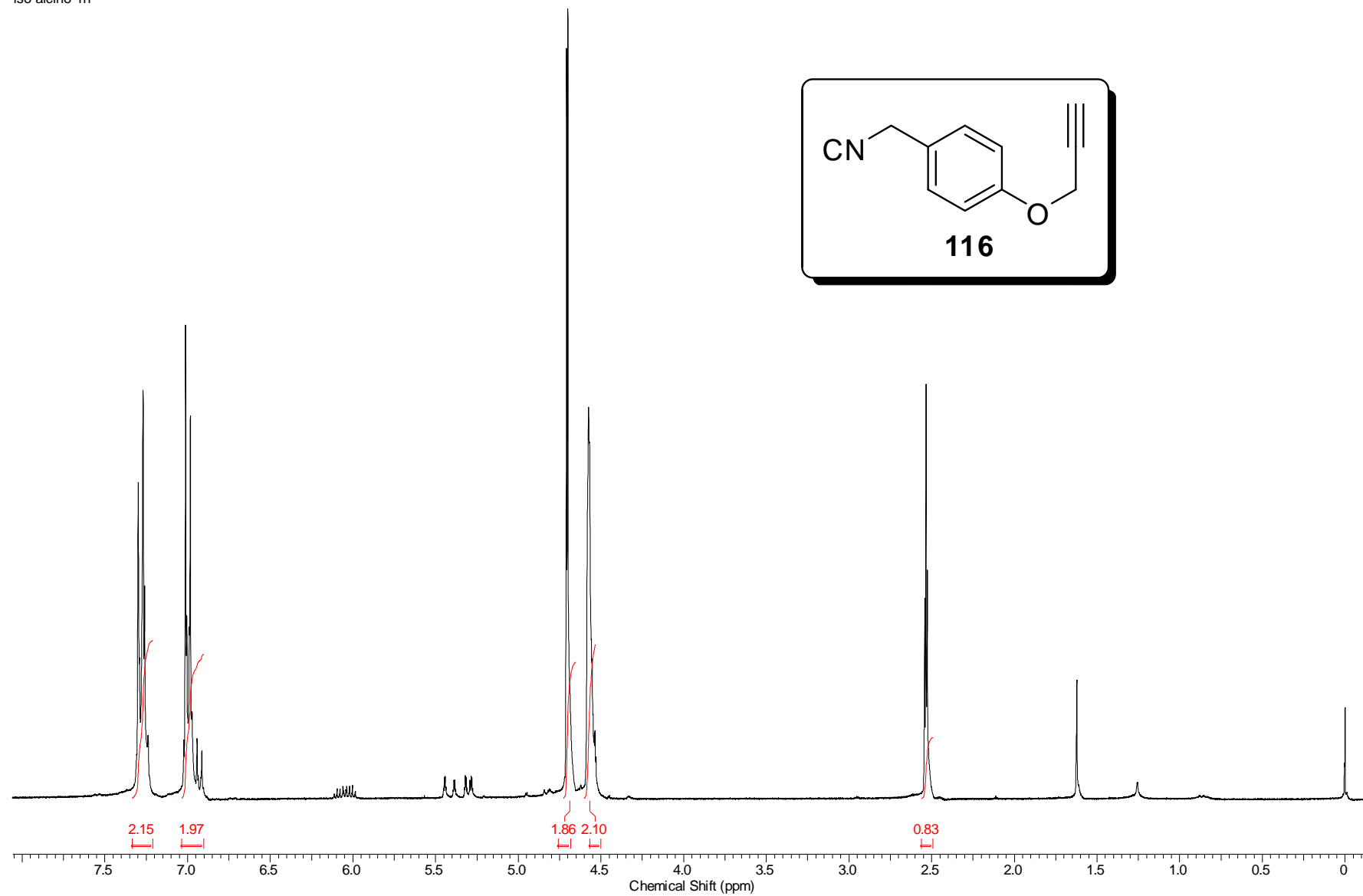
Espectro 6.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **120**.

formamida-APT



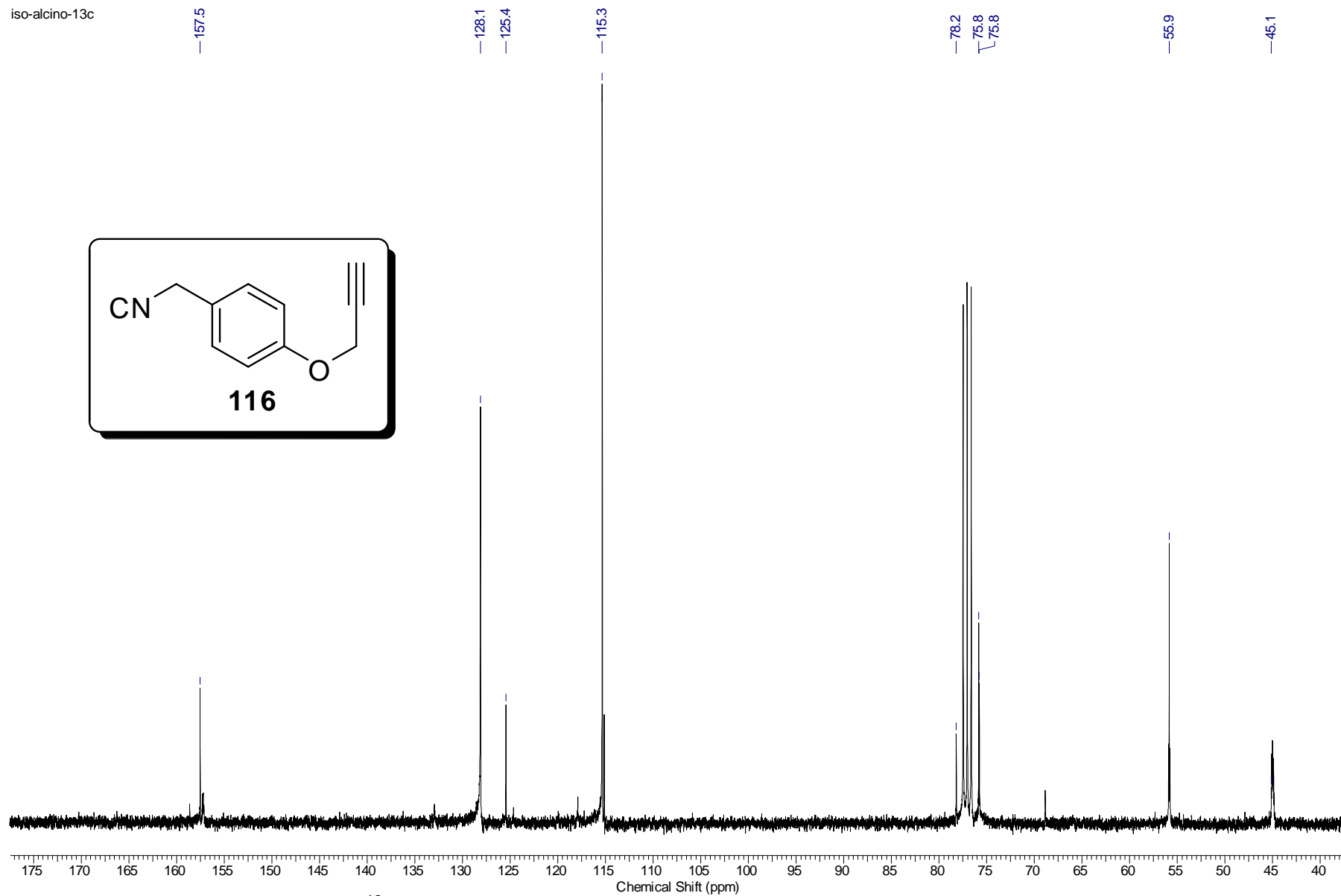
Espectro 6.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **120**.

iso-alcino-1h

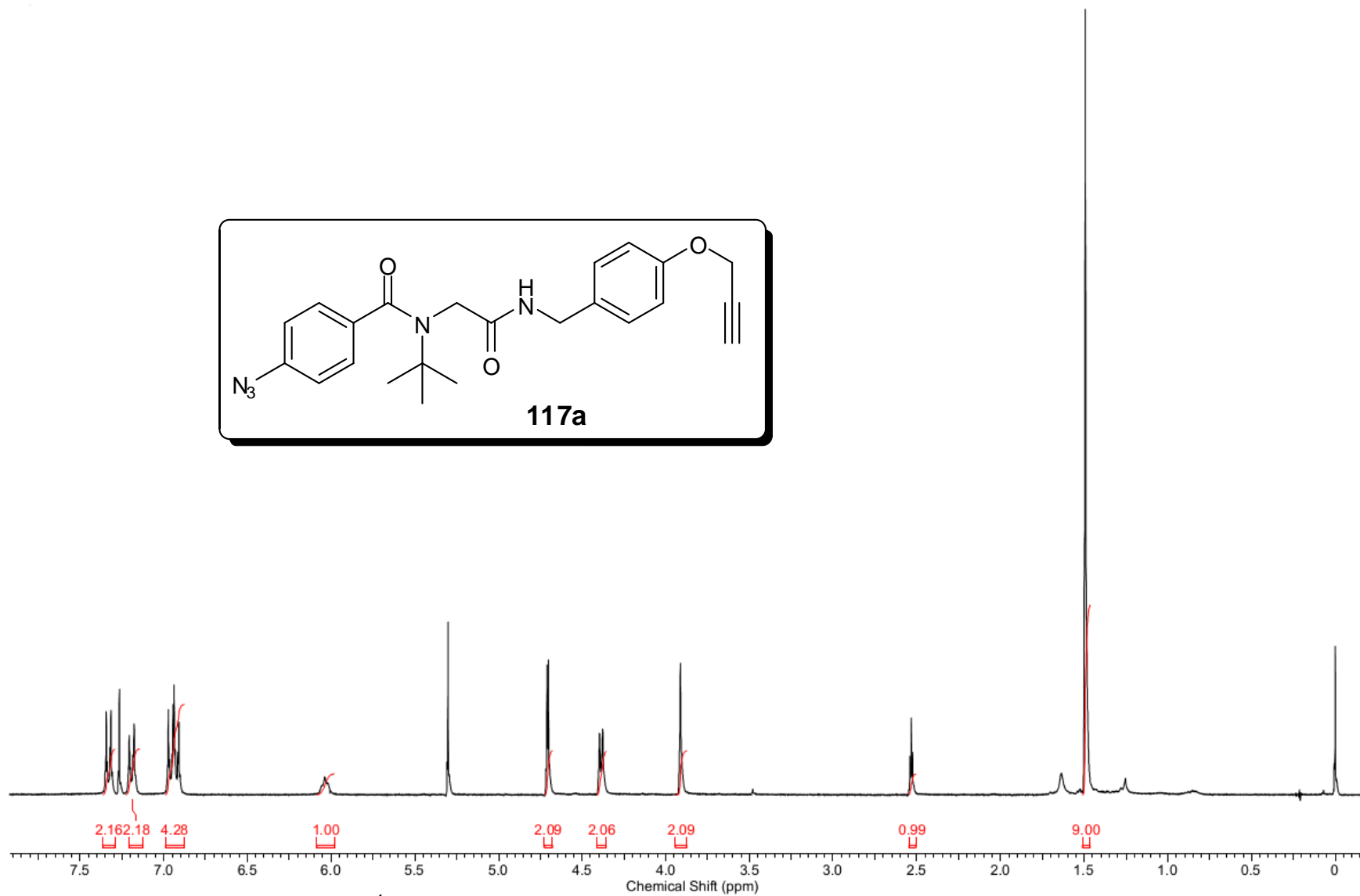
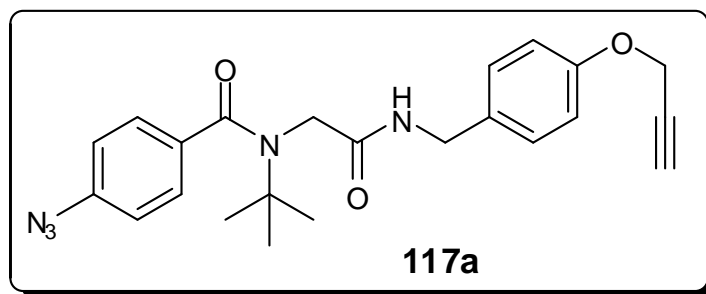


Espectro 7.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **116**.

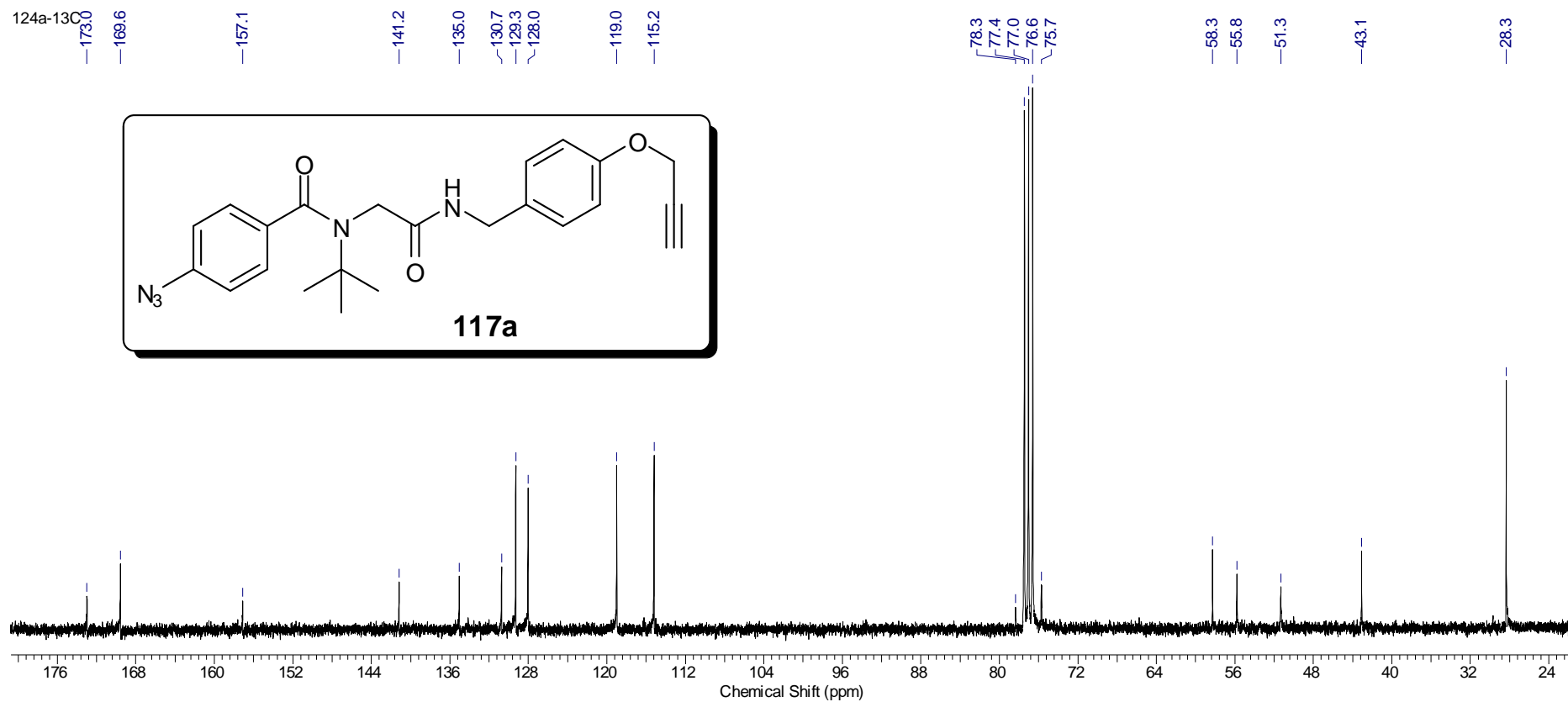
iso-alcino-13c



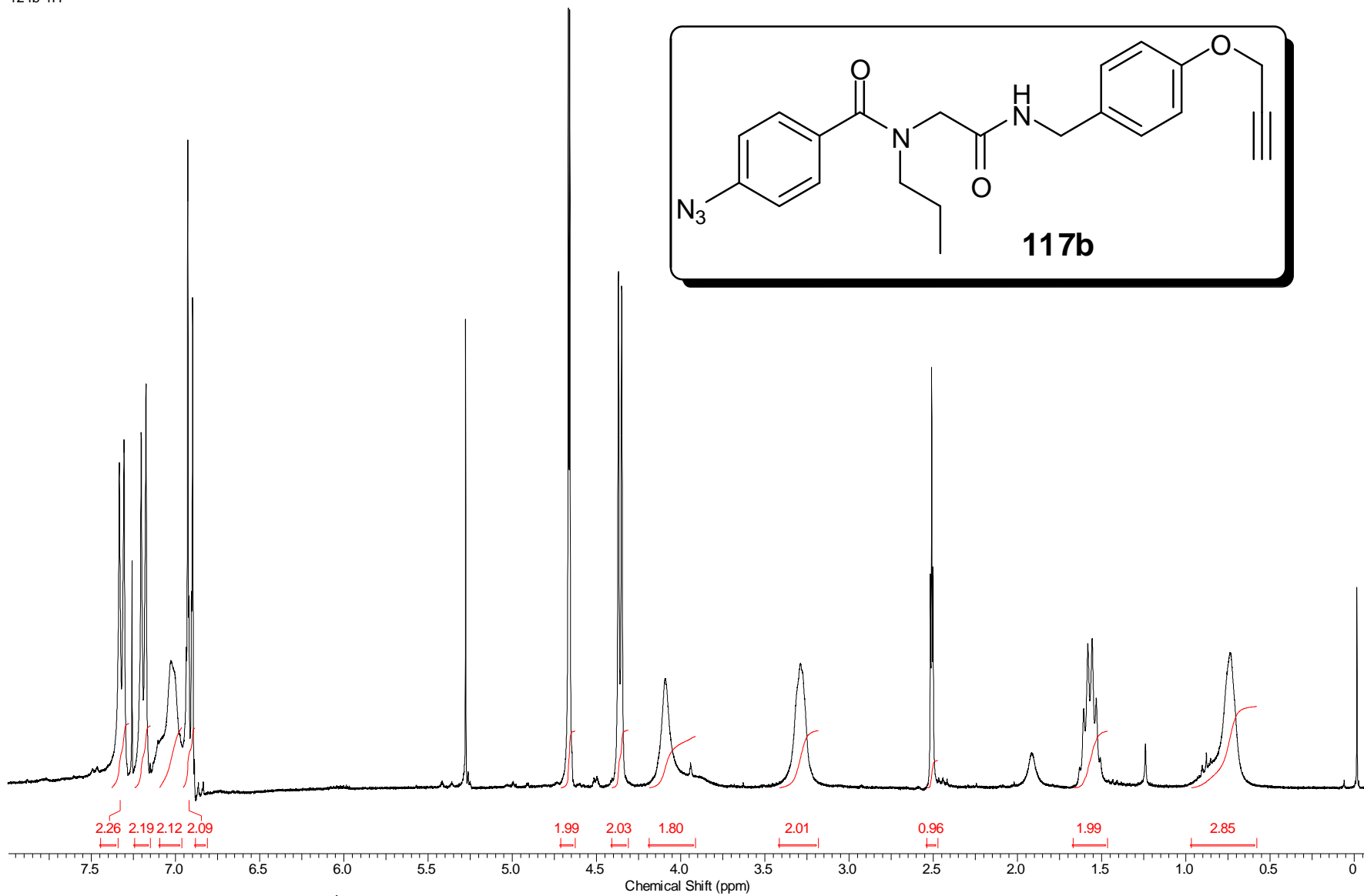
Espectro 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **116**.



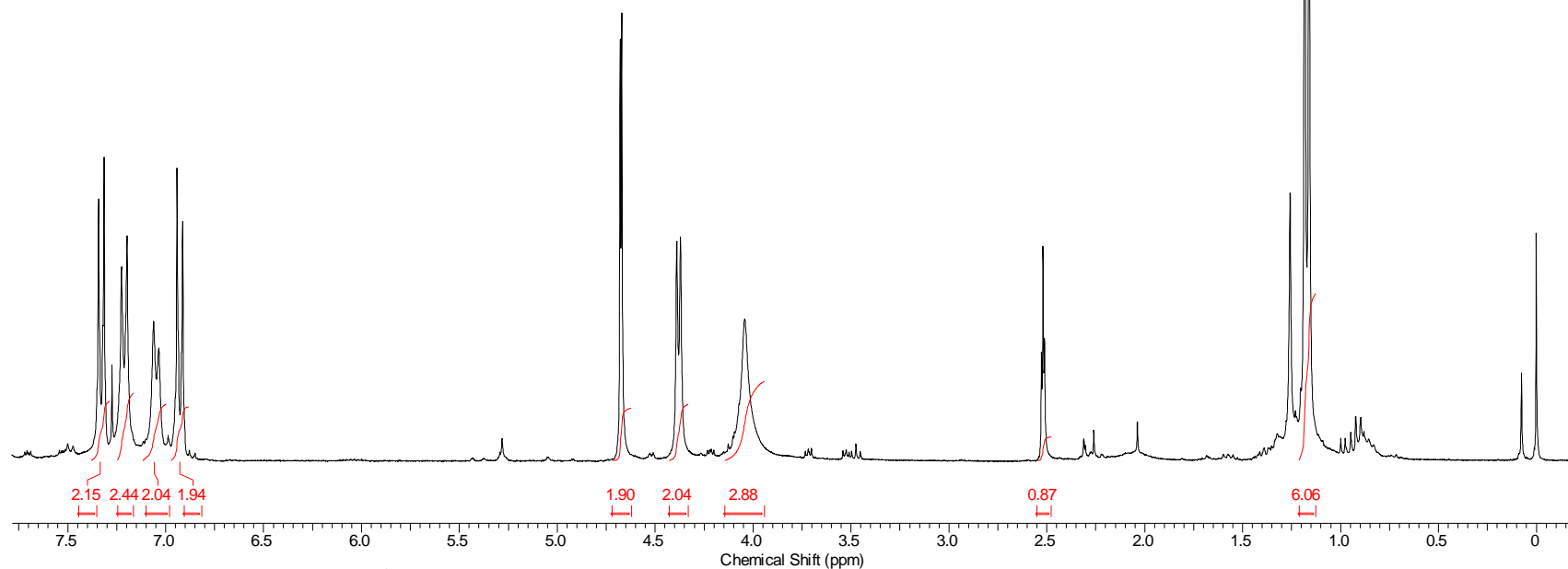
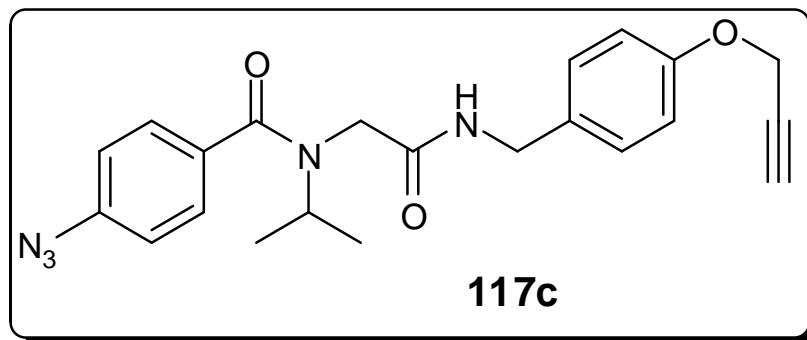
Espectro 8.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **117a**.



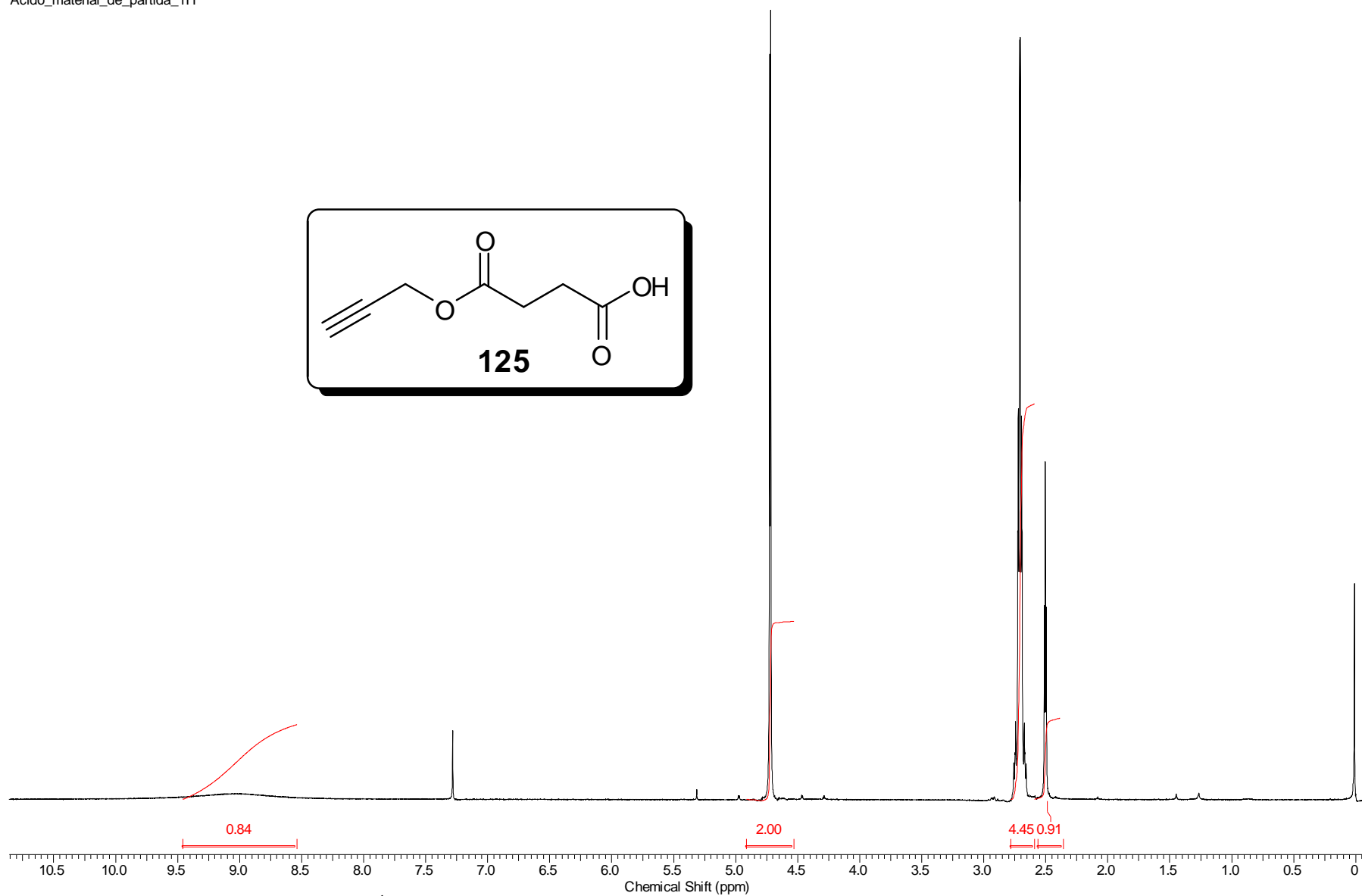
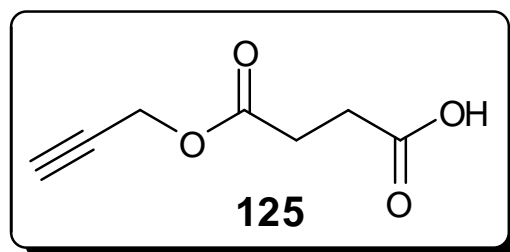
Espectro 8.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **117a**.



Espectro 9.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **117b**.



Espectro 10.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **117c**.



Espectro 11.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **125**.

