



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

Tese de Doutorado

**Reações Multicomponentes de Isocianetos Consecutivas**  
**Assistidas por Micro-ondas: Síntese de Ciclopeptóides e**  
**Ciclopepsipeptóides Análogos da Verticilida e Sansalvamida A**

**Angélica de Fátima Silva Barreto**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Otilie Eichler Vercillo

Brasília

Julho de 2013

Universidade de Brasília  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação

**Reações Multicomponentes de Isocianetos Consecutivas  
Assistidas por Micro-ondas: Síntese de Ciclopeptóides e  
Ciclodepsipeptóides Análogos da Verticilida e Sansalvamida A**

**Angélica de Fátima Silva Barreto**

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Otilie Eichler Vercillo

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, 25 de julho de 2013.

*Dedico o presente trabalho à  
Imaculada Conceição de Nossa  
Senhora e aos meus amados  
pais, Orlene Pereira da Silva  
Barreto e José Araújo Barreto.*

## **Agradecimentos**

*Á Deus e Nossa Senhora por terem me dado força, saúde e por confortar meu coração em todos os momentos.*

*Aos meus amados pais, Orlene e José Barreto, que sempre estiveram ao meu lado. Por todo amor, carinho, apoio e dedicação.*

*Ao Prof. Carlos Kleber Z. Andrade meus sinceros agradecimentos pela orientação, amizade e a essencial contribuição na minha formação.*

*A Prof.<sup>a</sup> Otilie E. Vercillo pela co-orientação e conhecimentos transmitidos.*

*Ao meu grande amor, Epitácio P. Marinho, pela paciência, dedicação, compreensão e todo amor dedicado a mim.*

*Ao meu irmão e minha cunhada, Henrique S. Barreto e Thaís L. Silvério, pela amizade e generosidade.*

*Aos colegas e ex-colegas do LaQMOS: Carlos Eduardo (Kadu), Lucília Corrêa, Pâmela Fonseca, Thaíssa Rosalba, André Amaral, Luciana Tavares, Alex Antônio, Andrea Leal, Felipe Gomes, Flávia Galarza, Márcio Wandré, José Giovanni, George Rabelo, Gisele Souza, Fernando Henrique, Luís Henrique, Júlia, Lennine, João, Aline e Emma. Aos colegas do LiTMO: Adolfo Carlos, Leandro Andrade e Saulo Marques.*

*Ao Prof. Peter Bakuzis pela contribuição na minha formação, por estar sempre acessível e por todas as sugestões e discussões.*

*Aos professores Angelo Henrique de Lira Machado, Inês Sabioni Resk, Rafael Oliveira Rocha e Wender Alves da Silva.*

*As amigas Viviane Batista, Nizamara Simenremis, Priscilla Coppola e Daniela Regina, pela amizade e generosidade.*

*A Central Analítica pelas análises de RMN e IV.*

*Ao Denio Souza Costa pelas análises de massa de baixa resolução.*

*À Capes e ao CNPq pelo auxílio financeiro.*

## Resumo

Peptidomiméticos são uma classe interessante de compostos que mimetizam as propriedades e a estrutura natural dos peptídeos. Peptídeos são oligômeros peptidomiméticos, formados de *N*-glicinas substituídas que se diferenciam dos peptídeos devido a suas cadeias laterais estarem conectadas no átomo de nitrogênio, diferentemente dos peptídeos, nos quais estão conectadas ao átomo de carbono  $\alpha$ . Atualmente, uma das metodologias mais eficazes para a síntese de peptídeos é a reação de Ugi 4 componentes (U-4CR). No presente trabalho, foi utilizada uma rota sintética já desenvolvida em nosso grupo de pesquisa por meio de reações de Ugi consecutivas para a síntese de peptídeos. Com o objetivo de obter uma metodologia rápida e eficiente para síntese de peptídeos funcionalizados via reações de Ugi consecutivas, investigou-se o emprego da irradiação por micro-ondas nesta rota sintética. Após o desenvolvimento, esta metodologia foi aplicada na síntese de um análogo da Verticilida. Neste trabalho, desenvolveu-se também uma estratégia sintética utilizando a combinação de reações multicomponentes de isocianetos (reações de Ugi e Passerini) assistidas por micro-ondas para a síntese de depsipeptídeos cíclicos. Depsipeptídeos são peptídeos contendo grupo éster ao invés de grupo amida. Um estudo preliminar das reações de Passerini assistidas por micro-ondas vislumbrando melhores condições reacionais foi realizado e, posteriormente, utilizou-se esta reação como etapa chave na síntese de ciclodepsipeptídeos. Uma rota geral para a síntese desses compostos, em apenas cinco etapas - empregando uma reação de Ugi e uma reação de Passerini seguidas das respectivas desproteções e uma segunda reação de Ugi para ciclização- foi desenvolvida. Seis depsipeptídeos cíclicos foram sintetizados inspirados na Sansavamida A, que é um depsipeptídeo cíclico natural, produzido por um fungo marinho (*Fusarium spp.*), que apresenta citotoxicidade para linhagens de células cancerígenas.

## Abstract

Peptidomimetics are an interesting class of compounds that mimic the properties and natural structures of the peptides. Peptoids are peptidomimetic oligomers, formed from *N*-substituted glycines that differ from peptides because their side chains are connected to the nitrogen atom, unlike peptides, in which they are attached to the  $\alpha$  carbon atom. Currently, one of the most effective methodologies for the synthesis of peptoids is the Ugi four component reaction (U-4CR). In this study, we used a synthetic route previously developed in our research group through consecutive Ugi reactions for the synthesis of peptoids. In order to obtain a fast and efficient method for the synthesis of functionalized peptoids via consecutive Ugi reactions, we investigated the use of microwave irradiation in this synthetic route. After developed, this methodology was applied in the synthesis of an analogue of Verticilide. In this work, it was also developed a synthetic strategy using a combination of microwave-assisted multicomponent reactions of isocyanides (Passerini and Ugi reactions) for the synthesis of cyclic depsipeptoids. Depsipeptoids are peptoids containing an ester group instead of an amide group. A preliminary study of the microwave-assisted Passerini reaction was carried out in order to find the best reaction conditions and then we used this reaction as the key step in the synthesis of ciclodepsipeptoids. A general route for the synthesis of these compounds, in only five steps- using an Ugi reaction and a Passerini reaction followed by the respective deprotection and a second Ugi reaction in the cyclization- was developed. Six cyclic depsipeptoids were synthesized inspired by Sansalvamide A, which is a cyclic depsipeptide produced by a natural marine fungus (*Fusarium spp.*), which presents cytotoxicity against cancer cell lines.

## Índice

1. Introdução .....	1
1.1. Depsipeptídeos .....	1
1.1.1. Verticilida .....	1
1.1.2. Sansalvamida A.....	3
1.2. Peptóides .....	15
1.2.1. Síntese de Peptóides.....	20
1.3. Reações Multicomponentes de Isocianetos.....	24
1.3.1. Reação de Passerini.....	26
1.3.2. Reação de Ugi .....	38
1.3.2.1. Reação de Ugi assistida por micro-ondas .....	48
2. Objetivos .....	57
3. Resultados e Discussão.....	58
3.1. Reações de Ugi consecutivas assistidas por micro-ondas para a síntese de peptóides .....	58
3.2. Síntese de ciclopeptóides análogos da Verticilida .....	77
3.3. Reações de Passerini assistidas por micro-ondas na ausência de solventes.....	86
3.4. Síntese de ciclodepsipeptóides análogos do depsipeptídeo da Sansalvamida A.....	91
4. Conclusão e Perspectivas.....	118
5. Parte Experimental.....	120
5.1. Reagentes e Solventes .....	120
5.2. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos.....	120
5.2.1. Métodos cromatográficos.....	120
5.2.2. Métodos Analíticos.....	121
5.3. Procedimentos Gerais.....	122
5.4. Procedimentos e dados espectroscópicos .....	123
6. Bibliografia.....	172
7. Anexos .....	185

## Lista de Abreviaturas

<b>ADP</b>	Difosfato de adenosina
<b>Ar</b>	Aromático
<b>ATP</b>	Trifosfato de adenosina
<b>[bmim]PF<sub>6</sub><sup>-</sup></b>	1-Butil-3-metilimidazol hexafluorofosfato
<b>Bn</b>	Benzila
<b>Boc</b>	<i>t</i> -Butoxicarbonila
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>terc</i> -Butila
<b>Cbz</b>	Benziloxicarbonila
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>Ctc</b>	Cicloteonamida C
<b>Cy</b>	Ciclohexila
<b>DCC</b>	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DEPBT</b>	3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona
<b>DIC</b>	<i>N,N</i> -Diisopropilcarbodiimida
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
<b>Dmb</b>	2,4-dimetoxibenzila
<b>DMAP</b>	4-(Dimetilamino)piridina
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>E<sub>a</sub></b>	Energia de ativação
<b>EDCI</b>	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
<b>Et</b>	Etila
<b>EtOAc</b>	Acetato de etila
<b>ETs</b>	Estados de transição
<b>EMAR</b>	Espectrometria ou espectro de massa de alta resolução
<b>Fmoc</b>	9-Fluorenilmetoxycarbonila
<b>GHz</b>	Gigahertz
<b>HATU</b>	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio

<b>HBTU</b>	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
<b>HCMV</b>	Citomegalovírus humano
<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
<b>HOBt</b>	<i>N</i> -Hidroxibenzotriazol
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>Hsp90</b>	<i>Heat shock protein 90</i>
<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IV</b>	Infravermelho
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>LDA</b>	Lítio diisopropilamida
<b>Leu</b>	Leucina
<b>Me</b>	Metila
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MiBs</b>	Macro ciclização múltipla de multicomponentes incluindo componentes bifuncionais
<b>MO</b>	Micro-ondas
<b>NEt<sub>3</sub></b>	Trietilamina
<b>NHEt<sub>2</sub></b>	Dietilamina
<b>NMM</b>	<i>N</i> -metilmorfolina
<b>NMP</b>	<i>N</i> -metilpirrolidona
<b>OLeu</b>	Ácido (S)-2-hidróxi-4-metilpentanóico
<b>PADAM</b>	<i>Passerini-amine deprotection-acyl migration</i>
<b>P-3CR</b>	Reação de Passerini de 3 componentes
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>Ph</b>	Fenila
<b>Phe</b>	Fenilalanina
<b>PNA</b>	Ácido nucléico peptídico
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina
<b><i>p</i>-TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
<b>PyBOP</b>	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio

<b>PyBrOP</b>	Hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfônio
<b>PyAOP</b>	Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-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>RyR</b>	Receptores Rianodínicos
<b>San A</b>	Sansalvamida A
<b>TA</b>	Temperatura ambiente
<b>TBTU</b>	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
<b>TCT</b>	Cloreto cianúrico
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>TFE</b>	Trifluoroetanol
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TIPS</b>	Triisopropilsilano
<b>U-3C4CR</b>	Reação de Ugi de 3 componentes e 4 centros
<b>U-4CR</b>	Reação de Ugi de 4 componentes
<b>UDC</b>	Ugi-Desproteção-Ciclização
<b>Val</b>	Valina
<b>VIH</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana

## Índice de Figuras

Figura 1. Estruturas de um peptídeo e um depsipeptídeo.....	1
Figura 2. Estrutura da Verticilida <b>1</b> .....	2
Figura 3. Estrutura depsipeptídica da Sansalvamida A.....	4
Figura 4. Peptídeo linear <b>3</b> obtido após a hidrólise do depsipeptídeo Sansalvamida A. ....	4
Figura 5. Estrutura do peptídeo da Sansalvamida A. ....	5
Figura 6. Análogos peptídeos da Sansalvamida A.....	11
Figura 7. Análogos da Sansalvamida A com atividade contra células do câncer do pâncreas.....	12
Figura 8. Derivado decapeptídeo <b>17</b> da Sansalvamida A. ....	13
Figura 9. Estruturas de um peptídeo e de um peptóide. ....	15
Figura 10. Isomerização <i>cis</i> e <i>trans</i> -amida em peptóides. ....	16
Figura 11. Exemplos de peptóides lineares <b>18</b> , <b>19</b> e <b>20</b> descritos na literatura. ....	18
Figura 12. Peptóides cíclicos sintetizados por Kirshenbaum e colaboradores. ....	19
Figura 13. Exemplos de peptóides cíclicos .....	20
Figura 14. Uma reação multicomponente com quatro componentes (4-CR) que são convertidos em um único produto.....	24
Figura 15. Diagrama de barreiras de energia para duas rotas calculadas para a reação de Passerini. Uma rota envolve apenas três componentes (linhas tracejadas) e a outra envolve quatro componente (linhas sólidas) (M06/6-31+G) .....	29
Figura 16. Ciclopeptóides e ciclodepsipeptóides análogos da Verticilida e Sansalvamida A a serem sintetizados.....	57
Figura 17. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do peptóide <b>189e</b> (presença de rotâmeros). ....	64
Figura 18. Espectro de RMN-2D DFT-COSY (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do peptóide <b>189e</b> . ....	65
Figura 19. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do peptóide <b>189e</b> ....	66
Figura 20. Espectro de RMN-HSQC (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do peptóide <b>189e</b> . ....	67

Figura 21. Espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do peptóide <b>189e</b> . ....	69
Figura 22. Expansão do espectro de RMN de HMBC (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do peptóide <b>189e</b> .....	70
Figura 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do ácido <b>194d</b> (presença de rotâmeros). ....	72
Figura 24. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do ciclopeptóide <b>183</b> ...	84
Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto não identificado. ....	85
Figura 26. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto não identificado. ....	85
Figura 27. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto não identificado. ....	86
Figura 28. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da α-aciloxicarboxamida <b>210b</b> . ....	90
Figura 29. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da α-aciloxicarboxamida <b>210b</b> . ....	91
Figura 30. Sansalvamida A e seus análogos depsipeptóides cíclicos. ....	92
Figura 31. Estruturas dos compostos <b>211</b> e <b>210b</b> . ....	94
Figura 32. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do depsipeptóide acíclico <b>217a</b> (presença de rotâmeros). ....	102
Figura 33. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C-APT (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do depsipeptóide acíclico <b>217a</b> (presença de rotâmeros). ....	103
Figura 34. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do aminoácido <b>220a</b> . ....	105
Figura 35. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do aminoácido <b>220a</b> (presença de rotâmeros). ....	106
Figura 36. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do ciclodepsipeptóide <b>184f</b> (presença de rotâmeros). ....	111
Figura 37. Ciclopeptóides e Ciclodepsipeptóides sintetizados. ....	119

## Índice de Esquemas

Esquema 1. Síntese da Verticilida.....	3
Esquema 2. Síntese da Sansalvamida A em fase sólida. ....	5
Esquema 3. Síntese do peptídeo da Sansalvamida A em fase sólida .....	6
Esquema 4. Análise retrossintética para a síntese de análogos peptídeos da Sansalvamida A .....	7
Esquema 5. Monômeros utilizados para a síntese de análogos peptídeos da Sansalvamida A .....	8
Esquema 6. Rota geral para a preparação dos fragmentos <b>6</b> e <b>7</b> para a síntese de análogos peptídeos da Sansalvamida A .....	9
Esquema 7. Rota geral para a ciclização de análogos peptídeos da Sansalvamida A .....	9
Esquema 8. Método do submonômero para a síntese de peptídeos .....	21
Esquema 9. Método do monômero para a síntese de peptídeos. ....	22
Esquema 10. Síntese de peptídeos via reação de Ugi.....	22
Esquema 11. Reações de Ugi para a síntese de ciclopeptídeos.....	23
Esquema 12. Síntese de peptídeos acilados.....	23
Esquema 13. Adição de um nucleófilo e um eletrófilo ao carbono do isocianeto. ....	26
Esquema 14. Reação de Passerini. ....	26
Esquema 15. Mecanismo convencional sugerido para a reação de Passerini. ....	27
Esquema 16. Proposta mecanística para reação de Passerini envolvendo quatro componentes.....	30
Esquema 17. Reação de Passerini em água e na superfície da água. ....	32
Esquema 18. Reação de Passerini em líquido iônico e PEG 400 .....	33
Esquema 19. Reação de Passerini na ausência de solvente.....	34
Esquema 20. Reações de Passerini conduzidas na ausência de solvente para a síntese de compostos difluorometilenos <b>56a-n</b> . ....	34
Esquema 21. Síntese de uma nova classe de inibidores da proteases do HIV obtido por uma P-3CR seguida de condensação de Dieckmann. ....	35

Esquema 22. Síntese de possíveis inibidores da proteases do HIV-1 utilizando uma P-3CR como etapa chave. ....	36
Esquema 23. Síntese da Cicloteonamida C (Ctc) usando abordagem PADAM. ....	37
Esquema 24. Reação de Passerini baseada em MiBs.....	38
Esquema 25. Reação de Ugi.....	39
Esquema 26. Mecanismo da reação de Ugi (U-4CR). ....	40
Esquema 27. Síntese de tetrapeptídeos via reação de Ugi (U-4CR) .....	42
Esquema 28. Metodologia para a síntese de aldeídos tripeptídeos via reação de Ugi.....	42
Esquema 29. Síntese de tetrapeptídeos análogos do ácido virídico. ....	43
Esquema 30. Síntese de derivados tetrazóis e hidantoinimidas preparados por reações de Ugi consecutivas.....	43
Esquema 31. Síntese de oligômeros PNA por reações de Ugi consecutivas..	44
Esquema 32. Macrociclicização do hexapeptídeo <b>122</b> por U-3C4CR.....	45
Esquema 33. Macrociclicização de peptídeos lineares por U-3C4CR. ....	45
Esquema 34. Macrociclicização do pentapeptídeo linear <b>126</b> por U-3C4CR.....	46
Esquema 35. Síntese de esteróides-peptídeos via reação de Ugi U-3C4CR....	47
Esquema 36. Síntese de ciclopeptídeos via reação de Ugi U-3C4CR. ....	47
Esquema 37. Reação de Ugi assistida por micro-ondas como etapa chave para a síntese de quinoxalinonas .....	51
Esquema 38. Reação de Ugi assistida por micro-ondas como etapa chave para a síntese de benzimidazóis. ....	52
Esquema 39. Síntese de 3,4-diidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazinas via U-4CR, seguida de O-alkilação intramolecular, assistida por micro-ondas.....	52
Esquema 40. Reação de Ugi (U-4CR) assistida por micro-ondas como etapa chave para a síntese de 1,2,4,5-tetraidro-1,4-benzodiazepin-3-onas.....	54
Esquema 41. Síntese de lactamas de seis membros via reação de Ugi (U-3C4CR) assistida por micro-ondas na ausência de solvente. ....	55
Esquema 42. Síntese de dibenzo[c,e]azepinonas via reação de Ugi (U-3C4CR) assistida por micro-ondas.....	55
Esquema 43. Síntese de análogos de espergualina. ....	56

Esquema 44. Reação de Ugi assistida por micro-ondas para a síntese de peptóides.....	58
Esquema 45. Preparação do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina <b>192</b> .....	59
Esquema 46. Preparação do isocianoacetato de metila <b>185</b> .....	59
Esquema 47. Preparação da 3-azidopropan-1-amina <b>187b</b> .....	60
Esquema 48. Reações de Ugi assistidas por micro-ondas para a síntese de peptóides.....	60
Esquema 49. Reação de obtenção do ácido <b>196</b> .....	74
Esquema 50. Reação de hidrogenólise para obtenção do aminoácido <b>197</b> .....	74
Esquema 51. Reação de macrociclicização via U-3C4CR para obtenção do ciclopeptóide <b>199</b> . .....	75
Esquema 52. Modificação de peptóides por <i>click chemistry</i> assistida por micro-ondas. ....	76
Esquema 53. Retrossíntese do octapeptóide cíclico <b>182</b> .....	77
Esquema 54. Síntese do fragmento <b>201</b> . ....	78
Esquema 55. Síntese do aminoácido <b>203</b> .....	80
Esquema 56. Síntese do octapeptóide <b>182</b> .....	80
Esquema 57. Análise retrossintética para a síntese do heptapeptóide cíclico <b>183</b> . ....	81
Esquema 58. Síntese do peptóide acíclico <b>206</b> .....	82
Esquema 59. Reação de hidrólise do éster <b>206</b> .....	82
Esquema 60. Reação de hidrogenólise para obtenção do aminoácido <b>205</b> .....	83
Esquema 61. Reação de macrociclicização via U-3C4CR para obtenção do ciclopeptóide <b>183</b> . ....	84
Esquema 62. Reação de Passerini assistida por micro-ondas para a síntese de $\alpha$ -aciloxicarboxamidas.....	86
Esquema 63. Análise retrossintética para a síntese de depsipeptóides cíclicos. ....	92
Esquema 64. Rota geral para a síntese de depsipeptóides cíclicos. ....	93
Esquema 65. Reação de Passerini (P-3CR) para obtenção do depsipeptóide acíclico <b>211</b> . ....	94
Esquema 66. Análise retrossintética para obtenção do depsipeptóide acíclico <b>217</b> via reação de Passerini (P-3CR). ....	98

Esquema 67. Reação de Ugi (U-4CR) para obtenção do peptóide <b>219</b> .....	98
Esquema 68. Reação de preparação do ácido <b>216</b> . ....	99
Esquema 69. Reação de remoção dos grupos <i>t</i> -butoxicarbonila (Boc) e <i>tert</i> -butila dos depsipeptóides acíclicos <b>217a-b</b> .....	104
Esquema 70. Preparação da isobutilformamida <b>221</b> .....	107
Esquema 71. Preparação da isobutilformamida <b>221</b> .....	107
Esquema 72. Desidratação de isobutilformamida <b>221</b> com tetracloreto de carbono, trifenilfosfina e trietilamina. ....	107
Esquema 73. Desidratação de isobutilformamida <b>221</b> com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT). ....	108
Esquema 74. Desidratação de isobutilformamida <b>221</b> com oxicloreto de fósforo (POCl <sub>3</sub> ). ....	108
Esquema 75. Preparação da isopropilformamida <b>222</b> .....	108
Esquema 76. Desidratação da isopropilformamida <b>222</b> com tetracloreto de carbono, trifenilfosfina e trietilamina. ....	109

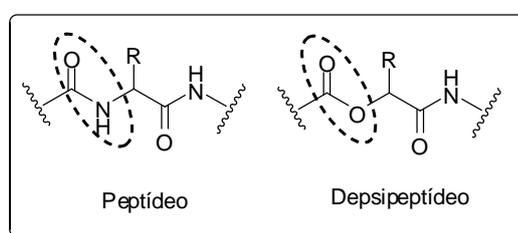
## Índice de Tabelas

Tabela 1. Reação de Passerini em diferentes condições reacionais .....	31
Tabela 2. Reações de Ugi assistidas por micro-ondas. ....	61
Tabela 3. Correlações heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ observadas no espectro bidimensional heteronuclear HSQC. ....	68
Tabela 4. Resultados das reações de hidrólise assistidas por MO. ....	71
Tabela 5. Resultados das reações de Ugi consecutivas. ....	73
Tabela 6. Metodologias testadas para acoplamento da amina <b>201</b> e do ácido <b>194d</b> . ....	78
Tabela 7. Reações de Passerini assistidas por micro-ondas. ....	88
Tabela 8. Condições experimentais utilizadas para a reação de hidrólise do composto <b>210b</b> . ....	95
Tabela 9. Metodologias testadas para clivagem do grupo protetor benziloxicarbonila (Cbz). ....	96
Tabela 10. Reações de Passerini (P-3CR) para obtenção dos depsipeptóides acíclicos <b>217a-b</b> . ....	100
Tabela 11. Preparação de depsipeptóides cíclico <b>184a-f</b> . ....	110
Tabela 12. Dados de espectrometria de massa de alta resolução dos depsipeptóides cíclicos <b>184a-f</b> . ....	113
Tabela 13. Estruturas dos depsipeptóides cíclicos <b>184a-f</b> e suas respectivas geometrias otimizadas. ....	115
Tabela 14. Macrociclicização em elevadas concentrações, utilizando metodologia de Yudin e colaboradores .....	117

## 1. Introdução

### 1.1. Depsipeptídeos

Depsipeptídeos são compostos poliméricos análogos de peptídeos que diferem deles por apresentarem em sua estrutura um ou mais grupos -COO- em vez de um grupo -CONH- (Figura 1). Essas biomoléculas naturais apresentam promissoras atividades biológicas, como, por exemplo, antibacteriana, antifúngica, antiviral e anti-inflamatória.<sup>1</sup> Entretanto, o seu elevado potencial como candidatos a futuros fármacos está no tratamento do câncer.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Estruturas de um peptídeo e um depsipeptídeo.

Exemplos interessantes de depsipeptídeos cíclicos são a Verticilida e Sansalvamida A.

#### 1.1.1. Verticilida

Produtos naturais constituem uma excelente fonte de obtenção de novas moléculas bioativas.<sup>3</sup> A Verticilida é um depsipeptídeo cíclico de 24 membros e foi isolada de uma cultura de *Verticilium sp.* FKI-1033 (Figura 2).<sup>4</sup> Esse depsipeptídeo apresenta em sua estrutura quatro ácidos 2-hidroxiheptanóicos e também quatro *N*-metil-L-alaninas. A Verticilida é esperada ser uma candidata

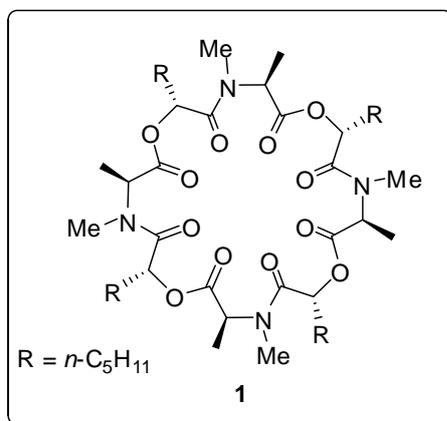
<sup>1</sup> Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4441.

<sup>2</sup> a) Li, W.; Gan, J.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8891. b) Miller, E. D.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 323.

<sup>3</sup> a) Butler, M. S.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141. b) Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 206. c) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 1225. d) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461. e) Harvey, A. L.; *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 894. f) Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova* **2009**, 32, 679. g) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311. h) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Biochimica et Biophysica Acta.* **2013**, 1830, 3670.

<sup>4</sup> Omura, S.; Shiomi, K.; Masuma, R. Patent PCT WO2004044214, **2004**.

a um potencial inseticida com um modo diferente de ação, pois atua na inibição da ligação da rianodina com os receptores rianodínicos (RyR).<sup>5,6</sup>

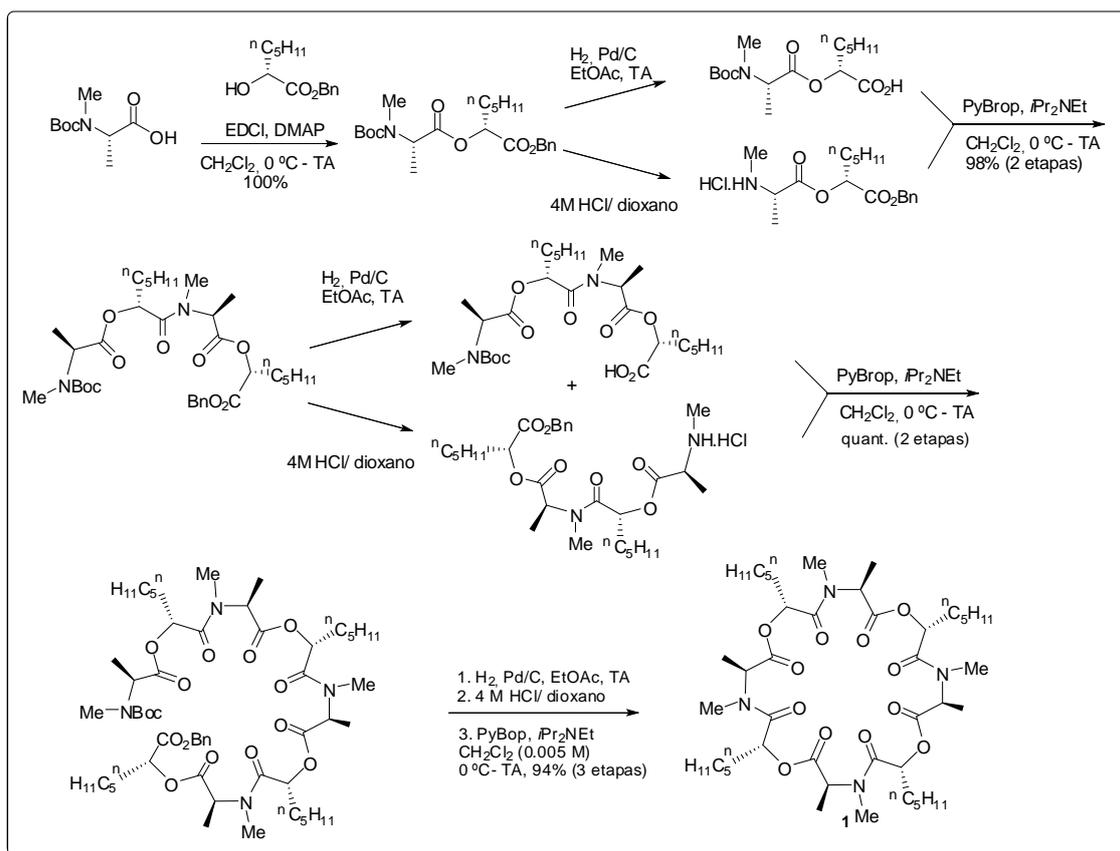


**Figura 2.** Estrutura da Verticilida 1.<sup>5</sup>

A síntese da Verticilida foi pouco explorada.<sup>5</sup> Em 2006, Omura e colaboradores realizaram sua síntese total assimétrica em uma rota sintética convergente (Esquema 1).<sup>5</sup> A rota sintética envolveu três reações de acoplamento consecutivas, seguidas das respectivas desproteções, para a construção de um precursor acíclico (aminoácido) que, em seguida, foi ciclizado utilizando metodologia clássica de macrociclização de peptídeos, i.e., acoplamento amina-ácido carboxílico.

<sup>5</sup> Monma, S.; Sunazuka, T.; Nagai, K.; Arai, T.; Shiomi, K.; Matsui, R.; Omura, S. *Org. Lett.* **2006**, *24*, 5601.

<sup>6</sup> Zucchi, R.; Testoni, S. R. *Pharmacol. Rev.* **1997**, *49*, 1.



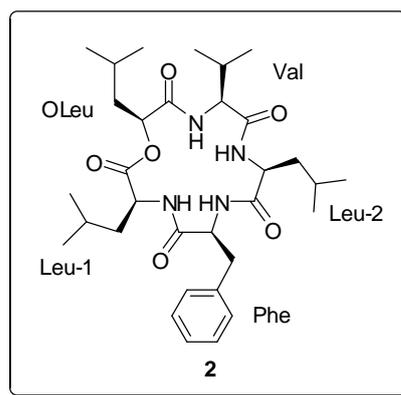
Esquema 1. Síntese da Verticilida.<sup>5</sup>

A síntese de análogos da Verticilida precisa ser mais explorada para possibilitar maiores estudos das suas atividades biológicas, assim como também permitir maiores conhecimentos da relação estrutura-atividade.

### 1.1.2. Sansalvamida A

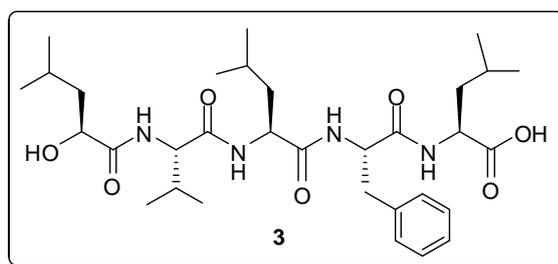
A Sansalvamida A **2** (San A) é um produto natural produzido por um fungo marinho (*Fusarium spp.*) (Figura 3), isolado pela primeira vez por Fenical e colaboradores, em 1999.<sup>7</sup> Esse depsipeptídeo cíclico é formado por cinco aminoácidos hidrofóbicos: fenilalanina (Phe), duas unidades de leucinas (Leu), valina (Val) e o ácido (S)-2-hidróxi-4-metilpentanóico (OLEu), todos com configuração L. A San A apresenta em sua estrutura cinco centros estereogênicos com estereoquímica S.

<sup>7</sup> Belofsky, G. N.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2913.



**Figura 3.** Estrutura depsipeptídica da Sansalvamida A.<sup>7</sup>

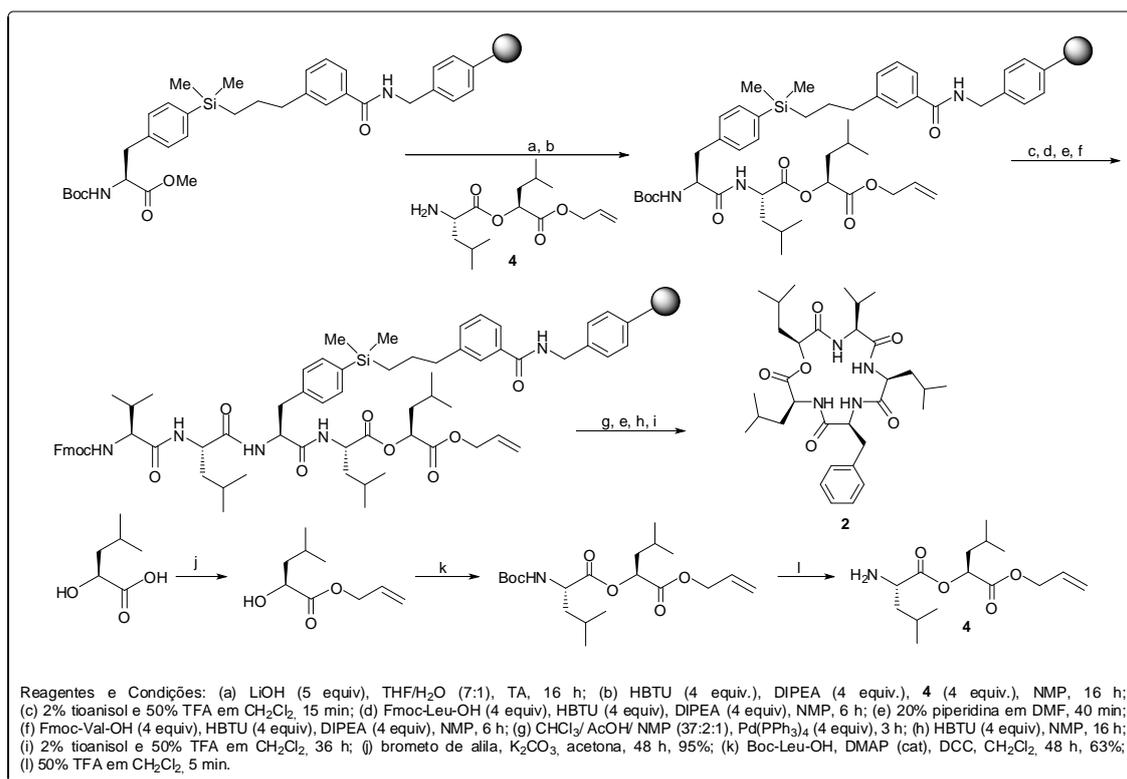
A Sansalvamida A é um composto altamente lipofílico e apresenta citotoxicidade *in vitro* para linhagens de células cancerígenas do cólon (HCT-116). O pentapeptídeo linear **3** (Figura 4), obtido após a hidrólise do produto natural, demonstrou ser inativo para as mesmas linhagens, comprovando que a ciclização é essencial para a citotoxicidade em células cancerosas.<sup>7</sup>



**Figura 4.** Peptídeo linear **3** obtido após a hidrólise do depsipeptídeo Sansalvamida A.<sup>7</sup>

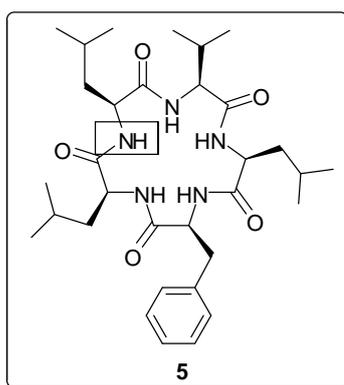
Silverman e Lee,<sup>8</sup> em 2000, realizaram a primeira síntese da Sansalvamida A. A síntese realizada em fase sólida, 10 etapas, empregou uma resina de silício ligada ao grupo hidrofóbico fenilalanina, podendo ser facilmente clivada em condições ácidas ou básicas. A rota sintética apresentou-se eficiente com um rendimento global de 67% (Esquema 2).

<sup>8</sup> Lee, Y.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3743.



**Esquema 2.** Síntese da Sansalvamide A em fase sólida.<sup>8</sup>

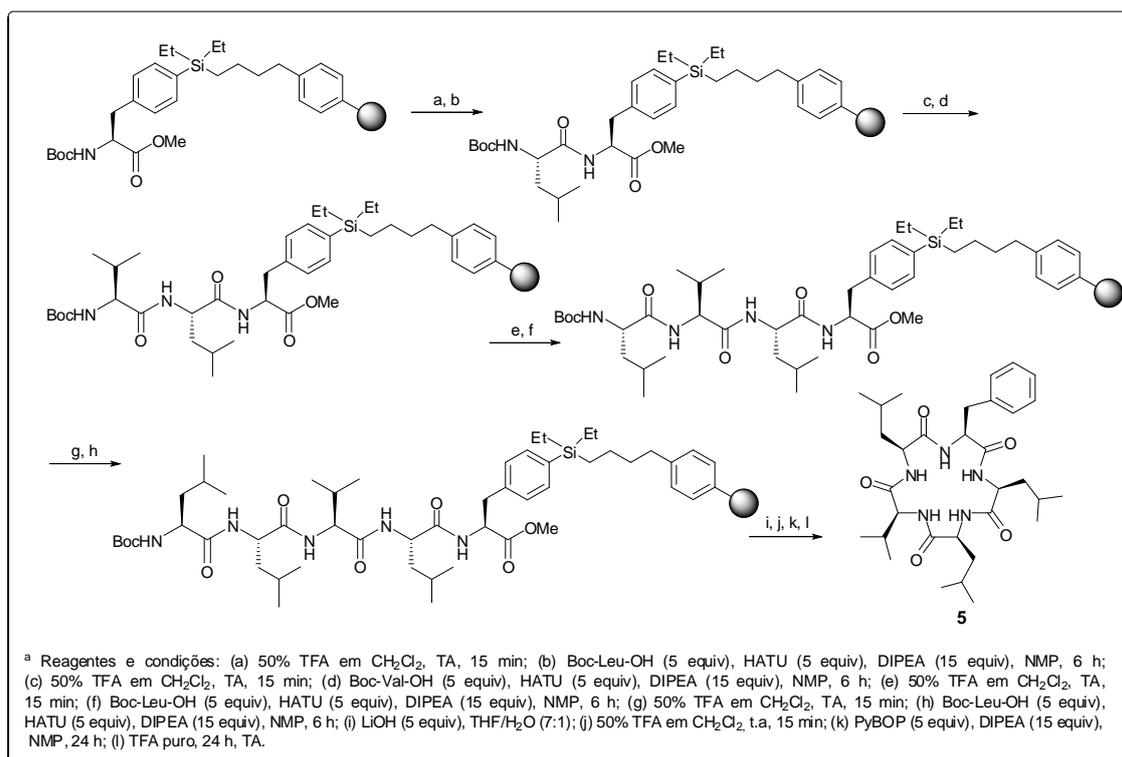
O produto natural depsipeptídeo Sansalvamide A é propenso à abertura do macrociclo na ligação do éster por esterases. Desse modo, para evitar a degradação através do rompimento do macrociclo devido à sua labilidade, Silverman e colaboradores,<sup>9</sup> em 2002, sintetizaram o análogo peptídeo da Sansalvamide A (Figura 5).



**Figura 5.** Estrutura do peptídeo da Sansalvamide A.<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Gu, W.; Liu, S.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4171.

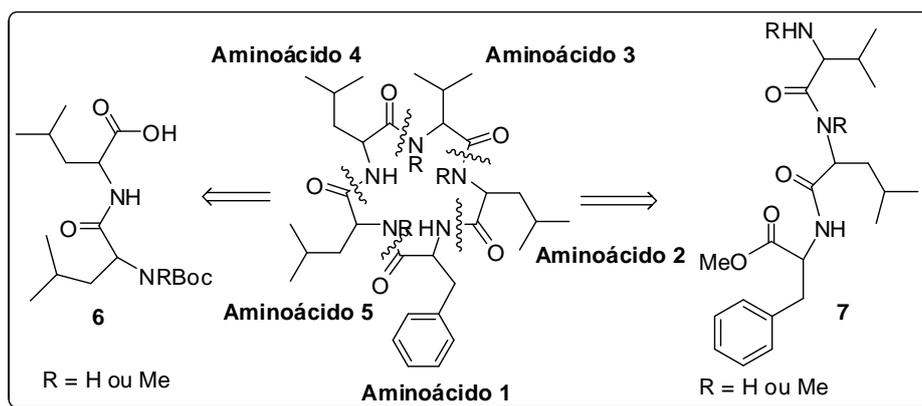
A rota sintética desenvolvida, partindo de uma resina de silício ligada ao grupo hidrofóbico fenilalanina, envolveu quatro reações consecutivas de acoplamento de aminoácidos *N*-protegidos, seguidas das respectivas desproteções, para a construção do pentapeptídeo linear que, em seguida, foi ciclizado utilizando metodologia clássica de macroclicação de peptídeos, i. e., acoplamento amina-ácido carboxílico (Esquema 3). Na última etapa, o suporte sólido foi removido em condições ácidas.



**Esquema 3.** Síntese do peptídeo da Sansalvamida A em fase sólida.<sup>9</sup>

Estudos *in vitro* do peptídeo da San A contra o câncer do cólon (HCT-116) revelaram ser esse 10 vezes mais ativo que o produto natural depsipeptídeo, presumivelmente porque o macrociclo peptídeo foi mais estável no interior das células que o depsipeptídeo. Assim sendo, devido à menor estabilidade do produto natural nas células, todos os derivados sintetizados posteriormente são derivados do peptídeo da Sansalvamida A.

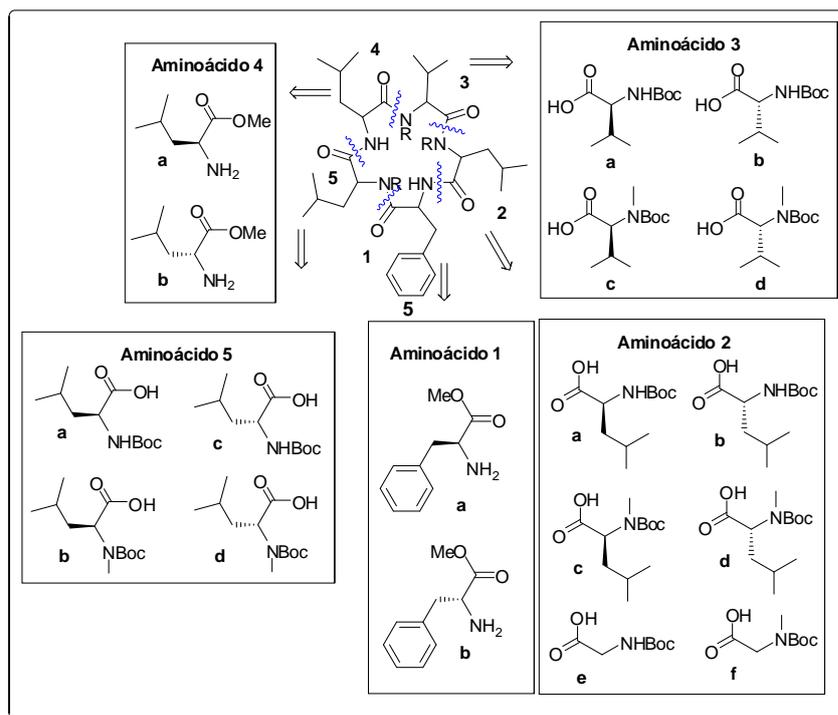
McAlpine e colaboradores<sup>10</sup> realizaram a síntese de 14 análogos do peptídeo da Sansalvamida A, lançando assim o direcionamento para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais. A análise retrossintética do peptídeo da San A (Esquema 4) dividiu a síntese dos análogos em três partes: a síntese de dois fragmentos acíclicos (**6** e **7**) e posterior junção desses seguida de ciclização.



**Esquema 4.** Análise retrossintética para a síntese de análogos peptídeos da Sansalvamida A.<sup>10</sup>

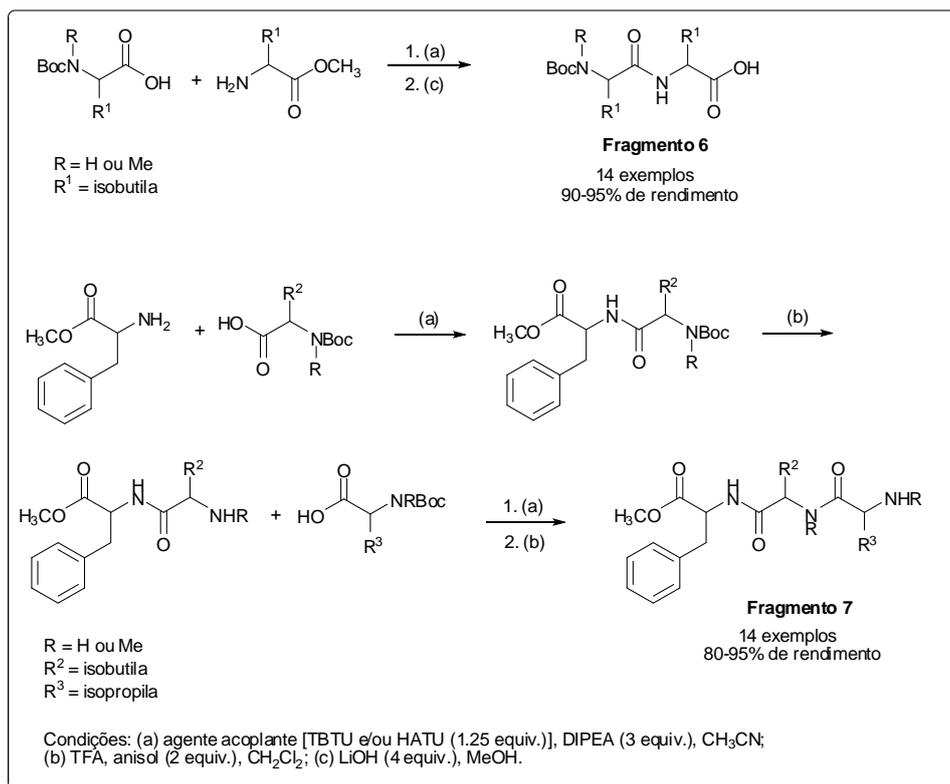
A estratégia combinatória utilizada pelos autores permitiu a elucidação da funcionalidade de uma variedade de aminoácidos na citotoxicidade. Dos três aminoácidos presentes no peptídeo San A, foram utilizados todos os L- e D-aminoácidos, assim como também *N*-metil-aminoácidos (Esquema 5).

<sup>10</sup> Carroll, C. L.; Johnston, J. V. C.; Kecec, A.; Brown, J. D.; Parry, E.; Cajica, J.; Medina, I.; Cook, K. M.; Corral, R.; Pan, P. S.; McAlpine, S. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3481.

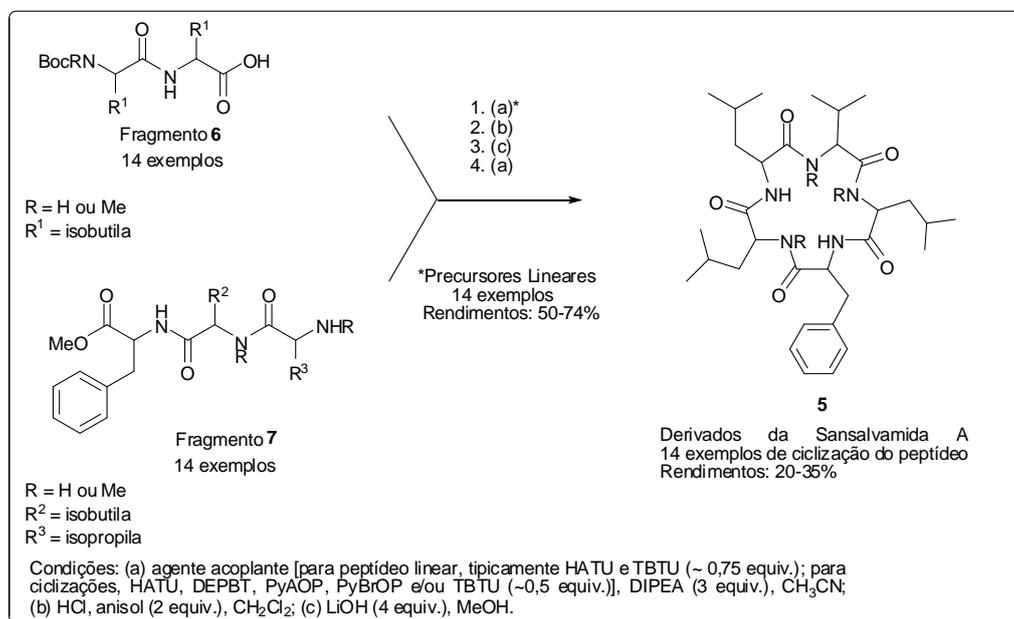


**Esquema 5.** Monômeros utilizados para a síntese de análogos peptídeos da Sansalvamida A.<sup>10</sup>

Os análogos foram preparados por um método convergente em solução, que envolveu o acoplamento de dois fragmentos **6** e **7** (Esquema 7). O fragmento **6** preparado através de uma reação de acoplamento entre um aminoéster e um aminoácido *N*-protegido seguido da hidrólise do éster; e o fragmento **7** obtido através de dois acoplamentos amina-ácido carboxílico consecutivos, seguidos das respectivas desproteções (Esquema 6). Os fragmentos **6** e **7** foram condensados formando um pentapeptídeo acíclico, que após desproteção do grupo amino e hidrólise do éster, foi ciclizado por meio de um acoplamento amina-ácido carboxílico obtendo-se assim derivados do peptídeo da Sansalvamida A (Esquema 7).



**Esquema 6.** Rota geral para a preparação dos fragmentos **6** e **7** para a síntese de análogos peptídeos da Sansalvamida A.<sup>10</sup>



**Esquema 7.** Rota geral para a ciclicação de análogos peptídeos da Sansalvamida A.<sup>10</sup>

A combinação estratégica de vários aminoácidos para a síntese de uma variedade de análogos do peptídeo de San A proporcionou a descoberta de potentes agentes tumorais contra células de câncer de cólon (HCT-116). Foi

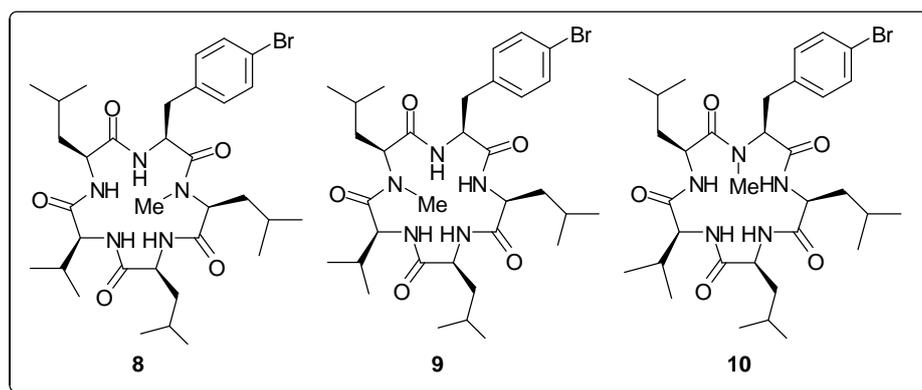
demonstrado que a atividade citotóxica é intensificada ao inserir um único *N*-metil-aminoácido (L-Valina), que se apresentou ser mais ativo que o próprio produto natural da Sansalvamida A.

Os estudos da citotoxicidade da Sansalvamida A e seus análogos não se limitaram apenas às linhagens de células tumorais do cólon. Silverman e colaboradores<sup>11</sup> sintetizaram uma variedade de análogos da Sansalvamida A contendo um único *N*-metil-aminoácido, já que isso pode aumentar a potência e seletividade de peptídeos, e alguns com bromo na posição *para* da fenilalanina, e avaliaram a atividade contra cinco diferentes linhas de células humanas de câncer: mama (MDA-MB231), próstata (PC-3), melanoma (WM-115) e dois tipos de câncer pancreático (S2-013 e AsPC-1).

Os resultados revelaram que para as linhagens de células de próstata, mama e melanoma o produto natural (depsipeptídeo) foi mais potente que o correspondente peptídeo da San A. No entanto, para linhas de células do pâncreas (S2-013), o peptídeo da San A foi mais promissor que o produto natural. Os efeitos da *N*-metilação foram mais favoráveis para linhagens de células de mama (MDA-MB231). Em relação à *p*-bromação da fenilalanina do peptídeo cíclico, os efeitos foram favoráveis ao peptídeo não bromado. A combinação de *N*-metilação e *p*-bromação produziu os análogos **8**, **9** e **10** (Figura 6). Apenas os peptídeos **8** e **9** são mais potentes que a Sansalvamida A contra células de câncer de mama (MDA-MB231) e próstata (PC-3). E os análogos **8**, **9** e **10** foram mais potentes que a Sansalvamida A contra ambas as linhagens de células pancreáticas testadas (S2-013 e AsPC-1).<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> Liu, S.; Gu, W.; Lo, D.; Ding, X. Z.; Ujiki, M.; Adrian, T. E.; Soff, G. A.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3630.



**Figura 6.** Análogos peptídeos da Sansalvamida A.<sup>11</sup>

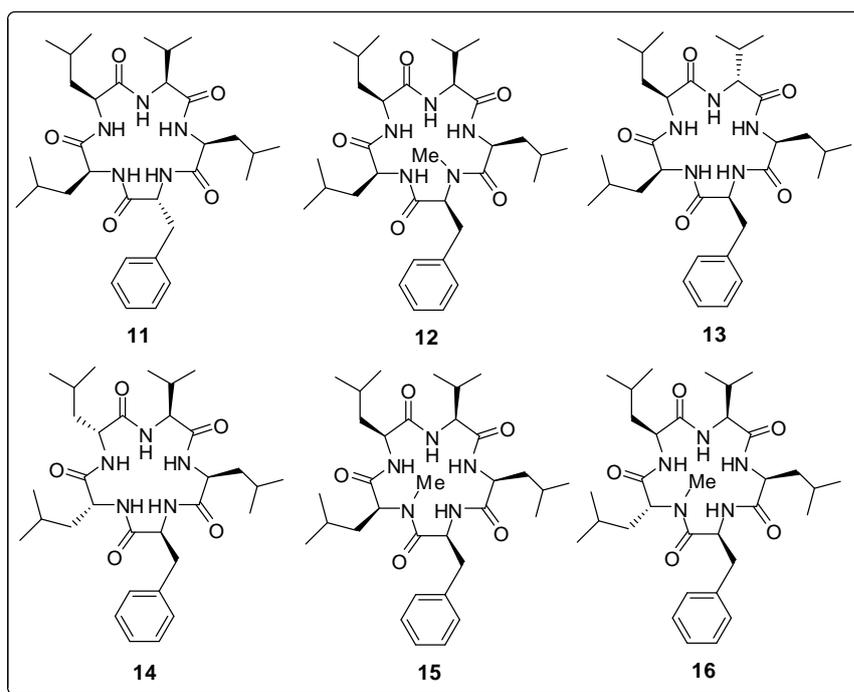
As diferenças de potência da atividade inibitória entre os vários análogos em relação à Sansalvamida A pressupõem que podem ter diferentes alvos envolvidos em suas atividades.<sup>11</sup>

McAlpine e colaboradores<sup>12</sup> sintetizaram 36 análogos do peptídeo da San A e estudaram a relação estrutura-atividade para o câncer de cólon (HT-29), em que estabeleceram a importância de análogos contendo um único D-aminoácido e quatro L-aminoácidos para a elevada atividade inibitória.

Outro trabalho, realizado por McAlpine *et al.*,<sup>13</sup> estudou a relação estrutura-atividade de 31 análogos em duas distintas linhagens de câncer de pâncreas (PL45 e BxCP-3). Este estudo revelou que a inclusão de um único *N*-metil e/ou um D-aminoácido proporcionou um aumento da atividade inibitória. Dentre os análogos sintetizados, seis apresentaram-se promissores com uma seletividade diferencial: 140 vezes mais seletivos para células cancerosas sobre as células normais. Além disso, foram 140 vezes mais potentes contra células do câncer do pâncreas que fármacos quimioterápicos atualmente disponíveis no mercado para o tratamento desse mesmo tipo de câncer (Figura 7).

<sup>12</sup> Styers, T. J.; Kecec, A.; Rodriguez, R.; Brown, J. D.; Cajica, J.; Pan, P. S.; Parry, E.; Carroll, C. L.; Medina, I.; Corral, R.; Lopera, S.; Otrubova, K.; Pan, C. M.; McGuire, K. L.; McAlpine, S. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5625.

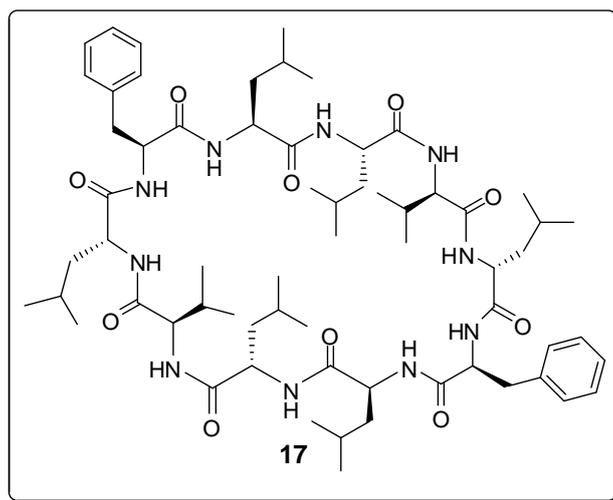
<sup>13</sup> Pan, P. S.; McGuire, K. L.; McAlpine, S. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5072.



**Figura 7.** Análogos da Sansalvamide A com atividade contra células do câncer do pâncreas.<sup>13</sup>

Posteriormente foram realizadas a síntese de decapeptídeos cíclicos (Di-Sansalvamide A) derivados do peptídeo da Sansalvamide A e testes *in vitro* para duas linhagens de células pancreáticas tumorais (PL-45 e BxPC3).<sup>14</sup> Dos cinco decapeptídeos sintetizados em uma rota sintética convergente em solução, apenas o decapeptídeo **17** (Figura 8) apresentou ser bastante promissor, demonstrando ser 1000 vezes mais potente que o pentapeptídeo da San A.<sup>14</sup>

<sup>14</sup> Davis, M. R.; Styers, T. J.; Rodriguez, R. A.; Pan, P. S.; Vasko, R. C.; McAlpine, S. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 177.



**Figura 8.** Derivado decapeptídico **17** da Sansalvamida A.<sup>14</sup>

McAlpine *et al.*<sup>15</sup> realizaram a síntese de dezoito decapeptídeos cíclicos (Di-Sansalvamida A) com substituições dos D e L-aminoácidos e/ou modificações das cadeias laterais em suas posições. Com o objetivo de explorar os seus efeitos na citotoxicidade, a relação estrutura-atividade dos derivados decapeptídeos foi estudada. Todos os decapeptídeos, inclusive o decapeptídico **17**, foram testados contra duas linhagens de células tumorais: câncer do cólon (HCT-116) e câncer do pâncreas (PL-45). Entre esses, apenas o decapeptídico **17** apresentou potência significativa para ambas as linhagens celulares, apresentado 99% de inibição do crescimento. Esse resultado estimulou o estudo do mecanismo de ação do decapeptídico **17**, revelando que está associado à inibição da função da proteína Hsp90, que desempenha um papel importante no crescimento de células cancerosas.

O grupo de McAlpine<sup>16</sup> demonstraram por meio de estudos mecanísticos que o peptídeo da Sansalvamida A é um modulador alostérico da proteína Hsp90. A proteína Hsp90 (do inglês *heat shock protein 90*) emergiu recentemente devido à sua importante função na manutenção, renovelamento e maturação de proteínas que são responsáveis por transformações malignas. Essa proteína auxiliar existe na forma de um dímero

<sup>15</sup> Alexander, L. D.; Sellers, R. P.; Davis, M. R.; Ardi, V. C.; Johnson, V. A.; Vasko, R. C.; McAlpine, S. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7927.

<sup>16</sup> Vasko, R. C.; Rodriguez, R. A.; Cunningham, C. N.; Ardi, V. C.; Agard, D. A.; McAlpine, S. R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 4.

no qual cada monômero apresenta três domínios: o domínio *N*-terminal, o *N*-meio e o *C*-terminal.<sup>17</sup> A busca por inibidores da Hsp90 é um alvo promissor para o tratamento do câncer, porque atinge unicamente proteínas envolvidas com a manutenção do fenótipo tumoral. Esses inibidores, geralmente, se ligam ao fragmento *N*-terminal no domínio de ligação de ATP/ADP da Hsp90 e assim interrompem a atividade ATPásica que é importante para o seu desempenho.<sup>16</sup>

Estudos revelaram que o peptídeo da Sansalvamida A se liga especificamente ao domínio *N*-meio da Hsp90 e interrompe alostericamente as ligações de proteínas que possam interagir com o domínio *C*-terminal. No entanto, o peptídeo da San A não apresenta efeitos sobre o domínio *N*-terminal da proteína da Hsp90. Esse mecanismo diferencial sugere que o peptídeo da Sansalvamida A é um potencial inibidor da Hsp90.<sup>16</sup>

Recentemente, McAlpine *et. al.*<sup>18</sup> reportaram a síntese de peptidomiméticos análogos de San A com a incorporação de grupos triazólicos, oxazóis, tiazóis e pseudoprolinas, apresentando alguns desses análogos promissoras atividades citotóxicas.

Os vários trabalhos aqui relatados revelam que a Sansalvamida A e seus análogos apresentam características inovadoras, pois representam uma nova classe de estruturas privilegiadas com potentes propriedades citotóxicas, conseguindo atingir múltiplos alvos dos cânceres. É importante ressaltar que a Sansalvamida A e seus análogos não compartilham nenhuma homologia estrutural com drogas atualmente em mercado.

O estudo de análogos depsipeptóides da San A ainda não foi explorado, por esse motivo um dos objetivos deste trabalho de pesquisa é a preparação desses análogos e posteriores estudos das suas atividades farmacológicas. Nesse contexto, faz-se necessário descrever as principais características e vantagens dos peptóides.

---

<sup>17</sup> Nemoto, T.; Nemoto-Ohara, Y.; Ota, M.; Takagi, T.; Yokoyama, K. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *233*, 1.

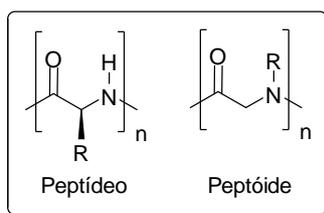
<sup>18</sup> Davis, M. R.; Singh, E. K.; Wahyudi, H.; Alexander, L. D.; Kunicki, J. B.; Nazarova, L. A.; Fairweather, K. A.; Giltrap, A. M.; Jolliffe, K. A.; McAlpine, S. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1029.

## 1.2. Peptóides

Peptóides são oligômeros peptidomiméticos formados de *N*-glicinas substituídas. Os peptidomiméticos mimetizam as propriedades e a estrutura natural dos peptídeos. Esses miméticos têm a capacidade de vincular seus alvos naturais da mesma maneira como a sequência natural dos peptídeos.<sup>19</sup>

Os peptóides são uma família de moléculas não-naturais, e são compostos atrativos para a descoberta de novos fármacos, pois apresentam diversas vantagens, tais como maior estabilidade em relação à proteólise de peptídeos naturais, elevada flexibilidade, grande variabilidade de grupos funcionais, ausência de restrições espaciais presentes em peptídeos devido à quiralidade do carbono  $\alpha$ , entre outros. Além do mais, a presença de aminas terciárias reduz o número de ligações de hidrogênio intramolecular, aumentando a permeabilidade na membrana por difusão passiva, elevando o seu potencial farmacológico.<sup>20,21</sup>

Os peptóides são isômeros estruturais dos peptídeos e se diferem devido a suas cadeias laterais estarem conectadas ao átomo de nitrogênio, diferentemente dos peptídeos, nos quais estão conectadas ao átomo de carbono  $\alpha$  (Figura 9).



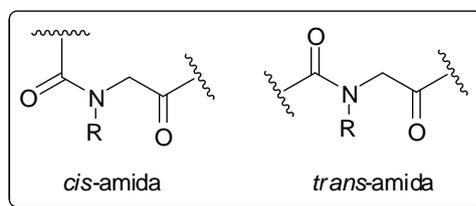
**Figura 9.** Estruturas de um peptídeo e de um peptóide.

<sup>19</sup> 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) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1508. c) Seo, J.; Barron, A. E.; Zuckermann, R. N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 492.

<sup>20</sup> Kwon, Y. U.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1508.

<sup>21</sup> a) Broceta-Unciti, A.; Diezmann, F.; Ou-Yang, C. Y.; Fara, M. A.; Bradley, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 959; b) Tan, N. C.; Yu, P.; Kwon, Y. U.; Kodadek, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 16, 5853.

Outra diferença é a perda de centros estereogênicos nas estruturas dos peptóides, que são substituídos por grupos metilenos. Os peptóides apresentam uma heterogeneidade conformacional, não possuindo rigidez conformacional, pois as ligações das amidas terciárias permitem a isomerização *cis/trans* (Figura 10) mais facilmente do que as amidas secundárias presentes nos peptídeos que estão quase que exclusivamente na conformação *trans*, exceto pela prolina, em que quase 10% das ligações amidas são *cis*.<sup>22,23</sup> Assim sendo, em solução, um peptóide formado por  $n$  monômeros pode existir em equilíbrio como uma mistura de seus  $2^{n-1}$  isômeros conformacionais ou  $2^n$  isômeros em peptóides cíclicos.<sup>24</sup>



**Figura 10.** Isomerização *cis* e *trans*-amida em peptóides.

As caracterizações por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de peptóides são complexas devido à interconversão entre os isômeros *cis* e *trans* das ligações amidas nos peptóides serem geralmente lentas na escala de tempo de RMN. Os espectros de RMN são a composição dos espectros de RMN dos seus  $2^{n-1}$  ou  $2^n$  isômeros conformacionais, em que  $n$  é o número de monômeros.<sup>25</sup> Assim sendo, na medida em que a cadeia do peptóide é alongada, a análise de RMN se torna inviável, devido à degeneração no espectro do peptóide, sendo a espectrometria de massa o principal método de análise para sua identificação.

<sup>22</sup> Wuthrich, K.; Grathwohl, C. *FEBS Lett.* **1974**, *43*, 337.

<sup>23</sup> a) Wu, C. W.; Kirshenbaum, K.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.; Hauang, K.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13525. b) Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6068.

<sup>24</sup> Sui, Q.; Borchardt, D.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12042.

<sup>25</sup> a) 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. b) Moure, A.; Sanclimers, G.; Bujons, J.; Masip, I.; Alvarez-Larena, A.; Pérez-Payá, E.; Alfonso, I.; Messeguer, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7927.

Estratégias foram desenvolvidas com a intenção de estabelecer conformações definidas nos peptóides,<sup>26</sup> como por exemplo, a incorporação de grupo triazólico na cadeia lateral de peptóides foi relatada recentemente como um forte indutor da conformação *cis*-amida.<sup>27</sup> A estabilidade estrutural na conformação *trans*-amida foi descrita quando grupos arilas estão presentes nas cadeias laterais de peptóides.<sup>28</sup>

Recentemente, um estudo revelou que ciclopeptóides apresentam propriedades de complexação possuindo assim atividades catalíticas de transferência de fase.<sup>29</sup>

Estudos com diferentes peptídeos e seus peptóides correspondentes foram conduzidos com várias enzimas para verificar a estabilidade metabólica dos peptóides, sendo que os peptídeos foram rapidamente hidrolisados e os peptóides se apresentaram imunes às degradações enzimáticas.<sup>30</sup>

Peptóides podem formar estruturas secundárias, assumindo conformações de hélices, assim como peptídeos e proteínas quando estão presentes cadeias laterais quirais.<sup>31</sup>

Nos últimos anos, o número de trabalhos publicados de síntese de peptóides tem se intensificado extensivamente devido a diversas vantagens apresentadas por essa classe de compostos.<sup>32</sup> Alguns exemplos de peptóides lineares são os peptóides GU40C (**18**) e GU40E (**19**), que são capazes de inibir

---

<sup>26</sup> a) Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Boswell, M. G.; Renfrew, P. D.; Yeung, F. G.; Shah, N. H.; Wolf, C.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10910. b) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; De Santis, E.; Staerk, D.; Alexander, B. D.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C.; Nielsen, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4444.

<sup>27</sup> Caumes, C.; Roy, O.; Taillefumier, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9553.

<sup>28</sup> Shah, N. H.; Butterfoss, G. L.; Nguyen, K.; Yoo, B.; Bonneau, R.; Rabenstein, D. L.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16622.

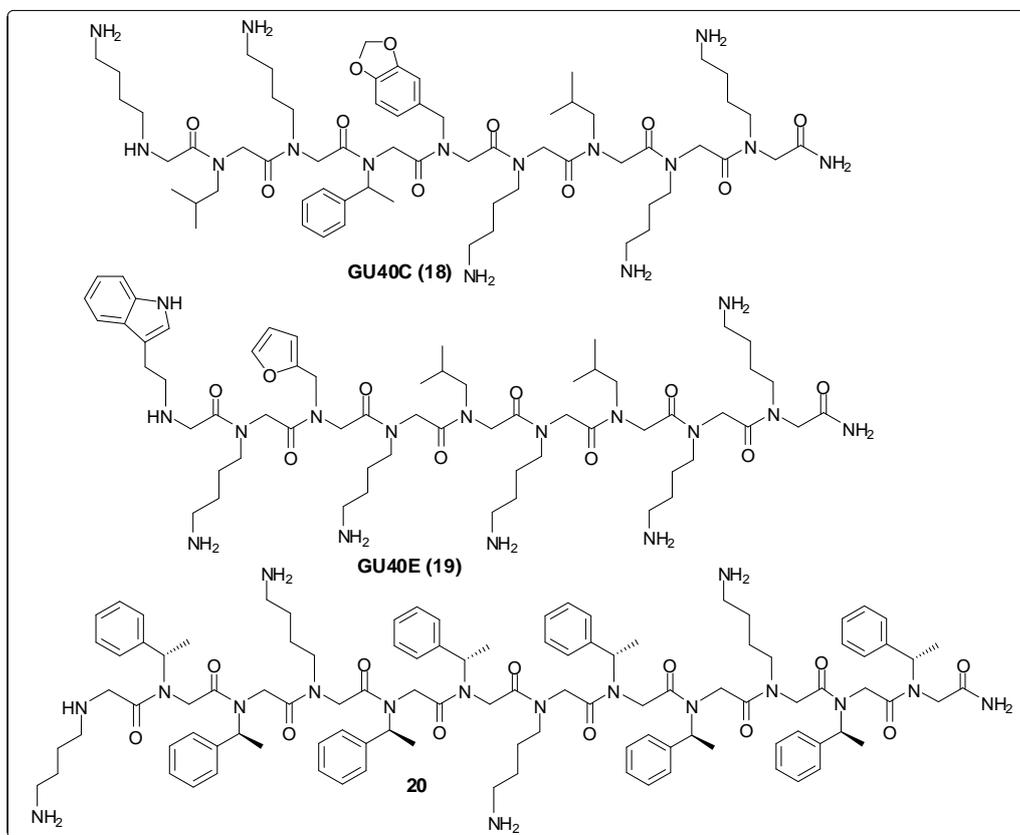
<sup>29</sup> Sala, G. D.; Nardone, B.; De Riccardis, F.; Izzo, I. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 726.

<sup>30</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>31</sup> Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Huang, K.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6778.

<sup>32</sup> Para uma revisão sobre síntese de peptóides em fase sólida, veja: Culf, A. S.; Ouellette, R. J. *Molecules* **2010**, *15*, 5282.

*in vivo* a proteína VEGFR2,<sup>33</sup> e o peptídeo **20**, que exibe atividade antimicrobiana (Figura 11).<sup>34</sup>



**Figura 11.** Exemplos de peptídeos lineares **18**, **19** e **20** descritos na literatura.<sup>33,34</sup>

Peptídeos cíclicos apresentam resistência à degradação pela ação de proteases e elevada estabilidade conformacional.<sup>35</sup> Devido à sua baixa flexibilidade conformacional, pode ocorrer o aumento da afinidade aos domínios proteicos pela baixa perda de entropia durante o processo de ligação.<sup>36</sup> Assim sendo, a estabilidade estrutural pode permitir o planejamento de compostos que apresentam interações favoráveis com o alvo molecular. Por isso, há considerável interesse no desenvolvimento dessa classe de compostos, sendo evidenciado pelo crescente aumento, nos últimos anos, do

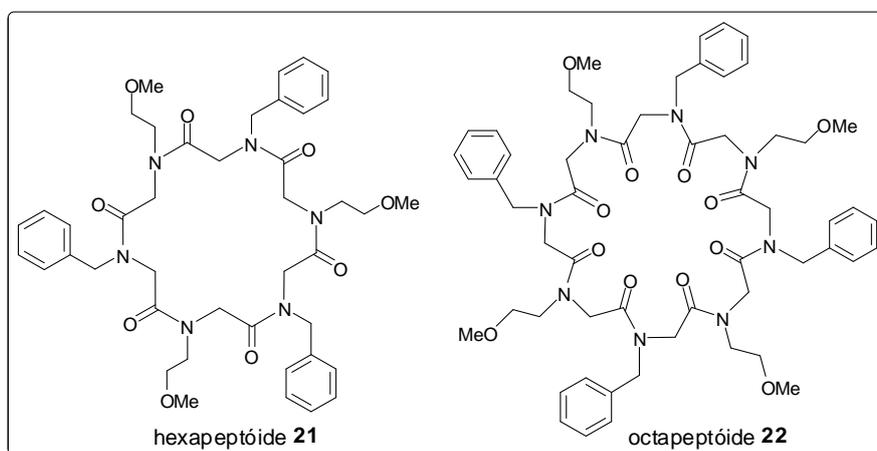
<sup>33</sup> Udugamasooriya, D. G.; Dineen, S. P.; Brekken, R. A.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5744.

<sup>34</sup> Chongsiriwatana, N. P.; Patch, J. A.; Czyzewski, A. M.; Dohm, M.; Ivankin, A.; Gidalevitz, D.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2794.

<sup>35</sup> a) Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rivera, D. G. *Target Heterocycl. Systems* **2006**, *10*, 24. b) Rezai, T.; Yu, B.; Milhauser, G. L.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2510.

<sup>36</sup> a) Hruby, V. J.; al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249. b) Cho, S.; Choi, J.; Kim, A.; Lee, Y.; Kwon, Y. U. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 321.

número de trabalhos de síntese de peptóides cíclicos.<sup>37</sup> Kirshenbaum e colaboradores<sup>38</sup> sintetizaram os peptóides cíclicos **21** e **22** e analisaram as suas conformações, sendo os primeiros a determinar a estrutura cristalográfica de raios-X de um ciclopeptóide (Figura 12).



**Figura 12.** Peptóides cíclicos sintetizados por Kirshenbaum e colaboradores.<sup>38</sup>

Outros exemplos de peptóides cíclicos sintetizados são os hexapeptóides catiônicos **23** e **24**, que apresentam propriedades antimicrobianas,<sup>39</sup> e os pentapeptóides RGD **25** e **26**, sintetizados em nosso grupo de pesquisa<sup>40</sup> (Figura 13).

<sup>37</sup> a) Nnanabu, E.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1259. b) Roy, O.; Faure, S.; Thery, V.; Didierjean, C.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 921. c) Maulucci, N.; Izzo, I.; Bifulco, G.; Aliberti, A.; De Cola, C.; Comegna, D.; Gaeta, C.; Napolitano, A.; Pizza, C.; Tedesco, C.; Flot, D.; Riccardis, F. D. *Chem. Commun.* **2008**, 3927. d) Vaz, B.; Brunsveld, L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2988. e) Guo, L.; Zhang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18072. f) Edwards, A. A.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4100. g) Ovadia, O.; Linde, Y.; Haskell-Luevano, C.; Dirain, M. L.; Sheynis, T.; Jelinek, R.; Gilon, C.; Hoffmann, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 580. h) Lee, J. H.; Meyer, A. M.; Lim, H. S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8615. i) Vaz, B.; Brunsveld, L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2988. j) Khan, S. N.; Kim, A.; Grubbs, R. H.; Kwon, Y. U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1582. k) Huang, M. L.; Bonneau, R.; Wolf, C.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 926.

<sup>38</sup> Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3218.

<sup>39</sup> Comegna, D.; Benincasa, M.; Gennaro, R.; Izzo, I.; De Riccardis. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2010.

<sup>40</sup> Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.

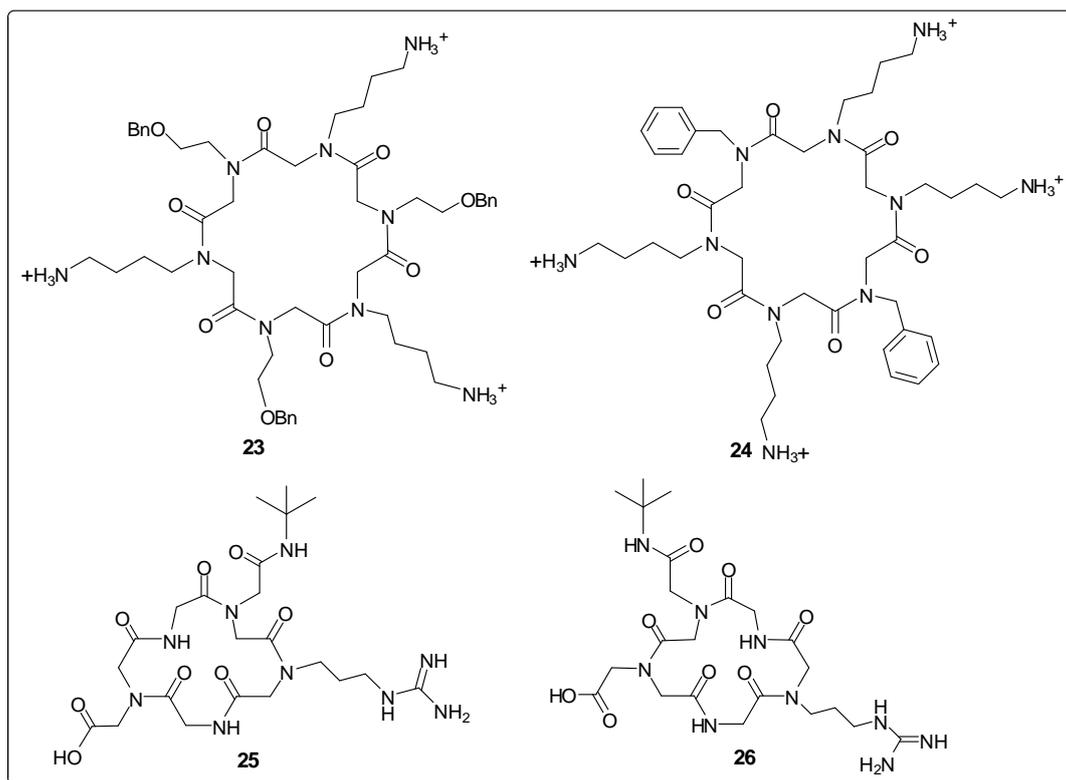
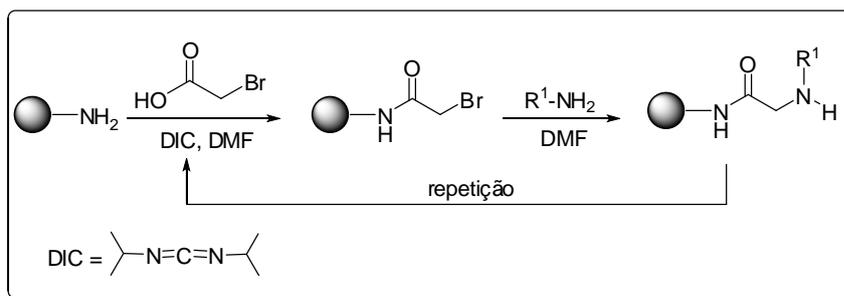


Figura 13. Exemplos de peptóides cíclicos.<sup>39,40</sup>

### 1.2.1. Síntese de Peptóides

Na literatura, estão descritas duas metodologias para a síntese de peptóides em fase sólida. Uma das metodologias, descrita por Zuckermann e colaboradores,<sup>41</sup> é conhecida como método do submonômero e envolve a construção de cada monômero de glicina *N*-substituída a partir de dois submonômeros, aumentando assim a cadeia do peptóide por meio de um ácido haloacético e uma amina primária. Essa sequência, em duas etapas, é repetida iterativamente por meio de uma acilação e ataque nucleofílico, seguindo a direção do grupo carbóxi para o amino (Esquema 8).

<sup>41</sup> Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646.



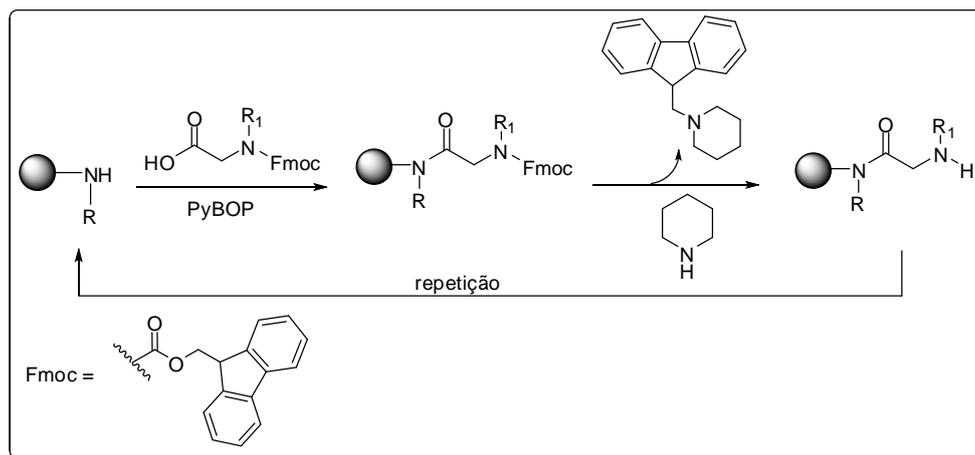
**Esquema 8.** Método do submonômero para a síntese de peptídeos.<sup>41</sup>

O método do submonômero é a metodologia mais comum e por isso é explorada extensivamente na síntese de peptídeos.<sup>42</sup>

Outra metodologia em fase sólida para a síntese de peptídeos, conhecida como método do monômero, envolve a preparação de um conjunto de monômeros de glicinas *N*-substituídas protegidas.<sup>43</sup> Uma amina secundária ligada à resina é acoplada ao carboxilato da glicina *N*-substituída Fmoc-protetida, sendo que antes da adição do próximo monômero é necessária sempre a remoção do grupo protetor para o ciclo iniciar-se novamente (Esquema 9). A combinação dos métodos do submonômero e do monômero em fase sólida também já foi explorada.<sup>39</sup>

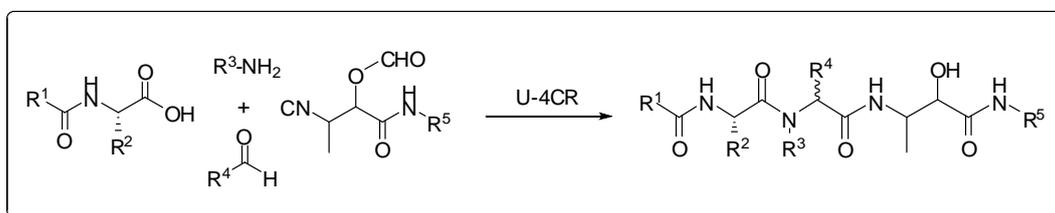
<sup>42</sup> a) Anne, C.; Fournié-Zaluski, M. C.; Roques, B. P.; Cornille, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8973. b) Uno, T.; Beausoleil, E.; Goldsmith, R. A.; Levine, B. H.; Zuckermann, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1475. c) Olivos, H. J.; Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Salony, D.; Kodadek, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4057. d) Humet, M.; Carbonell, T.; Masip, I.; Sánchez-Baeza, F.; Mora, P.; Cantón, E.; Gobernado, M.; Abad, C.; Pérez-Payá, E.; Messeguer, A. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 597. e) Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Bachhawat-Sikder, K.; Olivos, H. J.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13995. f) Gorke, B. C.; Jewell, S. A.; Guerard, E. J.; Blackwell, H. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1521. g) Masip, I.; Cortés, N.; Abad, M. J.; Guardiola, M.; Pérez-Payá, E.; Ferragut, J.; Ferrer-Montiel, A.; Messeguer, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1923. h) Gorske, B. C.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14378. i) Quintanar-Audelo, M.; Fernández-Carvajal, A.; Nest, W. V. D.; Carreño, C.; Ferrer-Montiel, A.; Albericio, F. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6133. j) Shin, S. B. Y.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5003. k) Maayan, G.; Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 335. l) Fowler, S. A.; Luechapanichkul, R.; Blackwell, H. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1440. m) Gobbo, M.; Benincasa, M.; Bertoloni, G.; Biondi, B.; Dosseli, R.; Papini, E.; Reddi, E.; Rocchi, R.; Tavano, R.; Gennaro, R. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5197. n) Hjelmggaard, T.; Faure, S.; Staerk, D.; Taillefumier, C.; Nielsen, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6832. o) Lee, J. H.; Kim, H. S.; Lim, H. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5012. p) Cai, D.; Lee, A. Y.; Chiang, C. M.; Kodadek, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4960. q) Sarma, B. K.; Yousufuddin, M.; Kodadek, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1059. r) Huang, M. L.; Shin, S. B. Y.; Benson, M. A.; Torres, V. J.; Kirshenbaum, K. *ChemMedChem.* **2012**, 7, 114. s) Wu, H.; Amin, M. N.; Niu, Y.; Qiao, Q.; Harfouch, N.; Nimer, A.; Cai, J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3446. t) Sarma, B. K.; Kodadek, T. *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 558. u) Vollrath, S. B. L.; Hu, C.; Bräse, S.; Kirshenbaum, K. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 2317.

<sup>43</sup> 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.



**Esquema 9.** Método do monômero para a síntese de peptídeos.<sup>43</sup>

A síntese de peptídeos em solução já foi descrita. Liskamp e colaboradores adaptaram o método do monômero para a síntese em solução.<sup>44</sup> Outra metodologia em solução, descrita por Xu e colaboradores,<sup>45</sup> utiliza a reação de Ugi, que será discutida detalhadamente na Seção 1.3.2. Essa reação envolve a condensação de quatro componentes (amina, aldeído, ácido carboxílico e isocianeto) para a síntese de peptidomiméticos de inibidores da protease do citomegalovírus humano (HCMV) (Esquema 10).



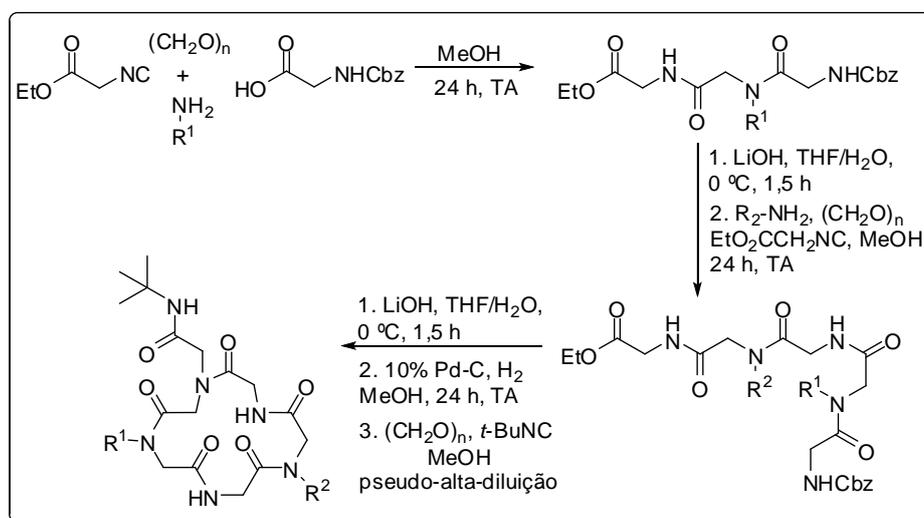
**Esquema 10.** Síntese de peptídeos via reação de Ugi.<sup>45</sup>

Em nosso grupo de pesquisa, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de pentapeptídeos cíclicos RGD por meio de reações de Ugi consecutivas.<sup>40</sup> Esse foi o primeiro exemplo em que as reações de Ugi foram utilizadas na construção e ciclização de peptídeos de uma forma combinada. A metodologia foi baseada em duas reações de Ugi de 4 componentes (U-4CR) consecutivas para a construção de um precursor acíclico seguida de uma

<sup>44</sup> Kruijtzter, J. A. W.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6969.

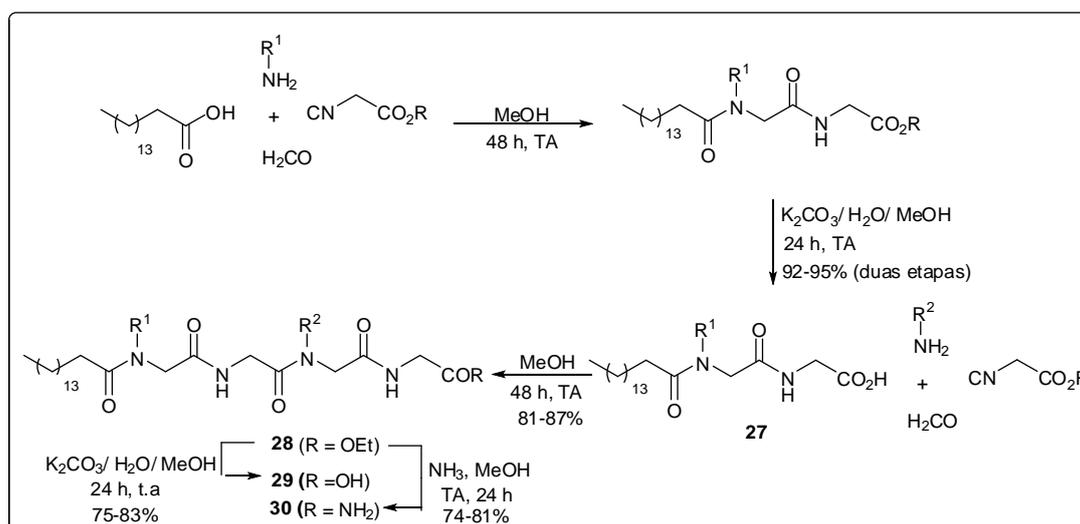
<sup>45</sup> Xu, P.; Lin, W.; Zou, X. *Synthesis* **2002**, 1017.

reação de Ugi de 3 componentes e 4 centros (U-3C4CR) para fechamento do anel (Esquema 11).



**Esquema 11.** Reações de Ugi para a síntese de ciclopeptídeos.<sup>40</sup>

Recentemente, Ramírez *et al.*<sup>46</sup> realizaram a síntese de uma variedade de peptídeos com atividade antifúngica, utilizando a metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa por meio reações de Ugi consecutivas (Esquema 12).



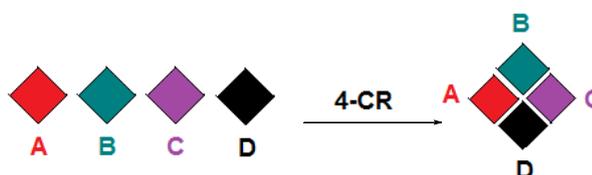
**Esquema 12.** Síntese de peptídeos acilados.<sup>46</sup>

<sup>46</sup> Galetti, M. D.; Cirigliano, A. M.; Cabrera, G. M.; Ramírez, J. A. *Mol Divers.* **2012**, *16*, 113.

A reação de Ugi para a síntese de peptóides ainda é pouco explorada.<sup>40,46,47</sup> Essa reação multicomponente é atualmente a metodologia mais versátil para a síntese de peptóides e será discutida a seguir.

### 1.3. Reações Multicomponentes de Isocianetos

Reações multicomponentes (RMCs), por definição, consistem em um procedimento em que três ou mais materiais de partida são reunidos em um único recipiente para a conversão em um novo produto que reunirá partes principais de todos os reagentes (Figura 14).<sup>48</sup> Esse procedimento distingue-se das reações químicas clássicas, em que somente um ou dois materiais de partida formam um produto.



**Figura 14.** Uma reação multicomponente com quatro componentes (4-CR) que são convertidos em um único produto.

As vantagens das reações multicomponentes em relação à química clássica são que as RMCs levam à formação de uma variedade de produtos com diferentes níveis de complexidade e uma elevada diversidade estrutural a partir de materiais de partida estruturalmente simples. As reações multicomponentes apresentam as características de serem convergentes,

<sup>47</sup> Abbas, M.; Bethke, J.; Wessjohann, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 541.

<sup>48</sup> a) Orru, R. V. A.; Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. b) Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11456. c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. d) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. e) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444. f) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439. g) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463. h) Ivachtchenko, A. V.; Ivanenkov, Y. A.; Kusil, V. M.; Krasavin, M. Y.; Ilyin, A. P. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 787. i) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 513. j) Houck-Biggs, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371. k) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402. l) Heravi, M. M.; Moghimi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 306. m) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. n) Isambert, N.; Duque, M. M. S.; Plaquevent, J. C.; Génisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347. o) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543. p) Singh, M. S.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4547. q) Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. r) Eckert, H. *Molecules* **2012**, *17*, 1074. s) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 16.

demonstrando diversas vantagens, como: simplicidade operacional, economia de átomos, diversidade estrutural e complexidades dos compostos.<sup>49,50</sup> Por esses motivos, as RMCs estão emergindo como uma ferramenta superior para a síntese de compostos biologicamente ativos.<sup>50,51</sup>

Uma subclasse de RMCs são as reações multicomponentes de isocianetos (RMCI), as quais estão baseadas na química dos isocianetos.<sup>49,52</sup> O isocianeto, conhecido formalmente como isonitrila, é estudado há mais de um século e meio, quando Lieke, em 1859, obteve o primeiro composto dessa classe.<sup>53</sup> No entanto, os isocianetos tornaram-se mais disponíveis apenas em 1958, por meio da desidratação de formamidas preparadas a partir de aminas primárias.<sup>54</sup>

Os isocianetos apresentam uma peculiaridade diferencial devido à sua estabilidade, mesmo contendo um átomo de carbono divalente. Diferentemente dos carbenos, cuja vida útil é curta, e do monóxido de carbono, nenhum outro grupo funcional reage com nucleófilos e eletrófilos no mesmo centro, o que confere ao isocianeto uma funcionalidade dupla e uma reatividade excepcional.<sup>55</sup>

Para a formação do isocianeto, o carbono tetravalente C<sup>IV</sup> é convertido em um carbono divalente C<sup>II</sup>. Já nas reações que envolvem o isocianeto, ocorre uma adição de um nucleófilo e um eletrófilo no átomo de carbono

---

<sup>49</sup> Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.

<sup>50</sup> Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

<sup>51</sup> a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. b) Elders, N.; Born, D. V. D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. J.; Krause, A.; Janssen, E.; Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5856. c) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189.

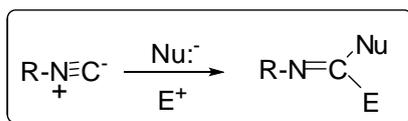
<sup>52</sup> a) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318. b) Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899. c) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306.

<sup>53</sup> Lieke, W. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.

<sup>54</sup> Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702.

<sup>55</sup> Nenajdenko, V. *Isocyanide Chemistry*, 1<sup>a</sup> ed.; Wiley: Weinheim, 2012.

divalente  $C^{II}$ , convertendo-o novamente em um átomo de carbono tetravalente  $C^{IV}$  (Esquema 13).<sup>56,57</sup>

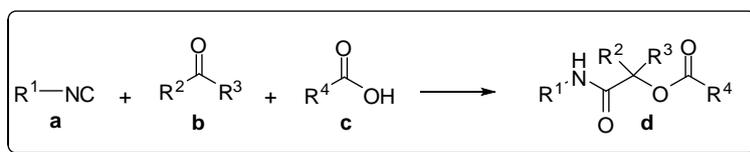


**Esquema 13.** Adição de um nucleófilo e um eletrófilo ao carbono do isocianeto.

Exemplos de reações multicomponentes de isocianetos (RMCI) são as reações de Passerini e de Ugi, que serão descritas a seguir.

### 1.3.1. Reação de Passerini

A reação de Passerini (P-3CR), descrita em 1921 por Mário Passerini,<sup>58,59</sup> é uma reação *one-pot* que envolve três componentes: um isocianeto **a**, um aldeído ou cetona (componentes carbonílicos ou oxo componentes) **b**, e um ácido carboxílico **c**, obtendo-se como produto uma  $\alpha$ -aciloxicarboxamida **d** (Esquema 14).



**Esquema 14.** Reação de Passerini.<sup>58</sup>

A P-3CR é de grande importância para química sintética, pois é uma reação altamente versátil. Essa RMCI oferece uma elevada diversidade estrutural, proporcionando a síntese de moléculas complexas em reduzido número de etapas. A reação de Passerini apresenta grande utilidade na descoberta de novos compostos biologicamente ativos, pois as  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas estão presentes em diversas estruturas de moléculas que

<sup>56</sup> a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 21, 810. b) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. c) Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53. d) Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 187.

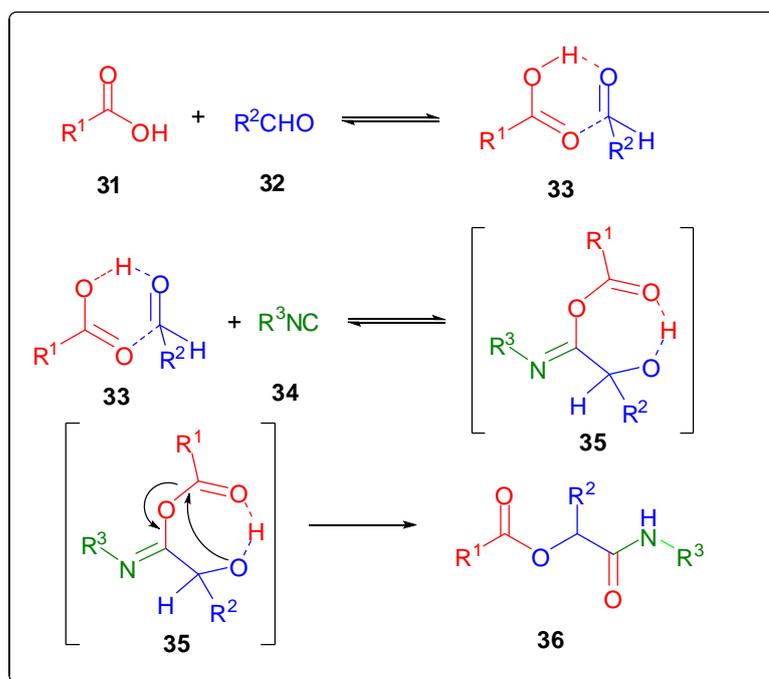
<sup>57</sup> Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5235.

<sup>58</sup> Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 5, 126.

<sup>59</sup> a) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, 65, 1. b) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324. c) Kazemizadeh, A. R.; Ramazami, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 418.

ocorrem naturalmente, como por exemplo, os depsipeptídeos que possuem atividades farmacológicas.<sup>60,61</sup>

O mecanismo da reação de Passerini é um tema de debate atualmente.<sup>62</sup> Uma proposta mecanística histórica,<sup>49,63</sup> concordante com os dados experimentais, consiste na formação de um aduto **33** resultante do ácido carboxílico **31** e do composto carbonilado **32**, seguida de uma adição  $\alpha$  do carbono eletrofílico da carbonila e do oxigênio nucleofílico do ácido carboxílico ao carbono do isocianeto **34**, com a formação de um intermediário cíclico **35** que inclui os três componentes iniciais (Esquema 15). O aduto  $\alpha$ , que não pode ser isolado, rearranja-se para formar uma  $\alpha$ -aciloxicarboxamida **36** por meio de uma transacilação intramolecular **35**.



**Esquema 15.** Mecanismo convencional sugerido para a reação de Passerini.<sup>49,63</sup>

<sup>60</sup> a) Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R. F.; Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10239. b) Berlozecki, S.; Szymanski, W.; Ostaszewski. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9780. c) Henze, M.; Kreye, O.; Brauch, S.; Nitsche, C.; Naumann, K.; Wessjohann, L. A.; Westermann, B. *Synthesis* **2010**, 17, 2997.

<sup>61</sup> Sięczyk, M.; Podgórski, D.; Blazejewska, A.; Kulbacka, J.; Saczko, J.; Oleksyzyn, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1277.

<sup>62</sup> Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 644.

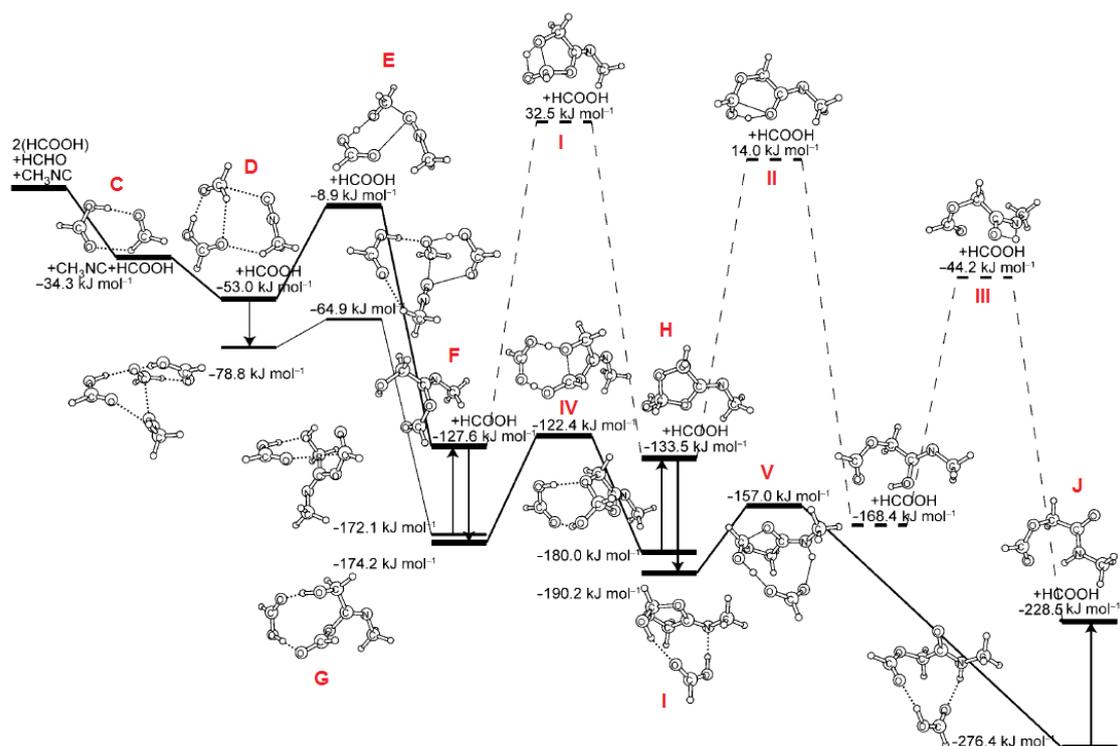
<sup>63</sup> Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2005**.

Recentemente, Maeda, Uchiyama, Morokuma *et al.*<sup>62</sup> propuseram um novo mecanismo para a reação de Passerini usando métodos computacionais (M06/6-31+G). Os autores realizaram um estudo químico quântico de todos os percursos possíveis mecanisticamente para os três componentes da reação de Passerini, propondo um mecanismo mais provável por meio das energias dos estados de transição (ETs). Os resultados apresentados nesse estudo revelaram que o mecanismo da reação de Passerini envolve quatro componentes em vez de três componentes como era aceito historicamente.

Na Figura 15, é apresentado o diagrama com as barreiras de energia para a reação de Passerini. Nesse diagrama, observa-se que inicialmente ocorre uma interação entre o ácido carboxílico e o componente carbonilado resultando na formação de um complexo **C**, que posteriormente reage com o isocianeto formando o intermediário **F**, por meio do estado de transição **E**.

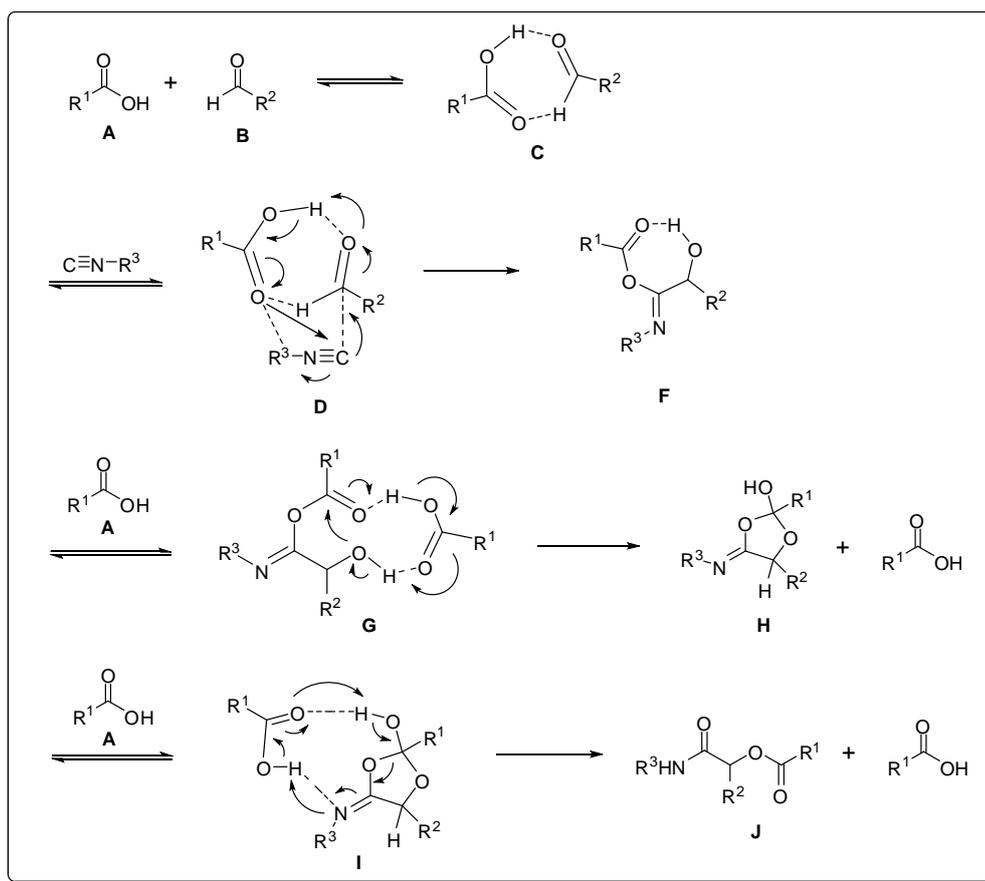
Os cálculos realizados revelaram dois caminhos. No primeiro, ocorre uma série de rearranjos intramoleculares do composto **F** até a formação da  $\alpha$ -aciloxicarboxamida **J**, passando por três estados de transição com elevadas barreiras de energia (**I**, **II** e **III**, Figura 15). Essa barreira de energia elevada está relacionada à tensão dos anéis de quatro átomos formados.

Em contrapartida, no segundo caminho calculado, ocorre a participação de uma molécula adicional de ácido carboxílico, o que resulta na diminuição das barreiras de energia drasticamente. Este efeito proporciona a substituição dos três estados de transição citados anteriormente por outros dois de menor energia (**IV** e **V**).<sup>62</sup>



**Figura 15.** Diagrama de barreiras de energia para duas rotas calculadas para a reação de Passerini. Uma rota envolve apenas três componentes (linhas tracejadas) e a outra envolve quatro componente (linhas sólidas) (M06/6-31+G).<sup>62</sup>

Diante desses resultados, os autores propuseram um novo mecanismo para a reação de Passerini, podendo ser acompanhado no Esquema 16. Na primeira etapa, ocorre a formação do aduto **C**, um cluster com ligações de hidrogênio, resultante da interação do ácido carboxílico **A** e o componente carbonilado **B**. Em seguida, ocorre a adição  $\alpha$  do carbono eletrofílico da carbonila e do oxigênio nucleofílico do ácido carboxílico ao carbono do isocianeto, o que resulta na formação de um intermediário de baixa  $E_a$  (**F**), passando pelo intermediário **D**. Na etapa seguinte, um componente ácido **A** adicional participa do mecanismo interagindo com os compostos formados **F** e **H**, gerando os intermediários **G** e **I**, os quais apresentam baixas barreiras de energia (Figura 15), levando à formação do produto **J**. Mediante os resultados expostos, os autores revelaram que a reação de Passerini é na verdade uma reação que envolve quatro componentes.



**Esquema 16.** Proposta mecanística para reação de Passerini envolvendo quatro componentes.<sup>62</sup>

Existem diferentes variações da reação de Passerini, o que dá a ela a habilidade de gerar uma grande diversidade de compostos com estruturas interessantes.<sup>64,65</sup>

Vários estudos, com diferentes solventes, foram realizados para acelerar a formação dos produtos da reação de Passerini. Solventes como água, diclorometano, metanol, solução de LiCl, solução de glicose, solventes alternativos - como líquidos iônicos e polietileno glicol - entre outros, já foram investigados.<sup>66,67</sup> A reação de Passerini em condições livres de solventes a elevadas temperaturas<sup>68</sup> e na presença de catalisadores, como ácidos de

<sup>64</sup> McFarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179.

<sup>65</sup> Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4341.

<sup>66</sup> Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 444.

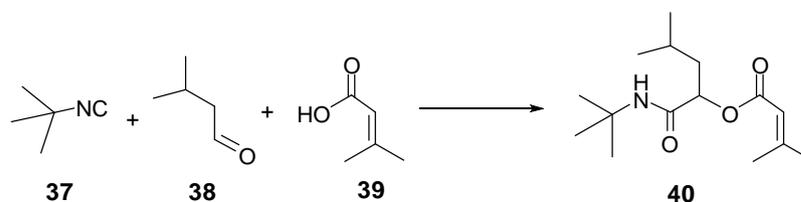
<sup>67</sup> Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett* **2006**, 1539.

<sup>68</sup> Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 306.

Lewis,<sup>69</sup> ácidos de Lewis quirais<sup>70</sup> e base de Lewis,<sup>71</sup> também já foram reportadas.

Pirrung e colaboradores<sup>66</sup> investigaram o uso de diferentes solventes na reação de Passerini (Tabela 1).

**Tabela 1.** Reação de Passerini em diferentes condições reacionais.<sup>66</sup>



Entrada	Solvente	t (h)	Temp. (°C)	Conversão	Rend. (%)
1	MeOH	-	-	-	-
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18	25	50	45
3	H <sub>2</sub> O	3,5	25	100	95
4	Solução de LiCl 2,5 M	0,3	25	100	95
5	Solução de LiCl 1,0 M	0,8	25	100	95
6	Solução de glicose 1,0 M	0,8	25	100	95
7	Solução de glicose 0,5 M	2	25	100	94
8	H <sub>2</sub> O	2	4	100	93
9	H <sub>2</sub> O	5	50	100	91

Os resultados mostrados na Tabela 1 revelaram que em soluções aquosas a reação apresenta melhores rendimentos, com total conversão e menores tempos reacionais. Quando a reação foi realizada em metanol (entrada 1), o produto não foi formado e em diclorometano um tempo reacional relativamente longo (18 h) foi necessário (entrada 2). Em soluções aquosas de LiCl e glicose, tempos reacionais menores - 0,3-2 h - foram obtidos (entradas 4-7), sendo que, utilizando solução de LiCl 2,5 M, a reação foi concluída em 20 min com 95% de rendimento. A mudança do solvente de diclorometano para água (entrada 3) proporcionou um aumento do rendimento de 45% para 95%, e a reação foi concluída em 3,5 h. Os resultados revelaram uma dependência inversa da temperatura quando a reação foi realizada em água, pois a 4 °C a

<sup>69</sup> Henkel, B.; Beck, B.; Westner, B.; Mejat, B.; Domling, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8947.

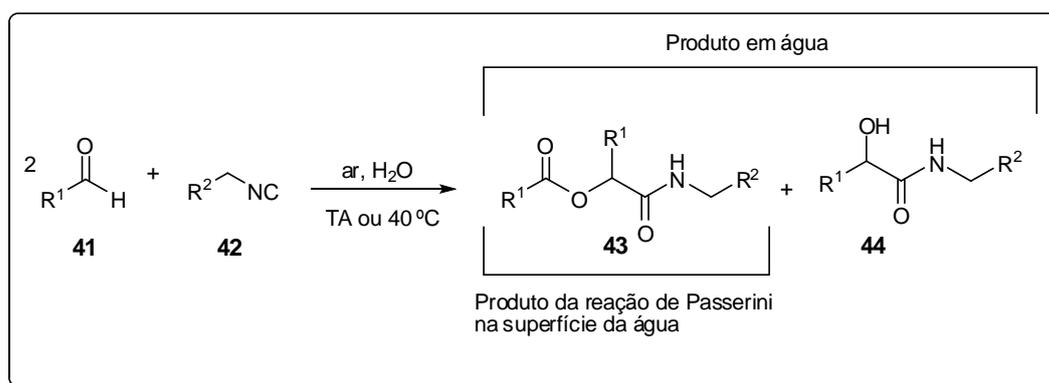
<sup>70</sup> a) Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.

b) Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.

<sup>71</sup> a) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825. b) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667.

reação foi completada em 2 h (93%, entrada 8), enquanto que a 50 °C foi completada após 5 h (91%, entrada 9).

Shapiro e Vigalok<sup>72</sup> estudaram a P-3CR tanto em água como na superfície da água pela alteração das solubilidades dos componentes aldeído e isocianeto em água (Esquema 17). A estratégia sintética baseou-se no uso de apenas dois componentes, um aldeído e um isocianeto, os quais foram adicionados à mistura reacional, ocorrendo a oxidação *in situ* do aldeído para ácido, que em seguida reagiu na reação de Passerini.



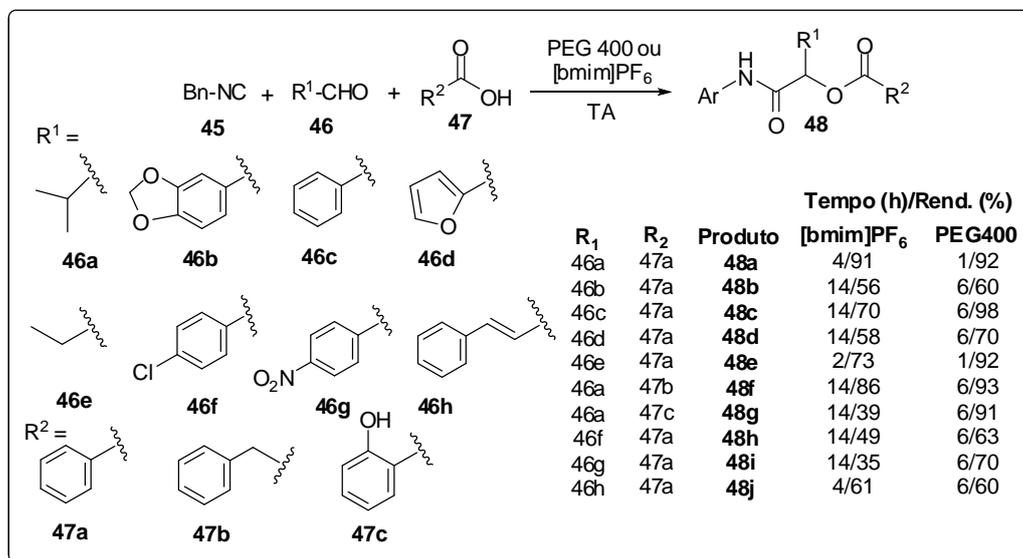
**Esquema 17.** Reação de Passerini em água e na superfície da água.<sup>72</sup>

A reação foi estudada utilizando uma variedade de aldeídos e isocianetos. Os resultados revelaram que quando aldeídos e isocianetos insolúveis em água foram utilizados, apenas o produto da reação de Passerini **43** foi obtido e a reação foi completada após 3-4 h (TA ou 40 °C), em elevado rendimento. No entanto, para aldeídos e isocianetos parcialmente solúveis em água uma mistura de ambos os produtos **43** e **44** foram obtidos, sendo que as proporções dos produtos seguiram as propriedades de solubilidades dos aldeídos. Esse fato revelou que a reatividade em água e na superfície da água ocorre por mecanismos diferentes.

Nosso grupo de pesquisa reportou o uso de polietileno glicol (PEG) e líquido iônico ([bmim]PF<sub>6</sub>) na P-3CR.<sup>67</sup> Foram utilizados vários aldeídos, com isocianeto de benzila e ácidos carboxílicos aromáticos (Esquema 18). As reações se completaram em tempos reacionais de 1-14 h, dependendo da reatividade dos aldeídos e/ou ácidos carboxílicos. Os resultados revelaram que

<sup>72</sup> Shapiro, N.; Vigalok, A. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2891.

