



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

Dissertação de Mestrado

**Estudos Visando a Síntese de Compostos
Macrocíclicos e Heterocíclicos via Reações
Multicomponentes de Ugi**

Jorge Patryck Santos

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Brasília, julho de 2017



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ)

Estudos Visando a Síntese de Compostos Macrocíclicos e Heterocíclicos via Reações Multicomponentes de Ugi

Jorge Patryck Santos

Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, julho de 2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação do (a) aluno (a) **Jorge Patryck Santos**, matrícula nº **15/0170530**, intitulada “***Estudos visando a síntese de compostos macrocíclicos e heterocíclicos via reações multicomponentes de Ugi***”, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 28 de julho de 2017.

Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof. Dr. Wender Alves da Silva
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof.^a Dra. Otilie Eichler Vercillo
Membro Titular (FUP/UnB)

Prof. Dr. Mauro Vicentini Correia
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 28 de julho de 2017.

Agradecimentos

Aos meu pais João e Maria, pelo carinho e pelas lições. Por todo o suporte que sempre deram a mim e a meus irmãos, para que tivéssemos todas as oportunidades.

Ao meu irmão João Paulo, pelo exemplo que sempre foi. Por ter me ensinado a pensar. A minha irmã Jakeline, por sempre se mostrar tão interessada em saber e me motivar.

A minha namorada, Janaína por todo o amor, carinho, apoio e principalmente paciência. Por sempre estar presente, em todos os momentos de todas as jornadas que tive, sendo sempre um porto de confiança.

Ao professor Dr. Rafael Oliveira Rocha, pela a orientação e por todo o aprendizado e experiência que me proporcionou. Pela confiança no meu potencial, pela liberdade de trabalhar e desenvolver minhas ideias no laboratório.

Ao professor Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado, por sempre está disposto a compartilhar e ajudar e pelos ensinamentos nesses dois anos de trabalho. E a todos os mestres e professores que tive ao longo da vida, que me moldaram tanto em caráter quanto em intelecto.

Aos colegas de LITMO, com quem compartilhei essa jornada, por todos os cafés e momentos de descontração em meio as dificuldades acadêmicas. Um agradecimento em especial a Terezinha e Saulo pelas análises de RMN.

À UnB e ao Instituto de Química.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

Resumo

De modo geral, estruturas cíclicas ocupam um lugar de destaque na química orgânica e rotas sintéticas para a obtenção desta classe de moléculas são altamente desejáveis. É crescente o número de publicações em que reações multicomponente de Ugi são utilizadas visando à síntese de compostos macrocíclicos e heterocíclicos. Desta forma, neste trabalho foram propostas duas estratégias sintéticas distintas, ambas baseadas na reação de Ugi, para a construção de um acervo de compostos cíclicos. A primeira delas, baseada nos preceitos da MiBs (*Multiple Multicomponent Macrocyclizations Including Bifunctional Building Blocks*), em que componentes bifuncionais são necessários, visou a síntese de compostos macrocíclicos via reações consecutivas de Ugi empregando diácidos carboxílicos preparados a partir de reações de Ugi do tipo U-5C-4CR. A segunda estratégia buscou empregar um aldeído polifuncionalizado, produto de um rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman, como um dos componentes em reações multicomponentes de Ugi. Esta abordagem permitiu a obtenção de compostos heterocíclicos estruturalmente distintos pela utilização de diferentes estratégias de ciclização.

Palavras-chave: Reações multicomponente de Ugi, Macrociclos, Heterociclos.

Abstract

In general, cyclic structures occupy a prominent place in organic chemistry and synthetic routes for obtaining this class of molecules are highly desirable. There is a growing number of publications in which Ugi multi-component reactions are used for the synthesis of macrocyclic and heterocyclic compounds. In this work, two different synthetic strategies were proposed, both based on the Ugi reaction, for the construction of a collection of cyclic compounds. The first one, based on the precepts of the MiBs (Multiple Multicomponent Macrocyclics Including Bifunctional Building Blocks), in which bifunctional components are required, aimed the synthesis of macrocyclic compounds via consecutive Ugi reactions using carboxylic diacids prepared from U-5C-4CR Ugi variant. The second strategy employ a polyfunctionalized aldehyde, product of a Claisen rearrangement in Morita-Baylis-Hillman adducts, as one of the components in Ugi multi-component reactions. This approach allowed structurally distinct heterocyclic compounds readily obtained by the use of different cyclization strategies.

Keywords: Ugi multicomponent reaction, macrocycles, heterocycles.

Sumário

1. Introdução	2
2. Objetivos	26
2.1 Objetivos Geral:	26
2.2 Objetivos Específicos:	26
3. Resultados e Discussão	28
3.1 – Estratégia Sintética A: Reações de Ugi consecutivas (U-5C-4CR)/MiBs	28
3.2 – Estratégia Sintética B: Morita Bayllis-Hillman/Claisen/Ugi	49
4. Conclusões e Perspectivas	84
4.1 – Estratégia Sintética A: Reações de Ugi consecutivas (U-5C-4CR)/MiBs	84
4.2 – Estratégia Sintética B: Morita-Bayllis-Hillman/Claisen/Ugi	86
5. Materiais e Métodos	89
6. Referências Bibliográficas	105
ANEXOS	109

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

- ACE** – Acetilcolinesterase
- AMBH** – Aduto de Morita-Baylis-Hillman
- AcOEt** – Acetato de Etila
- Boc** – *tert*-Butoxicarbonil
- CCD** – Cromatografia em camada delgada
- CDCl₃** – Clorofórmio deuterado
- DABCO** – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
- DBU** – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
- DCE** – Dicloroetano
- DCM** – Diclorometano
- EM-AR** – Espectrometria de massa de alta resolução
- Et** – etila
- Hz** – Hertz
- I-RMC** – Reações Multicomponente com Isocianetos
- J** – Constante de acoplamento
- LITMO** – Laboratório de isolamento e transformação em moléculas orgânicas
- MBH** – Reações Multicomponente com Isocianetos
- Me** – Metila
- ppm** –Partes por milhão
- P-3CR** – Reações de Passerini com três componentes
- RMC** – Reação multicomponente
- RMN de ¹H** – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
- RMN de ¹³C** – Ressonância magnética nuclear de carbono 13
- THF** – Tetrahidrofurano
- TFA** – Ácido Trifluoroacético
- TMS** – Tetrametilsilano
- U-4CR** – Reações de Ugi com quatro componentes
- U-5C-4CR** – Reações de Ugi cinco centros e quatro componentes
- δ** – Deslocamento químico ppm

Lista de Esquemas

Esquema 1. Exemplos de Reações Multicomponentes (RMC).	3
Esquema 2. Esquema geral da reação de Passerini.....	5
Esquema 3. Esquema geral da reação de Ugi (U-4CR).....	5
Esquema 4. Esquema geral do mecanismo da reação de Ugi.....	6
Esquema 5. Esquema geral da reação de Ugi U-5C-4CR utilizando aminoácidos. ...	7
Esquema 6. Esquema geral da reação Azido-Ugi.....	7
Esquema 7. Esquema geral do mecanismo da reação de Ugi-cinco-centros-quatro- componentes.....	8
Esquema 8. Esquema geral do mecanismo da reação do tipo Azido-Ugi.	9
Esquema 9. Síntese de peptídeos macrociclos via estratégia de reações multicomponentes.	11
Esquema 10. Macrociclicização de peptídeos via reação de Ugi (U-4C-3CR).	12
Esquema 11. Representação de uma reação de Macrociclicização via Ugi utilizando um reagente bifuncional e uma reação MiBs.	13
Esquema 12. Reação lateral relatada por Failli e colaboradores que pode ser enquadrada dentro do conceito da MiBs.....	13
Esquema 13. Macrociclos sintetizados via estratégia MiBs por Wessjoham et al. ...	14
Esquema 14. Macrociclo sintetizados por Wessjoham et al.	15
Esquema 15. Esquema geral da rota sintética proposta por Domling.	16
Esquema 16. Proposta sintética realizada por Dömling e colaboradores.....	16
Esquema 17. Utilização de ceto/ácidos na síntese de heterocíclicos via reação de Ugi.	17
Esquema 18. Compostos cíclicos obtidos por estratégia multicomponente.	18
Esquema 19. Diferentes rotas sintéticas para a síntese de β -carbólinas carbonilas via reações de Ugi/Pictet Spengler propostas por Tyagi e Chauhan.....	19
Esquema 20. Diferentes rotas sintéticas para a síntese de compostos heterocíclicos via Azido-Ugi.	20
Esquema 21 Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	20
Esquema 22. Mecanismo proposto para a reação de MBH.	22
Esquema 23. Rota sintética proposta por Bharadwaj e colaboradores.	23
Esquema 24. Rota sintética proposta por Ding e colaboradores.....	23

Esquema 25. Rota sintética proposta por Batra e colaboradores.....	24
Esquema 26. Resultados obtidos por Clainsen.....	24
Esquema 27. Rota sintética proposta por Basavaiah e colaboradores.	25
Esquema 28. Proposta de construção de moléculas bifuncionais a partir da reação de Ugi com aminoácidos.....	26
Esquema 29. Proposta para a síntese de compostos cíclicos	27
Esquema 30. Propostas sintéticas para a obtenção de compostos heterocíclicos...	27
Esquema 31. Rota sintética proposta para a síntese de compostos cíclicos a partir da sequência de reações Ugi (U-5C-4CR)/MiBs.....	28
Esquema 32. Resultados experimentais das reações de Ugi utilizando diferentes tipos de aldeídos. Todos os compostos foram isolados como mistura de diastereoisômeros.....	30
Esquema 33. Produtos obtidos pela reação da (L)-prolina, ciclohexanona e isocianoacetato de etila.....	39
Esquema 34. Tentativa de hidrólise do composto 116 com hidróxido de lítio em THF/H ₂ O.....	45
Esquema 35. Produto esperado após procedimento de hidrólise.	48
Esquema 36. Rota sintética proposta pela sequência sintética AMBH/Clainse/U-5C-4CR para a síntese de heterociclos.	50
Esquema 37. Síntese do aduto de MBH a partir do benzaldeído.	50
Esquema 38. Rearranjo de Claisen em adutos de MBH.	52
Esquema 39. Reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o aldeído derivado do Rearranjo de Claisen.	55
Esquema 40. Resultados experimentais das reações de Ugi utilizando diferentes tipos de aminoácidos.....	56
Esquema 41 - Rota sintética proposta pela sequência sintética AMBH/Clainse/Azido-Ugi para a síntese de heterociclos.	62
Esquema 42. Reação de Azido-Ugi utilizando o aldeído derivado do Rearranjo de Claisen	62
Esquema 43. Resultados experimentais das reações de Azido-Ugi utilizando diferentes aminas.....	63
Esquema 44. Resultados experimentais obtidos na reação com isocianoacetato de metila 147	68

Esquema 45. Derivatização do composto 149	69
Esquema 46. Resultados experimentais obtidos na reação com o isocianoacetato de metila.....	73
Esquema 47. Perspectiva da síntese dos compostos macrociclos via Estratégia A.	85
Esquema 48 - Painel de Moléculas sintetizadas na sequência sintéticas MBH/Claisen/Ugi.....	87

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplos de isocianetos naturais. ²	4
Figura 2. Exemplos de macrociclos naturais. ²⁶	10
Figura 3. Composto macrociclo e seu análogo acíclico. ²⁷	10
Figura 4. Espectro de RMN de ¹ H do composto 116 – Mistura de Isômeros (600 MHz, CDCl ₃).	32
Figura 5. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 116 – Mistura de Isômeros (150 MHz, CDCl ₃).	34
Figura 6. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C na sequência de APT do composto 116 – Mistura de Isômeros (150 MHz, CDCl ₃).	35
Figura 7. Determinação da proporção de diastereoisômeros do composto 116 pela integração dos sinais referente aos hidrogênios α-amídicos no espectro de RMN de ¹ H do bruto da reação (600 MHz, CDCl ₃).	37
Figura 8. Determinação da proporção de diastereoisômeros do composto 116 pela integração dos sinais referente aos hidrogênios do grupo metóxila pelo espectro de RMN de ¹ H no bruto da reação (600 MHz, CDCl ₃).	38
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H do composto 125 – (600 MHz, CDCl ₃)	40
Figura 10. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do subproduto derivado da reação de Passerini -- composto 126 (600 MHz, CDCl ₃).	42
Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ¹ H da mistura dos produtos 127 e 128 (600 MHz, CDCl ₃).	44
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H do composto isolado a partir da tentativa de hidrólise do composto 116.	46
Figura 13. Espectro de RMN de ¹³ C do composto isolado a partir da tentativa de hidrólise do composto 116.	46
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H do composto 132 (600 MHz, CDCl ₃)	51
Figura 15. Ampliação do cromatograma de CG/EM do bruto do rearranjo de Claisen.	53
Figura 16. Ampliação do cromatograma de CG/EM do bruto do rearranjo de Claisen pós-adição de KOH 1% (m/m).	53
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H do composto 135. (600 MHz, CDCl ₃)	54

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto 139 (600 MHz, CDCl_3) – Mistura de isômeros.....	57
Figura 19. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 139 – Mistura de Isômero (600 MHz, CDCl_3).....	58
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 139 – Mistura de isômeros (150 MHz, CDCl_3).....	60
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto 143 (600 MHz, CDCl_3).	64
Figura 22 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 143 (150 MHz, CDCl_3).	66
Figura 23. Espectro de massa de alta resolução (EM-AR) do composto 151.	70
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto 153 (600 MHz, CDCl_3).	71
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 151 (150 MHz, CDCl_3).	72
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 154 (600 MHz, CDCl_3).	74
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 154 (150 MHz, CDCl_3).	75
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto 155 (600 MHz, CDCl_3).	76
Figura 29. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H do composto 155 (600 MHz, CDCl_3).	77
Figura 30. Ampliação do RMN de correlação 2D ^1H -APT, HSQC do composto 155 (600 MHz, CDCl_3).....	78
Figura 31. Espectro de RMN ^1H do bruto da reação da entrada 4.	81

Lista de Tabelas

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando a (L)-prolina.....	29
Tabela 2. Atribuição dos deslocamentos e multiplicidades dos hidrogênios do composto 116 – Mistura de Isômeros.	33
Tabela 3. Atribuição dos deslocamentos aos carbonos do composto 116 – Mistura de Isômeros	36
Tabela 4. Atribuição dos deslocamentos dos hidrogênios do composto 125.....	41
Tabela 5. Atribuição dos deslocamentos dos hidrogênios do composto 126.....	43
Tabela 6. Variação nas condições reacionais para a síntese do diácido carboxílico desejado.....	47
Tabela 7. Atribuição dos deslocamentos aos hidrogênios do composto 139 – Mistura de isômeros.....	59
Tabela 8. Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto 139 – Mistura de isômeros.....	61
Tabela 9. Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto 143.	65
Tabela 10. Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 143.	67
Tabela 11. Procedimentos aplicados na tentativa de se obter os compostos cíclicos à partir dos produtos da reação de U-5C-4CR.....	80
Tabela 12. Procedimentos aplicados na tentativa de se obter os produtos cíclicos N-substituídos à partir de experimentos assistidos por micro-ondas.	82
Tabela 13. Procedimentos aplicados na tentativa de se obter os compostos cíclicos à partir dos produtos da Azido-Ugi.....	83

1. Introdução

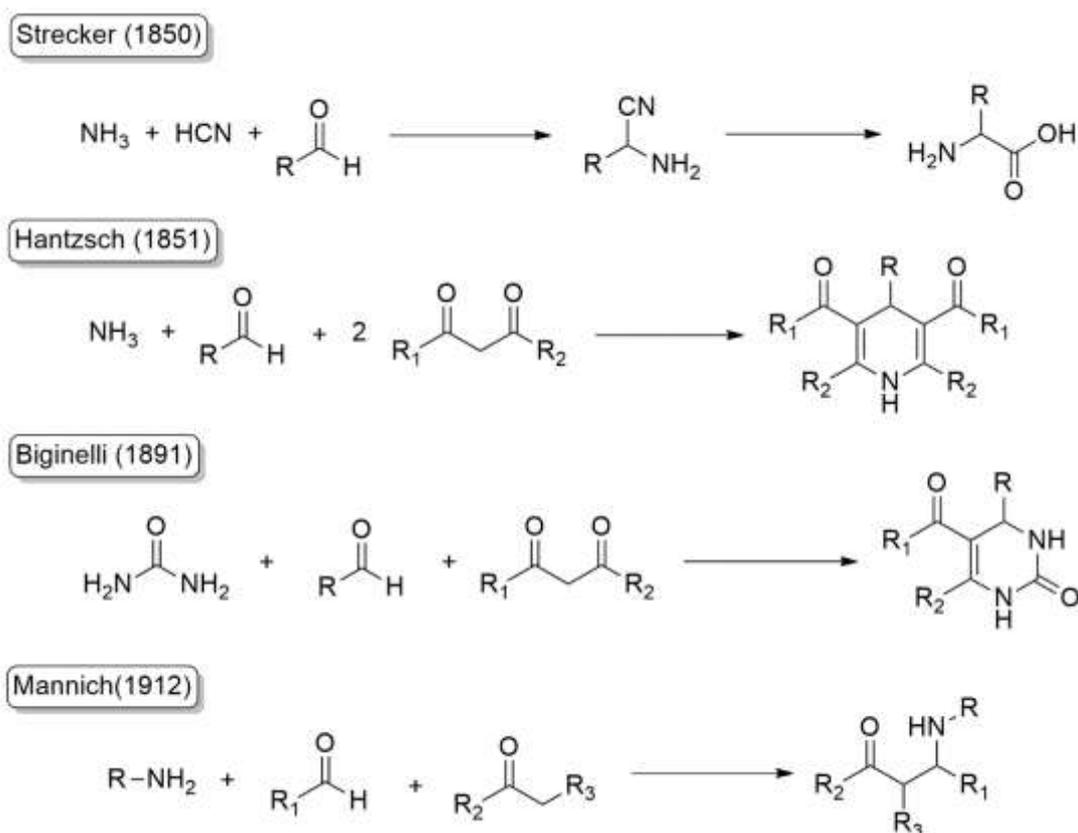
Reações Multicomponentes (RMC) são comumente definidas como um processo químico envolvendo três ou mais substratos que reagem levando à formação de um único produto, no qual partes essenciais de todos os reagentes são incorporados à estrutura do produto formado.¹ Neste sentido, as RMC's são processos com elevada economia de átomos, em que, idealmente, todos os átomos dos materiais de partidas estariam incorporados na estrutura do produto, havendo a possibilidade de formação de estruturas complexas a partir de substratos simples e com menor esforço sintético.²

Uma série de características das RMC's justificam o crescente interesse neste tipo de reação nas últimas décadas. Quando comparado com os procedimentos lineares, a variabilidade estrutural e molecular que é passível de ser explorada por estratégia via RMC's é muito maior. Nas sínteses lineares, cada etapa é dependente do sucesso da etapa anterior, pois o produto de uma etapa, passa a ser reagente na etapa seguinte. Já as RMC's são operações do tipo *one-pot* e fazem uso de procedimentos experimentais simples, com número de operações e processos de purificação reduzidos. Essas características, associadas ao elevado número de ligações formadas por operação, além da complexidade estrutural alcançada de forma rápida, fazem com que as RMC's sejam procedimentos altamente convergentes. Mas o que talvez seja a característica mais interessante das RMC's, é a capacidade exploratória da versatilidade estrutural e molecular, assim como a capacidade de construção de acervos de compostos pela variação sistemática dos reagentes de partida.³

Apesar da definição de RMC, não implica dizer que os materiais reagem simultaneamente e que a formação do produto ocorra em um único passo. Mas sim, uma sequência ordenada de várias sub-reações. Geralmente, nos processos de RMC's ocorre a formação de um intermediário, *in situ*, pela interação de dois ou mais reagentes, que, por sua vez, irá reagir com outra substância presente no meio reacional. Todas essas sub-reações são etapas de equilíbrio, sendo que somente a última etapa é irreversível, favorecendo o deslocamento do equilíbrio para a formação do produto.⁴

Do ponto de vista histórico, processos multicomponentes são conhecidos

desde os primórdios da Química Orgânica. A primeira descrição de uma reação multicomponente data de 1850 quando Strecker⁵ reportou a síntese de α -aminoácidos a partir de α -amino nitrilas, produzidos a partir de uma RMC. Desde então, várias outras RMC foram desenvolvidas, como exemplo, a reação Hantzsch (1851)⁶ que envolve a combinação de uma amina, um aldeído na presença de um excesso de β -cetoéster para a formação de uma diidropiridina. Outro exemplo, a reação de Biginelli (1891)⁷ entre um aldeído, um β -cetoéster e ureia para a produção de diidropirimidinonas. Uma outra reação multicomponente muito estudada e importante é a reação entre um aldeído, uma amina e um composto ceto passível de enolização, fornecendo um composto β -amino carbonila, conhecida como reação de Mannich (1912),⁸ Esquema 1. Molécula complexas e com atividades biológicas desejáveis podem ser alcançadas através destas reações.



Esquema 1. Exemplos de Reações Multicomponentes (RMC).

Uma classe particularmente interessante de RMC são as Reações Multicomponente com Isocianetos (I-RMC). Esta se destaca pela sua maior versatilidade, atribuída à química não convencional dos isocianetos, também

conhecidos como isonitrilas.⁴ Descoberta em 1838, essa função orgânica está presente em vários compostos de origem natural, principalmente de origem marinha, e muitos destes compostos possuem atividade antibiótica e fungicida relatada (Figura 1).⁹ Isocianetos exercem papel de destaque na química das reações multicomponente pela sua reatividade única. No seu processo sintético, um carbono tetravalente C^{IV} é convertido em um divalente C^{II}, fato que explica algumas das peculiaridades desta classe de composto.¹⁰ Diferente das demais funções orgânicas, em que as interações nucleofílicas e eletrofílicas ocorrem em átomos distintos, essas mesmas interações nos isocianetos acontecem no mesmo átomo, ou seja, esta função orgânica permite ataques nucleofílicos e eletrofílicos no átomo de carbono divalente presente em sua estrutura, o que leva à formação de α -aduto de reatividade ímpar, na qual toda a química das I-RMC's é baseada.¹¹

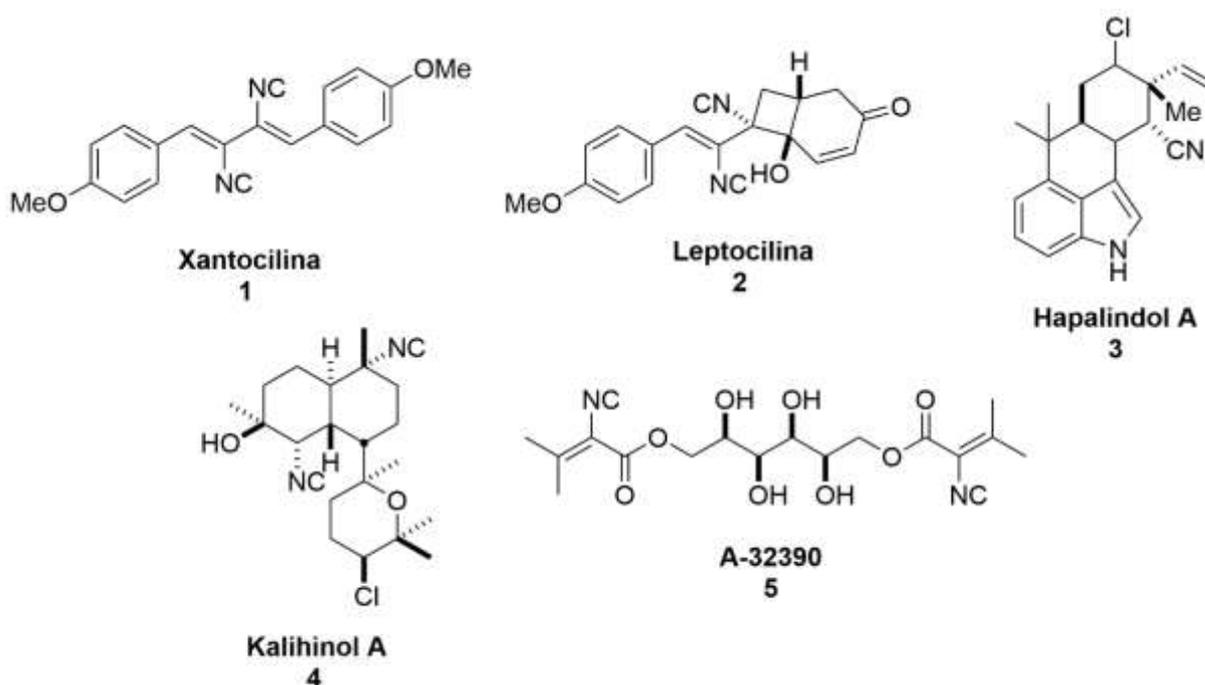
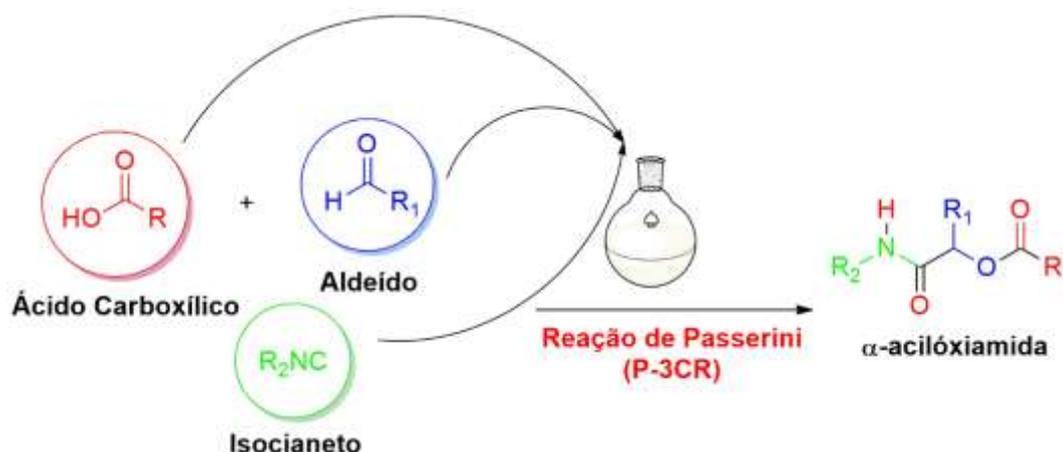


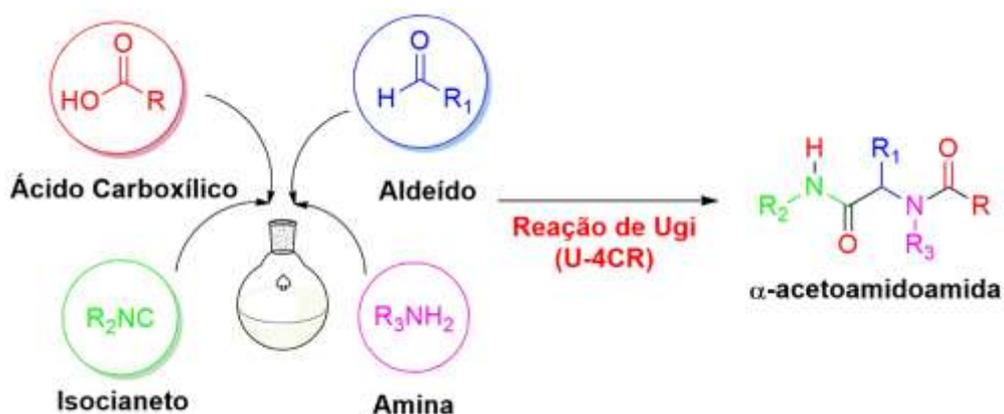
Figura 1. Exemplos de isocianetos naturais.²

I-RMC's são estratégias usadas para a síntese rápida de moléculas com alta funcionalidade e complexidade estrutural. Dentre as principais representantes desta classe de reação está a reação de Passerini (P-3CR)¹² que foi proposta em 1921 por M. Passerini, na qual obtêm-se como produto uma α -acilóxiâmida, resultado da combinação de um composto carbonílico, um ácido carboxílico e um isocianeto (Esquema 2).



Esquema 2. Esquema geral da reação de Passerini.

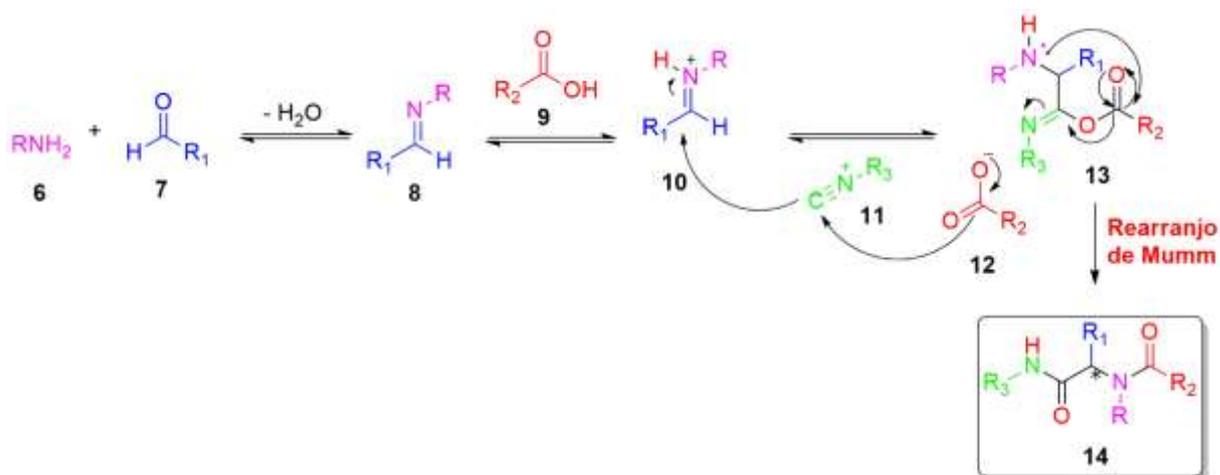
A principal, e mais estudada I-RMC, é a reação multicomponente de Ugi (U-4CR).¹³ Ela foi descrita em 1959, por Ivar Ugi e consisti na combinação de um aldeído, ou cetona, um ácido carboxílico, uma amina primária e um isocianeto, gerando uma α -acetoamidoamida como produto desta reação, com estrutura semelhante a um peptóide, sendo esses uma classe de oligômeros de glicina N-substituída, que mimetizam a estrutura primária de peptídeos, o interesse neste tipo de compostos se dar devido a várias atividades biológicas associadas a um maior estabilidade proteolítica do que quando comparada aos peptídeos (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Esquema geral da reação de Ugi (U-4CR).

Um dos mecanismos já descritos e aceitos desta reação na literatura envolve um sistema de reação complexo que procede via várias sub-reações de equilíbrio. No primeiro passo, uma imina **8** é formada a partir da reação de condensação da amina

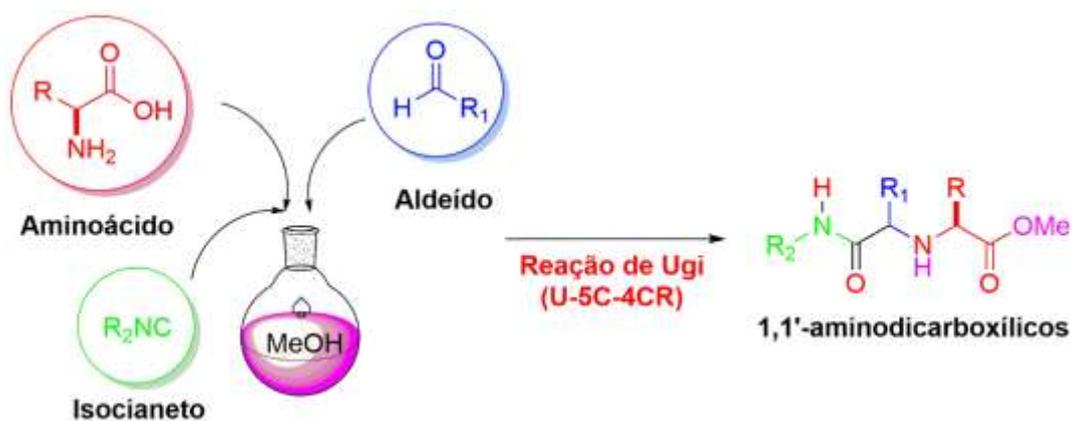
6 e do aldeído **7**. Em seguida, a imina **8** é ativada pelo ácido carboxílico **9**, responsável por protoná-la, gerando o íon imínio **10**. O α -aduto **13** é gerado como produto da interação entre as espécies **10**, **11** e **12**, em razão da já mencionada valência não usual da função isocianeto. Por fim, um rearranjo de Mumm, em uma etapa irreversível, leva à formação do produto de Ugi **14** (Esquema 4).¹⁴



Esquema 4. Esquema geral do mecanismo da reação de Ugi.

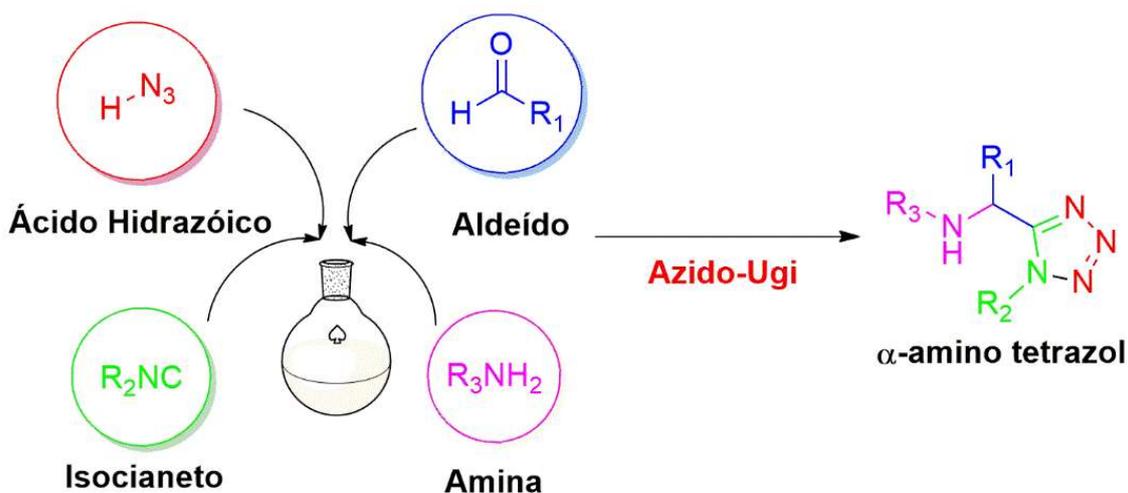
Nesta reação, ocorre somente a perda de uma molécula de água, fato que evidencia a economia de átomos, além do caráter convergente desta reação, ilustrado no número de ligações formadas, um total de quatro novas ligações formadas em um único processo químico.²

Uma variação interessante da reação de Ugi (U-4CR) é alcançada pela condensação de um aldeído ou cetona, um isocianeto e um α -aminoácido em um solvente nucleofílico, como por exemplo metanol. A esta variante dá-se o nome de Ugi cinco centros e quatro componentes (U-5C-4CR).¹⁵ Os produtos obtidos via esta reação são derivados ácidos de 1,1'-aminodicarboxílicos, classe de compostos presente em vários cogumelos venenosos, que apresentam atividade inibidora da enzima colinesterase, ACE¹⁶. Os aminoácidos atuam como componente bifuncional, substituto dos compostos amina e ácido carboxílicos, bastante atrativos em Síntese Orgânica, devido à informação estereoquímica que estes oferecem a uma reação (Esquema 5).¹⁷



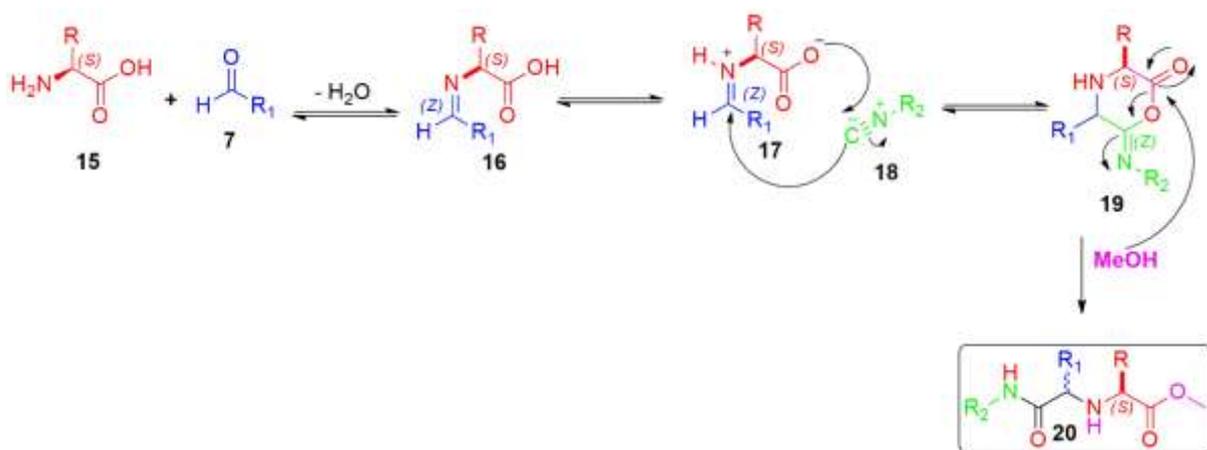
Esquema 5. Esquema geral da reação de Ugi U-5C-4CR utilizando aminoácidos.

Outras variantes são alcançadas pelo emprego de compostos com funções orgânicas distintas, porém que exerçam papel semelhante no mecanismo da reação de Ugi. Uma das primeiras propostas feitas sobre esta perspectiva, foi a de substituir o ácido carboxílico por um ácido hidrazóico, levando à formação de α -amino tetrazóis.¹⁸ A esta variante dá-se o nome de Azido-Ugi, na qual um anel tetrazólico 1,5-disubstituído é gerado na estrutura do produto. Este é um núcleo de interesse devido às diversificadas aplicações nos mais variados campos como, por exemplo, no ramo de bioimageamento e fotoimageamento,¹⁹ na química de peptídeos miméticos, uma vez que este grupamento é um bioisómero da ligação *cis*-amida.²⁰ Além, de aplicações farmacológicas com várias atividades biológicas já relatadas e fármacos comerciais²¹ (Esquema 6).



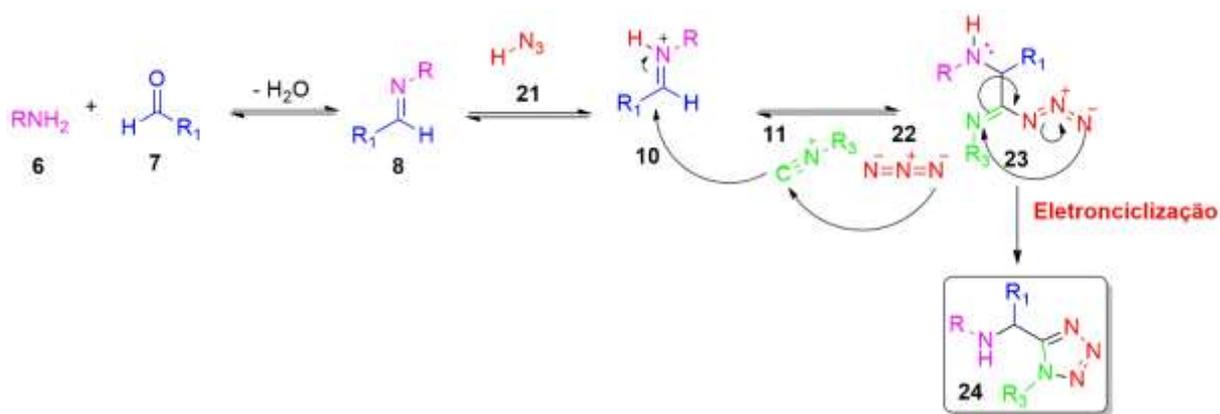
Esquema 6. Esquema geral da reação Azido-Ugi.

Em termos mecanísticos, estas reações não se diferenciam muito. Sendo muitas das etapas comuns a ambas as variantes, assim como também, a reação de Ugi tradicional. No caso da reação de Ugi com aminoácido, a primeira etapa consiste na formação da imina **16**, neste caso, produto da condensação da função amina do aminoácido **15** com o aldeído **7**. O íon imínio **17**, formado como resultado da protonação da imina **16**, reage, em seguida, com o isocianeto **18**, com interações tanto do tipo nucleofílica como eletrofílica, levando à formação do α -aduto **19**. Uma vez que o α -aduto é cíclico. Desta forma, o solvente nucleofílico, representado pelo metanol, é responsável por interceptar o α -aduto através de um ataque nucleofílico ao grupo carboxila gerando um intermediário sintético instável que se decompõe para formar o produto da reação de U-5C-4CR **20**, em uma etapa irreversível (Esquema 7).¹⁶



Esquema 7. Esquema geral do mecanismo da reação de Ugi-cinco-centros-quatro-componentes.¹⁶

De forma semelhante aos mecanismos anteriormente apresentados, a primeira etapa do mecanismo da reação denominada Azido-Ugi é a formação de uma imina **8**, produto da condensação do aldeído **7** com a amina **6**. Esta, por sua vez, é ativada pelo ácido hidrazóico **21**, gerando o íon azoteto **22** e o íon imínio **10**. O α -aduto **23** é gerado como produto das interações das espécies **10**, **11** e **22**. Este α -aduto **23**, passa por uma etapa de eletroniclização, em uma etapa irreversível, levando à formação do produto da reação **24** (Esquema 8).²²



Esquema 8. Esquema geral do mecanismo da reação do tipo Azido-Ugi.²²

Ao comparar os produtos das reações de Ugi descritas anteriormente, em todas, um novo centro quiral é gerado, a depender do aldeído ou cetona utilizados, no carbono pró-quiral da carbonila deste composto. Na reação de Ugi tradicional e na variante com aminoácido, uma amida secundária é introduzida à estrutura pelo isocianeto, ao passo que, na Azido-Ugi, ocorre a introdução de um anel tetrazólico 1,5-substituído. A principal diferença estrutural entre os produtos destas reações é que, enquanto na U-4CR uma diamida é gerada, no produto da variante com aminoácido uma amidoamina é formada e, na estrutura do produto na Azido-Ugi, gera-se um α -amino tetrazol²³. O segmento de α -amino éster presente na estrutura no produto da reação de Ugi do tipo cinco-centros-quatro-componentes resulta da utilização de álcoois como o solvente nucleofílico da reação. Dömling e colaboradores reportaram o emprego de aminas em substituição ao metanol como quarto componente deste tipo de reação, levando à formação de α -amino amidas²⁴.

Nos últimos anos, estratégias sintéticas para a construção de moléculas cíclicas nas quais reações de Ugi são utilizadas vêm crescendo em número e em complexidade, principalmente na obtenção de macrociclos e procedimentos de macrociclização.²⁵ O interesse neste tipo de compostos é justificado pelas propriedades biológicas marcantes, na qual estima-se que cerca de 20% dos produtos naturais conhecidos apresentam estrutura cíclica, como por exemplo, os antibióticos eritromicina A e Eptilona B (Figura 2).²⁶

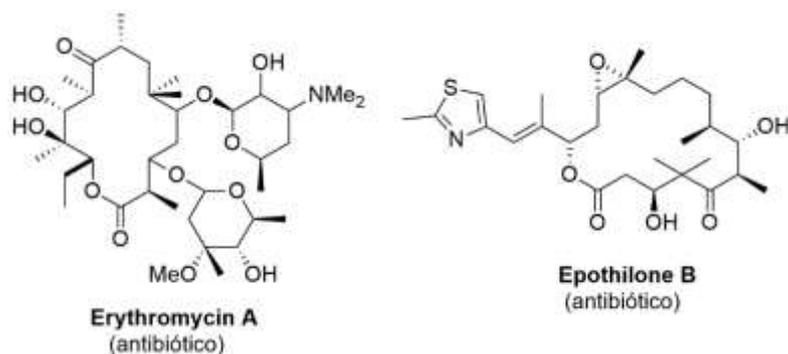


Figura 2. Exemplos de macrociclos naturais.²⁶

Macrociclos ocupam uma posição única no escopo molecular já conhecido na Química Orgânica. Estando amplamente distribuídos na natureza, exibem uma gama de atividades bio-farmacológicas tais como: antibiótica, anticâncer e antifúngica.²⁷ De fato, apresentam vantagens estruturais que justificam a atividade biológica que estes possuem devido à pré-organização conformacional e, ao mesmo tempo, certa flexibilidade, o que lhes permitem interações mais seletivas. Para ilustrar essas vantagens, o composto cíclico **25** apresenta uma potência aproximadamente dezessete vezes maior do que o seu análogo acíclico **26** ao inibir a MMP-8, enzima de clivagem de colágeno (Figura 3).²⁸ Devido a essas propriedades e singularidades, propostas sintéticas para a síntese deste tipo de moléculas são altamente desejáveis.²⁹

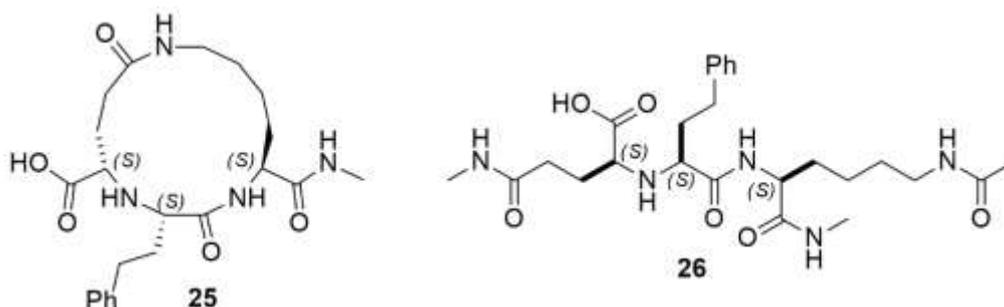
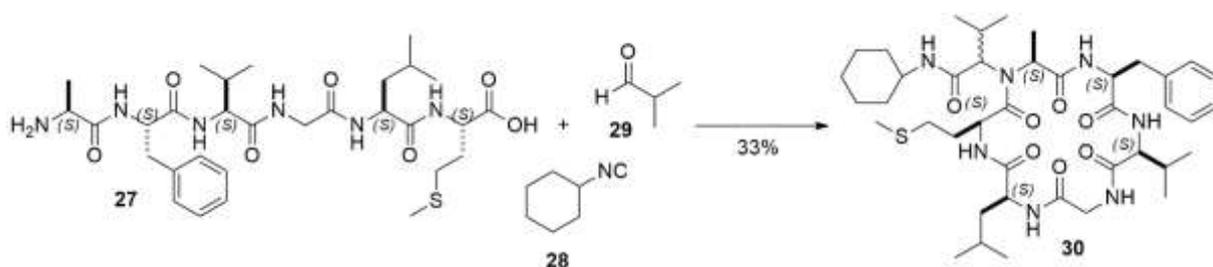


Figura 3. Composto macrociclo e seu análogo acíclico.²⁷

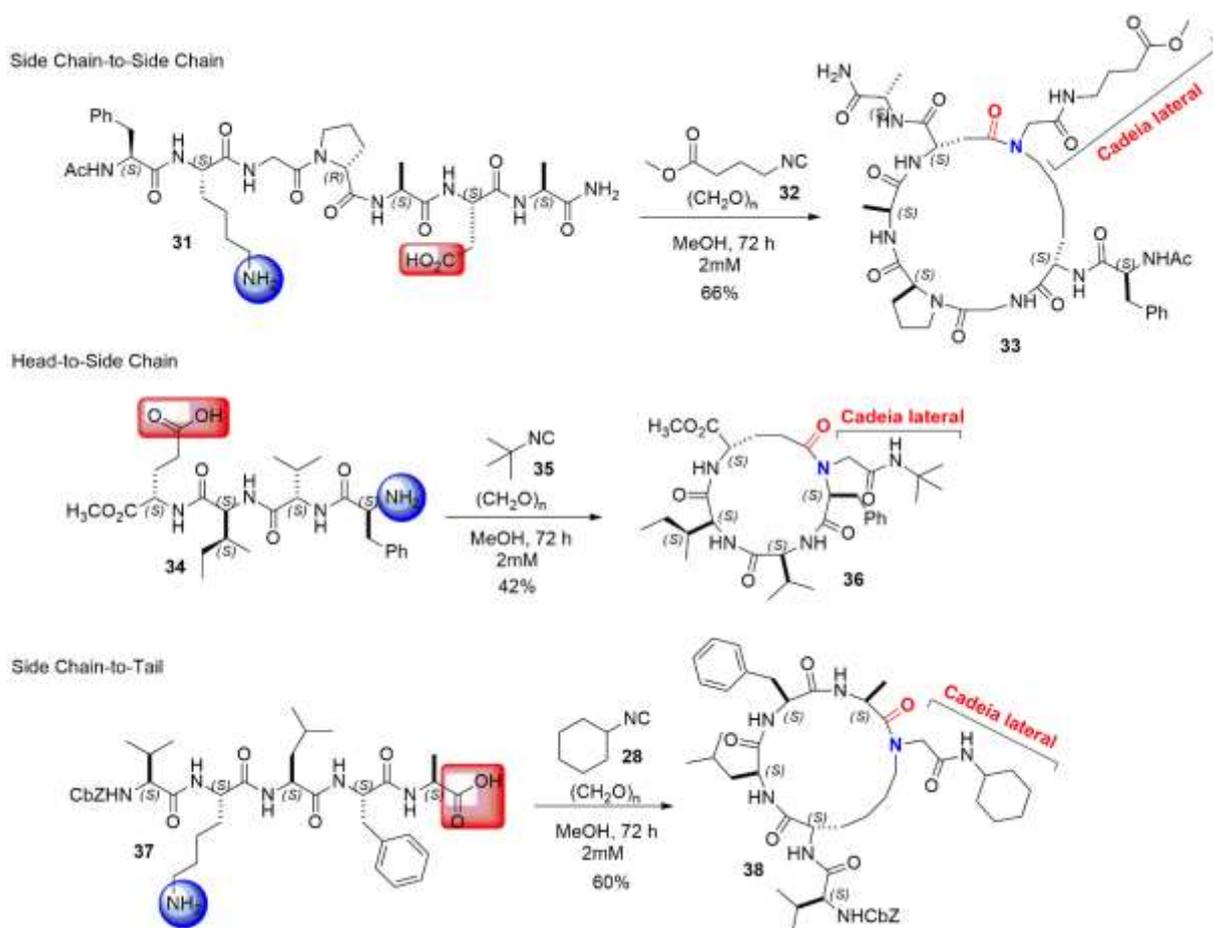
A primeira estratégia de macrociclização de peptídeos envolvendo a reação multicomponente de Ugi foi apresentada por Failli e colaboradores.³⁰ Os ciclopeptídeos são uma classe de compostos de grande significância e os autores investigaram a hipótese de aplicar peptídeos como composto bifuncional na reação de Ugi (U-4CR), dessa forma levando à formação de um produto cíclico. Importante

salientar que nesta estratégia, uma cadeia lateral é adicionada ao ciclopeptídeo (Esquema 9).



