



**Universidade de Brasília  
Instituto de Química**

**Reações Ugi na construção de ciclopeptóides: Síntese de um  
provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1**

**Otilie Eichler Vercillo**

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília

Novembro 2007

Universidade de Brasília  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação

**Reações Ugi na construção de ciclopeptóides: Síntese de um  
provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1**

**Otilie Eichler Vercillo**

Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de  
Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, 29 de novembro de 2007.



Aos meus pais, Maria Helena e Guilherme.

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para este trabalho.

Ao meu orientador Prof. Carlos Kleber pela orientação, ensinamentos e pela amizade. Pela oportunidade de ter trabalhado ao seu lado durante esses 9 anos e ter aprendido muito. Por ter me dado a oportunidade de fazer um intercambio na Alemanha, melhorando muito a qualidade do meu trabalho e me dando oportunidade de aprofundar meus conhecimentos. Por sempre ter me dado liberdade para trabalhar livremente e para expressar minhas opiniões. Por estar sempre acessível quando precisamos. Obrigada por tudo.

Ao Prof. Ludger A. Wessjohann por ter me aceitado no laboratório em Halle. Por ter me dado a oportunidade de conhecer outro país, outras condições de trabalho e outra cultura. Por ter me apresentado esse trabalho e me dado total liberdade para trabalhar nesse tema. Por ter me propiciado condições de trabalho que eu nunca teria aqui no Brasil. Por ter me colocado para trabalhar com o Daniel.

Aos meus pais por terem me dado tudo que eu sempre precisei para crescer. Por terem sempre acreditado em mim. Por sempre terem me dado liberdade para escolher. Por terem me dado condições de ir tantas vezes à Halle para completar meu trabalho. Por todo amor e carinho. Por tudo... Por que sem eles eu não chegaria aonde cheguei hoje.

Ao meu irmão por sempre ter me apoiado. Por estar sempre ao meu lado. Pela visita em Halle, que significou muito pra mim. Por ser sempre um ótimo companheiro. À Daniela, pela amizade, pela companhia, pelas sessões de cinema, pelo apoio.

Ao Daniel, sem quem esse trabalho nunca teria sido possível. Por ter me ensinado tudo o que sei de reações Ugi. Por ter me incentivado a ir tantas

vezes à Halle. Por ter sido um companheiro maravilhoso em todo esse tempo. Pelo carinho, amor e amizade. Simplesmente obrigado por você ter existido na minha vida.

À minha família pelo carinho, apoio e por sempre terem acreditado em mim. Especialmente a Tia Lisa por ter me ajudado na revisão dessa tese.

Às minhas grandes amigas, mais que irmãs, Juliana, Denise e Sayuri. Pela amizade, pelos momentos maravilhosos que sempre passamos juntas. Por terem sempre me apoiado nas minhas decisões. Por estarem sempre presentes na minha vida.

Aos meus afilhados Juliana e Arthur por sempre me darem tantas alegrias. Pelas brincadeiras e momentos de descontração. Por seus sorrisos e carinhos.

Aos meus amigos Rafael e Wender, por serem sempre companheiros. Pelo carinho e amizade durante todos esses anos. Por terem me convencido a ir pra Alemanha, por que sem eles eu nunca teria tido a coragem de sair.

Aos amigos conquistados durante todos esses anos Andréia Jardim, Andréa Moscardini, Flávia, Xande, Jean, Gabriella, Caio, Luiz, Melqui, Cabelo, Cesinha, Luisinho, Vandinha. Pelas festas, churrascos, viagens e conversas.

Aos amigos do LaQMOS, Lígia e Ricardo, pela amizade e convivência. Por serem sempre grandes companheiros de laboratório. Pelas conversas e momentos de descontração.

Aos amigos de Halle, Marco, Cristiano, Amarello, Jasquer, Fredy, Ivana, Jessy, Mitchell, Anderson. Pela amizade e companhia na Alemanha. Pelas festinhas e noites de salsa. Pelas viagens pela Europa e por toda a diversão dentro e fora do laboratório.

Ao Prof. Bernhard Westermann, por estar sempre acessível. Pelas sugestões e discussões.

Aos colegas da pós-graduação pela convivência, conversas e discussões.

Aos professores e funcionários do IPB, por terem me acolhido e estarem sempre à disposição. Ao Dr. Jürgen Schimdt pelos espectros de massa de alta resolução. À Dr. Andrea Porzel pelos espectros de RMN de 500 MHz.

Aos professores do IQ pelos ensinamentos e pela minha formação. Aos funcionários do IQ por me ajudarem sempre que precisei.

À Prof. Inês, Rafael, Lígia e Viviane por alguns espectros de RMN de 300 MHz.

Ao CNPq, Finatec, IQ/UnB, DAAD, DFG e IPB pelo auxílio financeiro.

## Resumo

Peptóides são oligômeros de glicinas *N*-substituídas que mimetizam as propriedades e a estrutura natural dos peptídeos. Diferem dos peptídeos, por suas cadeias laterais estarem conectadas ao átomo de nitrogênio ao invés de ao átomo de carbono  $\alpha$ , o que lhes dá a característica de não possuírem centros estereogênicos. A reação Ugi 4-componentes (U-4CR) é uma das mais versáteis ferramentas para a construção do esqueleto de peptóides. Essa reação gera uma diamida em um único passo, a partir de quatro compostos: uma amina, um ácido carboxílico, um aldeído ou cetona, denominado oxo-componente, e um isocianeto. Com o objetivo de estudar a utilização da reação Ugi na construção de ciclopeptóides, estudou-se a síntese de peptóides cíclicos análogos a peptídeos RGD que, juntamente com as integrinas, seus receptores, constituem o principal sistema de adesão celular e estão envolvidos em vários processos patológicos. Para a síntese desses compostos, uma rota geral – com o emprego de duas reações Ugi consecutivas, para a montagem do precursor acíclico e mais uma terceira reação Ugi para a ciclização do peptóide – foi desenvolvida. A seguir aplicou-se a metodologia adotada na síntese de um ciclopeptóide com sua estrutura calculada por modelagem molecular, para o desenvolvimento de inibidores do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1. Nesse modelo, a estrutura sugerida emergiu como o melhor inibidor e, por isso, pode se constituir em uma provável aproximação para uma droga anti-HIV.

## Abstract

Peptoids are a class of oligomeric *N*-alkyl glycines that mimic the properties and the primary natural structure of peptides. These compounds differ from peptides in that the side chains are connected to the amide nitrogen rather than to the  $\alpha$ -carbon atom, having no stereogenic centers. The Ugi 4-reaction is known to be one of the most versatile tools for the construction of the peptoid backbone. This reaction provides a diamide by combining four building blocks in one step: an amine, a carboxylic acid, an aldehyde or ketone, called oxo-component, and an isonitrile. With the aim of studying the Ugi reactions for the construction of cyclopeptoid backbones, the synthesis of cyclopentapeptoids, analogues to RGD peptides, was studied. RGD peptides, together with the integrins, their receptors, constitute the major system for cell adhesion and are implicated in many pathological processes. To accomplish the synthesis of these compounds a general route employing two consecutive Ugi reactions, in the construction of the acyclic precursor, and another Ugi reaction, in the peptoid macrocyclization, was developed. Subsequently, the methodology was employed in the synthesis of a cyclopeptoid that was suggested by molecular modeling calculations and computational inhibitor design of the Tat/TAR complex of the HIV-1 virus. In this model, the suggested structure emerged as the best virtual lead inhibitor and thus may be a potent approximation of an anti-HIV drug.

## Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Peptóides.....	1
1.2. Peptídeos RGD .....	9
1.3. Complexo Tat/TAR do vírus HIV-1 .....	13
1.4. Reação Ugi.....	16
1.5. Proposta de trabalho .....	25
2. Objetivos.....	28
3. Resultados e Discussão .....	29
3.1. Reações Ugi consecutivas: síntese de peptóides RGD .....	29
3.2. Síntese do provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1. ....	47
4. Conclusão e Perspectivas .....	62
5. Parte experimental.....	64
5.1. Considerações Gerais .....	64
5.2. Procedimentos Gerais .....	65
5.3. Procedimentos e dados espectroscópicos .....	66
6. Bibliografia.....	106
7. Anexos.....	110

## Lista de Abreviaturas

<b>AIDS</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>ATR</b>	Refletância total atenuada
<b>Boc</b>	<i>t</i> -Butoxicarbonila
<b>BOP-Cl</b>	Cloreto bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfônico
<b><i>i</i>-Bu</b>	<i>iso</i> -Butila
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>tert</i> -Butila
<b>Cbz</b>	Benziloxicarbonila
<b>CCD</b>	cromatografia em camada delgada
<b>CLAE</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>DCC</b>	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
<b>DIC</b>	<i>N,N</i> -Diisopropilcarbodiimida
<b>Dmb</b>	Dimetoxibenzila
<b>DMAP</b>	4-(Dimetilamino)piridina
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>EDC</b>	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
<b>EDT</b>	Etilenoditiol
<b>EMAR</b>	Espectrometria ou espectro de massa de alta resolução
<b>Et</b>	Etila
<b>Fmoc</b>	9-Fluorenilmetoxicarbonila
<b>FT</b>	Transformada de Fourier
<b>HCMV</b>	Citomegalovírus humano
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HOBt</b>	<i>N</i> -Hidroxibenzotriazol
<b>ICR</b>	Ressonância de íon ciclotron

<b>ISE</b>	Ionização por spray de elétrons
<b>ISE-EM</b>	Espectrometria de massa com ionização por spray de elétrons
<b>IV</b>	Espectroscopia de infravermelho
<b>J</b>	Constante de acoplamento
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>LTR</b>	Terminal longo repetitivo
<b>Me</b>	Metila
<b>MiBs</b>	Macrociclicização múltipla de multicomponentes incluindo componentes bifuncionais.
<b>NMM</b>	<i>N</i> -metilmorfolina
<b>Ph</b>	Fenila
<b>Pmc</b>	2,2,5,7,8-Pentametilcroman-6-sulfonila
<b>PNA</b>	Ácido nucléico peptídico
<b>p-TEFb</b>	Fator de alongamento transcricional positivo
<b>p-TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
<b>PyBOP</b>	Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfônio
<b>RGD</b>	Arginina-Glicina-Aspartina
<b>RMC</b>	Reação multicomponente
<b>RMCI</b>	Reação multicomponente de isocianetos
<b>RMN</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>SH3</b>	Scr homologia 3
<b>SAR</b>	Relação estrutura-atividade
<b>TA</b>	Temperatura ambiente
<b>TAR</b>	Região Tat responsiva
<b>Tat</b>	Transativador

<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>THP</b>	Tetrahidropirana
<b>TMS</b>	Trimetilsilano
<b>TIPS</b>	Triisopropilsilano
<b>U-3C4CR</b>	Reação Ugi de 3 componentes e 4 centros
<b>U-4CR</b>	Reação Ugi de 4 componentes

## Índice de Figuras

Figura 1. Comparação entre as estruturas de peptídeos e alguns peptidomiméticos.....	2
Figura 2. Estruturas de um peptídeo e de um peptóide.....	3
Figura 3. Exemplos recentes de peptóides da literatura.....	5
Figura 4. Peptóides cíclicos sintetizados por Kirshenbaum e colaboradores. <sup>16</sup> ..	6
Figura 5. Peptídeo cíclico antagonista da integrina $\alpha_v\beta_3$ . .....	12
Figura 6. Peptóide e peptídeo-peptóide sintetizados por Dijkgraaf e colaboradores. <sup>34</sup> .....	13
Figura 7. Híbrido peptídeo/peptóide CGP64222, inibidor do complexo Tat/TAR. ....	15
Figura 8. Estruturas dos peptóides 11 e 12.....	25
Figura 9. Estrutura dos peptóides cíclicos análogos aos peptídeos RGD. ....	26
Figura 10. Peptóides a serem sintetizados.....	28
Figura 11. Modelo farmacofórico dos peptídeos RGD.....	29
Figura 12. Espectro de massa (ISE) da reação Ugi da amina 22.....	33
Figura 13. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do produto da reação Ugi da amina 20 com o ácido 23b. ....	35
Figura 14. Espectro de massa (ISE) da reação de guanidinilação do peptóide 45.....	42
Figura 15. EMAR do produto da reação da amina 51 com o bromo éster 66..	55
Figura 16. Placa cromatográfica da reação entre 87 e 23b.....	57
Figura 17. Peptóides sintetizados.....	62

## Índice de Esquemas

Esquema 1. Método do monômero para síntese de peptóides. ....	8
Esquema 2. Método do submonômero para síntese de peptóides.....	9
Esquema 3. Síntese de peptóide via reação Ugi.....	9
Esquema 4. Adição $\alpha$ ao carbono do isocianeto.....	17
Esquema 5. Diversidade de produtos da U-4CR.....	17
Esquema 6. Mecanismo da U-4CR. ....	20
Esquema 7. Síntese de oligômeros PNA por Ugi consecutiva. ....	22
Esquema 8. Síntese de compostos por dois diferentes tipos de U-4CR consecutivas.....	22
Esquema 9. Macrociclicização do hexapeptídeo <b>9</b> por Ugi.....	23
Esquema 10. Gaiola, criptofano e macrociclo construídos por U-4CR.....	24
Esquema 11. Análise retróssintética.....	30
Esquema 12. Rota geral para a síntese dos peptóides. ....	31
Esquema 13. Síntese das aminas <b>19</b> e <b>22</b> . ....	32
Esquema 14. Tentativas de reação Ugi utilizando as aminas <b>19</b> e <b>22</b> . ....	33
Esquema 15. Hipóteses de ciclização e migração do grupo protetor.....	33
Esquema 16. Tentativas de reação Ugi utilizando as aminas <b>17</b> e <b>20</b> . ....	34
Esquema 17. Reação Ugi com a amina <b>27</b> . ....	35
Esquema 18. Obtenção do éster <b>31</b> . ....	36
Esquema 19. Obtenção do peptóide <b>34a</b> . ....	37
Esquema 20. Obtenção do peptóide <b>35</b> . ....	38
Esquema 21. Preparação do peptóide <b>37</b> . ....	38
Esquema 22. Obtenção do peptóide <b>39a</b> . ....	39
Esquema 23. Síntese do peptóide <b>41</b> .....	39

Esquema 24. Preparação do peptóide <b>43</b> .	40
Esquema 25. Obtenção do peptóide <b>45</b> .	41
Esquema 26. Síntese da amina <b>51</b> .	43
Esquema 27. Reação Ugi utilizando a amina <b>51</b> .	43
Esquema 28. Preparação do peptóide <b>57</b> .	44
Esquema 29. Preparação do peptóide <b>13</b> .	45
Esquema 30. Obtenção do peptóide <b>60</b> .	46
Esquema 31. Preparação do peptóide <b>14</b> .	47
Esquema 32. Retrossíntese do peptóide <b>12</b> .	48
Esquema 33. Rota sintética para síntese do peptóide <b>64</b> .	48
Esquema 34. Tentativas de preparação da amina <b>68</b> .	49
Esquema 35. Síntese da amina <b>68</b> .	50
Esquema 36. Preparação da amina <b>88</b> .	51
Esquema 37. Síntese do isocianeto <b>67</b> .	51
Esquema 38. Síntese do fragmento <b>64b</b> .	52
Esquema 39. Proposta para a síntese do fragmento <b>65</b> .	53
Esquema 40. Síntese do bromo éster <b>66</b> .	53
Esquema 41. Condensação da amina <b>51</b> com o bromo éster <b>66</b> .	54
Esquema 42. Nova rota sintética para o fragmento <b>65</b> .	56
Esquema 43. Preparação do composto <b>87</b> .	56
Esquema 44. Obtenção do peptóide <b>88</b> .	57
Esquema 45. Obtenção do fragmento <b>65</b> .	58
Esquema 46. Proposta para a condensação dos fragmentos <b>64b</b> e <b>65</b> .	58
Esquema 47. Proposta para a ciclização do peptóide <b>63</b> por meio de U-3C4CR.	59
Esquema 48. Preparação do peptóide <b>93</b> .	60

Esquema 49. Síntese do isocianeto <b>91</b> . .....	61
Esquema 50. Obtenção do peptóide <b>12</b> . .....	61

## 1. Introdução

### 1.1. Peptídeos

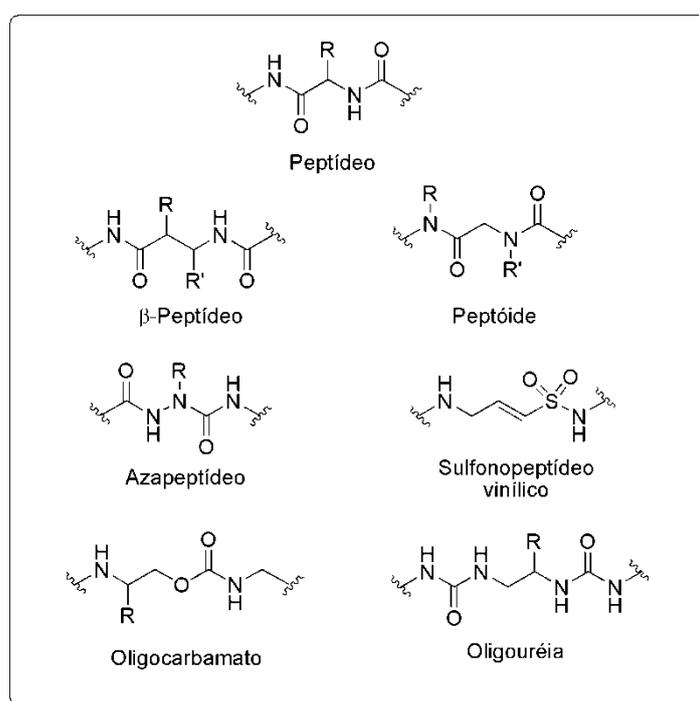
Peptídeos estão envolvidos em diversas atividades biológicas e participam em funções fisiológicas importantes, por isso, existe um grande interesse em utilizar esses biopolímeros e seus derivados como agentes terapêuticos. No entanto, o uso de peptídeos como drogas é limitado pela sua baixa estabilidade metabólica frente a proteólises no trato gastrointestinal e no soro; pela sua baixa absorção oral, devido à sua massa molecular relativamente alta, ou pela falta de um sistema de transporte; pela sua rápida excreção pelos rins e fígado; e pelos efeitos colaterais indesejáveis causados pela interação de peptídeos conformacionalmente flexíveis com vários receptores.<sup>1</sup> Além disso, a bioatividade dos peptídeos causam efeitos em vários tipos de células e sistemas de órgãos, pois os receptores ou isoreceptores peptídicos estão vastamente distribuídos no organismo. Por isso, a introdução dos peptídeos na farmacologia é limitada devido à sua rápida degradação por proteases, baixa lipofilicidade e baixa absorção pelas células.

Com o intuito de resolver esses problemas, mantendo as atividades biológicas, aumentando a especificidade das enzimas e melhorando a seletividade do receptor frente a substratos especiais, foram desenvolvidos compostos que mimetizam as propriedades e a estrutura natural dos peptídeos, chamados peptidomiméticos. Um peptidomimético é um composto que, como ligante de um receptor, pode imitar ou bloquear o efeito biológico de um peptídeo.<sup>1</sup> Eles podem ser baseados em qualquer oligômero que mimetize a estrutura primária de um peptídeo por meio do uso de isósteros da ligação amida, modificação do esqueleto primário do peptídeo, incluindo extensão da cadeia ou incorporação de um heteroátomo. Os principais requisitos farmacológicos para esses compostos são estabilidade metabólica, boa

---

<sup>1</sup> Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244.

biodisponibilidade, alta afinidade e seletividade no receptor, e mínimos efeitos colaterais. Alguns exemplos de peptidomiméticos incluem azapeptídeos, oligocarbamatos e oligouréias,  $\beta$ -peptídeos,  $\gamma$ -peptídeos, oligo(fenileno etileno)s, sulfonopeptídeos vinílicos e peptóides (Figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1.** Comparação entre as estruturas de peptídeos e alguns peptidomiméticos.

Uma classe particularmente interessante e promissora de peptidomiméticos é formada por peptóides - oligômeros de glicinas *N*-substituídas que diferem dos peptídeos, pois suas cadeias laterais estão conectadas ao átomo de nitrogênio ao invés do átomo de carbono  $\alpha$ , e, sendo assim, não possuem centros estereogênicos na cadeia principal (Figura 2). Esses compostos foram desenvolvidos por Zuckermann e colaboradores a partir de um sistema modular baseado nos seguintes atributos: monômeros facilmente sintetizados em grandes quantidades, monômeros com grande diversidade funcional nas cadeias laterais, ligação química entre os monômeros com alto rendimento e possível de automação, ligação resistente a

<sup>2</sup> Patch, J. A.; Barron, A. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 872.



que provoca rápida interconversão ou mudanças conformacionais em comparação aos peptídeos originais.<sup>5</sup>

A estabilidade metabólica de peptídeos foi comprovada em um estudo em que diferentes peptídeos e seus peptídeos correspondentes foram submetidos a testes utilizando diferentes enzimas (proteases) comuns.<sup>6</sup> Sob condições em que os peptídeos foram rapidamente hidrolisados, os peptídeos se mostraram altamente estáveis à proteólise, o que comprova um dos principais requisitos de um peptidomimético.

Os peptídeos com cadeias laterais quirais se mostraram capazes de formar estruturas secundárias com conformação de hélices e de se arranjar em multímeros que exibem estrutura terciária,<sup>7</sup> o que os aproxima mais à estrutura de peptídeos e proteínas. Peptídeos contendo grupos catiônicos podem cruzar eficientemente as membranas celulares,<sup>8</sup> podendo condensar e liberar DNA para células com excelente eficiência e baixa toxicidade celular,<sup>9</sup> com possibilidade de atingir especificamente interações RNA-proteína.<sup>10</sup> Também demonstraram ser capazes de aumentar a potência dos ligantes para o domínio SH3, que media a formação de complexos protéicos.<sup>11</sup> Alguns pequenos peptídeos exibem atividade antimicrobial em células<sup>12</sup> e se ligam a uma variedade de receptores com alta afinidade.

---

<sup>5</sup> Cody, W. L.; He, J. X.; Reily, M. D.; Haleen, S. J.; Walker, D. M.; Reyner, E. L.; Stewart, B. H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2228.

<sup>6</sup> Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657.

<sup>7</sup> Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4303.

<sup>8</sup> Wender, P. A.; Mitchel, D. J.; Pattabiraman, K.; Pelkey, E. T.; Steinman, L.; Rothbard, J. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 13003.

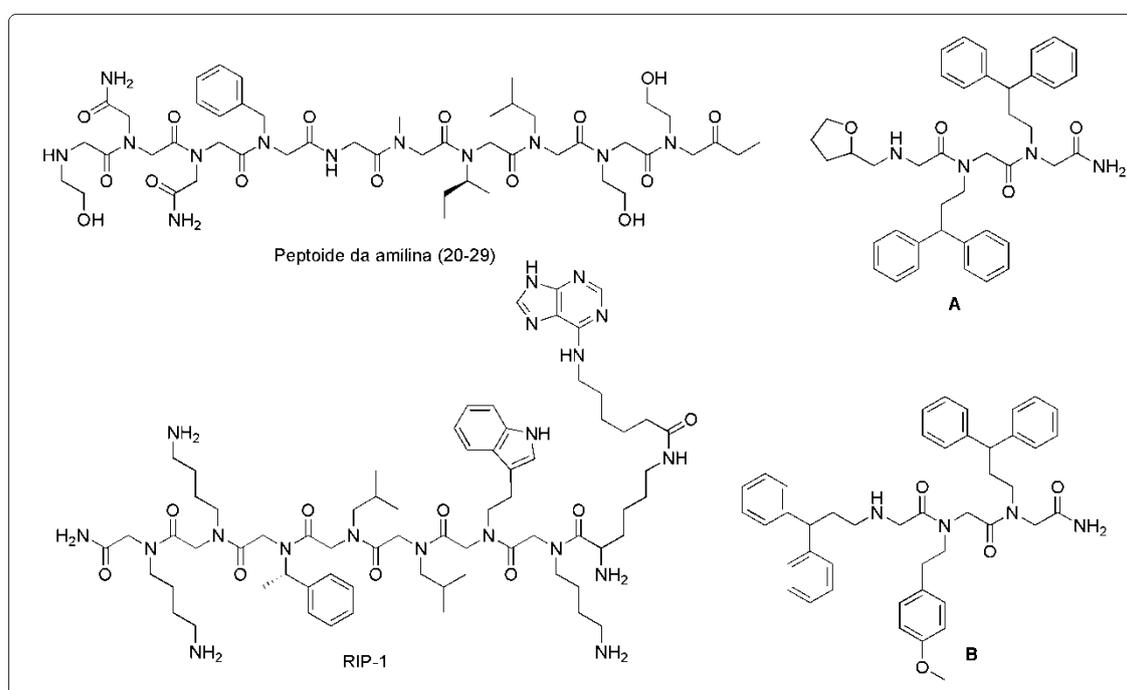
<sup>9</sup> Murphy, J. E.; Uno, T.; Hamer, J. D.; Cohen, F. E.; Dwarik, V.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 1517.

<sup>10</sup> Kesavan, V.; Tamilarasu, N.; Cao, H.; Rana, T. M. *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 1171.

<sup>11</sup> Nguyen, J. T.; Turck, C. W.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N.; Lim, W. A. *Science* **1998**, *282*, 2088.

<sup>12</sup> Ng, S.; Goodson, B.; Ehrhardt, A.; Moos, W. H.; Siani, M.; Winter, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1781.

Exemplos mais recentes de peptóides sintetizados são: o RIP-1, que inibe a partícula reguladora do complexo protéico responsável pela degradação de proteínas em células eucarióticas;<sup>13</sup> o peptóide da amilina (20-29), inibidor da fibrilogenesis amilóide, envolvido em doenças como Alzheimer e Parkinson;<sup>14</sup> e os peptóides **A** e **B**, que neutralizam o lipopolissacarídeo Gram-negativo (LPS), envolvido nos processos inflamatórios (Figura 3).<sup>15</sup> Kirshenbaum e colaboradores sintetizaram recentemente alguns peptóides cíclicos interessantes para analisar a conformação desses tipos de compostos e conseguiram, pela primeira vez, medir a estrutura cristalográfica de raios-X de um ciclopeptóide (Figura 4).<sup>16</sup>



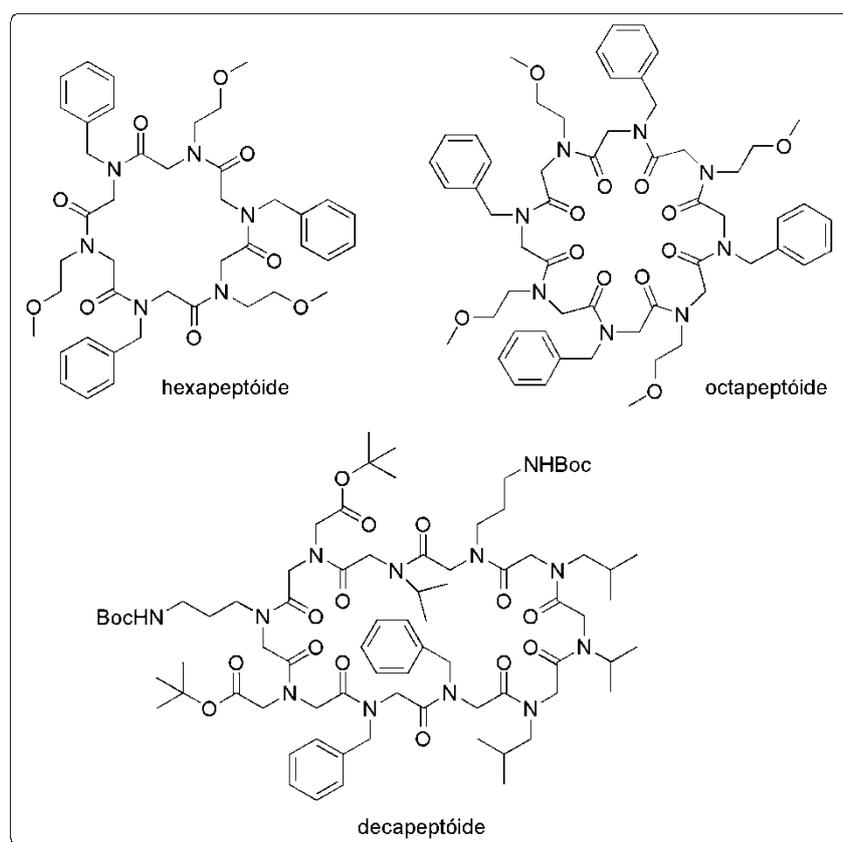
**Figura 3.** Exemplos recentes de peptóides da literatura.

<sup>13</sup> Lim, H.-S.; Archer, C. T.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7750.

<sup>14</sup> Elgersma, R. C.; Mulder, G. E.; Kruijtzter, J. A. W.; Posthuma, G.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1837.

<sup>15</sup> Mora, P.; Masip, I.; Cortés, N.; Marquina, R.; Merino, R.; Merino, J.; Carbonell, T.; Mingarro, I.; Messenguier, A.; Pérez-Payá, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1265.

<sup>16</sup> Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3218.



**Figura 4.** Peptídeos cíclicos sintetizados por Kirshenbaum e colaboradores.<sup>16</sup>

Peptídeos cíclicos são mais resistentes à hidrólise e proteólise do que os análogos lineares.<sup>16,17,18</sup> As ligações de hidrogênio intramoleculares e a proteção estérea dos grupos amidas à solvatação são outros fatores importantes que favorecem a permeabilidade e aperfeiçoam as propriedades farmacológicas desses compostos.<sup>19</sup> A baixa flexibilidade conformacional também pode aumentar a afinidade aos domínios protéicos devido à baixa perda de entropia durante a ligação.<sup>20</sup> Nesse contexto, a possibilidade de combinar as vantagens das substituições nos nitrogênios com as estruturas

<sup>17</sup> Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rivera, D. G. *Targets Heterocycl. Systems* **2006**, *10*, 24.

<sup>18</sup> March, D. R.; Abbenante, G.; Bergman, D. A.; Brinkworth, R. I.; Wickramasinghe, W.; Begun, J.; Martin, J. L.; Fairlie, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3375.

<sup>19</sup> Rezai, T.; Yu, B.; Millhauser, G. L.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2510.

<sup>20</sup> Hruby, V. J.; al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249.

cíclicas é uma perspectiva interessante no desenvolvimento de compostos potencialmente terapêuticos. Por isso, peptóides cíclicos têm sido considerados interessantes na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.

Uma consequência das cadeias laterais estarem localizadas no nitrogênio dos peptóides é que a conformação *cis* da amida é mais freqüente do que o caso das amidas dos peptídeos que existem quase que exclusivamente na conformação *trans*, exceto pela prolina, em que quase 10% das ligações amida são *cis*.<sup>21</sup> Com isso, um peptóide em solução composto de  $n$  monômeros pode existir como um equilíbrio entre a mistura dos seus  $2^{n-1}$  isômeros conformacionais, ou  $2^n$  isômeros nos peptóides cíclicos e em peptóides acíclicos com o grupo amino terminal substituído.<sup>22</sup>

A interconversão entre os isômeros *cis* e *trans* das ligações amidas dos peptóides é geralmente lenta na escala de tempo do RMN, por isso os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  desses compostos são complexos, pois são compostos dos espectros de RMN dos  $2^{n-1}$  ou  $2^n$  isômeros conformacionais do peptóide, onde  $n$  é o número de monômeros.<sup>22,23</sup> Além do mais, na medida em que a cadeia do peptóide aumenta, há uma degeneração no espectro do peptóide. Dessa forma, a análise dos espectros de RMN é praticamente inviável e não traz muita informação. Com essa limitação, a espectrometria de massa tornou-se a principal ferramenta na caracterização de peptóides.

Estão descritas na literatura duas metodologias de síntese de peptóides em fase sólida. A primeira envolve a condensação de *N*-alquilglicinas ativadas protegidas com Fmoc.<sup>3a</sup> Essa rota implica a preparação de um conjunto de monômeros de glicinas *N*-substituídas protegidas e é denominada como método do monômero. Este é análogo ao método padrão da síntese em fase sólida de peptídeos. O carboxilato da glicina *N*-substituída Fmoc-protégida é

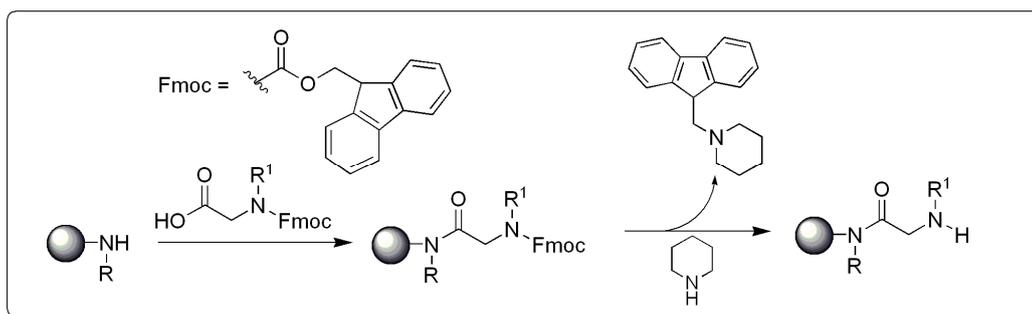
---

<sup>21</sup> Wüthrich, K.; Grathwohl, C. *FEBS Lett.* **1974**, *43*, 337.

<sup>22</sup> Sui, Q.; Borchardt, D.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12042.

<sup>23</sup> Bradley, E. K.; Kerr, J. M.; Richter, L. S.; Figliozzi, G. M.; Goff, D. A.; Zuckermann, R. N.; Spellmeyer, D. C.; Blaney, J. M. *Mol. Diversity* **1997**, *3*, 1.

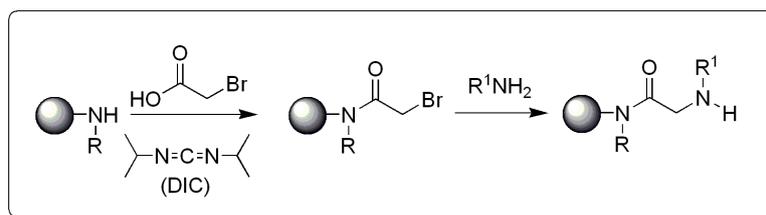
ativado e então acoplado ao grupo amino secundário da cadeia do peptídeo ligado à resina (Esquema 1). A remoção do Fmoc é seguida da adição do próximo monômero e assim o ciclo é recomeçado. A desvantagem desse método é a necessidade da preparação de quantidades suficientes de diversos monômeros de glicinas *N*-substituídas protegidas.



**Esquema 1.** Método do monômero para síntese de peptídeos.

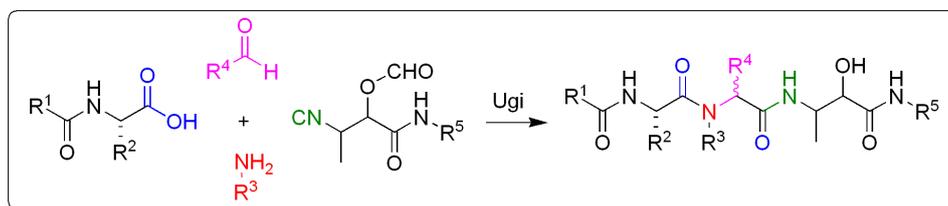
Na segunda metodologia,<sup>24</sup> cada monômero de glicina *N*-substituída é construído a partir de dois submonômeros facilmente disponíveis para alongar a cadeia peptídica: um ácido haloacético e uma amina primária. Cada ciclo de adição de monômeros consiste em dois passos: acilação e ataque nucleofílico, seguindo a direção do grupo carbóxi para o amino (Esquema 2). As vantagens dessa metodologia são: o submonômero  $\alpha$ -haloacetila é comum a todos os passos de alongamento da cadeia polimérica e, em princípio, qualquer amina primária pode ser utilizada na síntese, o que faz desta metodologia uma estratégia mais simples e disponível que o método do monômero.

<sup>24</sup> Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646.



**Esquema 2.** Método do submonômero para síntese de peptídeos.

Como alternativa à síntese em fase sólida, Liskamp e colaboradores<sup>25</sup> descreveram uma metodologia para a síntese de peptídeos em solução. Essa metodologia é basicamente a adaptação do método do monômero para a síntese em solução. Outra alternativa conhecida para a síntese de peptídeos em solução é a reação Ugi, que será discutida na seção 1.4, que foi, por exemplo, utilizada por Xu e colaboradores<sup>26</sup> para a síntese de peptidomiméticos de inibidores da protease do citomegalovírus humano (HCMV).



**Esquema 3.** Síntese de peptídeo via reação Ugi.

## 1.2. Peptídeos RGD

Em 1984, Pierschbacher e Ruoslahti<sup>27</sup> descobriram que o tripeptídeo arginina-glicina-aspartina (RGD ou Arg-Gly-Asp) era a menor seqüência reconhecida pela célula em várias proteínas de matrizes extracelulares e

<sup>25</sup> Kruijtzter, J. A. W.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6969.

<sup>26</sup> Xu, P.; Lin, W.; Zou, X. *Synthesis* **2002**, 1017.

<sup>27</sup> a) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Nature* **1984**, 309, 30. b) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, 81, 5985.

proteínas do sangue. Os peptídeos RGD ocorrem na superfície de um grande número de proteínas extracelulares e conferem a essas proteínas a habilidade de se ligarem às integrinas, proteínas que promovem a adesão das células.

As integrinas são uma grande classe de receptores da superfície da célula encontrada em muitas espécies animais, desde esponjas até mamíferos. Elas são compostas por duas subunidades,  $\alpha$  e  $\beta$ , e cada combinação  $\alpha\beta$  possui suas próprias propriedades de ligação e sinalização. As subunidades são caracterizadas por um longo domínio *N*-terminal extracelular, um domínio transmembrana e uma cauda *C*-terminal intracelular curta. Dezenove subunidades  $\alpha$  e oito  $\beta$  já foram identificadas e são combinadas não covalentemente em mais de 24 heterodímeros diferentes.

As integrinas possuem um papel importante na adesão célula-célula e célula-matriz e estão envolvidas em muitos processos fisiológicos como embriogênese, diferenciação celular, hemóstases, cicatrização e resposta imunológica.<sup>28</sup> São também fundamentais para a invasão tumoral e formação de metástase, assim como para a angiogênese tumoral. Além das funções de adesão, traduzem mensagens por caminhos clássicos de sinalização<sup>29</sup> e podem influenciar na proliferação e apoptose de células tumorais, assim como de células endoteliais ativadas.<sup>30</sup> Como as integrinas formam grandes complexos de sinalização e ativam múltiplos caminhos de sinalização, servem como uma classe de reguladores principais das funções da célula.

Mais da metade das integrinas conhecidas reconhece a seqüência arginina-glicina-aspartina (RGD) nos ligantes de suas proteínas, por isso os peptídeos RGD possuem um papel central na biologia da adesão celular como o protótipo do sinal de adesão.<sup>31</sup> Uma lista parcial das proteínas que possuem a seqüência RGD inclui fibronectina, vitronectina, fibrinogênio, fator Von

---

<sup>28</sup> Rouslahti, E.; Pierschbacher, M. D. *Science* **1987**, *238*, 491.

<sup>29</sup> Giancotti, F. G.; Ruoslahti, E. *Science* **1999**, *285*, 1028.

<sup>30</sup> Thumshirn, G.; Hersel, U.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2717.

<sup>31</sup> Rouslahti, E. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1996**, *12*, 697.

Willebrand, trombospondina, laminina, entactina, tenascina, osteopontina, sialoproteína do osso, e colágeno. A atividade de ligação das integrinas pode ser reproduzida por peptídeos sintéticos curtos contendo a seqüência RGD em duas formas: quando revestido em uma superfície, eles promovem a adesão celular; quando estão em solução agem como elementos persuasivos e previnem a adesão.<sup>31</sup> Devido ao seu envolvimento em diferentes funções fisiológicas importantes, as integrinas se tornaram um alvo atrativo para o desenvolvimento de fármacos, especialmente aqueles envolvidos no tratamento do câncer e na agregação de plaquetas.

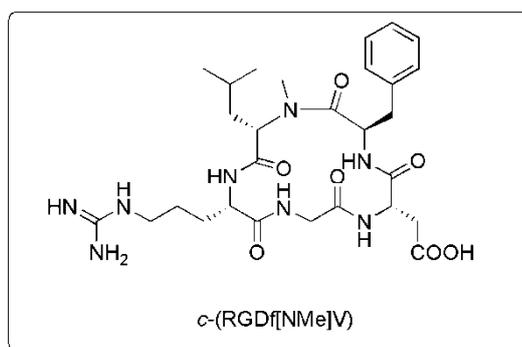
A integrina  $\alpha_v\beta_3$  está inserida nos processos de angiogênese e invasão tumoral e é encontrada em vários tipos de células como células endoteliais, plaquetas, osteoclastos, melanomas, e células musculares.<sup>32</sup> A  $\alpha_v\beta_3$  interage com algumas proteínas de adesão como fibronectina, vitronectina, colágeno, e fibrinogênio na matriz extracelular. Na angiogênese tumoral induzida, células endoteliais invasivas se ligam por meio dessa integrina aos componentes da matriz extracelular, ocorrendo, então, a inibição dessa interação, que induz a apoptose das células vasculares angiogênicas proliferativas. Esse receptor também está envolvido na migração celular e é hiper regulado durante a fase de crescimento vertical e na metástase de melanomas malignos, enquanto as integrinas que estabelecem contatos estreitos durante a organização dos tecidos podem ser hipo reguladas nas células tumorais.

A partir dessas considerações, esses receptores passaram a representar um alvo terapêutico atrativo em razão de seu envolvimento em patologias como osteoporose, restenose, falha renal aguda, doenças oculares, angiogênese tumoral induzida, formação de metástase, e anemia celular. Por esse motivo, vários peptídeos cíclicos RGD e compostos não-peptídicos vêm sendo

---

<sup>32</sup> a) Dechantsreiter, M. A.; Planker, E.; Mathä, B.; Lohof, E.; Hölzemann, G.; Jonezyk, A.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033. b) Ye, Y.; Bloch, S.; Xu, B.; Achilefu, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2268. c) Wermuth, J.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1328.

desenvolvidos como antagonistas altamente seletivos e ativos da integrina  $\alpha_v\beta_3$ .<sup>32-33</sup> Por exemplo, o peptídeo cíclico  $\alpha$ (RGDf[NMe]V), antagonista da integrina  $\alpha_v\beta_3$ , está na fase de testes clínicos como fármaco anticâncer (Figura 5).<sup>32a</sup>

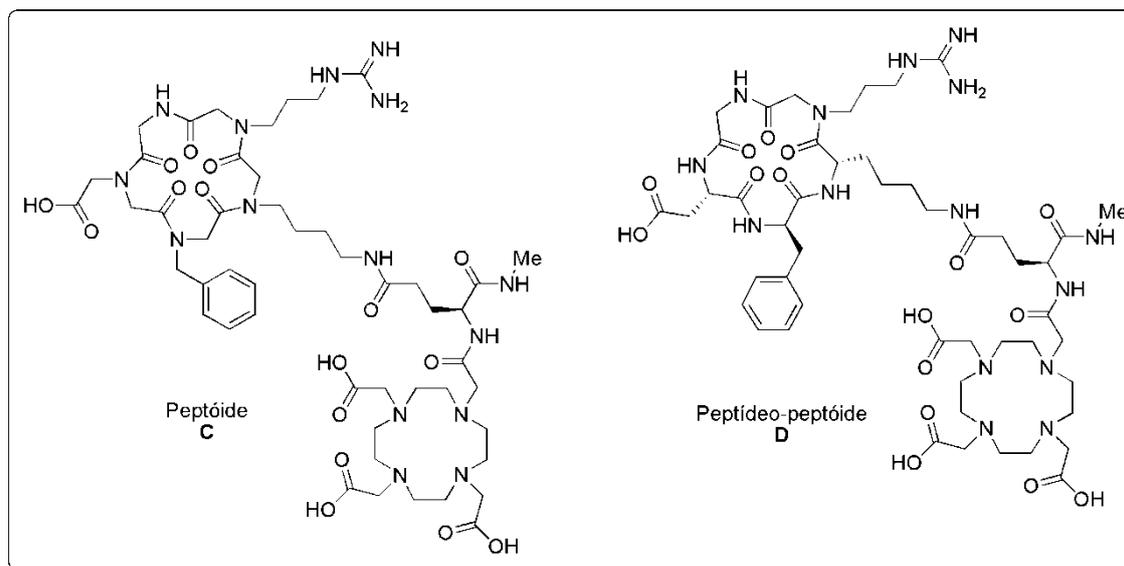


**Figura 5.** Peptídeo cíclico antagonista da integrina  $\alpha_v\beta_3$ .

Recentemente, Dijkgraaf e colaboradores sintetizaram alguns antagonistas da integrina  $\alpha_v\beta_3$  radiomarcados.<sup>34</sup> O peptídeo **C** e o híbrido peptídeo-peptídeo **D** foram sintetizados pelo método do monômero e ciclizados utilizando metodologia clássica de macrociclicização de peptídeos, i. e., acoplamento amina-ácido carboxílico (Figura 6). Ambos os compostos apresentaram perda de afinidade com a integrina. Isso ocorre no peptídeo devido à grande flexibilidade e à falta de ligações de hidrogênio, pela ausência de alguns hidrogênios nos nitrogênios do esqueleto do peptídeo; e no híbrido peptídeo-peptídeo motivado pela alteração da posição da cadeia da arginina com relação às outras cadeias laterais, o que influi intensamente na interação com a integrina  $\alpha_v\beta_3$ .

<sup>33</sup> a) Goodman, S.L.; Hölzemann, G.; Sulyok, G. A. G.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1045. b) Aumailley, M.; Gurrath, M.; Müller, G.; Calvete, J.; Timpl, R., Kessler, H. *FEBS* **1991**, 291, 50. c) Hayashi, Y.; Sato, Y.; Katada, J.; Takiguchi, Y.; Ojima, I.; Uno, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1351.

<sup>34</sup> Dijkgraaf, I.; Kruijtzter, J. A. W.; Frielink, C.; Soede, A. C.; Hilbers, H. W.; Oyen, W. J. G.; Corstens, F. H. M.; Liskamp, R. M. J.; Boerman, O. C. *Nucl. Med. Biol.* **2006**, 33, 953.



**Figura 6.** Peptídeo e peptídeo-peptídeo sintetizados por Dijkgraaf e colaboradores.<sup>34</sup>

### 1.3. Complexo Tat/TAR do vírus HIV-1

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), que é um retrovírus que se inocula em células permissivas por meio de receptores da superfície celular e, após a inoculação viral, seu RNA é transcrito reversamente em uma molécula de DNA, que se introduz no núcleo e se integra à cromatina do hospedeiro.<sup>35</sup> A fase pós-integração do ciclo viral ocorre preferencialmente em células ativadas e é regulada pela ação colaborativa da proteína regulatória viral Trans-ativadora da transcrição (Tat) e por fatores celulares no promotor do Longo Terminal Repetitivo (LTR), que determina a extensão da transcrição do gene do HIV-1 e o nível de replicação viral das células infectadas.

O LTR é composto por 640 nucleotídeos e possui sítios de ligação para muitos fatores de transcrição celular e uma estrutura de RNA *cis*-ativante chamada de elemento de Resposta Transativante (TAR), que representa o

<sup>35</sup> Márquez, N.; Sancho, R.; Macho, A.; Moure, A.; Masip, I.; Messenger, A.; Muñoz, E. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 596.

principal sítio de ligação para a proteína Tat. Por meio da interação com o TAR, a Tat recruta o Fator de Alongamento Transcricional Positivo (p-TEFb), que fosforila o domínio C-terminal da RNA polimerase II. Esse recrutamento é necessário e suficiente para a ativação da transcrição de alongamento do promotor HIV-1-LTR.

A expressão do gene do HIV-1 depende da interação da Tat com o TAR e é mediada por uma região de nove aminoácidos (RKKRRQRRR, resíduos 49-57) da proteína.<sup>36</sup> Tanto a Tat como o peptídeo específico de ligação formam complexos com o TAR *in vitro*. Puglisi e colaboradores propuseram que a afinidade da Tat pelo TAR depende de dois fatores chaves: uma cadeia lateral arginina, que pode se ligar especificamente com dois fosfatos do TAR, e um *cluster* de resíduos catiônicos, que parece promover a afinidade do tipo polieletrólítica pelo RNA.<sup>37</sup> Estudos de RMN demonstraram que grupos funcionais críticos reconhecidos pela Tat são apresentados à proteína em um arranjo espacial único criado por um rearranjo conformacional no TAR que ocorre durante a ligação.<sup>38</sup>

O tratamento anti-retroviral para a AIDS está focado atualmente nos inibidores da transcriptase reversa ou da protease viral. Apesar da eficácia na redução dos níveis virais pelas drogas existentes, o efeito é apenas a curto prazo pois ocorre o surgimento de vírus mais resistentes durante o tratamento. Embora a terapia com drogas combinadas consiga a eliminação virtual do vírus da circulação periférica, a eficácia em prevenir a resistência a longo prazo permanece ainda incerta. Outro problema presente na quimioterapia anti-HIV é a inalteração da população latente de células infectadas, mesmo após a inibição da replicação viral. E, uma vez o tratamento interrompido, a estimulação dessas células produz vírus que novamente povoam o corpo. Portanto, a terapia anti-viral atual apresenta importantes limitações, o que torna

---

<sup>36</sup> Litovchick, A.; Evdokimov, A. G.; Lapidot, A. *FEBS Lett.* **1999**, *445*, 73.

<sup>37</sup> Calnan, B. J.; Tidor, B.; Biancalana, S.; Hudson, D.; Frankel A. D. *Science*, **1991**, *252*, 1167.

<sup>38</sup> Puglisi, J. D.; Tan, R.; Calnan, B. J.; Frankel, A. D.; Williamson, J. R. *Science*, **1992**, *257*, 76.



## 1.4. Reação Ugi

Reação multicomponente (RMC)<sup>40</sup> é um processo em que três ou mais reagentes são combinados para gerar um único produto, que incorpore partes essenciais de todos os materiais de partida. RMCs são reações que levam à formação de produtos complexos a partir de substratos estruturalmente simples. Apesar da complexidade, esses produtos são gerados sem demandar esforço. Dependendo do número de reagentes, adutos diferenciados podem ser potencialmente obtidos. Esse processo está diretamente em contraste às reações químicas clássicas, em que apenas um ou dois reagentes geram um produto. As RMCs são consideradas uma subclasse das reações dominós, pois todas as transformações são realizadas em *one pot* sob condições reacionais similares e de uma maneira seqüencial, i. e., um componente após o outro. Essas reações são bastante convergentes, pois uma nova molécula é formada por meio da utilização de vários materiais de partida.

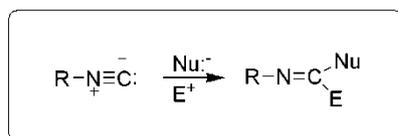
Uma grande e significativa classe de RMCs é a de reações multicomponentes de isocianetos (RMCI).<sup>40,41</sup> Estas reações estão baseadas na química dos isocianetos, que foi descoberta em 1838<sup>40</sup>, e é fundamentalmente diferente do resto da química orgânica. Observa-se que a divalência do carbono é responsável pela peculiaridade da química do isocianeto. Com exceção dos carbenos e monóxido de carbono, nenhum outro grupo funcional reage com nucleófilos e eletrófilos no mesmo centro. A formação dos isocianetos é acompanhada da conversão do carbono tetravalente C<sup>IV</sup> em carbono divalente C<sup>II</sup>, e a maior parte das reações dos isocianetos envolve a adição  $\alpha$  de um nucleófilo e um eletrófilo no átomo de carbono do isocianeto (Esquema 4), convertendo novamente o átomo de carbono divalente C<sup>II</sup> em átomo de carbono tetravalente C<sup>IV</sup>. A habilidade dos

---

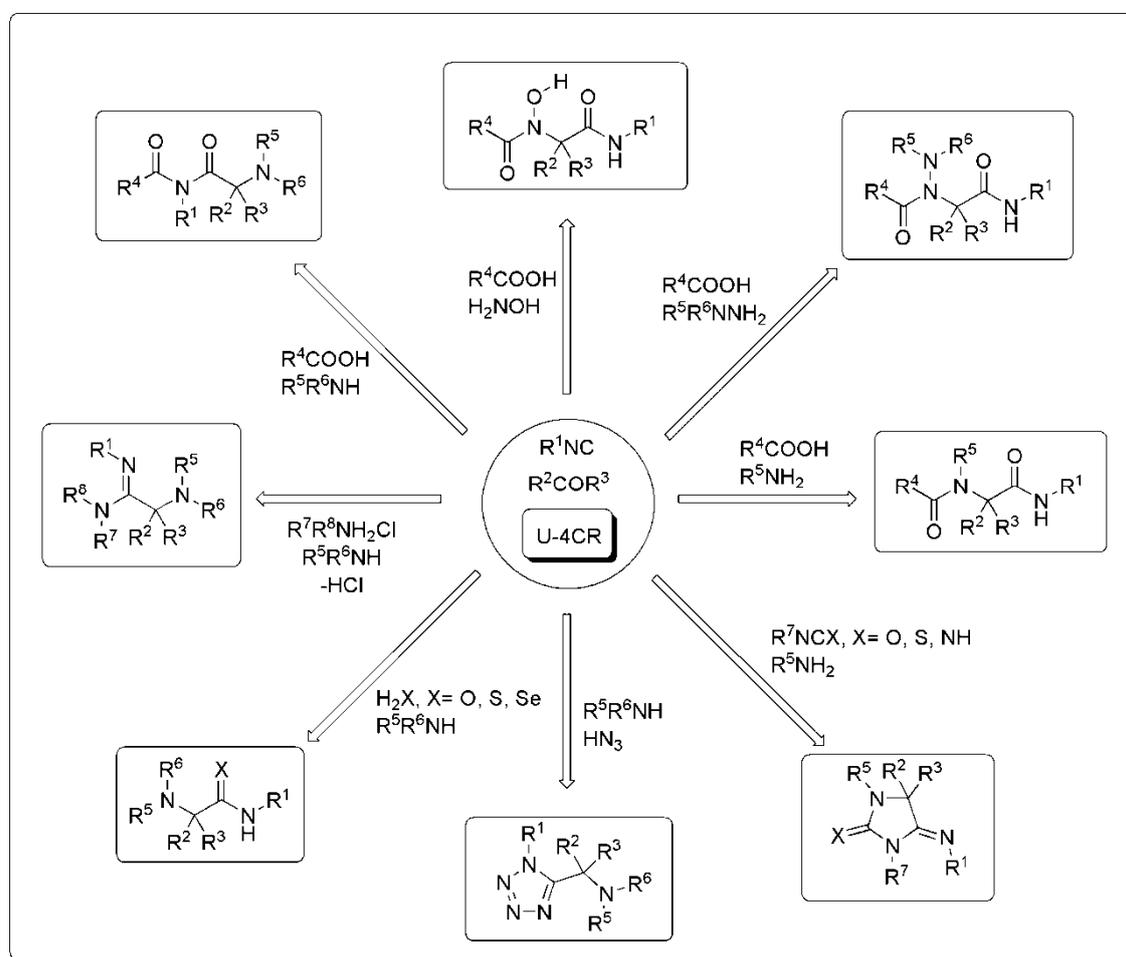
<sup>40</sup> Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

<sup>41</sup> a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810. b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. d) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53. e) Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 187. f) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 318.

isocianetos participarem de RMCs é baseada exatamente nessa adição. Dentre todas as RMCs, a reação Ugi de 4 componentes (U-4CR) é incomparavelmente a mais versátil, e pode gerar uma grande diversidade de produtos (Esquema 5).



**Esquema 4.** Adição  $\alpha$  ao carbono do isocianeto.



**Esquema 5.** Diversidade de produtos da U-4CR.<sup>40</sup>

A reação Ugi (U-4CR), descrita em 1959 por Ugi e colaboradores,<sup>42</sup> é a reação “one-pot” de amins, aldeídos ou cetonas (componentes carbonílicos ou oxo componentes), ácidos e isocianetos, que tem como produto uma diamida (peptóide). Pode-se variar o componente amino utilizando, além de amins primárias, amônia, amins secundárias, hidroxilaminas, hidrazinas, hidrazidas, oximas, uréias e outros derivados. O componente ácido também pode ser variado fazendo-se uso de, em lugar dos ácidos carboxílicos, de ácido hidrazóico, cianatos, tiocianatos, monoésteres do ácido carbônico, sais de amins secundárias, água, sulfeto de hidrogênio e seleneto de hidrogênio.

Essas variações nos componentes da U-4CR dão a esse tipo de reação a habilidade de gerar uma grande diversidade de compostos com estruturas interessantes, fazendo da reação Ugi uma importante ferramenta na descoberta de novos fármacos e para a química combinatorial. Ugi percebeu, em 1961, que “Iniciando com 10 de cada substrato (ácido, amina, isocianeto e aldeído) 104 produtos são acessíveis”.<sup>43</sup> Por esses estudos, Ugi passou a ser considerado o primeiro químico combinatorio, depois da própria natureza, uma vez que sua idéia de utilizar uma reação em solução de uma etapa para a obtenção de vários compostos de forma combinatoria foi inovadora, o que ocorreu 30 anos antes do surgimento do conceito de química combinatoria.<sup>44</sup>

Observa-se que os edutos e produtos da U-4CR são mais versáteis do que os de qualquer outra reação, pois não somente produtos com diferentes substituintes em um esqueleto similar são obtidos, como também os esqueletos dos produtos podem diferir estruturalmente e são determinados essencialmente pelos componentes amino e ácido (Esquema 5). A reação Ugi está incluída nas RMCs tipo II, as quais envolvem uma seqüência de eventos mono- e

---

<sup>42</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.

<sup>43</sup> Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734.

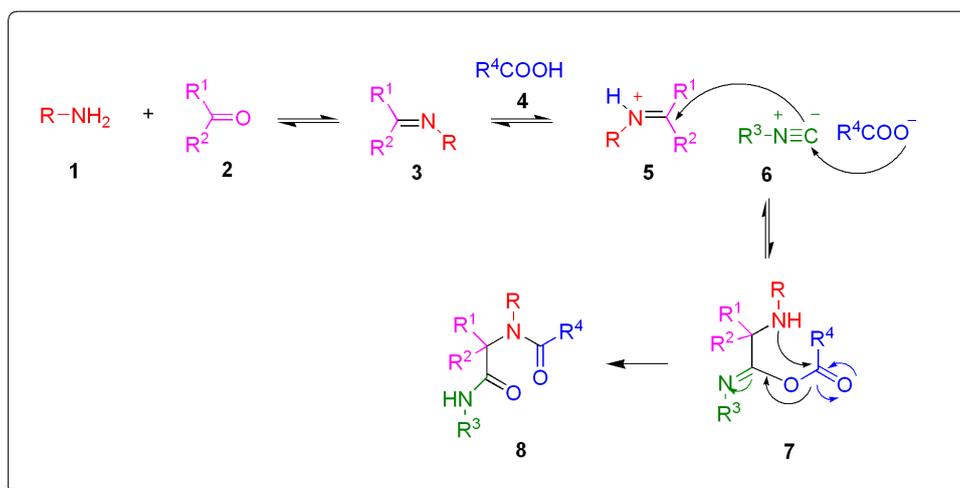
<sup>44</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004, Ref. 11.

bimoleculares reversíveis que procedem seqüencialmente até que uma etapa irreversível leve ao produto final.<sup>45</sup>

O mecanismo dessa reação é um sistema complexo de reações de primeira e segunda ordem paralelas e consecutivas (Esquema 6).<sup>40,41a,c</sup> Embora os detalhes do mecanismo ainda tenham sido completamente desvendados, tanto a seqüência de reações, quanto os diferentes intermediários são bem conhecidos. No primeiro passo, o componente oxo **2** e a amina **1** se condensam para a formação da imina **3**, que em seguida é protonada pelo ácido **4**, aumentando a eletrofilicidade da ligação C=N. O íon imínio **5** eletrofílico e o ânion carboxilato do ácido nucleofílico fazem uma adição  $\alpha$  no carbono do isocianeto **6**. O aduto  $\alpha$  **7** formado pode ser visto como hetero-análogo de um anidrido, em que um átomo de oxigênio de uma carbonila é trocado pelo grupo NR<sup>3</sup>. Assim como os anidridos, o aduto **7** formado se mostra um forte agente acilante e como consequência é atacado pelo nitrogênio da antiga imina, que é o átomo acilável mais próximo, levando à formação do produto de Ugi **8**. Esse rearranjo do aduto  $\alpha$  no produto de Ugi, em que esse tipo de acilação intramolecular está envolvido, é conhecido como rearranjo de Mumm.<sup>46</sup>

<sup>45</sup> *Multicomponent Reactions*, Zhu, J.; Bienyamé, H. (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

<sup>46</sup> Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887.



**Esquema 6.** Mecanismo da U-4CR.

Como se pode notar, todos os passos da reação estão em equilíbrio e somente no último passo, o rearranjo do aduto  $\alpha$  no produto estável  $\alpha$ -acilaminoamida, o equilíbrio está deslocado totalmente para o lado do produto. A força motriz da seqüência reacional está exatamente na oxidação do átomo de carbono  $C^{II}$  do isocianeto ao átomo de carbono  $C^{IV}$  da amida. Seguindo as mudanças na nucleofilicidade e eletrofilicidade dos componentes da reação, observa-se que os sítios reativos no ácido e na imina trocam o sinal de sua reatividade várias vezes. No princípio, a ligação  $C=N$  da imina se comporta como uma base frente ao ácido. Após protonada, ela se transforma no componente eletrofílico e o ácido como componente nucleofílico para a adição  $\alpha$ . Devido à adição ao isocianeto, o nitrogênio da amina se torna a parte nucleofílica, juntamente com o sistema eletrofílico ácido  $O$ -acilcarboxílico amida no aduto  $\alpha$ . E no curso do rearranjo os centros reativos trocam de função mais uma vez.

A primeira U-4CR foi feita em metanol e os produtos foram isolados em altos rendimentos sem utilizar métodos cromatográficos. A excelência da reação é obtida somente quando condições ótimas, incluindo a concentração precisa dos reagentes e aditivos, são cuidadosamente observadas. A maioria

das U-4CR ocorrem com 75-95% de rendimento quando os reagentes estão presentes em altas concentrações, de 0,5 a 2 mol/L. A pré-condensação da amina e o componente oxo têm geralmente um efeito positivo no rendimento. A adição de um ácido de Lewis como  $TiCl_4$  ou  $BF_3 \cdot OEt_2$  também é vantajosa, já que participa da ativação da ligação C=N da imina.

Os solventes ideais para a reação são os solventes polares próticos, preferencialmente metanol e etanol ou trifluoroetanol, devido ao mecanismo iônico da reação.<sup>47</sup> Solventes polares apróticos como DMF, clorofórmio, diclorometano, THF ou dioxano possuem algumas vantagens, mas os rendimentos são mais baixos. U-4CRs também podem ser feitas em sistemas bifásicos de mistura de água e solventes orgânicos. A reação é exotérmica e geralmente ocorre rapidamente à temperatura ambiente ou abaixo sendo recomendado um resfriamento quando realizada em grande quantidade. A radiação de microondas pode acelerar a velocidade da reação.<sup>48</sup>

A U-4CR é uma reação altamente versátil e poderosa, na qual uma ligação C-C e várias ligações C-heteroátomo são formadas, gerando um peptóide linear. A reação é ecologicamente correta e possui economia de átomos, já que apenas uma molécula de água é perdida num processo inteiro de criação de 4 novas ligações químicas.

A combinação da reação Ugi com outras reações já foi utilizada diversas vezes na síntese de vários compostos ativos como peptídeos e peptidomiméticos.<sup>41c</sup> Porém, o emprego de reações Ugi consecutivas na síntese de peptídeos e peptóides ainda não foi explorado. U-4CRs consecutivas ou repetitivas foram somente utilizadas na síntese de oligômeros de ácidos nucleicos peptídicos (PNA)<sup>49</sup> (Esquema 7) e na síntese de derivados de tetrazóis e de hidantoinimidas (Esquema 8).<sup>50</sup> Neste último caso, foram

---

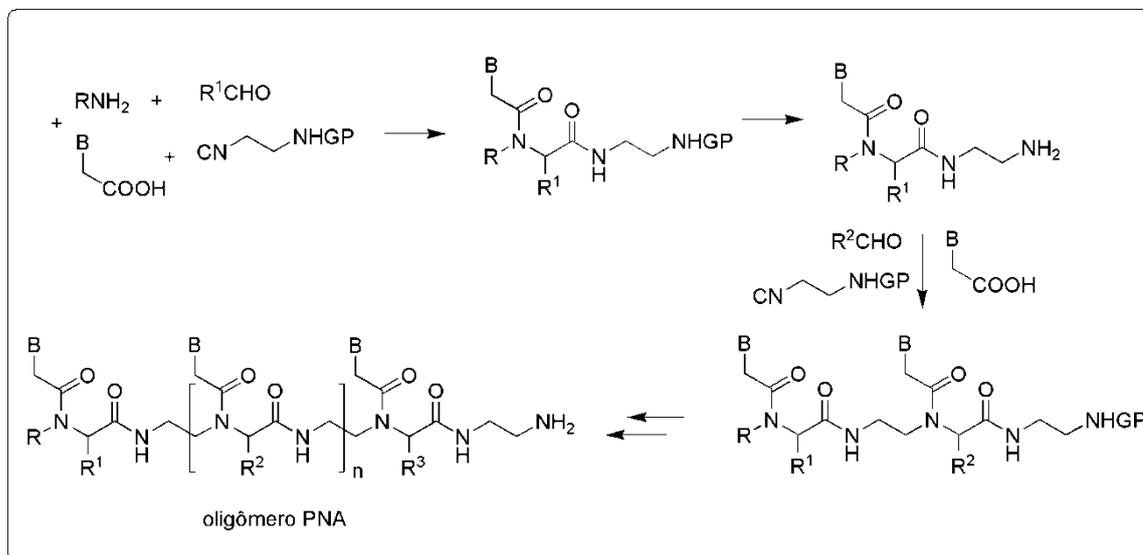
<sup>47</sup> Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075.

<sup>48</sup> Hoel, A. M. L.; Nielsen, J. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 3941.

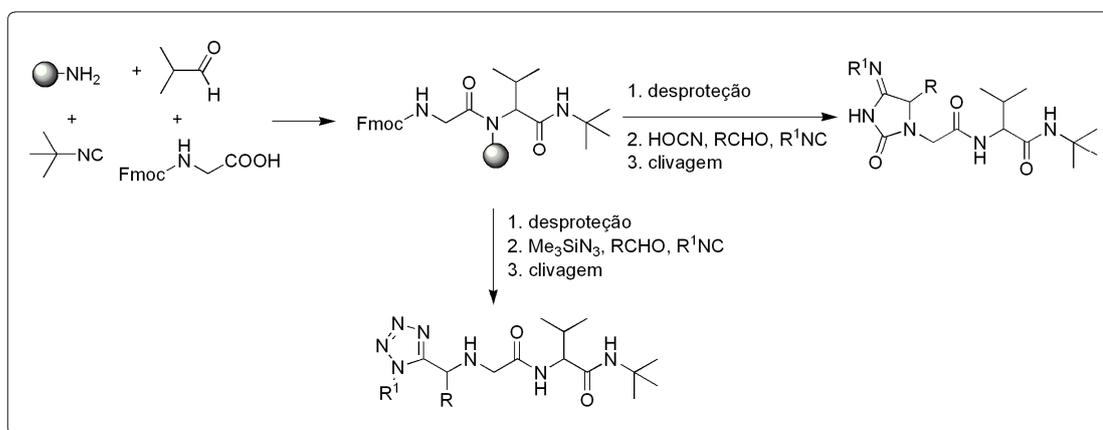
<sup>49</sup> Xu, P.; Zhang, T.; Wang, W.; Zou, X.; Zhang, X.; Fu, Y. *Synthesis* **2003**, 1171.

<sup>50</sup> Constabel, F.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785.

utilizados dois tipos diferentes de U-4CR, sendo a primeira, clássica, e a subsequente, com a substituição do ácido carboxílico por trimetilsililazida ou ácido cianico, para formação do tetrazol ou da hidantoinimida.



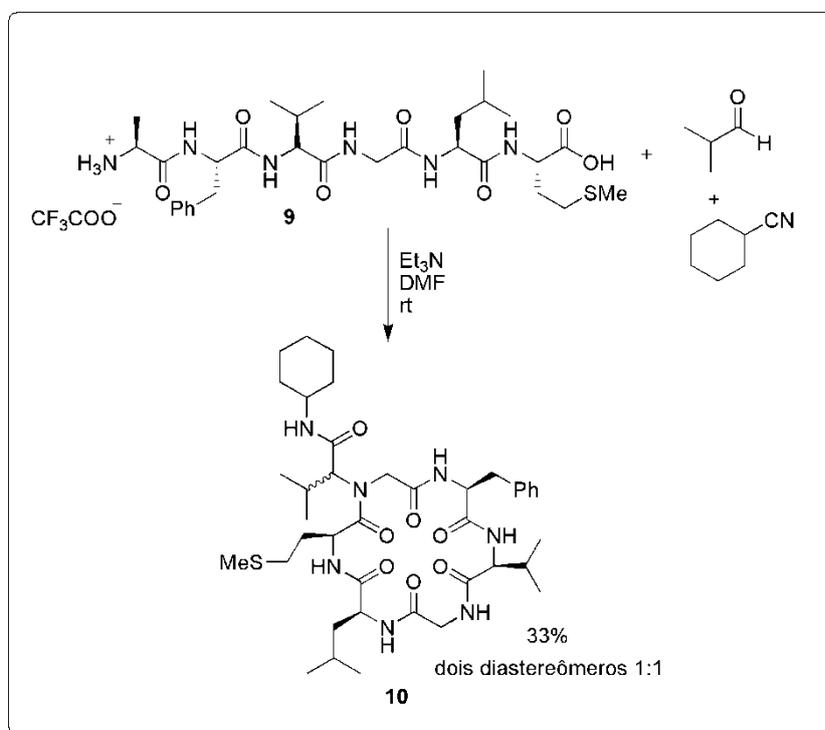
**Esquema 7.** Síntese de oligômeros PNA por Ugi consecutiva.



**Esquema 8.** Síntese de compostos por dois diferentes tipos de U-4CRs consecutivas.

As reações Ugi também podem ser utilizadas na macroclicização de compostos. Failli e colaboradores em 1979, assim o fizeram na macroclicização do hexapeptídeo **9**, gerando o ciclopeptídeo **10**, em 33% de rendimento, como

mistura de diastereômeros, na proporção de 1:1 (Esquema 9).<sup>51</sup> Além desse, não existe na literatura outro exemplo em que a reação Ugi tenha sido utilizada na macrociclicização de peptídeos e peptídeos.



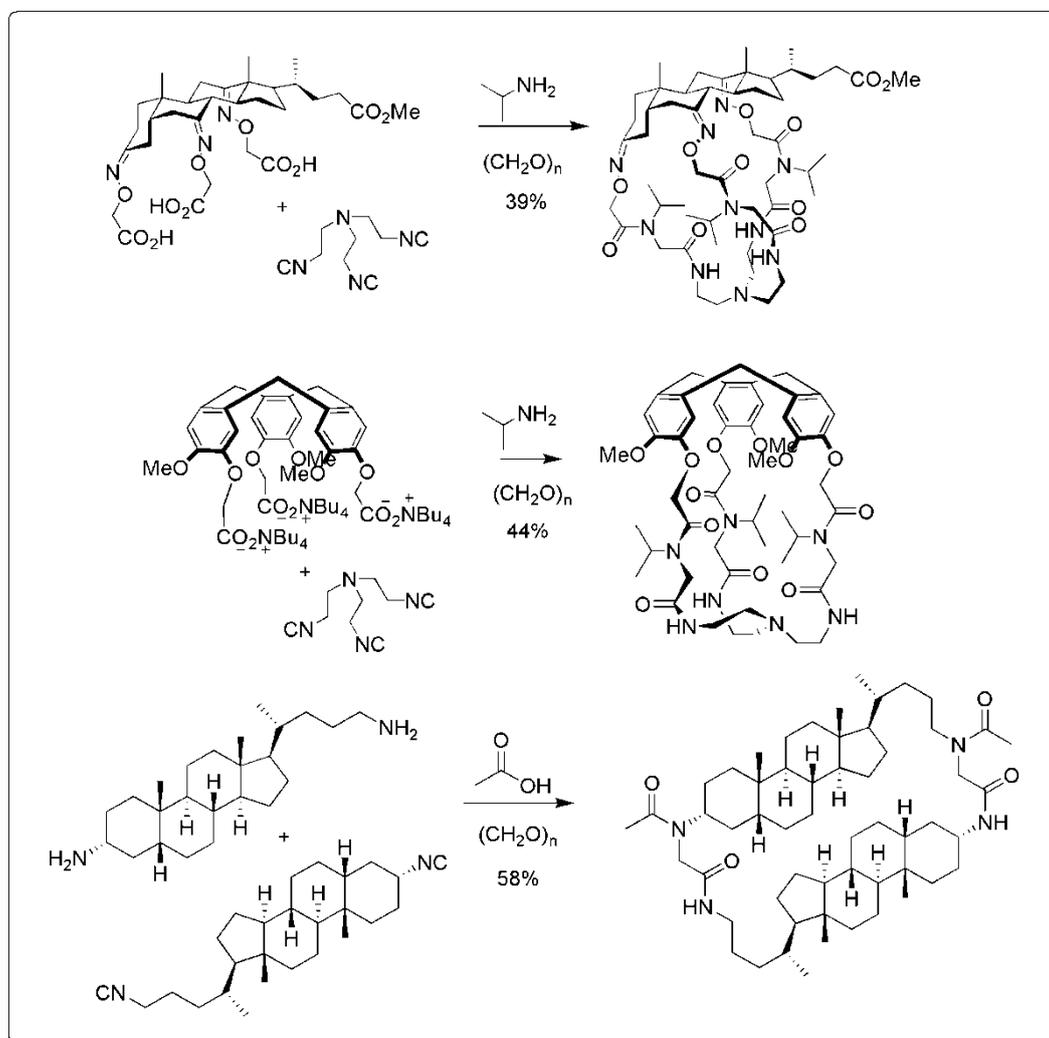
**Esquema 9.** Macrociclicização do hexapeptídeo **9** por Ugi.

Outra situação de macrociclicização envolvendo reações Ugi é a síntese de vários compostos supramoleculares - como macrociclos, gaiolas, criptanos e criptofanos -, com estruturas interessantes e de diferentes tamanhos e formas, partindo de outros compostos com dois ou mais grupos funcionais (Esquema 10).<sup>52</sup> Essa metodologia de macrociclicização foi denominada *Multiple Multicomponent Macrocyclizations including Bifunctional Building Blocks* (MiBs), algo como múltiplas macrociclicizações de multicomponentes incluindo

<sup>51</sup> Failli, A.; Immer, H.; Götz, M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3257.

<sup>52</sup> a) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 835. b) Wessjohann, L. A.; Voigt, B.; Rivera, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4785. c) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122.

compostos bifuncionais.<sup>53</sup> É interessante observar que reações Ugi nunca foram utilizadas na construção e ciclicação de peptóides de uma forma combinada.



**Esquema 10.** Gaiola, criptofano e macrociclo construídos por U-4CR.

<sup>53</sup> a) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, 9, 159. b) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem. Rev.* **2007**, aceito.

## 1.5. Proposta de trabalho

Por meio de cálculos de modelagem molecular,<sup>54</sup> chegou-se à estrutura do peptóide **11** (Figura 8) que pode apresentar ação inibidora do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1,<sup>54,55</sup> que é um candidato em potencial para uma droga anti-HIV. O desenho racional do inibidor para o complexo Tat/TAR foi baseado na estrutura de coordenadas da Tat e do TAR no banco de dados de proteínas (*Protein Data Bank*). Para isso, foi utilizada a técnica de modelagem por homologia e cálculos de “*docking*”. A modelagem por homologia foi feita por programas editores de estruturas como o Swiss-Pdb Viewer V3.1, Insight II v. 2000 e PCMODEL for Windows v. 5.1. O pacote de programas DOCK v. 4.0 foi utilizado para o “*docking*” da estrutura do inibidor, usando como receptor a estrutura do TAR livre.

### Figura 8. Estruturas dos peptóides **11** e **12**.

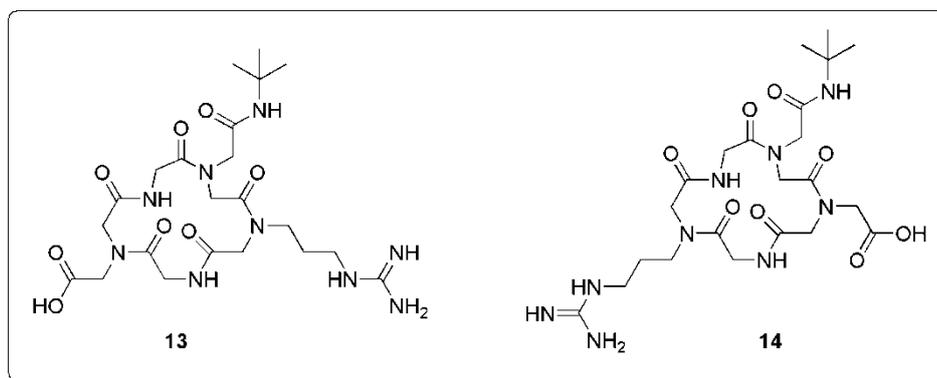
Analisando as metodologias de síntese de peptóides existentes na literatura, nota-se que a grande maioria é lenta, pois utiliza-se um grande número de reações, são relativamente dispendiosas, considerando que são realizadas em fase sólida e que os reagentes utilizados para essa técnica são considerados caros. Visando a uma síntese mais barata, convergente e rápida e, diante de todas as vantagens e qualidades da reação Ugi, decidiu-se utilizar esse processo na síntese do peptóide, provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1. Para isso, uma pequena modificação na estrutura do peptóide foi efetuada, chegando-se à estrutura do peptóide **12** (Figura 8). A modificação da cadeia lateral destacada na figura 8 foi realizada com o intuito de permitir a macrociclicização do peptóide por meio de uma reação Ugi.

---

<sup>54</sup> Gomes, L. P. “*Modelagem molecular para inibidores do complexo Tat/TAR do HIV-1*” Dissertação de Mestrado, Universidade do Brasil, Rio de Janeiro **2001**.

<sup>55</sup> Tamilarasu, N.; Huq, I.; Rana, T. M. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2000**, *10*, 971.

Primeiramente, foi realizado um estudo do emprego de reações Ugi consecutivas na síntese de ciclopeptídeos. Baseado no modelo farmacofórico proposto por Kessler e colaboradores,<sup>56</sup> assim como nos estudos de SAR e “docking” dos ligantes das integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,<sup>57,58</sup> foi proposta a estrutura de dois pentapeptídeos cíclicos análogos aos peptídeos RGD, mantendo-se a similaridade ao esqueleto desses peptídeos e incorporando a esses novos elementos estruturais, com uma provável influência na bioatividade desses compostos (Figura 9). O fato de as cadeias laterais estarem ligadas ao átomo de nitrogênio ao invés de ao carbono  $\alpha$  pode permitir a avaliação do efeito da mudança conformacional na bioatividade desses compostos. Diferentemente dos compostos sintetizados por Dijkgraaf e colaboradores,<sup>34</sup> os peptídeos propostos possuem alguns hidrogênios na sua estrutura, que permitem a formação de ligação de hidrogênio com o sítio ativo das integrinas.



**Figura 9.** Estrutura dos peptídeos cíclicos análogos aos peptídeos RGD.

Os compostos **13** e **14** serão sintetizados convergentemente por meio de duas reações Ugi consecutivas e, em seguida, ciclizados por meio de uma terceira reação Ugi. A grande inovação dessa metodologia está no fato de

<sup>56</sup> Haubner, R.; Gratias, R.; Diefenbach, B.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461.

<sup>57</sup> Gottschalk, K.-E.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3767.

<sup>58</sup> Marinelli, L.; Lavecchia, A.; Gottschalk, K.-E.; Novellino, E.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4393.

combinar três reações multicomponentes seguidamente, de uma maneira nunca anteriormente utilizada para a síntese desses tipos de compostos.

Após o estabelecimento da metodologia, esta será estendida para a síntese do peptóide **12**. A modificação da estrutura do peptóide **11** é necessária para que o ciclopeptóide possa ser fechado por meio de uma reação Ugi. Alternativamente, o peptóide **11** poderá ser preparado utilizando-se uma reação de macrociclicização clássica.

É importante ressaltar que grande parte deste trabalho foi realizado sob a co-orientação do Prof. Dr. Ludger A. Wessjohann, no Departamento de Química Bioorgânica do Instituto de Bioquímica Vegetal (IPB- Institut für Pflanzenbiochemie), em Halle (Saale), na Alemanha.

## 2. Objetivos

Estabelecer uma metodologia para síntese de peptóides cíclicos baseada na reação Ugi, a ser desenvolvida por meio da síntese dos peptóides **13** e **14**, análogos aos peptídeos RGD, e em seguida aplicada na síntese do peptóide cíclico **12**, que poderá apresentar ação inibidora do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1.