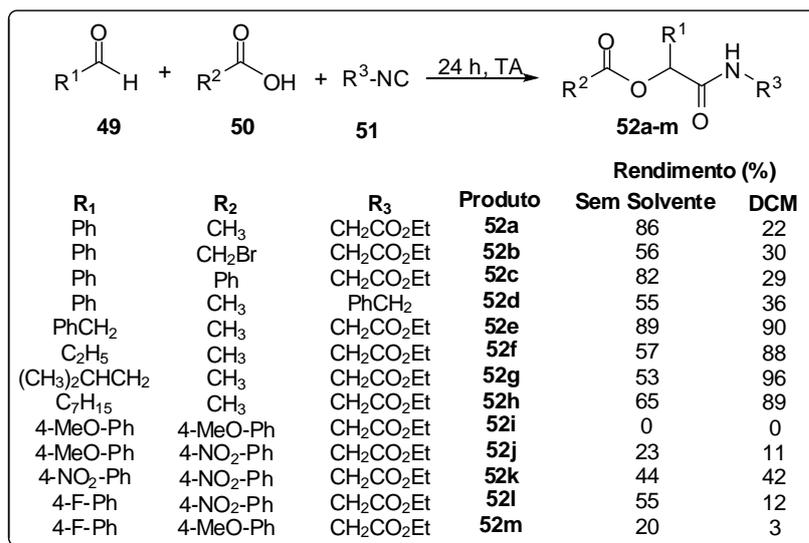
as reações utilizando PEG foram mais rápidas e com melhores rendimentos comparados com algumas reações em líquido iônico. As reações com baixos rendimentos em líquido iônico foram observadas para aldeídos que apresentavam baixa solubilidade.



**Esquema 18.** Reação de Passerini em líquido iônico e PEG 400.<sup>67</sup>

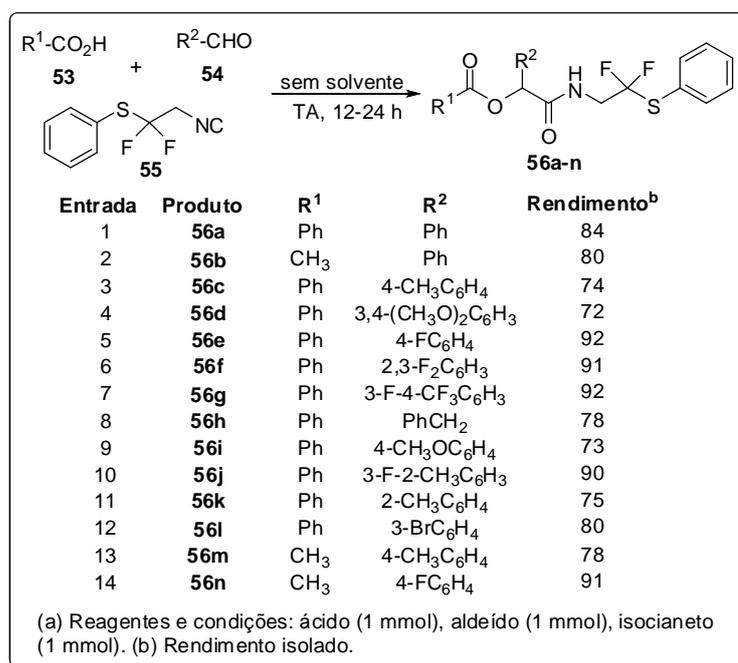
Ostaszewski e colaboradores<sup>73</sup> realizaram um estudo sistemático da P-3CR na ausência de solvente (Esquema 19). Todas as reações foram agitadas por 24 h à temperatura ambiente e os resultados revelaram que reações conduzidas na ausência de solvente apresentaram melhores rendimentos, na maioria dos casos, que reações utilizando diclorometano como solvente. As reações que procederam com menos eficiência na ausência de solvente ocorreram apenas quando aldeídos alifáticos foram utilizados.

<sup>73</sup> Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120.



**Esquema 19.** Reação de Passerini na ausência de solvente.<sup>73</sup>

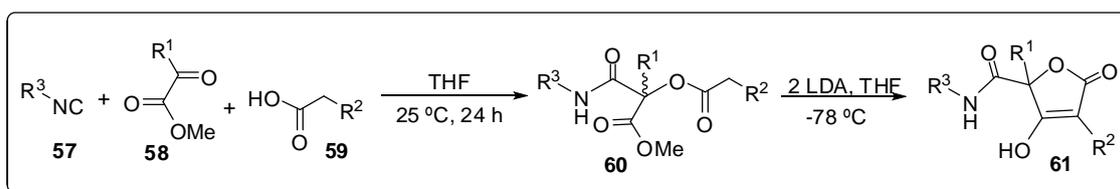
Recentemente, Cao e colaboradores<sup>74</sup> realizaram a síntese de  $\alpha$ -aciloxycarboxamidas contendo grupos CF<sub>2</sub>. Compostos difluorometilenos **56a-n** foram obtidos em rendimentos satisfatórios utilizando condições livres de solvente (Esquema 20).



**Esquema 20.** Reações de Passerini conduzidas na ausência de solvente para a síntese de compostos difluorometilenos **56a-n**.<sup>74</sup>

<sup>74</sup> Wu, J.; Zhao, W.; Cao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1380.

A P-3CR é uma importante ferramenta para a química sintética, pois proporciona a síntese de intermediários chaves na construção de moléculas com potenciais atividades farmacológicas.<sup>75,76,77</sup> Nesse contexto, Domling e colaboradores<sup>78</sup> reportaram a síntese e o estudo da atividade biológica de uma nova classe de inibidores da proteases do HIV (HIV-PI), que foram obtidos por meio de uma rota sintética inédita, em apenas duas etapas (Esquema 21). A estratégia sintética foi baseada na combinação de uma reação clássica de P-3CR seguida de uma condensação de Dieckmann por tratamento básico que promoveu o fechamento de um anel de cinco membros. A metodologia permite variações das cadeias laterais para obtenção de uma variedade de compostos, sendo que a única restrição é a necessidade da utilização de ácidos carboxílicos metilênicos, já que o carbono metilênico é incorporado ao anel de cinco membros.



**Esquema 21.** Síntese de uma nova classe de inibidores da proteases do HIV obtido por uma P-3CR seguida de condensação de Dieckmann.<sup>78</sup>

Recentemente, Bode e colaboradores<sup>79</sup> reportaram a síntese de possíveis inibidores da proteases do HIV-1 utilizando a reação de Passerini como etapa chave. A rota sintética desenvolvida, em apenas três etapas,

<sup>75</sup> a) Armstrong, R. W.; Tellew, J. E.; Moran, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2008. b) Otto, H. H.; Schirmeister, T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133. c) Semple, J. E.; Rowley, D. C.; Brunck, T. K.; Ripka, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 315. d) Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875. e) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Basso, A.; Calcagno, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4067. f) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; Kanter, F. J. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918. g) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; Kanter, F. J. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7928. h) De Moliner, F.; Crosignani, S.; Galatini, A.; Riva, R.; Basso, A. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 453. i) Zahoor, A. F.; Thies, S.; Kazmaier, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1299.

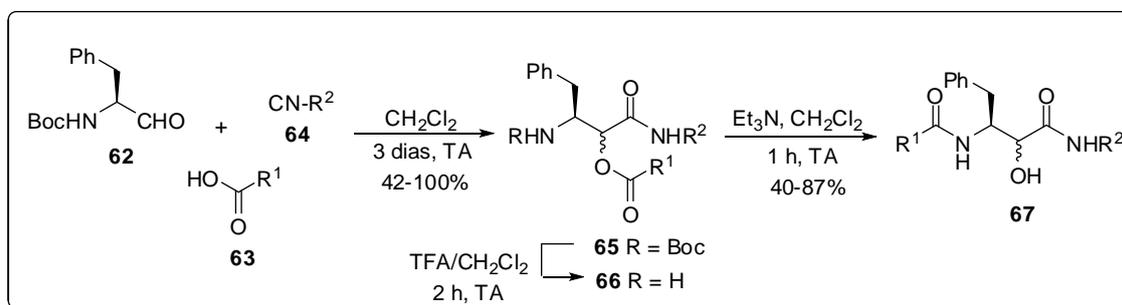
<sup>76</sup> Wu, J.; Zhao, W.; Cao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1380.

<sup>77</sup> Jonnalagadda, S. C.; Cruz, J. S.; Connell, R. J.; Scott, P. M.; Mereddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4314.

<sup>78</sup> Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.

<sup>79</sup> Gravestock, D.; Rousseau, A. L.; Lourens, A. C. U.; Hoppe, H. C.; Nkabinde, L. A.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3225.

consiste em uma reação clássica de P-3CR para formação de uma  $\alpha$ -aciloxicarboxamida **65**, seguida da desproteção do grupo amino e uma reação de migração do grupo acila (Esquema 22).



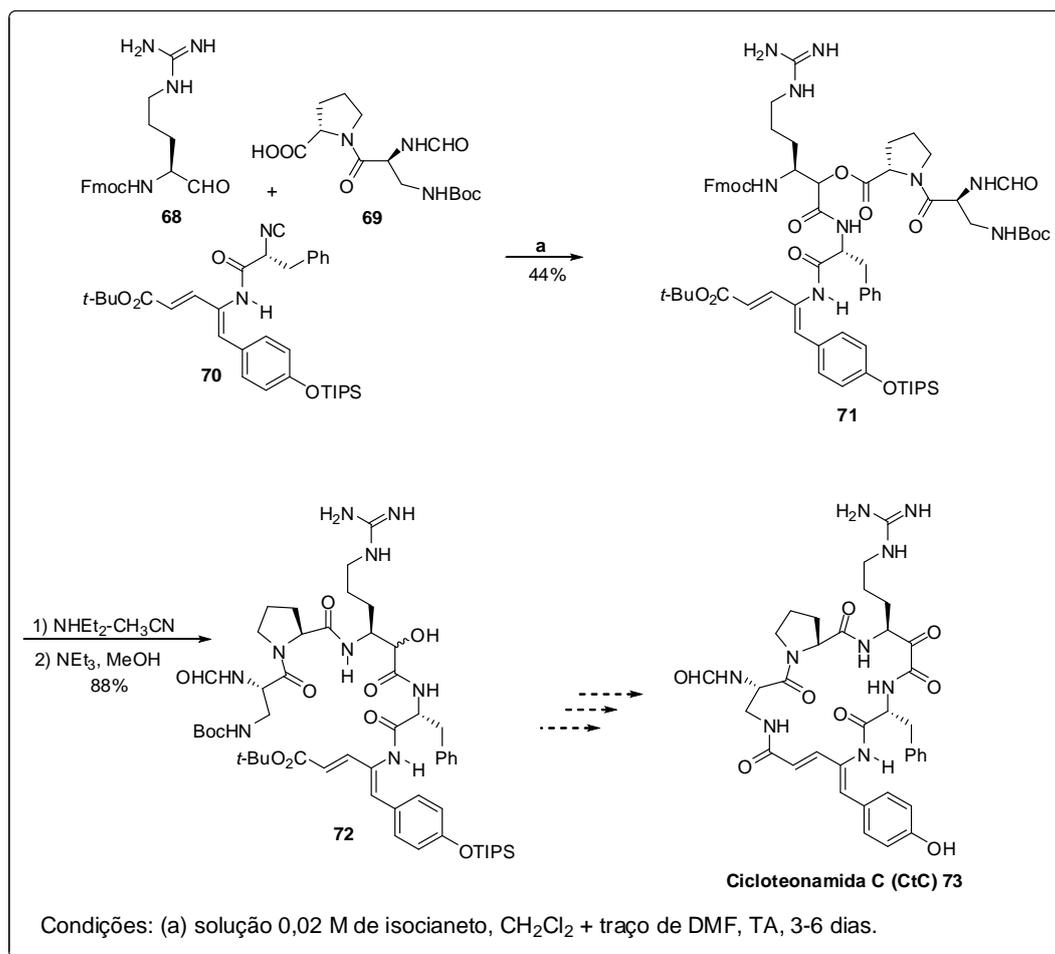
**Esquema 22.** Síntese de possíveis inibidores da proteases do HIV-1 utilizando uma P-3CR como etapa chave.<sup>79</sup>

A reação de Passerini também é utilizada como etapa chave na síntese de macrociclos.<sup>80,81</sup> Nesse contexto, Faure *et al.*<sup>82</sup> reportaram a síntese de um pentapeptídeo cíclico utilizando a abordagem PADAM (*Passerini-amine deprotection-acyl migration*). Essa abordagem foi utilizada como uma estratégia sintética para a síntese total da Cicloteonamida C (CtC) **73** (Esquema 23).

<sup>80</sup> Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Ricard, A.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.

<sup>81</sup> Owers, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271.

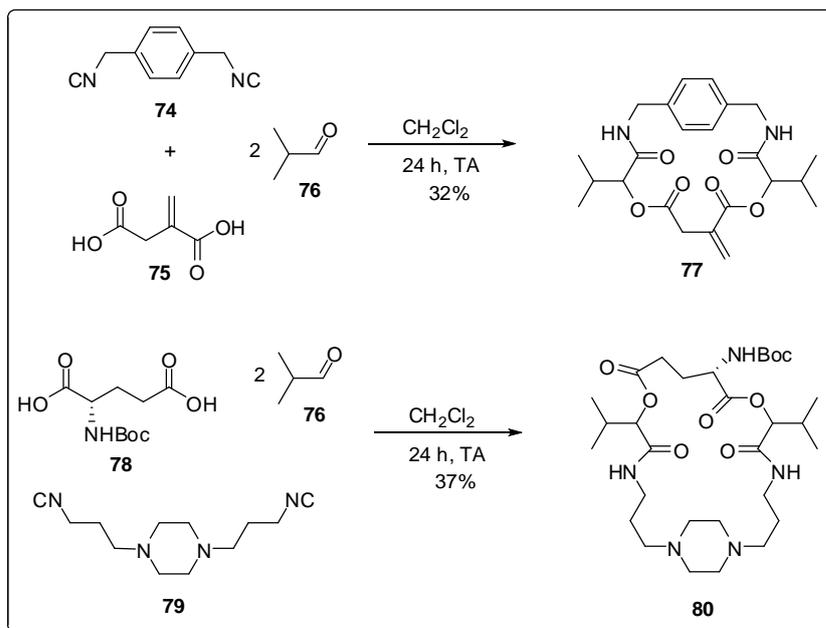
<sup>82</sup> Faure, S.; Hjelmgaard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.



**Esquema 23.** Síntese da Cicloteonamida C (CtC) usando abordagem PADAM.<sup>82</sup>

Outro exemplo de aplicação da reação de Passerini como etapa chave na síntese de macrociclos foi realizado por Wessjohann e colaboradores.<sup>83</sup> Os autores empregaram a P-3CR para macrociclização via MiBs (*Multiple multicomponent macrocyclization(s) including bifunctional building blocks*) utilizando a combinação diácido/diisocianeto (Esquema 24).

<sup>83</sup> Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.



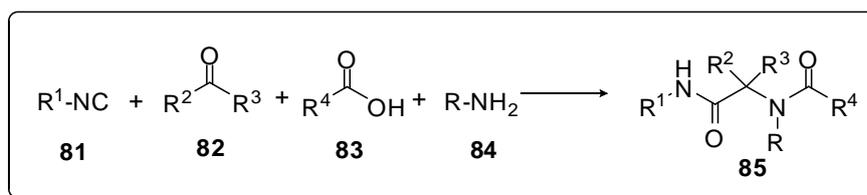
**Esquema 24.** Reação de Passerini baseada em MiBs.<sup>83</sup>

Até o início de nosso trabalho, o estudo de reações de Passerini assistidas por micro-ondas ainda não havia sido reportado. Diante disso, decidimos inicialmente investigar a reação de Passerini em micro-ondas para posteriormente aplicar a metodologia desenvolvida na síntese de análogos ciclodepsipeptóides da Sansalvamida A.

### 1.3.2. Reação de Ugi

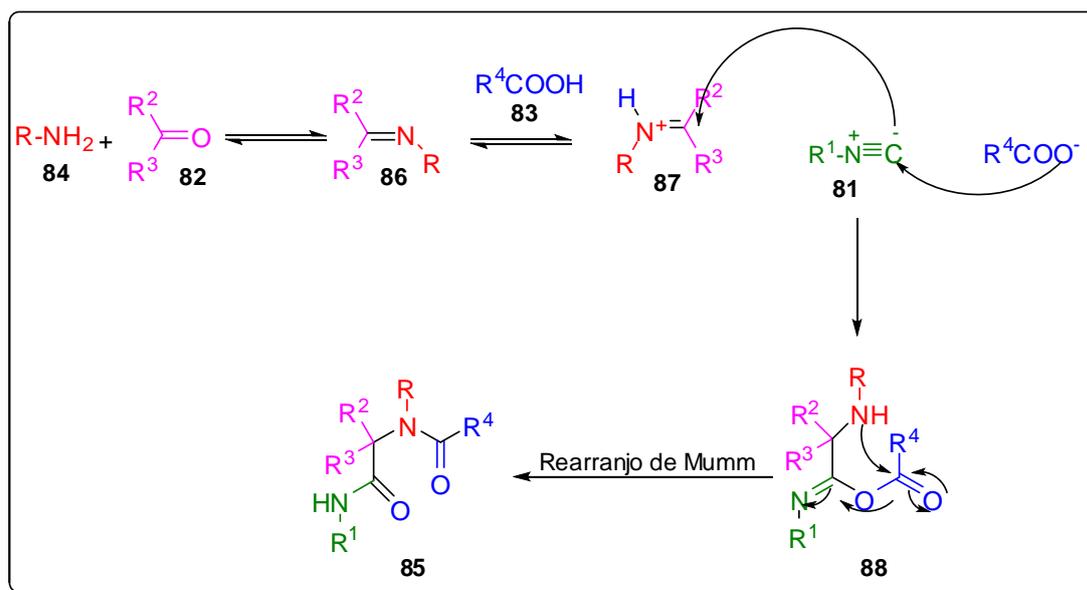
A reação de Ugi, descrita em 1959 por Ugi e colaboradores,<sup>84</sup> é indiscutivelmente uma das mais importantes RMCs. Essa reação “one-pot” envolve a condensação de quatro componentes: um isocianeto **81**, componentes carbonílicos ou oxo componentes como aldeídos e cetonas **82**, um ácido carboxílico **83** e uma amina primária **84**, obtendo como produto uma diamida **85** (Esquema 25).

<sup>84</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.



**Esquema 25.** Reação de Ugi.

Na reação de Ugi, os componentes não são convertidos simultaneamente em um único passo. Nessa reação, ocorre a formação de intermediários até a obtenção do produto, mas os quatro componentes são suficientes para gerar o intermediário acíclico, sem precisar adicionar outros reagentes. O mecanismo proposto para a reação de Ugi pode ser acompanhado no Esquema 26. Na primeira etapa, a amina **84** e o aldeído **82** se condensam para a formação de um intermediário imina **86**. Esse intermediário é, em seguida, protonado pelo ácido carboxílico **83**. A protonação da imina **86**, formando um íon imínio **87**, proporciona um aumento da eletrofilicidade da ligação carbono-nitrogênio. O ânion carboxilato adiciona-se ao carbono do isocianeto, e este se adiciona ao carbono do intermediário **87**. O aduto  $\alpha$  **88**, então formado, pode ser visto como um hetero-análogo de um anidrido de ácido, que seria uma “troca” de um átomo de oxigênio pelo grupo  $\text{NR}^3$ . Os anidridos são agentes de acilação fortes, assim como os hetero-análogos formados, que reagem rapidamente com o átomo acilante mais próximo: o átomo de nitrogênio proveniente da imina inicial. Após a acilação intramolecular, conhecida como rearranjo de Mumm, é obtido o produto estável **85** da reação de Ugi.



**Esquema 26.** Mecanismo da reação de Ugi (U-4CR).

No prosseguimento da U-4CR, são formadas várias ligações heteroátomo-carbono e uma ligação carbono-carbono, demonstrando sua versatilidade e permitindo que essa reação se encaixe perfeitamente no conceito de economia de átomos, pois no decorrer do processo apenas uma molécula de água é perdida, juntamente com a formação de quatro novas ligações.

A reação de Ugi (U-4CR) é realizada tanto em solução como em fase sólida. Os solventes mais adequados são os polares próticos, como metanol, etanol e trifluoroetanol (TFE), que favorecem o decurso da reação devido ao seu mecanismo iônico.<sup>85,86</sup> A utilização de TFE em reações de Ugi é mais vantajosa em relação ao uso de metanol, devido à sua elevada habilidade de ionização, podendo assim promover a rápida ativação e formação da imina.<sup>87</sup>

<sup>85</sup> a) Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075. b) Sanudo, M.; Marcaccini, S.; Basurto, S.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4578. c) Filho, R. A. W. N.; Stark, S.; Morejon, M. C.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5360. d) Niu, T. F.; Gu, L.; Yi, W. B.; Cai, C. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 309. e) Soleymanifard, B.; Heravi, M. M.; Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Rafiee, M.; Kruger, H. G.; Naicker, T.; Rasekhmanesh, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3546. f) Sonaglia, L.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6516. g) Savithri, A.; Thulasi, S.; Varma, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6323.

<sup>86</sup> Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596.

<sup>87</sup> a) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084. b) Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 77. c) Zhdanko, A. G.; Gulevich, A. V.; Nenajdenko,

A adição de ácidos de Lewis na reação de Ugi foi reportada.<sup>88</sup> O efeito do grau de aceleração por micro-ondas já foi relatado em vários trabalhos, sendo que alguns deles serão discutidos na Seção 1.3.2.1.

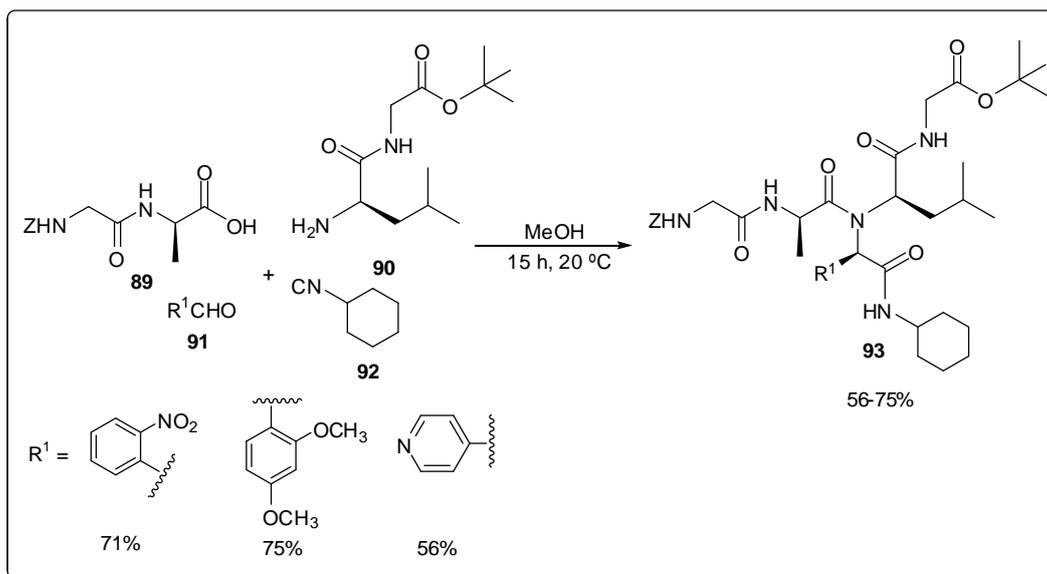
A U-4CR tem se revelado útil para a síntese de peptídeos e peptidomiméticos.<sup>89</sup> Meienhofer e colaboradores,<sup>85a</sup> em 1977, foram uns dos primeiros a utilizarem a reação de Ugi para a síntese de peptídeos. Foram preparados di-, tri- e tetrapeptídeos, sendo que desses, os tetrapeptídeos apresentaram melhores rendimentos. Essa reação envolveu a condensação de quatro componentes: um dipeptídeo C-terminal **89** e outro N-terminal **90**, o isocianeto de cicloexila **92** e diferentes aldeídos aromáticos **91** (Esquema 27).

---

V. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4692. d) Balalaie, S.; Motaghedi, H.; Tahmassebi, D.; Bararjanian, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6177.

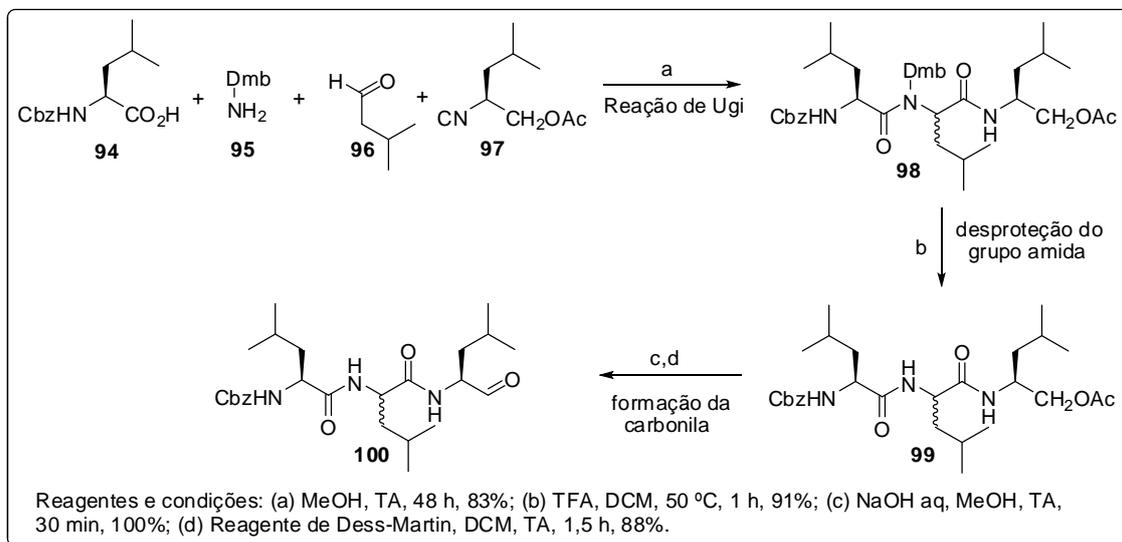
<sup>88</sup> a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651. b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487. c) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Sager, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109. d) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Ruck, K.; Sager, W. *Synthesis* **1991**, 1039. e) Goebel, M.; Ugi, I. *Synthesis* **1991**, 1095. f) Oertel, K.; Zech, G.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1431. g) Ross, G. F.; Herdtweck, E.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6127. h) Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281. i) Bongers, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D. V.; Lodder, G.; Marel, G. A. V. D.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678.

<sup>89</sup> a) Waki, M.; Minematsu, Y.; Meienhofer, J.; Izumiya, N. *Chem. Lett.* **1979**, 823. b) Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581. c) Li, Z.; Yeo, S. L.; Pallen, C. J.; Ganesan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2443. d) Kazmaier, U.; Hebach, C.; Watzke, A.; Maier, S.; Mues, H.; Huch, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 136. e) Kazmaier, U.; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184. f) Rivera, D. G.; Pando, O.; Coll, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8327. g) Armin, A.; Mohammadnejad, M.; Balalaie, S.; Gross, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 887. h) Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Sokolova, N. V.; Mironov, A. V.; Balenkova, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445. i) Kazmaier, U.; Persch, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5442. j) Socha, A. M.; Tan, N. Y.; LaPlante, K. L.; Sello, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7193. k) Wu, J.; Li, H.; Cao, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1070. l) Ackermann, S.; Lerchen, H. G.; Häbich, D.; Ullrich, A.; Kazmaier, U. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1652. m) Samarasingh, M.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104.



**Esquema 27.** Síntese de tetrapeptídeos via reação de Ugi (U-4CR).<sup>85a</sup>

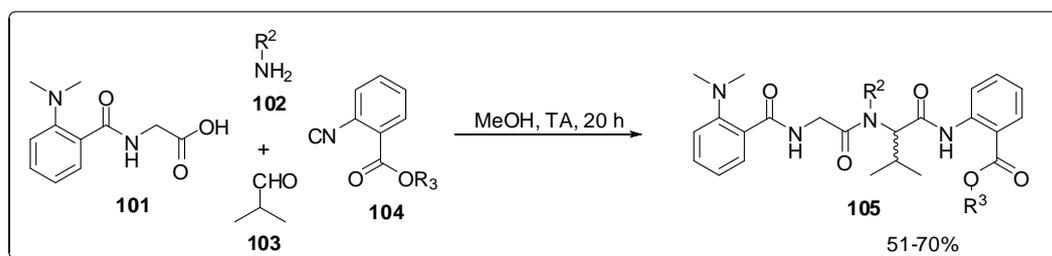
Ostaszewski e Mroczkiewicz<sup>90</sup> desenvolveram um método geral para a síntese de aldeídos tripeptídeos por meio da reação de Ugi. A estratégia baseou-se na formação de um tripeptídeo, seguida de desproteção da função amida e formação do grupo aldeído C-terminal (Esquema 28).



**Esquema 28.** Metodologia para a síntese de aldeídos tripeptídeos via reação de Ugi.<sup>90</sup>

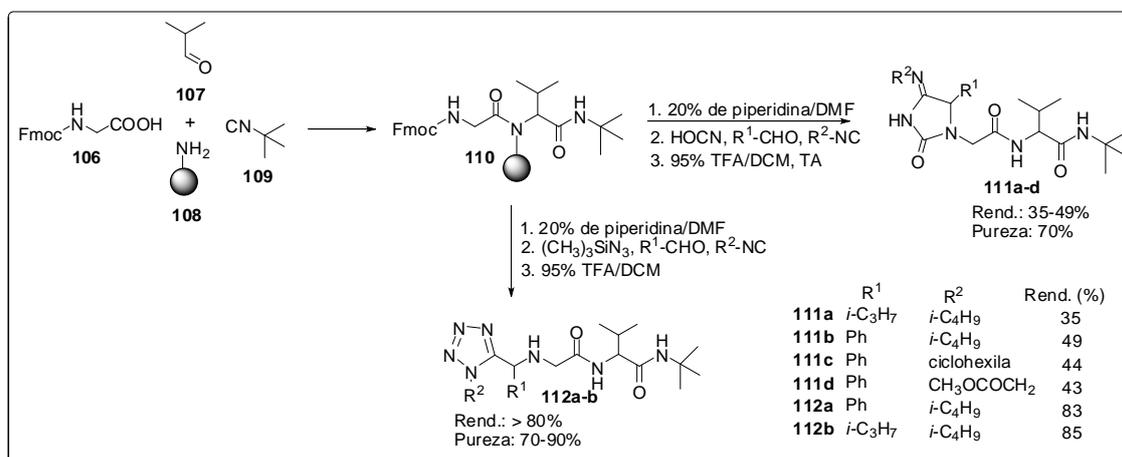
<sup>90</sup> Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4025.

Recentemente, Wessjohann *et al.*<sup>91</sup> reportaram a síntese de uma variedade de análogos do ácido virídico, que é um tetrapeptídeo produzido por diversos fungos do gênero *Penicillium*. A reação de Ugi foi utilizada como etapa chave para a síntese dessa classe de compostos (Esquema 29).



**Esquema 29.** Síntese de tetrapeptídeos análogos do ácido virídico.<sup>91</sup>

A U-4CR consecutiva ou repetida também já foi descrita. Ugi e Constabel<sup>92</sup> a utilizaram, pela primeira vez, para a síntese de derivados tetrazóis e hidantoinimidas (Esquema 30). Na primeira etapa, em ambas as sequências de síntese foi utilizada a reação clássica de Ugi e, na etapa seguinte, a estratégia combinatória de substituir o componente ácido carboxílico por trimetilsililazida ou ácido cianico permitiu a formação do núcleo tetrazol ou hidantoinimida.

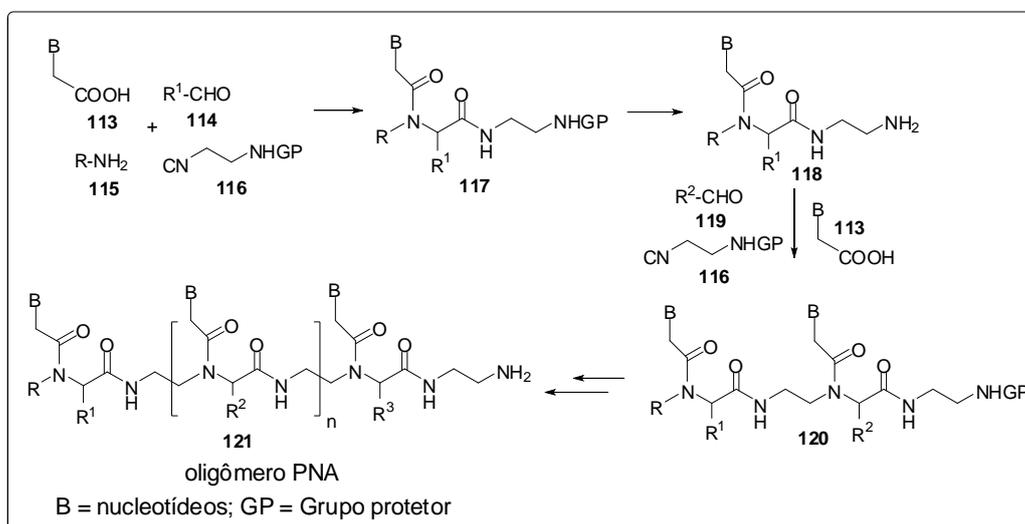


**Esquema 30.** Síntese de derivados tetrazóis e hidantoinimidas preparados por reações de Ugi consecutivas.<sup>92</sup>

<sup>91</sup> Filho, R. A. W.; Stark, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2085.

<sup>92</sup> Constabel, F.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785.

Xu e colaboradores<sup>93</sup> reportaram a utilização de U-4CR consecutivas para a síntese de oligômeros de ácidos nucleicos peptídicos (PNA). O método se baseou na sequência repetitiva de reações de Ugi seguida das respectivas desproteções do grupo amino (Esquema 31).



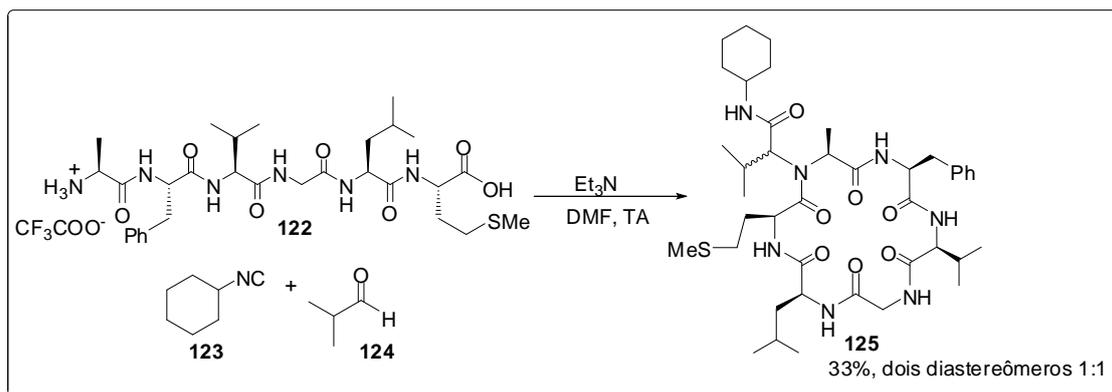
**Esquema 31.** Síntese de oligômeros PNA por reações de Ugi consecutivas.<sup>93</sup>

Como já mencionado na Seção 1.2.1, em nosso grupo de pesquisa foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de pentapeptídeos cíclicos RGD por meio de reações de Ugi consecutivas.<sup>40</sup> As reações de Ugi foram utilizadas tanto na construção (U-4CR) como na ciclização de peptídeos (U-3C4CR) de uma forma combinada.

A utilização da reação de Ugi 3 componentes e 4 centros (U-3C4CR) para reações de macrociclicação já foi descrita. Failli e colaboradores,<sup>94</sup> em 1979, a utilizaram para a macrociclicação do hexapeptídeo **122**, obtendo o ciclopeptídeo **125** de 18 membros em baixo rendimento (33%), em uma mistura de diastereômeros (1:1) (Esquema 32).

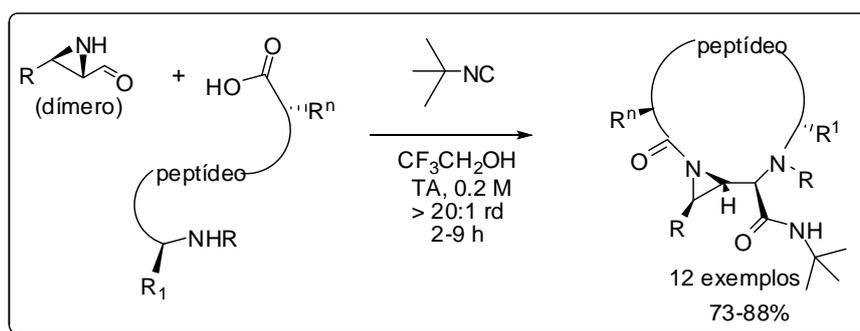
<sup>93</sup> Xu, P.; Zhang, T.; Wang, W.; Zou, X.; Zhang, X.; Fu, Y. *Synthesis* **2003**, 1171.

<sup>94</sup> Failli, A.; Immer, H.; Gotz, M. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 3257.



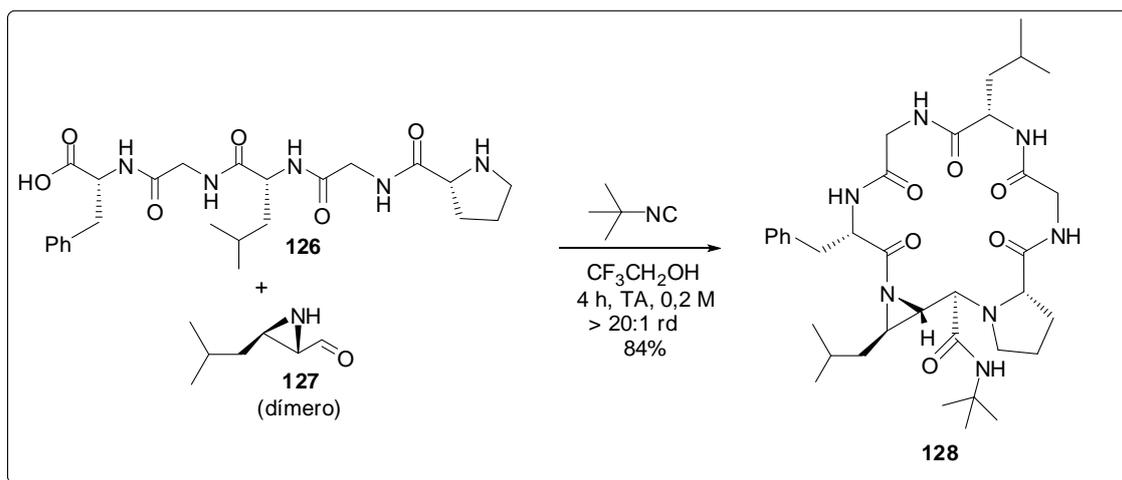
**Esquema 32.** Macroclização do hexapeptídeo **122** por U-3C4CR.<sup>94</sup>

Yudin e colaboradores<sup>95</sup> descreveram um método eficiente para macroclização de peptídeos lineares via U-3C4CR (Esquema 33). A metodologia empregou um componente aminoaldeído para uma síntese eficaz de peptídeos cíclicos, com altos rendimentos (73-88%) e seletividade, a partir de  $\alpha$ -aminoácidos e peptídeos lineares. A eficiência global da macroclização é devida à presença de um aminoaldeído que apresenta centros de reação nucleofílico e eletrofílico. Geralmente, quando são utilizados aldeídos monofuncionais com isocianetos e peptídeos lineares, baixos rendimentos e diastereosseletividade são observados. A utilização de um aminoaldeído com centros de reação nucleofílico e eletrofílico proporcionou a macroclização do pentapeptídeo linear **126**, por exemplo, em 84% de rendimento, como um único diastereoisômero (Esquema 34).



**Esquema 33.** Macroclização de peptídeos lineares por U-3C4CR.<sup>95</sup>

<sup>95</sup> Hili, R.; Rai, V.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2889.



**Esquema 34.** Macro ciclização do pentapeptídeo linear **126** por U-3C4CR.<sup>95</sup>

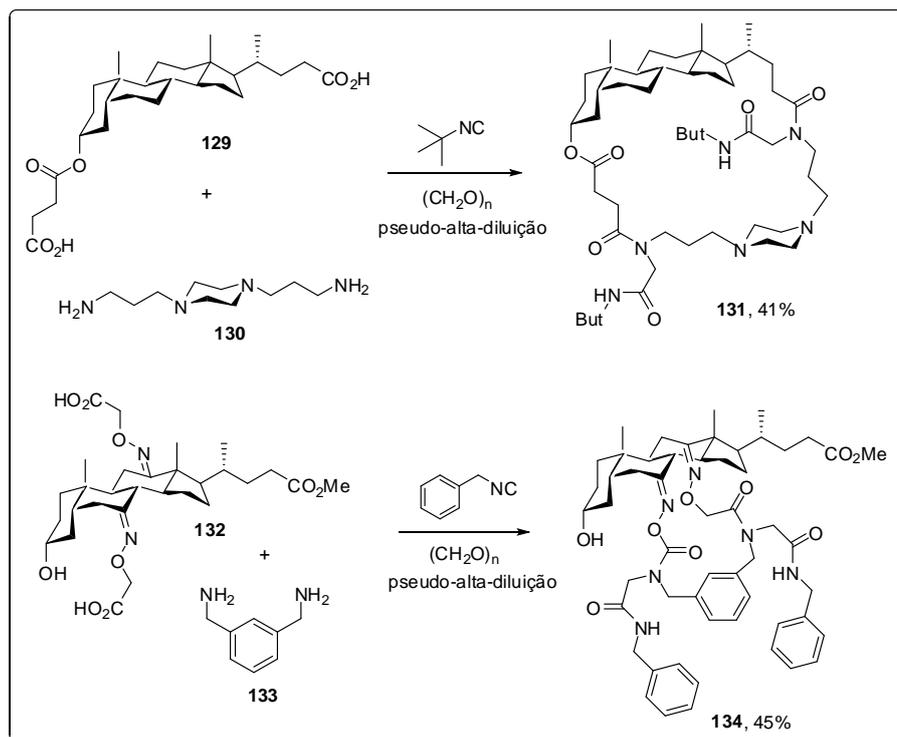
A U-3C4CR também foi empregada na macro ciclização de compostos supramoleculares. Essa metodologia de macro ciclização foi denominada MiBs (do inglês *Multiple Multicomponent Macrocyclizations including Bifunctional Building Blocks*), na qual ocorrem múltiplas macro ciclizações de multicomponentes que incluem compostos bifuncionais.<sup>96</sup>

Exemplos de reações de Ugi 3 componentes e 4 centros (U-3C4CR) utilizadas como etapa chave em MiBs incluindo compostos bifuncionais são a síntese dos macrociclos esteróides-peptídeos **131** e **134**<sup>97</sup> (Esquema 35) e os macrociclos análogos de produtos naturais (ciclopeptídeos) com substituintes exocíclicos **137** e **140** (Esquema 36).<sup>98</sup>

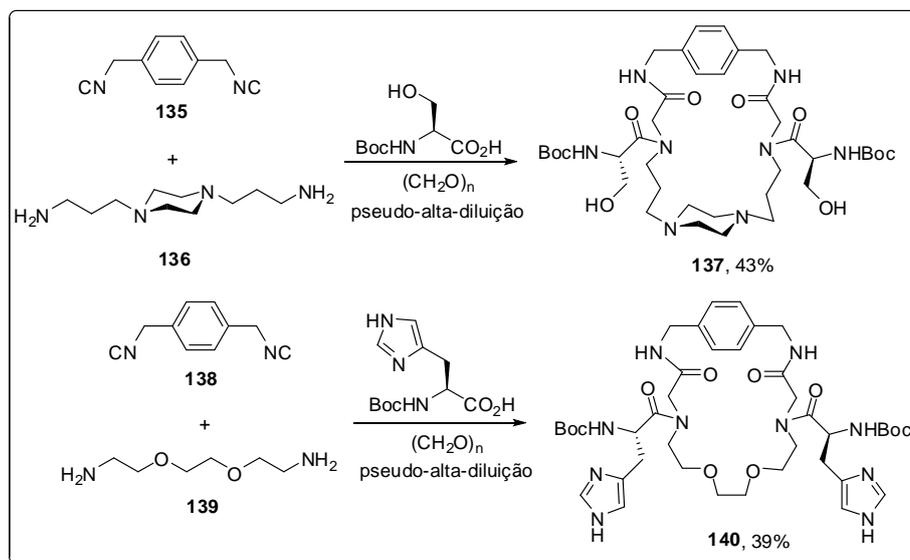
<sup>96</sup> a) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienayme, H.; Zhu, J. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 853. b) Wessjohann, L. A.; Voigt, B.; Rivera, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4785. c) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122. d) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. e) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Coll, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7521. f) Michalik, D.; Schaks, A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 149. g) Rivera, D. G.; Pando, O.; Bosch, R.; Wessjohann, L. A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6229. h) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 796. i) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3721.

<sup>97</sup> Rivera, D. G.; Wessjohann, L. *Molecules* **2007**, *12*, 1890.

<sup>98</sup> Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1787.



Esquema 35. Síntese de esteróides-peptóides via reação de Ugi U-3C4CR.<sup>97</sup>



Esquema 36. Síntese de ciclopeptóides via reação de Ugi U-3C4CR.<sup>98</sup>

### 1.3.2.1. Reação de Ugi assistida por micro-ondas

A primeira vez que a irradiação de micro-ondas (MO) foi utilizada em reações orgânicas, utilizando forno de MO doméstico, data de meados da década de 1980, e desde o início mostrou-se como uma proveitosa técnica para síntese orgânica.<sup>99</sup> Aparelhos de MO específicos para síntese orgânica passaram a ser comercializados apenas no meio da década de 1990.

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas, assim como as ondas de luz visível, de rádio, de infravermelho etc, e possuem frequências de 0,3 até 300 GHz (1,0 m até 1,0 mm). Essas ondas eletromagnéticas localizam-se no espectro eletromagnético entre as regiões do infravermelho e radiofrequências.

Nas últimas décadas, o uso da irradiação de micro-ondas (MO) em reações orgânicas cresceu extensivamente devido à necessidade premente por processos mais eficientes e limpos. Por causa do crescente número de trabalhos publicados utilizando essa técnica nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa têm despertado grande interesse em utilizar o aquecimento por micro-ondas em muitas reações orgânicas. Essa técnica proporciona tempos reacionais reduzidos assim como também melhores rendimentos, isso comparado com os métodos convencionais tão frequentemente utilizados em laboratórios de química orgânica.<sup>100</sup>

As diversas vantagens apresentadas pela utilização da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica estão relacionadas a três fatores ocasionados pelas micro-ondas: efeitos térmicos, efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos das micro-ondas.

<sup>99</sup> a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279. b) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

<sup>100</sup> a) Katritzky, A. R.; Singh, S. K. *ARKIVOC* **2003**, *xiii*, 68. b) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653. c) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563. d) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1546. e) Kappe, C. O.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127. f) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4140. g) Bergamelli, F.; Iannelli, M.; Marafie, J. A.; Moseley, J. D. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 926. h) Kranjc, K.; Kocevar, M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1050. i) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.* **2009**, 13, 71.

Os efeitos térmicos das micro-ondas estão relacionados às elevadas temperaturas alcançadas quando solventes e/ou reagentes que apresentam dipolo elétrico ou íons presentes no meio reacional sofrem alinhamento com o campo elétrico da onda eletromagnética, proporcionando uma diminuição do tempo reacional em elevadas temperaturas, podendo ser observado na equação de Arrhenius [ $k = A \exp (-E_a/RT)$ ].<sup>101,102</sup> Já os efeitos específicos das micro-ondas podem ser a formação de pontos isolados em altas temperaturas no meio reacional, o superaquecimento de solventes e o aquecimento seletivo de reagentes. Esses efeitos são considerados específicos das micro-ondas, pois não podem ser reproduzidos no aquecimento convencional.<sup>101,103</sup> Por fim, os efeitos não térmicos seriam a exclusão dos fatores proporcionados pelos efeitos térmicos e os efeitos específicos das micro-ondas. Um fator ocasionado pelo efeito não térmico seria o favorecimento das reações pela irradiação de micro-ondas, devido ao alinhamento das espécies carregadas nos estados de transição com o campo elétrico das ondas eletromagnéticas, que podem ser justificadas pelo decréscimo do  $\Delta G$  de ativação no estado de transição. Outro fator considerável são as colisões entre as moléculas devido às oscilações geradas pelo campo elétrico das ondas eletromagnéticas, que podem ser evidenciadas pelo aumento do fator pré-exponencial A, de acordo com a equação de Arrhenius.<sup>101,104</sup>

Cabe ressaltar que os efeitos das micro-ondas - efeitos térmicos e não térmicos - ainda são contestáveis e mais estudos precisam ser realizados e discutidos para a melhor compreensão no que se refere aos verdadeiros efeitos das micro-ondas em síntese orgânica.

O desenvolvimento de metodologias eficientes é uma importante meta atualmente em síntese orgânica. Nesse contexto, as RMCs têm desempenhado um papel significativo. Ao mesmo tempo, o uso da irradiação

<sup>101</sup> a) Herrero, M. A.; Kreamsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36. b) Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.

<sup>102</sup> a) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuypeaudecerf, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033. b) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

<sup>103</sup> Orrling, K.; Nilsson, P.; Gullberg, M.; Larhed, M. *Chem. Commun.* **2004**, 790.

<sup>104</sup> a) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683. b) Razzaq, T.; Kreamsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6321.

de micro-ondas facilita reações químicas e se torna cada vez mais popular em síntese orgânica.<sup>105</sup>

A síntese orgânica assistida por micro-ondas tem demonstrado eficiência em RMCs com significativa diminuição dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos. Combinar essas duas poderosas ferramentas é particularmente atrativo, pois permite uma produção rápida de moléculas complexas e uma diversidade estrutural de fácil acesso a moléculas bioativas.<sup>106</sup> Recentemente, a literatura relata muitos exemplos de reações multicomponentes assistidas por micro-ondas.<sup>107,108</sup>

A reação de Ugi (U-4CR) foi realizada utilizando irradiação de micro-ondas pela primeira vez em 1999, por Hoel e Nielsen, em fase-sólida, utilizando forno de micro-ondas doméstico.<sup>109</sup>

<sup>105</sup> a) Pineiro, M.; Melo, T. M. V. D. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287. b) Chighine, A.; Crosignani, S.; Arnal, M. C.; Bradley, M.; Linclau, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4753.

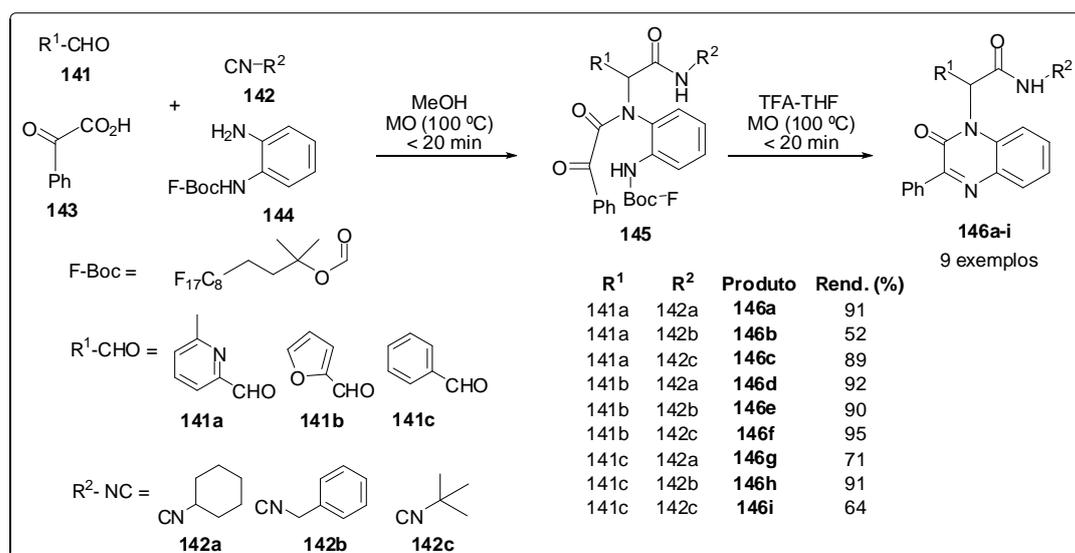
<sup>106</sup> a) Tu, S.; Zhu, X.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J.; Yao, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2925. b) Gelens, E.; De Kanter, F. J. J.; Schmitz, R. F.; Sliedregt, L. A. J. J. M.; Van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 17. c) Bremner, W. S.; Organ, M. G. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 14.

<sup>107</sup> Para uma revisão sobre reações multicomponentes assistidas por micro-ondas, veja: Hugel, H. M. *Molecules* **2009**, *14*, 4936.

<sup>108</sup> a) Legeay, J. C.; Eynde, J. J. V.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12386. b) Ostras, K. S.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 483. c) Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774. d) Matloobi, M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 275. e) S. V.; Shishkin, O. V.; Kobzar, K. M.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1691. f) Pisani, L.; Prokopcov, H.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 415. g) Tu, S. J.; Zhang, Y.; Jiang, H.; Jiang, B.; Zhang, J. Y.; Jia, R. H.; Shi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *38*, 1522. h) Dondoni, A.; Massi, A.; Aldhourn, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7677. i) Santra, S.; Andreana, P. R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5035. j) DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013. k) Glasnov, T. N.; Tye, H.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2035. l) Zhu, S. L.; Ji, S. J.; Zhao, K.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2578. m) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Knyazeva, I. V.; Groth, U.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5110. n) Zhu, S. L.; Ji, S. J.; Su, X. M.; Sun, C.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1777. o) Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 5. p) Hulme, C.; Chappeta, S.; Griffith, C.; Lee, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1939. q) Hulme, C.; Chappeta, S.; Dietrich, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4054. r) Sakal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754. s) Tu, S. J.; Zhang, X. H.; Han, Z. G.; Cao, X. D.; Wu, S. S.; Yan, S.; Hao, W. J.; Zhang, G.; Ma, N. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 428. t) Quiroga, J.; Trilleras, J.; Pantoja, D.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Noguerras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4717. u) Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Ruijter, E.; Hecke, K. V.; Meervelt, L. V.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Eycken, E. V. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828. v) Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5245. x) Adid, M.; Sheikhi, E.; Bijanzadeh, H. R.; Zhu, L. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3377. z) Baruah, B.; Naidu, P. S.; Borah, P.; Bhuyan, P. J. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 291.

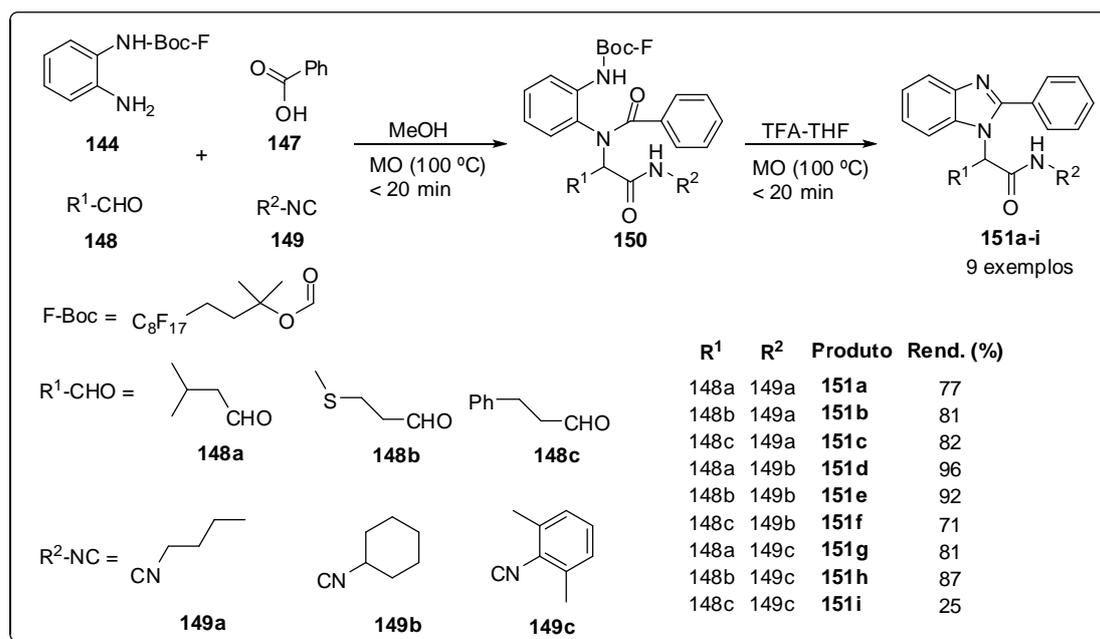
<sup>109</sup> Hoel, A. M. L.; Nielsen, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3941.

A reação de Ugi assistida por MO é muito utilizada como etapa chave na preparação de uma diversidade de compostos heterocíclicos utilizando, principalmente, procedimentos UDC (Ugi-Desproteção-Ciclização). Zhang e Tempest<sup>110</sup> reportaram a utilização da reação de Ugi, seguida de uma condensação intramolecular, para a síntese de benzoimidazóis e quinoxalinonas. A estratégia sintética se baseou na utilização de um nucleófilo, grupo amino *N*-Boc-F protegido, presente no componente amina. Após a formação do produto da reação de Ugi, o posterior tratamento com ácido trifluoroacético favoreceu a formação dos núcleos quinoxalinona (Esquema 37) e benzimidazol (Esquema 38). Ambas as reações, em duas etapas, foram submetidas a aquecimento por micro-ondas em tempos reacionais menores que 20 minutos em temperatura elevada (100 °C), acima do ponto de ebulição do solvente. Os rendimentos para os quinoxalinonas e benzimidazóis foram, respectivamente, de 52-95% e 25-96%.



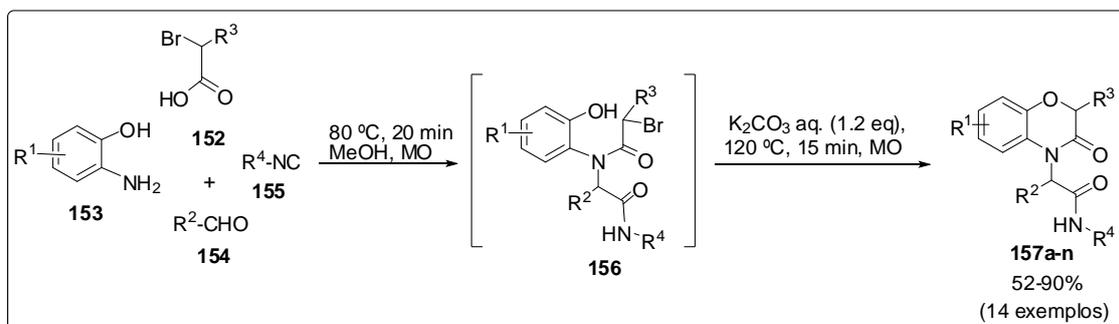
**Esquema 37.** Reação de Ugi assistida por micro-ondas como etapa chave para a síntese de quinoxalinonas.<sup>110</sup>

<sup>110</sup> Zhang, W.; Tempest, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6757.



**Esquema 38.** Reação de Ugi assistida por micro-ondas como etapa chave para a síntese de benzimidazóis.<sup>110</sup>

Dai e colaboradores<sup>111</sup> utilizaram a reação de Ugi para a síntese de benzoxazinas. A estratégia *one-pot* envolveu na primeira etapa a reação de Ugi seguida, sem o isolamento do produto acíclico, de uma O-alkilação intramolecular (Esquema 39).



**Esquema 39.** Síntese de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazinas via U-4CR, seguida de O-alkilação intramolecular, assistida por micro-ondas.<sup>111</sup>

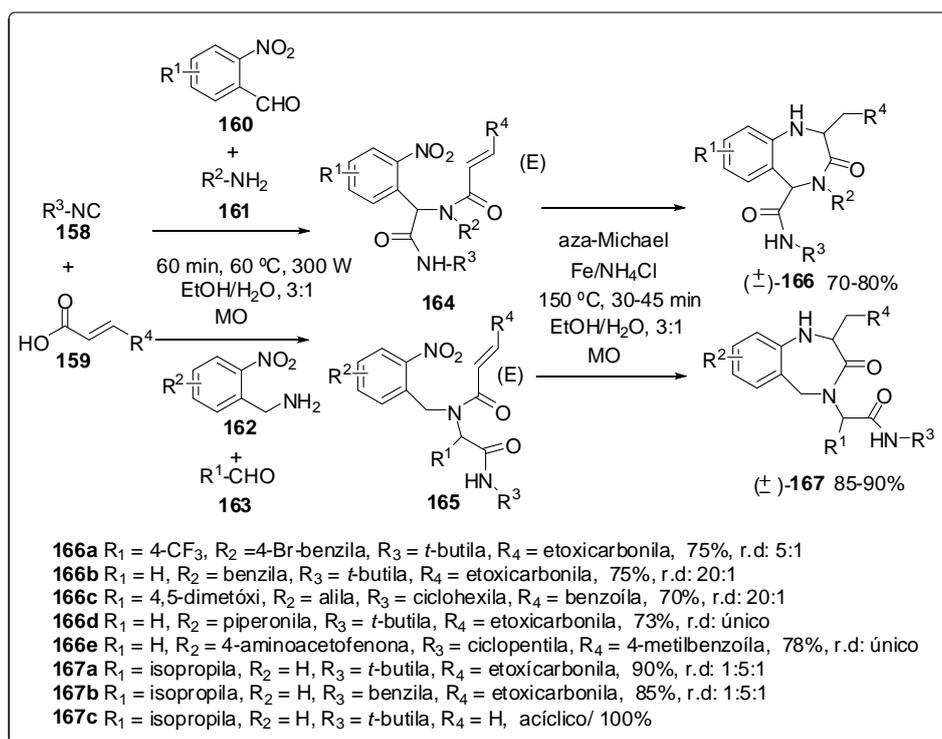
As reações foram realizadas em solução e submetidas a aquecimento em MO por 20 min a 80 °C (reação de Ugi) e 15 min a 120 °C (O-alkilação). Todas as reações também foram realizadas em temperatura ambiente e os rendimentos (61-95%) foram comparáveis em todos os casos ao aquecimento

<sup>111</sup> Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774.

por micro-ondas (52-90%). A eficiência do aquecimento por micro-ondas é demonstrada comparando-se os tempos totais de reação: 35 min (MO) *versus* 32-168 h (temperatura ambiente).

Andreana e colaboradores<sup>112</sup> reportaram o uso da reação de Ugi assistida por MO para a síntese de benzodiazepinonas. A sequência de reações *one-pot*, em duas etapas, envolveu a reação de Ugi (U-4CR) seguida de redução do nitroareno com  $\text{Fe}^0$  e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para posterior ciclização de aza-Michael, obtendo as 1,2,4,5-tetraidro-1,4-benzodiazepin-3-onas (Esquema 40). Tanto a reação de Ugi como a posterior redução foram realizadas em reator de MO. Os quatro componentes da reação de Ugi foram adicionados em um recipiente que foi irradiado por MO por 60 minutos e temperatura de 60 °C. Após a formação do produto acíclico da reação de Ugi, foram adicionados no mesmo recipiente o  $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$  (30-45 minutos) para a posterior redução e ciclização pela reação de aza-Michael. A abordagem sintética foi baseada no uso de substratos bifuncionais, nitrobenzaldeído e nitrobenzilamina, os quais permitiram a sequência de reações. Este procedimento “*one-pot*” de preparar compostos benzodiazepínicos foi pela primeira vez estudado, e mostrou-se altamente versátil, visto que moléculas complexas foram obtidas em tempo reacional reduzido e com bons rendimentos, graças à combinação da RMC assistida por MO.

<sup>112</sup> De Silva, R. A.; Santra, S.; Andreana, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4541.

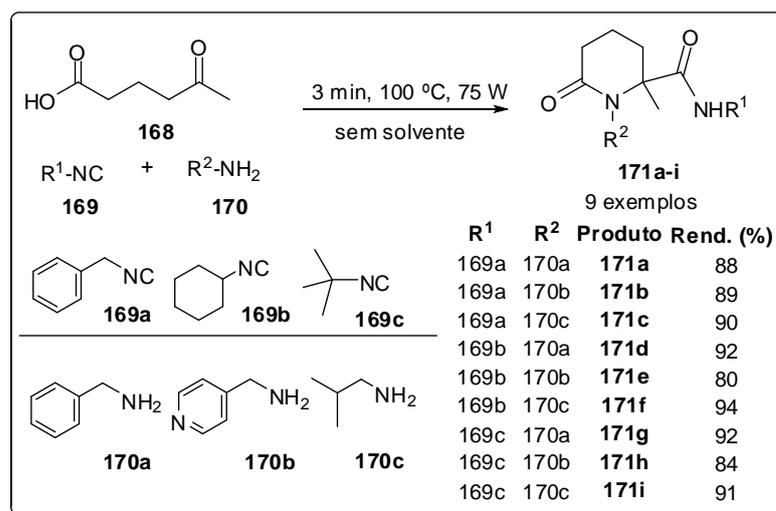


**Esquema 40.** Reação de Ugi (U-4CR) assistida por micro-ondas como etapa chave para a síntese de 1,2,4,5-tetraidro-1,4-benzodiazepin-3-onas.<sup>112</sup>

Deprez e colaboradores<sup>113</sup> reportaram a utilização da reação de Ugi de três componentes e quatro centros (U-3C4CR) assistida por micro-ondas para a síntese de lactamas de cinco e seis membros, na ausência de solvente (Esquema 41). A reação de Ugi envolveu a condensação de várias aminas, isocianetos e cetoácidos em proporções equimolares. As reações foram conduzidas a 100 °C por 3 min de irradiação por MO, sendo que as lactamas de cinco membros apresentaram rendimentos de 83-97% e de seis membros, 80-94%. Um exemplo que demonstra a eficiência da irradiação por MO é evidenciado quando isocianeto de benzila **169a**, ácido 5-ceto-hexanóico **168** e benzilamina **170a** foram submetidos à irradiação por MO, obtendo-se o produto **171a** em 88% de rendimento em apenas 3 minutos, contra 62% e 48 h à temperatura ambiente e utilizando metanol como solvente, anteriormente relatado por Harriman.<sup>114</sup>

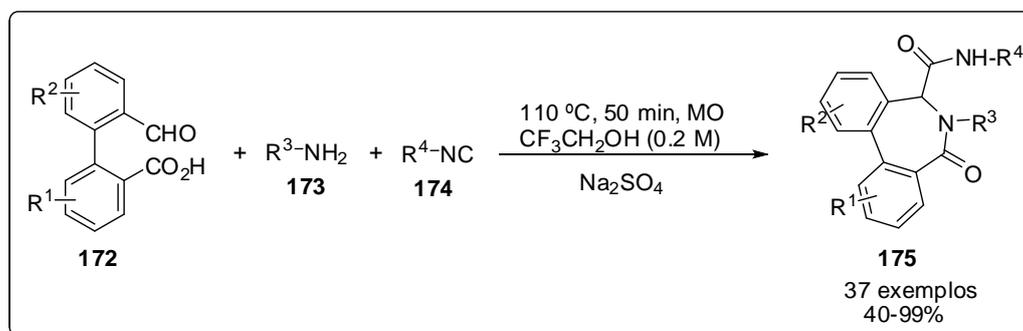
<sup>113</sup> Jida, M.; Malaquin, S.; Poulain-Deprez, R.; Laconde, G.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5109.

<sup>114</sup> Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.



**Esquema 41.** Síntese de lactamas de seis membros via reação de Ugi (U-3C4CR) assistida por micro-ondas na ausência de solvente.<sup>113</sup>

Outro exemplo em destaque da U-3C4CR foi a utilização desta reação para a síntese de dibenzoazepinonas. Eycken *et. al.*<sup>115</sup> reportaram a síntese de uma variedade destes compostos utilizando a U-3C4CR assistida por micro-ondas para ciclização. A reação foi conduzida a 110 °C por 50 min em trifluoroetanol (TFE), e os produtos foram isolados em rendimentos de 40-99% (Esquema 42).

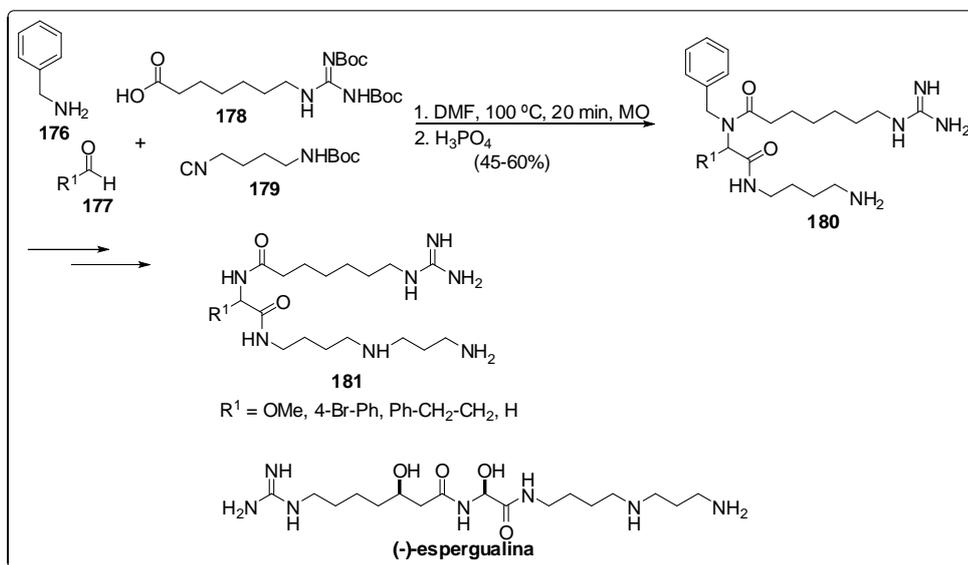


**Esquema 42.** Síntese de dibenzo[c,e]azepinonas via reação de Ugi (U-3C4CR) assistida por micro-ondas.<sup>115</sup>

A combinação da reação de Ugi assistida por MO com outras reações já foi utilizada diversas vezes, como aqui apresentado. Porém, o emprego da reação de Ugi conduzida por MO na síntese de peptóides ainda tem sido pouco

<sup>115</sup> Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Ruijter, E.; Hecke, K. V.; Meervelt, L. V.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Eycken, E. V. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828.

explorado. Apenas Gestwicki *et al.*<sup>116</sup> utilizaram a reação de Ugi assistida por micro-ondas para a síntese de peptóide como etapa chave na síntese de análogos do produto natural espergualina que exibe atividades imunossupressiva, anti-tumoral e anti-bactericida (Esquema 43).



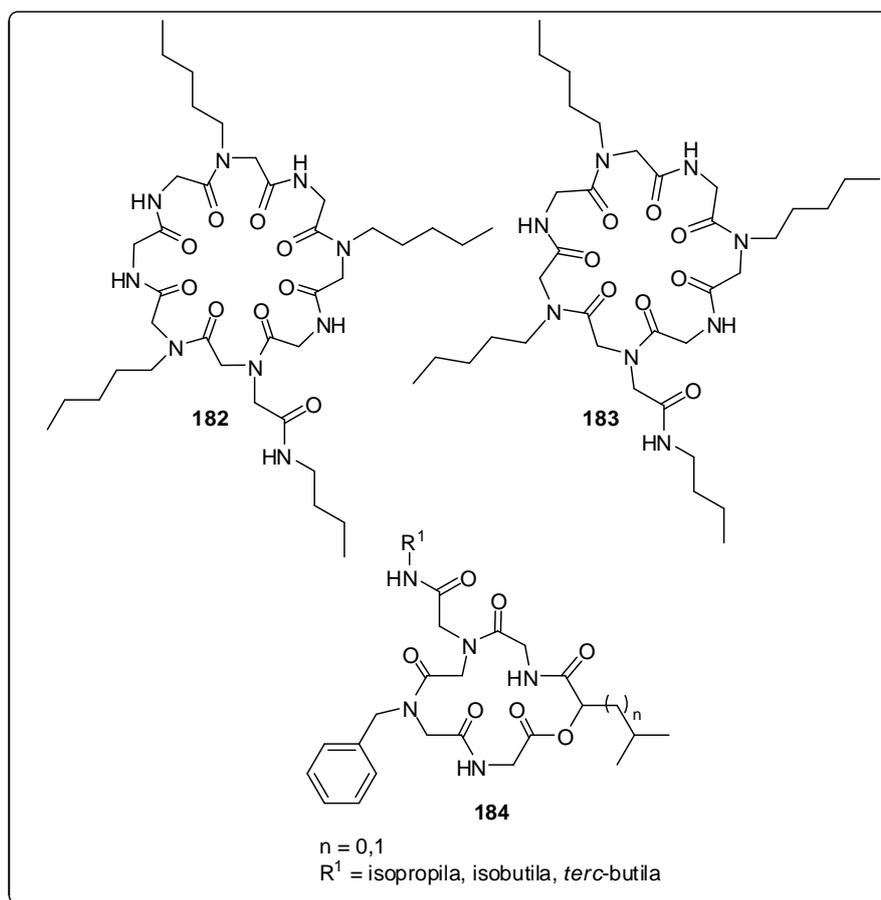
Esquema 43. Síntese de análogos de espergualina.<sup>116</sup>

<sup>116</sup> Evans, C. G.; Smith, M. C.; Carolan, J. P.; Gestwicki, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2587.

## 2. Objetivos

- Desenvolver uma metodologia para a síntese de peptóides assistida por micro-ondas baseada em reações de Ugi consecutivas, e em seguida aplicar na síntese dos ciclopeptóides **182** e **183** que são análogos da Verticilida (Figura 16).

- Desenvolver uma metodologia para a síntese de depsipeptóides cíclicos baseada nas reações de Ugi/Passerini assistidas por micro-ondas por meio da síntese de depsipeptóides cíclicos **184**, análogos do depsipeptídeo da Sansalvamida A (Figura 16).



**Figura 16.** Ciclopeptóides e ciclodepsipeptóides análogos da Verticilida e Sansalvamida A a serem sintetizados.

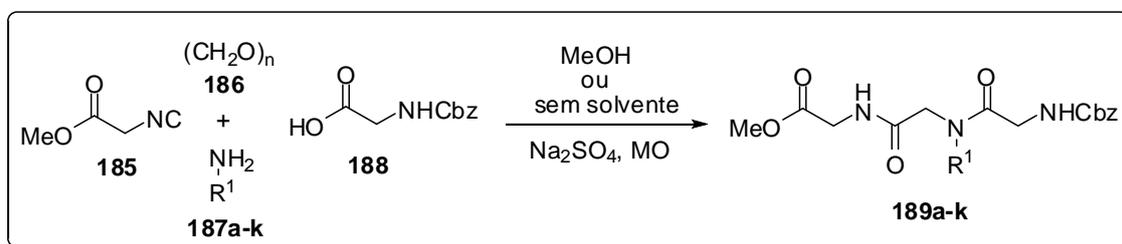
### 3. Resultados e Discussão

O estudo realizado está subdividido em quatro tópicos, que descrevem: reações de Ugi consecutivas assistidas por micro-ondas para a síntese de peptóides, síntese de ciclopeptóides análogos da Verticilida, reações de Passerini assistidas por micro-ondas na ausência de solventes e síntese de ciclodepsipeptóides análogos do depsipeptídeo da Sansalvamida A.

#### 3.1. Reações de Ugi consecutivas assistidas por micro-ondas para a síntese de peptóides

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa vem atuando primordialmente com reações multicomponentes de isocianetos. Em vista disso, utilizando a rota sintética já desenvolvida em nosso grupo para a síntese de peptóides cíclicos por meio de reações de Ugi consecutivas,<sup>40</sup> e aliando as vantagens das melhorias esperadas pelo emprego da irradiação de micro-ondas, como diminuição dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos, decidiu-se desenvolver uma metodologia para a síntese de peptóides assistida por micro-ondas.

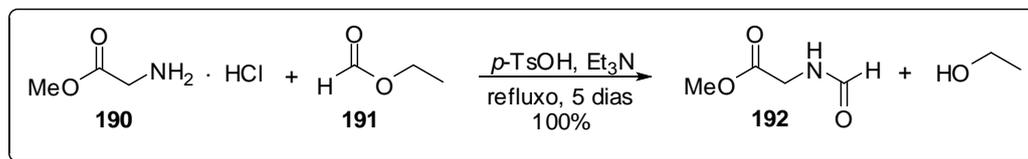
O desenvolvimento da metodologia se iniciou com o estabelecimento das condições ideais para a reação de várias aminas **187a-k** com paraformaldeído **186**, Cbz-glicina **188** e isocianoacetato de metila **185** (Esquema 44).



**Esquema 44.** Reação de Ugi assistida por micro-ondas para a síntese de peptóides.

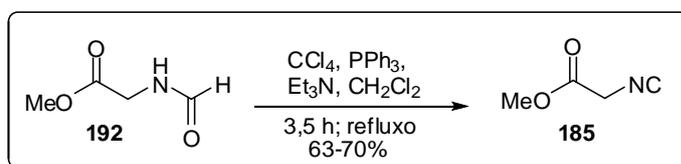
Inicialmente, foi necessária a preparação do isocianoacetato de metila **185**. Para isso, optou-se pela desidratação do éster metílico da *N*-formilglicina

**192.** O éster metílico da *N*-formilglicina **192** foi obtido por refluxo do cloridrato do éster metílico da glicina **190** em formiato de etila por 5 dias, sendo isolado em rendimento quantitativo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 45).



**Esquema 45.** Preparação do éster metílico da *N*-formilglicina **192**.

Após a preparação do éster metílico da *N*-formilglicina **192**, partiu-se para a síntese do isocianoacetato de metila **185**. O composto **192** foi desidratado com tetracloreto de carbono, trifetilfosfina e trietilamina em diclorometano, sendo submetido a refluxo por 3,5 h.<sup>117</sup> O produto foi purificado por coluna cromatográfica e isolado em uma faixa de variação do rendimento de 63-70% (Esquema 46).



**Esquema 46.** Preparação do isocianoacetato de metila **185**.<sup>117</sup>

Outros agentes desidratantes também foram utilizados para a desidratação do éster metílico da *N*-formilglicina **192**, como o oxiclureto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ )<sup>118</sup> e o diclorofosfato de fenila ( $\text{PhOPOCl}_2$ ),<sup>119</sup> sendo que o isocianoacetato de metila **185** foi obtido em 61% e 42% de rendimento, respectivamente.

Com o intuito de obter peptídeos funcionalizados, foram escolhidas aminas primárias com cadeias laterais que pudessem ser utilizadas em reações subsequentes, como por exemplo, a propargilamina **187d** e o éster *t*-

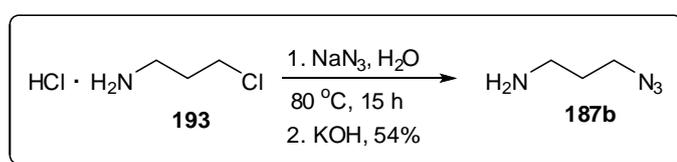
<sup>117</sup> Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4025.

<sup>118</sup> Vercillo, O. E. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília. **2007**.

<sup>119</sup> Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3225.

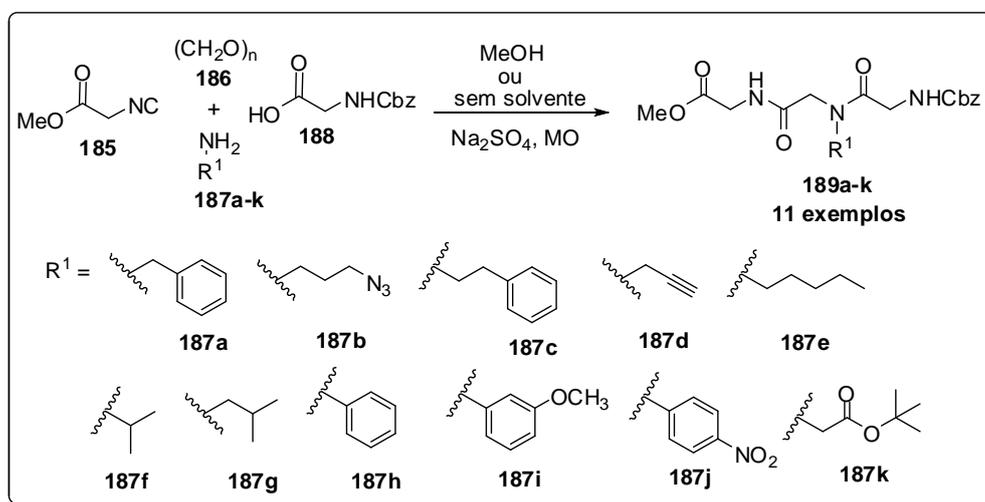
butílico da glicina **187k**. Dentre as aminas selecionadas, decidimos preparar a 3-azidopropan-1-amina **187b**, que não é comercial, a qual contém um grupo azido.

Para a preparação da 3-azidopropan-1-amina **187b**, partiu-se do cloridrato de 3-cloropropil-1-amina **193**, que foi aquecido a 80 °C por 15 h com azida de sódio em água e posterior tratamento básico com hidróxido de potássio (Esquema 47).<sup>118</sup> O produto foi obtido em 54% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.



**Esquema 47.** Preparação da 3-azidopropan-1-amina **187b**.<sup>118</sup>

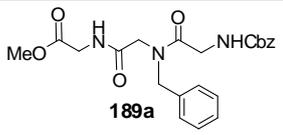
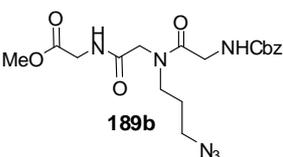
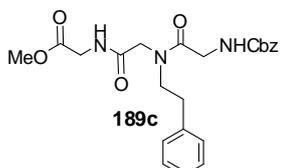
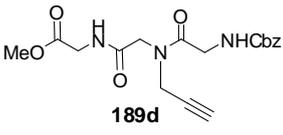
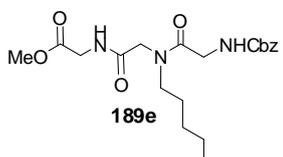
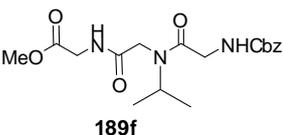
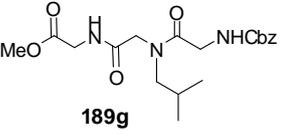
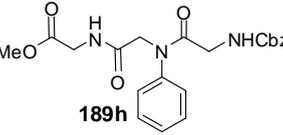
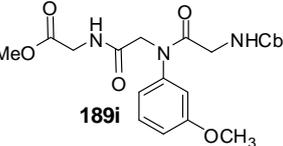
Com todos os materiais de partida em mãos, seguimos para o estudo das reações de Ugi assistidas por micro-ondas para a síntese de peptídeos (Esquema 48).



**Esquema 48.** Reações de Ugi assistidas por micro-ondas para a síntese de peptídeos.

Dois condições experimentais foram empregadas variando apenas o uso (método A, em MeOH) ou a ausência de solvente (método B). Em ambos os métodos (A e B), as reações foram submetidas a irradiação de micro-ondas a 80 °C por 3 minutos. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Reações de Ugi assistidas por micro-ondas.

Entrada	Produto	Método <sup>a,b</sup>	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1	 189a	A	93
		B	83
2	 189b	A	92
		B	88
3	 189c	A	87
		B	84
4	 189d	A	85
		B	80
5	 189e	A	88
		B	90
6	 189f	A	93
		B	93
7	 189g	A	91
		B	90
8	 189h	B	71
9	 189i	B	64

10		B	51
11 <sup>d</sup>		A	75

<sup>a</sup> Método A: em Metanol. <sup>b</sup> Método B: sem solvente. <sup>c</sup> Rendimento do produto isolado após purificação em coluna cromatográfica. <sup>d</sup> 1 equiv. de Et<sub>3</sub>N foi adicionada quando o cloridrato da amina foi utilizado.

Os resultados obtidos, para ambos os métodos (A e B), apresentaram rendimentos de moderados a excelentes. As reações conduzidas na ausência de solvente (método B) apresentaram rendimentos comparáveis às condições utilizando solvente (método A).

A reação de Ugi foi conduzida utilizando sulfato de sódio anidro para remover a água formada no decorrer da reação. Observou-se que nas reações submetidas à irradiação por MO na ausência de sulfato de sódio ocorreu um elevado decréscimo do rendimento da reação, devido à formação de um subproduto mais polar que o produto.

Outro fator importante observado é o tempo de rampa de aquecimento, que é o tempo decorrido para atingir a temperatura do experimento (80 °C). Quando os tempos de rampa foram menores que 45 segundos ocorreu, na maioria das reações, um decréscimo do rendimento pela formação de um subproduto mais polar que o produto. Diante do exposto, o tempo de rampa de aquecimento passou a ser considerado importante para garantir a reprodutibilidade desses experimentos. Desse modo, para todos os experimentos realizados sob irradiação de micro-ondas neste trabalho foram relatados, na parte experimental, os tempos decorridos para atingir a temperatura dos experimentos, com a intenção de expor informações suficientes para a reprodutibilidade das reações.

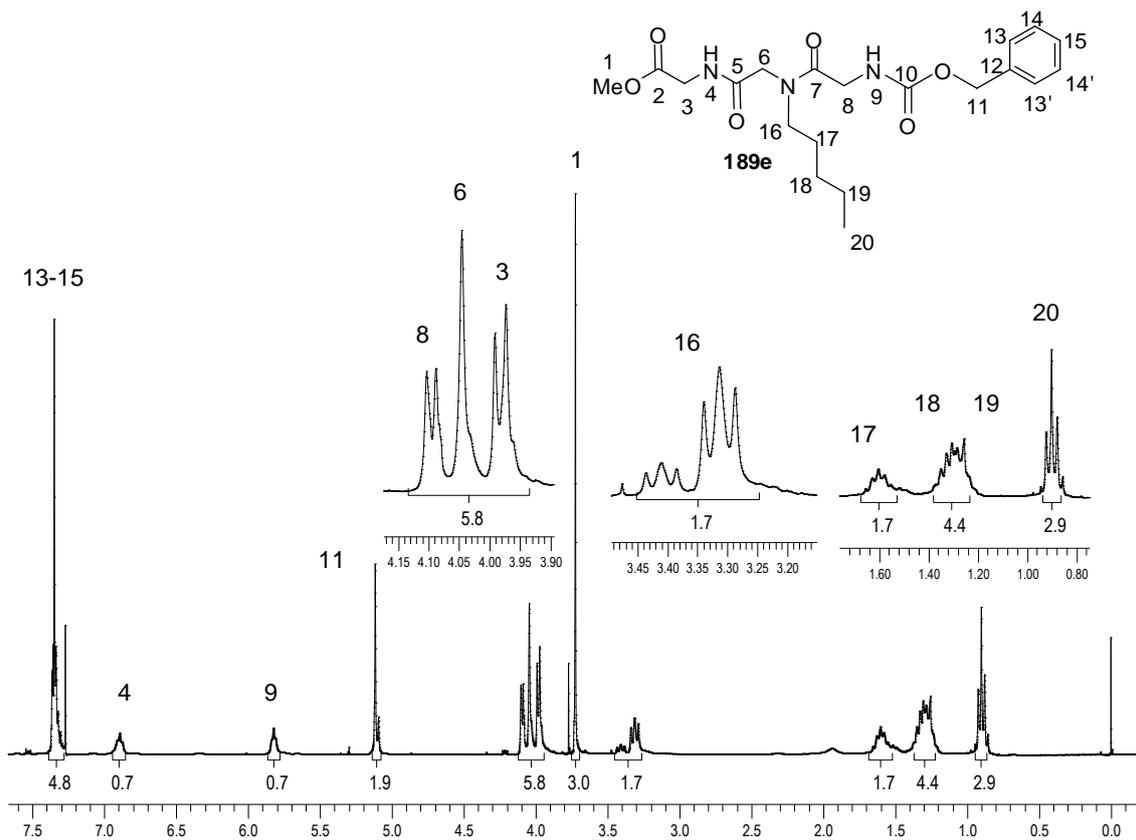
Todos os peptóides **189a-k** obtidos apresentaram-se estáveis e podem ser facilmente manuseados e armazenados à temperatura ambiente por longos períodos.

As análises dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massa de alta resolução dos peptóides **189a-k** obtidos confirmaram o sucesso das reações de Ugi assistidas por MO.

A fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos, serão discutidas as atribuições dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o peptóide **189e**. Experimentos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DFT-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC e HMBC foram realizados.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17) para o peptóide **189e**, observa-se em 7,37-7,29 ppm um multipletto com integral relativa para os 5 hidrogênios aromáticos do composto (H-13 a H-15). Em 6,89 e 5,82 ppm, observam-se dois tripletos,  $J = 5,2$  e  $4,7$  Hz, que são atribuídos aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio das funções amida (H-4) e carbamato (H-9), respectivamente. As atribuições desses sinais (H-4 e H-9) foram obtidas por meio do experimento de RMN-2D DFT-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 18), pelas correlações entre o hidrogênio H-4 ( $\delta$  6,89) e H-3 ( $\delta$  3,98), assim como também entre o hidrogênio H-9 ( $\delta$  5,82) e H-8 ( $\delta$  4,10).

Na Figura 17, em 5,12 e 5,09 ppm, encontram-se dois simpletos com integral relativa a 2 hidrogênios referente aos hidrogênios benzílicos (H-11). A observação desses dois sinais é devida à restrição conformacional imposta pelo caráter de ligação dupla que a ligação N-C(O) apresenta, fato que leva à detecção de isômeros conformacionais comumente chamados de *cis/trans*.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e** (presença de rotâmeros).

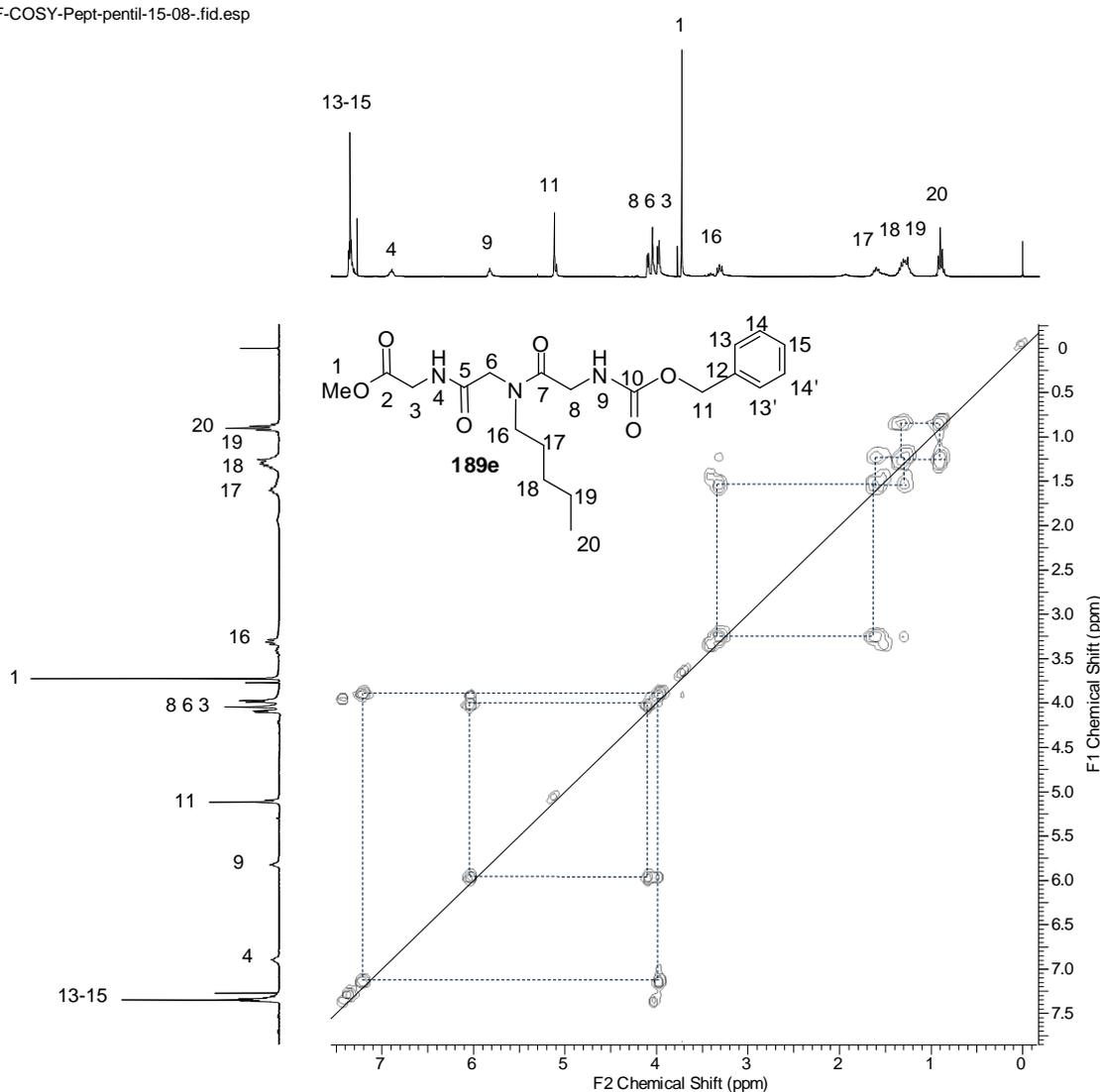
Ainda na Figura 17, em 4,10 e 3,98 ppm, são observados dupletos,  $J = 4,7$  e  $5,2$  Hz, respectivamente, com integração de 2 hidrogênios para cada um, que são atribuídos aos dois grupos metilênicos (H-8 e H-3), respectivamente. Em 4,05 ppm, é observado um simpleto, integração 2H, referente aos hidrogênios do grupo metilênico (H-6). As atribuições desses três grupos metilênicos apenas foram obtidas por meio da análise dos espectros de RMN bidimensionais (HMBC e DFT-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ), que serão discutidas posteriormente.

Na Figura 17, observa-se em 3,72 ppm um simpleto com integração de 3H que é atribuído aos hidrogênios metílicos (H-1) do grupo éster. Pode-se ainda verificar no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , em 3,41 e 3,31 ppm, dois tripletos,  $J = 7,6$  e  $7,9$  Hz, devido à isomeria *cis/trans*, referentes aos hidrogênios metilênicos (H-16). Na região compreendida entre 1,66-1,48 ppm, encontra-se um multipeto com integral relativa a 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios

metilênicos (H-17). Em 1,37-1,22 ppm, observa-se um multipeto com integração de 4 hidrogênios que é atribuído aos hidrogênios dos outros dois grupos metilênicos (H-18 e H-19) da cadeia lateral. Por fim, em 0,90 ppm, identifica-se um tripeto,  $J = 6,7$  Hz, correspondente aos hidrogênios metílicos (H-20) da cadeia lateral do composto **189e**.

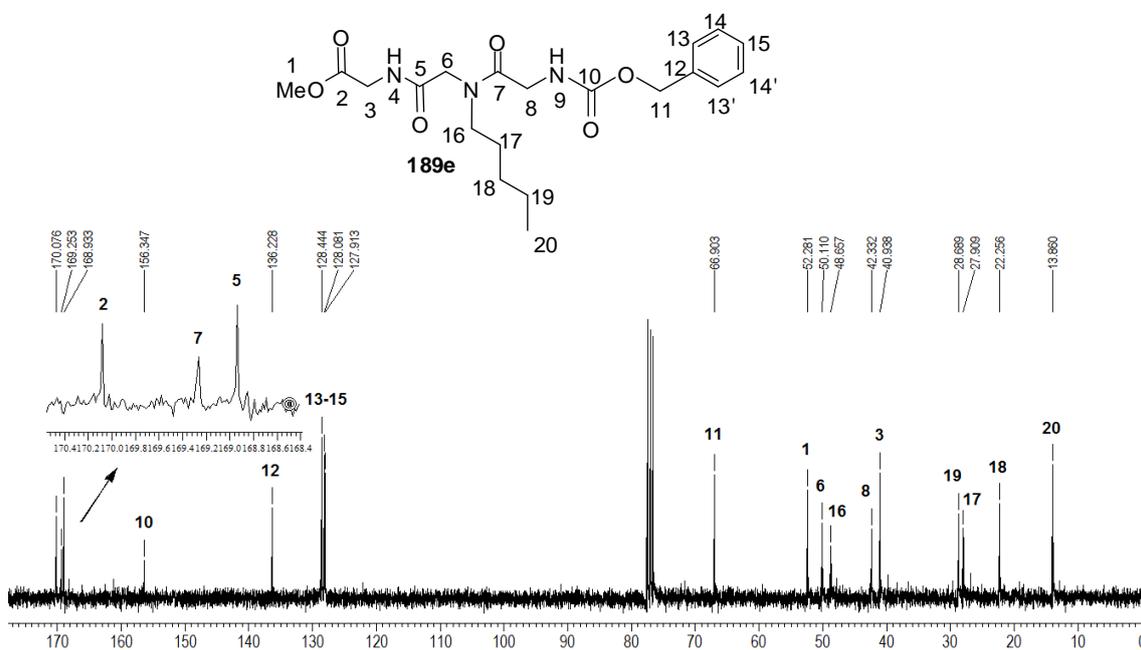
As atribuições obtidas pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os H-16 a H-20 presentes na cadeia lateral foram confirmadas pelas correlações observadas no experimento de RMN-2D DFT-COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 18).

DF-COSY-Pept-pentil-15-08-.fid.esp



**Figura 18.** Espectro de RMN-2D DFT-COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **189e**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 19), por sua vez, observam-se os sinais referentes aos carbonos do peptóide **189e**, totalizando 18 sinais. As principais características são os picos das carbonilas do éster em 170,1 ppm (C-2), as carbonilas das amidas em 169,3 ppm (C-7) e 168,9 ppm (C-5), e a carbonila do carbamato em 156,4 ppm (C-10). Outros sinais característicos da formação do produto são a presença dos carbonos metilênicos em 50,1 ppm (C-6), 42,3 ppm (C-8) e 40,9 ppm (C-3). As atribuições desses sinais foram obtidas por meio da análise bidimensional HSQC e HMBC, que será discutida adiante.



**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **189e**.

Pela análise de RMN bidimensional heteronuclear HSQC do peptóide **189e** (Figura 20), que correlaciona  $^1\text{J H-C}$ , foi possível fazer as correlações dos hidrogênios metilênicos (H-3, H-6 e H-8) com os respectivos carbonos metilênicos (C-3, C-6 e C-8), presentes entre os grupos amidas. Também pôde-se observar as correlações dos hidrogênios metilênicos (H-16 a H-19) da cadeia lateral do peptóide **189e** com os respectivos carbonos metilênicos (C-16 a C-19) e a correlação dos hidrogênios benzílicos (H-11) com o carbono benzílico (C-11,  $\delta$  66,9). Na Tabela 3, são apresentadas todas as correlações observadas no espectro de RMN-HSQC.

HSQC-pepti-pentil.fid.esp

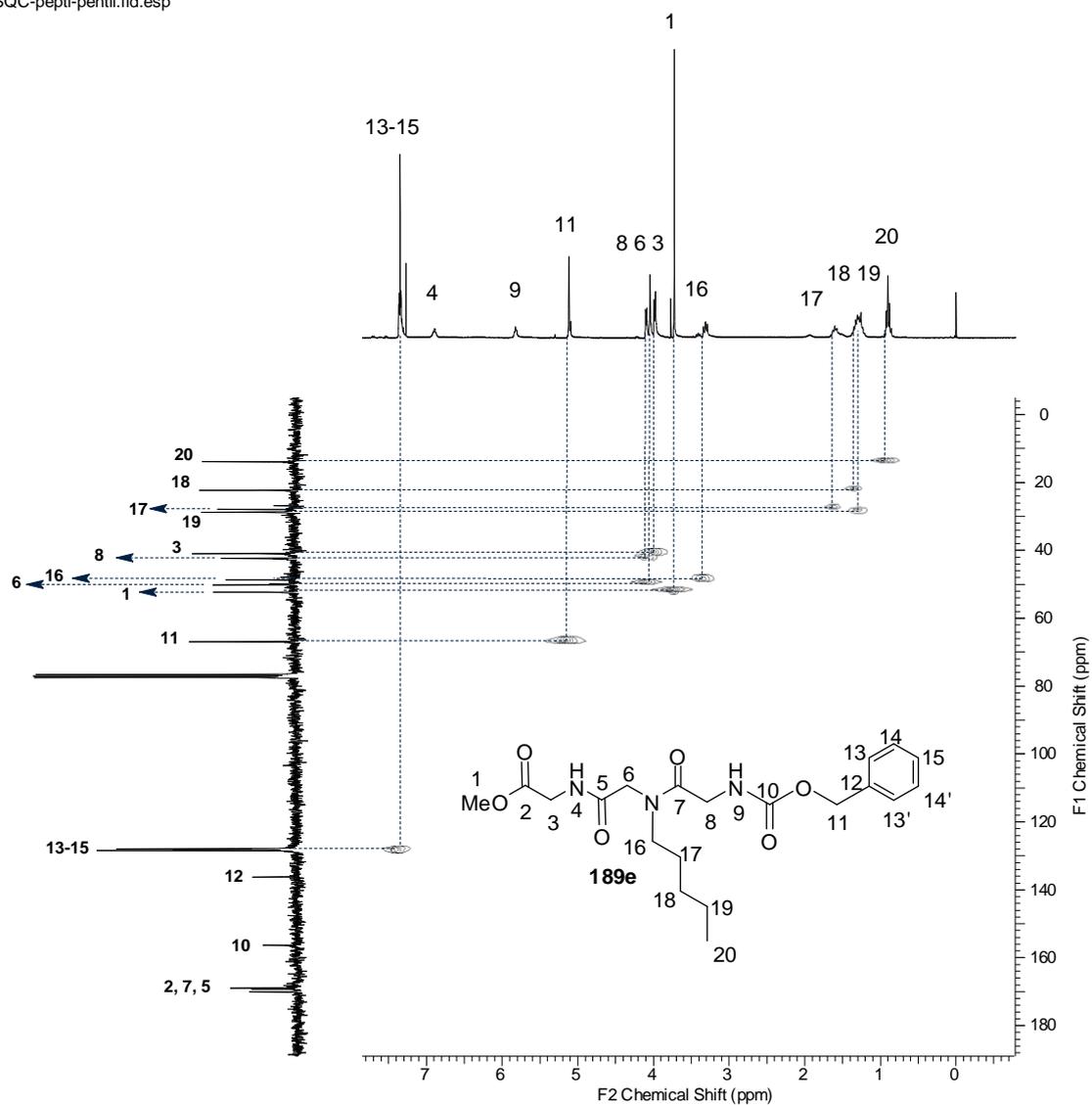
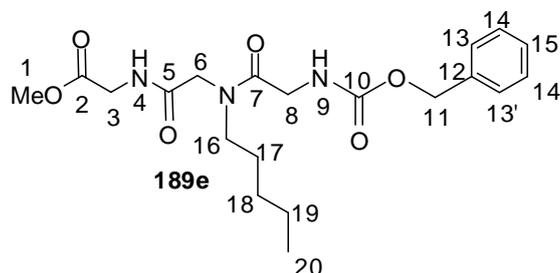


Figura 20. Espectro de RMN-HSQC (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e**.

**Tabela 3.** Correlações heteronucleares  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  observadas no espectro bidimensional heteronuclear HSQC.



nº. C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (mult., $J$ em Hz, H)	Integração
C-13 a C-15	128,4; 128,1; 127,9	7,37-7,29 (m, H-13 a H-15)	5
C-11	66,9	5,12 e 5,09 (2s, H-11)	2
C-1	52,3	3,72 (s, H-1)	3
C-6	50,1	4,05 (s, H-6)	2
C-16	48,7	3,41 e 3,31 (2t, $J = 7,6$ e $7,9$ Hz, H-16)	2
C-8	42,3	4,10 (d, $J = 4,7$ Hz, H-8)	2
C-3	40,9	3,98 (d, $J = 5,2$ Hz, H-3)	2
C-19 e C-18	28,7 e 22,3	1,37-1,22 (m, H-19 e H-18)	4
C-17	27,9	1,66-1,48 (m, H-17)	2
C-20	13,9	0,90 (t, $J = 6,7$ Hz, H-20)	3

Por meio do espectro bidimensional de HMBC, e recorrendo à análise das conectividades encontradas, foram possíveis as atribuições dos hidrogênios metilênicos (H-3, H-6 e H-8) entre os grupos amidas e os grupos carbonilas do éster (C-2) e das amidas (C-5 e C-7) (Figuras 21 e 22). Nesse experimento (Figura 22, espectro expandido), observaram-se as correlações do tipo  $^2J$  entre H-6 ( $\delta$  4,05) e C-5 ( $\delta$  168,9), H-3 ( $\delta$  3,98) e C-2 ( $\delta$  170,1). Outras correlações  $^2J$  foram observadas entre o H-20 ( $\delta$  0,90) e C-19 ( $\delta$  28,7), H-16 ( $\delta$  3,41 e 3,31) e C-17 ( $\delta$  27,9), H-11 ( $\delta$  5,12 e 5,09) e C-12 ( $\delta$  136,2), H-19 ( $\delta$  1,37-1,22) e C-18 ( $\delta$  22,3), e H-18 ( $\delta$  1,37-1,22) e C-19 ( $\delta$  28,7).

Também foi possível observar correlação do tipo  $^3J$  entre H-8 ( $\delta$  4,10) e C-10 ( $\delta$  156,3), H-3 ( $\delta$  3,98) e C-5 ( $\delta$  168,9), assim como dos hidrogênios

benzílicos (H-11) em 5,12 e 5,09 ppm com a carbonila do carbamato (C-10) em 156,3 ppm (Figura 22, espectro expandido). Outra correlação observada ( $^3J_{C-H}$ ) foi dos hidrogênios da metoxila (H-1) em  $\delta$  3,72 com o respectivo carbono (C-2) em  $\delta$  170,1, confirmando ser esta a carbonila do éster (Figura 22). Correlações do tipo  $^3J_{C-H}$  entre H-16 ( $\delta$  3,41 e 3,31) e C-6 ( $\delta$  50,1), H-20 ( $\delta$  0,90) e C-18 ( $\delta$  22,3), H-18 ( $\delta$  1,37-1,22) e C-20 ( $\delta$  13,9), também foram observadas (Figura 21).

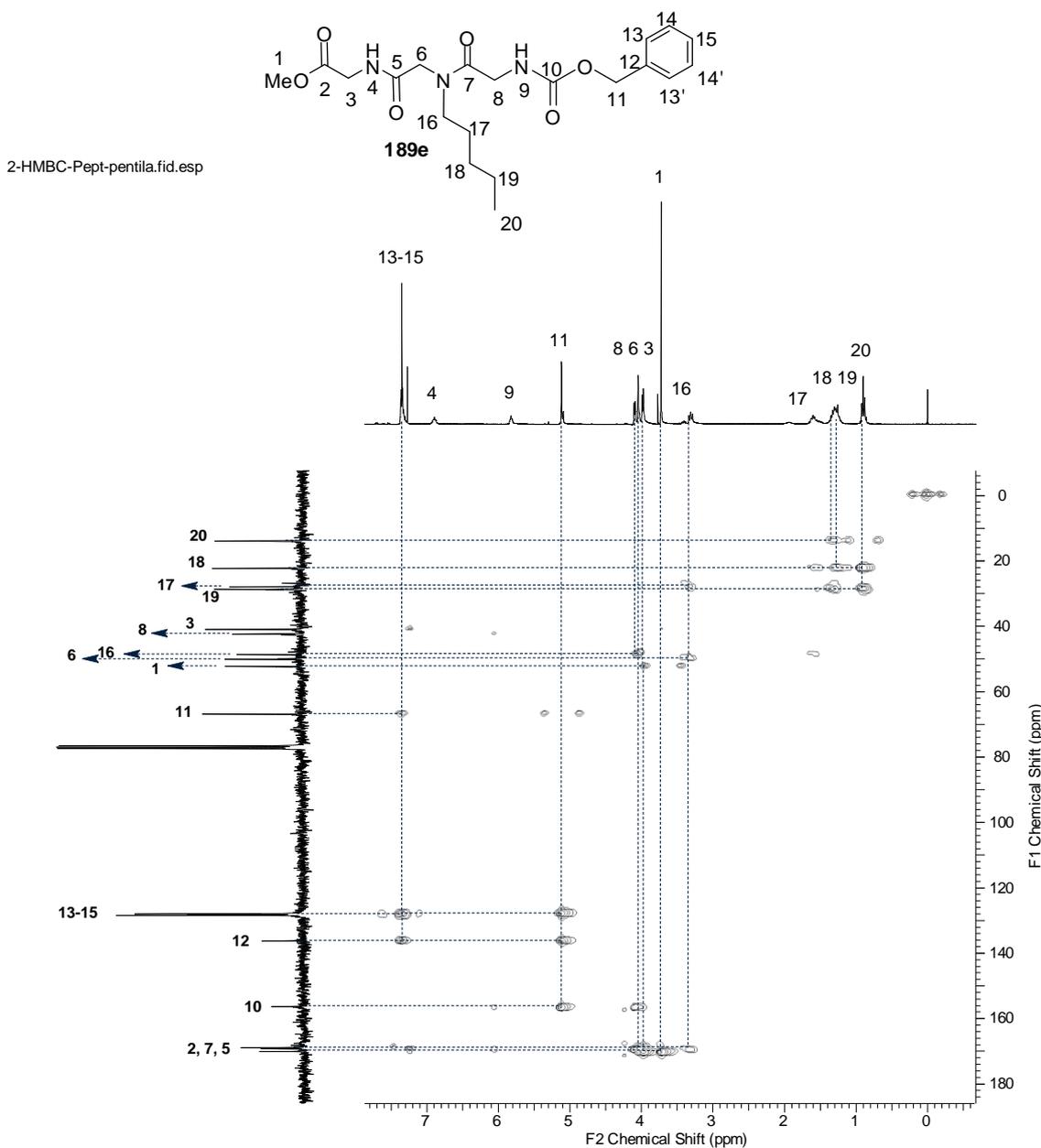
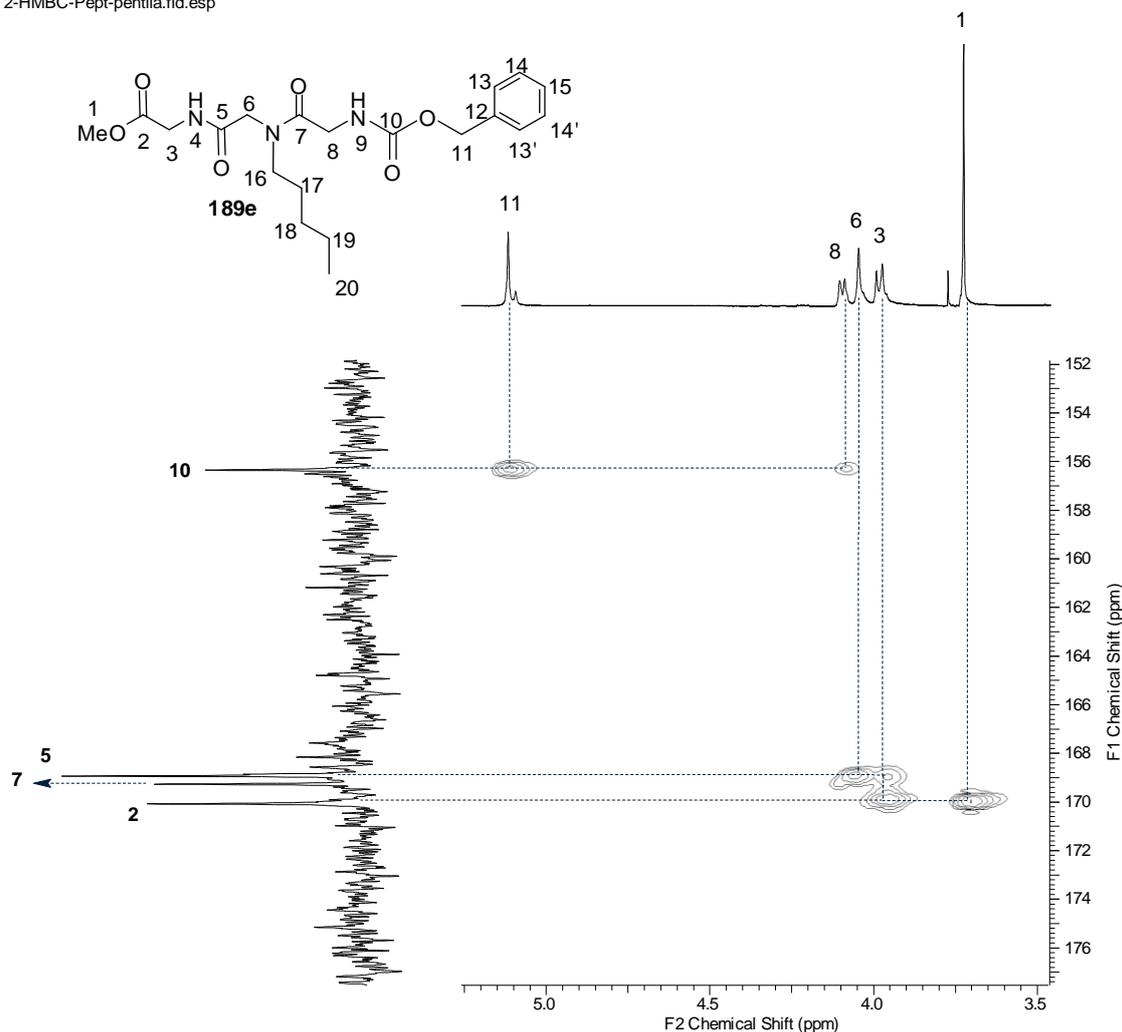


Figura 21. Espectro de RMN-HMBC (300 MHz,  $CDCl_3$ ) do peptídeo **189e**.

2-HMBC-Pept-pentila.fid.esp



**Figura 22.** Expansão do espectro de RMN de HMBC (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e**.

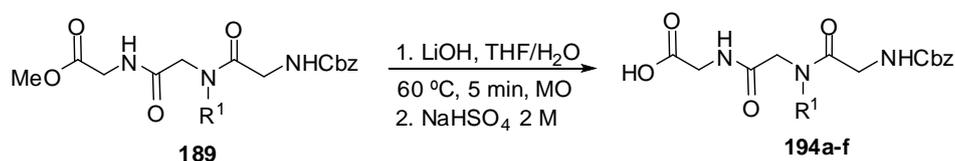
Considerando as atribuições obtidas para o peptídeo **189e**, por analogia foram feitas as atribuições, na parte experimental, dos peptídeos **189a-d** e **189f-k**, cujo esqueleto básico (C-1 a C-15) é o mesmo do peptídeo **189e**.

Faz-se necessário salientar que a maioria dos peptídeos sintetizados neste trabalho apresentaram nos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  a presença de alguns sinais duplicados devido à presença dos conformeros *cis-trans* da amida (mistura de rotâmeros). No entanto, por uma questão de simplicidade, nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  apenas os sinais mais significativos foram considerados em nossa atribuição.

Estudos realizados por Kirshenbaum *et al.*,<sup>28</sup> por meio de análises cristalográficas de raio-X e espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H em solução, revelaram que a presença de grupos *N*-arila nas cadeias laterais de peptóides proporcionam uma estabilidade estrutural na conformação *trans*-amida. Diante disso, quando grupos *N*-arila derivados da anilina foram incorporados na reação de Ugi como componente amina para a síntese dos peptóides **189h-j** (Tabela 2), não se observou nenhum sinal nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Anexo) da presença de mistura dos confôrmeros *cis-trans* amida, ocorrendo a predominância de apenas um confôrmero, provavelmente o *trans*-amida.

Na sequência reacional, alguns peptóides foram convenientemente hidrolisados aos respectivos ácidos correspondentes, pela reação de hidrólise em condições básicas com LiOH (2,5 equiv.) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1). A reação foi submetida a irradiação de micro-ondas a 60 °C por 5 min (reator, Discover, CEM Co.). Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4.** Resultados das reações de hidrólise assistidas por MO.

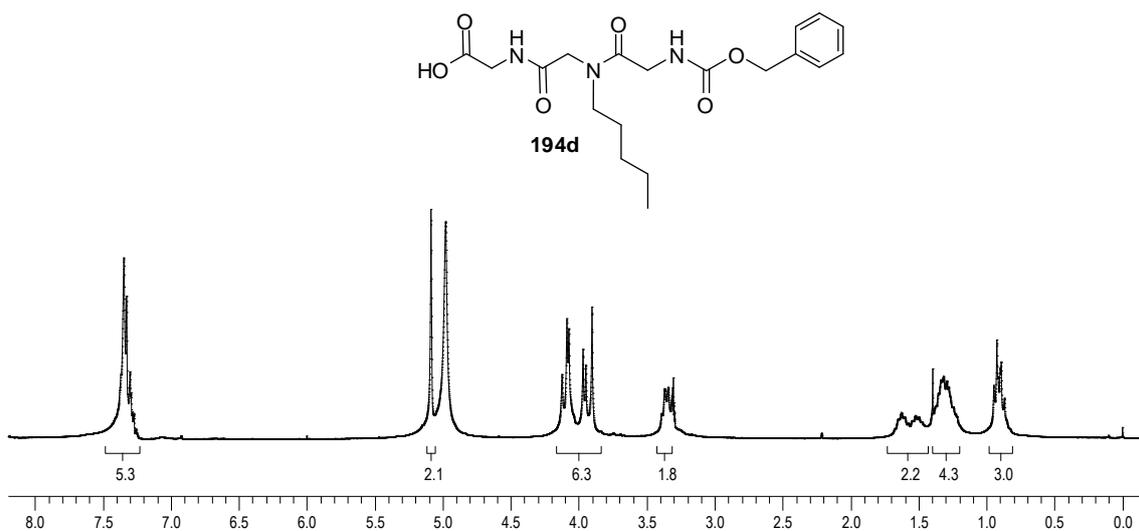


Entrada	R <sup>1</sup>	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	<b>194a</b>	88
2	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>194b</b>	94
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>194c</b>	93
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	<b>194d</b>	98
5	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>194e</b>	93
6	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>194f</b>	96

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado sem purificação.

Em geral, todos os rendimentos para as reações de hidrólise conduzidas por MO foram excelentes. Os ácidos correspondentes foram utilizados nas próximas etapas sem prévia purificação.