Esquema 9. Síntese de peptídeos macrocíclos via estratégia de reações multicomponentes.³⁰

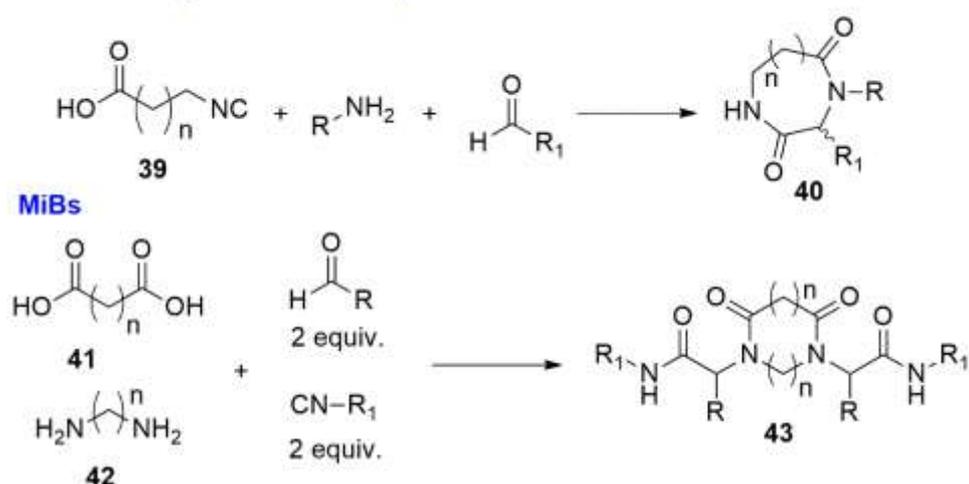
Aplicando a mesma lógica usada por Failli e colaboradores, Rivera *et al* investigaram a aplicação da reação de Ugi como procedimento de macroclicização de peptídeos.²⁵ No entanto, Rivera foi mais a fundo em sua abordagem. Enquanto, Failli se limitou a abordagem *head-to-tail*, em referência ao fato de ambos os segmentos amino e ácido carboxílico estarem nas extremidades do peptídeo, Rivera explorou novas possibilidades ao investigar a viabilidade da reação de ciclização ser feita a partir da cadeia lateral. Para isso, selecionou aminoácidos cujo as cadeias laterais permitissem a realização da reação de Ugi. Uma singularidade interessante dessas estratégias envolvendo a reação de Ugi na macroclicização de peptídeos é a introdução de uma cadeia lateral exocíclica *N*-substituída em uma única etapa reacional (Esquema 10).²⁵



Esquema 10. Macro ciclização de peptídeos via reação de Ugi (U-4C-3CR).²⁵

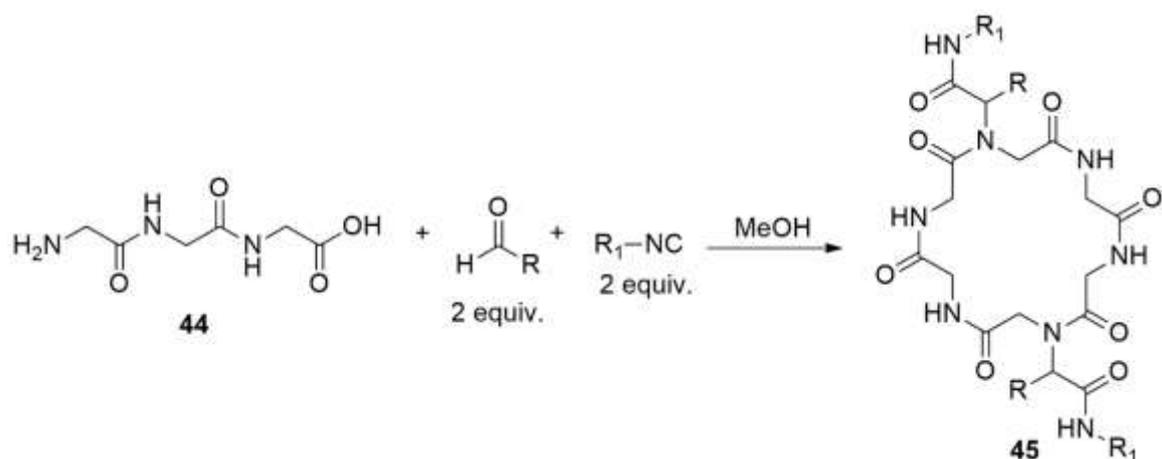
Wessjoham *et al.* propuseram uma estratégia para a síntese de macrociclos chamada de *Multiple Multicomponent Macrocyclizations Including Bifunctional Building Blocks* (MiBs).³¹ Através desta estratégia, macrociclos estruturalmente complexos podem ser alcançados a partir de substratos simples, em uma única etapa reacional, como é característico das reações multicomponentes de Ugi.³² Uma estrutura cíclica pode ser obtida quando se une qualquer uma das quatro funções orgânicas reativas na reação de Ugi em uma única molécula (reagente bifuncional). As possibilidades crescem em função do número de reações U-4CR realizadas. A lógica por de trás desta estratégia é a utilização de mais de um componente bifuncional,³² permitindo desta forma a construção de ciclos maiores, além de possibilitar uma maior variabilidade (Esquema 11).

Macro ciclização com um componente bifuncional



Esquema 11. Representação de uma reação de Macro ciclização via Ugi utilizando um reagente bifuncional e uma reação MiBs.³²

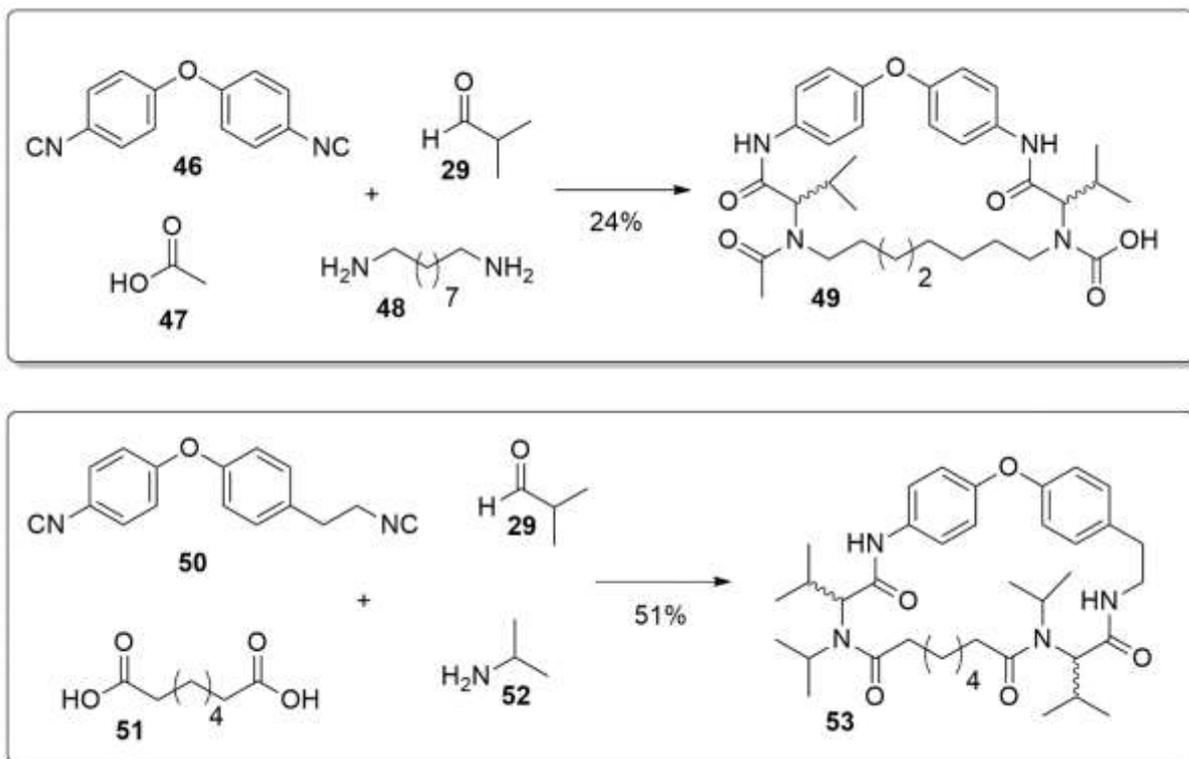
Failli³⁰ e colaboradores já haviam reportado uma reação que se enquadra dentro da lógica desta estratégia, apesar de terem interpretado como uma reação lateral indesejada. Eles relataram a ocorrência de duas reações de Ugi acontecendo simultaneamente pela interação intermolecular dos peptídeos e não pela reação intramolecular como desejado (Esquema 12).



Esquema 12. Reação lateral relatada por Failli e colaboradores que pode ser enquadrada dentro do conceito da MiBs.³⁰

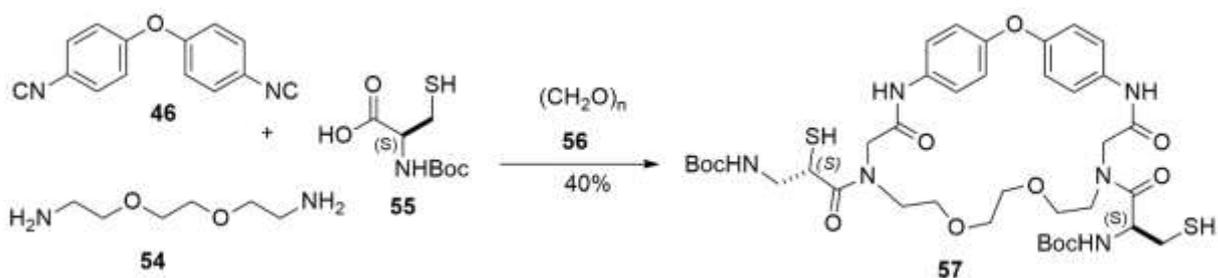
A partir de uma rota sintética desenhada pelos preceitos da MiBs, Wessjohan *et al.* construíram um acervo de macrociclos. O componente bifuncional central neste trabalho são a diisonitrila **46**, derivada do bis aril éter, estrutura presente em vários

compostos de origem natural com atividade biológica pronunciada, e **50**, uma diisonitrila estruturalmente similar a compostos encontrados na natureza.³² Pela combinação dessas isonitrilas com diversas diaminas e diácidos carboxílicos como compostos bifuncionais aplicados na estratégia sintética da MiBs, vários macrociclos estruturalmente distintos e complexos foram obtidos, em uma única etapa e sem elevados esforços sintético (Esquema 13).³³



Esquema 13. Macrociclos sintetizados via estratégia MiBs por Wessjoham *et al.*³³

Visando obter macrociclos ainda mais semelhantes aos encontrados na natureza, ao acrescentar uma cadeia lateral exocíclica natural ao macrociclo, Wessjohan e colaboradores investigaram a aplicação de aminoácidos como componente ácido das reações multicomponente. Por esta rota sintética, foram sintetizados um conjunto de macrociclos cuja estrutura contém segmentos estruturais presentes em várias moléculas naturais (Esquema 14).³¹

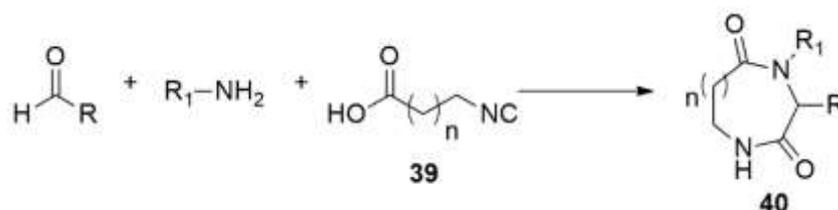


Esquema 14. Macrociclo sintetizados por Wessjoham *et al.*³¹

Grandes contribuições vêm sendo reportadas pelo grupo do Prof. Dr. Wessjohan no entendimento e variação estratégica na macrociclicização via reações multicomponentes tradicionais e via o conceito de MiBs, onde foi acrescentado um maior grau de complexidade a estratégias MiBS. Em outro trabalho, ao invés de utilizar componentes bifuncionais, os autores fizeram uso de componentes trifuncionais. Via a aplicação desta estratégia, ciclos complexos foram preparados em uma única etapa reacional e, no que tange a rendimentos de reações de macrociclicização, os rendimentos apresentados foram bons.³⁴

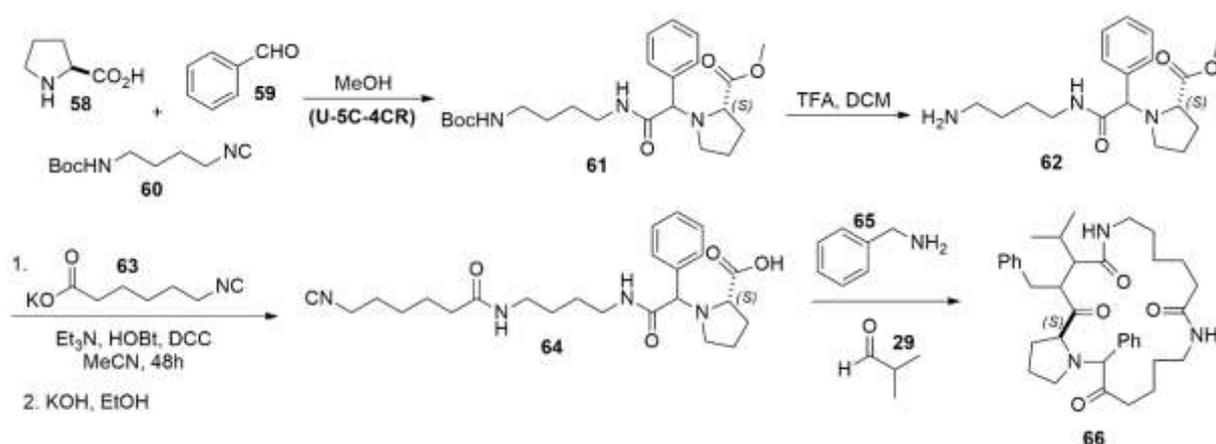
Visando expandir ainda mais a abrangência desta estratégia, Wessjohan *et al.* investigaram a possibilidade de se aplicar a mesma lógica da MiBs a outras reações multicomponentes, como a de Passerini e Staudinger.³⁵ Resultados interessantes são apresentados neste trabalho, deixando claro que a metodologia MiBs não se limita a reação de Ugi e que o uso de outras reações permite acessar macrociclos com estruturas variadas e até mesmo mais complexas.³⁵

Rotas sintéticas elegantes para a síntese de macrociclos baseadas em reações multicomponentes de Ugi foram propostas por Dömling e colaboradores.³⁶ Essas propostas giram em torno da aplicação de compostos bifuncionais contendo as funções orgânicas ácidos e isocianetos. Em uma primeira rota sintética, um conjunto de macrociclos de diferentes tamanhos foram obtidos pelo acréscimo de átomos entre as funções reativas na reação de Ugi do composto bifuncional (Esquema 15).



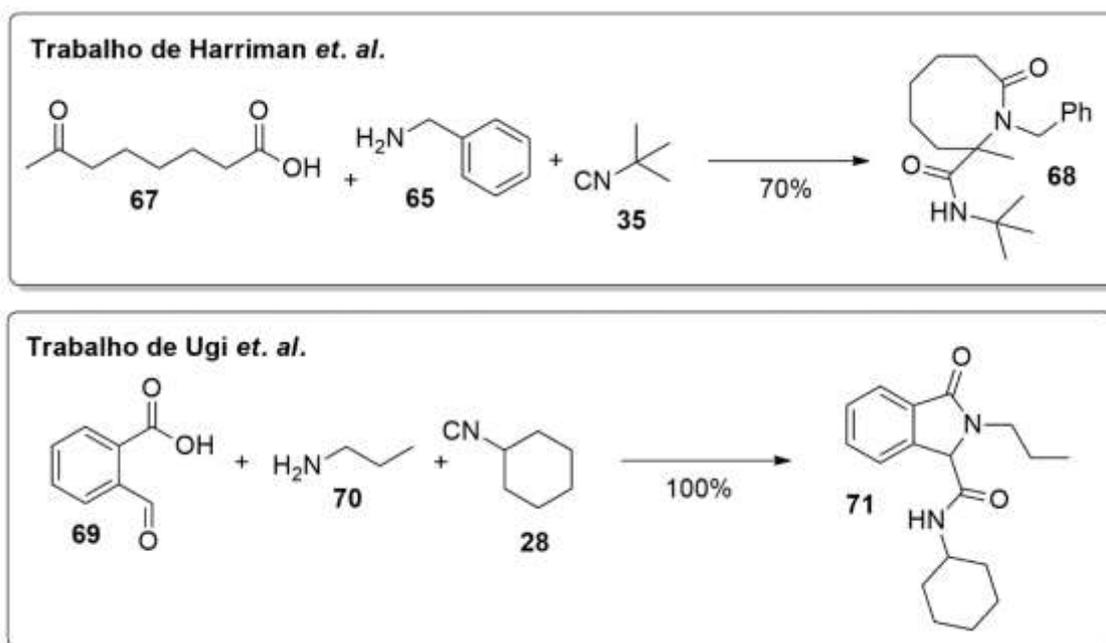
Esquema 15. Esquema geral da rota sintética proposta por Domling.³¹

Na segunda rota proposta pelos autores neste trabalho, a ideia baseou-se na concepção de que, quanto maior o número de reações multicomponentes realizadas, maior a diversidade do macrociclo construído. Nesta rota, o isocianeto-ácido carboxílico **64** foi sintetizado a partir do produto **61** de uma reação de Ugi (U-5C-4CR) feito com aminoácidos. Tendo então obtido o composto bifuncional desejado, este foi utilizado no procedimento de macrociclicização, levando à formação de um macrociclo estruturalmente interessante, com várias entradas passíveis de diversificação, assim como previsto na hipótese inicial (Esquema 16).³⁶



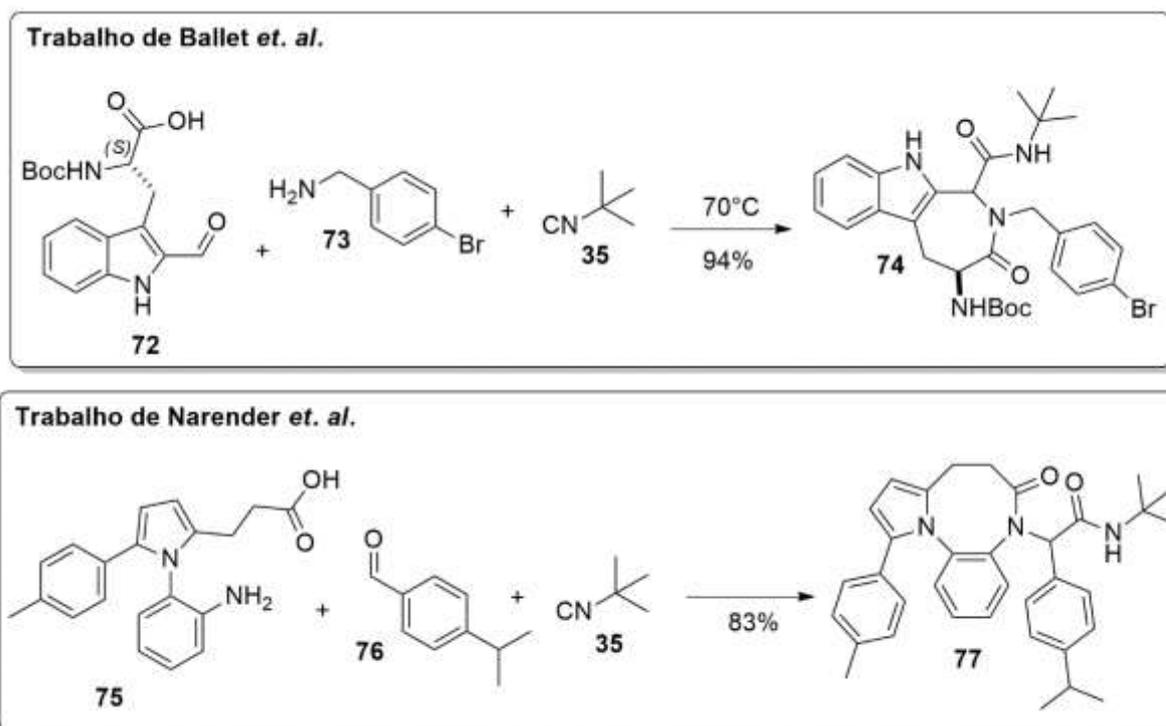
Esquema 16. Proposta sintética realizada por Dömling e colaboradores.³⁰

Aplicando a reação multicomponente de Ugi, estratégias interessantes têm sido utilizadas para a síntese de compostos cíclicos de tamanhos menores. Isso demonstra a versatilidade desta reação. Utilizando um ceto-ácido carboxílico **67**, Harriman construiu um acervo de lactamas dissustituídas de diversos tamanhos, pela variação sistemática da distância entre a função orgânica cetona e ácido carboxílico.³⁷ Ugi e colaboradores realizaram trabalho semelhante, utilizando um composto mais volumoso e contendo o anel aromático **69**, construindo um acervo de um sistema bicíclico (Esquema 17).³⁸



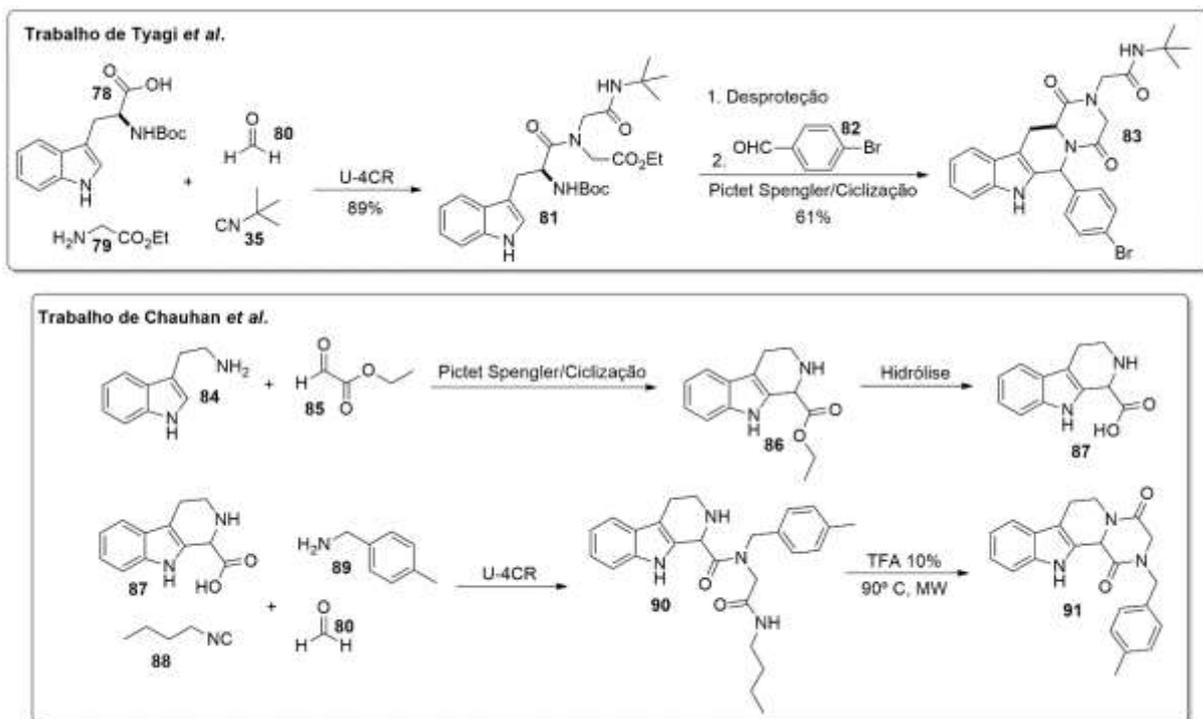
Esquema 17. Utilização de ceto/ácidos na síntese de heterocíclicos via reação de Ugi.^{37,38}

Abordagem semelhante é apresentada por Ballet *et al.* na qual, a partir de um aldeído-ácido **72** altamente funcionalizado, sintetiza um conjunto de triciclos estruturalmente interessantes, fazendo uso de uma estratégia no qual nenhum grande esforço sintético é necessário.³⁹ Narender e colaboradores também utilizaram componentes bifuncionais para preparar compostos heterocíclicos. Diferente dos trabalhos previamente mencionados, onde um ceto-ácido ou um aldeído-ácido foi aplicado, os autores fizeram uso do composto aminoácido **75**. Pela variação sistemática da distância entre essas funções orgânicas na molécula bifuncional, controlaram o tamanho do ciclo do composto desejado (Esquema 18).⁴⁰



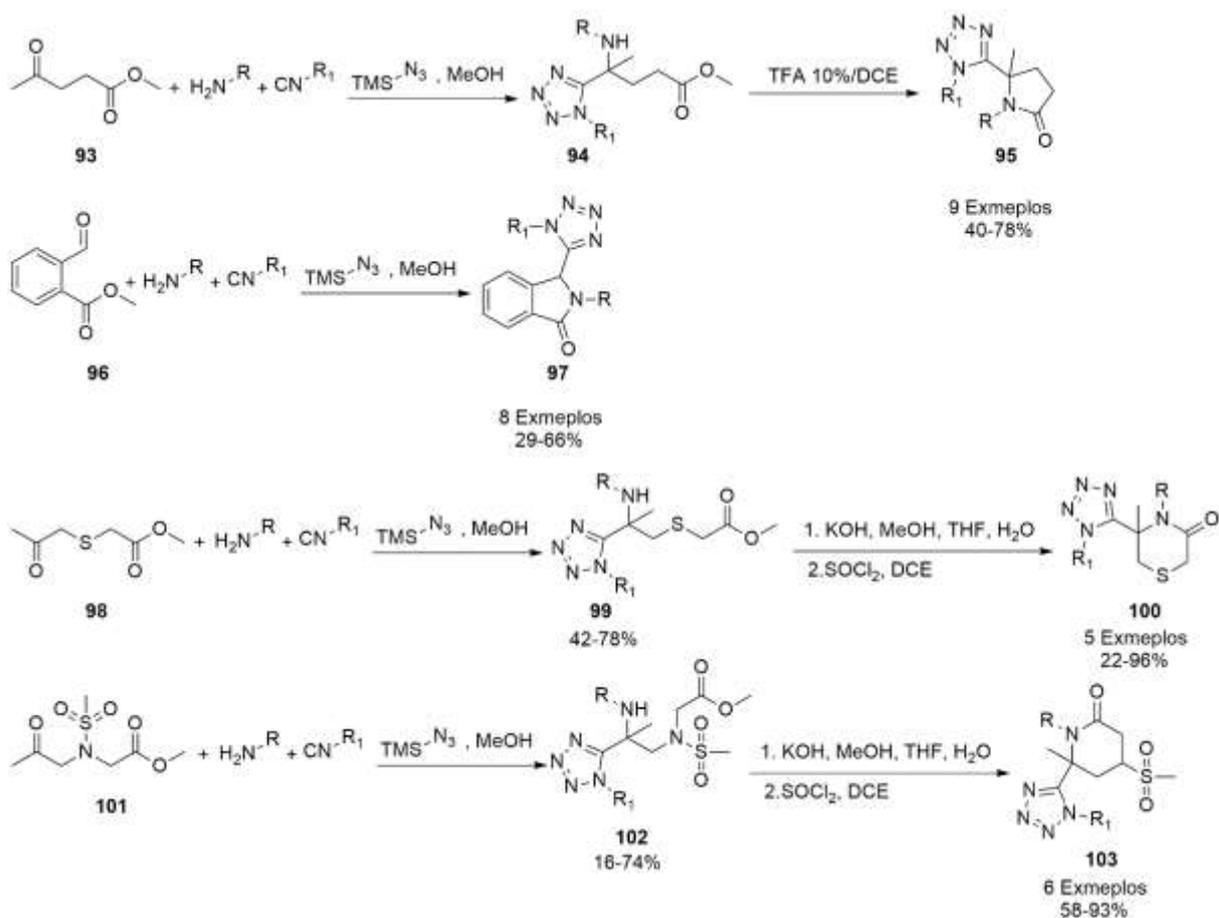
Esquema 18. Compostos cíclicos obtidos por estratégia multicomponente.^{39,40}

Utilizando uma rota sintética que une uma reação multicomponente de Ugi seguida de uma reação *Tandem* de Pictet-Spengler/ciclização, Tyagi *et al.* sintetizaram, em poucas etapas, um conjunto de policíclicos estruturalmente semelhante aos alcalóides β -carbolínicos. O fato da reação de Pictet-Spengler e a ciclização ocorrerem em um único procedimento é algo vantajoso para esta metodologia.⁴¹ Chauhan e colaboradores também relataram a síntese de heterociclos de estruturas muito interessantes pela união das reações de Ugi e Pictet-Spengler. Diferente do trabalho de Tyagi, os autores utilizam a reação de Pictet-Spengler para preparar substrato utilizado na reação de Ugi. Por fim, a etapa de ciclização é realizada com o tratamento do produto de Ugi em meio ácido sob condições de irradiação de microondas (Esquema 19).⁴²



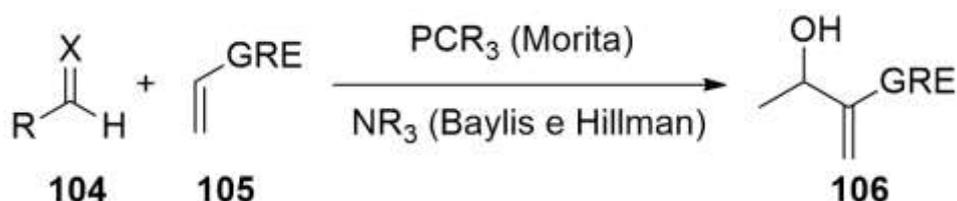
Esquema 19. Diferentes rotas sintéticas para a síntese de β -carbólinas carbonilas via reações de Ugi/Pictet Spengler propostas por Tyagi⁴¹ e Chauhan.⁴²

Hulme e Gunawan,²⁰ através de uma estratégia concisa, em que aliaram a reação do tipo Azido-Ugi com processos posteriores de condensação, criaram uma série de acervos de compostos heterocíclicos, pela utilização de diferentes compostos bifuncionais, entre oxo-ácidos e oxo-éster (Esquema 20).



Esquema 20. Diferentes rotas sintéticas para a síntese de compostos heterocíclicos via Azido-Ugi.²⁰

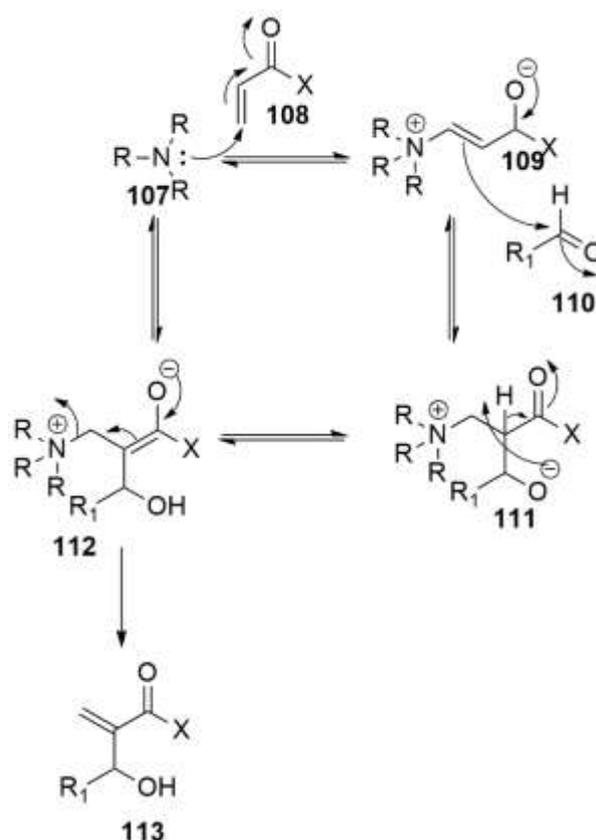
Uma outra reação cujo a versatilidade e características são tão interessantes quanto as RMC's, é a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) que faz uso de procedimentos experimentais simples e permite a síntese de compostos com diversas funcionalidades com baixo esforço sintético.⁴³ Esta consiste em acoplar um eletrófilo **104**, podendo este ser uma aldeído ou uma imina, a um alceno ativado **105** levando a formação de um álcool alílico, que é chamado de aduto de Morita-Baylis-Hillman **106** (Esquema 21).⁴⁴



Esquema 21. Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.

O primeiro relato da reação de MBH na literatura data de 1968, pelo trabalho de Morita e colaboradores.⁴⁵ Em 1972, Baylis e Hillman, em trabalho independente ao de Morita, publicaram uma patente para esta reação.^{Apud.43} A diferença entre os dois trabalhos está na base utilizada como catalisador. Enquanto Morita empregou fosfinas, Baylis e Hillman investigaram a utilização de DABCO, uma amina terciária de menor toxicidade. E desde então, esta reação tem sido um dos protocolos sintéticos mais utilizados na formação de ligações carbono-carbono, tão essenciais para a química orgânica sintética.⁴⁴

Um dos mecanismos já descrito e aceito desta reação na literatura envolve um sistema de reação que se inicia pela ocorrência de uma reação de adição de Michael entre o catalisador **107** e ao sistema α,β -insaturado do alceno ativado **108**, levando a formação do composto **109**. A etapa seguinte, consiste na ocorrência de uma reação do tipo de aldol entre o aldeído **110** e o composto **109** promovendo a formação do alcóxido **111**. O aduto de MBH é gerado após uma etapa de transferência de prótons ocorrida no alcóxido **112**, seguida de uma etapa de eliminação que causa a regeneração do catalisador.⁴⁶

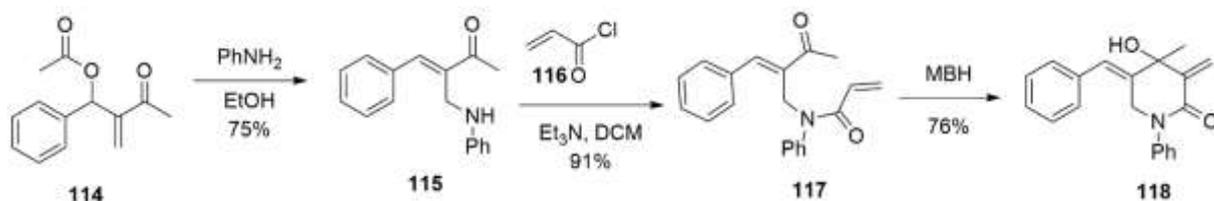


Esquema 22. Mecanismo proposto para a reação de MBH.⁴⁷

Apesar de muito estudada a reação de MBH, não existe na literatura uma plena concordância sobre o mecanismo desta reação, principalmente no que diz respeito a etapa de transferência de próton e regeneração do catalisador empregado. Muito se debate sobre as espécies envolvidas e como elas interagem nesta etapa.⁴⁷⁻⁵⁰

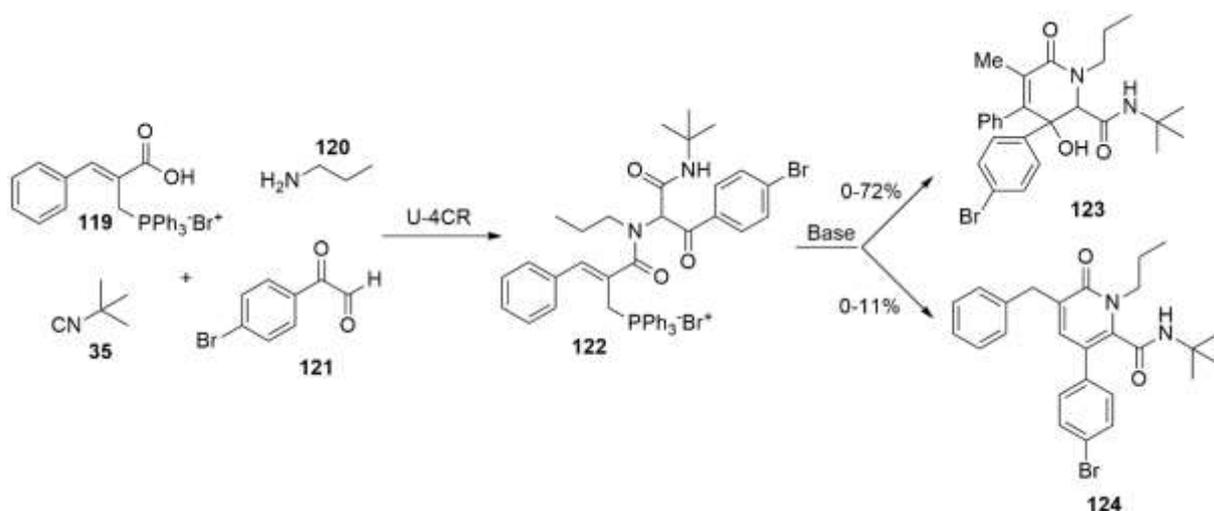
A reação de MBH é um dos procedimentos sintéticos mais versáteis para formação de ligações carbono-carbono. O interesse por esta reação teve início na sua descoberta e deste então, vêm sendo empregada em várias rotas sintéticas para a obtenção das mais variadas estruturas, como por exemplo na síntese de compostos heterocíclicos.⁵¹ Bharadwaj e colaboradores preparam um vasto acervo de piperidinas altamente substituída através de uma sequência sintéticas envolvendo consecutivas reações de MBH. Os autores partiram do aduto de Morita-Baylis-Hillman acetilado **114** ao qual eles funcionalizaram a dupla ligação deste com um grupo amina levando a formação da amina **115**. Na etapa seguinte acoplou-se ao composto **115** um grupo acrilato, pela reação de substituição feita no cloreto ácido **116**, o que introduz na estrutura do produto **117** as funções necessárias para a realização de uma outra reação de MBH. Uma vez sintetizado o composto **117**, realizou-se uma reação de

MBH de forma intramolecular levando a formação do produto desejado **118** (Esquema 23).⁵²



Esquema 23. Rota sintética proposta por Bharadwaj e colaboradores.⁵²

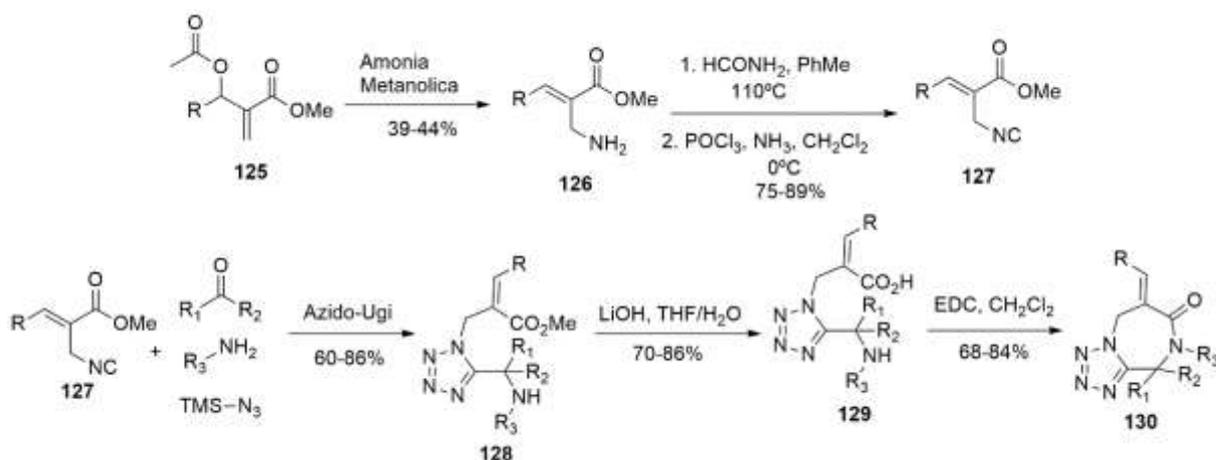
Numa proposta sintética muito interessante, Ding e colaboradores propõem a união da reação de Ugi com uma reação intramolecular de Wittig, partindo de sais de fósforo derivados de adutos de Morita-Baylis-Hillman **119** como substrato de partida.⁵³ Apesar de a rota sintética proposta ser interessante, a molécula desejada foi alcançada em baixos rendimentos (0-11%), o subproduto **123** observado também é um heterocíclico estruturalmente interessante, ambos altamente substituídos (Esquema 24).



Esquema 24. Rota sintética proposta por Ding e colaboradores.⁵³

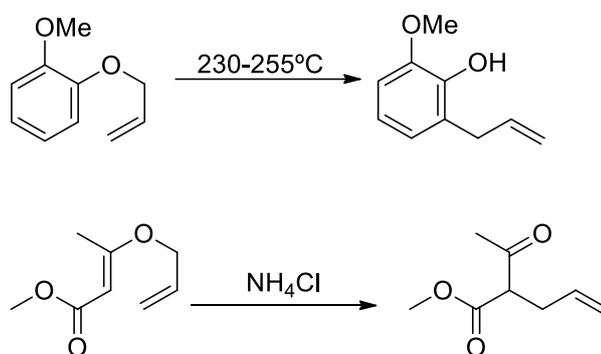
A união das reações de Ugi e Morita-Baylis-Hillman possuem uma versatilidade sintética muito interessante. Batra e colaboradores preparam isocianetos a partir de AMBH e os aplicaram em reações de azido-Ugi. Partindo de um aduto de MBH acetilado **125**, no qual a dupla ligação foi funcionalizada, obtendo desta forma a amina **126**, que por sua vez foi convertido no isocianeto **127**. Este foi então utilizado em reações de azido-Ugi, no qual o α -amino tetrazol **128** sintetizado foi posteriormente

ciclizado para a obtenção de um composto cíclico contendo os anéis fundidos de tetrazol e diazopinonas **130** (Esquema 25).⁵⁴



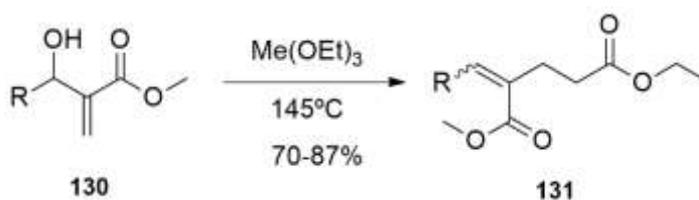
Esquema 25. Rota sintética proposta por Batra e colaboradores.⁵⁴

Um das mais interessantes aplicações dos AMBH é quando este é utilizado como substrato em reações de rearranjo de Claisen. Esta reação consiste no rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3] de alil vinil éteres ou alil fenil éteres transformando-os em compostos carbonílicos insaturados. Descreve-se o mecanismo desta reação como um processo cíclico, no qual quebra-se uma ligação dupla e duas novas ligações simples são formadas. O primeiro relato deste tipo de transformação data de 1912, quando Ludwig Claisen estudou a isomerização térmica destes éteres. O interesse nesta reação é grande até os dias de hoje devido a variedades de aplicações e compostos com atividade biológica que pode ser alcançada por meio desta transformação (Esquema 26).⁵⁵



Esquema 26. Resultados obtidos por Claisen.⁵⁵

O rearranjo de Claisen, assim como a reação de Morita-Baylis-Hillman, é uma ferramenta eficaz para a formação de ligações carbono-carbono.⁵⁶ Desta forma, a união destas reações pode vir a gerar compostos de estrutura e versatilidade sintéticas bastante interessantes. O primeiro exemplo deste tipo de sequência sintética foi feito por Basavaiah e colaboradores, no qual realizaram em AMBH um rearranjo de Johnson-Claisen.⁵⁷ E vários outros exemplos desta proposta sintética foram desenvolvidos (Esquema 27).^{56,58,59}



Esquema 27. Rota sintética proposta por Basavaiah e colaboradores.⁵⁷

Existe, na literatura precedentes sobre a aplicação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, ou de seus derivados, em reações multicomponentes com as mais diversas finalidades,^{53,54} no entanto, até o momento, não existe relato na literatura do emprego dos compostos gerados pela sequência MBH/Claisen como substrato em reações multicomponente.

