



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

Tese de Doutorado

Síntese de Peptóides Lineares e Cíclicos via Reação Multicomponente de Ugi e
Cicloadição Azido/Alcino Catalisada por Cobre, realizada sob Regime de Fluxo
Contínuo

Carlos Eduardo de Melo Salvador

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Brasília

Agosto de 2015

Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação

Síntese de Peptóides Lineares e Cíclicos via Reação Multicomponente de Ugi e Cicloadição Azido/Alcino Catalisada por Cobre, realizada sob Regime de Fluxo Contínuo

Carlos Eduardo de Melo salvador

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, 8 de agosto de 2015.

“Nós não podemos vencer na vida sozinhos,
Nós não podemos crescer sozinhos,
É para isso que existe a universidade,
É para isso que existe os amigos”

Daisaku Ikeda.

Dedico este trabalho aos meus pais Antônio Salvador e Maria Odacir, a minha irmã Thais Cristina, a minha esposa Suzana Yuriko, ao meu mestre da vida Dr. Daisaku Ikeda e a todos os meus companheiros da Soka Gakai Internacional.

Agradecimentos

Aos meus amados pais Antônio Salvador, Maria Odacir de Melo Salvador e a minha brilhante irmã Thais Cristina, por todo amor, carinho e apoio incondicional.

A minha minha esposa Suzana Yuriko, por estar sempre ao meu lado me incentivando carinhosamente.

Ao meu mestre da vida Dr. Daisaku Ikeda, por estar presente em todos momentos da minha vida, por sempre acreditar no meu potencial, por me incentivar a me tornar um valor humano e a ter sonhos grandiosos.

Ao meu orientador Prof. Carlos Kleber por estar sempre presente, pelos direcionamentos, companheirismo, orientação e amizade. Por ter me possibilitado a oportunidade de fazer o doutorado sanduiche na Áustria. Por sempre estar aberto a discussões e a idéias novas. Por sua paciência. Muito obrigado por tudo.

Ao Prof. C. Oliver Kappe por me receber em seu laboratório em Graz, Áustria. Por ter me dado a grande oportunidade de conhecer outra cultura e diferentes condições de trabalho. Por ter me dado total liberdade e condições de desenvolver o meu trabalho. Por sua amizade e preocupação com o meu bem-estar.

Ao Prof. Peter Bakuzis, que por meio do seu exemplo, sempre me inspirou a me tornar um químico orgânico sintético.

Aos professores Angelo Henrique de Lira Machado, Inês Sabioni Resk, Rafael Oliveira Rocha, Wender Alves da Silva, Maria Lucilia dos Santos, Brenno Amaro da Silveira Neto, Aline Lima de Oliveira e Maria Márcia Murta por serem decisivos na minha formação.

Aos meus colegas do laboratório do Prof. Oliver Kappe pela amizade, paciência e por estarem sempre dispostos a me ajudarem em todos os aspectos.

Aos professores do BOSS Group – UFRJ Leandro Soter e Rodrigo Souza pelos incentivos e parceria.

Aos meus amigos Vagner Pinho e Amanda Miranda pela eterna amizade, companheirismo e por terem sido a minha família por um ano.

Aos meus colegas do LAQMOS e do instituto de Química da UNB pela amizade e companheirismo.

Aos meus companheiros da Soka Gakai Internacional por serem o meu porto seguro e por lutarem ao meu lado pelo ideal da páz mundial.

Aos professore do IQ pelos ensinamentos.

Aos funcionários do IQ.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

Ao programa ciências sem fronteiras pela grandiosa oportunidade de desenvolver o meu trabalho por um ano na Áustria.

Resumo

Neste trabalho, foi desenvolvida uma estratégia convergente para a síntese de peptóides lineares e cíclicos via reações multicomponente de Ugi e cicloadição azida/alcino catalisada por cobre em regime de fluxo contínuo. Todas as condições experimentais para a reação de Ugi quatro componentes aplicadas à síntese dos peptóides lineares foram primeiramente estabelecidas por meio do uso da técnica de micro-ondas, o que permitiu o preparo em excelentes rendimentos de diferentes estruturas de peptóides. Tanto a etapa de formação da isonitrila como de preparação do ácido azido acético foram realizadas *in situ*, sem a necessidade de isolamento e purificação desses compostos. Estas etapas foram combinadas diretamente em uma mesma plataforma de fluxo contínuo com a reação de Ugi, gerando em três etapas, de forma eficiente, um peptóide linear com tempo reacional total de 25 min. A transposição das condições experimentais estabelecidas em micro-ondas para o fluxo contínuo foi realizada sem otimizações adicionais. A realização da reação de ciclização de CuAAC em fluxo contínuo por meio de um reator de cobre possibilitou o preparo de oito ciclopeptóides contendo o núcleo triazólico com rendimentos que variaram de bons a excelentes, sem a necessidade da utilização de nenhum tipo de aditivo.

Abstract

In this work, a convergent strategy for the synthesis of linear and cyclic peptoids via the Ugi multicomponent reaction and copper-catalyzed azide/alkyne cycloaddition under continuous flow system was developed. All conditions for the Ugi four component reaction applied to the synthesis of linear peptoids were first established by using the microwave technique, which allowed the preparation of different peptoid structures in excellent yields. The steps of the isonitrile formation and the azido acetic acid preparation were both conducted *in situ* without any isolation or purification of these compounds. Later, these steps were directly combined in the same continuous flow platform with the Ugi reaction, yielding in three steps, in an efficient manner, a linear peptoid in a total reaction time of 25 min. Thus, the transposition of the experimental conditions established in microwave for continuous flow was accomplished without additional optimizations. The CuAAC cyclization reaction in continuous flow through a copper reactor enabled the preparation of eight ciclopeptoids containing the triazole nucleus in good to excellent yields avoiding the use of any additive.

Índice

1 - Introdução	1
1.1 – Processos em fluxo contínuo aplicados à síntese de compostos orgânicos: fundamentos, aplicações e perspectivas.	5
Capítulo 1: Síntese de isonitrila em regime de fluxo contínuo.....	18
1 – Introdução	18
1.1 - Características das isonitrilas	18
1.2 - Reatividade das isonitrilas	22
1.3 Metodologias sintéticas para o preparo de isonitrilas.	27
1.4 – Objetivos	32
1.5 - Conclusão	44
2.1 – Introdução.....	45
1.1 – Propriedades das azidas orgânicas	46
2.2 - Reatividade dos compostos azida orgânicos	48
2.3 – Síntese de azidas orgânicas em regime de fluxo contínuo.	52
2.4 – Reação de Ugi.	56
2.5 – Objetivos	61
2.6 – Resultados e discussões	62
2.7 - Conclusão	75
Capítulo 3: CuAA ciclo adição (reação de <i>Click</i>) aplica a síntese de ciclopeptóides sob regime de fluxo contínuo.....	76
3.1 – Introdução	76
3.2 – CuAAC aplicada a síntese de peptóides.....	85
3.3– Aplicação da reação CuAAC em regime de fluxo contínuo.	87
3.4- Objetivos.....	92
3.5- Resultados e discussões	93
3.6 - Conclusão	103
4 – Conclusão geral	104

5. Parte experimental	105
5.1 – Considerações gerais	105
5.2 – Procedimentos gerais	106
5.3– Procedimentos e dados espectroscópicos	107
6 – Referências Bibliográficas.....	133
7- Anexos.....	142

Lista de abreviaturas

Cicloadição 1,3-dipolar intramolecular entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre	CuAAC
Diazabicicoundeceno	DBU
Diclorometano	DCM
Di-isopropilietilamina	DIPEA
Dimetilssulfóxido	DMSO
Espectrometria de massa	EM
Espectroscopia de massa de alta resolução	EMAR
Ionização <i>electrospray</i>	ESI
Cloreto de Fruorenilmetiloxicarconil	Fmoc
Cromatografia líquida de alta eficiência	HPLC
Infravermelho	IV
Micro-ondas	MO
Perfluoralcoxi	PFA
Cloreto de fosforila	POCl ₃
Cloreto de fosforila	POCl ₃
Reações multicomponentes	RMCs
Ressonância magnética	RMN
Azida tetrabutylamônio	TBAA
tris-benziltriazolilmetilamina	TBTA
Cloreto cianúrico	TCT
Benziltriethylamônio	TEBAC
Ácido tri-fluóro acético	TFA
Tetra hidro furano	THF
Detector Time of flight Detector	TOF
tris-1-tert-butyl-1H-1,2,3-triazolilmetilamina	TTTA
Ultrassom	U.S
Reação de Ugi quatro componentes	U-R4C
Unidade de tempo de residência	UTR

Índice de Figuras

Figura 1: Diferenças estruturais entre peptídeos e peptóides.....	2
Figura 2: Fases da produção em uma linha de desenvolvimento de novos fármacos	6
Figura 3: Equipamentos típicos em laboratório.....	7
Figura 4: Cálculo para o tempo de residência.....	8
Figura 5: Concentração dos reagentes ao longo do tempo para reações realizadas tradicionalmente em frascos e em regime de fluxo contínuo.....	8
Figura 6: O tempo reacional é definido como o tempo de residência dos reagentes entre a mistura inicial dos reagentes e a adição dos agentes finalizadores.....	9
Figura 7: Variações para o rendimento obtido pela reação de protonação de I, de acordo com o tempo de residência R1.....	11
Figura 8: Efeito da redução do tamanho 1/100 na relação área de superfície por unidades de volume em um reator tubular.....	13
Figura 9: Perfil de aquecimento para a reação de síntese do 2-metilbenzoimidazol (A) realizada em um microreator de aço inoxidável de 2,5 mL e em um forno de micro-ondas (630 mL)	13
Figura 10: Tipos de reatores utilizados em reações realizadas em fluxo contínuo	14
Figura 11: Classificação para o regime de fluxo contínuo.....	15
Figura 12: Representação eletrônica sugerida originalmente por Ugi para as isonitrilas.....	20
Figura 13: Propriedades do grupo funcional isocianeto: abstração do H α (vermelho); adição- α de espécies nucleofílicas e eletrofílicas (azul); reação com espécies radicalares (lilás).....	22
Figura 14: Comparação entre os orbitais de fronteira das isonitrilas e das nitrilas.....	25
Figura 15: Aplicação das isonitrilas na síntese de compostos medicinais.....	26
Figura 16: Alguns exemplos de isonitrilas encontradas na natureza.....	27
Figura 17: Isonitrila com alquino terminal.....	32

Figura 18: Proposta de isonitrilas funcionalizadas com o grupo propargílico (1.1 e 1.2).....	33
Figura 19: RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 1.10 (mistura de rotâmeros).....	37
Figura 20: RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 1.10 (mistura de rotâmeros).....	38
Figura 21: RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) da isonitrila 1.2.....	41
Figura 22: Isonitrila obtida em regime de fluxo contínuo.....	44
Figura 23: Estruturas cíclica (a) e linear (b) para o grupo azida.....	46
Figura 24: Regiosseletividade na reação entre o grupo azida com eletrófilos e nucleófilos.....	47
Figura 25: Ângulos e comprimento de ligação (Å) calculados para a MeN ₃	47
Figura 26: Alquil azida I, precursora dos antagonistas quimioterápicos MK869 e NK1.....	54
Figura 27: RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 2.....	65
Figura 28: RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) para o composto 2.....	65
Figura 29: Cálculo para as energias de formação (kcal mol ⁻¹) dos intermediários (c - d) e produtos triazólicos (e - f) da reação de termocicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.....	79
Figura 30: Cálculo teórico para as energias de formação (kcal mol ⁻¹) dos intermediários α e β na reação de CuAAC com a presença de água	81
Figura 31: Cálculos teóricos para as energias de formação (kcal mol ⁻¹) dos intermediários metalocíclicos.....	83
Figura 32: Ligantes TBTA a TTTA utilizados na reação de CuAAC.....	85
Figura 33: Ciclopeptídeo I análogo do ciclopeptídeo ciclo-[Pro-Tir-Pro-Val], potencial inibidor de tirosinase.....	86
Figura 34: RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ⁶) de 3α.....	96
Figura 35: RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ⁶) do composto 3α	96
Figura 36: Análise de Raio-X a partir do cristal obtido para o ciclopeptídeo monômero 3.5.....	101

Índice de Esquemas

Esquema 1: Método do monômero para síntese em fase sólida de peptóides.....	3
Esquema 2: Síntese de peptóides via método do submonômero.....	4
Esquema 3: Reação de obtenção do intermediário o-lítiobenzoato.....	10
Esquema 4: Organolitização do bromobenzoato (i) com a adição do hidrogênio proveniente da finalização da reação com etanol (v) em regime de fluxo contínuo.....	11
Esquema 5: Configuração e componentes de uma plataforma de um processo em fluxo contínuo.....	15
Esquema 6: Estratégia modular em regime de fluxo contínuo para a síntese de peptóides lineares e cíclicos: em vermelho, preparo da isonitrila; em verde, preparo do componente azido acético; em azul, a reação de Ugi para a síntese do peptóide linear, em amarelo, por fim, a reação de macrociclicação via CuAAC.....	17
Esquema 7: Estruturas de ressonância possíveis para o grupo funcional das isonitrilas.....	19
Esquema 8: Reação entre o cátion di-benzílico (i) e a alquilarilisonitrila (ii), produzindo o íon nitrilium (iii).....	20
Esquema 9: Valores de nucleofilicidade (N) para isonitrilas.....	21
Esquema 10: Valores de nucleofilicidade para CN ⁻ em comparação com as isonitrilas.....	21
Esquema 11: Adição de grupos retiradores de elétrons na posição α ao grupo isonitrila.....	23
Esquema 12: Síntese de heterocíclicos pirrólicos substituídos via adição de Michael a partir de isonitrilas α substituídas por grupos retiradores de elétrons.....	23
Esquema 13: Reações de adição de radicais livres ao grupo isocianeto.....	24
Esquema 14: Síntese de indol 2-o-trifluor-metilado via reação radicalar de trifluorometilação com isonitrila.....	24
Esquema 15: α -Adição nucleofílica e eletrofílica ao carbono do grupo isocianeto.....	25
Esquema 16: Síntese de Lieke para alilisonitrila.....	27
Esquema 17: Síntese de isonitrilas a partir do método carbilamina.....	28

Esquema 18: Síntese de isonitrila via reação de desidratação de formamida.....	28
Esquema 19: Sínteses de isonitrila <i>in situ</i> e aplicação em cascata na reação de Ugi.....	31
Esquema 20: Sistema de fluxo contínuo sequencial para a geração, extração, separação e reação das isonitrilas.....	31
Esquema 21: Rota sintética para o preparo da isonitrila 1.1.....	34
Esquema 22: Síntese da isonitrila 1.2 em quatro etapas a partir da <i>p</i> -hidroxibenzonitrila (1.7).....	34
Esquema 23: Síntese da isonitrila 1.2 em regime de fluxo contínuo.....	43
Esquema 24: Reação de dissociação do grupo azida.....	46
Esquema 25: Estruturas de ressonância para o grupo azida.....	47
Esquema 26: Reação de ciclização intramolecular de Schmidt.....	49
Esquema 27: Síntese de lactamas via reação de ciclização intramolecular de Schmidt <i>in situ</i> em uma plataforma de fluxo contínuo.....	50
Esquema 28: Síntese de N-heterocíclicos pentacíclicos e a partir de vinil azidas a	51
Esquema 29: Síntese de derivados pirrólicos a partir de vinil azidas em regime de fluxo contínuo.....	51
Esquema 30: Síntese de alquil azidas em regime de fluxo contínuo.....	53
Esquema 31: Síntese de vinil azidas pelo método Hassner.....	53
Esquema 32: Síntese de vinil azidas em fase sólida suportada em coluna de leito fixo sob regime de fluxo contínuo.....	54
Esquema 33: Síntese da azida I em regime em regime de fluxo contínuo.....	55
Esquema 34: Mecanismo clássico para a reação de Ugi.....	57
Esquema 35: Mecanismo alternativo baseado em cálculos teóricos sugerido para a reação de Ugi	57
Esquema 36: Produtos colaterais a e b detectados durante o monitoramento por ESI-MS (MS) para a reação Ugi quatro componentes.....	58
Esquema 37: Reação de Ugi entre o cloridrato piperidina, formaldeído, ciclohexilisocianeto e água	58

Esquema 38: Plataforma sob regime de fluxo contínuo (μ SYNTAS) acoplada a um espectrômetro de massa (TOF) aplicada á reação de Ugi.....	59
Esquema 39: Estratégia para a realização da síntese da isonitrila (vermelho), a síntese do componente azido acético (verde) e a reação de Ugi (azul) em regime de fluxo contínuo.....	61
Esquema 40: Síntese do peptóide linear 2 em regime de fluxo contínuo.....	69
Esquema 41: Síntese do peptóide linear 2 em duas etapas; no reator tubular vermelho, preparo da isonitrila; e no reator tubular azul, a reação de U-4CR.....	70
Esquema 42: Síntese do ácido azido acético 2.1 em regime de fluxo contínuo..	72
Esquema 43: Síntese do peptóide linear 2 em três etapas conectadas no mesmo regime de fluxo contínuo; no reator tubular vermelho preparo da isonitrila 1.2; no reator tubular verde, preparo do azido composto 2.1; no reator tubular azul a, reação de U-4CR.....	73
Esquema 44: Estratégia multifuncional e design reacional <i>Click</i>	77
Esquema 45: Alguns exemplos de reações classificadas como <i>Click</i>	77
Esquema 46: Reação de Click (CuAAC) aplicada a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.....	78
Esquema 47: Proposta mecanística inicial para a CuAAC.....	80
Esquema 48: Mecanismo proposto para a reação CuAAC com a presença de intermediários de cobre dinucleares.....	82
Esquema 49: Representação esquemática helicoidal para a reação de ciclização do peptóide linear A via reação de CuAAC orientada pela posição dos grupos azido/aquino na sequência i e i + 3 na obtenção seletiva do peptóide monômero cíclico helicoidal B	87
Esquema 50: Representação esquemática da reação de cicloadição 1,3-dipolar sob regime de fluxo contínuo aplicada à síntese de compostos 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos através de um reator tubular de cobre.....	89
Esquema 51: Reação de ciclização sob regime de fluxo contínuo via 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos/reator tubular de cobre, combinada ao uso de ligantes de amina terciária (TTTA).....	89
Esquema 52: Reação de CuAAC catalisada por Cu/C aplicados a um reator de leito fixo em forma de coluna.....	90

Esquema 53: Síntese da Rufinamida em três etapas sob regime de fluxo contínuo.....	90
Esquema 54: Estratégia geral para a síntese de ciclopeptóides a partir dos peptóides lineares sintetizados anteriormente (Cap. 2).....	91
Esquema 55: Reação de ciclização do peptóide linear 2 por meio da reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo.....	97

Índice de tabelas

Tabela 1: Correlação entre o tempo de difusão e o caminho de difusão em um reator de fluxo contínuo.....	12
Tabela 2: Exemplos de metodologias para a síntese de isonitrilas.....	29
Tabela 3: Comparação entre valores de δH (ppm), J (Hz) obtidos para o composto 1.5 (300 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.....	35
Tabela 4: Comparação entre valores de δC (ppm) obtidos para o composto 1.9 (75 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.....	35
Tabela 5: Condições experimentais para a reação de formilação.....	36
Tabela 6: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o composto 1.10 (300 MHz, $CDCl_3$).....	37
Tabela 7: Metodologias testadas para a reação de desidratação da formamida (1.7).....	38
Tabela 8: Valores de δH (ppm), J (Hz) obtidos para o composto 1.2 (300 MHz, $CDCl_3$).....	40
Tabela 9: Otimização da síntese da isonitrila 1.2 utilizando o reagente de Burgess sob aquecimento assistido em micro-ondas, em acetonitrila.....	42
Tabela 10: Aplicações de azido compostos na síntese de compostos orgânicos.....	49
Tabela 11: Variações para a reação de Ugi.....	60
Tabela 12: Otimização para a reação de síntese do peptóide via reação de Ugi assistida em MO.....	62
Tabela 13: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o composto 2 (300 MHz, $CDCl_3$).....	64
Tabela 14: Escopo para as condições experimentais estabelecidas na síntese de peptóides via U-4CR.....	67
Tabela 15: Estudo metodológico para a reação de síntese do ácido azido acético 2.1 utilizando TBAA.....	71
Tabela 16: Condições experimentais testadas para a reação de <i>CuAAC com o peptóide linear 2</i>	93
Tabela 17: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o composto 3aα (300 MHz, DMSO-d ₆).....	95

Tabela 18: Estudo metodológico para a reação de ciclização via CuAAC sob regime de fluxo contínuo, usando um reator tubular de cobre.....	98
Tabela 19: Estudo metodológico para a reação de ciclização via CuAAC sob regime de fluxo contínuo usando um reator tubular de cobre.....	100

1 - Introdução

Os compostos macrocíclicos são uma classe de substâncias de expressiva relevância para o desenvolvimento de inúmeros medicamentos.¹ Devido ao elevado grau de organização estrutural, estes compostos apresentam uma grande capacidade de interação com sítios proteicos na superfície de inúmeros alvos terapêuticos.² Esta capacidade pode ser explorada como uma estratégia de restrição conformacional, permitindo com que compostos lineares como peptídeos, por exemplo, apresentem maior estabilidade proteolítica e uma melhora em suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.³

Os peptídeos cíclicos são compostos que possuem uma enorme diversidade de atividades biológicas. Este fato vem impulsionando o surgimento de inúmeros trabalhos relacionados com a caracterização, síntese total, preparo de análogos visando melhorias na atividade biológica e elucidação do grupo farmacológico ativo.⁴

Neste contexto, Bartlett e colaboradores desenvolveram uma classe de peptidomiméticos (peptóides) que são oligômeros de glicinas *N*-substituídas que mimetizam as propriedades e a estrutura natural dos peptídeos.⁵ Estruturalmente, os peptóides diferenciam-se dos peptídeos por suas cadeias laterais estarem ligadas ao átomo de nitrogênio em vez de ao átomo de carbono α , o que lhes confere a ausência de centro estereogênico (Figura 1). Estes

¹ Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961.

² Wessjohann, L. A.; Ruijter, E.; Rivera, D. G.; Brandt, W. *Mol. Divers.* **2005**, *9*, 171.

³ (a) Adessi, C.; Soto, C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963. (b) Gilon, C.; Halle, D.; Chorev, M.; Selinger, Z.; Byk, G. *Biopolymers* **1991**, *31*, 745. (c) McGeary, R. P.; Fairlie, D. P. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **1998**, *1*, 208. (d) Che, Y.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 111. (e) Ovadia, O.; Linde, Y.; Haskell-Luevano, C.; Dirain, M. L.; Sheynis, T.; Jelinek, R.; Gilon, C.; Hoffman, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 580.

⁴ Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115. (b) Goodman, M.; Zapf, C.; Rew, Y. *Biopolymers* **2001**, *60*, 229. (c) Giuliani, A.; Pirri, G.; Nicoletto, S. F. *Cent. Eur. J. Biol.* **2007**, *2*, 1. (d) Gentilucci, L.; Marco, R.; Cerisoli, L. *Curr. Pharm. Design* **2010**, *16*, 3185.

⁵ (a) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K.; Spellmeyer, D. C.; Tan, R.; Frankel, A. D.; Santi, D. V.; Cohen, F. E.; Bartlett, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 9367. (b) Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292. (c) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961. (d) Boyle, A. L.; Woolfson, D. N. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4295. (e) Kimmerlin, T.; Seebach, D. *J. Pept. Res.* **2005**, *65*, 229.

compostos são considerados como uma das classes de substâncias mais relevantes para o estudo das propriedades biológicas dos peptídeos.⁶

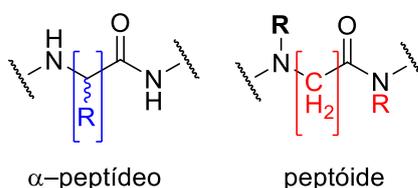


Figura 1: Diferenças estruturais entre peptídeos e peptóides.

Os peptóides são uma interessante classe de oligômeros sintéticos que apresentam uma grande variedade de atividades biológicas e proeminentes aplicações farmacêuticas.^{5,6} Apresentam elevada permeabilidade celular e estabilidade proteolítica em comparação com os peptídeos naturais, decorrente da redução no número de ligações de hidrogênio intramoleculares devido à presença da amina terciária e a ausência de cadeias laterais quirais que permitem com que estes compostos assumam conformações helicoidais, assim como os peptídeos.⁷ Devido a estas características, a exploração racional da relação estrutura/atividade dos peptóides vem dando origem a um acervo de compostos potencialmente ativos para aplicação farmacêutica, podendo ser preparados em larga escala. Porém, nem sempre as características estruturais dos peptóides representam uma estratégia eficaz para a interação destes com os sítios catalíticos previamente identificados e responsáveis pela realização de funções bioçógicas.⁸ A simples mudança na cadeia lateral dos peptídeos para a posição de *N*-substituintes nos peptóides pode representar uma perda na

⁶ (a) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508. (b) Patch, J. A.; Kirshenbaum, K.; Seuryneck, S. L.; Zuckermann, R. N.; Nielsen, P. E., Ed.; Barron, A. E. in *Pseudopeptides in Drug Development*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**, pp. 1-31.

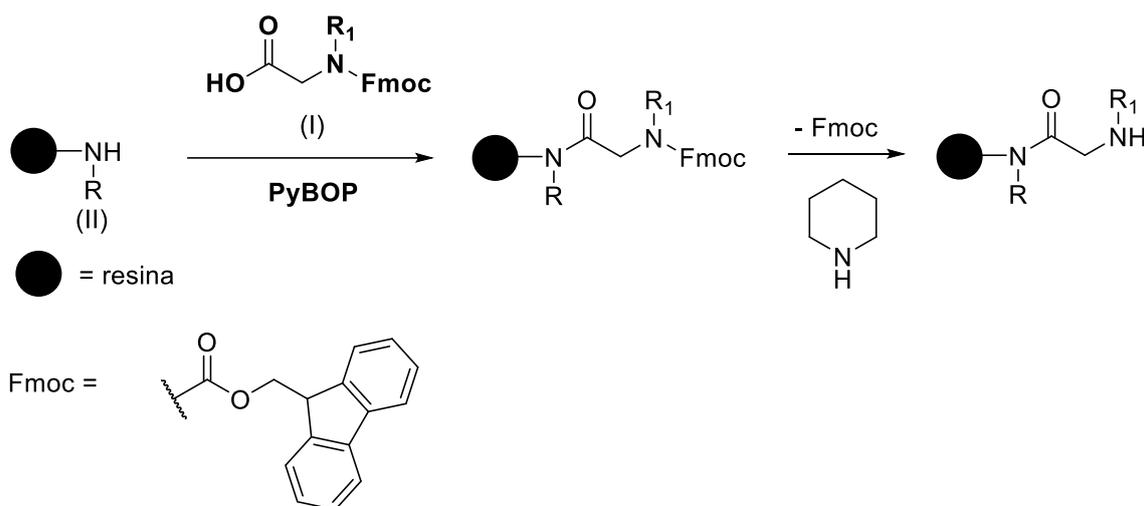
⁷ (a) Rajasekhar, K.; Narayanaswamy, N.; Mishra, P.; Suresh, S. N.; Manjithaya, R.; Govindaraju, T. *ChemPlusChem*, **2014**, *79*, 25-30. (b) Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646. (c) Kwon, Y.-U.; Kodadek T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1508. (d) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. (e) Wu, C. W.; Kirshenbaum, K.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.; Huang, K.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13525.

⁸ (a) Hara, T.; Durell, S. R.; Myers M. C.; Appella, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1995. (b) Fowler, S. A.; Stacy, D. M.; Blackwell, H. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2329. (c) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, W. J. M.; Moos, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. (d) Tan, N. C.; Yu, P.; Kwon, Y. U.; Kodadek, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 5853. (e) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.

capacidade de reconhecimento e interação com regiões previamente estabelecidas como alvos terapêuticos.⁸

Semelhantemente ao comportamento farmacológico e estrutural dos ciclopeptídeos em relação aos peptídeos lineares, os peptídeos cíclicos⁹ apresentam características estruturais, físico-químicas e biológicas de maior interesse para a utilização como agentes terapêuticos que os peptídeos lineares.¹⁰ Dentre estas características, podemos destacar a maior resistência a reações de hidrólise e estabilidade proteolítica.¹¹

A síntese dos peptídeos é usualmente realizada pelos métodos em fase sólida do monômero e submonômero, desenvolvidos por Zuckermann e colaboradores.^{12,7b} No método do monômero,¹² ocorre a condensação de *N*-alquilglicinas protegidas (Fmoc-9-fluorenilmetoxicarbonila) I com o grupo amino secundário da cadeia do peptíde ligado à resina II (Esquema 1).



Esquema 1: Método do monômero para síntese em fase sólida de peptídeos.^{5a}

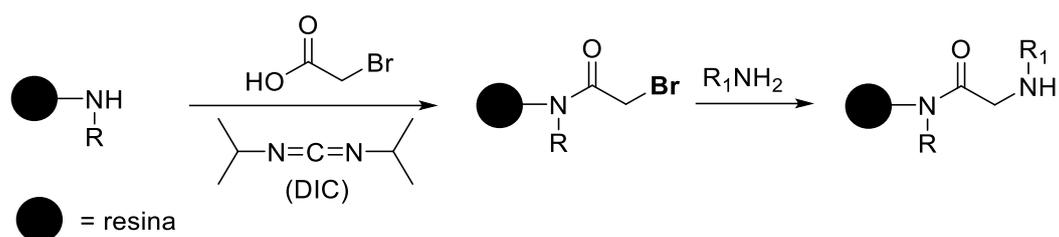
Já no método do submonômero,^{7b} a síntese de cada monômero de glicina *N*-substituída ocorre a partir de dois submonômeros. Esta reação promove um aumento da cadeia do peptíde (Esquema 2).

⁹ Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3221.

¹⁰ Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1508.

¹¹ Huang, M. L.; Shin, S. B. Y.; Benson, M. A.; Torres, V. J.; Kirshenbaum, K. *Chem. Med. Chem.* **2012**, 7, 114

¹² Zuckermann, R. N.; *Pept. Sci.* **2010**, 96, 545.



Esquema 2: Síntese de peptídeos via método do submonômero.^{7b}

As reações multicomponentes (RMCs) baseadas na Química das isonitrilas são uma importante abordagem alternativa para a síntese de compostos pertencentes à classe dos peptídeos.¹³ Estas possuem a capacidade de combinar de forma convergente e eficiente em um único recipiente todos os componentes necessários para a síntese destes compostos.¹⁴ Dentre as RMCs, destaca-se a aplicação da reação de Ugi quatro componentes (U-4CR) como uma opção versátil e eficiente para o preparo de estruturas peptidomiméticas.¹⁵ Esta reação é geralmente aplicada com excelentes rendimentos na presença de variados grupos funcionais e diversas condições experimentais, permitindo ainda a combinação de técnicas como micro-ondas e fluxo contínuo no preparo em cascata de complexas moléculas.¹⁶

Embora os peptídeos e peptídeos cíclicos apresentem um elevado potencial de utilização farmacêutica, nos últimos anos existem poucos relatos de sucesso para a sua aplicação em escala industrial.^{17,18} Os custos para a síntese dos macrociclos em grande escala são elevados, pois envolvem matérias-primas caras, uso excessivo de solventes e métodos de purificação para o tratamento de resíduos elaborados. O desenvolvimento de novas metodologias economicamente viáveis para a síntese desses compostos pode incentivar o

¹³ Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.

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

¹⁵ Mangunuru, H. P. R.; Yang, H.; Wang, G.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4489.

¹⁶ (a) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017-1022. (b) Rivera, D. G.; León, F.; Concepción, O.; Morales, F. E.; Wessjohann, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6417. (c) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975. (d) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; Kanter, F. F. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918-7920.

¹⁷ Loffet, A. *J. Pep. Sci.* **2002**, *8*, 1.

¹⁸ Cappelletti, S.; Annoni, P.; DiGregorio, G.; Storace, O.; Pinori M. *Chim. Oggi/Chem. Today* **2002**, *20*, 62.

investimento da indústria farmacêutica para a produção e comercialização destes compostos.¹⁹

Para corresponder aos desafios do desenvolvimento da síntese de macrociclos, recentemente os processos em fluxo contínuo foram introduzidos em escala laboratorial por meio do uso de micro-reatores.

1.1 – Processos em fluxo contínuo aplicados à síntese de compostos orgânicos: fundamentos, aplicações e perspectivas.

Os processos em fluxo contínuo são práticas bem estabelecidas há muito tempo pela indústria para a produção em larga escala. Estes processos consistem na realização de inúmeras etapas sequenciais ou simultâneas à realização de um ou mais processos em conjunto. A utilização destes processos nas fases iniciais de desenvolvimento e síntese em escala laboratorial vem crescendo ao longo dos anos devido aos avanços tecnológicos das plataformas de síntese em fluxo contínuo e a todas as vantagens inerentes a esta metodologia que vão de encontro aos interesses da Química Fina.²⁰

A síntese de compostos aplicados ao desenvolvimento de novos fármacos segue uma ordem sequencial dividida em etapas de realização da síntese em escala de investigação laboratorial, testes clínicos, planta piloto e em escala de produção industrial (Figura 2). Na maioria das vezes, mesmo encontrada a condição ideal nas etapas preliminares, a realização da produção em escala industrial representa um desafio adicional. Neste contexto, a utilização de reatores de fluxo contínuo vem se tornando uma importante ferramenta para a solução desses obstáculos clássicos da química sintética, por permitir que as condições experimentais aplicadas em nível de pesquisa sejam posteriormente utilizadas em uma escala de produção industrial de forma rápida, sem

¹⁹ Mizhiritskii, M.; Shpernat, Y.; *Chim. Oggi. Chem. Today* **2002**, *20*, 43.

²⁰ (a) Baxendale, I. R.; Braatz, R. D.; Hodnett, B. K.; Jensen, K. F.; Johnson, M. D.; Scharrat, P.; Sherlock, J.-P.; Florence, A. J. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 781. (b) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2014**, *21*, 13. (c) Loffet, A. *J. Pep. Sci.* **2002**, *8*, 1. (d) Pennemann, H.; Watts, P.; Haswell, S.; Hessel, V.; Löwe, H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 422. (e) Malet-Sanz, L.; Susanne, F.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062. (f)

otimizações adicionais, reduzindo os riscos e custos associados ao aumento da escala de produção.²¹

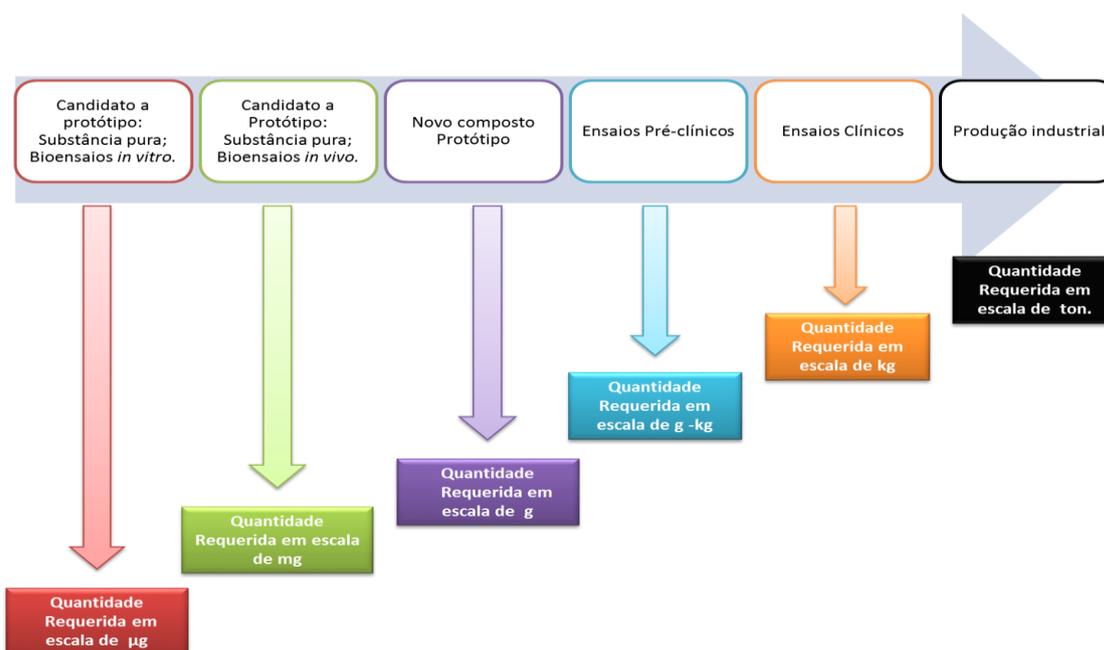


Figura 2: Fases da produção em uma linha de desenvolvimento de novos fármacos.²²

Reações realizadas em regime de fluxo contínuo em micro-reatores permitem um dimensionamento inteligente na realização de processos químicos sob condições experimentais controladas uma vez que o volume e dimensões dos reatores são constantes. Este controle permite um aumento na velocidade de obtenção de novas moléculas, uma facilidade maior no escalonamento para a obtenção de quantidades suficientes para as próximas etapas, uma aproximação da Química Medicinal da Química de Processos, o acesso a novas metodologias reacionais, o monitoramento *on line* das condições experimentais e o isolamento automatizado, além de proporcionar a realização de reações químicas de uma forma mais sustentável, econômica e segura, entre outras vantagens.²³

²¹ (a) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2005**, 83, 43. (b) Gutmann, B.; Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7101. (c) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 6688. (d) Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. *Rev. Virtual Quím.* **2014**, 6, 34. (e) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 144.

²² Zhang, T. Y. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2583.

²³ Baxendale, I. R. *J. Chem. Technol. Biot.* **2013**, 88, 519.

Além de fácil escalonamento, processos desenvolvidos em plataformas de fluxo contínuo oferecem vantagens distintas em praticamente todas as fases, desde a descoberta até a produção em escala industrial de novos fármacos.^{20,21,24}

Reações químicas sob regime de batelada vem sendo realizadas utilizando aparatos de vidro há mais de um século (Figura 3).²³ As principais diferenças entre as reações realizadas sob regime de batelada e fluxo contínuo estão relacionadas a forma como importantes parâmetros reacionais como tempo, estequiometria dos componentes, mistura dos reagentes e temperatura são controlados.²⁵

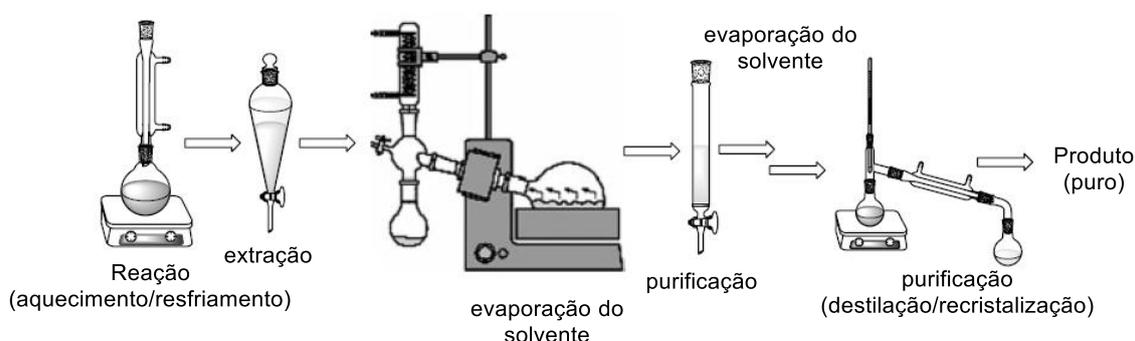


Figura 3: Equipamentos típicos em laboratório.²³

O tempo reacional tradicionalmente empregado em uma reação em escala laboratorial é determinado a partir do momento em que a temperatura desejada no interior do recipiente contendo o meio reacional é atingida, com total adição dos reagentes e completa homogeneização do meio reacional. Já em uma reação sob regime de fluxo contínuo, o tempo reacional ou tempo de residência, se refere ao tempo em que a mistura reacional permanece no interior do reator. O tempo de residência é determinado pela razão entre a capacidade do reator e a taxa de fluxo da solução reacional (Figura 4).^{21d}

²⁴ Rodrigues, T.; Schneider, P.; Schneider, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5750.

²⁵ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 17.

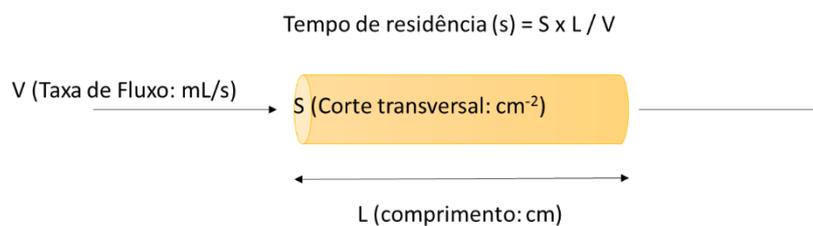


Figura 4: Cálculo para o tempo de residência.

A estequiometria dos componentes de uma reação em regime de fluxo contínuo é determinada pela razão entre a concentração dos reagentes e a taxa de fluxo com a qual estes são bombeados para o reator. Já em batelada, a estequiometria da reação é definida pela razão entre a concentração dos reagentes envolvidos e suas quantidades molares. Assim, o tempo em uma reação realizada sob regime de fluxo contínuo corresponde à distância percorrida pelos reagentes dentro do reator. Dessa forma, as concentrações dos reagentes em reações realizadas tradicionalmente em um frasco decaem exponencialmente com o tempo, já em reações em dispositivos sob regime de fluxo contínuo, a concentração dos componentes reacionais decai exponencialmente ao longo do reator (Figura 5).²⁶

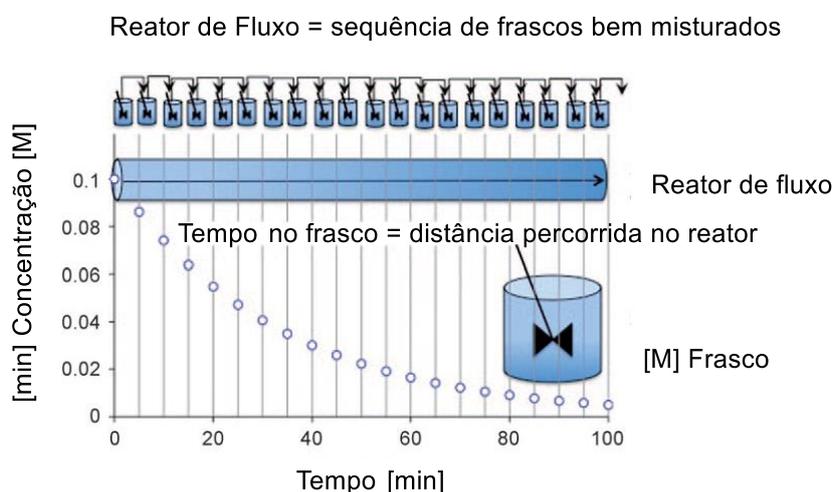


Figura 5: Concentração dos reagentes ao longo do tempo para reações realizadas tradicionalmente em frascos e em regime de fluxo contínuo.²⁶

²⁶ Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010** 49, 2478.

Tradicionalmente, as reações químicas iniciam-se pela mistura de dois ou mais componentes sob condições adequadas e são finalizadas quando a conversão máxima para o produto desejado é atingida. Portanto, o tempo reacional é definido como o tempo entre a primeira mistura dos reagentes e a finalização da reação pela adição de agentes finalizadores como água, soluções salinas, etc. Já com o uso de dispositivos sob regime de fluxo contínuo, o tempo reacional é definido entre a distância a qual os reagentes são bombeados para o interior do reator (tempo de residência) e a posição da adição dos agentes finalizadores na linha de fluxo (Figura 6).²⁷

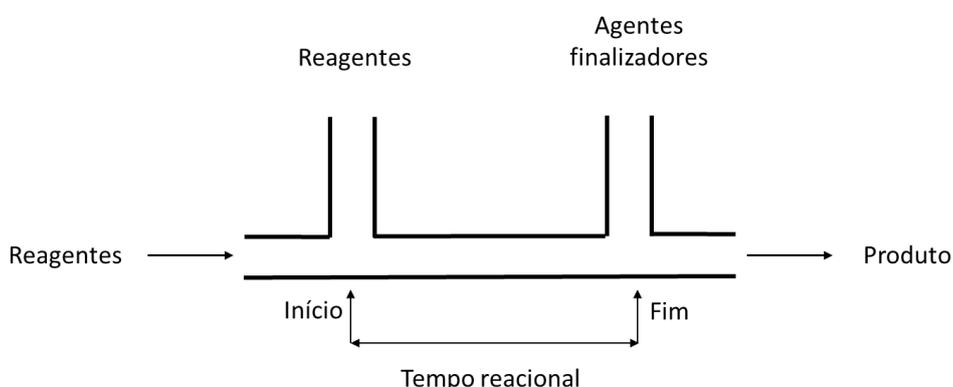


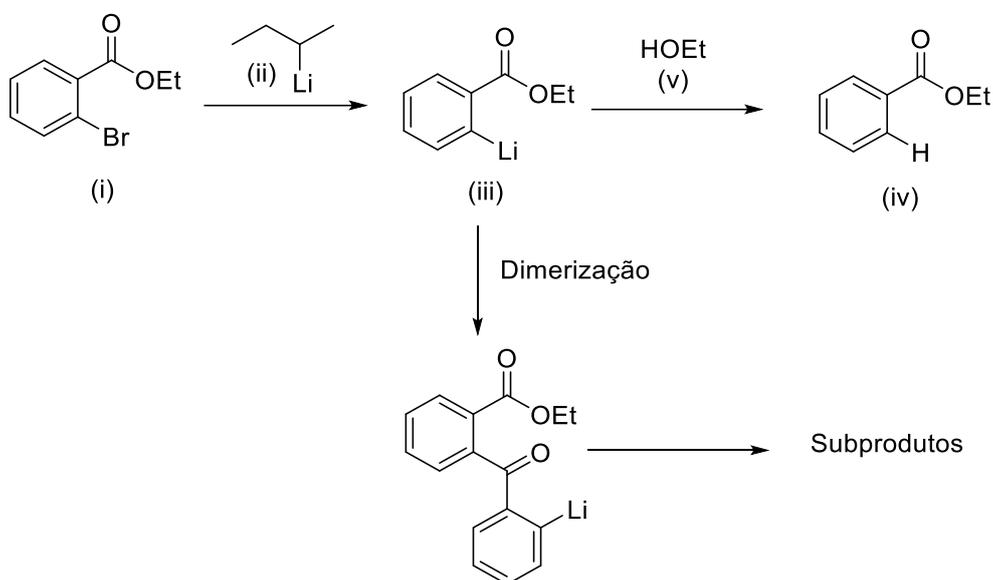
Figura 6: O tempo reacional é definido como o tempo de residência dos reagentes entre a mistura inicial dos reagentes e a adição dos agentes finalizadores.²⁷

Dessa forma, reações realizadas em intervalos de tempo muito rápidos que são difíceis de serem manipuladas e controladas usualmente em frascos podem ser realizadas em dispositivos sob regime de fluxo contínuo simplesmente pelo ajuste da posição na qual os reagentes são misturados e introduzidos no reator com a posição dos agentes finalizadores em linha.²⁷

Tomando como exemplo a troca entre Br e Li através da reação de o-bromobenzoato **(i)** com *s*-BuLi **(ii)** (Esquema 3), com a formação do intermediário o-lítiobenzoato **(iii)** para o preparo do etil benzoato **(iv)**, o intermediário **(iii)** formado é bastante instável podendo assim conduzir a reações laterais de dimerização e à formação de subprodutos indesejados. Dessa forma, se o

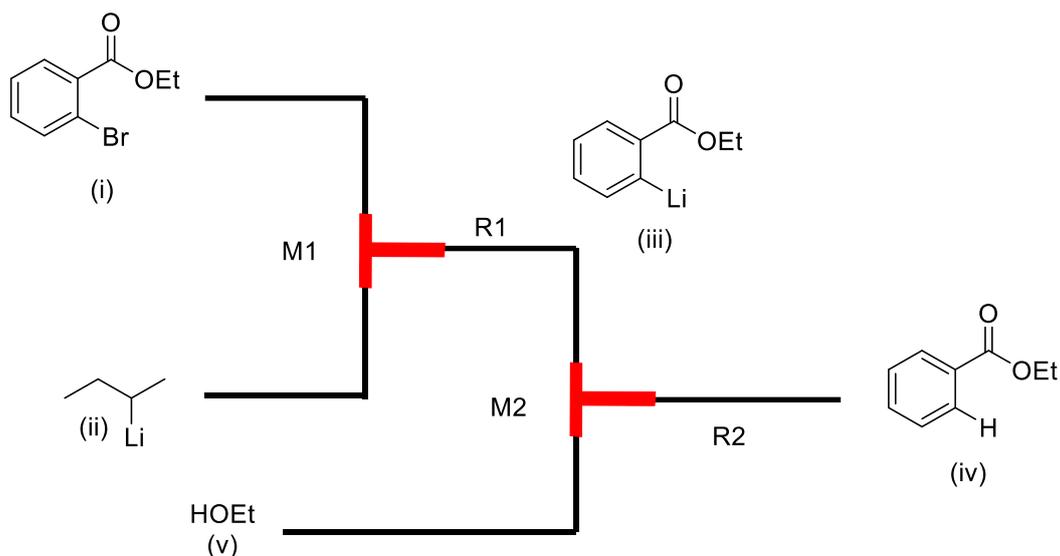
²⁷ Yoshida, J. *The Chemical Record* **2010**, *10*, 332.

reagente eletrofílico **(v)** for adicionado antes da decomposição do intermediário *o*-lítiobenzoato **(iii)** o produto desejado **(iv)** pode ser formado com excelentes rendimentos.²⁷



Esquema 3: Reação de obtenção do intermediário *o*-lítiobenzoato **(iii)**.²⁷

Assim utilizando uma plataforma de fluxo contínuo com dois misturadores **(M1 e M2)** e dois reatores na forma de microtubos **(R1 e R2)** (Esquema 4), o tempo apropriado para a obtenção do intermediário *o*-lítiobenzoato **(iii)** e adição do reagente eletrofílico **(v)** pode ser determinado obtendo se, assim, o produto desejado **(iv)** com o exato domínio do tempo (Figura 7).²⁷



Esquema 4: Organolitiação do bromobenzoato (i) com a adição do hidrogênio proveniente da finalização da reação com etanol (v), em regime de fluxo contínuo.²⁷

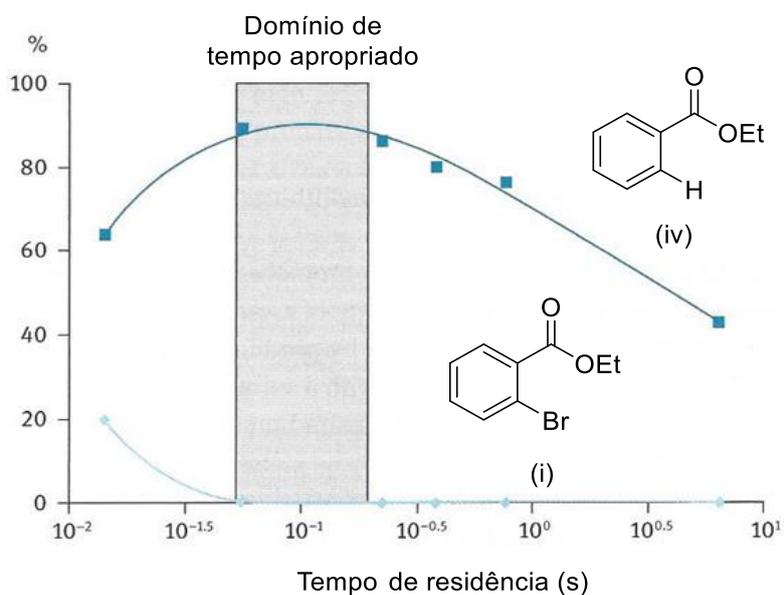


Figura 7: Variações para o rendimento obtido pela reação de protonação de I, de acordo com o tempo de residência R1 (Esquema 6).

Para conduzir reações orgânicas com elevados rendimentos e seletividade, o transporte de massas e calor deve ser controlado cuidadosamente. Este processo é tradicionalmente realizado por agitadores ou misturadores que conduzem à homogeneização das soluções reacionais de

forma turbulenta e caótica. Por outro lado, dispositivos sob regime de fluxo contínuo permitem a rápida mistura e homogeneização das soluções reacionais devido às pequenas dimensões dos reatores. As moléculas no interior do micro-reator podem ser completamente misturadas em microssegundos devido ao curto caminho de difusão que estas percorrem até atingirem as paredes dos canais do reator. As mesmas moléculas podem levar até horas para difundirem para as paredes de um frasco sem agitação. O tempo de difusão (t_d) é proporcional ao comprimento do caminho de difusão (Tabela 1).²⁸

Tabela 1: Correlação entre o tempo de difusão e o caminho de difusão em um reator de fluxo contínuo.

Tempo de difusão (s)	Caminho de difusão
0,0005	1 μm
0,005	10 μm
5	100 μm
500	1 mm
<i>O tempo de difusão é calculado com base no coeficiente de difusão $D = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$</i>	

O controle da temperatura no interior de um reator sob regime de fluxo contínuo ocorre de acordo com a teoria de transferência de calor, portanto, o calor é transferido através da superfície do reator. Assim, o volume e o comprimento do reator são fatores cruciais para a transferência de calor. Dessa forma, quando o comprimento é reduzido, a relação área de superfície com volume aumenta. Como os micro-reatores possuem elevada área de superfície por unidade de volume (Figura 8), a transferência de calor ocorre mais rapidamente em seu interior permitindo o aquecimento ou resfriamento de forma mais rápida e controlada.²⁹

²⁸ Yoshida, J. I. *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, New York, J. Wiley and Sons, 2008. p 72.

²⁹ Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *Chem. Sus. Chem.* **2011**, *4*, 331.



Figura 8: Efeito da redução do tamanho 1/100 na relação área de superfície por unidades de volume em um reator tubular.²⁹

Reatores padrões cujos canais ou capilares são de pequenas dimensões e constituídos de materiais que possuem elevada propriedade de condutibilidade térmica como aço inoxidável e silício são ainda mais eficientes para a transferência de calor. Por exemplo, o perfil de aquecimento para a reação de síntese do 2-metilbenzoimidazol (A), realizada em um micro-reator de aço inoxidável de capacidade 2,5 mL, é alcançado de forma mais rápida com a utilização do micro-reator em comparação com a mesma reação realizada em um frasco de 1 L contendo 630 mL da solução reacional aquecida em um forno de microondas, à temperatura desejada de 250 °C (Figura 9).³⁰ Este fenômeno de transferência de calor ocorre de maneira eficiente no micro-reator de aço inoxidável (2,5 mL) devido à elevada superfície de contato do meio reacional com a superfície interna do micro-reator (Figura 8).

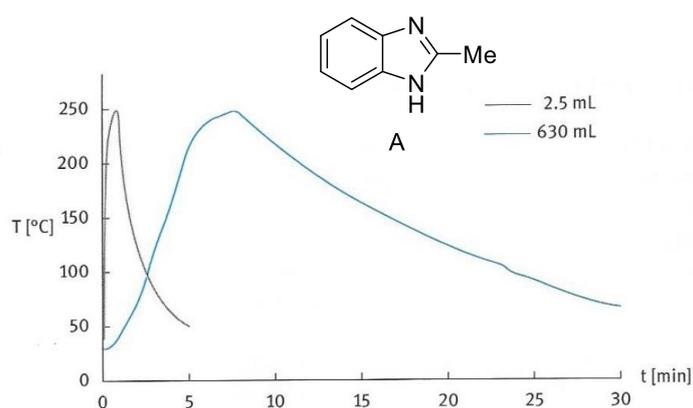


Figura 9: Perfil de aquecimento para a reação de síntese do 2-metilbenzoimidazol (A) realizada em um microreator de aço inoxidável de 2,5 mL e em um forno de micro-ondas (630 mL).

³⁰ Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.

A aplicação da metodologia de fluxo contínuo em seu nível mais básico ocorre por meio do bombeamento da solução contendo os componentes reacionais por intermédio de um sistema hidrodinâmico, que pode ser uma seringa de baixo custo ou um sistema de bombas de HPLC, ou ainda um sistema hidroeletrocínético, no qual é aplicada uma tensão nos reagentes e no recipiente ligado a um reator de fluxo simples, que pode ser na forma de microchip, tubular ou leito fixo (Figura 10).³¹



Figura 10: Tipos de reatores utilizados em reações realizadas em fluxo contínuo.³¹

A escolha do tipo de reator utilizado em um sistema de fluxo contínuo é determinada pelo tamanho do reator, as propriedades físico-químicas usadas em sua fabricação e a forma como os componentes da mistura reacional serão introduzidos no sistema. Os reatores podem ser constituídos de diferentes matérias-primas, tais como: vidro, silício, metais, polímeros e aço inoxidável, sendo este último o preferido para metodologias desenvolvidas em química de processos.³¹

O segmento de fluxo (ou taxa) é definido como o volume de fluxo que é bombeado para o interior do reator por unidade de tempo, sendo geralmente mensurado por sensores de micropressão, anemômetros de microfluxo ou por sensores de fibra óptica. Este ainda pode ser classificado, de acordo com a razão entre momento inércia e a força de viscosidade (número de Reynolds), como laminar, turbulento e meso (Figura 11).³²

³¹ (a) Wiles, C.; Watts, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 10, 1655. (b) Geyer, K.; Code, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8434.

³² McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Ver. Anal. Chem.* **2010**, 3, 19.

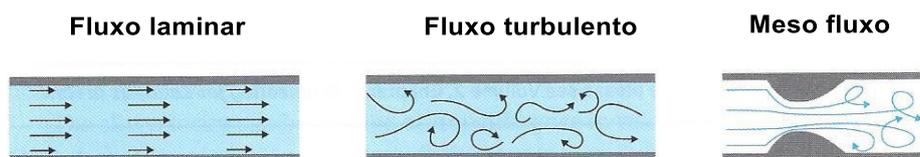
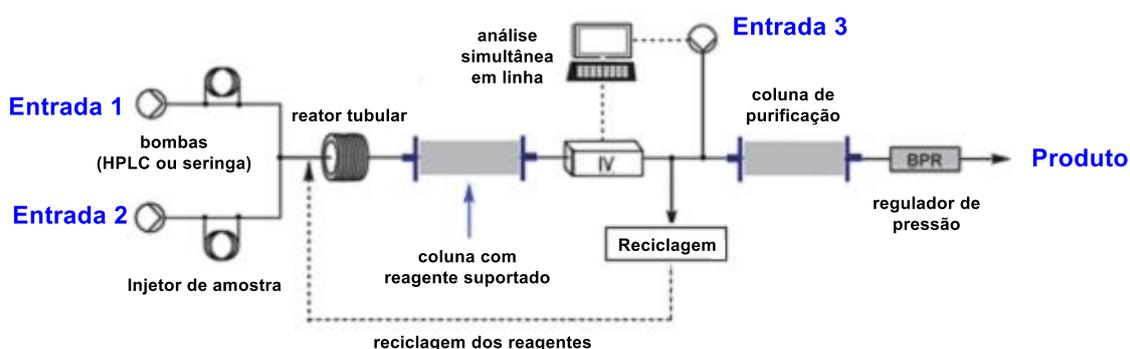


Figura 11: Classificação para o regime de fluxo contínuo.

As inúmeras vantagens relacionadas à metodologia reacional de fluxo contínuo descrita anteriormente podem ser mais bem entendidas pela análise esquemática de uma plataforma de fluxo contínuo descrita no Esquema 5.³³ Este esquema mostra que todo o processo ocorre em um sistema fechado, permitindo um manejo de substâncias perigosas com maior segurança.



Esquema 5: Configuração e componentes de uma plataforma de um processo em fluxo contínuo.³³

Nas entradas 1 e 2 (Esquema 5), ocorre o ciclo de injeção dos componentes reacionais. Esta injeção é controlada com precisão mesmo após longos intervalos de fluxo. Depois de injetados os componentes reacionais, o encontro destes ocorre em misturadores circulares estáticos que poderiam ser também na forma em “T”.

No reator tubular (Esquema 5), teremos o aquecimento da mistura reacional. Este aquecimento é realizado com máxima precisão, o que permite uma eficiente transferência de calor para o meio reacional. Após a passagem pelo reator tubular, a mistura reacional pode ser passada por um reator de leito fixo em forma de coluna com um reagente ou catalisador suportado onde

³³ Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.

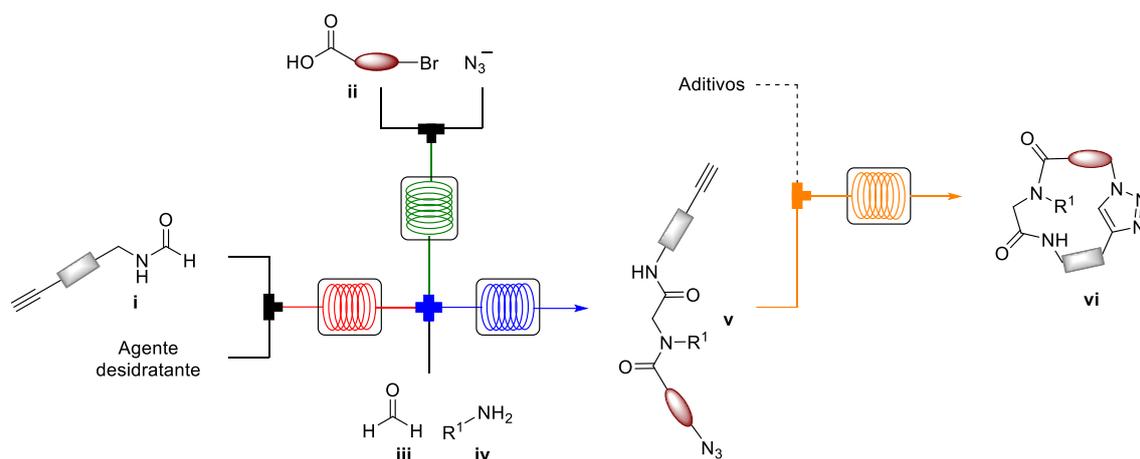
ocorrerá uma reação em fase heterogênea. Esta estratégia permite realizar várias reações em sequência. Ao final da linha, pode-se acompanhar a formação dos produtos desejados por espectroscopia de IV e análise de massas. Esta análise permite o cálculo do rendimento qualitativo e a necessidade de um novo ciclo de reciclagem do excesso dos componentes de partida.

Após a reciclagem da mistura reacional, as impurezas podem ser retiradas por meio de agentes limpadores suportados em um reator de leito fixo. Estes agentes limpadores interagem por meio de interações eletrostáticas ou covalentes com as impurezas, sequestrando-as da solução e ligando-as à matriz sólida, efetuando assim a purificação do meio reacional. A pressão de todo o processo é controlada por um sistema que impede a interrupção do fluxo pelo calor e pressão gerados pela mistura reacional.^{31b} Etapas adicionais como extração, filtração e resfriamento podem ainda ser acrescentadas à linha de fluxo, embora ainda necessitem de melhorias.³⁴

Como toda e qualquer nova técnica, a metodologia de fluxo contínuo apresenta suas desvantagens, tais como a integração da cinética de reações simultâneas, compatibilidade do solvente para todas as etapas, a necessidade de purificações intermediárias de eliminação na linha, os efeitos de diluição decorrentes da adição de fluxos paralelos e o controle total das diferentes operações.³¹⁻³⁴

A crescente utilização de micro-reatores como uma tecnologia promissora na síntese de diversos compostos com aplicação farmacêutica e a importância da reação de Ugi para a síntese de peptídeos lineares e cíclicos em sistemas de fluxo contínuo foram as principais motivações para a realização deste presente trabalho a partir do desenvolvimento de uma estratégia convergente com a realização das etapas de formação da isonitrila e do ácido azido acético, bem como a combinação destas com a reação de Ugi aplicadas à síntese de peptídeos lineares (Esquema 6). Por fim, os peptídeos lineares obtidos foram utilizados na reação de ciclização CuAAC para o preparo de diversos ciclopeptídeos.

³⁴ (a) Hornung, C. H.; Mackley, M. R.; Baxendale, I. R. Ley, S. V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 399. (b) Browne, D. L.; Deadman, B. J.; Ashe, R.; Baxendale, I. R. Ley, S. V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, *15*, 693. (c) Browne, D. L.; Harji, B. H.; Ley, S. V.; *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 959.



Esquema 6: Estratégia modular em regime de fluxo contínuo para a síntese de peptídeos lineares e cíclicos: em vermelho, preparo da isonitrila; em verde, preparo do componente azido acético; em azul, a reação de Ugi para a síntese do peptídeo linear, em amarelo, por fim, a reação de macrociclicização via CuAAC.

Capítulo 1: Síntese de isonitrila em regime de fluxo contínuo.

1 – Introdução

O desenvolvimento da química orgânica sintética está intrinsicamente ligado à obtenção e uso de compostos versáteis que possibilitem duas ou mais reações distintas em sequência, que sejam facilmente sintetizados e que permitam a preparação de substâncias de interesse para a humanidade com eficiência e menor complexidade.³⁵ Em relação à eficiência de um processo sintético, destaca-se a capacidade de certos processos químicos de combinarem várias etapas reacionais em uma única sequência, possibilitando a síntese de moléculas complexas em “cascata” com bons rendimentos e sem etapas de purificações intermediárias.³⁶ Nesta perspectiva, compostos pertencentes à classe das isonitrilas (isocianetos) são a base do desenvolvimento e avanço de inúmeras metodologias sintéticas com destaque em suas aplicações nas reações multicomponentes.³⁷

As isonitrilas são formadas por um peculiar grupo funcional o qual apresenta em sua estrutura a presença de um carbono divalente estável. Com elevada reatividade, esta classe de compostos pode ser aplicada em reações químicas com nucleófilo, eletrófilo, bem como em reações radicalares.^{3b}

1.1 - Características das isonitrilas

A estrutura eletrônica das isonitrilas pode ser representada pelas estruturas de ressonância carbenóide **(I)**³⁸ e zwitteriônica **(II-IV)**³⁹ (Esquema 7). De acordo com estas estruturas, as isonitrilas podem ser consideradas como um excelente nucleófilo **(II-IV)**,³⁷ bem como um intermediário para reações de cicloadição **(I)**.⁴⁰ Tendo em consideração as quatro possíveis estruturas

³⁵ Gaich, T.; Baran, P. S.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.

³⁶ Hudlicky, T.; Reed, J. W.; *The Way of Synthesis*. Wiley-VCH: New York, 2007. 101 p.

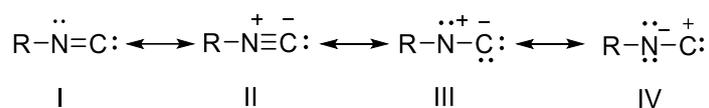
³⁷ (a) Nenadenko, V. G.; *Isocyanide Chemistry*. Wiley-VCH: 2012, Germany. Cap 2. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

³⁸ (a) Nef, J. U.; Liebigs, *J. Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267; (b) Nef, J. U.; Liebigs, *J. Ann. Chem.* **1899**, *309*, 126.

³⁹ Lindemann, H.; Wiegrebe, L. *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 1650.

⁴⁰ (a) Huang, L.; Cheng, H.; Zhang, R.; Wang, M.; Xie, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2477. (b) Du, J.; Xu, X.; Pan, L.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4004.

eletrônicas mesoméricas para isonitrilas (Esquema 7), recentes estudos teóricos baseados no cálculo da função de onda otimizada para a combinação de diferentes possibilidades para a estrutura eletrônica de Lewis e da massa molecular, usando o método computacional de *Breathing Orbital Valence Bond (BOVD)*,⁴¹ sugerem que a estrutura carbenóide **(I)** é mais predominante em comparação com as demais possíveis estruturas de ressonância para a representação das isonitrilas.⁴² A predominância da estrutura carbenóide **(I)** explica a característica eletrofílica do átomo de carbono do grupo funcional.⁴²



Esquema 7: Estruturas de ressonância possíveis para o grupo funcional das isonitrilas.⁴²

Por outro lado, a relativa estabilidade energética da estrutura eletrônica zwitteriônica **II** sugere a ocorrência do deslocamento do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio da estrutura **I**.⁴² Desta forma, a linearidade estrutural e o caráter carbenóide das isonitrilas poderiam ser melhor representados pela estrutura proposta originalmente por Ugi (Figura 12).⁴³ Porém, a presença da ligação tripla entre os átomos de carbono e nitrogênio com propriedades doadora e aceptora de elétron representadas na estrutura **II**, assim como o par de elétrons livres no átomo de carbono (estrutura **II**), justificam a reatividade deste grupo funcional, bem como, também, parâmetros estruturais como o ângulo de ligação de 180° existente entre C-N-C, e o comprimento da ligação C-N em torno de 0,116-0,117 nm deste grupo funcional.^{37a} Desta forma, todas estas evidências indicam uma similar contribuição estrutural para o grupo funcional das isonitrilas dada pelas estruturas de ressonância carbenóide **I** e

⁴¹ Shaik, S.; Hiberty, P. C. *Rev. Comput. Chem.* **2004**, *20*, 1.

⁴² Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.

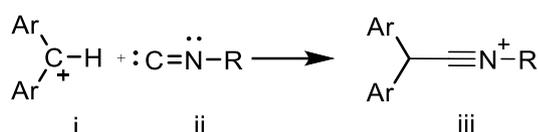
⁴³ Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.

zwitteriônica II. A maioria dos autores preferem utilizar a estrutura zwitteriônica II para representação eletrônica das isonitrilas.⁴⁴



Figura 12: Representação eletrônica sugerida originalmente por Ugi para as isonitrilas.⁴³

Baseado em estudos de nucleofilicidade desenvolvidos a partir do método cátion di-benzílico, foi determinada a nucleofilicidade para isonitrilas alifáticas e aromáticas (Esquema 8).⁴⁵ Este método é baseado em estudos cinéticos onde o carbono presente no cátion di-benzílico é o único eletrófilo presente no meio reacional.⁴⁶



R = Arila, Alquila

Esquema 8: Reação entre o cátion di-benzílico (i) e a alquilarilisonitrila (ii), produzindo o íon nitrilium (iii).⁴⁵

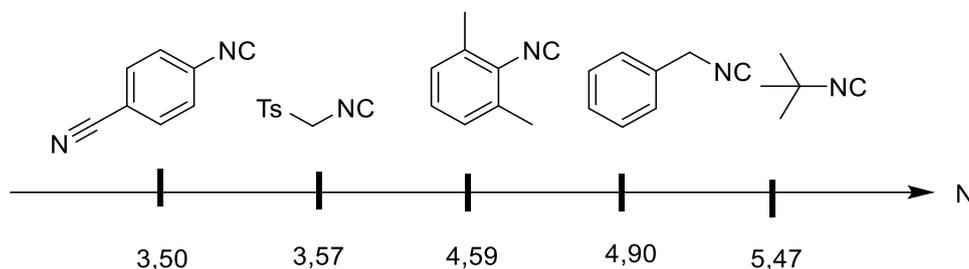
De acordo com estes estudos, a nucleofilicidade (N) para as isonitrilas alifáticas e arílicas foi em torno de 3,5 - 5,5 N (Esquema 9). Os valores para nucleofilicidade das isonitrilas estudadas foram ligeiramente alterados pela presença de substituintes. Dessa forma, em comparação com a nucleofilicidade de outras espécies reativas como furanos, pirróis, alilsilanos e silil enol éteres, é

⁴⁴ (a) Pando, O.; Stark, S.; Denkert, A.; Porzel, A.; Preusentanz, R.; Wessjohann, L. A.; *J Am Chem Soc.* **2011**, *133*, 7692. (b) Santra, S.; Andreana, P. R. *Angew Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 9590. (c) Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Ruijter, E.; Orru R. V. A. *Chem Commun.* **2010**, *46*, 7706. (d) Mehta, V. P.; Mohta, S. G.; Ruijter, E.; Van Hecke, K.; Van Meerverlt, L.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Van der Eycken, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828. (e) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Riveira, T. R.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110.

⁴⁵ Tumanov, V.V.; Tishkov, A. A.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3563.

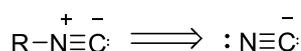
⁴⁶ Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91.

de se esperar que a nucleofilicidade das demais isonitrilas seja na mesma faixa.⁴⁴



Esquema 9: Valores de nucleofilicidade (N) para isonitrilas.⁴⁵

Uma investigação semelhante para o cálculo da nucleofilicidade do grupo cianeto em acetonitrila revelou que pela simples adição dos grupos arila ou alquila ao átomo de nitrogênio terminal do grupo ciano, a nucleofilicidade do átomo de carbono deste grupo reduziu em aproximadamente dez unidades na escala logarítmica *N* (Esquema 10).⁴⁷



$$N = 3,5 - 5,5 \text{ (DCM)} \quad N = 16,3 \text{ (MeCN)}$$

Esquema 10: Valores de nucleofilicidade para CN^- em comparação com as isonitrilas.⁴⁷

Em resumo, as isonitrilas podem ser consideradas como um grupo eletrofílico e nucleofílico fraco, que em condições experimentais padrões é praticamente inerte a alquenos, alquinos, aminas, álcoois, água, entre outros. Portanto, a principal característica que destaca as isonitrilas como um importante grupo funcional orgânico na síntese de compostos é a sua capacidade de promover reações em sequência com reagentes eletrofílicos e nucleofílicos.^{37a}

⁴⁷ Tishkov, A. A.; Mayr, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 142.

1.2- Reatividade das isonitrilas

A reatividade dos compostos pertencentes à classe das isonitrilas é caracterizada pela propriedade deste grupo funcional de se comportar como espécie ambidentada (eletrófilo ou nucleófilo), conduzindo a reações de α -adição de espécies nucleofílicas e eletrofílicas e à formação de α -adutos, bem como a abstração do H α e a fácil formação de radicais carbenos (Figura 13).³⁷

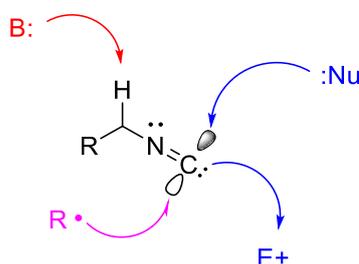
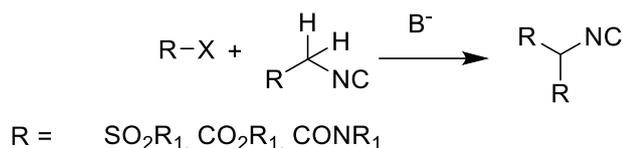


Figura 13: Propriedades do grupo funcional isocianeto: abstração do H α (vermelho); adição- α de espécies nucleofílicas e eletrofílicas (azul); reação com espécies radicalares (lilás).

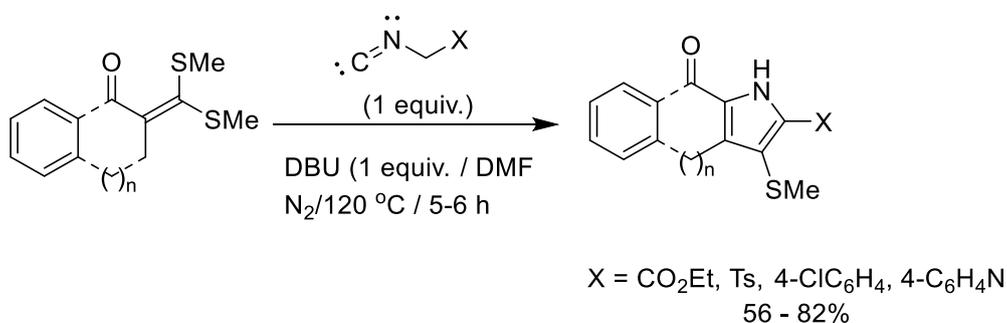
Visando à aplicação da propriedade de abstração do H α das isonitrilas na síntese de heterocíclicos, isocianetos- α,β -insaturados e aminoácidos, a acidez do H α do grupo isocianeto é elevada pela adição de um grupo retirador de elétrons como éster carboxílico, nitrila, éster fosfônico ou grupos sulfonilas (Esquema 11).⁴⁸ Como efeito dessa adição, é necessário apenas uma base fraca para a promoção da reação de alquilação da isonitrila.

⁴⁸ (a) Hopp, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 789. (b) Lygin, A. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094. (c) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.



Esquema 11: Adição de grupos retiradores de elétrons na posição α ao grupo isonitrila.⁴⁸

Como exemplo de aplicação das isonitrilas α substituídas por grupos retiradores de elétrons, temos a síntese de heterocíclicos pirrólicos substituídos via adição de Michael (Esquema 12).⁴⁹ Os produtos obtidos representam uma importante classe de heterocíclico de cinco membros, presente em inúmeros produtos naturais.⁵⁰



Esquema 12: Síntese de heterocíclicos pirrólicos substituídos via adição de Michael a partir de isonitrilas α substituídas por grupos retiradores de elétrons.⁴⁹

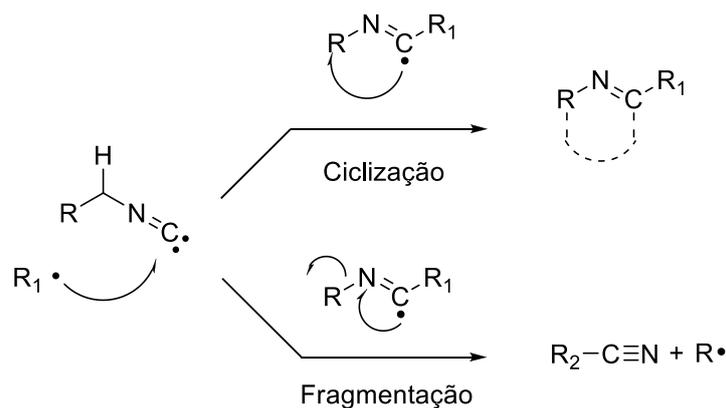
Devido à propriedade das isonitrilas de formarem radicais carbenóides, estes compostos são suscetíveis à adição de radicais livres, o que promove a fragmentação da isonitrila em nitrila e um radical alquila⁵¹ ou pode reagir com um núcleo insaturado terminal, promovendo a formação de heterociclos (Esquema 13).⁵²

⁴⁹ Yugandar, S.; Misra, N. C.; Parameshwarappa, G.; Panda, K.; Lla, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5250.

⁵⁰ Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264.

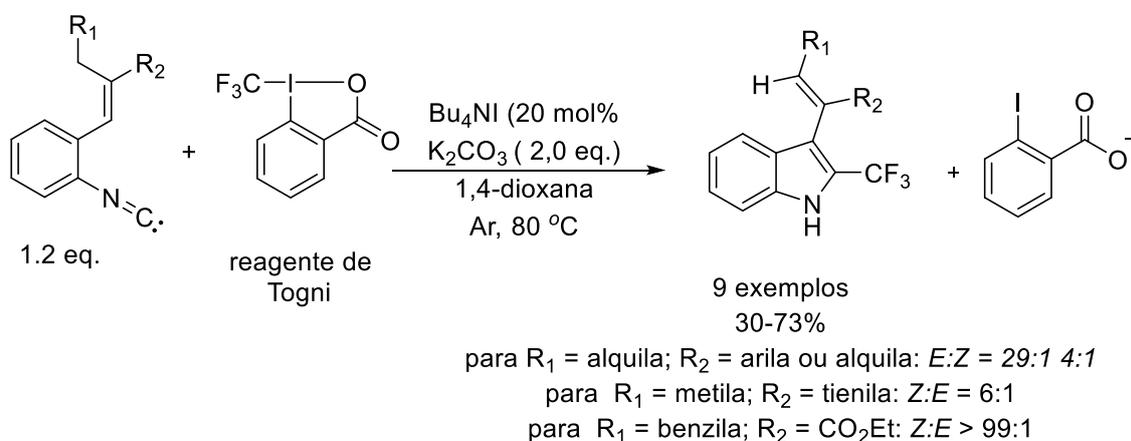
⁵¹ Stork, G.; Sher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.

⁵² (a) Bachi, M.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752. (b) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587. (c) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, DOI:10.1039/c5cs00083a.



Esquema 13: Reações de adição de radicais livres ao grupo isocianeto.

Recentemente, foi realizada a síntese de derivados 2-trifluorometil-indol via reação radicalar de inserção de isonitrilas, usando o reagente de Togni e Bu_4NI como iniciador radicalar (Esquema 14).⁵³ Estes derivados indólicos apresentam potenciais aplicações farmacêuticas, o que faz desta estratégia radicalar baseada no uso de isonitrilas uma importante metodologia sintética.⁵⁴



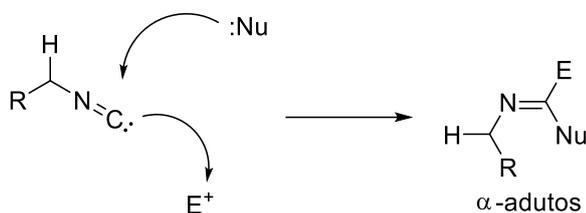
Esquema 14: Síntese de indol 2-o-trifluor-metilado via reação radicalar de trifluorometilação com isonitrila.⁵³

Dentre as propriedades sintéticas das isonitrilas, a mais importante corresponde à capacidade de reação do carbono α do grupo isocianeto como

⁵³ Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1216.

⁵⁴ Akanmu, M. A.; Songkram, C.; Kagechika, H.; Honda, K. *Neurosci. Lett.* **2004**, *364*, 199.

nucleófilo e eletrófilo.³⁷ A reação de α -adição nucleofílica e eletrofílica do carbono do grupo isocianeto conduz à formação de α -adutos de adição (Esquema 15).



Esquema 15: α -Adição nucleofílica e eletrofílica ao carbono do grupo isocianeto.

Em uma comparação qualitativa entre a reatividade definida pelos orbitais de fronteira das isonitrilas e de seus isômeros funcionais nitrilas, o coeficiente do orbital de fronteira LUMO (π^*) nas isonitrilas é maior no átomo de carbono do que no átomo de nitrogênio. Dessa forma, os ataques nucleofílico e eletrofílico ocorre no mesmo átomo de carbono desse grupo. Já nas nitrilas, o ataque nucleofílico ocorre no átomo de carbono, o qual apresenta o maior coeficiente para o orbital LUMO, e a reação com um eletrófilo ocorre entre a interação do orbital HOMO (π) do átomo de nitrogênio (Figura 14).

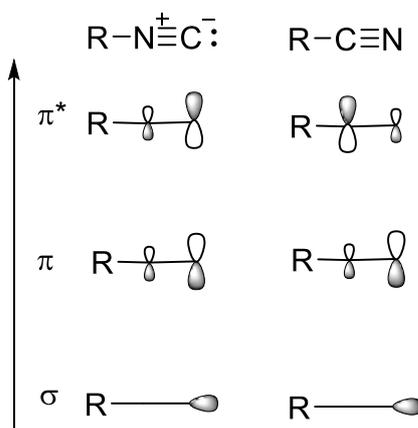


Figura 14: Comparação entre os orbitais de fronteira das isonitrilas e das nitrilas.^{37b}

A maioria dos grupos funcionais em sistemas orgânicos tem como característica reagirem com compostos nucleofílicos e eletrofílicos em posições diferentes nas moléculas. Apenas os carbenos e o monóxido de carbono

compartilham da mesma propriedade anfílica das isonitrilas de reagirem com nucleófilos e eletrófilos em um mesmo centro.⁵⁵ Devido à versatilidade do grupo isocianeto, a química das isonitrilas vem sendo aplicada na síntese de uma grande diversidade de moléculas de interesse medicinal (Figura 15).⁵⁶

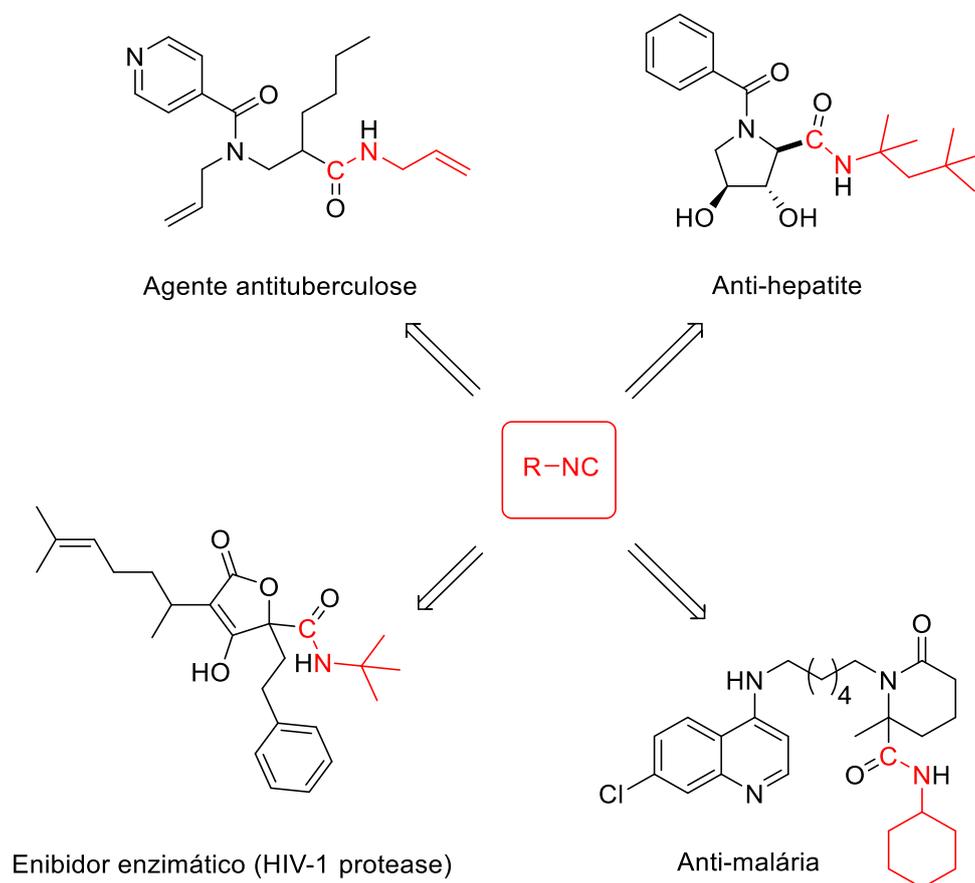


Figura 15: Aplicação das isonitrilas na síntese de compostos medicinais.⁵⁶

Além da sua importância sintética, as isonitrilas são encontradas na natureza principalmente em compostos isolados a partir de invertebrados marinhos, fungos e cianobactérias. Na maioria dos casos, estas isonitrilas naturais derivam de estruturas terpenóides e de alcalóides, as quais também apresentam propriedades medicinais (Figura 16).⁵⁷

⁵⁵ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A.; *Molecules* **2003**, *8*, 53.

⁵⁶ Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324.

⁵⁷ (a) Garson, M.J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 164. (b) Scheuer, P. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433. (c) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B.; *Nat. Prod. Rep.* **1988**, *5*, 229.

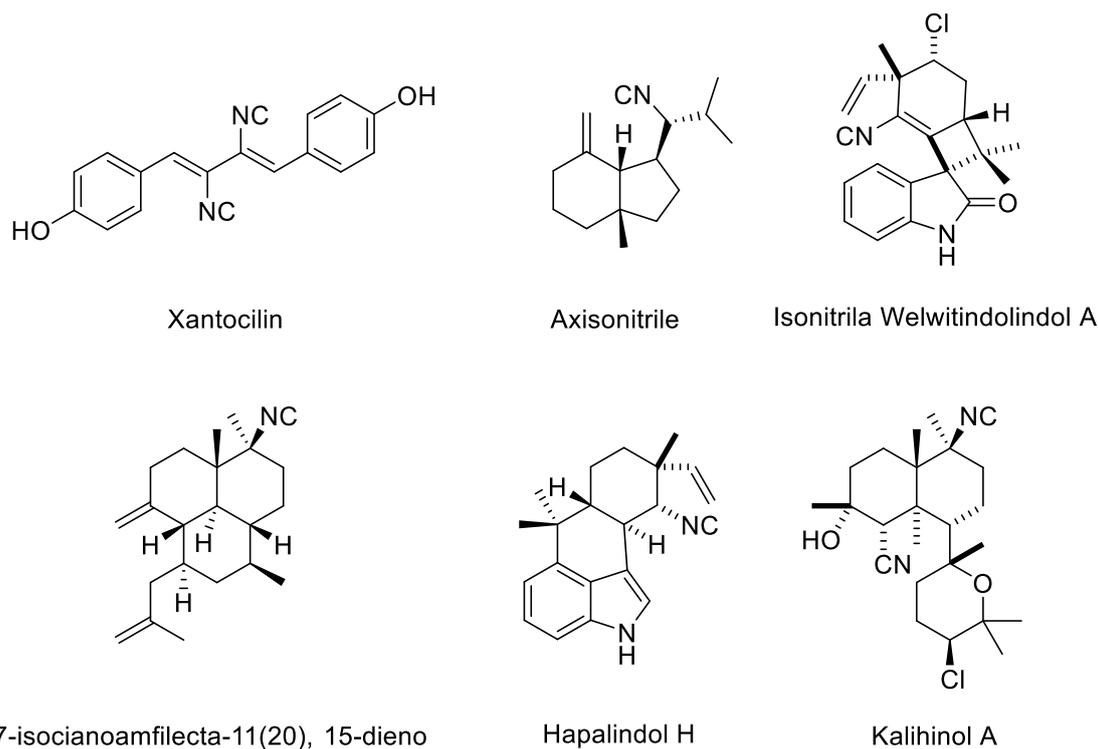
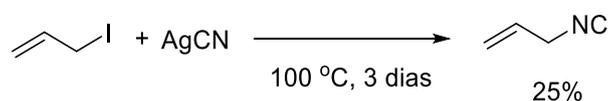


Figura16: Alguns exemplos de isonitrilas encontradas na natureza.⁵⁷

1.3 Metodologias sintéticas para o preparo de isonitrilas.

Utilizando cianeto de prata, Lieke, em 1859,⁵⁸ Meyer, em 1866⁵⁹ e Gautier, em 1867,⁶⁰ realizaram a síntese das primeiras isonitrilas. Devido ao baixo ponto de ebulição e às dificuldades de purificação após o término da reação dos materiais de partida, as primeiras isonitrilas foram obtidas com baixos rendimentos (Esquema 16).



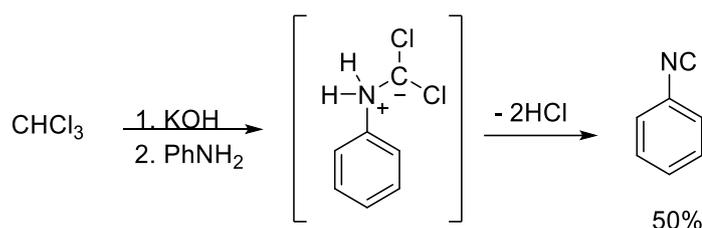
Esquema 16: Síntese de Lieke para alilisonitrila.⁵⁸

⁵⁸ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

⁵⁹ (a) Meyer, E. *J. Prakt. Chem.* **1866**, 147. (b) Boullanger, P.; Descotes, G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 31, 1164.

⁶⁰ Gautier A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.

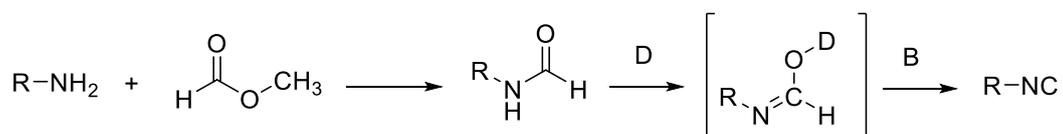
Visando ao desenvolvimento de um método mais eficiente para a síntese de isonitrilas, Hofmann propôs uma metodologia a partir da reação de condensação entre amina primária e diclorocarbeno, gerado *in situ* pela reação de clorofórmio com hidróxido de potássio (Esquema 17).⁶¹ A dificuldade de reprodutibilidade e os rendimentos medianos para esta metodologia, bem como a difícil tarefa de separação das isonitrilas das aminas, fizeram com que este método não representasse um grande avanço para a síntese das isonitrilas.



Esquema 17: Síntese de isonitrilas a partir do método carbilamina.⁶¹

Por muitos anos, devido aos elevados custos, baixos rendimentos e metodologias sintéticas de difícil execução, a química das isonitrilas permaneceu estagnada, com poucos exemplos de aplicação descritos na literatura.

Com o surgimento da metodologia de preparação das isonitrilas a partir da reação de desidratação de formamida *N*-monossustituída, proposta por Ugi,⁶² foi possível preparar uma grande variedade de isonitrilas de forma eficiente e rápida, utilizando vários agentes desidratantes combinados com diferentes tipos de bases (Esquema 18).



Agentes desidratantes (D): Fosgênio, P₂O₅, POCl₃,
(CO)₂Cl₂, SOCl₂, PBr₃.

Bases (B): Et₃N, DIPEA, Piridina.