Todos os ácidos **194a-f** obtidos apresentaram-se estáveis e foram armazenados à temperatura ambiente. As estruturas dos compostos **194a-f** foram elucidadas por meio de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CD}_3\text{OD}$  e, adicionalmente, espectrometria de massa de alta resolução. Pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ácidos **194a-f**, pôde-se constatar a formação dos produtos pelo desaparecimento do simpleto referente aos hidrogênios da metila ( $\text{O}=\text{COCH}_3$ ) do grupo éster em torno de 3,70 ppm, enquanto no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  esse carbono da metila não foi mais evidenciado em torno de 52,0 ppm. A título de exemplo, na Figura 23 é apresentado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido **194d**, no qual se observa a ausência do simpleto em 3,72 ppm, confirmando a formação do produto pela comparação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do peptídeo **189e** (Figura 17) discutido anteriormente.



**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194d** (presença de rotâmeros).

Na sequência, após a hidrólise dos ésteres **189a**, **189e** e **189g**, os ácidos resultantes **194** foram utilizados em reações de Ugi subsequentes com quatro aminas diferentes, paraformaldeído **186** e isocianoacetato de metila **185** para obtenção dos peptídeos acíclicos **195a-d**. As reações foram submetidas a irradiação de micro-ondas a 80 °C por 3 min (método A, em MeOH). Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5.** Resultados das reações de Ugi consecutivas.

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	<b>195a</b>	86
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	<b>195b</b>	88
3	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>195c</b>	91
4	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>195d</b>	85

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado após purificação em coluna cromatográfica.

Em geral, todos os rendimentos para as reações de Ugi subsequentes foram satisfatórios (85-91%).

De modo similar as reações de Ugi realizadas anteriormente, para garantir a reprodutibilidade das reações, os tempos de rampa (tempo necessário para atingir a temperatura da reação) devem ser maiores que 45 segundos, pois em tempos menores e na ausência de sulfato de sódio observou-se um elevado decréscimo do rendimento da reação.

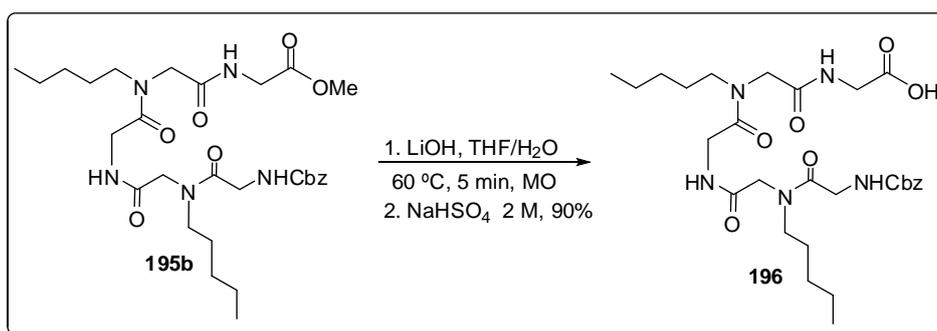
Todos os compostos preparados (**195a-d**) tiveram suas estruturas elucidadas por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e espectrometria de massa de alta resolução.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear revelaram que os espectros se tornaram complexos com o aumento da cadeia do peptídeo, dificultando a análise. Devido a essa limitação, a espectrometria de massa foi o principal método para a confirmação dos peptídeos acíclicos **195a-d**.

Em conformidade com os objetivos e metodologias propostas para este trabalho de pesquisa, elegeu-se o peptídeo acíclico **195b** para a realização de reações subsequentes, com o intuito de obter um ciclopeptídeo contendo cadeias laterais presentes no depsipeptídeo da Verticilida, já que essa

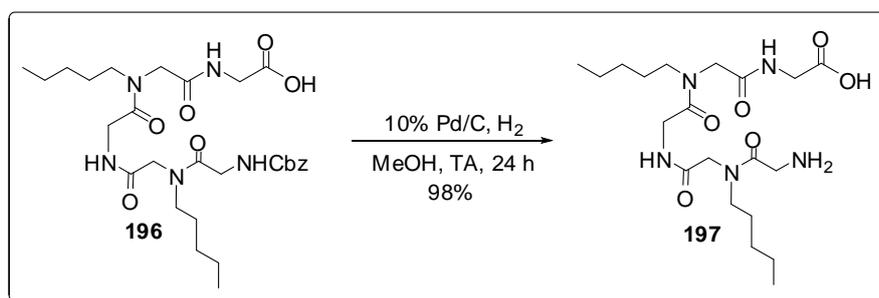
metodologia desenvolvida foi posteriormente aplicada na síntese de análogos ciclopeptóides da Verticilida.

Então, o peptóide **195b** foi hidrolisado com LiOH (2,5 equiv.) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1). A reação foi submetida a irradiação de micro-ondas a 60 °C por 5 minutos. O ácido **196** foi obtido em 90% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 49).



**Esquema 49.** Reação de obtenção do ácido **196**.

Na etapa seguinte, o ácido **196** foi submetido a uma reação de hidrogenólise para a remoção do grupo protetor benziloxicarbonila (Cbz). À solução do ácido **196** em metanol, foi adicionado Pd-C (10%) em atmosfera de H<sub>2(g)</sub> e a reação foi agitada por 24 h à temperatura ambiente (Esquema 50). Após filtração sob Celite<sup>®</sup>, o aminoácido **197** foi obtido em 98% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

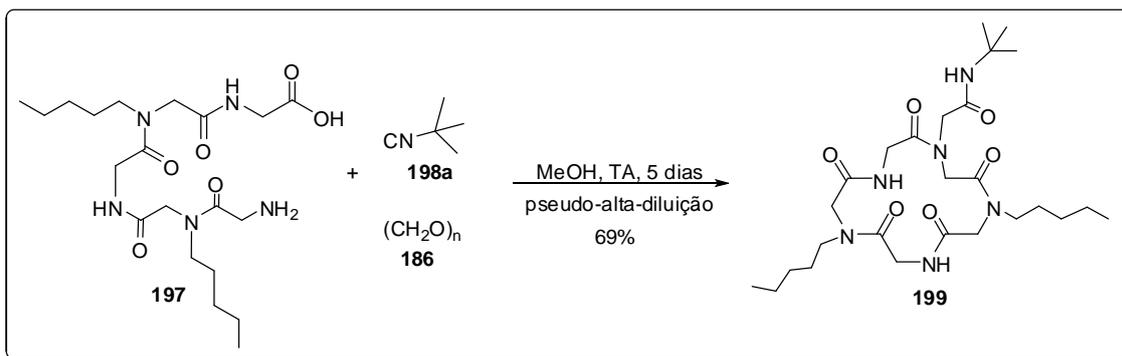


**Esquema 50.** Reação de hidrogenólise para obtenção do aminoácido **197**.

Alternativamente, realizou-se a remoção do grupo Cbz utilizando Pd-C (10%) e formiato de amônio (120 °C, 5 min, MO, isopropanol), obtendo-se o

aminoácido **197** em 88% de rendimento.<sup>120,121</sup> No entanto, verificou-se posteriormente que esse procedimento não se apresentou reprodutivo.

Logo em seguida, para a obtenção do pentapeptóide cíclico **199**, o aminoácido **197** foi submetido a uma reação de macroclicização por meio de uma reação de U-3C4CR (Esquema 51).



**Esquema 51.** Reação de macroclicização via U-3C4CR para obtenção do ciclopeptóide **199**.

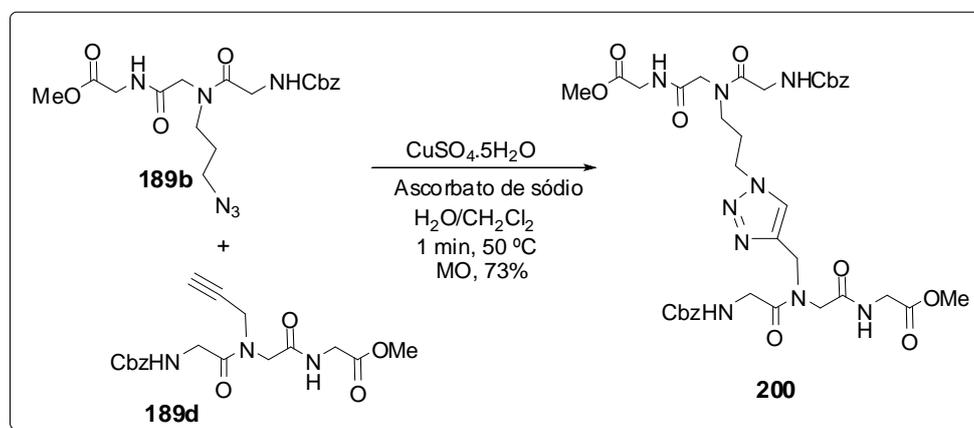
A fim de evitar ou pelo menos minimizar a formação dos produtos de dimerização e, também, os de oligomerização, a reação foi conduzida em condições de pseudo-alta-diluição. Assim, uma solução do aminoácido **197** em metanol e uma solução do isocianeto de *t*-butila **198a** foram adicionadas simultaneamente a uma solução de paraformaldeído **186** em metanol, com o auxílio de uma bomba de seringa, na velocidade de 0,6 mL/h. Após adição completa (4 dias), a reação foi agitada por mais 24 h e concentrada a vácuo. O resíduo foi então purificado por coluna cromatográfica, em sílica de fase reversa (5% H<sub>2</sub>O/MeOH), obtendo o ciclopeptóide **199** em 69% de rendimento. Essa condição de macroclicização já havia sido previamente empregada com sucesso em nosso grupo de pesquisa.<sup>40</sup>

Com o intuito de apenas modificar os peptóides sintetizados, decidimos ligar dois peptóides por meio de uma reação de cicloadição [3+2] de Huisgen

<sup>120</sup> Daga, M. C.; Taddei, M.; Varchi, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5191.

<sup>121</sup> Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *37*, 5277.

(*click chemistry*),<sup>122</sup> incorporando um grupo 1,2,3-triazol. A síntese de peptóides modificados por *click chemistry* já foi reportada.<sup>123</sup> Os grupos funcionais azida e alcino foram incorporados, como descrito anteriormente no Esquema 48, usando a 3-azidopropan-1-amina **187b** e a propargilamina **187d** como componentes amina. Os peptóides lineares **189b** e **189d** foram submetidos a irradiação de MO a 50 °C por 1 minuto, na presença de sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), ascorbato de sódio, e uma mistura de água e diclorometano como solventes. O produto **200**, com o núcleo triazólico, foi obtido em 73% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 52).



**Esquema 52.** Modificação de peptóides por *click chemistry* assistida por micro-ondas.

O composto **200** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massa alta resolução. Entretanto, devido à complexidade dos espectros de RMN, a formação do produto foi confirmada pela análise do espectro de massa de alta resolução.

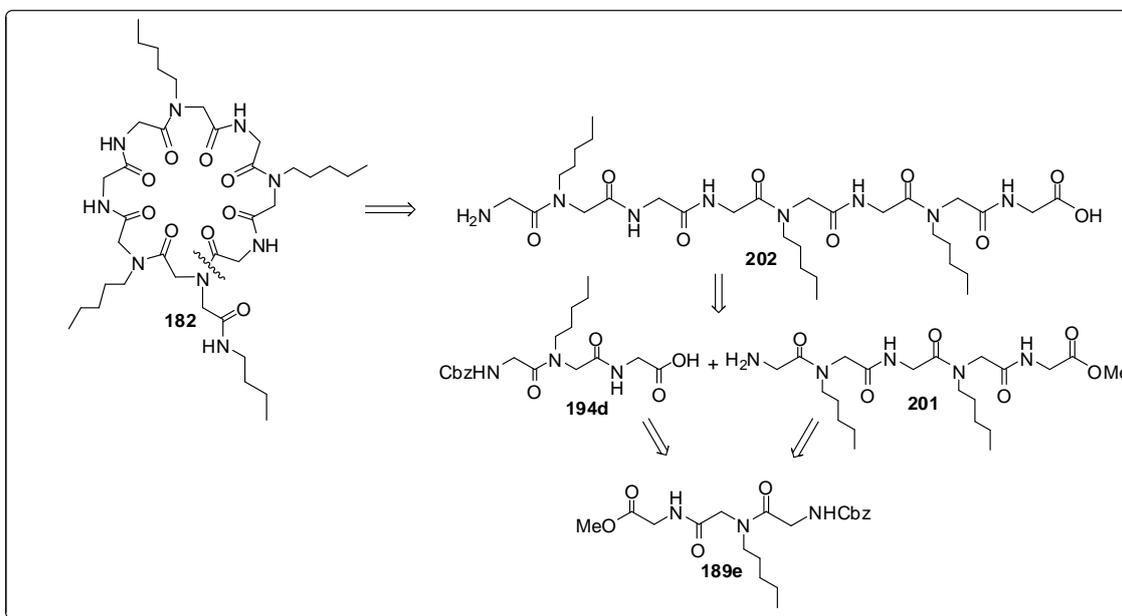
<sup>122</sup> a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Forkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

<sup>123</sup> a) Jang, H.; Fafarman, A.; Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1951. b) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497. c) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3275.

### 3.2. Síntese de ciclopeptóides análogos da Verticilida

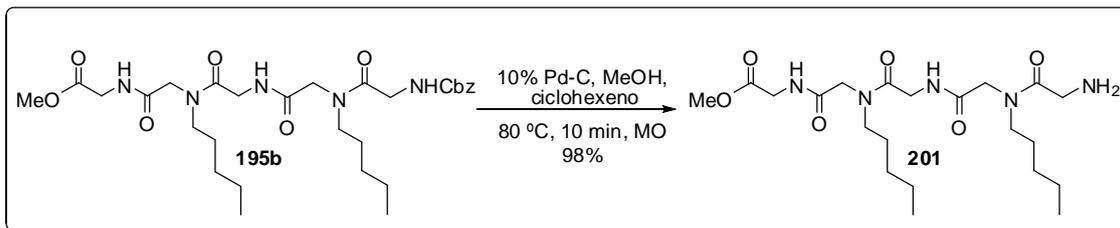
Após a obtenção de uma metodologia para a preparação de ciclopeptóides via reações de Ugi consecutivas assistidas por MO, decidiu-se aplicá-la na síntese dos análogos **182** e **183** da Verticilida. Inicialmente, realizou-se a síntese do análogo octapeptóide cíclico **182**.

Pela análise retróssintética (Esquema 53), verificou-se que grande parte do esqueleto do octapeptóide **182** pode ser sintetizada por meio da síntese dos fragmentos **194d** e **201** e posterior junção desses, seguida de uma reação de macrociclização.



**Esquema 53.** Retrossíntese do octapeptóide cíclico **182**.

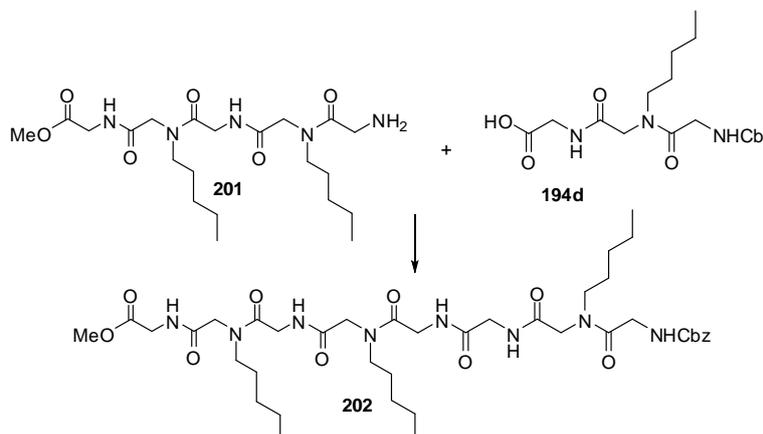
O fragmento **194d** foi sintetizado anteriormente a partir do peptóide **189e**, que é também o precursor do fragmento **201**. Este foi preparado em 4 etapas, em que o peptóide **195b**, obtido anteriormente em três etapas (Tabela 5), foi submetido a uma reação de hidrogenólise para remoção do grupo Cbz (Esquema 54). À solução do peptóide **195b** em metanol e ciclohexeno foi adicionado 10% Pd-C. A reação foi submetida a irradiação de micro-ondas a 80 °C por 10 min,<sup>120</sup> o produto foi obtido em 98% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.



**Esquema 54.** Síntese do fragmento **201**.

Na etapa seguinte, foi realizada a condensação dos fragmentos **194d** e **201**. Para o acoplamento, foram testados alguns agentes acoplantes disponíveis em nosso laboratório, como EDC/HOBt,<sup>124</sup> PyBOP<sup>125</sup> e *i*-BuO<sub>2</sub>CCl/NMM<sup>126</sup> (Tabela 6).

**Tabela 6.** Metodologias testadas para acoplamento da amina **201** e do ácido **194d**.



Entrada	Condições reacionais	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	EDC, HOBt, DMF-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 19 h <sup>124</sup>	-	-
2	PyBOP, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 2 h <sup>125</sup>	-	-
3	<i>i</i> -BuO <sub>2</sub> CCl, NMM, EtOAc, -5 °C → TA, 2 dias <sup>126</sup>	<b>202</b>	27
4	<i>i</i> -BuO <sub>2</sub> CCl, NMM, CH <sub>3</sub> CN, , -5 °C → TA, 3 dias <sup>126</sup>	<b>202</b>	21

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado após purificação em coluna cromatográfica.

<sup>124</sup> Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Castle, S. L.; Loiseleur, O.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004.

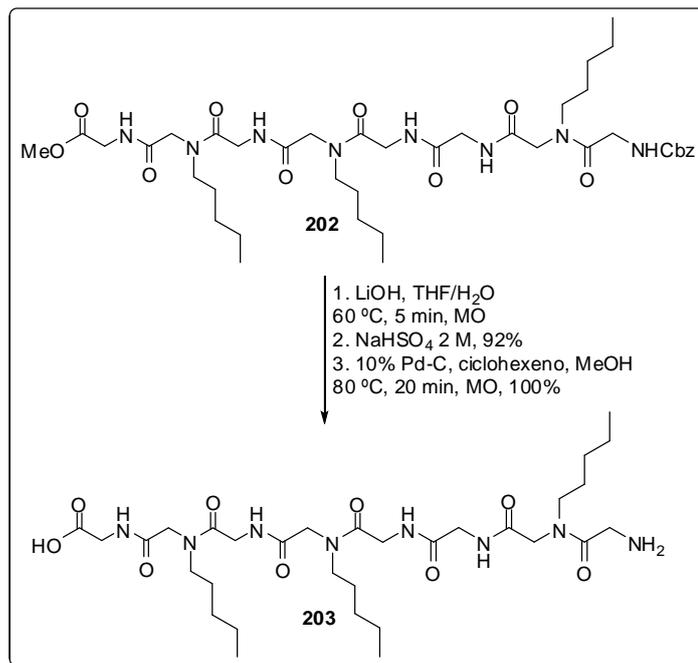
<sup>125</sup> Ulrich, S. M.; Buzko, O.; Shah, K.; Shokat, K. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9495.

<sup>126</sup> a) Jr Vaughan, J. R.; Osato, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5553. b) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5012. c) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2343. d) Schwab, R. S. Universidade Federal de Santa Maria. Tese de doutorado, **2010**.

Na entrada 1, foram utilizados como agentes acoplantes EDC/HOBt, em uma mistura de solventes DMF-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A mistura de solventes foi empregada, pois o ácido **194d** não é totalmente solúvel em diclorometano, desse modo, o DMF seco foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 19 h. O acompanhamento da reação por CCD revelou que nenhum produto foi formado, observando apenas na placa cromatográfica os materiais de partida. Alternativamente, outro experimento foi realizado utilizando PyBOP/Et<sub>3</sub>N em diclorometano (entrada 2). A uma solução do ácido **194d** em diclorometano seco foi adicionada trietilamina. Após homogeneização da solução, foram adicionados o PyBOP e a amina dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Após 1 h de agitação ocorreu a formação de um sólido suspenso em solução. A reação foi agitada por mais 1 h, totalizando 2 h. A análise por CCD revelou a formação de apenas um produto, não evidenciando nenhum sinal dos materiais de partida. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto formado apresentou-se bastante complexo, não sendo conclusivo.

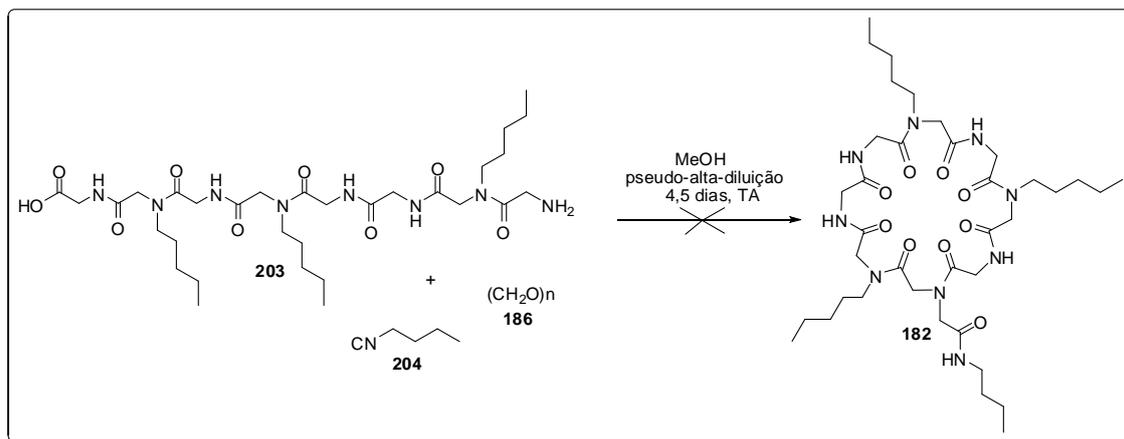
Dentre essas metodologias empregadas, apenas quando cloroformato de *i*-butila e *N*-metilmorfolina foram utilizados ocorreu a formação da ligação amida (entradas 3 e 4). Essa metodologia, conhecida como método do anidrido misto, já havia sido empregada com sucesso em nosso grupo de pesquisa para acoplamento de peptídeos.<sup>118</sup> O ácido **194d** foi tratado com *N*-metilmorfolina, seguido da adição do cloroformato de *i*-butila, gerando então, “*in situ*”, o anidrido misto. Posteriormente a amina **201** foi adicionada, resultando a formação da ligação peptídica. Dois solventes foram empregados, acetato de etila e acetonitrila, sendo que o peptídeo acíclico **202** foi obtido em 27 e 21% de rendimento, respectivamente, após purificação por coluna cromatográfica.

Nas etapas seguintes, o peptídeo acíclico **202** foi hidrolisado e o grupo Cbz removido para gerar o aminoácido **203**, quantitativamente (Esquema 55).



**Esquema 55.** Síntese do aminoácido **203**.

Na última etapa, a macroclicização do aminoácido **203** por meio de uma reação de Ugi com o isocianeto de butila **204** e paraformaldeído **186**, sob condições de pseudo-alta-diluição, não forneceu o octapeptóide cíclico **182** desejado (Esquema 56).



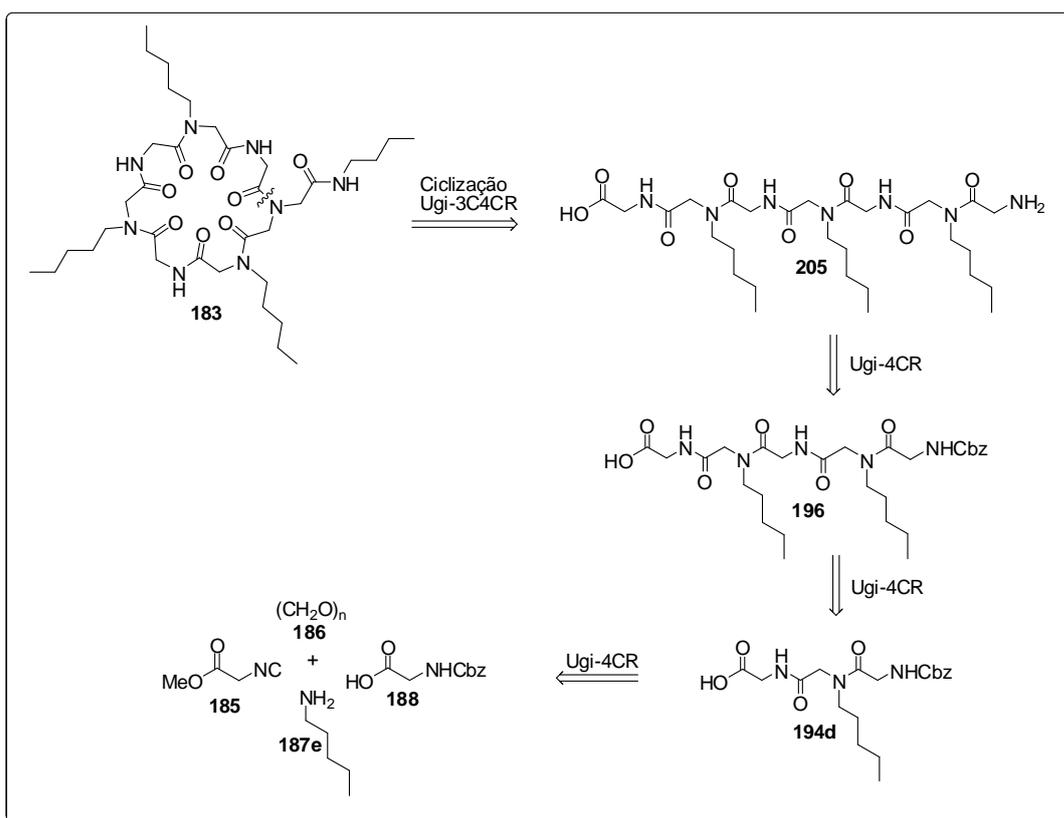
**Esquema 56.** Síntese do octapeptóide **182**.

A análise por CCD revelou a formação de uma mistura complexa. Os resultados obtidos por espectrometria de massa de alta resolução do produto bruto apresentaram valores de massas: 739,6061; 807,4612 e 841,4462. Esses

valores obtidos não conferem com a massa do produto esperado ( $[M+H]^+$ : 780,4983 e  $[M+Na]^+$ : 802,4803).

Diante disso e devido aos baixos rendimentos obtidos na reação de acoplamento, o que inviabilizou a síntese do análogo octapeptóide cíclico **182**, decidiu-se realizar a síntese do análogo heptapeptóide **183**, que, então, passou a ser um dos objetivos deste trabalho.

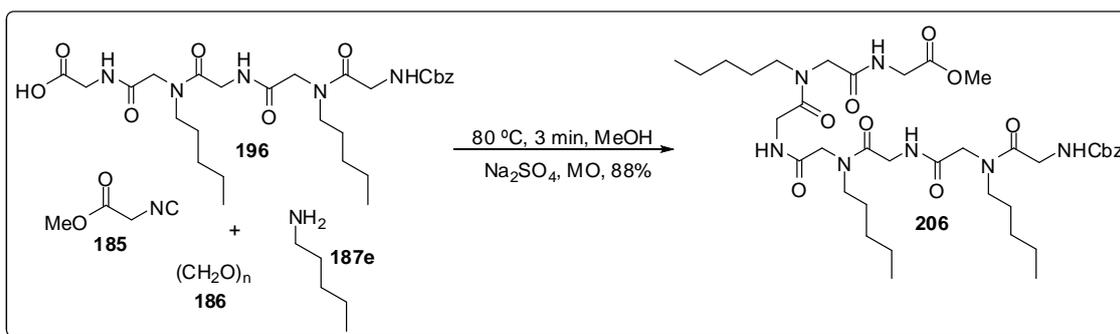
A análise retrossintética (Esquema 57), revelou que o heptapeptóide cíclico **183** pode ser sintetizado por três reações de Ugi (U-4CR) consecutivas, seguidas das respectivas desproteções, formando um intermediário acíclico **205** (aminoácido) que, em seguida, é ciclizado por meio de uma reação de Ugi intramolecular (U-3C4CR), obtendo-se o ciclopeptóide desejado.



**Esquema 57.** Análise retrossintética para a síntese do heptapeptóide cíclico **183**.

Estabelecida a estratégia, partiu-se para a síntese do heptapeptóide cíclico **183**. Na seção anterior (3.1), foi sintetizado o ácido **196**, em 4 etapas, via duas reações de Ugi consecutivas seguidas das respectivas hidrólises. O

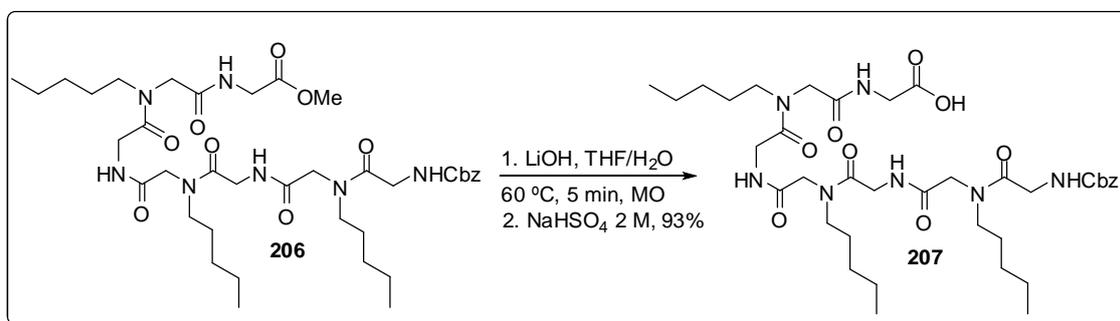
ácido **196** foi então utilizado em uma reação de Ugi subsequente com paraformaldeído **186**, 1-pentilamina **187e** e o isocianoacetato de metila **185**. A reação foi submetida a irradiação de micro-ondas a 80 °C por 3 min, obtendo-se o peptídeo linear **206**, em 88% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 58).



**Esquema 58.** Síntese do peptídeo acíclico **206**.

O peptídeo acíclico **206** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massa de alta resolução. Devido à complexidade dos espectros de RMN, a principal técnica para a confirmação do produto obtido foi a análise de massa de alta resolução.

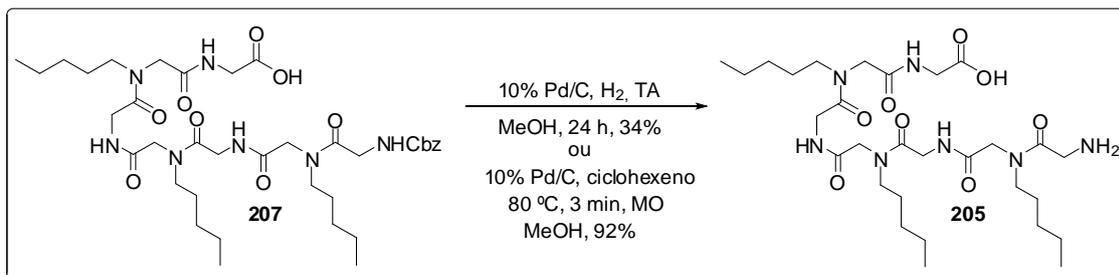
Na próxima etapa, o peptídeo acíclico **206** foi hidrolisado com LiOH (2,5 equiv.) em THF/H<sub>2</sub>O. A reação foi submetida à irradiação de micro-ondas a 60 °C por 5 min. O ácido **207** foi obtido em 93% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 59).



**Esquema 59.** Reação de hidrólise do éster **206**.

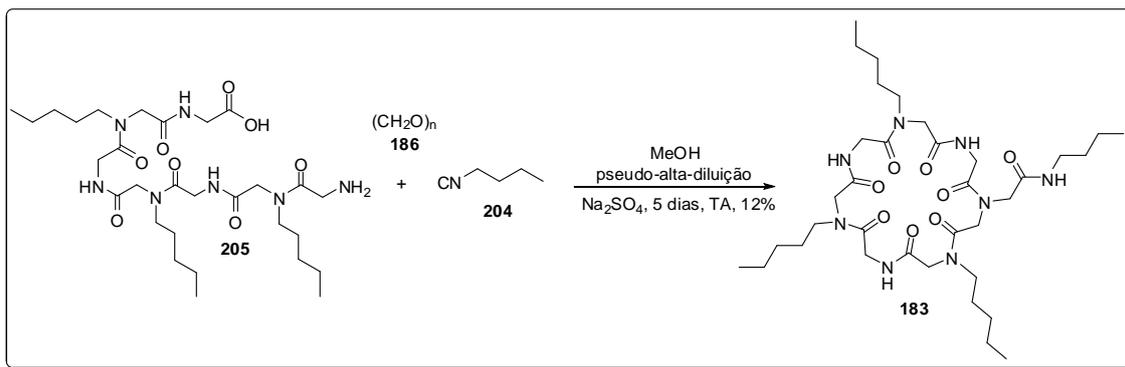
Prosseguiu-se a síntese com a reação de hidrogenólise para remoção do grupo Cbz. À solução do ácido **207** em metanol foi adicionado Pd-C (10%)

em atmosfera de  $H_{2(g)}$  e a reação foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Após filtração sob Celite<sup>®</sup>, o aminoácido **205** foi obtido em 34% de rendimento (Esquema 60). Alternativamente, a reação foi também realizada sob irradiação de micro-ondas. A reação foi irradiada a 80 °C por 3 minutos, utilizando ciclohexeno como fonte de hidrogênio, obtendo-se o aminoácido **205**, em 92% de rendimento.



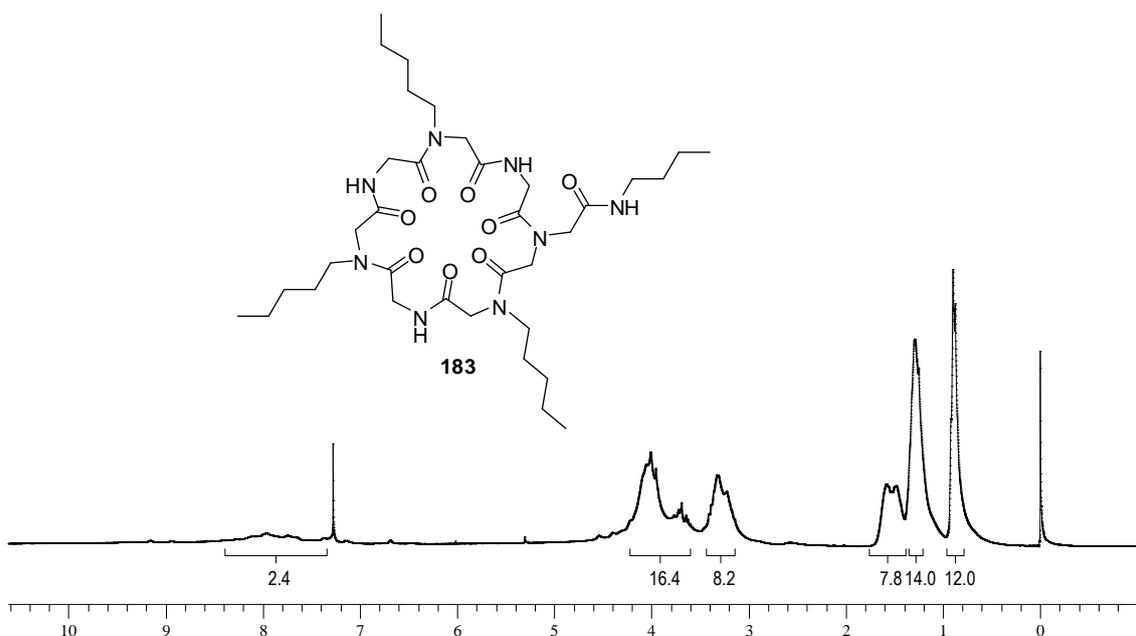
**Esquema 60.** Reação de hidrogenólise para obtenção do aminoácido **205**.

Na última etapa, o aminoácido **205** foi ciclizado por meio de uma reação de Ugi intramolecular (U-3C4CR) (Esquema 61). Uma solução do aminoácido **205** em metanol foi adicionada, com o auxílio de uma bomba de seringa, a uma solução de paraformaldeído **186**, sulfato de sódio anidro e isocianeto de butila **204** em metanol, a uma taxa de adição de 0,6 mL/h (4 dias). Após adição completa, o resíduo foi purificado. Após exaustivas tentativas de purificação do produto bruto por coluna cromatográfica em sílica gel (30% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) e em sílica de fase reversa (5%  $H_2O$ /MeOH), o produto puro apenas foi obtido por purificação por placa preparativa, em apenas 12% de rendimento. Atribui-se o baixo rendimento à dificuldade de purificação do macrociclo.



**Esquema 61.** Reação de macroclicização via U-3C4CR para obtenção do ciclopeptídeo **183**.

O macrociclo foi caracterizado apenas por RMN de  $^1\text{H}$  e espectrometria de massa de alta resolução. Na Figura 24, é apresentado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ciclopeptídeo **183**. Devido a sua elevada complexidade, a espectrometria de massa de alta resolução tornou-se o principal método para a confirmação do macrociclo. A massa calculada para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{35}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_8$  é 723,4769 e para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_8\text{Na}$  é 745,4588. As massas encontradas foram, respectivamente, 723,4766 e 745,4593 (em anexo).



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **183**.

Um fato interessante foi observado nas tentativas de ciclização do aminoácido **205**, utilizando as condições apresentadas no Esquema 61. Quando o aminoácido **205** foi obtido por meio da remoção do grupo Cbz utilizando irradiação de micro-ondas (80 °C, 3 min, ciclohexeno/MeOH) a partir do ácido **207** (Esquema 60), e utilizado na etapa seguinte para ciclização, ocorreu a formação de um produto menos polar em moderado rendimento (44%), cuja estrutura não foi determinada. A análise de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 25), inicialmente, induziu-nos a acreditar que se tratava do ciclopeptóide **183**, pois o espectro apresenta todos os sinais característicos desse composto. Porém, a análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26) revelou que o produto formado, provavelmente, apresenta uma simetria em sua estrutura. Na Figura 27 é apresentado o espectro de massa de alta resolução do produto não identificado, o que não confere com a massa do ciclopeptóide **183**. Apesar de todas as análises realizadas não conseguimos identificar a estrutura do produto formado.

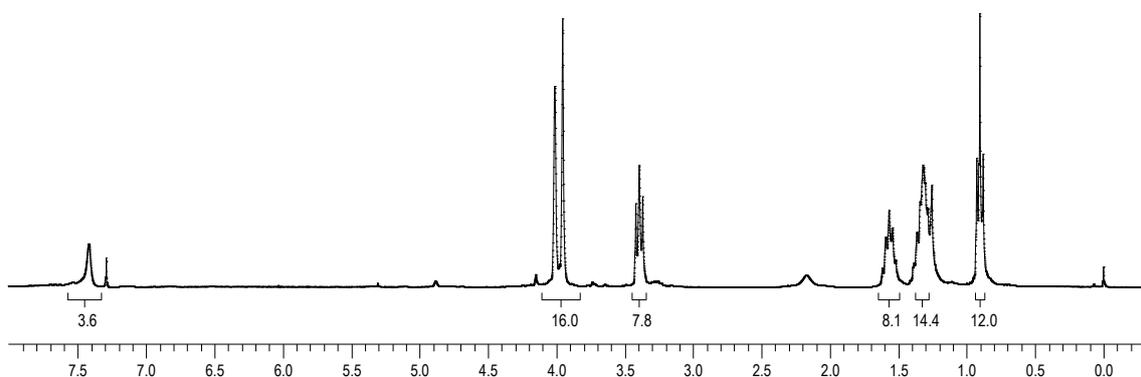


Figura 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto não identificado.

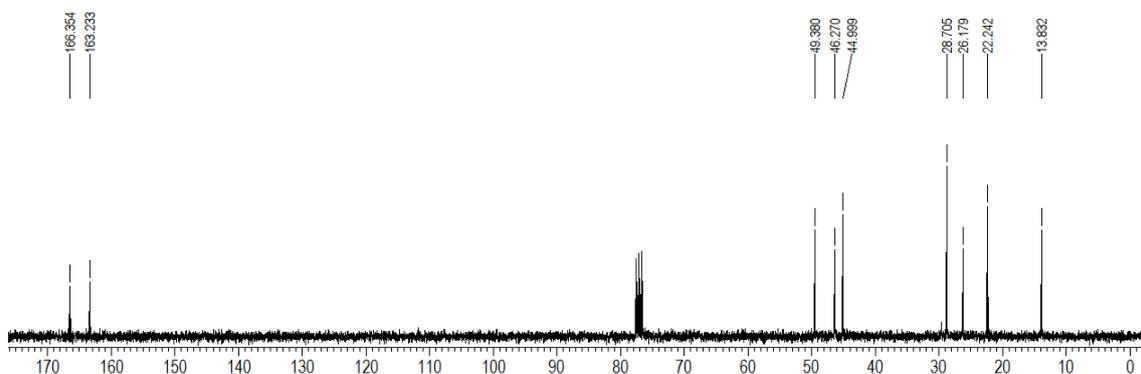
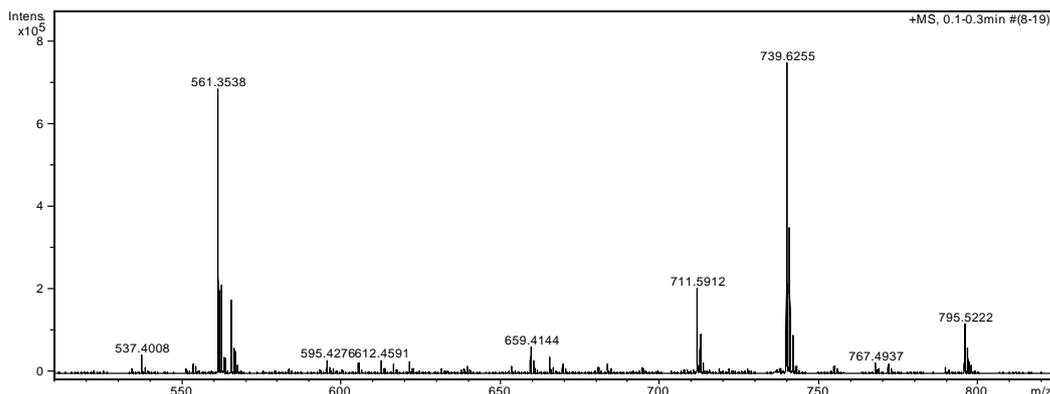


Figura 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto não identificado.

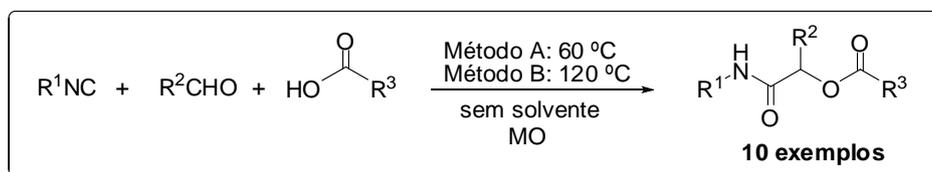


**Figura 27.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto não identificado.

### 3.3. Reações de Passerini assistidas por micro-ondas na ausência de solventes

Um dos objetivos do presente trabalho é realizar a síntese de depsipeptóides cíclicos análogos da Sansalvamida A. Para a obtenção dos depsipeptóides, foi necessário utilizar a reação de Passerini como etapa chave. Desse modo, devido à ausência de relatos na literatura, decidimos inicialmente investigar a reação de Passerini assistida por MO para posteriormente aplicar a metodologia desenvolvida na síntese de análogos depsipeptóides da Sansalvamida A.

O desenvolvimento da metodologia se iniciou com o estabelecimento das condições ideais de vários aldeídos com ácidos carboxílicos e isocianetos, sem o uso de solvente. Duas condições experimentais foram empregadas, variando a temperatura, como descritas no Esquema 62.

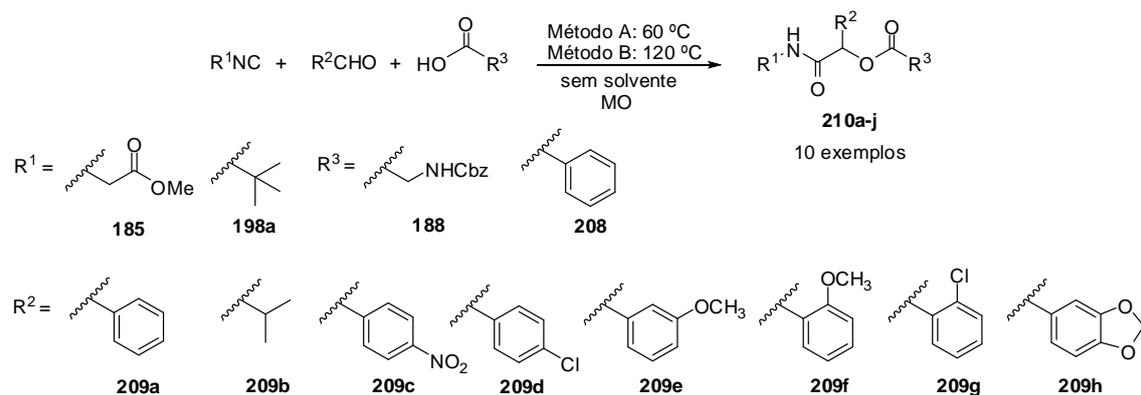


**Esquema 62.** Reação de Passerini assistida por micro-ondas para a síntese de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas.

Todas as reações foram realizadas utilizando o reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) em um frasco selado e com agitação. Para a síntese de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas, aldeídos alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos, ácidos carboxílicos (ácido benzóico e *Cbz*-glicina) e isocianetos (isocianoacetato de metila e isocianeto de *tert*-butila) foram investigados. Os três componentes foram submetidos à irradiação de micro-ondas em tempos reacionais especificados na Tabela 7. Aldeídos aromáticos substituídos tanto com grupos ativadores e retiradores de elétrons foram bem sucedidos.

No primeiro estudo, as reações de Passerini foram realizadas a uma temperatura de 60 °C. Nessa temperatura, as reações foram completadas em tempos reacionais de 3-5 minutos e os rendimentos dos produtos purificados por coluna cromatográfica variaram de moderados a bons (51-84%). Estas variações foram atribuídas às reatividades dos aldeídos aromáticos (grupos substituintes presentes).

Tabela 7. Reações de Passerini assistidas por micro-ondas.



Entr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produto	Temp. /Tempo	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	185	209a	188	<b>210a</b>	60 °C/ 4 min	71
2	185	209a	188	<b>210a</b>	120 °C/ 30 s	70
3	185	209b	188	<b>210b</b>	60 °C/ 3 min	84
4	185	209b	188	<b>210b</b>	120 °C/ 30 s	84
5	185	209c	188	<b>210c</b>	60 °C/ 5 min	76
6	185	209c	188	<b>210c</b>	120 °C/ 1 min	74
7	185	209d	188	<b>210d</b>	60 °C/ 4 min	60
8	185	209d	188	<b>210d</b>	120 °C/ 1 min	59
9	185	209e	188	<b>210e</b>	60 °C/ 3 min	64
10	185	209e	188	<b>210e</b>	120 °C/ 30 s	60
11	185	209f	188	<b>210f</b>	60 °C/ 3 min	71
12	185	209f	188	<b>210f</b>	120 °C/ 30 s	72
13	185	209g	188	<b>210g</b>	60 °C/ 3 min	78
14	185	209g	188	<b>210g</b>	120 °C/ 30 s	88
15	198a	209h	208	<b>210h</b>	60 °C/ 5 min	51
16	198a	209h	208	<b>210h</b>	120 °C/ 1 min	40
17	198a	209d	208	<b>210i</b>	60 °C/ 5 min	68
18	198a	209d	208	<b>210i</b>	120 °C/ 1 min	65
19	198a	209e	208	<b>210j</b>	60 °C/ 3 min	75
20	198a	209e	208	<b>210j</b>	120 °C/ 1 min	65

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado após purificação em coluna cromatográfica.

As reações de Passerini também foram investigadas a 120 °C. Os resultados foram comparáveis às reações conduzidas a 60 °C.

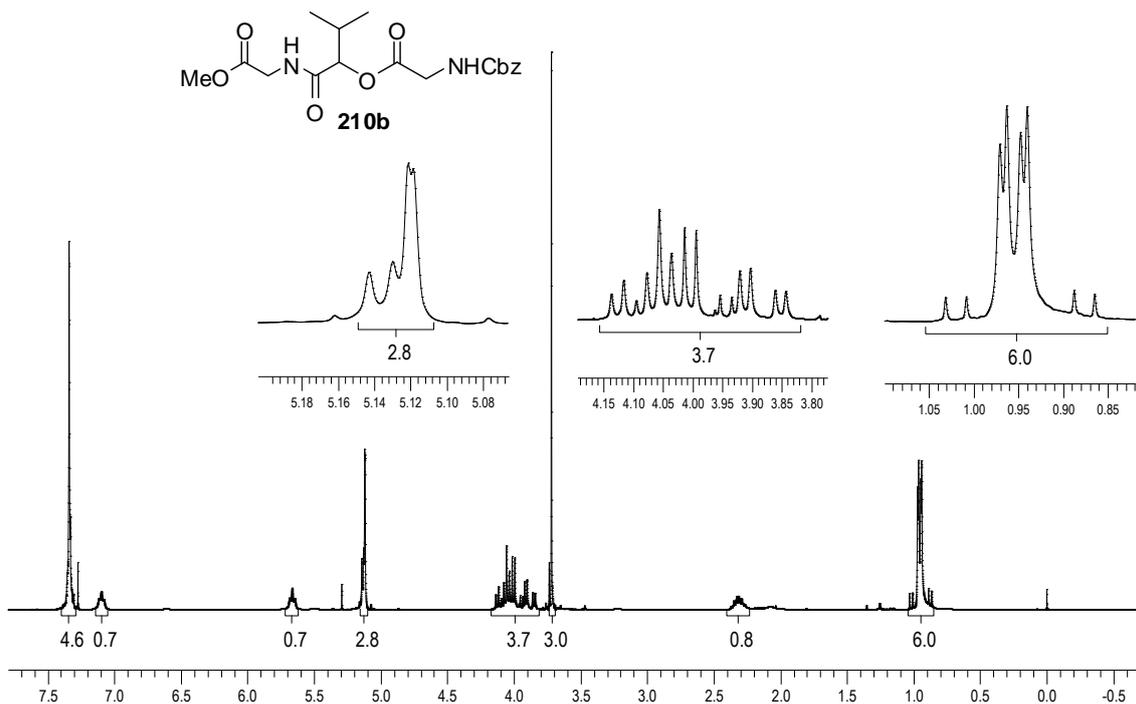
Os resultados revelaram uma dependência inversa da temperatura em relação aos tempos reacionais, pois em todos os casos o aumento da

temperatura proporcionou uma diminuição dos tempos de reação. Nesta temperatura (120 °C), os tempos reacionais variaram de 0,5-1 minuto e os rendimentos dos produtos purificados foram de 40-88%.

Todos os compostos preparados tiveram suas estruturas elucidadas por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IV e espectrometria de massa de alta resolução.

As principais evidências das obtenções das  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas **210a-j** foram observadas nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , para a maioria dos produtos, pela presença de dois tripletos referentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio (N-H) e o sinal do hidrogênio do centro estereogênico. A fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos, serão discutidas as atribuições dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **210b**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **210b** (Figura 28), observa-se em 7,34 ppm um simpleto, com integração relativa para 5 hidrogênios, que é atribuído aos hidrogênios do anel aromático da molécula. Em 7,10 e 5,67 ppm, observam-se dois tripletos,  $J = 5,5$  Hz e  $J = 5,7$  Hz, respectivamente, referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio (NH). Em 5,14 ppm, observa-se um duplete,  $J = 3,8$  Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico.

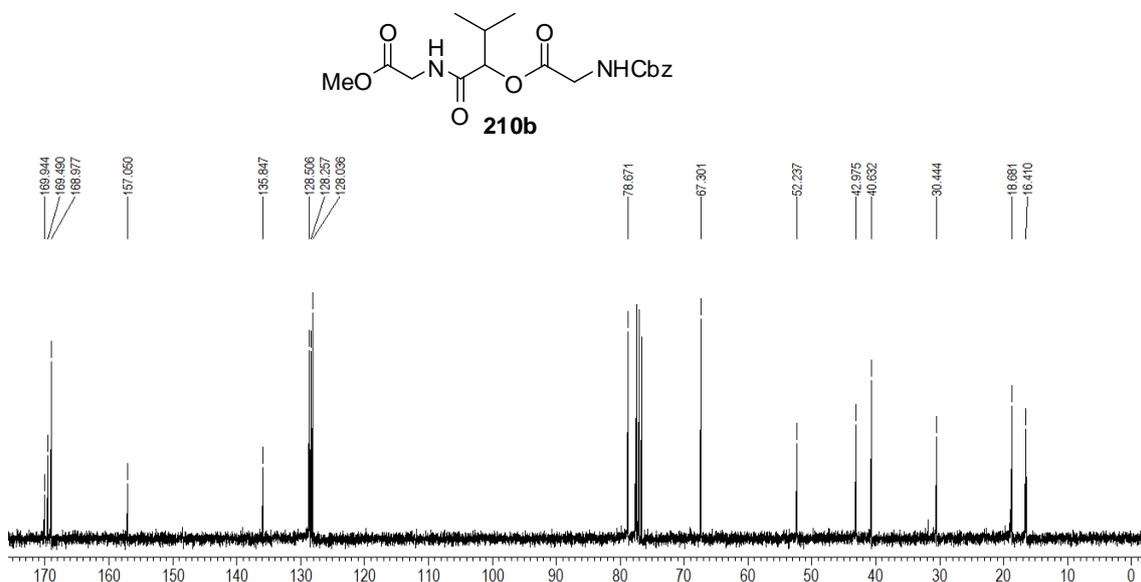


**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -aciloxycarboxamida **210b**.

Ainda na Figura 28, em 5,12 ppm, pode-se observar um simpleto aparente integrado para 2 hidrogênios, esse sinal corresponde aos dois hidrogênios ligados ao carbono benzílico ( $\text{CH}_2$ ). Na região compreendida na faixa de 4,14-3,93 ppm, é observado um multipletto com integral relativa a 3 hidrogênios e em 3,88 ppm um duplo-dupletto,  $J = 5,4$  e  $17,9$  Hz, com integração para 1H, esses sinais correspondem aos hidrogênios dos dois grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ). Em 3,72 ppm, pode-se observar um simpleto integrado para 3 hidrogênios referente aos hidrogênios da metila ( $\text{CH}_3$ ) do grupo éster. Na região compreendida entre 2,38-2,27 ppm, observa-se um multipletto integrado para 1 hidrogênio. Esse sinal corresponde ao hidrogênio ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ligado ao carbono que está diretamente ligado aos carbonos das metilas do grupo isopropila. Em 1,02; 0,96; 0,95 e 0,88 ppm, observam-se quatro dupletos com  $J = 6,8$  Hz cada um, referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos das duas metilas ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 29) para o composto **210b**, as principais evidências são o pico do carbamato em 157,0 ppm, os picos das três

carbonilas em 169,9 ppm, 169,5 e 169,0 ppm, e do carbono do centro estereogênico em 78,7 ppm.



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -aciloxicarboxamida **210b**.

Como consideração, cabe ressaltar que o estudo das reações de Passerini assistidas por micro-ondas na ausência de solventes, apresentada nesta Seção 3.3, resultou na produção de um artigo, publicado em periódico indexado (Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 462). No entanto, os resultados apresentados na Tabela 7 após a publicação do artigo, por questões técnicas envolvendo o reator de MO, tiveram que ser repetidos mais vezes e considerou-se o rendimento médio obtido nas reações, fato que resultou, em alguns casos, em rendimentos menores que os apresentados no artigo.

### 3.4. Síntese de ciclodepsipeptóides análogos do depsipeptídeo da Sansalvamida A

Após a realização dos estudos das reações de Ugi e Passerini assistidas por micro-ondas, seguimos para a síntese dos análogos do depsipeptídeo da Sansalvamida A (Figura 30).

A análise retrossintética (Esquema 63) revelou que os depsipeptóides cíclicos podem ser sintetizados pela combinação de reações de Ugi (U-4CR)/Passerini (P-3CR) consecutivas, seguidas das respectivas desproteções, e uma reação de Ugi intramolecular (U-3C4CR) para o fechamento do macrociclo. Uma rota geral é apresentada no Esquema 64.

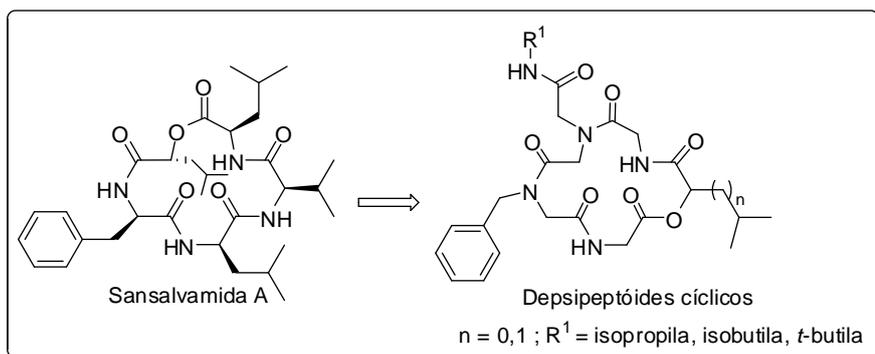
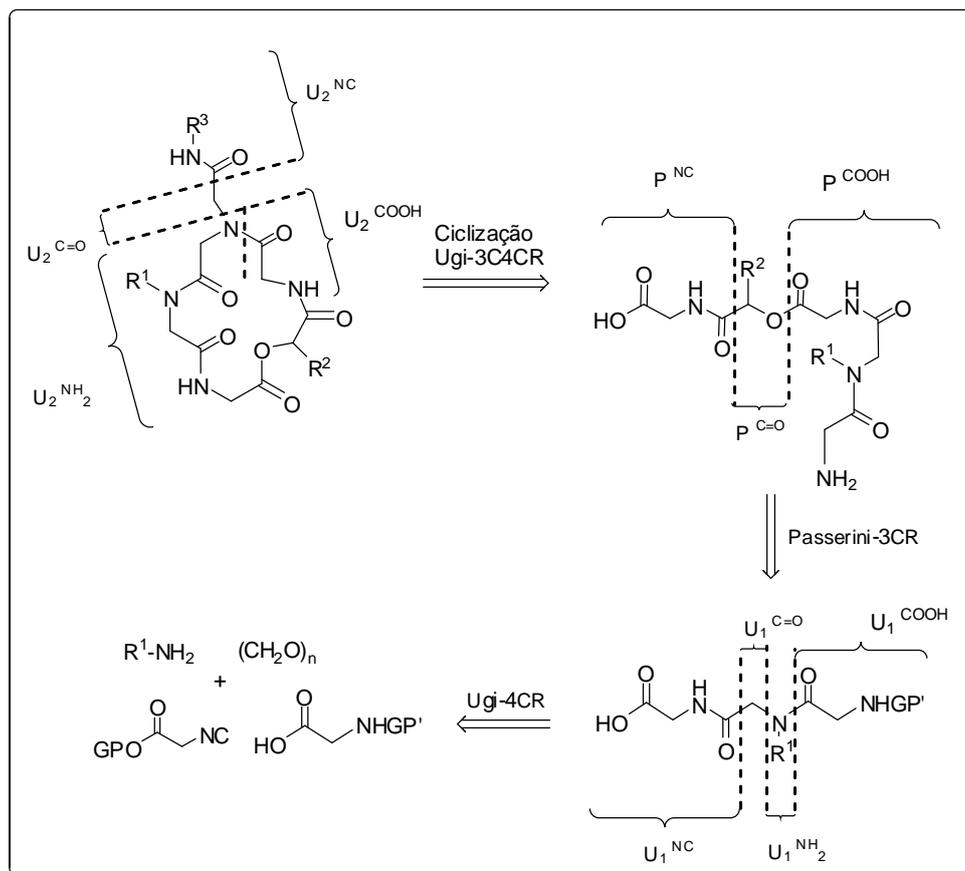
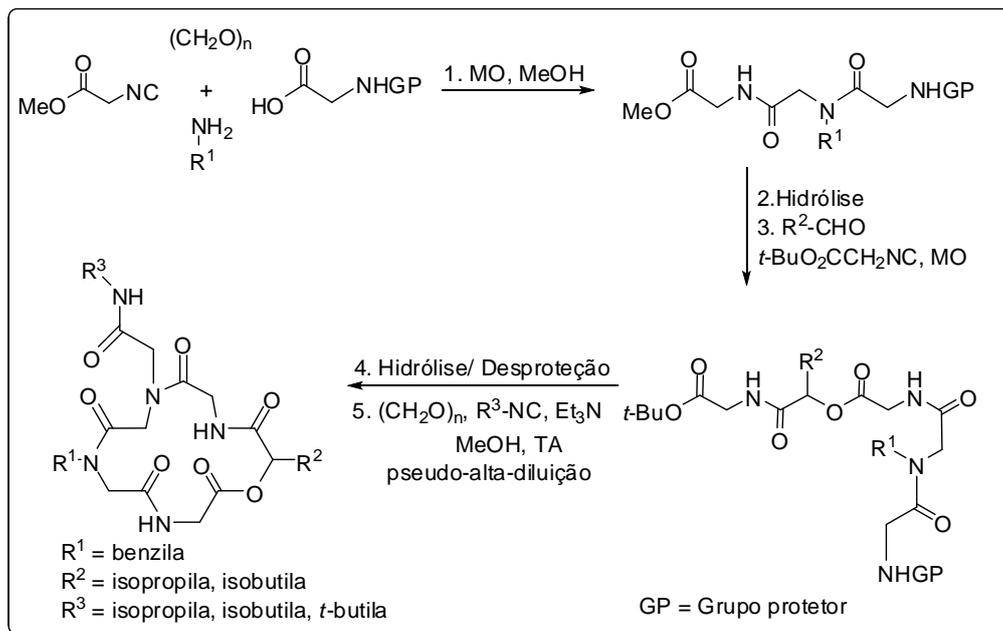


Figura 30. Sansalvamida A e seus análogos depsipeptóides cíclicos.



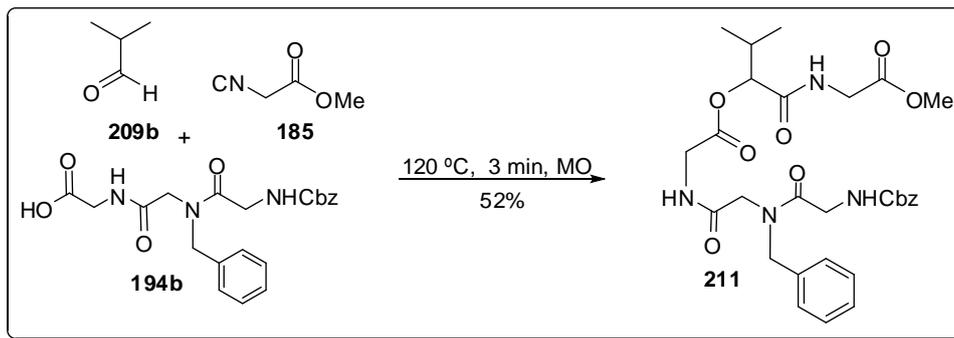
Esquema 63. Análise retrossintética para a síntese de depsipeptóides cíclicos.



**Esquema 64.** Rota geral para a síntese de depsipeptóides cíclicos.

A rota sintética para a síntese de depsipeptóides cíclicos (Esquema 64) permite apenas três cadeias laterais no esqueleto do depsipeptóide, conectadas em dois átomos de nitrogênio dos grupos amidas e um átomo de carbono  $\alpha$  ao grupo éster. Assim sendo, decidiu-se manter pelo menos um grupo benzila na estrutura dos ciclodepsipeptóides e variar os grupos isopropila, isobutila e *terc*-butila, mantendo assim uma maior similaridade com a estrutura do depsipeptóide San A. Estabelecida a estratégia, partiu-se para a síntese. Como na Seção 3.1 foi sintetizado o intermediário ácido **194b** via reação de Ugi contendo uma cadeia lateral benzila seguida da respectiva hidrólise, então, iniciou-se a síntese com esse intermediário.

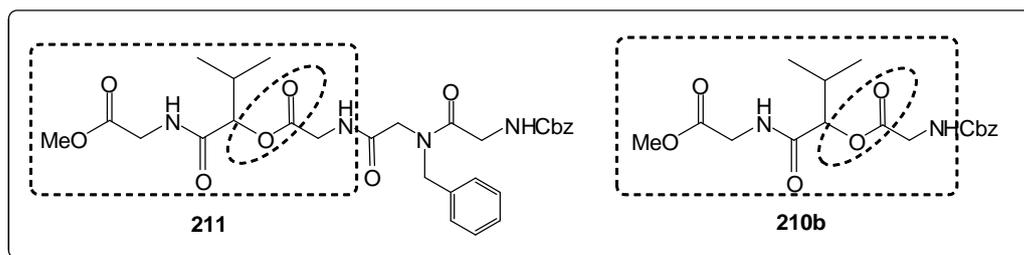
O ácido **194b** foi utilizado na reação de Passerini com isobutiraldeído **209b** e isocianoacetato de metila **185** (Esquema 65). A reação foi submetida à irradiação de MO a 120 °C por 3 minutos em condição livre de solvente, obtendo-se o depsipeptóide acíclico **211** em 52% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.



**Esquema 65.** Reação de Passerini (P-3CR) para obtenção do depsipeptóide acíclico **211**.

Para a obtenção de análogos depsipeptóides cíclicos da San A, nas etapas seguintes foram necessárias uma reação de hidrólise do grupo éster e a remoção do grupo protetor benziloxycarbonila (Cbz) do composto **211**, seguidas de uma reação de macrociclicização via U-3C4CR.

As reações de hidrólise e hidrogenólise foram inicialmente testadas no composto **210b** (modelo), Figura 31, que já havia sido preparado anteriormente (Seção 3.3). Na Figura 31, pode-se observar que esse modelo contém em sua estrutura também um grupo éster ligado ao centro estereogênico. Essas duas reações foram testadas nesse modelo para verificar se ocorreria a hidrólise do éster interno devido à sua labilidade.

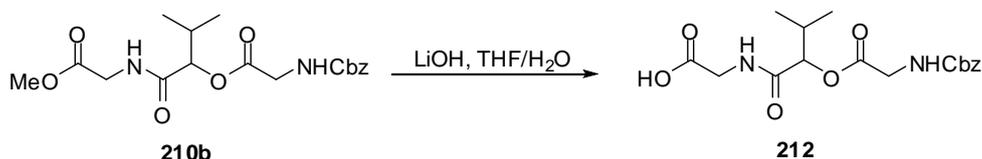


**Figura 31.** Estruturas dos compostos **211** e **210b**.

Inicialmente, testou-se a reação de hidrólise. Para a obtenção do composto **212**, algumas tentativas de hidrólise do éster foram empregadas

variando apenas a quantidade de LiOH por meio de metodologias adaptadas da literatura<sup>40,127</sup> e os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 8.

**Tabela 8.** Condições experimentais utilizadas para a reação de hidrólise do composto **210b**.



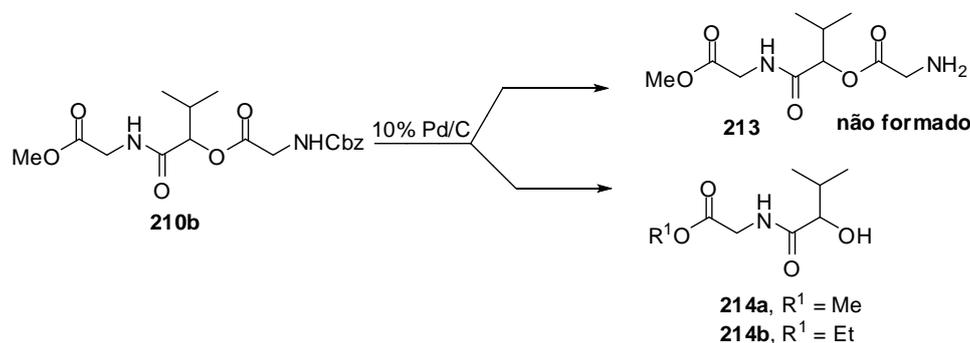
Entrada	Condições reacionais	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	LiOH (2,5 equiv), THF/H <sub>2</sub> O (2:1), 0 °C, 1,5 h <sup>40</sup>	-	-
2	LiOH (2,5 equiv), THF/H <sub>2</sub> O (2:1), MO, 60 °C, 5 min	-	-
3	LiOH (5,0 equiv), THF/H <sub>2</sub> O (1:1), TA, 8 h <sup>127</sup>	<b>212</b>	90
4	LiOH (5,0 equiv), THF/H <sub>2</sub> O (1:1), MO, 60 °C, 5 min	<b>212</b>	91

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado sem purificação.

Nas entradas 1 e 2, nas quais foram utilizadas as mesmas quantidades de LiOH (2,5 equiv.), não ocorreu a hidrólise do éster tanto em baixa temperatura (0 °C) quanto com a utilização da irradiação por micro-ondas (60 °C, 5 min), recuperando, em ambos os casos, o material de partida. Nas entradas 3 e 4, nas quais foram utilizadas 5,0 equiv. de LiOH, o éster foi hidrolisado à temperatura ambiente após 8 h (entrada 3) e por 5 min utilizando irradiação por micro-ondas a 60 °C.

Logo após, também foram testadas reações de remoção do grupo Cbz do composto **210b**. Algumas metodologias encontradas na literatura<sup>40,120</sup> foram adaptadas e os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 9.

<sup>127</sup> Nayak, M.; Batra, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 510.

**Tabela 9.** Metodologias testadas para clivagem do grupo protetor benziloxicarbonila (Cbz).

Entrada	Condições Experimentais	Produto	R <sup>1</sup>	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	H <sub>2</sub> , TA, MeOH, 24 h <sup>40</sup>	<b>214a</b>	Me	Quantitativo
2	H <sub>2</sub> , TA, MeOH, 5 h <sup>40</sup>	<b>214a</b>	Me	Quantitativo
3	H <sub>2</sub> , TA, MeOH, 1 h <sup>40</sup>	<b>214a</b>	Me	Quantitativo
4	H <sub>2</sub> , TA, AcOEt, 5 h <sup>40</sup>	<b>214a</b>	Me	Quantitativo
5	H <sub>2</sub> , TA, AcOEt, 1 h <sup>40</sup>	<b>210b e 214a</b>	Me	-
6	H <sub>2</sub> , TA, EtOH, 1 h <sup>40</sup>	<b>214b</b>	Et	Quantitativo
7	Ciclohexeno, 40 °C, 10 min, MeOH, MO <sup>120</sup>	<b>210b</b>	-	-
8	Ciclohexeno, 50 °C, 10 min, MeOH, MO <sup>120</sup>	<b>210b e 214a</b>	Me	-
9	Ciclohexeno, 60 °C, 3 min, MeOH, MO <sup>120</sup>	<b>210b e 214a</b>	Me	-
10	Ciclohexeno, 80 °C, 3 min, MeOH, MO <sup>120</sup>	<b>214a</b>	Me	Quantitativo

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado sem purificação.

Nas entradas 1-3, nas quais foi utilizado metanol como solvente variando somente o tempo reacional (1 h, 5 h e 24 h), na presença de 10 % Pd/C e H<sub>2</sub>, apenas o produto **214a** foi formado em rendimento quantitativo. Mesmo após redução do tempo reacional, o produto **213** não foi obtido. Na entrada 4, utilizou-se acetato de etila (AcOEt) como solvente, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 h e apenas o produto **214a** foi formado em elevado rendimento, resultando assim novamente na hidrólise do éster interno. A redução do tempo reacional para 1 h (entrada 5) resultou na mistura dos compostos **210b** e **214a**. Quando a reação foi realizada em etanol (entrada 6) o

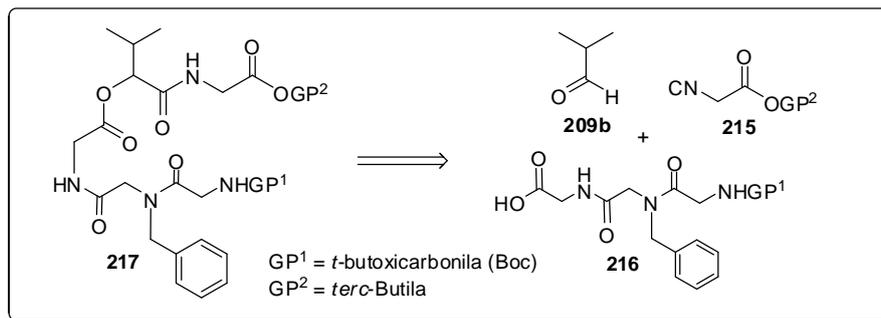
produto de transesterificação **214b** foi obtido, em rendimento quantitativo, após 1 h de agitação à temperatura ambiente.

A remoção do grupo Cbz utilizando a irradiação por MO e ciclohexeno como fonte de H<sub>2</sub> também foi testada (entradas 7-10). Apenas quando a reação foi conduzida a 80 °C por 3 min (entrada 10) o produto não desejado **214a** foi obtido, sem purificação, em rendimento quantitativo.

As tentativas de reação de hidrogenólise para o composto modelo **210b**, como apresentado na Tabela 9, não obtiveram êxito, já que o produto desejado **213** não foi formado. Mesmo assim, decidiu-se testar as reações de hidrólise e hidrogenólise no depsipeptóide acíclico **211**.

O depsipeptóide acíclico **211** foi submetido à reação de hidrólise, utilizando LiOH em THF/H<sub>2</sub>O (60 °C, 5 min, MO) e posterior reação de hidrogenólise com 10% Pd-C e ciclohexeno em metanol (80 °C, 10 min, MO). Entretanto, a análise de RMN revelou que o aminoácido não foi obtido em pureza suficiente para o prosseguimento da síntese.

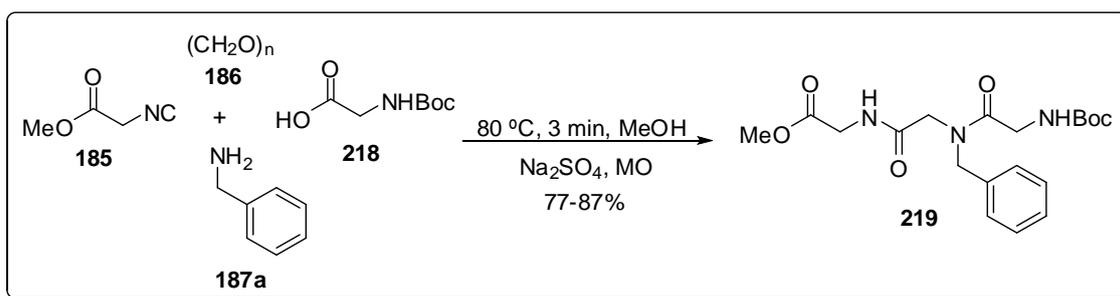
Em vista disso, decidiu-se então pela alteração dos grupos protetores. Uma alternativa foi a modificação dos grupos protetores da amina e do ácido por grupos *t*-butoxicarbonila (Boc) e *terc*-butila, respectivamente. A análise retrossintética (Esquema 66) evidenciou que a obtenção do depsipeptóide acíclico **217**, com grupos protetores Boc e *terc*-butila, pode ser alcançada via reação de Passerini utilizando o ácido **216** (obtido via reação de Ugi seguida da respectiva hidrólise), o isobutiraldeído **209b** e o isocianoacetato de *terc*-butila **215**.



**Esquema 66.** Análise retróssintética para obtenção do depsipeptóide acíclico **217** via reação de Passerini (P-3CR).

Essa nova estratégia é mais vantajosa que a proposta anterior, pois ambos os grupos protetores podem ser facilmente removidos em condições ácidas em apenas uma etapa, reduzindo-se assim para cinco etapas a síntese dos depsipeptóides cíclicos.

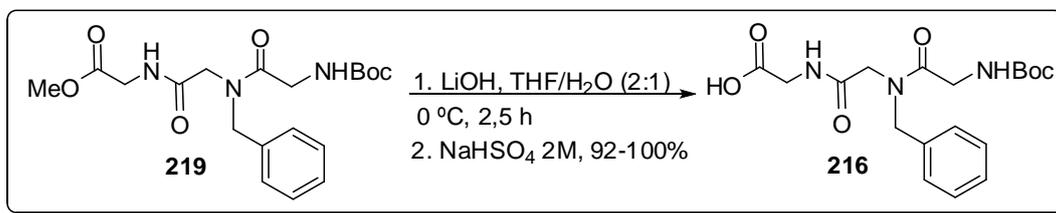
Determinada a nova estratégia, partiu-se para a síntese. O ácido **216** foi obtido em duas etapas. Primeiramente, realizou-se uma reação de Ugi da benzilamina **187a**, *Boc*-glicina **218**, paraformaldeído **186** e isocianoacetato de metila **185** para obtenção do peptóide **219** (Esquema 67). A reação foi submetida à irradiação por MO a 80 °C por 3 minutos, em metanol, obtendo o peptóide **219** em rendimentos que variaram de 77 a 87%, após purificação em coluna cromatográfica.



**Esquema 67.** Reação de Ugi (U-4CR) para obtenção do peptóide **219**.

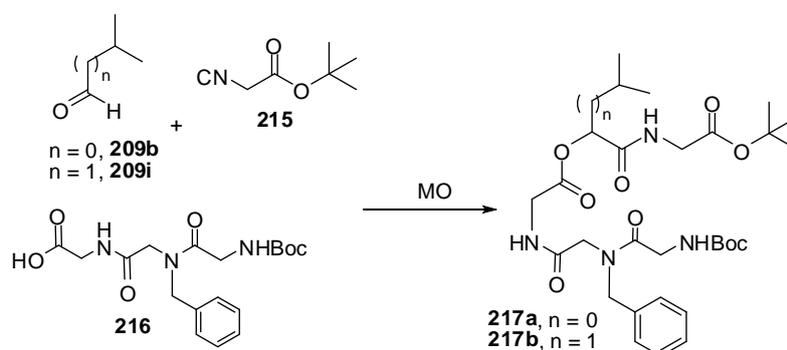
Na etapa seguinte, o peptóide **219** foi então hidrolisado ao respectivo ácido **216** correspondente (Esquema 68). A hidrólise do éster foi convenientemente realizada com LiOH (5,0 equiv.) em THF/H<sub>2</sub>O a 0 °C por 2,5

h. O ácido **216** foi então obtido em uma faixa de variação do rendimento de 92-100% e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.



**Esquema 68.** Reação de preparação do ácido **216**.

O ácido **216** foi então utilizado em uma reação de Passerini com isobutiraldeído **209b** ou isovaleraldeído **209i** e isocianoacetato de *tert*-butila **215** (adquirido comercialmente). As reações foram submetidas à irradiação de micro-ondas com ou sem o uso de solvente, variando a temperatura, o tempo reacional e as proporções dos reagentes. Os resultados estão resumidos na Tabela 10.

**Tabela 10.** Reações de Passerini (P-3CR) para obtenção dos depsipeptóides acíclicos **217a-b**.

Entrada	n	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Solvente	Produto	Rend. (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	0	70	3	-	<b>217a</b>	46
2 <sup>b</sup>	1	70	3	-	<b>217b</b>	62
3 <sup>b</sup>	0	80	3	-	-	-
4 <sup>b</sup>	1	80	3	-	-	-
5 <sup>c</sup>	0	80	3	THF	<b>217a</b>	56
6 <sup>d</sup>	0	80	20	THF	<b>217a</b>	70
7 <sup>e</sup>	0	80	3	THF	<b>217a</b>	67
8 <sup>d</sup>	1	80	20	THF	<b>217b</b>	66
9 <sup>e</sup>	1	80	20	THF	<b>217b</b>	68
10 <sup>f</sup>	1	80	20	THF	<b>217b</b>	58

<sup>a</sup> Após purificação por coluna cromatográfica

<sup>b</sup> Proporções: Aldeído (1.0 equiv.), Isocianeto (1.0 equiv.) e Ácido (1.0 equiv.)

<sup>c</sup> Proporções: Aldeído (1.2 equiv.), Isocianeto (1.2 equiv.) e Ácido (1.0 equiv.)

<sup>d</sup> Proporções: Aldeído (1.4 equiv.), Isocianeto (1.4 equiv.) e Ácido (1.0 equiv.)

<sup>e</sup> Proporções: Aldeído (1.5 equiv.), Isocianeto (1.5 equiv.) e Ácido (1.0 equiv.)

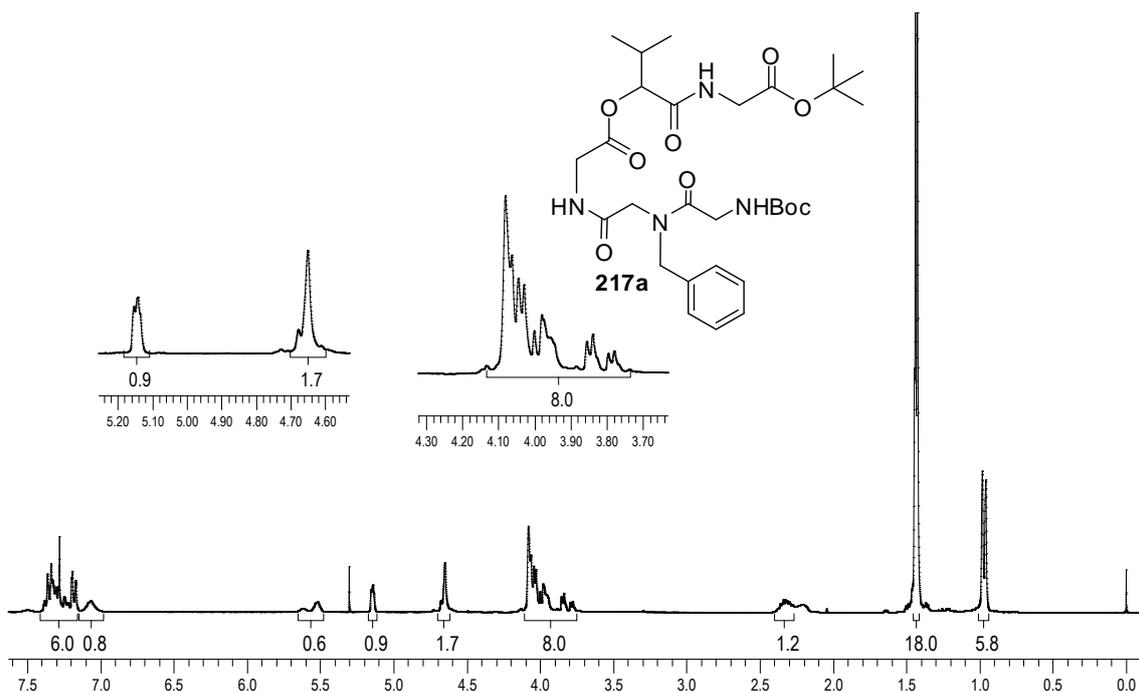
<sup>f</sup> Proporções: Aldeído (2.0 equiv.), Isocianeto (2.0 equiv.) e Ácido (1.0 equiv.)

Na Tabela 10, são apresentadas as condições otimizadas para a reação de Passerini. Nas entradas 1 e 2, as reações foram submetidas à irradiação por micro-ondas a 70 °C por 3 min sem o uso de solvente, em proporções equimolares. Na entrada 1, o isobutiraldeído **209b** foi utilizado na reação sendo que o depsipeptóide acíclico **217a** foi obtido em apenas 46% de rendimento. Já quando o isovaleraldeído **209i** foi utilizado (entrada 2), o depsipeptóide acíclico **217b** foi isolado em rendimento de 62%. Desse modo, decidiu-se aumentar a temperatura da reação (entradas 3 e 4), mas observou-se por CCD a formação de uma mistura complexa.

Na entrada 5, a reação foi conduzida utilizando THF como solvente e um excesso do aldeído (1,2 equiv.) e do isocianeto (1,2 equiv.) e o produto **217a** foi obtido em 56% de rendimento. Já quando um excesso de 1,4 equivalente do aldeído e do isocianeto foi utilizado (entradas 6 e 8), os produtos **217a** e **217b** foram obtidos em 70 e 66% de rendimento, respectivamente. Nas entradas 7 e 9, os produtos **217a** e **217b** foram obtidos em 67 e 68% de rendimento, respectivamente, quando 1,5 equivalente de aldeído e isocianeto foi utilizado, o que proporcionou rendimentos comparáveis a quando 1,4 equivalente foi utilizado (entradas 6 e 8). Decidiu-se então utilizar 2,0 equivalentes do aldeído e do isocianeto (entrada 10) visando a melhores rendimentos, mas o produto **217a** foi obtido em 58% de rendimento. Nesse caso, observou-se por análise de CCD a formação de subprodutos, o que proporcionou a diminuição do rendimento.

Os depsipeptóides acíclicos **217a-b** obtidos apresentaram-se estáveis e foram armazenados à temperatura ambiente por longos períodos. As estruturas dos compostos **217a-b** foram elucidadas por meio de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IV e espectrometria de massas de alta resolução, confirmando o sucesso da reação de Passerini assistida por micro-ondas. A fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos, serão discutidas as atribuições dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o depsipeptóide acíclico **217a**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 32), observa-se em 7,38-7,17 ppm, um multipeto com integral relativa para 5 hidrogênios do anel aromático da molécula. Em 7,07 ppm, encontra-se um simpleto largo com integral relativa a 1 hidrogênio que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio. Em 5,61 e 5,52 ppm, encontram-se dois simpletos com integração de 1 hidrogênio que podem também ser atribuídos ao hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio.

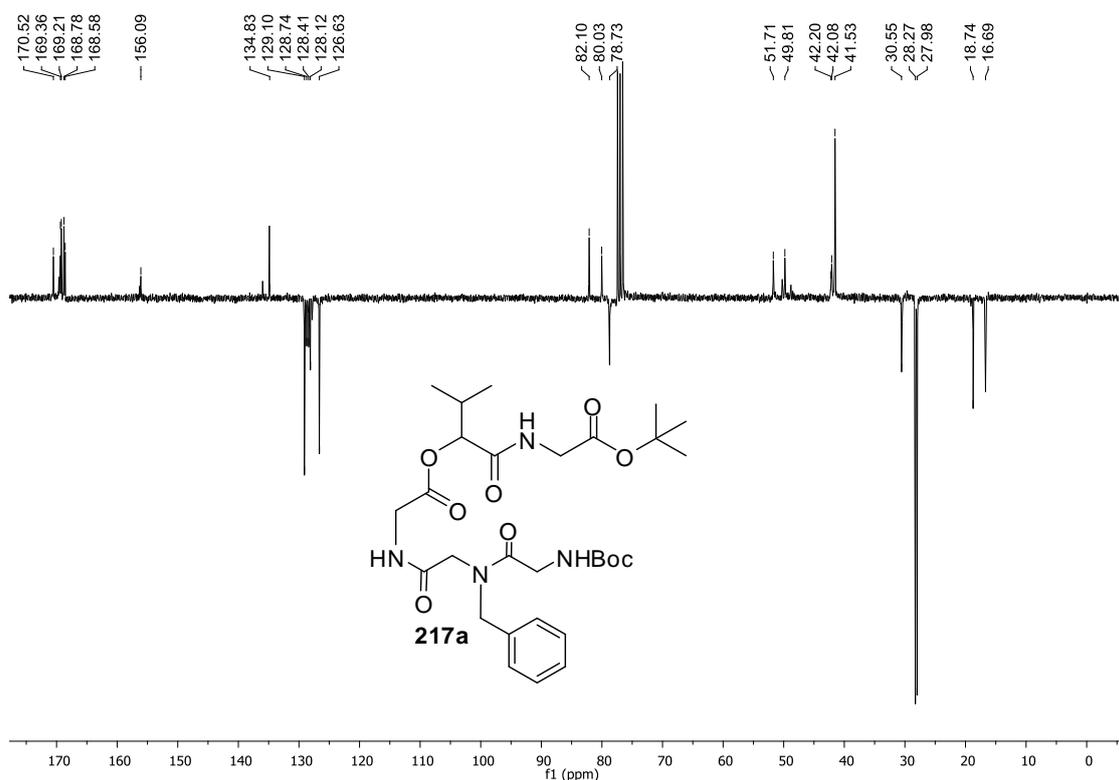


**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptóide acíclico **217a** (presença de rotâmeros).

Ainda na Figura 32, na região de 5,15 ppm, encontra-se um duplete, com integral relativa a 1 hidrogênio ( $J = 3,6$  Hz), referente ao hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico. Em 4,65 ppm, encontra-se um simpleto com integral relativa a 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  benzílico. Na região compreendida entre 4,08-3,94 ppm, observa-se um sinal complexo, com integral relativa a 7 hidrogênios que foi atribuído como um multiplete, referente aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  vizinhos aos átomos de nitrogênio. Em 3,82 ppm, observa-se um duplo-duplete ( $J = 4,9$  e 17,8 Hz) com integração referente a 1 hidrogênio. Esse sinal corresponde a 1H de um grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) vizinho a um átomo de nitrogênio. Na região compreendida entre 2,39-2,27 ppm, pode-se observar um multiplete com integração referente a 1 hidrogênio, sendo atribuído ao hidrogênio do grupo  $\text{CH}$  vizinho aos dois grupos metílicos presentes no grupo isopropila. Em 1,44 e 1,42 ppm, observam-se dois simpletos intensos com integral relativa a 9 hidrogênios cada um, totalizando 18 hidrogênios, sendo atribuídos aos hidrogênios das metilas ( $\text{CH}_3$ ) dos grupos *terc*-butila. E, por fim, em 0,97 ppm, observa-se um duplete

com integral relativa a 6 hidrogênios,  $J = 6,8$  Hz, referente aos hidrogênios das metilas  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  do grupo isopropila.

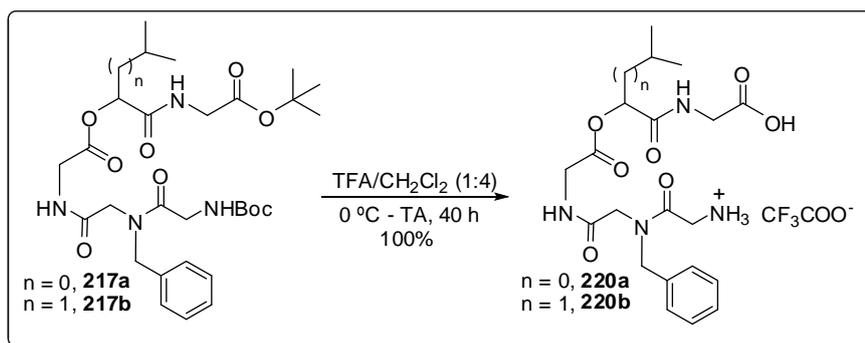
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (Figura 33) para o depsipeptídeo acíclico **217a**, as principais evidências são: os sinais das seis carbonilas em 170,5; 169,4; 169,2, 168,8, 168,6 e 156,1 ppm (carbamato) e do carbono do centro estereogênico em 78,7 ppm.



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptídeo acíclico **217a** (presença de rotâmeros).

Na etapa seguinte, foi realizada a reação de remoção do grupo protetor *t*-butoxicarbonila (Boc) e a hidrólise do grupo *terc*-butila. A desproteção foi convenientemente realizada com o procedimento usual, envolvendo ácido trifluoracético (TFA) em diclorometano. A uma solução do depsipeptídeo acíclico **217a** ou **217b** em diclorometano a 0 °C foi adicionado o TFA lentamente. Após agitação por 10 min a essa temperatura, a reação foi agitada

por mais 40 h à temperatura ambiente.<sup>128</sup> Nessa reação, foi utilizada uma proporção de 1:4 (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ao invés de 1:1, geralmente empregada nessas reações de desproteções, e um tempo reacional relativamente longo (40 h), para evitar a hidrólise do éster interno. Os aminoácidos correspondentes **220a-b** foram obtidos em rendimento quantitativo e utilizados na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 69).



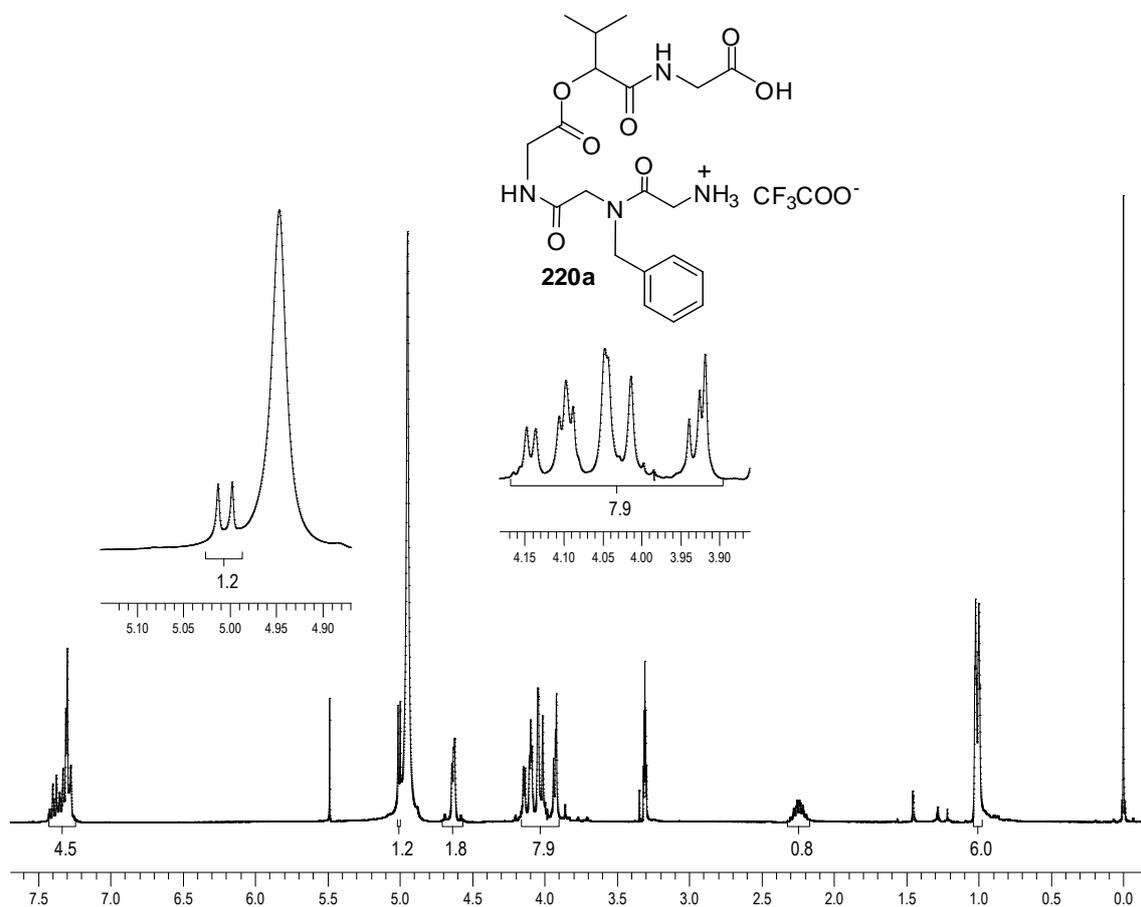
**Esquema 69.** Reação de remoção dos grupos *t*-butoxicarbonila (Boc) e *terc*-butila dos depsipeptóides acíclicos **217a-b**.

Os aminoácidos **220a-b** foram obtidos na forma do sal do ácido trifluoroacético e posteriormente tratados com solução 1 M de NaHCO<sub>3</sub>. No entanto, devido à sua elevada polaridade, não se obteve êxito no seu isolamento por extração em diversos solventes polares. Diante disso, os aminoácidos foram então utilizados na próxima etapa na forma do sal do ácido trifluoroacético.

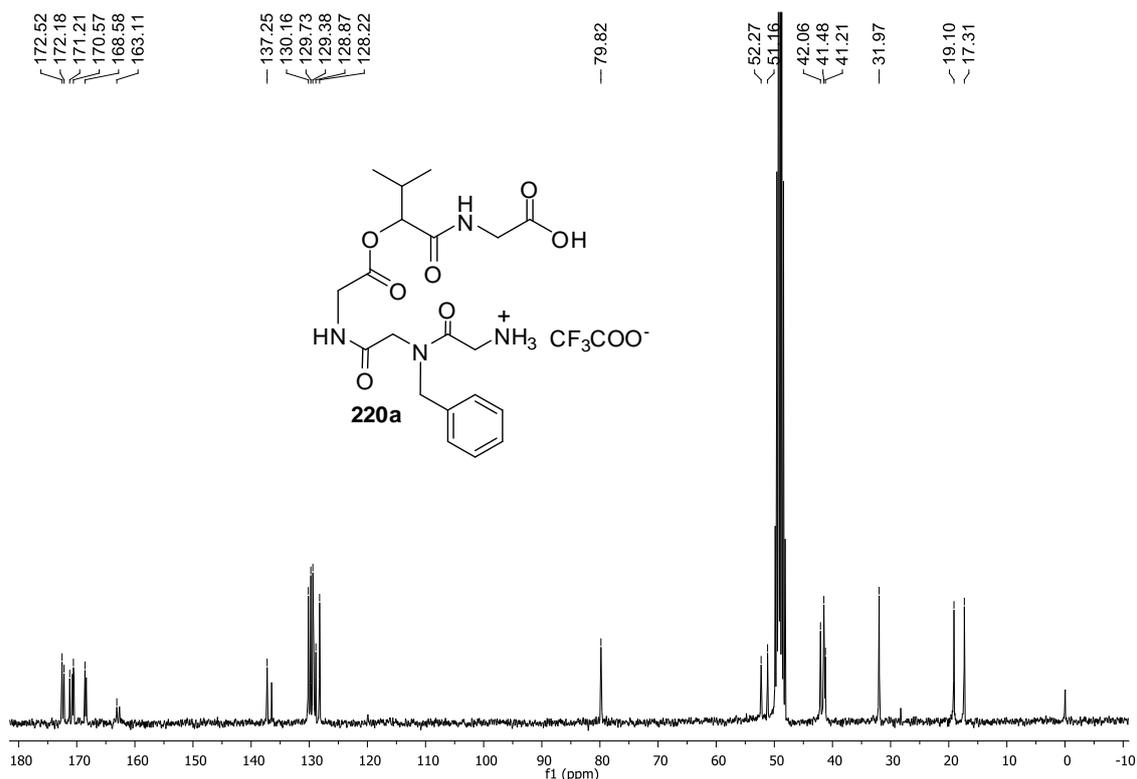
As estruturas dos aminoácidos **220a-b** sintetizadas foram caracterizadas por meio de espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C em CD<sub>3</sub>OD. Conforme a análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, verificou-se a obtenção dos aminoácidos **220a-b** pelo desaparecimento de dois simpletos em torno de 1,40 ppm. Por exemplo, para o aminoácido **220a**, observou-se o desaparecimento de dois simpletos intensos em 1,44 e 1,42 ppm com integração relativa a 9 hidrogênios cada um, totalizando 18 hidrogênios, relativo aos hidrogênios das metilas (CH<sub>3</sub>) dos grupos *terc*-butila, como pode ser visto na Figura 34. Já no espectro de

<sup>128</sup> Arai, M. A.; Hanazawa, S.; Uchimo, Y.; Li, X.; Ishibashi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5285.

RMN de  $^{13}\text{C}$  para o aminoácido **220a** (Figura 35), a formação do produto foi evidenciada pelo desaparecimento dos sinais dos carbonos das metilas em 28,2 e 27,9 ppm presentes nos grupos *tert*-butila.



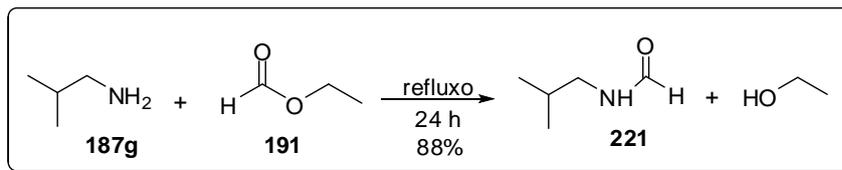
**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **220a**.



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **220a** (presença de rotâmeros).

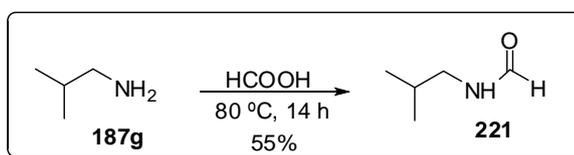
Na última etapa, os aminoácidos **220a-b** foram submetidos a uma reação de macrociclicização por meio de uma reação de Ugi intramolecular de 3 componentes e 4 centros (U-3C4CR). Para as reações de macrociclicização, foram utilizados três isocianetos diferentes: isocianeto de *tert*-butila **198a**, isobutila **198b** e isopropila **198c**. Os isocianetos de isobutila **198b** e isopropila **198c** tiveram que ser previamente preparados, sendo que o isocianeto de isobutila não é comercialmente disponível.

Para a preparação do isocianeto de isobutila **198b**, optou-se pela desidratação da isobutilformamida **221**, preparada por refluxo da isobutilamina **187g** em formiato de etila **191** (Esquema 70).<sup>117</sup> A reação foi refluxada por 24 h e a isobutilformamida **221** foi obtida em 88% de rendimento e utilizada na etapa seguinte sem prévia purificação.



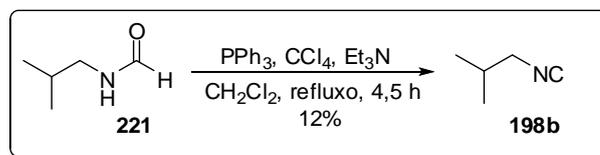
**Esquema 70.** Preparação da isobutilformamida **221**.<sup>117</sup>

Alternativamente, a isobutilformamida **221** foi obtida utilizando ácido fórmico (Esquema 71).<sup>129</sup> A reação foi aquecida a 80 °C por 14 h e a isobutilformamida **221** foi obtida em 55% de rendimento sem purificação. O rendimento dessa reação foi moderado devido ao baixo ponto de ebulição da isobutilamina **187g** (63 °C).



**Esquema 71.** Preparação da isobutilformamida **221**.<sup>129</sup>

Após a preparação da isobutilformamida **221**, partiu-se para a síntese do isocianeto de isobutila **198b** por meio da desidratação de **221** com tetracloreto de carbono, trifetilfosfina e trietilamina (Esquema 72).<sup>117</sup> O produto bruto foi purificado por destilação, obtendo-se o produto puro em baixo rendimento (12%). Em virtude do baixo rendimento, optou-se pelo abandono dessa metodologia.

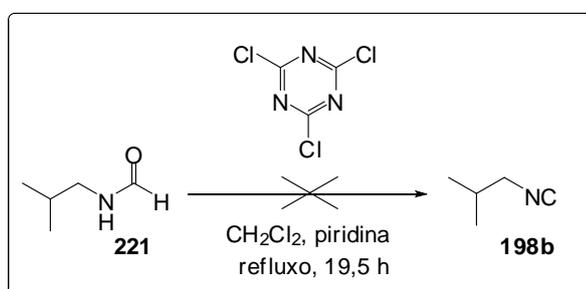


**Esquema 72.** Desidratação de isobutilformamida **221** com tetracloreto de carbono, trifetilfosfina e trietilamina.<sup>117</sup>

Uma alternativa foi a utilização de uma metodologia adaptada da literatura, que utiliza o 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT) como agente

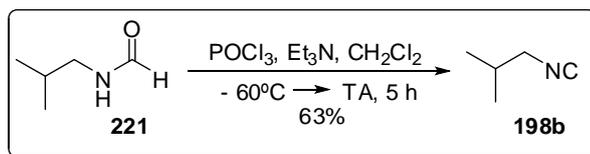
<sup>129</sup> Rahman, M.; Kundu, D.; Hajra, A.; Majee, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2896.

desidratante na presença de piridina (Esquema 73).<sup>130</sup> A reação foi submetida a refluxo por 19,5 h, mas devido a volatilidade do isocianeto de isobutila **198b**, não foi possível o seu isolamento.



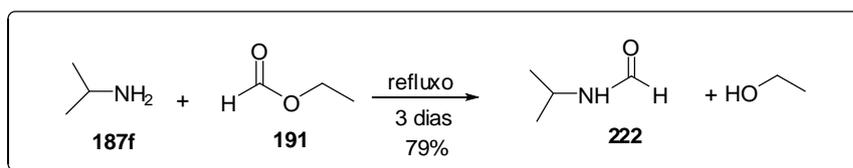
**Esquema 73.** Desidratação de isobutilformamida **221** com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT).<sup>130</sup>

Posteriormente, utilizou-se o oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) como agente desidratante na presença de trietilamina.<sup>131</sup> O produto bruto foi purificado por destilação, obtendo-se o produto puro em 63% de rendimento (Esquema 74).



**Esquema 74.** Desidratação de isobutilformamida **221** com oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ).<sup>131</sup>

Para preparação do isocianeto de isopropila **198c**, inicialmente, preparou-se a isopropilformamida **222**, que foi obtida após 24 h de refluxo da isopropilamina **187f** em formiato de etila **191**, com rendimento de 79% e utilizada na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 75).<sup>117</sup>

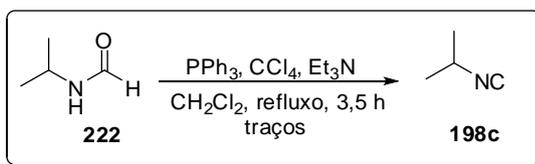


**Esquema 75.** Preparação da isopropilformamida **222**.<sup>117</sup>

<sup>130</sup> Porcheddu, A.; Giampaolo, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.

<sup>131</sup> Labrada-Pérez, K.; Brouard, I.; Méndez, I.; Rivera, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4660.

A isopropilformamida **222** foi desidratada utilizando tetracloreto de carbono, trifetilfosfina e trietilamina (Esquema 76).<sup>117</sup> Após purificação por destilação, apenas traços do produto foram isolados. Devido ao seu forte odor irritante e penetrante, este reagente foi posteriormente adquirido comercialmente.



**Esquema 76.** Desidratação da isopropilformamida **222** com tetracloreto de carbono, trifetilfosfina e trietilamina.<sup>117</sup>

Com os isocianetos em mãos, partiu-se para as reações de macrociclicização. Anteriormente foi relatado que os aminoácidos **220a-b** foram obtidos na forma de sal do ácido trifluoroacético. Desse modo, decidiu-se então, nas reações de macrociclicização, utilizar um equivalente de trietilamina a fim de obter o aminoácido com o grupo NH<sub>2</sub> livre, para assim favorecer a formação do íon imínio na reação de Ugi pela condensação da amina com o aldeído.

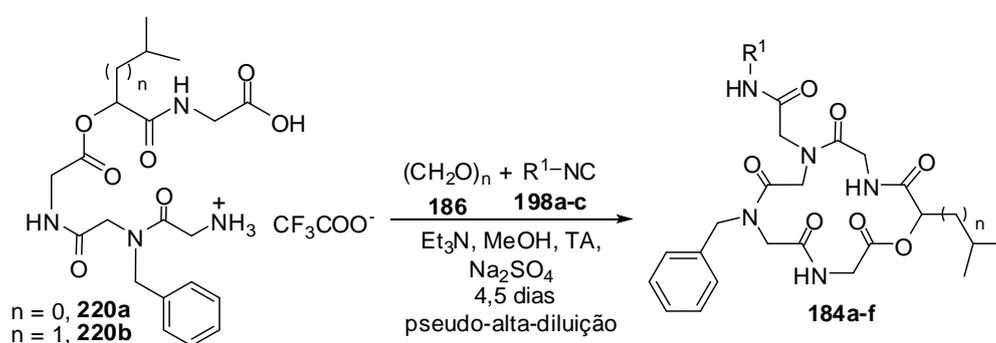
Para verificar se ocorreriam reações paralelas dos aminoácidos **220a-b** na presença de trietilamina, o aminoácido **220a** foi tratado com um equivalente de trietilamina por 14 h à temperatura ambiente, utilizando trifluoroetanol (TFE) como solvente. Pela análise de RMN de <sup>1</sup>H, observaram apenas os sinais do aminoácido **220a** e da trietilamina, não evidenciando nenhum outro sinal que caracterizasse a formação de outros produtos.

Em conformidade com os objetivos propostos para este trabalho de pesquisa, a obtenção de uma variedade de depsipeptóides cíclicos que mimetizam a estrutura do depsipeptídeo da Sansalvamida A foi avaliada pela variação dos isocianetos na etapa de macrociclicização.

Para a macrociclicização via reação de Ugi intramolecular (U-3C4CR) foram utilizadas condições de pseudo-alta-diluição. Uma solução do

aminoácido **220a** ou **220b** em metanol (em uma seringa) foi adicionada com o auxílio de uma bomba de seringa, a uma taxa de adição de 0,6 mL/h, a uma mistura de paraformaldeído **186**, o isocianeto **198a-c**, trietilamina e sulfato de sódio anidro em metanol. Após adição completa (3,5 dias), a reação foi agitada por mais 24 h e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica. Os depsipeptóides foram obtidos em rendimentos de 33-49% e os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 11.

**Tabela 11.** Preparação de depsipeptóides cíclico **184a-f**.

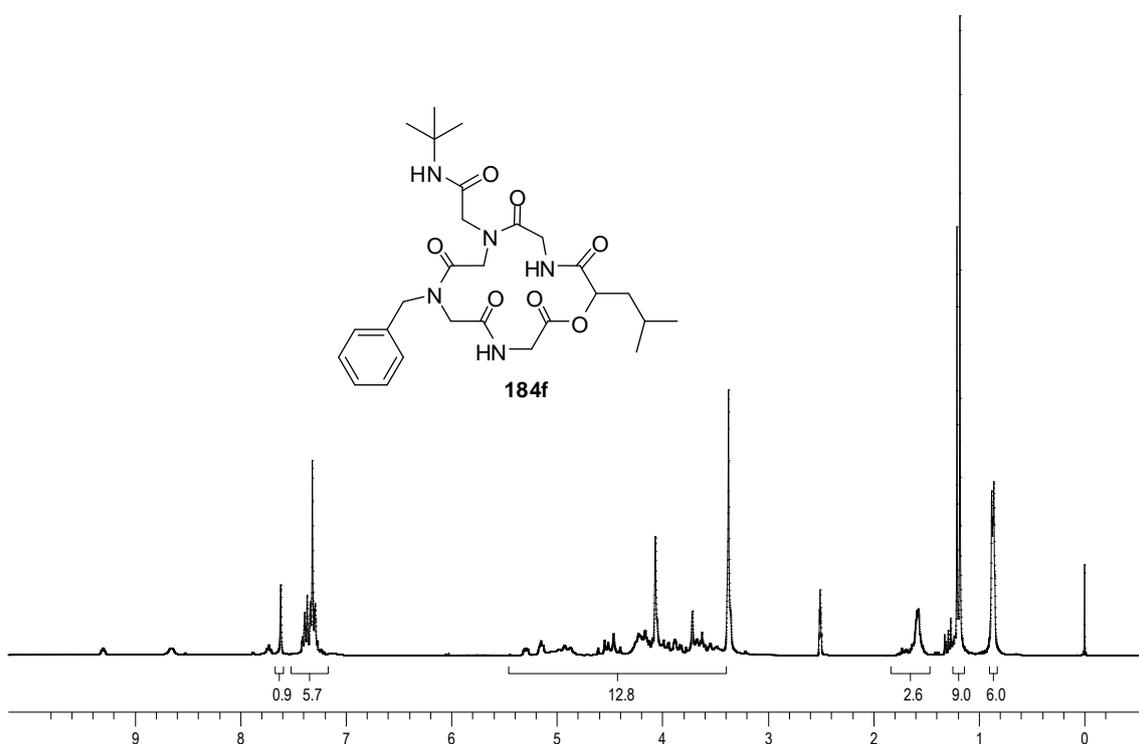


Entrada <sup>a</sup>	Aminoácido	n	R <sup>1</sup>	Depsipeptóide Cíclico	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	<b>220a</b>	0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>184a</b>	33
2	<b>220a</b>	0	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>184b</b>	37
3	<b>220a</b>	0	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>184c</b>	49
4	<b>220b</b>	1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>184d</b>	35
5	<b>220b</b>	1	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>184e</b>	40
6	<b>220b</b>	1	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>184f</b>	33

<sup>a</sup> Proporções dos reagentes: Aminoácido (1,0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,0 equiv.), isocianeto (4,0 equiv.) e paraformaldeído (2,0 equiv.). <sup>b</sup> Após purificação em coluna cromatográfica.

Os depsipeptóides cíclicos sintetizados **184a-f** tiveram suas estruturas elucidadas por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IV e espectrometria de massa de alta resolução. As análises obtidas por RMN revelaram que os espectros se tornaram bastantes complexos após a ciclização, dificultando sua análise. A título de exemplo, será apresentada a atribuição dos sinais no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o ciclodepsipeptóide **184f**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 36), observam-se em 9,30 e 8,65 ppm, dois simpletos largos com integração relativa a 1 hidrogênio, referentes aos hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio (NH). Em 7,62 ppm, encontra-se um simpleto com integração referente a 1 hidrogênio, que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio (NH). Em 7,42-7,27 ppm, observa-se um multipletto com integral relativa para 5 hidrogênios, relacionado aos hidrogênios do anel aromático.



**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184f** (presença de rotâmeros).

Ainda na Figura 36, na região compreendida entre 5,32-3,43 ppm, encontram-se vários multipletos referentes aos seguintes hidrogênios: um grupo  $\text{CH}_2$  benzílico, cinco grupos  $\text{CH}_2$  alfa aos grupos carbonila e um grupo  $\text{CH}$  cujo hidrogênio está ligado ao carbono do centro estereogênico. Essa região é complexa devido à presença dos confôrmeros *cis-trans* dos cinco grupos amida (mistura de rotâmeros). Esses multipletos estão presentes em todos os ciclodepsipeptóides **184a-f** sintetizados.

Em 1,73-1,54 ppm, observa-se um multiplete com integração para 3 hidrogênios que pode ser atribuído aos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  presentes no grupo isobutila (cadeia lateral). Em 1,21 e 1,18 ppm, encontram-se dois simples intensos com integral relativa a 9 hidrogênios, sendo atribuídos aos hidrogênios das três metilas ( $\text{CH}_3$ ) do grupo *terc*-butila. Esse sinal evidencia a formação do produto cíclico, já que o mesmo foi incorporado na etapa de ciclização. Por fim, em 0,87 ppm, observa-se um duplete com integral relativa a 6 hidrogênios,  $J = 5,9$  Hz, referente aos hidrogênios ligados aos carbonos das duas metilas  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  do grupo isopropila.

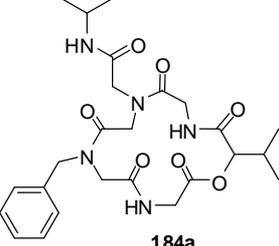
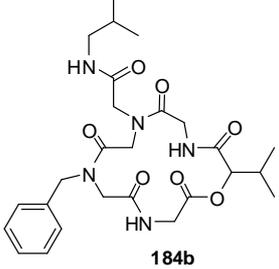
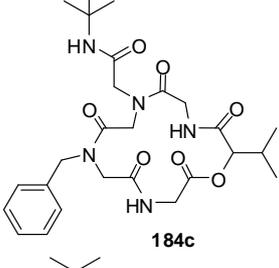
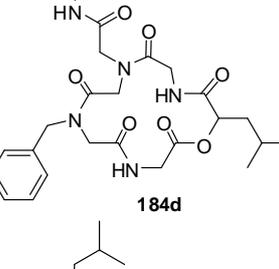
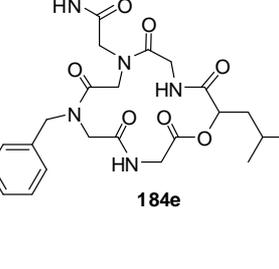
Como pode ser observada na Figura 36, a análise de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou-se complexa, devido à presença da mistura dos rotâmeros, para a confirmação do produto de ciclização. A literatura tem apresentado estratégias para proporcionar uma rigidez conformacional na estrutura dos peptóides cíclicos por meio da coordenação supramolecular com metais, o que tem resultado na simplificação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .<sup>132</sup> Diante disso, tentativas de complexação com  $\text{K}^+$  pela adição de tiocianato de potássio ( $\text{KSCN}$ )<sup>5</sup> na solução do ciclodepsipeptóide **184f** em  $\text{DMSO-d}_6$  não foram bem sucedidas.

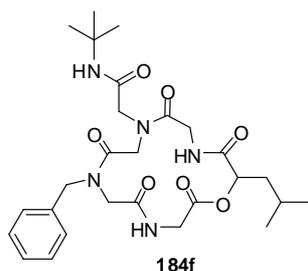
Por conseguinte, diante da complexidade dos espectros de RMN, a espectrometria de massa tornou-se o principal método para a confirmação dos ciclodepsipeptóides **184a-f** (Tabela 12).

---

<sup>132</sup> Izzo, I.; Ianniello, G.; De Cola, C.; Nardone, B.; Erra, L.; Vaughan, G.; Tedesco, C.; De Riccardis, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 598.