2. Objetivos

2.1 Objetivos Geral:

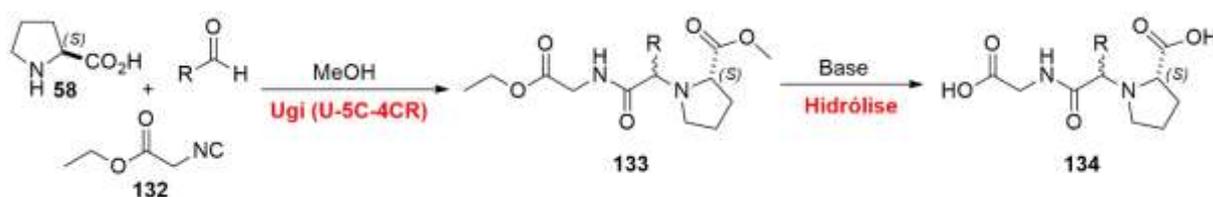
Investigar a viabilidade de se sintetizar compostos macrociclos e heterociclos, por rotas sintéticas baseadas nas reações multicomponentes de Ugi.

2.2 Objetivos Específicos:

2.2.1 – Estratégia Sintética A: Reações de Ugi consecutivas (U-5C-4CR)/MiBs

Com base nas diversas estratégias sintéticas descritas na literatura para a obtenção de compostos macrociclos utilizando componentes bifuncionais nas reações multicomponente de Ugi, esta parte do trabalho tem por objetivos:

- Sintetizar um acervo de compostos bifuncionais, pela aplicação da variante com aminoácidos da reação multicomponente de Ugi (U-5C-4CR). Em conjunto com outros procedimentos necessários para a obtenção de uma molécula, cuja estrutura contenha as funções orgânicas reativas da reação de Ugi (Esquema 28).



Esquema 28. Proposta de construção de moléculas bifuncionais a partir da reação de Ugi com aminoácidos.

- Utilizar os compostos bifuncionais construídos como componente em uma outra reação multicomponente de Ugi (U-4CR), sobre os preceitos da estratégia MiBs, para a obtenção de compostos macrociclos (Esquema 29).

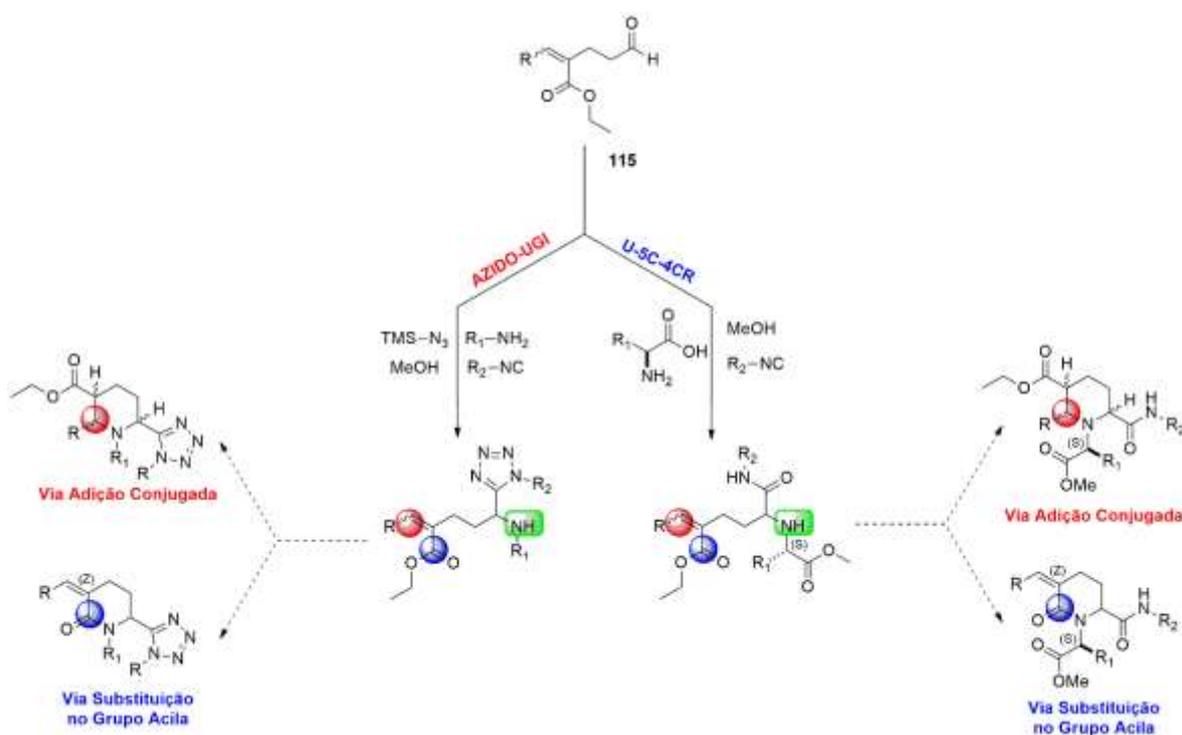


Esquema 29. Proposta para a síntese de compostos cíclicos

2.2.2 – Estratégia Sintética B: Morita Bayllis-Hillman/Claisen/Ugi

Tendo em vista a versatilidade do produto de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Bayllis-Hillman, como também a versatilidade das reações de Ugi, esta parte do trabalho visa:

- Investigar a possibilidade em se utilizar o produto do rearranjo de Claisen **137** com componente oxo em reações de Ugi. Sintetizar um acervo de novos compostos, pela variação dos componentes aplicados à reação de Ugi.
- Estudar diferentes estratégias de ciclização dos produtos das reações de Ugi para a obtenção de compostos heterocíclicos (Esquema 30).

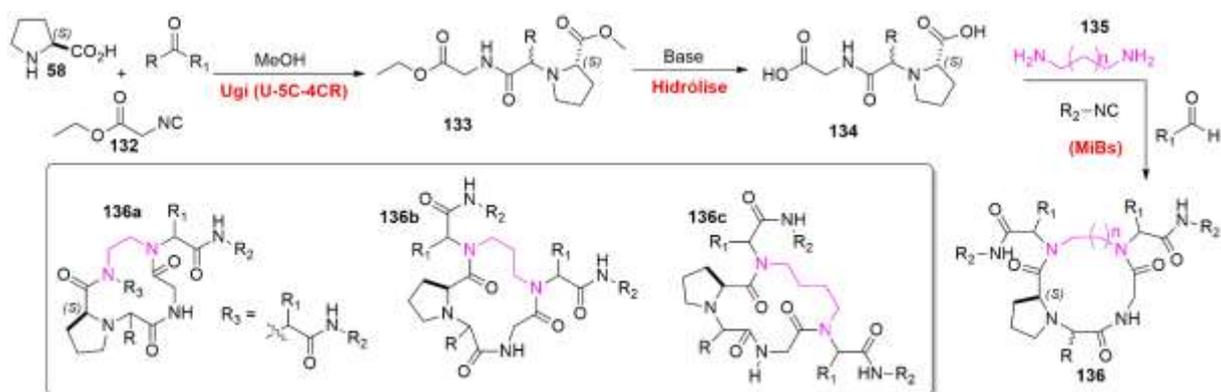


Esquema 30. Propostas sintéticas para a obtenção de compostos heterocíclicos.

3. Resultados e Discussão

3.1 – Estratégia Sintética A: Reações de Ugi consecutivas (U-5C-4CR)/MiBs

Dando início à síntese dos primeiros compostos macrociclos desejados, escolheu-se uma sequência sintética na qual a primeira etapa envolve uma reação de Ugi (U-5C-4CR), utilizando aminoácidos, seguida de uma reação de Ugi baseada no conceito MiBs, utilizando um diácido, obtido a partir da hidrólise do aduto de Ugi, e uma diamina (Esquema 31).



Esquema 31. Rota sintética proposta para a síntese de compostos cíclicos a partir da sequência de reações Ugi (U-5C-4CR)/MiBs.

A (*L*)-prolina **58** foi o aminoácido natural enantiomericamente puro escolhido para a primeira etapa da síntese, uma vez que este apresenta uma função amina secundária em sua estrutura original, sendo alquilada à amina terciária na reação de Ugi. Outros aminoácidos naturais com funções amina primária não foram escolhidos a fim de evitar possíveis reações laterais em etapas reacionais futuras, uma vez que estes são alquilados a aminas secundárias.

O isocianeto utilizado foi o isocianoacetato de etila **132** devido à necessidade, para a segunda parte da síntese dos compostos macrociclos, de uma função hidrolisável. O metanol é o solvente comumente utilizado nas reações de U-5C-4CR. Logo, o único composto passível de variação é o componente oxo. Desta forma, uma vez otimizada a condição reacional, um acervo de compostos foi sintetizado pela aplicação de diferentes aldeídos e cetonas.

Para se determinar a melhor condição reacional, foi escolhido o *m*-nitrobenzaldeído como componente oxo, variando-se somente as proporções dos reagentes. A partir das condições testadas, verificou-se que, quanto maior o excesso de aldeído e aminoácido em relação ao isocianeto, melhor o rendimento, os resultados obtidos estão expressos na (Tabela 1).

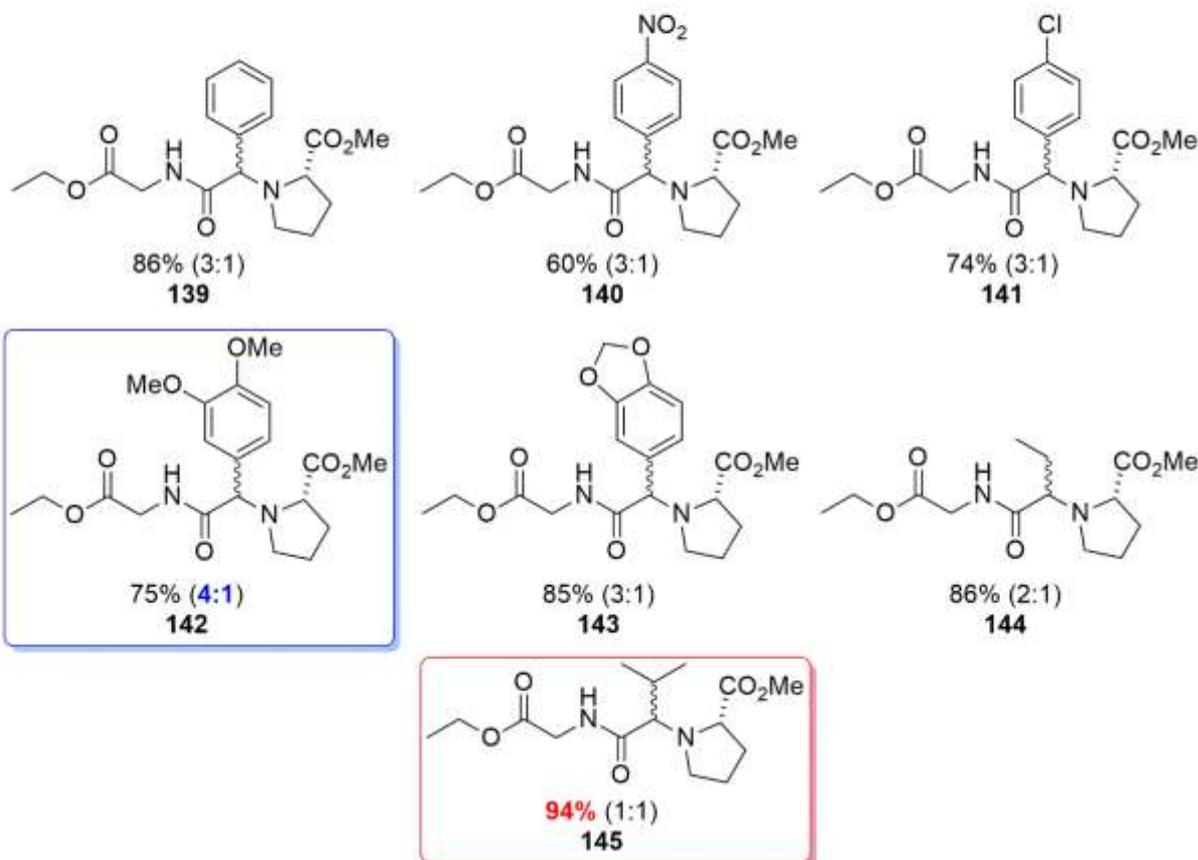
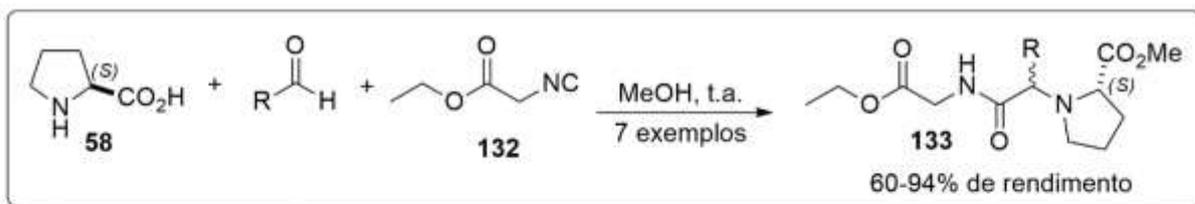
Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando a (*L*)-prolina.



Entrada	Proporção (equiv.) ^a	d.e. ^b	Rendimento (%) ^c
1	1,0:1,0:1,0	1:3	46
2	1,0:1,5:1,5	1:3	57
3	1,0:2,0:2,0	1:3	69

^a Valores referente à equivalentes utilizados de isocianoacetato de etila, (*L*)-prolina e *m*-nitrobenzaldeído respectivamente; ^b d.e. excesso diastereoisomérico. Proporção calculada pela integração dos sinais atribuídos aos hidrogênios α -amídicos no espectro de RMN de ¹H da amostra bruta; ^c Rendimento calculado após purificação cromatográfica.

Tendo definido a melhor condição reacional, repetiu-se este mesmo procedimento com vários outros aldeídos aromáticos e alifáticos, visando identificar os melhores substratos para esta reação. Os resultados obtidos estão expressos no Esquema 32.



Esquema 32. Resultados experimentais das reações de Ugi utilizando diferentes tipos de aldeídos. Todos os compostos foram isolados como mistura de diastereoisômeros.

Os melhores rendimentos foram obtidos utilizando os aldeídos: isobutiraldeído **145** (94%), propionaldeído **144** (86%) e piperonal **143** (85%). Os rendimentos das reações foram considerados moderados a ótimo, variando de 60 a 94%. No entanto, nenhum excesso diastereoisomérico pronunciado foi observado. O 2,3-dimetóxi benzaldeído **142** foi o apresentou a melhor proporção 4:1. As proporções dos diastereoisômeros foram calculadas a partir da análise do espectro de RMN de ^1H da amostra bruta e os rendimentos apresentados no Esquema 32 se referem após a purificação cromatográfica.

A caracterização dos compostos foi realizada por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN de ^1H e ^{13}C). Técnicas bidimensionais de RMN foram aplicadas para a atribuição correta e confirmação dos sinais. Nas figuras 4, 5 e 6 têm-se os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e APT ampliados para o composto **138**. As Tabelas 2 e 3 mostram a atribuição e os deslocamentos de cada hidrogênio e carbono, respectivamente, presentes no composto **138** sintetizado.

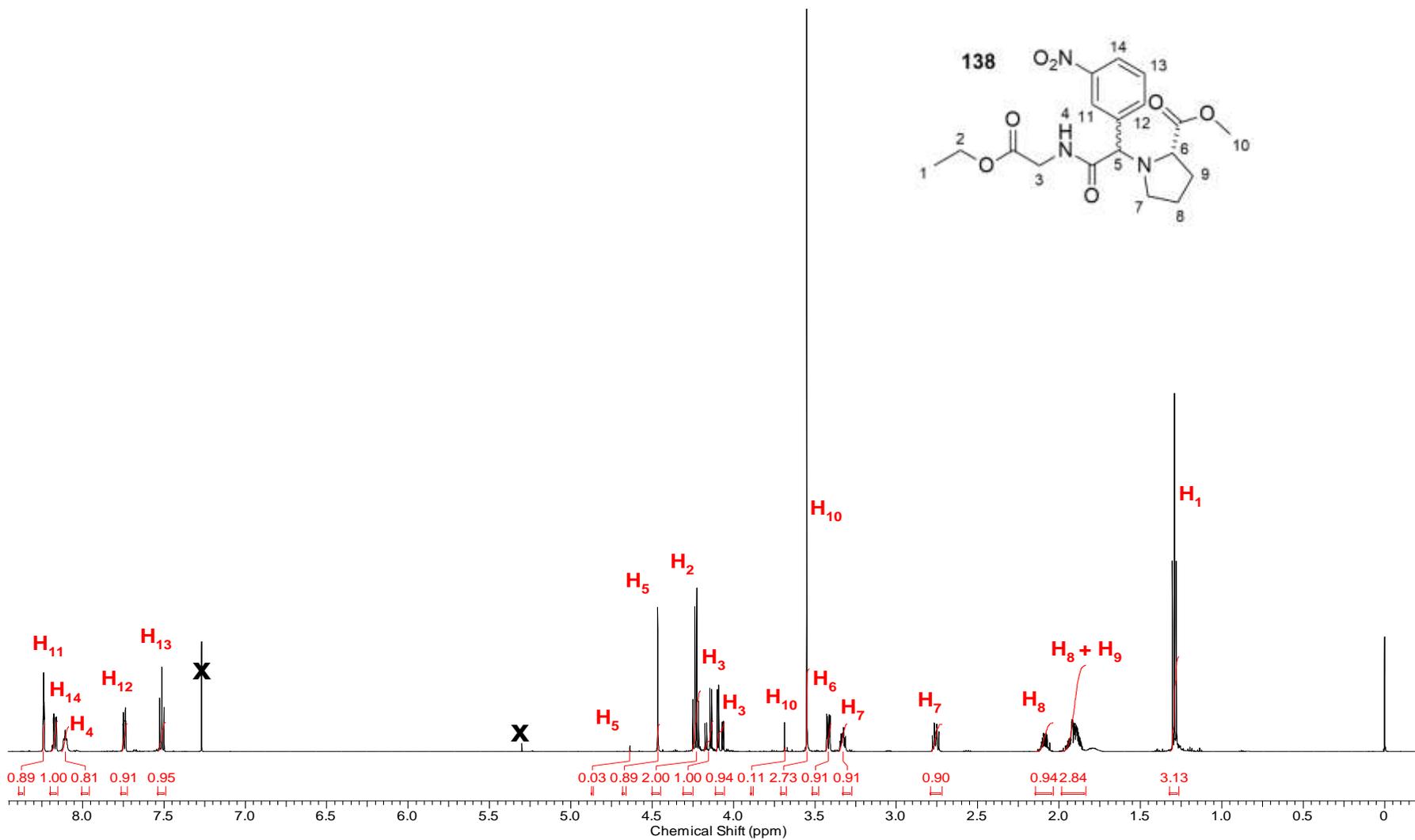
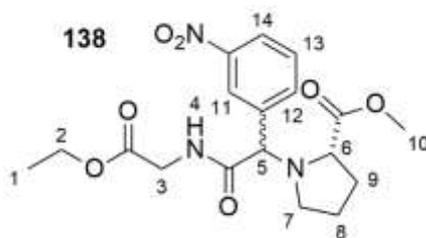


Figura 4. Espectro de RMN de ¹H do composto **138** – Mistura de Isômeros (600 MHz, CDCl₃).

Tabela 2. Atribuição dos deslocamentos e multiplicidades dos hidrogênios do composto **138** – Mistura de Isômeros.



Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)
1	3H	Tripleto	1,29
2	2H	Quarteto	4,24
3	1H	Duplo duplete	4,16
3	1H	Duplo duplete	4,08
4	1H	Simpleto largo	8,11
5	1H	Simpleto	4,46
6	1H	Duplo duplete	3,42
7	1H	Multiplete	3,33
7	1H	Multiplete	2,76
8	1H	Multiplete	2,09
8 + 9	3H	Multiplete	1,92
10	3H	Simpleto	3,54
11	1H	Tripleto	8,24
12	1H	ddd ^a	8,17
13	1H	Duplo tripleto	7,75
14	1H	Tripleto	7,51

^a Duplo Dubleto de Dubleto

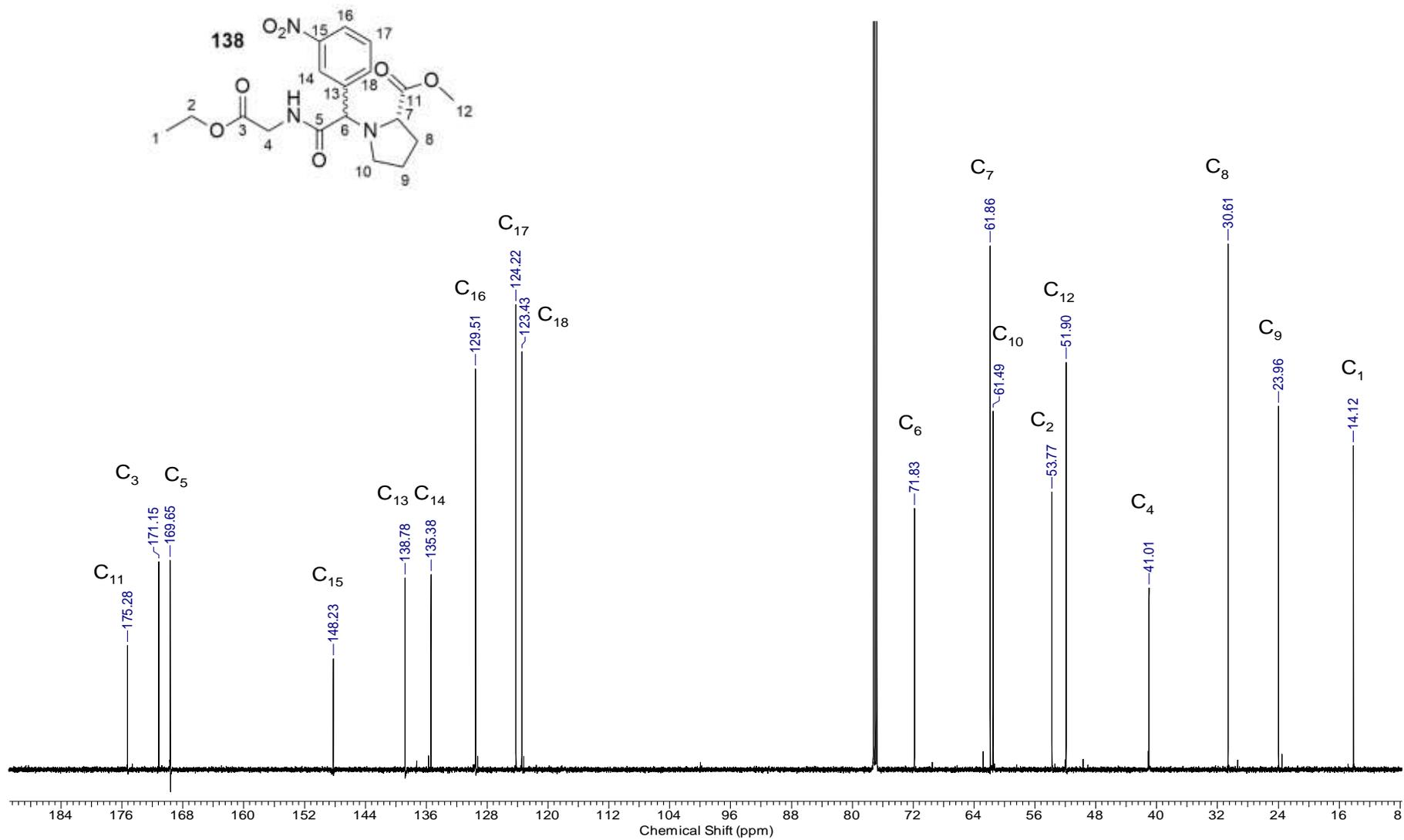


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **138** – Mistura de Isômeros (150 MHz, CDCl_3).

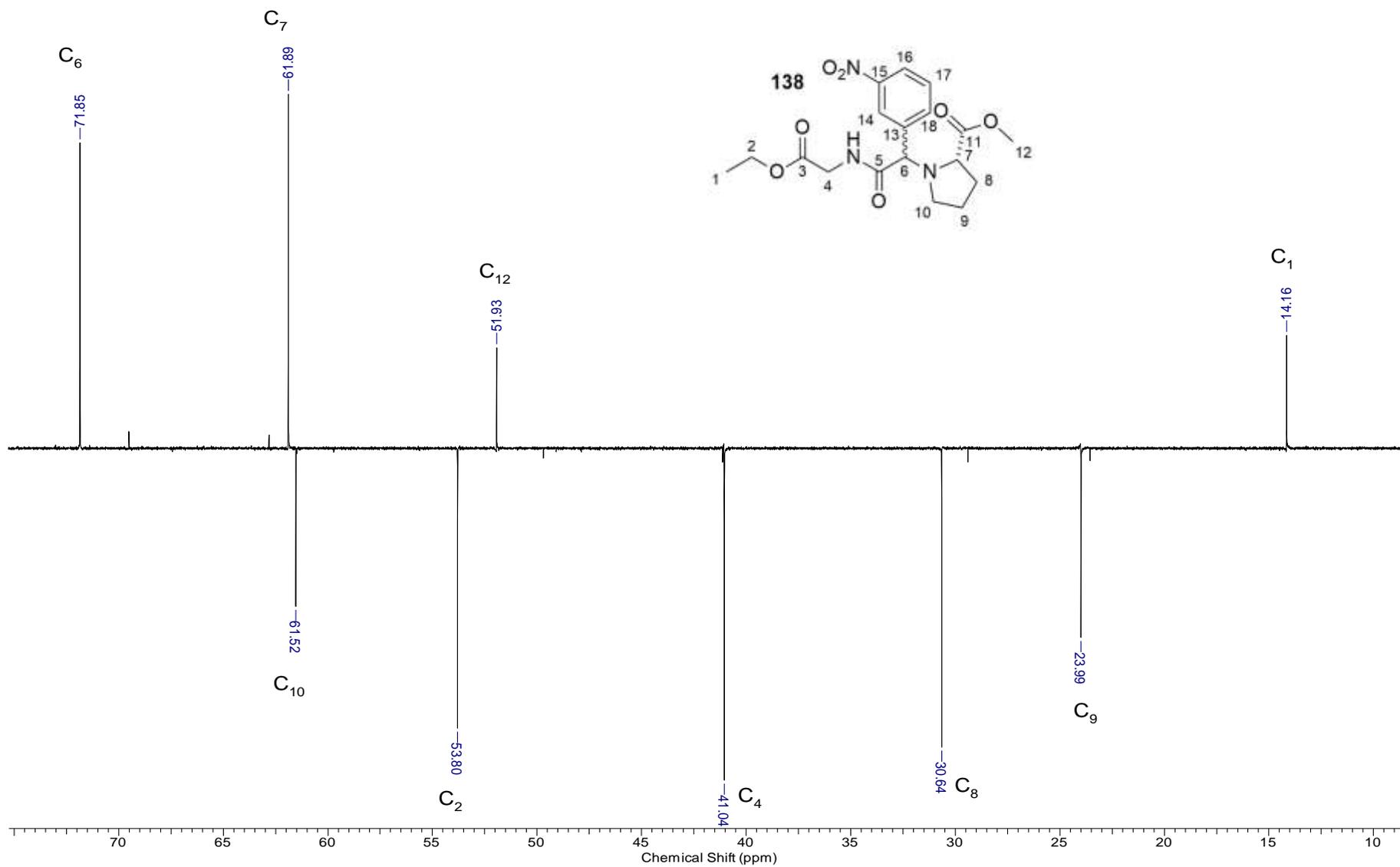
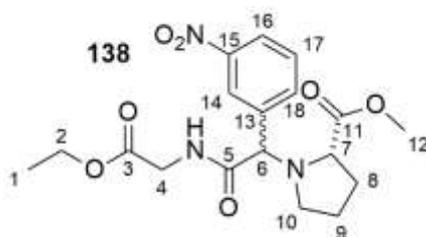


Figura 6. Expansão do espectro de RMN de ¹³C na sequência de APT do composto **138** – Mistura de Isômeros (150 MHz, CDCl₃).

Tabela 3. Atribuição dos deslocamentos aos carbonos do composto **138** – Mistura de Isômeros



Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
1	14,1	10	61,5
2	53,8	11	175,3
3	171,2	12	51,9
4	41,0	13	138,8
5	169,6	14	135,4
6	71,8	15	148,2
7	61,9	16	129,5
8	30,6	17	124,2
9	23,9	18	123,4

A proporção dos diastereoisômeros foi medida através da integração dos sinais relativo aos hidrogênios α -amídicos de cada composto pelo espectro de RMN de ^1H do bruto da reação. Quando essa estratégia não pôde ser aplicada, devido a sobreposição de sinais no espectro de RMN de ^1H do bruto da reação, a proporção foi medida pela integração dos sinais referentes à metoxila do grupo éster gerado no produto da reação. Esta estratégia também foi utilizada para fins de confirmação das proporções mensuradas.

No entanto, até o presente momento, não foi possível atribuir a configuração absoluta dos diastereoisômeros gerados. De modo geral, o isômero majoritário apresenta, no espectro de RMN de ^1H , deslocamento químico menor para os sinais referentes ao hidrogênio α -amídicos e para os hidrogênios do grupo metoxila do que os do isômero minoritário. Como exemplo, para a reação feita com o *m*-nitrobenzaldeído, o isômero majoritário apresenta deslocamento químico referente aos hidrogênios α -amídicos e do grupo metoxila em 4,43 ppm e 3,51 ppm,

respectivamente. Ao passo, que o isômero minoritário, os sinais referentes aos mesmos hidrogênios apresentam deslocamentos químicos de 4,60 ppm e 3,65 ppm Figuras 7 e 8.

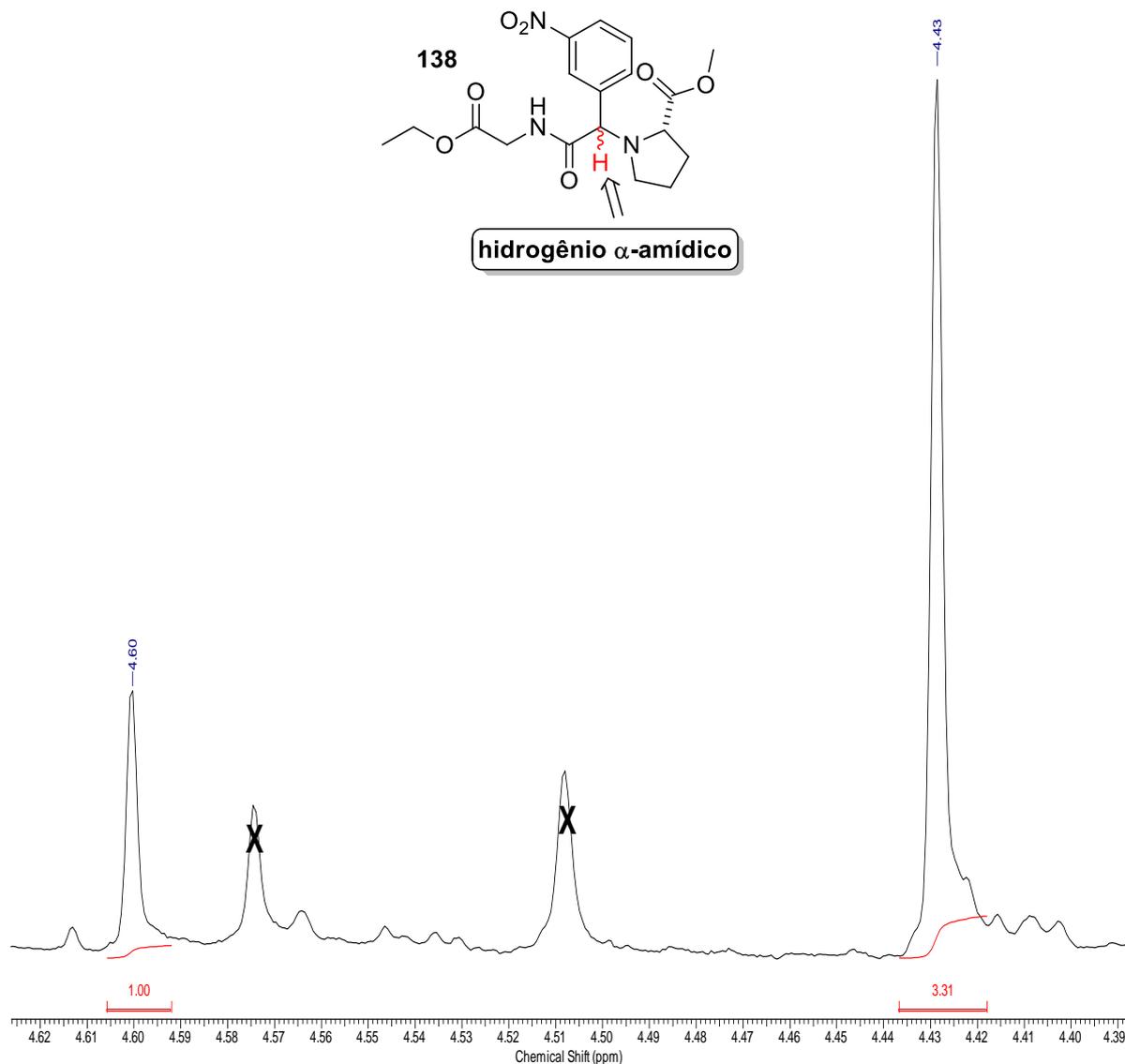


Figura 7. Determinação da proporção de diastereoisômeros do composto **138** pela integração dos sinais referente aos hidrogênios α-amídicos no espectro de RMN de ¹H do bruto da reação (600 MHz, CDCl₃).

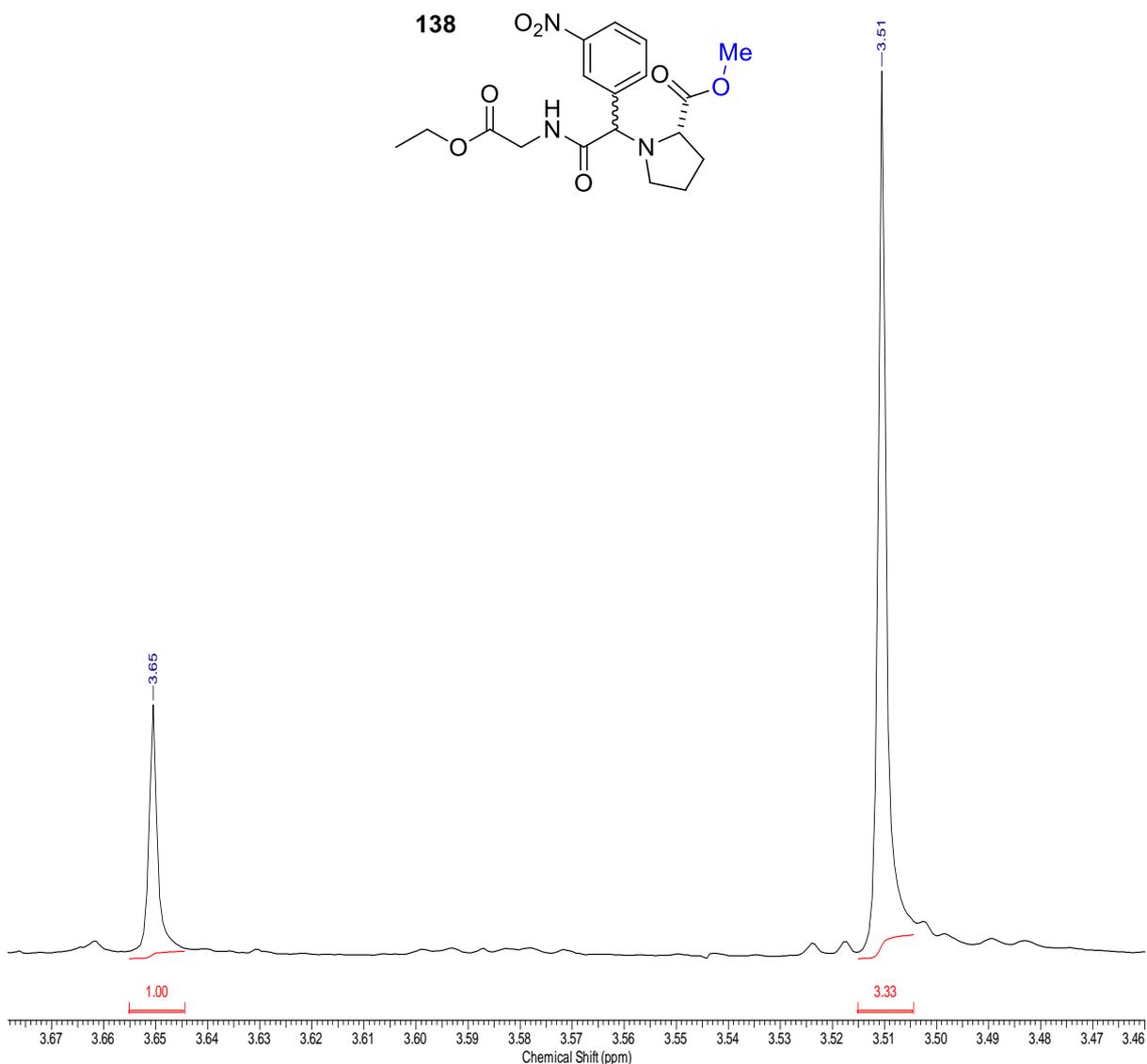
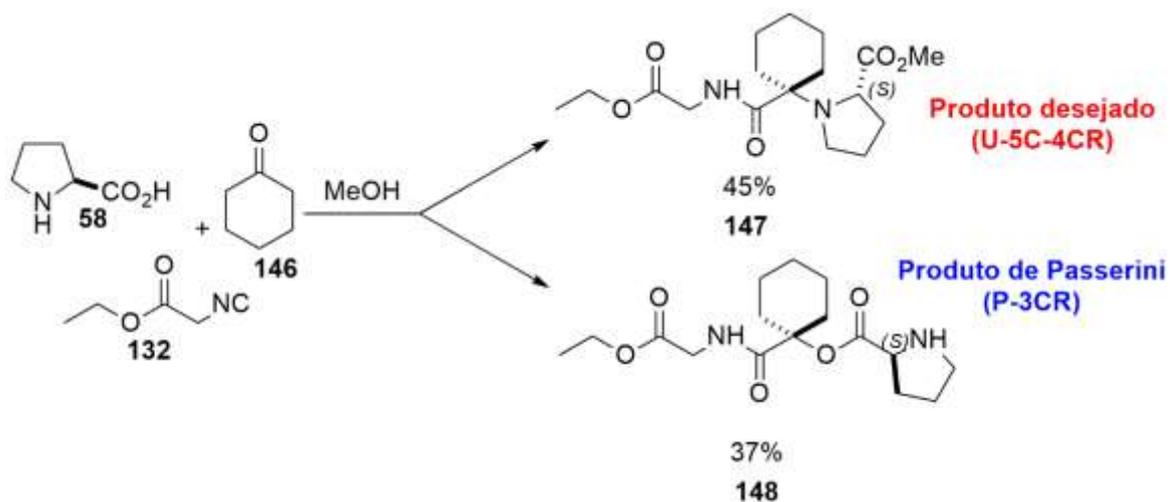


Figura 8. Determinação da proporção de diastereoisômeros do composto **138** pela integração dos sinais referente aos hidrogênios do grupo metóxila pelo espectro de RMN de ^1H no bruto da reação (600 MHz, CDCl_3).

Visando investigar a abrangência da reação e eliminar a possibilidade de formação de um novo centro estereogênico na reação de Ugi, cetonas foram utilizadas como componente oxo da reação. A reação na qual foi utilizada a ciclohexanona, o produto desejado foi obtido em rendimentos menores 45%, quando comparados com aqueles obtidos quando a reação foi feita com aldeídos. Além disso, um subproduto foi observado nesta reação. Este foi isolado, caracterizado e identificado como o produto de uma reação de Passerini (Esquema 33).



Esquema 33. Produtos obtidos pela reação da (L)-prolina, ciclohexanona e isocianoacetato de etila.

Através das análises de RMN de ¹H e ¹³C foram atribuídos os deslocamentos químicos dos produtos da reação de Ugi **147** e Passerini **148**, representados nas Figuras 10 e 11 e Tabelas 4 e 5.

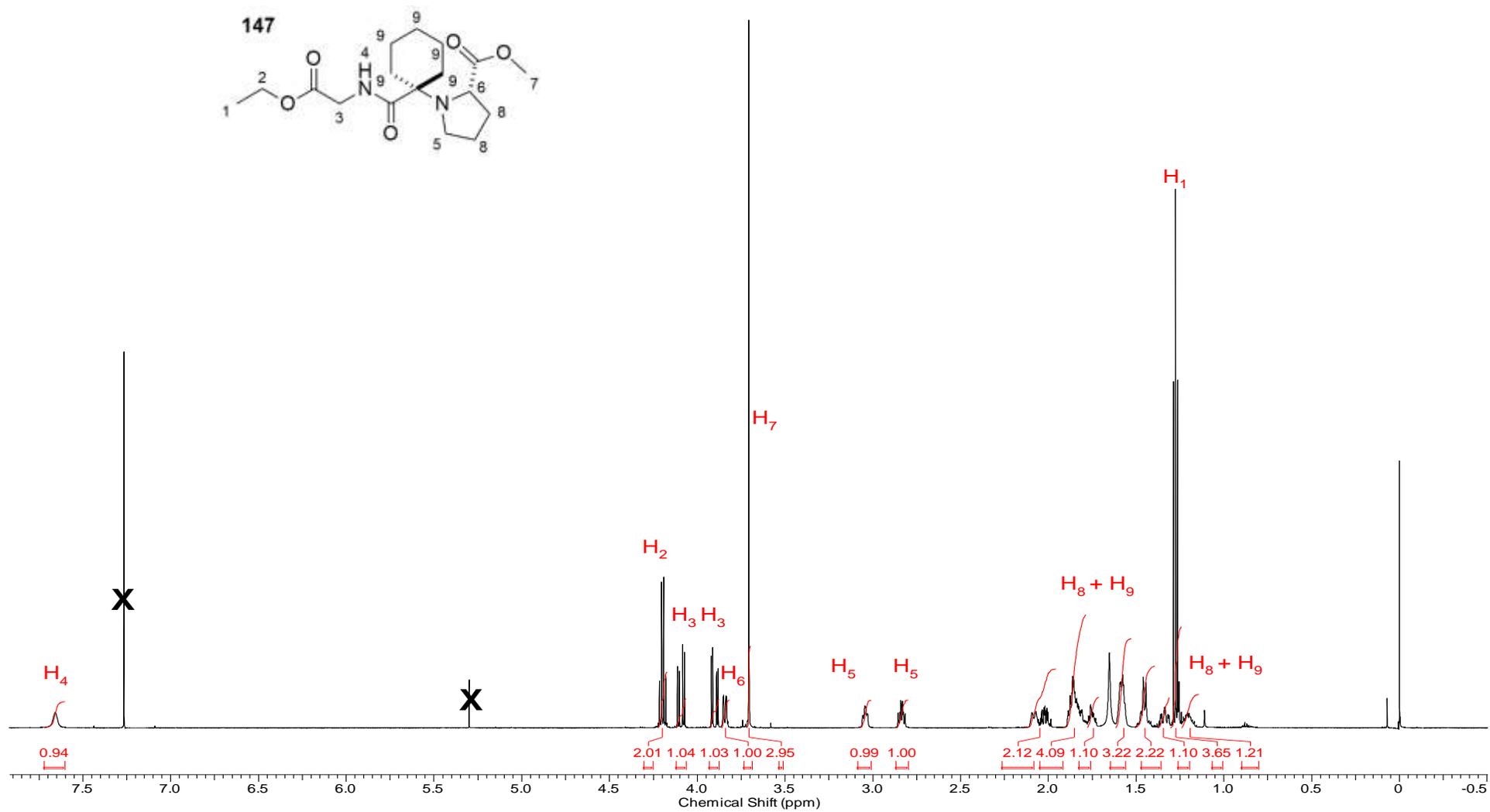
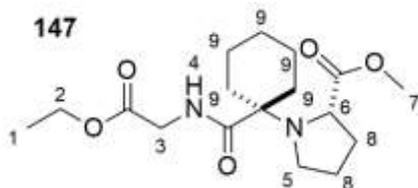


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **147** – (600 MHz, CDCl_3)

Tabela 4. Atribuição dos deslocamentos dos hidrogênios do composto **147**.



Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)
1	3H	Tripleto	1,27
2	2H	Quarteto	4,19
3	1H	Duplo duplete	4,09
3	1H	Duplo duplete	3,90
4	1H	Simpleto largo	7,66
5	1H	Simpleto	3,04
5	1H	Duplo duplete	2,84
6	1H	Multiplete	3,84
7	1H	Multiplete	3,71
8 + 9 ^a	3H	Multiplete	-

^a Não foi possível fazer a atribuição, ou distinção dos sinais referentes ao H8 e H9, devido à sobreposição dos vários sinais.

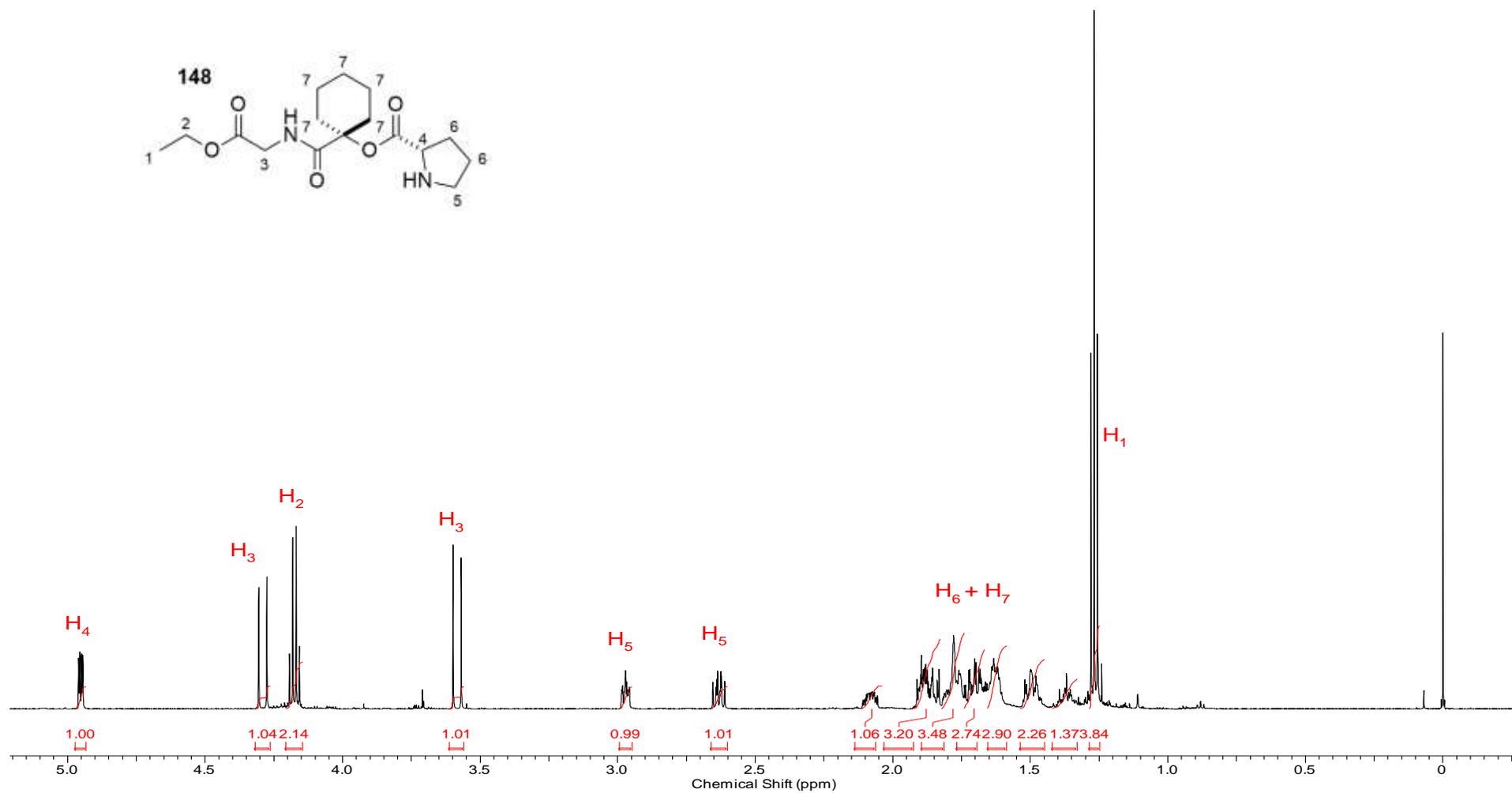
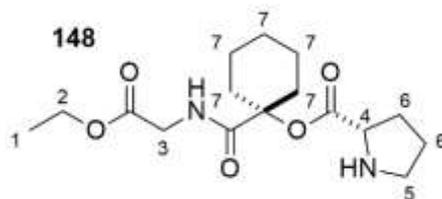


Figura 10. Expansão do espectro de RMN de ¹H do subproduto derivado da reação de Passerini - composto **148** (600 MHz, CDCl₃).

