



Universidade de Brasília
Instituto de Química

**Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de
tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos.**

André Felipe Câmara Amaral

Dissertação de Mestrado

Orientador: Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília – DF
Julho de 2013

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

**Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de
tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos**

André Felipe Câmara Amaral

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

Orientador: Carlos Kleber Zago de Andrade.

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília, 16 de julho de 2013

Aos meus pais, Jacob e Fábria, e às minhas
irmãs Daniela, Andrielle e Ana Carolina.

Agradecimentos

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

A Deus e aos meus pais pela vida, por todo apoio dado durante toda minha jornada dentro da Universidade, pela educação e confiança.

Agradeço principalmente as minhas irmãs Daniela, Andrielle e Ana Carolina que nem sempre entenderam minhas escolhas, mas sempre foram meu porto seguro, são minha vida e a quem devo TODAS as minhas conquistas. Aos meus cunhados Rodrigo Savini e Christiano Lopes e às minhas sobrinhas Maria Geovana e Ana Beatriz que chegaram há pouco tempo, mas já mudaram bastante a rotina da família.

Ao professor Carlos Kleber Zago de Andrade pela orientação, por confiar na minha capacidade, pela paciência e pela oportunidade de me incluir em uma equipe bastante qualificada.

Ao professor Wender Alves da Silva que devido a todo seu entusiasmo ao ensinar me influenciou durante a disciplina Laboratório de Síntese Orgânica, em pleno verão, a escolher a Química Orgânica. Agradeço pelas ideias, pelo companheirismo, pelas brincadeiras e por toda a ajuda na bancada e nas horas de maior dificuldade.

Às companheiras de laboratório Angélica Barreto e Thaíssa Pasquali pelas conversas, por ter me ensinado tudo sobre reações multicomponente, pelas dicas, por toda dedicação e paciência para sanar minhas dúvidas nem sempre relevantes e pelas conversas na hora de sintetizar e purificar nosso companheiro iso.

Aos demais amigos do LaQMOS Alex, Carlos Eduardo (Kadu), Flávia, Fernando, George, Giovanni, Gisele, Jean, Lucília, Luciana Tavares, Otilie, Pâmela e Renata. Aos companheiros do LaPSCA Aline, Emma, Júlia, João, Leninne e Rodrigo. A todos os meus meus amigos do Grupo PET-Química

(Felipe, Karol, Ana Cláudia, David, Júlia, Ernani, Wesceley, Lud, Nancy, Yashmin, Marianna, ...), principalmente à Prof. Elaine Maia por sempre acreditar no meu potencial, agradeço pelas lições, pela amizade, pela paciência e pelo apoio nas dificuldades e à Angélica Martins que me auxiliou e me incentivou no início do trabalho.

Aos companheiros Anna Luisa, Víctor Bonfim, Alan Mól, Alécio, Kelly Rejane, Natasha Moura e Karine Rover que tive o imenso prazer de conhecer no decorrer da minha graduação e hoje os chamo de amigo com grande orgulho. Ao mais seletto, importante e fechado grupo de amigos (Raisa Lacerda, Guilherme Matos, Paulo Frank, Carol Aires, Pedro Brito e Rodrigo Arrais) com quem mais me diverti nos últimos anos.

Aos professores Rafael Rocha, Peter Bakuzis, Ines Resk, José Roberto Politi, Patrícia Lootens, Ricardo Gauche, Denise Imbroisi, Alexandre Prado (*In Memoriam*) e Silvia Dias pela significativa contribuição em minha formação acadêmica.

Para concluir, nada melhor que agradecer aos meus grandes companheiros e amigos em todos os momentos Ágabo, Érika e Rafael que estiveram presentes em todos os momentos de minha jornada acadêmica. Obrigado pelas horas de diversão, pelas caronas, pela paciência de me ouvir falar sobre química nos momentos mais impróprios e pelas conversas na churrascaria todo fim de semestre.

À Angélica, Kadu e Otilie pelos espectros de RMN de 300 MHz.

À CAPES, IQ-UnB, DPP-UnB pelo apoio financeiro.

Resumo

As reações multicomponentes (RMC) oferecem inúmeras vantagens e, devido à característica de formar produtos diversos, com elevado grau de complexidade e contendo praticamente todos os átomos presentes nos reagentes, vêm a cada dia sendo mais utilizadas na síntese de candidatos a fármacos. Sabendo disso, o objetivo do presente trabalho foi sintetizar uma série de compostos contendo as unidades tetrazólicas e cetopiperazínicas, visando unir o potencial farmacológico que possuem em um único sistema. A metodologia adotada para as sínteses foi a modificação da reação multicomponente de Ugi, na qual o ácido carboxílico foi substituído pelo ácido hidrazóico (HN_3), gerado *in situ* através da utilização da azida de sódio (NaN_3) ou da trimetilsilil azida (TMSN_3). As reações de formação dos tetrazóis se completaram em tempos reacionais reduzidos e com rendimentos elevados, mostrando a eficiência da metodologia adotada. Foram geradas, no total, 19 novas moléculas contendo o núcleo tetrazólico. Além disso, um estudo por química computacional foi realizado a fim de se obter as estruturas otimizadas e os valores das análises populacionais de Mulliken. Os dados obtidos após os procedimentos de modelagem molecular foram utilizados para explicar as variações nos valores de deslocamento químico dos hidrogênios das moléculas obtidas.

Abstract

Multicomponent Reactions (MCR) offer many advantages, and due to their ability to rapidly create molecular diversity, molecular complexity and allowing the generation of compounds containing essentially all the atoms of the reactants, they have become an important way to synthesize novel bioactive products. Thus, the aim of this work was to synthesize a range of new compounds containing tetrazole and ketopiperazine nuclei as synergistic products. The methodology for the synthesis was the modification of the Ugi multicomponent reaction, in which the carboxylic acid was replaced by hydrazoic acid (HN_3), obtained in situ from sodium azide (NaN_3) or trimethylsilylazide (TMSN_3). The reaction proceeds smoothly in reduced reaction times to generate the corresponding tetrazoles in moderate to excellent yields under microwave irradiation. There were obtained 19 new molecules containing tetrazolic nucleus. Furthermore, calculations were performed in order to obtain the optimized structures and Mulliken population analysis data. The molecular modeling procedure was used to do explain the differences in chemical shifts of the hydrogens in the products.

Índice

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Compostos Tetrazólicos	1
1.2.	Núcleo Cetopiperazina	12
1.3.	Reações Multicomponentes de Isocianetos	20
1.3.1.	Reações de Ugi	23
2.	OBJETIVOS.....	38
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
3.1.	Estudo da síntese de tetrazóis via reação de Ugi.....	40
3.2.	Síntese dos isocianetos.....	41
3.3.	Síntese de compostos tetrazólicos via reação de Ugi assistida por micro-ondas.	51
3.4.	Síntese de tetrazóis ceto-piperazínicos por reação de Ugi assistida por microondas.	65
4.	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	87
5.	PARTE EXPERIMENTAL	90
5.1.	Reagentes, solventes e equipamentos utilizados.....	90
5.2.	Métodos utilizados para a purificação dos produtos obtidos.	91
5.3.	Métodos Analíticos	91
5.4.	Procedimentos.....	92
5.4.1.	Síntese dos isocianetos.....	92
5.4.1.1.	Síntese do isocianeto de <i>tert</i> -butila.....	92
5.4.1.2.	Síntese do isocianoacetato de metila	94
5.4.2.	Procedimento Geral para Reações de Ugi	96
5.5.	Procedimentos e dados espectroscópicos	98
6.	Referências Bibliográficas	110
7.	Anexos.....	115

Lista de Abreviações

AcO⁻	Acetato
AcOH	Ácido Acético
ADME	absorção, distribuição, metabolização e excreção
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BACE1	Beta-Secretase 1
BOC	Terc-butil carbonato.
CAN	Nitrato cérico de amônio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CMPI	Iodeto de 2-cloro-1-metilpiridina
DABCO	1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano
DAP	Ácido 2,3-diaminopropiônico
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DAP	Fosfato diamônico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPP-IV	Dipeptidilpeptidase-4
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	Etila
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonila
Gli	Glicina
H3R	Receptor de histamina H3
HFIP	Hexafluorisopropanol
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-TR	Transcriptase Reversa do HIV
HIV-WT	Vírus Selvagem do HIV
HOBT	Hidroxibenzotriazol
HTS	Ensaio Biológicos Automatizados
<i>i</i>-Bu	iso-Butila

INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
i-Pr	iso-Propila
MCH	Hormônio Concentrador de Melanina
MCH-R1	Receptor 1 do Hormônio Concentrador de Melanina
Me	Metila
MO	Micro-ondas
NARTI	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
NNRTI	Inibidor da Transcriptase Reversa não-Análogo de Nucleosídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
Ph	Fenila
Pro	Prolina
PS-TEMPO	Éster sulfônico da 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
REA	Relação Estrutura-Atividade
RMC	Reação Multicomponente
RMCI	Reações Multicomponentes de Isocianeto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TA	Temperatura Ambiente
t-Bu	terc-Butila
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TFA	Ácido Trifloroacético
U-4CR	Reação de Ugi de 4 componentes
UV-Vis	Ultra-Violeta / Visível

Índice de Tabelas

Tabela 1. Reagentes utilizados para obtenção dos produtos-alvo.....	30
Tabela 2. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina.	44
Tabela 3. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina.	46
Tabela 4. Metodologias utilizadas para obtenção dos isocianetos	47
Tabela 5. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila.....	50
Tabela 6. Primeira tentativa de estabelecimento das condições ideais para as reações de Ugi.	51
Tabela 7. Produtos obtidos por U-4CR.	55
Tabela 8. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o aduto 68a.	57
Tabela 9. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 68a.....	58
Tabela 10 Reação de Ugi em micro-ondas a 100 °C utilizando o isocianoacetato de metila e o azido trimetilsilano.....	60
Tabela 11. Tetrazóis obtidos por reação de Ugi utilizando o isocianoacetato de metila.....	61
Tabela 12. Dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 71b.	63
Tabela 13. Dados de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 71b.....	65
Tabela 14. Tentativa de ciclização utilizando apenas a irradiação de micro-ondas.	67
Tabela 15. Tetrazóis-cetopiperazínicos obtidos após reação de ciclização com TFA.	68
Tabela 16. Dados do Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 74d.	72
Tabela 17. Dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 74d.	73
Tabela 18. Comparação entre as estruturas 2D e as estruturas obtidas após otimização das geometrias.....	76
Tabela 19. Distribuição das cargas atômicas de Mulliken para o produto 74j.	80

Tabela 20. Comparação entre os deslocamentos químicos (em ppm) e as cargas de Mulliken obtidas por cálculos teóricos.	82
---	----

Índice de Figuras

Figura 1. Formas tautoméricas apresentadas pelos tetrazóis: 1 <i>H</i> -5-substituído e 2 <i>H</i> -5-substituído.	2
Figura 2. Exemplo de bioisosterismo não-clássico, onde moduladores do sistema nervoso central foram obtidos a partir de um aminoácido neuroativo... 3	3
Figura 3. Tetrazol agonista muscarínico (1), antialérgico (2) e com atividade no sistema nervoso central (3): exemplos de substâncias biologicamente ativas... 4	4
Figura 4. Acervo de moléculas obtidas através da realização do estudo de Batey.	6
Figura 5. Estrutura dos primeiros compostos que conduziram à síntese dos demais tetrazóis.	9
Figura 6. Compostos inibidores da β -amilóide utilizados como ponto de partida no estudo.....	11
Figura 7. Piperazina e estruturas análogas do anel piperazínico usados na síntese orgânica.	13
Figura 8. Interações dos ligantes na enzima fXA.	15
Figura 9. Estruturas dos inibidores da proteína Fator Xa.	16
Figura 10. Estruturas propostas após estudo SAR.....	17
Figura 11. Compostos halogênio-substituídos com atividade frente à MCH-R1. ³²	18
Figura 12. Prováveis inibidores da enzima DDP-IV produzidos por Lee e colaboradores. ³⁴	19
Figura 13. Reação multicomponente de quatro componentes originando um único produto.....	21
Figura 14. Estrutura geral dos isocianetos. As isonitrilas são descritas por duas estruturas de ressonância.	22
Figura 15. Exemplos de isocianetos de ocorrência natural.	23
Figura 16. Isocianetos sintetizados visando à formação de tetrazóis 1- <i>H</i> -5-substituídos. ⁴⁴	27
Figura 17. Estrutura obtida após realização da triagem de alta produtividade (HTS).....	32

Figura 18. Estruturas dos produtos sintetizados que apresentaram melhores resultados e foram submetidos a testes <i>in vitro</i>	34
Figura 19. Metodologia adotada para a síntese dos esteróides conjugados... 35	35
Figura 20. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina (61).	44
Figura 21. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina (61).	45
Figura 22. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila (45a).	49
Figura 23. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila (65a).	50
Figura 24. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 68a	56
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 68a	58
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 71b	63
Figura 27. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 71b	64
Figura 28. Obtenção dos tetrazóis ceto-piperazínicos a partir de intermediários tetrazólicos.	66
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 74d	71
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 74d	73
Figura 31. Espectro DQF-COSY de correlação ^1H - ^1H do produto 73b	84
Figura 32. Espectro HMBC de correlação ^1H - ^{13}C do produto 73b	85

Índice de Esquemas

Esquema 1. Rota sintética utilizada para preparação dos tetrazóis.	7
Esquema 2 Síntese de tetrazóis com grupo funcional éster a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	8
Esquema 3. Síntese de tetrazóis com grupo funcional nitrila a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	8
Esquema 4. Rota sintética de possíveis fármacos anti-HIV utilizada no estudo.	10
Esquema 5. Rota sintética utilizada para preparação dos inibidores BACE1..	12
Esquema 6. Procedimento geral de preparação dos compostos 20 e 21 com atividade inibitória à DPP-IV.....	20
Esquema 7. Adição α ao carbono do isocianeto	22
Esquema 8. Esquema geral da reação de Ugi.	24
Esquema 9. Mecanismo geral da reação de Ugi de 4 componentes (4CR-Ugi).	25
Esquema 10. Mecanismo de preparação dos tetrazóis a partir da modificação da Reação de Ugi.....	26
Esquema 11. Síntese de tetrazóis via reação multicomponente de Ugi.	26
Esquema 12. Reação de Ugi como etapa-chave para a síntese de quinoxalinonas.	28
Esquema 13. Reação de Ugi como etapa-chave para a síntese de benzodiazepinas tetrazólicas.	29
Esquema 14. Metodologia de obtenção de antagonistas da H3R em que a modificação da reação de Ugi foi utilizada como etapa chave.	33
Esquema 15. Esteroides conjugados obtidos através das reações de Ugi.	36
Esquema 16. Esquema geral da preparação dos compostos tetrazólicos.	38
Esquema 17. Metodologia utilizada para a síntese dos tetrazóis e tetrazóis cetopiperazínicos.	41
Esquema 18. Síntese do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina (62) e da <i>N</i> -terc-butilformamida (64)	42
Esquema 19. Metodologia alternativa de obtenção das formamidas.	43

Esquema 20. Metodologia de obtenção do isocianeto utilizando oxocloreto de fósforo e trietilamina.	47
Esquema 21. Obtenção do isocianoacetato de metila à temperatura ambiente via metodologia utilizando diclorofosfato de fenila.	48
Esquema 22. Representação da tentativa de obtenção dos produtos tetrazílicos via Reação de Ugi assistida por micro-ondas.	53
Esquema 23. Obtenção dos tetrazóis a partir de prévia preparação das iminas.	54
Esquema 24. Metodologia utilizada para a obtenção dos tetrazóis-cetopiperazínicos.	68

INTRODUÇÃO

Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Compostos Tetrazólicos

A química dos compostos heterocíclicos faz parte de uma das mais importantes divisões na Química Orgânica devido à vasta contribuição que esses compostos apresentam na indústria, com centenas de substâncias sintetizadas todos os anos, além de uma expressiva importância biológica.¹

Heterociclos aromáticos nitrogenados com cinco átomos, contendo ou não átomos de oxigênio ou enxofre, pertencem a uma classe de substâncias denominadas genericamente de azol. Esse grupo funcional é amplamente conhecido por possuir diversas aplicações na ciência dos materiais, na farmacologia, fotografia e sistemas de informações, agricultura e até na fabricação de explosivos.²

Os derivados azólicos são um dos três principais grupos antifúngicos de uso clínico do mercado, pois inibem ou interagem com as enzimas P450 fúngicas responsáveis pela biossíntese do ergosterol, o principal esteroide da membrana plasmática da maioria dos fungos.³ O primeiro relato de ação antifúngica de um composto azólico - o benzimidazol - foi publicado por Woolley em 1944⁴, no entanto, foi apenas com a introdução do uso tópico do cloroimidazol em 1954^{5,6} que o interesse na ação antifúngica dos azóis foi elevado.⁷

Dentre os compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados, podemos destacar os tetrazóis, que são constituídos de quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, sendo classificados como um núcleo 6π -azapirrolíco. Nesse sistema, dois dos seis elétrons π necessários para que a regra de Hückel seja respeitada são provenientes do par de elétrons livres de um

¹ Katritzky, A. R.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.

² Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797.

³ Sheehan, D. J. Hitchcock, C. A. Sibley, C. M.; *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 40.

⁴ Woolley, D. W.; *J. Biol. Chem.* **1944**, *152*, 225.

⁵ Herling, S.; Sous, H.; Krüppe, W.; Osterloh, G.; Mückter, H.; *Arnheim. Forsch.* **1959**, *9*, 489.

⁶ Seeliger, H. P. R.; *Mykosen* **1958**, *1*, 162.

⁷ Maertens, J. A.; *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, *10*, 1.

nitrogênio e os outros quatro elétrons π pertencem aos demais átomos do anel aromático.

A síntese de tetrazóis foi realizada pela primeira vez pelo químico suíço J. A. Bladin quando, em 1885⁸, realizava estudos relacionados à reatividade da dicianofenilhidrazina. Apesar dos mais de 100 anos, o interesse nesses heterociclos foi renovado recentemente devido à descoberta de suas potencialidades, principalmente na área da química farmacêutica.²

Ao apresentar uma gama de possibilidades de utilização, os tetrazóis vêm a cada dia sendo mais utilizados como intermediários de rotas sintéticas, pois permitem ser utilizados em reações envolvendo diversos reagentes nos mais diferentes ambientes químicos.⁹

Os tetrazóis 5-substituídos são planares e possuem duas formas tautoméricas em equilíbrio (Figura 1) e ambas são consideradas bioisósteros não-clássicos do grupo ácido carboxílico.¹⁰

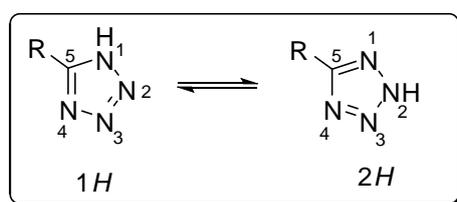


Figura 1. Formas tautoméricas apresentadas pelos tetrazóis: 1H-5-substituído e 2H-5-substituído.

O isosterismo, também conhecido por bioisosterismo devido sua utilização na síntese de substâncias biologicamente ativas, é uma estratégia de modificação molecular, onde um grupo funcional é substituído por outro com propriedades físico-químicas semelhantes, sem causar prejuízo para a atividade biológica. Os conceitos do isosterismo foram originalmente introduzidos em 1909 por James Moir e em seguida aperfeiçoados pela lei do

⁸ Bladin, J. A.; *Ber.* **1885**, *18*, 1544.

⁹ Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Elsevier, 2008, Vol. 6, p. 257-423.

¹⁰ Herr, R. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.

deslocamento de hidreto de H. G. Grimm.^{11,12,13} No entanto, esse termo foi pela primeira vez publicado por Irving Langmuir¹⁴, que identificou diversas semelhanças nas propriedades físico-químicas de átomos, grupos, radicais e moléculas.^{11,15}

O isosterismo é classificado em dois tipos básicos: isosterismo clássico e não-clássico. O primeiro, fruto das primeiras observações e conceitos, é subdividido em diversas categorias de acordo com suas propriedades estruturais e eletrônicas. Já o isosterismo não-clássico inclui todas as situações que o isosterismo clássico não abrange e vai além das semelhanças estruturais e eletrônicas. Para o bioisosterismo não-clássico o importante é a relevância dos ensaios biológicos.¹⁰⁻¹⁵ Como exemplo podemos citar o desenvolvimento dos moduladores do sistema nervoso a partir de modificações do aminoácido neuroativo ácido γ -aminobutírico (GABA).

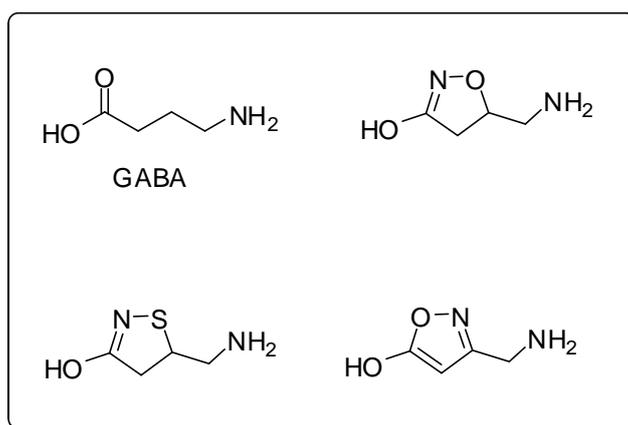


Figura 2. Exemplo de bioisosterismo não-clássico, onde moduladores do sistema nervoso central foram obtidos a partir de um aminoácido neuroativo.¹⁵

Diversas são as razões para a utilização dessa estratégia, como a necessidade de melhorar a atividade farmacológica, aumentar a seletividade a um determinado receptor e até melhorar a farmacocinética, caso a modificação seja em uma molécula com atividade já conhecida (Figura 3).¹⁵

¹¹ Meanwell, N. A.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.

¹² Grimm, H. G.; *Z. Electrochem.* **1925**, *31*, 474.

¹³ Grimm, H. G.; *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557

¹⁴ Langmuir, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543.

¹⁵ Patani, G. A.; LaVoie, E. J.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.

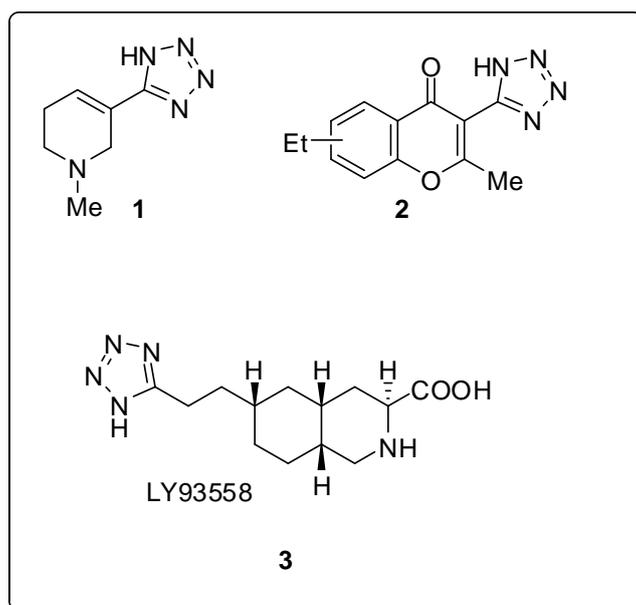


Figura 3. Tetrazol agonista muscarínico (1), antialérgico (2) e com atividade no sistema nervoso central (3): exemplos de substâncias biologicamente ativas.¹⁵

Os tetrazóis 5-substituídos apresentam acidez compatível com a de ácidos carboxílicos. Essa acidez é atribuída a uma estabilização da carga negativa por ressonância quando ocorre a remoção do próton do anel tetrazólico.⁹ Além disso, quando suas formas tautoméricas são comparadas com o grupo carboxilato, observa-se que os tetrazóis são 10 vezes mais lipofílicos, o que facilita a transposição da barreira entre o sangue e o cérebro.¹⁶ Uma outra vantagem atribuída aos tetrazóis para síntese de compostos biologicamente ativos reside no fato de serem resistentes a diversas vias de degradação metabólica.¹⁷

Atualmente, existem vários métodos reportados na literatura de síntese de tetrazóis, principalmente através de reações de cicloadição envolvendo nitrilas orgânicas e o íon azida.

Essas formas clássicas de reação para a formação de anéis tetrazólicos exigem algumas condições que são consideradas desvantajosas e podem incluir a utilização de solventes a altas temperaturas, além da necessidade de reagentes tóxicos e explosivos, o que mostra a necessidade do

¹⁶ Dömling, A.; Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4289.

¹⁷ Holland, G. F.; Pereira, J.; *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 149.

desenvolvimento de novas metodologias para a síntese desse grupo tão promissor.

Além dos compostos com anéis tetrazólicos, um outro grupo de substâncias, os peptídeos, vem sendo bastante estudado desde a introdução de seu uso como agente terapêutico, ocorrida nos anos 60. Por já participar de diversas funções fisiológicas importantes em nosso organismo, esses peptídeos são uma excelente fonte de possíveis medicamentos.

No entanto, apesar da grande potencialidade que os peptídeos apresentam na síntese de novas moléculas com atividade biológica, alguns fatores impedem sua aplicação com fins terapêuticos. Para tentar sanar essas dificuldades relacionadas à solubilidade, lipofilicidade e facilidade de degradação por enzimas, muitos grupos de pesquisa no mundo estão focando seus estudos na área dos peptidomiméticos, que são compostos que, como ligante de um receptor, possuem ações semelhantes a de um peptídeo.¹⁸

Sabendo disso, Batey e colaboradores desenvolveram um novo método para sintetizar polipeptídeos modificados com um anel tetrazólico em seu grupo amino terminal em um protocolo suportado em fase sólida.¹⁹ No referido estudo, os autores se propuseram a montar um acervo de 5-aminotetrazóis derivados de dipeptídeos, tripeptídeos e tetrapeptídeos. Para isso, foram usados onze diferentes isotiocianatos e nove aminoácidos Fmoc-protégidos, gerando um total de 218 diferentes moléculas, conforme a Figura 4.

¹⁸ Giannis, A.; Kolter, T.; *Angew. Chem.* **1993**, 32, 1244.

¹⁹ Gavriilyuk, J. I.; Evindar, G.; Chen, J. Y.; Batey, R. A.; *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 644.

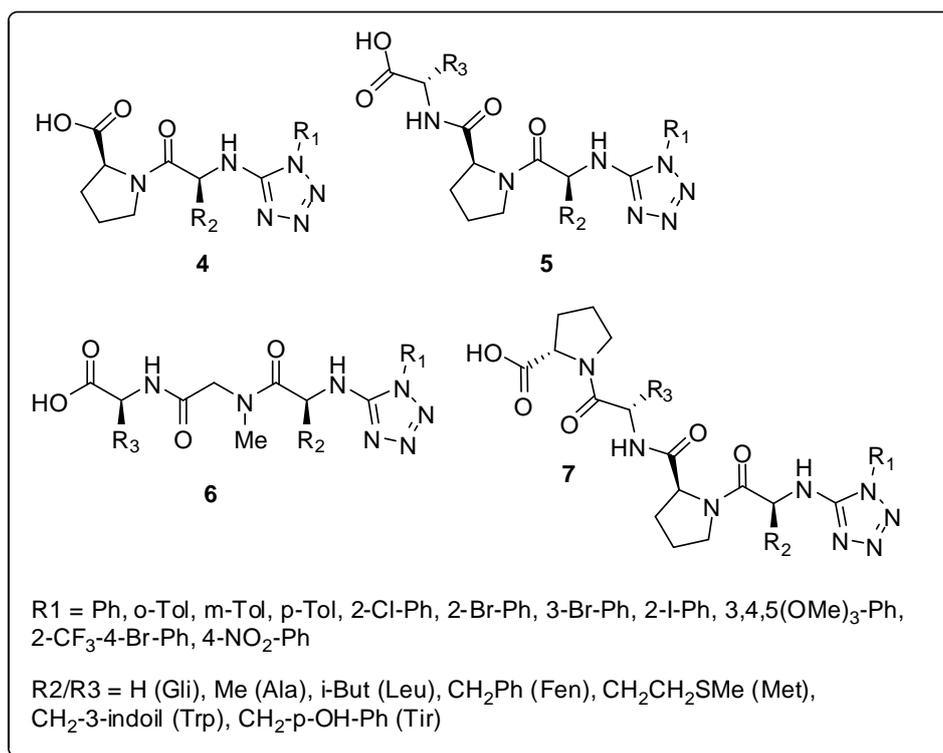
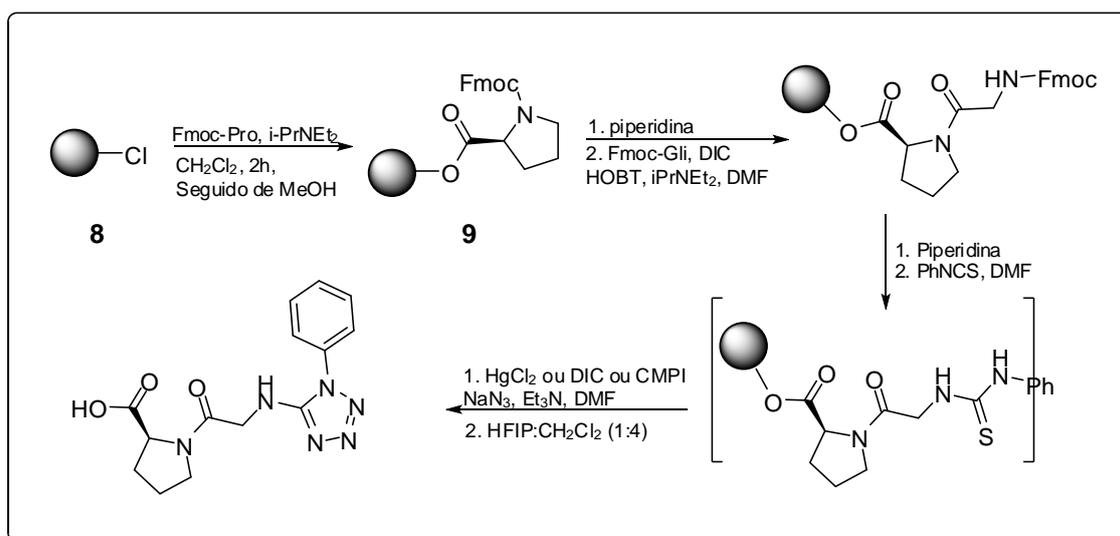


Figura 4. Acervo de moléculas obtidas através da realização do estudo de Batey.¹⁹

A síntese se processou usando a resina do 2-clorotritila (**8**) como suporte para ancorar os peptídeos (Esquema 1). Inicialmente, foi utilizada a prolina *N*-Fmoc-protégida (**9**), no entanto, esse aminoácido foi em seguida sendo substituído com intuito de se aumentar o acervo de moléculas (Figura 4). Após a inserção do primeiro aminoácido na resina, o grupo protetor Fmoc foi removido e a adição de um novo aminoácido que também possui o mesmo grupo protetor foi realizada. A tiouréia necessária para a próxima etapa foi obtida a partir da desproteção do dipeptídeo suportado seguido do tratamento com o fenilisotiocianato. A síntese foi concluída pela desidrotiolação da tiouréia acompanhada da adição de azida de sódio e trietilamina visando à formação do anel tetrazólico. Vale ressaltar que para remover a resina polimérica foi utilizado o hexafluoroisopropanol em diclorometano.



Esquema 1. Rota sintética utilizada para preparação dos tetrazóis por Batey.¹⁹

Desde a descoberta²⁰ da síntese em fase sólida, que culminou na conquista do Prêmio Nobel de Química de 1988 por Bruce Merrifield, diversos grupos vem utilizando dessa metodologia que chamou grande atenção de indústrias farmacêuticas e ganhou importância na síntese de protótipos de fármacos.

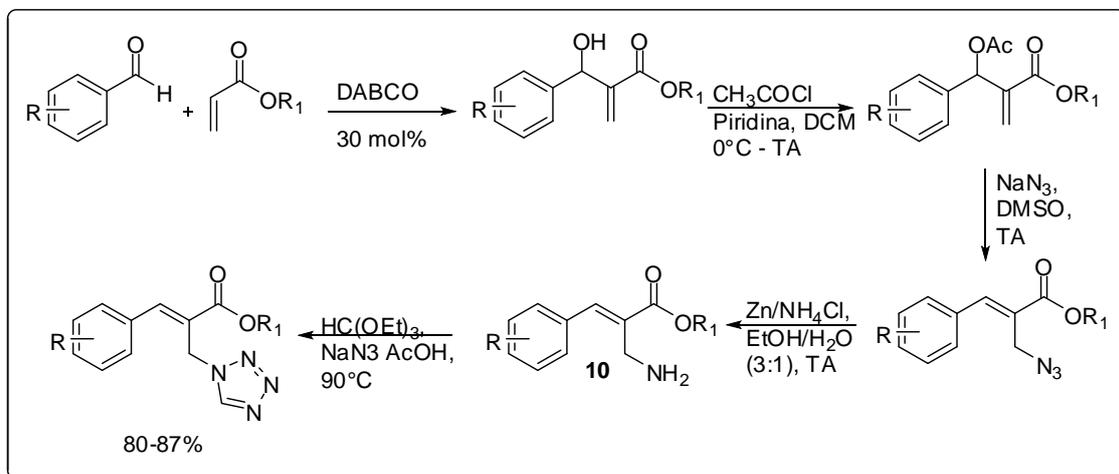
O câncer vem se tornando cada vez mais comum e, nas últimas décadas, tornou-se um evidente problema de saúde pública mundial. Segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estima-se a ocorrência de mais de 518 mil novos casos em 2012 e 2013 no Brasil.²¹ Conhecendo a necessidade de novos tratamentos, Srinthar, Rao e colaboradores²² sintetizaram e fizeram a avaliação citotóxica de seus compostos em uma linhagem de células tumorais de fígado (HEP-G2), pulmão (A-549), mama (MDA-MB-231), próstata (DU-145) e neuroblastoma (SK-N-SH).

²⁰ Merrifield, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.

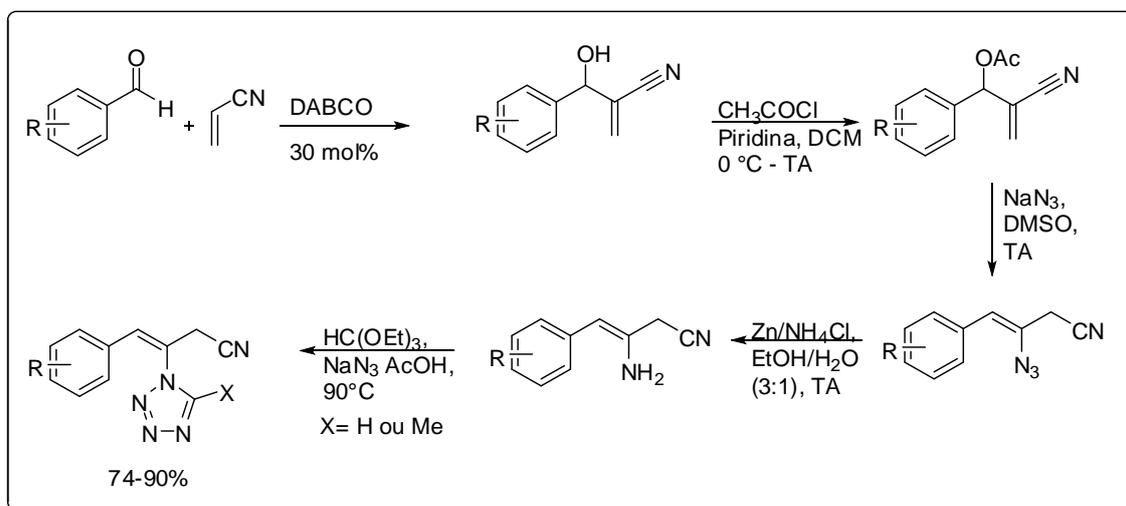
²¹ <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>, acessada em 15 de maio de 2012.

²² Kumar, C. N. S. S. P.; Parida, D. K.; Santhoshi, A.; Kota, A. K. Srinthar, B.; Rao, V.; *J. Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 486.

Nesse estudo, os tetrazóis 1-substituídos foram sintetizados a partir das alilaminas (**10**) obtidas de adutos de Morita-Baylis-Hillman, como apresentado no Esquema 2 e Esquema 3.



Esquema 2 Síntese de tetrazóis com grupo funcional éster a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.²²



Esquema 3. Síntese de tetrazóis com grupo funcional nitrila a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.²²

Após a avaliação citotóxica em células tumorais, os dezesseis compostos sintetizados foram submetidos a estudos de ligação ao DNA através da detecção da absorvância na região do UV-Vis e por estudos de fluorescência, mostrando a eficiência dos adutos sintetizados no tratamento do câncer.

O Human Immunodeficiency Virus (HIV) é o agente causador de uma das doenças mais danosas ao sistema imunológico, a AIDS. Durante o ciclo de vida, esse retrovírus pode se multiplicar e sofrer alterações genéticas. Nos coquetéis para o tratamento, são administrados três diferentes medicamentos: um inibidor da proteína HIV-1 protease, um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (NARTI) e um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (NNRTI). No entanto, esse último é um limitante no tratamento devido à rápida resistência que os vírus adquirem após a administração das drogas.

Sabendo disso, Muraglia e colaboradores²³ sintetizaram uma série de compostos que podem inibir a HIV-TR, tanto nos vírus selvagens (WT HIV) quanto para a mutação K103N, a mais frequente encontrada em doentes HIV.

Utilizando o triagem de alta produtividade, do inglês *high throughput screening* (HTS), os autores identificaram os compostos **11** e **12** (Figura 5) como de interesse, pois apresentaram inibição da proteína HIV-1 RT polimerase e inibição na mutação K103N.

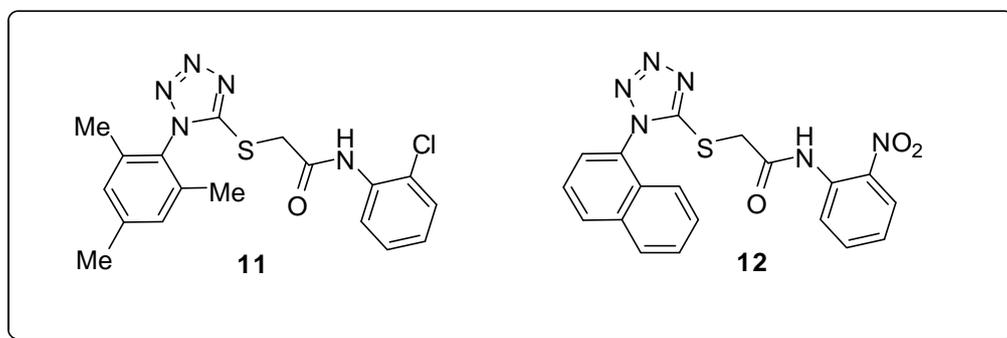
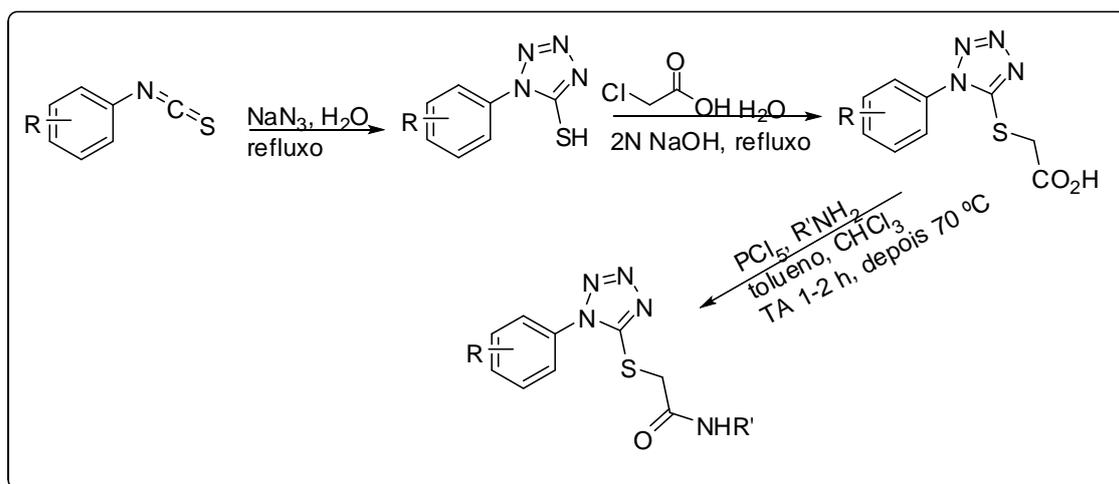


Figura 5. Estrutura dos primeiros compostos que conduziram à síntese dos demais tetrazóis.²³

Utilizando-os como base, um estudo da relação estrutura-atividade (REA) foi realizado e uma série de compostos foram sintetizados conforme o Esquema 4, gerando um composto com resultado bastante promissor.

²³ Muraglia, E.; Kinzel, O. D.; Laufer, R.; Miller, M. D.; Moyer, G.; Munshi, V.; Orvieto, F.; Palumbi, M. C.; Pescatore, G.; Rowley, M.; Williams, P. D.; Summa, V.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 2748.



Esquema 4. Rota sintética de possíveis fármacos anti-HIV utilizada no estudo.²³

Os tetrazóis apresentados no estudo mostram que fármacos podem ser sintetizados utilizando reagentes comercialmente disponíveis e em poucas etapas, além de expor a grande importância e diversidade das atividades biológicas que esses heterociclos exibem.

Uma das principais causas do declínio cognitivo em adultos é o Mal de Alzheimer, que se caracteriza pelo distúrbio progressivo da memória. Nessa doença, placas senis se desenvolvem no cérebro devido ao metabolismo anormal da proteína precursora da amilóide, formando agregados do peptídeo β -amilóide.

Sabendo disso, Kiso e colaboradores²⁴ desenvolveram dois compostos contendo anéis tetrazólicos que inibiram a produção da β -amilóide pela BACE1. Inicialmente, foram sintetizadas três substâncias (Figura 6) contendo o grupo fenilnorstatina, no entanto, esses compostos não apresentaram estabilidade em meio aquoso e orgânico.

²⁴ Kimura, T.; Shuto, D.; Hamada, Y.; Igawa, N.; Kasai, S.; Liu, P.; Hidaka, K.; Hamada, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 211.

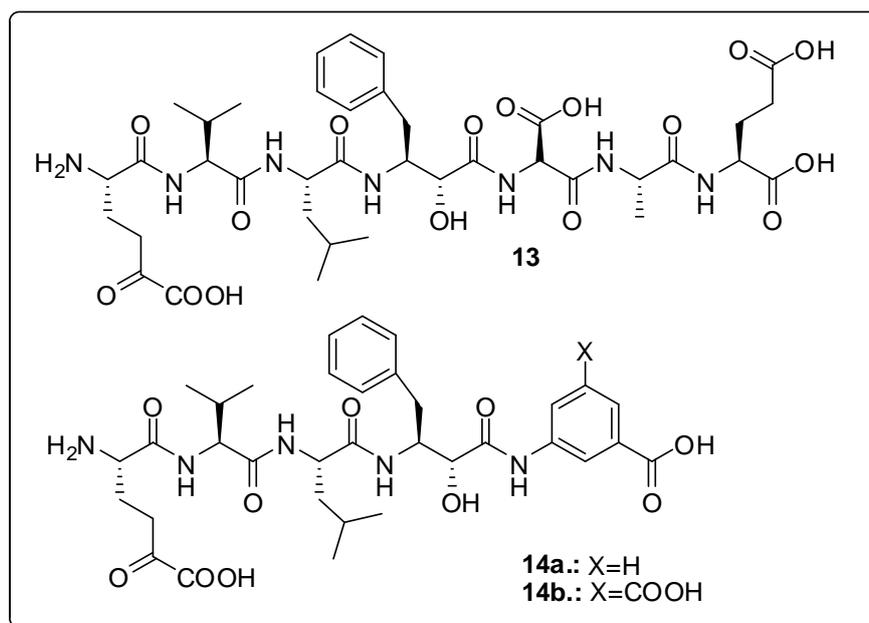
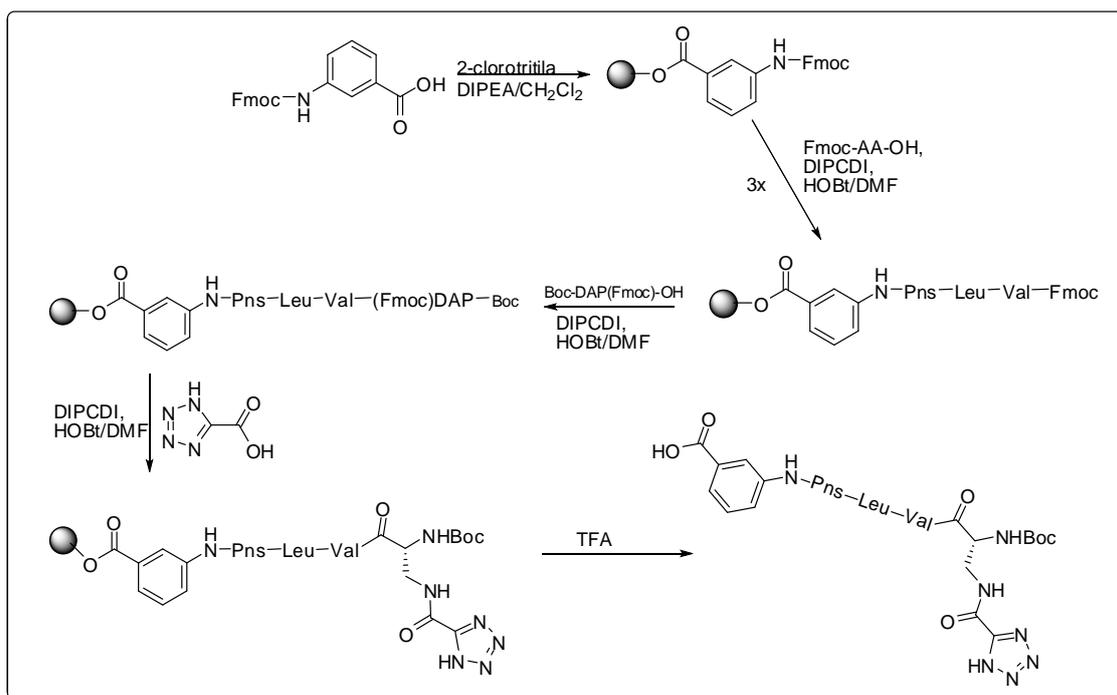


Figura 6. Compostos inibidores da β -amilóide utilizados como ponto de partida no estudo.²⁴

Visando sanar esse problema, o estudo se processou com o objetivo de substituir o grupo ceto carboxílico por um tetrazol, melhorando a estabilidade e também o fator inibitório da enzima. A síntese foi realizada em fase sólida utilizando a resina da 2-clorotritila para inserir o primeiro grupo que possuía o Fmoc como grupo protetor. Após a desproteção, o processo continuou com a inserção de três aminoácidos, seguida da adição do resíduo de DAP. Só então o grupo tetrazol foi adicionado à molécula, utilizando o 5-carbonil-1H-tetrazol, como demonstrado no Esquema 5.



Esquema 5. Rota sintética utilizada para preparação dos inibidores BACE1.²⁴

Para tentar entender o porquê da não estabilidade dos compostos **13** e **14b**, um estudo mecanístico e da cinética de tal instabilidade foi realizado visando melhorar a estrutura dos compostos para que o sucesso na inibição da proteína BACE1 fosse alcançado. Após isso, os compostos com tetrazóis substituindo os grupos oxálicos foram submetidos ao teste de estabilidade e atividade inibitória, apresentando resultados satisfatórios para ambas.

1.2. Núcleo Cetopiperazina

A síntese de compostos biologicamente ativos tornou-se um dos campos mais importantes dentro da Química Orgânica. Identificar quais unidades estruturais são responsáveis pelo reconhecimento molecular são de suma importância na indústria, pois facilitam o desenvolvimento de novas substâncias com atividade farmacológica.²⁵

²⁵ Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 935.

Dentre os compostos heterociclos de relevante atividade biológica, destacam-se os que apresentam o anel piperazínico e suas versões estruturalmente modificadas (Figura 7). Derivados piperazínicos são compostos moleculares constituídos de um anel hexagonal substituído nas posições 1,4 por nitrogênios, constituindo uma classe química muito ampla.

Alguns destes compostos, devido ao tamanho das moléculas e as suas características lipofílicas, possuem a capacidade de atravessar as barreiras biológicas importantes com facilidade, inclusive a barreira hematoencefálica, que é de suma importância na síntese de compostos visando ao tratamento da AIDS.

Devido à sua notável relevância farmacêutica e sabendo que esse heterociclo apresenta um núcleo conveniente a partir do qual muitos compostos podem ser obtidos através de uma síntese convergente, inúmeros métodos e estratégias sintéticas vêm sendo desenvolvido nos últimos anos a fim de produzir substâncias contendo o anel 1,4-diazociclohexano (**15**) em sua estrutura.²⁶

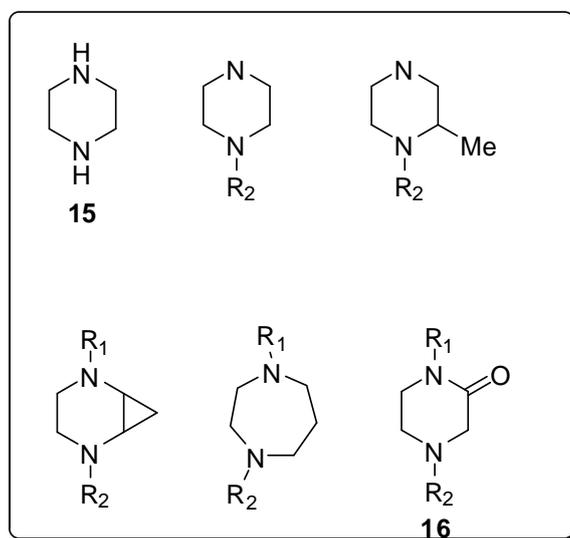


Figura 7. Piperazina e estruturas análogas do anel piperazínico usados na síntese orgânica.

²⁶ Cochram, B. M. Michael, F. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 329

O grupo ceto-piperazina (**16**) é um desses grupos que vem frequentemente sendo utilizados pela indústria farmacêutica na síntese de moléculas-alvo devido a sua semelhança estrutural com peptídeos de conformação restrita. Apesar das vastas aplicações dos compostos que apresentam esses ciclos em sua estrutura, é no campo da química medicinal que se encontram os principais exemplos.

Mikol e colaboradores²⁷ reportaram com sucesso a determinação de estruturas cristalinas de potenciais inibidores da fator Xa (fXa), forma ativa da enzima fator X, que desempenha papel fundamental em diversas etapas do sistema de coagulação sanguínea.²⁸⁻²⁹ Trabalhos anteriores relacionados à função e estrutura da enzima fator Xa³⁰ mostraram que a inibição é bem sucedida quando há grupos aromáticos básicos presentes na molécula, pois tais grupos interagem com o sítio S1 da enzima de forma polar e também através de algumas ligações hidrofóbicas, além das interações hidrofóbicas no grupo arila do sítio S4.

²⁷ Maignan, S.; Guilloteau, J. P.; Choi-Sledeski, Y. M.; Becker, M. R.; Ewing, W.R.; Pauls, H.W.; Spada, A. P.; Mikol, V.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 685.

²⁸ Hoffman, M.; Monroe, D. M.; *Hematol. Oncol. Clin. N. Am* **2007**, *21*, 1.

²⁹ Turpie, A. G. G.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2007**, *27*,1238.

³⁰ Brandstetter, H.; Kühne, A.; Bode, W.; Huber, R.; von der Saal, W.; Wirthensohn, K.; Engh, R. A.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 29988 (b) Kamata, K.; Kawamoto, H.; Honma, T.; Iwama, T.; Kim, S.-H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 6630 (c) Matter, H.; Defossa, E.; Heinelt, U.; Blohm, P.-M.; Schneider, D.; Müller, A.; Herok, S.; Schreuder, H.; Liesum, A.; Brachvogel, V.; Lönze, P.; Walser, A.; Al-Obeidi, F.; Wildgoose, P.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2749.