**Tabela 12.** Dados de espectrometria de massa de alta resolução dos depsipeptóides cíclicos **184a-f**.

Depsipeptóide Cíclico	Espectrometria de Massas		
	F.M	calculado	encontrado
 <p><b>184a</b></p>	$C_{25}H_{35}N_5O_7Na$	540,2434	540,2431
 <p><b>184b</b></p>	$C_{26}H_{37}N_5O_7Na$	554,2591	554,2588
 <p><b>184c</b></p>	$C_{26}H_{37}N_5O_7Na$	554,2591	554,2579
 <p><b>184d</b></p>	$C_{26}H_{37}N_5O_7Na$	554,2591	554,2598
 <p><b>184e</b></p>	$C_{27}H_{39}N_5O_7Na$	568,2747	568,2744

 $C_{27}H_{39}N_5O_7Na$ 

568,2747

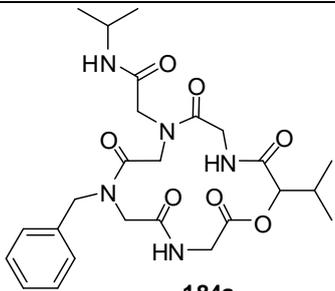
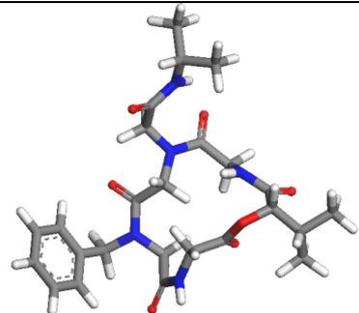
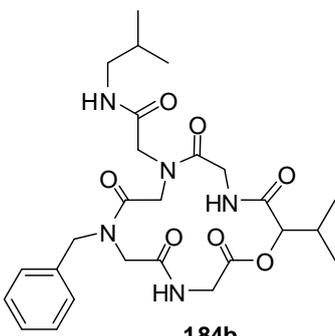
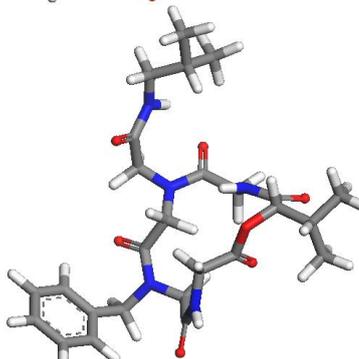
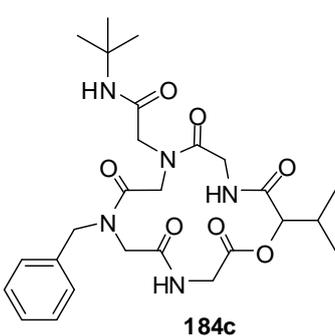
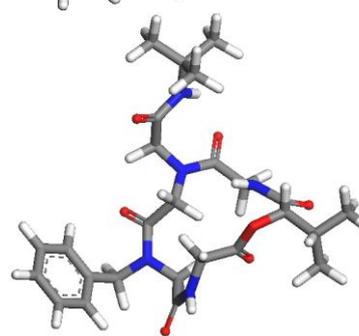
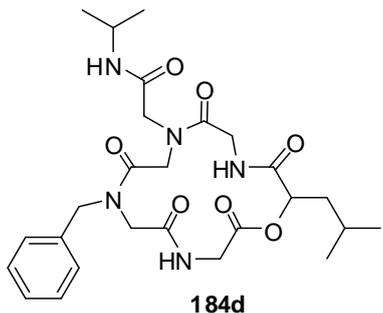
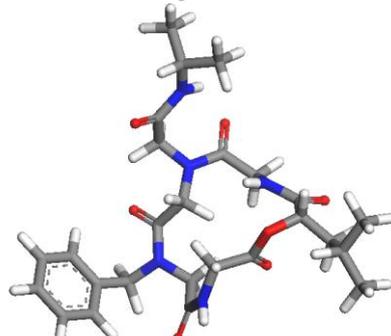
568,2744

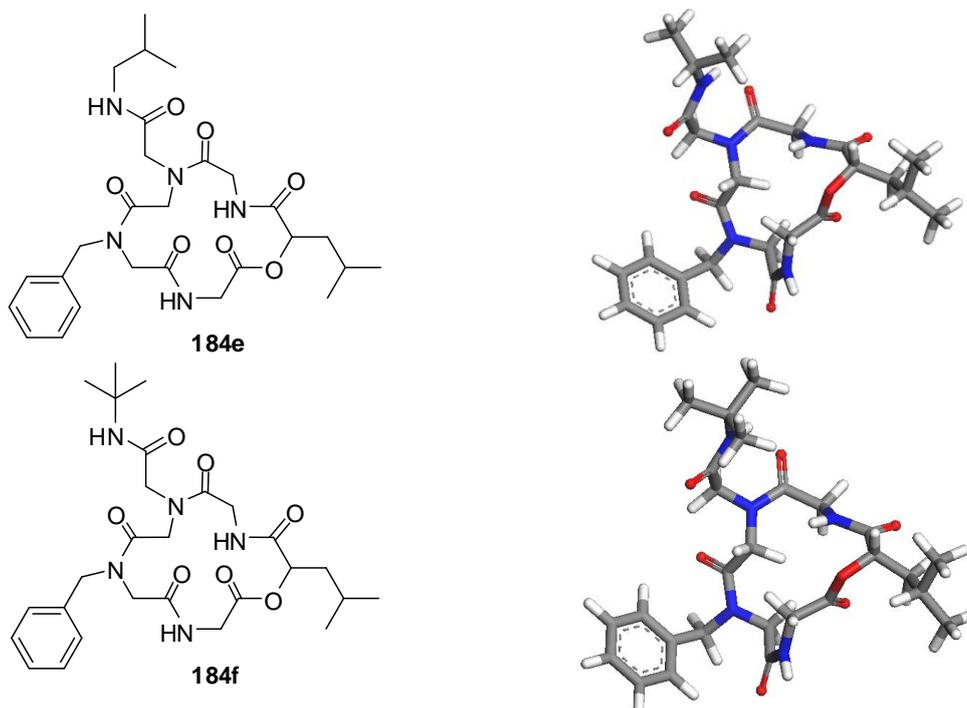
Na Tabela 13, são apresentadas as estruturas dos depsipeptóides cíclicos **184a-f** com suas respectivas geometrias otimizadas. Para obtenção dessas geometrias, inicialmente, as estruturas foram desenhadas usando o pacote de programas Materials Studio da Accelrys. Para encontrarmos uma conformação de menor energia, foi realizada a minimização por mecânica molecular por meio do programa *Discover*, que utiliza o campo de força COMPASS, com o método *Steepest Descent* configurado para 5000 iterações. Não obtendo a convergência, realizou-se uma nova minimização com o método *Conjugate Gradient* configurado para 10000 iterações, que foi suficiente para obtenção da convergência. Após a minimização por mecânica molecular, foram realizados cálculos semi-empíricos pelo método Austin Model 1 (AM1)<sup>133</sup> no programa VAMP, sob vácuo, obtendo-se assim as respectivas geometrias otimizadas.

Pelas geometrias otimizadas, Tabela 13, verificou-se que os grupos carbonila estão orientados para fora do anel, o que realmente não favorece a complexação com metais. Este fato pode justificar a não complexação do  $K^+$  pela adição de KSCN.

<sup>133</sup> Stewart, J. J. P.; MOPAC; *Quantum Chemistry Program Exchange*, Program 455, University of Indiana, Bloomington, 1983.

**Tabela 13.** Estruturas dos depsipeptóides cíclicos **184a-f** e suas respectivas geometrias otimizadas.

Depsipeptóide Cíclico	Geometria otimizada
 <b>184a</b>	
 <b>184b</b>	
 <b>184c</b>	
 <b>184d</b>	

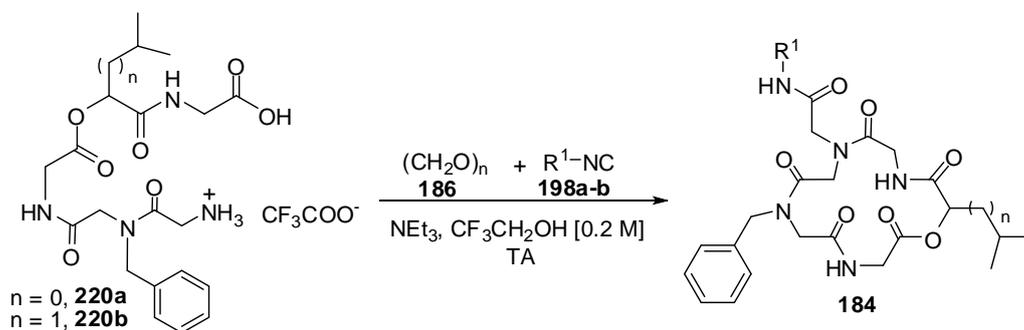


Outra metodologia testada visando a menores tempos reacionais foi realizada. Para a macroclicização via reação de Ugi intramolecular foi também utilizada metodologia de Yudin e colaboradores,<sup>95</sup> que emprega elevadas concentrações (0.2 M) ao invés de condições de alta diluição ou pseudo-alta-diluição, geralmente empregadas em reações de ciclização descritas na literatura. O trifluoroetanol (TFE) é utilizado como solvente por promover interações polares assim como também pela capacidade de estabilizar estruturas de peptídeos secundários.<sup>134</sup> Essa metodologia de ciclização tem sido pouco explorada<sup>95,115</sup> e foi, então, pela primeira vez utilizada para a macroclicização de peptídeos.

A uma solução do aminoácido **220a** ou **220b** em trifluoroetanol foi adicionado um equivalente de trietilamina, agitando-se por 30 min. Em seguida, foram adicionados o paraformaldeído **186** e o isocianeto **198a-c**, agitando-se à temperatura ambiente pelo tempo especificado na Tabela 14.

<sup>134</sup> Roccatano, D.; Colombo, G.; Fioroni, M.; Mark, A. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 12179.

**Tabela 14.** Macrociclicização em elevadas concentrações, utilizando metodologia de Yudin e colaboradores.<sup>95</sup>



Entr. <sup>a</sup>	Aminoácido	n	R <sup>1</sup>	Tempo (h)	Depsipeptóide cíclico	Resultado
1	<b>220a</b>	0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	71	<b>184a</b>	Mistura complexa
2	<b>220a</b>	0	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	<b>184a</b>	Mistura complexa
3	<b>220a</b>	0	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	23	<b>184b</b>	Mistura complexa
4	<b>220a</b>	0	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	48	<b>184c</b>	Mistura complexa
5	<b>220a</b>	0	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	22	<b>184c</b>	Mistura complexa
6	<b>220b</b>	1	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	23	<b>184f</b>	Mistura complexa

<sup>a</sup> Proporções dos reagentes: Aminoácido (1,0 equiv.), Et<sub>3</sub>N (1,0 equiv.), isocianeto (3,0 equiv.) e paraformaldeído (2,0 equiv.).

Por meio dos resultados apresentados na Tabela 14, observou-se pela análise por CCD que em todos os casos (entradas 1-6) ocorreu a formação de uma mistura complexa, mesmo após a redução do tempo reacional (entradas 1-2 e 4-5). No entanto, apesar da formação dessa mistura complexa, foi possível separar alguns dos produtos formados. As análises de RMN de <sup>1</sup>H apresentaram-se com uma elevada complexidade e não foram conclusivas. Os produtos formados foram então submetidos à análise por espectrometria de massa de alta resolução, porém não ionizaram por eletrospray após diversas condições sem sucesso. A formação de uma mistura complexa pode estar relacionada à formação de produtos de dimerização e/ou oligomerização.

## **4. Conclusão e Perspectivas**

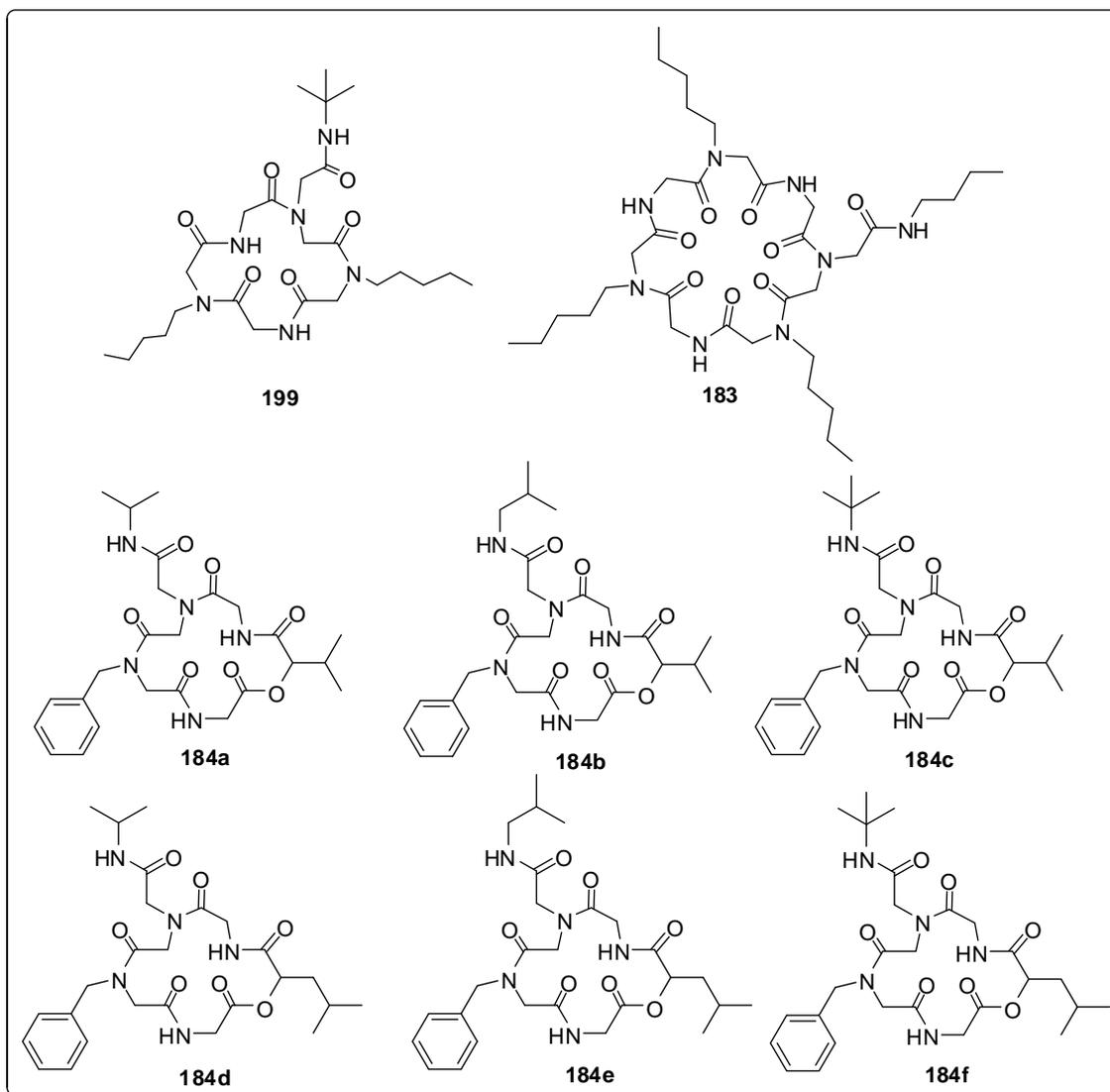
Ao analisarem-se todos os resultados obtidos e os objetivos propostos para o presente trabalho, é possível fazer algumas generalizações importantes sobre as reações estudadas.

Uma variedade de peptóides funcionalizados (acíclicos e cíclicos) foram preparados por meio de reações de Ugi consecutivas assistidas por micro-ondas. A combinação estratégica do emprego da irradiação por micro-ondas com o uso das reações multicomponentes proporcionou a obtenção de uma variedade de moléculas complexas em tempos reacionais curtos, em rendimentos que variaram de moderados a excelentes e em um reduzido número de etapas. Essa estratégia, portanto, proporcionou a obtenção de uma série de peptóides, conferindo assim variações programadas em suas cadeias laterais resultando em um caráter altamente modular.

A combinação das reações multicomponentes baseadas em isocianetos (Ugi e Passerini) assistidas por micro-ondas para a síntese de depsipeptóides cíclicos proporcionou a preparação de 6 (seis) análogos do depsipeptídeo da Sansalvamida A (San A). Os análogos inspirados em San A foram obtidos em apenas 5 etapas. O estudo preliminar da reação de Passerini assistida por micro-ondas para a obtenção de uma metodologia rápida e eficiente, vislumbrando melhores condições reacionais para a preparação de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas, foi importante para a sua posterior aplicação como etapa chave na síntese de depsipeptóides cíclicos. Esse trabalho foi o primeiro exemplo em que a reação de Passerini foi conduzida utilizando irradiação por micro-ondas. Cabe também ressaltar que essa foi a primeira vez que as reações de Ugi e Passerini foram combinadas estrategicamente para a obtenção do esqueleto de um depsipeptóide, conferindo o caráter de inovação à metodologia utilizada.

Acrescenta-se ainda que os depsipeptóides cíclicos análogos de San A serão posteriormente submetidos a testes para avaliação de suas atividades citotóxicas frente a linhagens de células cancerígenas.

Foram sintetizados, ao todo, 8 compostos cíclicos, sendo 2 ciclopeptóides e 6 ciclodepsipeptóides (Figura 37).



**Figura 37.** Ciclopeptóides e Ciclodepsipeptóides sintetizados.

Como perspectivas para o nosso grupo de pesquisa, poder-se-á, futuramente, realizar a rota sintética em fluxo contínuo, que poderá ser um avanço tecnológico eficiente para a preparação dessa classe de compostos.

## 5. Parte Experimental

### 5.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes líquidos como benzilamina, fenetilamina, 1-pentilamina, isopropilamina, isobutilamina, anilina, *m*-anisidina, *N*-metilmorfolina, benzaldeído, isobutiraldeído, isovaleraldeído e *m*-anisaldeído foram purificados por destilação. Os reagentes restantes foram adquiridos de fontes comerciais, sendo utilizados sem tratamento prévio.

Todos os solventes foram destilados antes do uso e, quando necessário, secos conforme técnicas usuais.<sup>135</sup>

### 5.2. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos

#### 5.2.1. Métodos cromatográficos

Para o acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada, foram utilizadas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel matrix com filme de 0,2 mm de espessura, com indicador fluorescente 250 nm da Fluka Analytical. Após eluição, as placas foram reveladas em luz ultravioleta e/ou solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Para purificação dos compostos, foi utilizada cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), cuja fase estacionária adotada foi sílica gel 60 (60-200 mesh) e a fase móvel está descrita nos procedimentos experimentais. Para cromatografia em coluna de fase reversa utilizou-se sílica gel RP-18 (0,040-0,063 mm).

---

<sup>135</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª ed.; Pergamon Press: New York, 1998.

## 5.2.2. Métodos Analíticos

Os pontos de fusão foram determinados nos aparelhos Thomas Hoover, Marte® e Marconi (modelo: MA 382). Os espectros na região de infravermelho foram obtidos no aparelho BOMEM MB-100 e Varian 640-IR, sendo as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram adquiridos no aparelho Varian Mercury Plus 300 MHz, 7,05 T. Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram reportados em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN  $^1\text{H}$ ) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN  $^1\text{H}$  e 77,0 ppm para o  $^{13}\text{C}$ ). As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo-duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo triplete) e qt (quintuplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN  $^1\text{H}$  estão organizados segundo a convenção:  $\delta$  deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

Espectros de massa de alta resolução foram realizados utilizando os equipamentos MicroTOF Ic-Bruker Daltonic e Autopec Ultima [Waters Corp (Micromass UK)], ambos operando em modo ESI (Electron Spray Ionization).

As reações foram conduzidas utilizando reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), equipado com sensor de infravermelho para monitoramento da temperatura, utilizando compressor da SCHULZ CSA 6,5 Silent (isento de óleo). Na parte experimental estão expressos os tempos decorridos para atingir a temperatura dos experimentos (tempo de rampa).

Para as reações de macrociclicações, foi utilizada a bomba de seringa Cole-Parmer (CE, Modelo 230 VAC).

### 5.3. Procedimentos Gerais

#### Procedimentos gerais para a reação de Ugi:

**Método A:** Um tubo (10 mL) contendo uma solução da amina (0,5 mmol) em metanol (0,25 mL) foram adicionados sulfato de sódio anidro (0,150 g), [Et<sub>3</sub>N (0,5 mmol) também foi adicionada quando o cloridrato da amina foi utilizado], paraformaldeído (0,5 mmol), o ácido carboxílico (0,25 mmol) e o isocianoacetato de metila (0,25 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 3 min (50 W). Após, a reação foi diluída em diclorometano, filtrada, concentrada (lavada com salmoura quando Et<sub>3</sub>N foi usada, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada a vácuo) e purificada por coluna cromatográfica.

**Método B:** Em um tubo (10 mL) foram adicionados a amina (0,5 mmol), sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído (0,5 mmol), o ácido carboxílico (0,25 mmol) e o isocianoacetato de metila (0,25 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 3 min (50 W). Após a reação foi diluída em diclorometano, filtrada, concentrada a vácuo e purificada por coluna cromatográfica.

**Procedimento geral para hidrólise dos ésteres:** Em um tubo de micro-ondas (10 mL) contendo uma solução do éster (0,5 mmol) em THF/ H<sub>2</sub>O (2:1; 7,5 mL) foi adicionado LiOH (1,25 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de MO (Discover, CEM Co.) e irradiado a 60 °C por 5 min (150 W). A solução foi, então, acidificada a pH 2 com uma solução de NaHSO<sub>4</sub> 2M e extraída com acetato de etila (4 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o ácido correspondente, que foi utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

#### Procedimentos gerais para reação de Passerini:

**Método A:** Um tubo (10 mL) contendo o aldeído (1,0 mmol), o ácido carboxílico (1,0 mmol) e o isocianeto (1,0 mmol) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e submetido a irradiação de micro-ondas

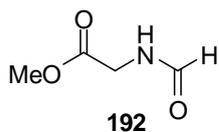
a 60 °C por 3-5 min (40 W). O produto foi diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, concentrado a vácuo e purificado em coluna cromatográfica de sílica gel.

**Método B:** Idem ao procedimento do método A. O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e submetido a irradiação de micro-ondas a 120 °C por 0,5-1 min (40 W). Após completa reação, o produto foi diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, concentrado a vácuo e purificado em coluna cromatográfica de sílica gel.

**Procedimento geral para macrociclização de ciclodepsipeptóides:** A uma solução de paraformaldeído (0,40 mmol), isocianeto (0,80 mmol), trietilamina (0,20 mmol) e sulfato de sódio anidro (2,25 g) em 200 mL de metanol foi adicionado com o auxílio de uma bomba de seringa, uma solução do aminoácido (0,20 mmol) em 50 mL de metanol a uma taxa de adição de 0,6 mL/h. Após adição completa, a reação foi agitada por mais 24 h, filtrada, concentrada a vácuo, diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com solução de NaCl saturada (2 x 10 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada a vácuo para fornecer o ciclodepsipeptóide, após purificação por coluna cromatográfica.

## 5.4. Procedimentos e dados espectroscópicos

### Éster metílico da *N*-formilglicina (**192**)



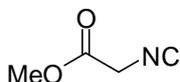
Uma solução de cloridrato do éster metílico da glicina **190** (20,09 g; 160,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (22,30 mL; 160,0 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (22,4 mg) em formiato de etila **191** (446,5 mL) foi refluxada por 5 dias. A reação foi resfriada a 0 °C, filtrada e concentrada a vácuo para obter o éster metílico da *N*-formilglicina **192** (18,74 g; 160,0 mmol), em rendimento quantitativo, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

**(E.1.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (s, 1H); 6,90 (sl, 1H); 4,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H).

(E.1.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,9; 161,5; 52,3; 39,6.

(E.1.3) IV: 3358, 2959, 2675, 1747, 1670, 1529, 1438, 1384, 1216, 1007  $\text{cm}^{-1}$ .

### Isocianoacetato de metila (185)



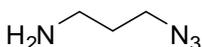
**185** Uma solução do éster metílico da *N*-formilglicina **192** (18,74 g; 160,0 mmol), trietilamina (22,30 mL; 160,0 mmol), trifenilfosfina (44,67 g; 170,3 mmol) e tetracloreto de carbono (16,4 mL; 170,3 mmol) em diclorometano seco (155 mL) foi refluxada por 3,5 h. Após atingir a temperatura ambiente, a mistura reacional foi mantida a 5 °C por 15 min. O precipitado formado foi filtrado sob Celite<sup>®</sup> e lavado com éter dietílico. O filtrado foi concentrado sob vácuo e purificado por coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) obtendo o isocianoacetato de metila **185** (11,05 g; 111,5 mmol) em 70% de rendimento.

(E.2.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,26 (s, 2H); 3,85 (s, 3H).

(E.2.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,3; 161,2; 53,3; 43,3.

(E.2.3) IV: 2959, 2166, 1764, 1442, 1422, 1368, 1226, 1023, 946, 849, 710 e 582  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3-Azidopropan-1-amina (187b)<sup>118</sup>



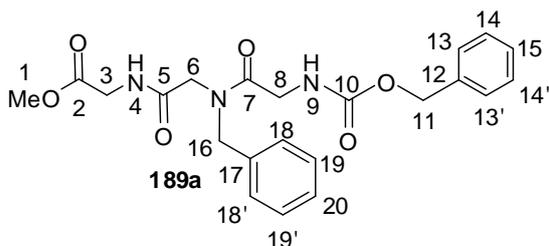
**187b** Uma solução de cloridrato de 3-cloropropil-1-amina **193** (3,00 g; 23,1 mmol) e azida de sódio (4,50 g; 69,2 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (23 mL) foi aquecida a 80 °C por 15 h. A solução resultante foi então resfriada em um banho de gelo e adicionados éter dietílico (40 mL) e KOH (1,20 g), deixando a temperatura sempre abaixo de 10 °C. Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 25 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vácuo para obter a amina **187b** (1,26 g; 12,6 mmol), em 54% de rendimento, sendo utilizada na próxima etapa sem prévia purificação.

**(E.3.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,38 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 2,81 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 1,74 (quint,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 1,50 (sl, 2H).

**(E.3.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  49,0; 39,2; 32,2.

**(E.3.3)** IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 2939, 2872, 2099, 1574, 1487, 1306  $\text{cm}^{-1}$ .

### Peptóide (189a)



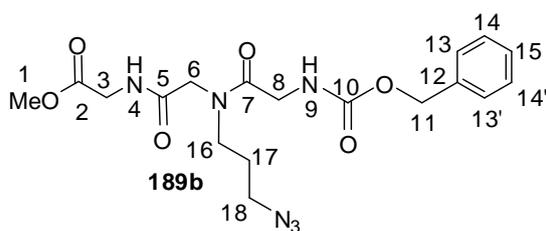
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método B; tempo de rampa: 23 s), utilizando benzilamina **187a** (0,107 g; 1,00 mmol), sulfato de sódio anidro (0,300 g), paraformaldeído **186** (0,030 g; 1,00 mmol), Cbz-glicina **188** (0,105 g; 0,50 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,045 mL; 0,50 mmol). O peptóide **189a** (0,178 g; 0,417 mmol) foi obtido em 83% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como um óleo viscoso marrom.

$R_f$  (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,28.

**(E.4.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,36-7,16 (m, 10H, Ar); 7,07 (sl, 1H, H-4); 5,99 (sl, 1H, H-9), 5,06 (s, 2H, H-11); 4,64 e 4,60 (2s, 2H, H-16); 4,12-3,89 (m, 6H, H-3, H-6 e H-8); 3,67 (s, 3H, H-1).

**(E.4.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,1 (C-2); 168,6 (C-7); 168,0 (C-5); 156,3 (C-10); 136,1 (C-12); 134,7 (Ar); 128,9 (Ar); 128,5 (Ar); 128,3 (Ar); 127,9 (Ar); 127,7 (Ar); 126,6 (Ar); 66,7 (C-11); 52,1 (C-1); 51,2 (C-6); 48,9 (C-16); 42,4 (C-8); 40,8 (C-3).

**(E.4.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ : 450,1641; encontrado: 450,1651.

**Peptóide (189b)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método: A; tempo de rampa: 197 s), utilizando 3-azidopropan-1-amina **187b** (0,05 g; 0,50 mmol), 0,25 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), Cbz-glicina **188** (0,052 g; 0,25 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol). O peptóide **189b** (0,097 g; 0,23 mmol) foi obtido em 92% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

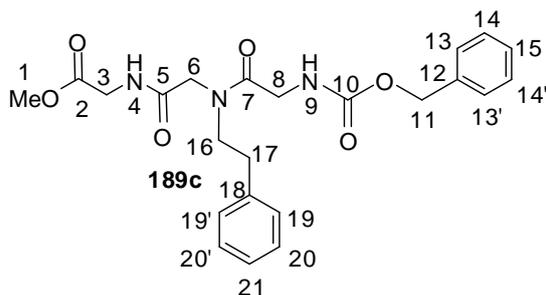
R<sub>f</sub> (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,26.

**(E.5.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,33 (sl, 5H, Ar); 7,18 (tl, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-4); 5,98-5,95 (m, 1H, H-9); 5,10 e 5,07 (2s, 2H, H-11); 4,14-3,93 (m, 6H, H-3, H-6 e H-8); 3,70 (s, 3H, H-1); 3,50-3,28 (m, 4H, H-16 e H-18); 1,90-1,71 (m, 2H, H-17).

**(E.5.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 170,1 (C-2); 169,6 (C-7); 168,8 (C-5); 156,4 (C-10); 136,1 (C-12); 128,3 (Ar); 127,9 (Ar); 127,7 (Ar); 66,7 (C-11); 52,1 (C-1); 49,8 (C-6); 48,0 (C-16 ou C-18); 45,6 (C-16 ou C-18); 42,2 (C-8); 40,7 (C-3); 27,2 (C-17).

**(E.5.3)** IV: 3321, 2098, 1752, 1717, 1684, 1646, 1535, 1266, 1211, 739, 699 cm<sup>-1</sup>.

**(E.5.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 421,1836; encontrado: 421,1843.

**Peptóide (189c)**

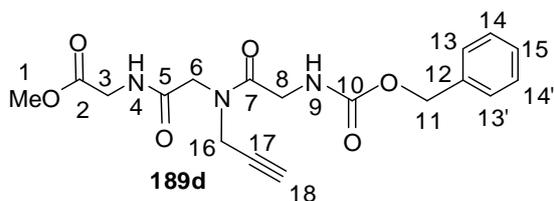
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método B; tempo de rampa: 29 s), utilizando fenetilamina **187c** (0,061 g; 0,50 mmol), sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), Cbz-glicina **188** (0,052 g; 0,25 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol). O peptóide **189c** (0,093 g; 0,21 mmol) foi obtido em 84% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso marrom.

R<sub>f</sub> (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,34.

**(E.6.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,40-7,15 (m, 10H, Ar); 6,92 (sl, 1H, H-4); 5,83 e 5,70 (2sl, 1H, H-9); 5,09 (s, 2H, H-11); 4,04-3,78 (m, 6H, H-3, H-6 e H-8); 3,71 (s, 3H, H-1); 3,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-16), 2,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-17).

**(E.6.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 170,0 (C-2); 169,6 (C-7); 168,7 (C-5); 156,3 (C-10); 137,3 (Ar); 136,2 (C-12); 128,8 (Ar); 128,7 (Ar); 128,4 (Ar); 128,1 (Ar); 127,9 (Ar); 127,0 (Ar); 66,9 (C-11); 52,3 (C-1); 50,3 (C-6 ou C-16); 50,2 (C-6 ou C-16); 42,0 (C-8); 41,0 (C-3); 34,6 (C-17).

**(E.6.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 464,1798; encontrado: 464,1804.

**Peptóide (189d)**

Preparado seguindo o procedimento

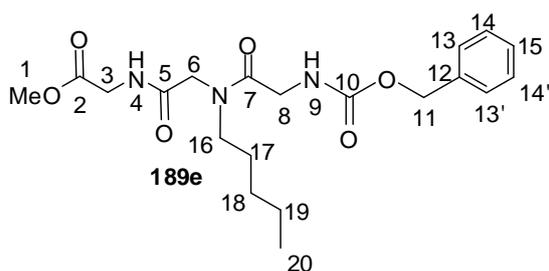
geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 170 s), utilizando propargilamina **187d** (0,055 g; 1,00 mmol), 0,5 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,300 g), paraformaldeído **186** (0,030 g; 1,00 mmol), Cbz-glicina **188** (0,105 g; 0,50 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,045 mL; 0,50 mmol). O peptóide **189d** (0,160 g; 0,426 mmol) foi obtido em 85% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como um sólido branco (p.f.: 100-102 °C).

$R_f$  (4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,24.

**(E.7.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,34 (sl, 5H, Ar); 7,01 e 6,83 (2sl, 1H, H-4); 5,80 (sl, 1H, H-9); 5,11 e 5,09 (2s, 2H, H-11); 4,32-3,93 (m, 8H, H-3, H-6, H-8 e H-16); 3,72 (s, 3H, H-1); 2,38 e 2,30 (2s, 1H, H-18).

**(E.7.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,1 (C-2); 169,1 (C-7); 168,4 (C-5); 156,4 (C-10); 136,1 (C-12); 128,3 (Ar); 128,0 (Ar); 127,8 (Ar); 76,8 (C-17); 74,0 (C-18); 66,8 (C-11); 52,1 (C-1); 48,9 (C-6); 42,4 (C-8); 40,8 (C-3); 36,0 (C-16).

**(E.7.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ : 398,1328; encontrado: 398,1331.

**Peptóide (189e)**

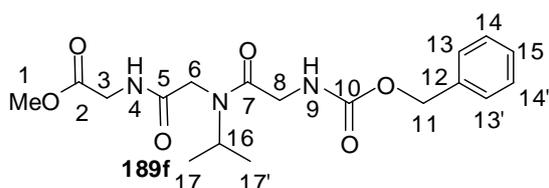
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 98 s), utilizando 1-pentilamina **187e** (0,044 g; 0,50 mmol), 0,25 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), Cbz-glicina **188** (0,052 g; 0,25 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol). O peptóide **189e** (0,090 g; 0,22 mmol) foi obtido em 88% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

R<sub>f</sub> (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,30.

**(E.8.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,37-7,29 (m, 5H, Ar); 6,89 (tl, *J* = 5,2 Hz, 1H, H-4); 5,82 (tl, *J* = 4,7 Hz, 1H, H-9); 5,12 e 5,09 (2s, 2H, H-11); 4,10 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, H-8); 4,05 (s, 2H, H-6); 3,98 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, H-3); 3,72 (s, 3H, H-1); 3,41 e 3,31 (2t, *J* = 7,6 e 7,9 Hz, 2H, H-16); 1,66-1,48 (m, 2H, H-17), 1,37-1,22 (m, 4H, H-18 e H-19); 0,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H, H-20) (Em anexo, espectros de DFT-COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, HSQC, HMBC).

**(E.8.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 170,1 (C-2); 169,2 (C-7); 168,9 (C-5); 156,3 (C-10); 136,2 (C-12); 128,4 (Ar); 128,1 (Ar); 127,9 (Ar); 66,9 (C-11); 52,3 (C-1); 50,1 (C-6); 48,7 (C-16); 42,3 (C-8); 40,9 (C-3); 28,7 (C-19); 27,9 (C-17); 22,3 (C-18); 13,9 (C-20).

**(E.8.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 408,2135; encontrado: 408,2127.

**Peptóide (189f)**

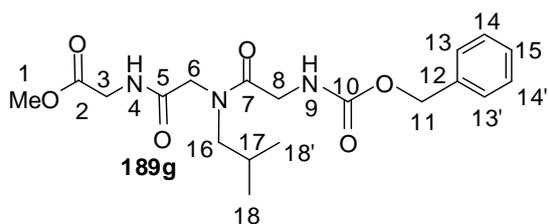
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 210 s), utilizando isopropilamina **187f** (0,036 g; 0,60 mmol), sulfato de sódio anidro (0,180 g), paraformaldeído **186** (0,018 g; 0,60 mmol), Cbz-glicina **188** (0,063 g; 0,30 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,027 mL; 0,30 mmol). O peptóide **189f** (0,106 g; 0,280 mmol) foi obtido em 93% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

R<sub>f</sub> (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,28.

**(E.9.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,41-7,28 (m, 5H, Ar); 7,05 (tl, *J* = 5,0 Hz, 1H, H-4); 5,94 (tl, *J* = 4,4 Hz, 1H, H-9); 5,11 e 5,08 (2s, 2H, H-11); 4,14-3,87 (m, 7H, H-3, H-6, H-8 e H-16); 3,70 (s, 3H, H-1); 1,23 e 1,11 (2d, *J* = 6,6 Hz, 6H, H-17 e H-17').

**(E.9.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 170,1 (C-2); 169,6 (C-7); 168,9 (C-5); 156,3 (C-10); 136,2 (C-12); 128,4 (Ar); 128,0 (Ar); 127,9 (Ar); 66,8 (C-11); 52,1 (C-1); 48,0 (C-6); 44,7 (C-16); 42,7 (C-8); 40,9 (C-3); 20,5 (C-17 e C-17').

**(E.9.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 402,1641; encontrado: 402,1656.

**Peptóide (189g)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método B; tempo de rampa: 31 s), utilizando

isobutilamina **187g** (0,044 g; 0,60 mmol), sulfato de sódio anidro (0,180 g), paraformaldeído **186** (0,018 g; 0,60 mmol), Cbz-glicina **188** (0,063 g; 0,30 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,027 mL; 0,30 mmol). O peptóide **189g** (0,106 g; 0,270 mmol) foi obtido em 90% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como um sólido amarelo pálido (p.f.: 102-104 °C).

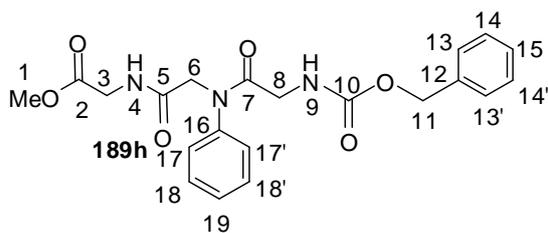
$R_f$  (4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,29.

**(E.10.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,37-7,29 (m, 5H, Ar); 7,01 (tl,  $J = 4,7$  Hz, 1H, H-4); 5,85 (sl, 1H, H-9); 5,12 e 5,10 (2s, 2H, H-11); 4,10-3,98 (m, 6H, H-3, H-6 e H-8); 3,72 (s, 3H, H-1); 3,28 e 3,16 (2d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H-16); 2,03-1,90 (m, 1H, H-17); 0,94 e 0,88 (2d,  $J = 6,4$  Hz, 6H, H-18 e H-18').

**(E.10.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,1 (C-2); 169,8 (C-7); 168,8 (C-5); 156,3 (C-10); 136,2 (C-12); 128,4 (Ar); 128,0 (Ar); 127,9 (Ar); 66,9 (C-11); 55,8 (C-16); 52,2 (C-1); 50,4 (C-6); 42,5 (C-8); 40,9 (C-3); 27,2 (C-17); 19,8 (C-18).

**(E.10.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ : 416,1798; encontrado: 416,1799.

### Peptóide (189h)



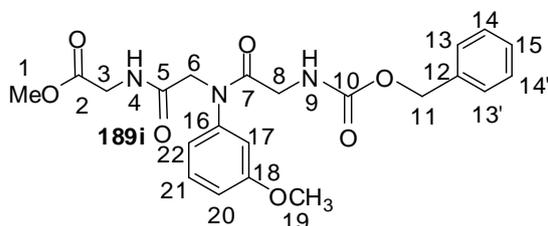
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método B; tempo de rampa: 75 s), utilizando anilina **187h** (0,047 g; 0,50 mmol), sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), Cbz-glicina **188** (0,052 g; 0,25 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol). O peptóide **189h** (0,073 g; 0,177 mmol) foi obtido em 71% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como um óleo viscoso amarelo.

$R_f$  (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,24

**(E.11.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46-7,29 (m, 10H, Ar); 6,95 (tl,  $J$  = 4,8 Hz, 1H, H-4); 5,67 (tl,  $J$  = 4,8 Hz, 1H, H-9); 5,06 (s, 2H, H-11); 4,35 (s, 2H, H-6); 4,04 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H, H-8); 3,77 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H, H-3); 3,75 (s, 3H, H-1).

**(E.11.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,2 (C-2); 169,7 (C-7); 168,3 (C-5); 156,3 (C-10); 140,7 (C-16); 136,2 (C-12); 130,2 (Ar); 129,1 (Ar); 128,4 (Ar); 128,1 (Ar); 127,9 (Ar); 127,6 (Ar); 66,9 (C-11); 53,7 (C-1 ou C-6); 52,4 (C-1 ou C-6); 43,4 (C-8); 41,0 (C-3).

### Peptóide (189i)



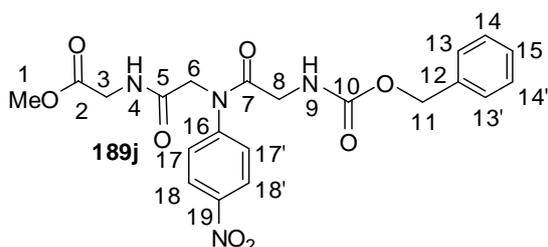
Preparado seguindo o procedimento

geral para reação de Ugi (Método B), utilizando *m*-anisidina **187i** (0,074 g; 0,60 mmol), sulfato de sódio anidro (0,180 g), paraformaldeído **186** (0,018 g; 0,60 mmol), Cbz-glicina **188** (0,063 g; 0,30 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,027 mL; 0,30 mmol). O peptóide **189i** (0,086 g; 0,194 mmol) foi obtido em 64% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

$R_f$  (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,24.

**(E.12.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,28 (m, 5H, Ar); 7,00 (tl,  $J$  = 5,6 Hz, 1H, H-4); 6,96-6,90 (m, 4H, Ar); 5,69 (tl,  $J$  = 4,6 Hz, 1H, H-9); 5,06 (s, 2H, H-11); 4,34 (s, 2H, H-6); 4,03 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H, H-8); 3,81 (s, 5H, H-3 e H-19); 3,74 (s, 3H, H-1).

**(E.12.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,2 (C-2); 169,7 (C-7); 168,4 (C-5); 160,8 (C-18); 156,4 (C-10); 141,7 (C-16); 136,2 (C-12); 130,8 (Ar); 128,4 (Ar); 128,0 (Ar); 127,9 (Ar); 119,5 (Ar); 114,8 (Ar); 113,2 (Ar); 66,9 (C-11); 55,4 (C-19); 53,6 (C-1 ou C-6); 52,3 (C-1 ou C-6); 43,3 (C-8); 41,0 (C-3).

**Peptóide (189j)**

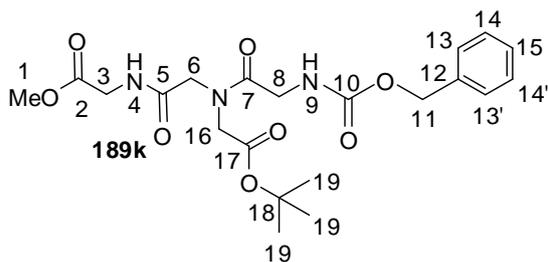
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método B; tempo de rampa: 20 s), utilizando *p*-nitroanilina **187j** (0,083 g; 0,60 mmol), sulfato de sódio anidro (0,123 g), paraformaldeído **186** (0,018 g; 0,60 mmol), Cbz-glicina **188** (0,063 g; 0,30 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,027 mL; 0,30 mmol). O peptóide **189j** (0,070 g; 0,153 mmol) foi obtido em 51% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

R<sub>f</sub> (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,23.

**(E.13.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,36-7,28 (m, 5H, Ar), 6,96 (sl, 1H, H-4); 5,69 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H, H-9); 5,06 (s, 2H, H-11); 4,38 (s, 2H, H-6); 4,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, H-8); 3,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H-3); 3,75 (s, 3H, H-1).

**(E.13.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,2 (C-2); 169,2 (C-7); 167,8 (C-5); 156,5 (C-10); 147,4 (C-19); 146,5 (C-16); 136,0 (C-12); 128,8 (Ar); 128,5 (Ar); 128,2 (Ar); 127,9 (Ar); 125,4 (Ar); 67,1 (C-11); 53,1 (C-1 ou C-6); 52,4 (C-1 ou C-6); 43,4 (C-8); 41,1 (C-3).

**(E.13.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Na: 481,1335; encontrado: 481,1305.

**Peptóide (189k)**

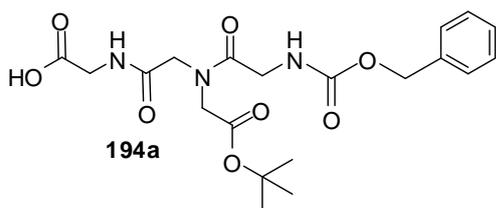
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 125 s), utilizando o cloridrato do éster *t*-butílico da glicina **187k** (0,084 g; 0,50 mmol), 0,25 mL de metanol, trietilamina (0,070 mL, 0,50 mmol), sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), Cbz-glicina **188** (0,052 g; 0,25 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol). O peptóide **189k** (0,085 g; 0,188 mmol) foi obtido em 75% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo pálido.

R<sub>f</sub> (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,26

**(E.14.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 8,67 (sl, 1H, H-4); 7,35 (sl, 5H, Ar); 5,75 e 5,64 (2sl, 1H, H-9); 5,11 (s, 2H, H-11); 4,13-3,99 (m, 8H, H-3, H-6, H-8 e H-16); 3,72 (s, 3H, H-1); 1,49 (s, 9H, H-19).

**(E.14.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 169,9 (C-1 ou C-17); 169,8 (C-1 ou C-17); 168,4 (C-7); 168,3 (C-5); 156,2 (C-10); 136,3 (C-12); 128,5 (Ar); 128,4 (Ar); 128,1 (Ar); 128,0 (Ar); 83,5 (C-18); 67,0 (C-11); 53,2 (C-1 ou C-16); 52,3 (C-1 ou C-16); 50,8 (C-6); 42,4 (C-8); 40,9 (C-3); 27,9 (C-19).

**(E.14.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: 452,2033; encontrado: 452,2020.

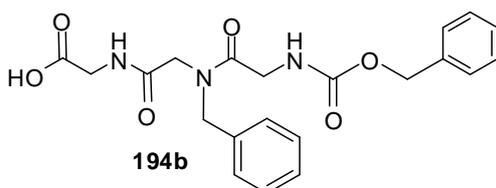
**Ácido (194a)**

Preparado seguindo o procedimento geral para hidrólise (tempo de rampa: 84 s), utilizando o peptóide **189k** (0,067 g; 0,15 mmol) com LiOH (0,009 g; 0,37 mmol) em THF/ H<sub>2</sub>O (2:1; 2,24 mL). O ácido **194a** (0,057 g; 0,13 mmol) foi obtido em 88% de rendimento como um óleo viscoso amarelo pálido.

(E.15.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 7,38-7,25 (m, 5H); 5,09 (s, 2H); 4,21-3,90 (m, 8H); 1,50 e 1,46 (2s, 9H).

(E.15.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 173,3; 172,5; 171,1; 170,6; 158,9; 138,2; 129,5; 129,0; 128,9; 83,5; 67,8; 52,5; 51,6; 43,2; 42,0; 28,3.

(E.15.3) EMAR (ISE) *m/z*. calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: 438,1876; encontrado: 438,1866.

**Ácido (194b)**

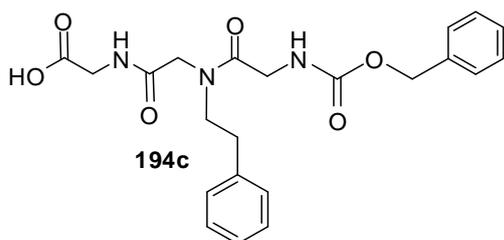
Preparado seguindo o procedimento geral para hidrólise (tempo de rampa: 87 s), utilizando o peptóide **189a** (0,175 g; 0,41 mmol) com LiOH (0,025 g; 1,02 mmol) em THF/ H<sub>2</sub>O (2:1; 6,15 mL). O ácido **194b** (0,159 g; 0,39 mmol) foi obtido em 94% de rendimento como um sólido amarelo pálido (p.f. [AcOEt]: 96-98 °C), e utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

(E.16.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 7,40-7,25 (m, 10H); 5,11 e 5,08 (2s, 2H); 4,66 e 4,63 (2s, 2H); 4,14-4,03 (m, 4H); 3,91 (s, 2H).

(E.16.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 172,9; 172,2; 171,3; 159,1; 137,8; 137,1; 130,1; 129,7; 129,5; 129,4; 129,0; 128,9; 128,7; 128,2; 67,8; 52,3; 51,2; 43,6; 41,8.

(E.16.3) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ : 436,1485; encontrado: 436,1487.

### Ácido (194c)



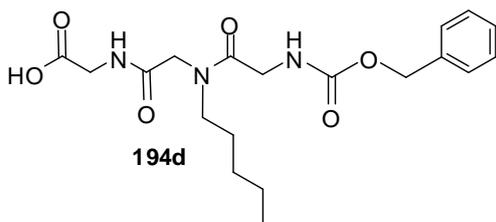
Preparado seguindo o procedimento geral para hidrólise (tempo de rampa: 69 s), utilizando o peptóide **189c** (0,094 g; 0,21 mmol) com LiOH (0,013 g; 0,53 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1; 3,2 mL). O peptóide **194c** (0,085 g; 0,20 mmol) foi obtido em 93% de rendimento como uma espuma amarela pálida.

(E.17.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,38-7,16 (m, 10H); 5,10 e 5,08 (2s, 2H); 4,06-3,88 (m, 6H); 3,64-3,51 (m, 2H); 2,93 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 2,84 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H).

(E.17.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 172,8; 171,9; 171,5; 159,0; 140,3; 139,6; 130,1; 129,8; 129,6; 129,5; 129,0; 128,9; 127,8; 127,4; 67,8; 51,4; 50,3; 43,1; 41,8; 35,5.

(E.17.3) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ : 428,1822; encontrado: 428,1819.

### Ácido (194d)



Preparado seguindo o procedimento geral para hidrólise (tempo de rampa: 60 s), utilizando o peptóide **189e** (0,180 g;

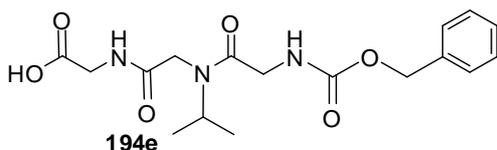
0,442 mmol) com LiOH (0,026 g; 1,1 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 6,6 mL). O ácido **194d** (0,170 g; 0,432 mmol) foi obtido em 98% de rendimento como um óleo viscoso amarelo, e utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.18.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 7,47-7,26 (m, 5H); 5,09 (s, 2H); 4,12-3,90 (m, 6H); 3,39-3,34 (m, 2H); 1,67-1,46 (m, 2H); 1,37-1,19 (m, 4H); 0,95-0,87 (m, 3H).

**(E.18.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 173,0; 171,7; 171,2; 159,0; 138,0; 129,5; 129,0; 128,8; 67,8; 50,8; 49,5; 43,3; 41,8; 30,1; 28,9; 23,4; 14,4.

**(E.18.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 416,1798; encontrado: 416,1810.

### Ácido (194e)

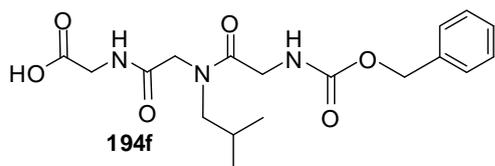


Preparado seguindo o procedimento geral para hidrólise (tempo de rampa: 70 s), utilizando o peptóide **189f** (0,083 g; 0,22 mmol) com LiOH (0,013 g; 0,55 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 3,3 mL). O ácido **194e** (0,074 g; 0,203 mmol) foi obtido em 98% de rendimento como um sólido branco (p.f.: [AcOEt]: 126-128°C), sem purificação.

**(E.19.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 7,37-7,24 (m, 5H); 5,09 (s, 2H); 4,11-3,90 (m, 7H); 1,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

**(E.19.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 172,8; 171,9; 171,4; 159,0; 138,2; 129,5; 129,0; 128,9; 67,8; 47,4; 44,8; 43,6; 41,7; 20,8; 19,8.

**(E.19.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 388,1485; encontrado: 388,1496.

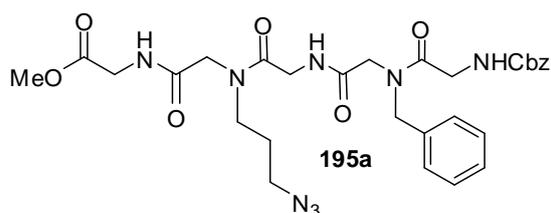
**Ácido (194f)**

Preparado seguindo o procedimento geral para hidrólise (tempo de rampa: 50 s), utilizando o peptóide **189g** (0,088 g; 0,224 mmol) com LiOH (0,014 g; 0,56 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 3,7 mL). O ácido **194f** (0,082 g; 0,216 mmol) foi obtido em 96% de rendimento como uma espuma amarela pálida, e utilizada na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.20.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 7,37-7,26 (m, 5H); 5,09 (s, 2H); 4,15-3,90 (m, 6H); 3,23 e 3,21 (2d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,04-1,89 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

**(E.20.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 172,9; 172,1; 171,4; 159,1; 138,1; 129,5; 129,0; 128,8; 67,8; 56,5; 51,2; 43,4; 41,7; 28,0; 20,4; 20,3.

**(E.20.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 402,1641; encontrado: 402,1657.

**Peptóide (195a)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 186 s), utilizando 3-azidopropan-1-amina **187b** (0,040 g; 0,40 mmol), 0,2 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,120 g), paraformaldeído **186** (0,012 g; 0,40 mmol), ácido **194b** (0,083 g; 0,20 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,018 mL; 0,20 mmol). O peptóide **195a** (0,107 g; 0,171 mmol) foi obtido em 86% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

$R_f$  (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,21.

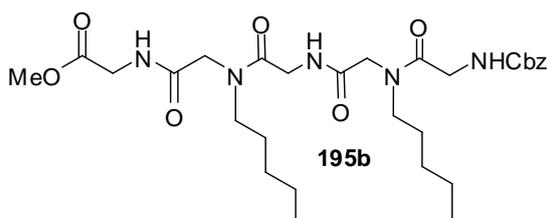
**(E.21.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,37-7,17 (m, 10H); 5,98 (sl, 1H); 5,08 (s, 2H); 4,66 e 4,61 (2sl, 2H); 4,16-3,91 (m, 10H); 3,70 e 3,67 (2s, 3H); 3,49-3,25 (2m, 4H); 1,87-1,73 (2m, 2H).

**(E.21.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 170,3; 170,0; 169,4; 168,9; 168,7; 156,4; 136,3; 134,9; 129,0; 128,6; 128,4; 128,0; 127,9; 126,7; 66,8; 52,2; 51,4; 49,9; 48,8; 48,2; 45,6; 42,6; 40,8; 27,3; 26,6.

**(E.21.3)** IV: 3309, 2101, 1749, 1721, 1660, 1540, 1217, 753, 702 cm<sup>-1</sup>.

**(E.21.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>Na: 647,2554; encontrado: 647,2554.

### Peptóide (195b)



Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 103 s), utilizando 1-pentilamina **187e** (0,052 g; 0,60 mmol), 0,3 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,180 g), paraformaldeído **186** (0,018 g; 0,60 mmol), ácido **194d** (0,118 g; 0,300 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,027 mL; 0,30 mmol). O peptóide **195b** (0,157 g; 0,266 mmol) foi obtido em 88% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

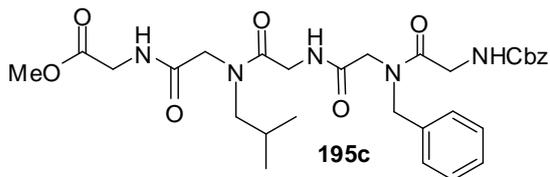
$R_f$  (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,25.

**(E.22.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,36-7,24 (m, 5H); 7,13 (tl, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,93 (tl, *J* = 4,5 Hz, 1H); 5,11 e 5,08 (2s, 2H); 4,14-3,96 (m, 10H); 3,70 (s, 3H); 3,42-3,24 (m, 4H); 1,64-1,45 (m, 4H); 1,37-1,19 (m, 8H); 0,92-0,85 (m, 6H).

**(E.22.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,2; 169,1; 168,9; 168,7; 168,3; 156,3; 136,3; 128,4; 128,0; 127,9; 66,8; 52,2; 49,9; 49,7; 49,6; 48,6; 47,8; 42,4; 40,9; 28,9; 28,7; 27,9 (2C); 26,9; 26,8; 22,3; 13,9.

**(E.22.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8\text{Na}$ : 614,3166; encontrado: 614,3166.

### Peptóide (195c)



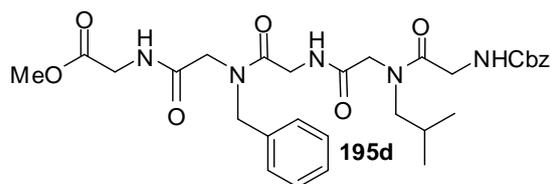
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 182 s), utilizando isobutilamina **187g** (0,037 g; 0,50 mmol), 0,25 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,150 g), paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), ácido **194b** (0,103 g; 0,249 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol). O peptóide **195c** (0,136 g; 0,228 mmol) foi obtido em 91% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como uma espuma amarela.

$R_f$  (8%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,22.

**(E.23.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,38-7,16 (m, 10H); 5,98 (sl, 1H); 5,08 (s, 2H); 4,65 e 4,61 (2sl, 2H); 4,18-3,93 (m, 10H); 3,68 e 3,66 (2s, 3H); 3,24 e 3,15 (2d,  $J = 6,8$  e  $7,6$  Hz, 2H), 2,00-1,87 (m, 1H); 0,97-0,84 (m, 6H).

**(E.23.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,2; 169,7; 169,5; 168,8; 168,4; 156,3; 136,2; 134,8; 129,0; 128,4; 128,0; 127,9; 127,7; 126,6; 66,8; 55,7; 52,2; 51,3; 50,1; 49,0; 42,6; 41,0; 40,8; 27,2; 20,0; 19,8.

**(E.23.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8\text{Na}$ : 620,2696; encontrado: 620,2699.

**Peptóide (195d)**

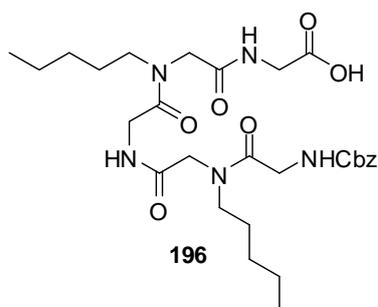
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Ugi (Método A; tempo de rampa: 116 s), utilizando benzilamina **187a** (0,043 g; 0,40 mmol), 0,20 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,120 g), paraformaldeído **186** (0,012 g; 0,40 mmol), ácido **194f** (0,076 g; 0,20 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,018 mL; 0,20 mmol). O peptóide **195d** (0,102 g; 0,171 mmol) foi obtido em 85% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como uma espuma amarela.

$R_f$  (8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,22.

**(E.24.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,38-7,25 (m, 10H); 7,22-7,14 (m, 2H); 5,96 (tl,  $J = 4,4$  Hz, 1H); 5,08 e 5,06 (2s, 2H); 4,66 e 4,61 (2s, 2H); 4,16-3,93 (m, 10H); 3,69 (s, 3H); 3,24 e 3,14 (2d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 2,00-1,84 (m, 1H); 0,92 e 0,86 (2d,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

**(E.24.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,3; 169,7; 169,2; 168,7; 168,2; 156,4; 136,2; 134,8; 128,9; 128,6; 128,3; 128,0; 127,9; 126,7; 66,7; 55,6; 52,2; 51,3; 49,9; 49,1; 42,5; 41,2; 40,8; 27,3; 19,9; 19,8.

**(E.24.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8\text{Na}$ : 620,2696; encontrado: 620,2691.

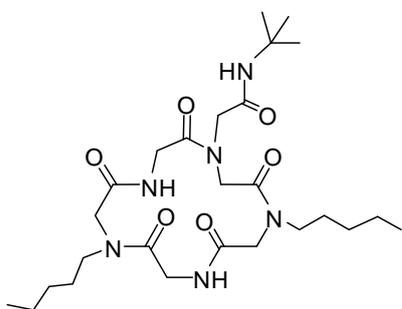
**Ácido (196)**

Em um tubo contendo uma solução do éster **195b** (0,167 g; 0,282 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1; 4,2 mL) foi adicionado LiOH (0,017 g;

0,71 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 60 °C por 5 min (tempo de rampa: 65 s). A solução foi, então, acidificada a pH 2 com uma solução de NaHSO<sub>4</sub> 2M e extraída com AcOEt (4x). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar o ácido **196** (0,147 g; 0,255 mmol), em 90% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

(E.25.1) EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Na: 600,3009; encontrado: 600,3010.

### Ciclopeptóide (**199**)



**199**

A uma solução do ácido **196** (0,262 g; 0,454 mmol) em 23 mL de metanol, foi adicionado 0,054 g de 10% Pd-C. A reação foi submetida a vácuo e posteriormente sob atmosfera de H<sub>2</sub> (balão). A suspensão foi agitada por 24 h à temperatura ambiente e filtrada sob Celite®. O solvente foi concentrado e o aminoácido **197** (0,197 g, 0,444 mmol) foi obtido em 98% de rendimento, sendo utilizado sem prévia purificação. A uma solução de paraformaldeído **186** (0,014 g; 0,48 mmol) em metanol (200 mL) adicionaram-se, simultaneamente, com o auxílio de uma bomba de seringa, uma solução do aminoácido **197** (0,211 g; 0,476 mmol) em metanol (60 mL) e uma solução de isocianeto de *tert*-butila **198a** (0,040 g; 0,48 mmol) em metanol (60 mL), a uma taxa de adição de 0,6 mL/h. Após adição completa (4 dias), a reação foi agitada por mais 24 h, filtrada e concentrada. O ciclopeptóide **199** (0,178 g; 0,331 mmol) foi obtido em 69% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica em sílica de fase reversa (5% H<sub>2</sub>O/MeOH), como uma espuma amarela.

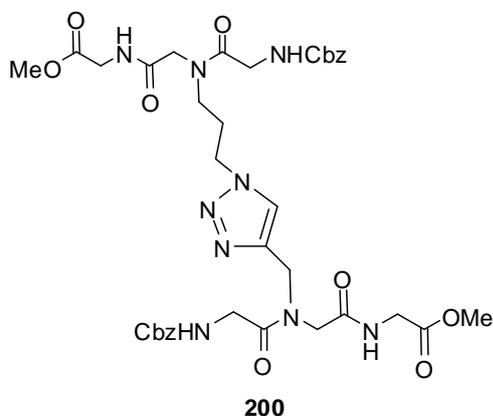
R<sub>f</sub> (6 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)= 0,30.

**(E.26.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 4,34-4,05 (m, 5H); 4,00 (s, 2H); 3,94 (s, 2H); 3,87-3,51 (m, 3H); 3,42-3,32 (m, 4H); 1,72-1,48 (m, 4H); 1,44-1,24 (m, 17H); 0,96-0,88 (m, 6H).

**(E.26.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 171,3; 169,5; 167,8; 166,1; 165,8; 163,3; 54,7; 53,1; 51,8; 51,3; 50,2; 49,4; 48,4; 46,2; 45,0; 42,5; 40,1; 29,0; 28,7; 28,6; 28,2; 27,8; 26,1; 22,2; 13,8.

**(E.26.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_6\text{Na}$ : 561,3377; encontrado: 561,3379.

### Peptóide (200)



Um tubo contendo uma solução dos peptóides **189b** (0,084 g; 0,20 mmol) e **189d** (0,075 g; 0,20 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (1:1; 6,0 mL) foram adicionados ascorbato de sódio (0,006 g; 0,03 mmol) e sulfato de cobre pentahidratado (0,050 g; 0,20 mmol). A reação foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e o tubo irradiado a 50 °C por 1 minuto (200 W). Terminado este período, a solução foi extraída duas vezes com diclorometano (25 mL), a fase orgânica seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O composto **200** (0,116 g; 0,15 mmol) foi obtido em 73% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como um óleo viscoso amarelo.

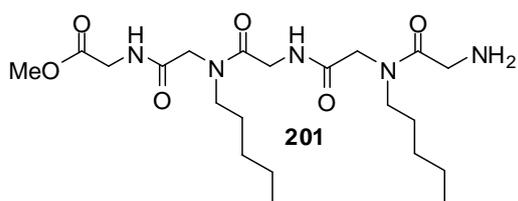
$R_f$  (6% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,25.

**(E.27.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,58 (sl, 1H); 7,31 (sl, 11H); 6,05-5,92 (m, 2H); 5,06 (s, 4H); 4,63 (sl, 2H); 4,42-3,79 (m, 14H); 3,67 (s, 6H); 3,33 (sl, 2H); 2,30-2,05 (m, 2H).

**(E.27.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,3; 170,0; 169,7; 169,5; 169,0; 168,5; 156,6; 156,5; 136,3 (2C); 128,4; 128,1 (2C); 127,9; 127,8; 123,5; 66,8 (2C); 52,3 (2C); 50,0; 47,8; 47,3; 45,6; 42,8; 42,5; 41,1; 40,9; 29,6.

**(E.27.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_{12}$ : 796,3266; encontrada: 796,3246.

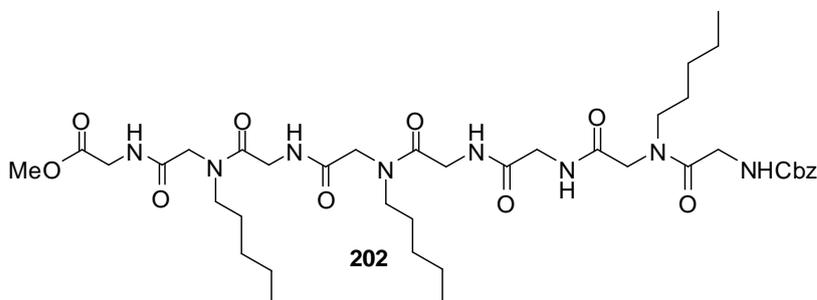
### Amina (201)



Em um tubo (10 mL) contendo uma solução do peptóide **195b** (0,249 g; 0,421 mmol) em metanol e ciclohexeno (1:1; 4,0 mL) foi adicionado 0,025 g de 10% Pd-C. O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 10 minutos (tempo de rampa: 100 s, 150 W). Após filtração sob Celite<sup>®</sup>, o solvente foi concentrado e a amina **201** (0,189 g; 0,413 mmol) foi obtido em 98% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

**(E.28.1)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_6$ : 458,2979; encontrado: 458,2978.

### Peptóide (202)



A uma solução do ácido **194d** (0,092 g; 0,23 mmol) e *N*-metil morfolina (0,026 mL; 0,23 mmol) em AcOEt seco (4,0 mL) em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e resfriado a -5 °C, foi adicionado, lentamente, o cloroformato de *i*-butila (0,030

mL; 0,23 mmol). Agitou-se a mistura por 10 min a essa temperatura e então se adicionou, gota a gota, uma solução da amina **201** (0,107 g; 0,234 mmol) em AcOEt seco (1,0 mL). Logo em seguida, adicionou-se mais um equivalente de *N*-metil morfolina (0,026 mL; 0,23 mmol). A solução foi agitada por mais 20 min a 0 °C e por 48 h à temperatura ambiente. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em AcOEt (30 mL) e lavou-se, subsequentemente, com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL); solução 1 M de KHSO<sub>4</sub> (25 mL); solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e H<sub>2</sub>O (20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob vácuo. O peptóide **202** (0,028 g; 0,034 mmol) foi obtido em 27% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

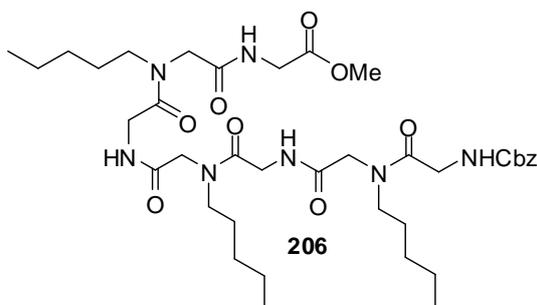
R<sub>f</sub> (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)= 0,33.

**(E.29.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,77-7,27 (m, 10H); 5,10 (sl, 2H); 4,19-3,90 (m, 16H); 3,70 (s, 3H); 3,43-3,24 (m, 6H); 1,65-1,44 (m, 6H); 1,38-1,18 (m, 12H); 0,97-0,78 (m, 12H).

**(E.29.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 170,5; 170,0; 169,7; 169,6; 169,4 (2C); 169,2; 169,1; 156,6; 136,4; 128,4; 128,0; 127,9; 66,8; 52,1; 50,4; 49,9; 49,8; 49,5; 48,9; 48,6; 42,7; 42,6; 42,4; 40,9; 29,6; 28,7; 27,9; 26,7; 22,3; 13,9.

**(E.29.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>Na: 855,4592; encontrada: 855,4595.

### Peptóide (206)



Um tubo contendo a 1-pentilamina **187e**

(0,044 g; 0,50 mmol), 1,50 mL de metanol, sulfato de sódio anidro (0,151 g),

paraformaldeído **186** (0,015 g; 0,50 mmol), o ácido **196** (0,145 g; 0,251 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,023 mL; 0,25 mmol), foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo foi irradiado a 80 °C por 3 min (tempo de rampa: 59 segundos). O peptóide **206** (0,172 g; 0,222 mmol) foi obtido em 88% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso marrom.

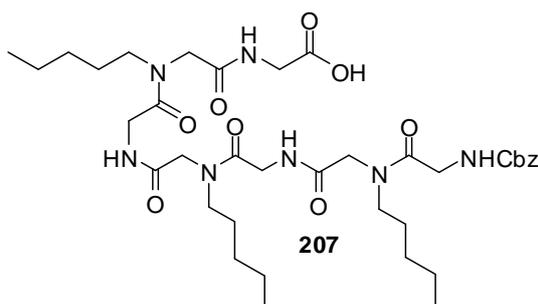
R<sub>f</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)= 0,20.

**(E.30.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,49 (sl, 1H); 7,43-7,28 (m, 6H); 6,04 e 5,96 (2sl, 1H); 5,11 e 5,09 (2s, 2H); 4,18-3,95 (m, 14H); 3,70 (s, 3H); 3,43-3,24 (m, 6H); 1,66-1,39 (m, 6H); 1,37-1,21 (m, 12H); 0,92-0,85 (m, 9H).

**(E.30.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 169,2; 169,1 (2C); 169,0 (2C); 168,7 (2C); 156,4; 136,3; 128,4; 128,0; 127,9; 66,8; 52,2; 49,8; 49,6 (2C); 48,6; 48,5; 42,4; 41,1; 40,9; 28,9; 28,8; 27,9; 22,3 (2C); 13,9.

**(E.30.3)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>61</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>Na: 798,4378; encontrada: 798,4369.

### Ácido (**207**)

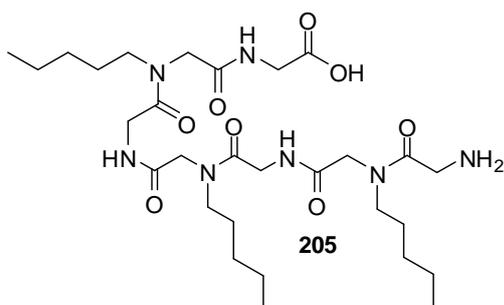


Em um tubo contendo uma solução do peptóide **206** (0,172 g; 0,222 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 3,3 mL) foi adicionado LiOH (0,013 g; 0,55 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 60 °C por 5 min (tempo de rampa: 72 s). A solução foi, então, acidificada a pH 2 com uma solução de NaHSO<sub>4</sub> 2 M e extraída com AcOEt (4x). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo para gerar o ácido **207** (0,157 g; 0,206 mmol)

em 93% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente, sem prévia purificação.

**(E.31.1)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[M+Na]^+$   $C_{37}H_{59}N_7O_{10}Na$ : 784,4221; encontrada: 784,4238.

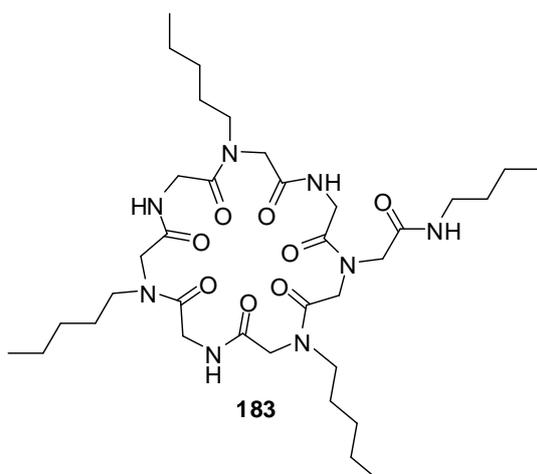
### Aminoácido (205)



A uma solução do ácido **207** (0,157 g; 0,206 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado 0,016 g de 10% Pd-C. A reação foi submetida a vácuo e posteriormente sob atmosfera de  $H_2$  (balão). A suspensão foi então agitada por 24 h à temperatura ambiente e filtrada sob Celite<sup>®</sup>. O solvente foi concentrado a vácuo e o aminoácido **205** (0,043 g; 0,068 mmol) foi obtido em 34% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

Em um tubo (10 mL) contendo uma solução do ácido **207** (0,096 g; 0,126 mmol) em metanol e ciclohexeno (1:1; 3,16 mL) foi adicionado 0,0096 g de 10% Pd-C. O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 3 minutos (tempo de rampa: 125 s, 150 W). Após filtração sob Celite<sup>®</sup>, o solvente foi concentrado a vácuo e o aminoácido **205** (0,073 g; 0,116 mmol) foi obtido em 92% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

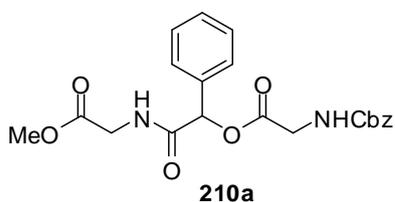
**(E.32.1)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[M+Na]^+$   $C_{29}H_{53}N_7O_8Na$ : 650,3853; encontrada: 650,3872.

**Ciclopeptóide (183)**

Uma solução do aminoácido **205** (0,090 g; 0,143 mmol) em 60 mL de metanol à temperatura ambiente foi adicionada, com o auxílio de uma bomba de seringa, ao paraformaldeído **186** (0,004 g; 0,143 mmol) e isocianeto de butila **204** (0,060 mL; 0,572 mmol) em metanol (200 mL) e a uma taxa de adição de 0,6 mL/h. Após a adição completa, a reação foi agitada por mais 24 h e concentrada a vácuo. O ciclopeptóide **183** (0,051 g; 0,071 mmol) foi purificado por placa preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% [2x]) obtendo-se o produto puro (0,006 g; 0,008 mmol) em 12% de rendimento.

**(E.33.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (presença de rotâmeros) 7,94 (sl, 2H); 4,23-3,63 (m, 16H); 3,41-3,15 (m, 8H); 1,73-1,41 (m, 8H); 1,39-1,18 (m, 14H); 0,96-0,77 (m, 12H).

**(E.33.2)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>Na: 745,4588; encontrado: 745,4593.

**α-aciloxicarboxamida (210a)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 90 s), utilizando o benzaldeído **209a** (0,021 g; 0,20 mmol), Cbz-glicina **188** (0,042 g; 0,20 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,020 g; 0,20 mmol). O composto **210a** (0,059

g; 0,142 mmol) foi obtido em 71% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (45% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 117-118 °C).

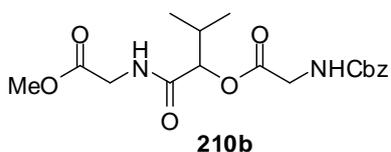
**(E.34.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45-7,40 (m, 2H); 7,37-7,30 (m, 8H); 7,16 (tl,  $J = 5,3$  Hz, 1H); 6,17 (s, 1H); 5,50 (tl,  $J = 5,4$  Hz, 1H); 5,14 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 5,10 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 4,12-4,03 (m, 3H); 3,94 (dd,  $J = 5,4$  e 18,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

**(E.34.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,9; 168,5; 168,4; 156,8; 135,9; 134,5; 129,2; 128,8; 128,5; 128,2; 128,0; 127,7; 76,0; 67,3; 52,3; 43,0; 40,9.

**(E.34.3)** IV: 3376, 3294, 1750, 1681, 1513, 1205  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.34.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ : 437,1325; encontrado: 437,1301.

#### $\alpha$ -aciloxicarboxamida (**210b**)



Preparado seguindo o procedimento geral para a reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 73 s), utilizando o isobutiraldeído **209b** (0,018 mL; 0,20 mmol), Cbz-glicina **188** (0,042 g; 0,20 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,020 g; 0,20 mmol). O composto **210b** (0,064 g; 0,17 mmol) foi obtido em 84% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (40% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 77-78 °C).

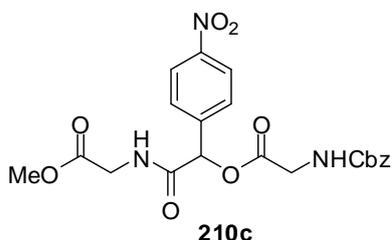
**(E.35.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (s, 5H); 7,10 (tl,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 5,67 (tl,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 5,14 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,14-3,93 (m, 3H); 3,88 (dd,  $J = 5,4$  e 17,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H); 1,02; 0,96; 0,95; 0,88 (4d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).

**(E.35.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,9; 169,5; 169,0; 157,1; 135,8; 128,5; 128,3; 128,0; 78,7; 67,3; 52,2; 43,0; 40,6; 30,4; 18,7; 16,4.

(E.35.3) IV: 3325, 3072, 3041, 2966, 1748, 1693, 1657, 1538, 1248  $\text{cm}^{-1}$ .

(E.35.4) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ : 403,1481; encontrado: 403,1479.

### $\alpha$ -aciloxicarboxamida (**210c**)



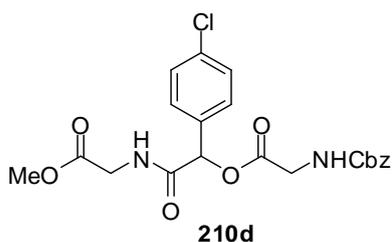
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 67 s), utilizando o *p*-nitrobenzaldeído **209c** (0,036 g; 0,24 mmol), Cbz-glicina **188** (0,050 g; 0,24 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,024 g; 0,24 mmol). O composto **210c** (0,084 g; 0,18 mmol) foi obtido em 76% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% AcOEt/Hexano), como um sólido amarelo (p.f = 143-144  $^{\circ}\text{C}$ ).

(E.36.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,15 (d,  $J = 8,7$ , 2H); 7,61 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,46 (tl,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 7,38-7,29 (m, 5H); 6,24 (s, 1H); 5,68 (tl,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 5,12 (d,  $J = 19,4$  Hz, 1H); 5,10 (d,  $J = 19,4$  Hz, 1H); 4,09-4,02 (m, 3H); 3,89 (dd,  $J = 5,5$  e 18,0 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H).

(E.36.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7; 168,2; 167,3; 157,0; 148,1; 141,3; 135,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,0; 123,8; 74,6; 67,4; 52,4; 43,0; 40,8.

(E.36.3) IV: 3296, 3098, 3078, 1753, 1701, 1696, 1532, 1233  $\text{cm}^{-1}$ .

(E.36.4) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ : 482,1175; encontrado: 482,1171.

**$\alpha$ -aciloxicarboxamida (210d)**

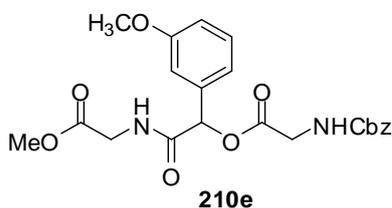
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 42 s), utilizando o *p*-clorobenzaldeído **209d** (0,034 g; 0,24 mmol), Cbz-glicina **188** (0,050 g; 0,24 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,024 g; 0,24 mmol). O composto **210d** (0,065 g, 0,14 mmol) foi obtido em 60% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (55% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 123-124 °C).

**(E.37.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39-7,30 (m, 9H); 7,19 (tl,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 6,14 (s, 1H); 5,46 (tl,  $J = 5,8$  Hz, 1H); 5,15 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H); 5,11 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H); 4,13-4,04 (m, 3H); 3,94 (dd,  $J = 5,1$  e 18,0 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H).

**(E.37.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,8; 168,5; 168,1; 156,9; 135,8; 135,2; 133,0; 129,0; 128,9; 128,5; 128,2; 128,0; 75,1; 67,2; 52,3; 42,9; 40,8.

**(E.37.3)** IV: 3296, 3114, 3088, 2956, 1743, 1686, 1542, 1516, 1233  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.37.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{Na}$ : 471,0935; encontrado: 471,0937.

 **$\alpha$ -aciloxicarboxamida (210e)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 40 s), utilizando o *m*-metóxi-benzaldeído **209e** (0,033 g; 0,24 mmol), Cbz-glicina **188** (0,050 g; 0,24 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,024 g; 0,24 mmol). O composto **210e** (0,068 g; 0,15 mmol) foi obtido em 64% de rendimento, após purificação

em coluna cromatográfica (55% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 88 °C).

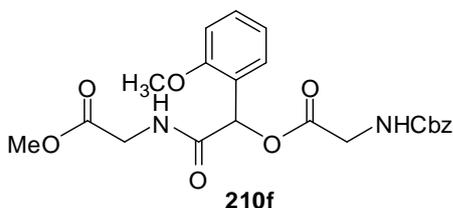
**(E.38.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36-7,23 (m, 6H); 7,20 (tl,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,02-6,99 (m, 2H); 6,88 (ddd,  $J = 8,3; 2,7$  e  $1,1$  Hz, 1H); 6,13 (s, 1H); 5,60 (tl,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 5,16-5,07 (m, 2H); 4,11-4,03 (m, 3H); 3,92 (dd,  $J = 5,3$  e  $18,0$  Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,70 (s, 3H).

**(E.38.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,8; 168,5; 168,3; 159,7; 156,8; 135,9; 129,8; 128,5; 128,2; 128,0; 119,8; 114,9; 113,1; 75,8; 67,2; 55,2; 52,3; 42,9; 40,8.

**(E.38.3)** IV: 3372, 2938, 2928, 1753, 1741, 1712, 1677, 1515, 1206  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.38.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ : 467,1430; encontrado: 467,1428.

#### $\alpha$ -aciloxicarboxamida (**210f**)



Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 35 s), utilizando o *o*-metóxi-benzaldeído **209f** (0,033 g; 0,24 mmol), Cbz-glicina **188** (0,050 g; 0,24 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,024 g; 0,24 mmol). O composto **210f** (0,076 g; 0,17 mmol) foi obtido em 71% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% AcOEt/Hexano), como um óleo incolor.

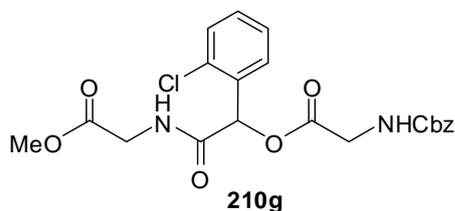
**(E.39.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (dd,  $J = 1,7$  e  $7,6$  Hz, 1H); 7,33 (s, 6H); 7,09 (tl,  $J = 4,6$  Hz, 1H); 6,99 (dd,  $J = 1,2$  e  $7,6$  Hz, 1H); 6,93 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,53 (s, 1H); 5,49 (s, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,11 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 4,00 (dd,  $J = 5,1$  e  $20,1$  Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,71 (s, 3H).

**(E.39.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,9; 169,0; 168,4; 156,5; 136,1; 130,3; 128,4; 128,3; 128,1; 128,0; 122,9; 121,1; 110,9; 70,4; 67,1; 55,7; 52,3; 42,8; 41,1.

(E.39.3) IV: 3345, 3072, 3031, 2954, 1748, 1676, 1537, 1214  $\text{cm}^{-1}$ .

(E.39.4) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ : 467,1430; encontrado: 467,1438.

### $\alpha$ -aciloxicarboxamida (**210g**)



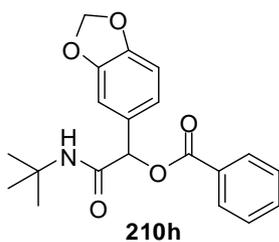
Preparado seguindo o procedimento geral para reação de Passerini (Método A; tempo de rampa: 30 s), utilizando o *o*-clorobenzaldeído **209g** (0,034 g; 0,24 mmol), Cbz-glicina **188** (0,050 g; 0,24 mmol) e o isocianoacetato de metila **185** (0,024 g; 0,24 mmol). O composto **210g** (0,084 g; 0,19 mmol) foi obtido em 78% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (50% AcOEt/Hexano), como um óleo incolor.

(E.40.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,49 (m, 1H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,32-7,23 (m, 7H); 6,57 (s, 1H); 5,60 (tl,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 5,12 (d,  $J = 14,7$  Hz, 1H); 5,07 (d,  $J = 14,7$  Hz, 1H); 4,10 (dd,  $J = 5,7$  e 18,0 Hz, 1H); 4,02 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 3,92 (dd,  $J = 5,2$  Hz e 17,9 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H).

(E.40.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7; 168,6; 167,7; 156,8; 135,9; 133,9; 132,5; 130,5; 129,8; 128,4; 128,2; 128,0; 127,3; 72,8; 67,2; 52,3; 42,8; 40,9.

(E.40.3) IV: 3325, 3072, 2949, 1753, 1685, 1532, 1217, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

(E.40.4) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{Na}$ : 471,0935; encontrado: 471,0930.

**$\alpha$ -aciloxicarboxamida (210h)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de

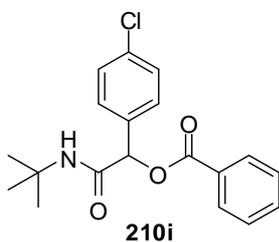
Passerini (Método A; tempo de rampa: 150 s), utilizando o piperonal **209h** (0,036 g; 0,24 mmol), ácido benzóico **208** (0,029 g; 0,24 mmol) e o isocianeto de *t*-butila **198a** (0,020 g; 0,24 mmol). O composto **210h** (0,043 g; 0,12 mmol) foi obtido em 51% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (15% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 131-132 °C).

(E.41.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09-8,06 (m, 2H); 7,63-7,57 (m, 1H); 7,47 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,01-6,98 (m, 2H); 6,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 6,02 (sl, 1H); 5,96 (s, 2H); 1,37 (s, 9H).

(E.41.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,3; 164,8; 148,1; 147,9; 133,6; 129,7; 128,6; 121,7; 108,4; 107,8; 101,2; 75,8; 51,6; 28,6.

(E.41.3) IV: 3303, 3072, 2974, 2928, 1718, 1656, 1552, 1249  $\text{cm}^{-1}$ .

(E.41.4) EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ : 378,1317; encontrado: 378,1316.

 **$\alpha$ -aciloxicarboxamida (210i)**

Preparado seguindo o procedimento geral para reação de

Passerini (Método A; tempo de rampa: 86 s), utilizando o *p*-clorobenzaldeído **209d** (0,034 g; 0,24 mmol), ácido benzóico **208** (0,029 g; 0,24 mmol) e o isocianeto de *t*-butila **198a** (0,020 g; 0,24 mmol). O composto **210i** (0,056 g; 0,162 mmol) foi obtido em 68% de rendimento, após purificação em coluna

cromatográfica (15% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 185-186 °C).

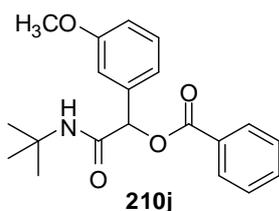
**(E.42.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (dd,  $J = 8,3$  e  $1,2$  Hz, 2H); 7,65-7,59 (m, 1H); 7,51-7,46 (m, 4H); 7,38-7,34 (m, 2H); 6,19 (s, 1H); 6,09 (sl, 1H); 1,37 (s, 9H).

**(E.42.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,9; 164,7; 134,4; 133,7; 131,1; 129,6; 129,0; 128,9; 128,7; 128,6; 75,2; 51,6; 28,6.

**(E.42.3)** IV: 3284, 3088, 2973, 1727, 1600, 1492, 1260  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.42.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{Na}$ : 368,1029; encontrado: 368,1034.

#### $\alpha$ -aciloxicarboxamida (**210j**)



Preparado seguindo o procedimento geral para reação de

Passerini (Método A; tempo de rampa: 34 s), utilizando o *m*-metóxi-benzaldeído **209e** (0,068 g; 0,50 mmol), ácido benzóico **208** (0,061 g; 0,50 mmol) e o isocianeto de *t*-butila **198a** (0,042 g; 0,50 mmol). O composto **210j** (0,128 g; 0,375 mmol) foi obtido em 75% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (15% AcOEt/Hexano), como um sólido branco (p.f = 118-119 °C).

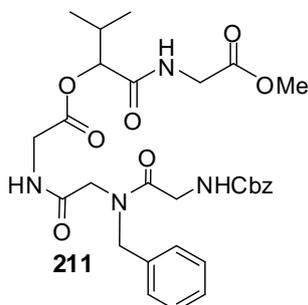
**(E.43.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09 (dd,  $J = 8,5$  e  $1,5$  Hz, 2H); 7,62-7,55 (m, 1H); 7,45 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 7,30 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,13-7,08 (m, 2H); 6,89 (ddd,  $J = 8,2$ , 2,3 e 0,9 Hz, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,10 (sl, 1H); 3,79 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

**(E.43.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,1; 164,8; 159,6; 137,2; 133,4; 129,6 (2C); 129,1; 128,4; 119,5; 114,2; 112,9; 75,7; 55,1; 51,4; 28,5.

**(E.43.3)** IV: 3299, 3078, 2975, 1722, 1660, 1552, 1253  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.43.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[M+Na]^+$   $C_{20}H_{23}NO_4Na$ : 364,1525; encontrado: 364,1524.

### Depsipeptóide acíclico (211)



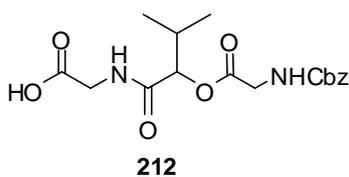
Um tubo (10 mL) contendo o ácido **194b** (0,163 g; 0,39 mmol), isobutiraldeído **209b** (0,028 g; 0,39 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,036 mL; 0,39 mmol) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.,) e irradiado a 120 °C por 3 min (tempo de rampa: 210 s), diluído em  $CH_2Cl_2$  e concentrado a vácuo. O composto **211** (0,119 g; 0,204 mmol) foi obtido em 52% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $CH_2Cl_2 \rightarrow 2\% MeOH/CH_2Cl_2$ ), como um óleo amarelo.

$R_f$  (4% MeOH/ $CH_2Cl_2$ )= 0,26.

**(E.44.1)** RMN  $^1H$  (300 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,40-7,16 (m, 10H); 6,02 e 5,93 (2tl,  $J = 5,1$  Hz, 1H); 5,11 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 4,67 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H); 4,60 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H); 4,12-3,83 (m, 8H); 3,68 e 3,66 (2s, 3H); 2,36-2,09 (2m, 1H); 1,01; 0,96; 0,94 e 0,87 (4d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).

**(E.44.2)** RMN  $^{13}C$  (75,46 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,2; 170,1; 169,6; 169,4, 168,8; 156,5; 136,1; 134,7; 129,0; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 126,6; 78,6; 66,9; 52,1; 51,5; 49,4; 42,4; 41,4; 40,6; 30,4; 18,6; 16,5.

**(E.44.3)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[M+Na]^+$   $C_{29}H_{36}N_4O_9Na$ : 607,2380; encontrado: 607,2378.

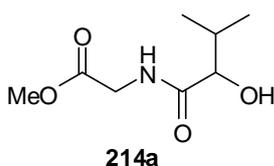
**Ácido (212)**

A uma solução do composto **210b** (0,046 g; 0,12 mmol) em THF (1,2 mL) foi adicionada uma solução de LiOH (0,014 g; 0,60 mmol) em água (1,2 mL), à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 8 h. A solução foi acidificada a pH 2 com 10% HCl e extraída com EtOAc (2x). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O ácido **212** (0,039 g; 0,106 mmol) foi obtido em 90% de rendimento sem purificação.

Em um tubo (10 mL) contendo uma solução do composto **210b** (0,046 g; 0,12 mmol) em THF (1,2 mL) foi adicionada uma solução de LiOH (0,014 g; 0,60 mmol) em água (1,2 mL). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 60 °C por 5 min (tempo de rampa: 75 s, 150 W). A mistura reacional foi, então, acidificada a pH 2 com 10% de HCl e extraída com EtOAc (2x). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O ácido **212** (0,040 g; 0,11 mmol) foi obtido em 91% de rendimento sem purificação.

**(E.45.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,92 (tl,  $J = 6,2$  Hz, 1H); 7,56 (tl,  $J = 6,2$  Hz, 1H); 7,41-7,29 (m, 5H); 3,79-3,66 (m, 6H); 2,04-1,94 (m, 1H); 0,92 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,78 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**(E.45.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 177,3; 173,6; 172,8; 159,1; 138,1; 129,5; 129,0; 128,8; 77,0; 67,7; 43,1; 41,3; 33,0; 19,7; 16,2.

 **$\alpha$ -hidroxiamida (214a)**

A uma solução do composto **210b** (0,046 g; 0,12 mmol) em metanol (6 mL), foi adicionado 0,014 g de 10% Pd-C. A reação foi submetida a vácuo e posteriormente mantida sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (balão). A suspensão foi

então agitada por 5 h à temperatura ambiente e filtrada sob Celite<sup>®</sup>. O solvente foi evaporado e o composto **214a** (0,023 g; 0,12 mmol) foi obtido em rendimento quantitativo.

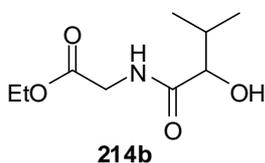
Um tubo (10 mL) contendo uma solução do composto **210b** (0,061 g; 0,16 mmol) em metanol e ciclohexeno (1:1; 2 mL), foi adicionado 0,006 g de 10% Pd-C. O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 3 minutos (150 W). Após filtração sob Celite<sup>®</sup>, o solvente foi concentrado a vácuo e o composto **214a** (0,030 g; 0,16 mmol) foi obtido em rendimento quantitativo.

**(E.46.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (sl, 1H); 4,10-4,03 (m, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,22-2,12 (m, 1H); 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

**(E.46.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 174,1; 170,4; 76,3; 52,4; 40,6; 31,8; 19,0; 15,4.

**(E.46.3)** IV: 3394, 2965, 2936, 1748, 1654, 1535, 1210, 1023 cm<sup>-1</sup>.

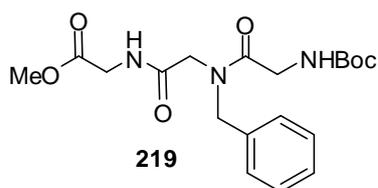
#### α-hidroxiâmida (**214b**)



A uma solução do composto **210b** (0,046 g; 0,12 mmol) em etanol (6 mL), foi adicionado 0,014 g de 10% Pd-C. A reação foi submetida a vácuo e posteriormente mantida sob atmosfera de H<sub>2</sub> (balão). A suspensão foi então agitada por 1 h à temperatura ambiente e filtrada sob Celite<sup>®</sup>. O solvente foi evaporado a vácuo e o composto **214b** (0,024 g; 0,12 mmol) foi obtido em rendimento quantitativo.

**(E.47.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (sl, 1H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,08-4,03 (m, 3H); 2,22-2,11 (m, 1H); 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

**(E.47.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 174,1; 170,0; 76,3; 61,6; 40,8; 31,8; 19,0; 15,5; 14,0.

**Peptóide (219)**

Em um tubo (10 mL) foram adicionados a benzilamina **187a** (0,321 g; 3,00 mmol), metanol (1,5 mL), sulfato de sódio anidro (0,90 g), paraformaldeído **186** (0,090 g; 3,0 mmol), Boc-glicina **218** (0,263 g; 1,50 mmol) e isocianoacetato de metila **185** (0,136 mL; 1,50 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 3 min (tempo de rampa: 93 s), filtrado e concentrado a vácuo. O peptóide **219** (0,470 g; 1,20 mmol) foi obtido em 80% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um óleo viscoso amarelo.

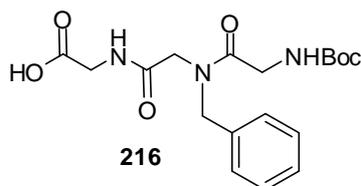
R<sub>f</sub> (3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,25.

**(E.48.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38-7,18 (m, 5H); 7,11 (sl, 1H); 5,67 e 5,61 (2sl, 1H); 4,67 e 4,63 (2s, 2H); 4,08-3,93 (m, 6H); 3,72 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

**(E.48.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,1; 168,6; 168,0; 155,8; 134,8; 129,0; 128,6; 128,3; 128,0; 126,7; 79,7; 52,2; 51,3; 49,2; 42,1; 40,8; 28,2.

**(E.48.3)** IV: 3426; 2978; 1747; 1654; 1219; 1168; 736; 697 cm<sup>-1</sup>.

**(E.48.4)** EMAR (ISE) *m/z*. calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 416,1798; encontrado: 416,1805.

**Ácido (216)**

A uma solução do peptóide **219** (0,470 g; 1,20 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 42 mL) a 0 °C foi adicionado LiOH (0,143 g; 5,97 mmol). A

mistura reacional foi agitada por 2,5 h a 0 °C. A solução foi acidificada a pH 2 com uma solução de NaHSO<sub>4</sub> 2M e extraída com acetato de etila (3x). A fase orgânica foi, então, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o ácido **216** (0,417 g; 1,10 mmol) como um sólido branco (p.f: 147-149 °C), em 92% de rendimento, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

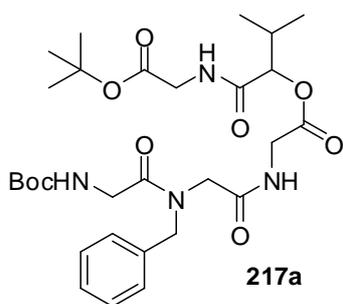
**(E.49.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 7,40-7,25 (m, 5H); 4,66 e 4,63 (2s, 2H); 4,10-4,03 (m, 3H); 3,97 e 3,92 (2s, 3H); 1,45 e 1,43 (2s, 9H).

**(E.49.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ (presença de rotâmeros) 172,9; 172,5; 171,4; 158,5; 137,8; 130,1; 129,7; 129,3; 129,0; 128,2; 80,6; 52,2; 51,1; 43,3; 41,8; 28,7.

**(E.49.3)** IV: 3434, 3313, 3278, 2991, 2936, 1765, 1670, 1647, 1551, 1384, 1310, 1231, 1174, 1033, 748 cm<sup>-1</sup>.

**(E.49.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 402,1641; encontrado: 402,1628.

### Depsipeptóide acíclico (**217a**)



Um tubo (10 mL) contendo o isobutiraldeído **209b** (0,033 g; 0,46 mmol), o ácido **216** (0,125 g; 0,330 mmol), o isocianoacetato de *tert*-butila **215** (0,065 g; 0,46 mmol) e 0,63 mL de THF foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 20 min (tempo de rampa: 76 s). Após, foi diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e concentrado a vácuo. O depsipeptóide acíclico **217a** (0,136 g; 0,230 mmol) foi obtido em 70%

de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como uma espuma branca.

$R_f$  (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,32

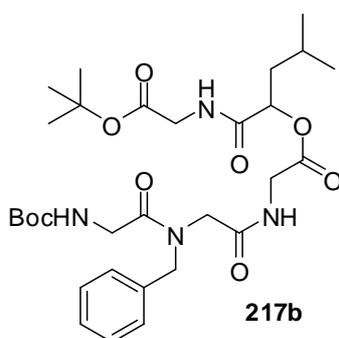
**(E.50.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,38-7,17 (m, 5H); 7,07 (sl, 1H); 5,61 e 5,52 (2sl, 1H); 5,15 (dl,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,65 (sl, 2H); 4,08-3,94 (m, 7H); 3,82 (dd,  $J = 4,9$  e 17,8 Hz, 1H); 2,39-2,27 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 0,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).

**(E.50.2)** RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,5 (C=O); 169,4 (C=O); 169,2 (C=O); 168,8 (C=O); 168,6 (C=O); 156,1 (C=O); 134,8 (C); 129,1(CH); 128,7 (CH); 128,4 (CH); 128,1 (CH); 126,6 (CH); 82,1 (C); 80,0 (C); 78,7 (CH); 51,7 ( $\text{CH}_2$ ); 49,8 ( $\text{CH}_2$ ); 42,2 ( $\text{CH}_2$ ); 42,1 ( $\text{CH}_2$ ); 41,5 ( $\text{CH}_2$ ); 30,6 (CH); 28,3 ( $\text{CH}_3$ ); 28,0 ( $\text{CH}_3$ ); 18,7 ( $\text{CH}_3$ ); 16,7 ( $\text{CH}_3$ ).

**(E.50.3)** IV: 3429; 2978; 1751; 1654; 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.50.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{Na}$ : 615,3006; encontrado: 615,3010.

### Depsipeptóide acíclico (217b)



Um tubo (10 mL) contendo o isovaleraldeído **209i** (0,041 g; 0,48 mmol), o ácido **216** (0,130 g; 0,343 mmol), o isocianoacetato de *tert*-butila **215** (0,068 g; 0,48 mmol) e 0,34 mL de THF foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado a 80 °C por 20 min (tempo de rampa: 61 s). Após, foi diluído em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e concentrado a vácuo. O depsipeptóide acíclico **217b** (0,137 g; 0,226 mmol) foi obtido em 66%

de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), como uma espuma branca.

$R_f$  (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,32

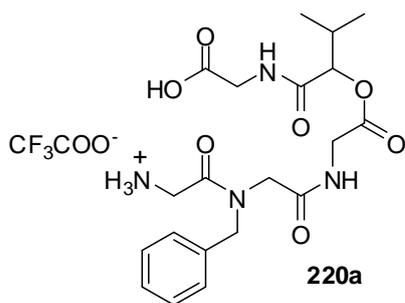
**(E.51.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,37-7,10 (m, 6H); 6,99 (tl,  $J = 5,1$  Hz, 1H); 5,20 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 4,60 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,00-3,96 (m, 5H); 3,94-3,84 (m, 2H); 3,81-3,71 (m, 1H); 1,74-1,55 (m, 3H); 1,37 (s, 9H); 1,35 (s, 9H); 0,86 (d,  $J = 5,9$  Hz, 3H); 0,84 (d,  $J = 5,9$  Hz, 3H).

**(E.51.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 170,4 (C=O); 170,2 (C=O); 169,3 (C=O); 168,8 (C=O); 168,7 (C=O); 156,0 (C=O); 134,9 (C); 129,1 (CH); 128,7 (CH); 128,4 (CH); 128,1 (CH); 126,7 (CH); 82,2 (C); 80,0 (C); 73,4 (CH); 51,6 ( $\text{CH}_2$ ); 49,7 ( $\text{CH}_2$ ); 42,1( $\text{CH}_2$ ); 41,6 ( $\text{CH}_2$ ); 41,4 ( $\text{CH}_2$ ); 40,6 ( $\text{CH}_2$ ); 28,3 ( $\text{CH}_3$ ); 28,0 ( $\text{CH}_3$ ); 24,4 (CH); 23,0 ( $\text{CH}_3$ ); 21,6 ( $\text{CH}_3$ ).

**(E.51.3)** IV: 3341; 2978; 2935; 1748; 1664; 1536; 1384; 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E.51.4)** EMAR (ISE)  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9\text{Na}$ : 629,3162; encontrado: 629,3186.

### Aminoácido (220a)



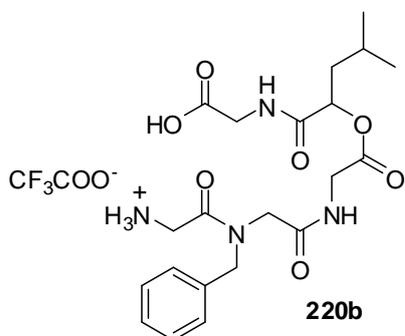
Em um balão de uma boca adicionou-se o TFA (0,97 mL), lentamente, a uma solução do depsipeptóide acíclico **217a** (0,114 g; 0,192 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,9 mL) à 0 °C. Agitou-se o sistema a esta temperatura por 10 min e após 40 h à temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio. A reação foi concentrada a vácuo, diluída e evaporada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  por três vezes. O aminoácido **220a** na forma de sal do TFA foi obtido em

rendimento quantitativo como um óleo viscoso amarelo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

**(E.52.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,43-7,26 (m, 5H); 5,00 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H); 4,67 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H); 4,60 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H); 4,15 -3,92 (m, 8H); 2,32-2,20 (m, 1H); 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).

**(E.52.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 172,5; 172,2; 171,2; 170,6; 168,6; 163,1; 137,2; 130,2; 129,7; 129,4; 128,9; 128,2; 79,8; 52,3; 51,2; 42,1; 41,5; 41,2; 32,0; 19,1; 17,3.

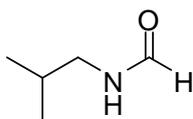
### Aminoácido (220b)



Em um balão de uma boca adicionou-se o TFA (0,49 mL), lentamente, a uma solução do depsipeptóide acíclico **217b** (0,059 g; 0,097 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) à 0 °C. Agitou-se o sistema a esta temperatura por 10 min e após 40 h à temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio. A reação foi concentrada a vácuo, diluída e evaporada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  por três vezes. O aminoácido **220b** na forma de sal do TFA foi obtido em rendimento quantitativo como um óleo viscoso amarelo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

**(E.53.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presença de rotâmeros) 7,42-7,28 (m, 5H); 5,22-5,17 (m, 1H); 4,66 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H); 4,60 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H); 4,14-3,91 (m, 8H); 1,94-1,61 (m, 2H); 1,56-1,51 (m, 1H); 0,95 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**(E.53.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (presence de rotâmeros) 178,5; 173,3; 173,0; 172,7; 170,5; 168,7; 137,2; 130,2; 129,8; 129,4; 128,9; 128,2; 71,3; 52,4; 51,2; 44,6; 42,1; 41,9; 41,5; 25,6; 23,5; 22,0.

**Isobutilformamida (221)**

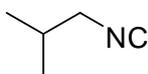
**221** Uma solução de isobutilamina **187g** (20,17 g; 276,0 mmol) em formiato de etila (13,4 mL) foi refluxada por 24 h. A solução foi concentrada sob vácuo para obter a isobutilformamida **221** (14,85 g; 146,9 mmol) em 88 % de rendimento, sendo utilizada na próxima etapa sem prévia purificação.

Um tubo tampado (10 mL) contendo uma solução da isobutilamina **187g** (1,00 g; 13,68 mmol) e ácido fórmico (0,94 g; 20,52 mmol) foi aquecida a 80 °C por 14 h sob atmosfera de nitrogênio. Após atingir temperatura ambiente foi adicionado 10 mL de AcOEt. A solução resultante foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (2x), solução saturada de NaCl (2x), seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada a vácuo para obter a isobutilformamida **221** (0,76 g; 7,5 mmol) em 55 % de rendimento, sem prévia purificação.

**(E.54.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 e 8,00 (s e d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 6,61 (sl, 1H); 3,11 e 3,03 (2t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 1,87-1,70 (m, 1H); 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

**(E.54.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 165,1; 161,6; 49,3; 45,3; 29,4; 28,2; 19,8; 19,4.

**(E.54.3)** IV: 3436; 2962; 1663; 1387 cm<sup>-1</sup>.

**Isocianeto de isobutila (198b)**

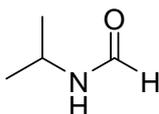
**198b** Uma solução da isobutilformamida **221** (8,09 g; 80,0 mmol), trietilamina (11,0 mL; 80,0 mmol), trifenilfosfina (22,3 g; 85,0 mmol) e tetracloreto de carbono (8,20 mL; 85,0 mmol) em diclorometano seco (77 mL) foi refluxada por 4,5 h. Após atingir temperatura ambiente a mistura reacional foi mantida a 5 °C por 15 min. O precipitado formado foi filtrado sob Celite<sup>®</sup> e lavado com éter dietílico. O filtrado foi purificado por destilação obtendo-se o isocianeto de isobutila **198b** (0,799 g; 9,62 mmol) em 12% de rendimento.

A uma solução da isobutilformamida **221** (4,00 g; 39,6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (198,0 mL) a -60 °C foi adicionada Et<sub>3</sub>N (79,1 mL). Uma solução de POCl<sub>3</sub> (3,65 mL; 39,6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (19,8 mL) foi adicionada gota a gota, por meio de um funil de adição, sob atmosfera de nitrogênio, sendo mantida a -60 °C por 1,5 h e posteriormente por 3,5 h à temperatura ambiente. A suspensão foi vertida em gelo e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e destilada para fornecer o isocianeto de isobutila **198b** (2,08 g; 25,0 mmol), em 63% de rendimento.

(E.55.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3,25-3,22 (m, 2H); 2,05-1,91 (m, 1H); 1,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

(E.55.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 155,8; 49,0; 28,2; 19,4.

### Isopropilformamida (**222**)

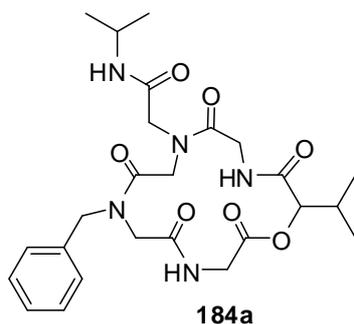


**222** Uma solução de isopropilamina **187f** (15,72 g; 266,0 mmol) em formiato de etila **191** (8,0 mL; 100 mmol) foi refluxada por 24 h. A solução foi concentrada sob vácuo para obter a isopropilformamida **222** (6,85 g; 78,7 mmol) em 79% de rendimento como um líquido amarelo, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

(E.56.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (s, 1H); 6,02 (sl, 1H); 4,22-4,10 e 3,75-3,67 (2m, 1H); 1,24 e 1,19 (2d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

(E.56.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 163,6; 160,5; 44,2; 40,2; 24,1; 22,5.

(E.56.3) IV: 3448; 2978; 1658; 1384 cm<sup>-1</sup>.

**Ciclodepsipeptóide (184a)**

Preparado seguindo o procedimento geral para a macrociclização, utilizando o aminoácido **220a** (0,106 g; 0,193 mmol), paraformaldeído **186** (0,012 g; 0,38 mmol), isocianeto de isopropila **198a** (0,053 g; 0,77 mmol), trietilamina (0,020 g; 0,19 mmol) e sulfato de sódio anidro (2,17 g). O ciclodepsipeptóide **184a** (0,033 g; 0,064 mmol) foi obtido em 33% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um sólido branco (p.f: 124-126 °C).

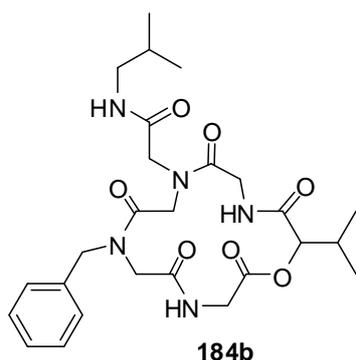
R<sub>f</sub> (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,26.

**(E.57.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 9,34 e 8,79 (2 sl, 1H); 7,86-7,71 (m, 1H); 7,42-7,27 (m, 5H); 5,21-3,42 (m, 14H); 2,40-2,30 e 2,15-2,00 (2m, 1H); 1,06, 0,99 e 0,97 (3d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 0,93, 0,87 e 0,79 (3d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

**(E.57.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 171,6; 170,0; 169,3; 168,4; 167,4; 166,6; 136,3; 128,7; 128,3; 127,8; 127,6; 127,2; 77,3; 54,7; 53,1; 51,8; 50,7; 48,6; 44,7; 41,9; 30,5; 22,2; 18,4; 16,8; 15,7.

**(E.57.3)** IV: 3291; 3083; 2970; 2934; 1748; 1667; 1550; 1467; 1226; 1000; 956; 737; 702 cm<sup>-1</sup>.

**(E.57.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na: 540,2434; encontrado: 540,2431.

**Ciclodepsipeptóide (184b)**

Preparado seguindo o procedimento geral para a macrociclização, utilizando o aminoácido **220a** (0,105 g; 0,191 mmol), paraformaldeído **186** (0,011 g; 0,38 mmol), isocianeto de isobutila **198b** (0,063 g; 0,76 mmol), trietilamina (0,019 g; 0,19 mmol) e sulfato de sódio anidro (2,12 g). O ciclodepsipeptóide **184b** (0,040 g; 0,075 mmol) foi obtido em 40% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um sólido branco.

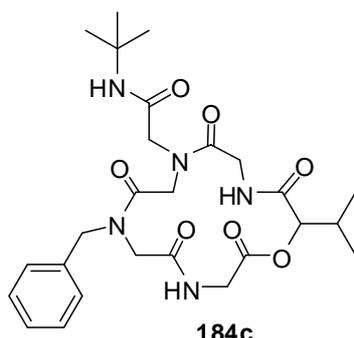
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8%) = 0,26.

**(E.58.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 9,34 e 8,79 (2 sl, 1H); 8,06 e 7,94 (2 tl, *J* = 5,9 Hz, 1H); 7,41-7,27 (m, 5H); 5,19-3,38 (m, 13H); 2,88-2,73 (m, 2H); 2,44-2,25 e 2,14-2,03 (m, 1H); 1,67-1,56 (m, 1H); 0,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); 0,80 e 0,77 (2d, *J* = 6,6 Hz, 1H).

**(E.58.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 171,5; 170,1; 169,7; 169,1; 168,3; 167,6; 136,2; 128,6; 128,3; 127,7; 127,5; 127,1; 77,3; 51,8; 51,5; 50,5; 50,1; 48,5; 45,8; 41,9; 30,4; 27,9; 19,9; 18,3; 16,7.

**(E.58.3)** IV: 3295; 3088; 2963; 2934; 2874; 1748; 1668; 1548; 1469; 1281; 1226; 1004; 956; 737; 701 cm<sup>-1</sup>.

**(E.58.4)** EMAR (ISE) *m/z*. calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na: 554,2591; encontrado: 554,2588.

**Ciclodepsipeptóide (184c)**

Preparado seguindo o procedimento geral para a macrociclicização, utilizando o aminoácido **220a** (0,111 g; 0,202 mmol), paraformaldeído **186** (0,012 g; 0,40 mmol), isocianeto de *tert*-butila **198c** (0,067 g; 0,81 mmol), trietilamina (0,020 g; 0,20 mmol) e sulfato de sódio anidro (2,25 g). O ciclodepsipeptóide **184c** foi obtido em 49% de rendimento (0,053 g; 0,10 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um sólido branco (p.f: 202-204 °C).

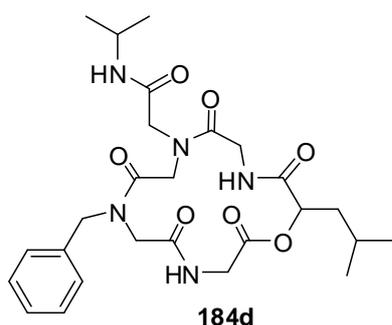
R<sub>f</sub> (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,31.

**(E.59.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 9,34 e 8,76 (2sl, 1H); 7,62 e 7,54 (2sl, 1H); 7,42-7,22 (m, 6H); 5,20-3,38 (m, 13H); 2,44-2,32 e 2,22-2,02 (2m, 1H); 1,20 e 1,18 (2s, 9H); 0,87 e 0,79 (2d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

**(E.59.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 171,6; 170,0; 169,5; 169,2; 168,3; 166,9; 136,4; 128,7; 128,3; 127,7; 127,0; 77,3; 53,8; 51,8; 51,1; 50,7; 50,0; 48,7; 42,3; 30,5; 28,3; 18,4; 16,8.

**(E.59.3)** IV: 3340; 3295; 3078; 2969; 1765; 1672; 1640; 1564; 1459; 1398; 1342; 1274; 1221; 1000; 960; 710 cm<sup>-1</sup>.

**(E.59.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na: 554,2591; encontrado: 554,2579.

**Ciclodepsipeptóide (184d)**

Preparado seguindo o procedimento geral para a macrociclização, utilizando o aminoácido **220b** (0,109 g; 0,193 mmol), paraformaldeído **186** (0,012 g; 0,39 mmol), isocianeto de isopropila **198a** (0,053 g; 0,77 mmol), trietilamina (0,020 g; 0,193 mmol) e sulfato de sódio anidro (2,16 g). O ciclodepsipeptóide **184d** (0,036 g; 0,068 mmol) foi obtido em 35% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um sólido branco (p.f: 224-226 °C).

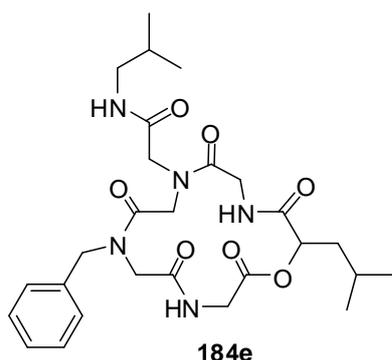
R<sub>f</sub> (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,28.

**(E.60.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 9,29 e 8,68 (2sl, 1H); 7,83-7,72 (m, 1H); 7,41-7,27 (m, 6H); 5,32-3,38 (m, 14H); 1,74-1,57 (m, 3H); 1,03-0,86 (m, 12H).

**(E.60.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 171,3; 169,9; 169,5; 169,0; 168,6; 166,6; 136,3; 128,7; 128,3; 127,7; 127,0; 71,9; 51,8; 51,2; 50,5; 50,0; 48,7; 44,8; 41,8; 40,9; 23,6; 22,9; 22,2 (2C); 21,4.

**(E.60.3)** IV: 3317; 3086; 2963; 2937; 2872; 1752; 1673; 1655; 1544; 1471; 1227; 971; 734 cm<sup>-1</sup>.

**(E.60.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na: 554,2591; encontrado: 554,2598.

**Ciclodepsipeptóide (184e)**

Preparado seguindo o procedimento geral para a macrociclização, utilizando o aminoácido **220b** (0,098 g; 0,173 mmol), paraformaldeído **186** (0,010 g; 0,35 mmol), isocianeto de isobutila **198b** (0,058 g; 0,693 mmol), trietilamina (0,018 g; 0,173 mmol) e sulfato de sódio anidro (1,93 g). O ciclodepsipeptóide **184e** (0,035 g; 0,064 mmol) foi obtido em 37% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um sólido branco (p.f: 194-196 °C).

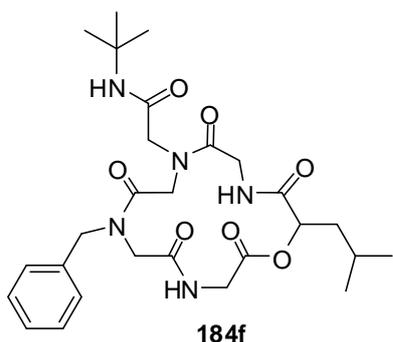
R<sub>f</sub> (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,28.

**(E.61.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 9,28 e 8,70 (2sl, 1H); 7,96 e 7,73 (2tl, 1H); 7,41-7,25 (m, 5H); 7,07 (sl, 1H); 5,31-3,40 (m, 13H); 2,96-2,73 (m, 2H); 1,74-1,56 (m, 4H); 0,88-0,83 (m, 6H); 0,78 e 0,76 (2d, J = 6,7 Hz, 6H).