Tabela 5. Atribuição dos deslocamentos dos hidrogênios do composto **148**.



Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)
1	3H	Tripleto	1,26
2	2H	Quarteto	4,18
3	1H	Dupleto	4,29
3	1H	Dupleto	3,58
4	1H	Duplo dupleto	4,95
5	1H	Multiplete	2,97
5	1H	Multiplete	2,63
6+7	3H	Multiplete	-

^a Não foi possível fazer a atribuição, ou distinção dos sinais referentes ao H6 e H7, devido à sobreposição dos vários sinais.

Frente aos resultados obtidos, a reação foi repetida substituindo a cetona utilizada, com o intuito de observar se os resultados obtidos se repetiam. Com o uso de acetona, novamente observou-se a competição entre o produto da reação de Ugi e Passerini. No entanto, estes não foram isolados, mas pela a análise do espectro de RMN de ¹H pode ser visto a presença de dois compostos, com espectros de RMN de ¹H com perfis semelhantes aos observados anteriormente.

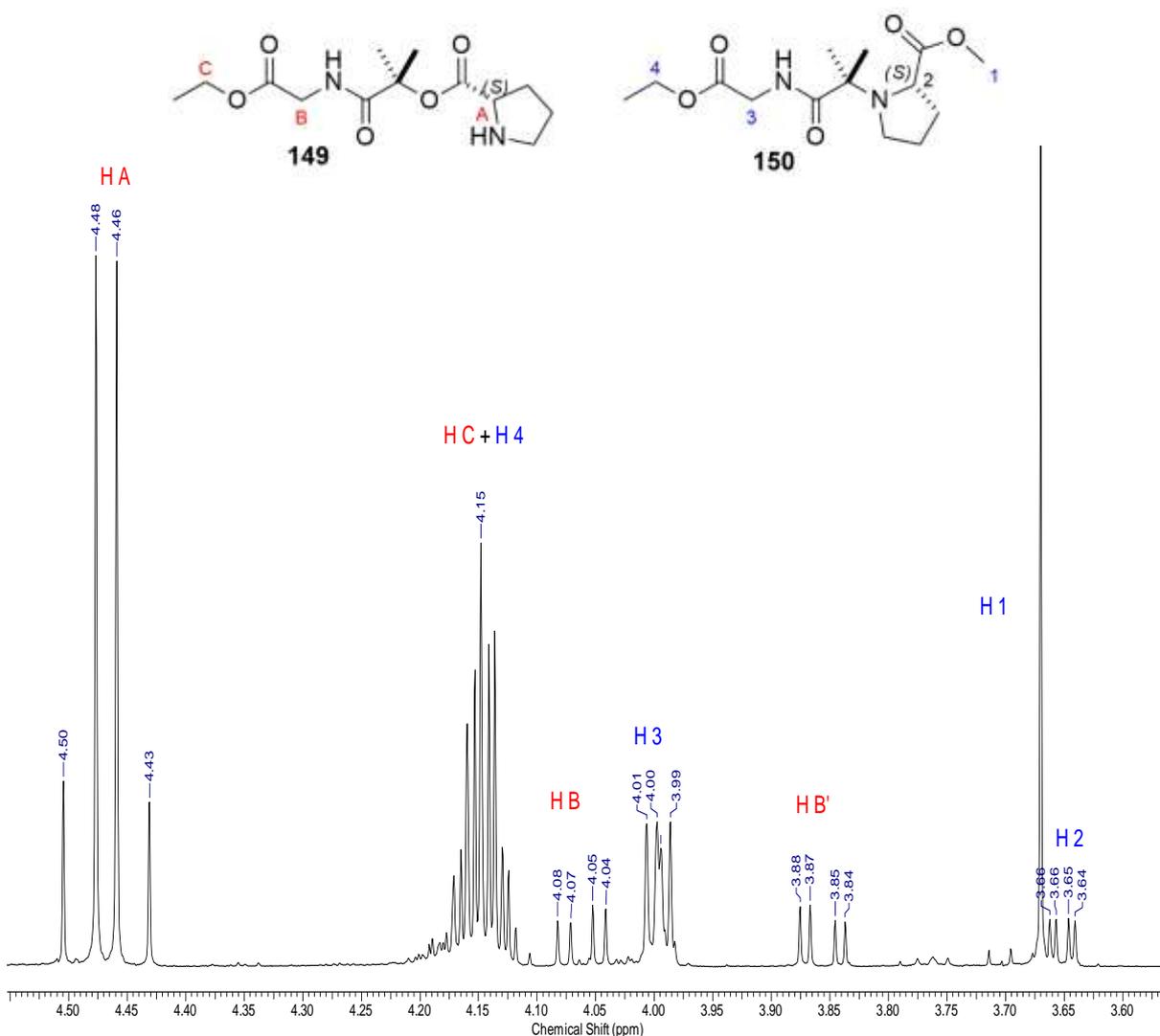
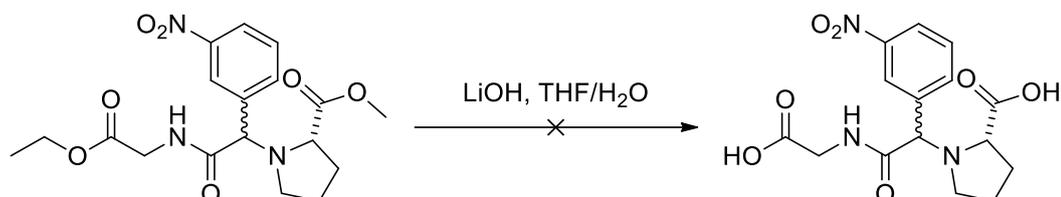


Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H da mistura dos produtos **149** e **150** (600 MHz, CDCl_3).

A diferença de reatividade entre estas duas funções orgânicas, cetonas e aldeídos, explica a competição que existe entre reação de Ugi e Passerini. Quando se faz uso de cetonas, a primeira etapa do mecanismo da reação Ugi, que é a formação do íon imínio, fica comprometida, favorecendo a reação de Passerini. Visando sobrepor esta problemática, a reação foi repetida com excesso de aminoácido, tentando favorecer a formação do íon imínio e, por consequência, o produto da reação de Ugi. Porém, os mesmos resultados foram observados.

Diante na negativa de se evitar a formação do produto de Passerini e de separação dos mesmos por processos cromatográficos, aliada à construção de um acervo de compostos utilizando aldeídos aromáticos e alifáticos, a etapa seguinte

consistiu em preparar um diácido carboxílico pela hidrólise dos dois ésteres presentes na estrutura dos compostos. A primeira tentativa foi feita com hidróxido de lítio (LiOH), seguindo procedimento descrito na literatura.⁶⁰ Resultados inesperados foram observados quando analisados os espectros de RMN de ¹H e ¹³C que não condiziam com o produto desejado nem com o reagente de partida (Esquema 34).



Esquema 34. Tentativa de hidrólise do composto **138** com hidróxido de lítio em THF/H₂O.

A parte que mais difere do esperado é a região do espectro associada a estruturas aromáticas devido à ausência de sinais, visto que no reagente de partida um total de quatro sinais distintos eram encontrados nesta região e esperava-se encontrar sinais semelhantes no produto desejado. Na região próxima a 4,0 ppm, na qual antes se encontrava a maioria dos sinais característicos do diéster obtido à partir da U-5C-4CR, têm-se agora uma intensa sobreposição de sinais pouco informativos. Quando passa-se a analisar o espectro de RMN de ¹³C a principal inconsistência está na quantidade de sinais, além da ausência de sinais na região associada a presença de carbonilas na estrutura, assim como no experimento de hidrogênio, há ausência de sinais na região aromática do espectro.

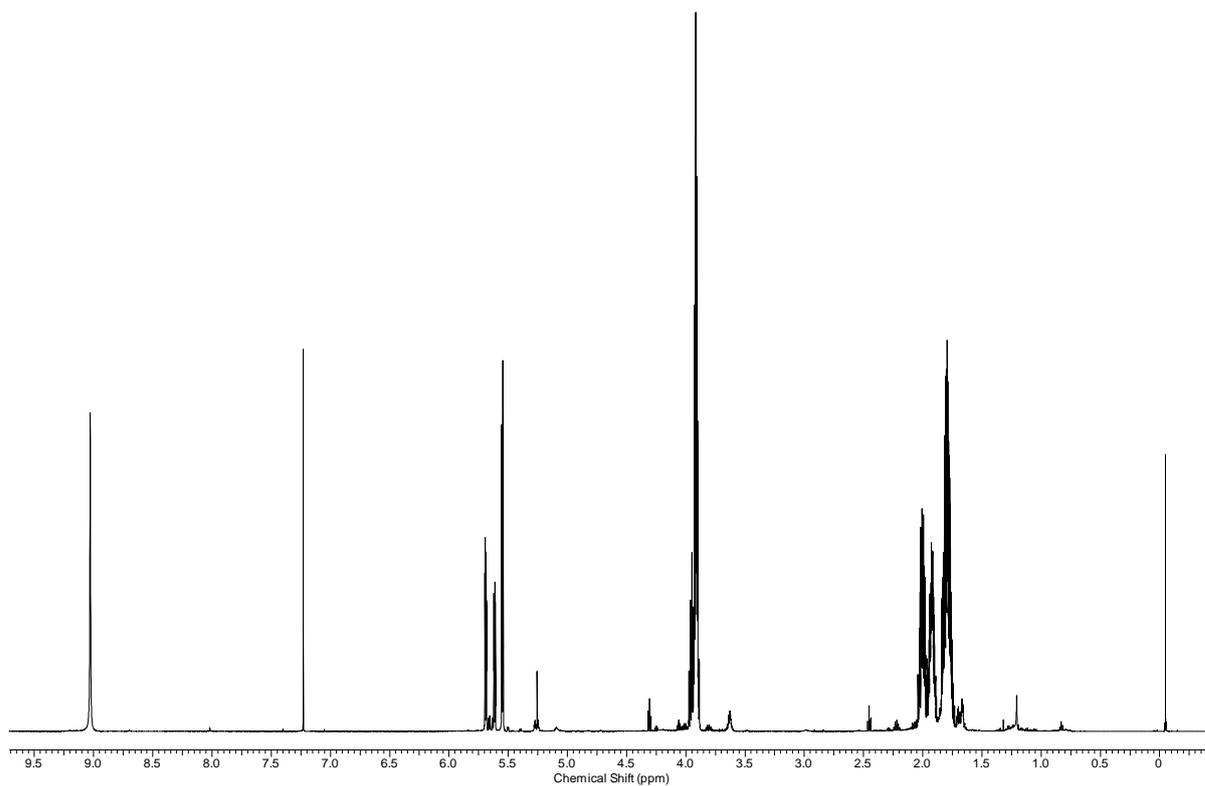


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H do composto isolado a partir da tentativa de hidrólise do composto **138**.

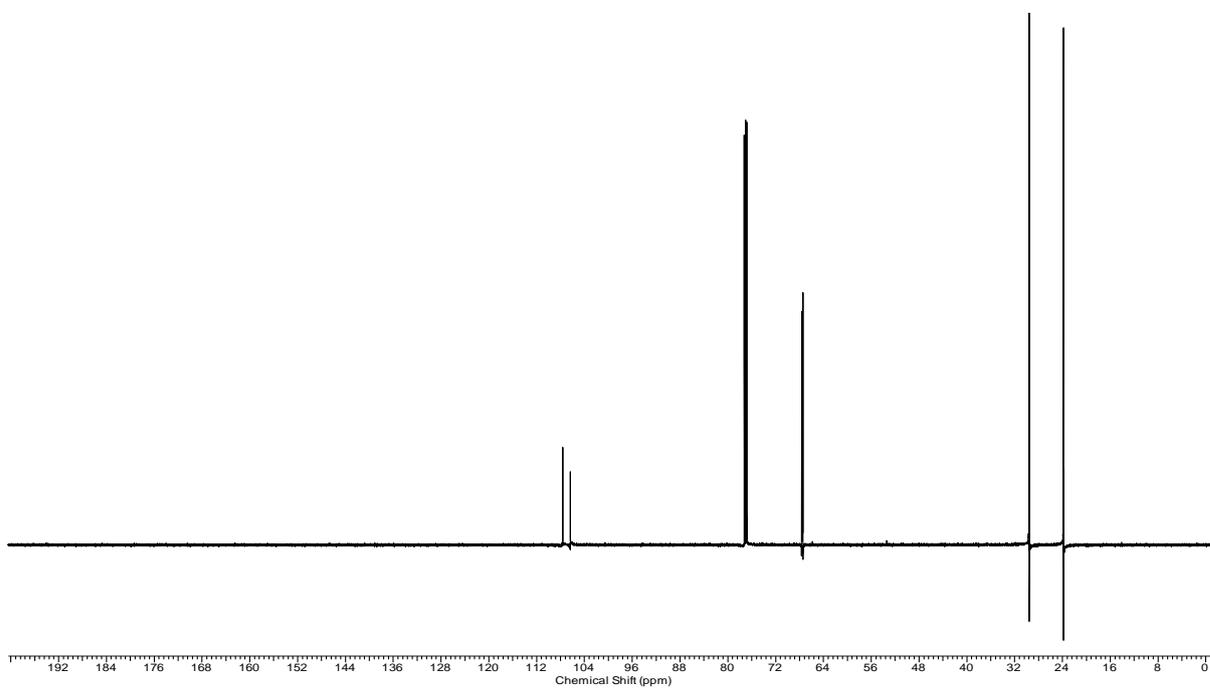
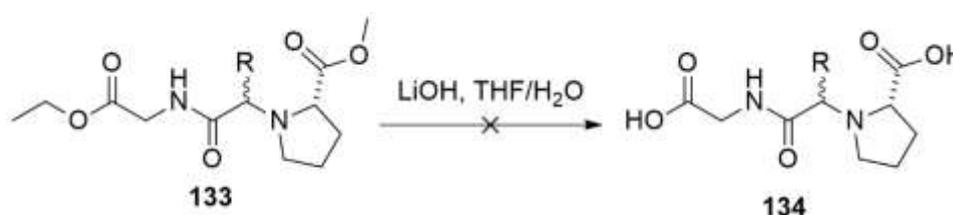


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C do composto isolado a partir da tentativa de hidrólise do composto **138**.

A suspeita inicial foi de que as condições reacionais, apesar de brandas, estavam causando a degradação da molécula. Esse mesmo procedimento foi repetido, reduzindo o excesso de LiOH utilizado e adicionados à temperatura ainda mais baixas. Essas alterações nos procedimentos não causaram nenhuma alteração nos resultados observados. Outros procedimentos foram utilizados, porém os mesmos resultados foram obtidos conforme Tabela 6.

Tabela 6. Variação nas condições reacionais para a síntese do diácido carboxílico desejado.



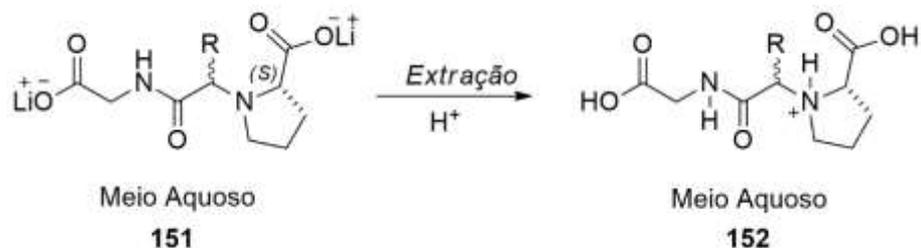
Entrada	Hidróxido	Condições	pH do Tratamento
1	LiOH (2,5 eq.)	THF/H ₂ O (3:1) a 0°C	2,0 (NaHSO ₄ ; 2,0 M)
2	LiOH (5,0 eq.)	THF/H ₂ O (3:1) a 0°C	2,0 (NaHSO ₄ ; 2,0 M)
3	LiOH (5,0 eq.)	THF/H ₂ O (3:1) a 0°C → T.A.	1,0 (NaHSO ₄ ; 2,0 M)
4	KOH (3,0 eq.)	Etanol T.A.	1,0 (HCl; 10,0%)
5	KOH (3,0 eq.)	Etanol T.A.	2,0 (NaHSO ₄ ; 2,0 M)
6	KOH (5,0 eq.)	Etanol T.A.	1,0 (HCl; 10,0%)
8	KOH (5,0 eq.)	Etanol a 0°C → T.A.	1,0 (HCl; 10,0%)
9	KOH (5,0 eq.)	Etanol T.A.	- ^a

^a Não foi realizado nenhum procedimento de tratamento.

Após as várias tentativas de hidrólise realizadas, chegou-se à conclusão de que a reação acontecia da forma esperada, porém o processo de extração do produto do meio reacional era falho.

Essa conclusão explica os resultados previamente obtidos e é corroborado por dados encontrados na literatura^{36,61}. Molécula estruturalmente semelhantes a desejada, quando submetidas a processos de hidrólise, não são isoladas e nem purificadas, e sim prontamente utilizadas na próxima etapa sintética. Acredita-se que quando o pH do meio reacional é ajustado para um pH mais ácido, com o objetivo de

protonar os carboxilatos formados **151**, seguindo o procedimento de tratamento da reação descrita na literatura, acaba formando um sal de amônio quaternário **152**, mantendo a molécula solúvel na fase aquosa, impossibilitando a sua extração do meio reacional (Esquema 35).



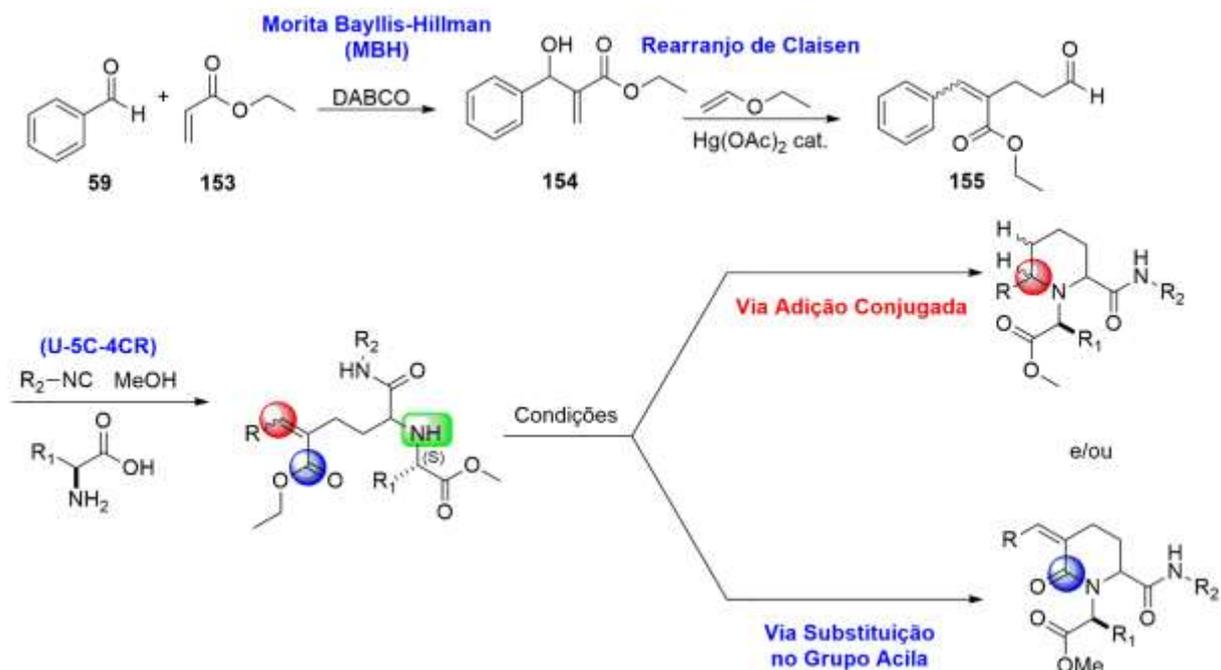
Esquema 35. Produto esperado após procedimento de hidrólise.

Como perspectiva dessa parte do trabalho, o produto da hidrólise será isolado na forma de sal de potássio, sendo submetido as etapas seguintes da rota sintética proposta, sem prévio tratamento, conforme procedimento utilizado por Domling e colaboradores.³⁶

3.2 – Estratégia Sintética B: Morita Bayllis-Hillman/Claisen/Ugi

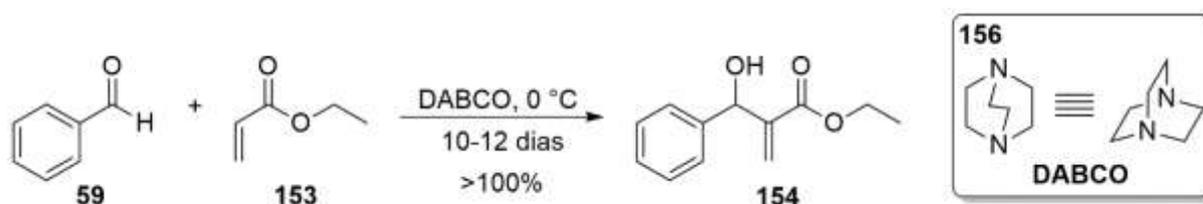
Uma das linhas de pesquisa do grupo LITMO tem por objeto de estudo os adutos de Morita-Bayllis-Hillman (MBH) como substrato para a reação de rearranjo de Claisen. Esta reação, bem como o produto de rearranjo dos adutos de MBH vêm sendo estudados pelo grupo do Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado. O produto desta reação gera uma molécula com uma versatilidade sintética bastante interessante. Devido à alta funcionalização destas moléculas, a aplicação destes compostos em reações multicomponentes passou a ser investigada, com o intuito de construir acervos de moléculas com igual versatilidade. De posse desses compostos, e a experiência que o nosso grupo tem com as reações multicomponentes, foi estabelecida uma parceria para investigar a viabilidade de se preparar estruturas heterocíclicas utilizando os adutos de MBH e Claisen a partir da estratégia de ciclização via reações de Ugi.

Esta parte do trabalho, primeiramente, se propõe a investigar a variante com aminoácidos da reação multicomponente de Ugi (U-5C-4CR), uma vez que a estrutura do produto desta reação se mostra um intermediário sintético, pelo qual se pode chegar aos heterociclos de estruturas interessantes, via rota sintética proposta do Esquema 36.



Esquema 36. Rota sintética proposta pela sequência sintética AMBH/Clainse/U-5C-4CR para a síntese de heterociclos.

A primeira etapa sintética consiste na síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman. O aldeído escolhido para tal procedimento foi o benzaldeído **59**, justificado pelo fato de que resultados anteriores mostram que a seletividade *E/Z* do produto do rearranjo de Claisen feito com o aduto de MBH deste componente é mais acentuada do que a de outros aldeídos.⁶² O aduto de MBH **154** foi preparado seguindo procedimento descrito na literatura.⁶² O produto desejado foi obtido em excelentes rendimentos. Frente aos rendimentos observados, somente uma etapa de filtração em camada de sílica gel foi realizada para separar o DABCO do meio reacional. O sucesso da reação foi confirmado por RMN de ¹H (Figura 13).



Esquema 37. Síntese do aduto de MBH a partir do benzaldeído.

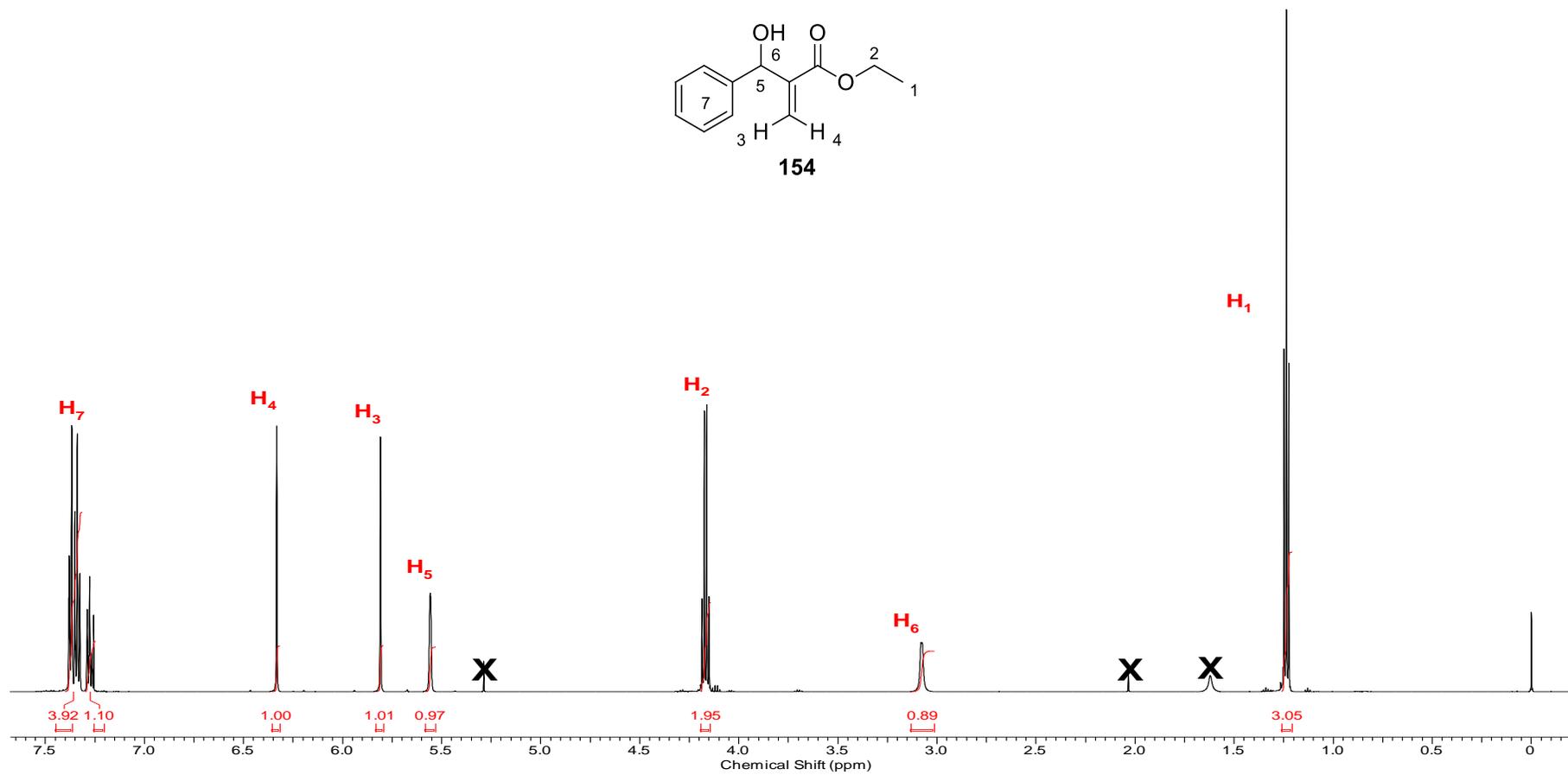
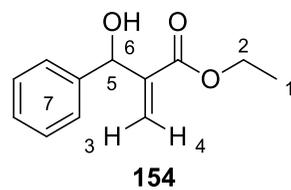
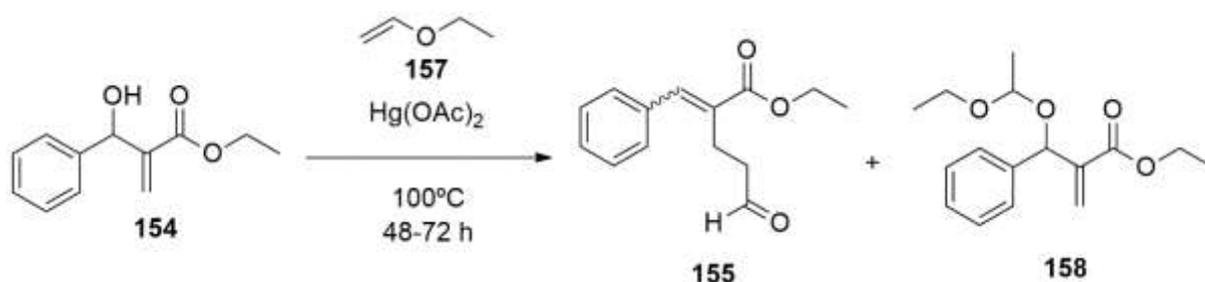


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do Aduto de Morita-Baylis-Hillman **154** (600 MHz, CDCl_3)

Seguindo a rota sintética proposta, a etapa seguinte consistiu na realização de um rearranjo sigmatrópico de Claisen utilizando o aduto de MBH como substrato.



Esquema 38. Rearranjo de Claisen em adutos de MBH.

Apesar de as condições reacionais desta reação já serem bem estudadas dentro do nosso grupo de pesquisa, passou-se a observar a formação, em elevadas quantidades, de um subproduto **158**, proveniente de uma interação indesejada entre o AMBH **154** e o etil vinil éter **157**. A hipótese levantada era de que um meio ácido favorecia esta interação indesejada, ao estabilizar a estrutura de ressonância do etil vinil éter **157**. Desta forma passou-se a acrescentar hidróxido de potássio, como aditivo, em diferentes proporções ao etil vinil éter após a sua destilação, visando a captura dos ácidos de Bronsted-Lowry, que segundo nossa hipótese direciona a reação de formação do subproduto. Este procedimento se provou útil, uma vez que a formação deste subproduto, quando adicionado 1,0% (m/m) de KOH ao etil vinil éter recém destilado, foi drasticamente reduzida e conseqüentemente foi observado um aumento do rendimento do produto em comparação aos obtido até então.

O produto era, até então, obtido como uma mistura de estereoisômeros *E/Z* em rendimentos de moderados a bons, variando de 46 a 69%, em uma excelente seletividade *E/Z*, 30:1 em favor do isômero *E*. A atribuição da geometria *E/Z* do produto do rearranjo de Claisen foi feita pela comparação com os dados de Rodrigues.⁶² Após a adição de KOH, os rendimentos passaram de bons para excelente variando de 88 a 95% e mantendo a mesma seletividade *E/Z*. Os rendimentos desta reação foram calculados pela porcentagem em área referente ao produto do rearranjo de Claisen no cromatograma de CG-EM da amostra bruta da reação. A seletividade *E/Z* foi mensurada pela integração no espectro de RMN de ^1H do bruto da reação.

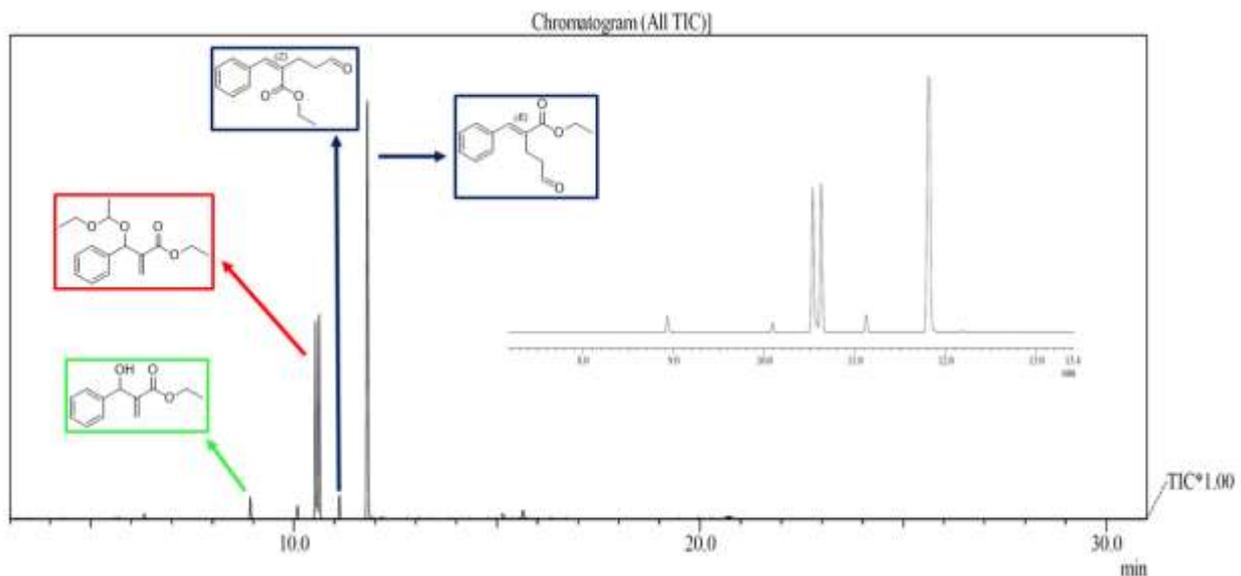


Figura 15. Ampliação do cromatograma de CG/EM do bruto do rearranjo de Claisen.

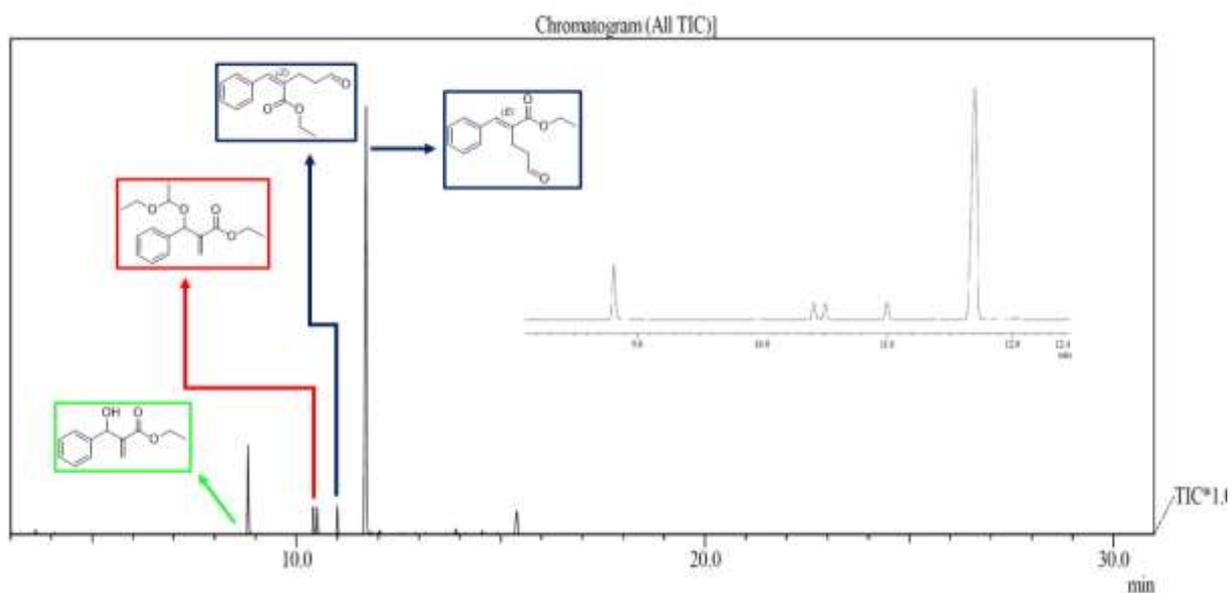


Figura 16. Ampliação do cromatograma de CG/EM do bruto do rearranjo de Claisen pós-adição de KOH 1% (m/m).

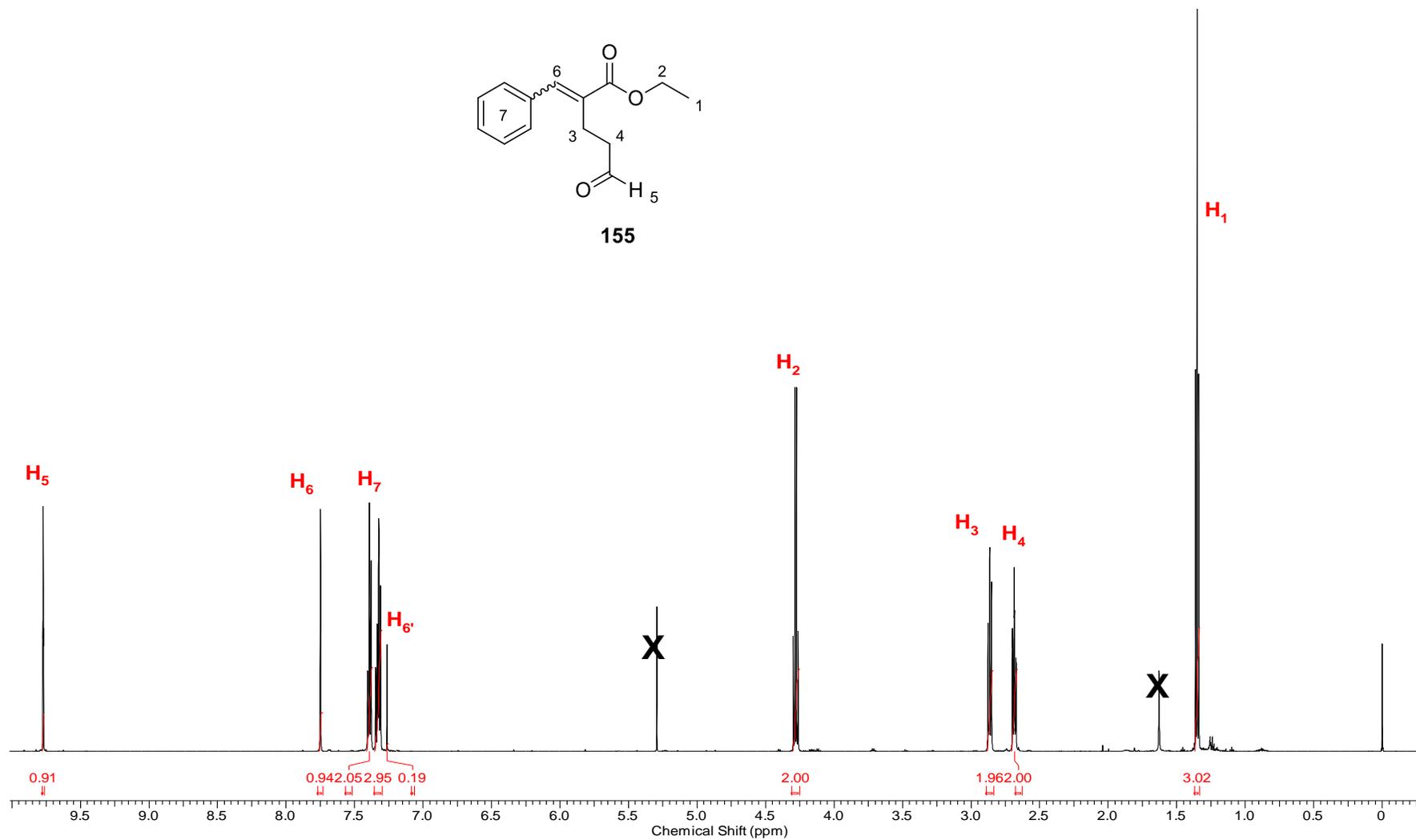
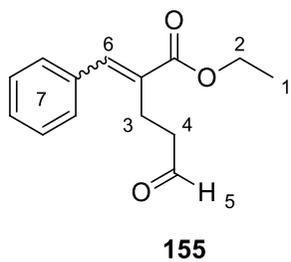
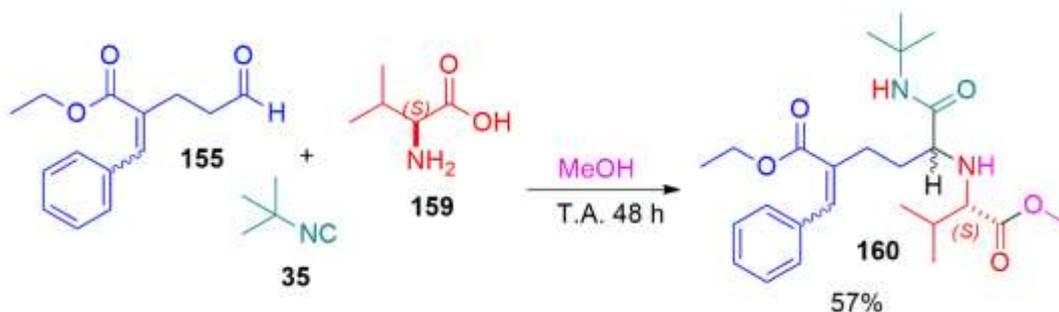


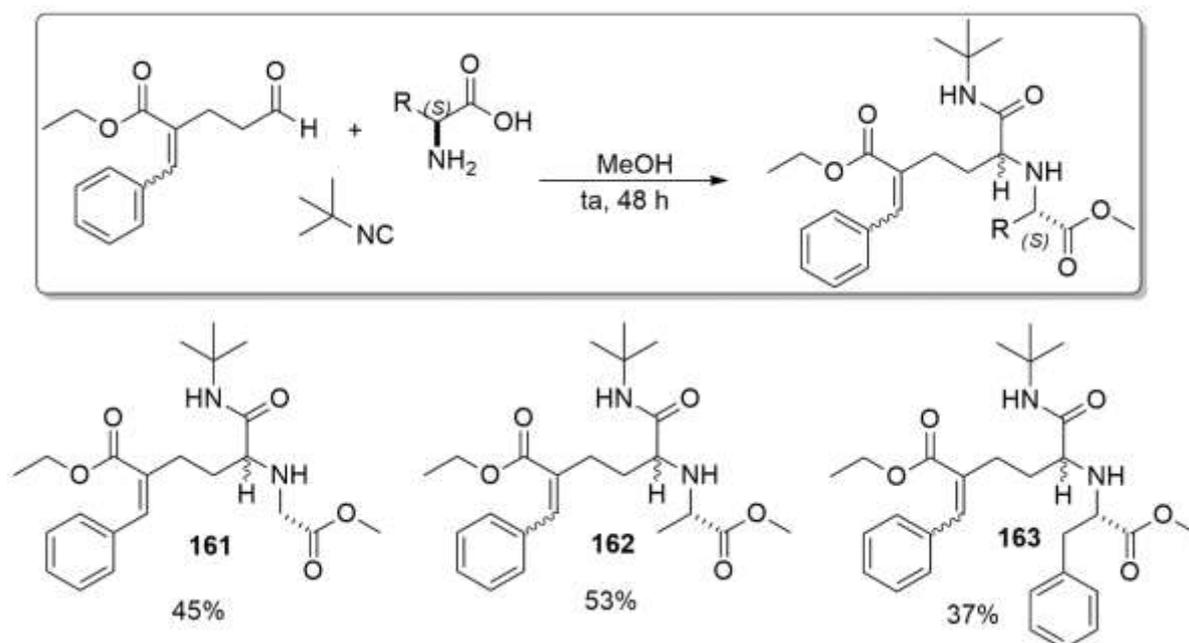
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **155** (600 MHz, CDCl_3).

Uma vez obtido e caracterizado o produto do rearranjo de Claisen, este foi aplicado como componente oxo da reação de Ugi (U-5C-4CR) na etapa seguinte. Inicialmente, utilizou-se o *tert*-butil isocianeto **35**, a (*L*)-Valina **159** em conjunto com o aldeído derivado do rearranjo de Claisen, na presença de metanol, conforme metodologia descrita na literatura^{63,64} e já bem explorada em nosso grupo de pesquisa (Esquema 39).



Esquema 39. Reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o aldeído derivado do Rearranjo de Claisen.

O produto desejado foi obtido como uma mistura de isômeros com rendimento moderado de 57%, mensurado após processos de purificação, demonstrando a eficiência da reação. Em seguida, utilizando o mesmo procedimento, repetiu-se a reação com diferentes aminoácidos visando produzir um acervo de compostos que permitisse investigar a abrangência da reação. O composto **161** obtido pelo emprego da glicina como aminoácido da reação, o composto **162** foi utilizado (*L*)-alanina e o composto **163** foi utilizado (*L*)-fenilalanina como componente da reação (Esquema 40).



Esquema 40. Resultados experimentais das reações de Ugi utilizando diferentes tipos de aminoácidos.

Todas as moléculas sintetizadas foram obtidas como uma mistura de isômeros, seus respectivos rendimentos foram calculados, após etapa de purificação feita por coluna cromatográfica, no qual diferentes gradientes de hexano e acetato de etila foi utilizado como fase móvel a depender do produto obtido. A partir das amostras puras novas análises de RMN foram feitas para fins de caracterização. Nas Figuras 18 a 21 têm-se os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **162**.

As Tabelas 7 e 8 mostram a atribuição e os deslocamentos de cada hidrogênio e carbono, respectivamente, presentes no composto **162** sintetizado.