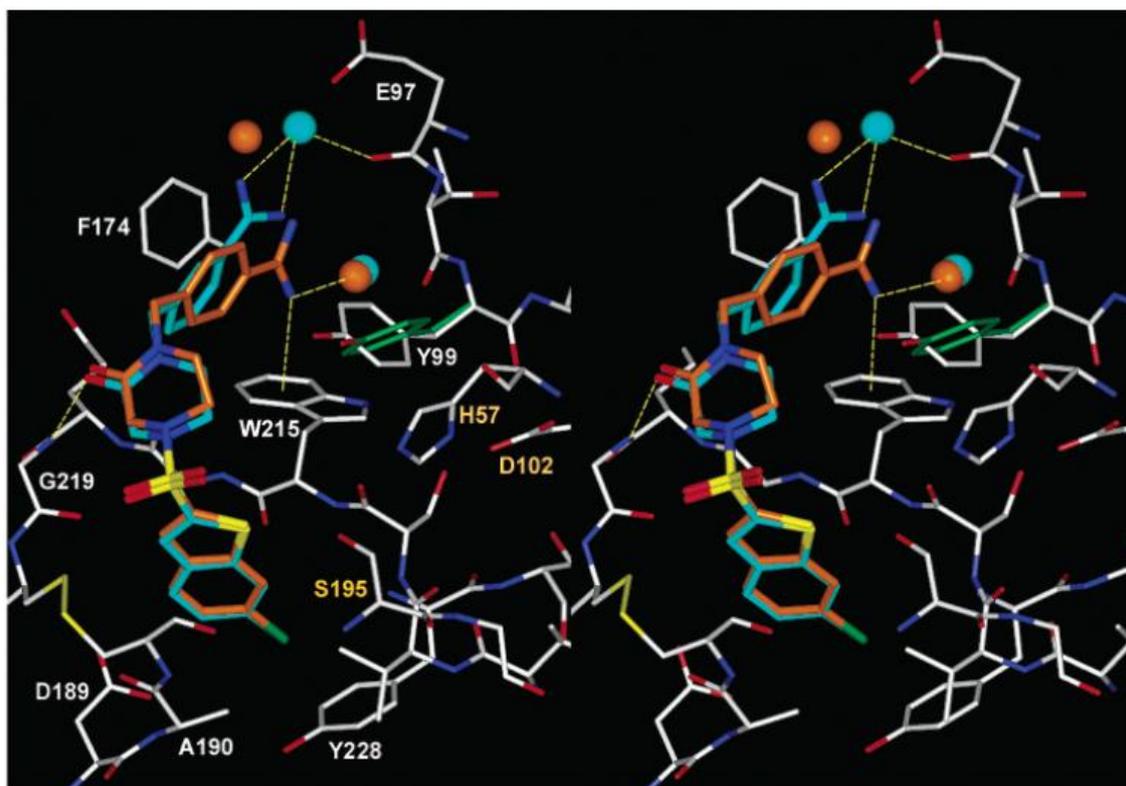


Figura 8. Interações dos ligantes na enzima fXA.

Os compostos estudados por Mikol (Figura 8) apresentaram alto potencial inibitório quando grupos neutros, como o clorobenzotiofano, estavam presentes na moléculas e interagem com o sítio S1, mas apresentaram resultados igualmente satisfatórios quando os grupos básicos, como a benzamidina, que também faziam parte da estrutura, interagem com o mesmo sítio S1, fato considerado inovador pelos pesquisadores. Vale lembrar que o sítio S4 continuava a interagir apenas com o fragmento de maior basicidade da estrutura.

Os pesquisadores observaram que a enzima fXa interage de forma diferente em compostos cuja estrutura contém o grupo ceto-piperazínico do que nos compostos que possuem os grupos sulfonamidapirrolidinas e β -aminoésteres. Além disso, a inesperada "reversão" na interação entre os grupos neutros e básicos presentes na molécula com os sítios S1 e S4 proporciona uma nova possibilidade de investigação de novas substâncias que possam ser utilizadas na prevenção da coagulação sanguínea.

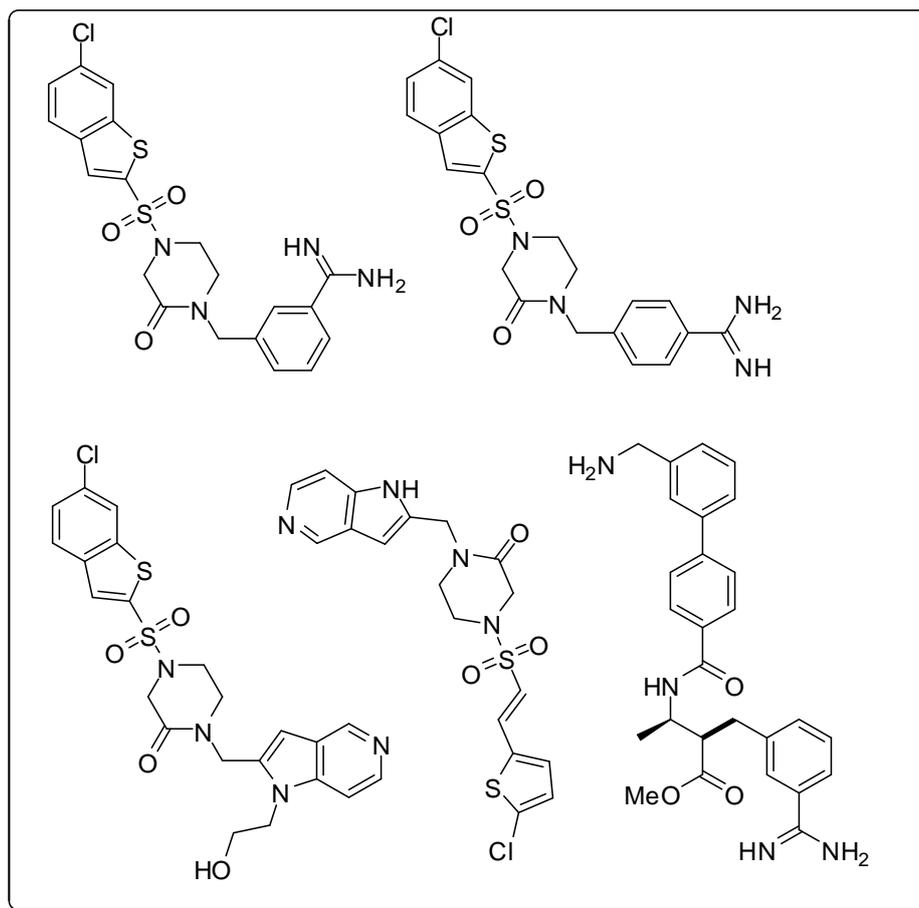


Figura 9. Estruturas dos inibidores da proteína Fator Xa.²⁷

Independentemente das condições econômicas e sociais, a obesidade já é considerada uma epidemia mundial e é, atualmente, um dos principais problemas de saúde pública responsável pelo aumento da mortalidade prematura. A obesidade é uma doença crônica não transmissível caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo e é um fenômeno que vem sendo observado em todas as faixas etárias da população.³¹ Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), o excesso de peso e a obesidade são determinados através da obtenção dos valores do índice de massa corpórea, o IMC, que é um método aplicado universalmente, barato, não invasivo de simples utilização e constitui uma forma de avaliação física.

O receptor 1 do hormônio concentrador de melanina (MCH-R1), do Inglês melanin-concentrating Hormone Receptor 1, acoplado à Proteína-G, foi

³¹ Desai, M.; Beall, M.; Ross, M. G.; *Curr. Diab. Rep.* **2013**, *13*, 27.

recentemente identificado como alvo importante no tratamento da obesidade e muitos laboratórios estão focando seus estudos na busca de pequenas estruturas que sejam antagonistas à MCH-R1.

Sabendo dessa necessidade de se encontrar medicamentos dedicados a terapias anti-obesidade, Méndez-Andino e colaboradores³² utilizaram três compostos com atividade inibitória já conhecidos para iniciar um estudo SAR e então sintetizar uma série de substâncias com possível ação antagonista a MCH-R1.

Para saber quais as melhores estruturas para iniciar a síntese, Méndez-Andino e colaboradores realizaram *docking* de três substâncias publicadas em patentes recentes que já possuíam ação comprovada a MCH-R1 e observaram quais as principais interações entre os compostos e os resíduos de aminoácidos da proteína-G acoplada à enzima.

O *docking* é um método amplamente adotado no campo da modelagem molecular que visa encontrar a melhor harmonização entre duas moléculas: um receptor e um ligante. Dadas as coordenadas atômicas de duas moléculas é possível prever qual a correta associação entre elas.

Após análise de todas as possibilidades, os pesquisadores, acreditando na probabilidade das amidas substituírem as benzamidas na síntese de potenciais antagonistas a MCH-R1, propuseram os compostos **17** e **18** (Figura 10) como estruturas sinteticamente acessíveis.

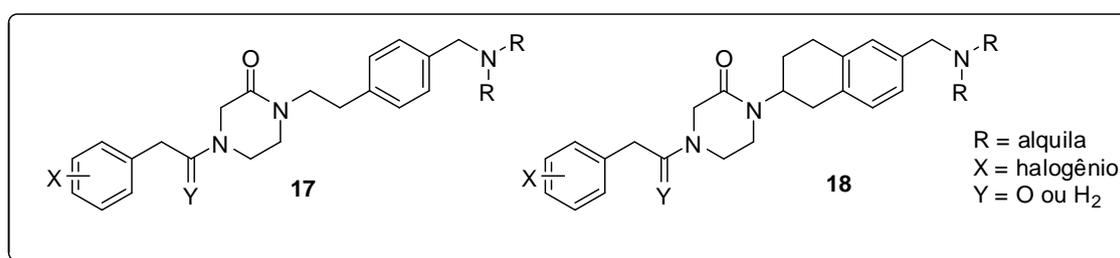


Figura 10. Estruturas propostas após estudo SAR.³²

³² Méndez-Andino, J. L.; Colson, A-O.; Meyers, K. M.; Mitchell, M. C.; Hodge, K.; Howard, J. M.; Kim, N.; Ackley, D. C.; Holbert, J. K.; Mittelstadt, S. W.; Dowty, M. E.; Obringer, C. M. Suchanek, P.; Reizes, O.; Hu. E.; Wos, J. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2092.

Além dos compostos acima citados sintetizados, utilizando apenas reagentes comercialmente disponíveis e em uma rota envolvendo quatro intermediários, os pesquisadores, após a realização do primeiro ensaio biológico, observaram que o grupo carbonila exterior ao ciclo cetopiperazínico estava reduzindo de forma significativa a atividade biológica. A partir dessas últimas observações, o grupo carbonila foi removido e as estruturas **19a-k** (**Figura 11**) foram identificadas como possíveis antagonistas da MCH-R1. Vale ressaltar que, dentre todas as moléculas sintetizadas, a estrutura **19b** foi a que apresentou melhores resultados no ensaio biológico.

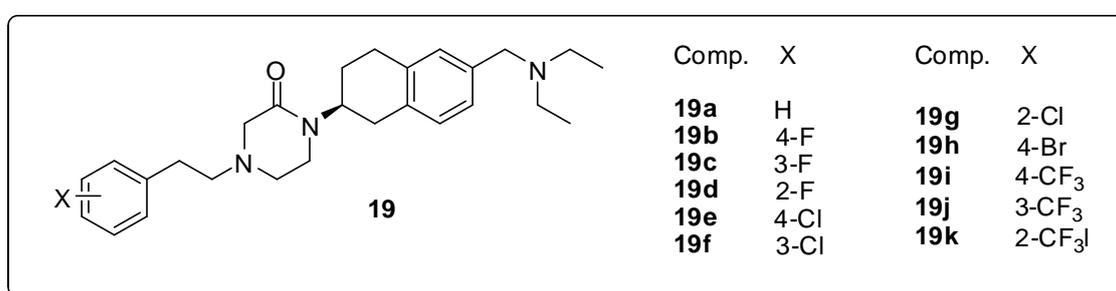


Figura 11. Compostos halogênio-substituídos com atividade frente à MCH-R1.³²

O estudo teórico desenvolvido pelos pesquisadores foi crucial para a síntese das moléculas descritas e também para a descoberta de um novo núcleo farmacofórico com potencial ação antagonista à MCH-R1, já que alguns dos compostos promoveram altas reduções de peso corporal em ratos com obesidade induzida.

Uma das doenças que vêm chamando atenção da saúde pública nacional devido ao aumento substancial no número de casos é o *diabetes mellitus*. Quando o pâncreas deixa de produzir o hormônio insulina ou as células deixam de responder à insulina que é produzida, há uma interferência no metabolismo do açúcar e também na transformação da glicose em outras substâncias (proteínas, músculos e gordura). Atualmente, há um conjunto de doenças que se caracterizam por esse aumento na quantidade de glicose no sangue e são provocadas por situações distintas.

Uma dessas doenças é o diabetes tipo I, anteriormente conhecida por *diabetes mellitus* não-insulino-dependente, a qual pode ser tratada através de

exercícios físicos e modificações na dieta. No entanto, caso essas medidas não surtam efeito para diminuição da glicemia, recorre-se à administração de medicamentos que muitas vezes não são suficientes. Sabendo que o hormônio de incretina GLP-1, do inglês glucagon-like peptide 1, contribui de forma importante para o controle da glicemia, diversas estratégias vêm sendo desenvolvidas visando sua utilização com fins terapêuticos. No entanto, como a vida média plasmática do GLP-1 no organismo é menor que 3 minutos devido à rápida degradação pela ação da enzima depeptidilpeptidase 4 (DPP-IV), seu uso como terapêutico é inviabilizado.³³

Conhecendo essa limitação, Lee e colaboradores³⁴ desenvolveram um potente inibidor da DDP-IV a partir de um β -amino ácido Boc-protégido disponível comercialmente.

No desenvolvimento do estudo, foram preparados 27 produtos contendo em sua estrutura o núcleo cetopiperazínico (Figura 12), sendo que 10 desses produtos continham uma substituição na posição α à carbonila do grupo cetopiperazina (**21**).

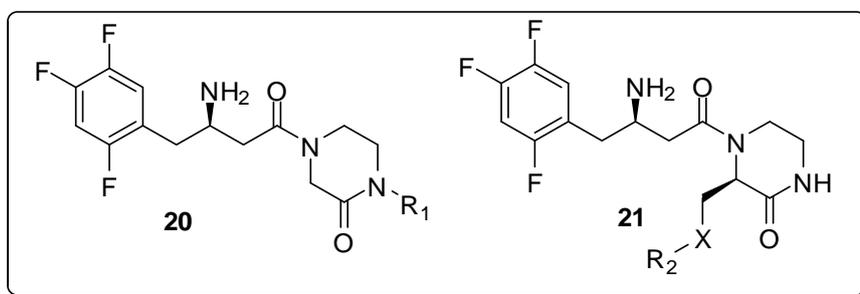


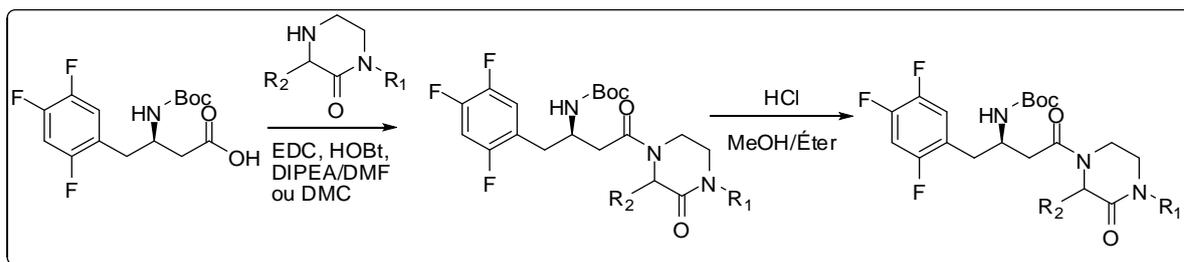
Figura 12. Prováveis inibidores da enzima DDP-IV produzidos por Lee e colaboradores.³⁴

A obtenção dos produtos **20** e **21** seguiu basicamente o mesmo procedimento experimental. A síntese teve início através da reação do β -amino ácido com a amina previamente preparada, utilizando as condições padrão de

³³ (a) Mest, H.-J.; Mentlein, R.; *Diabetologia* **2005**, *48*, 616; (b) Weber, A. E.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4135.

³⁴ Kim, H. J.; Kwak, Y. W.; Min, J. P.; Lee, J. Y.; Yoon, T. H.; Kim, H. D.; Shin, C. Y.; Kim, M. K.; Choy, S. Y.; Kim, H. S.; Yang, E. K.; Cheong, Y. H.; Chae, Y. N.; Park, K. J.; Jang, J. M.; Choi, S. J.; Son, M. H.; Kim, S. H.; Yoo, M.; Lee, B.J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3809.

acoplamento de peptídeos. A síntese foi concluída pela remoção do grupo Boc via HCl em metanol/éter (**Esquema 6**).



Esquema 6. Procedimento geral de preparação dos compostos 20 e 21 com atividade inibitória à DPP-IV.³⁴

Dentre todos os compostos preparados, os que apresentaram melhores atividades inibitórias à DPP-IV foram os derivados da estrutura **21**. Quando X foi substituído pelo oxigênio e o grupo R₂ foi substituído pelo terc-butila, alcançou-se o melhor resultado e a molécula foi selecionada para estudos *in vivo*.

1.3. Reações Multicomponentes de Isocianetos

As pesquisas em química orgânica normalmente são baseadas em sínteses realizadas em diversas etapas com longos tempos reacionais e condições que em certos casos são consideradas desvantajosas, podendo incluir a utilização de solventes a altas temperaturas, manuseio constante de reagentes de alta toxicidade, além da formação de produtos com baixos rendimentos.

Sabendo disso, as Reações Multicomponentes (MCR) se tornaram objeto de pesquisa de vários grupos em todo o mundo e hoje as MCRs são utilizadas como estratégia sintética, pois apresentam alto poder exploratório, vantagens em relação à reprodutibilidade, rendimento e tempo reacional, além da economia de átomos e a diminuição da utilização de solventes.³⁵

Enquanto as sínteses convencionais se processam em várias etapas e, conseqüentemente, uma maior quantidade de reagentes e solventes torna-se necessária para isolar e purificar os produtos intermediários, as RMCs são

³⁵ Domling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3169.

processos em que três ou mais reagentes são adicionados de forma *one-pot* a um sistema reacional para formar produtos que agregam as principais características de cada um dos reagentes, tornando o processo mais convergente (Figura 13).³⁶

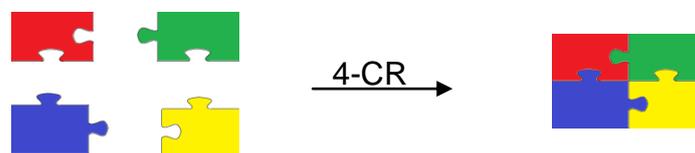


Figura 13. Reação multicomponente de quatro componentes originando um único produto.

Uma outra característica das reações multicomponentes é a formação de produtos com elevada variedade estrutural e com distintos graus de complexidade a partir de reagentes de estrutura simples e facilmente disponíveis.

Atualmente, existem diferentes tipos de reações multicomponentes que vêm contribuindo de forma significativa na construção de um acervo de compostos. Dentre elas, podemos destacar as que possuem o isocianeto como um de seus reagentes, as quais são denominadas Reações Multicomponentes de Isocianeto e são baseadas na reatividade e natureza topologicamente única das isonitrilas.³⁷

Os estudos relacionados ao grupo funcional isonitrila não são recentes. Seus representantes apresentam como importante peculiaridade o fato de possuírem alta estabilidade mesmo contendo um carbono divalente em sua estrutura, o que os torna bastante reativos e diferentes dos demais grupos funcionais.

³⁶ Domling, A.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

³⁷ Domling, A.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318.

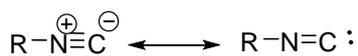
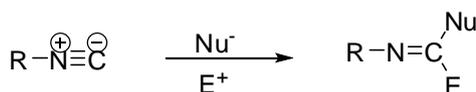


Figura 14. Estrutura geral dos isocianetos. As isonitrilas são descritas por duas estruturas de ressonância.

As isonitrilas são anfífilas, diferentemente dos demais grupos funcionais que, dependendo da distribuição de cargas, reagem como nucleófilos ou eletrófilos em diferentes centros na molécula. Vale ressaltar que os isocianetos compartilham essa característica única com o monóxido de carbono e os carbenos, no entanto, esse último geralmente possui vida útil muito curta.³⁸



Esquema 7. Adição α ao carbono do isocianeto

Uma grande quantidade de isonitrilas de ocorrência natural são conhecidas (Figura 15).³⁹ A primeira molécula encontrada na natureza contendo um grupo $\text{N}\equiv\text{C}$ foi a xantocilina (**20**), um metabólito secundário do fungo *Penicillium chrysogenum* e foi posteriormente utilizado como antibiótico.

³⁸ Ugi, I.; Werner, B.; Dömlig, A.; *Molecules* **2003**, *8*, 53.

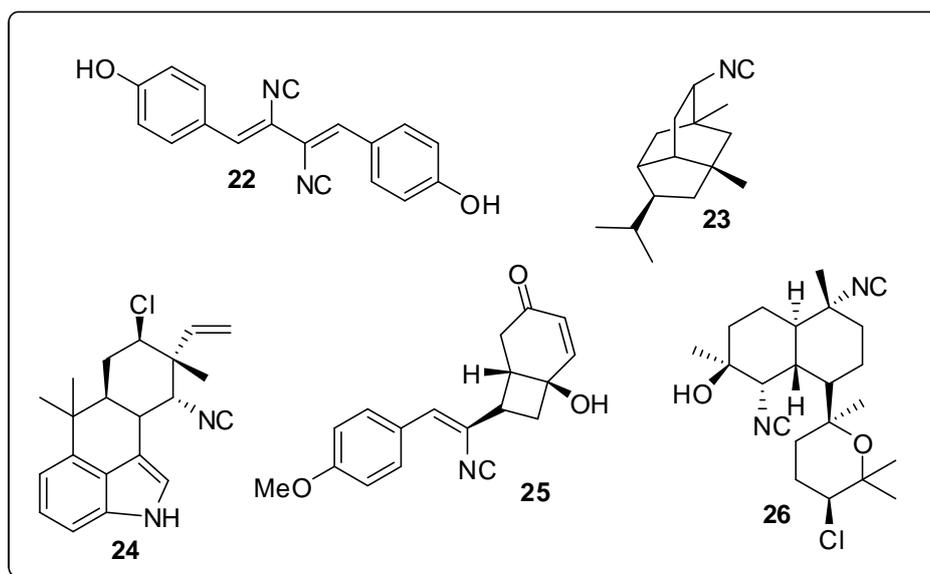


Figura 15. Exemplos de isocianetos de ocorrência natural.³⁹

Dentre as reações multicomponentes de isocianeto existentes, destacam-se as reações de Passerini⁴⁰ e Ugi.⁴¹

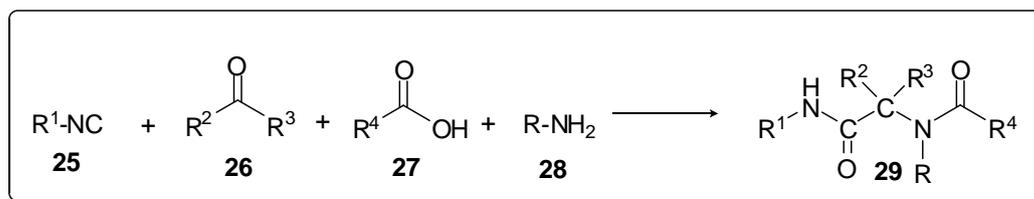
1.3.1. Reações de Ugi

Nascido na Estônia, mas de formação alemã, Ivar Karl Ugi foi o responsável pelo desenvolvimento da reação publicada pela primeira vez em 1959.⁴¹ A reação de Ugi é uma reação multicomponente onde componentes carbonílicos ou oxo componentes como aldeídos e cetonas (**26**), um isocianeto (**25**), uma amina (**28**) e um ácido carboxílico (**27**) reagem de forma *one-pot* para formar uma diamida (**29**).

³⁹ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, **2003**, *8*.

⁴⁰ Passerini, M.; *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126

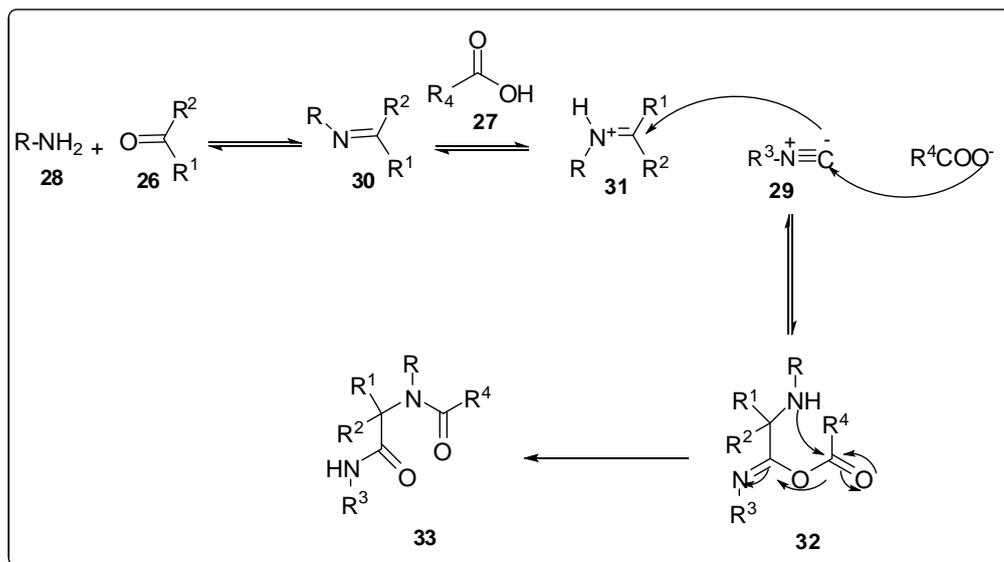
⁴¹ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; SteinBrückner, C.; *Angew. Chem. Int.* **1959**, *71*, 386.



Esquema 8. Esquema geral da reação de Ugi.

Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa iniciaram estudos visando variar alguns dos componentes utilizados nas reações de Ugi, tornando essa reação uma importante ferramenta capaz de gerar uma grande variedade de compostos, inclusive substâncias com atividade farmacológica. Como componente amino, por exemplo, podem-se usar aminas primárias e secundárias, amônia, hidroxilaminas, hidrazinas, hidrazidas, ureias, oximas além de outros derivados. Já os ácidos carboxílicos podem ser variados por cianatos, tiocianatos, monoésteres do ácido carbônico e ácido hidrazóico, que é o principal objetivo do presente trabalho.

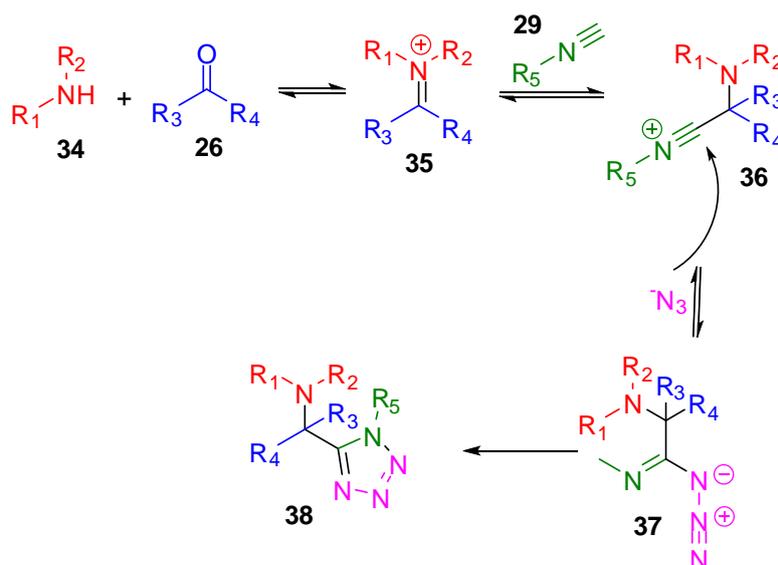
Se observarmos o mecanismo da reação de Ugi (Esquema 9), iremos perceber que, com a exceção da última etapa, todos os passos anteriores da sequência reacional estão em equilíbrio, por isso, ela é classificada como uma RMC tipo II, na qual uma sequência de eventos mono- e bimoleculares ocorrem sequencialmente até que uma etapa irreversível leva à formação do produto final. O primeiro passo da reação trata-se da formação da imina (**30**) através da condensação do oxo-componente (**26**) com a amina (**28**). A imina obtida é, em seguida, protonada pelo ácido (**27**) para aumentar a nucleofilicidade do centro C=N. O íon imínio (**31**) formado, cujo caráter é eletrofílico, e o ânion carboxilato proveniente do ácido, de caráter nucleofílico, realizam uma adição α ao carbono do isocianeto. O hetero-análogo de um anidrido formado (**32**) é atacado pelo nitrogênio da antiga imina levando ao aduto de Ugi (**33**).



Esquema 9. Mecanismo geral da reação de Ugi de 4 componentes (4CR-Ugi).

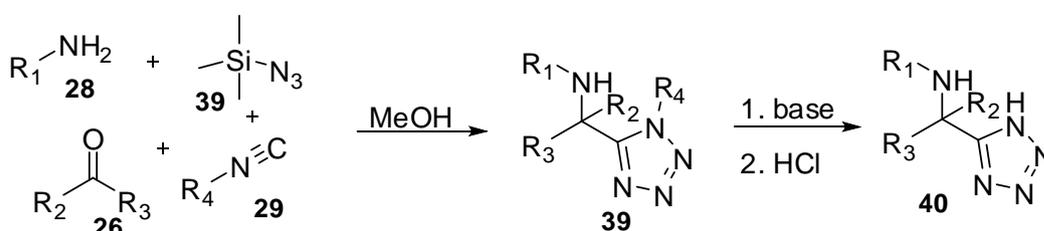
Como descrito anteriormente, estudos recentes estão desenvolvendo algumas modificações nessa reação, como substituir o ácido carboxílico por outro componente. A reação de obtenção de tetrazóis via modificação da reação de Ugi foi publicada pela primeira vez em 1961⁴² e, desde então, poucos artigos foram publicados utilizando essa mesma metodologia. Essa reação se inicia com a condensação de um oxo-componente (aldeído ou cetona) com uma amina primária ou secundária formando uma imina. A imina obtida reage com o isocianeto produzindo o íon nitrílio como intermediário, o qual reage com a azida, seguido de um rearranjo sigmatrópico para obtenção do tetrazol (Esquema 10).

⁴² Ugi, I.; Steinbruckner, C.; *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734.



Esquema 10. Mecanismo de preparação dos tetrazóis a partir da modificação da Reação de Ugi.⁴³

Um dos poucos trabalhos publicados utilizando a reação de Ugi modificada para obtenção de tetrazóis foi publicada por Mayer e colaboradores⁴⁴ que, em 2005, realizaram um estudo visando sintetizar tetrazóis substituídos apenas na posição 5, conforme o Esquema 11.



Esquema 11. Síntese de tetrazóis via reação multicomponente de Ugi.⁴⁴

Para que seja possível sintetizar os tetrazóis desejados, o isocianeto utilizado na reação precisa ser clivável quando submetido a condições básicas. Por isso, os autores sintetizaram dois novos isocianetos com hidrogênio ácido na posição-β em relação ao grupo isonitrila, os quais estão ilustrados na Figura 16.

⁴³ Gunawan, S.; Keck, K.; Laetsch, A.; *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 601.

⁴⁴ Mayer, J.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Kolb, J. Burdack, C.; Hiller, W.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7393.

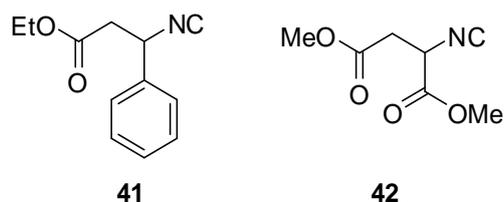


Figura 16. Isocianetos sintetizados visando à formação de tetrazóis 1-H-5-substituídos.⁴⁴

Após a obtenção dos isocianetos acima mostrados, os autores iniciaram a síntese dos tetrazóis 1,5-dissubstituídos usando a reação multicomponente de Ugi como metodologia. Durante a referida síntese, foram utilizados aldeídos e aminas aromáticas e alifáticas, além da propanona, obtendo os produtos em rendimentos entre 37 a 92%. Posteriormente, adicionou-se base orgânica (NaOEt e *t*-BuOK) aos produtos recém sintetizados para formar os tetrazóis 1-*H*-5-substituídos em rendimentos variando de 33 a 67%. A β -eliminação do éster α,β -insaturado após a adição da base só foi possível devido à deslocalização da carga negativa em todo sistema conjugado do anel tetrazólico.

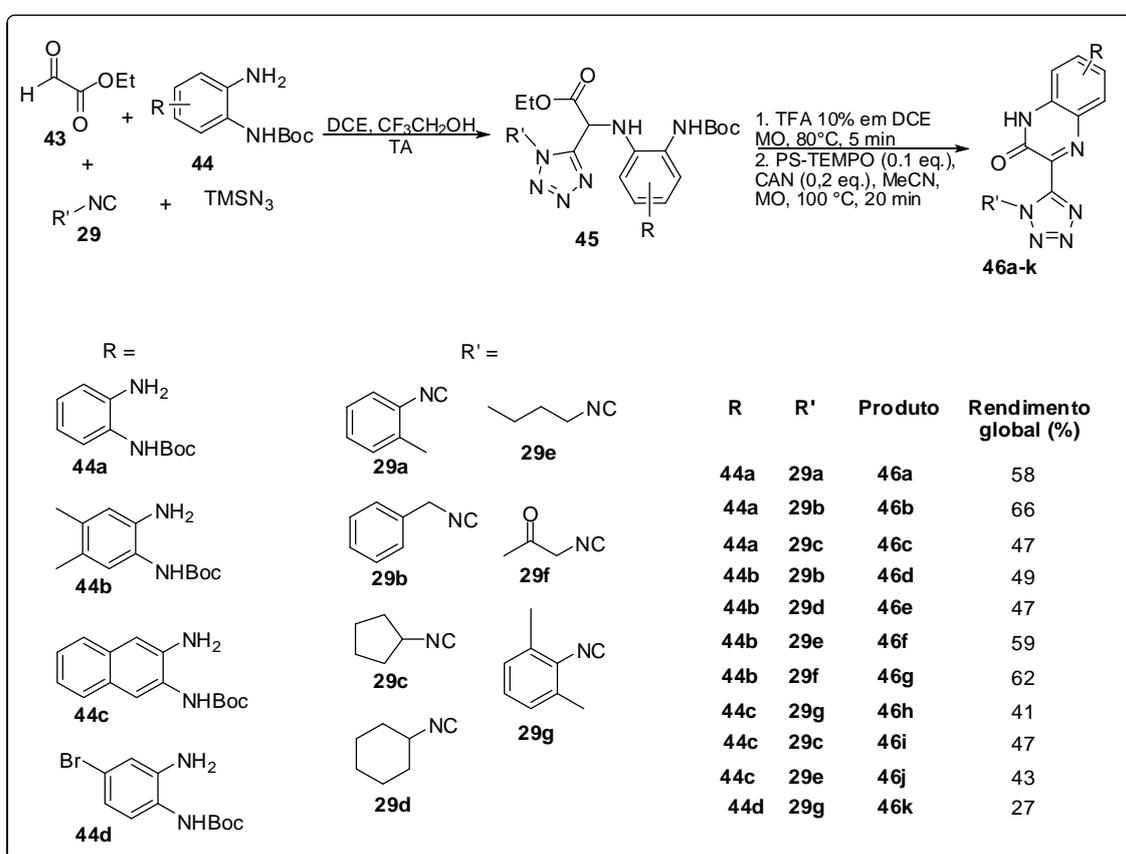
Diversos estudos mostram a importância da presença de anéis tetrazólicos na síntese de substâncias que podem impedir ou curar doenças em homens e animais. No entanto, outros núcleos também apresentam potencialidades como protótipos para o desenvolvimento de agentes terapêuticos. A modificação da reação de Ugi para a síntese de tetrazóis é uma ferramenta que vem sendo cada dia mais utilizada para sintetizar uma variedade de compostos heterocíclicos fundidos.

Sabendo disso, Hulme e colaboradores⁴⁵ desenvolveram um protocolo para sintetizar compostos contendo, além dos tetrazóis, os núcleos bis-quinoxalinona e bis-benzodiazepina.

As primeiras moléculas sintetizadas foram as quinoxalinonas através da reação do glicoxalato de etila com o *N*-Boc-1,2-fenilenodiamina, um isocianeto e o TMS-azida, conforme o Esquema 12. Como alguns problemas foram

⁴⁵ Gunawan, S.; Nichol, G.; Hulme, C.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1664.

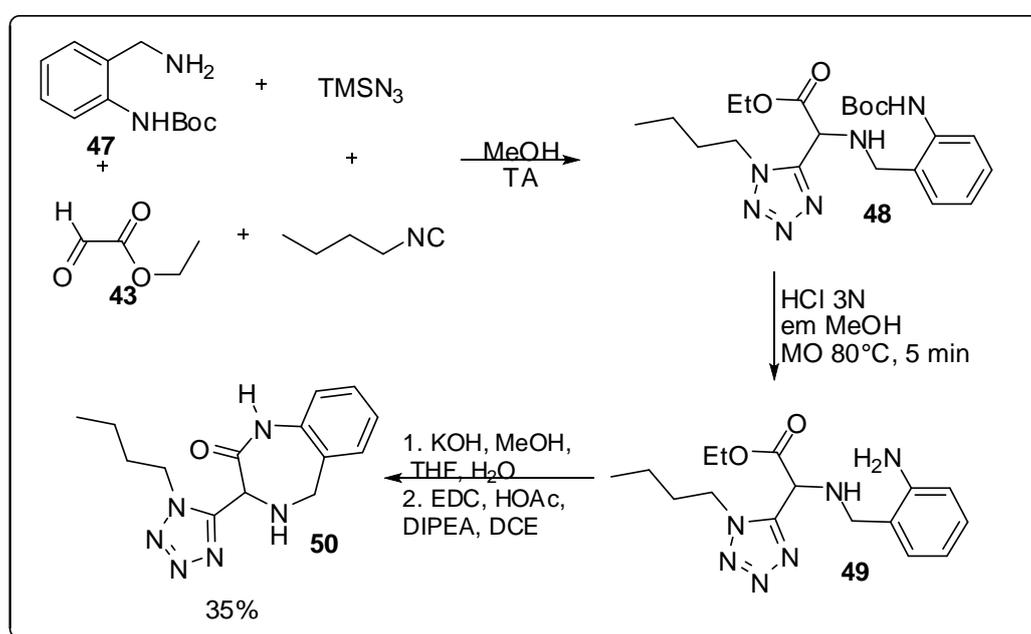
enfrentados quando o metanol foi utilizado como solvente da reação, os autores o substituíram pelo 2,2,2-trifluoroetanol que é um solvente prótico não-nucleofílico. O primeiro passo da reação foi a obtenção do aduto de Ugi, o qual ocorreu com rendimentos variando de 31 a 73%. A reação prosseguiu com o tratamento do produto obtido com o ácido trifluoroacético (TFA) para a remoção do grupo protetor e favorecer a formação das dihidroquinoxalinonas-tetrazólicas. Para que as quinoxalinonas possam ser obtidas das dihidroquinoxalinonas, uma série de procedimentos foram realizados, no entanto, o produto esperado foi obtido com o uso de TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) e CAN (nitrato cérico de amônio) em quantidades catalíticas e sob condições aeróbicas.



Esquema 12. Reação de Ugi como etapa-chave para a síntese de quinoxalinonas.⁴⁵

A metodologia descrita acima também foi aplicada para a síntese de benzodiazepinas fundidas a um núcleo tetrazólico (Esquema 13).⁴⁵ Para isso, reagiu-se a *N*-Boc-2-aminobenzilamina (**47**) com glioxalato de etila (**43**), *n*-butil

isocianeto (**29e**) e TMS-azida em metanol com o intuito de se obter o produto de Ugi (**48**). Após a obtenção do aduto de Ugi, prosseguiu-se para as tentativas de obtenção do produto fechado. Diferentemente do ocorrido nas sínteses das quinoxalinonas, o tratamento com ácido apenas removeu o grupo de proteção gerando como único produto a amina aromática (**49**). Depois que as várias tentativas de ciclização via aminólise de éster não foram bem-sucedidas, os autores decidiram pela hidrólise básica seguida da reação de formação da amida cíclica promovida pelo EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), gerando o produto final (**50**) com rendimento de 35%.



Esquema 13. Reação de Ugi como etapa-chave para a síntese de benzodiazepinas tetrazólicas.⁴⁵

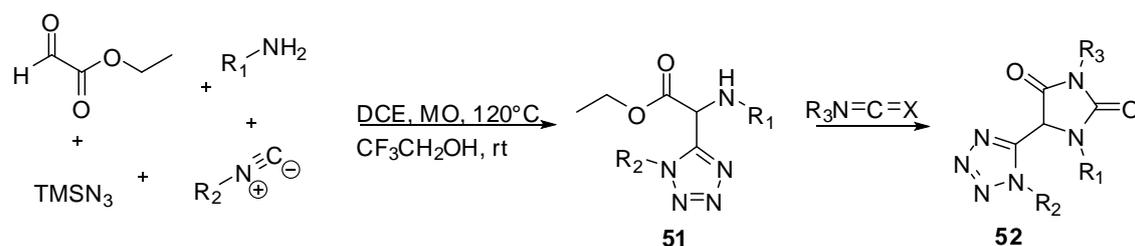
Um outro heterociclo que vem ganhando cada vez mais importância na síntese de compostos biologicamente ativos é a hidantoína, ou imidazolidina-2,4-diona, e suas versões estruturalmente modificadas, as quais apresentam ação biológica diversificada, como por exemplo, anti-microbiana, anti-convulsivante, anti-parasitária, anti-viral, anti-diabético e cicatrizante.

Conhecendo as propriedades dos tetrazóis e das hidantoínas e entusiasmado com os resultados do estudo anterior, Hulme e Medda⁴⁶

⁴⁶ Medda, F.; Hulme, C.; *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5593.

descreveram uma nova metodologia de síntese de tetrazóis-hidantoínicos e tihidantoínicos utilizando a modificação da reação de Ugi, seguida de tratamento com isocianatos ou isotiocianatos para gerar os produtos esperados. A síntese iniciou com a formação das iminas através da reação do glioxalato de etila com a amina em dicloroetano, utilizando uma metodologia em micro-ondas. Após isso, o isocianeto, a TMSN₃ e o solvente trifluoroetanol foram adicionados ao meio reacional e a reação prosseguiu sob agitação à temperatura ambiente. Com os tetrazóis em mãos, o isocianato dissolvido em etanol foi adicionado à reação e os produtos finais foram obtidos em bons rendimentos. Esta última etapa da reação foi realizada em duas formas distintas: à temperatura ambiente (Método A) e utilizando irradiação de micro-ondas (Método B). Vale ressaltar que grande parte desses produtos foram isolados diretamente do meio reacional como um sólido monocristalínico.

Tabela 1. Reagentes utilizados para obtenção dos produtos-alvo.⁴⁶



Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	Temp. °C	Tempo (h)	Método	Rend. (%)
1			4-Br-PhNCO	TA ^a	12	A	50 ^b 77 ^c
2			4-Br-PhNCO	TA ^a	36	A	43 ^b 79 ^c
3			4-EtO-PhNCO	TA ^a	24	A	60 ^b 70 ^c

4			PhNCO	TA ^a	24	A	43 ^b 64 ^c
5			4-EtO- PhNCO	TA ^a	6	A	47 ^b 56 ^c
6			4-EtO- PhNCO	TA ^a	2	A	43 ^b 49 ^c
7			4-EtO- PhNCO	120 °C	1,5	B	21 ^b 99 ^c
8			3-Me- PhNCO	120 °C	2	B	43 ^b 67 ^c
9			EtNCO	140 °C	2	B	60 ^b 86 ^c
10			PhNCO	130 °C	2	B	39 ^b 59 ^c
11			TMSNCS	180 °C	2	B	43 ^b 75 ^c
12			TMSNCS	180 °C	2	B	60 ^b 25 ^c

^a Temperatura ambiente.

^b Rendimento da reação de Ugi.

^c Rendimento da ciclização final.

No estudo proposto por Hulme e Medda foram utilizados sete aminas, seis isocianetos, seis isocianatos e um isotiocianato (Tabela 1). Os produtos foram obtidos em apenas duas etapas de simples realização e com rendimentos variando de 25 a 99%. O rendimento insatisfatório foi obtido quando o componente anilina (Tabela 1, entrada 12) foi utilizado.

A modificação da reação de Ugi que vem sendo tratada no presente trabalho foi utilizada por Davenport e colaboradores⁴⁷ como etapa chave da síntese de antagonistas do receptor de histamina H3 (H3R), que, segundo dados pré-clínicos publicados na literatura,⁴⁸ apresentam utilidade no tratamento de doenças do sistema nervoso central, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDA/TDAH), esquizofrenia e narcolepsia.

As estruturas dos antagonistas do H3R tinham como base o núcleo imidazólico, no entanto, devido a indesejáveis e possíveis interações medicamentosas, vários laboratórios passaram a desenvolver protótipos que não possuem o anel imidazol.

Interessados em criar novos antagonistas da H3R, Davenport e colaboradores realizaram uma triagem de alta produtividade, do inglês high throughput screening (HTS), da coletânea de produtos da Evotec, uma companhia de desenvolvimento de novos medicamentos, e chegaram a uma molécula-alvo (Figura 17).

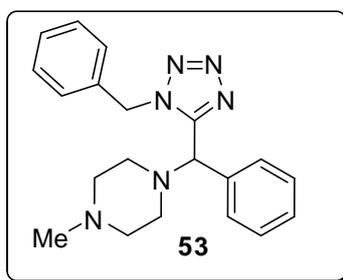
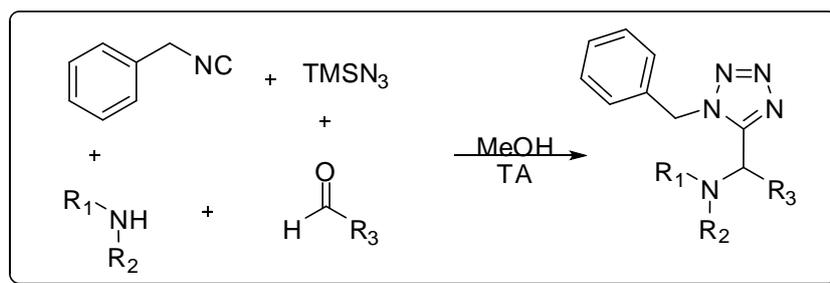


Figura 17. Estrutura obtida após realização da triagem de alta produtividade (HTS).⁴⁷

Após a obtenção da estrutura primária a partir da qual todas as outras moléculas seriam sintetizadas por relação estrutura-atividade, os autores decidiram que a melhor metodologia a ser utilizada seria a modificação da reação de Ugi para a síntese de tetrazóis (Esquema 14).

⁴⁷ Davenport, A. J.; Stimson, C. C.; Corsi, M.; Vaidya, D.; Glenn, E.; Jones, T. D.; Bailey, S.; Gemkow, M. J.; Fritz, U.; Hallett, D. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5165.

⁴⁸ Lin, J.-S.; Dauvilliers, Y.; Arnulf, I.; Bastuji, H.; Anaclet, C.; Parmentier, R.; Kocher, L.; Yanagisawa, M.; Lehert, P.; Ligneau, X.; Perrin, D.; Robert, P.; Roux, M.; Lecomte, J.-M.; Schwartz, J.-C.; *Neurobiol. Dis.* **2008**, *30*, 74.



Esquema 14. Metodologia de obtenção de antagonistas da H3R em que a modificação da reação de Ugi foi utilizada como etapa chave.⁴⁷

Inicialmente, o estudo foi conduzido visando a variar as aminas para verificar que a substituição do nitrogênio distal por um carbono ou oxigênio leva a uma perda total de atividade biológica. Nessa primeira etapa, foram utilizadas 22 aminas diferentes, sendo que apenas cinco delas apresentaram resultados bastante satisfatórios.

Dentre os resultados obtidos, destacam-se aqueles em que a reação de Ugi foi conduzida utilizando a 1-ciclobutilpiperazina e o 1-ciclobutil-1,4-diazepano. Sabendo que o composto obtido usando esta última amina apresentou os melhores resultados nas etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME), sua estrutura foi utilizada como base para a variação dos substituintes do anel aromático dos aldeídos utilizados.

A análise dos produtos obtidos com os aldeídos aromáticos mostrou que para aqueles que apresentavam substituição nas posições *orto* e *meta* a atividade inibitória foi reduzida, o que não ocorreu quando as substituições encontravam-se na posição *para*. Sabendo disso, uma série de aldeídos com heterociclos na posição *para* foi utilizado para verificar um possível aumento na inibição à H3R.

Durante todo o trabalho proposto por Davenport e colaboradores, 46 diferentes substâncias foram sintetizadas e as mais promissoras (Figura 18, **54-59**) foram avaliadas por ensaios *in vivo* visando observar as propriedades de permeabilidade celular e inibição à CYP₄₅₀, apresentando resultados bastante satisfatórios.

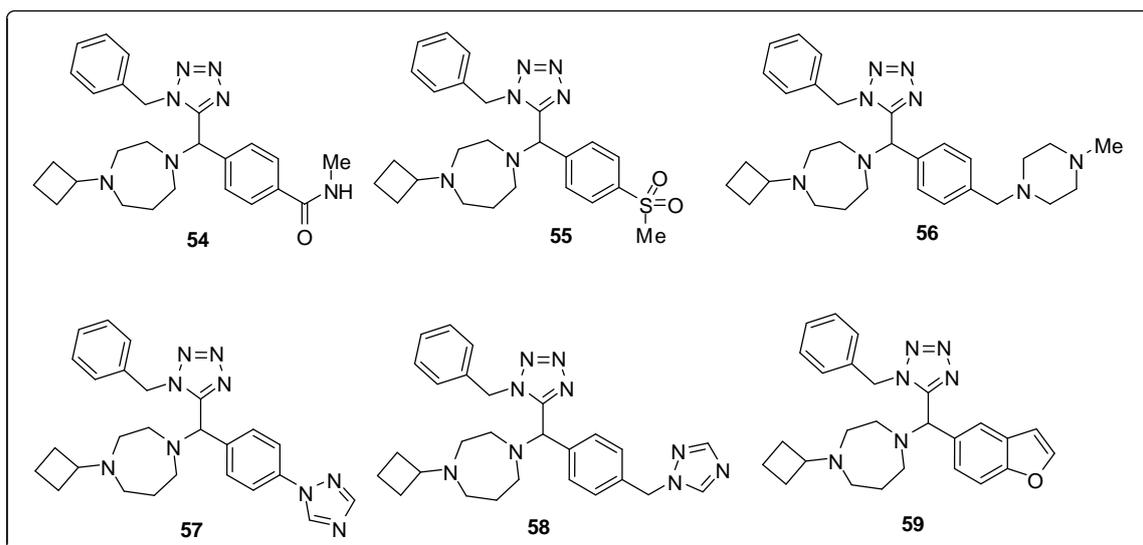


Figura 18. Estruturas dos produtos sintetizados que apresentaram melhores resultados e foram submetidos a testes *in vitro*.⁴⁸

Apesar da grande potencialidade que as biomoléculas apresentam na síntese de novas moléculas com atividade biológica, alguns fatores, como a lipofilicidade, dificultam sua aplicação com fins terapêuticos. Sabendo disso, o interesse em adicionar estruturas lipofílicas tornou-se uma estratégia importante para os químicos visando modular os comportamentos biológicos dessas moléculas.

Nesse contexto, Rivera e colaboradores⁴⁹ publicaram o uso da reação de Ugi e de sua modificação usando o ácido hidrazóico para a síntese de esteróides espiroestânicos conjugados a açúcares e, nessas circunstâncias, produzir novos tipos de híbridos pseudo-peptídicos. A motivação dos pesquisadores para realizar o trabalho reside no fato da ausência de exemplos da utilização dessa reação multicomponente para esse fim.

⁴⁹ Rivera, D. G.; Labrada-Pérez, K.; Lambert, L. Dörner, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Carbohydrate Res.*, **2012**, 359, 102.