**(E.61.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 171,2; 169,9; 169,6; 169,0; 168,6; 167,6; 137,0; 128,6; 128,3; 127,6; 127,1; 71,9; 53,0; 51,8; 51,1; 50,4; 48,6; 45,8; 41,9; 40,8; 28,0; 23,6; 22,8; 21,3; 20,0.

**(E.61.3)** IV: 3311; 3266; 3092; 2958; 2933; 2871; 1752; 1676; 1648; 1538; 1471; 1444; 1232; 737; 699 cm<sup>-1</sup>.

**(E.61.4)** EMAR (ISE) *m/z*. calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na: 568,2747; encontrado: 568,2744.

**Ciclodepsipeptóide (184f)**

Preparado seguindo o procedimento geral para a macrociclicação, utilizando o aminoácido **220b** (0,113 g; 0,200 mmol), paraformaldeído **186** (0,012 g; 0,40 mmol), isocianeto de *tert*-butila **198a** (0,066 g; 0,80 mmol), trietilamina (0,020 g; 0,20 mmol) e sulfato de sódio anidro (2,25 g). O ciclodepsipeptóide **184f** foi obtido em 33% de rendimento (0,036 g; 0,066 mmol), após purificação por coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), como um sólido branco (p.f: 246-248 °C).

R<sub>f</sub> (8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,30.

**(E.62.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 9,30 e 8,65 (2sl, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42-7,27 (m, 5H); 5,32-3,43 (m, 13 H); 1,73-1,54 (m, 3H); 1,21 e 1,18 (2s, 9H); 0,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).

**(E.62.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ (presença de rotâmeros) 171,4; 169,9; 169,3; 169,0; 168,6; 166,9; 136,3; 128,7; 128,3; 127,6; 127,0; 71,9; 51,8; 51,0; 50,6; 50,0; 48,1; 44,4; 41,8; 40,9; 28,3; 23,6; 22,9; 21,4.

**(E.62.3)** IV: 3328; 3264; 3084; 2964; 2933; 1750; 1679; 1650; 1564; 1535; 1472; 1447; 1226; 743; 703 cm<sup>-1</sup>.

**(E.62.4)** EMAR (ISE) *m/z*: calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na: 568,2747; encontrado: 568,2744.

## 6. Bibliografia

1. Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441.
2. a) Li, W.; Gan, J.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8891. b) Miller, E. D.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 323.
3. a) Butler, M. S.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141. b) Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206. c) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225. d) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461. e) Harvey, A. L.; *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 894. f) Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 679. g) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311. h) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Biochimica et Biophysica Acta.* **2013**, *1830*, 3670.
4. Omura, S.; Shiomi, K.; Masuma, R. Patent PCT WO2004044214, **2004**.
5. Monma, S.; Sunazuka, T.; Nagai, K.; Arai, T.; Shiomi, K.; Matsui, R.; Omura, S. *Org. Lett.* **2006**, *24*, 5601.
6. Zucchi, R.; Testoni, S. R. *Pharmacol. Rev.* **1997**, *49*, 1.
7. Belofsky, G. N.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2913.
8. Lee, Y.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3743.
9. Gu, W.; Liu, S.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4171.
10. Carroll, C. L.; Johnston, J. V. C.; Kekec, A.; Brown, J. D.; Parry, E.; Cajica, J.; Medina, I.; Cook, K. M.; Corral, R.; Pan, P. S.; McAlpine, S. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3481.
11. Liu, S.; Gu, W.; Lo, D.; Ding, X. Z.; Ujiki, M.; Adrian, T. E.; Soff, G. A.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3630.
12. Styers, T. J.; Kekec, A.; Rodriguez, R.; Brown, J. D.; Cajica, J.; Pan, P. S.; Parry, E.; Carroll, C. L.; Medina, I.; Corral, R.; Lopera, S.; Otrubova, K.; Pan, C. M.; McGuire, K. L.; McAlpine, S. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5625.
13. Pan, P. S.; McGuire, K. L.; McAlpine, S. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5072.
14. Davis, M. R.; Styers, T. J.; Rodriguez, R. A.; Pan, P. S.; Vasko, R. C.; McAlpine, S. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 177.

15. Alexander, L. D.; Sellers, R. P.; Davis, M. R.; Ardi, V. C.; Johnson, V. A.; Vasko, R. C.; McAlpine, S. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7927.
16. Vasko, R. C.; Rodriguez, R. A.; Cunningham, C. N.; Ardi, V. C.; Agard, D. A.; McAlpine, S. R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 4.
17. Nemoto, T.; Nemoto-Ohara, Y.; Ota, M.; Takagi, T.; Yokoyama, K. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *233*, 1.
18. Davis, M. R.; Singh, E. K.; Wahyudi, H.; Alexander, L. D.; Kunicki, J. B.; Nazarova, L. A.; Fairweather, K. A.; Giltrap, A. M.; Jolliffe, K. A.; McAlpine, S. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1029.
19. 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) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508. c) Seo, J.; Barron, A. E.; Zuckermann, R. N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 492.
20. Kwon, Y. U.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1508.
21. a) Broceta-Unciti, A.; Diezmann, F.; Ou-Yang, C. Y.; Fara, M. A.; Bradley, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 959; b) Tan, N. C.; Yu, P.; Kwon, Y. U.; Kodadek, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 5853.
22. Wuthrich, K.; Grathwohl, C. *FEBS Lett.* **1974**, *43*, 337.
23. a) Wu, C. W.; Kirshenbaum, K.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.; Hauang, K.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13525. b) Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6068.
24. Sui, Q.; Borchardt, D.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12042.
25. a) 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. b) Moure, A.; Sanclimers, G.; Bujons, J.; Masip, I.; Alvarez-Larena, A.; Pérez-Payá, E.; Alfonso, I.; Messegue, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7927.
26. a) Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Boswell, M. G.; Renfrew, P. D.; Yeung, F. G.; Shah, N. H.; Wolf, C.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10910. b) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; De Santis, E.; Staerk, D.;

- Alexander, B. D.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C.; Nielsen, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4444.
27. Caumes, C.; Roy, O.; Taillefumier, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9553.
28. Shah, N. H.; Butterfoss, G. L.; Nguyen, K.; Yoo, B.; Bonneau, R.; Rabenstein, D. L.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16622.
29. Sala, G. D.; Nardone, B.; De Riccardis, F.; Izzo, I. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 726.
30. Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657.
31. Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Huang, K.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6778.
32. Para uma revisão sobre síntese de peptóides em fase sólida, veja: Culf, A. S.; Ouellette, R. J. *Molecules* **2010**, *15*, 5282.
33. Udugamasooriya, D. G.; Dineen, S. P.; Brekken, R. A.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5744.
34. Chongsiriwatana, N. P.; Patch, J. A.; Czyzewski, A. M.; Dohm, M.; Ivankin, A.; Gidalevitz, D.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2794.
35. a) Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rivera, D. G. *Target Heterocycl. Systems* **2006**, *10*, 24. b) Rezai, T.; Yu, B.; Milhauser, G. L.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2510.
36. a) Hruby, V. J.; al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249. b) Cho, S.; Choi, J.; Kim, A.; Lee, Y.; Kwon, Y. U. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 321.
37. a) Nnanabu, E.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1259. b) Roy, O.; Faure, S.; Thery, V.; Didierjean, C.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 921. c) Maulucci, N.; Izzo, I.; Bifulco, G.; Aliberti, A.; De Cola, C.; Comegna, D.; Gaeta, C.; Napolitano, A.; Pizza, C.; Tedesco, C.; Flot, D.; Riccardis, F. D. *Chem. Commun.* **2008**, 3927. d) Vaz, B.; Brunsveld, L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2988. e) Guo, L.; Zhang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18072. f) Edwards, A. A.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4100. g) Ovadia, O.; Linde, Y.; Haskell-Luevano, C.; Dirain, M. L.; Sheynis, T.; Jelinek, R.; Gilon, C.; Hoffmann, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 580. h) Lee, J. H.; Meyer,

- A. M.; Lim, H. S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8615. i) Vaz, B.; Brunsveld, L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2988. j) Khan, S. N.; Kim, A.; Grubbs, R. H.; Kwon, Y. U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1582. k) Huang, M. L.; Bonneau, R.; Wolf, C.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 926.
38. Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3218.
39. Comegna, D.; Benincasa, M.; Gennaro, R.; Izzo, I.; De Riccardis. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2010.
40. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.
41. Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646.
42. a) Anne, C.; Fournié-Zaluski, M. C.; Roques, B. P.; Cornille, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8973. b) Uno, T.; Beausoleil, E.; Goldsmith, R. A.; Levine, B. H.; Zuckermann, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1475. c) Olivos, H. J.; Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Salony, D.; Kodadek, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4057. d) Humet, M.; Carbonell, T.; Masip, I.; Sánchez-Baeza, F.; Mora, P.; Cantón, E.; Gobernado, M.; Abad, C.; Pérez-Payá, E.; Messeguer, A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 597. e) Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Bachhawat-Sikder, K.; Olivos, H. J.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13995. f) Gorke, B. C.; Jewll, S. A.; Guerard, E. J.; Blackwell, H. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1521. g) Masip, I.; Cortés, N.; Abad, M. J.; Guardiola, M.; Pérez-Payá, E.; Ferragut, J.; Ferrer-Montiel, A.; Messeguer, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1923. h) Gorske, B. C.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14378. i) Quintanar-Audelo, M.; Fernández-Carvajal, A.; Nest, W. V. D.; Carreño, C.; Ferrer-Montiel, A.; Albericio, F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6133. j) Shin, S. B. Y.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5003. k) Maayan, G.; Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 335. l) Fowler, S. A.; Luechapanichkul, R.; Blackwell, H. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1440. m) Gobbo, M.; Benincasa, M.; Bertoloni, G.; Biondi, B.; Dosseli, R.; Papini, E.; Reddi, E.; Rocchi, R.; Tavano, R.; Gennaro, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5197. n) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Staerk, D.; Taillefumier, C.; Nielsen, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6832. o) Lee, J. H.; Kim, H. S.; Lim, H. S. *Org.*

- Lett.* **2011**, *13*, 5012. p) Cai, D.; Lee, A. Y.; Chiang, C. M.; Kodadek, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4960. q) Sarma, B. K.; Yousufuddin, M.; Kodadek, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1059. r) Huang, M. L.; Shin, S. B. Y.; Benson, M. A.; Torres, V. J.; Kirshenbaum, K. *ChemMedChem.* **2012**, *7*, 114. s) Wu, H.; Amin, M. N.; Niu, Y.; Qiao, Q.; Harfouch, N.; Nimer, A.; Cai, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3446. t) Sarma, B. K.; Kodadek, T. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 558. u) Vollrath, S. B. L.; Hu, C.; Bräse, S.; Kirshenbaum, K. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2317.
43. 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.
44. Kruijtzter, J. A. W.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6969.
45. Xu, P.; Lin, W.; Zou, X. *Synthesis* **2002**, 1017.
46. Galetti, M. D.; Cirigliano, A. M.; Cabrera, G. M.; Ramírez, J. A. *Mol Divers.* **2012**, *16*, 113.
47. Abbas, M.; Bethke, J.; Wessjohann, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 541.
48. a) Orru, R. V. A.; Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. b) Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11456. c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. d) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. e) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444. f) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439. g) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463. h) Ivachtchenko, A. V.; Ivanenkov, Y. A.; Kusil, V. M.; Krasavin, M. Y.; Ilyin, A. P. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 787. i) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 513. j) Houck-Biggs, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371. k) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402. l) Heravi, M. M.; Moghimi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 306. m) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. n) Isambert, N.; Duque, M. M. S.; Plaquevent, J. C.; Génisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347. o) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543. p) Singh, M. S.;

- Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 4547. q) Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969. r) Eckert, H. *Molecules* **2012**, 17, 1074. s) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 16.
49. Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3169.
50. Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
51. a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115. b) Elders, N.; Born, D. V. D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. J.; Krause, A.; Janssen, E.; Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5856. c) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1189.
52. a) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 318. b) Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 899. c) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 306.
53. Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
54. Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702.
55. Nenajdenko, V. *Isocyanide Chemistry*, 1<sup>st</sup> ed.; Wiley: Weinheim, 2012.
56. a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 21, 810. b) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. c) Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53. d) Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 187.
57. Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5235.
58. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 5, 126.
59. a) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, 65, 1. b) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324. c) Kazemizadeh, A. R.; Ramazami, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 418.
60. a) Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R. F.; Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10239. b) Berlozecki, S.; Szymanski, W.; Ostaszewski. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9780. c) Henze, M.; Kreye, O.; Brauch, S.; Nitsche, C.; Naumann, K.; Wessjohann, L. A.; Westermann, B. *Synthesis* **2010**, 17, 2997.
61. Sięńczyk, M.; Podgórski, D.; Blazejewska, A.; Kulbacka, J.; Saczko, J.; Oleksyzyn, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1277.

62. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644.
63. Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2005**.
64. McFarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179.
65. Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4341.
66. Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444.
67. Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett* **2006**, 1539.
68. Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306.
69. Henkel, B.; Beck, B.; Westner, B.; Mejat, B.; Domling, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8947.
70. a) Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021. b) Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.
71. a) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825. b) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667.
72. Shapiro, N.; Vigalok, A. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2891.
73. Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120.
74. Wu, J.; Zhao, W.; Cao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1380.
75. a) Armstrong, R. W.; Tellew, J. E.; Moran, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2008. b) Otto, H. H.; Schirmeister, T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133. c) Semple, J. E.; Rowley, D. C.; Brunck, T. K.; Ripka, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 315. d) Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875. e) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Basso, A.; Calcagno, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4067. f) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; Kanter, F. J. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918. g) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; Kanter, F. J. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7928. h) De Moliner, F.; Crosignani, S.; Galatini, A.; Riva, R.; Basso, A.

- ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 453. i) Zahoor, A. F.; Thies, S.; Kazmaier, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1299.
76. Wu, J.; Zhao, W.; Cao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1380.
77. Jonnalagadda, S. C.; Cruz, J. S.; Connell, R. J.; Scott, P. M.; Mereddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4314.
78. Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.
79. Gravestock, D.; Rousseau, A. L.; Lourens, A. C. U.; Hoppe, H. C.; Nkabinde, L. A.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3225.
80. Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Ricard, A.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.
81. Owers, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271.
82. Faure, S.; Hjelmgaard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.
83. Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.
84. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
85. a) Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075. b) Sanudo, M.; Marcaccini, S.; Basurto, S.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4578. c) Filho, R. A. W. N.; Stark, S.; Morejon, M. C.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5360. d) Niu, T. F.; Gu, L.; Yi, W. B.; Cai, C. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 309. e) Soleymanifard, B.; Heravi, M. M.; Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Rafiee, M.; Kruger, H. G.; Naicker, T.; Rasekhmanesh, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3546. f) Sonaglia, L.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6516. g) Savithri, A.; Thulasi, S.; Varma, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6323.
86. Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596.
87. a) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084. b) Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 77. c) Zhdanko, A. G.; Gulevich, A. V.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4692. d) Balalaie, S.; Motaghedi, H.; Tahmasebi, D.; Bararjanian, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6177.

88. a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651. b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487. c) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Sager, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109. d) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Ruck, K.; Sager, W. *Synthesis* **1991**, 1039. e) Goebel, M.; Ugi, I. *Synthesis* **1991**, 1095. f) Oertel, K.; Zech, G.; Kunz, H. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1431. g) Ross, G. F.; Herdtweck, E.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6127. h) Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281. i) Bonger, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D. V.; Lodder, G.; Marel, G. A. V. D.; Overkleef, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678.
89. a) Waki, M.; Minematsu, Y.; Meienhofer, J.; Izumiya, N. *Chem. Lett.* **1979**, 823. b) Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581. c) Li, Z.; Yeo, S. L.; Pallen, C. J.; Ganesan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2443. d) Kazmaier, U.; Hebach, C.; Watzke, A.; Maier, S.; Mues, H.; Huch, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 136. e) Kazmaier, U.; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184. f) Rivera, D. G.; Pando, O.; Coll, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8327. g) Armin, A.; Mohammadnejad, M.; Balalaie, S.; Gross, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 887. h) Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Sokolova, N. V.; Mironov, A. V.; Balenkova, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445. i) Kazmaier, U.; Persch, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5442. j) Socha, A. M.; Tan, N. Y.; LaPlante, K. L.; Sello, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7193. k) Wu, J.; Li, H.; Cao, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1070. l) Ackermann, S.; Lerchen, H. G.; Häbich, D.; Ullrich, A.; Kazmaier, U. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1652. m) Samarasimhareddy, M.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104.
90. Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4025.
91. Filho, R. A. W.; Stark, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2085.
92. Constabel, F.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785.
93. Xu, P.; Zhang, T.; Wang, W.; Zou, X.; Zhang, X.; Fu, Y. *Synthesis* **2003**, 1171.
94. Failli, A.; Immer, H.; Gotz, M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3257.

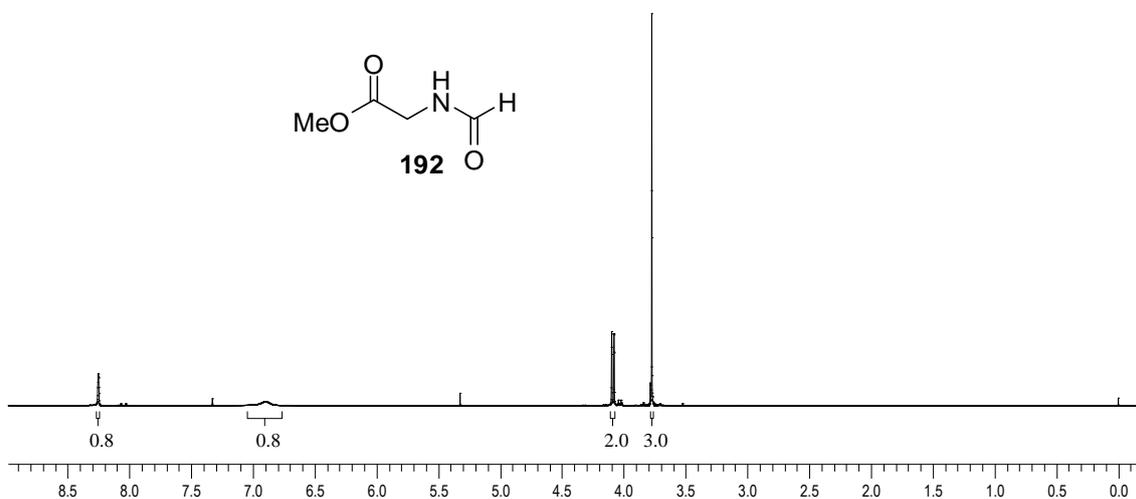
95. Hill, R.; Rai, V.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2889.
96. a) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienayme, H.; Zhu, J. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 853. b) Wessjohann, L. A.; Voigt, B.; Rivera, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4785. c) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122. d) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. e) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Coll, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7521. f) Michalik, D.; Schaks, A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 149. g) Rivera, D. G.; Pando, O.; Bosch, R.; Wessjohann, L. A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6229. h) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 796. i) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3721.
97. Rivera, D. G.; Wessjohann, L. *Molecules* **2007**, *12*, 1890.
98. Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1787.
99. a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279. b) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
100. a) Katritzky, A. R.; Singh, S. K. *ARKIVOC* **2003**, *xiii*, 68. b) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653. c) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563. d) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546. e) Kappe, C. O.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127. f) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140. g) Bergamelli, F.; Iannelli, M.; Marafie, J. A.; Moseley, J. D. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 926. h) Kranjc, K.; Kocevar, M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1050. i) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 71.
101. a) Herrero, M. A.; Kreamsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36. b) Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.
102. a) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuypeaudecerf, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033. b) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
103. Orrling, K.; Nilsson, P.; Gullberg, M.; Larhed, M. *Chem. Commun.* **2004**, 790.

104. a) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683. b) Razzaq, T.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6321.
105. a) Pineiro, M.; Melo, T. M. V. D. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287. b) Chighine, A.; Crosignani, S.; Arnal, M. C.; Bradley, M.; Linclau, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4753.
106. a) Tu, S.; Zhu, X.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J.; Yao, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2925. b) Gelens, E.; De Kanter, F. J. J.; Schmitz, R. F.; Sliedregt, L. A. J. J. M.; Van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 17. c) Bremner, W. S.; Organ, M. G. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 14.
107. Para uma revisão sobre reações multicomponentes assistidas por microondas, veja: Hugel, H. M. *Molecules* **2009**, *14*, 4936.
108. a) Legeay, J. C.; Eynde J. J. V.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12386. b) Ostras, K. S.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 483. c) Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774. d) Matloobi, M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 275. e) S. V.; Shishkin, O. V.; Kobzar, K. M.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1691. f) Pisani, L.; Prokopcov, H.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 415. g) Tu, S. J.; Zhang, Y.; Jiang, H.; Jiang, B.; Zhang, J. Y.; Jia, R. H.; Shi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *38*, 1522. h) Dondoni, A.; Massi, A.; Aldhourn, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7677. i) Santra, S.; Andreana, P. R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5035. j) DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013. k) Glasnov, T. N.; Tye, H.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2035. l) Zhu, S. L.; Ji, S. J.; Zhao, K.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2578. m) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Knyazeva, I. V.; Groth, U.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5110. n) Zhu, S. L.; Ji, S. J.; Su, X. M.; Sun, C.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1777. o) Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 5. p) Hulme, C.; Chappeta, S.; Griffith, C.; Lee, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1939. q) Hulme, C.; Chappeta, S.; Dietrich, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4054. r) Sakal, S. B.; Shelke, K. F.;

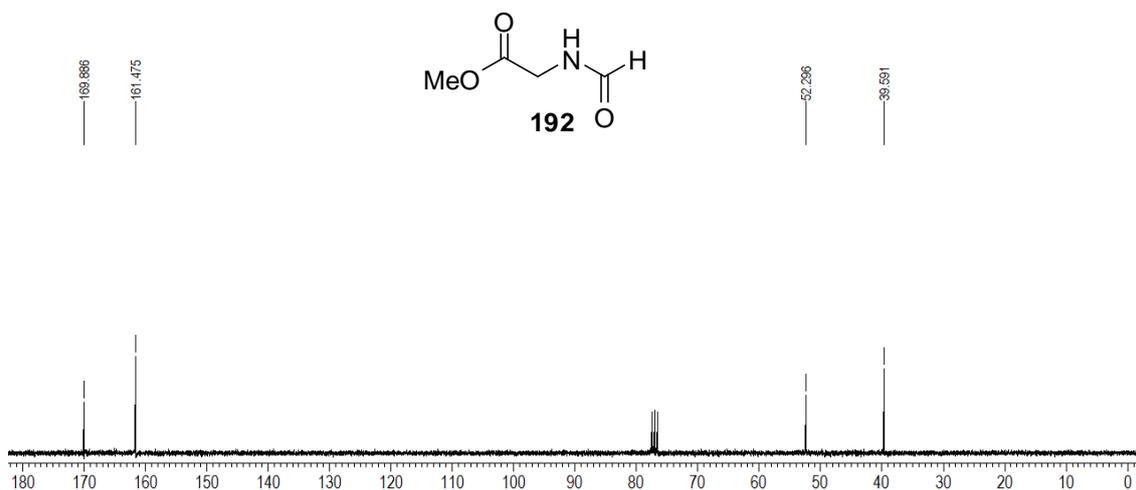
- Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754. s) Tu, S. J.; Zhang, X. H.; Han, Z. G.; Cao, X. D.; Wu, S. S.; Yan, S.; Hao, W. J.; Zhang, G.; Ma, N. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 428. t) Quiroga, J.; Trilleras, J.; Pantoja, D.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4717. u) Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Ruijter, E.; Hecke, K. V.; Meervelt, L. V.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Eycken, E. V. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828. v) Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5245. x) Adid, M.; Sheikhi, E.; Bijanzadeh, H. R.; Zhu, L. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3377. z) Baruah, B.; Naidu, P. S.; Borah, P.; Bhuyan, P. J. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 291.
109. Hoel, A. M. L.; Nielsen, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3941.
110. Zhang, W.; Tempest, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6757.
111. Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774.
112. De Silva, R. A.; Santra, S.; Andreana, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4541.
113. Jida, M.; Malaquin, S.; Poulain-Deprez, R.; Laconde, G.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5109.
114. Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.
115. Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Ruijter, E.; Hecke, K. V.; Meervelt, L. V.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Eycken, E. V. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828.
116. Evans, C. G.; Smith, M. C.; Carolan, J. P.; Gestwicki, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2587.
117. Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4025.
118. Vercillo, O. E. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília. **2007**.
119. Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3225.
120. Daga, M. C.; Taddei, M.; Varchi, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5191.
121. Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Segal, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *37*, 5277.
122. a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Forkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

123. a) Jang, H.; Fafarman, A.; Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1951. b) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497. c) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3275.
124. Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Castle, S. L.; Loiseleur, O.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004.
125. Ulrich, S. M.; Buzko, O.; Shah, K.; Shokat, K. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9495.
126. a) Jr Vaughan, J. R.; Osato, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5553. b) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5012. c) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2343. d) Schwab, R. S. Universidade Federal de Santa Maria. Tese de doutorado, **2010**.
127. Nayak, M.; Batra, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 510.
128. Arai, M. A.; Hanazawa, S.; Uchimo, Y.; Li, X.; Ishibashi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5285.
129. Rahman, M.; Kundu, D.; Hajra, A.; Majee, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2896.
130. Porcheddu, A.; Giampaolo, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.
131. Labrada-Pérez, K.; Brouard, I.; Méndez, I.; Rivera, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4660.
132. Izzo, I.; Ianniello, G.; De Cola, C.; Nardone, B.; Erra, L.; Vaughan, G.; Tedesco, C.; De Riccardis, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 598.
133. Stewart, J. J. P.; MOPAC; *Quantum Chemistry Program Exchange*, Program 455, University of Indiana, Bloomington, 1983.
134. Roccatano, D.; Colombo, G.; Fioroni, M.; Mark, A. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 12179.
135. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>a</sup> ed.; Pergamon Press: New York, 1998.

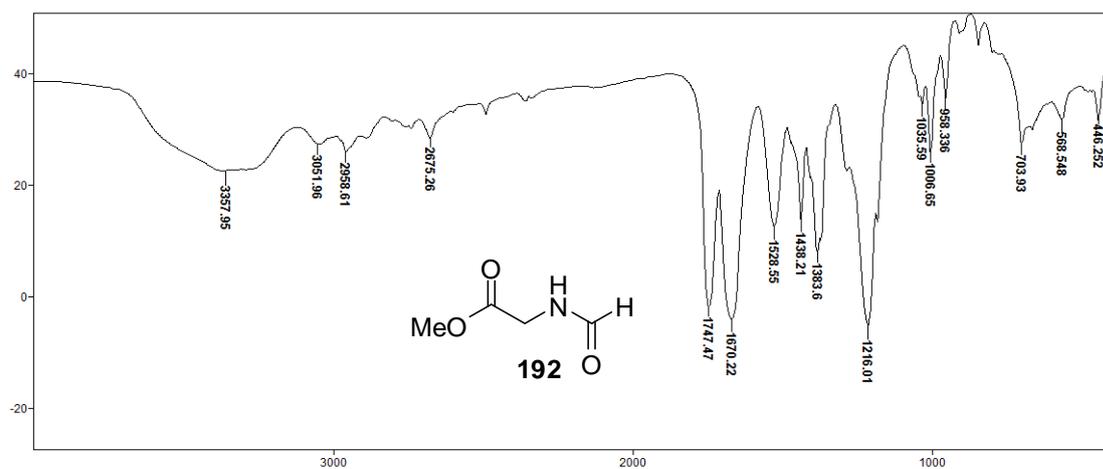
## 7. Anexos



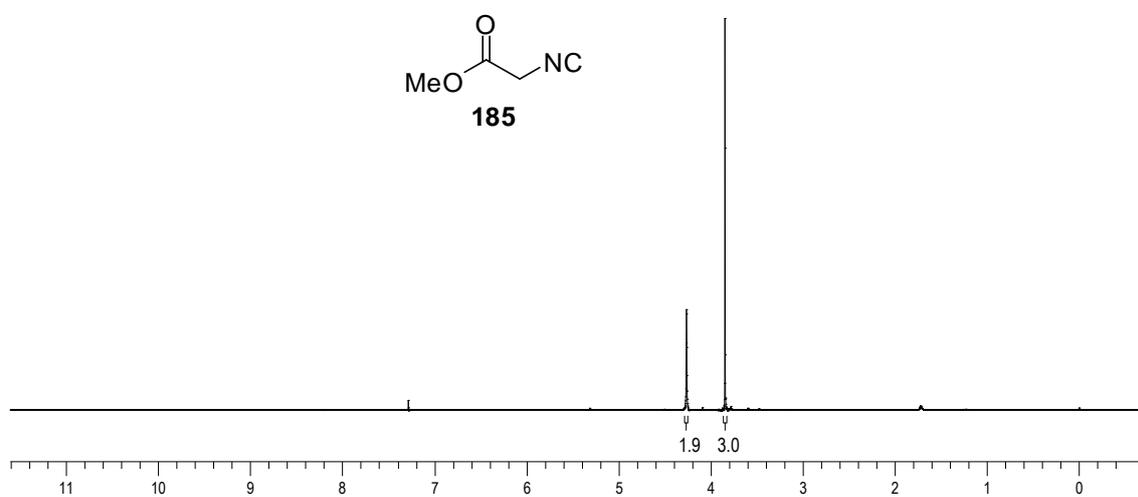
**Espectro 1.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do éster metílico da *N*-formilglicina **192**.



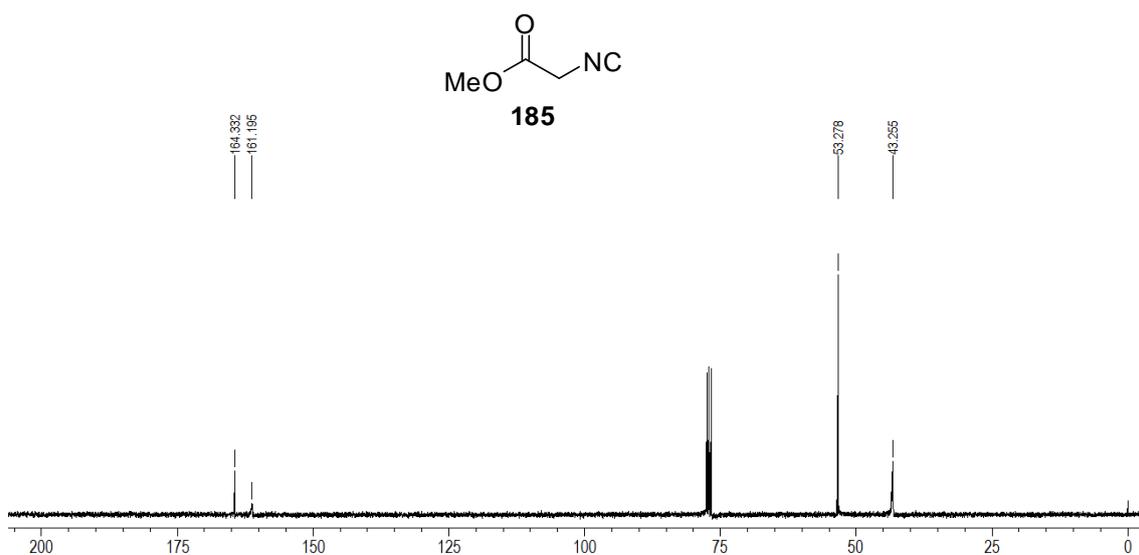
**Espectro 1.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do éster metílico da *N*-formilglicina **192**.



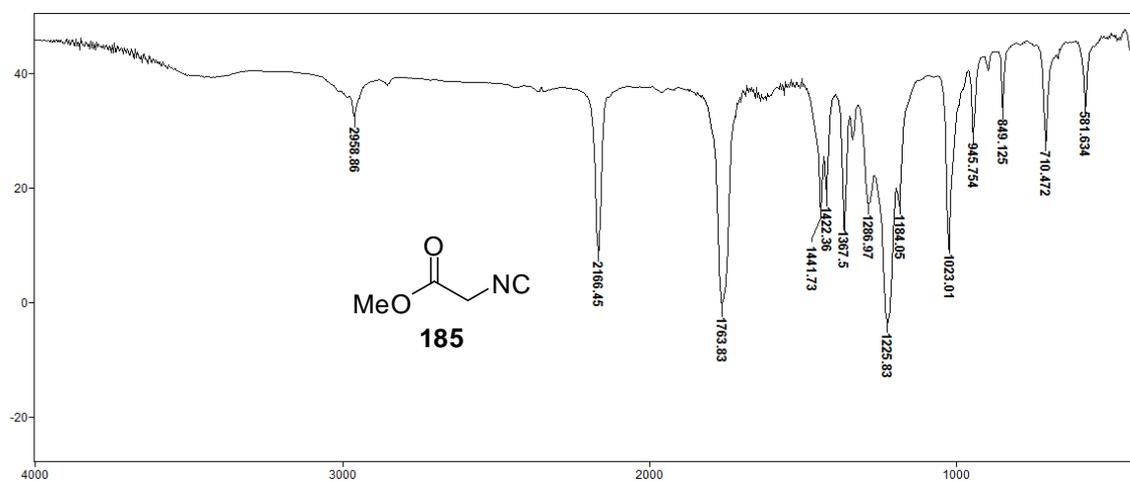
**Espectro 1.3.** Espectro de IV do éster metílico da *N*-formilglicina **192**.



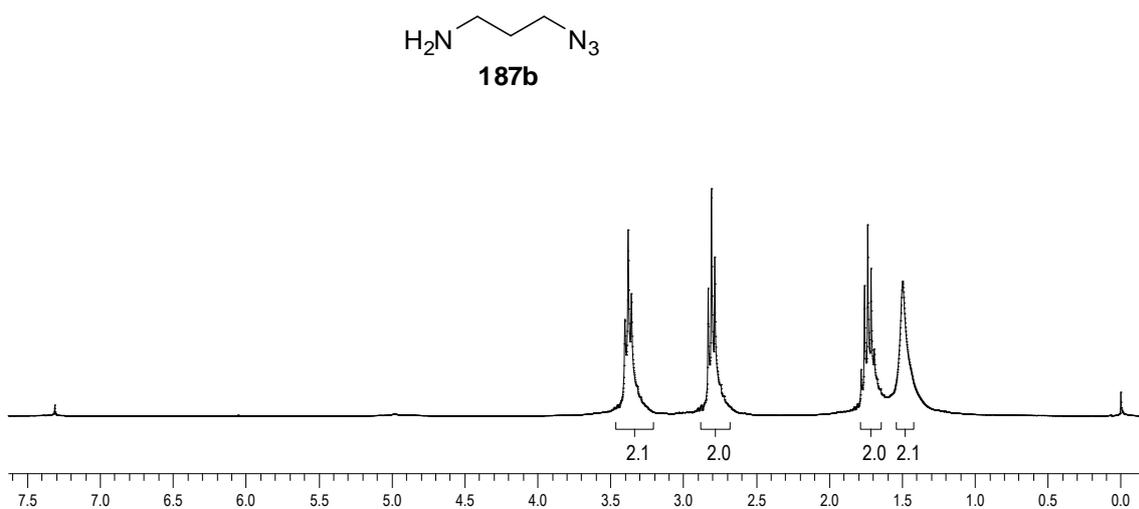
**Espectro 2.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianoacetato de metila **185**.



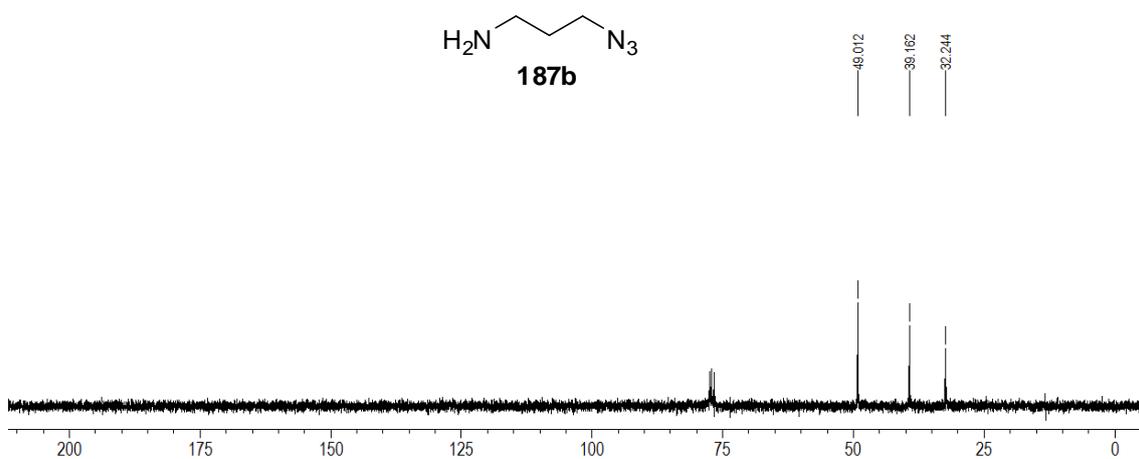
**Espectro 2.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianoacetato de metila **185**.



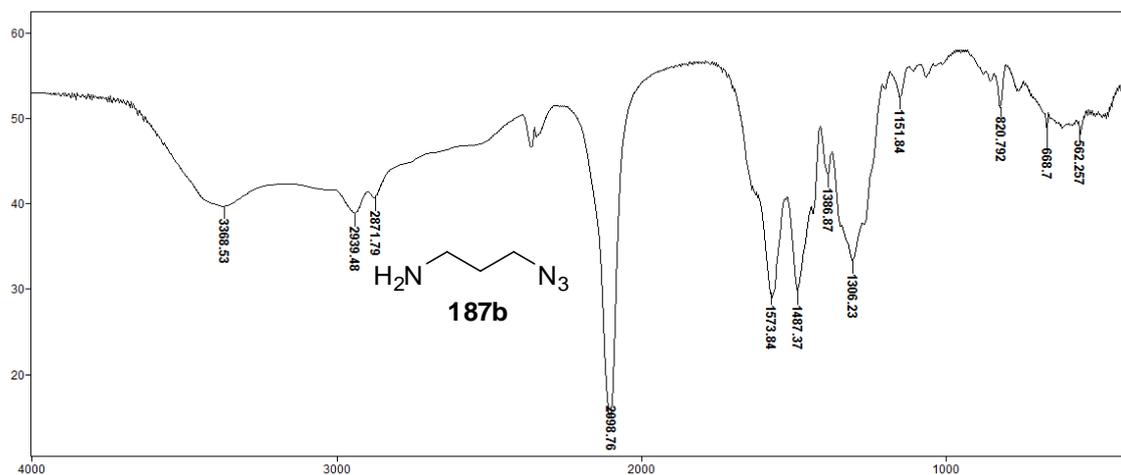
**Espectro 2.3.** Espectro de IV do isocianoacetato de metila **185**.



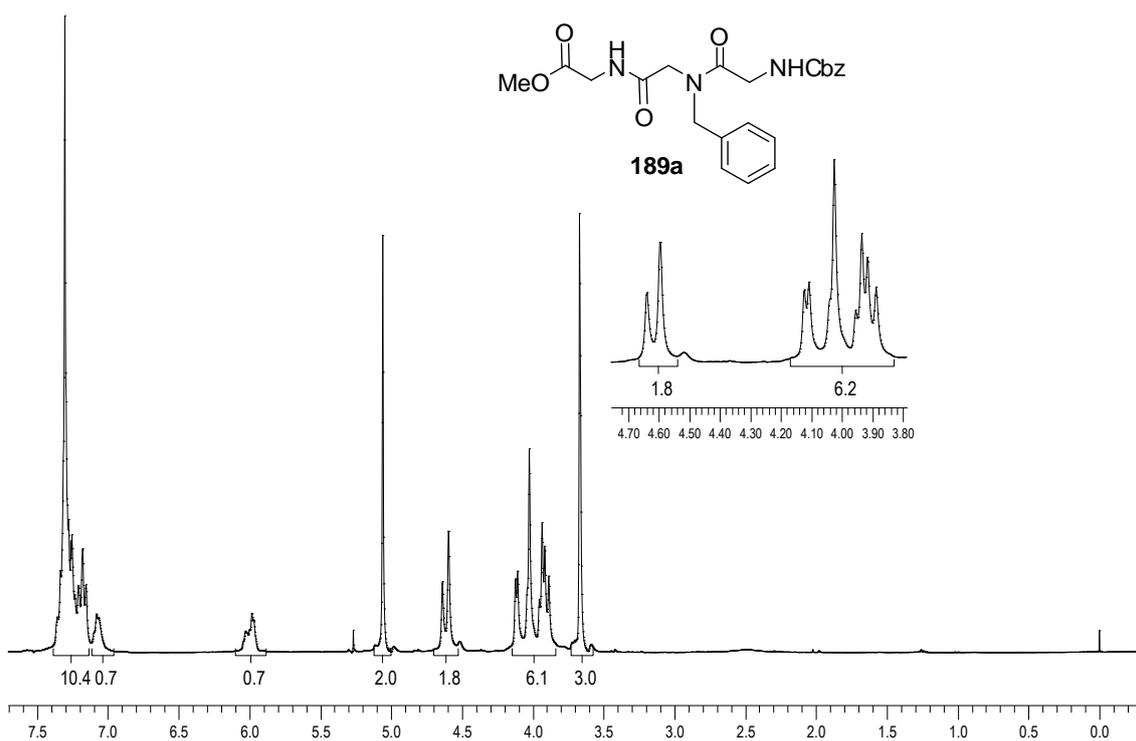
**Espectro 3.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 3-azidopropan-1-amina **187b**.



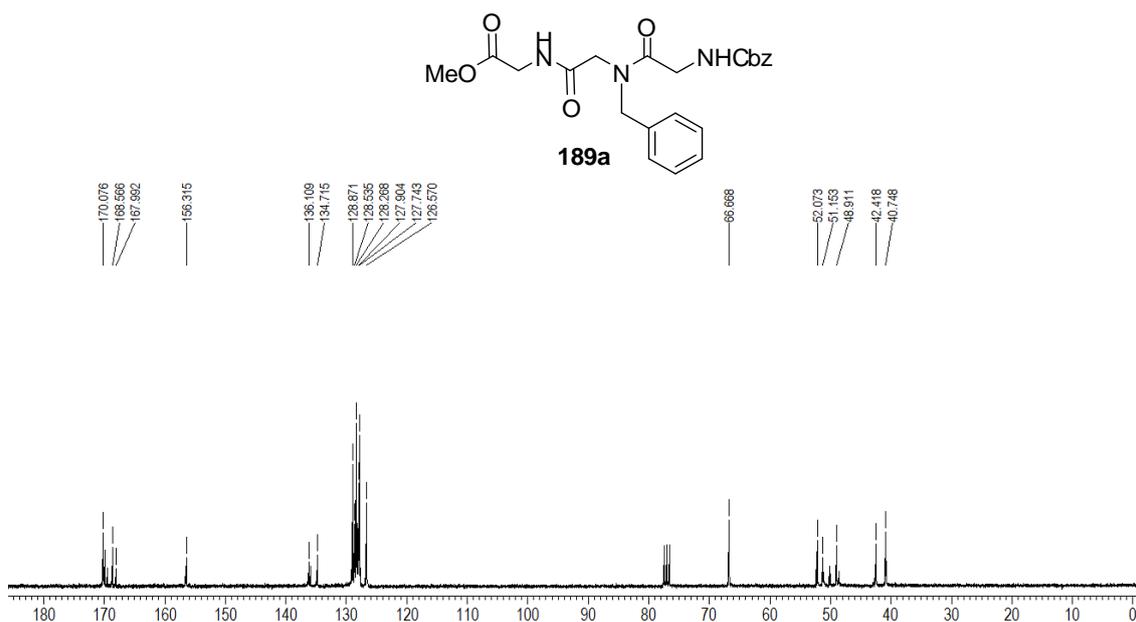
**Espectro 3.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 3-azidopropan-1-amina **187b**.



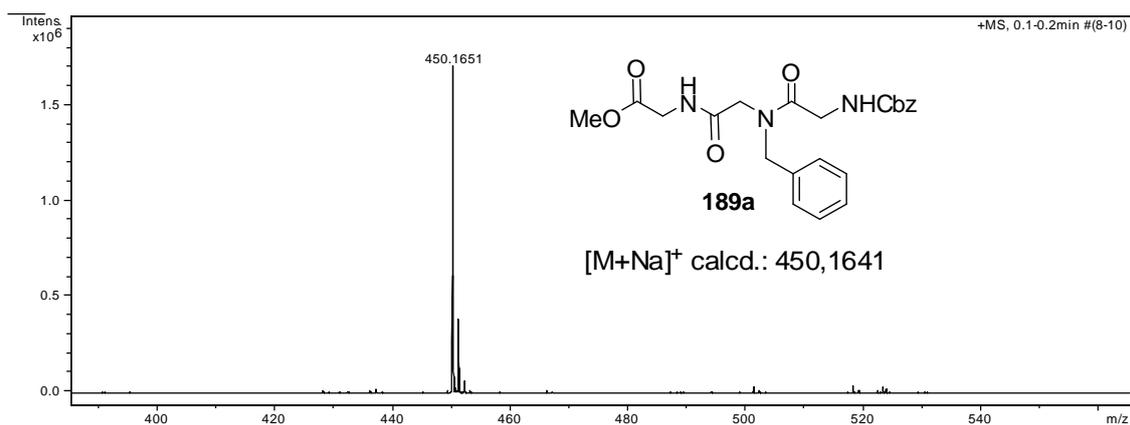
**Espectro 3.3.** Espectro de IV da 3-azidopropan-1-amina **187b**.



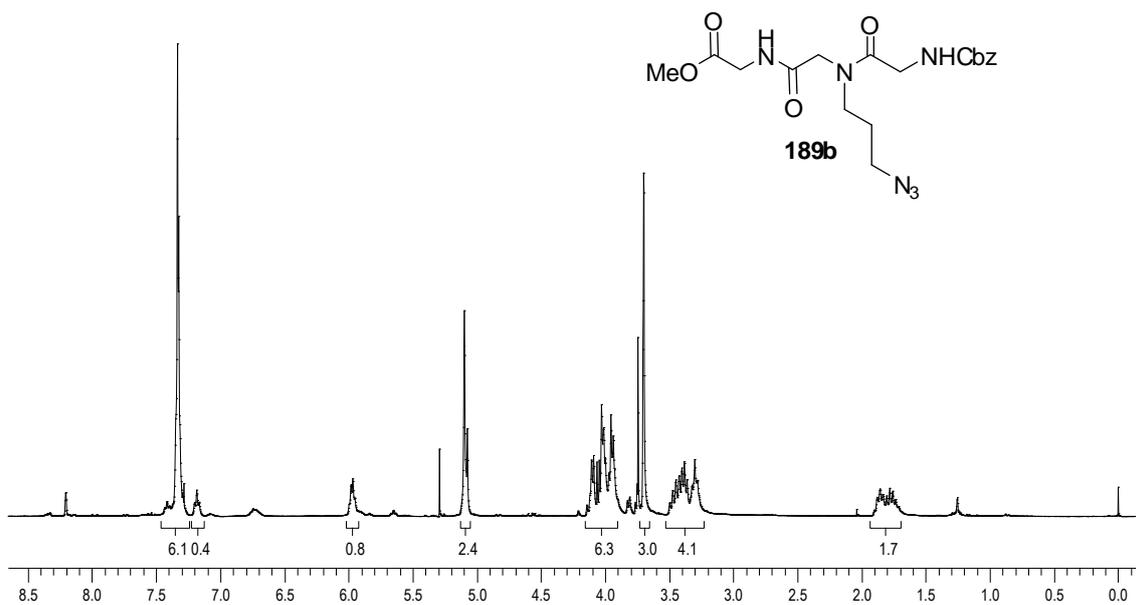
**Espectro 4.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189a** (presença de rotâmeros).



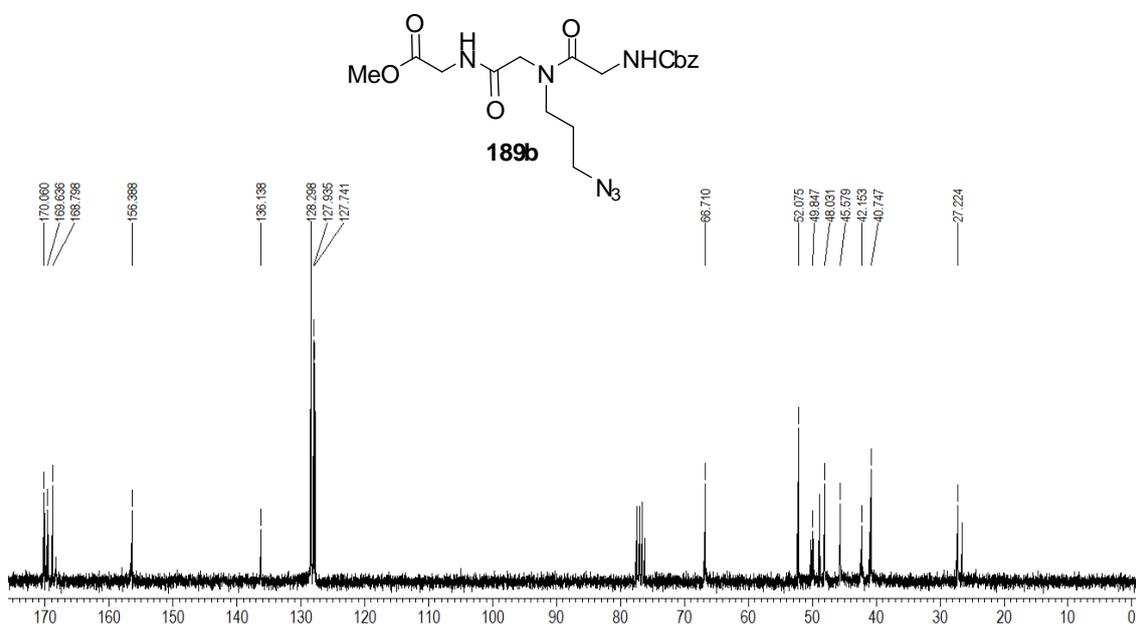
**Espectro 4.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189a** (presença de rotâmeros).



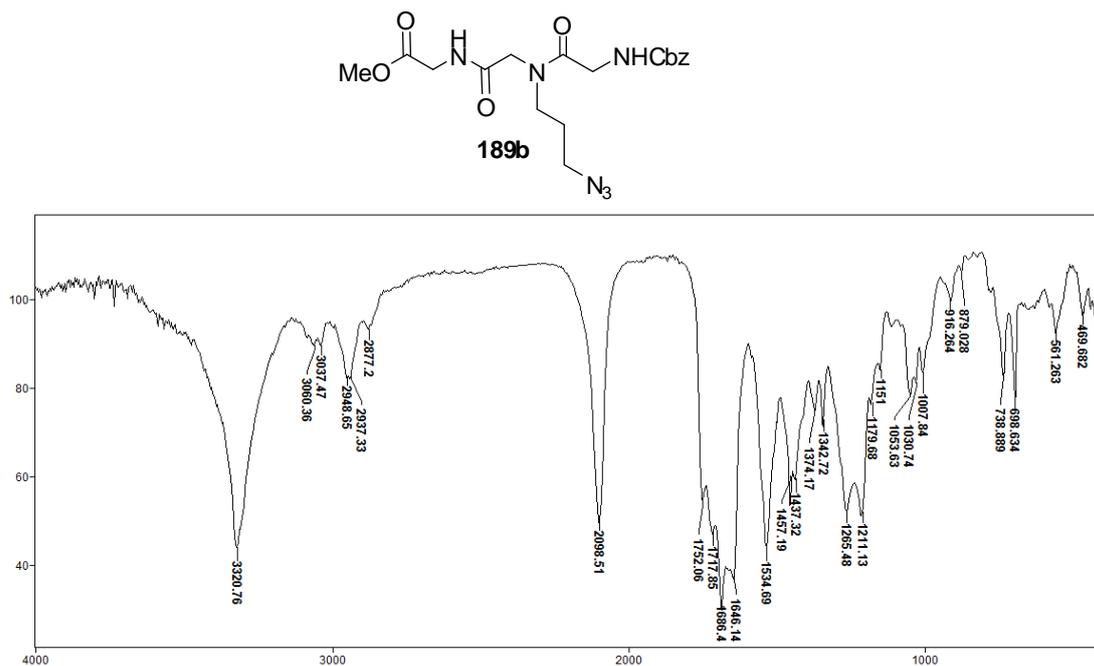
**Espectro 4.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189a**.



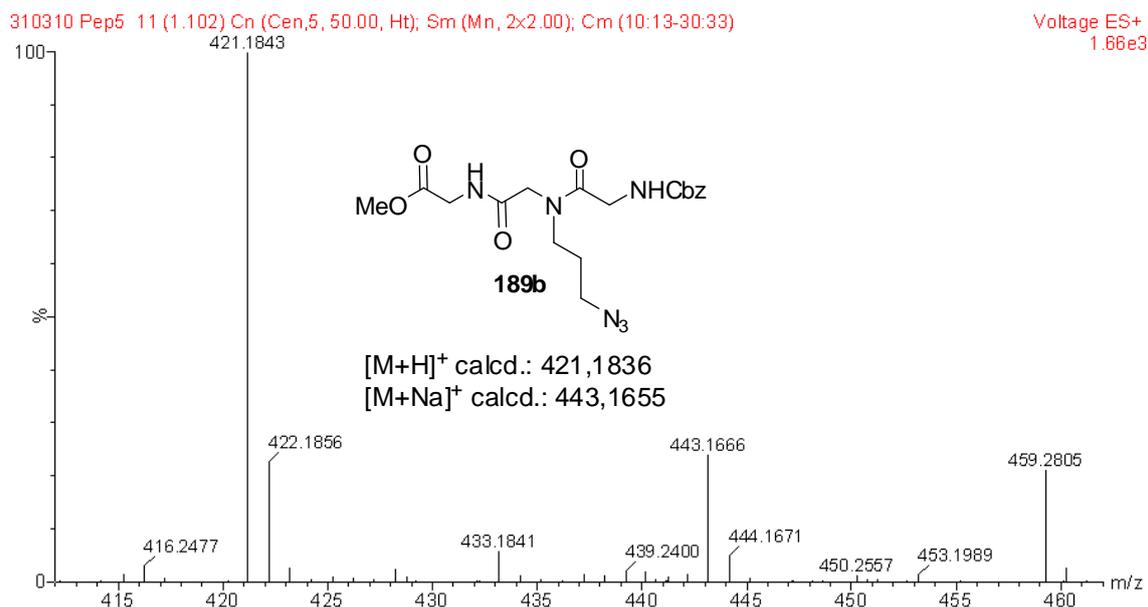
**Espectro 5.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189b** (presença de rotâmeros).



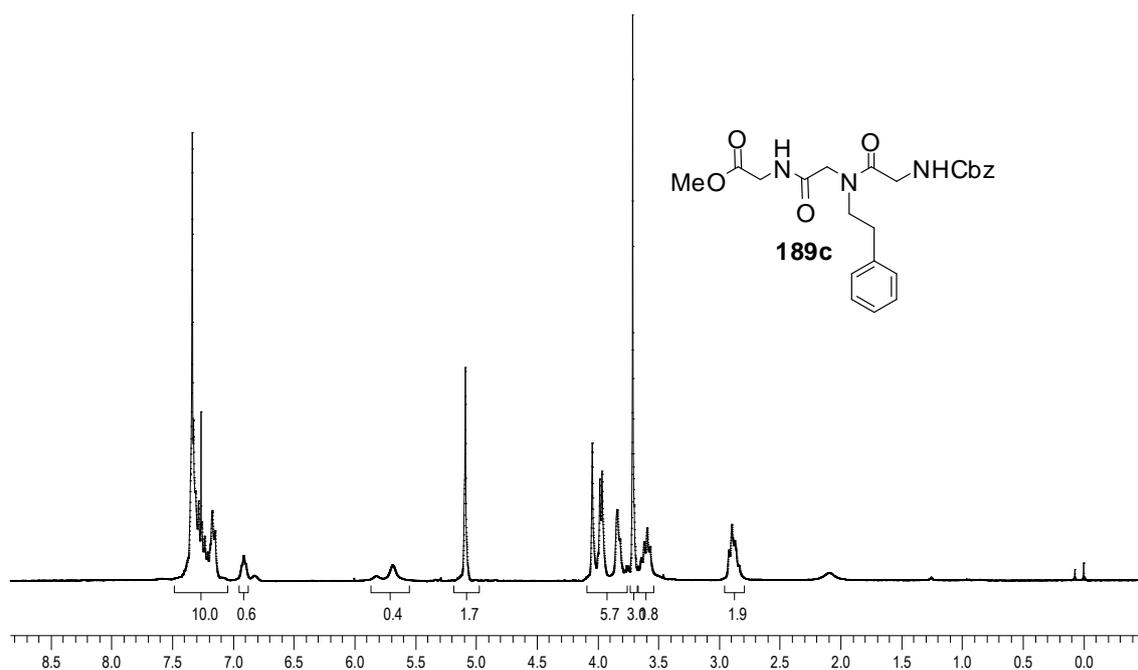
**Espectro 5.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189b** (presença de rotâmeros).



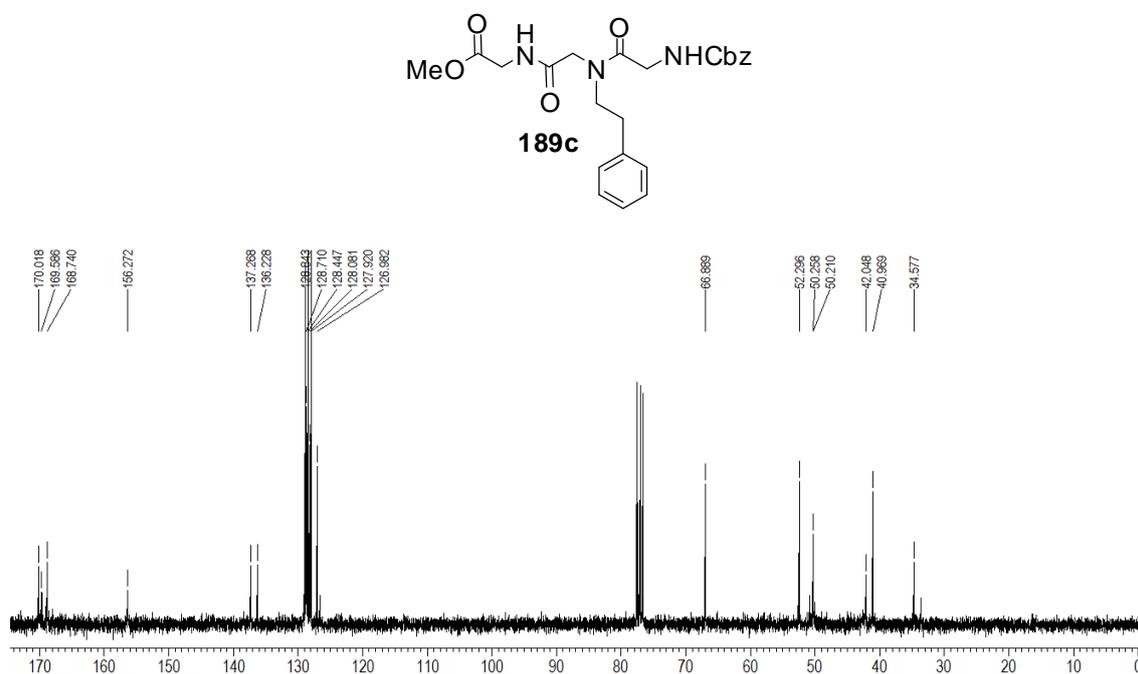
**Espectro 5.3.** Espectro de IV do peptídeo **189b**.



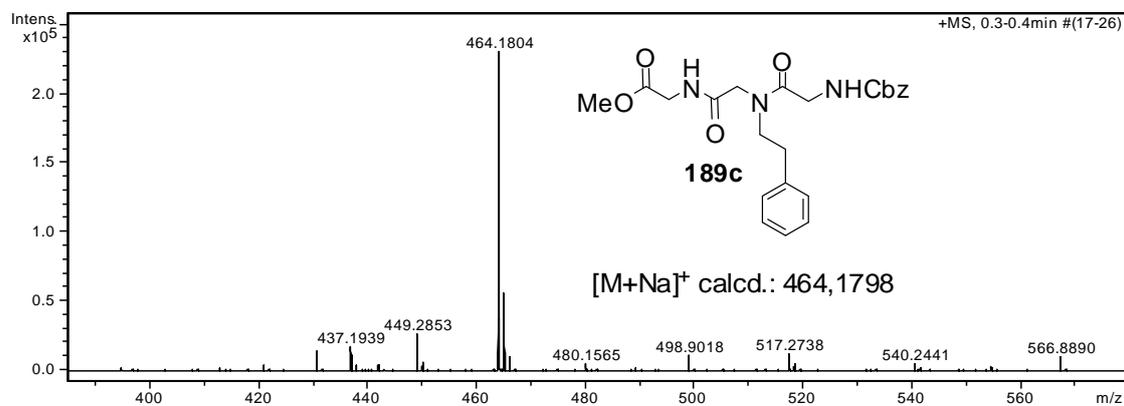
**Espectro 5.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189b**.



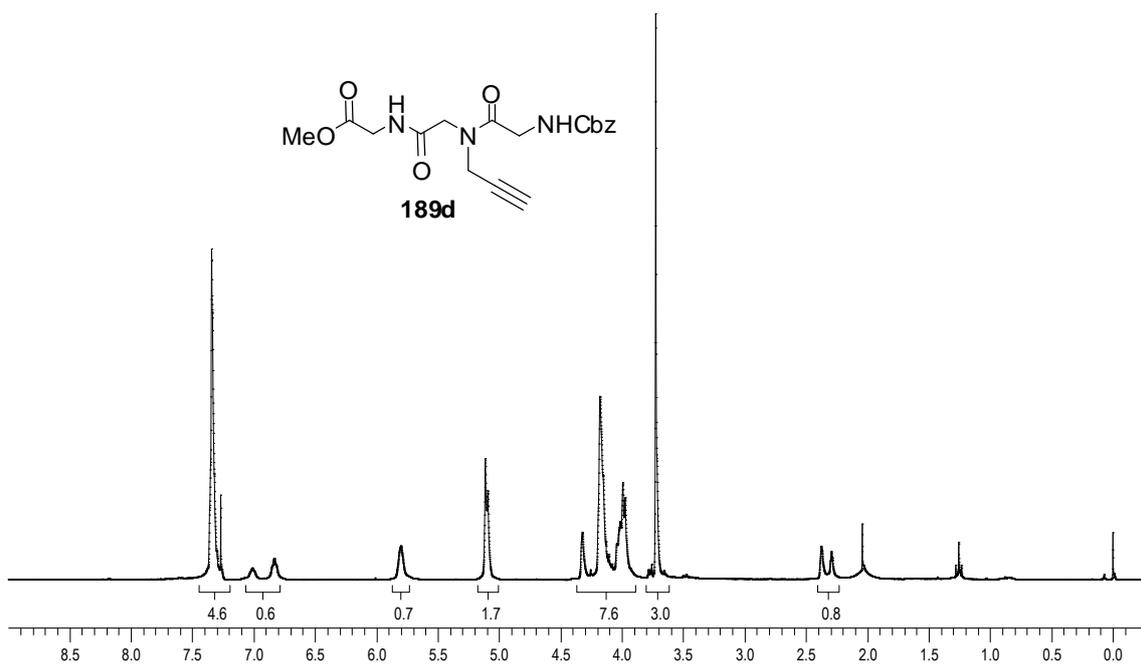
**Espectro 6.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189c** (presença de rotâmeros).



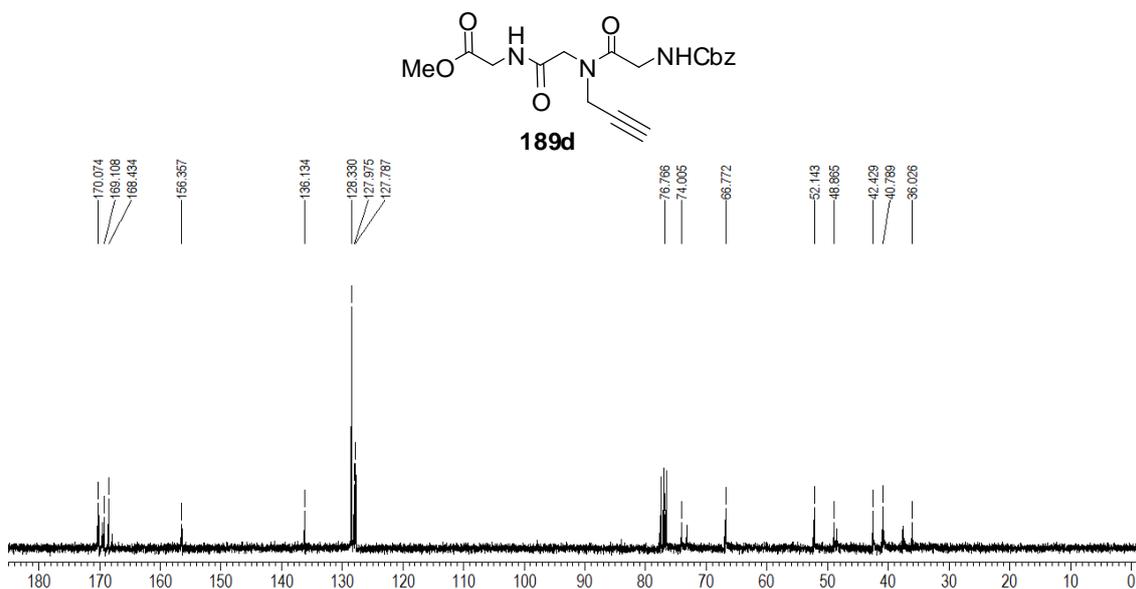
**Espectro 6.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189c** (presença de rotâmeros).



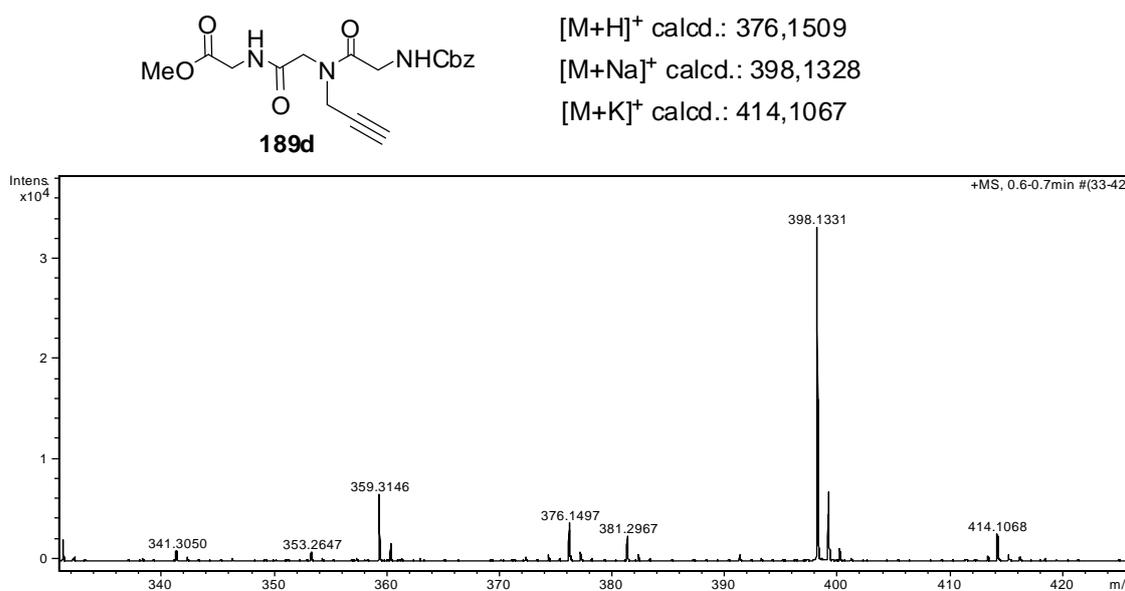
**Espectro 6.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189c**.



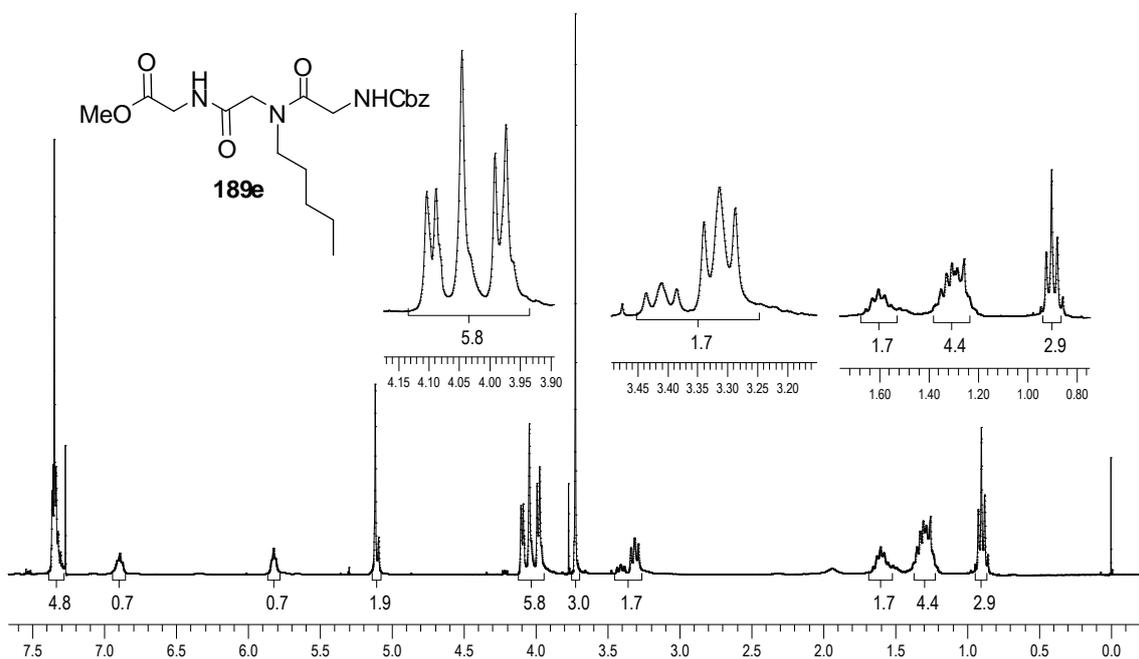
**Espectro 7.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **189d** (presença de rotâmeros).



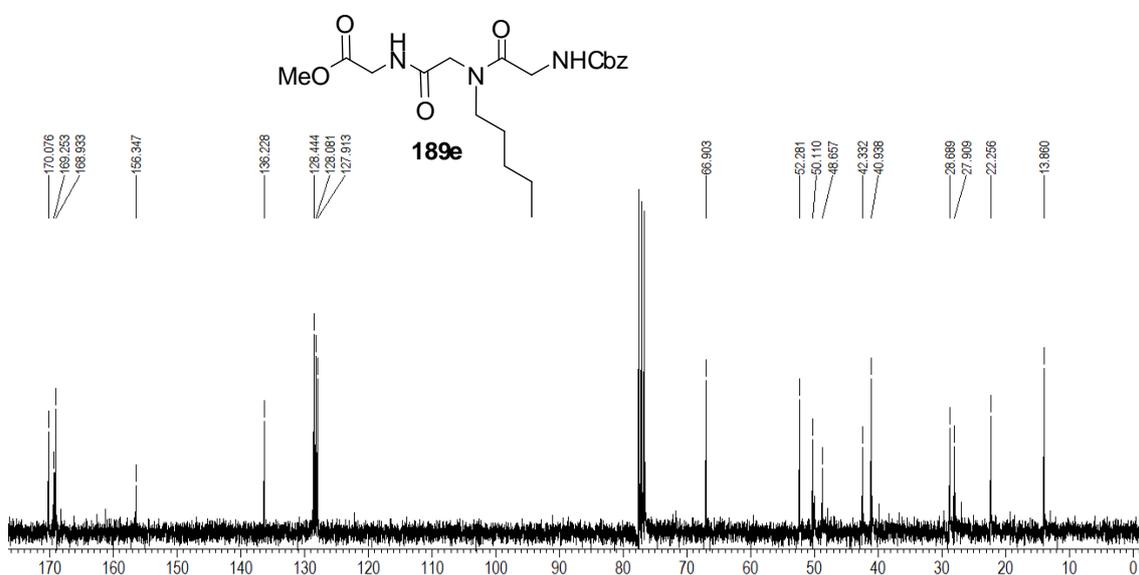
**Espectro 7.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189d** (presença de rotâmeros).



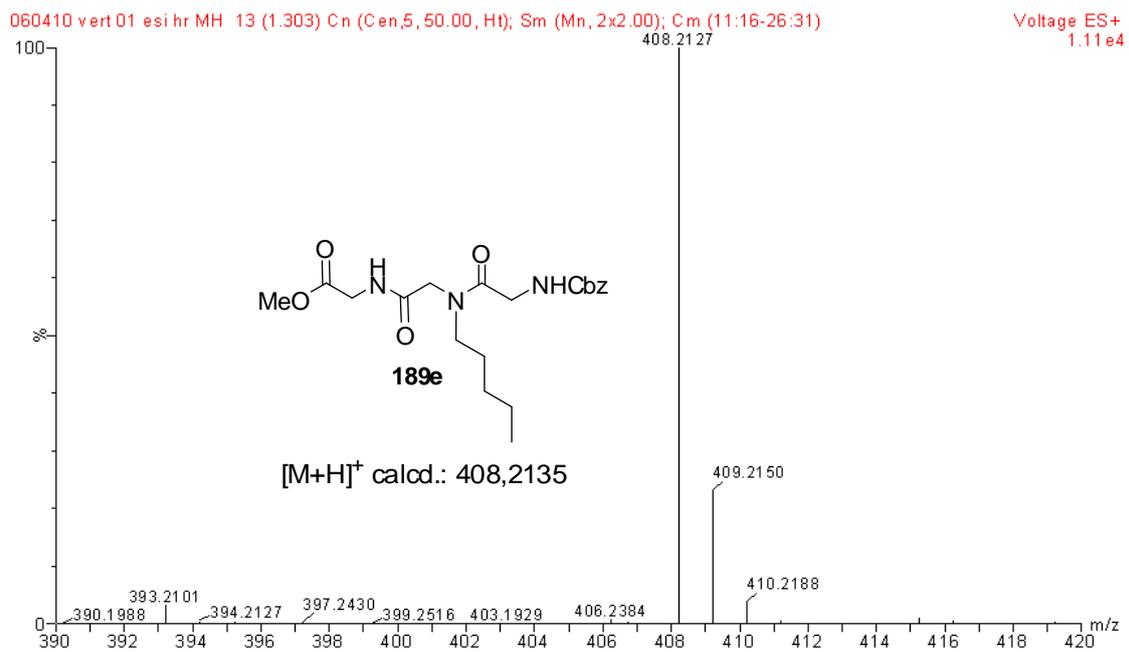
**Espectro 7.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189d**.



**Espectro 8.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e** (presença de rotâmeros).

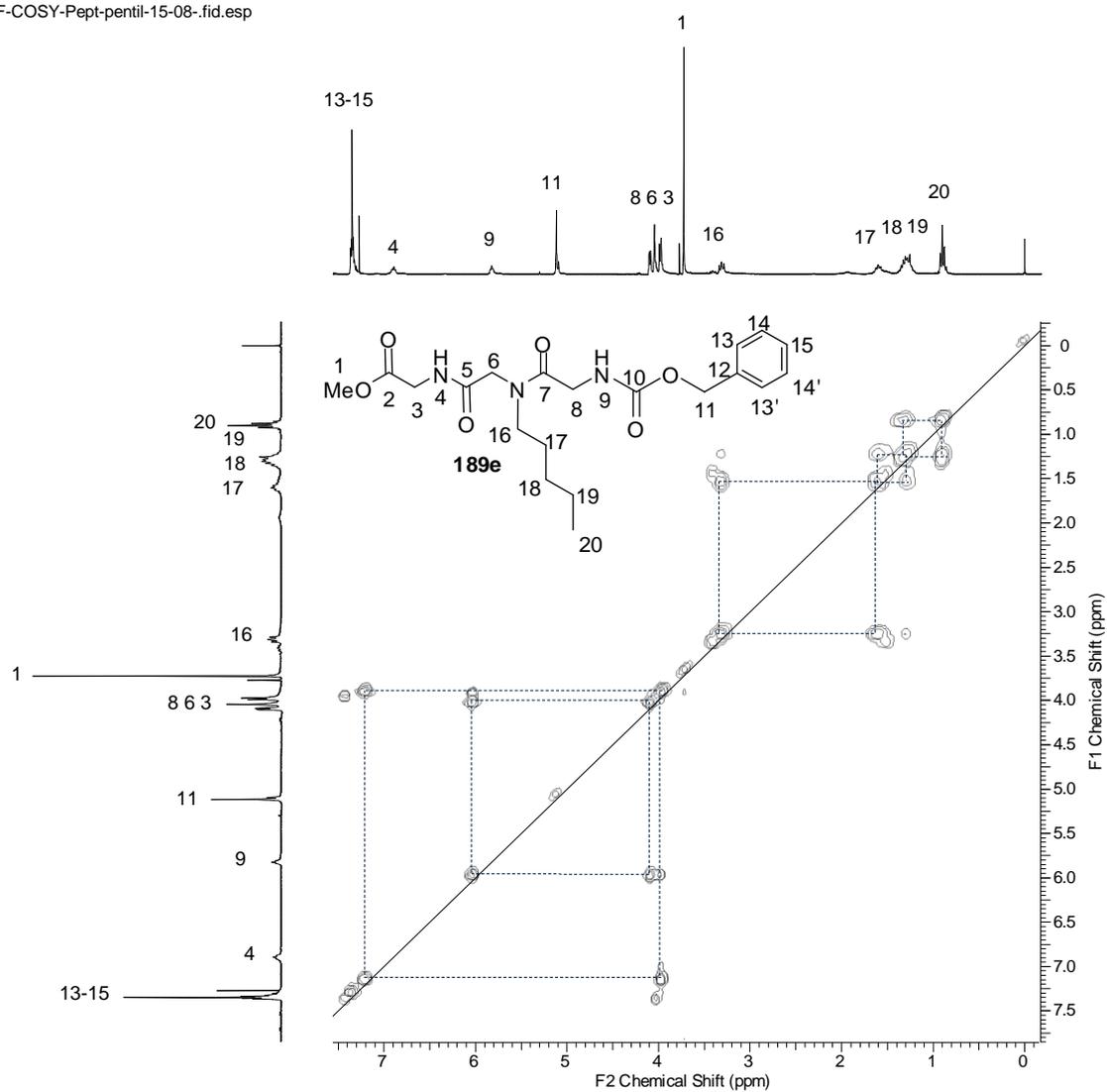


**Espectro 8.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e** (presença de rotâmeros).



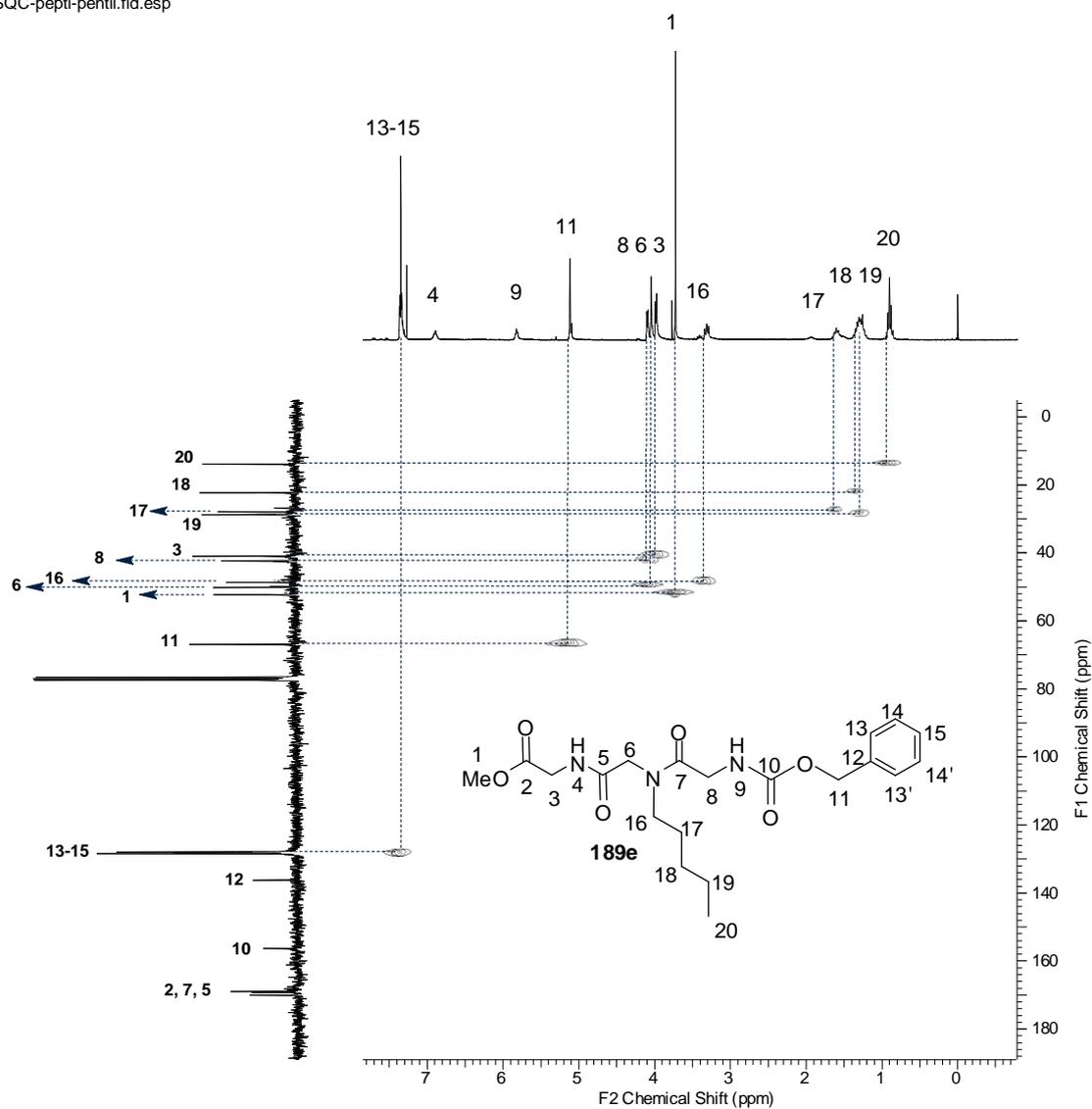
**Espectro 8.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189e** (presença de rotâmeros).

DF-COSY-Pept-pentil-15-08-.fid.esp

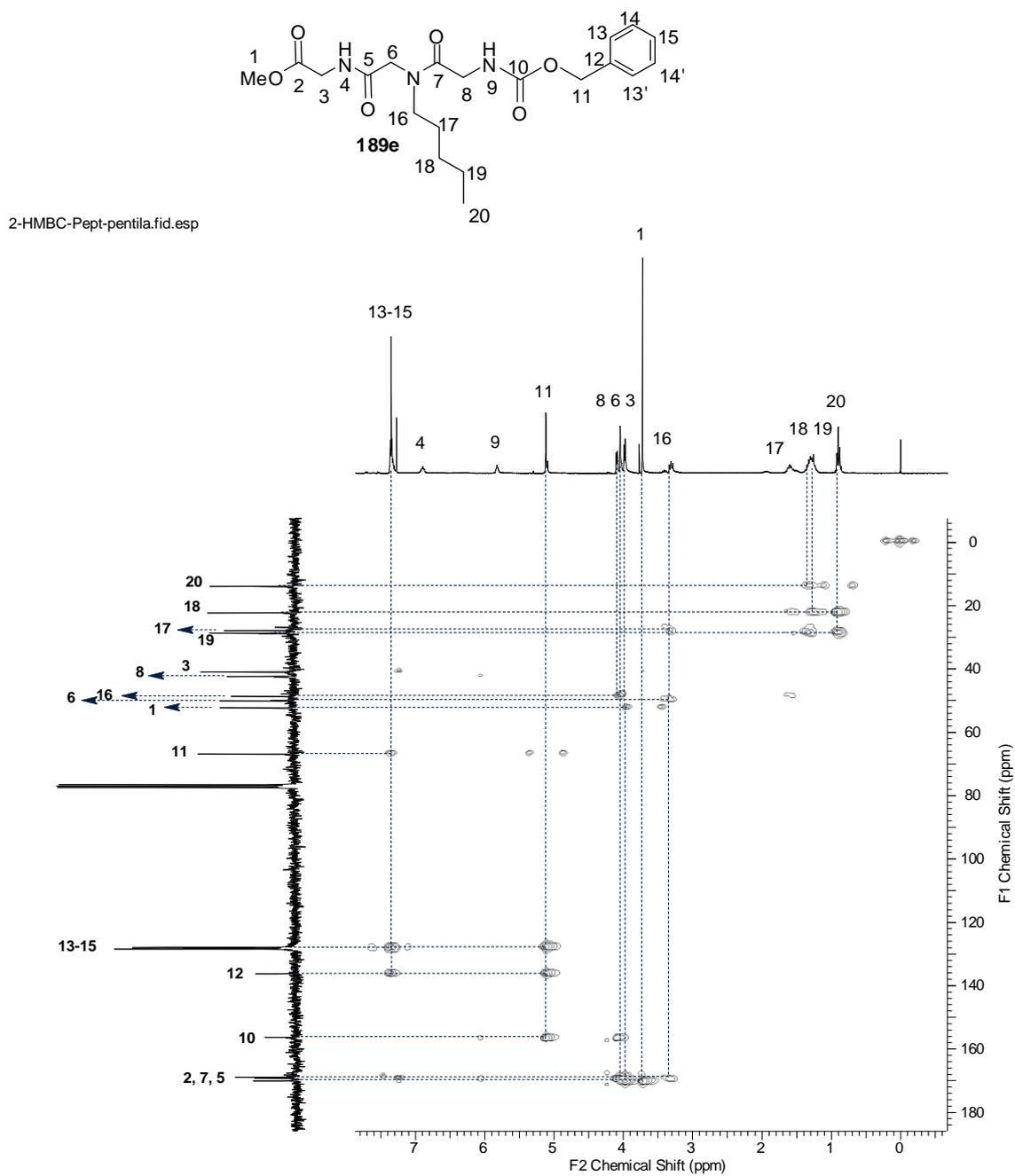


**Espectro 8.4.** Espectro de RMN-2D DFT-COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **189e**.

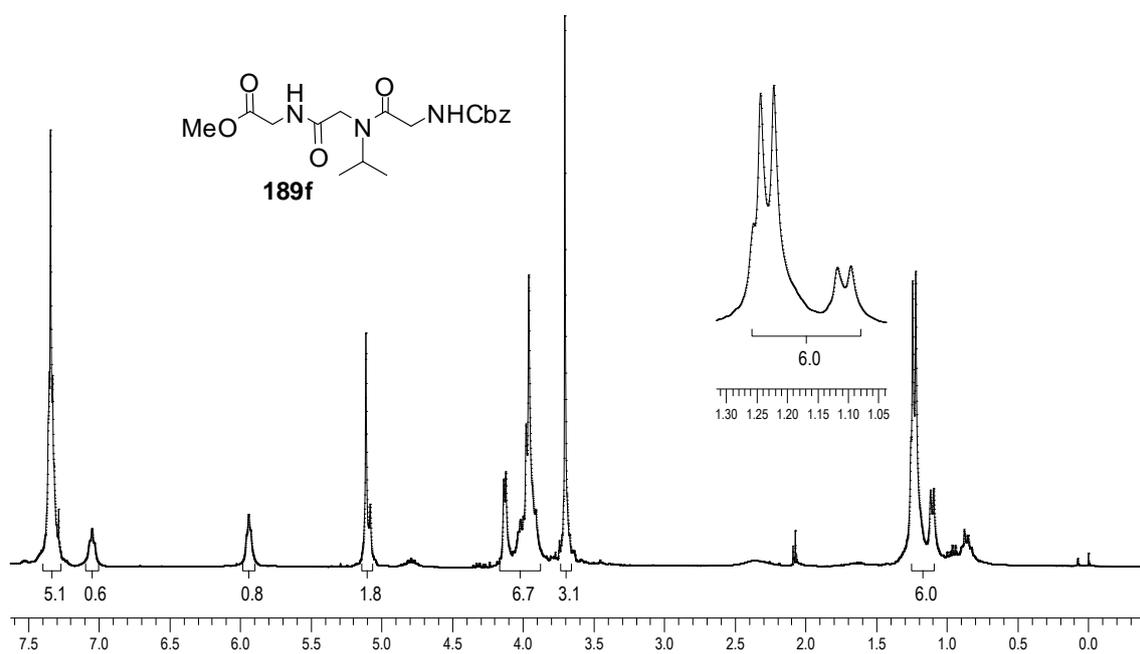
HSQC-pepti-pentil.fid.esp



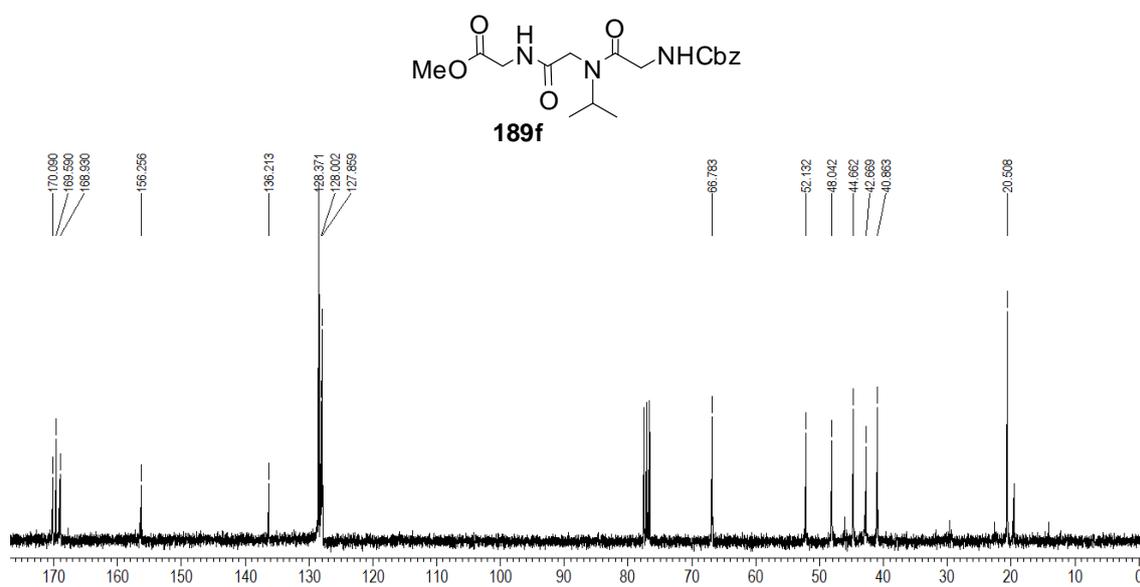
**Espectro 8.5.** Espectro de RMN-HSQC (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e**.



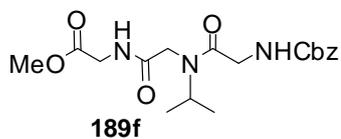
**Espectro 8.6.** Espectro de RMN-HMBC (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189e**.



**Espectro 9.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189f** (presença de rotâmeros).

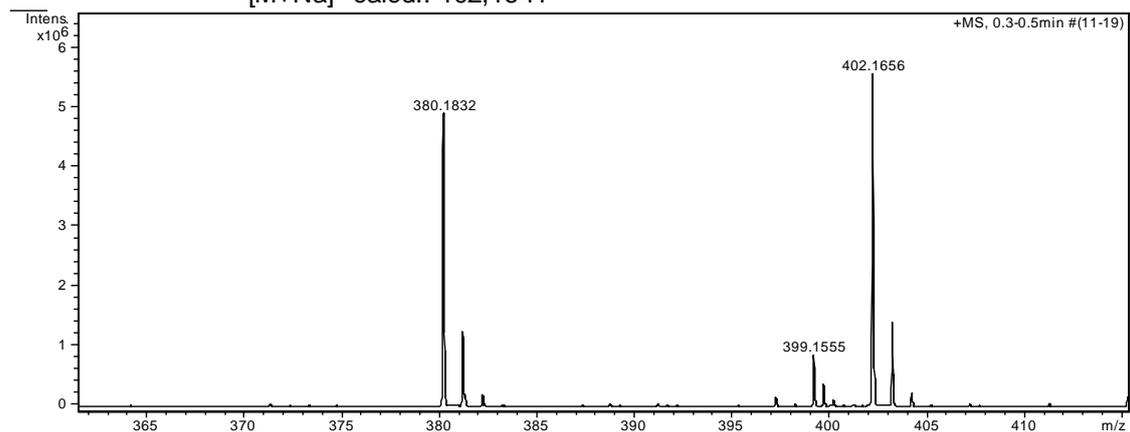


**Espectro 9.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189f** (presença de rotâmeros).

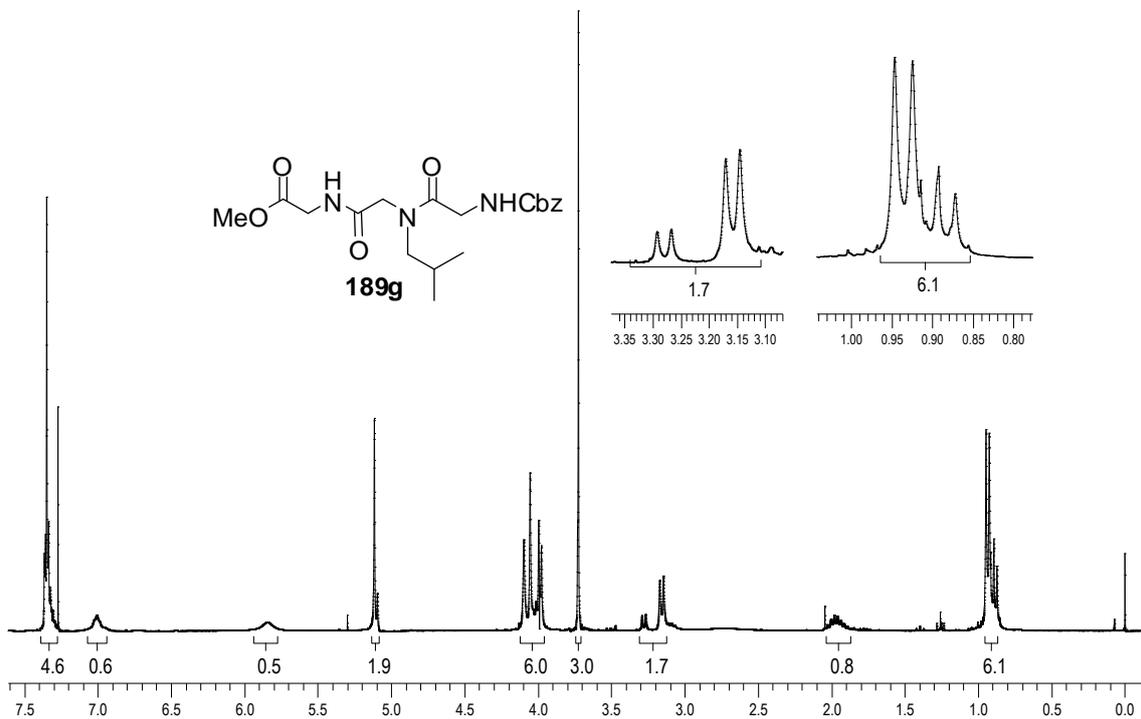


$[M+H]^+$  calcd.: 380,1822

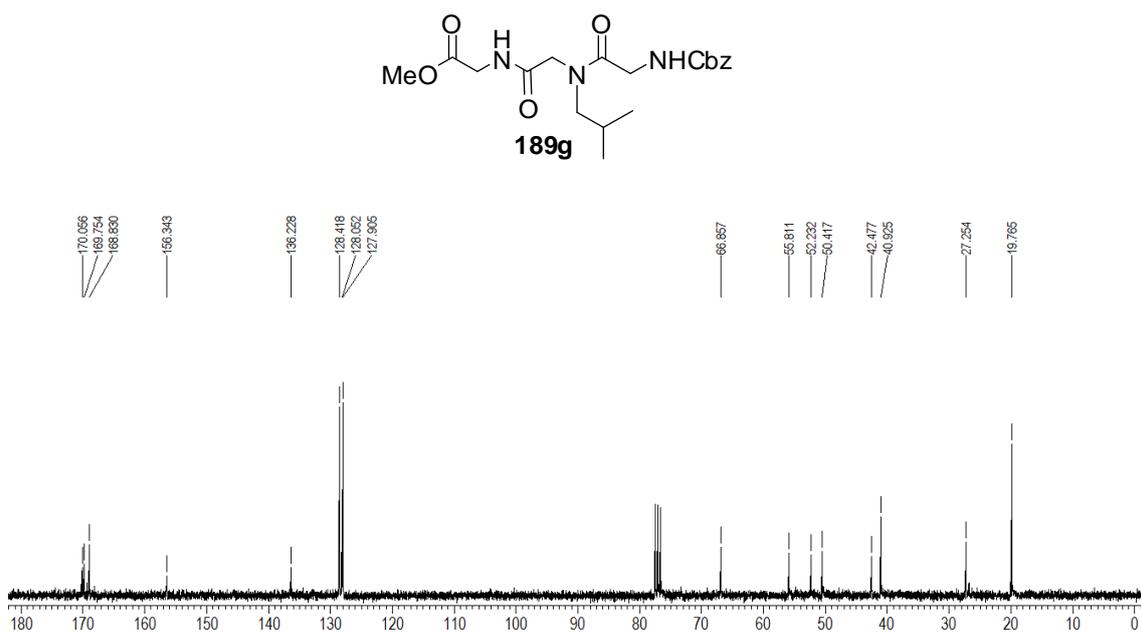
$[M+Na]^+$  calcd.: 402,1641



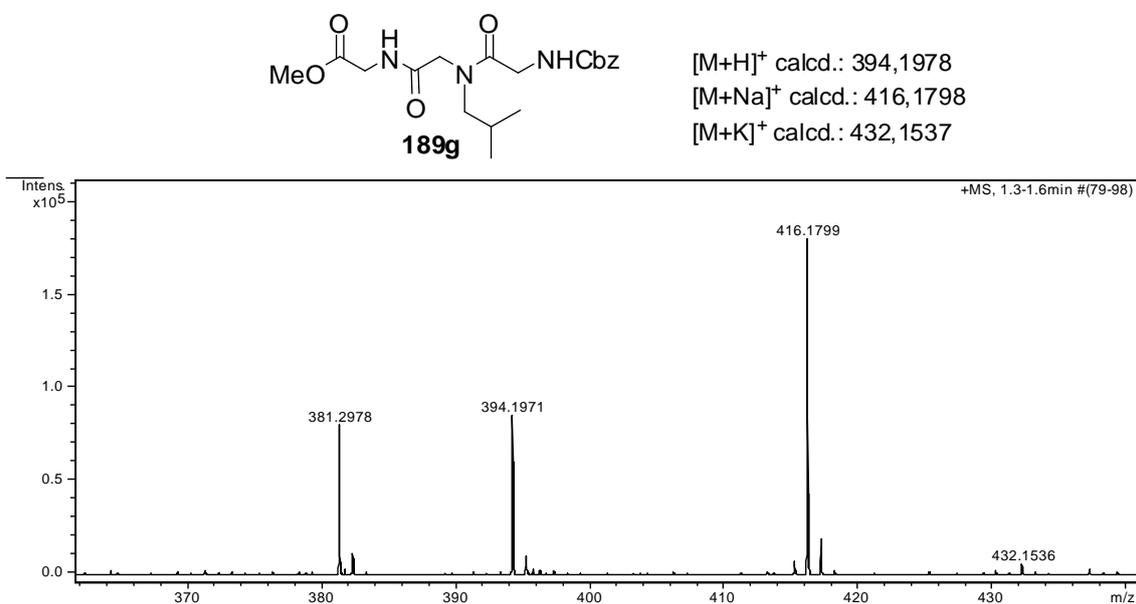
**Espectro 9.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189f**.



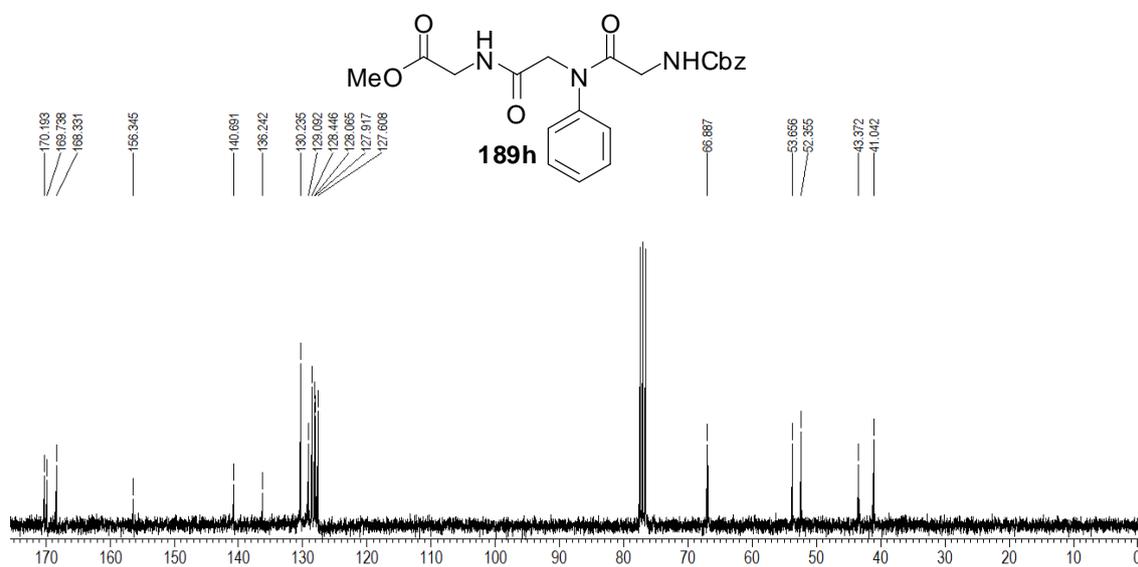
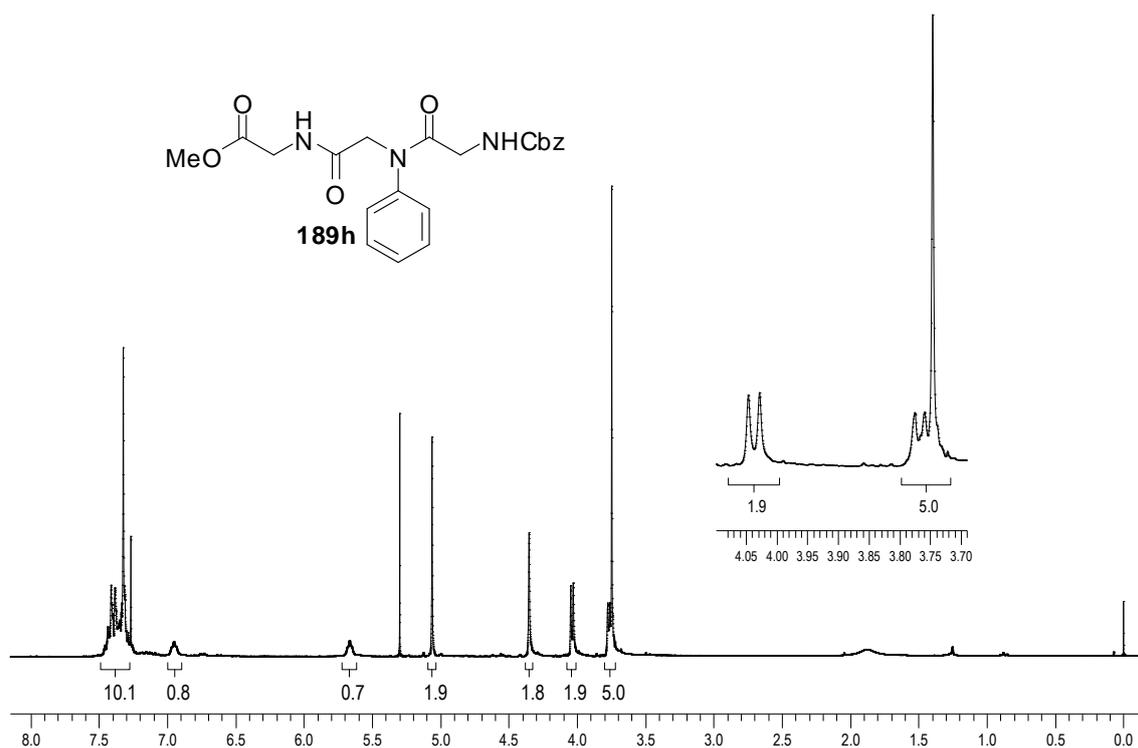
**Espectro 10.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189g** (presença de rotâmeros).

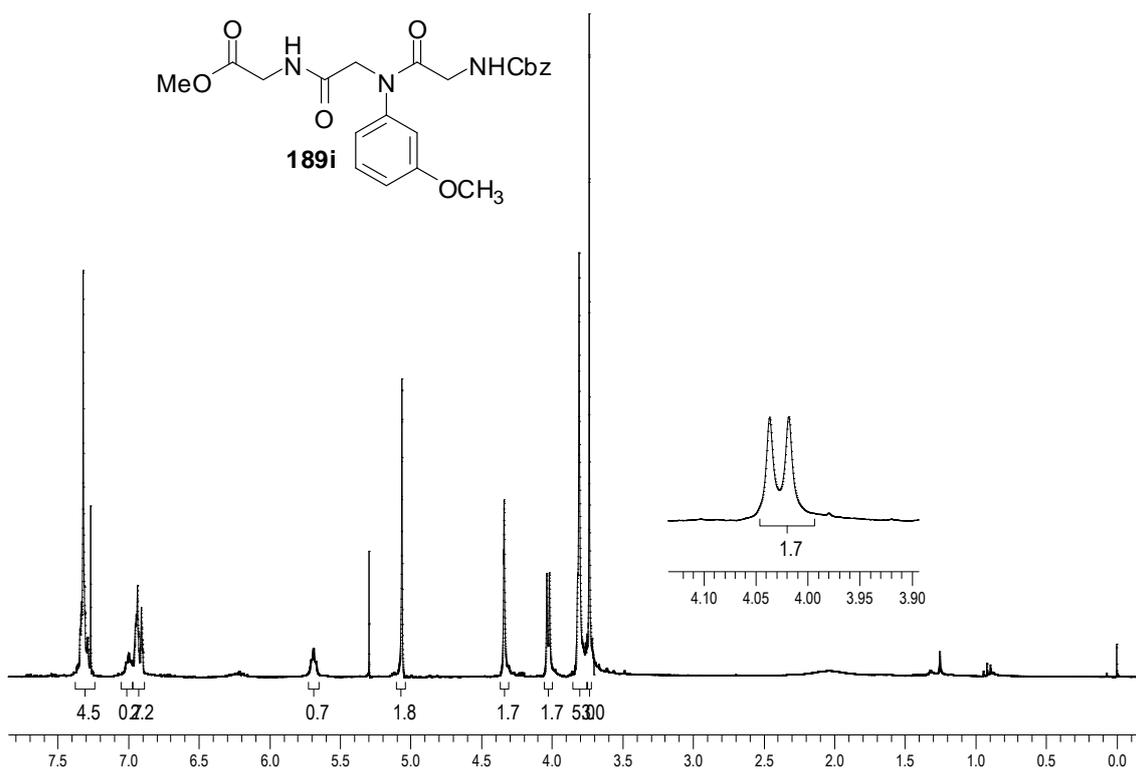


**Espectro 10.2.** Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189g** (presença de rotâmeros).

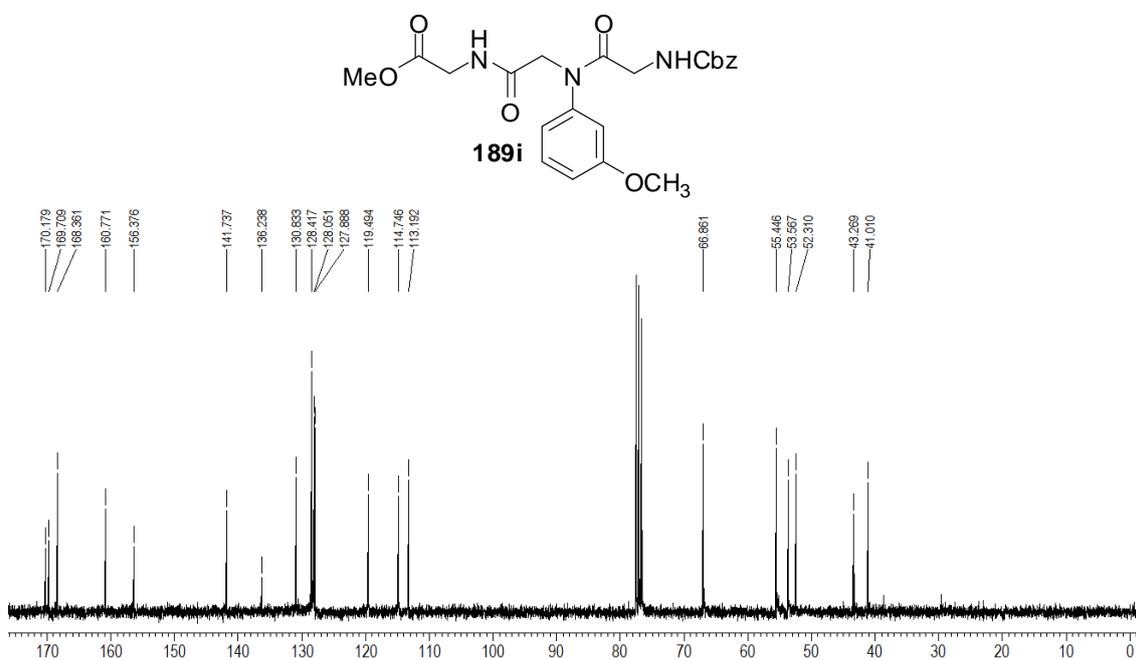


**Espectro 10.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189g**.

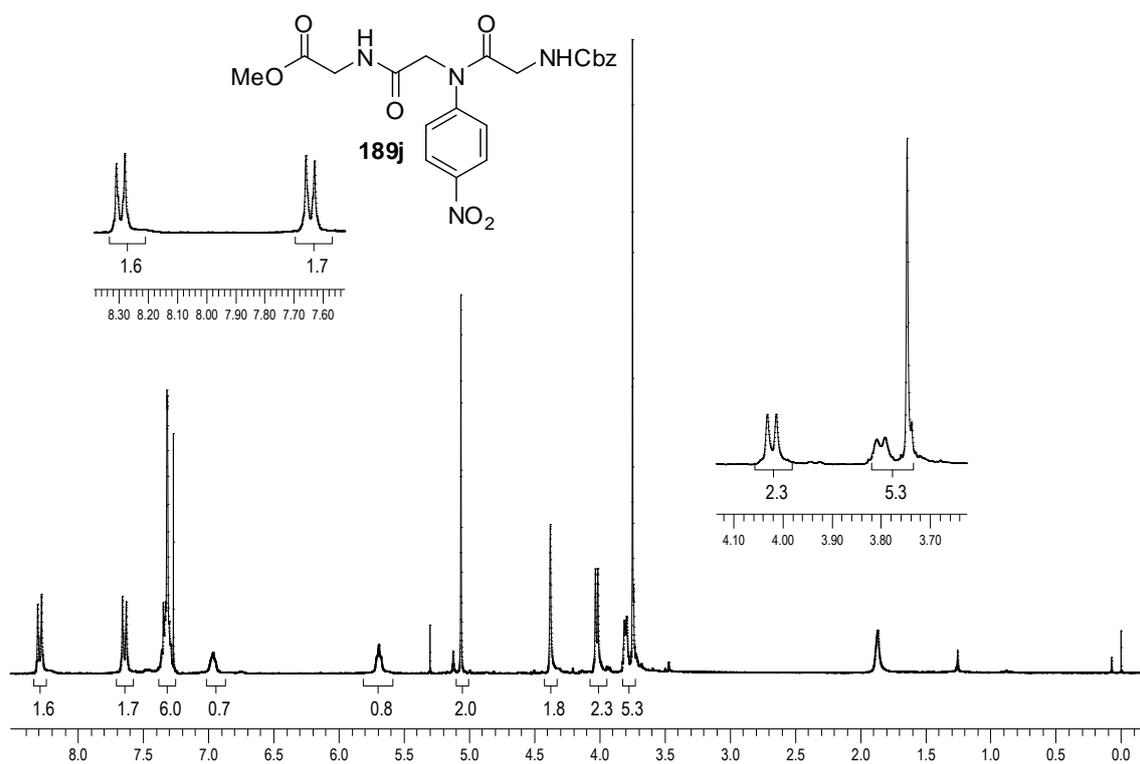




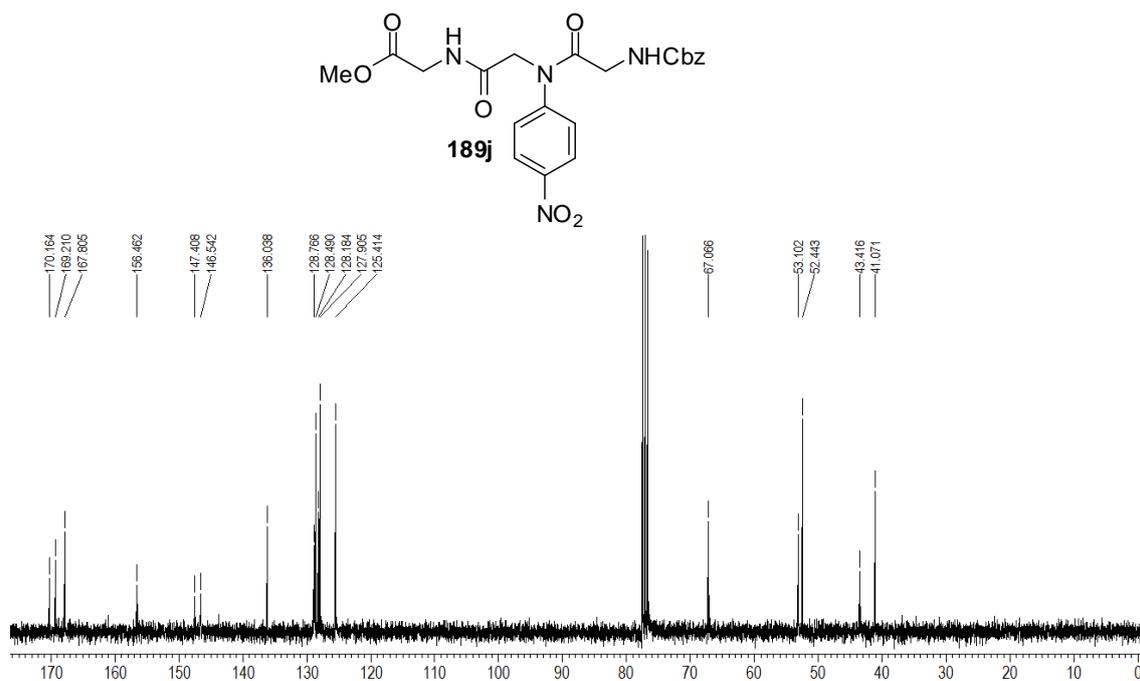
**Espectro 12.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **189i**.



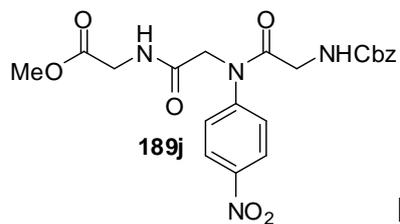
**Espectro 12.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **189i**.