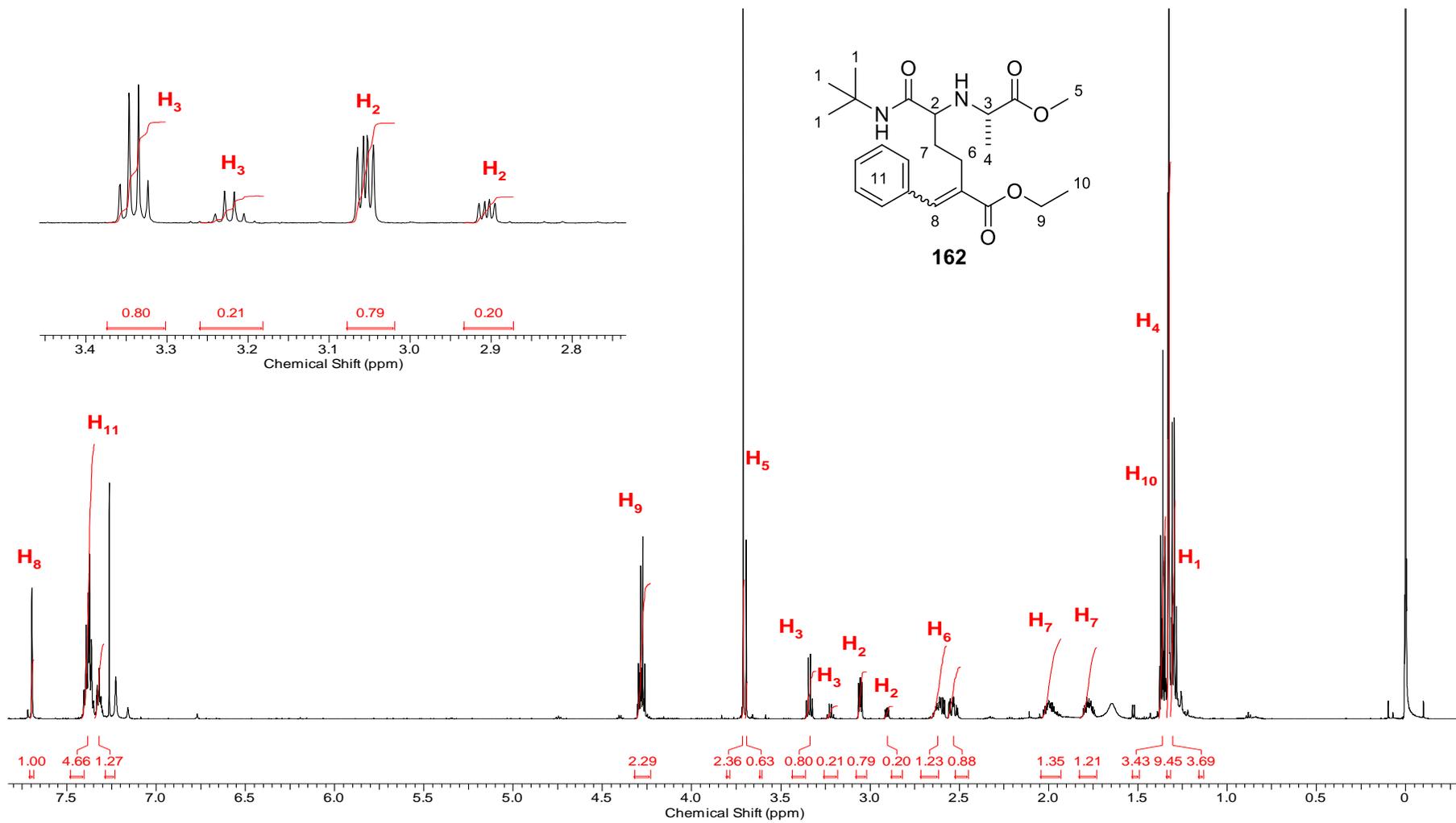


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H do composto 162 (600 MHz, CDCl₃) – Mistura de isômeros.

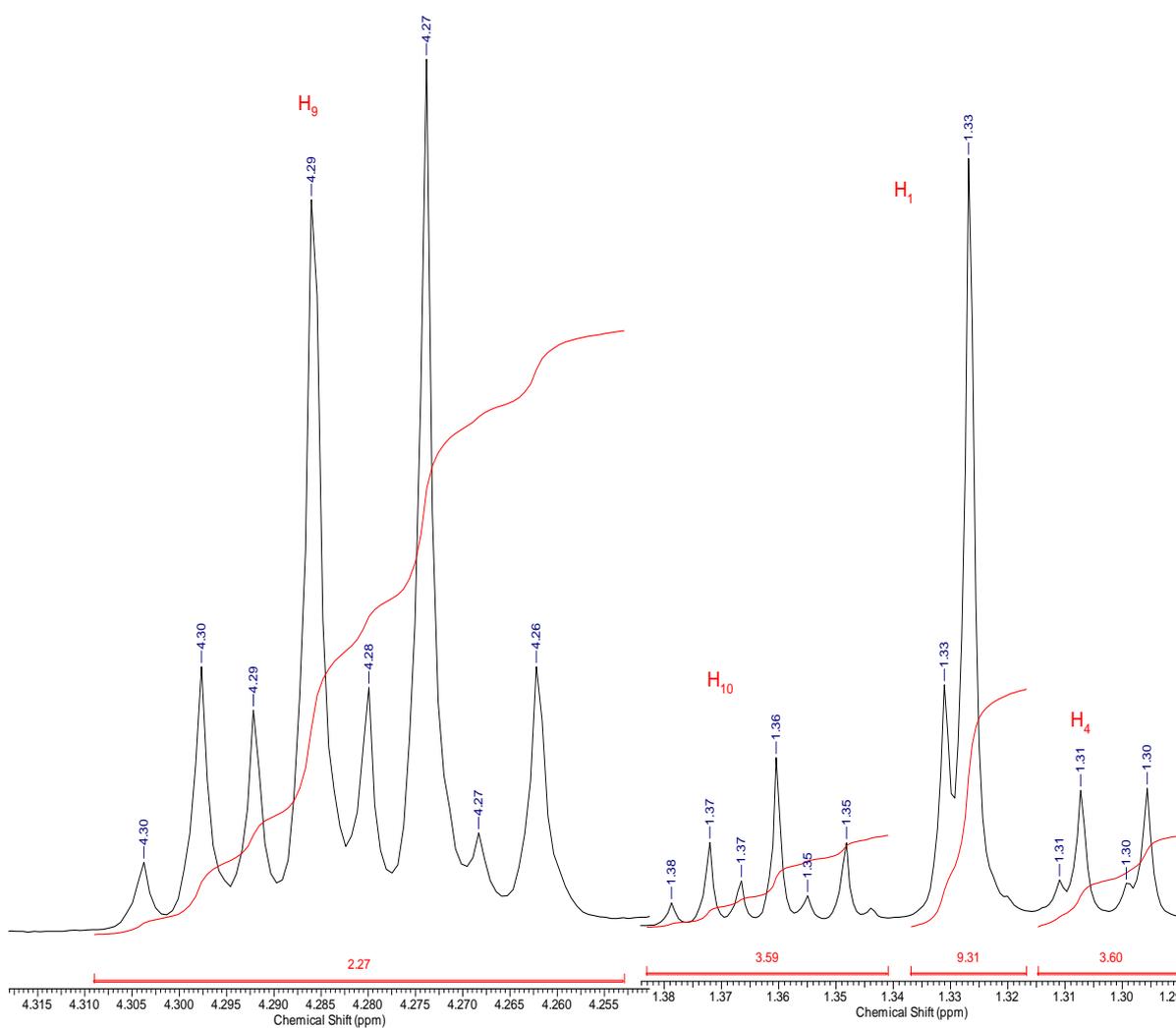
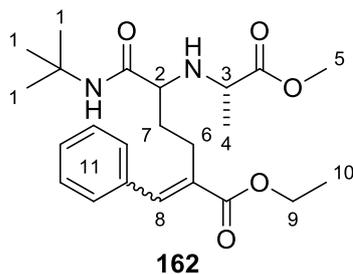


Figura 19. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **162** – Mistura de Isômero (600 MHz, CDCl_3).

Tabela 7. Atribuição dos deslocamentos aos hidrogênios do composto **162** – Mistura de isômeros



Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)
1	9H	Simpleto	1,33
2	1H	Duplo duplete	3,06
2	1H	Duplo duplete	2,91
3	1H	Quarteto	3,34
3	1H	Quarteto	3,22
4	3H	Duplete	1,30
5	3H	Simpleto	3,71
6	1H	Multiplete	2,58
6	1H	Multiplete	2,48
7	1H	Multiplete	2,00
7	1H	Multiplete	1,75
8	1H	Simpleto	7,70
9	2H	Quarteto	4,28
10	3H	Triplete	1,36
11	5H	Multiplete	-

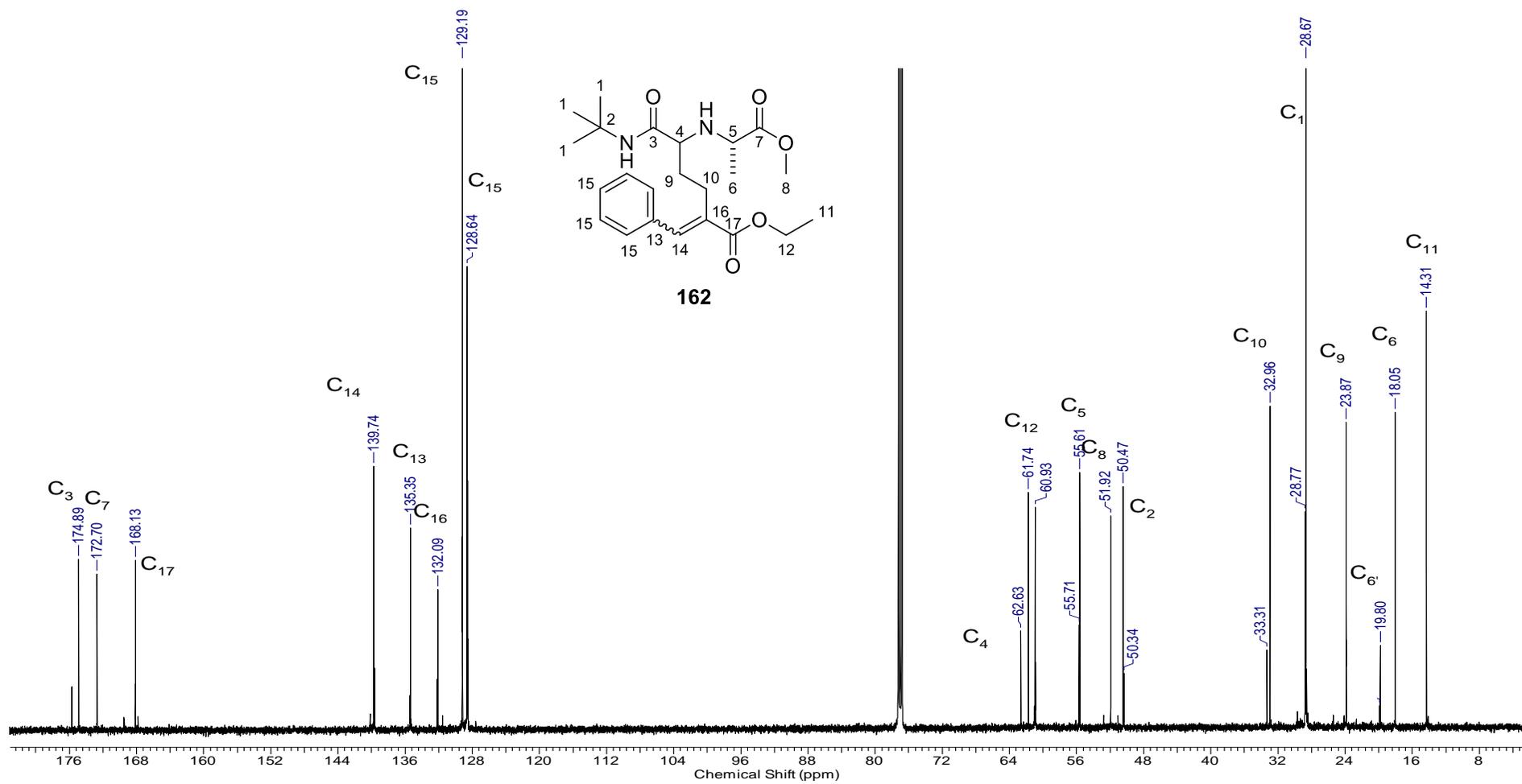
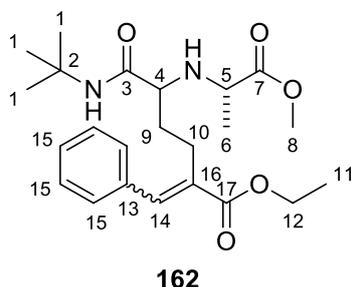


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **162** – Mistura de isômeros (150 MHz, CDCl_3).

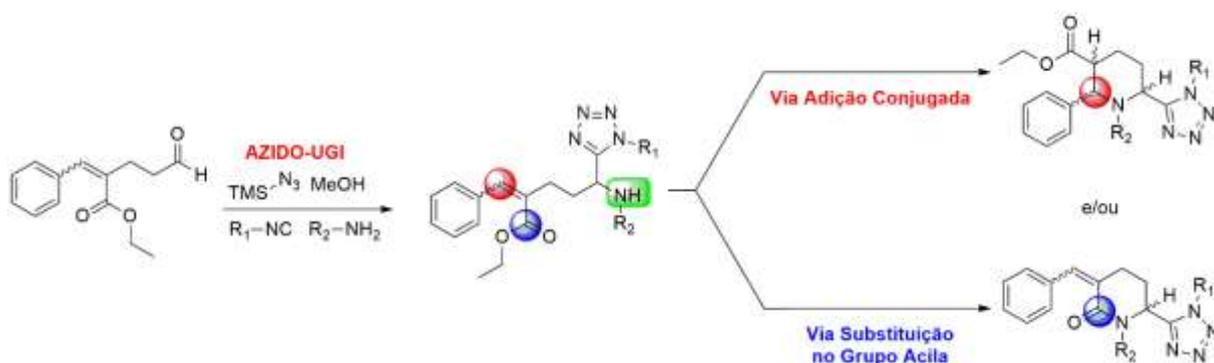
Tabela 8. Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto **162** – Mistura de isômeros.



Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
1	28,7	10	32,9
2	50,6	11	14,1
3	174,9	12	61,7
4	62,6	13	135,4
5	55,6	14	139,7
6	18,1	15	129,2
7	172,7	15	128,6
8	51,9	16	132,1
9	23,9	17	168,1

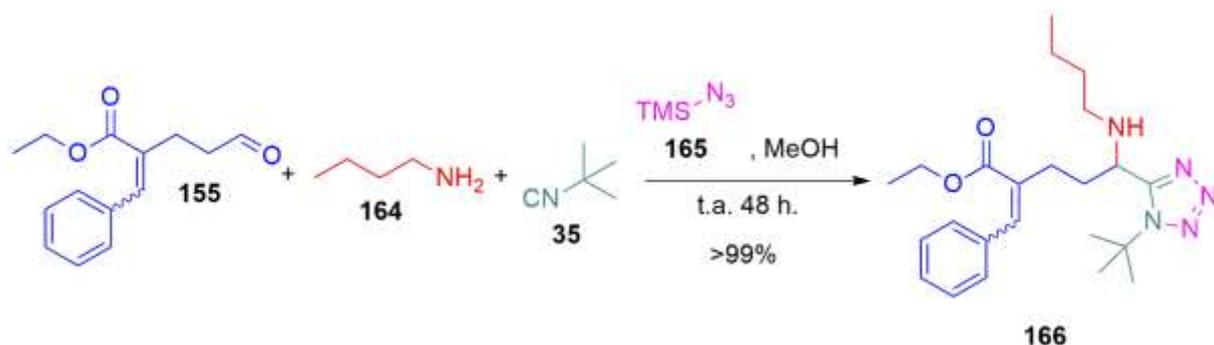
Com o intuito de diversificar o portfólio de compostos produzido a partir desta estratégia experimentos empregando β -aminoácidos passou a ser investigado. Inicialmente realizou-se a reação utilizando o ácido *o*-amino-benzóico, como β -aminoácido, porém a tentativa se mostrou infrutífera. Repetida esta reação, em diferente concentração, os resultados negativos se mantiveram. A hipótese levantada na tentativa de justificar os dados obtidos é que devido à maior distância entre as funções orgânicas reativas, a reação possa ter seguido o mecanismo da reação de Ugi quatro componentes, tendo assim a possibilidade de polimerização, pela ocorrência de duas reações de Ugi distintas uma em cada centro reativo. Devido a estes resultados, posteriores tentativas de se utilizar β -aminoácidos foram abandonadas.

Frente aos resultados que demonstram a aplicabilidade do produto do rearranjo de Claisen realizado em adutos de MBH como componente oxo nas reações de Ugi envolvendo aminoácidos, visou-se então testá-lo em outras IRMC'S. Dentre as possibilidades, escolheu-se a reação do tipo azido-Ugi, em razão do núcleo tetrazólico gerado nesta reação e também devido ao fato que o produto desta reação, assim como o produto da U-5C-4CR, é um intermediário sintético interessante para a obtenção de compostos heterocíclicos, tanto por via de uma substituição no grupo acila, ou por via de uma adição conjugada por uma reação de Michael (Esquema 41).



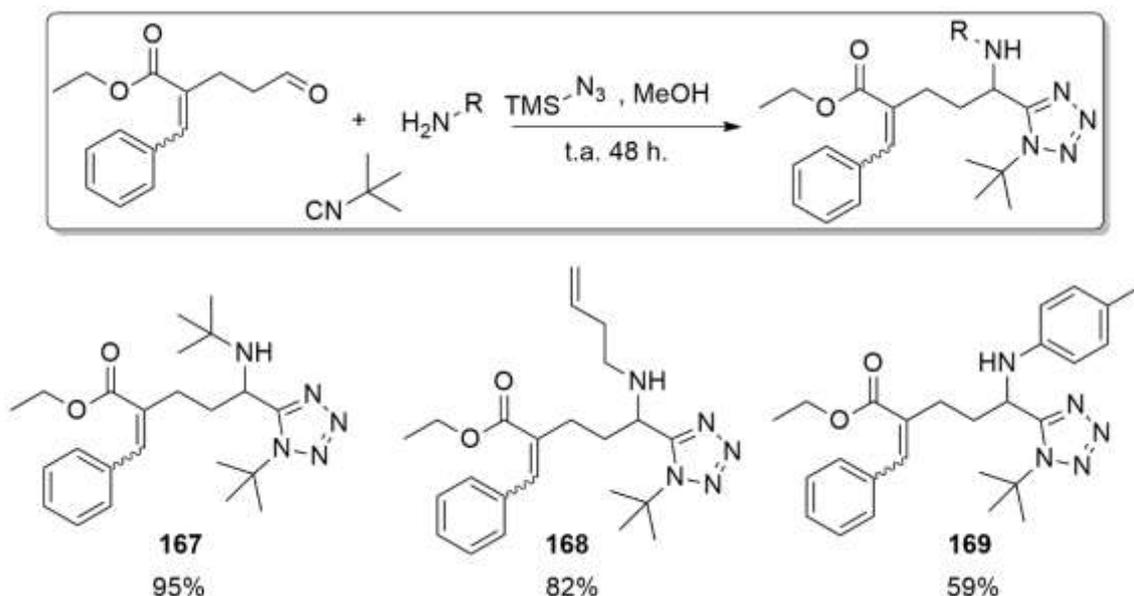
Esquema 41 - Rota sintética proposta pela sequência sintética AMBH/Claisen/azido-Ugi para a síntese de heterociclos.

O primeiro experimento foi feito utilizando o produto de rearranjo de Claisen obtido a partir do AMBH do benzaldeído **155**, pelas mesmas razões apresentadas anteriormente, butilamina **164**, terc-butil isocianeto **35** e azidatrimetilsilano **165**, como fonte de ácido hidrazóico, formado *in situ* pela reação entre metanol e azidatrimetilsilano. O produto desta reação foi isolado em rendimentos quantitativos. Esta reação foi então repetida a fim de se observar a reprodutibilidade dos dados obtidos e novamente os rendimentos quantitativos foram obtidos (Esquema 42).



Esquema 42. Reação de azido-Ugi utilizando o aldeído derivado do Rearranjo de Claisen.

O composto **166** obtido foi então caracterizado por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ^1H e ^{13}C) aliados a técnicas bidimensionais e uma vez atribuídos e confirmados todos os sinais. Repetiu-se a reação, inicialmente, variando-se as aminas, visando aumentar o acervo de compostos gerados a partir de reações multicomponentes empregando o aldeído polifuncionalizado oriundo do rearranjo de Claisen em AMBH.



Esquema 43. Resultados experimentais das reações de azido-Ugi utilizando diferentes aminas.

Todas as moléculas sintetizadas foram purificadas por coluna cromatográfica, utilizando diferentes gradientes de hexano e acetato de etila a depender da molécula em questão. Seus respectivos rendimentos foram calculados a partir das amostras puras, assim como também o foram os experimentos de caracterização por RMN. Nas figuras **21** e **22** têm-se os espectros de RMN ^1H , ^{13}C para o composto **166**. As tabelas **9** e **10** mostras a atribuição e deslocamento de cada hidrogênio e carbono respectivamente, presente no composto sintetizado.

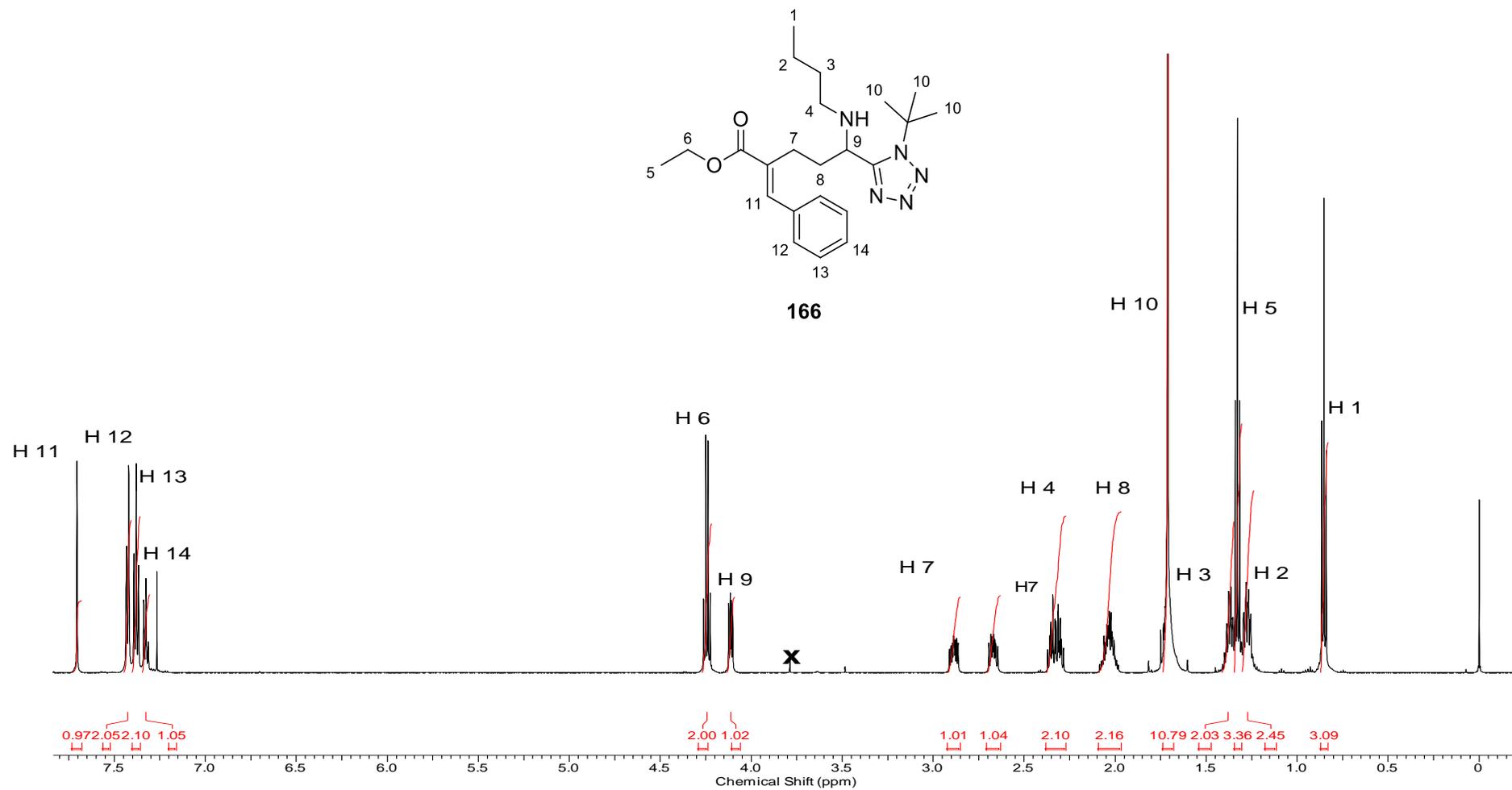
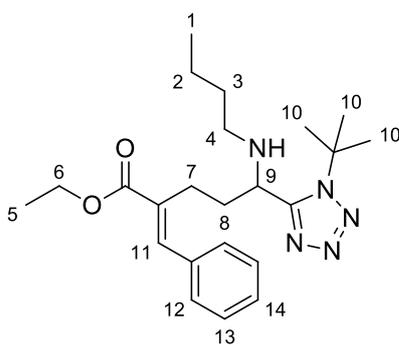


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto **166** (600 MHz, CDCl_3).

Tabela 9. Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto **166**.



166

Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)
1	3H	Simpleto	0,85
2	2H	Sexteto	1,27
3	2H	Quinteto	1,37
4	2H	Multiplete	2,33
5	3H	Triplete	1,33
6	2H	Quarteto	4,24
7	1H	Multiplete	2,88
7	1H	Multiplete	2,66
8	2H	Multiplete	2,03
9	1H	Duplo Duplete	4,11
10	9H	Simpleto	1,71
11	1H	Simpleto	7,70
12	1H	Duplete	7,43
13	1H	Triplete	7,38
14	1H	Triplete	7,33

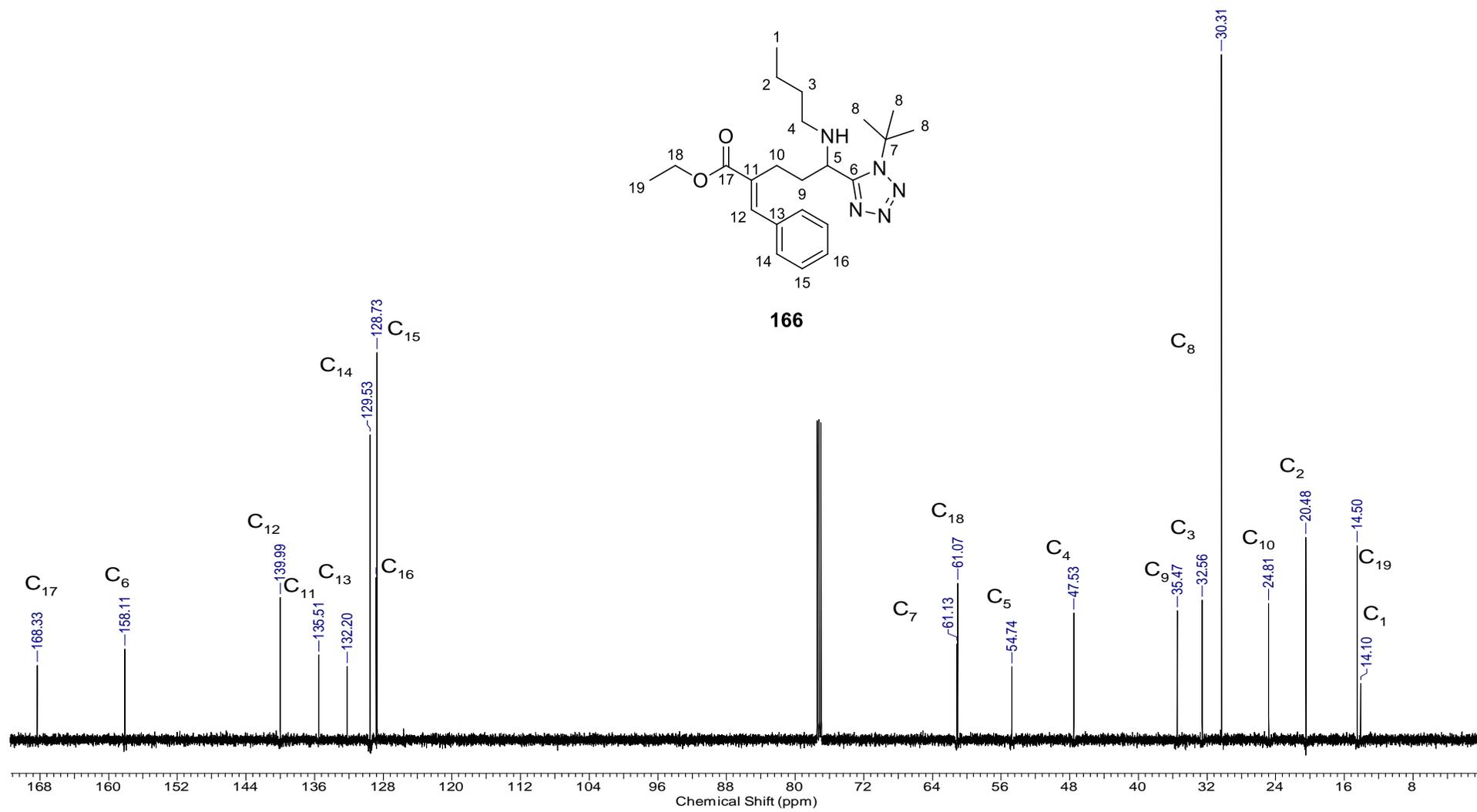
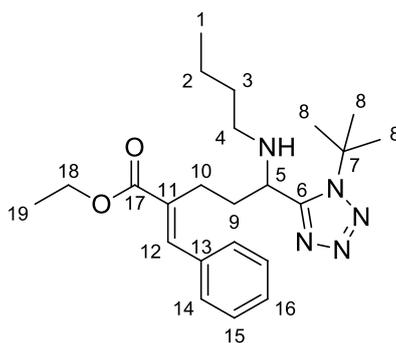


Figura 22 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **166** (150 MHz, CDCl_3).

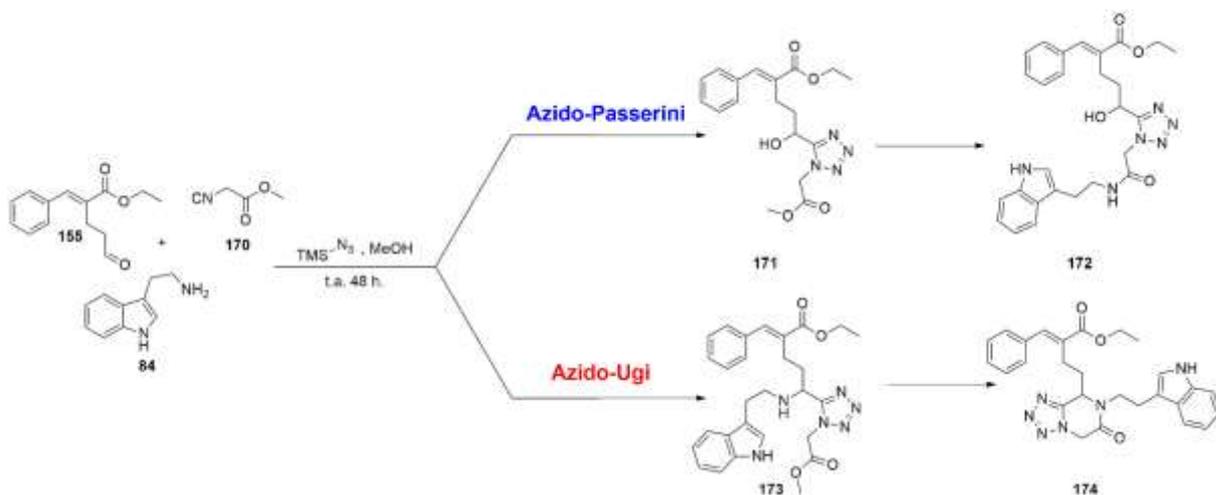
Tabela 10. Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto **166**.



166

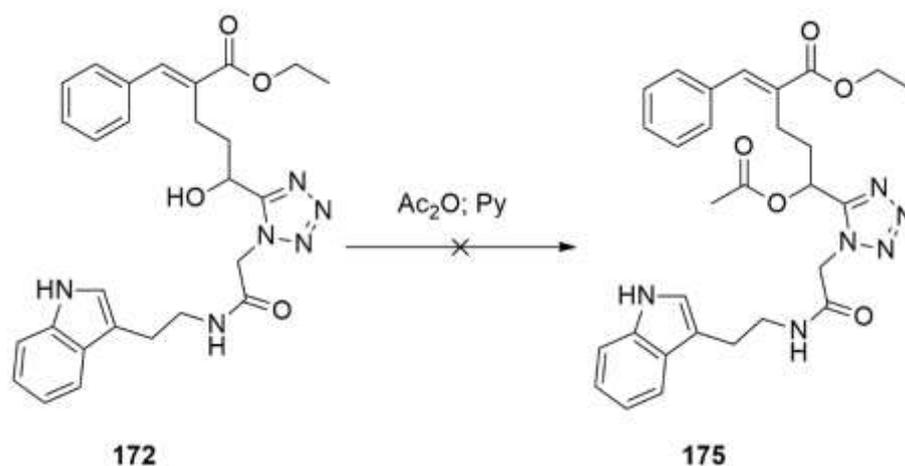
Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
1	14,1	11	135,5
2	20,3	12	139,8
3	32,4	13	132,2
4	47,4	14	129,4
5	54,6	15	128,6
6	158,1	16	128,6
7	61,1	17	168,3
8	30,1	18	60,9
9	35,3	19	14,3
10	25,6		

Com o intuito de aumentar mais o painel de compostos, além de investigar a abrangência e limitação desta proposta reacional, repetiu-se este procedimento variando o isocianeto empregado, o isocianeto de terc-butila **35** foi substituído pelo isocianoacetato de metila **170** em conjunto com a triptamina **84**, azidatrimetilsilano **165** e o aldeído do rearranjo de Claisen **155**. Após a caracterização do produto desta reação, concluiu-se que o composto obtido não era o composto desejado **173**. Levantou-se duas hipóteses de possíveis estruturas para o composto isolado. Imaginou-se a possibilidade da ocorrência de uma reação do tipo azido-Passerini seguido de uma de uma reação de substituição na função éster do isocianeto. Outra possibilidade era a de uma reação intramolecular entre a amina secundária gerada no produto de azido-Ugi com a função de éster do isocianeto (Esquema 44).



Esquema 44. Resultados experimentais obtidos na reação com isocianoacetato de metila **147**.

A distinção entre as moléculas **172** e **174** propostas como possíveis produtos obtidos a partir desta reação, não pode ser feita pelas técnicas de RMN, devido a semelhança estrutural entre os dois compostos. Frentes às estruturas propostas, partindo da hipótese de que a molécula isolada desta reação era proveniente de uma reação de azido-Passerini **172**, logo iria conter em sua estrutura uma função álcool. Imaginou-se que a dúvida em relação a estrutura do produto poderia ser sanada ao realizar um processo de derivatização deste composto, pela acilação da possível função álcool presente, que acarretaria em uma alteração nos espectros de RMN, levando assim à determinação da estrutura. Três tentativas de reação foram feitas e, ao acompanhar o desenvolvimento da reação por CCD, nenhuma alteração foi observada. O emprego desta estratégia se mostrou infrutífera, uma vez que o insucesso da reação não permitia a inferência entre as duas estruturas propostas.



Esquema 45. Tentativa de derivatização do composto **172**.

A estrutura do composto obtido só pode ser determinada após feito um experimento de espectrometria de massa de alta resolução (EM-AR), pode-se então concluir que a estrutura do produto obtido era proveniente de uma reação intramolecular ocorrida entre a função amina e o segmento éster do produto da reação de azido-Ugi **173** levando a formação do composto **174**. Pela análise do espectro de massas de alta resolução o sinal de maior intensidade tem massa exata que corresponde a um aduto de sódio do composto **174**.

Tendo então determinado a estrutura do produto obtido foi possível fazer a atribuição dos sinais nos espectros de RMN. Nas figuras **23** a **25** têm-se os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e EM-AR para o composto **174**.

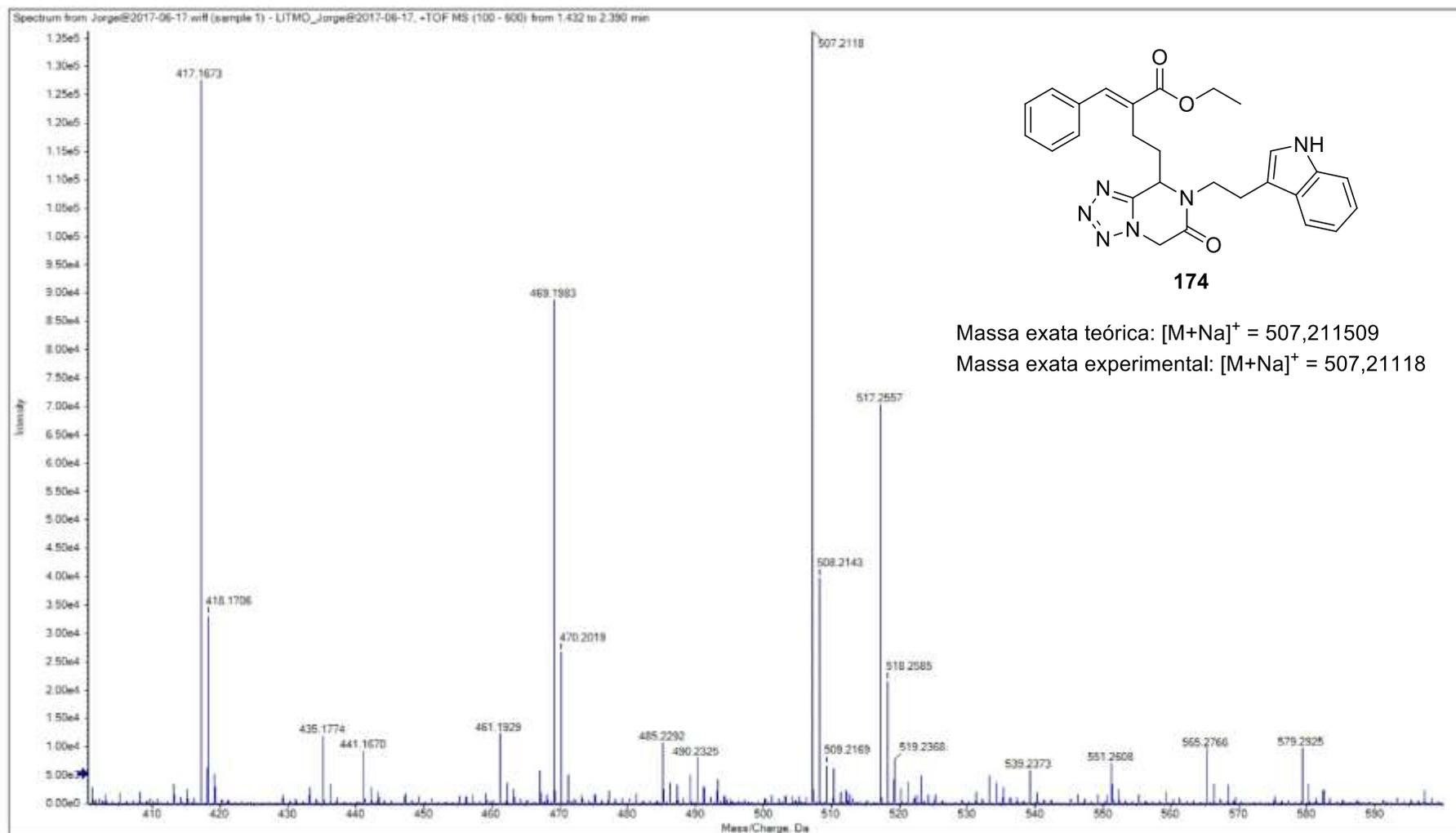


Figura 23. Espectro de massa de alta resolução (EM-AR) do composto **174**.

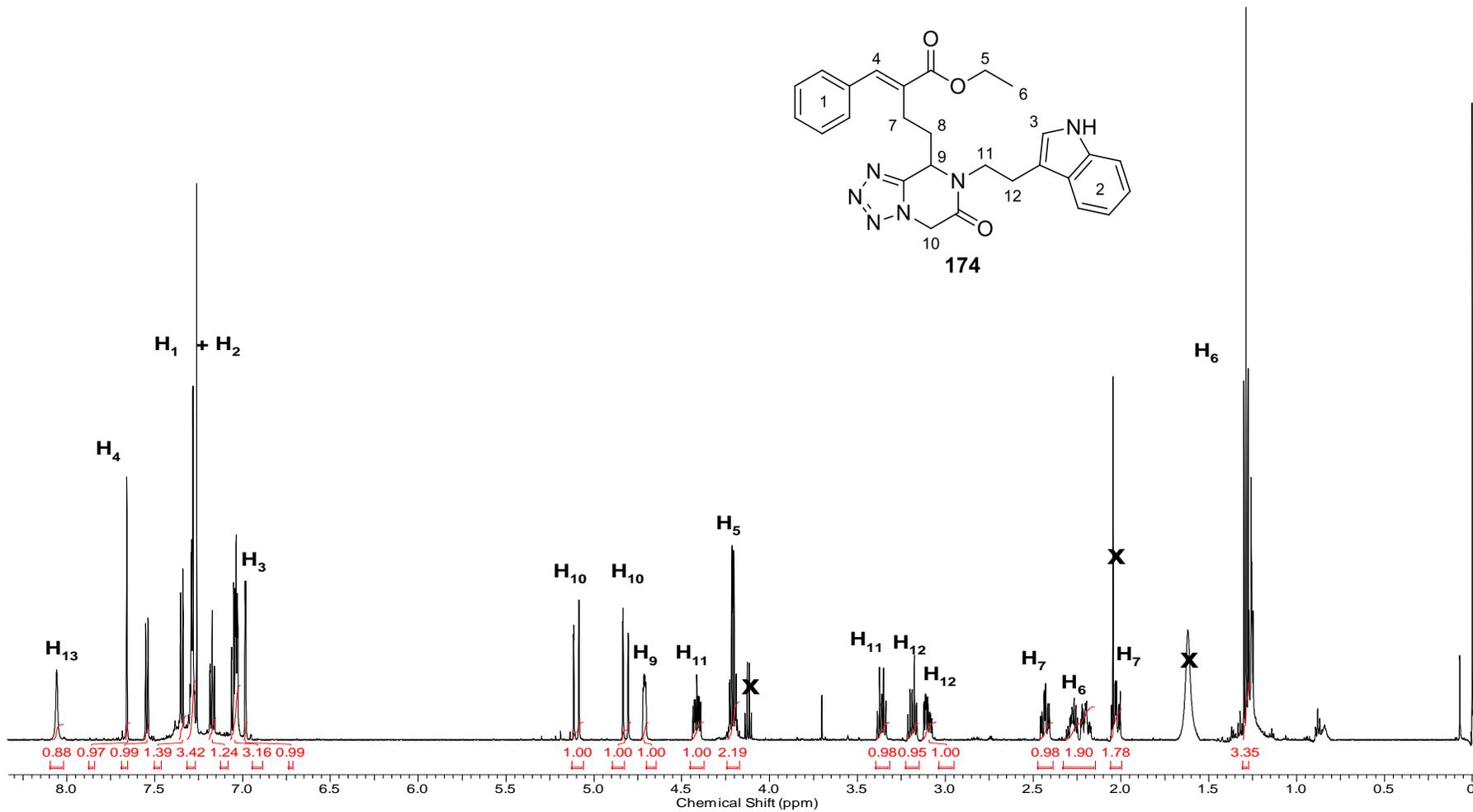


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H do composto 174 (600 MHz, CDCl₃).

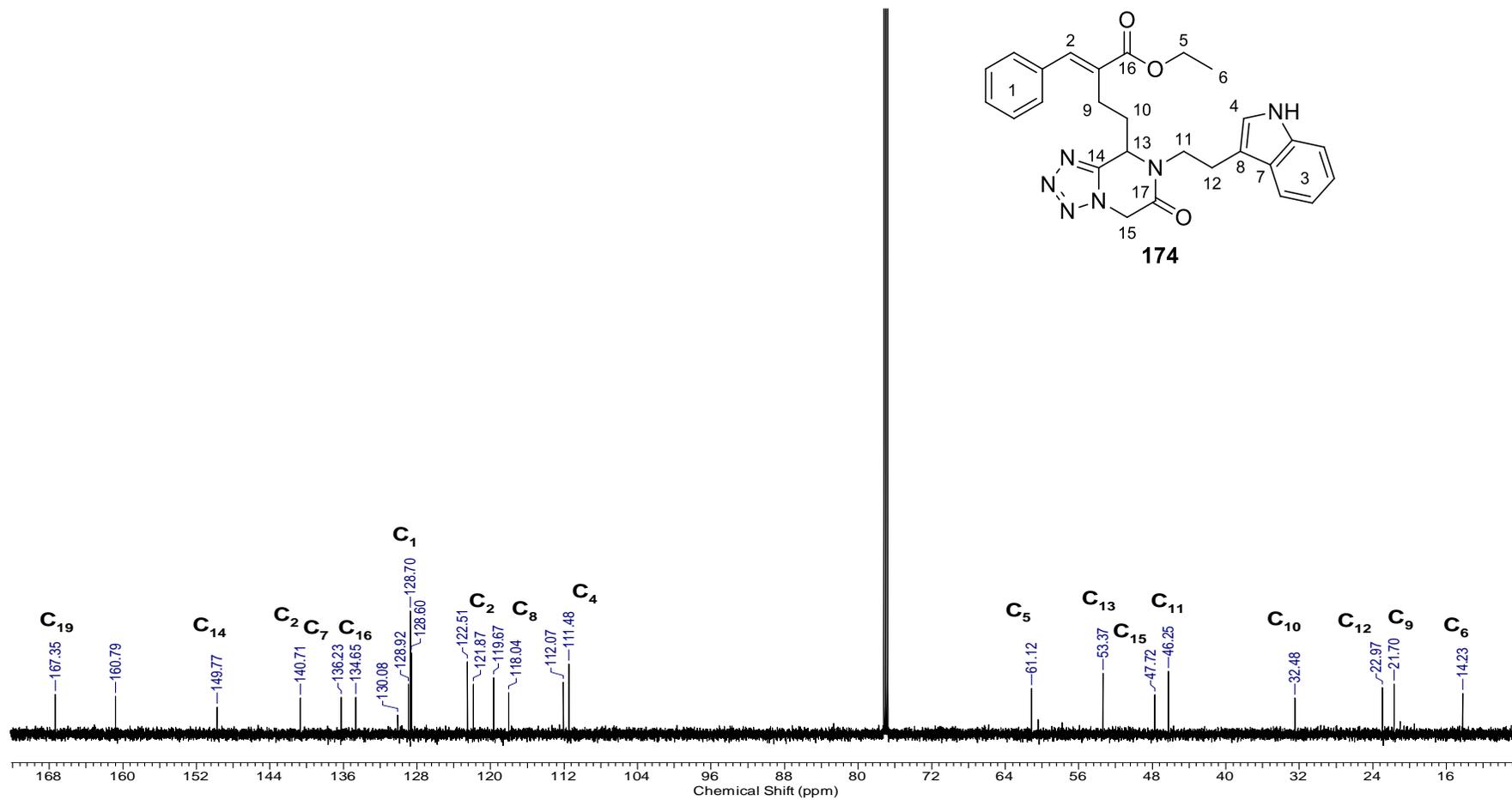
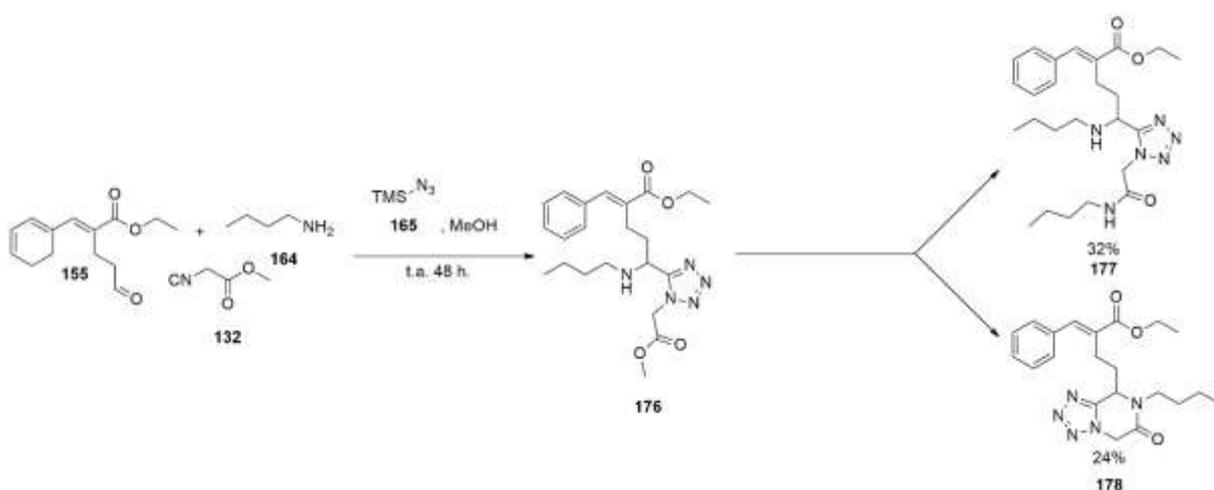


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 174 (150 MHz, CDCl_3).