**Figura 10.** Peptóides a serem sintetizados.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Reações Ugi consecutivas: síntese de peptóides RGD

Com o intuito de estudar as reações Ugi consecutivas, decidiu-se realizar a síntese de peptóides cíclicos **13** e **14** (Figura 11), análogos aos peptídeos RGD.

Por meio do estudo conformacional de diferentes peptídeos RGD cíclicos, Kessler e colaboradores<sup>56</sup> desenvolveram um modelo farmacofórico (**15**, Figura 11) para os ligantes da integrina  $\alpha_v\beta_3$ . Esse modelo sumariza os principais pontos de interação entre o receptor e o ligante e fornece uma idéia dos seus pré-requisitos estruturais. Baseadas nesse modelo e em outros estudos de relação estrutura-atividade (SAR) e docking de ligantes da integrina  $\alpha_v\beta_3$ , as estruturas dos peptóides **13** e **14** foram desenvolvidas.

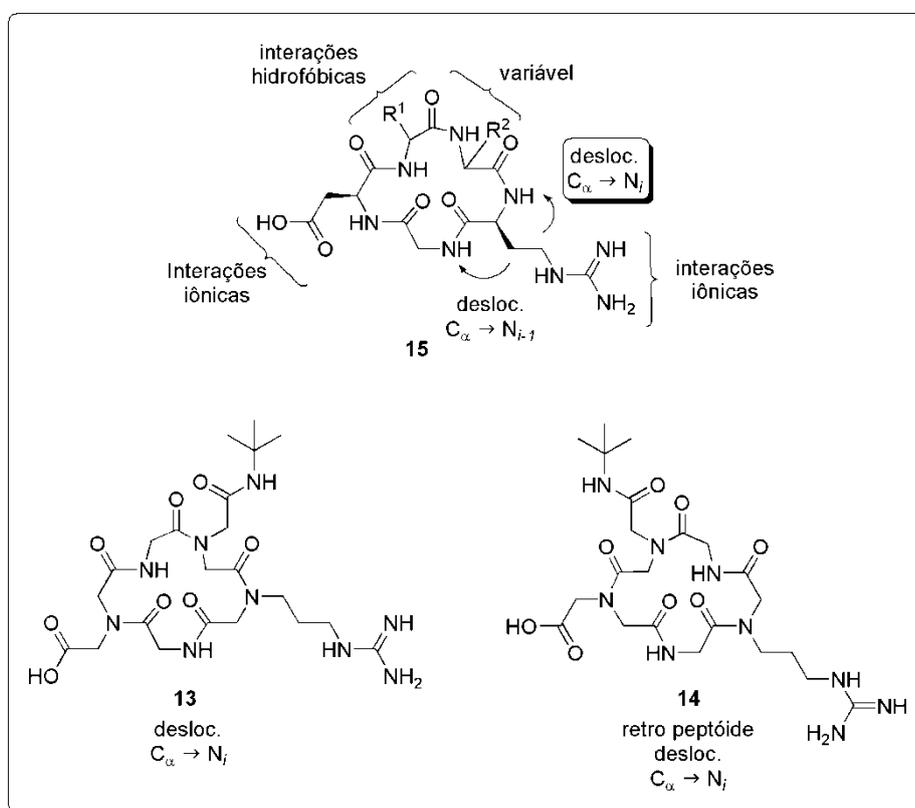
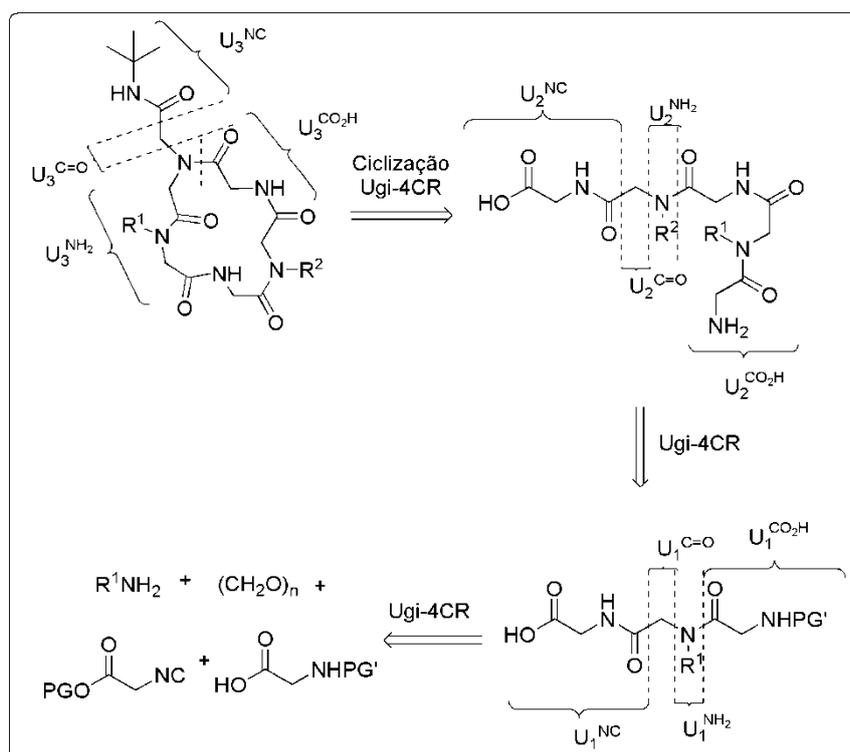


Figura 11. Modelo farmacofórico dos peptídeos RGD.

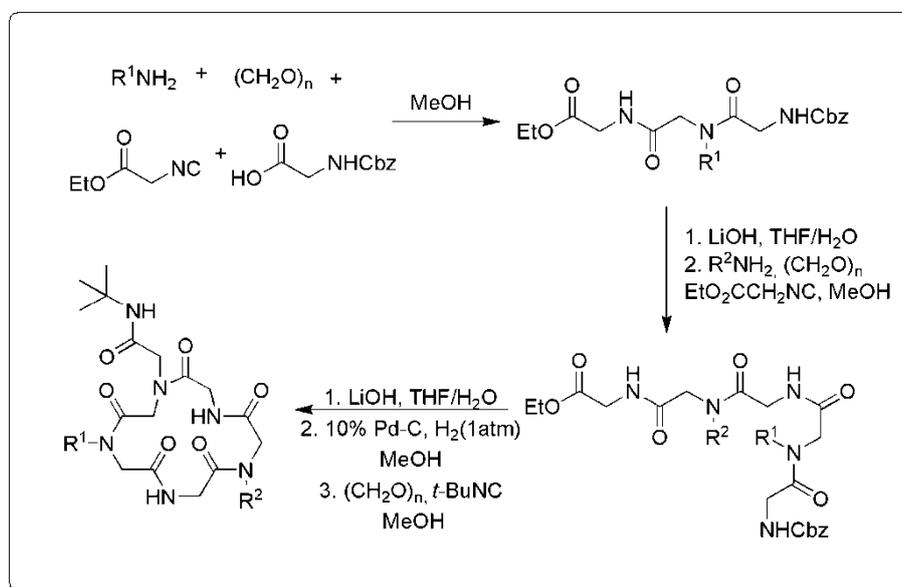
Para gerar um peptídeo, as cadeias laterais dos peptídeos podem ser deslocadas em duas direções: na direção da “terminação N”, i. e., para o átomo de nitrogênio do próprio aminoácido ( $C_{\alpha} \rightarrow N_i$ ) ou na direção da “terminação C”, i. e., para o átomo de nitrogênio do aminoácido precedente ( $C_{\alpha} \rightarrow N_{i-1}$ ) (Figura 11). Essas modificações podem levar a 4 compostos diferentes, 2 peptídes e 2 retropeptídes. Para os peptídes aqui propostos, o deslocamento  $C_{\alpha} \rightarrow N_i$  foi escolhido.

A análise retrossintética dos compostos (Esquema 11) evidenciou que estes podem ser facilmente sintetizados por duas reações Ugi de 4 componentes (U-4CR) consecutivas para a construção do precursor acíclico e, em seguida, uma reação Ugi de 3 componentes e 4 centros (U-3C4CR) para o fechamento do anel.



**Esquema 11.** Análise retrossintética.

Por conseguinte, uma rota geral (Esquema 12), em que as cadeias laterais podem ser facilmente alteradas, apenas variando a amina, foi desenvolvida.



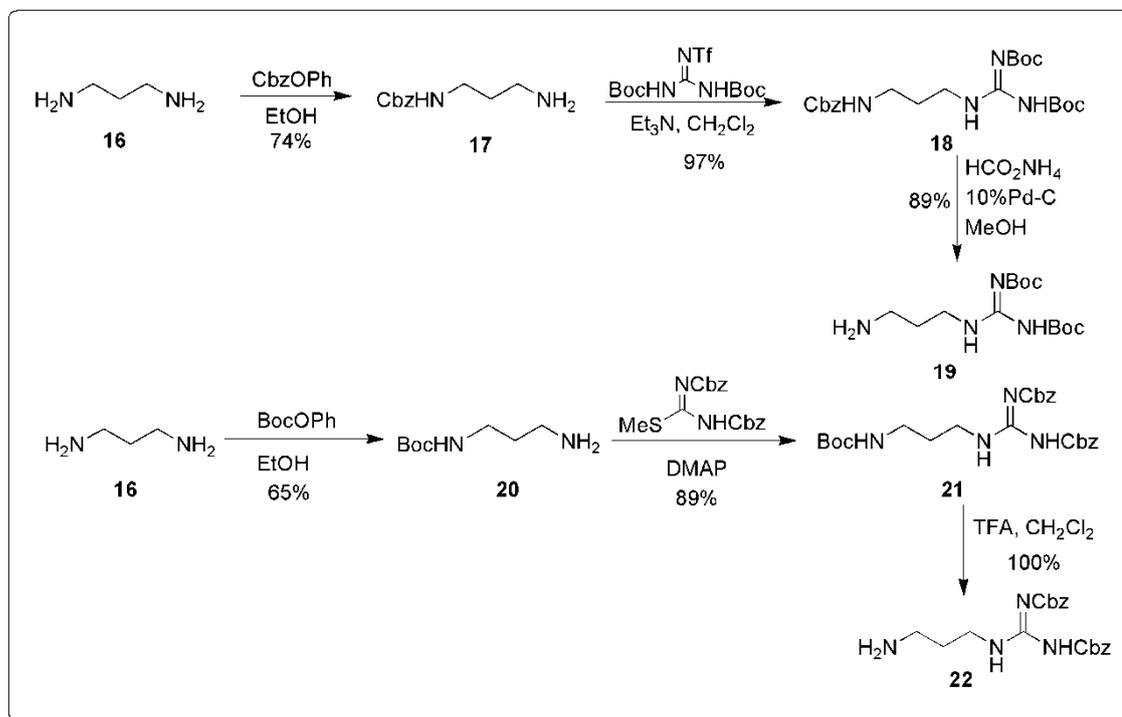
**Esquema 12.** Rota geral para a síntese dos peptóides.

Na tentativa de se realizar a primeira reação Ugi, em que se utilizou aminas já com o grupo guanidínio em suas estruturas, foram sintetizadas as aminas **19** e **22** (Esquema 13). Para a síntese da amina **19**, o 1,3-diaminopropano foi, primeiramente, monoprotetido com Cbz, utilizando-se o carbonato de benziloxifenila, previamente preparado conforme metodologia já descrita na literatura.<sup>59</sup> Em seguida, a diamina monoprotetida foi guanidinilada empregando-se a  $N,N'$ -di-Boc- $N''$ -trifluoro-metanossulfonilguanidina, previamente preparada.<sup>60</sup> Por último, o grupo Cbz do composto **18** foi removido para gerar a amina **19** em 89% de rendimento. Uma metodologia semelhante foi aplicada para a síntese da amina **22**. A única diferença é o agente guanidinilante empregado, que neste caso foi a  $N,N'$ -di-Cbz- $S$ -metilisotiouréia

<sup>59</sup> Pittelkow, M.; Lewinsky, R.; Christensen, J. B. *Synthesis* **2002**, 2195.

<sup>60</sup> Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodmann, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8432.

comercial.<sup>61,62</sup> Após remoção do grupo Boc, a amina **22** foi obtida quantitativamente.



**Esquema 13.** Síntese das aminas **19** e **22**.

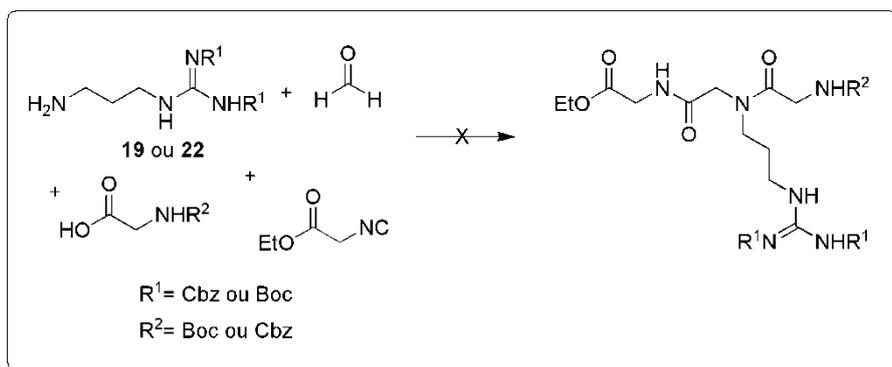
Não se obteve, contudo, sucesso na reação Ugi ao utilizar qualquer das duas aminas (Esquema 14). Pela análise do espectro de massa da reação (Figura 12), nota-se que a amina sofre um rearranjo intramolecular e gera uma guanidina cíclica, evidenciada pela presença dos picos em  $m/z$  385, correspondente à  $[M+H]^+$  do intermediário cíclico **23** e  $m/z$  234, que equivale à  $[M+H]^+$  da guanidina cíclica **24** (Esquema 15). Outra hipótese seria a migração do grupo protetor para a amina livre. Ambas as hipóteses já foram observadas previamente.<sup>60, 63, 64</sup>

<sup>61</sup> Gers, T.; Kuncze, D.; Markowski, P.; Izdebski, J. *Synthesis* **2004**, 37 e referências lá citadas.

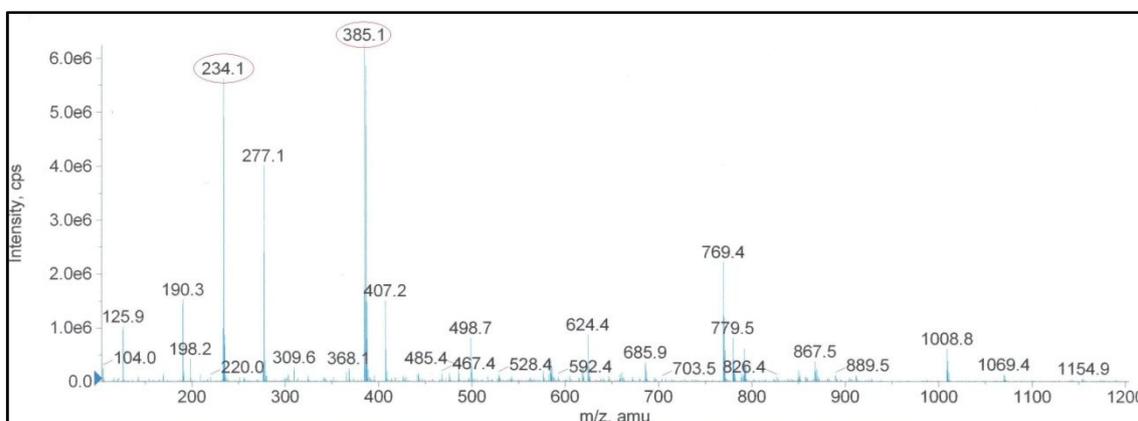
<sup>62</sup> Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1700.

<sup>63</sup> Guery, S.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synlett* **2002**, 2003.

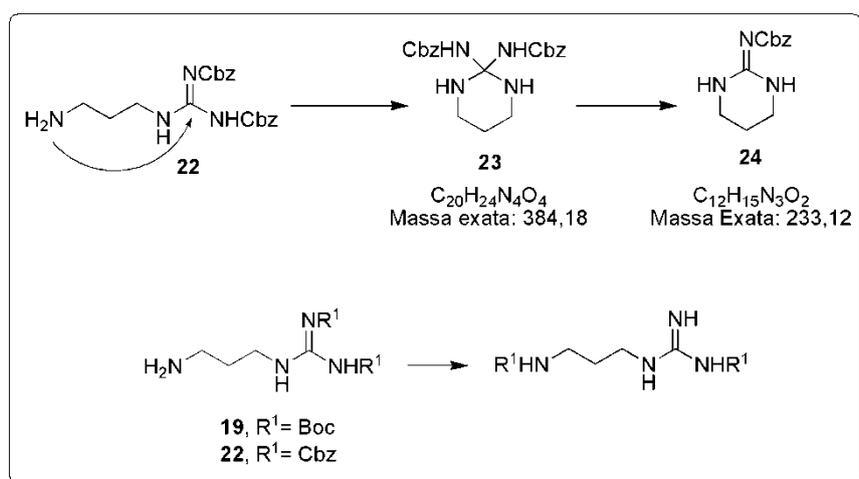
<sup>64</sup> Wagner, J.; Kallen, J.; Ehrhardt, C.; Evenou, J.-P.; Wagner D. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3664.



**Esquema 14.** Tentativas de reação Ugi utilizando as aminas **19** e **22**.

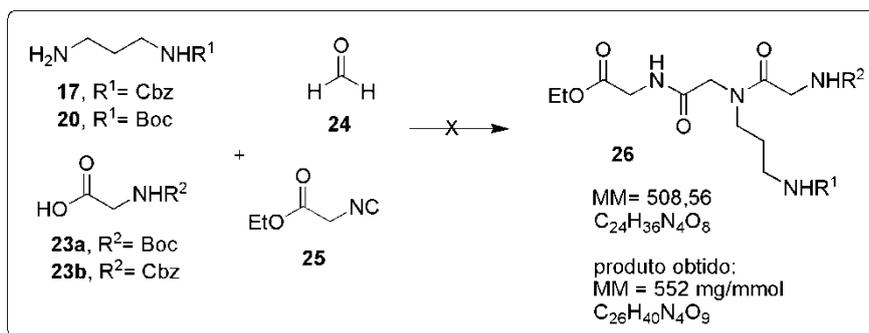


**Figura 12.** Espectro de massa (ISE) da reação Ugi da amina **22**.

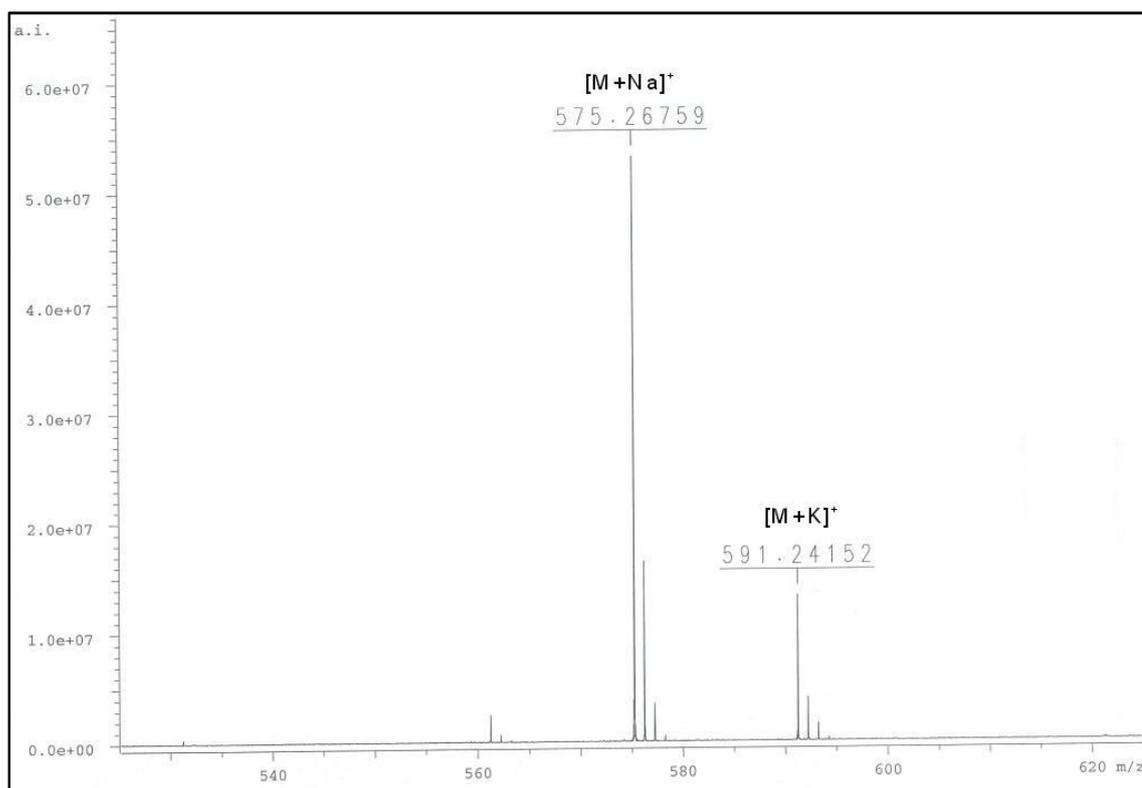


**Esquema 15.** Hipóteses de ciclização e migração do grupo protetor

Devido a essa dificuldade, decidiu-se por deixar para introduzir o grupo guanidínio no final da síntese e para tal se passou a utilizar aminas com grupos que permitissem esta introdução posterior. Na primeira tentativa (Esquema 16), utilizou-se a amina **20**, mas, novamente, não foi obtido o resultado esperado. A partir desse teste, o grupo protetor da amina foi trocado para Cbz, mas, mesmo assim, não se obteve sucesso. Por meio da análise do espectro de massa, percebeu-se que o composto obtido tinha massa molecular correspondente ao valor da massa molecular do produto desejado (508 g/mol) acrescida de 44 unidades (552 g/mol), em ambos os casos. Pela análise de massa de alta resolução do produto da reação da amina **20** com o ácido **23b** (Figura 13), concluiu-se que sua fórmula molecular seria  $C_{26}H_{40}N_4O_9$ , o que representa um aumento de 2 carbonos, 4 hidrogênios e 1 oxigênio, porém não foi possível determinar a estrutura do produto obtido.

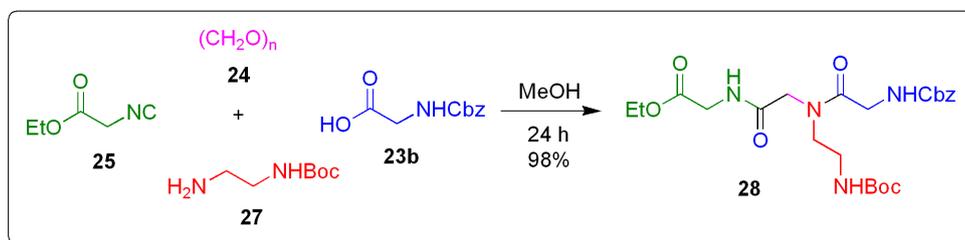


**Esquema 16.** Tentativas de reação Ugi utilizando as aminas **17** e **20**.



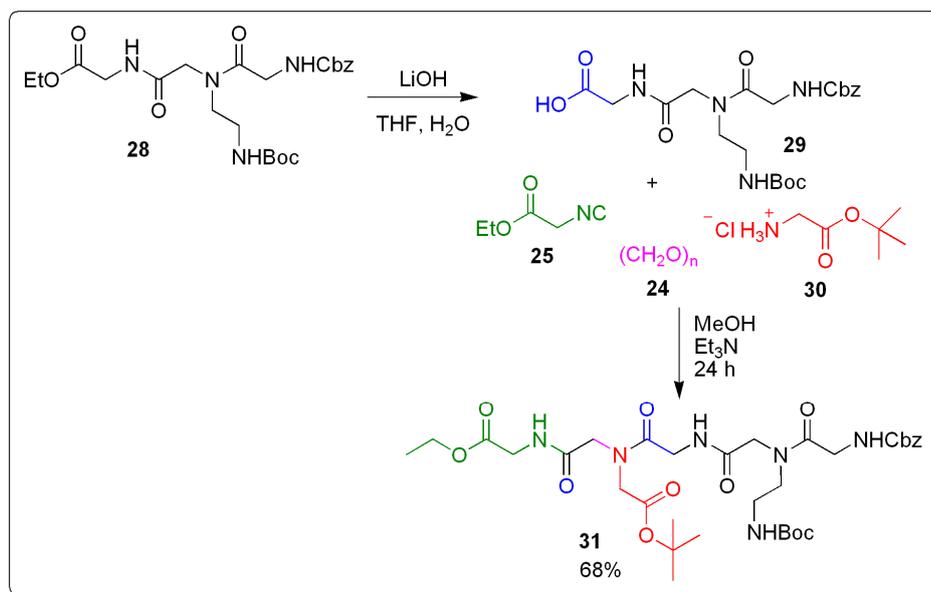
**Figura 13.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do produto da reação Ugi da amina **20** com o ácido **23b**.

Diante dessas constatações, passou-se a testar a reação usando uma amina com um carbono a menos, o que finalmente resultou em sucesso. O produto da reação Ugi entre a etilenodiamina mono-Boc protegida **27**, paraformaldeído **24**, Cbz-glicina **23b** e isocianoacetato de etila **25** foi obtido em 98% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 17).



**Esquema 17.** Reação Ugi com a amina **27**.

Em seguida, o éster obtido **28** foi hidrolisado com LiOH em THF/H<sub>2</sub>O e o ácido obtido **29** foi utilizado sem prévia purificação na reação Ugi subsequente, tendo como componente amina o cloridrato do éster *t*-butílico da glicina **30**, fornecendo o éster **31**, em 68% de rendimento (2 etapas, Esquema 18).

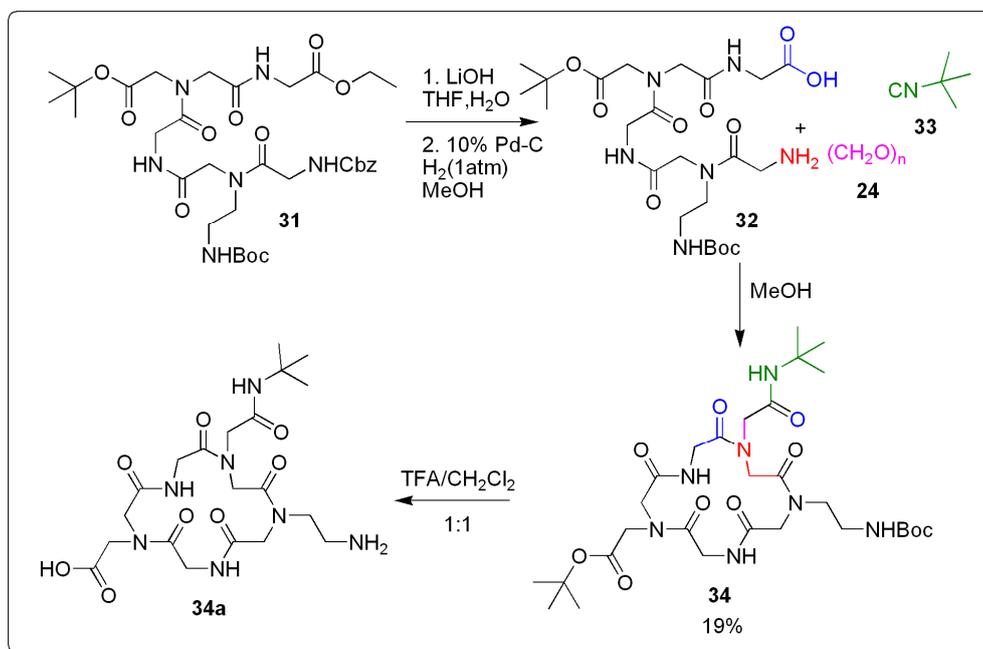


**Esquema 18.** Obtenção do éster **31**.

O éster obtido **31** foi hidrolisado e o grupo Cbz foi removido com Pd/H<sub>2</sub> para fornecer o precursor acíclico, o aminoácido **32**, que foi então submetido à macrociclização, sem prévia purificação, por meio de uma reação U-3C4CR, utilizando paraformaldeído (**24**) e isocianeto de *t*-butila (**33**), em que gerou o peptídeo cíclico **34**, em 19% de rendimento (3 etapas, Esquema 19).

A reação foi conduzida em condições de pseudo-diluição para evitar a formação de dímeros ou a polimerização. Nesse caso, a solução de aminoácido e a solução do isocianeto de iguais concentrações foram adicionadas à solução do aldeído em concentração mais diluída, com o auxílio de uma bomba de adição na velocidade de 0,6 mL/h. Com esse processo, temos a adição dos compostos em condições de alta diluição sem que a concentração real seja realmente diluída. Dessa maneira, a alta diluição é

simulada. Pelo acompanhamento da reação por ISE-EM, nota-se apenas a formação do peptóide **34**, mas o isolamento do produto ocorre em baixo rendimento, constatando-se, então, que a perda de material ocorre na etapa de purificação.

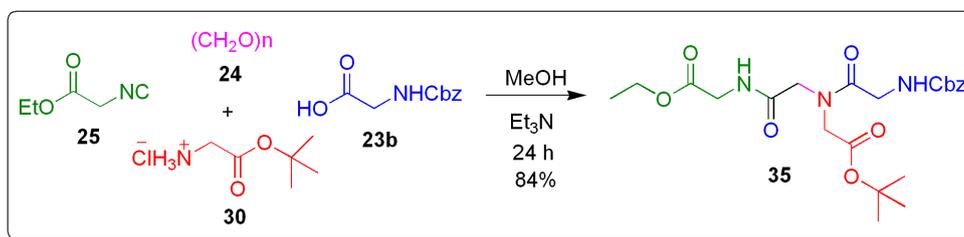


**Esquema 19.** Obtenção do peptóide **34a**.

Após a desproteção do peptóide **34**, foram feitas várias tentativas para a introdução do grupo guanidínio na amina do composto **34a**, utilizando-se diferentes agentes guanidinizadores.<sup>60,61,62</sup> Fez-se uso dos seguintes agentes: *N,N'*-di-Cbz-*N''*-trifluorometanossulfonilguanidina, *N,N'*-di-Boc-*N''*-trifluorometanossulfonilguanidina, *N,N'*-di-Boc-*S*-metilisotiouréia, *N,N'*-di-Cbz-*S*-metilisotiouréia, mas em nenhuma reação se obteve sucesso.

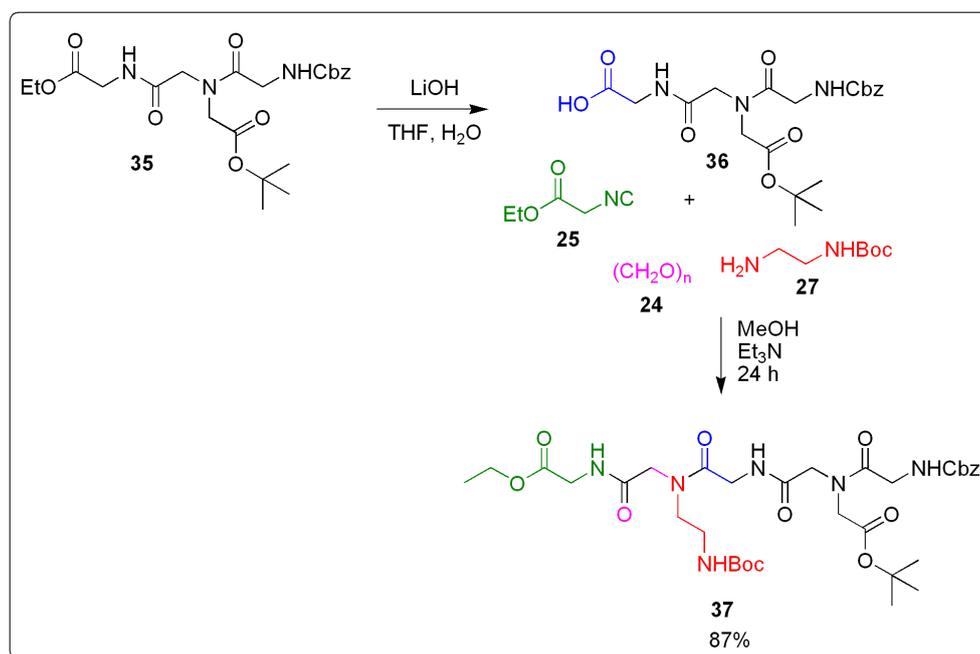
O peptóide retro-inverso do peptóide **34** também foi preparado com a utilização da mesma seqüência de reações, invertendo-se, apenas, a ordem de emprego das aminas. A primeira U-4CR foi realizada utilizando-se o cloridrato do éster *t*-butilico da glicina **30**, como a amina, paraformaldeído **24**, Cbz-glicina **23b** e isocianoacetato de etila **25**, gerando o éster **35**, em 84% de rendimento (

Esquema 20).



**Esquema 20.** Obtenção do peptídeo **35**.

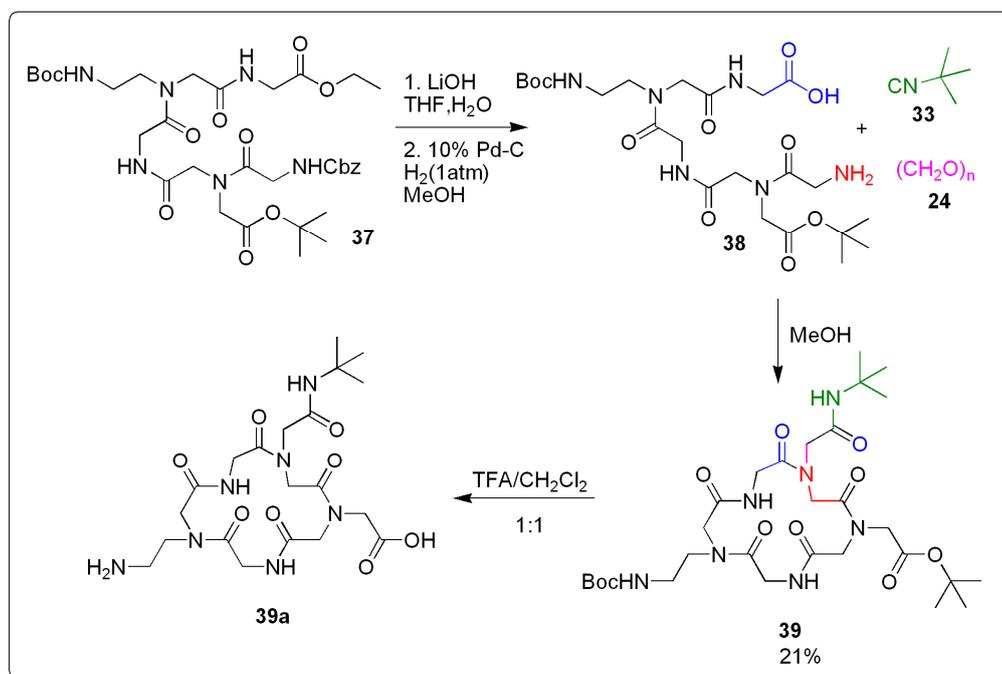
Após a hidrólise do éster **35**, o ácido obtido **36** foi tratado com a etilenodiamina mono-Boc protegida **27**, paraformaldeído **24** e isocianoacetato de etila **25**, fornecendo o éster **37** em 87% de rendimento, após as duas etapas (Esquema 21).



**Esquema 21.** Preparação do peptídeo **37**.

O éster **37** foi então hidrolisado e desprotegido resultando no aminoácido **38**, que foi em seguida submetido à macroclicização, em condições de pseudo-

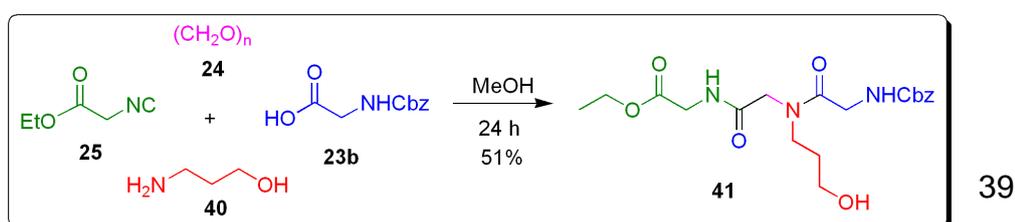
diluição, com paraformaldeído **24** e isocianeto de *t*-butila **33**, gerando o retro-peptídeo **39** em 21% de rendimento, após 3 etapas (Esquema 22). Assim como anteriormente verificado, o acompanhamento por ISE-EM mostra apenas a formação do produto desejado.



**Esquema 22.** Obtenção do peptídeo **39a**.

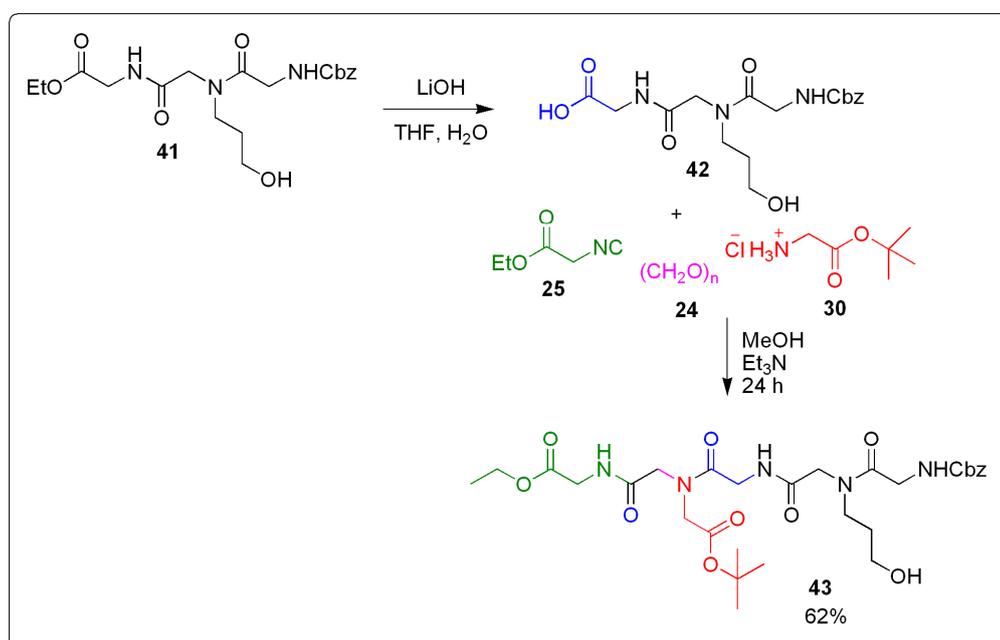
Novamente, não foram exitosas as tentativas de guanidinilação da amina do peptídeo **39a** com o uso dos mesmos agentes. Tentou-se, então, utilizar uma amina com outro tipo de grupo que permitisse a introdução do guanidíneo por um método diferente. Para isso, empregou-se o 3-amino-1-propanol **40** como amina, para introdução posterior do guanidíneo por meio de uma reação de Mitsunobu.<sup>60</sup> A primeira U-4CR foi realizada com sucesso fornecendo o éster **41**, em 51% de rendimento (

Esquema 23).

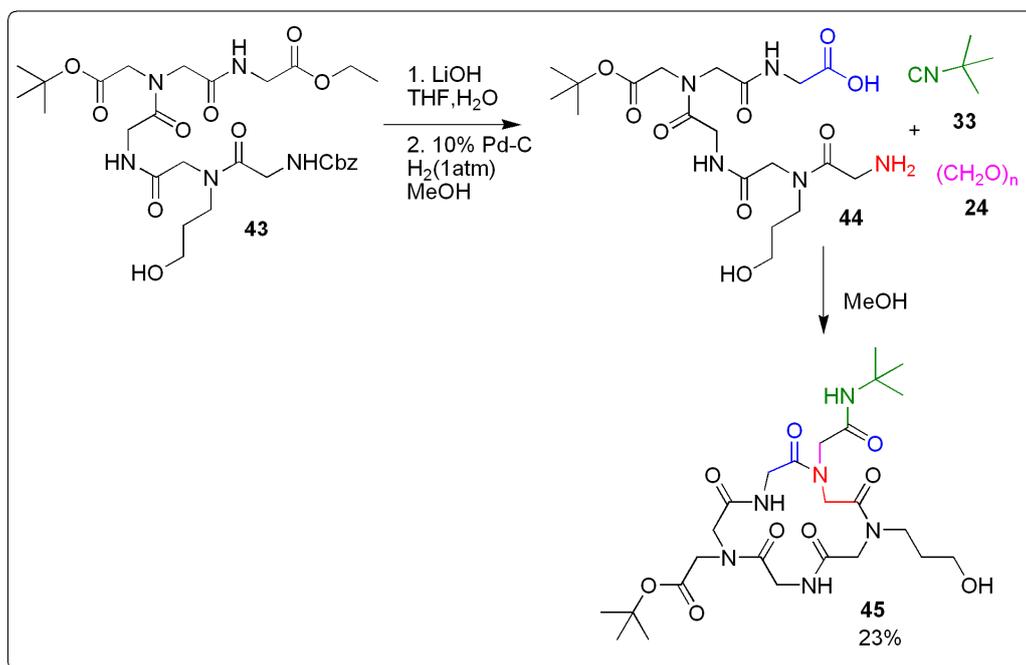


**Esquema 23.** Síntese do peptóide **41**.

Seguindo o procedimento geral, o éster foi hidrolisado e submetido à segunda U-4CR, fornecendo o éster **43** em 62% de rendimento, após as duas etapas (Esquema 24).

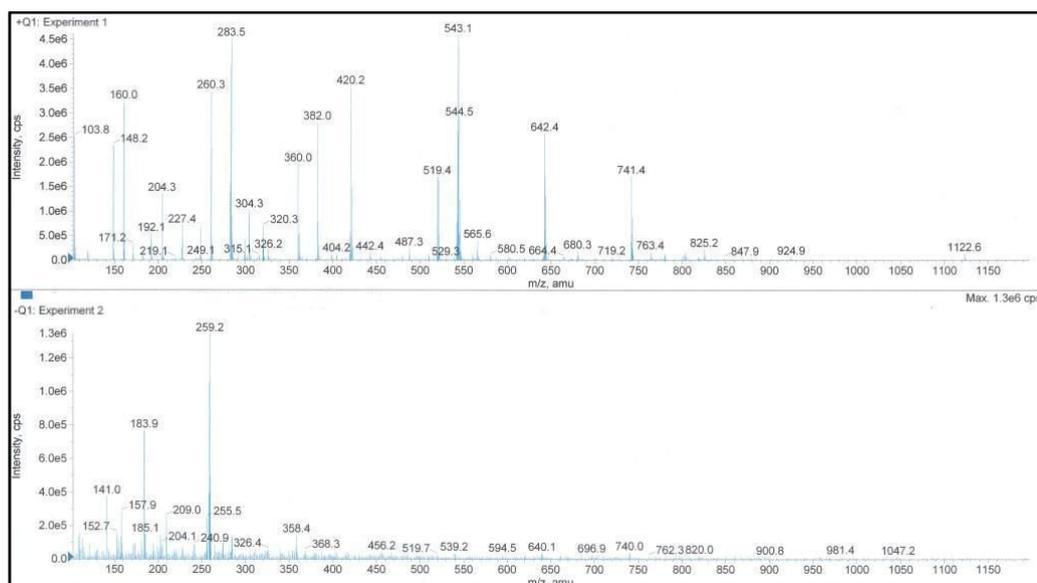
**Esquema 24.** Preparação do peptóide **43**.

O aminoácido resultante da hidrólise e desproteção do éster **43** foi submetido à macroclicização como os anteriores, gerando o peptóide **45** em 23% de rendimento, no decorrer das 3 etapas (Esquema 25).



**Esquema 25.** Obtenção do peptídeo **45**.

Após várias tentativas utilizando-se tanto a guanidina tri-Boc-, como tri-Cbz-, protegidas na reação de Mitsunobu para a introdução do grupo guanidínio, não foi possível guanidinilar esse peptídeo. A análise do espectro de massa da reação em que se utilizou a guanidina tri-Boc protegida mostrou que o produto guanidinilado (MM = 912,0 g/mol) não era formado e o peptídeo (MM = 570,6 g/mol) era degradado (Figura 14).

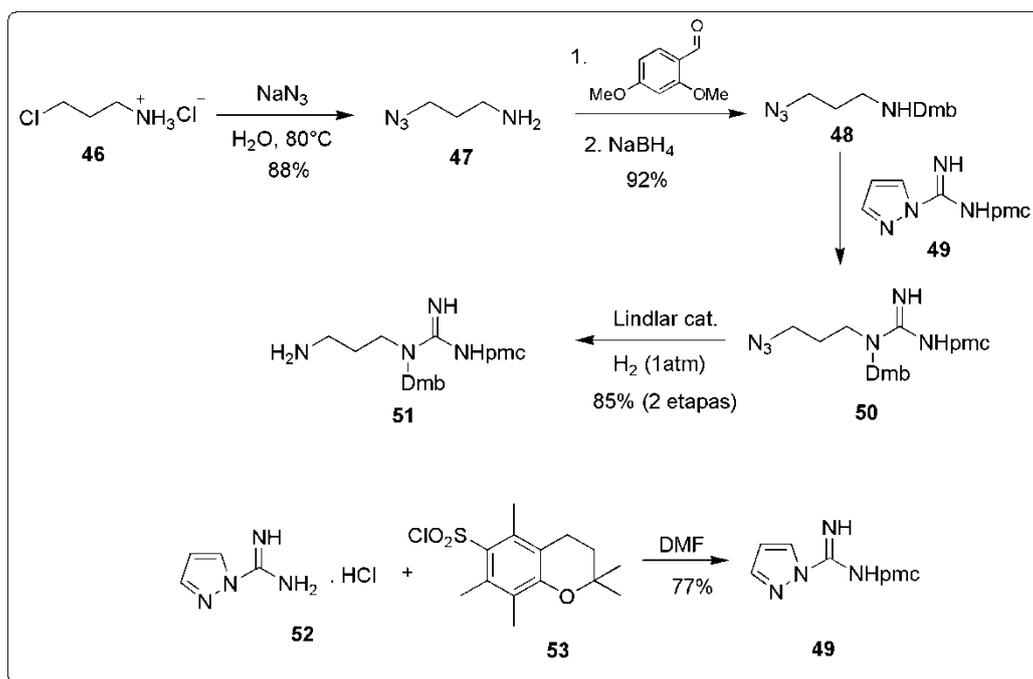


**Figura 14.** Espectro de massa (ISE) da reação de guanidilação do peptídeo **45**.

Diante desse resultado e após exaustiva revisão bibliográfica, encontrou-se um novo conjunto de grupos protetores para a guanidina que poderiam ser utilizados na reação Ugi e que não migrariam para a amina livre ou permitiriam a ciclização da amina.<sup>65</sup> A amina **51**, já com o grupo guanidíneo protegido pelos protetores Dmb (Dimetoxibenzil) e pmc (2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonil), foi preparada a partir do cloridrato da 3-cloro-1-propilamina **46** (Esquema 26). A azida **47** foi obtida em 88% de rendimento por meio de uma reação S<sub>N</sub>2 do cloridrato **46** com a azida de sódio.<sup>66</sup> Por meio de uma aminação redutiva, a azida **48** foi gerada em 92% de rendimento. O reagente guanidinilante **49**, previamente preparado a partir do cloreto de 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonila **53** e do 1-H-pirazol carboxiamidina **52**<sup>65a</sup> e tratado com a azida **48** para gerar a azida **50** com o grupo guanidíneo protegido em sua estrutura, que foi, em seguida, transformada na amina **51**, em 85% de rendimento após as duas etapas.

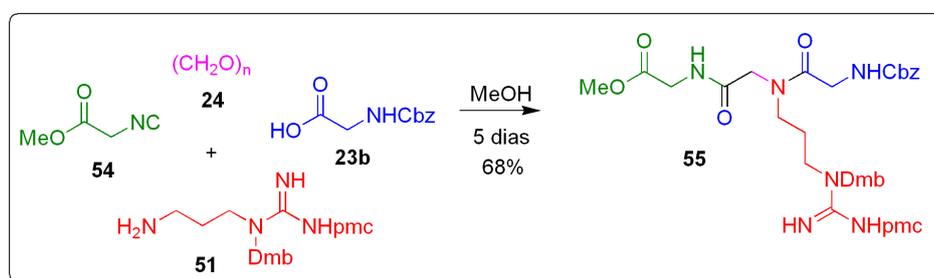
<sup>65</sup> a) Uno, T.; Beausoleil, E.; Goldsmith, R. A.; Levine, B. H.; Zuckermann, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1475. b) Guery, S.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synlett* **2002**, 2003.

<sup>66</sup> Carboni, B.; Benalil, A.; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3736.



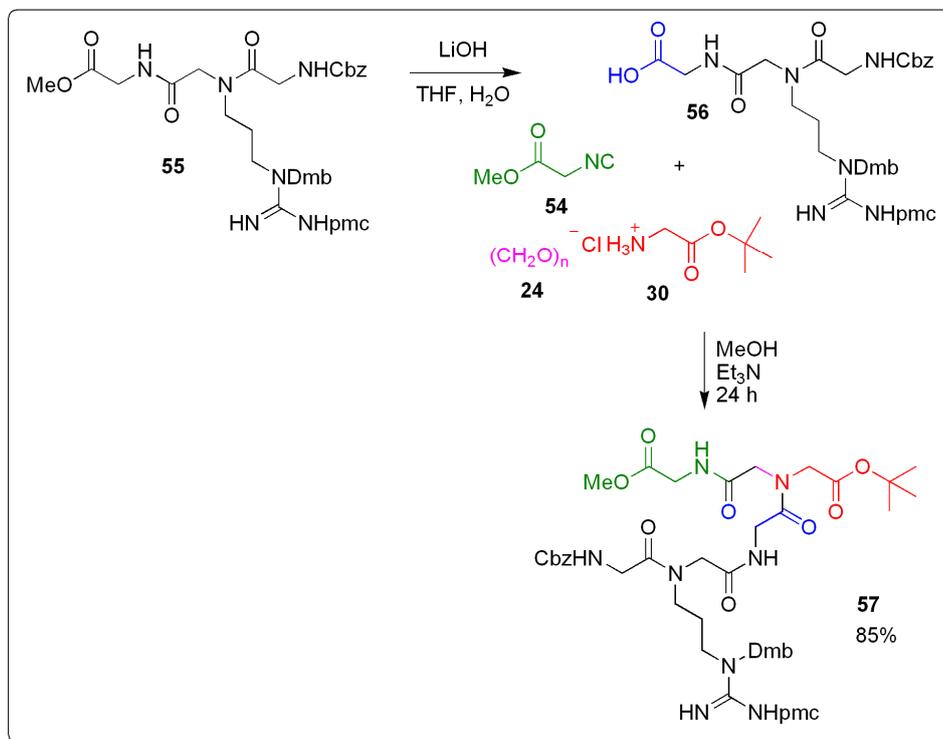
**Esquema 26.** Síntese da amina **51**.

Esta amina foi então submetida à U-4CR juntamente com paraformaldeído **24**, Cbz-glicina **23b** e isocianoacetato de metila **54**, fornecendo o éster **55**, em 68% de rendimento (Esquema 27). Foi observado que é muito pouco reativa e com tempo reacional muito mais lento, levando cerca de 5 dias para se completar. O isocianoacetato de metila **54** foi utilizado no lugar do isocianoacetato de etila **25** para facilitar a interpretação dos espectros.



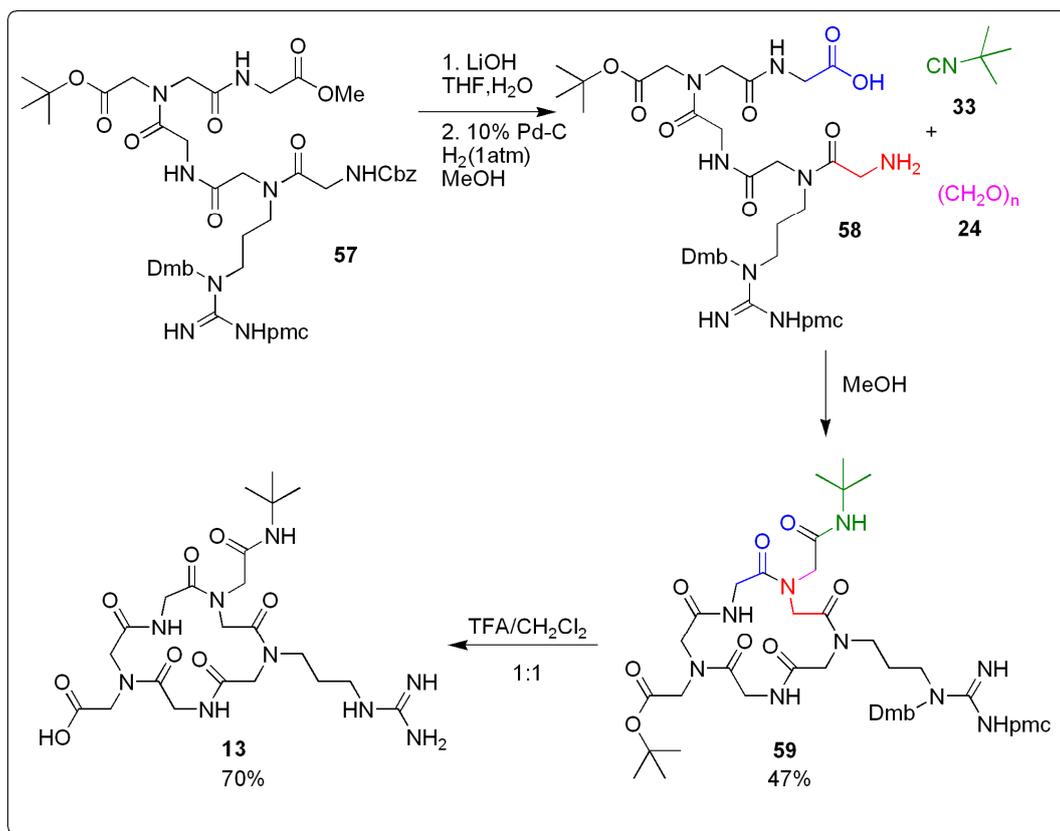
**Esquema 27.** Reação Ugi utilizando a amina **51**.

O peptídeo obtido **55** foi hidrolisado e submetido à segunda U-4CR, juntamente com paraformaldeído **24**, isocianoacetato de metila **54** e o cloridrato do éster *t*-butílico da glicina **30**, fornecendo o peptídeo **57**, em 85% de rendimento após as duas etapas (Esquema 28).



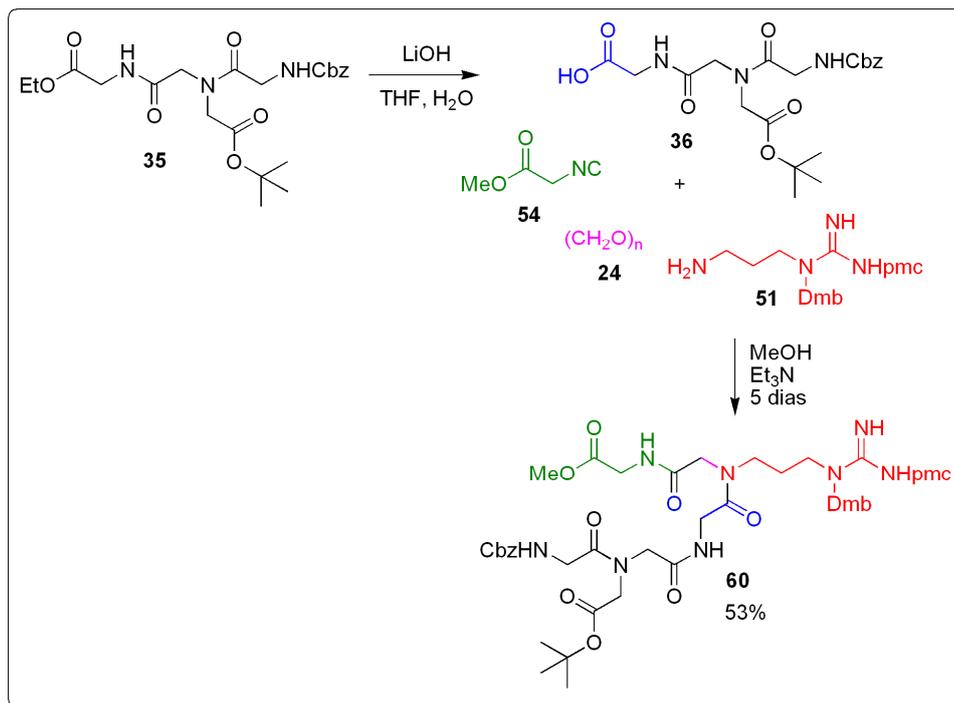
**Esquema 28.** Preparação do peptídeo **57**.

Seguindo o procedimento geral, o éster **57** foi hidrolisado e o grupo Cbz removido para o aminoácido formado **58** ser submetido à macrociclicização com paraformaldeído **24** e *t*-butil isocianeto **33**, fornecendo o peptídeo cíclico **59** (47%, 3 etapas) que, logo após, foi tratado com solução 50% de TFA em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer o peptídeo **13**, em 70% de rendimento depois de purificação por CLAE preparativa (Esquema 29).



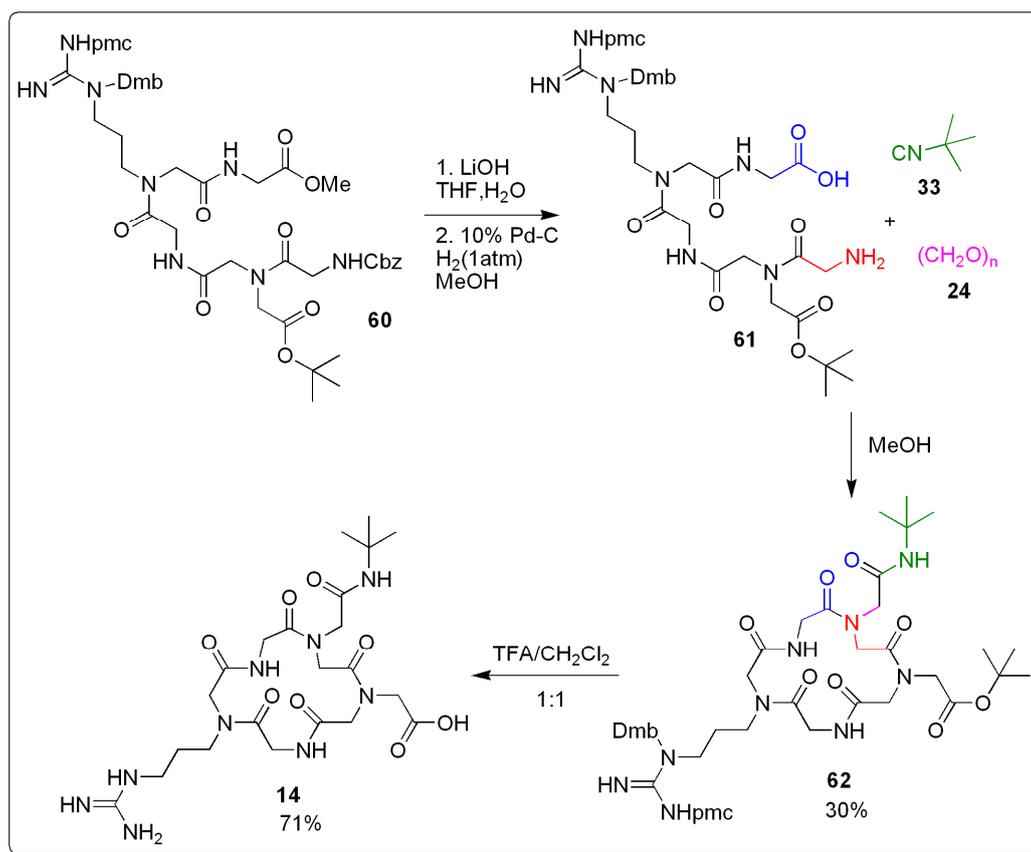
**Esquema 29.** Preparação do peptídeo 13.

O peptídeo retro-inverso também foi preparado. Para tal, o éster **35** obtido anteriormente, foi hidrolisado e submetido à U-4CR, utilizando-se a amina **51**, isocianoacetato de metila **54** e paraformaldeído **24**, fornecendo o peptídeo **60**, em 53% de rendimento (2 etapas, Esquema 30).



**Esquema 30.** Obtenção do peptídeo **60**.

Como anteriormente, o éster **60** foi hidrolisado e o Cbz removido, para fornecer o aminoácido **61** que foi ciclizado ao peptídeo **62** (30%, 3 etapas), que, em seguida, foi tratado com TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), gerando o peptídeo **14** em 71% de rendimento após purificação por CLAE preparativa (Esquema 31).



**Esquema 31.** Preparação do peptídeo 14.

Atualmente, os peptídeos **13** e **14** estão sendo submetidos a testes de agregação de plaquetas e de interação com algumas integrinas, para avaliar a atividade biológica e comparar com a atividade de peptídeos RGD conhecidos.

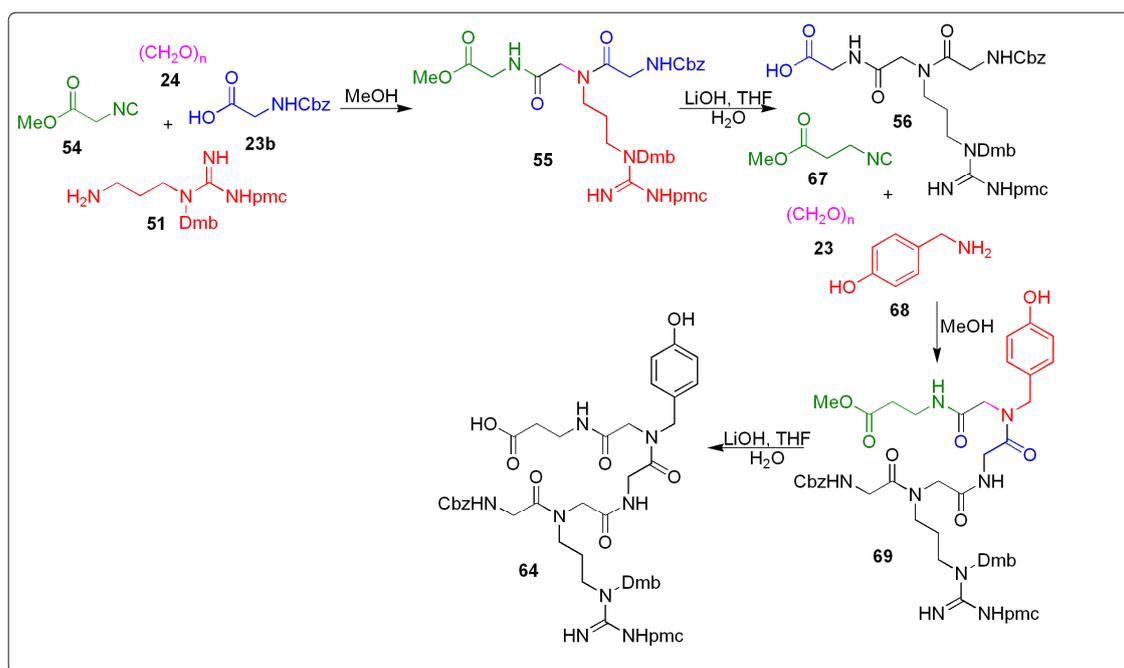
### 3.2. Síntese do provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1.

Terminada essa fase de teste da metodologia com a síntese de 5 peptídeos cíclicos, passou-se para a síntese do peptídeo **12**. Após análise retróssintética (Esquema 32), verificou-se que grande parte do peptídeo pode ser sintetizada com duas reações Ugi consecutivas e o restante por síntese clássica de peptídeos em solução, formando um intermediário acíclico que, em seguida, e ciclizado por meio de uma reação U-3C4CR, fornecendo o peptídeo desejado.

**Esquema 32.** Retrossíntese do peptóide **12**.

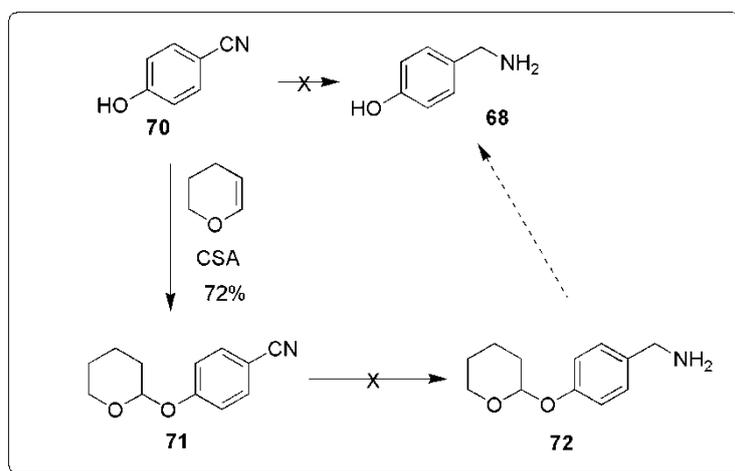
A partir disso, a síntese do peptóide ficou dividida em 3 partes: a síntese do fragmento **64** e do **65** e a junção destes seguida da macrociclicização.

A síntese do fragmento **64** foi idealizada por meio de duas reações Ugi consecutivas, seguidas de hidrólise dos respectivos ésteres formados (Esquema 33), considerando-se que a primeira U-4CR já havia sido realizada anteriormente na síntese dos peptóides RGD.

**Esquema 33.** Rota sintética para síntese do peptóide **64**.

Determinada a estratégia, partiu-se para a síntese. Como o éster **55** já havia sido obtido anteriormente, esta iniciou-se por este fragmento (**Esquema 33**). Para a segunda U-4CR, é necessária a utilização da 4-hidroxibenzilamina **68**, que não é comercial. Para a preparação desta amina, partiu-se da 4-hidroxibenzonitrila **70** (**Esquema 34**). Após várias tentativas frustradas de redução sem a proteção do grupo fenol, este foi protegido com THP mas, novamente, não se obteve sucesso. Os métodos testados estão listados na

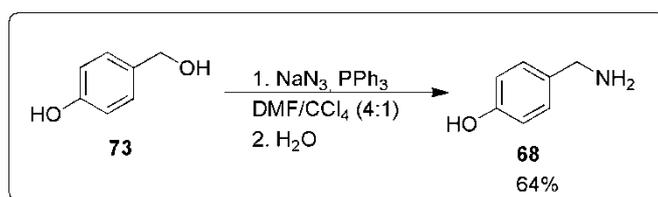
Tabela 1.

**Esquema 34.** Tentativas de preparação da amina **68**.

**Tabela 1.** Tentativas de redução das nitrilas **70** e **71**.

Entrada	Reagente	Redutor	Resultado
1	<b>70</b>	LiAlH <sub>4</sub> , 24h, TA <sup>67</sup>	<b>70</b>
2	<b>70</b>	LiAlH <sub>4</sub> , refluxo, 24h <sup>68</sup>	<b>70</b>
3	<b>70</b>	NaBH <sub>4</sub> , I <sub>2</sub> , refluxo, 6h <sup>69</sup>	Não identificado
4	<b>70</b>	CoCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O, NaBH <sub>4</sub> , TA, 24h <sup>70</sup>	<b>70</b> + traços <b>68</b>
5	<b>71</b>	LiAlH <sub>4</sub> , 24h, TA <sup>67</sup>	<b>71</b>
6	<b>71</b>	LiAlH <sub>4</sub> , refluxo, 24h <sup>68</sup>	<b>71</b>
7	<b>71</b>	CoCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O, NaBH <sub>4</sub> , TA, 24h <sup>70</sup>	<b>71</b> + traços <b>68</b>

Como não foi possível a redução da nitrila **70**, outro método para a preparação da 4-hidroxibenzilamina **68** foi testado (Esquema 35).<sup>71</sup> A amina **68** foi obtida em 64% de rendimento a partir do álcool 4-hidroxibenzílico **73**, porém se mostrou altamente instável e não pôde ser utilizada na reação Ugi planejada. Então, após uma breve revisão bibliográfica, decidiu-se utilizar a amina **76**, que foi preparada conforme a metodologia descrita na literatura (Esquema 36).<sup>72</sup>



<sup>67</sup> Katsura, Y.; Tomishi, T.; Inoue, Y.; Sakane, K.; Matsumoto, Y.; Morinaga, C.; Ishikawa, H.; Takasugi, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3315.

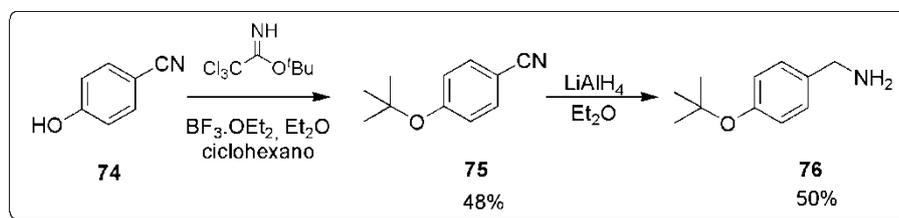
<sup>68</sup> Hackling, A.; Ghosh, R.; Perachon, S.; Mann, A.; Höltje, H.-D.; Wermuth, C. G.; Schwartz, J.-C.; Sippl, W.; Sokoloff, P.; Stark, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3883.

<sup>69</sup> Prasad, A. S. B.; Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623.

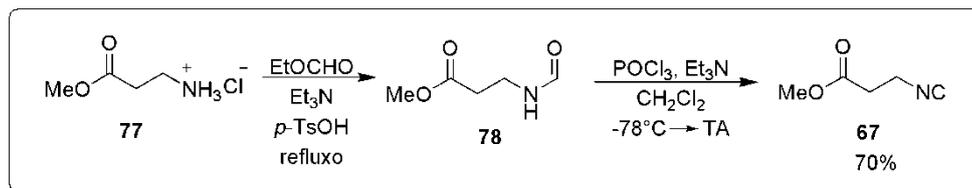
<sup>70</sup> Osby, J. O.; Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 67.

<sup>71</sup> Reddy, G.V.S.; Rao, G.V.; Subramanyam, R. V. K.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2233.

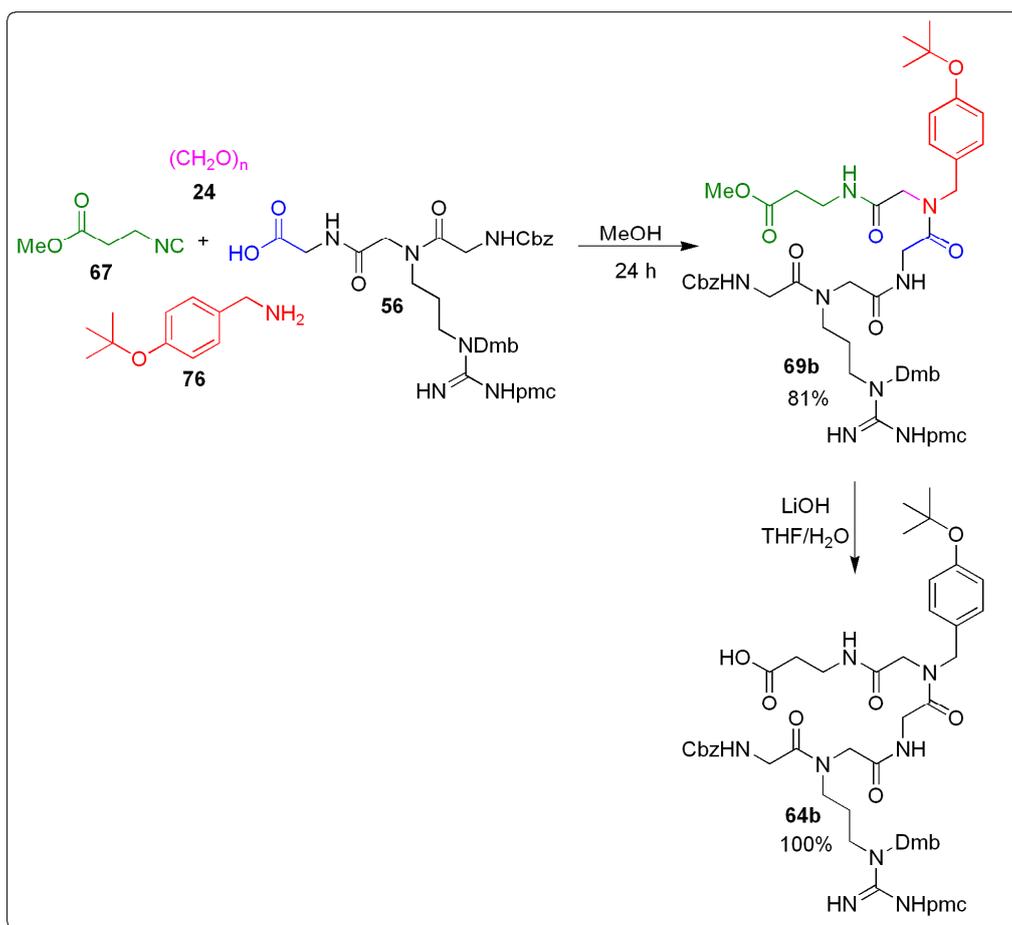
<sup>72</sup> Kruijtzter, J. A. W.; Hofmeyer, L. J. F.; Heerma, W.; Versluis, C.; Liskamp, R. M. J. *Chem. Eur. J.* **1998**, 1570.

**Esquema 35.** Síntese da amina **68**.**Esquema 36.** Preparação da amina **88**.

Para a segunda reação Ugi, também é necessária a utilização do isocianeto **67**, que não é comercial. Assim, o isocianeto **67** foi preparado a partir do cloridrato do éster metílico da  $\beta$ -alanina **77** por meio de formilação seguida de desidratação, em 70% de rendimento (Esquema 37).

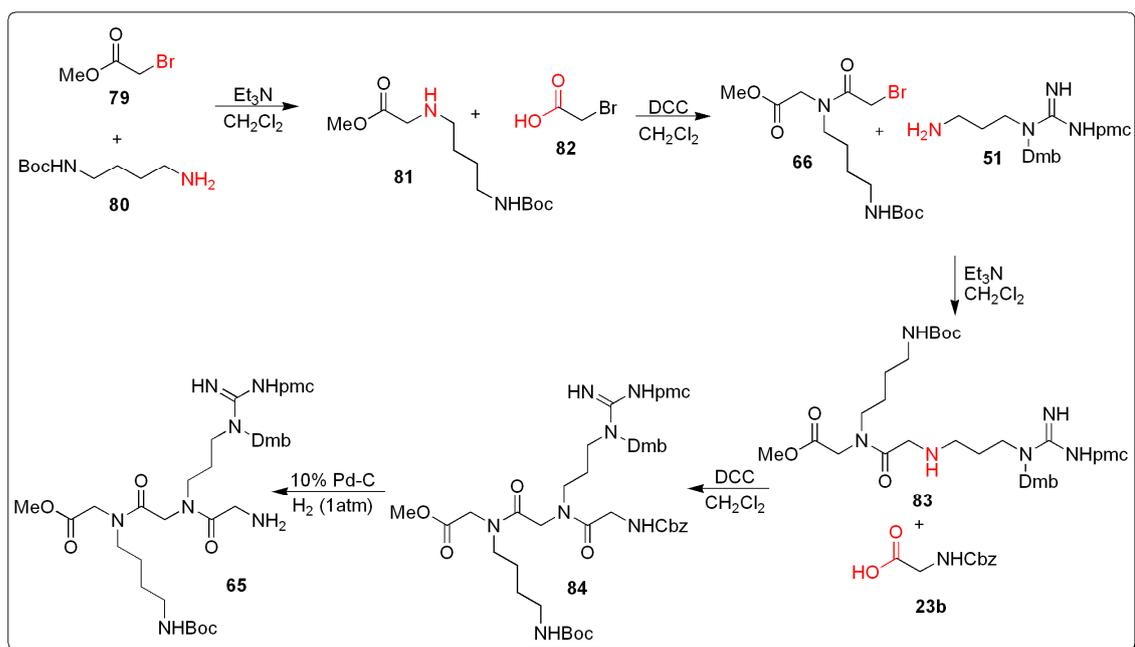
**Esquema 37.** Síntese do isocianeto **67**.

Com a amina **76** e o isocianeto **67** em mãos, a segunda reação Ugi para a síntese do fragmento **64** foi realizada. O peptídeo **69b**, obtido em 81% de rendimento, foi, em seguida, hidrolisado para gerar o peptídeo **64b**, com o fenol protegido pelo grupo *t*-butila (Esquema 38).



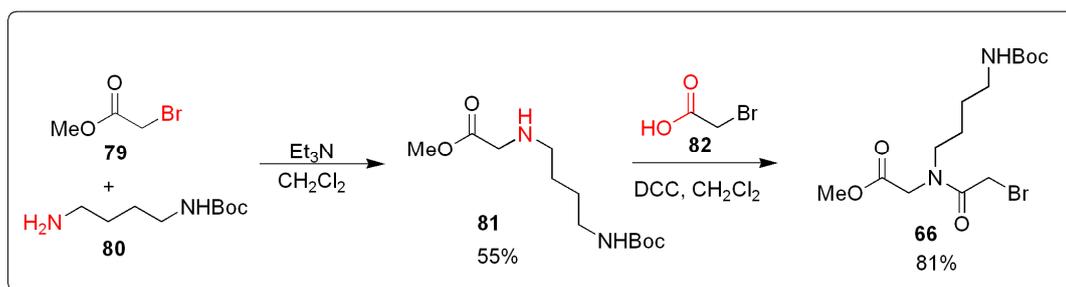
**Esquema 38.** Síntese do fragmento **64b**.

Para a síntese do fragmento **65**, foi proposta uma rota sintética que utiliza reações clássicas de acoplamento em solução (Esquema 39).



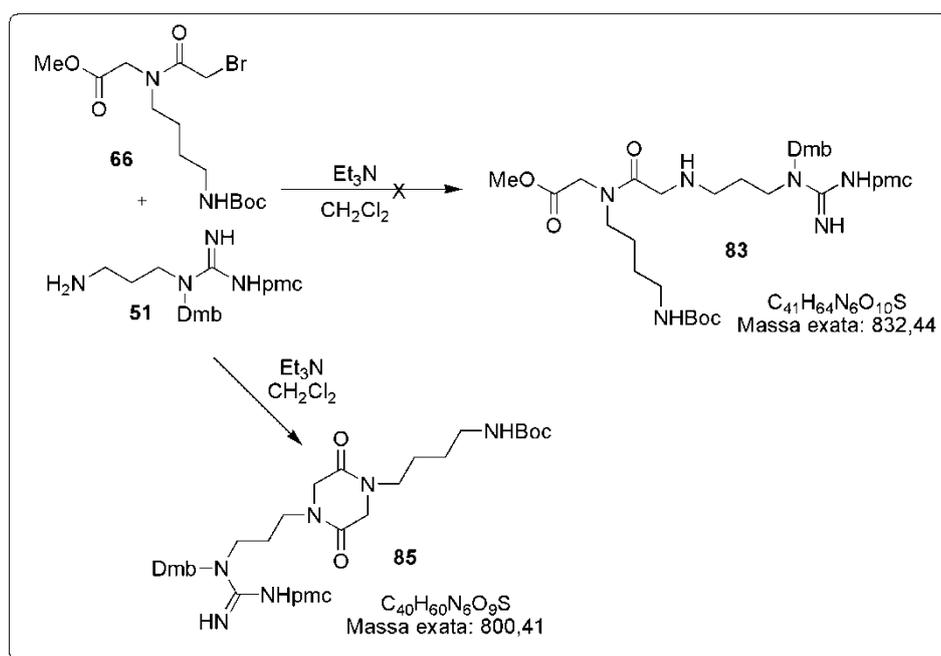
**Esquema 39.** Proposta para a síntese do fragmento **65**.

A síntese do fragmento **65** foi iniciada pela reação de substituição nucleofílica entre a 1,4-butilenodiamina mono-Boc protegida **80**, preparada de forma análoga à amina **20** (vide Esquema 13) e o bromoacetato de metila **79** (Esquema 40). Em seguida, foi realizada a condensação do composto obtido **81** com o ácido bromoacético **82**, para gerar o bromo éster **66**.