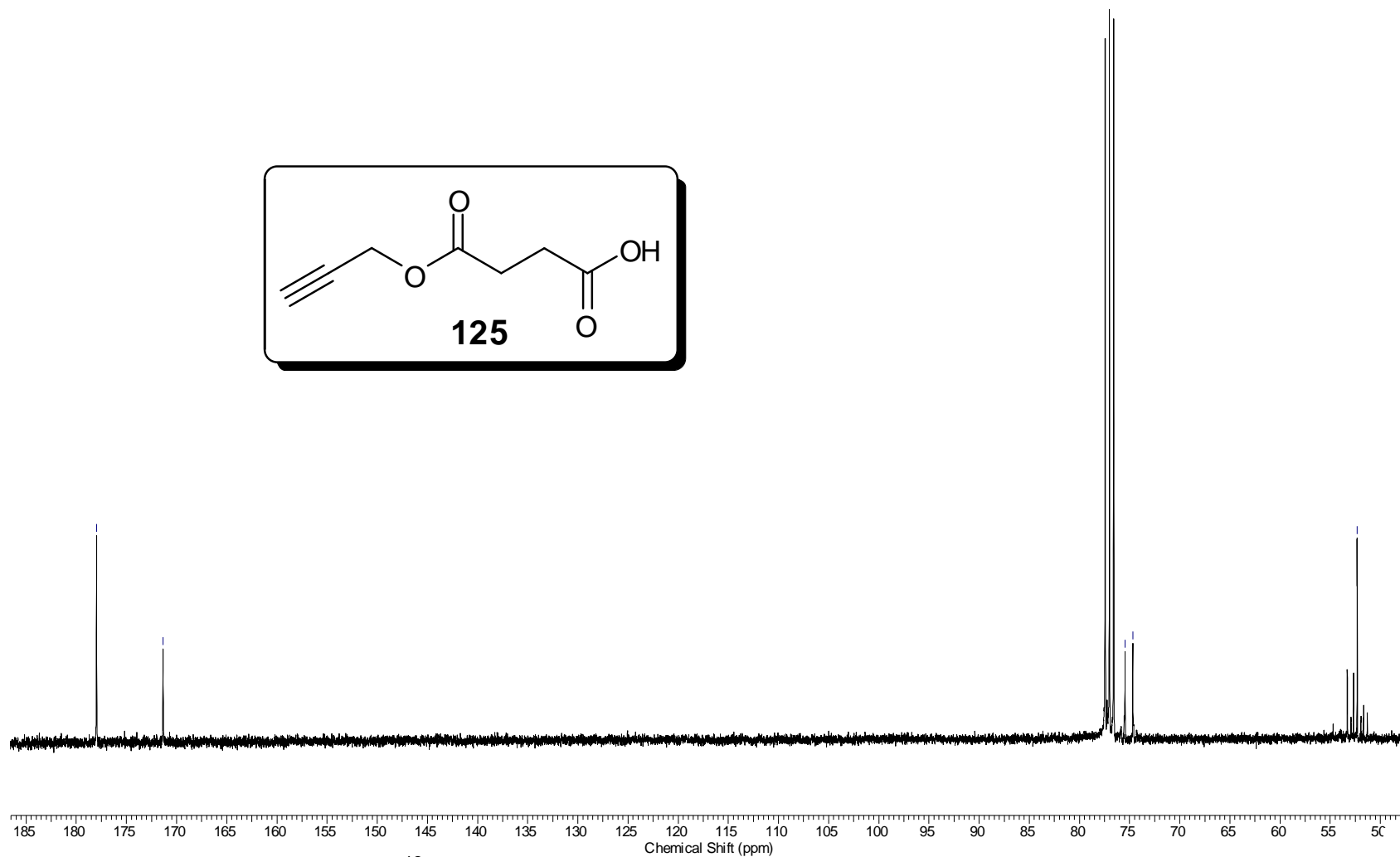
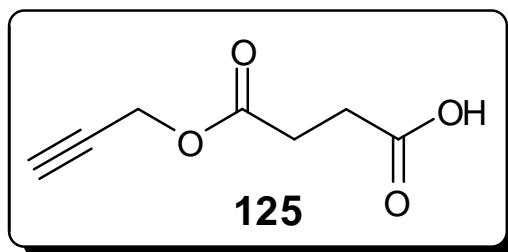
AA_13C

—178.0

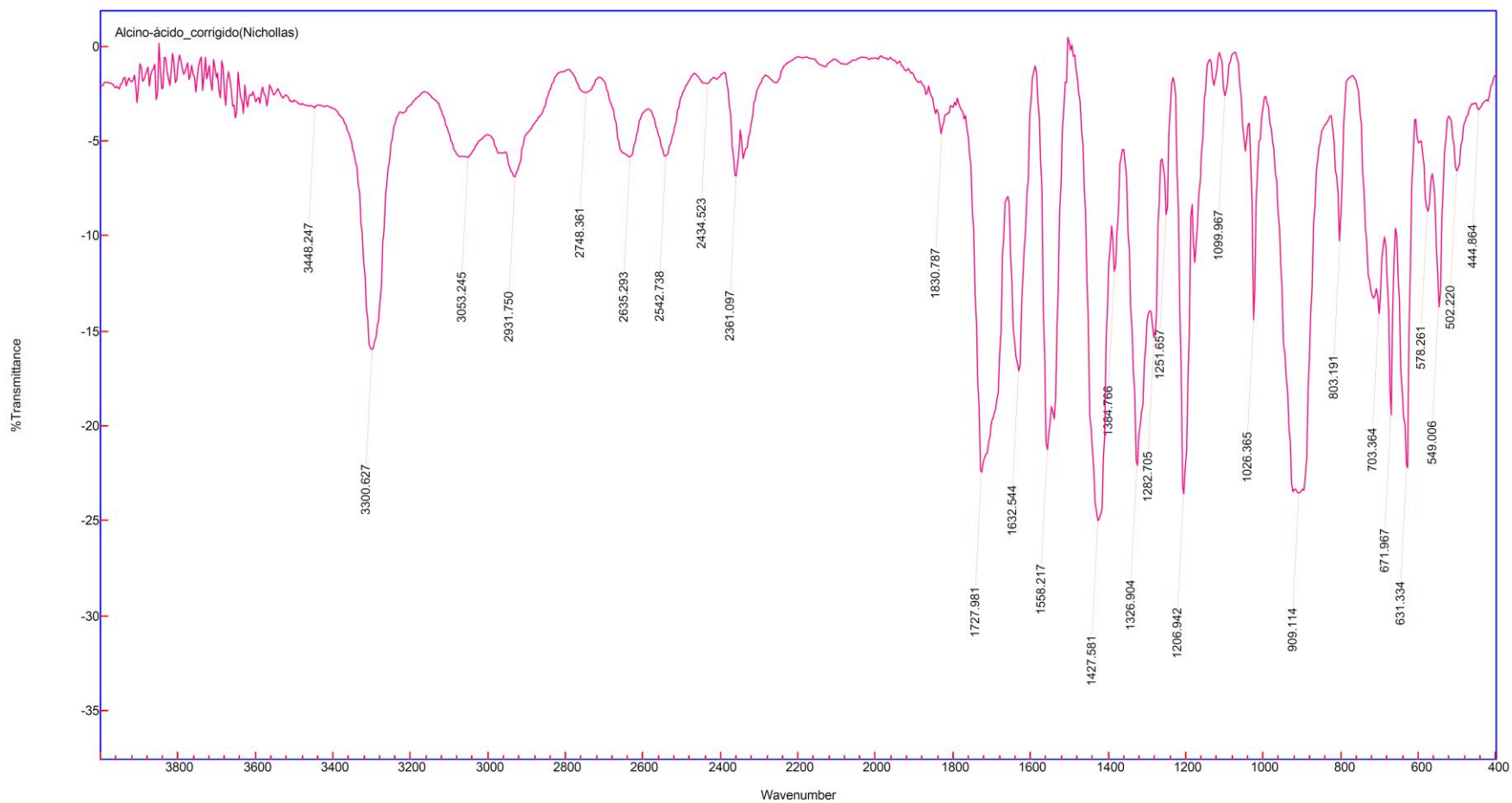
—171.3

—75.5
—74.7

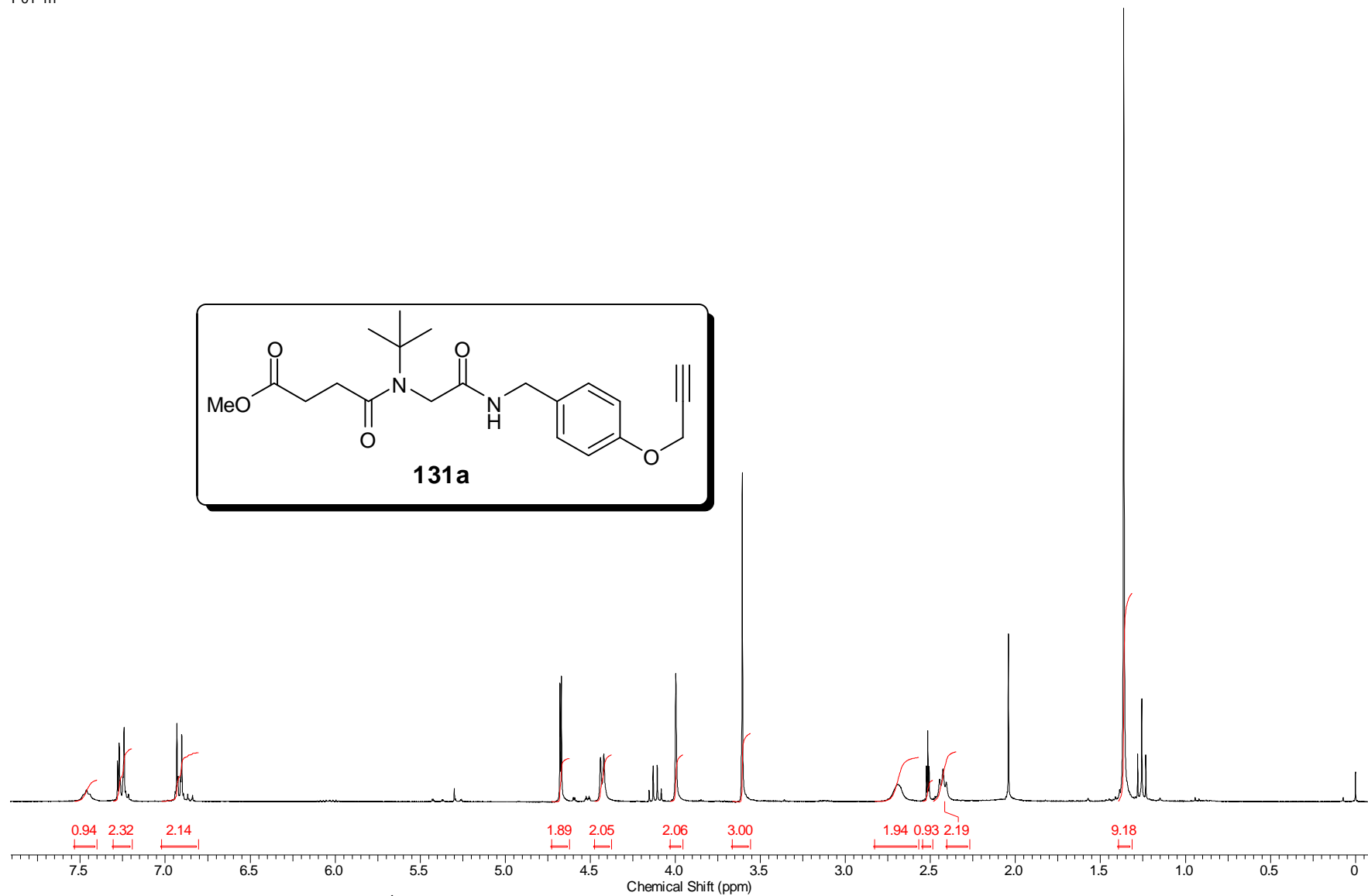
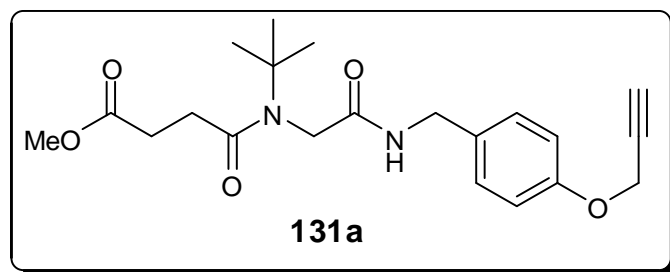
—52.3



Espectro 11.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 125.

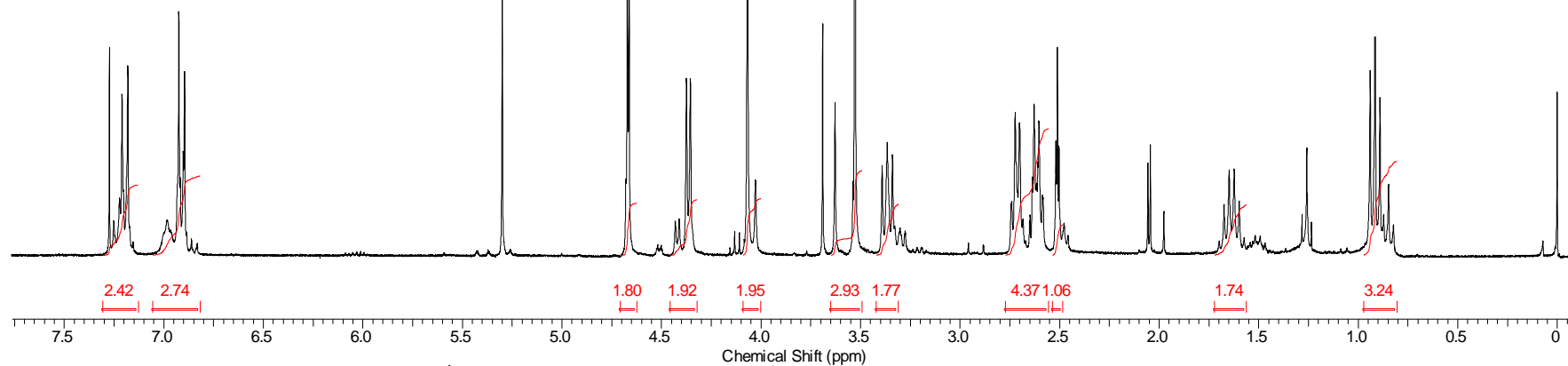
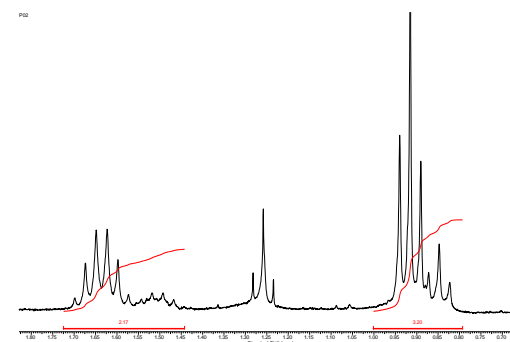
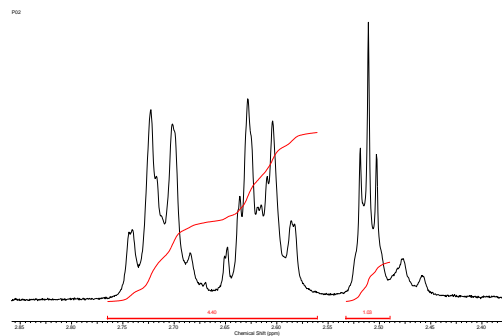
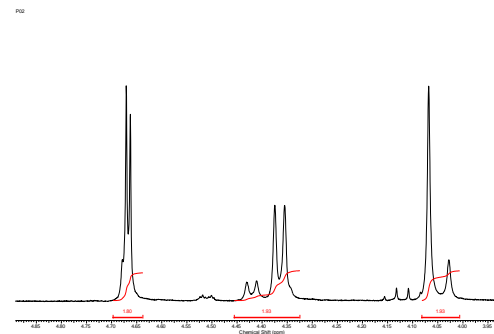
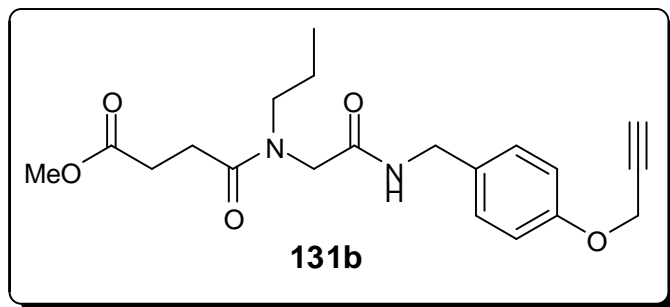


Espectro 11.3. Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **125**.

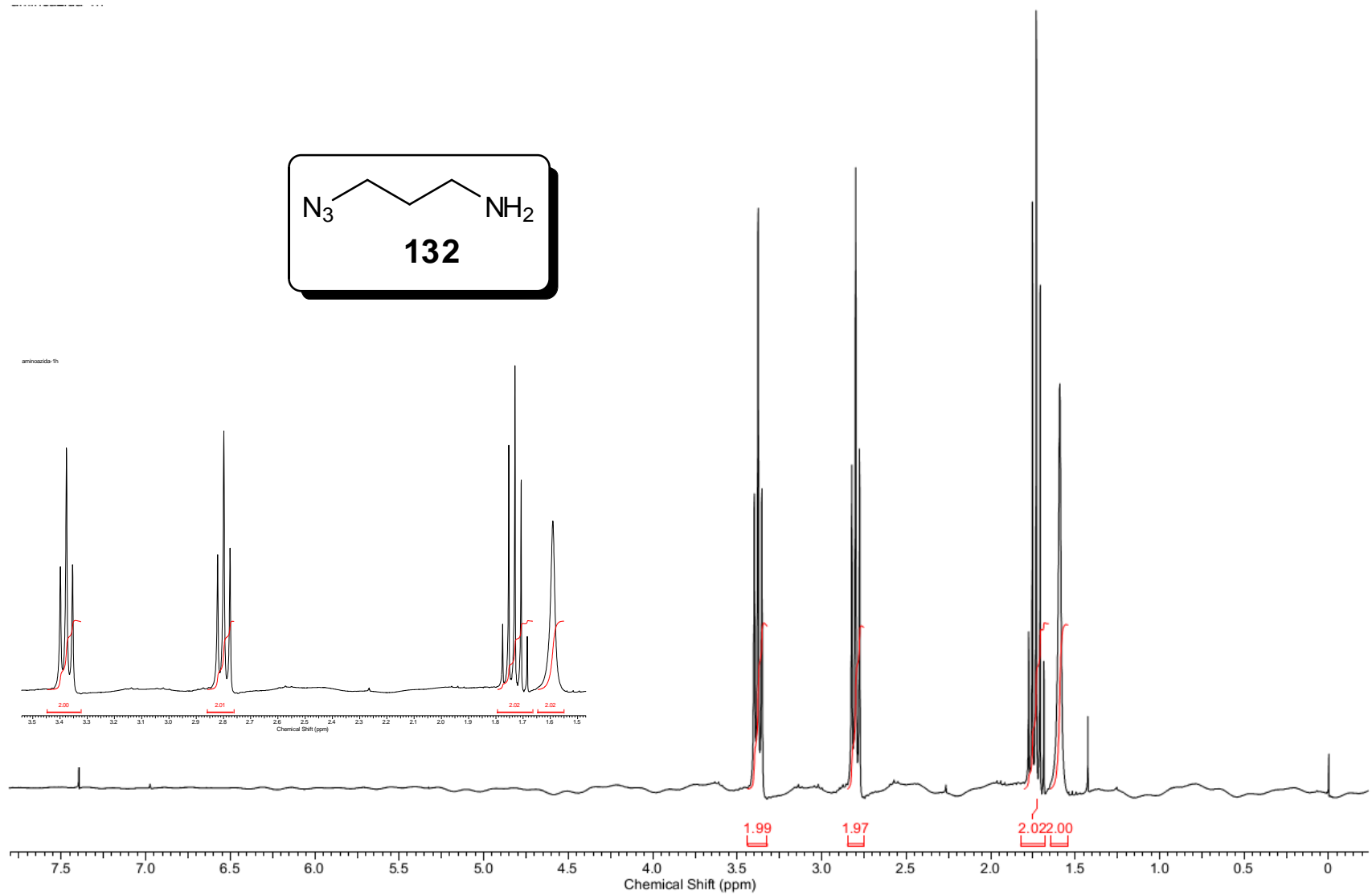


Espectro 12.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **131a**.

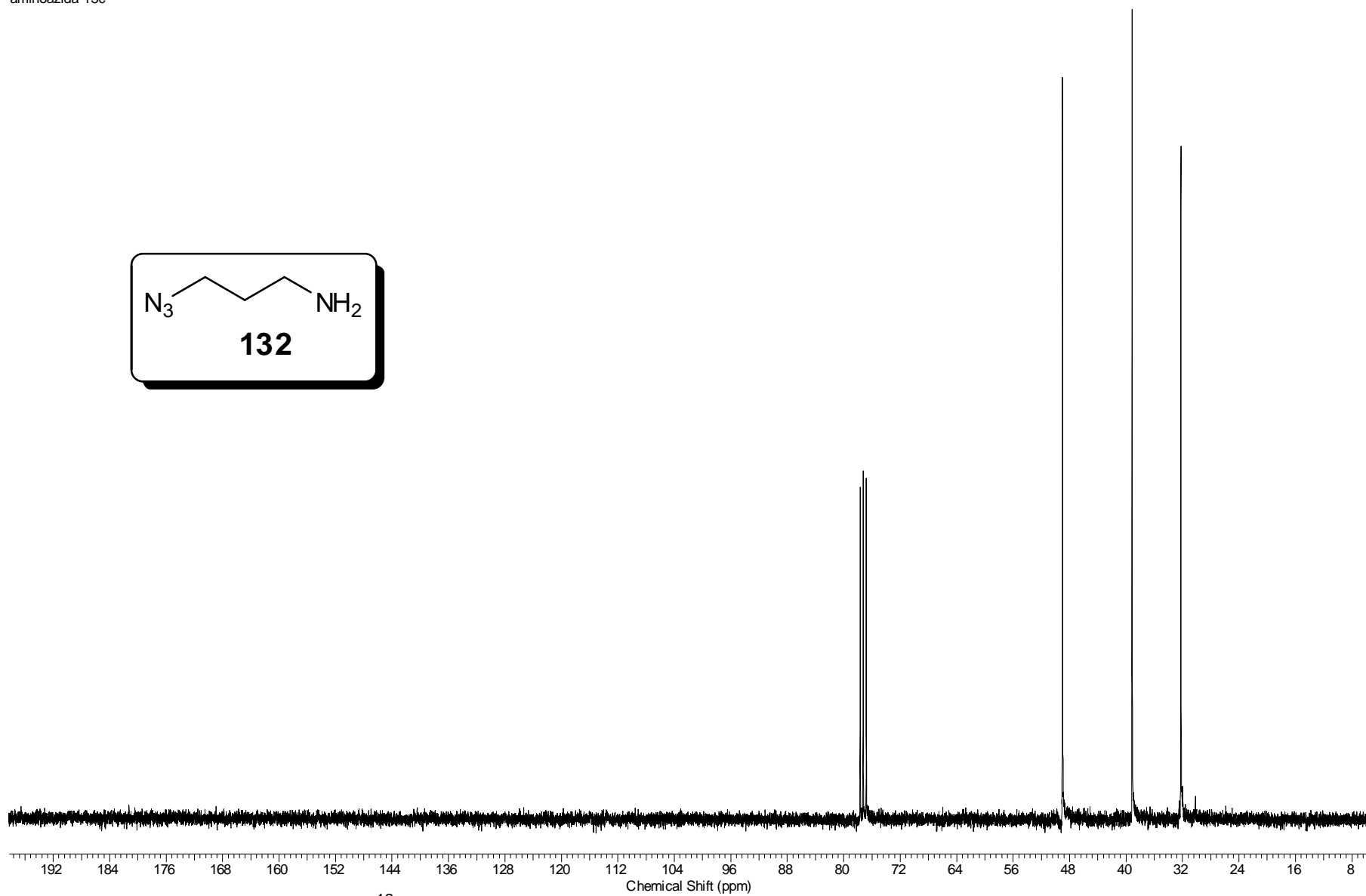
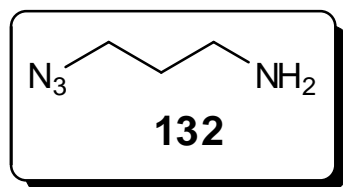
P02



Espectro 13.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **131b**.

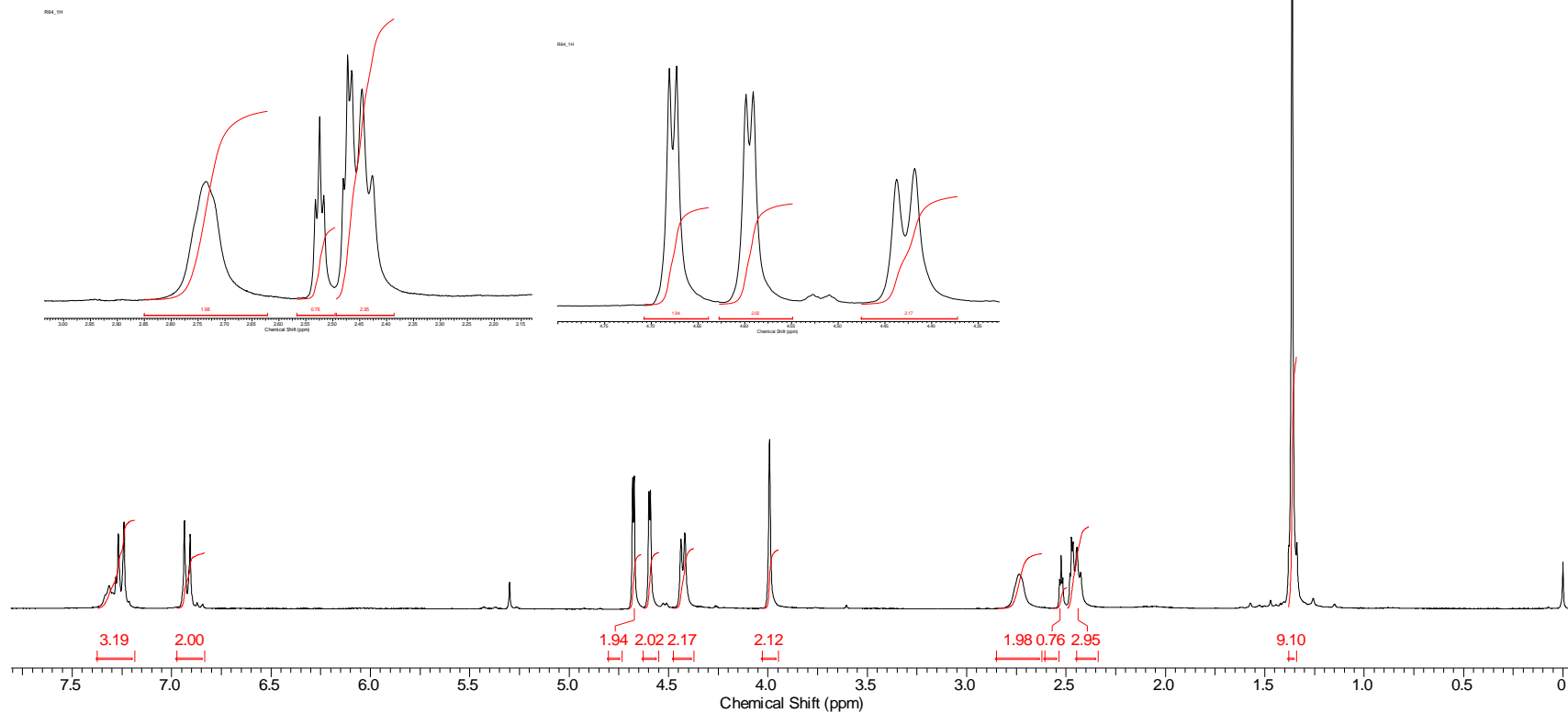
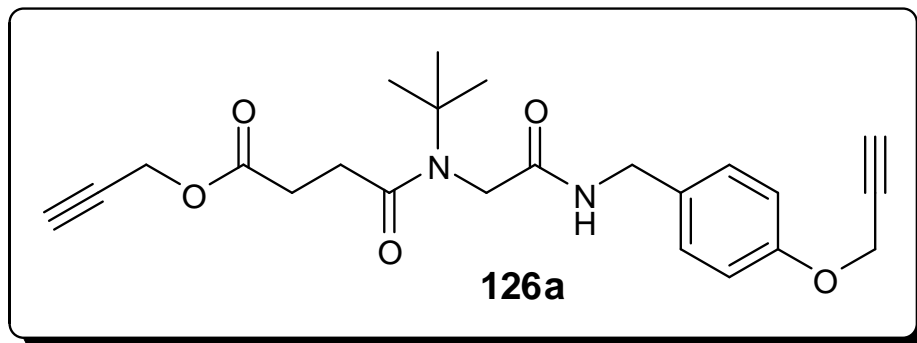


Espectro 14.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **132**.