Em um segundo experimento, no qual a triptamina **84** foi substituída pela butilamina **164**. Isolou-se por coluna cromatográfica dois compostos a partir desta reação, enquanto uma seguiu a mesma rota apresentado anteriormente, uma reação intramolecular entre a função amina, gerada na estrutura do produto da azido-Ugi, e o grupamento éster proveniente da cadeia lateral do isocianeto levando à formação do composto **177**. O segundo composto isolado desta reação **178** foi proveniente de uma reação de substituição, ocorrida no produto da azido-Ugi, entre a amina, empregada como reagente de partida, e a função éster proveniente do isocianeto.



Esquema 46. Resultados experimentais obtidos na reação com o isocianoacetato de metila.

Nas figuras **26** a **30** têm-se os espectros de RMN ¹H, ¹³C e APT para os compostos **177** e **178**, apesar de não ter sido possível realizar uma atribuição inequívoca a todos os carbonos e hidrogênios dos compostos, os sinais diagnósticos apresentados permitem inferir acerca das estruturas propostas.

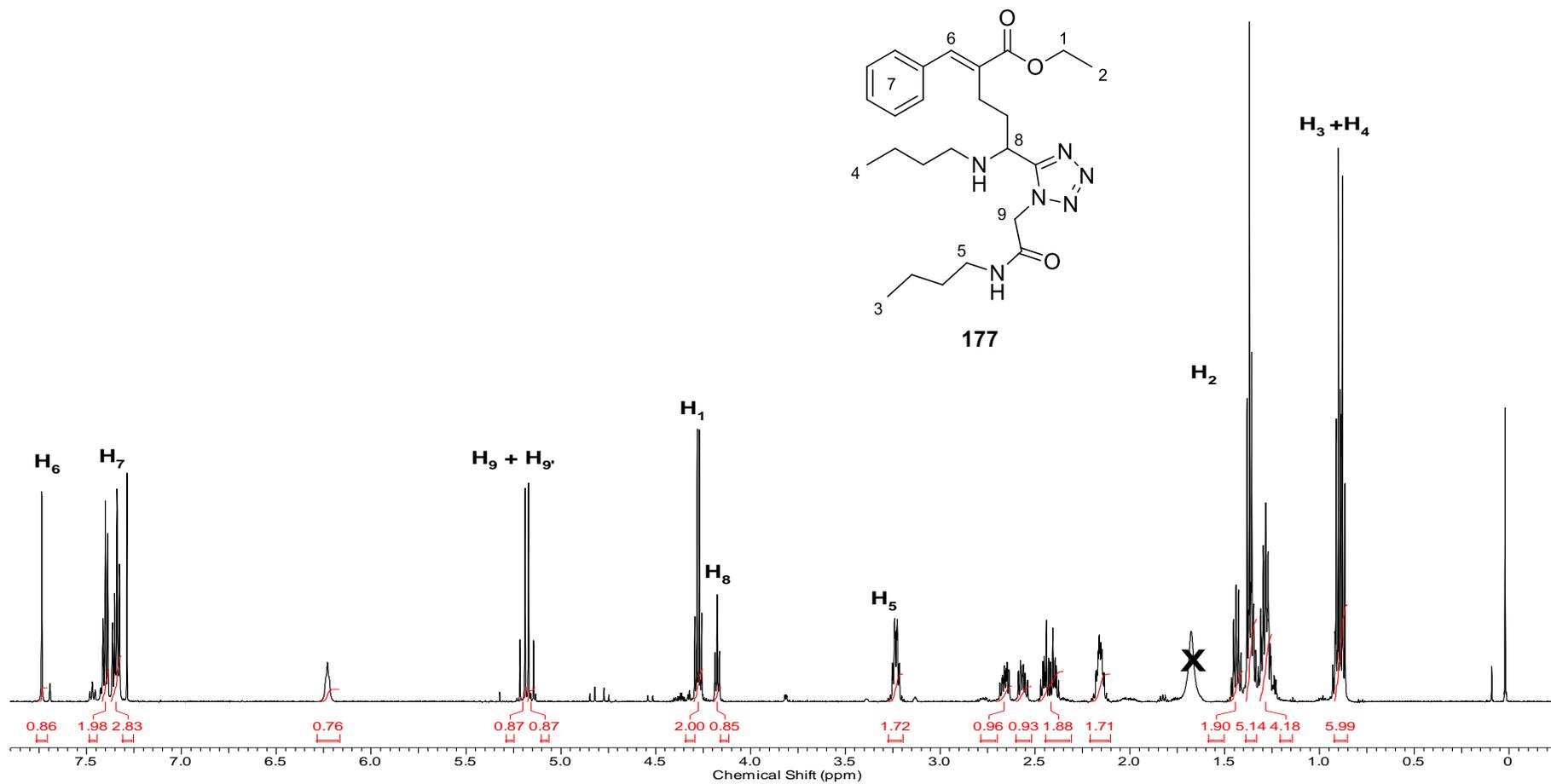


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H do composto 177 (600 MHz, CDCl₃).

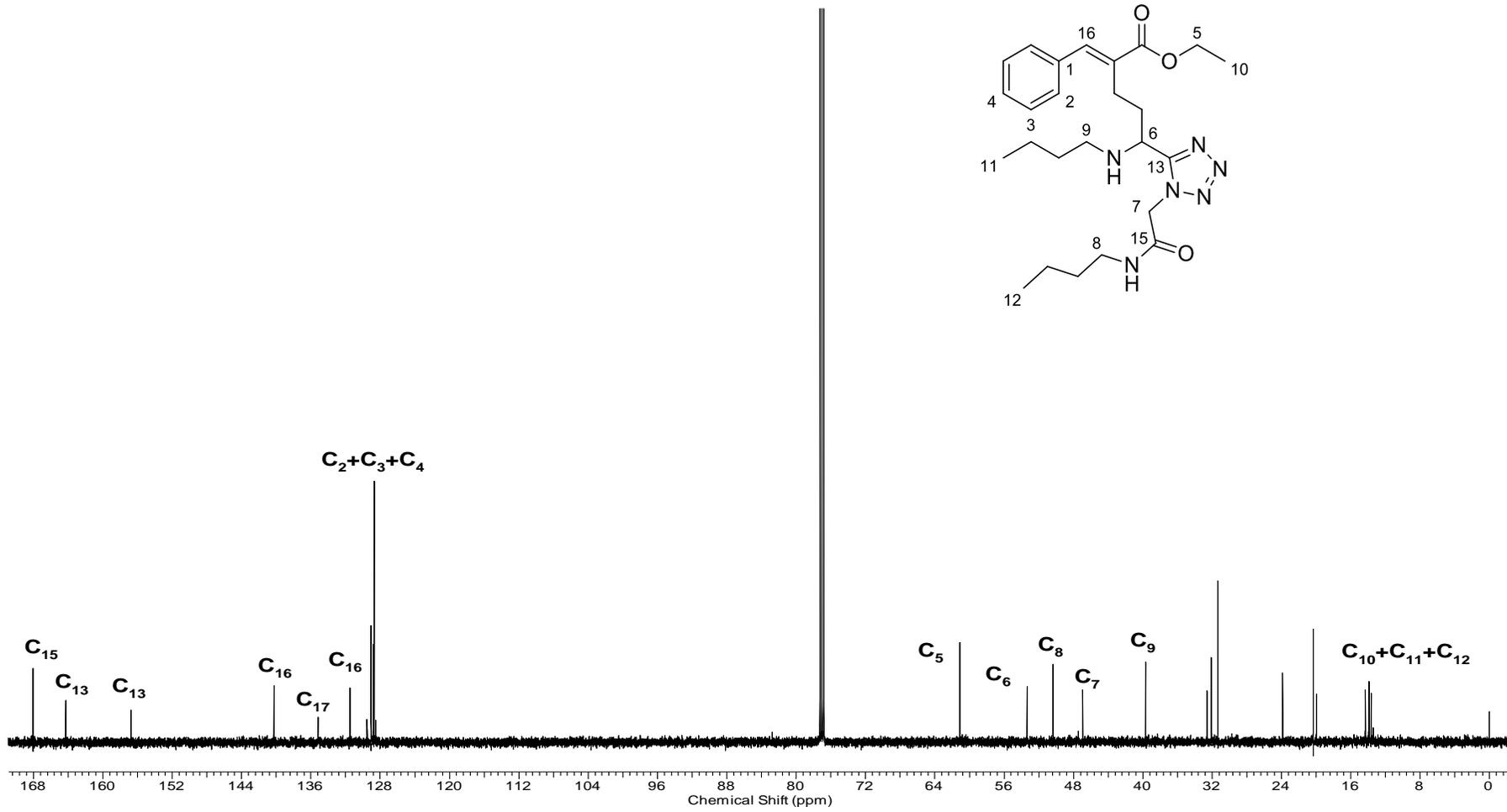


Figura 27. Espectro de RMN de ¹³C do composto 177 (150 MHz, CDCl₃).

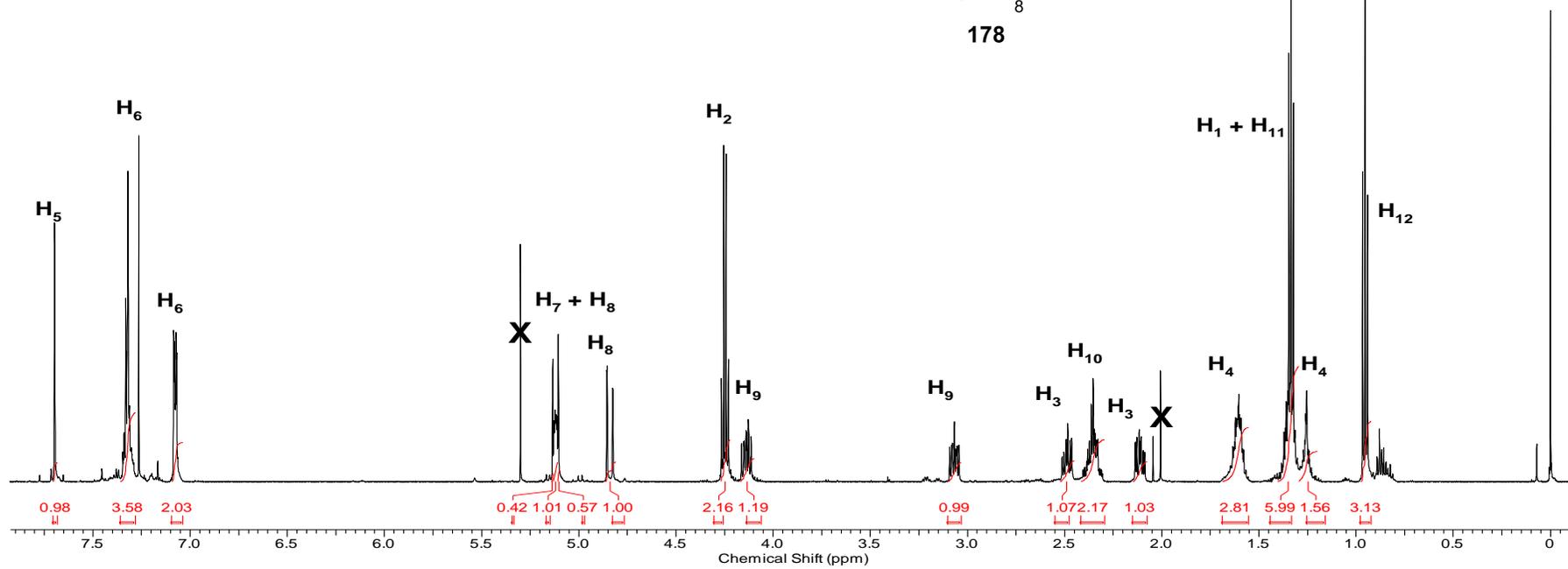
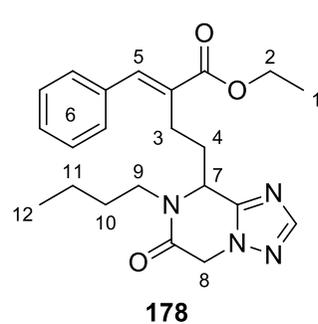


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H do composto **178** (600 MHz, CDCl₃).

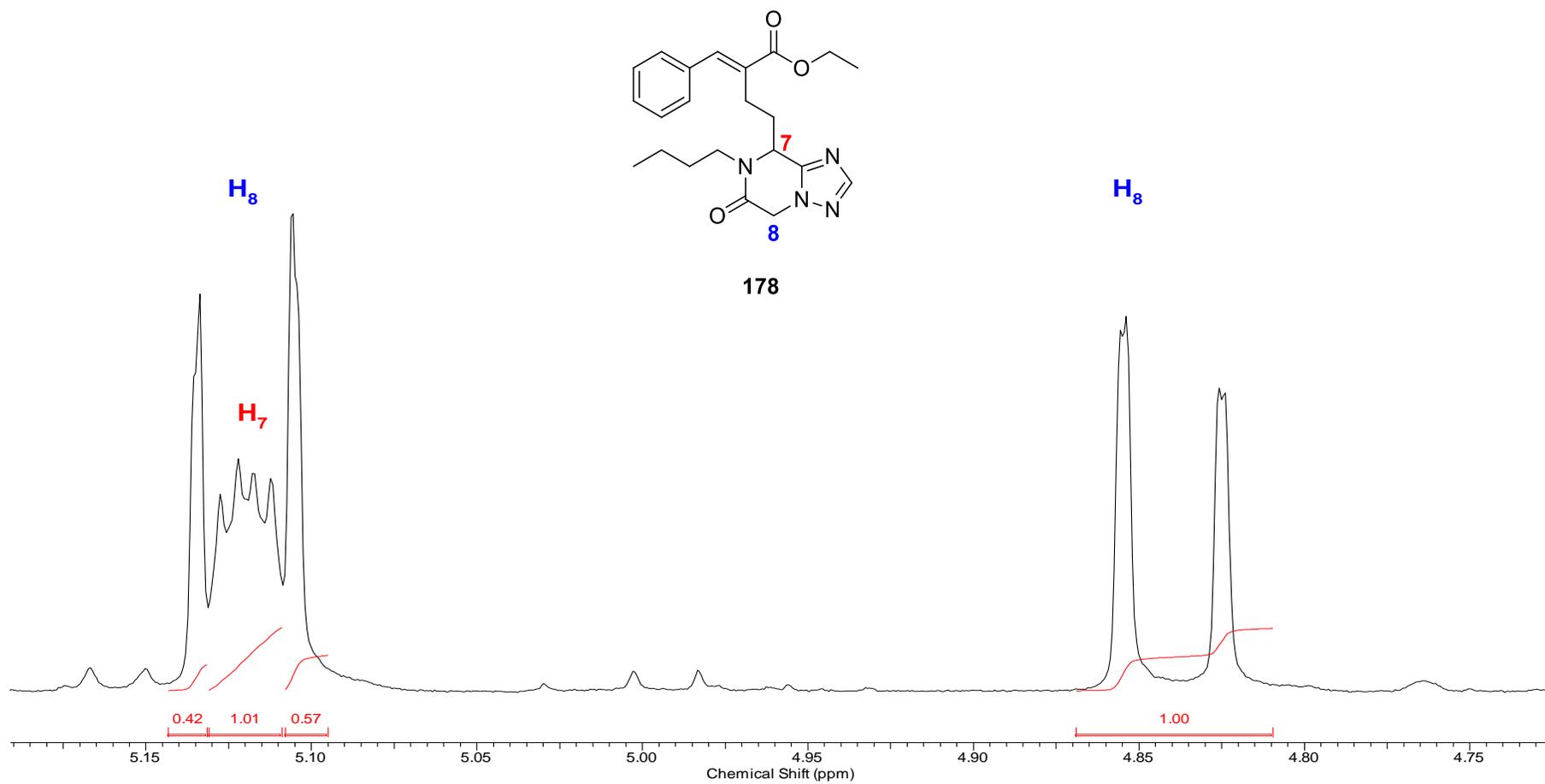


Figura 29. Ampliação do Espectro de RMN de ¹H do composto **178** (600 MHz, CDCl₃).

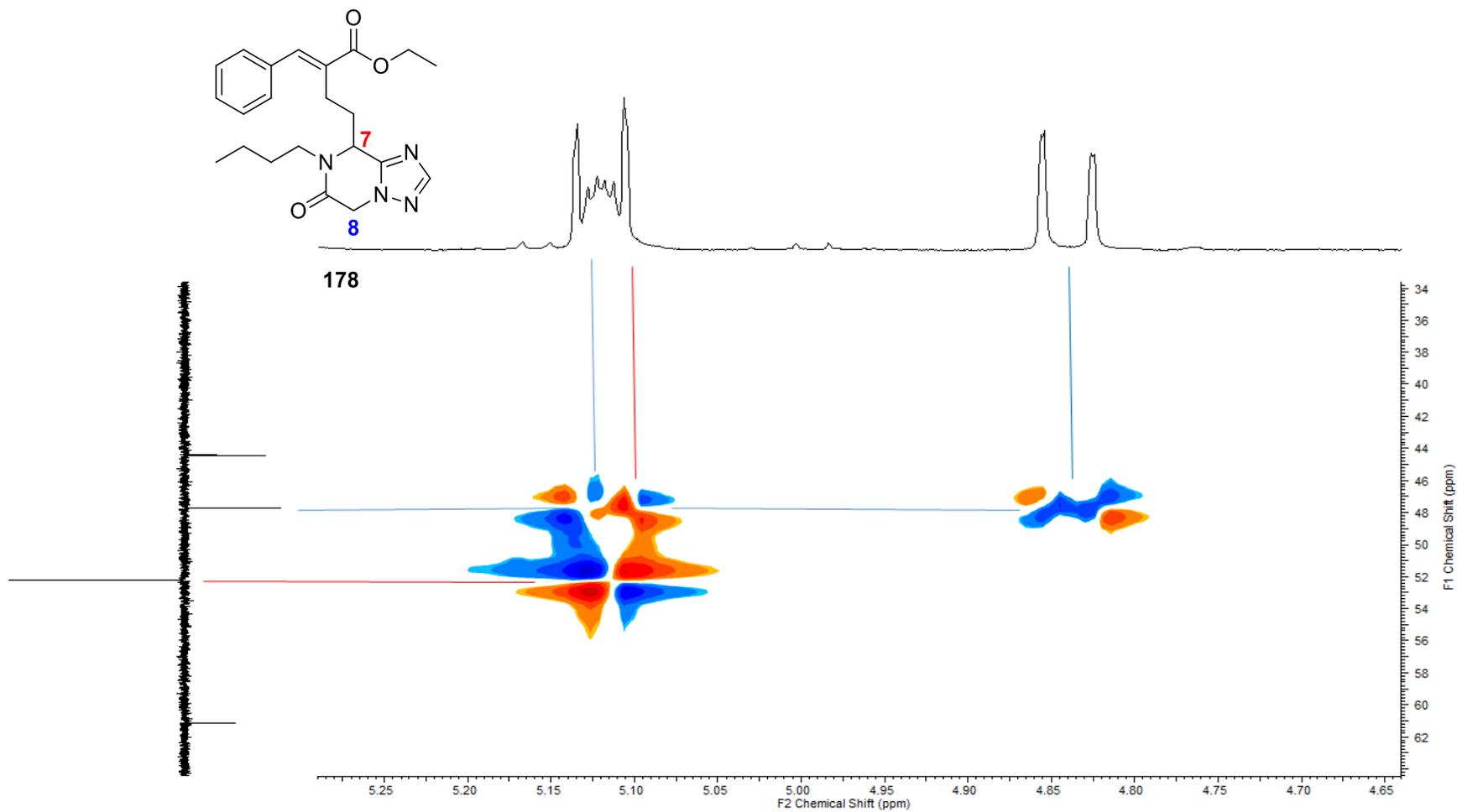
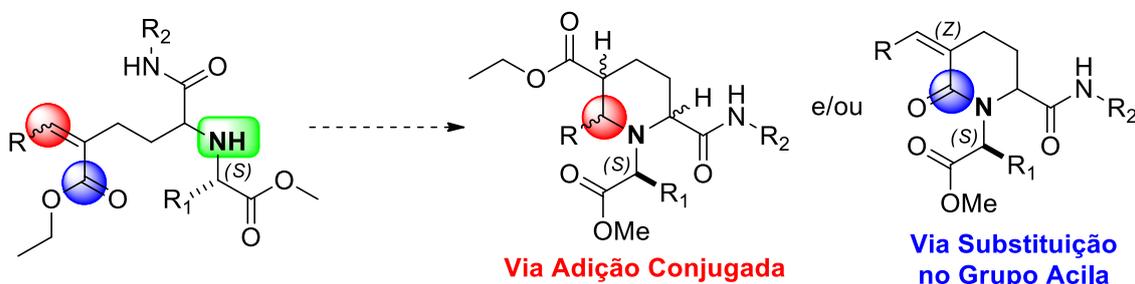


Figura 30. Ampliação do RMN de correlação 2D ^1H -APT, HSQC do composto **178** (600 MHz, CDCl_3).

Os produtos acíclicos sintetizados, via ambas reações de Ugi, foram submetidos a diversas condições reacionais, com o intuito de promover a ciclização, na qual pode levar à formação de duas moléculas bastante distintas. As tentativas realizadas até o presente momento se mostraram infrutíferas (Tabelas 11 a 13).

Tabela 11. Procedimentos aplicados na tentativa de se obter os compostos cíclicos à partir dos produtos da reação de U-5C-4CR.



Entrada	R ₁	Condições	Resultado
1	Valina	Tolueno(0,2M), 100°C 24 hrs →	Recuperação do material de partida
2	Valina	Tolueno(0,05M), 100°C 24 hrs HCl (2,0%) →	Recuperação do material de partida
3	Valina	Ácido acético(0,1M), 100°C 24 hrs →	Recuperação do material de partida
4⁴¹	Glicina	DCE(0,1M), TFA (5%) 90 °C, 48 hrs →	Indícios de formação do produto
5	Glicina	DCE(0,1M), TFA (5%) 90 °C, m.O., 0,5 hrs →	Recuperação do material de partida
6	Glicina	DCE(0,1M), TFA (5%) 120°C, m.O., 1,0 hrs →	Recuperação do material de partida
7⁶⁵	Glicina	THF(0,1M), DBU (1%) T.A., 48 hrs →	Indícios de formação do produto

Diversas metodologias visando a obtenção dos compostos cíclicos desejados foram aplicadas até o presente momento. Os primeiros experimentos com este intuito foram feitos nos compostos provenientes da Ugi 5C-4CR. As primeiras tentativas se mostraram infrutíferas, onde os substratos de partidas foram recuperados (Entradas

de 1-3). As análises preliminares do espectro de RMN de ^1H do bruto da reação dos produtos obtidos nas condições apresentadas nas entradas 4 e 7, apontam para indícios da presença dos possíveis produtos cíclicos.

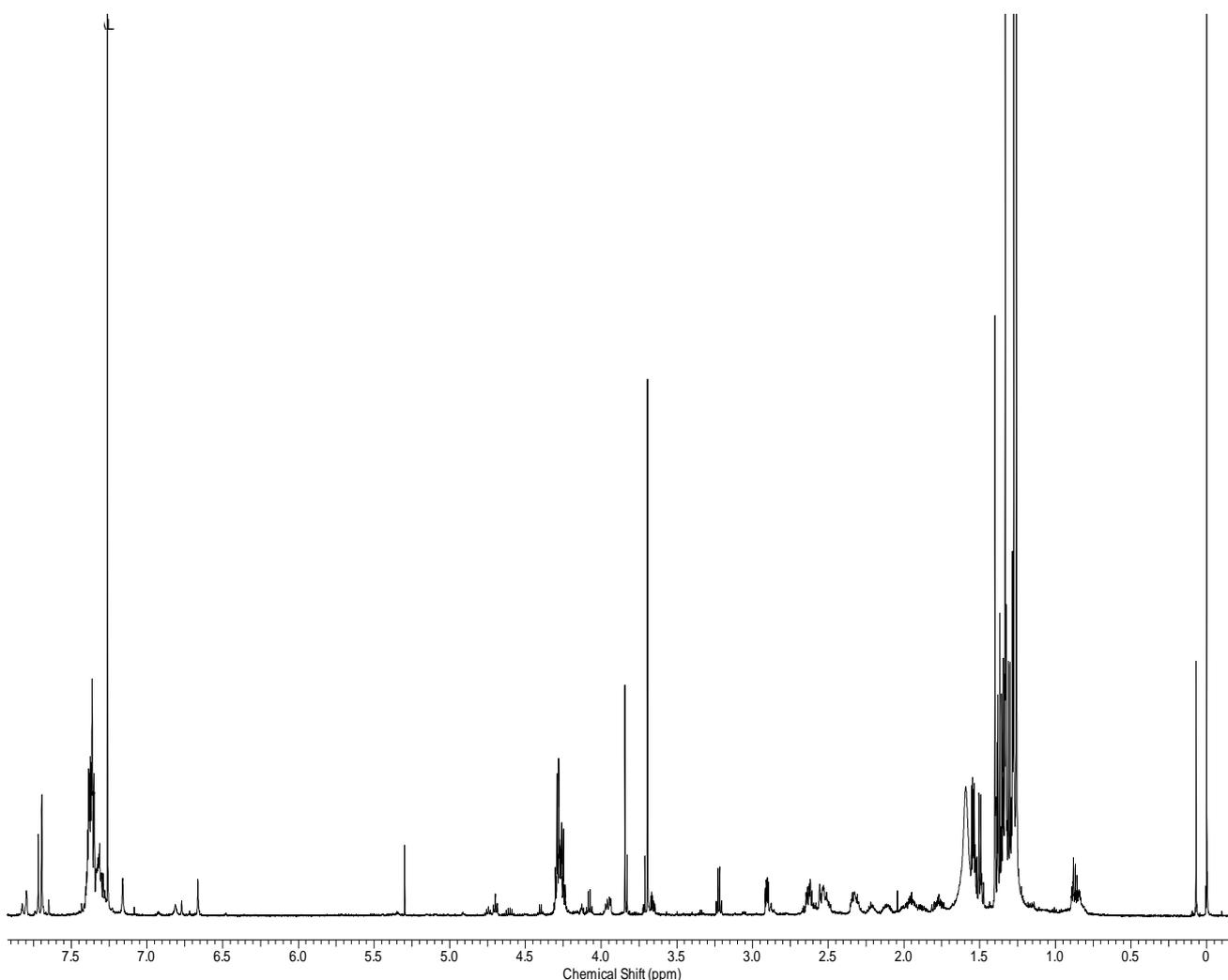
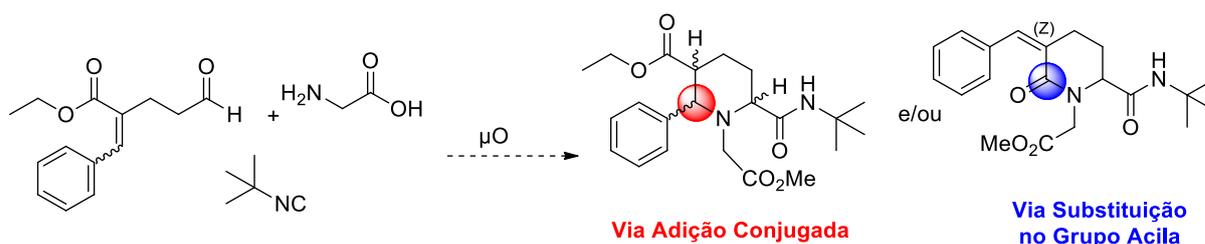


Figura 31: Espectro de RMN ^1H do bruto da reação da entrada 4.

No espectro de RMN ^1H do bruto da reação, referente as condições descritas na entrada 4, foram possíveis observar sinais semelhantes ao da molécula acíclicas duplicados em uma região mais deslocada do espectro. Porém, a purificação desta reação, pelo meio de colunas cromatográficas tentadas, foi ineficaz e um composto com pureza para a realização de um espectro passível de caracterização não foi obtido.

Foram conduzidos experimentos visando a obtenção dos heterociclos N-substituídos em uma única etapa, realizando a variante da reação de Ugi com aminoácidos assistida por micro-ondas, eliminando assim uma etapa da estratégia sintética B. Tendo em vista as possíveis estruturas cíclicas estes experimentos foram realizados somente empregando a glicina como aminoácido. No entanto, nas condições até o momento tentadas, somente o composto acíclico produto da reação de U-5C-4CR foi formado, nas análises espectroscópicas nenhum indicio da formação de qualquer dos dois possíveis produtos cíclicos foram observados. Nenhuma melhora significativa nos rendimentos foi observada, 33 e 40% para as entradas 1 e 2 da Tabela 12 respectivamente, equiparáveis aos rendimentos obtidos à temperatura ambiente de 45%.

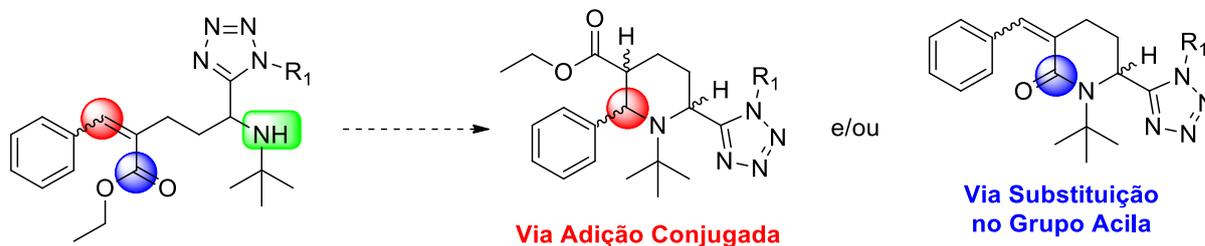
Tabela 12. Procedimentos aplicados na tentativa de se obter os produtos cíclicos N-substituídos à partir de experimentos assistidos por micro-ondas.



Entrada	Condições	Rendimento (%)
1	$\xrightarrow[\mu\text{O}, 90^\circ\text{C}, 1,5-2 \text{ hrs}]{\text{MeOH}}$	33%
2	$\xrightarrow[\mu\text{O}, 120^\circ\text{C}, 1,5 \text{ hrs}]{\text{MeOH}}$	40%

Tentativas semelhantes de se obter os compostos cíclicos a partir dos produtos da reação de azido-Ugi foram feitas, porém até o presente momento nenhuma das metodologias aplicadas mostraram resultados satisfatórios. Nas várias tentativas realizadas, ao acompanhar o desenvolvimento da reação por CCD nenhuma alteração era observada.

Tabela 13. Procedimentos aplicados na tentativa de se obter os compostos cíclicos à partir dos produtos da azido-Ugi.



Entrada	R ₁	Condições	Resultado
1	<i>t</i> -Bu	DCE(0,1M), TFA (5%) 90 °C, 48 hrs	Recuperação do material de partida
2	Bu	DCM(0,1M), TFA (5%) 120°C, 16 hrs	Recuperação do material de partida
3	<i>t</i> -Bu	DCE(0,1M), TFA (5%) 90 °C, m.O., 0,5 hrs	Recuperação do material de partida
4	<i>t</i> -Bu	DCE(0,1M), TFA (5%) 120°C, m.O., 1,0 hrs	Recuperação do material de partida

4. Conclusões e Perspectivas

4.1 – Estratégia Sintética A: Reações de Ugi consecutivas (U-5C-4CR)/MiBs

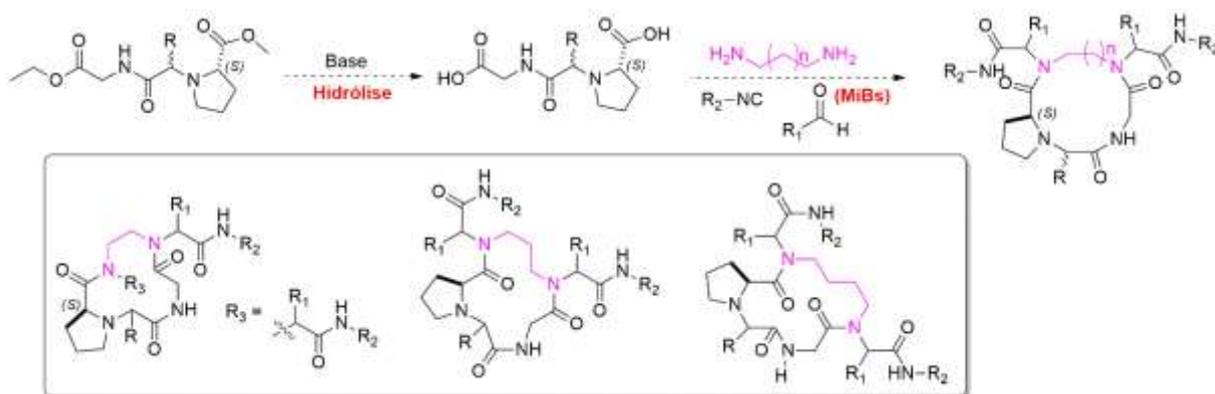
A primeira etapa desta parte do trabalho consistiu na construção de um conjunto de moléculas que posteriormente seriam transformadas em compostos bifuncionalizados. A metodologia sintética escolhida foi a variante com aminoácidos da reação multicomponente de Ugi (U-5C-4CR). Pela aplicação desta metodologia, um acervo de compostos foi desenvolvido pela simples variação dos compostos oxo utilizados. O método sintético empregado é simples, onde as condições reacionais empregadas foram brandas e os produtos desejados foram obtidos e isolados em rendimentos que variaram de bons a ótimos (60-94%).

Vários aldeídos foram utilizados, tanto alifáticos quanto aromáticos, e em todas as reações envolvendo esta função orgânica como componente oxo da reação de Ugi, o produto desejado foi o único observado. Quando utilizadas cetonas como componente oxo, foi observado a formação de dois produtos distintos, produtos da competição entre as reações multicomponentes de Ugi e Passerini, limitando, desta forma, a abrangência da reação.

Dando sequência à rota sintética proposta, no qual a estrutura gerada pela reação de Ugi seria convertida, via hidrólise, em um diácido carboxílico o procedimento comumente encontrado na literatura para conversão de éster em ácido carboxílico utiliza hidróxidos metálicos. Várias condições reacionais, utilizando este tipo de reagente foram testadas. Algumas mudanças nas metodologias foram realizadas, no que tange a temperatura reacional, o hidróxido utilizado, como também o excesso deste. Frente aos resultados obtidos, concluiu-se que os procedimentos eram falhos no tratamento da reação. Acredita-se que a hidrólise acontece conforme esperado, no entanto, a extração do produto do meio reacional não aconteceu devido ao ajuste de pH incorreto. Com isso, realizou-se uma análise de RMN da amostra bruta. Porém, não foi possível obter nenhuma informação deste espectro. Essas experiências corroboram com a literatura,³⁶ no qual o produto da hidrólise dos compostos provenientes de reações de U-5C-4CR não são isolados ou caracterizadas por RMN são imediatamente utilizados na etapa reacional seguinte. Desta forma, nas tentativas futuras, o produto da hidrólise será utilizado na etapa seguinte sem

tratamento prévio. No entanto, será feita uma tentativa de caracterizar estes compostos via espectrometria de massas.

A próxima etapa nesta parte do trabalho, ainda a ser executada, tem como objetivo a construção das estruturas macrocíclicas desejadas. Os diácidos carboxílicos preparados serão utilizados como componente da reação multicomponente de Ugi (U-4CR), através do conceito de MiBs. Inicialmente, a propano-1,3-diamina será fixada como o segundo componente bifuncional, para que se possa determinar condições reacionais ótimas para este processo macrociclização. Uma vez determinada essas condições, diaminas maiores e diferentes serão utilizadas, para a construção de um acervo de compostos macrocíclicos maiores e estruturalmente distintos (Esquema 47).



Esquema 47. Perspectiva da síntese dos compostos macrocíclicos via Estratégia A.

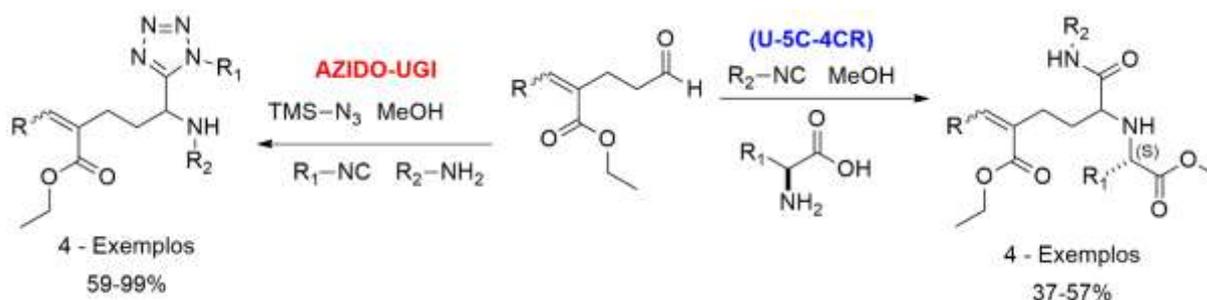
4.2 – Estratégia Sintética B: Morita-Baylis-Hillman/Claisen/Ugi

Nesta parte do trabalho, intermediários interessantes para a construção de estruturas heterocíclicas foram sintetizados. Esses intermediários foram obtidos pelo emprego do aldeído polifuncionalizado advindo do produto do rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman em reações de multicomponentes de Ugi. Fez-se uso de duas variantes da reação de Ugi, a Ugi-cinco-centros-quatro-componentes e a azido-Ugi. As metodologias sintéticas aplicadas nas reações de Ugi são simples e as condições reacionais às quais os reagentes são submetidos são brandas.

Os AMBH foram sintetizados conforme metodologia previamente otimizada dentro do nosso grupo de pesquisa. Já para a metodologia pré-estabelecida do rearranjo de Claisen foi necessário realizar uma otimização das condições reacionais, pois o subproduto desta reação estava sendo gerado em altas quantidades, o que reduzia o rendimento e por consequência limitava a quantidade de matéria prima obtida para o desenvolvimento da rota sintética proposta. Uma vez melhorada as condições reacionais, a formação deste subproduto foi drasticamente reduzida, culminando em melhoras significativas nos rendimentos, atingindo valores superiores a 90%. Possibilitando assim a sua utilização nas etapas seguintes sem prévia purificação.

Pelo o uso da reação de Ugi com aminoácidos, um painel pequeno de compostos foram obtidos, quatro no total, pelo emprego da (*L*)-valina, (*L*)-alanina, (*L*)-Fenilalanina e glicina como aminoácido da reação. Os rendimentos desta reação variaram entre moderados a bons, indicando ainda a necessidade de otimização das condições reacionais. Este protocolo reacional apresentou limitações, uma vez que na tentativa feita empregando-se um β -aminoácidos o produto alvo não foi obtido.

Já pela aplicação da reação de azido-Ugi rendimentos melhores foram alcançados, variando de bons a excelentes. O acervo de compostos gerado a partir desta reação ainda é pequeno, quatro exemplos, no entanto uma variação interessante dos componentes já pode ser feita, faltando variar somente o composto oxo utilizado pelo emprego diferentes aldeídos na sequência AMBH/Claisen.



Esquema 48 - Painel de Moléculas sintetizadas na sequencia sintéticas MBH/Clainsen/Ugi.

Uma vez sintetizadas essas moléculas, vários procedimentos visando promover obtenção dos compostos cíclicos foram aplicados. Na grande maioria dos protocolos tentados os reagentes de partidas foram recuperados, ou quando o acompanhamento da reação por CCD indicava o consumo destes houve problemas no tratamento e/ou purificação das reações.

Têm-se então como perspectiva para esta estratégia sintética otimizar as condições reacionais da reação de U-5C-4CR, tais como realiza-la em aquecimento, ou assistida por micro-ondas afim de melhorar os rendimentos, bem como reduzir o tempo reacional. Tendo então definido essas condições, um acervo maior de compostos será construído pela aplicação de outros aminoácidos. Intende-se, também, aumentar o painel de moléculas obtidas pela azido-Ugi pela variação das aminas e dos isocianetos empregados. Visando aumentar a variedade estrutural das moléculas sintetizadas, outros aldeídos serão utilizados na etapa de síntese dos AMBH, e aplicados em ambas as vias das reações de Ugi proposta. Uma vez construída estes acervos, serão investigadas e otimizadas rotas sintéticas que levem a formação dos produtos cíclicos desejados de forma seletiva.

Frente aos resultados obtidos neste trabalho que demonstram o potencial reacional da utilização do produto de rearranjo de Claisen em AMBH como componente nas reações multicomponente de Ugi. Imagina-se aplicá-lo em outras reações multicomponentes, assim como também, em sua forma hidrolisada, um oxo-ácido carboxílico, composto bifuncional contendo duas funções reativas nas reações de Ugi, um aldeído e um ácido carboxílico, podendo, através de uma reação de Ugi, gerar uma molécula cíclica em uma única etapa. Mesma lógica pode ser aplicada para a utilização deste oxo-ácido carboxílico como componente bifuncional na reação multicomponente de Passerini.

5. Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados no estado líquido foram previamente purificados por destilação simples ou à vácuo, conforme o ponto de ebulição. Os solventes obtidos a partir de fontes comerciais foram tratados antes de serem utilizados de acordo com a literatura.⁶⁶

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando cromatoplasmas em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck®) com filme de sílica gel de 0.2 mm de espessura. As placas cromatográficas com indicador de fluorescência contendo as amostras foram inicialmente reveladas utilizando uma lâmpada UV e posteriormente, embebidas na solução alcóolica de ácido fosfomolibídico 10% e aquecidas revelando os compostos.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas utilizando sílica gel comum (70-230 mesh). Os eluentes empregados foram acetato de etila e hexano em diversas concentrações.

Os experimentos de massa EM foram obtidos em aparelho de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM), utilizando cromatógrafo Shimadzu 7890 A, com coluna capilar 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32 mm x 0,25 µm) e hélio como gás carreador (1,0 µm/min). A temperatura do forno foi programada de 100 a 200 °C, a uma taxa de aquecimento de 3 °C/min. Um miligrama de amostra foi dissolvido em 1,5 mL de etanol, acetato de etila ou hexano, dependendo da solubilidade da amostra, e 1,0 µL da solução foi injetada no modo com divisão de fluxo (1:50). Os dados foram analisados usando o software GCMSsolution.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H, 600 MHz) e carbono (RMN de ¹³C, 150 MHz) foram adquiridos no aparelho Bruker Ascend 14,1T. As multiplicidades das absorções em RMN de ¹H foram indicadas seguindo a convenção: simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo tripleto (dt), tripleto (t), quadruplete (q), quintuplete (qt) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas foram dissolvidas nos seguintes solventes deuterados: clorofórmio (CDCl₃) ou metanol (CD₃OD). Para os espectros de RMN de ¹H foram utilizados como referência interna

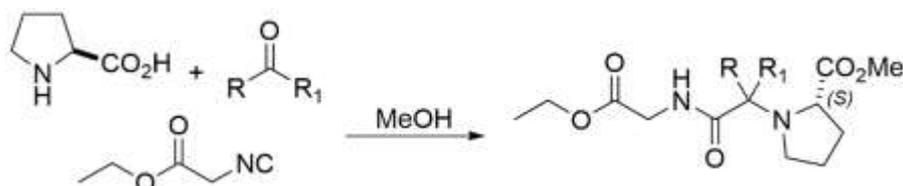
o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ^{13}C , o clorofórmio deuterado (77,0 ppm). Os espectros foram processados no programa ACD labs 12.01.

Os nomes dos compostos foram atribuídos por meio do programa ChemDraw Ultra 8.0 que segue as regras da IUPAC.

5.1 Parte Experimental

5.1 – Estratégia Sintética A: Reações de Ugi consecutivas (U-5C-4CR)/MiBs

Procedimento Geral para as Reações de Ugi com Prolina

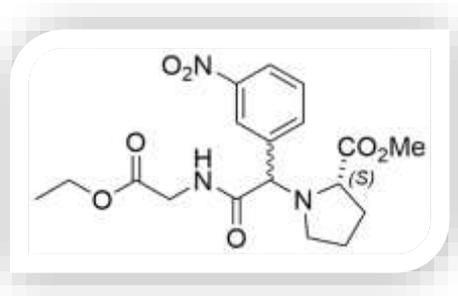


Em um balão de 10 mL, foram adicionados 2,0 mmol de (*L*)-prolina, 2,0 mmol de aldeído, 3,0 mL de metanol e 1,0 mmol de sulfato de sódio anidro. A reação foi mantida sob agitação magnética por 120 minutos, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 1,0 mmol de isocianoacetato de etila. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por mais 48h e, posteriormente, filtrada à vácuo sob uma camada de celite. O filtrado foi concentrado e os produtos brutos foram purificados em coluna cromatográfica usando como eluente, uma solução de acetato de etila em hexano (30-60%).

(*S*)-Metil 1-(2-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-1-(3-nitrofenil)-2-oxoetil) pirrolidin-2-carboxilato (138)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:



Isômero Majoritário

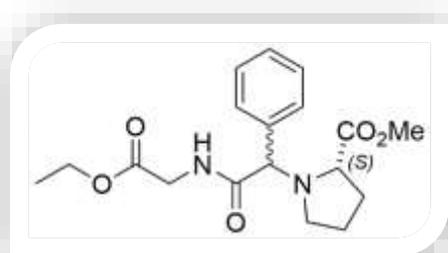
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,91 (m, 3H); 2,09 (m, 1H); 2,16 (ddd, 1H, *J* = 9,2; 7,0 e 2,2 Hz); 3,33 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H, *J* = 8,8 e 3,3 Hz); 3,55 (s, 3H); 4,08 (dd, 1H, *J* = 18,0 e 5,9 Hz); 4,16 (dd, 1H, *J* = 18,0 e 6,2 Hz); 4,23 (q, 2H, *J* = 7,0); 4,47 (s, 1H); 7,51 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,74 (dt, 1H, *J* = 7,7 e 1,1 Hz); 8,11 (sl, 1H, NH); 8,17 (ddd, *J* = 6,2; 2,2 e 0,7 Hz); 8,24 (dd, 1H, *J* = 2,2 e 1,8 Hz).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 14,2; 24,0; 30,7; 41,0; 51,9; 53,8; 61,5; 61,9; 71,9; 123,4; 124,3; 129,6; 135,4; 138,9; 148,3; 169,7; 171,1; 175,3.

(S)-Metil 1-(2-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-2-oxo-1-feniletil) pirrolidin-2-carboxilato (139)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:



Isômero Majoritário

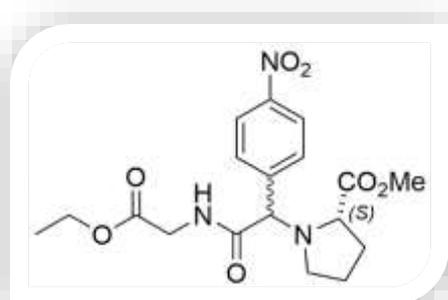
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,85 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 3,37 (m, 2H); 3,50 (s, 3H); 4,07 (dd, 1H, $J = 18,0$ e 5,5 Hz); 4,21 (m, 3H); 4,29 (s, 1H);

7,30 (m, 5H); 8,22 (sl, 1H, NH).