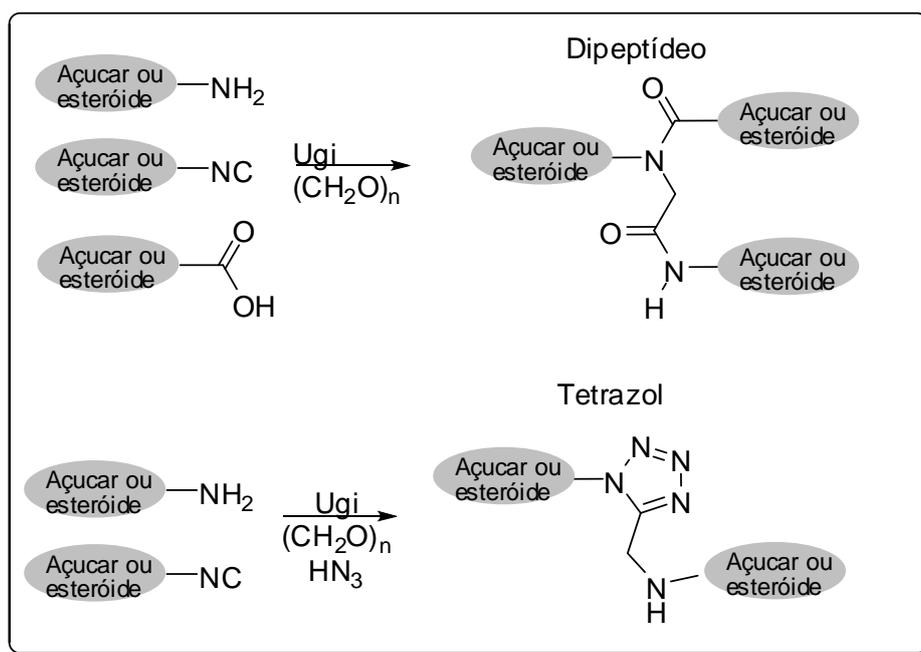
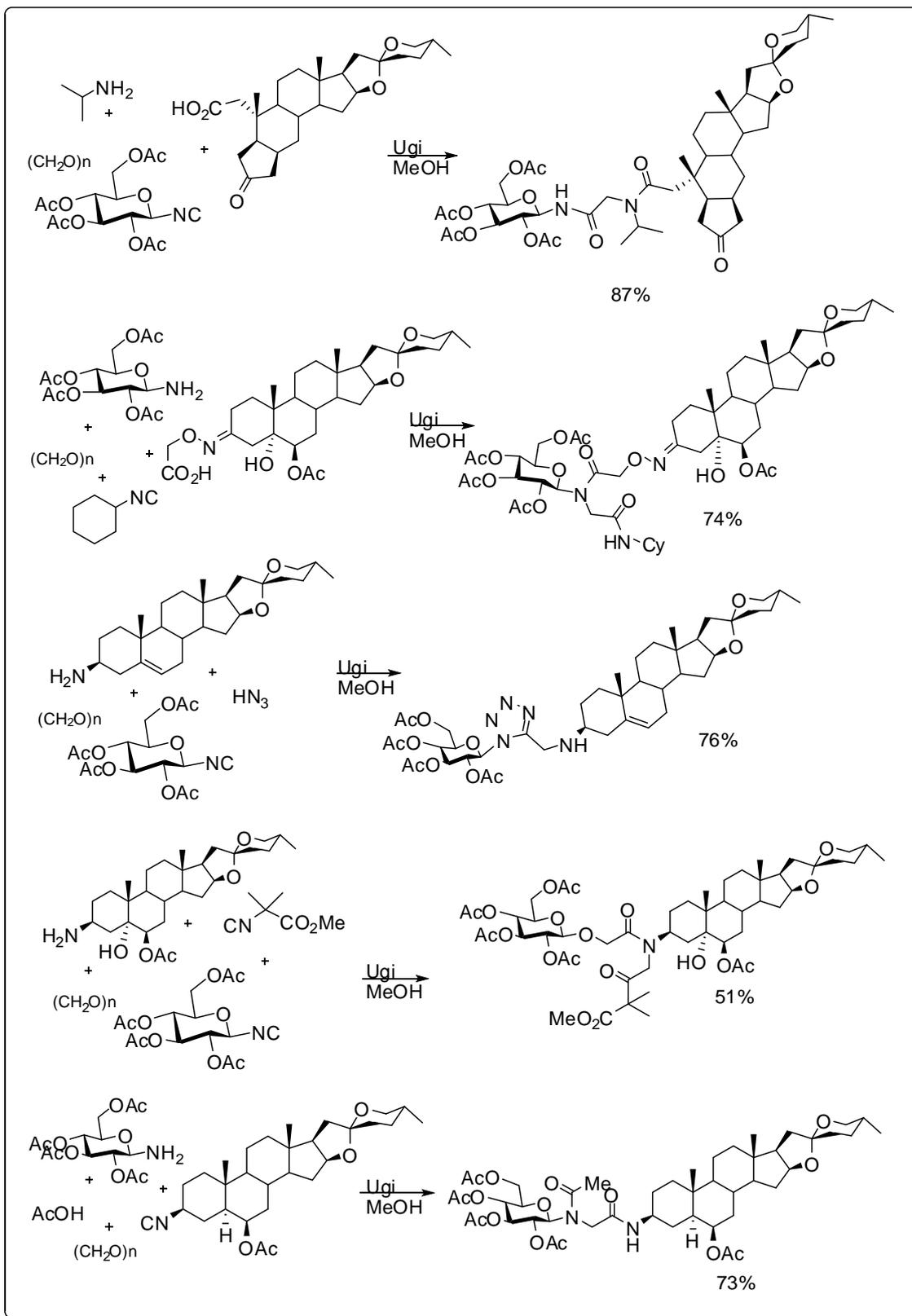


Figura 19. Metodologia adotada para a síntese dos esteróides conjugados.⁴⁹

A rota sintética desenvolvida inicia com a preparação dos materiais de partida, inclusive do isocianeto do esteroide espirostânico que, até o momento, nunca havia sido publicado. Com todos os reagentes em mãos, os pesquisadores iniciaram as sínteses via reação multicomponente de Ugi de 4 reagentes (Ugi-4CR). Os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos e os tempos reacionais foram de 24 h para as reações que se processaram via reação clássica de Ugi e 72 h para as reações que ocorreram através da variação da reação de Ugi para a síntese de tetrazóis (Esquema 15).



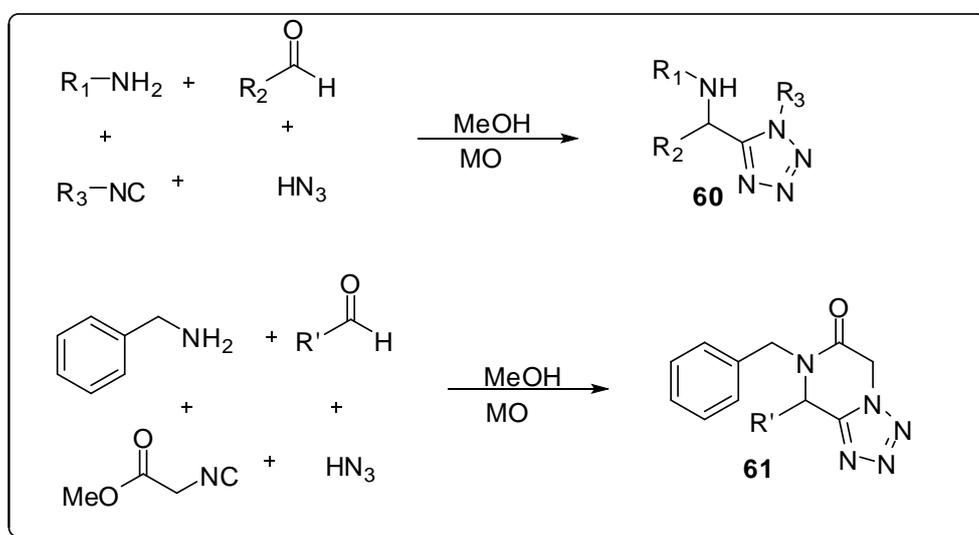
Esquema 15. Esteroides conjugados obtidos através das reações de Ugi.⁴⁹

OBJETIVOS

Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos.

2. OBJETIVOS

Com o auxílio do reator de micro-ondas, objetiva-se nesse trabalho desenvolver novas moléculas contendo em sua estrutura núcleos tetrazólicos utilizando como metodologia uma variação da reação de Ugi. Além disso, conhecendo o potencial farmacológico de moléculas com sítio tetrazol e cetopiperazínico, almeja-se, utilizando a mesma metodologia multicomponente, sintetizar uma série de tetrazóis-cetopiperazínicos a fim de avaliar a eficácia do sinergismo das funções em futuros testes biológicos.



Esquema 16. Esquema geral da preparação dos compostos tetrazólicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

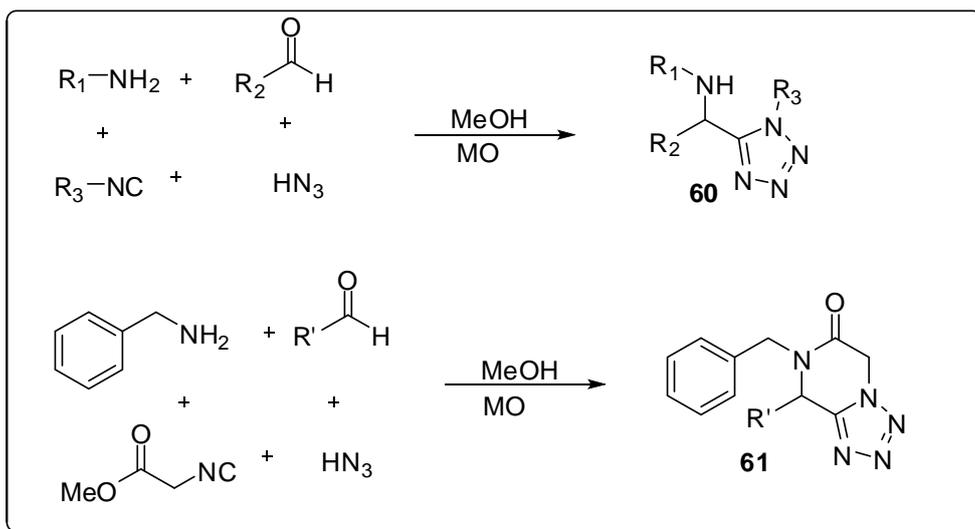
3.1. Estudo da síntese de tetrazóis via reação de Ugi.

Ao utilizar os serviços de busca de artigos científicos web of science e SciFinder, é possível atentar que poucos trabalhos relacionados à utilização da reação de Ugi na síntese de compostos tetrazólicos são citados. Dentre esses poucos exemplos encontrados na literatura, a utilização da irradiação de micro-ondas só é observada em um único caso.⁴⁶

Algumas das formas mais clássicas de reação para a formação de anéis tetrazólicos exigem algumas condições que são consideradas desvantajosas e podem incluir a utilização de solventes a altas temperaturas, além da necessidade de reagentes tóxicos e explosivos.

Hoje se conhece a grande potencialidade que as substâncias com núcleos tetrazólicos possuem na síntese de novas moléculas com atividade biológica. Além disso, inúmeros métodos e estratégias têm sido estudados a fim de produzir derivados estruturais da piperazina, particularmente oxo-derivados, dada a importância biológica desta classe de compostos.

Com a finalidade de realizar as reações de maneira sustentável, de acordo com os princípios da química verde, uma série de compostos tetrazólicos (**60**) e tetrazóis ceto-piperazínicos (**61**) foram sintetizados utilizando uma variação da reação de Ugi (Esquema 17)



Esquema 17. Metodologia utilizada para a síntese dos tetrazóis e tetrazóis cetopiperazínicos.

3.2. Síntese dos isocianetos.

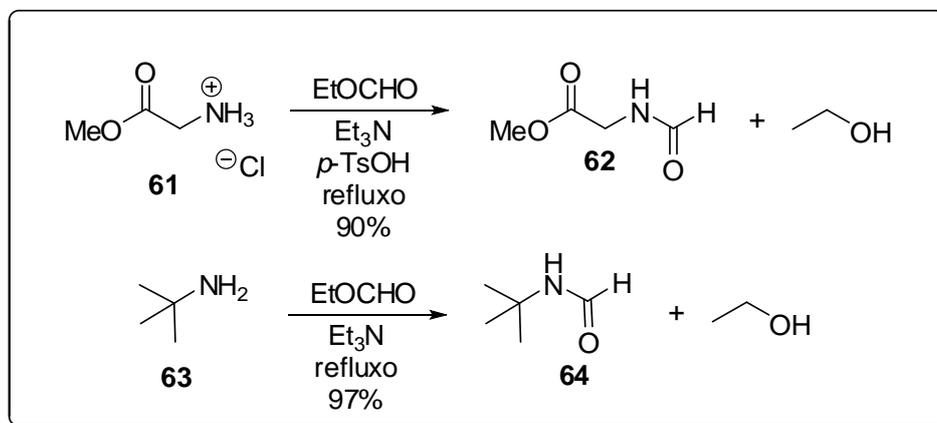
Dentre os reagentes que compõe a reação de Ugi, os isocianetos ou isonitrilas podem ser considerados um dos principais membros. As isonitrilas possuem odor forte e desagradável e, atualmente, cerca de 380 delas estão disponíveis comercialmente,³⁶ as quais possuem valor elevado devido às dificuldades encontradas em sua síntese.

Para realização desse trabalho, foram utilizados dois isocianetos distintos: o *tert*-butilisocianeto e o isocianoacetato de metila. Ambos estão disponíveis comercialmente, no entanto, os longos prazos de entrega necessários para o recebimento desses reagentes e os elevados preços nos fizeram optar por sua síntese.

A principal forma de sintetizar os isocianetos é através da desidratação da formamida.⁵⁰ Para a obtenção das formamidas, duas metodologias diferentes foram testadas. Na primeira, a formilação foi realizada refluxando o éster metílico da glicina (**61**) ou a *tert*-butilamina (**63**) em formiato de etila e

⁵⁰ Prosperi, D.; Ronchi, S.; Lay, L.; Rencursori, A.; Russo, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395.

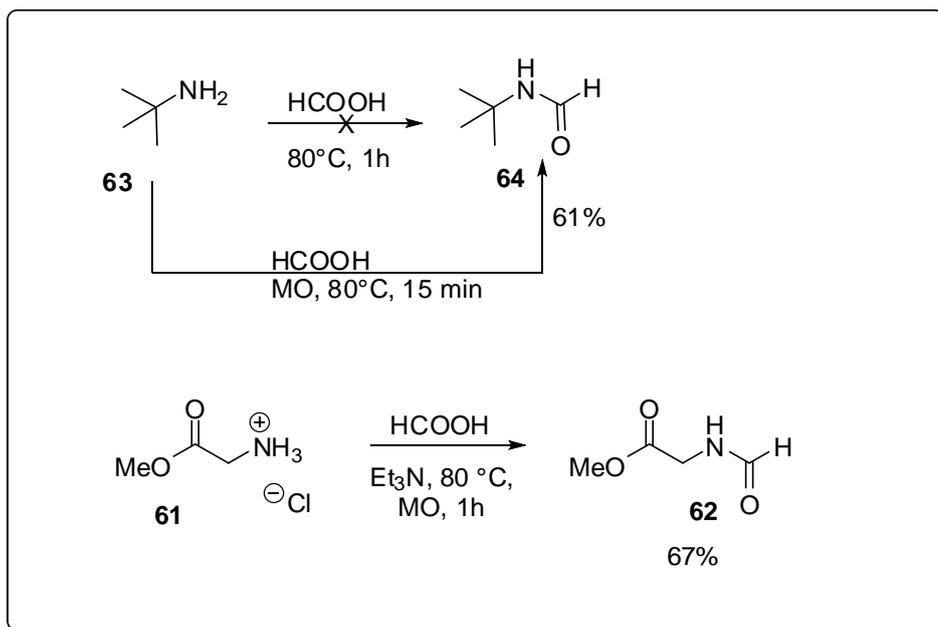
trietilamina por quatro dias. Vale ressaltar que o ácido *p*-toluenossulfônico também foi utilizado na obtenção do éster metílico da *N*-formilglicina (**61**). Os produtos foram obtidos com rendimento de 90% e 97%, respectivamente, e foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .



Esquema 18. Síntese do éster metílico da *N*-formilglicina (**62**) e da *N*-terc-butilformamida (**64**)

Já na segunda metodologia,⁵¹ através da qual se obteve o produto esperado quando a reação se processou utilizando o reator de micro-ondas, o ácido fórmico e a trietilamina foram adicionados às aminas em um tubo próprio para reatores de micro-ondas e a reação foi aquecida até atingir 80 °C. A solução permaneceu sob irradiação de micro-ondas na referida temperatura até a obtenção dos produtos (Esquema 19).

⁵¹ Rahman, M.; Kundu, D.; Hajra, A.; Majee, A.; *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 2896.



Esquema 19. Metodologia alternativa de obtenção das formamidas.⁵¹

Será utilizada a molécula **62** para exemplificar a metodologia seguida para confirmação estrutural das formamidas obtidas. Utilizando o RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), observa-se um simpleto em 8,25 ppm, referente ao hidrogênio ligado à carbonila da amida e um Simpleto largo em 6,91 ppm, atribuído ao hidrogênio do N-H da amida (Figura 20 e Tabela 2).

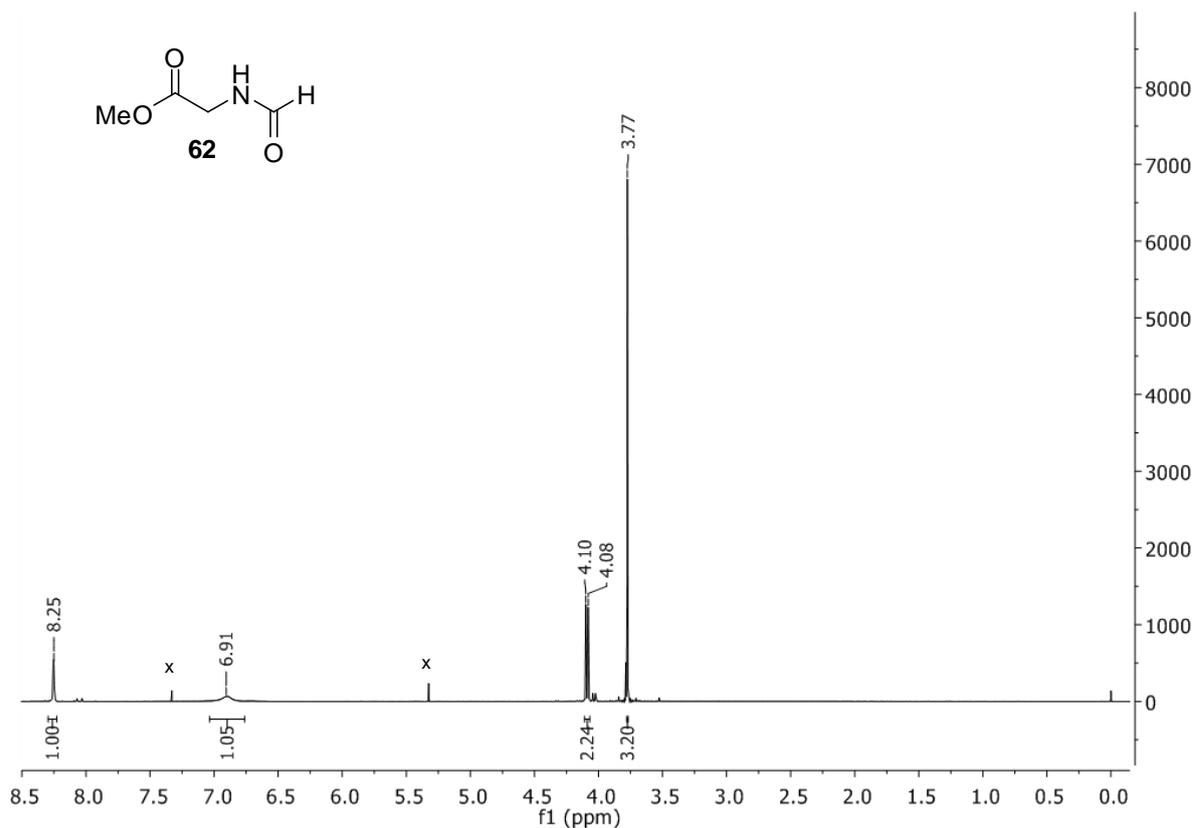


Figura 20. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina (**61**).

Tabela 2. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina.

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênio Correspondente	J (Hz)
3,77	3	Simpleto	$\text{CH}_3\text{-O}$	-
4,09	2	Dupleto	$\text{-CH}_2\text{-N}$	6,0
6,91	1	Simpleto	-NH-C	-
8,25	1	Simpleto	-CHO	-

Já no espectro de ^{13}C , pode-se observar um sinal em 39,0 ppm referente ao carbono próximo ao nitrogênio da amida, o pico em 51,6 ppm está relacionado ao carbono da metoxila e em 169,5 ppm encontra-se o sinal da

carbonila do éster. O pico que evidencia a formação do éster metílico da *N*-formilglicina está localizado em 161,5 ppm e é relativo à carbonila da amida. (Figura 21, Tabela 3).

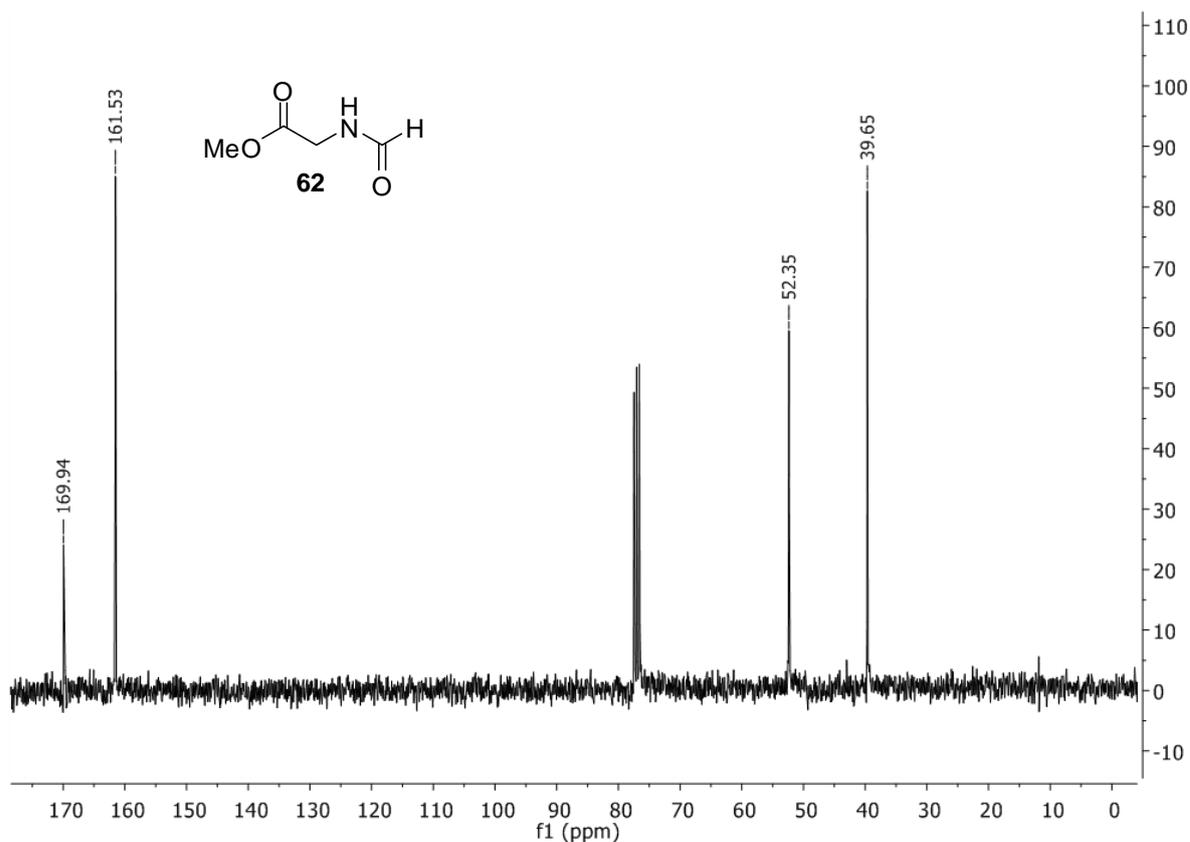


Figura 21. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina (61).

Tabela 3. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina (**61**).

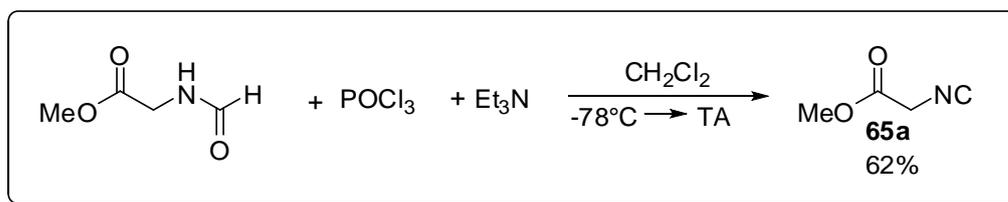
δ_c (ppm)	Número de carbonos	Carbono Correspondente
39,6	1	CH_2
52,3	1	OCH_3
161,5	1	$(\text{C}=\text{O})\text{NH}$
169,9	1	$(\text{C}=\text{O})\text{OMe}$

Com as formamidas prontas e devidamente caracterizadas, partiu-se para a preparação dos isocianetos. Para isso, três metodologias distintas de desidratação de formamidas foram testadas (Tabela 4).

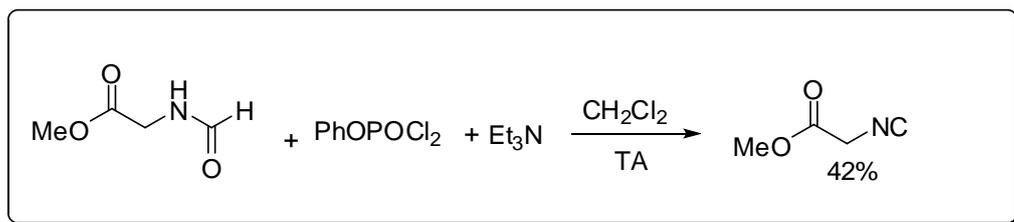
Tabela 4. Metodologias utilizadas para obtenção dos isocianetos

Entrada	Condições	Tempos (h)	Rendimento 65a (%)	Rendimento 40b (%)
1	POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 $^\circ\text{C} \rightarrow 0$ $^\circ\text{C}$ ⁵²	18	61	42
2	PhOPOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , TA ⁵³	2	42	26
3	PPh_3 , CCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , refluxo ⁵⁴	3,5	70	53

Na primeira delas (Tabela 4, entrada 1), a formamida foi desidratada com oxocloreto de fósforo e trietilamina em diclorometano, conforme o Esquema 20, gerando os isocianetos esperados. No entanto, ocorreram vários problemas com o aparelho criogênico do laboratório durante o progresso da pesquisa e sabendo que os rendimentos não foram apreciáveis para ambos os isocianetos sintetizados, outras metodologias foram investigadas.

**Esquema 20.** Metodologia de obtenção do isocianeto utilizando oxocloreto de fósforo e trietilamina.⁵²⁵² Vercillo, O. E., Tese de Doutorado, *Universidade de Brasília*, Brasil, 2007.⁵³ Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y.; *Synthesis* **2011**, 3225.⁵⁴ Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 4025.

A segunda metodologia testada (Tabela 4, entrada 2) foi escolhida pelo fato de a reação ocorrer em temperatura ambiente, com altos rendimentos e com reagentes apresentando estruturas diversificadas. Nela, a desidratação ocorre pela utilização do diclorofosfato de fenila e trietilamina em diclorometano. Os baixos rendimentos obtidos ao utilizar essa metodologia ocorreram devido a problemas encontrados no processo de extração, quando um sólido insolúvel com forte odor de isocianeto era formado.



Esquema 21. Obtenção do isocianoacetato de metila à temperatura ambiente via metodologia utilizando diclorofosfato de fenila.⁵³

A terceira metodologia (Tabela 4, entrada 3) utilizada para a síntese dos isocianetos também segue o princípio da desidratação das formamidas. Nela, a trifetilfosfina, o tetracloreto de carbono e a trietilamina foram adicionados a uma solução da formamida em diclorometano. Após extração e purificação por coluna cromatográfica, os isocianetos foram obtidos em bons rendimentos. O sucesso na obtenção das isonitrilas foi evidenciado ao analisar os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

No espectro de RMN de ^1H do isocianoacetato de metila, constata-se a presença de um simpleto em 3,85 ppm referente aos hidrogênios da metoxila e um simpleto em 4,26 ppm pertencente aos hidrogênios próximos ao grupo $\text{N}\equiv\text{C}$.

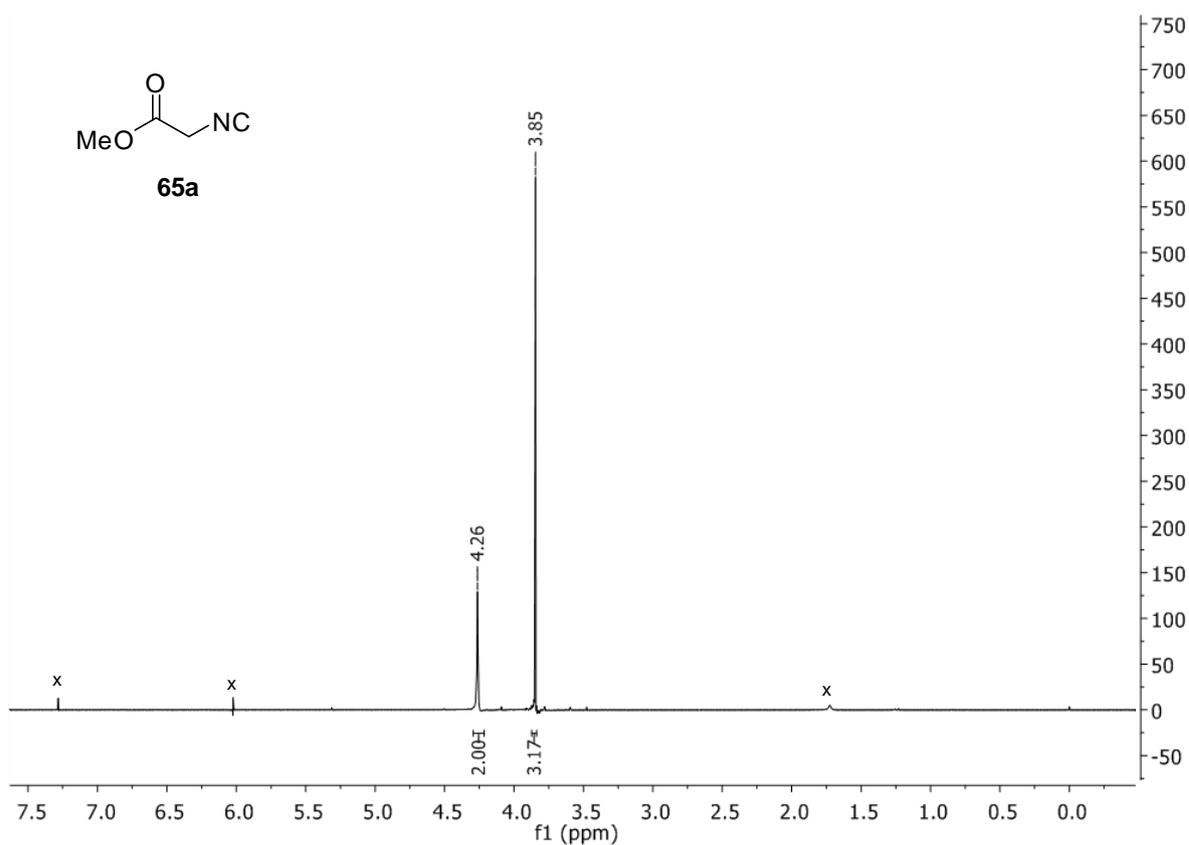


Figura 22. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila (45a).

A análise do espectro de ^{13}C mostra um pico em 43,4 ppm referente ao carbono próximo ao grupo isonitrila, um pico em 53,4 ppm que está relacionado ao carbono da metoxila, um pico em 164,5 ppm pertencente ao carbono da carbonila e um sinal em 161,3 ppm relativo ao carbono do isocianeto, evidenciando a formação da isonitrila pretendida.

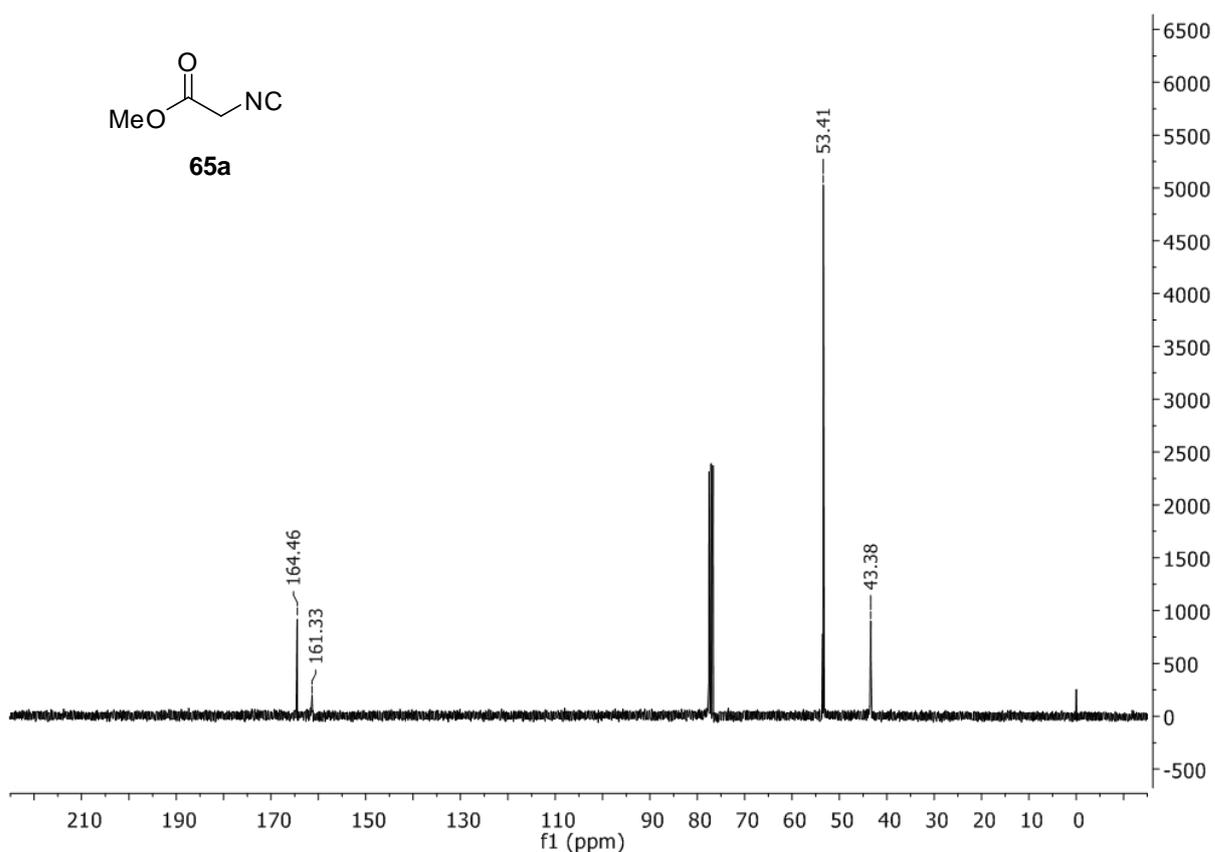


Figura 23. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila (65a).

Tabela 5. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila.

δ_c (ppm)	Número de carbonos	Carbono Correspondente
43,4	1	CH ₂
53,4	1	OCH ₃
161,3	1	NC
164,5	1	(C=O)OMe

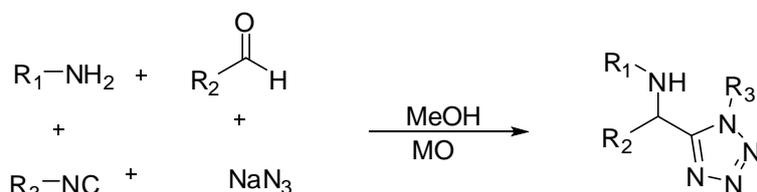
3.3. Síntese de compostos tetrazólicos via reação de Ugi assistida por micro-ondas.

Na primeira fase do estudo, as reações de Ugi visando à síntese de compostos tetrazólicos foram realizadas com o isocianeto de *tert*-butila em metanol e utilizando o reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) em um frasco selado e sob agitação, visando ao estabelecimento das condições ideais.

O procedimento geral para a síntese consistia na adição de quantidades equimolares (1,3 mmol) de um aldeído, uma amina, do isocianeto e da azida de sódio em metanol. Após dez minutos, a reação foi removida do reator de micro-ondas para verificar, por cromatografia em camada delgada (CCD), se houve a formação do produto esperado. Esse procedimento foi repetido até que o tempo de uma hora de reação fosse atingido. A

Tabela 2 nos mostra que a primeira tentativa de obtenção dos tetrazóis não foi bem sucedida.

Tabela 6. Primeira tentativa de estabelecimento das condições ideais para as reações de Ugi.



Entrada	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	5	80	nr ^a
2	10	80	nr ^a
3	15	80	nr ^a
4	20	80	nr ^a
5	25	80	nr ^a

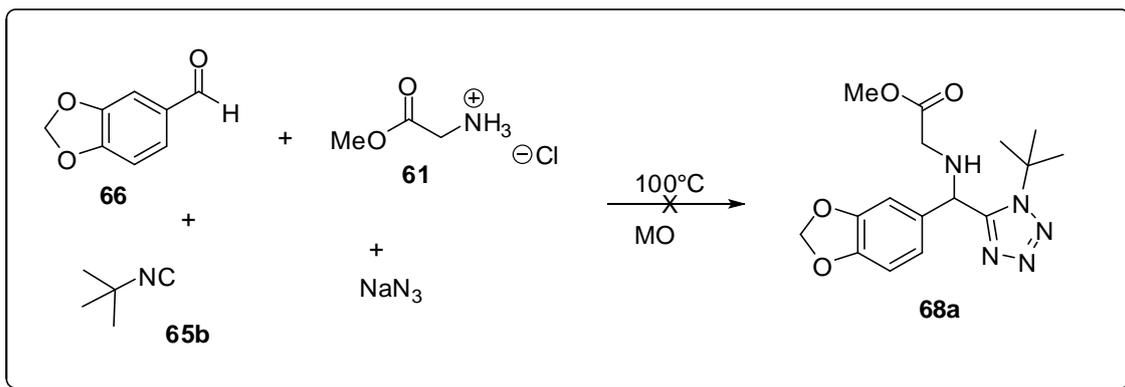
6	30	80	nr ^a
7	35	80	nr ^a
8	40	80	nr ^a
9	45	80	nr ^a
10	50	80	nr ^a
11	55	80	nr ^a
12	60	80	nr ^a

^a Não houve reação

Como o primeiro passo da reação (formação de imina) ocorre com formação de água, acreditava-se que a quantidade da substância formada seria suficiente para solubilizar a azida e, então, o produto seria obtido.

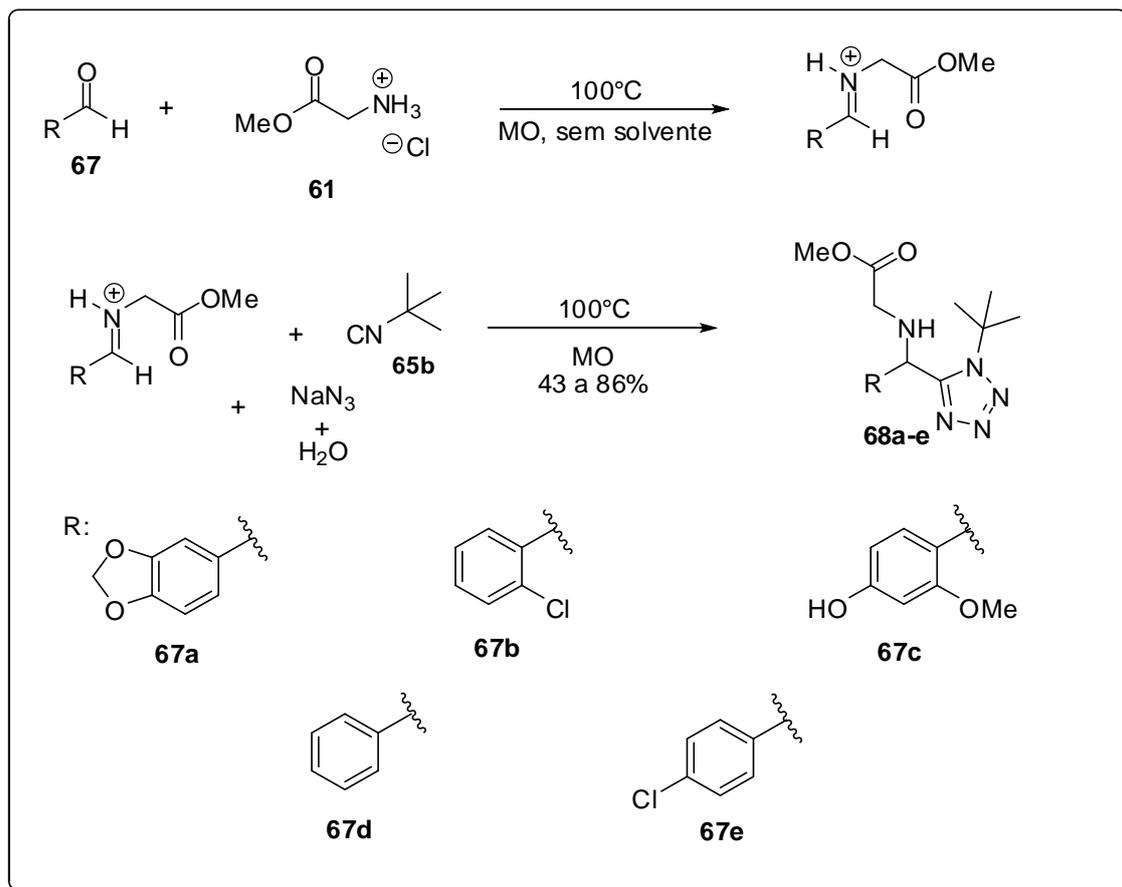
Sabendo que a solubilização da azida é fator essencial para que a reação prossiga, investigaram-se formas de solubilizá-la sem prejudicar o andamento da reação e a solubilização em água mostrou-se bastante adequada. Para isso, uma solução saturada de azida de sódio foi preparada e, a partir de seu coeficiente de solubilidade em água, o volume necessário para que a reação ocorresse foi utilizado.

Após o sucesso na solubilização da azida de sódio, a reação foi submetida à irradiação de micro-ondas utilizando o piperonal (**66**), como oxo-componente, o cloridrato do éster metílico da glicina (**61**), como fonte de NH₂ e o isocianeto de *terc*-butila (**65b**), por dez minutos e a 80°C. Por cromatografia de camada delgada (CCD), foi observado que os reagentes não foram completamente consumidos e nenhum produto desejado foi obtido.



Esquema 22. Representação da tentativa de obtenção dos produtos tetrazólicos via reação de Ugi assistida por micro-ondas.

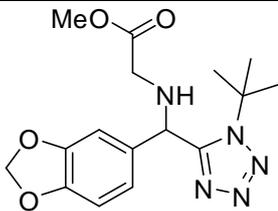
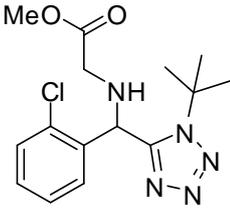
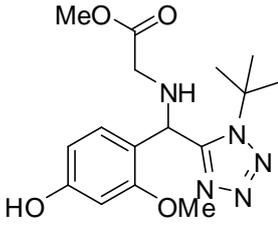
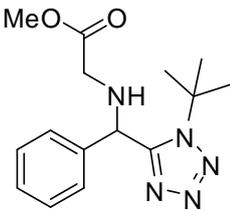
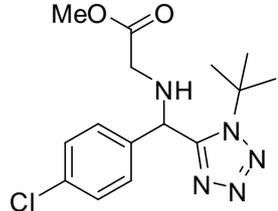
Diante desse resultado, optou-se por realizar a reação iniciando pela formação da imina que ocorre através da adição de uma amina a um aldeído. A obtenção das iminas ocorreu sob irradiação de micro-ondas, em condição livre de solvente e a 100°C. Sem uma prévia purificação, as iminas foram submetidas à reação com o isocianeto de *tert*-butila e a solução saturada de azida de sódio, sob irradiação de micro-ondas por 15 minutos e a 100 °C. Após essa modificação, os adutos foram isolados por coluna cromatográfica (80:20 hexano:acetato de etila) e caracterizados com sucesso por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .



Esquema 23. Obtenção dos tetrazóis a partir de prévia preparação das iminas.

Com o sucesso na obtenção do tetrazóis, uma variedade de aldeídos aromáticos foram submetidos à U-4CR. Como pode ser observado no Esquema 23, utilizou-se como fonte de amina o cloridrato do éster metílico da glicina (**61**) e como fonte de isonitrila o isocianeto de terc-butila (**65b**). Vale ressaltar também que para todos os produtos obtidos o tempo reacional foi de 25 minutos e os rendimentos variaram de 53 a 86% (Tabela 7). A diversidade observada nos rendimentos dos produtos obtidos foram atribuídos às diferentes reatividades dos aldeídos utilizados.

Tabela 7. Produtos obtidos por U-4CR.

Entrada	Aldeído ^b	Produtos	Rendimento (%) ^a
1	67a	 <p>68a</p>	86%
2	67b	 <p>68b</p>	68%
3	67c	 <p>68c</p>	53%
4	67d	 <p>68d</p>	72%
5	67e	 <p>68e</p>	74%

^a Rendimento do produto isolado obtido após purificação por coluna cromatográfica. ^b Além do aldeído indicado, foi usado na reação o éster metílico da glicina, a azida de sódio e o *tert*-butilisocianeto.

A elucidação das estruturas dos produtos obtidos (**68a-e**) por RMN ^1H e ^{13}C confirmaram o sucesso na obtenção de compostos tetrazólicos via reação de Ugi quatro componentes e assistida por micro-ondas. Como exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o tetrazol **68a**.

Analisando o espectro de RMN de ^1H , pode-se observar a presença de um simpleto 1,61 ppm, referente aos 9 hidrogênios do grupo *tert*-butila, um simpleto em 3,38 ppm, atribuído aos hidrogênios do CH_2 ligado ao NH, e um simpleto em 3,67 ppm, que pertence aos hidrogênios da metoxila.

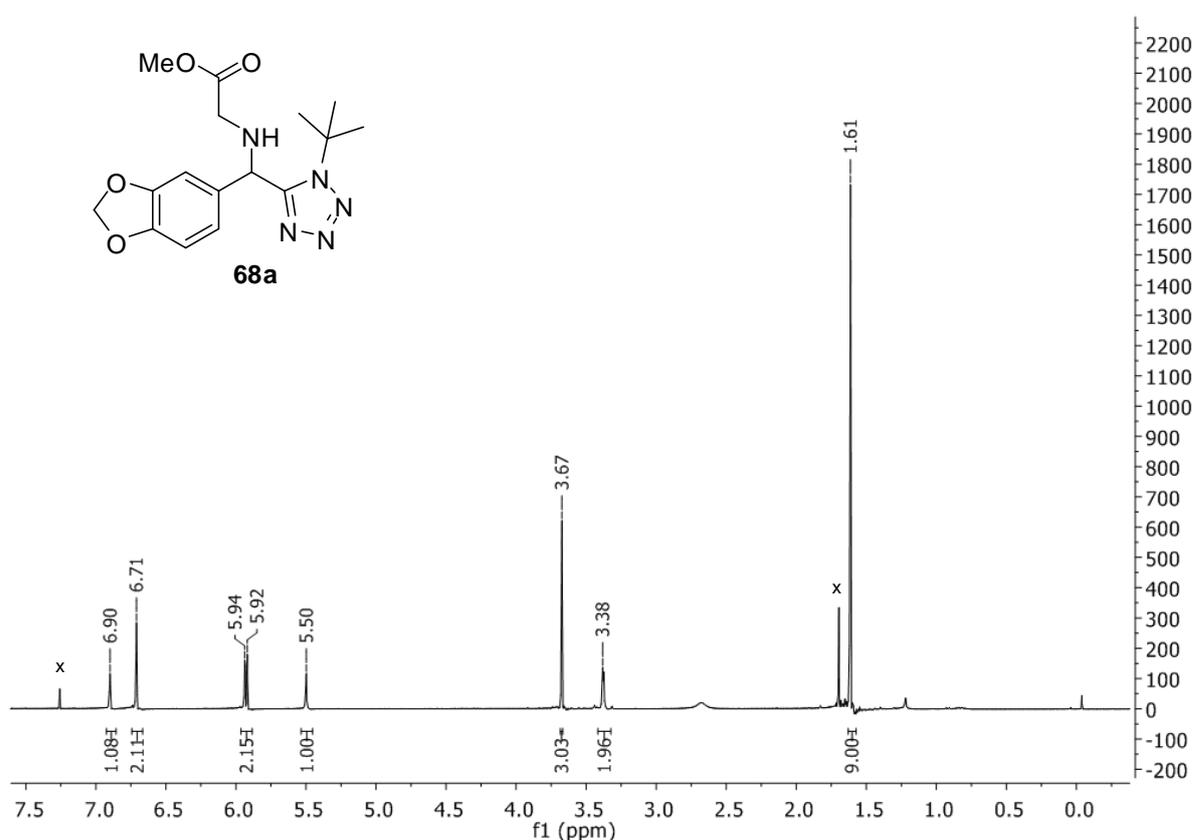


Figura 24. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **68a**.

Além disso, em 6,71 e 6,90 ppm observam-se dois sinais referentes aos três hidrogênios aromáticos e um duplete em 5,93 ppm ($J = 5,5$ Hz), que são associados aos hidrogênios do grupo benzodioxola. O simpleto encontrado em 5,50 ppm evidencia a formação do composto tetrazólico e está correlacionado ao hidrogênio do carbono assimétrico.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o aduto **68a**.

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênio Correspondente	J (Hz)
1,61	9	Simpleto	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	-
3,38	2	Dupleto	CH_2 -	
3,67	3	Simpleto	OCH_3	
5,50	1	Simpleto	Ar-CH	
5,93	2	Dupleto	O- CH_2 -O	5,5
6,71	2	Simpleto	Aromáticos	
6,90	1	Simpleto	Aromático	

Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25), observa-se um pico intenso em 29,9 ppm referente aos carbonos do grupo *terc*-butila, um pico em 47,6 ppm referente ao carbono situado entre o éster e a amina secundária e o sinal em 51,9 ppm relacionado ao carbono da metoxila. O pico em 61,5 ppm refere-se ao carbono quaternário do *terc*-butil, o sinal em 101,4 é alusivo ao carbono do benzodioxol e na região situada entre 105 ppm e 150 ppm encontram-se os carbonos do anel aromático. O pico da carbonila é observado em 171,9 ppm e os picos assinalados em 56,9 ppm e em 154,9 ppm evidenciam a formação do produto e pertencem, respectivamente, ao carbono assimétrico e ao carbono do anél tetrazólico.

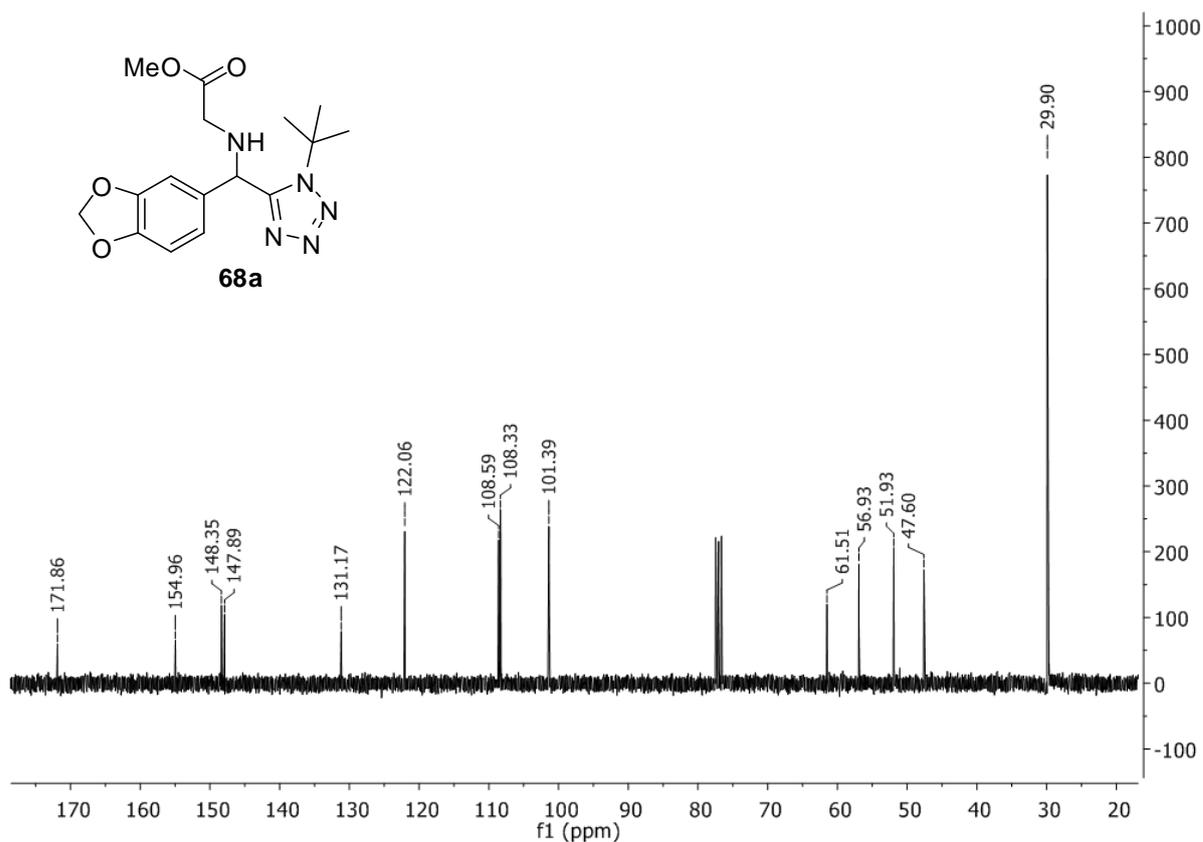


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **68a**.

Tabela 9. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **68a**.