Espectro 14.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **132**.

R64



Espectro 15.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **126a**.

R64_13C_CDCl3

172.9
172.5
169.5

156.9

131.1
129.3

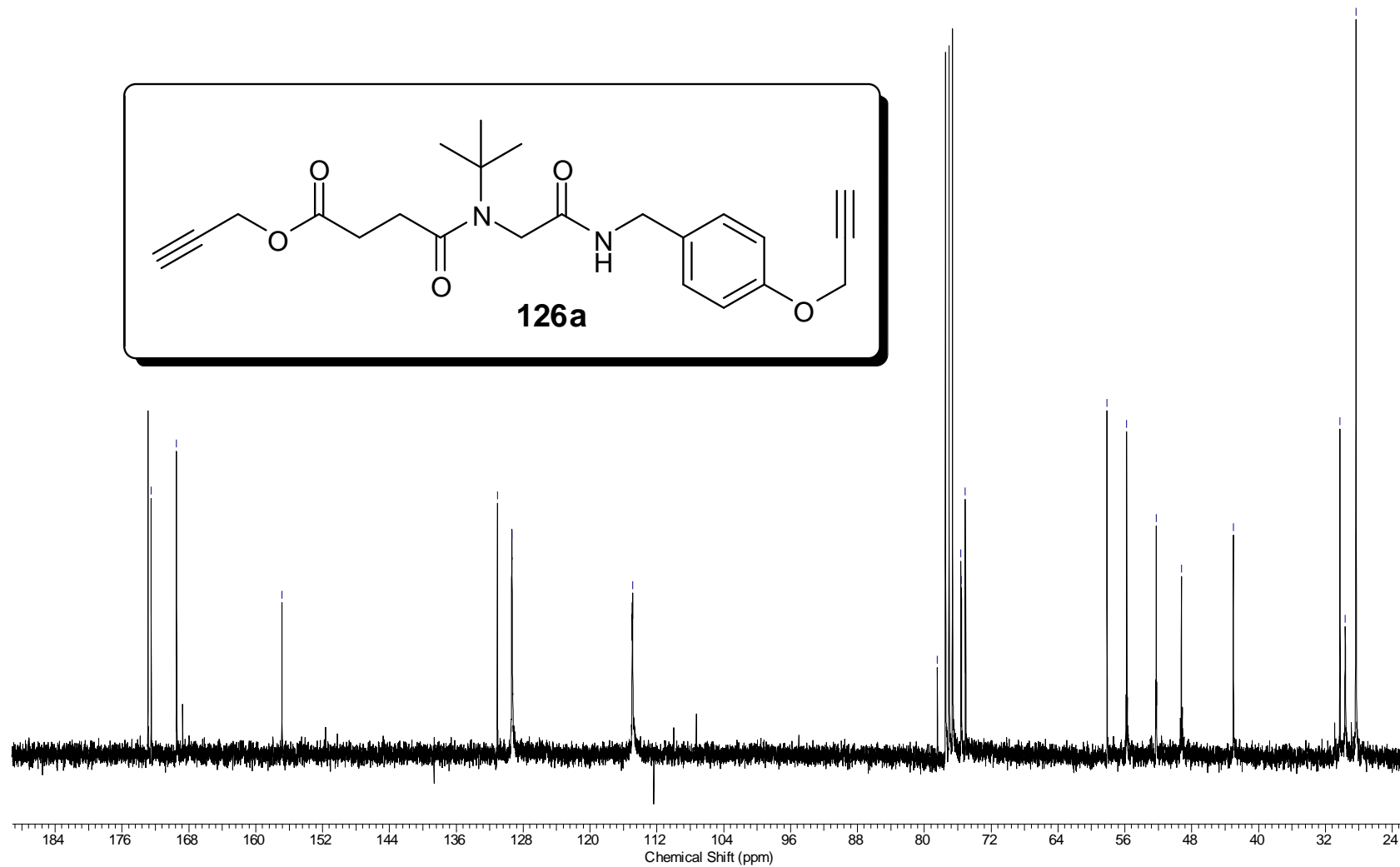
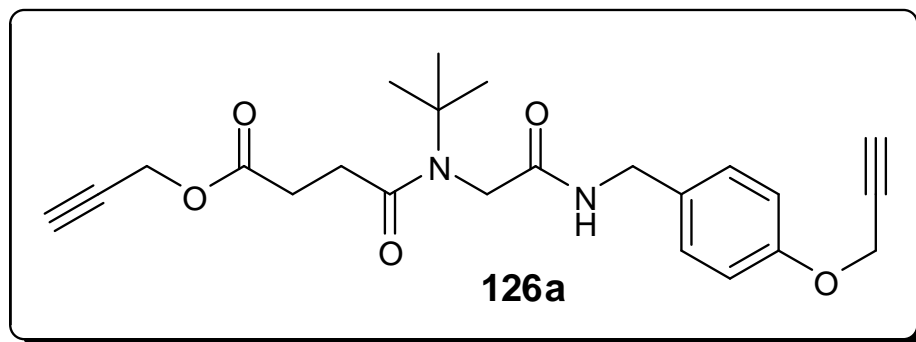
114.9

78.4
75.6
75.6
75.1

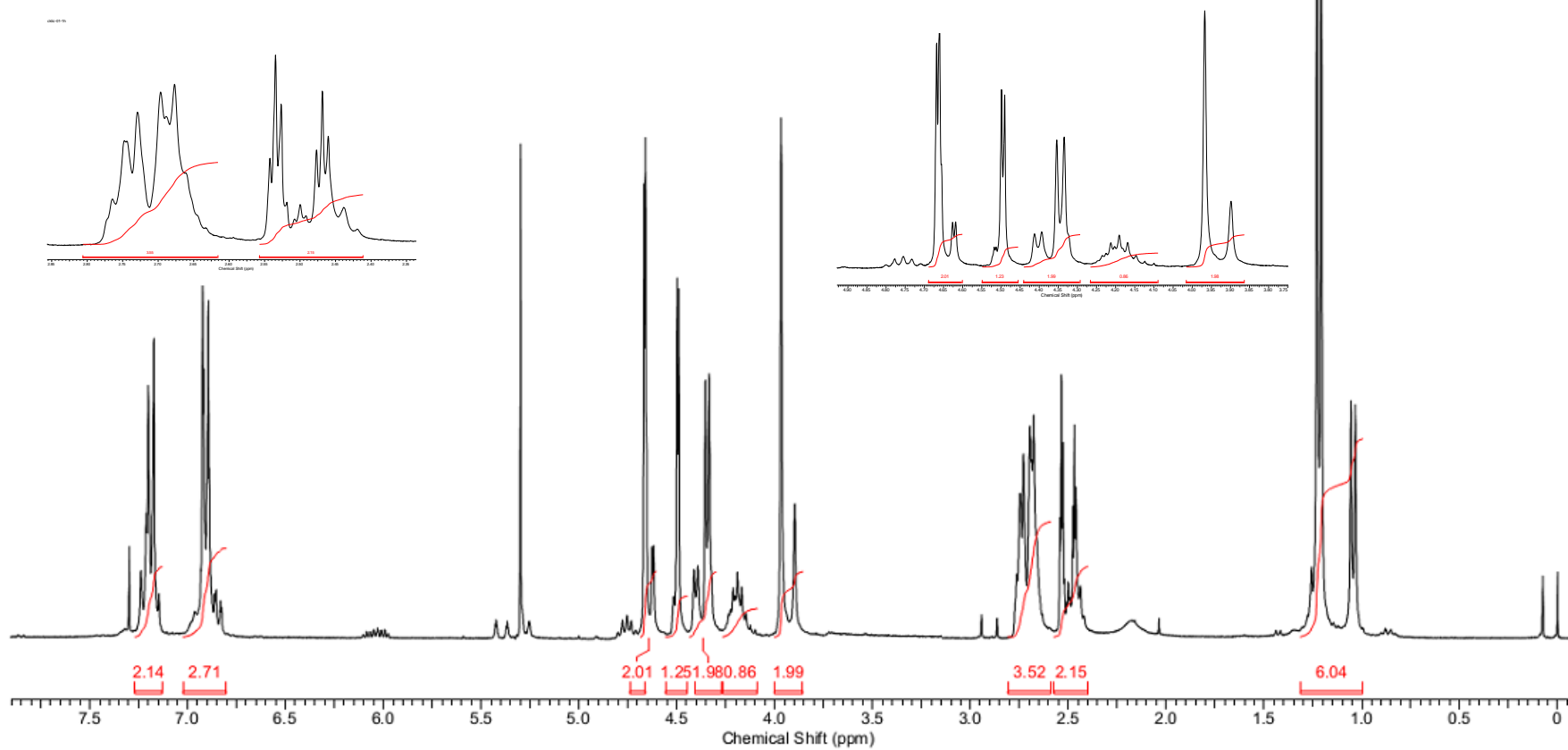
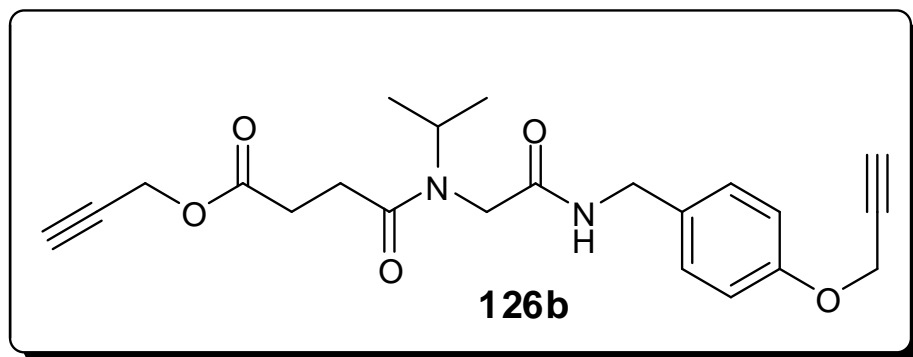
58.1
55.8
52.3
49.2

43.0

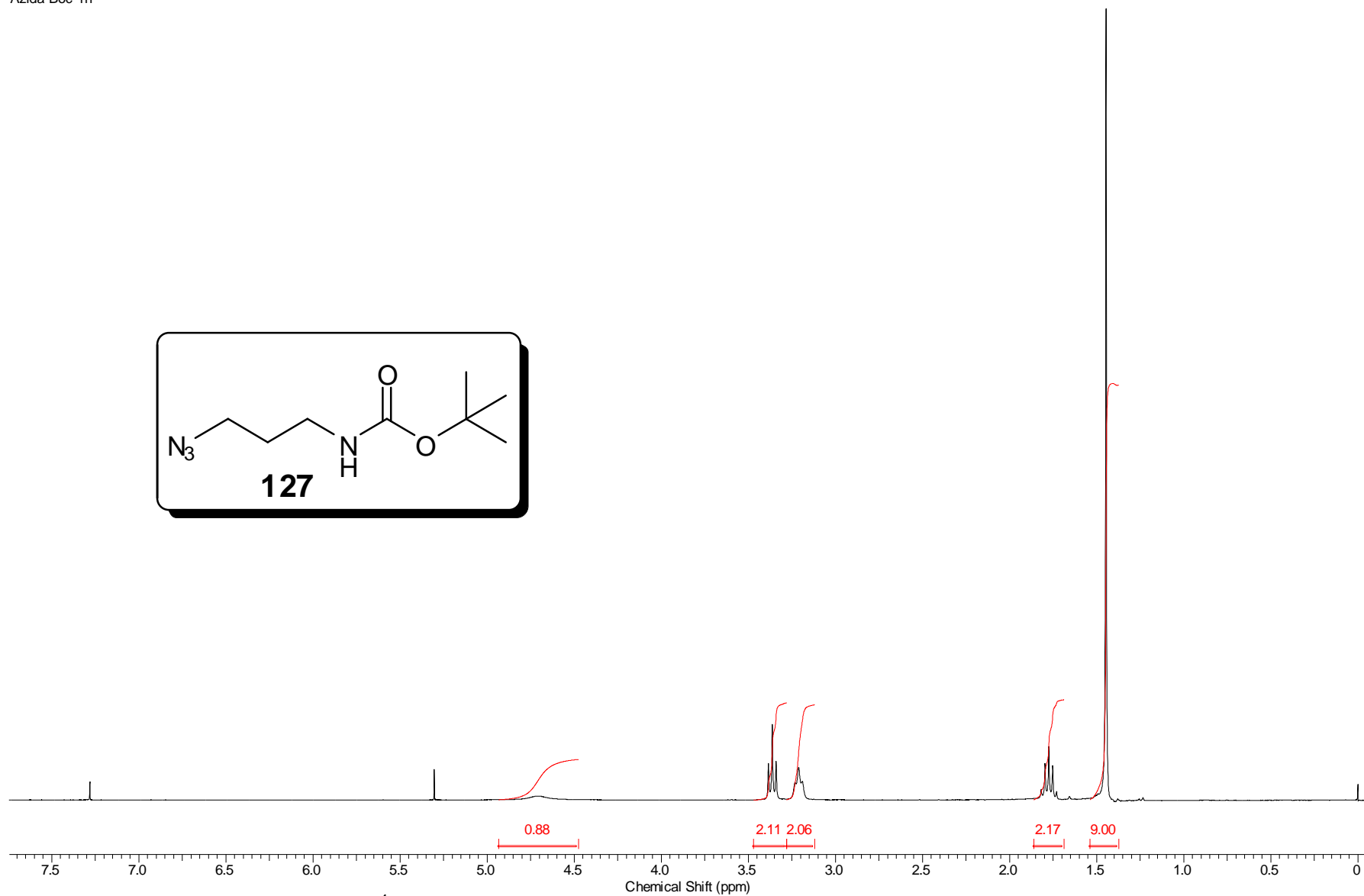
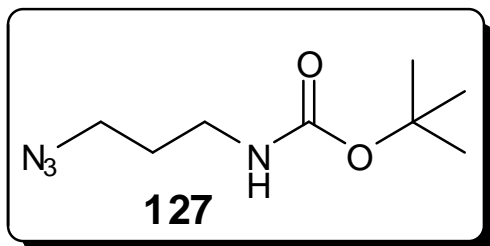
30.3
29.6
28.3



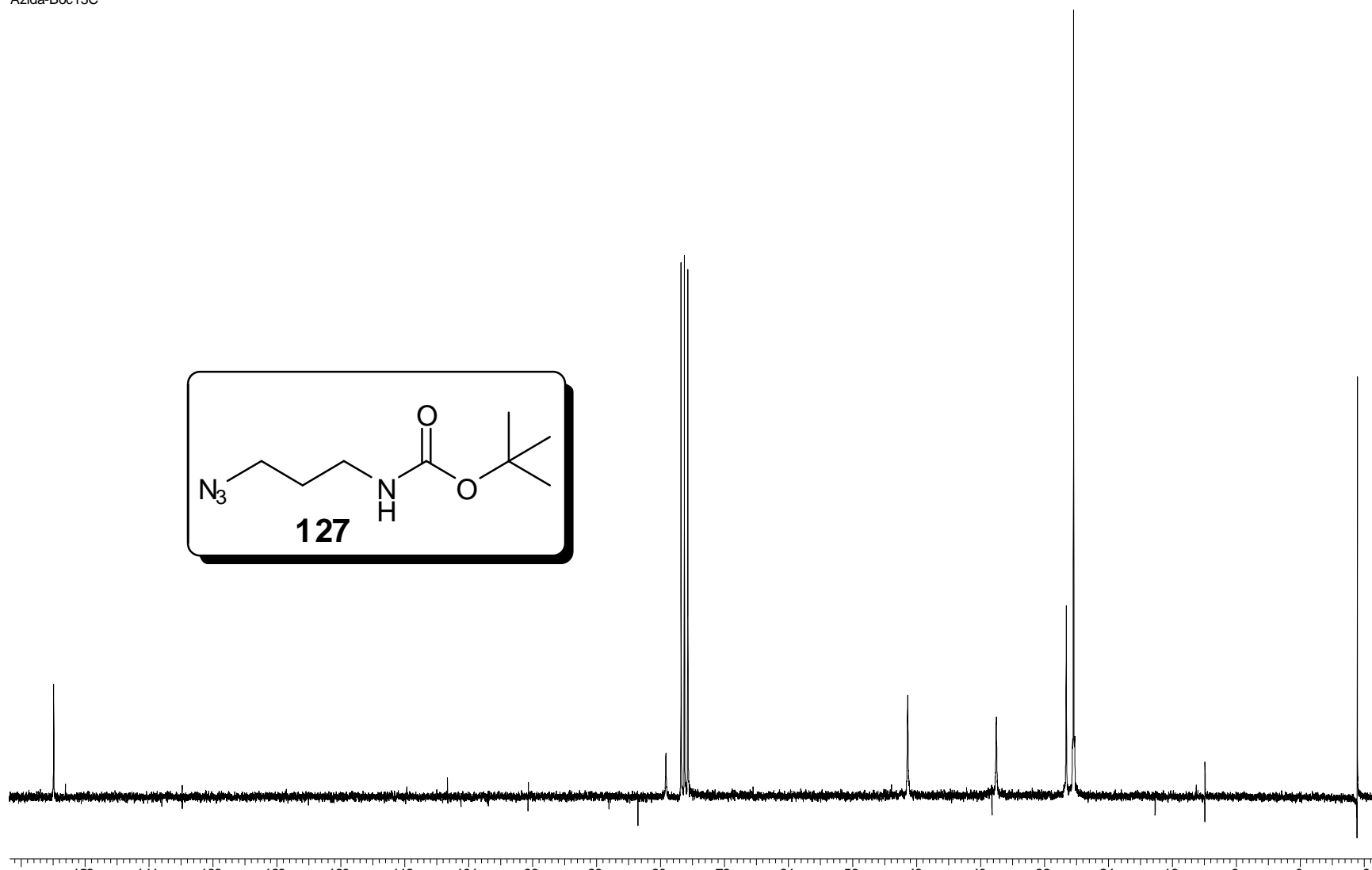
Espectro 15.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **126a**.



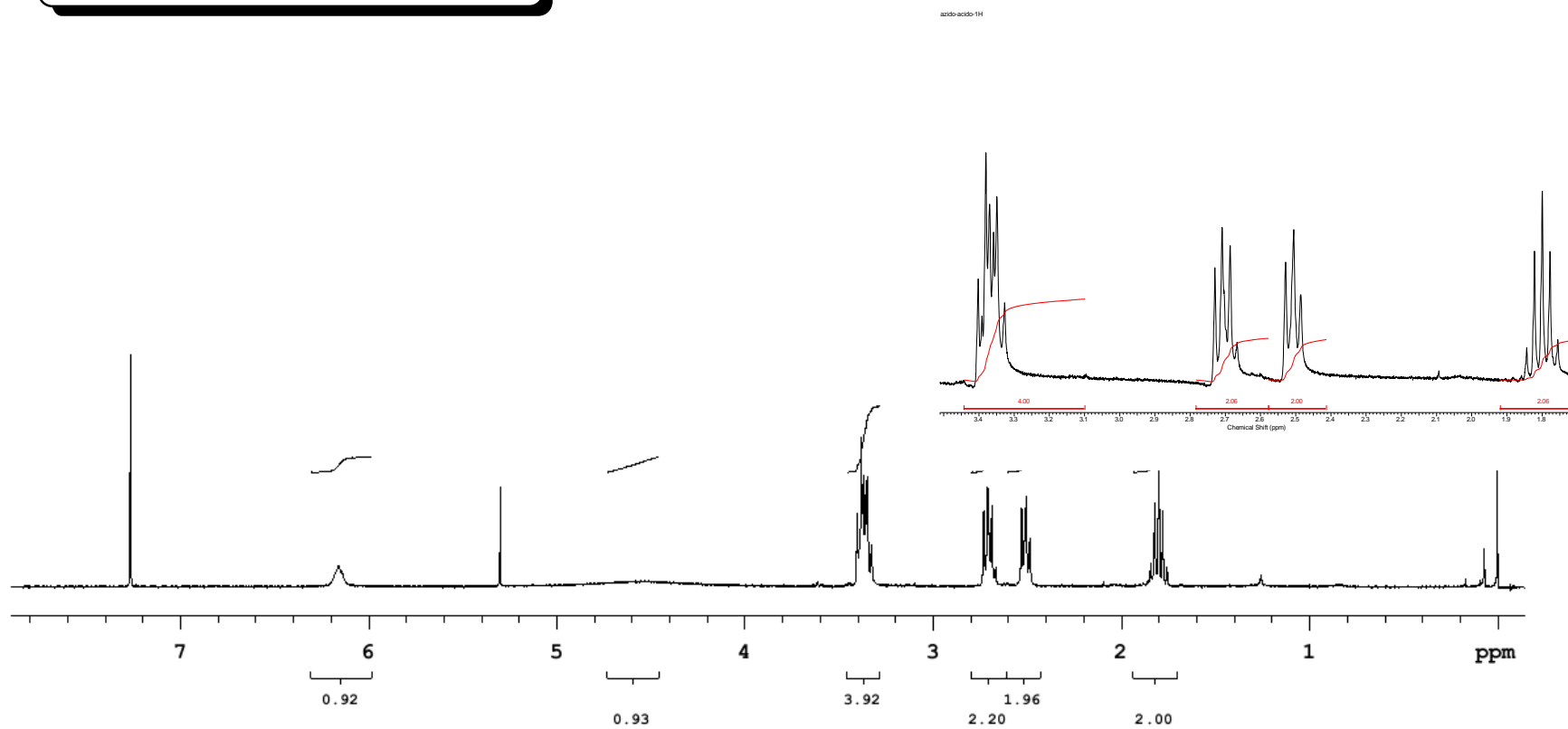
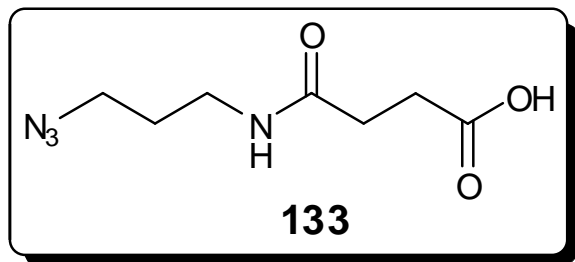
Espectro 16.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **126b**.



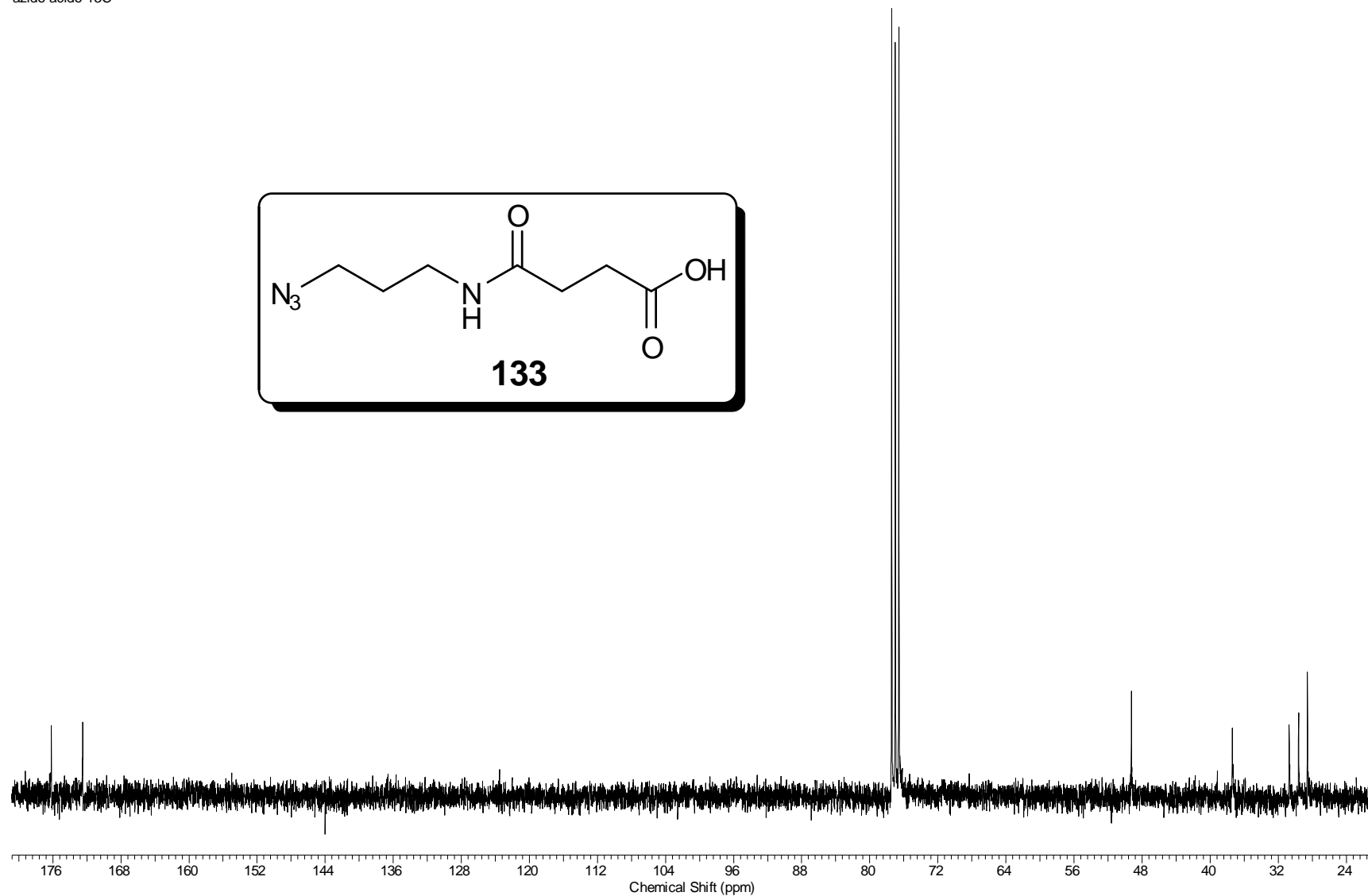
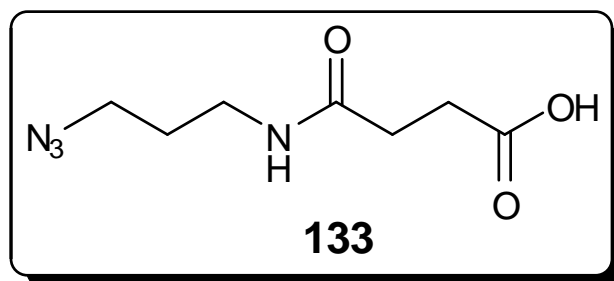
Espectro 17.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **127**.