(S)-Metil 1-(2-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil) pirrolidin-2-carboxilato (140)

Características: Óleo Amarelo

Dados Espectroscópicos:



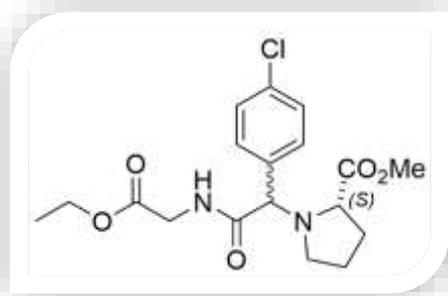
Isômero Majoritário

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,85 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 3,37 (m, 2H); 3,50 (s, 3H); 4,07 (dd, 1H, $J = 18,0$ e 5,5 Hz); 4,21 (m, 3H); 4,29 (s, 1H); 7,30 (m, 5H); 8,22 (sl, 1H, NH).

(S)-Metil 1-(1-(4-clorofenil)-2-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil) pirrolidin-2-carboxilato (141)

Características: Óleo Laranja

Dados Espectroscópicos:



Isômero Majoritário

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,88 (m, 3H); 2,05 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H, $J = 9,5$ e 3, 7 Hz); 3,53 (s, 3H); 4,07 (dd, 1H, $J = 18,0$ e 5,5 Hz); 4,15 (dd, 1H, $J = 18,0$ e 5,5 Hz); 4,22 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 4,29

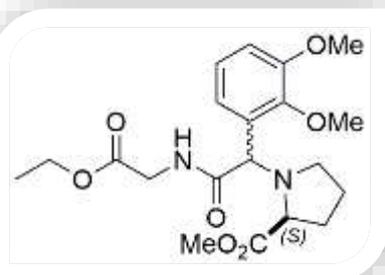
(s, 1H); 7,29 (m, 4H); 8,17 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 13,9; 23,9; 30,4; 40,8; 51,6; 53,9; 61,2; 61,50; 72,0; 128,5; 130,5; 134,2; 135,0; 169,6; 171,9; 175,5.

(S)-Metil 1-(1-(2,3-dimetóxiifenil)-2-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil) pirrolidin-2-carboxilato (142)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:



Isômero Majoritário

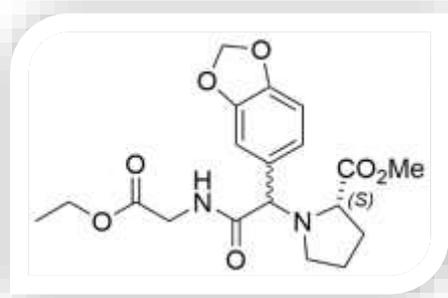
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,85 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 2,68 (ddd, 1H, $J = 9,2$; 8,1 e 1,8 Hz); 3,37 (m, 2H); 3,51 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,11 (dd, 1H, $J = 18,0$ e 6,2 Hz); 4,16 (dd, 1H, $J = 18,0$ e 5,9 Hz); 4,20 (qt, 3H, $J =$

7,0); 6,79 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,88 (dd, 1H, $J = 8,1$ e 2,2 Hz); 6,93 (d, 1H, $J = 1,8$); 8,24 (sl, 1H, NH).

(S)-Metil 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil) pirrolidin-2-carboxilato (143)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:



Isômero Majoritário

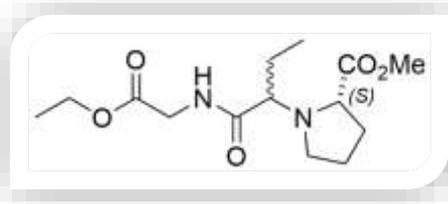
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,87 (m, 3H); 2,06 (m, 1H); 2,69 (ddd, 1H, $J = 9,2; 8,4$ e $2,2$ Hz); 3,33 (m, 1H); 3,41 (dd, 1H, $J = 9,2$ e $3,7$ Hz); 4,07 (dd, 1H, $J = 18,0$ e $5,5$ Hz); 4,17 (dd, 2H, $J = 18,0$ e $6,2$ Hz); 4,22 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 5,92 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 5,93 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,80 (dd, 1H, $J = 8,1$ e $1,8$ Hz); 6,83 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 8,20 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 14,2; 24,2; 30,7; 41,0; 51,8; 54,20; 61,4; 61,6; 72,7; 101,2; 108,2; 109,3; 123,3; 130,6; 147,7; 147,8; 169,9; 172,5; 175,9.

(2S)-Metil 1-(1-((2-etóxi-2-oxoetil)amino)-1-oxobutan-2-il) pirrolidin-2-carboxilato (144)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:

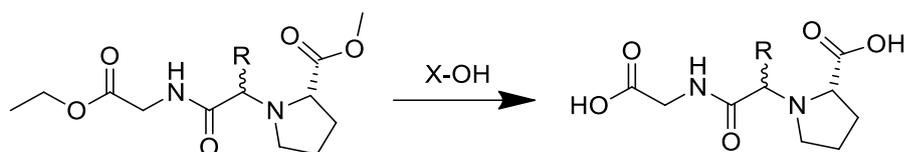


Isômero Majoritário

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,71 (m, 2H); 1,83 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 2,15 (m, 1H);

2,72 (dt, 1H, $J = 8,4$ e $7,3$ Hz); 3,136 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,68 (dd, 1H, $J = 9,5$ e $4,0$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,96 (dd, 1H, $J = 18,0$ e $5,5$ Hz); 4,12 (dd, 1H, $J = 18,0$ e $6,2$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,53 (sl, 1H, NH).

Procedimentos de Hidrólises



Procedimento A: A uma solução do diéster (1,0 mmol) em THF/H₂O (3:1) foram adicionados 2,5 mmol de LiOH, a 0°C. Agitou-se a mistura reacional por 3 horas a 0°C. Transcorrido esse tempo, a solução foi acidificada a pH 2 com uma solução aquosa 2,0 M de NaHSO₄ e extraída com éter dietílico (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

Procedimento B: A uma solução do diéster (1,0 mmol) em etanol foram adicionados 3,0 mmol de KOH, a temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética *overnight*. Em seguida, a solução foi acidificada a pH 2 com uma solução aquosa 2,0 M de NaHSO₄ e extraída com éter dietílico (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

Procedimento C: A uma solução do diéster (1,0 mmol) em etanol foram adicionados 5,0 mmol de KOH, a temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética *overnight*. Em seguida, a solução foi acidificada a pH 1 com uma solução aquosa de HCl 10% e extraída com acetato de etila (3 x 15,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e extraídas com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 25,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

Procedimento D: A uma solução do diéster (1,0 mmol) em THF foi adicionado uma solução aquosa de LiOH 3 mol.L⁻¹ (5,0 mmol) a 0°C. Deixou-se que a mistura reacional retornasse a temperatura ambiente e mantida sobre agitação magnética *overnight*. Transcorrido esse tempo, a solução foi acidificada a pH 1 com uma solução aquosa de HCl 10% e extraída com acetato de etila (3 x 15,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e extraídas com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 25,0 mL). A

fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

Procedimento E: 2,5 mmol de LiOH foram adicionados a uma solução do diéster (1,0 mmol) em THF/H₂O (3:1) a 0°C. Deixou-se que a mistura reacional retornasse a temperatura ambiente e foi mantida sobre agitação magnética *overnight*. Transcorrido esse tempo, a solução foi acidificada a pH 3 com uma solução aquosa de NaHSO₄ 10% e extraída com acetato de etila (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

5.2 – Estratégia Sintética B: Morita Bayllis-Hillman/Claisen/Ugi/Michael

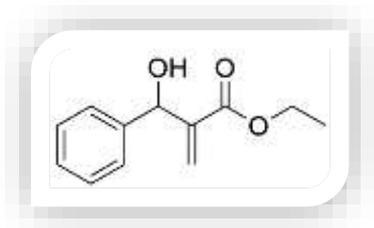


Em um balão de 25 mL, adicionaram-se 4,0 mmol de benzaldeído, 4,0 mmol de DABCO e 42,6 mmol de acrilato de etila e 4,0 mL de etanol. A mistura reacional permaneceu a 0°C sem agitação durante 7-10 dias. Em seguida, concentrou-se a mistura reacional em evaporador rotatório. Por fim, realizou-se uma filtração em sílica gel para a retirada do DABCO.

2-(Hidróxi(fenil)metil) acrilato de etila (154)

Características: Líquido Incolor

Dados Espectroscópicos:

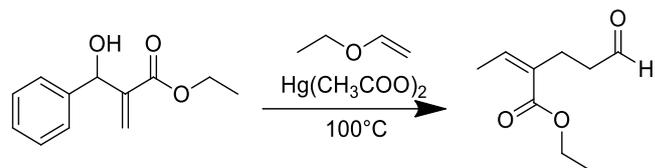


Isômero Majoritário

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); 3,08 (sl, 1H, OH); 4,17 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz); 5,56 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,37 (m, 1H).

RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 14,1; 61,1; 73,3; 125,9; 126,6; 127,8; 128,43; 141,4; 142,3; 166,4.

Procedimento geral para o rearranjo de Claisen

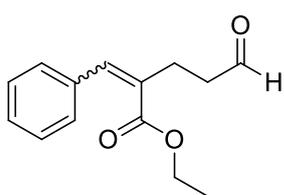


Em um frasco selado do tipo Schlenk, 5,2 mmol do aduto de MBH foram adicionados a 26,0 mmol de etil vinil éter e 40,0 mg de acetato de mercúrio II. O sistema reacional foi mergulhado em um banho de óleo, à temperatura de 100°C, e mantido sob agitação magnética por 48 horas. Ao término da reação, a mistura reacional foi diluída com 15,0 mL de éter dietílico e a solução resultante foi extraída com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. A mistura reacional bruta foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, no qual a fase móvel consistiu em uma solução de acetato de etila 10% em hexano.

2-benziliden-5-oxopentanoato de Etila (155)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:

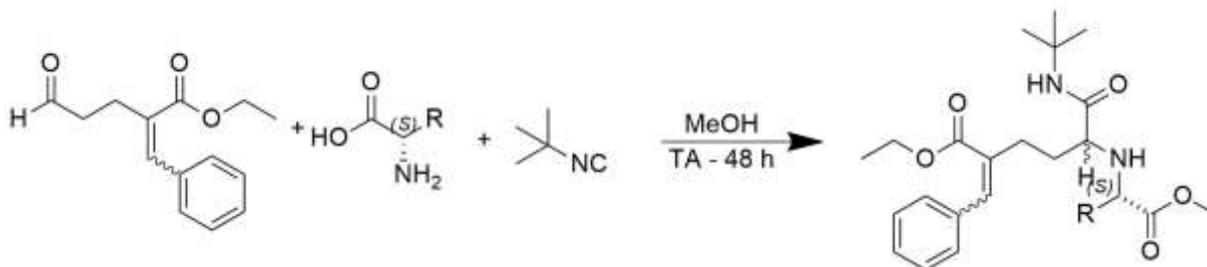


Isômero Majoritário

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,69 (dt, 2H, $J = 8,1$ e 1,1 Hz); 2,86 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 4,28 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,36 (m, 5H); 7,75 (s, 1H); 9,77 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 14,3; 20,3; 43,2; 61,0; 128,6; 128,7; 129,0; 131,4; 135,3; 140,3; 167,8; 201,3.

Procedimento Geral para as Reações de Ugi utilizando o Aldeído/Éster Derivado das reações de MBH/Claisen

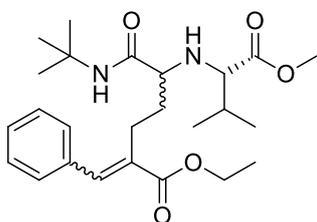


Em um balão de 10 mL, foram adicionados 1,2 mmol do (*L*)-aminoácido, 1,0 mmol do produto do rearranjo de Claisen, 3,0 mL de metanol e 1,0 mmol de sulfato de sódio anidro. A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 1,2 equivalente de *tert*-butilisocianeto. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por mais 48h e, posteriormente, filtrada à vácuo sob uma camada de celite. O filtrado foi concentrado e os produtos brutos foram purificados em coluna cromatográfica usando como eluente, uma solução de acetato de etila em hexano (10-20%).

2-Benziliden-6-(*tert*-butilamino)-5-(((*S*)-1-metóxi-3-metil-1-il)amino)-6-oxoexanoato de Etila (160)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:



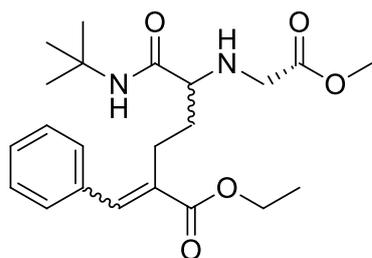
Isômero Majoritário

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 0,98 (m, 6H); 1,32 (s, 9H); 1,36 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,97 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 3,04 (dd, 1H, $J = 7,0$ e 4,4 Hz); 3,08 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,69 (s, 3H); 4,28 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,34 (m, 5H); 7,68 (s, 1H);

2-Benziliden-6-(*terc*-butilamino)-5-((2-metóxi-2oxoetil)amino) 6-oxoexanoato de Etila (161)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:



Isômero Majoritário

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H); 1,36 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,97 (m, 2H); 2,63 (m, 2H); 2,99 (dd, 1H, $J = 7,7$ e 4,4 Hz); 3,27 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz); 3,41 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz); 3,72 (s, 3H); 4,28 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,35

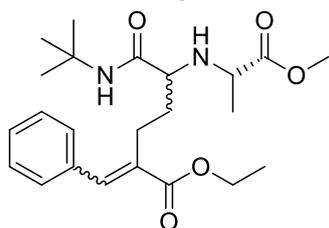
(m, 5H); 7,70 (s, 1H).

2-Benziliden-6-(*terc*-butilamino)-5-(((*S*)-1-metóxi-1-oxopropan-2-il)amino)-6-oxoexanoato de Etila (162)

Características: Óleo Incolor

Dados Espectroscópicos:

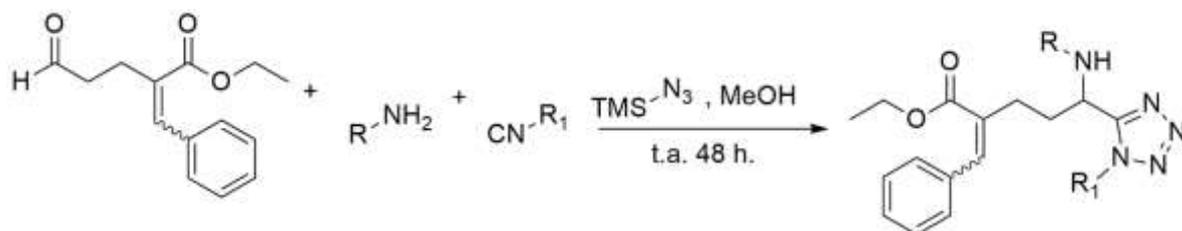
Isômero Majoritário



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,33 (s, 9H); 1,36 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,78 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 2,53 (m, 1H); 2,61 (m, 1H); 3,05 (dd, 1H, $J = 7,3$ e 4,4 Hz); 3,35 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,71 (s, 3H); 4,28 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,34 (m, 5H); 7,70 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 14,1; 18,1; 19,8; 23,9; 28,67; 33,0; 50,47; 51,9; 55,6; 60,9; 61,7; 62,6; 128,6; 129,2; 132,1; 135,5; 139,8; 168,1; 172,7; 174,7.

Procedimento Geral para as Reações de Azido-Ugi utilizando o Aldeído/Éster Derivado das reações de MBH/Claisen

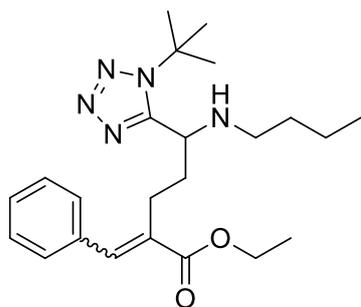


Em um balão de 10 mL, foram adicionados 1,0 mmol da amina, 1,0 mmol do produto do rearranjo de Claisen, 1,0 mL de metanol e 1,0 mmol de sulfato de sódio anidro. Nos casos em que as aminas empregadas estavam na forma de cloridrato 1,0 equivalente de Et₃N eram adicionados a mistura reacional. A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionado 0,5 equivalente da azidatrimetilsilano mantendo a mistura reacional sobre agitação por mais 30 minutos em seguida, 0,5 equivalente foram adicionados a reação mantendo a mistura reacional a sobre agitação magnética por mais 48h. Posteriormente, esta foi filtrada à vácuo sob uma camada de celite. O filtrado foi concentrado e os produtos brutos foram purificados em coluna cromatográfica usando como eluente, uma solução de acetato de etila em hexano (10-40%).

Etil 2-benzylidene-5-(1-(*terc*-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)-5-(butilamino)pentanoato (166)

Características: Sólido Branco

Dados Espectroscópicos:



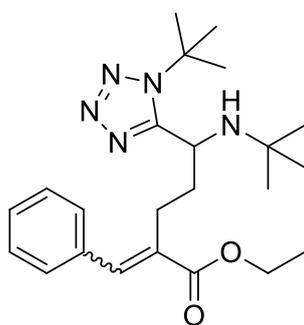
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); 1,28 (ds, 2H, *J* = 7,3 e 1,8 Hz); 1,32 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,37 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz); 1,31 (s, 9H); 2,04 (m, 2H); 2,33 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 4,11 (dd, 1H, *J* = 8,4 e 4,8 Hz); 4,25 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz); 7,33 (m, 1H); 7,38 (t, 2H *J* = 7,7 Hz); 7,43 (m, 2H); 7,70 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 13,9; 14,3; 20,3; 24,6; 30,1; 32,4; 35,39; 47,4; 54,6; 60,9; 60,9; 128,6; 128,6; 129,3; 132,0; 135,3; 139,8; 157,9; 168,1.

Etil-2-benzilidene-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-yl)-5-(*terc*-butilamino) pentanoato (167)

Características: Sólido Branco

Dados Espectroscópicos:



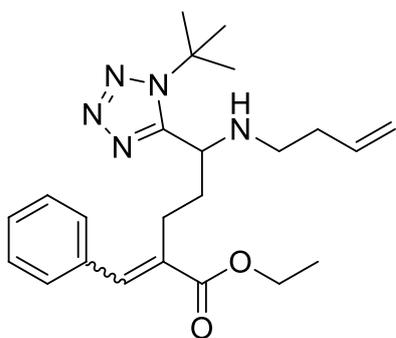
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 0,99 (s, 9H); 1,32 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,73 (m, 1H); 1,79 (s, 9H); 1,92 (m, 1H); 2,55 (td, 1H, $J = 12,1$ e 5,1 Hz); 3,16 (td, 1H, $J = 12,5$ e 4,0 Hz); 4,15 (dd, 1H, $J = 9,9$ e 2,2 Hz); 7,35 (m, 1H); 7,39 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,66 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 14,3; 25,3; 29,8; 30,3 38,0; 49,3; 50,8; 60,8; 61,3; 128,5; 128,7; 129,9; 131,8; 135,3; 139,5; 160,1; 168,37.

Etil 2-benzilidene-5-(but-3-en-1-ilamino)-5-(1-(*terc*-butyl)-1H-tetrazol-5-yl) pentanoato (168)

Características: Oléo Laranja

Dados Espectroscópicos:



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,74(s, 9H); 2,06 (m, 2H); 2,18 (m, 2H); 2,43(m, 2H); 2,69 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 4,16 (dd, 1H, $J = 8,4$ e 5,1 Hz); 4,28 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 5,05 (m, 2H); 5,72 (m, 1H); 7,38 (m, 5H); 7,77 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 14,4; 24,6; 30,0; 30,2; 34,5; 35,2; 46,7; 54,5; 60,9; 61,0; 76,8; 77,0; 77,3; 116,4; 128,6; 128,7; 129,3; 132,0; 135,3; 136,0; 139,9; 157,8; 168,2.

6. Referências Bibliográficas

1. Ugi, I.; Dömling, a; Hörl, W. *Multicomponent reactions in organic chemistry*; 1994; Vol. 18.
2. Dömling, a; Ugi, I. ;*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3168.
3. Domling, a. ;*Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
4. de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. a. ;*Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.
5. Strecker, A. ;*Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
6. Hantzsch, A. ;*Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 215, 1.
7. Biginelli, P. ;*Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1891**, 24, 1317.
8. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. ;*Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.
9. Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, a. ;*Molecules* **2003**, 8, 53.
10. Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. a.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. ;*European J. Org. Chem.* **2012**, 3543.
11. Bode, M. L.; Gravestock, D.; Rousseau, A. L. ;*Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, 48, 89.
12. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew.Chem.* **1959**, 71, 386.
13. Wang, X.; Su, H.; Chen, C.; Cao, X. ;*RSC Adv.* **2015**, 5, 15597.
14. 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. (Camb).* **2014**, 50, 338.
15. Demharter, A.; Hörl, W.; Herdtweck, E.; Ugi, I. ;*Angew. Chemie Int. Ed. English* **1996**, 35, 173.
16. Ugi, I.; Demharter, A.; Hörl, W.; Schmid, T. ;*Tetrahedron* **1996**, 52, 11657.
17. Dyker, G.; Breitenstein, K.; Henkel, G. ;*Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 1929.
18. Saya, J. M.; Oppelaar, B.; Cioc, R. C.; van der Heijden, G.; Vande Velde, C. M. L.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. ;*Chem. Commun.* **2016**, 52, 12482.
19. Pharande, S. G.; Corrales Escobosa, A. R.; Gámez-Montaño, R. ;*Green Chem.* **2017**.
20. Gunawan, S.; Hulme, C. ;*Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6036.
21. Ramezanpour, S.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Alavijeh, N. S.; Bijanzadeh, H. R. ;*Tetrahedron* **2013**, 69, 10718.

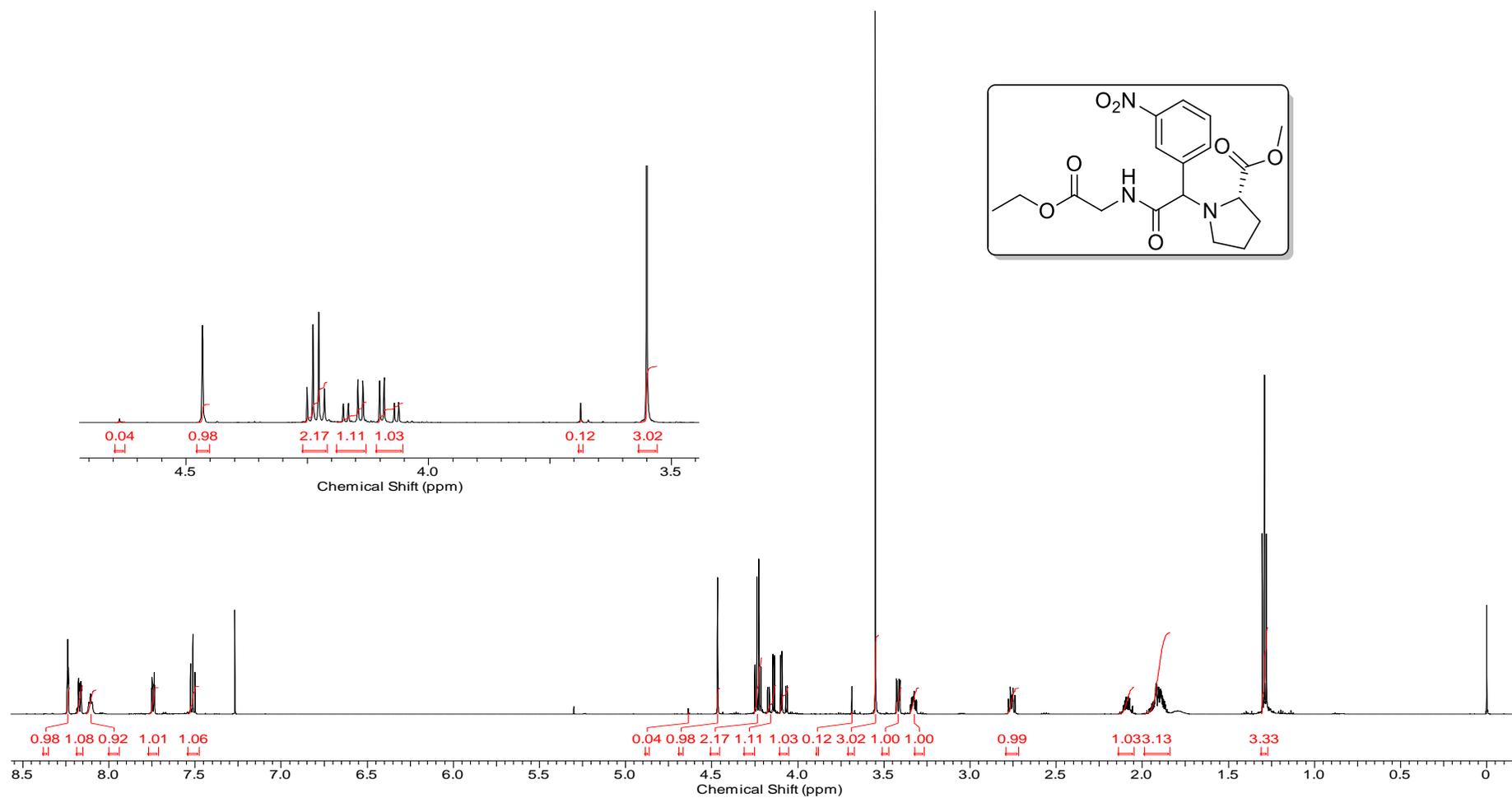
22. Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. ; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729.
23. Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. ; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281.
24. Khoury, K.; Sinha, M. K.; Nagashima, T.; Herdtweck, E.; Dömling, A. ; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 10280.
25. Vasco, A. V.; Pérez, C. S.; Morales, F. E.; Garay, H. E.; Vasilev, D.; Gavín, J. A.; Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G. ; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6697.
26. Wessjohann, L. A.; Ruijter, E.; Garcia-Rivera, D.; Brandt, W. ; *Mol. Divers.* **2005**, *9*, 171.
27. Madsen, C. M.; Clausen, M. H. ; *European J. Org. Chem.* **2011**, 3107.
28. Cherney, R. J.; Wang, L.; Meyer, D. T.; Xue, C.-B.; Wasserman, Z. R.; Hardman, K. D.; Welch, P. K.; Covington, M. B.; Copeland, R. A.; Arner, E. C.; DeGrado, W. F.; Decicco, C. P. ; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1749.
29. Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. ; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736.
30. Tobergte, D. R.; Curtis, S. ; *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 1689.
31. Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. ; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1787.
32. Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. ; *Mol. Divers.* **2005**, *9*, 159.
33. Michalik, D.; Schaks, A.; Wessjohann, L. A. ; *European J. Org. Chem.* **2007**, 149.
34. Rivera, D. G.; León, F.; Concepción, O.; Morales, F. E.; Wessjohann, L. a. ; *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 6417.
35. Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. ; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.
36. Liao, G. P.; Abdelraheem, E. M. M.; Neochoritis, C. G.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; McGowan, D. C.; Dömling, A. ; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4980.
37. Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.
38. Hanusch-Kompa, C.; Ugi, I. ; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725.
39. Jida, M.; Betti, C.; Urbanczyk-lipkowska, Z.; Tourw, D.; Ballet, S. *Org. Lett.* **2013**, 2011.
40. Reddy, P. L.; Ashok Kumar, D.; Lakshmi Devi, M.; Reddy, T. V.; Reddy, B. V. S.; Narender, R. ; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 657.
41. Tyagi, V.; Khan, S.; Chauhan, P. M. S. ; *Synlett* **2013**, *24*, 1291.
42. Khan, I.; Khan, S.; Tyagi, V.; Chouhan, P. S.; Chauhan, P. M. S. ; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 102713.

43. Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. **2007**, 1581.
44. Sousa, B. A.; Dos Santos, A. A. ;*European J. Org. Chem.* **2012**, 3431.
45. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; German Patent 2155113, **1972**, *Chem. Abstr.* 1972, 77, 34174q.
46. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795.
47. Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; Oliveira, H. C. B. De; Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. **2014**.
48. Amarante, G. W.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. ;*Tetrahedron* **2010**, 66, 4370.
49. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. (2007). *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15513.
50. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; Mcquade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 2713.
51. Martinez, J.; Declerck, V.; Lamarty, F.; *Chem. Review*, **2009**, 109.
52. Bharadwaj, K. C.; Tiwari, D. K. ;*Tetrahedron* **2016**, 72, 312.
53. Zeng, X.; Wang, H.; Ding, M. ;*Org. Lett.* **2015**, 2, 150415125636003.
54. Nayak, M.; Batra, S. ;*Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 510.
55. Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157.
56. Costa, T.; Fontoura, A.; Silva, W. A.; Henrique, A.; Machado, L. **2015**, 795.
58. Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K.; Kattanguru, P. ;*European J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2833.
59. Basavaiah, D.; Reddy, R. J.; Lenin, D. V. ;*Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 1180.
60. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. **2008**, 2006.
61. Méndez, Y.; Pérez-Labrada, K.; González-Bacerio, J.; Valdés, G.; de los Chávez, M.; Osuna, J.; Charli, J. L.; Pascual, I.; Rivera, D. G. ;*ChemMedChem* **2014**, 9, 2351.
62. Rodrigues. T. C. A. F.; Rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, Brasília, **2014**
63. Sena, M. M.; Estudos visando a síntese de organocatalisadores do tipo sulfonilamidas/uréias quirais e a síntese de diastereoseletiva de amino ésteres secundários não naturais via reações de Ugi (U-5C-4CR), mediada por ácidos de Lewis. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília,

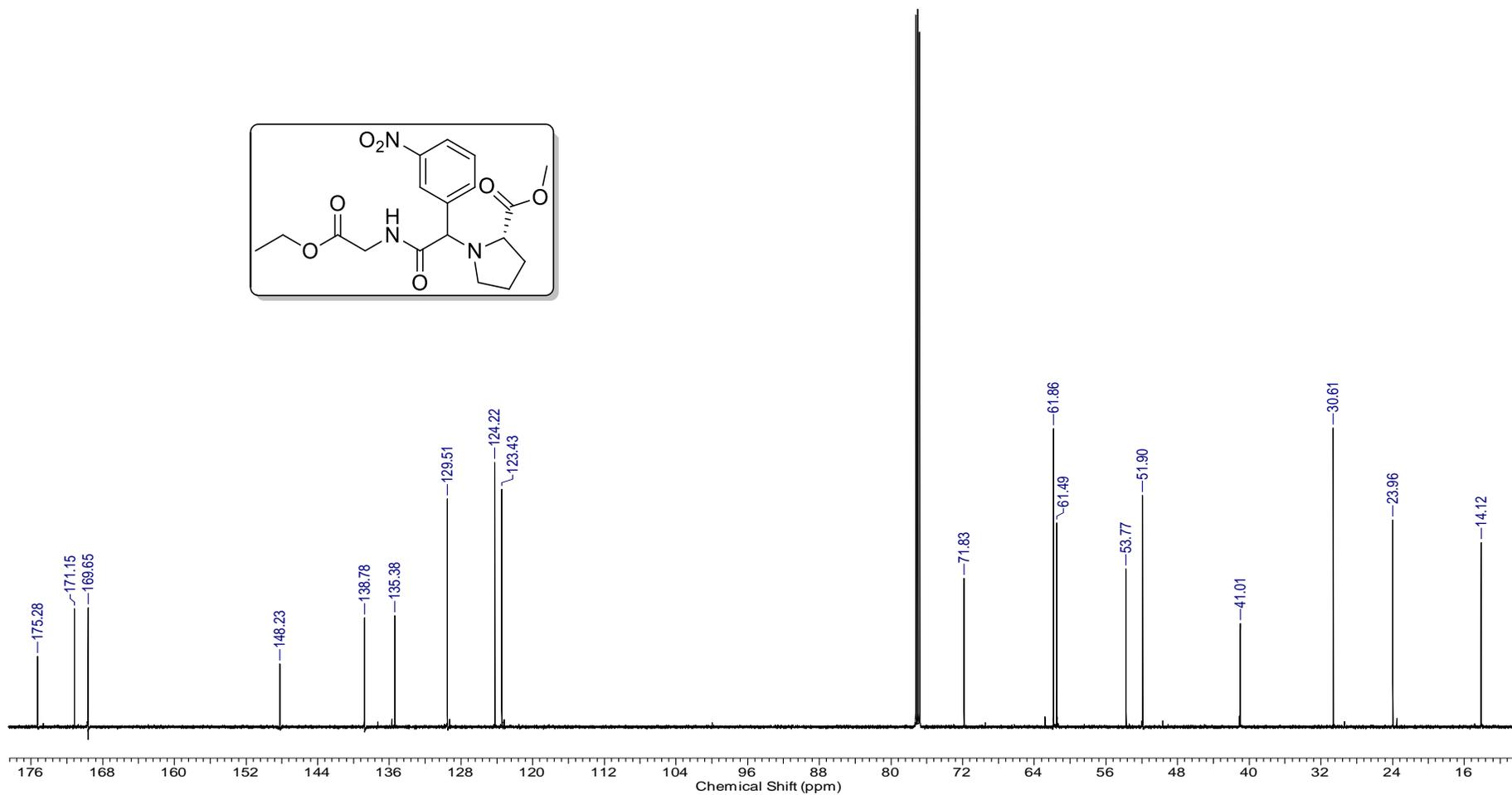
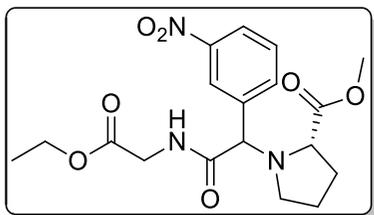
Brasília, **2012**.

64. Viana, F. A.; Estudo diastereosseletivo da reação de Ugi (U-5C-4CR), mediada por sais metálicos ambientalmente amigáveis, CuBr e LiOCl₄. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, **2014**.
65. Rosset, I. G.; Dias, R. M. P.; Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. ; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6748.
66. Morales, F. E.; Garay, H. E.; Muñoz, D. F.; Augusto, Y. E.; Otero-González, A. J.; Reyes Acosta, O.; Rivera, D. G. ; *Org. Lett.* **2015**, 17, 2728.

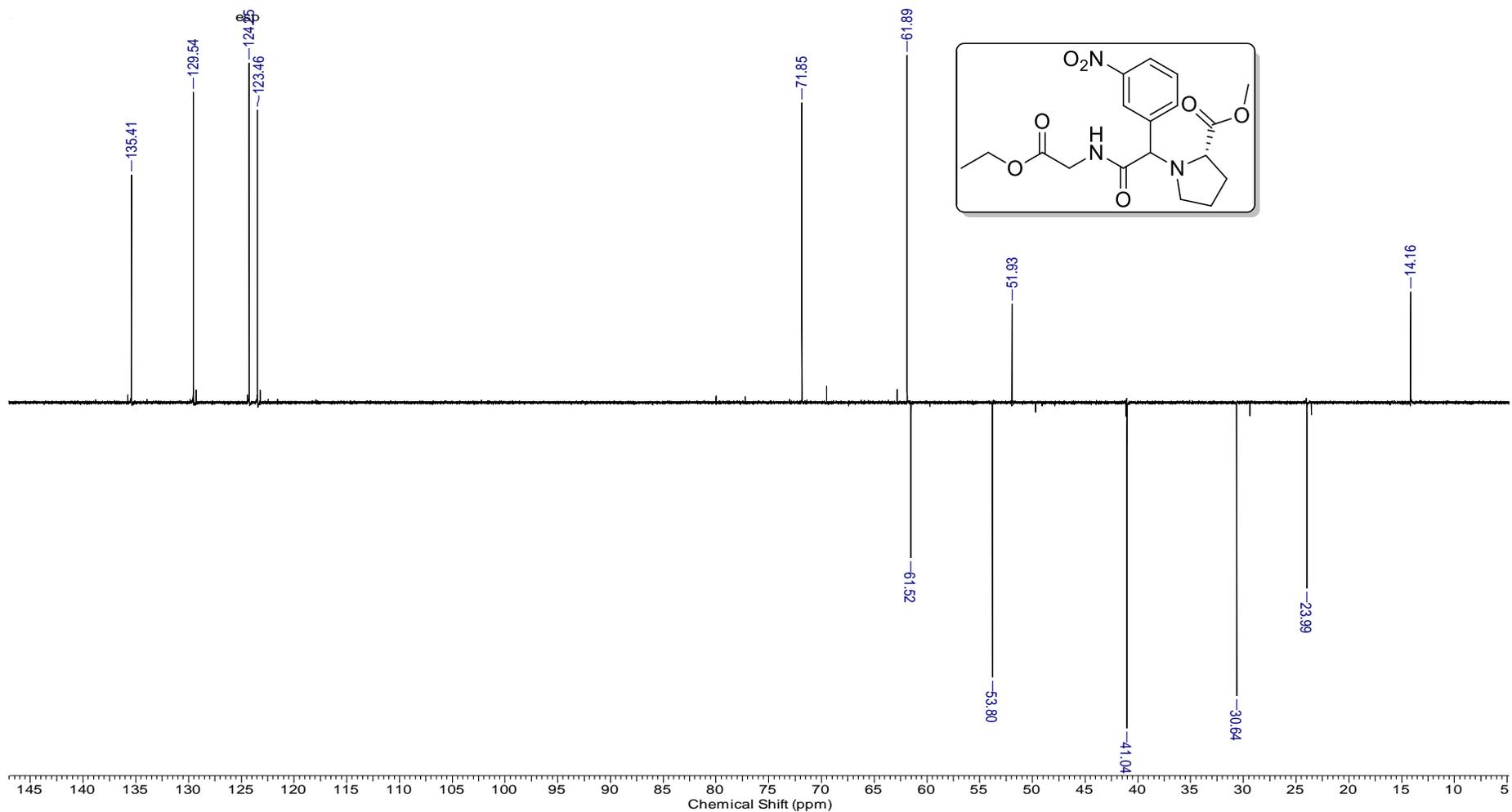
ANEXOS



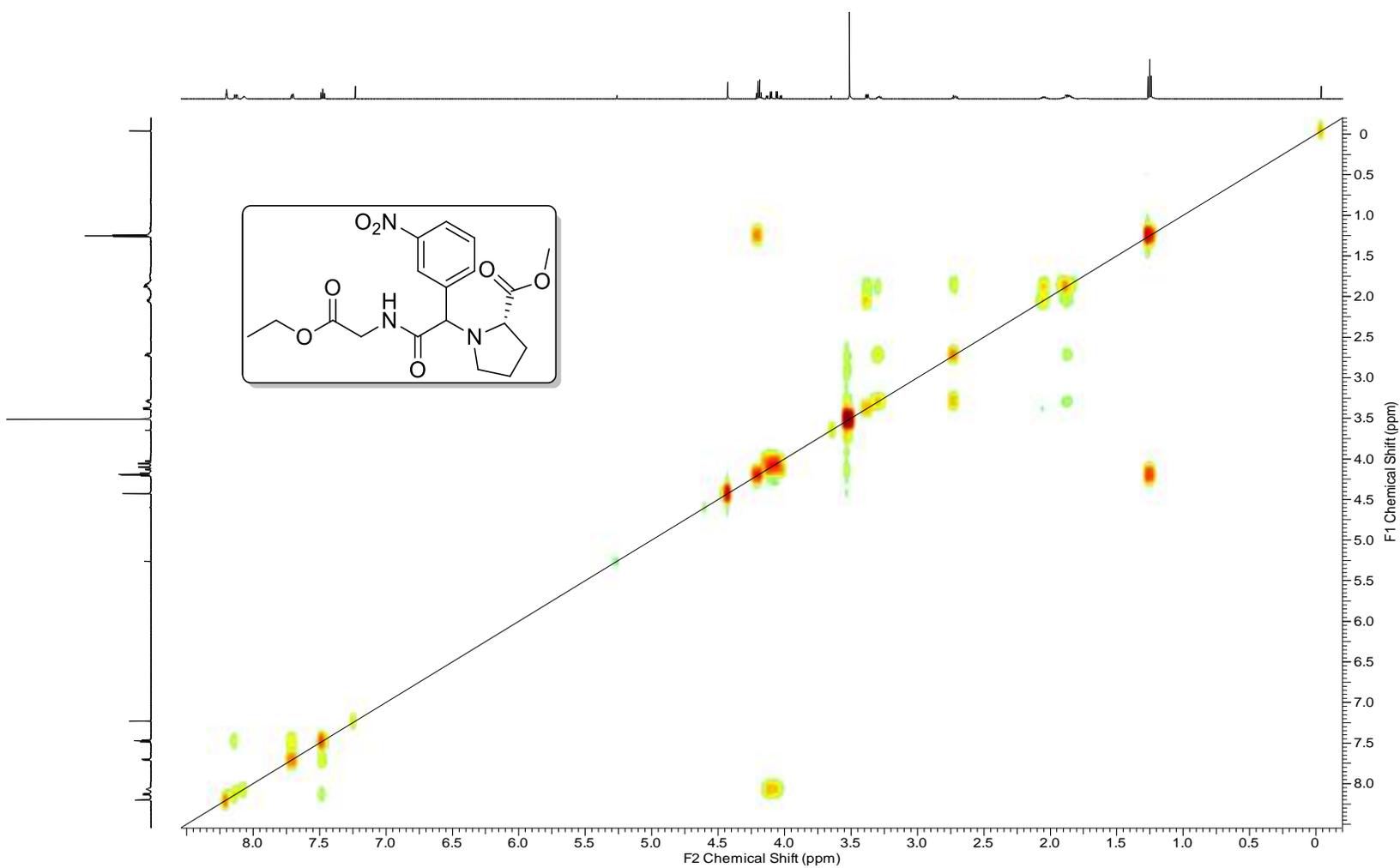
Espectro E-1.1 - (RMN de ^1H 600 MHz, CDCl_3) do (2S) - metil 1-(2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-1-(3-nitrophenil)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**138**).



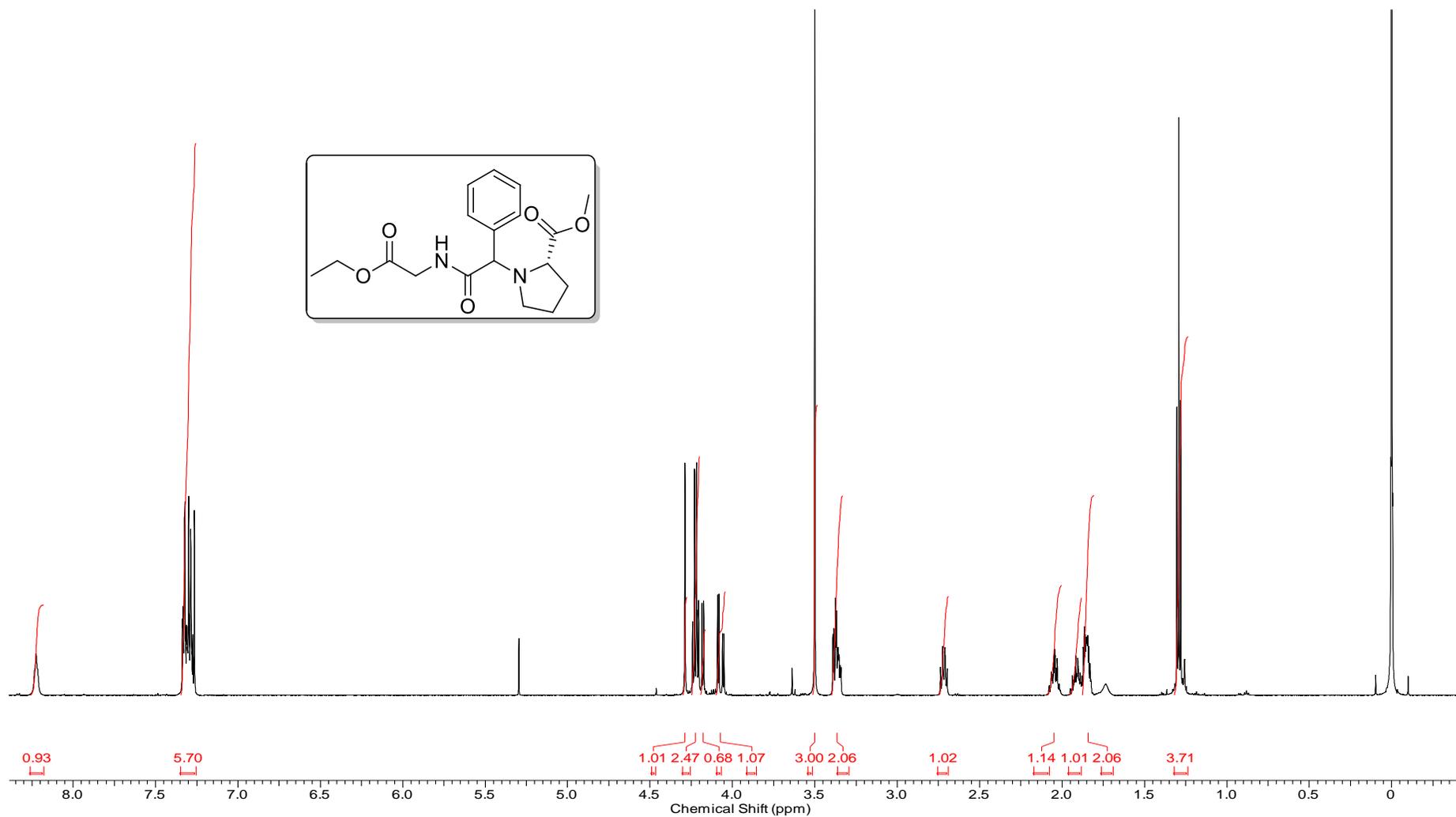
Espectro E-1.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do (2S)-metil-1-(2-((2-eto-2-oxoetil)amino)-1-(3-nitrofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**138**).