δ_{C} (ppm)	Número de carbonos	Carbono Correspondente
29,9	3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
47,6	1	$\text{CH}_2\text{-NH}$
51,9	1	OCH_3
56,9	1	Ar-C
61,5	1	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
101,4	1	$\text{O-CH}_2\text{-O}$
108,3 - 148,3	6	Aromáticos

155,0	1	C tetrazólico
171,9	1	C=O

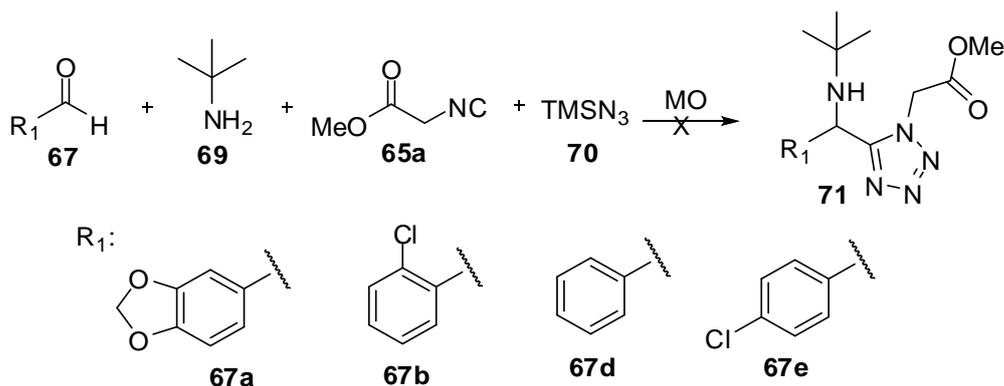
Apesar de o isocianeto de *terc*-butila (**65b**) ser um dos isocianetos comerciais de maior reatividade nucleofílica observado por medida cinética ao reagir-lo com o íon do bis(4-metoxifenil)metano,⁵⁵ as dificuldades enfrentadas na purificação desse reagente após sua síntese nos fez optar por substituí-lo pelo isocianoacetato de metila (**65a**), que possui alto ponto de ebulição e é isolado com maior facilidade. Além disso, por questões de segurança, a azida de sódio (NaN₃) foi substituída pelo azido trimetilsilano (TMSN₃), pois trata-se de reagente mais estável a altas temperaturas e possui a maior reatividade em substratos com grupo carboxílico.⁵⁶

Após as substituições dos reagentes, as sínteses dos tetrazóis foram retomadas. Empregando uma série de aldeídos alifáticos e aromáticos, substituídos ou não, na reação de formação de tetrazóis sob as condições mostradas na Tabela 10, não foram observados os produtos esperados, mesmo após tempos reacionais prolongados.

⁵⁵ Tumanov, V. V.; Tischkov, A. A.; Mayr, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3563.

⁵⁶ Jafarzadeh, M.; *Synlett* **2007**, *13*, 2144.

Tabela 10 Reação de Ugi em micro-ondas a 100 °C utilizando o isocianoacetato de metila e o azido trimetilsilano.

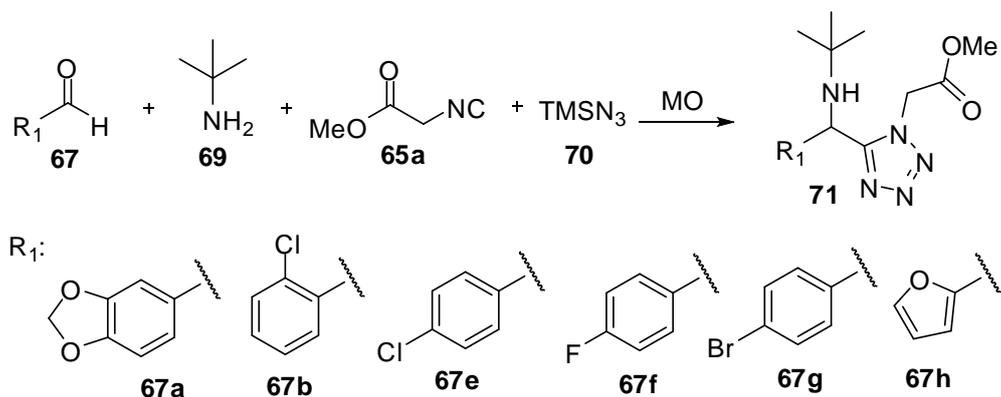


Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	100	15	nr ^a
2	100	30	nr ^a
3	100	40	nr ^a
4	100	50	nr ^a
5	100	60	nr ^a

^a não ocorreu reação.

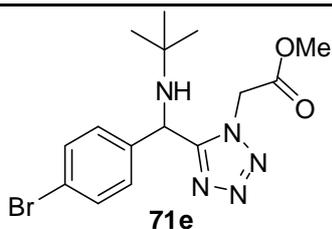
Para tentar sanar as dificuldades com os novos reagentes, a temperatura reacional foi aumentada de 100 °C para 120 °C. Então, os aldeídos **67a-h** (Tabela 11) foram utilizados na reação de Ugi juntamente com a *tert*-butilamina, o isocianoacetato de metila e o azido trimetilsilano para formar os produtos **71a-f** em bons rendimentos após 15 minutos (120 °C) de irradiação de micro-ondas.

Tabela 11. Tetrazóis obtidos por reação de Ugi utilizando o isocianoacetato de metila.



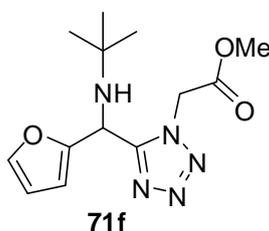
Entrada	Aldeído	Produto	Rendimento (%) ^a
1	67a		53
2	67b		61
3	67e		68
4	67f		72

5 67g



68

6 67h



49

^a Após purificação por coluna cromatográfica hexano:acetato (70:30)

Os produtos **71a-f** obtidos foram caracterizados utilizando a espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Como exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o tetrazol **71b**.

Utilizando o espectro de RMN de ¹H para a elucidação estrutural, observa-se um sinal em 1,04 ppm, referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila e um sinal em 3,71, ppm atribuído aos hidrogênios da metoxila. Nota-se também a presença dos dupletos em 5,11 ppm ($J = 17,6$ Hz) e em 5,34 ppm ($J = 17,7$ Hz), relacionados aos hidrogênios diastereotópicos localizados entre a carbonila do éster e o NH, além dos multipletos entre 7,24 ppm e 7,39 ppm. O sinal que evidencia a formação do produto tetrazólico **47b** encontra-se em 5,74 ppm e é relativo ao hidrogênio do centro estereogênico.

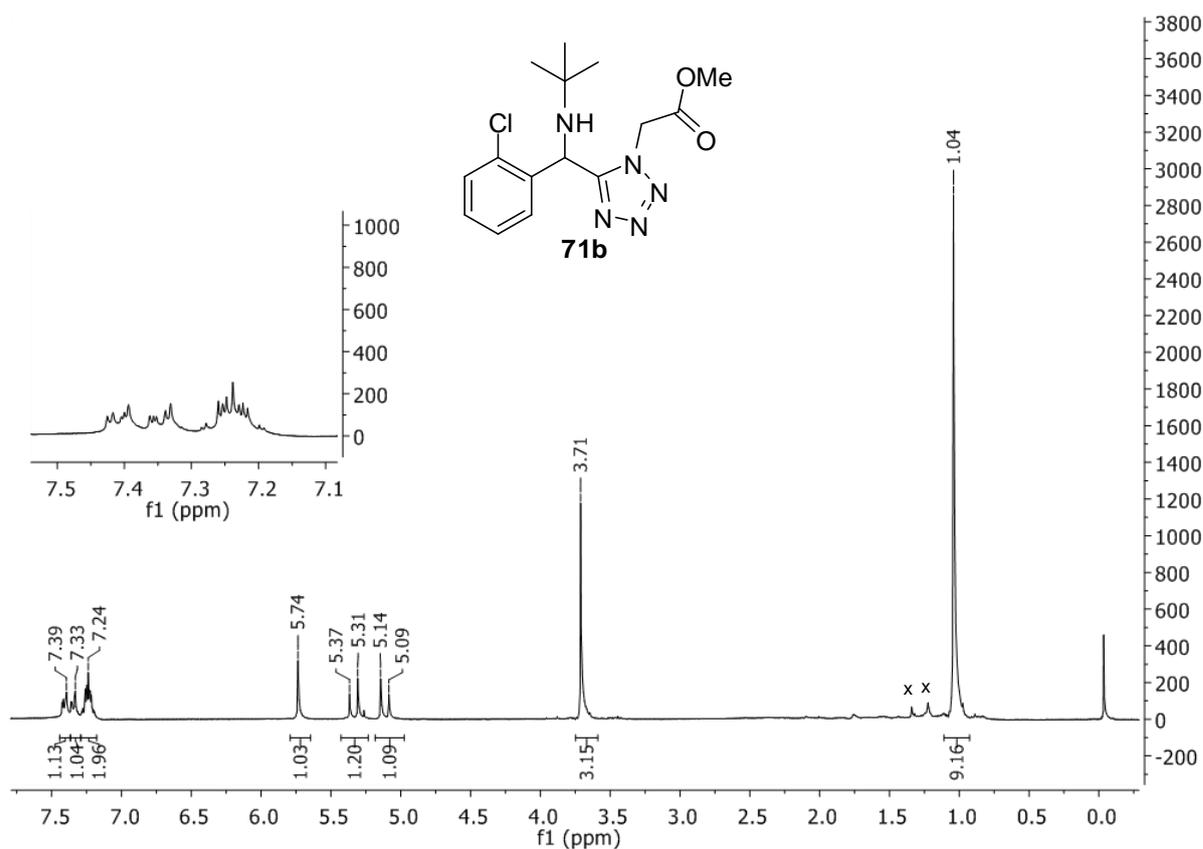


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 71b.

Tabela 12. Dados do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 71b.

δ_H (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênio Correspondente	J (Hz)
1,04	9	Simpleto	C(CH ₃) ₃	-
3,71	2	Simpleto	OCH ₃ -	-
5,11	1	Dupleto	(C=O)CH ₂ -NH	17,6
5,34	1	Dupleto	(C=O)CH ₂ -NH	17,7
5,74	1	Simpleto	Ar-*CH-NH	-
7,24	2	Multipeto	Aromáticos	-

7,33	1	Mutipleto	Aromático	-
7,39	1	Mutipleto	Aromático	-

Já no espectro de ^{13}C , é possível observar um sinal em 29,6 ppm, referente aos três carbonos do *terc*-butila, um sinal em 48,5 ppm, que é atribuído ao carbono entre o NH e o grupo éster, um pico em 49,2 ppm, relativo ao carbono quaternário do *terc*-butila e um pico em 52,1 ppm, referente ao carbono da metoxila.

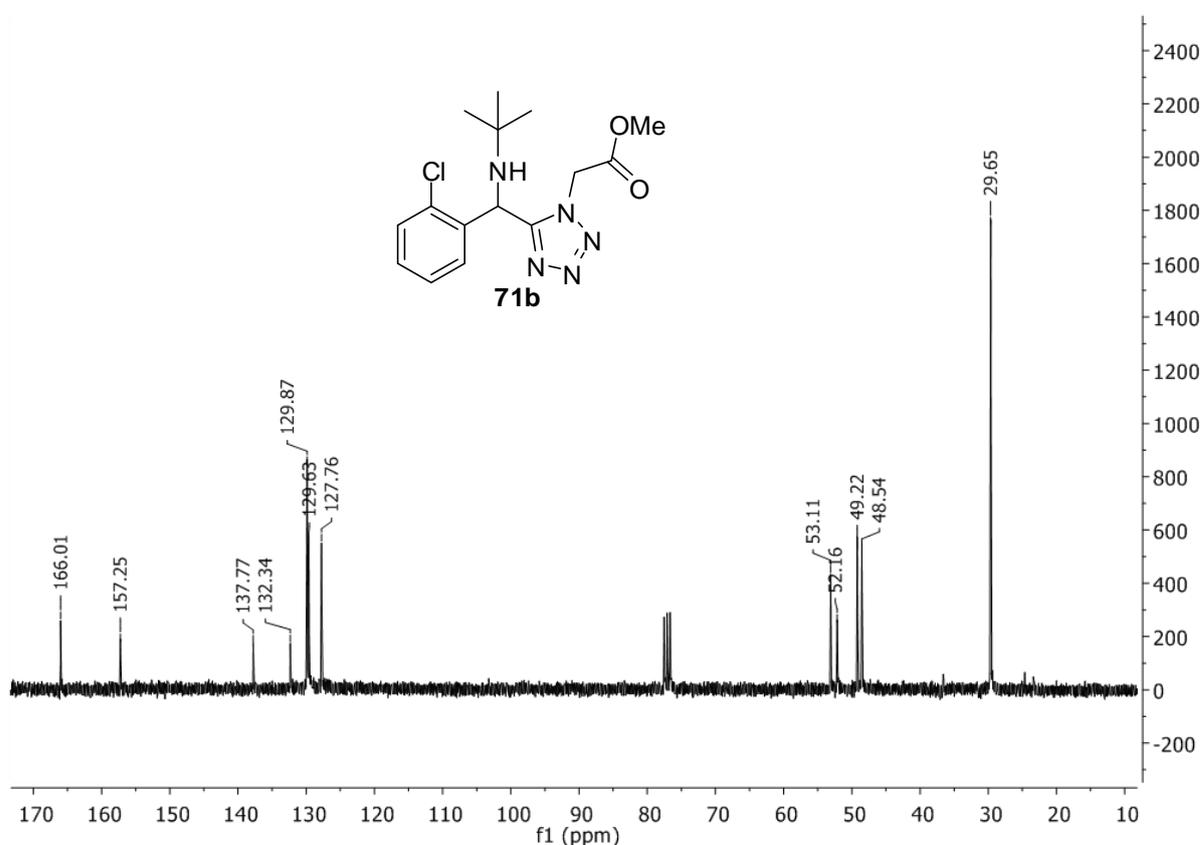


Figura 27. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **71b**.

Além disso, os sinais entre 127 ppm e 137 ppm são atribuídos aos seis carbonos do anel aromático e o pico em 166,0 está relacionado ao carbono da carbonila. Os sinais que evidenciam a formação do produto **71b** localizam-se em 157,2 ppm e em 53,1 ppm e estão correlacionados, respectivamente, ao carbono do anel tetrazólico e o carbono assimétrico do produto obtido.

Tabela 13. Dados de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto **71b**.

δ_{C} (ppm)	Número de carbonos	Carbono Correspondente
29,6	3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
48,5	1	$\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{OMe}$
49,2	1	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
52,1	1	OCH_3
53,1	1	Ar- C^* -NH
127,7	2	Aromático
129,8	2	Aromático
132,3	1	Aromático
137,7	1	Aromático
157,2	1	C -tetrazol
166,0	1	$(\text{C}=\text{O})\text{OMe}$

Como pode ser observado na Tabela 11, os rendimentos para as reações de obtenção dos tetrazóis conduzidas em MO foram bons, variando entre 49 e 72%.

3.4. Síntese de tetrazóis ceto-piperazínicos por reação de Ugi assistida por microondas.

Ao analisar as estruturas dos produtos obtidos utilizando o isocianoacetato de metila como um dos reagentes, observou-se que existia a possibilidade da realização de reações de ciclização intramolecular para a obtenção de tetrazóis acoplados a um núcleo ceto-piperazínico.

A partir de toda a discussão apresentada na introdução do presente trabalho, sabe-se que as substâncias que contêm em sua estrutura anéis tetrazólicos e ceto-piperazínicos apresentam aplicações promissoras como precursores de compostos com atividade farmacológica. Considerando essas potencialidades, decidiu-se sintetizar heterociclos contendo os dois núcleos visando aliar as suas propriedades biológicas.

A síntese dos heterociclos de interesse no trabalho envolve primeiramente a obtenção de intermediários tetrazólicos, seguida de ciclização intramolecular para obtenção de adutos ceto-piperazínicos, sem prévio isolamento do referido intermediário (Figura 28).

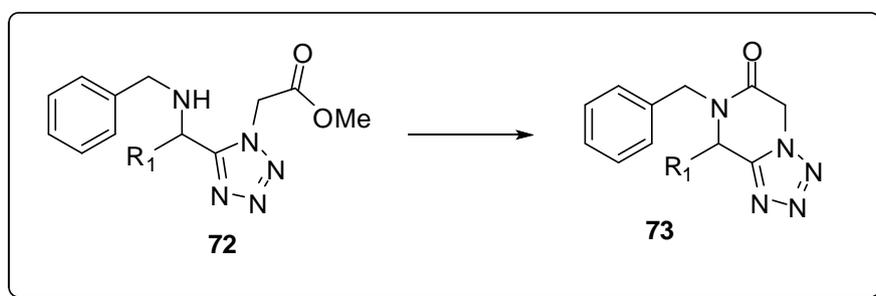
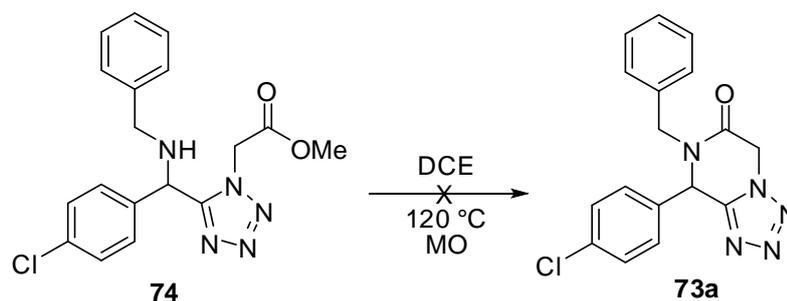


Figura 28. Obtenção dos tetrazóis ceto-piperazínicos a partir de intermediários tetrazólicos.

Para a obtenção dos produtos **73**, duas metodologias distintas foram testadas: irradiação por micro-ondas em dicloroetano (DCE) e irradiação por micro-ondas em 10% de ácido trifluoroacético (TFA). Para ambas as metodologias, o intermediário tetrazólico **72** foi obtido através da reação do *p*-clorobenzaldeído com a benzilamina, seguida da adição de azidotrimetilsilano e do isocianoacetato de metila.

Na primeira tentativa de ciclização, o intermediário foi diluído em DCE e então submetido à irradiação de MO à temperatura de 120 °C. O acompanhamento das reações foi realizado através de CCD, utilizando hexano e acetato de etila (70:30) como eluente. Após dez minutos, a reação foi removida do reator de micro-ondas para verificar se houve a formação do produto esperado. Esse procedimento foi repetido até que o tempo de uma hora de reação fosse atingido (Tabela 14).

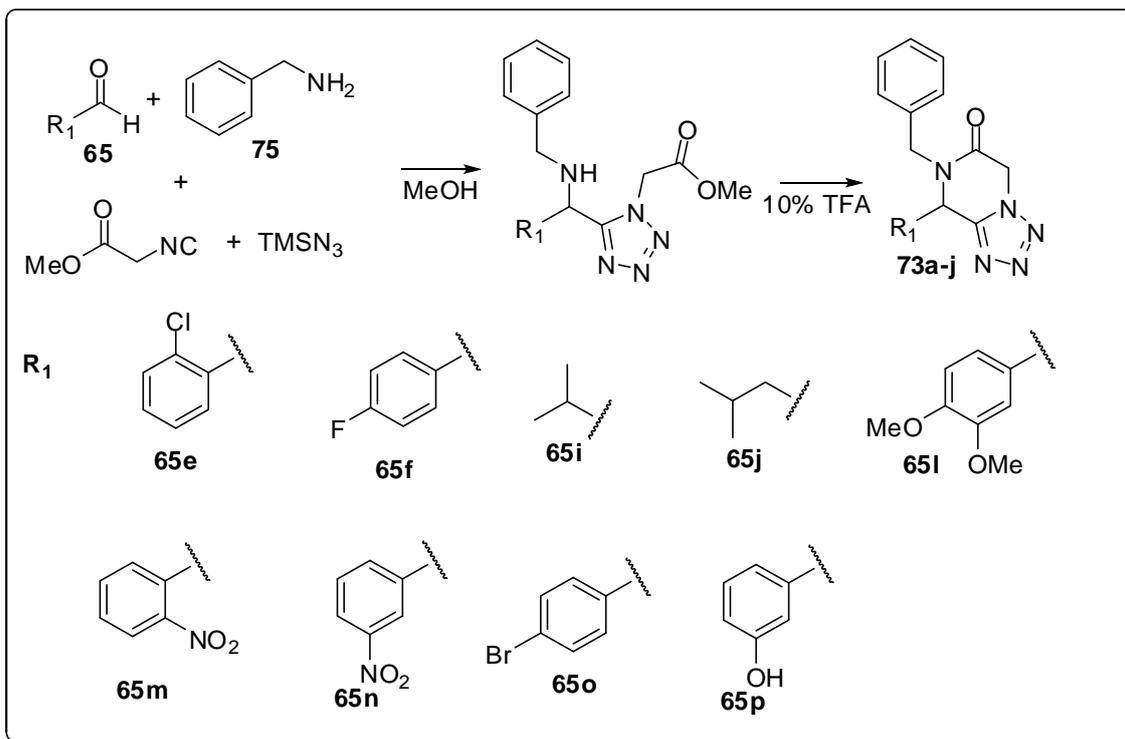
Tabela 14. Tentativa de ciclização utilizando apenas a irradiação de micro-ondas.

Entrada	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	10	120	nr ^a
2	20	120	nr ^a
3	30	120	nr ^a
4	40	120	nr ^a
5	50	120	nr ^a
6	60	120	nr ^a

^a não houve reação

Através da Tabela 14, é possível notar que a primeira tentativa de obtenção dos anéis cetopiperazínicos não foi bem sucedida. Com isso, uma nova tentativa de ciclização foi efetuada. Nela, o intermediário tetrazólico foi preparado em metanol e, posteriormente, 10% de TFA foi adicionado à reação sem prévio isolamento do intermediário. A reação foi submetida à irradiação de micro-ondas por 10 minutos e o produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica.

Com o sucesso na obtenção do tetrazol-cetopiperazínico **73**, uma variedade de aldeídos aromáticos e alifáticos foram submetidos a U-4CR seguida de reação de ciclização (Esquema 24).



Esquema 24. Metodologia utilizada para a obtenção dos tetrazóis-cetopiperazínicos.

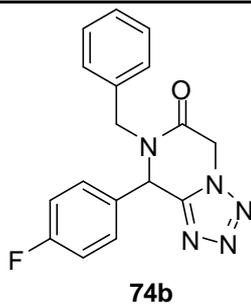
O processo de obtenção dos tetrazóis-cetopiperazínicos a partir dos reagentes comercialmente disponíveis foi realizado em 35 minutos para todos os adutos e os rendimentos variaram de 50 a 69%.

Tabela 15. Tetrazóis-cetopiperazínicos obtidos após reação de ciclização com TFA.

Entrada	Aldeído	Produtos	Rendimento ^b (%) ^a
1	65b	<p>74a</p>	59

2

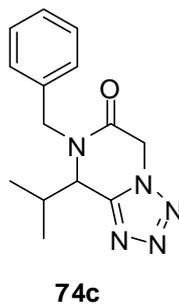
65f



66

3

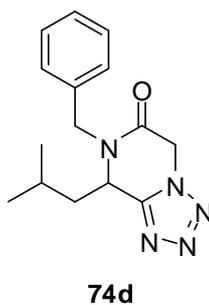
65i



69

4

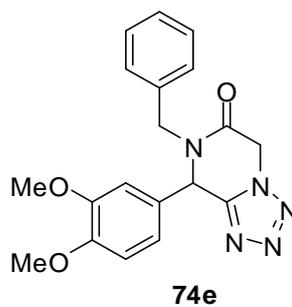
65j



59

5

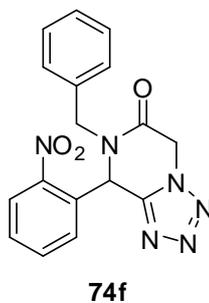
65l



50

6

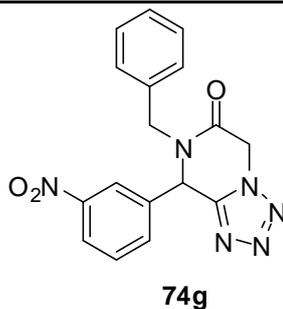
65m



nr^a

7

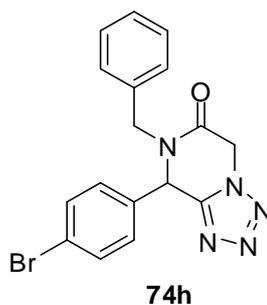
65n



58

8

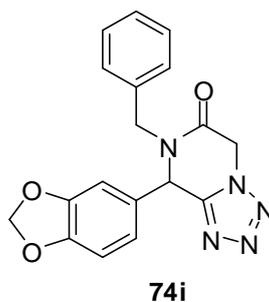
65o



58

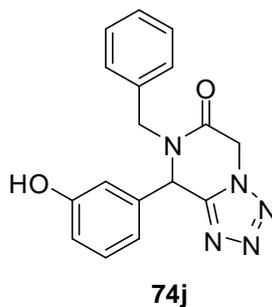
9

65a

nr^a

10

65p



57

^a Não houve reação.^b Após purificação por coluna cromatográfica hexano:acetato de etila (70:30)

Os produtos **74a-j** obtidos foram caracterizados utilizando a espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Como exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o produto **74d** (Tabela 15, entrada 4). A Figura 29 nos mostra o espectro de RMN de ¹H do tetrazol-cetopiperazínico **74d**. Nele, é possível observar um duplete

em 0,88 ppm ($J = 6,3$ Hz), referente aos hidrogênios dos dois CH_3 do grupo isobutila, um multipletto entre 1,61 ppm e 1,71 ppm, pertencente ao hidrogênio do carbono terciário do isobutila e um multipletto relativo aos hidrogênios do carbono secundário do isobutila.

Além disso, é possível observar dois dupletos em 4,10 ppm ($J = 14,8$ Hz) e 5,52 ppm ($J = 14,8$ Hz), referente aos hidrogênios localizados na posição α ao grupo carbonila da amida, dois dupletos em 5,03 ppm ($J = 17,8$ Hz) e em 5,30 ppm ($J = 17,8$ Hz), atribuídos aos hidrogênios benzílicos e um multipletto entre 7,2 ppm e 7,4 ppm, pertencente aos hidrogênios aromáticos. Além da ausência do pico dos hidrogênios do grupo metoxila presente no intermediário, o sinal que confirma a formação do produto é um dupletto de dupletos em 4,86 ppm ($J = 9,7$ Hz e 3,1 Hz) ppm, referente ao hidrogênio do centro estereogênico.

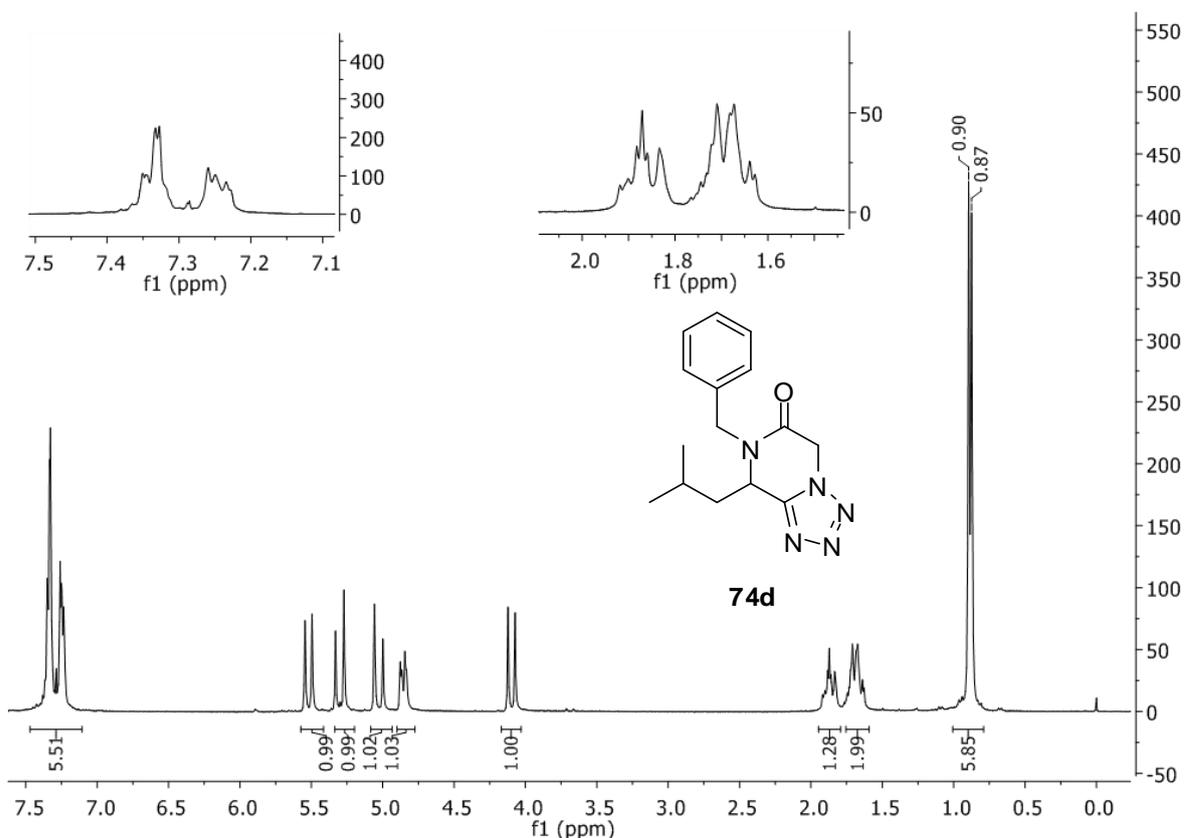


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **74d**.

Tabela 16. Dados do Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **74d**.

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênio Correspondente	J (Hz)
0,88	6	Dupleto	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	6,3
1,99	2	Multiplete	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	-
1,86	1	Multiplete	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-
4,10	1	Dupleto	$\text{Ar-CH}_2\text{-N}$	14,9
4,86	1	Dupleto de dupletos	$\text{CH}_2\text{-CH-ttz}^{\text{a}}$	9,7 e 3,1
5,03	1	Dupleto	$(\text{C=O})\text{-CH}_2\text{-ttz}^{\text{a}}$	17,8
5,28	1	Dupleto	$(\text{C=O})\text{-CH}_2\text{-ttz}^{\text{a}}$	17,8
5,52	1	Dupleto	$\text{Ar-CH}_2\text{-N}$	14,8
7,29	5	multiplete	Aromáticos	

^a Usou-se 'ttz' como abreviação de tetrazol

Já no RMN de ^{13}C , mostrado na Figura 30, é possível observar dois picos em 21,2 ppm e 23,3 ppm, referentes aos dois CH_3 do grupo isobutila, um pico em 23,9 ppm, referente ao carbono terciário do isobutila e um pico em 42,3 ppm, associado ao carbono secundário do isobutila. O pico em 47,7 ppm pertence ao carbono assimétrico localizado entre o tetrazol e o grupo isobutila, o pico em 47,9 ppm refere-se ao carbono situado entre a carbonila e o tetrazol e o pico em 50,2 ppm é atribuído ao carbono benzílico. Os picos fixados entre 128 ppm e 134 ppm pertencem aos carbonos do anel aromático, o sinal em 150,4 ppm refere-se ao carbono do anel tetrazólico e o sinal em 161,2 é relativo ao carbono da carbonila.

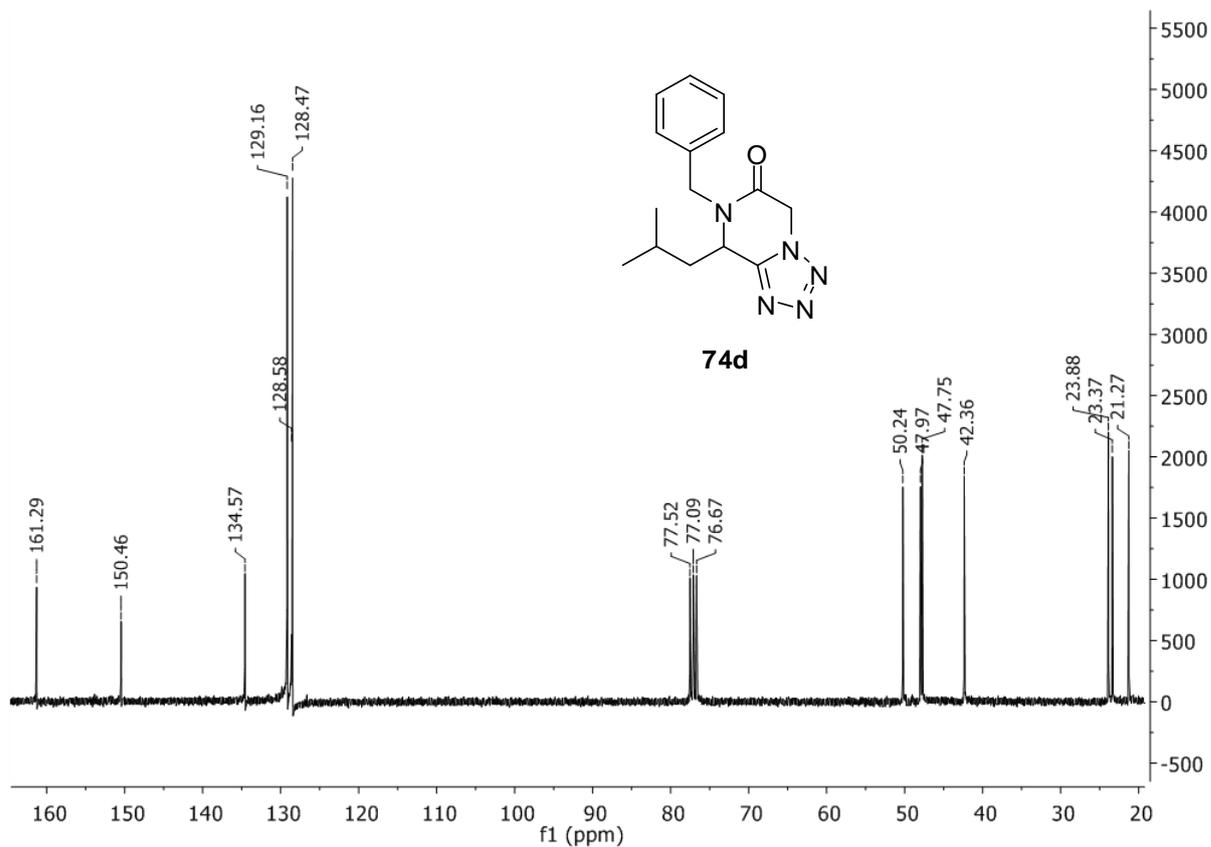


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **74d**.

Tabela 17. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **74d**.

δ_c (ppm)	Número de carbonos	Carbono Correspondente
21,2	1	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
23,3	1	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
23,9	1	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$
42,3	1	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
47,7	1	$\text{Ar-CH}_2\text{-N}^a$
47,9	1	$(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_2\text{-ttz}^a$
50,2	1	N-CH-ttz

128,4	2	Aromático
128,5	1	Aromático
129,1	2	Aromático
134,5	1	Aromático
150,4	1	C-ttz ^a
161,2	1	(C=O)-CH ₂ -ttz ^a

^a Utilizou-se ttz como abreviação de tetrazol

A partir dos resultados discutidos anteriormente, é possível observar que a metodologia multicomponente em micro-ondas adotada no presente trabalho mostrou-se adequada para a síntese de compostos tetrazólicos e tetrazóis cetopiperazínicos, já que os produtos foram obtidos em bons rendimentos.

Ao analisar as estruturas dos produtos finais e seus espectros de RMN de ¹H, observou-se, em todos os casos, uma ampla diferença nos deslocamentos químicos dos hidrogênios benzílicos diastereotópicos. Sabendo que a combinação entre a teoria e as informações experimentais prévias proporcionam uma visão mais aprofundada do sistema trabalhado e entendendo a potencialidade de um estudo por química computacional, decidiu-se esclarecer as estruturas dos compostos sintetizados e entender os motivos dessa variação de deslocamento químico.

Os cálculos foram conduzidos utilizando a Mecânica Molecular (MM) e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density-Functional Theory*). A peça mais importante em um cálculo de Mecânica Molecular é o campo de forças, uma função da energia potencial do sistema que é minimizada de forma a encontrar uma geometria ótima da molécula. O campo de forças é composto por termos que consideram estiramentos de ligações químicas, distorções nos ângulos de valência, torções moleculares e interações de longo alcance como forças de dispersão de London e interações coulômbicas, sendo que ele não depende dos elétrons do sistema. Cada um dos campos de forças tem um conjunto de parâmetros que são específicos para cada tipo de problema de

forma que as propriedades previstas no cálculo se aproximem o máximo possível dos valores experimentais. Foi utilizado o campo de forças CFF99/COMPASS⁵⁷, do pacote de programas Materials Studio⁵⁸.

O DFT é uma metodologia de cálculo recente que vem ganhando muito espaço nos últimos tempos. Ele emergiu como uma alternativa aos tradicionais métodos semi-empíricos e *ab-initio* no estudo das propriedades do estado fundamental dos sistemas moleculares.⁵⁹ Baseia-se em teoremas postulados por Hohenberg e Kohn⁶⁰ que implicam que as propriedades de um sistema molecular podem ser determinadas exatamente se a densidade eletrônica do estado fundamental for conhecida exatamente. A dificuldade do método é que, por não se conhecer a forma exata da densidade eletrônica, não se consegue determinar os valores exatos de suas propriedades. Dentro do formalismo do DFT, o termo desconhecido corresponde ao funcional de *exchange-correlation*, que trata de interações sem correspondente clássico entre os elétrons. Segundo Hohenberg e Kohn,⁶⁰ por fim, é possível se aproximar do valor exato por meio de um procedimento variacional.

De forma similar ao método de Hartree-Fock-Roothaan, cada orbital de Kohn-Sham é aproximado por um conjunto de funções de base e o tratamento matemático do método se resume à resolução de uma equação matricial similar à uma equação de autovalor por um procedimento auto-consistente.⁵⁹ Entende-se por funções de base as funções que descreverão os orbitais atômicos. No presente caso, foram utilizados a base DNP e o funcional DNP/PW91⁶¹.

⁵⁷ Sun, H.; *J. Phys. Chem. B.* **1998**, *102*, 7338.

⁵⁸ Materials Studio S/W. Acelrys, Inc., 10188 Telesis Court, Suite 100, San Diego, CA 92121, USA.

⁵⁹ Duarte, H. A.; Rocha, W. R. Teoria do Funcional da Densidade In Morgon, Nelson H.; Coutinho, Kaline. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007. pp: 73-111.

⁶⁰ Kohn, W; Electronic Structure of Matter – Wave Functions and Density Functionals. Discurso do Prêmio Nobel, 28 de Janeiro de 1999.

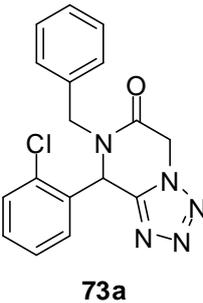
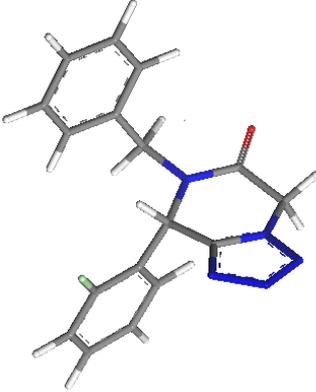
⁶¹ Delley, B. In Density Functional Methods in Chemistry; Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W., Eds.; Springer: Berlin, 1991; p 101.

Uma das principais vantagens do DFT em relação aos outros métodos *ab initio* está associada ao tempo computacional ser mais curto e, também, aos requisitos computacionais necessários não serem tão elevados.

Para a obtenção dos dados no presente trabalho, primeiramente, foram realizados os desenhos das moléculas no programa Materials Studio e as estruturas foram minimizadas pelo campo de forças CFF99/COMPASS, pelo algoritmo *Steepest Descent*, seguido do algoritmo *Conjugated Gradient*.

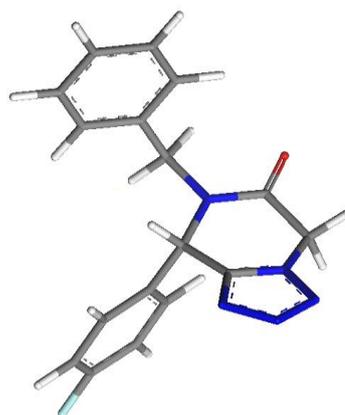
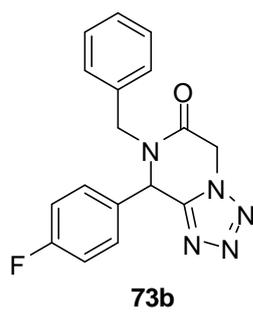
Após a obtenção da conformação de menor energia, as estruturas tiveram sua geometria otimizada por cálculos *ab initio* através do programa DMol³,⁶² método DFT, funcional GGA/PW91 e funções de base DNP. As cargas de Mulliken, necessárias para o estudo dos deslocamentos químicos, foram calculadas utilizando o mesmo método, funcional e função de base acima citados e foram realizados depois da otimização das estruturas. As geometrias otimizadas estão representadas na Tabela 18.

Tabela 18. Comparação entre as estruturas 2D e as estruturas obtidas após otimização das geometrias.

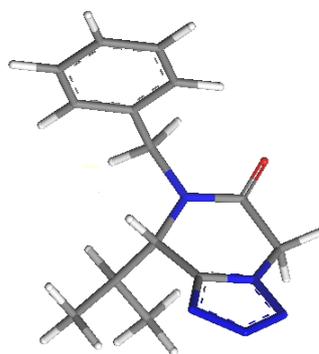
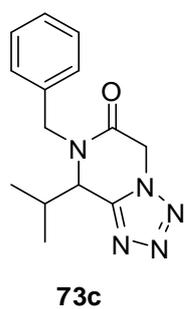
Entrada a	Estrutura 2D	Geometria otimizada
1	 <p style="text-align: center;">73a</p>	

⁶² Delley, B.; *J. Chem. Phys.* **1990**, 92, 508.

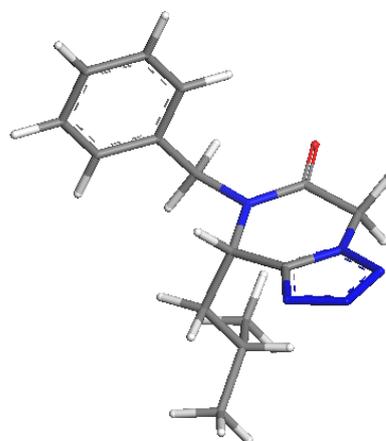
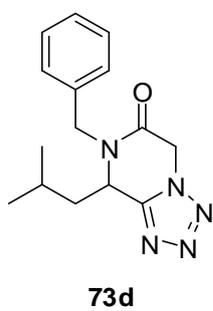
2



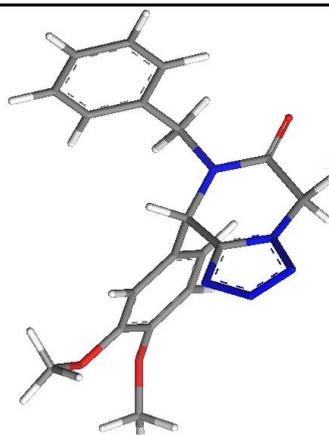
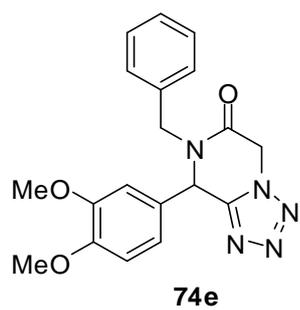
3



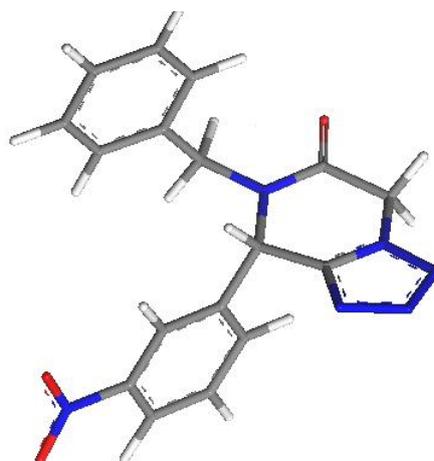
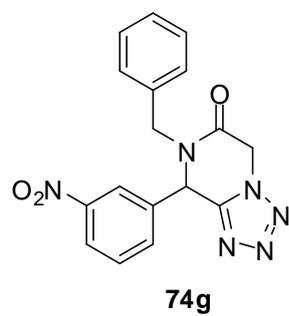
4



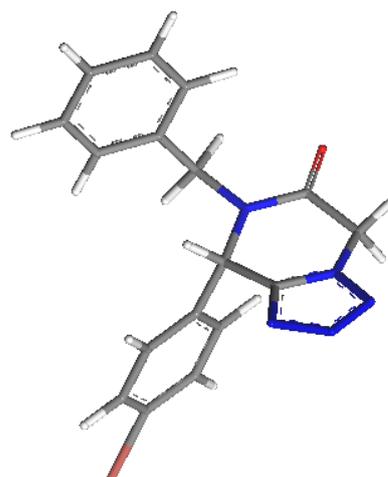
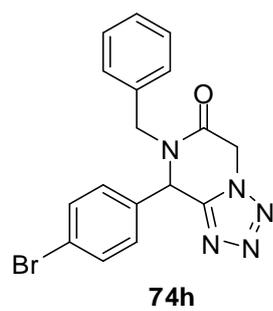
5

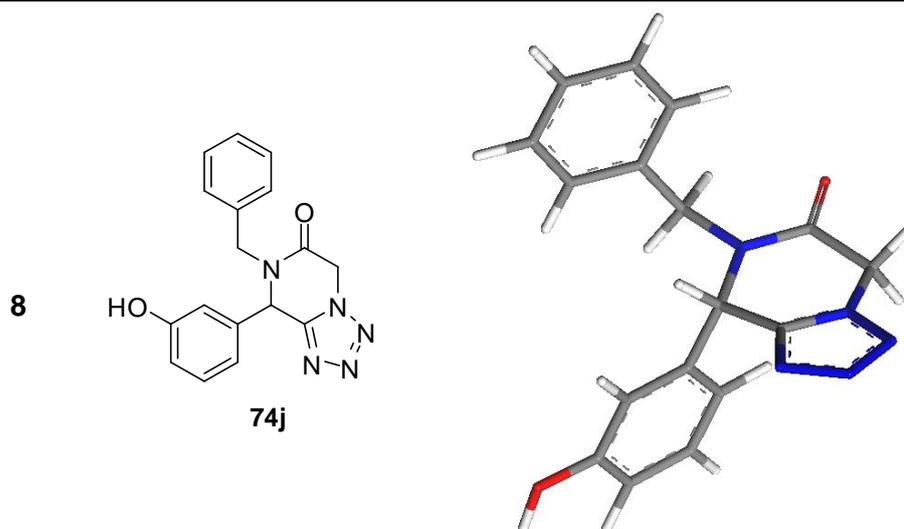


6



7





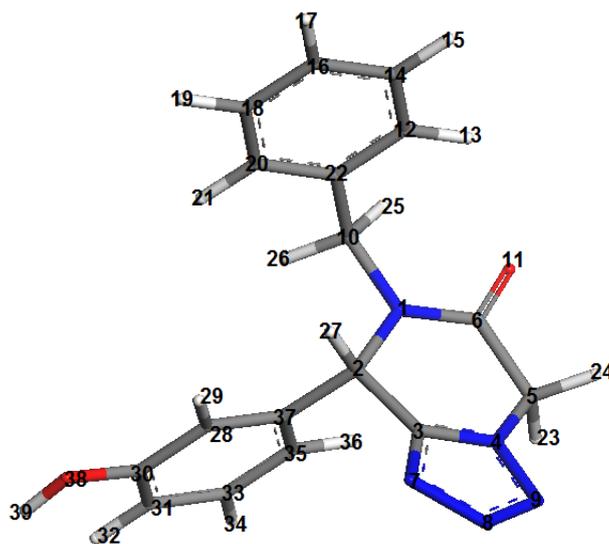
Apesar das limitações, a análise das cargas de Mulliken⁶³ podem fornecer dados importantes relacionados à acidez, que nos permitem estimar com segurança os deslocamentos químicos dos hidrogênios de uma molécula.

Para que os dados obtidos através dos cálculos computacionais pudessem ser os mais fidedignos possíveis com dados experimentais, todas os sistemas para a obtenção das cargas de Mulliken utilizaram o modelo de solvatação COSMO para que se pudesse avaliar a influência do solvente na distribuição de cargas da molécula.

O método COSMO (Conductor-like Screening Model) é um modelo de solvatação implícita, que representa a influência do solvente nas propriedades moleculares, considerando o solvente como um contínuo. Esse modelo utiliza como parâmetros a constante dielétrica do solvente, o raio do solvente e o número de segmentos por átomo. Como exemplo, será discutida a atribuição das cargas de Mulliken para o produto **74j** (Tabela 18, entrada 8). Os valores obtidos estão representados na Tabela 19.

⁶³ Mulliken, R.S.; *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833.

Tabela 19. Distribuição das cargas atômicas de Mulliken para o produto 74j.



Átomo	Carga ^a						
1 (N)	-0,378	11 (O)	-0,496	21 (H)	0,082	31 (C)	-0,138
2 (C)	-0,055	12 (C)	-0,080	22 (C)	0,010	32 (H)	0,094
3 (C)	0,356	13 (H)	0,088	23 (H)	0,163	33 (C)	-0,064
4 (N)	-0,165	14 (C)	-0,071	24 (H)	0,160	34 (H)	0,090
5 (C)	-0,075	15 (H)	0,084	25 (H)	0,109	35 (C)	-0,110
6 (C)	0,465	16 (C)	-0,080	26 (H)	0,140	36 (H)	0,084
7 (N)	-0,273	17 (H)	0,083	27 (H)	0,155	37 (C)	0,042
8 (N)	-0,125	18 (C)	-0,073	28 (C)	-0,111	38 (O)	-0,451
9 (N)	-0,092	19 (H)	0,084	29 (H)	0,098	39 (H)	0,292
10 (C)	-0,042	20 (C)	-0,085	30 (C)	0,281		

^a Cargas de Mulliken em unidades eletrônicas.

A ideia de se utilizar a comparação entre as cargas atômicas com o deslocamento químico se dá partindo do pressuposto de que átomos com maior carga positiva devem possuir um deslocamento químico maior que outros com menor carga, pois seu núcleo sofrerá menor ação de blindagem pelos elétrons da camada de valência. A partir dos dados da Tabela 19, observamos que os valores mais pronunciados correspondem ao oxigênio da carbonila, -0,496 C, e o oxigênio do fenol, -0,451 C, mostrando que, no caso descrito, o oxigênio sp^2 da carbonila é mais básico que o sp^3 do fenol, já que, nesse último, a carga negativa da base conjugada fica deslocalizada por ressonância em todo o anel aromático. Entre os carbonos, observamos uma distribuição bastante uniforme, inclusive entre aqueles próximos a grupos funcionais, excetuando-se o carbono da carbonila e do anel tetrazólico que possuem uma carga positiva devido à deslocalização eletrônica provocada pelo oxigênio ou nitrogênio. Em relação aos hidrogênios, há pequenas variações na distribuição de cargas, sendo a mais pronunciada correspondente aos hidrogênios benzílicos 25 e 26, o que explica a diferença no valor de deslocamento químico observado. Sabendo que em todos os produtos sintetizados é possível observar uma diferença pronunciada de deslocamento químico para esses hidrogênios, decidiu-se comparar as cargas de Mulliken dos hidrogênios alifáticos da molécula com os valores obtidos experimentalmente de deslocamento químico, visando a um melhor entendimento dos dados observados nos espectros de RMN de 1H (Tabela 20).

Tabela 20. Comparação entre os deslocamentos químicos (em ppm) e as cargas de Mulliken obtidas por cálculos teóricos.

Entrada	Produto	δ H23 (ppm)	Carga H-23 ^a	δ H24 (ppm)	Carga H-24 ^a	δ H25 (ppm)	Carga H-25 ^a	δ H26 (ppm)	Carga H-26 ^a
1	74a	5,36	0,219	5,27	0,226	5,52	0,230	3,65	0,187
2	74b	5,36	0,265	5,24	0,252	5,64	0,268	3,68	0,230
3	74c	5,28	0,146	5,05	0,137	5,56	0,147	4,15	0,089
4	74d	5,30	0,146	5,03	0,139	5,52	0,146	4,10	0,091
5	74e	5,34	0,147	5,23	0,138	5,63	0,139	3,75	0,099
6	74g	5,68	0,176	5,42	0,171	4,86	0,145	4,32	0,116
7	74h	5,36	0,160	5,24	0,155	5,65	0,166	3,66	0,115
8	74j	5,56	0,163	5,16	0,160	3,71	0,140	3,66	0,109

^a Cargas de Mulliken em unidades eletrônicas.

Como observado na Tabela 20, as cargas de Mulliken calculadas apresentaram boas correlações com os dados experimentais de deslocamento químico. Com exceção da entrada 5, na qual o hidrogênio mais desblindado (H-25) não apresenta a maior carga atômica, todos os outros valores apresentaram valores de carga atômica condizentes com os valores de deslocamento químico.