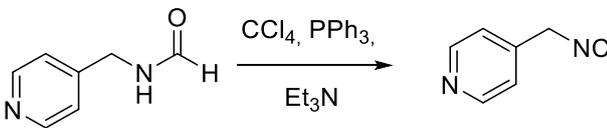
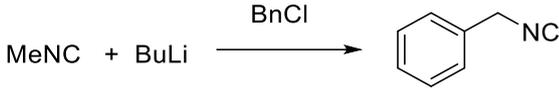
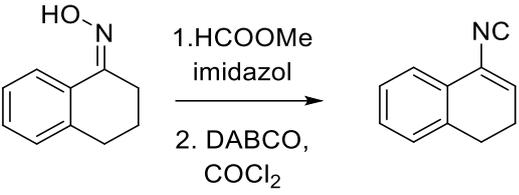
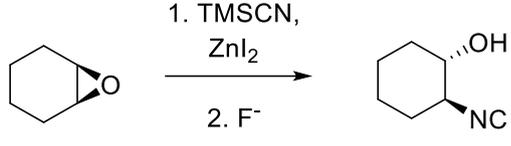
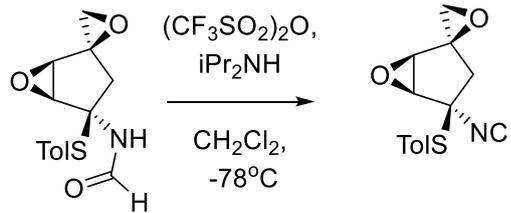
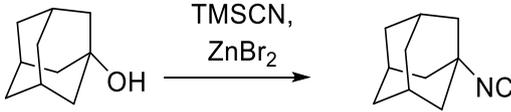
Esquema 18: Síntese de isonitrila via reação de desidratação de formamida.

⁶¹ Hofmann A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114.

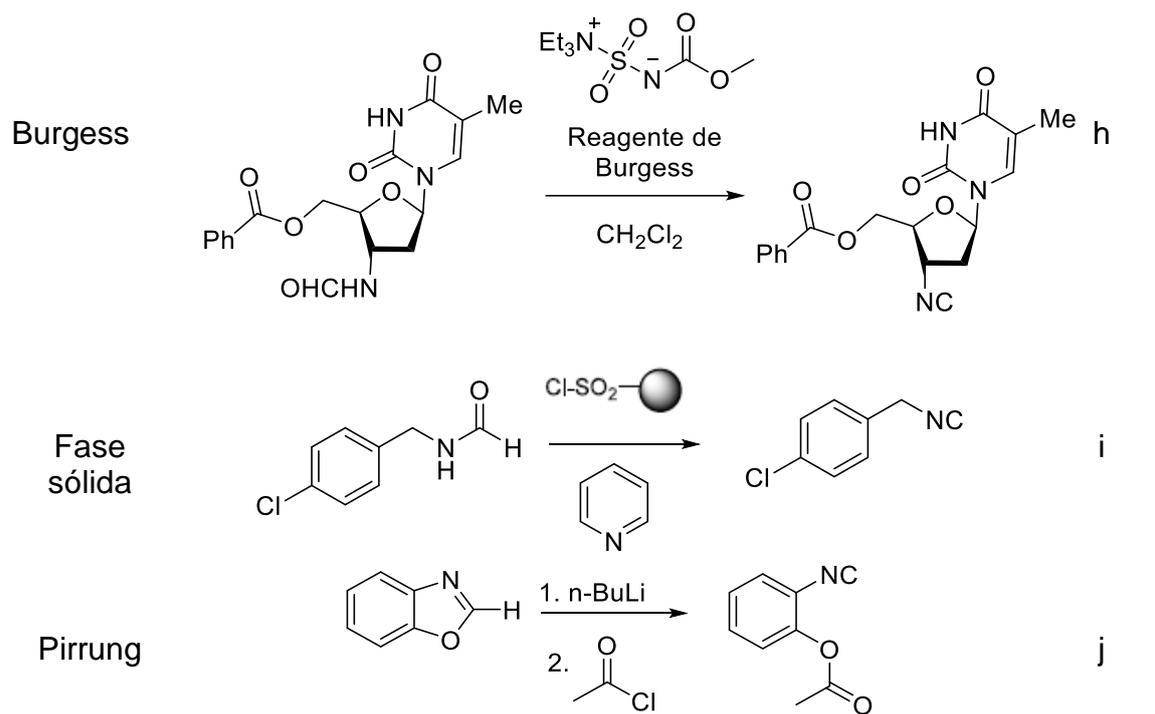
⁶² (a) Ugi, I.; Meyr, R.; *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239.

Além da contribuição em destaque de Ugi para o desenvolvimento da química das isonitrilas, vários outros métodos contribuíram para o avanço na síntese desta classe de compostos, dentre eles destacam-se alguns exemplos descritos na Tabela 2.⁶³

Tabela 2: Exemplos de metodologias para a síntese de isonitrilas.⁶³

Método	Aplicações	Ref. (63)
Ugi	Aplicação do método de Hoffmann em CH ₂ Cl ₂ /CHCl ₃ /H ₂ O usando catalisador de transferência de fases	a
Appel		b
Schöllkopf		c
Barton		d
Gassman		e
Baldwin		f
Kitano		g

⁶³ (a) Weber, W.; Gokel, G.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587. (b) Appel, R.; Kleistuck, R.; Ziehn, K. D. *Angew. Chem.* **1971**, *10*, 132. (c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339. (d) Barton, D. H. R.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 3343. (e) Gassman, P. G.; Guggenheim, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5849. (f) O'Neil, I. A.; Baldwin, J. *Synlett* **1990**, 4255. (g) Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M. *Tetrahedro Lett.* **1998**, *39*, 1911. (h) Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1015.



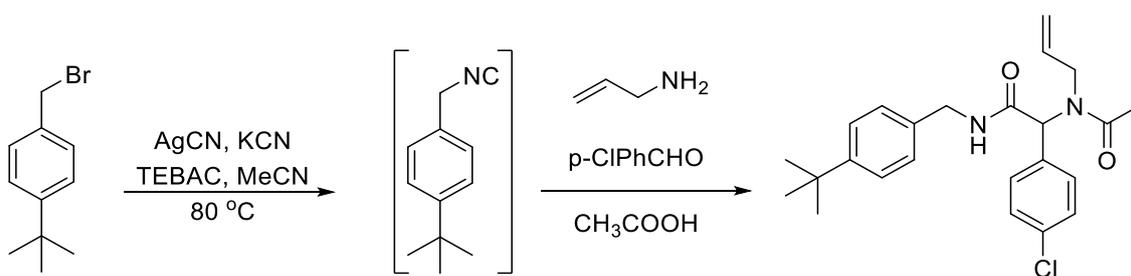
Correspondendo às tendências da Química Orgânica sintética atuais, baseadas em princípios da Química Verde, tais como a economia de átomo⁶⁴ e a economia de etapas reacionais,⁶⁵ foi realizada a síntese de isocianeto *in situ* através da reação de compostos bromados com cianeto de prata e potássio em acetonitrila à temperatura de 80 °C, na presença de quantidades catalíticas de cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC).⁶⁶ Em sequência, esta isonitrila sintetizada *in situ* foi utilizada em diversas reações multicomponentes (Esquema 19).⁶⁵ Dessa forma, foi possível evitar a etapa de purificação da isonitrila e conseqüentemente o terrível odor potencialmente tóxico dessa classe de compostos, que possui aplicações como arma não letal de controle de multidão.⁶⁷

⁶⁴ (a) Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471; (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.

⁶⁵ Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.

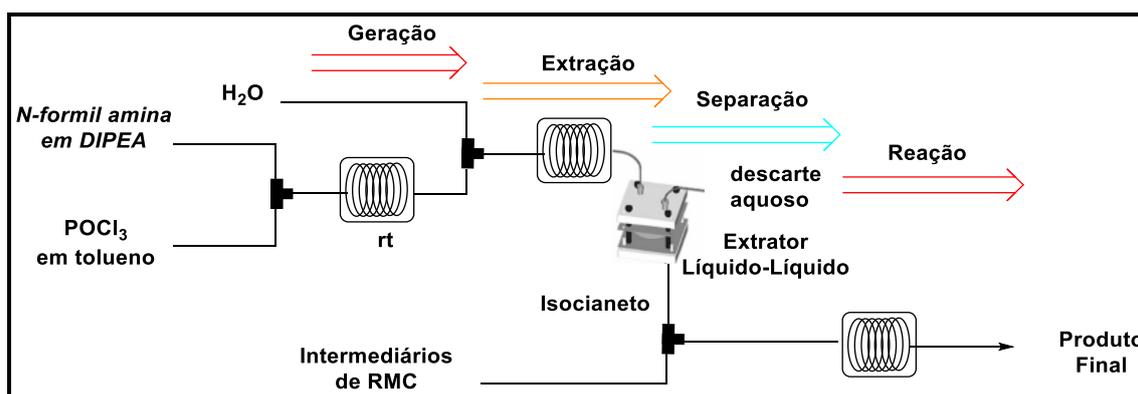
⁶⁶ (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett* **2009**, 1401. b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235. c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024.

⁶⁷ Pinney, V. R. *US Pat.* 6 352 032, **2002**.



Esquema 19: Sínteses de isonitrila *in situ* e aplicação em cascata na reação de Ugi.^{66c}

Recentemente, utilizando uma plataforma sob regime de fluxo contínuo, Kim e colaboradores realizaram a síntese de isonitrila por meio da reação de desidratação com POCl₃, em sequência com as etapas de purificação, e consequente utilização das isonitrilas geradas nas reações de Ugi e Passerini em uma mesma linha de fluxo contínuo.⁶⁸ Por meio deste sistema em regime de fluxo contínuo, foi possível a geração das isonitrilas com a purificação dos reagentes tóxicos e explosivos utilizados neste processo, bem como a extração dos subprodutos gerados por meio de um sistema extrator com água (Esquema 20).⁶⁷



Esquema 20: Sistema de fluxo contínuo sequencial para a geração, extração, separação e reação das isonitrilas.⁶⁸

⁶⁸ Sharma, S.; Awatar, R.; Min, K.-I.; Jeong, G.-Y.; Kim, D.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7564.

1.4 – Objetivos

Em uma linha de pesquisa que tem como principal objetivo a síntese de ciclopeptóides via reação multicomponente de Ugi e a reação “click” de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (Cu^I), com formação regioespecífica do núcleo triazólico em regime de fluxo contínuo, os objetivos desta parte do trabalho são:

1. Preparação em regime de batelada de uma isonitrila que possua em seu esqueleto um grupo alcino terminal, de acordo com os reagentes disponíveis em nosso laboratório (Figura 17).

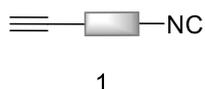


Figura 17: Isonitrila com alcino terminal.

2. Transposição das condições experimentais estabelecidas em regime de batelada para o regime de fluxo contínuo visando a síntese da isonitrila a partir da reação de desidratação da formamida.

1.3 – Resultados e discussões

Inicialmente, com base nos reagentes existentes em nosso laboratório, foram propostos dois arcaouços para a preparação de uma isonitrila ligada a um anel aromático funcionalizado com um grupo propargílico (Figura 18).

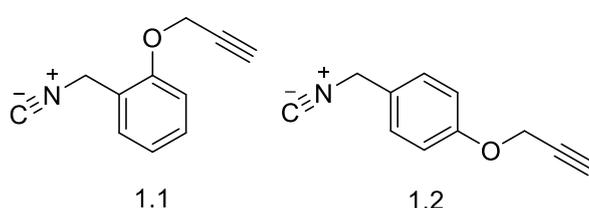


Figura 18: Proposta de isonitrilas funcionalizadas com o grupo propargílico (1.1 e 1.2).

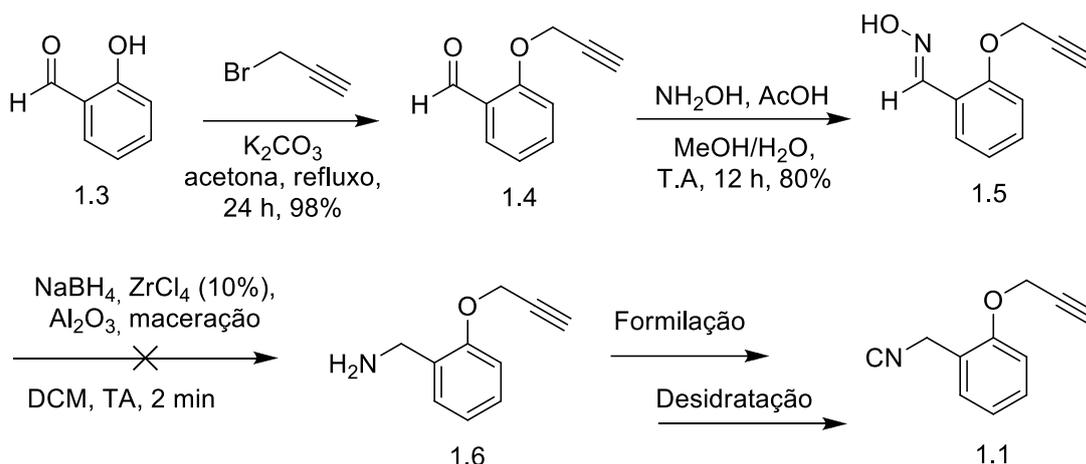
Foi proposta uma rota sintética linear com cinco etapas para a síntese da isonitrila **1.1** (Esquema 21). Apesar de as duas primeiras etapas desta rota terem sido realizadas com êxito, de acordo com procedimentos descritos na literatura,⁶⁹ na terceira etapa, utilizando uma metodologia de redução da oxima com NaBH₄, ZrCl₄ e Al₂O₃,⁷⁰ não foi possível obter a amina necessária para as reações de formilação e desidratação subseqüentes. Para a redução da oxima ainda foram testadas as condições experimentais com Pd/C 10%, H₂ e HCl;⁷¹ e NaOH.⁷² Não foi obtido êxito nestas metodologias.

⁶⁹ Vaidya, V. V.; Wankhede, K. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K.; *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2392.

⁷⁰ Zeynizadeh, B.; Kouhkan, M.; *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3448.

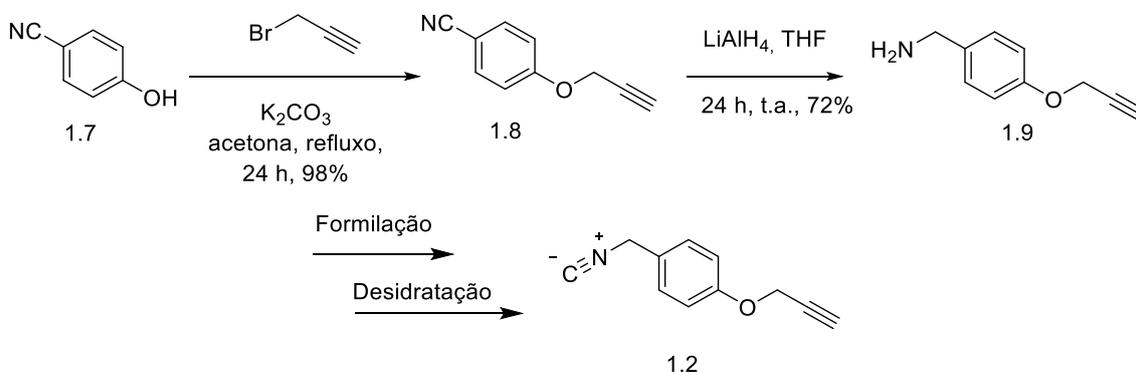
⁷¹ Hartung, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3370.

⁷² Tsukinoki, T.; Mitoma, Y.; Nagashima, S.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Tashiro, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873.



Esquema 21: Rota sintética para o preparo da isonitrila **1.1**.

Apesar de existirem outras metodologias descritas na literatura para a redução de oximas,⁷³ uma análise sintética mais apurada nos levou a crer que seria possível realizar a síntese da isonitrila **1.2** em menos etapas e de uma forma mais eficiente. Assim, foi idealizada uma rota sintética para a síntese da isonitrila **1.2** com quatro etapas, tendo como material de partida a *p*-hidroxibenzonitrila **1.7** (Esquema 22).



Esquema 22: Síntese da isonitrila **1.2** em quatro etapas a partir da *p*-hidroxibenzonitrila (**1.7**).

As duas primeiras etapas da rota sintética da isonitrila **1.2** foram realizadas de acordo com procedimentos descritos na literatura.⁷⁴ Os dados

⁷³ (a) Wu, Y.; Ahlberg, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6324. (b) Calvo, K. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3654. (c) Bennasar, M. L.; Roca, T.; Monerris, M.; García-Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028.

⁷⁴ (a) Zhang, J.; Zhang, Y.; Wang, H.; Liu, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10834. (b) Argentini, M.; Dos Santos, D. F.; Weinreich, R.; Hansen, H. J. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6018. (c) Wang, J. Y.; Han, J. M.; Yan, J.; Ma, Y.; Pei, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3585.

espectroscópicos dos produtos **1.8** (Tabela 3) e **1.9** (Tabela 4) destas etapas correspondem aos dados descritos na literatura.^{74a}

Tabela 3: Comparação entre valores de δH (ppm), J (Hz) obtidos para o composto **1.5** (300 MHz, CDCl₃) e os relatados na literatura.^{74a}

δ (ppm), J (Hz) observados	δ (ppm), J (Hz) Literatura
7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H)	7,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)
7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H)	7,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)
4,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H)	4,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H)
2,59 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H)	2,57 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H)

Tabela 4: Comparação entre valores de δC (ppm) obtidos para o composto **1.9** (75 MHz, CDCl₃) e os relatados na literatura.^{74a}

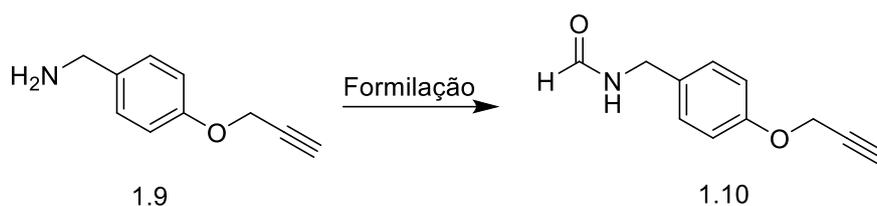
δ ¹³ C observados (ppm)	δ ¹³ C Literatura (ppm)
156,4	156,7
136,6	135,2
128,3	128,7
114,9	115,1
78,7	78,8
75,5	75,7
55,8	56,0
45,9	45,4

Para a etapa de formilação, foram testadas três metodologias (Tabela 5).^{75,76} Dentre estas, a condição experimental da entrada **2** apresentou melhor rendimento em menor tempo reacional.

⁷⁵ Dhake, K. P.; Tambade, P. J.; Singhal, R. S.; Bhanage, B. M.; *Green. Chem. Lett. Rev.* **2011**, *2*, 151.

⁷⁶ Mucsi, Z.; Chass, G. A.; Csizmadia, I. G.; *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 7885.

Tabela 5: Condições experimentais para a reação de formilação.



<i>Entrada</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t (h)^b</i>	<i>Solvente (5 mL)</i>	<i>Rend. %^c</i>
1	100	4	Ácido fórmico	71
2	60	3,5	Formiato de etila	90
3	110	5	Formamida	67
4	180	5	Formamida	62

^aTodos os experimentos foram realizados utilizando 1 mmol da amina **1.9**; ^bO desenvolvimento das reações foi monitorado por CCD (cromatografia de camada delgada); ^cOs rendimentos foram determinados após purificação por coluna cromatográfica.

A formação da formamida **1.10** foi confirmada pelas análises de EMAR (espectroscopia de massa de alta resolução) (ESI-*m/z*): calculado para C₁₁H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 190,086255, medido 190,086639, bem como pelas análises de RMN ¹H e de ¹³C, com a presença de rotâmeros decorrentes da presença dos isômeros *cis* e *trans* da formamida.

No espectro de RMN ¹H (300 MHz) para a formamida **1.10**, são observados todos os sinais esperados (Tabela 6). Para este composto, destacam-se o simpleto em 8,21 ppm, relativo ao hidrogênio ligado ao carbono da formamida e o simpleto largo em 6,10 ppm, relativo ao N—H da amida formada (Tabela 6 e Figura 19).

Tabela 6: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o composto **1.10** (300 MHz, CDCl_3).

<i>H</i>	δ (ppm) e J (Hz) observados
a	8,21 (s, 0,9H)
	8,15 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,1H)
b ₁	7,30 – 7,13 (m, 2H)
b ₂	6,98 – 6,88 (m, 2H)
c	6,10 (sl, 1H)
d	4,70 ($J = 2,5$ Hz, 2H)
e	4,41 (2 d, $J = 5,8$ Hz, 1,83H)
	4,35 (2 d, $J = 5,8$ Hz, 0,31H)
f	2,53 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H)

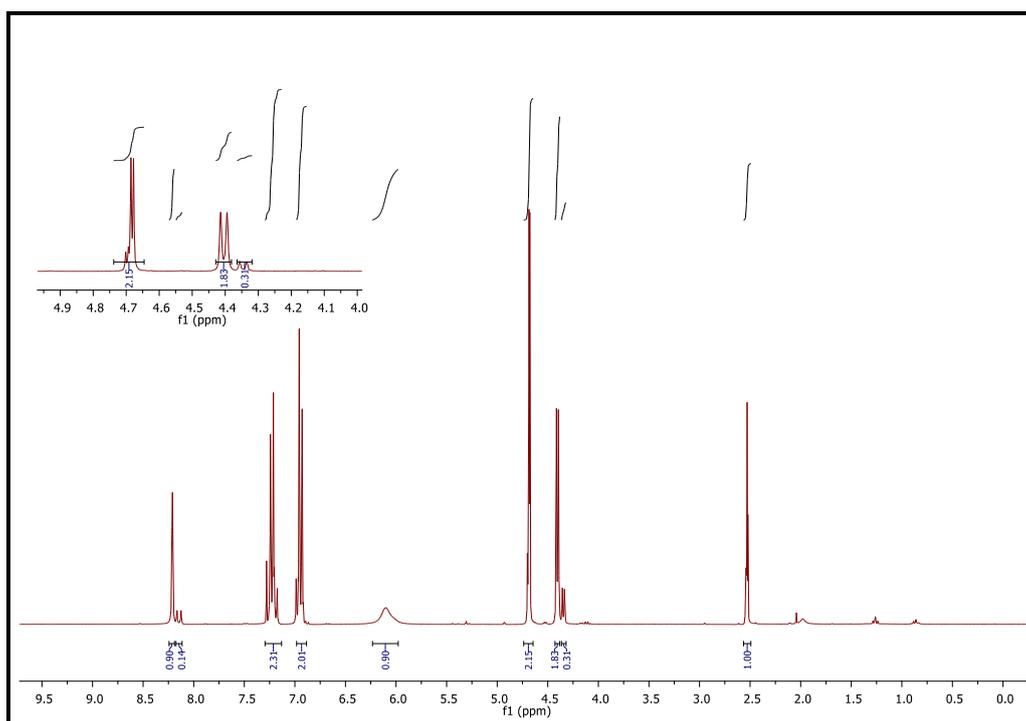
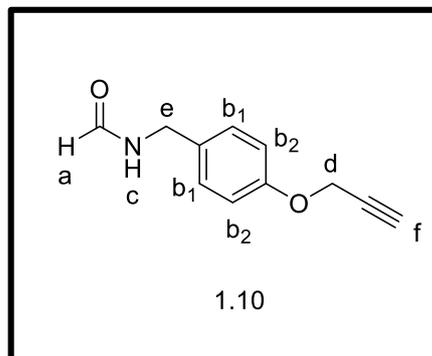


Figura 19: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **1.10** (mistura de rotâmeros).

Já no espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1.10**, por sua vez, observam-se os sinais referentes à formamida, com destaque para o sinal em 161,1 ppm, referente ao carbono da carbonila da formamida (Figura 20).

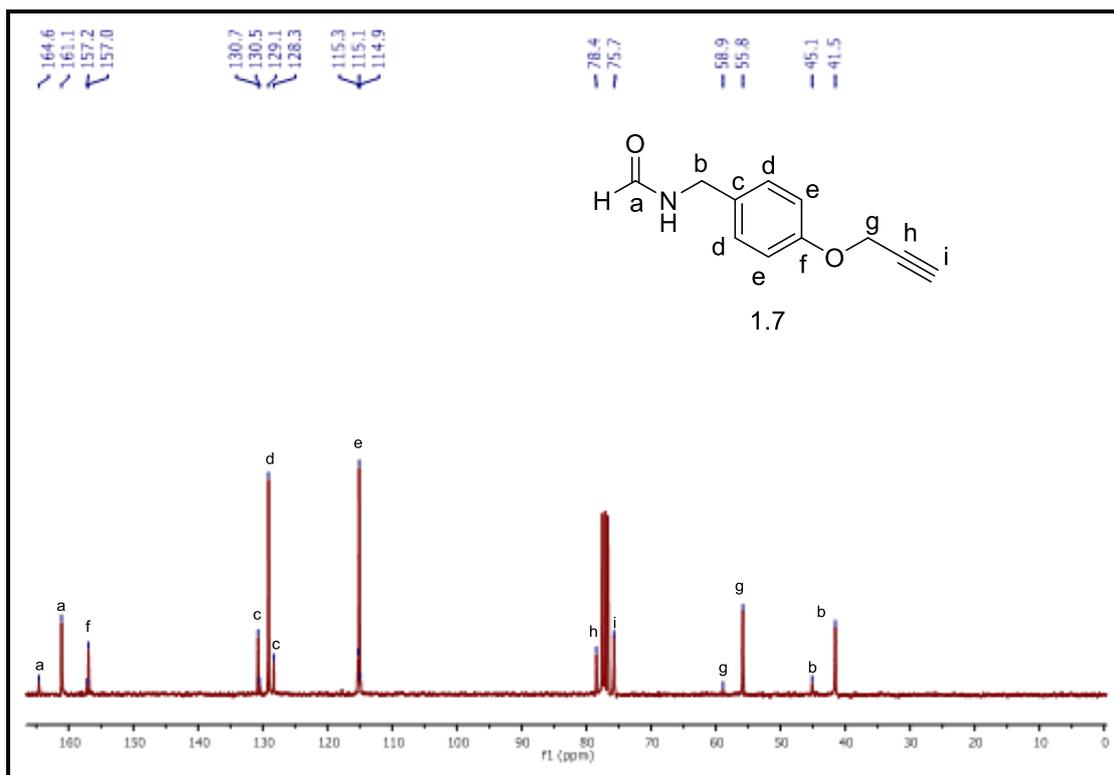
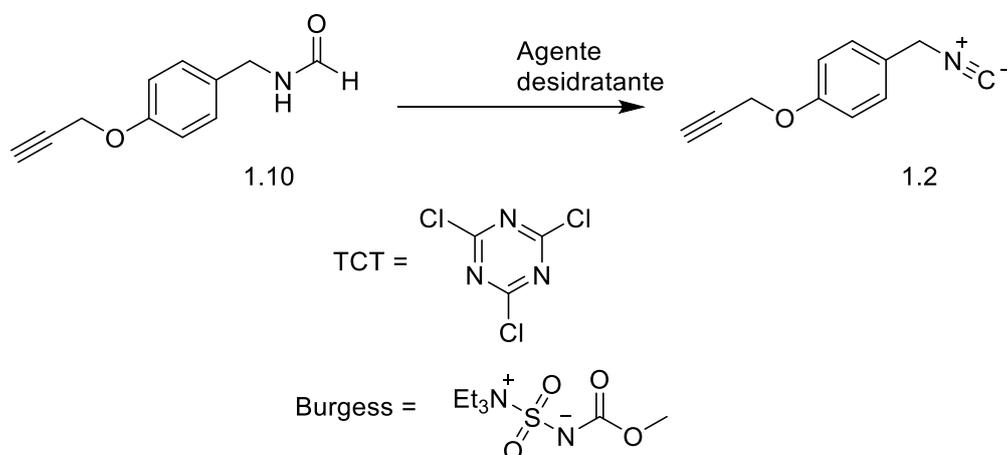


Figura 20: RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1.10** (mistura de rotômeros).

Com as condições experimentais estabelecidas para a síntese da formamida **1.10** em mãos, partiu-se para a síntese da isonitrila **1.2** a partir da reação de desidratação da formamida **1.10**, usando metodologias tradicionais para a síntese de isonitrilas em regime de batelada (Tabela 7).

Tabela 7: Metodologias testadas para a reação de desidratação da formamida (**1.7**).



Entrada	Condições experimentais	Rend. [%] ^a
1	CCl ₄ , Et ₃ N, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 12 h refluxo	34
2	TCT ^b , piridina, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, refluxo	-- ^c
3	TCT ^b , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, refluxo	-- ^c
4	POCl ₃ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, -78 a 25 °C	76
5	POCl ₃ , Bu ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, -78 a 25 °C	-- ^c
6	POCl ₃ , DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, -78 a 25 °C	-- ^c
7	POCl ₃ , piridina, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, -78 a 25 °C	-- ^c
8	reagente ^d de Burgess, CH ₂ Cl ₂ , 80 min, refluxo	67

^aOs rendimentos foram determinados após purificação por coluna cromatográfica. ^bTCT=2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina. ^cO produto desejado não foi formado. ^d(Trietilamoniosulfonil)carbamato de metila..

Quando o reagente desidratante trifetilfosfina (PPh₃)/CCl₄⁷⁷ foi utilizado, após 12 h de reação, foi observado um baixo rendimento para a formação do produto desejado bem como a precipitação do produto trifetilfosfinóxido (Tabela 7, Entrada 1). A baixa solubilidade deste produto inviabilizou a aplicação desta metodologia em regime de fluxo contínuo. A formação do produto desejado **1.2** não foi observada com a aplicação do agente desidratante 2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina (cloreto cianúrico, TCT) (Tabela 7, Entradas 2 e 3).⁷⁸ Já com o reagente desidratante cloreto de fosforila (POCl₃)⁷⁹, o produto desejado foi obtido com bom rendimento, porém a reação não ocorreu de forma totalmente homogênea (Tabela 7, Entrada 4). Assim, na tentativa de evitar a formação de precipitados, foram conduzidos outros experimentos com diferentes aminas com o POCl₃ (Tabela 7, Entradas 5-7). Porém, em todas estas metodologias o meio reacional não foi homogêneo e não ocorreu a formação do produto desejado. Entretanto, devido ao bom rendimento e homogeneidade da reação com o agente desidratante de Burgess (*N*-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metila),^{63h} esta metodologia foi escolhida para aplicação em regime de fluxo contínuo(Tabela 7, Entrada 8).⁸⁰

⁷⁷ Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4025.

⁷⁸ Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.

⁷⁹ Faure, S.; Hjelmgard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.

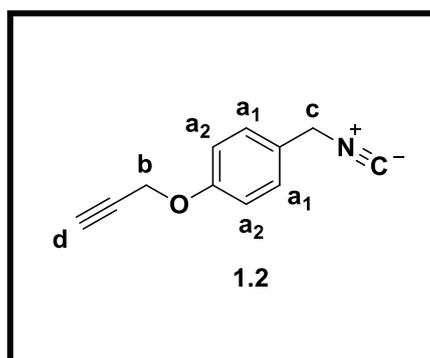
⁸⁰ Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Tovisco, A.; Andrade, C. K. Z.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590.

A obtenção da isonitrila **1.2** foi confirmada pelas análises de EMAR (APCI $-m/z$): calculado para $C_{10}H_9O$ $[M-NC+H]^+$: 145,064791, medido: 145,064668, e calculado para C_8H_9O $[M-propargil]^+$: 132,045487, medido: 132,045744, bem como pelas análises de RMN 1H e de ^{13}C .

No espectro de RMN- 1H (300 MHz) para a isonitrila **1.2** sintetizada são observados todos os sinais esperados. Pela análise dos deslocamentos químicos de H (ppm) (Tabela 8), podemos constatar facilmente a presença dos sinais característicos a este composto, com destaque para o desaparecimento dos sinais referentes ao simpleto observado em 8,21 ppm e ao simpleto largo em 6,10 ppm, presentes na formamida.

Tabela 8: Valores de δH (ppm), J (Hz) obtidos para o composto **1.2** (300 MHz, $CDCl_3$).

Grupo	δ (ppm), J (Hz) observados
a ₁	7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)
a ₂	7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)
b	4,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H)
c	4,60 (sl, 2H)
d	2,55 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H)



Os sinais referentes à formação da isonitrila, com destaque para a ausência do sinal em 161,1 ppm referente ao carbono da carbonila da formamida (Figura 20) e o aparecimento do sinal em 157,2, referente ao carbono do grupo isocianeto, que comprovam a formação da isonitrila **1.2**, são observados no espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) (Figura 21).

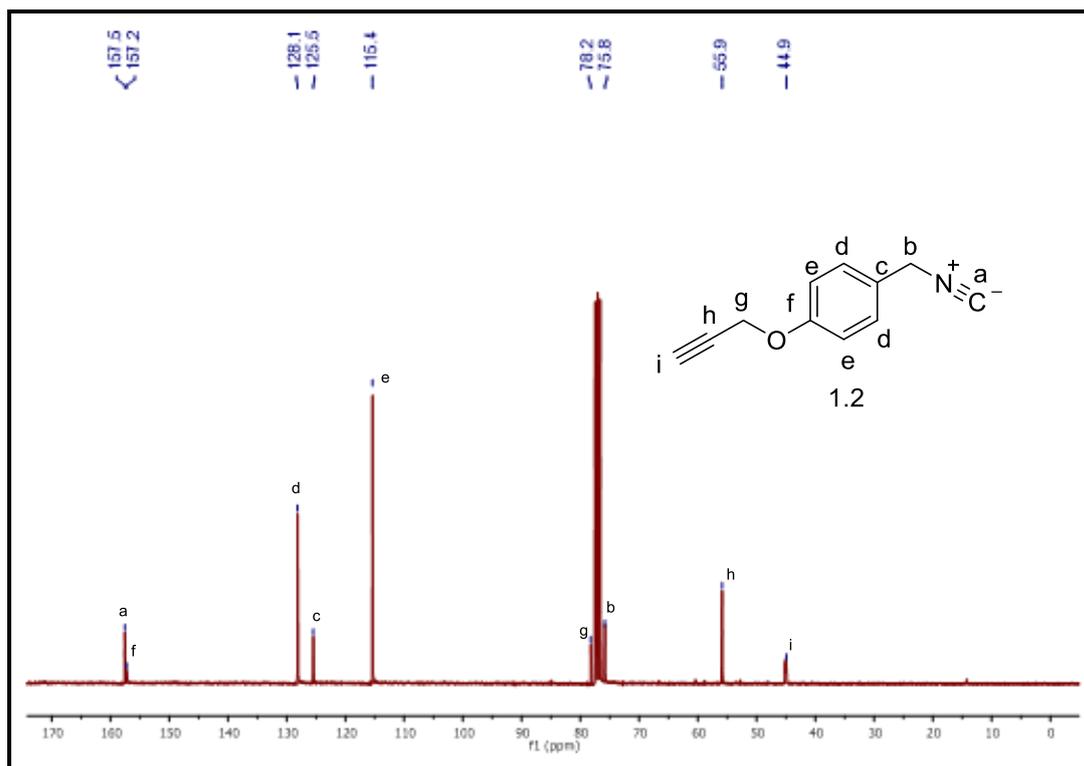
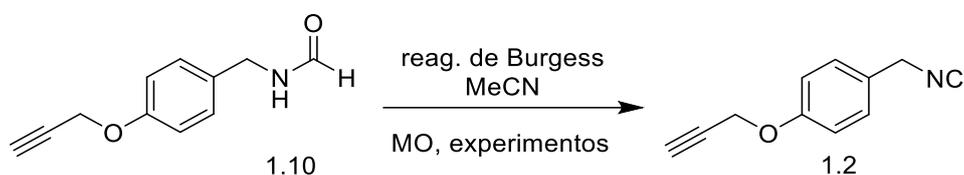


Figura 21: RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da isonitrila 1.2.

A maioria das metodologias descritas na literatura para a síntese de isonitrilas a partir da reação de desidratação de formamida utilizam como solvente o diclorometano.²⁹ Devido a melhor solubilidade da formamida em acetonitrila e a possibilidade de combinar a síntese da isonitrila **1.2** com a sua aplicação na reação de Ugi em um mesmo regime de fluxo contínuo, decidimos realizar experimentos para a otimização da reação de desidratação da formamida **1.10** com o reagente de Burgess em acetonitrila, sob aquecimento promovido por microondas (Tabela 9).⁸⁰

Tabela 9: Otimização da síntese da isonitrila **1.2** utilizando o reagente de Burgess sob aquecimento assistido em micro-ondas, em acetonitrila.⁴⁷



<i>Entrada</i>	<i>Burgess [equiv]</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [min]</i>	<i>Conversão [%]^b</i>
1	1	50	10	50
2	1	80	10	51
3	1	100	10	53
4	1	50	25	64
5	1.5	50	15	77
6	1.5	50	20	81
7	2	50	20	>99(93) ^c
8	2	50	15	84

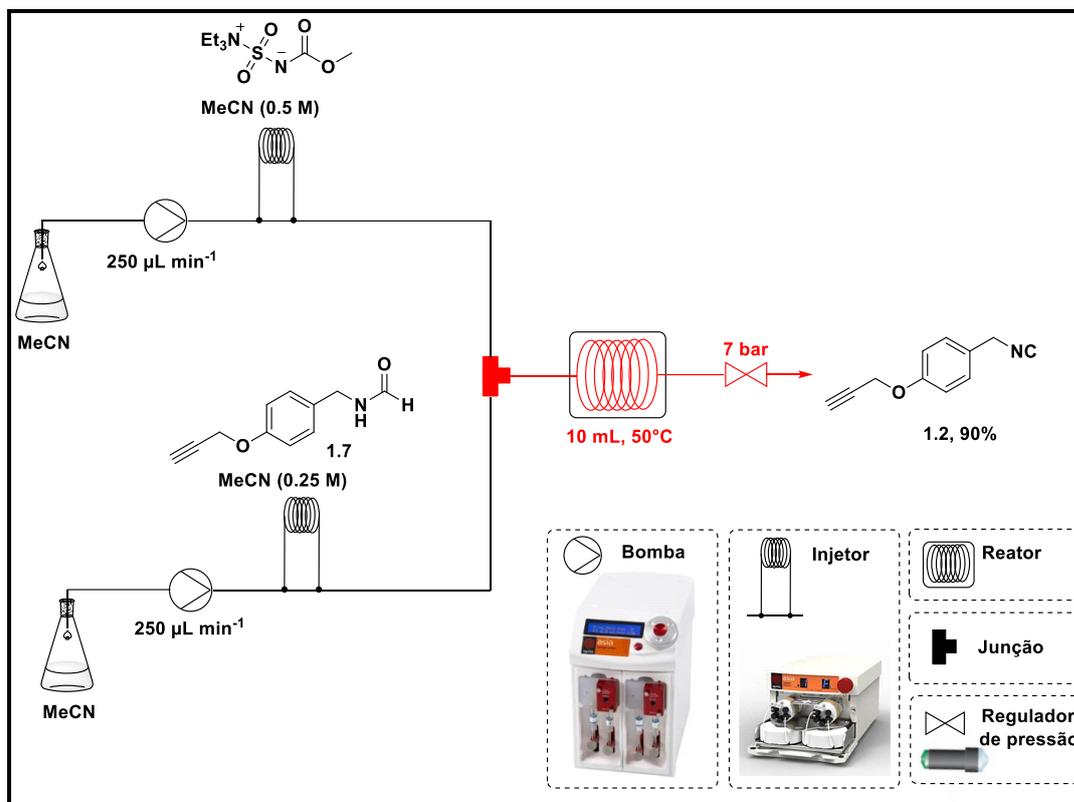
^aEm todos os experimentos, foram utilizados 2 mmol da formamida **1.10** em 2 mL de MeCN; reagente de Burgess = metil *N*-(trietilamoniosulfonil)carbamato. ^bA conversão foi determinada por análise de porcentagem de área em HPLC em 215 nm. ^cO rendimento foi determinado após purificação por coluna cromatográfica.

Inicialmente, utilizando quantidades equimolares do reagente de Burgess em relação à formamida **1.10**, à temperatura de 50 °C, foi possível obter o produto desejado **1.2** (Tabela 9, entrada 1). Porém, mesmo com o aumento gradativo da temperatura e do tempo reacional (Tabela 9, entradas 1-3), não foram constatadas melhoras significativas nos valores da conversão da isonitrila (**1.10**). Desta forma, decidiu-se aumentar a quantidade de equivalentes do reagente de Burgess (Tabela 9, entradas 5-8). Com isso, foi obtida conversão total da formamida **1.10** na isonitrila **1.2** e um excelente rendimento de 93% (Tabela 9, entrada 7).

Devido à equivalência para o aquecimento realizado por microondas com o aquecimento em micro-reatores sob regime de fluxo contínuo,⁸¹ foram

⁸¹ Razzaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321.

utilizadas as condições experimentais estabelecidas anteriormente na Tabela 9 para a síntese da isonitrila **1.2** em regime de fluxo contínuo (Esquema 23).⁸⁰



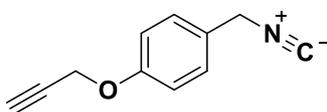
Esquema 23: Síntese da isonitrila **1.2** em regime de fluxo contínuo.

Nesta plataforma de fluxo contínuo, as soluções contendo a formamida **1.10** (0,25 mmol em 1 ml de acetonitrila) e o reagente de Burgess (0,5 mmol em 1 ml de acetonitrila) foram bombeadas em direção à junção em forma de “T” a um mesmo fluxo de 250 $\mu\text{L min}^{-1}$ cada. Para melhor controle dessa operação, estas soluções foram acondicionadas em dois reservatórios tubulares distintos de PFA de capacidade de 1 mL, conectados individualmente a um injetor de seis válvulas. Ambas as soluções foram injetadas simultaneamente. Após a mistura das soluções na junção “T”, a solução resultante em um fluxo contínuo de 400 $\mu\text{L min}^{-1}$ foi conduzida a um reator tubular de PFA (0,8 mm de diâmetro interno e 8 ml de capacidade) imerso em um banho de óleo à 50 °C. A combinação destes seguimentos de fluxo (500 $\mu\text{L min}^{-1}$) com o comprimento do reator permitiu um tempo de residência de vinte minutos. Após passar pelo regulador de pressão (7 bar), a mistura reacional foi coletada e a isonitrila **1.2** foi obtida

com rendimento de 90%, aproximadamente igual ao da metodologia realizada em batelada (93%).⁸⁰

1.5- Conclusão

Os objetivos almejados para esta etapa do trabalho foram alcançados com a síntese da isonitrila **1.2** (Figura 22) a partir de uma plataforma de fluxo contínuo contendo dois sistemas de alimentação das soluções reacionais envolvidas.



1.2

Figura 22: Isonitrila obtida em regime de fluxo contínuo.

Capítulo 2: Sínteses de azida orgânicas e a reação de Ugi aplicada à síntese de peptídeos em regime de fluxo contínuo.

2.1 – Introdução

Após aproximadamente um século e meio da descoberta da primeira azida orgânica,⁸² esta classe de substâncias vem sendo amplamente utilizadas na síntese de inúmeros compostos de elevado valor agregado tais como o fármaco azido timidina (AZT), utilizado no tratamento da SIDA.⁸³ Os compostos azida orgânicos são utilizados como intermediários na síntese de heterocíclicos triazóis e tetrazóis.⁸⁴ Estes núcleos heterociclos são importantes grupos farmacofóricos presentes na estrutura de inúmeros compostos de interesse medicinal.⁸⁵ A função azida (N_3) pode ser transformada facilmente em aminas e isocianetos, dentre outros grupos funcionais, sendo assim reconhecida como um grupo funcional valioso e versátil dentro do conceito de “química click”.⁸⁶

Em conjunto com o importante papel sintético desenvolvido por compostos azida, suas características energéticas devem ser levadas em consideração. Azidas orgânicas e inorgânicas são o grupo funcional mais energético e que frequentemente exibem propriedades explosivas. A ligação π do grupo N_3 pode ser facilmente polarizada, o que conseqüentemente resulta na reação de dissociação molecular, gerando espécies tais como nitrogênio molecular e nitrenos (Esquema 24). Normalmente, a adição de um grupo azida na estrutura de um composto representa um ganho energético de aproximadamente 290-355 kJ/mol.⁸⁷ Devido a esta característica, as azidas orgânicas são aplicadas na síntese de materiais de elevada densidade

⁸² Griess, P. *Proc. R. Soc. London* **1864**, 13, 375.

⁸³ T.S. Lin, W.H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 109.

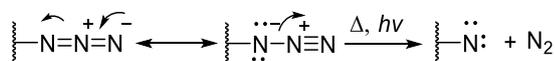
⁸⁴ (a) Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azide: Syntheses and Application*. Wiley & Sons Ltd: United Kingdom, 2010. (b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188. (c) Scriven, E.F.V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.

⁸⁵ (a) Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 63, 797. (b) Parveen, M.; Ahmade, F.; Malla, A. M.; Azaz, S.; *New J. Chem.*, **2015**, 39, 2028. (c) Isobe, H.; Fujino, T.; Yamazaki, N.; Guillot-Nieckowski, M.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3729. (d) Congreve, M.; Chessari, G.; Tisi, D.; Woodhead, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3661.

⁸⁶ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

⁸⁷ Haiges, R.; Boatz, A.; Vij, A.; Gerken, M.; Schneider, S.; Schroer, T.; Christie, K.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5847.

energética utilizados na fabricação de explosivos. Porém, devido a uma elevada sensibilidade a estímulos de choque e calor, muitos compostos azido orgânicos não são aplicados para fins energéticos.⁸⁸



Esquema 24: Reação de dissociação do grupo azida.

1.1 – Propriedades das azidas orgânicas

Originalmente, a determinação da fórmula estrutural do grupo azida foi baseada no postulado de Curtius e Hantzsch. De acordo com este postulado, o grupo azida assumiria a estrutura do ciclo 1*H*-triazinina (Figura 23). Esta proposta foi rapidamente revisada em favor da representação linear para o grupo azida (Figura 23).⁸⁹

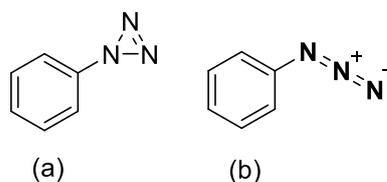
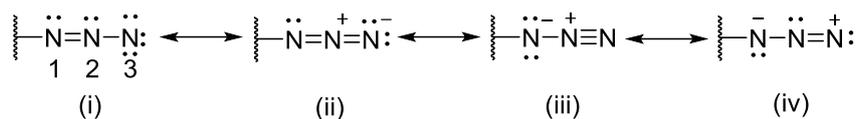


Figura 23: Estruturas cíclica (a) e linear (b) para o grupo azida.⁸⁸

As bases para a diversidade química das azidas são consequência das suas propriedades físico-químicas. Estas propriedades podem ser justificadas em grande parte pela análise das estruturas mesoméricas polares desse grupo funcional (Esquema 25).⁸³

⁸⁸ Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12537.

⁸⁹ (a) Glukhovtsev, M. N.; Bach, R. D.; Laiter, L. *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *62*, 373. (b) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023. (c) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275. (d) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1349.



Esquema 25: Estruturas de ressonância para o grupo azida.

As estruturas de ressonância **iii** e **iv** explicam a fácil decomposição destes compostos em nitreno e nitrogênio molecular bem como a reatividade desse grupo como 1,3-dipolo. E ainda, a regiosseletividade na reação com eletrófilos e nucleófilos (iv), sendo os ataques nucleofílicos em **N³** e eletrofílicos em **N¹** (Figura 24).

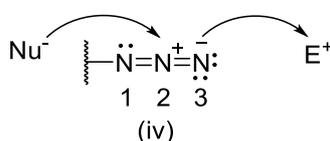


Figura 24: Regiosseletividade na reação entre o grupo azida com eletrófilos e nucleófilos.

O grupo azida se apresenta na forma linear, com hibridização sp^2 em **N²** e ordem de ligação de 2,5 entre **N³** e **N²**, e 1,5 entre **N²** e **N¹**. Os ângulos e o comprimento de ligação calculados para Me-N₃ são respectivamente descritos na **Figura 25**.⁹⁰

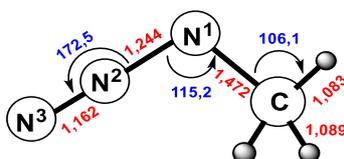


Figura 25: Ângulos e comprimento de ligação (Å) calculados para a MeN₃.⁸⁹

Através das estruturas polares de ressonância **ii** e **iii** (Esquema 25), podemos compreender as fortes absorções no comprimento de onda no infravermelho (IV) de aproximadamente 2114, 1340-1180 e 680 cm^{-1} (para a fenil

⁹⁰ Nguyen, M. T.; Sengupta, D.; Ha, T.-K. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6499.

azida), as absorções no ultravioleta (UV) de 287 nm e 216 nm para alquil azida, o fraco momento dipolar de 1,44 D para fenil azida e a acidez para azidas alifáticas, bem como o fato de a função azida ser considerada como pseudo halogênio.⁹¹

2.2 - Reatividade dos compostos azida orgânicos

Compostos azida orgânicos podem reagir em diferentes condições experimentais e em vários tipos de reações. A princípio, esta classe de compostos reage com espécies eletrofílicas e nucleofílicas (Figura 24). Podem também reagir com retenção ou aumento do número de nitrogênios da unidade azida ou com a clivagem da ligação N-N com a formação de nitrenos. Alguns exemplos de reações com azido compostos são mostrados na Tabela 10.⁹²

Várias metodologias sintéticas vêm sendo aplicadas na síntese de anéis heterocíclicos presentes na estrutura de certas classes de alcalóides, dentre as quais podemos destacar a reação de ciclização intramolecular de Schmidt como uma metodologia chave na etapa de formação do núcleo peridroazepínico presente em alguns alcalóides (Esquema 26). Por meio desta reação, é possível preparar lactamas a partir de azidoalquilcetonas. Esta reação vem sendo amplamente aplicada com eficiência na síntese de alcalóides e de outros produtos naturais.⁹³

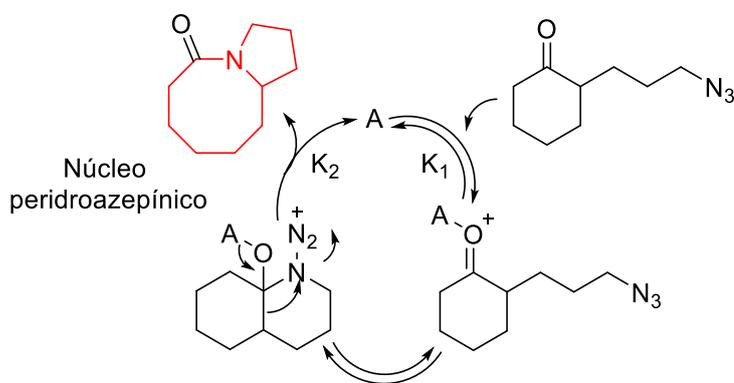
⁹¹ (a) Breuning, A.; Vicik, R.; Schirmeister, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3301. (b) Christe, K. O.; Wilson, W. W.; Dixon, D. A.; Khan, S. I.; Bau, R.; Metzenthin, T.; Lu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1836. (c) Tornieporth-Oetting, I. C.; Klapötke, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 511. (d) Cheong, J. L.; Lim, J.; Toh, J. K. Jee, J. E.; Wong, L. L.; Venkataraman, S.; Lee, S. S.; Lee, S. G. *Chem. Commun* **2015**, *51*, 3793.

⁹² (a) Nilsson, B. L.; Kiessling, L. L.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939 (b) Augustine, J. K.; Bombrun, A.; Mandal, A. B.; Alagarsamy, P.; Atta, R. N.; Selvam, P. *Synthesis*, **2011**, 1477. (c) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081. (d) Wu, P.; Chung, T.; Chou, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6585.

⁹³ (a) Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965. (b) Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449. (c) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018. (d) Wroblewski, A.; Coombs, T. C.; Huh, C. W.; Li, S.-W.; Aubé, J. *Org. React.* **2012**, *78*, 1.

Tabela10: Aplicações de azido compostos na síntese de compostos orgânicos.⁹¹

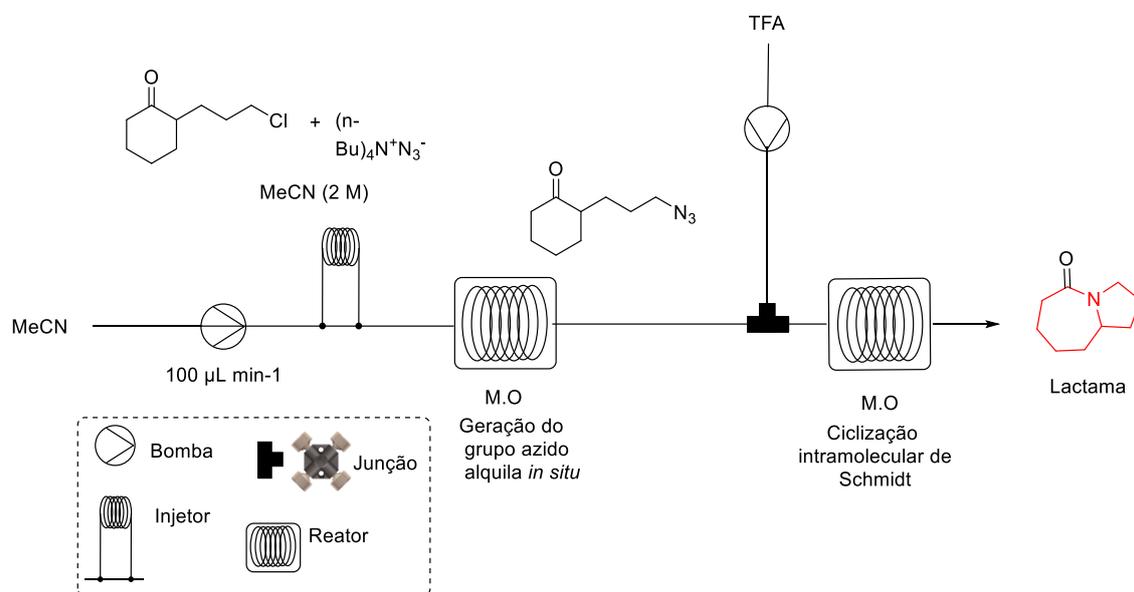
<i>Metodologia</i>	<i>Exemplo</i>	<i>Ref. (91)</i>
Síntese de peptídeo via reação de Staudinger.	<p>P = peptídeo</p>	a
Rearranjo de Curtius	<p>R = Ar, Alquila, vinila R₁ = Alquila, Bn, alila</p> <p>TMSN₃, Et₃N, THF, ref., 1-3h, 84-98%</p>	b
Cicloadição intermolecular	<p>R = Ph, Bu R₁ = Bn, C₈H₁₇</p>	c
Cicloadição intramolecular de nitrenos		d



A = Ácido de Lewis ou Bronsted

Esquema 26: Reação de ciclização intramolecular de Schmidt.

Aplicando a tecnologia de reações em regime de fluxo contínuo na reação de ciclização intramolecular de Schmidt assistida por micro-ondas, foi realizada a síntese de várias lactamas cíclicas com a geração do grupo azidoalquila *in situ* (Esquema 27).⁹⁴

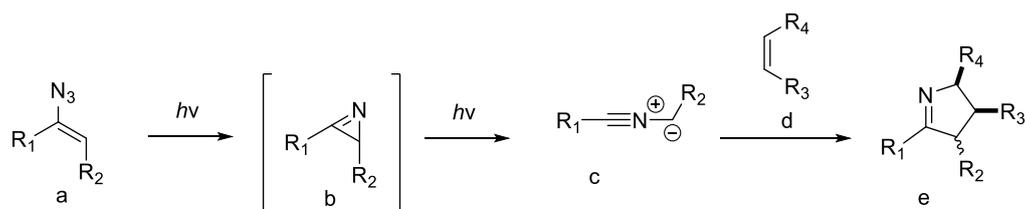


Esquema 27: Síntese de lactamas via reação de ciclização intramolecular de Schmidt *in situ* em uma plataforma de fluxo contínuo.⁹³

Azida compostos são amplamente utilizados na síntese de *ciclo* azidirenos, importantes precursores na síntese de diferentes tipos de *N*-heterociclos.⁹⁵ Por exemplo, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar foto induzida, vinil azido compostos **a** são utilizados como matéria-prima no preparo de heterocíclicos *2H*-azidirenos **b** os quais, induzidos por reações fotoquímicas, produzem o íon nitrila ilida **c** que, por meio da reação de cicloadição 1,3-dipolar com vinil compostos **d**, dá origem a *N*-heterocíclico pentacíclicos **e** (Esquema 28).

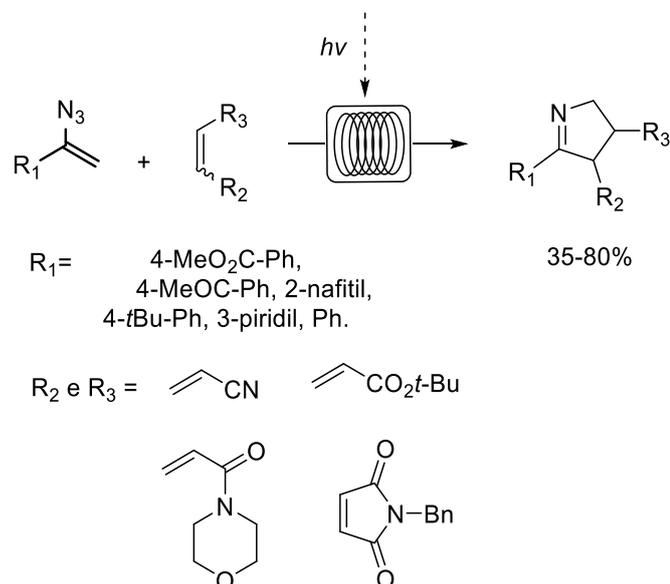
⁹⁴ Painter, T. O.; Thornton, P. D.; Orestano, M.; Santini, C.; Organ, M. G.; Aub, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9595.

⁹⁵ (a) Heimgartner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 238. (b) Loy, N. S. Y.; Singh, A.; Xu, X.; Park, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2212. (c) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Yufit, D. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9344. (d) Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; del Burgo, A. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9472.



Esquema 28: Síntese de N-heterocíclicos pentacíclicos **e** a partir de vinil azidas **a**.

Reações fotoquímicas realizadas sob regime de fluxo contínuo apresentam inúmeras vantagens, dentre as quais podemos destacar o aumento da produtividade por meio do uso de reatores em paralelo, a irradiação uniforme da luz, o controle eficiente da transferência de calor e da taxa de produção fotoquímica pela variação da potência de irradiação ou pela diminuição ou aumento do regime de fluxo contínuo.⁹⁶ Em vista destas vantagens, recentemente, foi realizada a síntese de derivados pirrólicos a partir de vinil azidas (Esquema 29).⁹⁷ Através desta metodologia, foi possível a síntese de vários derivados pirrólicos em apenas uma etapa via formação de *2H*-azidirenos *in situ*.



Esquema 29: Síntese de derivados pirrólicos a partir de vinil azidas em regime de fluxo contínuo.⁹⁶

⁹⁶ Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522.

⁹⁷ Cludius-Brandt, S.; Kupracz, L.; Kirschbing, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1745

2.3 – Síntese de azidas orgânicas em regime de fluxo contínuo.

Considerando as propriedades estruturais de azidas alifáticas e aromáticas, o preparo destes compostos pode ser dividido em cinco métodos: Inserção do grupo N_3 por meio de substituição ou adição (a), inserção de N_2 por meio de diazo transferência (b), inserção do átomo de nitrogênio por meio de diazotização (c), clivagem do grupo triazina e análogos (d) e rearranjo com azidas e dada a importância das azidas e os riscos associados ao preparo e manipulação destas substâncias, sistemas desenvolvidos em regime de fluxo contínuo são interessantes para a síntese dessa classe de compostos por apresentarem características tais como geração estequiométrica e imediato consumo de reagentes potencialmente perigosos, rápida mistura dos componentes e eficiente transferência de calor.⁹⁸

Aplicando a técnica de catálise heterogênea em uma plataforma de fluxo contínuo,⁹⁹ Ley e colaboradores¹⁰⁰ realizaram a síntese de alquil azidas utilizando o íon azida suportado em um leito fixo de resina monolítica (Esquema 30). Por meio desta metodologia foi possível realizar a reação de substituição nucleofílica de brometos de alquila pelo grupo azida com excelentes rendimentos com isolamento apenas após evaporação do solvente dispensando, assim, etapas adicionais de purificação.

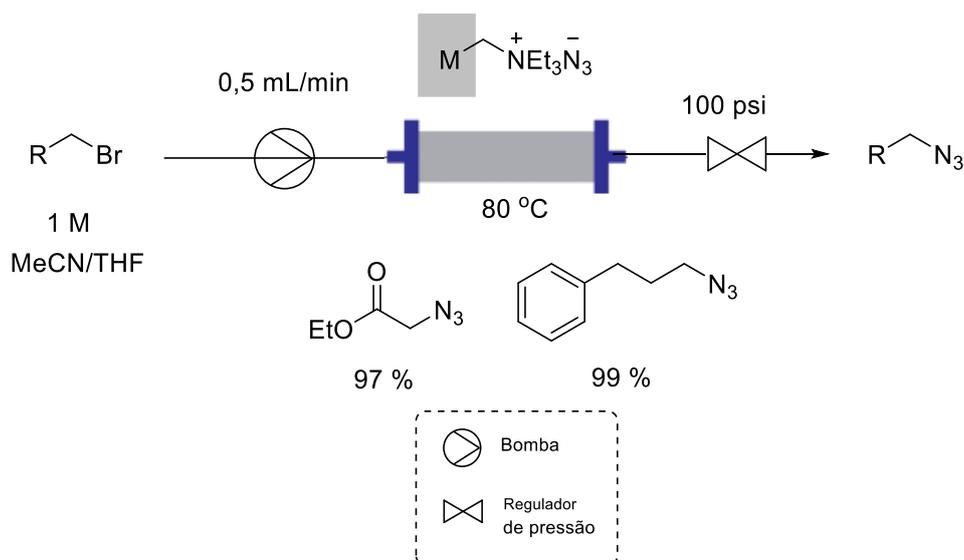
Para a síntese de vinil azidas em regime de batelada, comumente é utilizada a metodologia, desenvolvida por Hassner.¹⁰¹ Nesta metodologia, vinil azidas compostos são obtidas em duas etapas com a geração do reagente potencialmente explosivo azida iodeto *in situ* (Esquema 31).

⁹⁸ Kirschning, A.; Solodenko, W.; Mennecke, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972.

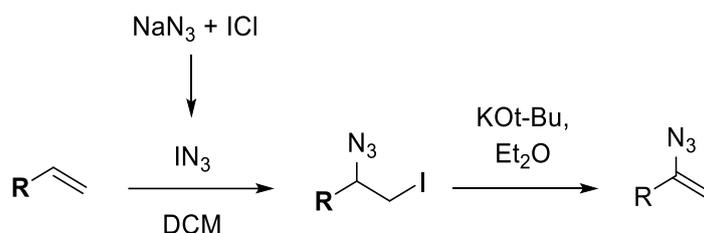
⁹⁹ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583.

¹⁰⁰ Smith, C. J.; Smith, D. C.; Nikbin, N.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1927.

¹⁰¹ Hassner, A.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686.



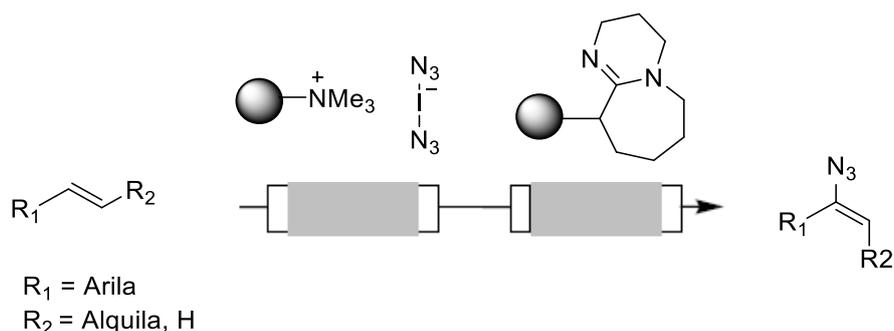
Esquema 30: Síntese de alquil azidas em regime de fluxo contínuo.⁹⁹



Esquema 31: Síntese de vinil azidas pelo método Hassner.¹⁰⁰

Em uma plataforma de fluxo contínuo com polímeros funcionalizados com azida iodeto e DBU suportados em colunas de leito fixo, Kirschning e colaboradores¹⁰² realizaram a síntese de vinil azidas em duas etapas (Esquema 32). A partir dos correspondentes alquenos, foi possível a síntese de inúmeras vinil azidas evitando, assim, a manipulação do reagente explosivo azida iodeto a qual foi gerada em linha.

¹⁰² Kupracz, L.; Hartwig, J.; Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1441



Esquema 32: Síntese de vinil azidas em fase sólida suportada em coluna de leito fixo sob regime de fluxo contínuo.¹⁰¹

Como conseqüências das vantagens intrínsecas nas reações conduzidas em regime de fluxo contínuo, atualmente na literatura existem inúmeros exemplos de aplicações desta tecnologia na síntese de azidas orgânicos, dentre os quais podemos destacar a síntese da alquil azida,¹⁰³ precursora dos agentes antagonistas quimioterápicos **NK1** e **MK-869** (Figura 26).

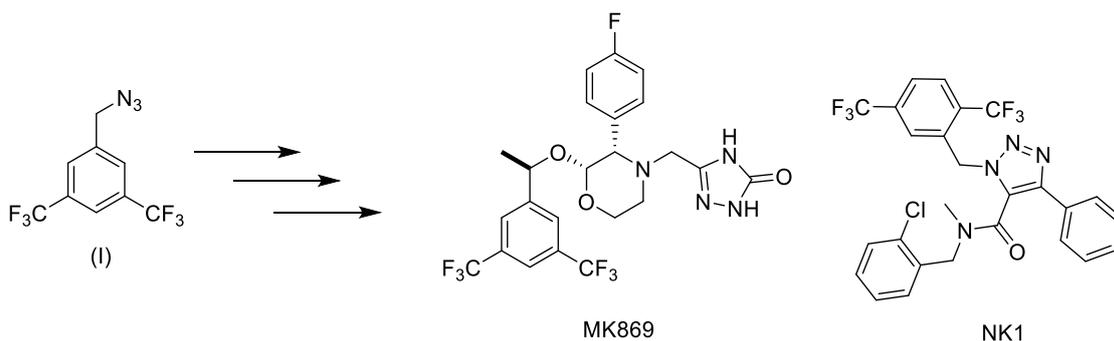
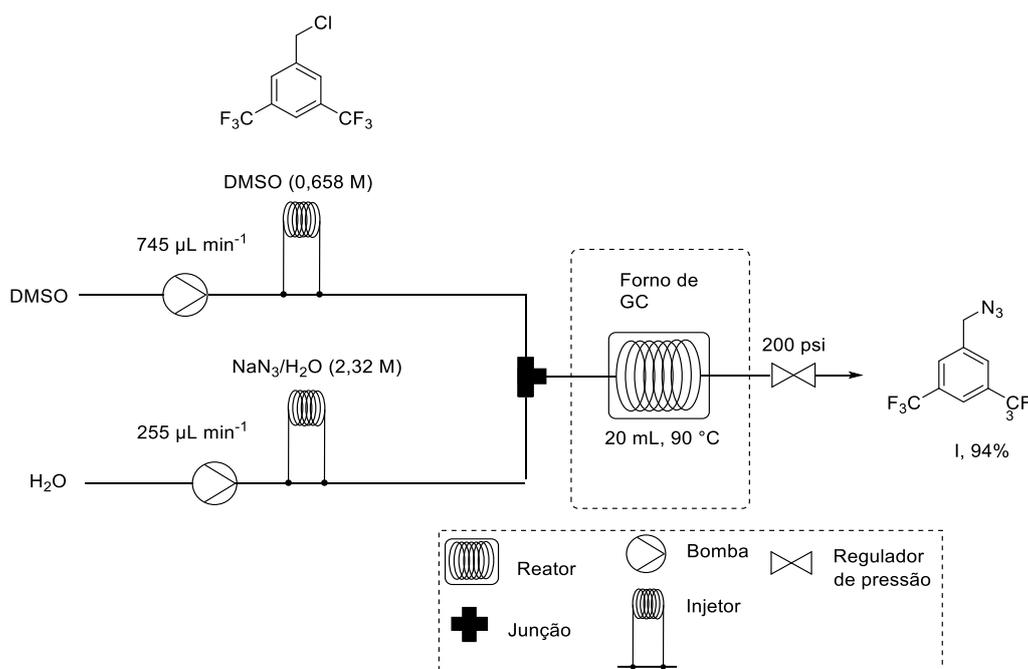


Figura 26: Alquil azida I, precursora dos antagonistas quimioterápicos MK869 e NK1.¹⁰⁴

¹⁰³ Kopach, M. E.; Murray, M. M.; Braden, T. M.; Kobierski, M. E.; Williams, O. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 152.

¹⁰⁴ (a) Campos, D.; Rodriguez-Pereira, J.; Reinhardt, R.; Carracedo, C.; Poli, S.; Vogel, C.; Martinez-Cedillo, J.; Erazo, A.; Wittreich, J.; Eriksson, J.; Carides, A.; Gertz, B. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 1759. (b) Hale, J.; Mills, S.; MacCoss, M.; Finke, P.; Cascieri, M.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G.; Kurz, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N.; Tattersall, D.; Rupniak, N.; Williams, A.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607. (c) Zhao, M. M.; McNamara, J. M.; Ho, G. J.; Emerson, K. M.; Song, Z. J.; Tschaen, D. M.; Brands, K. M. J.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Cottrell, I. F.; Ashwood, M. S.; Bishop, B. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6743.

Azidas orgânicas são comumente preparadas a partir da reação de substituição nucleofílica em haletos de alquila por azida de sódio ou lítio.¹⁰⁵ Na maioria dos casos, esta metodologia exige elevada temperatura e tempo reacional bem como perigosos métodos de purificação e engenhosos sistemas para a produção em escala industrial, necessários para evitarem a formação do volátil, tóxico e explosivo ácido hidrazóico.¹⁰⁶ Utilizando uma plataforma de fluxo contínuo, Kopach e colaboradores,¹⁰² realizaram com sucesso a transposição das condições experimentais para a síntese da azida **I** em regime de batelada para as condições em regime de fluxo contínuo (Esquema 33). A azida (**I**) foi preparada em um curto tempo de residência de 20 min a 90 °C, com rendimento de 94%. Nestas condições, foi possível produzir o composto desejado (**I**) de forma segura, eficiente e comparável ao regime em batelada.



Esquema 33: Síntese da azida **I** em regime em regime de fluxo contínuo.¹⁰²

¹⁰⁵ (a) Brewster, P.; Hiron, F.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Rao, P. A. *Nature* **1950**, *166*, 178. (b) Lieber, E.; Chao, T.S.; Rao, C. N. R. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 238. (c) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151. (d) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Balanson, R. D.; Machida, Y. *Synthesis* **1975**, 590.

¹⁰⁶ (a) Marsh, F. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2966. (b) Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413. (c) Hagenbuch, J.-P. *Chimia* **2003**, *57*, 773. (d) Süss, H. U. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; VCH Verlag: Weinheim, 1989; Vol. A13, pp 193.

2.4 – Reação de Ugi.

Reações multicomponentes (RMCs) são uma importante ferramenta na construção de moléculas complexas poli funcionalizadas. Estas reações ocorrem quando três ou mais reagentes interagem sequencialmente para a formação de um produto que, apresenta a maioria dos átomos dos materiais de partida.¹⁰⁷

Dentre as RMCs baseadas na química das isonitrilas, a reação de Ugi de quatro componentes (U-4CR)¹⁰⁸ possui uma posição de destaque devido a sua larga aplicação na síntese de peptídeos e peptóides bem como na síntese de heterociclos.¹⁰⁹

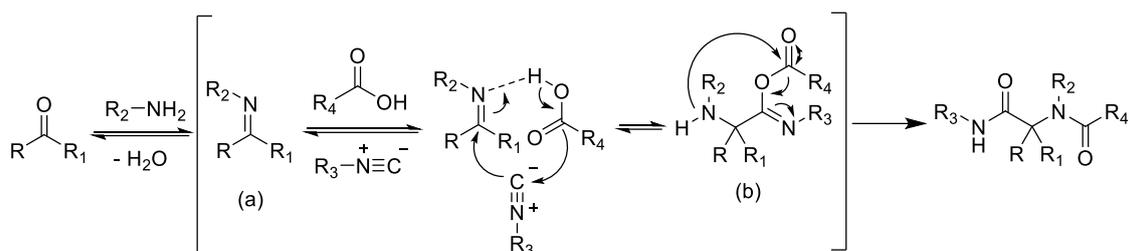
A reação de Ugi quatro componentes é realizada classicamente a partir dos componentes amina, ácido carboxílico, isocianeto e carbonílicos ou oxo, como cetonas ou aldeídos (d), obtendo como produto, em “one pot”, uma diamida. Esta reação inicia-se com a formação do intermediário imina (a) *in situ* pela reação dos componentes básico e carbonílico, seguida da formação do α -aduto “b”, formado via ataque nucleofílico da isonitrila à imina (a) e subsequente ataque nucleofílico do íon carboxilato ao íon imínio resultante (Esquema 34). Por fim, o α -aduto intermediário (b) sofre a reação de acilação intramolecular denominada rearranjo de Mumm,¹¹⁰ o que leva à formação do produto diamida (c). Todas as etapas desta clássica proposta mecanística, com exceção da etapa do rearranjo de Mumm, estão em equilíbrio. Em geral, a reação de Ugi é favorecida pela presença de solvente polar prótico como metanol, etanol e trifluoretanol, porém, existem relatos na literatura da execução desta reação em solventes polares não próticos.^{106,107,108}

¹⁰⁷ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. (b) Alvim, H. G. O.; da Silva, E. N., Jr.; Neto, B. A. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5428. (c) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005. (d) Lesanko-Ulaczyk, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266.

¹⁰⁸ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.

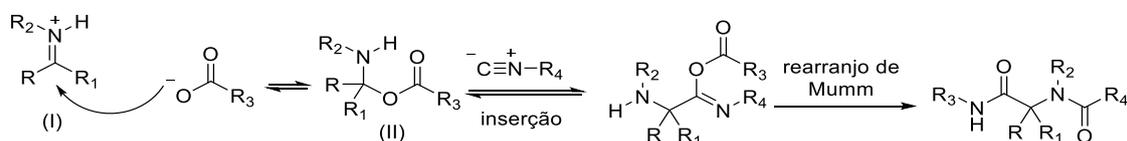
¹⁰⁹ (a) Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544. (b) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235. (c) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. (d) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323. (e) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. (f) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.

¹¹⁰ Mumm, O. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 886.



Esquema 34: Mecanismo clássico para a reação de Ugi.¹⁰⁷

Tendo em vista que a reação de Ugi é uma reação importante, e visando estabelecer parâmetros teóricos para a avaliação do mecanismo até então proposto para a mesma e sua variação Ugi-Smiles, bem como para o possível mecanismo de adição do íon carboxilato ao íon imínio (I) seguida da reação de inserção da isonitrila ao intermediário hemiaminal (II) (Esquema 35), Fleurat-Lessard e colaboradores¹¹¹ realizaram um importante estudo teórico dos componentes reacionais envolvidos na reação de Ugi. Este estudo sugere detalhes associados a cada etapa relacionada aos rearranjos Ugi-Mumm e Ugi-Smiles e a influência da utilização de solvente polar prótico para o mecanismo da reação.

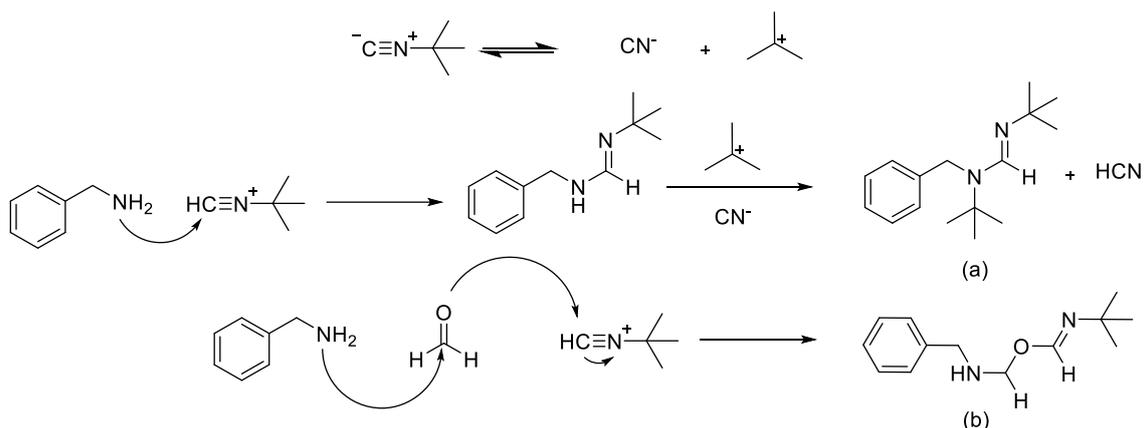


Esquema 35: Mecanismo alternativo baseado em cálculos teóricos sugerido para a reação de Ugi.¹¹⁰

Recentes estudos para o monitoramento da reação de Ugi e Ugi-Smiles através de técnicas de análise de espectrometria de massa (EM) corroboram com o mecanismo proposto originalmente por Ugi (Esquema 34).¹¹² Estes estudos^{111a} ainda sugerem a formação de produtos colaterais na reação de Ugi por meio da proposta mecanística descrita no Esquema 36.

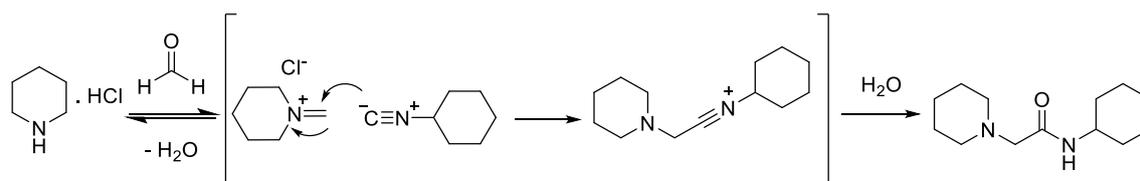
¹¹¹ Cheron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Laurence, L.; Grimaud, L.: Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.

¹¹² (a) Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 338. (b) Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J.; Angelis, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7087.



Esquema 36: Produtos colaterais **a** e **b** detectados durante o monitoramento por ESI-MS (MS) para a reação Ugi quatro componentes.^{111a}

Processos químicos desenvolvidos em plataformas de fluxo contínuo permitem a realização de metodologias sintéticas integradas com as técnicas de análise, proporcionando, assim, uma forma de obtenção de informações altamente detalhadas sobre uma reação em tempo real.¹¹³ Mitchell e colaboradores¹¹⁴ realizaram uma interessante aplicação da combinação de dispositivos presentes em uma plataforma de fluxo contínuo com a análise em tempo real dos produtos e intermediários da reação de Ugi entre o cloridrato de piperidina, formaldeído, ciclohexilisocianeto e água (Esquema 37).



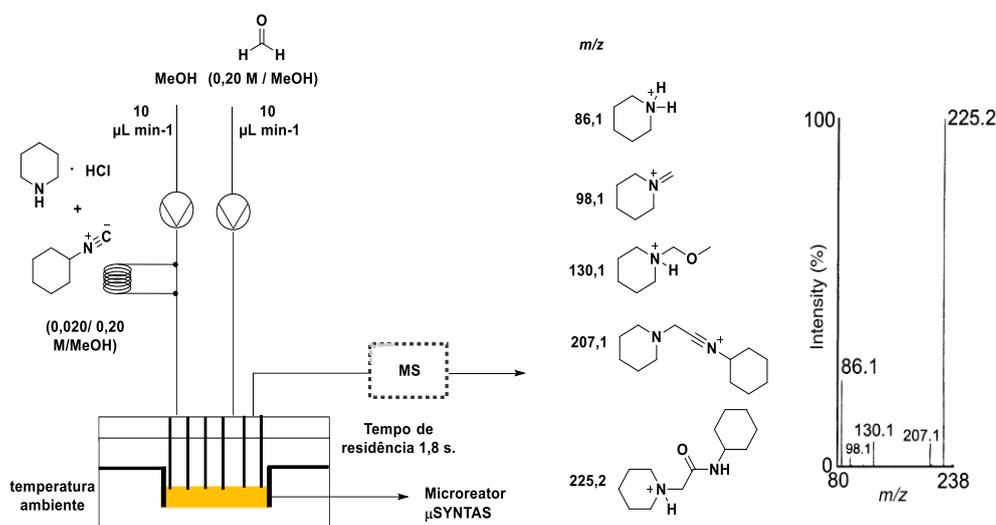
Esquema 37: Reação de Ugi entre o cloridrato piperidina, formaldeído, ciclohexilisocianeto e água.¹¹³

A partir da integração do micro-reator μ SYNTAS com um espectrômetro de massa "time of flight (TOF)",¹¹³ foi possível a caracterização dos intermediários da reação de Ugi bem como a formação do produto principal (Esquema 38). Sistemas de análises integrados a uma plataforma de fluxo

¹¹³ Brivio, M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Lab. Chip* **2006**, 6, 329.

¹¹⁴ Mitchell, M. C.; V. Spikmans, V.; de Mello, A. J. *Analyst* **2001**, 126, 24.

contínuo são uma importante ferramenta para o entendimento de reações complexas que envolvem a presença de intermediários como a reação de Ugi.

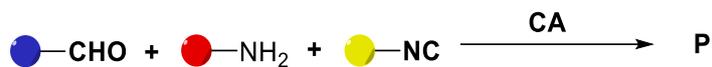


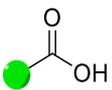
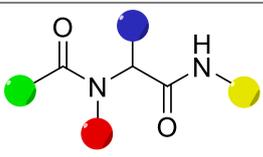
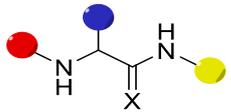
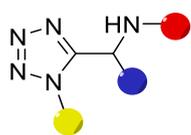
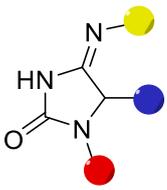
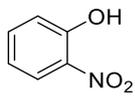
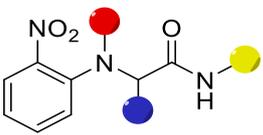
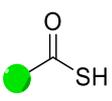
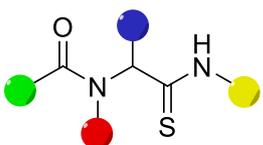
Esquema 38: Plataforma sob regime de fluxo contínuo (μ SYNTAS) acoplada a um espectrômetro de massa (TOF) aplicada á reação de Ugi.¹¹³

O componente ácido possui um importante papel na reação de Ugi. Além de ser responsável pela formação do íon imínio (**a**), este possui uma importante função na etapa de formação do intermediário α -aduto (**b**), bem como na realização do rearranjo de Mumm através do deslocamento do grupo acila. Variações na reação de Ugi podem ser obtidas com a mudança do componente ácido (Tabela 11).¹¹⁵ Para estas variações, a etapa final para o mecanismo da reação de Ugi geralmente ocorre com as etapas de tautomerização, eletrociclização, rearranjo de Smiles ou por um rearranjo tipo Mumm com ácido tiocarboxílico.¹¹⁴

¹¹⁵ (a) Hulme, C, Ma L.; Romano, J.; Morton G.; Tang, S.; Cherrier, M.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1889. (b) Marcos, C. F.; Marcaccini, S; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett*, **2008**, *49*, 149–152. (c) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267. (d) Ugi, I.; Offerman, K. *Chem Ber* **1964**, *97*, 2276. (e) Heck S.; Dömling, A.; *Synlett* **2000**, 424. (f) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7961.

Tabela11: Variações para a reação de Ugi.



<i>Componente ácido (CA)</i>	<i>Produto (P)</i>	<i>Etapa Final</i>
		Rearranjo de Mumm
H ₂ X X = O, S e Se		Eletrociclização
HN=N=N ⁺ -		Tautomerização
O=C=NH		Tautomerização
		Rearranjo de Mumm com ácido tiocarboxílico
		Rearranjo de Smile

2.5 – Objetivos

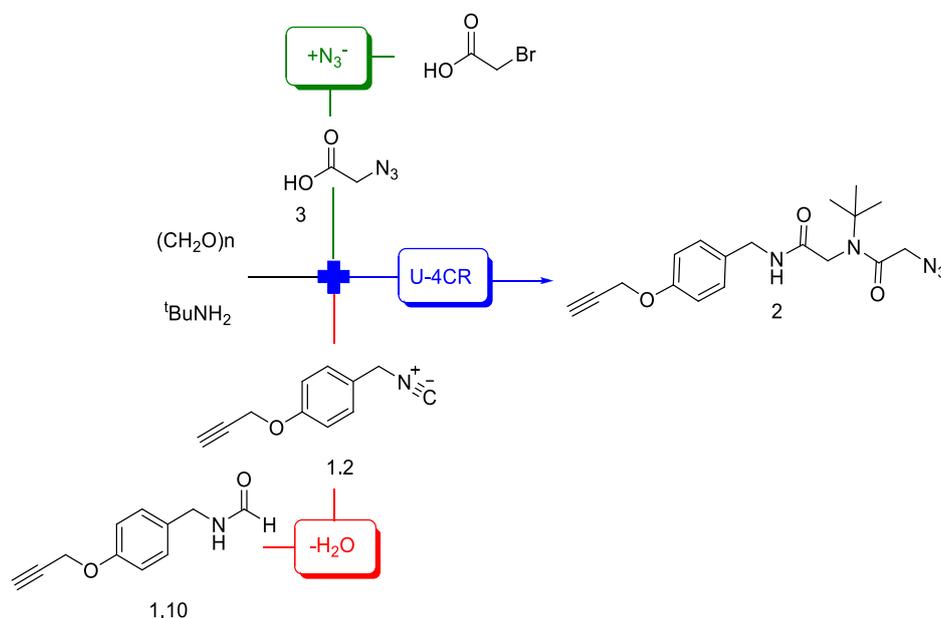
Dando continuidade a uma linha de pesquisa que visa à síntese de ciclopeptídeos via reação multicomponente e a reação “click” de cicloadição 1,3-dipolar realizadas em regime de fluxo contínuo, planejamos realizar a reação de Ugi aplicada à síntese de peptídeos lineares através da seguinte estratégia:

Estabelecimento das condições experimentais para o preparo de vários peptídeos lineares via reação de Ugi assistida por micro-ondas a partir da isonitrila **1.2**.

Realização da transposição das condições experimentais estabelecidas na síntese de peptídeos lineares assistidas por micro-ondas para o regime de fluxo contínuo.

Realização da síntese do componente azido acético (**3**) em regime de fluxo contínuo.

Realização das reações de síntese da isonitrila (vermelho), síntese do componente azido acético (verde) e a reação de Ugi (azul) aplicadas na síntese do peptídeo **2** em uma mesma plataforma de fluxo contínuo (Esquema 39).

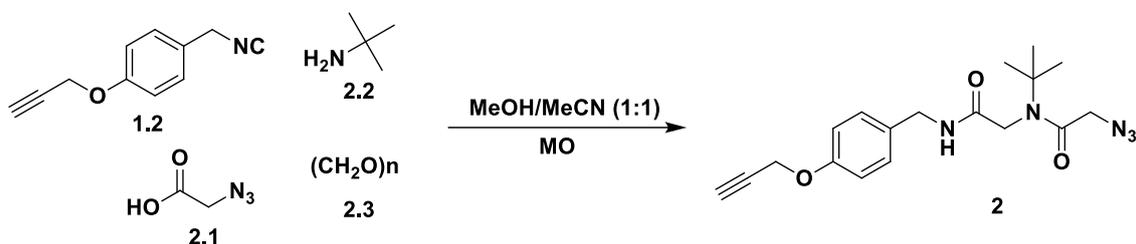


Esquema 39: Estratégia para a realização da síntese da isonitrila (vermelho), a síntese do componente azido acético (verde) e a reação de Ugi (azul) em regime de fluxo contínuo.

2.6 – Resultados e discussões

A princípio, para a construção de uma estrutura peptídica linear com grupos alquino e azida terminais, que posteriormente foram aplicados na reação *click* intramolecular para a síntese de ciclopeptóides, foram selecionados os componentes ácido azido acético (**2.1**), *t*-butilamina (**2.2**) e paraformaldeído (**2.3**). Em conjunto com a isonitrila **1.2** sintetizada anteriormente (Capítulo 1), iniciou-se um estudo da reação de Ugi assistida por micro-ondas¹¹⁶ (Tabela 12).

Tabela 12: Otimização para a reação de síntese do peptóide via reação de Ugi assistida em MO.⁸⁰



Ent.	Estequiometria [1.2:2.1:2.2:2.3]	T [°C]	t [min]	Conv. [%] ^b
1	1:1:1:1	70	30	12
2	1:1:1:1	80	30	54
3	1:1:1:1	100	30	38
4	1:1,5:1,5:1,5	80	30	68
5	1:2:2:2	80	30	>99
6	1:2:2:2	80	15	>99
7	1:2:2:2	80	4	>99(84) ^c

^aTodos os experimentos foram realizados utilizando 0,5 mmol da isonitrila **1.2** em 2 mL de MeCN/MeOH. ^bA conversão foi determinada por análise de porcentagem de área em HPLC em 215 nm. ^cO rendimento foi determinado após purificação por coluna cromatográfica.

¹¹⁶ Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.

Com este estudo, foi estabelecida a temperatura ideal para a reação de Ugi a partir de quantidades equimolares de todos os reagentes. Como se pode perceber, o aumento da temperatura a partir de 80 °C provocou a redução da conversão do produto desejado. A temperatura pela qual a reação de Ugi é realizada é um fator determinante não somente para o rendimento como também para o tempo reacional. Quando realizada por um tempo prolongado, a reação de Ugi é geralmente conduzida à temperatura ambiente assim como, quando sob aquecimento, esta ocorre de forma mais rápida. A temperatura de aquecimento para a reação de Ugi geralmente é definida de acordo com a temperatura de ebulição do solvente escolhido e, normalmente, o aumento desta temperatura acima do ponto de ebulição pode provocar um decréscimo no rendimento da reação.¹¹⁷

Prolongados tempos reacionais não são desejáveis e são considerados como um fator limitante para a taxa de produção em uma reação conduzida sob regime de fluxo contínuo. Desta forma, os reagentes **2.1-2.3** foram adicionados em excesso em comparação à isonitrila **1.2** até o completo consumo deste material de partida. Com o acréscimo de 1,5 equivalente de **2.1-2.3**, a taxa de conversão de **2** aumentou significativamente (Tabela 12, entrada 4), e com a utilização de 2 equivalentes (**2.1-2.3**) ocorreu o completo consumo do agente limitante **1.2** (Tabela 12, entrada 5) com 30 min de reação. Em sequência, o tempo reacional pode ser drasticamente reduzido, conservando a conversão quantitativa da isonitrila **1.2** no peptóide linear **2** (Tabela 12, entradas 6 e 7). Após a purificação do produto bruto por coluna cromatográfica, o produto desejado foi obtido em 84% de rendimento. Uma vez que a utilização de MeCN como solvente já estava estabelecida para a síntese da isonitrila **1.2**, esta foi mantida devido ao objetivo de combinar estas duas etapas em um mesmo regime de fluxo contínuo.

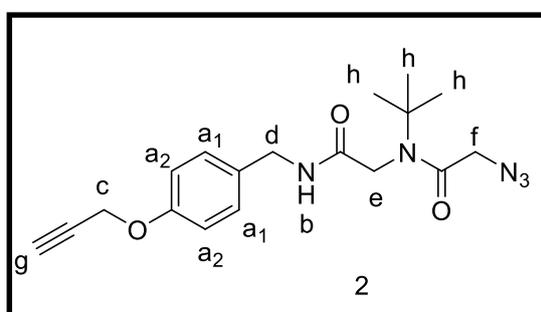
A formação do peptóide **1.2** foi confirmada pelas análises de EMAR (ESI $-m/z$): Calculado para $C_{18}H_{23}N_5O_3Na$ $[M+Na]^+$: 380,169311 medido: 380,169070, bem como por espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) com a ausência da banda em 2159cm^{-1} , referente ao grupo isonitrila e o aparecimento da banda em 2098cm^{-1} referente à incorporação do grupo azida. Para a análise de RMN 1H (300

¹¹⁷ (a) Gargano, A. F. G.; Buchinger, S.; Kohout, M.; Lindner, W.; Lämmerhofer, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10077. (b) Cristau, P., Vors, J. P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079.

MHz) do composto **2** (Figura 27), foram observados todos os sinais relativos a formação deste produto (Tabela 13). Neste composto, destaca-se o multipletto em 6,75 – 6,64 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amida e os simpletos 3,90, 3,81, 1,38 e 2,53 ppm, referentes à incorporação dos hidrogênios presentes nos componentes ácido (**2.1**), amina (**2.2**), éter propargílico presente na isonitrila (**1.2**) e eparaformaldeído (**2.3**), incorporados após reação de Ugi.

Tabela 13: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o composto **2** (300 MHz, $CDCl_3$).