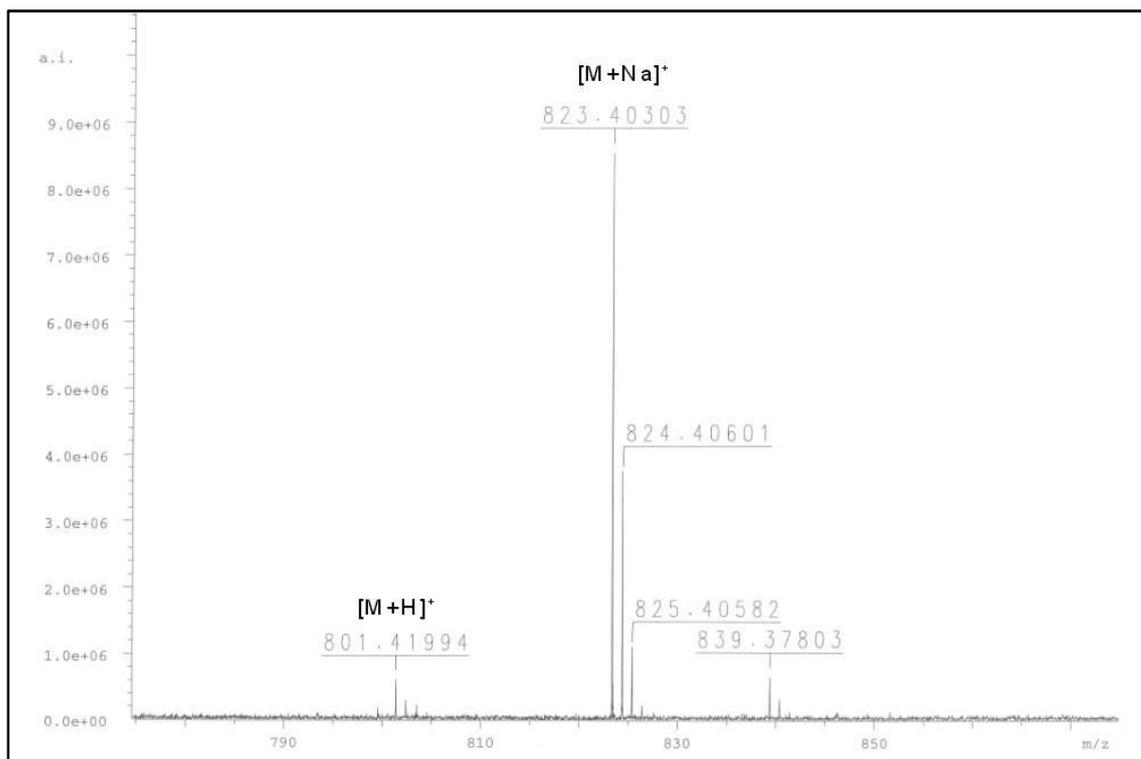
**Esquema 40.** Síntese do bromo éster **66**.

Logo após, o bromo éster **66** foi tratado com a amina **51**, porém o produto desejado **83** não foi obtido (Esquema 41). Pela análise do espectro de massa de alta resolução (Figura 15), verificou-se que o produto formado possuía 33 unidades de massa a menos, ou seja, 1 C, 4 H e 1 O. Dessa forma, chegou-se à conclusão de que o produto era a piperazina **85**, como já foi observado anteriormente na síntese de dipeptídeos e dipeptídeos.<sup>73</sup>



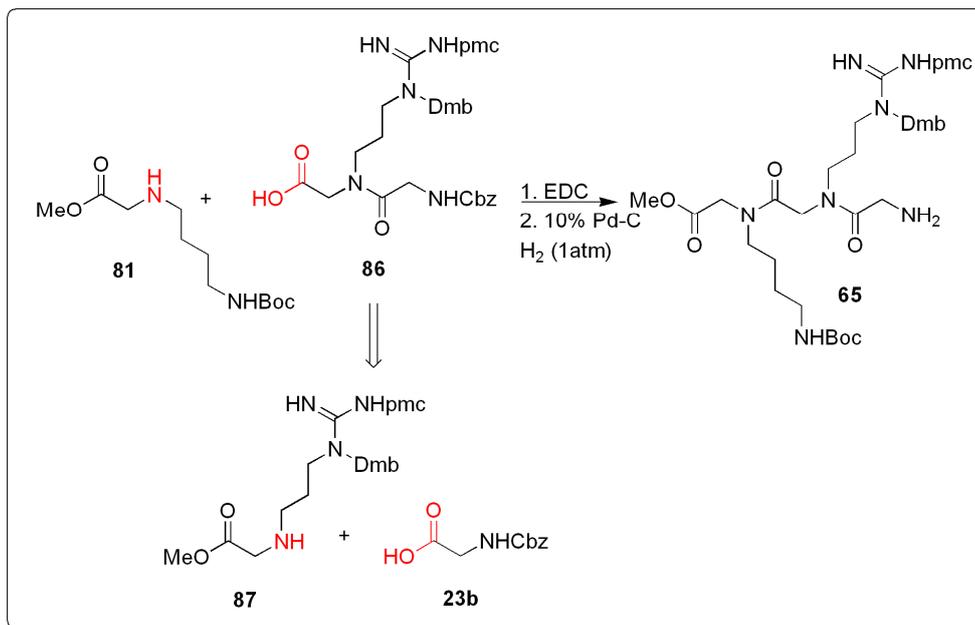
**Esquema 41.** Condensação da amina **51** com o bromo éster **66**.

<sup>73</sup> Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243.



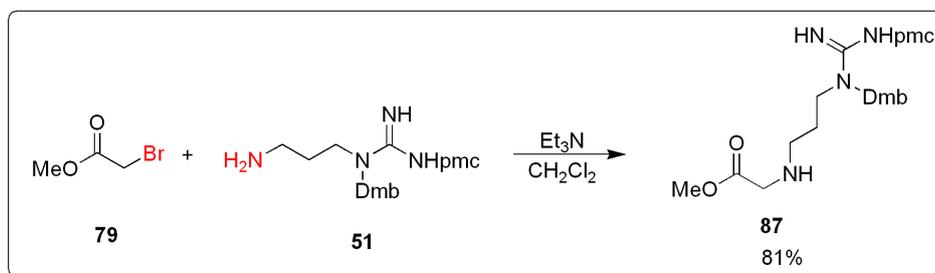
**Figura 15.** EMAR do produto da reação da amina **51** com o bromo éster **66**.

Com essa constatação, uma nova rota sintética para a síntese do fragmento **65** foi proposta, onde o composto **81** seria acoplado ao ácido **86**, preparado pelo acoplamento da glicina Cbz-protégida **23b** com o composto **87** (Esquema 42), prevenindo, assim, a formação da piperazina, já que a amina estaria protegida pelo grupo Cbz.



**Esquema 42.** Nova rota sintética para o fragmento **65**.

O composto **87** foi preparado a partir da amina **51** e do bromoacetato de metila **79**, em 81% de rendimento (Esquema 43).

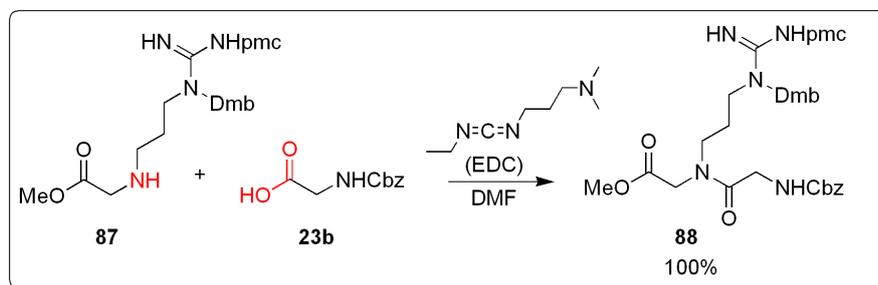


**Esquema 43.** Preparação do composto **87**.

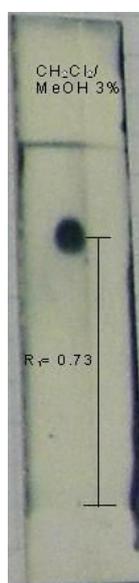
Para o acoplamento do composto **87** com a glicina Cbz-protégida **23b**, alguns agentes acoplantes foram testados, como DCC/DMAP, EDC e BOP-Cl.<sup>73,74</sup> Dentre eles, o que obteve melhor resultado foi o EDC fornecendo o produto **88** esperado puro, em rendimento quantitativo, sem necessidade de

<sup>74</sup> Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.

purificação (Esquema 44).<sup>75</sup> A Figura 16 ilustra a placa cromatográfica do produto **88** após o tratamento da reação.



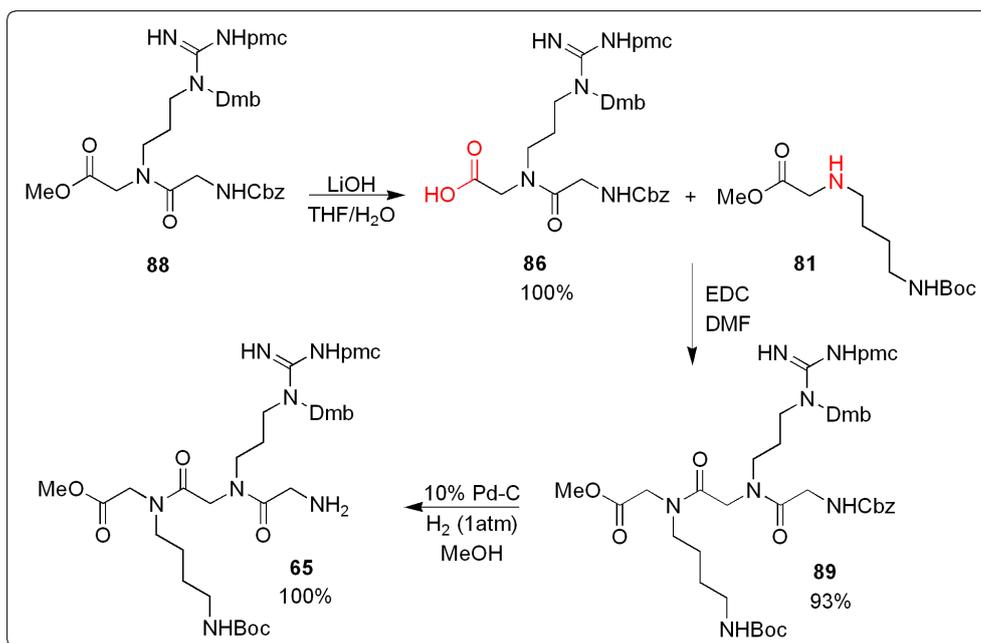
**Esquema 44.** Obtenção do peptídeo **88**.



**Figura 16.** Placa cromatográfica da reação entre **87** e **23b**.

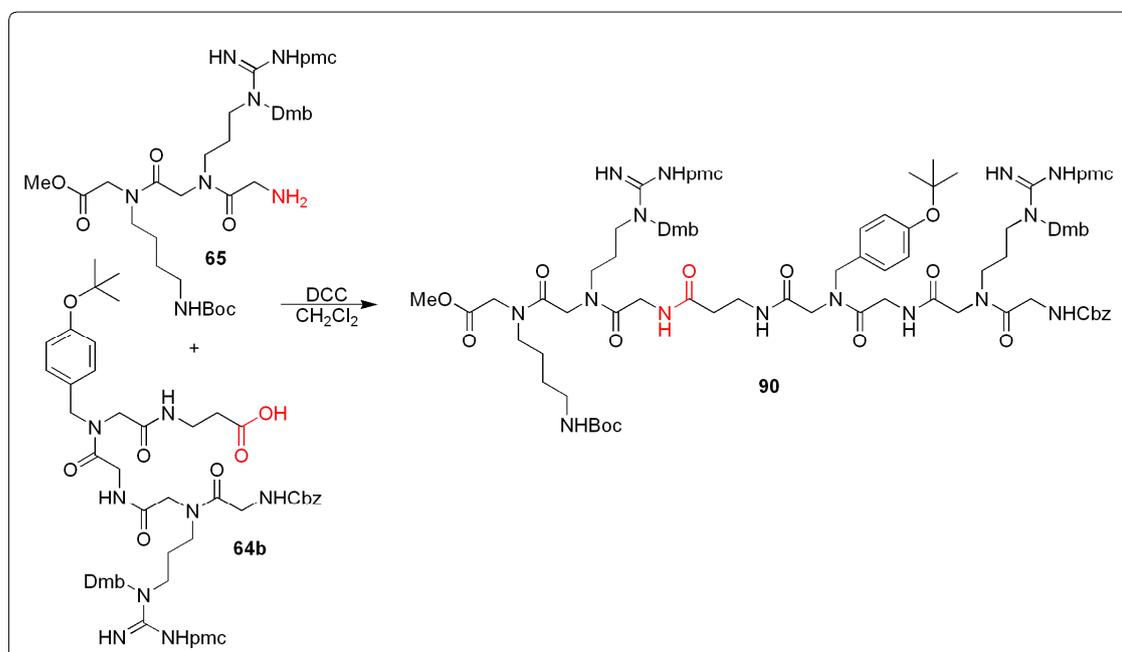
O composto **88** foi então hidrolisado, fornecendo o ácido **86** em 100% de rendimento, que em seguida foi acoplado ao composto **81**, usando EDC como agente acoplante (Esquema 45). O produto **89** obtido foi então submetido à hidrogenólise para a remoção do grupo Cbz, resultando no fragmento **65** em 93% de rendimento após as duas etapas.

<sup>75</sup> Thomson, S. A.; Josey, J. A.; Cadilla, R.; Gaul, M. D.; Hassman, F.; Luzzio, M. J.; Pipe, A. J.; Reed, K. L.; Ricca, D. J.; Wieth, R. W.; Noble, S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6179.



**Esquema 45.** Obtenção do fragmento 65.

O próximo passo foi a condensação dos dois fragmentos por meio de uma reação clássica de formação de amida (Esquema 46).



**Esquema 46.** Proposta para a condensação dos fragmentos 64b e 65.

Seguiu-se a ciclização do intermediário acíclico formado por meio de uma U-3C4CR. Após, o produto obtido foi desprotegido para a formação do peptídeo **12** (Esquema 47).

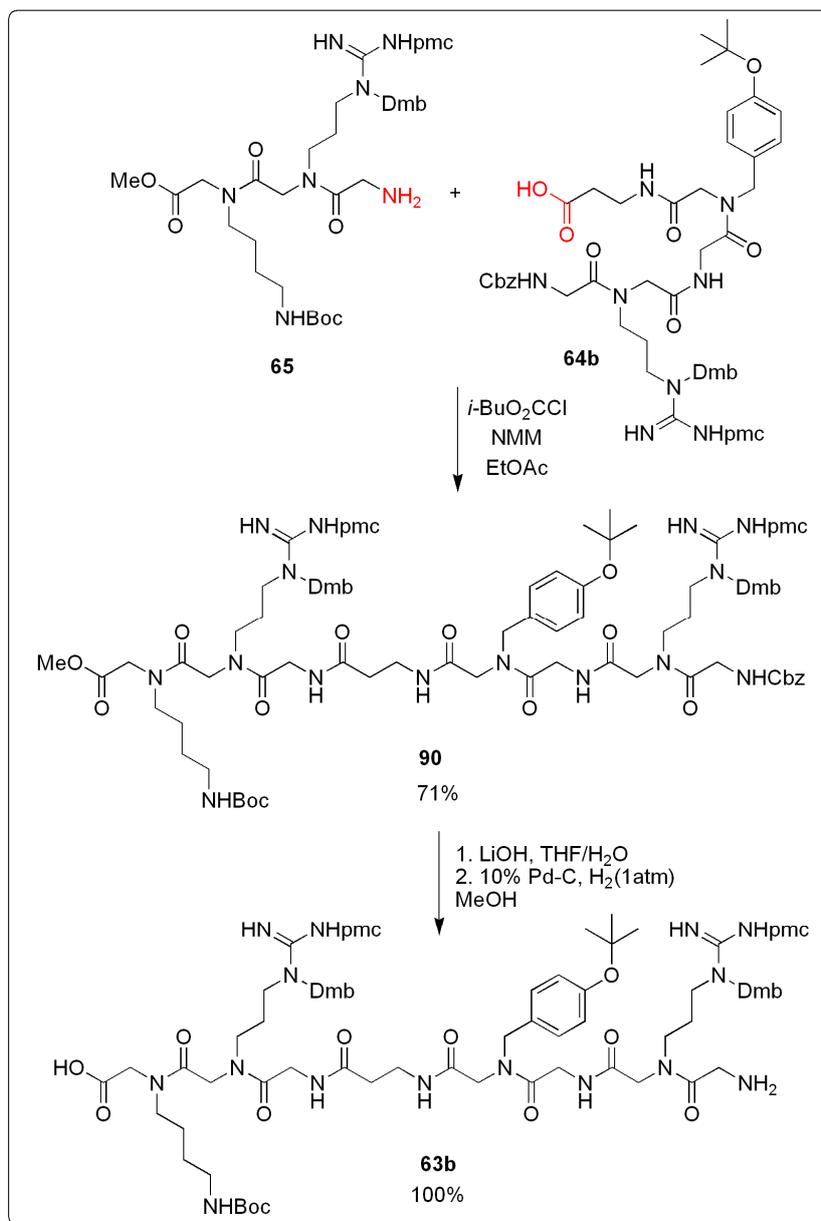
**Esquema 47.** Proposta para a ciclização do peptídeo **63** por meio de U-3C4CR.

Para o acoplamento dos fragmentos **64b** e **65**, um novo método teve que ser empregado, empregado, já que a utilização de DCC/DMAP, EDC e BOP-Cl forneceu o produto produto desejado **90** em baixíssimos rendimentos (3-30%). O método escolhido foi o do anidrido misto que utiliza o cloroformato de *i*-butila para formar o anidrido com o anidrido com o ácido que, em seguida, reage com a amina.<sup>76</sup> A metodologia foi então empregada para o acoplamento dos fragmentos **64b** e **65**, fornecendo o peptídeo **90**, em 71% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica, que, em cromatográfica, que, em seguida, foi hidrolisado e o grupo Cbz removido para gerar o gerar o precursor acíclico **63b**, quantitativamente (

Esquema 48).

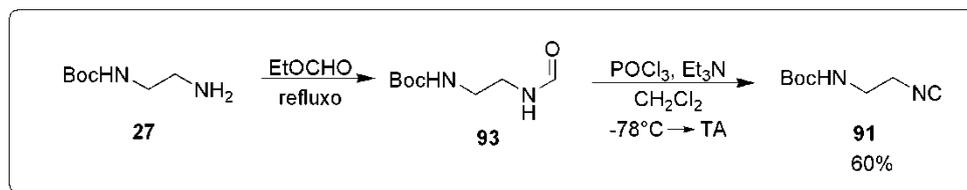
---

<sup>76</sup> Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5012.



**Esquema 48.** Preparação do peptídeo **63b**.

Anteriormente à realização da ciclicização do peptídeo **63b**, demandou-se a síntese do isocianeto **91**. Para tal, a mesma metodologia utilizada na síntese do isocianeto **67** foi empregada. Partindo da etilenodiamina mono-Boc protegida **27**, chegou-se ao isocianeto **91**, em 60% de rendimento (Esquema 49).



**Esquema 49.** Síntese do isocianeto **91**.

Para finalizar a síntese, a macrociclicização do aminoácido **63b**, por meio de uma reação Ugi com o isocianeto **91** e paraformaldeído sob condições de pseudo-diluição, forneceu o peptóide cíclico **92**, em 59% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica de fase reversa (Esquema 50). Em seguida, o peptóide **92** foi totalmente desprotegido com uma mistura de TFA, água, tioanisol, etilenoditiol, e triisopropilsilano (100:5:5:2,5:1).<sup>72</sup> Neste caso, diferentemente dos peptóides RGD que foram só desprotegidos em TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi necessário o uso de “scavengers”, i. e., substâncias que reagem com os subprodutos da reação, removendo-os ou inativando-os, o que facilita a remoção dos grupos protetores. Finalmente, o peptóide **12** foi obtido em 75% de rendimento, após purificação por CLAE preparativa.

O composto **12** será submetido a testes biológicos para avaliar a atividade inibidora do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1.

**Esquema 50.** Obtenção do peptóide **12**.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por meio da análise de espectros de massa [ISE e EMAR (ISE-FT-ICP)], e eventualmente pela análise de espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, quando possível.

## 4. Conclusão e Perspectivas

A metodologia aqui desenvolvida se mostrou bastante eficiente na síntese de peptóides cíclicos. Foram sintetizados com sucesso, ao todo, 6 ciclopeptóides com sucesso (Figura 17).

**Figura 17.** Peptóides sintetizados.

O principal problema enfrentado no desenvolvimento da metodologia foi a utilização de compostos com o grupo guanidínio. Após falharem as primeiras tentativas com aminas que possuíam o grupo guanidínio protegido com grupos protetores clássicos, como Boc e Cbz, tentou-se introduzir no final da síntese o grupo guanidínio, o que também não resultou em sucesso. Conforme demonstrado, o problema foi resolvido utilizando-se uma combinação de grupos protetores recentemente descritos na literatura.

Uma vez resolvido esse problema de maior complexidade, a síntese dos peptóides se mostrou rápida e eficiente. Destaca-se que a síntese do peptóide **12** demorou menos de 6 meses para se completar. Com esse resultado, pode-se concluir que este é um método fácil, simples e objetivo para a síntese de peptóides cíclicos.

É importante observar que, para o nosso conhecimento, essa é a primeira vez que a reação Ugi é utilizada de forma combinada na montagem do esqueleto e, em seguida, na ciclização do peptóide, o que ressalta o caráter inovador dessa metodologia.

Acrescenta-se que os compostos sintetizados estão sendo submetidos a testes biológicos. No caso dos peptóides RGD, estes estão em fase de avaliação por testes de agregação de plaquetas e de afinidade com algumas integrinas. Esta fase está sendo desenvolvida na Universidade de Bielefeld,

Alemanha pelo grupo do Prof. Norbert Sewald. Por outro lado, os testes para avaliar a atividade do ciclopeptóide **12** serão realizados pela Dr. Vera Bongertz na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Rio de Janeiro.

## 5. Parte experimental

### 5.1. Considerações Gerais

Reagentes comercialmente disponíveis utilizados não sofreram purificação prévia. Todas as reações foram realizadas em condições normais de temperatura e pressão, fora àquelas explicitas no texto.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> em folha de alumínio Merck e detectadas por absorção ultravioleta (254 nm) ou reveladas por solução de (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> (25,0 g), Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (5,0 g) em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (50 mL) e água (450 mL) ou solução de ninidrina em *n*-butanol (3:1 m/v) e 3% de ácido acético. Cromatografia em coluna *flash* foi efetuada com sílica gel Merck (0,040 – 0,063 mm). Para cromatografia em coluna *flash* de fase reversa utilizou-se sílica gel RP-18 (0,040 – 0,063 mm).

Pontos de fusão foram medidos em um aparelho Leica DM LS2 sem correção. Obteve-se espectros de infravermelho em um espectrômetro Bruker FT-IV.

Utilizou-se um espectrômetro Varian Mercury 400 ou 300, a 25°C a 399.94 MHz ou 300.2 MHz e 100.57 ou 75.5 MHz para se obter RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C respectivamente. Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram reportados em ppm relativo ao sinal do TMS (<sup>1</sup>H RMN) e ao sinal do solvente (<sup>13</sup>C RMN). As abreviações utilizadas para a atribuição de sinais seguem o seguinte padrão: s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; dl, dubleto largo; dd, duplo dubleto; ddd, duplo duplo dubleto; t, tripleto; dt, duplo tripleto; tt, triplo tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; e m, multipletto.

Espectros de massa (ISE-EM) foram obtidos em aparelho Finnigan TQS 7000 a 200°C (temperatura da coluna), voltagem do spray a 4,5 kV (ISE

positivo) e 4,0 kV (ISE negativo), energia de colisão -40 eV, pressão do CID a 1,8 mT, tendo argônio como gás de colisão, bombas LC-Tech Ultra Plus, detector linear UV-VIS 200, coluna Sepserve Ultrasep ES RP-18 5  $\mu\text{m}$  1 x 100 mm, fluxo de 70  $\mu\text{m min}^{-1}$ . Espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos com um espectrômetro de massa Bruker Apex III com transformada de Fourier e ressonância de íon cíclotron (FT-ICR) equipado com um magneto supercondutor a 7,0 Tesla, uma célula Infinity™, um RF-guia de íon único hexapole e uma fonte de íons externa de spray de elétrons (Agilent, off axis spray).

CLAE preparativa foi realizada em um cromatógrafo Varian Star, utilizando-se coluna Waters YMC-Pack ODS AA 12505-1520 WT SH-342-5 150 x 20 mm, referência número 20154895, e tendo como solvente A: água + 0,1% TFA e solvente B: acetonitrila + 0,1% TFA.

## 5.2. Procedimentos Gerais

**Procedimento geral para reações Ugi:** a uma solução da amina (2,0 mmol) em metanol (20 mL), foram adicionados sulfato de sódio anidro (0,20 g) e paraformaldeído (2,0 mmol) [ $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 mmol), também foi adicionada quando o cloridrato da amina foi utilizado], agitando-se a mistura reacional por 1 h à TA. O ácido (1,0 mmol) foi adicionado e, após 15 min, o isocianoacetato de metila ou etila (1,0 mmol). A reação foi agitada por 24 h à TA e posteriormente filtrada. A solução foi então concentrada sob vácuo e o resíduo, purificado por cromatografia em coluna ( $\text{SiO}_2$ ) para gerar o respectivo peptóide.

**Procedimento geral para hidrólise dos ésteres:** adicionou-se LiOH (2,5 mmol) a uma solução do éster (1,0 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 35,0 mL) a 0°C. Agitou-se a mistura reacional por 1,5 h a 0°C. A solução foi, então, acidificada a pH 2 com uma solução de  $\text{NaHSO}_4$  2 M e extraída com éter dietílico (2 x 25 mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para

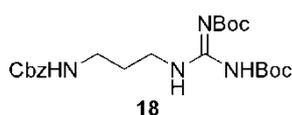
gerar o ácido correspondente, que foi utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

**Procedimento geral para clivagem do grupo Cbz:** a uma solução de Cbz-amina (1,0 mmol) em metanol (50 mL), foi adicionado 0,12 g de 10% Pd-C. Submeteu-se a reação a vácuo, mantendo-a sob atmosfera de H<sub>2</sub> (balão). A suspensão foi então agitada por 24 h à TA e filtrada sob Celite<sup>®</sup>. O solvente foi concentrado e a amina obtida utilizada sem prévia purificação.

**Procedimento geral para macrociclicização:** a uma solução de paraformaldeído (0,1 mmol) em metanol (100 mL) adicionaram-se, simultaneamente, com o auxílio de uma bomba de adição, uma solução de aminoácido (0,1 mmol) em metanol (50 mL) e uma solução de isocianeto (0,1 mmol) em metanol (50 mL), a uma taxa de adição de 0,6 mL/h. Após a adição completa, a reação foi agitada por mais 24 h, filtrada e concentrada. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna (SiO<sub>2</sub> normal ou fase reversa).

### 5.3. Procedimentos e dados espectroscópicos

#### Cbz-amina (18)



Diluiu-se

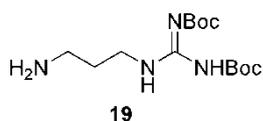
*N,N'*-di-Boc-*N''*-trifluoro-

metanossulfonilguanidina<sup>60</sup> (4,00 g; 9,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL). Em seguida, foram adicionadas Et<sub>3</sub>N (1,53 mL; 10,9 mmol) e uma solução do 1,3-aminopropilcarbamato de benzila **17**<sup>59</sup> (2,27 g; 10,9 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). A mistura reacional foi agitada por 1h 30min e diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL). Após, lavou-se com solução de NaHSO<sub>4</sub> 2 M (20 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer o composto **18** puro (4,78 g, 10,6 mmol), em 97% de rendimento.

**(E.1.1)** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,38 [sl, 1H]; 7,37-7,29 [m, 5H]; 6,30 [sl, 1H]; 5,09 [s, 2H]; 3,49 [dd,  $J = 12,1$  e  $6,2$  Hz, 2H]; 3,22 [dd,  $J = 12,1$  e  $6,2$  Hz, 2H]; 1,69 [quint,  $J = 6,3$  Hz, 2H]; 1,49 [s, 9H]; 1,41 [s, 9H].

**(E.1.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,0; 156,7; 153,1; 136,8; 128,3; 128,1; 127,8; 83,3; 79,2; 66,4; 37,2; 37,1; 30,1; 28,1; 28,0.

### Amina (19)

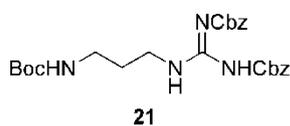


Diluiu-se o composto **18** (1,00 g; 2,2 mmol) em metanol (111 mL) e formato de amônio (0,56 g; 8,9 mmol) foi adicionado. A seguir, adicionou-se Pd-C (0,22 g). A reação foi aquecida a 50 °C por 5 min e filtrada sob uma pequena porção de Celite<sup>®</sup>. O solvente foi concentrado e o resíduo foi diluído em EtOAc (30 mL). Lavou-se com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter a amina **19** (0,63 g; 2,0 mmol), em 89% de rendimento.

**(E.2.1)** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 [sl, 1H]; 4,80 [sl, 1H]; 3,35 [t,  $J = 5,9$  Hz, 4H]; 1,89 [quint,  $J = 5,9$  Hz, 2H]; 1,45 [s, 9H]; 1,44 [s, 9H].

**(E.2.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,5; 158,8; 156,5; 79,4; 38,7; 28,5; 28,1; 20,4.

### Boc-amina (21)



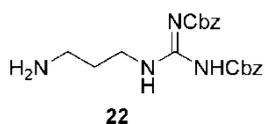
*N,N'*-di-Cbz-*S*-metilisotiouréia (3,88 g; 10,8 mmol) foi diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL) e foram adicionados 3-aminopropilcarbamato de *t*-butila **20**<sup>59</sup> (3,76 g; 21,7 mmol) e DMAP (0,13 g; 0,1 mmol). Agitou-se a solução por 2 h. O solvente foi concentrado e o resíduo diluído em EtOAc (50 mL), lavado com solução 10% de ácido cítrico (2 x 25 mL), solução saturada de

NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 mL) e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer o composto **21** (4,66 g; 9,6 mmol), em 89% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 50%).

**(E.3.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,71 [s, 1H]; 8,43 [sl, 1H]; 7,40-7,28 [m, 10H]; 5,33 [sl, 1H]; 5,17 [s, 2H]; 5,13 [s, 2H]; 3,49 [dd, *J* = 12,8 e 6,2 Hz, 2H]; 3,15 [dd, *J* = 12,1 e 6,2 Hz, 2H]; 1,70 [quint, *J* = 6,3 Hz, 2H]; 1,41 [s, 9H].

**(E.3.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,5; 156,3; 156,1; 153,7; 136,7; 134,5; 128,7; 128,6; 128,4; 128,3; 127,9; 127,8; 78,9; 68,1; 67,0; 37,9; 37,0; 29,8; 28,3.

### Amina (**22**)

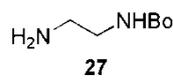


Diluiu-se o composto **21** (4,60 g; 9,5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). Ácido trifluoroacético (TFA) (15 mL) foi adicionado a 0 °C. Deixou-se a temperatura atingir a TA e agitou-se por 1 h. A solução foi lavada com solução 5% de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer a amina **22** pura (3,65 g; 9,5 mmol), em rendimento quantitativo.

**(E.4.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 [sl, 1H]; 7,40-7,28 [m, 10H]; 5,20 [s, 2H]; 5,10 [s, 2H]; 3,50 [t, *J* = 6,2 Hz, 2H]; 3,14 [sl, 3H]; 2,96 [sl, 2H]; 1,98 [quint, *J* = 6,2 Hz, 2H].

**(E.4.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162,3; 156,8; 153,3; 135,9; 134,1; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,0; 68,5; 67,3; 36,9; 35,9; 27,2.

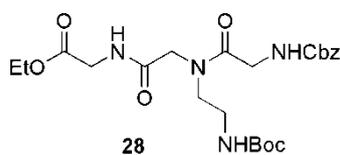
### Etlenodiamina mono-Boc protegida (**27**)


 A uma solução de etilenodiamina (10,00 g; 166,4 mmol) em etanol absoluto (300 mL), foi adicionado carbonato de *t*-butiloxifenila (32,30 g; 166,4 mmol). A solução foi refluxada por 24 h e concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído em água, acidificado a pH 3 com solução 2 M de HCl e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL). Em seguida, a fase aquosa foi basificada com solução 2 M de NaOH e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer a amina **27** (13,0 g; 81,2 mmol), em 49% de rendimento.

**(E.5.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,09 [sl, 1H]; 3,17 [q; *J* = 5,9 Hz; 2H]; 2,80 [t, *J* = 5,9 Hz, 2H]; 1,45 [s, 9H]; 1,21[s, 2H].

**(E.5.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156,1; 79,0; 43,3; 41,8; 28,3.

### Peptóide (**28**)



O peptóide **28** foi obtido seguindo o procedimento geral para reação Ugi, utilizando a amina **27** (4,00 g; 25,0 mmol), paraformaldeído **24** (0,75 g; 25,0 mmol), Cbz-glicina **23b** (2,61 g; 12,5 mmol) e isocianoacetato de etila **25** (1,41 g; 12,5 mmol), em 98% de rendimento (6,05 g; 12,3 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (EtOAc).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,31.

**(E.6.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,28 [m, 5H]; 5,93 – 5,76 [m, 1H]; 5,10 [s, 2H]; 4,25 [sl, 1H]; 4,21[q, *J* = 7,0 Hz, 2H]; 4,07-3,98 [m, 5H]; 3,55-3,46 [m, 1H]; 3,30-3,26 [m, 3H]; 1,47 [s, 9H]; 1,27 [t, *J* = 7,0 Hz, 3H].

**(E.6.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170,1; 169,9; 169,4; 156,2; 136,3; 128,4; 128,0; 127,9; 79,4; 66,8; 61,5; 51,1; 49,1; 42,3; 41,1; 38,6; 28,4; 14,0.



reação Ugi para fornecer o peptídeo **31** (1,19 g; 1,6 mmol), em 68% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5%).

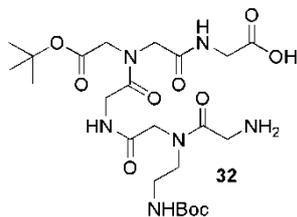
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,32.

**(E.8.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29 [m, 5H]; 5,97-5,79 [m, 1H]; 5,10 [s, 2H]; 4,20-3,93 [m, 14H]; 3,53-3,39 [m, 2H]; 3,27 [sl, 2H]; 1,46 [s, 9H]; 1,41 [s, 9H]; 1,27-1,23 [dt, *J* = 7,0 e 3,0 Hz, 3H].

**(E.8.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,9; 169,5; 169,2; 168,6; 168,4; 167,8; 156,2; 136,4; 128,4; 128,0; 127,9; 83,1; 79,5; 66,8; 61,4; 52,8; 51,6; 51,3; 50,7; 50,5; 48,9; 42,3; 41,0; 38,5; 28,3; 27,9; 14,0.

**(E.8.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z* 745,3374 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>12</sub>: 745,3379.

### Aminoácido (32)



O peptídeo **31** (3,70 g; 5,1 mmol) foi hidrolisado com LiOH (0,54 g; 12,8 mmol), seguindo o procedimento geral para hidrólise, fornecendo o ácido correspondente (3,50 g; 5,0 mmol), em 98% de rendimento, que foi, a seguir, submetido à hidrogenólise, de acordo com o procedimento geral para clivagem do grupo Cbz, fornecendo o aminoácido **32** (2,70 g; 4,8 mmol), em 96% de rendimento.

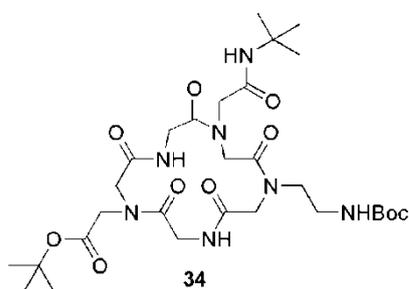
**(E.9.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,24-3,89 [m, 12H]; 3,51-3,44 [m, 2H]; 3,28-3,21 [m, 2H]; 1,54-1,40 [m, 18H].

**(E.9.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,3; 172,0; 170,9; 170,5; 170,0; 158,5; 158,4; 83,5; 80,3; 53,3; 51,6; 51,3; 42,2; 41,2; 39,3; 28,7; 28,3.

(E.9.3) ISE-EM (ácido)  $m/z$ : 693,5  $[M-H]^-$ ; calculado para  $C_{19}H_{32}N_5O_9$ : 693,3.

(E.9.4) ISE-EM (aminoácido)  $m/z$ : 583,3  $[M+Na]^+$ ; calculado para  $C_{23}H_{40}N_6NaO_{10}$ : 583,3.

### Ciclopeptóide (34)



Segundo o procedimento geral para macrociclização, o aminoácido **32** (1,00 g; 1,8 mmol) foi ciclizado por meio de uma reação Ugi com paraformaldeído **24** (0,05g; 1,8 mmol) e isocianeto de *t*-butila **33** (0,20 mL; 1,8 mmol), para fornecer o peptóide **34** (0,24 g; 0,36 mmol), em 20% de rendimento, após coluna cromatográfica ( $CHCl_3/MeOH$  8%).

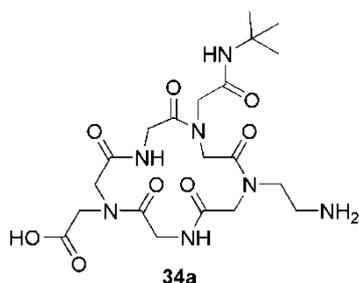
$R_f$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  6%) = 0,46.

(E.10.1) RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,95-3,16 [m, 18H]; 1,49-1,31 [m, 27H].

(E.10.2) RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171,4; 171,1; 170,5; 170,4; 169,8; 169,0; 167,9; 156,5; 83,3; 82,3; 79,4; 52,2; 52,1; 51,9; 51,1; 50,8; 50,2; 48,8; 41,9; 40,9; 38,4; 28,2; 27,9.

(E.10.3) EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 678,3437  $[M+Na]^+$ ; calculado para  $C_{29}H_{49}N_7NaO_{10}$ : 678,3433.

### Ciclopeptóide (34a)

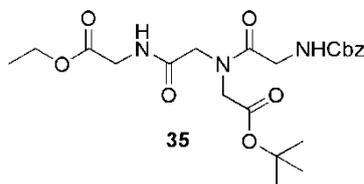


Tratou-se o ciclopeptóide **34** (0,04 g; 0,05 mmol) com solução 50% de TFA em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) por 2 h, para a remoção dos grupos protetores, fornecendo o ciclopeptóide **34a** (0,025 g; 0,05 mmol) em 100% de rendimento bruto.

**(E.11.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4,48-3,46 [m, 16H]; 3,19- 3,15 [m, 2H]; 1,36-1,33 [m, 9H].

**(E.11.2)** RMN (<sup>13</sup>C 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 174,5; 173,3; 172,9; 172,7; 171,9; 170,9; 170,1; 62,8; 55,1; 54,5; 52,4; 51,9; 51,2; 47,6; 46,5; 38,8; 28,8.

### Peptóide (35)



De acordo com o procedimento geral para reação Ugi com cloridrato do éster *t*-butílico da glicina **30** (1,53 g; 9,1 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,3 mL; 9,1 mmol), paraformaldeído **24** (0,27 g; 9,1 mmol), Cbz-glicina **23b** (0,96 g; 4,6 mmol) e isocianoacetato de etila **25** (0,52 g; 4,6 mmol), o peptóide **35** (1,79 g; 3,8 mmol) foi fornecido em 84% de rendimento, após coluna cromatográfica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1%).

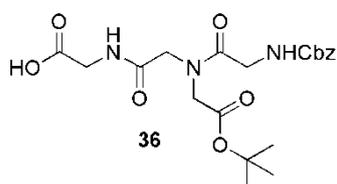
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%)= 0,49.

**(E.12.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,24 [m, 5H]; 5,10 [s, 2H]; 4,20-4,14 [m, 2H]; 4,12-4,05 [m, 4H]; 4,03-3,97 [m, 4H]; 1,47 [s, 9H], 1,26 [dt, *J*= 7,0 e 3,9 Hz, 3H].

**(E.12.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,9; 169,3; 168,4; 168,0; 156,2; 136,2; 128,4; 128,0; 127,9; 83,3; 66,9; 61,3; 52,1; 50,7; 42,4; 41,0; 27,9; 14,0.

**(E.12.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 488,1996  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_8$ : 488,2003.

### Ácido (36)



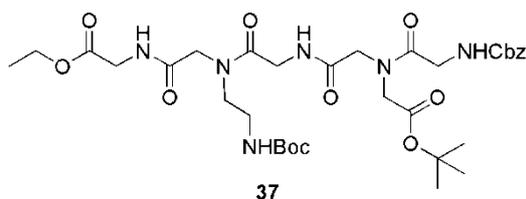
O ácido **36** (12,40 g; 28,3 mmol) foi obtido em 100% de rendimento, após a hidrólise do peptídeo **35** (13,20 g; 28,3 mmol) com LiOH (2,97 g; 70,9 mmol), seguindo o procedimento geral, e utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.13.1)** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 [s, 5H]; 5,08 [s, 2H]; 4,10-3,71 [m, 8H]; 1,49-1,43 [m, 9H].

**(E.13.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,9; 170,2; 168,9; 168,0; 156,7; 135,9; 128,1; 127,8; 127,4; 83,3; 66,6; 50,8; 50,5; 43,1; 42,1; 27,5.

**(E.13.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 460,1691  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_8$ : 460,1690.

### Peptídeo (37)



Obteve-se o peptídeo **37** nos termos do procedimento geral para reação Ugi, utilizando-se amina **27** (0,95 g; 5,9 mmol), paraformaldeído **24** (0,17 g; 5,9 mmol), Cbz-glicina **23b** (1,3 g; 3,0 mmol) e

isocianoacetato de etila **25** (0,34 g; 3,0 mmol), em 87% de rendimento (1,87 g; 2,6 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (EtOAc/MeOH 10%).

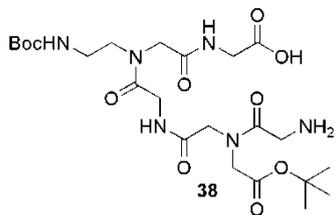
$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,31.

**(E.14.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,28 [m, 5H]; 5,95-5,81 [m, 1H]; 5,09 [d, *J* = 7,0 Hz, 2H]; 4,20-3,96 [m, 14H]; 3,51-3,46 [m, 2H]; 3,30-3,25 [m, 2H]; 1,46 [s, 9H]; 1,42 [s, 9H]; 1,26 [dt, *J* = 7,0 e 5,0 Hz, 3H].

**(E.14.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170,1; 170,0; 169,6; 169,4; 168,4; 167,7; 156,3; 156,2; 136,3; 128,4; 127,9; 83,4; 82,8; 66,8; 61,5; 50,9; 49,0; 42,4; 42,3; 41,3; 41,0; 40,7; 38,6; 28,3; 27,9; 14,0.

**(E.14.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 745,3386 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>12</sub>: 745,3379.

### Aminoácido (38)



Após a hidrólise do peptídeo **37** (0,67 g; 0,9 mmol), de acordo com o procedimento geral, o ácido formado (0,64 g; 0,9 mmol, 100% de rendimento) foi submetido ao procedimento geral para clivagem do grupo Cbz, para fornecer o aminoácido **38** (0,50 g; 0,9 mmol), em rendimento quantitativo, que foi utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

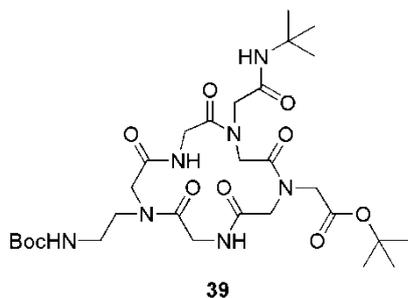
**(E.15.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ácido): δ 7,33-7,28 [m, 5H]; 5,08-5,02 [m, 2H]; 4,18-3,94 [m, 12H]; 3,41 [sl, 2H]; 3,24 [sl, 2H]; 1,45-1,38 [m, 18H].

**(E.15.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ácido): δ 172,3; 170,3; 170,2; 170,0; 169,4; 168,5; 156,9; 156,8; 136,6; 128,8; 128,4; 128,2; 83,0; 80,3; 68,2; 51,0; 50,7; 42,8; 42,6; 41,4; 41,2; 39,5; 38,9; 28,6; 28,2.

(E.15.3) ISE-EM (ácido)  $m/z$ : 693,5 [M-H]<sup>-</sup>; calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 693,3.

(E.15.4) ISE-EM (aminoácido)  $m/z$ : 583,1 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>10</sub>: 583,3.

### Ciclopeptóide (39)



Obteve-se o ciclopeptóide **39** seguindo o procedimento geral para macrociclicização, utilizando aminoácido **38** (0,36 g; 0,6 mmol), paraformaldeído **24** (0,02 g; 0,6 mmol), e isocianeto de *t*-butila **33** (0,05 g; 0,6 mmol), em 21% de rendimento (0,09 g; 0,1 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (EtOAc/MeOH 10%).

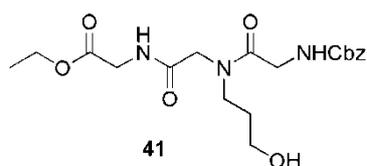
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 6%) = 0.46.

(E.16.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4,37-3,34 [m, 16H]; 3,27-3,23 [m, 2H]; 1,49-1,29 [m, 27H].

(E.16.2) RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz; CD<sub>3</sub>OD): espectro complexo, vide espectro **16.2**.

(E.16.3) EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 678.3433 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>10</sub>: 678.3433.

### Peptóide (41)



Seguindo o procedimento geral para reação Ugi com 3-amino-1-propanol **40** (3,00 g; 40,0 mmol), paraformaldeído **24** (1,20 g; 40,0

mmol), Cbz-glicina **23b** (4,18 g; 20,0 mmol) e isocianoacetato de etila **25** (2,26 g; 20,0 mmol), o peptóide **41** (4,20 g; 10,3 mmol) foi obtido em 51% de rendimento, após coluna cromatográfica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5%).

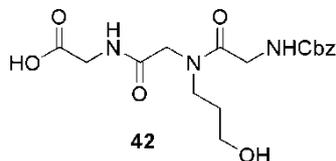
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%)= 0,21.

**(E.17.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,29 [m, 5H]; 5,94-5,89 [m, 1H]; 5,09 [s, 2H]; 4,19-4,14 [m, 3H]; 4,07-3,91 [m, 5H]; 3,71-3,68 [m, 1H]; 3,59-3,45 [m, 3H]; 1,86-1,69 [m, 2H]; 1,25 [t, *J* = 7,0 Hz, 3H].

**(E.17.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,9; 169,8; 169,3; 156,6; 136,2; 128,4; 128,1; 127,9; 66,9; 61,4; 59,1; 50,5; 46,1; 42,2; 41,1; 30,1; 14,0.

**(E.17.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 432,1741 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>: 432,1741.

### Ácido (42)

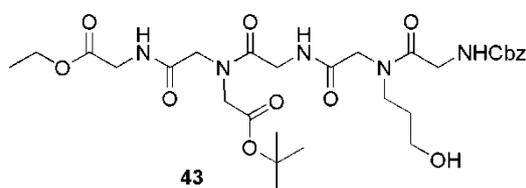


O ácido **42** (0,80 g; 2,1 mmol) foi obtido em 100% de rendimento após a hidrólise do peptóide **41** (0,87 g; 2,1 mmol) com LiOH (0,22 g; 5,3 mmol), seguindo o procedimento geral, e utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.18.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,37-7,26 [m, 5H]; 5,09 [s, 2H]; 4,16-4,06 [m, 3H]; 3,98-3,90 [m, 3H]; 3,62 [t, *J* = 5,9 Hz, 1H]; 3,57-3,47 [m, 3H]; 1,87-1,70 [m, 2H].

**(E.18.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 172,8; 171,9; 171,6; 159,1; 138,2; 129,4; 129,0; 128,8; 67,7; 59,6; 51,1; 46,4; 43,2; 41,7; 30,9.

**(E.18.3)** ISE-EM *m/z*: 404,4 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>: 404,2.

**Peptóide (43)**

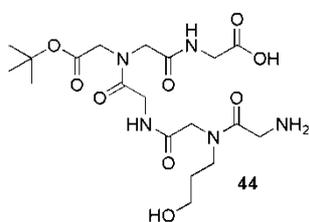
Ácido **42** (2,66 g; 6,9 mmol), juntamente com paraformaldeído **24** (0,41 g; 13,9 mmol), isocianoacetato de etila **25** (0,79 g; 6,9 mmol), cloridrato do éster *t*-butílico da glicina **30** (2,33 g; 13,9 mmol) e Et<sub>3</sub>N (1,94 mL; 13,9 mmol), foram utilizados, seguindo o procedimento geral para reação Ugi, para fornecer o peptóide **43** (2,75 g; 4,3 mmol), em 62% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5%).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,24.

(E.19.1) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29 [m, 5H]; 5,09 [s, 2H]; 4,19-3,92 [m, 14H]; 3,69-3,48 [m, 4H]; 1,84-1,68 [m, 2H]; 1,47 [s, 9H]; 1,25 [t, *J* = 7,0 Hz, 3H].

(E.19.2) RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170,1; 169,8; 169,5; 169,2; 168,7; 168,4; 156,6; 136,3; 128,4; 128,0; 127,9; 83,1; 66,8; 61,4; 59,3; 52,5; 51,4; 50,1; 45,9; 44,5; 42,3; 41,0; 30,2; 27,9; 14,0.

(E.19.3) EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 660,2856 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>11</sub>: 660,2851.

**Aminoácido (44)**

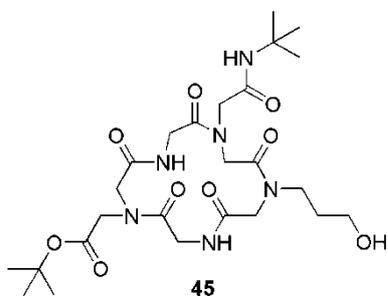
O peptóide **43** (2,70 g; 4,2 mmol) foi hidrolisado com LiOH (0,44 g; 10,6 mmol), seguindo o procedimento geral para hidrólise, fornecendo o ácido correspondente (2,56 g; 4,2 mmol), em 100% de

rendimento, que foi, após, submetido à hidrogenólise, de acordo com o procedimento geral para clivagem do grupo Cbz, obtendo-se o aminoácido **44** (2,00 g; 4,2 mmol) em rendimento quantitativo, que foi usado subsequenteemente, sem purificação prévia.

(E.20.1) ISE-EM (ácido)  $m/z$ : 608,4 [M-H]<sup>-</sup>; calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>: 608,3.

(E.20.2) ISE-EM (aminoácido)  $m/z$ : 474,3 [M-H]<sup>-</sup>; calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 474,2.

### Ciclopeptóide (**45**)



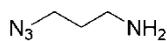
O aminoácido **44** (0,35 g; 0,7 mmol) foi ciclizado seguindo o procedimento geral para macrociclização, com paraformaldeído **24** (0,02 g; 0,7 mmol) e isocianeto de *t*-butila **33** (0,06 g; 0,7 mmol), fornecendo o ciclopeptóide **45** (0,10 g; 0,2 mmol), em 23% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20%).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 6%) = 0,19.

(E.21.1) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,25-3,83 [m, 11H]; 3,69-3,39 [m, 7H]; 1,89-1,77 [m, 2H]; 1,50-1,25 [m, 18H].

(E.21.2) RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,3; 170,5; 169,6; 169,5; 168,5; 168,0; 165,6; 83,6; 77,2; 58,3; 51,7; 51,3; 50,7; 49,7; 46,8; 44,9; 43,2; 40,3; 31,0; 28,3; 27,9.

(E.21.3) EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 593,2906 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>9</sub>: 593,2905.

**3-Azidopropan-1-amina (47)**

47

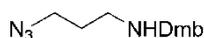
Uma solução de cloridrato de 3-cloropropil-1-amina **46** (10,0 g; 76,9 mmol) e azida de sódio (15,0 g; 230,7 mmol) em H<sub>2</sub>O (77 mL) foi aquecida a 80°C por 15 h. Metade da água foi removida sob vácuo e a solução resultante resfriada em um banho de gelo e adicionados éter dietílico (50 mL) e KOH (4,00 g), com o cuidado de deixar a temperatura abaixo de 10°C. Após a separação das fases, a aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 70 mL) e as orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para a obtenção da amina **47** (7,01 g; 70,0 mmol), em 88% de rendimento.

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10%) = 0,37.

(E.22.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,38 [t, *J* = 6,8 Hz, 2H]; 2,82 [t, *J* = 6,8 Hz, 2H]; 2,25 [s, 2H]; 1,74 [quint, *J* = 6,8 Hz, 2H].

(E.22.2) RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 49,1; 39,1; 31,9.

(E.22.3 e E.22.4) IV (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2937, 2872, 2090, 1258.

**N-(2,4-Dimetoxibenzil)-3-azidopropil-1-amina (48)**

48

Uma solução da amina **47** (2,00 g; 20,0 mmol) e 2,4-dimetoxibenzaldeído (2,76 g; 16,6 mmol) em metanol (60 mL) foi agitada por 2h à TA. A seguir adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (1,14 g; 30,0 mmol) à mistura reacional em pequenas porções, a 4 °C. A solução foi agitada por 2 h à TA e diluída em éter dietílico (50 mL). Adicionou-se solução 2 M de NaOH (20 mL) cuidadosamente. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL) para fornecer a azida **48** (3,85 g; 18,4 mmol), em 92% de rendimento.

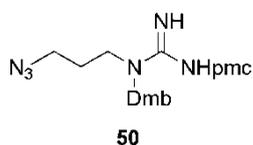
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10%) = 0,83.

**(E.23.1)** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,12 [d,  $J = 8,0$  Hz, 1H]; 6,46 [d,  $J = 2,2$  Hz, 1H]; 6,43 [dd,  $J = 8,0$  e  $2,2$  Hz, 1H]; 3,81 [s, 3H]; 3,80 [s, 3H]; 3,71 [s, 2H]; 3,36 [t,  $J = 6,8$  Hz, 2H]; 2,66 [t,  $J = 6,8$  Hz, 2H]; 1,77 [quint,  $J = 6,8$  Hz, 2H]; 1,57 [sl, 1H].

**(E.23.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9; 158,4; 130,3; 120,5; 103,5; 98,4; 55,3; 55,2; 49,6; 48,8; 46,0; 29,3.

**(E.23.3 e 23.4)** IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2091, 1611, 1504, 1250, 1033.

### Azida (**50**)



Agitou-se uma solução da azida **48** (0,53 g, 2,1 mmol) e *N*-pmc-1-*H*-pirazol-1-carboxamidina **49**<sup>65</sup> (0,80 g; 2,1 mmol) em DMF (2,5 mL) a  $130^\circ\text{C}$  por 24 h em um tubo selado. Após resfriar à TA, a solução foi diluída em EtOAc (20 mL), lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada. Após purificação por coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 50%), a azida **50** (1,00 g; 1,8 mmol) foi obtida em 85% de rendimento.

$R_f$  (hexano/EtOAc 50%) = 0,77.

p.f. (EtOAc) =  $127-130^\circ\text{C}$ .

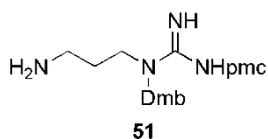
**(E.24.1)** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,01 [d,  $J = 8,2$  Hz, 1H]; 6,45-6,40 [m, 4H]; 4,33 [s, 2H]; 3,79 [s, 3H]; 3,78 [s, 3H]; 3,40 [t,  $J = 7,0$  Hz, 2H]; 3,23 [t,  $J = 6,6$  Hz, 2H]; 2,62 [t,  $J = 6,6$  Hz, 2H]; 2,57 [s, 3H]; 2,56 [s, 3H]; 2,10 [s, 3H]; 1,81-1,74 [m, 4H]; 1,30 [s, 6H].

**(E.24.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,9; 157,7; 155,5; 153,2; 135,3; 134,6; 133,9; 130,0; 123,7; 117,7; 115,9; 104,4; 98,7; 73,5; 55,4; 55,3; 49,0; 46,2; 45,3; 32,8; 26,9; 26,7; 21,3; 18,5; 17,4; 12,0.

**(E.24.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 559,2685  $[M+H]^+$ ; calculado para  $C_{27}H_{39}N_6O_5S$ : 559,2697.

**(E.24.4 e 24.5)** IV (ATR,  $cm^{-1}$ ): 3424, 3331, 2973, 2933, 2095, 1614, 1537, 1504, 1259, 1107.

### Amina (51)



Preparou-se uma suspensão do catalisador de Lindlar ativo (0,23 g) em uma solução da azida **50** (0,65 g; 1,2 mmol) em etanol absoluto (150 mL) que foi agitada por 6 h sob atmosfera de  $H_2$  à TA. Após filtração sob Celite<sup>®</sup>, a solução foi concentrada para fornecer a amina **50** (0,61 g; 1,2 mmol), em rendimento quantitativo, e foi utilizada nas reações Ugi, sem prévia purificação.

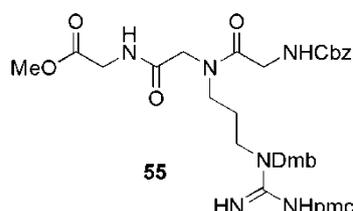
$R_f$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  10%) = 0,43.

**(E.25.1)** RMN  $^1H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,98 [d,  $J = 8,2$  Hz, 1H]; 6,38 [d,  $J = 2,0$  Hz, 1H]; 6,27 [sl, 1H]; 4,46 [s, 2H]; 3,75 [s, 3H]; 3,73 [s, 3H]; 3,37 [sl, 2H]; 2,98 [sl, 1H]; 2,73 [t,  $J = 5,9$  Hz, 2H]; 2,59 [t,  $J = 6,6$  Hz, 2H]; 2,53 [s, 3H]; 2,52 [s, 3H]; 2,07 [s, 3H]; 1,78 [t,  $J = 6,6$  Hz, 2H]; 1,66 [sl, 2H]; 1,29 [s, 6H].

**(E.25.2)** RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  160,0; 158,0; 157,0; 152,9; 135,3; 134,6; 134,2; 129,8; 123,5; 117,5; 104,0; 98,0; 73,3; 55,2; 55,1; 44,3; 43,2; 37,0; 32,7; 29,3; 26,6; 21,3; 18,4; 17,3; 12,0.

**(E.25.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 533,2782  $[M+H]^+$ ; calculado for  $C_{27}H_{41}N_4O_5S$ : 533,2792.

**(E.25.4 e 25.5)** IV (ATR,  $cm^{-1}$ ): 2972, 2931, 2853, 1617, 1540, 1507, 1297, 1261, 1209, 1108.

**Peptóide (55)**

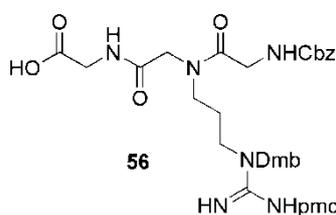
O peptóide **55** foi preparado seguindo o procedimento geral para reação Ugi, utilizando-se amina **51** (0,62 g; 1,2 mmol), paraformaldeído **24** (0,03 g; 1,2 mmol), Cbz-glicina (0,12 g; 0,7 mmol) e isocianoacetato de metila (0,07 g; 0,7 mmol), após 5 dias de agitação, em 68% de rendimento (0,43 g; 0,5 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1%).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,36.

**(E.26.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,27 [m; 5H]; 7,04-6,90 [m, 1H]; 6,60-6,32 [m, 2H]; 5,09 [s, 1H]; 5,08 [s, 1H]; 4,36 [sl, 2H]; 4,10-3,92 [m, 6H]; 3,80-3,76 [m, 6H]; 3,71 [d, *J* = 3,5 Hz, 3H]; 3,43-3,23 [m, 4H]; 2,60 [t, *J* = 6,4 Hz, 2H]; 2,54-2,53 [m, 6H]; 2,09 [s, 3H]; 1,94-1,77 [m, 4H]; 1,30 [s, 3H]; 1,29 [s, 3H].

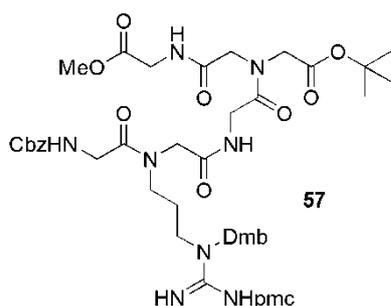
**(E.26.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,9; 169,7; 169,5; 157,7; 156,3; 155,5; 153,4; 136,3; 135,3; 134,6; 130,0; 129,8; 128,4; 128,0; 127,9; 123,9; 117,9; 104,5; 98,7; 73,6; 66,8; 55,4; 55,3; 52,2; 45,5; 42,4; 41,1; 41,0; 32,7; 26,7; 25,9; 21,3; 18,4; 17,4; 12,0.

**(E.26.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 875,3599 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>42</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>11</sub>SNa: 875,3620.

**Ácido (56)**

O ácido **56** (2,20 g; 2,6 mmol) foi obtido em 100% de rendimento, após a hidrólise do peptóide **55** (2,24 g; 2,6 mmol) com LiOH (0,28 g; 6,6 mmol), seguindo o procedimento geral, e utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.27.1)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 837,3508 [M-H]<sup>-</sup>; calculado para C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>S: 837,3499.

**Peptóide (57)**

O ácido **56** (0,37 g; 0,4 mmol), juntamente com paraformaldeído **24** (0,02 g; 0,8 mmol), isocianoacetato de etila **25** (0,04 g; 0,4 mmol), cloridrato do éster *t*-butílico da glicina **30** (0,13 g; 0,8 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,11 mL; 0,8 mmol), foram utilizados seguindo o procedimento geral para reação Ugi para fornecer o peptóide **57** (0,36 g; 0,3 mmol), em 85% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 3%).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,34.

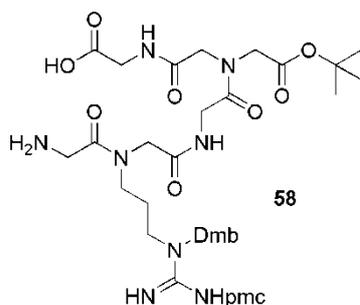
**(E.28.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,27 [m, 5H]; 6,98-6,86 [m, 1H]; 6,66-6,38 [m, 2H]; 5,08 [s, 1H]; 5,07 [s, 1H]; 4,39 [sl, 2H]; 4,21-3,86 [m, 12H]; 3,79-3,75 [m, 6H]; 3,68-3,65 [m, 3H]; 3,41-3,20 [m, 4H]; 2,58 [sl, 2H]; 2,52 [s,

3H]; 2,49 [s, 3H]; 2,11 [sl, 2H]; 2,07 [s, 3H]; 1,78 [t,  $J= 6,6$  Hz, 2H]; 1,48-1,45 [m, 9H]; 1,29 [s, 6H].

**(E.28.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,0; 169,4; 169,1 168,7; 168,3; 167,7; 157,7; 156,0; 155,3; 153,1; 136,3; 135,2; 134,5; 133,7; 130,1; 129,8; 128,3; 127,9; 127,8; 123,7; 117,7; 104,4; 98,5; 83,6; 73,5; 66,8; 55,4; 55,3; 53,4; 52,3; 51,5; 51,3; 45,6; 42,7; 42,5; 41,0; 40,8; 32,8; 28,1; 26,8; 21,4; 18,5; 17,5; 12,2.

**(E.28.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ . 1103,4748  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{SNa}$ : 1103,4730.

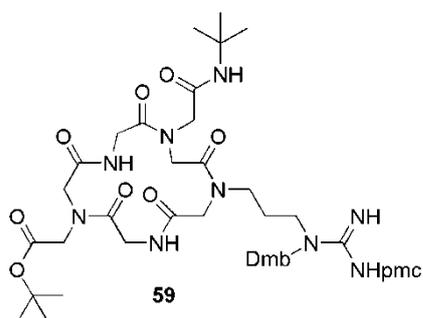
### Aminoácido (58)



Hidrolizou-se o peptídeo **57** (0,25 g; 0,2 mmol) com LiOH (0,02 g; 0,6 mmol), seguindo o procedimento geral para hidrólise, fornecendo o ácido correspondente (0,24 g; 0,2 mmol), em 100% de rendimento, que foi, após, submetido à clivagem do grupo Cbz, nos moldes do procedimento geral, obtendo-se o aminoácido **58** (0,21 g; 0,2 mmol) em rendimento quantitativo, que foi usado subsequente, sem prévia purificação.

**(E.29.1)** EMAR (ISE-FT-ICR) (ácido)  $m/z$ . 1067,4725  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{52}\text{H}_{71}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{S}$ : 1067,4754.

**(E.29.2)** ISE-EM (aminoácido)  $m/z$ . 933,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{65}\text{N}_8\text{O}_{13}\text{S}$ : 933,4.

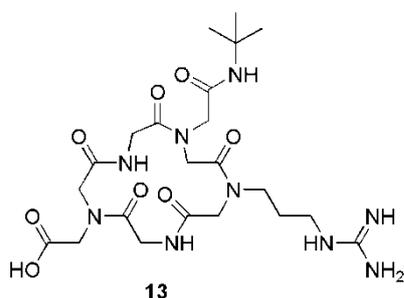
**Ciclopeptóide (59)**

O aminoácido **58** (1,26 g; 1,4 mmol) foi submetido à macrociclicização, de acordo com o procedimento geral, para fornecer o peptóide **59** (0,65 g; 0,6 mmol), em 47% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10%)

**(E.30.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,73 [sl, 1H]; 7,48 [sl, 1H]; 7,12 [sl, 1H]; 6,99 [dd, *J* = 8,2 e 2,4 Hz; 1H]; 6,56 [sl, 2H]; 6,49-6,40 [m, 2H]; 4,29 [sl, 2H]; 4,05-3,68 [m, 18H]; 3,39-3,18 [m, 4H]; 2,62 [t, *J* = 6,6 Hz, 2H]; 2,55 [s, 3H]; 2,54 [s, 3H]; 2,10 [s, 3H]; 1,88-1,78 [m, 6H]; 1,48 [s, 9H]; 1,41 [s, 9H]; 1,30 [s, 6H].

**(E.30.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,9; 170,2; 169,3; 169,2; 167,9; 167,6; 165,9; 161,1; 157,6; 155,4; 153,3; 135,1; 134,5; 133,5; 130,2; 123,9; 117,8; 115,6; 104,5; 99,0; 83,4; 77,2; 73,7; 66,8; 55,5; 55,3; 53,3; 51,8; 50,9; 50,2; 49,4; 48,0; 47,3; 45,5; 44,0; 42,2; 40,3; 32,8; 28,4; 28,1; 27,6; 21,5; 18,7; 17,6; 12,2.

**(E.30.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 1028,5100 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>49</sub>H<sub>74</sub>N<sub>9</sub>O<sub>13</sub>S: 1028,5121.

**Ciclopeptóide (13)****13**

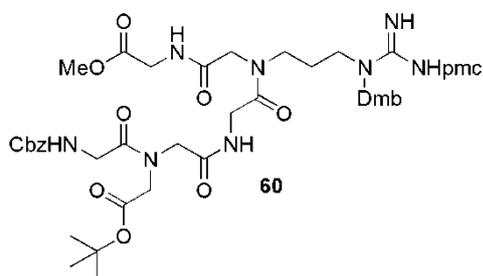
Tratou-se o ciclopeptóide **59** (0,65 g; 0,6 mmol) com solução 50% de TFA em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) por 2 h, para a remoção dos grupos protetores, fornecendo o ciclopeptóide **13** (0,25 g; 0,4 mmol), em 70% de rendimento, após purificação por CLAE preparativa (t. r. = 13,2 min., solvente A: H<sub>2</sub>O + 0,1% TFA, solvente B: CH<sub>3</sub>CN + 0,1% TFA, gradiente 2% a 50% B em 30 min, fluxo: 25 mL/min).

p.f. (H<sub>2</sub>O) = 162-164°C.

**(E.31.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4,47-3,46 [m, 15H]; 3,27-3,18 [m, 2H]; 1,98-1,78 [m, 1H]; 1,40 [d, *J* = 4,8 Hz, 2H]; 1,37-1,28 [m, 9H].

**(E.31.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 174,2; 172,7; 172,4; 172,2; 171,5; 171,0; 169,9; 158,5; 55,2; 54,4; 52,7; 52,3; 51,8; 51,2; 46,5; 42,0; 41,0; 40,4; 28,9.

**(E.31.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*. 556,2845 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>: 556,2843.

**Peptóide (60)**

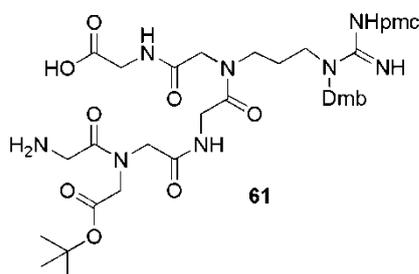
O peptóide **60** foi obtido, seguindo o procedimento geral para reação Ugi com a amina **51** (0,94 g; 1,8 mmol), o paraformaldeído (0,05 g; 1,8 mmol), o ácido **36** (0,70 g; 1,6 mmol) e o isocianoacetato de metila (0,16 g; 1,6 mmol), em 53% de rendimento (0,92 g; 0,9 mmol), após purificação por cromatografia em coluna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%) = 0,34.

**(E.32.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,29 [m, 5H]; 6,95 [ddd, *J* = 18,6; 8,3 e 5,7 Hz, 1H]; 6,61 [sl, 1H]; 6,44-6,30 [m, 2H]; 5,09 [s, 1H]; 5,07 [s, 1H]; 4,41-4,34 [m, 2H]; 4,16-3,93 [m, 12H]; 3,78-3,68 [m, 9H]; 3,42-3,21 [m, 4H]; 2,63-2,57 [m, 2H]; 2,53 [s, 6H]; 2,08 [s, 3H]; 1,90 [sl, 2H]; 1,80 [t, *J* = 6,4 Hz, 2H]; 1,47-1,45 [m, 9H]; 1,30 [s, 6H],

**(E.32.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,1; 169,8; 169,3; 168,7; 168,3; 167,7; 157,8; 156,3; 155,5; 153,2; 136,2; 135,2; 134,5; 133,5; 129,8; 129,6; 128,3; 127,8; 127,7; 123,7; 117,7; 104,3; 98,4; 83,2; 82,4; 73,4; 66,6; 55,2; 55,1; 52,1; 50,8; 50,3; 45,2; 42,3; 40,8; 32,6; 27,8; 26,6; 21,2; 18,3; 17,3; 11,9.

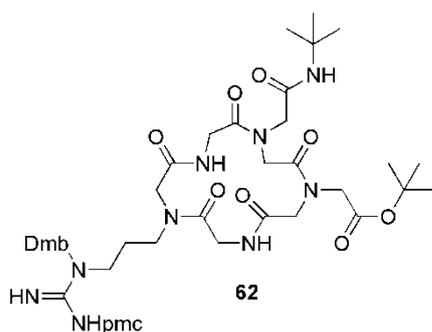
**(E.32.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 1103,4737 [M+Na]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>52</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>15</sub>SNa: 1103,4730.

**Aminoácido (61)**

O peptídeo **60** (1,12g; 1,0 mmol) foi hidrolisado, nos termos do procedimento geral, para gerar o ácido correspondente (1,10 g; 1,0 mmol) em rendimento quantitativo que, após, foi submetido à clivagem do grupo Cbz, conforme o procedimento geral, para fornecer o aminoácido **61** (0,96 g; 1,0 mmol), em 100% de rendimento, que foi utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

**(E.33.1)** EMAR (ISE-FT-ICR) (ácido)  $m/z$ : 1067,4726  $[M+H]^+$ ; calculado para  $C_{51}H_{71}N_8O_{15}S$ : 1067,4754.

**(E.33.2)** ISE-EM (aminoácido)  $m/z$ : 933,6  $[M-H]^-$ ; calculado para  $C_{43}H_{65}N_8O_{13}S$ : 933,4.

**Ciclopeptídeo (62)**

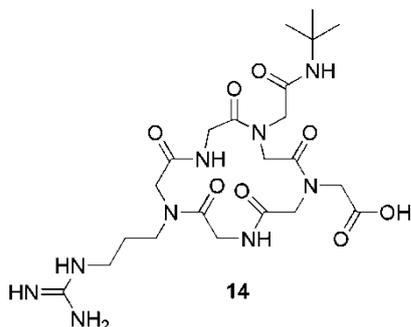
O aminoácido **61** (0,37 g; 0,4 mmol) foi ciclizado, seguindo o procedimento geral para macrociclicização, com paraformaldeído **24** (0,01 g; 0,4 mmol) e isocianeto de *t*-butila **33** (0,03 g; 0,4 mmol), fornecendo o ciclopeptídeo **62** (0,21 g; 0,2 mmol), em 30% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica ( $CH_2Cl_2/MeOH$  10%).

**(E.34.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,52 [sl, 1H]; 7,49 [sl, 1H]; 7,02-6,97 [m, 2H]; 6,52 [sl, 2H]; 6,45-6,39 [m, 2H]; 4,36 [sl, 2H]; 4,24-3,59 [m, 18H]; 3,32-3,14 [m, 4H]; 2,62 [t,  $J = 6,6$  Hz, 2H]; 2,57 [s, 3H]; 2,56 [s, 3H]; 2,09 [s, 3H]; 1,82-1,74 [m, 6H]; 1,48 [s, 9H]; 1,37 [s, 9H]; 1,29 [s, 6H].

**(E.34.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,2; 170,7; 169,8; 169,2; 167,4; 165,4; 160,7; 157,6; 155,3; 153,2; 135,3; 134,6; 133,8; 129,7; 123,7; 117,7; 116,0; 104,4; 98,6; 83,8; 77,2; 73,5; 55,5; 55,4; 53,2; 52,5; 51,9; 50,3; 49,7; 46,6; 45,3; 42,4; 40,2; 32,9; 29,8; 28,4; 28,1; 26,8; 27,6; 26,2; 21,5; 18,6; 17,6; 12,2.

**(E.34.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 1050,4923  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{49}\text{H}_{73}\text{N}_9\text{O}_{13}\text{SNa}$ : 1050,4941.

### Ciclopeptóide (14)



Tratou-se o ciclopeptóide **62** (0,21 g; 0,2 mmol) com solução 50% de TFA em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) por 2 h, para a remoção dos grupos protetores, fornecendo o ciclopeptóide **13** (0,08 g; 0,1 mmol), em 71% de rendimento, após purificação por CLAE preparativa (t. r. = 12,6 min., solvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% TFA, solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0,1% TFA, gradiente 2% a 50% B em 30 min, fluxo: 25 mL/min).

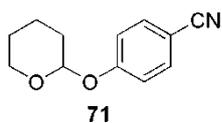
p.f. (metanol) = 152-154  $^\circ\text{C}$ .

**(E.35.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,50-3,37 [m, 15H]; 3,27-3,07 [m, 2H]; 2,04-1,70 [m, 1H]; 1,39 [d,  $J = 1,5$  Hz, 2H]; 1,36-1,30 [m, 9H].

**(E.35.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  172,6; 172,1; 171,7; 171,3; 170,7; 170,2; 169,6; 158,4; 54,1; 53,2; 52,8; 52,2; 51,9; 46,0; 45,6; 39,9; 28,8.

**(E.35.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 578,2669  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{NaO}_8$ : 578,2663.

#### 4-(Tetraidro-2H-piran-2-iloxi)benzonitrila (**71**)

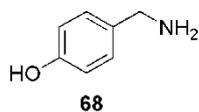


Uma solução de 4-cianofenol **70** (0,37 g; 3,1 mmol) e ácido canforssulfônico (CSA) (3 mg), em 3,4-diidroxii-2-pirano, foi agitada por 20h, diluída em EtOAc (40 mL) e lavada com solução 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer a nitrila **71** (0,45 g; 2,2 mmol), em 72% de rendimento, após recristalização em hexano.

**(E.36.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 [d,  $J = 8,9$  Hz, 2H]; 7,11 [d,  $J = 8,9$  Hz, 2H]; 5,49 [t,  $J = 2,8$  Hz, 1H]; 3,82 [td,  $J = 11,4$  e 3,0 Hz, 1H], 3,66-3,59 [m, 1H], 2,05-1,85 [m, 3H], 1,78-1,53 [m, 3H].

**(E.36.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,3; 133,7; 119,1; 116,8; 104,4; 96,1; 61,9; 29,9; 24,9; 18,2.

#### 4-Hidroxibenzilamina (**68**)



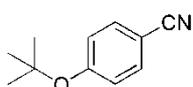
Uma solução de álcool 4-hidroxibenzílico **73** (1,00 g; 8,0 mmol),  $\text{NaN}_3$  (0,63 g; 9,6 mmol) e  $\text{PPh}_3$  (4,44 g; 16,9 g) em DMF/ $\text{CCl}_4$  (4:1, 40 mL) foi aquecida a  $90^\circ\text{C}$  e agitada por 3h 30 min. Após resfriar,  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada e a solução foi agitada por mais 10min, diluída em éter dietílico (40 mL) e lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). A fase orgânica foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  para precipitar o óxido de trifetilfosfina e filtrada. A solução foi seca, filtrada e concentrada para fornecer

a amina **68** (0,63 g; 5,1 mmol), em 64% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 20%).

**(E.37.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16 [dt,  $J$  = 9,2 e 2,9 Hz, 2H]; 6,82 [dt,  $J$  = 9,2 e 2,9 Hz, 2H]; 4,23 [s, 2H], 2,38 [sl, 1H].

**(E.37.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,3; 129,8; 126,5; 115,5; 54,4.

#### 4-*t*-Butoxibenzonitrila (**75**)



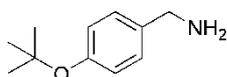
**75** A uma solução de 4-cianofenol **70** (2,47 g; 20,8 mmol) em éter dietílico (20 mL) e cicloexano (40 mL), foram adicionados tricloroacetimidato de *t*-butila (TBTA)<sup>77</sup> (18,2 g; 83,2 mmol) e uma quantidade catalítica de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,4 mL). A solução foi agitada por 22h, acrescentou-se  $\text{NaHCO}_3$  sólido (3 g) e agitou-se por mais 10 minutos. A mistura reacional foi filtrada e lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O filtrado foi concentrado, diluído em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e filtrado novamente. Finalmente o filtrado foi novamente concentrado para fornecer a nitrila **75** (1,77 g; 10,1 mmol), em 48% de rendimento, após coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 3:1).

$R_f$  (Hex/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1) = 0,78.

**(E.38.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 [dt,  $J$  = 8,8 e 2,6 Hz, 2H]; 7,02 [dt,  $J$  = 8,8 e 2,6 Hz, 2H]; 1,41 [s, 9H].

**(E.38.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7; 133,2; 122,8; 119,0; 105,5; 80,1; 28,8.

<sup>77</sup> Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2483.

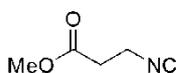
**4-*t*-Butoxibenzilamina (76)**

76

Uma solução da nitrila **75** (1,88 g; 10,7 mmol) em éter dietílico seco (6 mL) foi lentamente adicionada a uma suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (0,61 g; 16,1 mmol) em éter dietílico seco (12 mL), a 0 °C sob atmosfera inerte. A suspensão foi refluxada por 3h (40 °C). Após atingir a TA, foram adicionados  $\text{H}_2\text{O}$  (0,6 mL), solução 15% de NaOH (0,6mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1,8 mL) novamente. O precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico (2 x 5 mL). O filtrado, então, foi concentrado e o resíduo, diluído em  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL). O pH foi ajustado a 3, com solução 1M de  $\text{KHSO}_4$  e a fase aquosa foi lavada com  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 mL), basificada com solução 2 M de NaOH para pH 9-10 e extraída com éter dietílico (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer a amina **76** pura (0,96 g; 5,4 mmol), em 50% de rendimento.

**(E.39.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 [dt,  $J = 8,4$  e 2,2 Hz, 2H]; 6,93 [d,  $J = 8,4$  e 2,2 Hz, 2H]; 3,81 [s, 2H]; 1,59 [sl, 2H]; 1,33 [s, 9H].

**(E.39.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153,8; 138,1; 127,4; 124,1; 78,2; 46,0; 28,8.

**3-Isocianopropanoato de metila (67)**

67

Uma solução de cloridrato do éster metílico da  $\beta$ -alanina **77** (3,00 g; 21,5 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,0 mL; 21,5 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (3 mg) em formato de etila (60 mL) foi refluxada por 3 dias. A solução foi resfriada a 0 °C, filtrada e concentrada para gerar a formamida **78**, que foi, em seguida, diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) e adicionada  $\text{Et}_3\text{N}$  (16,3 mL; 116,8 mmol). A solução foi resfriada a -78°C e uma solução de  $\text{POCl}_3$  (2,96 mL; 32,3 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) foi lentamente adicionada, por meio de um funil de adição, sob atmosfera inerte. Deixou-se atingir a TA e a solução foi agitada até o dia

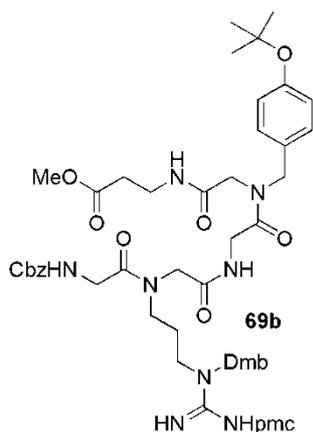
seguinte. Após, foi despejada em um béquer com água e gelo e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (100 mL), seca, filtrada e concentrada para fornecer o isocianopropanoato **67** (1,71 g; 15,1 mmol) em 70% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,75.

(E.40.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,72 [s, 3H]; 3,67 [tt,  $J$  = 6,9 e 1,8 Hz, 2H]; 2,72 [tt,  $J$  = 6,9 e 1,8 Hz, 2H].

(E.40.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,6; 157,0; 52,2; 37,1; 33,9.

### Peptóide (69b)



Obteve-se o peptóide **69b**, seguindo o procedimento geral para reação Ugi, utilizando-se a amina **76** (0,39 g; 2,2 mmol), o paraformaldeído **24** (0,07 g; 2,2 mmol), o ácido **56** (0,92 g; 1,1 mmol) e o isocianopropionato de metila **67** (0,12 g; 1,1 mmol), em 81% de rendimento (1,02 g; 0,9 mmol), após purificação por coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4%).