Apesar dos excelentes resultados apresentados, sabe-se que utilizar apenas as cargas de Mulliken não viabiliza um estudo completo para entender com precisão o porquê das variações dos deslocamentos químicos de alguns hidrogênios dos compostos sintetizados.

Sabendo disso, decidiu-se utilizar a espectroscopia de RMN por correlações para ratificar os resultados obtidos através dos cálculos por química computacional. O produto utilizado no estudo de RMN em duas dimensões foi o **73b**, que foi obtido em massa suficiente para este estudo.

Na interpretação de espectros de RMN 2-D, são necessárias duas informações importantes: a primeira é quais frequências os eixos representam e também precisa-se saber como as magnetizações se relacionam durante os tempos de aquisição t_1 e t_2 , o que nos permite explicar e interpretar os picos cruzados.⁶⁴

A interpretação dos dados de RMN 2-D foi iniciada utilizando o espectro DQF-COSY ^1H - ^1H , que mostra a correlação entre hidrogênios acoplados. A Figura 31 mostra a representação de contornos do espectro DQF-COSY do produto **73b**, no qual F2 está na parte superior, com a escala usual para hidrogênios, e F1 está colocado à esquerda com a escala de hidrogênios de cima para baixo.

Através de uma simples observação do espectro mostrado na figura abaixo é possível reparar que o duplete em 3,7 ppm está correlacionado com o duplete em 5,6 ppm, que correspondem a dois dos quatro hidrogênios diastereotópicos presentes na molécula. Esse acoplamento entre os hidrogênios é a principal informação obtida na interpretação do COSY mostrado na Figura 31.

⁶⁴ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5ª Ed.; Wiley: Nova York, USA, 2005.

2013-32Cosy-R58.fid.esp

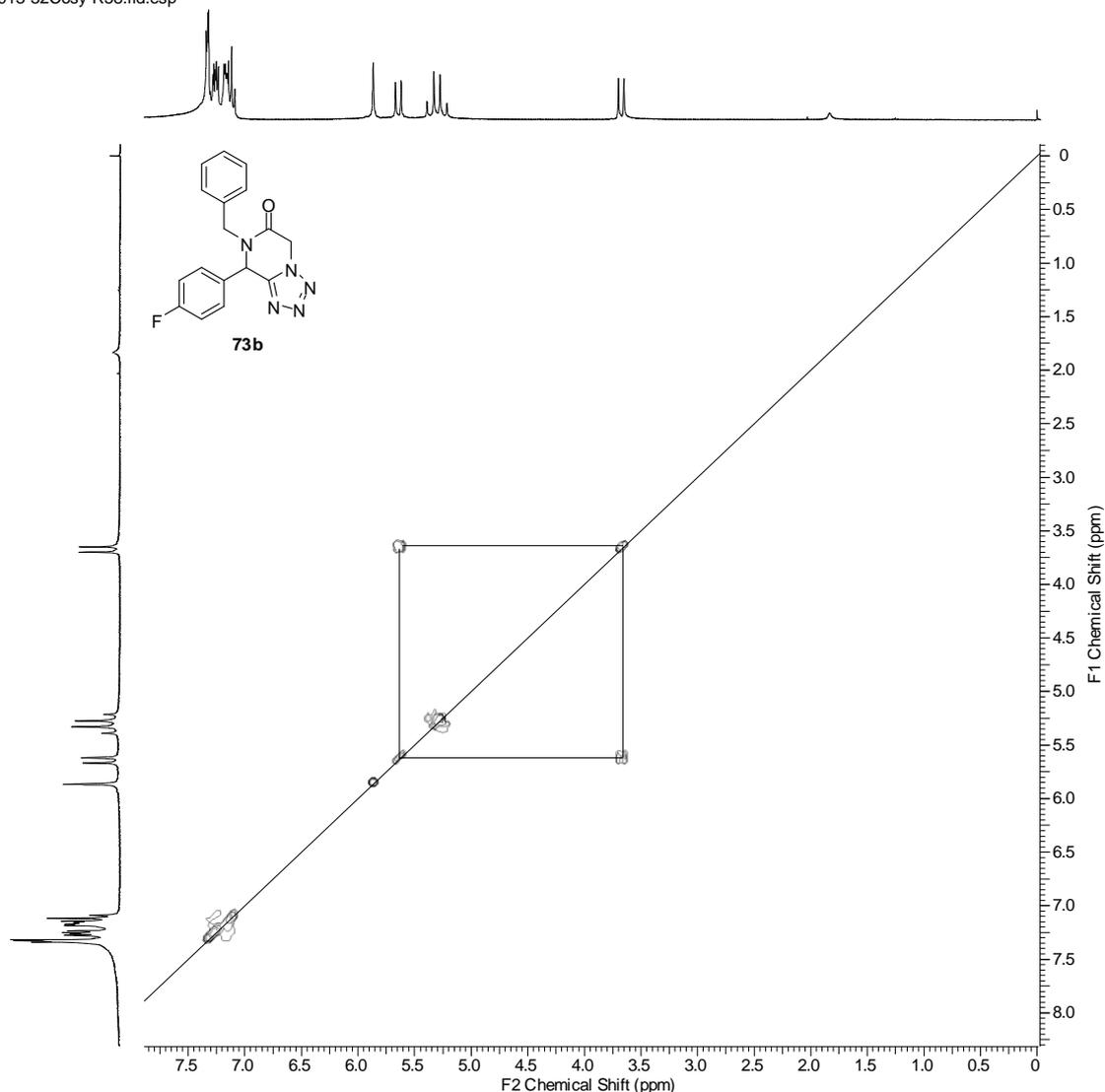


Figura 31. Espectro DQF-COSY de correlação ^1H - ^1H do produto **73b**.

Além do DQF-COSY, utilizou-se a correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C de longa distância com detecção de hidrogênio (HMBC), que utiliza os acoplamentos de duas ou mais ligações para interpretações dos resultados. Nele, é possível obter indiretamente as correlações carbono-carbono e as correlações entre carbonos tetrassubstituídos e hidrogênios próximos.

O espectro HMBC do produto **73b** permite sanar as dúvidas relacionadas à variação dos deslocamento químico dos hidrogênios diastereotópicos da molécula. Como o HMBC correlaciona dois núcleos distintos (^1H e ^{13}C), não há eixo de simetria como no DQF-COSY.

A Figura 32 mostra o espectro HMBC do produto. A interpretação dos resultados foi iniciada pelo eixo dos hidrogênios e, a partir deles, procuraram-

se os picos cruzados com os carbonos. É possível observar que os dois hidrogênios em 3,67 ppm e 5,64 ppm estão correlacionados à região aromática em aproximadamente 128 ppm e, olhando para a estrutura do produto sintetizado, pode-se afirmar que os referidos hidrogênios pertencem ao carbono benzílico. Assim, os hidrogênios vizinhos à carbonila correspondem aos dupletos em 5,24 ppm e 5,36 ppm e estão correlacionados ao carbono da carbonila em 161,0 ppm ($^2J_{CH}$) e ao carbono do tetrazol em 149,8 ppm ($^3J_{CH}$).

HMBC-R58.fid.esp

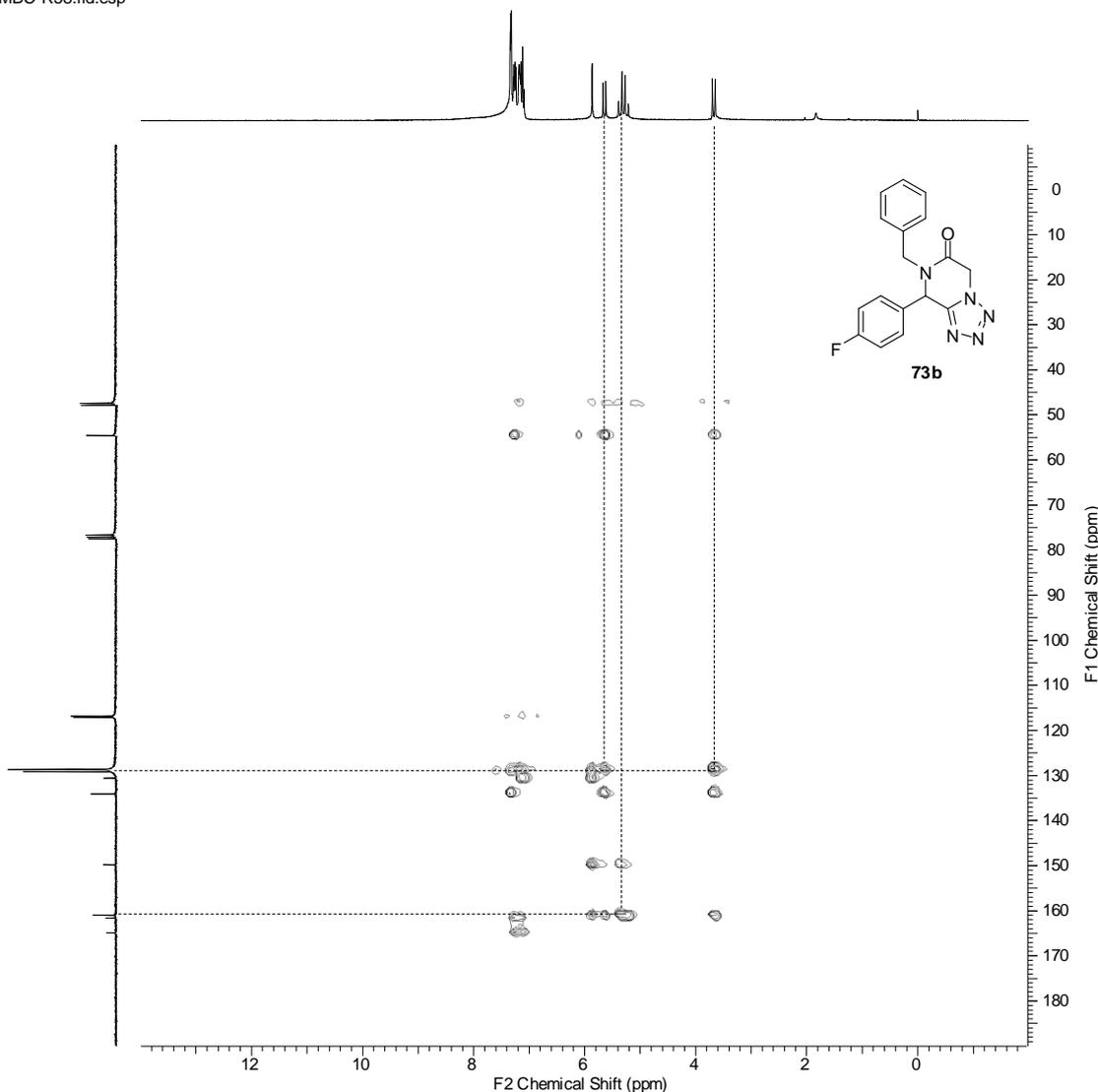


Figura 32. Espectro HMBC de correlação ^1H - ^{13}C do produto **73b**.

Concluindo, a utilização do espectro HMBC confirma os dados obtidos através da química computacional e nos dá evidências diretas sobre a estrutura da molécula sintetizada.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos.

4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os dados apresentados no decorrer do presente trabalho mostram que a metodologia adotada é eficaz na síntese de compostos tetrazólicos, incluindo aqueles apresentando estruturas fundidas a ceto-piperazinas. Foram sintetizados com sucesso um total de 21 moléculas, sendo 10 delas bicíclicos tetrazol ceto-piperazínico.

No geral, vários foram os aldeídos testados durante o progresso do trabalho e os resultados foram satisfatórios quando se utilizou aldeídos com grupos retiradores de elétrons (GRE) e também com aldeídos com grupos doadores de elétrons (GDE). Vale ressaltar que os melhores resultados foram alcançados quando se utilizava aldeídos apresentando grupos retiradores de elétrons, especialmente com halogênios na posição para. O método desenvolvido no trabalho é de fácil realização, executado em condições brandas, práticas, limpas, utilizando reagentes comercialmente disponíveis e sem grande complexidade.

Como os resultados apresentados mostraram-se promissores, estudos relacionados à inserção de outros heterocíclios à estrutura, tais como anéis triazólicos e imidazólicos poderão ser realizados. Além disso, observa-se a possibilidade de utilização de chalconas NH_2 -substituídas como fonte de grupo amina para a realização da reação de Ugi.

Conhecendo a potencialidade que os peptídeos possuem na síntese de moléculas com atividades farmacológicas e sabendo que uma das isonitrilas utilizadas no presente trabalho, o isocianoacetato de metila, é um derivado de aminoácido, outros amino ésteres poderão ser convertidos aos seus respectivos isocianetos e então utilizados nas sínteses dos tetrazóis.

Apesar do núcleo tetrazol-cetopiperazínico já ter sido anteriormente sintetizado⁶⁵, as condições propostas no estudo citado são mais desvantajosas em relação aos princípios da química verde, além de incluir a utilização dos

⁶⁵ Nixery, T.; Kelly, M.; Hulme, C.; *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8729.

solventes a altas temperaturas (refluxo) e com altos tempos reacionais. Salienta-se, então, que, para nosso conhecimento, essa é a primeira vez que núcleos tetrazólicos cetopiperazínicos foram obtidos a partir de uma metodologia desenvolvida 100% utilizando o reator micro-ondas, o que de certa forma mostra o caráter inovador da pesquisa realizada. Além disso, as análises das atividades biológicas dos compostos obtidos no trabalho serão futuramente realizadas.

PARTE EXPERIMENTAL

Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-
cetopiperazínicos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Todos os solventes usados estão disponíveis comercialmente e o metanol utilizado nas sínteses foi tratado utilizando iodo e magnésio, conforme descrito na literatura⁶⁶, em seguida destilado e armazenado em peneira molecular 3Å.

Os reagentes sólidos (o-nitrobenzaldeído, m-nitrobenzaldeído, o-hidroxibenzaldeído, piperonal, o-anisaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído, p-bromobenzaldeído, vanilina e p-clorobenzaldeído) foram recristalizados de acetato de etila/hexano. O reagente trimetilsilil azida, adquirido pela Aldrich, foi utilizado sem tratamento prévio.

Já os reagentes líquidos como o isobutiraldeído, isovaleraldeído, benzaldeído, o-clorobenzaldeído, p-fluorbenzaldeído, furfural, t-butilamina e a benzilamina foram purificados por destilação.

As reações foram conduzidas em condições normais de temperatura e pressão, exceto quando explicitadas no texto. Os extratos orgânicos foram secos com sulfato de sódio anidro da Aldrich e os solventes removidos por evaporador rotatório, sob vácuo.

As temperaturas criogênicas necessárias para a síntese do isocianeto foram atingidas utilizando o aparelho Cryocool CC-100, da empresa Neslab, em banho de etanol.

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

5.2. Métodos utilizados para a purificação dos produtos obtidos.

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada, em que as placas de cromatofolhas eram de alumínio e 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 solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Os produtos foram purificados mediante cromatografia de adsorção em coluna, na qual a fase estacionária adotada foi sílica gel 60 (60-200 mesh) e a fase móvel foi uma combinação de acetato de etila/hexano.

5.3. Métodos Analíticos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram adquiridos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T. As multiplicidades das absorções em RMN de ^1H foram indicadas seguindo a nomenclatura padrão definida pela associação de usuários de RMN (AUREM): simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo tripleto (dt), tripleto (t), quarteto (q), hepteto (hep) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas foram dissolvidas nos seguintes solventes deuterados: clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6).

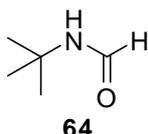
Para os espectros de RMN de ^1H , foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ^{13}C , o clorofórmio deuterado (77,00 ppm) e dimetilsulfóxido deuterado (39,51 ppm). Os espectros foram processados no programa MestReNova versão 6.0.2-5475.

5.4. Procedimentos

5.4.1. Síntese dos isocianetos

5.4.1.1. Síntese do isocianeto de *terc*-butila.

N-terc-butilformamida:



Metodologia A: A solução da *terc*-butilamina (**63**) (5,00 g, 0,068 mol) em 100 mL de formiato de etila foi refluxada por quatro dias. O solvente foi, então, removido por evaporador rotatório.

Rendimento: 97% (6,67 g), óleo transparente.

Metodologia B: Uma mistura da *terc*-butilamina (1,00 g, 0,014 mol) e ácido fórmico 85% (0,612 g, 0,021 mol) foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 30 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 80 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Após diluição com acetato de etila (20 mL), a solução resultante foi lavada com NaHCO₃ (2 x 10 mL) seguida por brine (2 x 10 mL) e seca por NaSO₄. O solvente foi, então, removido via evaporador rotatório

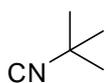
Rendimento: 86% (0,963 g), óleo transparente.

Dados Espectroscópicos:

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) (E 1.1): δ 8.2 (d, 1H), δ 7.9 (s, 1H) δ 1.35 (s, 9H) 1.3 (s, 9H).

RMN 13C (75 MHz, CDCl₃) (E 1.2): δ 168.0, 163.4, 161.0, 51.1, 50.3, 45.3, 30.6, 28.7, 18.4.

Isocianeto de *terc*-butila:



Metodologia A: A solução da *terc*-butilformamida (**64**) (5,00 g; 41,43 mmol) em CH₂Cl₂ (300 mL) e Et₃N (31,34 mL, 225,07 mmol) foi resfriada a -78 °C. Em seguida, adicionou-se, lentamente, através de um funil de adição, sob atmosfera inerte, uma solução de POCl₃ (2,57 mL, 27,58 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL). Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente e a reação permaneceu sob agitação por 24 horas. Verteu-se a solução em um béquer com gelo e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (100 mL), em seguida lavada com solução saturada de NaCl (100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada por evaporador rotatório para fornecer o *terc*-butilisocianeto (**65b**) (1,72 g, 20,76 mmol) em 42% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂ como fase móvel.

Metodologia B: Preparou-se uma solução 1:1 de CH₂Cl₂ e Et₃N (71,6 mL dos solventes secos) e a ela foi adicionada a *terc*-butilformamida (**64**) (5,00 g, 41,43 mmol). Em seguida adicionou-se PhOPOCl₂ (9,68 g, 45,86 mmol) e a reação ficou sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaCl (100 mL) e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (150 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavada com solução de HCl 1M (100 mL), solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL). O produto foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado em evaporador rotatório para fornecer o *terc*-butilisocianeto (**65b**) (1,07 g, 12,85 mmol) em 26% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂ como fase móvel

Metodologia C: A *N*-formilglicina (5,00 g, 41,43 mmol) foi diluída em Et₃N (5,77 mL, 41,43 mmol), CCl₄ (6,78 g 44,10 mmol) e CH₂Cl₂ (154 mL). À solução foi adicionado PPh₃ (9,89 g, 44,10 mmol) e a mistura foi refluxada por 3,5 horas e resfriada a 5 °C por 15 minutos para a completa precipitação do O=PPh₃. O sólido foi filtrado sob Celite ®, lavado com éter dietílico e concentrado em evaporador rotatório para fornecer o *terc*-butilisocianeto **65b** (2,17 g, 26,14

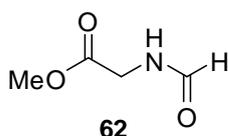
mmol) em 53% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂ como fase móvel.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 2.1): δ 1,35 (s, 9H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 2.2): δ 30,0, 53,0, 152,5

5.4.1.2. Síntese do isocianoacetato de metila

N-formilglicina:



Metodologia A: Uma solução do cloridrato do éster metílico da glicina (**61**) (5,00 g, 0,040 mol) em 100 mL de de formiato de etila foi refluxada por três dias. O solvente foi, então,

removido por evaporador rotatório.

Rendimento: 90% (4,20 g), óleo amarelo

Metodologia B: Uma mistura do cloridrato do éster metílico da glicina (**61**) (1,00 g, 8,00 mmol), trietilamina (0,81 g, 8,00 mmol) e ácido fórmico 85% (0,612 g, 0,021 mol) foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 15 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 80 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Após diluição com acetato de etila (20 mL), a solução resultante foi lavada com NaHCO₃ (2 x 10 mL) seguida por solução saturada de NaCl (2 x 10 mL) e seca por NaSO₄. O solvente foi, então, removido via evaporador rotatório.

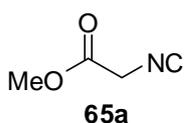
Rendimento: 67% (0,602 g), óleo amarelo.

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 3.1): δ 8.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.09 (d, J = 6Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 3.2): δ 169.9, 161.5, 52.3, 39.6

isocianoacetato de metila:



Metodologia A: À solução da *N*-formilglicina **62** (5,00 g; 35,84 mmol) em CH₂Cl₂ (300 mL) e Et₃N (27,17 mL, 194,7 mmol) foi resfriada a -78 °C. Em seguida, adicionou-se, lentamente, através de um funil de adição, sob atmosfera inerte, uma solução de POCl₃ (4,94 mL, 53,83 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL). Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente e a reação permaneceu sob agitação por 24 horas. Verteu-se a solução em um béquer com gelo e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (100 mL), em seguida lavada com solução saturada de NaCl (100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada por evaporador rotatório para fornecer o isocianoacetato de metila (**65a**) (3,00 g, 31,17 mmol) em 62% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂ como fase móvel.

Metodologia B: Preparou-se uma solução 1:1 de CH₂Cl₂ e Et₃N (71,6 mL dos solventes secos) e a ela foi adicionada a *N*-formilglicina (**62**) (5,00 g, 35,84 mmol). Em seguida adicionou-se PhOPOCl₂ (9,07 g, 43,00 mmol) e a reação ficou sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaCl (100 mL) e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (150 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavada com solução de HCl 1M (100 mL), solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL). O produto foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado em evaporador rotatório para fornecer o isocianoacetato de metila (**65a**) (1,52 g, 15,45 mmol) em 42% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂ como fase móvel

Metodologia C: A *N*-formilglicina (18,73 g, 160 mmol) foi diluída em Et₃N (16,19 mL, 160 mmol), CCl₄ (26,3 g 170,30 mmol) e CH₂Cl₂ (154 mL). À solução foi adicionado PPh₃ (44,67 g, 170,3 mmol) e a mistura foi refluxada por 3,5 horas e resfriada a 5 °C por 15 minutos para a completa precipitação do O=PPh₃. O sólido foi filtrado sob Celite[®], lavado com éter dietílico e concentrado em evaporador rotatório para fornecer o isocianoacetato de metila

65a (11,05 g, 111,60 mmol) em 70% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂ como fase móvel.

Dados espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 4.1): δ 4,26 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 4.2): δ 164.5, 162.0, 53.4, 43,4.

5.4.2. Procedimento Geral para Reações de Ugi

Método A: Um tubo de 10 mL selado, próprio para reação em micro-ondas, contendo a amina (1,0 mmol) e aldeído (1,0 mmol) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Sem prévia purificação, o isocianeto (1,0 mmol) e a solução saturada de azida de sódio (1,0 mmol) foram adicionados à reação e o tubo foi novamente introduzido na cavidade do reator de micro-ondas. O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). O óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂) para gerar o respectivo tetrazol.

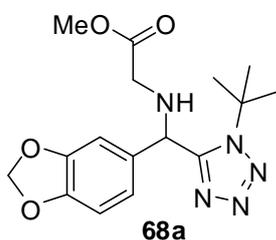
Método B: Um tubo de 10 mL selado, próprio para reação em micro-ondas, contendo a amina (1,0 mmol) e aldeído (1,0 mmol) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Sem prévia purificação, o isocianeto (1,0 mmol) e o trimetilsili azida (1,0 mmol) foram adicionados à reação e o tubo foi novamente introduzido na cavidade do reator de micro-ondas. O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi

conduzida à temperatura de 120 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Com a conclusão da reação, o solvente foi removido através de evaporador rotatório e o óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂) para gerar o respectivo tetrazol.

Método C: Um tubo de 10 mL selado, próprio para reação em micro-ondas, contendo a amina (1,0 mmol) e aldeído (1,0 mmol) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 100 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Sem prévia purificação, o isocianeto (1,0 mmol) e o trimetilsili azida (1,0 mmol) foram adicionados à reação e o tubo foi novamente introduzido na cavidade do reator de micro-ondas. O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 120 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Após completa a reação, foi adicionado 10% de TFA e a reação foi novamente submetido a irradiação de micro-ondas por 10 minutos a 120°C sob agitação magnética em velocidade média. Após completa a reação, a solução foi extraída em diclorometano, lavada com NaHCO₃ e as fases orgânicas foram combinadas, secas em Na₂SO₄ e concentradas via evaporador rotatório. Com a conclusão da reação, o solvente foi removido através de evaporador rotatório e o óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂) para gerar o respectivo tetrazol.

5.5. Procedimentos e dados espectroscópicos

Tetrazol 68a:



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o piperonal **67a** (0,053 g, 0,35 mmol), o cloridrato do éster da metilglicina **61** (0,044 g, 0,35 mmol), o isocianeto de *tert*-butila **65b** (0,029 g, 0,35 mmol) e a solução saturada de azida de sódio (0,023 g, 0,35 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

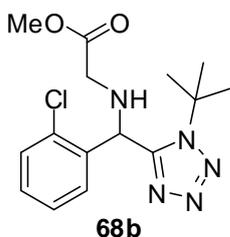
Rendimento: 86%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 5.1): δ 6,94 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,97 (dd, *J* = 5,5, 1,7, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,65 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 5.2): δ 171,9, 155,0, 148,3, 147,9, 131,2, 122,1, 126,7 108,4, 101,4, 61,5, 56,9, 51,9, 47,6, 29,8.

Tetrazol 68b:



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 2-clorobenzaldeído **67b** (0,049 g, 0,35 mmol), o cloridrato do éster da metilglicina **61** (0,044 g, 0,35 mmol), o isocianeto de *tert*-butila **65b** (0,029 g, 0,35 mmol) e a solução

saturada de azida de sódio (0,023 g, 0,35 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

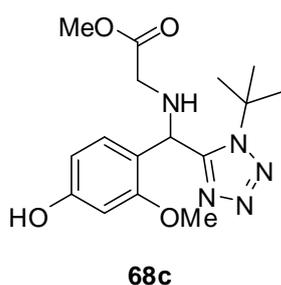
Rendimento: 68%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 6.1): δ 7,31 (s, 4H), 5,56 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 6.2): δ 171,9, 155,0, 137,6, 129,0, 128,7, 128,3, 61,5, 57,4, 51,9, 47,9, 29,7.

Tetrazol 68c:



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando a vanilina **67c** (0,053 g, 0,35 mmol), o cloridrato do éster da metilglicina **61** (0,044 g, 0,35 mmol), o isocianeto de *tert*-butila **65b** (0,029 g, 0,35 mmol) e a solução saturada de azida de sódio (0,023 g, 0,35 mmol). O

tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

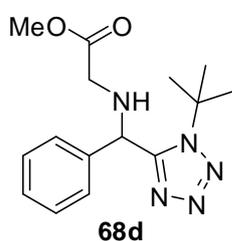
Rendimento: 53%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 7.1): δ 7,03 - 6,65 (m, 5H), 5,19 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 7.2): δ 170,8, 158,8, 155,9, 155,3, 130,3, 109,6, 104,7, 101,8, 62,2, 56,4, 52,7, 51,6, 46,1, 29,9.

Tetrazol 68d:



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o benzaldeído **67d** (0,037 g, 0,35 mmol), o cloridrato do éster da metilglicina **61** (0,044 g, 0,35 mmol), o isocianeto de *tert*-butila **65b** (0,029 g, 0,35 mmol) e a solução saturada de azida de

sódio (0,023 g, 0,35 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

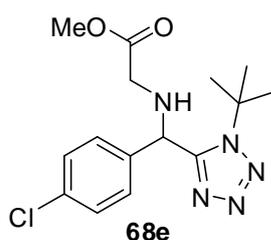
Rendimento: 72%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 8.1): δ 7,40 – 7,03 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 1,67 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 8.2): δ 171,7, 154,6, 136,0, 134,5, 129,6, 129,1, 61,5, 56,5, 51,8, 47,6, 29,7

Tetrazol 68e:



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 4-clorobenzaldeído **67e** (0,049 g, 0,35 mmol), o cloridrato do éster da metilglicina **61** (0,044 g, 0,35 mmol), o isocianeto de terc-butila **65b** (0,029 g, 0,35 mmol) e a solução saturada de azida de sódio (0,023 g, 0,35 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

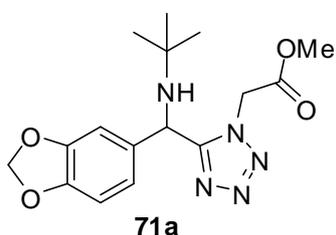
Rendimento: 74%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 9.1): δ 7,30 – 7,10 (m, 5H), 5,12 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 9.2): δ 170,1, 151,9, 135,0, 133,2, 129,3, 128,8, 61,0, 57,3, 51,6, 46,2, 29,1.

Tetrazol 71a:



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o piperonal (**67a**) (0,149 g, 1,00 mmol), a *tert*-butilamina (**69**) (0,072 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

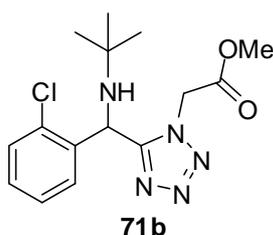
Rendimento: 53%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 10.1): δ 6,77 – 6,67 (m, 3H), 5,95 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,36 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,07 (s, 9H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 10.2): δ 166,1, 157,5, 148,3, 147,6, 133,4, 120,1, 108,5, 107,4, 101,4, 53,0, 52,4, 52,1, 48,6, 29,3

Tetrazol 71b:



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 2-clorobenzaldeído (**67b**) (0,139 g, 1,00 mmol), a *tert*-butilamina (**69**) (0,072 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol)

e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

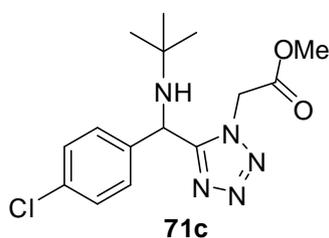
Rendimento: 61%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 11.1): δ 7,48 – 7,20 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 5,37 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,08 (s, 9H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 11.2): 166,0, 157,2, 137,8, 132,3, 130,0, 129,1, 127,8, 53,1, 52,1, 49,2, 48,5, 29,6.

Tetrazol 71c:



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 4-clorobenzaldeído (**67e**) (0,139 g, 1,00 mmol), a *tert*-butilamina (**69**) (0,072 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00

mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

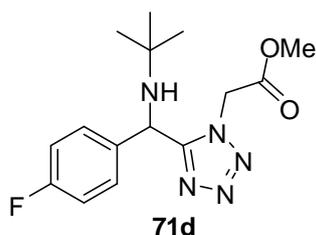
Rendimento: 68%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 12.1): δ 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 5,41 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 12.2): δ 166,0, 157,1, 138,1, 134,2, 129,2, 128,3, 53,1, 52,1, 48,6, 29,3,

Tetrazol 71d:



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 4-fluorobenzaldeído (**67f**) (0,123 g, 1,00 mmol), a *tert*-butilamina (**69**) (0,072 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

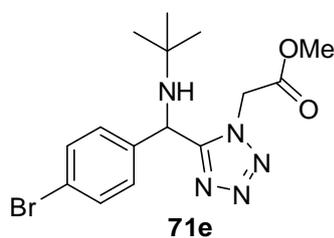
Rendimento: 72%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 13.1): δ 7,25 – 7,19 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,37 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 13.2): δ 166,1, 163,9, 160,7, 157,3, 135,4, 128,7, 116,1, 115,8, 53,0, 52,0, 48,6, 29,3.

Tetrazol 71e:



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 4-bromobenzaldeído (**67g**) (0,183 g, 1,00 mmol), a *tert*-butilamina (**69**) (0,072 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

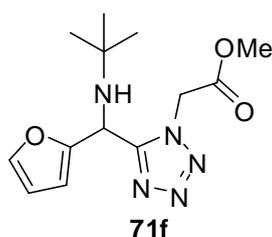
Rendimento: 72%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 14.1): δ 7,48 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 14.2): δ 166,0, 157,0, 138,6, 132,2, 128,6, 122,3, 53,1, 52,1, 48,6, 29,3.

Tetrazol 71f:



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 2-furfural (**67h**) (0,095 g, 1,00 mmol), a *tert*-butilamina (**69**) (0,072 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00

mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20:80) como um óleo viscoso amarelo.

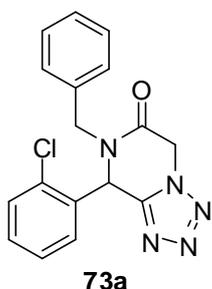
Rendimento: 72%

Dados Espectroscópicos:

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) (E 15.1): δ 7,37 (s, 1H), 6,34 (dd, $J = 3,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,56 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

RMN 13C (75 MHz, CDCl₃) (E 15.2): δ 166,3, 155,8, 150,8, 142,8, 110,8, 108,0, 52,9, 52,0, 48,9, 47,2, 28,8.

Tetrazol ceto-piperazínico 73a



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 2-clorobenzaldeído (**67b**) (0,095 g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol).

A mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:0) como um sólido branco.

Rendimento: 59%

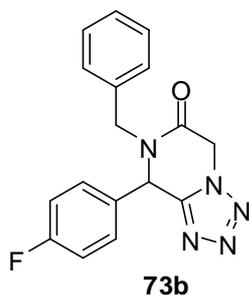
Ponto de fusão: 160-161 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 16.1): δ 7,35 (ddd, *J* = 13,4, 7,3 4,2 Hz, 7H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,52 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 16.2): δ 160,9, 148,8, 134,2, 133,2, 131,5, 130,6, 129,1, 128,6, 127,9, 54,6, 48,0, 47,3.

Tetrazol ceto-piperazínico 73b



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 4-fluorbenzaldeído (**65f**) (0,123 g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). A mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada

com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como um sólido branco.

Rendimento: 66%

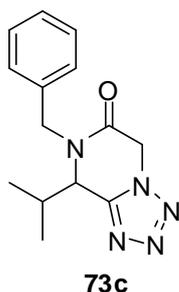
Ponto de fusão: 160 - 161 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 17.1): δ 7,23 (m, 9H), 5,87 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 17.2): δ 164,9, 161,6, 161,0, 149,8, 134,1, 130,6, 129,4, 129,3, 129,4, 128,0, 117,1, 116,8, 77,5, 77,1, 76,6, 54,6, 47,9, 47,4.

Tetrazol ceto-piperazínico 73c



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o isobutiraldeído (**65i**) (0,071 g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol).

A mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como um sólido branco.

Rendimento: 35%

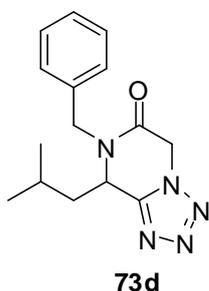
Ponto de fusão: 158 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) (E 18.1): δ 7,34 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 3H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 5,56 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 17,9, 0,8 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN 13C (75 MHz, CDCl₃) (E 18.2): δ 161,5, 148,3, 134,5, 129,1, 128,5, 128,3, 57,2, 48,1, 31,5, 18,7, 15,4,

Tetrazol ceto-piperazínico 73d.



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o isovaleraldeído (**65j**) (0,085 g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114g, 1,00 mmol). A mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório.

O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como um sólido branco.

Rendimento: 59%

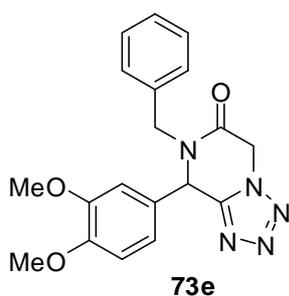
Ponto de fusão: 122 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 19.1): δ 7,39 – 7,31 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 5,52 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 1,88 (td, *J* = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 1,68 (dt, *J* = 13,6, 3,5 Hz, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 19.2): δ 161,3, 150,5, 134,6, 129,2, 128,6, 128,5, 50,2 48,0, 47,7, 42,4, 28,4, 23,4, 21,3.

Tetrazol ceto-piperazínico 73e



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 3,4-dimetoxibenzaldeído (**65I**) (0,164g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114g, 1,00

mmol). A mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como um sólido branco.

Rendimento: 50%

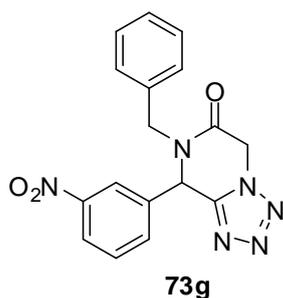
Ponto de fusão: 142 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 20.1) δ 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 6,4, 2,9 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 20.2): δ 161,1, 150,2, 150,1, 150,0, 134,4, 129,0, 128,7, 128,5, 126,6, 118,8, 111,7, 109,7, 56,1, 56,0, 55,0, 47,8, 47,5.

Tetrazol ceto-piperazínico 73g



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 3-nitrobenzaldeído (**65n**) (0,150 g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). A mistura obtida foi diluída em 15 mL de

acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como um sólido branco.

Rendimento: 58%

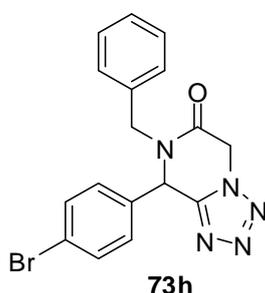
Ponto de fusão: 200 - 201 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) (E 21.1) δ 8,32 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,04 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,68 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 17,3, 1,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) (E 21.2): δ 162,4, 150,1, 148,3, 138,8, 136,2, 135,2, 130,9, 128,6, 128,2, 127,5, 124,4, 123,9, 56,4, 48,6, 48,5.

Tetrazol ceto-piperazínico 73h



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 4-bromobenzaldeído (**65o**) (0,183 g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106 g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092 g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114 g, 1,00 mmol). A

mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol

foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como um sólido branco.

Rendimento: 58%

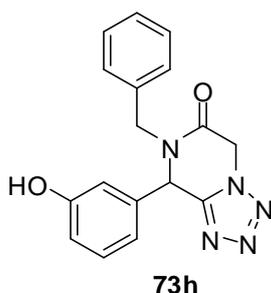
Ponto de fusão: 163 °C

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 22.1) δ 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,33 (dt, *J* = 5,4, 3,0 Hz, 3H), 7,21 – 7,07 (m, 4H), 5,83 (s, 1H), 5,65 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 22.2): δ 160,9, 149,4, 133,9, 133,6, 132,9, 129,1, 128,6, 128,3, 124,0, 54,6, 47,8, 47,4.

Tetrazol ceto-piperazínico 73h



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para a síntese de tetrazóis, utilizando o 3-hidroxibenzaldeído (**65o**) (0,122g, 1,00 mmol), a benzilamina (**75**) (0,106g, 1,00 mmol), o isocianoacetato de metila (**65a**) (0,092g, 1,00 mmol) e a trimetilsilil azida (**70**) (0,114g, 1,00 mmol). A mistura obtida foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2x

20mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O tetrazol foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 30:70) como uma espuma amarela.

Rendimento: 58%

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (E 23.1) δ 7,29 – 7,25 (m, 4H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 6,83 – 6,75 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (E 23.2): δ 161,3, 157,7, 150,1, 135,8, 134,2, 132,4, 131,3, 130,0, 128,6, 127,5, 118,3, 117,4, 113,4, 55,1, 48,5, 47,7.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos.

6. Referências Bibliográficas

1. Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.
2. Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797.
3. Sheehan, D. J. Hitchcock, C. A. Sibley, C. M. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 40.
4. Woolley, D. W.; *J. Biol. Chem.* **1944**, *152*, 225.
5. Herling, S.; Sous, H.; Krüppe, W.; Osterloh, G.; Mückter, H.; *Arnheim. Forsch.* **1959**, *9*, 489.
6. Seeliger, H. P. R.; *Mykosen* **1958**, *1*, 162.
7. Maertens, J. A. *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, *10*, 1.
8. Bladin, J. A.; *Ber.* **1885**, *18*, 1544.
9. Ostrovskii, V. A; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Elsevier, 2008, Vol. 6, p. 257-423.
10. Herr, R. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.
11. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
12. Grimm, H. G.; *Z. Electrochem.* **1925**, *31*, 474.
13. Grimm, H. G.; *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557.
14. Langmuir, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543.
15. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.
16. Dömling, A.; Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4289.
17. Holland, G. F.; Pereira, J. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 149.
18. Giannis, A.; Kolter, T.; *Angew. Chem.* **1993**, *32*, 1244.
19. Gavrilyuk, J. I.; Evindar, G.; Chen, J. Y.; Batey, R. A.; *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 644.
20. Marrifield, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
21. <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>, acessada em maio de 2012.
22. Kumar, C. N. S. S. P.; Parida, D. K.; Santhoshi, A.; Kota, A. K. Srinthar, B.; Rao, V. J. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2* 486.

23. Muraglia, E.; Kinzel, O. D.; Laufer, R.; Miller, M. D.; Moyer, G.; Munshi, V.; Orvieto, F.; Palumbi, M. C.; Pescatore, G.; Rowley, M.; Williams, P. D.; Summa, V.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 2748.
24. Kimura, T.; Shuto, D.; Hamada, Y.; Igawa, N.; Kasai, S.; Liu, P.; Hidaka, K.; Hamada, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 211.
25. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 935.
26. Cochram, B. M. Michael, F. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 329.
27. Maignan, S.; Guilloteau, J. P.; Choi-Sledeski, Y. M.; Becker, M. R.; Ewing, W.R.; Pauls, H.W.; Spada, A. P.; Mikol, V.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 685.
28. Hoffman, M.; Monroe, D. M. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am* **2007**, *21*, 1.
29. Turpie, A. G. G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 1238.
30. (a) Brandstetter, H.; Kühne, A.; Bode, W.; Huber, R.; von der Saal, W.; Wirthensohn, K.; Engh, R. A. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 29988 (b) Kamata, K.; Kawamoto, H.; Honma, T.; Iwama, T.; Kim, S.-H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 6630 (c) Matter, H.; Defossa, E.; Heinelt, U.; Blohm, P.-M.; Schneider, D.; Müller, A.; Herok, S.; Schreuder, H.; Liesum, A.; Brachvogel, V.; Lönze, P.; Walser, A.; Al-Obeidi, F.; Wildgoose, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2749.
31. Desai, M.; Beall, M.; Ross, M. G. *Curr. Diab. Rep.* **2013**, *13*, 27.
32. Méndez-Andino, J. L.; Colson, A-O.; Meyers, K. M.; Mitchell, M. C.; Hodge, K.; Howard, J. M.; Kim, N.; Ackley, D. C.; Holbert, J. K.; Mittelstadt, S. W.; Dowty, M. E.; Obringer, C. M. Suchanek, P.; Reizes, O.; Hu. E.; Wos, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2092.
33. (a) Mest, H.-J.; Mentlein, R. *Diabetologia* **2005**, *48*, 616; (b) Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4135.
34. Kim, H. J.; Kwak, Y. W.; Min, J. P.; Lee, J. Y.; Yoon, T. H.; Kim, H. D.; Shin, C. Y.; Kim, M. K.; Choy, S. Y.; Kim, H. S.; Yang, E. K.; Cheong, Y. H.; Chae, Y. N.; Park, K. J.; Jang, J. M.; Choi, S. J.; Son, M. H.; Kim, S. H.; Yoo, M.; Lee, B. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3809.
35. Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.
36. Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
37. Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318.
38. Ugi, I.; Werner, B.; Dömlig, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53.

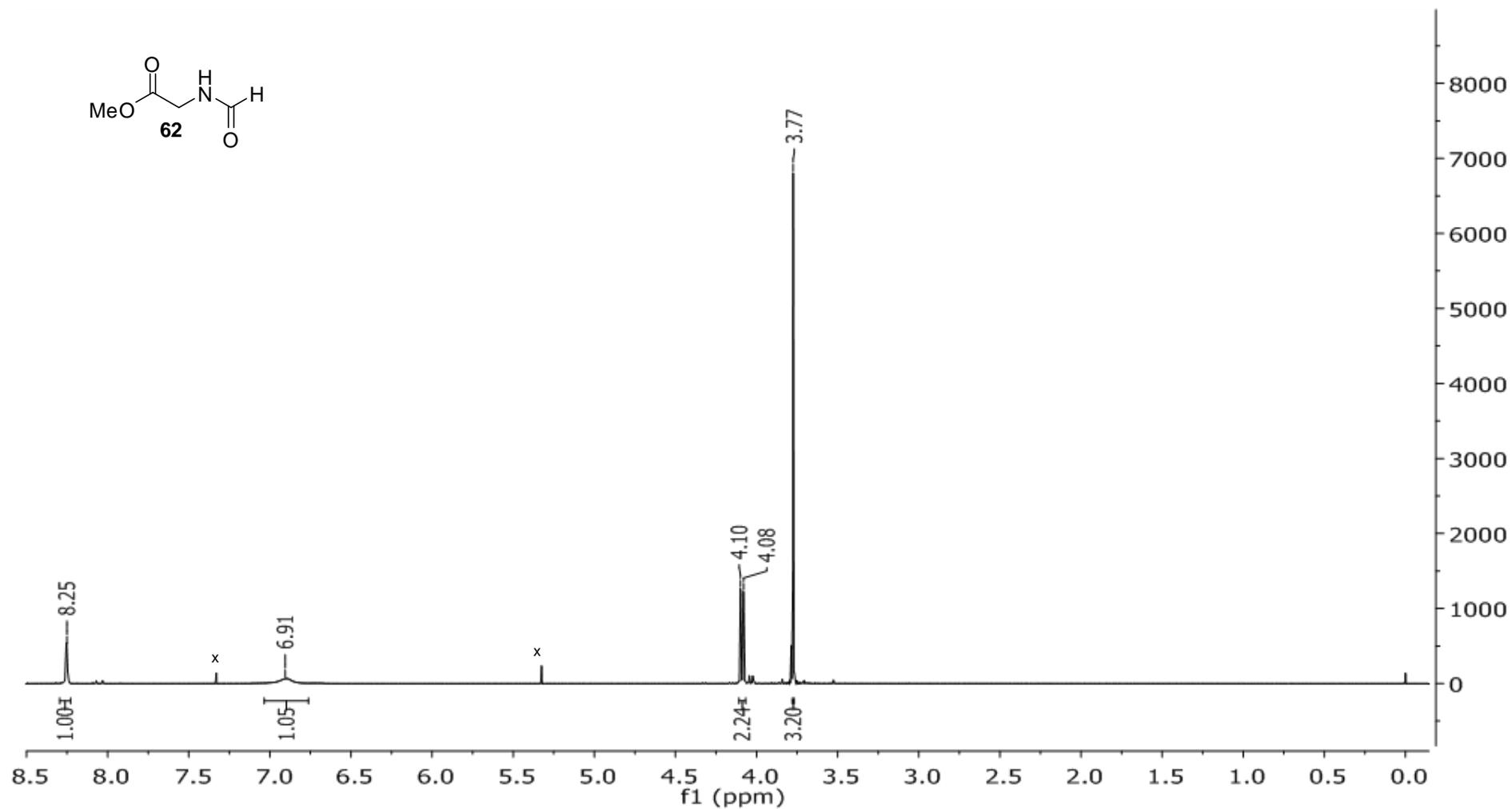
39. Takada, S. C. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, Brasil, 2006.
40. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.
41. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; SteinBrückner, C. *Angew. Chem. Int.* **1959**, *71*, 386.
42. Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734.
43. Gunawan, S.; Keck, K.; Laetsch, A.; *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 601.
44. Mayer, J.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Kolb, J. Burdack, C.; Hiller, W.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7393.
45. Gunawan, S.; Nichol, Gray, Hulme, C. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 1664.
46. Medda, F.; Hulme, C. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 5593.
47. Davenport, A. J.; Stimson, C. C.; Corsi, M.; Vaidya, D.; Glenn, E.; Jones, T. D.; Bailey, S.; Gemkow, M. J.; Fritz, U.; Hallett, D. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5165.
48. Lin, J.-S.; Dauvilliers, Y.; Arnulf, I.; Bastuji, H.; Anaclet, C.; Parmentier, R.; Kocher, L.; Yanagisawa, M.; Lehert, P.; Ligneau, X.; Perrin, D.; Robert, P.; Roux, M.; Lecomte, J.-M.; Schwartz, J.-C. *Neurobiol. Dis.* 2008, *30*, 74.
49. Rivera, D. G.; Labrada-Pérez, K.; Lambert, L. Dörner, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Carbohydrate Res.*, **2012**, *359*, 102.
50. Prospero, D.; Ronchi, S.; Lay, L.; Rencursori, A.; Russo, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395.
51. Rahman, M.; Kundu, D.; Hajra, A.; Majee, A.; *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 2896.
52. Vercillo, O. E., Tese de Doutorado, *Universidade de Brasília*, Brasil, 2007.
53. Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y.; *Synthesis* **2011**, *20*, 3225.
54. Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4025.
55. Tumanov, V, V.; Tischkov, A. A.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3563.
56. Jafarzadeh, M. *Synlett* **2007**, *13*, 2144.
57. Sun, H.; *J. Phys. Chem. B.* **1998**, *102*, 7338.
58. Materials Studio S/W. Acelrys, Inc., 10188 Telesis Court, Suite 100, San Diego, CA 92121, USA.

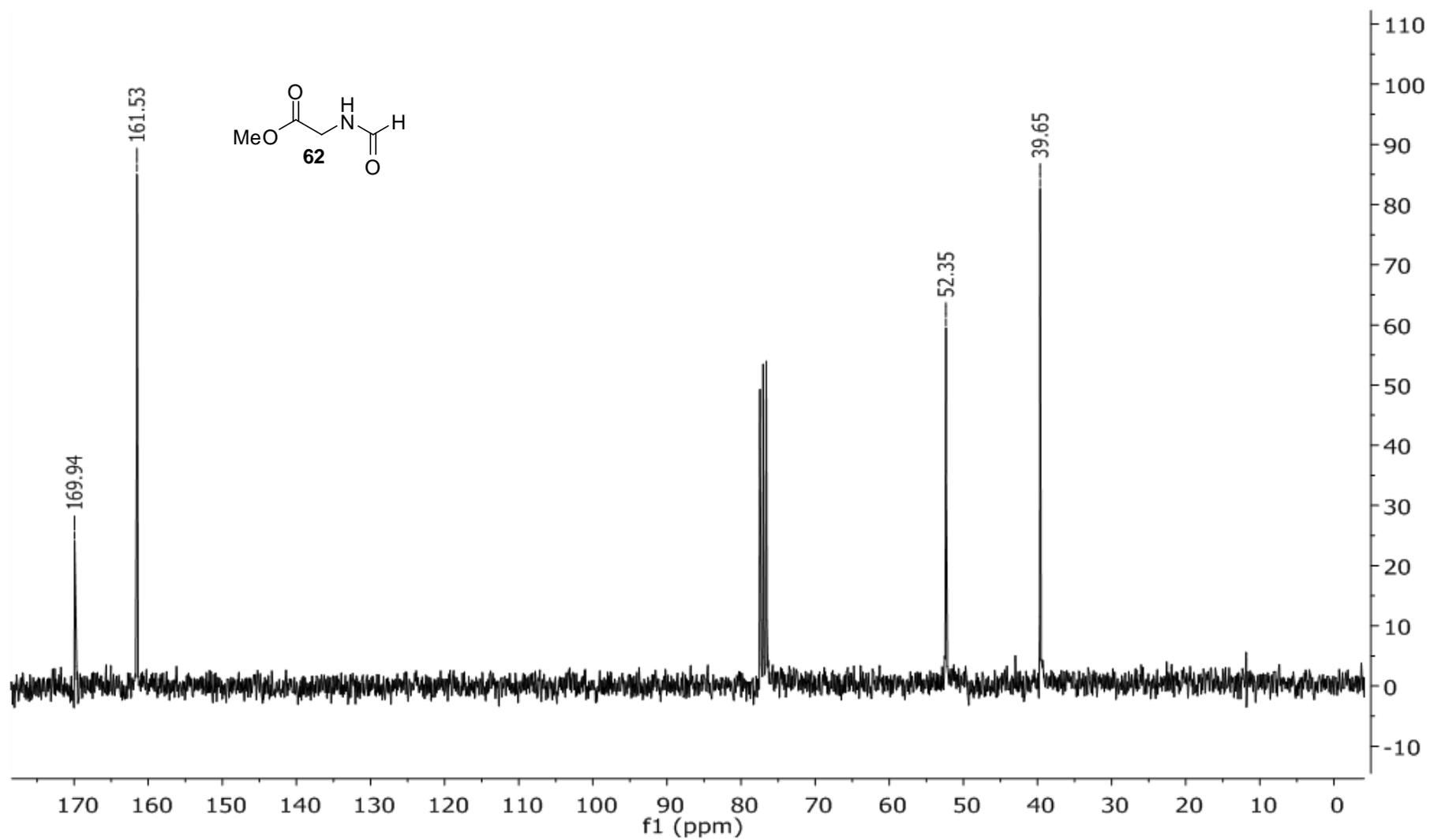
- 59.** Duarte, H. A.; Rocha, W. R. Teoria do Funcional da Densidade In Morgon, Nelson H.; Coutinho, Kaline. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007. pp: 73-111.
- 60.** Kohn, W; Electronic Structure of Matter – Wave Functions and Density Functionals. Discurso do Prêmio Nobel, 28 de Janeiro de 1999.
- 61.** Delley, B. In Density Functional Methods in Chemistry; Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W., Eds.; Springer: Berlin,1991; p 101
- 62.** Delley, B.; *J. Chem. Phys.* **1990**, 92, 508.
- 63.** Mulliken, R.S.; *J. Chem. Phys.***1955**, 23, 1833.
- 64.** Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3^a ed. Pergamon Press, New York, 1998.
- 65.** Nixery, T.; Kelly, M.; Hulme, C.; *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8729.
- 66.** Silverstein, R, M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; Spectrometric identification of organic compounds, 5^a Ed.; Wiley: Nova York, USA, 2005.