<i>H</i>	δ (ppm) e J (Hz) observados
a ₁	7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)
a ₂	6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)
b	6,75 – 6,64 (m, 1H)
c	4,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H)
d	4,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H)
e ou f	3,90 (s, 2H)
e ou f	3,81 (s, 2H)
g	2,53 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H)
h	1,38 (s, 9H)



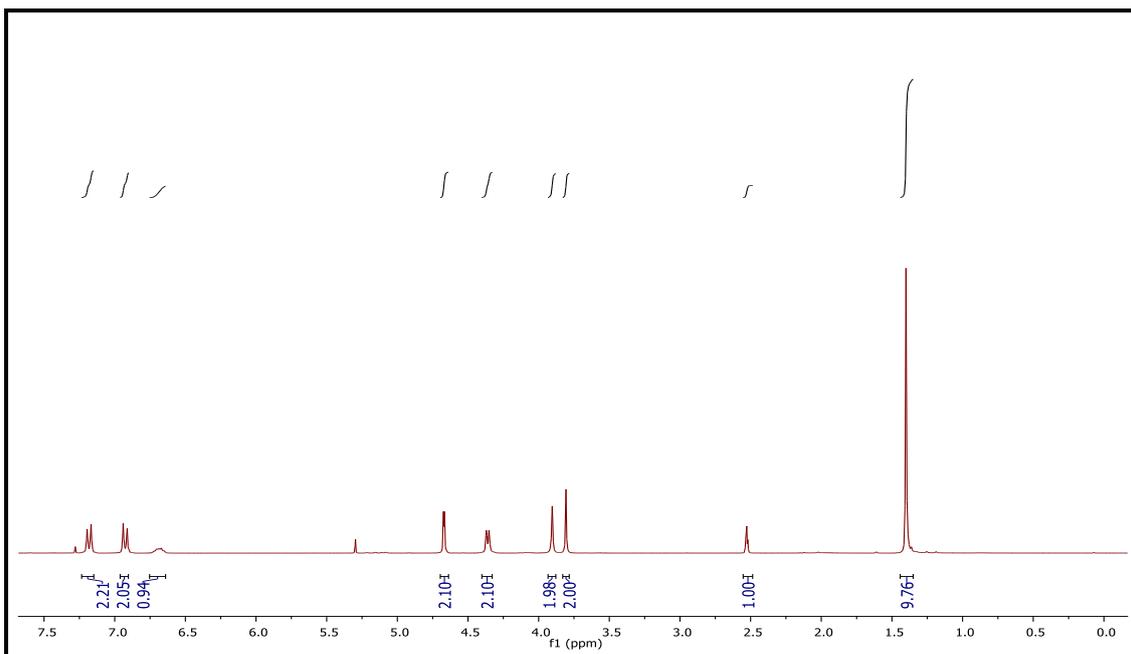


Figura 27: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **2**.

Já para o espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2** (Figura 28), são observados todos os sinais referentes à formação deste composto, com destaque para os picos em 168,8 e 168,7 ppm, referentes às carbonilas dos grupos amidas formadas após a reação de Ugi, bem como os sinais referentes aos carbonos do grupo terminal alquino (78,4 e 75,7 ppm).

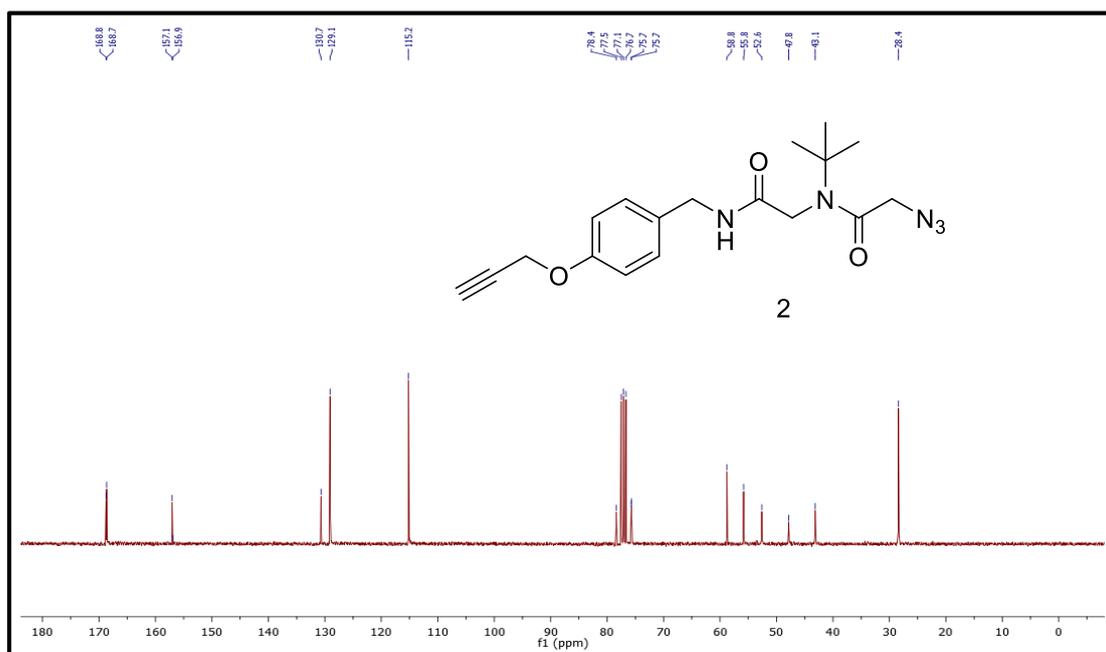
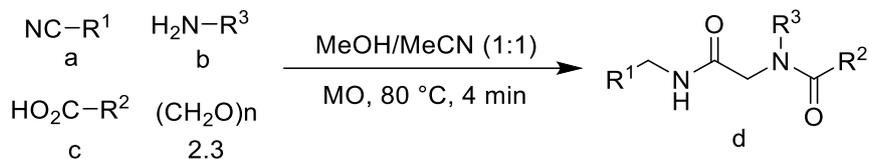


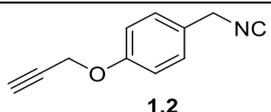
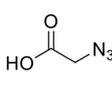
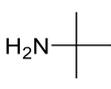
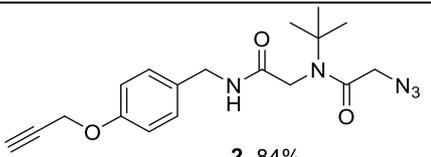
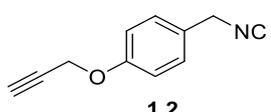
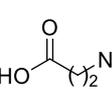
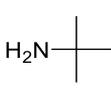
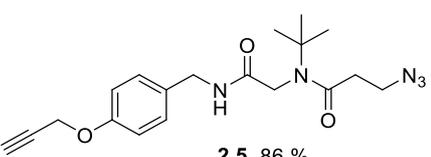
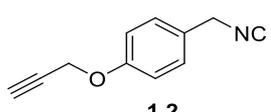
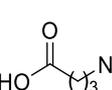
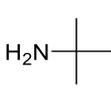
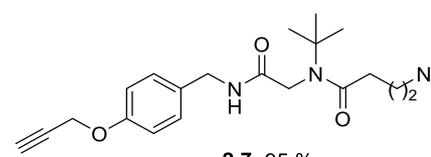
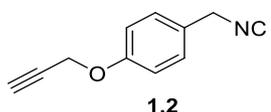
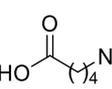
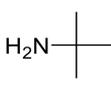
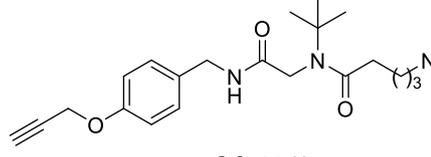
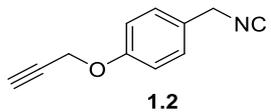
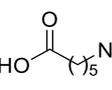
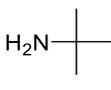
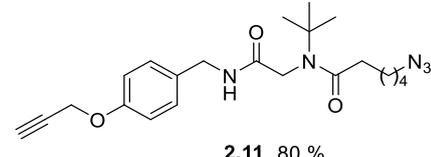
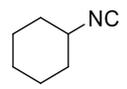
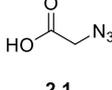
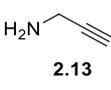
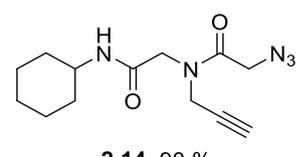
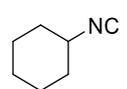
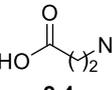
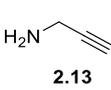
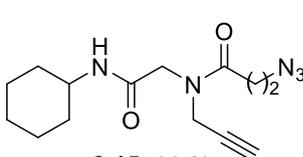
Figura 28: RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para o composto **2**.

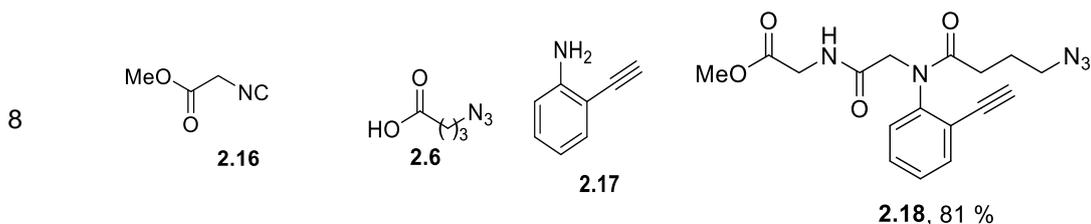
Uma vez definidas as condições experimentais para a síntese do peptóide linear **2**, estas foram aplicadas a diferentes combinações de materiais de partida (Tabela 14). Diversos peptóides lineares (d) (Tabela 14, entradas 1–8), com diferentes comprimentos da cadeia carbônica, foram sintetizados a partir da variação do número de carbonos do componente azido acético (b), sem a necessidade de nenhuma otimização das condições experimentais anteriormente estabelecidas (Tabela 14, entradas 1 – 5). Estes compostos foram sintetizados para a aplicação na reação *click* de cicloadição 1,3-dipolar e com a finalidade de descrever o papel do comprimento da cadeia carbônica na seletividade do processo de ciclização intramolecular. Os componentes ácidos **b**, foram previamente sintetizados de acordo com metodologias estabelecidas na literatura.¹¹⁸ Também foram introduzidos diferentes grupos alquino e isonitrilas (Tabela 14, entradas 6 – 8) para a obtenção de uma maior variedade de peptóides lineares. Todos os peptóides foram obtidos e isolados com rendimentos que variaram de bons a excelentes, e caracterizados pelas análises de EMAR (ESI), RMN ¹H e de ¹³C, e IV (Anexo).

¹¹⁸ (a) Yang, C.; Mi, J.; Feng, Y.; Ngo, L.; Gao, T.; Yan, L.; Zheng, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7791. (b) Chouhan, G.; James, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1206. (c) Yamakoshi, H.; Dodo, K.; Palonpon, A.; Ando, J.; Fujita, K.; Kawata, S.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20681.

Tabela 14: Escopo para as condições experimentais estabelecidas na síntese de peptóides via U-4CR^a.



Ent.	Isonitrila (a)	Acido (b)	Amina (c)	Peptóide (d)
1	 1.2	 2.1	 2.2	 2.4, 84%
2	 1.2	 2.4	 2.2	 2.5, 86%
3	 1.2	 2.6	 2.2	 2.7, 95%
4	 1.2	 2.8	 2.2	 2.9, 86%
5	 1.2	 2.10	 2.2	 2.11, 80%
6	 2.12	 2.1	 2.13	 2.14, 90%
7	 2.12	 2.4	 2.13	 2.15, 88%



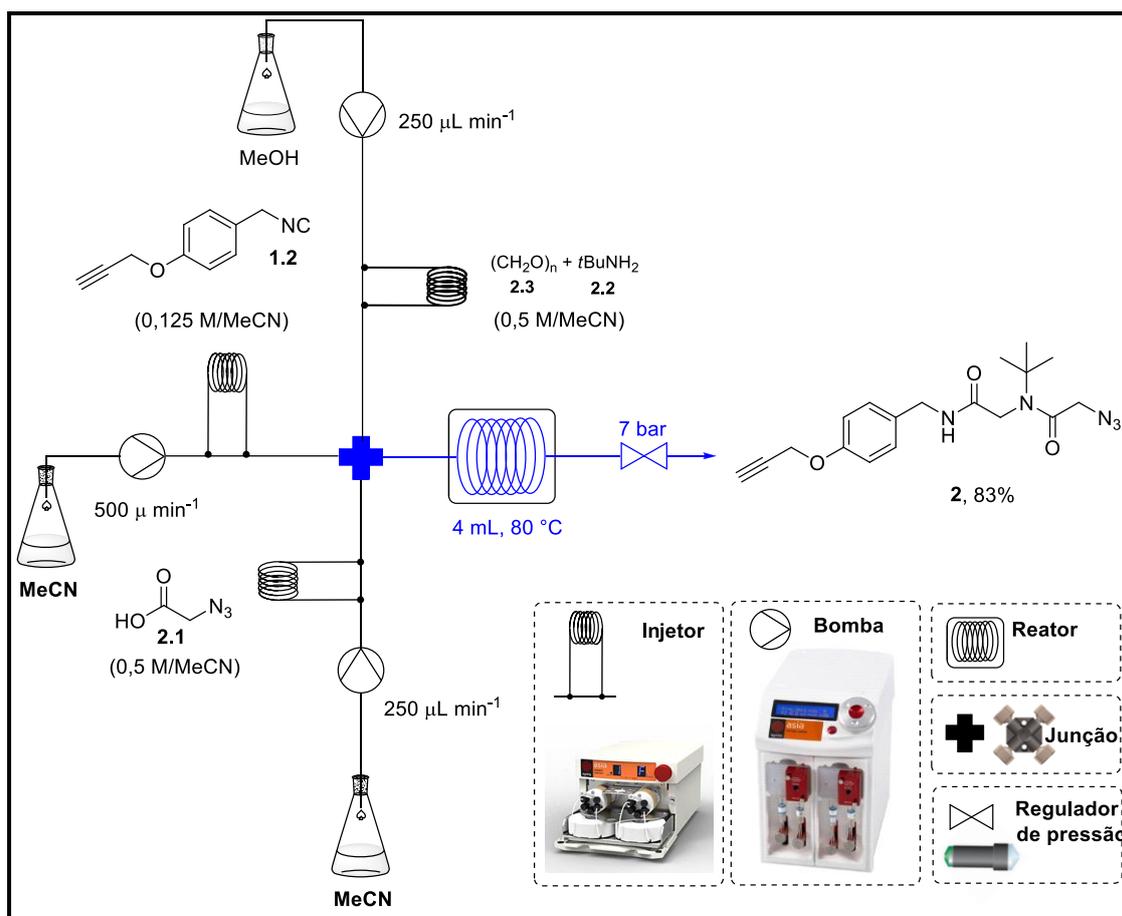
^aEstequiometria: isocianeto (**a**, 0.5 mmol), ácido carboxílico (**c**, 1.0 mmol), amina (**b**, 1.0 mmol) e paraformaldeído (**2.3**, 1.0 mmol) em 2 mL de MeCN/MeOH (1:1).

Para a transposição das condições experimentais estabelecidas em regime de batelada assistidas pelo aquecimento em micro-ondas, foram escolhidos os intermediários correspondentes ao preparo do peptóide linear **2**. Dessa forma, foi montada uma plataforma de fluxo contínuo com três regimes de fluxo de solvente independentes como descrito anteriormente no Esquema 16, sendo que em princípio o componente azido acético foi utilizado diretamente sem a prévia síntese nesse sistema.

Para a obtenção das proporções estequiométricas necessárias após a combinação de todos os reagentes em regimes de fluxo (Esquema 40), uma solução 0,125 M contendo o reagente limitante isonitrila **1.2** em acetonitrila foi bombeada a um regime de 500 $\mu\text{L min}^{-1}$. Os demais reagentes (**2.1** – **2.3**) a uma concentração de 0,5 M foram bombeados a uma taxa de 250 $\mu\text{L min}^{-1}$. Para melhor controle dessa operação, as soluções contendo os reagentes **1.2**, **2.1**, **2.2** e **2.3** foram acondicionadas em reservatórios tubulares distintos de PFA de capacidade de 1 mL, conectados individualmente a um injetor de seis válvulas (Esquema 40). Todas as soluções foram injetadas simultaneamente.

Para permitir o tempo reacional similar ao tempo padrão definido anteriormente nos experimentos realizados sob aquecimento em MO (Tabela 3), a unidade de tempo de residência (UTR) foi definida a partir da utilização de um reator tubular de perfluoralcoxi (PFA) de capacidade de 4 mL e diâmetro interno de 0,8 mm.

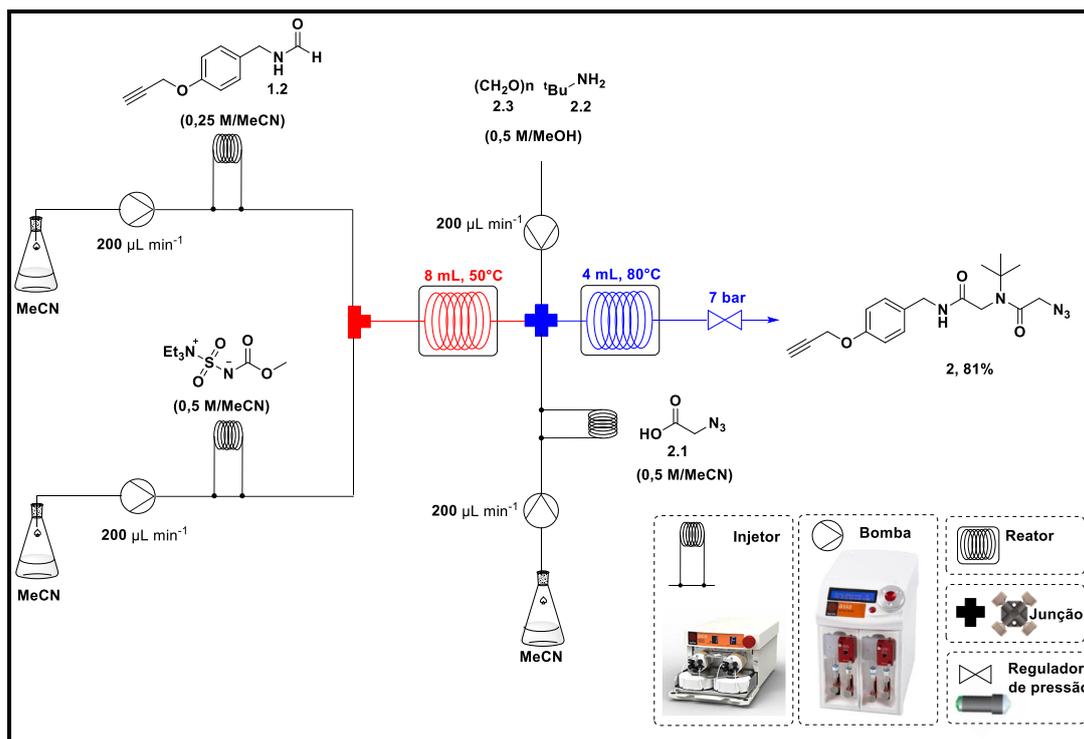
Sendo a temperatura de 80 °C definida como padrão, um pouco acima do ponto de ebulição do MeOH (65 °C) e quase a mesma que a temperatura de ebulição da MeCN (82 °C), um regulador de pressão de 7 bar foi escolhido para garantir o controle do tempo de residência (Esquema 40).



Esquema 40: Síntese do peptídeo linear **2** em regime de fluxo contínuo.

Ao final do tempo reacional de 4 min, o reagente limitante **1.2** foi consumido quantitativamente, resultando na síntese do composto desejado **2**, com rendimento de 83%, similar ao obtido nas condições experimentais estabelecidas em regime de batelada sob aquecimento assistido por MO.

Com o sucesso destes resultados, decidiu-se realizar a síntese do peptídeo linear **2** a partir da etapa de síntese da isonitrila **1.2** (reator vermelho) conectada em sequência sob regime de fluxo contínuo, com a etapa da reação de U-4CR (reator azul) (Esquema 41).



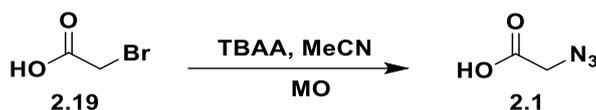
Esquema 41: Síntese do peptóide linear **2** em duas etapas; no reator tubular vermelho, preparo da isonitrila; e no reator tubular azul, a reação de U-4CR.

Os regimes de fluxo contínuo aplicados à síntese da isonitrila **1.2** e à reação de U-4CR bem como as concentrações das soluções dos intermediários **2.1-2.3** envolvidos na síntese do peptóide linear **2** e o comprimento de cada reator tubular (vermelho e azul), foram ajustados de maneira a permitirem o encontro destes componentes na junção em forma de X (azul) com uma estequiometria de 1:2 da isonitrila **1.2** gerada em linha em relação aos demais componentes **2.1-2.3**, assim como, o tempo de residência de 20 min para a síntese da isonitrila **1.2** (vermelho) e de cinco minutos para a reação de U-4CR (azul) (Esquema 41). Notavelmente, o peptóide linear **2** foi obtido com um rendimento aproximadamente igual ao seu preparo realizado nos experimentos descritos anteriormente, eliminando assim a etapa de purificação intermediária, necessária após o preparo da isonitrila **1.2** em regime de batelada.

Correspondendo a concepção inicial para a síntese do peptóide linear **2** em regime de fluxo contínuo (Esquema 39), iniciou-se um estudo metodológico para o preparo do componente azido acético **2.1** a partir do ácido bromoacético **2.19**. Tendo em vista que as etapas anteriores de preparo da isonitrila **1.2** e da reação de U-4CR foram realizadas em regime de fluxo contínuo a partir de um

sistema de solvente MeCN/MeOH. Metodologias tradicionais utilizando o sal de azida de sódio solubilizado em água ou DMSO foram descartadas devido à baixa solubilidade deste sal na mistura de solventes MeCN/MeOH. Desta forma, decidimos pela utilização do sal quaternário de azida tetrabutilamônio (TBAA), devido à sua excelente solubilidade em solvente orgânico e à sua prévia aplicação em reações realizadas em regime de fluxo contínuo.¹¹⁹ Novamente, a otimização de todos os parâmetros reacionais para a síntese do composto **2.1** a partir do ácido bromoacético **2.19** foi realizada em sistema de batelada por aquecimento assistido por microondas (Tabela 15).

Tabela 15: Estudo metodológico para a reação de síntese do ácido azido acético **2.1** utilizando TBAA^a



<i>Entrada.</i>	<i>TBAA [equiv]</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [min]</i>	<i>Conv.[%]^b</i>
1	1	80	5	72
2	1	80	15	83
3	1	80	20	81
4	1	100	15	84
5	1,5	100	15	>99(92) ^c
6	1,5	80	15	93
7	1,5	100	10	89

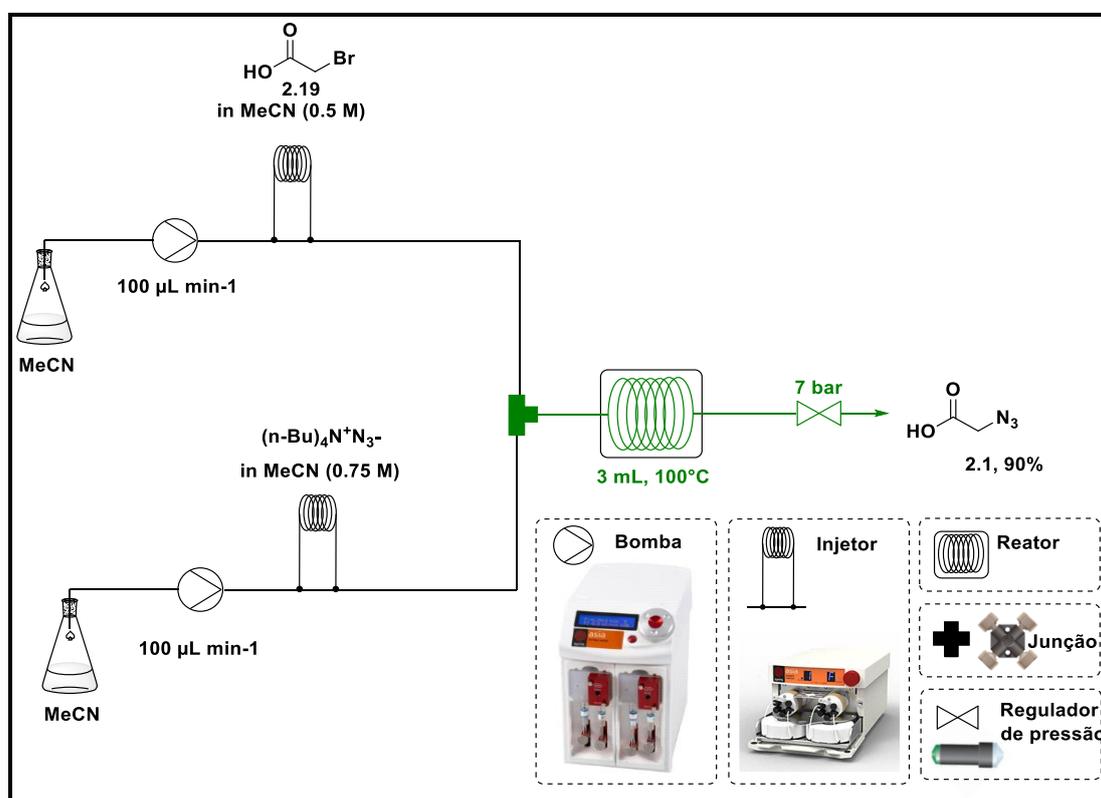
^aEm todos os experimentos, foi utilizado 1 mmol do ácido bromoacético **2.19** em 2 mL MeCN. A conversão foi determinada por análise de porcentagem de área em HPLC em 215 nm. ^cO rendimento foi determinado após purificação por coluna cromatográfica.

Inicialmente, quantidades equimolares do ácido bromoacético **2.19** e do TBAA foram utilizadas nas temperaturas 80 e 100 °C e em tempos reacionais que variaram entre 5, 15 e 20 min. Nestas condições experimentais, o melhor resultado em termos de conversão foi de 84% (Tabela 15, entrada 4). Devido à escolha de um regulador de pressão de capacidade de até 7 bar para as etapas anteriores realizadas em regime de fluxo contínuo (Esquema 41) e ao fato deste

¹¹⁹ Brandt, J. C.; Wirth, T. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2009**, 5, No. 30. DOI: 10.3762/bjoc.5.30

ser o ideal para o controle do tempo de residência de um regime de fluxo alimentado pelos solventes MeCN/MeOH aquecido além da sua temperatura de ebulição, optou-se pelo estabelecimento da temperatura de 100 °C como padrão e o aumento do número de equivalentes do TBAA (Tabela 15, Entrada 5). Estas condições experimentais promoveram o consumo quantitativo do composto **2.19** (Tabela 15, entrada 5).⁸⁰ A variação do tempo reacional ou da temperatura utilizando 1,5 equivalente de TBAA não conduziram ao consumo quantitativo do ácido bromoacético **2.19** (Tabela 15, entradas 6 e 7).

Utilizando as condições experimentais estabelecidas anteriormente em regime de batelada (Tabela 15, entrada 5), foi realizada a síntese do ácido azido acético **2.1** em regime de fluxo contínuo (Esquema 42).⁸⁰

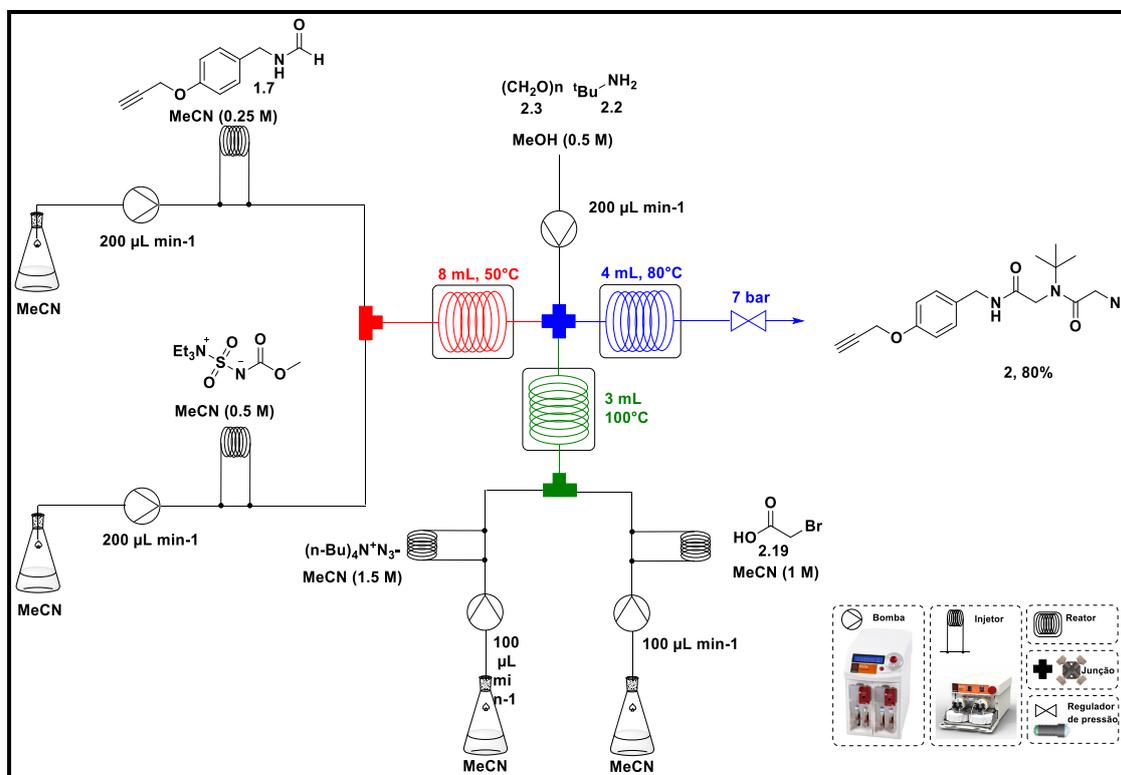


Esquema 42: Síntese do ácido azido acético **2.1** em regime de fluxo contínuo.

A um regime de fluxo contínuo de 100 µL min⁻¹, a solução contendo o ácido bromoacético **2.19** foi misturada na junção em forma de "T" (verde) com a solução contendo o TBAA 0,75 M sob regime de fluxo contínuo de 100 µL min⁻¹. Após a mistura das soluções na junção "T", a solução resultante em um fluxo contínuo de 200 µL min⁻¹ foi conduzida ao aquecimento à temperatura de 100 °C

em um reator tubular de PFA (0,8 mm de diâmetro interno e 3 mL de capacidade) imerso em um banho de óleo. Após o tempo de residência de 15 min e passagem pelo regulador de pressão (7 bar), a mistura reacional foi coletada e o composto **2.1** foi obtido com rendimento de 90%. Este rendimento é aproximadamente igual ao rendimento obtido com a aplicação da metodologia descrita anteriormente para a síntese do ácido **2.1** em regime de batelada (92%), comprovando o sucesso na transposição destas condições para o regime de fluxo contínuo.

Finalmente, após a otimização das etapas de preparo da isonitrila **1.2**, do ácido azido acético **2.9** e da reação de U-4CR, correspondendo à estratégia definida nos objetivos para este capítulo, todas estas etapas foram combinadas em uma mesma plataforma de fluxo contínuo e aplicadas na síntese do peptídeo linear **2**, tendo como base a plataforma de fluxo contínuo utilizada anteriormente no preparo do azido composto **2.1** para o cálculo do regime de fluxo contínuo, a capacidade dos reatores tubulares bem como o tempo de residência e as quantidades estequiométricas de cada reagente envolvidos em cada etapa (Esquema 43).



Esquema 43: Síntese do peptídeo linear **2** em três etapas conectadas no mesmo regime de fluxo contínuo; no reator tubular vermelho preparo da isonitrila **1.2**; no

reator tubular verde, preparo do azido composto **2.1**; no reator tubular azul a, reação de U-4CR.

Dessa, forma, a solução 0,25 M contendo a formamida **1.7** em acetonitrila foi bombeada sob um regime de fluxo contínuo de $200 \mu\text{L min}^{-1}$ para a mistura na junção em "T" (vermelho) com a solução contendo o reagente de Burgess (0,5 M/MeCN), resultando assim em um regime de fluxo contínuo igual a $400 \mu\text{L min}^{-1}$, que após a passagem pelo reator tubular (vermelho) de PFA de 8 mL de capacidade e 0,8 mm de diâmetro interno, imerso em um banho de óleo aquecido a uma temperatura de $50 \text{ }^\circ\text{C}$ pelo tempo de residência de 20 min, resultou no ácido azido acético **2.1**.

Após este tempo de residência, a isonitrila **1.2** formada foi direcionada ao encontro com o regime de fluxo contínuo proveniente da reação de formação do azido composto **2.1** (verde) e a solução 0,5 M contendo os componentes terbutilamina **2.2** e paraformaldeído **2.3** na junção em forma de "X" (azul). O regime de fluxo contínuo de $800 \mu\text{L min}^{-1}$ resultante foi aquecido a uma temperatura de $80 \text{ }^\circ\text{C}$ em um reator tubular de PFA de 4 mL de capacidade e 0,8 mm de diâmetro interno, imerso em um banho de óleo (reator tubular azul). Ao fim do tempo de residência de 5 min, a mistura reacional foi coletada e após purificação, o composto **2** foi obtido com um rendimento de 80%, aproximadamente igual ao obtido nos experimentos realizados anteriormente em regime de batelada. Assim, eliminando as etapas de purificação intermediárias e em um tempo reacional de 25 min, o peptídeo linear **2** foi obtido de forma eficiente e segura.

2.7 - Conclusão

Todos os objetivos determinados para esta etapa do projeto de pesquisa foram realizados através de inúmeras operações contínuas e individuais de elevada eficiência, incluindo a síntese dos reagentes de partida **1.7** e **2.1** que, combinados à reação de U-4C em uma mesma plataforma de fluxo contínuo, deram origem ao peptóide linear **2** com um rendimento de 80%.

Primeiro, as condições experimentais para a síntese do peptóide **2** assistida por microondas foram otimizadas e na sequência estas condições experimentais foram aplicadas sem nenhuma otimização à síntese dos demais peptóides lineares sintetizados (Tabela 14). Dessa forma, os esforços foram concentrados na transposição dessas condições experimentais assistidas em micro-ondas para o modo de fluxo contínuo somente com aplicação à síntese do peptóide linear **2**, baseado no entendimento de que os mesmos procedimentos estabelecidos para o preparo do composto **2** em regime de fluxo contínuo podem também serem aplicados à síntese dos demais peptóides lineares sem a necessidade de nenhuma otimização das condições experimentais, como realizado anteriormente para as reações assistidas em microondas. Os procedimentos assistidos por micro-ondas aplicados à reação de Ugi permitiram a obtenção de peptóides lineares com rendimentos excelentes com o tempo reacional de 4 min.

Capítulo 3: CuAA ciclo adição (reação de *Click*) aplica a síntese de ciclopeptóides sob regime de fluxo contínuo.

3.1 – Introdução

Recentes avanços acerca da concepção e entendimento de fenômenos relacionados com a biologia molecular, microeletrônica e sensorial fomentam a necessidade do conhecimento bem definido das superfícies estruturais de diferentes materiais.¹²⁰ A síntese controlada desses materiais impõe grandes desafios, assim como o desenvolvimento de estratégias bem definidas que possam ser aplicadas no preparo desses compostos com elevada seletividade, ortogonalidade para outros grupos funcionais, compatibilidade com a água e outros solventes práticos e a obtenção de rendimentos quantitativos. Neste contexto, a crescente aplicação do conceito Química *Click* vem desempenhando um importante papel no desenvolvimento das ciências de materiais.¹²¹

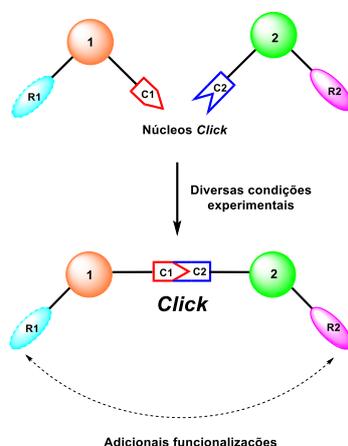
O conceito de Química *Click* (QC) foi desenvolvido inicialmente por Sharpless,¹²² a partir de questões como: poderia complexas moléculas serem sintetizadas de forma simples e eficiente? Tal como as complexas substâncias construídas normalmente pela natureza? Em resposta a estes questionamentos, Sharpless introduziu a filosofia sintética, a qual consiste em desenvolver reações que são: favorecidas termodinamicamente ($> 20 \text{ kcal mol}^{-1}$); aptas a permitirem à combinação de um ou mais grupos funcionais de forma estéreo-seletiva; realizadas a partir de substâncias de fácil obtenção, com a utilização preferencial de água como solvente; capazes de promoverem transformações de fácil execução originando moléculas-alvo com elevados rendimentos, com quase total ausência de produtos secundários, bem como submetidas a diversas condições experimentais, sendo inertes à influência de grupos funcionais presentes originalmente nos materiais de partida (Esquema 44).¹²¹ A princípio, Sharpless difundiu o conceito de Química *Click* com o foco principal em dinamizar os processos de descobertas de novos medicamentos.¹²¹ No entanto,

¹²⁰ Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Science* **2005**, *309*, 1200.

¹²¹ (a) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952. (b) Sokolova, N. V.; Nenajdenko, V. G. *RSC. Adv.* **2013**, *3*, 16212. (c) Nandivada, H., Jiang, X. W.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197. (d) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.

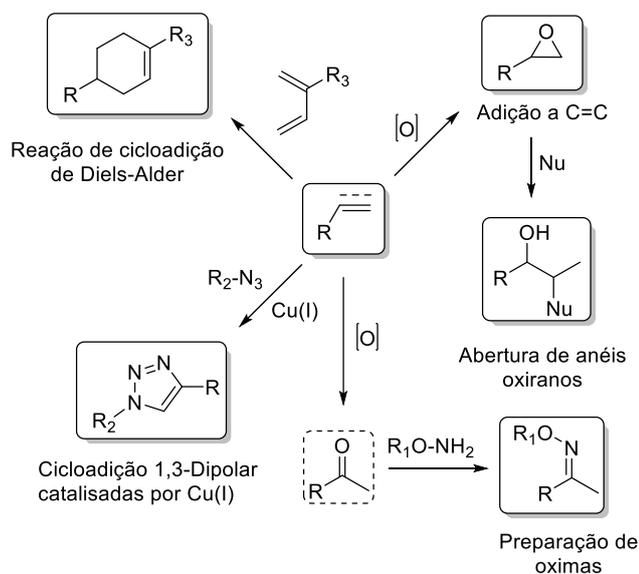
¹²² Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

a maioria das aplicações da filosofia sintética *Click* atualmente estão ligadas às ciências de materiais e biotecnológicas.¹²³



Esquema 44: Estratégia multifuncional e design reacional *Click*.^{120c}

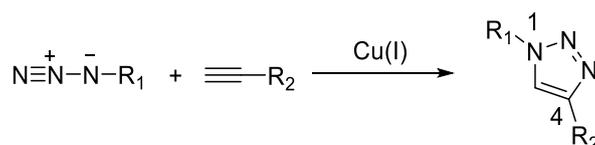
A notável versatilidade e o fato de as reações definidas como *Click* envolverem a formação da ligação entre carbono e heteroátomos permitem que inúmeras reações clássicas sejam enquadradas no universo *Click* (Esquema 2).¹¹⁹⁻¹²² Alguns exemplos de reações classificadas como *Click* são descritas no **Esquema 45**.



Esquema 45: Alguns exemplos de reações classificadas como *Click*.^{120d}

¹²³ Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.

Amplamente aplicada à síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos presentes em inúmeros compostos de interesse para a indústria farmacêutica,¹¹⁹⁻¹²² a reação de cicloadição de Huisgen¹²⁴ é sem dúvida considerada como o principal exemplo dentre as reações classificadas como *Click*. Esta reação de cicloadição 1,3-dipolar, popularmente conhecida como reação *Click*, ocorre entre um alquino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (CuAAC) (Esquema 46).



Esquema 46: Reação de Click (CuAAC) aplicada a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.

Realizada a elevadas temperaturas, com prolongados tempos reacionais, a reação de termocicloadição 1,3-dipolar originalmente desenvolvida por Huisgen¹²³ tinha como principais características a obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos com baixos rendimentos e com a presença de mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5 dissubstituídos. A obtenção dessa mistura de regioisômeros (**e–f**) é justificada pela pequena diferença energética determinada por estudos teóricos entre os estados de transição **c** e **d** para a reação de cicloadição térmica (Figura 29). A formação dos régiosisômeros triazólicos **e** (-49 kcal mol⁻¹) e **f** (-48,5 kcal mol⁻¹) ocorre com a elevada liberação de energia.¹²⁵ Além disso, uma vez que a diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO dos grupos azido e alquino são de grandezas semelhantes, o caminho da reação pode ser controlado tanto pelo dipolo-HOMO quanto pelo dipolo-LUMO. Como resultado, a presença de um alquino assimetricamente substituído normalmente conduz à formação de regioisômeros 1,2,3-triazólicos (Figura 29).¹²⁶ Devido a estas características, a reação de termocicloadição 1,3-

¹²⁴ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.

¹²⁵ Cantillo, D.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2952.

¹²⁶ Hein, J. E.; Foking, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.

dipolar proposta por Huisgen não possuía os critérios necessários para pertencer à classe de reações *Click*.

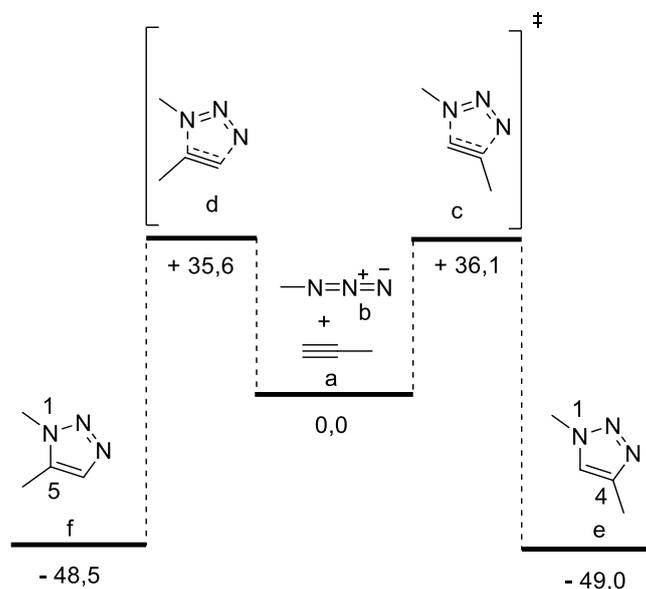


Figura 29: Cálculo para as energias de formação (kcal mol⁻¹) dos intermediários (c - d) e produtos triazólicos (e - f) da reação de termocicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.¹²⁵

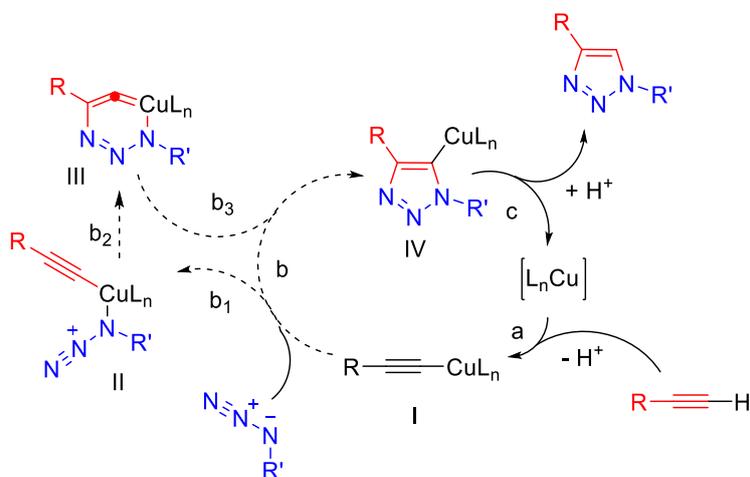
Os estudos para a aplicação de Cu na catálise da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Meldal¹²⁷ e Sharpless,¹²⁸ transformaram esta reação na estratégia sintética mais eficiente utilizada no preparo de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos e conseqüentemente no principal modelo de reação para a filosofia sintética *Click*.¹²⁹ Com a mudança do mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen com a aplicação catalítica do Cu, os compostos 1,2,3-triazóis passaram a ser obtidos com menores tempos reacionais, melhores rendimentos e elevada seletividade para a formação dos regioisômeros triazólicos 1,4. Dessa forma, o mecanismo proposto originalmente por Meldal¹²⁷ e Sharpless¹²⁸ (Esquema 47), com a presença catalítica do cobre, permite com que a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen seja realizada em seqüências simultâneas com a formação de

¹²⁷ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

¹²⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

¹²⁹ Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 998.

intermediários polares, os quais são responsáveis pela regioseletividade e velocidade da reação.



Esquema 47: Proposta mecanística inicial para a CuAAC.¹²⁷

Neste mecanismo, primeiramente ocorre a formação do intermediário acetilênico metálico **I**, que diretamente poderia formar o intermediário **IV** através da reação concertada de cicloadição [2+3]. Porém, estudos teóricos indicam que o caminho para esta reação na sequência **b**₁ → **b**₂ → **b**₃, descrita no **Esquema 47**, é mais favorável em torno de 12 – 15 kcal que o caminho descrito direto em **b**. Assim, após a formação da primeira ligação **M – N** em **II**, seguida pela formação do metalociclo instável **III** e consequente contração deste anel, temos a formação do intermediário **IV**, que com a próton dimetalção conduz à formação seletiva do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.^{121,125,130}

O fato de a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen ser acelerada quando catalisada por Cu(I) está diretamente ligado a baixa energia de formação do intermediário incomum metalociclo **III**. Estudos teóricos com a presença de água como ligante ao Cu(I) durante a formação do complexo Cu(I) acetilênico (**α**), sugerem que esta reação ocorre de maneira mais rápida com a formação exotérmica do intermediário metalociclo **β** do que a reação não catalizada e também da reação sem a presença de água (Figura 30).¹²⁵

¹³⁰ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

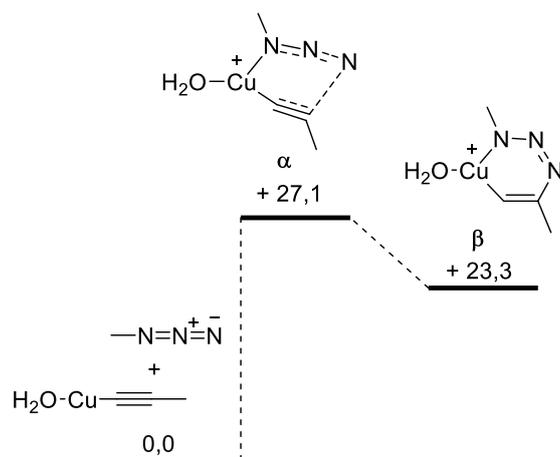


Figura 30: Cálculo teórico para as energias de formação (kcal mol⁻¹) dos intermediários α e β na reação de CuAAC com a presença de água.¹²⁵

Apesar de o mecanismo proposto originalmente para a reação de CuAAC explicarem etapas chaves de formação e quebra de ligações, estudos cinéticos realizados por Fokin indicam que a reação de CuAAC poderia ser interpretada como de segunda ordem em relação à concentração das espécies $\text{L}_n\text{Cu}(\text{I})$.¹³¹

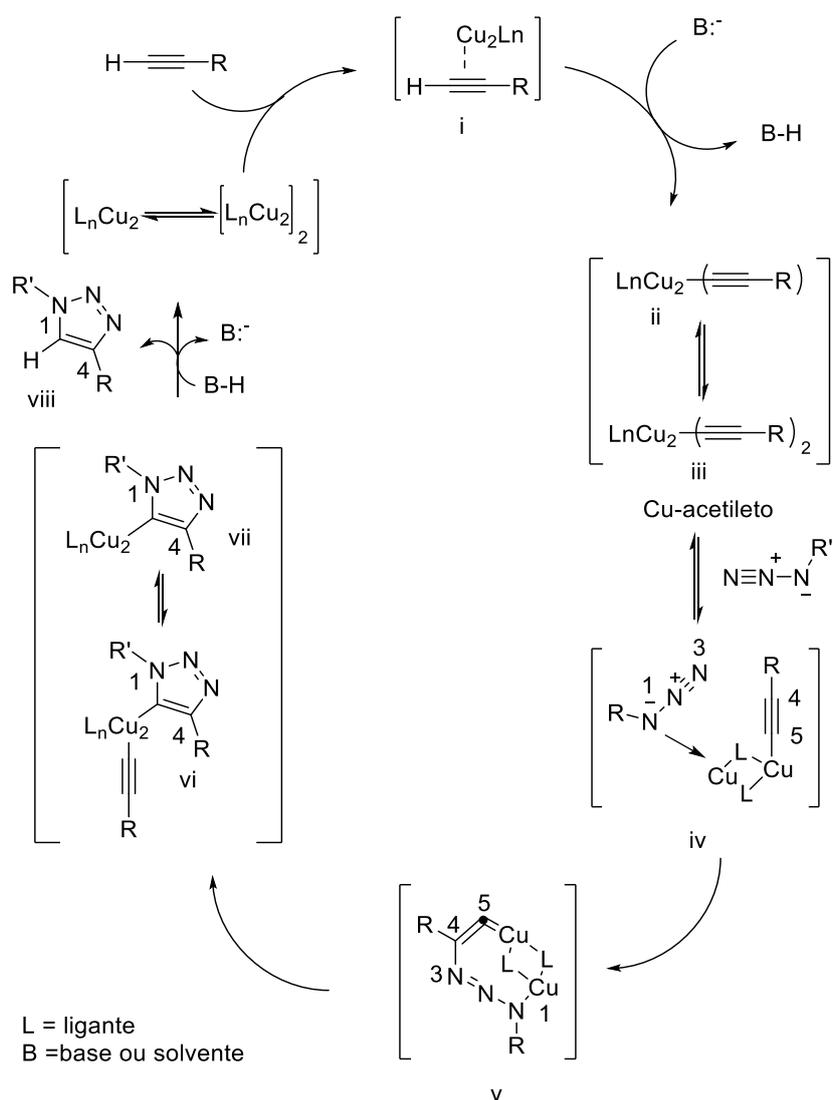
Esta observação cinética, associada ao fato de que a reação entre acetilenos de cobre comerciais aplicados à reação 1,3-dipolar de Huisgen falharam na obtenção do produto 1,2,3-triazólico, incentivaram o desenvolvimento de inúmeras considerações teóricas e experimentais as quais apontam para a existência de um mecanismo que envolve a presença de espécies intermediárias de cobre dinucleares (Esquema 48).¹²⁸⁻¹³⁰

Na presença de cobre, a acidez do próton pertencente ao alcino terminal aumenta devido à formação do complexo **i**. Dessa forma, a desprotonação ocorre com a presença de uma base fraca ou apenas com o solvente, dando origem ao equilíbrio entre os acetiletos de cobre **ii** e **iii** (Esquema 48). Após a formação do acetileto de cobre (**ii-iii**) ocorre a complexação com o azido composto, formando assim o complexo azida-acetileto (**iv**). Neste intermediário (**iv**), o cobre exerce um importante papel na ativação da nucleofilicidade do átomo de nitrogênio terminal do composto azido e na eletrofilicidade do carbono

¹³¹ (a) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Berg, R.; Straub, B. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715

β -vinilidênico, facilitando assim o ataque nucleofílico e a consequente formação do intermediário metalocíclico **v**. Esta etapa (**v**) é particularmente importante, pois define a regioespecificidade da reação CuAAC.

Por fim, há uma contração do metalociclo **v** com a formação do composto triazolila de cobre (**vi** – **vii**) seguida de protonação do intermediário (**vi** – **vii**) com a formação regioespecífica dos 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos **viii** e a regeneração do catalisador de cobre (Esquema 48).



Esquema 48: Mecanismo proposto para a reação CuAAC com a presença de intermediários de cobre dinucleares.^{121,125-128}

Cálculos teóricos para a reação de CuAAC entre os compostos metilazida e propino a partir da presença de duas espécies catalíticas de cobre sugerem a diferença das barreiras energéticas para a formação dos intermediários metalociclo presentes no ciclo catalítico para a obtenção regioespecífica dos triazóis 1,4 e 1,5. Estes cálculos corroboram com os resultados experimentais que demonstram a obtenção seletiva do regioisômero 1,4-triazólico ocorre de maneira majoritária devido a diferença entre as energias de formação dos intermediários **e** e **d** (Figura 31).¹²⁴

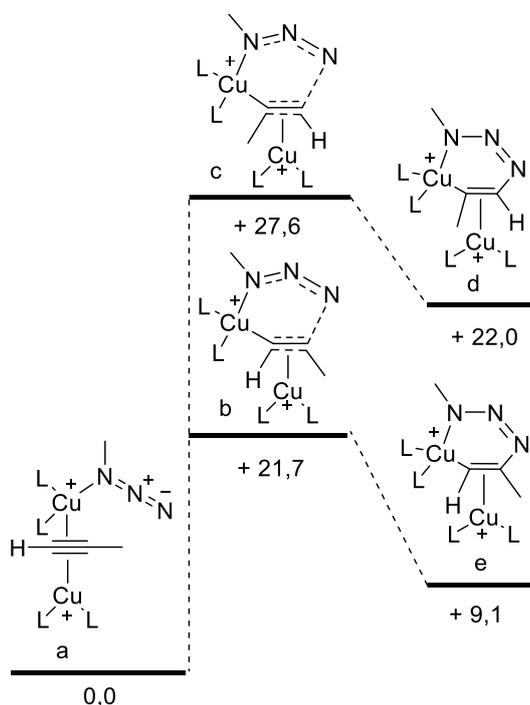


Figura 31: Cálculos teóricos para as energias de formação (kcal mol⁻¹) dos intermediários metalocíclicos¹²⁵

Uma ampla variedade de condições experimentais para a reação de CuAAC vem sendo empregadas desde a sua descoberta. Esta grande variedade de condições experimentais testadas demonstram a versatilidade e robustez da reação de CuAAC, assim como sua compatibilidade com uma larga gama de grupos funcionais, solventes e aditivos.¹³²

¹³² (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Sokolova, N. V.; Nenajdenko, V. G. *RSC. Adv.* **2013**, *3*, 16212. (c) Hassan, S.; Muller, T. J. J.; *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617.

Sendo o Cu(I) a espécie envolvida no ciclo catalítico da reação de CuAAC, as fontes de cobre aplicadas na reação de *Click* podem variar desde a utilização direta de Cu(I) proveniente de sais inorgânicos (brometo, cloreto, acetato) ou de complexos de coordenação ($[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ e $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$), bem como o uso de sais de Cu (II) com a formação da espécie catalítica Cu (I) *in situ* devido à presença de agentes redutores.¹³¹

Reações de CuAAC realizadas em sistemas biológicos e aplicadas na síntese de macromoléculas, ocorrem geralmente em meio aquoso, sob elevadas diluições, após elevados tempos reacionais e à temperatura ambiente.¹³³ A utilização de ligantes formados por aminas terciárias como aditivos para a fonte de cobre permitem que estas reações sejam realizadas de forma mais seletiva e eficiente, aumentando assim a sua aplicação na Química Biológica e de Materiais.¹³⁴

Os ligantes não possuem uma função direta no ciclo catalítico da reação de CuAAC, sendo estes utilizados como antioxidantes e protetores contra disproporção da espécie de Cu (I) e para promover o aumento da densidade eletrônica no metal cobre, acelerando assim a velocidade da reação.¹³⁵ Ligantes como TBTA (tris-benziltriazolilmetilamina) e TTTA (tris-1-terc-butil-1H-1,2,3-triazolilmetilamina) entre outros, vêm sendo utilizados com sucesso na reação de CuAAC aplicada a sistemas biológicos¹³⁶ e na síntese de macromoléculas (Figura 32).¹³⁴

¹³³ Pasini, D. *Molecules* **2013**, *18*, 9512 (b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974.

¹³⁴ (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.

¹³⁵ (a) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 7. (b) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853. (c) Michaels, H. A.; Zhu, L. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2825.

¹³⁶ Del Amo, D. S.; Wang, W.; Jiang, H.; Besanceney, C.; Yan, A. C.; Levy, M.; Liu, Y.; Marlow, F. L.; Wu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16893

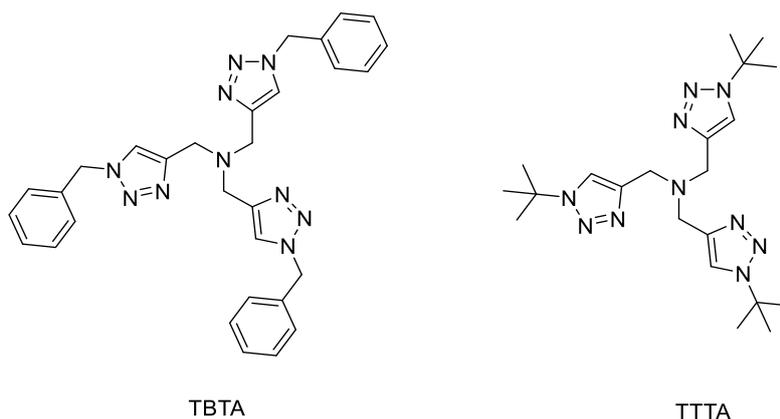


Figura 32: Ligantes TBTA a TTTA utilizados na reação de CuAAC.

3.2 – CuAAC aplicada a síntese de peptóides

O núcleo 1,2,3-triazólico possui características eletrônicas e estruturais semelhantes à ligação peptídica, tendo um papel de destaque na química dos peptóides (Figura 33).¹³⁷ Suas aplicações na síntese de peptóides abrange desde a ligação de oligômeros por conjugação, assim como a síntese de estruturas lineares e cíclicas com suas estruturas secundárias bem definidas.¹³⁸ Com a troca do grupo amida pelo núcleo triazólico após a reação de ciclização via CuCCA, ocorre um aumento da rigidez da cadeia carbônica, permitindo assim o estabelecimento das configurações *cis* ou *trans* semelhantes com as configurações presentes nas estruturas originais dos ciclopeptóides.¹³⁹

¹³⁷ (a) Pedersen, D. S.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399. (b) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.

¹³⁸ (a) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674. (b) Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325. (c) Fabbrizzi, P.; Menchi, G.; Guarna, A.; Trabocchi, A. *Curr. Med. Chem.* **2014**, *21*, 1467. (d) Tang, W.; Becker, M. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013.

¹³⁹ (a) Horne, W. S.; Olsen, C.; Beierle, J. M.; Montero, A.; Ghadiri, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4718. (b) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *5*, 971.

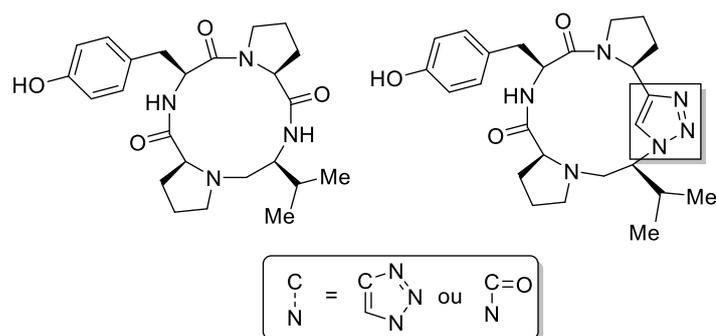


Figura 33: Ciclopeptídeo I análogo do ciclopeptídeo *ciclo-[Pro-Tir-Pro-Val]*, potencial inibidor de tirosinase.^{137b}

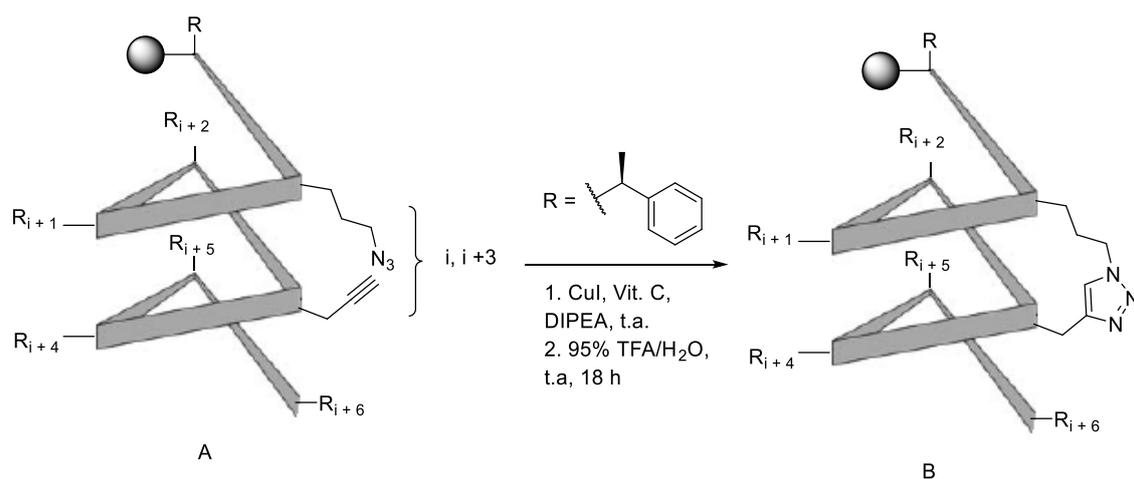
Os peptídeos cíclicos exibem elevada estabilidade conformacional e farmacocinética em comparação com os seus precursores lineares. No entanto, a reação de ciclização geralmente ocorre com rendimentos baixos devido à ocorrência de reações secundárias, tais como ciclodimerização e eperimização.¹⁴⁰

Baseado no conhecimento prévio da importância da distância entre os grupos azido/alquino terminais e da eficiência da reação de CuAAC na reação de ciclização de peptídeos,¹⁴¹ Holub e colaboradores¹⁴² demonstraram a importância da pre-organização estrutural relativa à posição dos grupos azido/alquino no esqueleto do peptídeo linear para a obtenção do produto ciclopeptídeo monômero de forma seletiva (Esquema 49). A reação de ciclização do peptídeo linear **A** via reação de CuAAC orientada pela posição dos grupos Azido/Aquino na sequência **i** e **i + 3** resultam na seletiva obtenção do peptídeo monômero cíclico helicoidal **B** (Esquema 49).¹³⁴

¹⁴⁰ (a) Blankenstein, J.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 1949. (b) Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11120.

¹⁴¹ (a) Deslongchamps, P. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1831. (b) Jang, H.; Farfarman, A.; Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1951. (c) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1497.

¹⁴² Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3275.



Esquema 49: Representação esquemática helicoidal para a reação de ciclização do peptóide linear **A** via reação de CuAAC orientada pela posição dos grupos azido/aquino na sequência **i** e **i + 3** na obtenção seletiva do peptóide monômero cíclico helicoidal **B**.

3.3– Aplicação da reação CuAAC em regime de fluxo contínuo.

O cobre metálico também pode ser utilizado como uma opção catalítica para a reação de CuAAC.¹⁴³ Na presença ou ausência de aditivos, o cobre metálico sofre oxidação gerando a espécie catalítica Cu (I).¹⁴²⁻¹⁴⁴ Por ser uma aplicação da catálise heterogênea, o uso de cobre metálico na reação de cicloadição de Huisgen enaltece ainda mais o caráter *Click* desta reação, sendo o cobre metálico um catalisador sólido, barato e de fácil purificação. Infelizmente, a maioria dos métodos que utilizam o cobre metálico para a reação de CuAAC requerem longos tempos reacionais.¹⁴⁴

A combinação das técnicas de Micro-Ondas (MO)¹⁴⁵ e Ultrassom (U.S)¹⁴⁶ aplicadas à reação de CuAAC provoca um aumentam na taxa de reação,

¹⁴³ (a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223. (b) Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334. (c) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497. (d) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radvov, G.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358.

¹⁴⁴ (a) Pachòn, L.D.; van Maarseveen, J.H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811. (b) Yoon, K.; Goyal, P.; Weck M.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2051. (c) Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4807.

¹⁴⁵ (a) Munteanu, M.; Choi, S.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9616. (b) van Dijk, M.; Nolle, M. L.; Weijers, P. L.; Dechesne, A. C.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 2834. (c) Vecchi, A.; Melai, B.; Marra, A.; Chiappe, C.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *7316*, 6437.

¹⁴⁶ Sreedhar, B.; Reddy, S. P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 805.

diminuindo o tempo reacional, elevando o rendimento e a seletividade para esta reação. Inúmeros exemplos da junção destas duas técnicas com suas aplicações em microescala são descritos na literatura.¹⁴⁷ Visando ao aumento da escala de produção dos compostos triazólicos preparados via CuAAC a partir das técnicas de M.O e U.S, recentemente, estas técnicas foram implementadas a sistemas sob regime de fluxo contínuo.¹⁴⁸

Bogdan e Sach,¹⁴⁹ realizaram pela primeira vez o preparo de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos via reação de cicloadição 1,3-dipolar sob regime de fluxo contínuo aplicado a um reator tubular de cobre (Esquema 50). A partir desta abordagem, múltiplos segmentos de fluxo contínuo contendo diferentes substâncias podem fluir através do reator tubular de cobre ininterruptamente, maximizando a eficiência deste sistema e permitindo, assim a sua aplicação no preparo de acervos de compostos medicinais ou a otimização de processos reacionais.

Inúmeras aplicações do uso de reatores tubulares de cobre à síntese 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos vêm sendo descritas na literatura,¹⁵⁰ dentre as quais podemos destacar o uso dessa estratégia sintética no preparo de macrociclos via reação *Click*.¹⁵¹ Combinando a utilização de ligantes como TBTA e TTTA e utilização de reator tubular de cobre Bogdan e James,¹⁵² realizaram a síntese de inúmeros compostos cíclicos via reação de CuAAC (Esquema 50).

Em comparação com outras metodologias clássicas descritas para a reação de CuAAC aplicada a reação de ciclização intramolecular, o uso de reatores tubulares de cobre combinados com o uso de ligantes permitiram a obtenção dos compostos cíclicos contendo o núcleo triazólico em curto tempo reacional e com boa seletividade para os monômeros cíclicos, sem a necessidade de condições experimentais sob elevada diluição.¹⁵¹

¹⁴⁷ Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, S.; Boffa, L.; Cravotto, G.; *Nature* **2010**, *5*, 607.

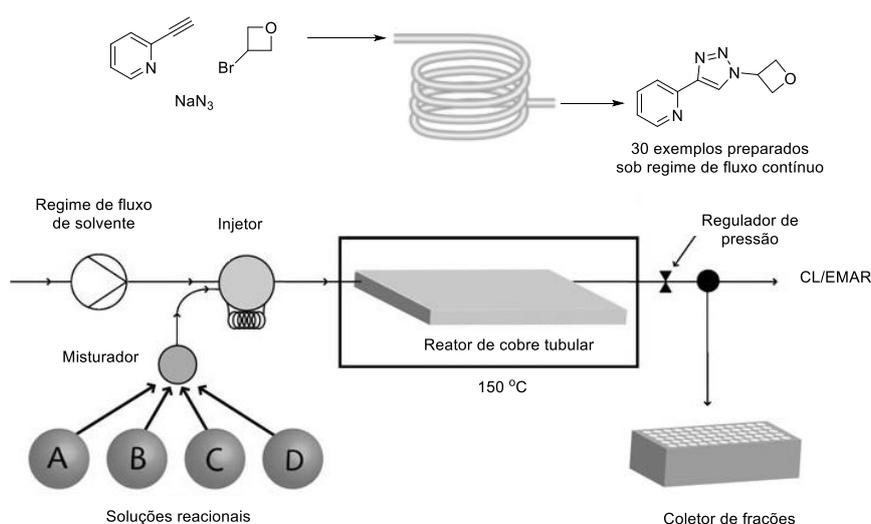
¹⁴⁸ (a) Cravotto, G.; Di Carlo, S.; Curini, M.; Tumiatti, V.; Roggero, C. *J. Chem. Tech. Biotech.* **2007**, *82*, 205. (b) Smith, C. D.; Baxendale, I. R.; Lanners, S.; Hayward, J. J.; Smith, S. C.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1559.

¹⁴⁹ Bogdan, A. R.; Sach, N. W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849.

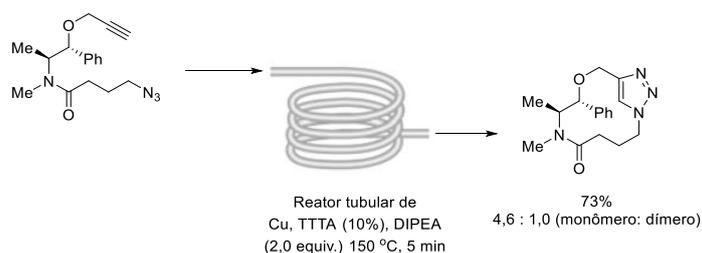
¹⁵⁰ (a) Bao, J.; Tranmer, G. K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3037. (b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280.

¹⁵¹ (a) Bogdan, A. R.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060. (b) Bogdan, A. R.; Jerome, S. V.; Houk, K. N.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2127. (c) Bogdan, A. R.; Sach, N. W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849. (d) Bédard, A.-C.; Régnier, S.; Collins, S. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1962.

¹⁵² Bogdan, A. R.; James, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14506.



Esquema 50: Representação esquemática da reação de cicloadição 1,3-dipolar sob regime de fluxo contínuo aplicada à síntese de compostos 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos através de um reator tubular de cobre.¹⁵²



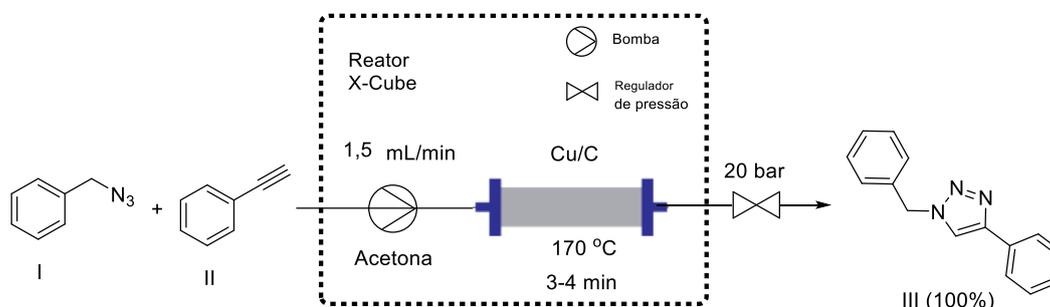
Esquema 51: Reação de ciclização sob regime de fluxo contínuo via 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos/reator tubular de cobre, combinada ao uso de ligantes de amina terciária (TTTA).¹⁵²

Catálise heterogênea vem sendo extensivamente utilizada em reações realizadas sob regime de fluxo contínuo.¹⁵⁶ Parâmetros como resistência à lixiviação, capacidade de reciclagem e eficiência do catalisador são fatores determinantes para a escolha do catalisador a ser suportado em um reator de leito fixo.¹⁵⁷ Com o propósito de obter informações detalhadas sobre as espécies catalíticas ativas presentes nas reações de CuAAC por metais de Cu valência

¹⁵⁶ (a) Bogdan, A. R.; Mason, B. P.; Sylvester, K. T.; McQuade, D. T.; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1728. (b) Saaby, S.; Knudsen, K. R.; Ladlow, M.; Ley, S. V.; *Chem. Commun.* **2005**, 2909. (c) Kobayashi, J.; Mori, Y.; Okamoto, K.; Akiyama, R.; Ueno, M.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Science* **2004**, *304*, 1305.

¹⁵⁷ Greco, R.; Goessler, W.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *ACS. Catalysis* **2015**, *5*, 1303.

zero, Kappe e colaboradores¹⁵⁸ utilizaram diferentes fontes de Cu⁰ em pó imobilizado em carvão vegetal e suportada em um reator de leito fixo em forma de coluna (Esquema 52).



Esquema 52: Reação de CuAAC catalisada por Cu/C aplicados a um reator de leito fixo em forma de coluna.¹⁵⁸

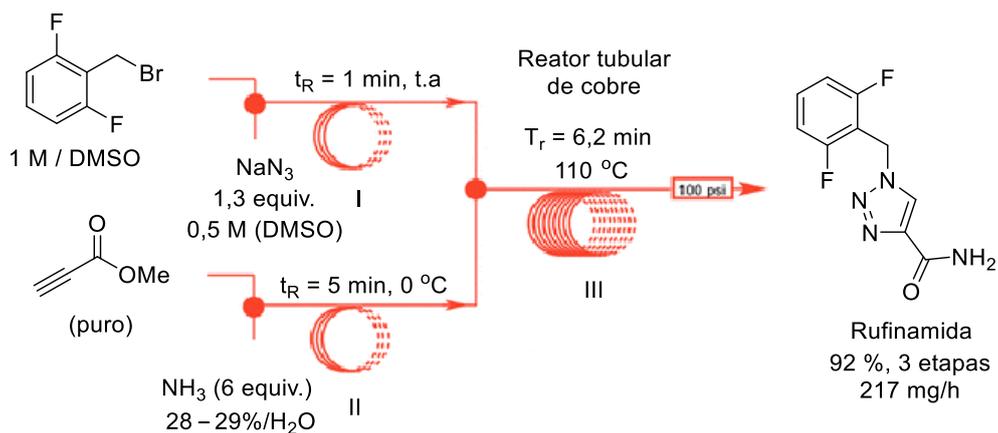
Após a aplicação dessa metodologia (Esquema 52), estudos de ICP-MS da solução contendo o extrato bruto com quantidades do catalizador lixiviado demonstraram a presença de Cu/C associado a uma camada superficial de Cu₂O, sendo esta a espécie catalítica ativa em vez do Cu⁰.¹⁵⁴

A síntese de pequenas e complexas moléculas em várias etapas vem sendo o alvo do desenvolvimento de inúmeras estratégias com base na aplicação das tecnologias associadas ao desenvolvimento de reações sob regime de fluxo contínuo.¹⁵⁹ Recentemente, foi realizada a síntese total da Rufinamida sob regime de fluxo contínuo (Esquema 53).¹⁶⁰ Esta metodologia é um interessante exemplo de como compostos triazólicos podem ser preparados a partir de um intermediário azido orgânico sintetizado (I) e submetido à reação de CuAAC realizada em um reator tubular de cobre metálico (III) em linha.

¹⁵⁸ Fuchs, M.; Goessler, W.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 323.

¹⁵⁹ (a) Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, C. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547. (b) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706. (c) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1822. (d) Newton, S.; Carter, C. F.; Pearson, C. M.; Alves, L. C.; Lange, H.; Thansandote, P.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4915.

¹⁶⁰ Zhang, P.; Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567.



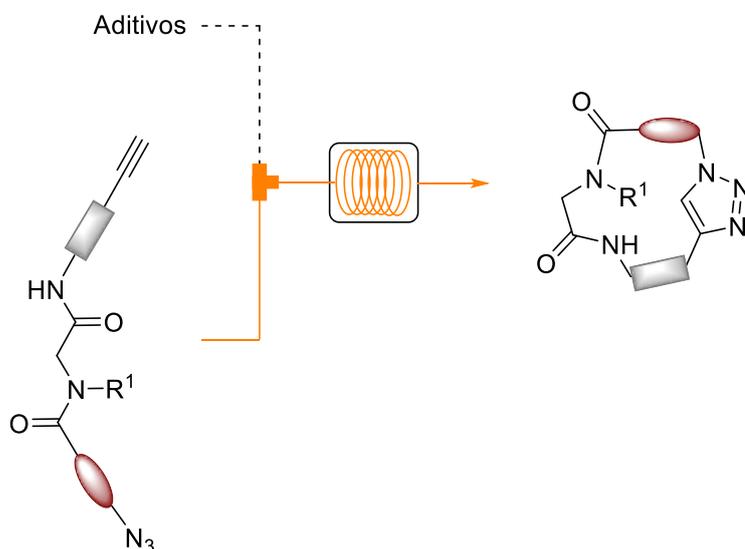
Esquema 53: Síntese da Rufinamida em três etapas sob regime de fluxo contínuo.¹⁶⁰

Por meio desta metodologia, a Rufinamida foi obtida em três etapas com um excelente rendimento de 92% e um tempo reacional total de aproximadamente 12 min, sem a necessidade de etapas intermediárias de purificação.

3.4- Objetivos

Finalizando este trabalho que tem como objetivo geral realizar a síntese de ciclopeptídeos via reação multicomponente de Ugi e a reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, tem como objetivos específicos para esta parte final do trabalho:

1. Realização de um estudo metodológico visando a definir as melhores condições experimentais para a reação de ciclização dos peptídeos lineares sintetizados anteriormente (Cap. 2) via reação de CuAAC (Esquema 54).
2. Transposição das condições experimentais estabelecidas em regime de batelada para o regime de fluxo contínuo para o preparo de ciclopeptídeos por meio da reação de CuAAC.
3. Combinação da etapa de CuAAC aplicada ao preparo de ciclopeptídeos com as demais etapas desenvolvidas anteriormente (Caps. 1-2) em uma mesma plataforma de fluxo contínuo.

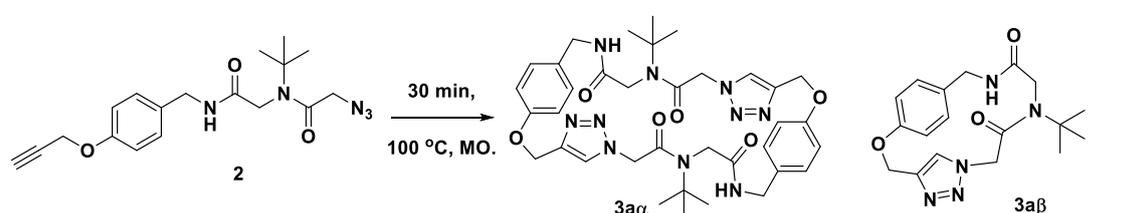


Esquema 54: Estratégia geral para a síntese de ciclopeptídeos a partir dos peptídeos lineares sintetizados anteriormente (Cap. 2).

3.5- Resultados e discussões

Visando à obtenção do ciclopeptóide **3** a partir da reação de CuAAC com o peptóide linear **2**, sintetizado anteriormente sob regime de fluxo contínuo (cap. 2), inicialmente foram realizados alguns experimentos utilizando fontes de Cu(0), Cu(I) e Cu(II) (Tabela 16) para a realização da reação de CuAAC (Tabela 16).^{154,161}

Tabela 16: Condições experimentais testadas para a reação de CuAAC com o peptóide linear **2**.



Entrada	Fontes de Cu e aditivos	2 [%] ^b	3aα [%] ^b	3aβ [%] ^b
1	Cu em pó (10%)	19	41	10
2	Cu em aparas	32	27	8
3	CuOAc ₂ (0,5equiv.), L-Ascorbico Na (1 equiv.)	100	-- ^b	-- ^b
4	Cu(MeCn) ₄ PF ₆ (10%), DIPEA (1,0 equiv.),	100	-- ^b	-- ^b
5	CuOAc (0,02 equiv.)	4	59 (51) ^c	9
6	CuI (0,5 equiv.), DIPEA (1,0 equiv.)	100	-- ^d	-- ^d

^aTodos os experimentos foram realizados utilizando 0,14 mmol do peptóide linear **2** em 2 mL de MeCN/MeOH. ^bA conversão foi determinada por análise de porcentagem de área em HPLC/LC-MS em 215 nm. ^cO rendimento foi determinado após purificação por HPLC preparativo. ^dNenhum produto desejado foi formado.

Uma vez que as etapas anteriores da síntese do peptóide linear **2** foram realizadas utilizando a mistura de solventes MeCN/MeOH, esta mesma mistura foi escolhida para este e os demais experimentos (Tabela 16).

Visualizando a possível utilização do Cu-metálico suportado em um reator tubular na forma de coluna, a princípio foi utilizado o Cu (0) em pó.³⁶ Com a

¹⁶¹ (a) Kazemizadeh, R. A.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418. (b) Looper, R. E.; Pizzirani, D.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2063. (c) van Dijk, M.; Mustafá, K.; Dechesne, A. C.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Biomacromol.* **2007**, *8*, 327.

utilização deste catalisador, a reação de CuAAC ocorreu com baixa eficiência e seletividade, sendo obtido o ciclodímero **3a α** em 41% de rendimento como produto majoritário juntamente com o ciclo monômero **3a β** com 10% de conversão e formação de subprodutos. De acordo com estudos prévios na literatura,¹⁶² estes podem ser consequência da formação de macrociclos de tamanhos diversos ou da reação de polimerização. De qualquer forma, não foi possível a caracterização destes produtos.

Com a troca da fonte de Cu (0) em pó para Cu em apara, o consumo do material de partida diminuiu, provavelmente por causa da menor superfície de contato do catalisador com o substrato (Tabela 16, ent. 2). Já com a aplicação das condições experimentais utilizando fonte de Cu (II) (Tabela 16, ent. 3 e 4), não foi possível constatar a formação de nenhum produto ou de subprodutos.

Por fim, com a mudança para a fonte de Cu (I) para o catalisador CuOAc, foram obtidos os melhores resultados de conversão (59%) e seletividade para a formação do composto ciclodímero **3a α** (Tabela 16, ent. 4).

Para a purificação do bruto desta reação (Tabela 16, ent. 4), foram testados métodos de recristalização, coluna cromatográfica com sílica gel e HPLC preparativo, sendo este último o único capaz de fornecer o composto **3a α** com o grau de pureza necessário para a caracterização deste produto. O rendimento após purificação por HPLC preparativo foi de 51%. Não foi possível isolar os demais produtos desta reação (**3a β** e subprodutos) por meio de nenhuma das técnicas anteriormente citadas.

Apesar da obtenção do ciclodímero **3a α** com rendimento e seletividade medianos, infelizmente, esta metodologia não pôde ser escolhida para aplicação em regime de fluxo contínuo devido à baixa solubilidade, à formação de pequenos precipitados observados após a reação e à impossibilidade da utilização do CuOAc suportado em um reator tubular na forma de coluna por conta da lixiviação deste catalisador quando submetido a um regime de fluxo de solvente. Com a utilização de Cul como fonte de Cu (I) (Tabela 16, ent. 6), não foi possível constatar a formação de nenhum dos produtos ou subprodutos.

¹⁶² Schwartz, E.; Breitenkamp, K.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2011**, *44*, 4735

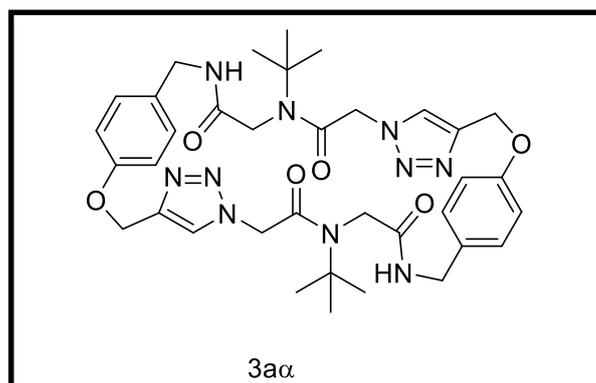
A formação do peptóide **3a α** foi confirmada pelas análises de EMAR (ESI $-m/z$): calculado para $C_{36}H_{47}N_{10}O_6$ $[M+H]^+$: 715,367456, medido: 715,360619, assim como por espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) com a ausência da banda em 2098 cm^{-1} , referente ao grupo azida.

Para a análise de RMN ^1H (300 MHz) do composto **3a α** , foram observados todos os sinais relativos a formação deste produto (Tabela 17, Figura 34).⁸⁰

Nesta análise, destacam-se a presença do simpleto em 8,10 ppm referente ao hidrogênio do núcleo triazólico formado após a reação de *Click* e a ausência do tripleto em 2,53 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao alcino terminal do peptóide linear **2**, bem como os valores duplicados referentes à multiplicidade dos hidrogênios presentes no precursor linear **2**.

Tabela 17: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o composto **3a α** (300 MHz, DMSO- d_6).

δ (ppm) e J (Hz) observados
8,59 (sl, 2H)
8,10 (s, 2H)
7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H)
7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H)
5,35 (s, 4H)
5,11 (s, 4H)
4,35 – 4,20 (m, 4H)
4,15 (s, 4H)
1.38 (s, 18H)



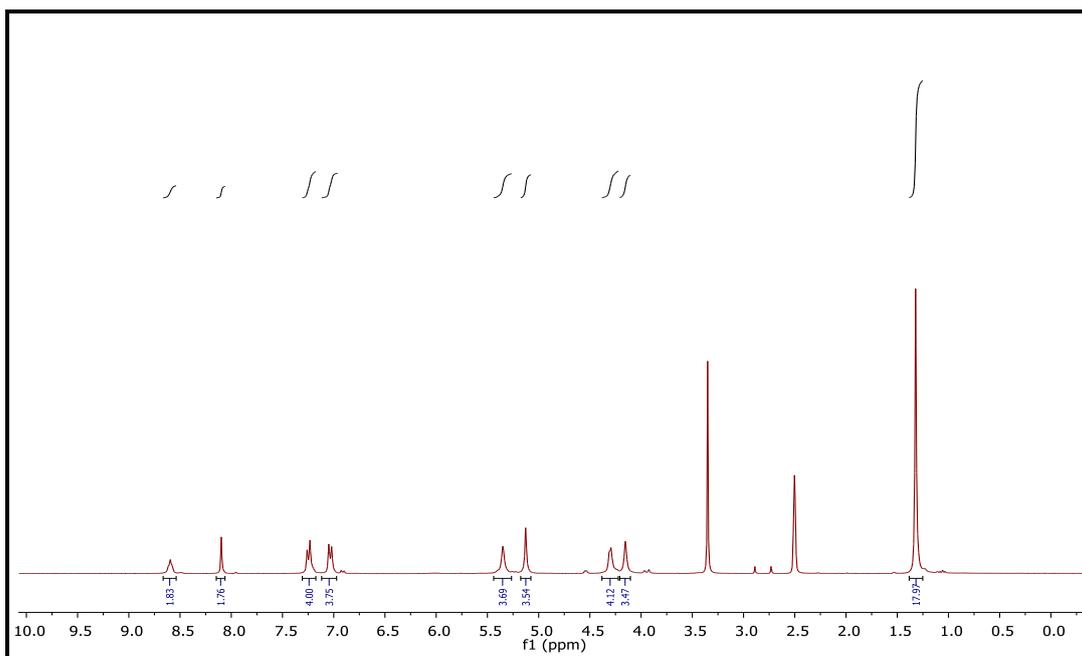


Figura 34: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) de 3a α .

Já no espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3a α observam-se os sinais referentes à formação deste composto, com destaque para os sinais em 142,7 e 126,8 ppm, referentes aos carbonos vinílicos do núcleo triazólico, e a ausência dos sinais em 78,4 e 75,7 ppm (Figura 35).

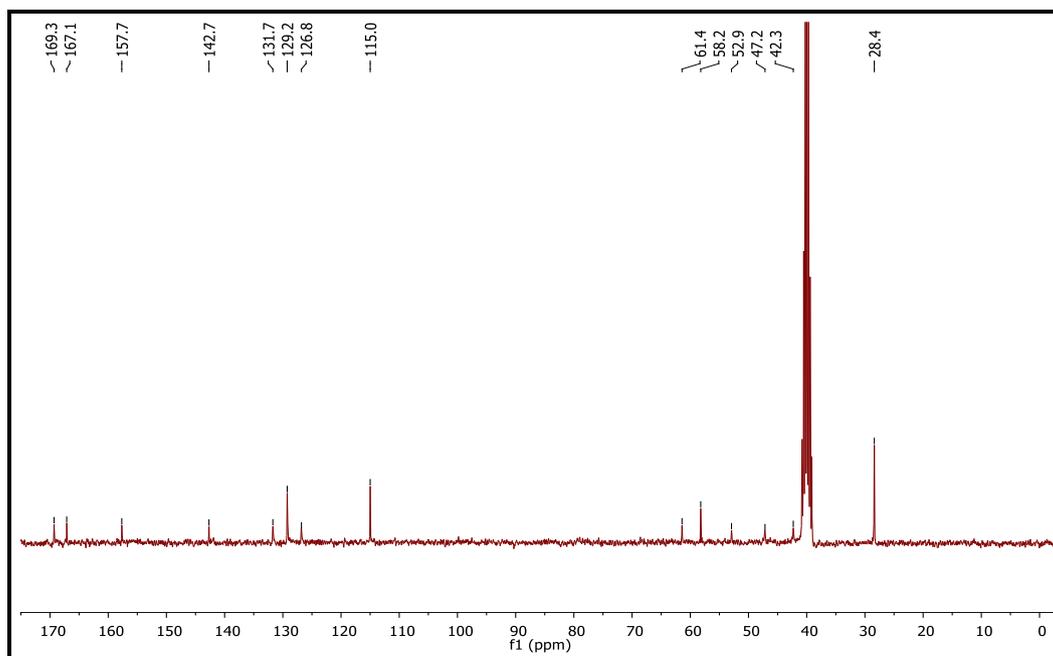
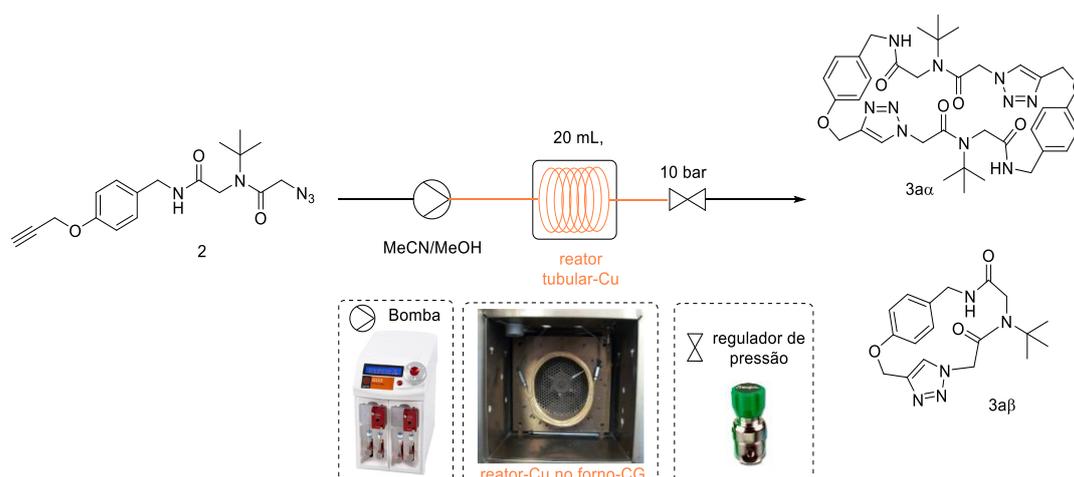


Figura 35: RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto 3a α .

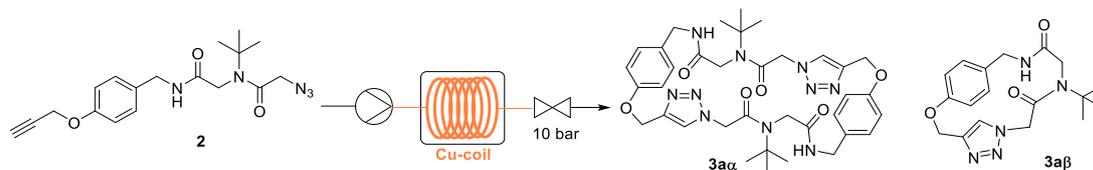
Em vista desses resultados preliminares para a reação de CuAAC com o peptóide linear **2** e do fato da pouca solubilidade da fonte de Cu (I) testada (Tabela 16, Ent. 4), decidiu-se por otimizar os estudos para a reação *Click* com a fonte de cobre metálico, utilizando uma plataforma de fluxo contínuo simples contendo uma bomba, um reator tubular de cobre metálico de 20 mL submetido ao aquecimento por um forno de CG e um regulador de pressão de 10 bar ao final da linha (Esquema 55).

Uma vez que é conhecida a obtenção rápida e seletiva de ciclo compostos utilizando os ligantes TTTA, TBTA e amina DIPEA como aditivos para a reação de CuAAC,¹⁵¹ após a síntese destes ligantes de acordo com metodologias descritas na literatura, foi iniciado um estudo para reação de ciclização do peptóide linear **2** utilizando estes aditivos (Tabela 18, Ent. 1-5).



Esquema 55: Reação de ciclização do peptóide linear **2** por meio da reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo.

Tabela 18: Estudo metodológico para a reação de ciclização via CuAAC sob regime de fluxo contínuo, usando um reator tubular de cobre.^a



Entrada.	c [mM]	aditivo (10mol%)	T [°C]	t [min]	2 [%] ^b	3αα [%] ^b	3αβ [%] ^b
1 ^c	62.5	TTTA	100	20	17	44	5
2 ^c	62.5	TBTA	100	20	9	27	8
3	62.5	TTTA	100	20	12	59	9
4	2.0	TTTA	100	20	3	67	23
5	2.0	TTTA	120	20	2	70	19
6	2.0	-	120	20	10	72	5
7	2.0	-	140	20	0	83	3
8	2.0	-	140	16	2	74	7
9	2.0	-	140	25	0	86(74) ^d	2

^aTodos os experimentos foram realizados utilizando 0,14 mmol do peptídeo linear **2** em MeCN/MeOH (1:1). ^bA conversão foi determinada por análise de porcentagem de área em HPLC/UV-MS em 215 nm. ^c2 equiv. de DIPEA foram adicionados à mistura reacional. ^dO rendimento foi determinado após purificação por HPLC preparativo.