**Espectro 13.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptíde **189j**.

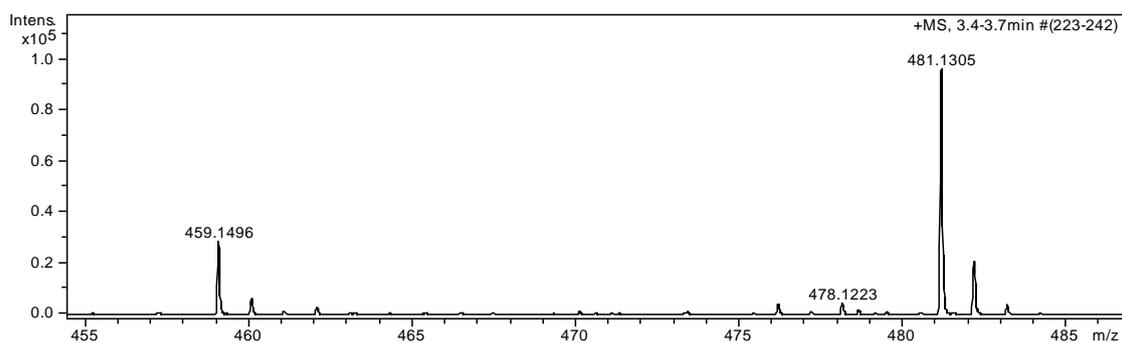


**Espectro 13.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptíde **189j**.

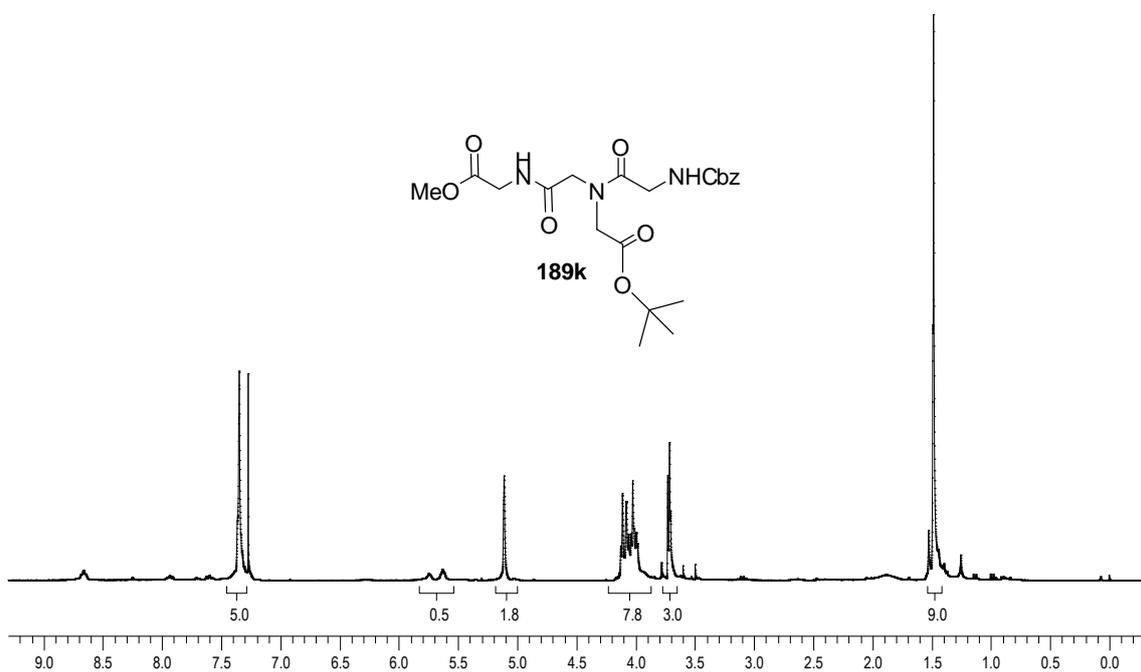


$[M+H]^+$  calcd.: 459,1516

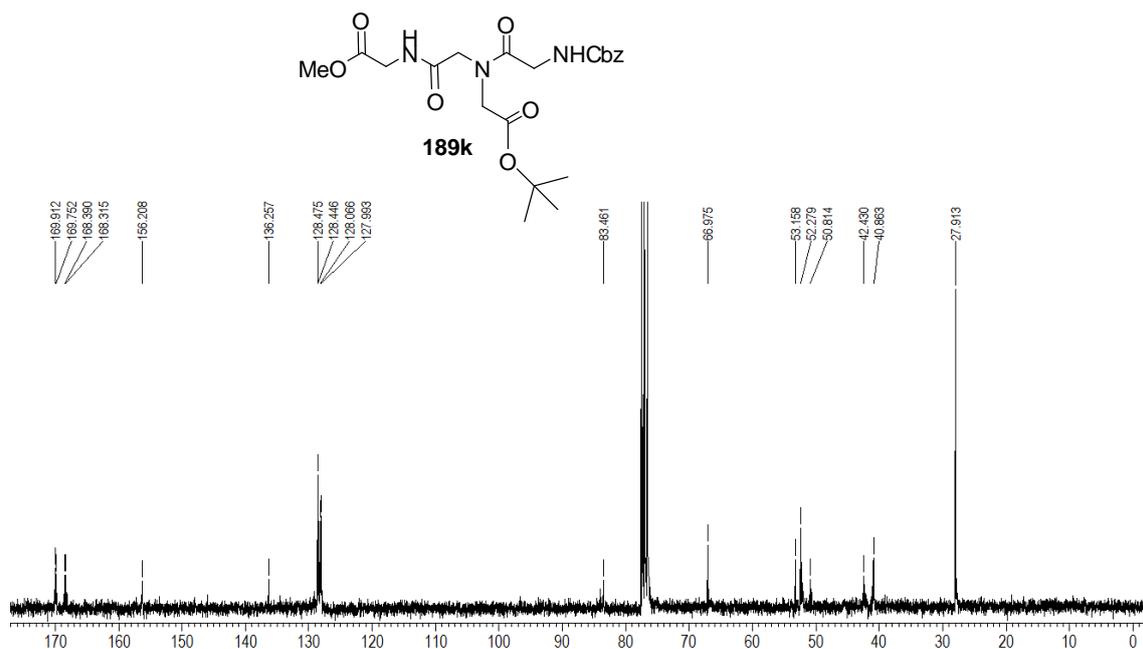
$[M+Na]^+$  calcd.: 481,1335



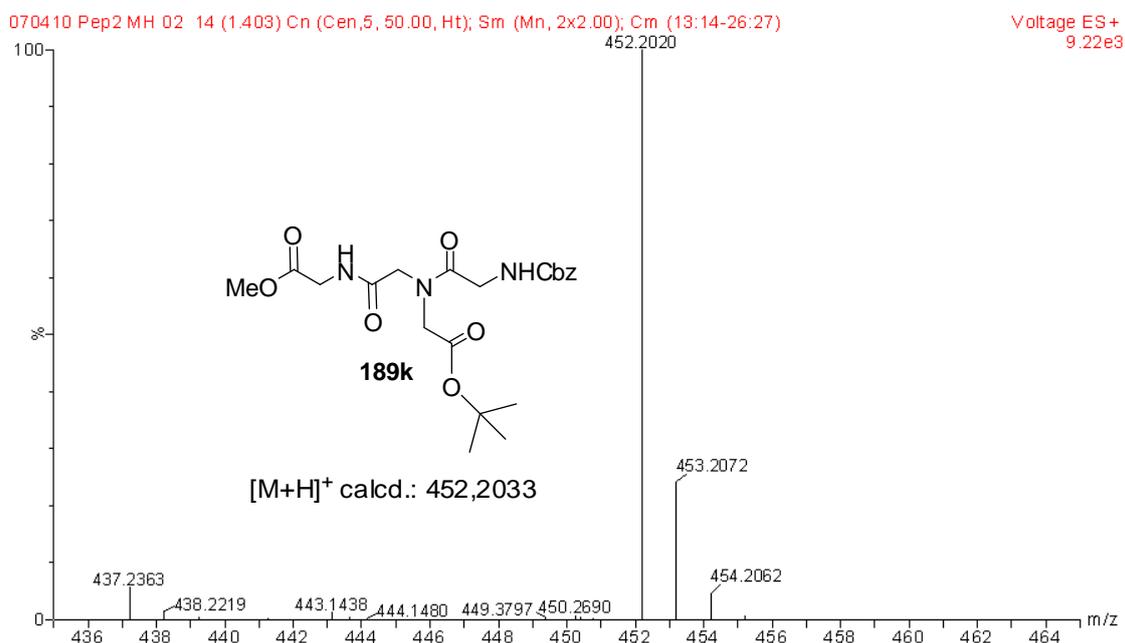
**Espectro 13.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptóide **189j**.



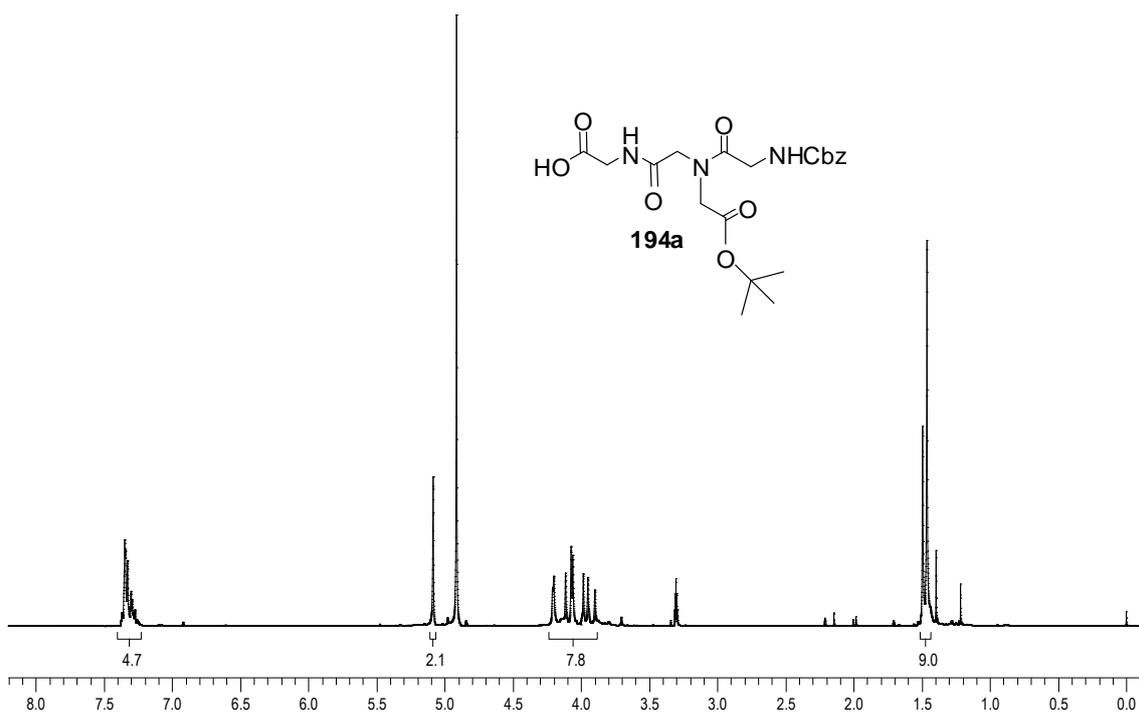
**Espectro 14.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **189k** (presença de rotâmeros).



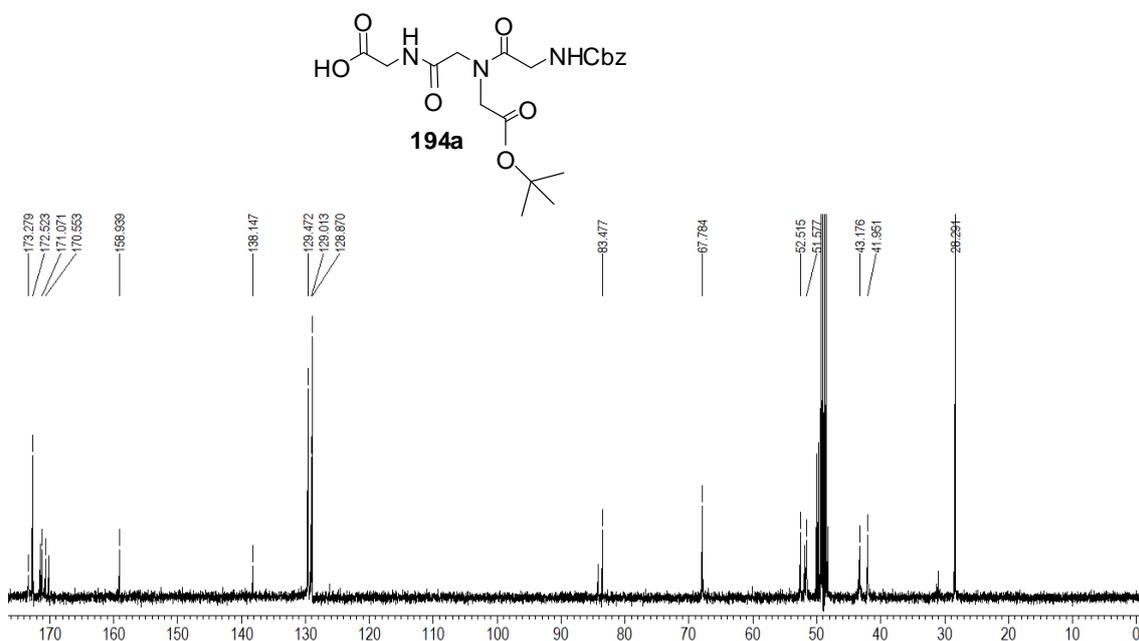
**Espectro 14.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **189k** (presença de rotâmeros).



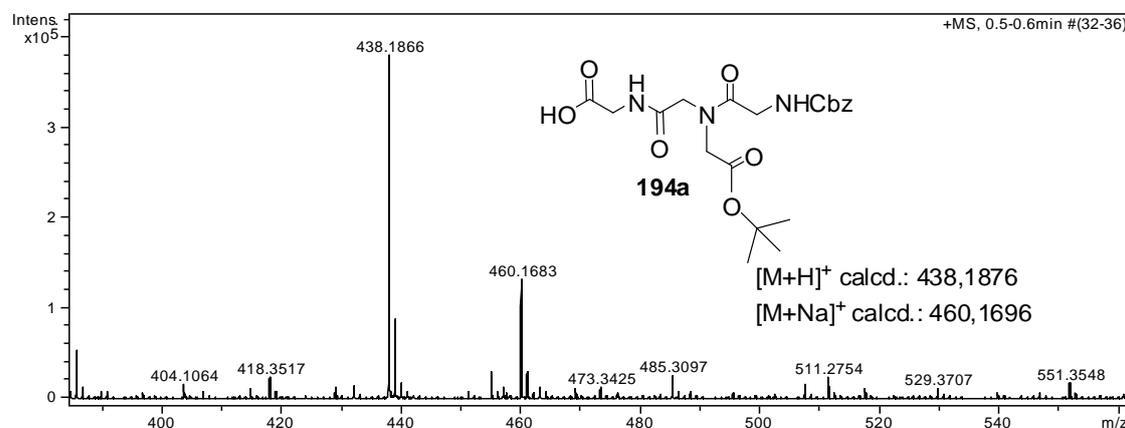
**Espectro 14.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **189k**.



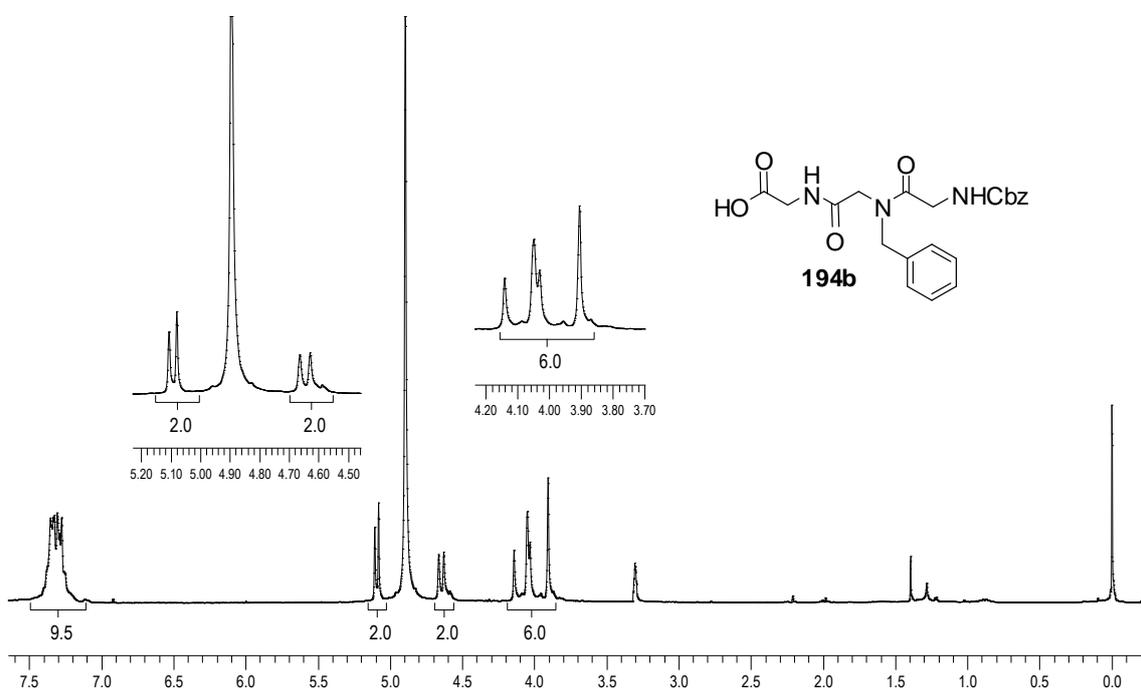
**Espectro 15.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194a** (presença de rotâmeros).



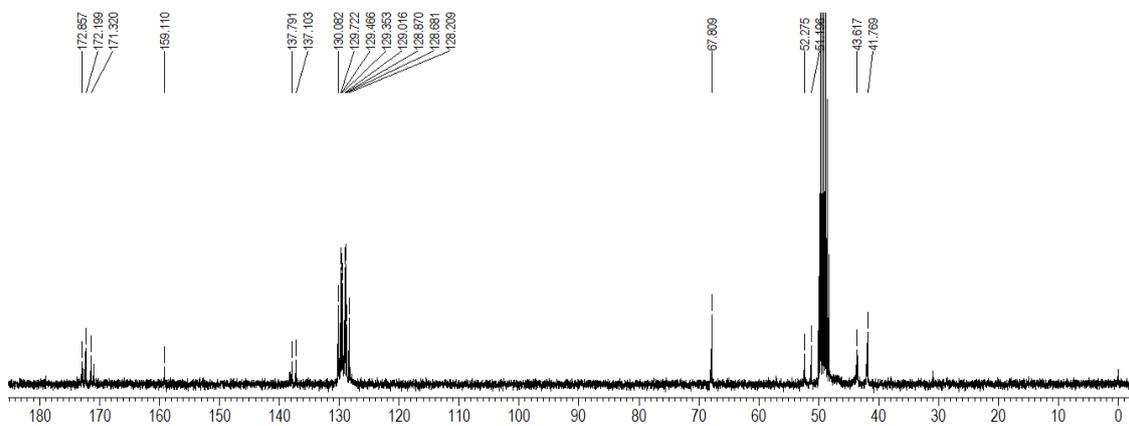
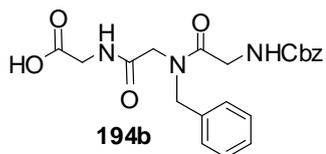
**Espectro 15.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194a** (presença de rotâmeros).



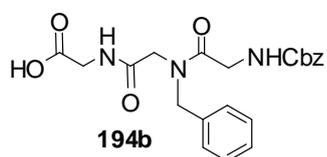
**Espectro 15.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **194a**.



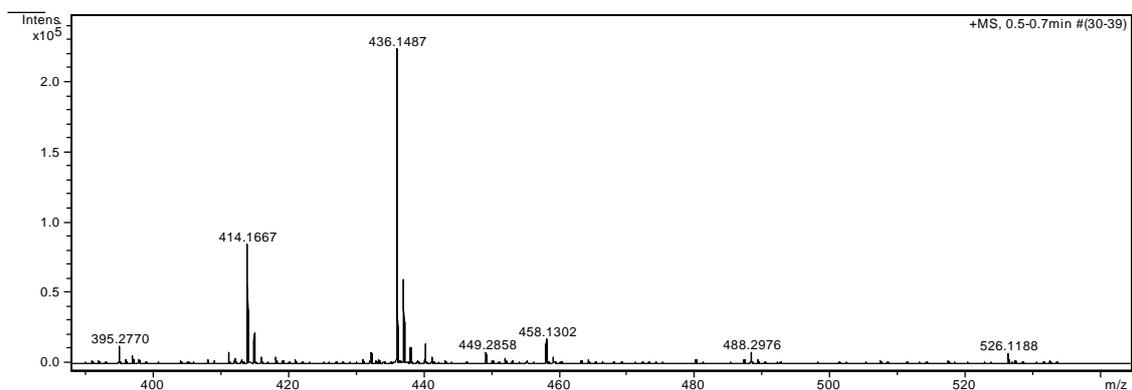
**Espectro 16.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ácido **194b** (presença de rotâmeros).



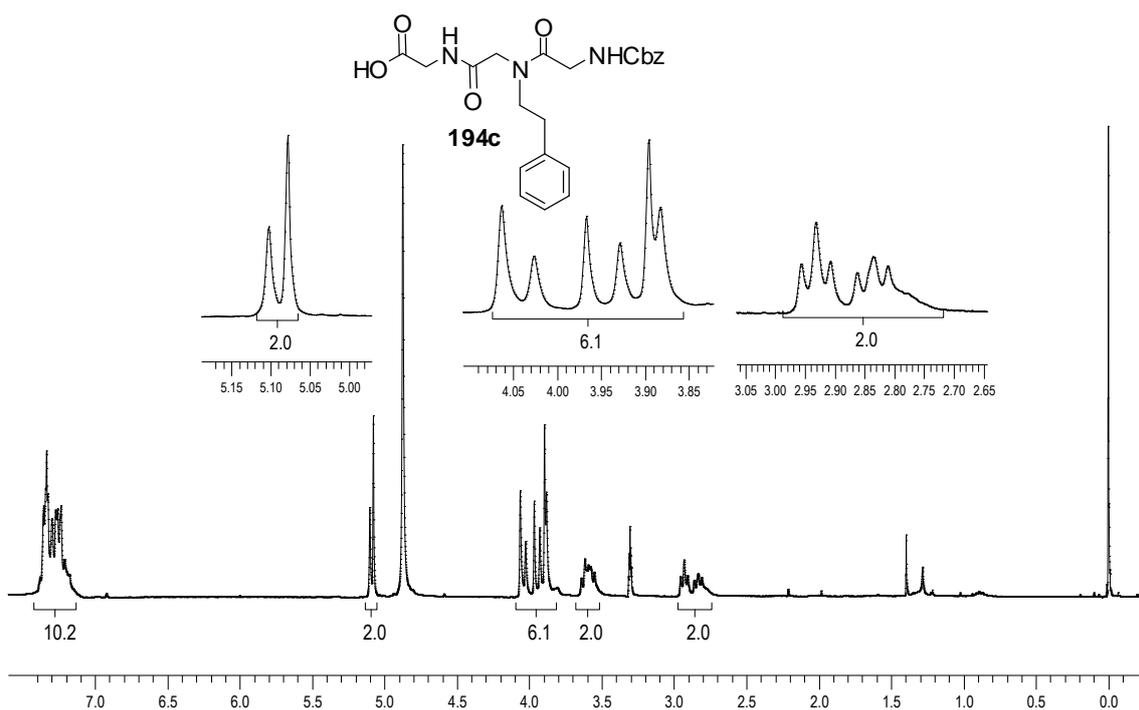
**Espectro 16.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194b** (presença de rotâmeros).



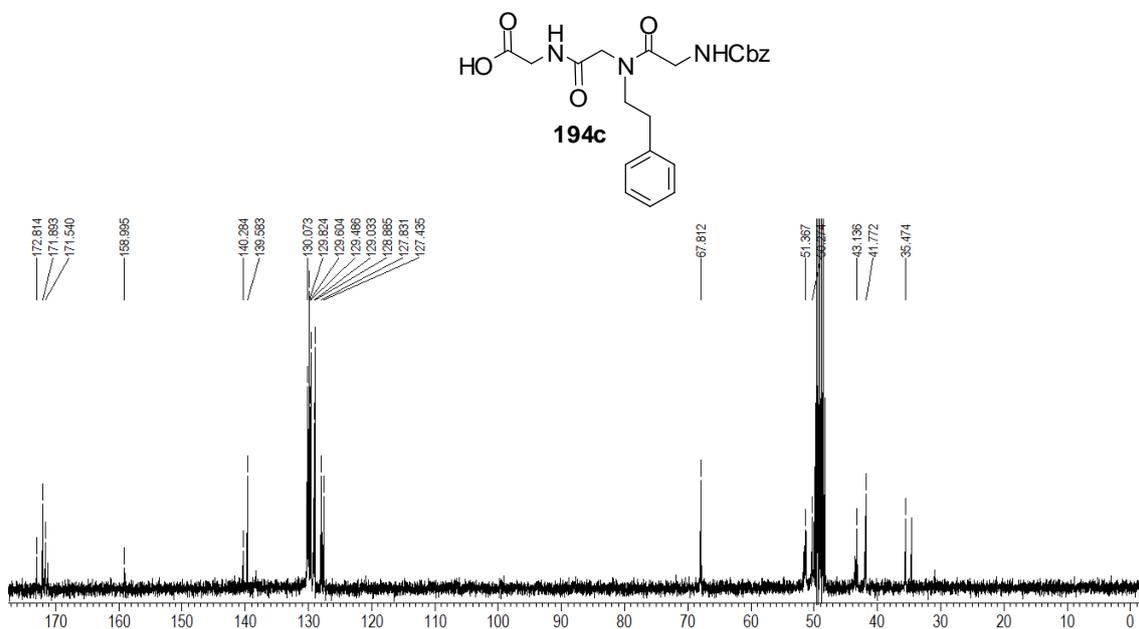
$[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd.: 414,1665  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd.: 436,1485



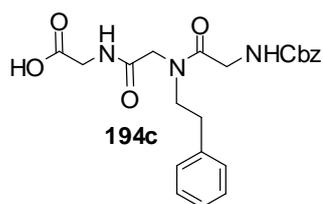
**Espectro 16.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **194b**.



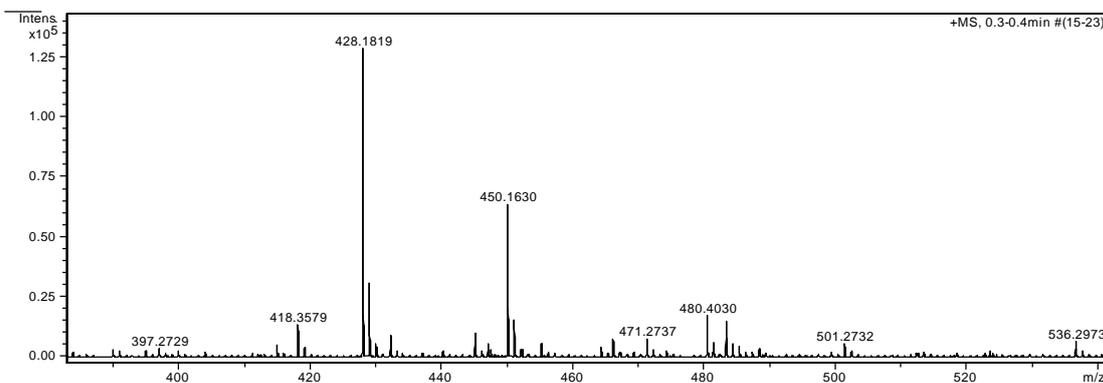
**Espectro 17.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ácido **194c** (presença de rotâmeros).



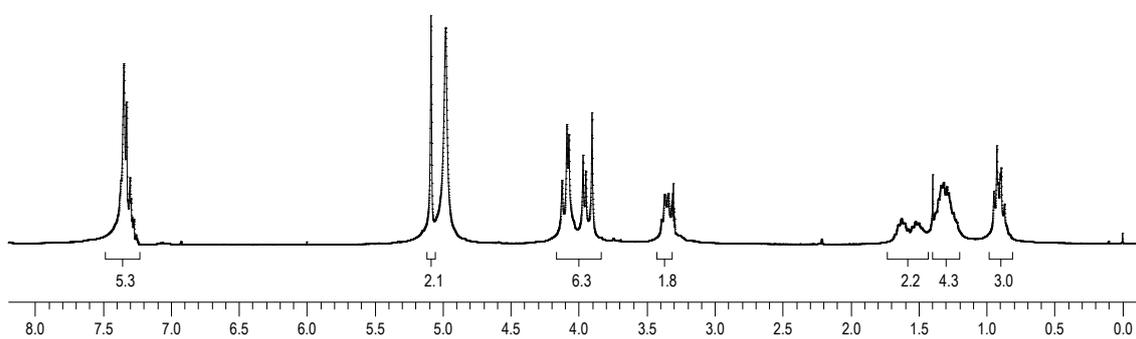
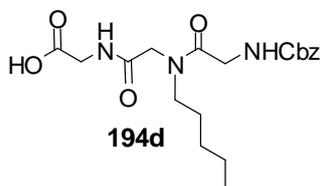
**Espectro 17.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ácido **194c** (presença de rotâmeros).



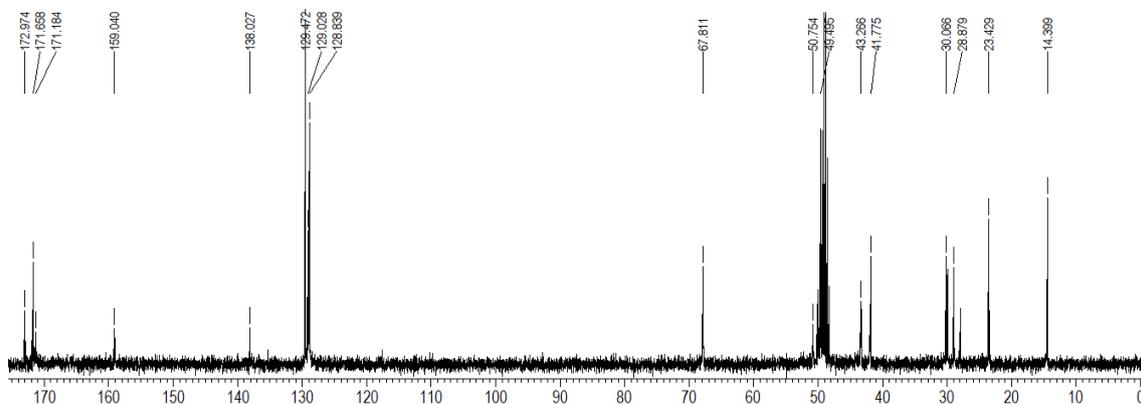
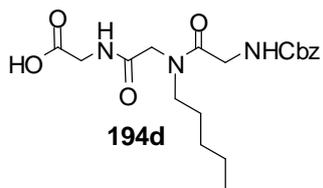
$[M+H]^+$  calcd.: 428,1822  
 $[M+Na]^+$  calcd.: 450,1641



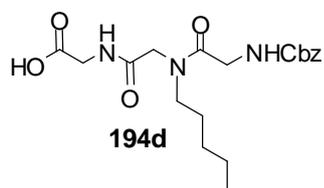
**Espectro 17.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **194c**.



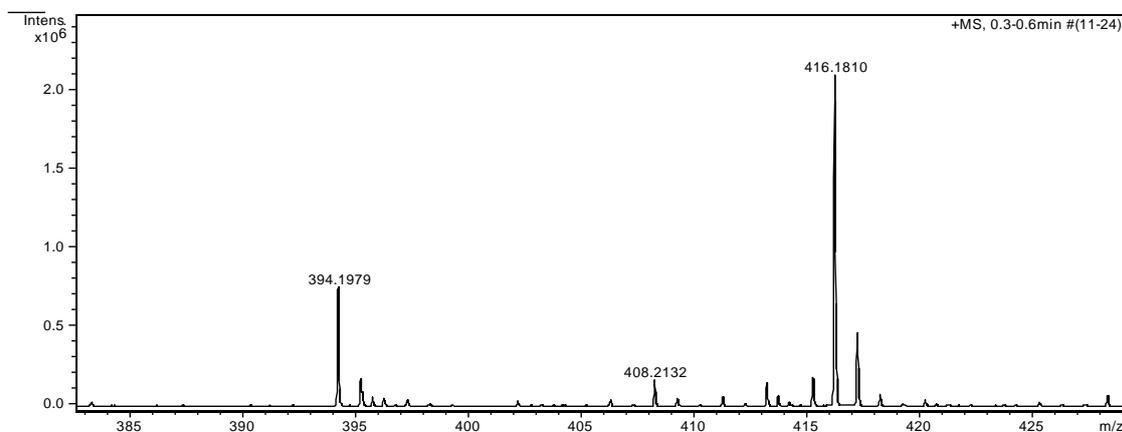
**Espectro 18.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194d** (presença de rotâmeros).



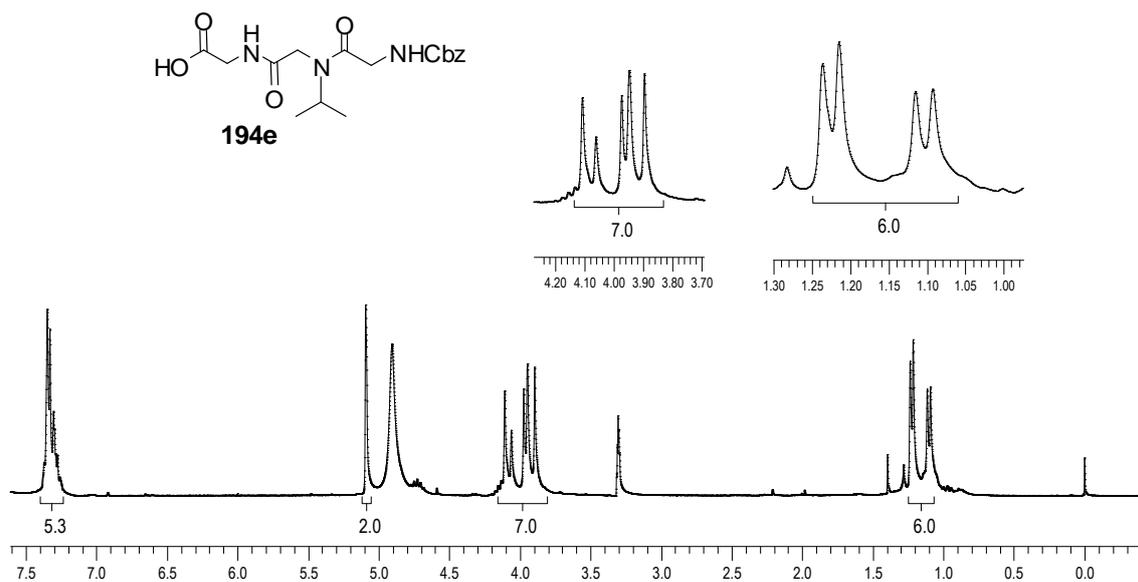
**Espectro 18.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194d** (presença de rotâmeros).



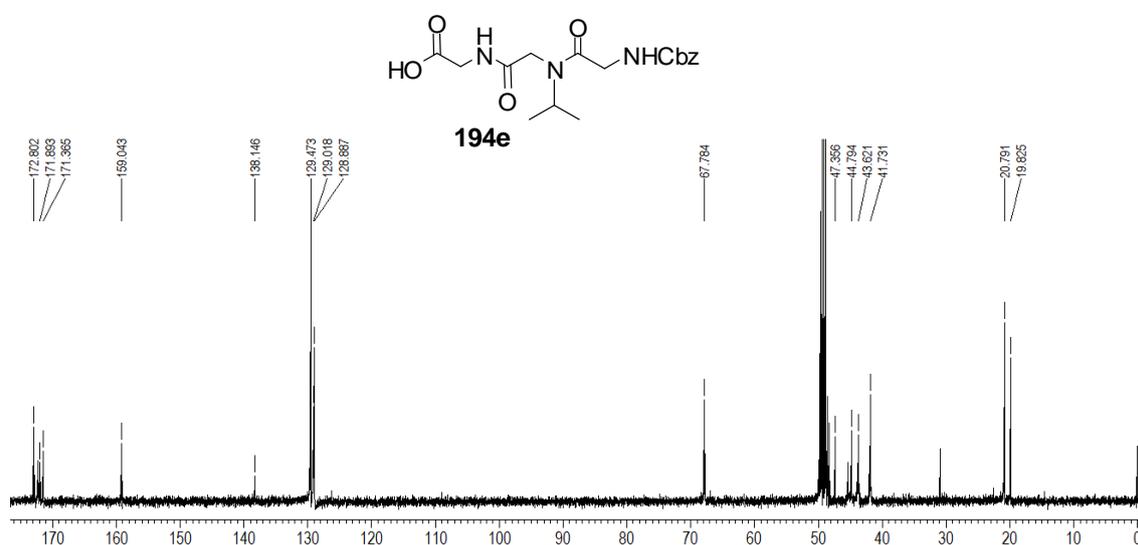
$[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd.: 394,1978  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd.: 416,1798



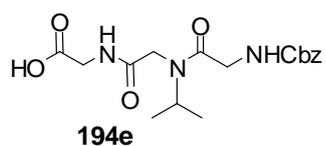
**Espectro 18.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **194d**.



**Espectro 19.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ácido **194e** (presença de rotâmeros).

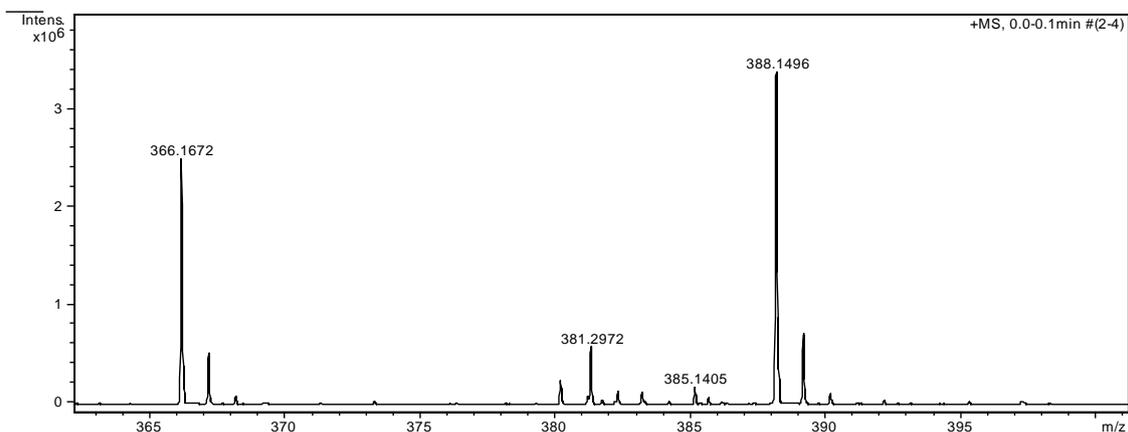


**Espectro 19.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ácido **194e** (presença de rotâmeros).

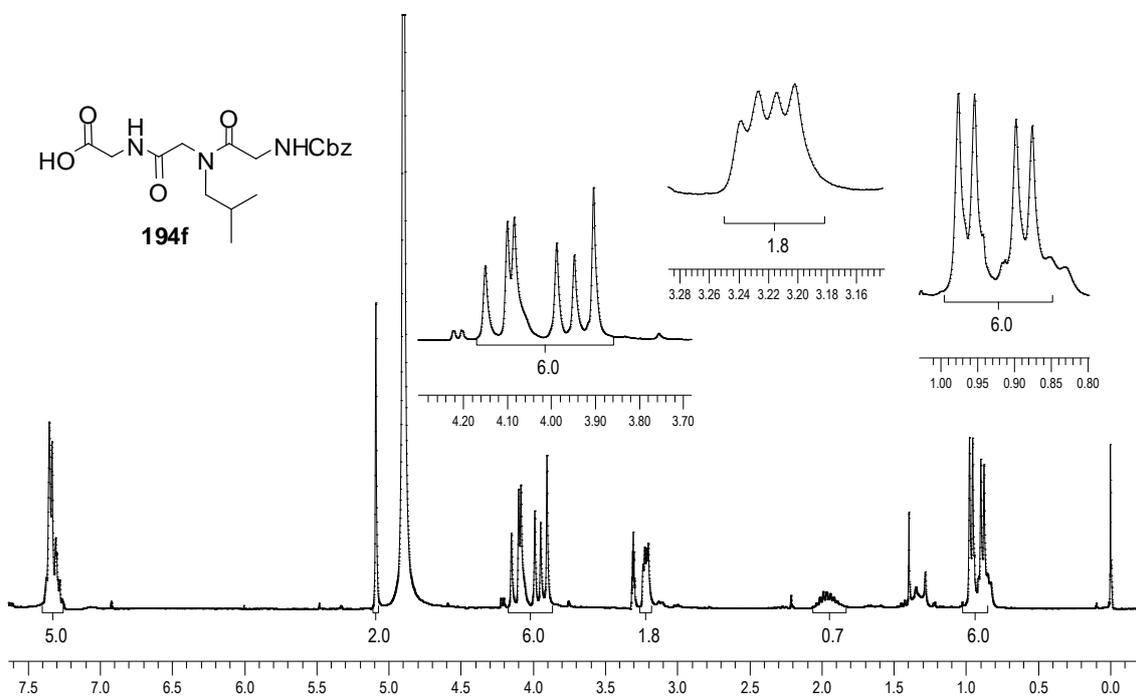


$[M+H]^+$  calcd.: 366,1665

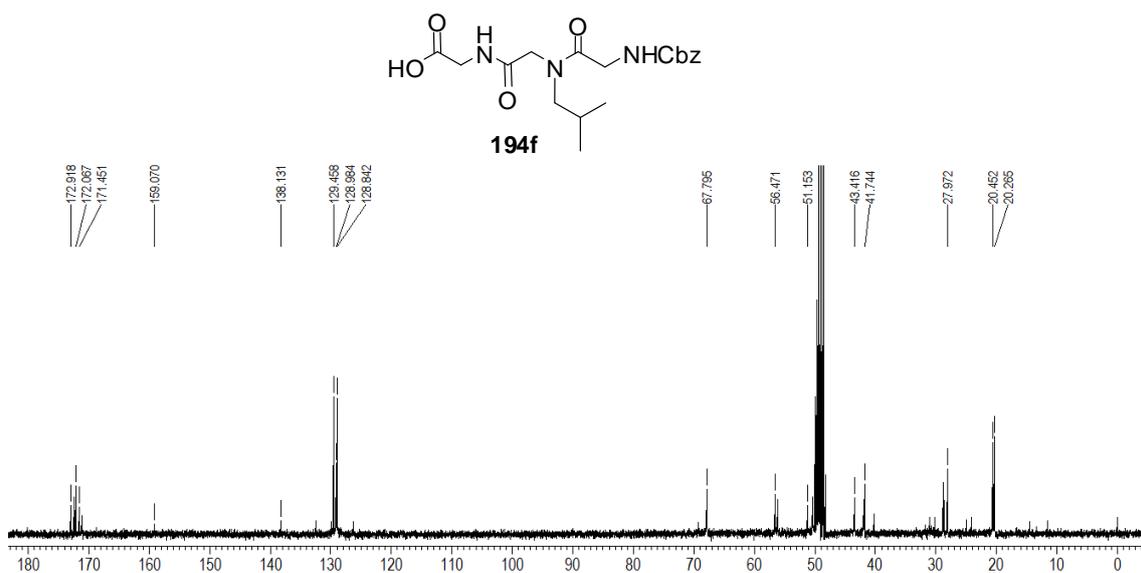
$[M+Na]^+$  calcd.: 388,1485



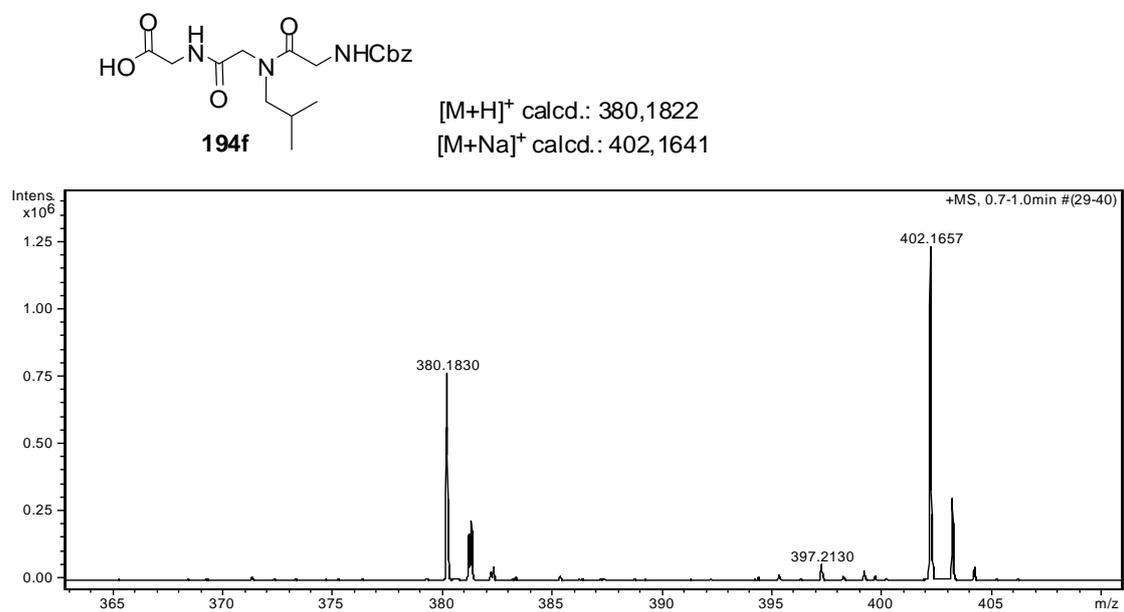
**Espectro 19.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **194e**.



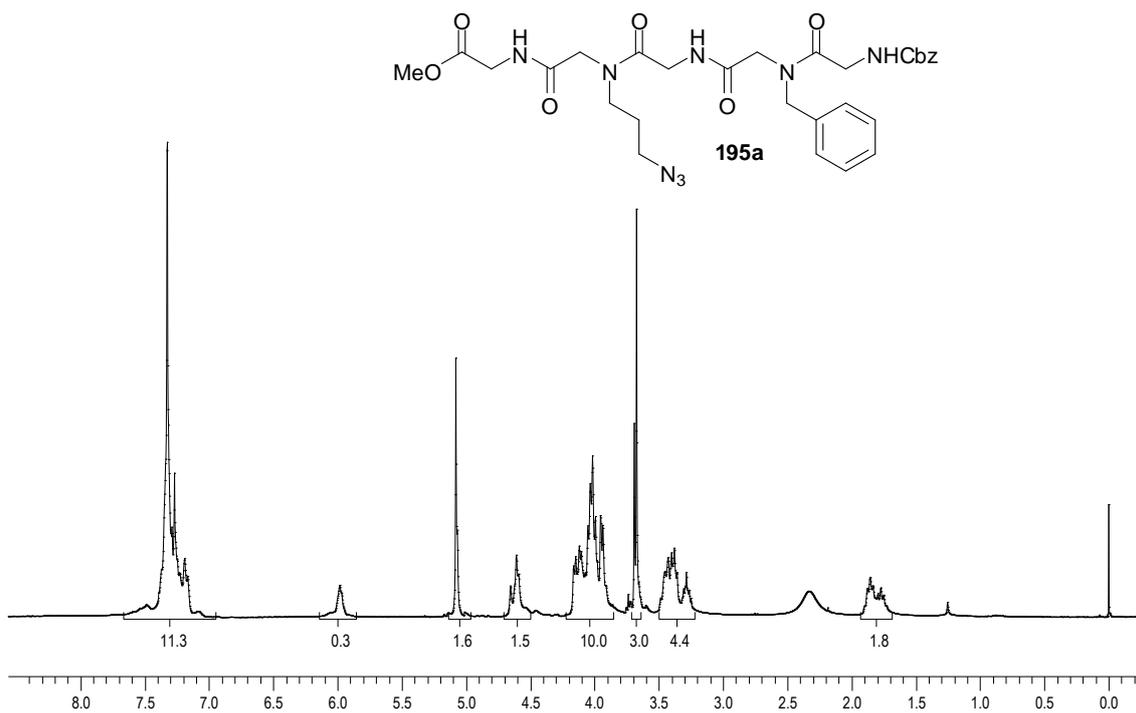
**Espectro 20.1.** Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ) do ácido **194f** (presença de rotâmeros).



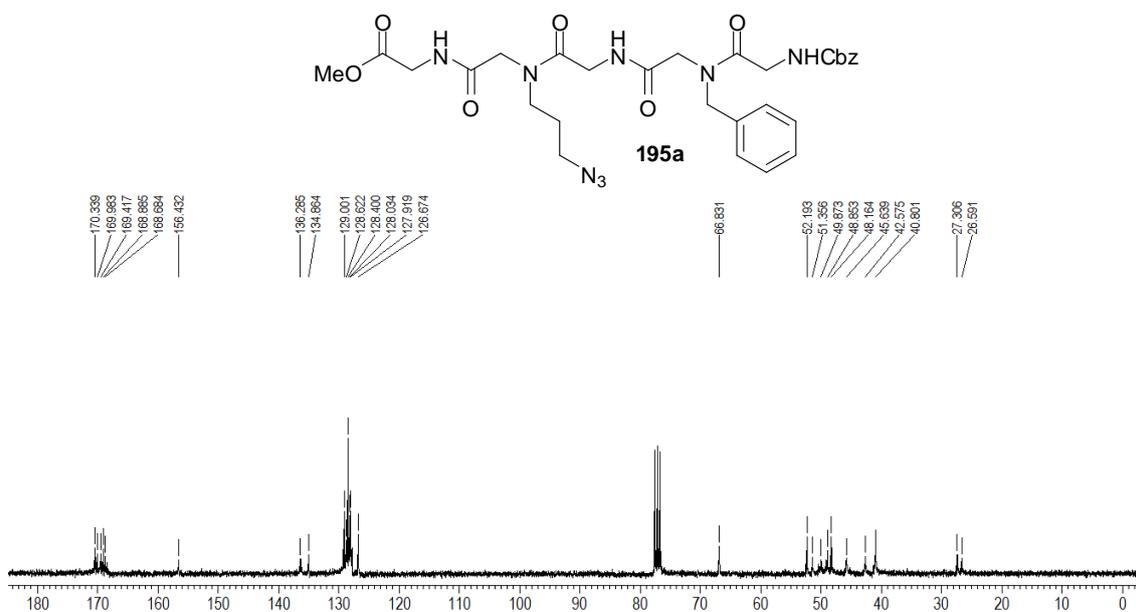
**Espectro 20.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **194f** (presença de rotâmeros).



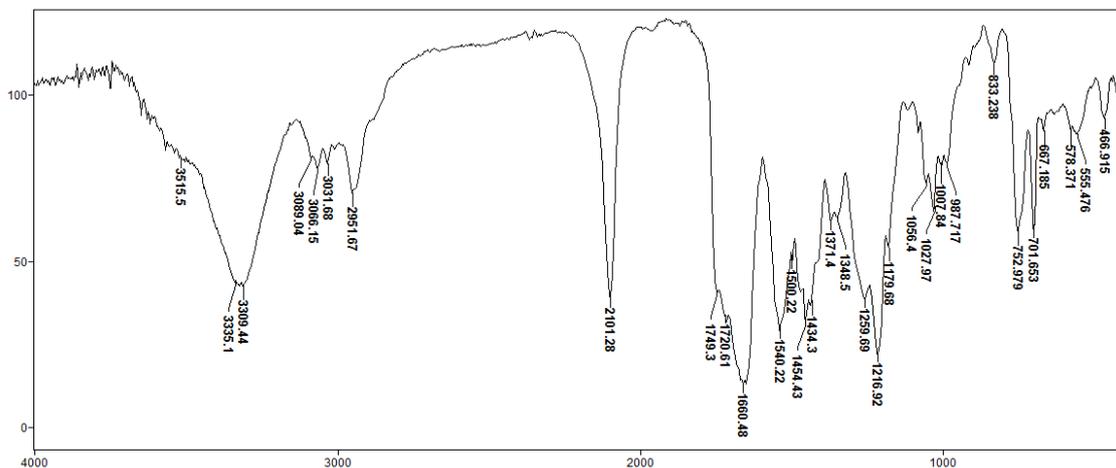
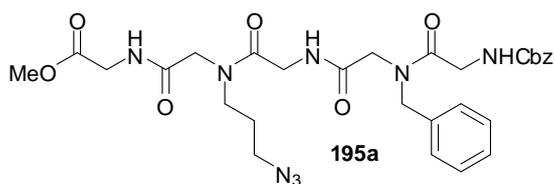
**Espectro 20.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **194f**.



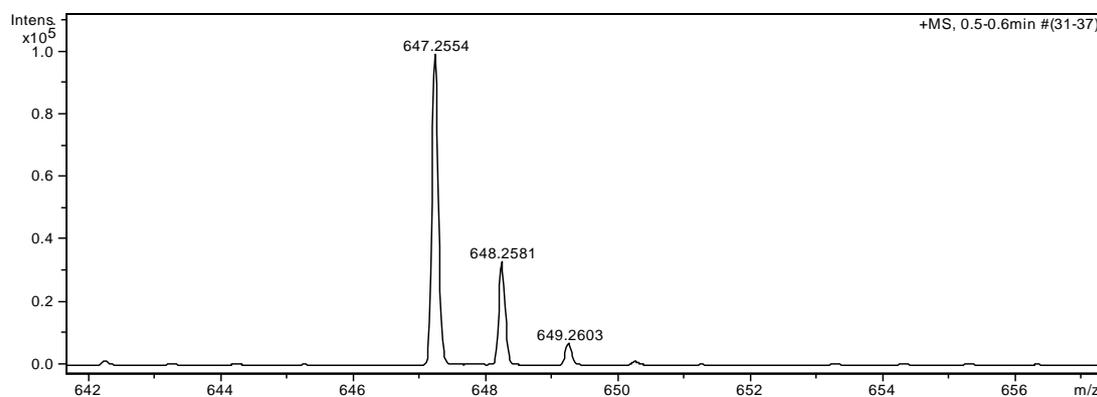
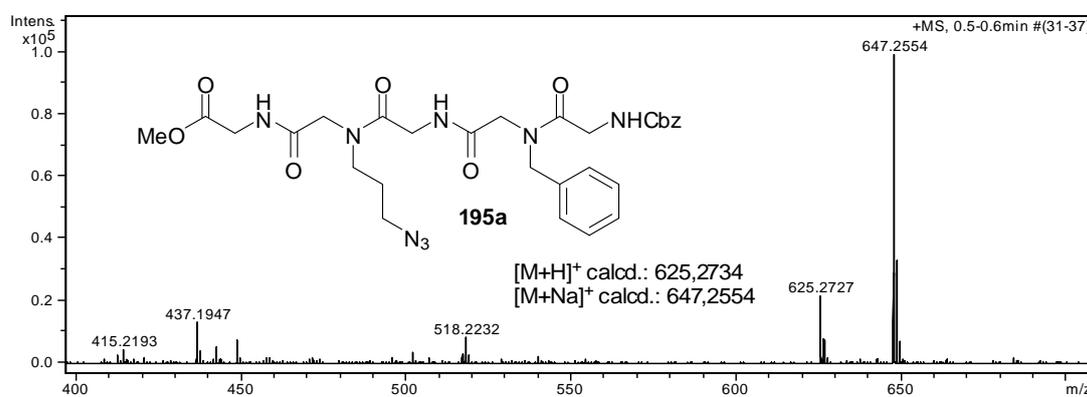
**Espectro 21.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **195a** (presença de rotâmeros).



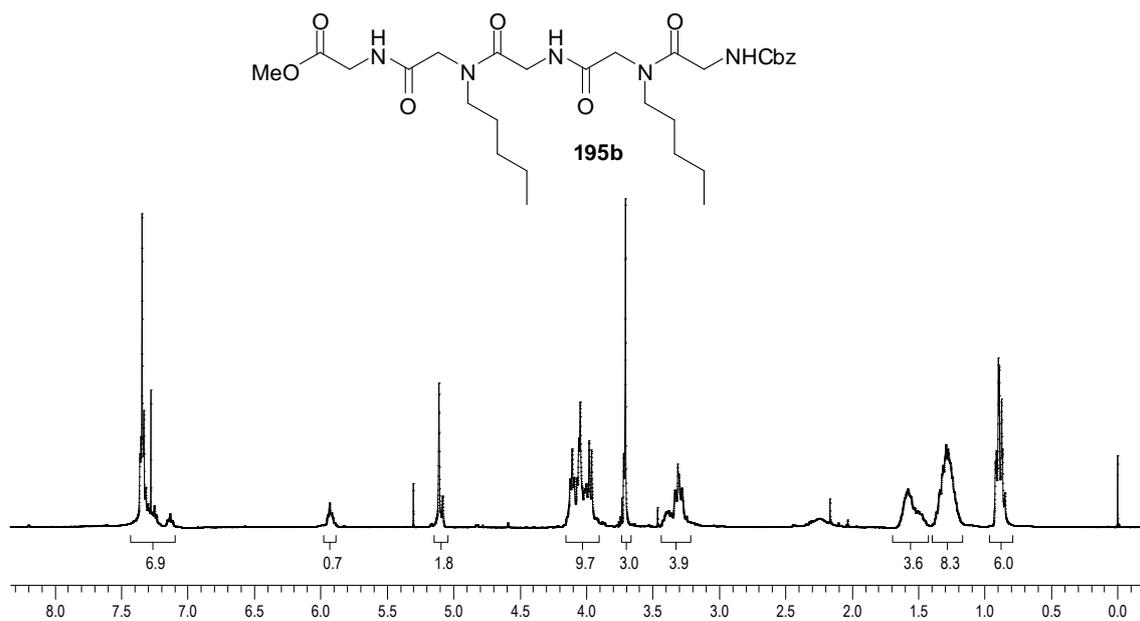
**Espectro 21.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **195a** (presença de rotâmeros).



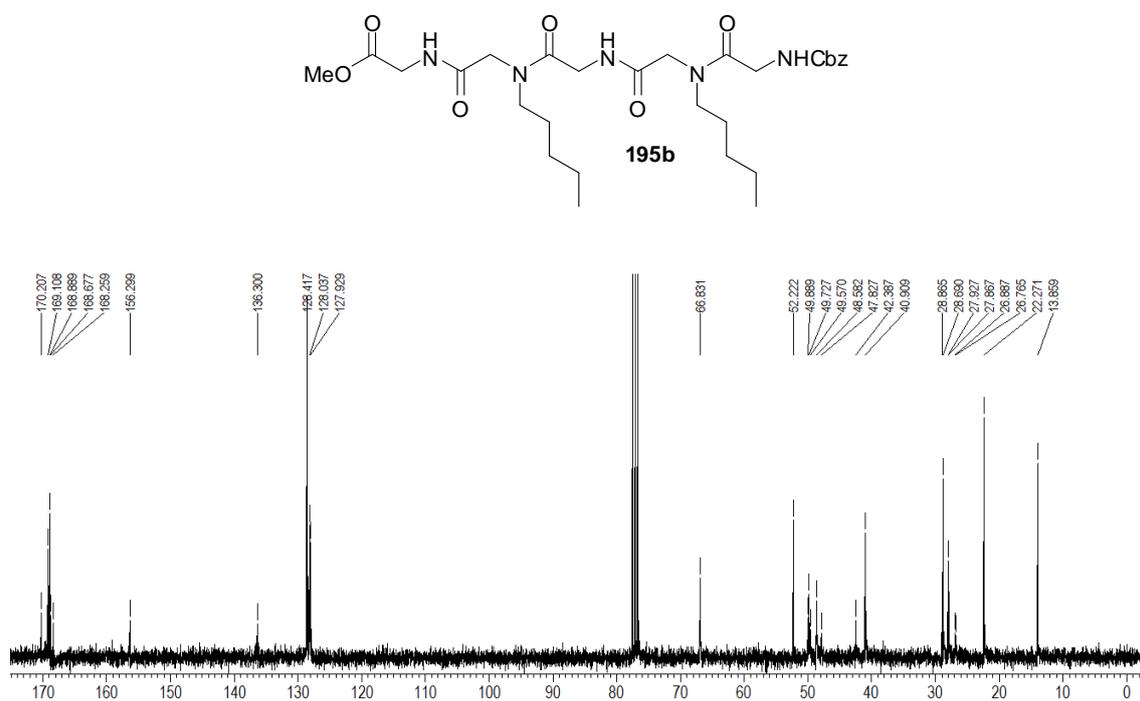
**Espectro 21.3.** Espectro de IV do peptídeo **195a**.



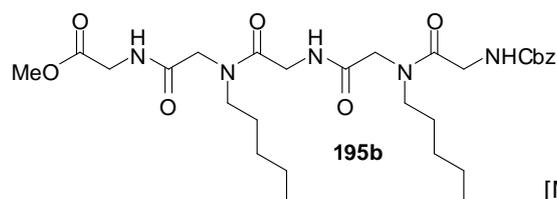
**Espectro 21.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **195a**.



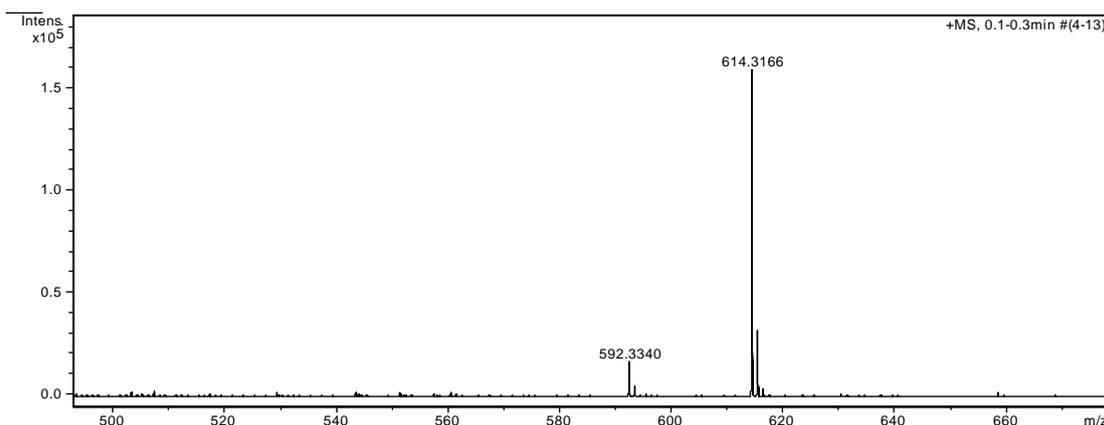
**Espectro 22.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **195b** (presença de rotâmeros).



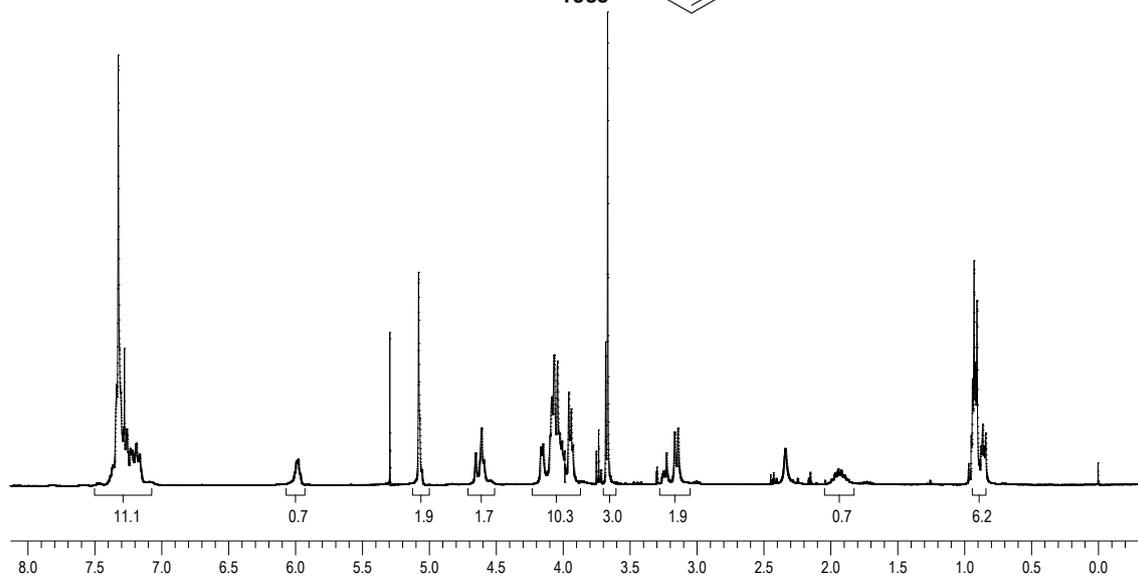
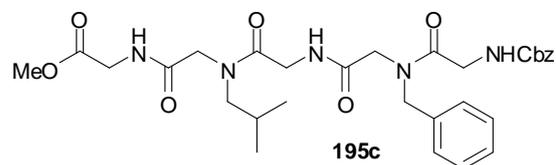
**Espectro 22.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptóide **195b** (presença de rotâmeros).



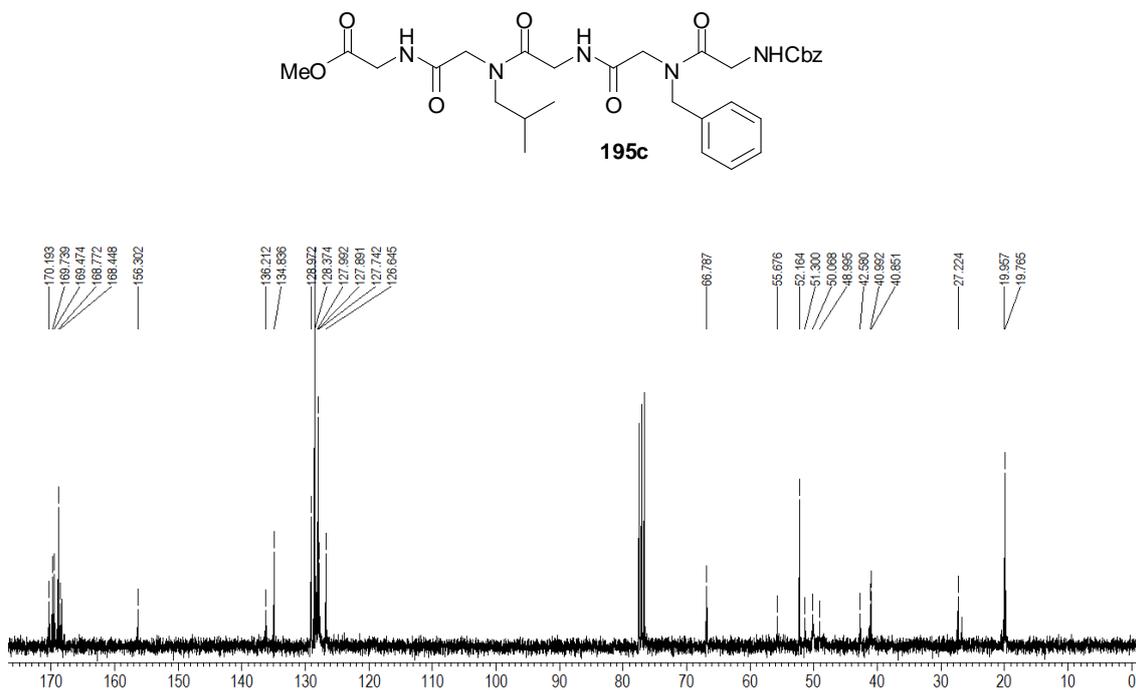
[M+H]<sup>+</sup> calcd.: 592,3346  
[M+Na]<sup>+</sup> calcd.: 614,3166



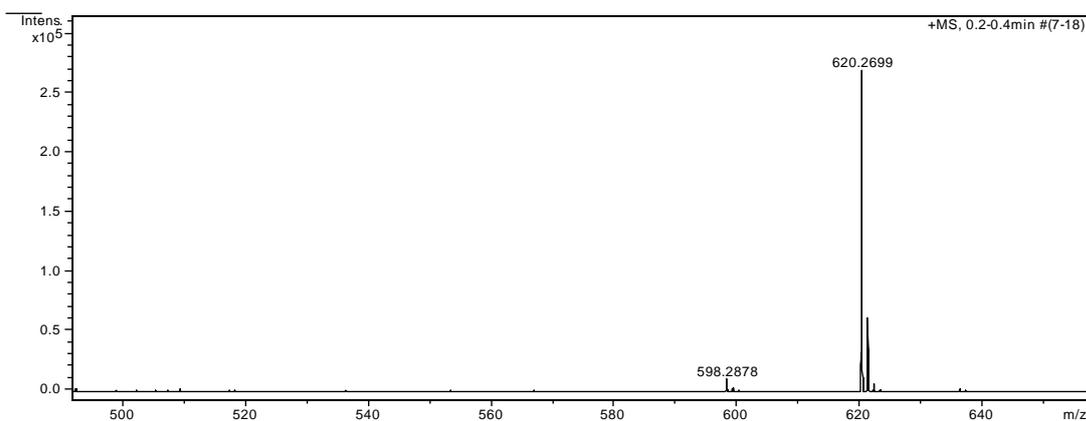
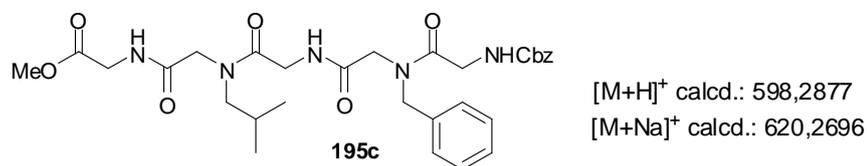
**Espectro 22.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **195b**.



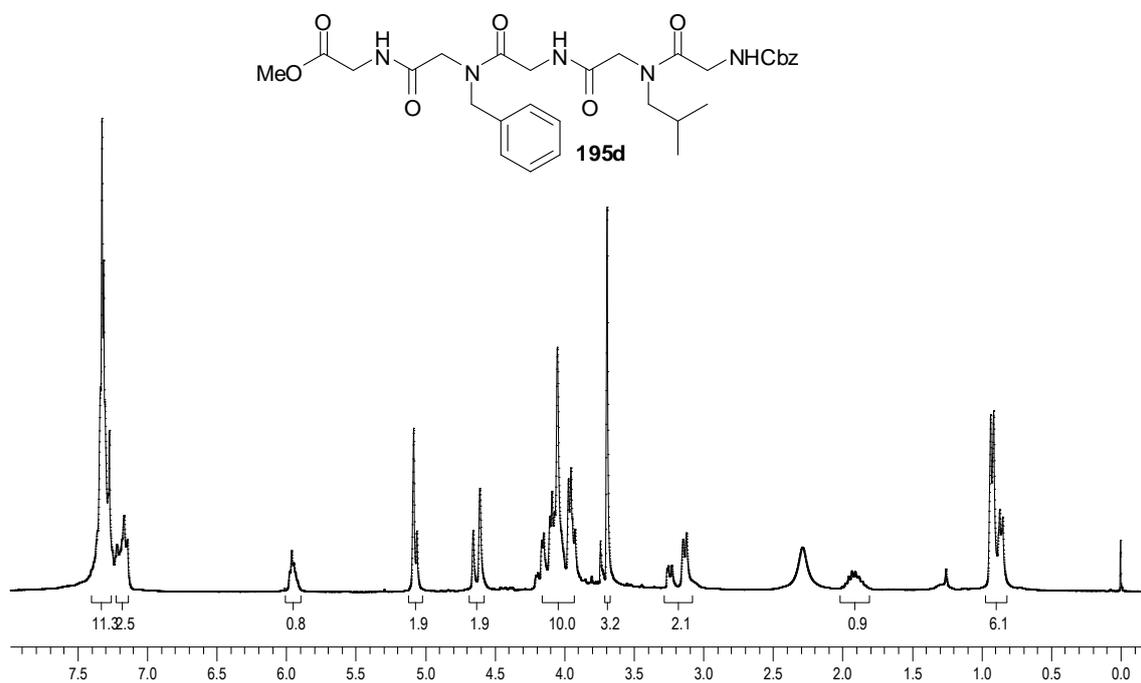
**Espectro 23.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **195c** (presença de rotâmeros).



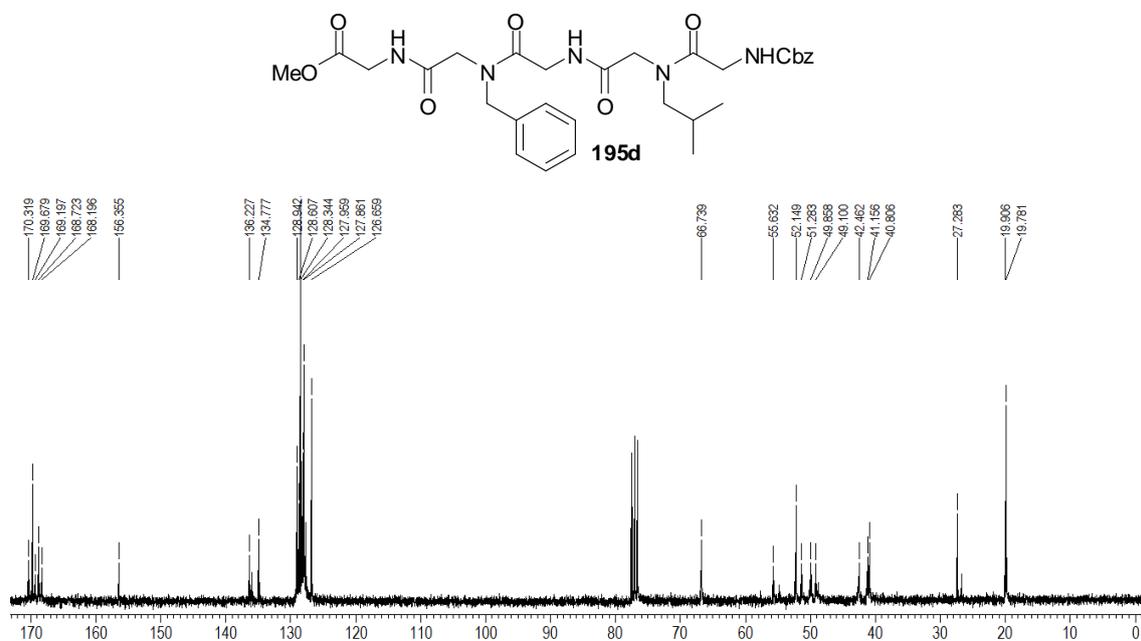
**Espectro 23.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **195c** (presença de rotâmeros).



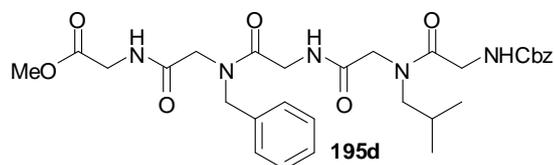
**Espectro 23.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **195c**.



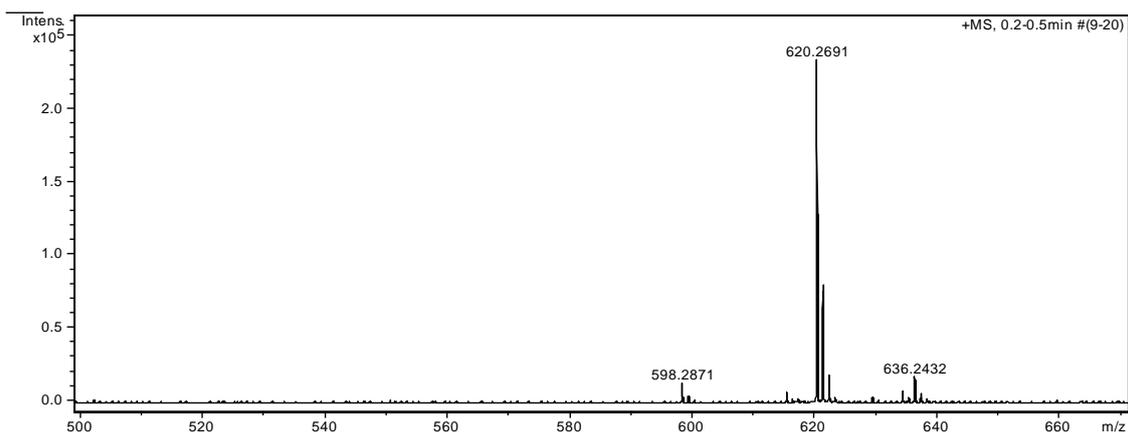
**Espectro 24.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **195d** (presença de rotâmeros).



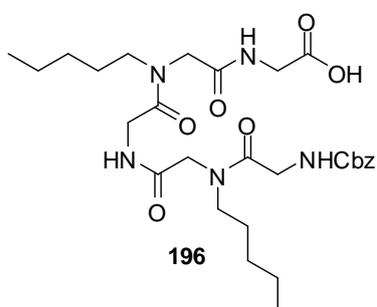
**Espectro 24.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **195d** (presença de rotâmeros).



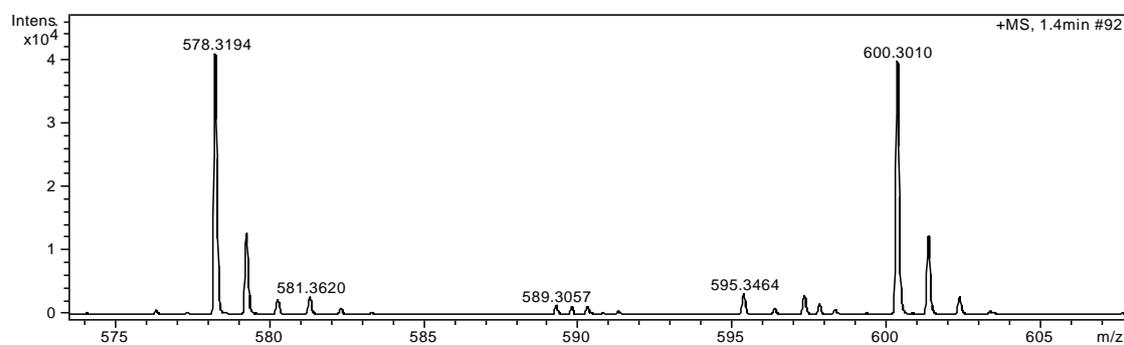
[M+H]<sup>+</sup> calcd.: 598,2877  
 [M+Na]<sup>+</sup> calcd.: 620,2696  
 [M+K]<sup>+</sup> calcd.: 636,2436



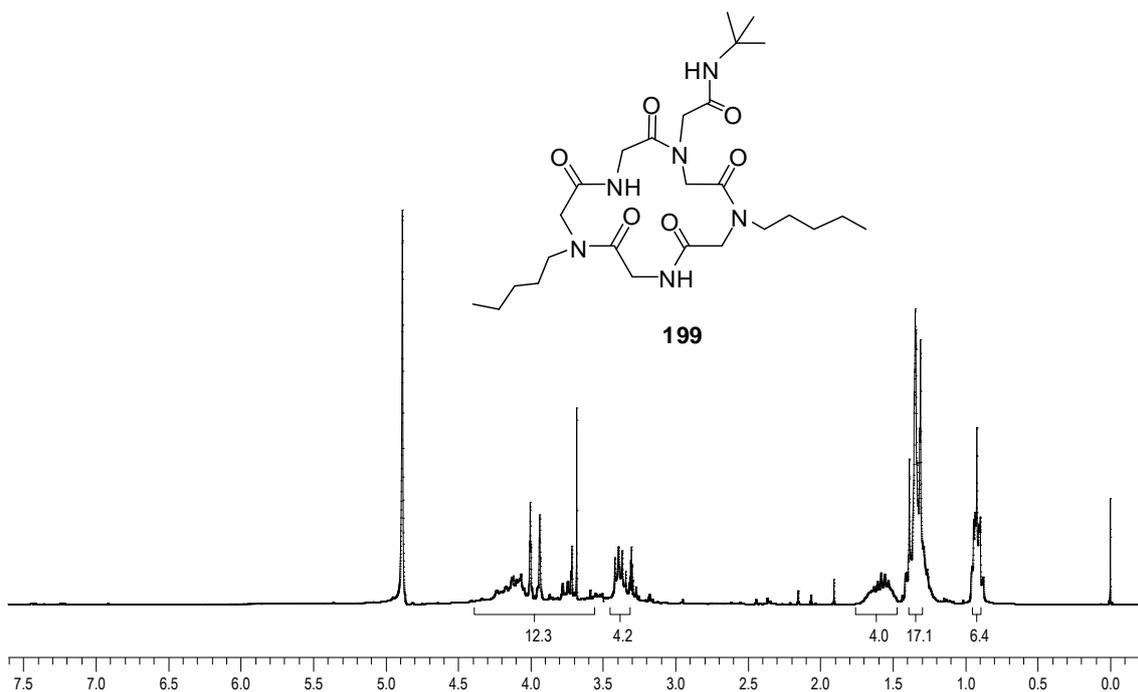
**Espectro 24.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **195d**.



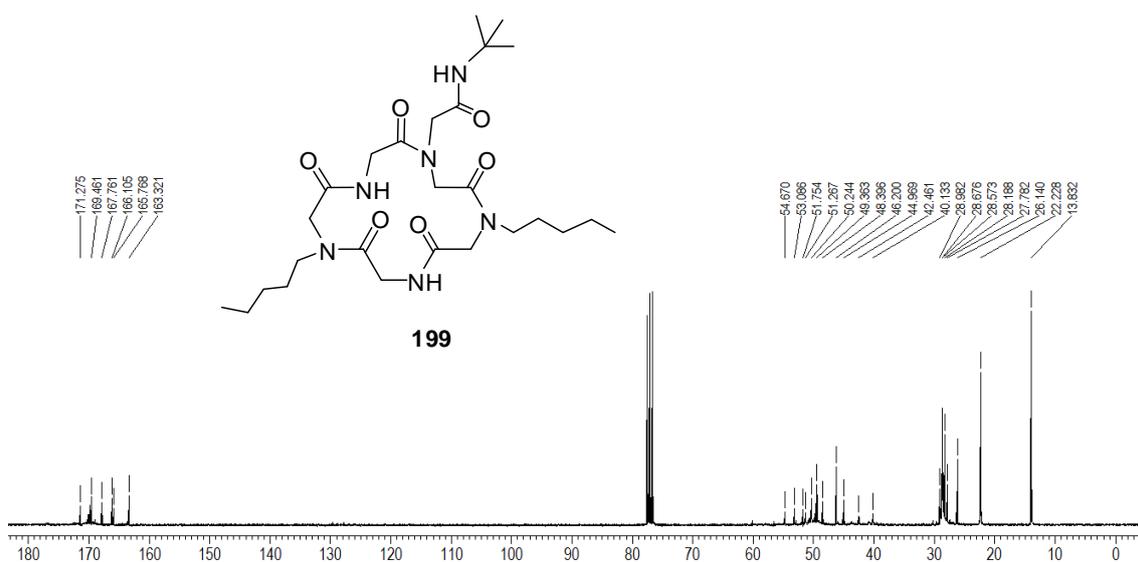
[M+H]<sup>+</sup> calcd.: 578,3190  
 [M+Na]<sup>+</sup> calcd.: 600,3009



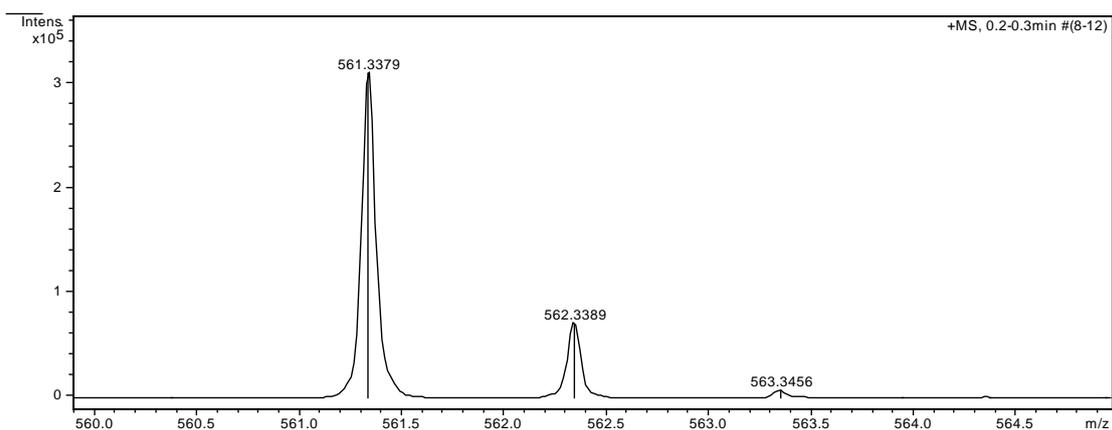
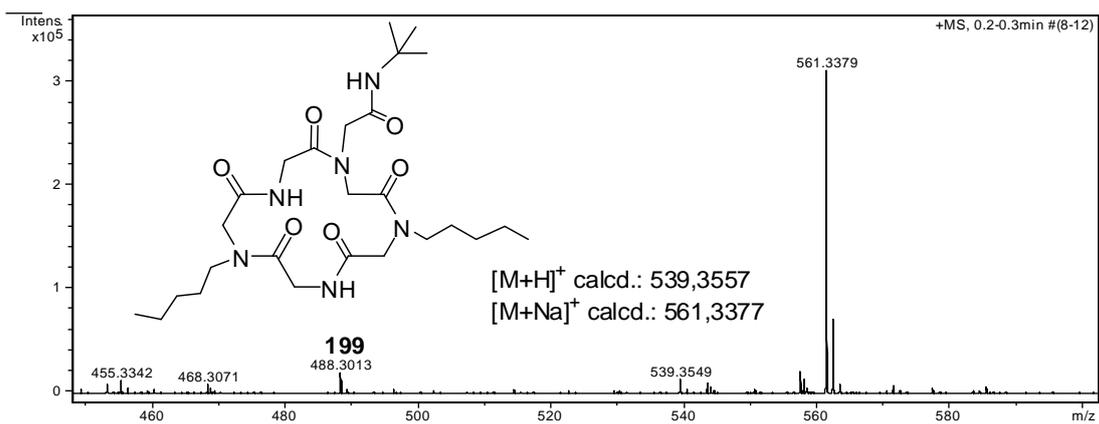
**Espectro 25.1.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **196**.



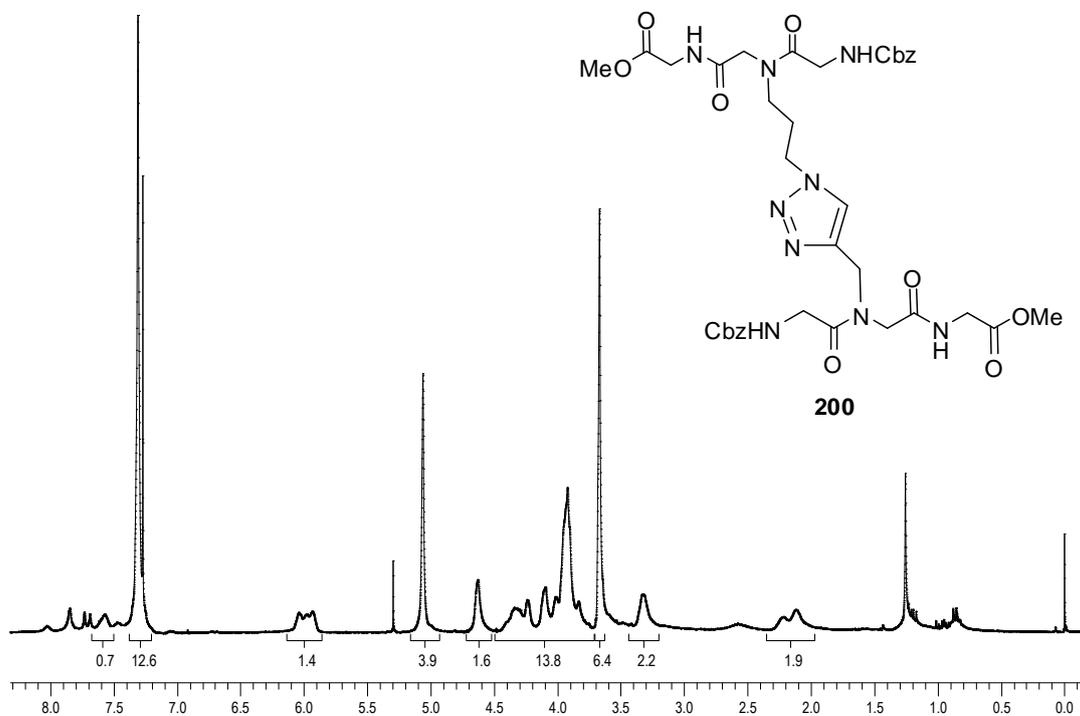
**Espectro 26.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ciclopeptídeo **199** (presença de rotâmeros).



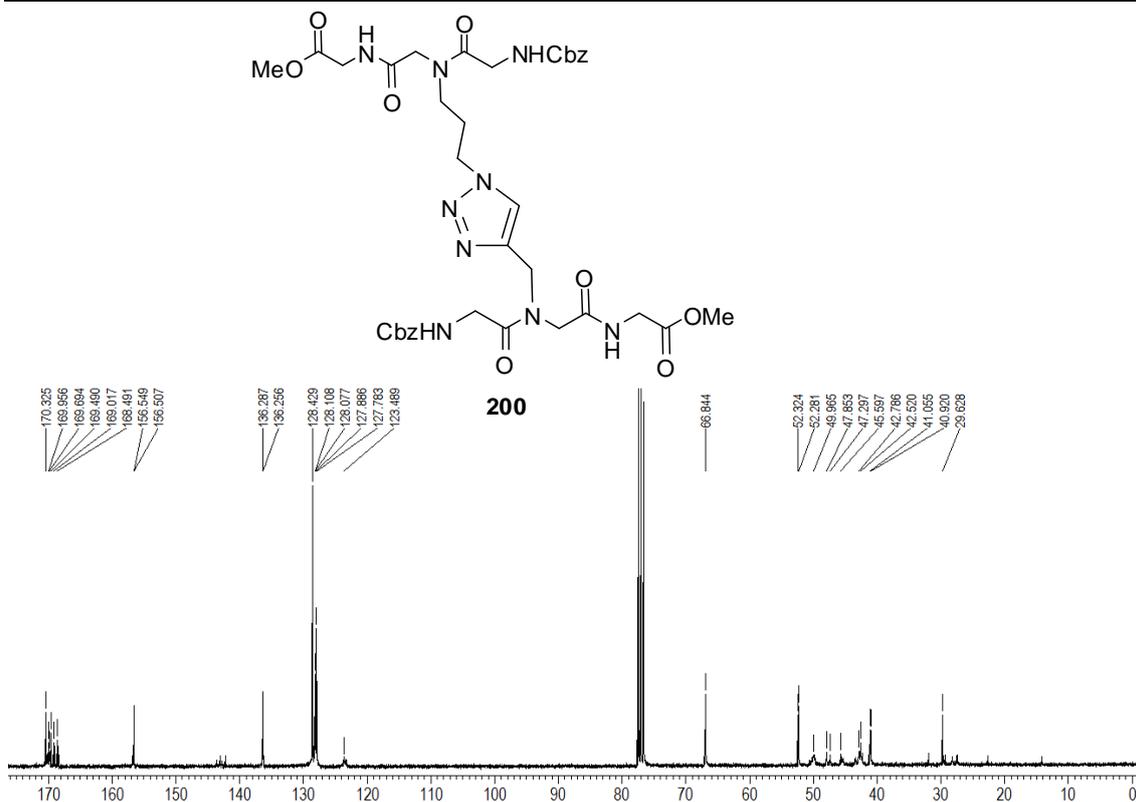
**Espectro 26.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopeptídeo **199** (presença de rotâmeros).



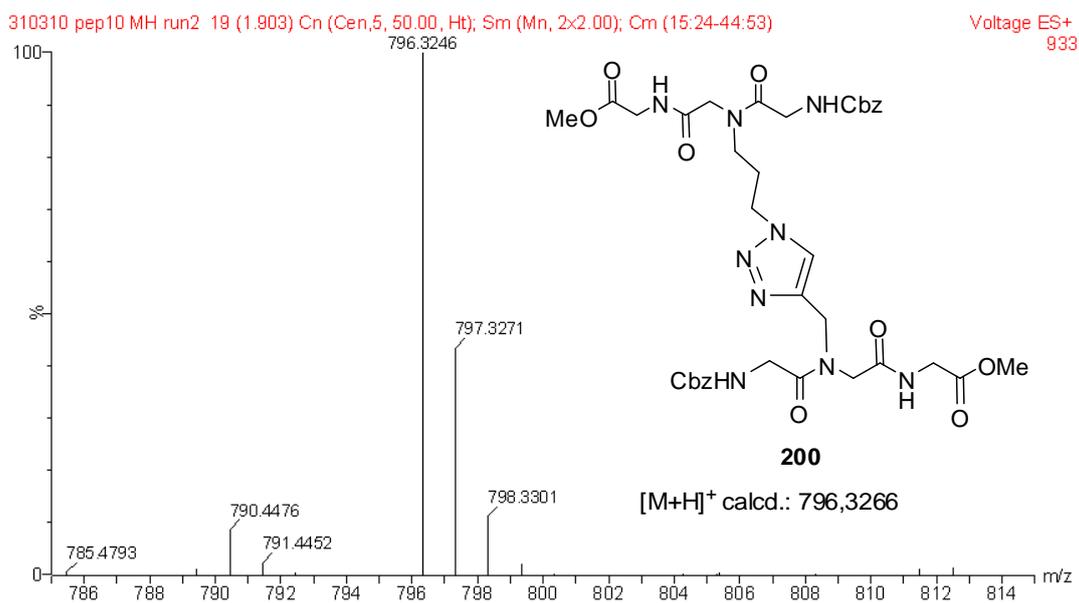
**Espectro 26.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclopeptídeo **199** (presença de rotâmeros).



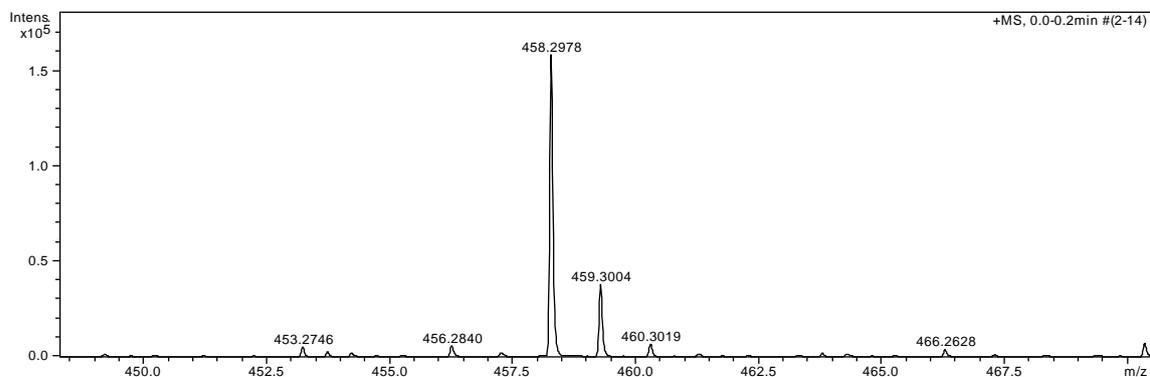
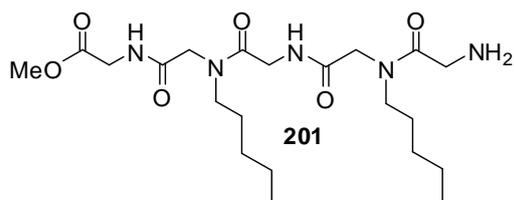
**Espectro 27.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **200** (presença de rotâmeros).



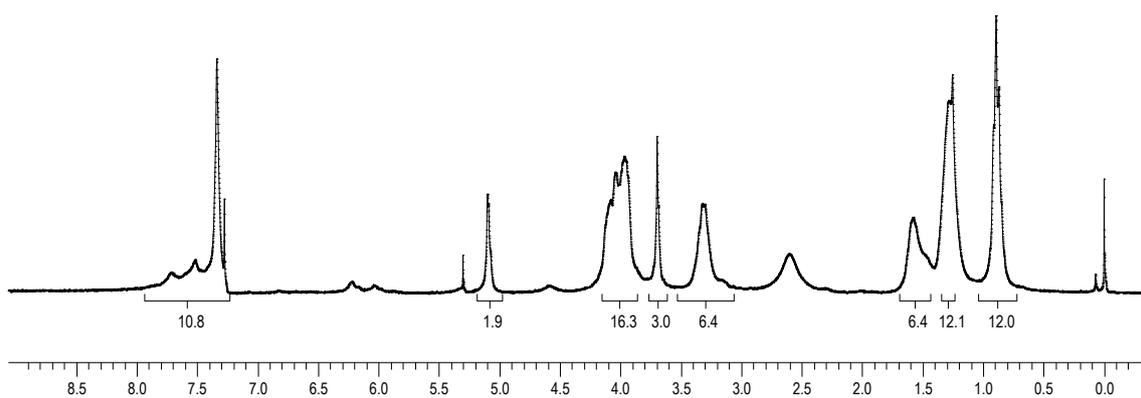
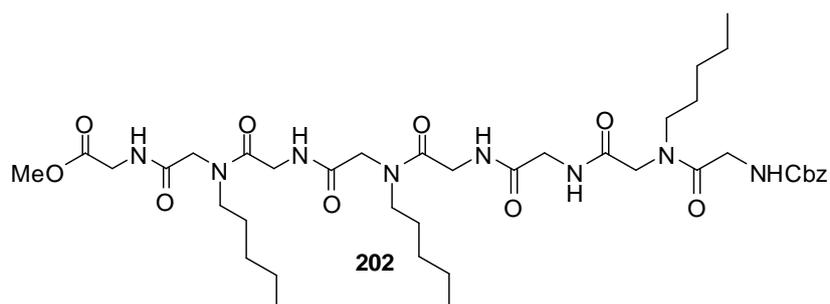
**Espectro 27.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **200** (presença de rotâmeros).



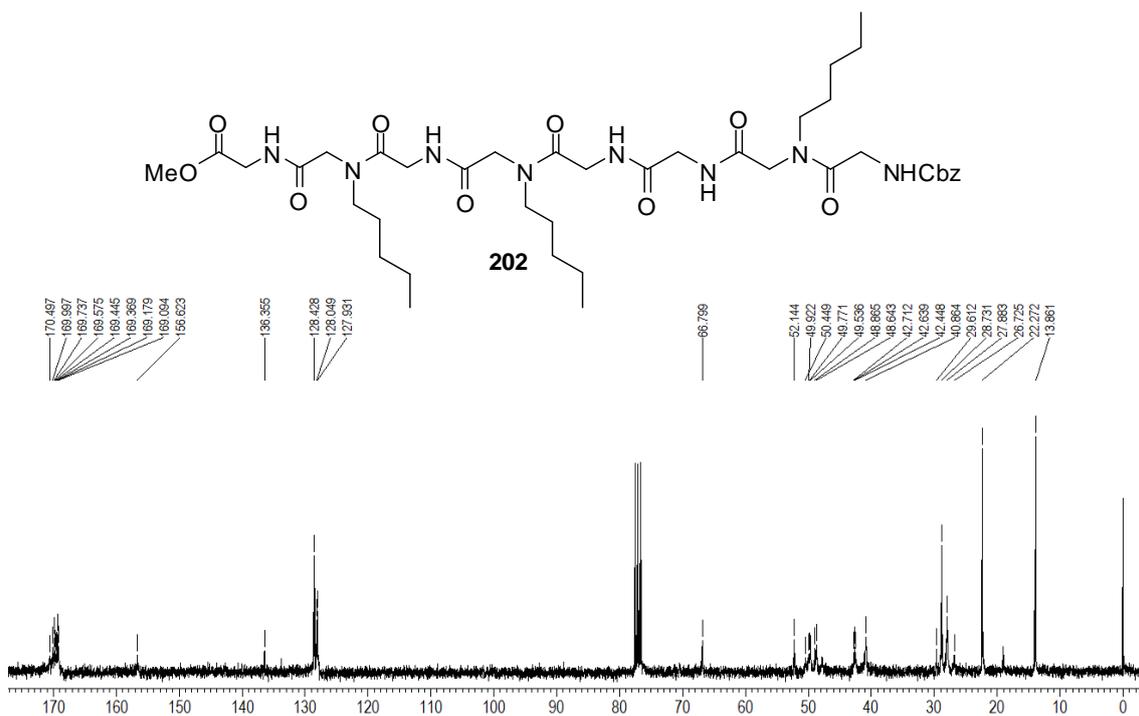
**Espectro 27.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **200**.



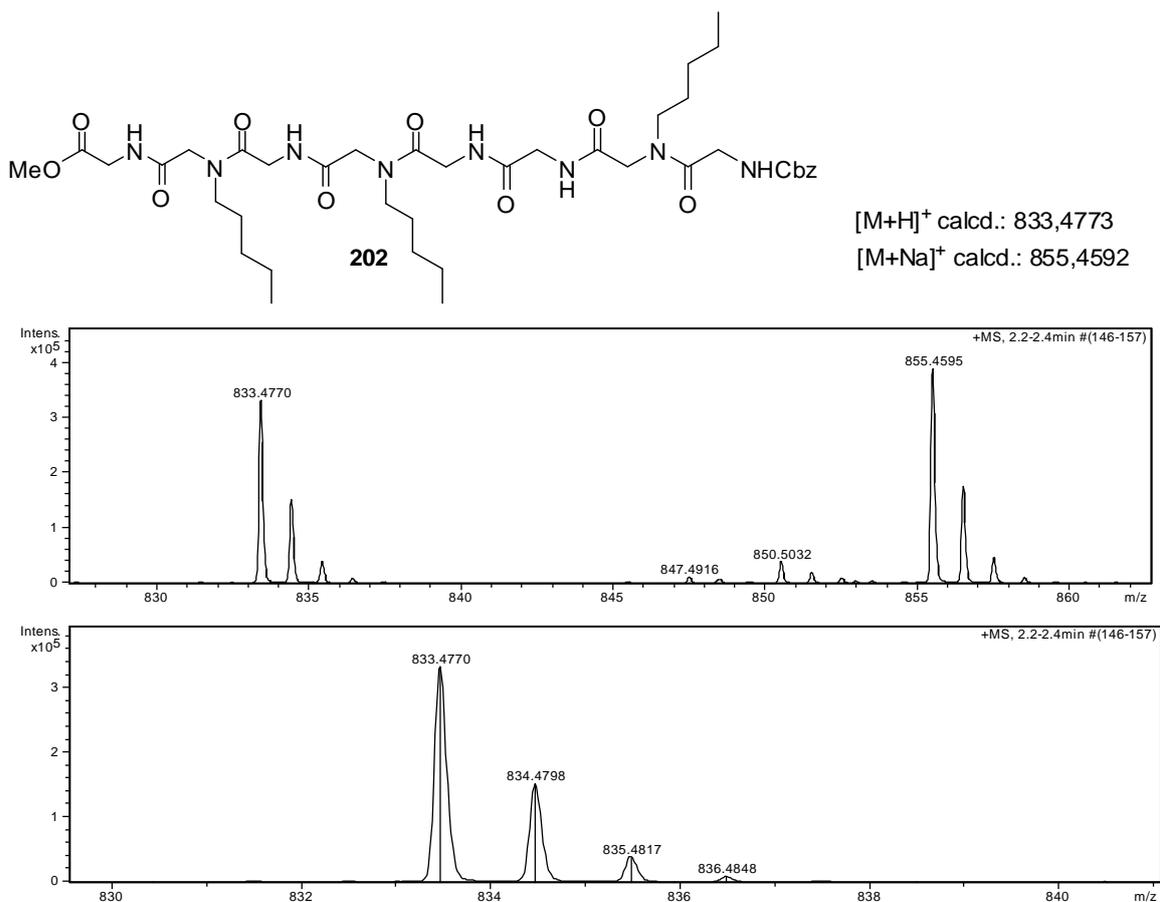
**Espectro 28.1.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) da amina **201**.



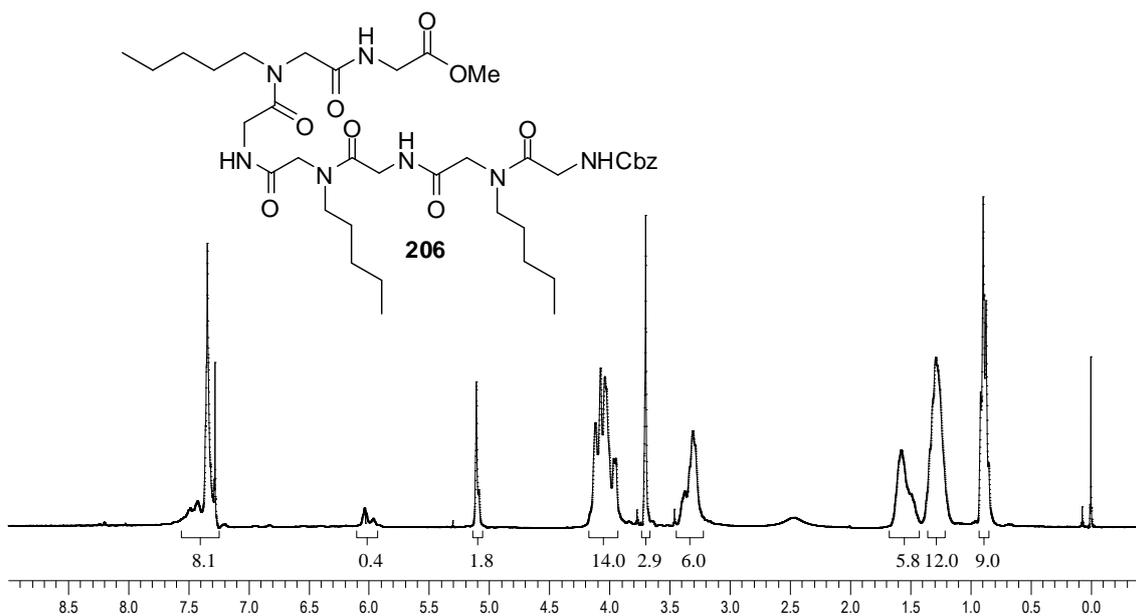
**Espectro 29.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **202** (presença de rotâmeros).



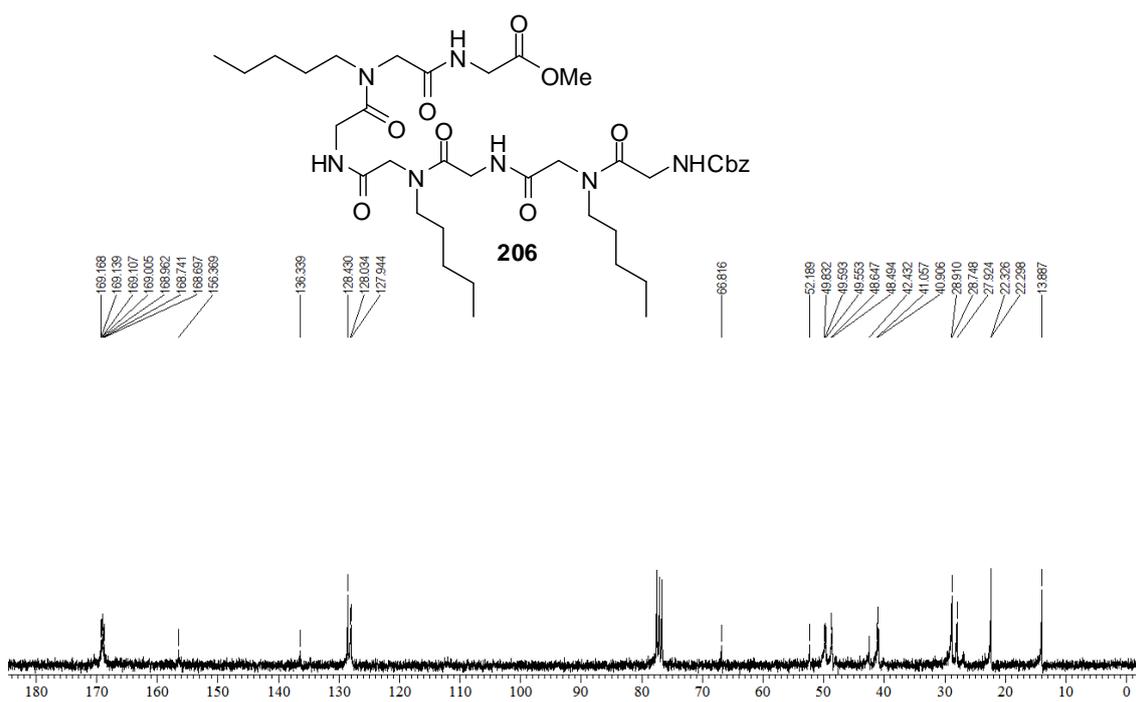
**Espectro 29.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **202** (presença de rotâmeros).



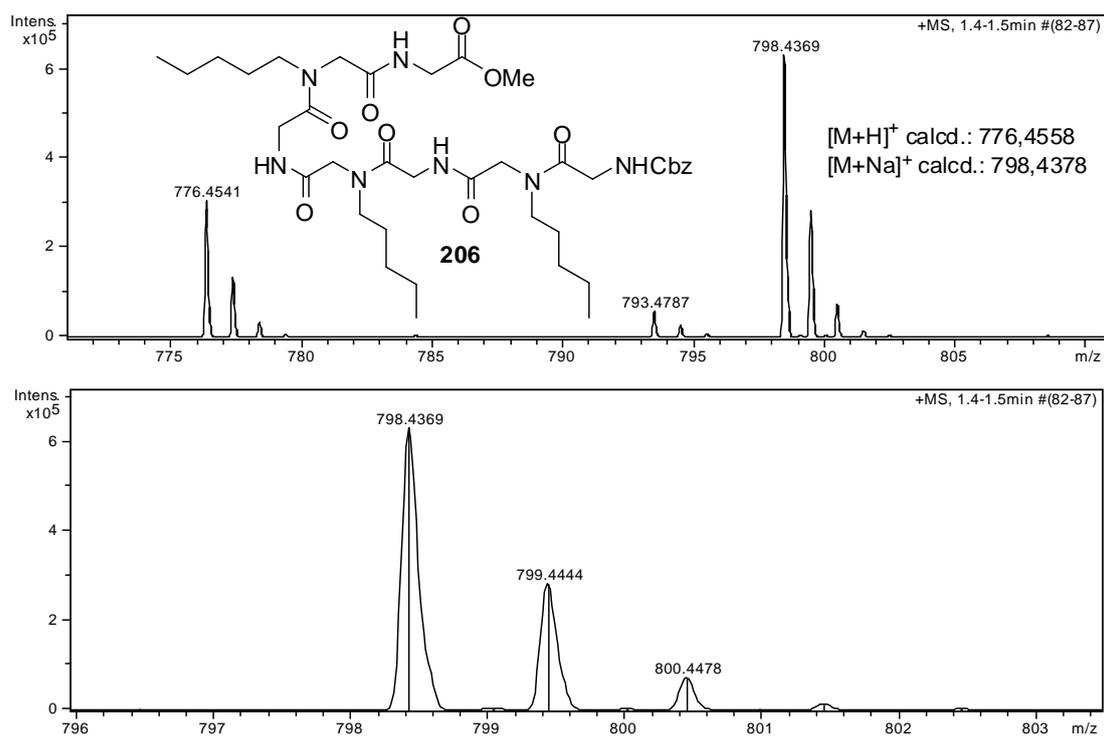
**Espectro 29.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **202**.



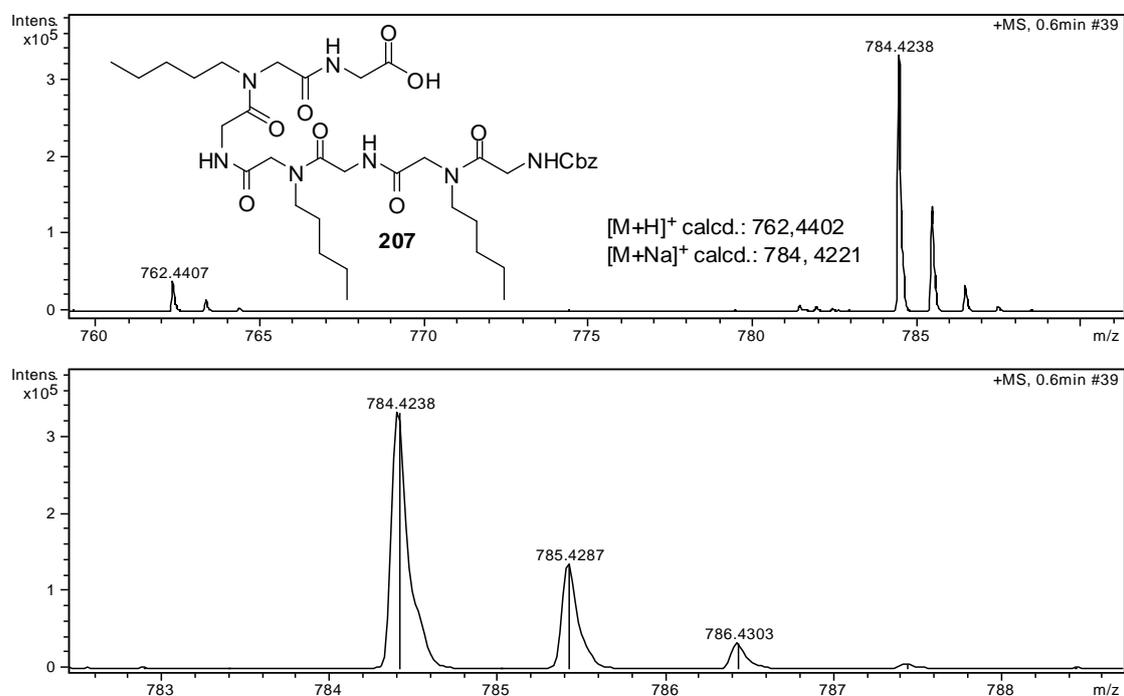
**Espectro 30.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **206** (presença de rotâmeros).



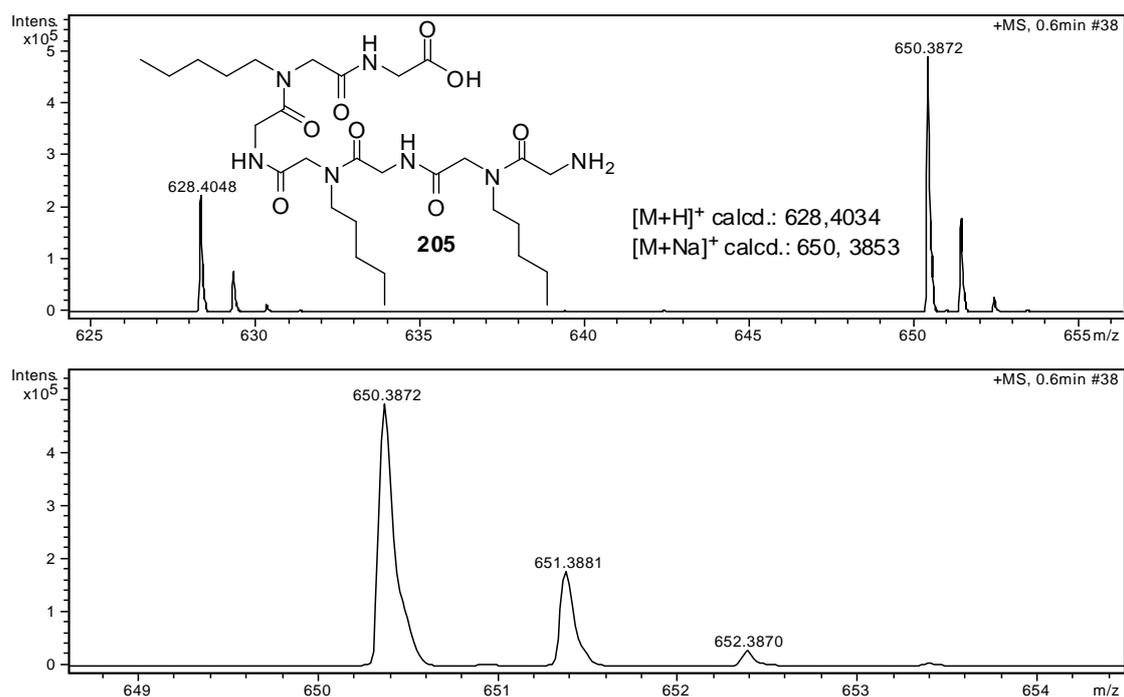
**Espectro 30.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do peptídeo **206** (presença de rotâmeros).



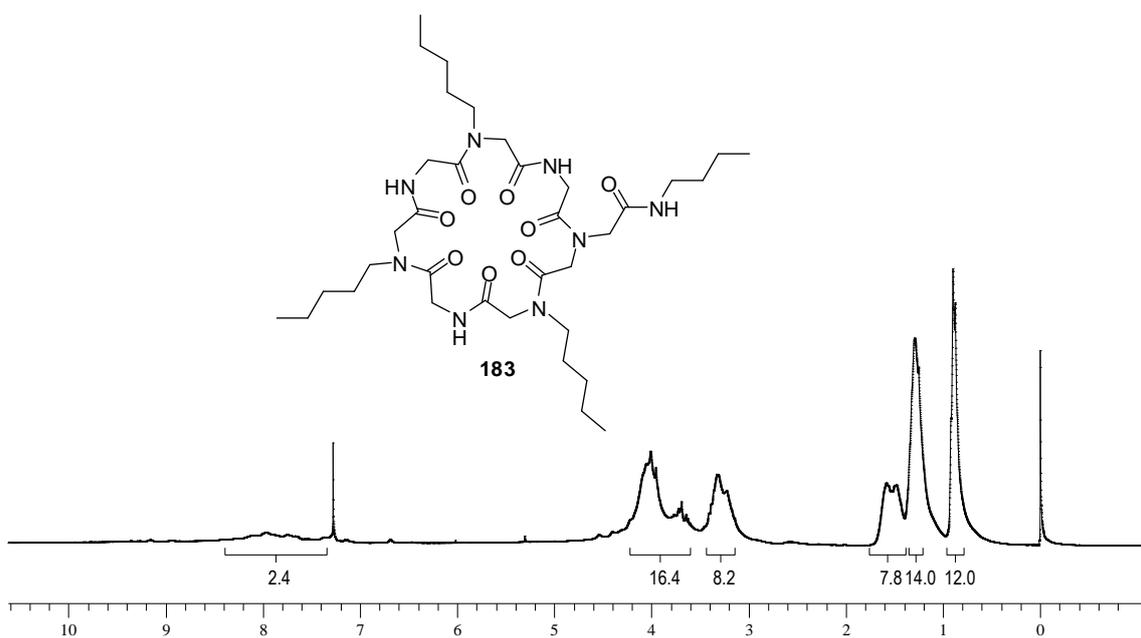
**Espectro 30.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptídeo **206**.