ANEXOS

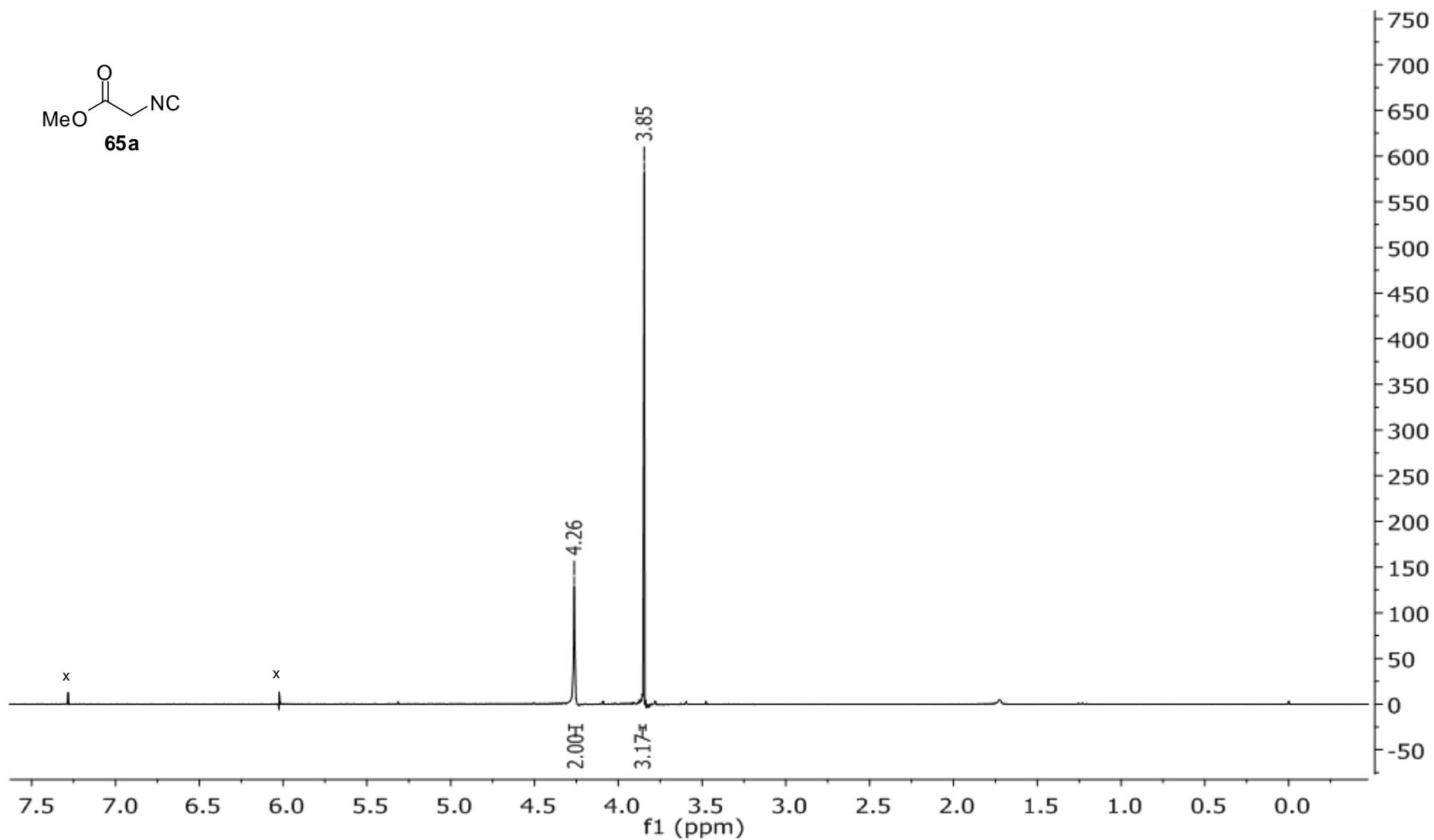
Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-
cetopiperazínicos.

7. Anexos

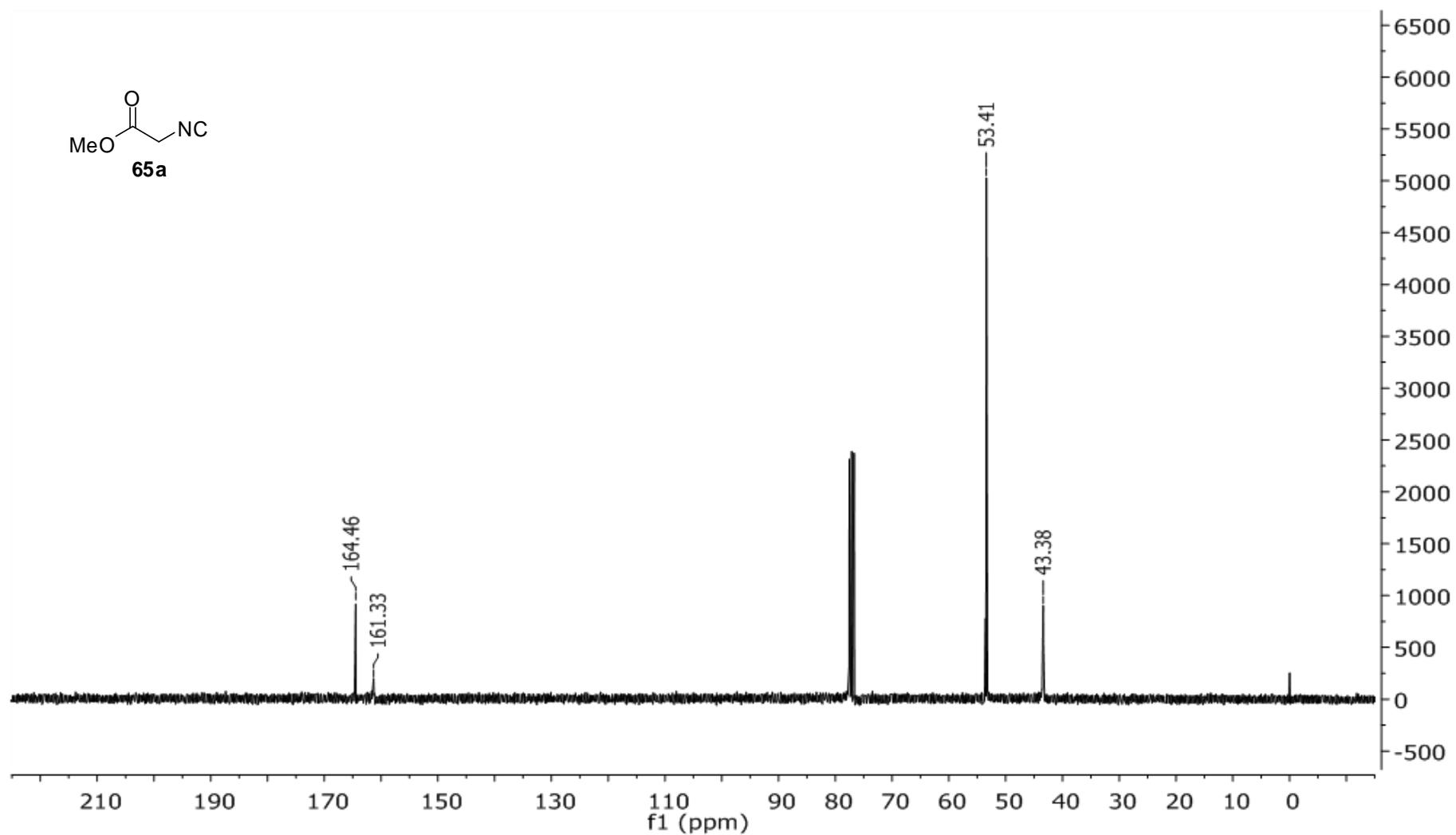
Espectro 1.1 Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *N*-formilglicina



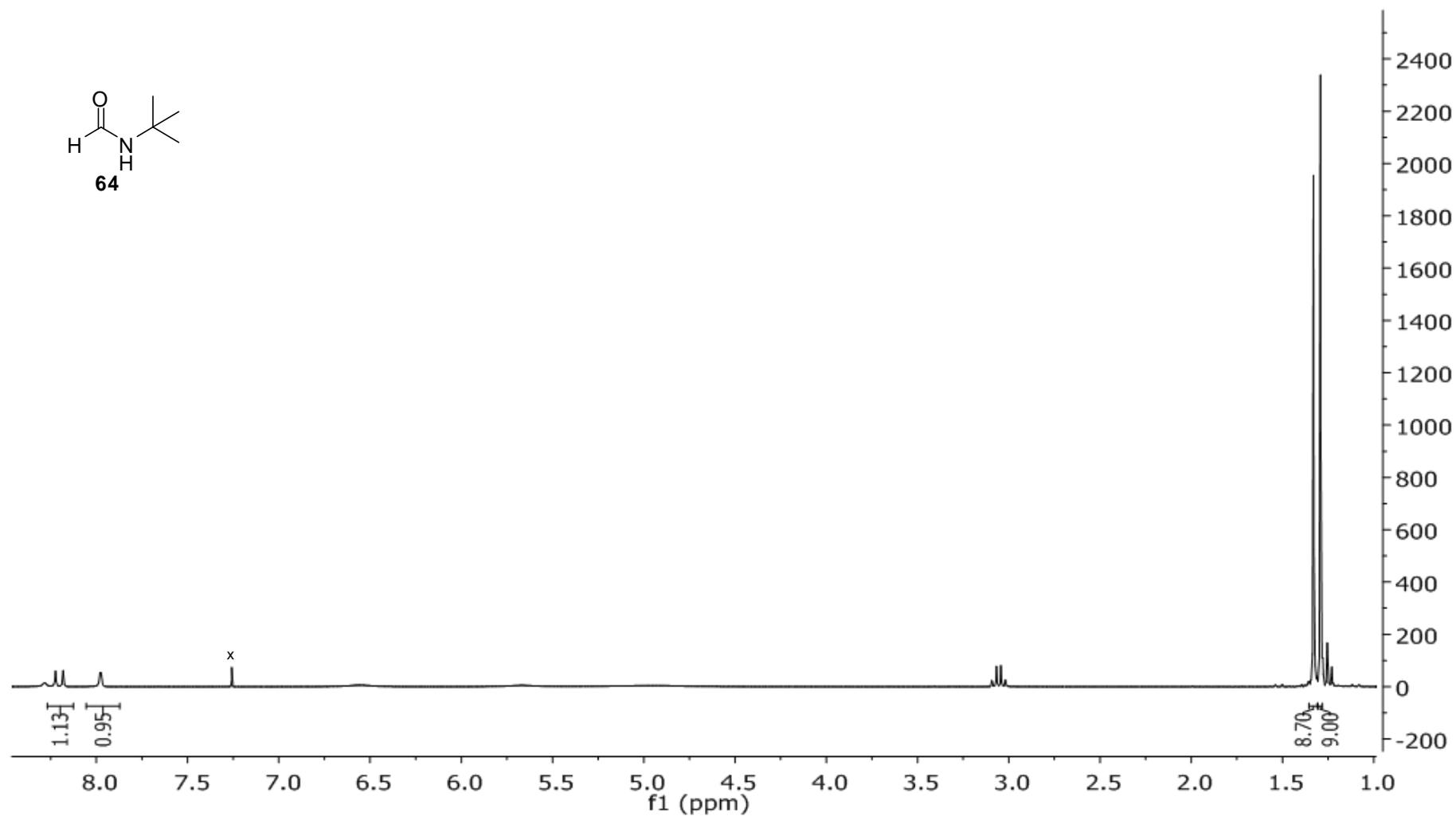
Espectro 1.2 Espectro de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da *N*-formilglicina.



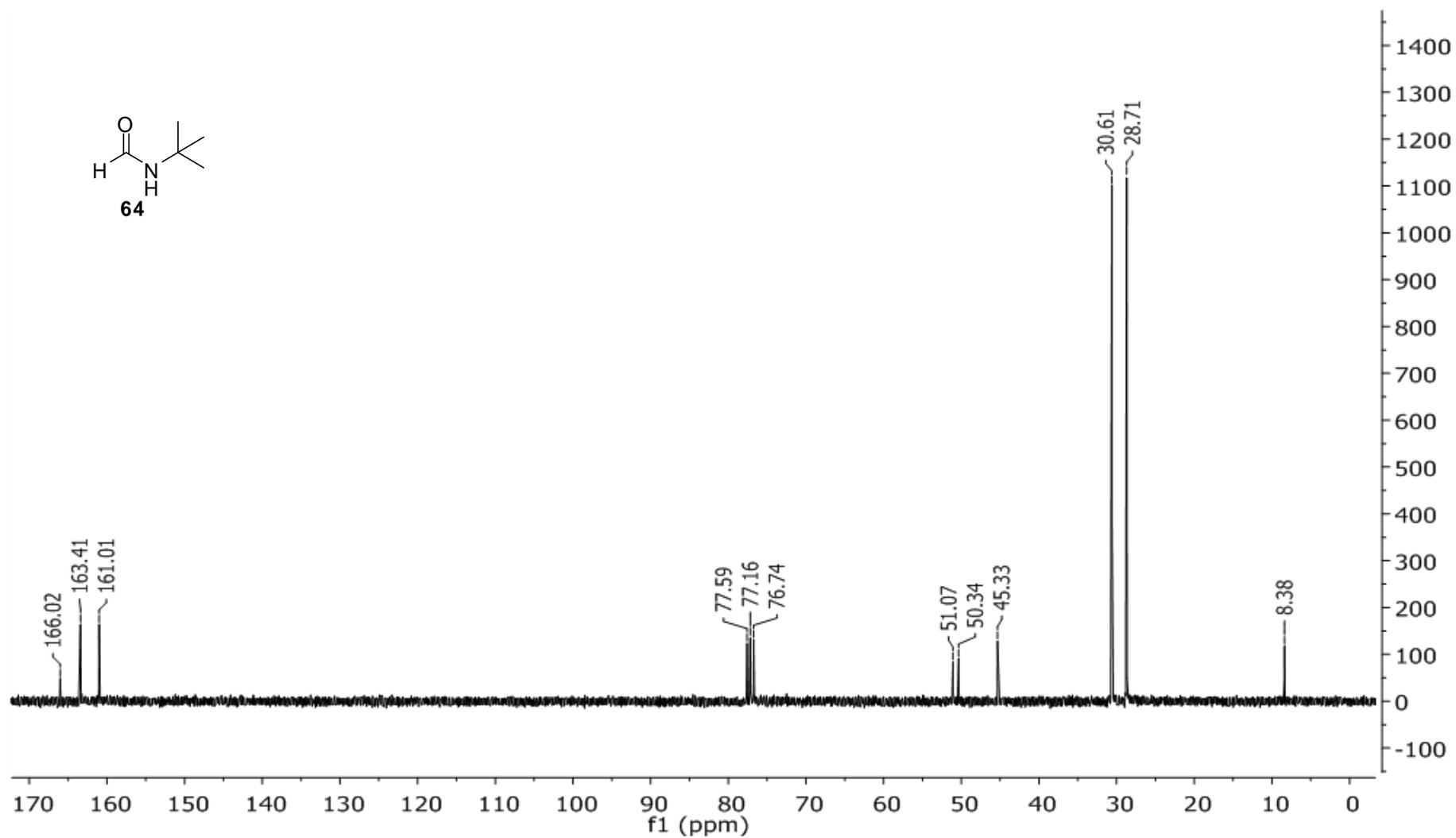
Espectro 2.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila.



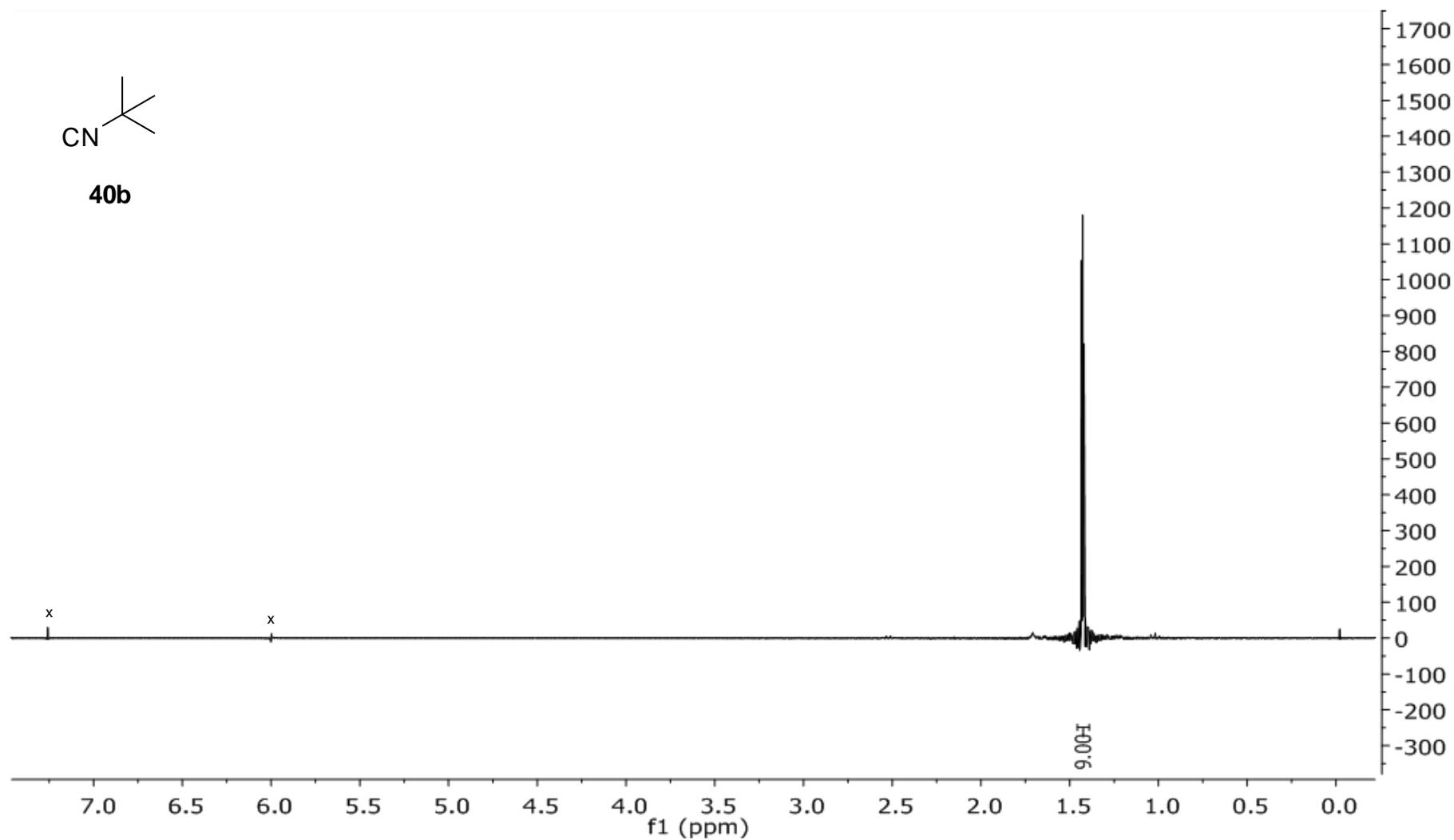
Espectro 2.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila.



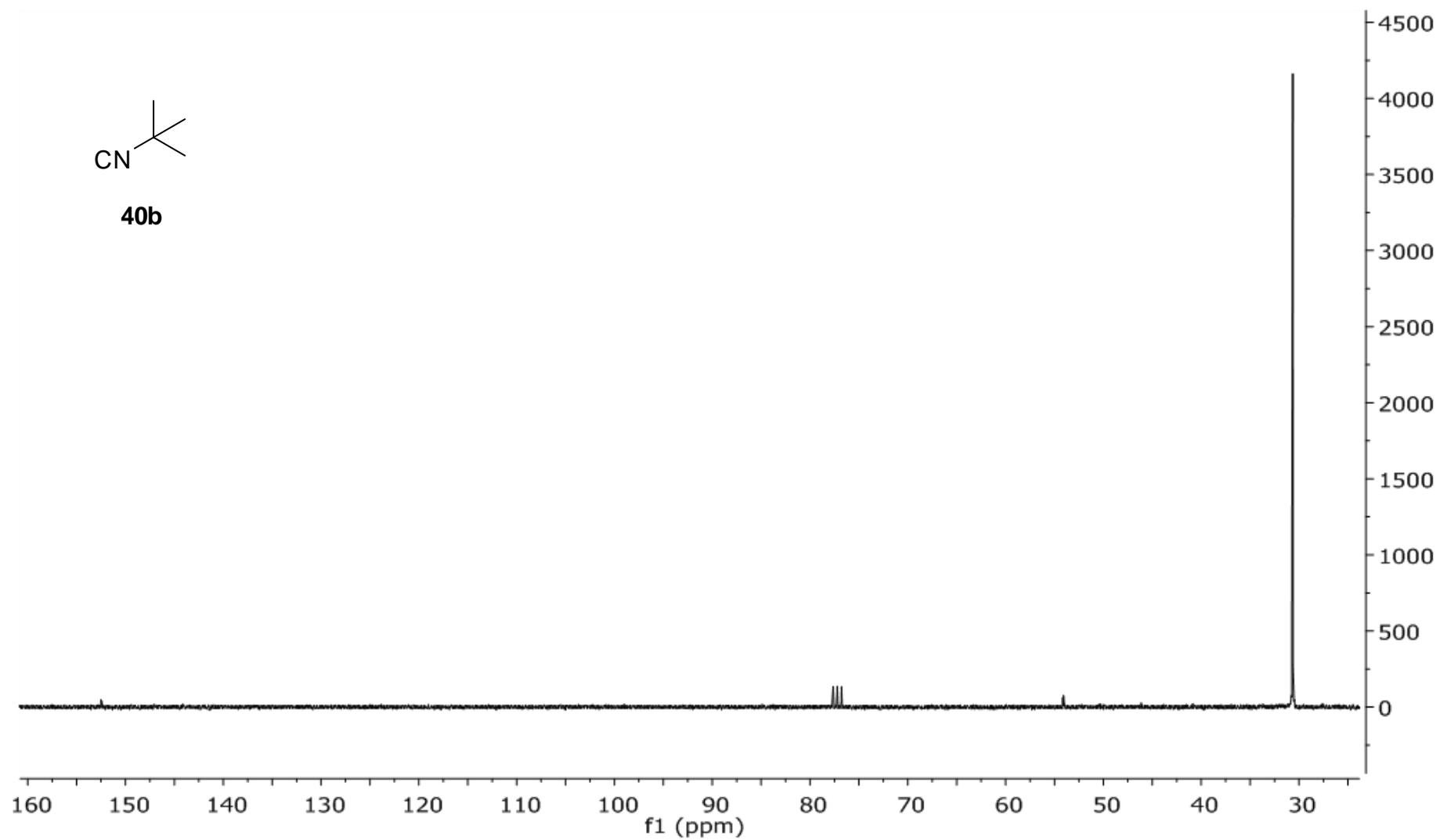
Espectro 3.1 Espectro de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da *N*-tercbutilformamida



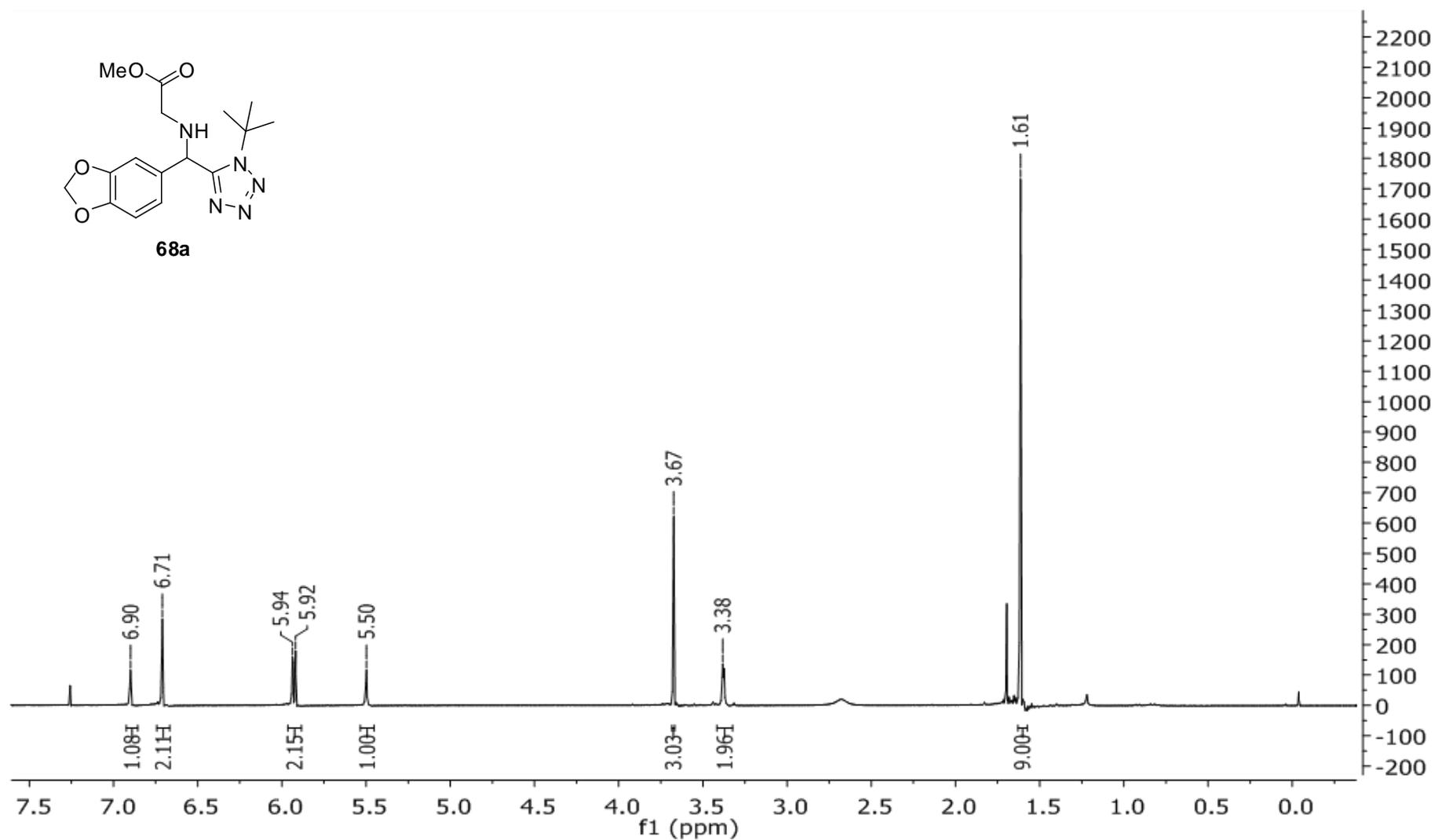
Espectro 3.2 Espectro de ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da N-tercbutilformamida



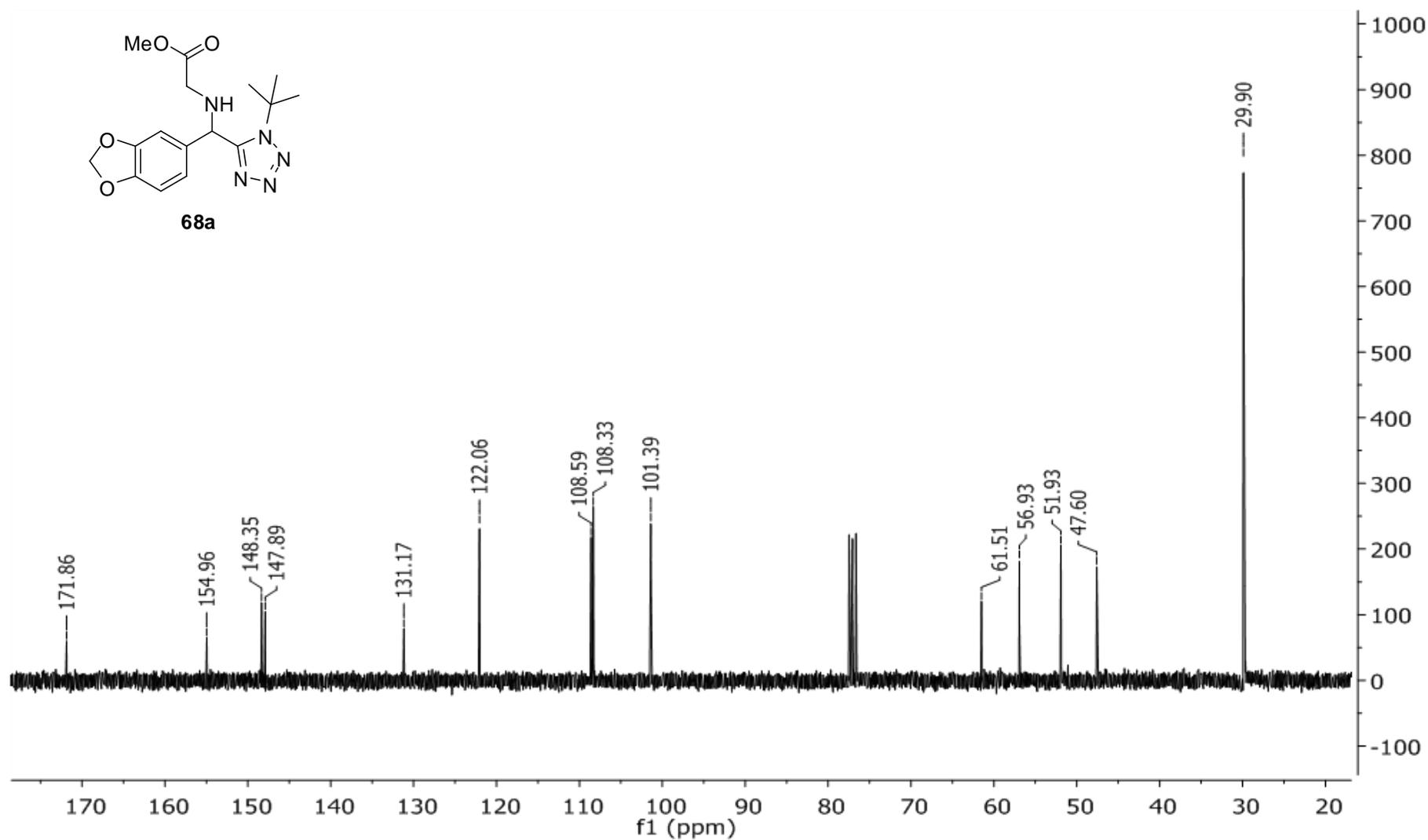
Espectro 4.1 Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocianeto de terc-butila.



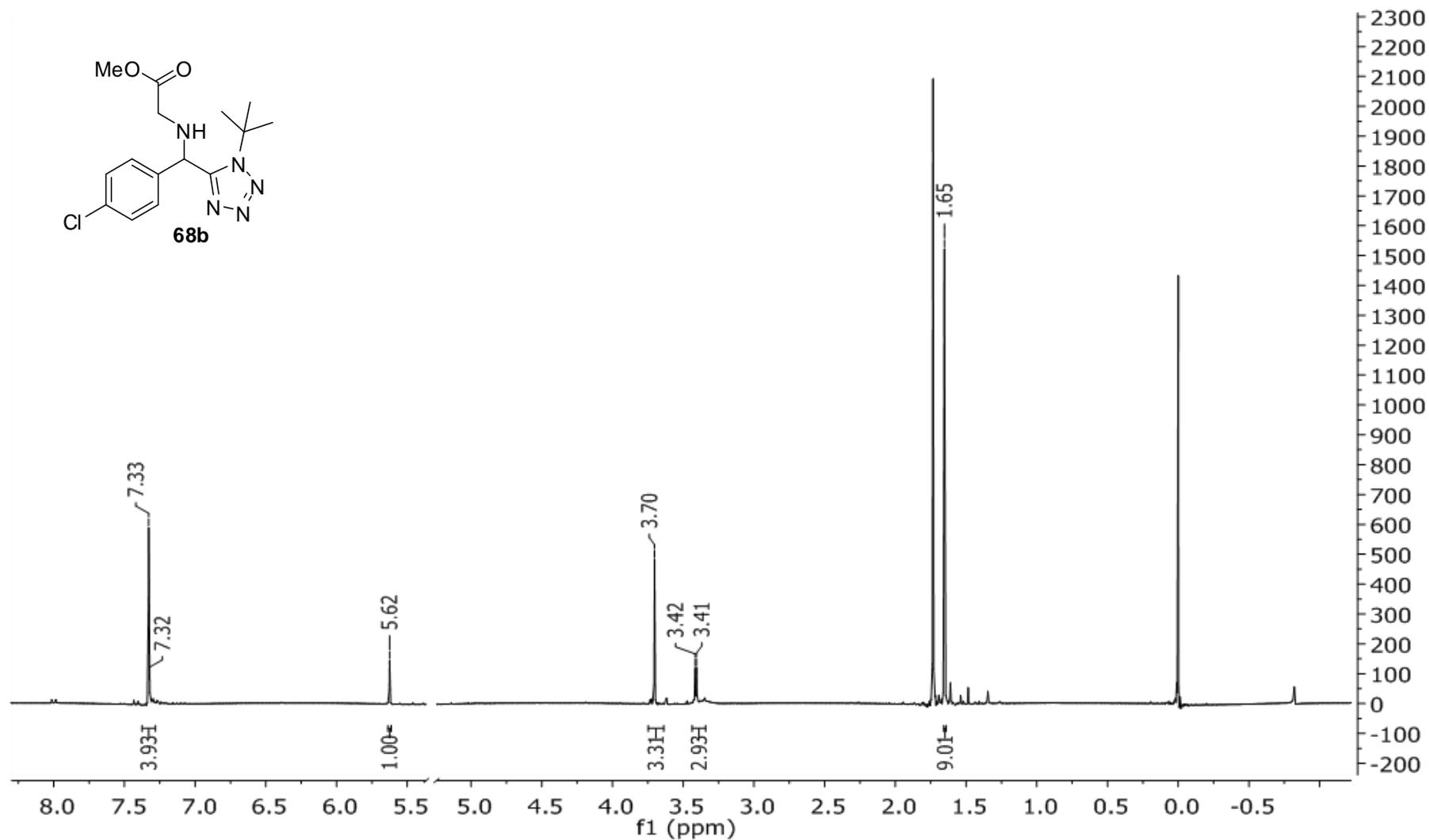
Espectro 4.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isocianeto de terc-butila.



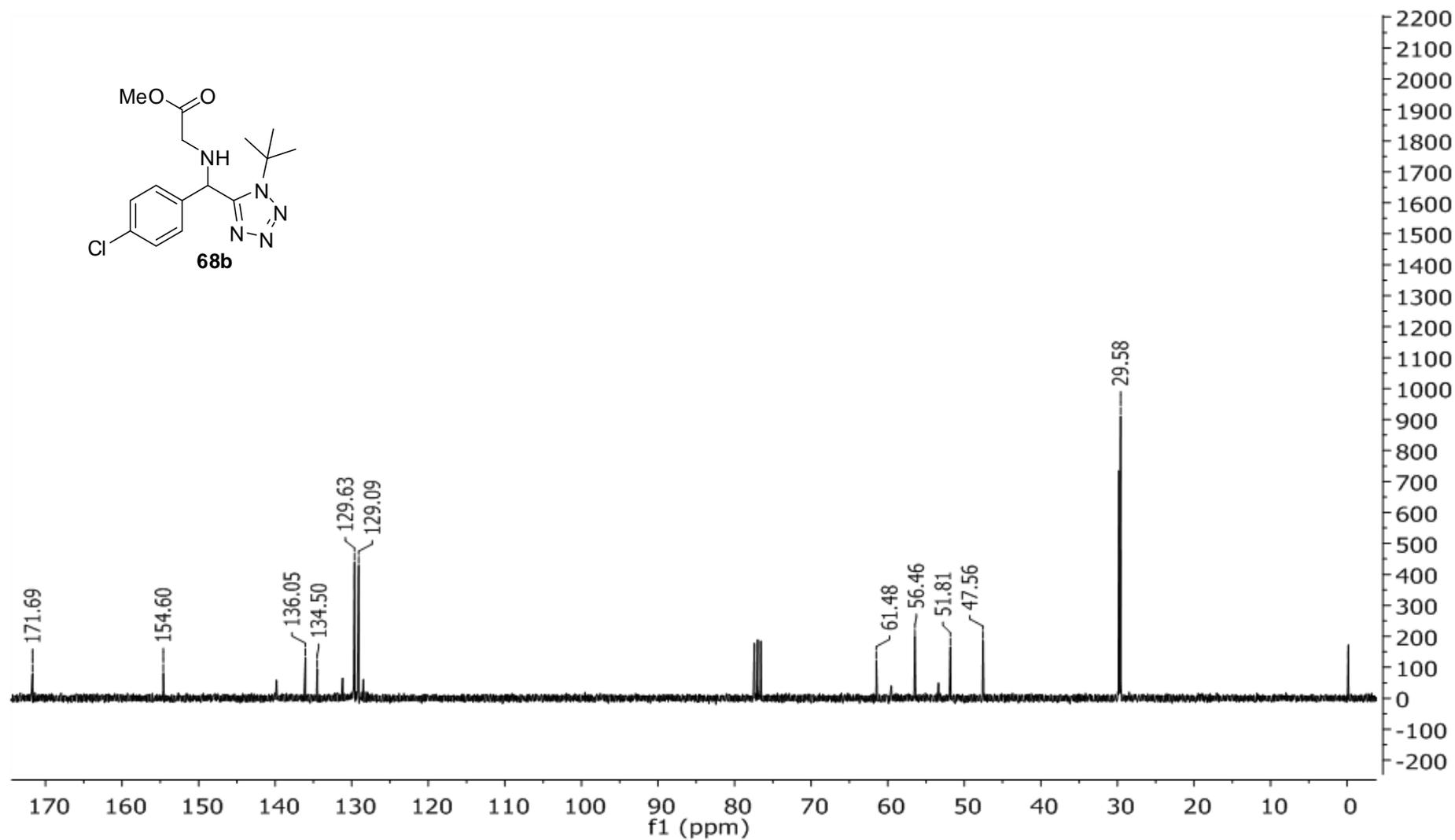
Espectro 5.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **68a**.



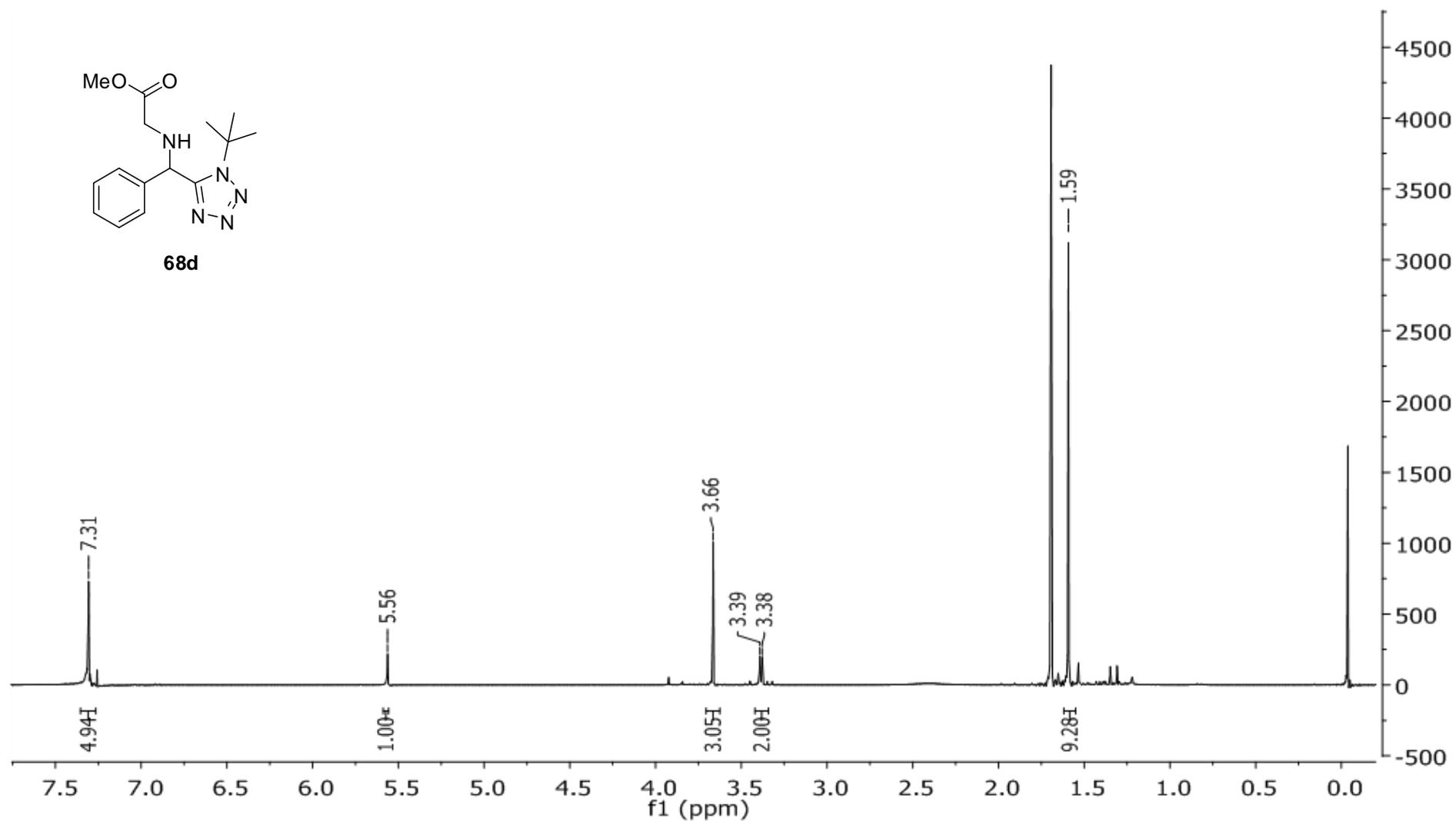
Espectro 5.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **68a**.



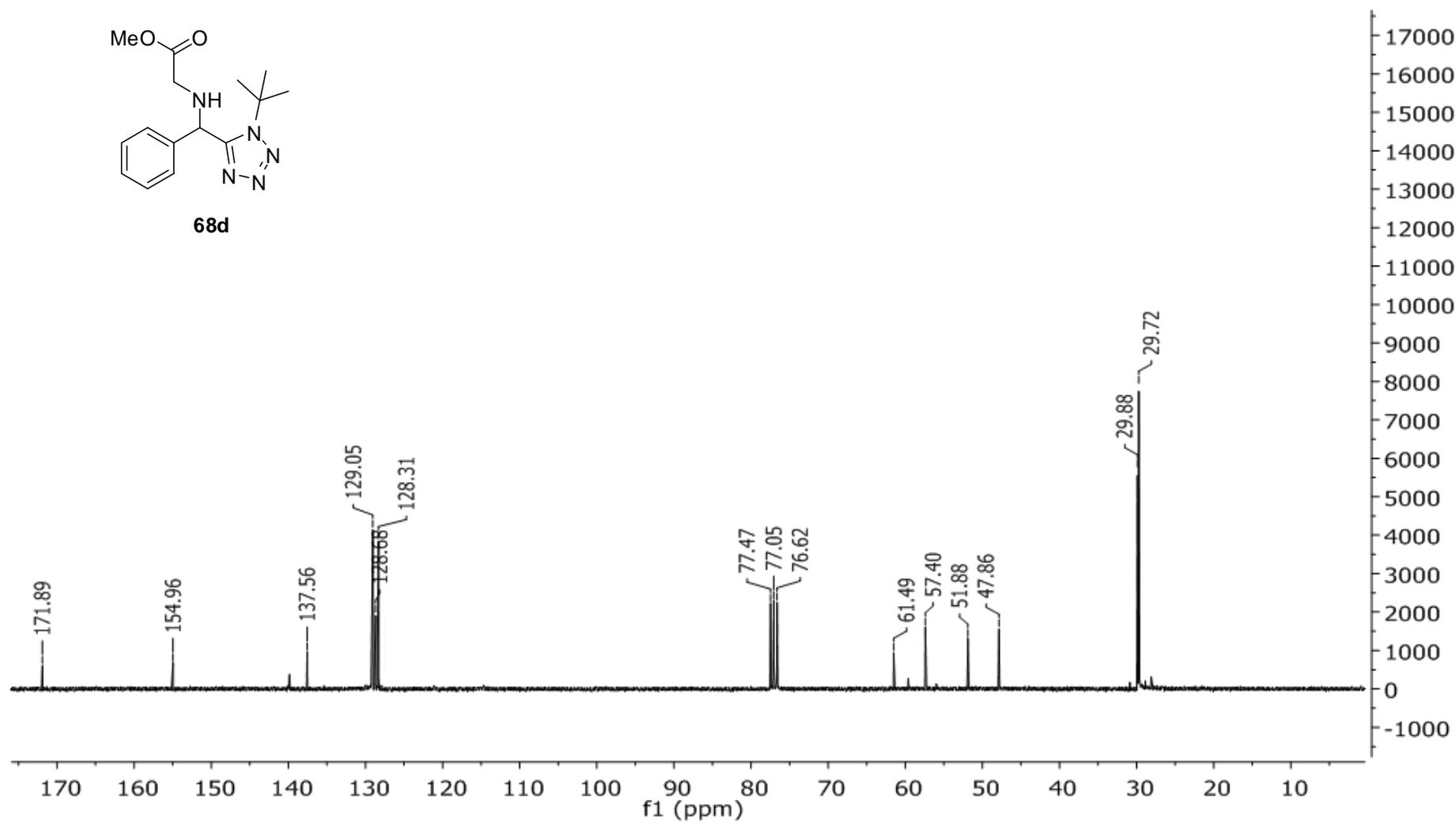
Espectro 6.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **68b**.



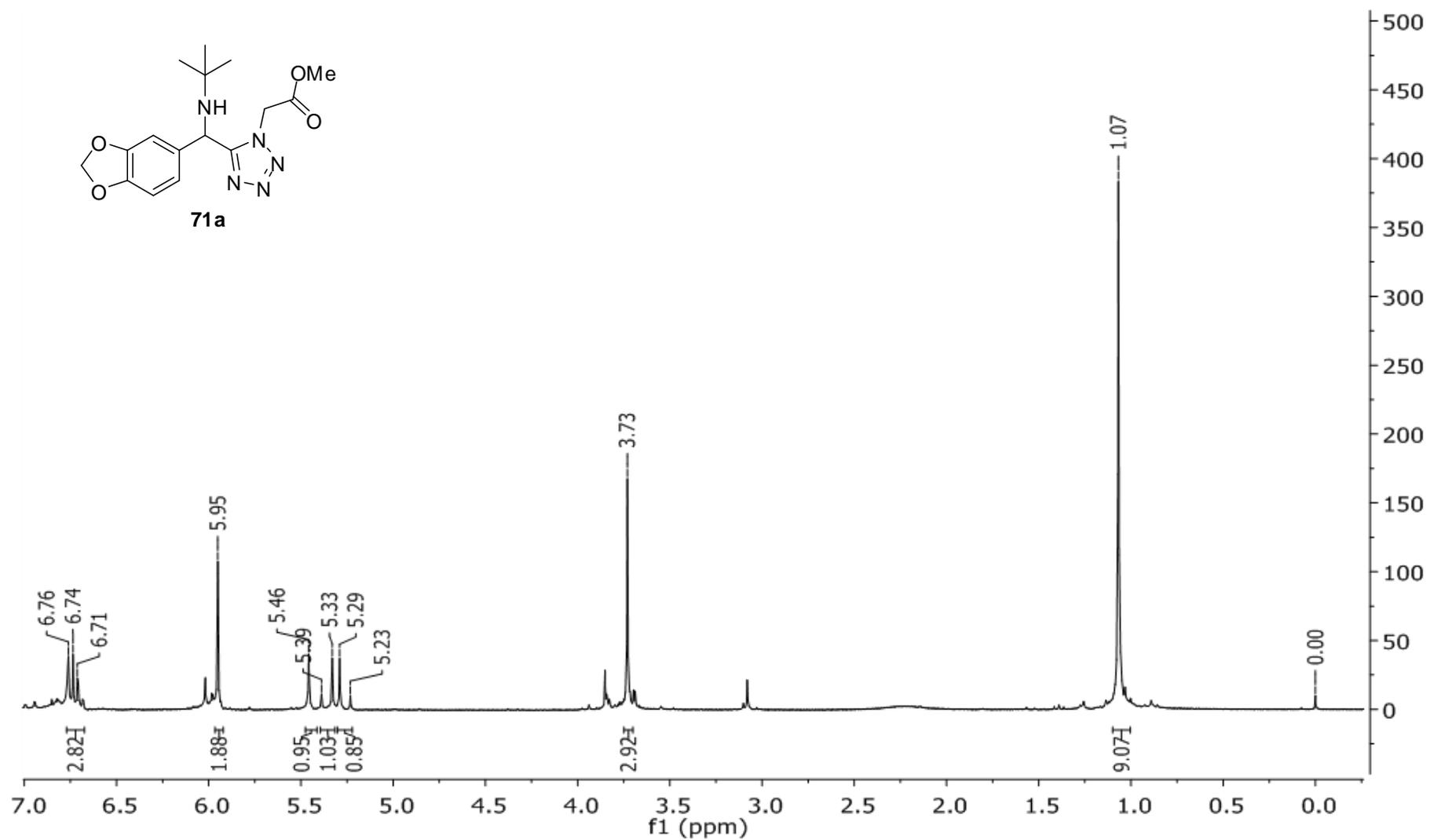
Espectro 6.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **68b**.



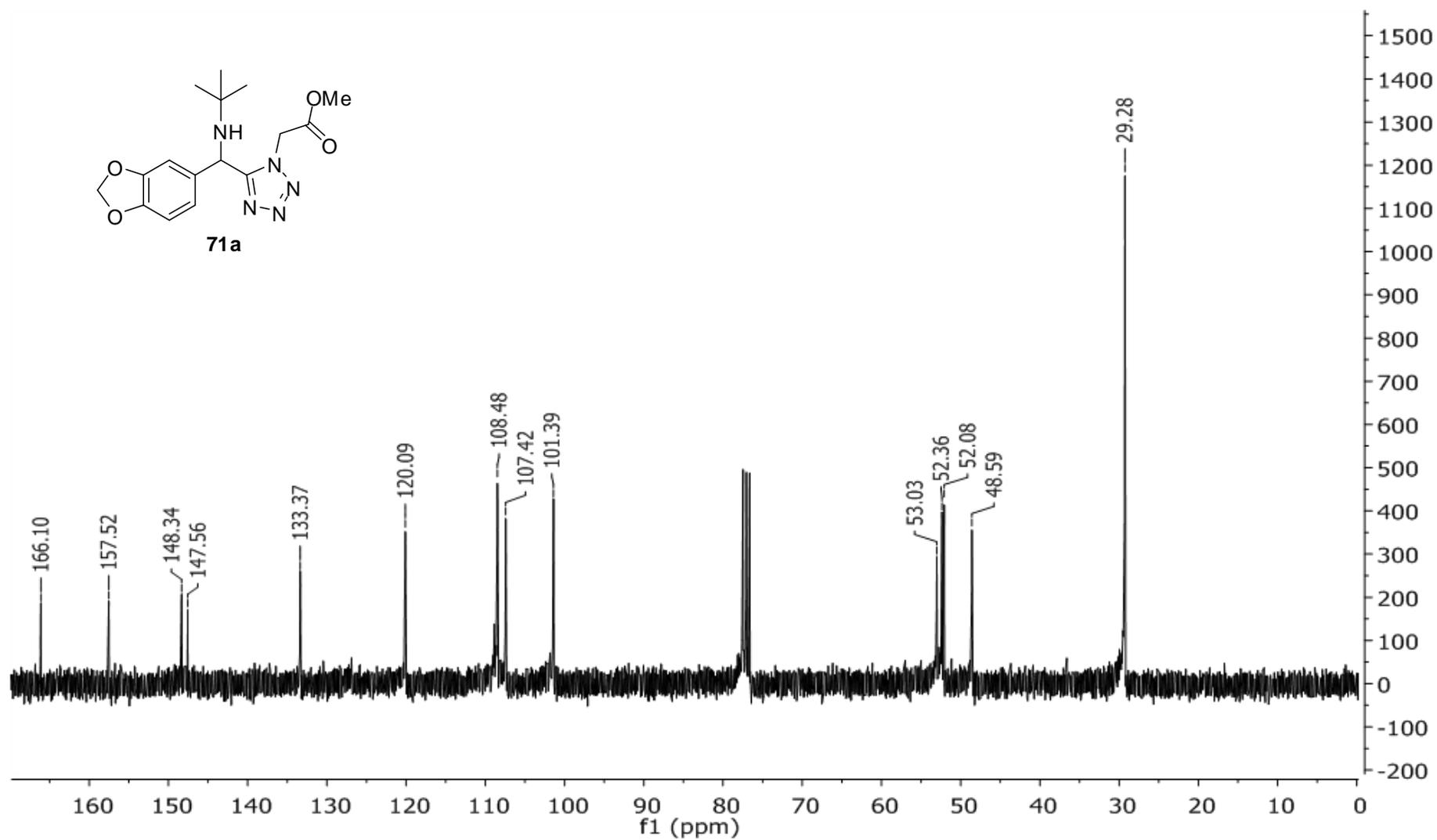
Espectro 8.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **68d**.