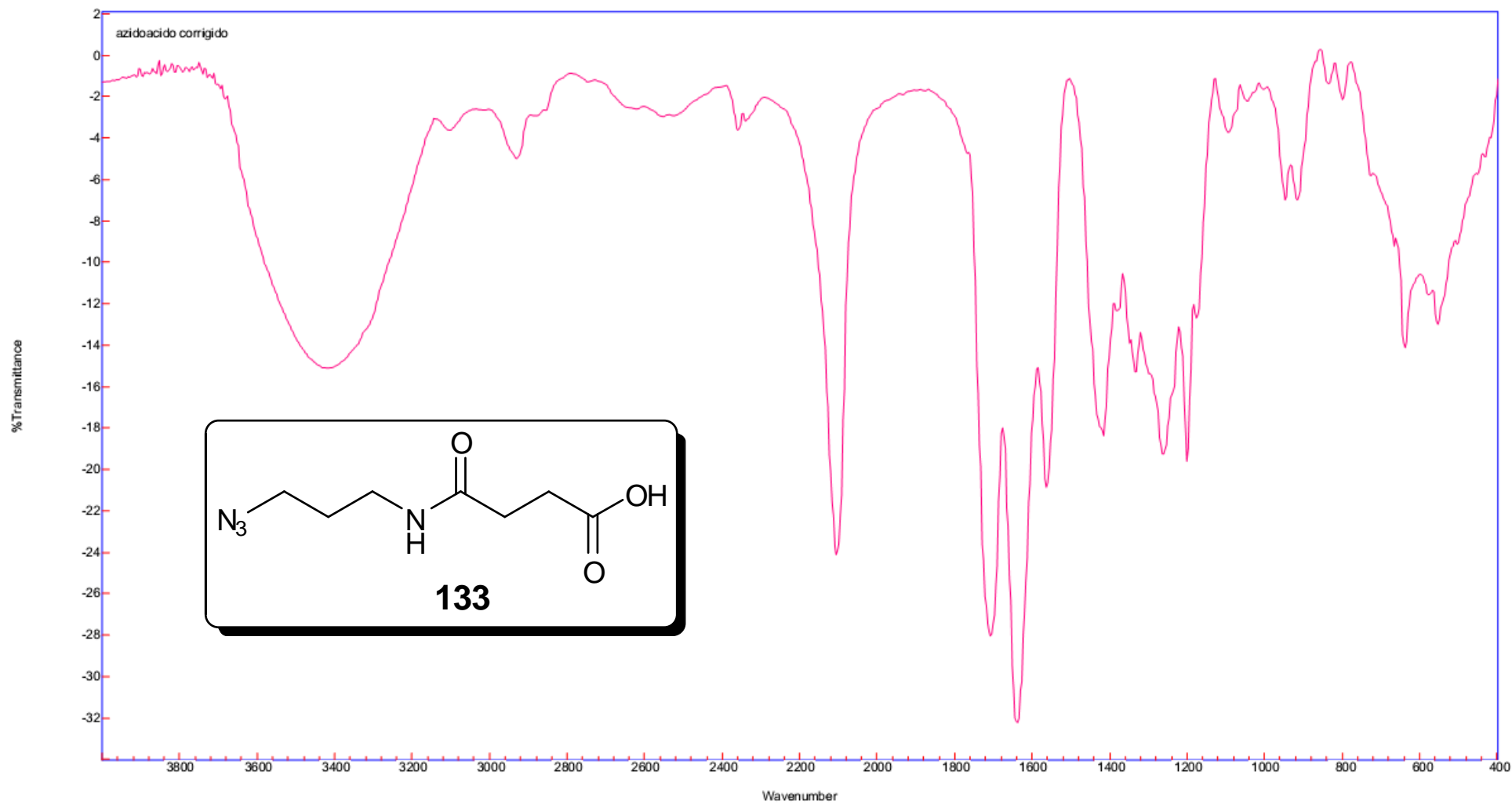
Espectro 18.1. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **127**.



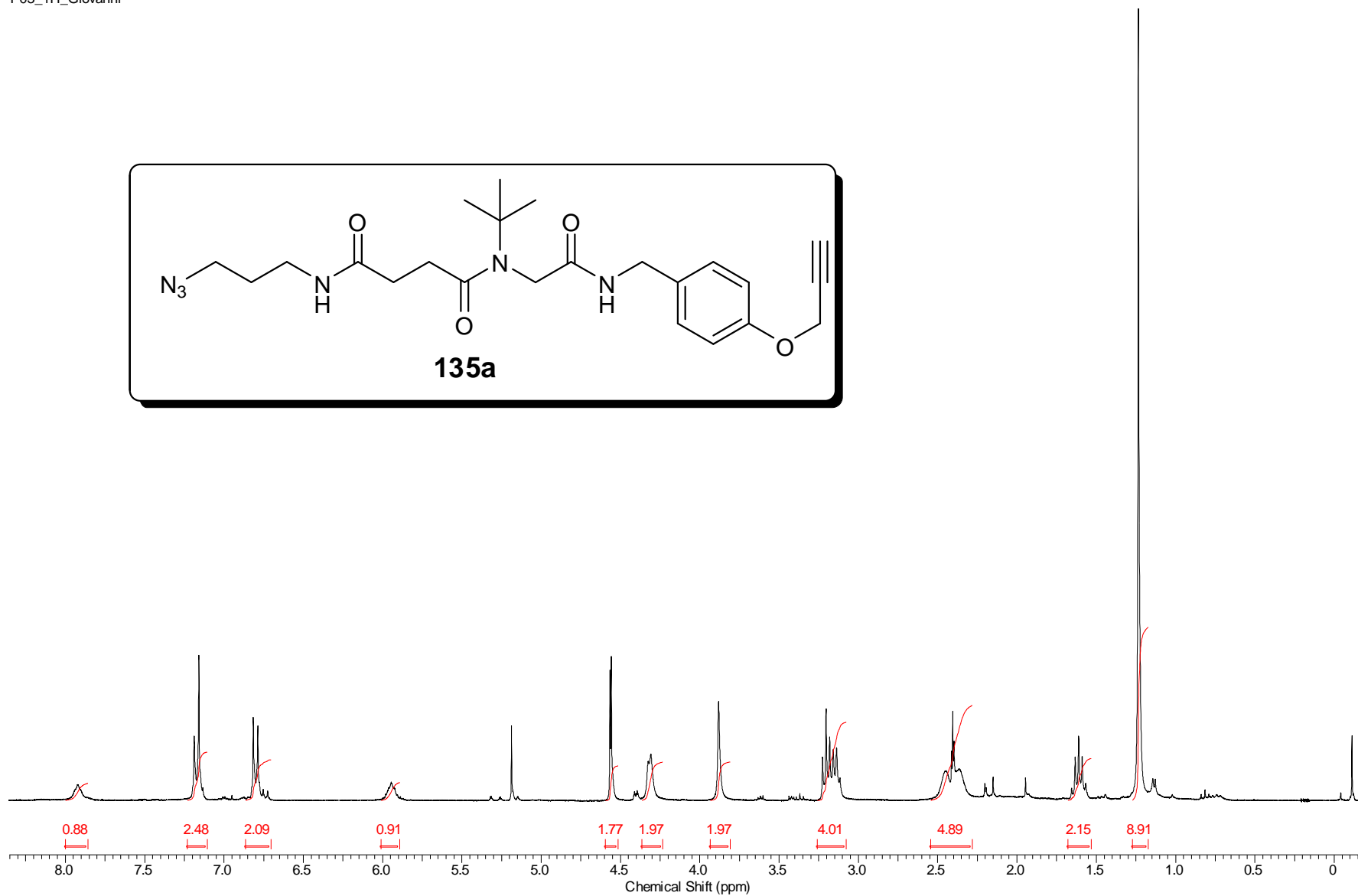
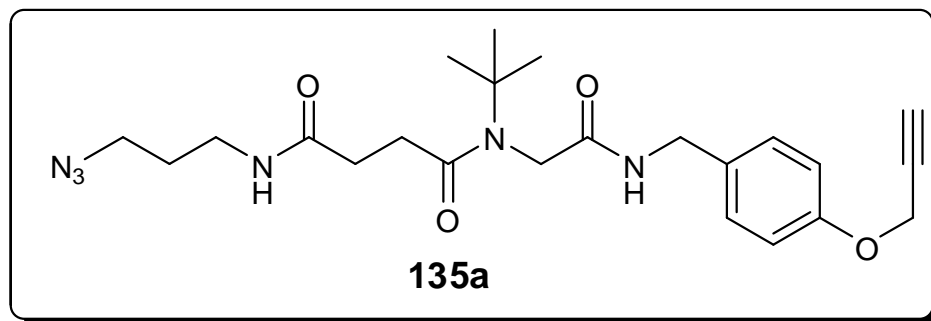
Espectro 19.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **133**.



Espectro 20.2. Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **133**.



Espectro 20.3. Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **133**.



Espectro 21.1. Espectro de RMN ¹H (75 MHz, CDCl₃) do composto **135a**.

R53_C13

173.4
172.6
169.8

156.7

131.6
129.3

114.8

78.5
75.5

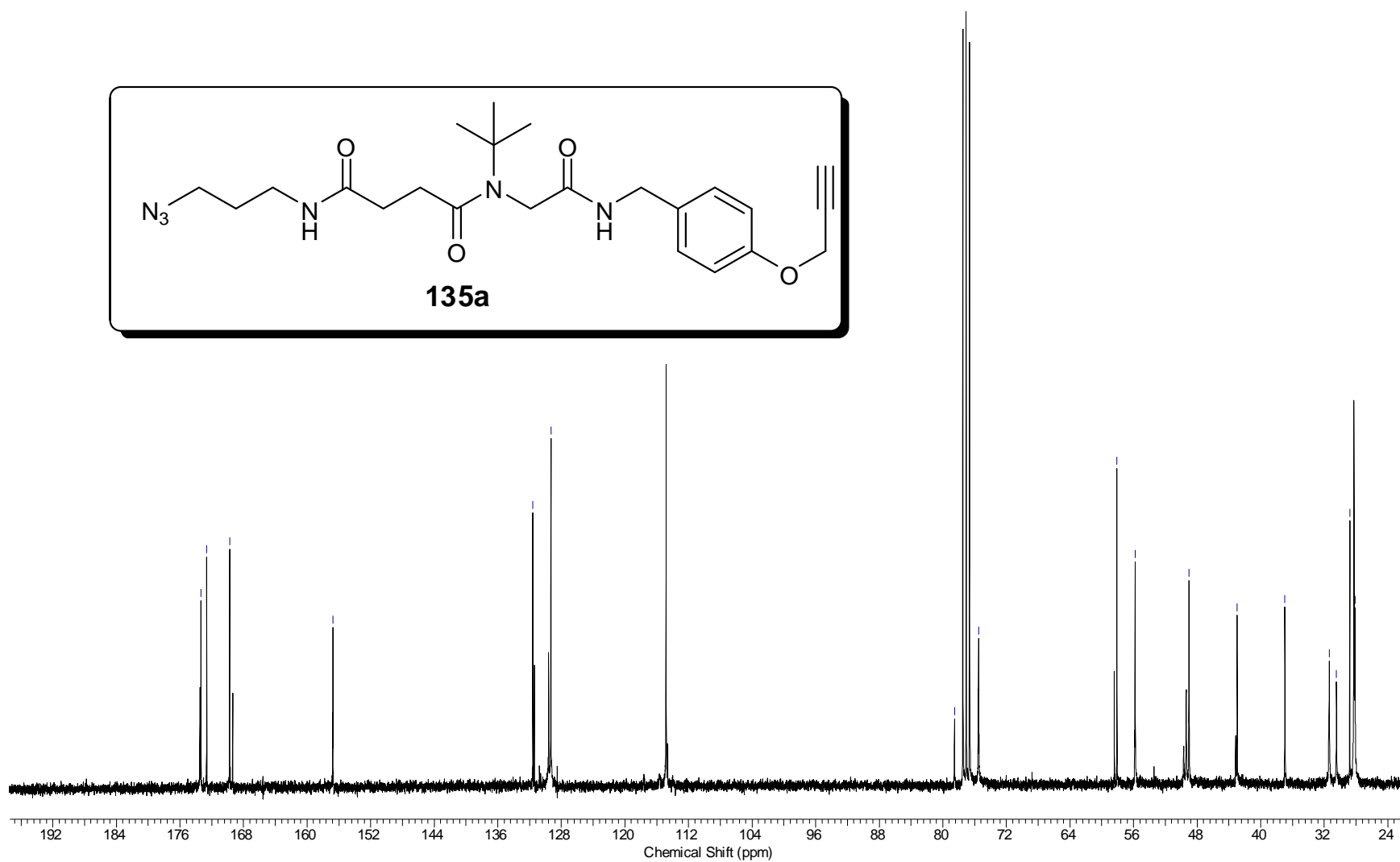
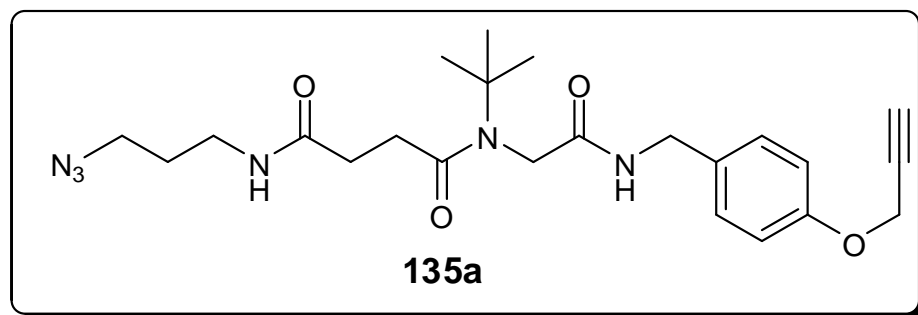
58.1
55.8

49.0

43.0

37.0

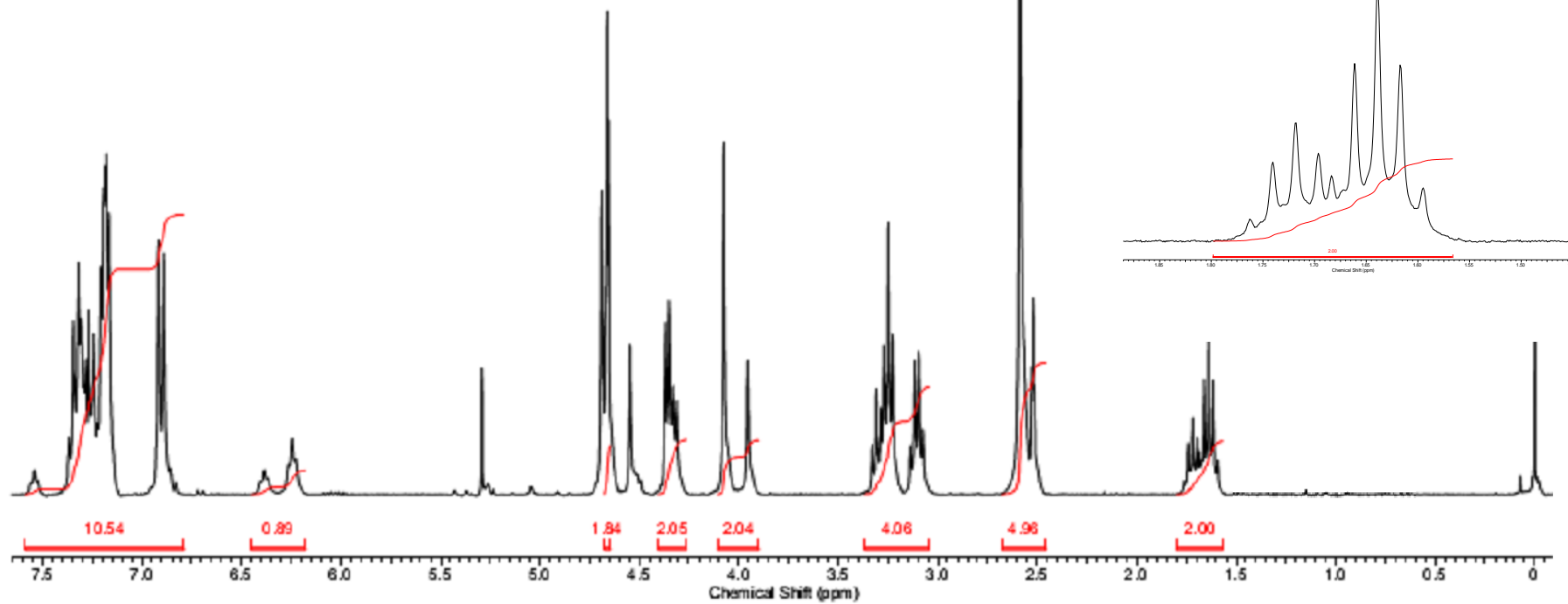
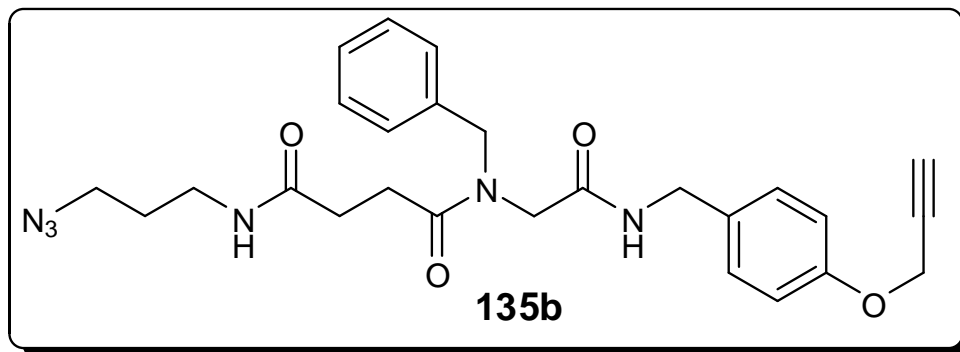
31.4
30.5
28.8
28.1



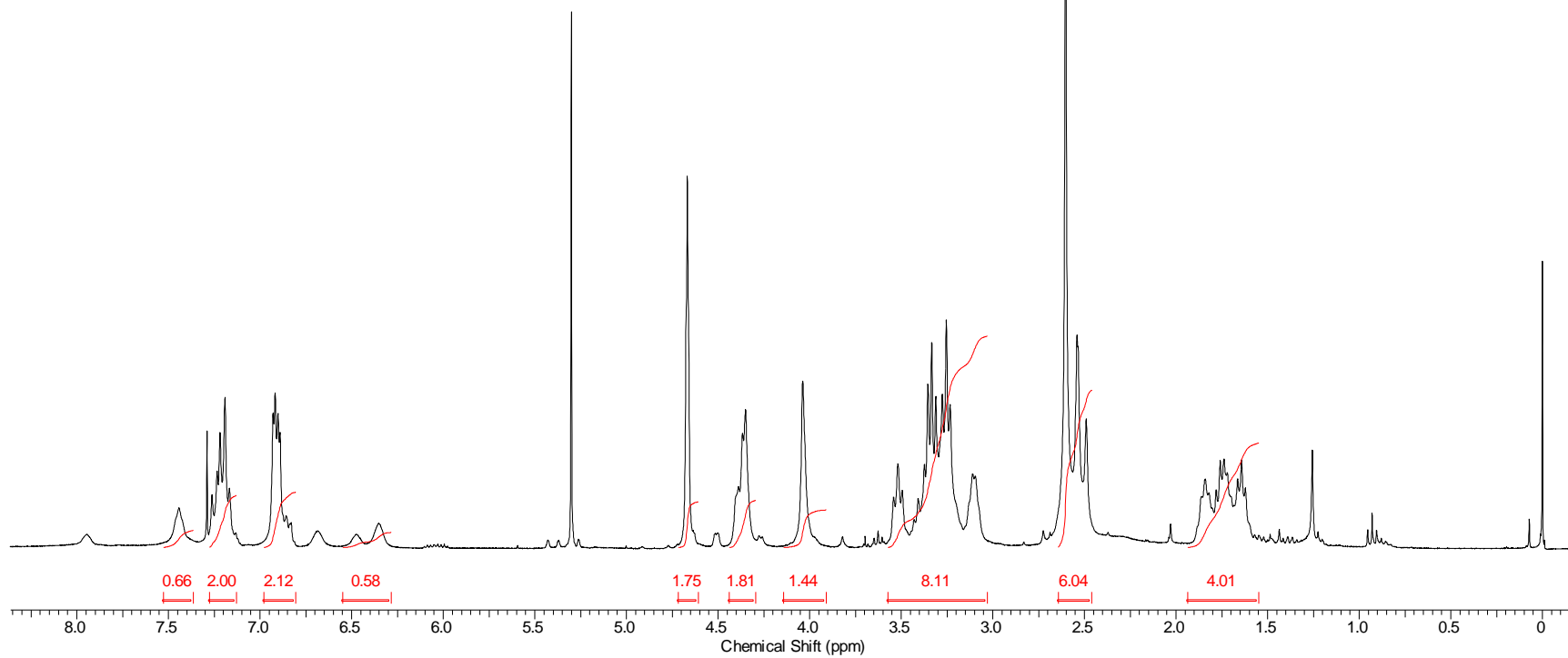
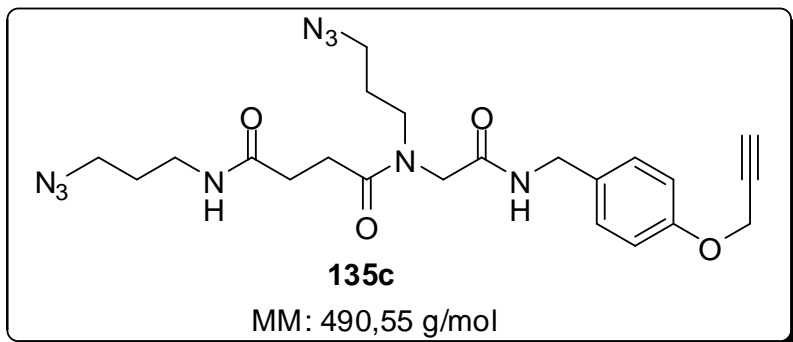
Espectro 21.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 135a.



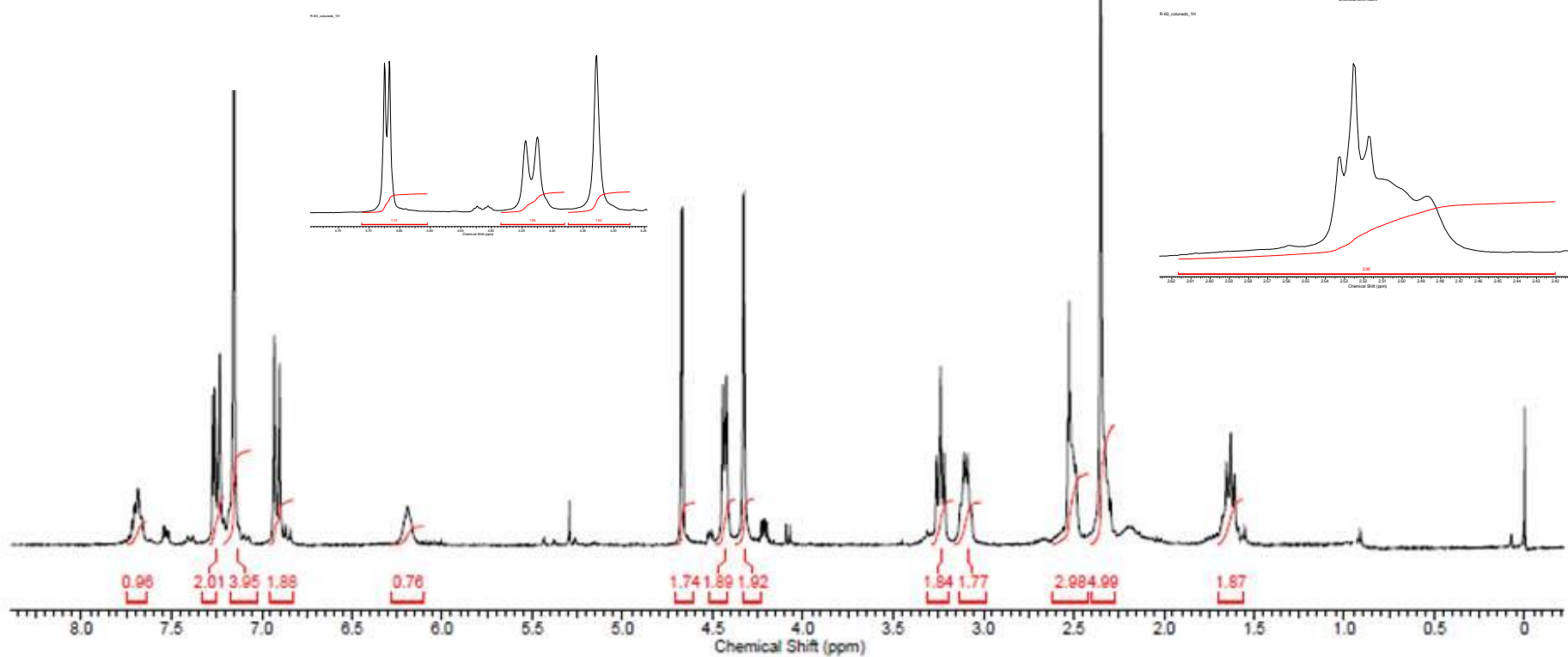
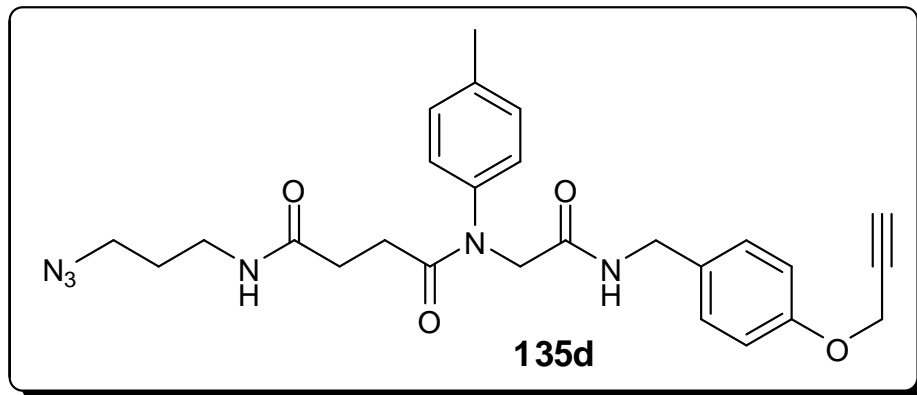
Espectro 21.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **135a**.



Espectro 22.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **135b**.