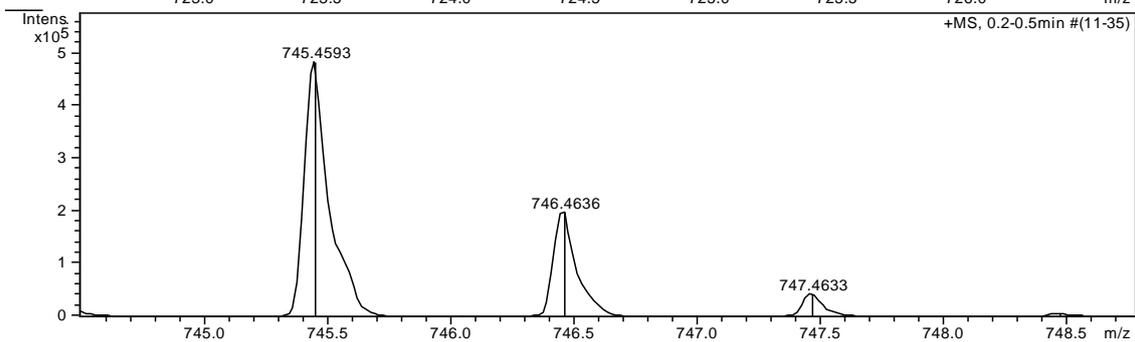
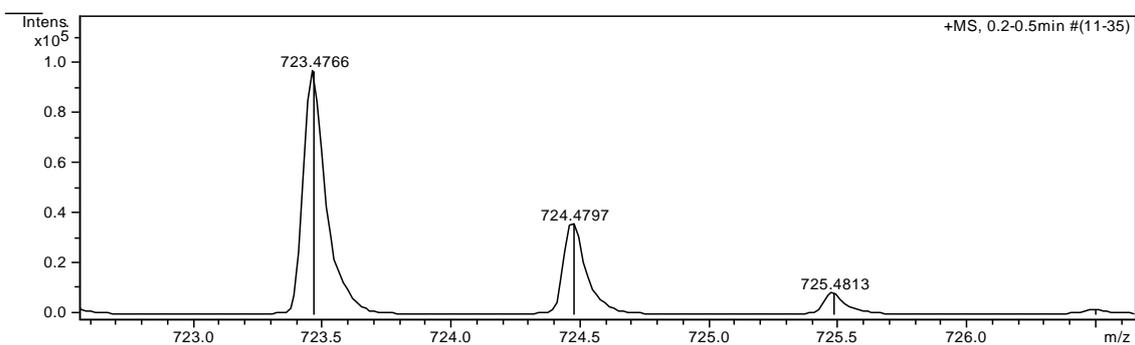
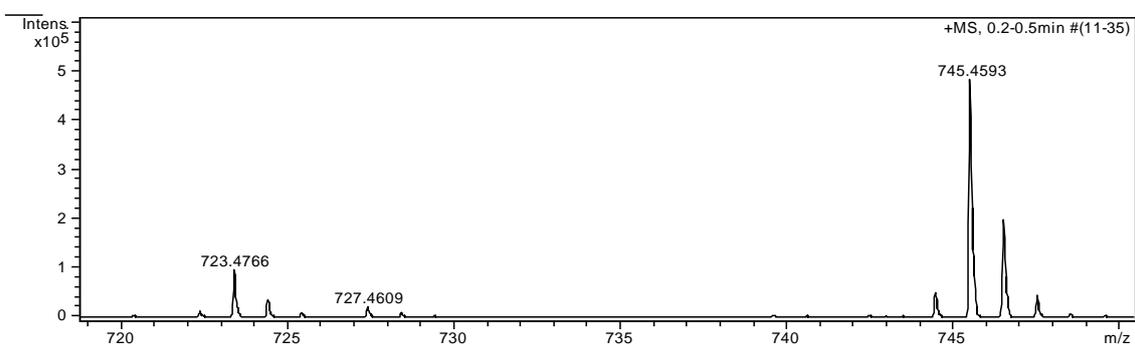
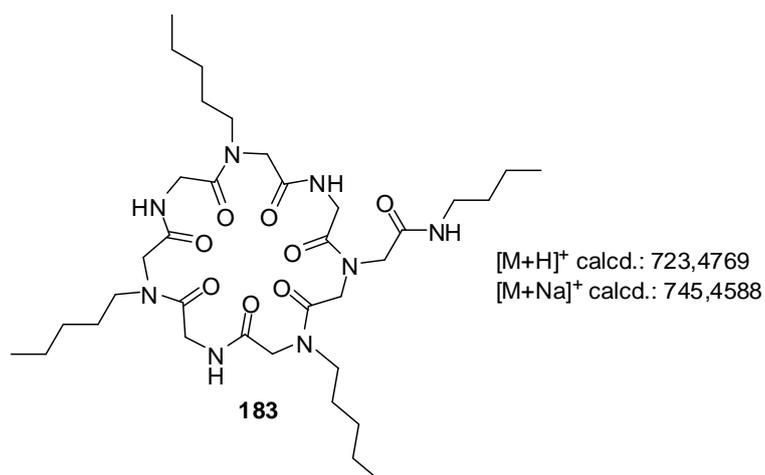
**Espectro 31.1.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **207**.



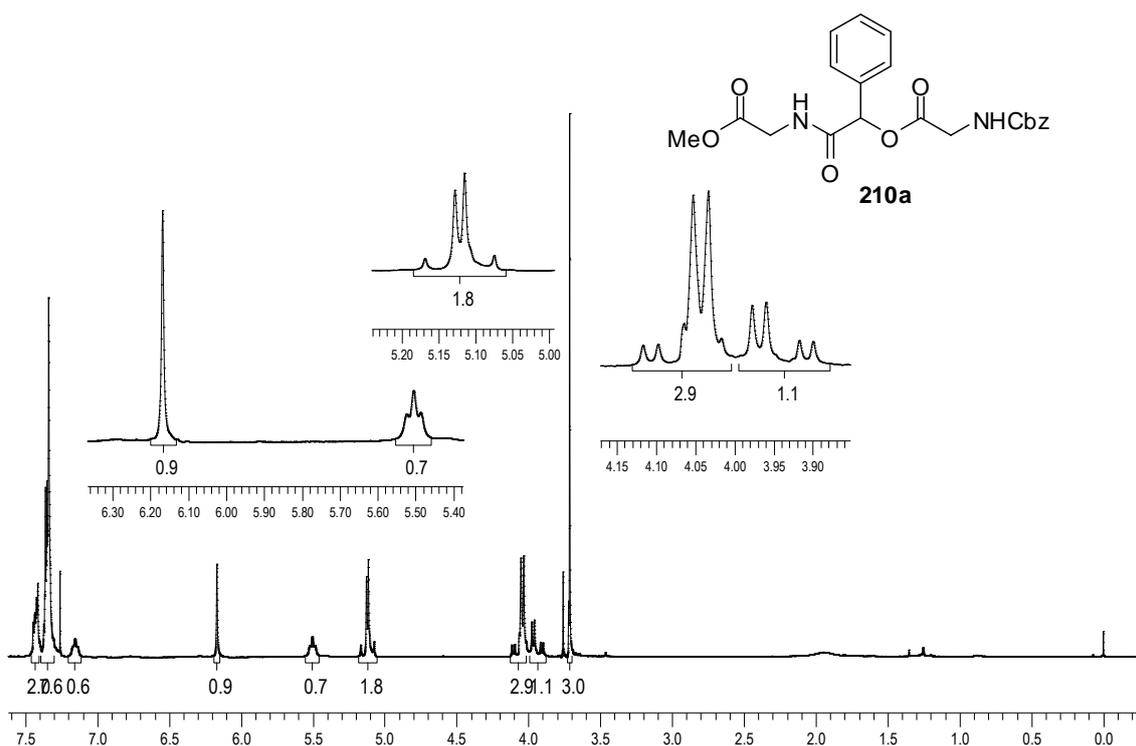
**Espectro 32.1.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do aminoácido **205**.



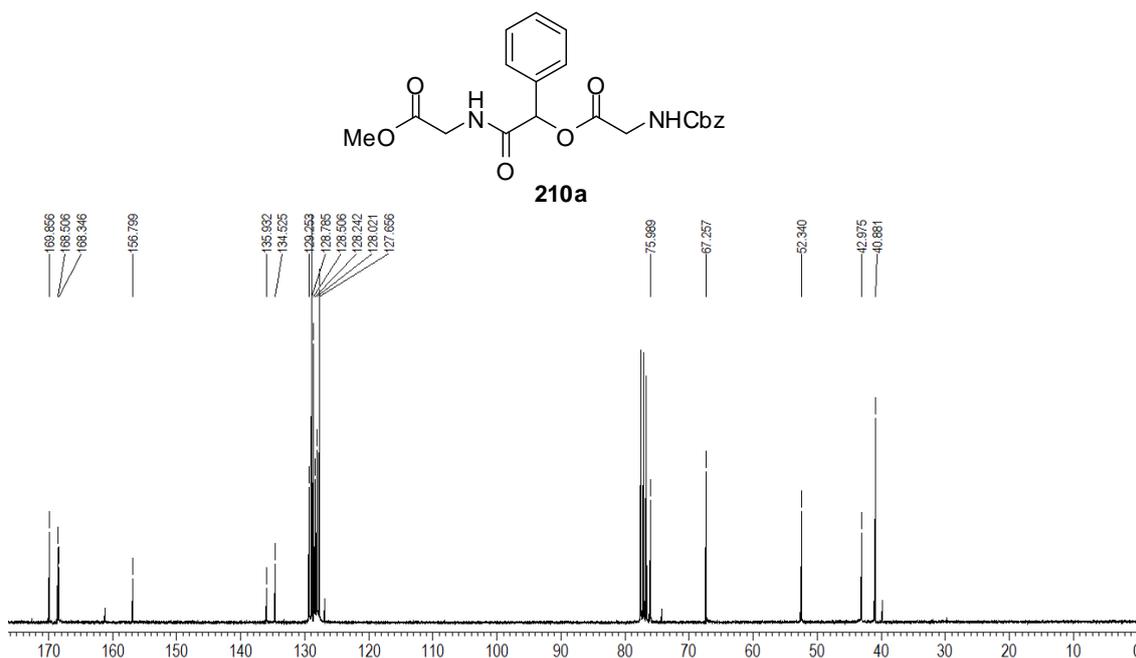
**Espectro 33.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ciclopeptóide **183**.



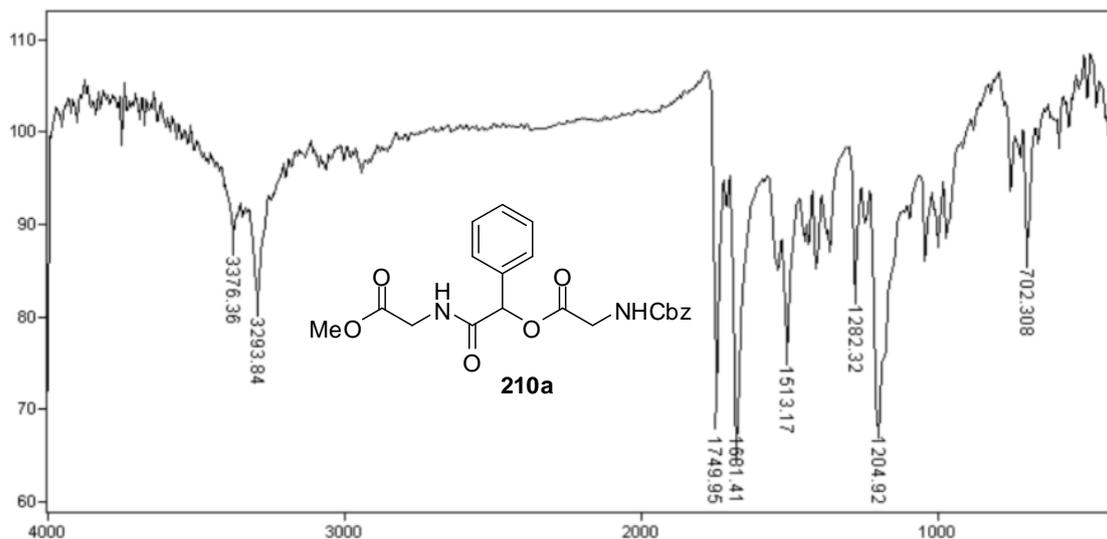
**Espectro 33.2.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclopeptídeo **183**.



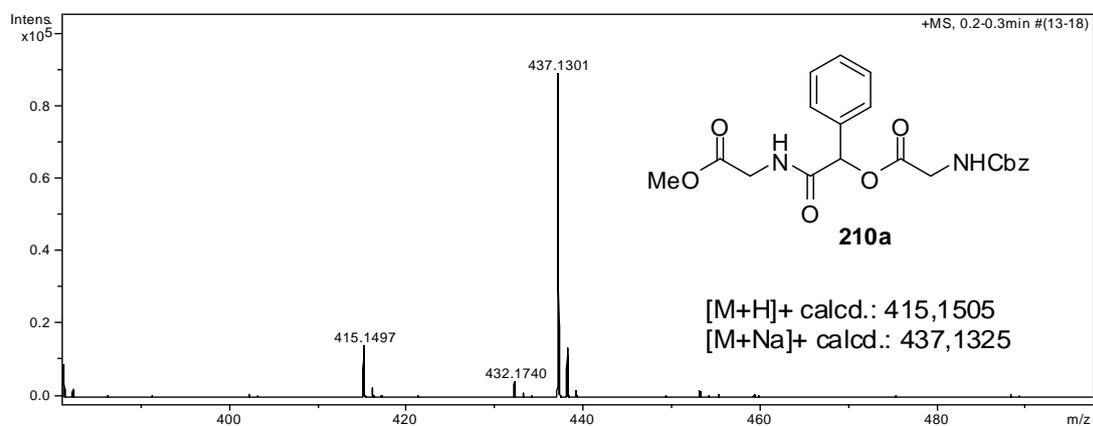
**Espectro 34.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210a**.



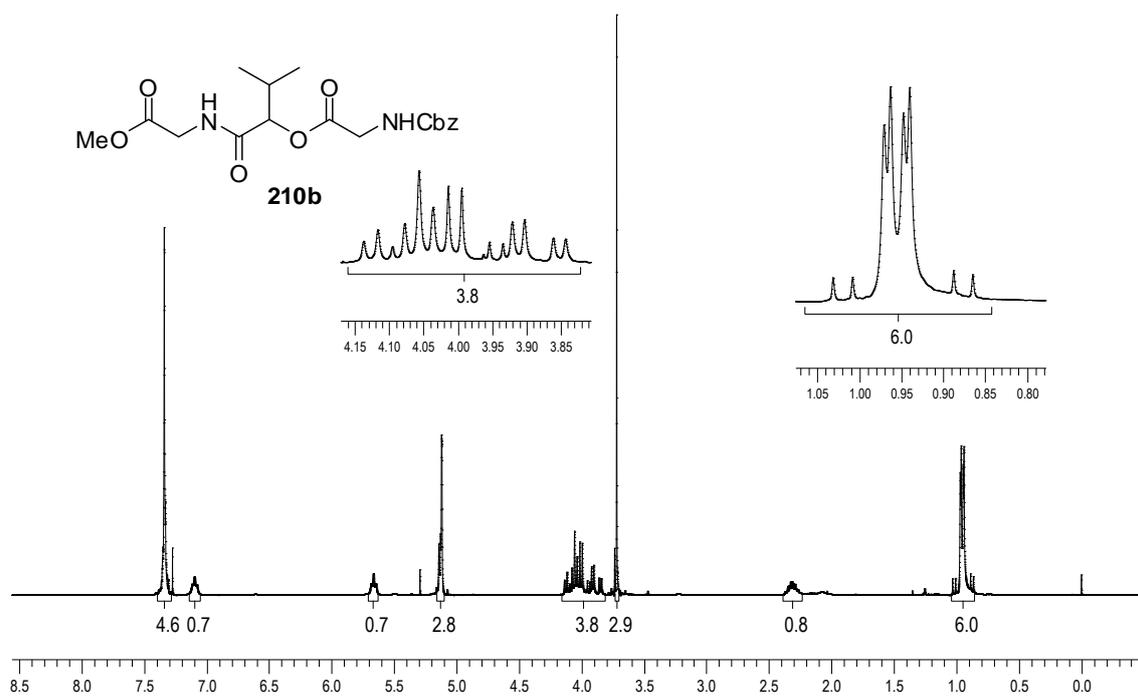
**Espectro 34.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210a**.



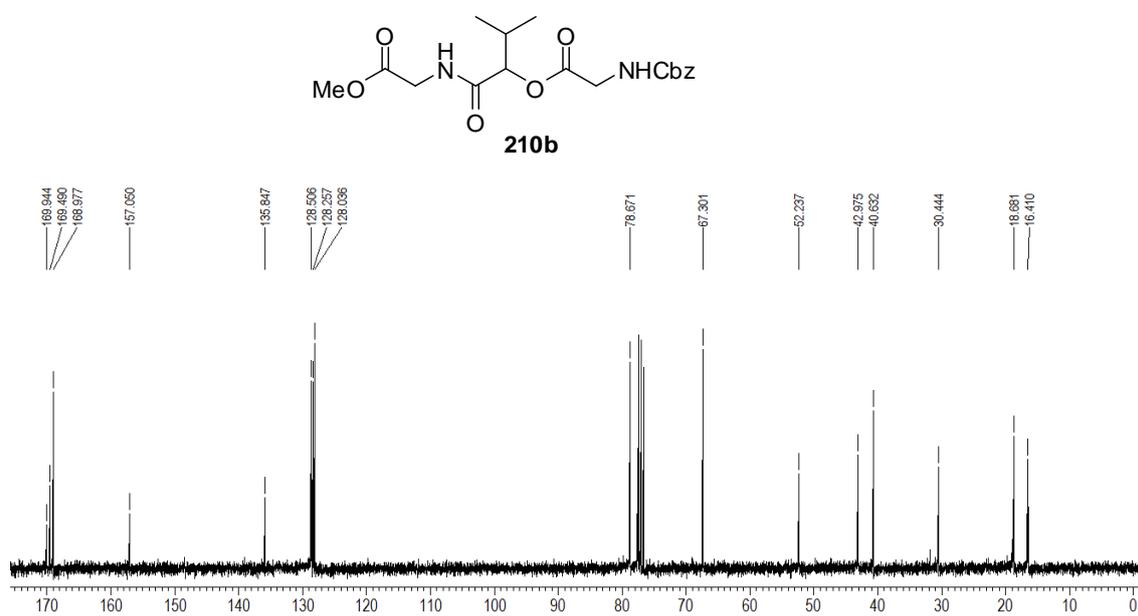
**Espectro 34.3.** Espectro de IV do composto **210a**.



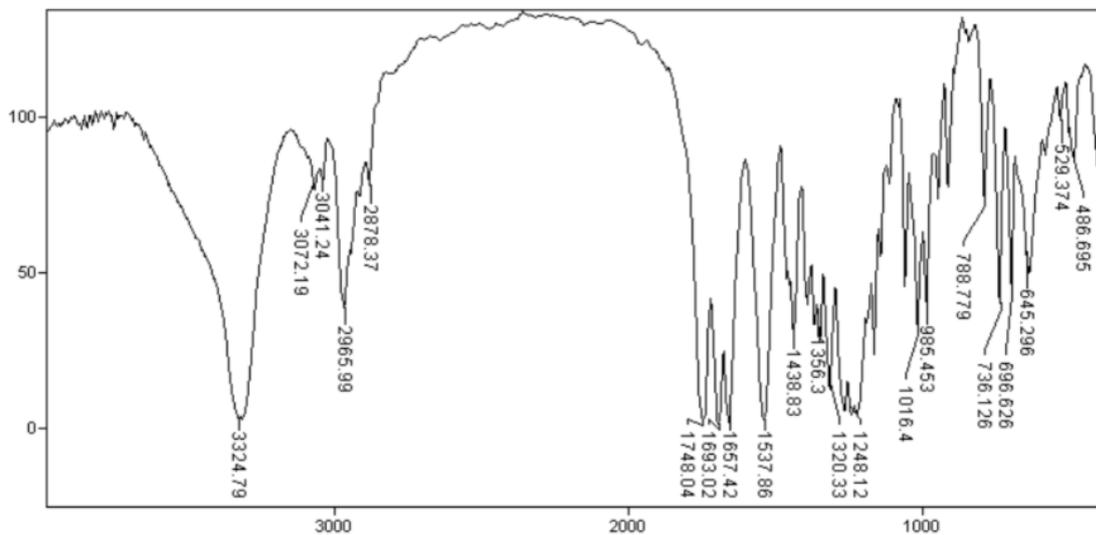
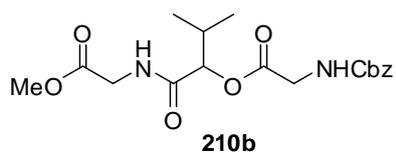
**Espectro 34.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210a**.



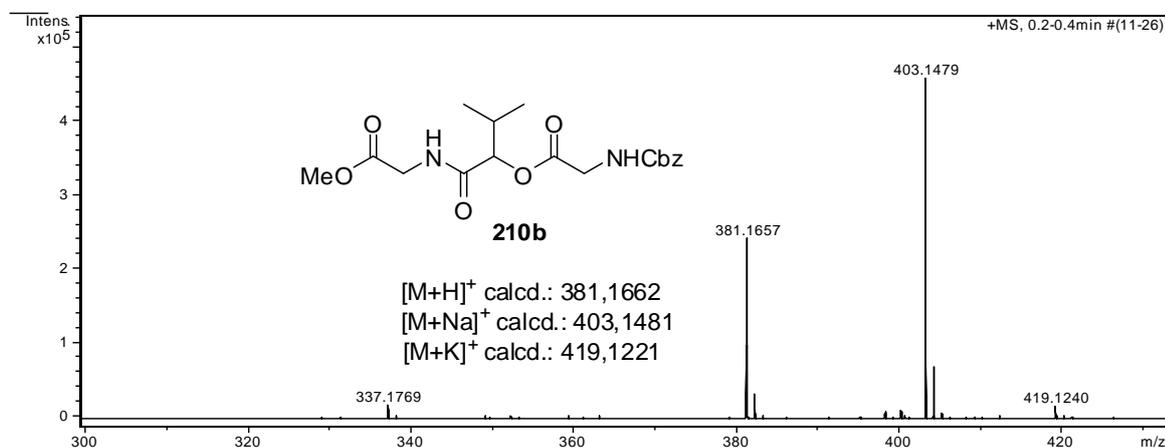
**Espectro 35.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210b**.



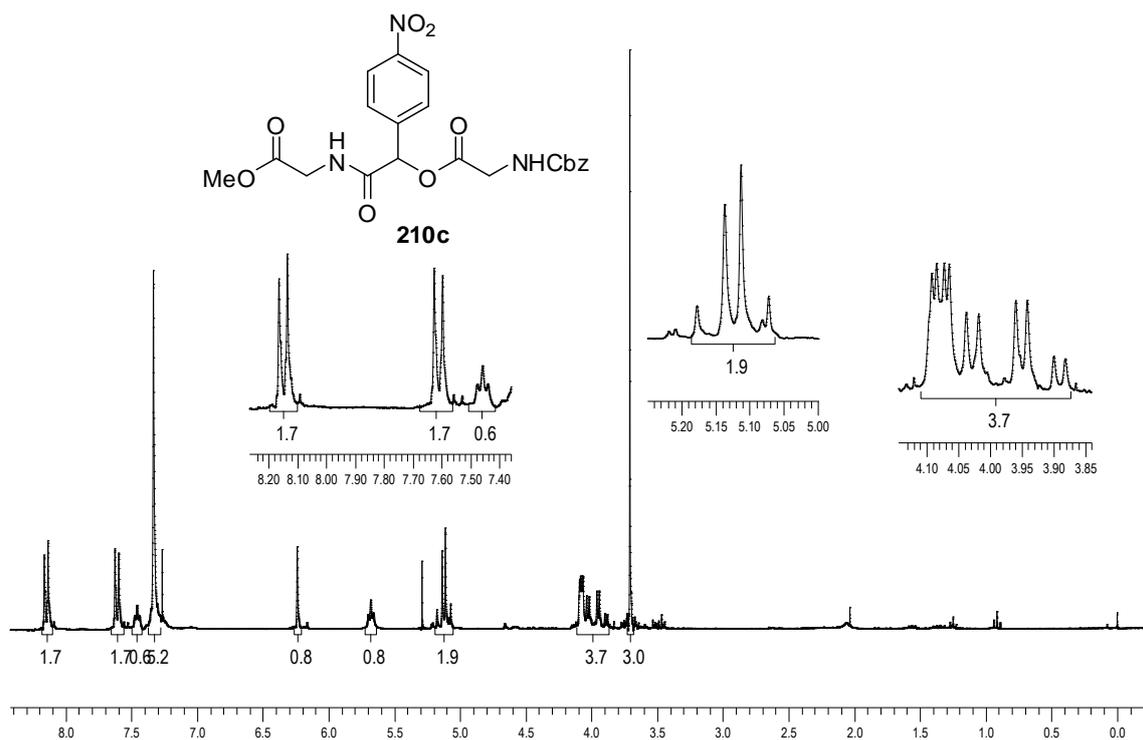
**Espectro 35.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210b**.



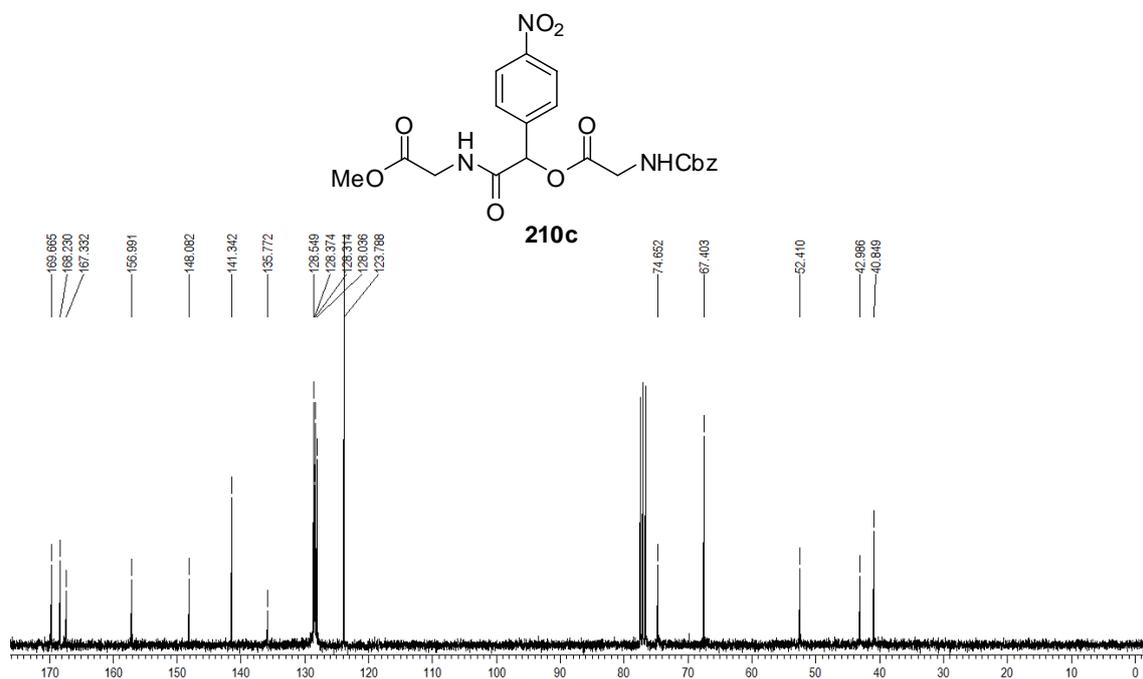
**Espectro 35.3.** Espectro de IV do composto **210b**.



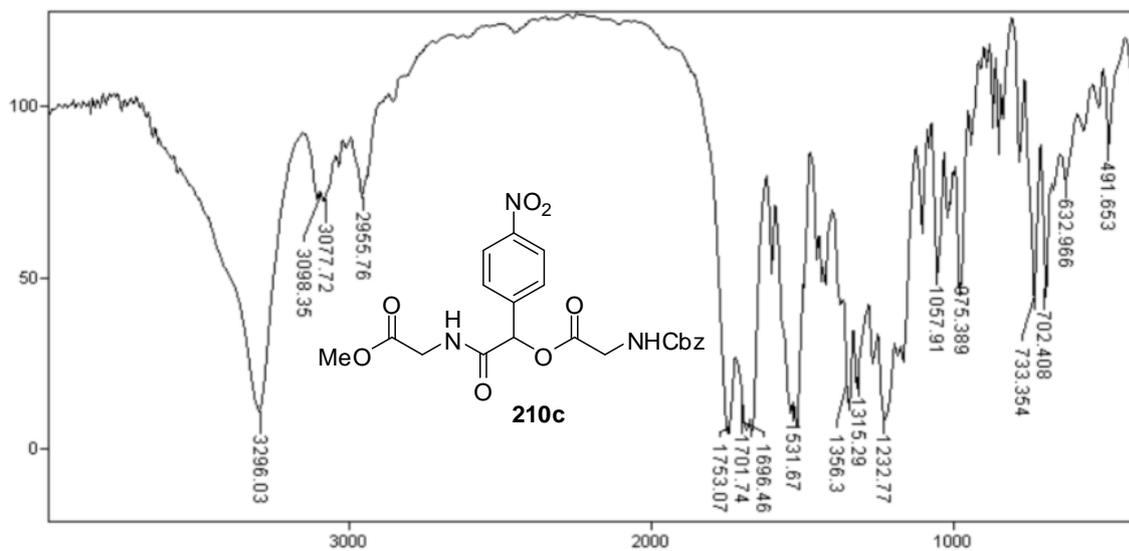
**Espectro 35.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210b**.



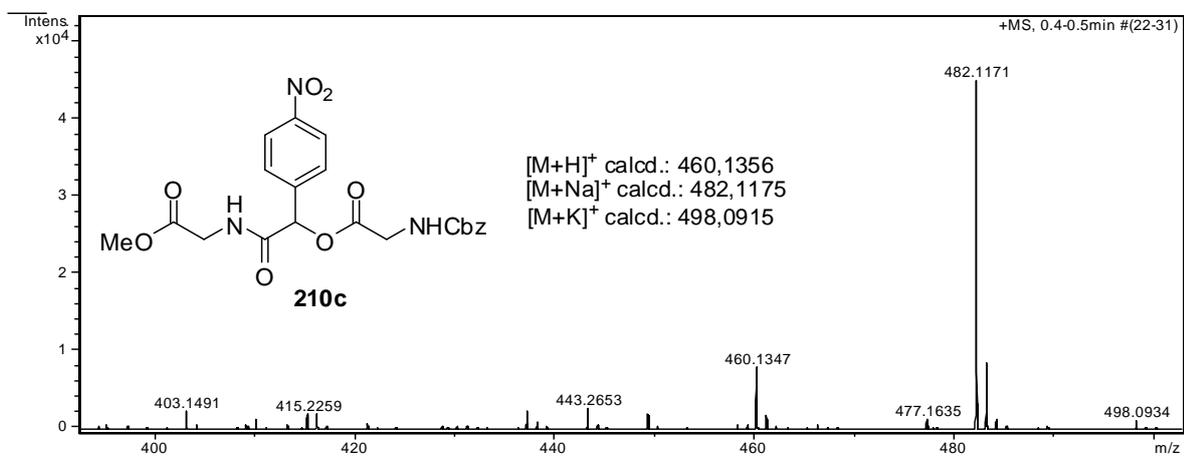
**Espectro 36.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210c**.



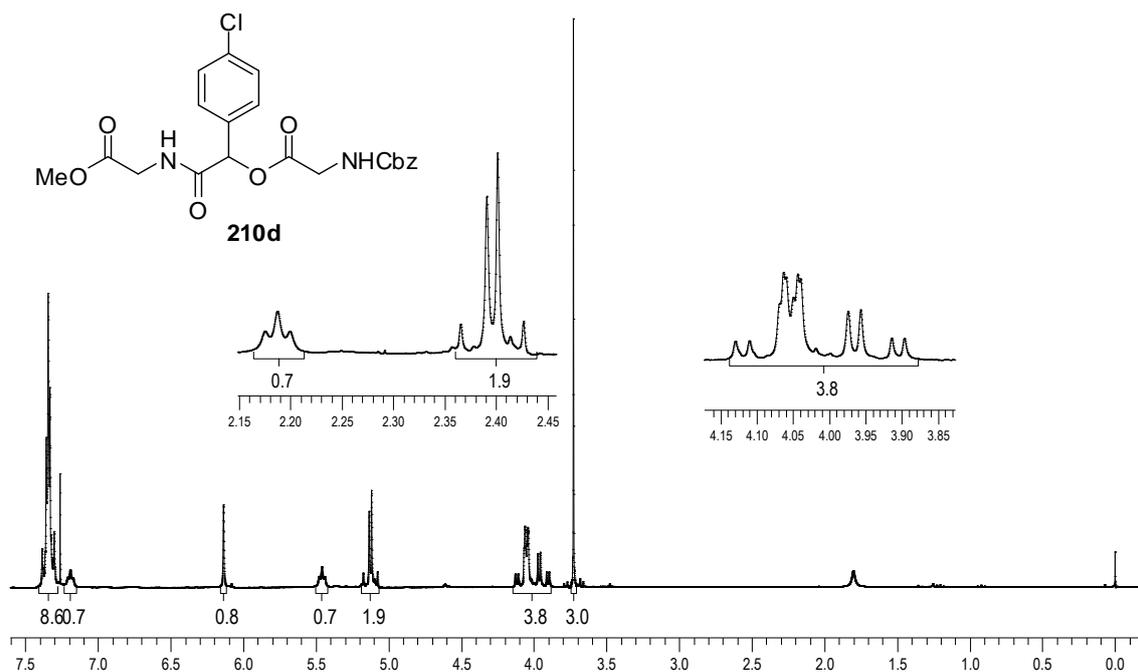
**Espectro 36.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210c**.



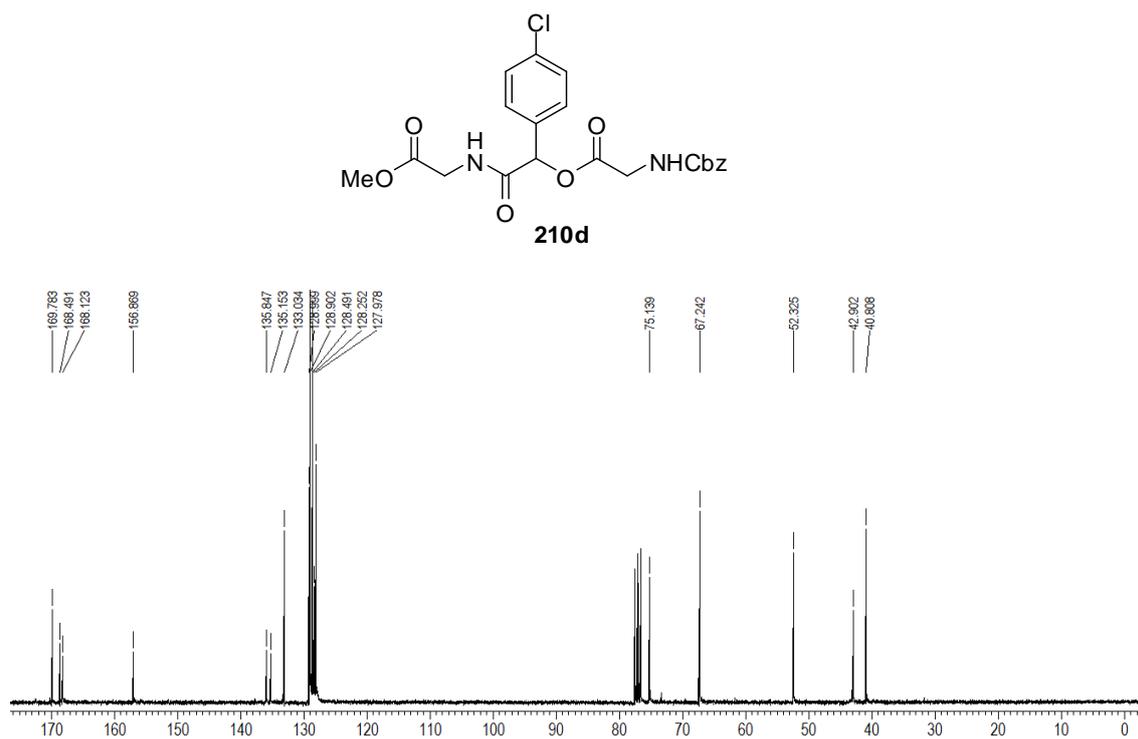
**Espectro 36.3.** Espectro de IV do composto **210c**.



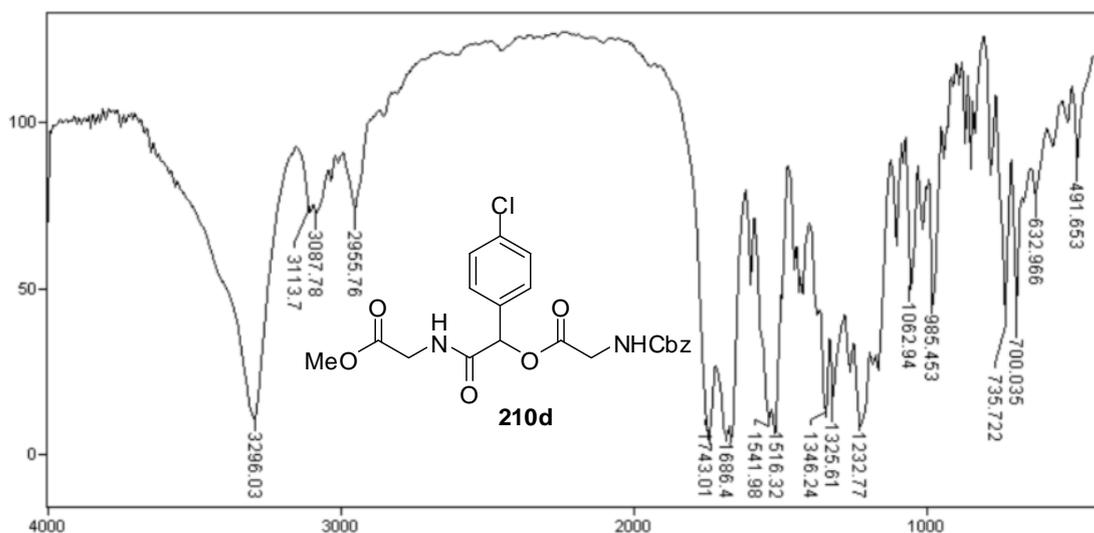
**Espectro 36.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210c**.



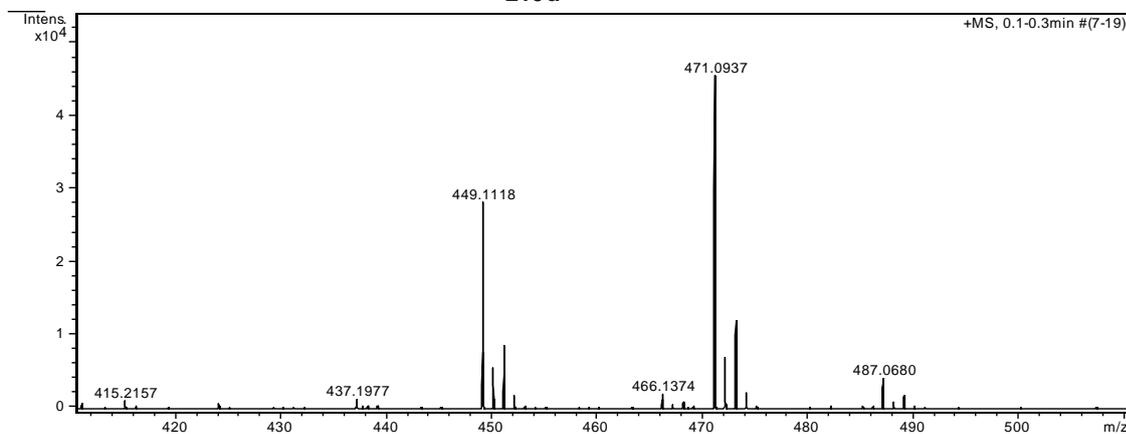
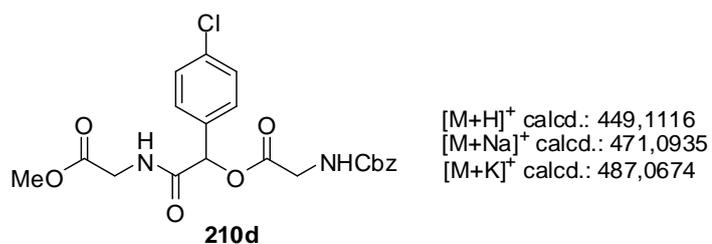
**Espectro 37.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210d**.



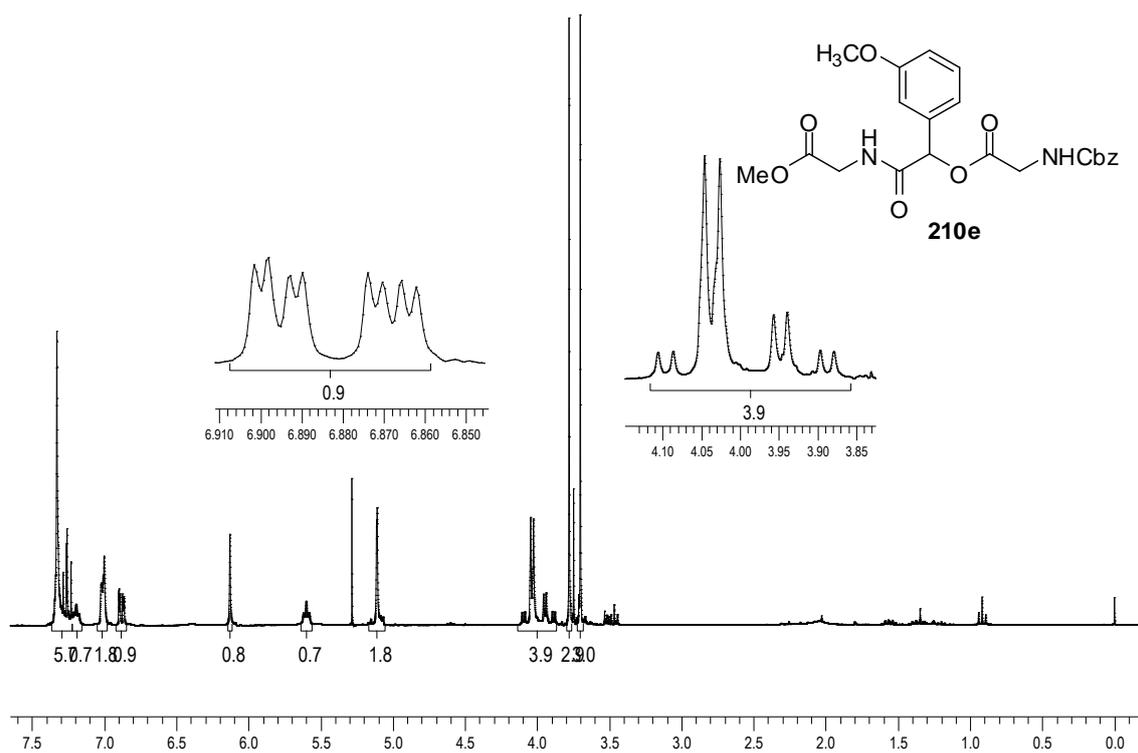
**Espectro 37.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210d**.



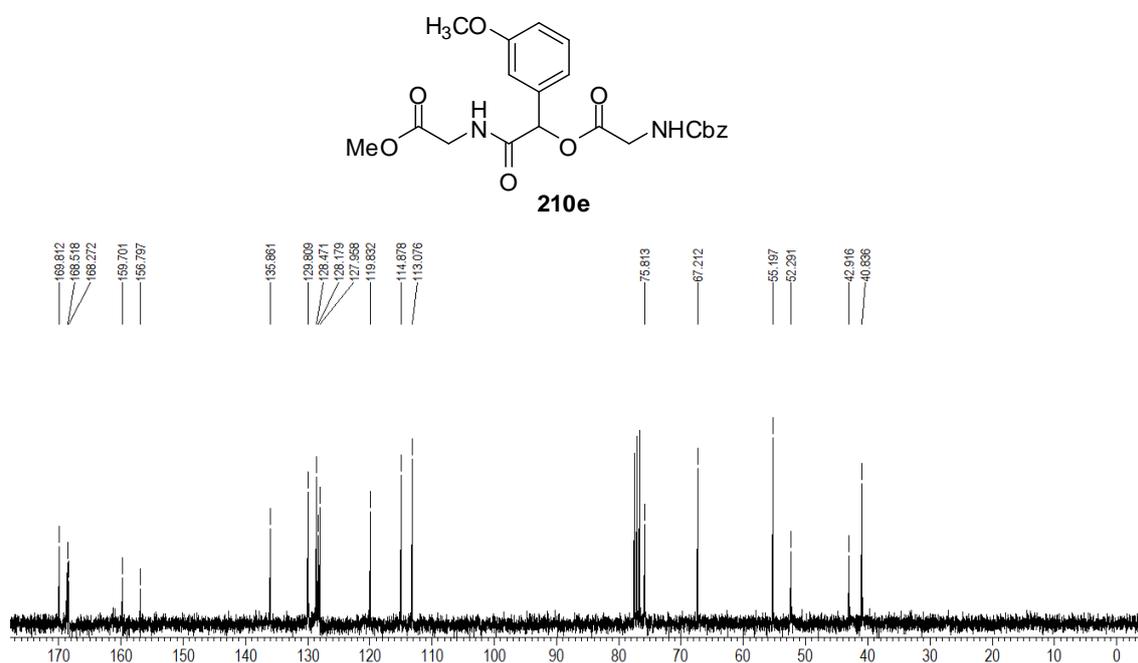
**Espectro 37.3.** Espectro de IV do composto **210d**.



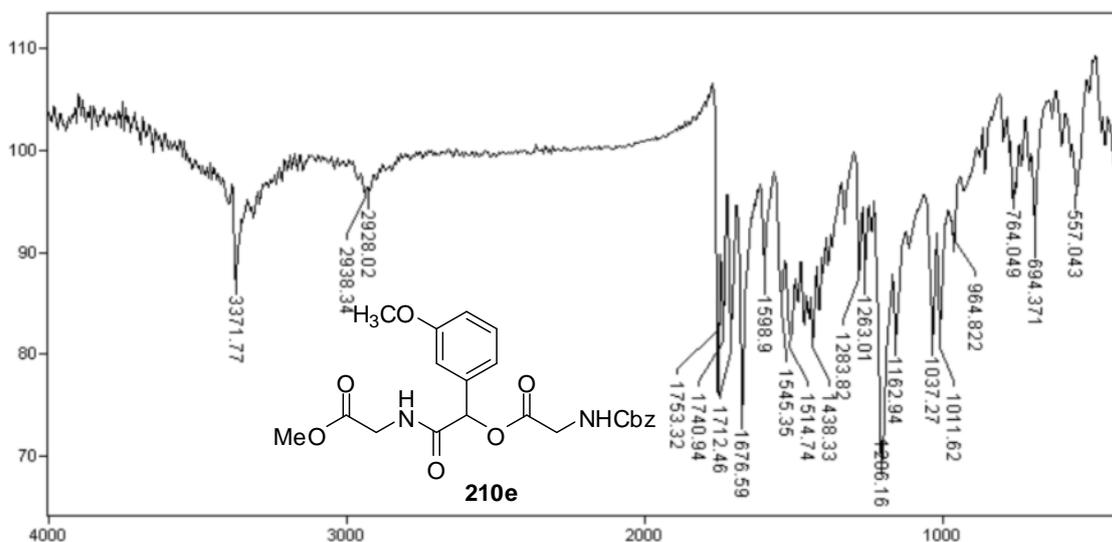
**Espectro 37.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210d**.



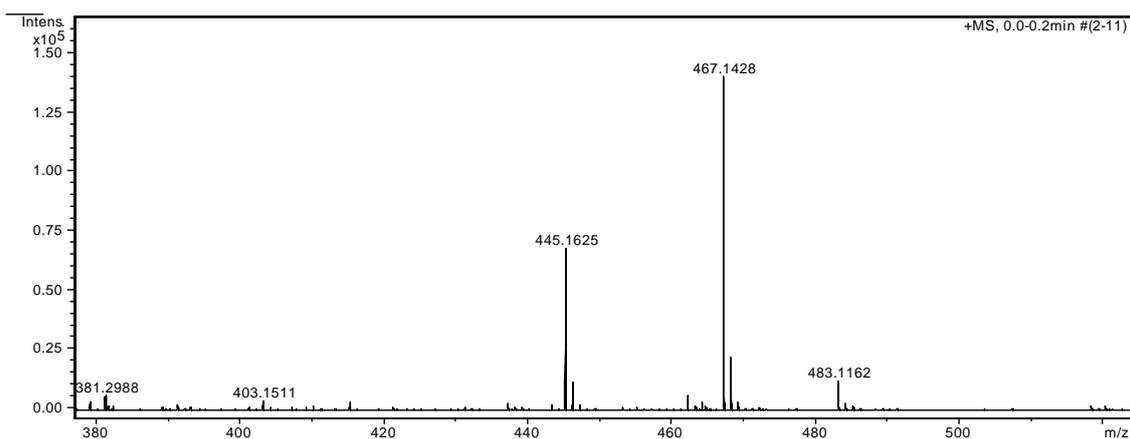
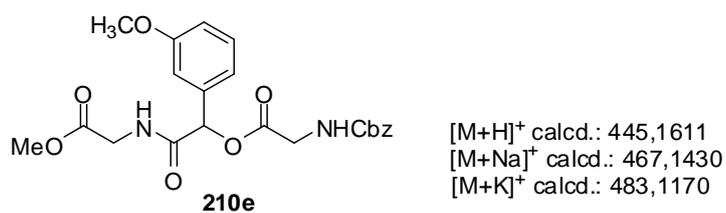
**Espectro 38.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210e**.



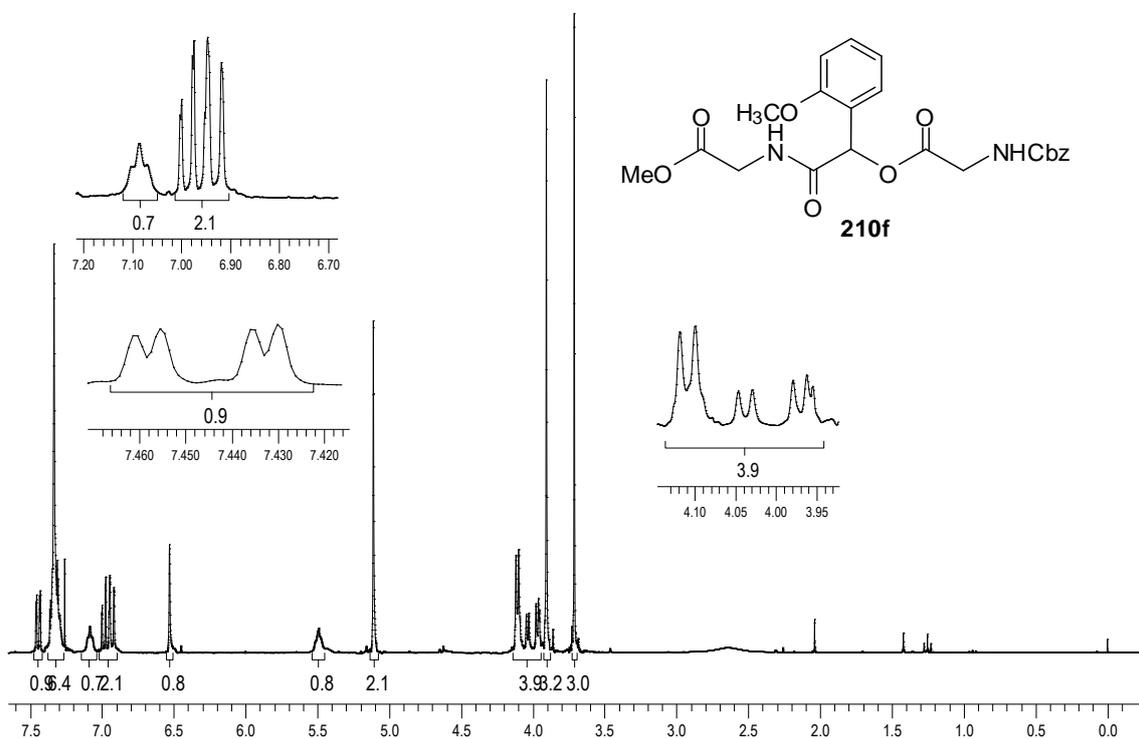
**Espectro 38.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210e**.



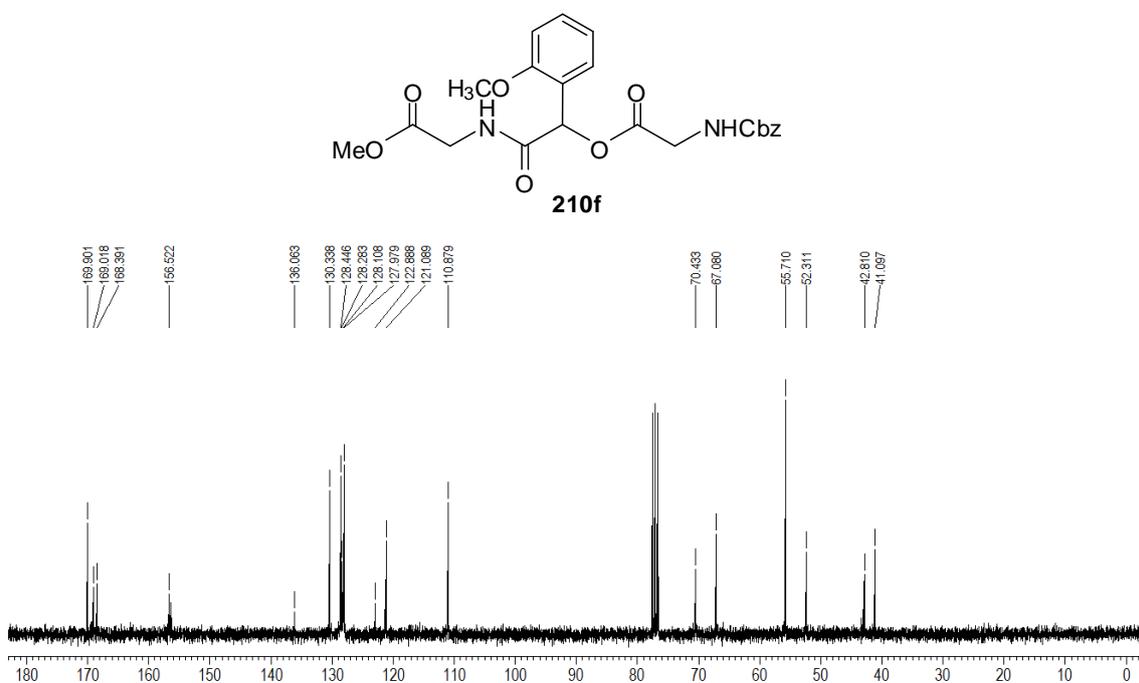
**Espectro 38.3.** Espectro de IV do composto **210e**.



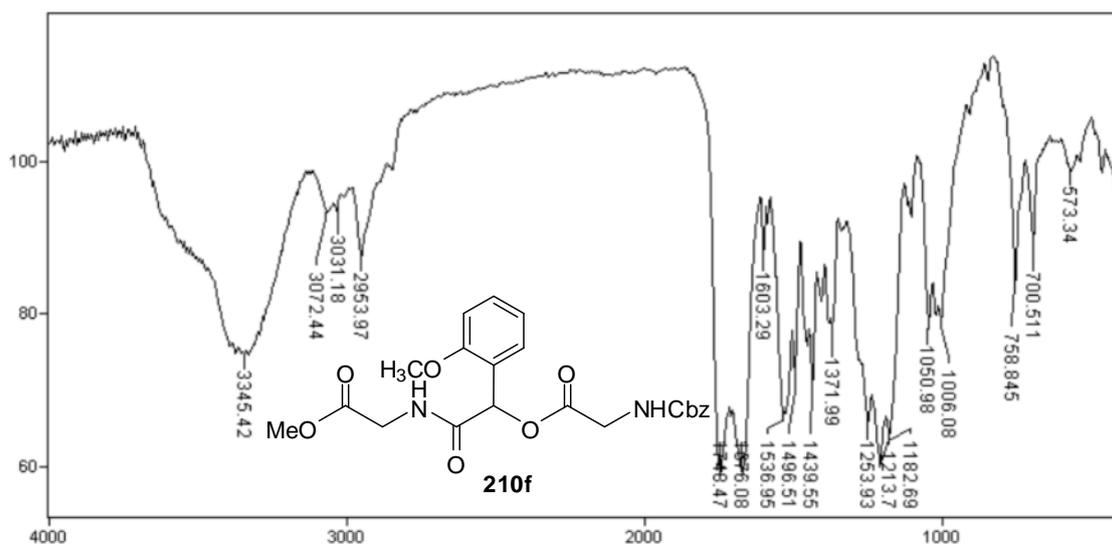
**Espectro 38.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210e**.



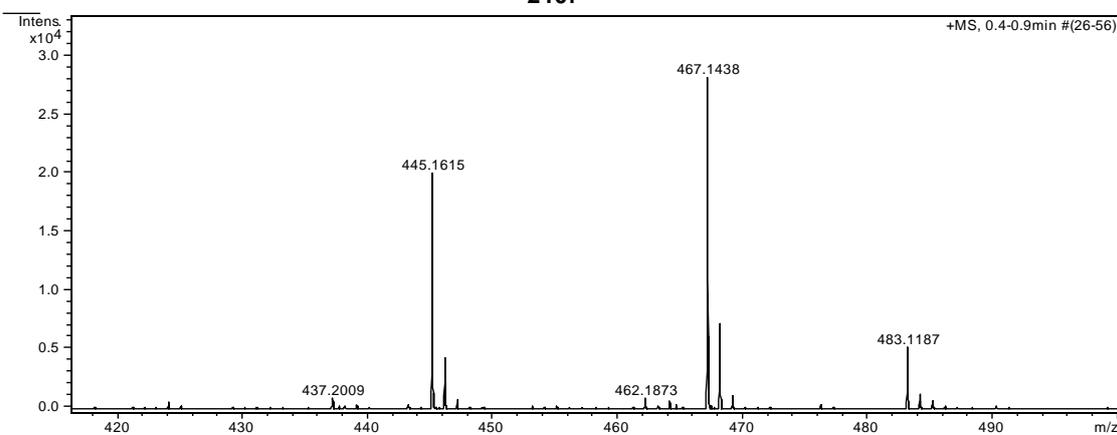
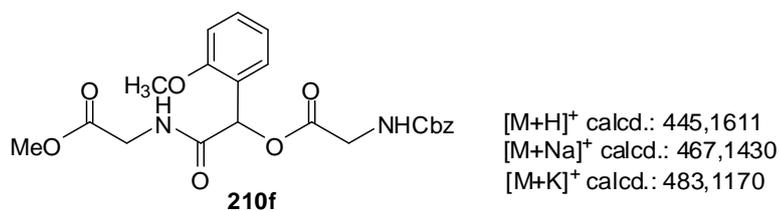
**Espectro 39.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210f**.



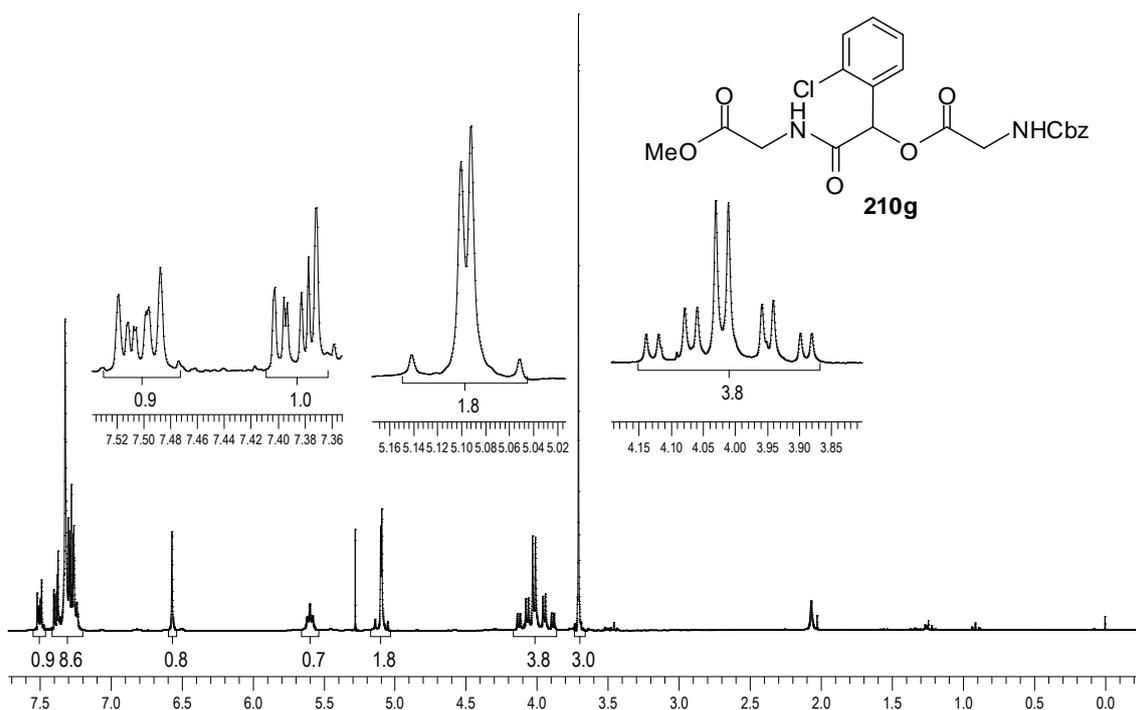
**Espectro 39.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210f**.



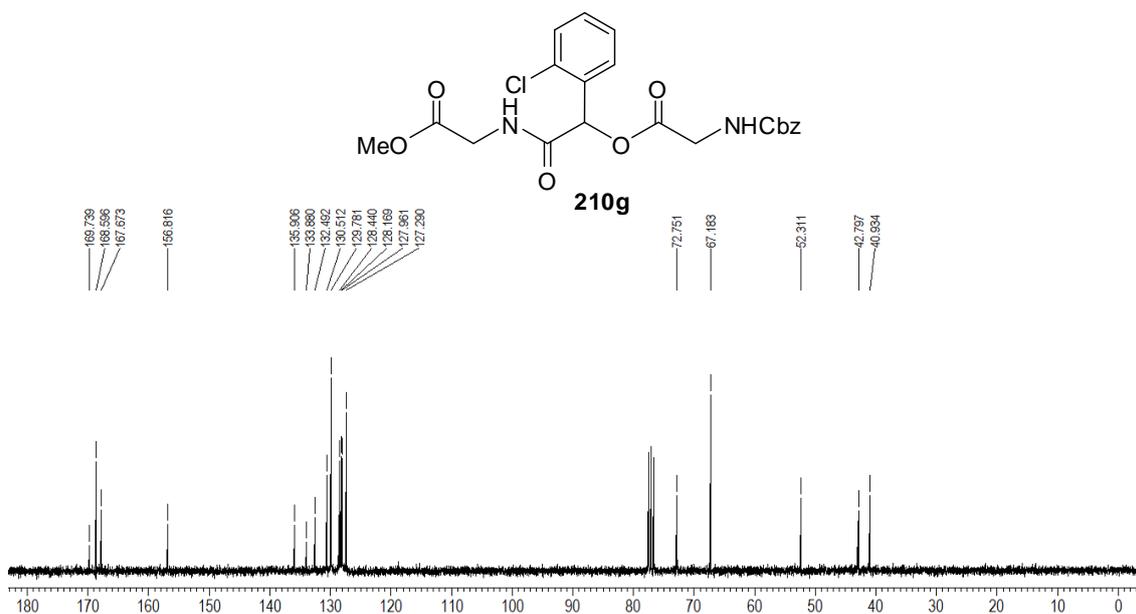
**Espectro 39.3.** Espectro de IV do composto **210f**.



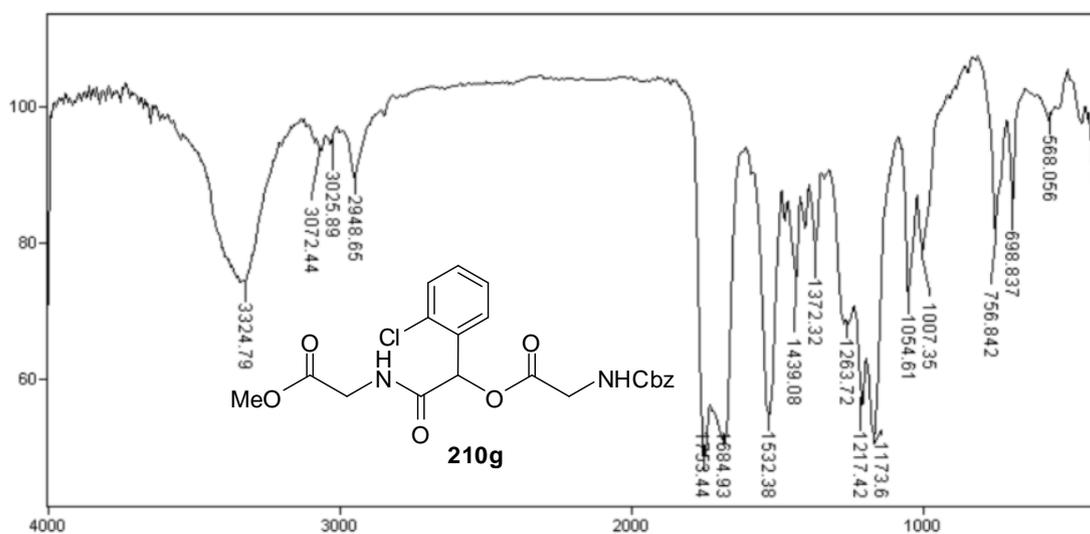
**Espectro 39.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210f**.



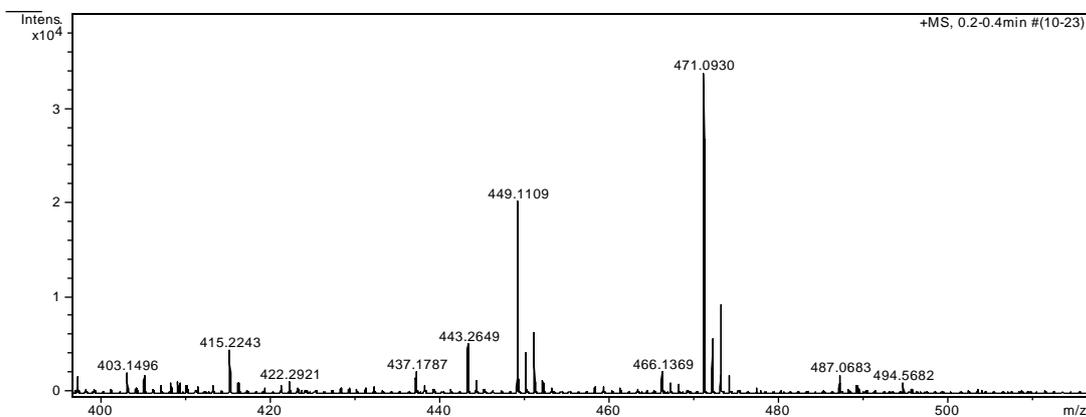
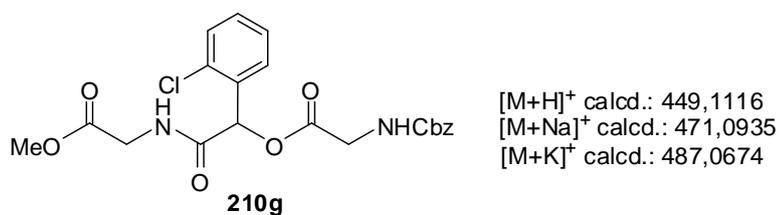
**Espectro 40.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210g**.



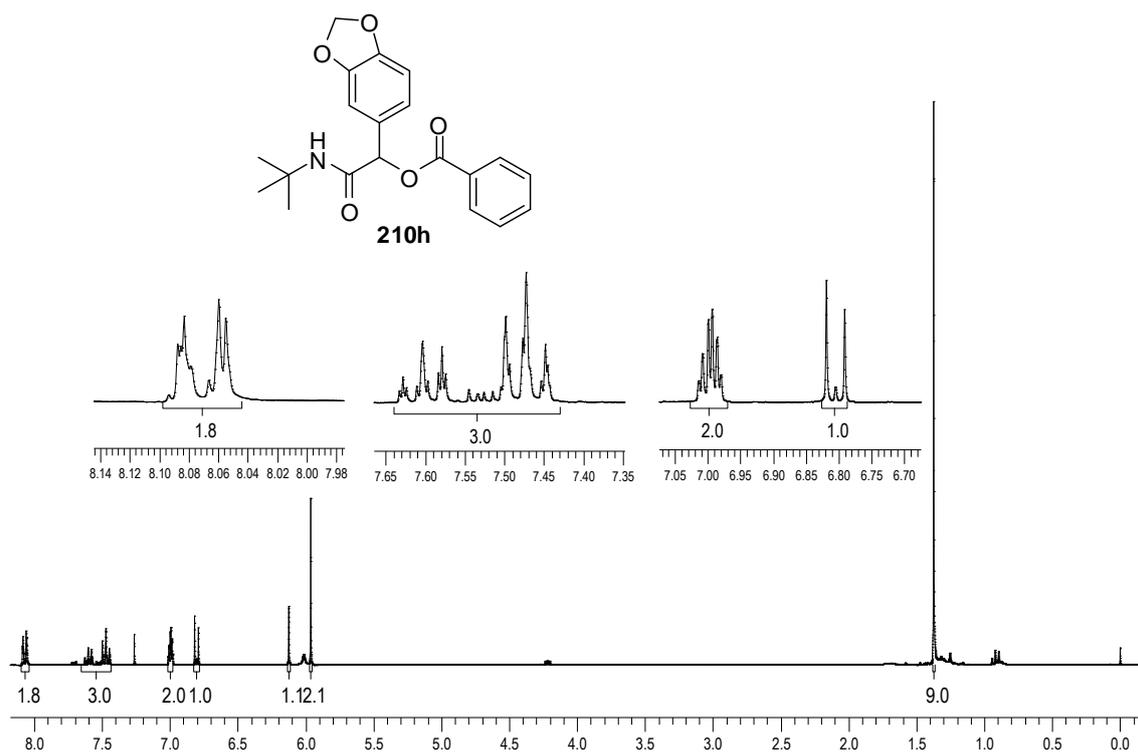
**Espectro 40.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **210g**.



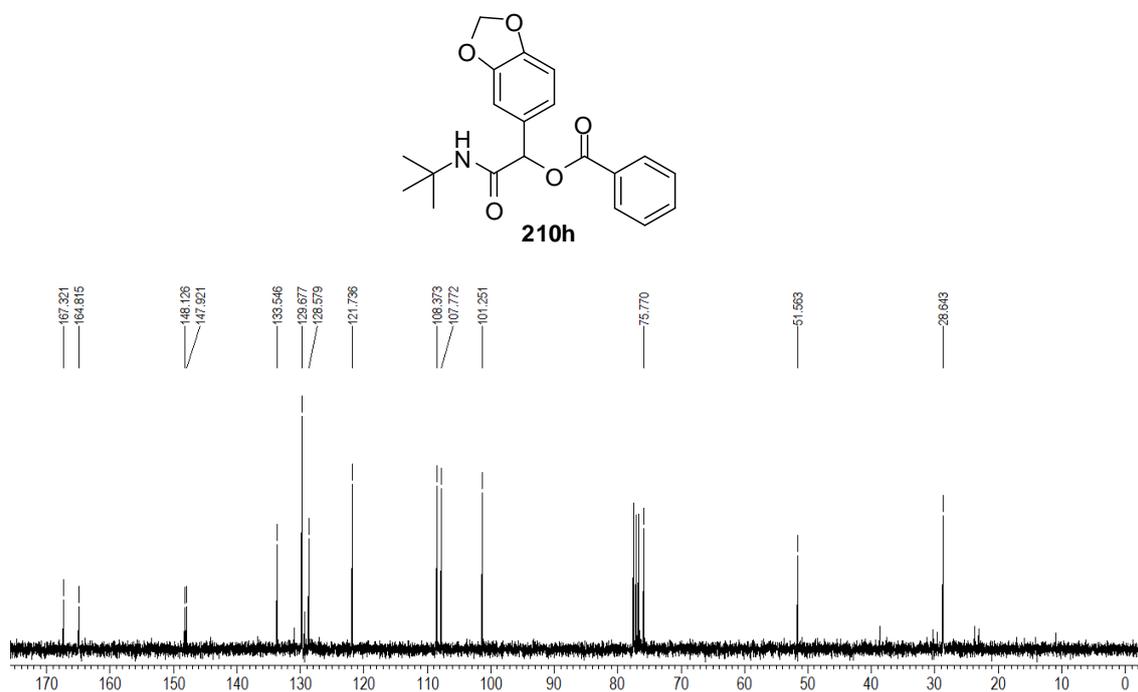
**Espectro 40.3.** Espectro de IV do composto **210g**.



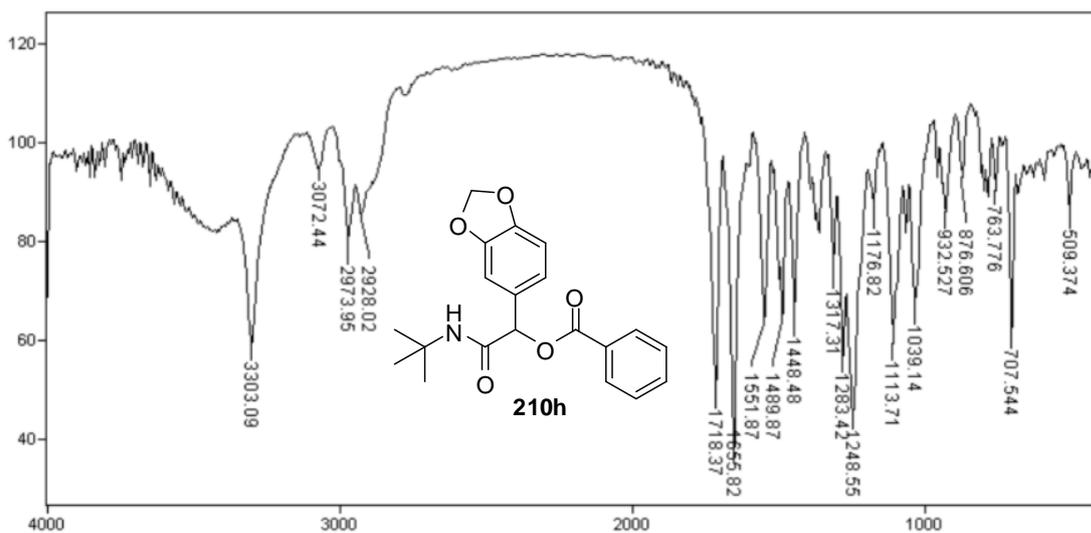
**Espectro 40.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210g**.



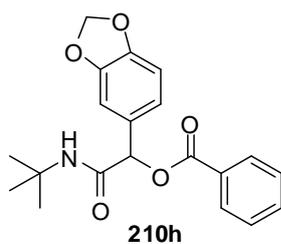
**Espectro 41.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210h**.



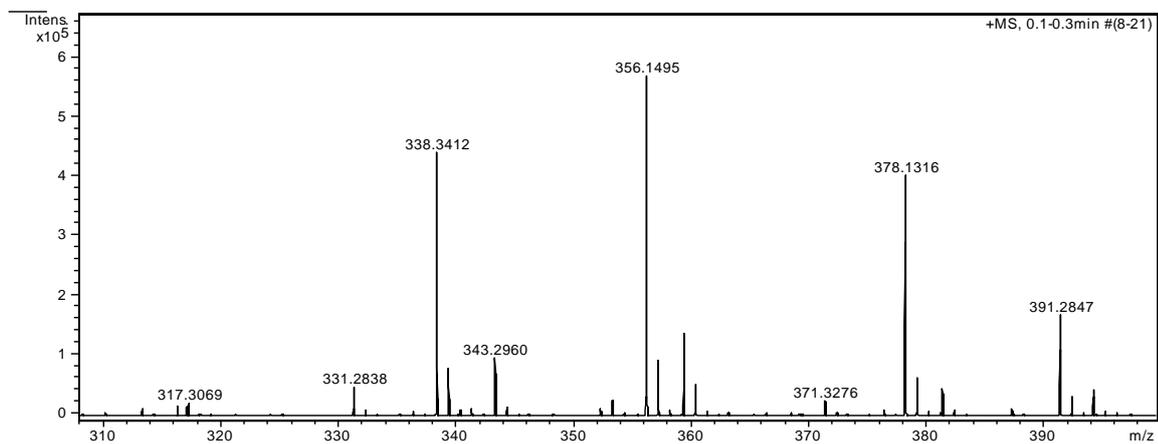
**Espectro 41.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210h**.



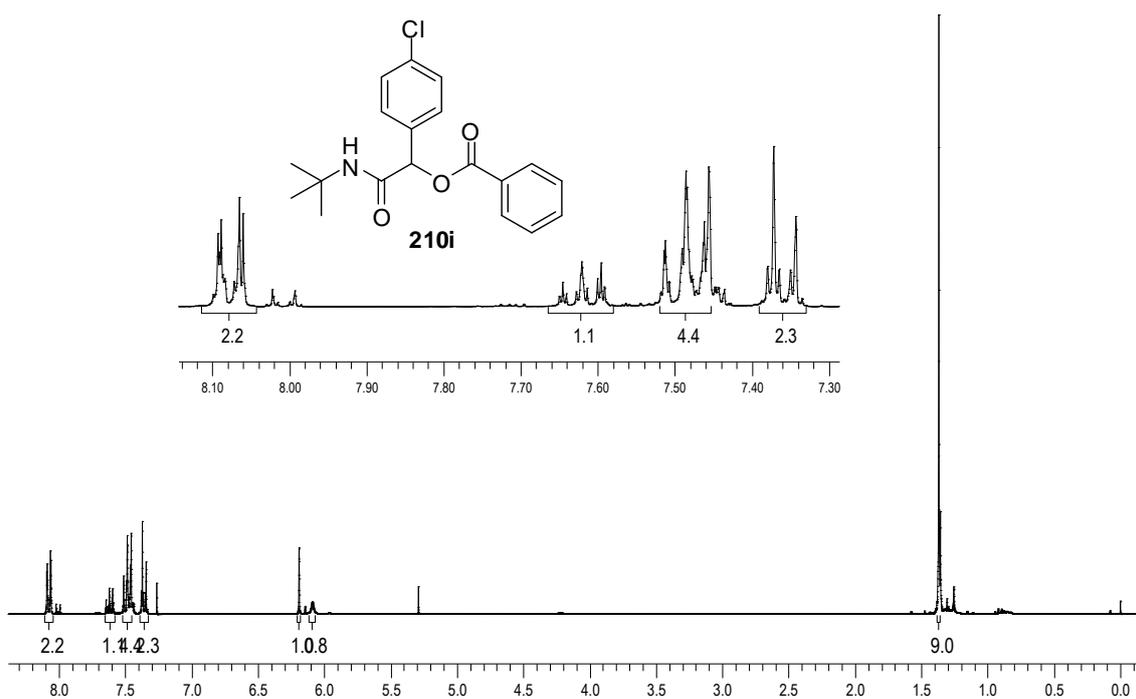
Espectro 41.3. Espectro de IV do composto 210h.



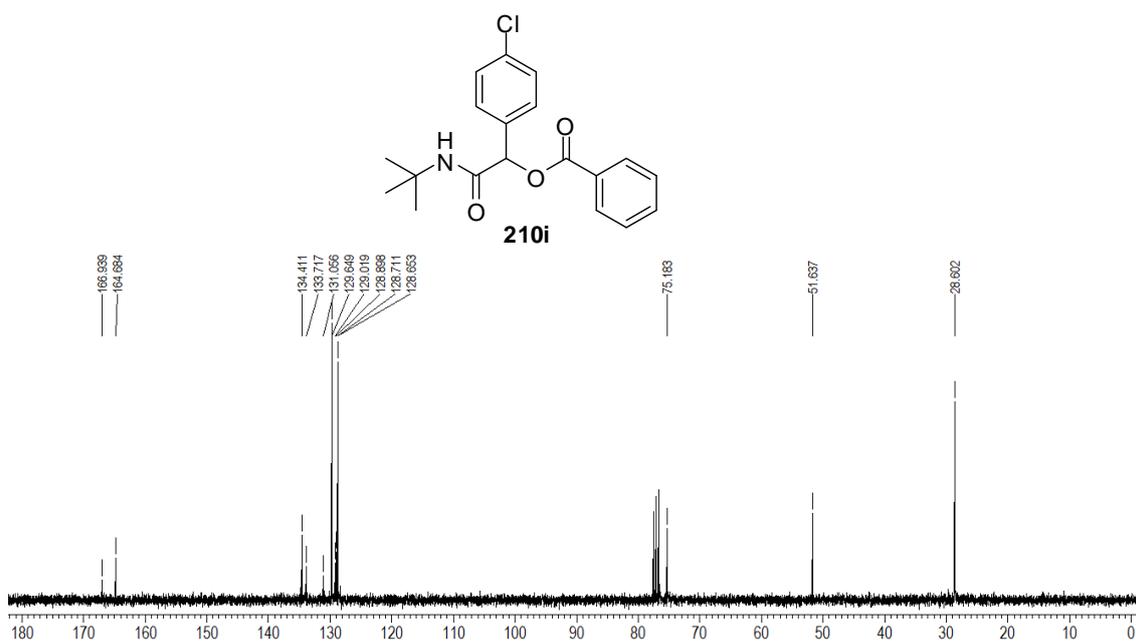
$[M+H]^+$  calcd.: 356,1498  
 $[M+Na]^+$  calcd.: 378,1317



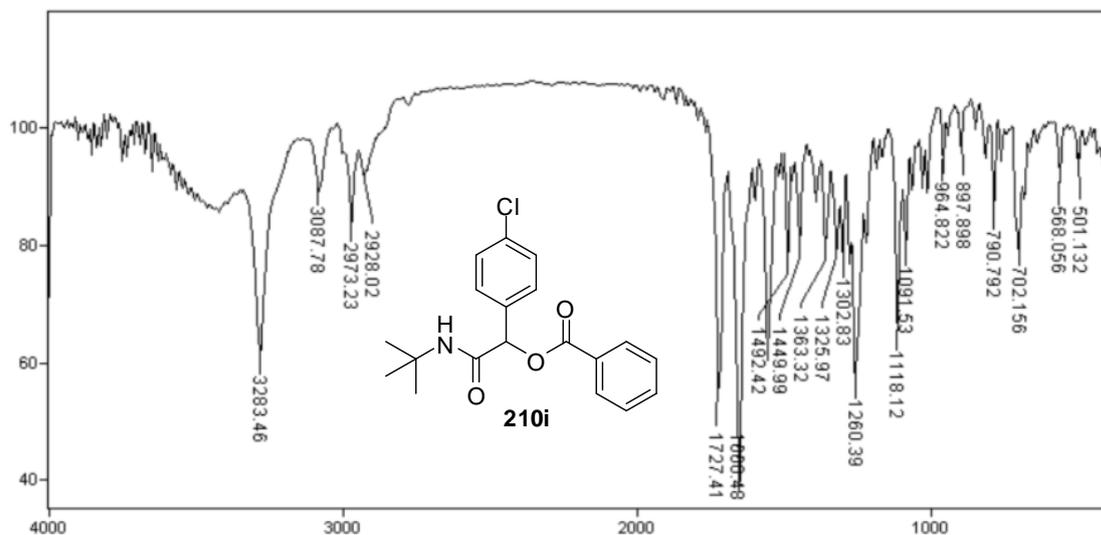
Espectro 41.4. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto 210h.



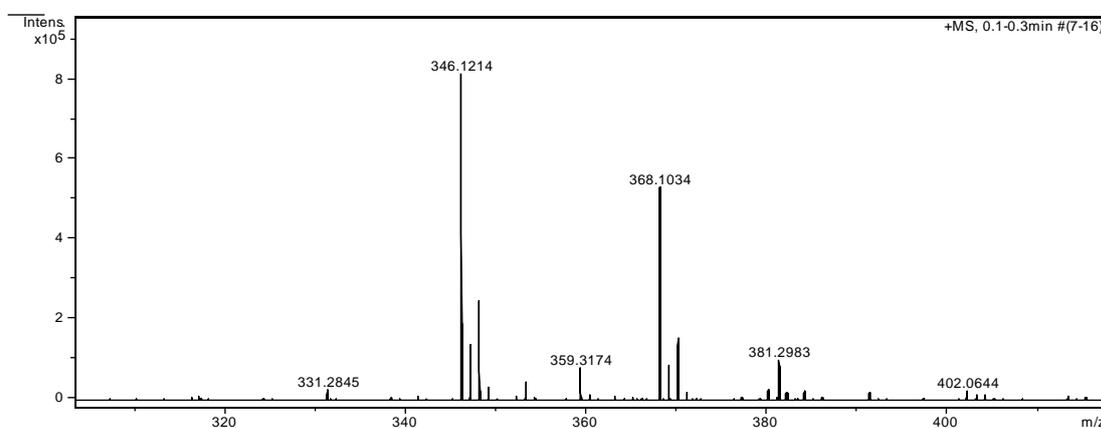
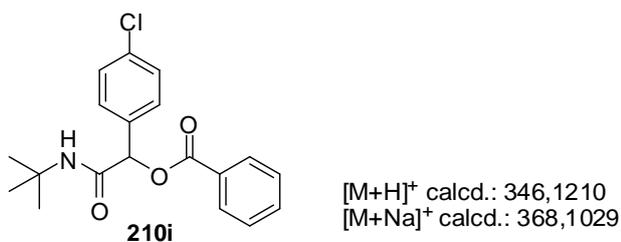
**Espectro 42.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210i**.



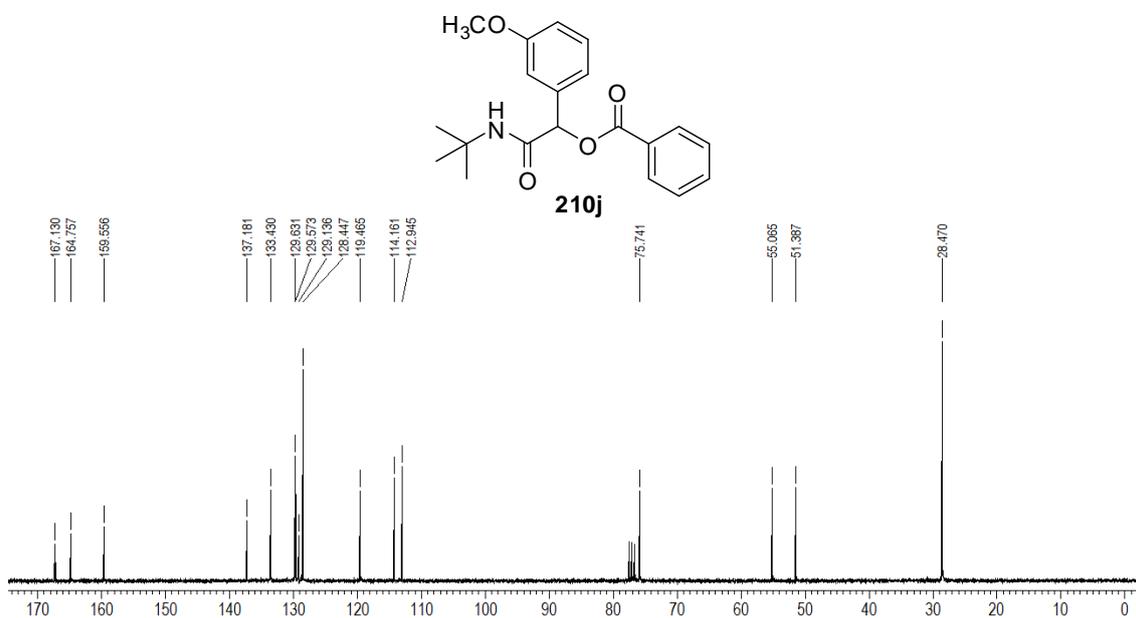
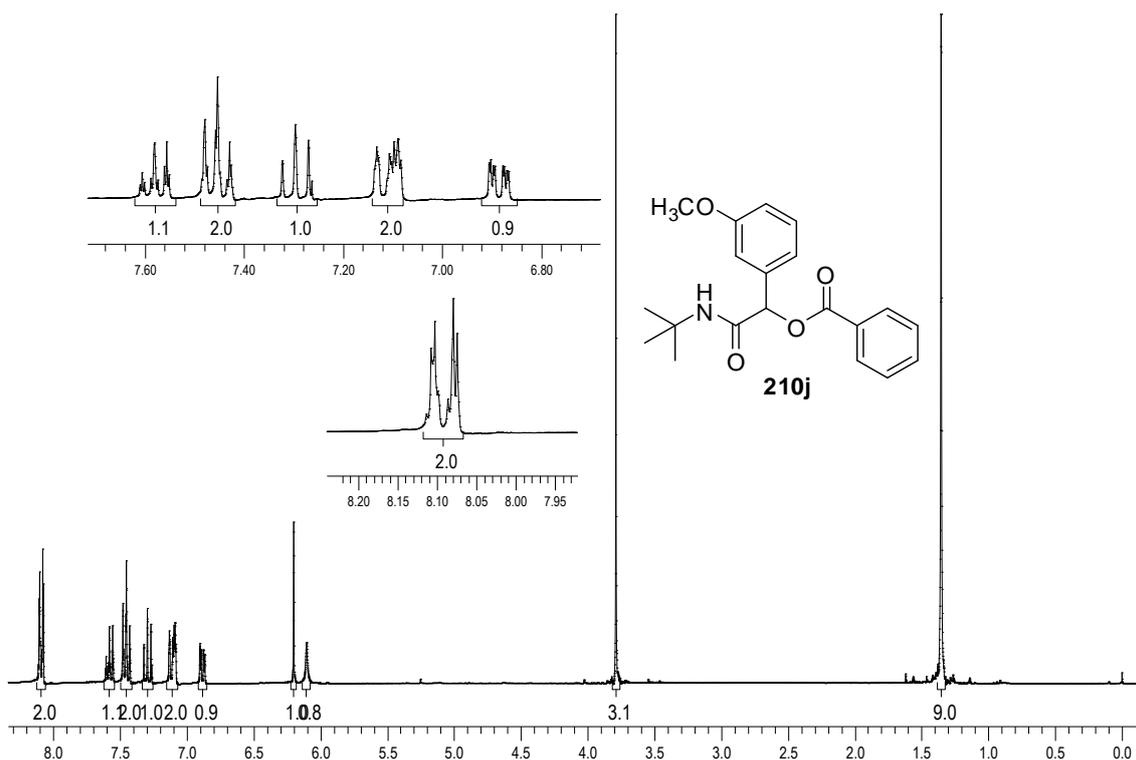
**Espectro 42.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210i**.

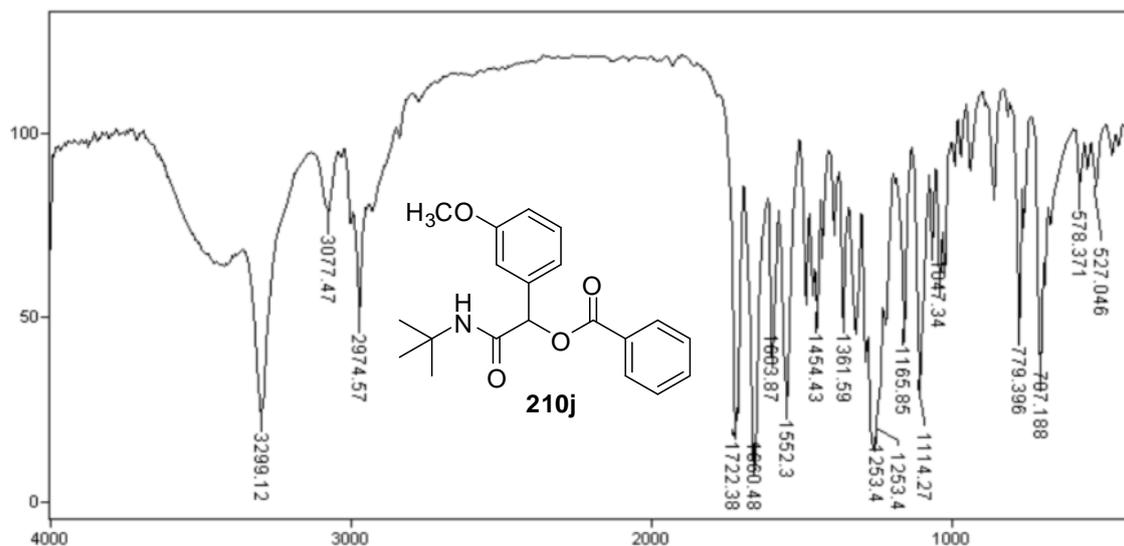


**Espectro 42.3.** Espectro de IV do composto **210i**.

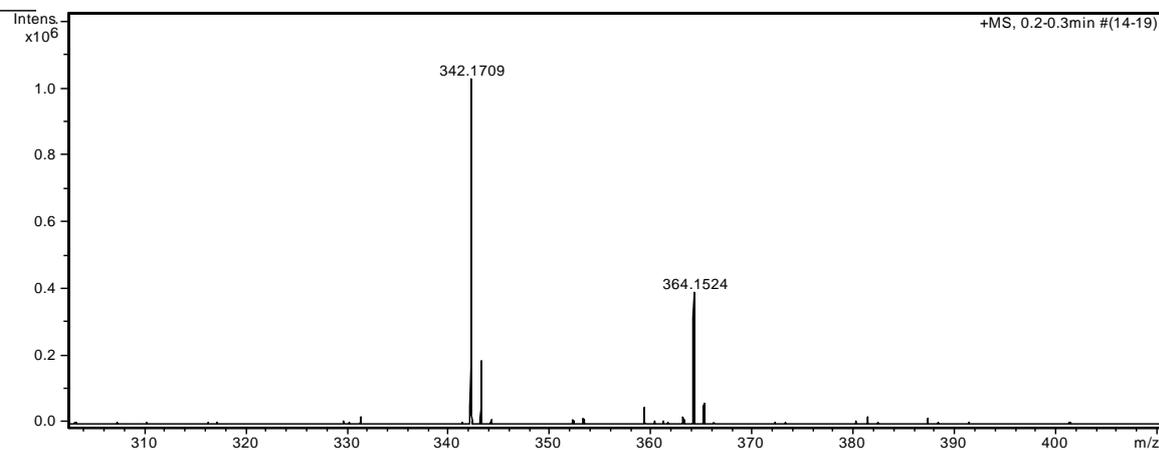
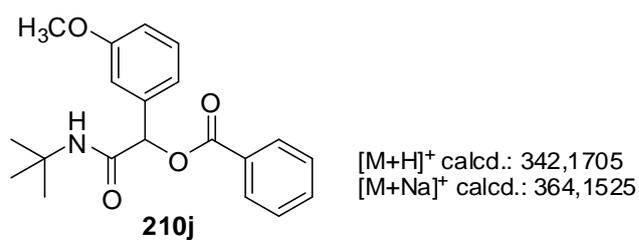


**Espectro 42.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210i**.

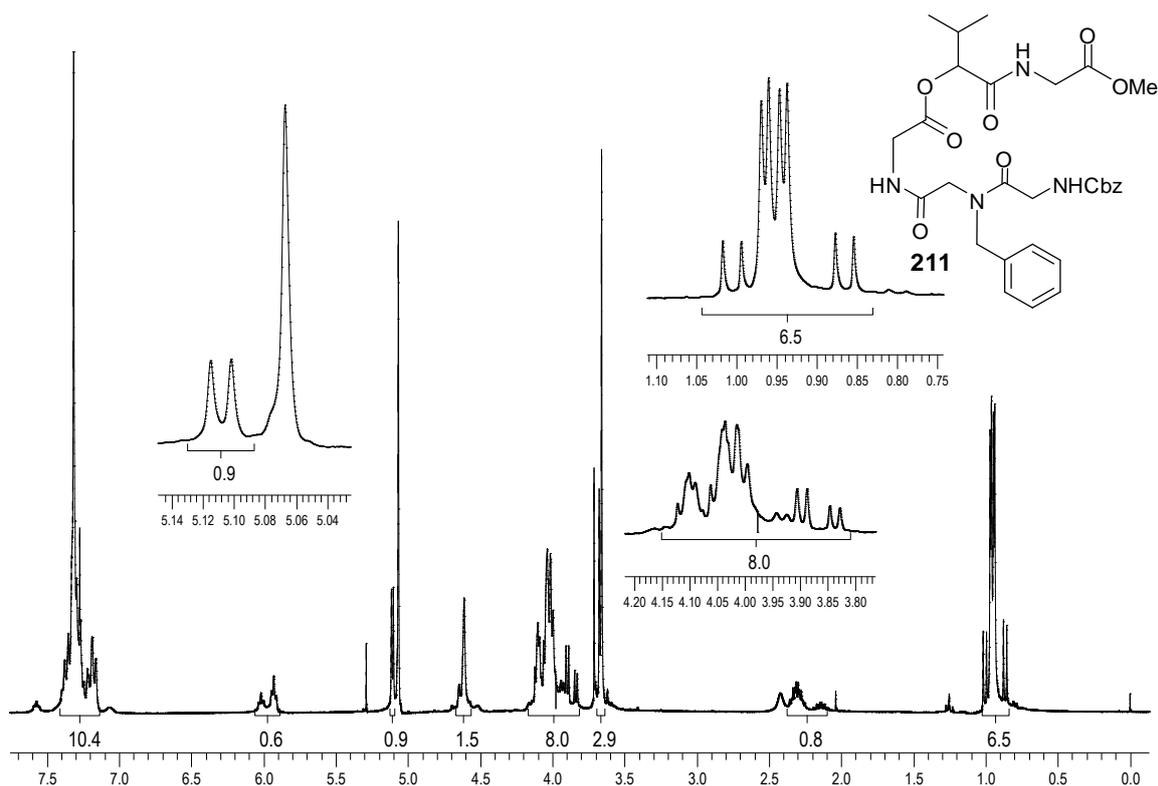




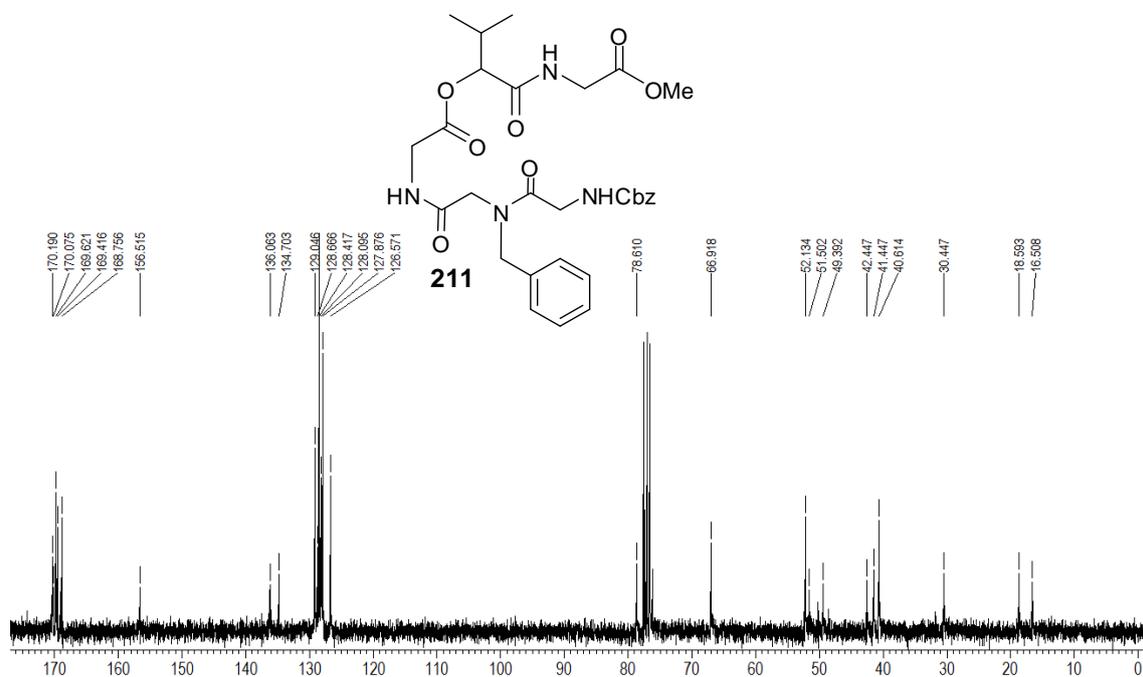
**Espectro 43.3.** Espectro de IV do composto **210j**.



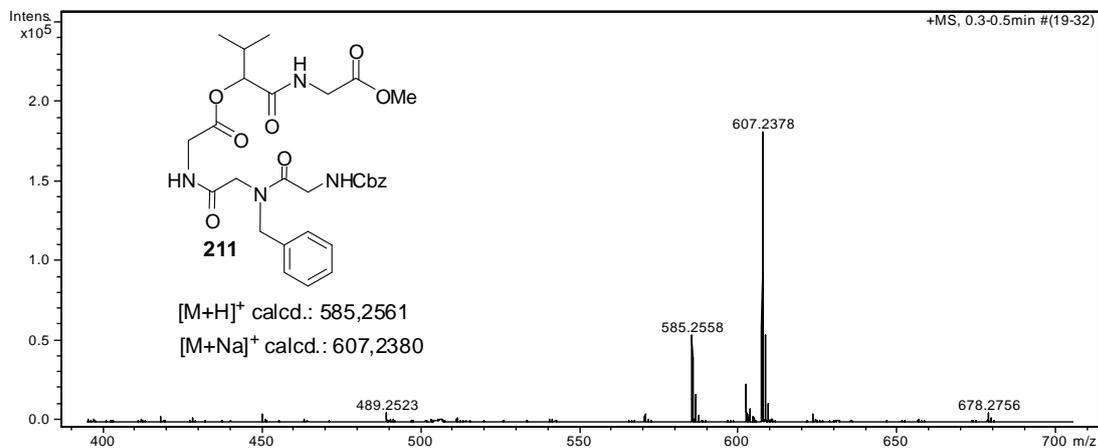
**Espectro 43.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **210j**.



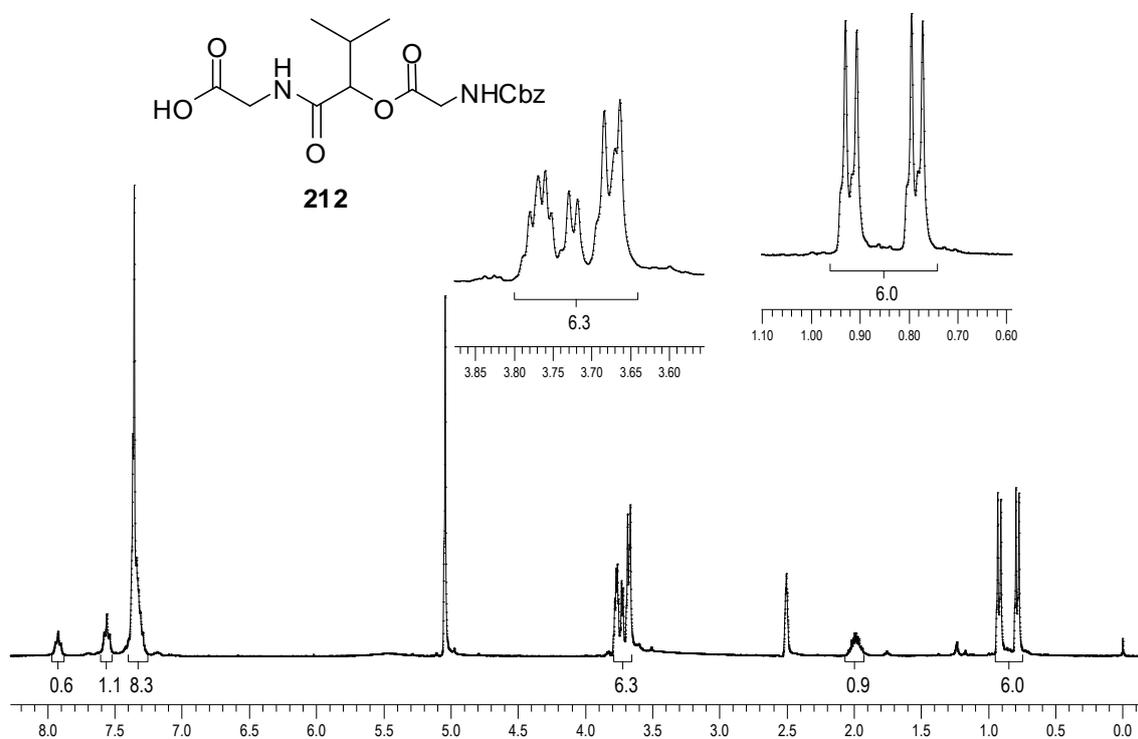
**Espectro 44.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptídeo acíclico **211** (presença de rotâmeros).



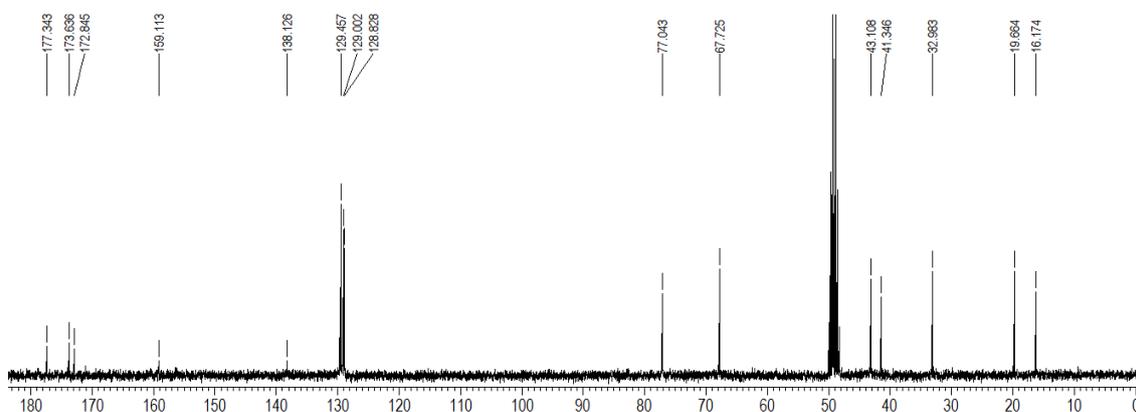
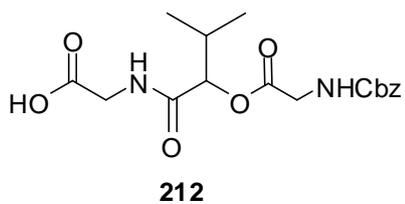
**Espectro 44.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptídeo acíclico **211** (presença de rotâmeros).



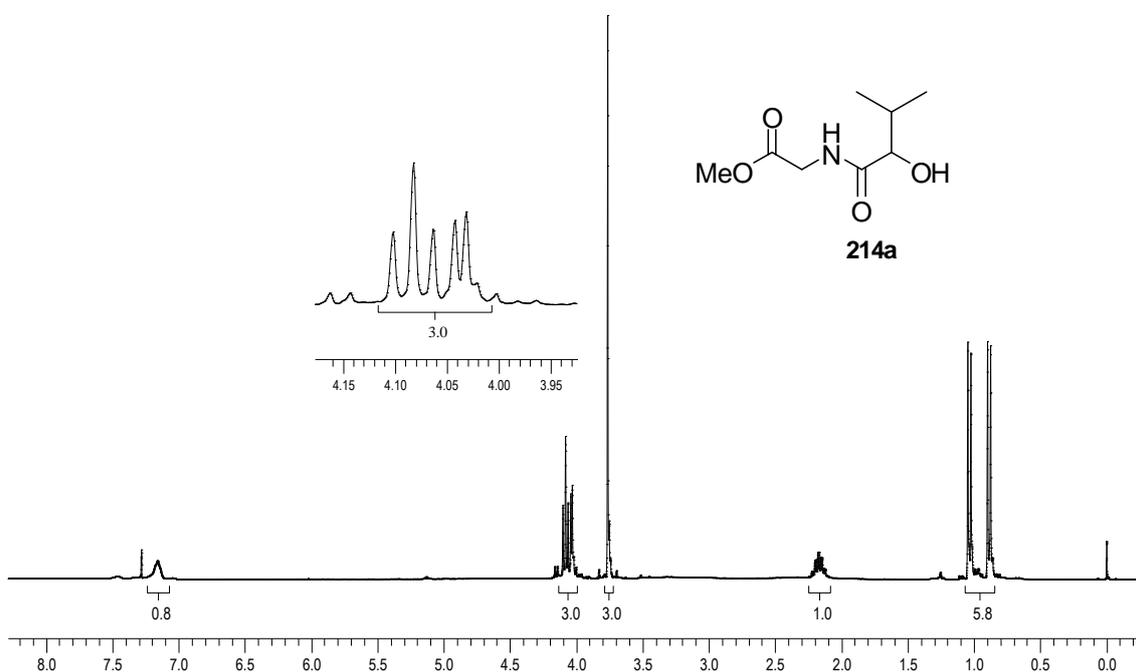
**Espectro 44.3.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do depsipeptídeo acíclico **211**.



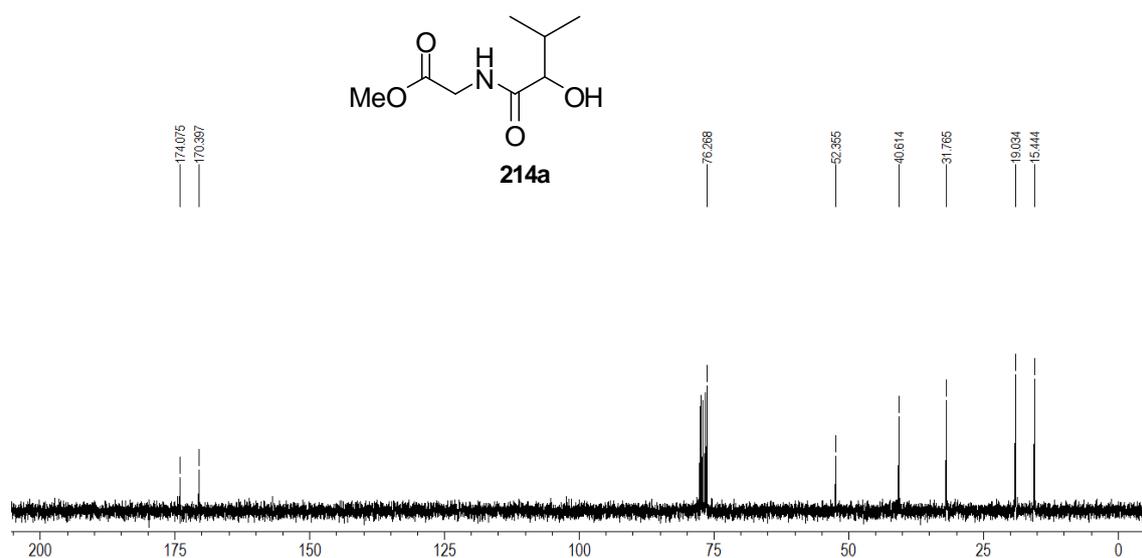
**Espectro 45.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do ácido **212**.



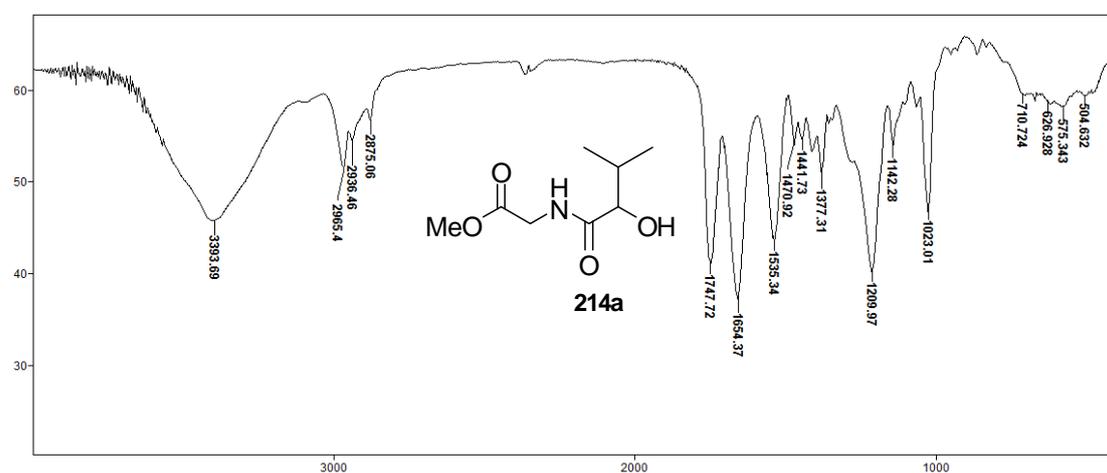
**Espectro 45.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido **212**.



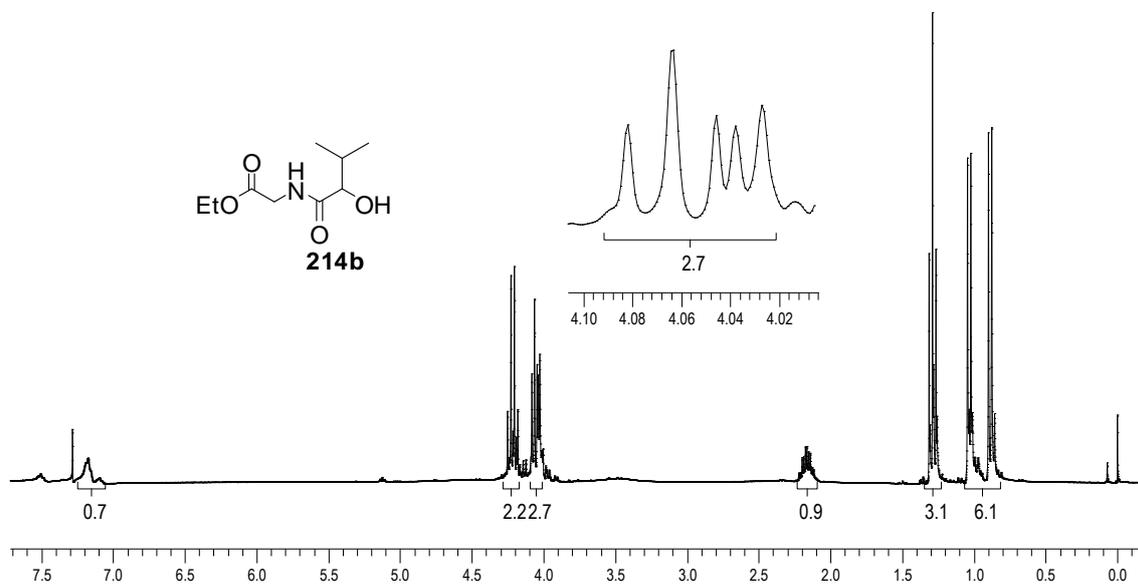
**Espectro 46.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -hidroxiamida **214a**.



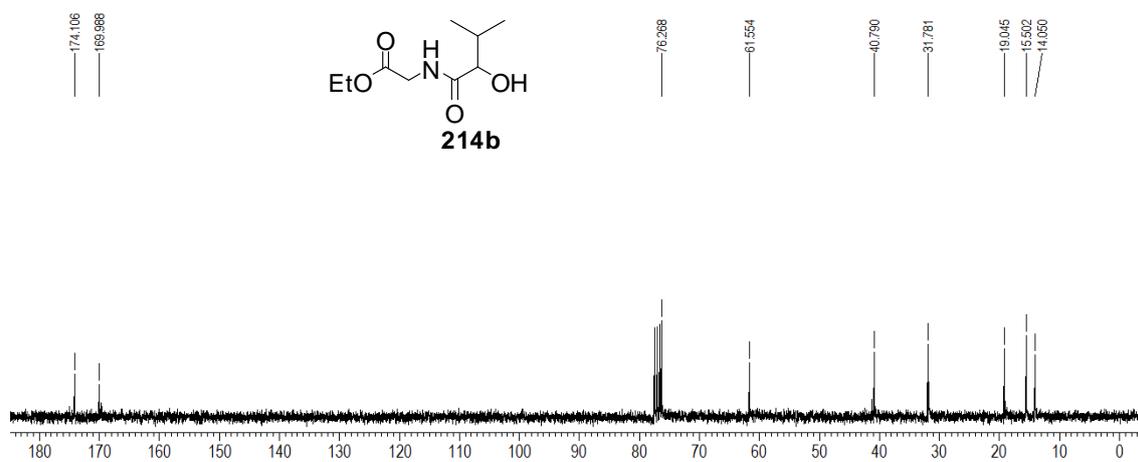
**Espectro 46.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -hidroxiamida **214a**.



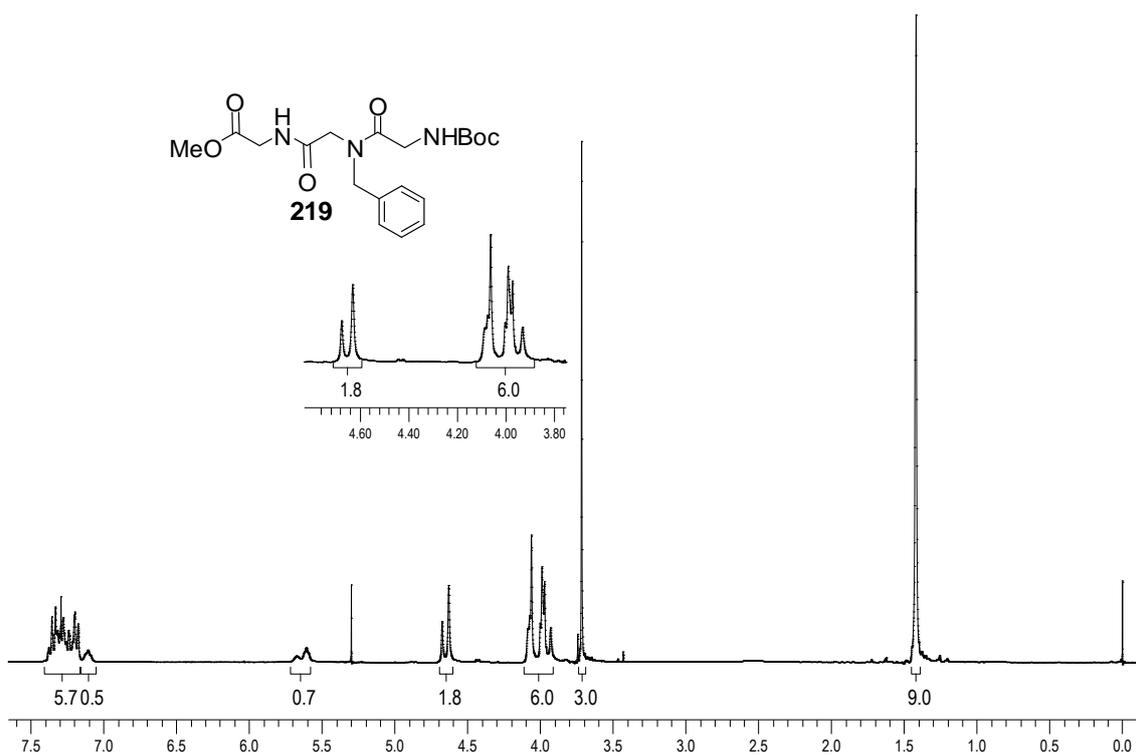
**Espectro 46.3.** Espectro de IV da  $\alpha$ -hidroxiamida **214a**.