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  3%) = 0,50.

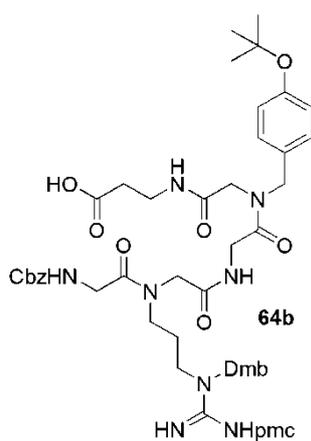
(E.41.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,27 [m, 5H]; 7,11-7,04 [m, 2H]; 6,98-6,88 [m, 3H]; 6,68-6,22 [m, 2H]; 5,07 [s, 2H]; 4,56-4,52 [m, 2H]; 4,38 [s,

2H]; 4,21-3,82 [m, 8H]; 3,78-3,74 [m, 6H]; 3,63-3,61 [m, 3H]; 3,47-3,24 [m, 6H]; 2,59 [sl, 2H]; 2,53 [s, 3H]; 2,50 [s, 3H]; 2,48-2,42 [m, 2H]; 2,11 [sl, 2H]; 2,07 [s, 3H]; 1,85-1,76 [m, 4H]; 1,33-1,31 [m, 9H]; 1,29 [s, 6H].

**(E.41.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,3; 169,3; 169,1; 168,7; 168,1; 157,7; 156,2; 155,1; 153,2; 136,2; 135,2; 134,5; 133,6; 129,7; 129,4; 128,9; 128,3; 127,9; 127,8; 127,5; 124,5; 124,1; 123,7; 117,7; 104,3; 98,5; 79,7; 73,5; 66,8; 55,4; 55,3; 51,7; 51,2; 49,5; 46,0; 45,5; 42,7; 42,5; 41,6; 41,4; 35,0; 33,7; 32,8; 28,8; 26,8; 21,4; 18,6; 17,5; 12,2.

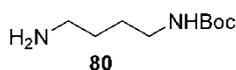
**(E.41.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 1165,5269  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{58}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{SNa}$ : 1165,5250.

### Ácido (64b)



O ácido **64b** (0,97 g; 0,9 mmol) foi obtido em 100% de rendimento, após a hidrólise do peptóide **69b** (0,98 g; 0,9 mmol) com LiOH (0,09 g; 2,1 mmol), seguindo o procedimento geral, e utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

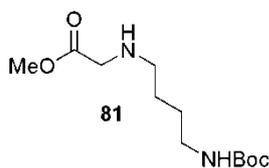
**(E.42.1)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 1151,5088  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{57}\text{H}_{76}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{SNa}$ : 1151,5094.

**4-Aminobutilcarbamato de *t*-butila (80)**

A uma solução de 1,4-diaminobutano (5,00 g; 56,7 mmol) em etanol absoluto (100 mL) foi adicionado carbonato de *t*-butiloxifenila (11,0 g; 56,7 mmol). A solução foi refluxada por 18 h e concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído em água, acidificado a pH 3 com solução 2 M de HCl e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). A seguir, a fase aquosa foi basificada com solução 2 M de NaOH e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 120 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer a amina **80** (5,41 g; 28,7 mmol), em 51% de rendimento.

**(E.43.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,02 [sl, 1H]; 3,12 [q, *J* = 6,2 Hz, 2H]; 2,71 [t, *J* = 6,7 Hz, 2H]; 1,66 [s, 2H]; 1,56-1,46 [m, 4H]; 1,44 [s, 9H].

**(E.43.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,5; CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 78,7; 41,5; 40,2; 30,5; 28,2; 27,2.

**4-((Metoxicarbonil)metilamino)butilcarbamato de *t*-butila (81)**

Uma solução da amina **80** (3,55 g; 19,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (5,26 mL; 37,8 mmol) e bromoacetato de metila **79** (2,15 mL; 22,7 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) foi agitada por 15 h. Após, uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) foi adicionada à mistura reacional. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer o composto **81** (2,74 g; 10,5 mmol), em 55% de rendimento.

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4%) = 0,75.

**(E.44.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,71 [sl, 1H]; 3,71 [s, 3H]; 3,39 [s, 2H]; 3,10 [dl, *J* = 5,2 Hz, 2H]; 2,60 [t, *J* = 6,6 Hz, 2H]; 1,86 [sl, 1H]; 1,51 [t, *J* = 3,2 Hz, 4H]; 1,41 [s, 9H].



foi agitada por 2 dias e diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) foi adicionada à mistura reacional. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer a amina **87** (0,27 g; 0,4 mmol), em 81% de rendimento.

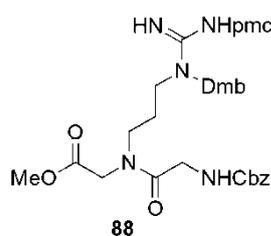
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2%) = 0,56.

**(E.46.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00 [d; *J* = 8,1 Hz; 1H]; 6,46 [sl, 2H]; 6,44 [d, *J* = 2,2 Hz, 1H]; 6,40 [dd, *J* = 8,1 e 2,2 Hz, 1H]; 4,34 [sl, 2H]; 3,79 [s, 3H]; 3,78 [s, 3H]; 3,40 [t, *J* = 6,6 Hz, 2H]; 3,23 [t, *J* = 6,6 Hz, 2H]; 2,62 [t, *J* = 7,0 Hz, 2H]; 2,57 [s, 3H]; 2,56 [s, 3H]; 2,10 [s, 3H]; 1,82-1,72 [m, 2H]; 1,30 [s, 6H].

**(E.46.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 160,7; 157,5; 155,3; 153,1; 135,1; 134,5; 133,8; 129,8; 123,6; 117,6; 115,8; 104,3; 98,6; 73,4; 55,4; 55,3; 53,4; 49,0; 46,2; 45,3; 32,8; 27,0; 26,7; 21,4; 18,5; 17,5; 12,1.

**(E.46.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 605,3001 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 605,3003.

### Éster (**88**)



A Cbz-glicina **23b** (0,05 g; 0,3 mmol) foi adicionada a uma solução da amina **87** (0,10 g; 0,2 mmol), em DMF (1 mL). Em seguida, EDC (0,05 g; 0,3 mmol) foi adicionado e a solução agitada por 4 h. Adicionou-se EtOAc (10 mL) e a solução foi lavada com solução 10% de KHSO<sub>4</sub> (5 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), H<sub>2</sub>O (5 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer o composto **88** puro (0,13 g; 0,2 mmol), em 100% de rendimento.

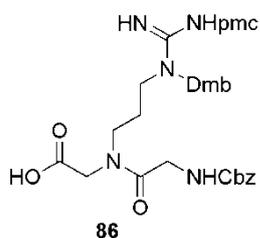
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4%) = 0,85.

**(E.47.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,27 [m, 5H]; 6,99 [dd;  $J = 14,1$  e 8,4 Hz; 1H]; 6,56 [sl, 1H]; 6,45-6,35 [m, 2H]; 5,68-5,63 [m, 1H]; 5,10 [s, 2H]; 4,34 [s, 2H]; 3,90-3,69 [m, 13H]; 3,41-3,31 [m, 3H]; 3,15 [t,  $J = 7,1$ Hz, 1H]; 2,61 [t,  $J = 6,7$  Hz, 2H]; 2,56 [s, 3H]; 2,55 [s, 3H]; 2,09 [s, 3H]; 1,81-1,68 [m, 4H]; 1,30 [s, 6H].

**(E.47.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,3; 168,1; 157,5; 155,9; 155,3; 153,2; 136,2; 135,1; 134,5; 133,6; 129,9; 129,8; 128,3; 127,9; 127,8; 123,8; 117,7; 104,4; 98,8; 73,6; 66,8; 55,4; 55,3; 52,3; 47,6; 45,6; 45,5; 42,5; 32,8; 26,8; 26,5; 21,4; 18,6; 17,5; 12,1.

**(E.47.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 818,3400  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{SNa}$ : 818,3405.

### Ácido (86)



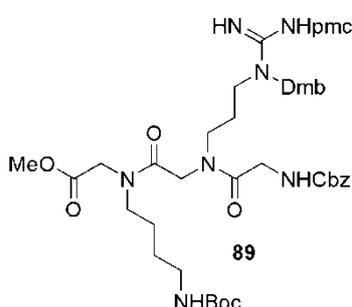
O ácido **86** (1,11 g; 1,4 mmol) foi obtido em 100% de rendimento, após a hidrólise do éster **88** (1,13 g; 1,4 mmol) com LiOH (0,15 g; 3,6 mmol), seguindo o procedimento geral, e utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.48.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32-7,27 [m, 5H]; 6,96 [dd,  $J = 19,0$  e 8,4 Hz, 1H]; 6,61 [sl, 1H]; 6,41 [dd,  $J = 13,5$  e 2,2 Hz, 1H]; 6,38-6,29 [m, 1H]; 5,80 [sl, 1H]; 5,08 [s, 1H]; 5,07 [s, 1H]; 4,36 [sl, 2H]; 3,96-3,87 [m, 4H]; 3,78-3,75 [m, 6H]; 3,42-3,17 [m, 4H]; 2,59 [t,  $J = 6,6$  Hz, 2H]; 2,53 [d,  $J = 2,6$  Hz, 3H]; 2,51 [s, 3H]; 2,07 [d,  $J = 2,6$  Hz, 3H]; 1,80-1,70 [m, 4H]; 1,29 [s, 3H]; 1,28 [s, 3H].

**(E.48.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,9; 169,1; 157,7; 156,3; 155,3; 153,3; 136,1; 135,4; 134,7; 133,4; 130,2; 129,9; 128,4; 128,0; 127,9; 123,9; 117,8; 104,5; 98,7; 73,6; 67,0; 55,4; 55,3; 45,9; 42,6; 32,8; 30,4; 26,8; 26,4; 21,4; 18,6; 17,6; 12,2.

**(E.48.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 804,3256  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{SNa}$ : 804,3249.

### Peptóide (89)



O ácido **86** (0,13 g; 0,16 mmol) foi adicionado a uma solução da amina **81** (0,08 g; 0,3 mmol) em DMF (1 mL). A seguir, EDC (0,03 g; 0,16 mmol) foi adicionado e a solução agitada por 4 h. Adicionou-se EtOAc (10 mL) e lavou-se com solução 10% de  $\text{KHSO}_4$  (5 mL), solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (5 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer o composto **89** puro (0,16 g; 0,15 mmol), em 93% de rendimento.

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4%) = 0,65.

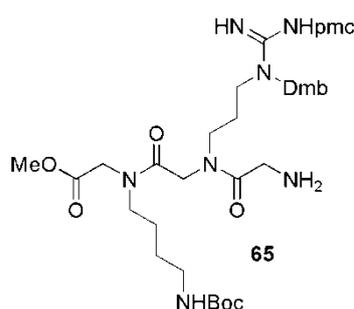
**(E.49.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,27 [m, 5H]; 7,02-6,87 [m, 1H]; 6,43-6,31 [m, 2H]; 5,09 [s, 2H]; 4,40 [sl, 2H]; 4,28-3,83 [m, 6H]; 3,78-3,73 [m, 9H]; 3,49-3,25 [m, 6H]; 3,19-3,09 [m, 2H]; 2,59 [dd,  $J = 10,2$  e  $6,2$  Hz, 2H]; 2,53 [s; 3H]; 2,52 [s, 3H]; 2,07 [d,  $J = 2,6$  Hz, 3H]; 1,85-1,48 [m, 8H]; 1,41 [d,  $J = 2,6$  Hz, 9H]; 1,30 [s, 6H].

**(E.49.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,3; 169,1; 168,3; 157,7; 156,1; 156,0; 155,3; 153,1; 136,3; 135,3; 134,5; 133,8; 130,1; 129,8; 128,3; 127,9;

127,8; 127,7; 123,7; 117,7; 104,3; 98,5; 79,1; 73,5; 66,8; 55,4; 55,3; 52,4; 48,3; 45,8; 42,6; 39,7; 32,9; 28,5; 27,2; 26,8; 26,1; 25,4; 21,5; 18,6; 17,5; 12,2.

**(E.49.3)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 1046,4900  $[M+Na]^+$ ; calculado para  $C_{51}H_{73}N_7O_{13}SNa$ : 1046,4879.

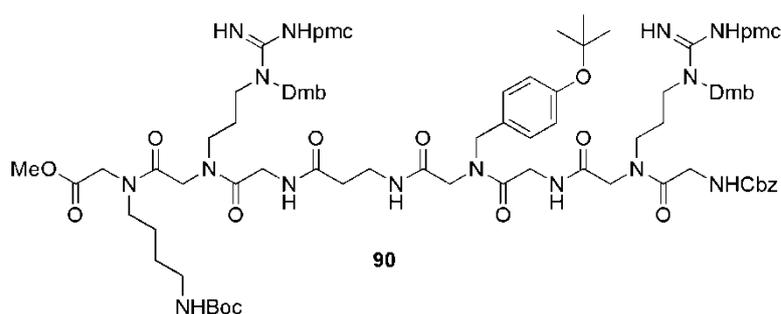
### Amina (65)



A amina **65** foi preparada a partir do peptídeo **89** (0,69 g; 0,7 mmol), seguindo o procedimento geral para clivagem do grupo Cbz, em 100% de rendimento (0,61 g; 0,7 mmol), e foi utilizada na reação seguinte, sem prévia purificação.

**(E.50.1)** EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 890,4692  $[M+H]^+$ ; calculado para  $C_{43}H_{68}N_7O_{11}S$ : 890,4692.

### Peptídeo (90)



A uma solução do ácido **64b** (0,30 g; 0,3 mmol) e *N*-metilmorfolina (NMM) (0,03 mL; 0,3 mmol) em EtOAc seco (5,2 mL), a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , foi adicionado, lentamente, o clorofornato de *i*-butila (0,04 mL; 0,3 mmol). Após 10 min de agitação, uma solução da amina **65** (0,23 g; 0,3 mmol) em EtOAc (1 mL) foi adicionada gota a gota, a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A

solução atingiu a TA e foi agitada por 2 dias. Adicionou-se EtOAc (20 mL) e a lavou-se com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), solução 10% de KHSO<sub>4</sub> (5 mL), H<sub>2</sub>O (5 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer o composto **90** (0,37 g; 0,2 mmol), em 71% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10%).

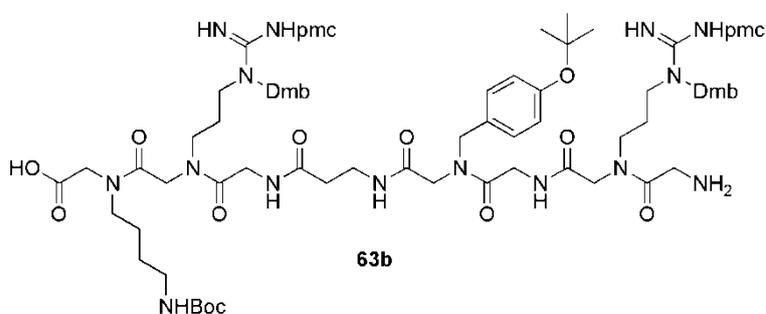
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 6%) = 0,65.

**(E.51.1)** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,27 [m, 5H]; 7,13-7,09 [m, 2H]; 6,99-6,87 [m, 4H]; 6,41-6,20 [m, 4H]; 5,07-5,06 [m, 2H]; 4,56-3,61 [m, 37H]; 3,48-2,97 [m, 12H]; 2,57 [sl; 4H]; 2,50 [sl; 12H]; 2,43-2,27 [m, 6H]; 2,06 [s, 6H]; 1,83-1,54 [m, 8H]; 1,38 [s, 12H]; 1,28 [s, 18H].

**(E.51.2)** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,6; 169,9; 169,7; 169,4; 169,2; 168,8; 168,4; 167,7; 160,5; 157,9; 156,2; 155,5; 155,3; 154,8; 153,2; 136,4; 135,3; 134,6; 133,8; 130,2; 129,8; 129,5; 129,1; 128,4; 127,9; 127,8; 127,7; 124,5; 124,2; 123,7; 117,7; 104,3; 98,4; 79,0; 78,6; 73,5; 66,7; 55,3; 55,2; 53,4; 52,8; 52,4; 52,2; 51,4; 50,0; 48,2; 45,8; 45,4; 42,5; 42,4; 41,6; 41,3; 41,1; 39,9; 39,6; 36,2; 32,8; 29,6; 28,7; 28,3; 26,7; 26,0; 25,3; 24,6; 21,3; 18,5; 17,4; 12,0.

**(E.51.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 1022,9730 [M+2Na]<sup>2+</sup>; calculado para C<sub>100</sub>H<sub>141</sub>N<sub>15</sub>O<sub>24</sub>S<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>: 1022,9750.

### Aminoácido (63b)

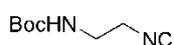


Após a hidrólise do peptídeo **90** (0,64 g; 0,3 mmol), conforme o procedimento geral, o ácido

formado (0,63 g; 0,3 mmol, 100% de rendimento) foi submetido ao procedimento geral para clivagem do grupo Cbz, para fornecer o aminoácido **63b** (0,59 g; 0,3 mmol), em rendimento quantitativo, que foi utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

(E.52.1) EMAR (ISE-FT-ICR)  $m/z$ : 948,9487  $[M+2Na]^{2+}$ ; calculado para  $C_{91}H_{133}N_{15}O_{22}S_2Na_2$ : 948,9488.

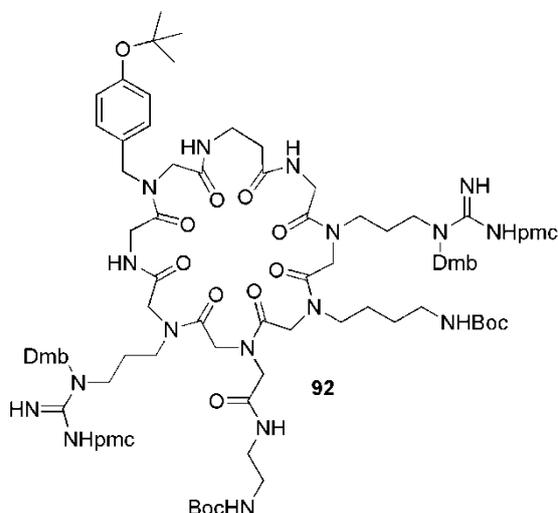
## 2-Isocianoetilcarbamato de *t*-butila (**91**)



**77** Uma solução de etilenodiamina mono-Boc protegida **27** (15,0 g; 93,6 mmol) em formato de etila (300 mL) foi refluxada por 3 dias. A solução foi concentrada para gerar a formamida **93**, que foi, a seguir, diluída em  $CH_2Cl_2$  (500 mL) e  $Et_3N$  foi adicionada (70,9 mL; 508,8 mmol). A solução foi resfriada a  $-78^\circ C$  e uma solução de  $POCl_3$  (12,9 mL; 140,4 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (200 mL) foi lentamente adicionada, por meio de um funil de adição, sob atmosfera inerte. Deixou-se atingir a TA e a solução foi agitada até o dia seguinte e, em seguida, foi despejada em um béquer com água e gelo e extraída com  $CH_2Cl_2$  (3 x 250 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $NaHCO_3$  (300 mL) e solução saturada de  $NaCl$  (300 mL), seca, filtrada e concentrada para fornecer o isocianeto **91** (9,56 g; 56,2 mmol), em 60% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica ( $CH_2Cl_2$ ).

(E.53.1) RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,19 [sl, 1H]; 3,49-3,46 [m, 2H]; 3,33-3,31 [m, 2H]; 1,40 [s, 9H].

(E.53.2) RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  157,0; 155,4; 79,9; 41,9; 39,7; 28,2.

Ciclopeptóide (**92**)

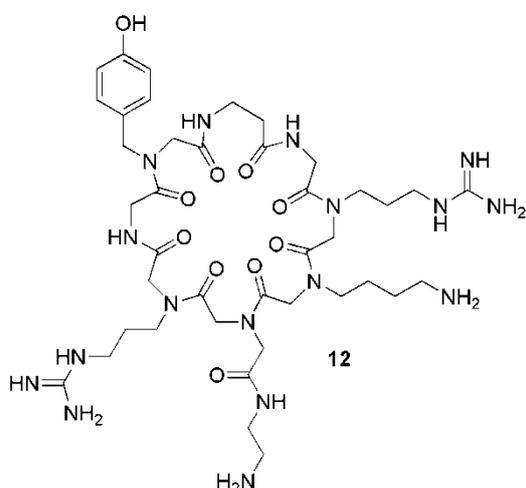
O aminoácido **63b** (0,18 g; 0,1 mmol) foi ciclizado, seguindo o procedimento geral para macrociclicização, com paraformaldeído **24** (0,003 g; 0,1 mmol) e isocianoetilcarbamato de *t*-butila **91** (0,02 g; 0,1 mmol), fornecendo o ciclopeptóide **92** (0,12 g; 0,06 mmol), em 59% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica de fase reversa (RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O 5%).

p.f. (H<sub>2</sub>O/metanol) = 149-151 °C.

(E.54.1) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19-6,85 [m, 6H]; 6,47-6,17 [m, 4H]; 4,56-3,00 [m, 52H]; 2,60-2,51 [m, 16H]; 2,10-2,04 [m, 16H]; 1,81-1,79 [m, 4H]; 1,40-1,29 [m, 39H].

(E.54.2) RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ espectro complexo. Vide espectro **54.2**.

(E.54.3) EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z*: 1018,0195 [M+2H]<sup>2+</sup>; calculado para C<sub>100</sub>H<sub>149</sub>N<sub>17</sub>O<sub>24</sub>S<sub>2</sub>: 1018,0196.

**Ciclopeptóide (12)**

Tratou-se o ciclopeptóide **92** (20,0 mg; 0,001 mmol) com uma solução 100:5:5:2,5:1 de TFA, água, tioanisol, etilenoditiol, e triisopropilsilano (2,5 mL), por 15h, para fornecer o ciclopeptóide desprotegido **12** (7,0 mg; 0,007 mmol), em 75% de rendimento, após purificação por CLAE preparativa (t. r. = 14,5 min., solvente A: H<sub>2</sub>O + 0,1% TFA, solvente B: CH<sub>3</sub>CN + 0,1% TFA, gradiente 2% a 15% B em 10min, depois 15% B por 15min, fluxo: 20 mL/min).

**(E.55.1)** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,17-7,04 [m, 2H]; 6,83-6,71 [m, 2H]; 4,76-3,79 [m, 16H]; 3,64-3,35 [m, 10H]; 3,26-2,89 [m, 7H]; 2,49-2,34 [m, 2H]; 1,99-1,55 [m, 9H]; 1,38-1,29 [m, 2H].

**(E.55.2)** RMN <sup>13</sup>C (125,7 MHz; CD<sub>3</sub>OD): espectro complexo. Vide espectro.

**(E.55.3)** EMAR (ISE-FT-ICR) *m/z* 946,5353 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>N<sub>17</sub>O<sub>10</sub>: 946,5330.

## 6. Bibliografía

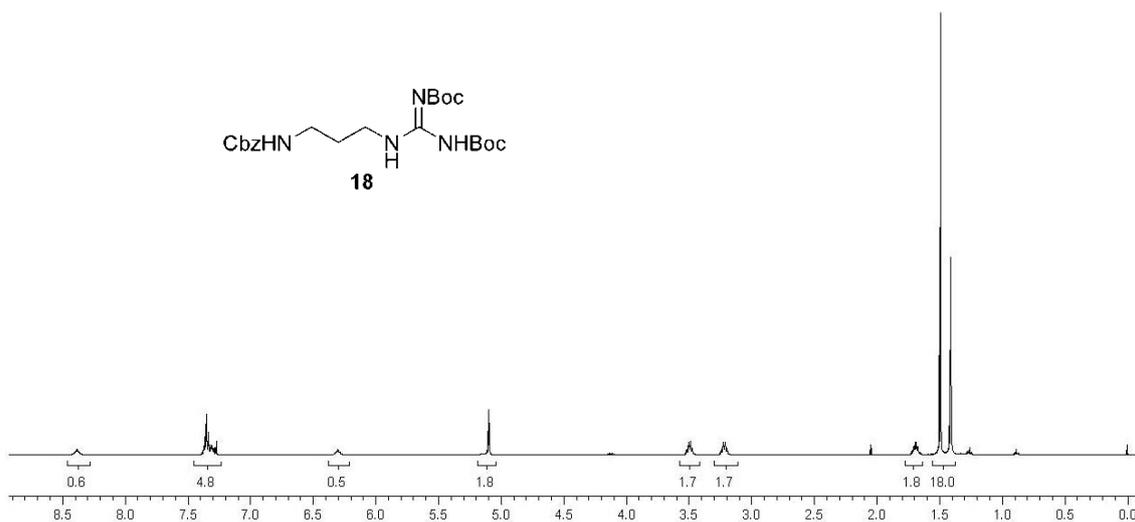
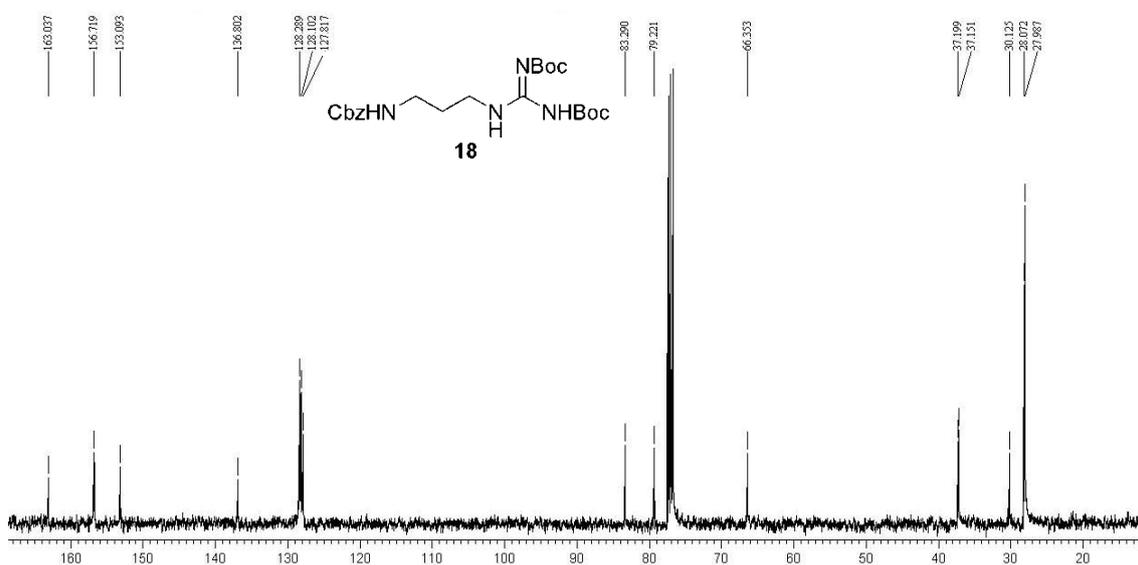
1. Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244.
2. Patch J. A.; Barron, A. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 872.
3. a) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K.; Spellmeyer, D. C.; Tan, R.; Frankel, A. D.; Santi, D. V.; Cohen, F. E.; Barlett, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 9367. b) Zuckermann, R. N.; Martin, E. J.; Spellmeyer, D. C.; Stauber, G. B.; Shoemaker, K. R.; Kerr, J. M.; Figliozzi, G. M.; Goff, D. A.; Siani, M. A.; Simon, R. J.; Banville, S. C.; Brown, E. G.; Wang, L.; Richter, L. S.; Moos, W. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2678. c) Burguer, K.; Böttcher, C.; Radics, R.; Henning, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3061.
4. Kwon, Y.-U.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1508.
5. Cody, W. L.; He, J. X.; Reily, M. D.; Haleen, S. J.; Walker, D. M.; Reyner, E. L.; Stewart, B. H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2228.
6. Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657.
7. Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4303.
8. Wender, P. A.; Mitchel, D. J.; Pattabiraman, K.; Pelkey, E. T.; Steinman, L.; Rothbard, J. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 13003.
9. Murphy, J. E.; Uno, T.; Hamer, J. D.; Cohen, F. E.; Dwarik, V.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 1517.
10. Kesavan, V.; Tamilarasu, N.; Cao, H.; Rana, T. M. *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 1171.
11. Nguyen, J. T.; Turck, C. W.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N.; Lim, W. A. *Science* **1998**, *282*, 2088.
12. Ng, S.; Goodson, B.; Ehrhardt, A.; Moos, W. H.; Siani, M.; Winter, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1781.
13. Lim, H.-S.; Archer, C. T.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7750.
14. Elgersma, R. C.; Mulder, G. E.; Kruijtzter, J. A. W.; Posthuma, G.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1837.
15. Mora, P.; Masip, I.; Cortés, N.; Marquina, R.; Merino, R.; Merino, J.; Carbonell, T.; Mingarro, I.; Messenguer, A.; Pérez-Payá, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1265.
16. Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3218.
17. a) Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rivera, D. G. *Targets Heterocycl. Systems* **2006**, *10*, 24.

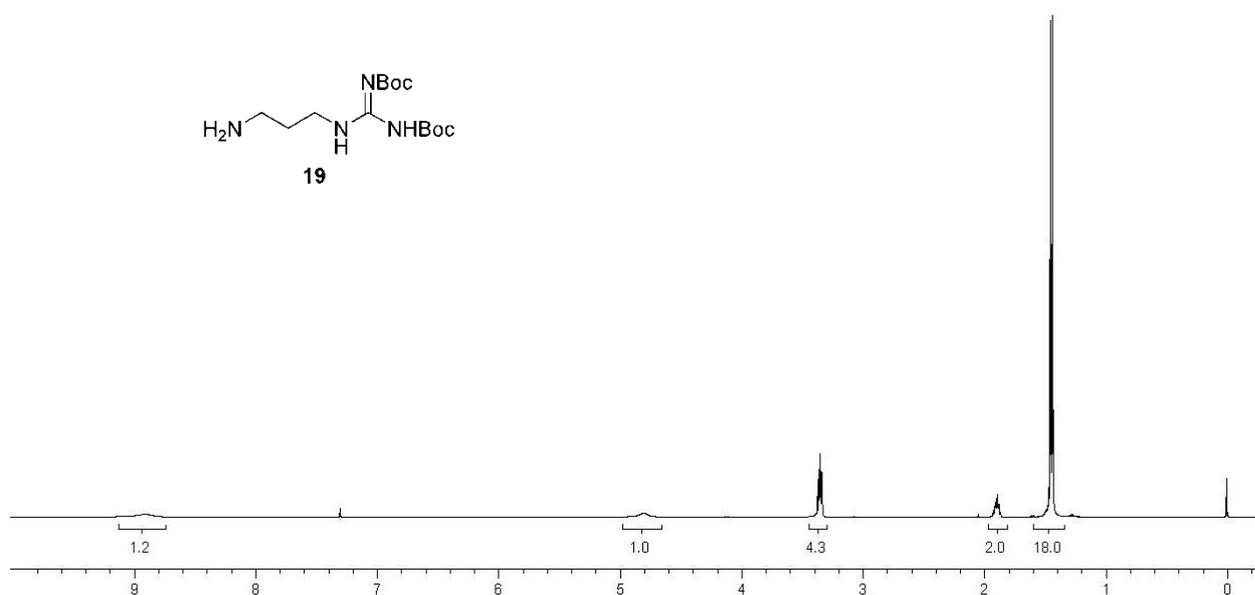
18. March, D. R.; Abbenante, G.; Bergman, D. A.; Brinkworth, R. I.; Wickramasinghe, W.; Begun, J.; Martin, J. L.; Fairlie, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3375.
19. Rezai, T.; Yu, B.; Millhauser, G. L.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2510.
20. Hruby, V. J.; al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249.
21. Wüthrich, K.; Grathwohl, C. *FEBS Lett.* **1974**, *43*, 337.
22. Sui, Q.; Borchardt, D.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12042.
23. Bradley, E. K.; Kerr, J. M.; Richter, L. S.; Figliozzi, G. M.; Goff, D. A.; Zuckermann, R. N.; Spellmeyer, D. C.; Blaney, J. M. *Mol. Diversity* **1997**, *3*, 1.
24. Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646.
25. Kruijtzter, J. A. W.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6969.
26. Xu, P.; Lin, W.; Zou, X. *Synthesis* **2002**, 1017.
27. a) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Nature* **1984**, *309*, 30. b) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 5985.
28. Ruoslahti, E.; Pierschbacher, M. D. *Science* **1987**, *238*, 491.
29. Giancotti, F. G.; Ruoslahti, E. *Science* **1999**, *285*, 1028.
30. Thumshirn, G.; Hersel, U.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2717.
31. Ruoslahti, E. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1996**, *12*, 697.
32. a) Dechantsreiter, M. A.; Planker, E.; Mathä, B.; Lohof, E.; Hölzemann, G.; Jonezyk, A.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033. b) Ye, Y.; Bloch, S.; Xu, B.; Achilefu, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2268. c) Wermuth, J.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1328.
33. a) Goodman, S.L.; Hölzemann, G.; Sulyok, G. A. G.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1045. b) Aumailley, M.; Gurrath, M.; Müller, G.; Calvete, J.; Timpl, R., Kessler, H. *FEBS* **1991**, *291*, 50. c) Hayashi, Y.; Sato, Y.; Katada, J.; Takiguchi, Y.; Ojima, I.; Uno, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1351.
34. Dijkgraaf, I.; Kruijtzter, J. A. W.; Frielink, C.; Soede, A. C.; Hilbers, H. W.; Oyen, W. J. G.; Corstens, F. H. M.; Liskamp, R. M. J.; Boerman, O. C. *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 953.
35. Márquez, N.; Sancho, R.; Macho, A.; Moure, A.; Masip, I.; Messenguer, A.; Muñoz, E. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 596.
36. Litovchick, A.; Evdokimov, A. G.; Lapidot, A. *FEBS Lett.* **1999**, *445*, 73.
37. Calnan, B. J.; Tidor, B.; Biancalana, S.; Hudson, D.; Frankel A. D. *Science*, **1991**, *252*, 1167.
38. Puglisi, J. D.; Tan, R.; Calnan, B. J.; Frankel, A. D.; Williamson, J. R. *Science*, **1992**, *257*, 76.

39. Hamy, F.; Felder, E. R.; Heizmann, G.; Lazdins, J.; Aboul-ela, F.; Varant, G.; Karn, J.; Klimkait, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 3548.
40. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
41. a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810. b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. d) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. e) Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187. f) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318.
42. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
43. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734.
44. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004, Ref. 11.
45. *Multicomponent Reactions*, Zhu, J.; Bienyamé, H. (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
46. Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887.
47. Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075.
48. Hoel, A. M. L.; Nielsen, J. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 3941.
49. Xu, P.; Zhang, T.; Wang, W.; Zou, X.; Zhang, X.; Fu, Y. *Synthesis* **2003**, 1171.
50. Constabel, F.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785.
51. Failli, A.; Immer, H.; Götz, M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3257.
52. a) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienyamé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 835. b) Wessjohann, L. A.; Voigt, B.; Rivera, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4785. c) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122.
53. a) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. b) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem. Rev.* **2007**, aceito.
54. Gomes, L. P. "Modelagem molecular para inibidores do complexo Tat/TAR do HIV-1" Dissertação de Mestrado, Universidade do Brasil, Rio de Janeiro **2001**.
55. Tamilarasu, N.; Huq, I.; Rana, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 971.
56. Haubner, R.; Gratias, R.; Diefenbach, B.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461.
57. Gottschalk, K.-E.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3767.
58. Marinelli, L.; Lavecchia, A.; Gottschalk, K.-E.; Novellino, E.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4393.
59. Pittelkow, M.; Lewinsky, R.; Christensen, J. B. *Synthesis* **2002**, 2195.
60. Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8432.
61. Gers, T.; Kuncce, D.; Markowski, P.; Izdebski, J. *Synthesis* **2004**, 37 e referências lá citadas.
62. Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1700.

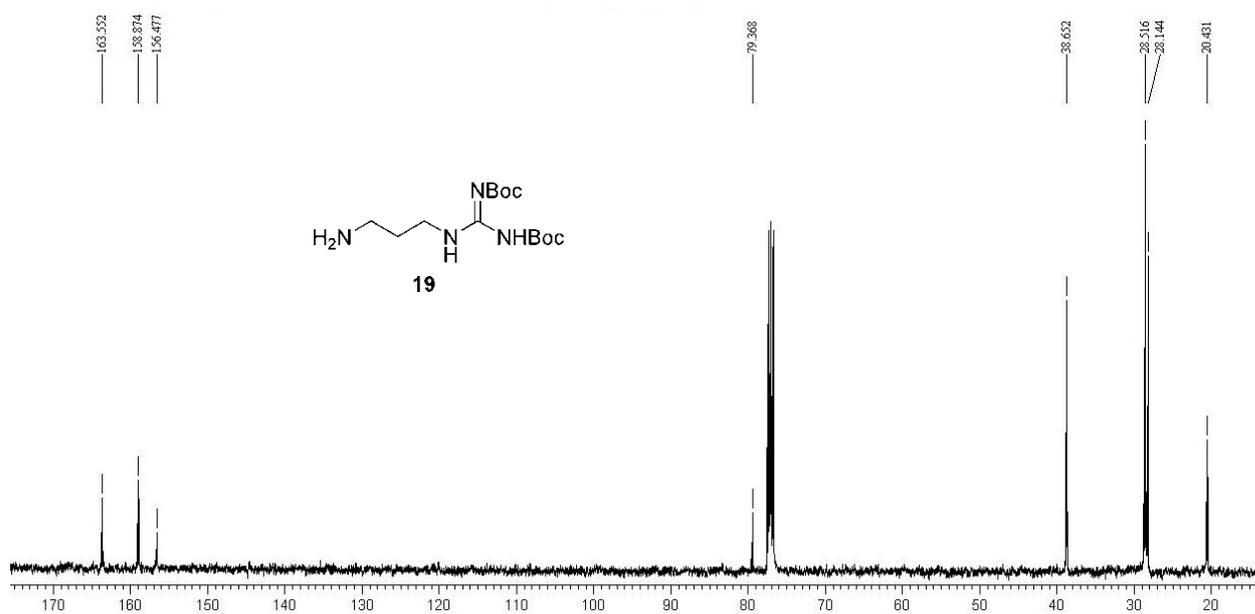
63. Guery, S.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synlett* **2002**, 2003.
64. Wagner, J.; Kallen, J.; Ehrhardt, C.; Evenou, J.-P.; Wagner D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3664.
65. a) Uno, T.; Beausoleil, E.; Goldsmith, R. A.; Levine, B. H.; Zuckermann, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1475. b) Guery, S.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synlett* **2002**, 2003.
66. Carboni, B.; Benalil, A.; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3736.
67. Katsura, Y.; Tomishi, T.; Inoue, Y.; Sakane, K.; Matsumoto, Y.; Morinaga, C.; Ishikawa, H.; Takasugi, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3315.
68. Hackling, A.; Ghosh, R.; Perachon, S.; Mann, A.; Höltje, H.-D.; Wermuth, C. G.; Schwartz, J.-C.; Sippl, W.; Sokoloff, P.; Stark, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3883.
69. Prasad, A. S. B.; Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623.
70. Osby, J. O.; Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 67.
71. Reddy, G.V.S.; Rao, G.V.; Subramanyam, R. V. K.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2233.
72. Kruijtzter, J. A. W.; Hofmeyer, L. J. F.; Heerma, W.; Versluis, C.; Liskamp, R. M. J. *Chem. Eur. J.* **1998**, 1570.
73. Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243.
74. Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.
75. Thomson, S. A.; Josey, J. A.; Cadilla, R.; Gaul, M. D.; Hassman, F.; Luzzio, M. J.; Pipe, A. J.; Reed, K. L.; Ricca, D. J.; Wiethe, R. W.; Noble, S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6179.
76. Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5012.
77. Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483.

## 7. Anexos

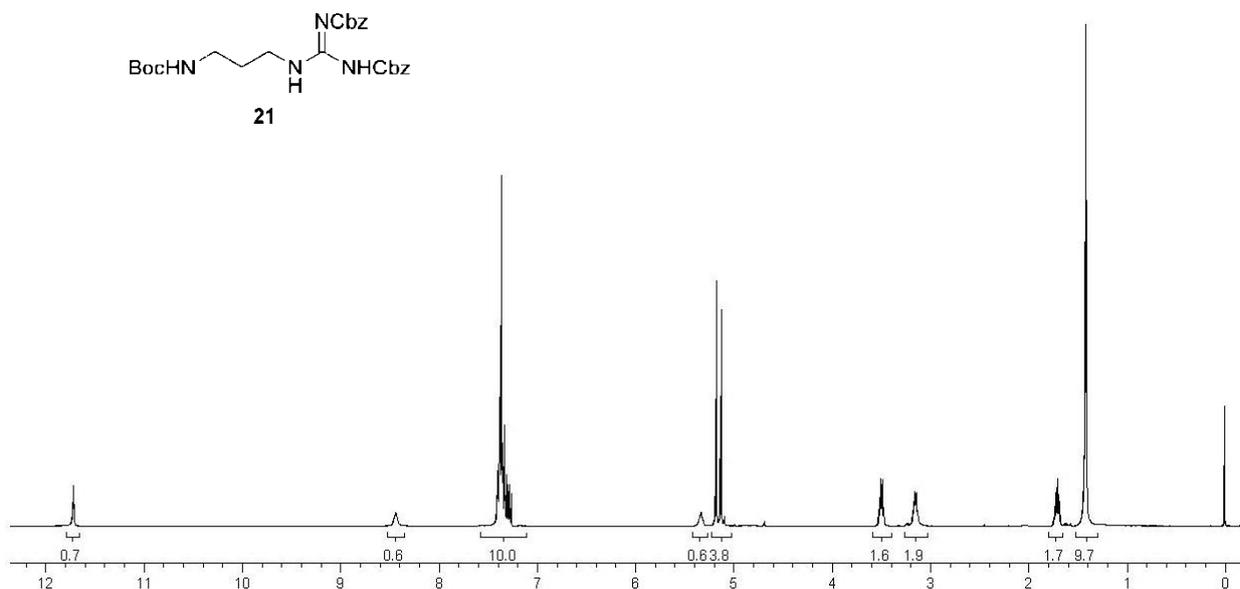
Espectro 1.1. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **18**.Espectro 1.2. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **18**.



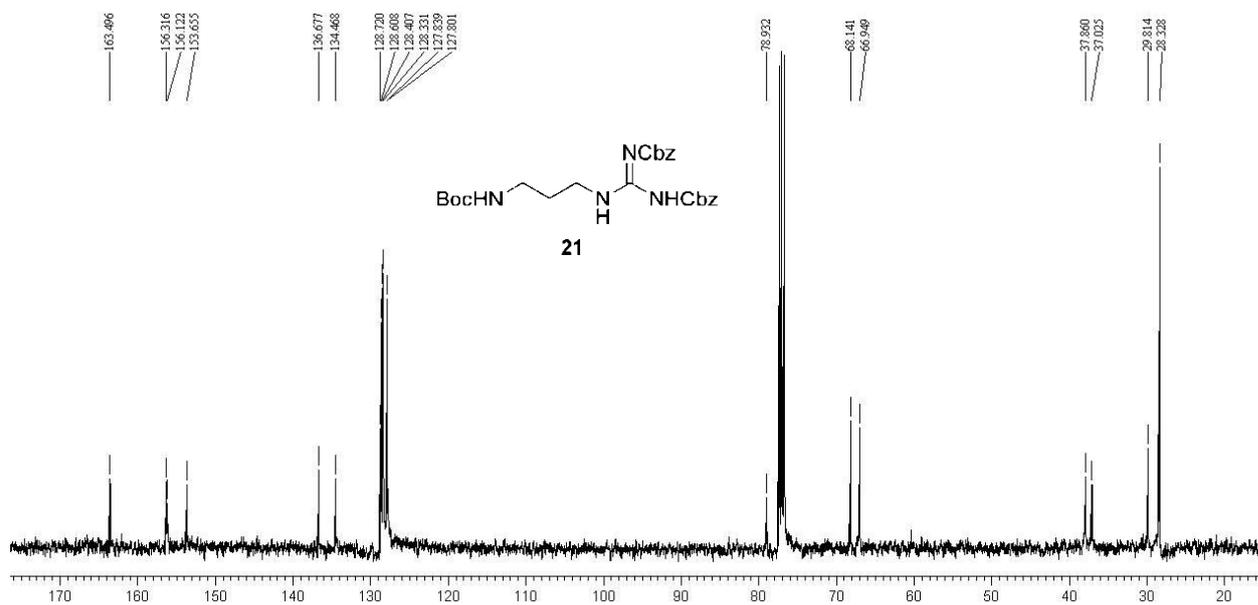
**Espectro 2.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **19**.



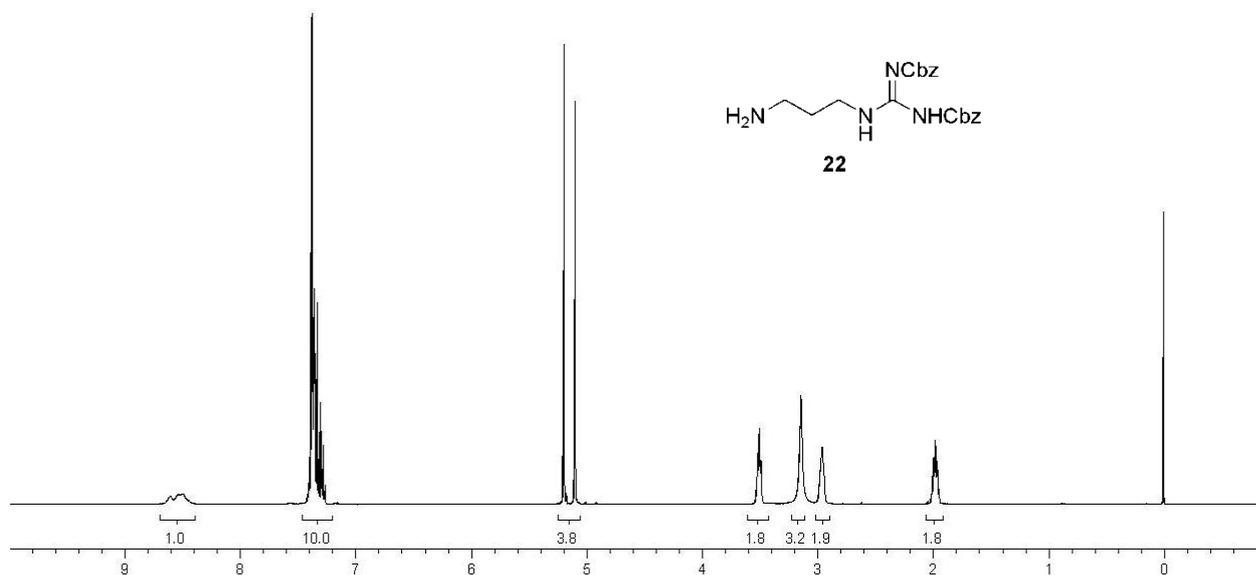
**Espectro 2.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **19**.



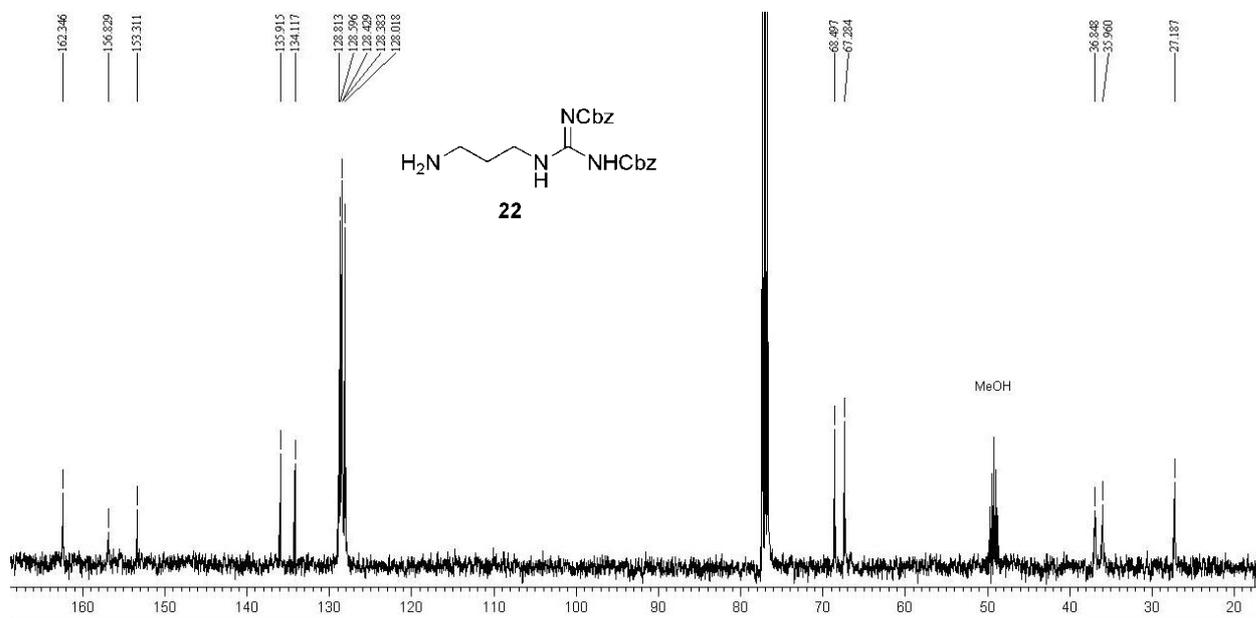
**Espectro 3.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **21**.



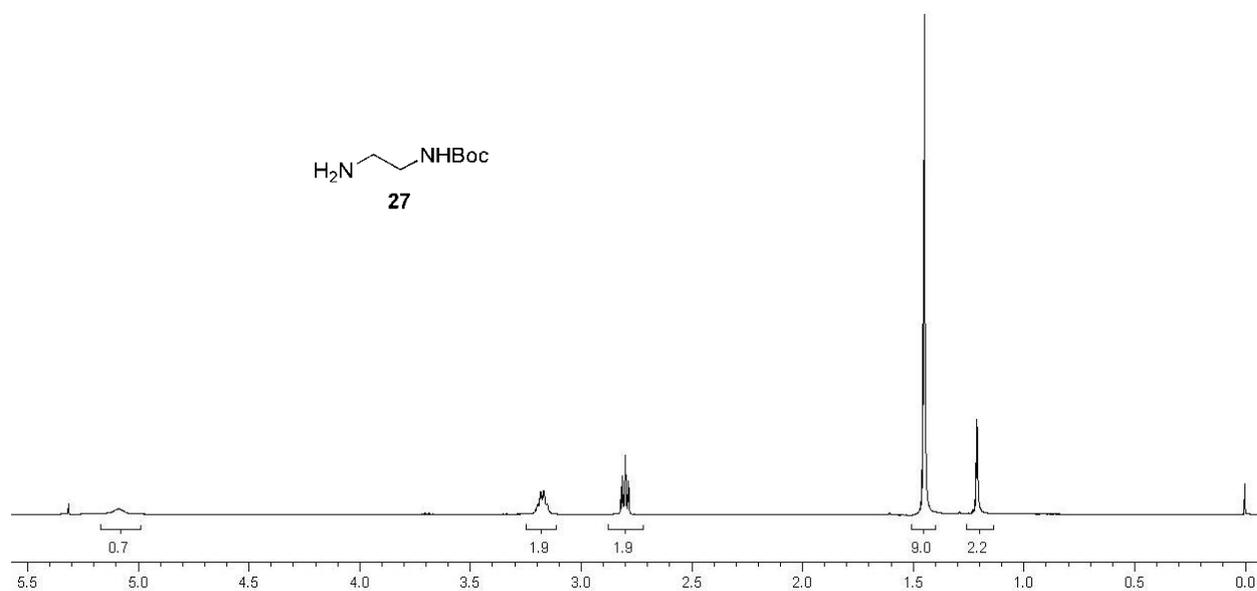
**Espectro 3.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **21**.



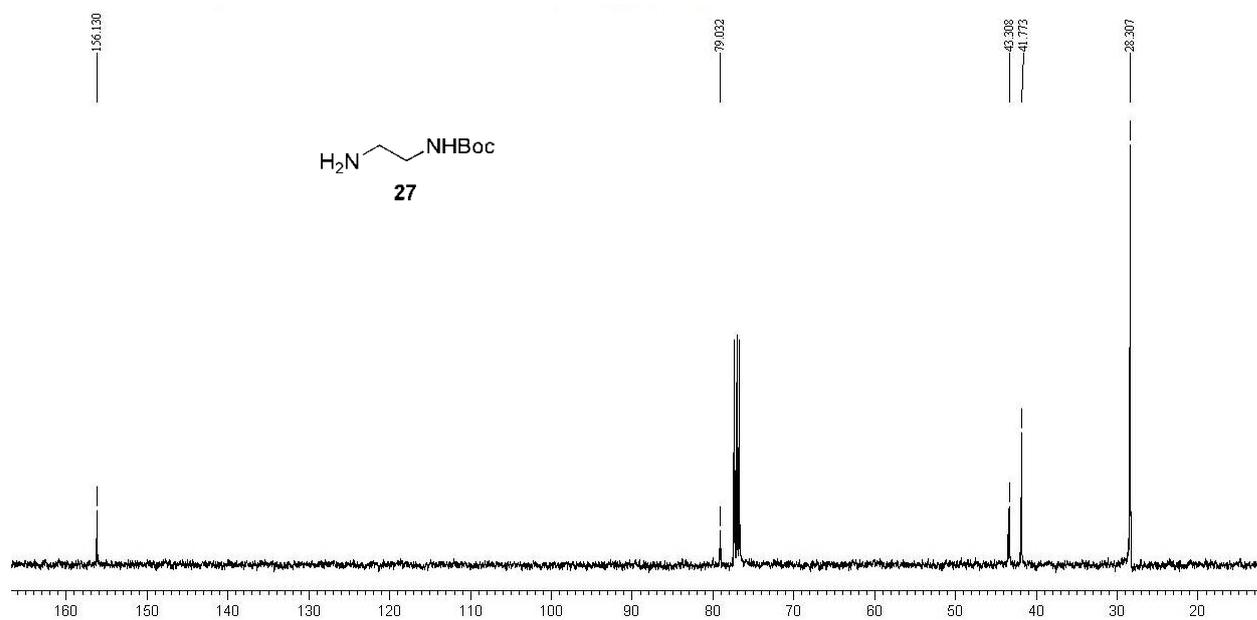
**Espectro 4.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.



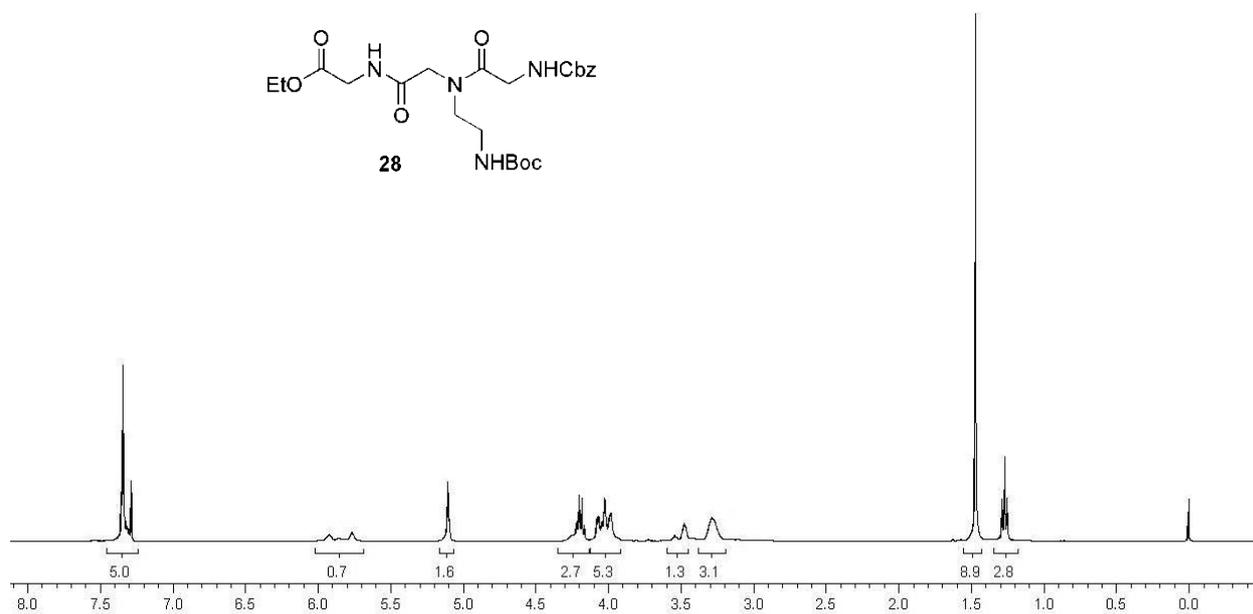
**Espectro 4.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.



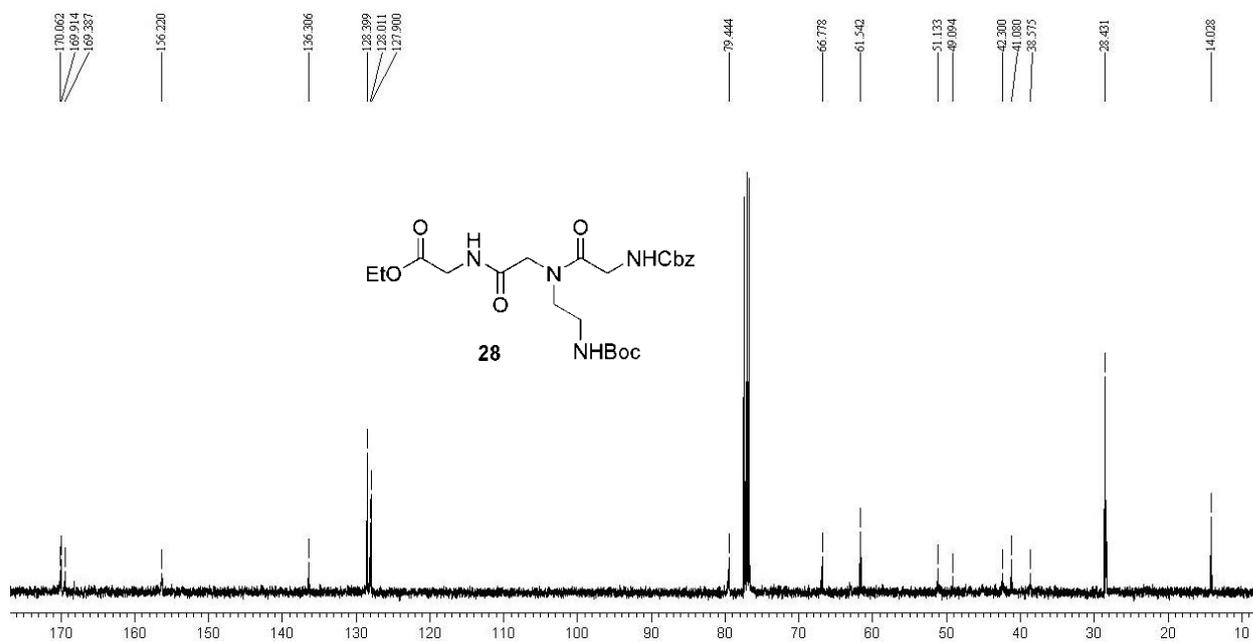
**Espectro 5.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27**.



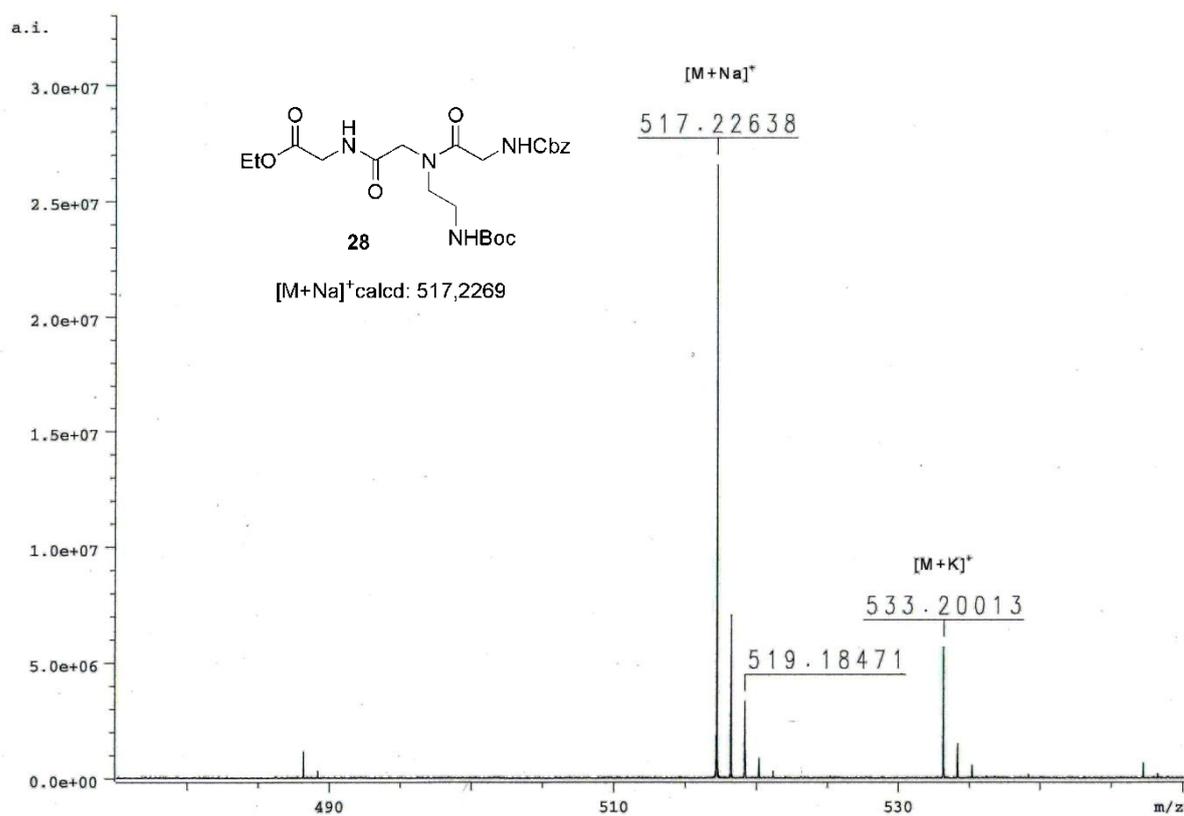
**Espectro 5.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27**.



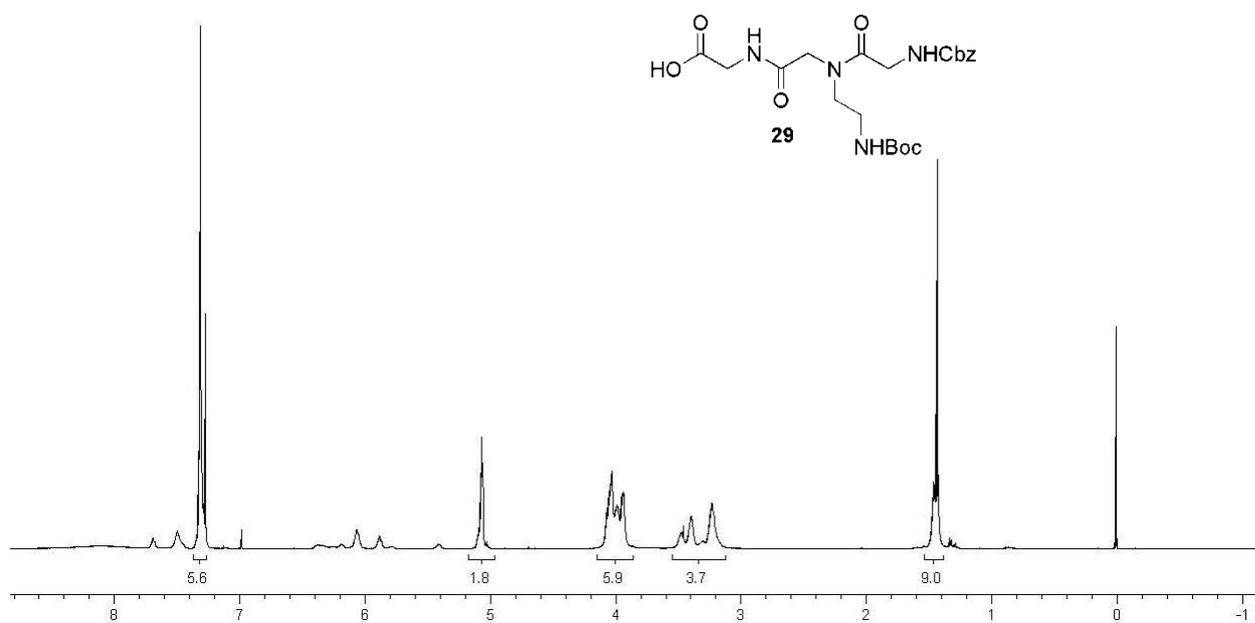
**Espectro 6.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**.



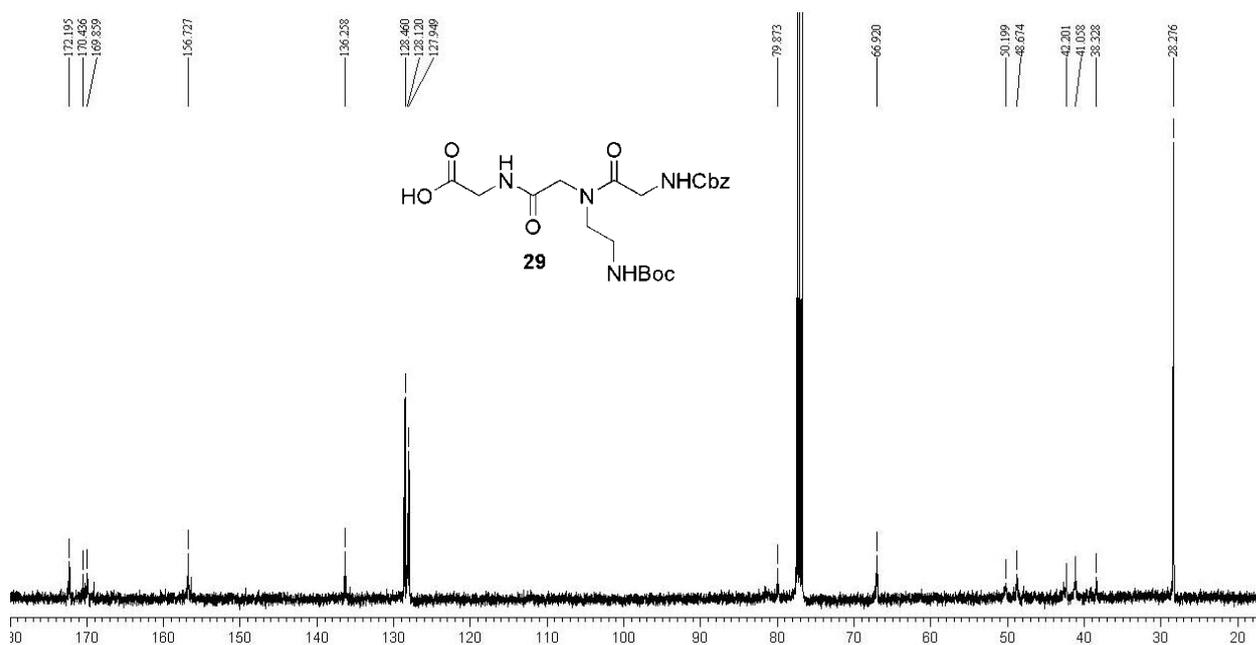
**Espectro 6.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**.



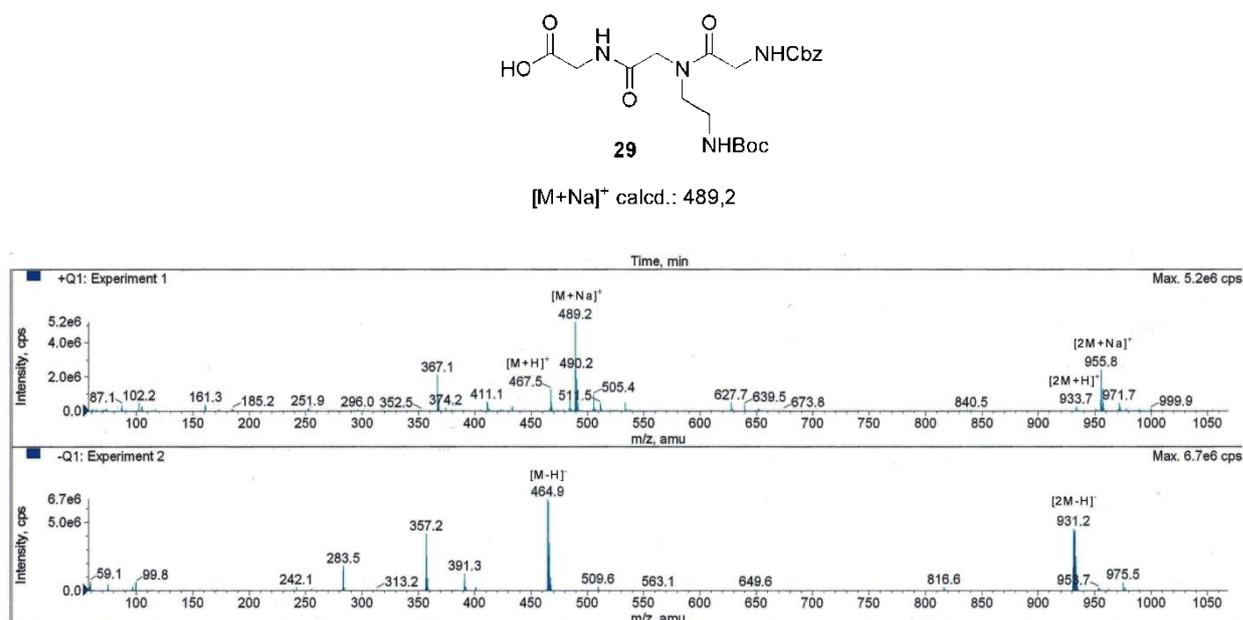
**Espectro 6.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **28**.



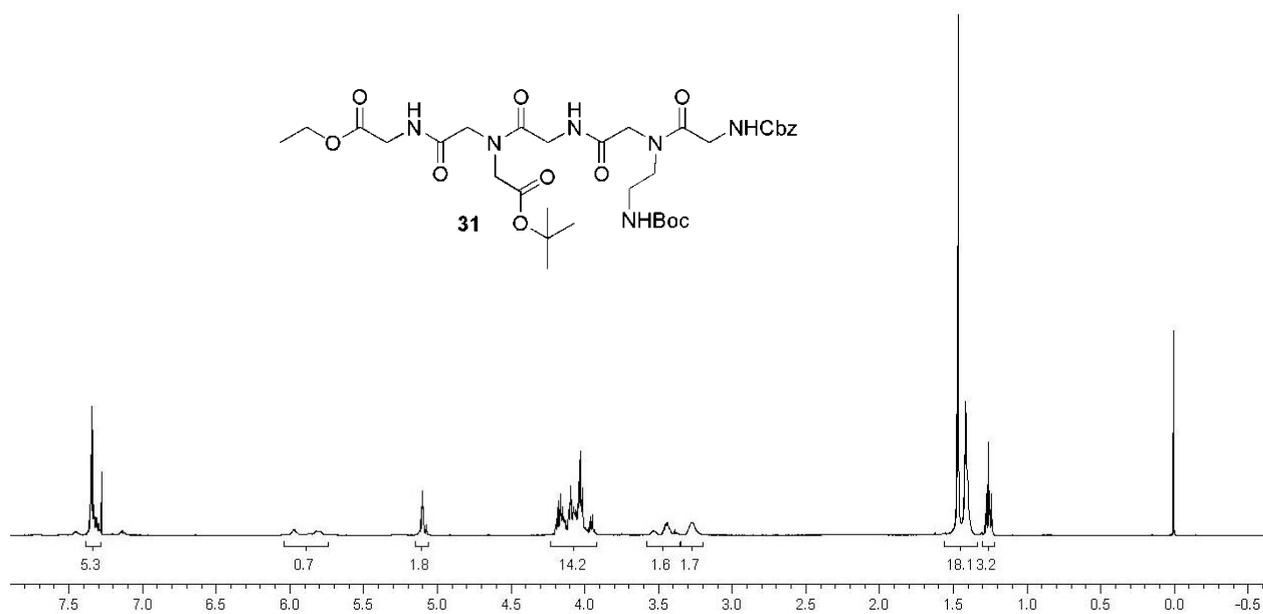
**Espectro 7.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) do composto **29**.



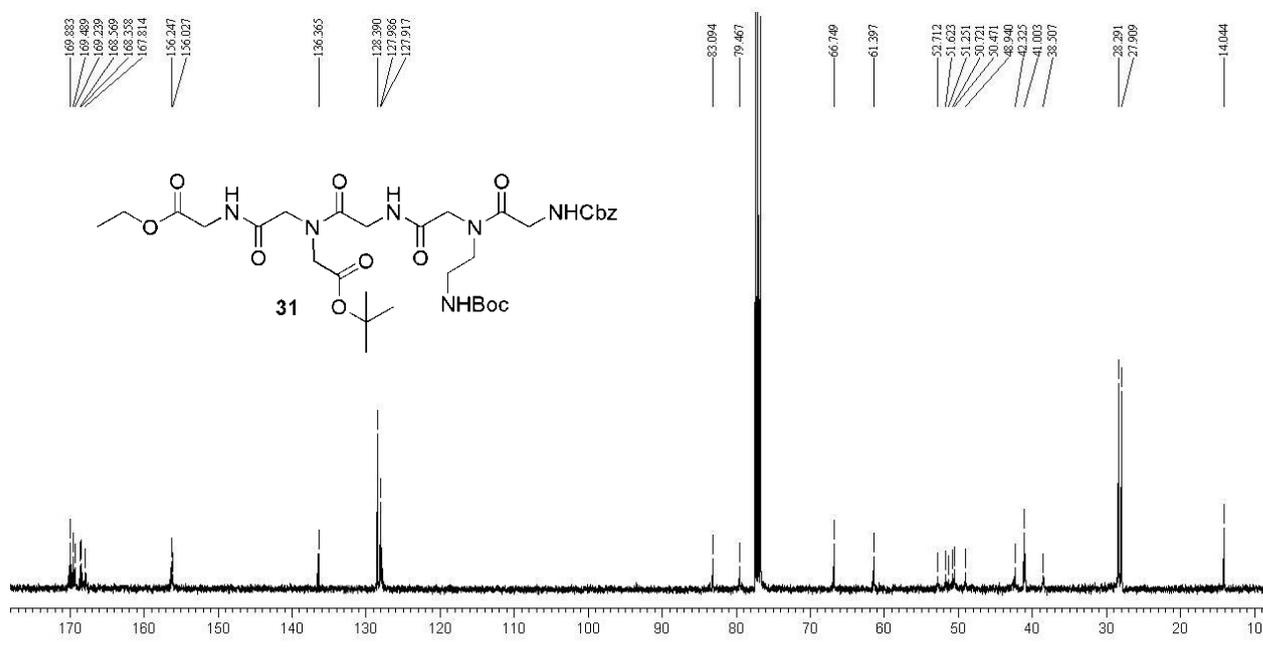
**Espectro 7.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29**.



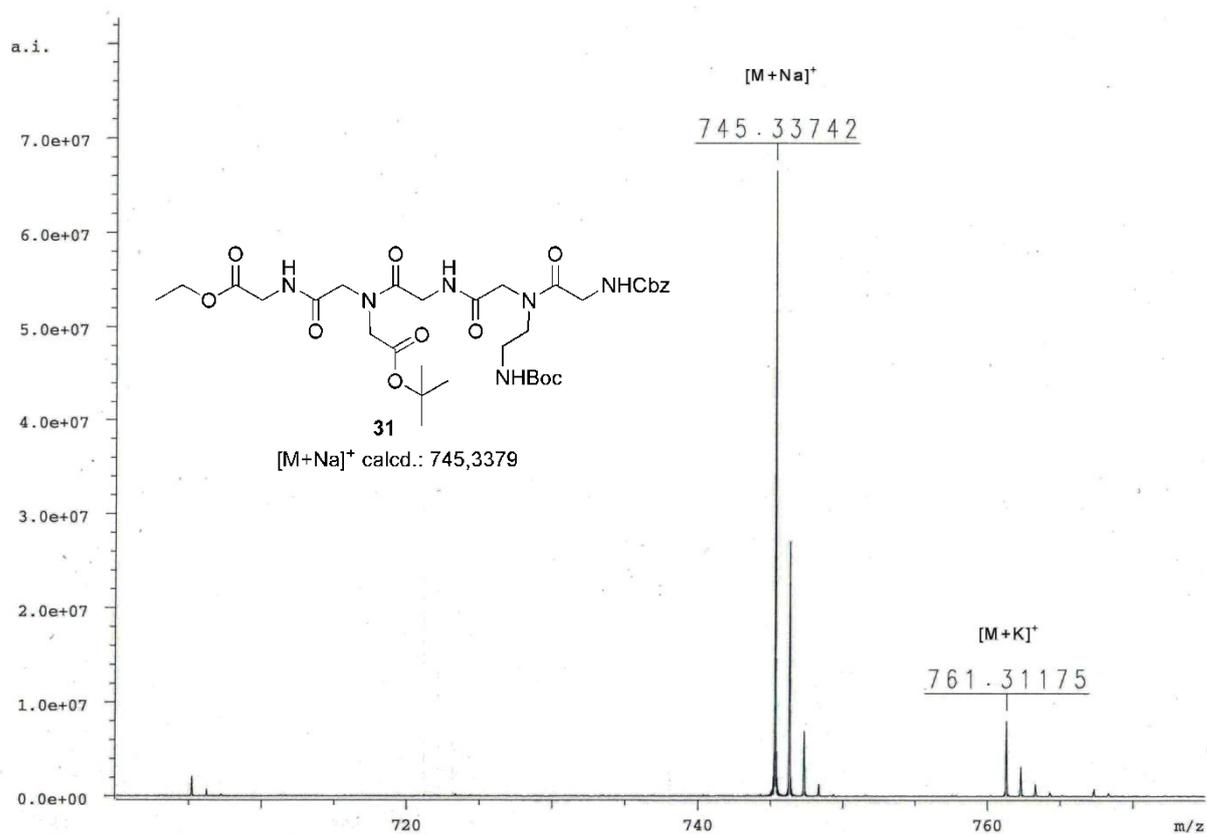
**Espectro 7.3.** Espectro de massa (ISE-EM) do composto **29**.



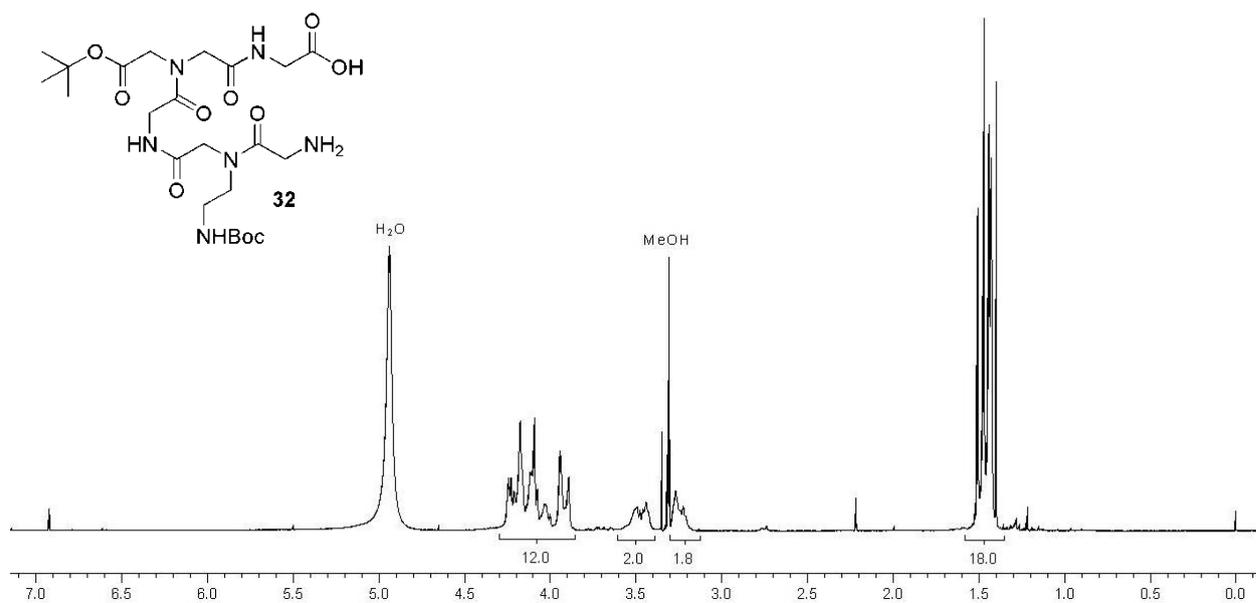
**Espectro 8.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **31**.