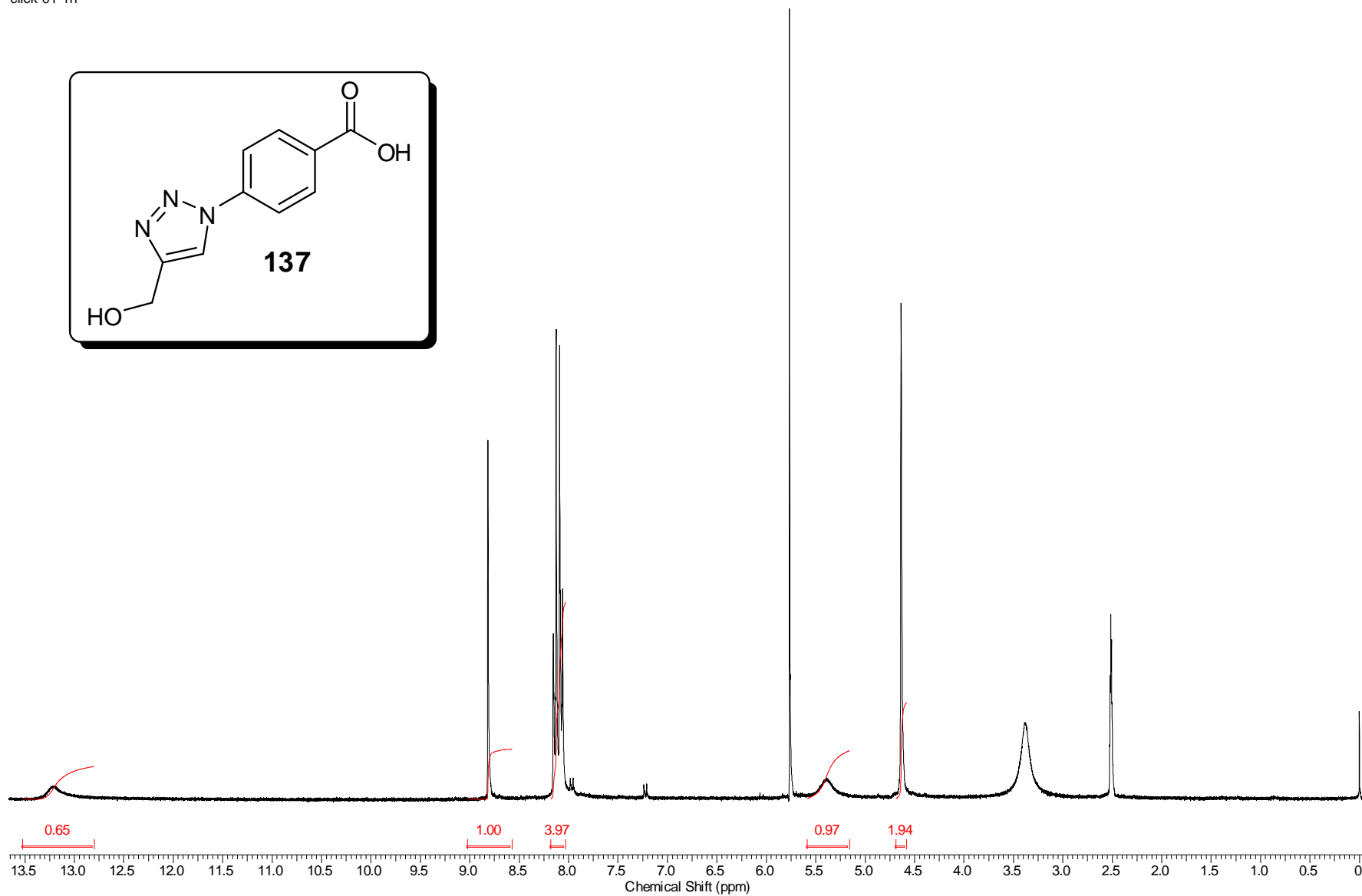
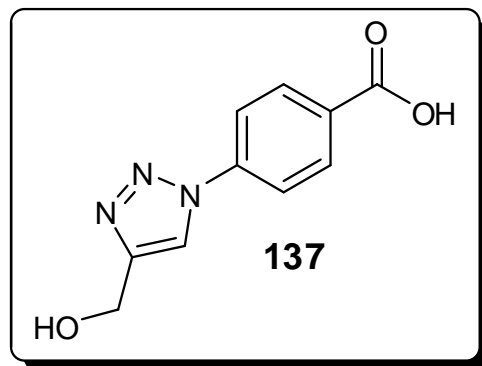


Espectro 23.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **135c**.

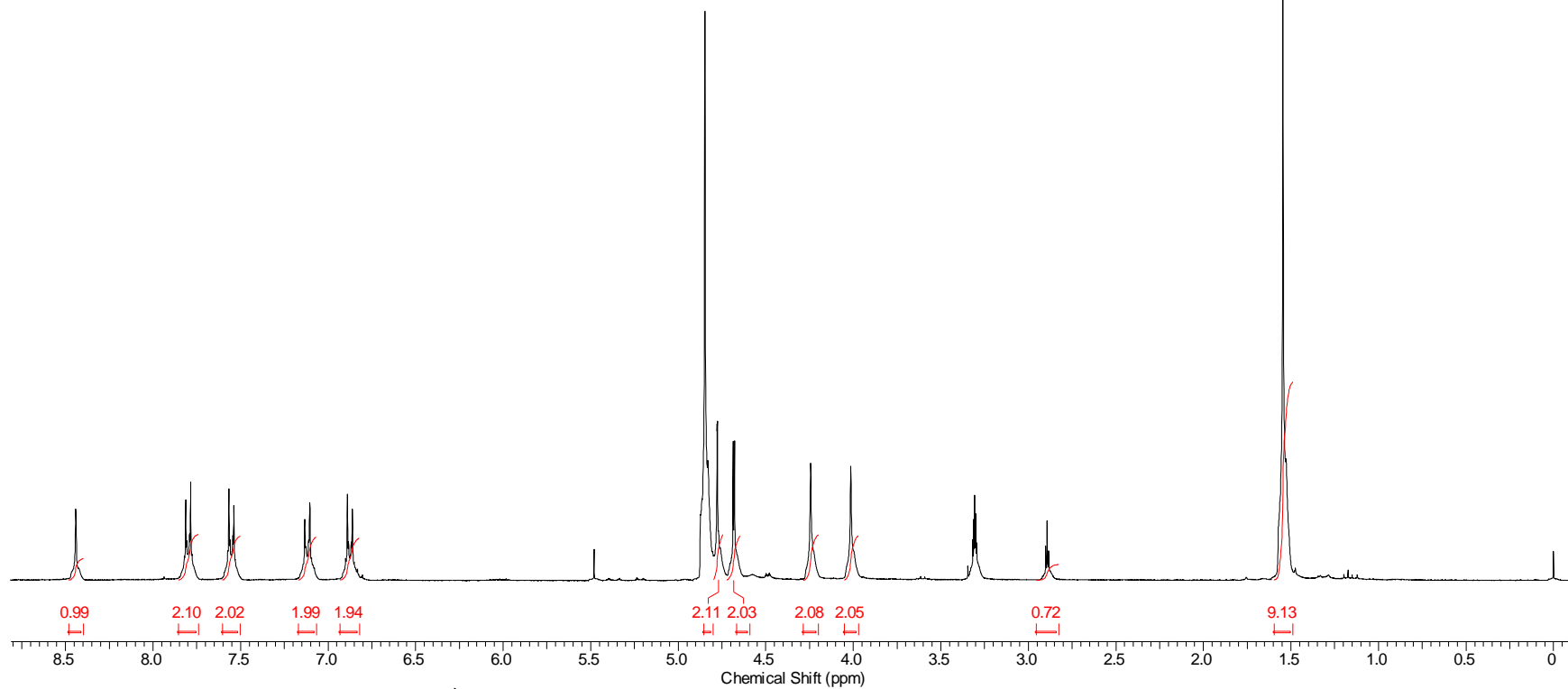
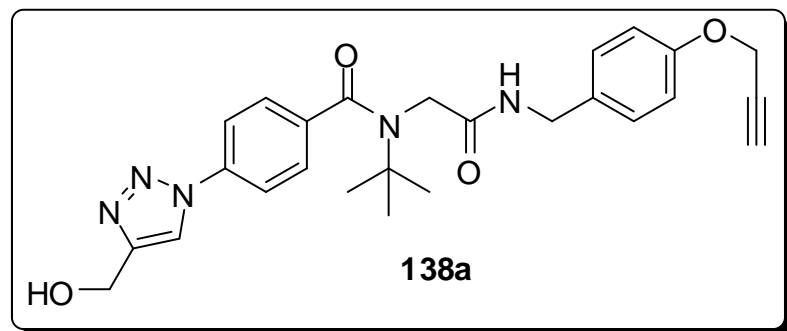


Espectro 24.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **135d**.

click-01-1h

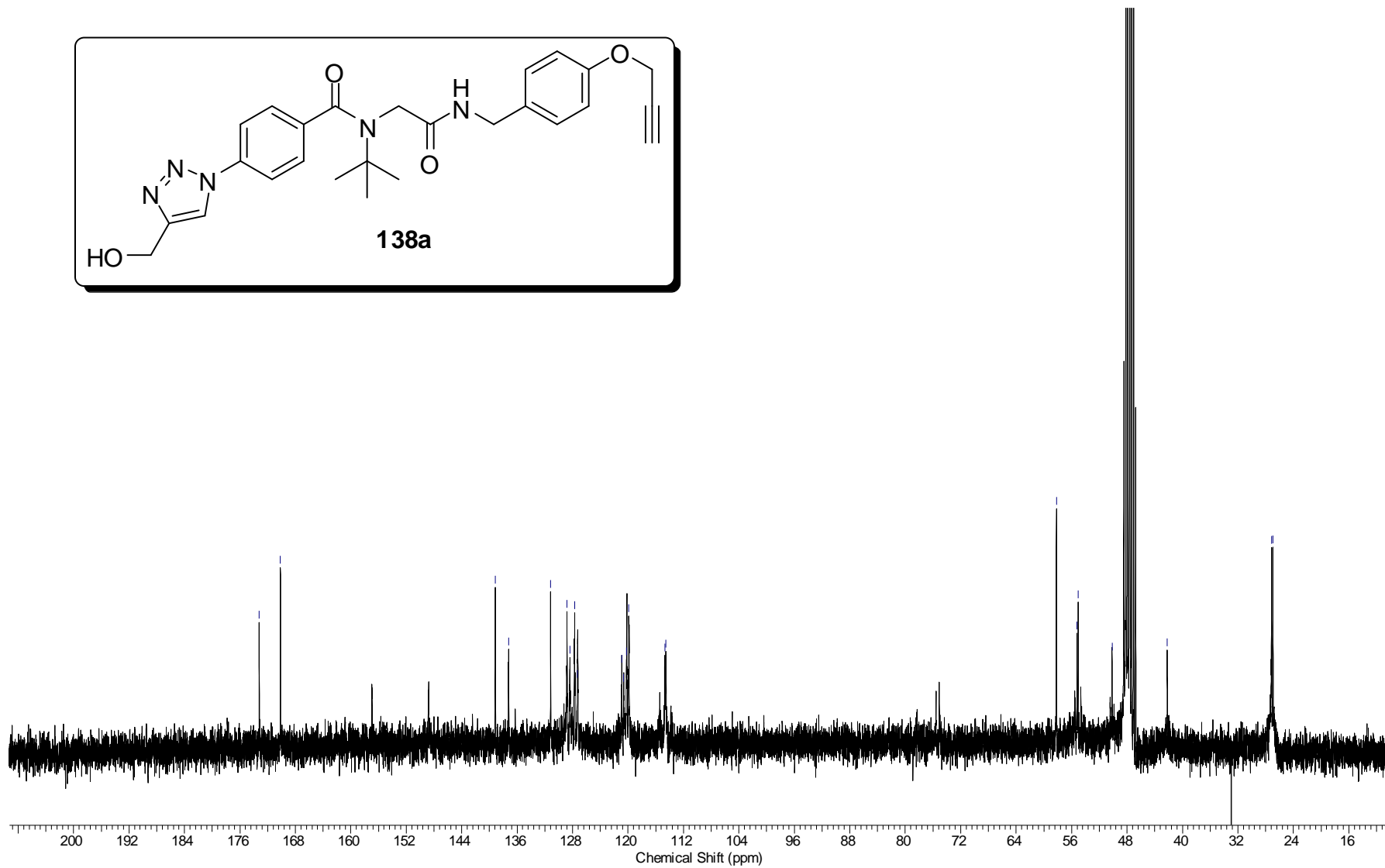
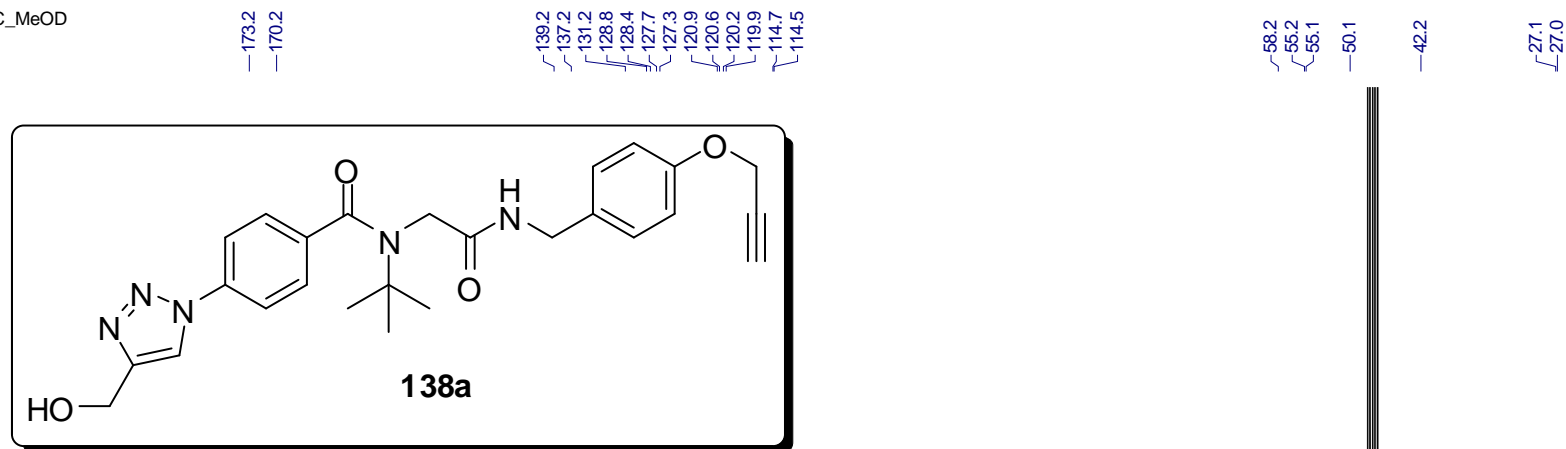


Espectro 25.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO) do composto **137**.

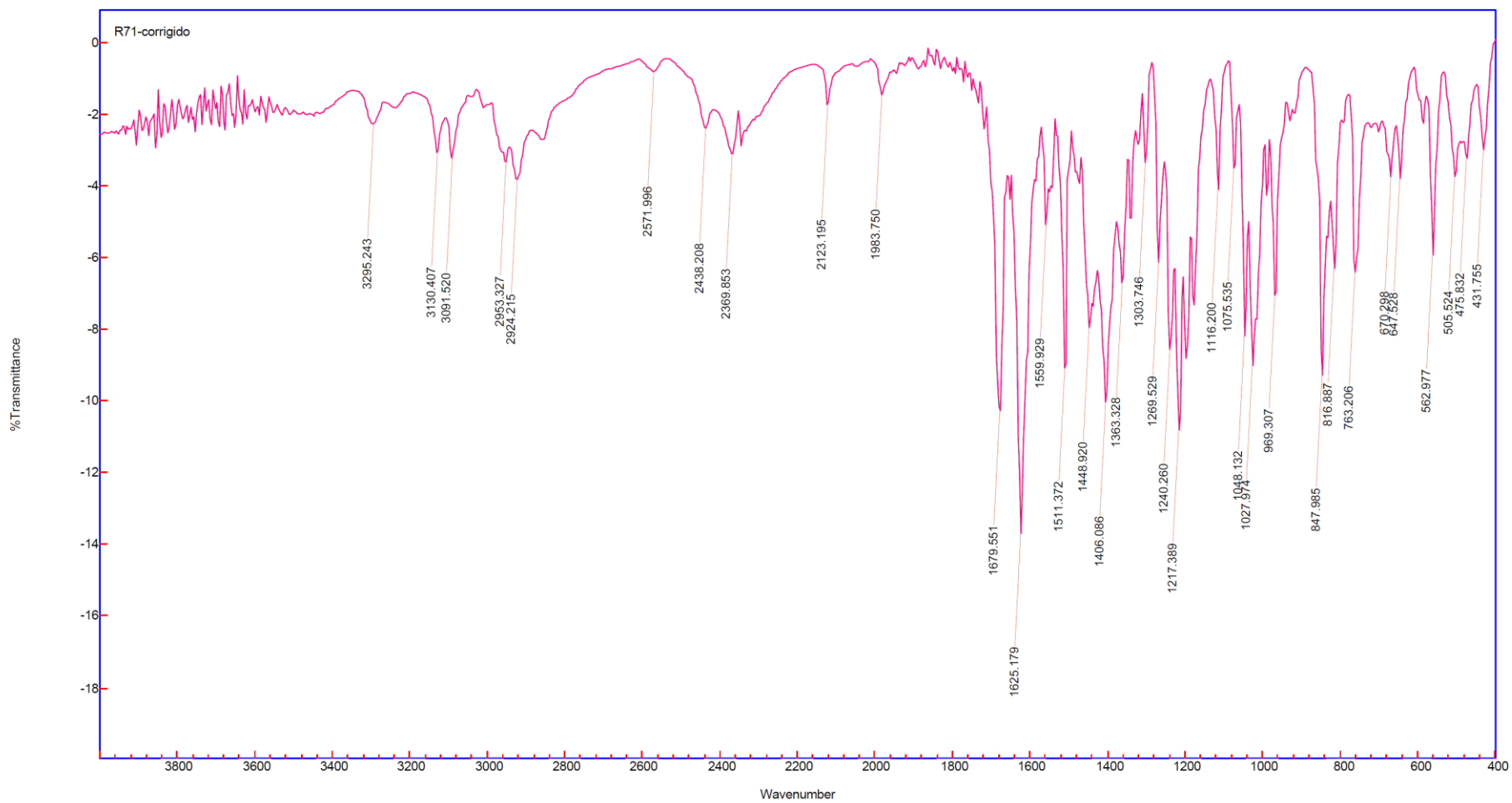


Espectro 26.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **138a**.

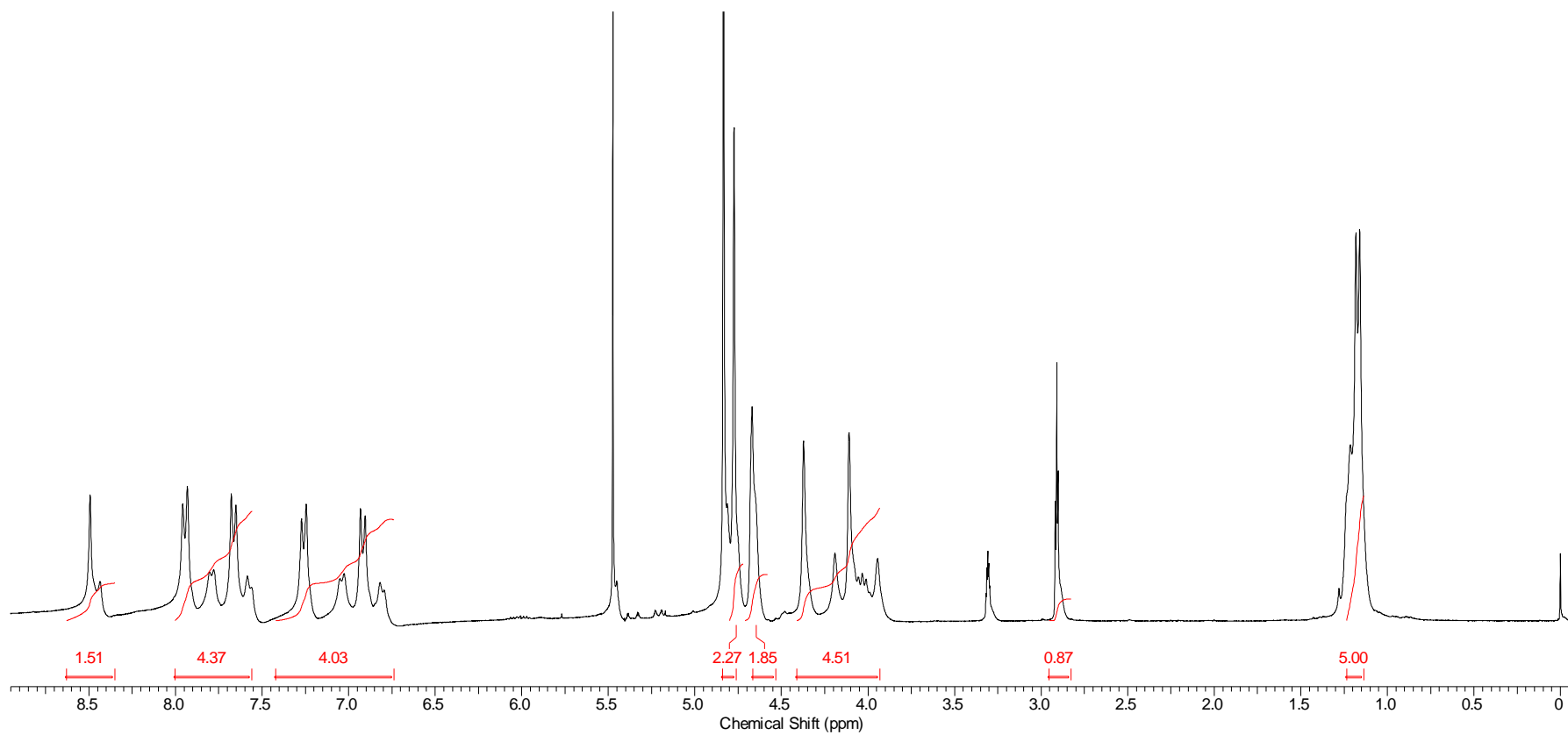
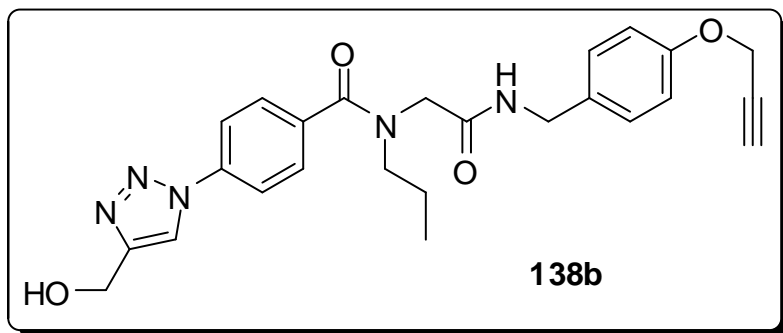
R71_13C_MeOD



Espectro 26.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **138a**.

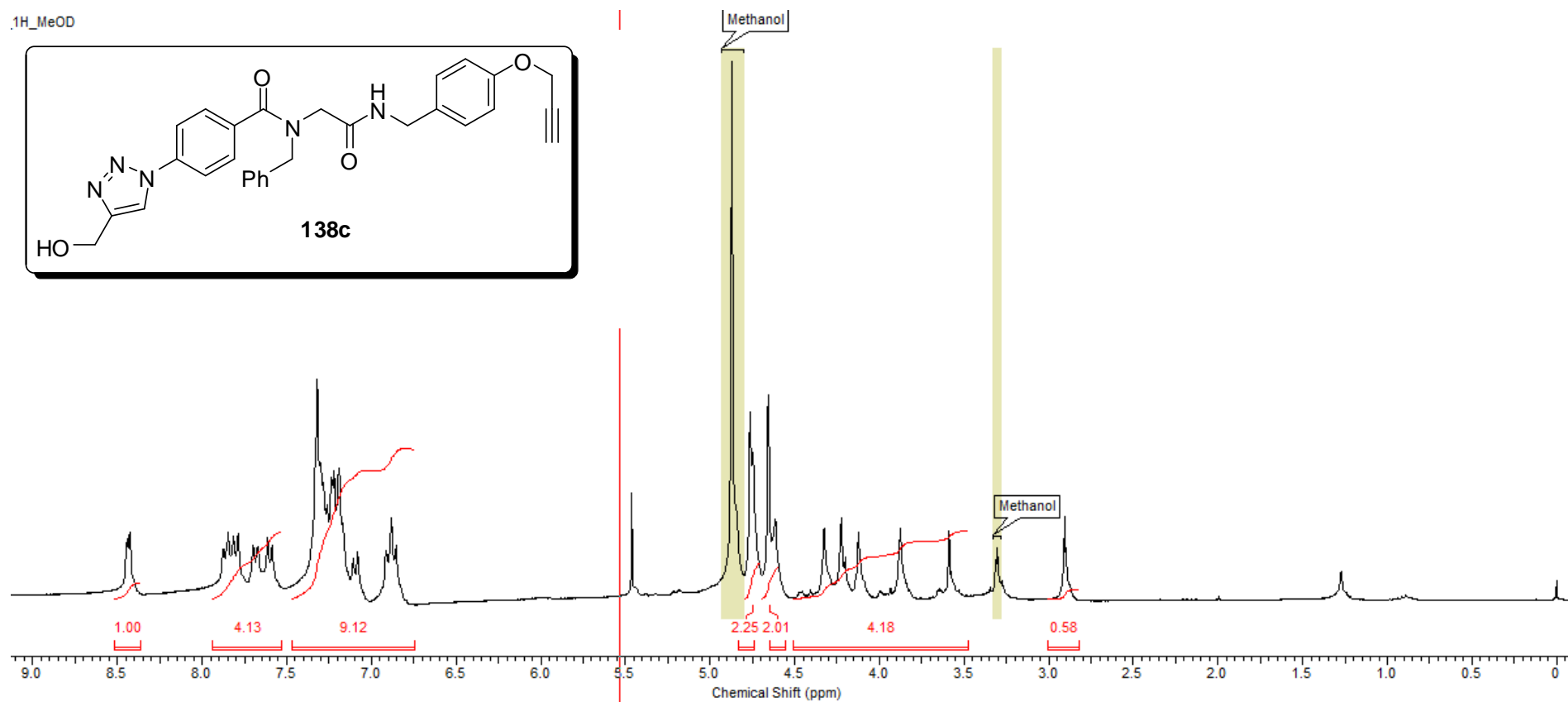
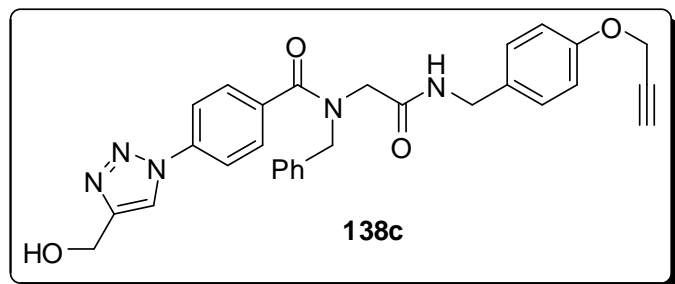


Espectro 26.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **138a**.



Espectro 27.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **138b**.