Partindo de uma solução contendo o peptídeo linear **2** na concentração de 62,5 mM, que é a mesma concentração que este foi obtido ao final de três etapas realizadas em linha sob regime de fluxo contínuo (Cap. 2, Esquema 43), e submetendo esta solução ao aquecimento de 100 °C, que foi a temperatura utilizada nos experimentos para a reação de CuAAC (Tabela 16), no interior do reator tubular de cobre, obteve-se uma pequena melhora na seletividade do ciclo **3αα** em relação ao ciclo monômero **3αβ**, porém com um menor consumo do material de partida e a presença de subprodutos indesejados (ent. 1).

Com a mudança do ligante TTTA para o ligante TBTA os resultados de conversão e seletividade para o ciclopeptídeo **3αα** foram ainda piores (ent. 2). Os melhores resultados para a conversão do peptídeo linear **2** nos ciclopeptídeos **3αα** e **3αβ** foram obtidos na concentração de 62,5 mM da solução do material de partida **2** sem o uso de DIPEA como aditivo (ent. 3 e 4).

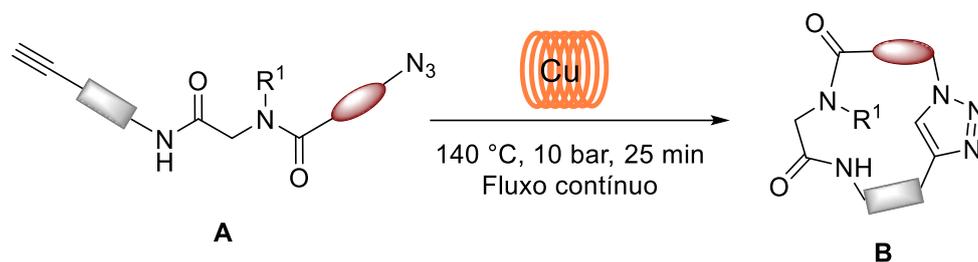
Sabendo que condições de elevada diluição geralmente favorecem a formação seletiva do ciclo monômero através da reação de ciclização via reação *Click*,¹³² decidiu-se por aumentar a seletividade para a obtenção do ciclo monômero **3aβ**, através da utilização de uma solução 2 mM do peptóide linear **2** (ent. 4 e 5). Supreendentemente, mesmo com o aumento da diluição e ausência do uso do ligante TTTA como aditivo (ent, 4-6) de acordo com as análises de HPLC, apenas pequenas quantidades do ciclo monômero **3aβ** foram obtidas. Talvez, o fator determinante para a seletividade entre ciclodímero ou monômero esteja diretamente relacionado com efeitos estruturais da cadeia carbônica do composto precursor linear. Dessa forma, os esforços foram concentrados no estabelecimento de uma condição experimental capaz de realizar o consumo total do material de partida **2** e maior seletividade para a formação do ciclopeptóide dímero **3aα**.

Assim, mantendo a concentração diluída de 2 mM da solução contendo o peptóide linear **2** e com o aumento da temperatura e do tempo reacional (ent, 7-9), o ciclopeptóide dímero **3aα** foi obtido com excelente seletividade e com o consumo total do peptóide linear **2** (ent. 9). O rendimento para esta reação foi obtido após purificação por HPLC (74%).

As mesmas condições experimentais estabelecidas para a síntese do ciclopeptóide dímero **3aα** foram aplicadas ao preparo de vários ciclopeptóides a partir dos peptóides lineares sintetizados anteriormente (Tabela 19).

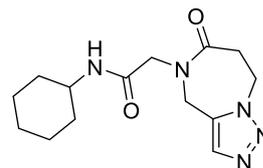
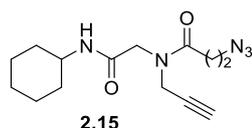
A simples adição de um átomo a mais na cadeia carbônica do peptóide linear **2.5** fez com que o ciclopeptóide monômero **3.1** fosse obtido como produto majoritário após a reação de CuAAC sob regime de fluxo contínuo (Tabela 19, ent.2). A mesma seletividade foi obtida para os ciclopeptóides monômeros **3.2** – **3.4** a partir da reação *Click* dos seus respectivos precursores lineares (ent. 3-5). Estes resultados confirmam a nossa hipótese de que a seletividade para a formação dos ciclos dímero ou monômero está relacionado com fatores estruturais como tamanho da cadeia carbônica e a posição dos grupos azido e alquino na cadeia do precursor linear bem como a tensão estrutural gerada pela formação da cadeia do ciclopeptóide a partir da formação do núcleo triazólico.

Tabela 19: Estudo metodológico para a reação de ciclização via CuAAC sob regime de fluxo contínuo usando um reator tubular de cobre.^a

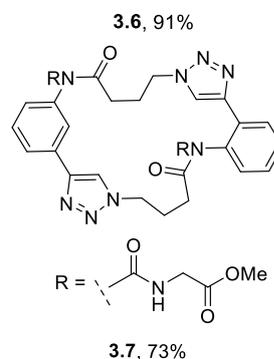
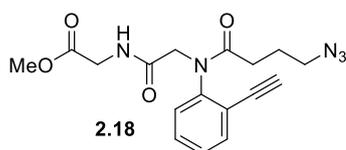


<i>Entrada.</i>	<i>Substrato^A</i>	<i>Produto^B</i>
1	 2	 3aα, 74%
2	 2.5	 3.1, 81%
3	 2.7	 3.2, 81%
4	 2.9	 3.3, 80%
5	 2.11	 3.4, 83% [Raio-X]
6	 2.14	 3.5, 86%

7



8



^aTodos os experimentos foram realizados utilizando uma solução contendo 2 mM do peptídeo linear correspondente em MeCN:MeOH (1:1). ^bTodos os rendimentos foram determinados após purificação por HPLC preparativa.

A estrutura caracterizada do composto **3.4** pela análise de Raio-X comprova a regioespecificidade esperada para a reação CuAAC com a formação do grupo triazólico 1,4-substituído (Figura 36). Devido à semelhança estrutural entre o ciclo monômero **3.1** e os ciclos monômeros **3.2-3.4** a mesma formação regioespecífica do anel triazólico 1,4-substituído pode ser esperada.

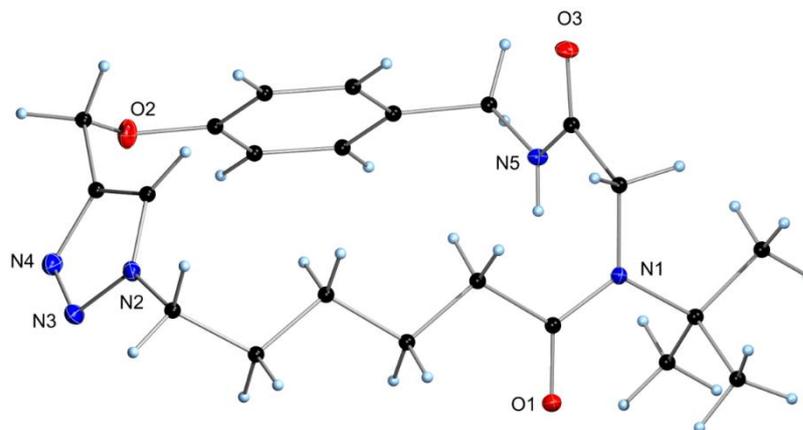


Figura 36: Análise de *Raio-X* a partir do cristal obtido para o ciclopeptídeo monômero **3.5**.

Os peptídeos cíclicos **3.6** e **3.7** foram também obtidos como produtos majoritários a partir da reação de ciclização dos seus respectivos peptídeos lineares precursores (Tabela 19, ent. 6 e 7). Novamente, fatores estruturais dos

peptóides lineares **2.14** e **2.15** e a tensão estrutural gerada pela formação da cadeia cíclica influenciaram a seletiva formação do ciclomonômero.

A regioespecificidade de anéis triazólicos formados a partir da reação de ciclização via CuAAC de estruturas lineares de 6 ou 7 membros, favorece a formação regioespecífica do núcleo triazólico 1,5-substituído devido à tensão decorrente da formação do núcleo triazólico condensado com anéis menores de seis ou sete membros.¹⁶³ Dessa forma, é esperado que os ciclos monômeros peptóides **3.6** e **3.7** obtidos, apresentem núcleos triazólicos 1,5-substituídos.

A tensão envolvida na formação da cadeia do ciclopeptóide dímero **3.7**, assim como a distância entre os núcleos alquino e azida na cadeia linear do peptóide **2.18**, favoreceram a formação majoritária seletiva do composto **3.7** (Tabela 19, entrada 8). Todos os ciclopeptóides foram obtidos com ótimos rendimentos sem a necessidade do uso de aditivos à reação de CuAAC, demonstrando, assim, a eficiência da reação *Click* realizada em uma plataforma de fluxo contínuo por meio de um reator tubular de cobre (Tabela 4).

¹⁶³ Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439.

3.6 - Conclusão

Nesta etapa final do trabalho, foi realizada a síntese de inúmeros ciclopeptóides via reação de CuAAC em uma plataforma de fluxo contínuo a através da aplicação de um reator tubular de cobre (Tabela 19).

Foram realizadas também investigações sobre a seletividade para a formação de ciclopeptóides dímeros e monômeros. Estes estudos demonstraram que a seletividade para a formação dos ciclos dímero ou monômero está relacionada com fatores estruturais como tamanho da cadeia carbônica e posição dos grupos azido e alquino presentes na estrutura dos precursores lineares e a tensão estrutural gerada pela formação da cadeia do ciclopeptóide a partir da formação do núcleo triazólicos. Se faz necessário ainda, uma investigação mais profunda com abordagens alternativas que possam realmente confirmar esta hipótese aqui defendida.

Devido à condição padrão estabelecida para a reação *Click* com elevada diluição (2 mM) dos precursores lineares aplicados à reação de ciclização sob regime de fluxo contínuo no reator tubular de cobre, não foi possível conectar esta etapa com as demais etapas anteriormente estabelecidas sob regime de fluxo contínuo (Cap. 1 e 2) em uma mesma linha.

4 – Conclusão geral

O presente trabalho foi desenvolvido a partir de uma eficiente abordagem em fluxo contínuo para o preparo de peptóides lineares em três etapas bem como a consequente reação de ciclização de CuAAC com a resultante formação dos correspondentes ciclopeptóides contendo o núcleo triazólico.

Basicamente, os esforços foram concentrados na realização da reação de Ugi em fluxo contínuo como estratégia para a síntese dos peptóides lineares bem como a síntese dos componentes azido e isocianeto, potencialmente perigosos, em uma mesma plataforma sob regime de fluxo contínuo. Como resultados destes esforços, foi possível realizar o preparo do peptóide linear **2** de forma convergente e eficiente com o tempo reacional de 25 min, sem a necessidade de etapas intermediárias de purificação e com excelente rendimento.

Em sequência, realizou-se a reação de ciclização de CuAAC em uma simples plataforma de fluxo contínuo por meio de um reator de cobre. A utilização desta estratégia nos permitiu realizar a síntese de oito ciclopeptóides contendo o núcleo triazólico com rendimentos que variaram de bons a excelentes, sem a necessidade da utilização de nenhum tipo de aditivo. Dependendo da natureza da cadeia do peptóide precursor linear e da tensão da cadeia do ciclopeptóide formado, foram obtidos, com seletividade, as formas cíclicas dímeras e monoméricas, seletivamente.

Este trabalho apresentou um estudo detalhado que pode servir como base para numerosos químicos orgânicos sintéticos interessados em reações multicomponentes realizadas a partir das técnicas de fluxo contínuo e microondas. Sendo estas duas técnicas combinadas em uma abordagem inovadora na aplicação de reações multicomponentes à base de isocianeto, permitindo o preparo, de forma promissora, de diferentes tipos de estruturas peptidomiméticas, espera-se que este trabalho sirva de referência para futuras aplicações da tecnologia de fluxo contínuo em reações multicomponentes e para a síntese de peptóides.

5. Parte experimental

5.1 – Considerações gerais

Nos experimentos que foram realizados sob atmosfera inerte foi utilizado o argônio como gás de atmosfera inerte. Vidrarias para reações em atmosfera inerte foram secas em estufa a 120 °C. Solventes como THF, diclorometano, acetona e acetonitrila foram secos de acordo com métodos padrões.¹⁶⁴ Todos os reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada através do uso de placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel matrix com filme de 0,2 mm de espessura, com indicador fluorescente 250 nm da Fluka Analytical. Após eluição, as placas foram reveladas em luz ultravioleta (254 nm) e/ou soluções de ácido fosfomolibdico 10% em etanol e permanganato de potássio em KOH aquoso. Cromatografia de adsorção em coluna (gravidade) foi realizada através de uma fase estacionária de sílica gel 60 (60-200 mesh), sendo a fase móvel, descrita nos procedimentos experimentais. Cromatografia em coluna *Flash* foi realizada através do sistema automático da Isolera, Biotage. Cromatografia por HPLC preparativo foi realizada através de uma coluna de fase reversa C-18 (250 x 16 mm, 5 µm) a 25 °C usando uma fase móvel A (água/acetonitrila 90:10 (v/v)) e B (MeCN) a um regime de fluxo de 8,0 mL min⁻¹, seguido do aumento do gradiente da solução B de 30% para 100% em 18 min e finalizando por 4 min somente com a solução B.

As análises de HPLC foram realizadas através de uma coluna de fase reversa C-18 (150 x 4,6 mm, 5 µm) a 37 °C, usando uma fase móvel A (água/acetonitrila 90:10 (v/v) + 0,1% de TFA) e B (MeCN + 0,1% de TFA) a um regime de fluxo de 1,0 mL min⁻¹, seguido do aumento do gradiente da solução B de 30% para 100% em 8 min e finalizando por 2 min somente com a solução B.

Espectros de massa de alta resolução, forma obtidos com o equipamento TOF LC/MC utilizando ionização por *electronspray* (ESI). As análises de

¹⁶⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª ed.; Pergamon Press: New York, 1998.

cristalografia de Raio-X foram realizadas com difratômetro *CCD* padrão usando radiação monocromatizada *Mo K α* . Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um equipamento de 300 MHz com valores para deslocamentos químicos (δ) reportados em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN ^1H) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN ^1H e 77,0 ppm para o ^{13}C). As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (triplete), tl (triplete largo), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo-duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo triplete) e qt (quintuplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Espectros no infravermelho foram obtidos utilizando espectrômetros FT-IV como filmes de amostras puras ou pastilhas de KBr. Os pontos de fusão foram adquiridos utilizando equipamentos padrões.

Todas as reações assistidas por micro-ondas foram conduzidas em um reator de micro-ondas (Biotage Initiator 2.5 instrument) equipado com sensor de infravermelho externo, utilizando tubos selados de capacidade 2-5 mL.

Para os experimentos em regime de fluxo contínuo foram utilizadas bombas de seringas, reguladores de pressão, reatores tubulares e injetores da plataforma *Asia Flow Chemistry modules, Syrris*.

5.2 – Procedimentos gerais

Procedimento geral para a preparação dos peptóides lineares via reação de U-4CR.

Em um tubo de microondas selado de capacidade 2-5 mL contendo a solução da amina (1,0 mmol), do paraformaldeído (1,0 mmol) em MeOH/MeCN (1:1) foram adicionados os componentes ácido (1,0 mmol) e isocianeto (0,5 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e irradiado a 80 °C por 4 min. Após o resfriamento do tubo à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada por evaporação do solvente a elevada pressão e

purificada por coluna cromatográfica *Flash*, usando o gradiente de solvente éter de petróleo/ acetato de etila.

Procedimento geral para a preparação dos ciclopeptóides vi reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, utilizando o reator de cobre metálico.

A solução do correspondente peptóide linear em MeCN/MeOH (1:1; 2 mM) foi bombeada a um regime de fluxo de 800 $\mu\text{L min}^{-1}$ para o reator de cobre metálico de diâmetro interno de 2 mm e capacidade de 20 mL. Esta solução no reator de cobre foi aquecida à temperatura de 140 °C no interior de um forno de CG. Após passar pelo regulador de pressão de 10 bar, a mistura reacional foi coletada e concentrada por evaporação do solvente a elevada pressão e purificada pelo método de HPLC preparativo.

5.3– Procedimentos e dados espectroscópicos

***t*-butil azida**



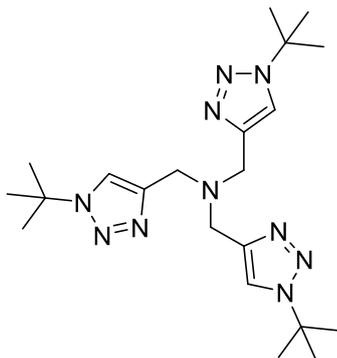
A uma solução contendo 55 g de ácido sulfúrico em 55 g de água, preparada pela adição do H₂SO₄ à H₂O durante 10 min, com forte agitação em um banho de gelo, foram adicionados 7,4 g de azida de sódio em porções durante 10 min. A temperatura da mistura reacional foi mantida abaixo de 20 °C a fim de evitar a evaporação do HN₃ formado *in situ*. Após total dissolução da NaN₃, foram adicionados 7,4 g de *t*-butanol (0,1 mol). A resultante solução foi agitada durante 5 min e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 30 h. Após este tempo reacional, a solução resultante bifásica foi separada em um funil de decantação e a fase superior contendo a *t*-butil azida foi coletada e lavada com 5 mL de uma solução NaOH 2 M, para remover os traços do HN₃, e seca com Na₂SO₄. Após filtração, a *t*-butil azida foi obtida como um líquido transparente com um rendimento de 78% (7,7 g, 80 mmol).

E.1.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (s, 9H).

E.1.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 59,0, 28,1. IV: 2977, 2083, 1462, 1256, 1032.

E.1.2 – IV (KBr, cm⁻¹): 2976, 2872, 2117, 2083, 1396, 1369, 1175, 910, 734.

tris-1-tert-butil-1H-1,2,3-triazolilmetilamina (TTTA)¹³⁴



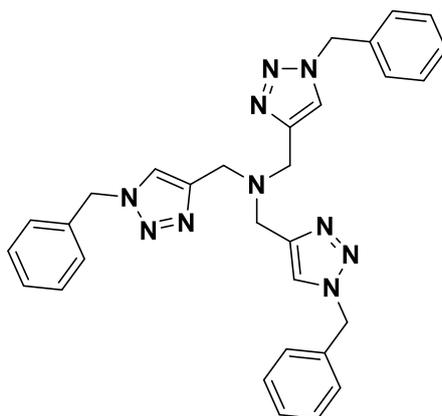
A uma solução contendo 1,5 g (11 mmol) de tripropargilamina em 17 mL de MeCN, foram adicionados sequencialmente 0,17 g (0,45 mmol) de Cu(MeCN)₄ e 5,1 g de *t*-butil azida (51 mmol). Esta mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. Após este tempo, pôde-se observar a formação de cristais brancos precipitados. Estes foram filtrados e recristalizados a partir de uma solução de H₂O/*t*-butanol (1:1), seguido da lavagem por água (10 mL). Os cristais brancos (p.f.: 144-145 °C) em forma de agulha foram secos a vácuo durante a noite. Após este processo de purificação, o TTTA foi obtido com um rendimento de 65% (3,2 g, 7,5 mmol).

E.2.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,69 (s, 9H).

E.2.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 143,0, 121,0, 59,2, 46,9, 30,0.

E.2.2 – IV (KBr, cm⁻¹): 3146, 2981, 1235, 1226, 1108, 1018, 819, 760.

tris-benziltriaazolimetilamina (TBTA)¹³⁴



A uma solução contendo 0,66 g (11 mmol) de tripropargilamina em 10 mL de MeOH, foram adicionados 2,15 g (16 mmol) de benzil azida e uma solução 0,4 M (0,35 mmol) de Cu(OAc)₂ em 0,9 mL de H₂O. A solução resultante foi agitada por 1 h. Após este tempo, o solvente foi evaporado a vácuo e o produto bruto foi dissolvido em 10 mL de EtOAc, lavado três vezes com uma solução básica de EDTA (pH ~ 11) e seca com sulfato de sódio. Após evaporação do solvente, o sólido branco (p.f.: 137-138 °C) resultante foi recristalizado em hexano/DCM, fornecendo o TBTA com um rendimento de 68% (1,53 g, 2,9 mmol).

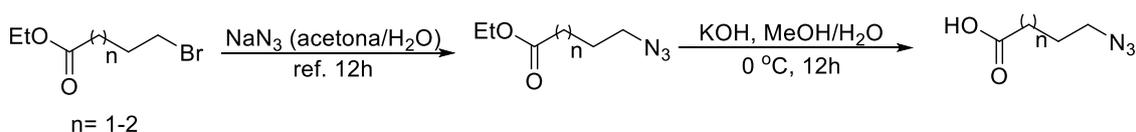
E.3.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (s, 3H), 7,39 – 7,32 (m, 9H), 7,29 – 7,24 (m, 6H), 5,51 (s, 6H), 3,71 (s, 6H).

E.3.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 134,7, 129,1, 128,7, 128,0, 123,8, 54,1, 47,1.

E.3.2 – IV (KBr, cm⁻¹): 2978, 2901, 1446, 1046, 944, 818, 760.

Procedimento geral para a preparação dos azido ácidos 2.6 e 2.8.

Método A

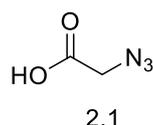


Uma mistura contendo 10 mmol do bromoéster correspondente, 1,3 g (20 mmol) da NaN₃, em 15 mL de água e 5 mL de acetona foi aquecida a refluxo sob

agitação por 12 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a acetona foi removida a vácuo, e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 30 mL) as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL) e secas com sulfato de sódio. O produto foi concentrado a vácuo, fornecendo um óleo incolor. O azidoéster obtido foi dissolvido em MeOH/H₂O (20/25 mL), resfriado à temperatura de 0 °C e a esta solução foram adicionados 1,12 g (20 mmol) de KOH. A mistura reacional resultante foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Após, o metanol foi removido à vácuo e a mistura reacional foi acidificada a pH 1 com HCl, extraída com DCM (3 x 10 mL) e o combinado das fases orgânicas foi lavado com salmoura (10 mL), seca com sulfato de sódio e evaporado à secura, fornecendo o azido ácido correspondente.

Método B

Ácido azido acético (2.1)



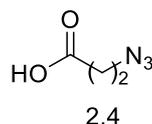
Em um tubo de microondas selado de capacidade para 2-5 mL, foram dissolvidos em 2 mL de acetonitrila 137 mg (1,0 mmol) de ácido 2-bromoacético e 426 mg (1,5 mmol) de azida *N,N,N,N*-tetrabutylamônio. O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e irradiado a 100 °C por 15 min. Após o resfriamento do tubo à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada por evaporação do solvente a vácuo. O concentrado foi dissolvido em 10 mL de água acidificada a pH = 1. A solução foi extraída com de Et₂O (3 x 5 mL) e o combinado das fases orgânicas foi seco com sulfato de sódio. Cuidadosamente, o solvente foi concentrado a vácuo, resultando assim no produto desejado como um líquido incolor com um rendimento de 92% (93 mg, 0,92 mmol).

E.4.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 11,88 (s, 1H), 3,99 (s, 2H).

E.4.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 174,7, 50,0.

E.4.2 – IV (KBr, cm⁻¹): 2922, 2105, 1717, 1418, 1278, 1188, 943, 874.

Ácido 3-azidopropiônico (2.4)



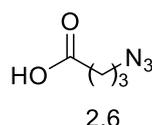
A uma solução contendo 7,65 g (50 mmol) de ácido 3-bromo-propiónico em 20 mL de acetonitrila anidra sob agitação, foram adicionados 6,5 g (100 mmol) de azida de sódio. A mistura resultante foi submetida ao aquecimento sob refluxo por 4 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o bruto da reação foi dissolvido em 800 mL de acetato de etila e extraído sucessivamente com solução de 30 mL de HCl 0,1 M (2 x), água (30 mL) e salmoura (30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada, fornecendo, assim, o produto esperado, um óleo marrom escuro, com um rendimento de 89% (5,14 g, 44,66 mmol).

E.5.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,22 (sl, 3H), 3,60 (t, *J* = 6.4 Hz, 5H), 2,65 (t, *J* = 6,4 Hz, 5H).

E.5.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 177,2, 45,4, 33,8.

E.5.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 2942, 2095, 1708,1402,1170, 925, 641.

Ácido 4-azidobutanóico (2.6)



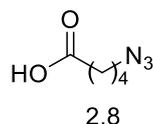
Preparado através do procedimento geral para a preparação dos azido ácidos **2.6** e **2.8** e obtido com 93% de rendimento (óleo incolor, 2,1 g, 18,6 mmol).

E.6.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 11,43 (sl, 1H), 3,38 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1.92 (qt, *J* = 6,9 Hz, 2H).

E.6.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179,3, 50,4, 30,9, 23,9.

E.6.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 2938, 2091, 1702, 1413,1350, 1239, 1164,924, 858.

Ácido 5-azidopentanóico (2.8)



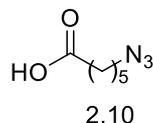
Preparado através do procedimento geral para a preparação dos azido ácidos **2.6** e **2.8** e obtido com 88% de rendimento (óleo incolor, 2,52 g, 18,6 mmol).

E.7.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8,23 (sl, 1H), 3,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,77 – 1,56 (m, 4H).

E.7.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 179,0, 51,0, 33,4, 28,1, 21,8.

E.7.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 2938, 2874, 2090, 1702, 1413, 1237, 927, 893.

Ácido 4-azidohexanóico (2.10)



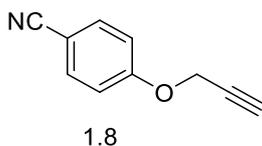
Uma mistura contendo 10,5 g (54 mmol) do ácido 6-bromohexanóico e 8,8 g (135 mmol) da NaN_3 , em 100 mL de água e 20 mL de acetona foi aquecida sob agitação a 60 °C por 6 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a acetona foi removida a vácuo, a mistura reacional foi acidificada a pH 2 com HCl, extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e o combinado das fases orgânicas foram lavadas com salmoura (30 mL) e seca com sulfato de sódio. Cuidadosamente, o solvente foi concentrado a vácuo, fornecendo o produto desejado como um óleo amarelado com um rendimento de 95% (8,1 g, 51,3 mmol).

E.8.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,27 (sl, 1H), 3,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,74 – 1,56 (m, $J = 13,9, 7,1$ Hz, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 2H).

E.8.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 179,70, 51,18, 33,84, 28,52, 26,14, 24,15.

E.7.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 2938, 2866, 2090, 1703, 1648, 1455, 1251, 930, 863.

4-(prop-2-in-1-iloxi)benzonitrila (1.8)



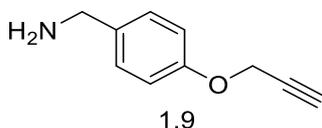
Uma solução contendo 8,1 g (67,65 mmol) de 4-hidroxibenzonitrila **1.7**, 9,1 g (61,5 mmol) de brometo propargílico e 17,0 g (123 mmol) de K_2CO_3 em 300 mL de acetona seca foi refluxada por 24 h sob atmosfera inerte de argônio. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o bruto da reação foi dissolvido em 100 mL de DCM e lavado com 100 mL da mistura salmoura/10%NaOH (3:1). Após isso, a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto bruto obtido foi recristalizado em $CHCl_3$ /hexano, fornecendo o produto desejado como um sólido amarelo (p.f.: 102-103 °C) com um rendimento de 72% (7,64 g, 48,71 mmol).

E.9.1 - RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

E.9.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160,7, 134,0, 119,0, 115,6, 104,9, 77,3, 76,6, 56,0.

E.9.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3250, 2220, 2127, 1604, 1504, 1251, 1018, 839, 661.

(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanoamina (1.9)



A uma solução contendo 4,14 g (26 mmol) do composto **1.9** dissolvido em 250 mL de THF seco sob atmosfera inerte de argônio a 0 °C, foram adicionados 5,0 g de $LiAlH_4$ em porções. A solução resultante foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Após este tempo, pequenos volumes de água foram adicionados para eliminar o excesso de $LiAlH_4$. A mistura foi filtrada usando um funil de placa sinterizada e o THF foi evaporado a vácuo. A solução resultante

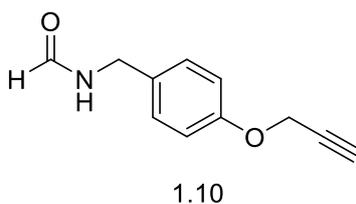
foi dissolvida em 100 mL de DCM, lavada com 100 mL de salmoura e seco com sulfato de sódio anidro. Após filtração, foi obtido o produto desejado como um líquido amarelo com um rendimento de 87% (3,64 g, 22,62 mmol). Este composto foi utilizado na próxima reação sem nenhuma etapa de purificação adicional.

E.10.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,53 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 2H). 1,44 (s, 2H).

E.10.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 156,4, 136,6, 128,3, 114,9, 78,7, 75,5, 55,8, 45,9.

E.10.3 – IV (KBr , cm^{-1}): 3367, 3284, 3032, 2916, 2863, 2117, 1607, 1507, 1212,1023.

***N*-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)benzil)formamida (1.10)**



Uma solução contendo 1,7 g (10,6 mmol) do composto **1.9** em 5 mL de formiato de etila foi submetida a refluxo durante a noite. Após este tempo, o solvente foi evaporado a vácuo e o bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica flash (R_f : 0,42, 95% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo o produto desejado como um sólido incolor (p.f.: 93-94 °C) com um rendimento de 90% (1,8 g, 9,5 mmol).

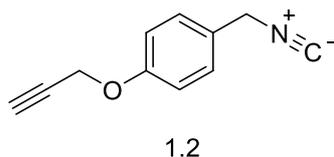
E.11.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (presença de rotâmeros) 8,21 (s, 0,9H), 8,15 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,1H), 7,30 – 7,13 (m, 2H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 4,70 ($J = 2,5$ Hz, 2H), 4,41 e 4,35 (2 d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H).

E.11.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (presença de rotâmeros) 164,6, 161,1, 157,2, 157,0, 130,7, 130,5, 129,1, 128,3, 115,3, 115,1, 114,9, 78,4, 75,7, 58,9, 55,8, 45,1, 41,5.

E.11.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3269, 3217, 3041, 2920, 2889, 2111, 1642, 1538, 1218, 1174, 1113, 1026, 812, 787, 601.

E.11.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190,086255, encontrado: 190,086639.

1-(isocianometil)-4-(prop-2-in-1iloxi)benzeno (1.2)



Método com POCl_3 .

A uma solução a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ contendo 4,07 g (21,5 mmol) da formamida **1.10** e 6,0 mL (43,0 mmol) de Et_3N dissolvidos DCM (300 mL) seco sob atmosfera inerte de argônio, foi adicionada lentamente por meio de um funil de adição uma solução contendo 2,96 mL (32,3 mmol) de POCl_3 dissolvidos em 50 mL de DCM seco. Deixou-se atingir a temperatura ambiente e a solução foi agitada por 10 h. Após este tempo, foram adicionados 50 mL de água a $5\text{ }^\circ\text{C}$ e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL). O combinado das fases orgânicas foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL), seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado fornecendo o composto desejado, um sólido incolor (p.f.: $58\text{-}60\text{ }^\circ\text{C}$), com um rendimento de 76% (2,8 g, 16,34 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (R_f : 0,36, 10% EtOAc/éter de petróleo).

E.12.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H), 7,02 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H), 4,73 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 2H), 4,60 (sl, 2H), 2,55 (t, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H).

E.12.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 157,5, 157,2, 128,1, 125,5, 115,4, 78,2, 75,8, 55,9, 44,9.

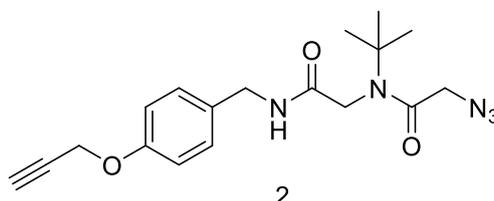
E.12.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3249, 3071, 2963, 2922, 2865, 2159, 2123, 2039, 1613, 1588, 1509, 1453, 1184, 940, 778, 635.

E.12.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $C_{10}H_9O$ $[M-NC+H]^+$: 145.064791, encontrado: 145,064668; calculado para C_8H_9O $[M-propargil]^+$: 132.045487, encontrado: 132,045744.

Método com o reagente de Burgess assistido por microondas.

Uma solução contendo a formamida **1.10** (94 mg, 0,5 mmol) e metil-*N*-(trietilamoniosulfonil)carbamato (reagente de Burgess, 0,238 mg, 1,0 mmol) em 2 mL de MeCN, em um tubo de microondas selado de capacidade 2-5 mL, foi introduzida na cavidade do reator de micro-ondas e irradiada a 50 °C por 20 min. Após o resfriamento do tubo à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada por evaporação do solvente a vácuo e purificada da mesma maneira do método anterior. Com esta metodologia, o composto desejado foi obtido com um rendimento de 93% (79 mg, 0,46 mmol).

2-Azido-*N*-(*t*-butil)-*N*-(2-oxo-2-((4-(prop-2-in-1-loxi)benzil)amino)etil)acetamida (**2**)



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptídeos lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), terc-butilamina (73 mg, 1,0 mmol), ácido 2-azidoacético (101 mg, 1,0 mmol) e o isocianeto **1.2** (85 mg, 0,5 mmol). O peptídeo linear **2** foi obtido com rendimento de 84% (150 mg, 0,42 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (Rf: 0,50, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um óleo incolor.

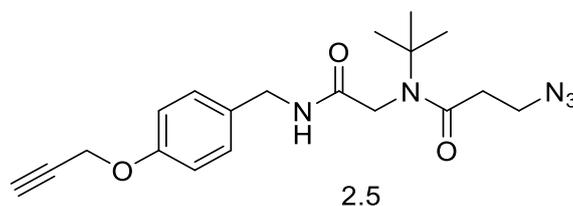
E.13.1 - RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,75 – 6,64 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,53 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

E.13.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 168,8, 168,7, 157,1, 156,9, 130,7, 129,1, 115,2, 78,4, 75,7, 58,8, 55,8, 52,6, 47,8, 43,1, 28,4.

E.13.3 – IV (KBr , cm^{-1}): 3294, 2102, 1654, 1509, 1396, 1363, 1215, 1190, 1023, 933, 829, 641.

E.13.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 380,169311, encontrado: 380,169070.

3-Azido-*N*-(*tec*-butil)-*N*-(2-oxo-2-((4-(prop-2-in-1-loxi)benzil)amino)etil)propanoamida (2.5).



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptídeos lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), *tert*-butilamine (73 mg, 1,0 mmol), ácido 3-azidopropanóico (115 mg, 1,0 mmol) e o isocianeto **1.2** (85 mg, 0,5 mmol). O peptídeo linear **2.5** foi obtido com rendimento de 86% (159 mg, 0,43 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (R_f : 0,37, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um sólido incolor (p.f.: 92-94 °C).

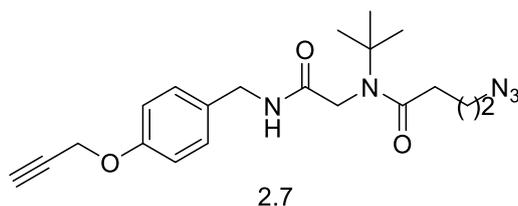
E.14.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,46 (tl, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,46 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

E.14.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 169,1, 157,1, 130,6, 129,1, 115,2, 78,4, 75,7, 58,3, 55,8, 49,0, 47,6, 43,2, 35,3, 28,6.

E.14.3 – IV (KBr , cm^{-1}): 3292, 2973, 2928, 2098, 1649, 1586, 1543, 1509, 1405, 1362, 1328, 1297, 1113, 807, 731, 671.

E.14.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 394,184961, encontrado: 394,185216.

4-Azido-*N*-(*terc*-butil)-*N*-(2-oxo-2-((4-(prop-2-in-1-iloxy)benzil)amino)etil)butanamida (2.7)



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptídeos lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), *terc*-butilamine (73 mg, 1,0 mmol), ácido 4-azidobutanóico (129 mg, 1,0 mmol) e o isocianeto **1.2** (85 mg, 0,5 mmol). O peptídeo linear **2.7** foi obtido com rendimento de 95% (181 mg, 0,47 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (Rf: 0,40, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um sólido incolor (p.f.: 93-95 °C).

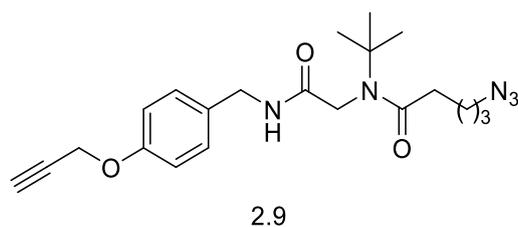
E.15.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,44 (tl, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,82 (qt, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H).

E.15.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173,4, 169,5, 157,1, 130,8, 129,2, 115,2, 78,4, 75,7, 58,1, 55,8, 50,9, 49,1, 43,0, 32,8, 28,6, 24,4.

E.15.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3317, 3255, 3072, 2968, 2908, 2087, 1663, 1643, 1512, 1266, 1240, 1193, 1179, 1116, 934, 813, 607, 553.

E.15.4 – EMAR (ESI) *m/z*: calculado para C₂₀H₂₇N₅O₃Na [M+Na]⁺: 408.200611, encontrado: 408,200814.

5-Azido-*N*-(*tec*-butil)-*N*-(2-oxo-2-((4-(prop-2-in-1-iloxi)benzil)amino)etil)pentanoamida(2.9)



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptóides lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), terc-butilamine (73 mg, 1,0 mmol), ácido 5-azidopentanóico (143 mg, 1,0 mmol) e o isocianeto **1.2** (85 mg, 0,5 mmol). O peptóide linear **2.9** foi obtido com rendimento de 86% (171 mg, 0,43 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (Rf: 0,42, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um sólido incolor (p.f.: 72-74 °C).

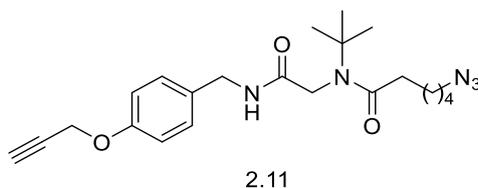
E.16.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,98 – 6,93 (m, 2H), 6,36 (tl, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,25 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

E.16.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 174,0, 169,6, 157,2, 130,7, 129,1, 115,2, 78,3, 75,7, 58,0, 55,8, 51,2, 49,1, 43,1, 35,4, 28,8, 28,3, 22,4.

E.16.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3281, 3068, 2928, 2871, 2091, 1724, 1678, 1611, 1585, 1454, 1359, 1211, 1177, 1024, 752, 655, 576.

E.16.4 – EMAR (ESI) *m/z*: calculado para C₂₁H₂₉N₅O₃Na [M+Na]⁺: 422.216281, encontrado: 422,216353.

6-Azido-*N*-(*ter*-butil)-*N*-(2-oxo-2-((4-(prop-2-in-1-iloxy)benzil)amino)etil)hexanoamida (2.11)



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptóides lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), terc-butilamine (73 mg, 1,0 mmol), ácido 6-azidohexanóico (155 mg, 1,0 mmol) e o isocianeto **1.2** (85 mg, 0,5 mmol). O peptóide linear **2.11** foi obtido com rendimento de 80% (165 mg, 0,40 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (Rf: 0,45, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um sólido incolor (p.f.: 88-90 °C).

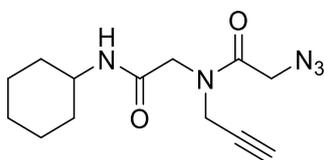
E.17.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23 – 7,14 (m, 2H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,38 (tl, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35 – 1,25 (m, 2H).

E.17.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 174,2, 169,6, 157,1, 130,7, 129,1, 115,2, 78,4, 75,7, 57,9, 55,8, 51,2, 49,1, 43,0, 35,9, 28,8, 26,3, 24,7.

E.17.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3273, 3074, 2932, 2867, 2092, 1726, 1679, 1585, 1555, 1421, 1212, 1114, 1021, 751, 579, 552.

E.17.4 – EMAR (ESI) *m/z*: calculado para C₂₂H₃₁N₅O₃Na [M+Na]⁺: 436.230574, encontrado: 436,231116.

2-Azido-*N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (2.14).



2.14

Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptídeos lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), propargilamina (55 mg, 1,0 mmol), ácido 2-azidoacético (101 mg, 1,0 mmol) e o ciclohexil isocianeto **1.12** (55 mg, 0,5 mmol). O peptídeo linear **2.14** foi obtido com rendimento de 90% (125 mg, 0,45 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (Rf: 0,42, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um sólido incolor (p.f.: 125-127 °C).

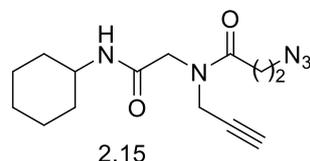
E.18.1 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (presença de rotâmeros) 6,01 e 5,98 (2 sl, 1H), 4,25 e 4,09 (2 sl, 2H), 4,04 e 4,01 (2 s, 2H), 3,93 e 3,87 (2 sl, 2H), 3,82 – 3,54 (m, 1H), 2,33 e 2,26 (2 sl, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,72 – 1,47 (m, 3H), 1,40 – 1,17 (m, 2H), 1,19 – 0,96 (m, 3H).

E.18.2 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (presença de rotâmeros) 168,1, 166,8, 165,9, 74,1, 73,7, 50,4, 50,1, 50,1, 48,9, 48,5, 38,2, 36,6, 32,9, 25,4, 24,7.

E.18.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3298, 3259, 2927, 2852, 2102, 1670, 1637, 1554, 1457, 1370, 1082, 891, 657, 559.

E.18.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $C_{13}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$: 278.161151, encontrado $[M+H]^+$: 278,161152.

3-Azido-*N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)propanoamida



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptídeos lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), propargilamina (55 mg, 1,0 mmol), ácido 3-azidopropanóico (115 mg, 1,0 mmol) e o ciclohexilisocianeto **1.12** (55 mg, 0,5 mmol). O peptídeo linear **2.15** foi obtido com rendimento de 88% (128 mg, 0,44 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (R_f : 0,30, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um sólido incolor (p.f.: 109-111 °C).

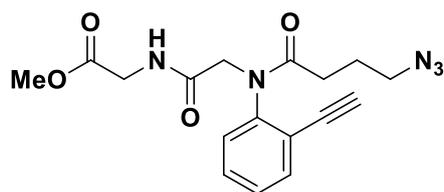
E.19.1 - RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (presença de rotâmeros) 5,97 (sl, 1H), 4,24 e 4,12 (2 d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,00 e 3,91 (2 sl, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,45 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,30 e 2,24 (2 t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,48 (m, 3H), 1,39 – 1,19 (m, 2H), 1,17 – 0,96 (m, 3H).

E.19.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (presença de rotâmeros) 170,9, 170,7, 167,2, 166,4, 78,3, 73,7, 73,5, 51,3, 50,4, 48,8, 48,3, 47,1, 38,9, 36,6, 32,9, 32,8, 32,7, 32,5, 25,4, 25,3, 24,8, 24,7.

E.19.3 – IV (KBr , cm^{-1}): 3316, 3239, 2942, 2925, 2855, 2114, 2084, 1649, 1549, 1463, 1433, 1237, 1053, 882, 720, 617.

E.19.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $C_{14}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$: 292.176801, encontrado 292,177761.

Metil-2-(2-(4-Azido-N-(2-etinilfenil)butanoamida)acetamida)acetato (2.18)



2.18

Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos peptídeos lineares via reação de U-4CR, utilizando paraformaldeído (30 mg, 1,0 mmol), 2-etinilaniline (117 mg, 1,0 mmol), ácido 4-azidobutanóico (129 mg, 1,0 mmol) e o isocianoacetato de metila **2.6** (50 mg, 0,5 mmol). O peptídeo linear **2** foi obtido com rendimento de 81% (146 mg, 0,41 mmol), após purificação por coluna cromatográfica flash (Rf: 0,32, 50% EtOAc/éter de petróleo), como um óleo marrom.

E.20.1 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (presença de rotâmeros) 7,54 e 7,52 (2 sl, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 6,95 (sl, 1H), 4,77 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 18,2, 6,0$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 18,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H).

E.20.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (presença de rotâmeros) 173,3, 170,2, 168,9, 144,1, 134,1, 130,7, 129,1, 128,8, 121,3, 83,2, 79,4, 53,1, 52,4, 50,6, 41,1, 30,6, 24,3.

E.20.3 – IV (KBr , cm^{-1}): 3288, 2951, 2094, 1746, 1654, 1532, 1485, 1448, 1435, 1252, 1020, 755, 657, 631.

E.20.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 380,130981, encontrado 380,132922.

Síntese do peptóide linear 2 em três etapas conectadas no mesmo regime de fluxo contínuo

Geração do isocianeto 1.2.

Um regime de fluxo contínuo contendo a formamida **1.7** (0,25 mmol) dissolvida em 1 mL de acetonitrila, foi bombeado a uma taxa de fluxo de $200 \mu\text{L min}^{-1}$ e misturado na junção em forma de “T” com um segundo regime de fluxo, bombeado à mesma taxa de fluxo contínuo contendo uma solução 0,5 M do reagente de Burgess (0,5 mmol/ 1 mL MeCN). Para melhor controle do processo, cada reagente foi acondicionado em um injetor de 1 mL conectado a uma válvula de seis portas de injeção e todos os reagentes foram injetados simultaneamente na plataforma de fluxo contínuo. Após a mistura, o regime de fluxo resultante de $400 \mu\text{L min}^{-1}$ contendo a mistura reacional foi bombeado para o interior do reator tubular de PFA (0,8 mm de diâmetro interno, 8 mL de capacidade), aquecido a $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ usando um banho de óleo por um tempo de residência de 20 min resultando, assim na isonitrila **1.2** em um fluxo de $0,05 \text{ mmol min}^{-1}$.

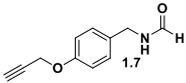
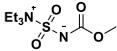
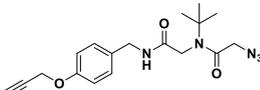
Formação do ácido 2-azidoacético.

Um regime de fluxo contínuo contendo o ácido 2-bromoacético **2.19** (2,0 mmol) dissolvido em 2 mL de MeCN foi bombeado a uma taxa de fluxo de $100 \mu\text{L min}^{-1}$ e misturado na junção em forma de “T” com um segundo regime de fluxo, bombeado à mesma taxa de fluxo contínuo, contendo uma solução 1,5 M do azido tetrabutílamônio (3,0 mmol/ 2 mL MeCN). Para melhor controle do processo, cada reagente foi acondicionado em um injetor de 2 mL conectado a uma válvula de seis portas de injeção e todos os reagentes foram injetados simultaneamente na plataforma de fluxo contínuo. Após a mistura, o regime de fluxo resultante de $200 \mu\text{L min}^{-1}$ contendo a mistura reacional foi bombeado para o interior do reator tubular de PFA (0,8 mm de diâmetro interno, 3 mL de capacidade), aquecido a $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$, usando um banho de óleo por um tempo de residência de 15 min, resultando, assim a isonitrila **2.1** em um fluxo de $0.1 \text{ mmol min}^{-1}$ (2 equiv).

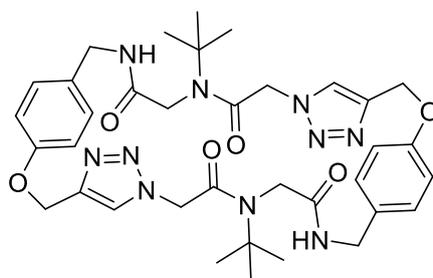
U-4CR.

Uma solução contendo *t*-butil amina **2.2** (0,5 M) e paraformaldeído **2.3** (0,5 M) em metanol foi bombeada constantemente a uma taxa de fluxo contínuo de 200 $\mu\text{L min}^{-1}$ (0,1 mmol min^{-1} , 2 equiv.) e misturado com os regimes de fluxo contínuo resultantes da geração da isonitrila **1.2** e do azido composto **2.1** na junção em forma de “X”. Após a mistura, o regime de fluxo resultante de 800 $\mu\text{L min}^{-1}$ contendo a mistura reacional foi bombeado para o interior do reator tubular de PFA (0,8 mm de diâmetro interno, 4 mL de capacidade), aquecido a 100 °C, usando um banho de óleo por um tempo de residência de 5 min. A mistura reacional foi coletada e despressurizada após passar pelo regulador de pressão (7 bar), fornecendo o peptóide linear **2**, um óleo incolor, com um rendimento de 80% (71 mg, 0,2 mmol). A purificação e caracterização deste composto foram realizadas da mesma maneira como anteriormente realizada para o seu preparo no experimento assistido por microondas.

Memória de cálculo para a reação de síntese do ciclo peptóides 2 em tr-és etapas sob regime de fluxo contínuo.

							
MM	189,08	238,1	137,9	284,5	30,0	73,1	357,2
mmol	0,25	1,0	2,0	3,0	30,0	73,1	0,2
m	0,047	0,12	0,28	0,85	0,60	1,46	0,071
[M]	0.25/1 mL	0.5/1 mL	1,0/2 mL	1,5/2 mL	0,5/40 mL	0,5/40 mL	80%
[μ/min]	200	200	100	100	200	200	

Ciclo peptóide 3aα



3aα

Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2** (50 mg, 0,14 mmol) dissolvido em 70 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 254-256 °C; dec.) com um rendimento de 74% (37 mg, 0,052 mmol).

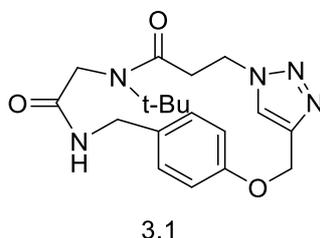
E.21.1 - RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 (sl, 2H), 8,10 (s, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 5,35 (s, 4H), 5,11 (s, 4H), 4,35 – 4,20 (m, 4H), 4,15 (s, 4H), 1,32 (s, 18H).

E.21.2 - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 169,3, 167,1, 157,7, 142,7, 131,7, 129,2, 126,8, 115,0, 61,4, 58,2, 52,9, 47,2, 42,3, 28,4.

E.21.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3303, 3075, 2977, 2931, 1658, 1612, 1585, 1543, 1509, 1463, 1435, 1364, 1218, 1191, 812, 586.

E.21.4 – EMAR (ESI) m/z . calculado para $C_{36}H_{47}N_{10}O_6$ $[M+H]^+$: 715,367456, encontrado 715,367493.

Ciclo peptóide 3.1



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.5** (50 mg, 0,135 mmol) dissolvido em 67,5 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 240-242 °C) com um rendimento de 81% (39 mg, 0,11 mmol).

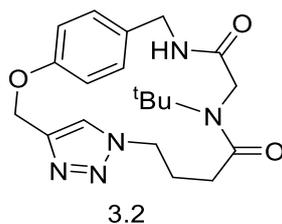
E.22.1 - RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): 8,43 (sl, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,53 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,23 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,31 (s, 9H).

E.22.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 171,1, 169,7, 157,5, 142,9, 131,9, 129,1, 125,2, 115,0, 61,5, 57,5, 48,0, 46,5, 42,2, 35,9, 28,6.

E.22.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3318, 3131, 3076, 2970, 1676, 1637, 1606, 1509, 1294, 1093, 817, 596.

E.22.4 – EMAR (ESI) m/z . calculado para $C_{19}H_{26}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 372,201679, encontrado 372,203952.

Ciclo peptóide 3.2



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.7** (50 mg, 0,130 mmol) dissolvido em 65 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 259-261 °C) com um rendimento de 81% (41 mg, 0,105 mmol).

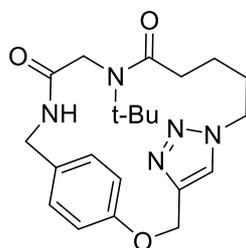
E.23.1 - RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 8,26 (sl, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,99 (sl, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,91 (sl, 2H), 1,56 (sl, 2H), 1,29 (s, 9H).

E.23.2 - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 172,7, 169,8, 157,5, 143,1, 132,0, 129,1, 128,9, 124,9, 115,0, 61,6, 57,3, 49,5, 48,1, 42,2, 32,3, 28,6, 26,4

E.23.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3293, 2962, 2929, 1645, 1585, 1508, 1458, 1421, 1394, 1334, 1216, 1176, 999, 807, 668, 509.

E.23.4 – EMAR (ESI) *m/z*: calculado para C₂₀H₂₈N₅O₃ [M+H]⁺: 386,218666, encontrado 386,218942.

Ciclo peptóide 3.3



3.3

Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.9** (50 mg, 0,125 mmol) dissolvido em 62,5 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 213-215 °C) com um rendimento de 80% (40 mg, 0,10 mmol).

E.24.1 - RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (sl, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,23

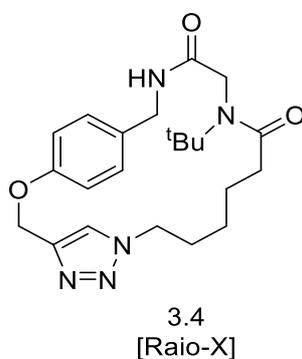
(d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 1,54 – 1,36 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

E.24.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 173,4, 170,0, 157,5, 143,1, 132,1, 129,1, 124,8, 115,0, 61,6, 57,1, 49,7, 48,1, 42,2, 34,7, 29,8, 28,7, 22,2.

E.24.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3353, 3125, 3078, 2978, 2965, 2938, 1645, 1508, 1300, 1060, 1032, 993, 979, 881.

E.24.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400,234316, encontrado 400,234235.

Ciclopeptóide 3.4



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.11** (50 mg, 0,121 mmol) dissolvido em 61 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 268-270 °C) com um rendimento de 83% (41 mg, 0,10 mmol).

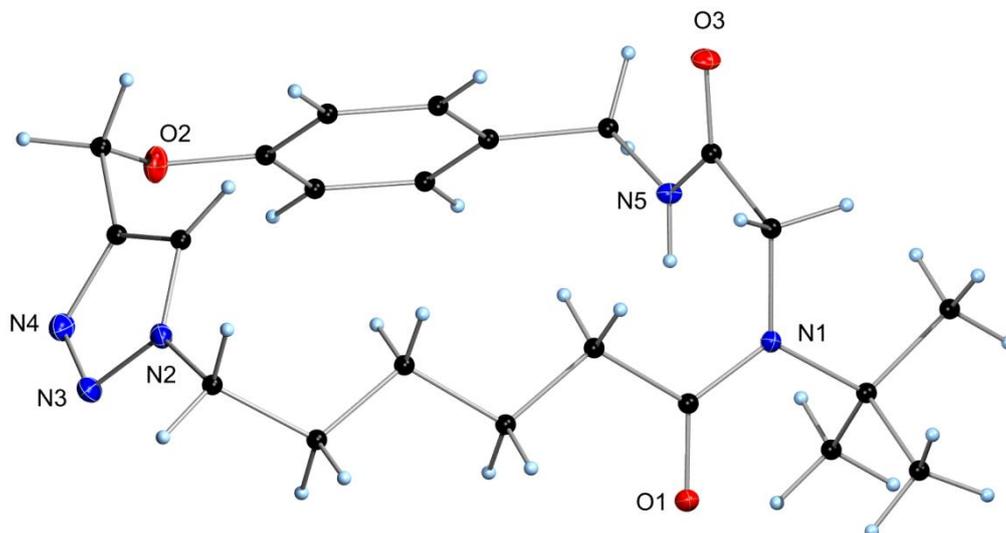
E.25.1 - RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 8,42 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,31 (sl, 2H), 4,10 (sl, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,29 – 1,18 (m, 2H), 0,66 – 0,52 (m, 2H).

E.25.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 173,7, 170,0, 157,5, 143,0, 132,1, 129,1, 124,8, 114,9, 61,6, 57,0, 49,7, 48,1, 42,1, 35,2, 30,1, 28,7, 26,0, 24,6

E.25.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3348, 3130, 3077, 2940, 2873, 1508, 1465, 1438, 1418, 1170, 1089, 846, 704, 580.

E.25.4 – EMAR (ESI) m/z . calculado para $C_{22}H_{32}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 414,258629, encontrado 414,253338.

E.25.4 – Estrutura do cristal formado para o composto **3.4**.



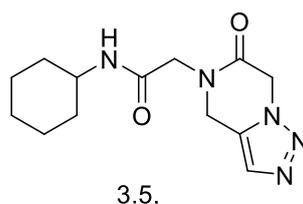
Medidas cristalográficas:

<i>Formula</i>	$C_{22}H_{31}N_5O_3$
<i>Fw (g mol⁻¹)</i>	413.52
<i>a (Å)</i>	16.3367(10)
<i>b (Å)</i>	13.1395(9)
<i>c (Å)</i>	10.2258(6)
<i>α (°)</i>	90
<i>β (°)</i>	90.818(2)
<i>γ (°)</i>	90
<i>V (Å³)</i>	2194.8(2)
<i>Z</i>	4
<i>Cristal size (mm)</i>	0.10 × 0.09 × 0.06
<i>Crystal habit</i>	Colourless block
<i>Crystal system</i>	Monoclinic
<i>Space group</i>	$P2_1/c$
<i>d_{calc} (mg/m³)</i>	1.251
<i>μ (mm⁻¹)</i>	0.09

<i>T</i> (K)	100(2)
<i>2θ</i> range (°)	2.5–31.5
<i>F</i> (000)	888
<i>R</i> _{int}	0.046
independent reflns	7349
No. of params	278
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.0595, <i>wR</i> ₂ = 0.1239
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (>2σ)	<i>R</i> ₁ = 0.0455, <i>wR</i> ₂ = 0.1155

Kα (λ=0.71073Å). $R_1 = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$; $wR_2 = [\sum_w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum_w (F_o^2)]^{1/2}$

Peptóide 3.5



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.14** (50 mg, 0,180 mmol) dissolvido em 90 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 236-238 °C, dec.) com um rendimento de 86% (43 mg, 0,155 mmol).

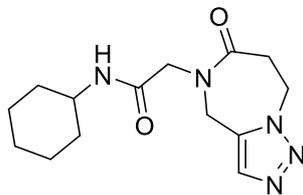
E.26.1 - RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 4H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,33 – 1,01 (m, 5H).

E.26.2 - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 166,4, 163,0, 129,2, 129,0, 49,2, 48,7, 48,2, 43,5, 32,9, 25,6, 25,0.

E.26.3 – IV (KBr, cm⁻¹): 3294, 2927, 2855, 1643, 1556, 1494, 1444, 1422, 1410, 1375, 1348, 1304, 1275, 1252, 1098, 988, 828, 693.

E.26.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $C_{13}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$: 278,161151, encontrado 278,161646.

Ciclo peptóide 3.6



3.6

Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.15** (50 mg, 0,172 mmol) dissolvido em 86 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 151-153 °C) com um rendimento de 91% (46 mg, 0,156 mmol).

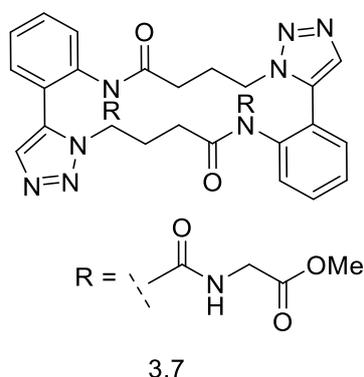
E.27.1 - RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,67 – 4,61 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,68 – 3,53 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,66 – 1,46 (m, 3H), 1,33 – 1,16 (m, 2H), 1,13 – 0,92 (m, 3H).

E.27.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 171,6, 166,7, 131,7, 131,5, 51,6, 48,5, 45,4, 43,0, 32,8, 32,6, 25,4, 24,7.

E.27.3 – IV (KBr , cm^{-1}): 3297, 3067, 2930, 2854, 11646, 1540, 1449, 1292, 1239, 1133, 1047, 891, 726, 644.

E.27.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $C_{14}H_{22}N_5O_2$ $[M]^+$: 292,176801, encontrado 292,179207.

Ciclo peptóide 3.7



Preparado seguindo o procedimento geral para a síntese dos ciclopeptóides via reação de CuAAC em regime de fluxo contínuo, no reator de cobre metálico, utilizando o peptóide linear **2.18** (50 mg, 0,14 mmol) dissolvido em 70 mL de MeCN/MeOH (1:1). Após purificação por HPLC preparativo, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (p.f.: 236-238 °C, dec.) com um rendimento de 71% (36 mg, 0,051 mmol).

E.28.1 - RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 8,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 8,06 – 8,00 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,35 (m, 4H), 4,89 e 4,84 (2 s, 2H), 4,63 – 4,51 (m, 2H), 4,32 – 4,17 (m, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 4H), 3,63 (s, 6H), 2,30 – 1,78 (m, 8H), 1,31 – 1,12 (m, 2H).

E.28.2 - RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 171,5, 170,6, 168,7, 142,6, 138,8, 130,8, 129,6, 129,4, 128,7, 122,0, 52,2, 51,3, 48,6, 30,0, 25,4.

E.28.3 – IV (KBr, cm^{-1}): 3282, 3083, 2932, 1750, 1658, 1552, 1487, 1372, 1175, 970, 759, 662, 552.

E.28.4 – EMAR (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_{10}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 715,294685, encontrado 715,294285.

6 – Referências Bibliográficas

1. Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961.
2. Wessjohann, L. A.; Ruijter, E.; Rivera, D. G.; Brandt, W. *Mol. Divers.* **2005**, *9*, 171.
3. (a) Adessi, C.; Soto, C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963. (b) Gilon, C.; Halle, D.; Chorev, M.; Selinger, Z.; Byk, G. *Biopolymers* **1991**, *31*, 745. (c) McGeary, R. P.; Fairlie, D. P. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **1998**, *1*, 208. (d) Che, Y.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 111. (e) Ovadia, O.; Linde, Y.; Haskell-Luevano, C.; Dirain, M. L.; Sheynis, T.; Jelinek, R.; Gilon, C.; Hoffman, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 580.
4. Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115. (b) Goodman, M.; Zapf, C.; Rew, Y. *Biopolymers* **2001**, *60*, 229. (c) Giuliani, A.; Pirri, G.; Nicoletto, S. F. *Cent. Eur. J. Biol.* **2007**, *2*, 1. (d) Gentilucci, L.; Marco, R.; Cerisoli, L. *Curr. Pharm. Design* **2010**, *16*, 3185.
5. (a) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K.; Spellmeyer, D. C.; Tan, R.; Frankel, A. D.; Santi, D. V.; Cohen, F. E.; Bartlett, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 9367. (b) Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292. (c) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961. (d) Boyle, A. L.; Woolfson, D. N. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4295. (e) Kimmerlin, T.; Seebach, D. *J. Pept. Res.* **2005**, *65*, 229.
6. (a) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508. (b) Patch, J. A.; Kirshenbaum, K.; Seurnyck, S. L.; Zuckermann, R. N.; Nielsen, P. E.; Barron, A. E. in *Pseudopeptides in Drug Development*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**, pp. 1-31.
7. (a) Rajasekhar, K.; Narayanaswamy, N.; Mishra, P.; Suresh, S. N.; Manjithaya, R.; Govindaraju, T. *ChemPlusChem*, **2014**, *79*, 25-30. (b) Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646-10647. (c) Kwon, Y.-U.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1508. (d) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. (e) Wu, C. W.; Kirshenbaum, K.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.; Huang, K.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13525.
8. (a) Hara, T.; Durell, S. R.; Myers, M. C.; Appella, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1995. (b) Fowler, S. A.; Stacy, D. M.; Blackwell, H. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2329. (c) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, W. J. M.; Moos, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. (d) Tan, N. C.; Yu, P.; Kwon, Y. U.; Kodadek, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 5853. (e) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.
9. Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3221.
10. Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.
11. Huang, M. L.; Shin, S. B. Y.; Benson, M. A.; Torres, V. J.; Kirshenbaum, K. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 114.
12. Zuckermann, R. N.; *Pept. Sci.* **2010**, *96*, 545.
13. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.

14. Brauch, S.; Berkel, S. V.; Westermann, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948.
15. Mangunuru, H. P. R.; Yang, H.; Wang, G.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4489.
16. (a) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017-1022. (b) Rivera, D. G.; León, F.; Concepción, O.; Morales, F. E.; Wessjohann, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6417. (c) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975. (d) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; Kanter, F. F. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918-7920.
17. Loffet, A. *J. Pep. Sci.* **2002**, *8*, 1.
18. Cappelletti, S.; Annoni, P.; DiGregorio, G.; Storace, O.; Pinori M. *Chim. Oggi/Chem. Today* **2002**, *20*, 62.
19. Mizhiritskii, M.; Shpernat, Y.; *Chim. Oggi. Chem. Today* **2002**, *20*, 43.
20. (a) Baxendale, I. R.; Braatz, R. D.; Hodnett, B. K.; Jensen, K. F.; Johnson, M. D.; Scharrat, P.; Sherlock, J.-P.; Florence, A. J. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 781. (b) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2014**, *21*, 13. (c) Loffet, A. *J. Pep. Sci.* **2002**, *8*, 1. (d) Pennemann, H.; Watts, P.; Haswell, S.; Hessel, V.; Löwe, H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 422. (e) Malet-Sanz, L.; Susanne, F.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062.
21. (a) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 43. (b) Gutmann, B.; Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101. (c) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688. (d) Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 34. (d) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 144.
22. Zhang, T. Y. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2583.
23. Baxendale, I. R. *J. Chem. Technol. Biot.* **2013**, *88*, 519.
24. Rodrigues, T.; Schneider, P.; Schneider, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5750.
25. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17.
26. Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478.
27. Yoshida, J. *The Chemical Record* **2010**, *10*, 332.
28. Yoshida, J. I. *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, New York, J. Wiley and Sons, **2008**. p 72.
29. Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *Chem. Sus. Chem.* **2011**, *4*, 331.
30. Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.
31. (a) Wiles, C.; Watts, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *10*, 1655. (b) Geyer, K.; Code, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434.
32. McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Ver. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19.
33. Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.
34. (a) Hornung, C. H.; Mackley, M. R.; Baxendale, I. R. Ley, S. V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 399. (b) Browne, D. L.; Deadman, B. J.; Ashe, R.; Baxendale, I. R. Ley, S. V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, *15*, 693. (c) Browne, D. L.; Harji, B. H.; Ley, S. V.; *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 959.
35. Gaich, T.; Baran, P. S.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
36. Hudlicky, T.; Reed, J. W.; *The Way of Synthesis*. Wiley-VCH: New York, **2007**. 101 p.
37. (a) Nenadenko, V. G.; *Isocyanide Chemistry*. Wiley-VCH: **2012**, Germany. Cap 2. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

38. (a) Nef, J. U.; Liebigs, *J. Ann. Chem.* **1892**, 270, 267; (b) Nef, J. U.; Liebigs, *J. Ann. Chem.* **1899**, 309, 126.
39. Lindemann, H.; Wiegrebe, L. *Chem. Ber.* **1930**, 63, 1650.
40. (a) Huang, L.; Cheng, H.; Zhang, R.; Wang, M.; Xie, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2477. (b) Du, J.; Xu, X.; Pan, L.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4004.
41. Shaik, S.; Hiberty, P. C. *Rev. Comput. Chem.* **2004**, 20, 1.
42. Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1137.
43. Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1116.
44. (a) Pando, O.; Stark, S.; Denkert, A.; Porzel, A.; Preusentanz, R.; Wessjohann, L. A.; *J Am Chem Soc.* **2011**, 133, 7692. (b) Santra, S.; Andreana, P. R. *Angew Chem. Int. Ed.* **2011**, 123, 9590. (c) Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem Commun.* **2010**, 46, 7706. (d) Mehta, V. P.; Mohta, S. G.; Ruijter, E.; Van Hecke, K.; Van Meerverlt, L.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Van der Eycken, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2828. (e) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Riveira, T. R.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4110.
45. Tumanov, V.V.; Tishkov, A. A.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3563.
46. Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 91.
47. Tishkov, A. A.; Mayr, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 142.
48. (a) Hopp, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 789. (b) Lygin, A. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 9094. (c) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5235.
49. Yugandar, S.; Misra, N. C.; Parameshwarappa, G.; Panda, K.; Lla, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5250.
50. Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.
51. Stork, G.; Sher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 303.
52. (a) Bachi, M.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. B. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7752. (b) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2587. (c) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, DOI:10.1039/c5cs00083a.
53. Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1216.
54. Akanmu, M. A.; Songkram, C.; Kagechika, H.; Honda, K. *Neurosci. Lett.* **2004**, 364, 199.
55. Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A.; *Molecules* **2003**, 8, 53.
56. Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324.
57. (a) Garson, M.J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 164. (b) Scheuer, P. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 433. (c) Edenbrought, M. S.; Herbert, R. B.; *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 229.
58. Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
59. (a) Meyer, E. J. *Prakt. Chem.* **1866**, 147. (b) Boullanger, P.; Descotes, G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 31, 1164.
60. Gautier A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.
61. Hofmann A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.
62. (a) Ugi, I.; Meyr, R.; *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.

63. (a) Weber, W.; Gokel, G.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587. (b) Appel, R.; Kleistuck, R.; Ziehn, K. D. *Angew. Chem.* **1971**, *10*, 132. (c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339. (d) Barton, D. H. R.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3343. (e) Gassman, P. G.; Guggenheim, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5849. (f) O'Neil, I. A.; Baldwin, J. *Synlett* **1990**, 4255. (g) Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1911. (h) Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1015.
64. (a) Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471; (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
65. Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.
66. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett* **2009**, 1401. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024.
67. Pinney, V. R. US Pat. 6 352 032, **2002**.
68. Sharma, S.; Awatar, R.; Min, K.-I.; Jeong, G.-Y.; Kim, D.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7564.
69. Vaidya, V. V.; Wankhede, K. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K.; *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2392.
70. Zeynizadeh, B.; Kouhkan, M.; *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3448.
71. Hartung, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3370.
72. Tsukinoki, T.; Mitoma, Y.; Nagashima, S.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Tashiro, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873.
73. (a) Wu, Y.; Ahlberg, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6324. (b) Calvo, K. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3654. (c) Bannasar, M. L.; Roca, T.; Moneris, M.; García-Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028.
74. (a) Zhang, J.; Zhang, Y.; Wang, H.; Liu, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10834. (b) Argentini, M.; Dos Santos, D. F.; Weinreich, R.; Hansen, H. *J. Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6018. (c) Wang, J. Y.; Han, J. M.; Yan, J.; Ma, Y.; Pei, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3585.
75. Dhake, K. P.; Tambade, P. J.; Singhal, R. S.; Bhanage, B. M.; *Green. Chem. Lett. Rev.* **2011**, *2*, 151.
76. Mucsi, Z.; Chass, G. A.; Csizmadia, I. G.; *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 7885.
77. Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4025.
78. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.
79. Faure, S.; Hjelmgaard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.
80. Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Tovisco, A.; Andrade, C. K. Z.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590.
81. Razaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321.
82. Griess, P. *Proc. R. Soc. London* **1864**, *13*, 375.
83. T.S. Lin, W.H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.
84. (a) Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azide: Syntheses and Application*. Wiley & Sons Ltd: United Kingdom, 2010. (b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188. (c) Scriven, E.F.V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.
85. (a) Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797. (b) Parveen, M.; Ahmade, F.; Malla, A. M.; Azaz, S.; *New J. Chem.* **2015**,

- 39, 2028. (c) Isobe, H.; Fujino, T.; Yamazaki, N.; Guillot-Nieckowski, M.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3729. (d) Congreve, M.; Chessari, G.; Tisi, D.; Woodhead, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3661.
86. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
87. Haiges, R.; Boatz, A.; Vij, A.; Gerken, M.; Schneider, S.; Schroer, T.; Christie, K.O *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5847.
88. Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12537.
89. (a) Glukhovtsev, M. N.; Bach, R. D.; Laiter, L. *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *62*, 373. (b) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023. (c) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275. (d) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1349.
90. Nguyen, M. T.; Sengupta, D.; Ha, T.-K. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6499.
91. (a) Breuning, A.; Vicik, R.; Schirmeister, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3301. (b) Christie, K. O.; Wilson, W. W.; Dixon, D. A.; Khan, S. I.; Bau, R.; Metzenthin, T.; Lu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1836. (c) Tornieporth-Oetting, I. C.; Klapötke, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 511. (d) Cheong, J. L.; Lim, J.; Toh, J. K Jee, J. E.; Wong, L. L.; Venkataraman, S.; Lee, S. S.; Lee, S. G. *Chem. Commun* **2015**, *51*, 3793.
92. (a) Nilsson, B. L.; Kiessling, L. L.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939 (b) Augustine, J. K.; Bombrun, A.; Mandal, A. B.; Alagarsamy, P.; Atta, R. N.; Selvam, P. *Synthesis*, **2011**, 1477. (c) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081. (d) Wu, P.; Chung, T.; Chou, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6585.
93. (a) Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965. (b) Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449. (c) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018. (d) Wroblewski, A.; Coombs, T. C.; Huh, C. W.; Li, S.-W.; Aubé, J. *Org. React.* **2012**, *78*, 1.
94. Painter, T. O.; Thornton, P. D.; Orestano, M.; Santini, C.; Organ, M. G.; Aub, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9595.
95. (a) Heimgartner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 238. (b) Loy, N. S. Y.; Singh, A.; Xu, X.; Park, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2212. (c) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Yufit, D. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9344. (d) Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; del Burgo, A. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9472.
96. Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522.
97. Cludius-Brandt, S.; Kupracz, L.; Kirschbing, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1745
98. Kirschning, A.; Solodenko, W.; Mennecke, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972.
99. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583.
100. Smith, C. J.; Smith, D. C.; Nikbin, N.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1927.
101. Hassner, A.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686.
102. Kupracz, L.; Hartwig, J.; Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1441
103. Kopach, M. E.; Murray, M. M.; Braden, T. M.; Kobierski, M. E.; Williams, O. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 152.

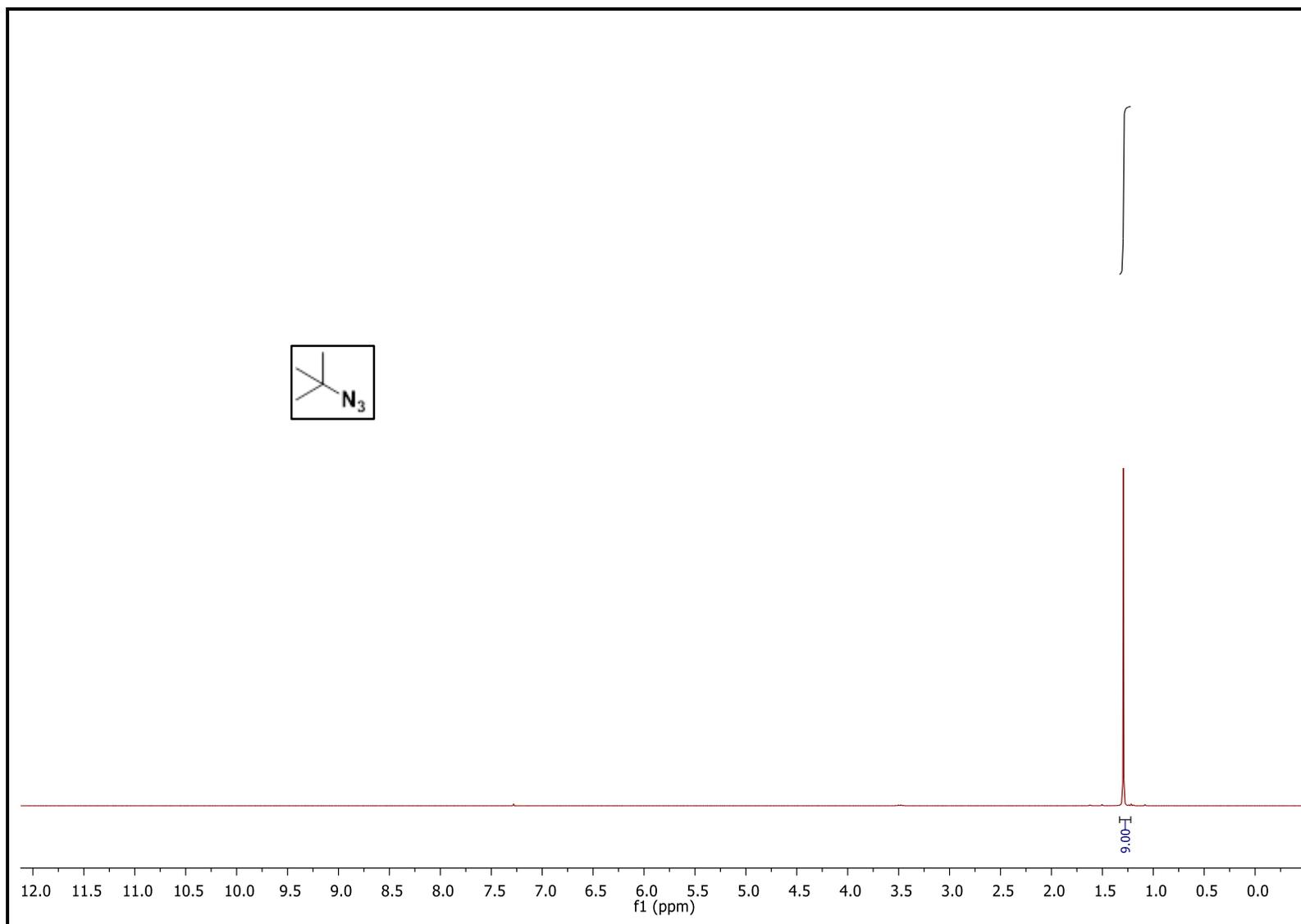
104. (a) Campos, D.; Rodriguez-Pereira, J.; Reinhardt, R.; Carracedo, C.; Poli, S.; Vogel, C.; Martinez-Cedillo, J.; Erazo, A.; Wittreich, J.; Eriksson, J.; Carides, A.; Gertz, B. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 1759. (b) Hale, J.; Mills, S.; MacCoss, M.; Finke, P.; Cascieri, M.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G.; Kurz, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N.; Tattersall, D.; Rupniak, N.; Williams, A.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607. (c) Zhao, M. M.; McNamara, J. M.; Ho, G. J.; Emerson, K. M.; Song, Z. J.; Tschaen, D. M.; Brands, K. M. J.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Cottrell, I. F.; Ashwood, M. S.; Bishop, B. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6743.
105. Brewster, P.; Hiron, F.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Rao, P. A. *Nature* **1950**, *166*, 178. (b) Lieber, E.; Chao, T.S.; Rao, C. N. R. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 238. (c) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151. (d) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Balanson, R. D.; Machida, Y. *Synthesis* **1975**, 590.
106. (a) Marsh, F. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2966. (b) Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413. (c) Hagenbuch, J.-P. *Chimia* **2003**, *57*, 773. (d) Süß, H. U. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; VCH Verlag: Weinheim, 1989; Vol. A13, pp 193.
107. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. (b) Alvim, H. G. O.; da Silva, E. N., Jr.; Neto, B. A. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5428. (c) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005. (d) Lesanko-Ulaczyk, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266.
108. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
109. (a) Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544. (b) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235. (c) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. (d) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323. (e) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. (f) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.
110. Mumm, O. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 886.
111. Cheron, N.; Ramozzi, R.; Kaim, Laurence, L.; Grimaud, L. Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.
112. (a) Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 338. (b) Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J.; Angelis, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7087.
113. Brivio, M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Lab. Chip* **2006**, *6*, 329.
114. Mitchell, M. C.; V. Spikmans, V.; de Mello, A. J. *Analyst* **2001**, *126*, 24.
115. Hulme, C, Ma L.; Romano, J.; Morton G.; Tang, S.; Cherrier, M.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1889. (b) Marcos, C. F.; Marcaccini, S; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett*, **2008**, *49*, 149–152. (c) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267. (d) Ugi, I.; Offerman, K. *Chem Ber* **1964**, *97*, 2276. (e) Heck S.; Dömling, A.; *Synlett* **2000**, 424. (f) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7961.

116. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.
117. Gargano, A. F. G.; Buchinger, S.; Kohout, M.; Lindner, W.; Lämmerhofer, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10077. (b) Cristau, P., Vors, J. P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079.
118. Yang, C.; Mi, J.; Feng, Y.; Ngo, L.; Gao, T.; Yan, L.; Zheng, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7791. (b) Chouhan, G.; James, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1206. (c) Yamakoshi, H.; Dodo, K.; Palonpon, A.; Ando, J.; Fujita, K.; Kawata, S.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20681.
119. Brandt, J. C.; Wirth, T. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 30 [DOI: 10.3762/bjoc.5.30].
120. Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Science* **2005**, *309*, 1200.
121. (a) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952. (b) Sokolova, N. V.; Nenajdenko, V. G. *RSC. Adv.* **2013**, *3*, 16212. (c) Nandivada, H., Jiang, X. W.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197. (d) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
122. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
123. Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.
124. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
125. Cantillo, D.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2952.
126. Hein, J. E.; Foking, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
127. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
128. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
129. Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 998.
130. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
131. (a) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Berg, R.; Straub, B. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715.
132. M.; Tornfe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Sokolova, N. V.; Nenajdenko, V. G. *RSC. Adv.* **2013**, *3*, 16212. (c) Hassan, S.; Muller, T. J. J.; *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617.
133. Pasini, D. *Molecules* **2013**, *18*, 9512 (b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974.
134. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128. (b) Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
135. (a) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 7. (b) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853. (c) Michaels, H. A.; Zhu, L. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2825.
136. Del Amo, D. S.; Wang, W.; Jiang, H.; Besanceney, C.; Yan, A. C.; Levy, M.; Liu, Y.; Marlow, F. L.; Wu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16893.
137. (a) Pedersen, D. S.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399. (b) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.

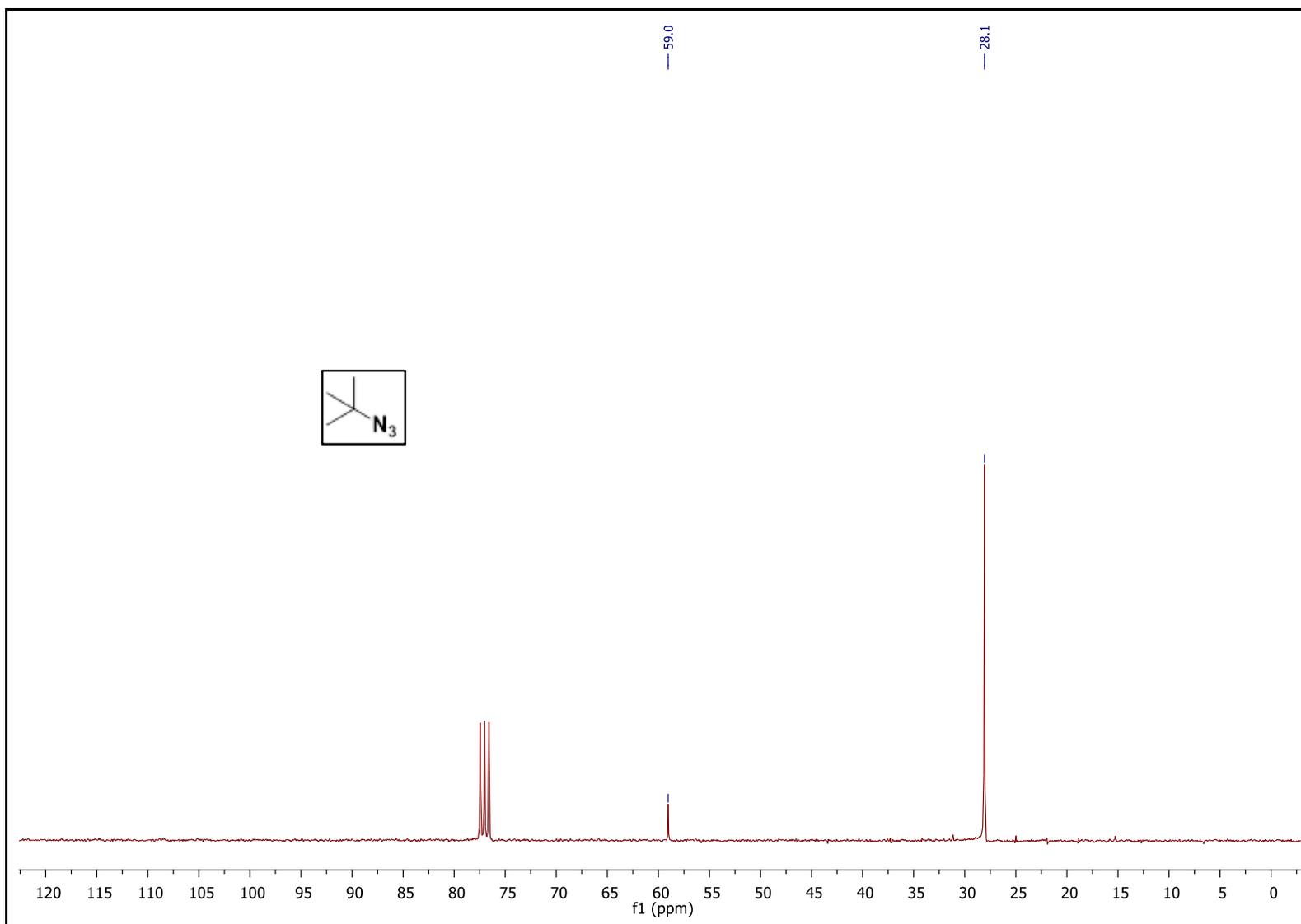
138. (a) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674. (b) Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325. (c) Fabbrizzi, P.; Menchi, G.; Guarna, A.; Trabocchi, A. *Curr. Med. Chem.* **2014**, *21*, 1467. (d) Tang, W.; Becker, M. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013.
139. (a) Horne, W. S.; Olsen, C.; Beierle, J. M.; Montero, A.; Ghadiri, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4718. (b) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *5*, 971.
140. (a) Blankenstein, J.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1949. (b) Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11120.
141. (a) Deslongchamps, P. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1831. (b) Jang, H.; Farfarman, A.; Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1951. (c) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497.
142. Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3275.
143. (a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223. (b) Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334. (c) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497. (d) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358.
144. (a) Pachòn, L.D.; van Maarseveen, J.H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811. (b) Yoon, K.; Goyal, P.; Weck M.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2051. (c) Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4807.
145. (a) Munteanu, M.; Choi, S.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9616. (b) van Dijk, M.; Nollet, M. L.; Weijers, P. L.; Dechesne, A. C.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 2834. (c) Vecchi, A.; Melai, B.; Marra, A.; Chiappe, C.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *7316*, 6437.
146. Sreedhar, B.; Reddy, S. P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 805.
147. Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, S.; Boffa, L.; Cravotto, G.; *Nature* **2010**, *5*, 607.
148. (a) Cravotto, G.; Di Carlo, S.; Curini, M.; Tumiatti, V.; Roggero, C. *J. Chem. Tech. Biotech.* **2007**, *82*, 205. (b) Smith, C. D.; Baxendale, I. R.; Lanners, S.; Hayward, J. J.; Smith, S. C.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1559.
149. Bogdan, A. R.; Sach, N. W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849.
150. (a) Bao, J.; Tranmer, G. K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3037. (b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280.
151. (a) Bogdan, A. R.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060. (b) Bogdan, A. R.; Jerome, S. V.; Houk, K. N.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2127. (c) Bogdan, A. R.; Sach, N. W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849. (d) Bédard, A.-C.; Régnier, S.; Collins, S. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1962.
152. Bogdan, A. R.; James, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14506.
153. (a) Bogdan, A. R.; Mason, B. P.; Sylvester, K. T.; McQuade, D. T.; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1728. (b) Saaby, S.; Knudsen, K. R.; Ladlow, M.; Ley, S. V.; *Chem. Commun.* **2005**, 2909. (c) Kobayashi, J.; Mori, Y.; Okamoto, K.; Akiyama, R.; Ueno, M.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Science* **2004**, *304*, 1305.
154. Greco, R.; Goessler, W.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *ACS*.

- Catalysis* **2015**, *5*, 1303.
155. Fuchs, M.; Goessler, W.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 323.
156. (a) Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, C. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547. (b) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706. (c) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1822. (d) Newton, S.; Carter, C. F.; Pearson, C. M.; Alves, L. C.; Lange, H.; Thansandote, P.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4915.
157. Zhang, P.; Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567.
158. (a) Kazemizadeh, R. A.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418. (b) Looper, R. E.; Pizzirani, D.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2063. (c) van Dijk, M.; Mustafá, K.; Dechesne, A. C.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Biomacromol.* **2007**, *8*, 327.
159. Schwartz, E.; Breitenkamp, K.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2011**, *44*, 4735
160. Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439.
161. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed.; Pergamon Press: New York, 1998.

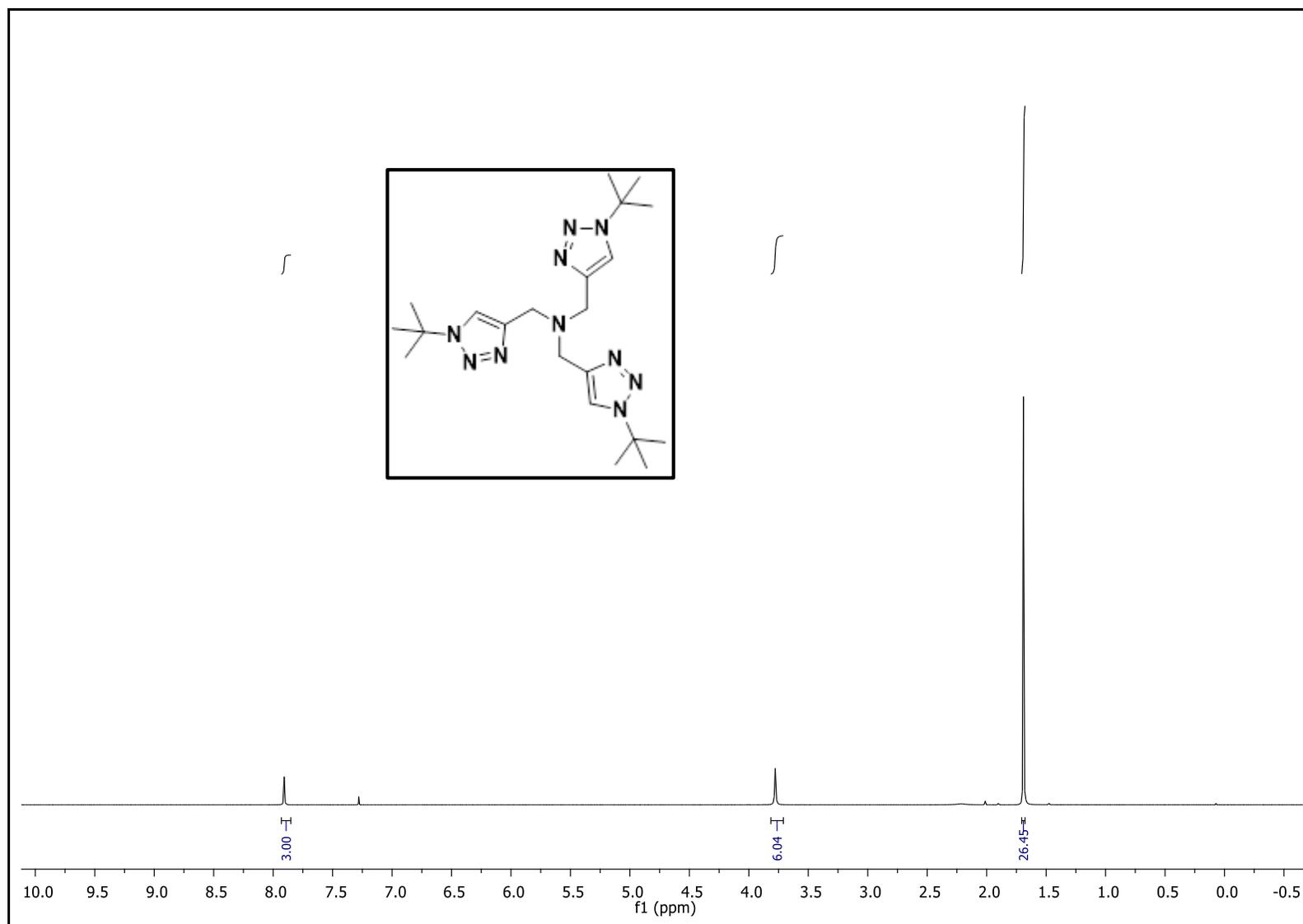
7- Anexos



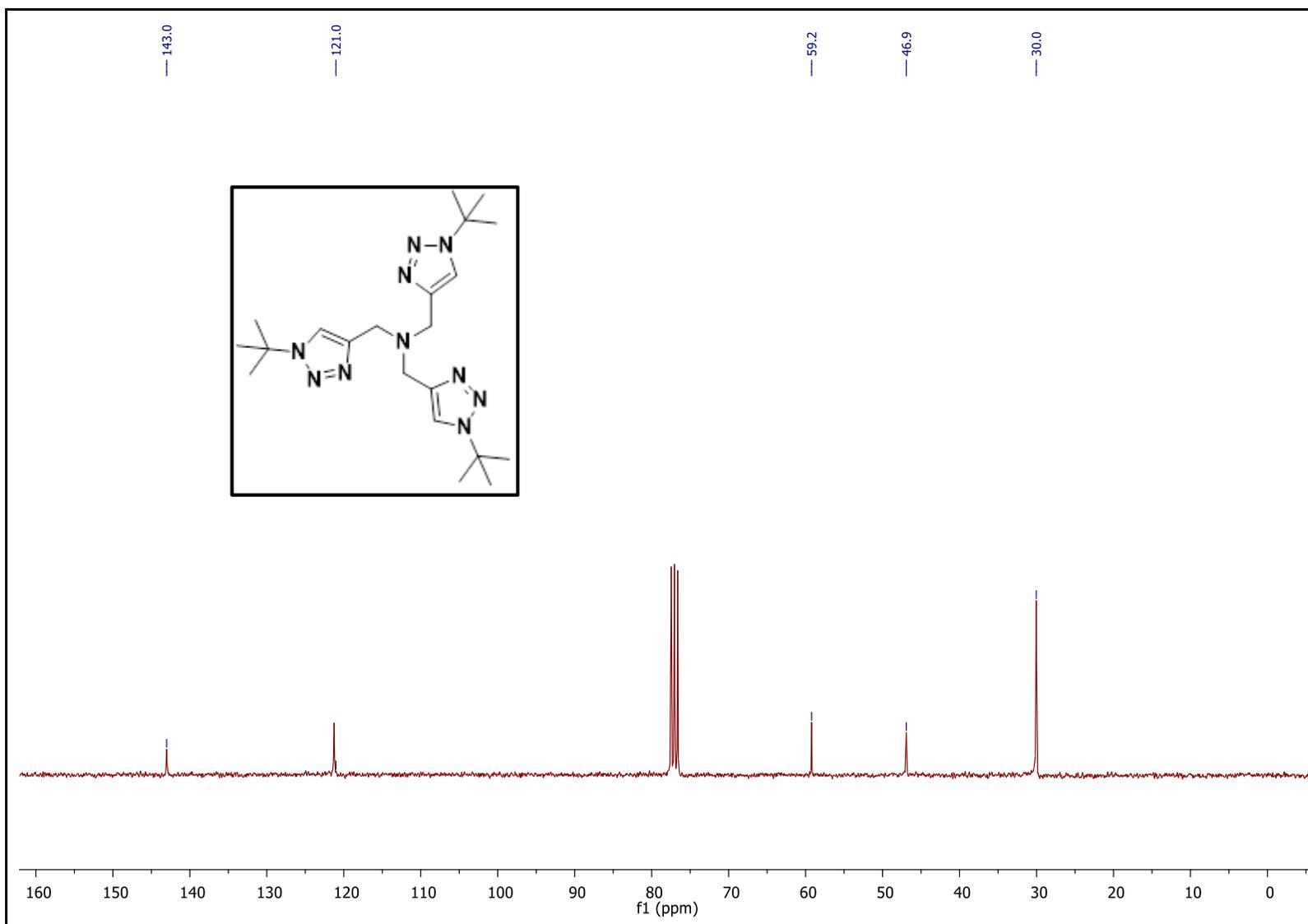
Espectro 1.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *t*-butil azida.