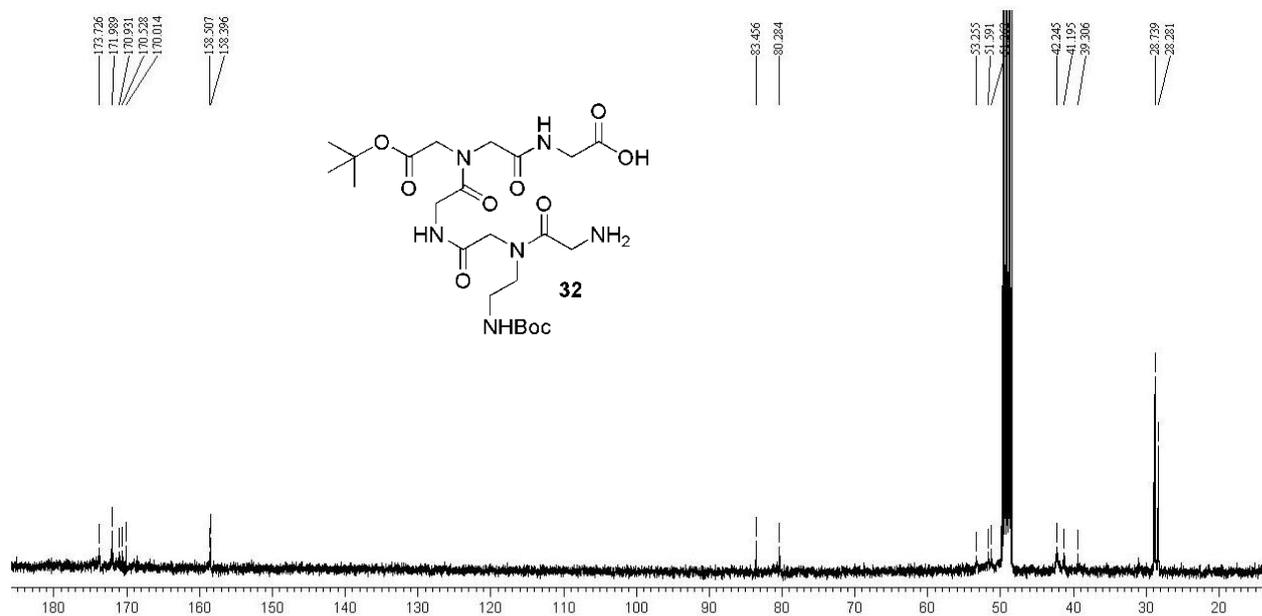
**Espectro 8.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **31**.



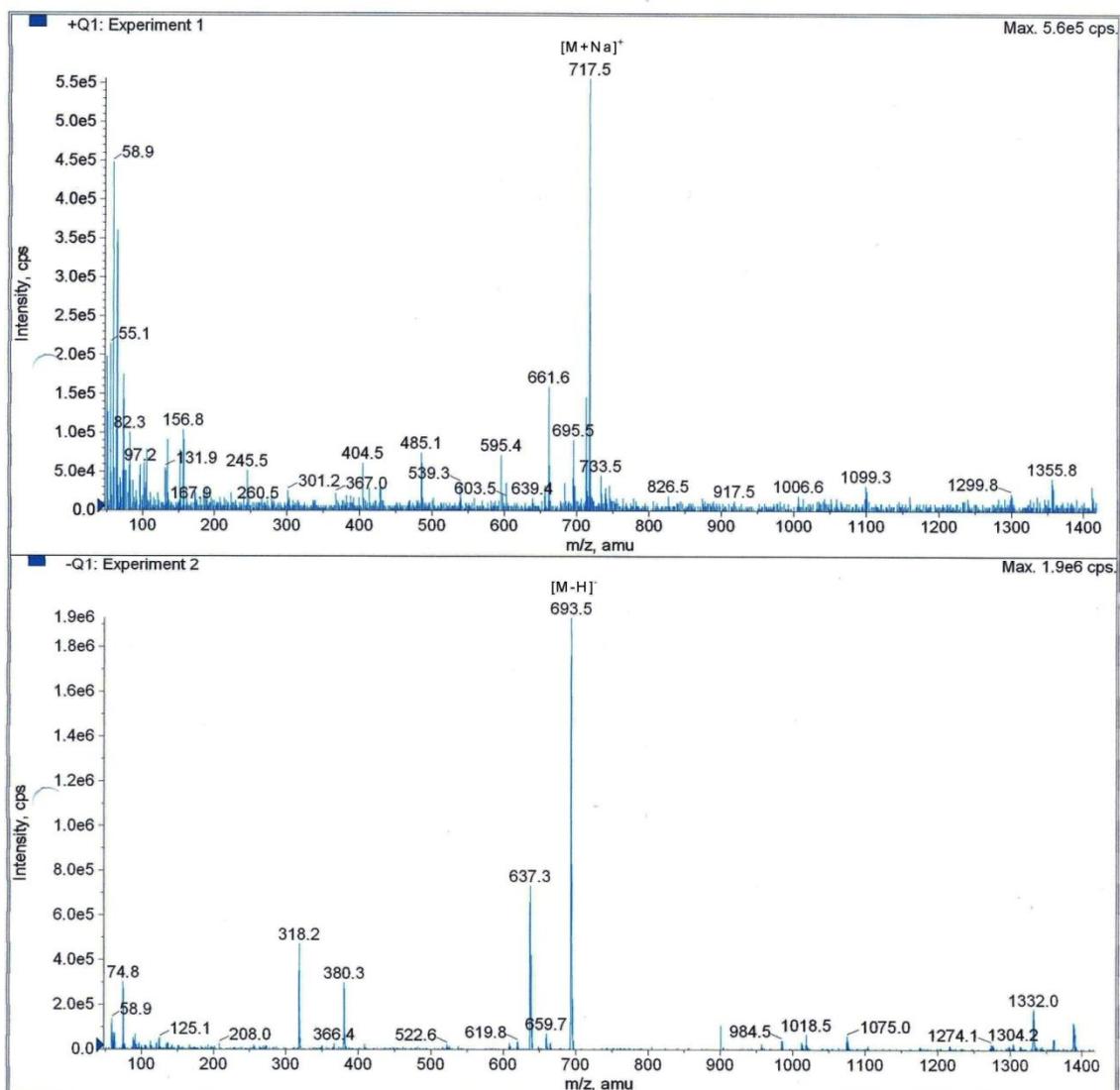
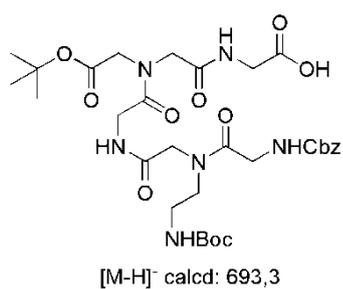
**Espectro 8.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **31**.



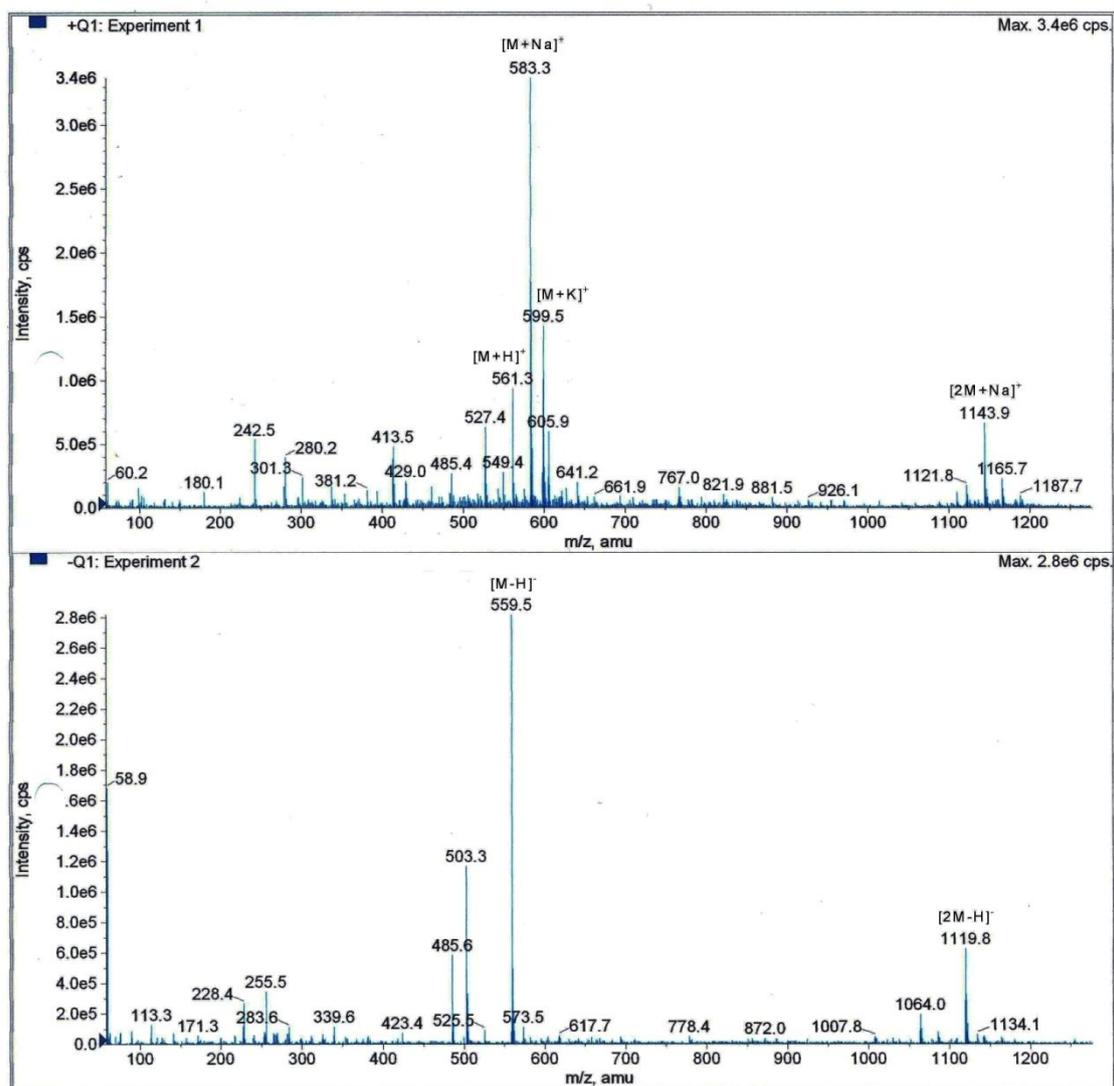
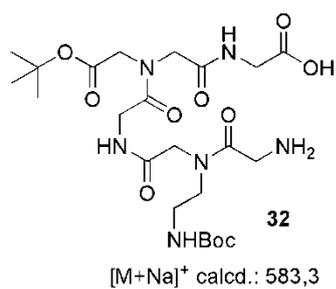
**Espectro 9.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do composto **32**.



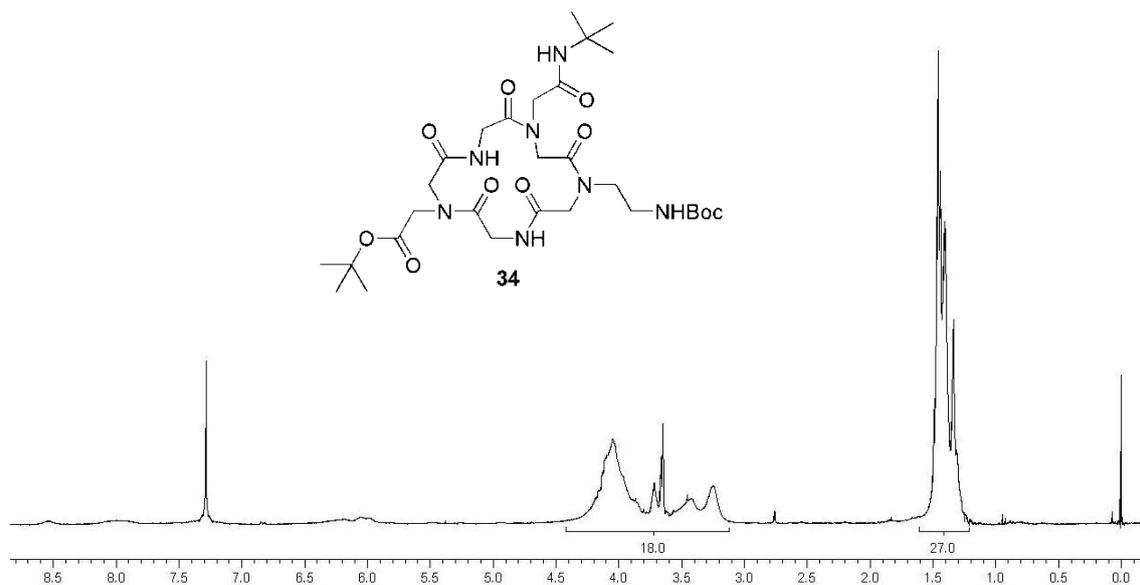
**Espectro 9.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **32**.



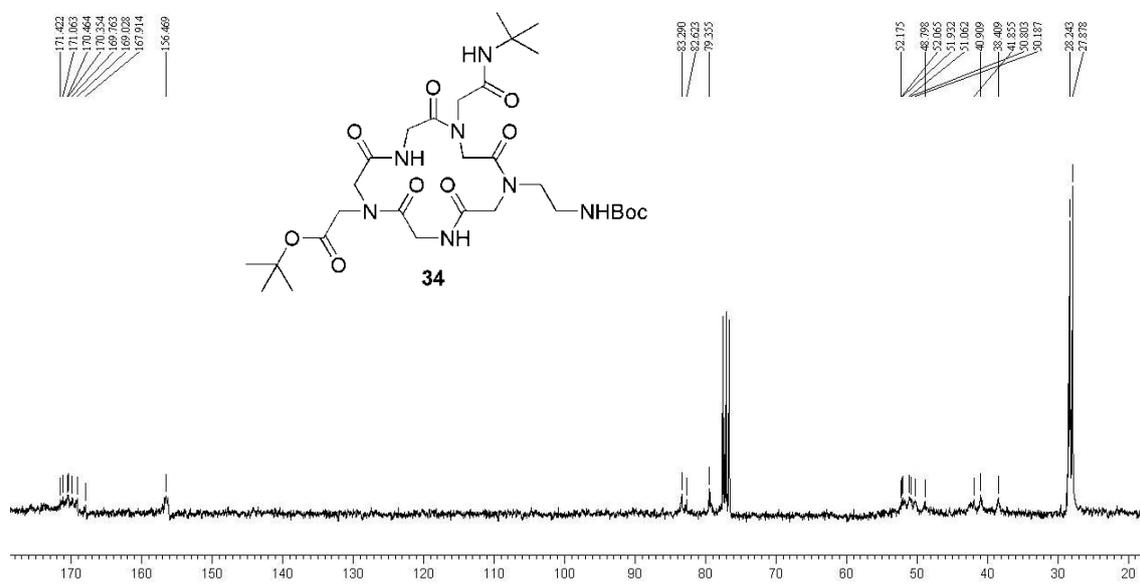
**Espectro 9.3.** ISE-EM do ácido precursor do aminoácido **32**.



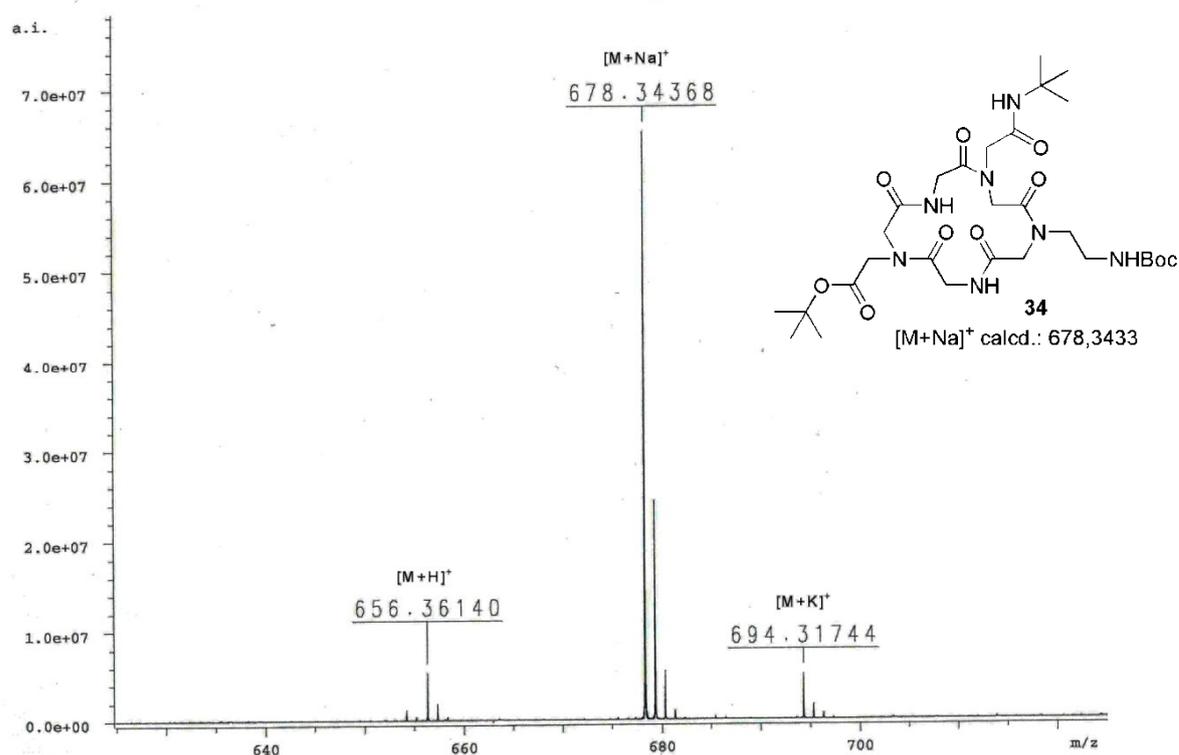
**Espectro 9.4.** ISE-EM do aminoácido **32**.



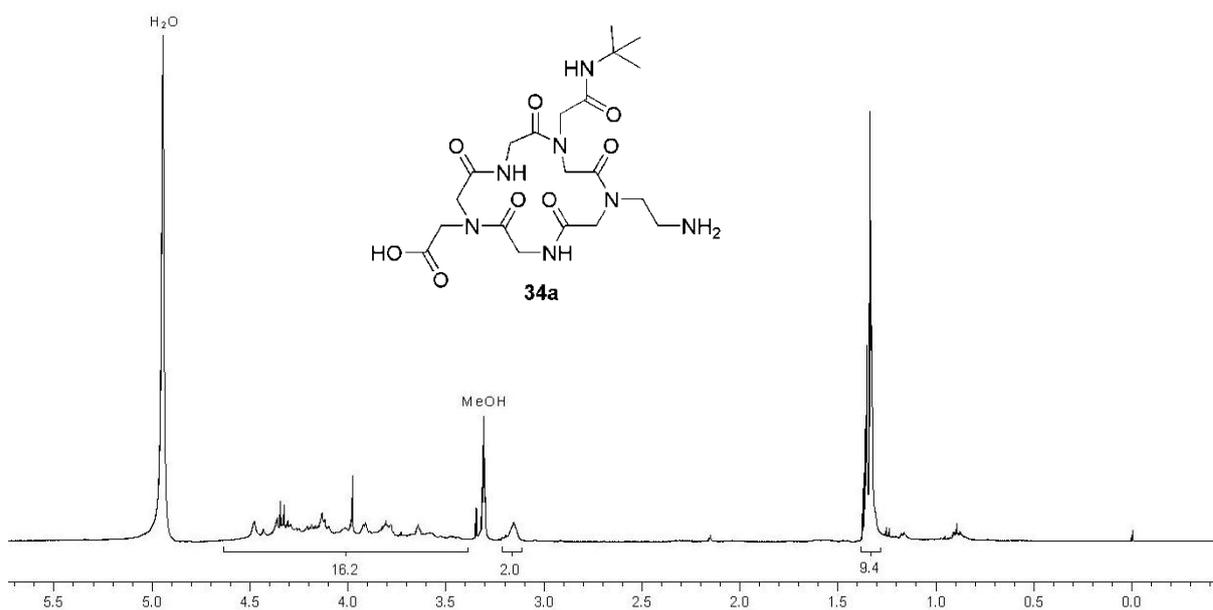
**Espectro 10.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptóide **34**.



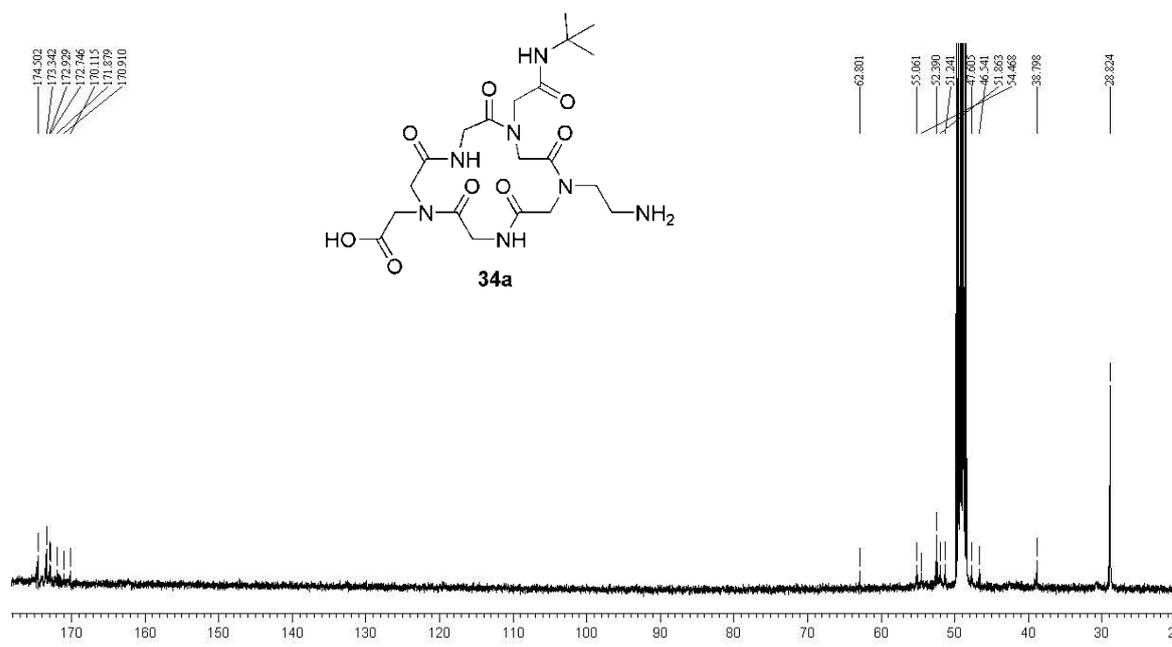
**Espectro 10.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptóide **34**.



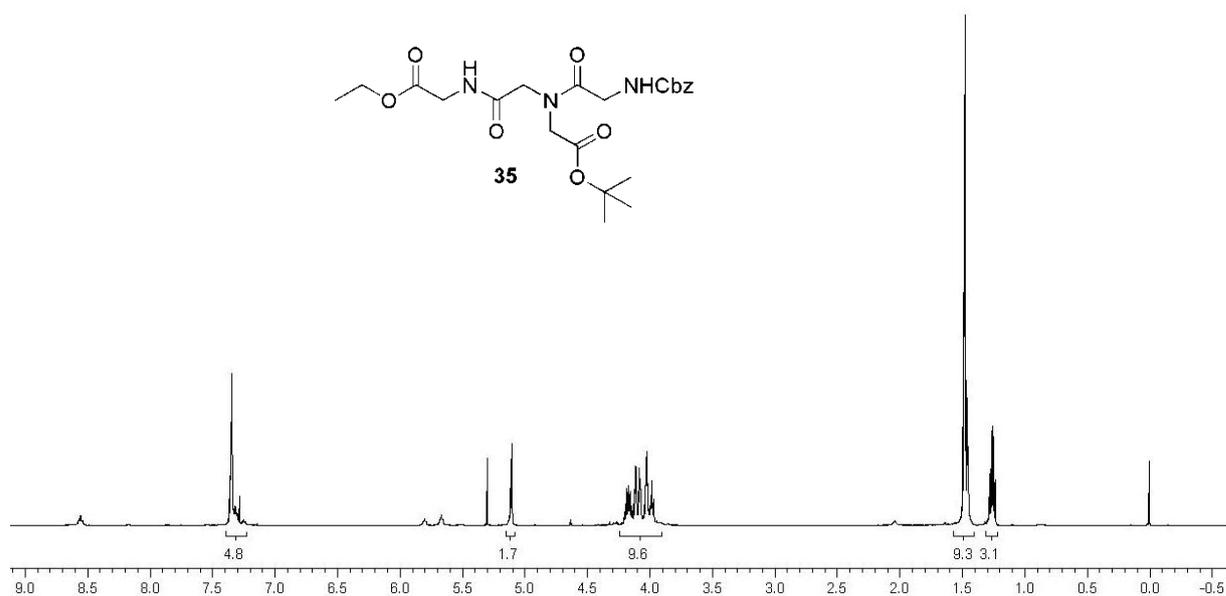
**Espectro 10.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **34**.



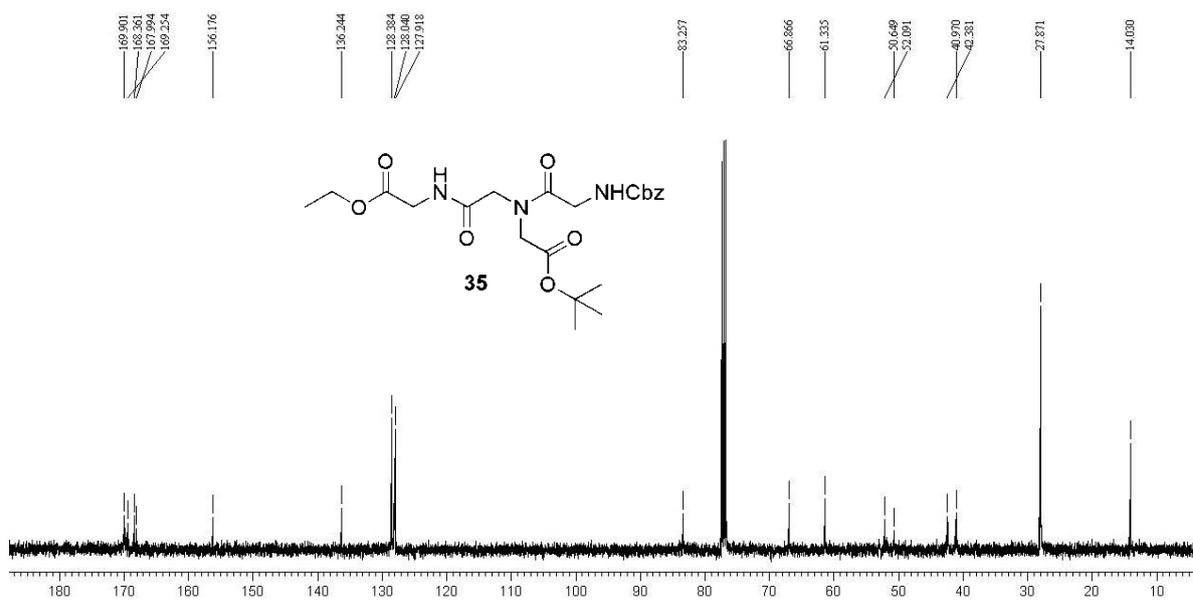
**Espectro 11.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **34a**.



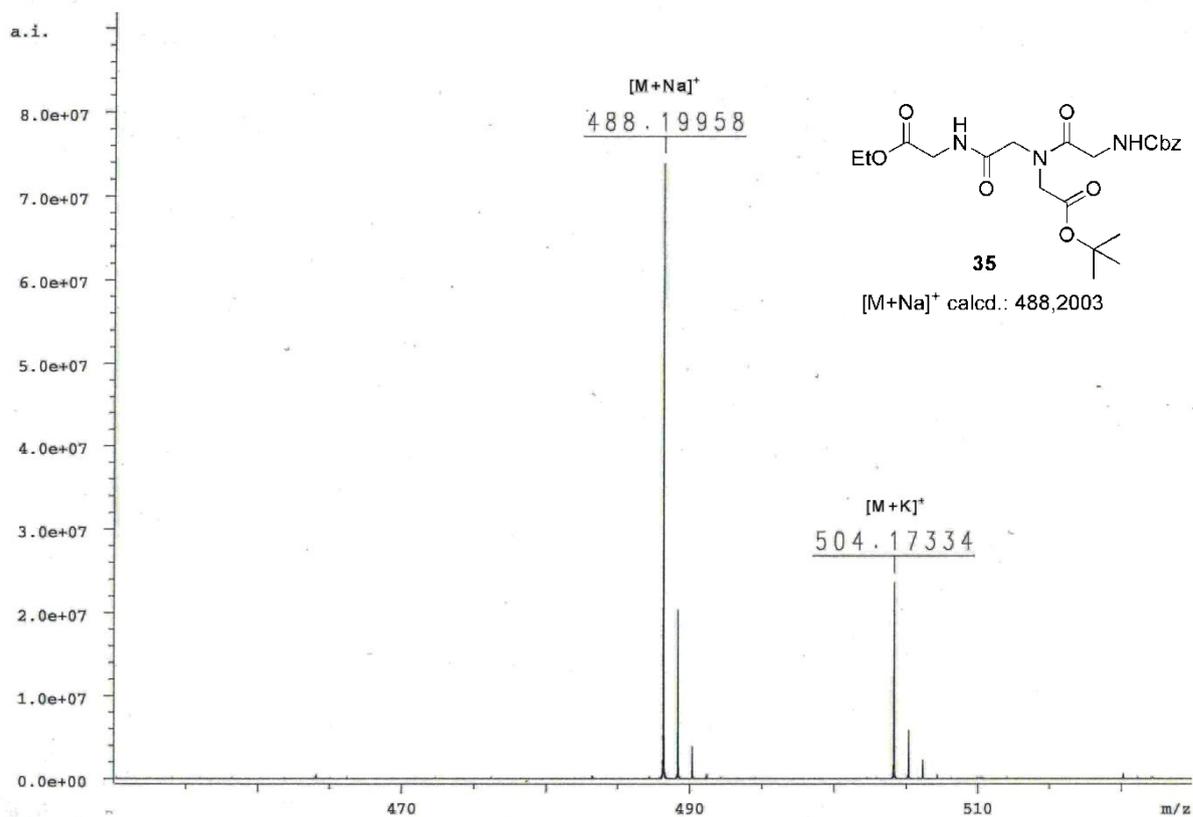
**Espectro 11.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **34a**.



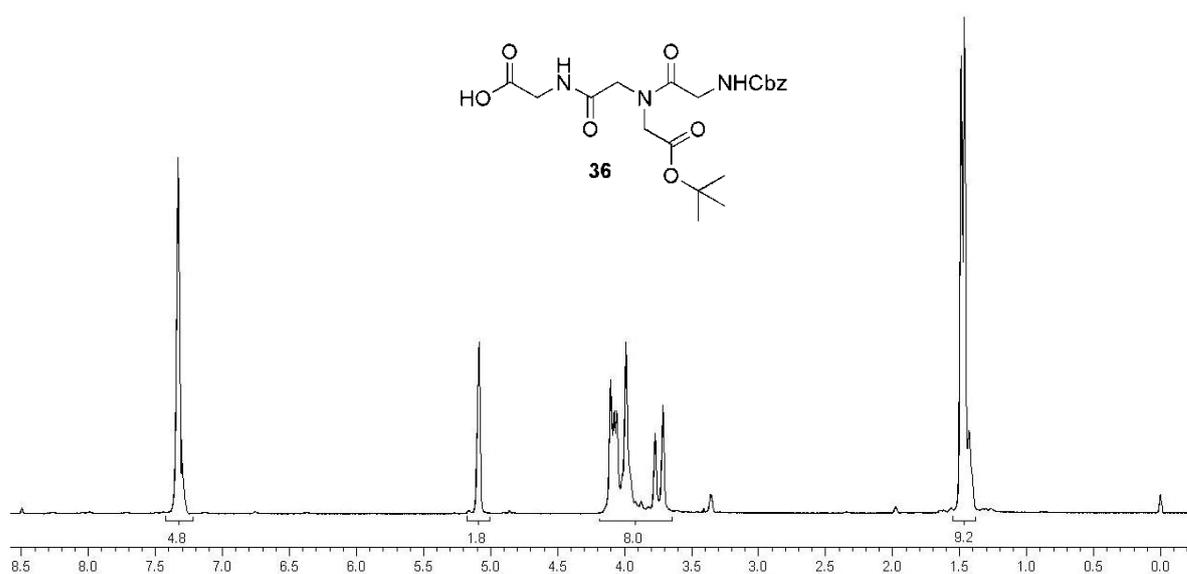
**Espectro 12.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **35**.



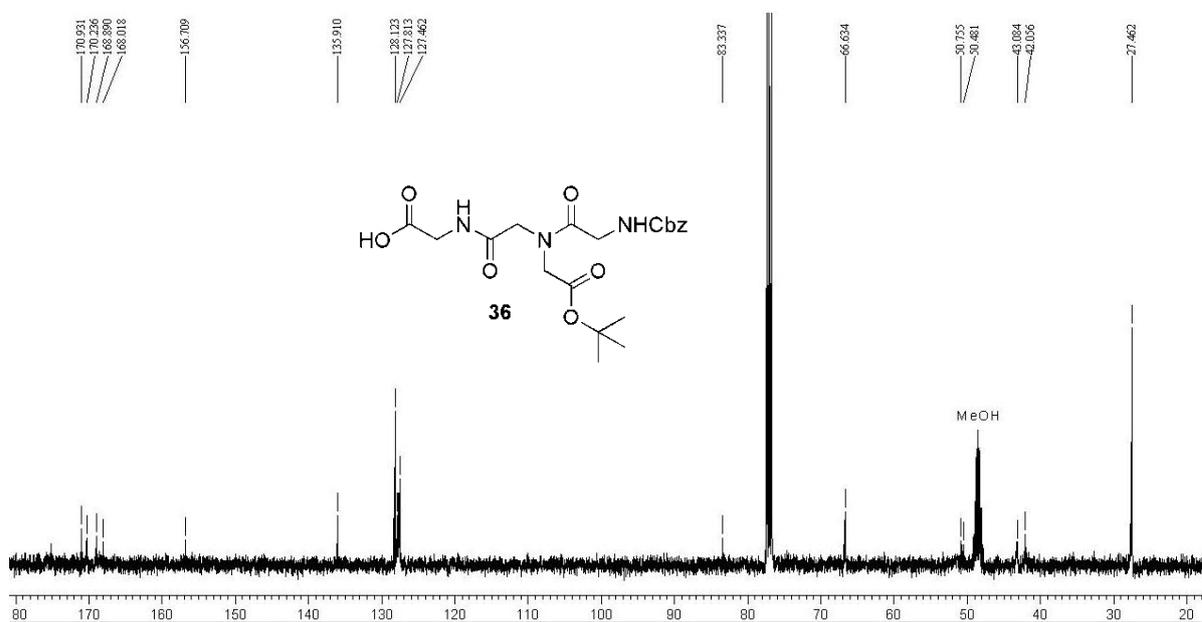
**Espectro 12.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **35**.



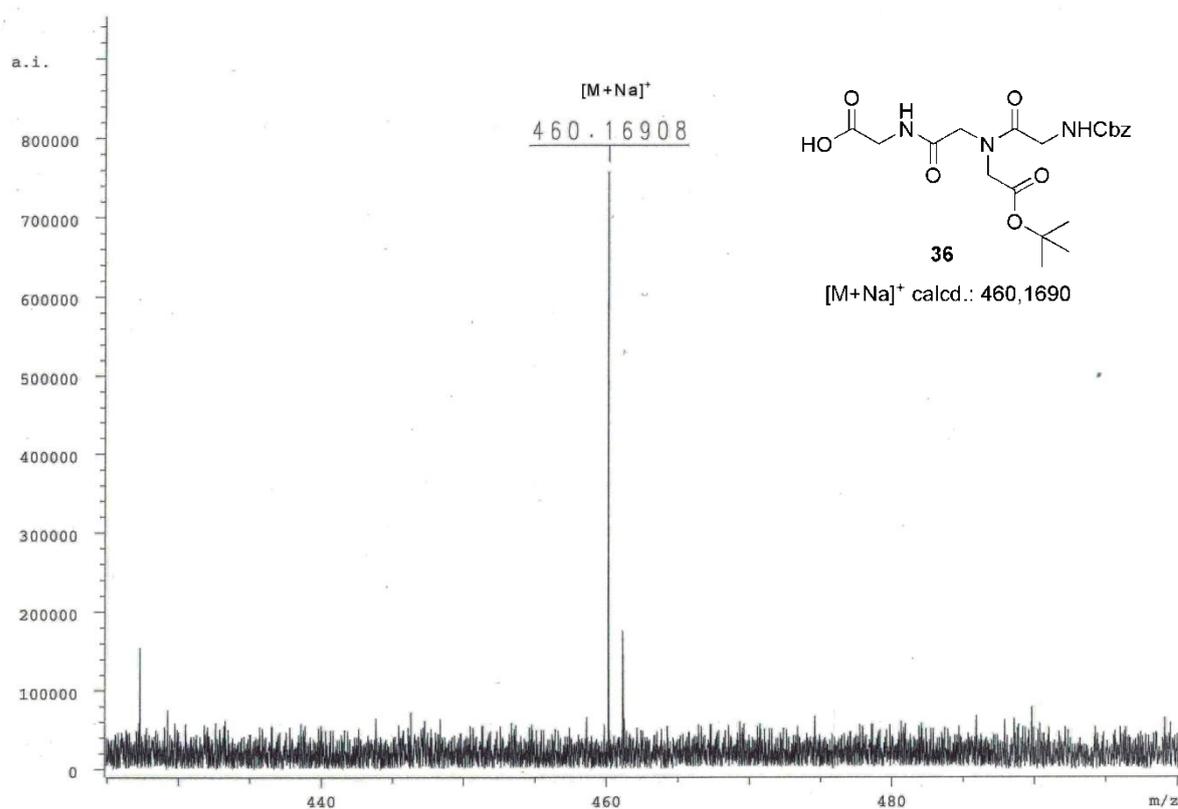
**Espectro 12.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **35**.



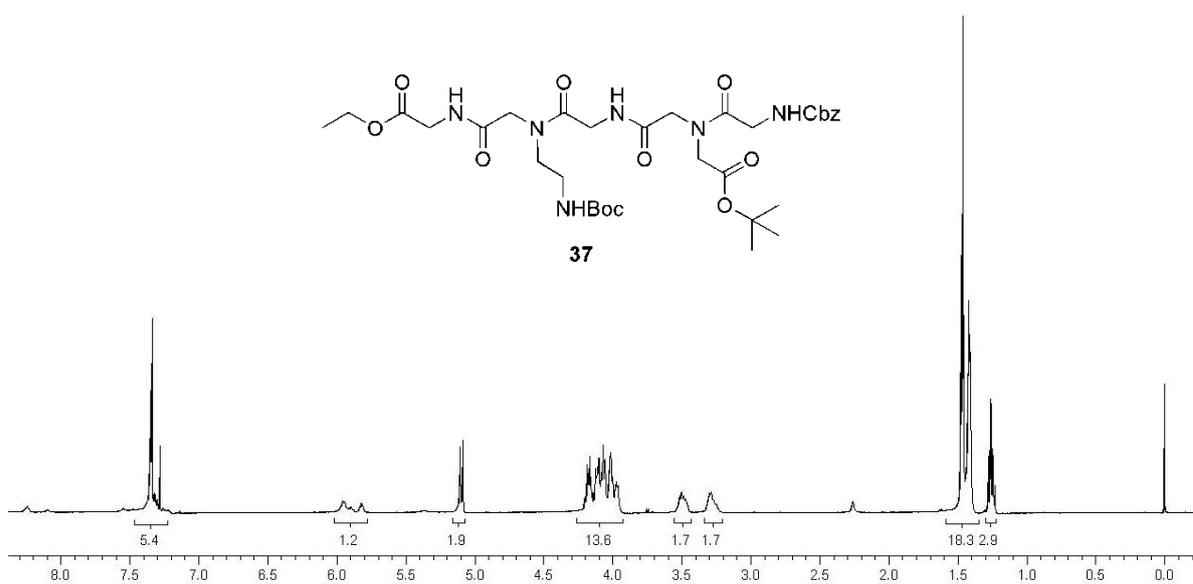
**Espectro 13.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido **36**.



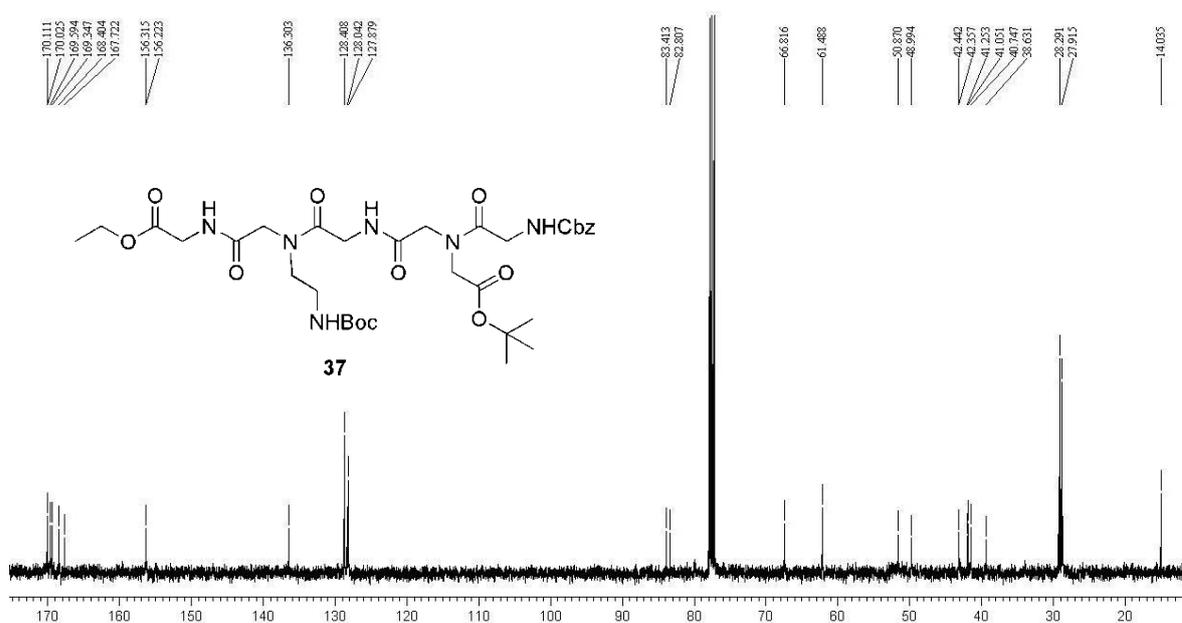
**Espectro 13.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido **36**.



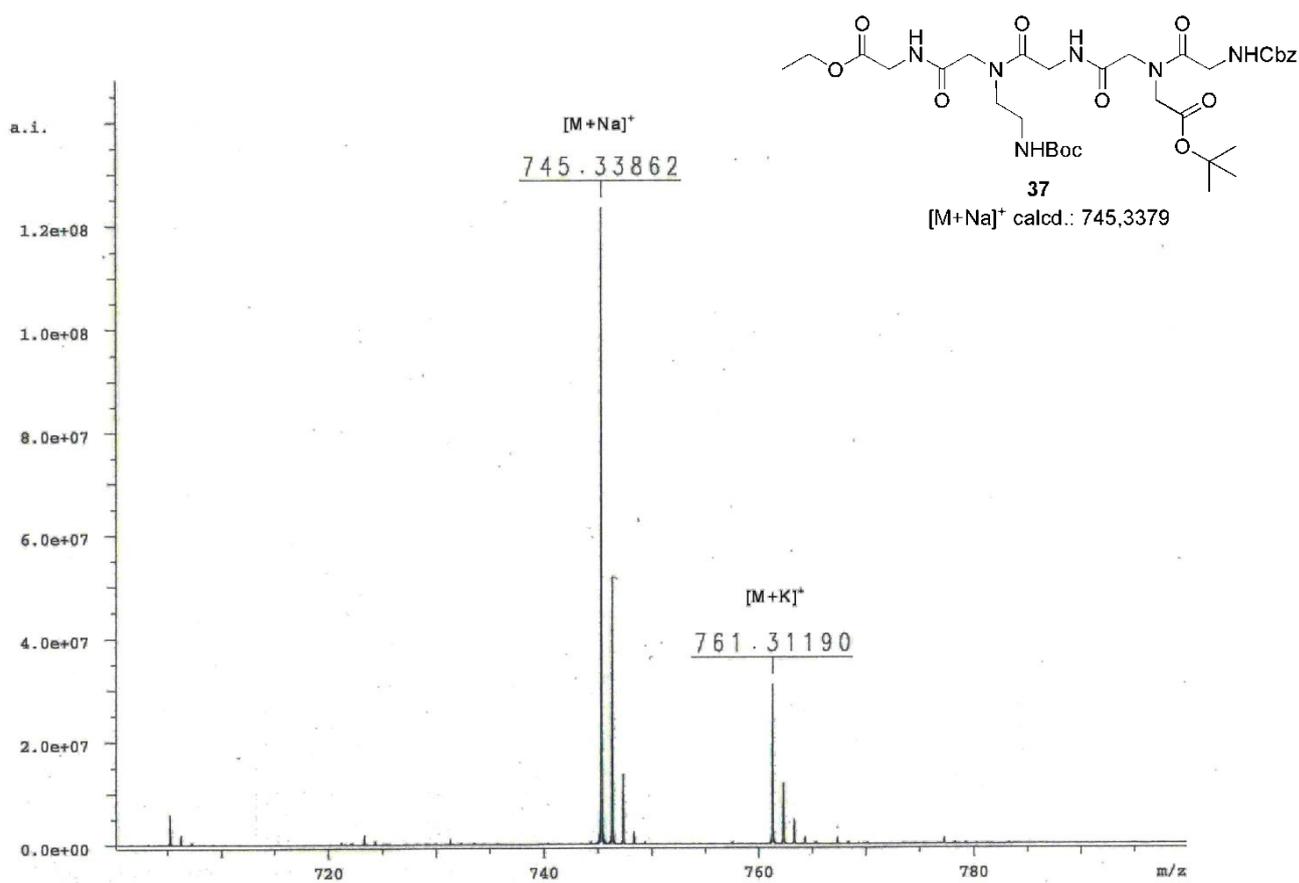
**Espectro 13.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ácido **36**.



**Espectro 14.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) do peptídeo **37**.

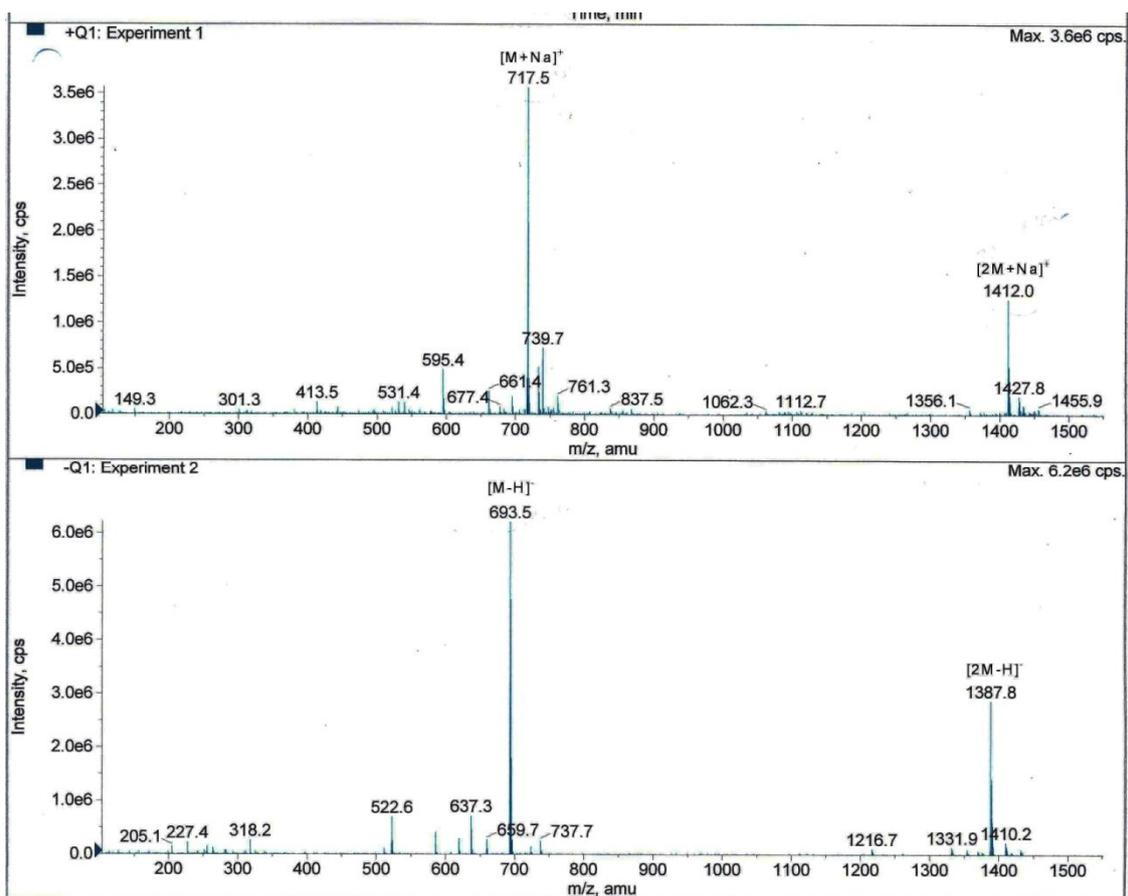
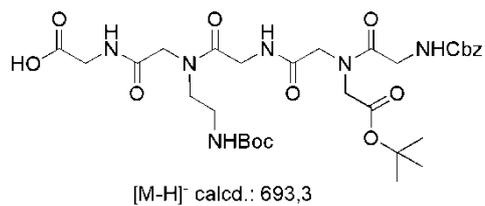


**Espectro 14.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **37**.

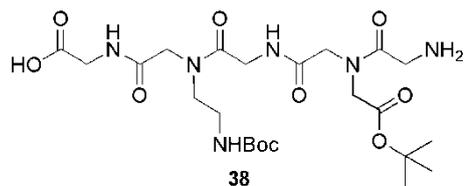


**Espectro 14.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **37**.

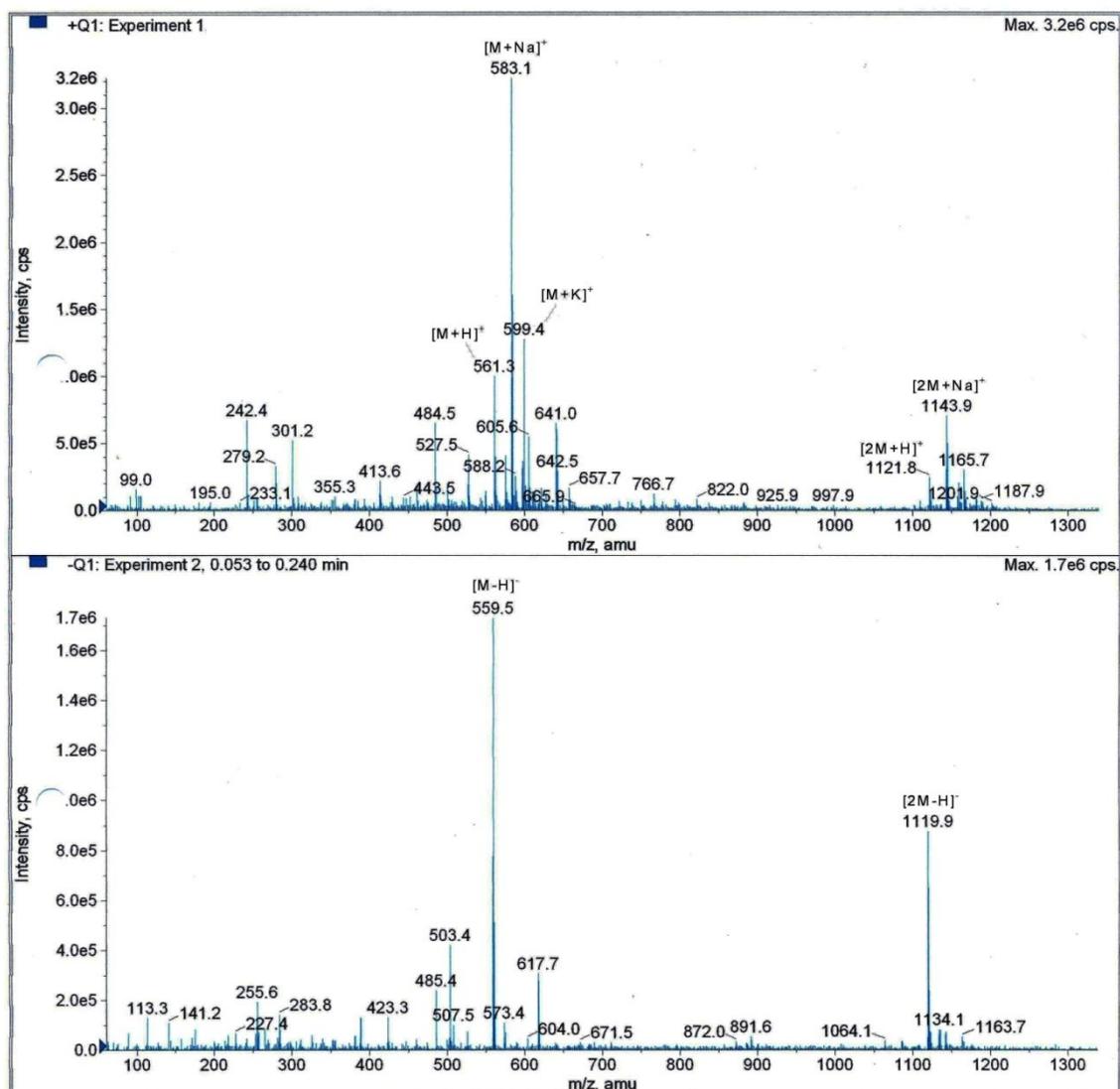




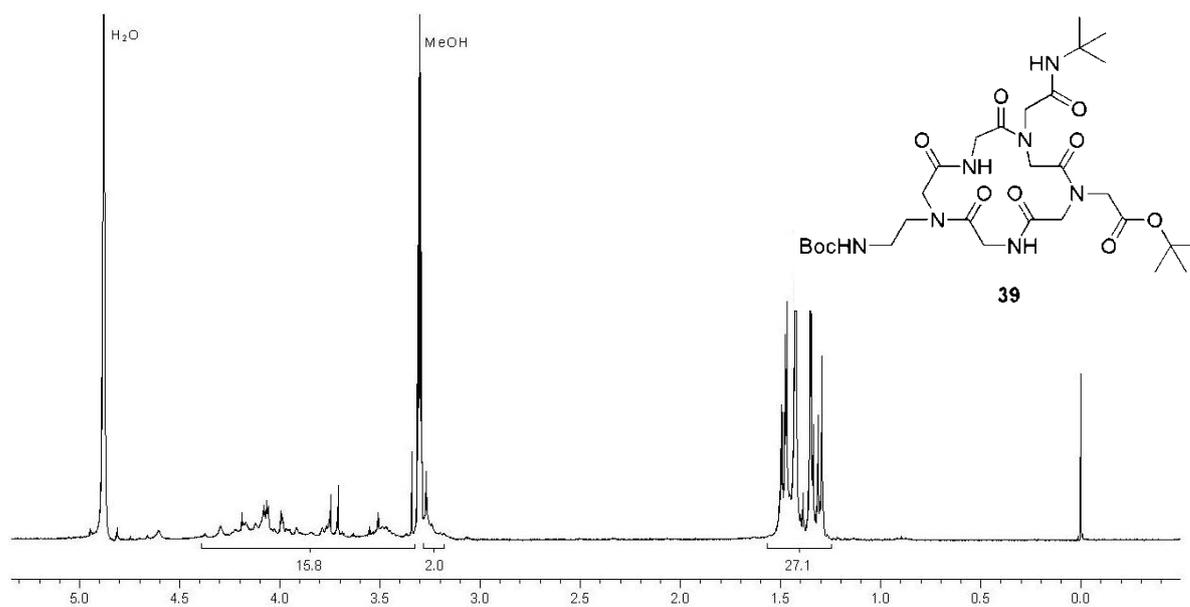
**Espectro 15.3.** ISE-EM do ácido precursor do aminoácido **38**.



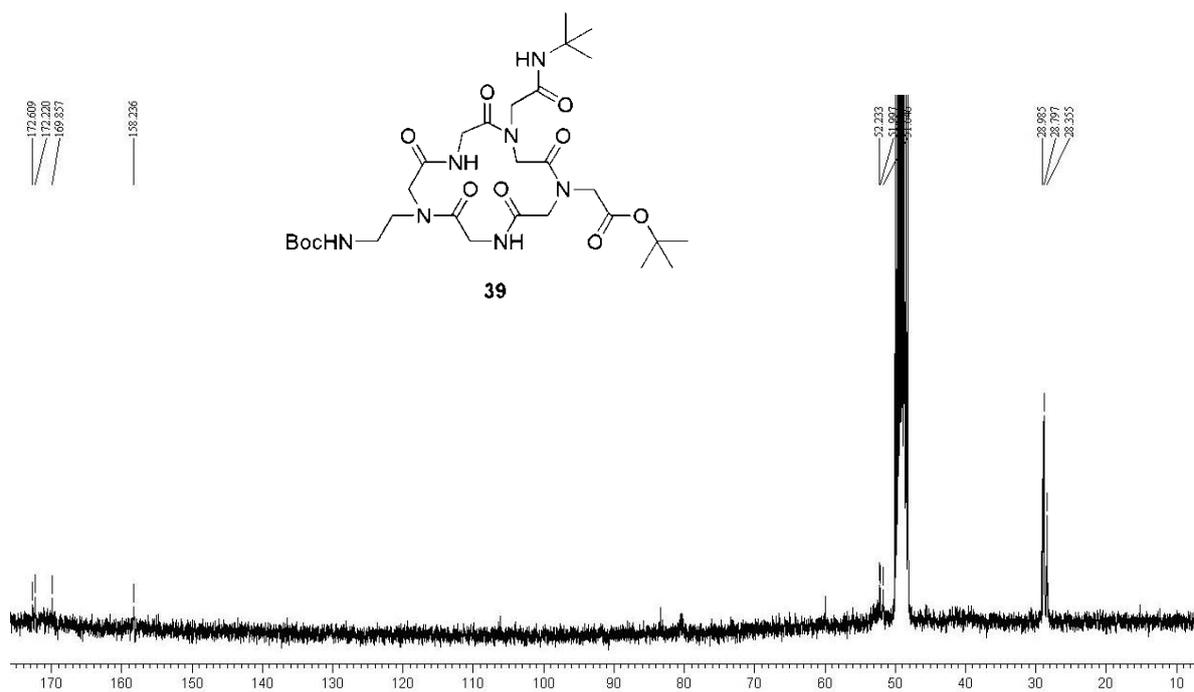
$[M+Na]^+$  calcd.: 583,3



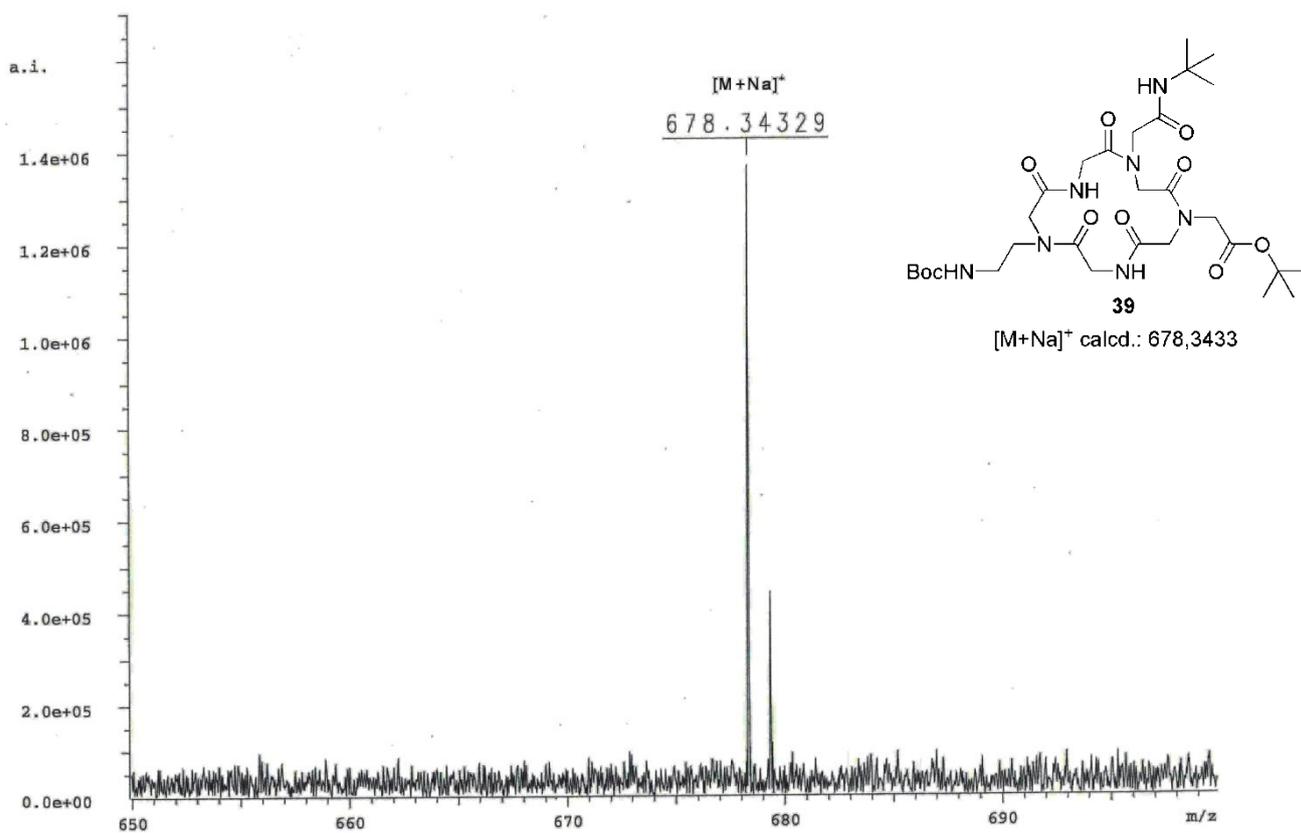
**Espectro 15.4.** ISE-EM do aminoácido **38**.



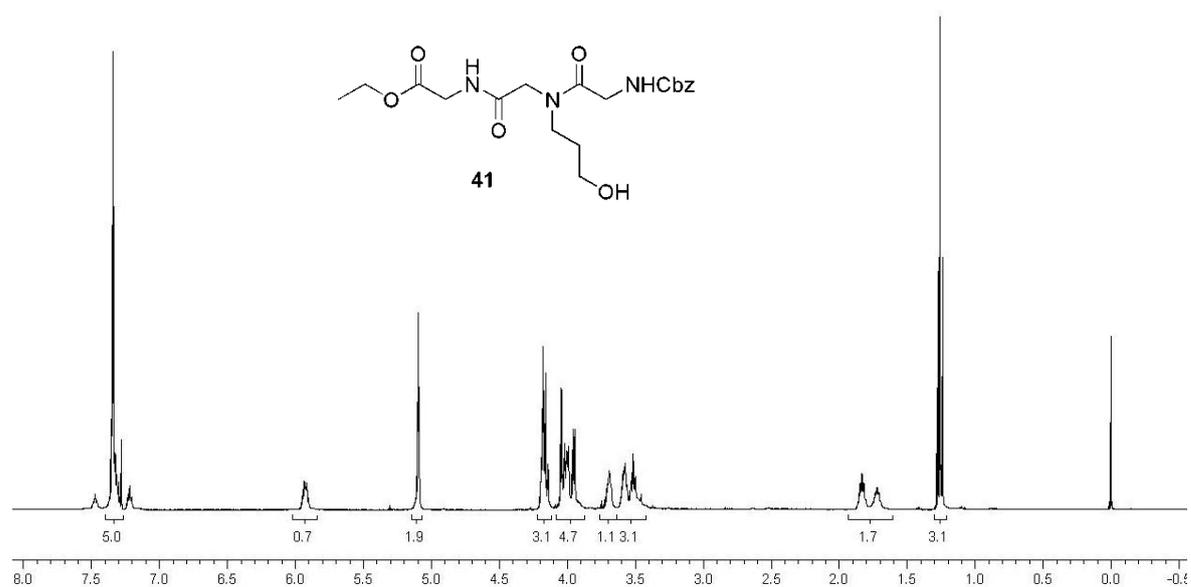
**Espectro 16.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ciclopeptídeo **39**.



**Espectro 16.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ciclopeptídeo **39**.

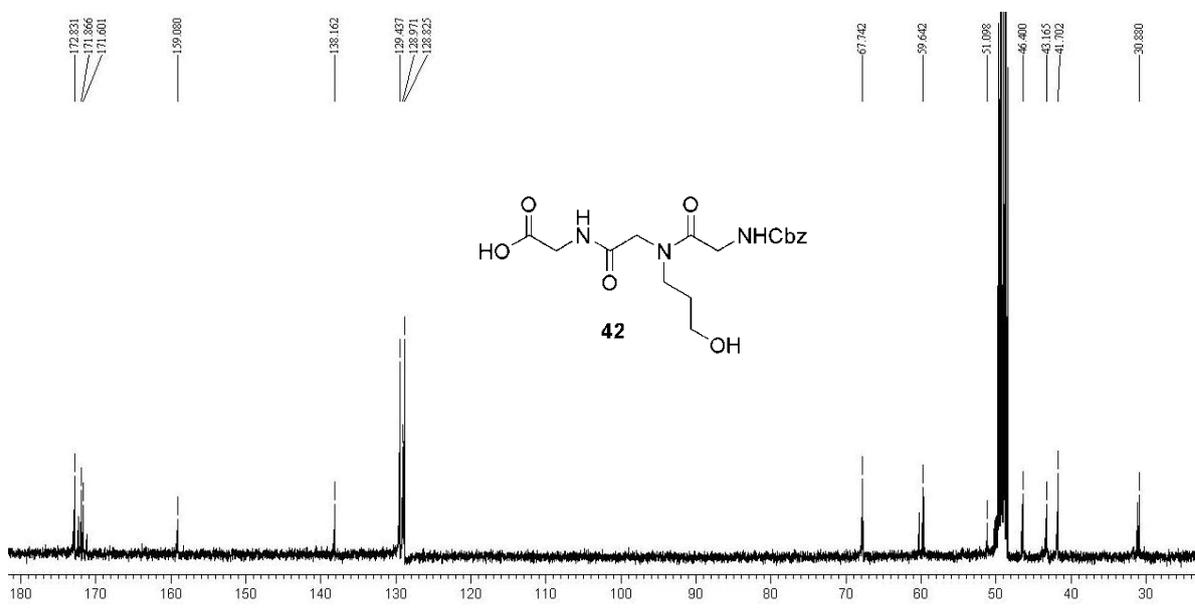
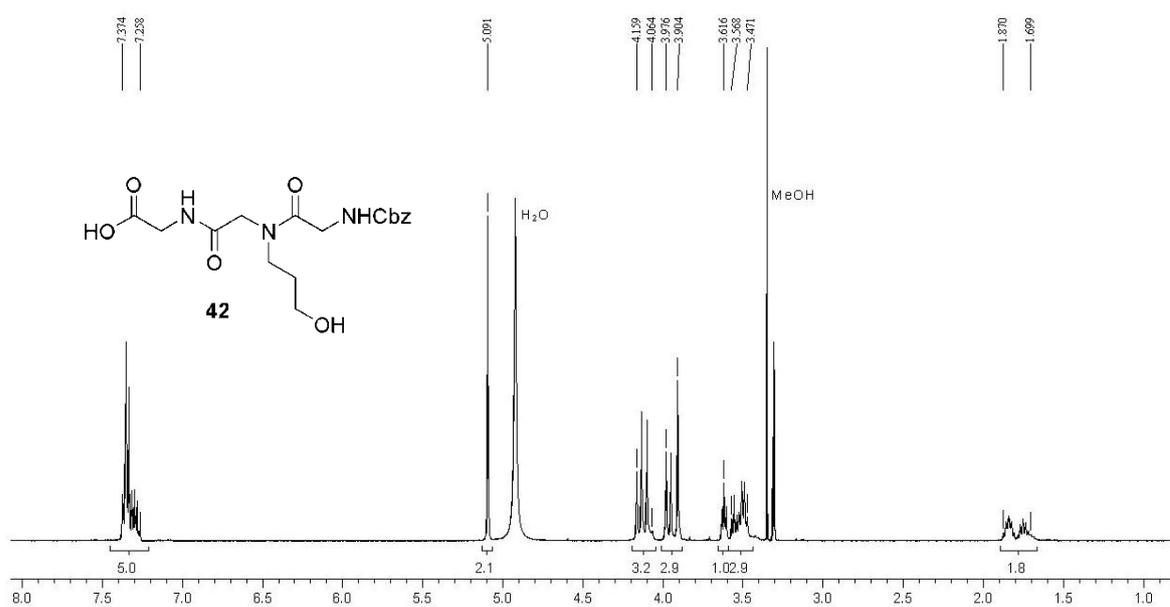


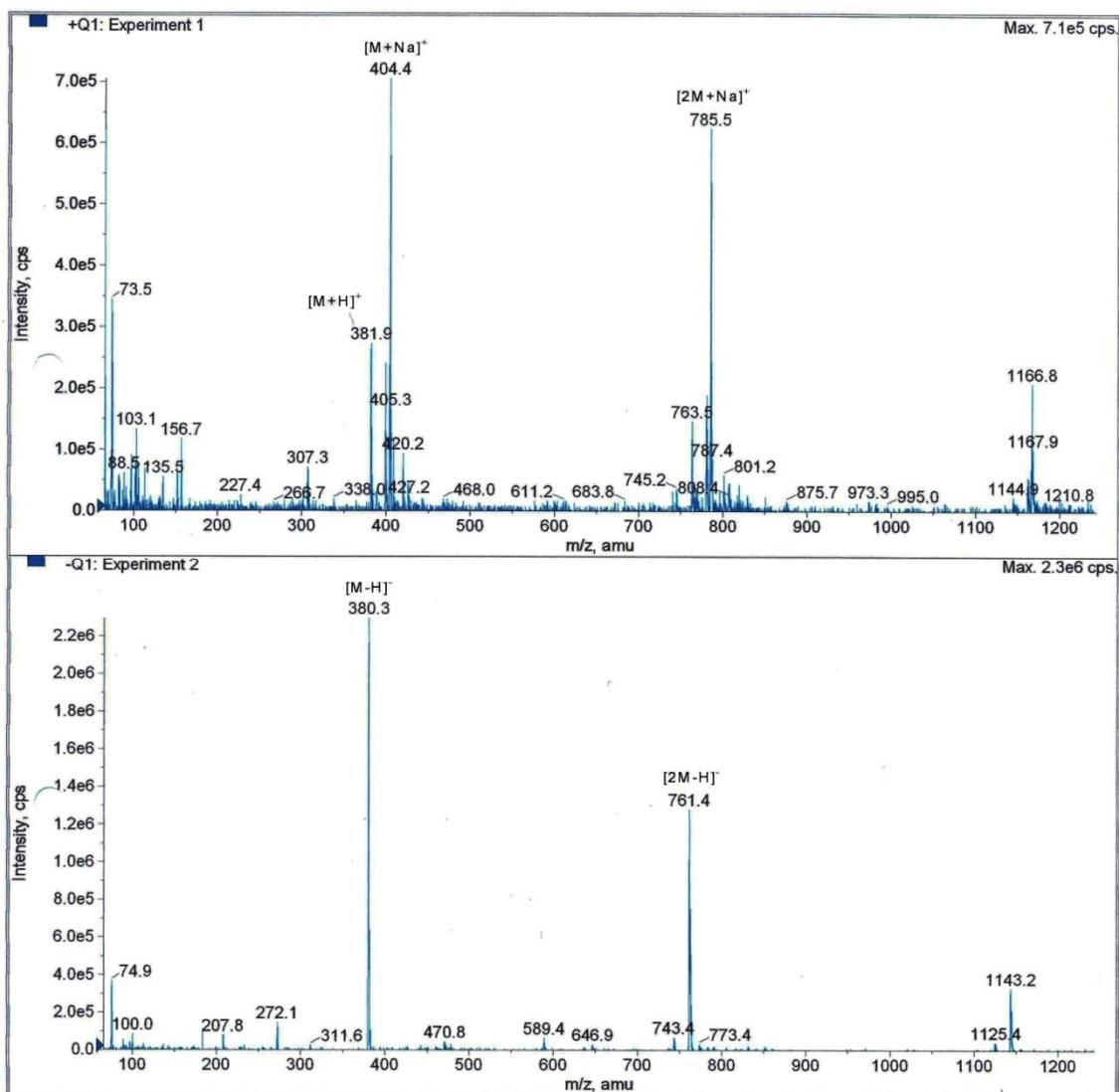
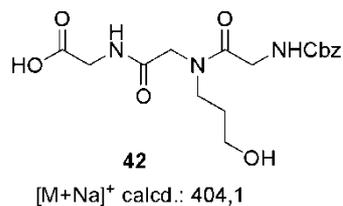
**Espectro 16.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **39**.



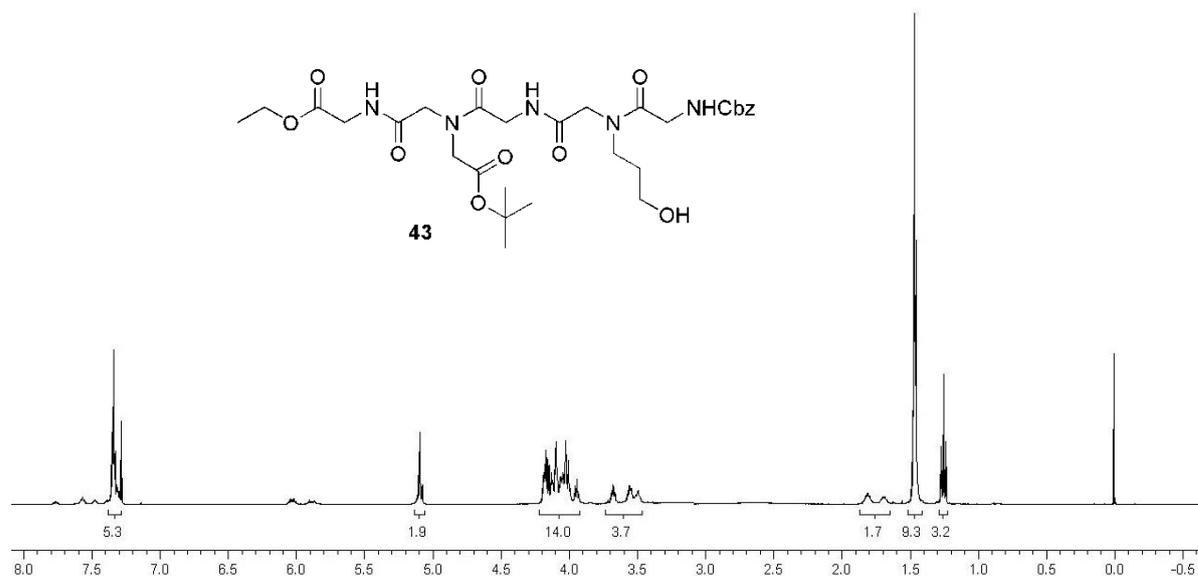
**Espectro 17.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) do peptídeo **41**.



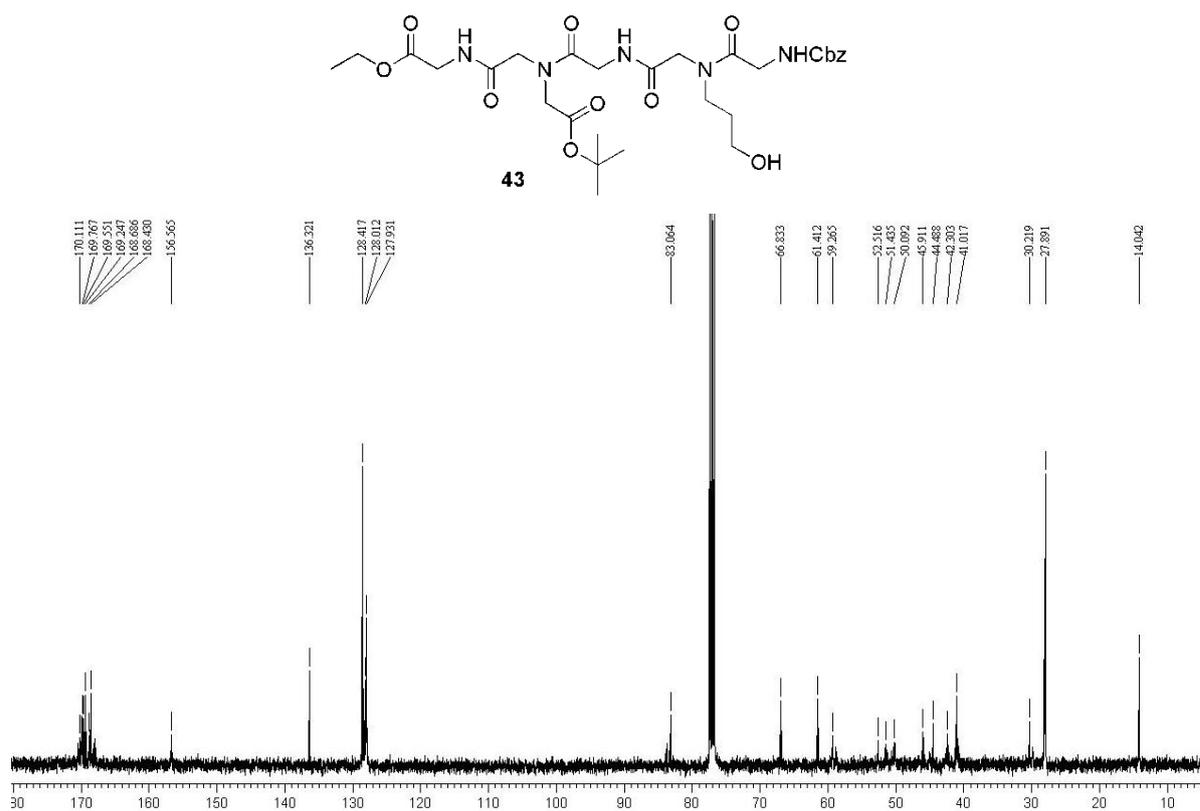




Espectro 18.3. ISE-EM do ácido 42.