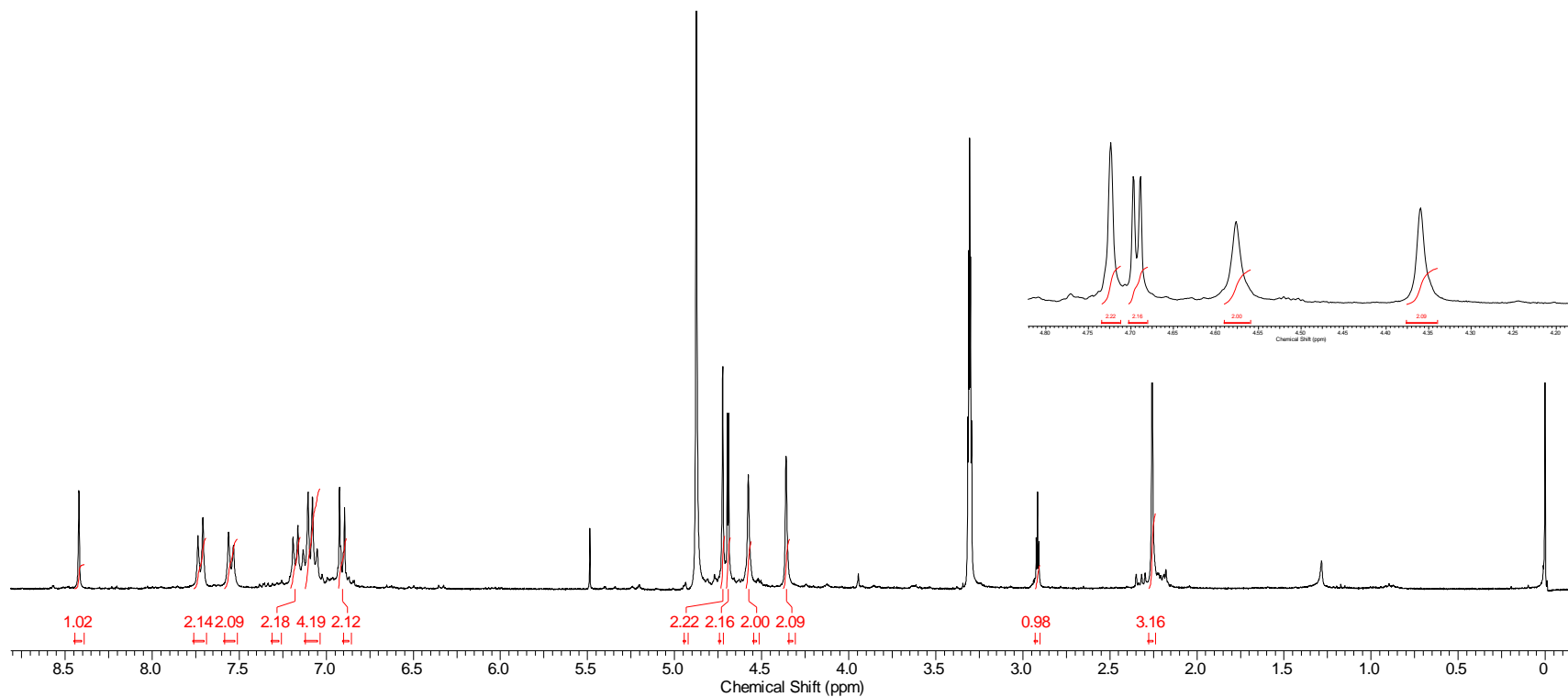
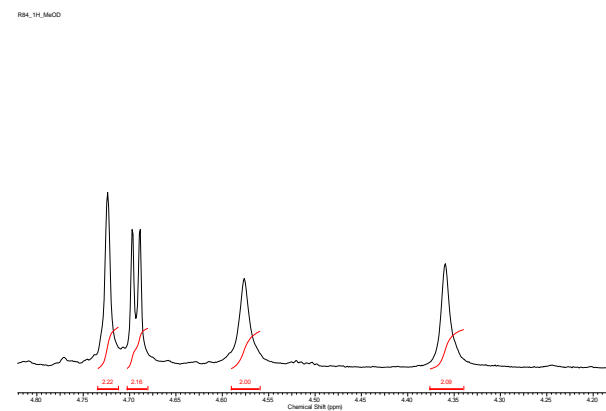
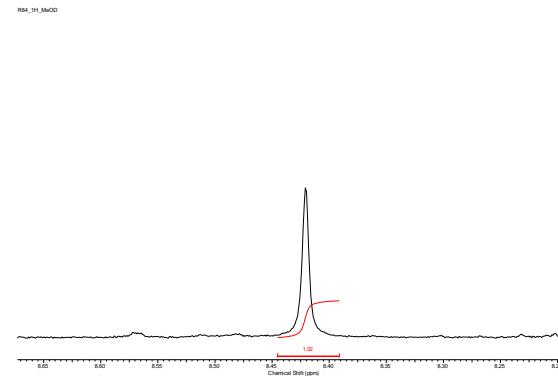
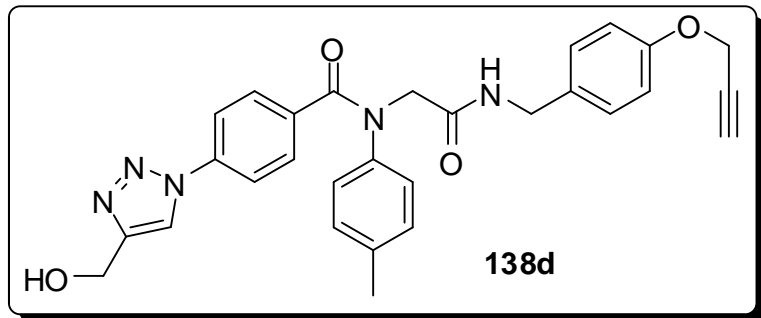
.1H_MeOD



Espectro 28.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **138c**.



Espectro 28.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **138c**.



Espectro 29.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, MeOD) do composto **138d**.

R84_13C_MeOD

—168.9

—156.9

—148.7

—137.6

—137.3

—135.9

—131.1

—130.1

—129.6

—128.4

—127.3

—120.7

—119.1

—114.6

—75.3

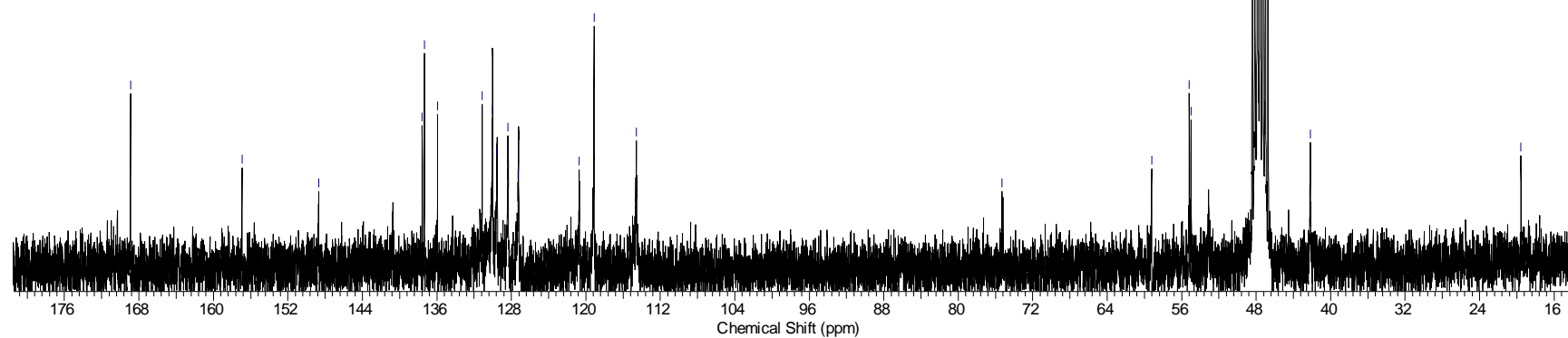
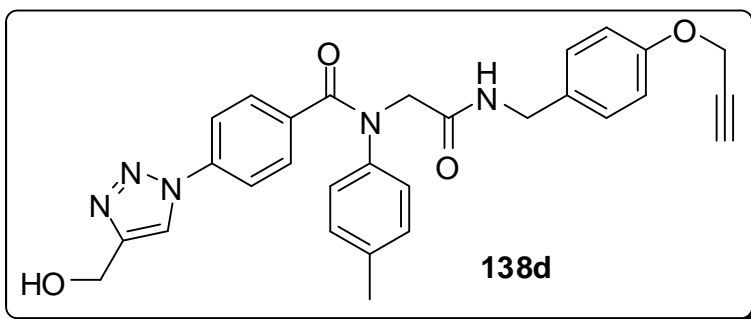
—59.2

—55.2

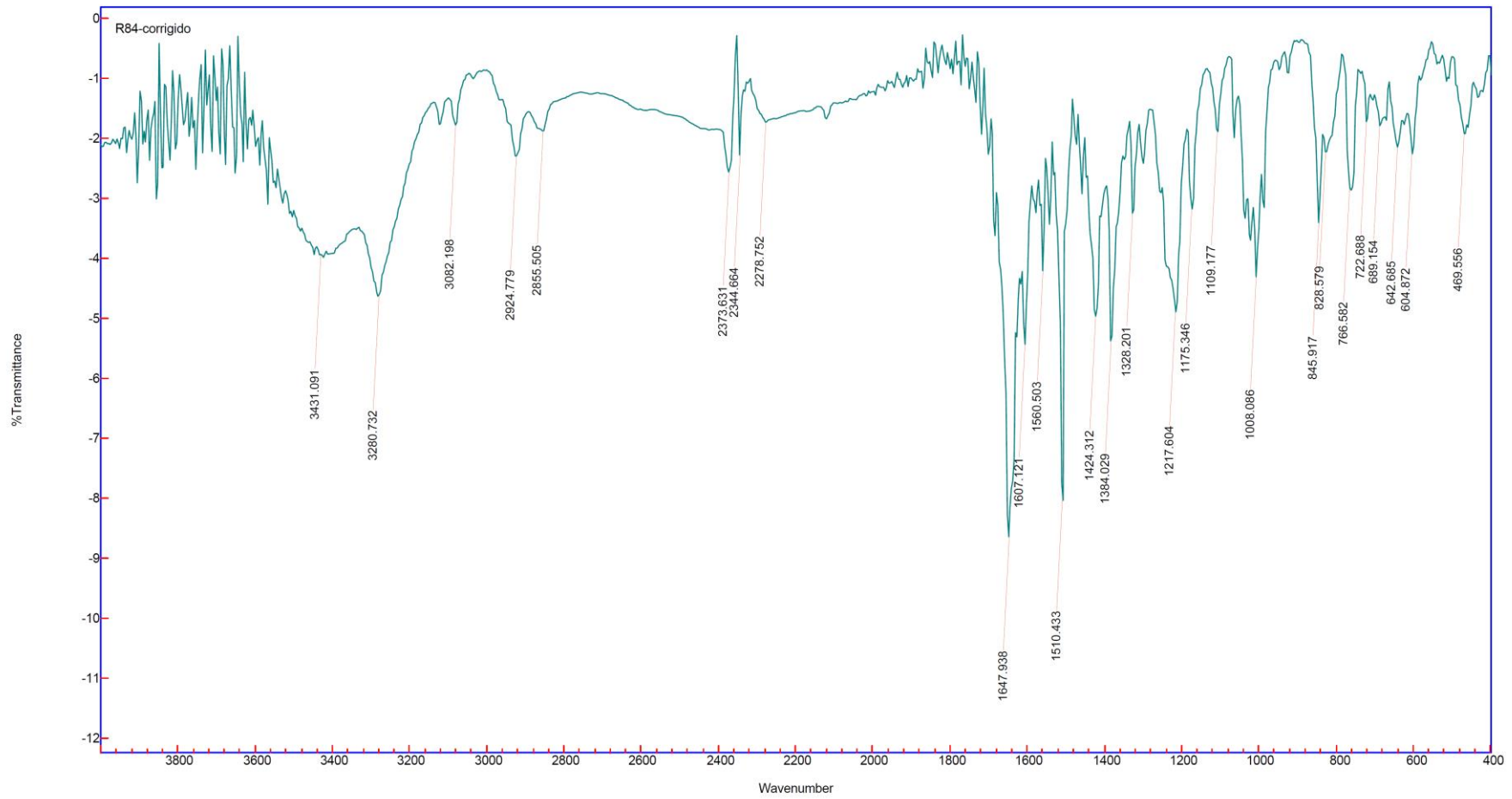
—55.0

—42.2

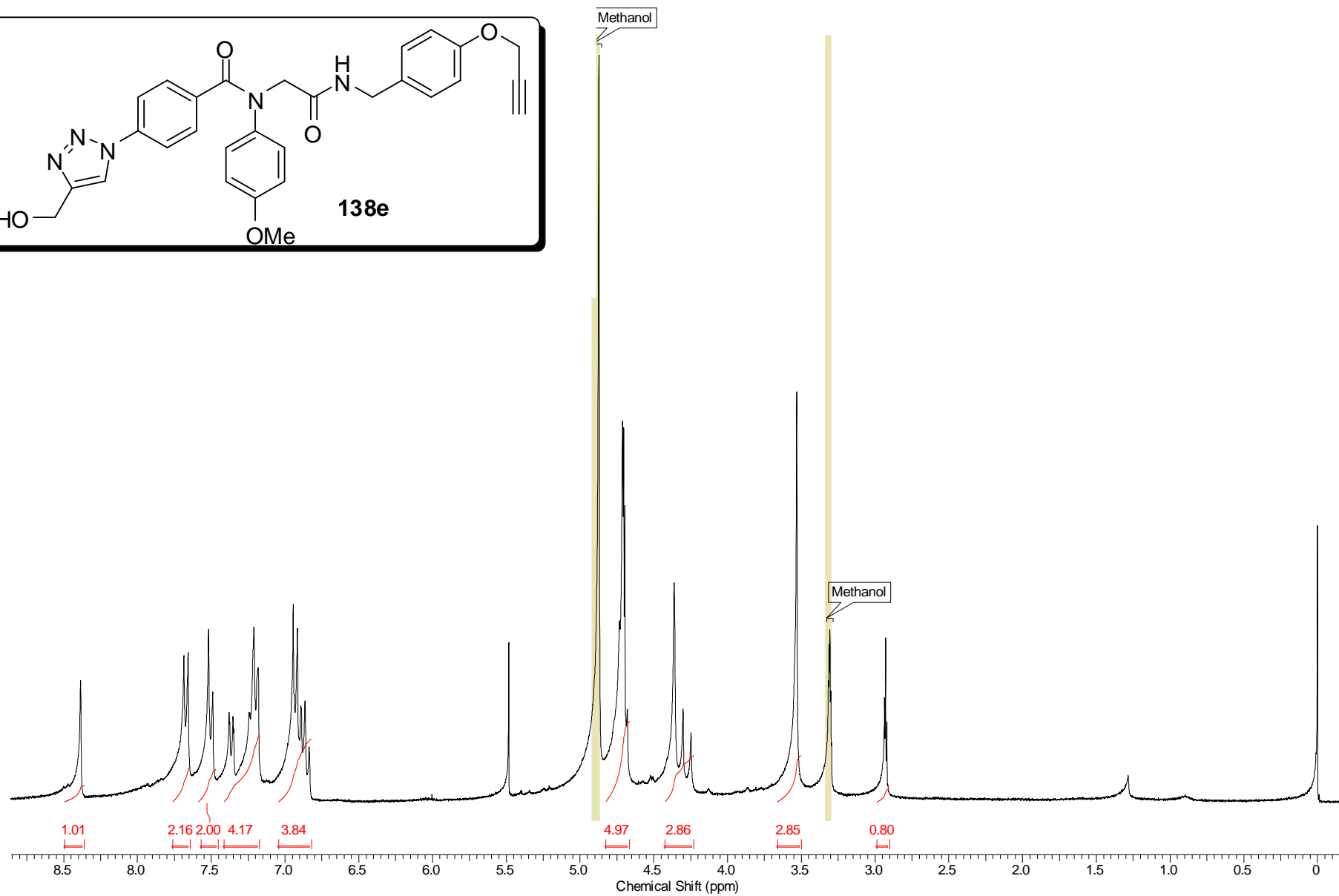
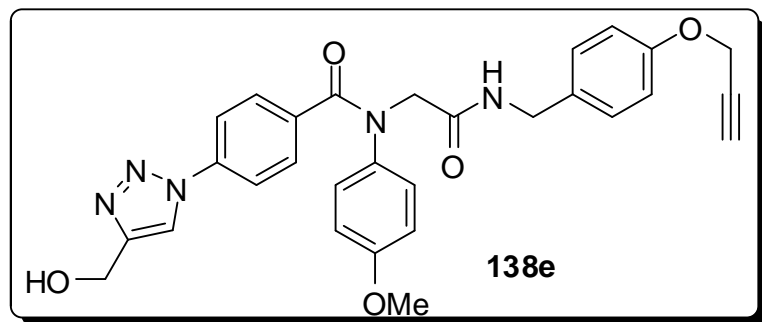
—19.6



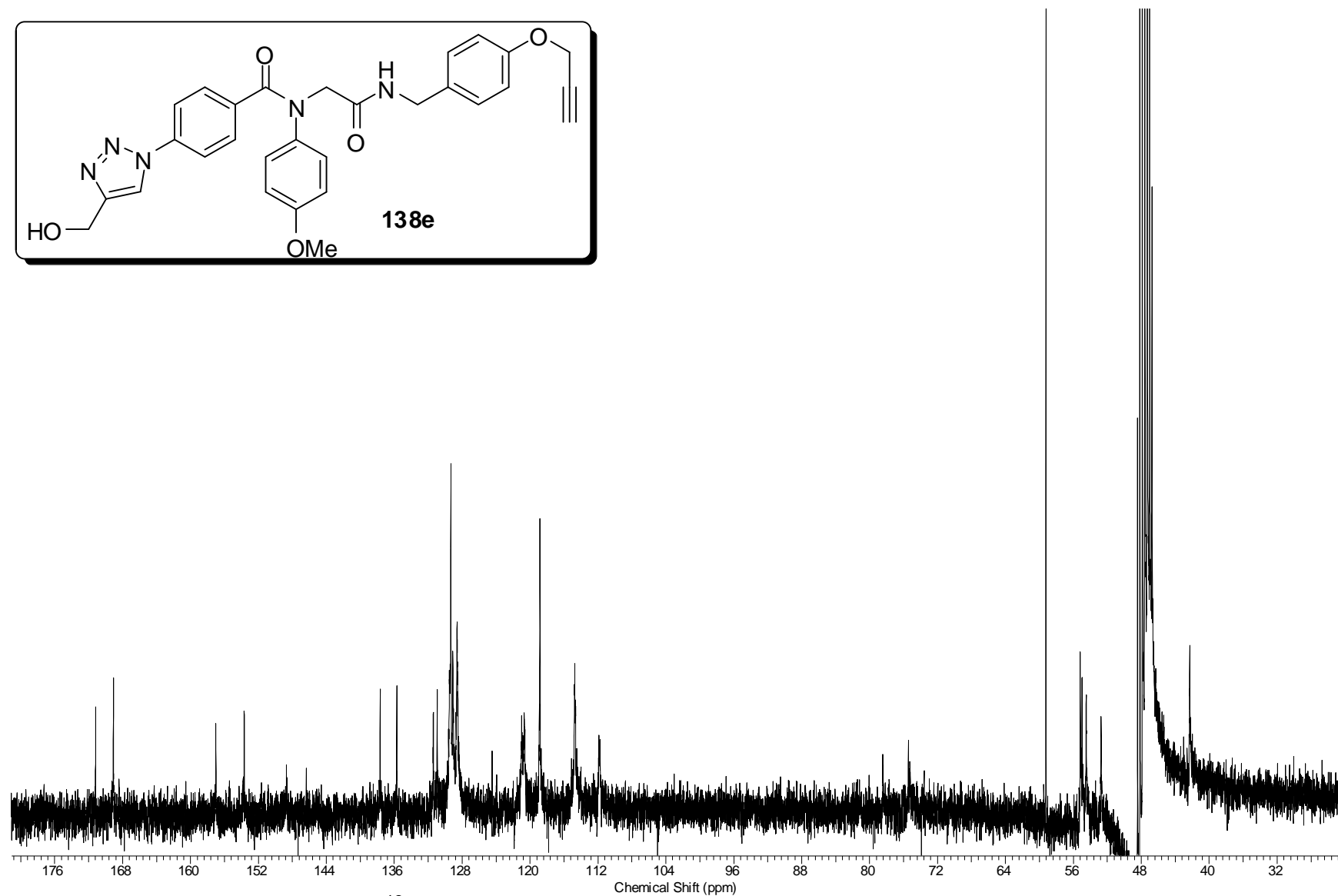
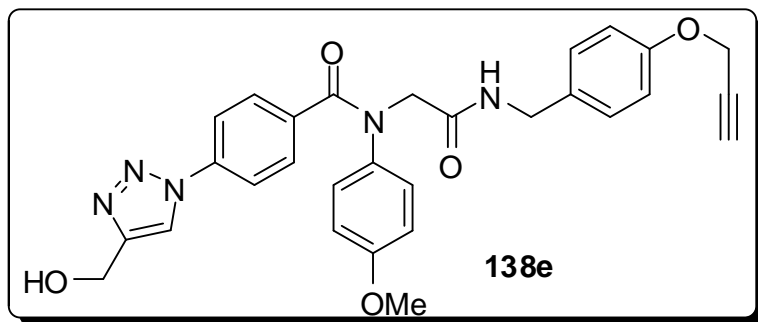
Espectro 29.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, MeOD) do composto 138d.



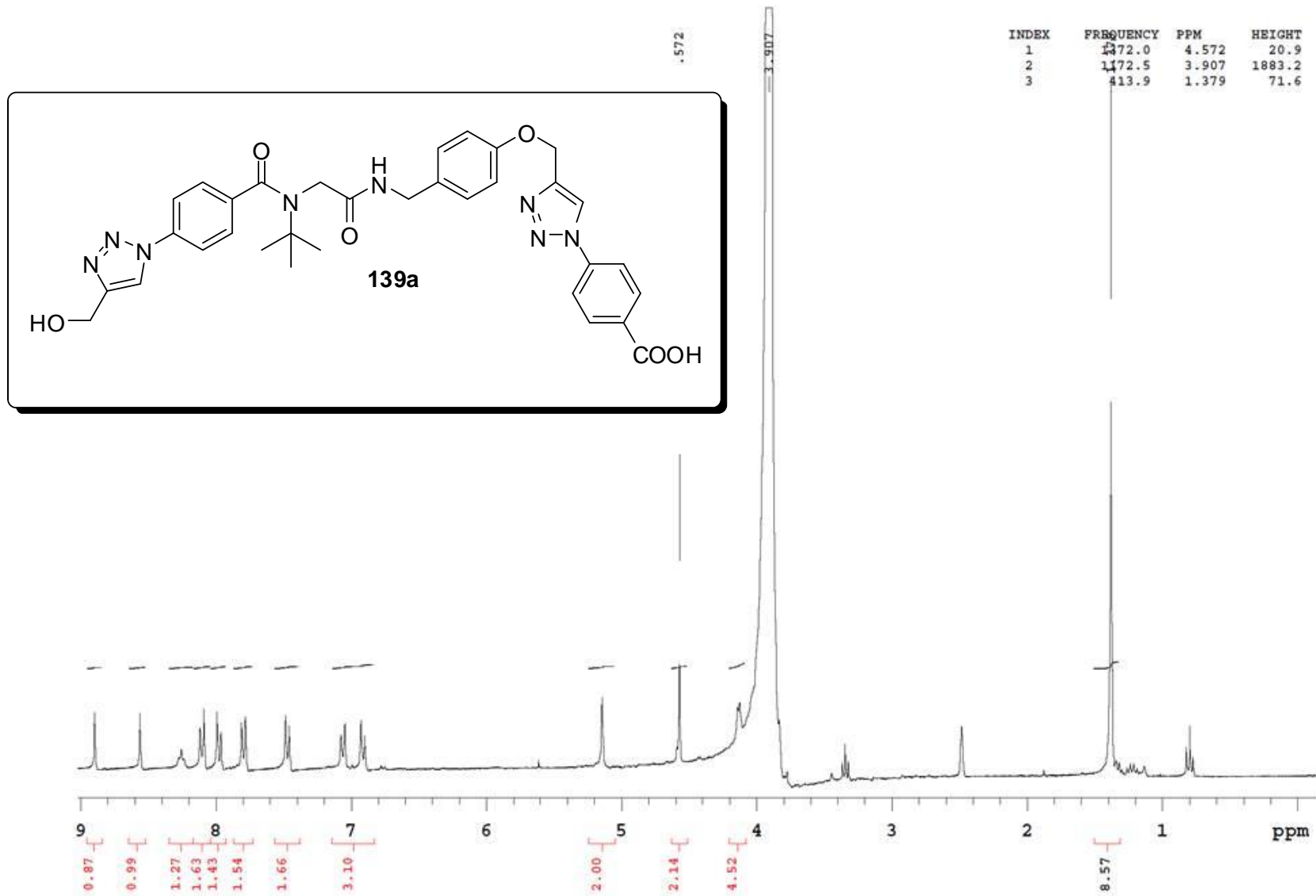
Espectro 29.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **138d**.



Espectro 30.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, MeOD) do composto **138e**.



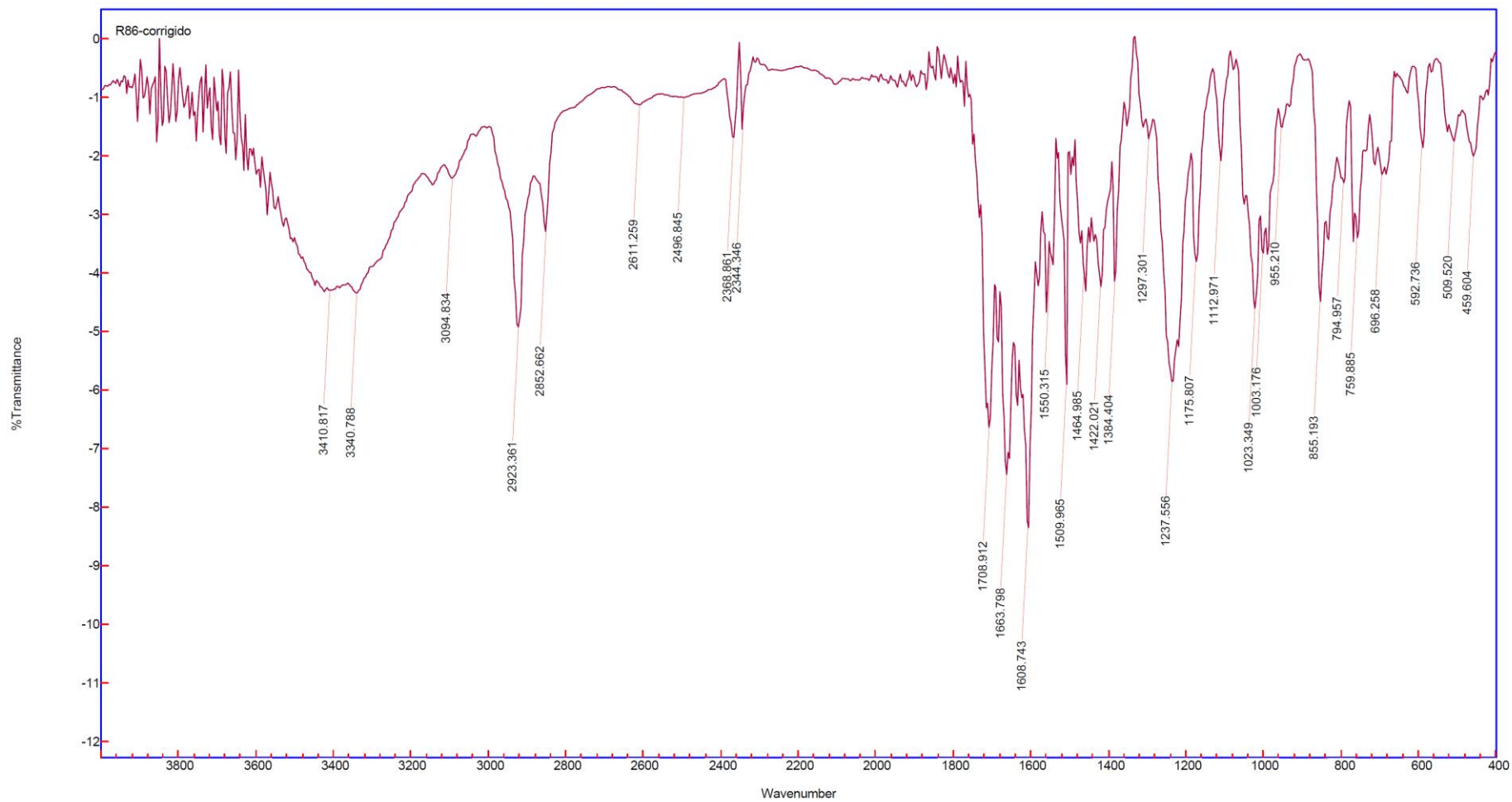
Espectro 30.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, MeOD) do composto **138e**.