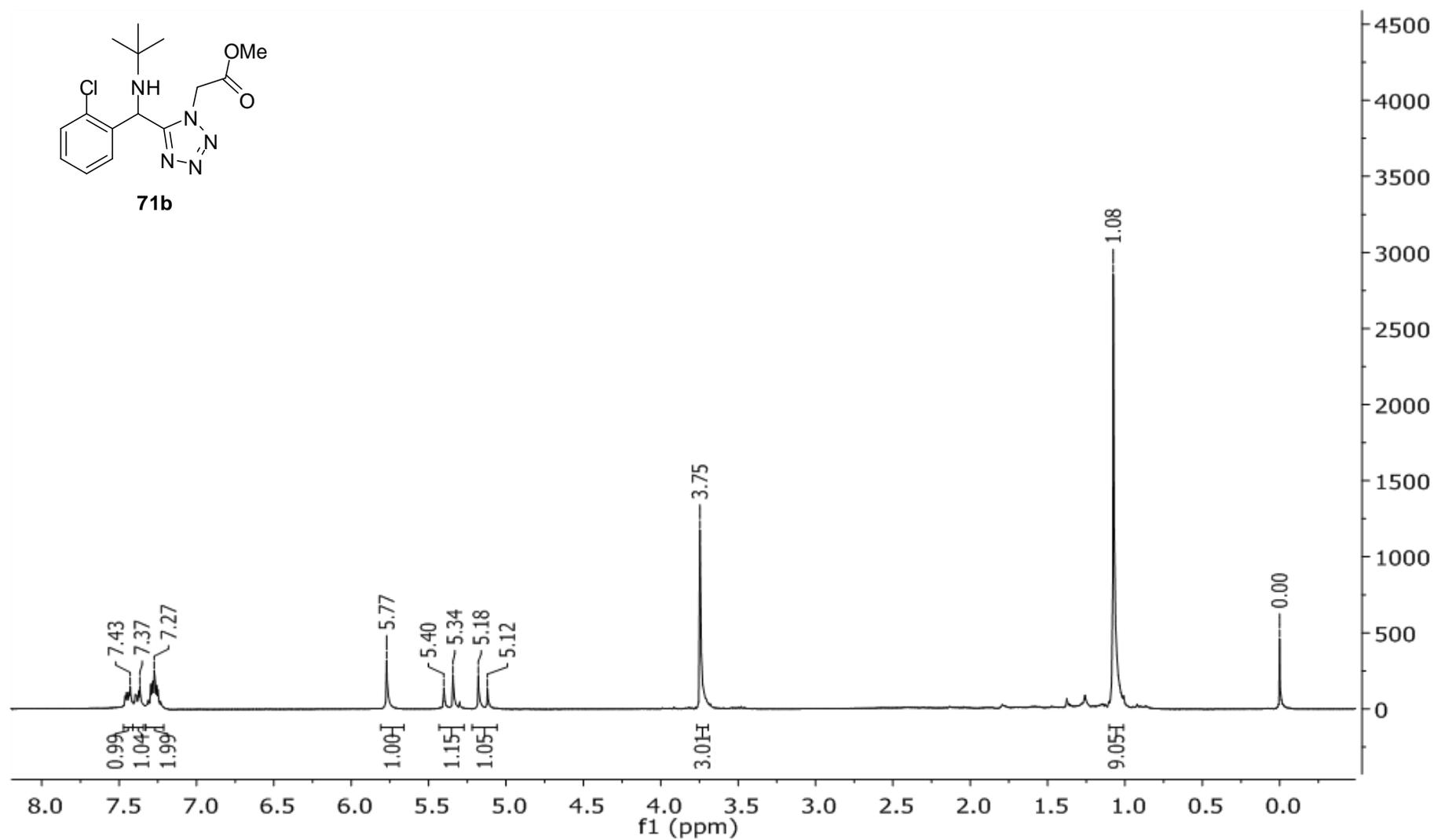
Espectro 8.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **68d**.



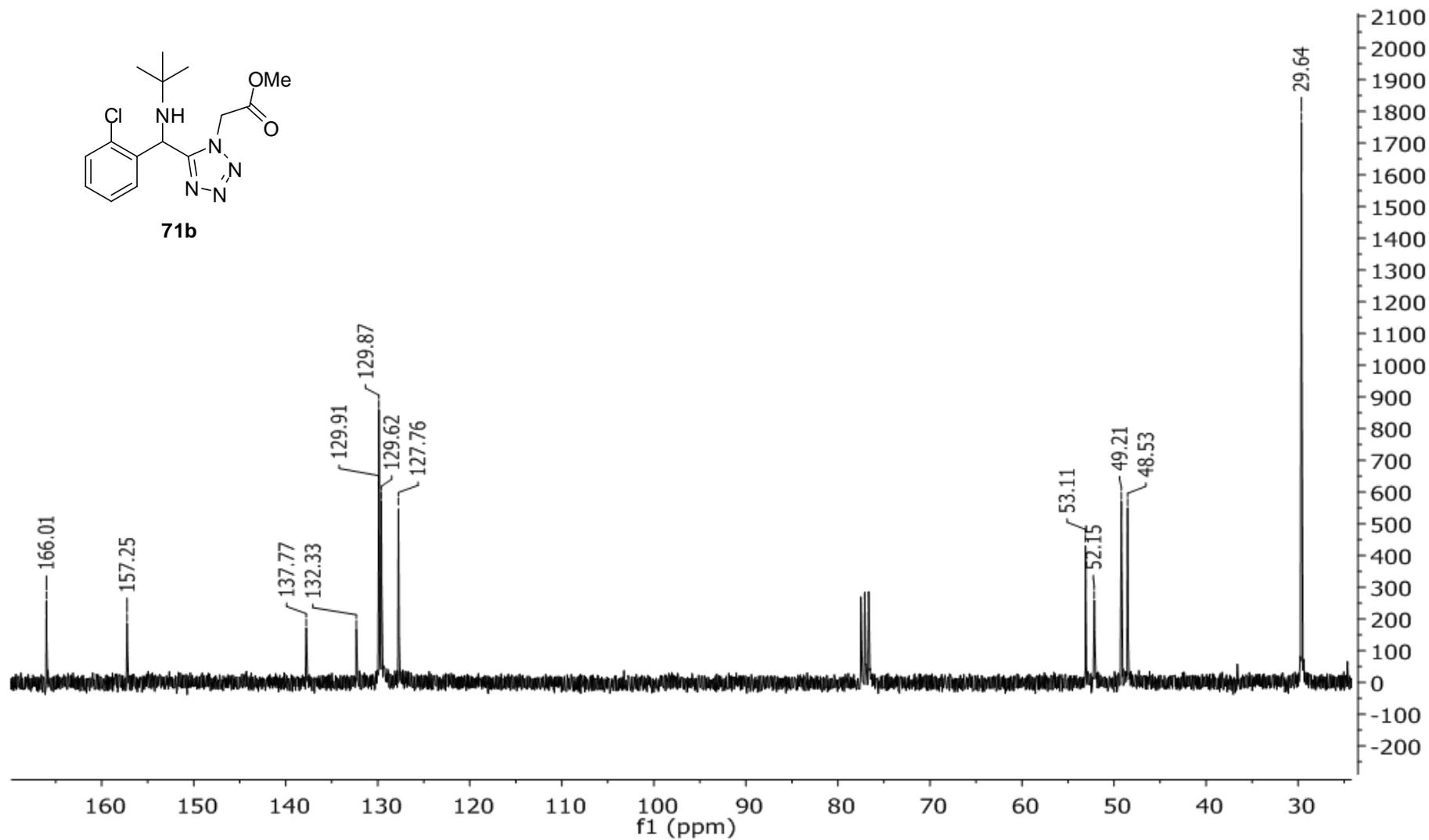
Espectro 10.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **71a**.



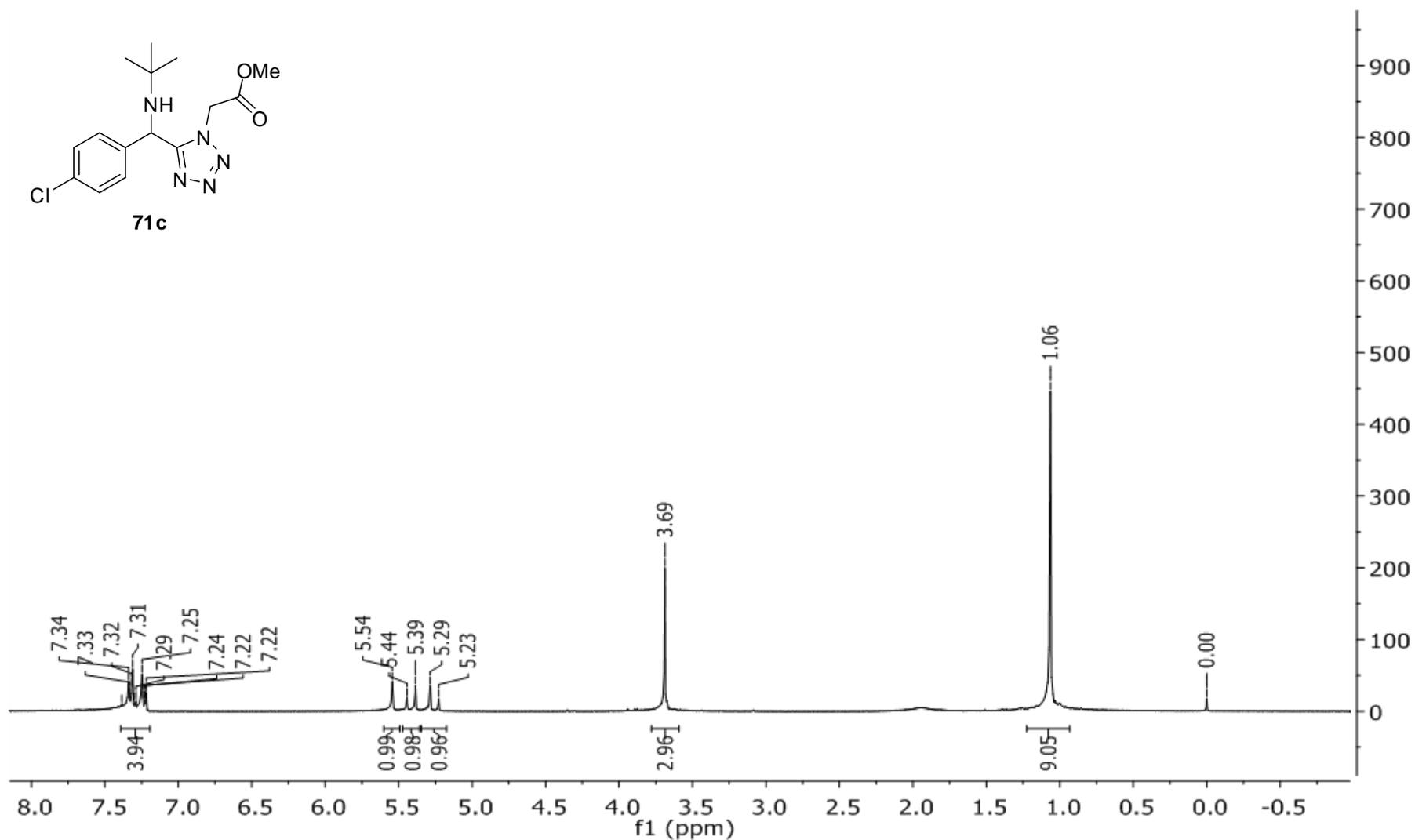
Espectro 10.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **71a**.



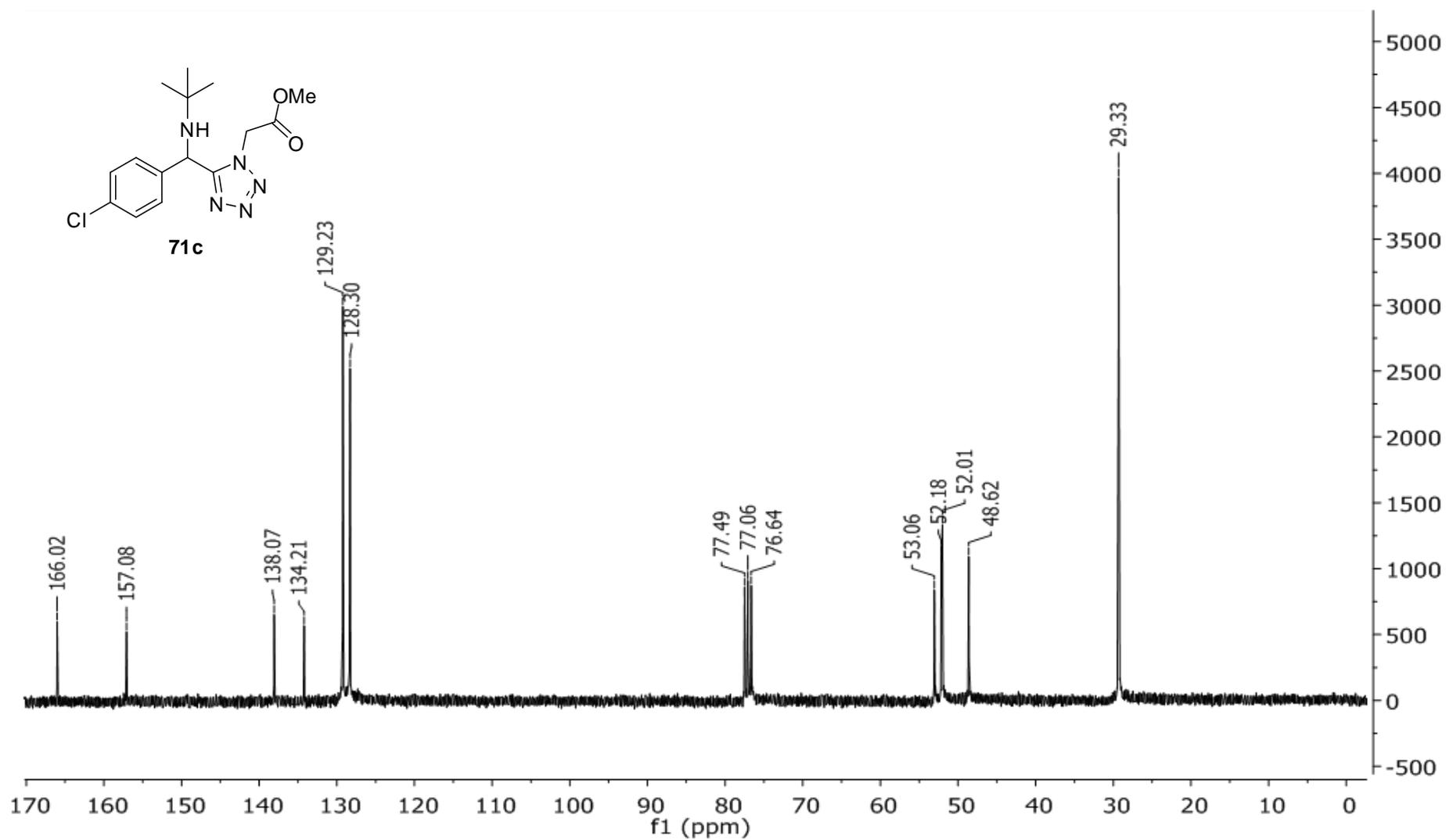
Espectro 11.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **71b**.



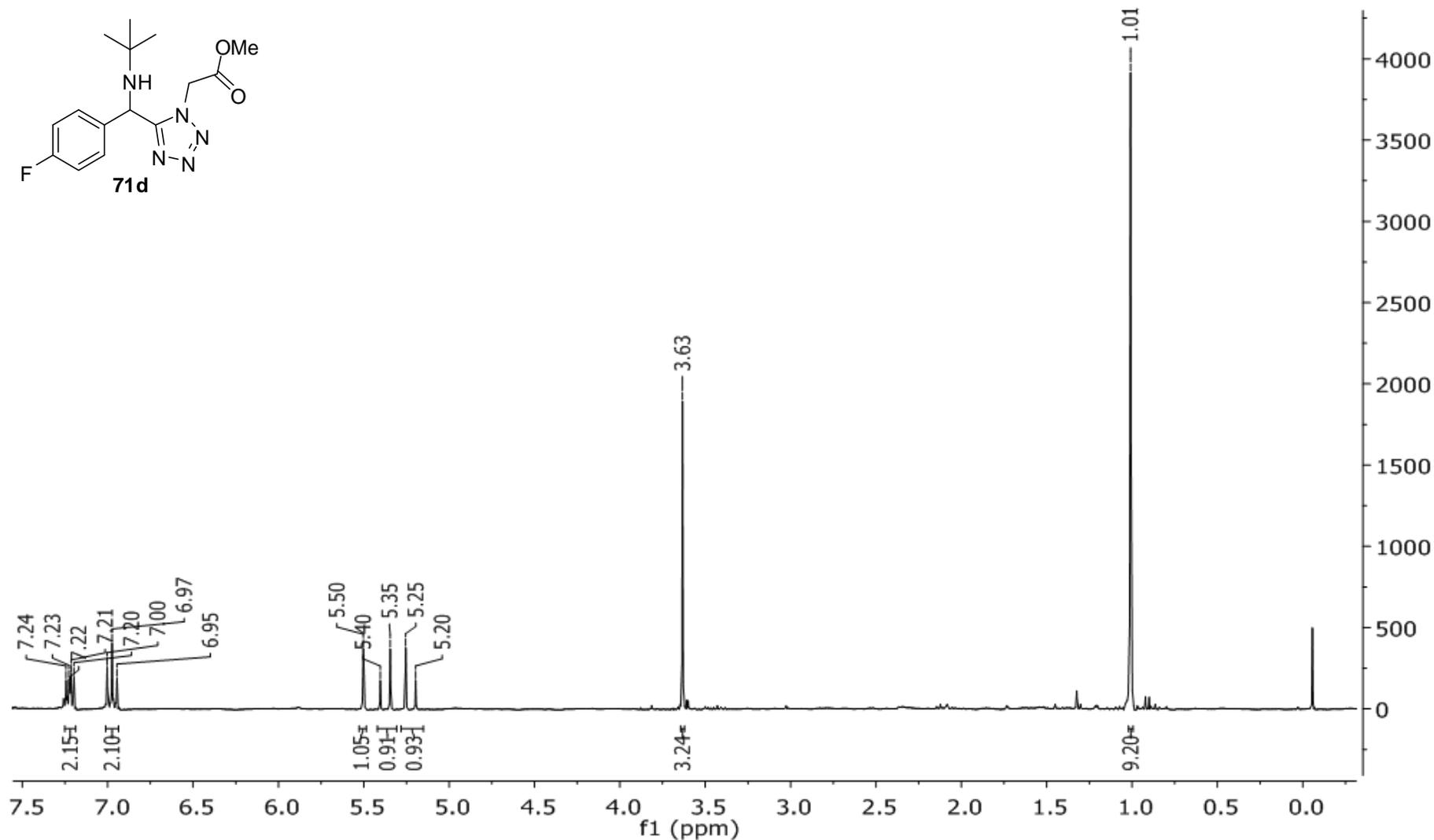
Espectro 11.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **71b**.



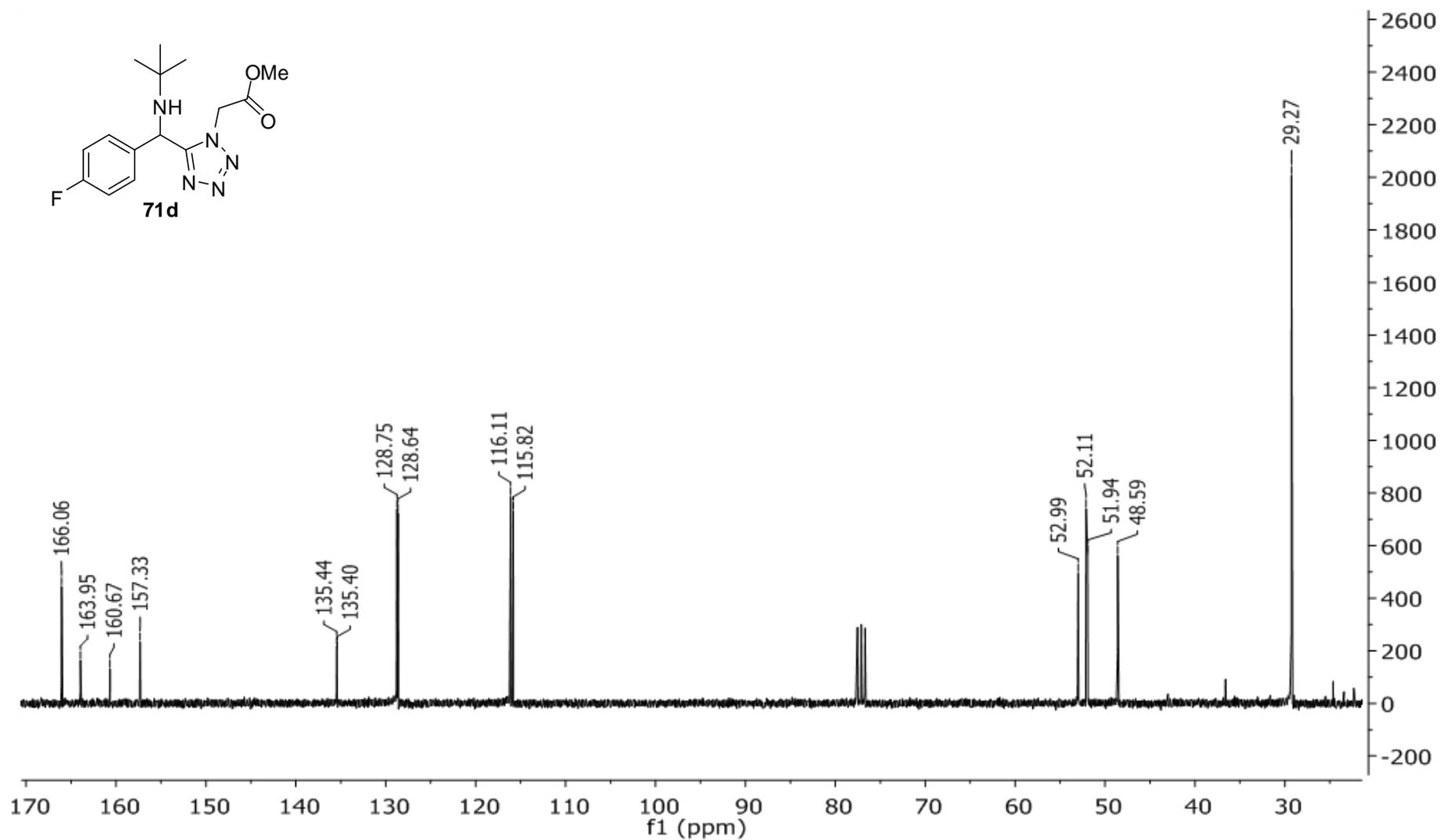
Espectro 12.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **71c**.



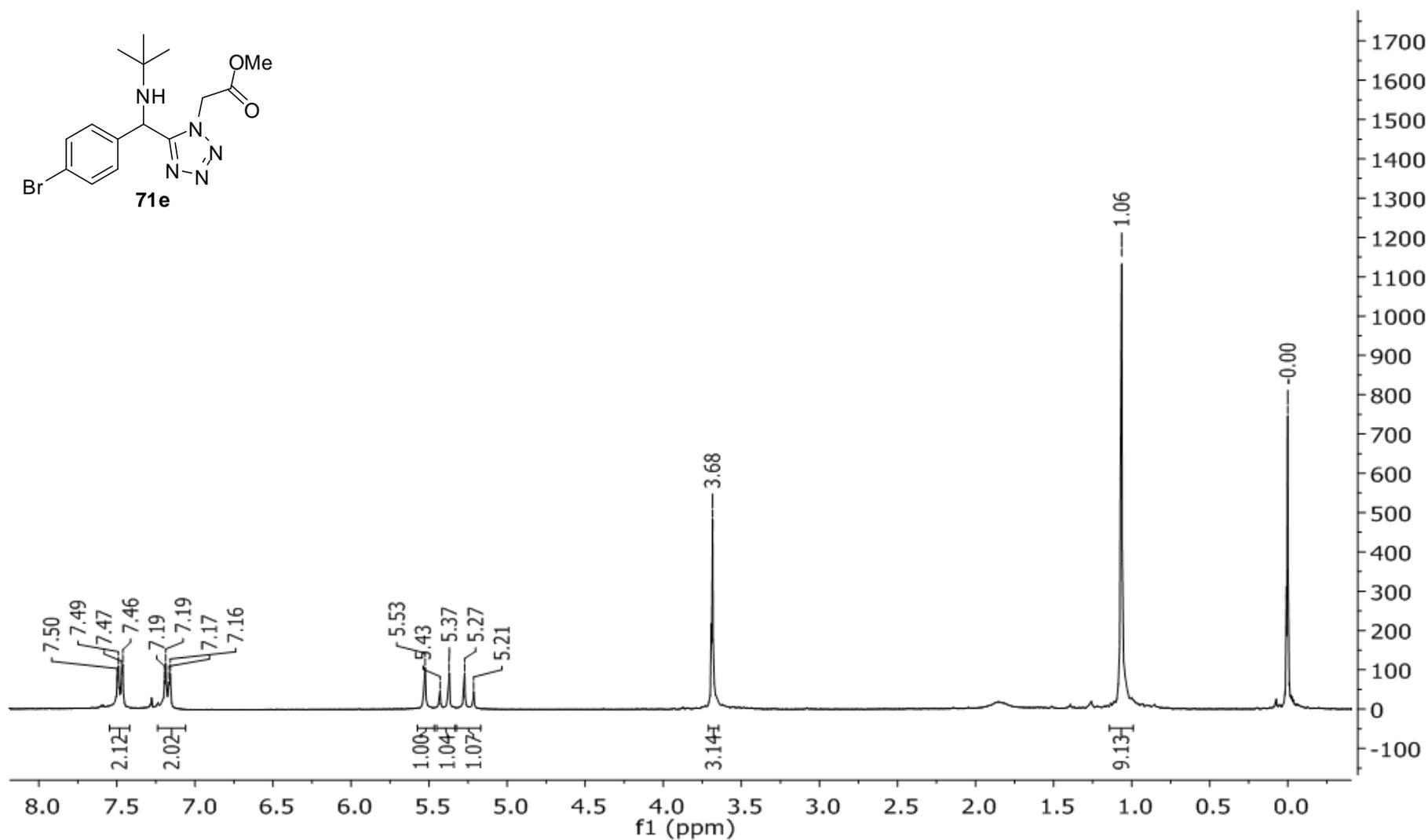
Espectro 12.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **71c**.



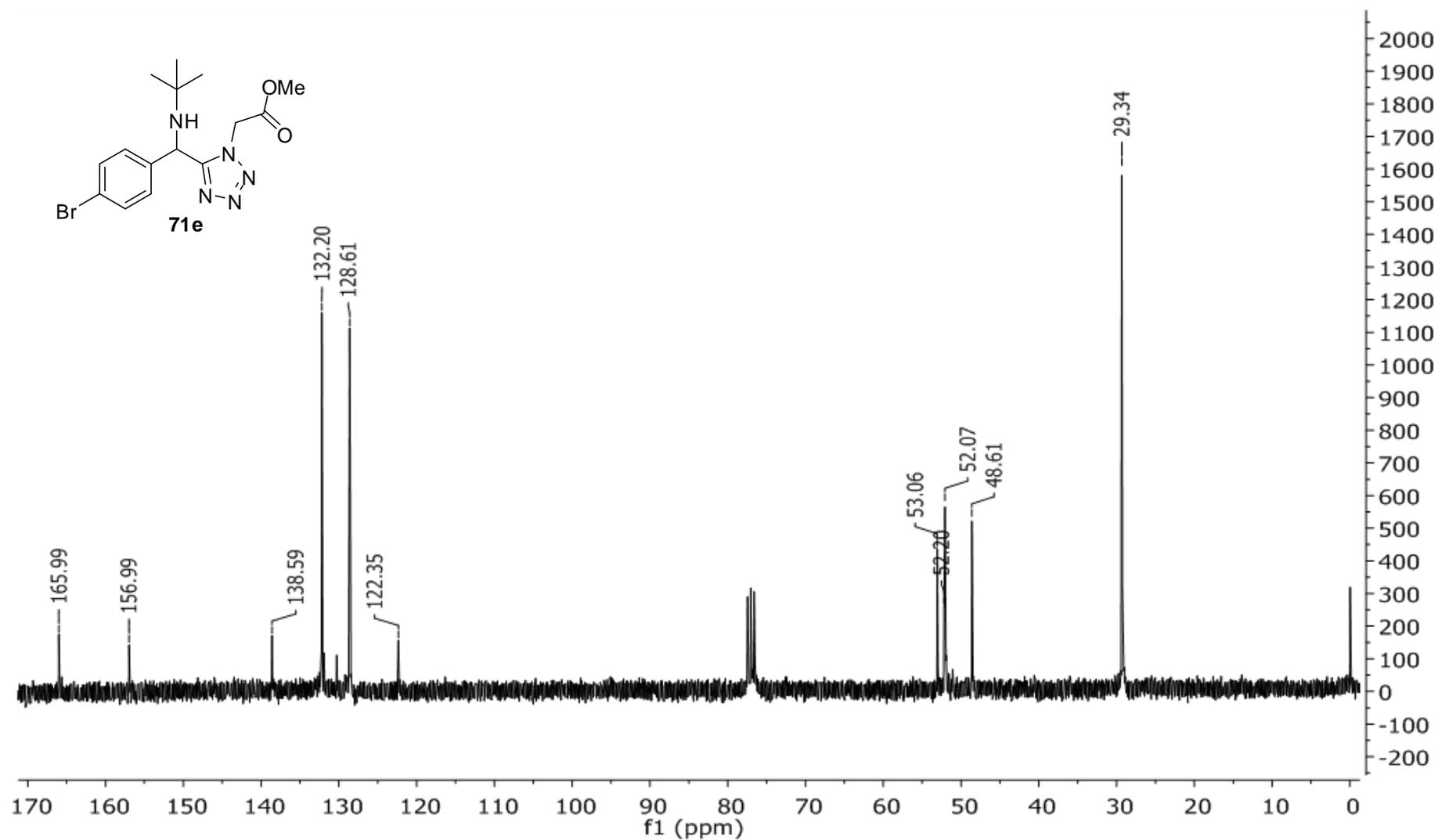
Espectro 13.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **71d**.



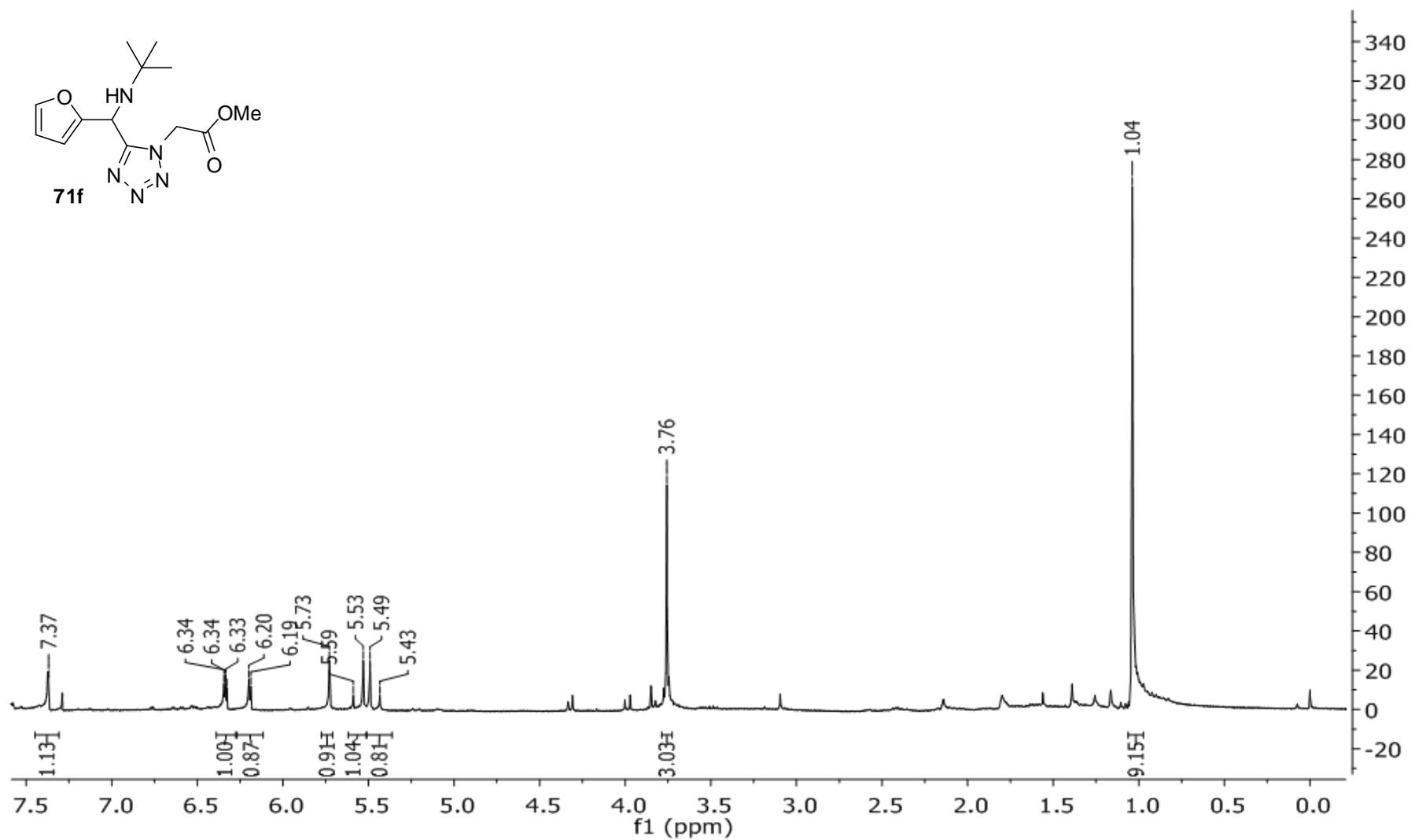
Espectro 13.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **71d**.



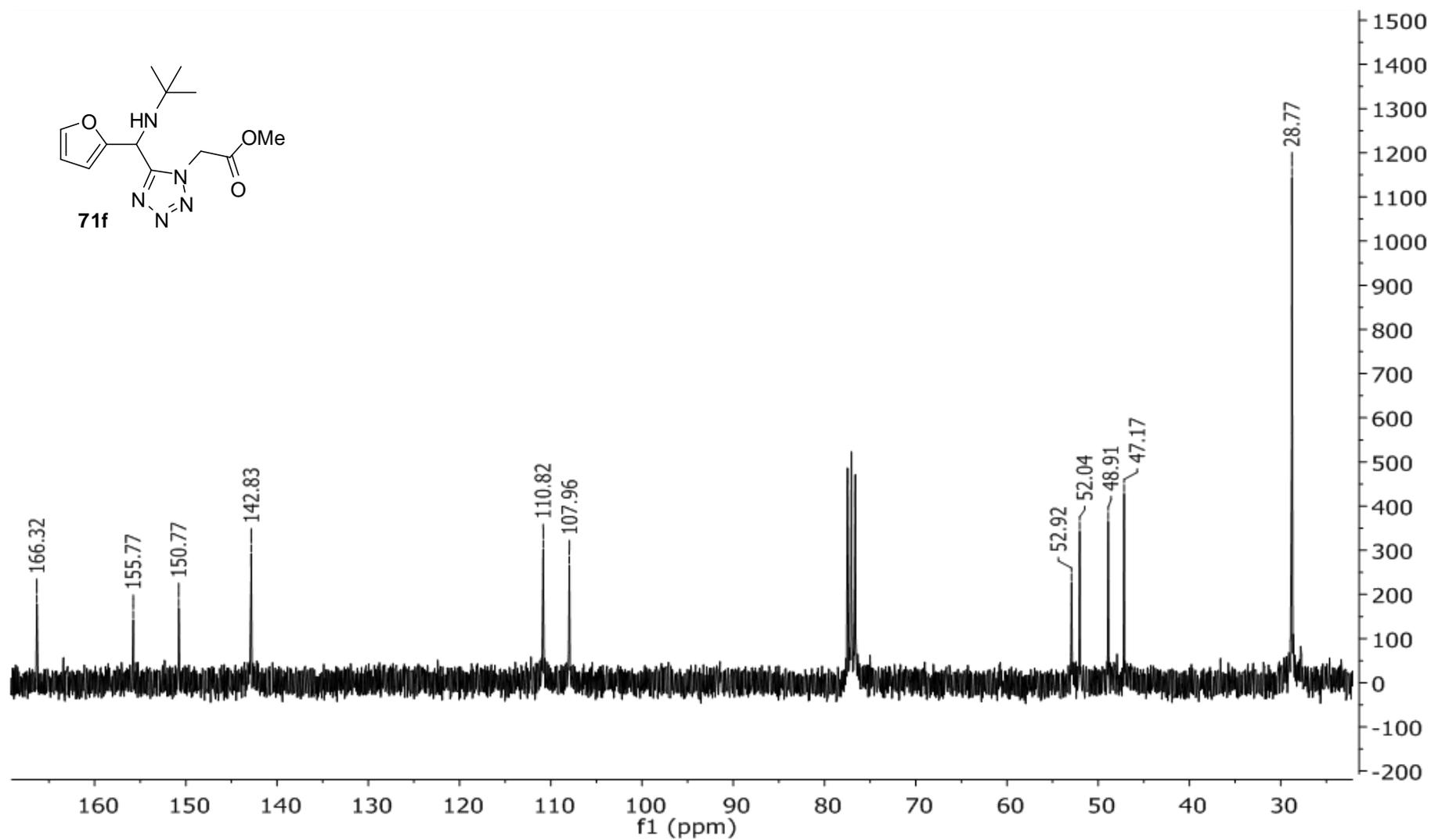
Espectro 14.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **71e**.



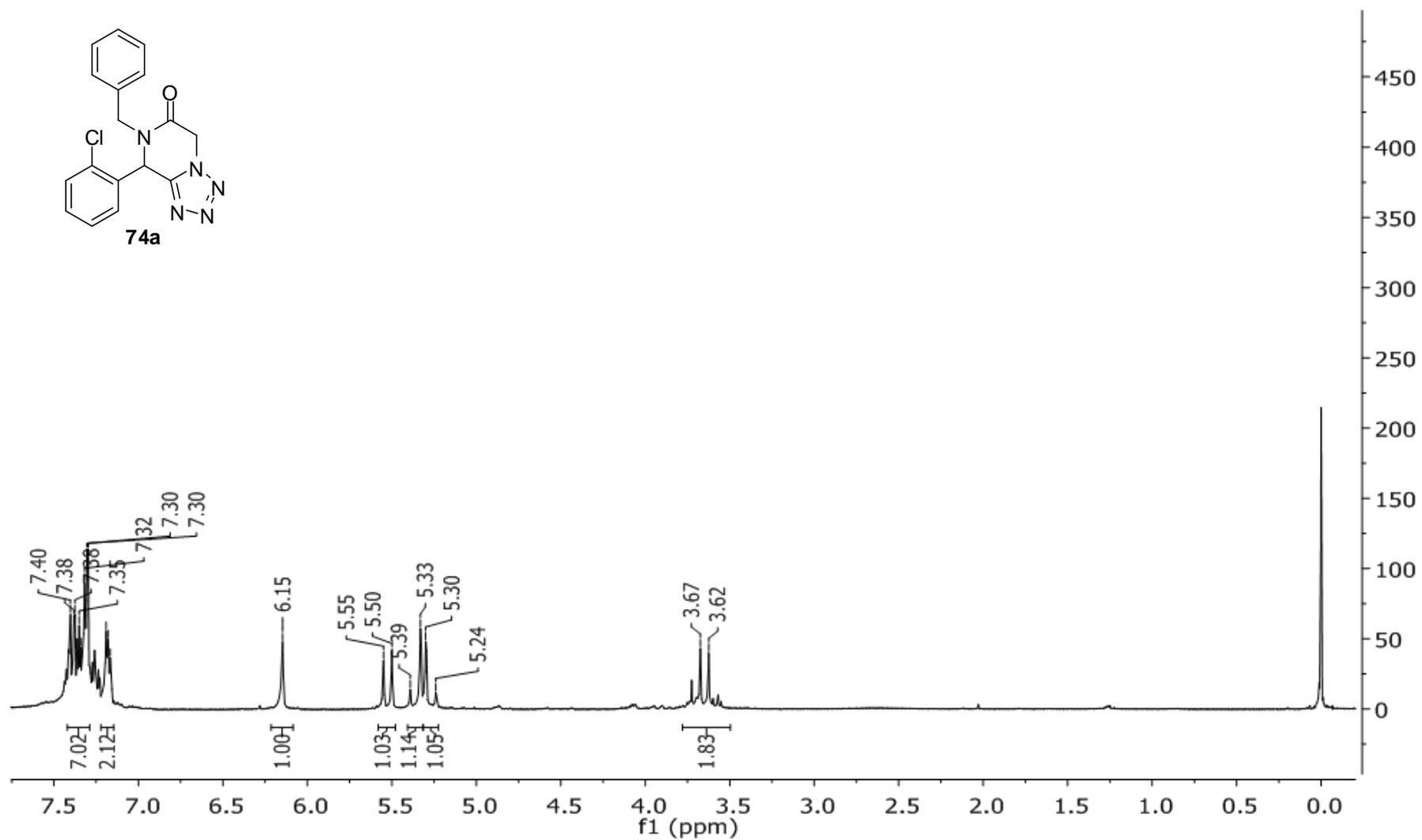
Espectro 14.2. Espectro de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 71e.



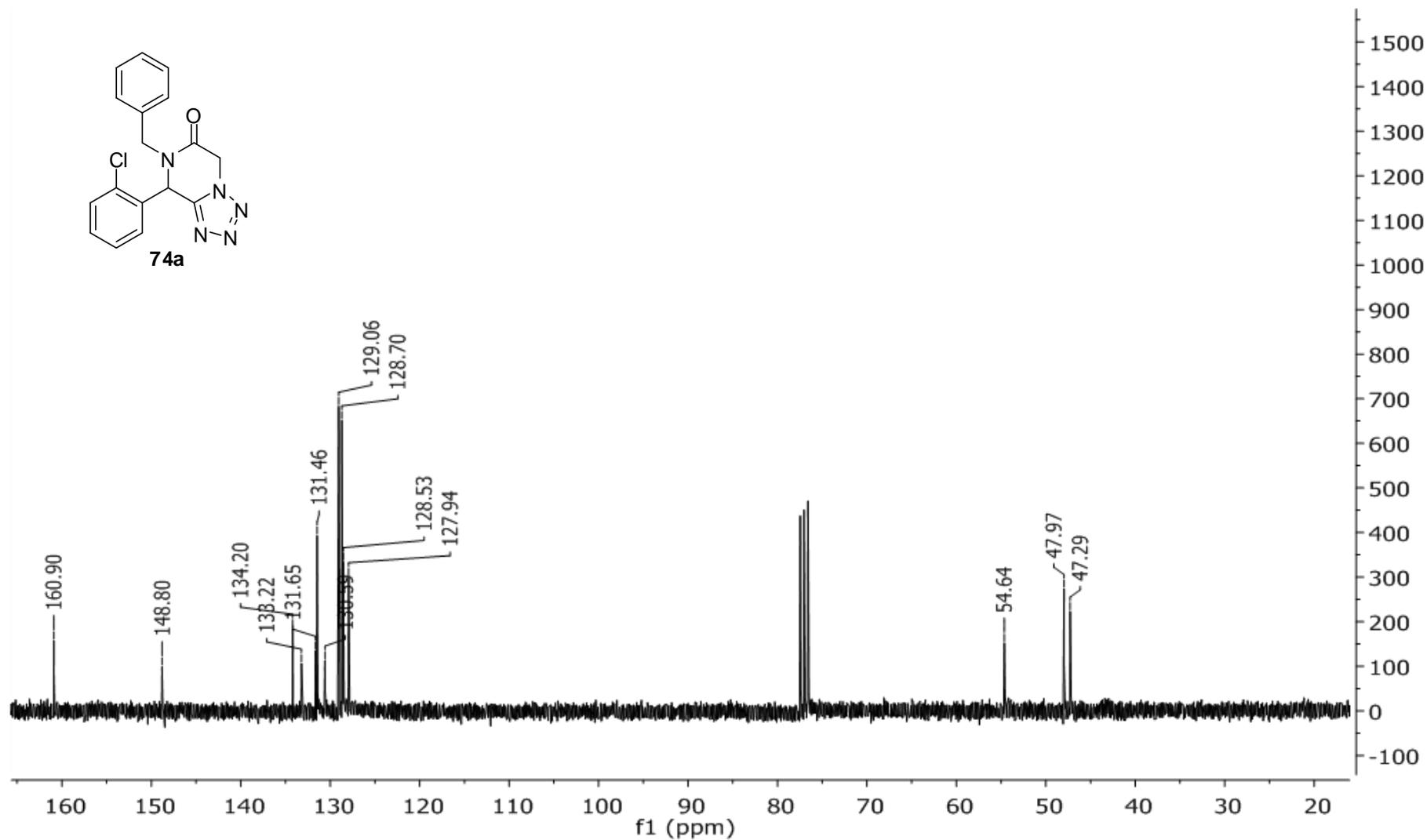
Espectro 15.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **71f**.



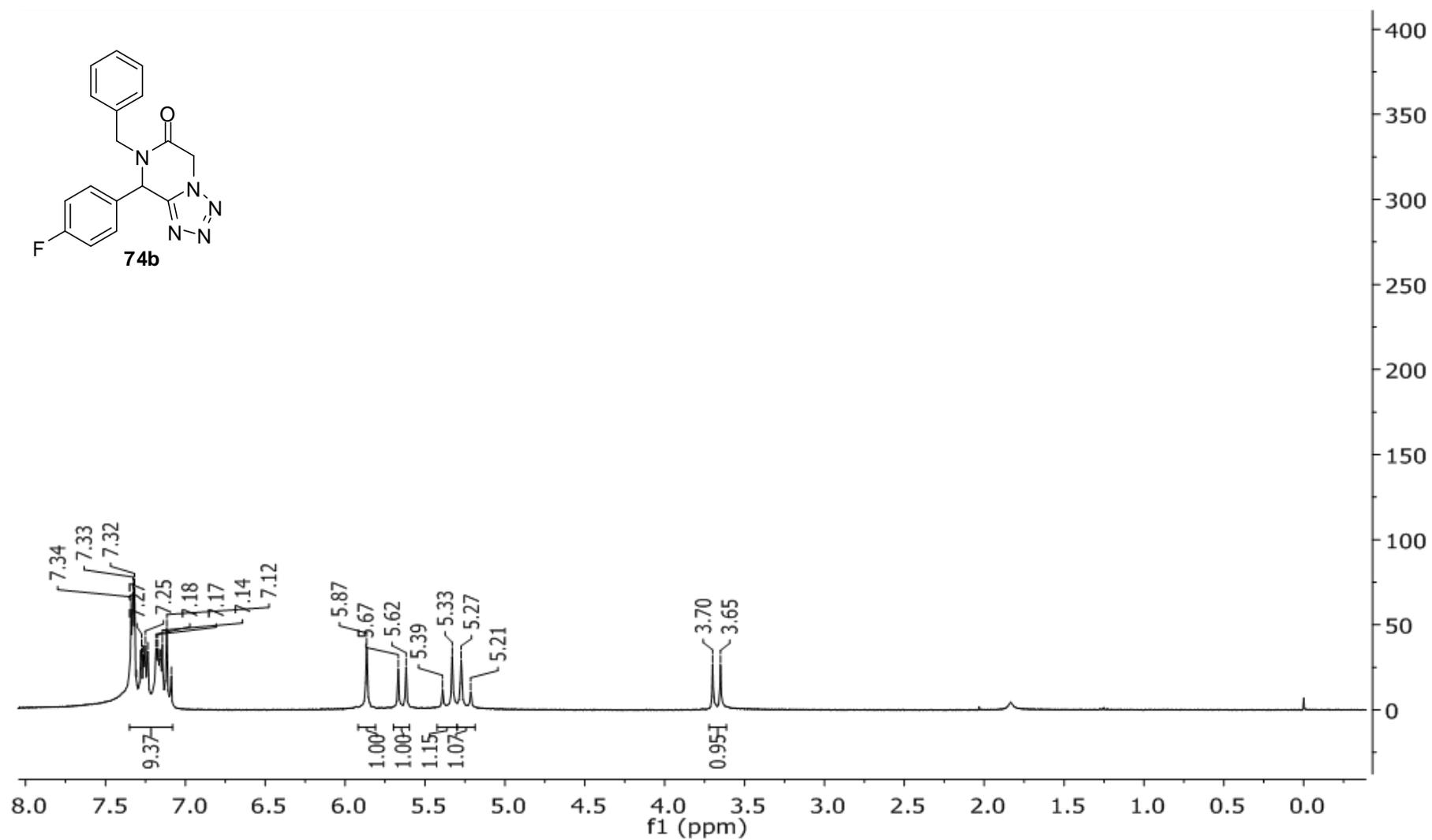
Espectro 15.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **71f**.



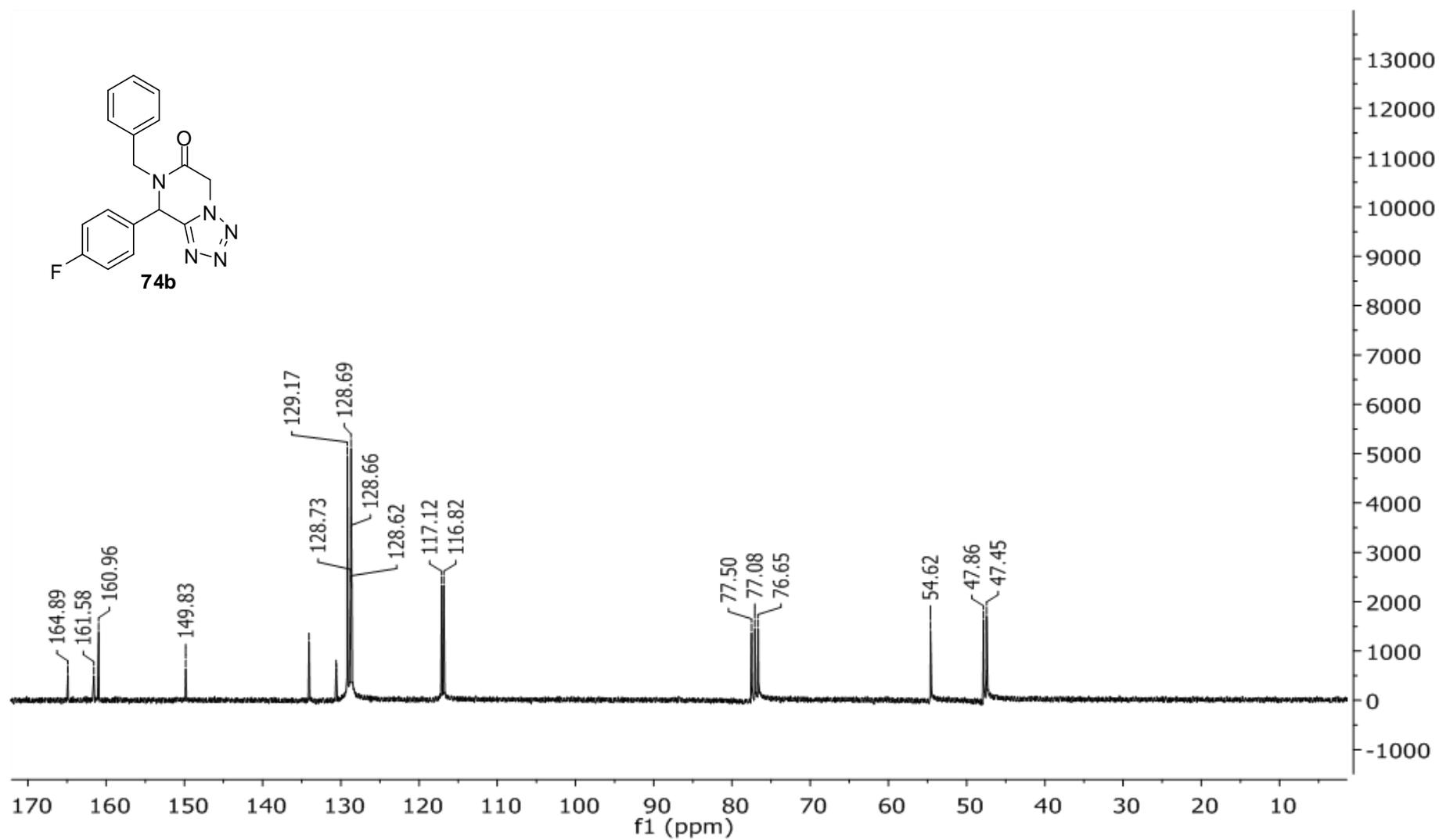
Espectro 16.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **73a**.