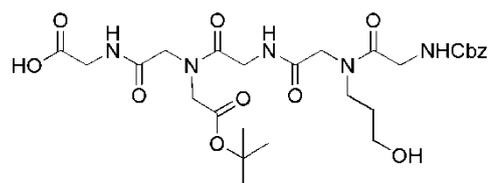


**Espectro 19.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **43**.

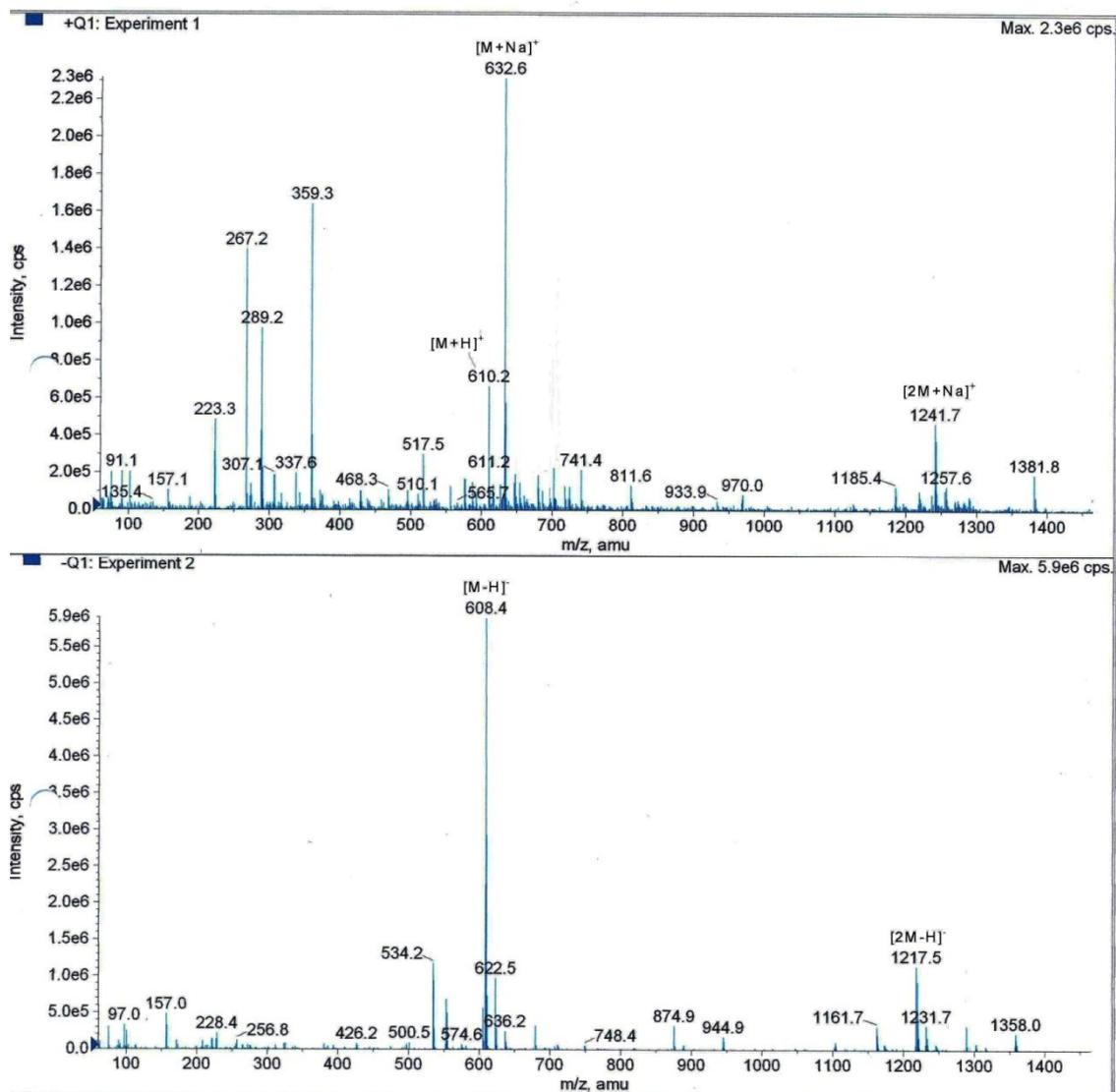


**Espectro 19.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **43**.

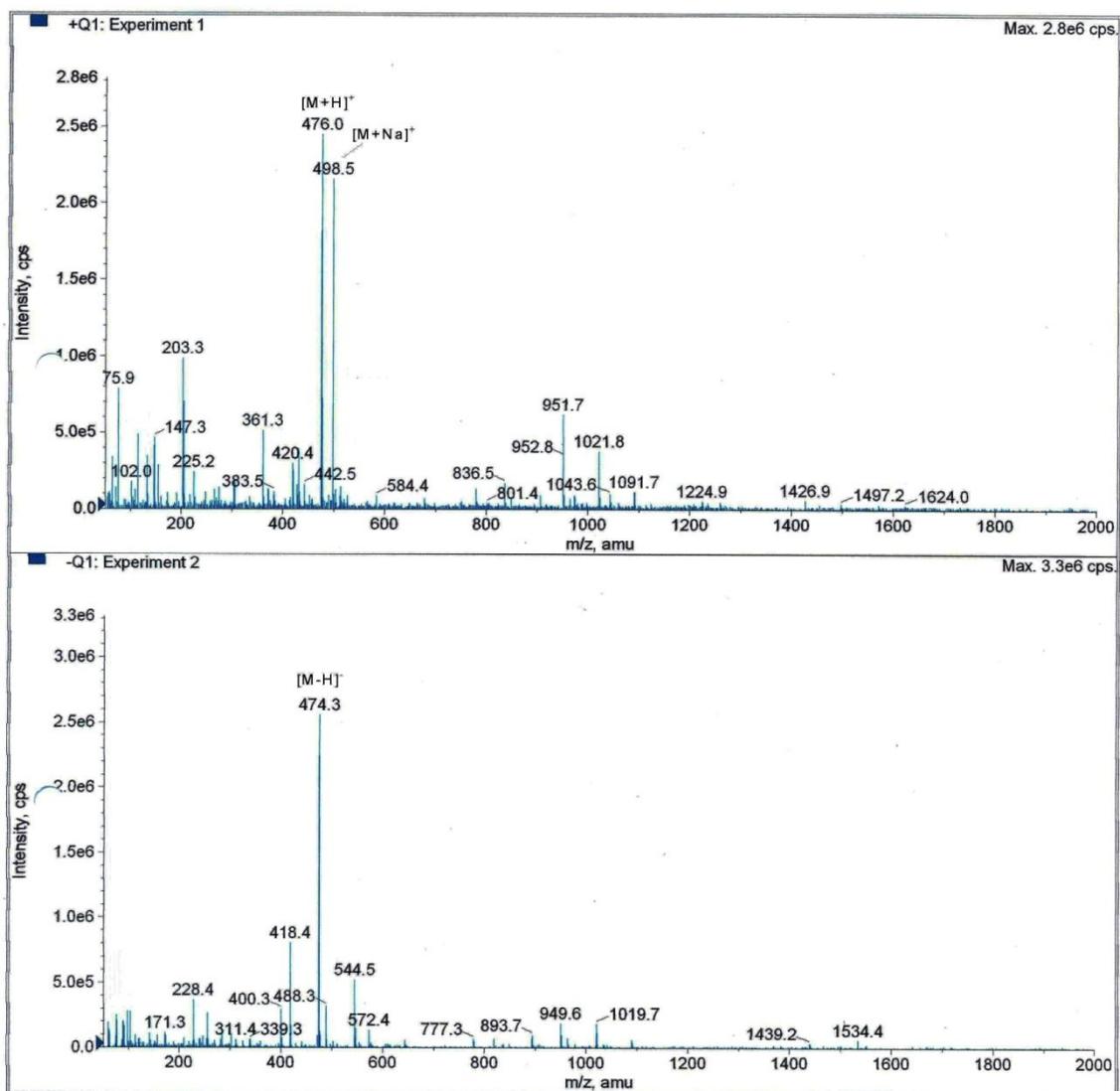
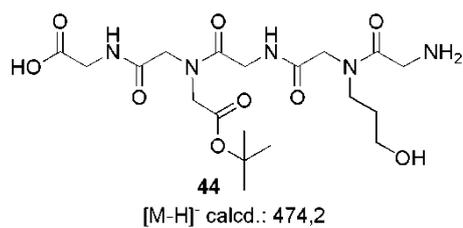




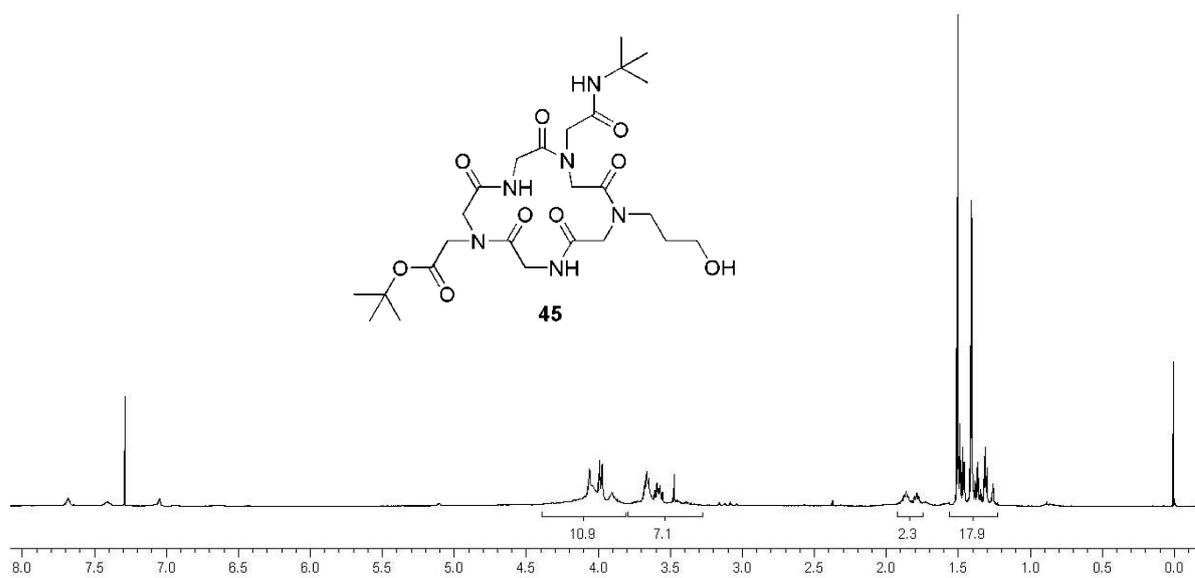
$[M+Na]^+$  calcd.: 608,3



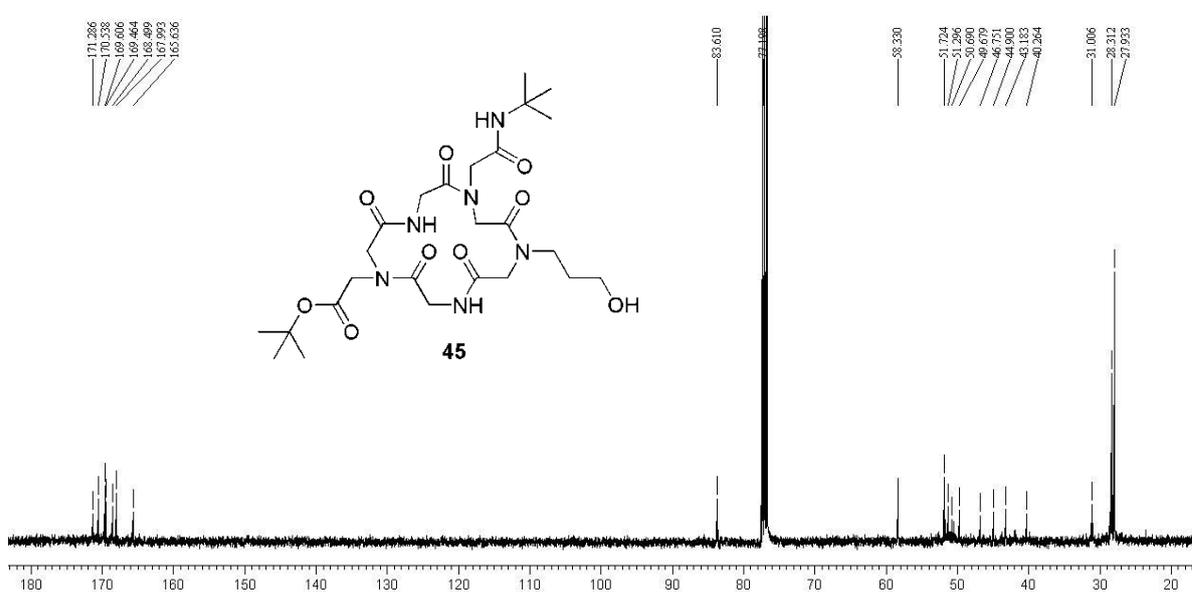
**Espectro 20.1.** ISE-EM do ácido precursor do aminoácido **44**.



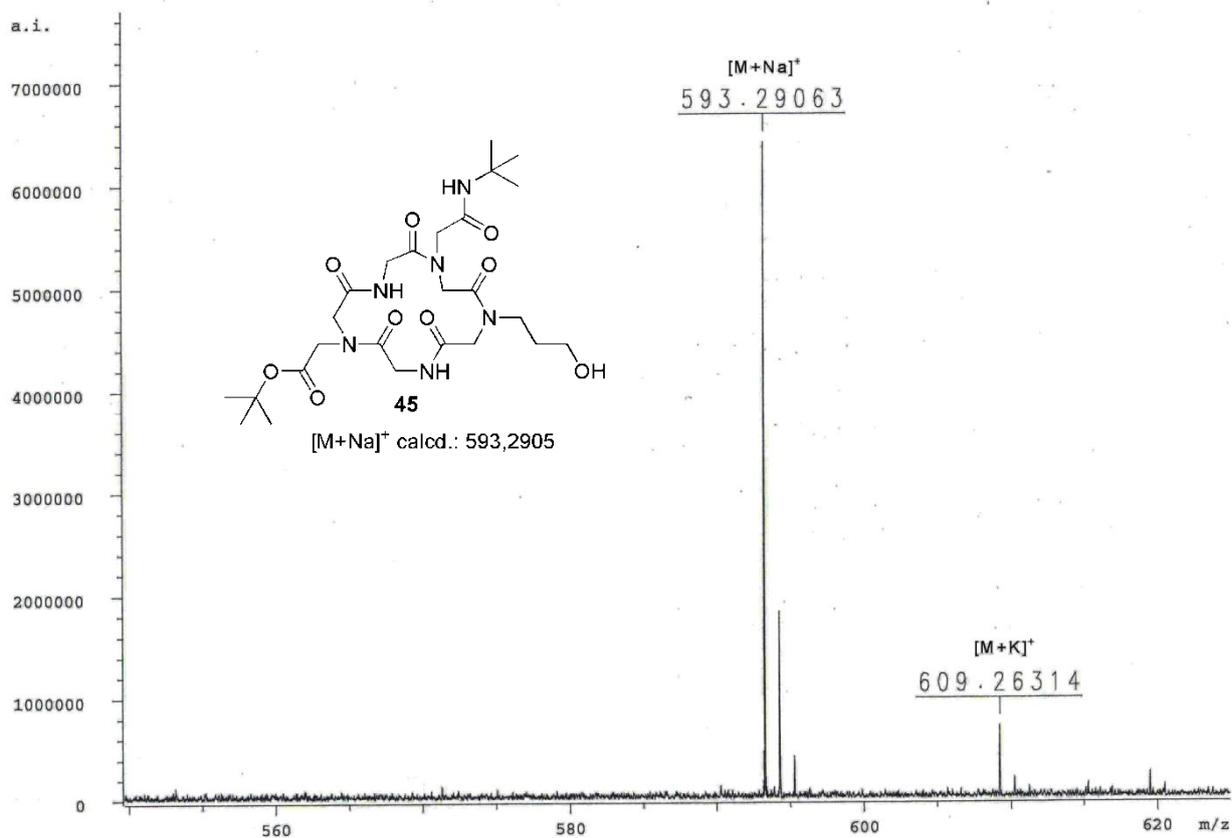
**Espectro 20.2.** ISE-EM do aminoácido 44.



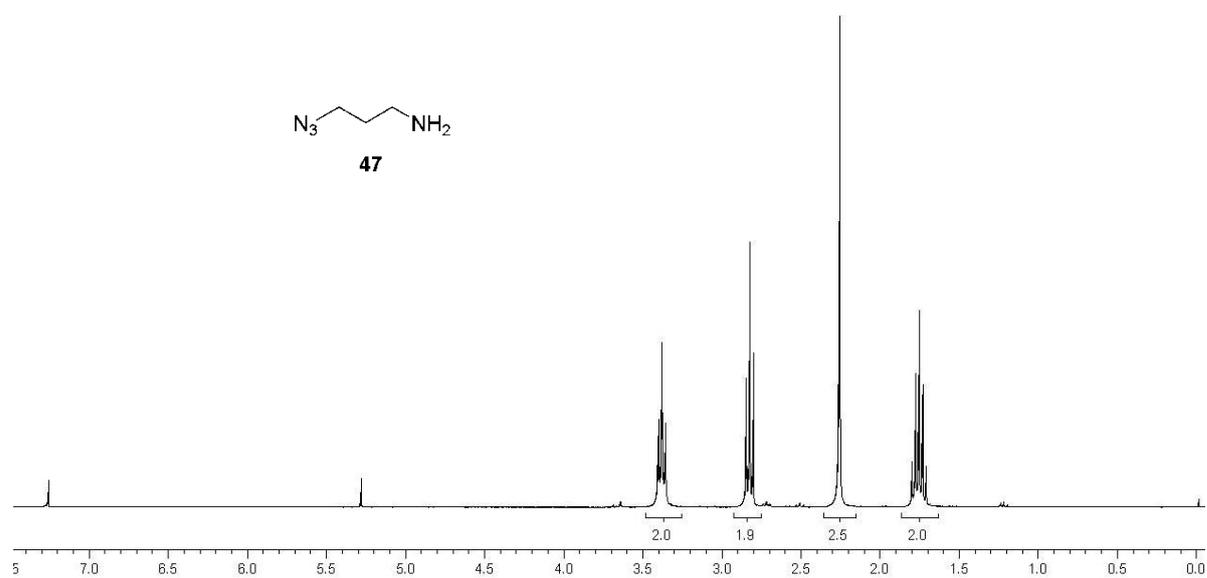
**Espectro 21.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ciclopeptídeo **45**.



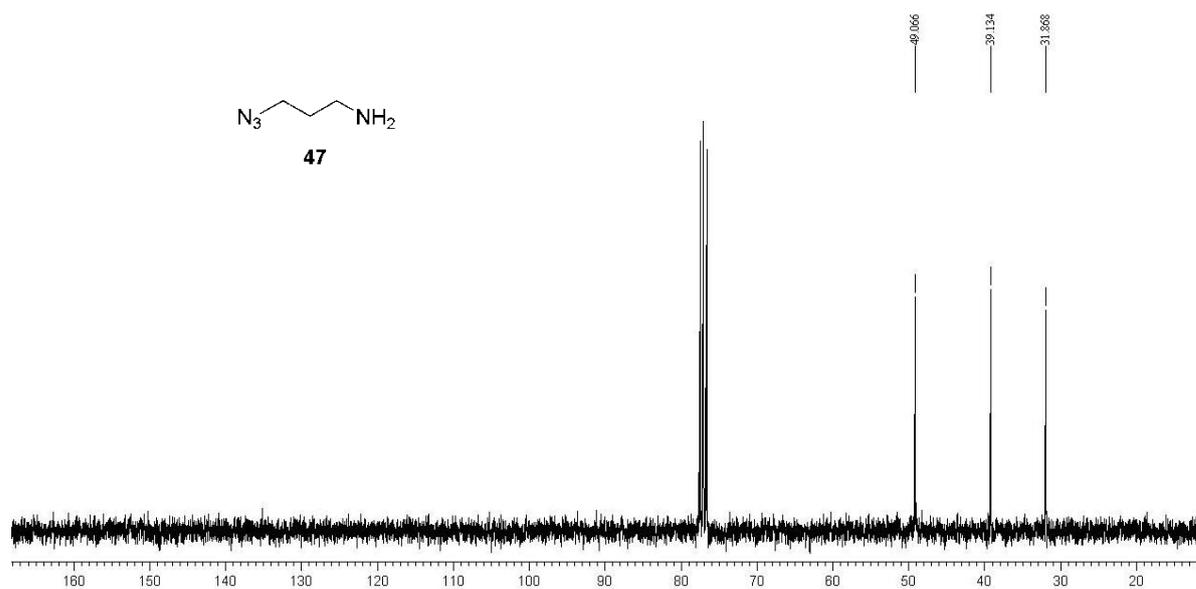
**Espectro 21.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ciclopeptídeo **45**.



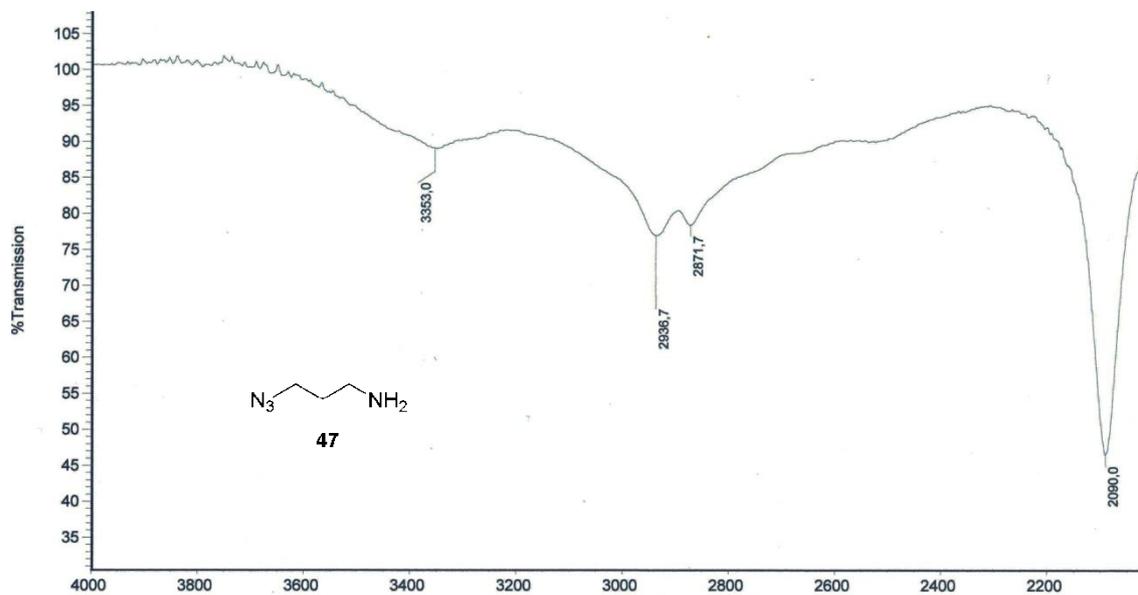
**Espectro 21.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **45**.



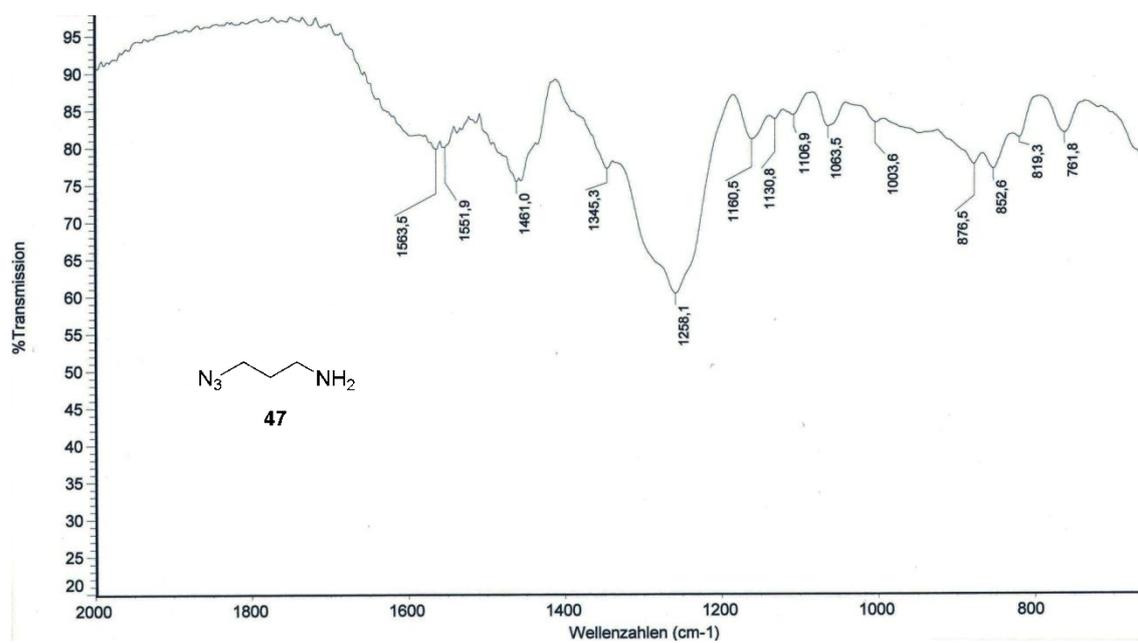
**Espectro 22.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) da amina **47**.



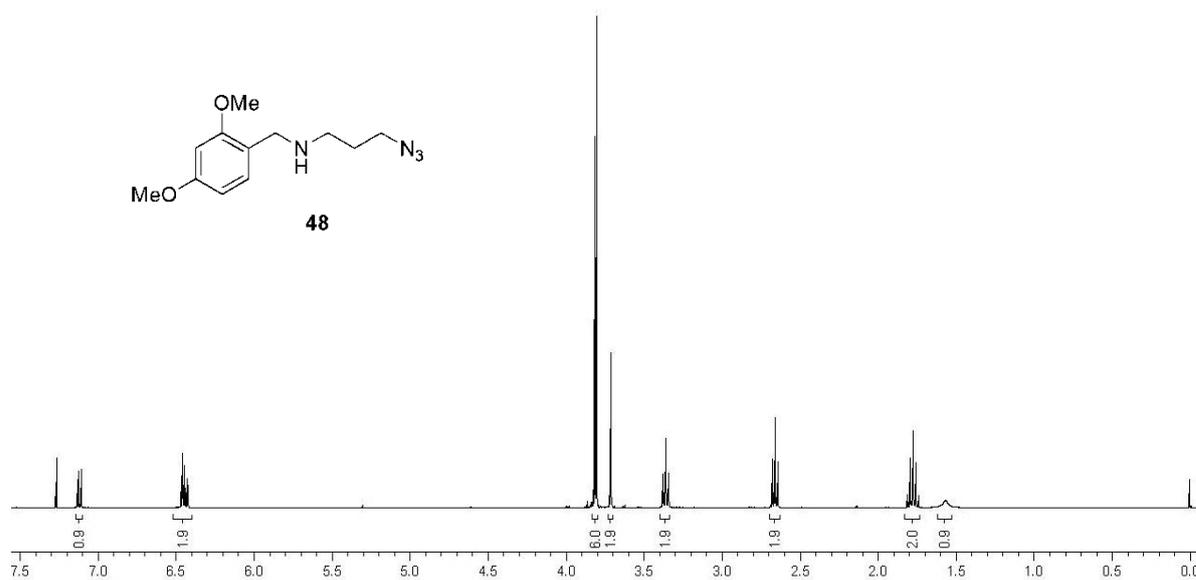
**Espectro 22.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amina **47**.



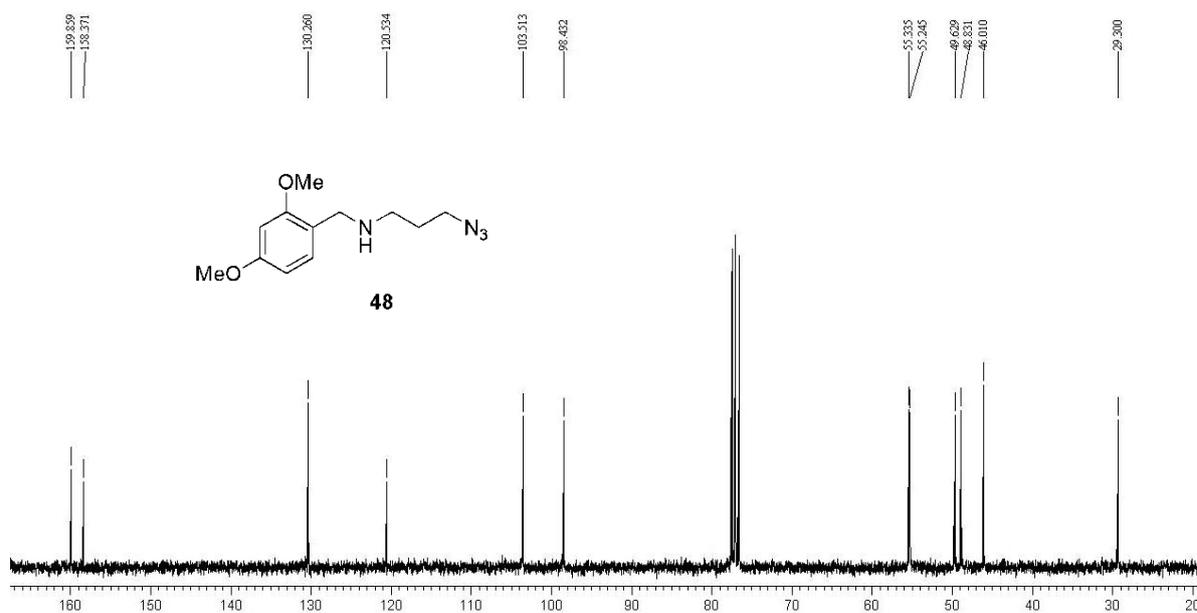
**Espectro 22.3.** Espectro de IV da amina **47** (Parte 1).



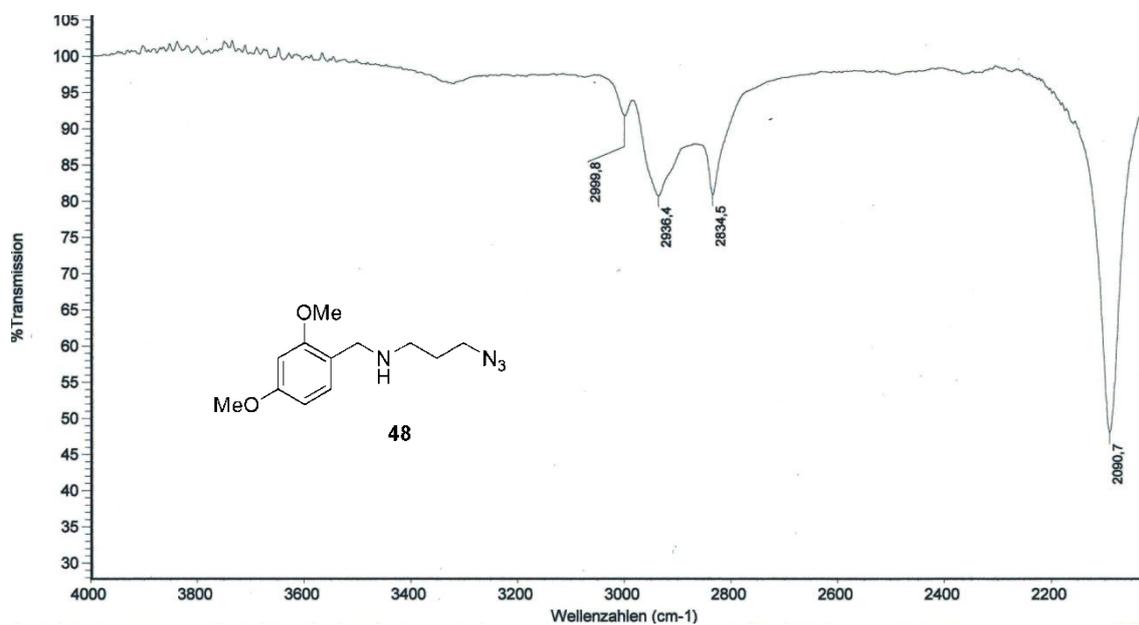
**Espectro 22.4.** Espectro de IV da amina **47** (Parte 2).



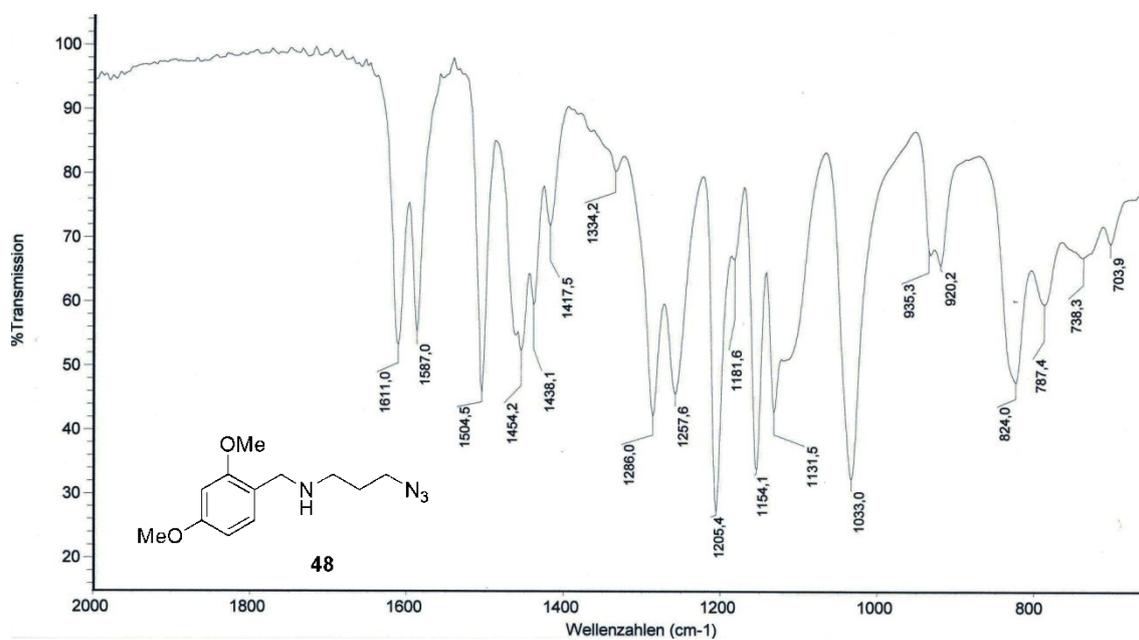
**Espectro 23.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da azida **48**.



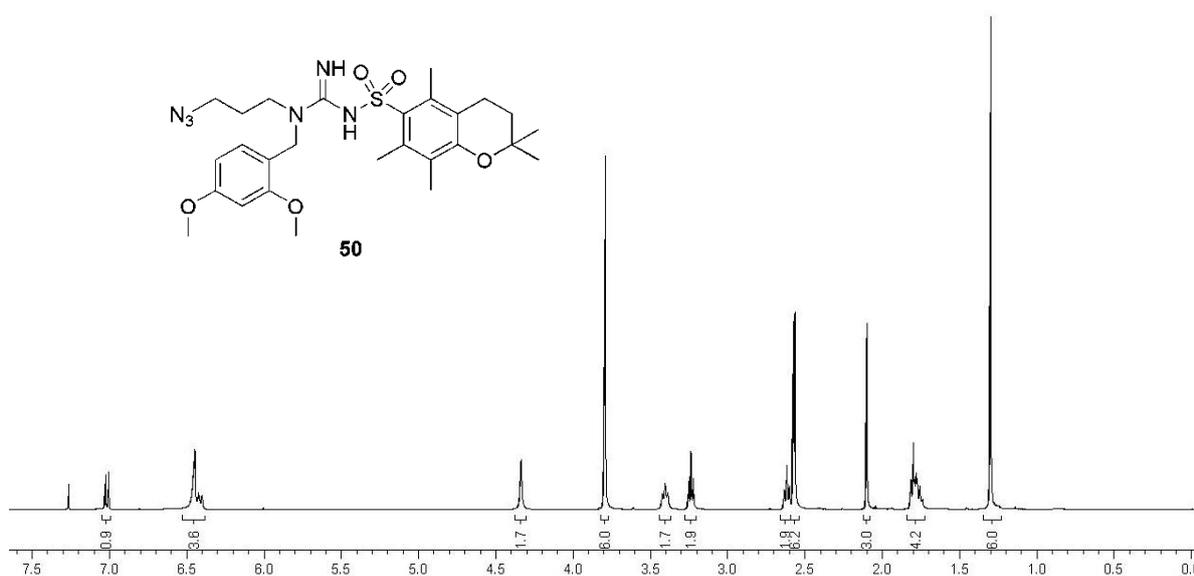
Espectro 23.2. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da azida 48.



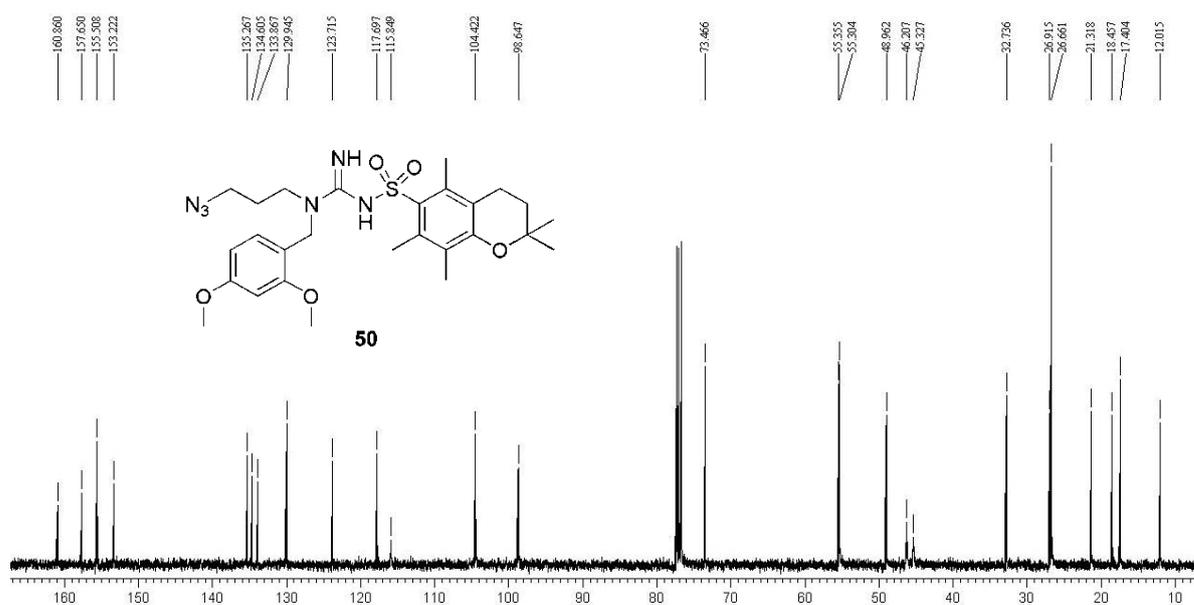
Espectro 23.3. Espectro de IV da azida 48 (Parte 1).



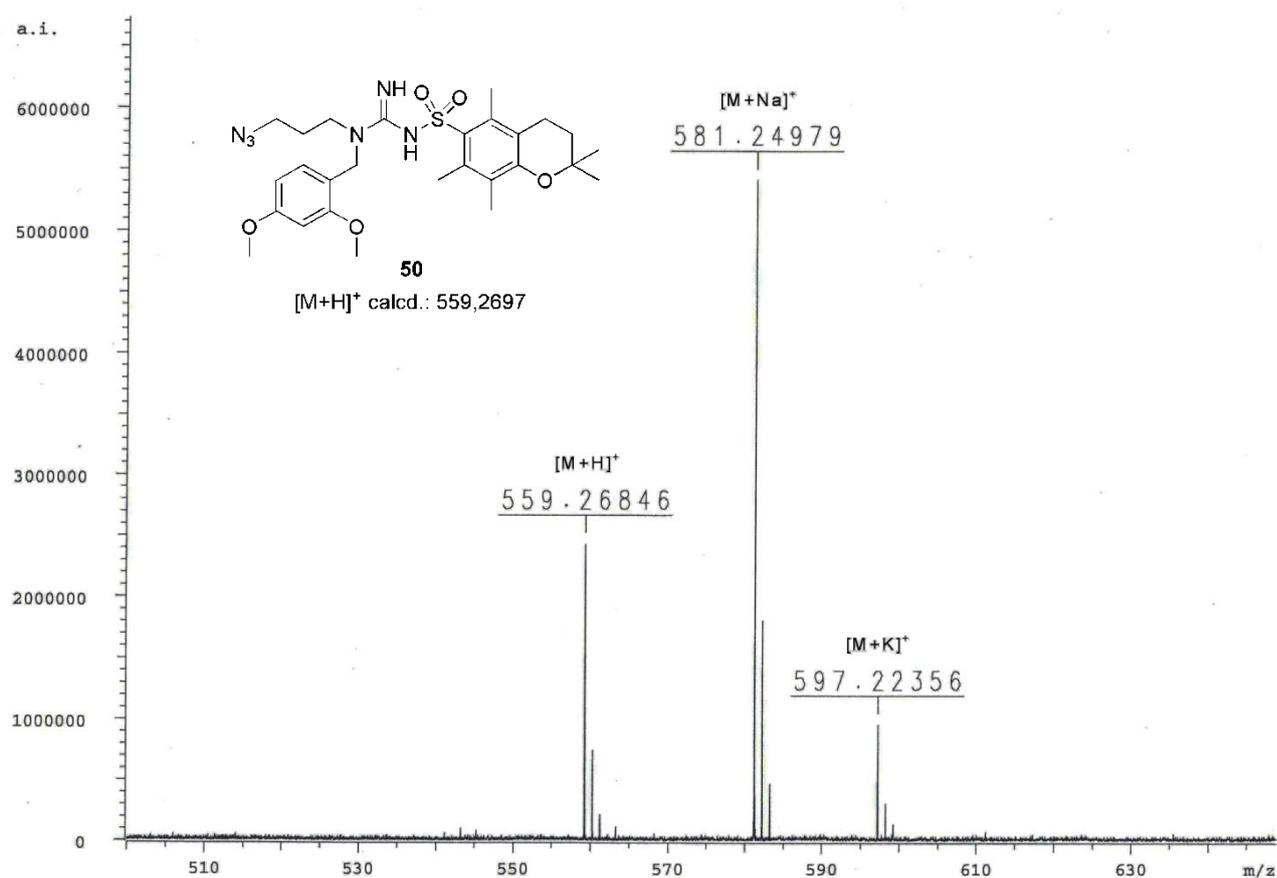
**Espectro 23.4.** Espectro de IV da azida **48** (Parte 2).



**Espectro 24.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da azida **50**.

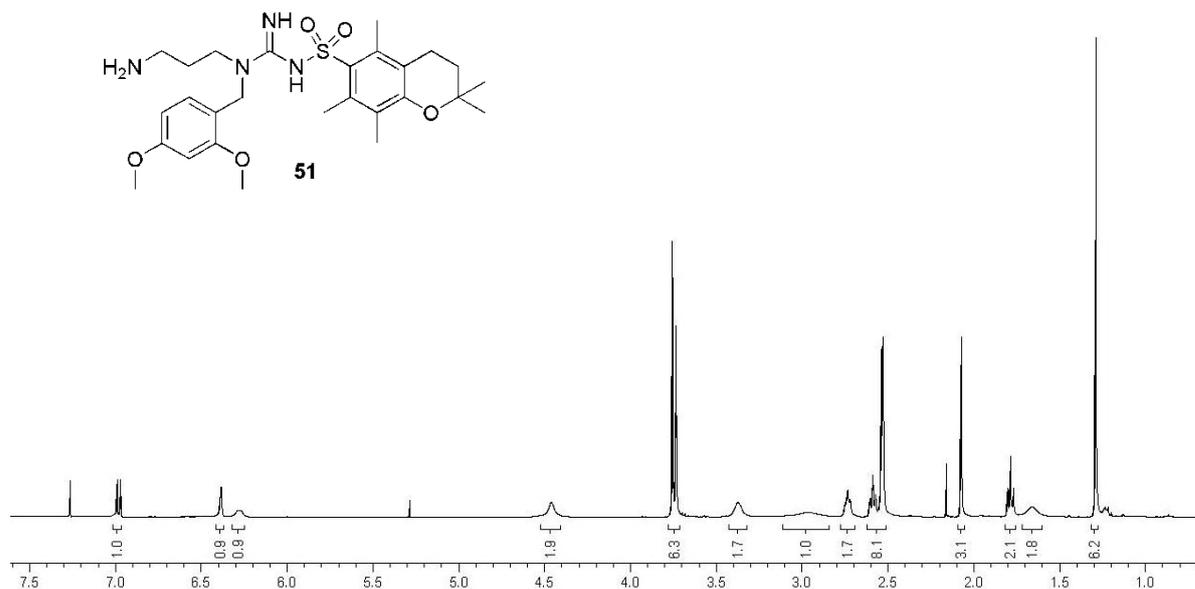


**Espectro 24.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da azida **50**.

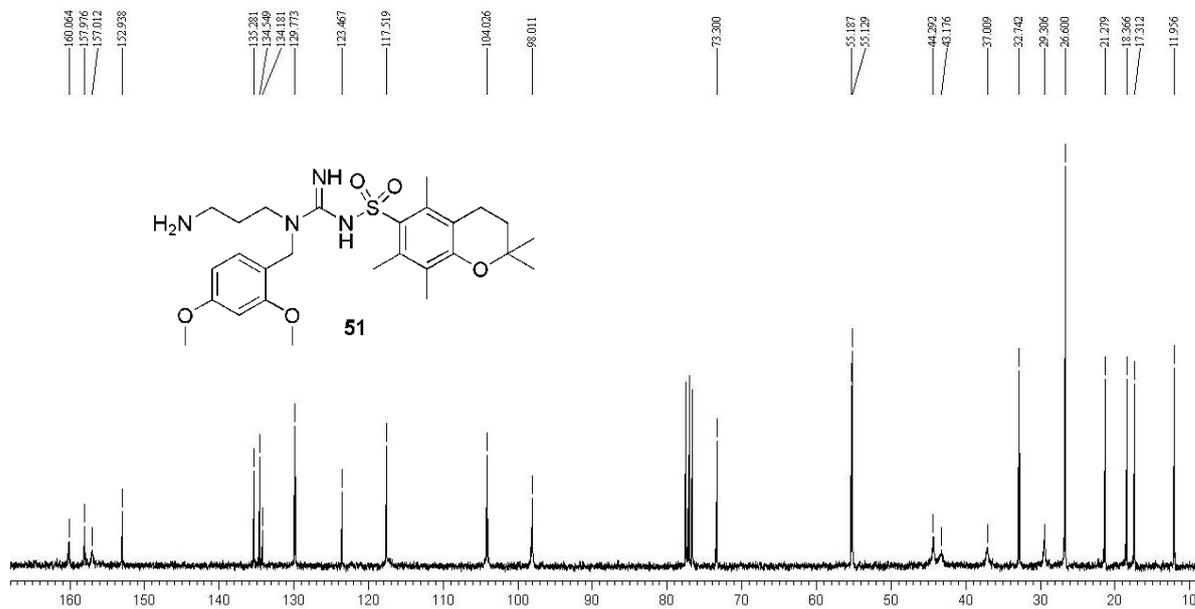


**Espectro 24.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) da azida **50**.

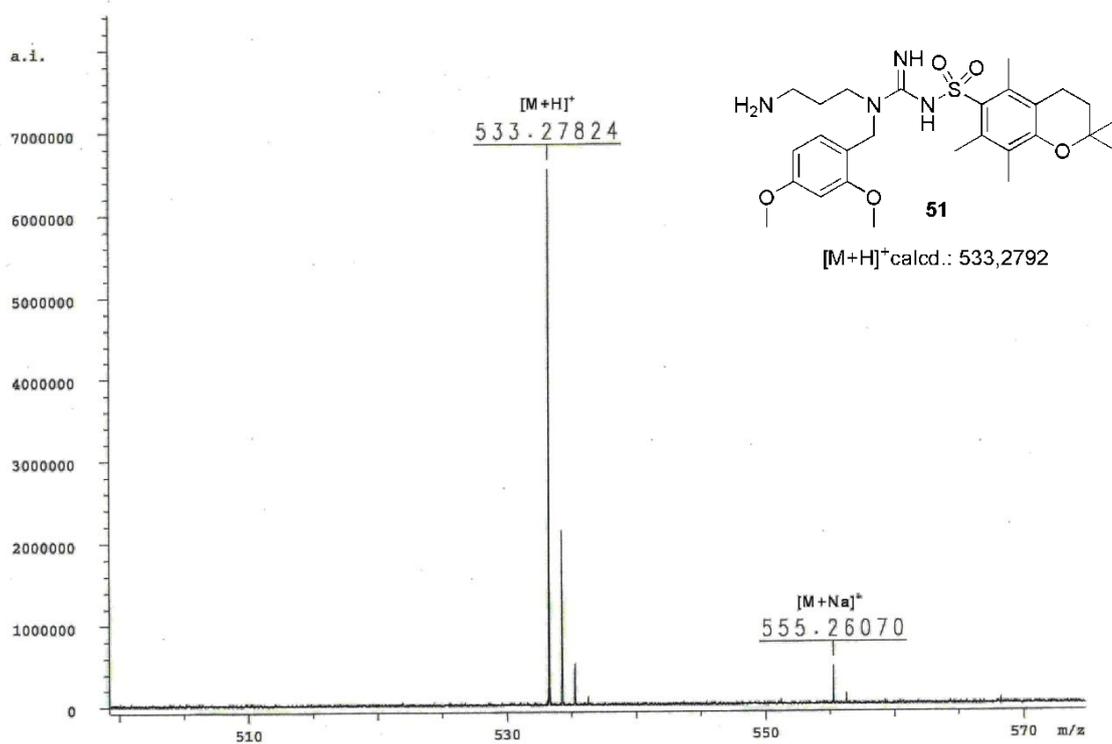




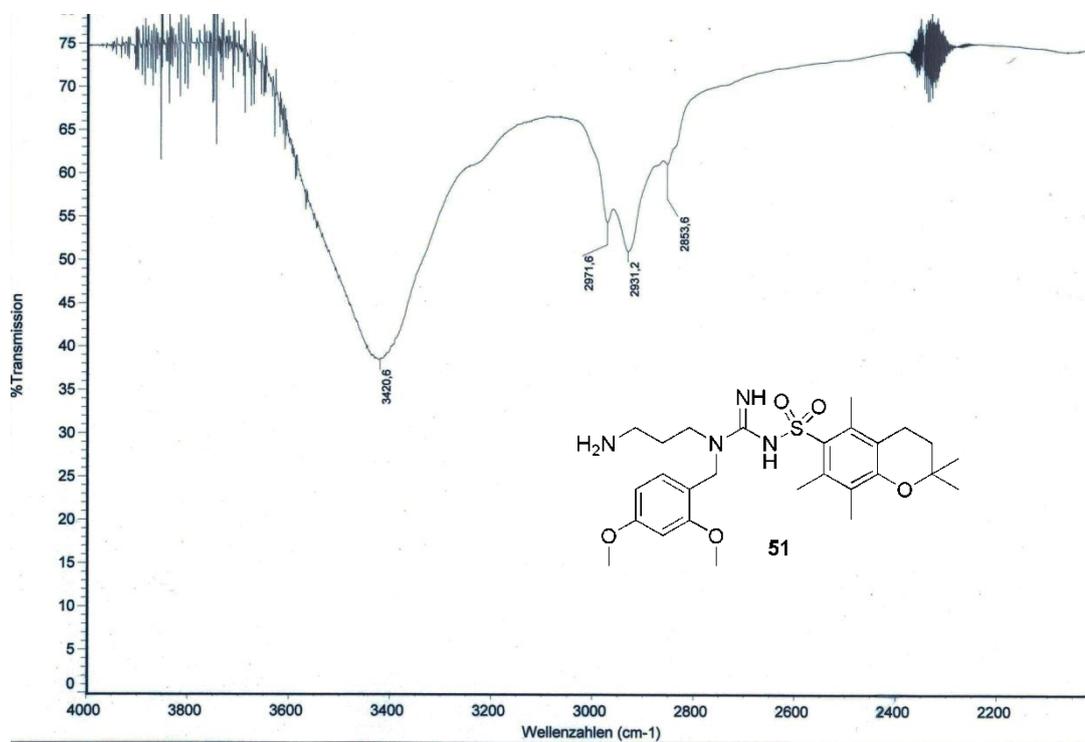
**Espectro 25.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amina **51**.



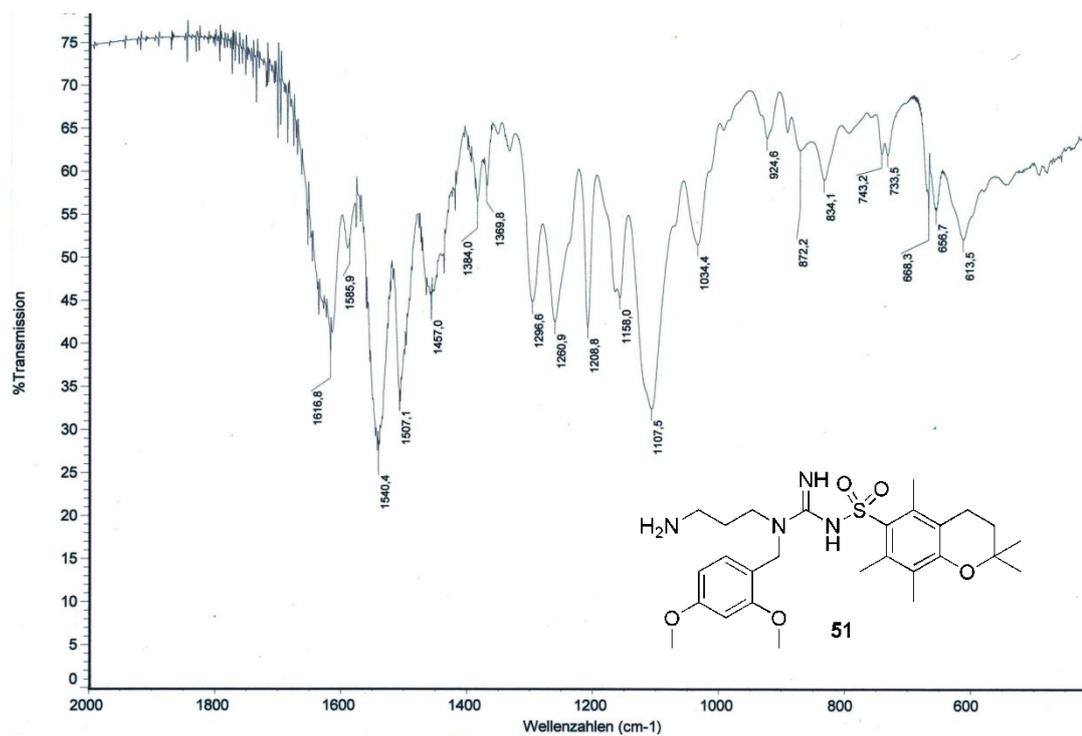
**Espectro 25.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amina **51**.



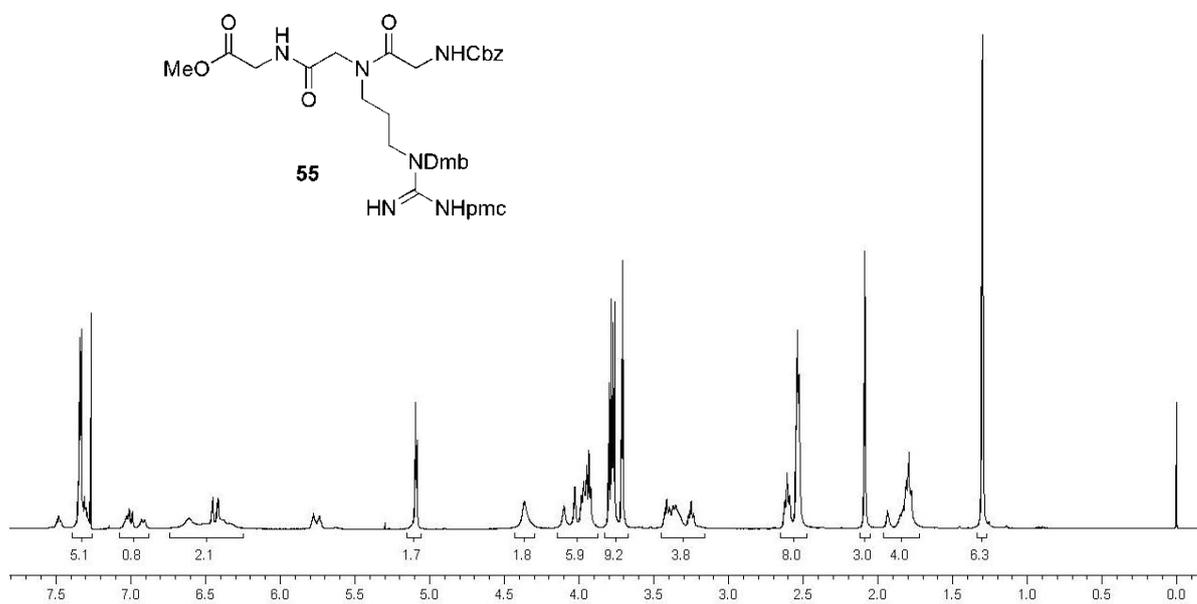
**Espectro 25.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) da amina **51**.



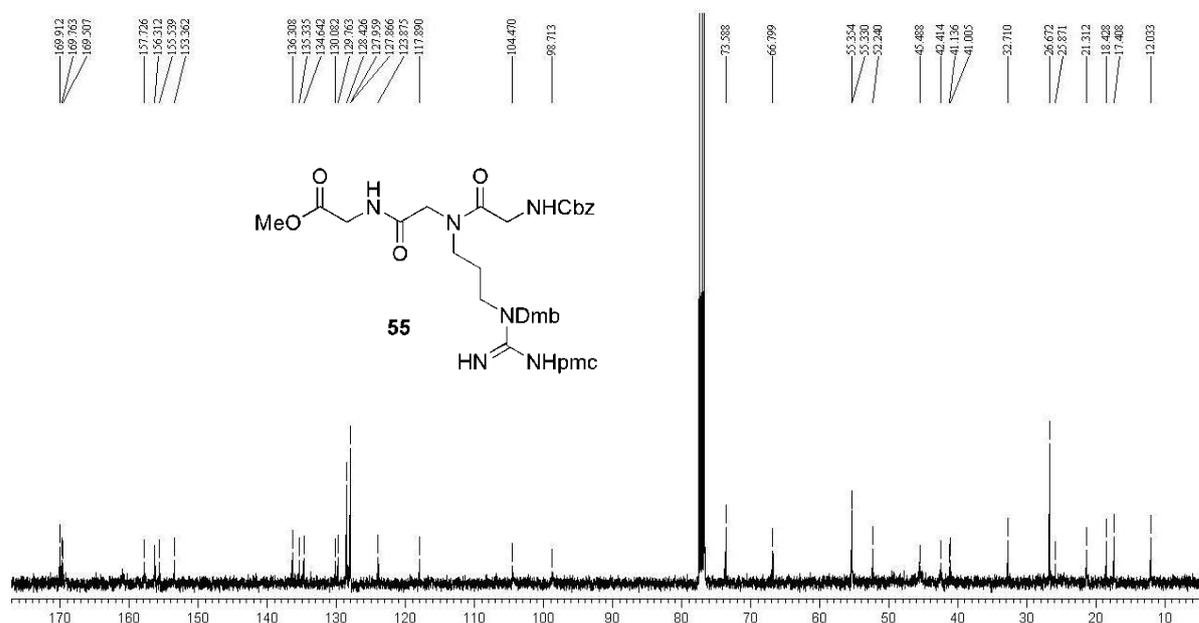
**Espectro 25.4.** Espectro de IV da amina **51** (Parte 1).



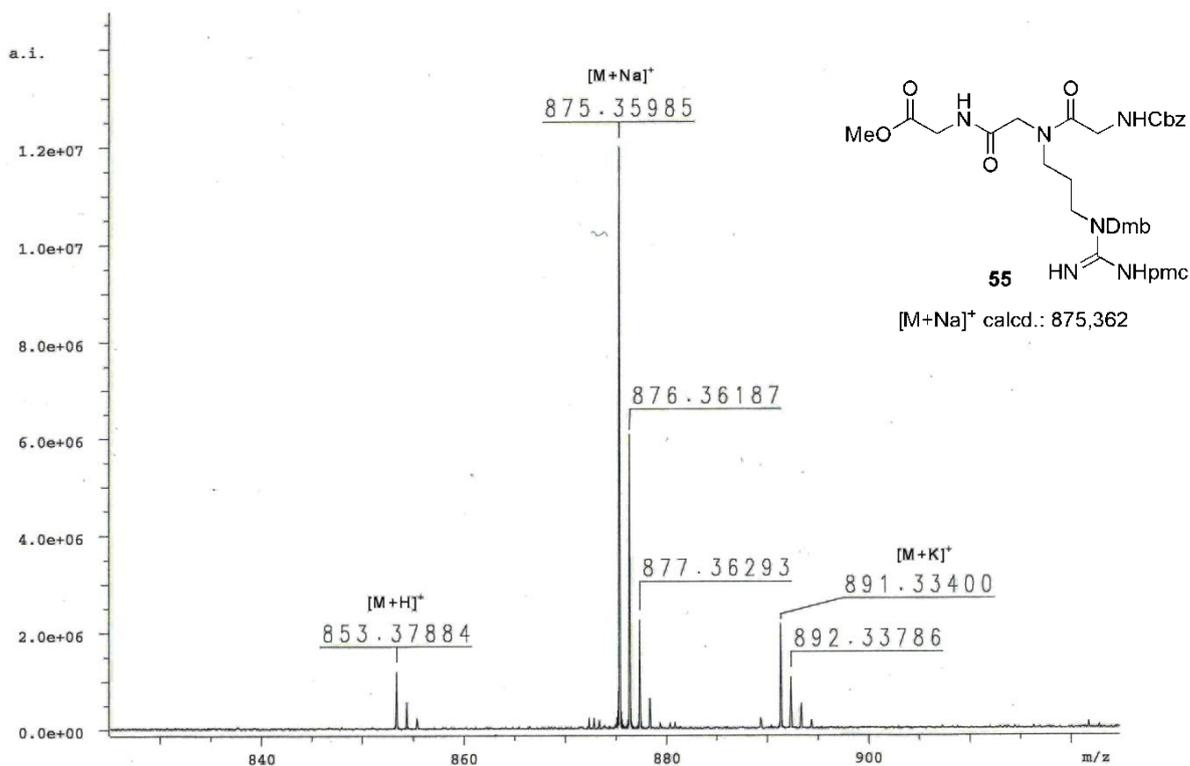
**Espectro 25.5.** Espectro de IV da amina **51** (Parte 2).



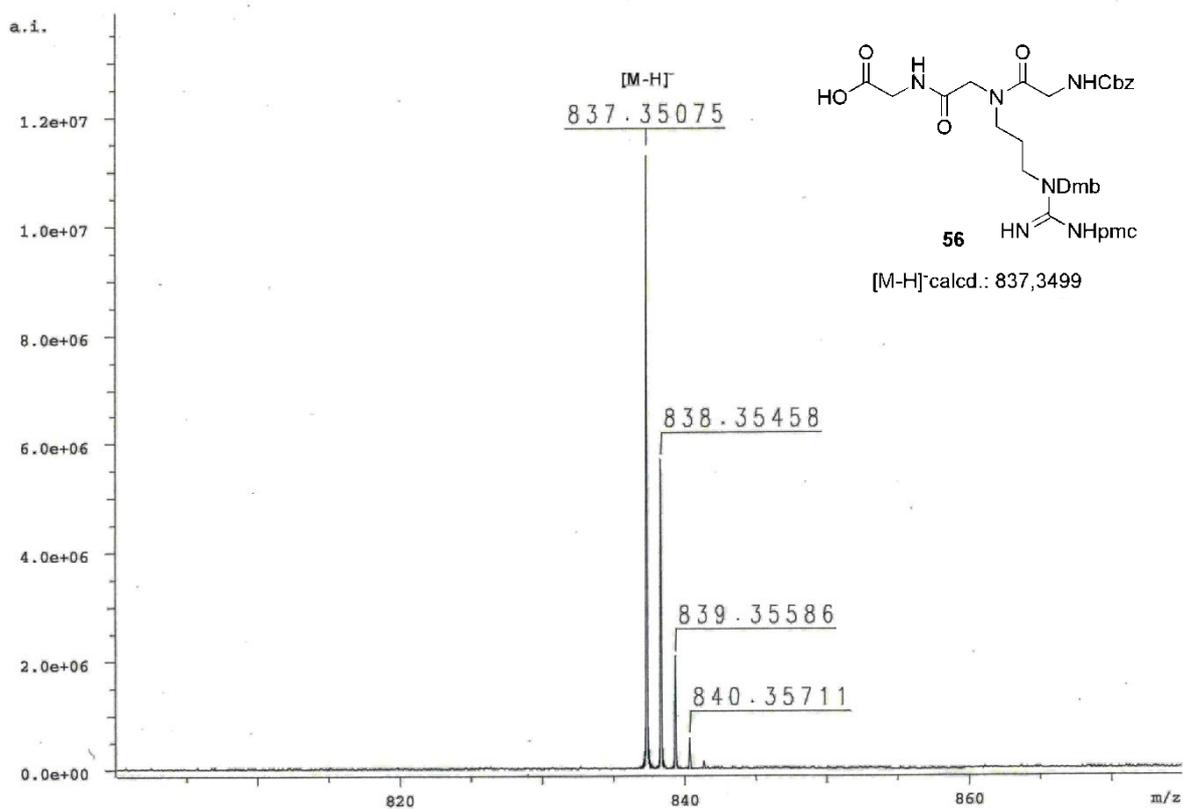
**Espectro 26.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **55**.



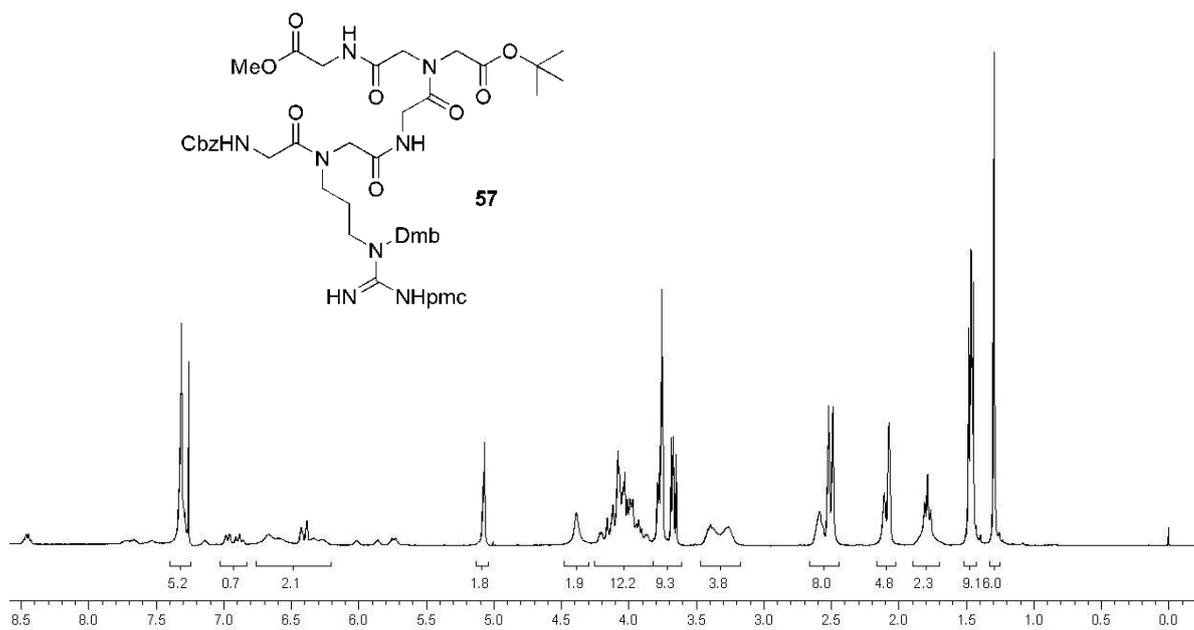
**Espectro 26.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **55**.



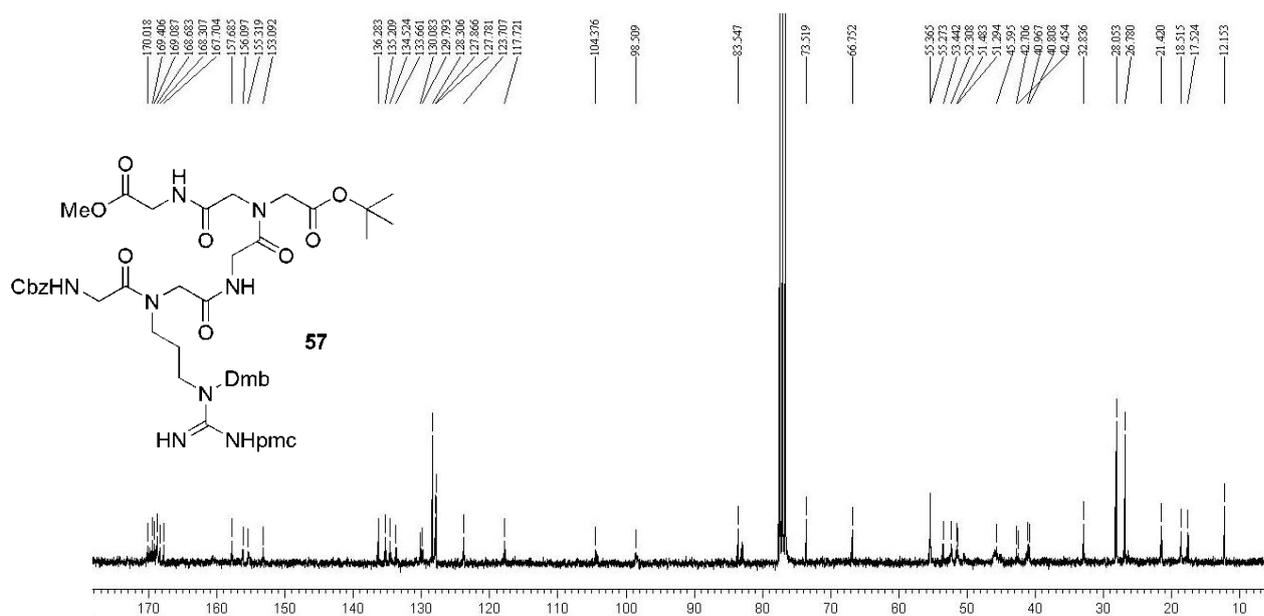
**Espectro 26.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **55**.



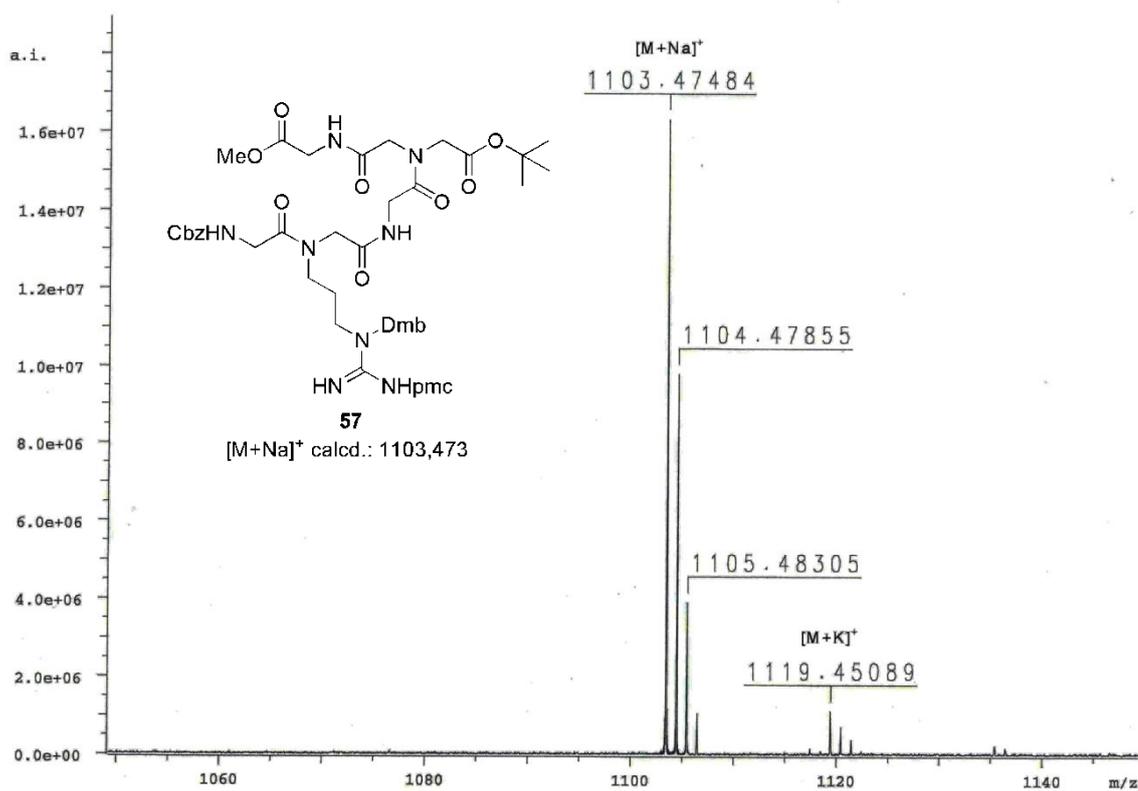
**Espectro 27.1.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ácido **56**.



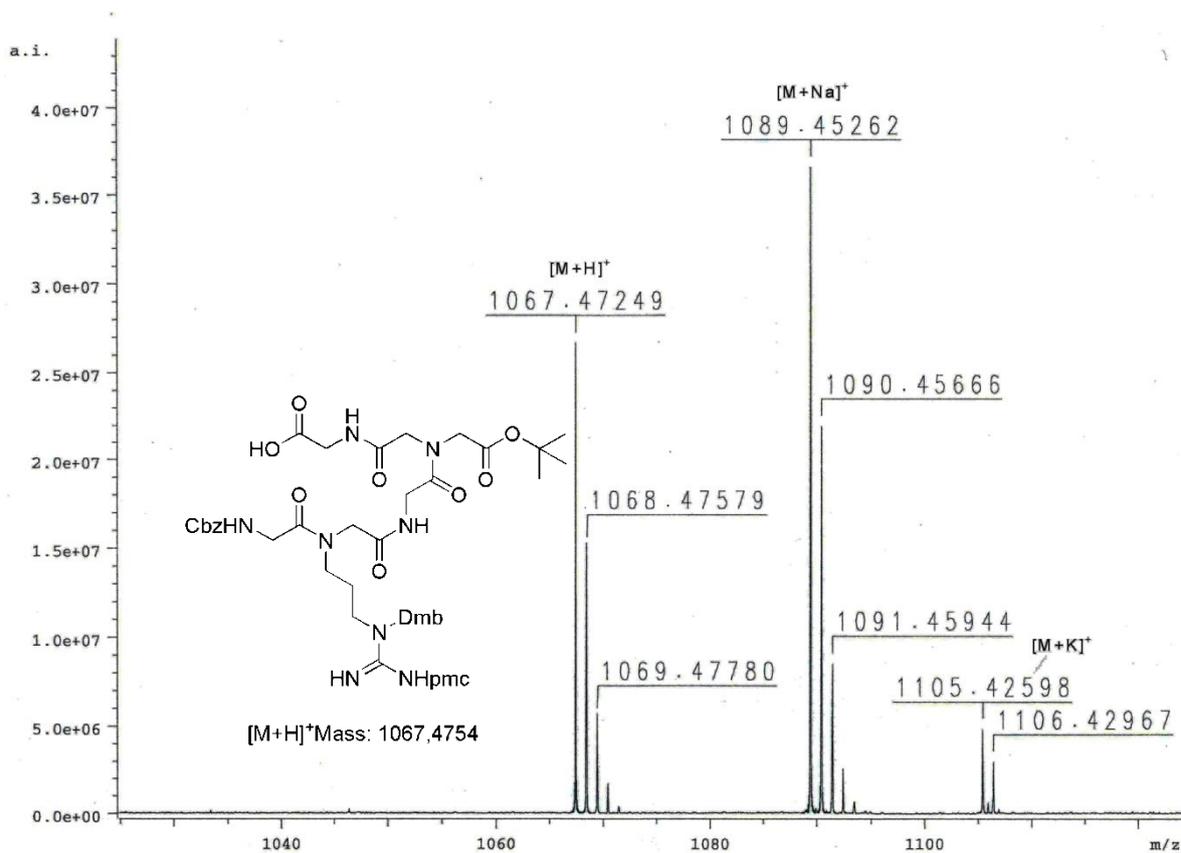
**Espectro 28.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) do peptóide **57**.



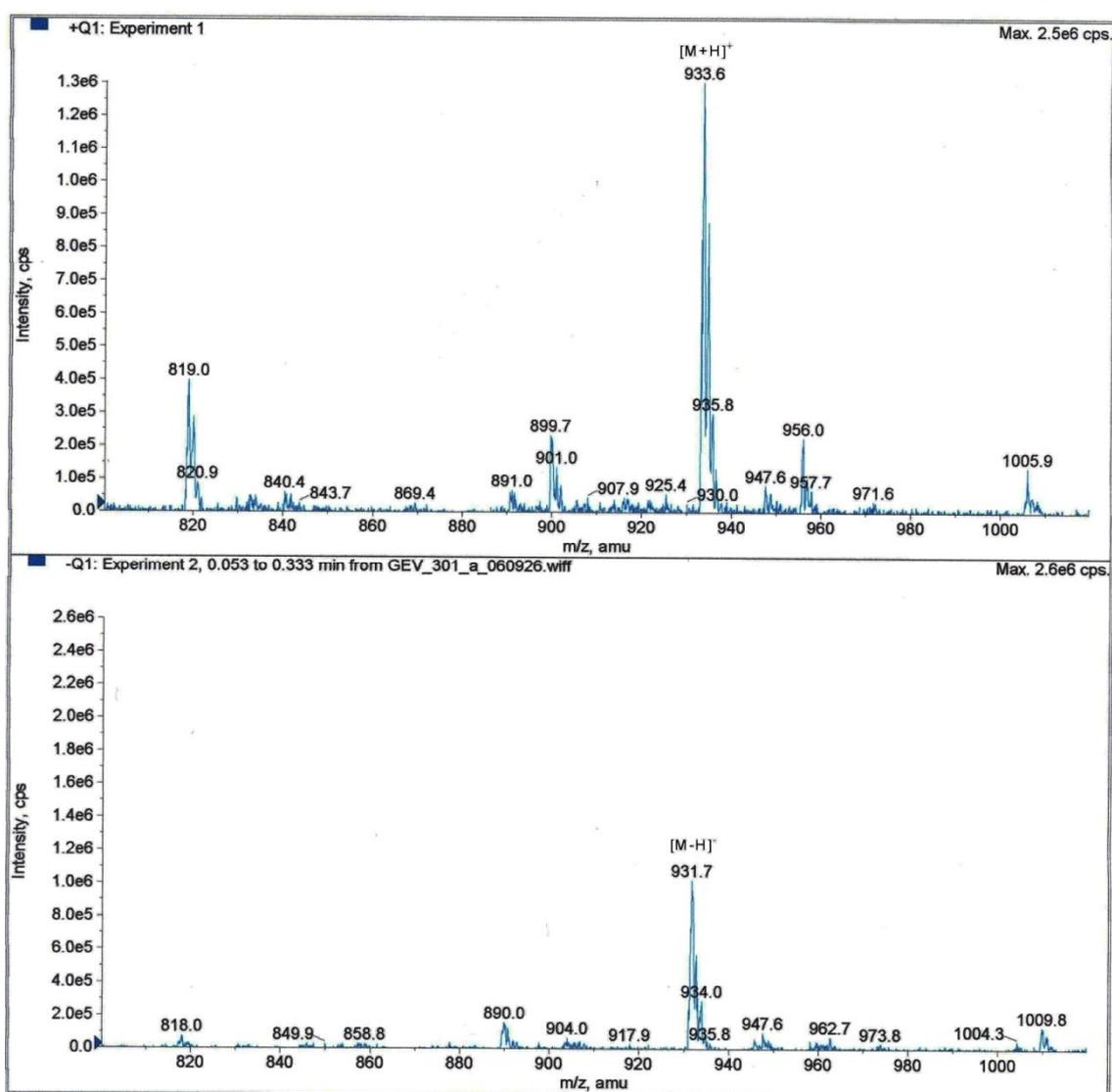
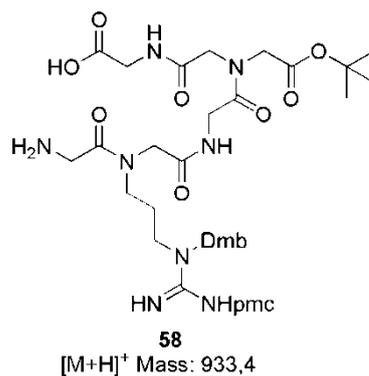
**Espectro 28.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **57**.



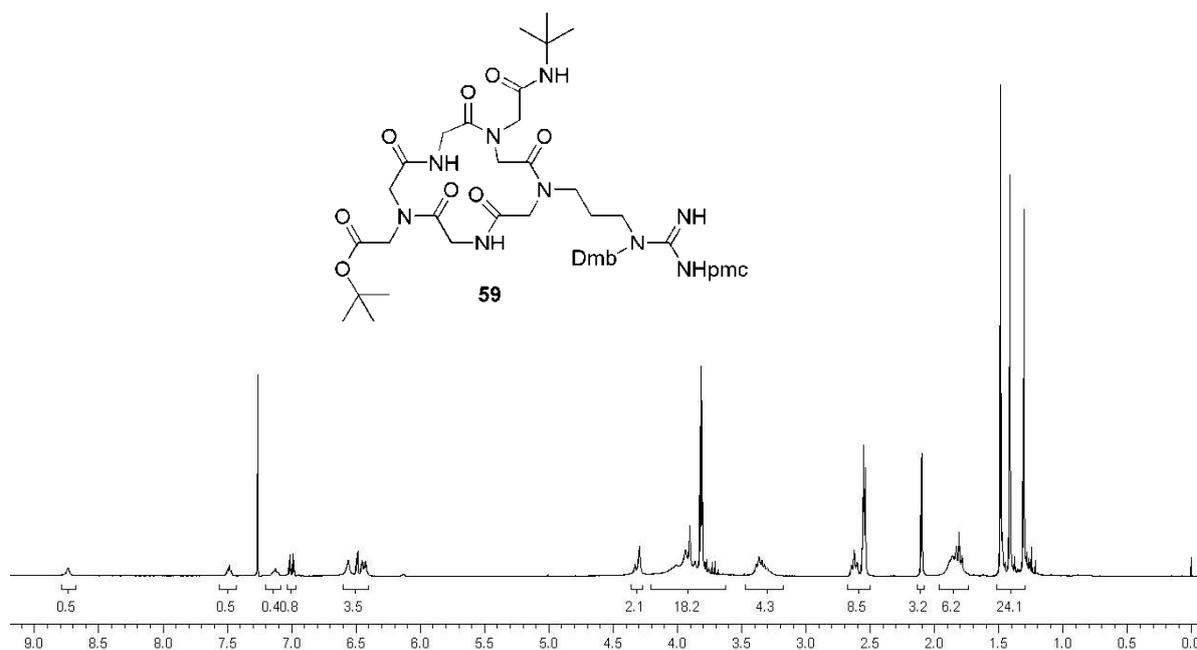
**Espectro 28.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **57**.