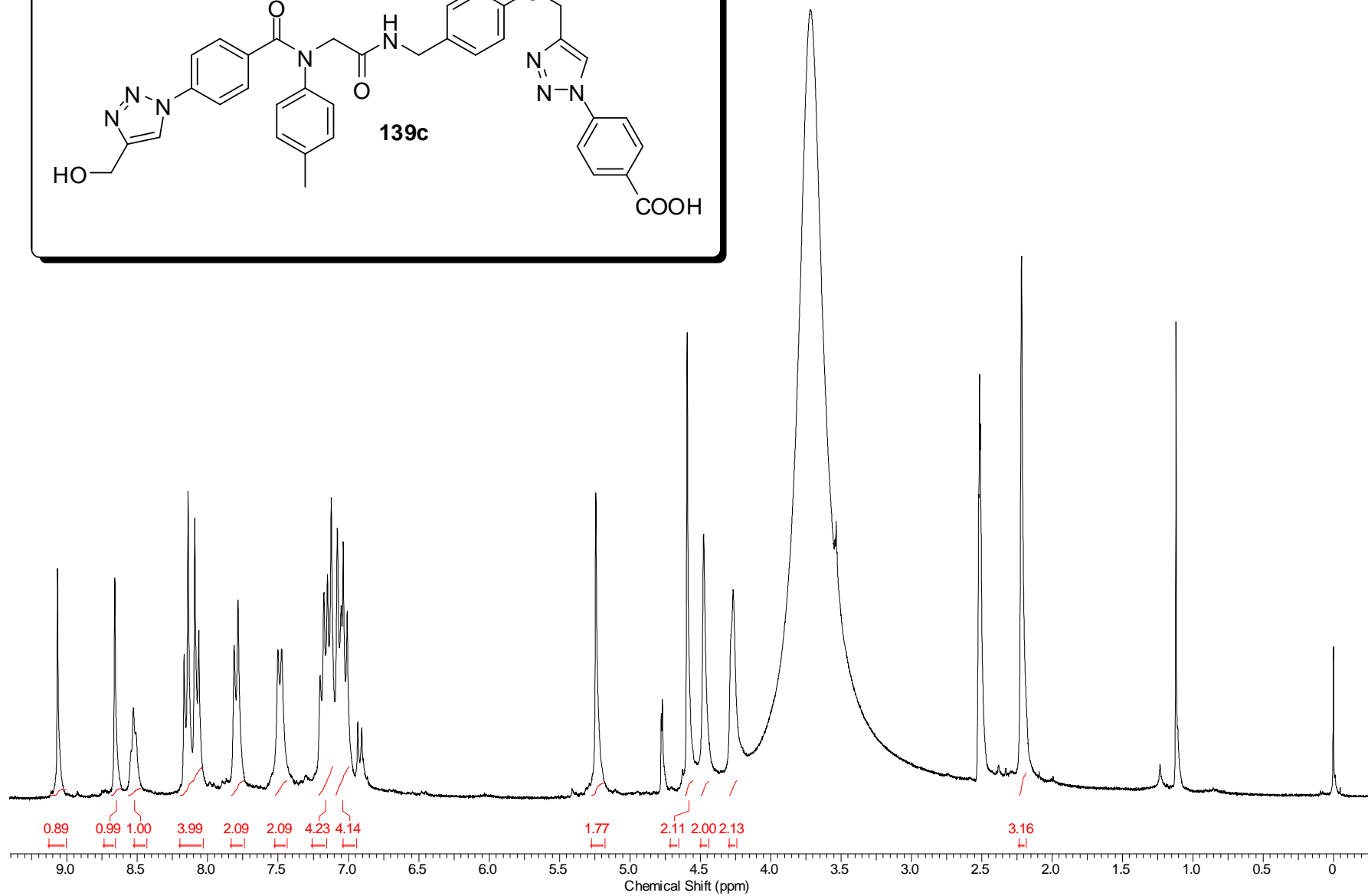
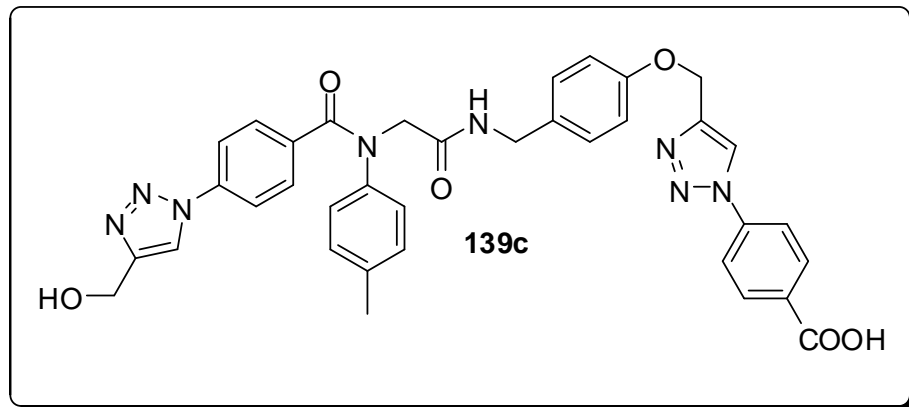
Espectro 31.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **139a**.



Espectro 31.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **139a**.



Espectro 32.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **139b**.



Espectro 33.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto **139c**.

R87_13C_DMSO

168.0
168.1
166.8

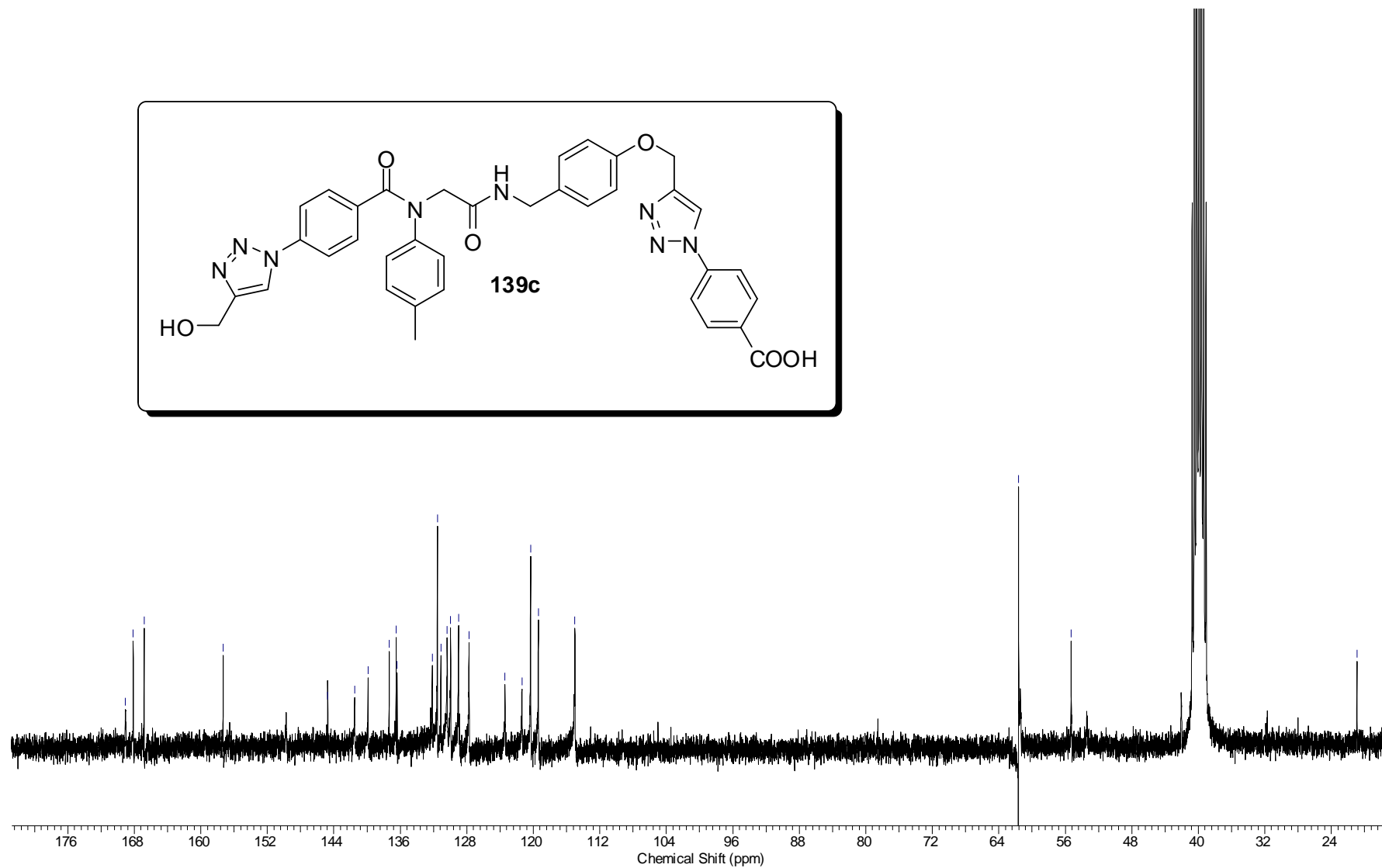
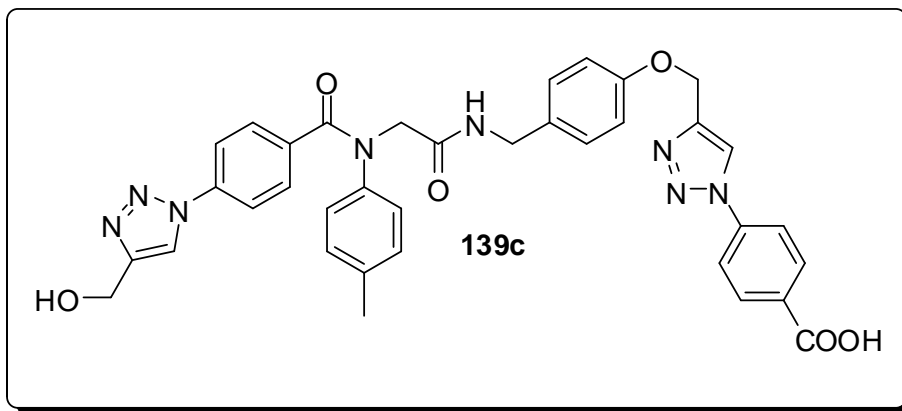
157.3

144.8
141.5
139.9
137.3
136.5
136.4
132.2
131.5
131.1
130.4
129.9
129.0
127.7
123.4
121.4
120.3
119.4
115.0

61.6

55.3

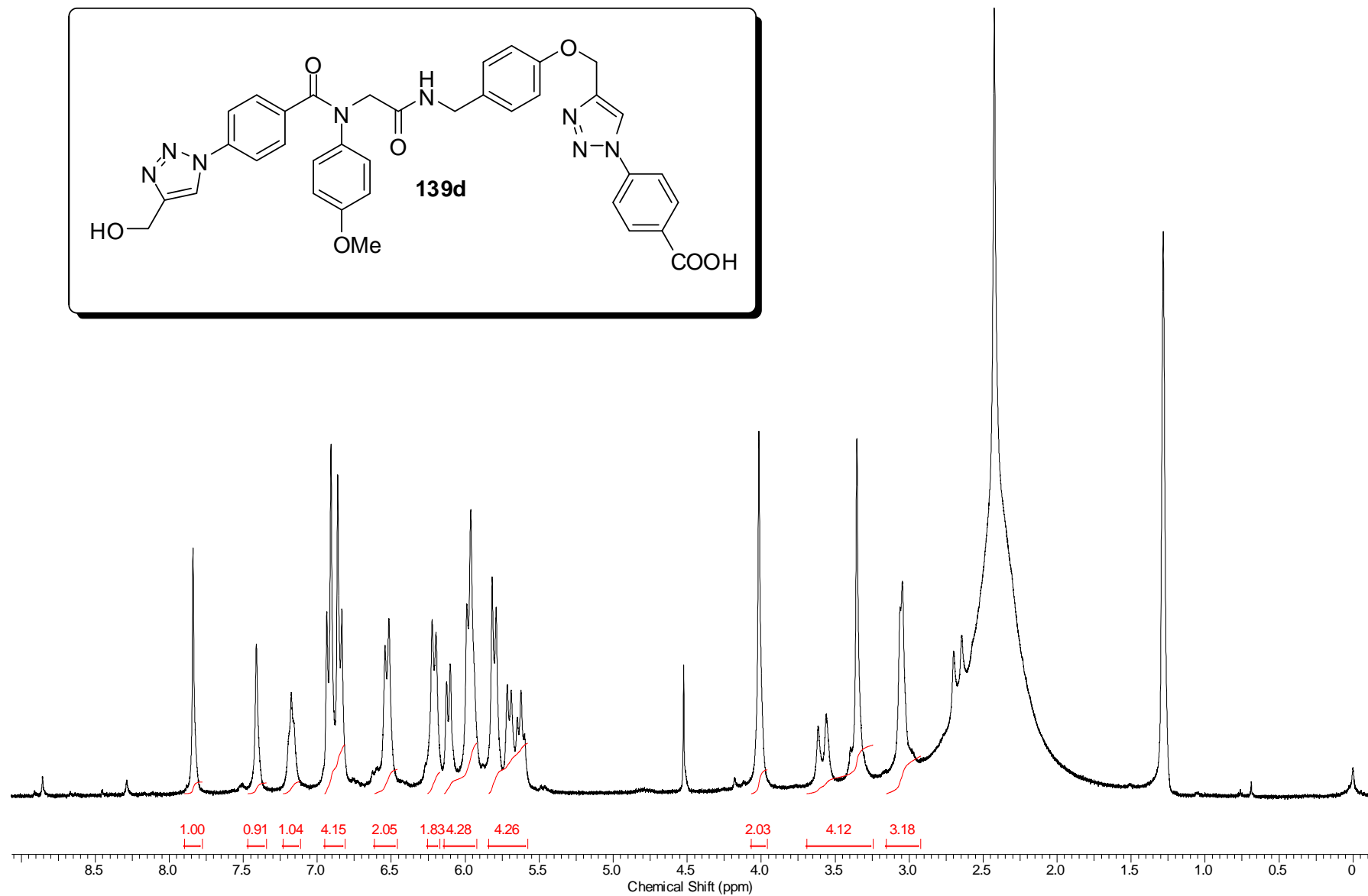
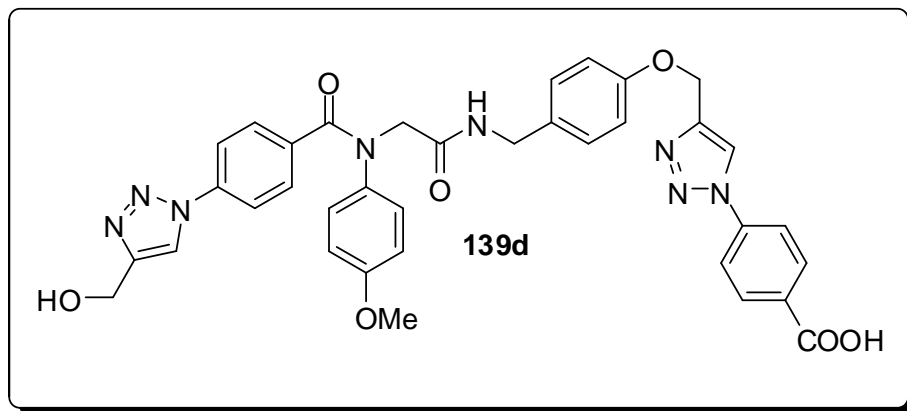
20.9



Espectro 33.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto 139c.



Espectro 33.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **139c**.



Espectro 34.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto **139d**.

R92_13C_DMSO

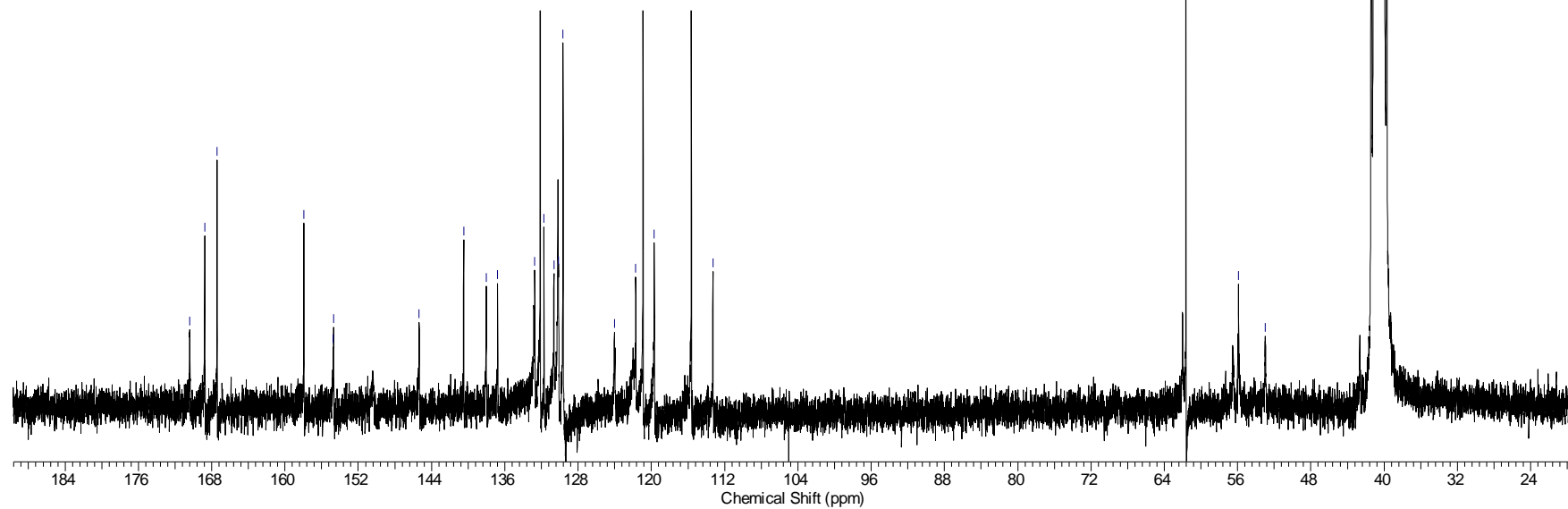
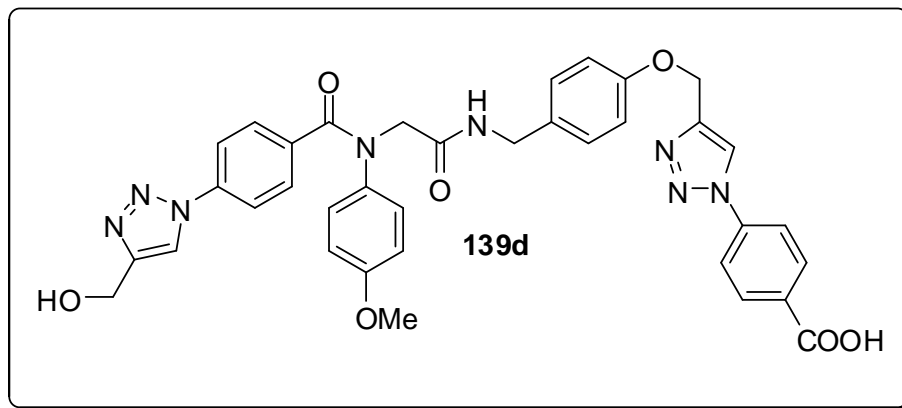
170.4
168.8
167.4

157.9
154.7
154.7

145.3
140.5
136.0
136.8
132.7
132.1
131.7
130.6
130.1
129.6
124.0
121.7
120.9
119.7
115.6
113.3

61.6

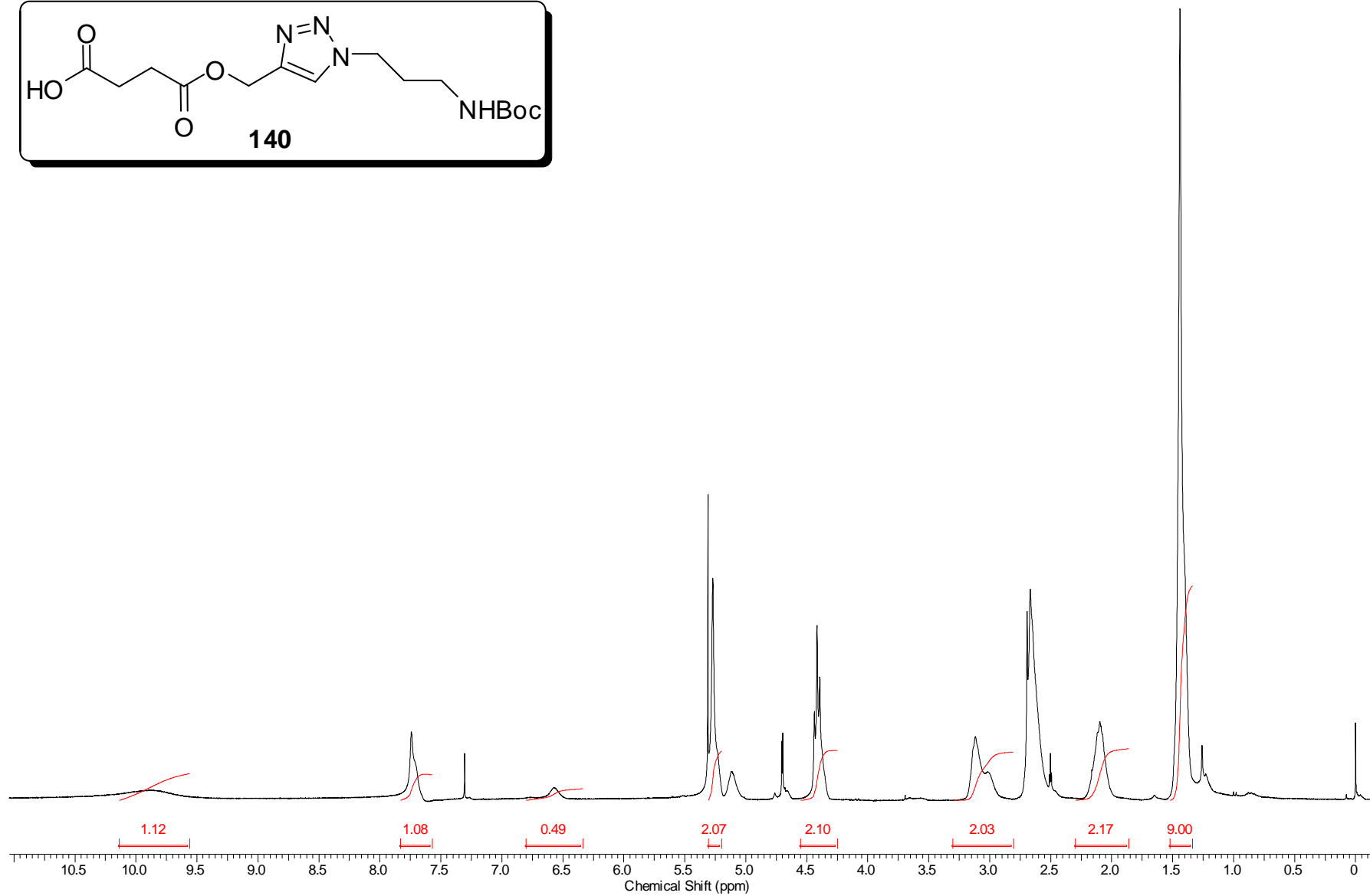
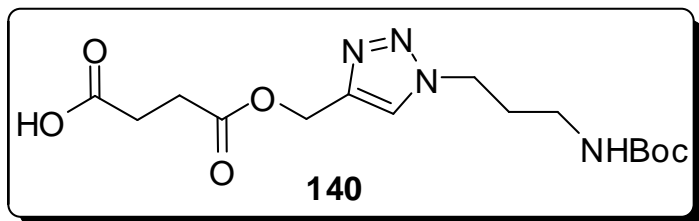
55.9
53.0



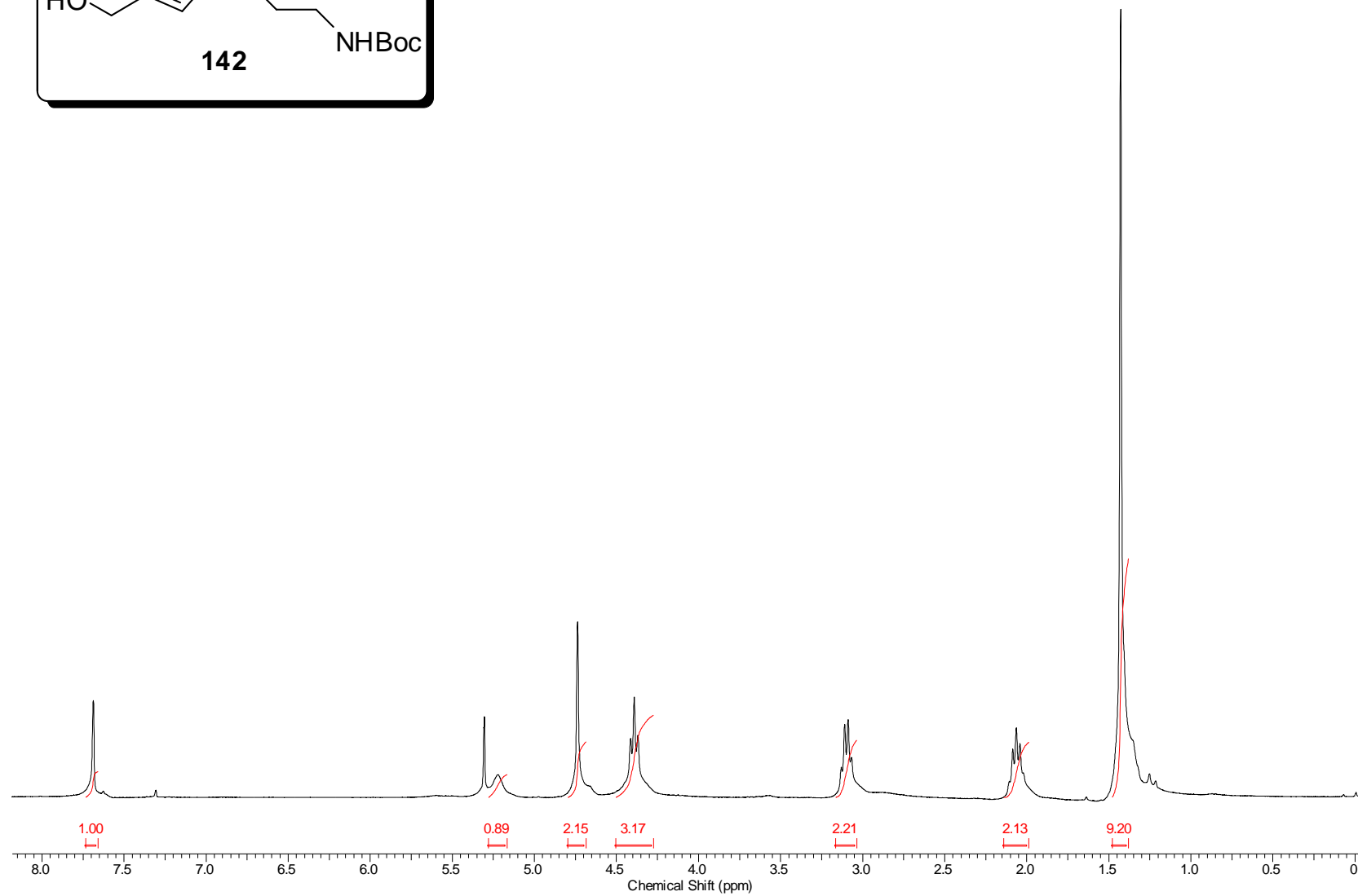
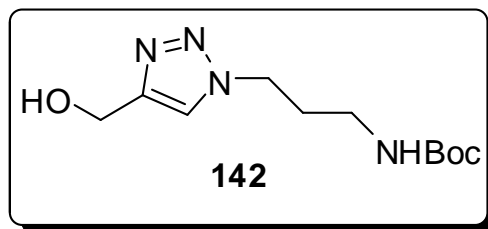
Espectro 34.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **139d**.