Espectro 16.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73a**.

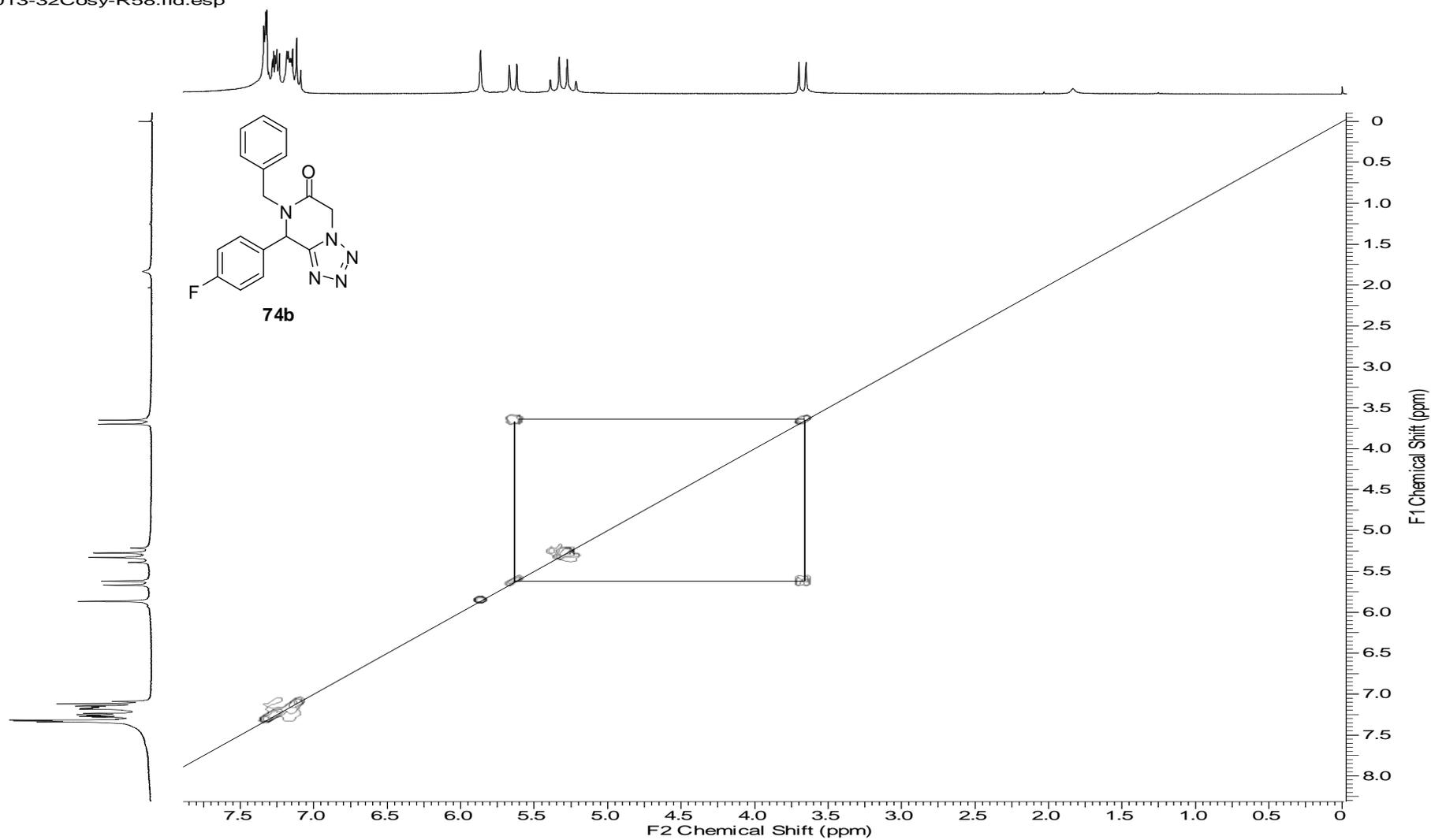


Espectro 17.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **73b**.

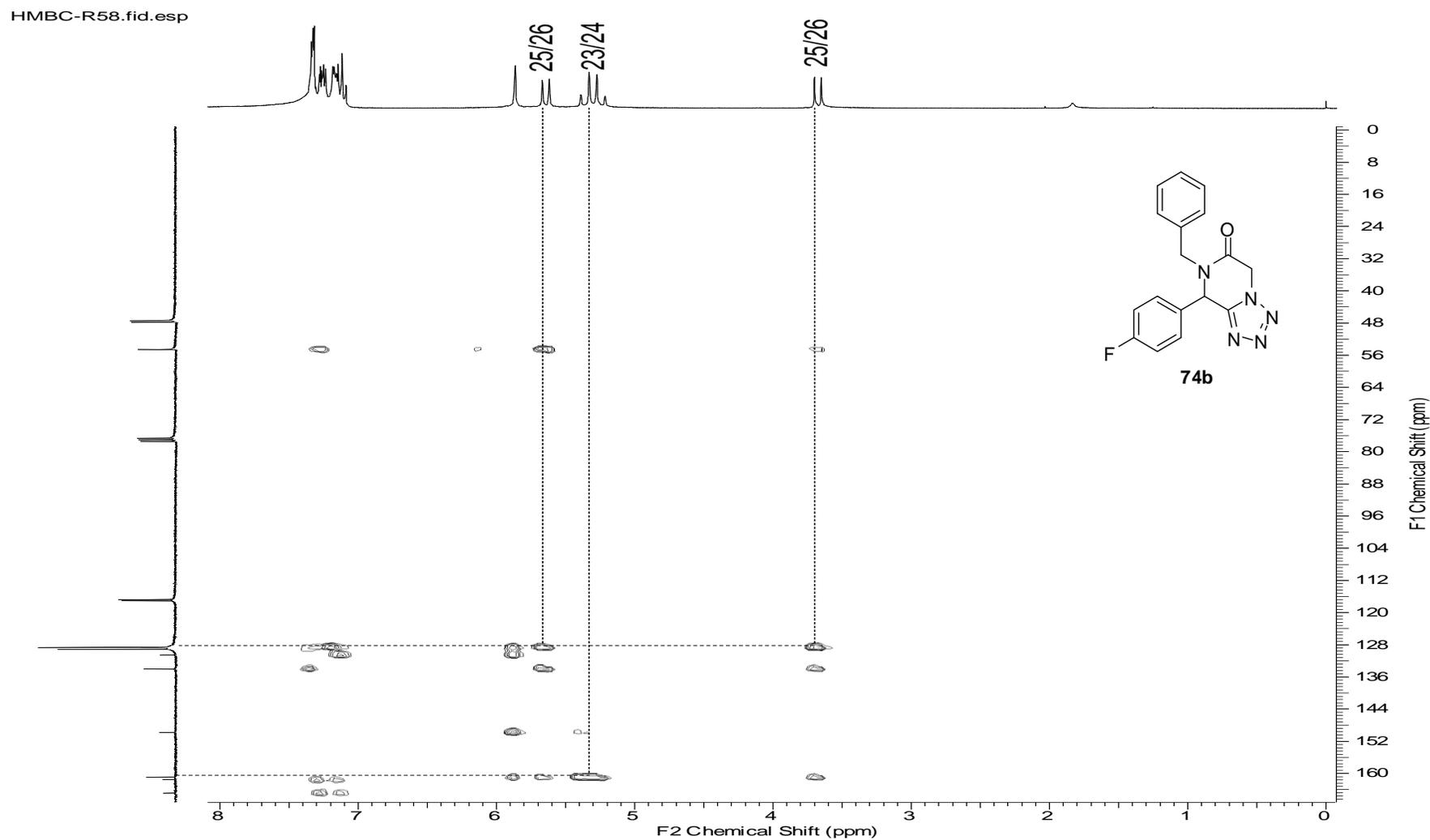


Espectro 17.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73b**.

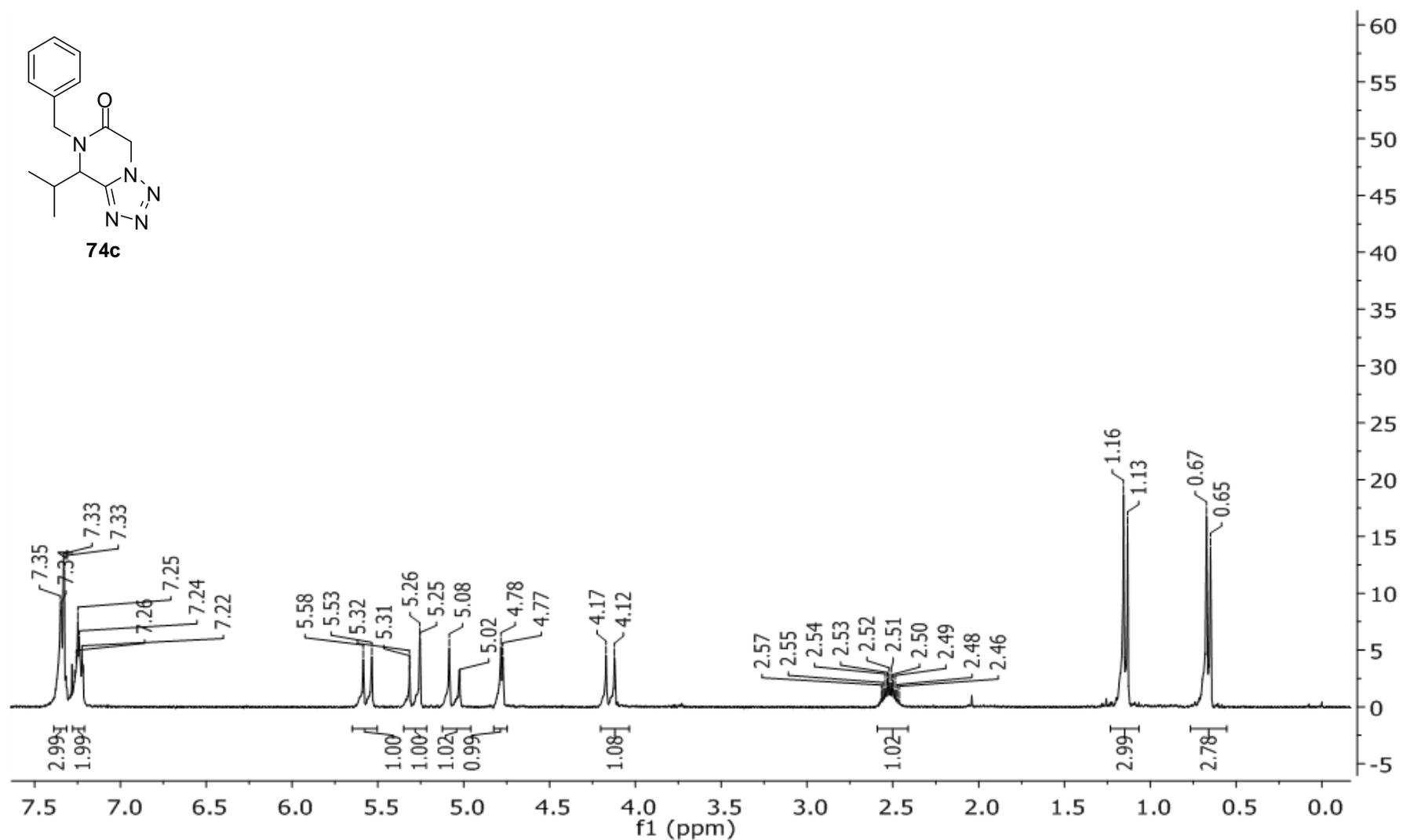
2013-32Cosy-R58.fid.esp



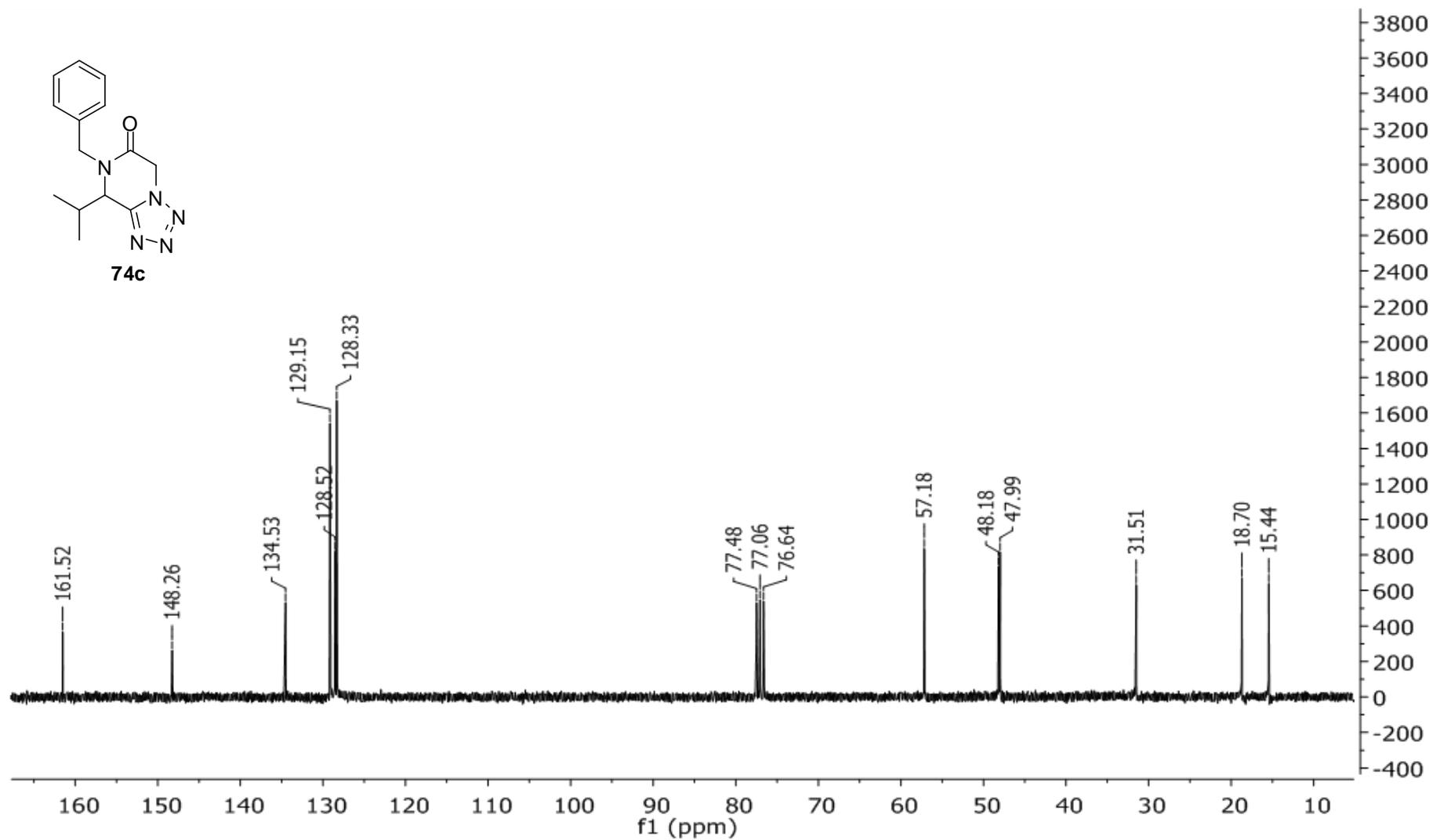
Espectro 17.3. Espectro DQF-COSY de correlação ^1H - ^1H do produto **73b**.



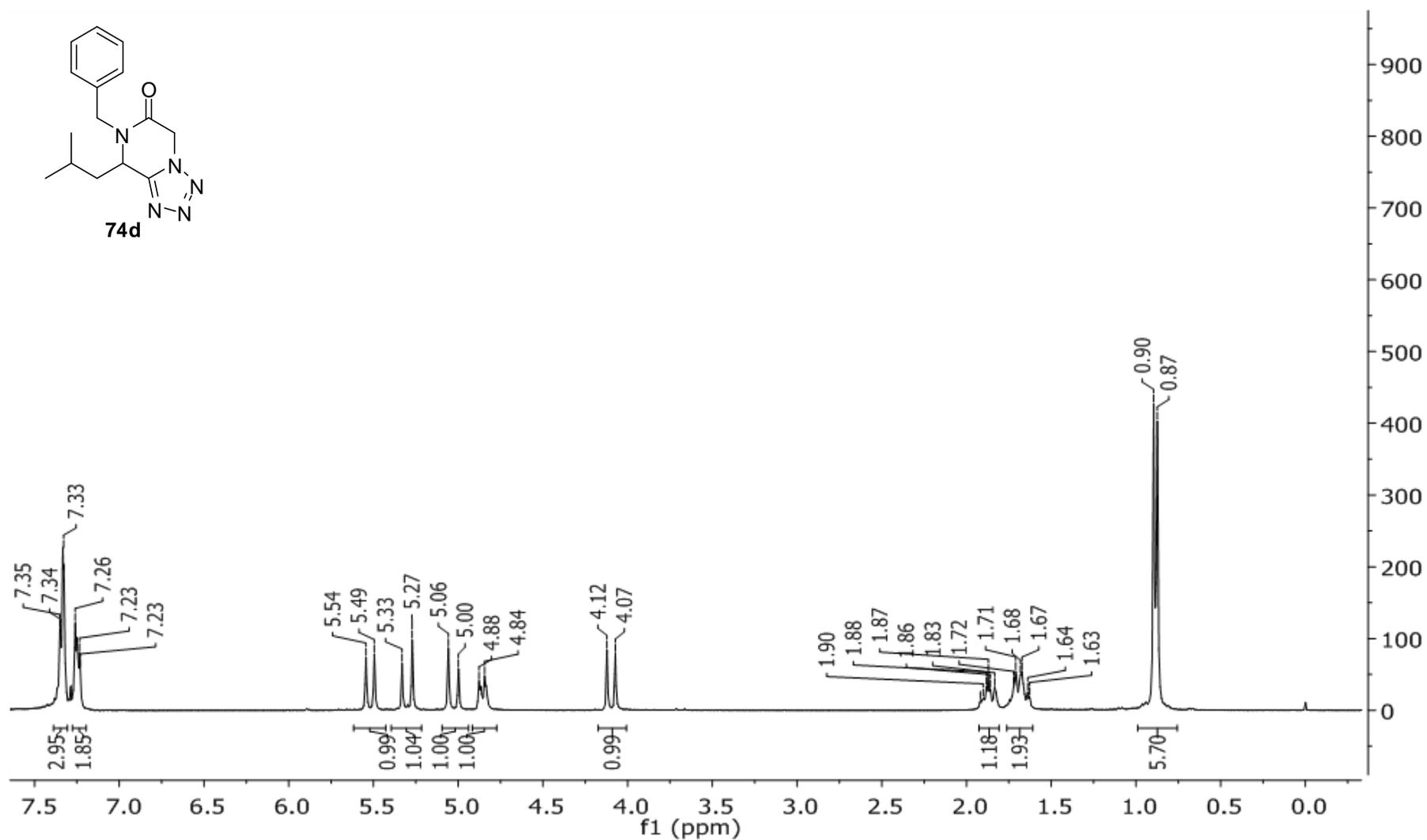
Espectro 17.4. Espectro HMBC de correlação ^1H - ^{13}C do produto 73b.



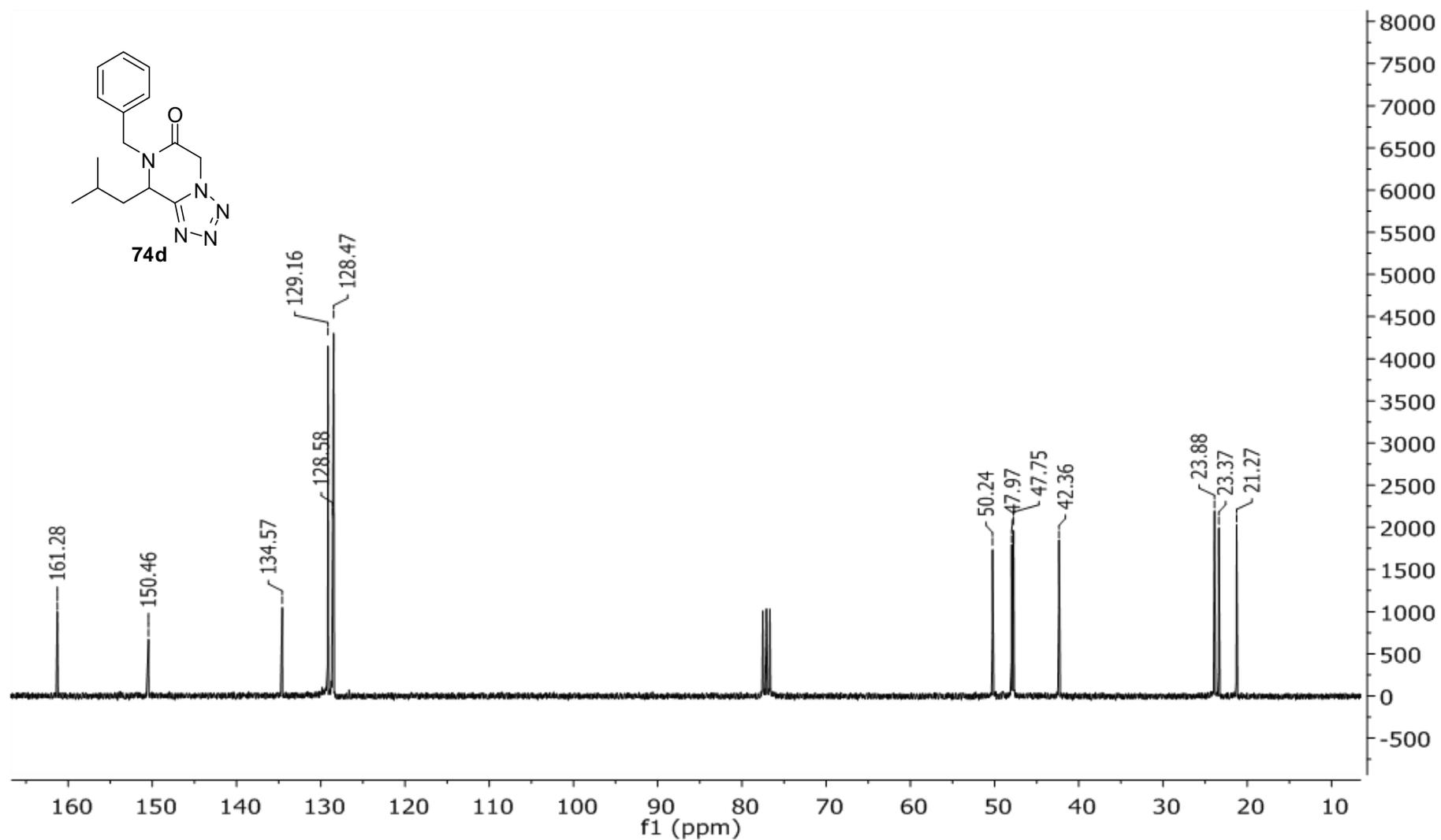
Espectro 18.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **73c**.



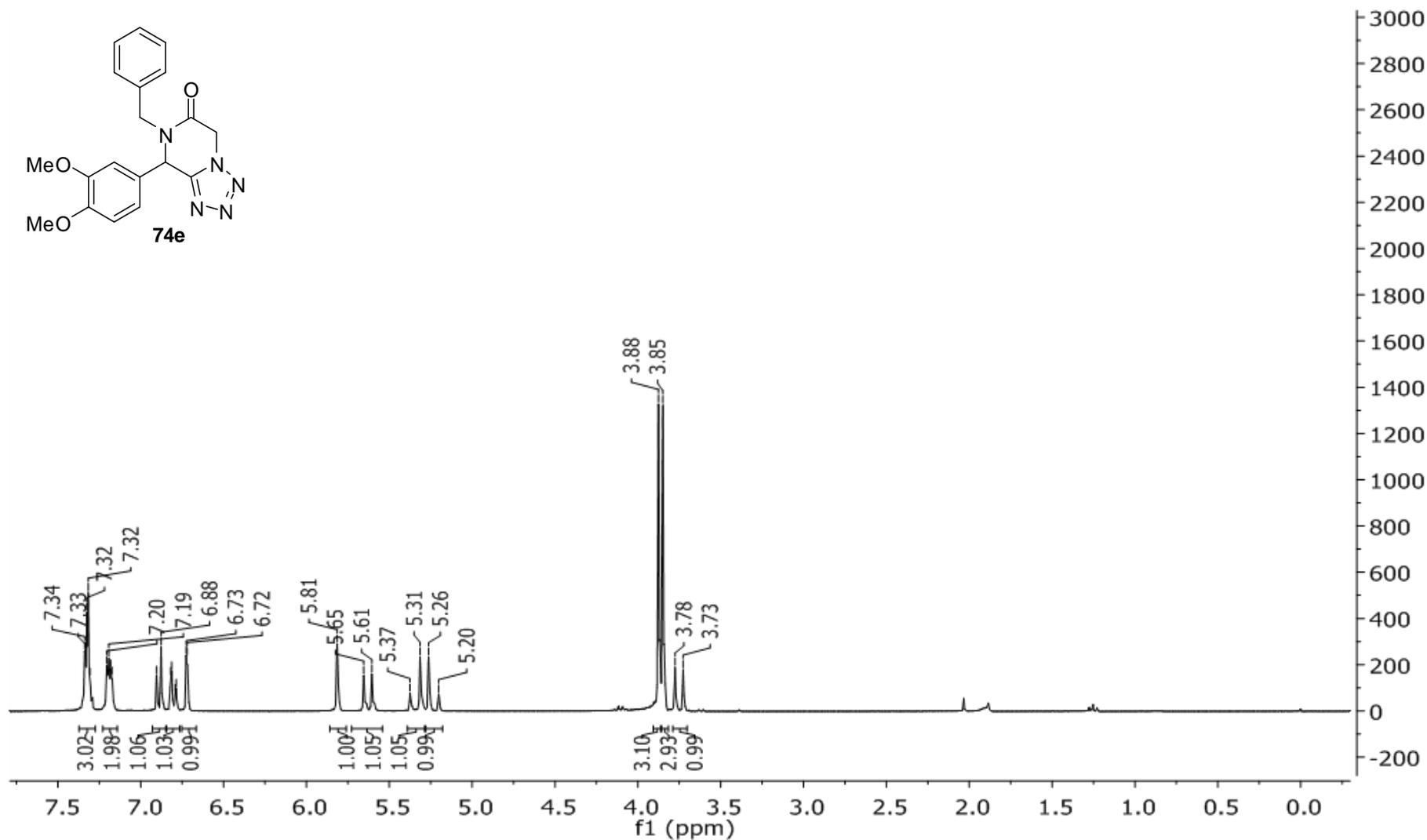
Espectro 18.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73c**.



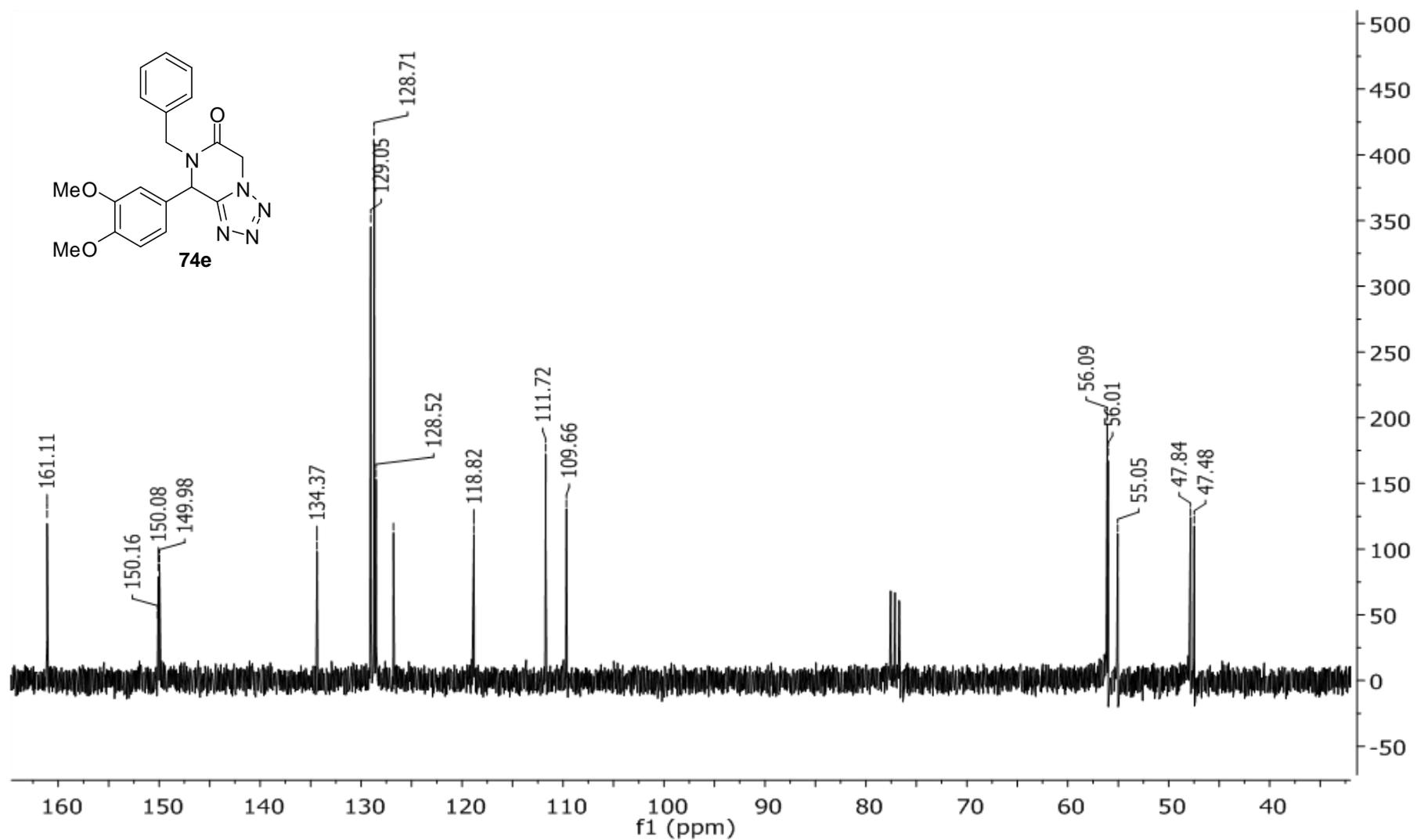
Espectro 19.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **73d**.



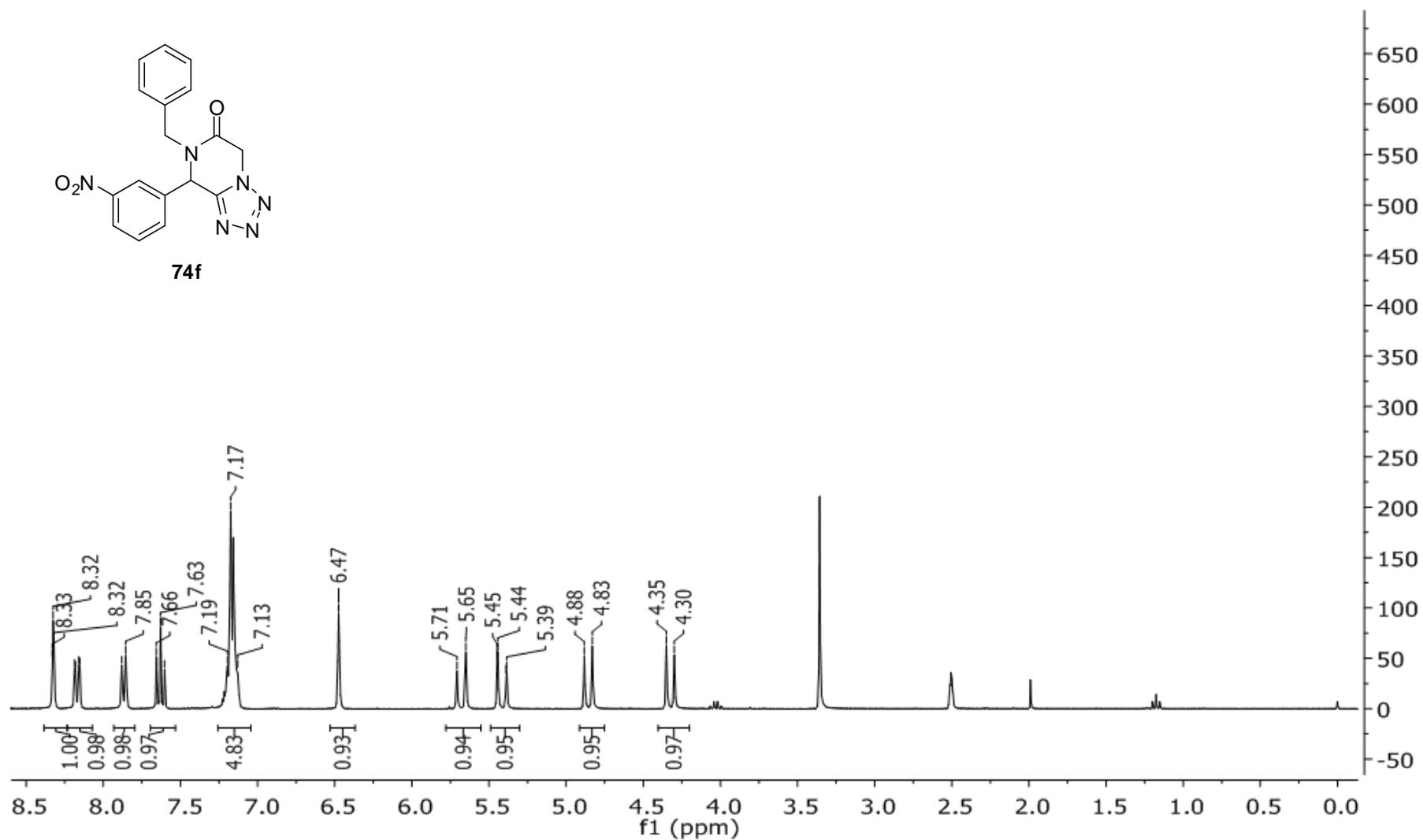
Espectro 19.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73d**.



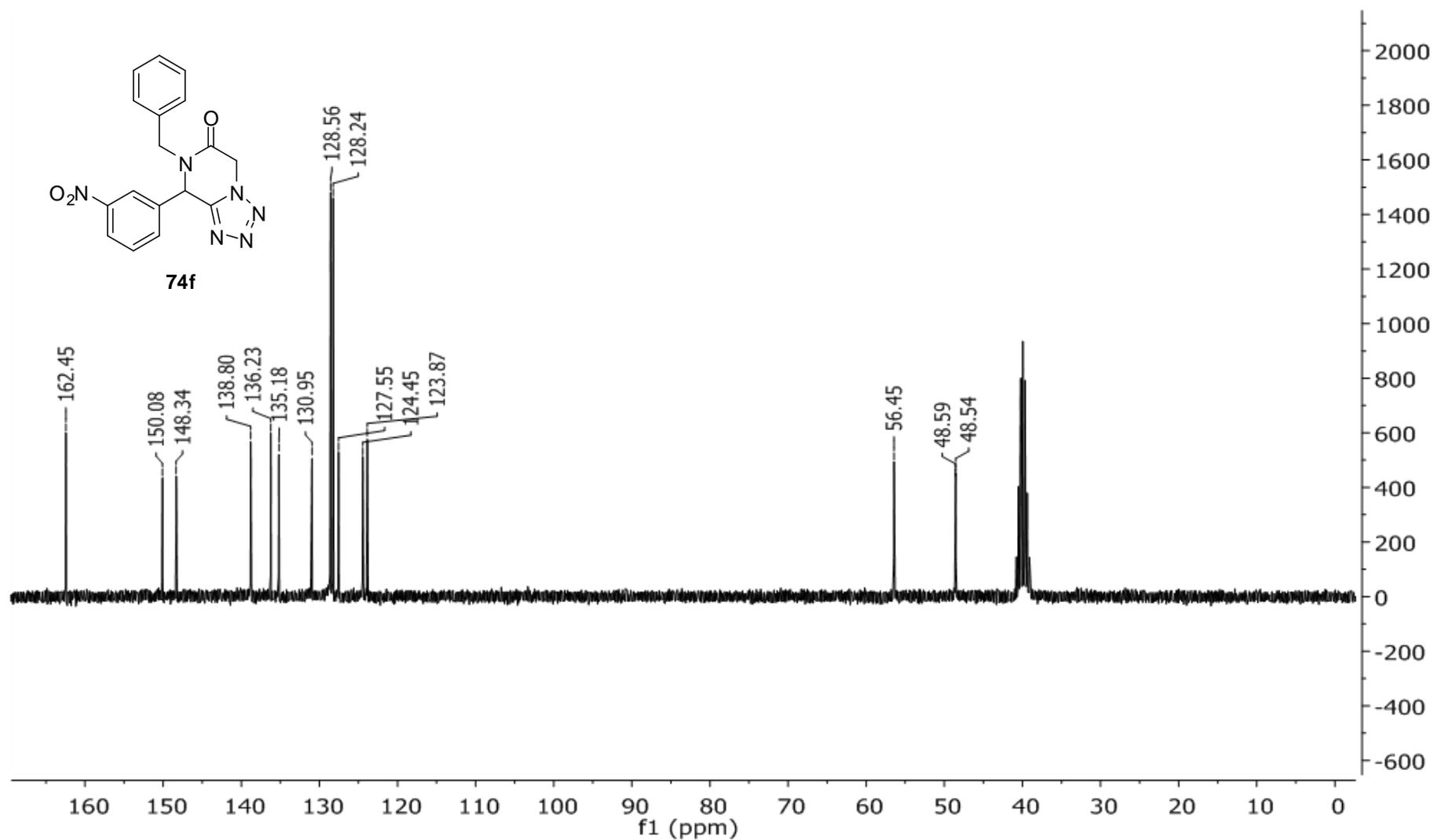
Espectro 20.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **73e**.



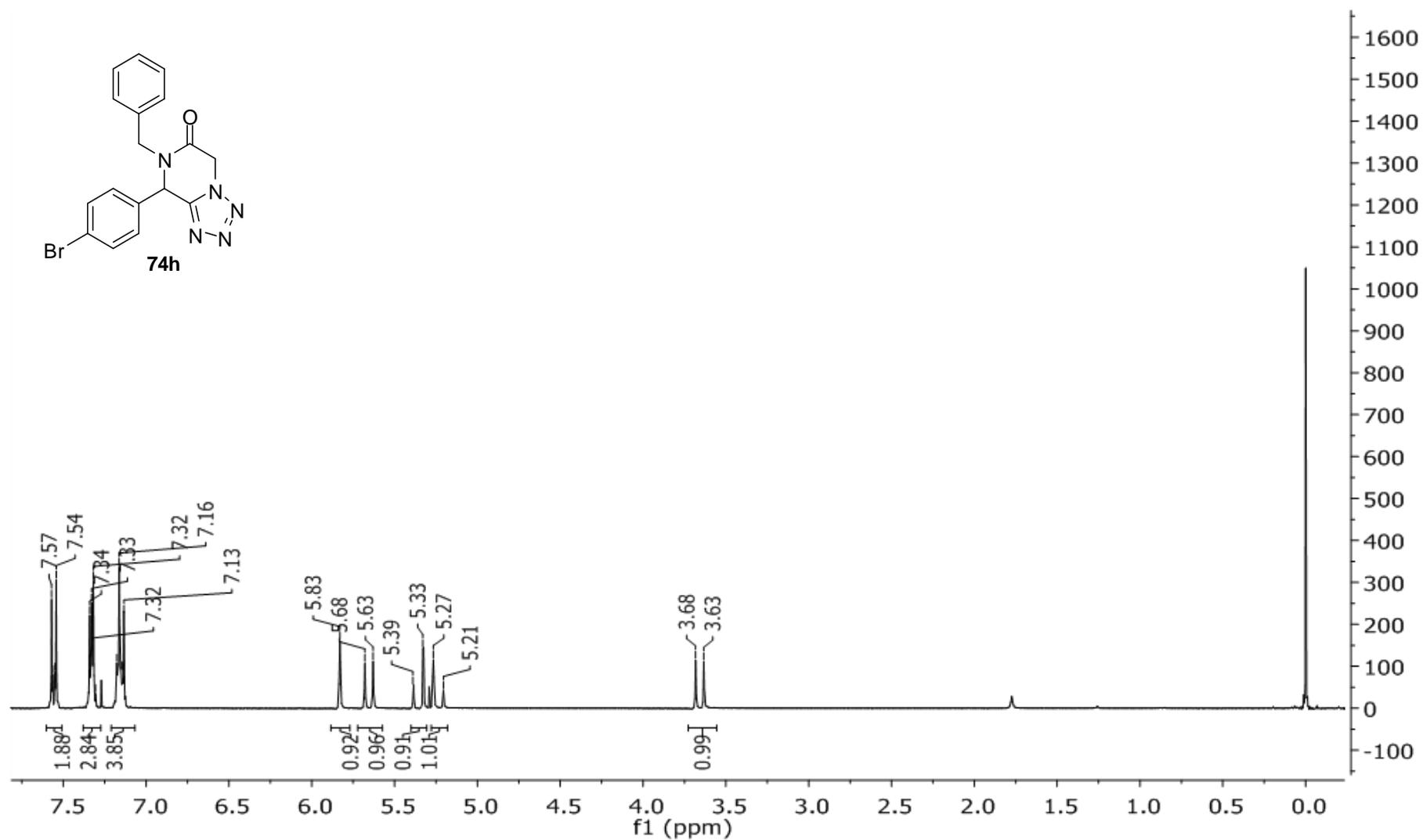
Espectro 20.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73e**.



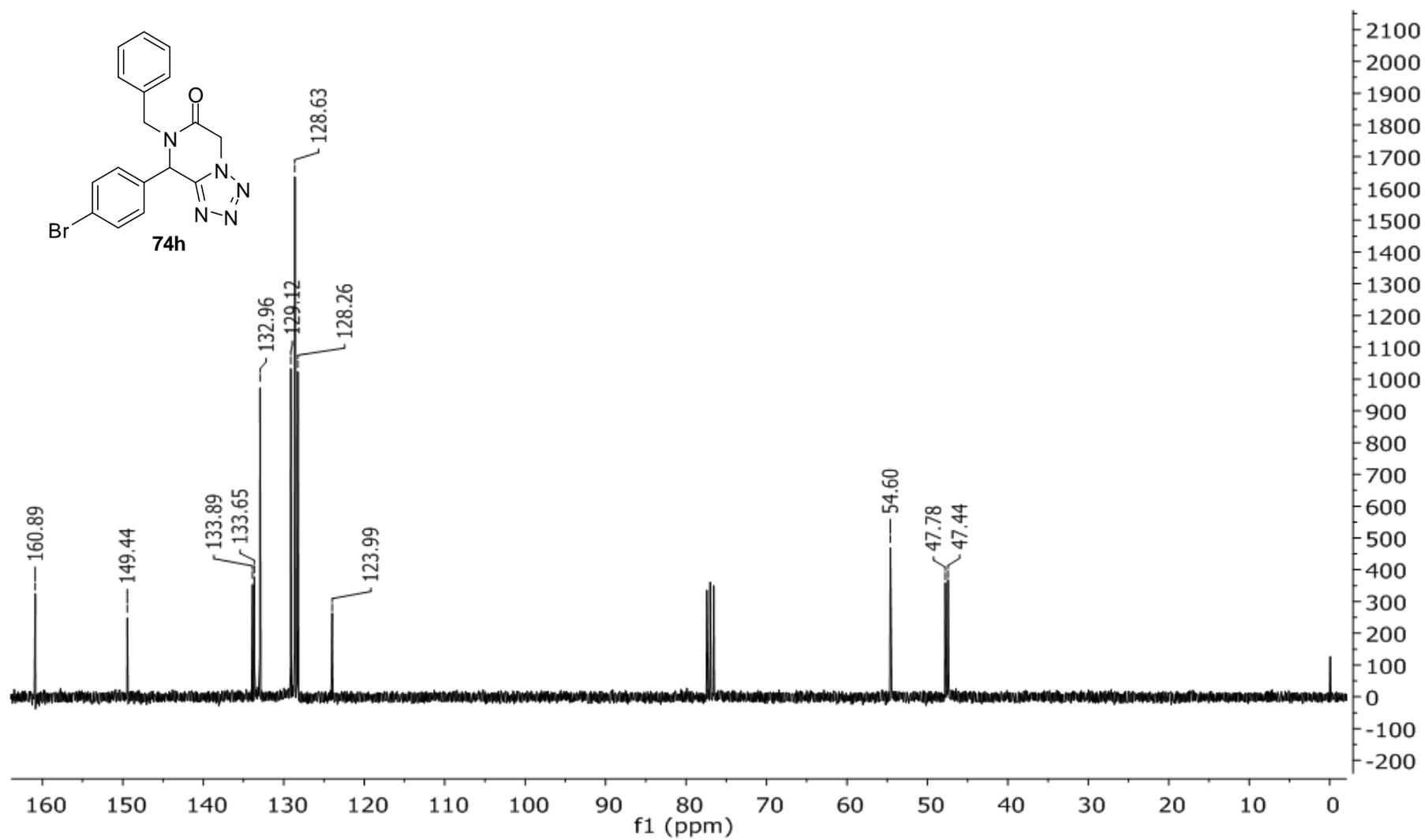
Espectro 21.1. Espectro de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do produto **73g**.



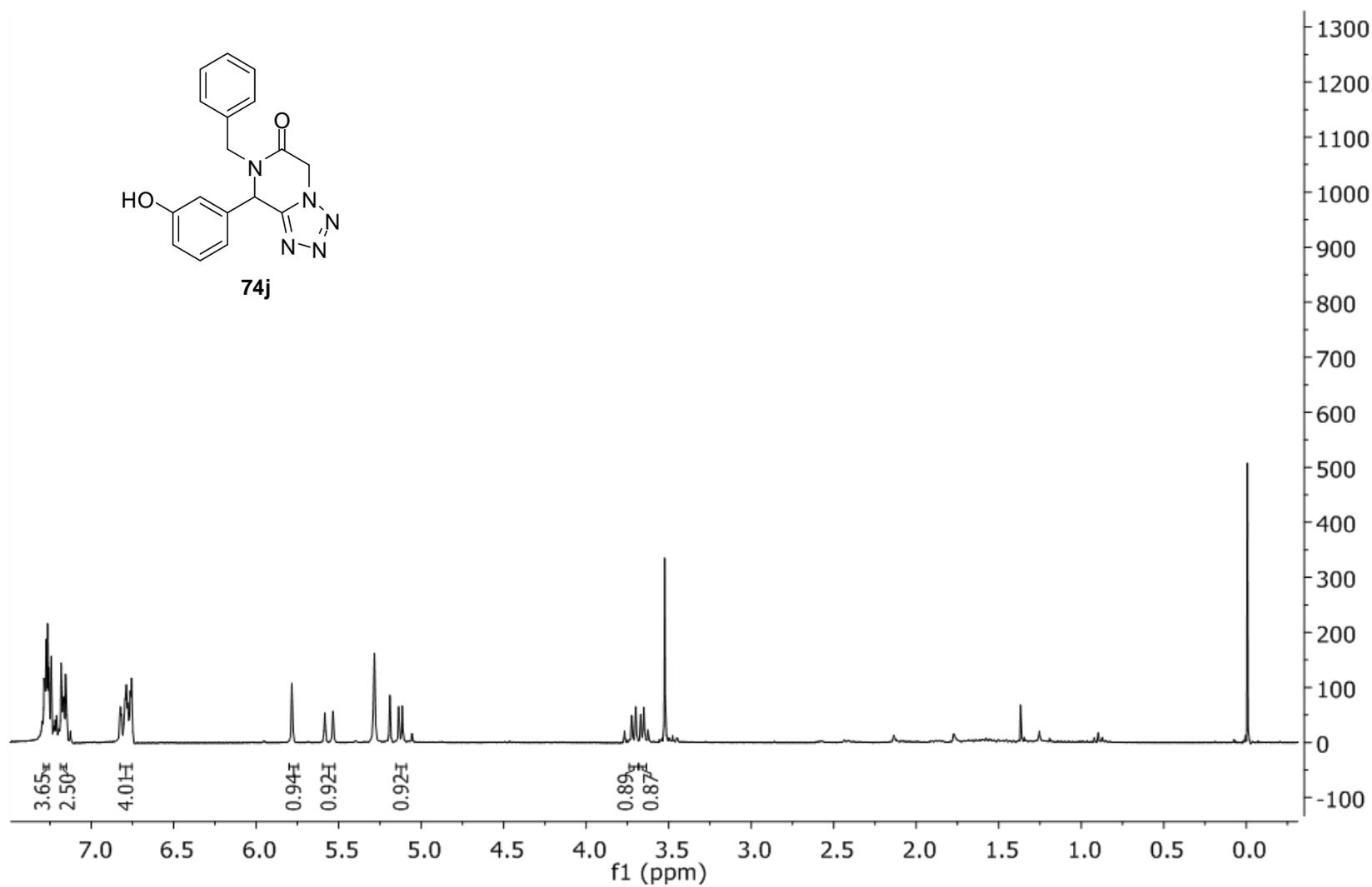
Espectro 21.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do produto **73g**.



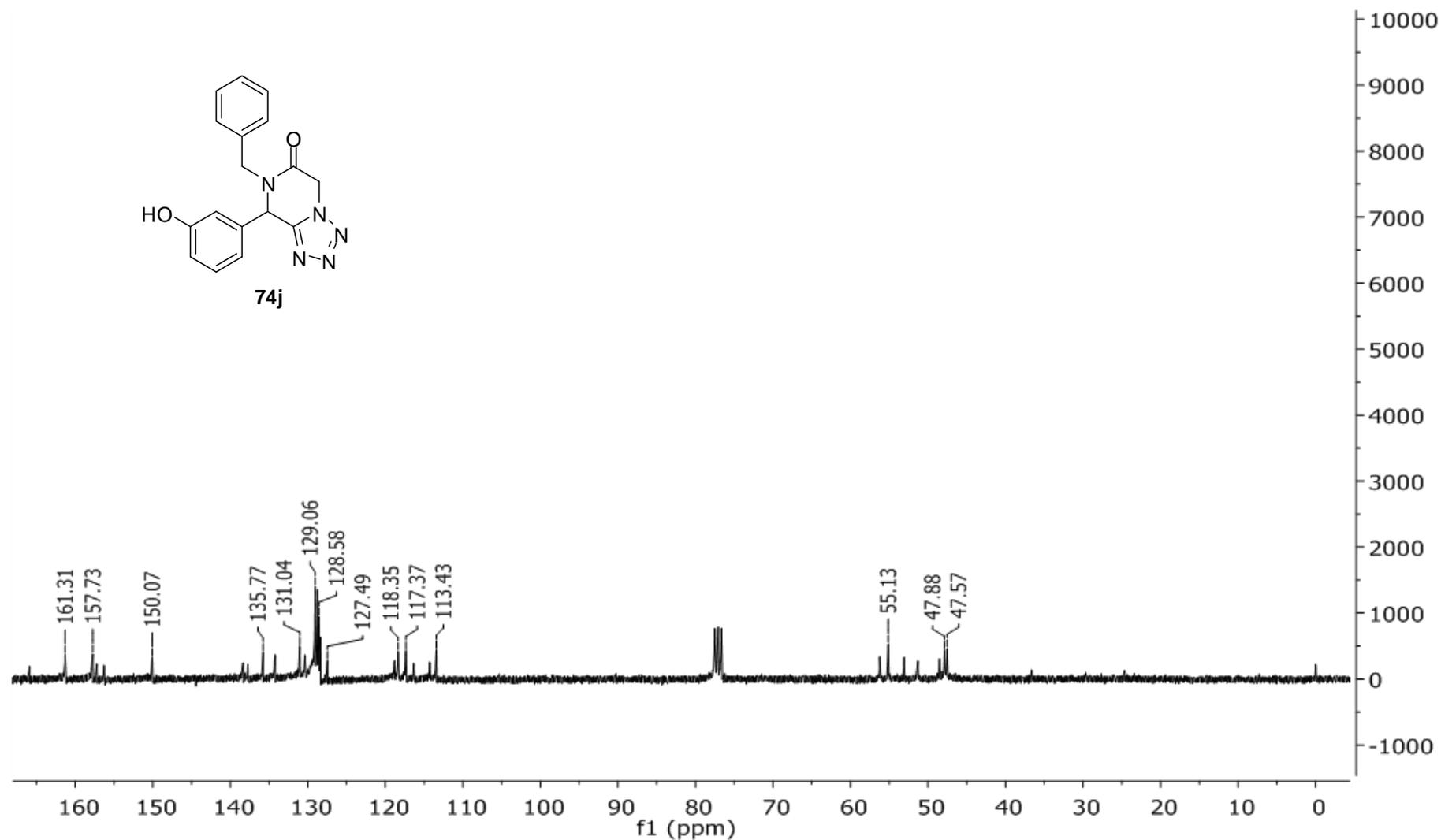
Espectro 22.1. Espectro de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **73h**.



Espectro 22.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73h**.



Espectro 23.1. Espectro de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **73i**.



Espectro 22.2. Espectro de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **73i**.