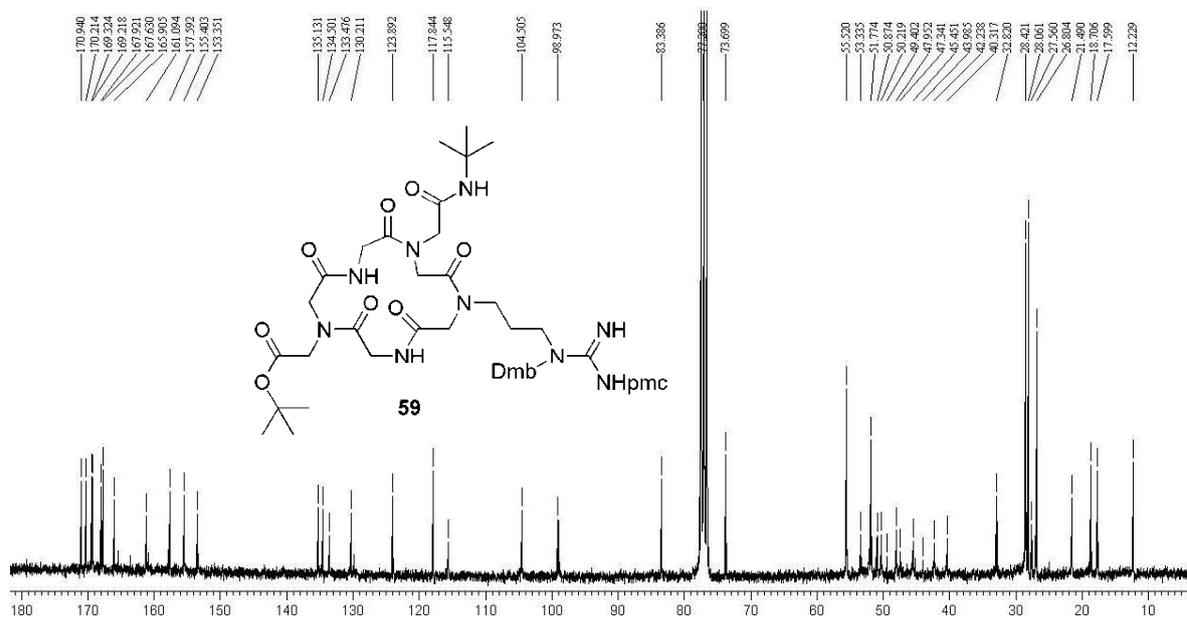
**Espectro 29.1.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ácido precursor do aminoácido **58**.



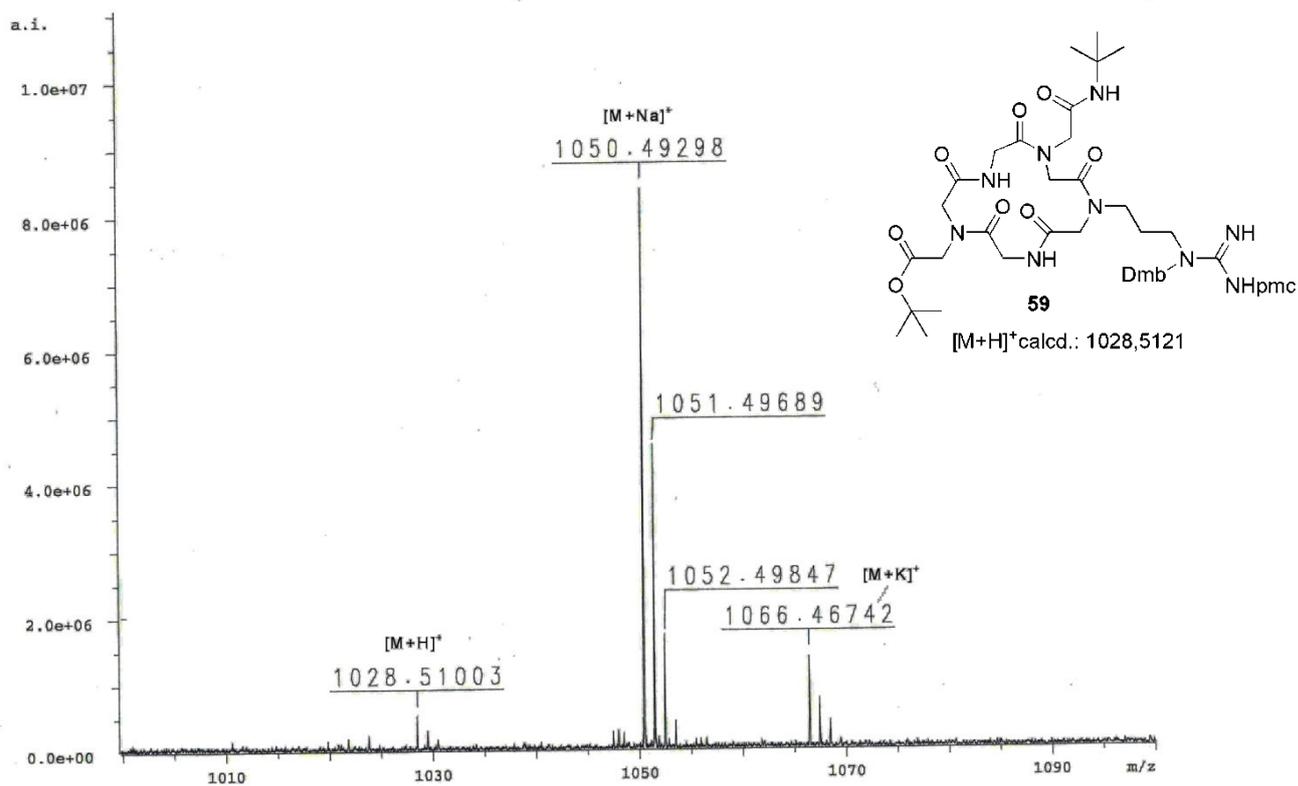
**Espectro 29.2.** ISE-EM do aminoácido **58**.



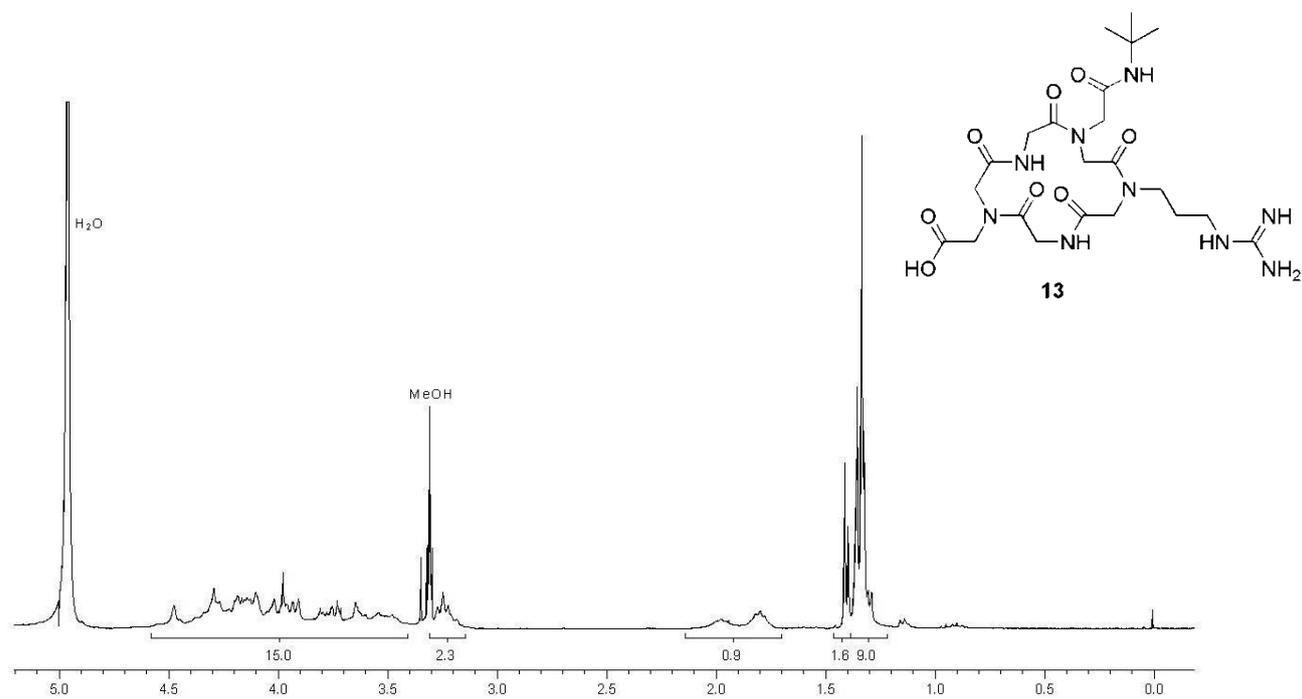
**Espectro 30.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **59**.



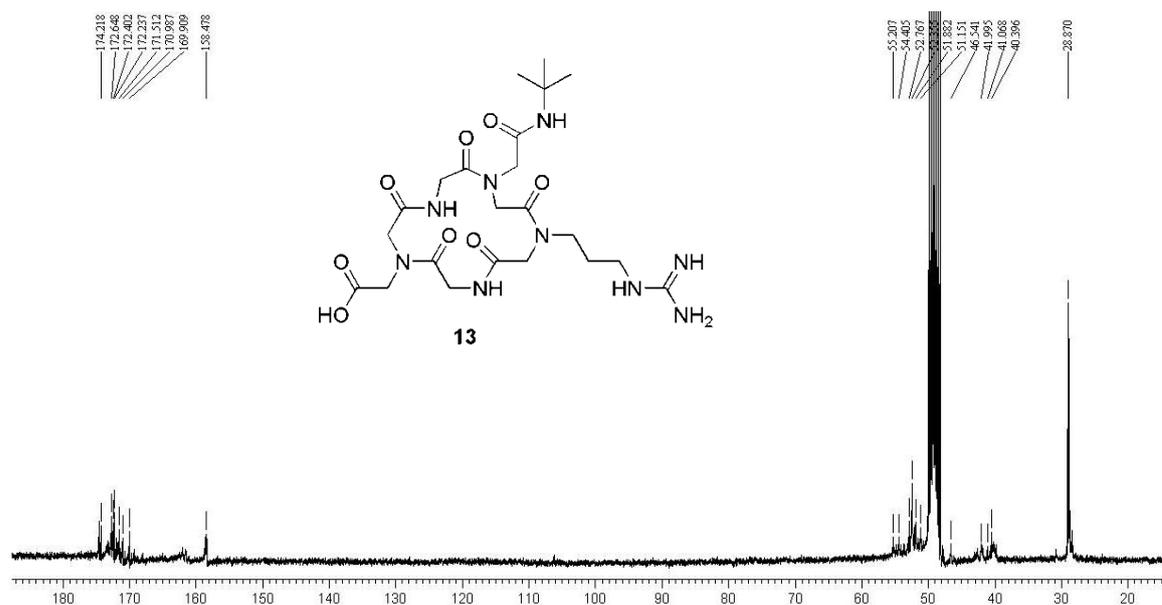
**Espectro 30.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **59**.



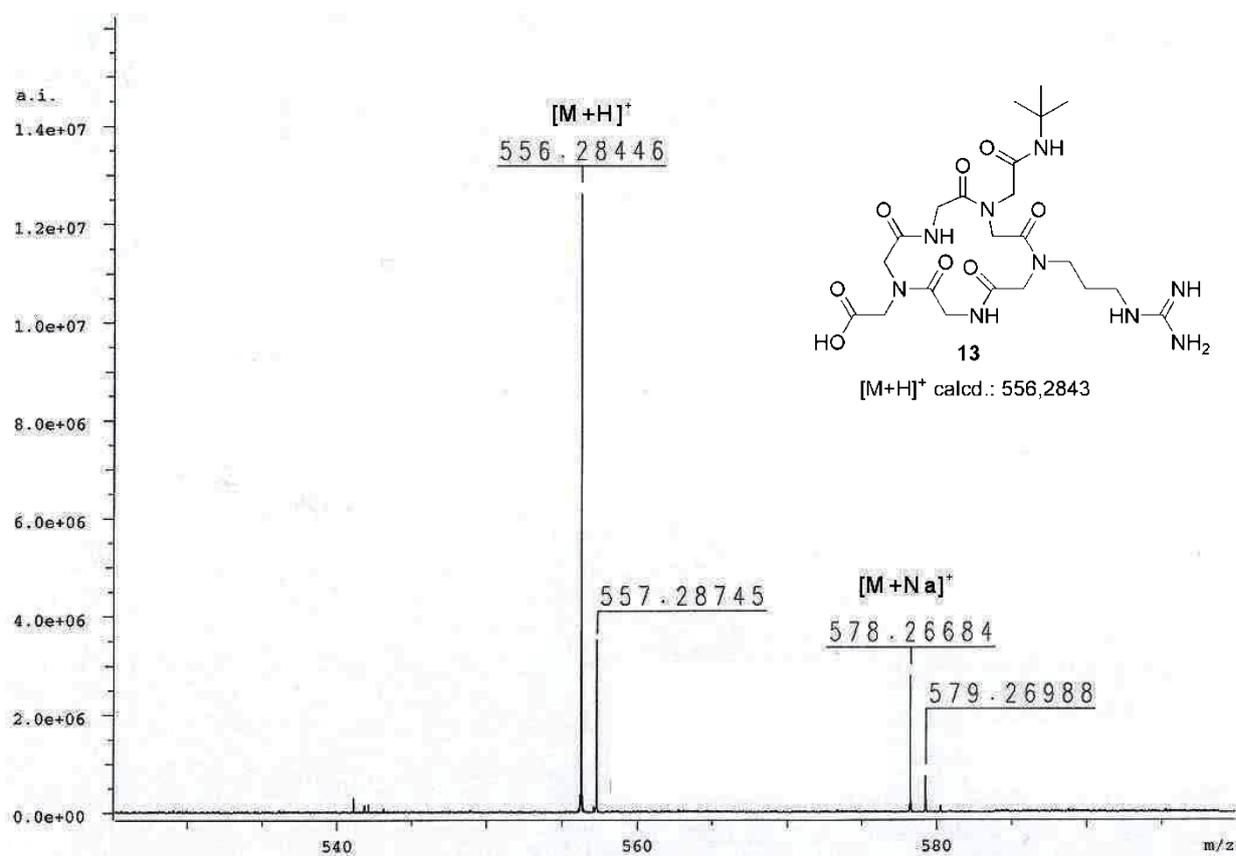
**Espectro 30.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **59**.



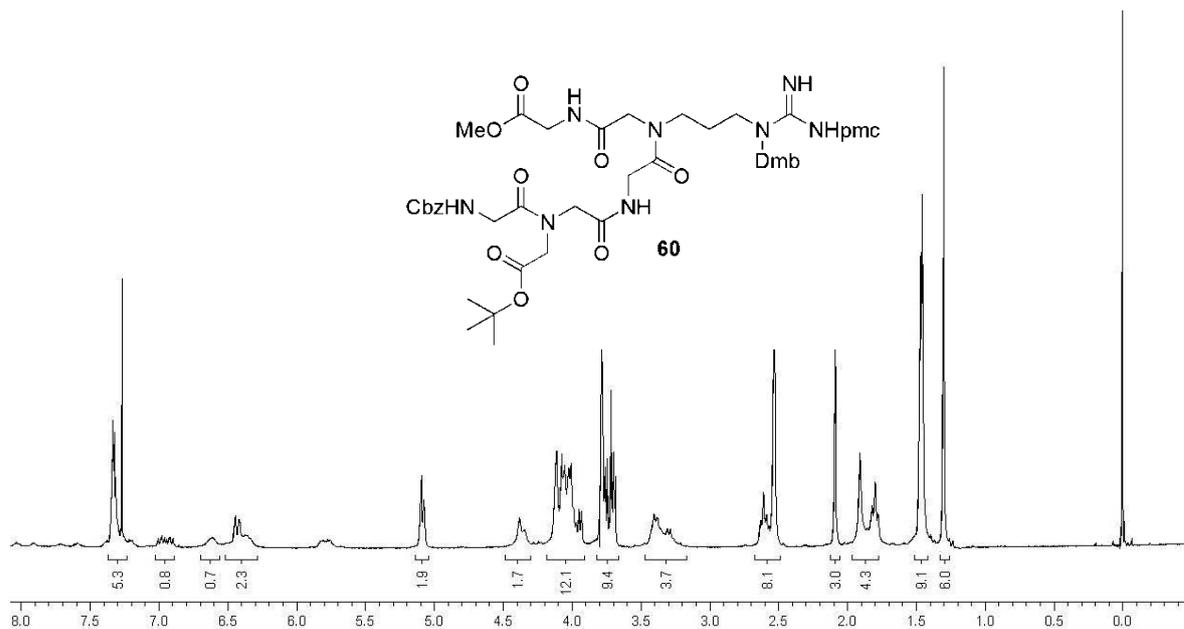
**Espectro 31.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ) do ciclopeptídeo **13**.



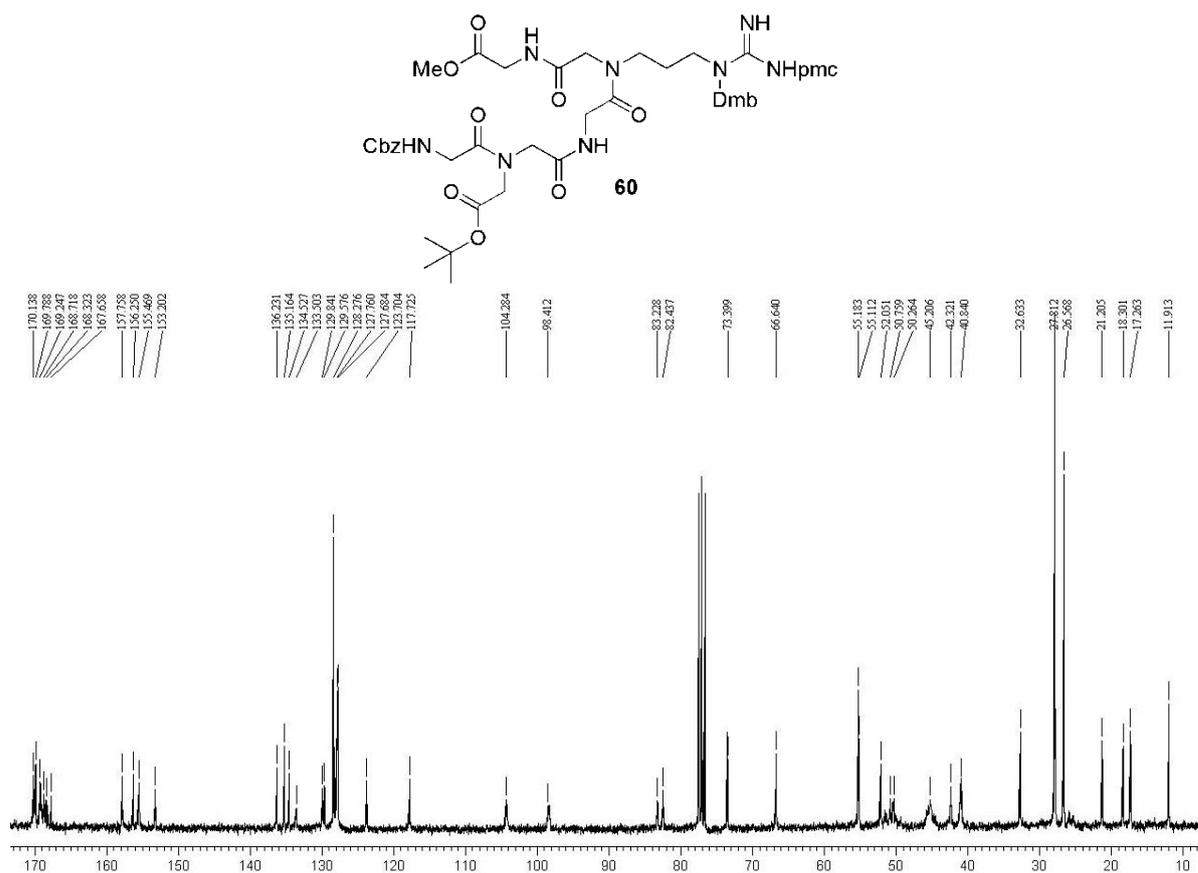
**Espectro 31.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **13**.



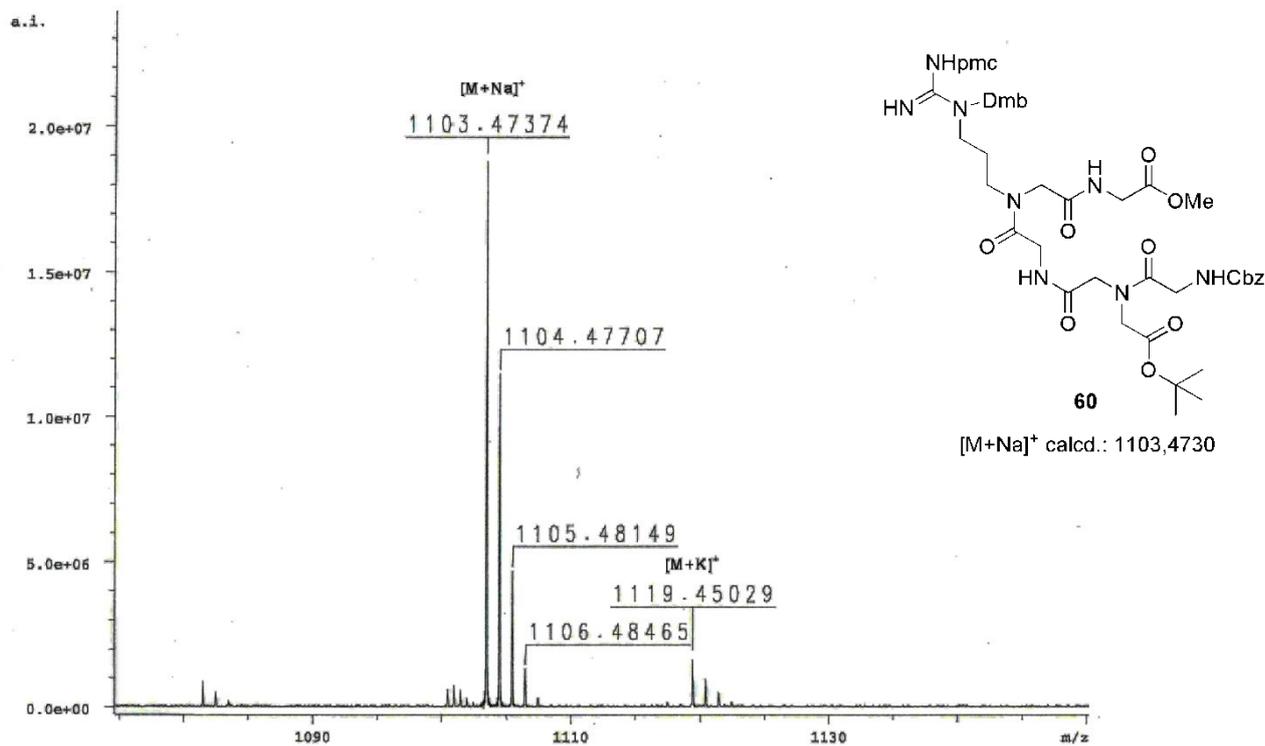
**Espectro 31.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **13**.



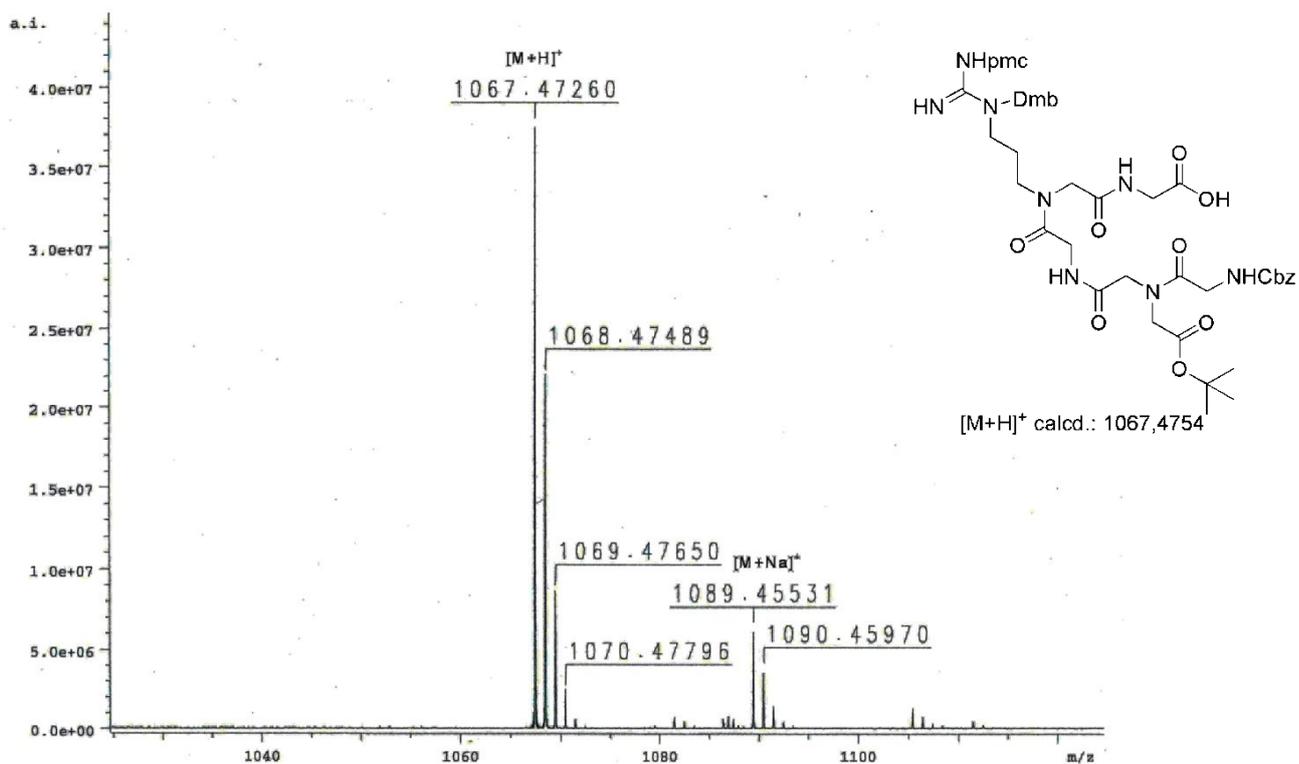
**Espectro 32.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **60**.



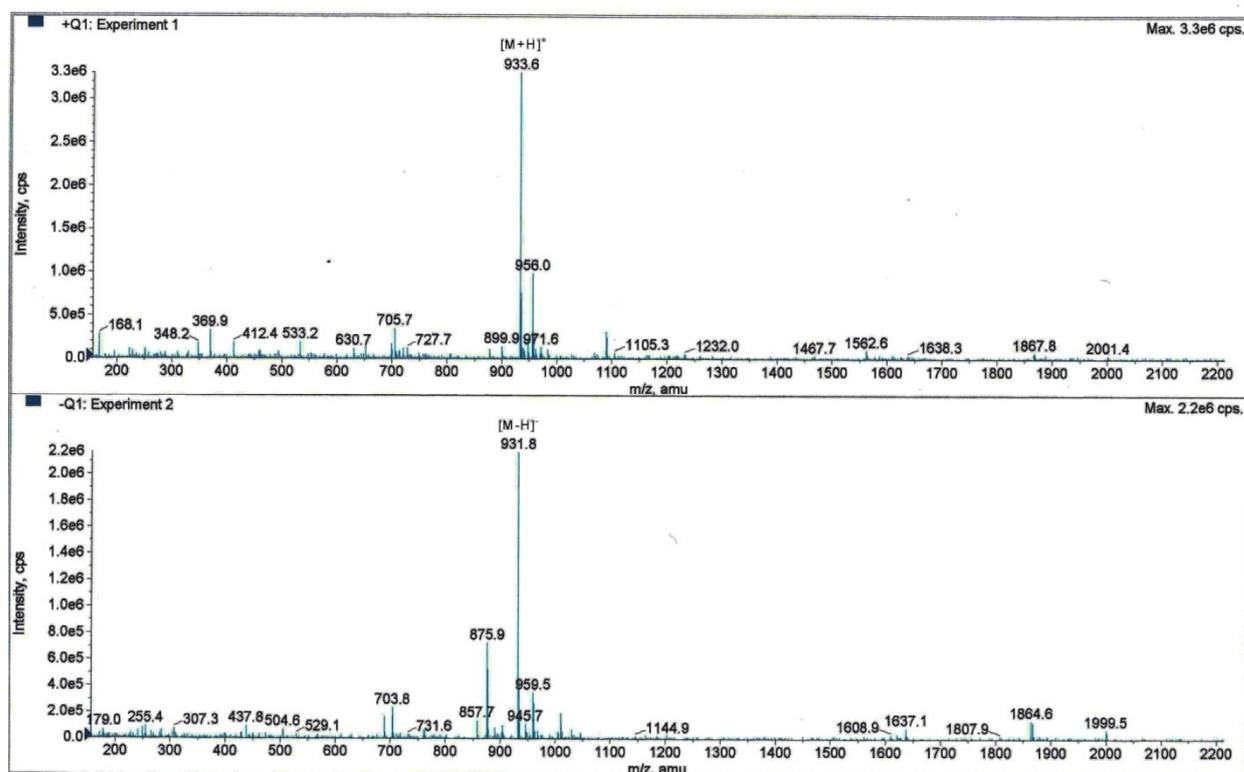
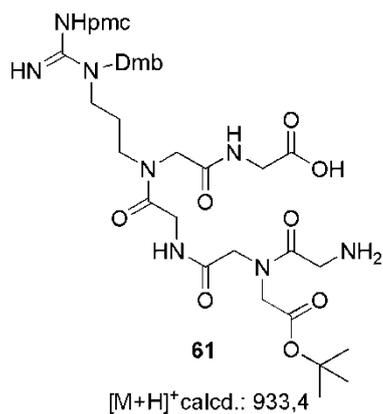
**Espectro 32.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **60**.



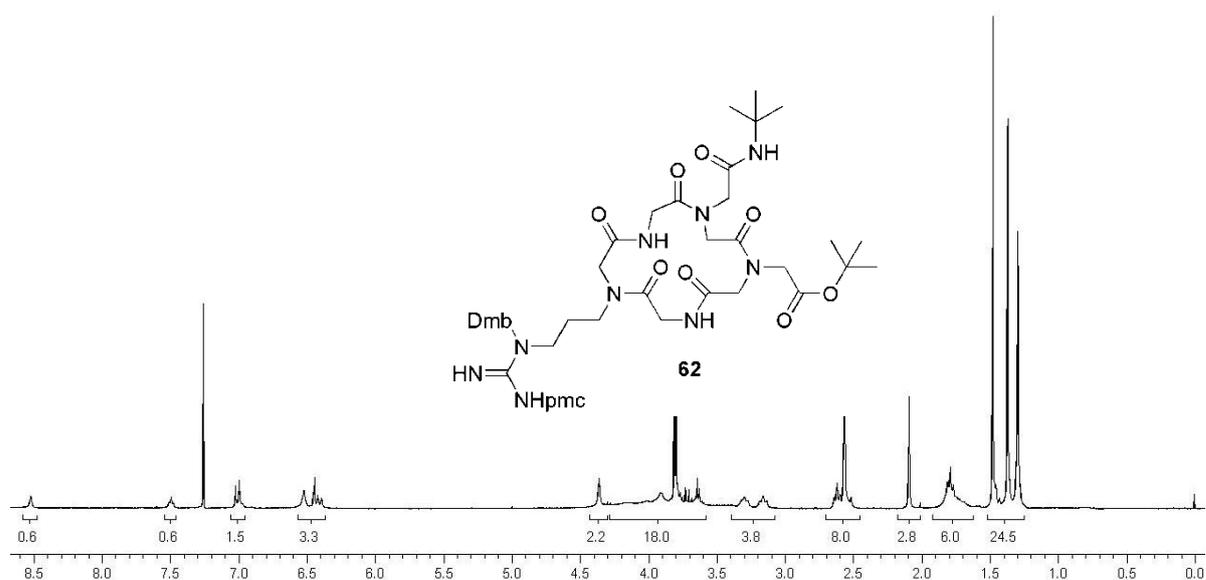
**Espectro 32.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **60**.



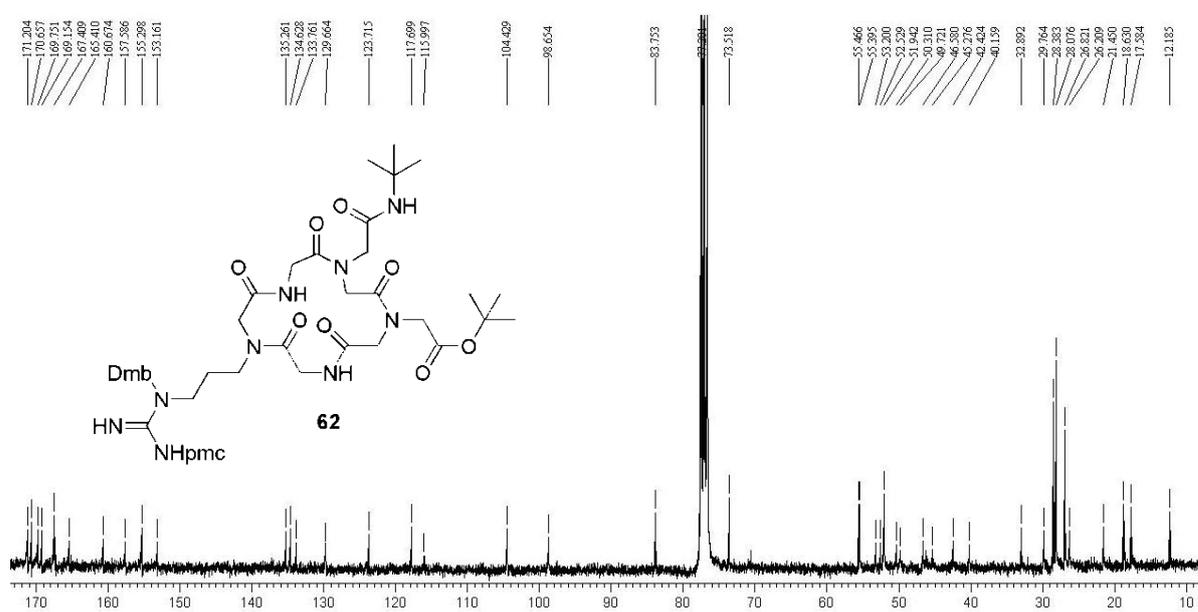
**Espectro 33.1.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ácido precursor do aminoácido **61**.



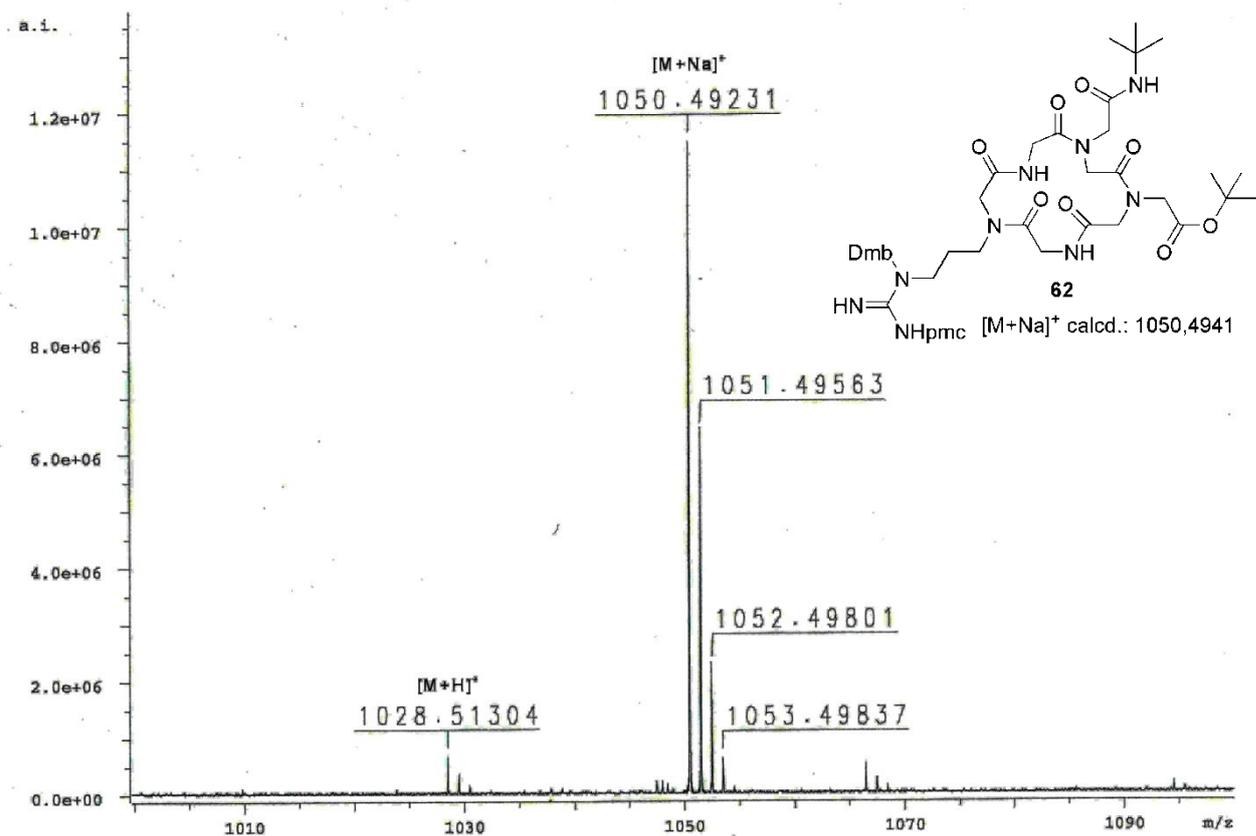
**Espectro 33.2.** ISE-EM do aminoácido 61.



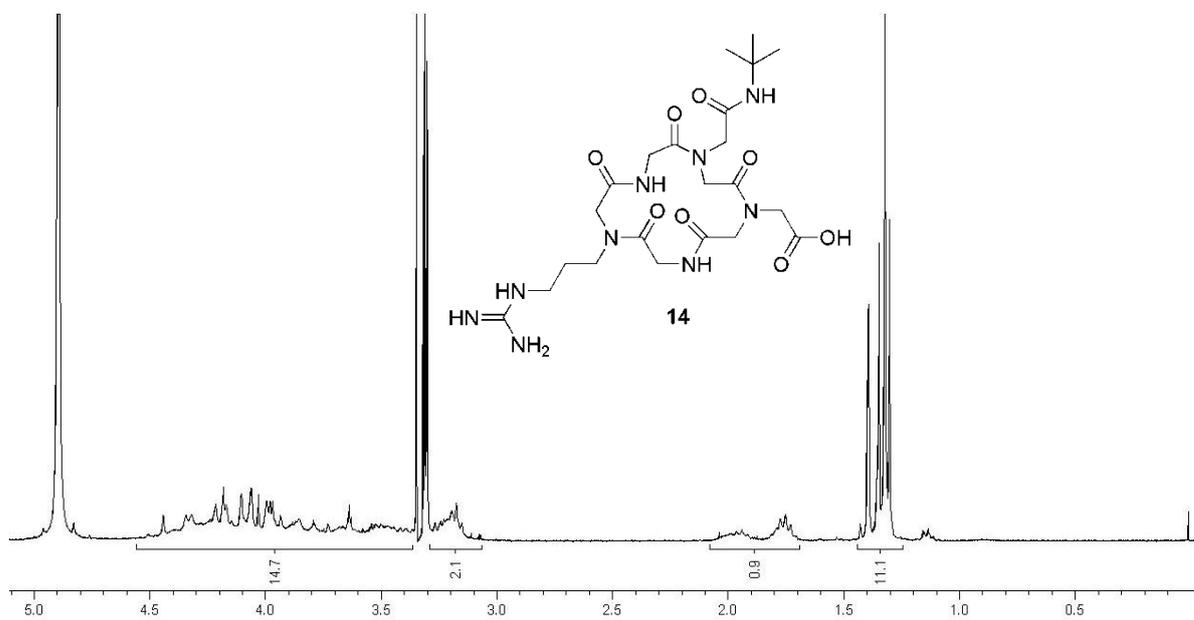
**Espectro 34.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **62**.



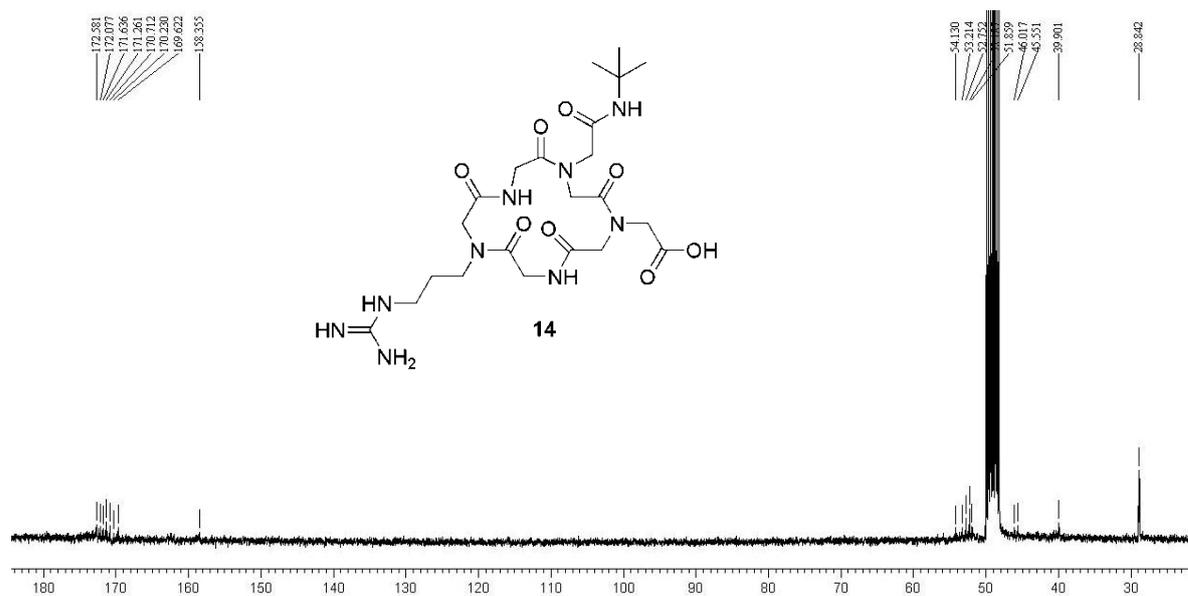
**Espectro 34.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **62**.



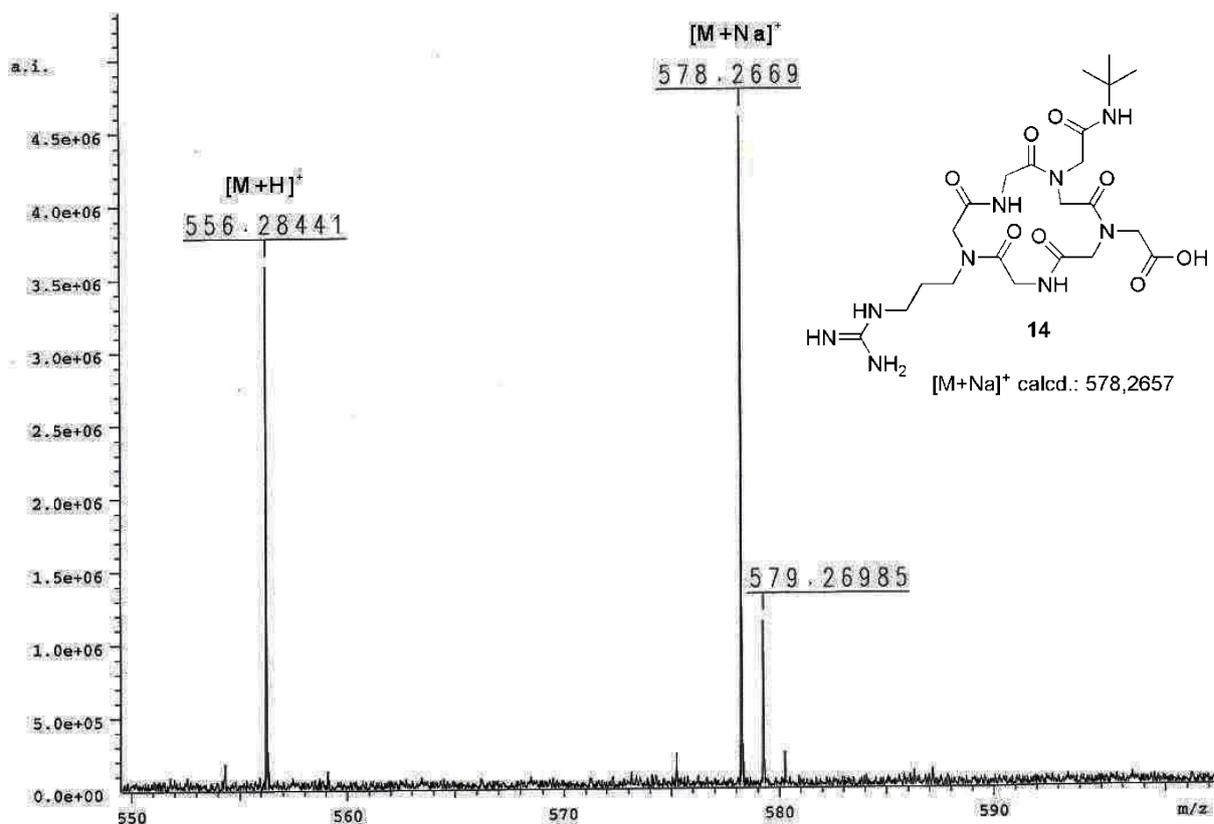
**Espectro 34.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **62**.



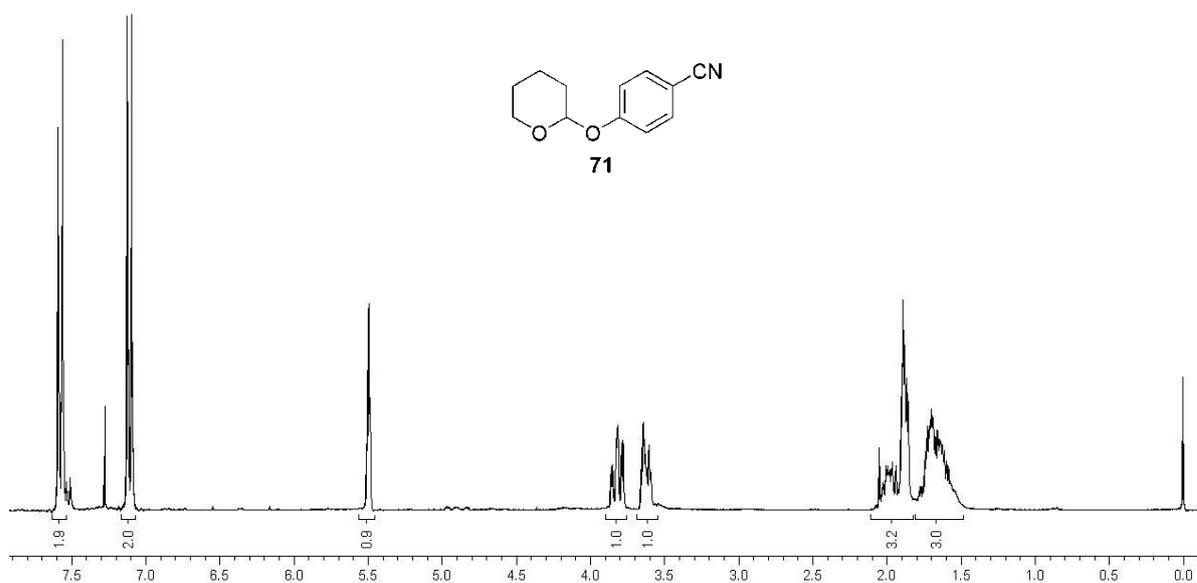
**Espectro 35.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **14**.



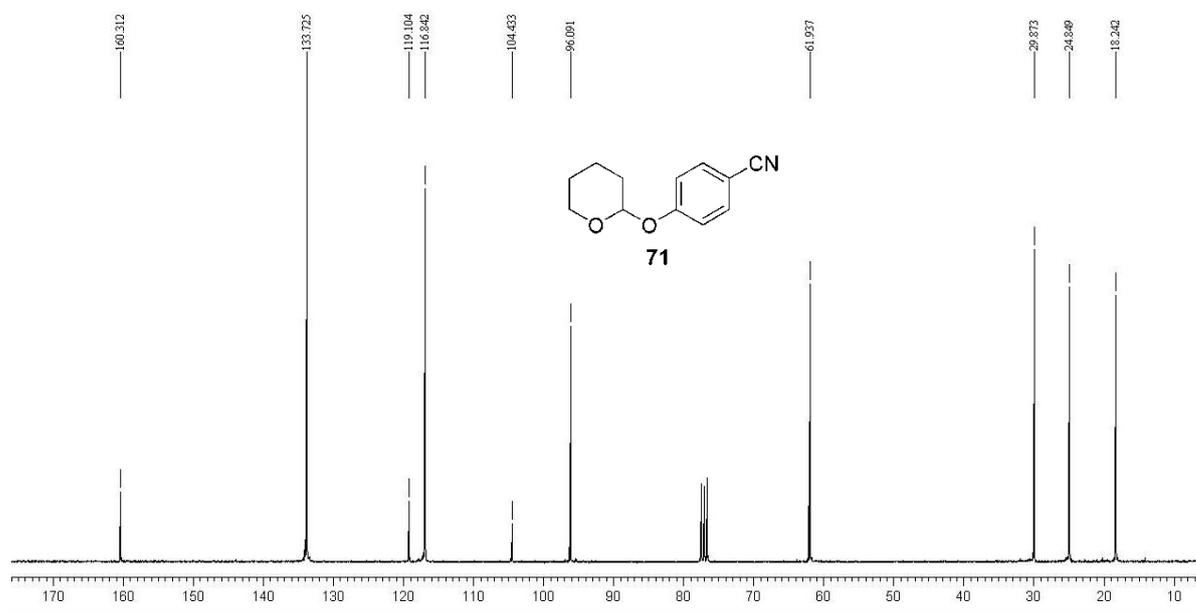
**Espectro 35.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **14**.



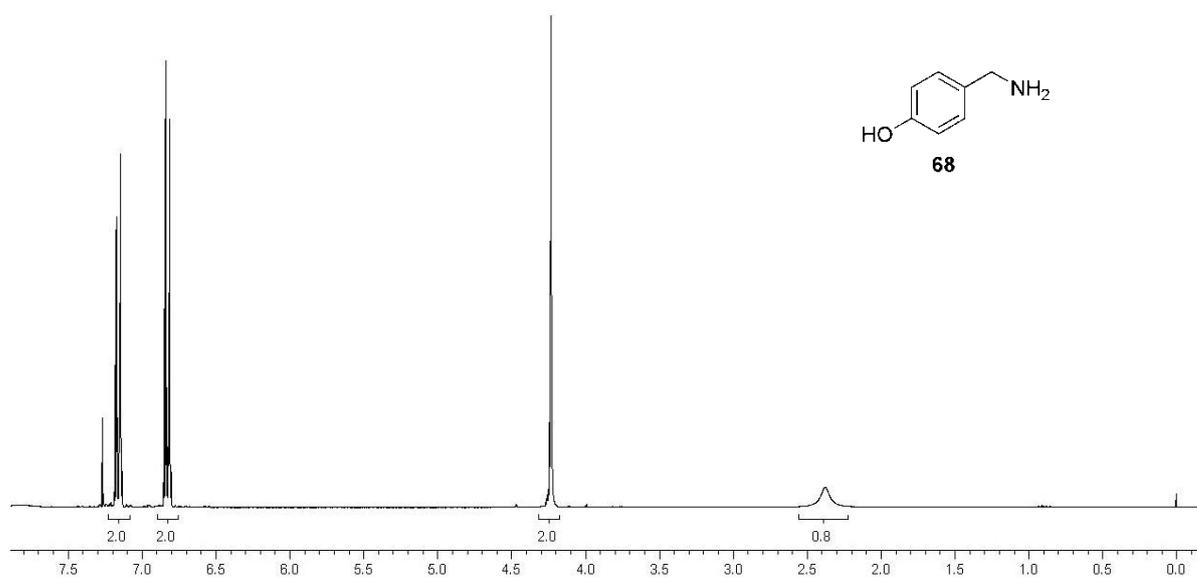
**Espectro 35.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **14**.



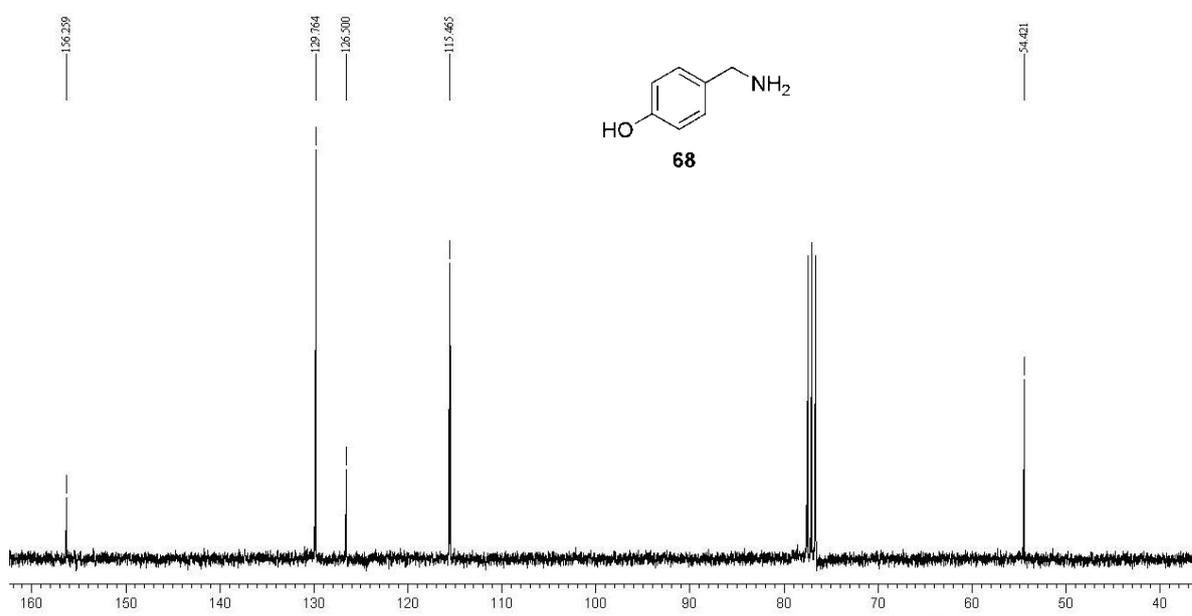
**Espectro 36.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da nitrila **71**.



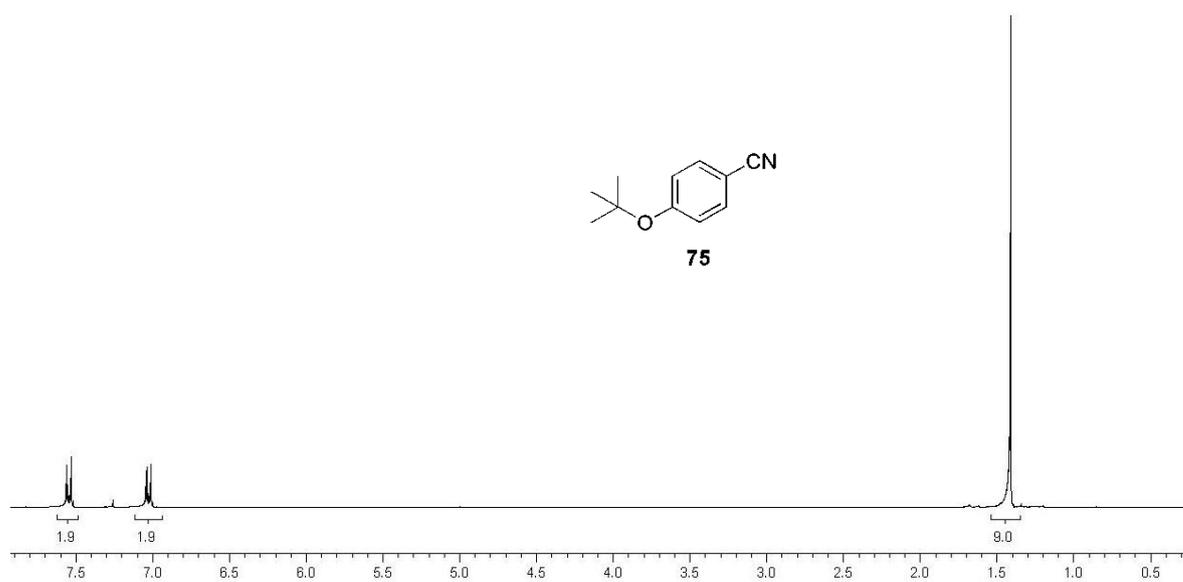
**Espectro 36.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da nitrila **71**.



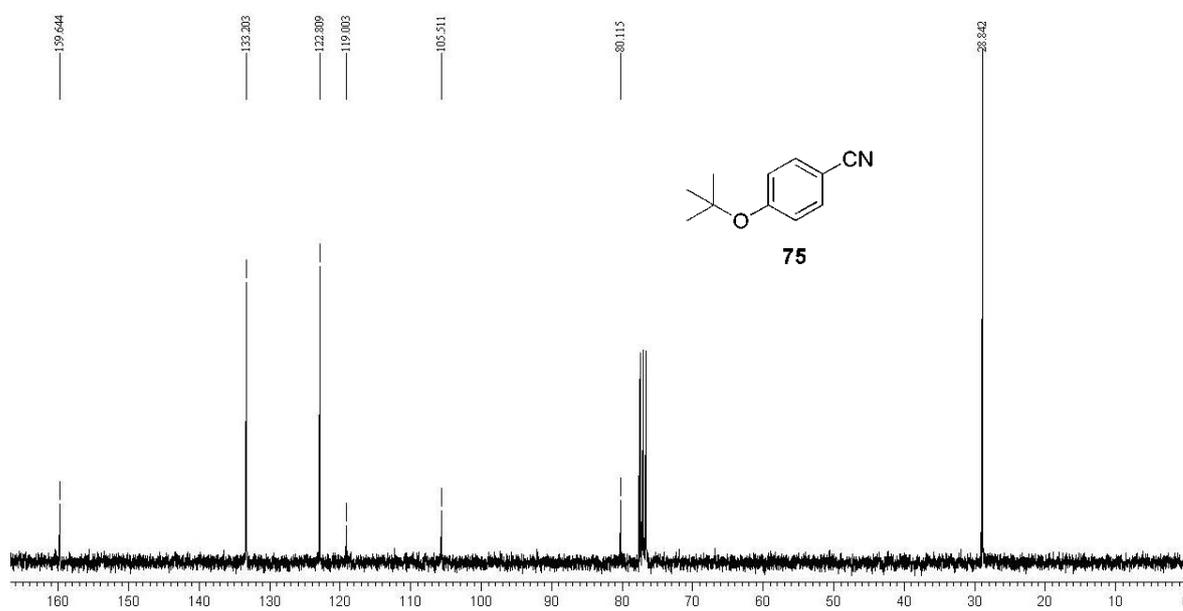
**Espectro 37.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da amina **68**.



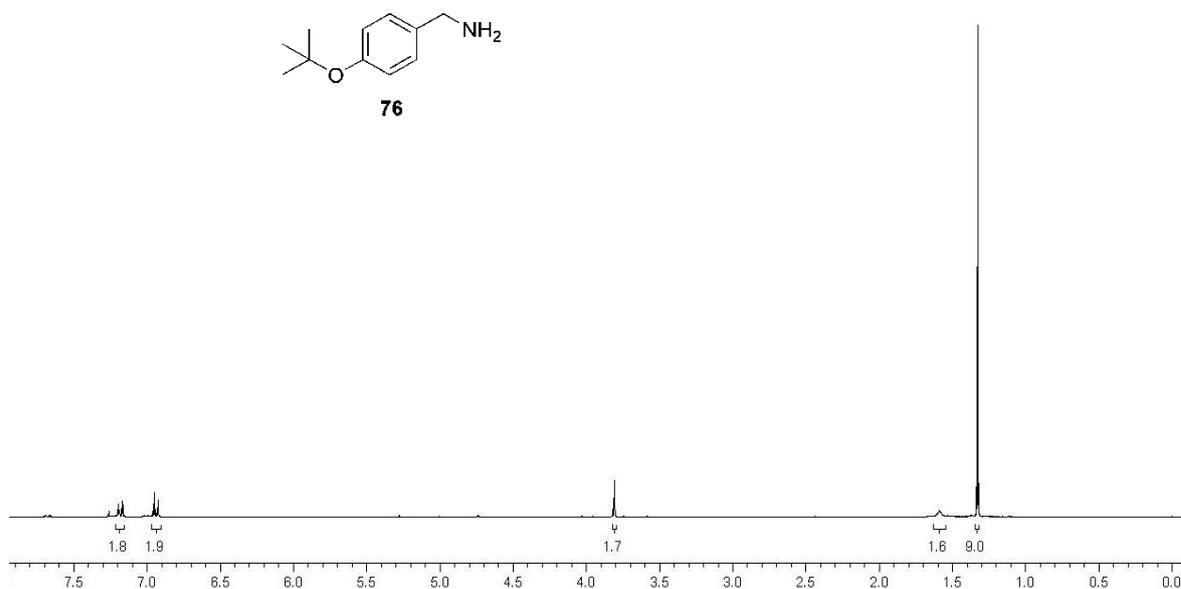
**Espectro 37.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da amina **68**.



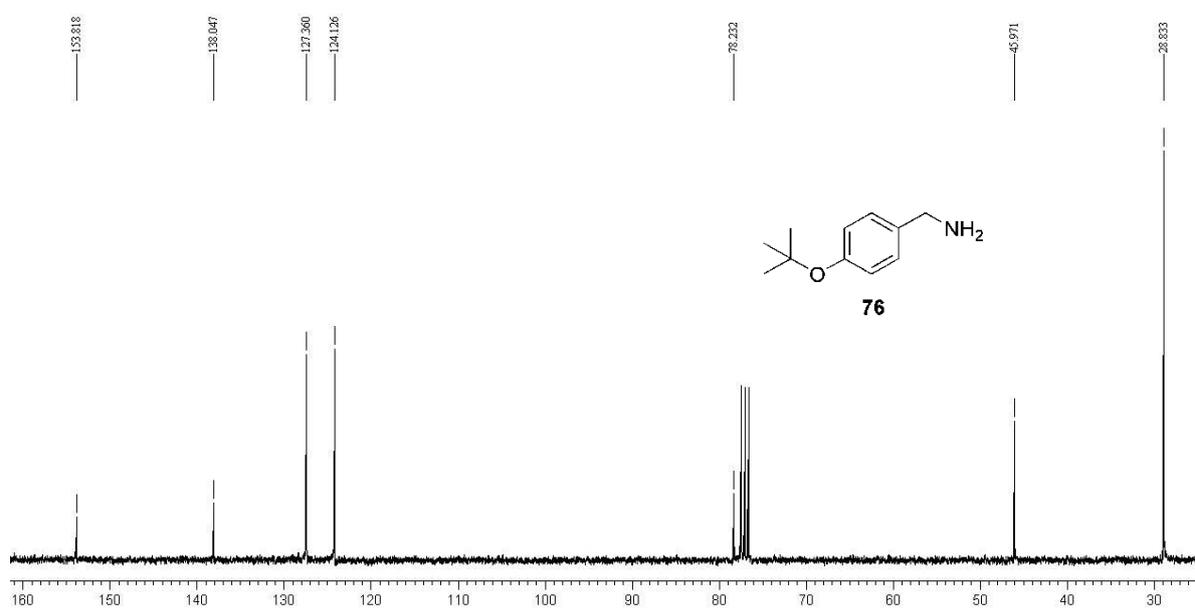
**Espectro 38.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da nitrila **75**.



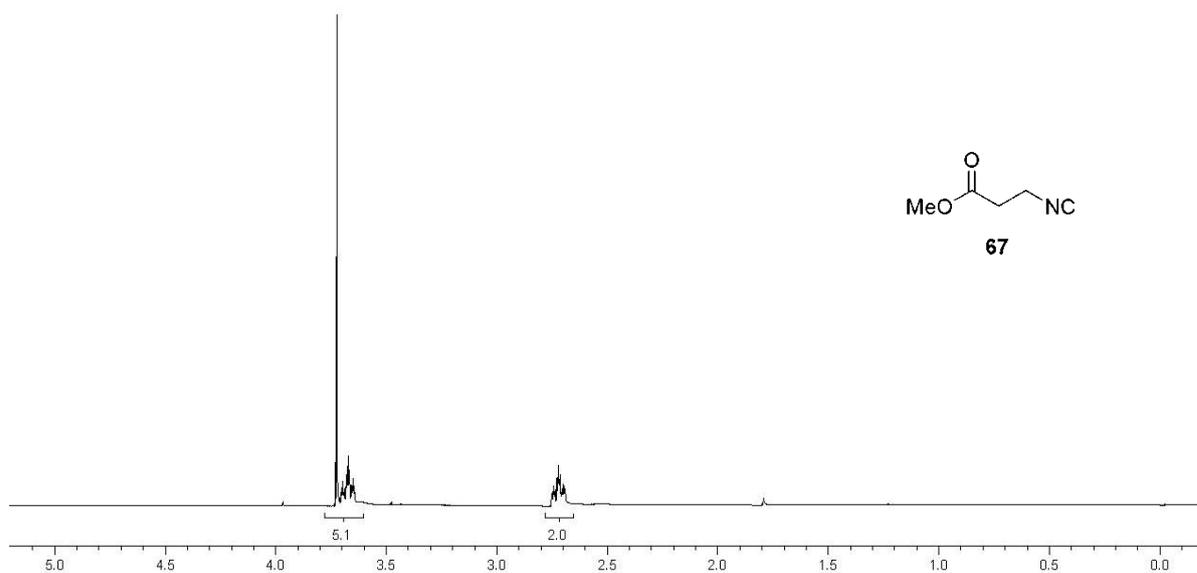
**Espectro 38.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da nitrila **75**.



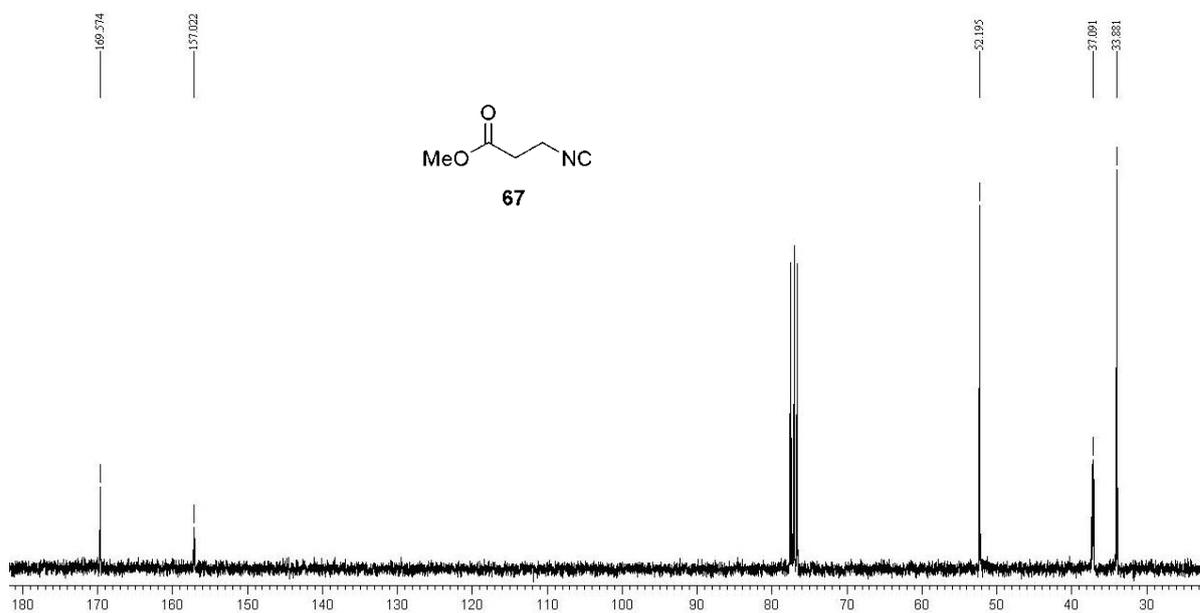
**Espectro 39.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amina **76**.



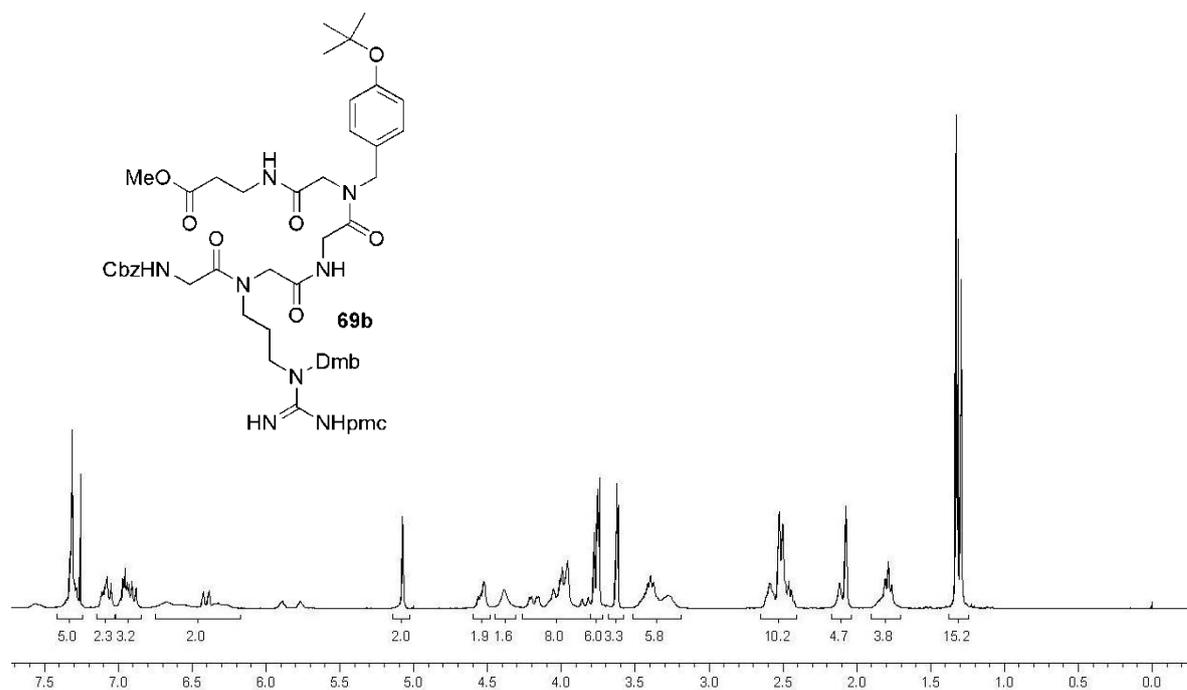
**Espectro 39.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amina **76**.



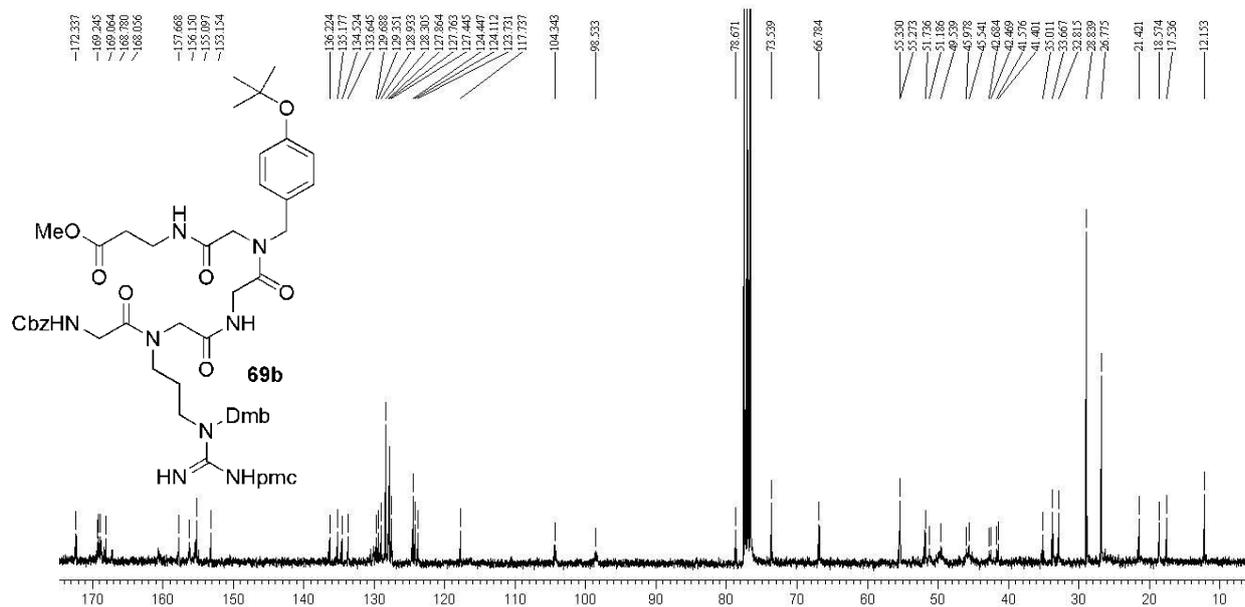
**Espectro 40.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto **67**.



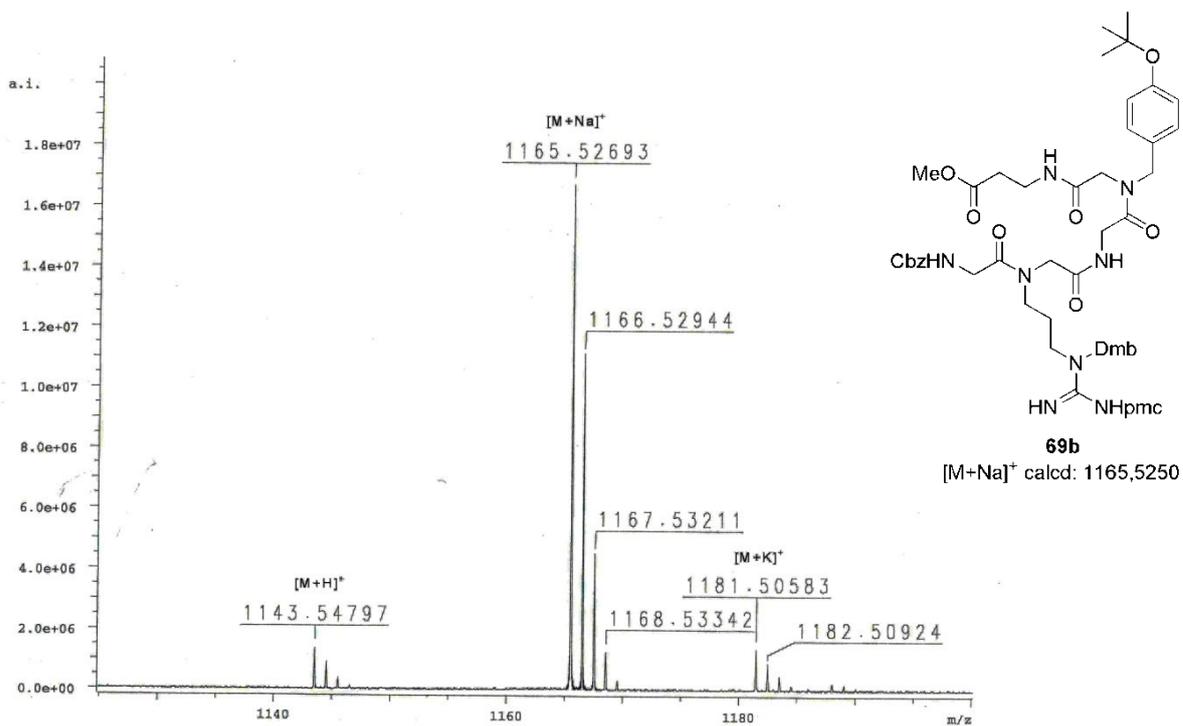
**Espectro 40.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto **67**.



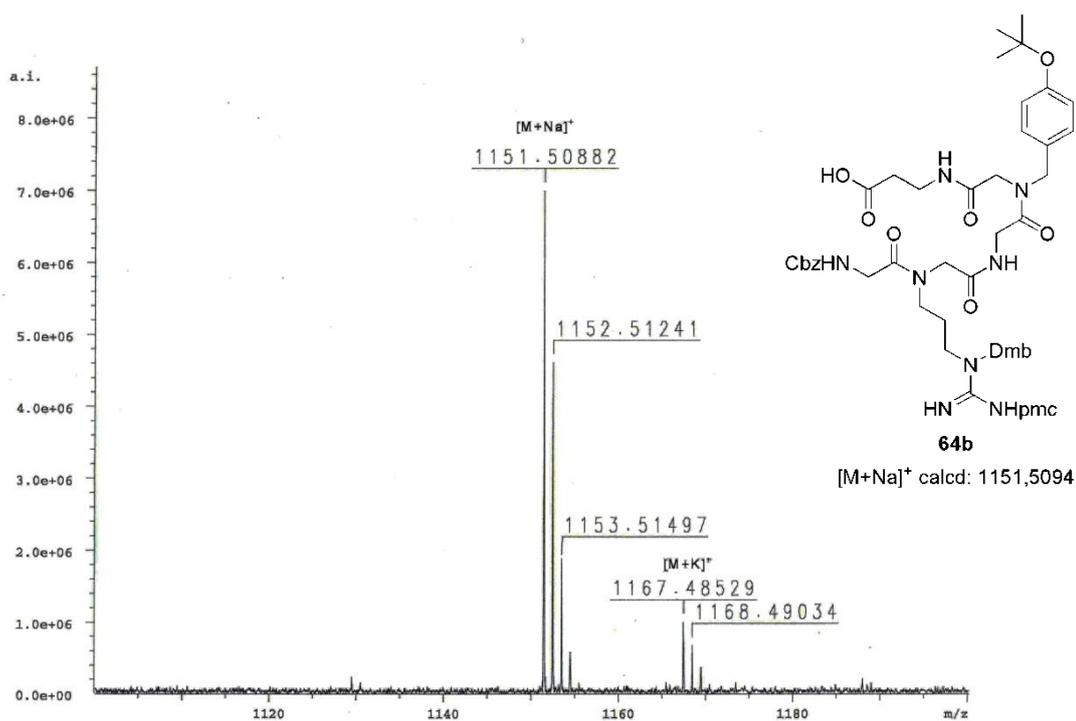
**Espectro 41.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **69b**.



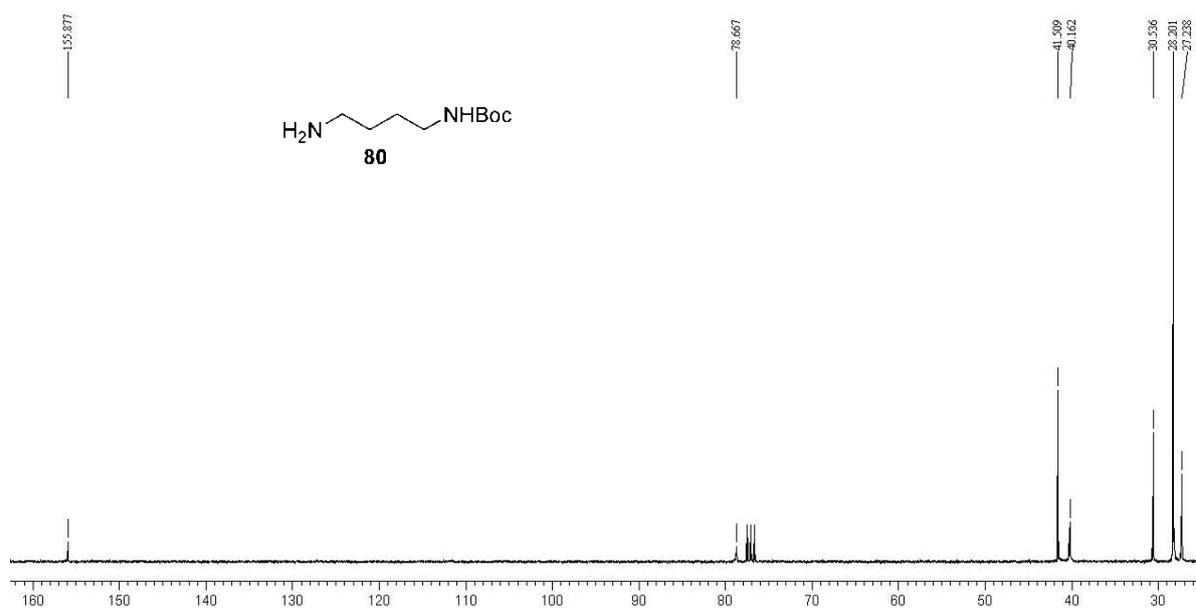
**Espectro 41.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **69b**.