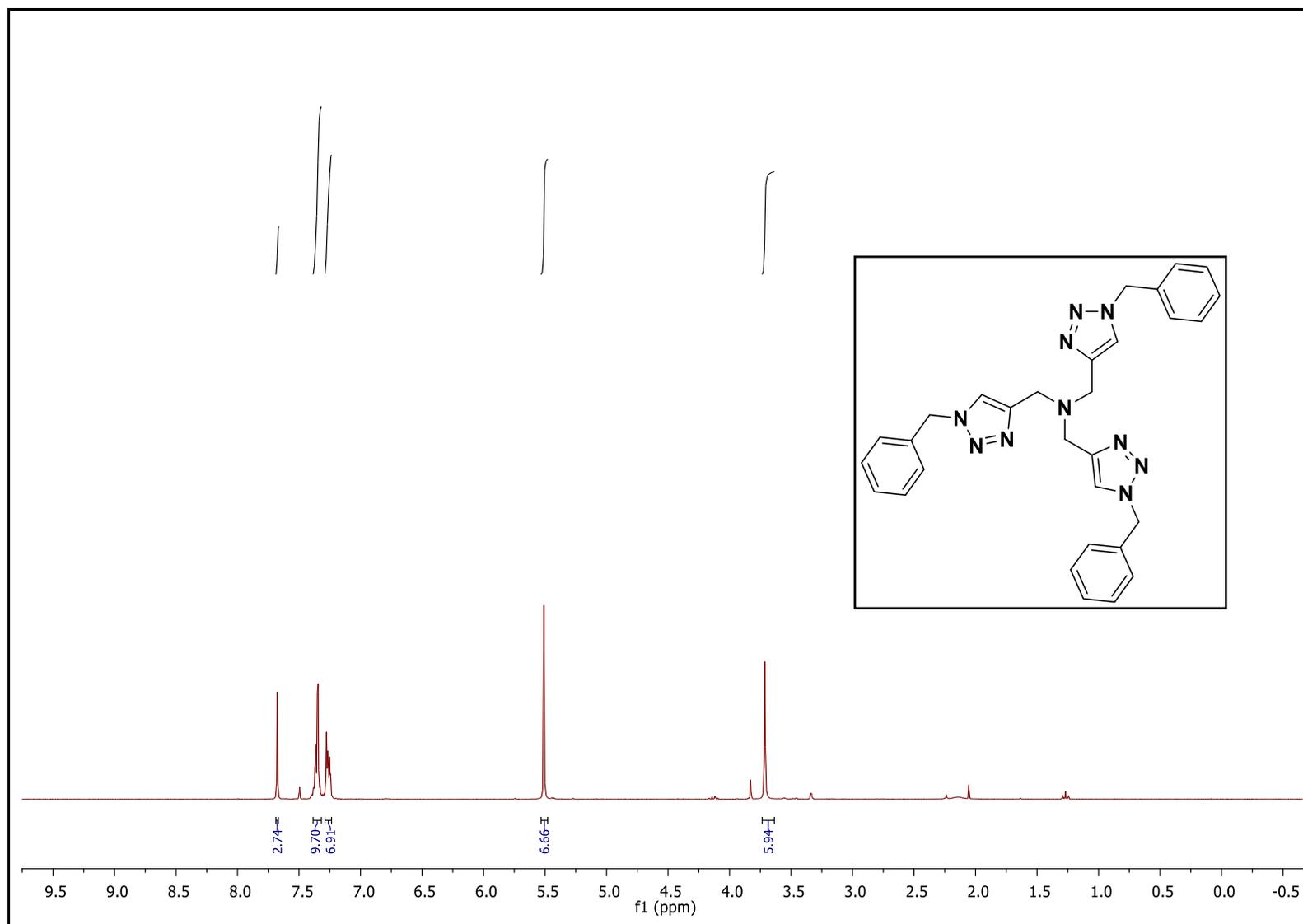
Espectro 1.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) da *t*-butil azida.



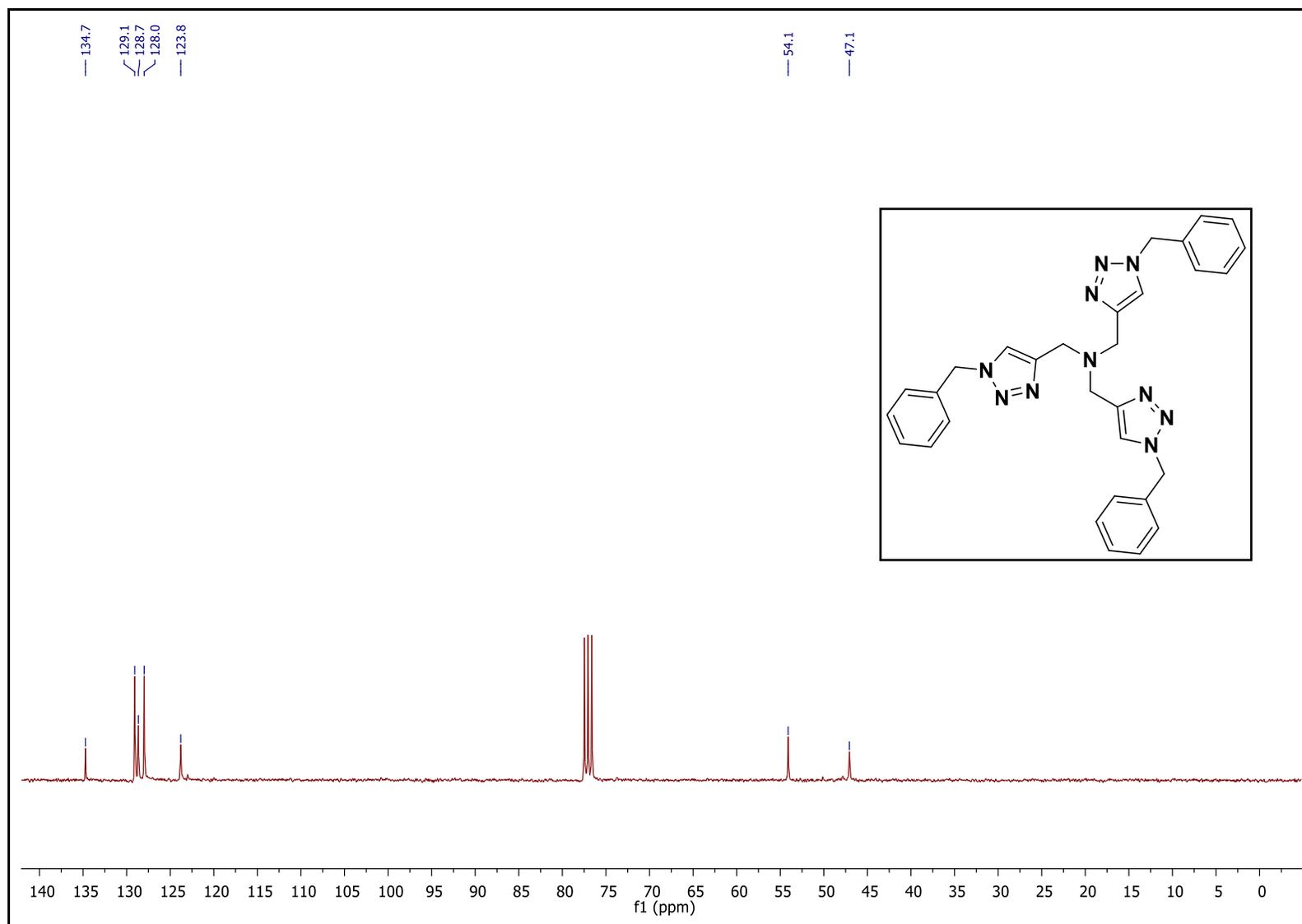
Espectro 2.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tris-1-tert-butil-1H-1,2,3-triazolilmetilamina (TTTA).



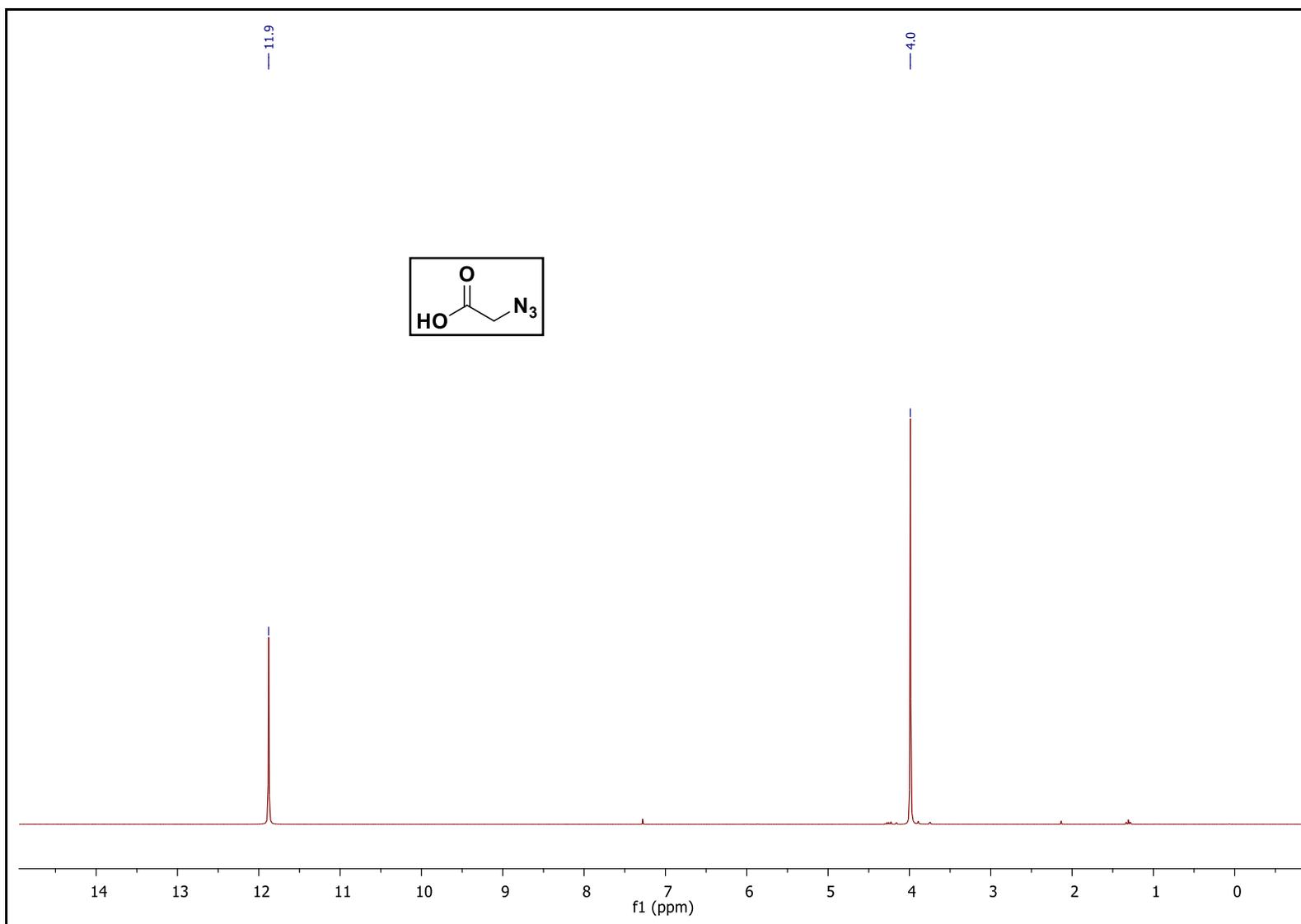
Espectro 2.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do tris-1-tert-butil-1H-1,2,3-triazolilmetilamina (TTTA).



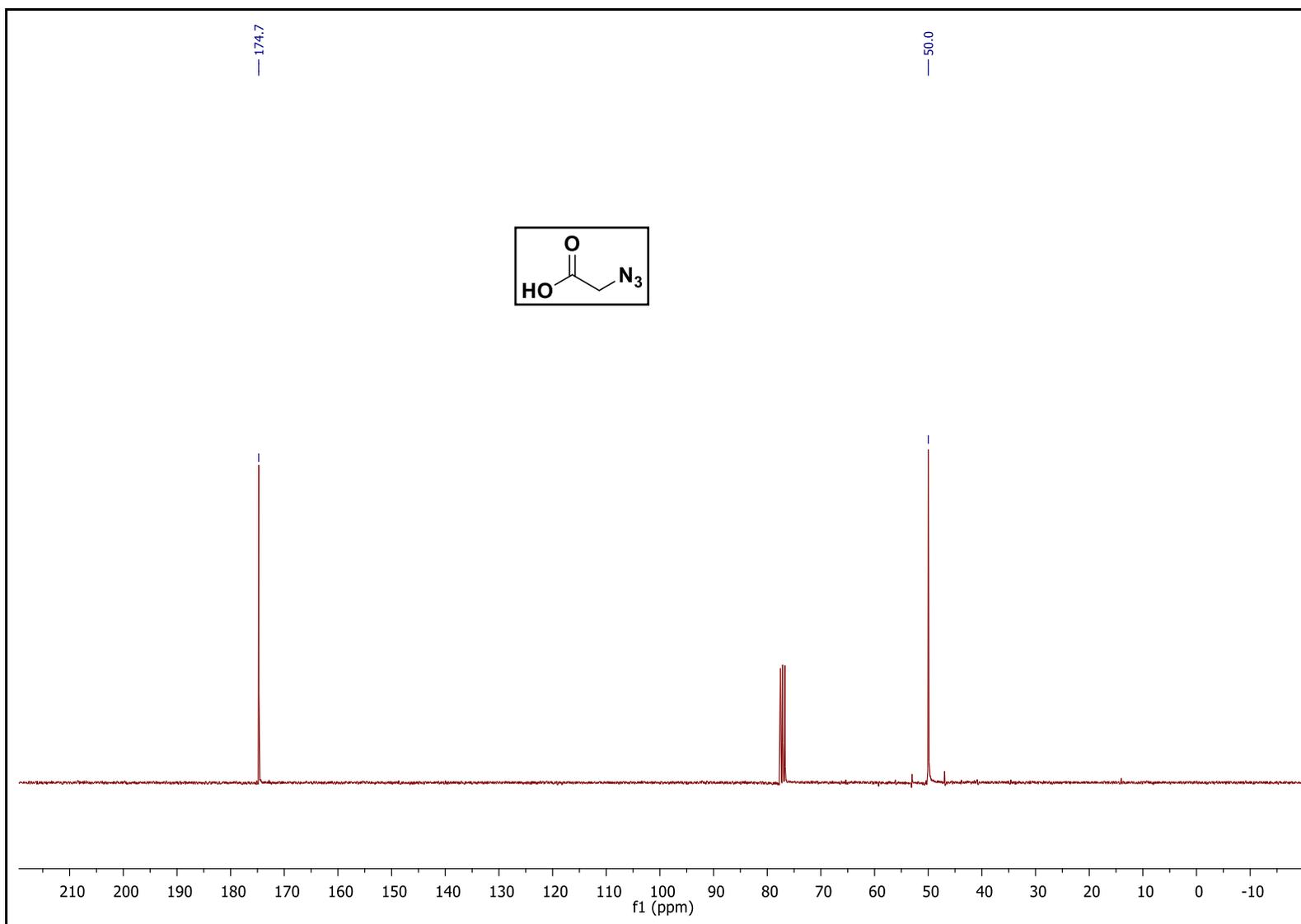
Espectro 3.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tris-benziltriazolilmetilamina (TBTA).



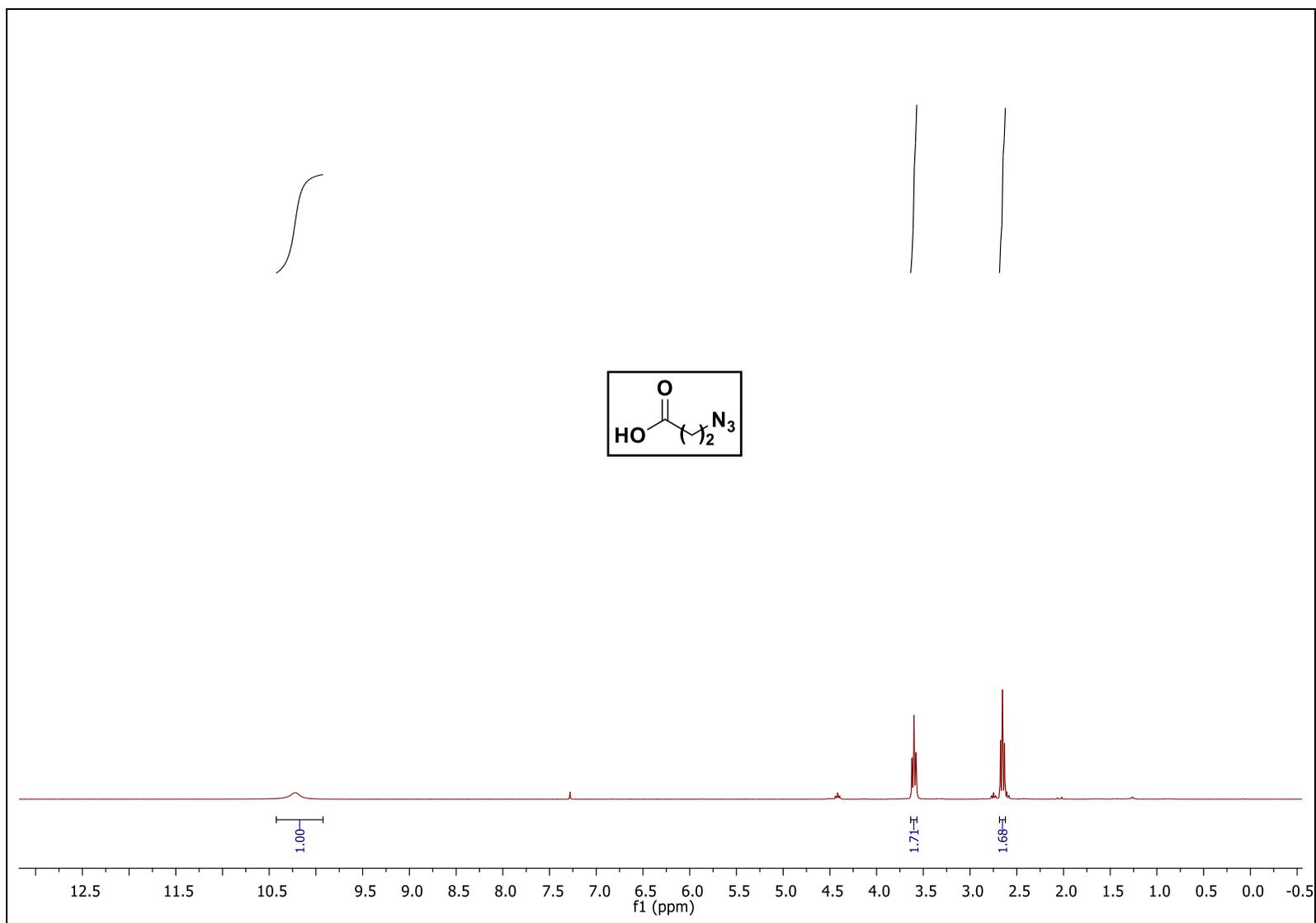
Espectro 3.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do tris-benziltriazolilmetilamina (TBTA).



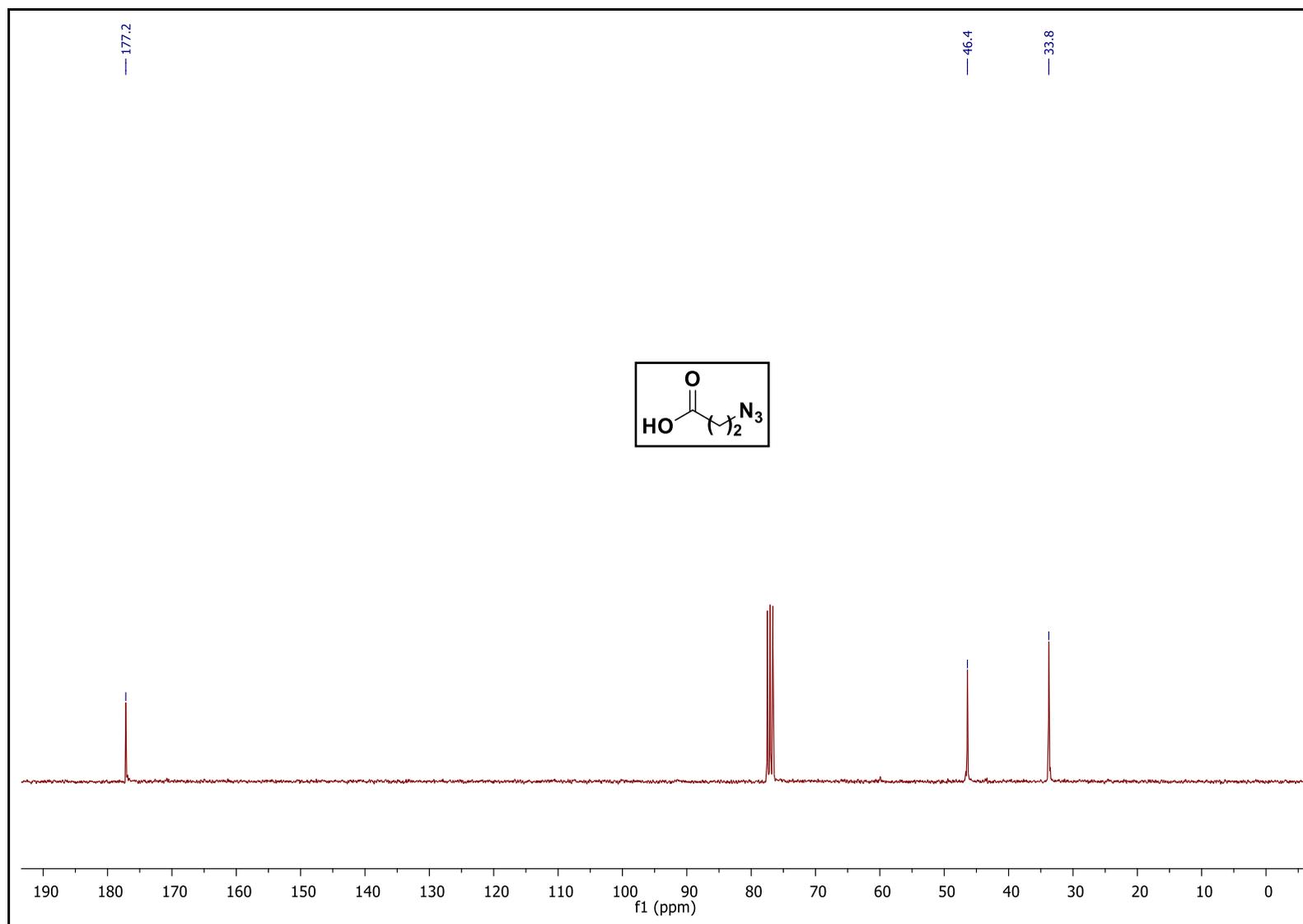
Espectro 4.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Azido acético (2.1).



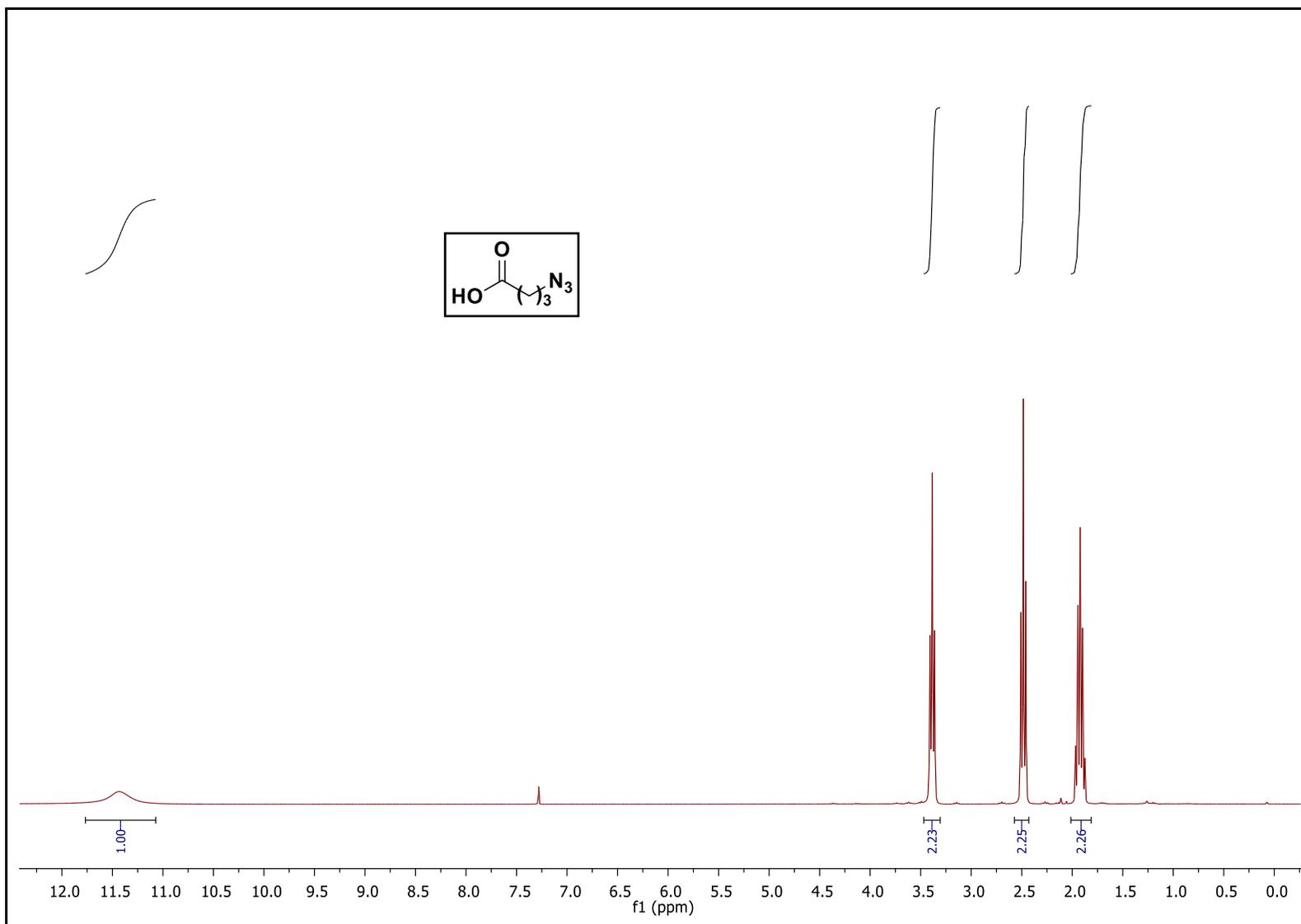
Espectro 4.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do Azido acético (2.1).



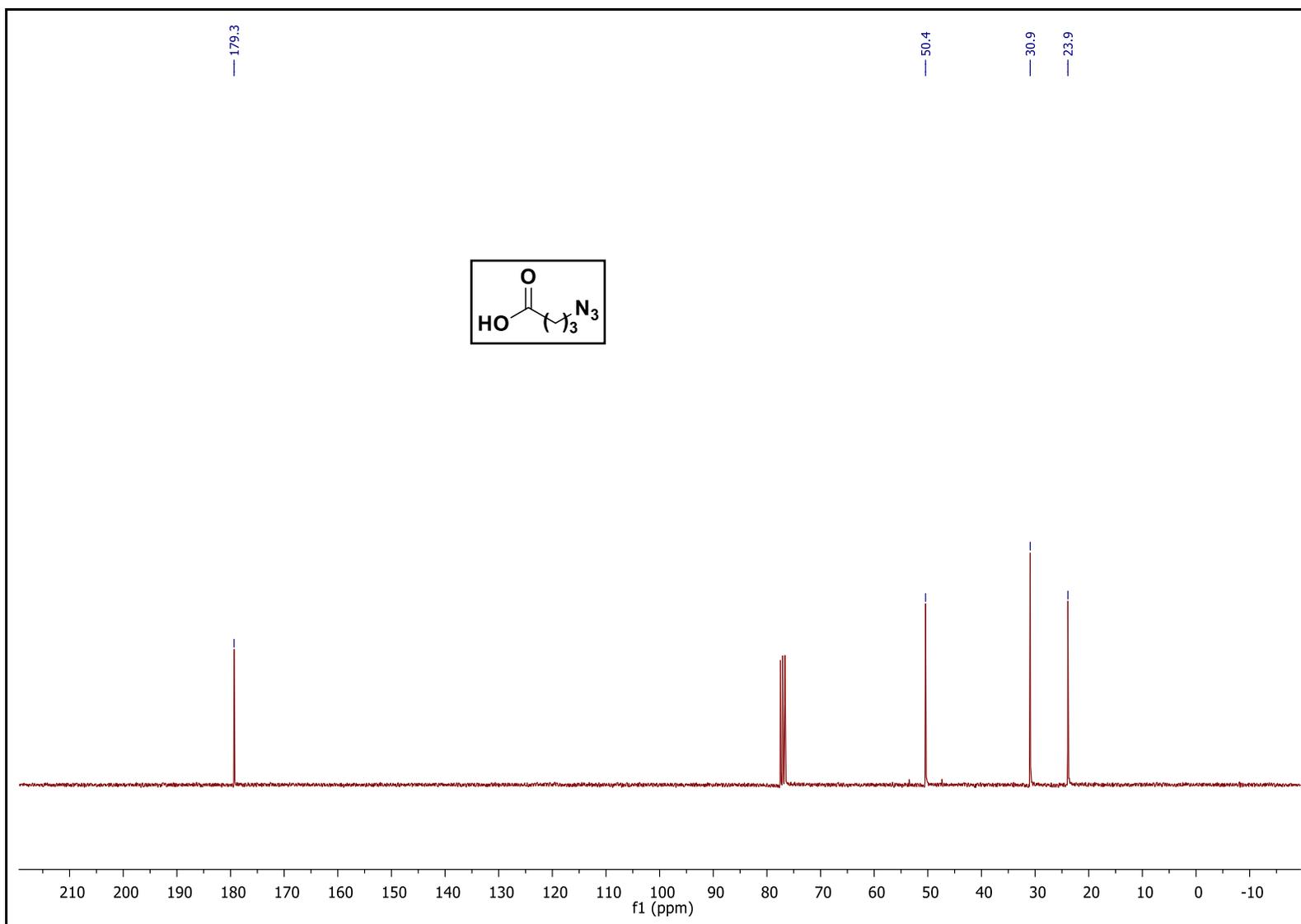
Espectro 5.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 3-azidopropiônico (2.4).



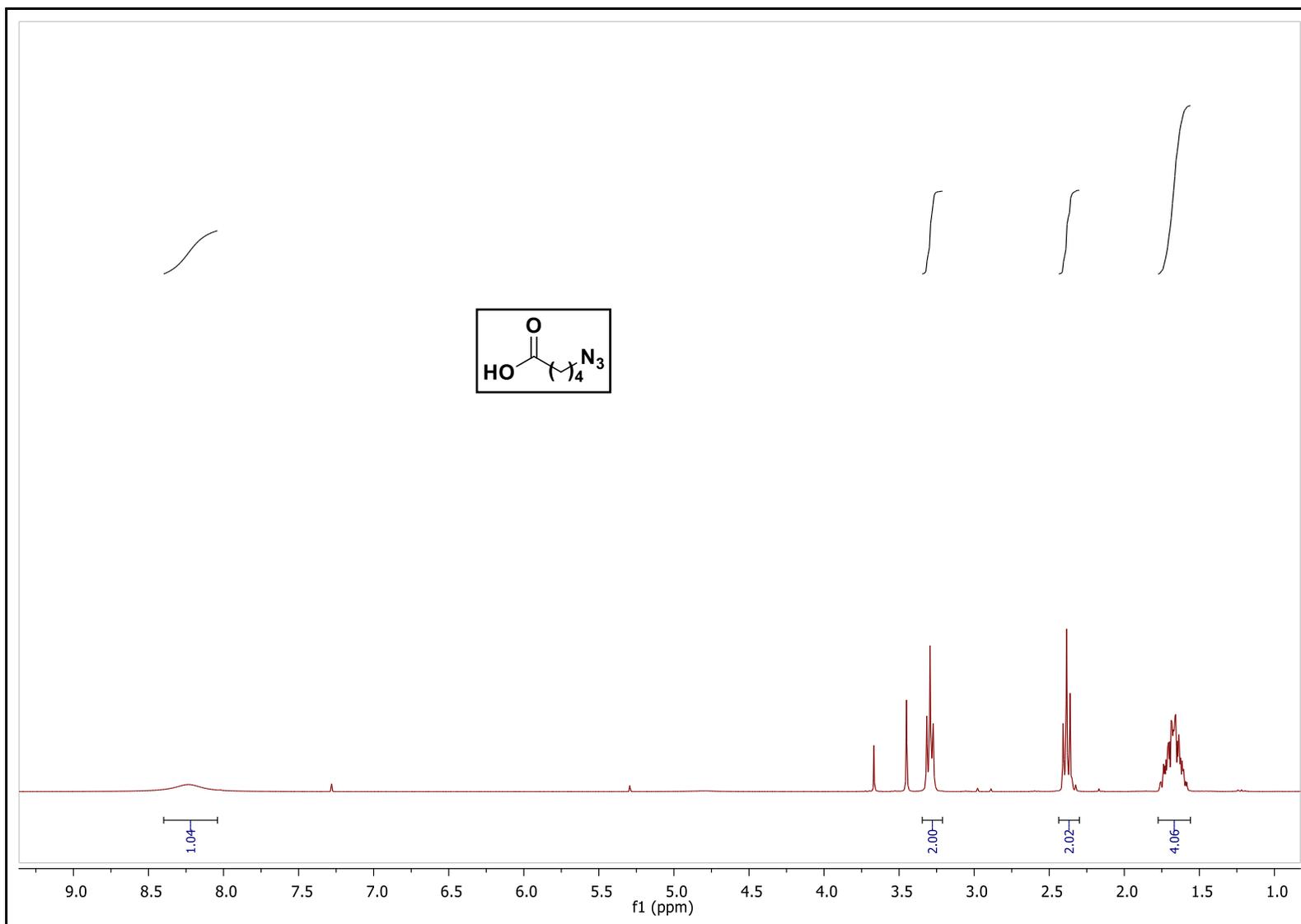
Espectro 5.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do ácido 3-azidopropiônico (2.4).



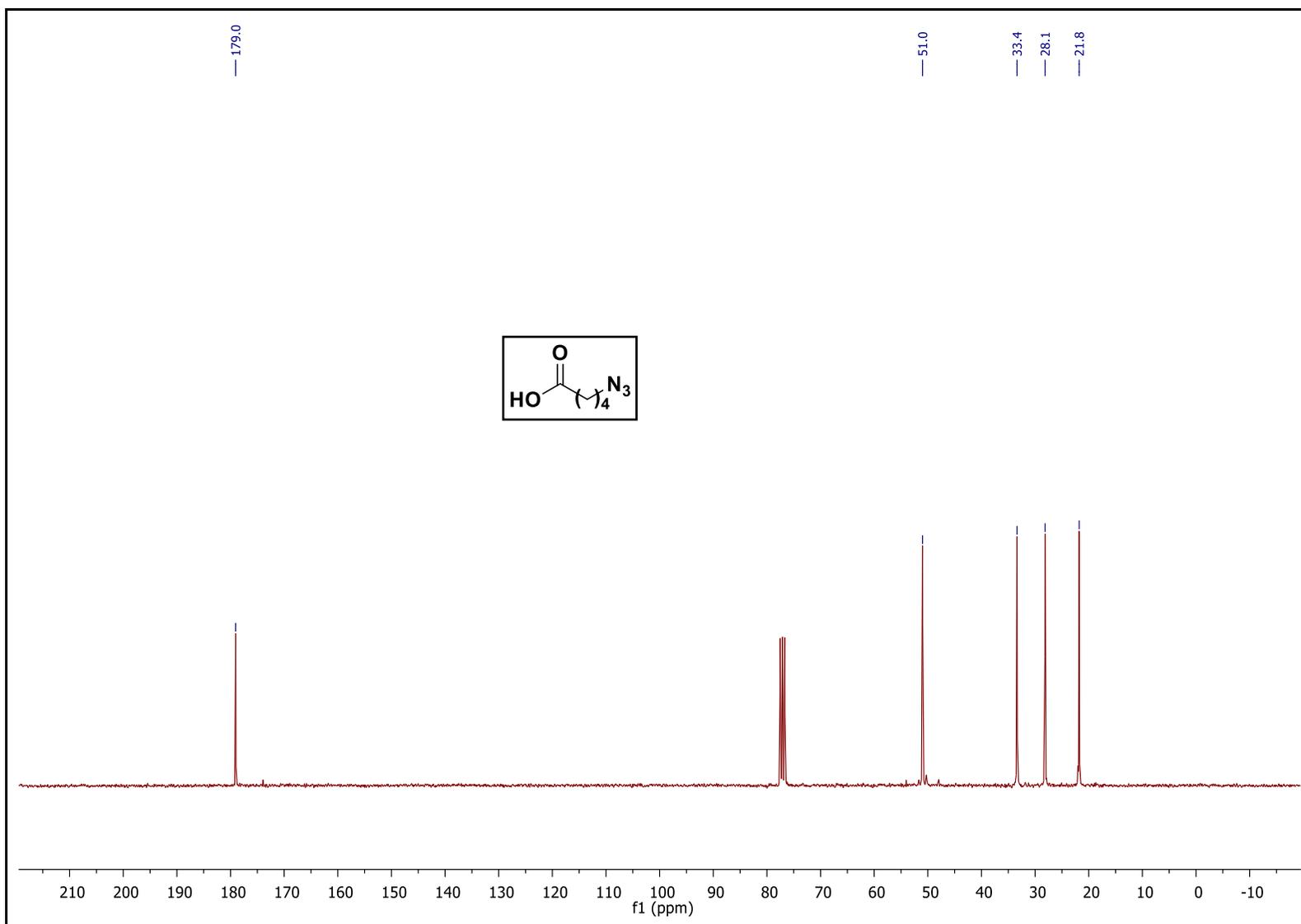
Espectro 6.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 4-azidobutanóico (2.6).



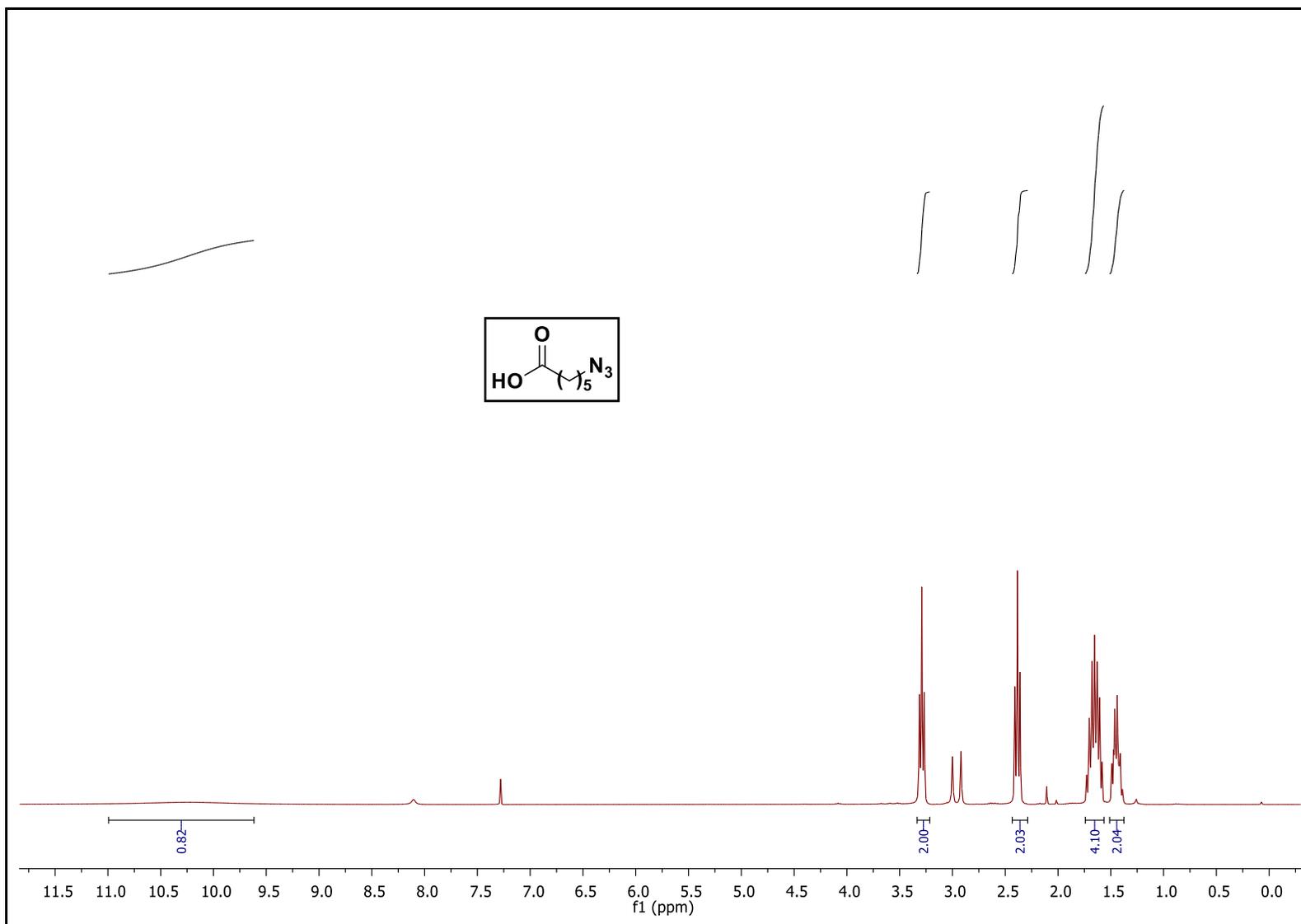
Espectro 6.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do ácido 4-azidobutanóico (2.6).



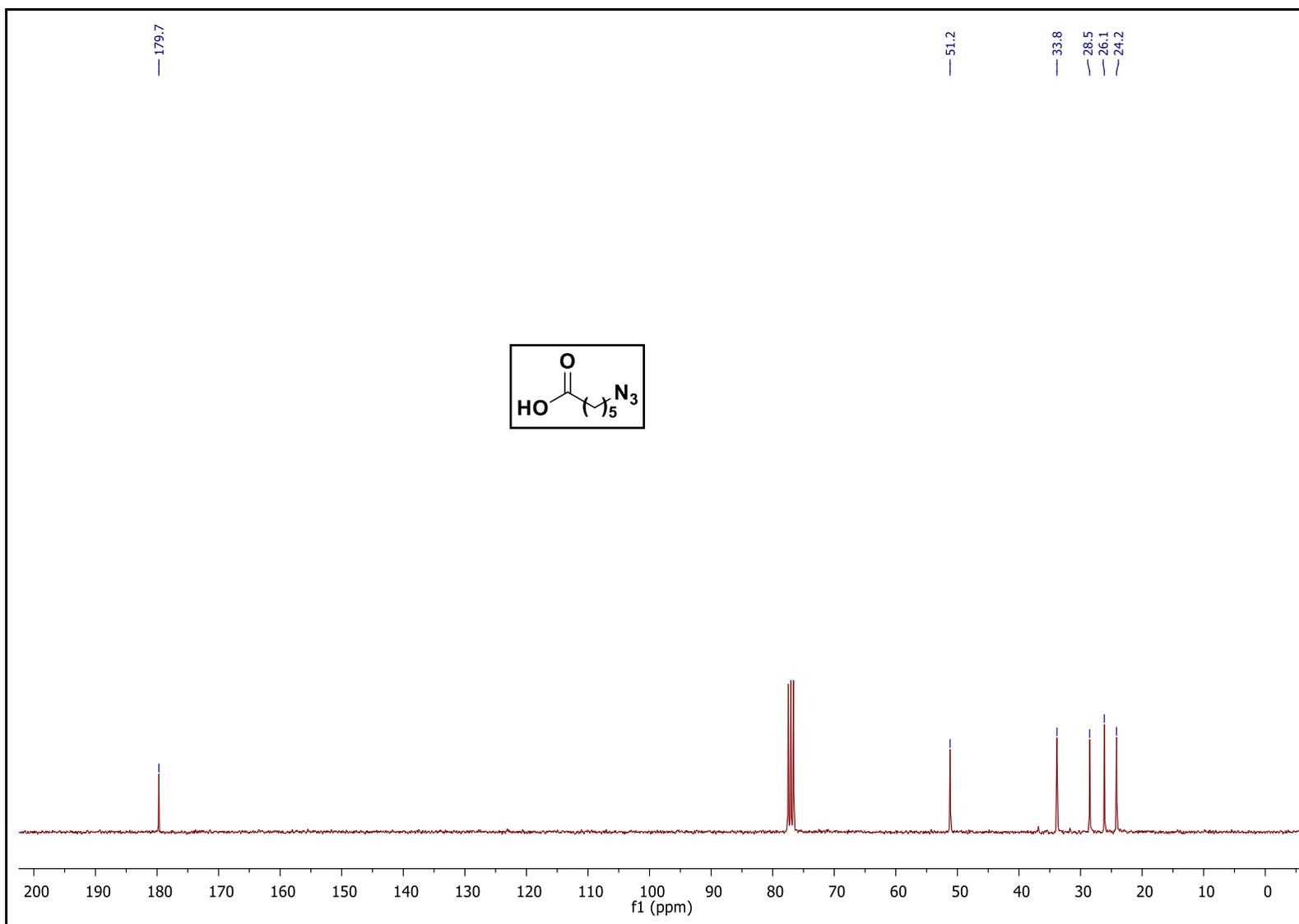
Espectro 7.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 5-azidopentanóico (2.8).



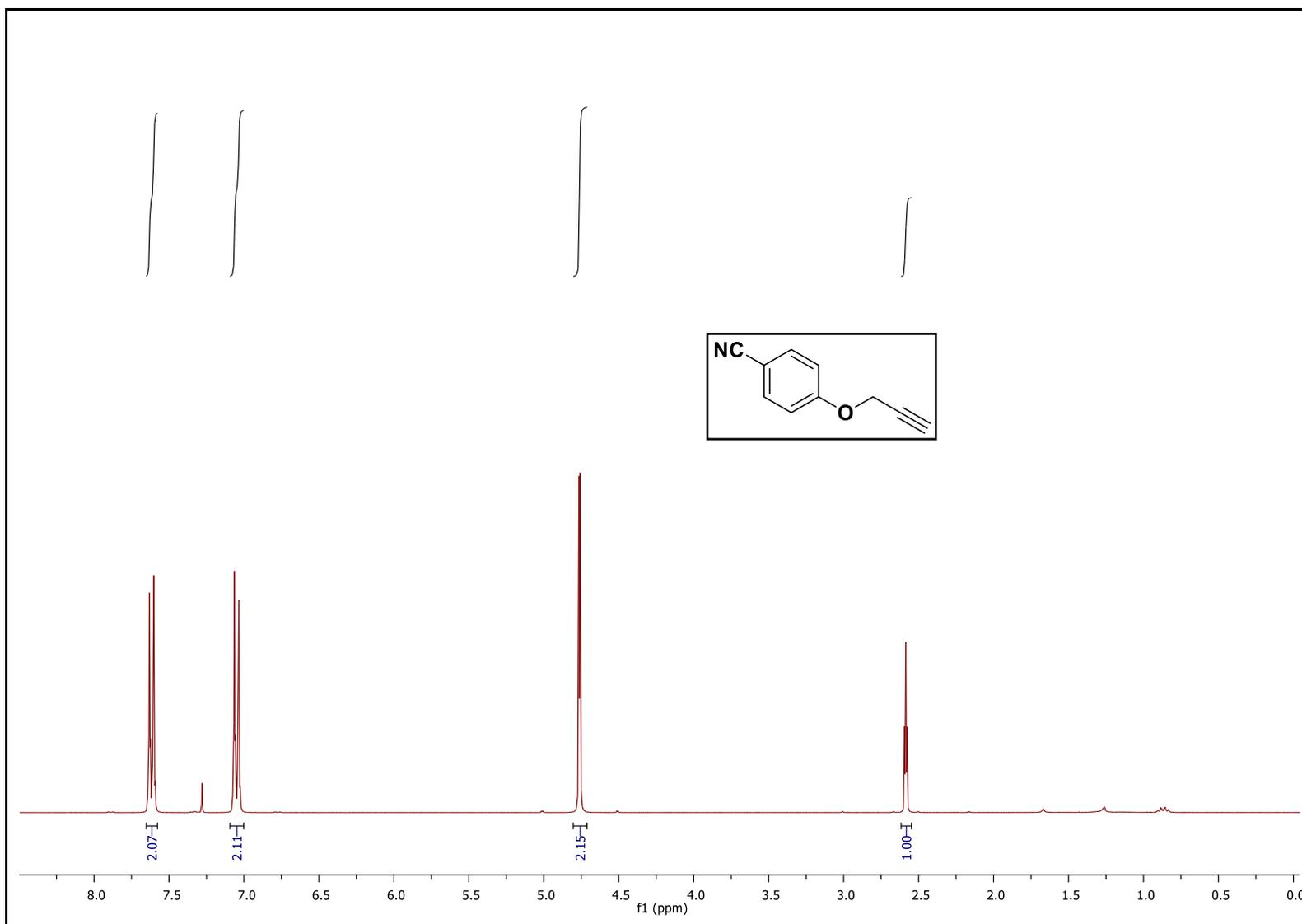
Espectro 7.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do ácido 5-azidopentanóico (2.8).



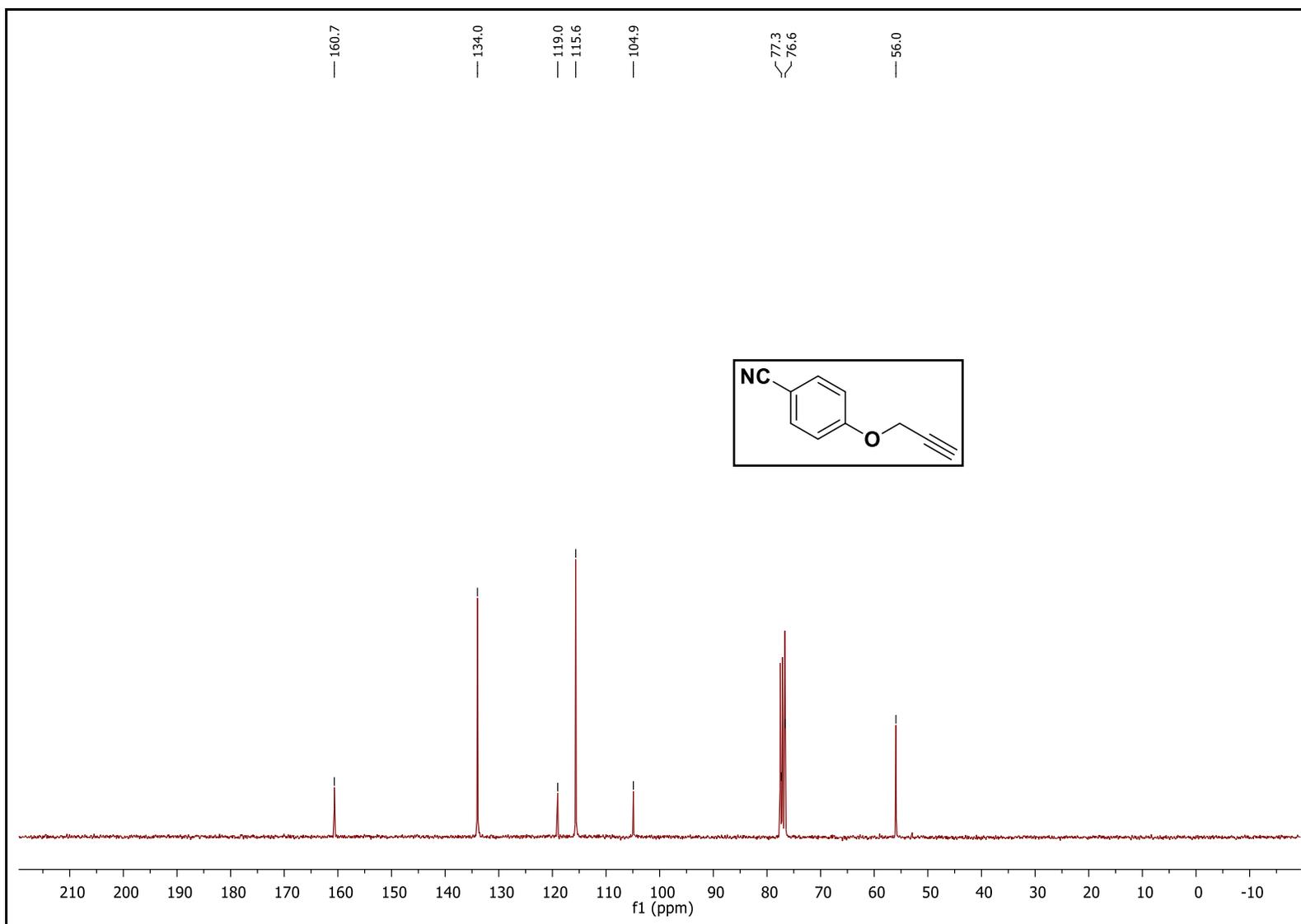
Espectro 8.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 6-azidohexanóico (2.10).



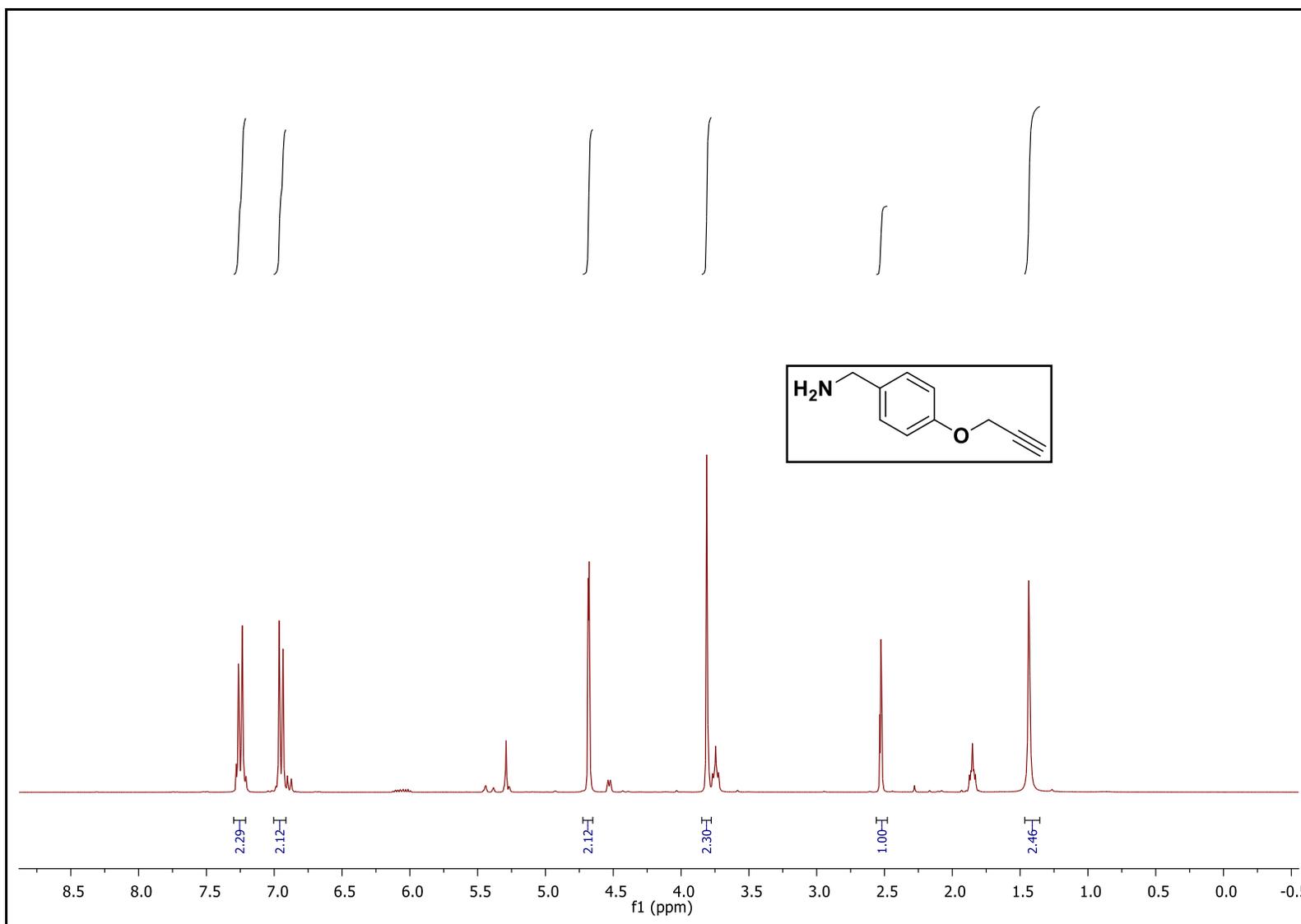
Espectro 8.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do ácido 6-azido-hexanoico (2.10).



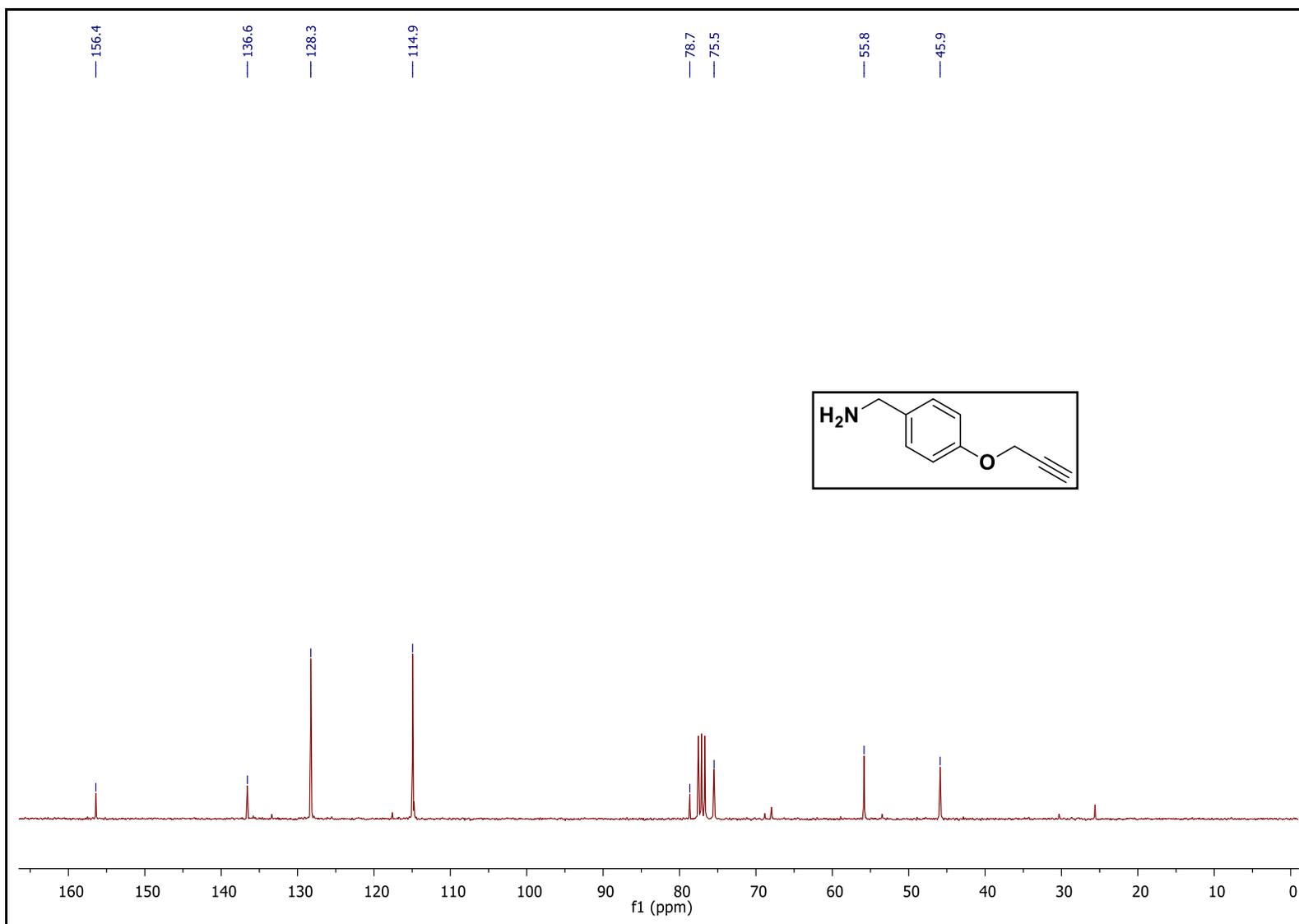
Espectro 9.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzonitrila (1.8).



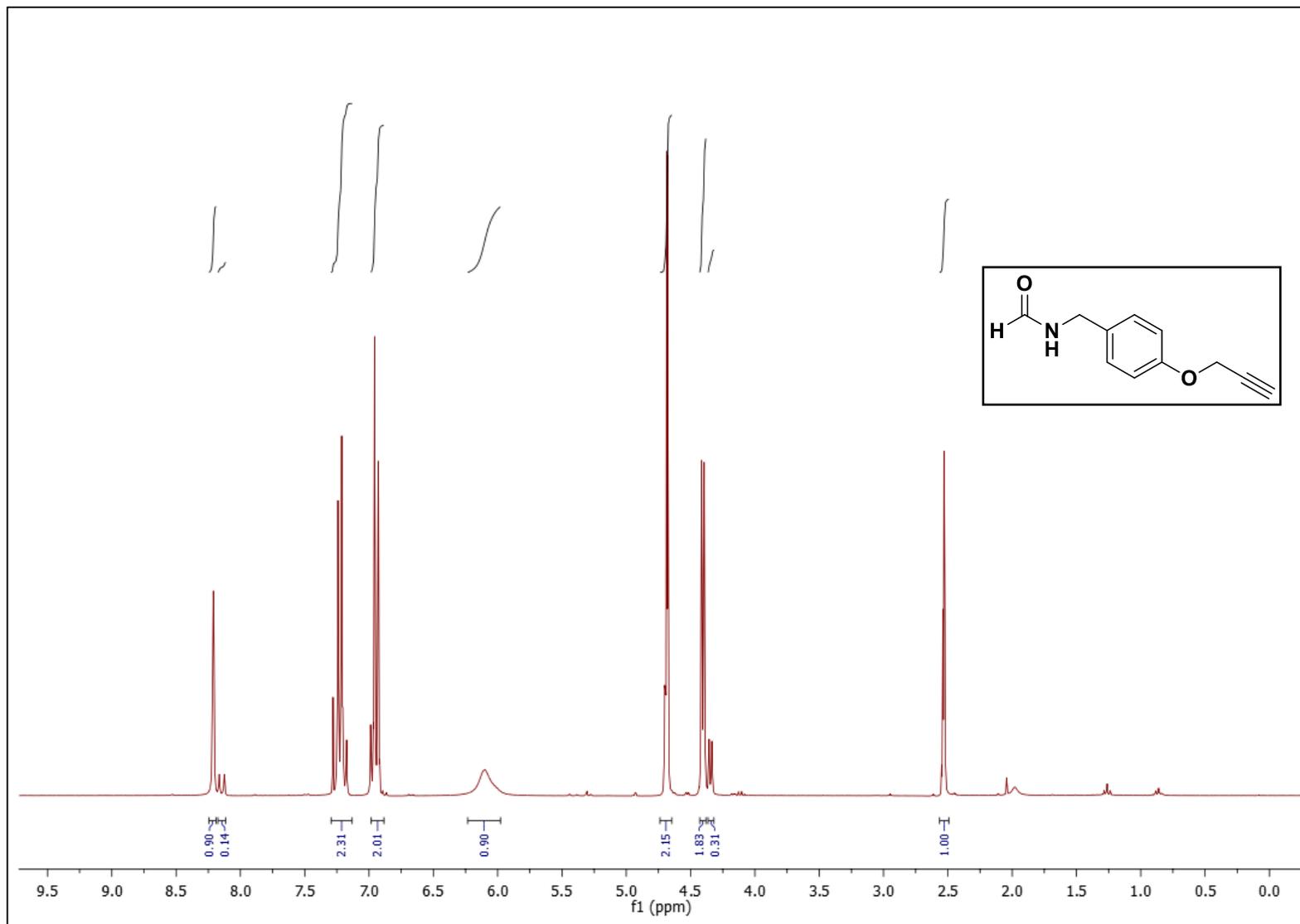
Espectro 9.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzonitrila (1.8).



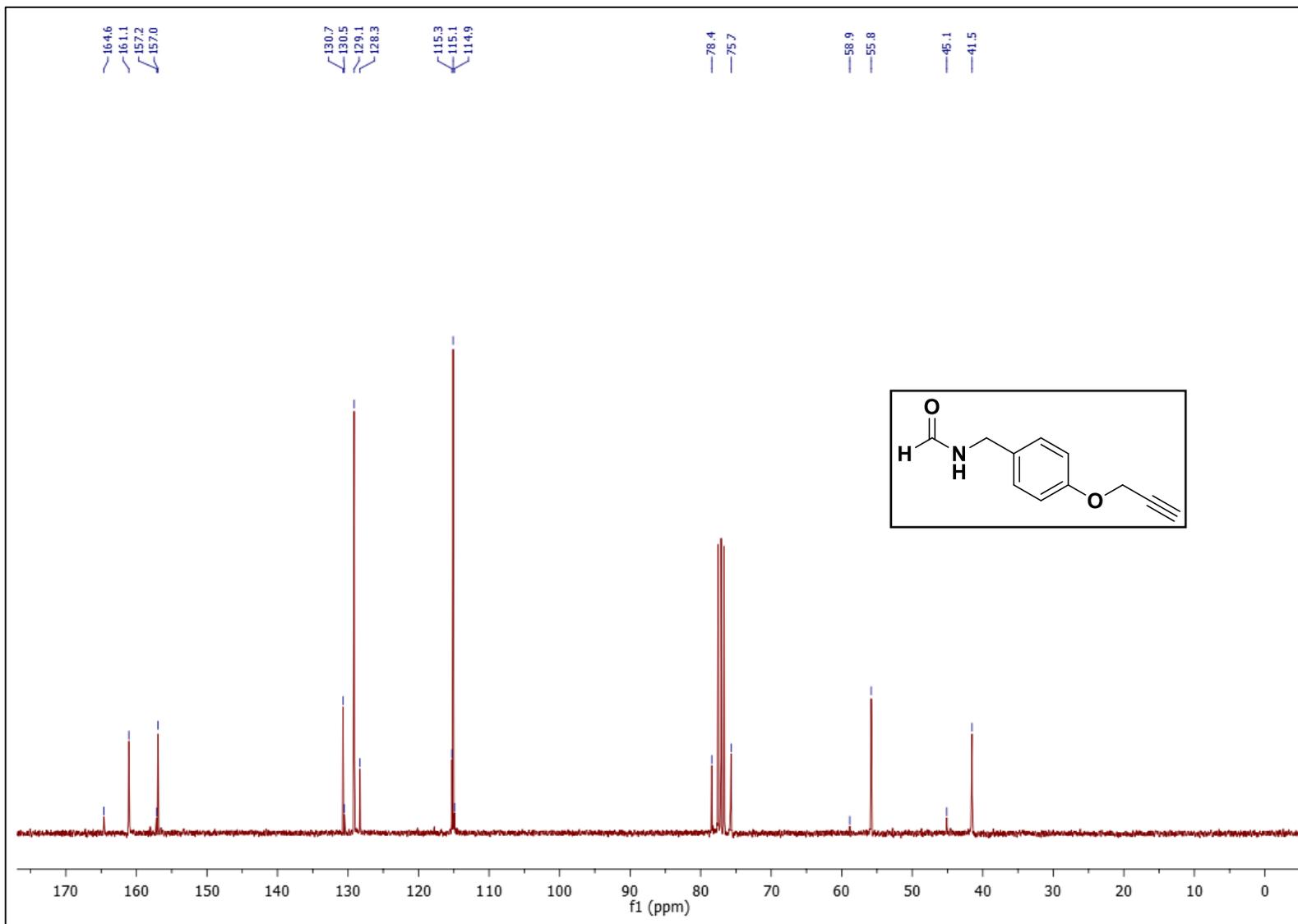
Espectro 10.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do (4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanoamina (1.9).



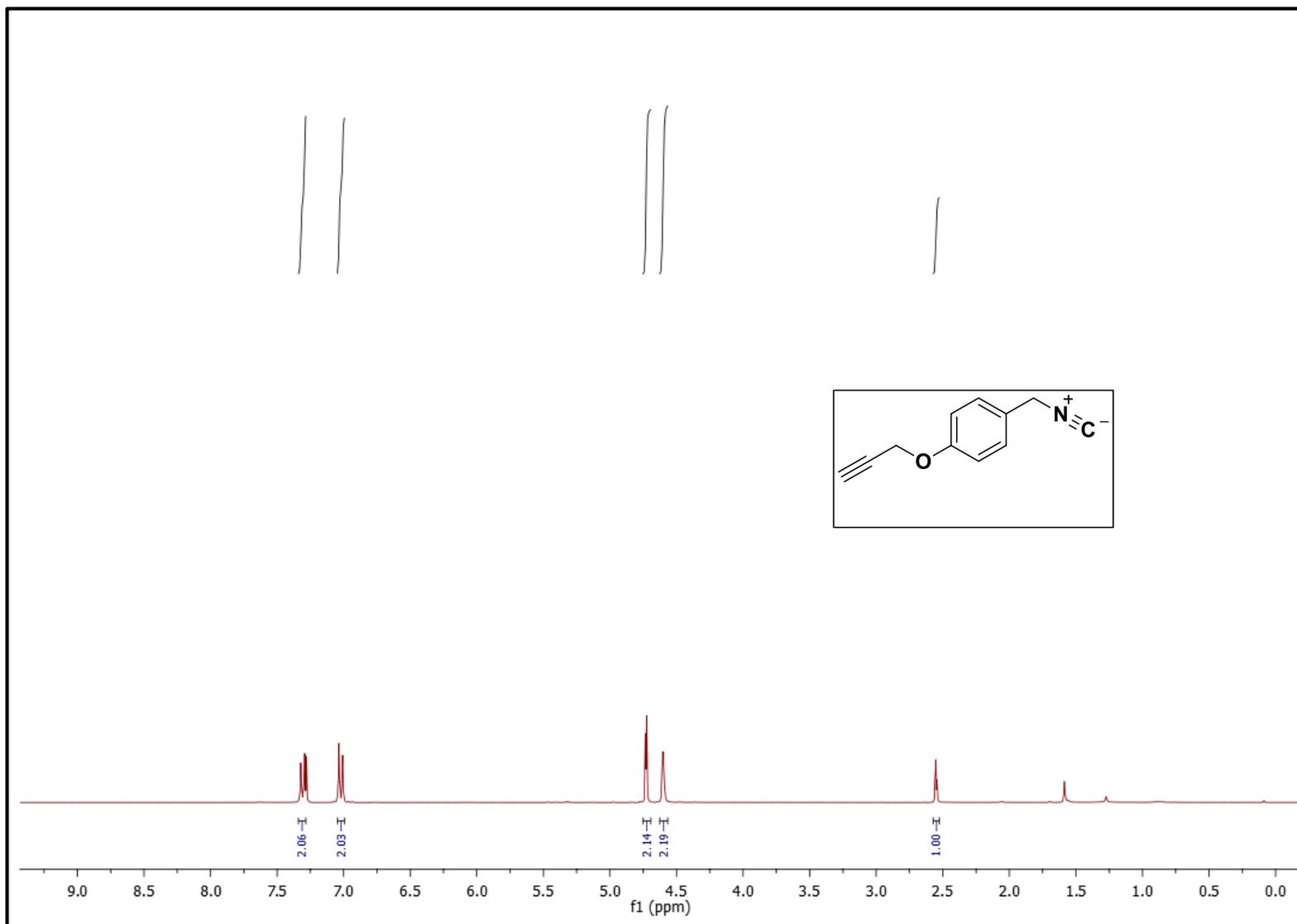
Espectro 10.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do (4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanoamina (1.9).



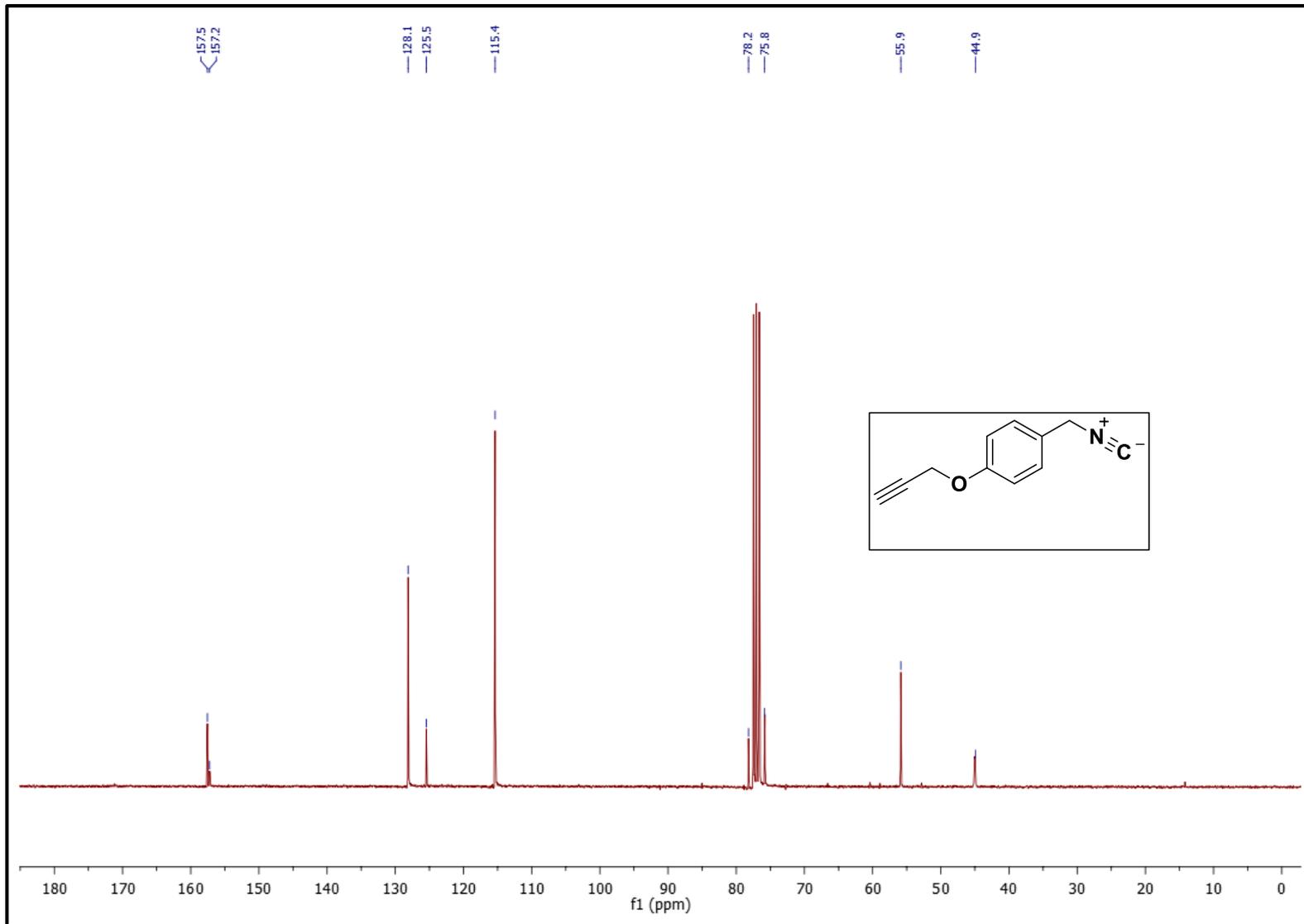
Espectro 11.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) da N-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)benzil)formamida (1.10) (presença de rotâmeros).



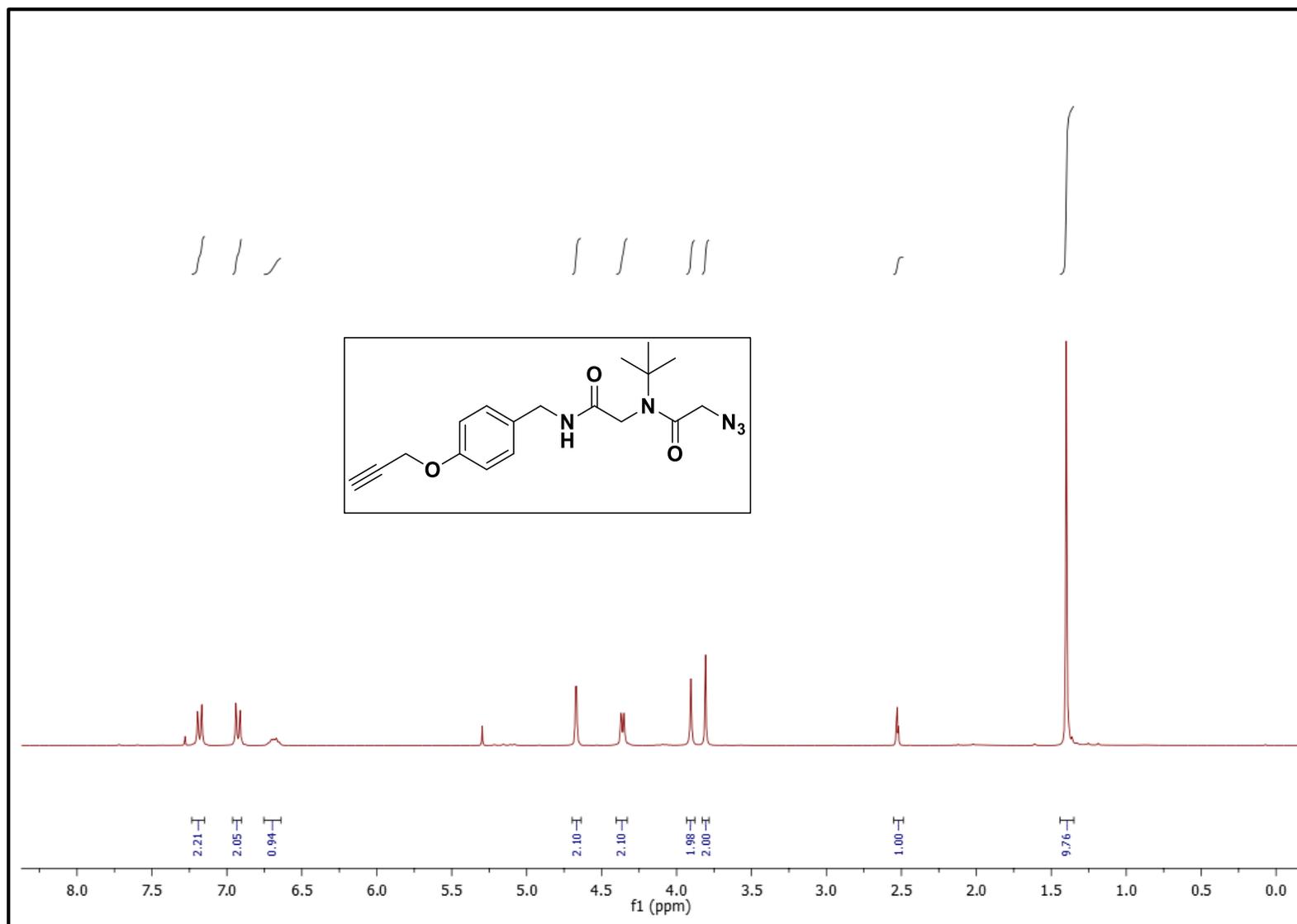
Espectro 11.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) da *N*-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)benzil)formamida (1.10) (presença de rotâmeros).



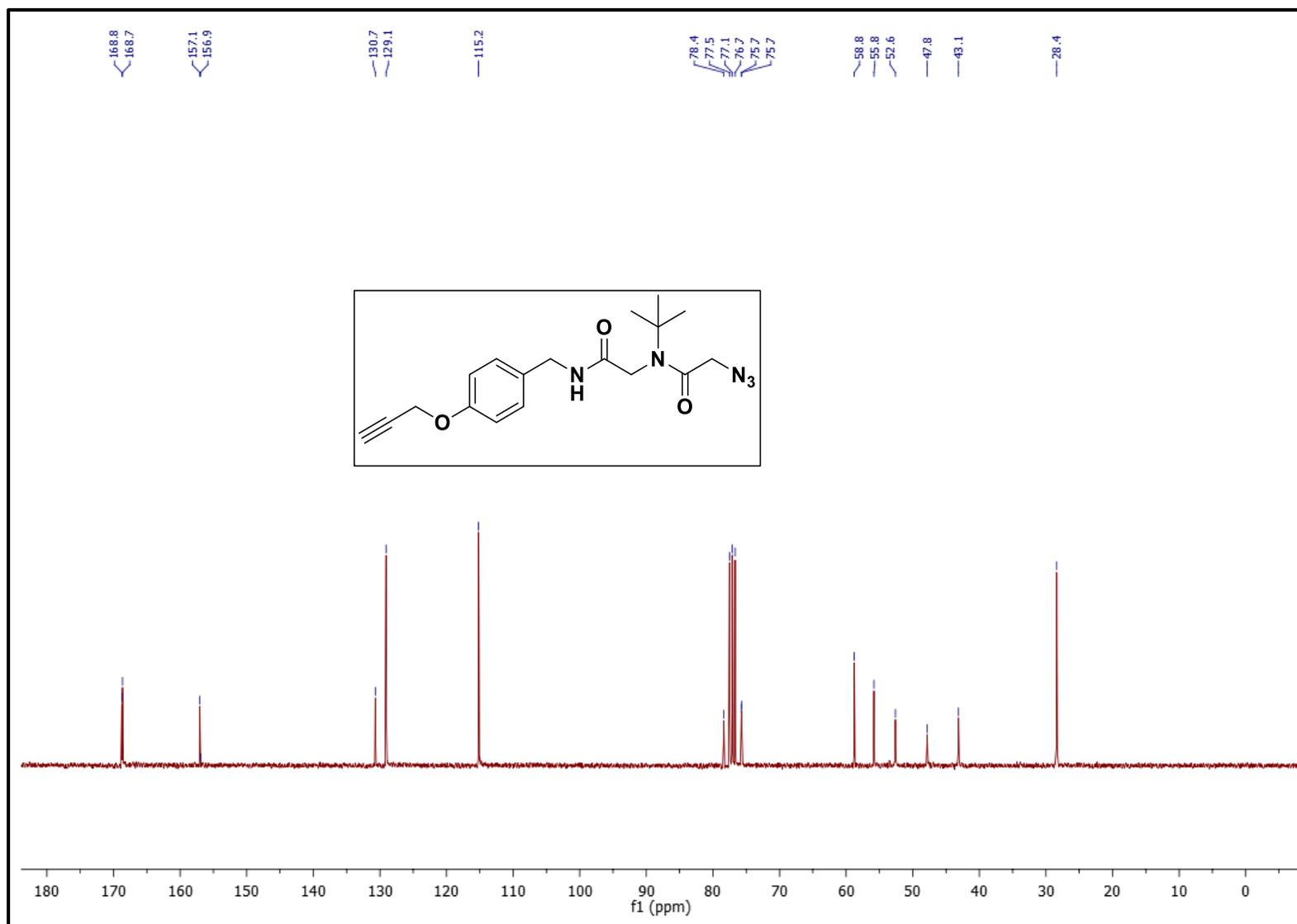
Espectro 12.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 1-(isocianometil)-4-(pro-2-in-1iloxio)benzeno (1.2).



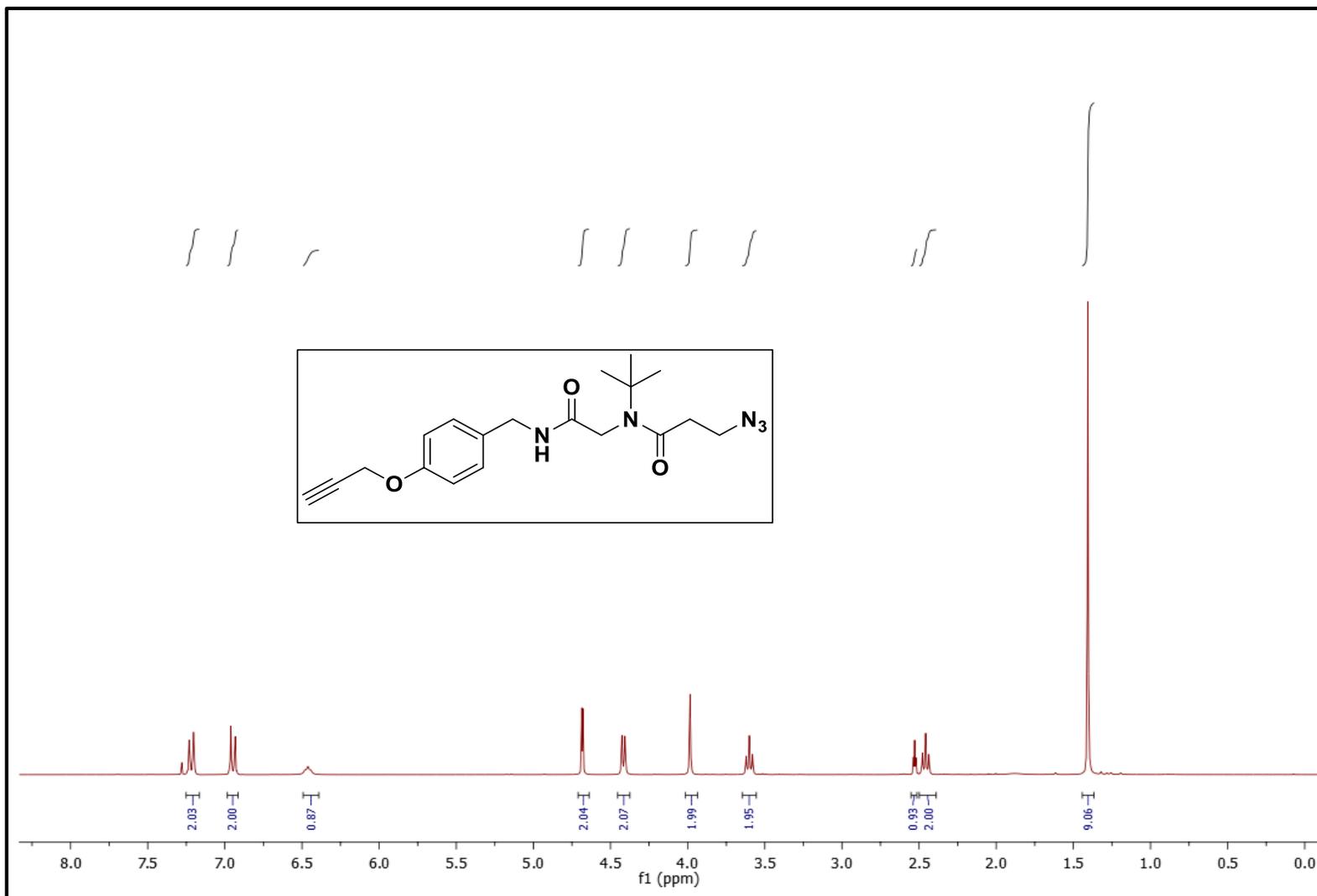
Espectro 12.2 RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do 1-(isocianometil)-4-(pro-2-in-1iloxio)benzeno (1.2).



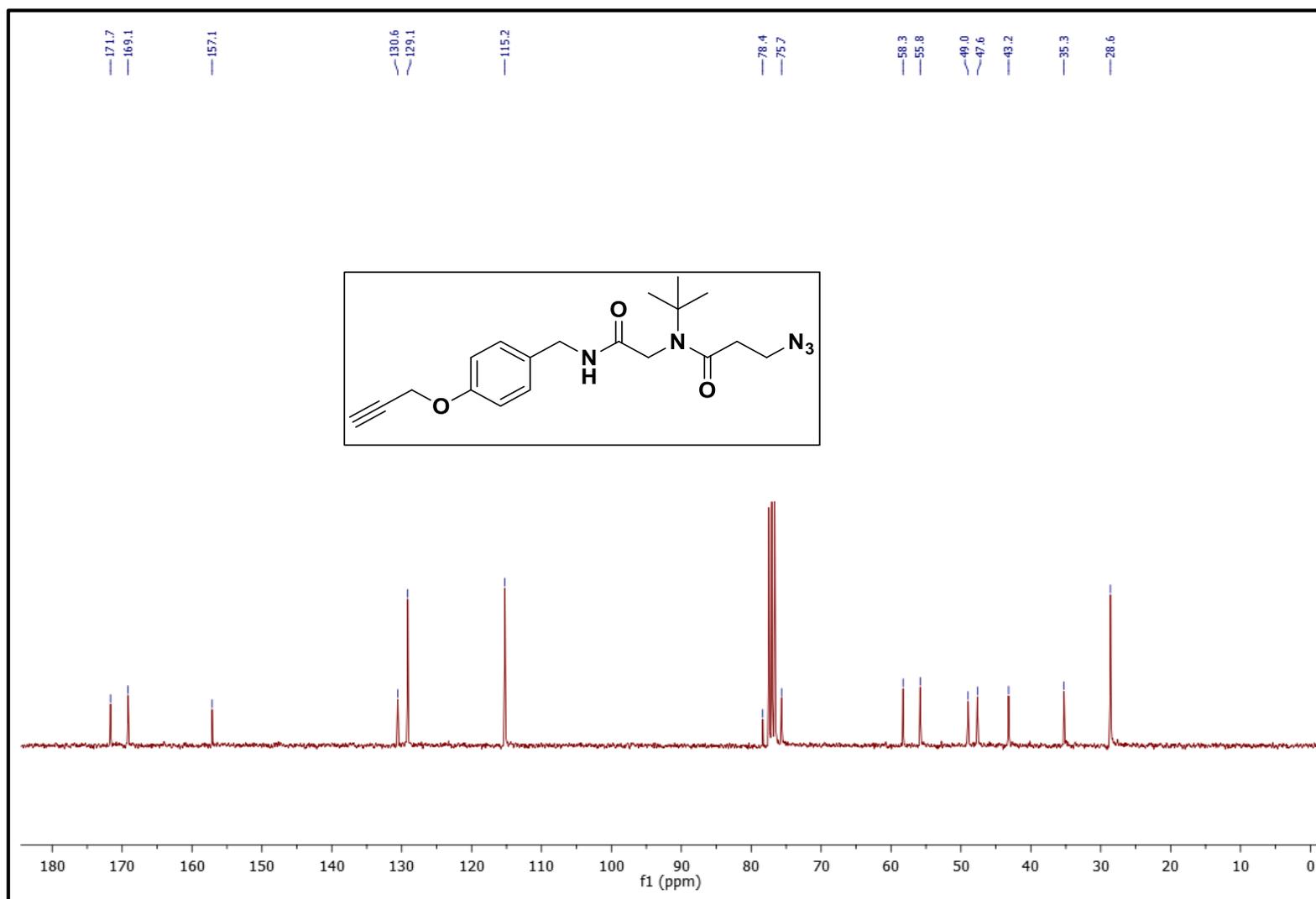
Espectro 13.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2**.