Espectro 34.3. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **139d**.

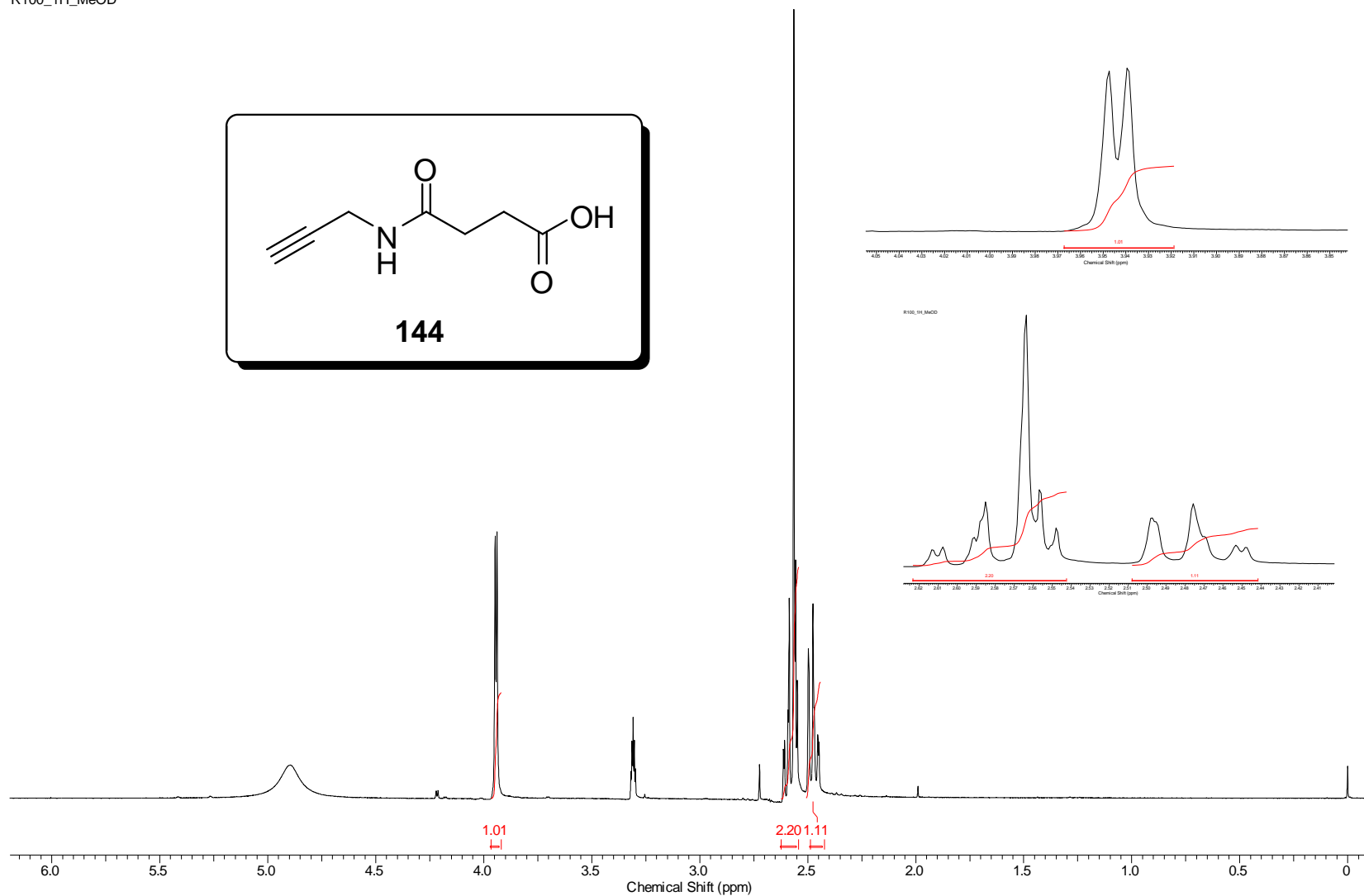
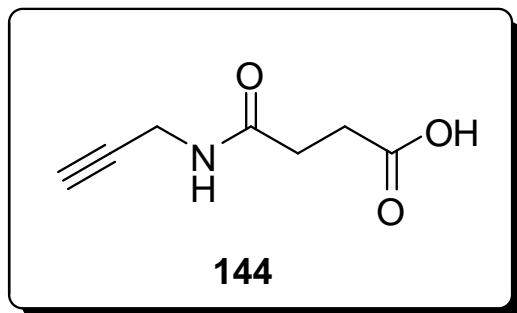


Espectro 35.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **140**.

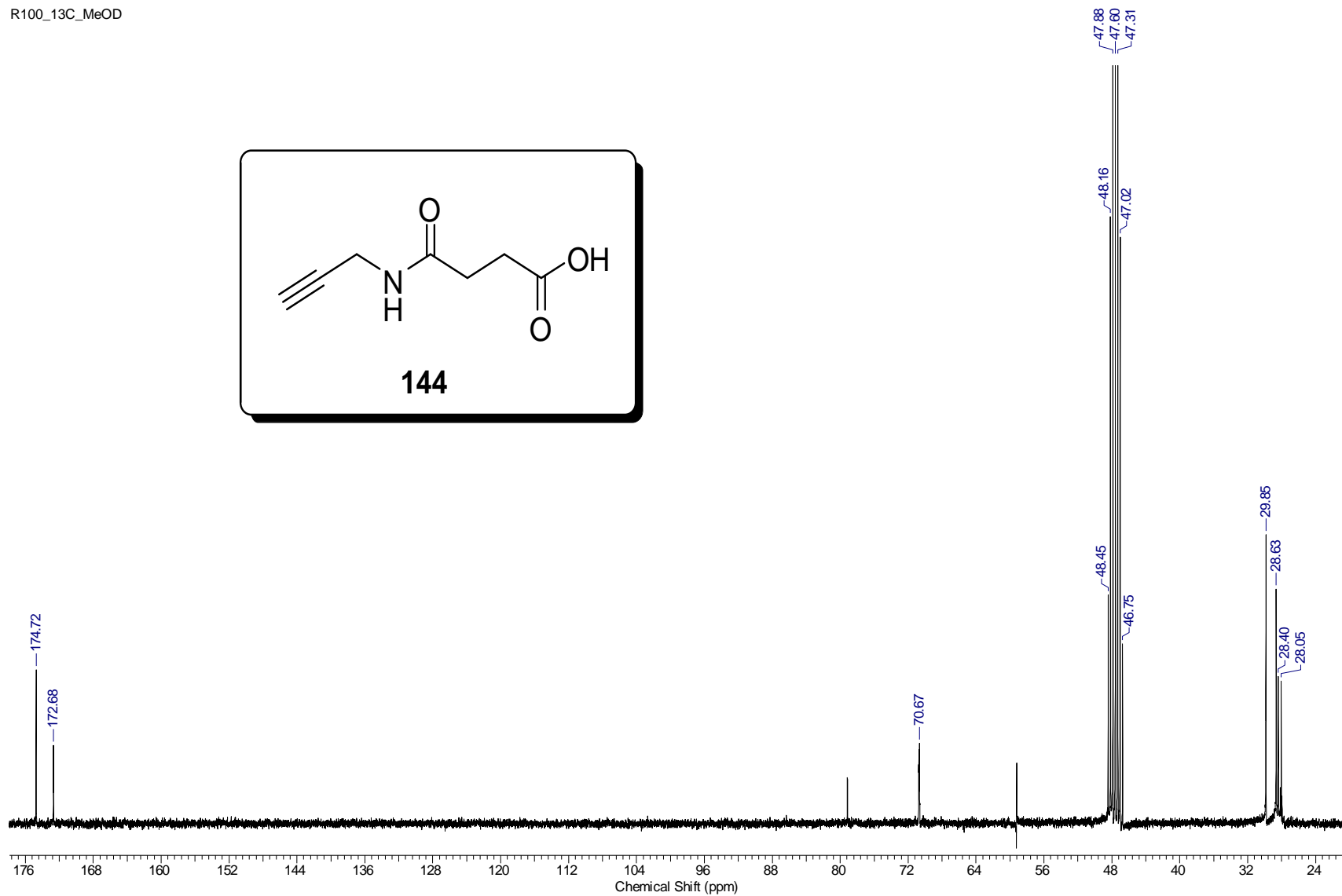
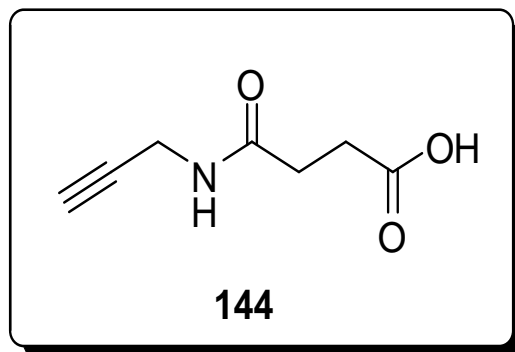


Espectro 36.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **142**.

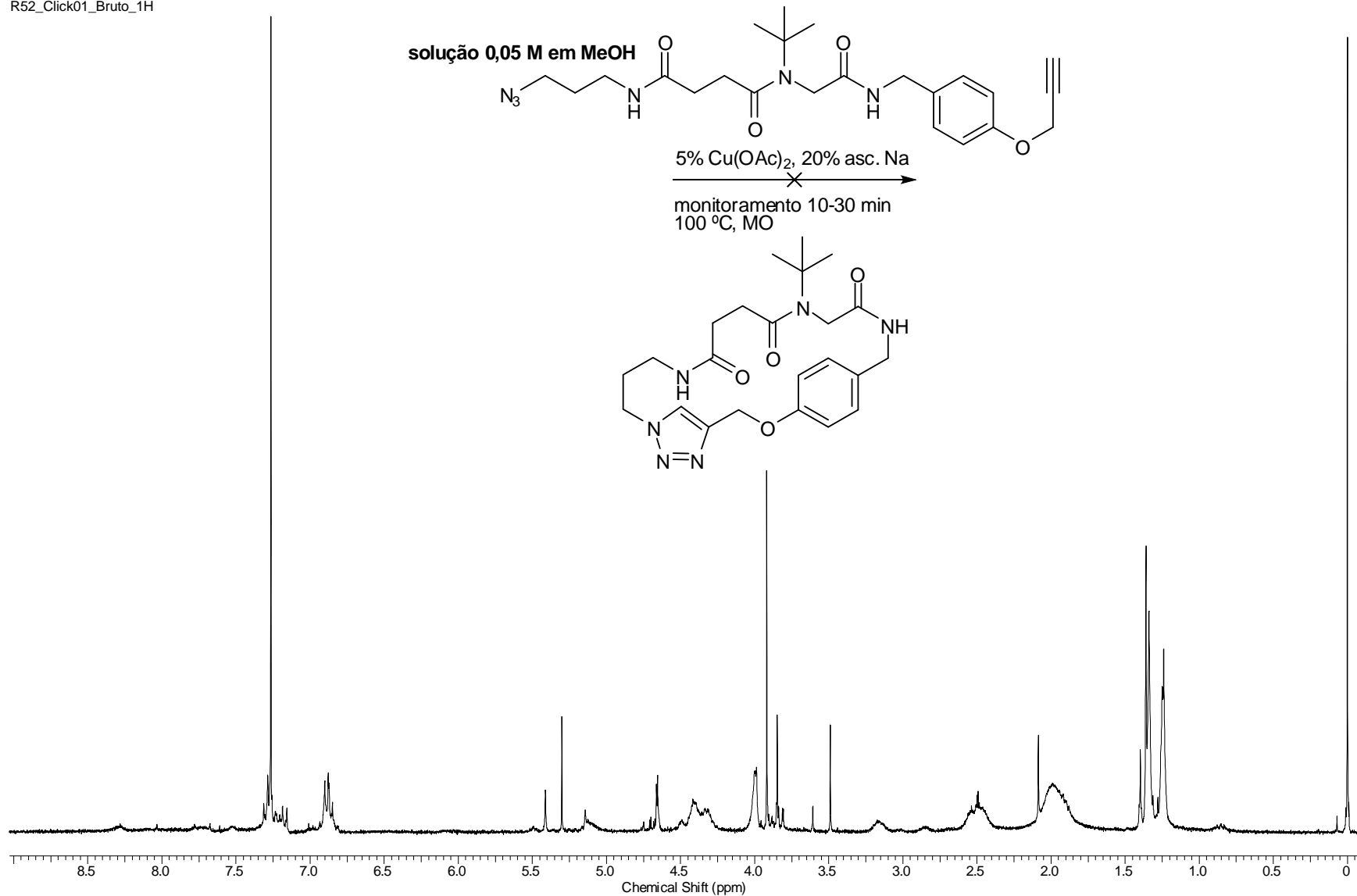
R100_1H_MeOD



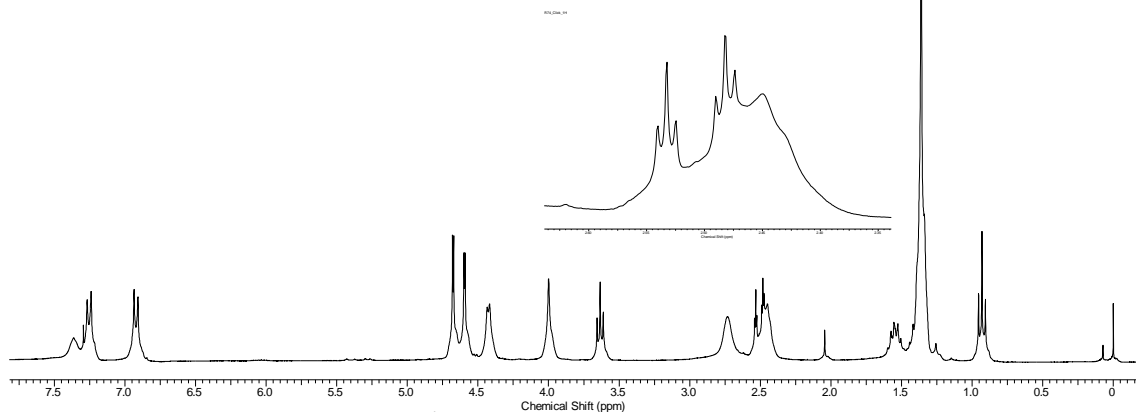
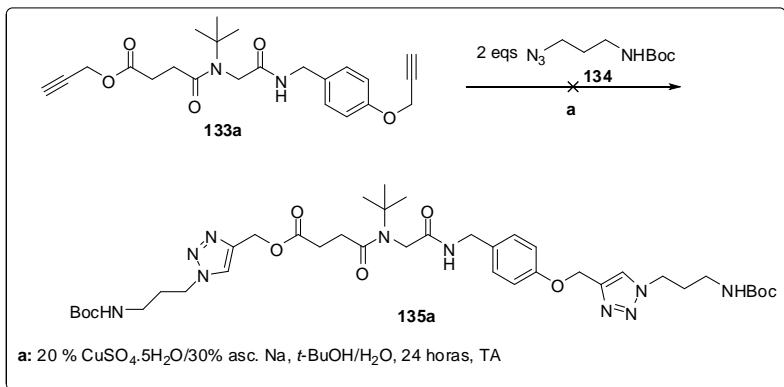
Espectro 37.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **144**.



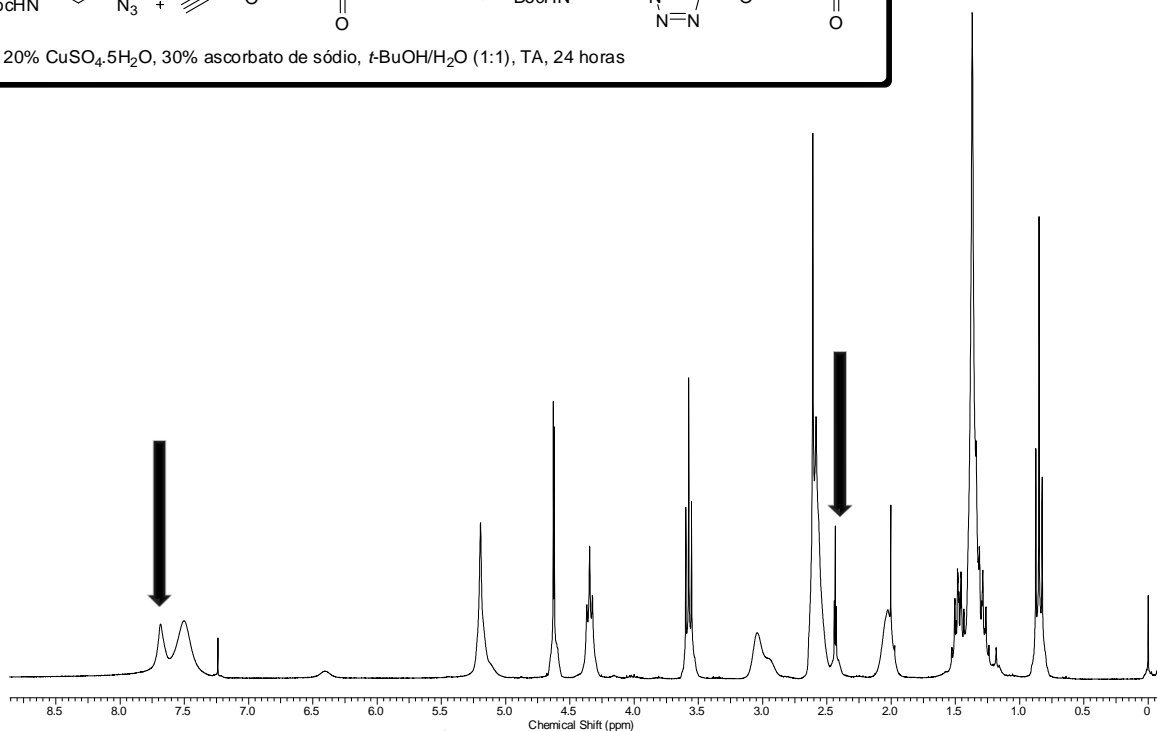
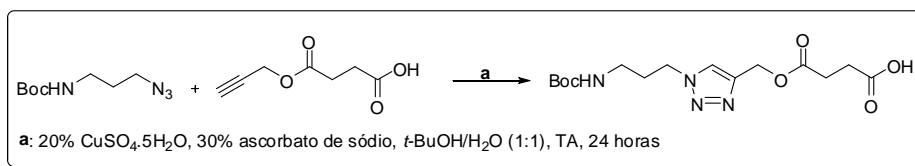
Espectro 37.2. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 144.



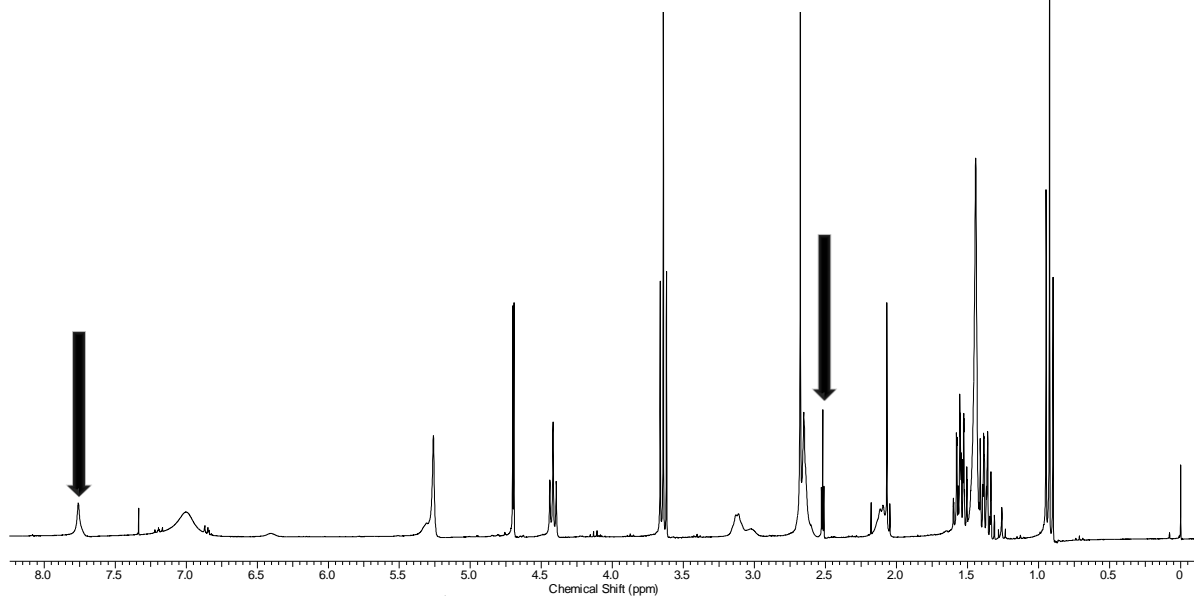
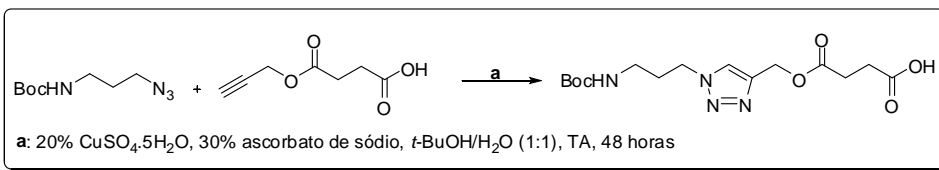
Espectro 39. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do bruto da tentativa de ciclização da molécula **141a** com acetato de cobre(II).



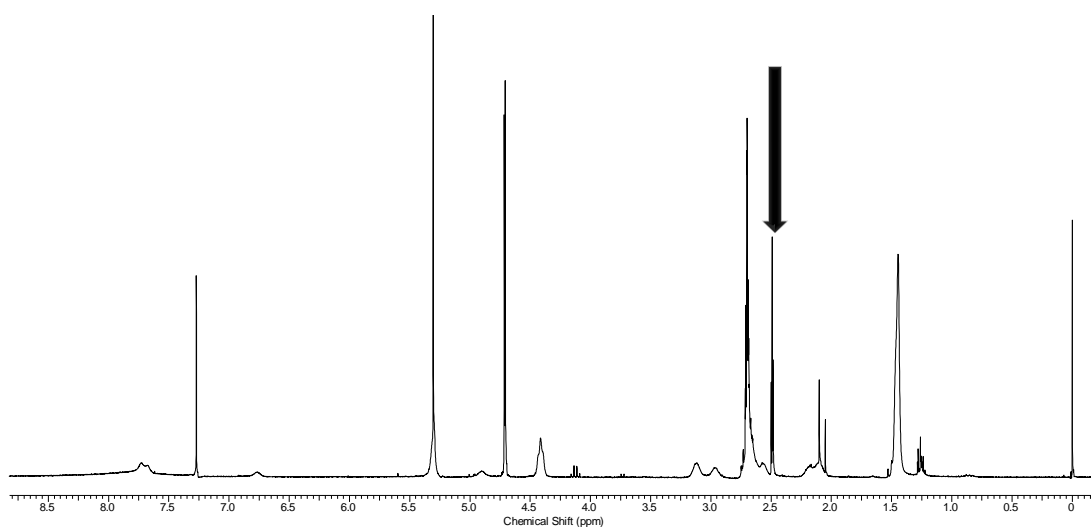
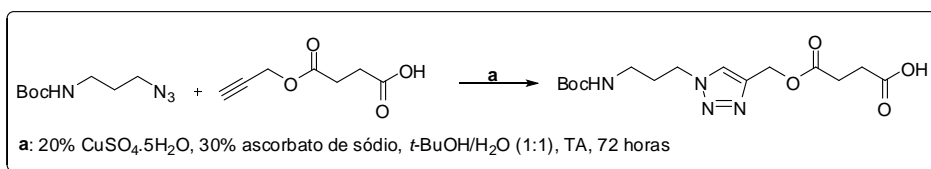
Espectro 40. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação “click” entre **133a** e 2 eqs de **134b**. No detalhe os tripletos inalterados da molécula **133a**.



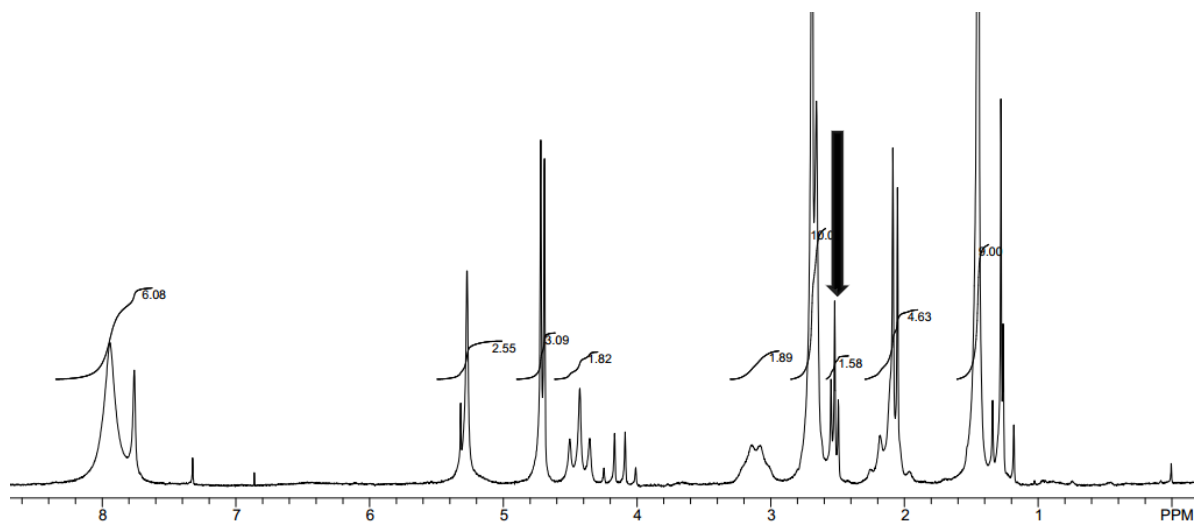
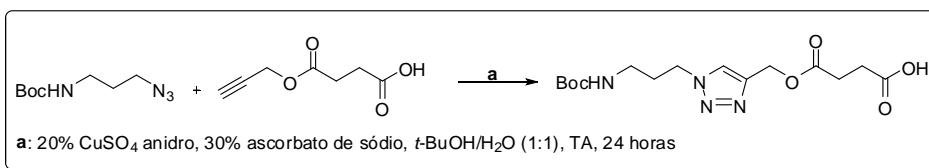
Espectro 41. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação “click” entre **133a** e 2 eqs de **134b**. No detalhe o tripleto do material de partida indicando o consumo incompleto do substrato, e o início da formação do simpleto triazólico.



Espectro 42. Espectro de RMN de ¹H do bruto da reação “click” entre **133a** e 2 eqs de **134b**. No detalhe o tripleto do material de partida indicando o consumo incompleto do substrato, e o início da formação do simpleto triazólico.



Espectro 43. Espectro de RMN de ¹H do bruto da reação “click” entre **133a** e 2 eqs de **134b** com 72 horas de reação.



Espectro 44. Espectro de RMN de ¹H (90 MHz) do bruto da reação “click” entre **133a** e 2 eqs de **134b** utilizando sulfato de cobre anidro.