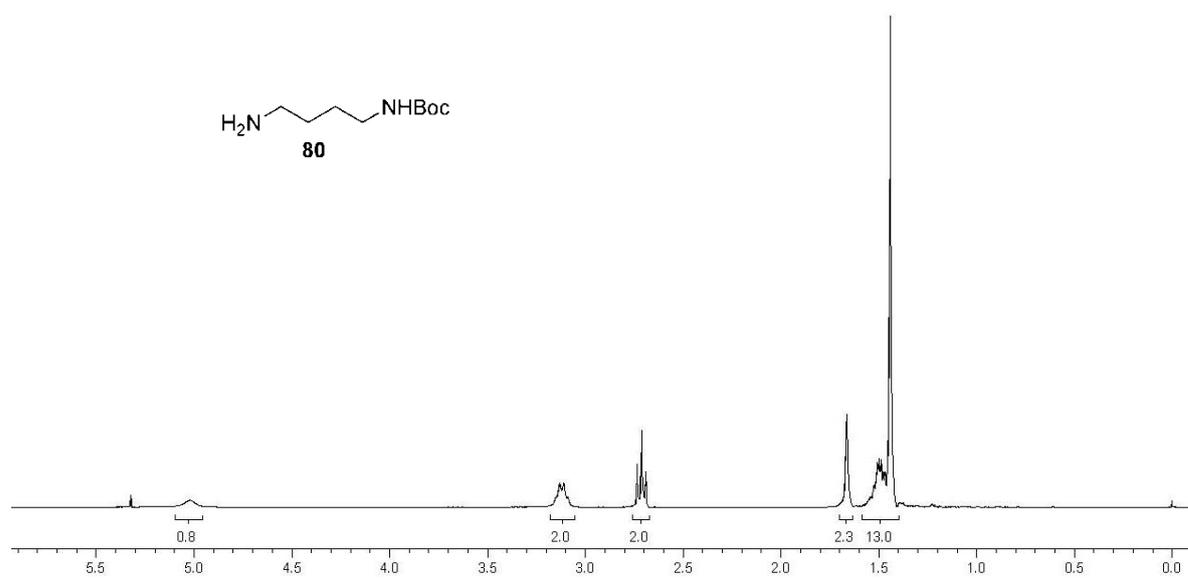
**Espectro 41.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **69b**.



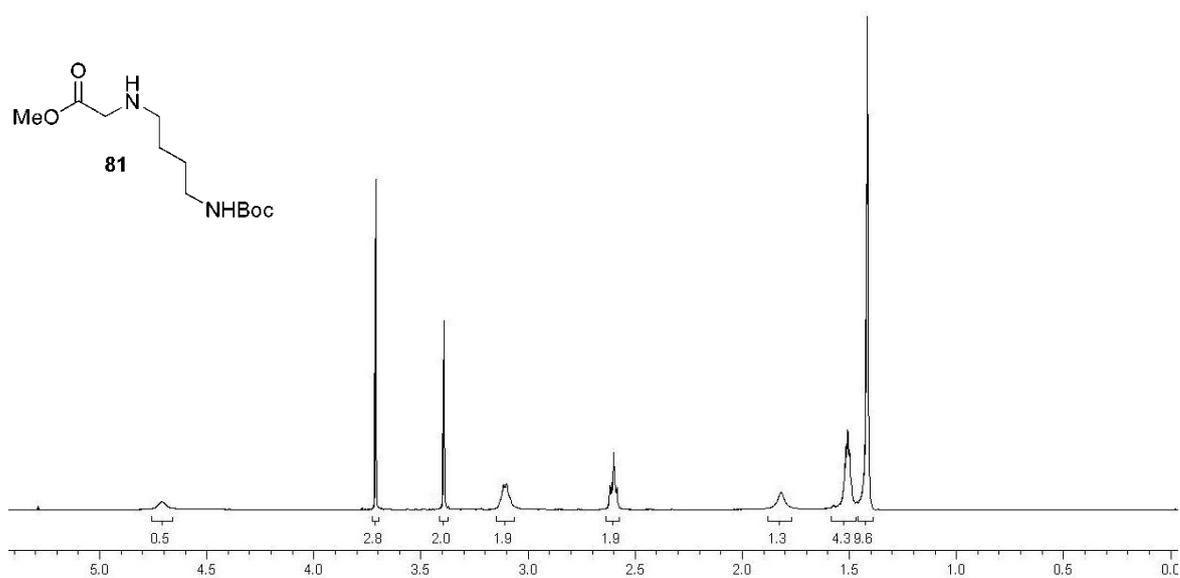
**Espectro 42.1.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **64b**.



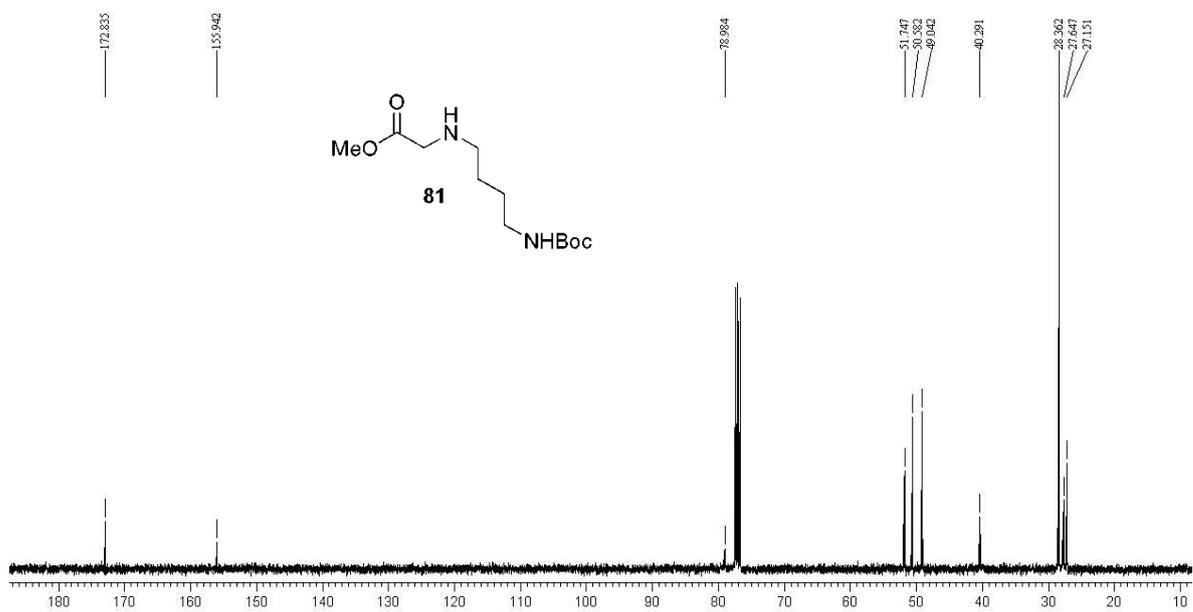
**Espectro 43.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da amina **80**.



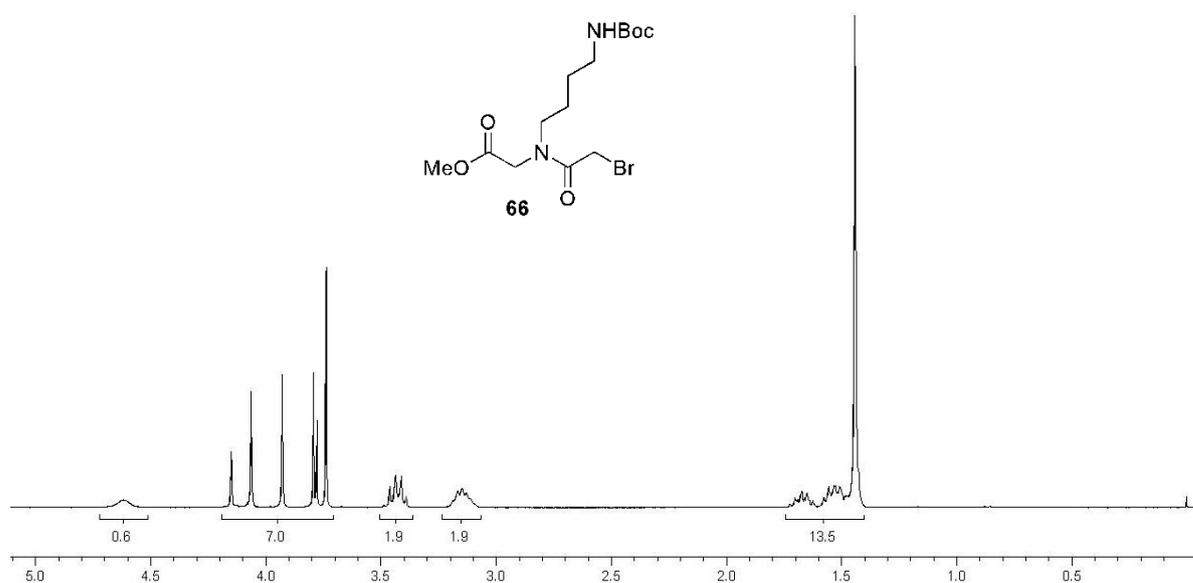
**Espectro 43.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da amina **80**.



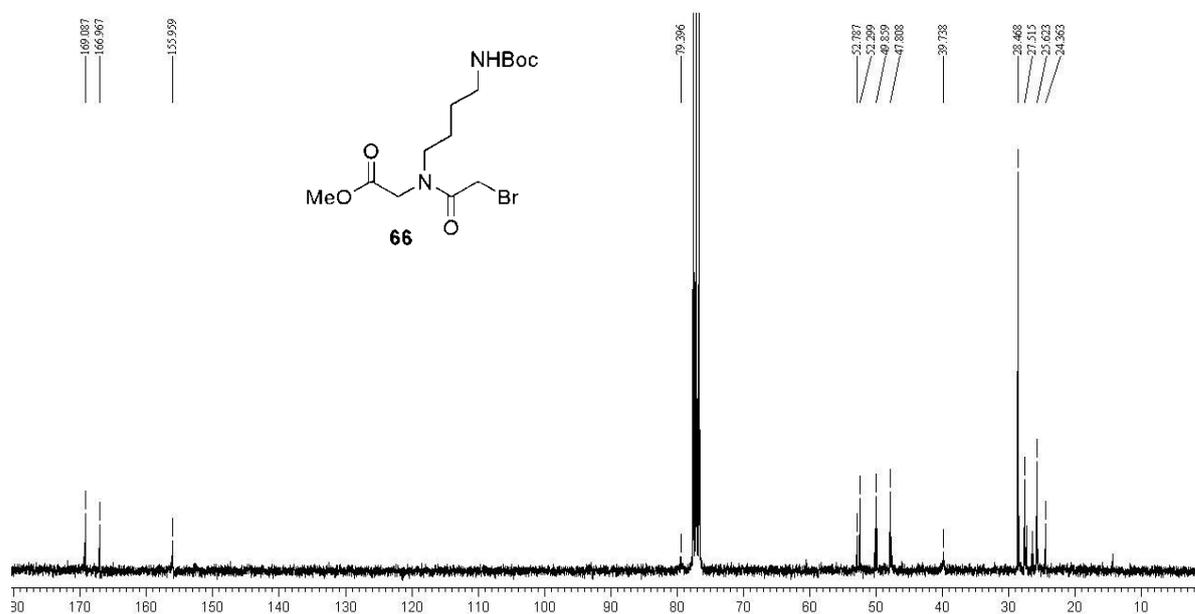
**Espectro 44.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **81**.



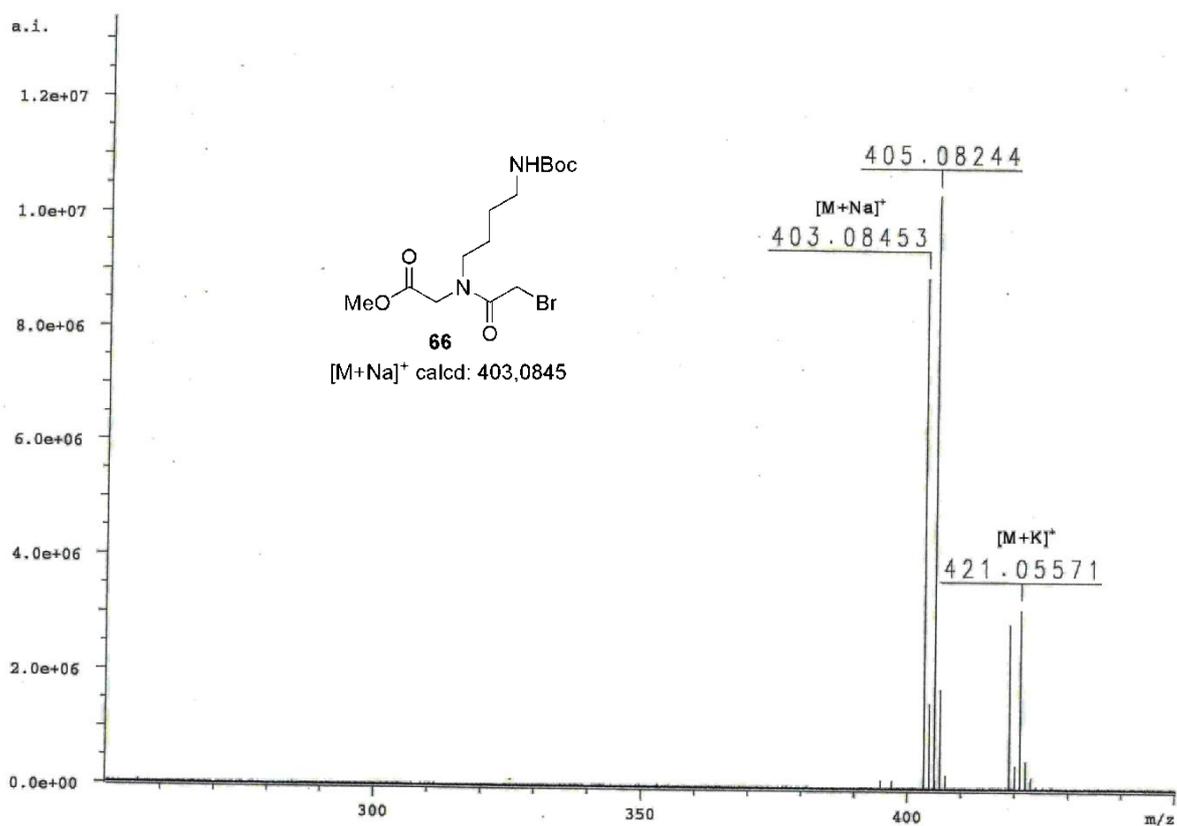
**Espectro 44.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **81**.



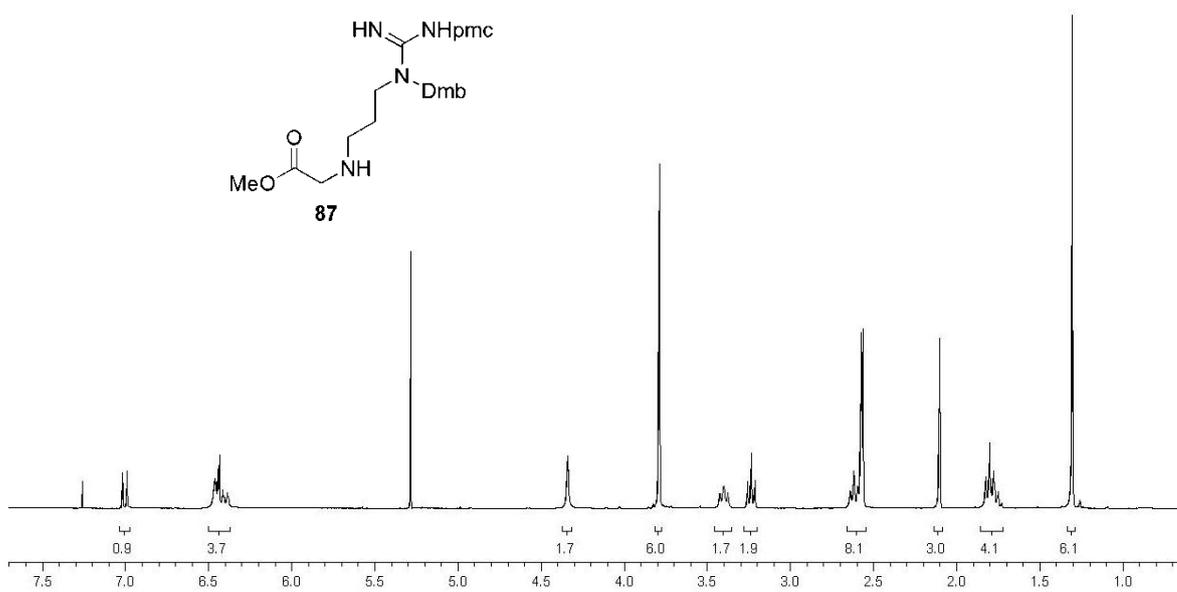
**Espectro 45.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do brometo **66**.



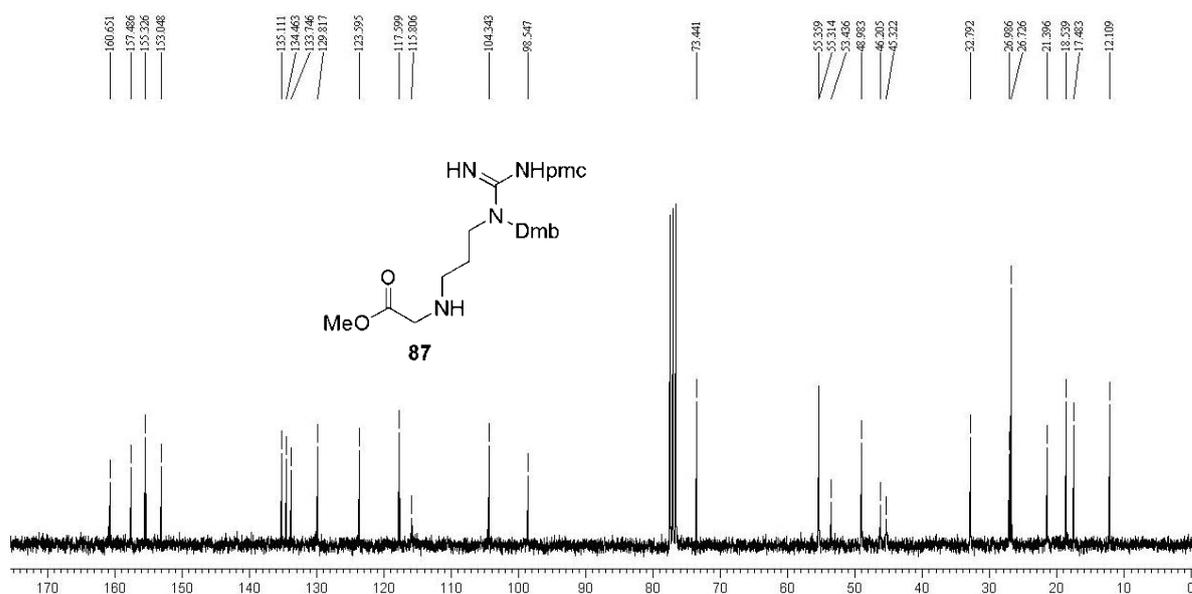
**Espectro 45.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do brometo **66**.



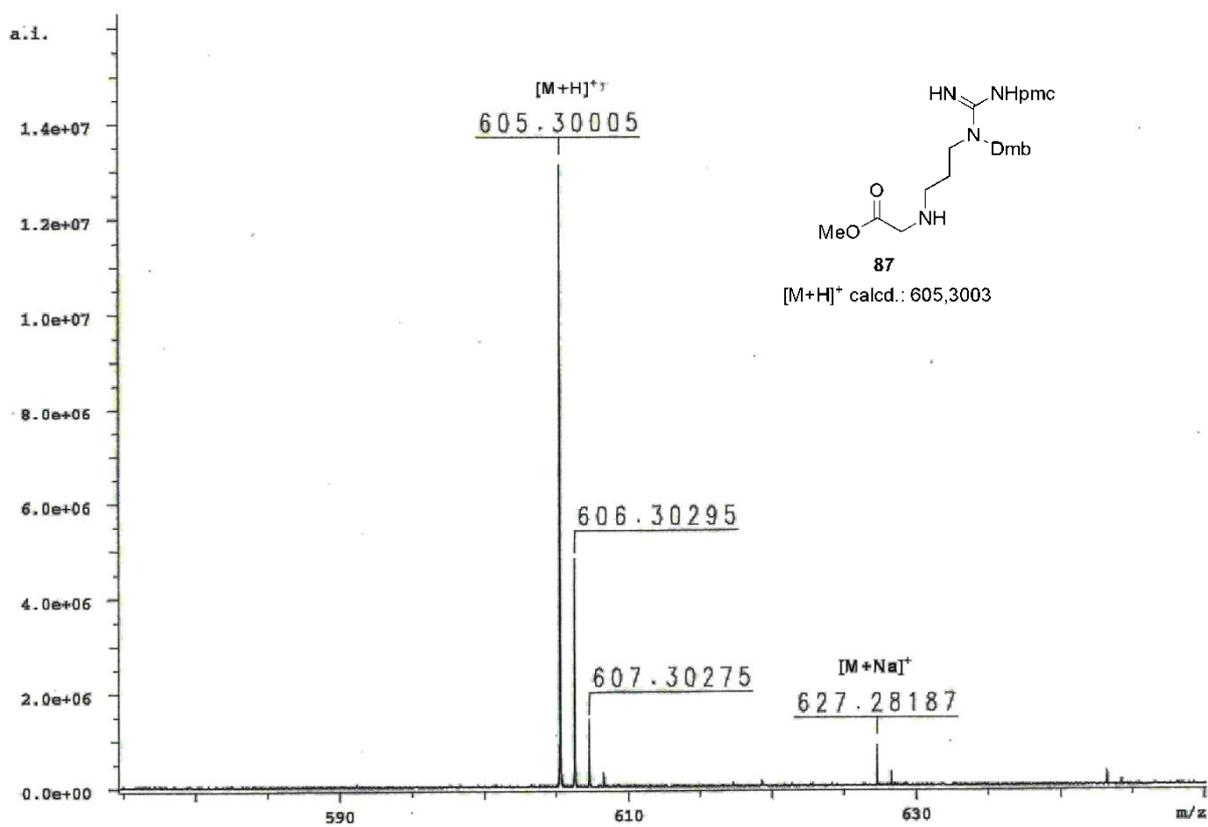
**Espectro 45.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do brometo **66**.



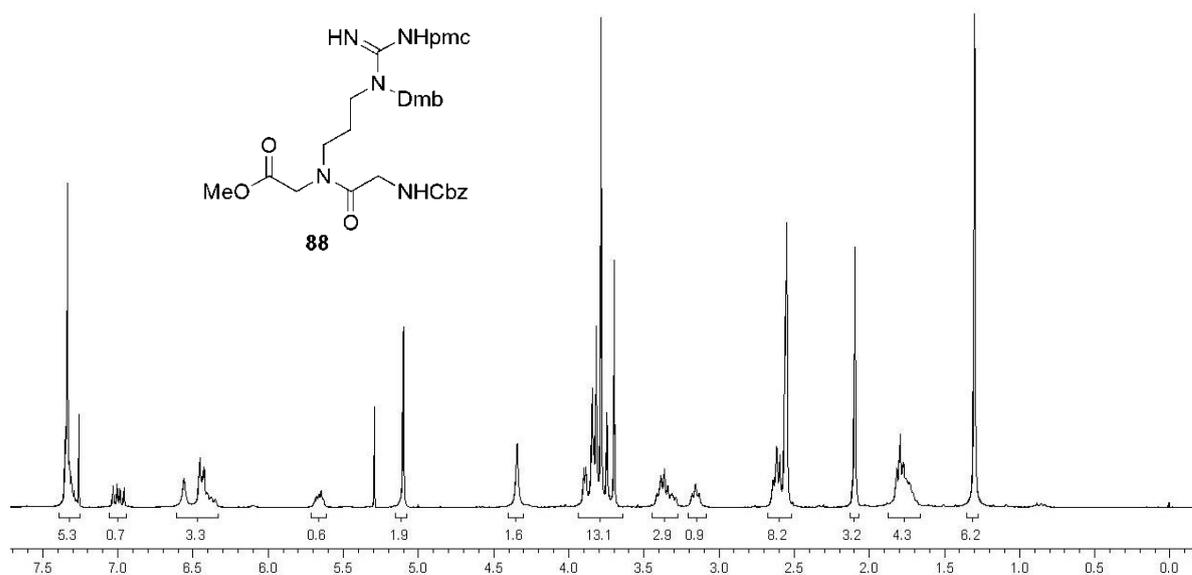
**Espectro 46.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **87**.



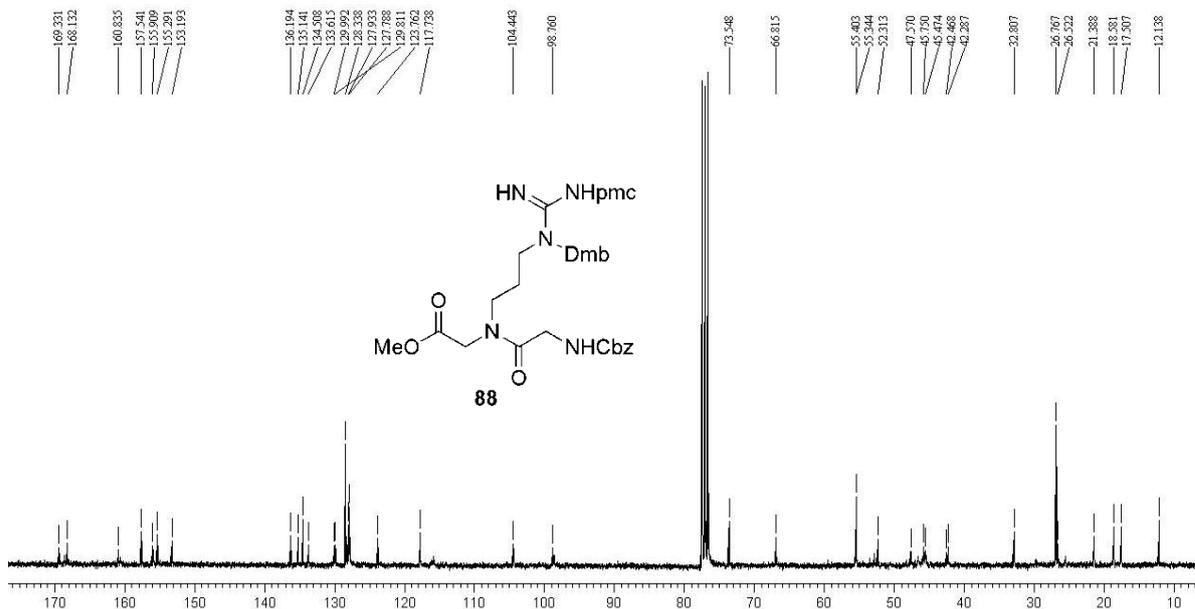
**Espectro 46.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **87**.



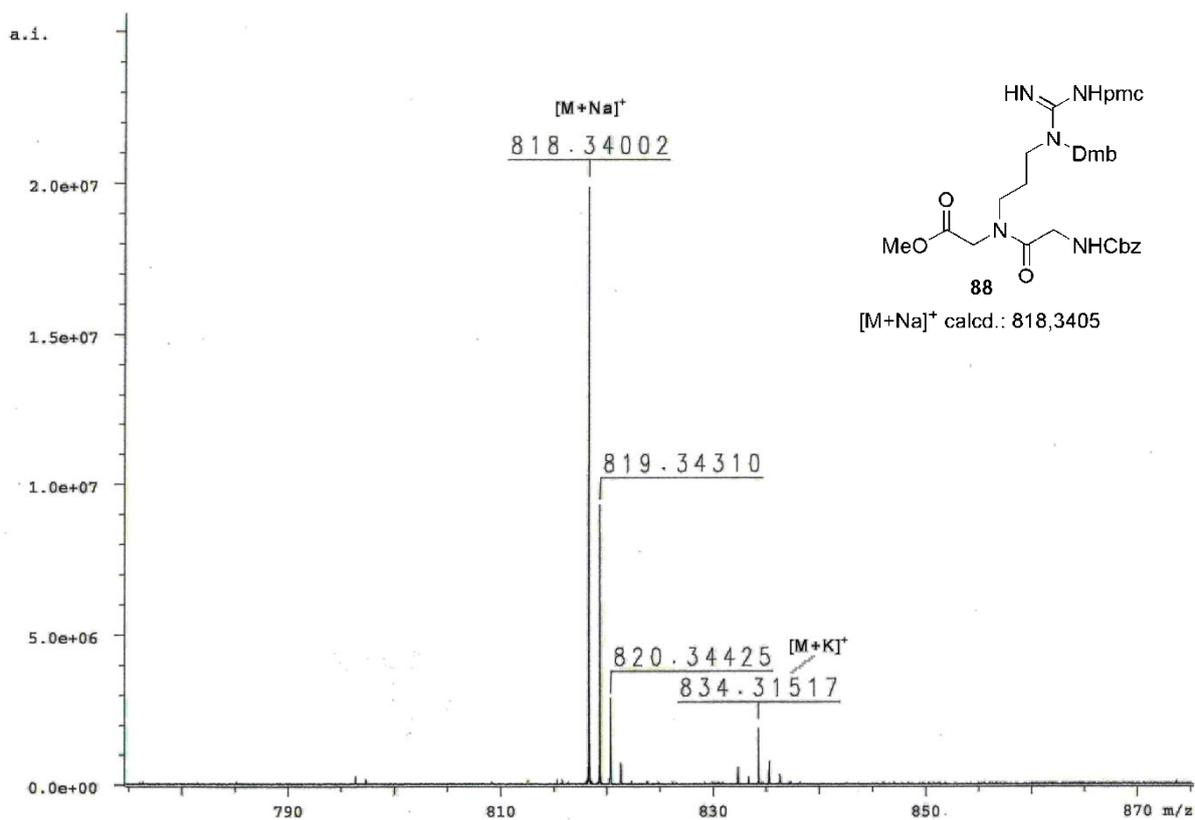
**Espectro 46.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do composto **87**.



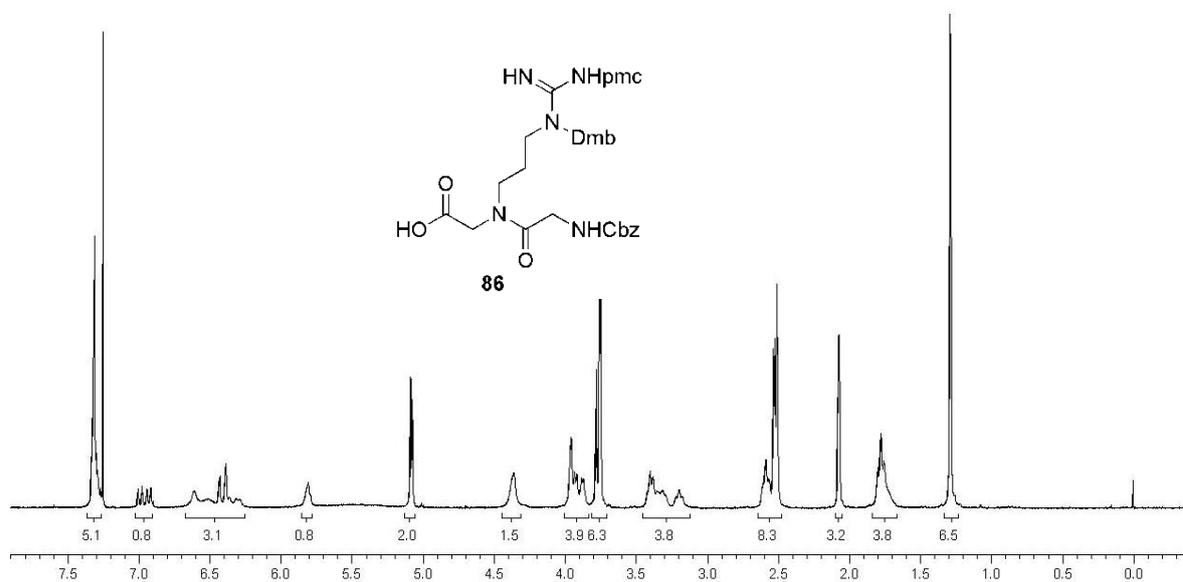
**Espectro 47.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **88**.



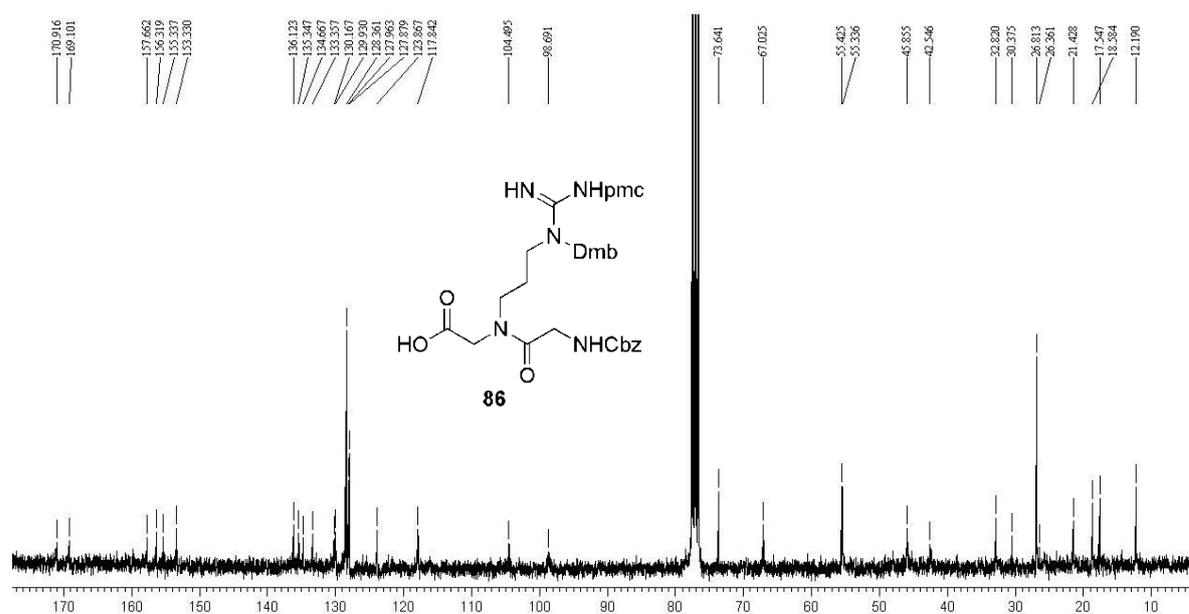
**Espectro 47.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **88**.



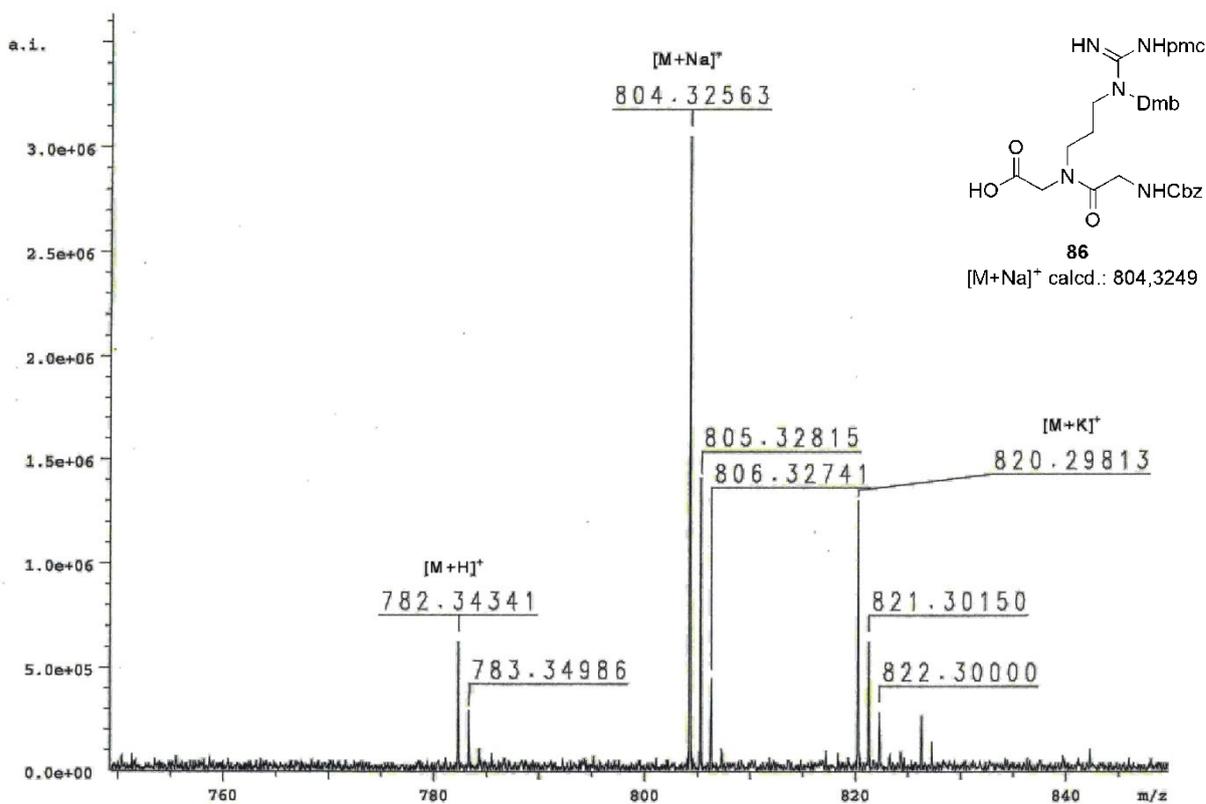
**Espectro 47.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do composto **88**.



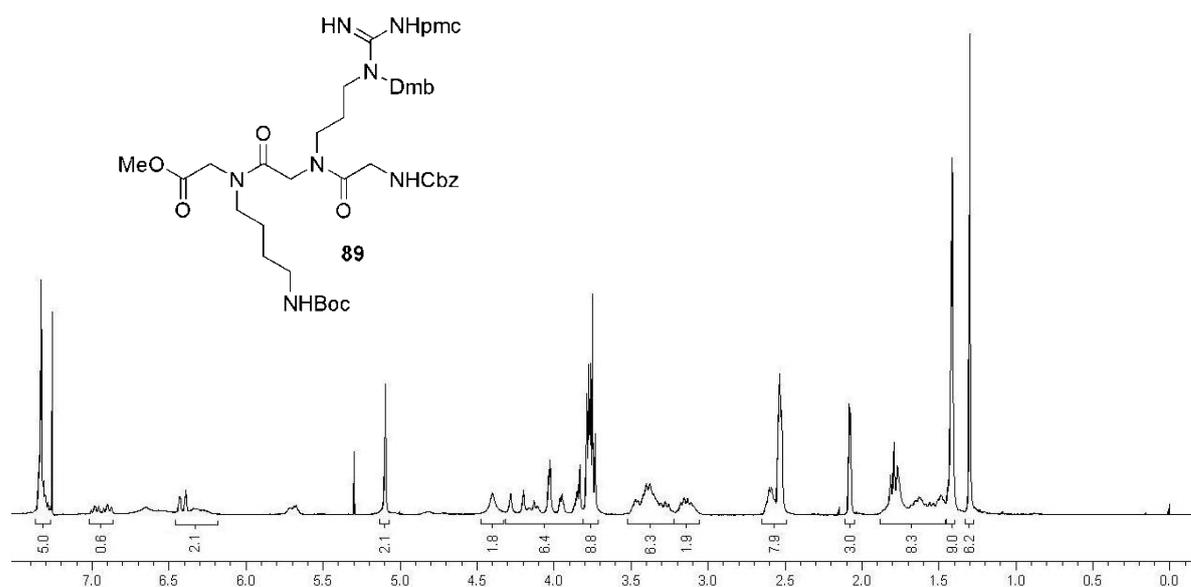
**Espectro 48.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido **86**.



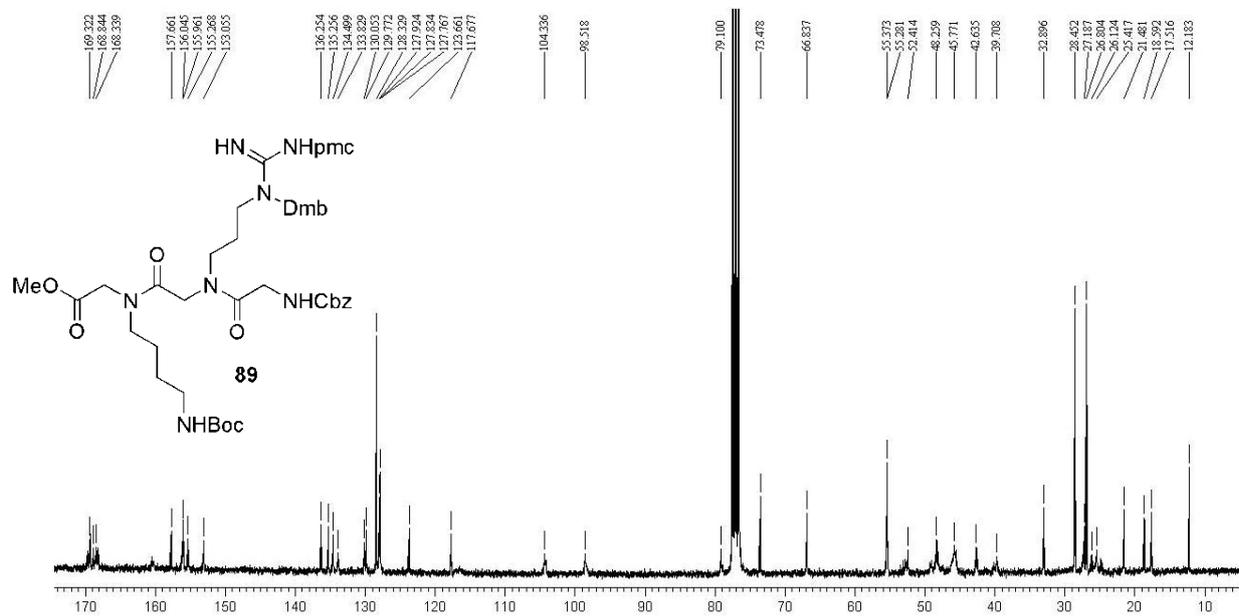
**Espectro 48.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ácido **86**.



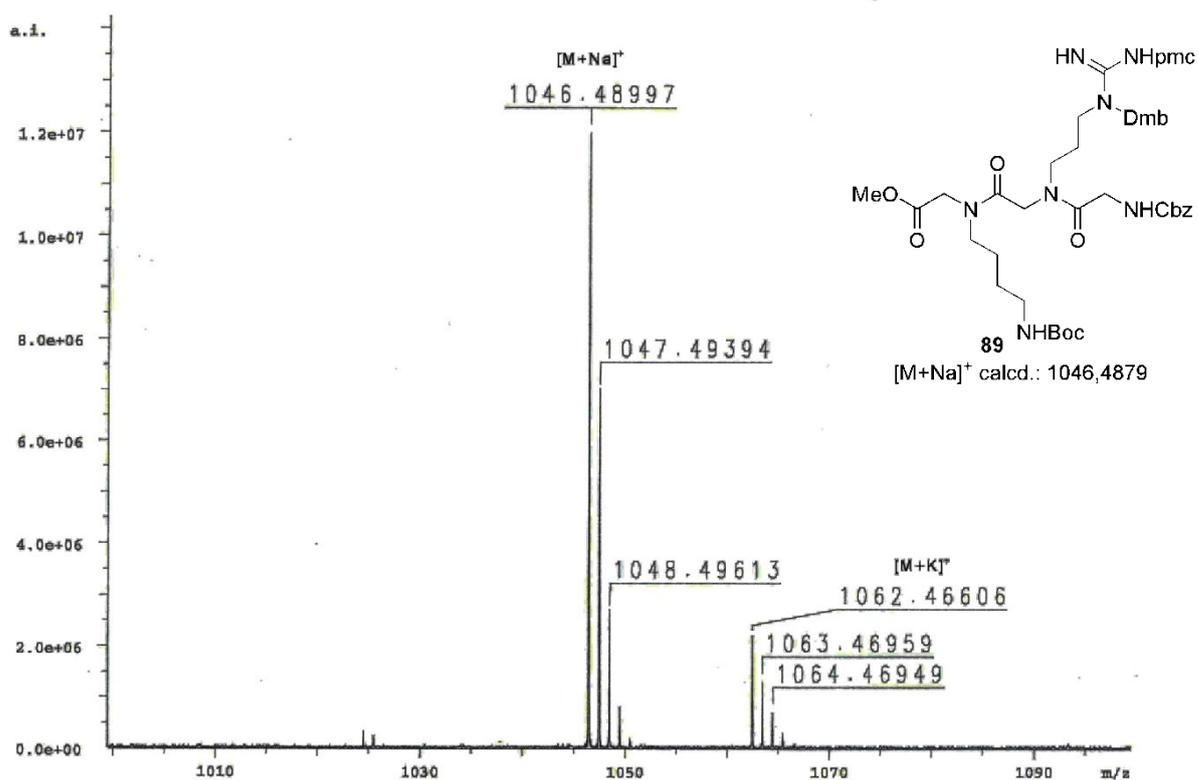
**Espectro 48.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ácido **86**.



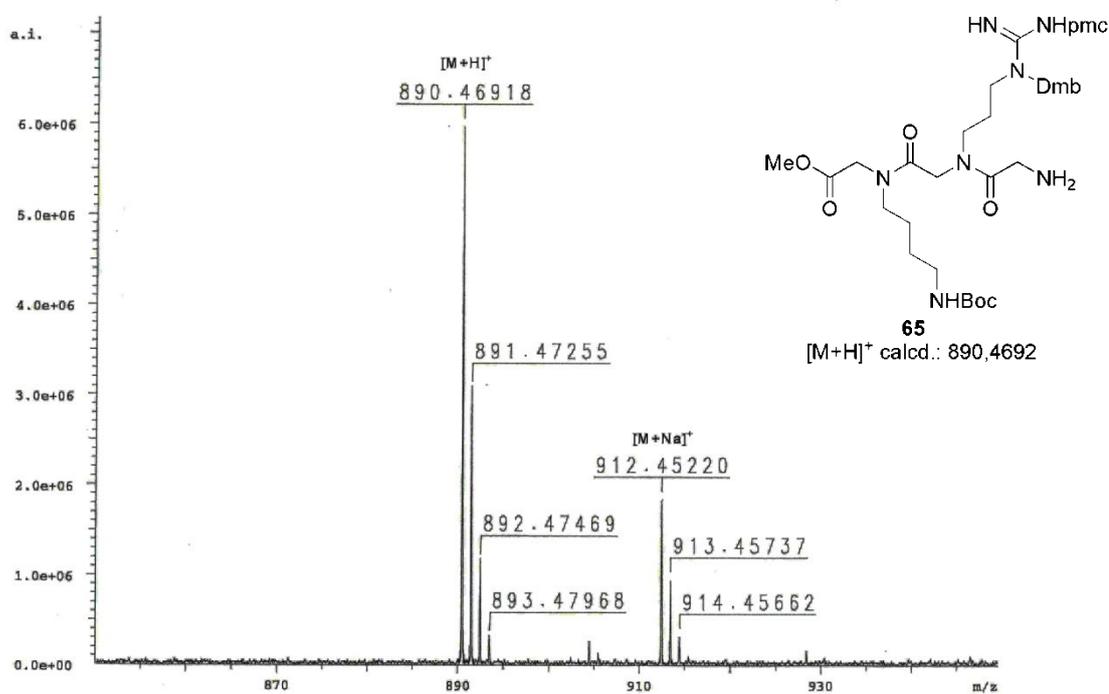
**Espectro 49.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **89**.



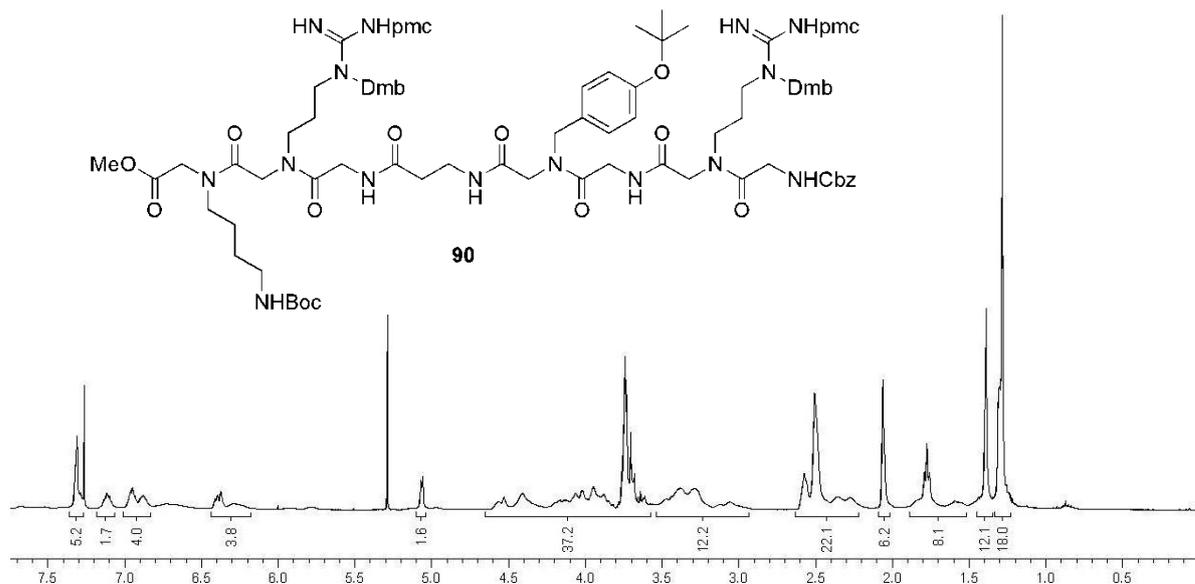
**Espectro 49.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **89**.



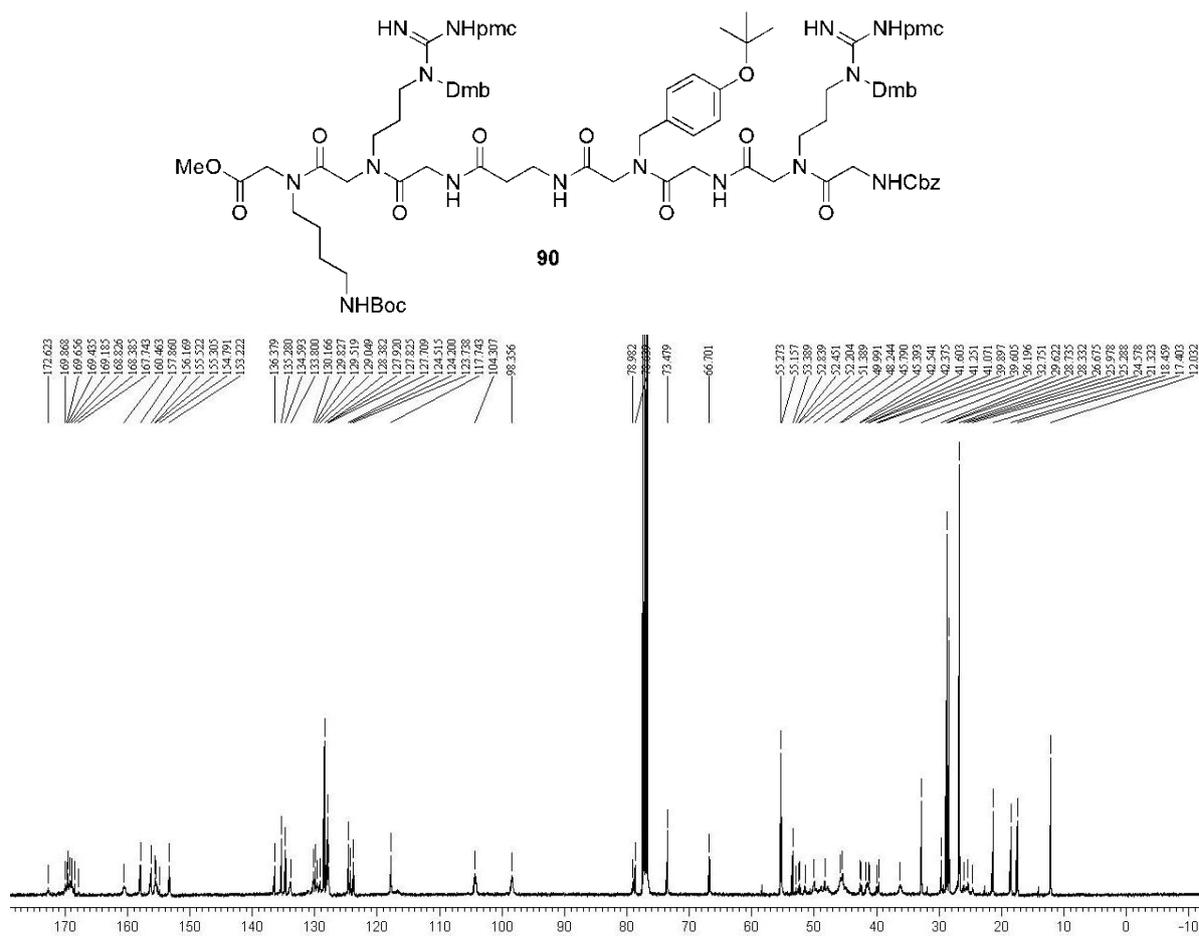
**Espectro 49.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do peptíde **89**.



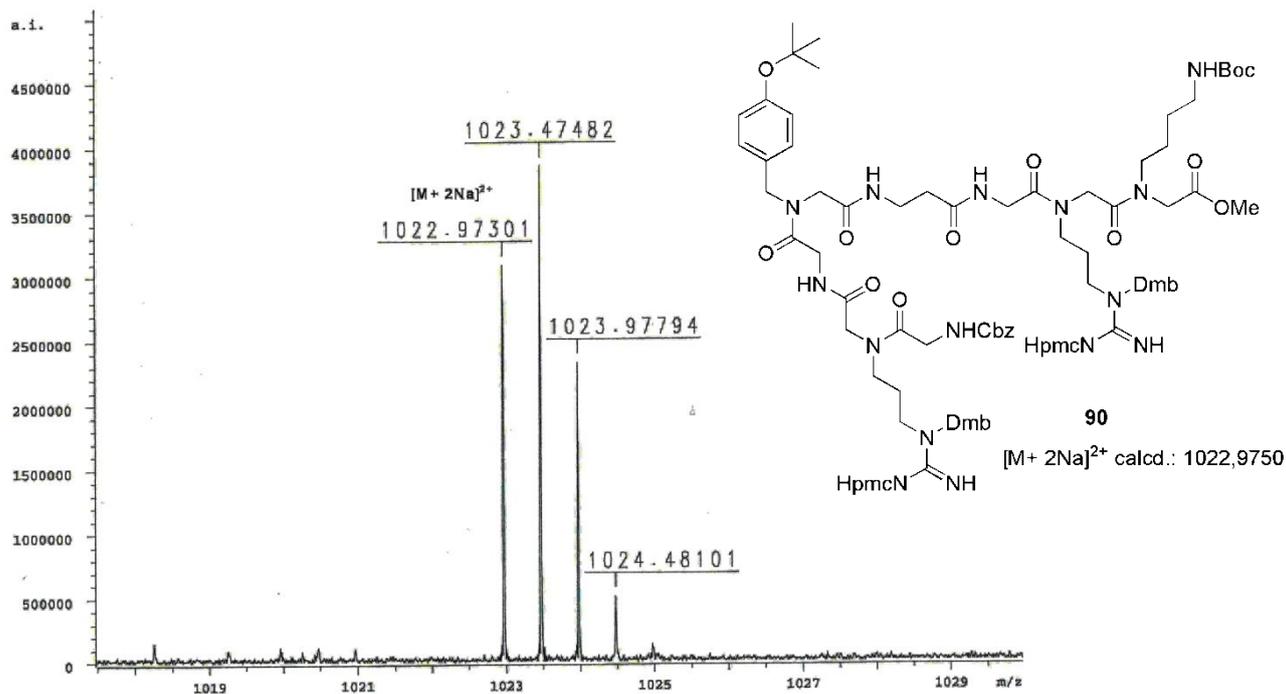
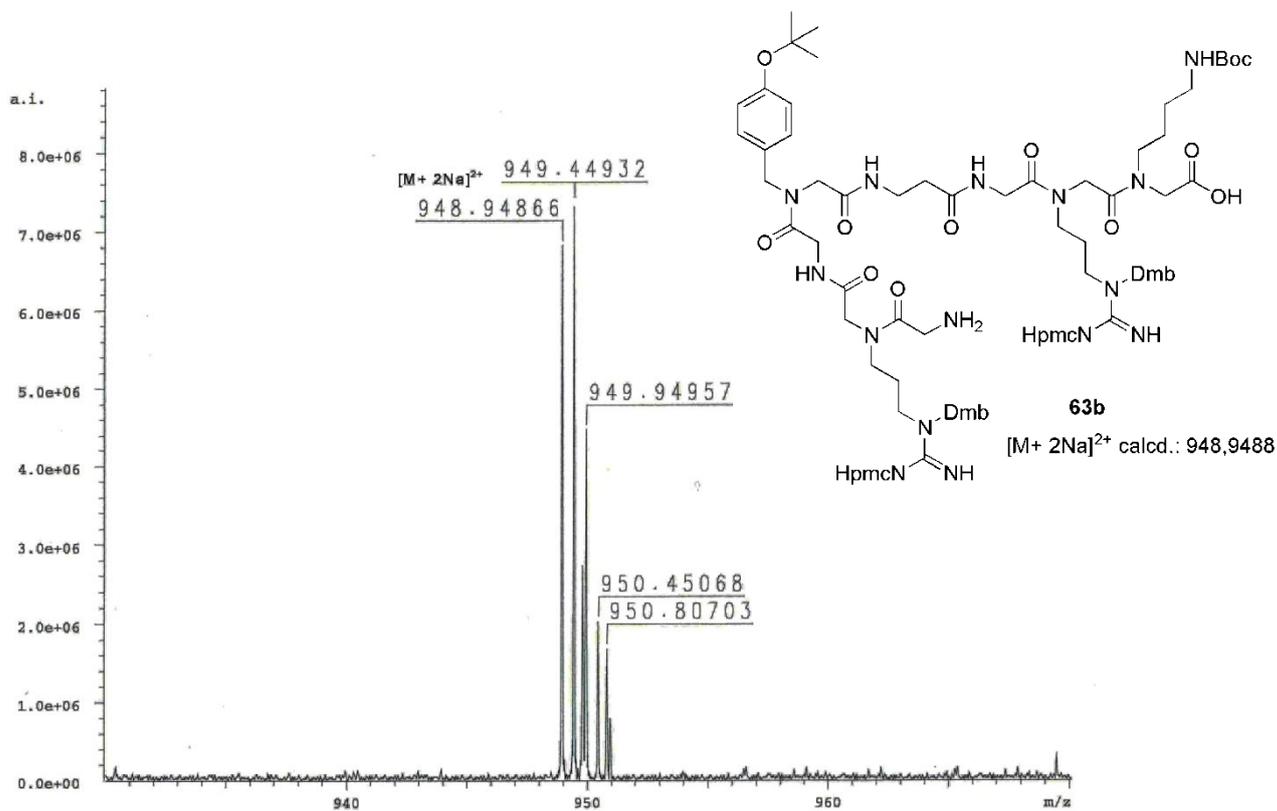
**Espectro 50.1.** EMAR (ISE-FT-ICR) da amina **65**.

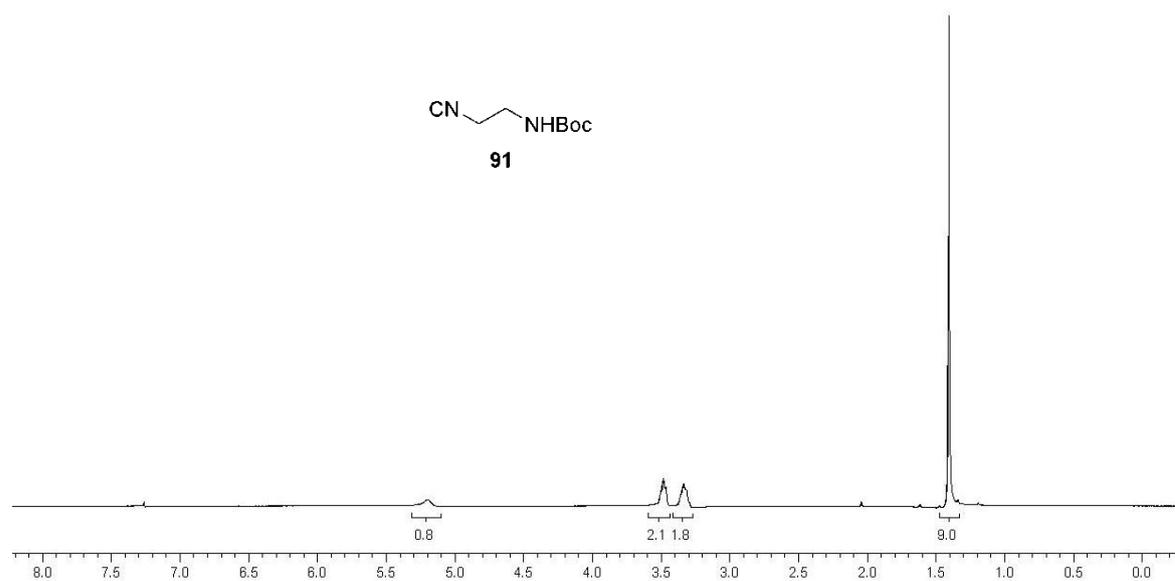


**Espectro 51.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **90**.

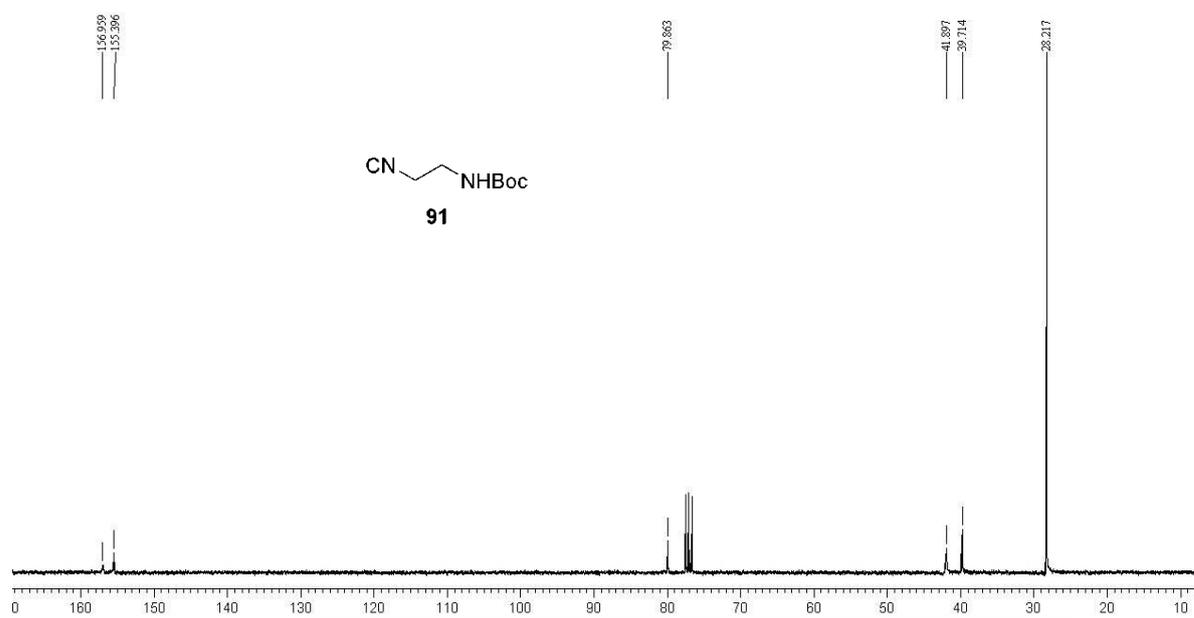


**Espectro 51.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **90**.

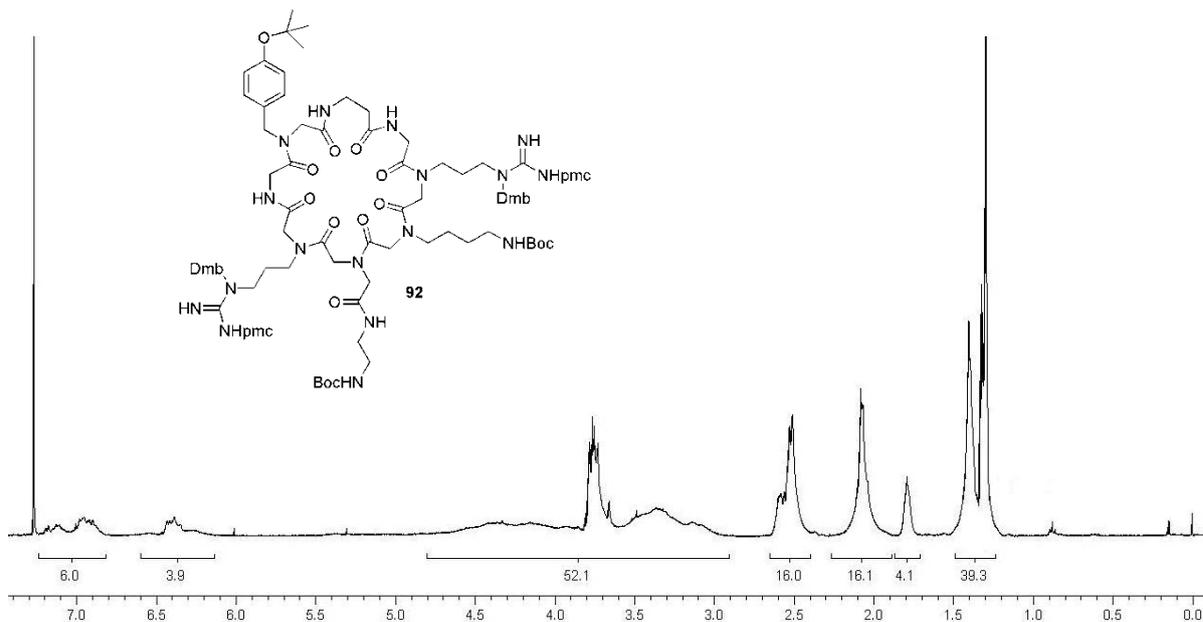
Espectro 51.3. EMAR (ISE-FT-ICR) do peptídeo **90**.Espectro 52.1. EMAR (ISE-FT-ICR) do aminoácido **63b**.



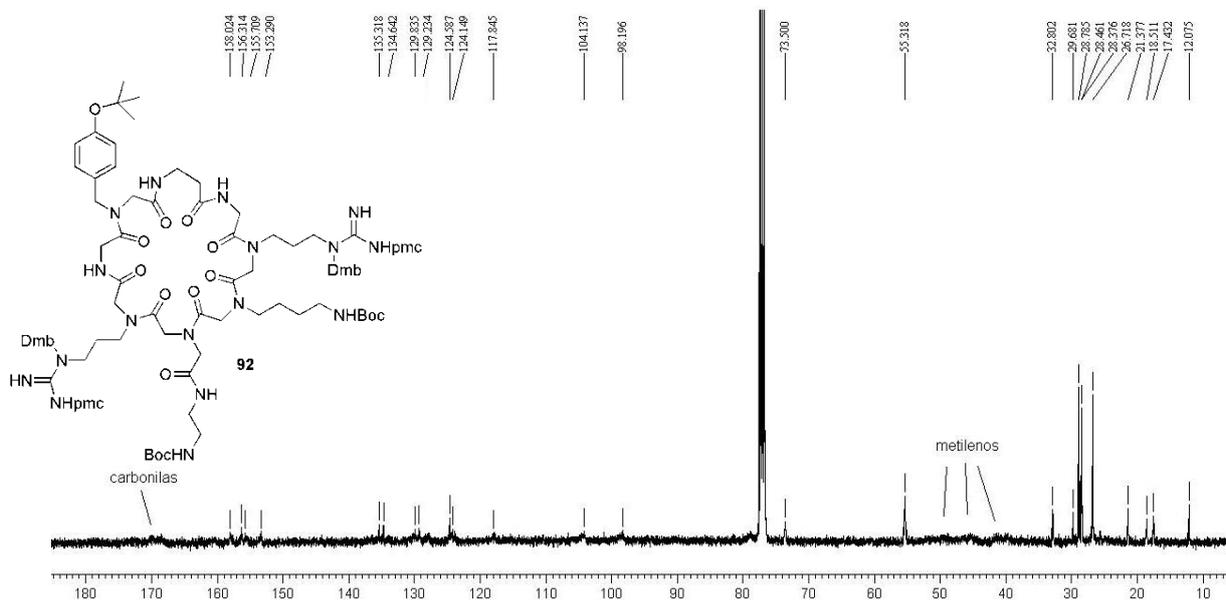
**Espectro 53.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do isocianeto **91**.



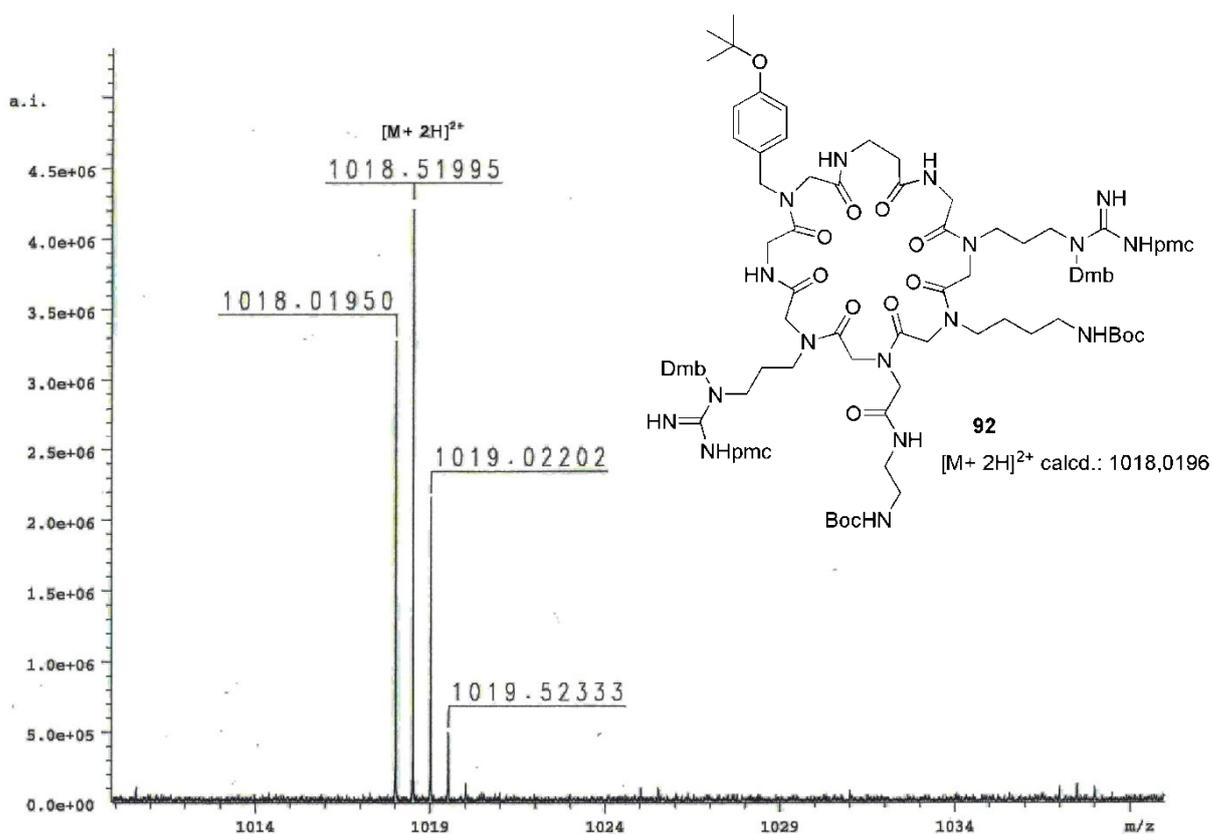
**Espectro 53.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do isocianeto **91**.



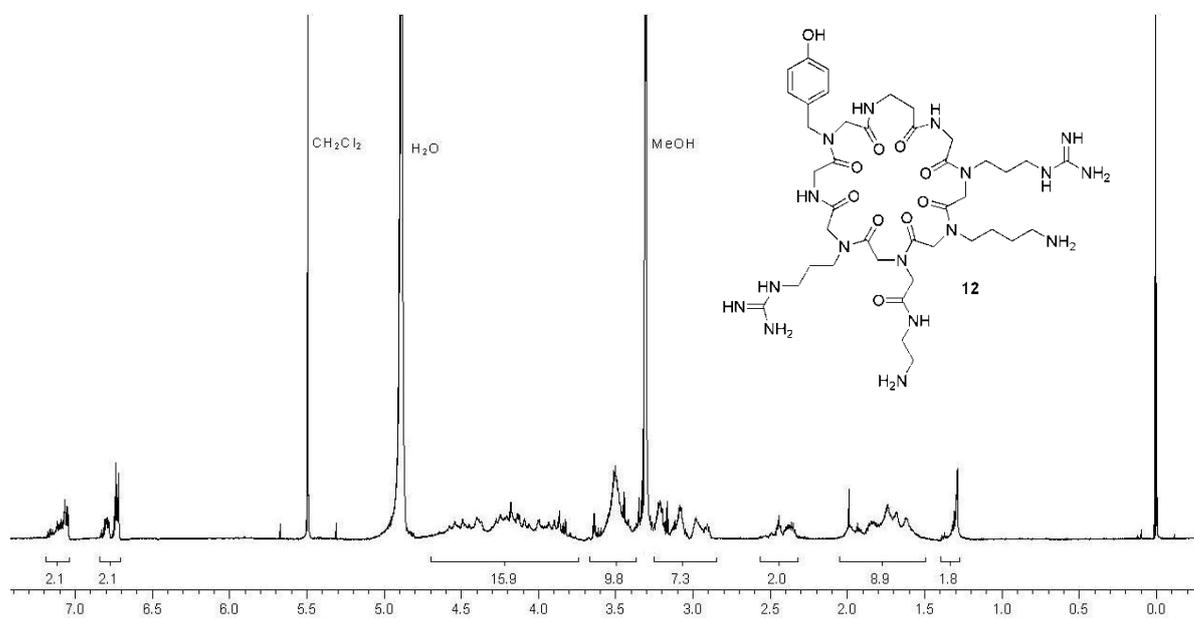
**Espectro 54.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **92**.



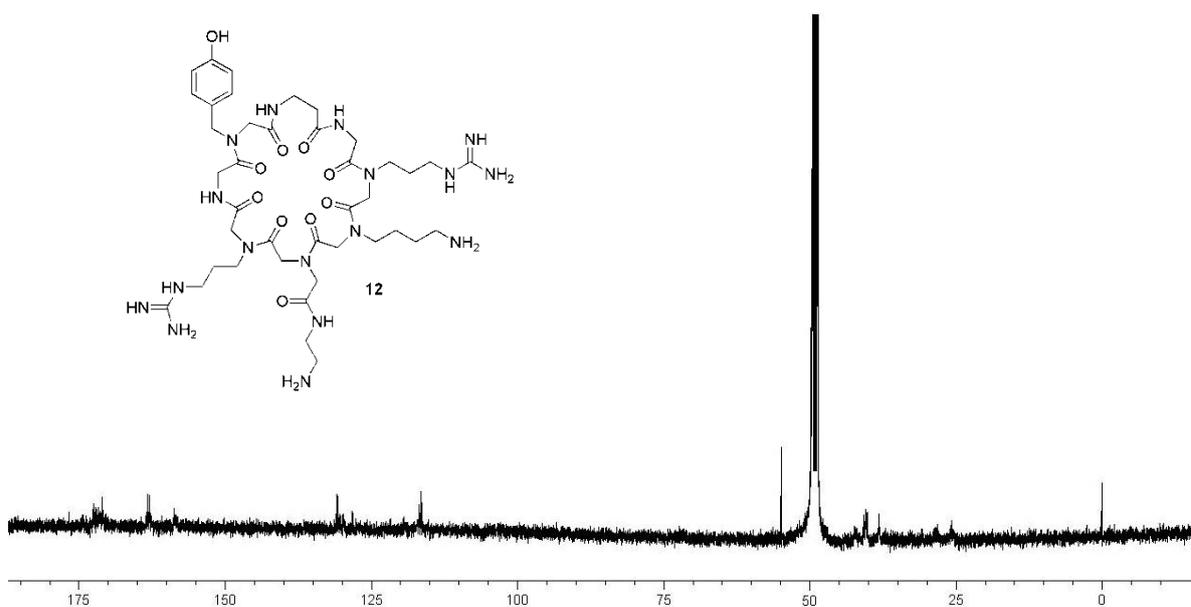
**Espectro 54.2.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **92**.



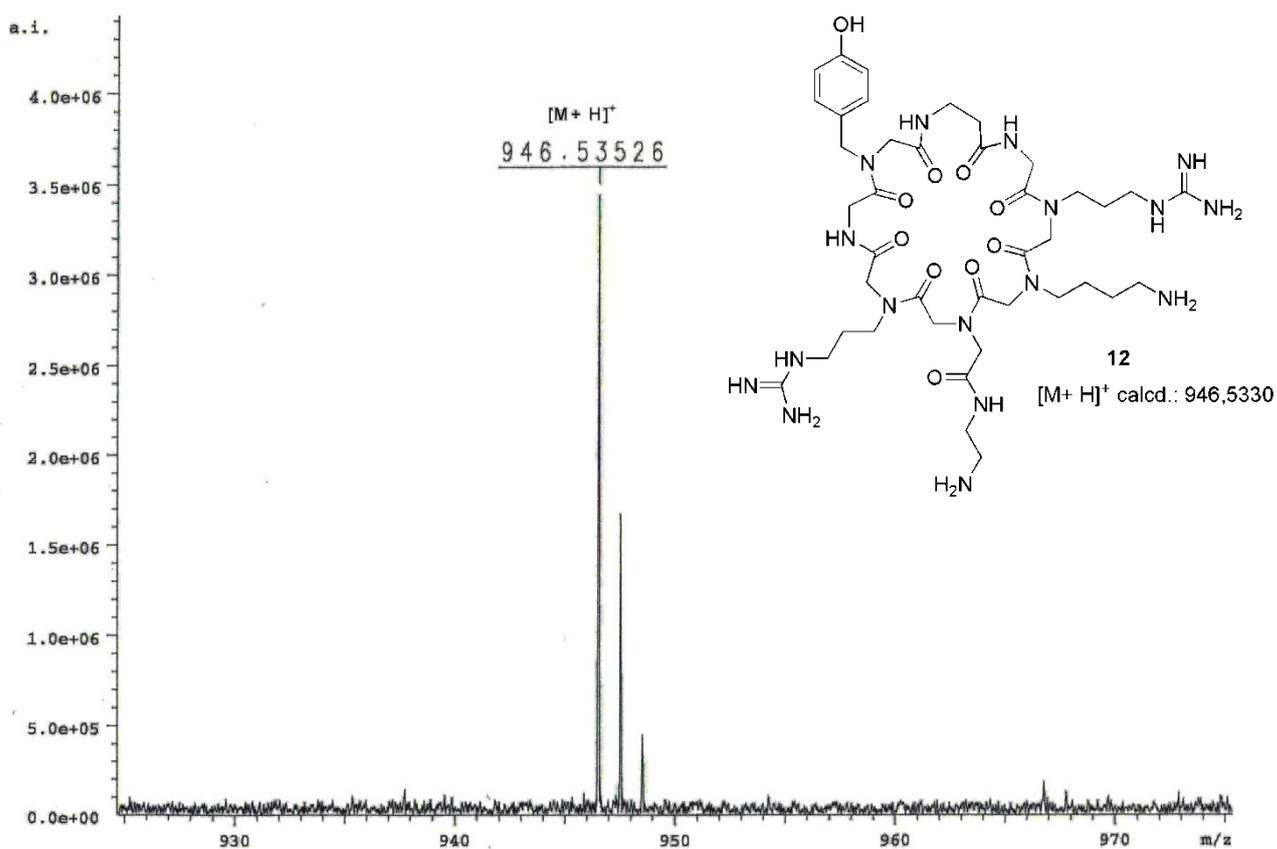
**Espectro 54.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo **92**.



**Espectro 55.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **12**.



**Espectro 55.2.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125,7 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo 12.



**Espectro 55.3.** EMAR (ISE-FT-ICR) do ciclopeptídeo 12.

**Publicações referentes ao trabalho de doutorado:****Publicados:**

1. Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. "Combinatorial Synthesis of Macrocycles by Multi Multicomponent Macrocyclization of Bifunctional Building Blocks (MiB)" *Synlett* **2007**, 308.
2. Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rivera, D. G. "Macrocyclic Peptoids: n-Alkylated Cyclopeptides and Depsipeptides", *Targets in Heterocycl. Systems* **2006**, 10, 24.
3. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. "Design and Synthesis of Cyclic RGD-Pentapeptoids by Consecutive Ugi Reactions", *Org. Lett.* **2008**, 10, 205.

**Aceitos:**

1. Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. "Multiple Multicomponent Macrocyclization Including Bifunctional Building Blocks (MiBs): A Strategic Development Towards Macrocycle Diversity" *Chem. Rev.* **2007**.

**Submetido:**

1. Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. "Rapid Generation of Macrocycles with Natural Product Like Side Chains by Multi Multicomponent Macrocyclization (MiBs)" *Org. Biomol. Chem.* **2007**.