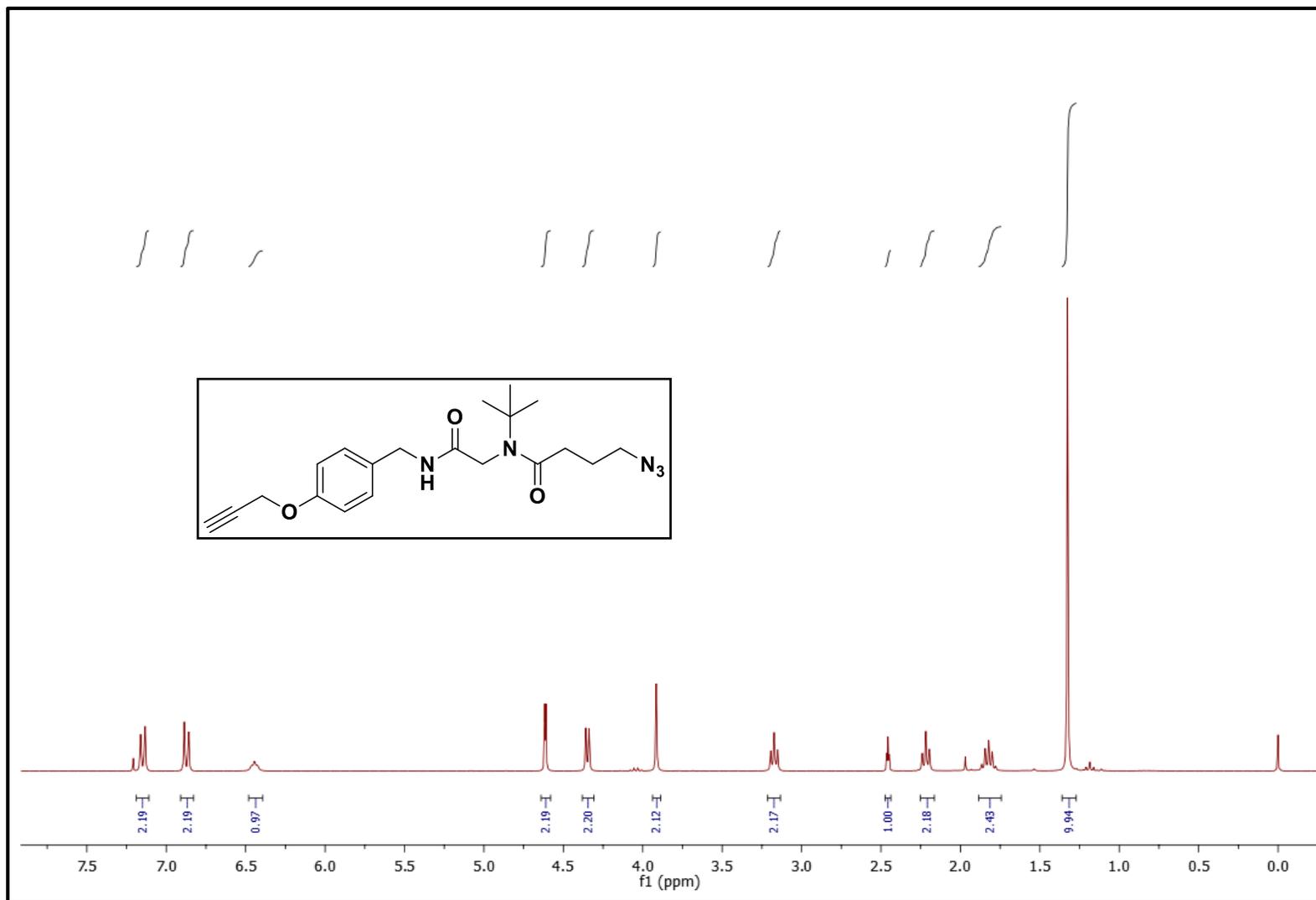
Espectro 13.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do peptóide linear 2.



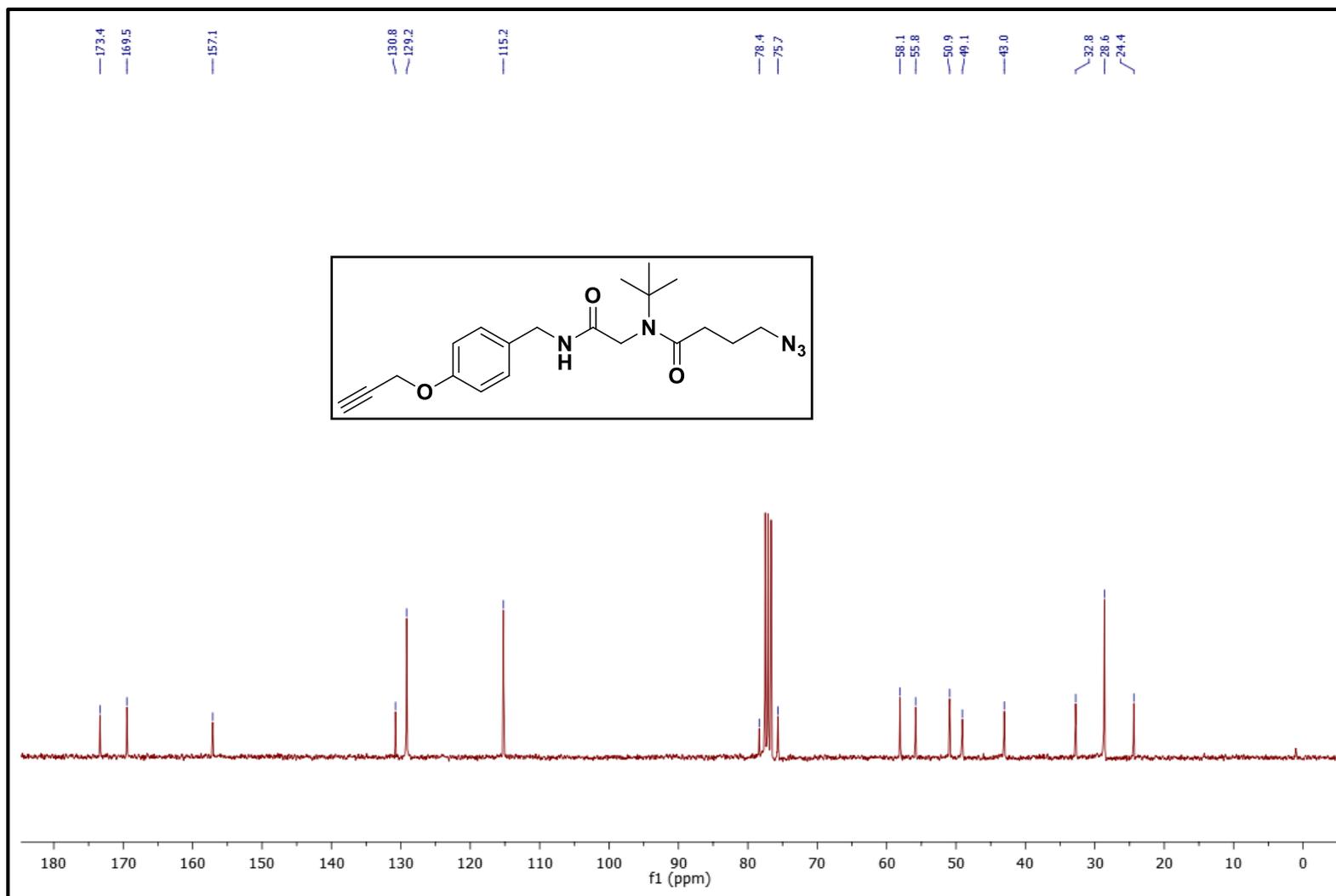
Espectro 14.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.5**.



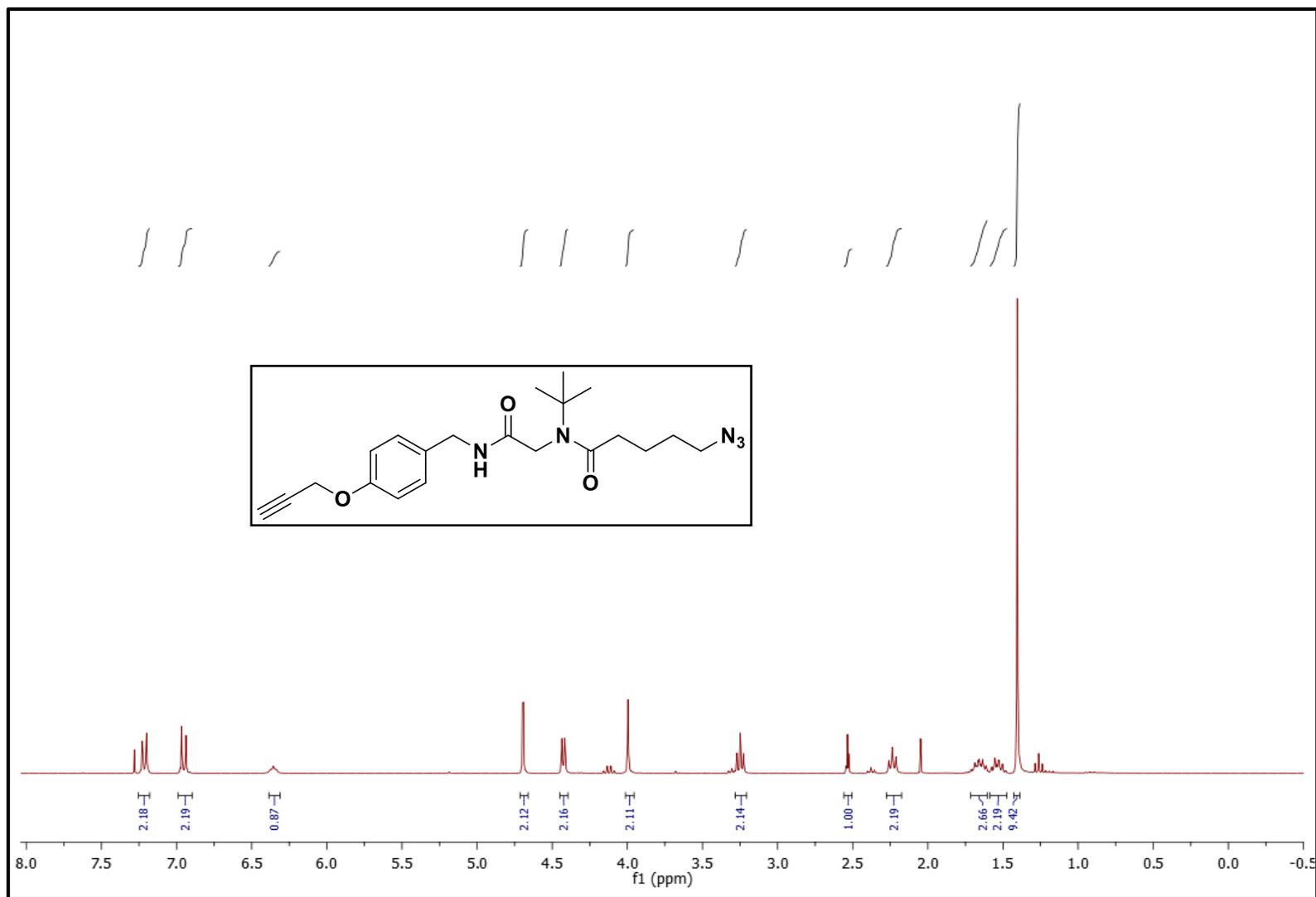
Espectro 14.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.5**.



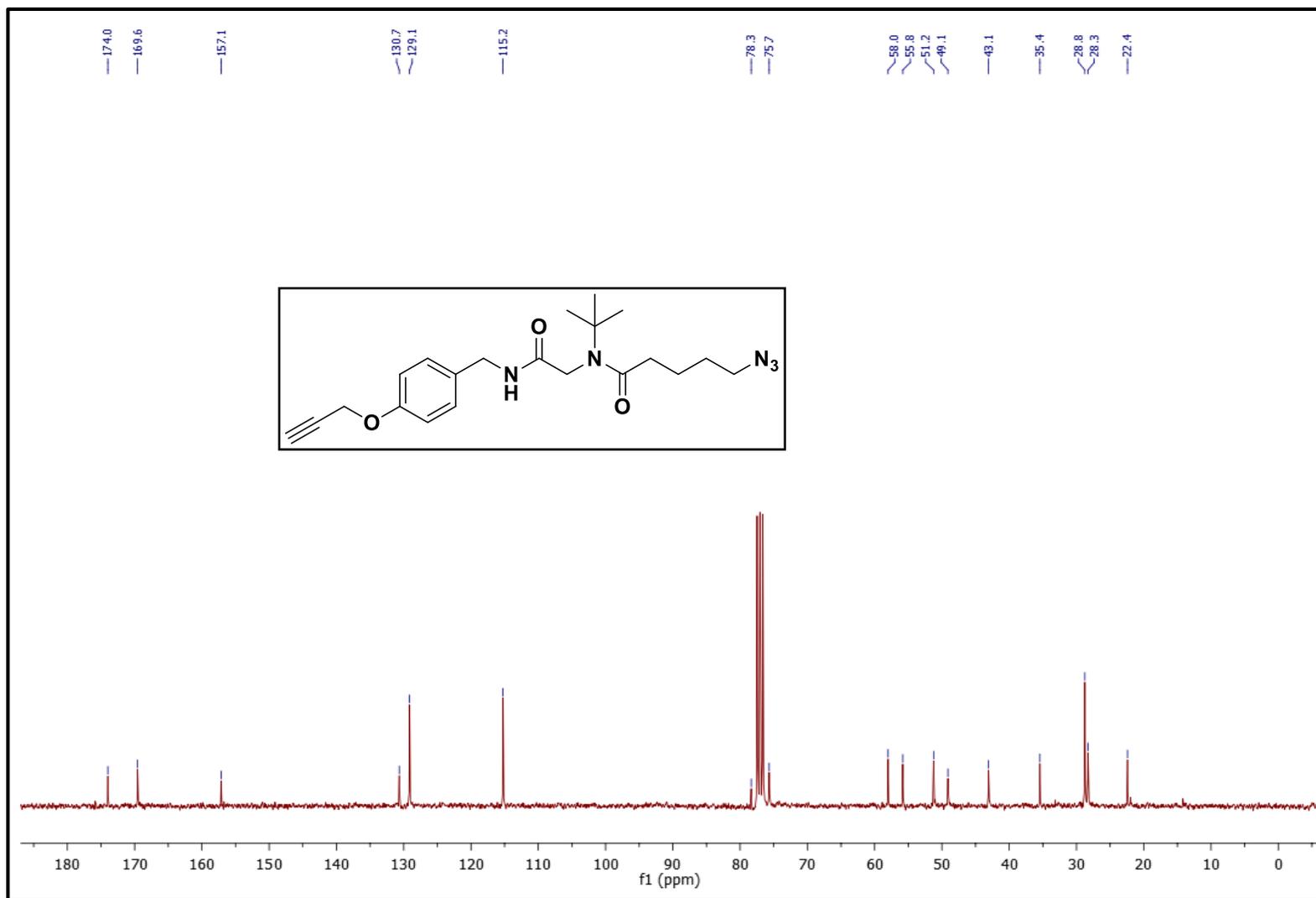
Espectro 15.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do peptóide linear **2.7**.



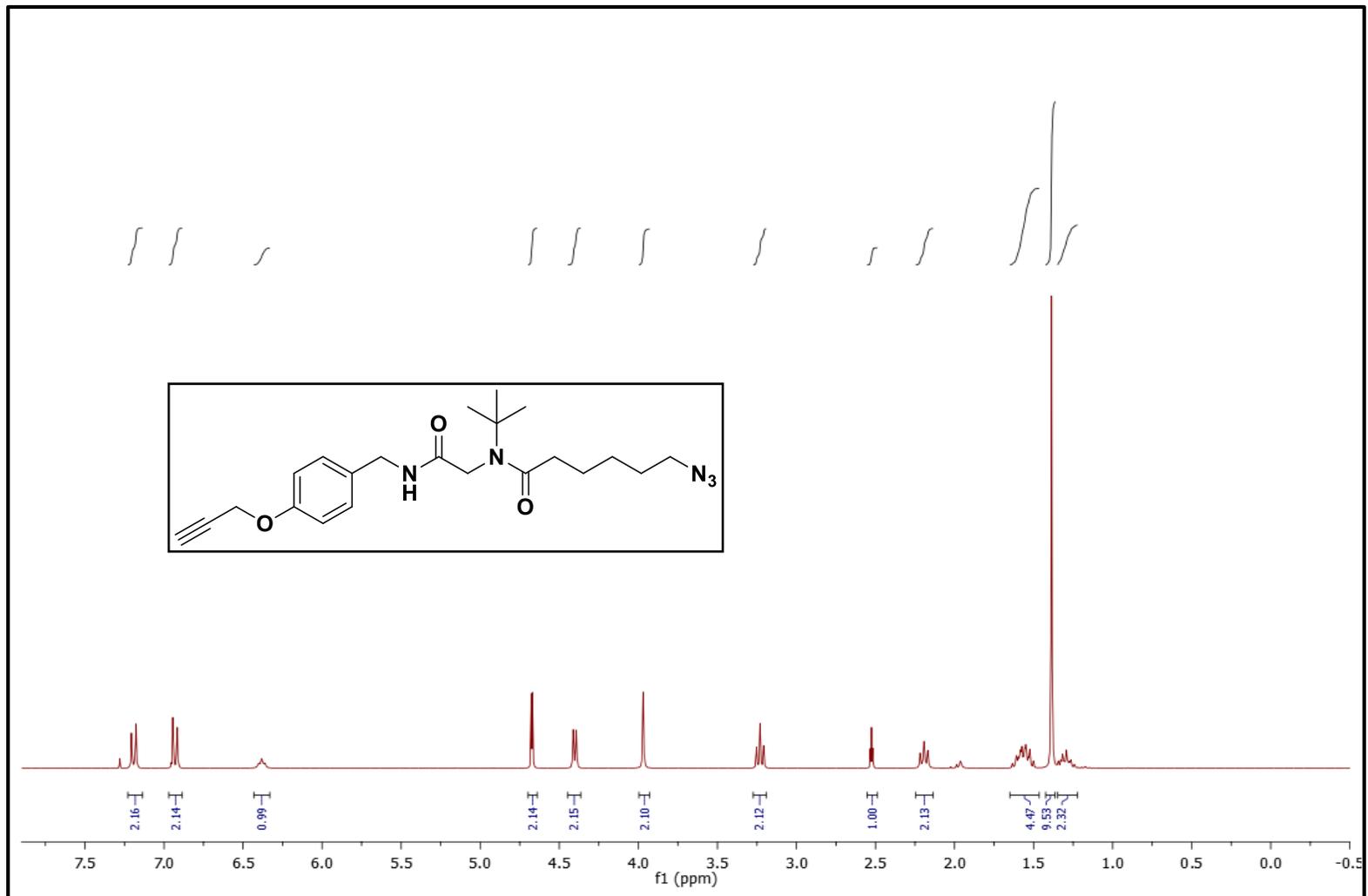
Espectro 15.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.7**.



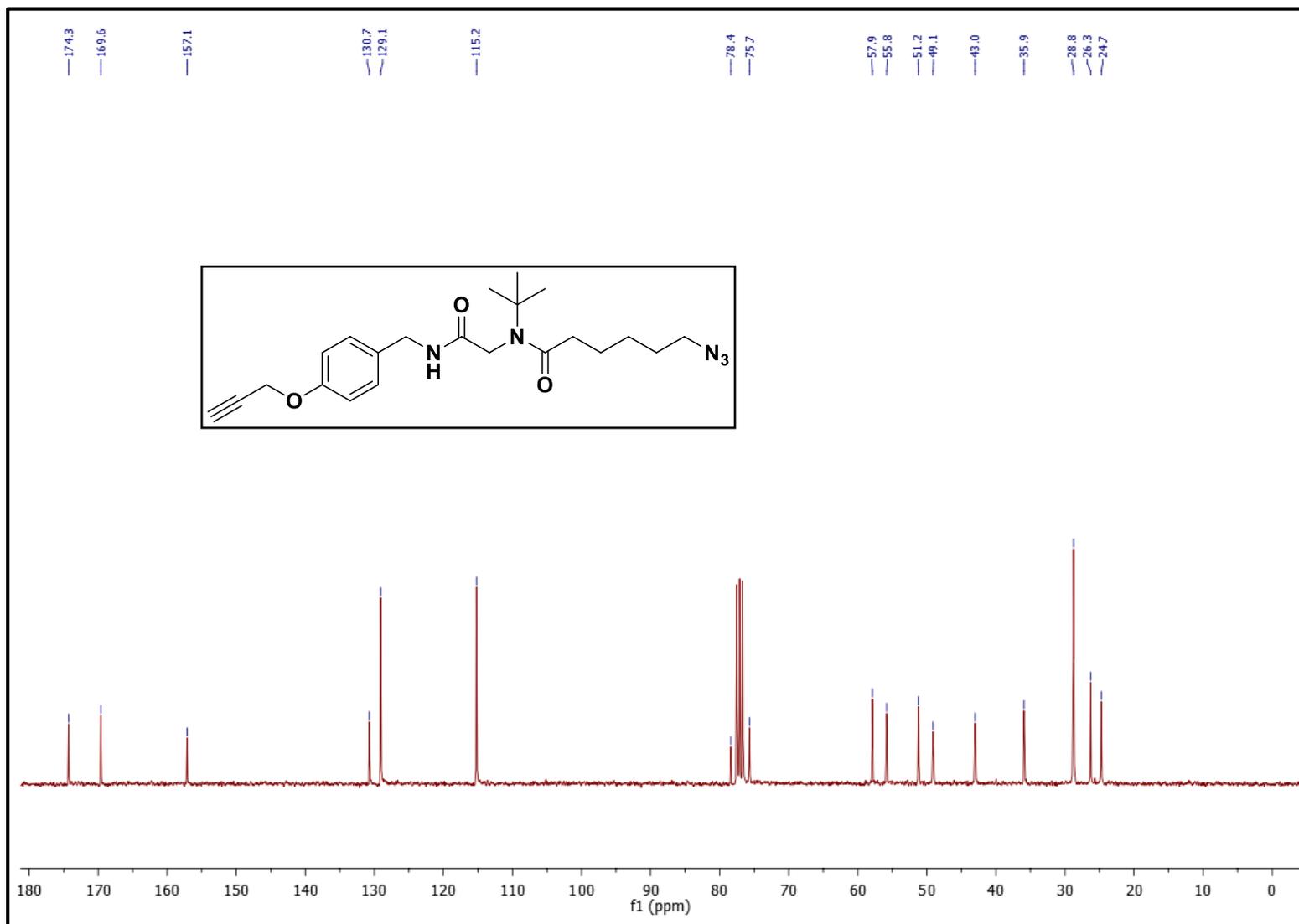
Espectro 16.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.9**.



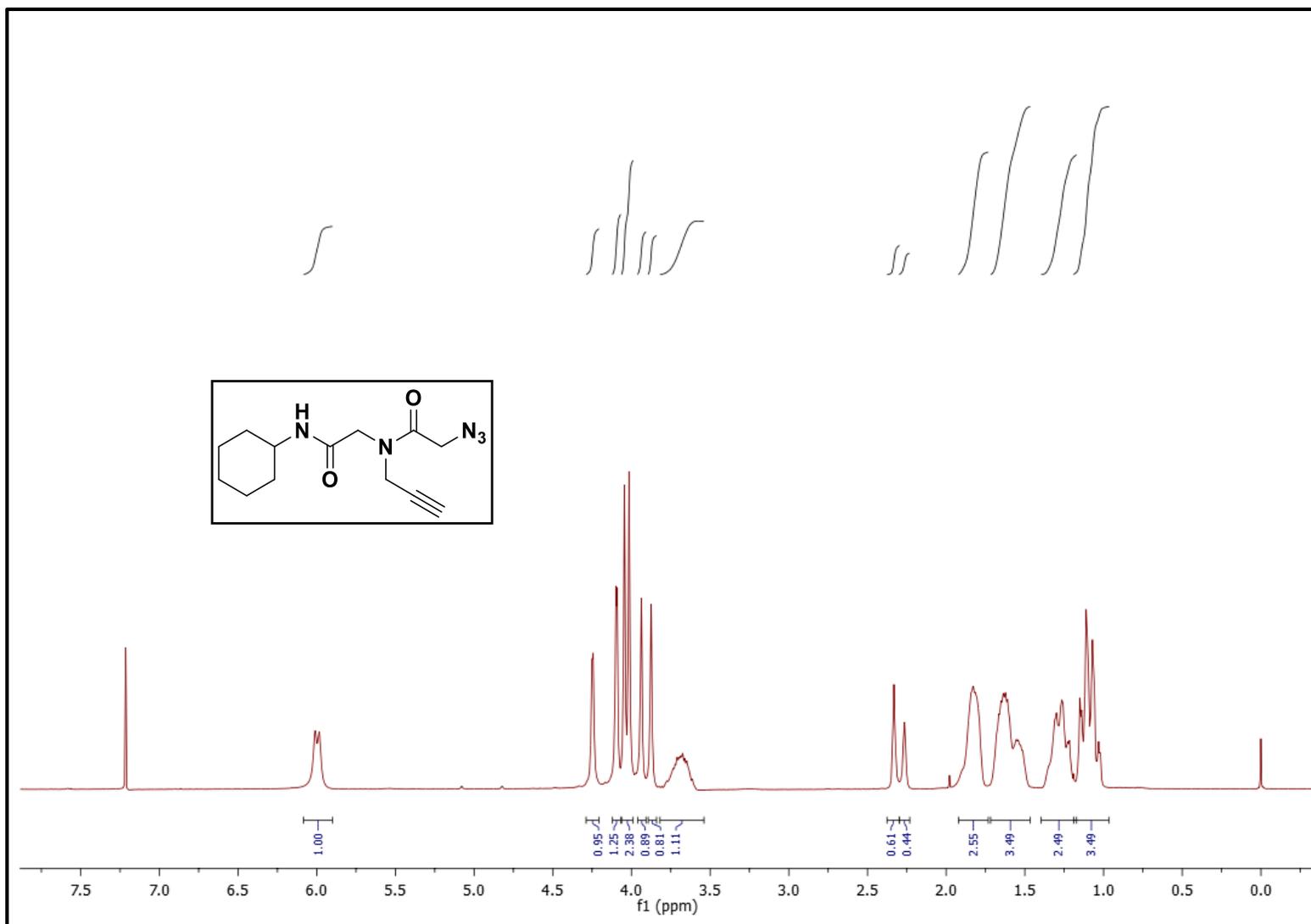
Espectro 16.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.9**.



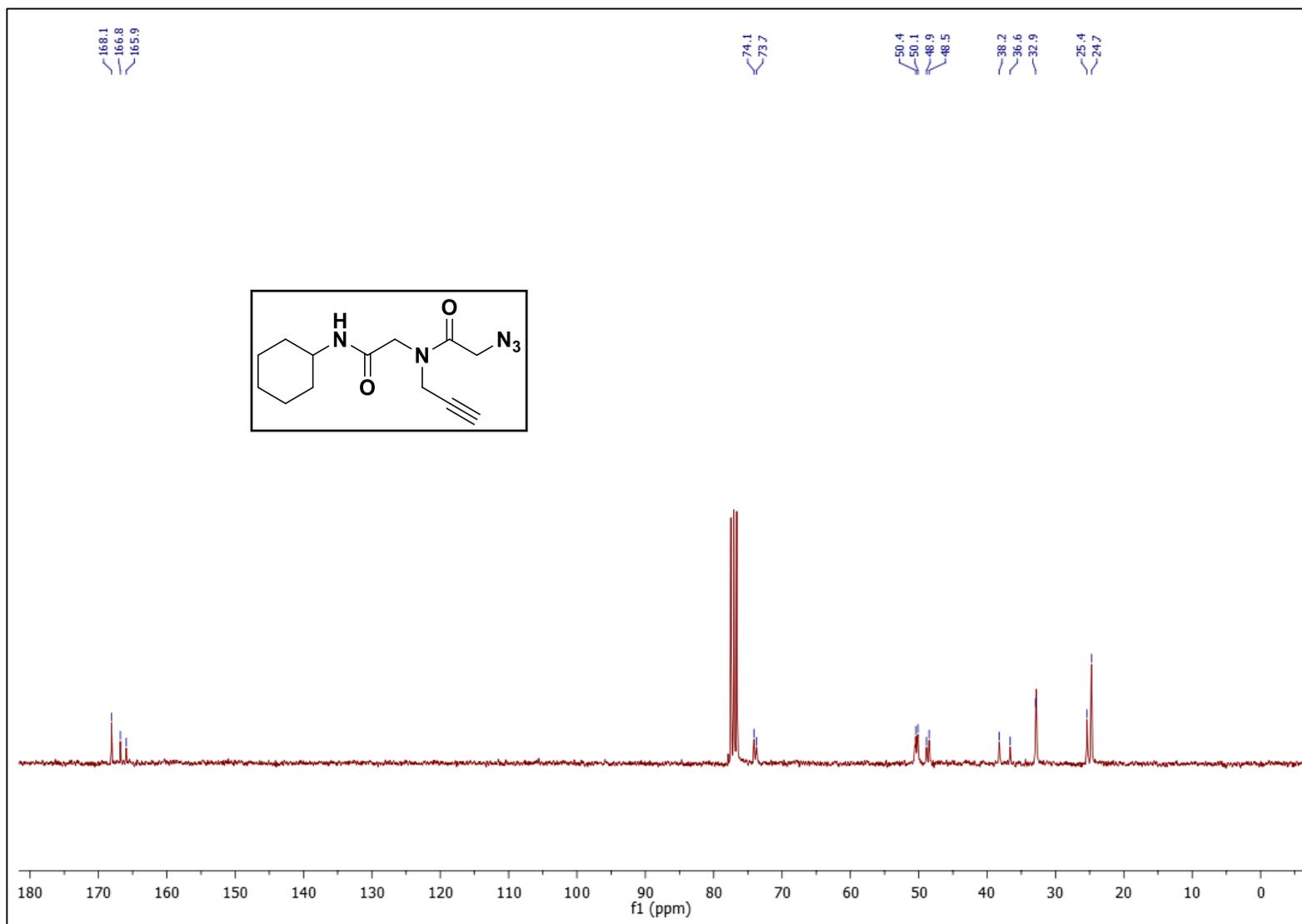
Espectro 17.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.11**.



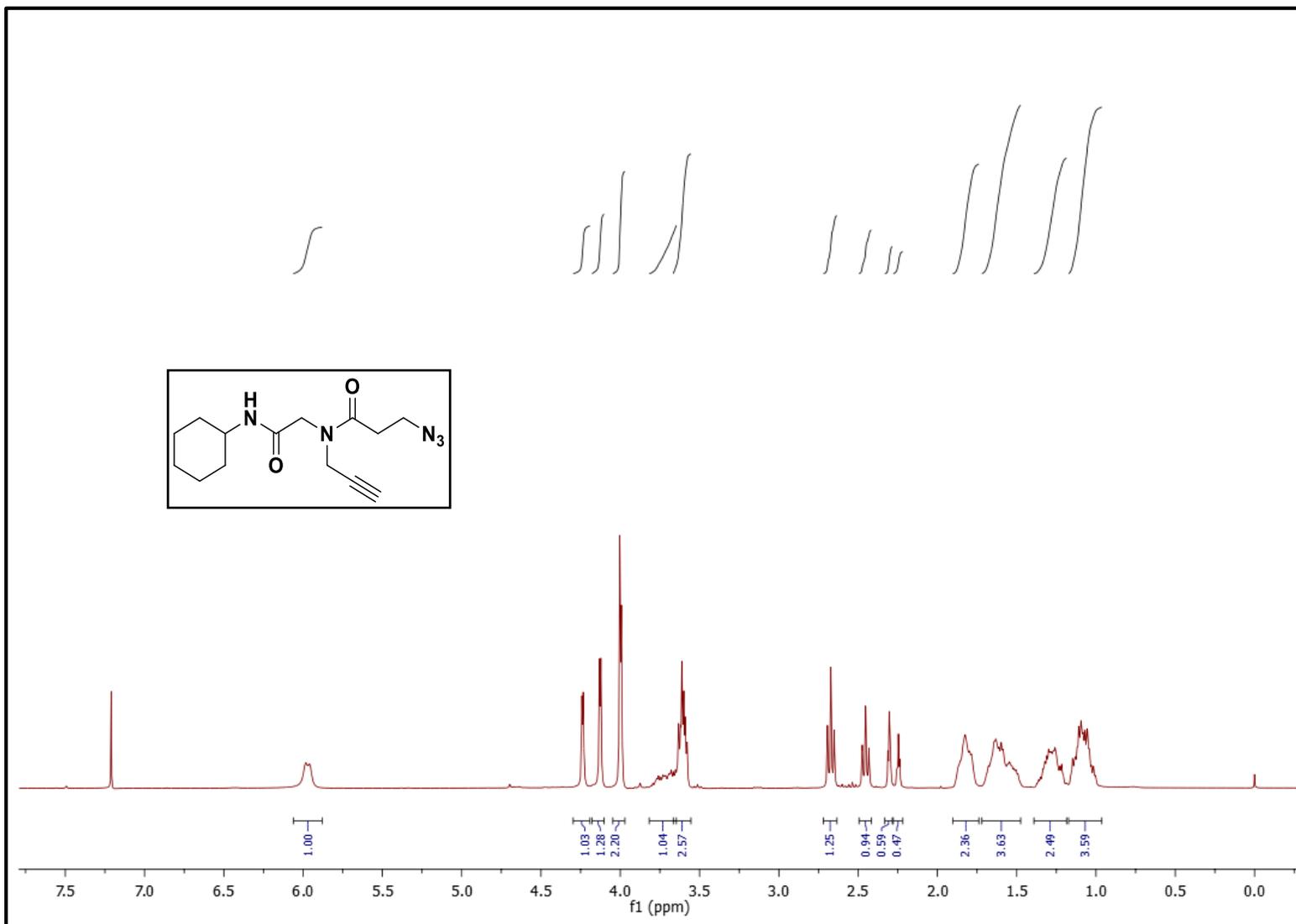
Espectro 17.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.11**.



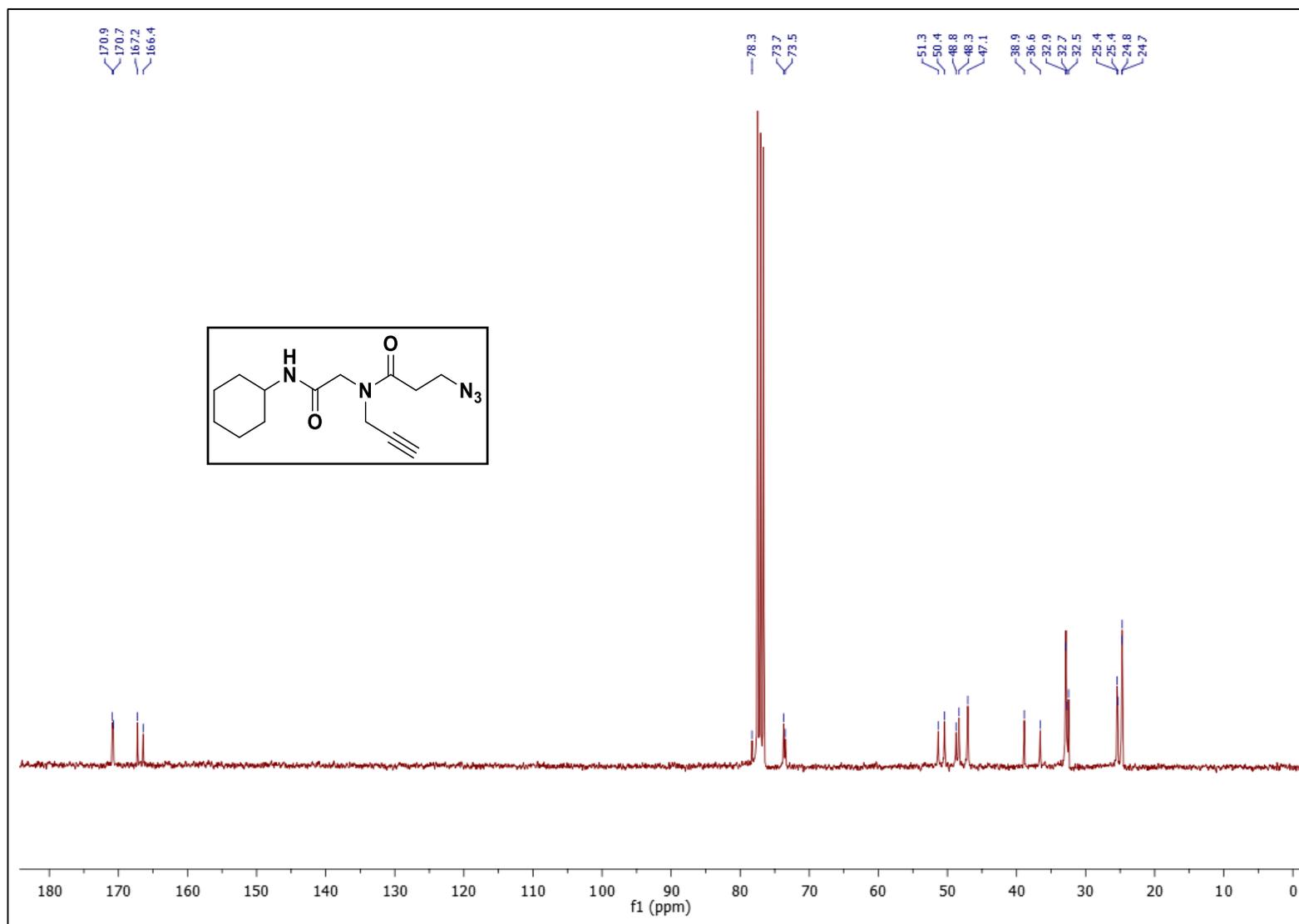
Espectro 18.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.14** (presença de rotâmeros).



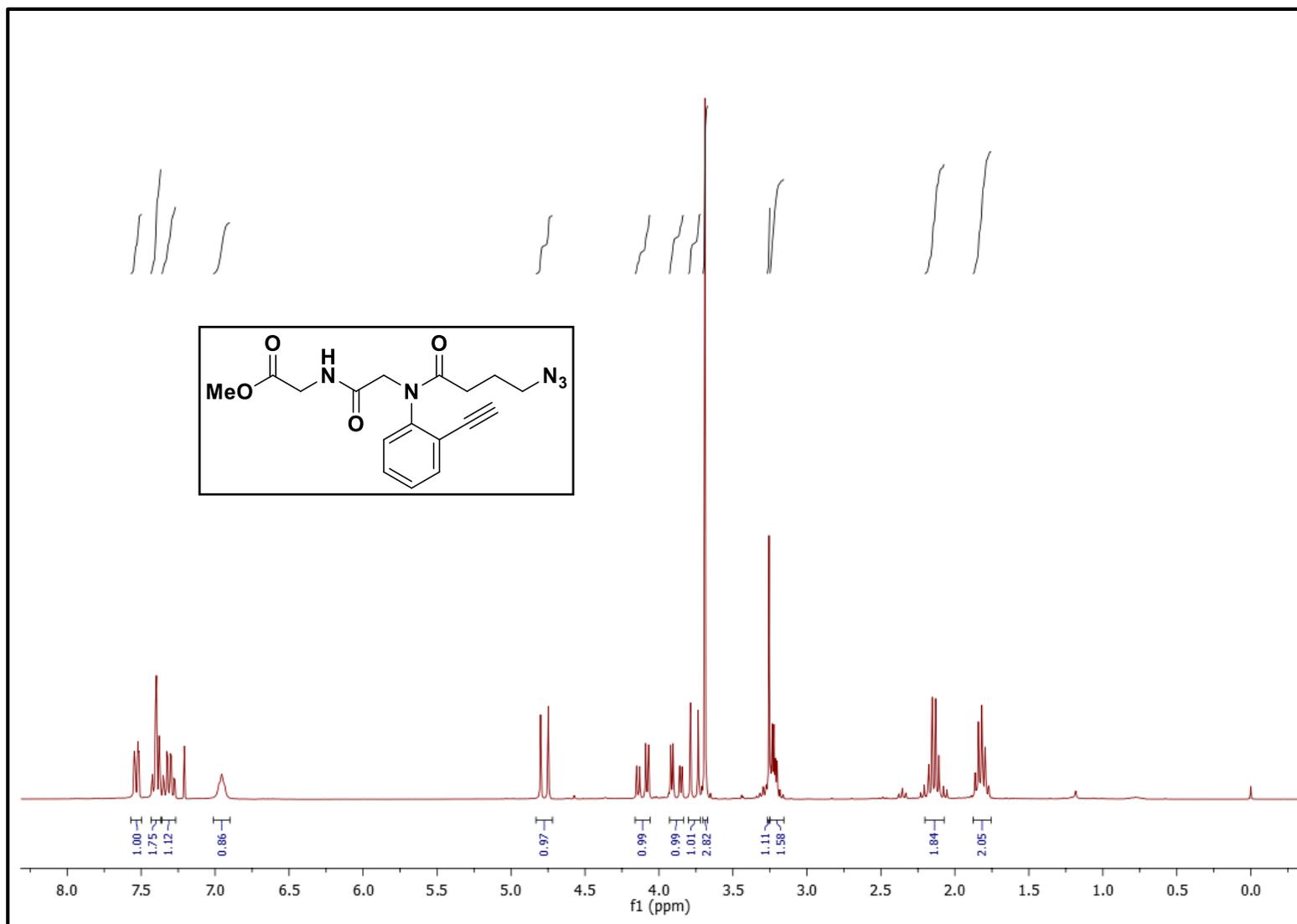
Espectro 18.2. RMN ¹³C (75, MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.14** (presença de rotâmeros).



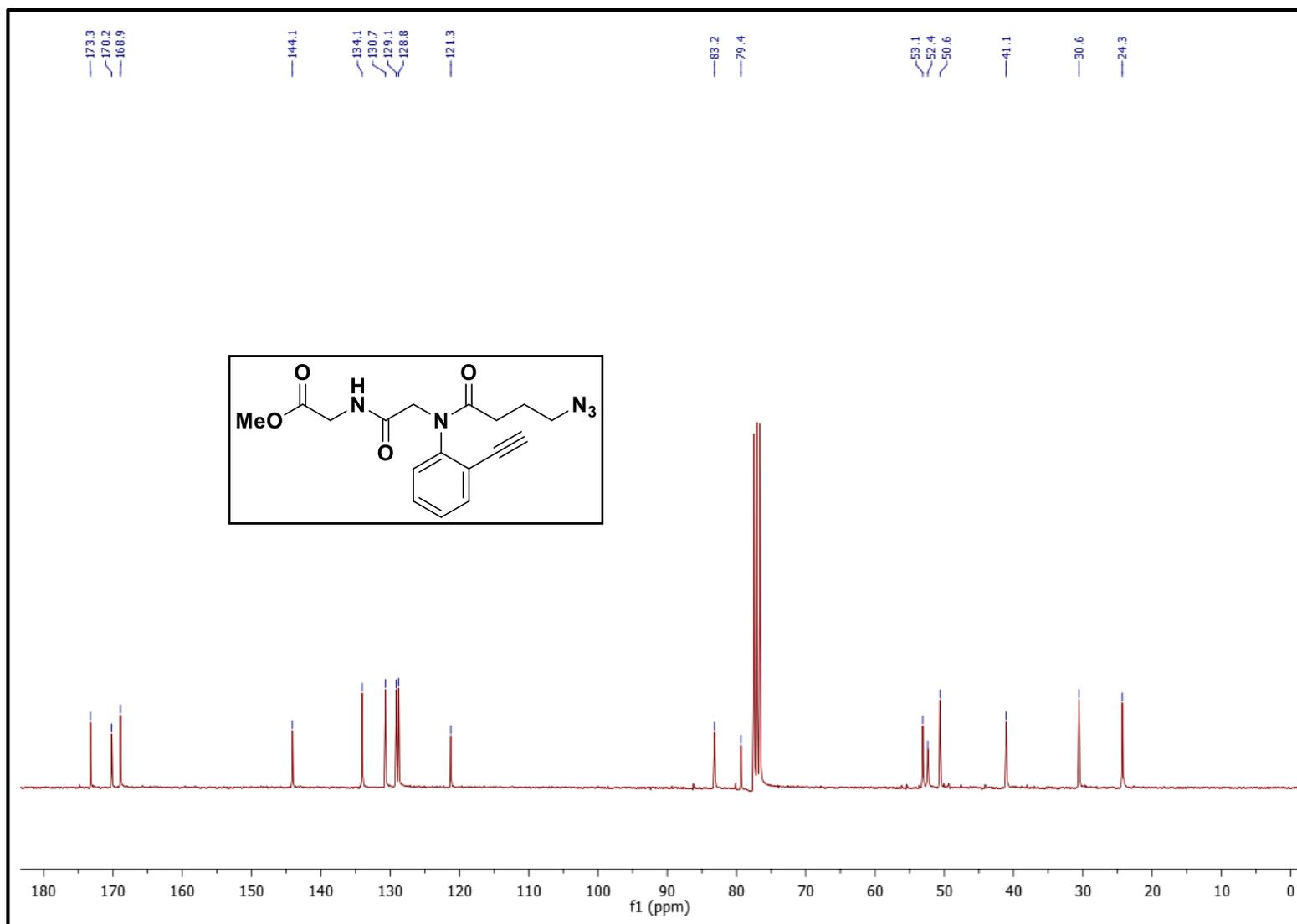
Espectro 19.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do peptóide linear **2.15** (presença de rotâmeros).



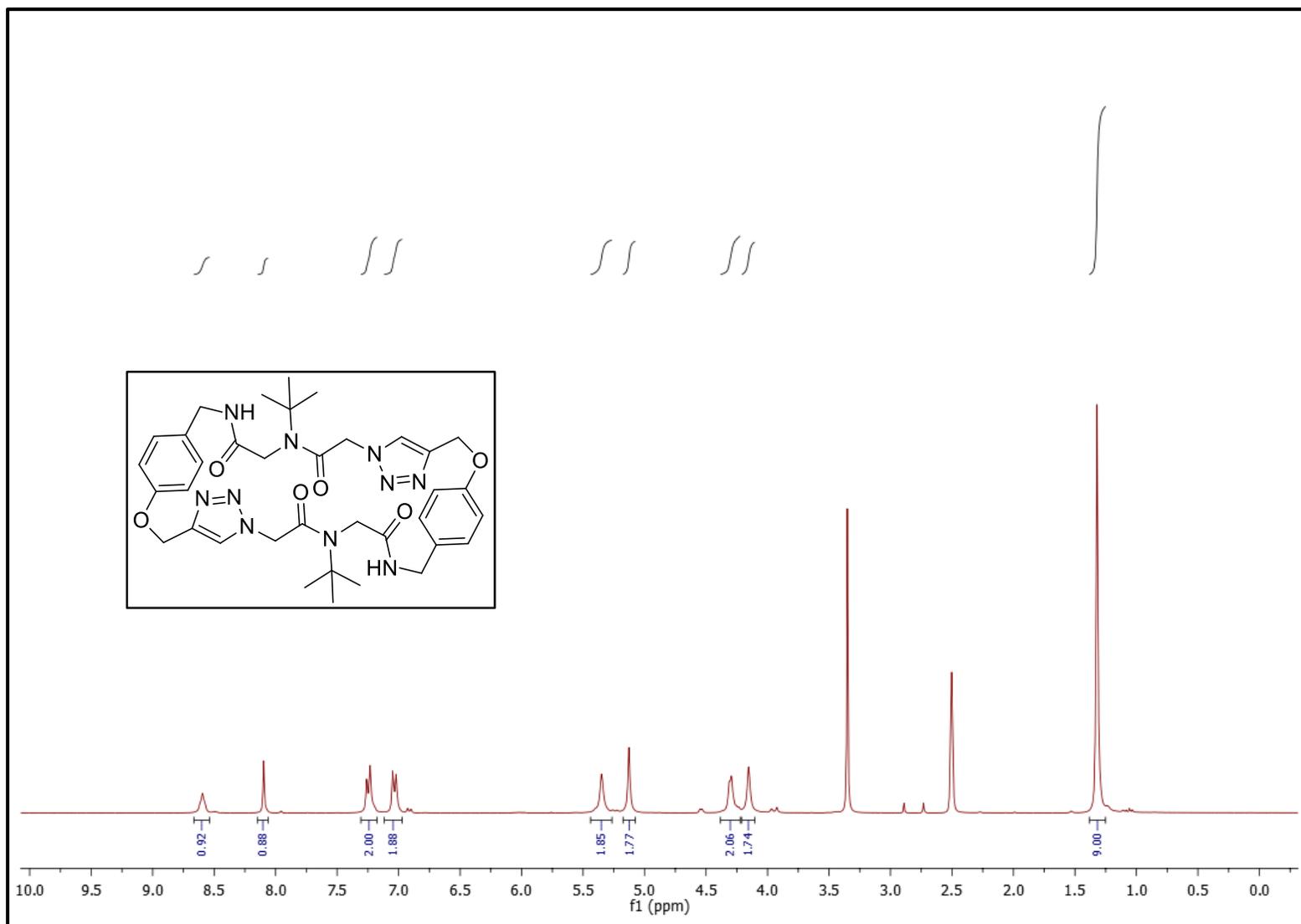
Espectro 19.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do peptóide linear **2.15** (presença de rotâmeros).



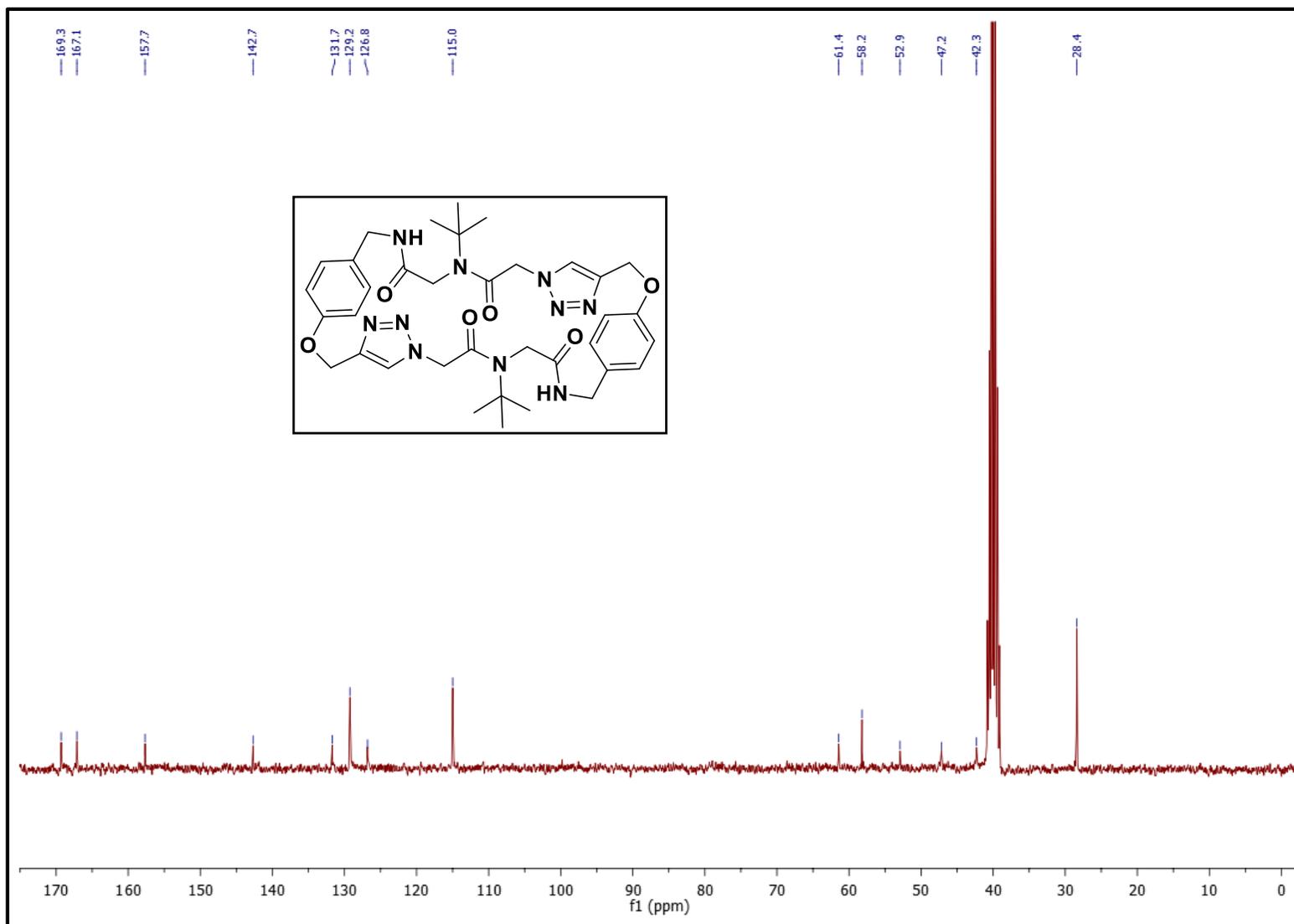
Espectro 20.1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do peptóide linear **2.18** (presença de rotâmeros).



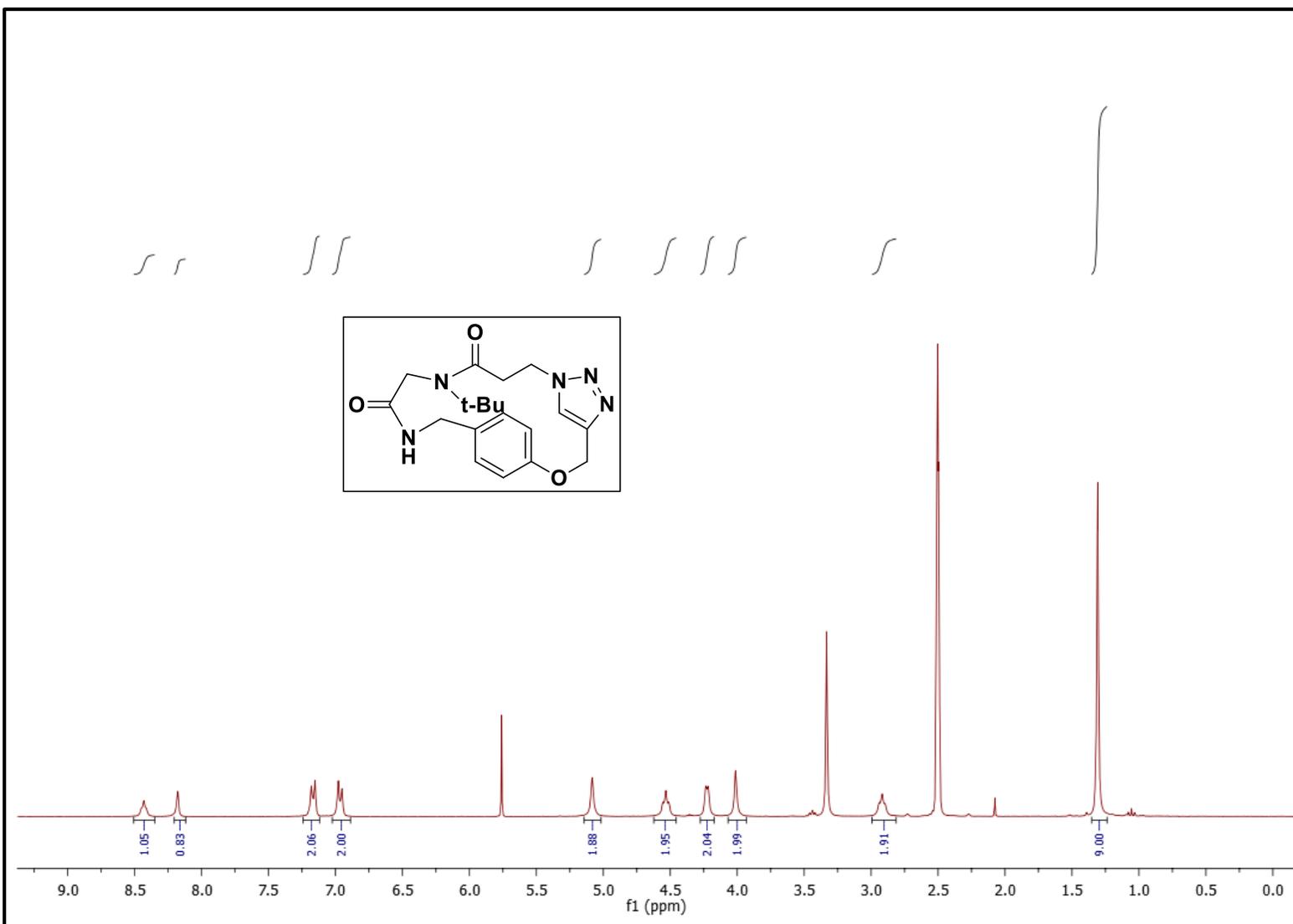
Espectro 20.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do peptóide linear **2.18** (presença de rotâmeros).



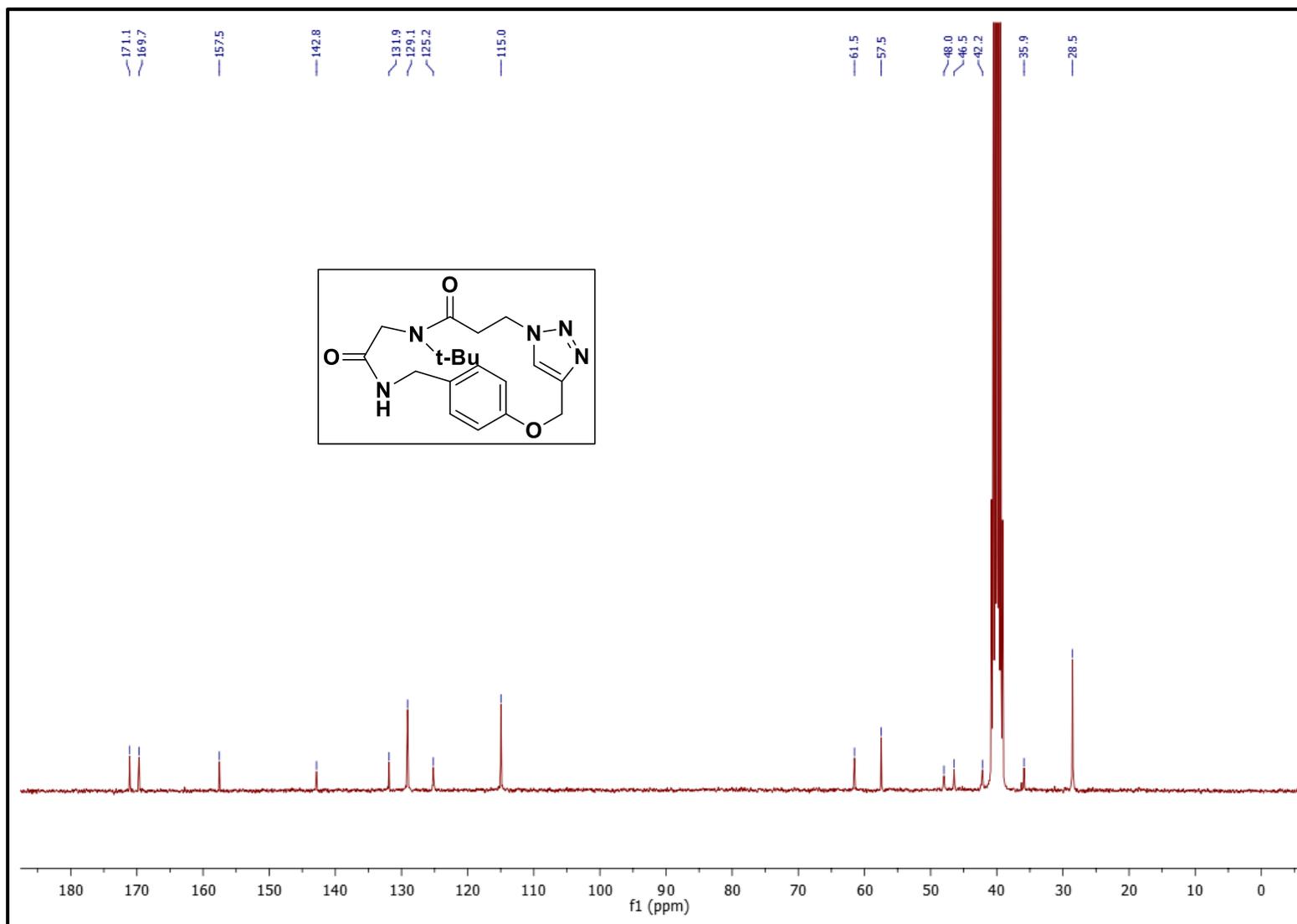
Espectro 21.1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3aα**.



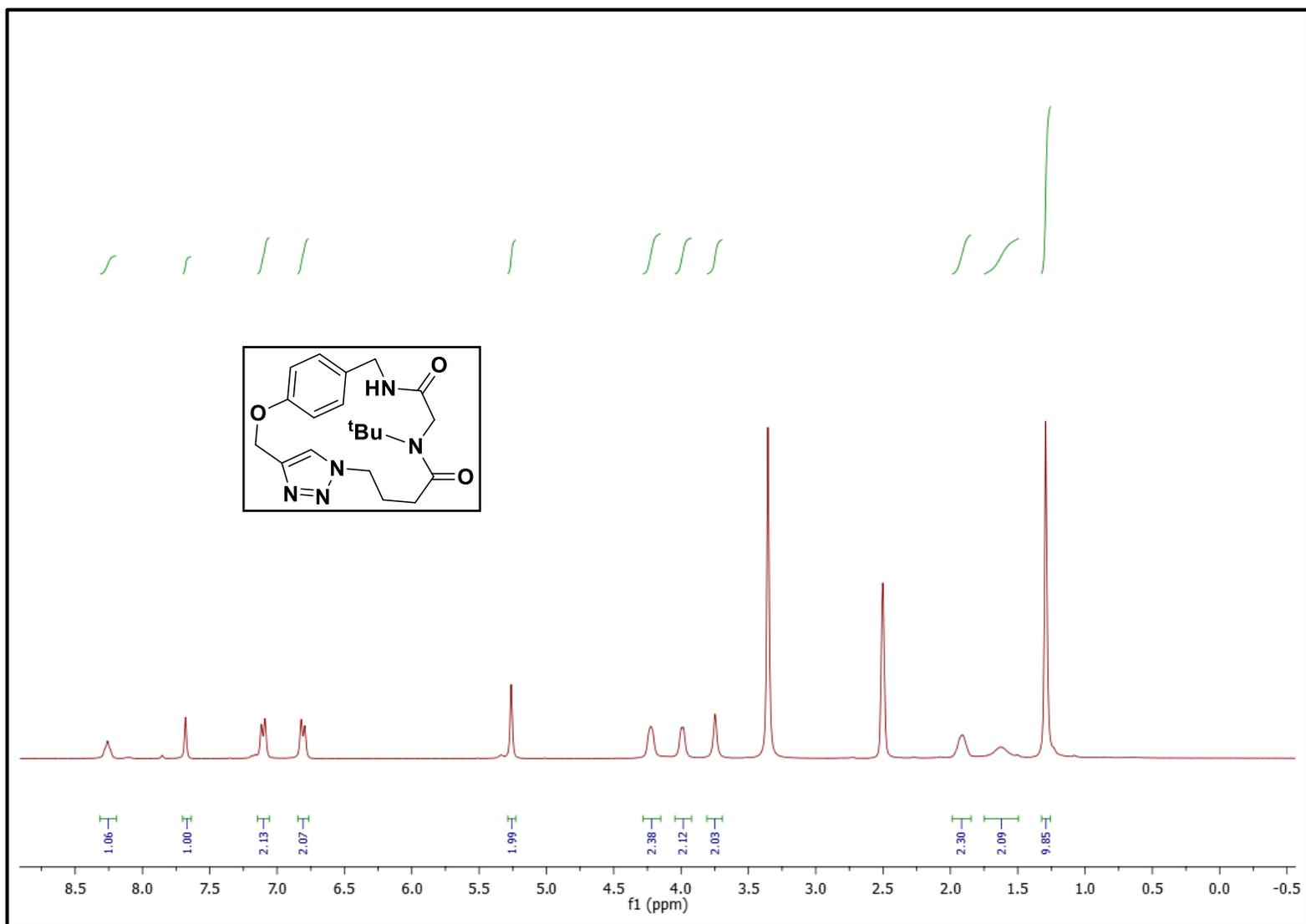
Espectro 21.2. RMN ^{13}C (75, MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3a α** .



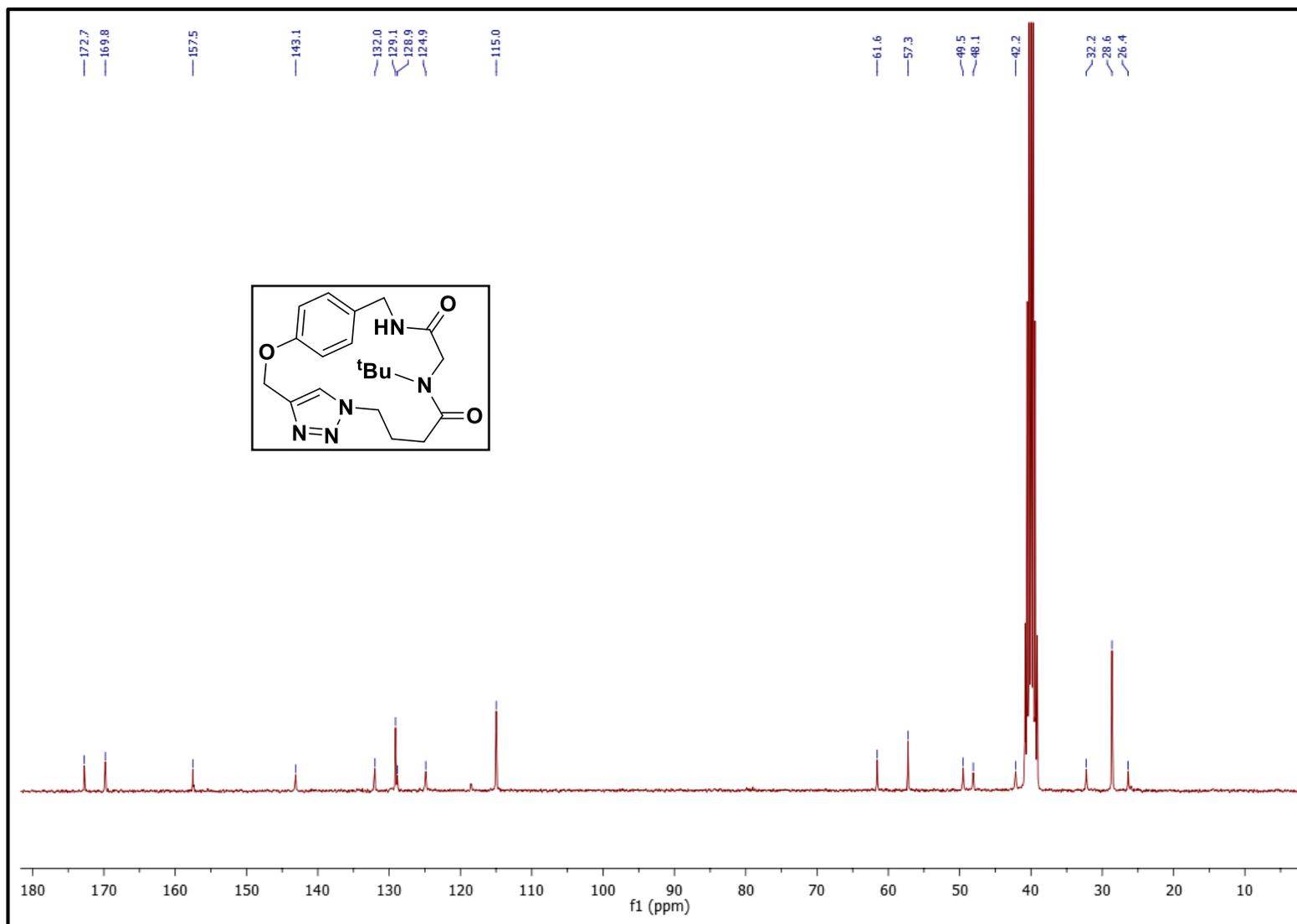
Espectro 22.1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptóide **3.1**.



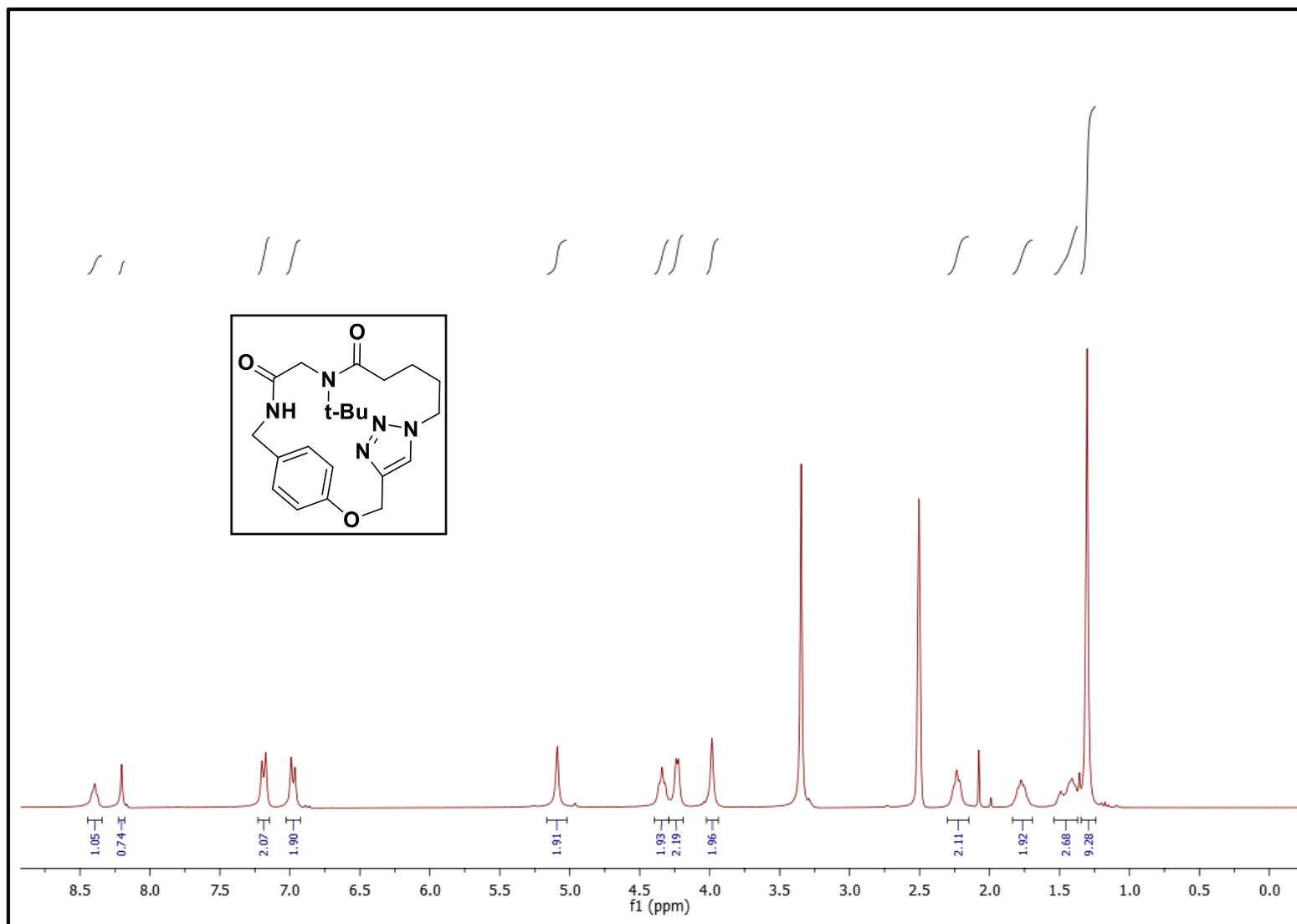
Espectro 22.2. RMN ^{13}C (75, MHz, DMSO-d_6) do ciclopeptóide **3.1**.



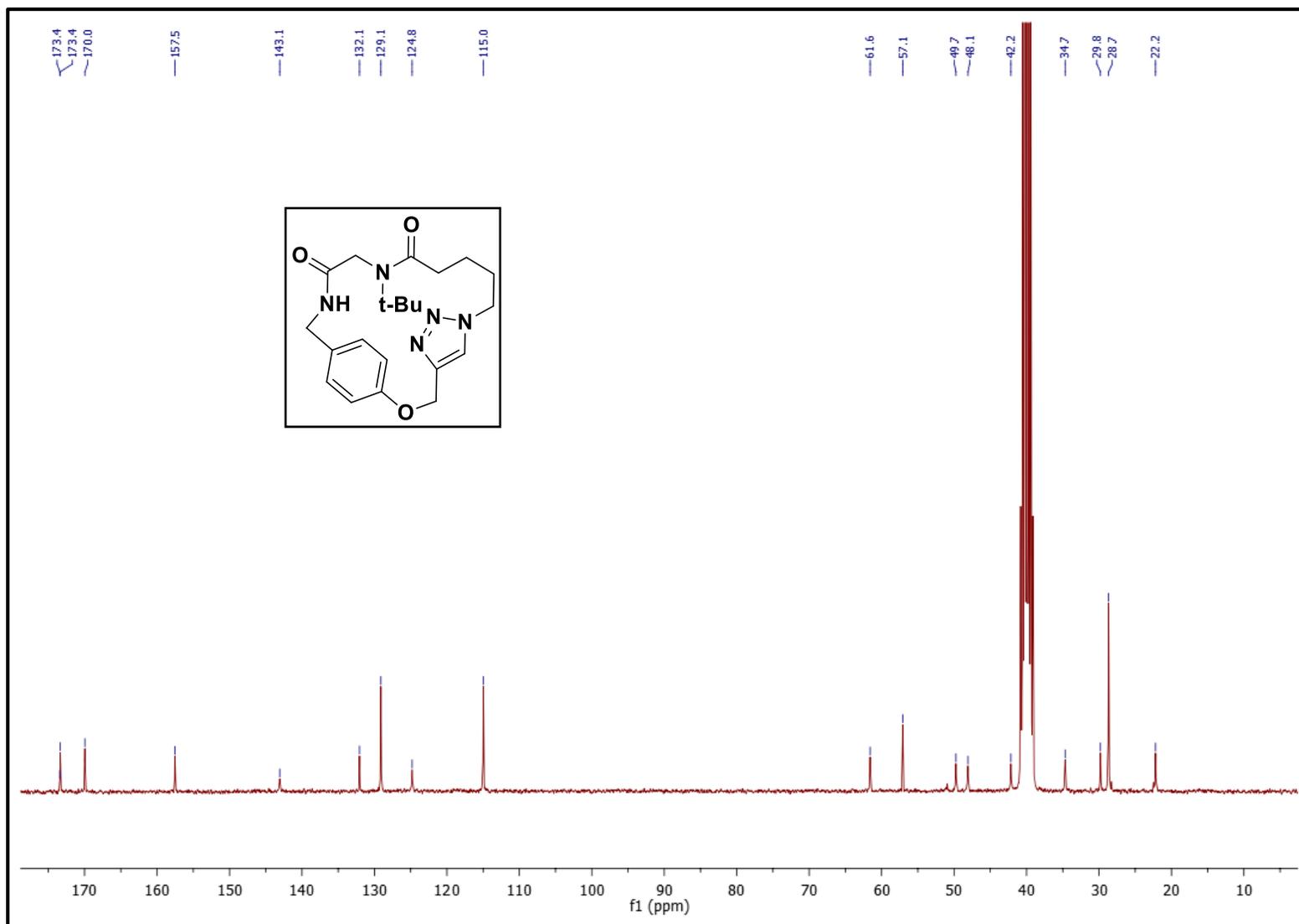
Espectro 23.1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3.2**.



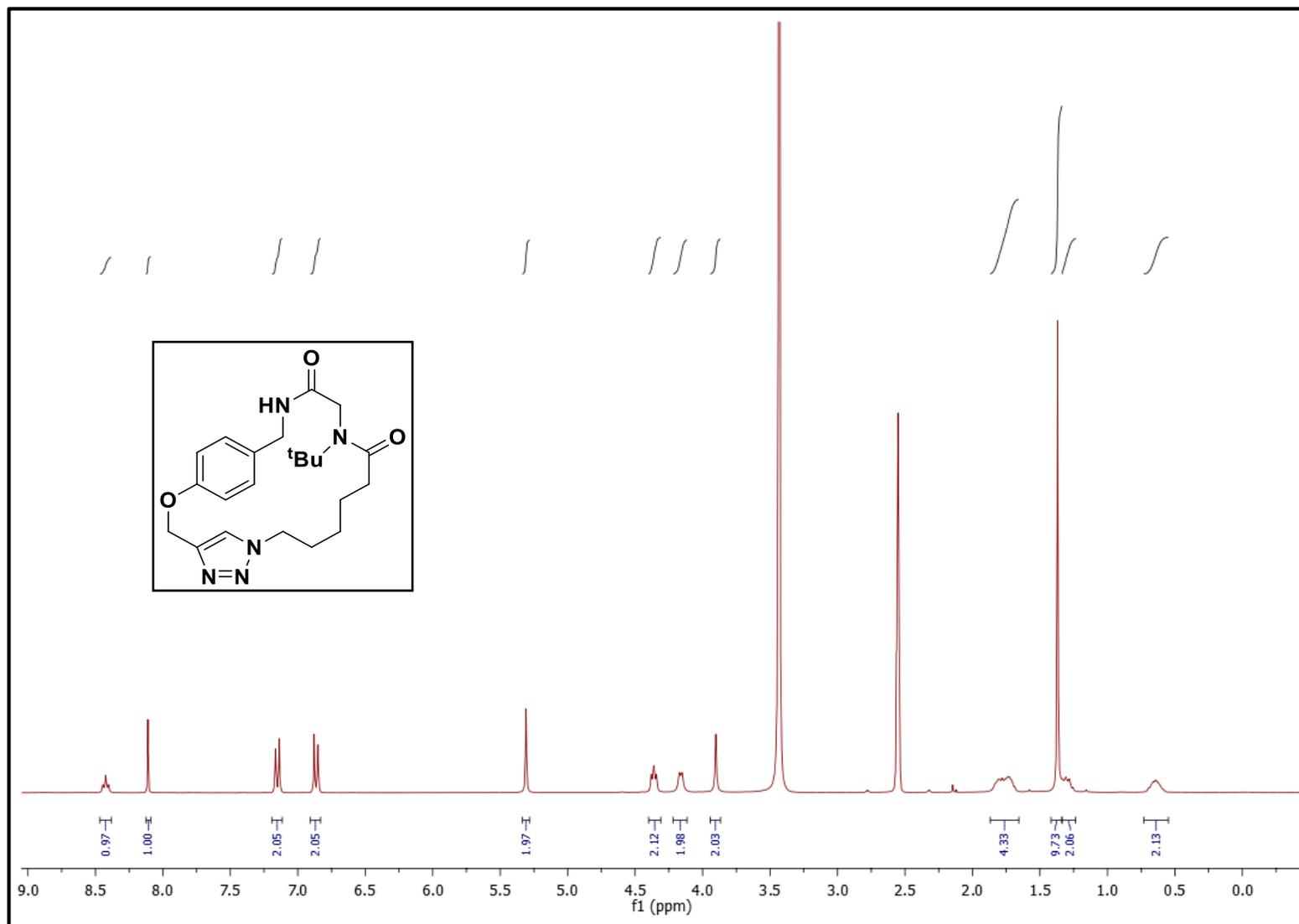
Espectro 23.2. RMN ^{13}C (75, MHz, DMSO-d6) do ciclopeptídeo **3.2**.



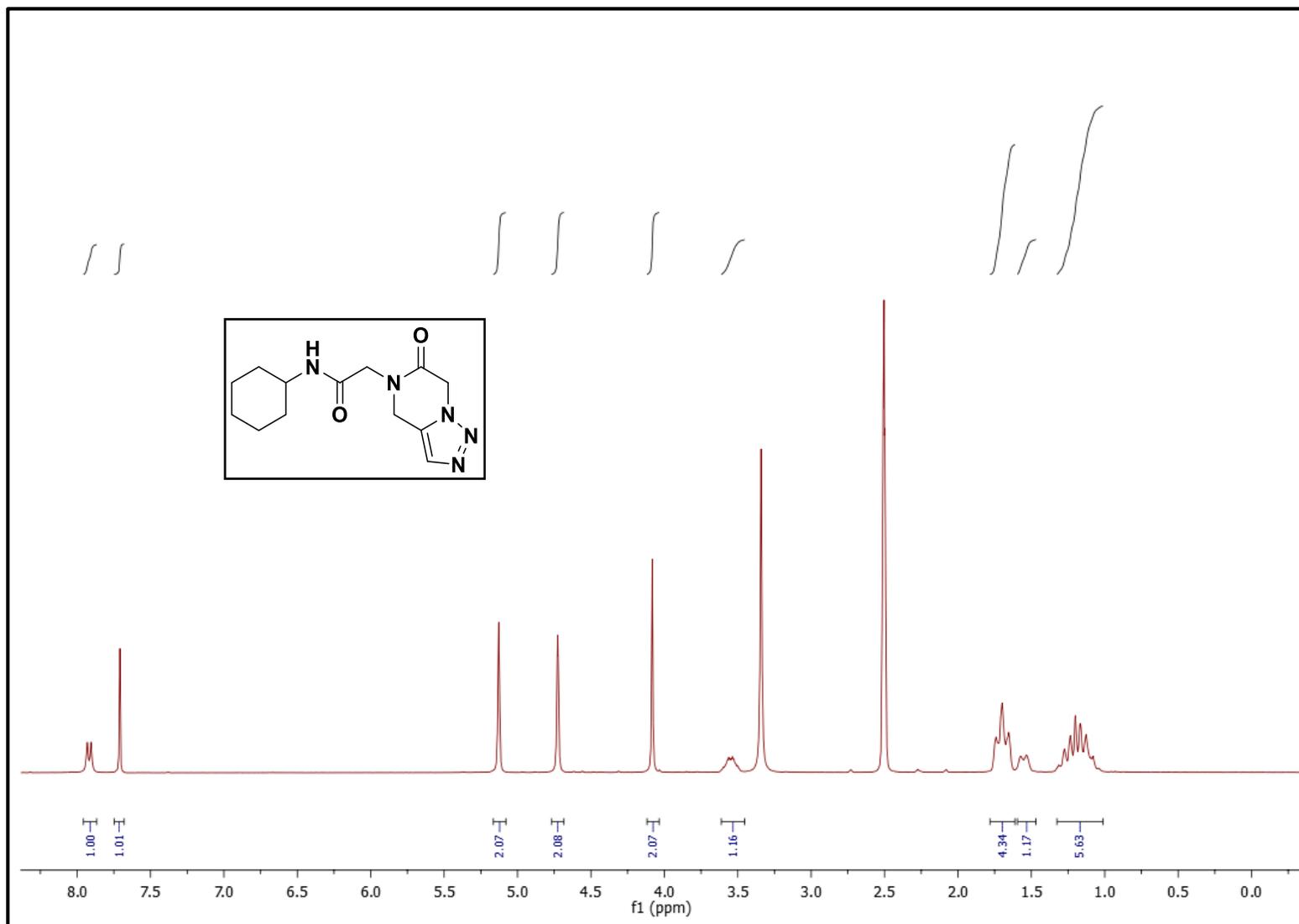
Espectro 24.1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3.3**.



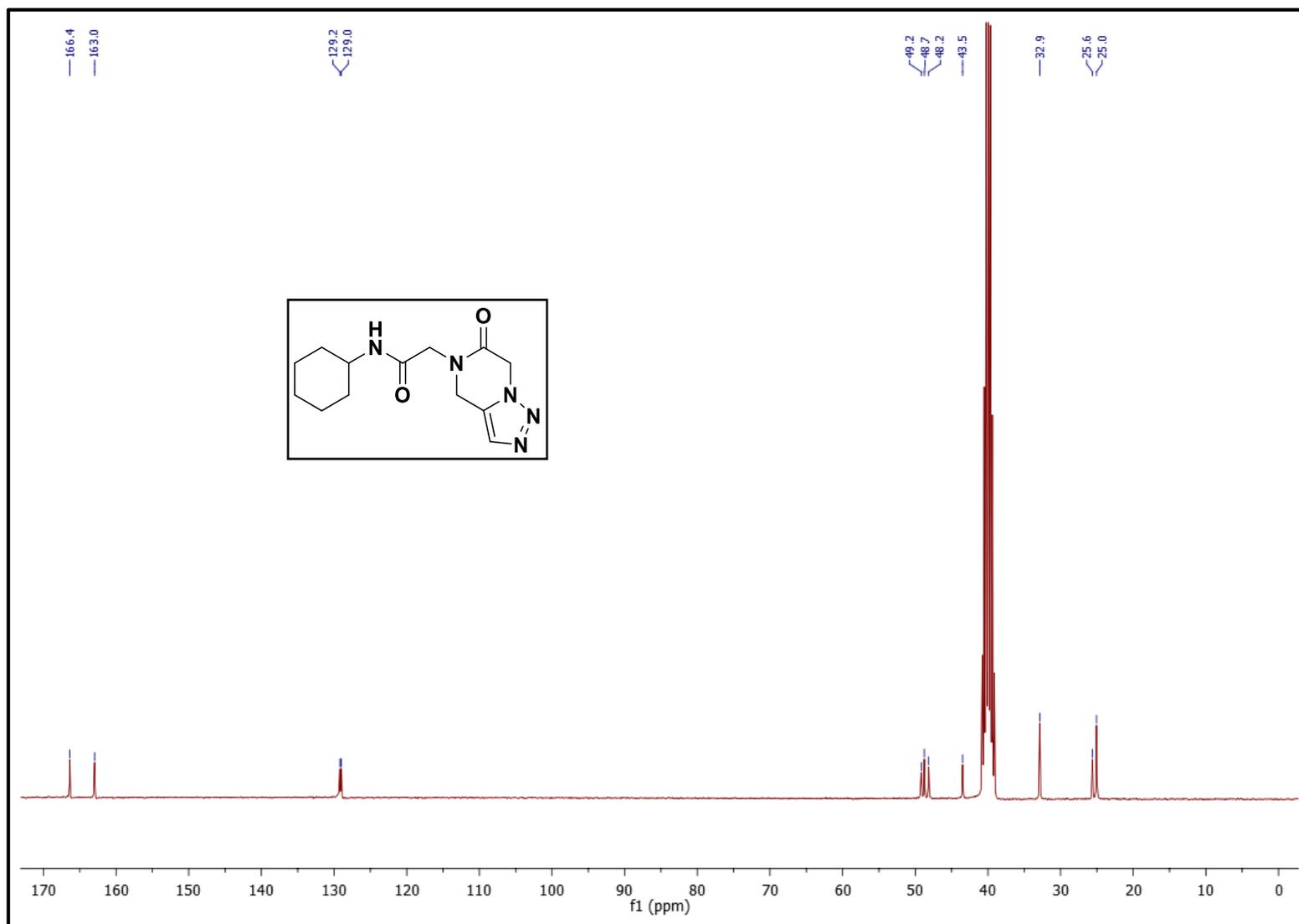
Espectro 24.2. RMN ^{13}C (75, MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptóide **3.3**.



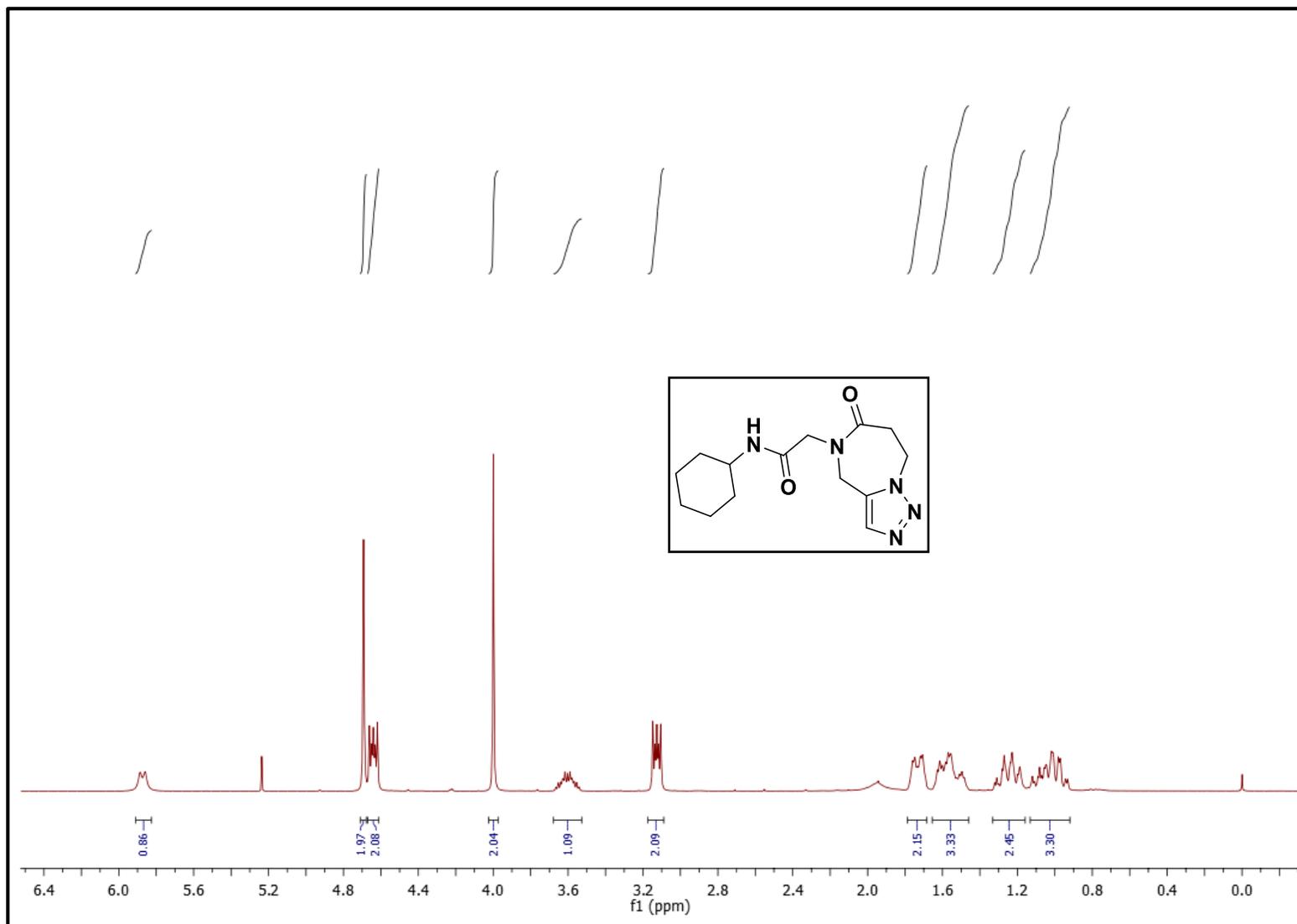
Espectro 25.1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3.4**.