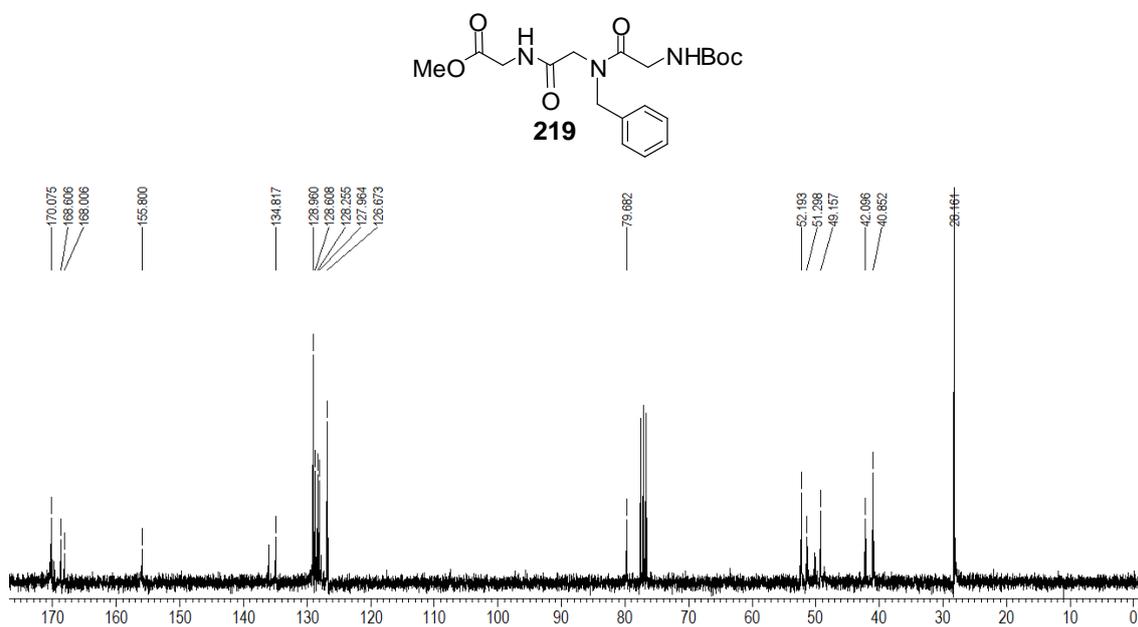
**Espectro 47.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -hidroxiamida 214b.



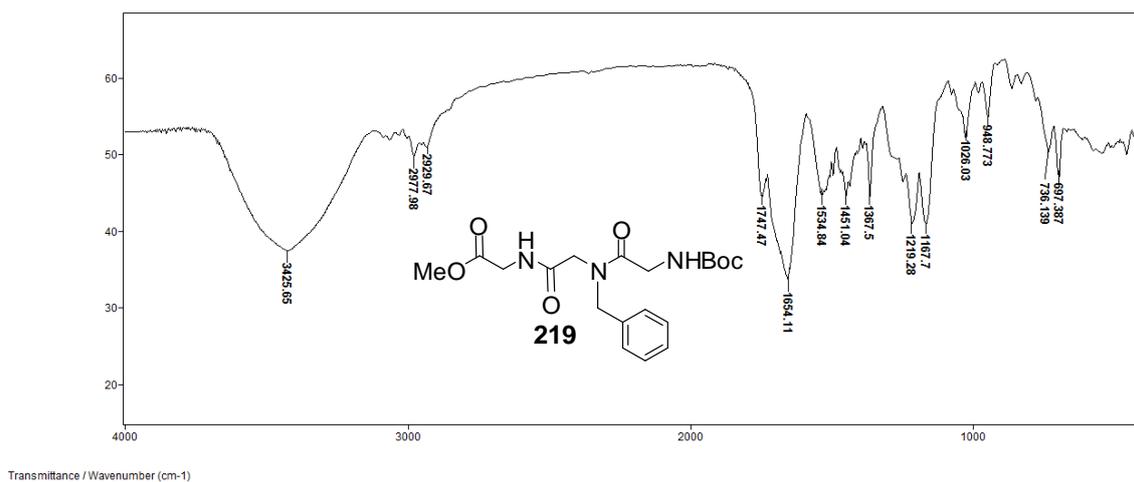
**Espectro 47.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -hidroxiamida 214b.



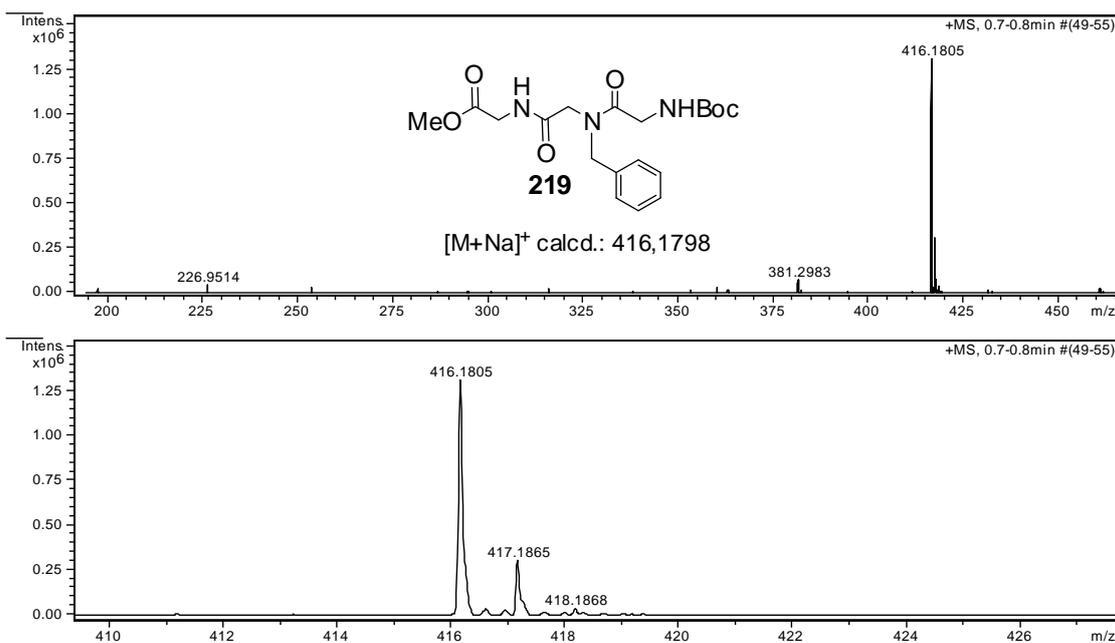
**Espectro 48.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **219** (presença de rotâmeros).



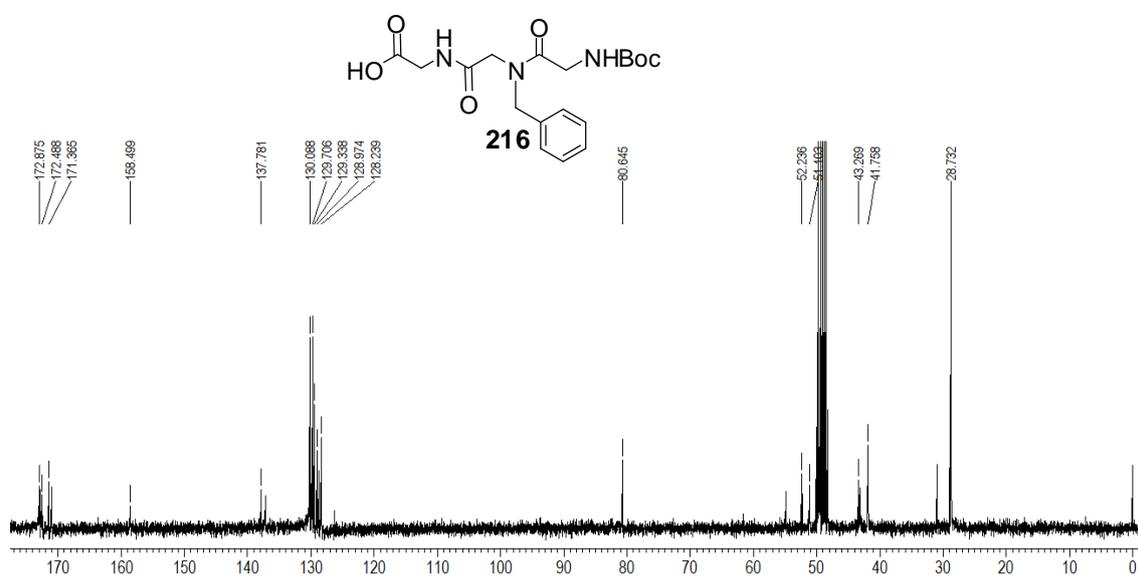
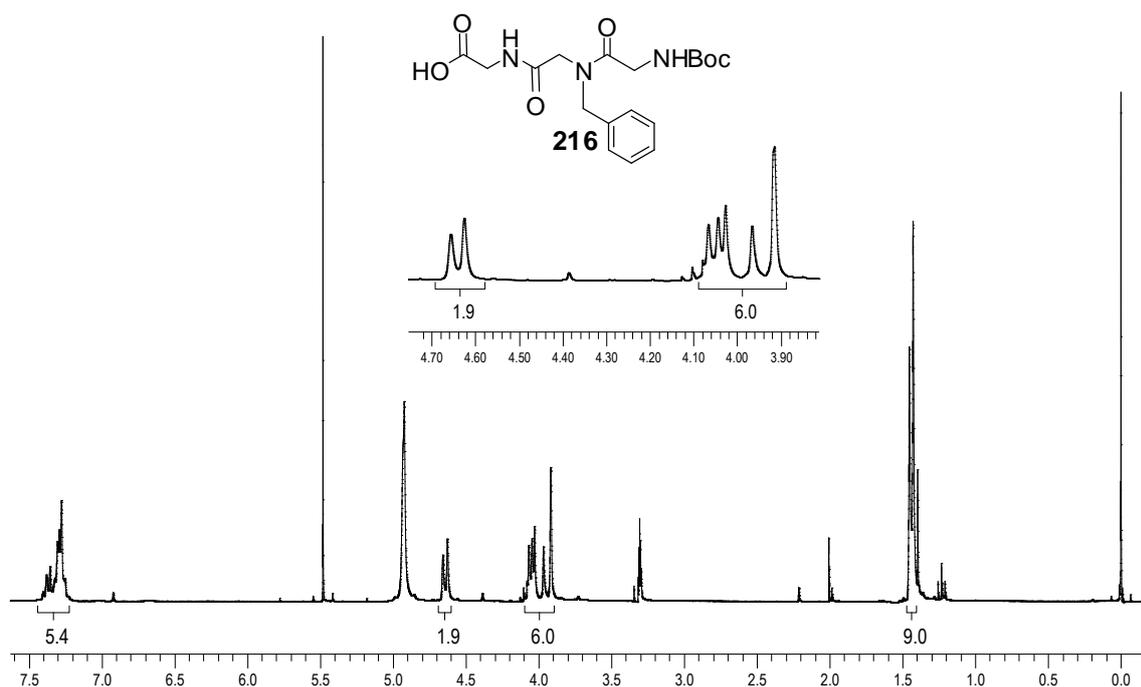
**Espectro 48.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do peptídeo **219** (presença de rotâmeros).

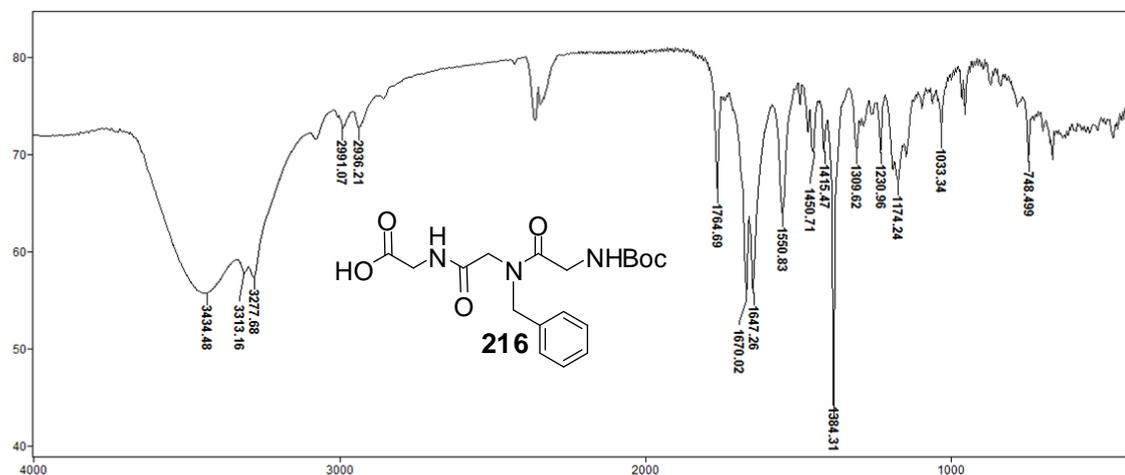


**Espectro 48.3.** Espectro de IV do peptóide **219**.

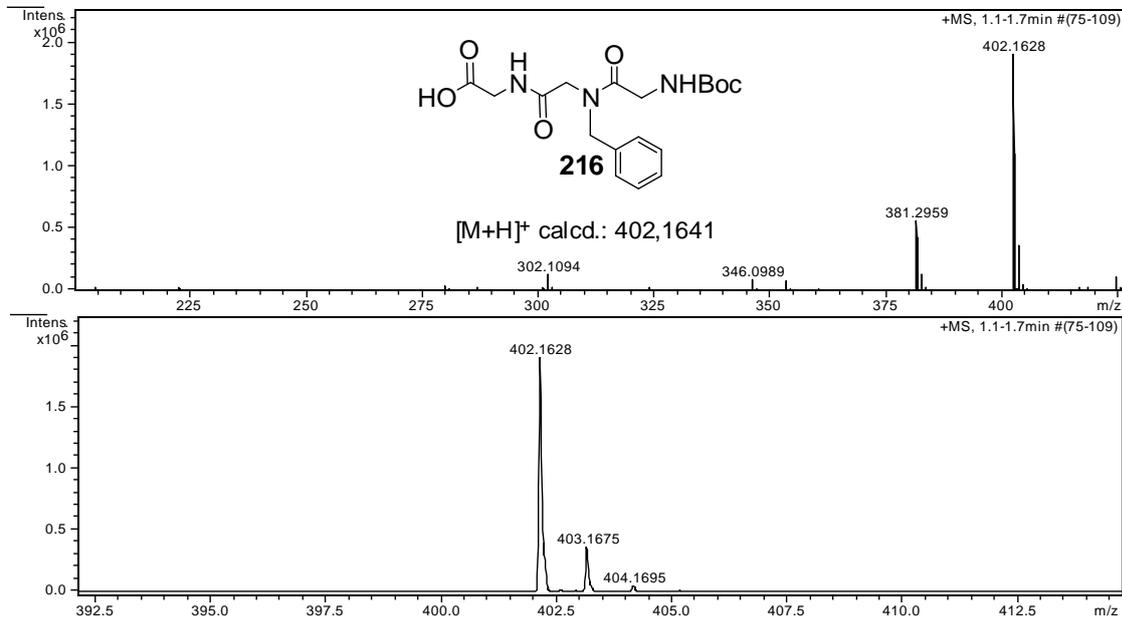


**Espectro 48.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do peptóide **219**.

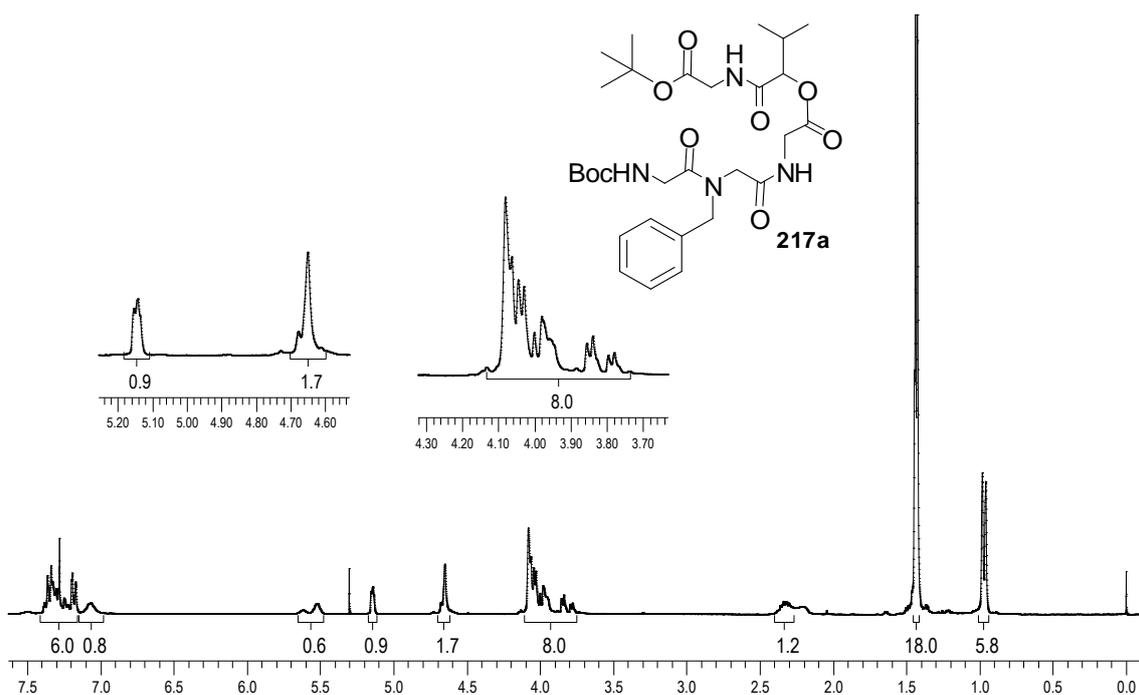




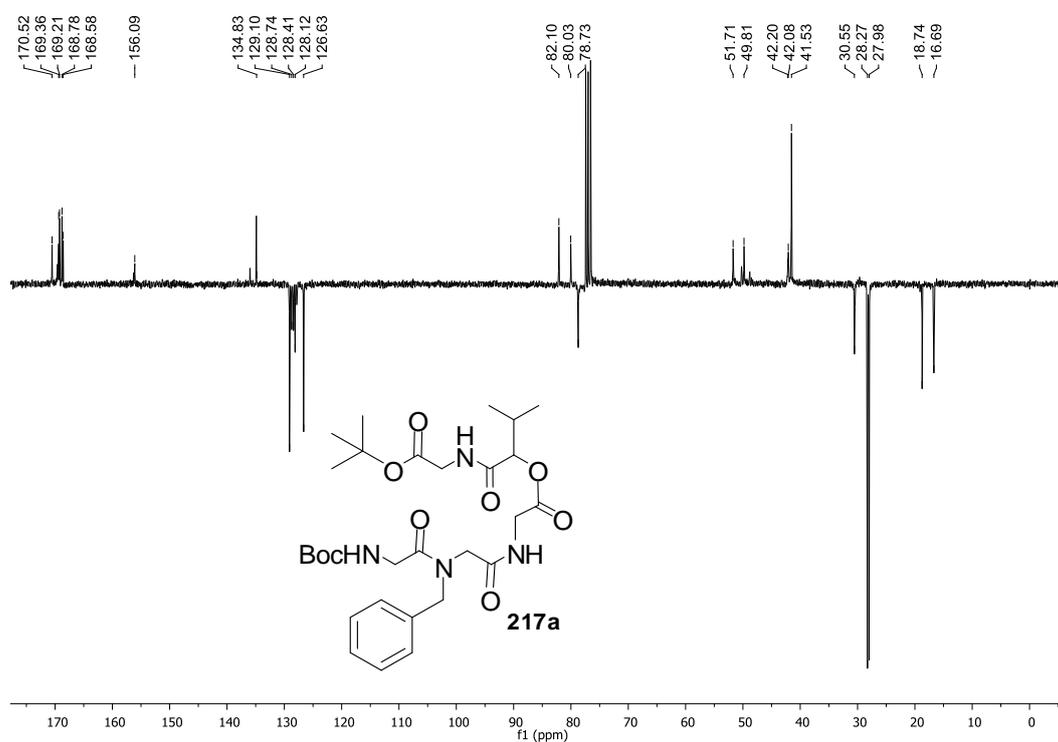
**Espectro 49.3.** Espectro de IV do ácido **216**.



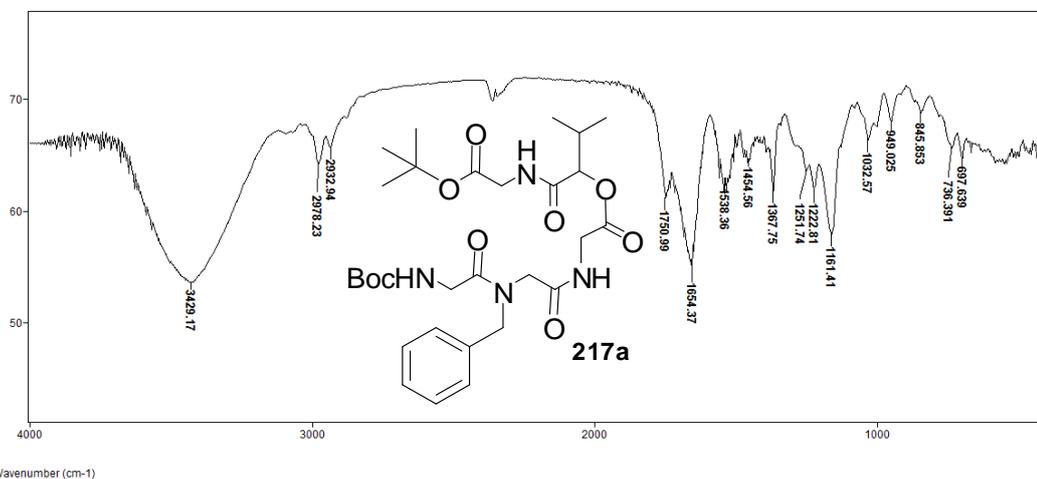
**Espectro 49.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ácido **216**.



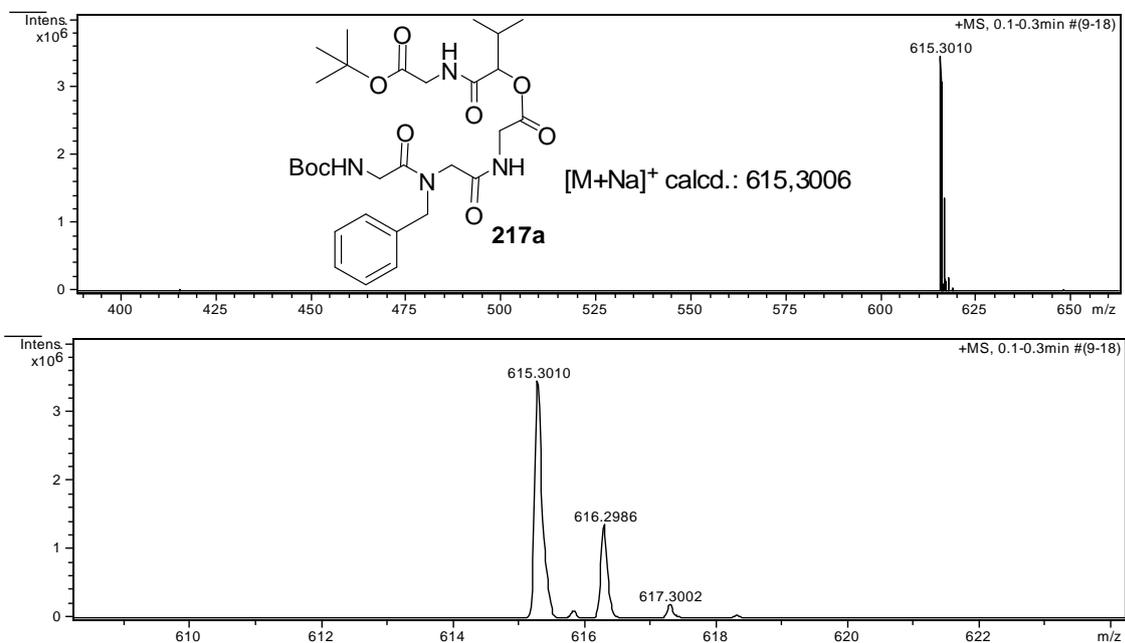
**Espectro 50.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptóide acíclico **217a** (presença de rotâmeros).



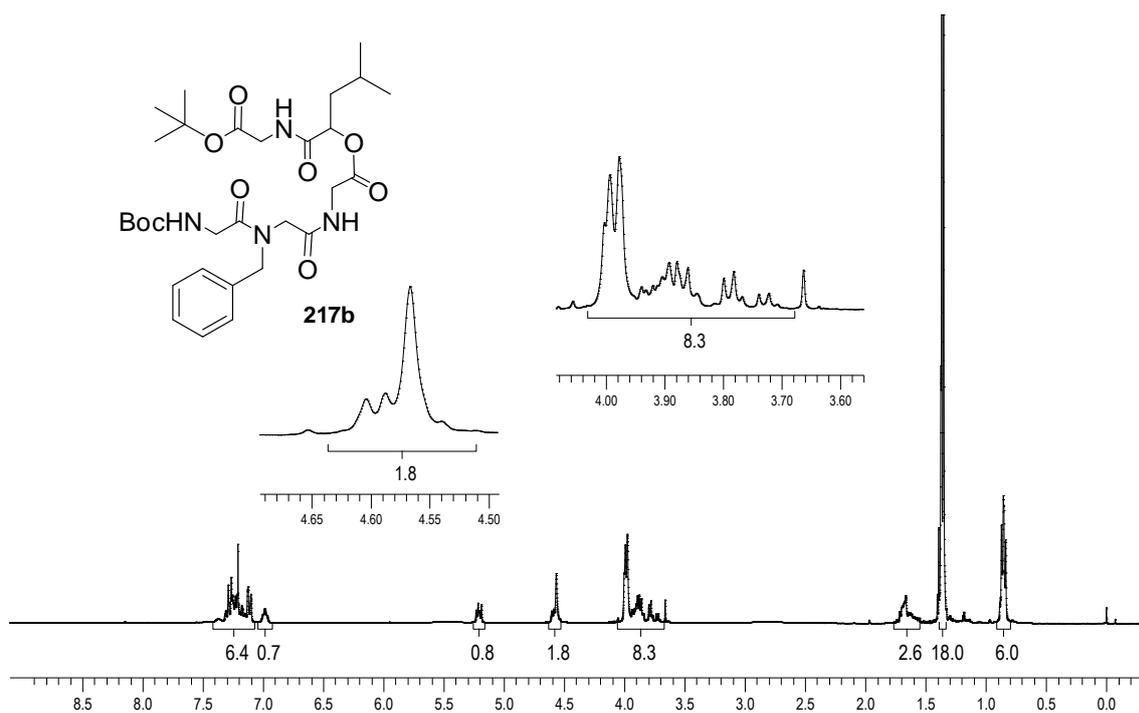
**Espectro 50.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptóide acíclico **217a** (presença de rotâmeros).

Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

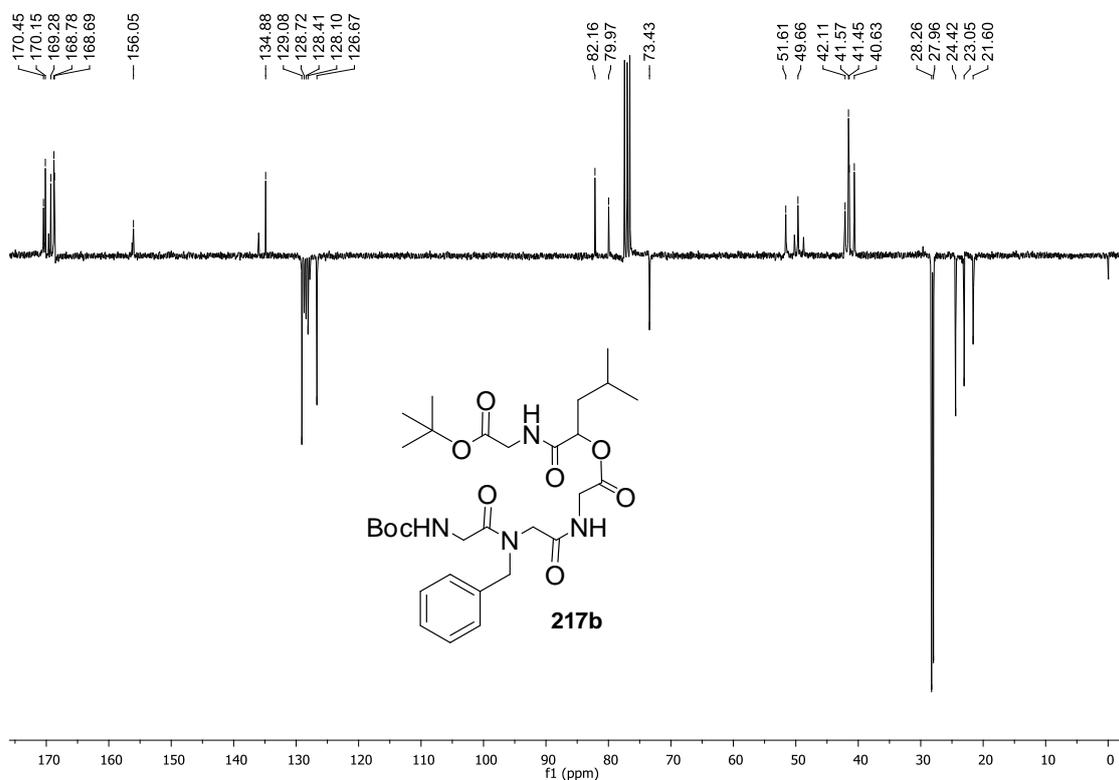
**Espectro 50.3.** Espectro de IV do depsipeptídeo acíclico **217a**.



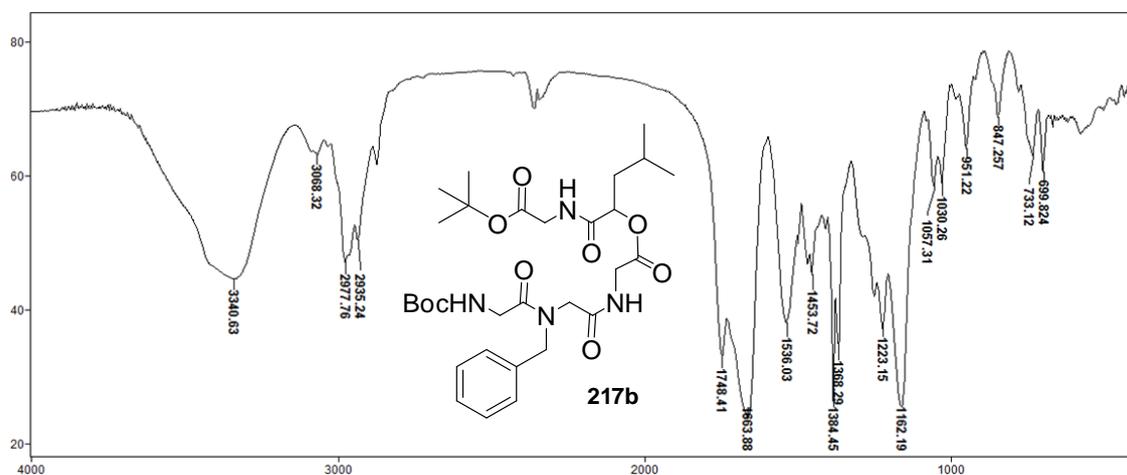
**Espectro 50.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do depsipeptídeo acíclico **217a**.



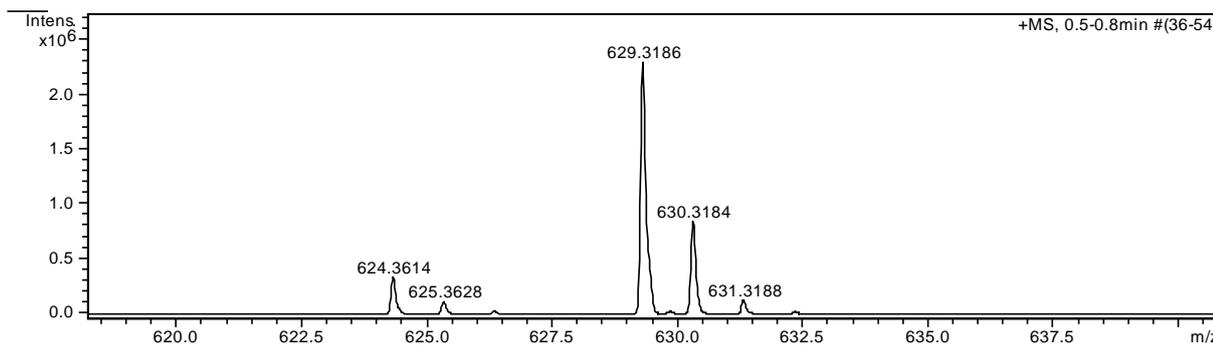
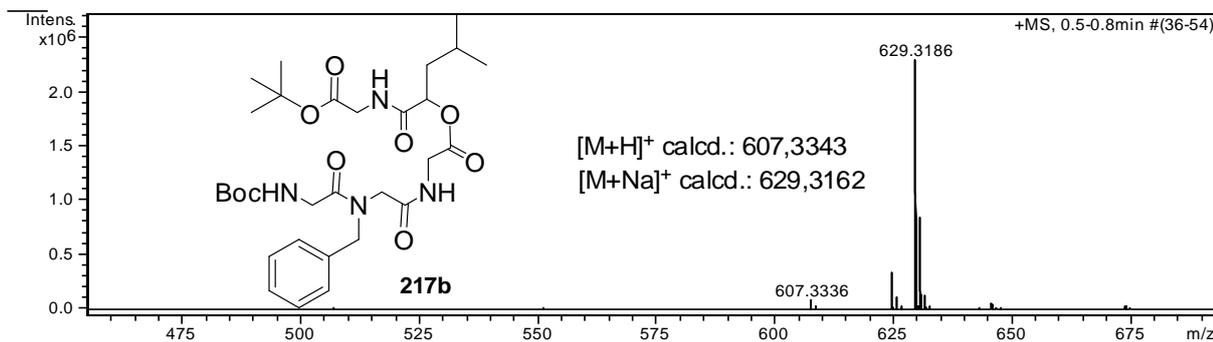
**Espectro 51.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptóide acíclico **217b** (presença de rotâmeros).



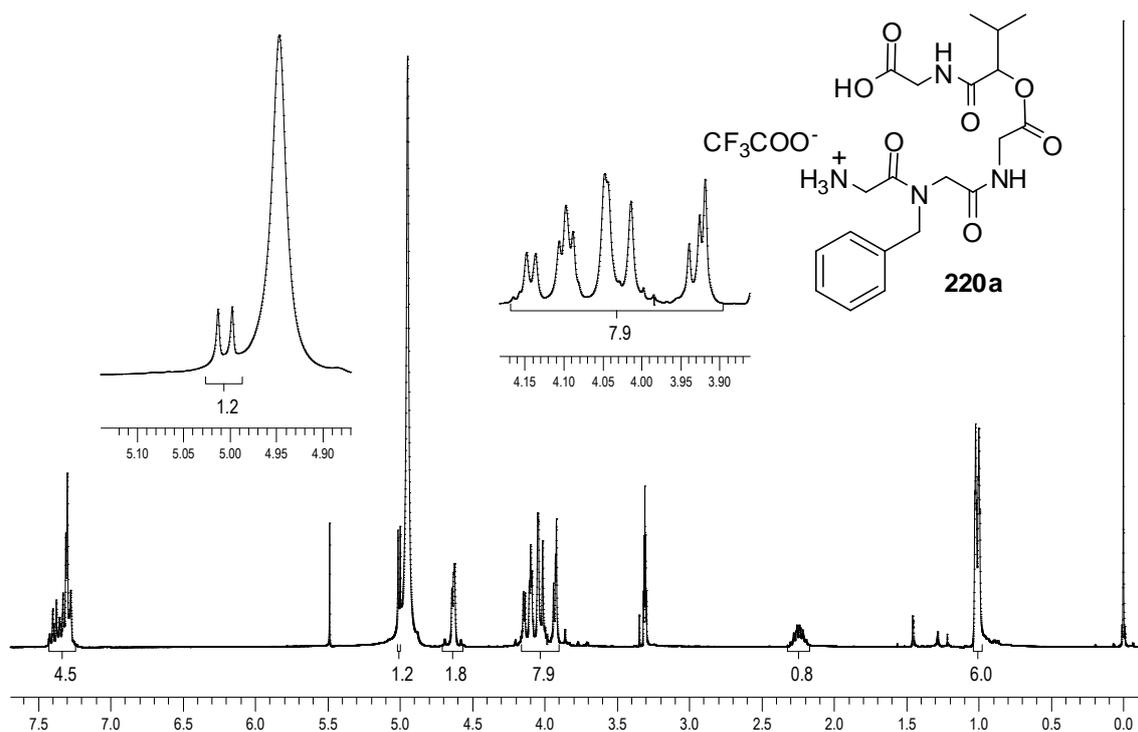
**Espectro 51.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do depsipeptóide acíclico **217b** (presença de rotâmeros).



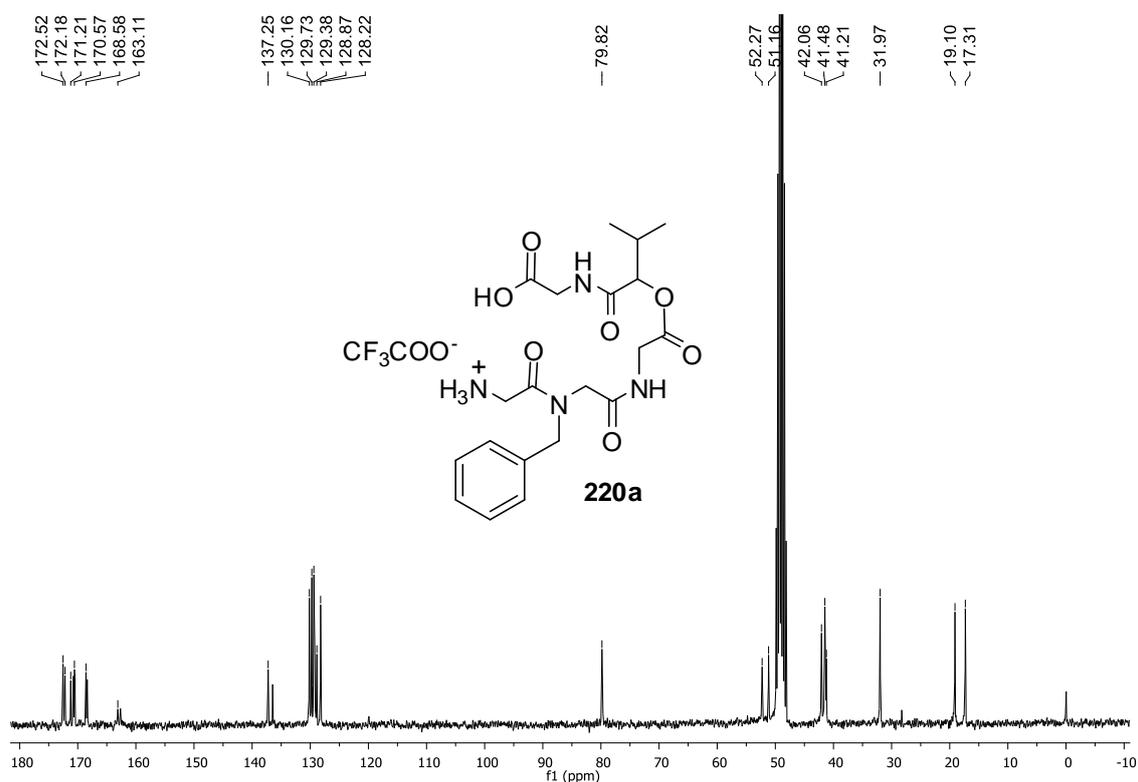
**Espectro 51.3.** Espectro de IV do depsipeptóide acíclico **217b**.



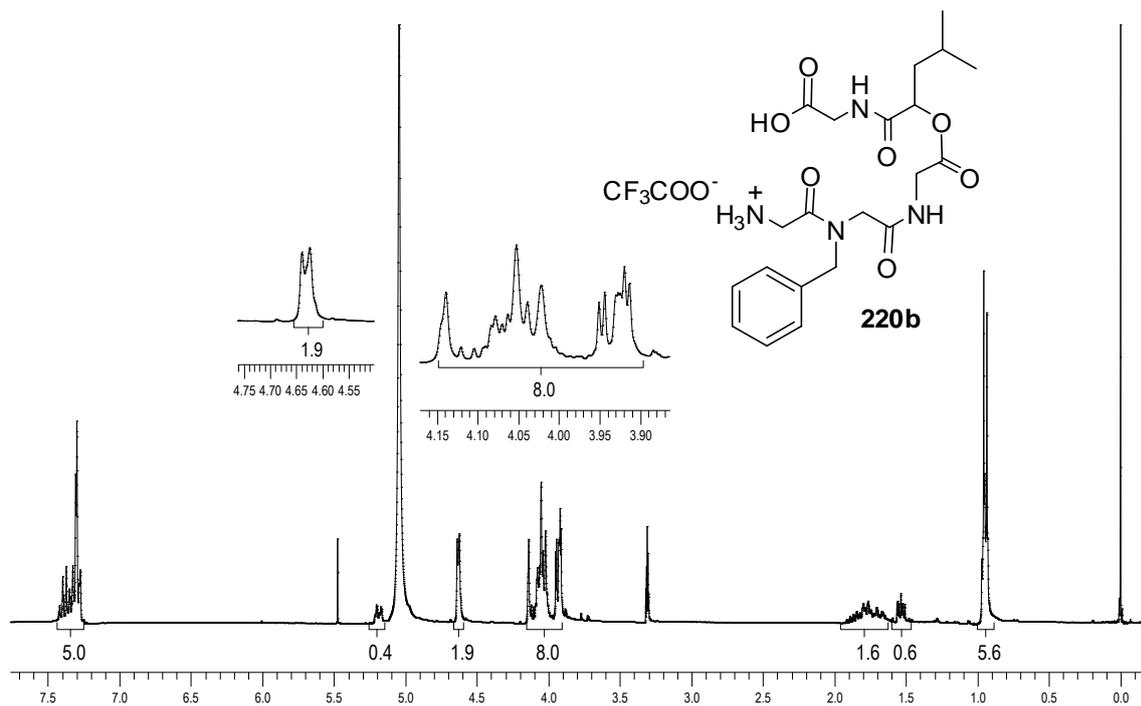
**Espectro 51.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do depsipeptóide acíclico **217b**.



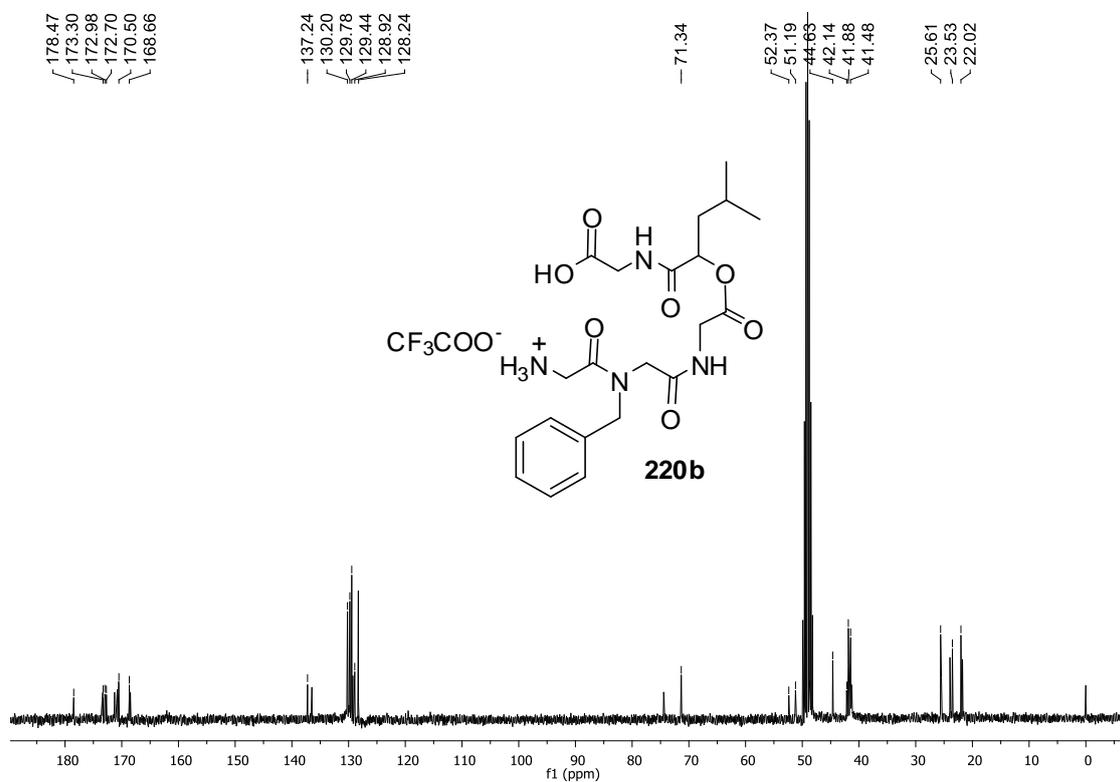
**Espectro 52.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **220a** (presença de rotâmeros).



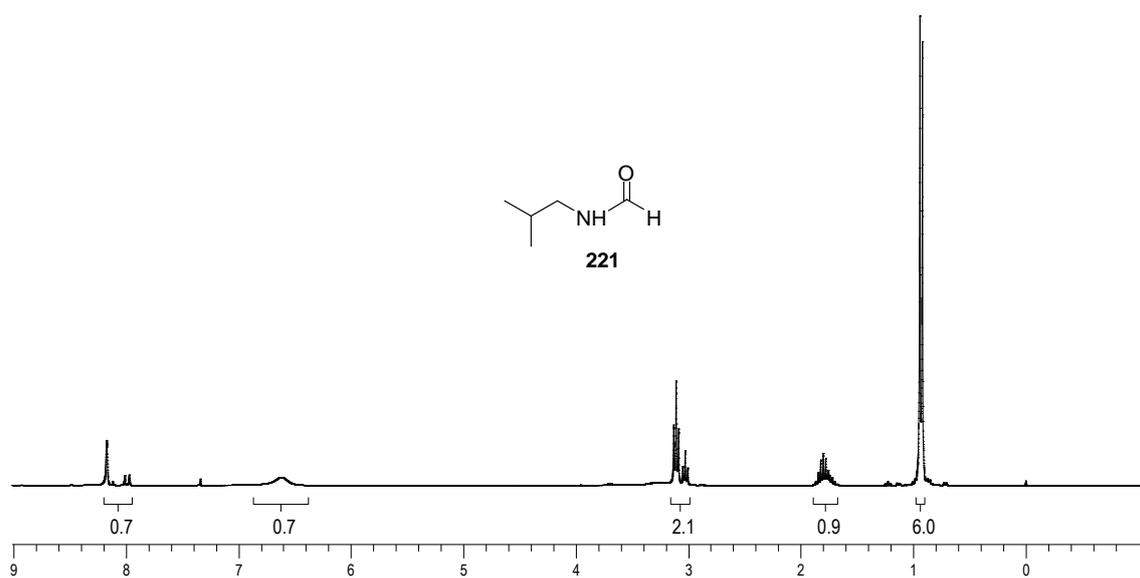
**Espectro 52.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **220a** (presença de rotâmeros).



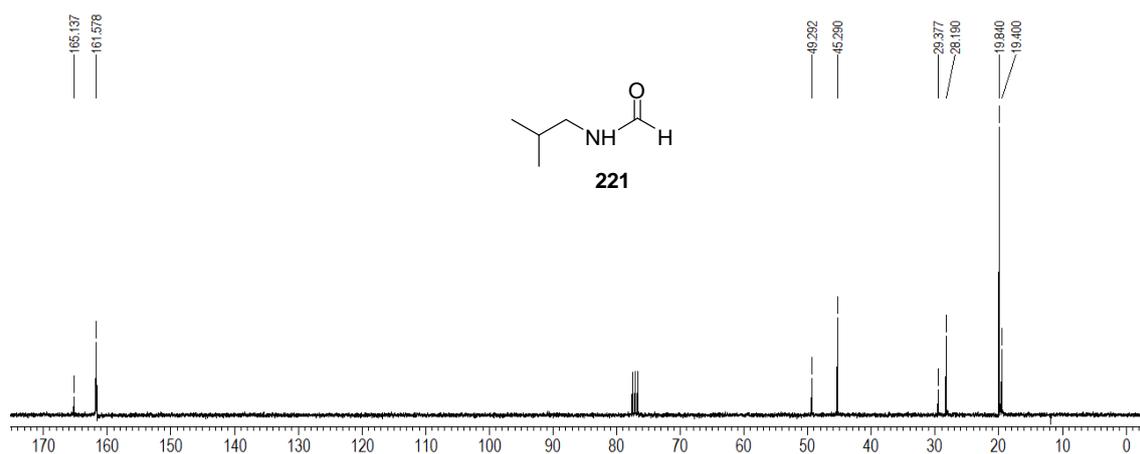
**Espectro 53.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **220b** (presença de rotâmeros).



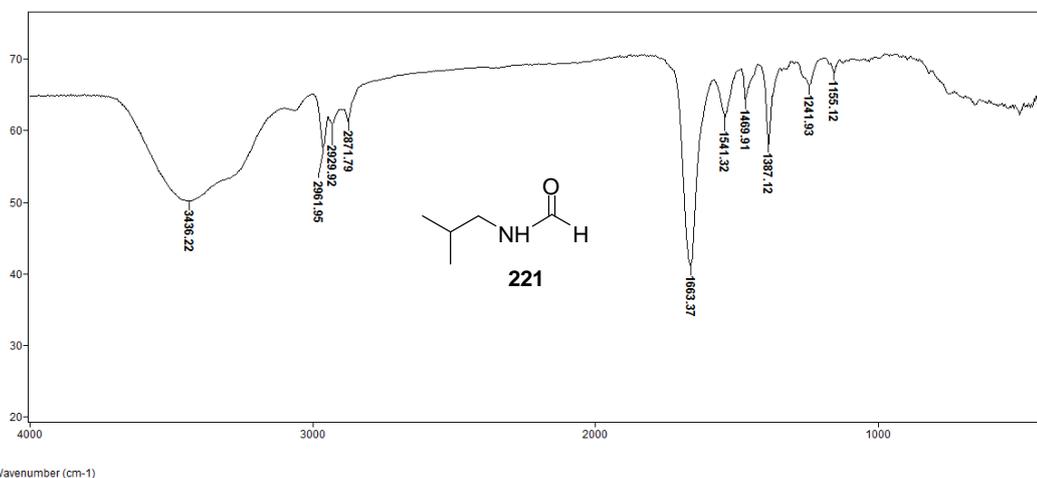
**Espectro 53.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **220b** (presença de rotâmeros).



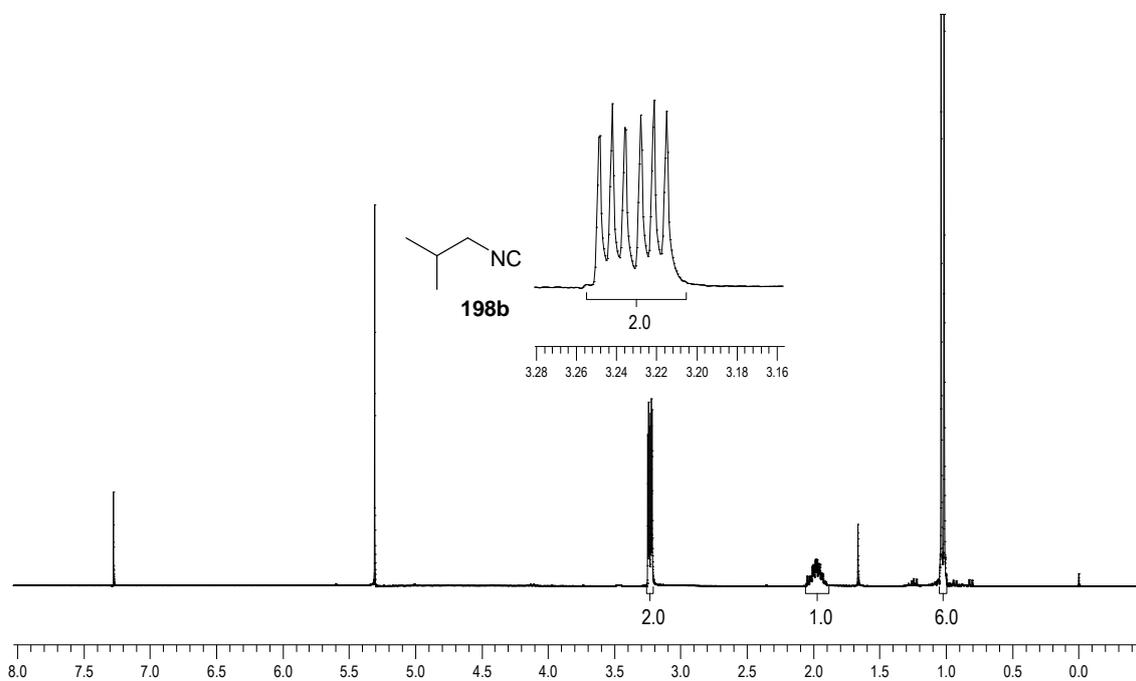
**Espectro 54.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da isobutilformamida 221.



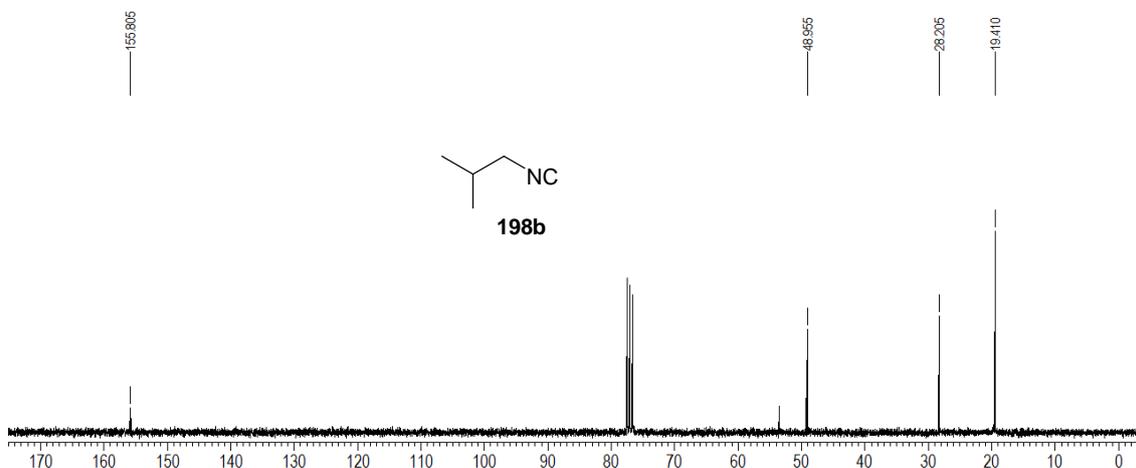
**Espectro 54.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da isobutilformamida 221.



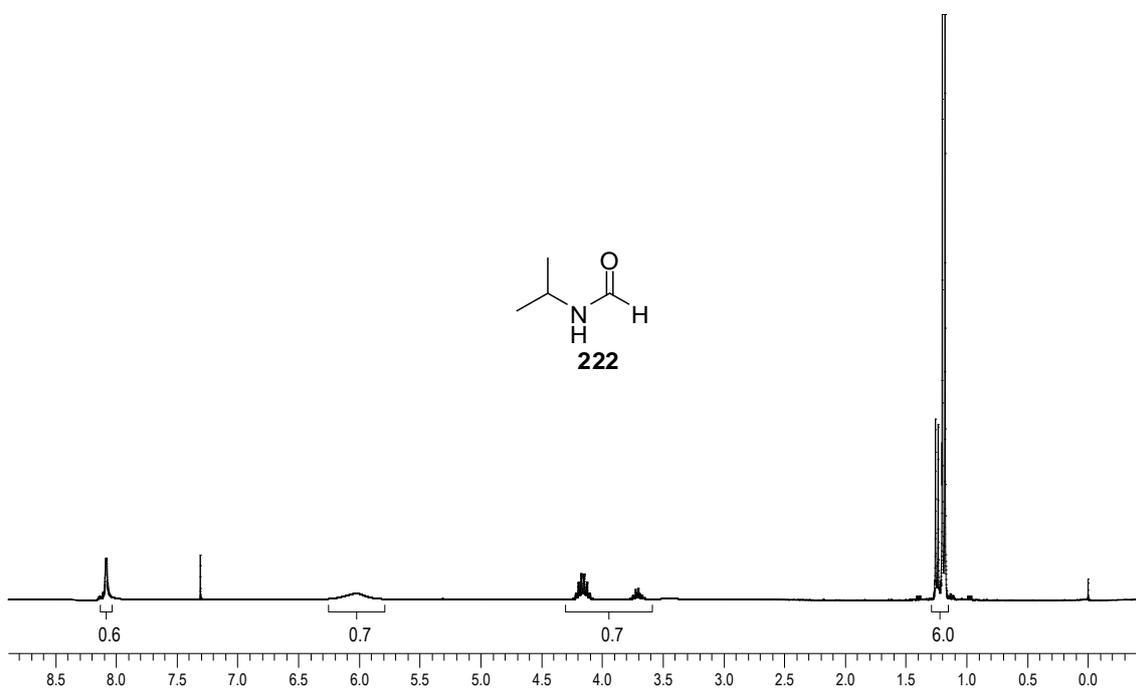
**Espectro 54.3.** Espectro de IV da isobutilformamida **221**.



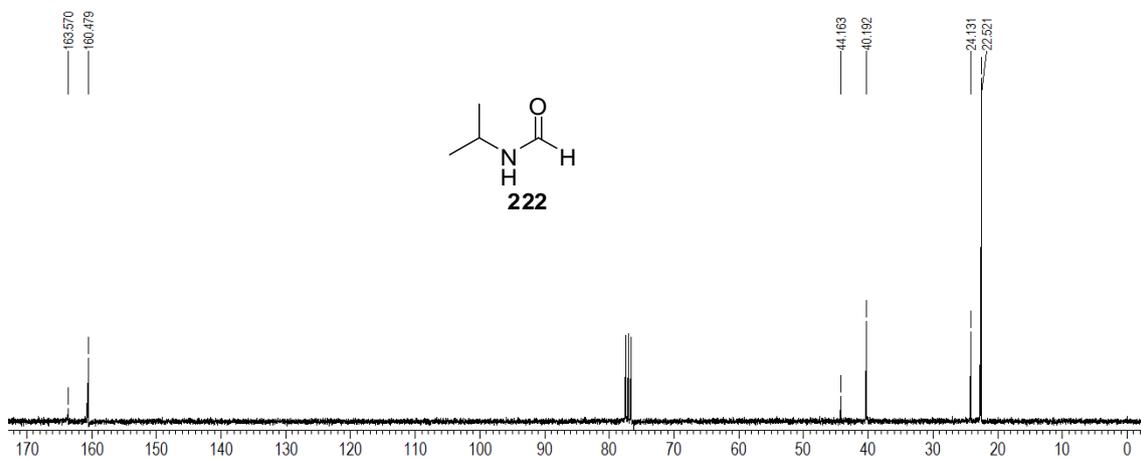
**Espectro 55.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do isocianeto de isobutila **198b**.



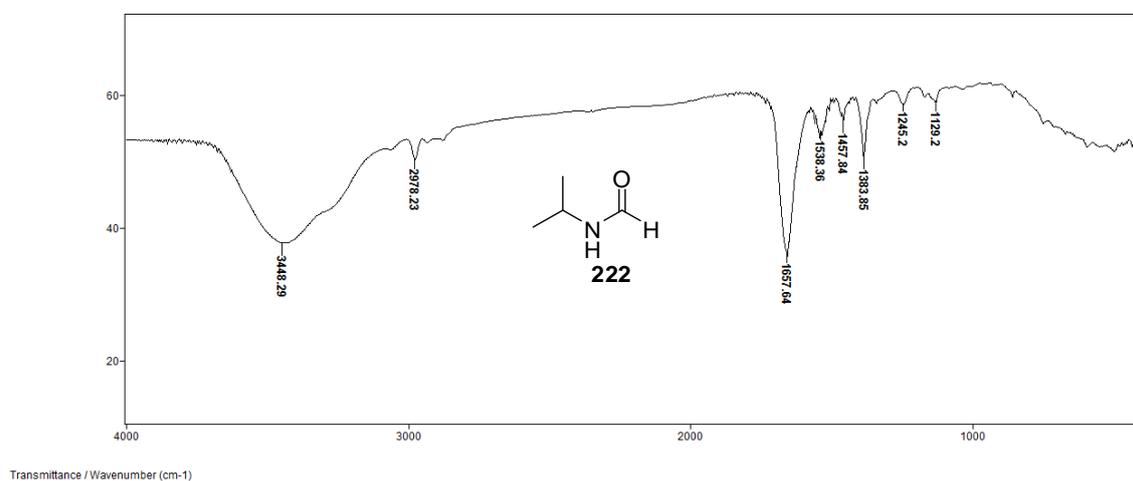
**Espectro 55.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de isobutila **198b**.



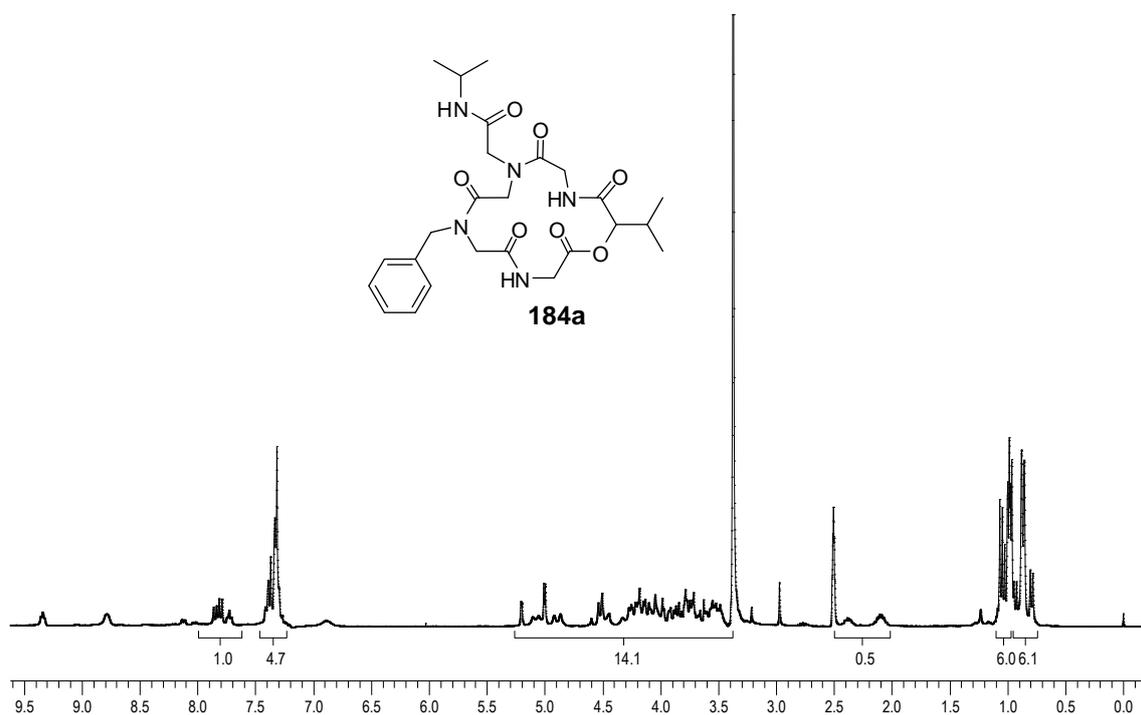
**Espectro 56.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da isopropilformamida **222**.



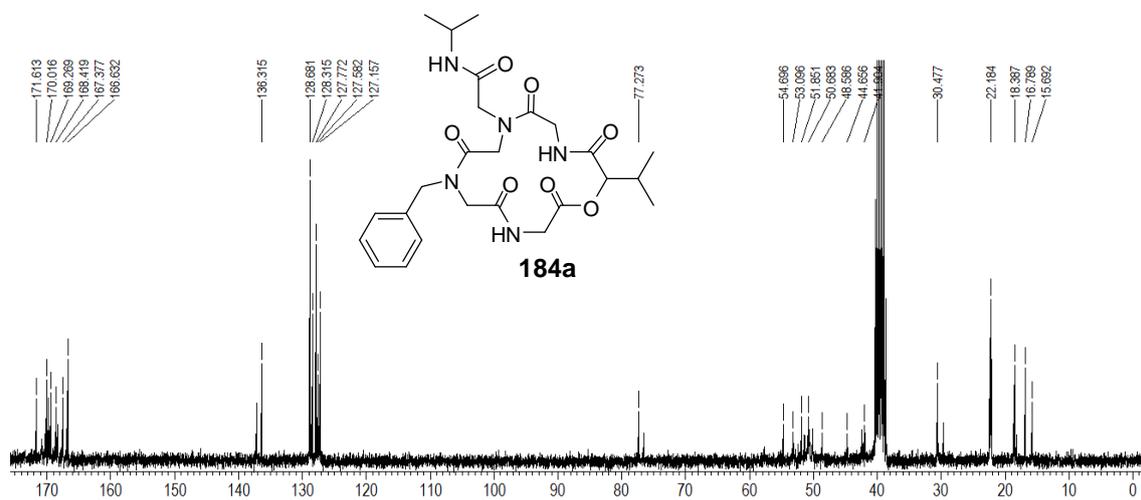
**Espectro 56.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da isopropilformamida **222**.



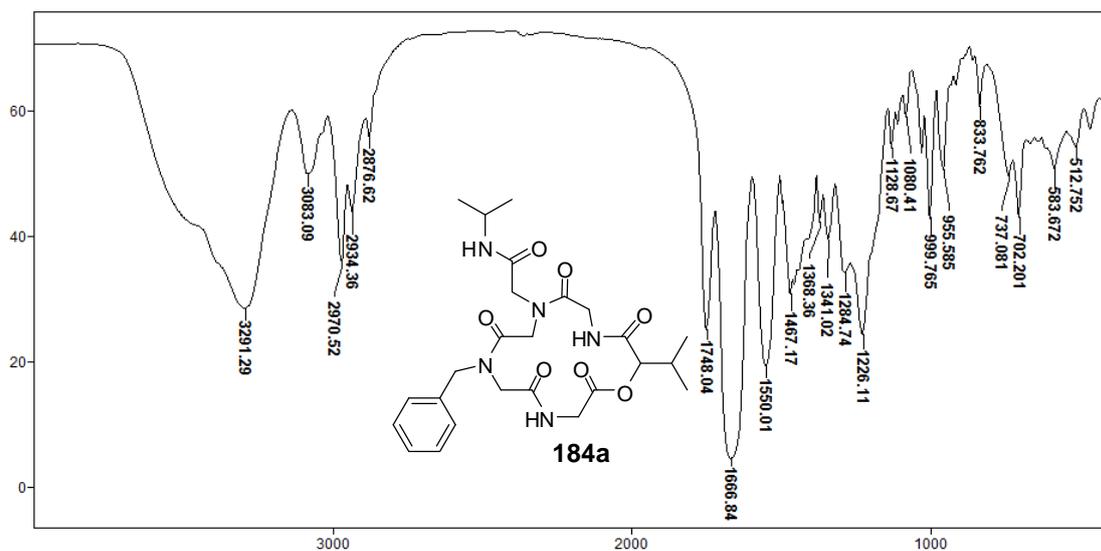
**Espectro 56.3.** Espectro de IV da isopropilformamida **222**.



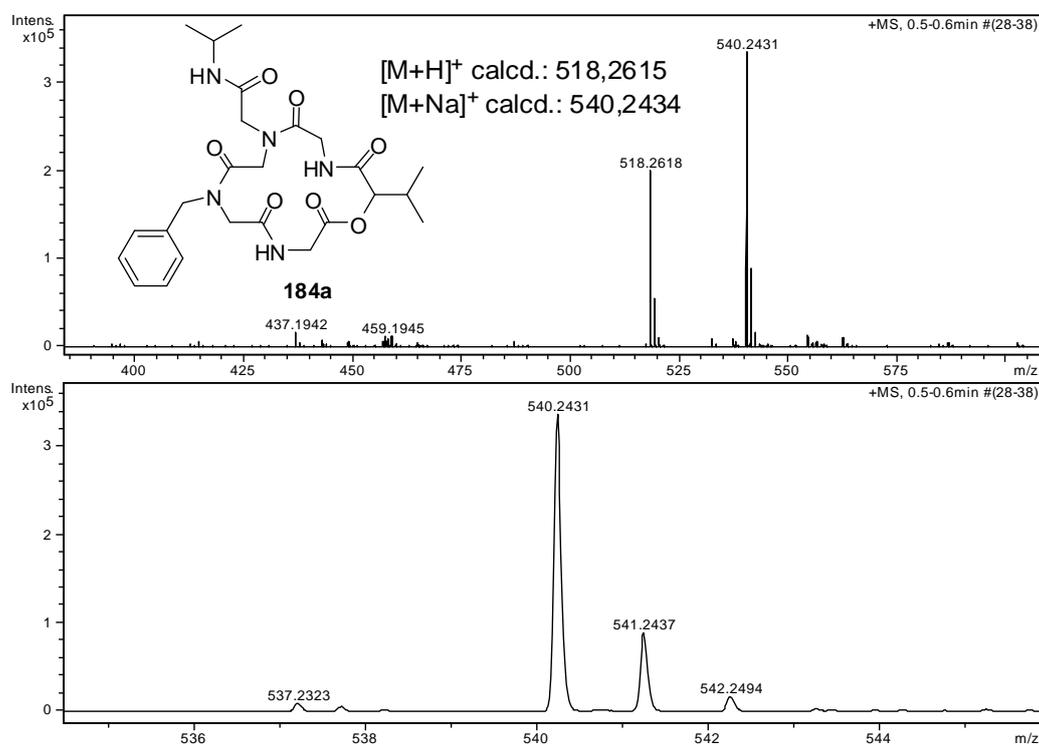
**Espectro 57.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184a** (presença de rotâmeros).



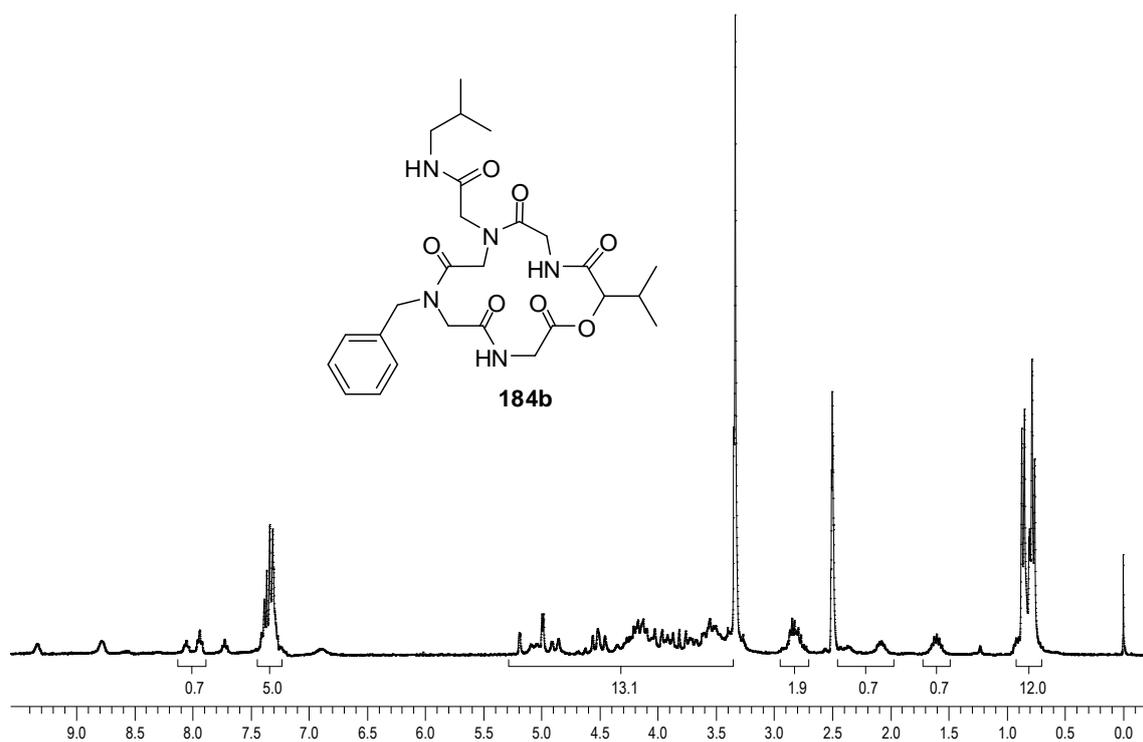
**Espectro 57.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184a** (presença de rotâmeros).



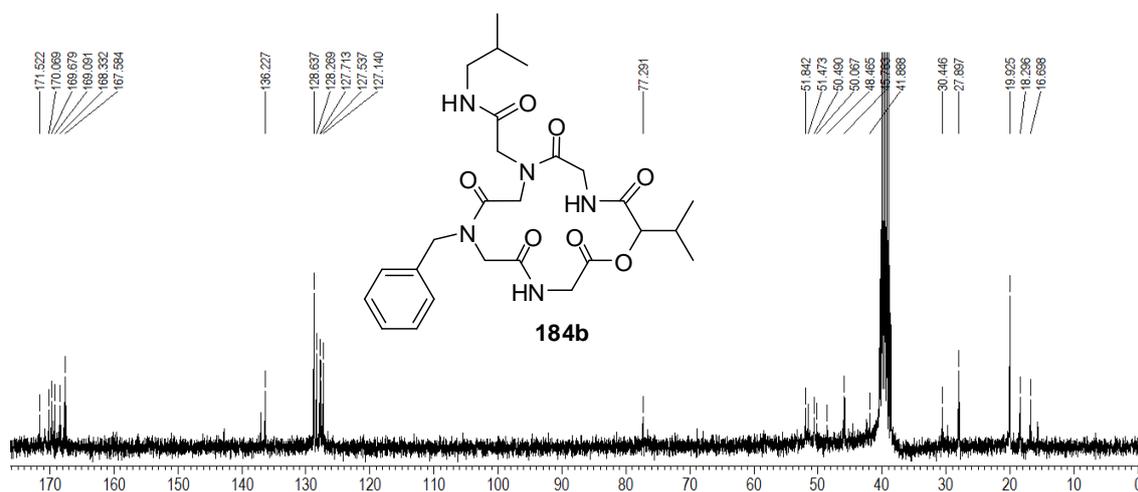
**Espectro 57.3.** Espectro de IV do ciclodepsipeptóide **184a**.



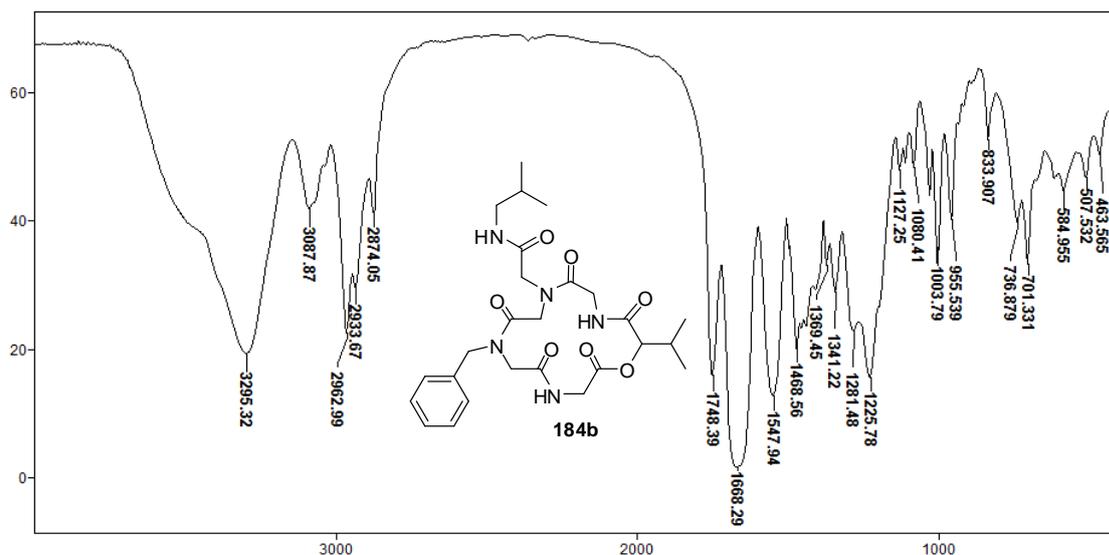
**Espectro 57.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclodepsipeptóide **184a**.



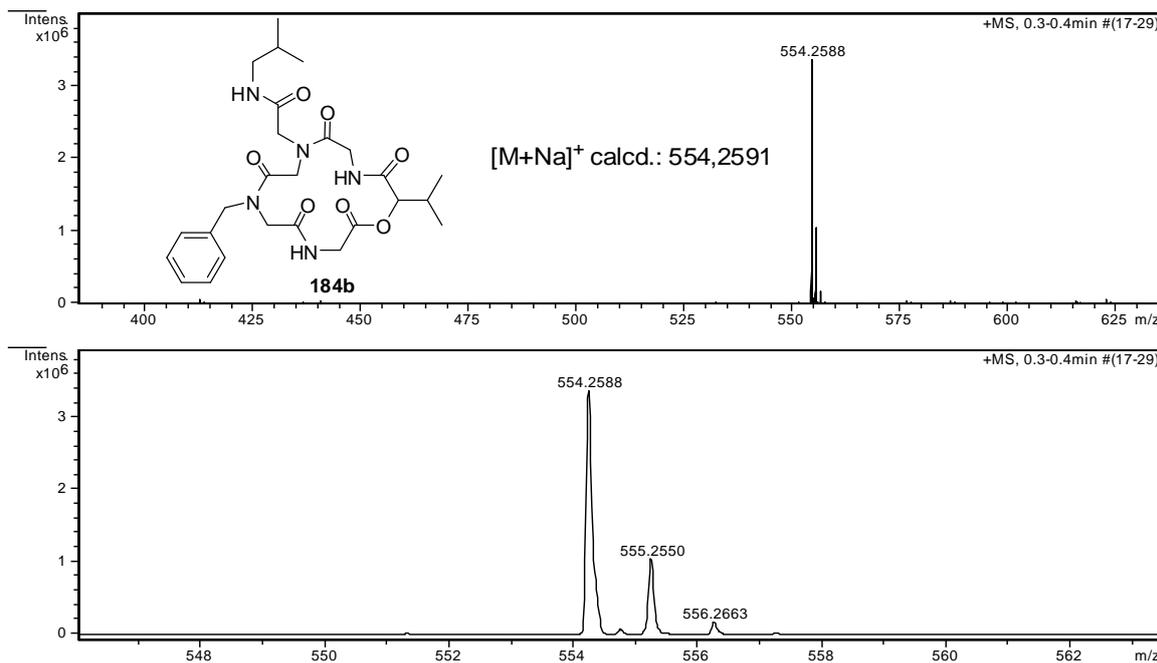
**Espectro 58.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184b** (presença de rotâmeros).



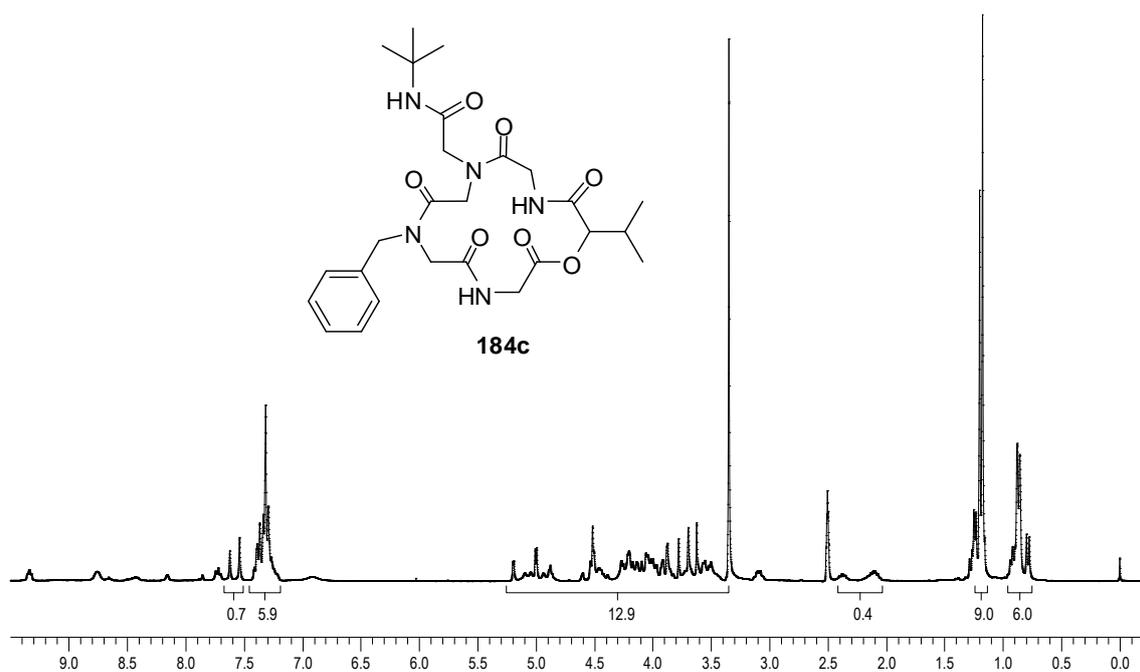
**Espectro 58.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184b** (presença de rotâmeros).



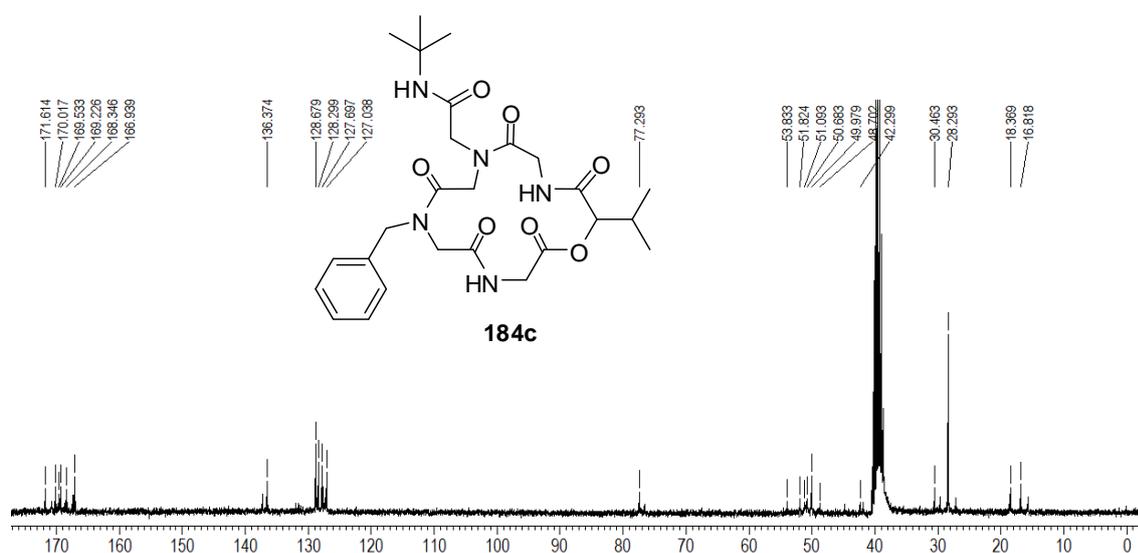
**Espectro 58.3.** Espectro de IV do ciclodepsipeptóide **184b**.



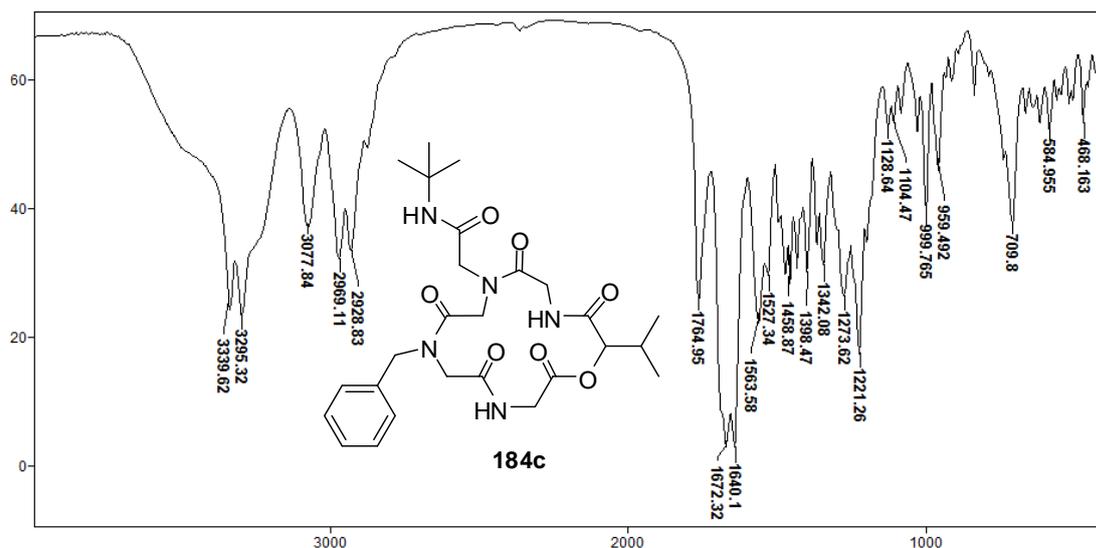
**Espectro 58.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclodepsipeptóide **184b**.



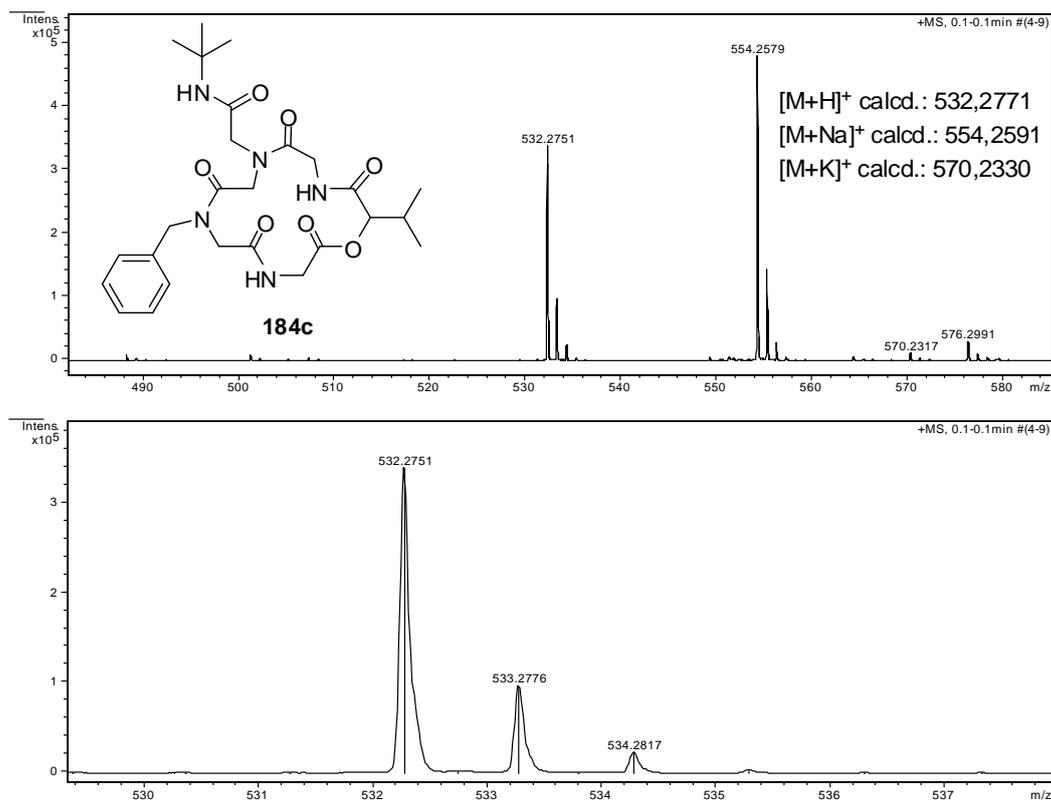
**Espectro 59.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184c** (presença de rotâmeros).



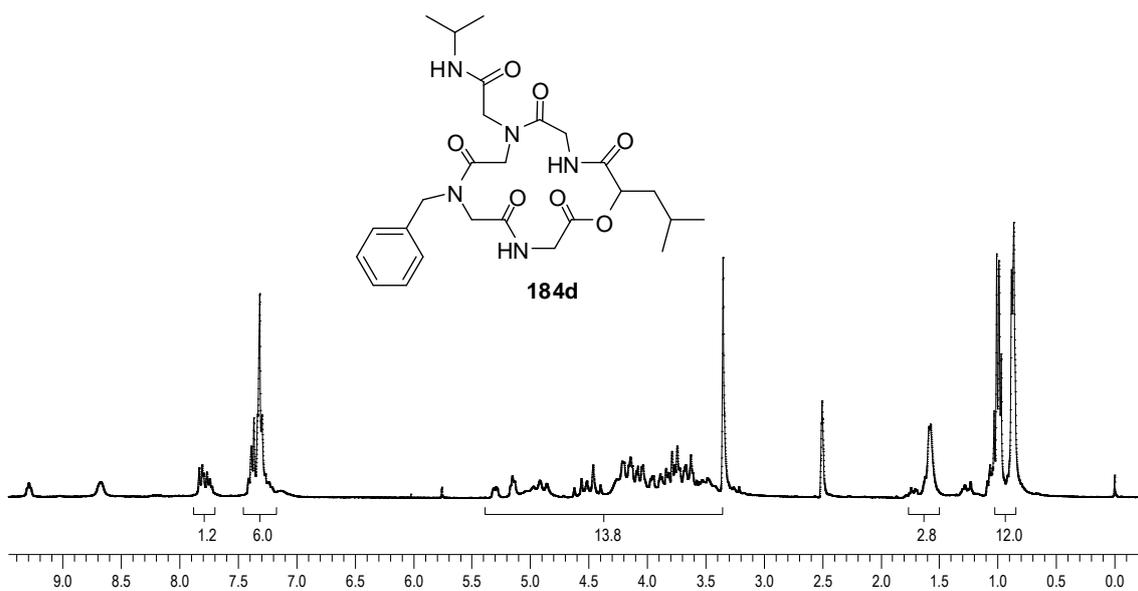
**Espectro 59.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184c** (presença de rotâmeros).



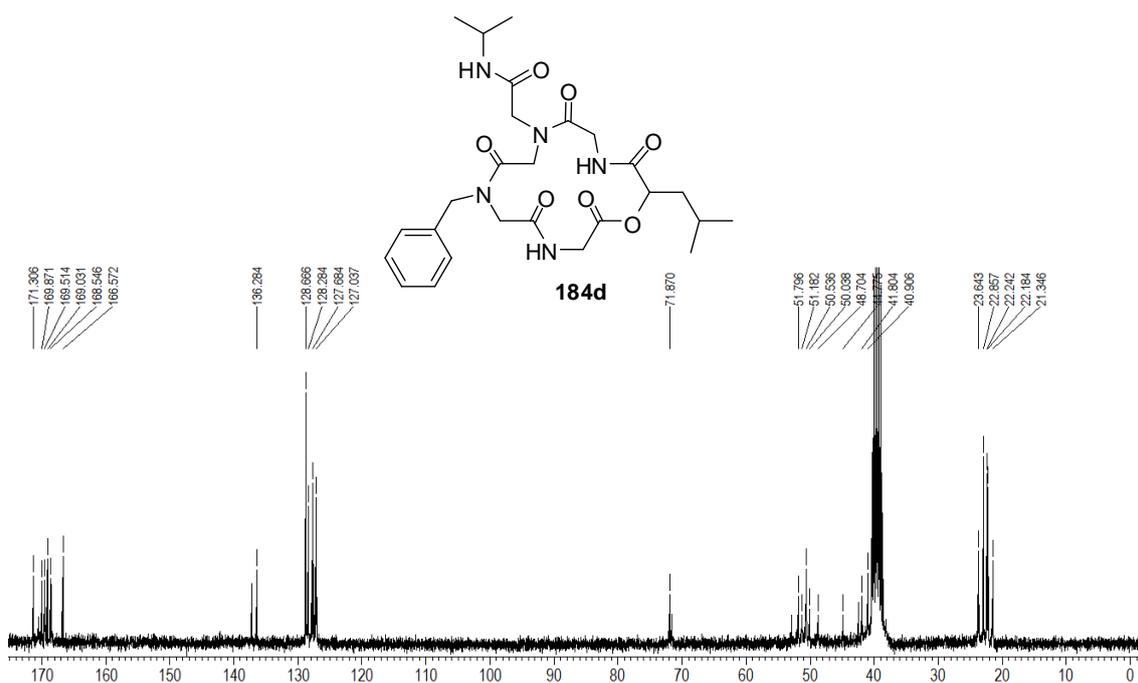
**Espectro 59.3.** Espectro de IV do ciclodepsipeptóide **184c**.



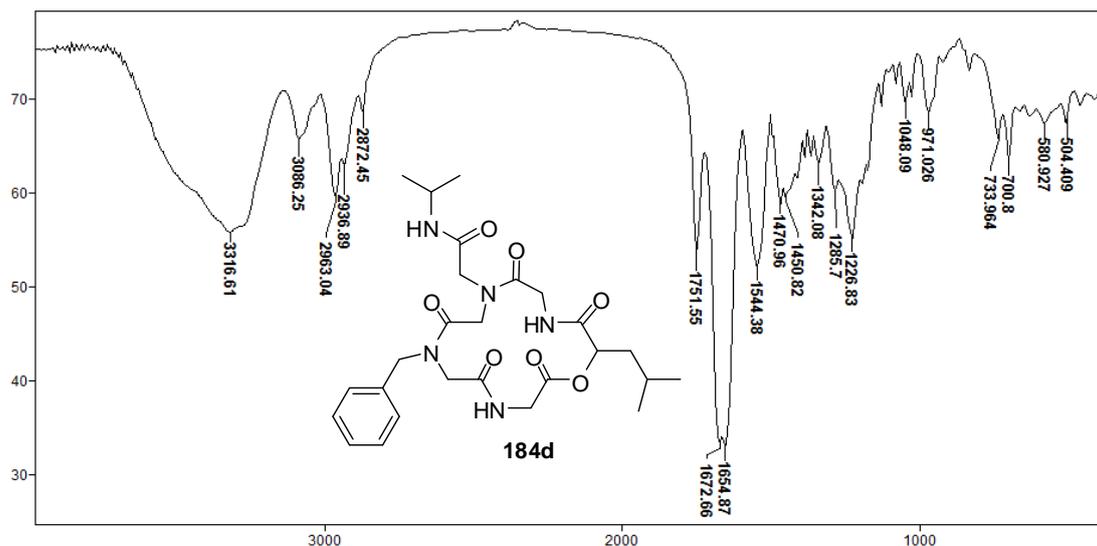
**Espectro 59.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclodepsipeptóide **184c**.



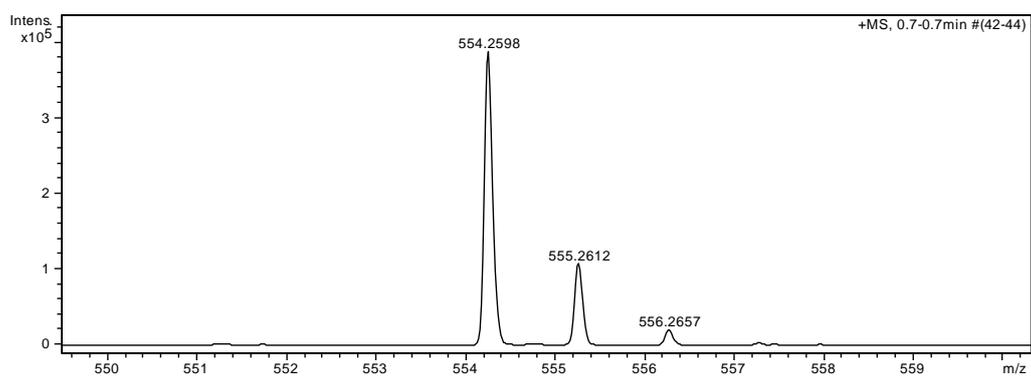
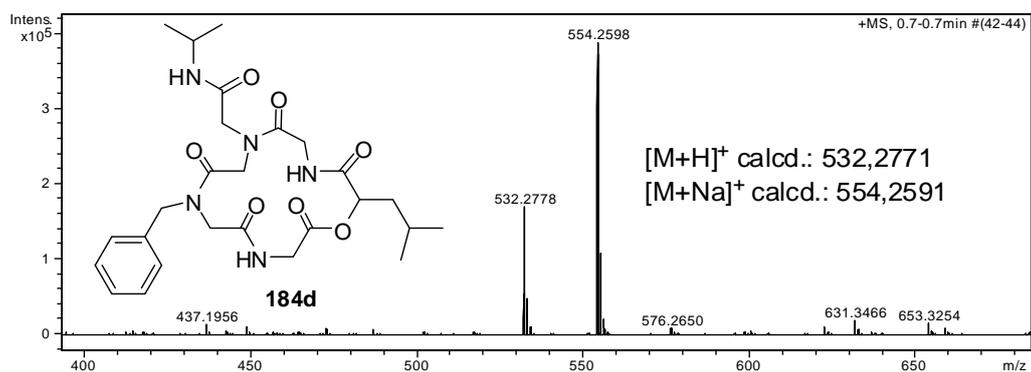
**Espectro 60.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184d** (presença de rotâmeros).



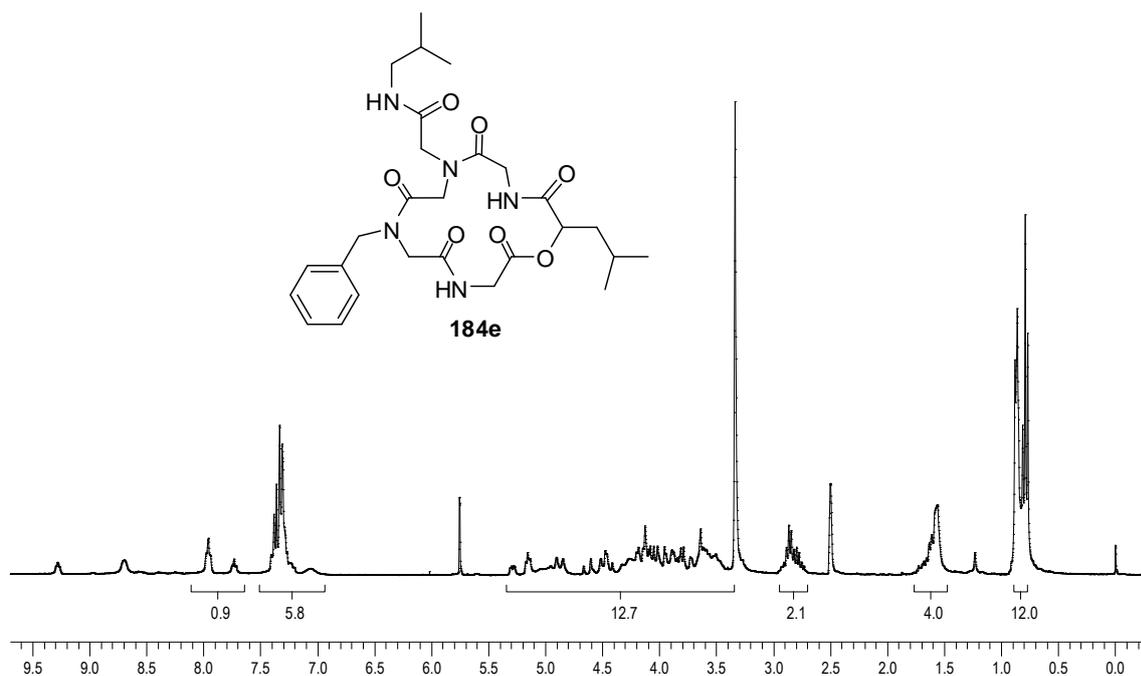
**Espectro 60.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz, 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184d** (presença de rotâmeros).



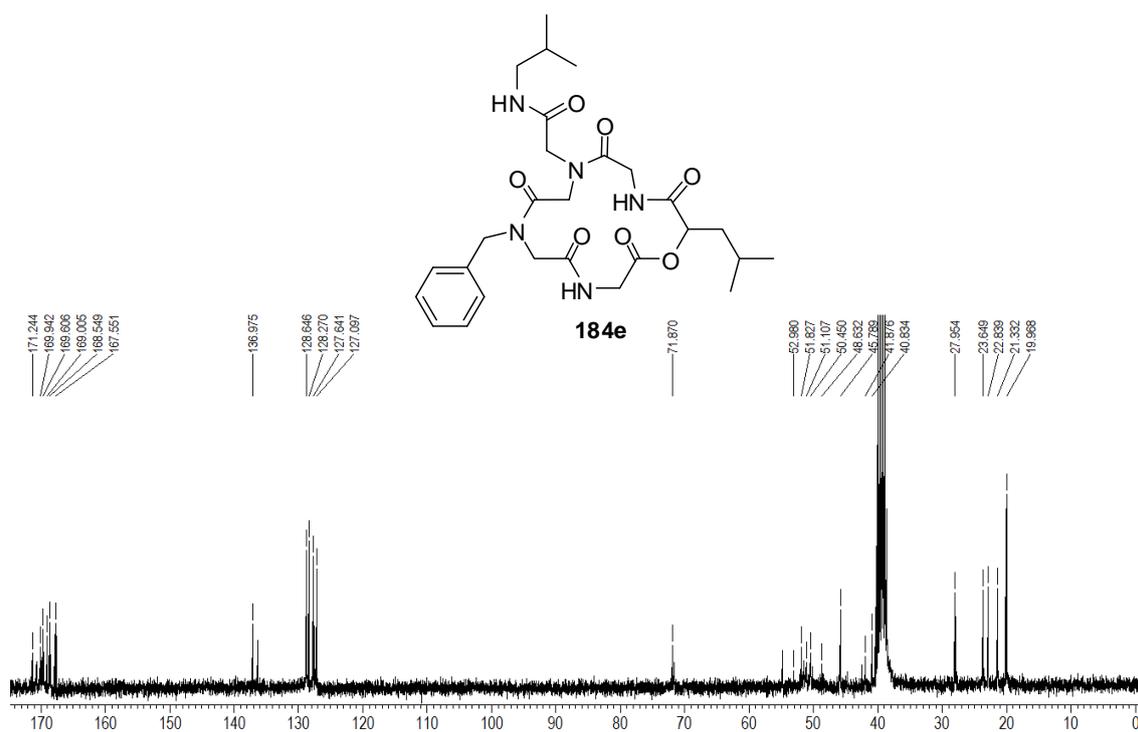
**Espectro 60.3.** Espectro de IV do ciclodepsipeptóide **184d**.



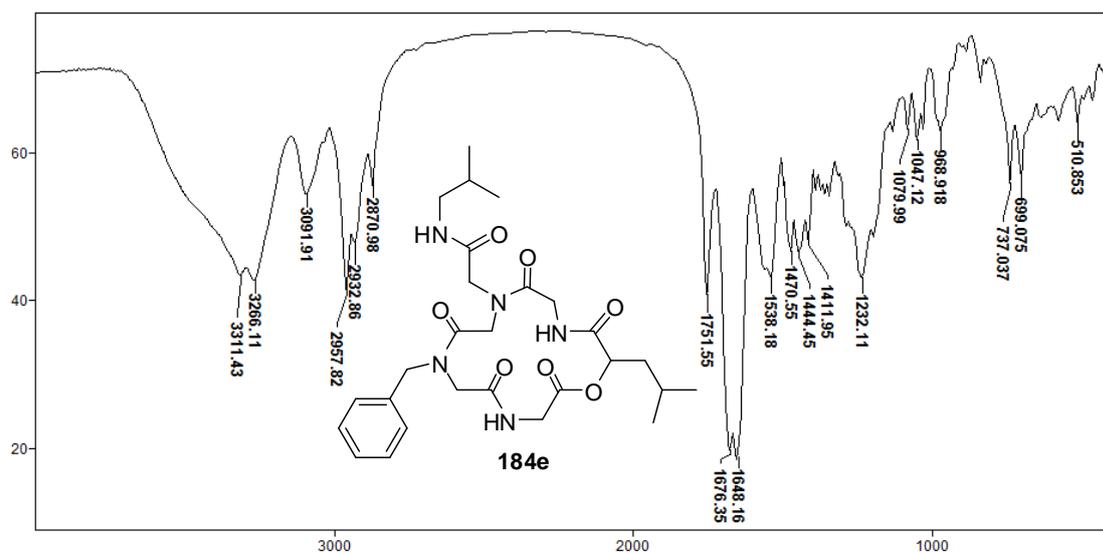
**Espectro 60.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclodepsipeptóide **184d**.



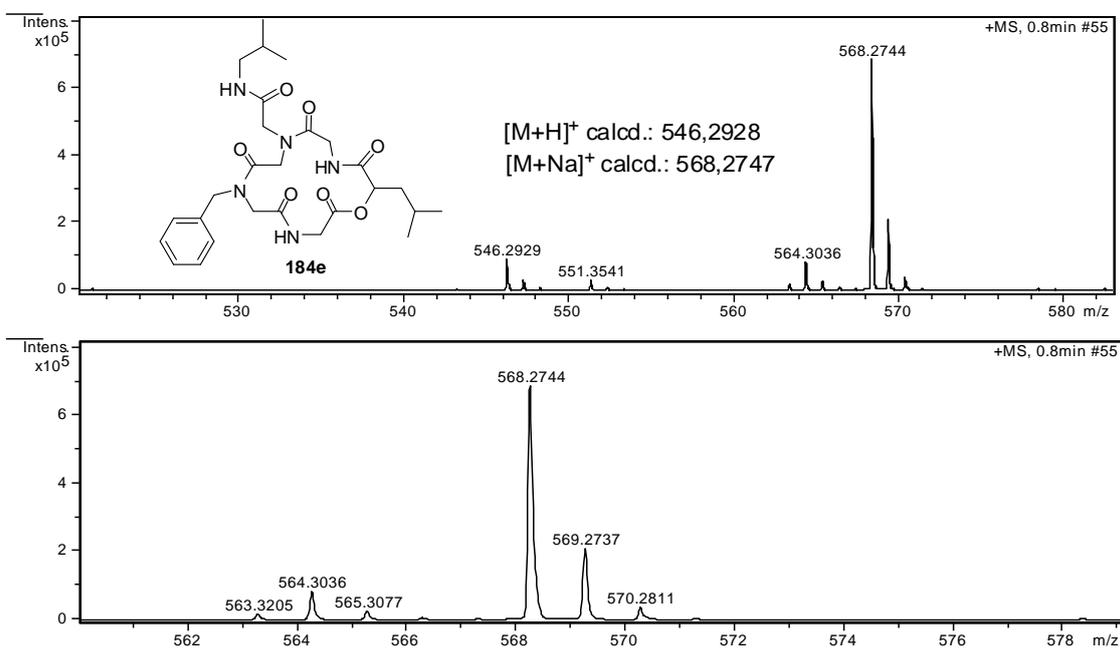
**Espectro 61.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do ciclodepsipeptóide **184e** (presença de rotâmeros).



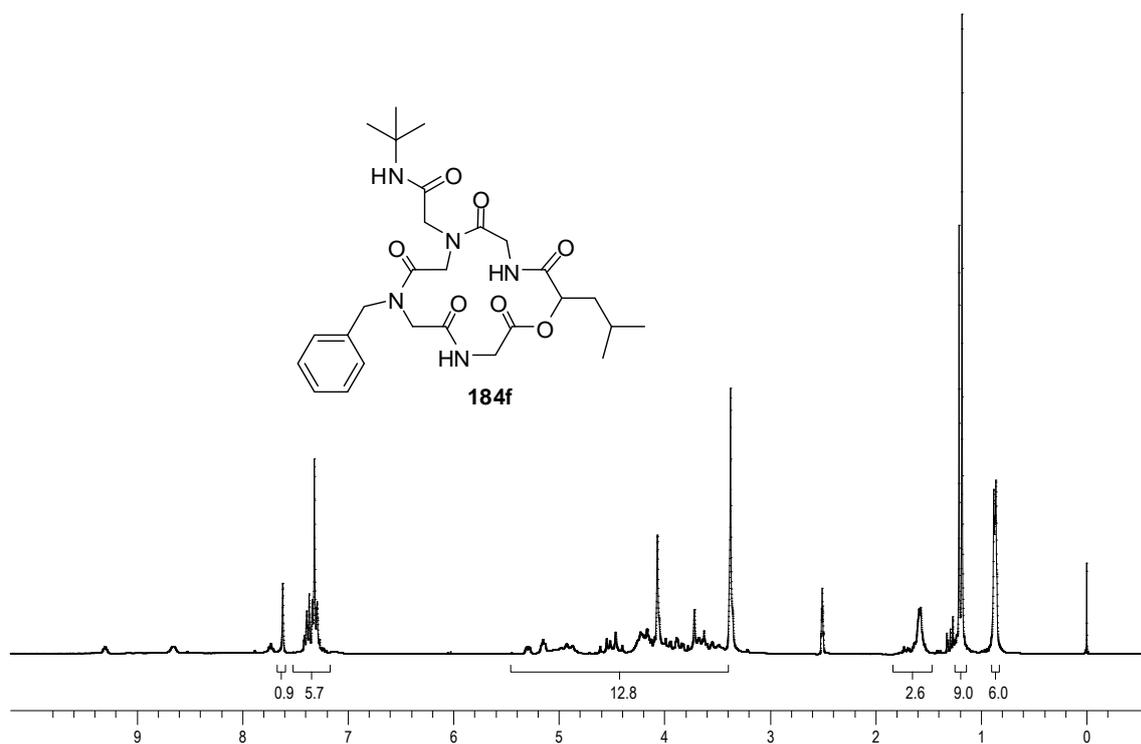
**Espectro 61.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **184e** (presença de rotâmeros).



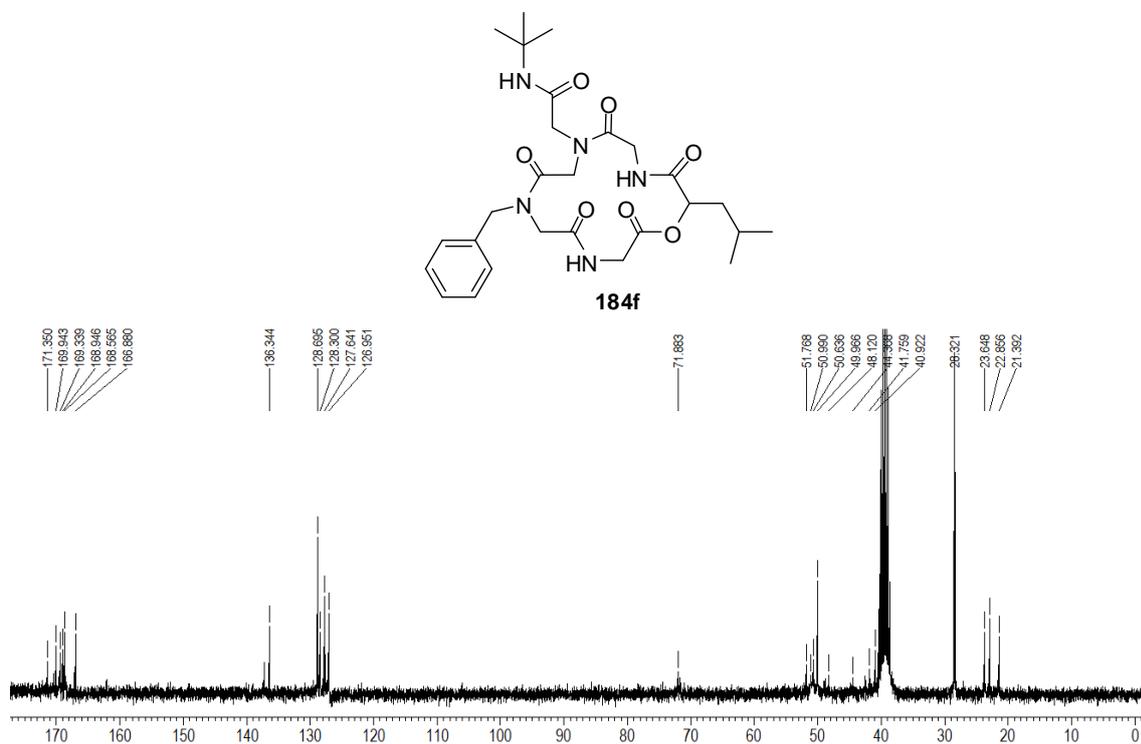
**Espectro 61.3.** Espectro de IV do ciclodepsipeptóide **184e**.



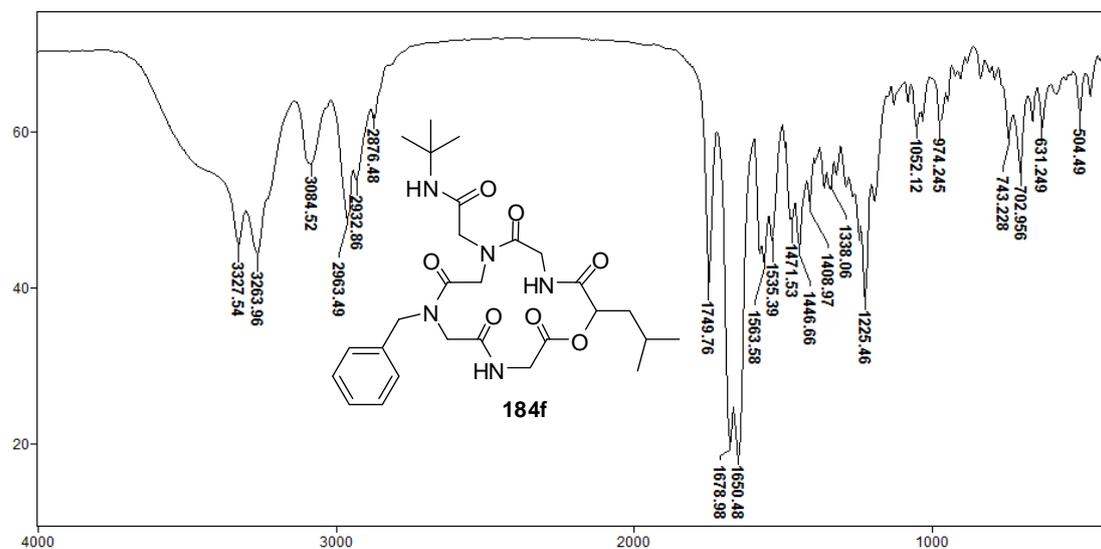
**Espectro 61.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do ciclodepsipeptóide **184e**.



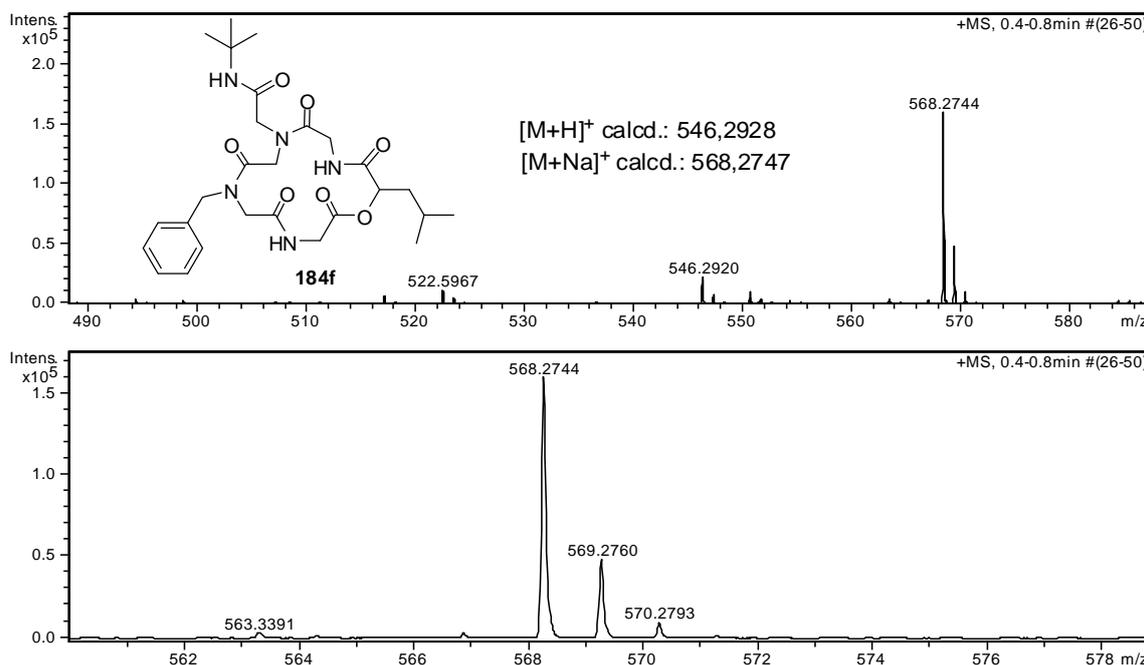
**Espectro 62.1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ciclodepsipeptídeo **184f** (presença de rotâmeros).



**Espectro 62.2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **184f** (presença de rotâmeros).



**Espectro 62.3.** Espectro de IV do ciclodepsipeptóide **184f**.



**Espectro 62.4.** Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **184f**.