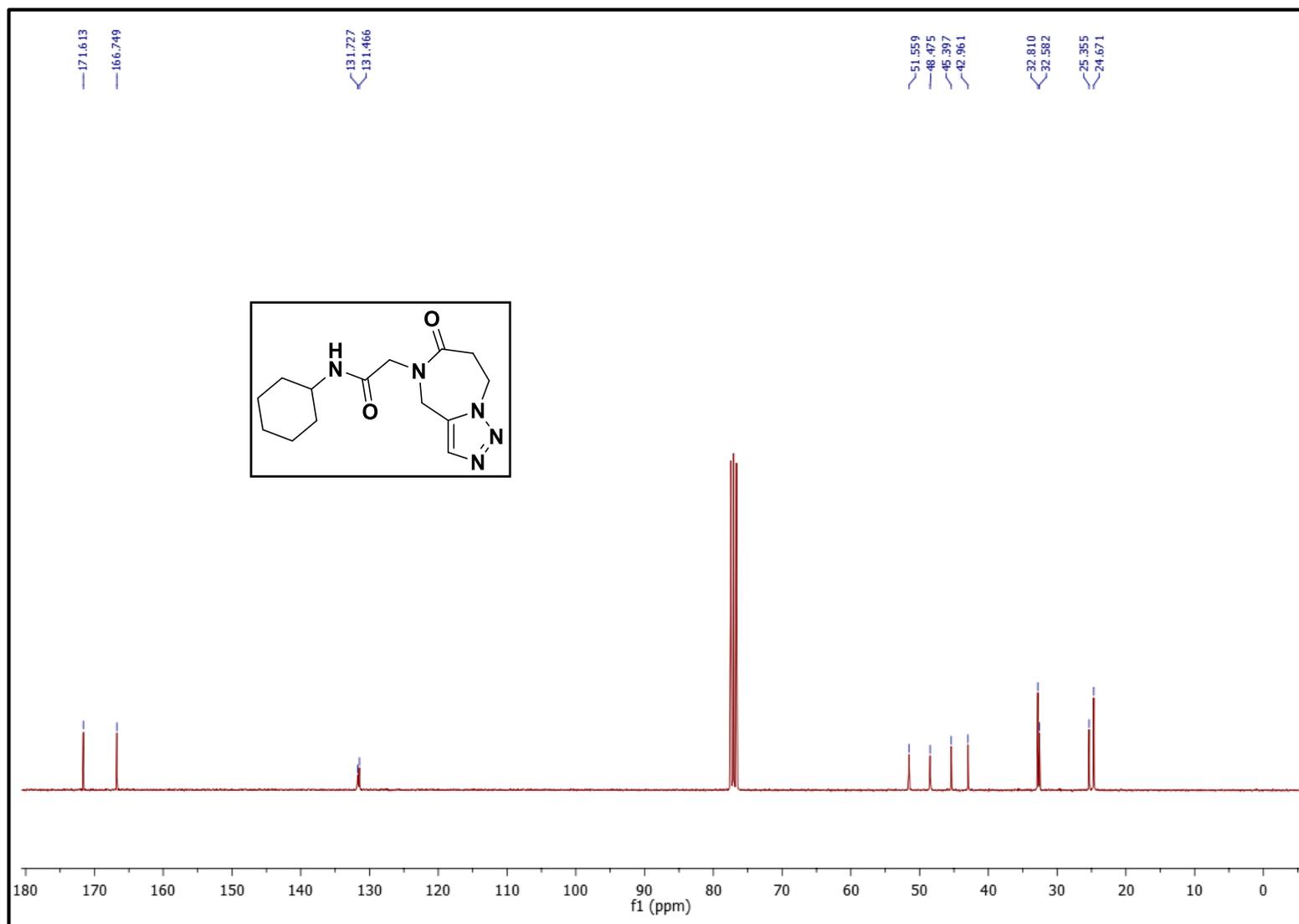
Espectro 26.1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do ciclopeptídeo **3.5**.



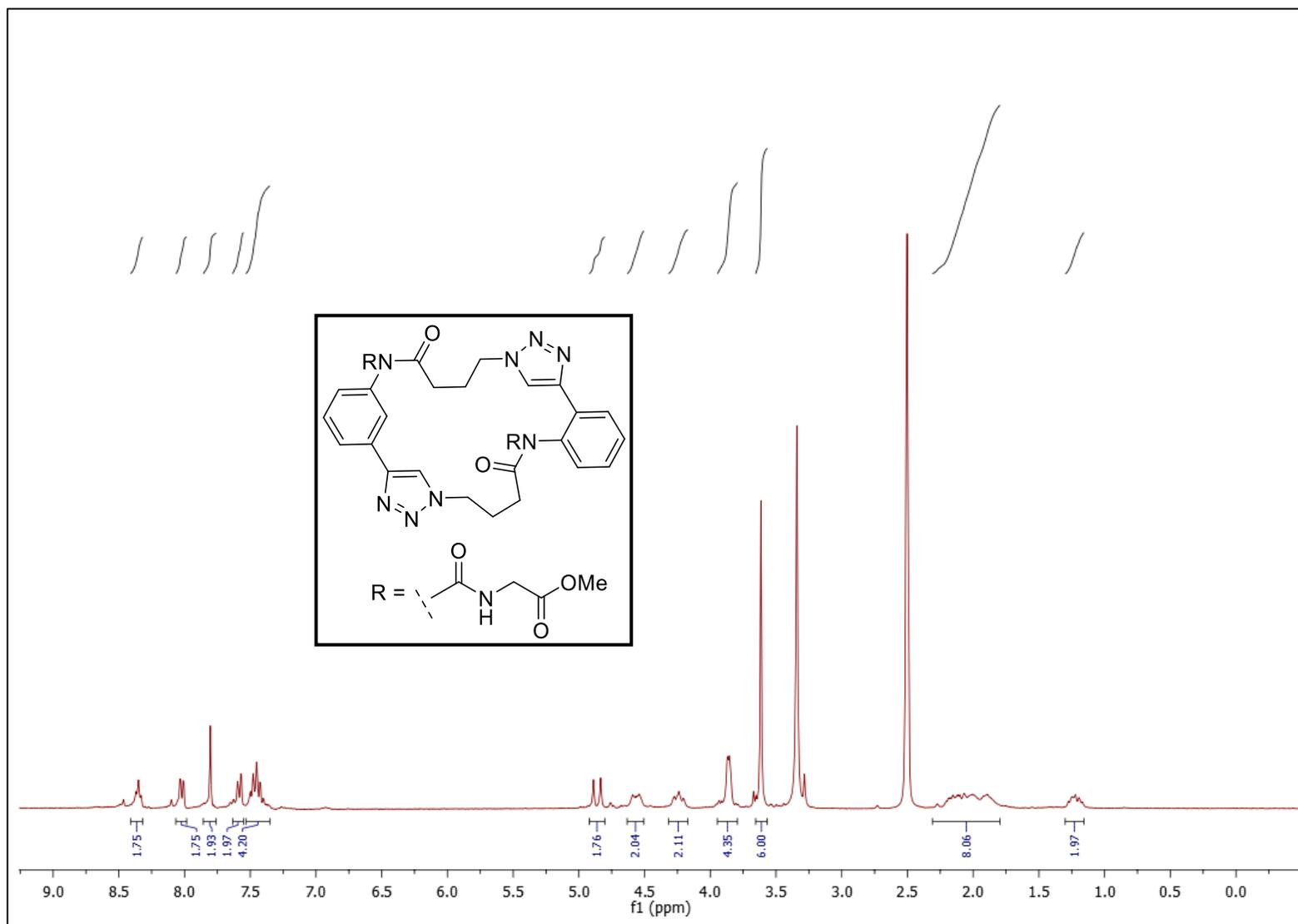
Espectro 26.2. RMN ^{13}C (75, MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptóide **3.5**.



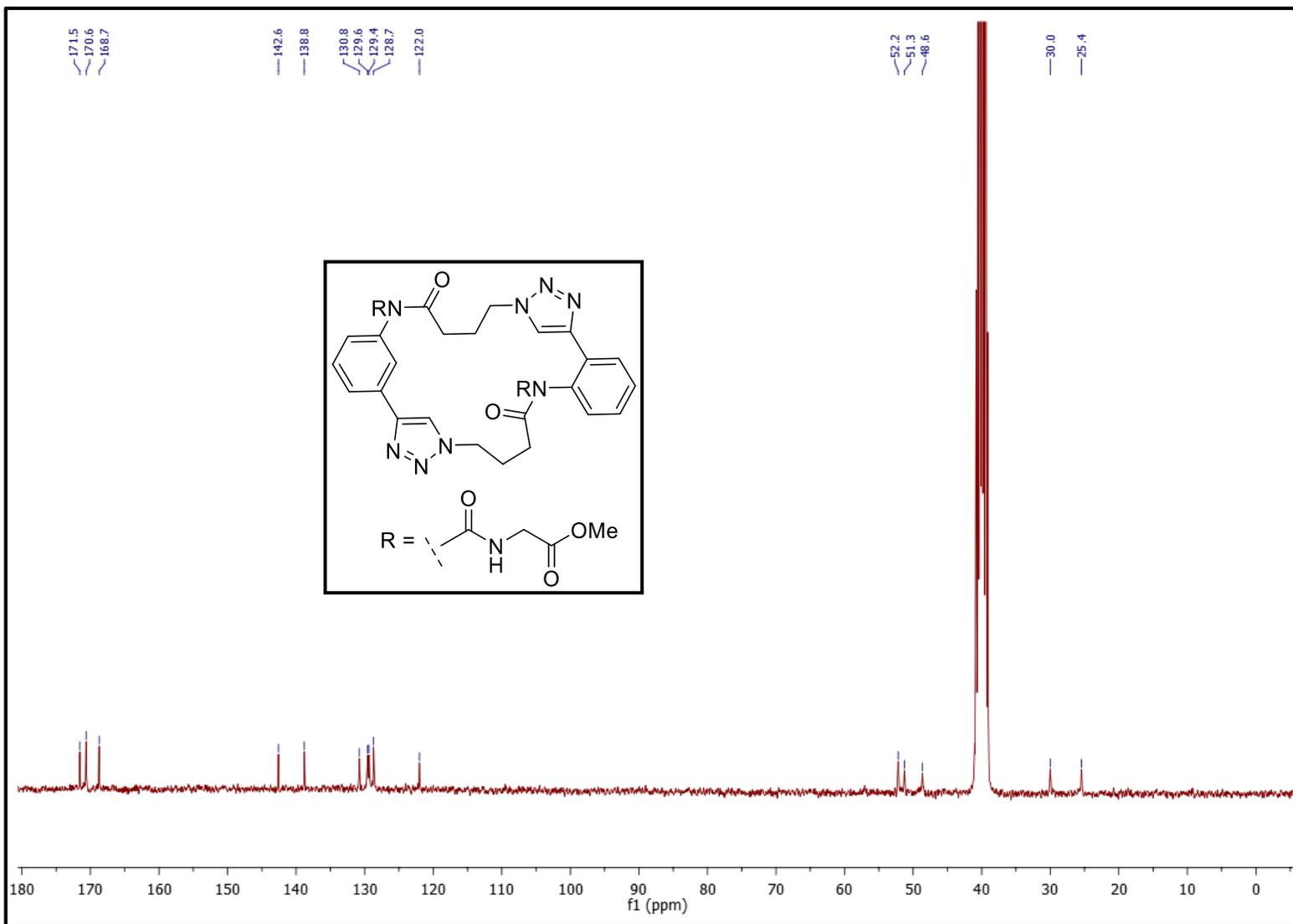
Espectro 27.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do ciclopeptóide **3.6**.



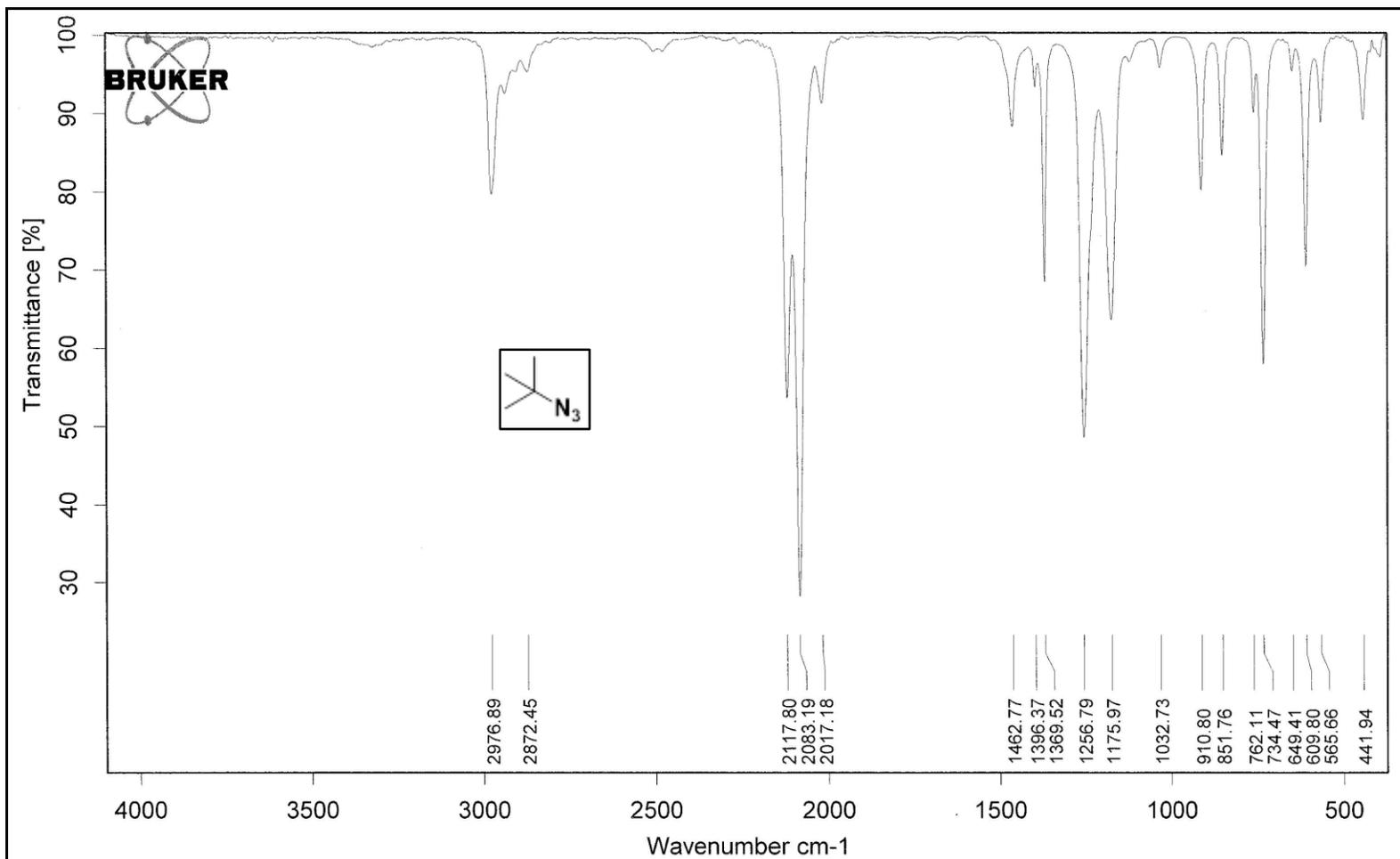
Espectro 27.2. RMN ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do ciclopeptóide **3.6**.



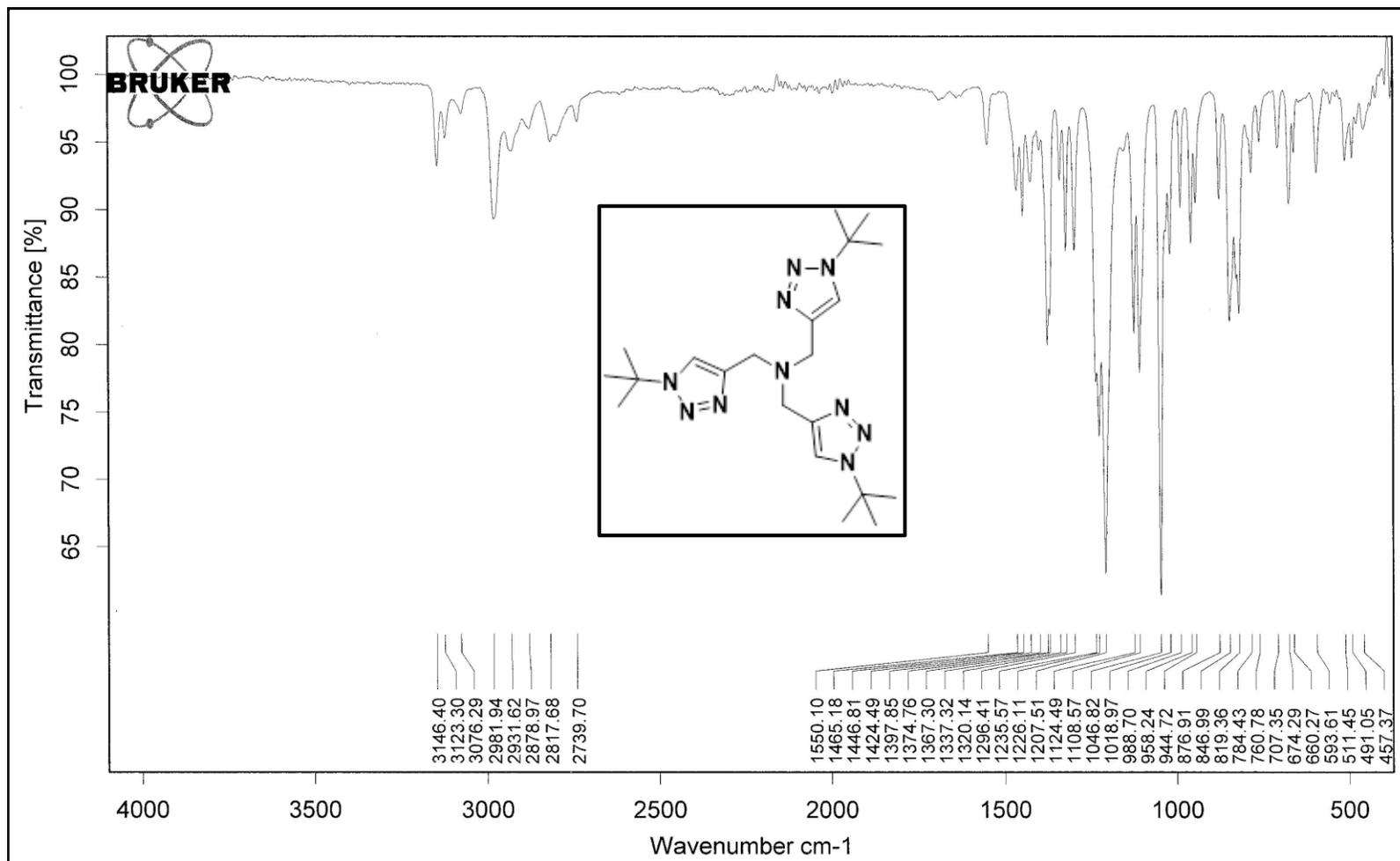
Espectro 28.1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3.7**.



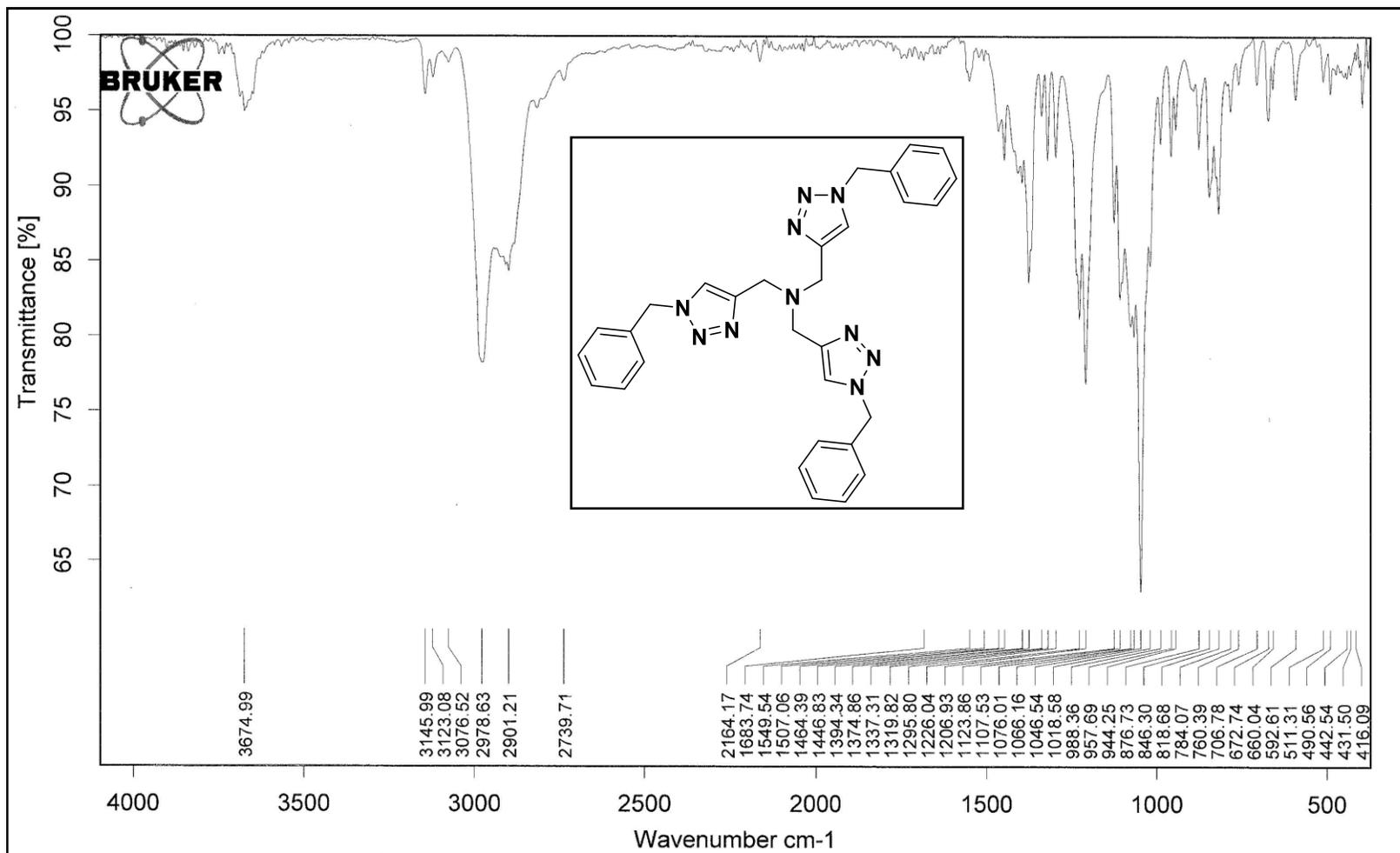
Espectro 28.2. RMN ^{13}C (75, MHz, DMSO-d₆) do ciclopeptídeo **3.7**.



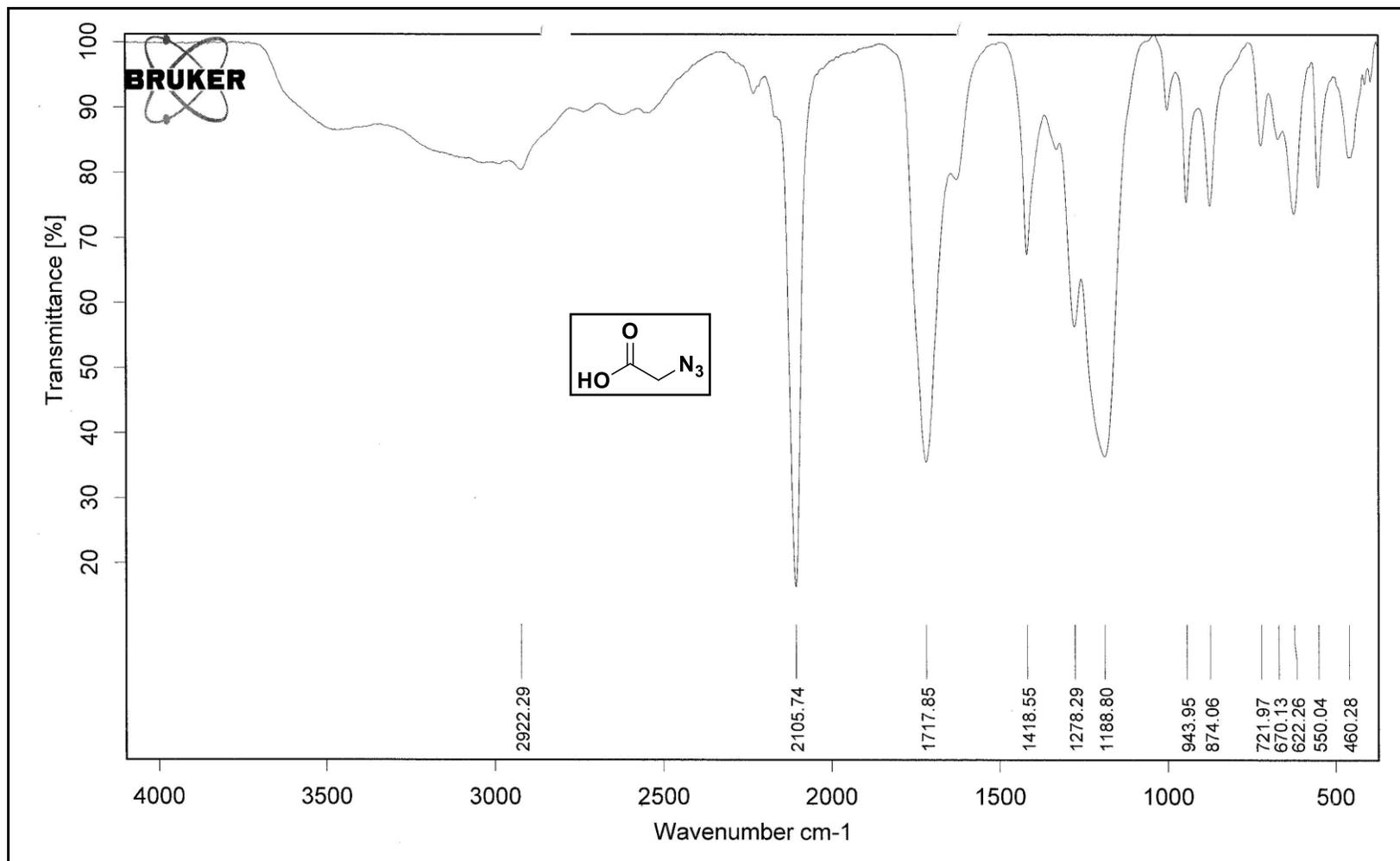
Espectro 1.3. IV (KBr, cm^{-1}) da *t*-butil azida.



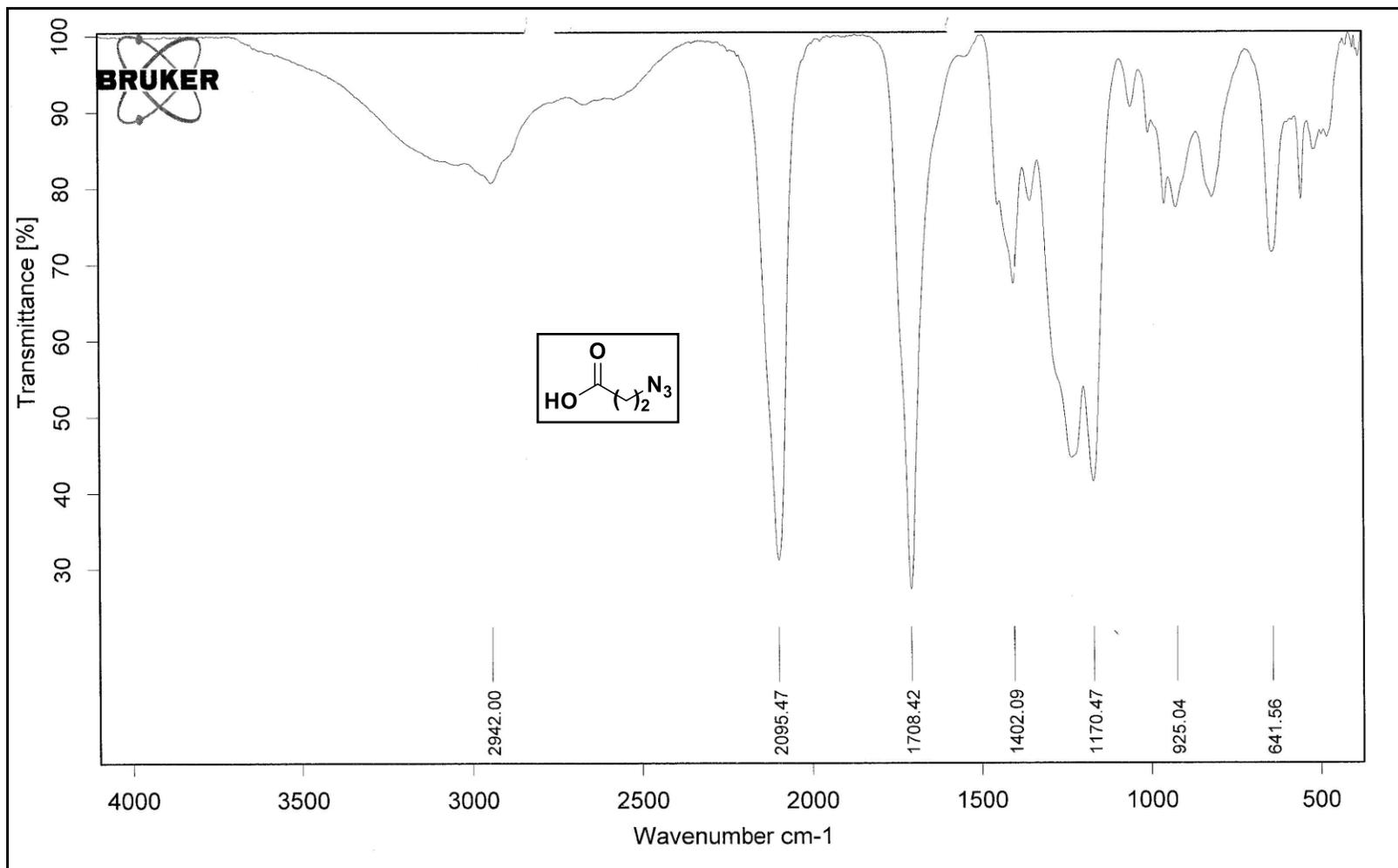
Espectro 2.3. IV (KBr, cm^{-1}) do tris-1-tert-butil-1H-1,2,3-triazolilmetilamina (TTTA).



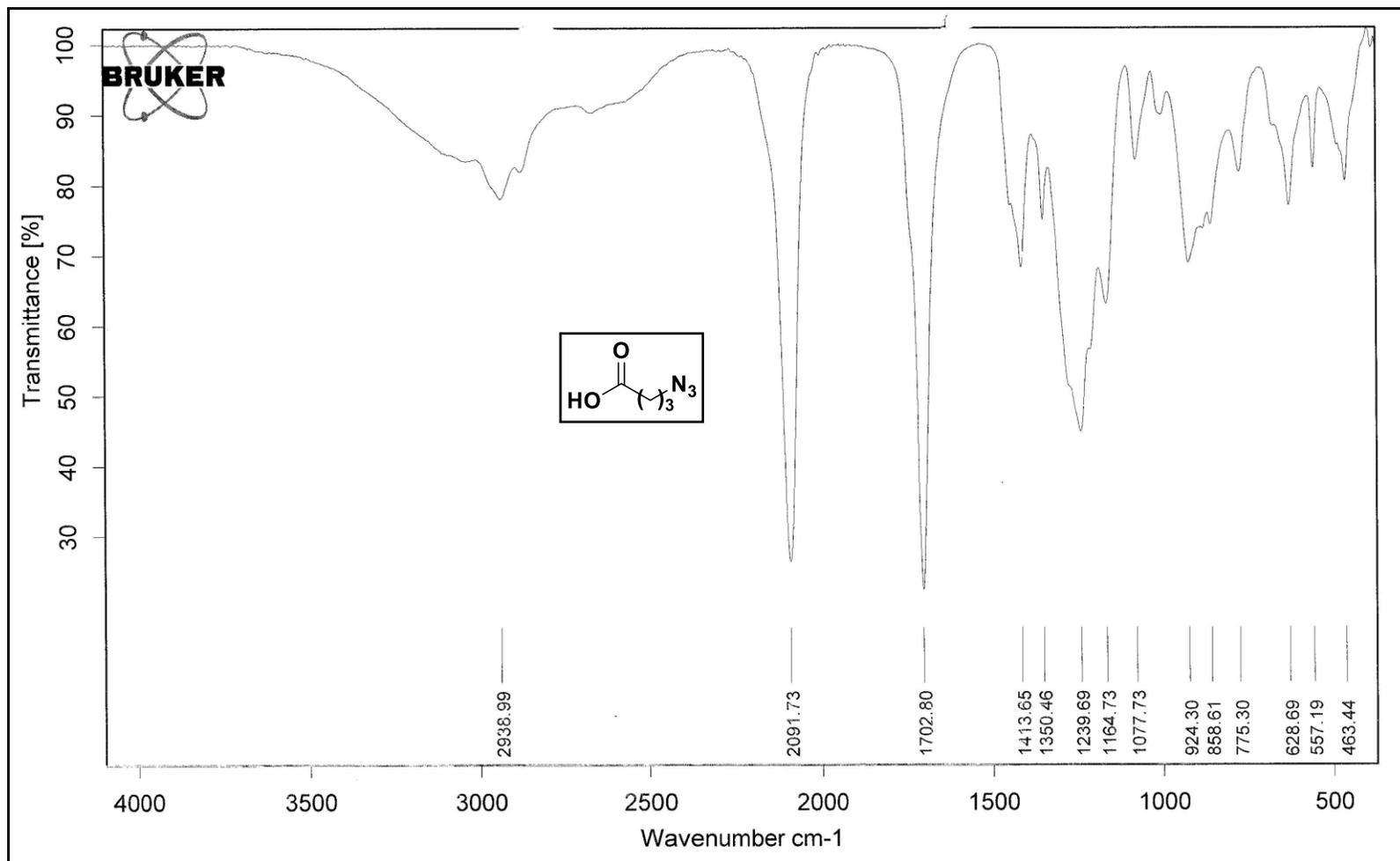
Espectro 3.3. IV (KBr, cm⁻¹) do tris-benziltriazolilmetilamina (TBTA).



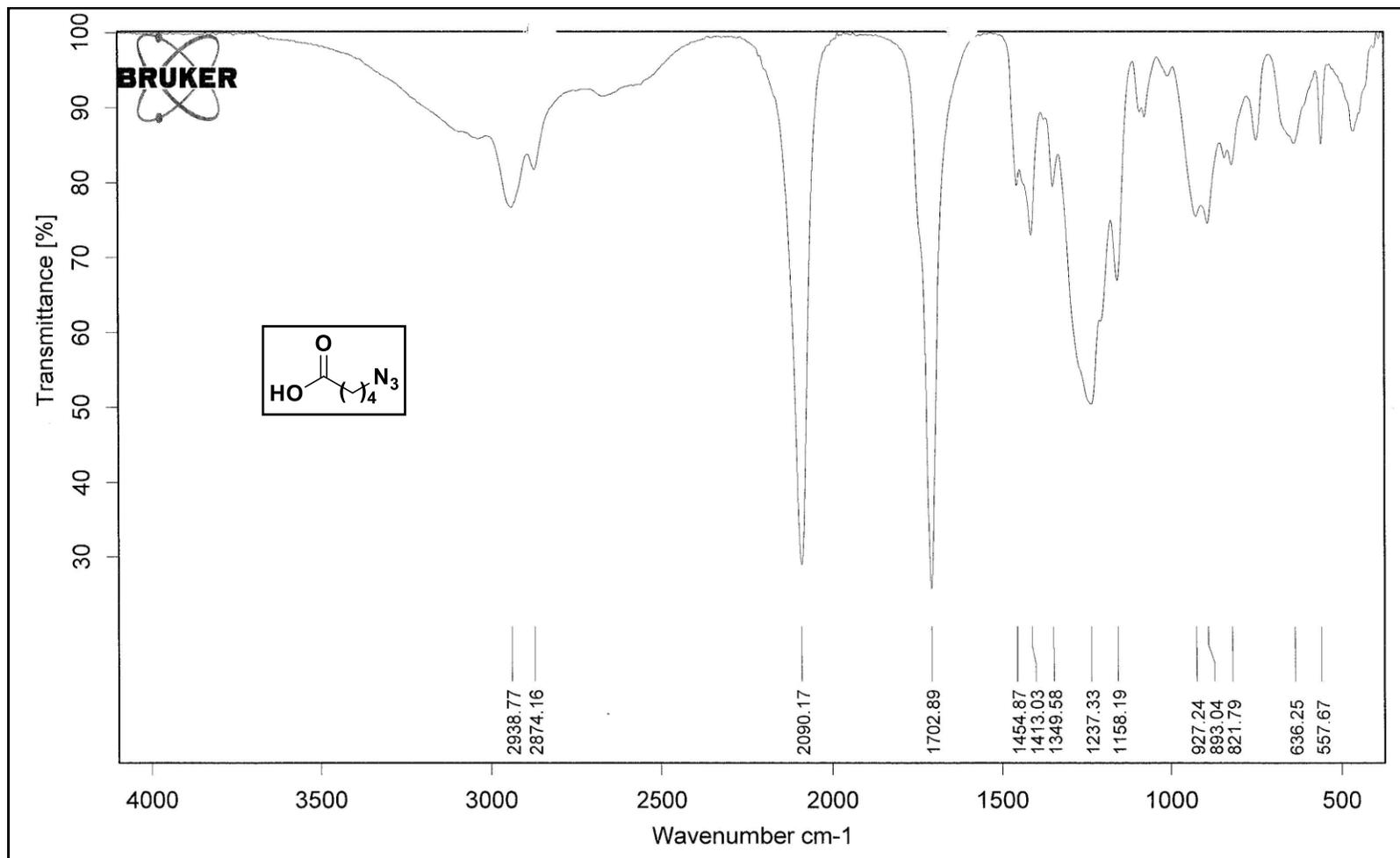
Espectro 4.3. IV (KBr , cm^{-1}) do Azido acético (2.1).



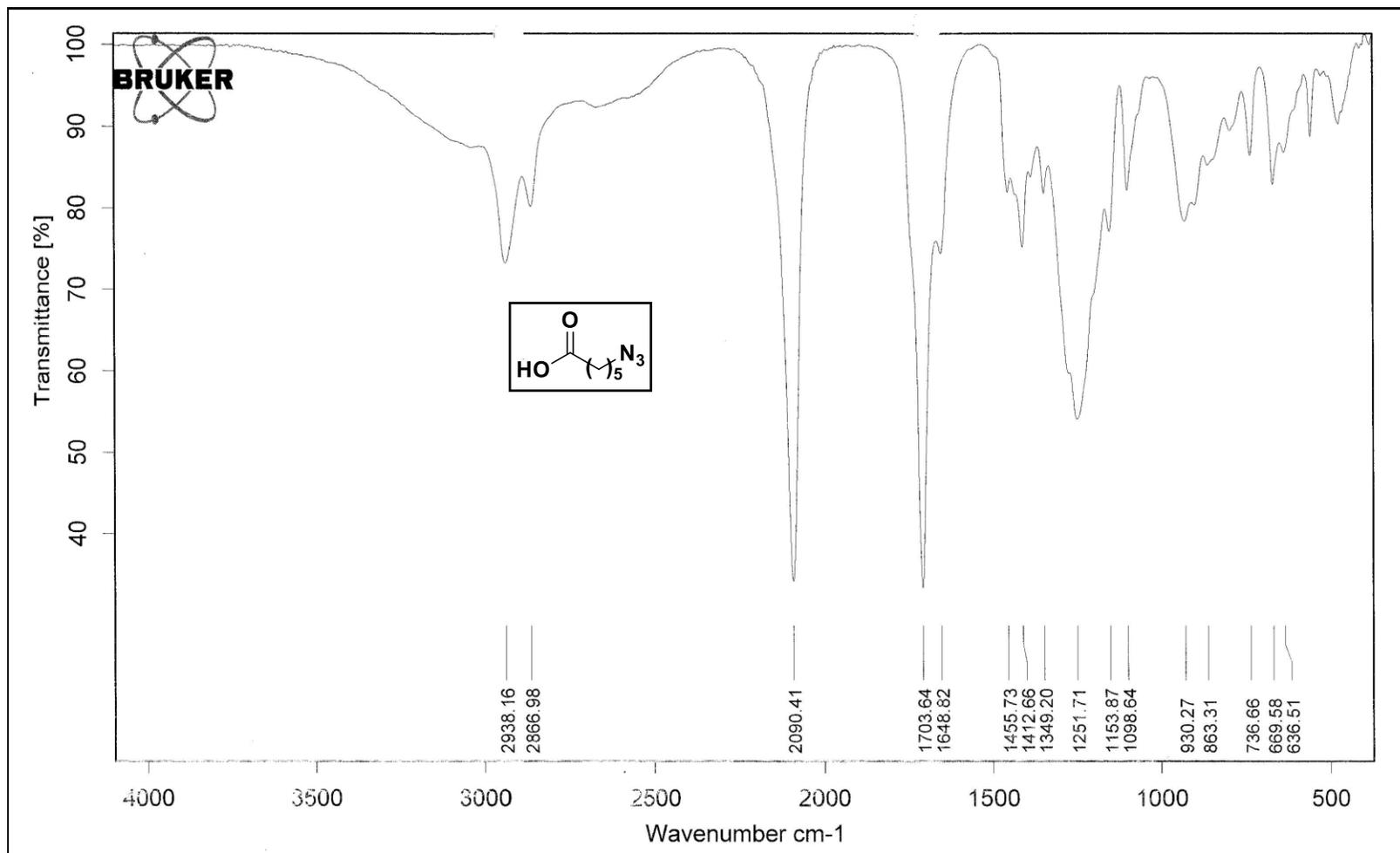
Espectro 5.3. IV (KBr, cm⁻¹) do ácido 3-azidopropiônico (2.4).



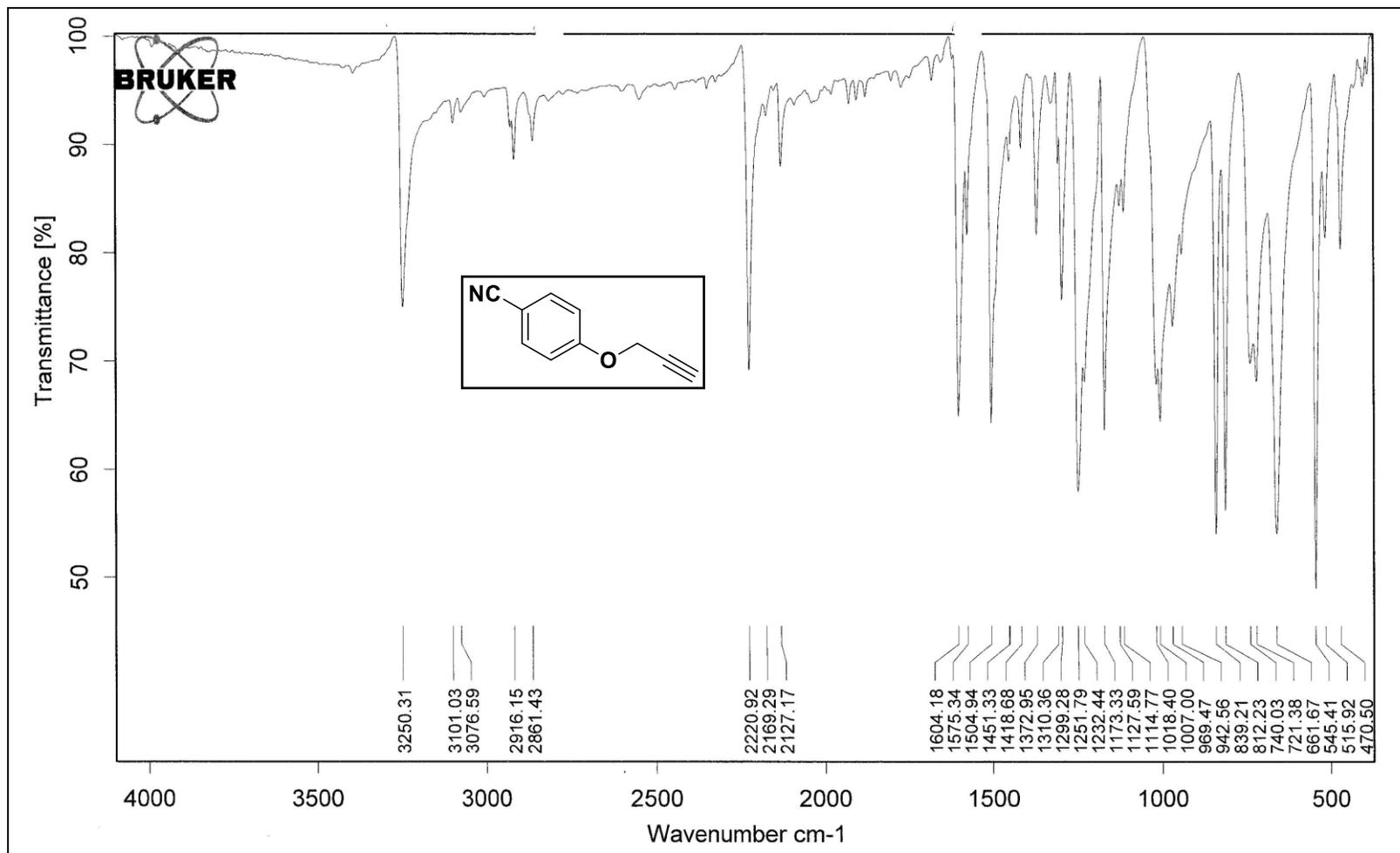
Espectro 6.3. IV (KBr, cm⁻¹) do 4-azidobutanóico (2.6).



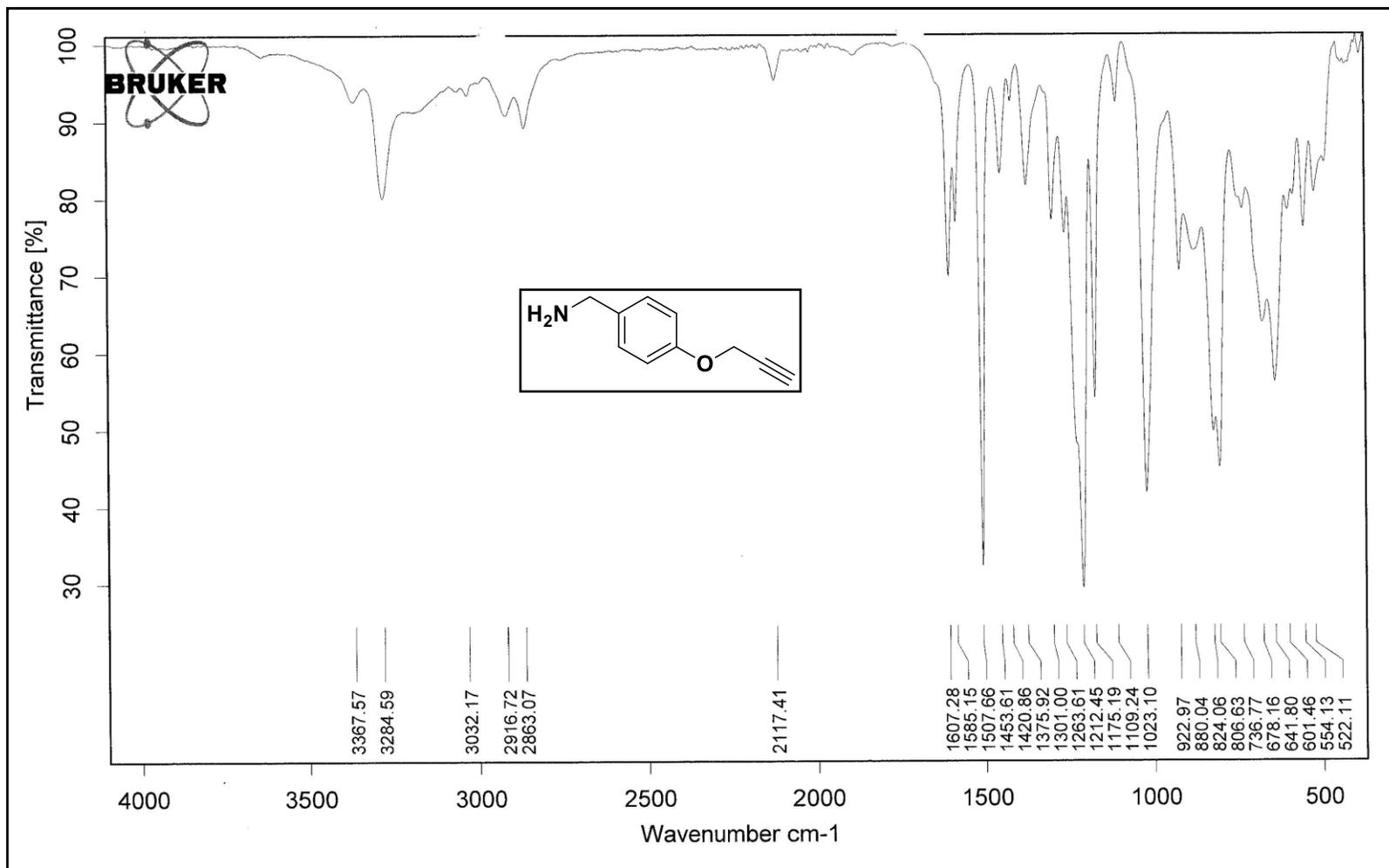
Espectro 7.3 IV (KBr, cm⁻¹) do ácido 5-azidopentanóico (2.8).



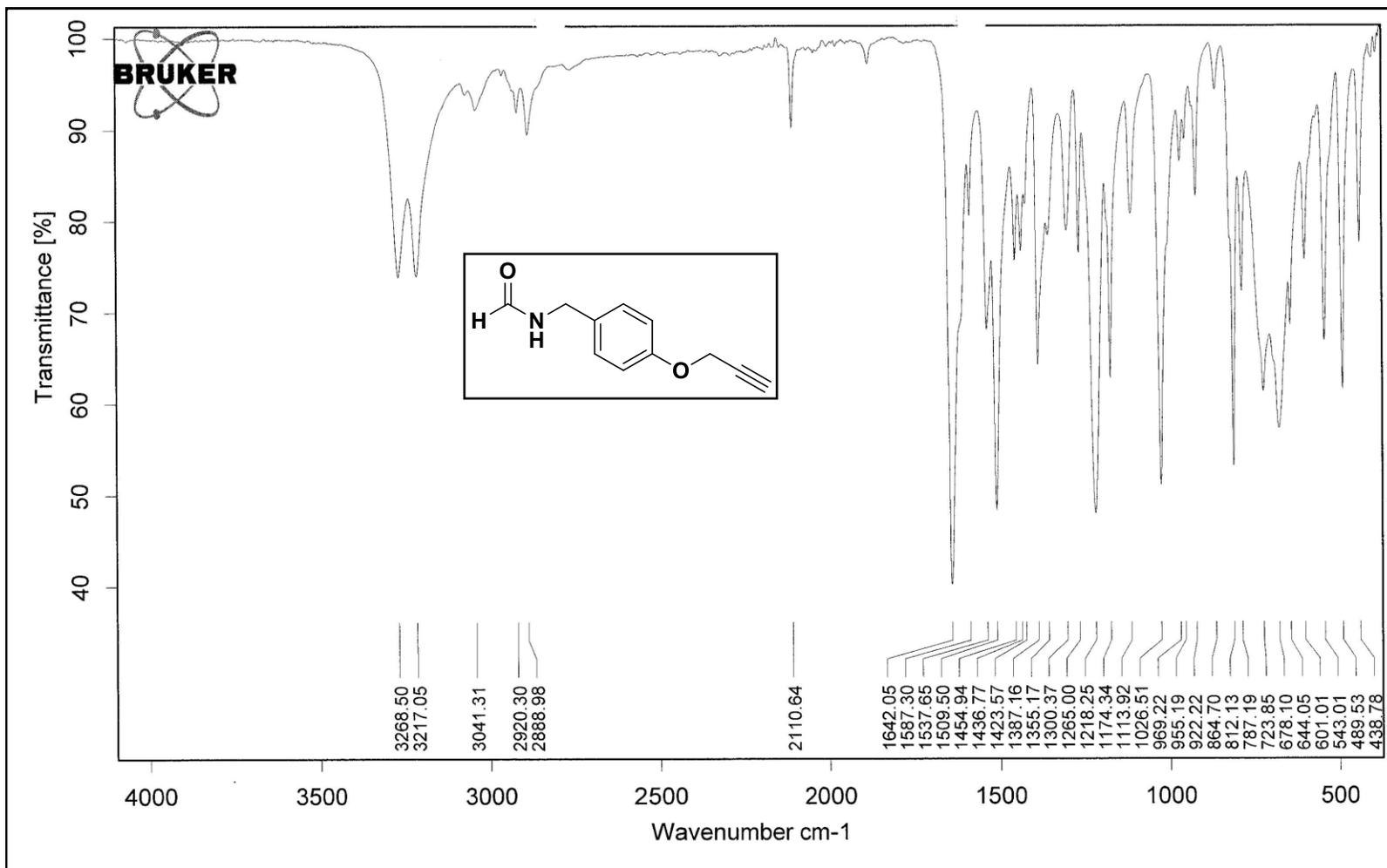
Espectro 8.3 IV (KBr, cm⁻¹) do ácido 5-azidopentanóico (2.10).



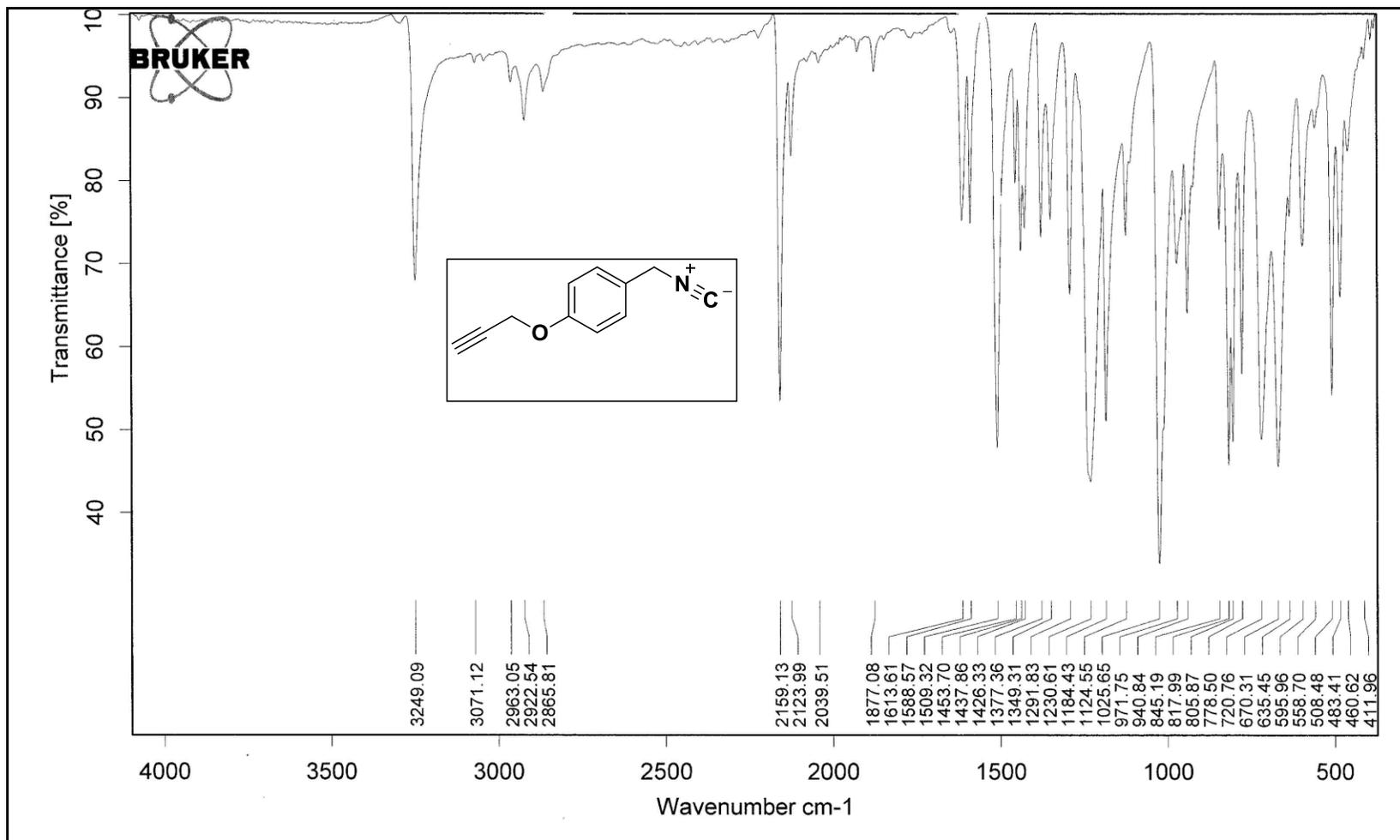
Espectro 9.3 IV (KBr, cm⁻¹) do 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzonitrila (1.8).



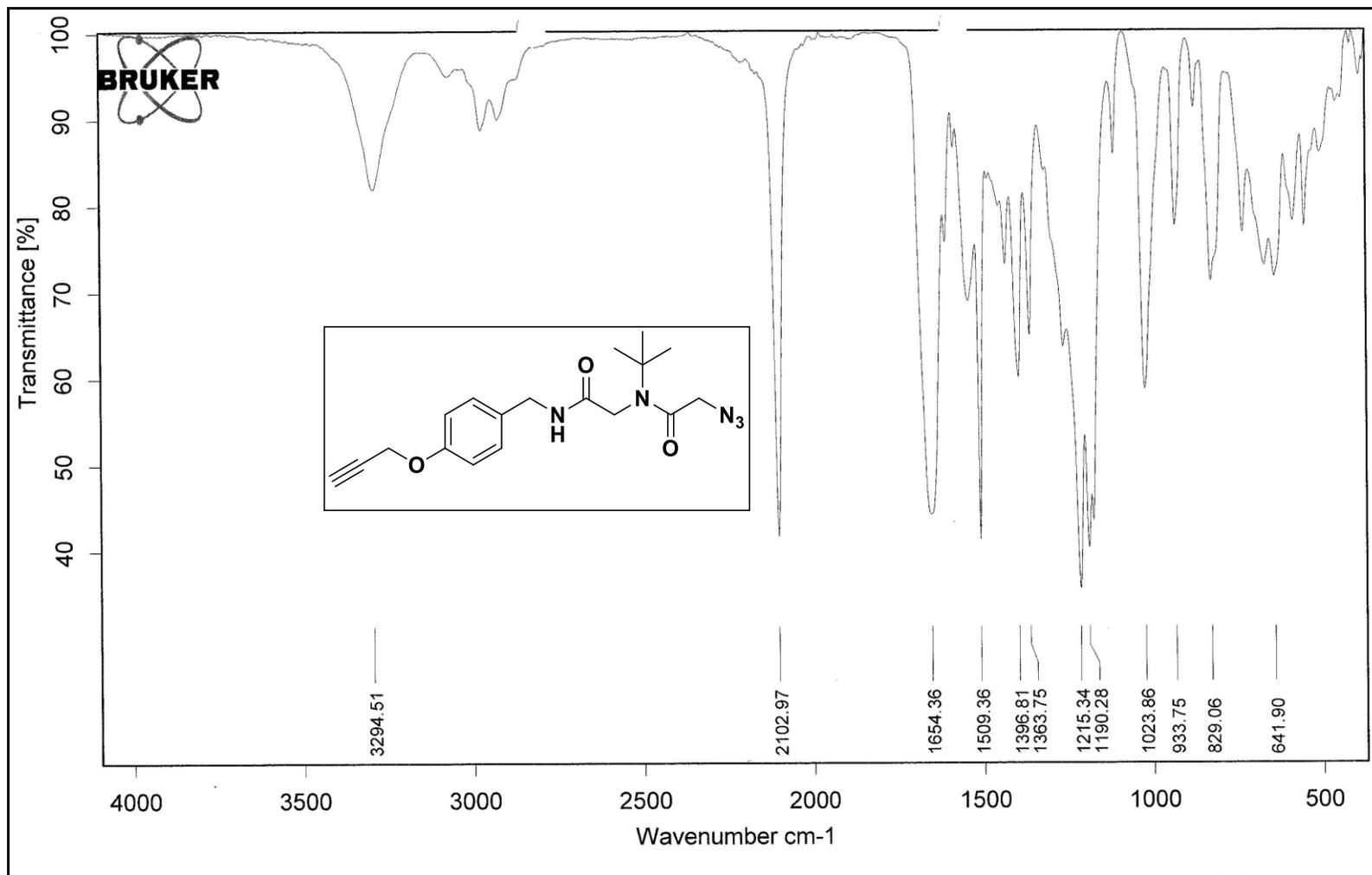
Espectro 10.3 IV (KBr, cm⁻¹) do (4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanoamina (1.9).



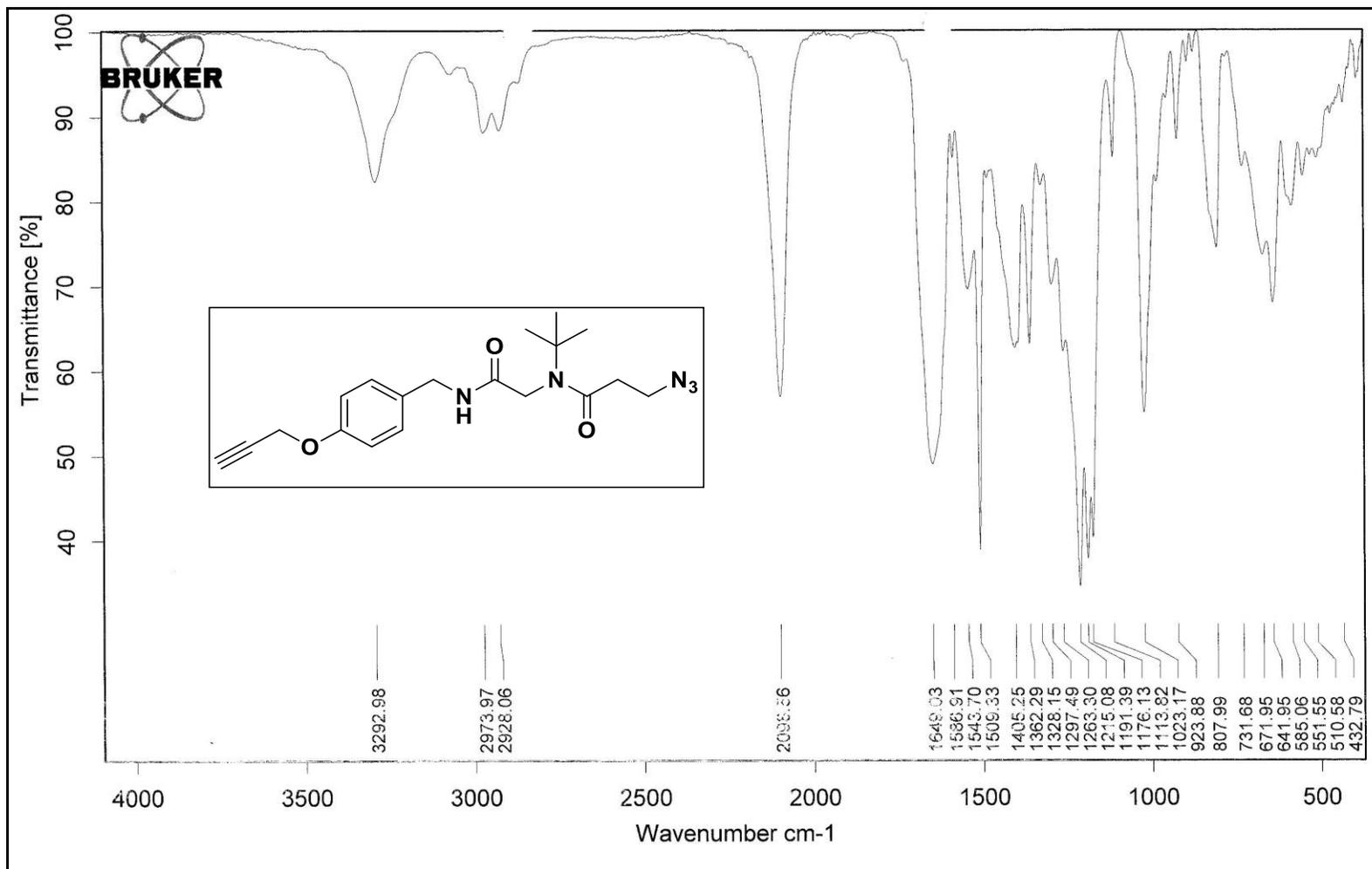
Espectro 11.3 IV (KBr, cm⁻¹) da *N*-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)benzil)formamida (1.10).



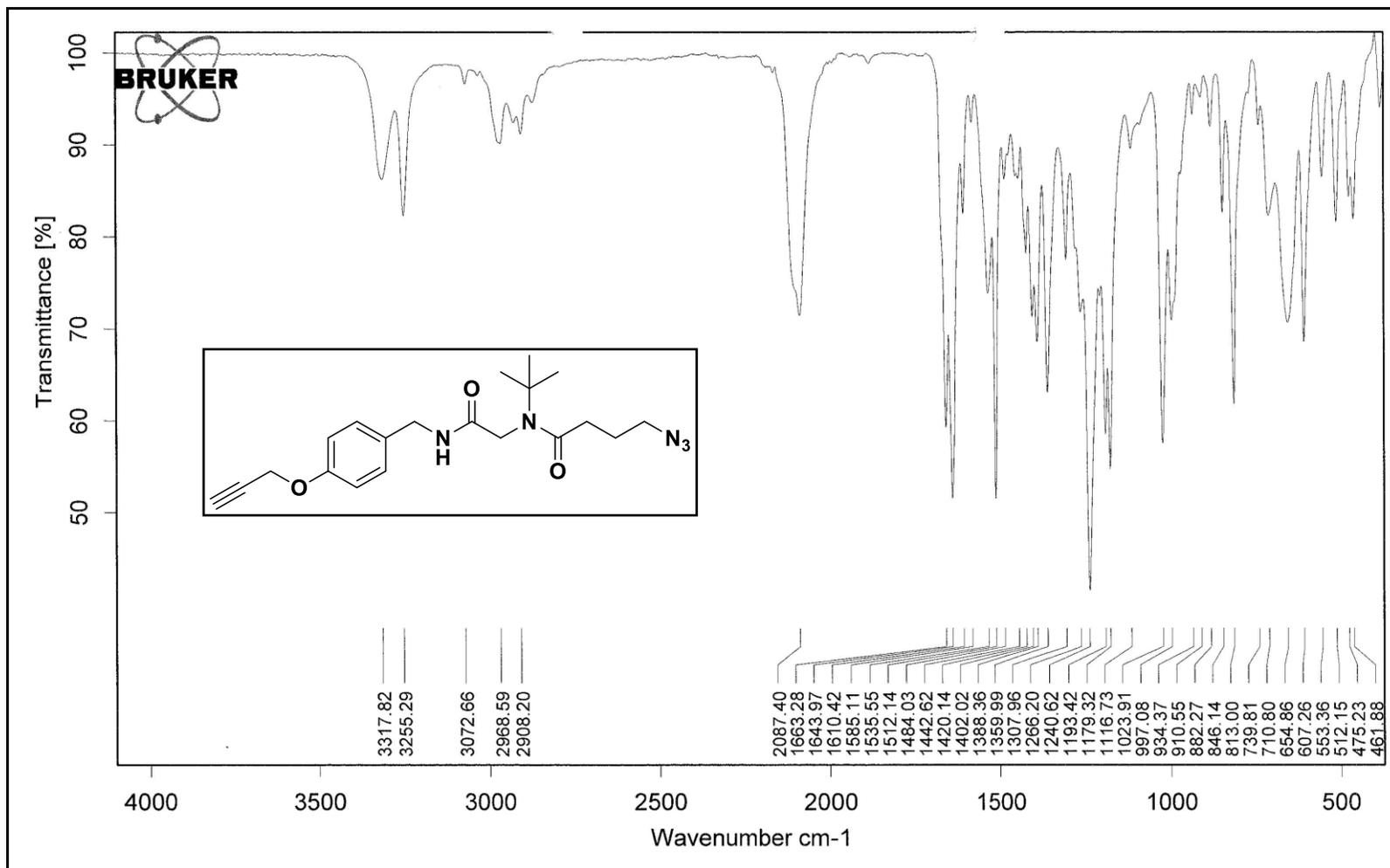
Espectro 12.3 IV (KBr, cm⁻¹) do 1-(isocianometil)-4-(pro-2-in-1iloxio)benzeno (1.2).



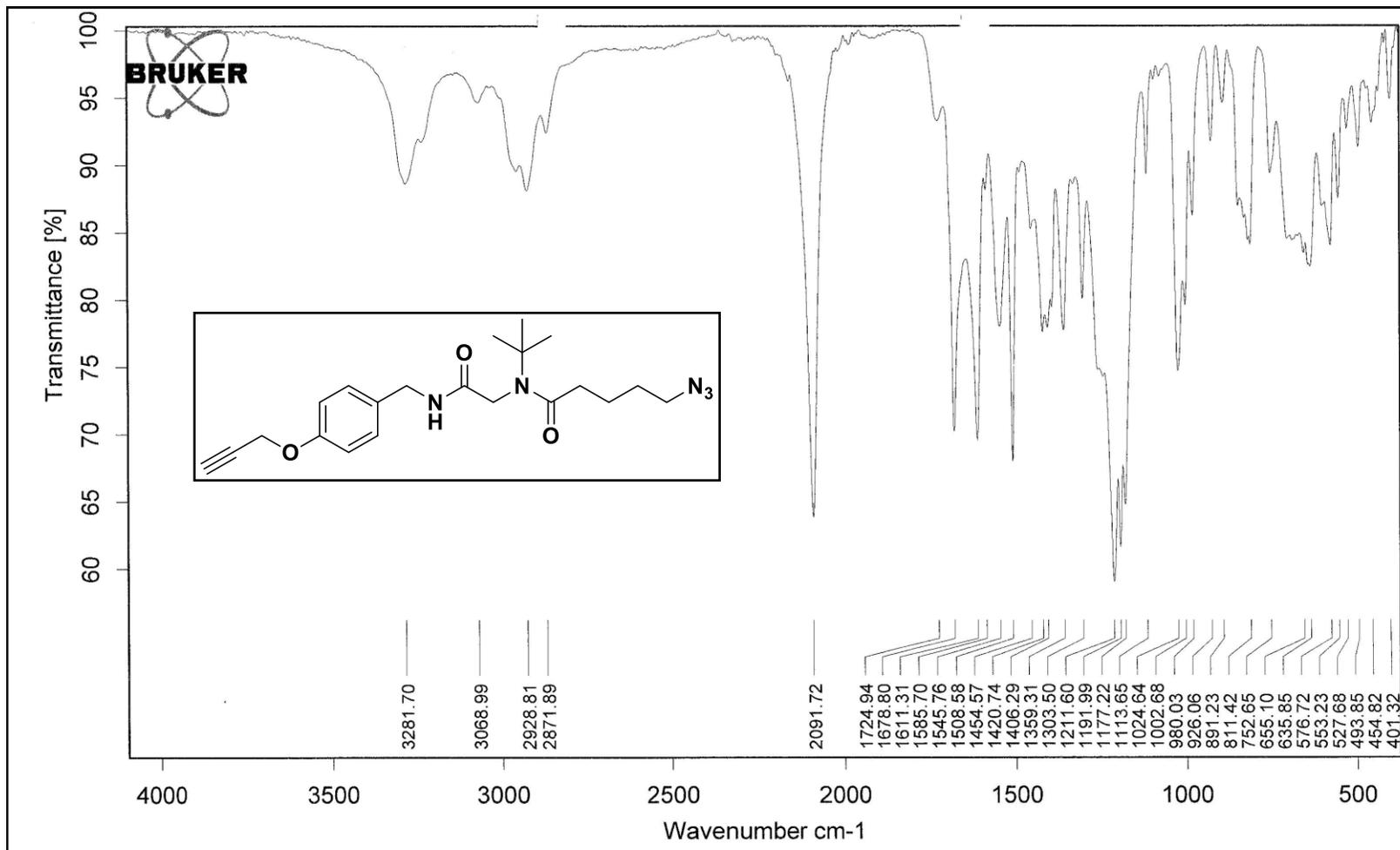
Espectro 13.3 IV (KBr, cm^{-1}) do do peptóide linear 2.



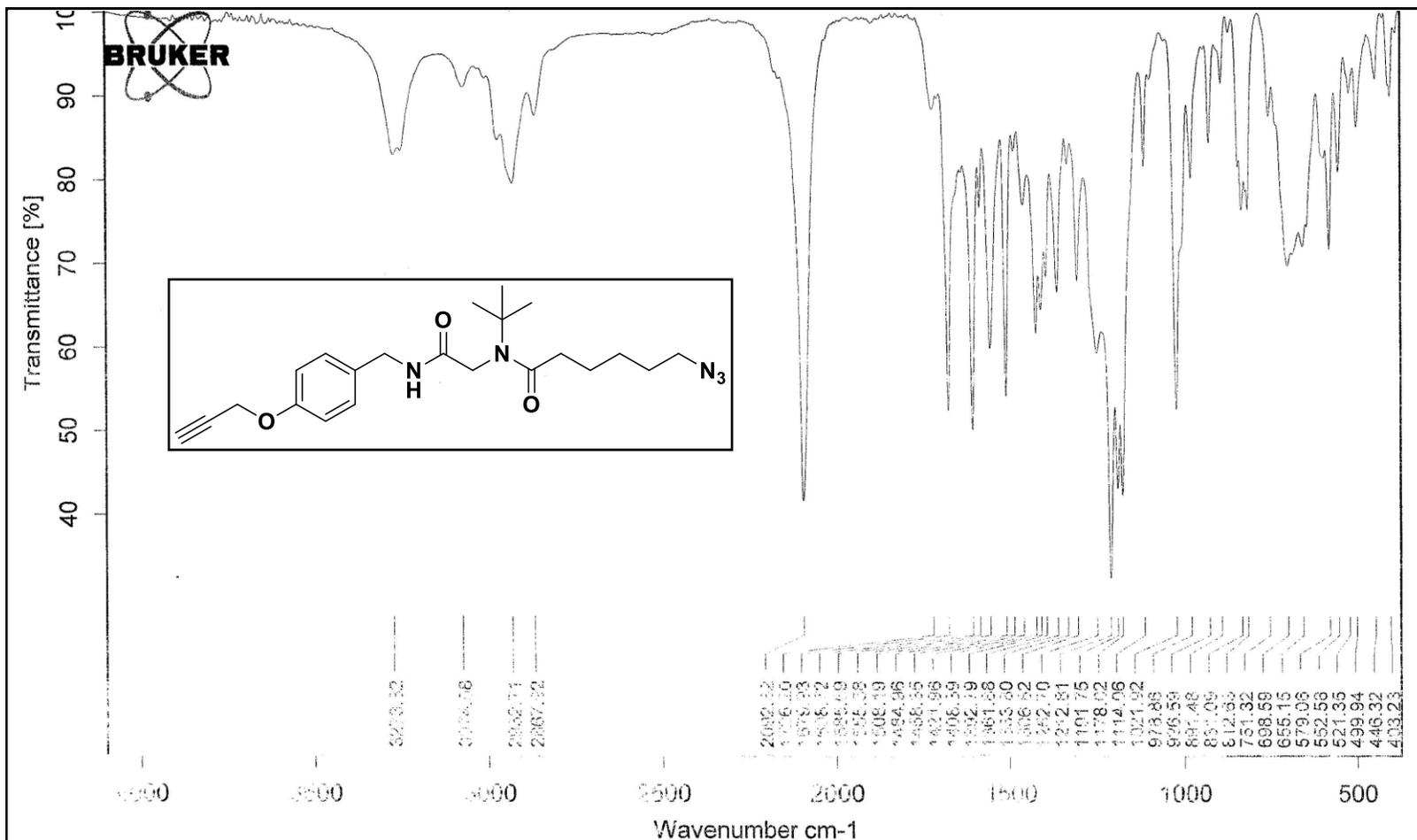
Espectro 14.3 IV (KBr, cm⁻¹) do do peptóide linear 2.5.



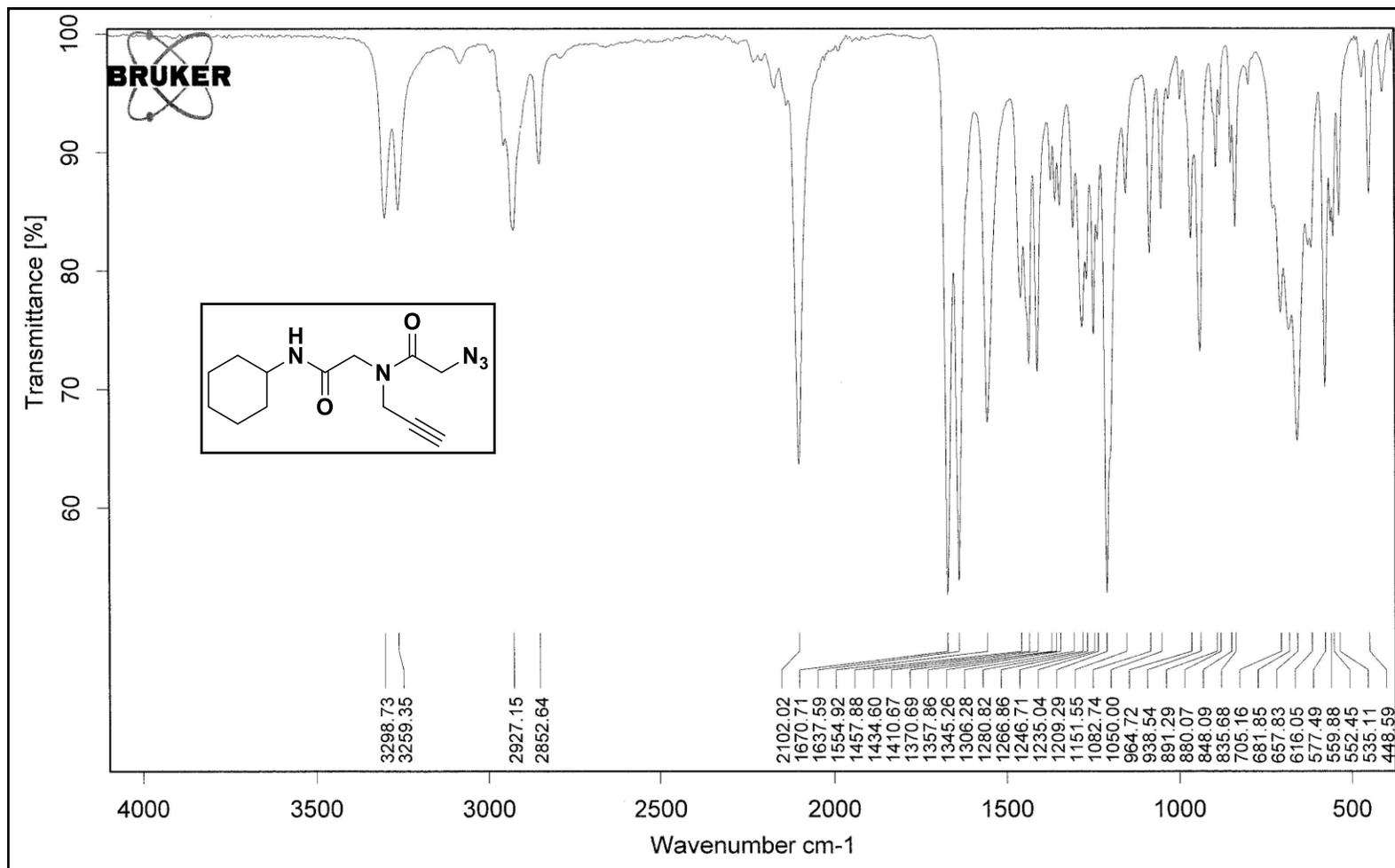
Espectro 15.3 IV (KBr, cm^{-1}) do peptóide linear **2.7**.



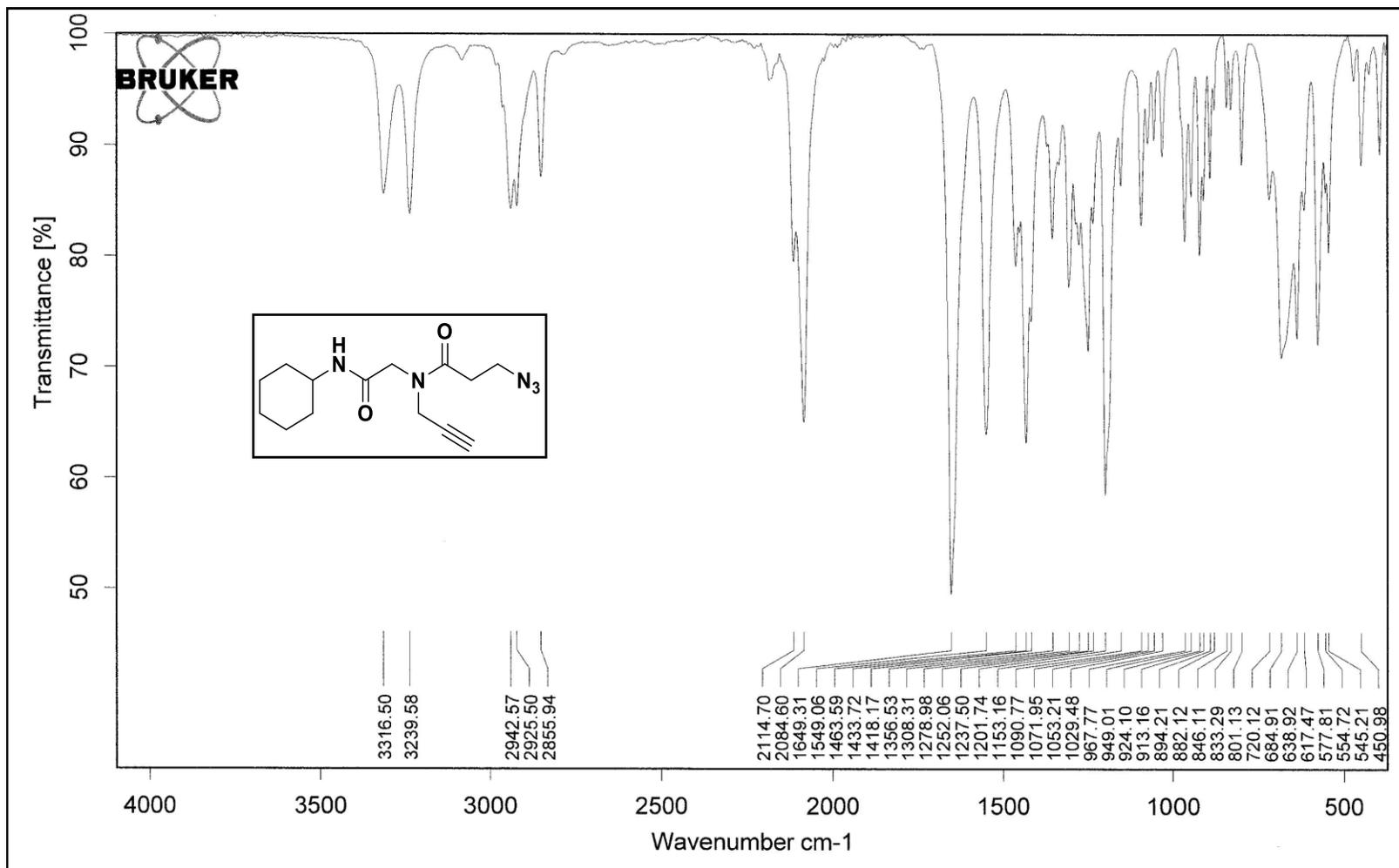
Espectro 16.3 IV (KBr , cm^{-1}) do peptóide linear **2.9**.



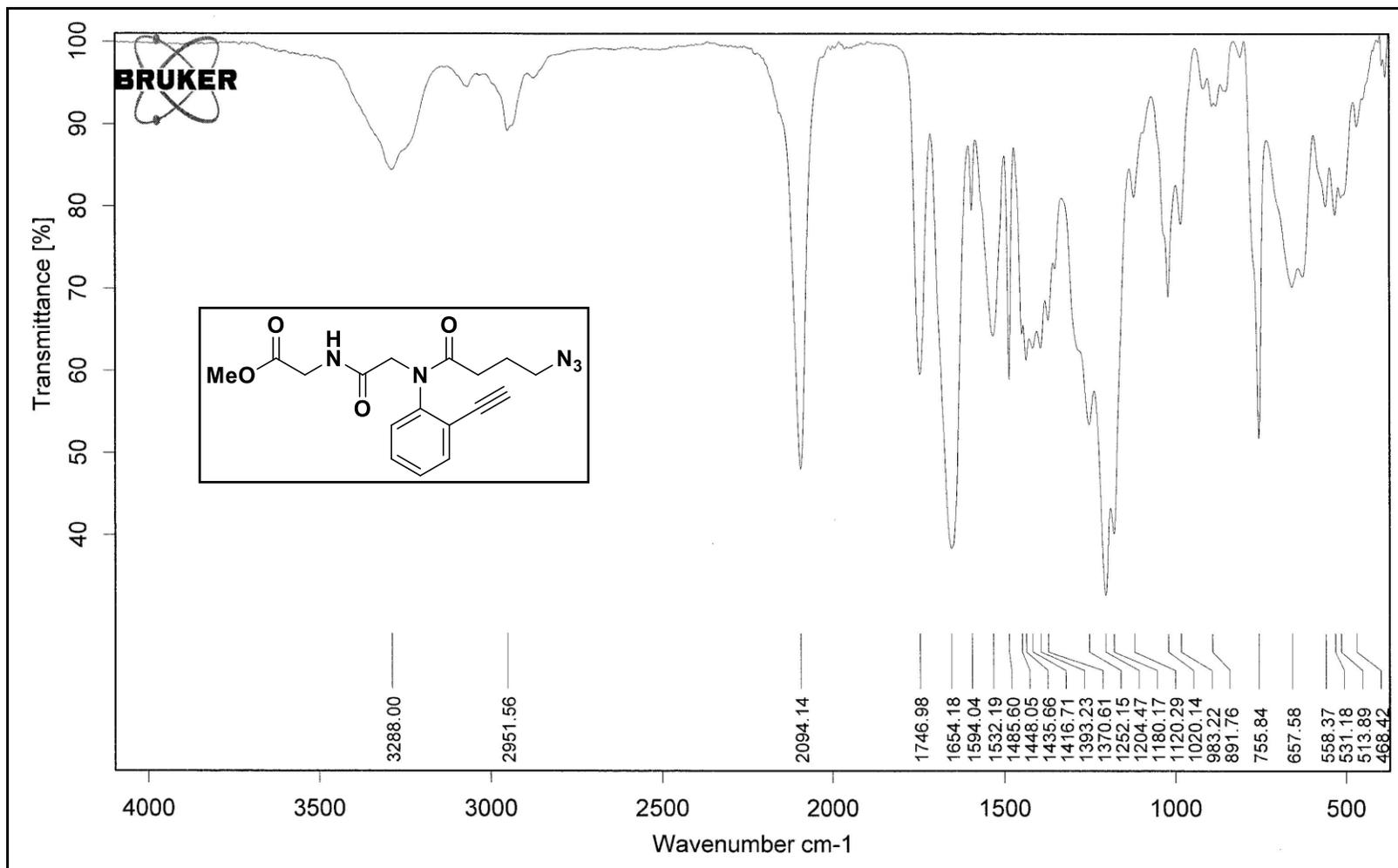
Espectro 17.3 IV (KBr , cm^{-1}) do peptóide linear 2.11.



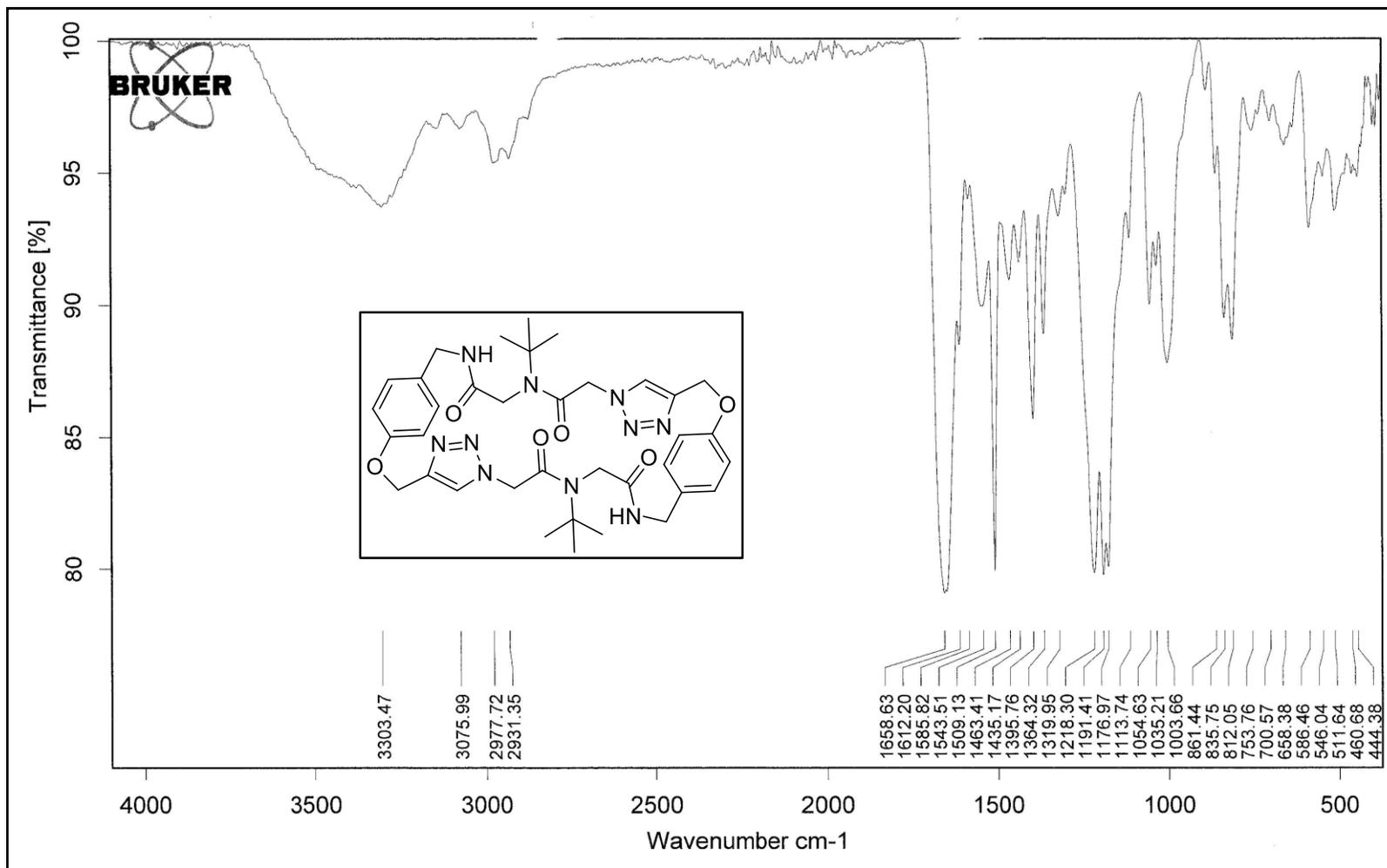
Espectro 18.3 IV (KBr , cm^{-1}) do peptóide linear **2.14**.



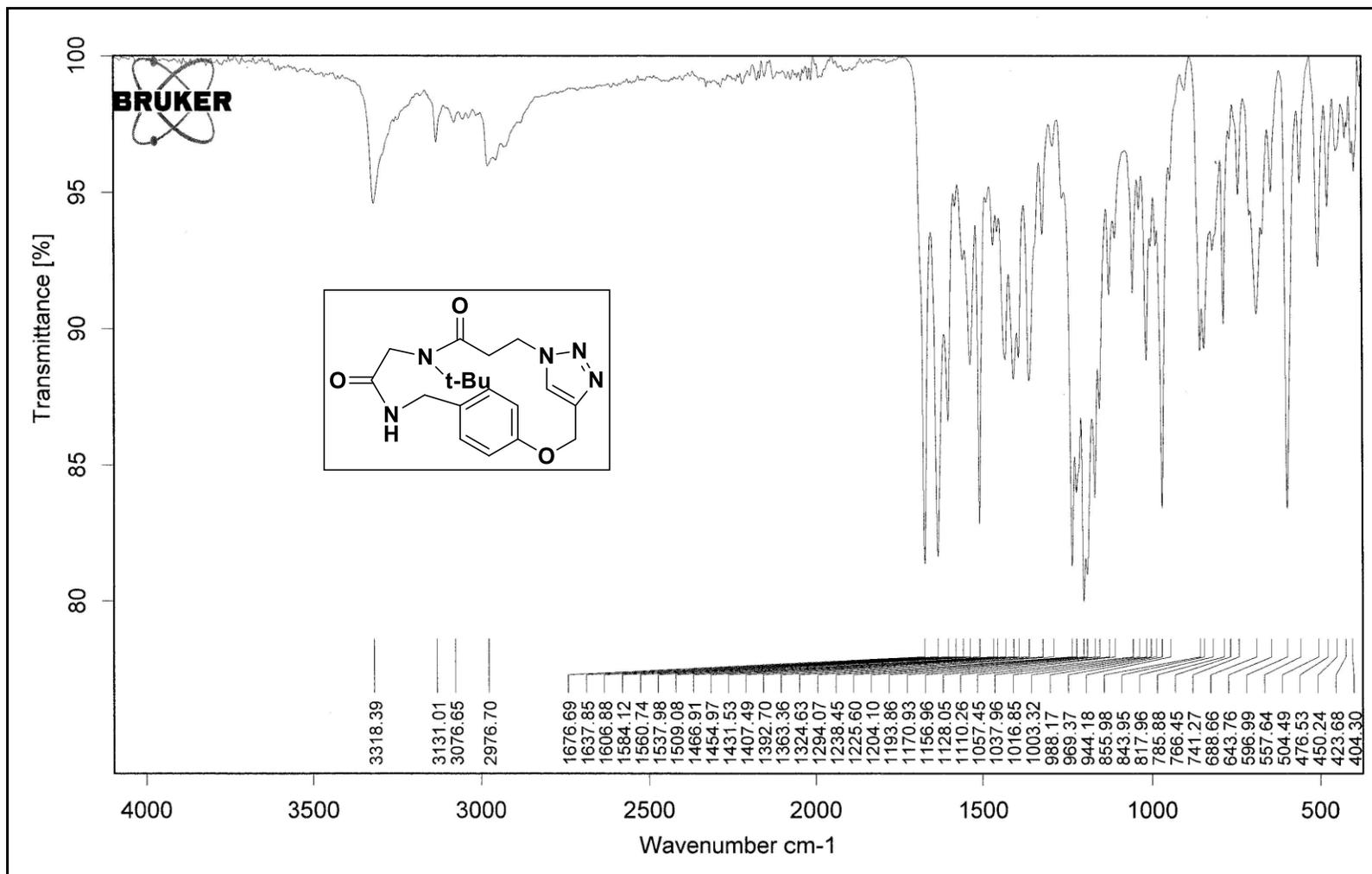
Espectro 19.3 IV (KBr, cm^{-1}) do peptóide linear **2.15**.



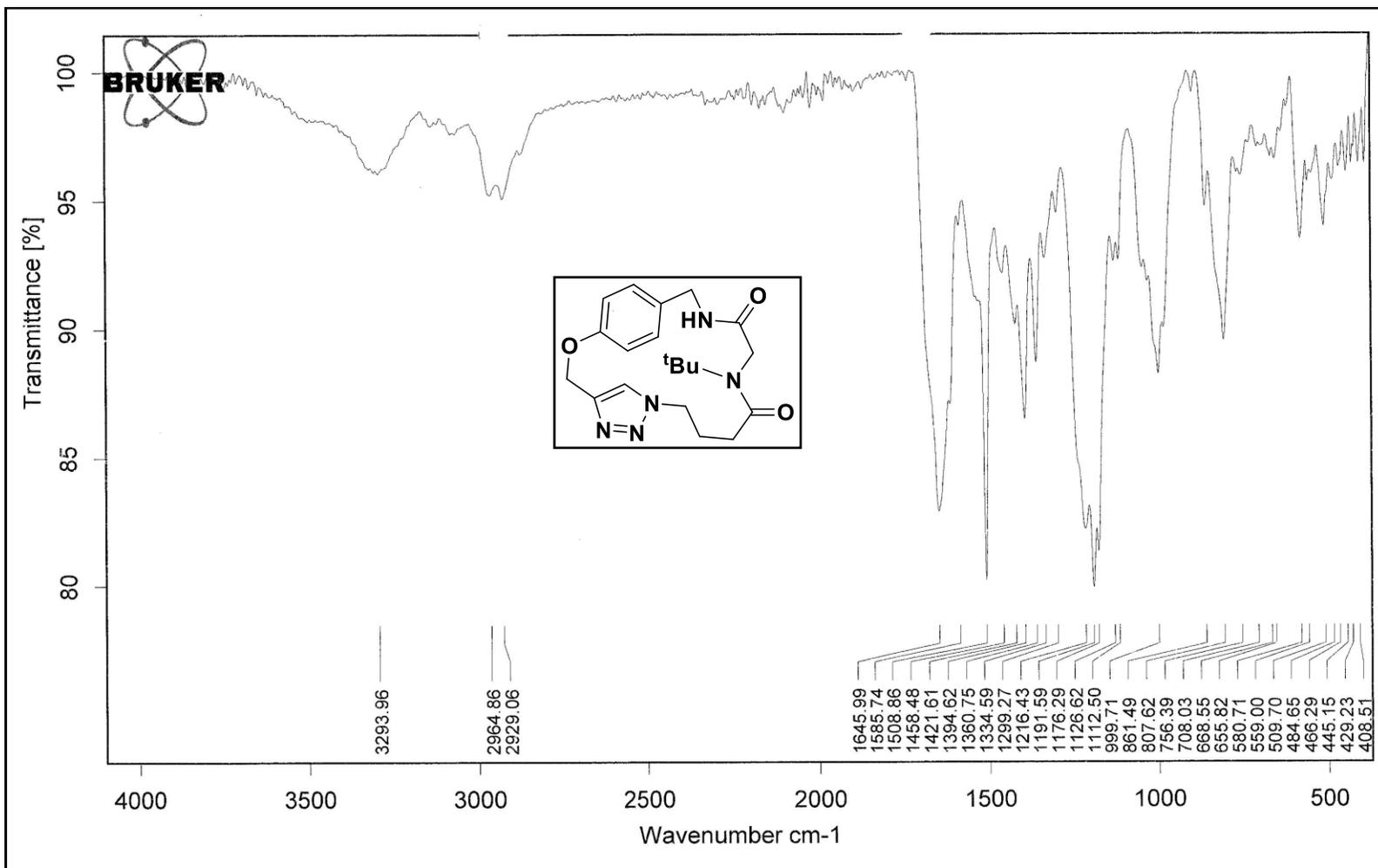
Espectro 20.3 IV (KBr , cm^{-1}) do peptóide linear **2.18**.



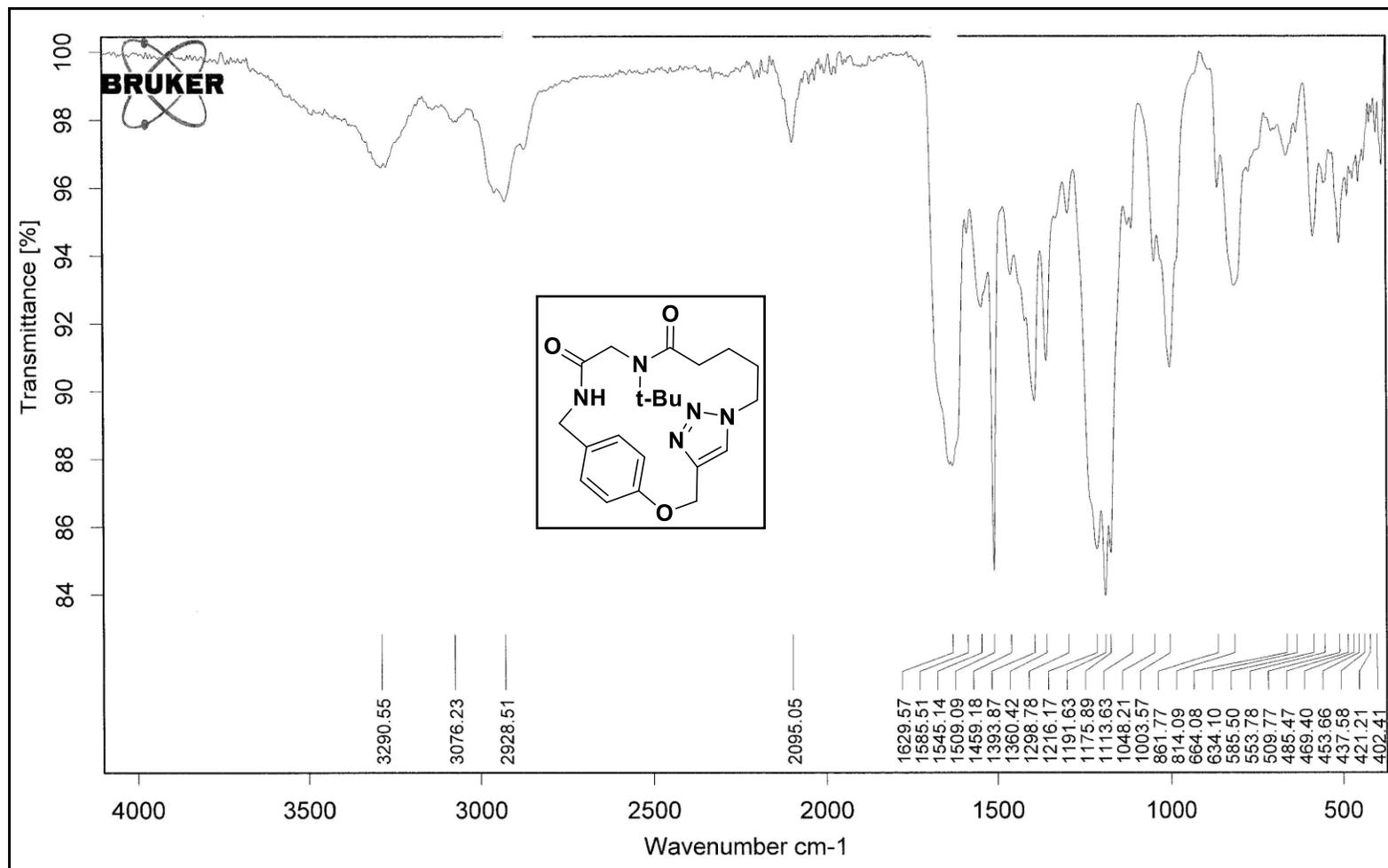
Espectro 21.3 IV (KBr, cm⁻¹) do ciclopeptóide **3a α .**



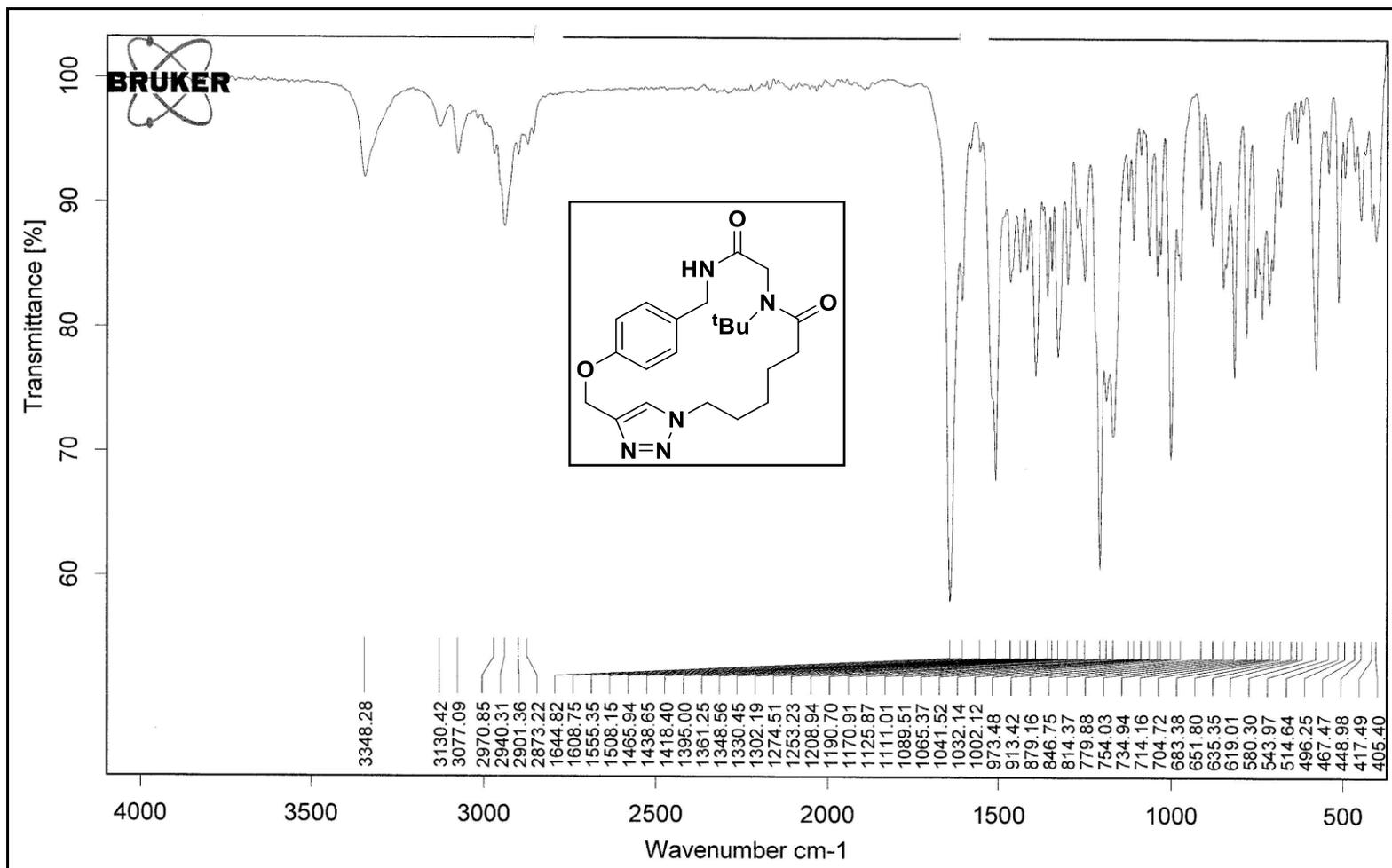
Espectro 22.3 IV ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) do cicloheptóide **3.1**.



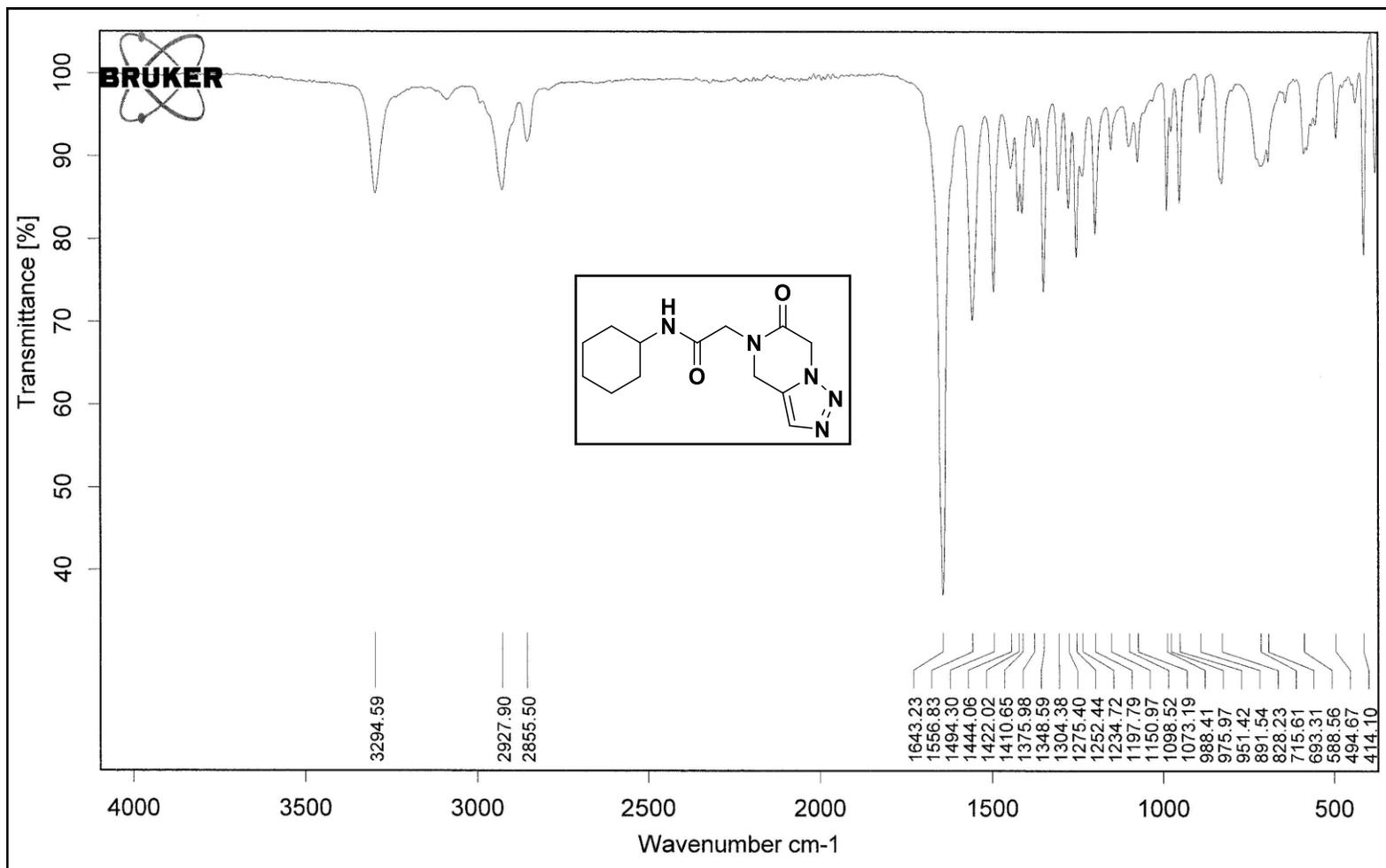
Espectro 23.3 IV (KBr, cm⁻¹) do ciclopeptóide 3.2.



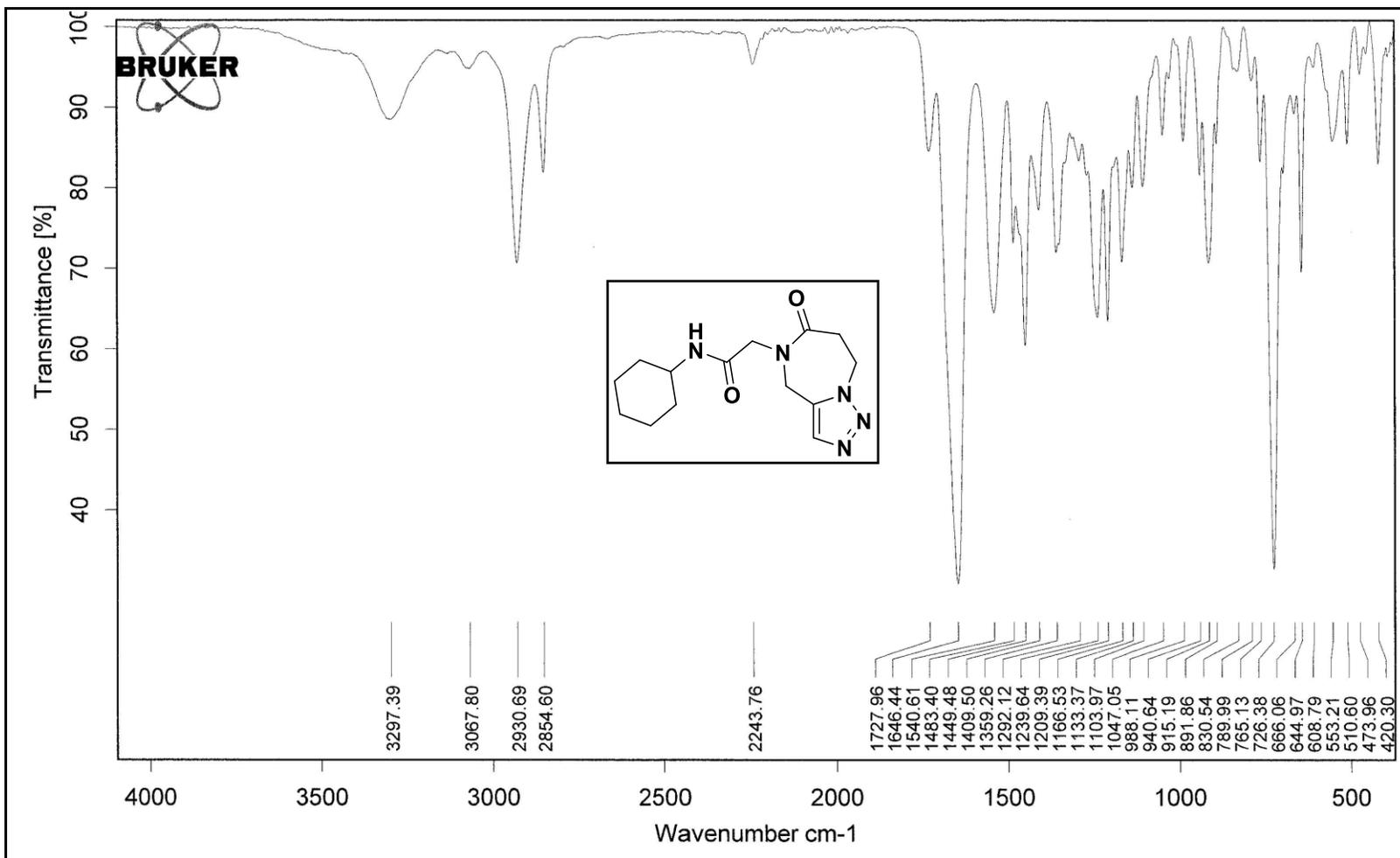
Espectro 24.3 IV (KBr, cm⁻¹) do ciclopeptíde 3.3.



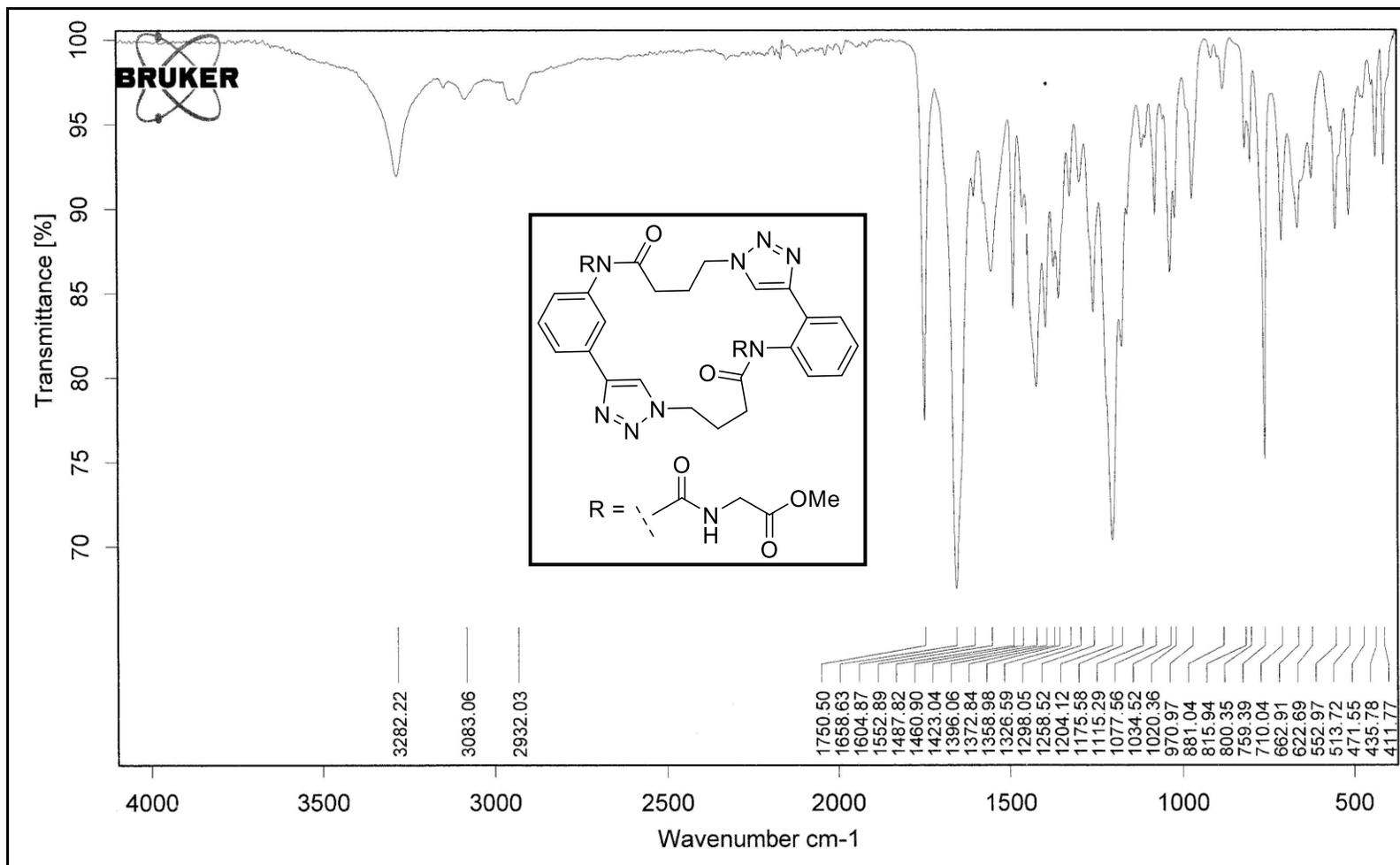
Espectro 25.3 IV (KBr, cm^{-1}) do cicloheptóide 3.4.



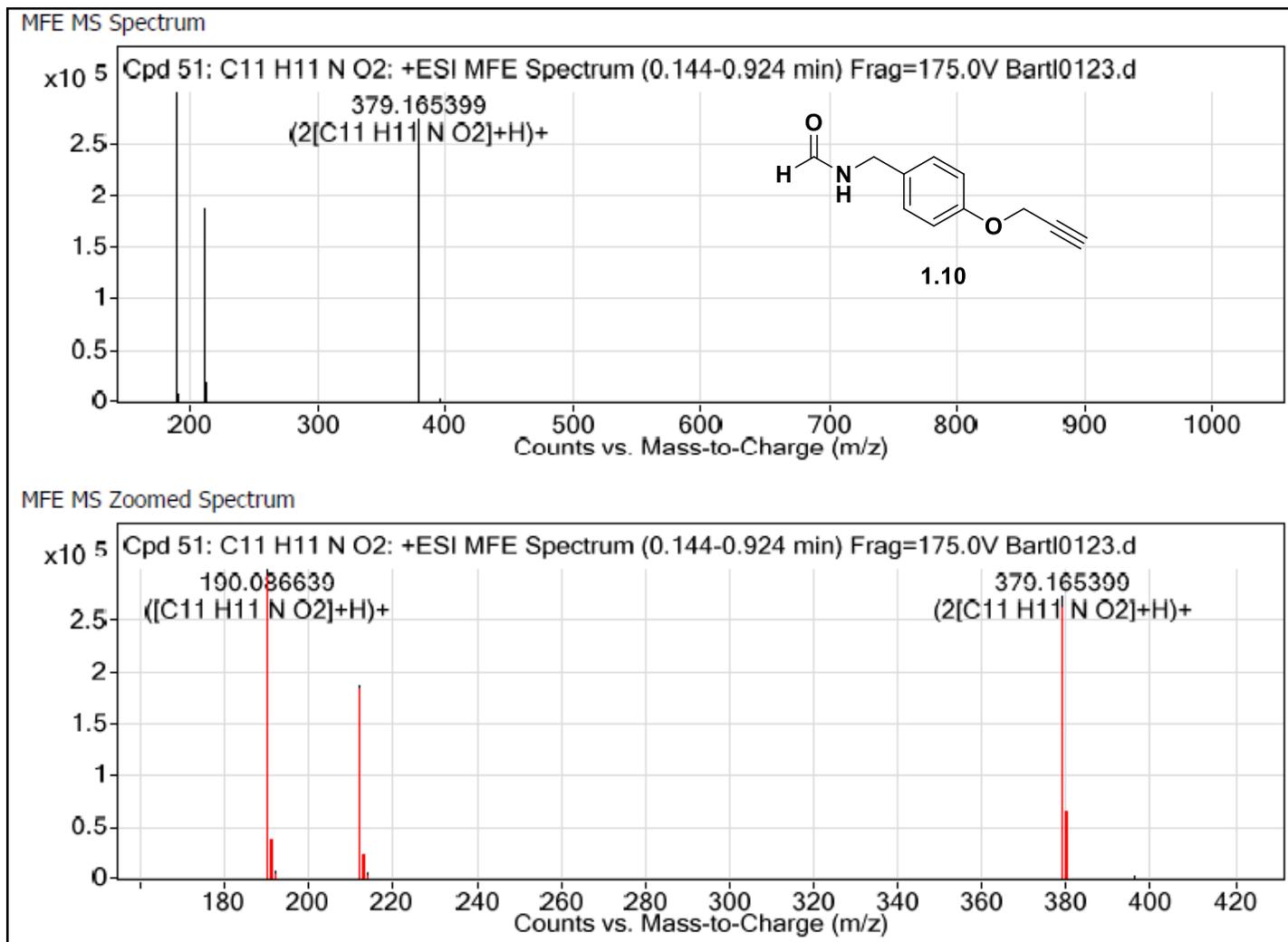
Espectro 26.3 IV (KBr, cm⁻¹) do cicloheptimide 3.5.



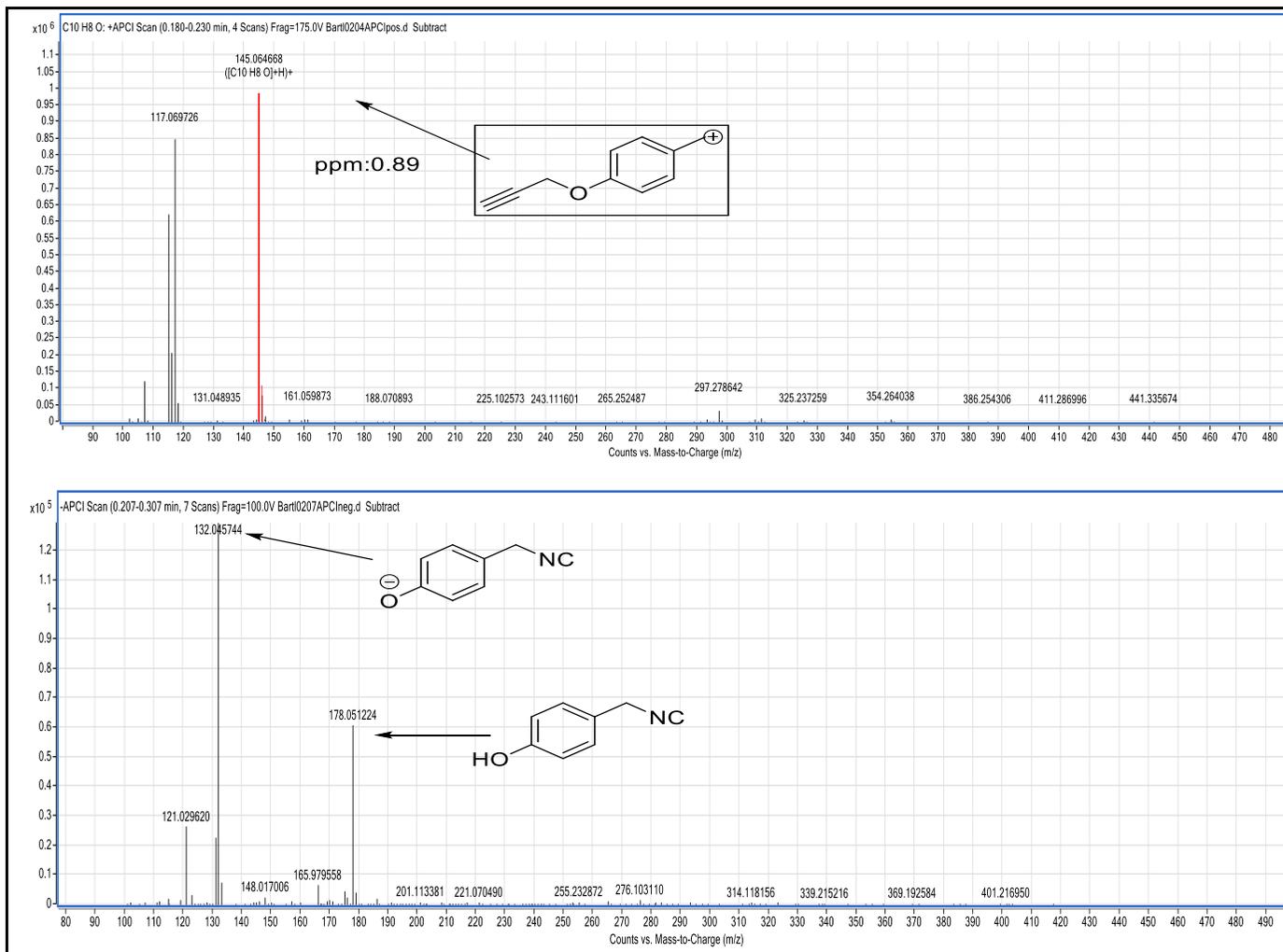
Espectro 27.3 IV (KBr, cm⁻¹) do cicloheptídeo 3.6.



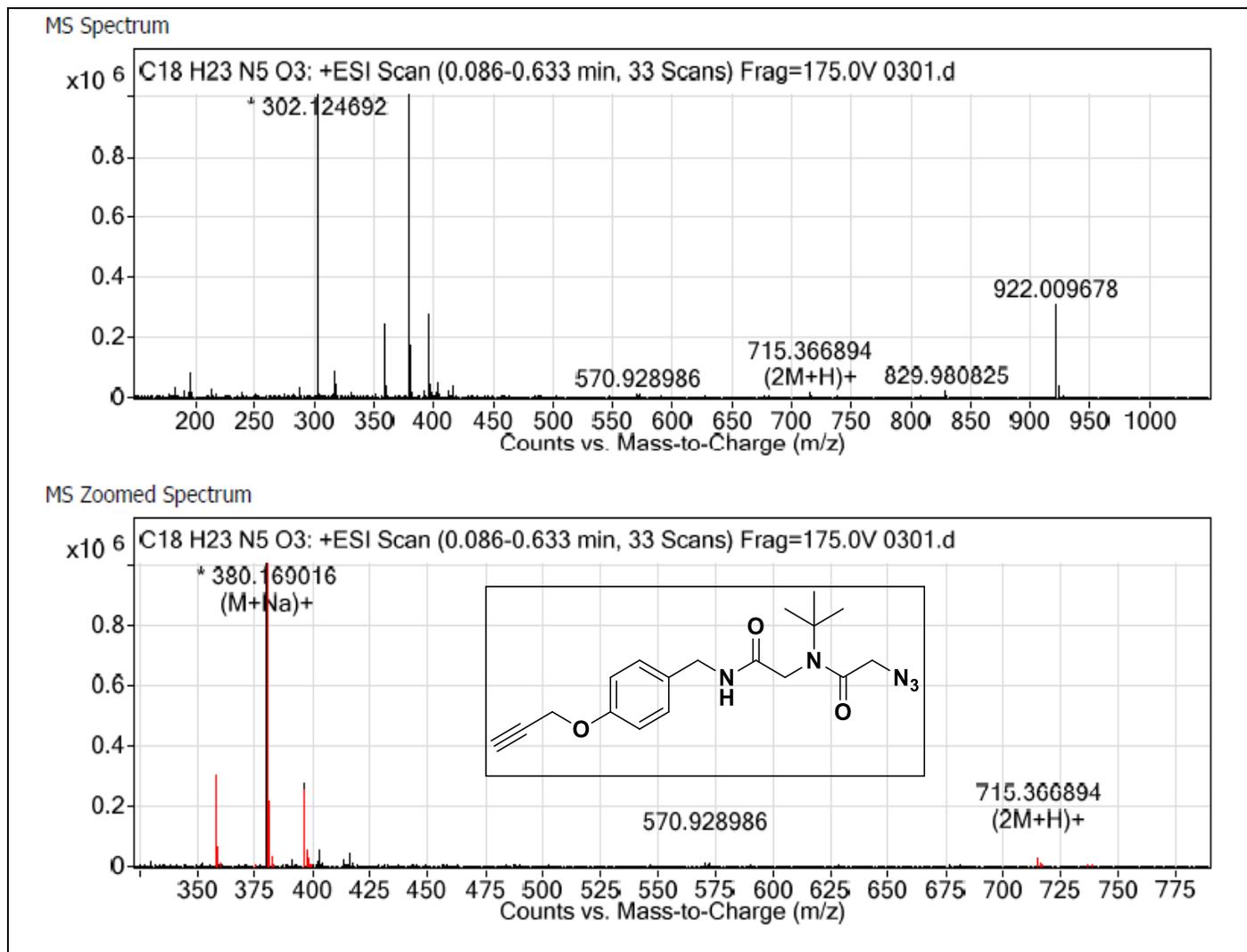
Espectro 28.3 IV (KBr, cm⁻¹) do ciclopeptóide 3.7.



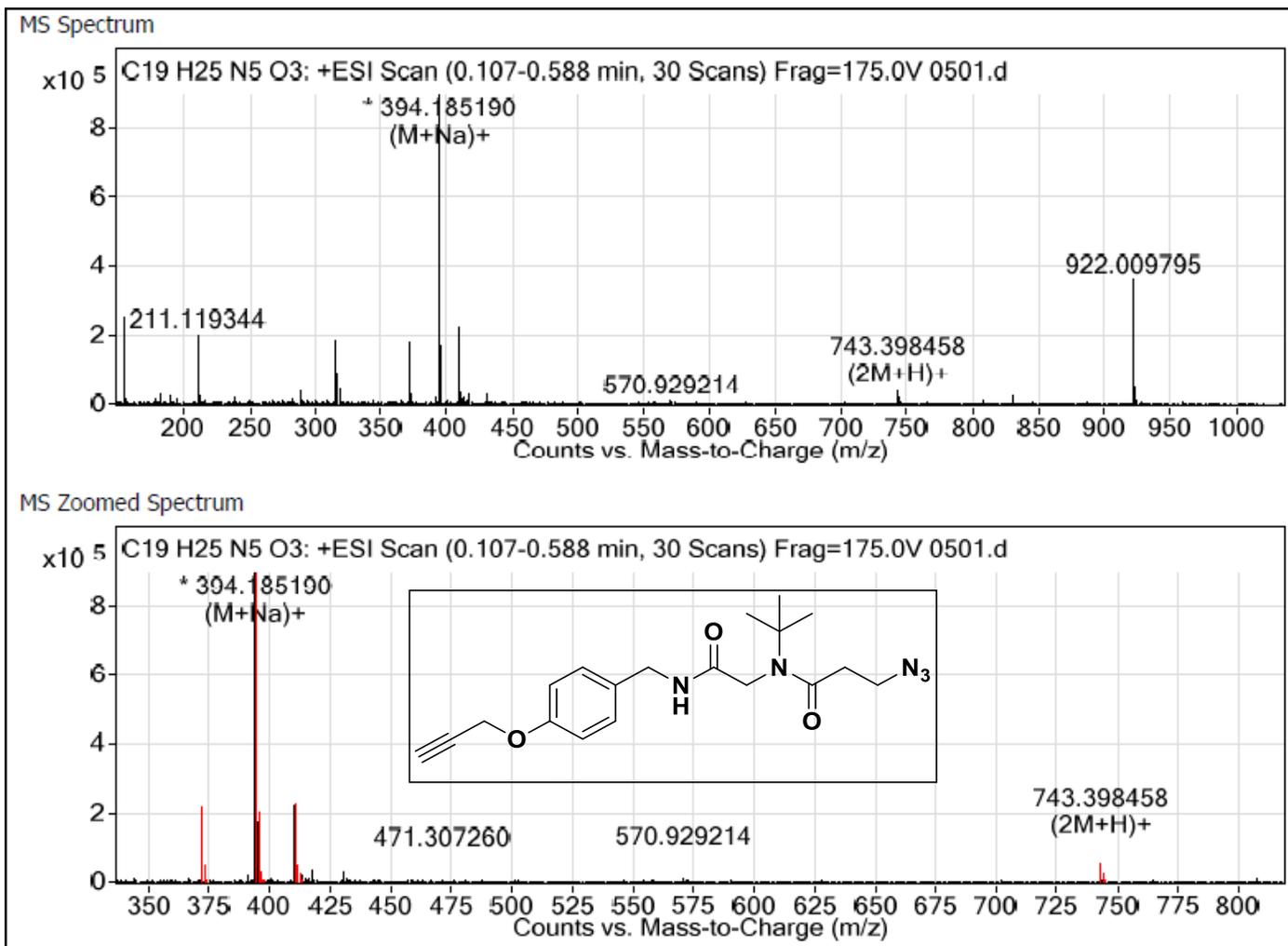
E.11.4 – EMAR (ESI) calculado para *N*-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)benzil)formamida (1.10).



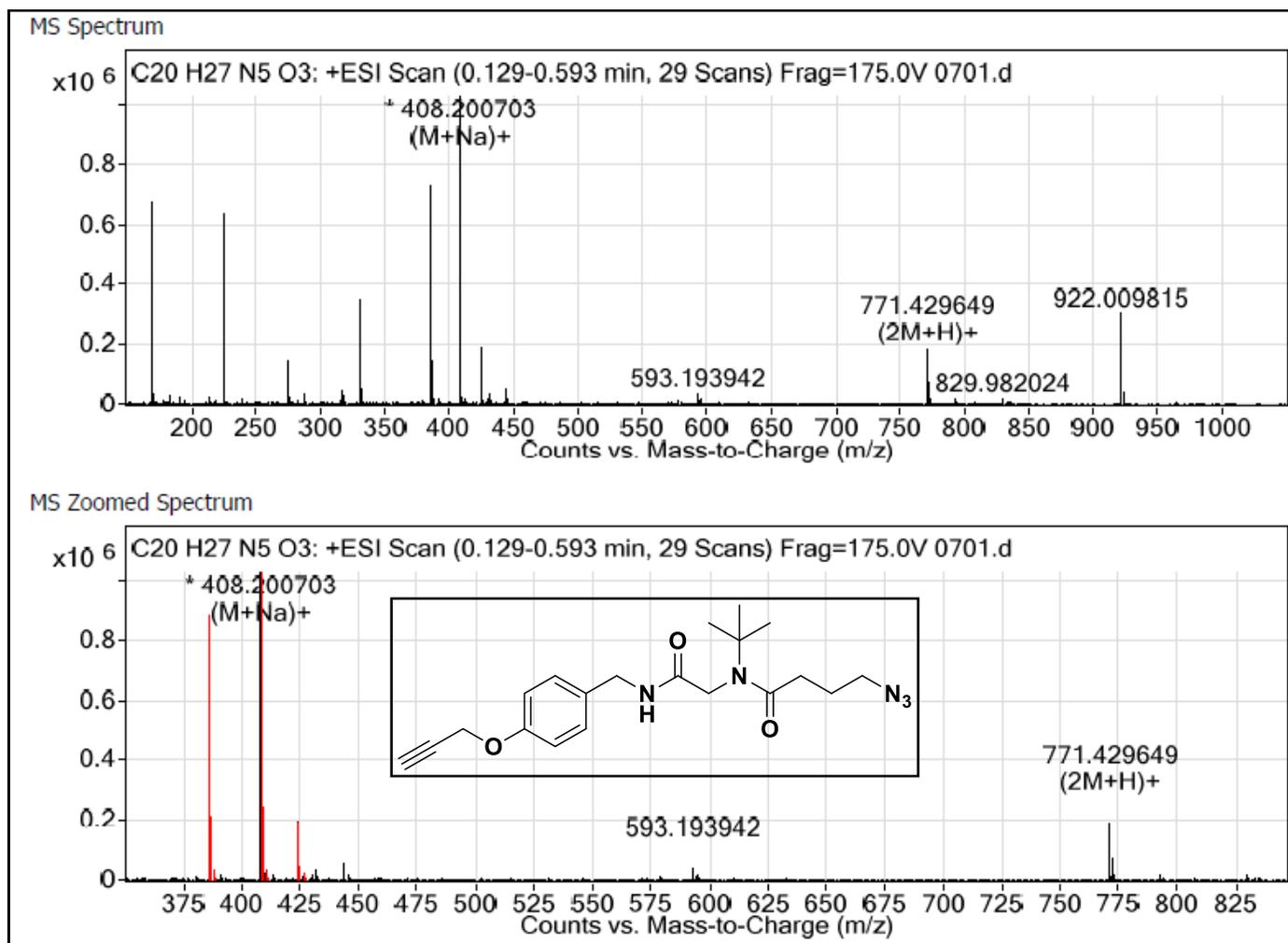
E.12.4 – EMAR (ESI) calculado para 1-(isocianometil)-4-(pro-2-in-1iloxio)benzeno (1.2).



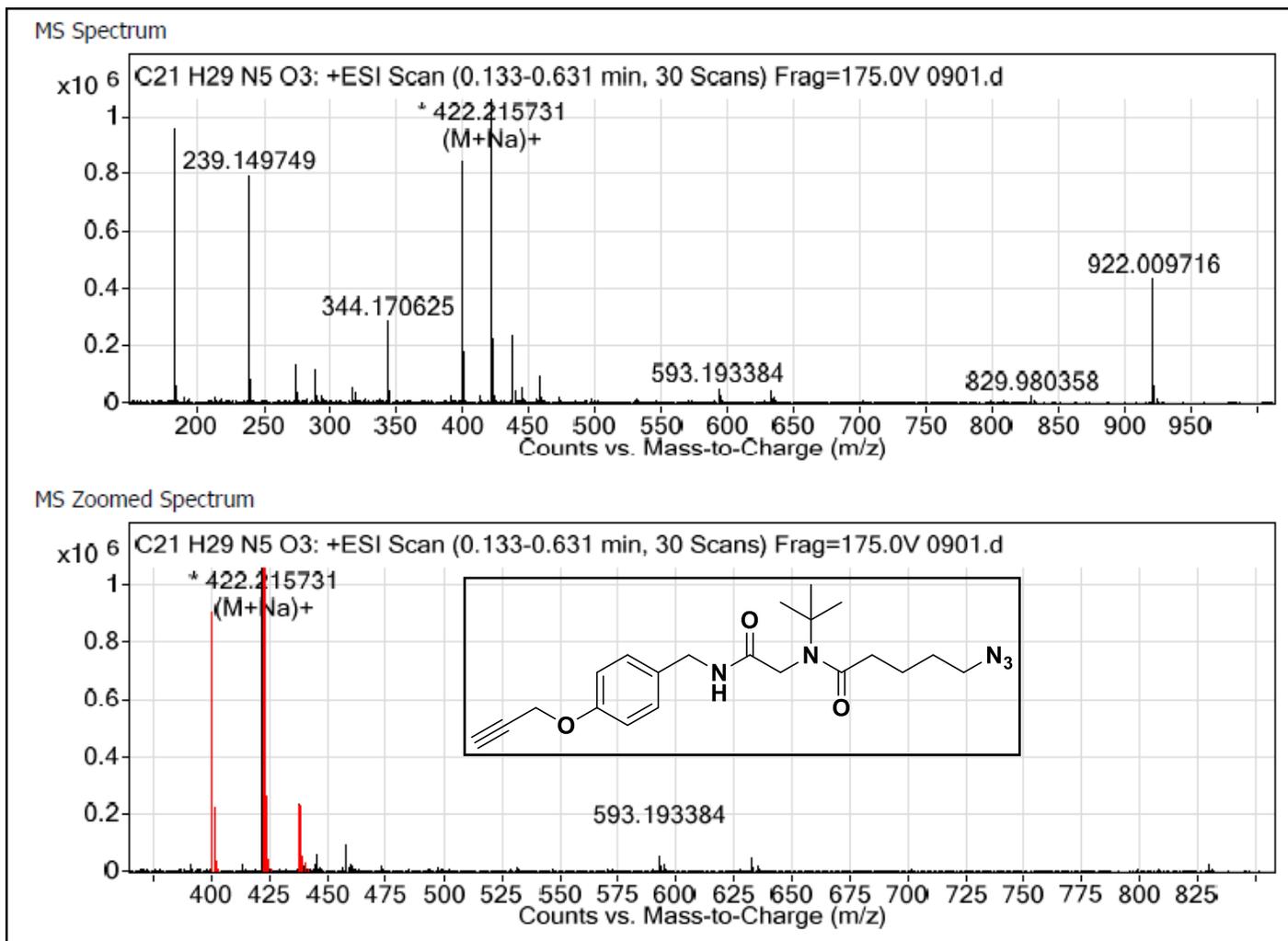
E.13.4 – EMAR (ESI) calculado o peptóide linear 2.



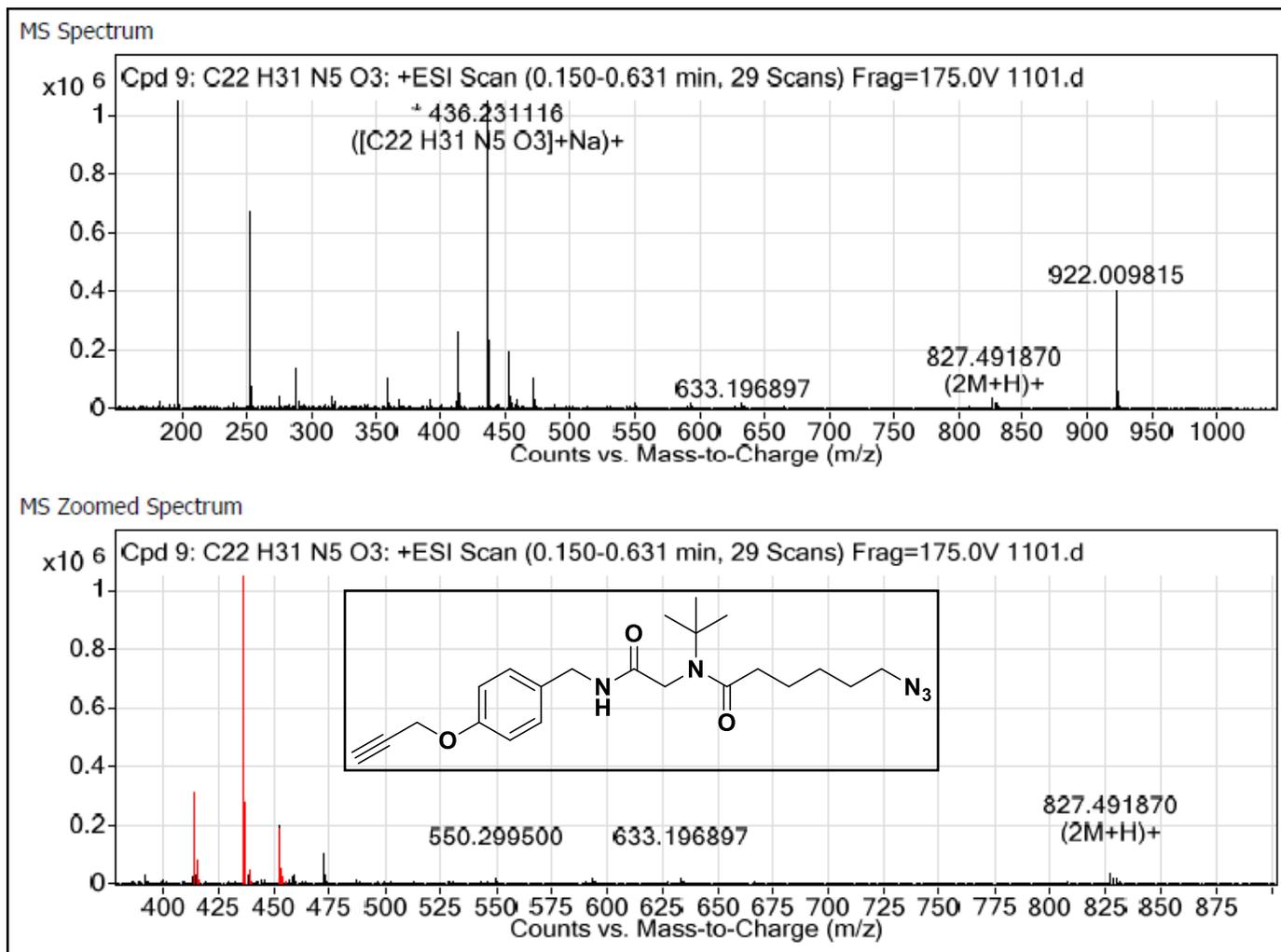
E.14.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear 2.5.



E.15.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear 2.7.

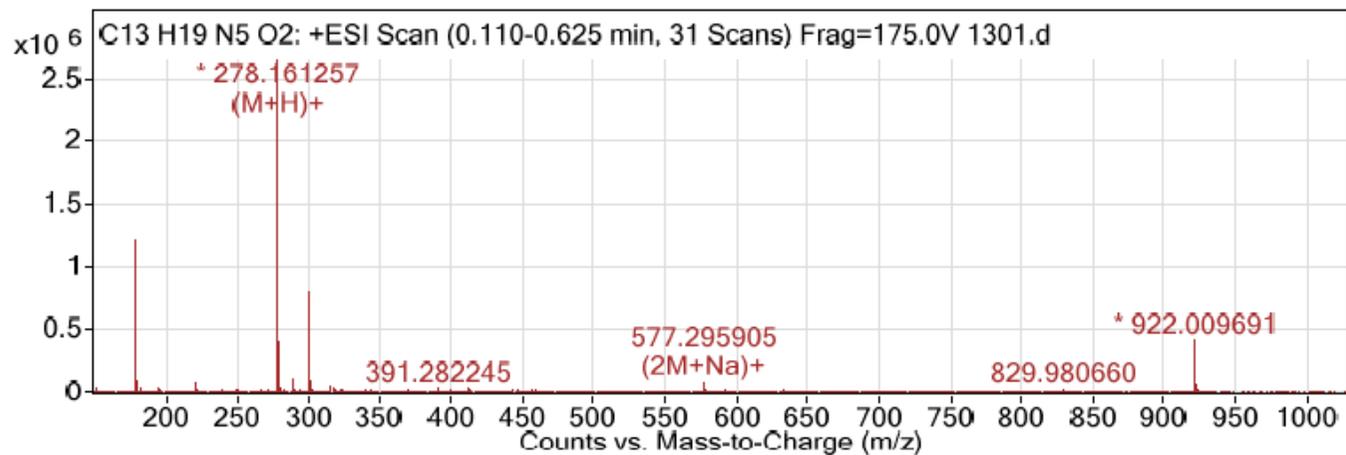


E.16.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear 2.9.

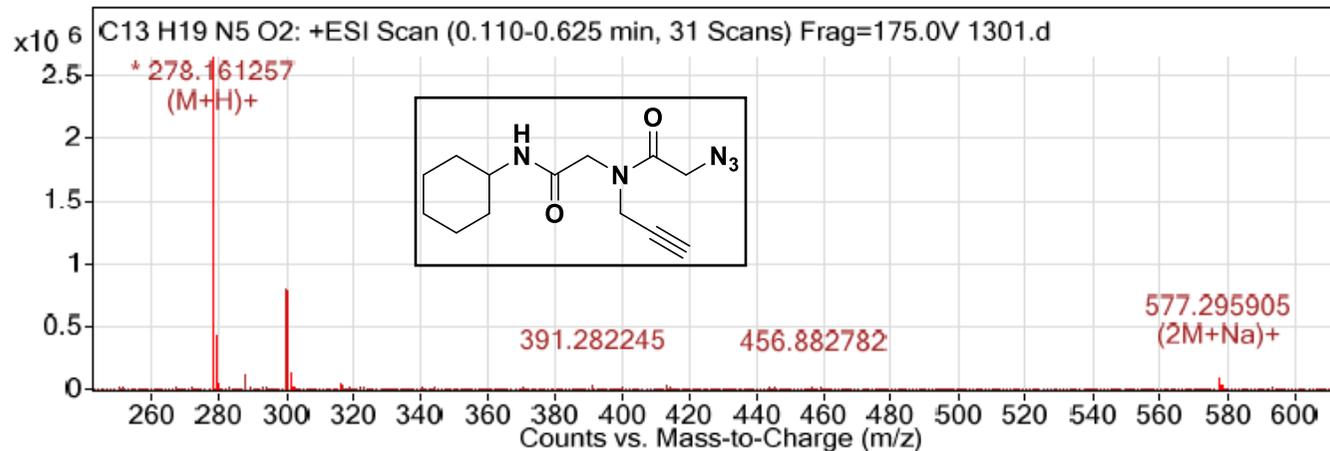


E.17.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear 2.11.

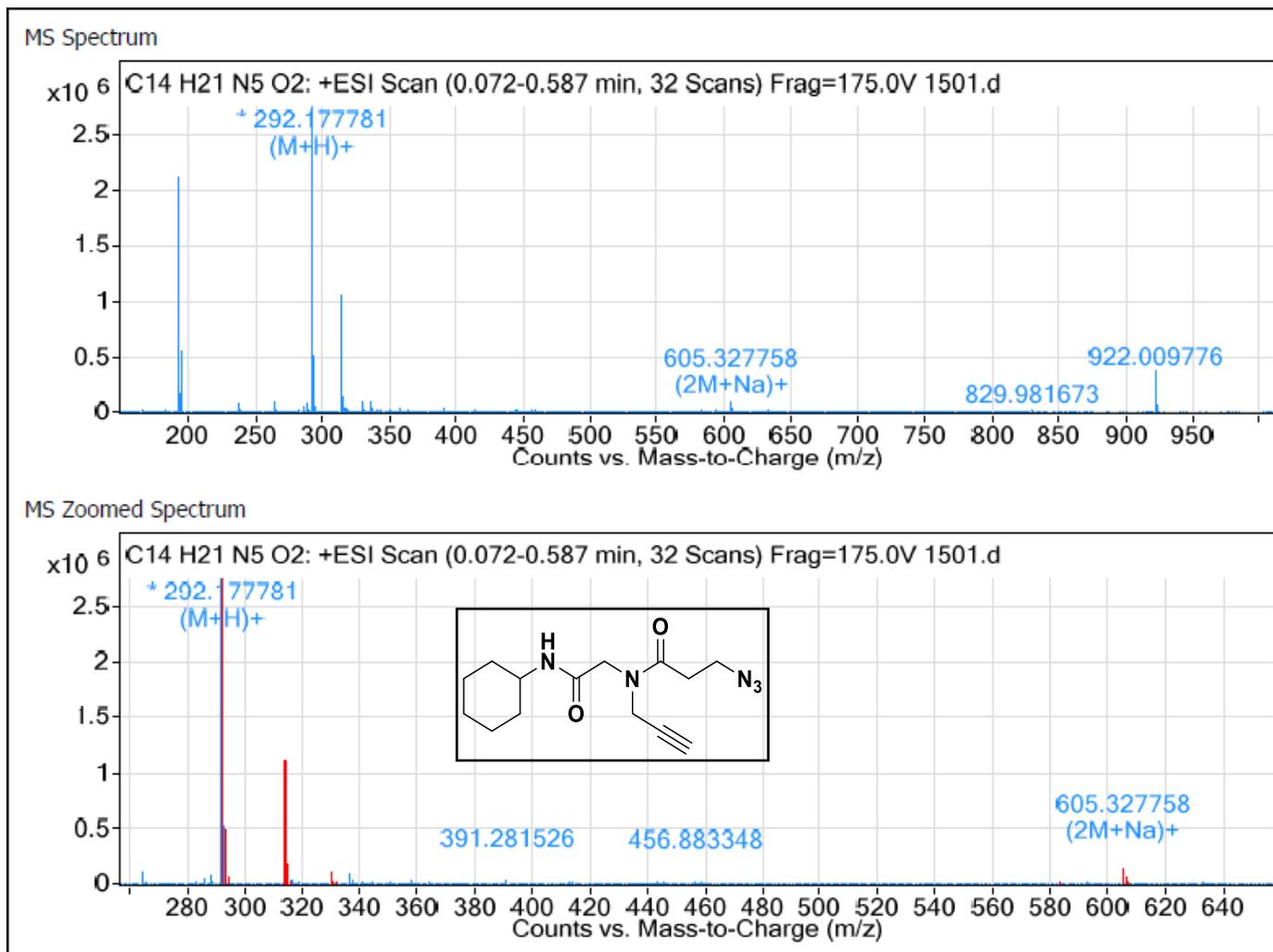
MS Spectrum



MS Zoomed Spectrum

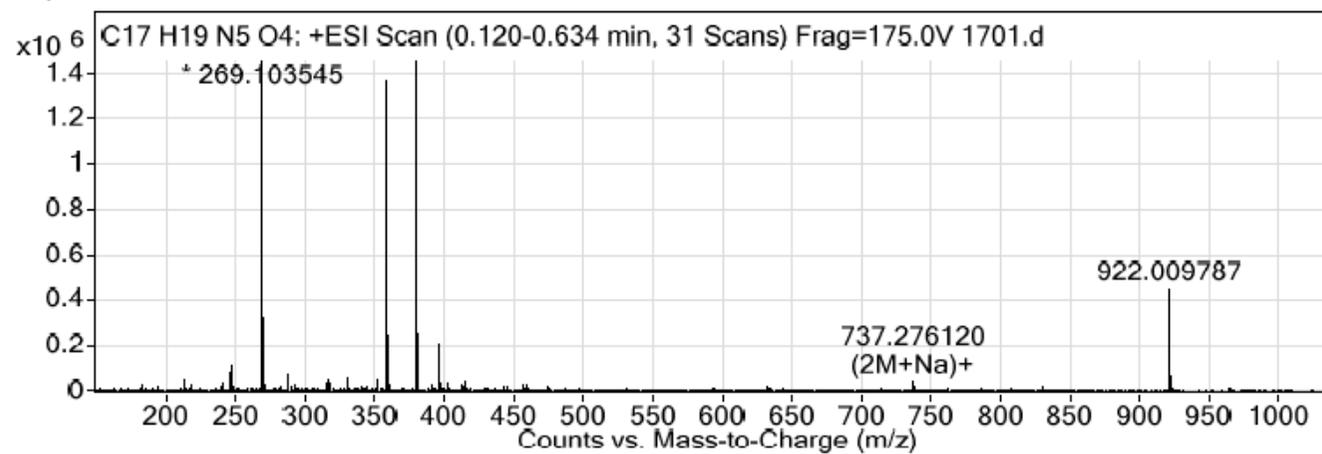


E.18.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear 2.14.

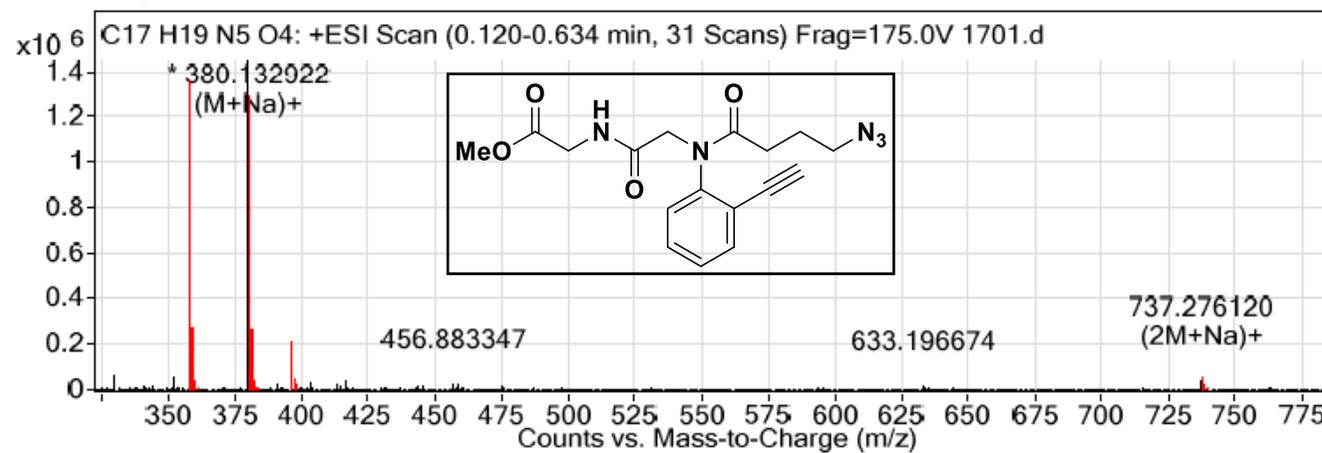


E.19.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear **2.15**.

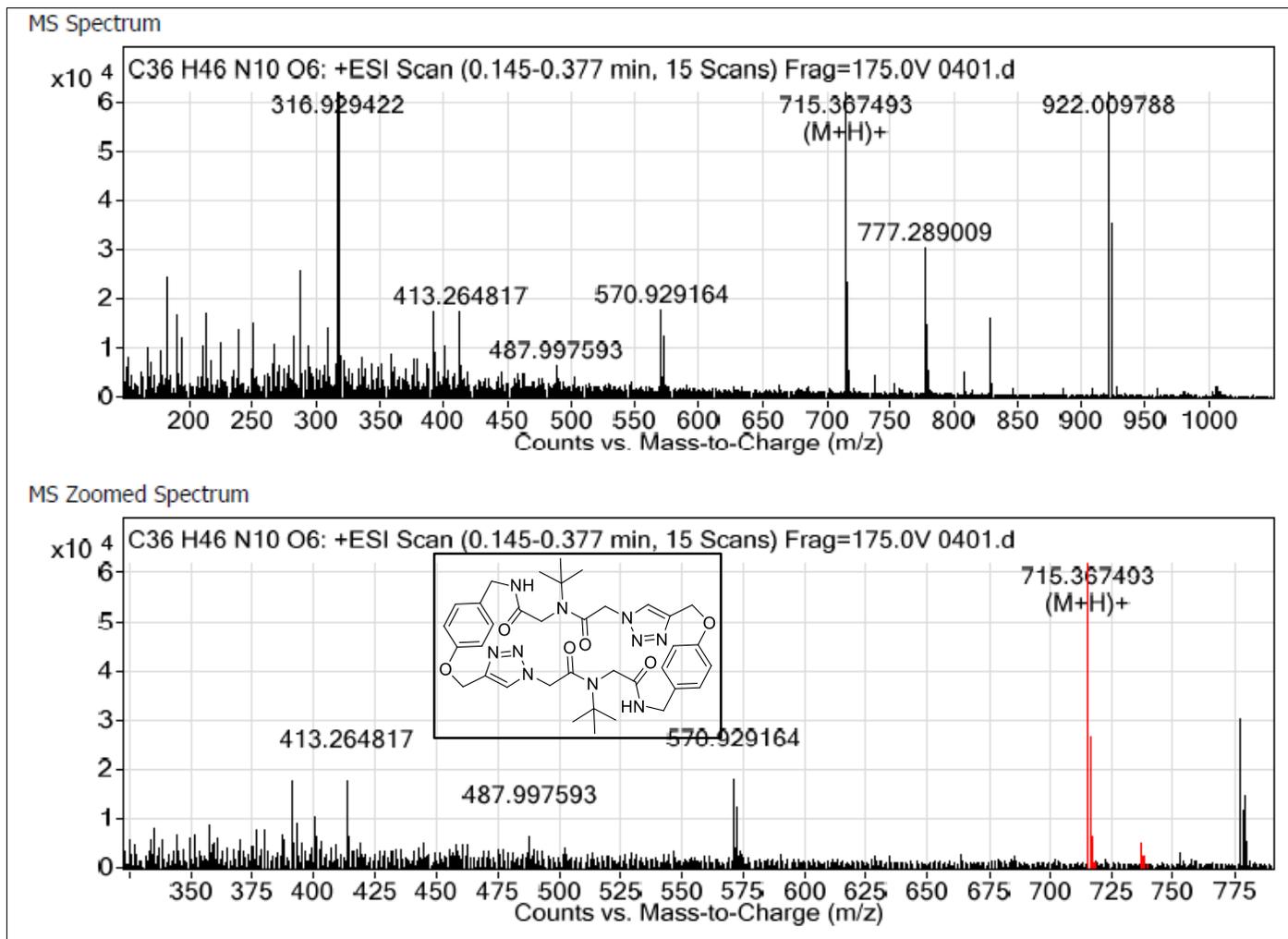
MS Spectrum



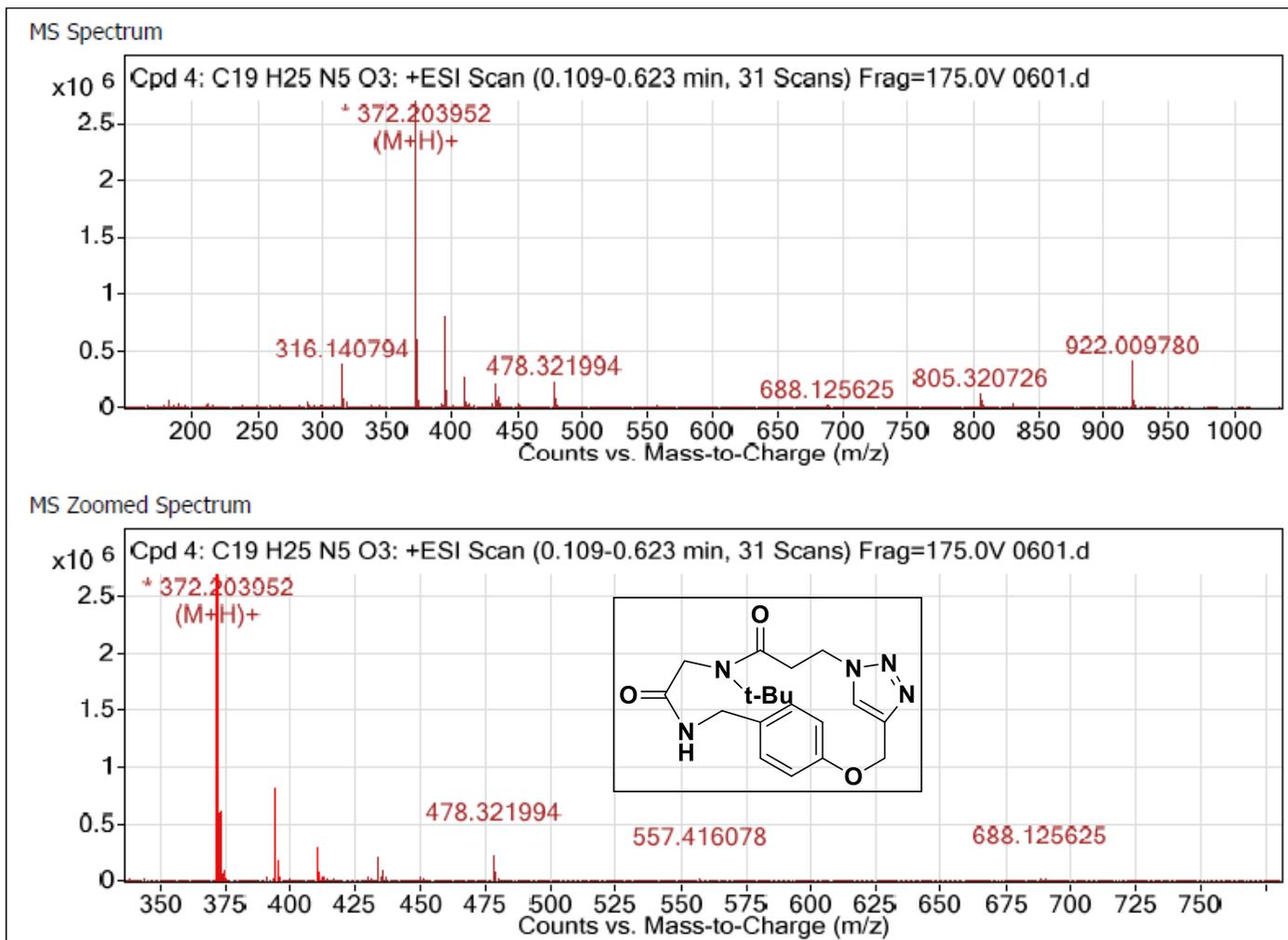
MS Zoomed Spectrum



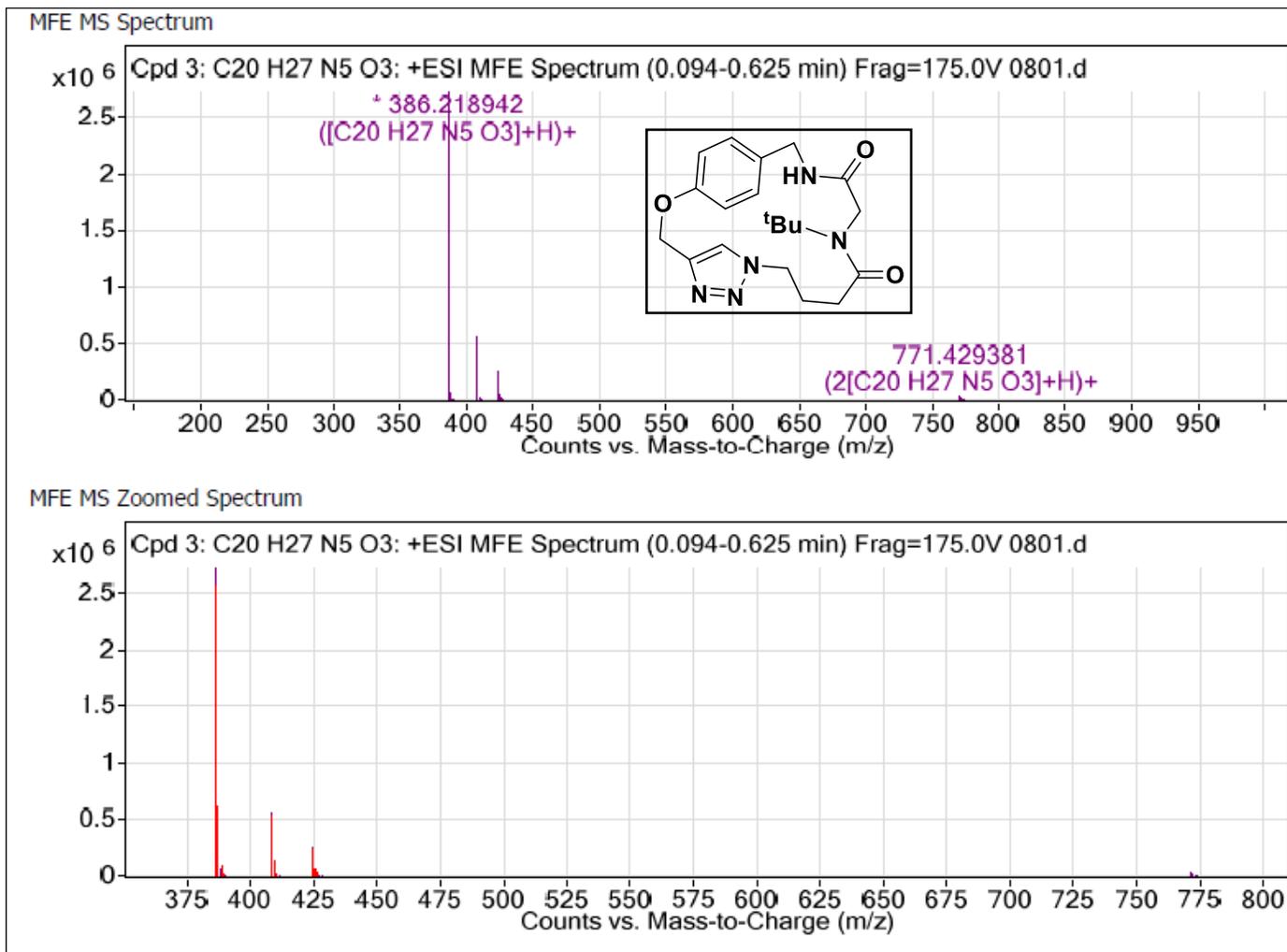
E.20.4 – EMAR (ESI) calculado para o peptóide linear **2.18**.



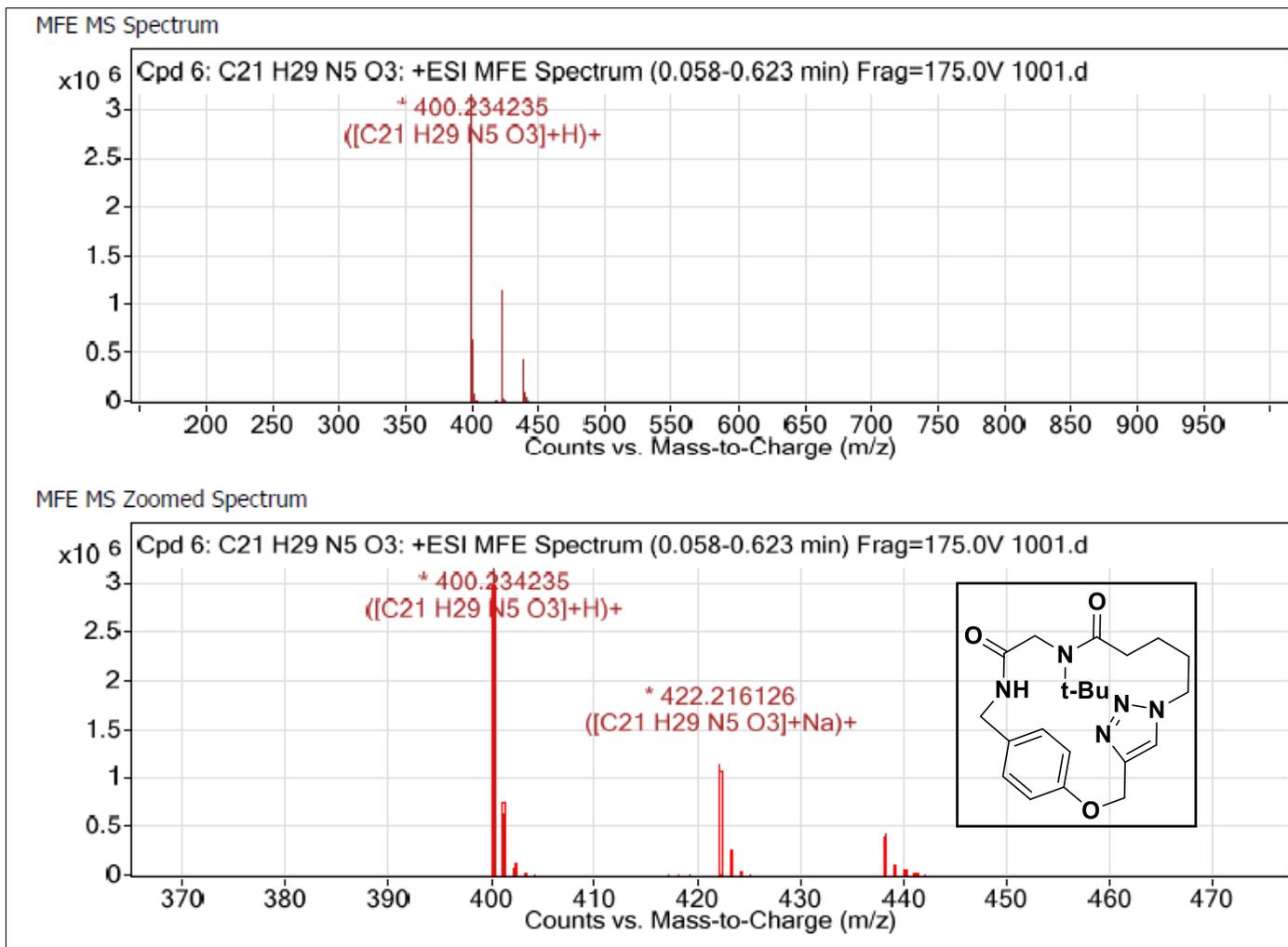
E.21.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide **3a α** .



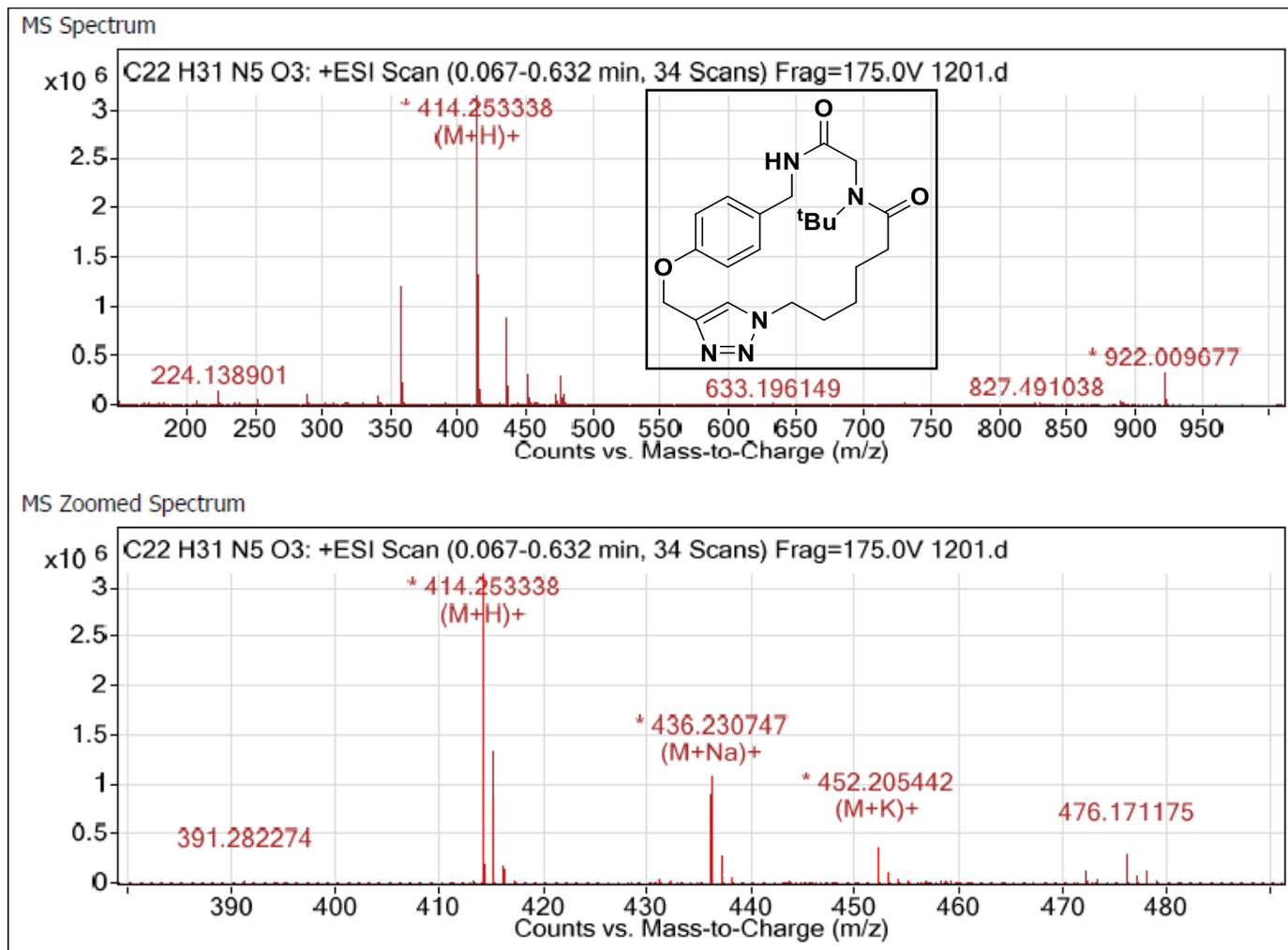
E.22.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide 3.1



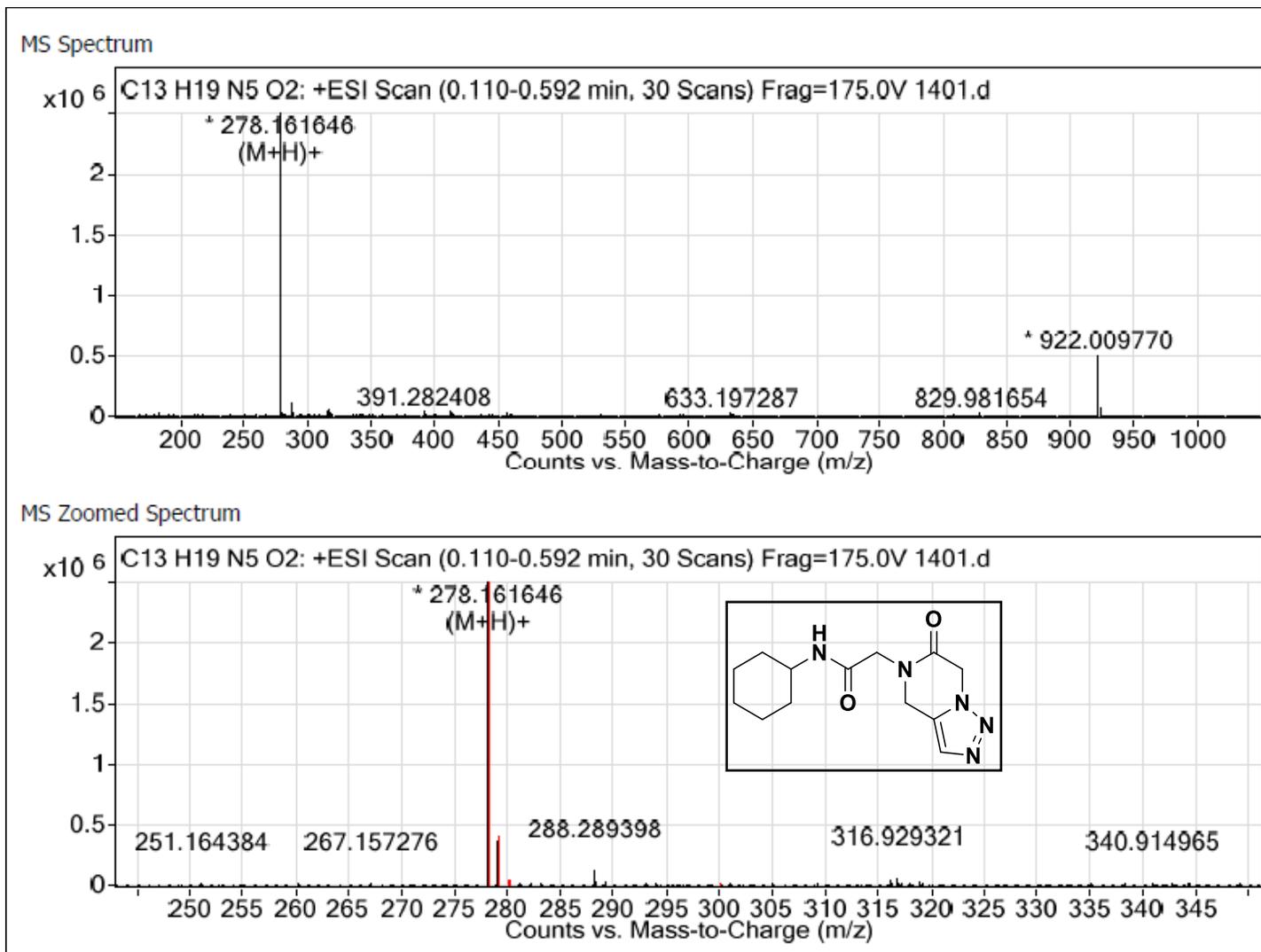
E.23.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide **3.2**.



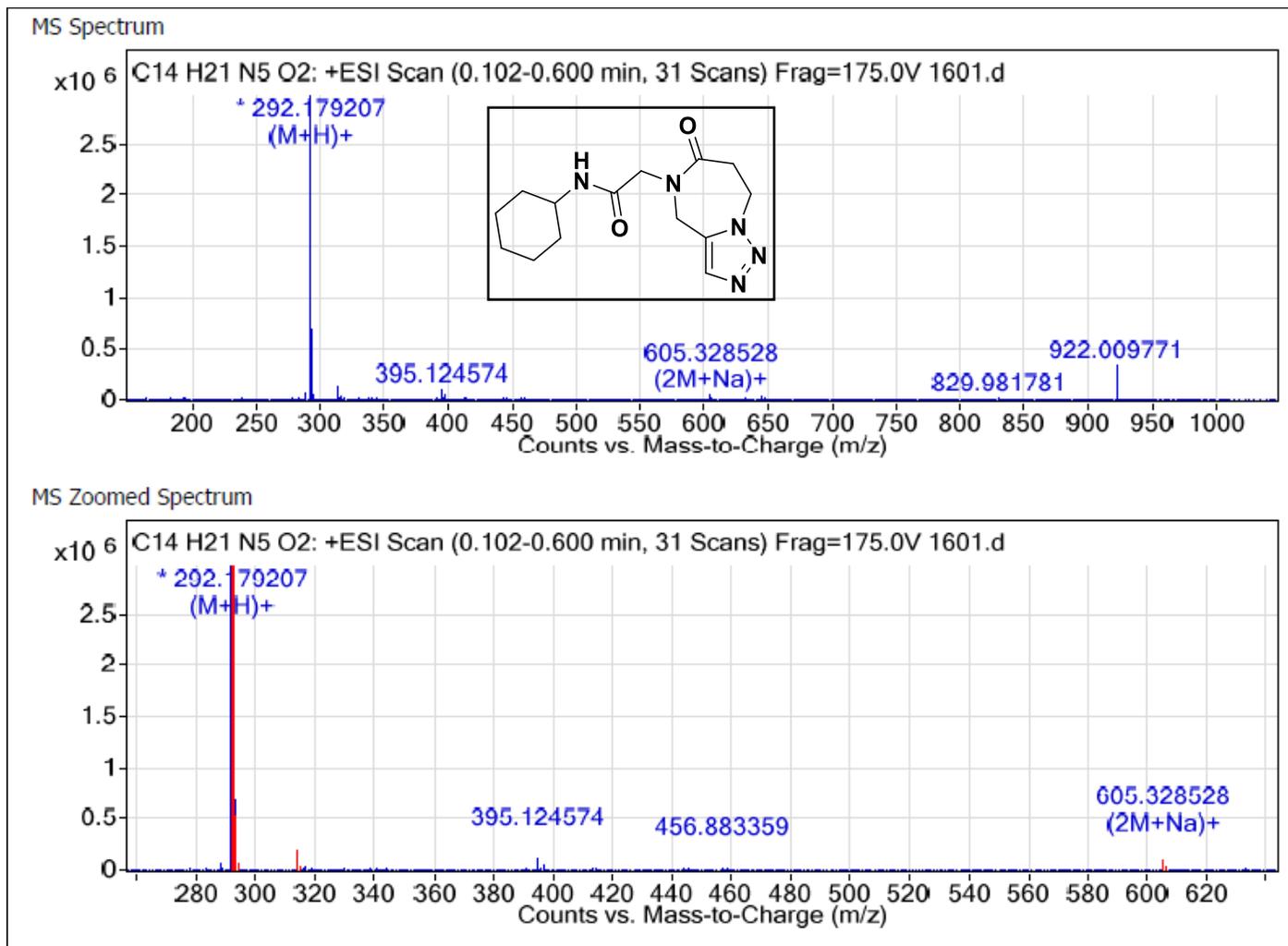
E.24.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide **3.3**.



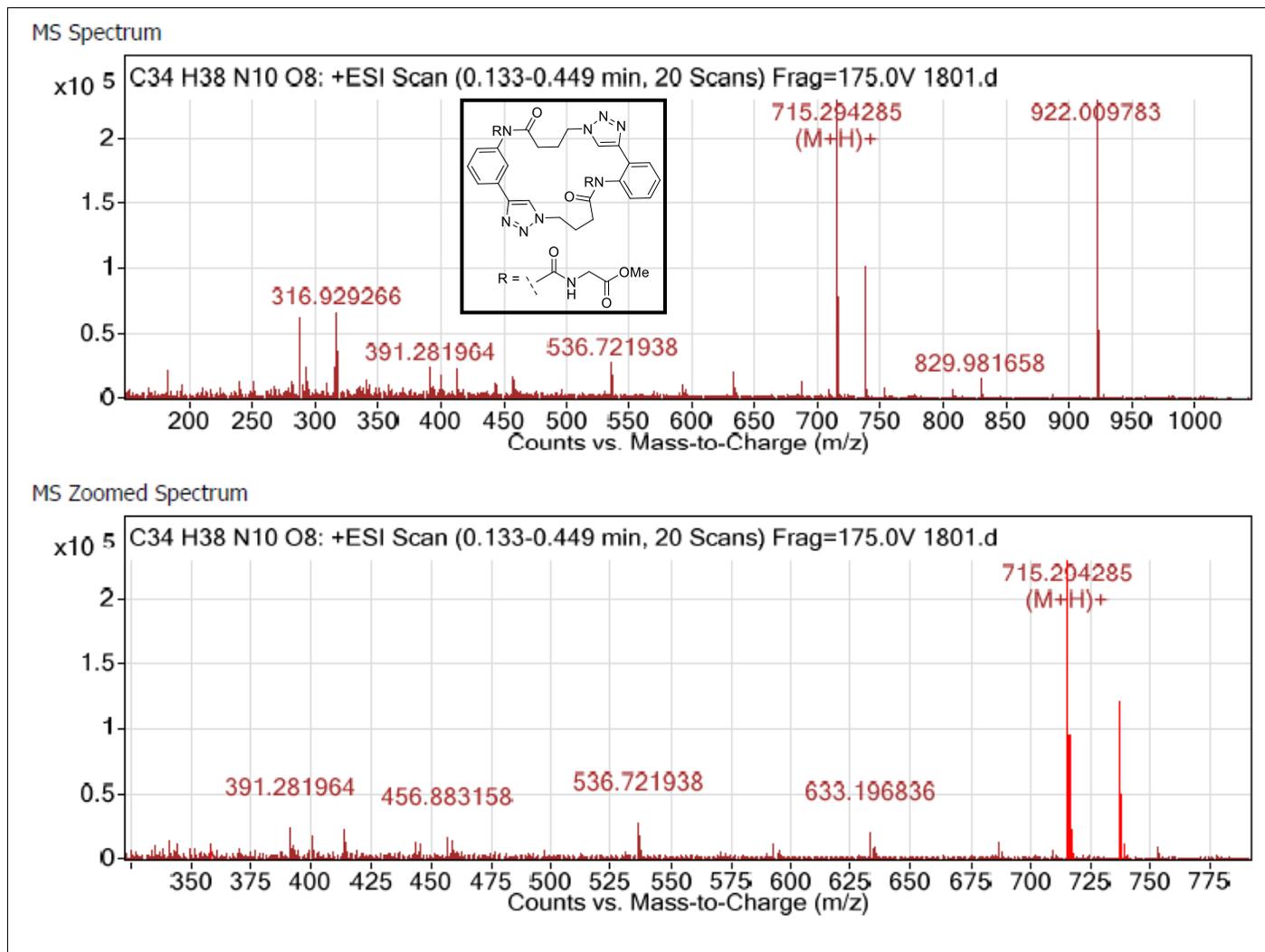
E.25.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide 3.4.



E.25.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide 3.5.



E.27.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide **3.6**.



E.28.4 – EMAR (ESI) calculado para o ciclopeptóide **3.7**.