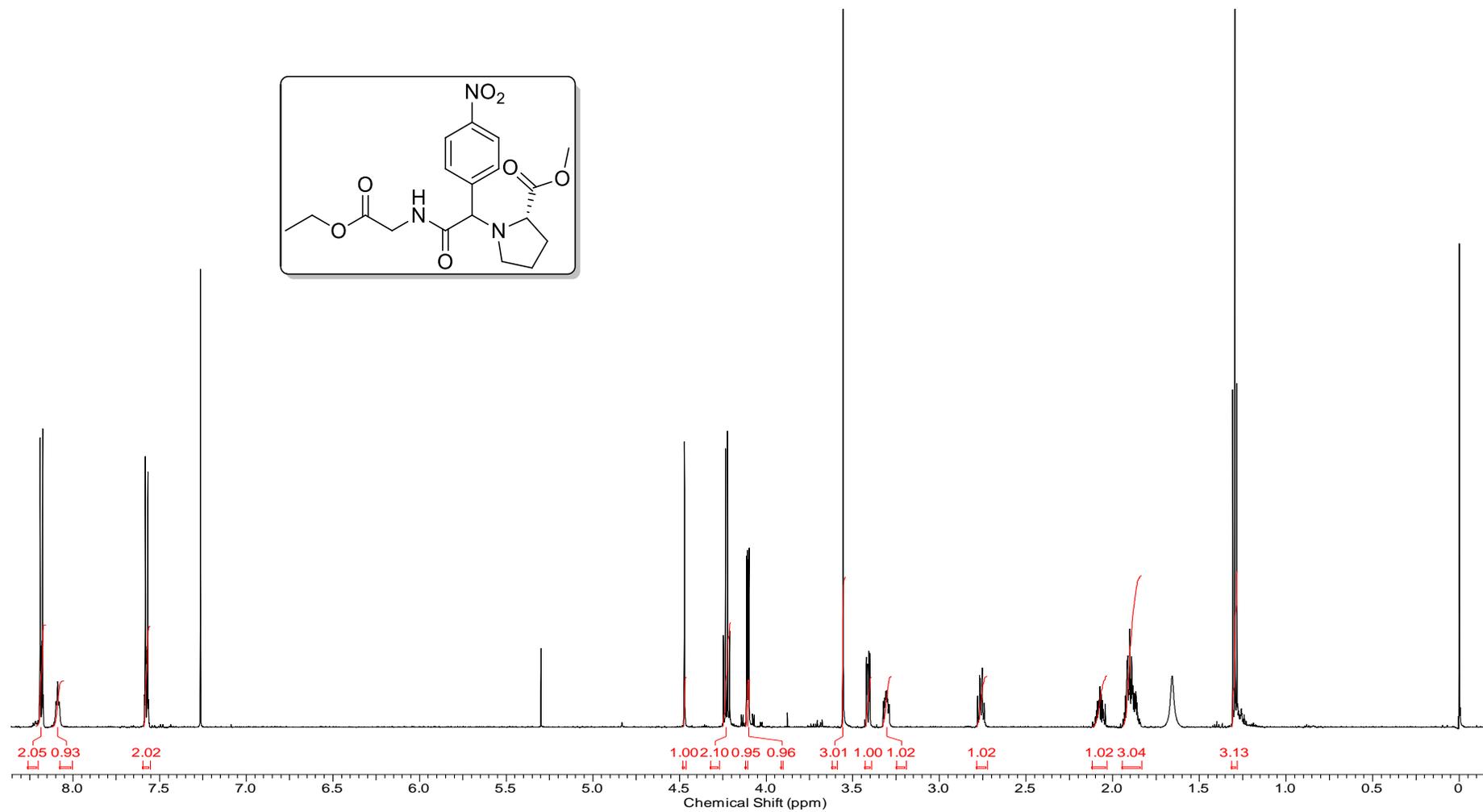
Espectro E-1.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do (2S) - metil 1-(2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-1-(3-nitrofenil)-2-oxoetil)pyrrolidina-2-carboxilato (**138**).



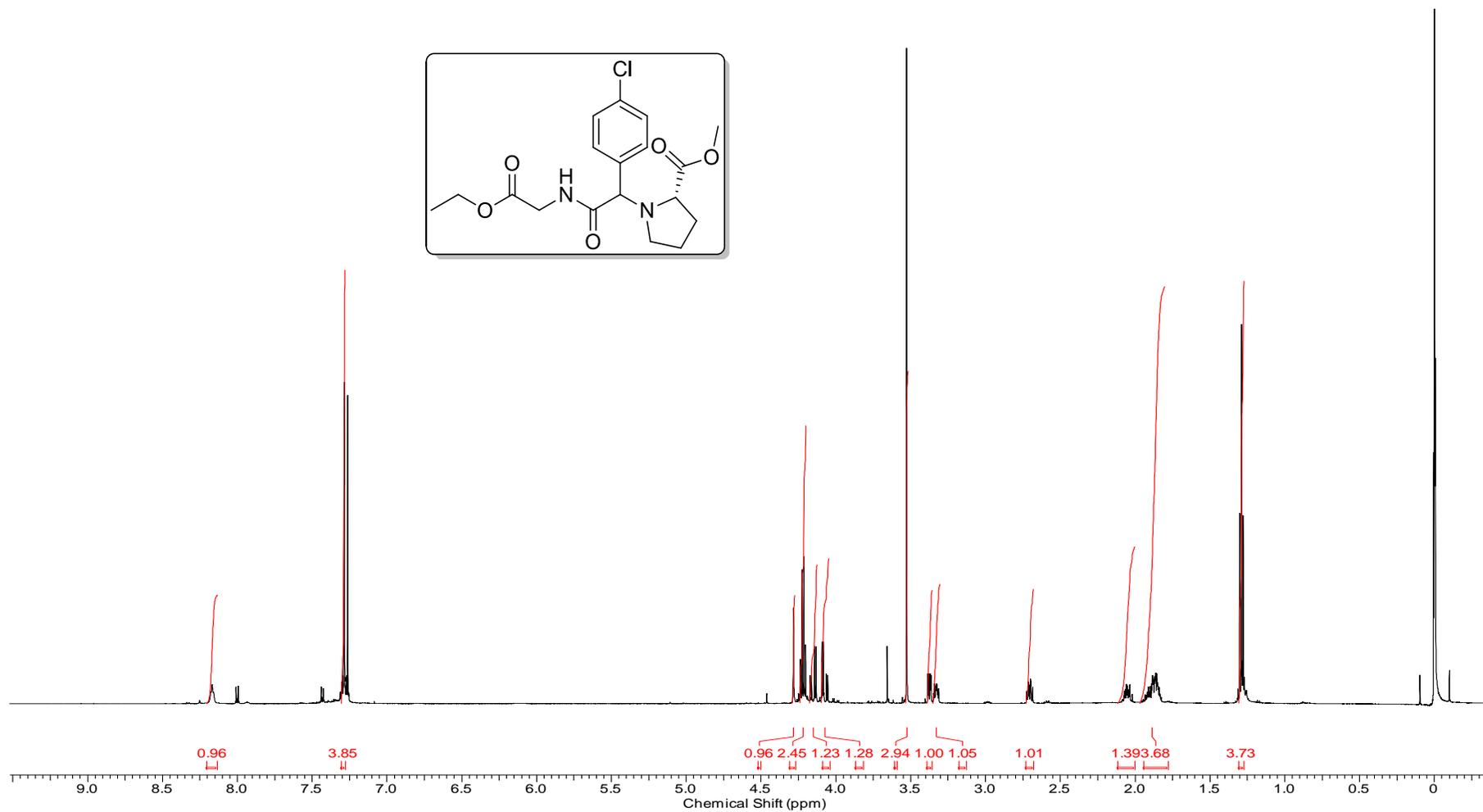
Espectro E-1.4 do (2S) - metil 1-(2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-1-(3-nitrofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (138)



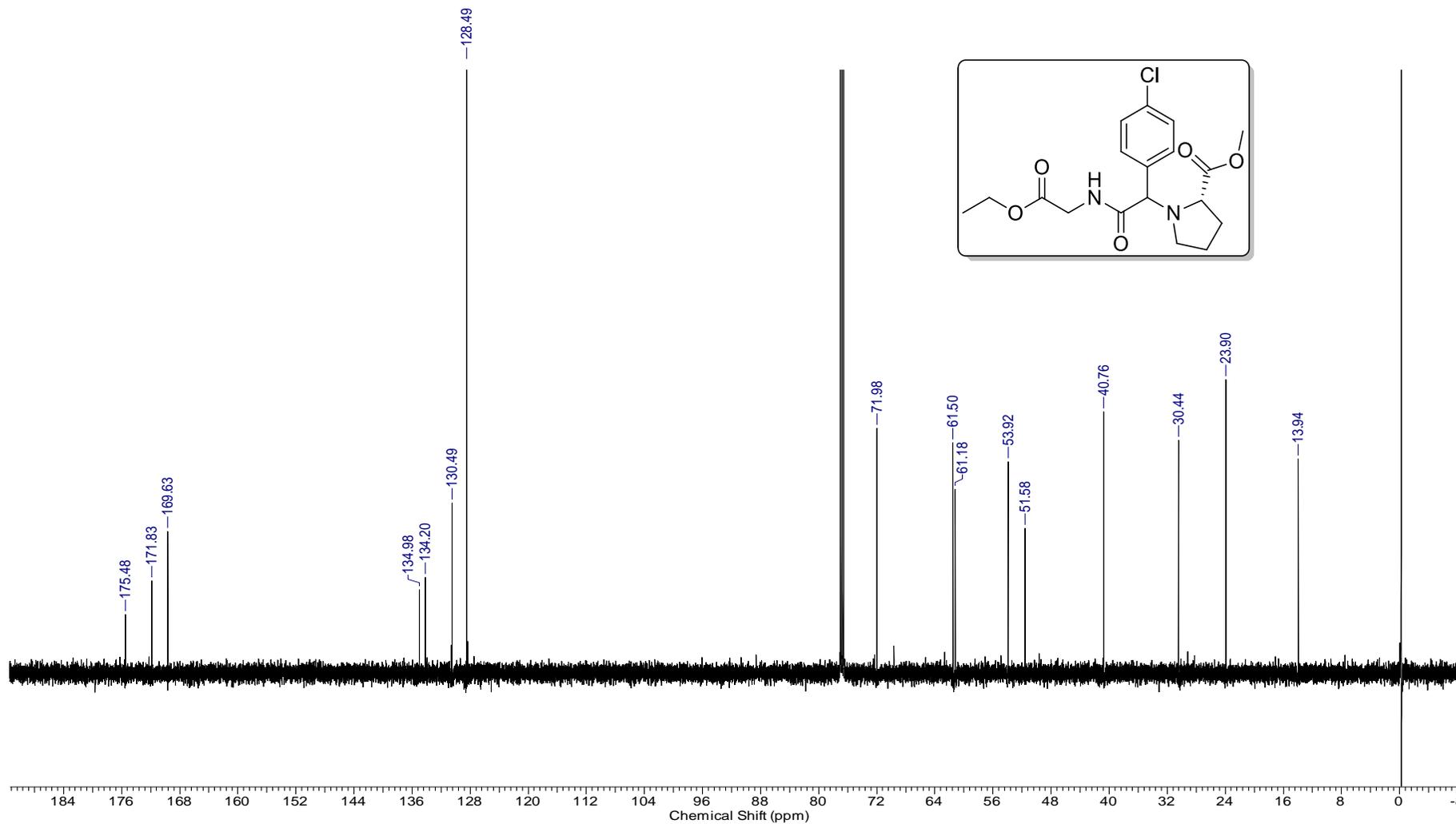
Espectro E-2.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do (2S)-metil 1-(2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-2-oxo-1-pheniletíl)pirrolidíne-2-carboxilato (**139**).



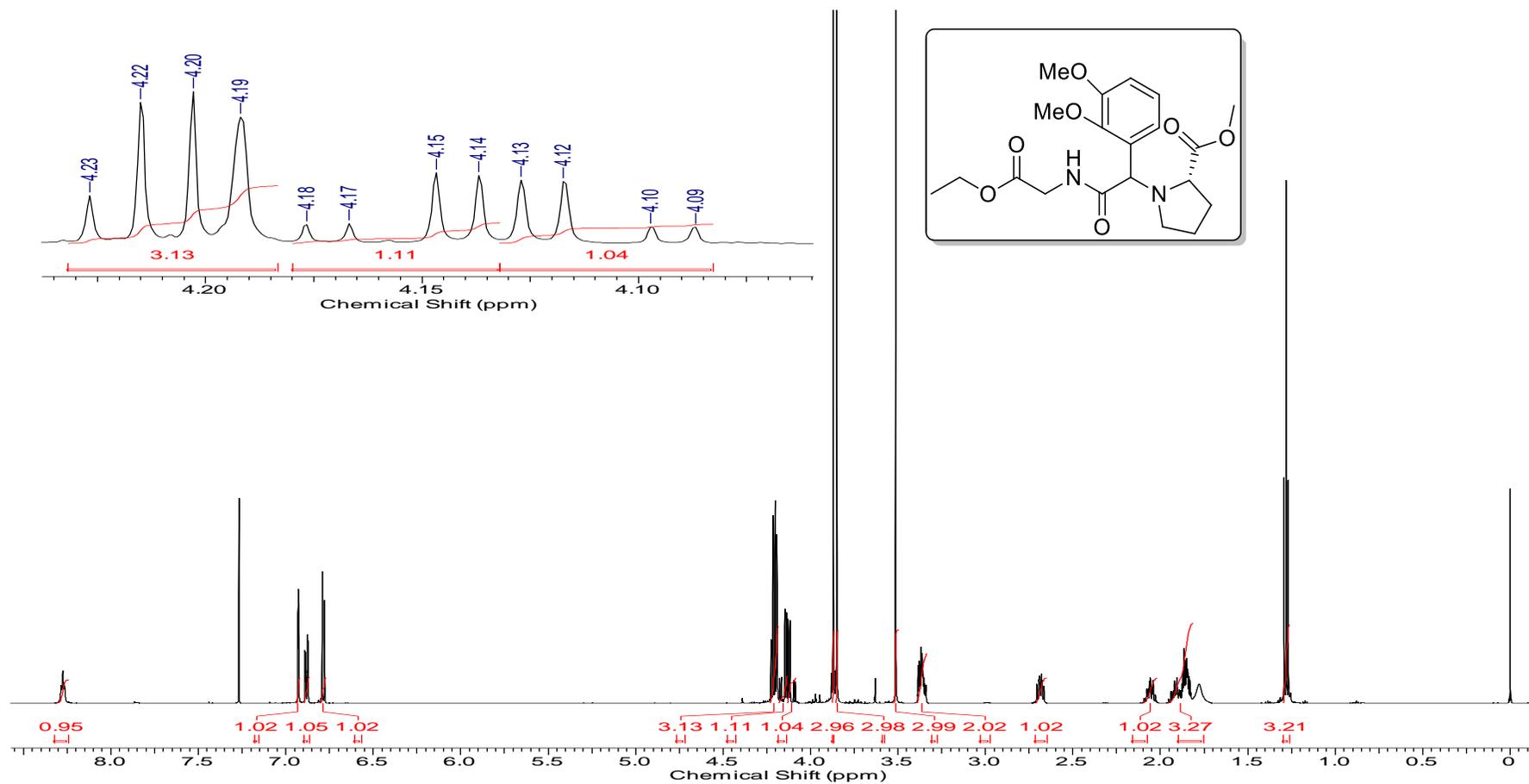
Espectro E-3.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do (2S)-metil 1-(2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-1-(4-nitrophenil)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**140**).



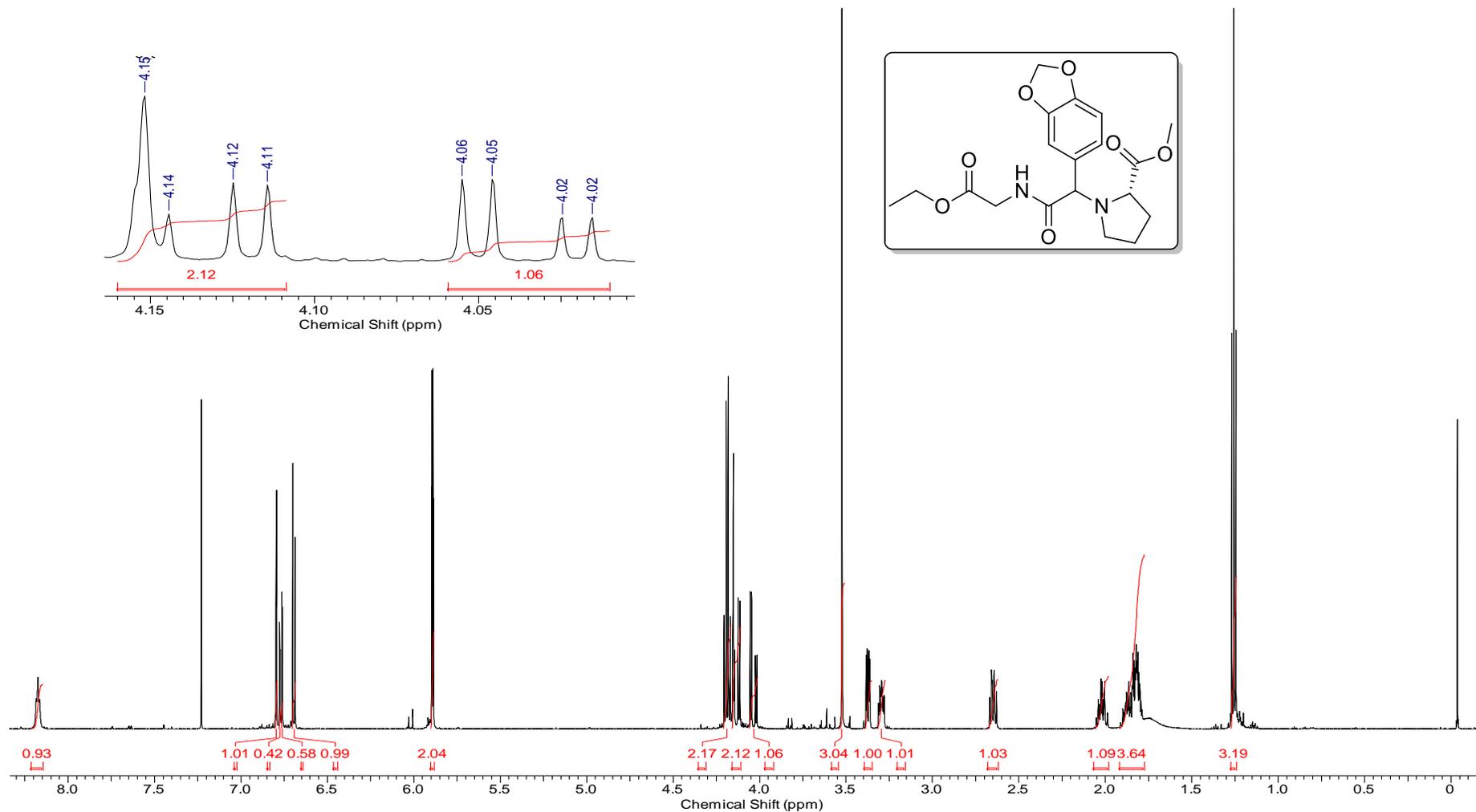
Espectro E-4.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do (2S)-metil 1-(1-(4-clorofenil)-2-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**141**)



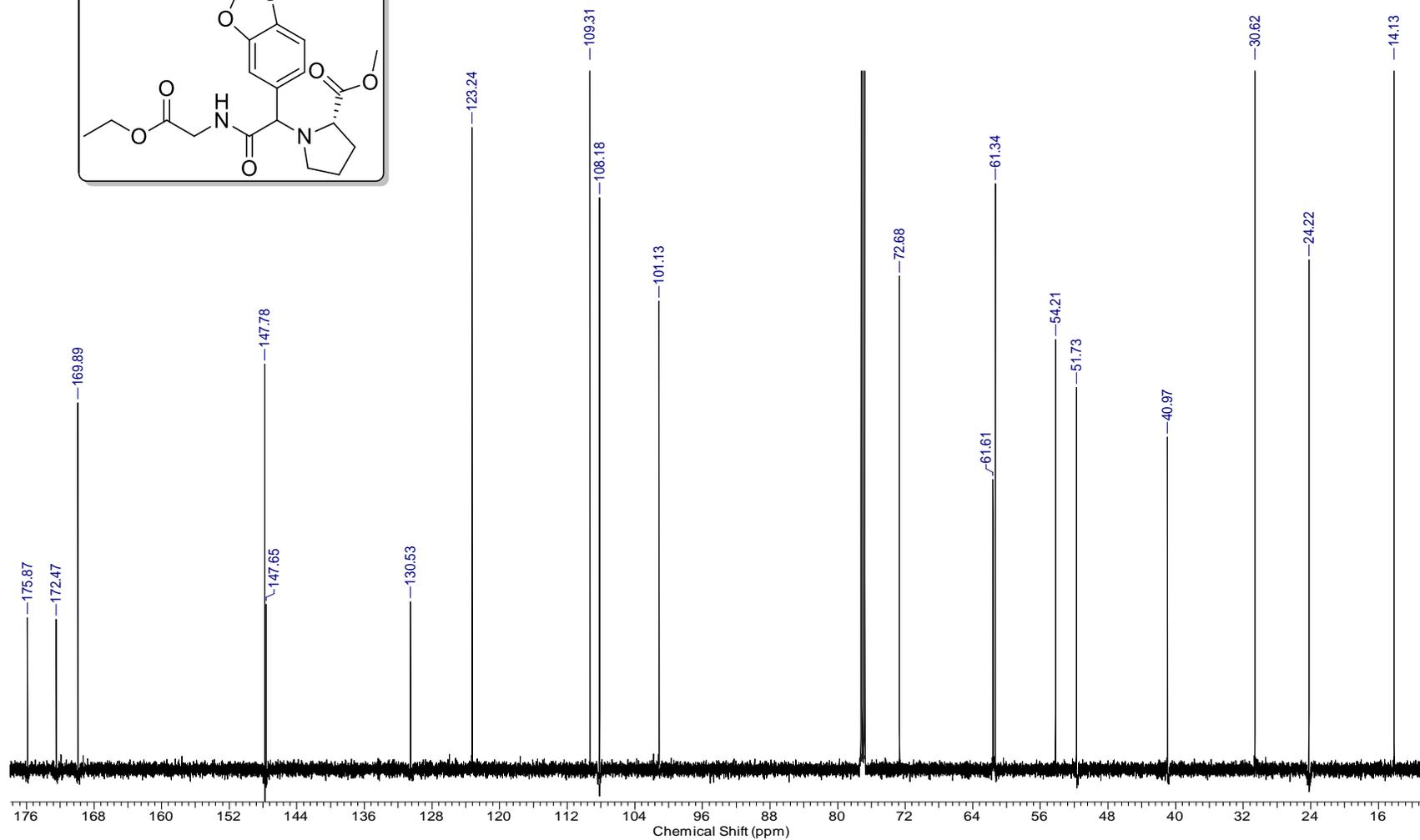
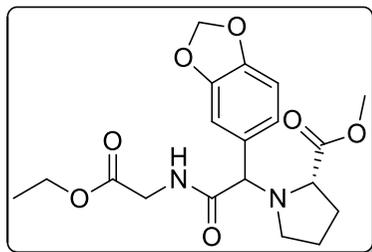
Espectro E-4.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do (2S)-metil 1-(1-(4-clorofenil)-2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**141**).



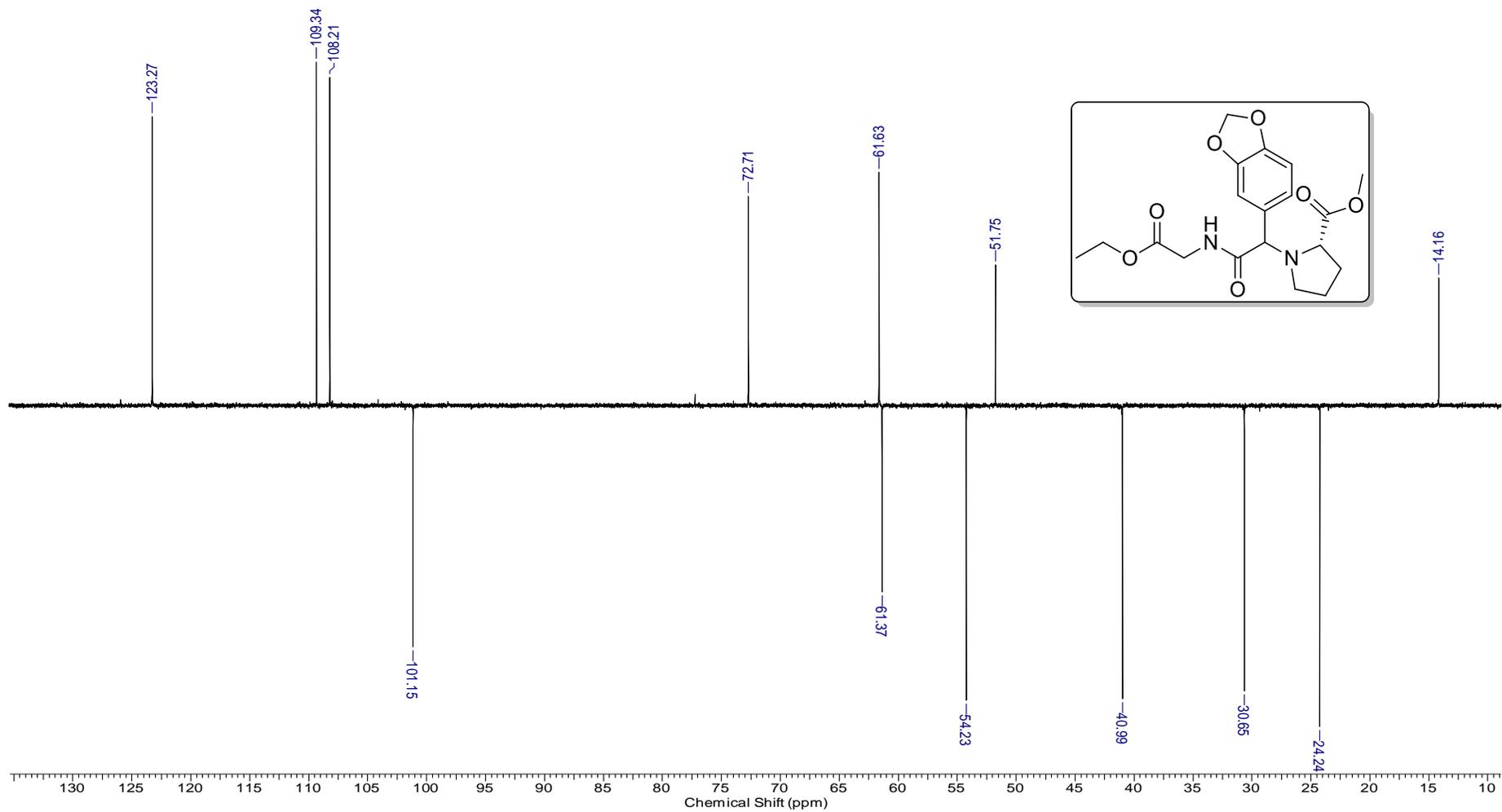
Espectro E-5.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do (2S)-metil 1-(1-(2,3-dimetoxifenil)-2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**142**).



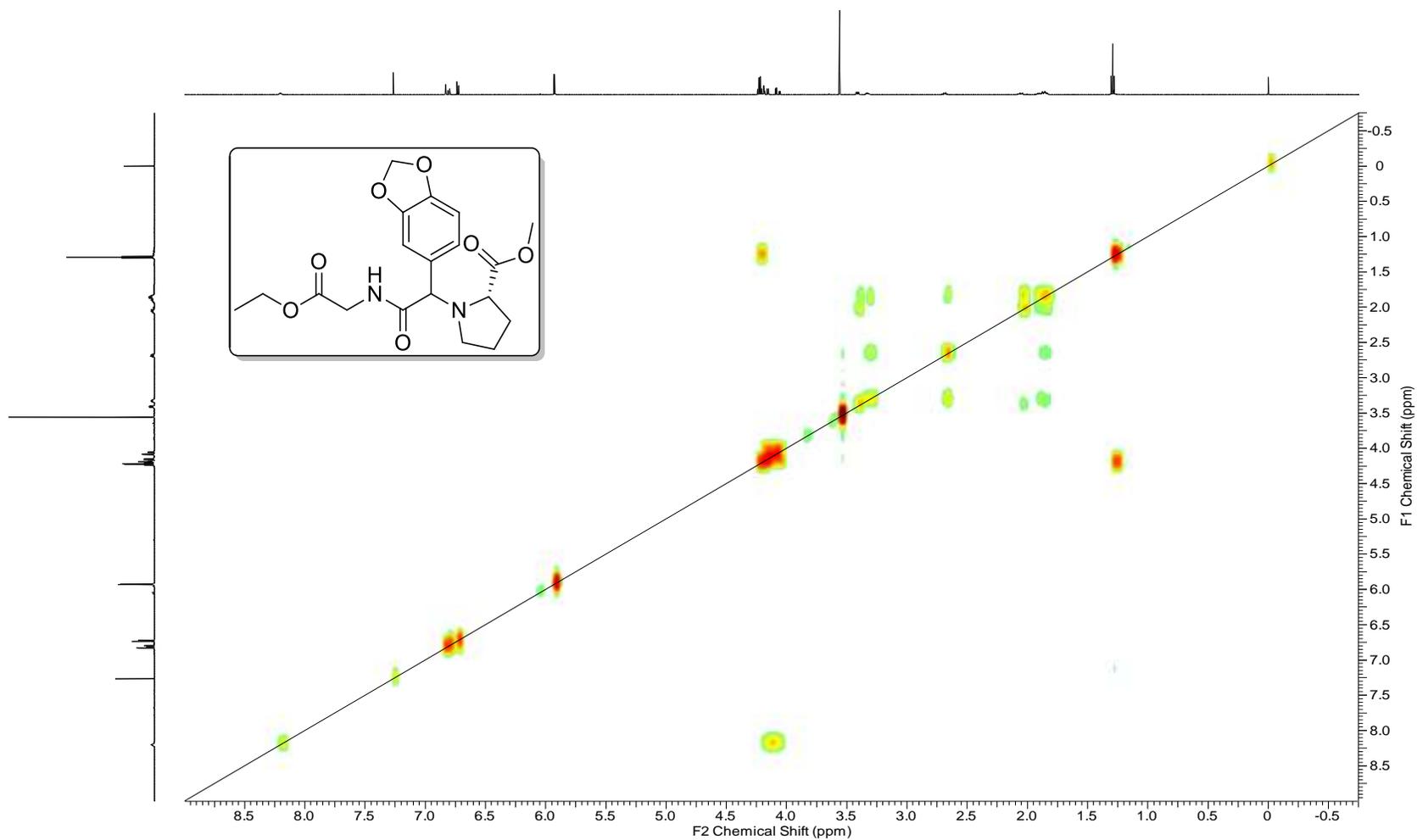
Espectro E-6.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do (2S)-metil 1-(1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-((2-etox-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**143**).



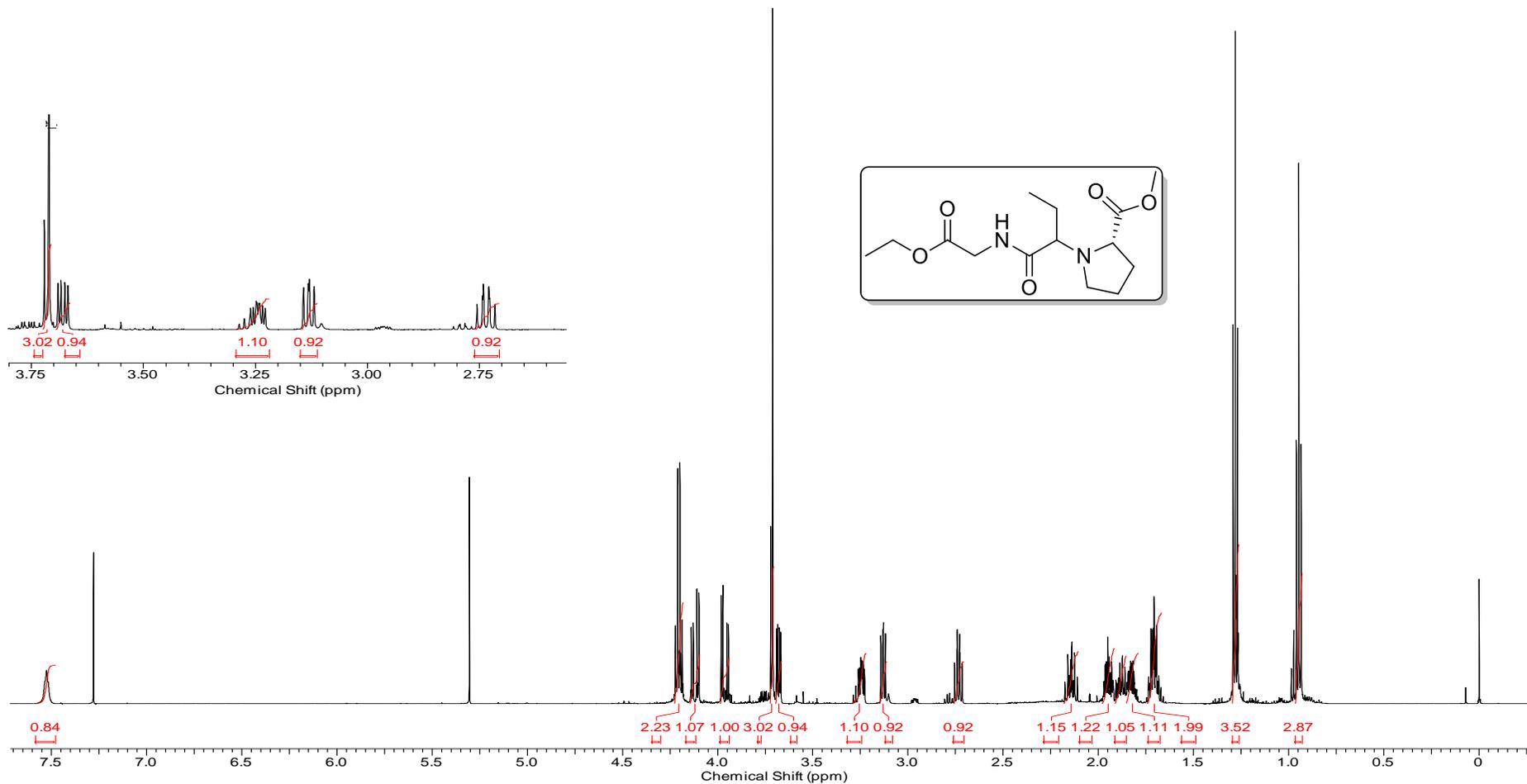
Espectro E-6.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do (2S)-metil 1-(1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-((2-ethox-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**143**).



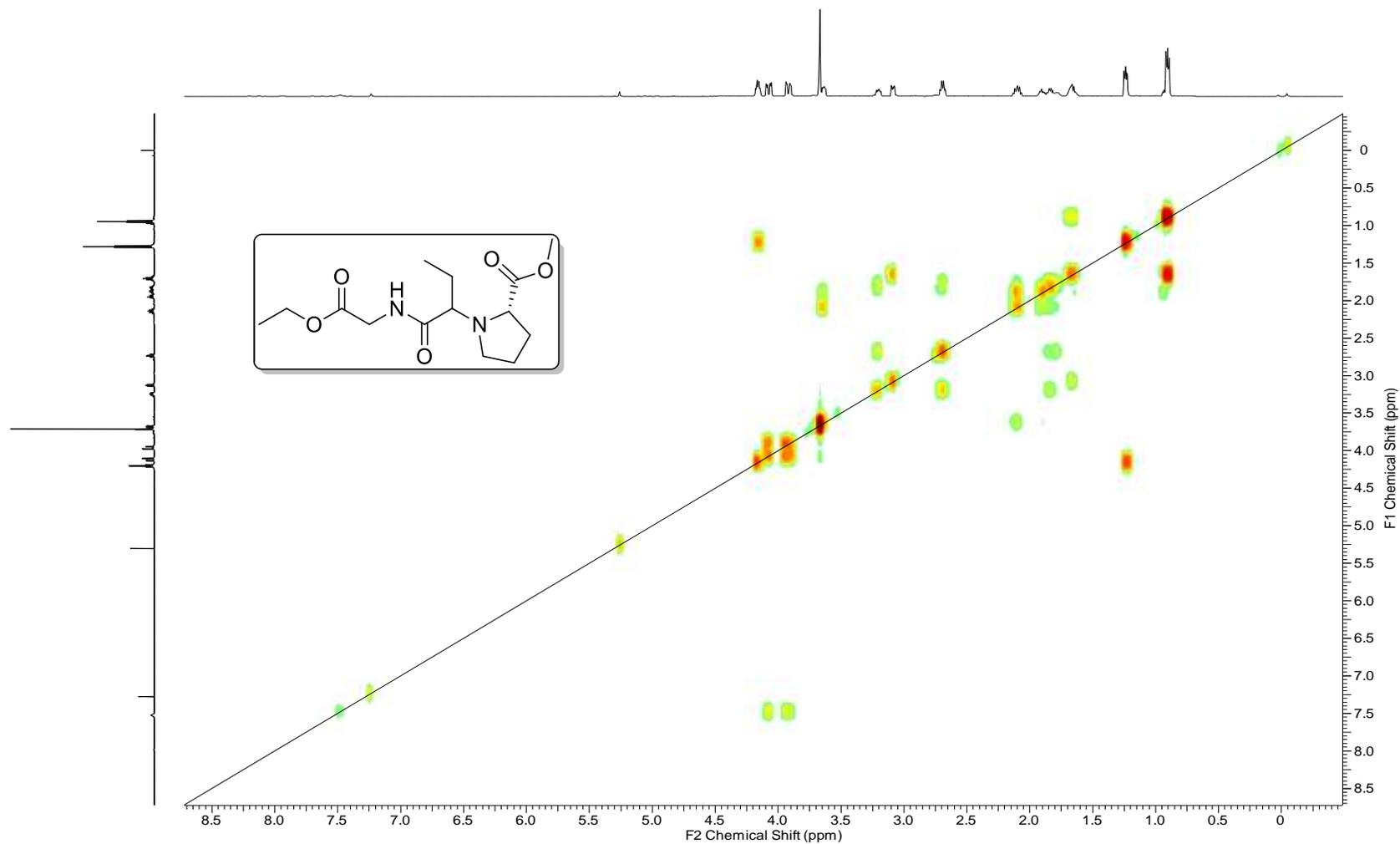
Espectro E-6.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do (2*S*)-metil 1-(1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-((2-ethox-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**143**)



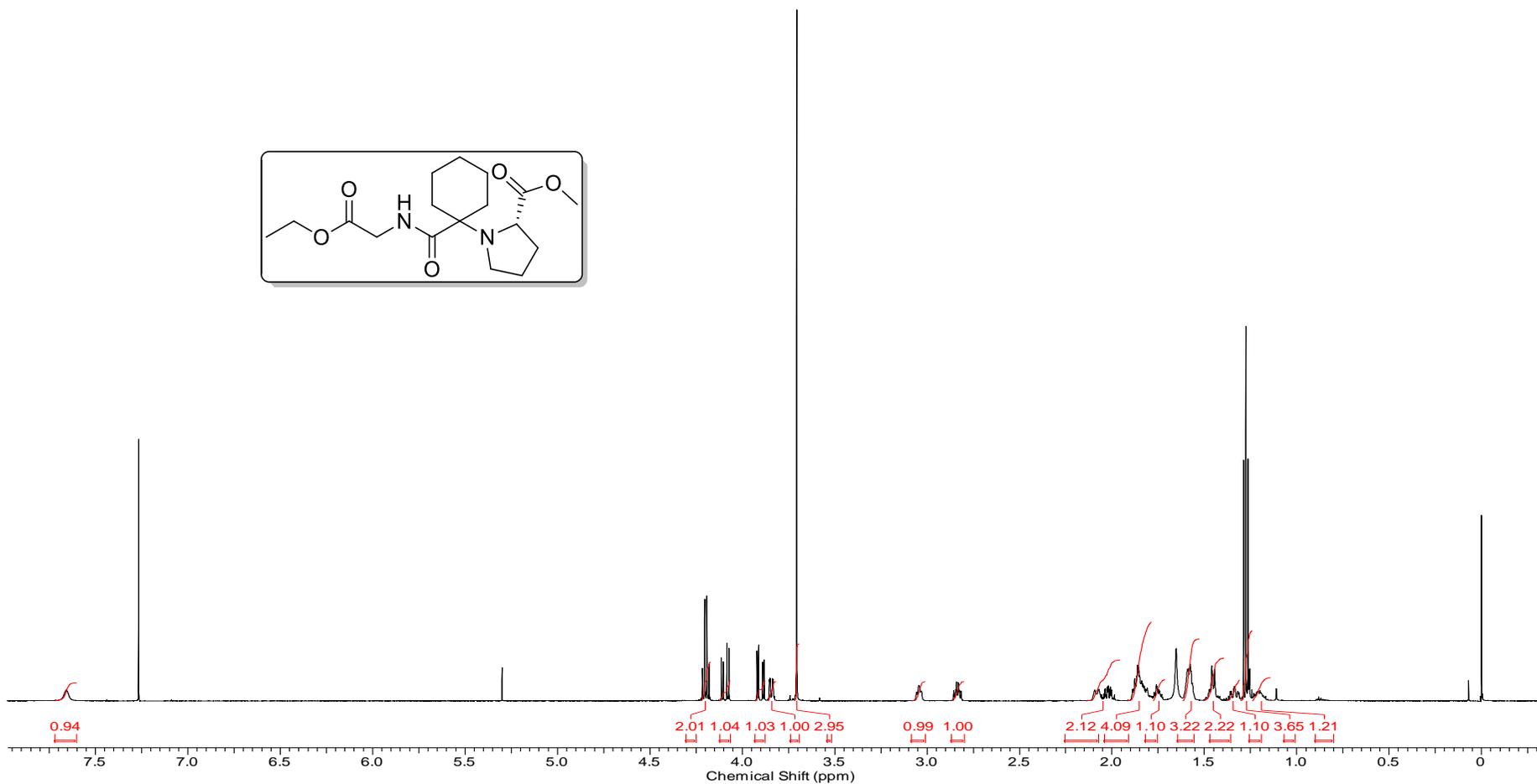
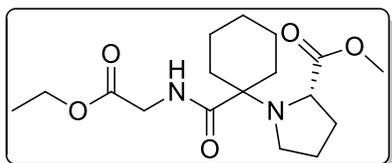
Espectro E-6.4 - (RMN de ^1H , COSY, 600 MHz, CDCl_3) do (2*S*)-metil 1-(1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-((2-ethox-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxilato (**143**).



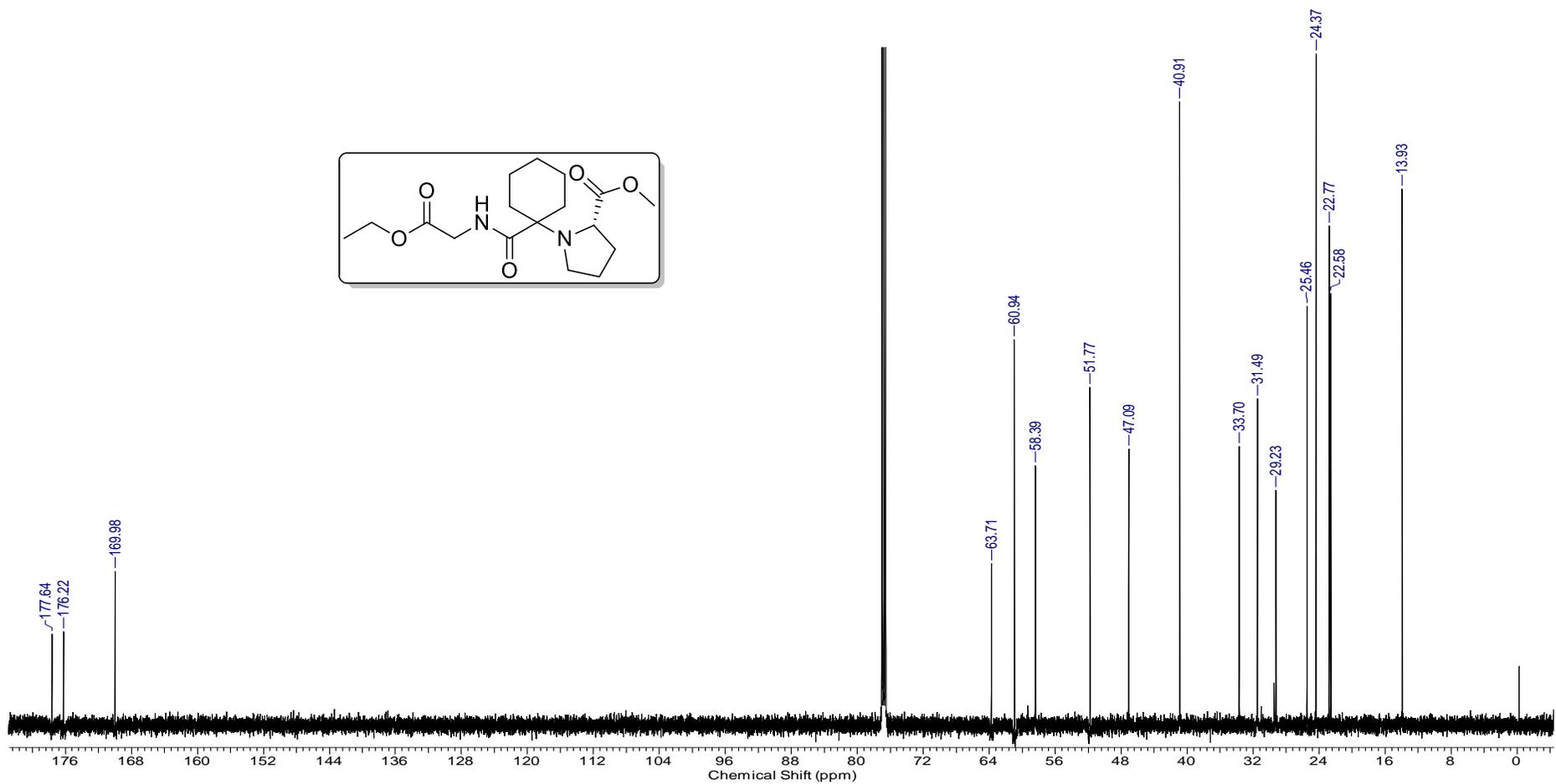
Espectro E-7.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do (2S)-metil 1-(1-((2-etoX-2-oxoetil)amino)-1-oxobutan-2-il)pirrolidina-2-carboxilato (144).



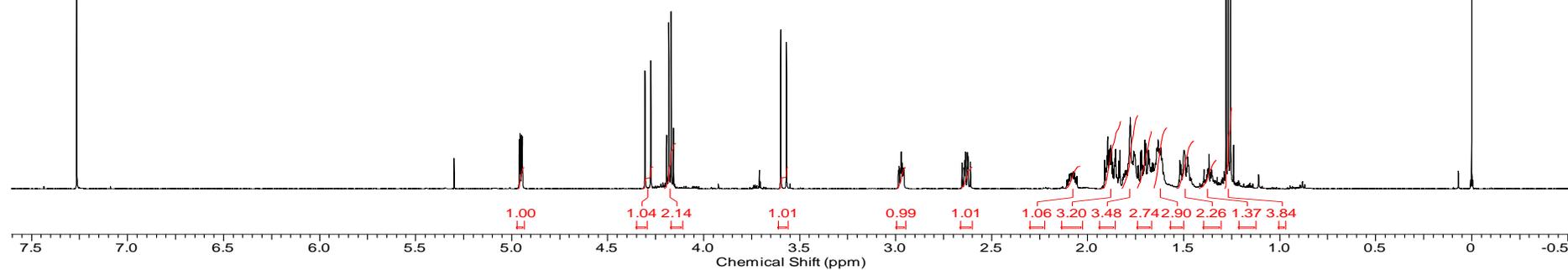
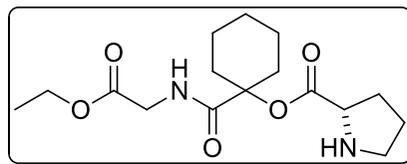
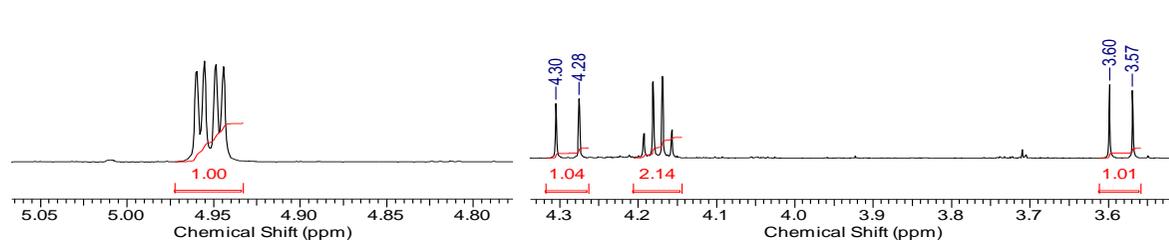
Espectro E-7.2 - (RMN de ^1H , COSY, 600 MHz, CDCl_3) do (2S)-metil 1-(1-((2-etox-2-oxoetil)amino)-1-oxobutan-2-il)pirrolidina-2-carboxilato (**144**).



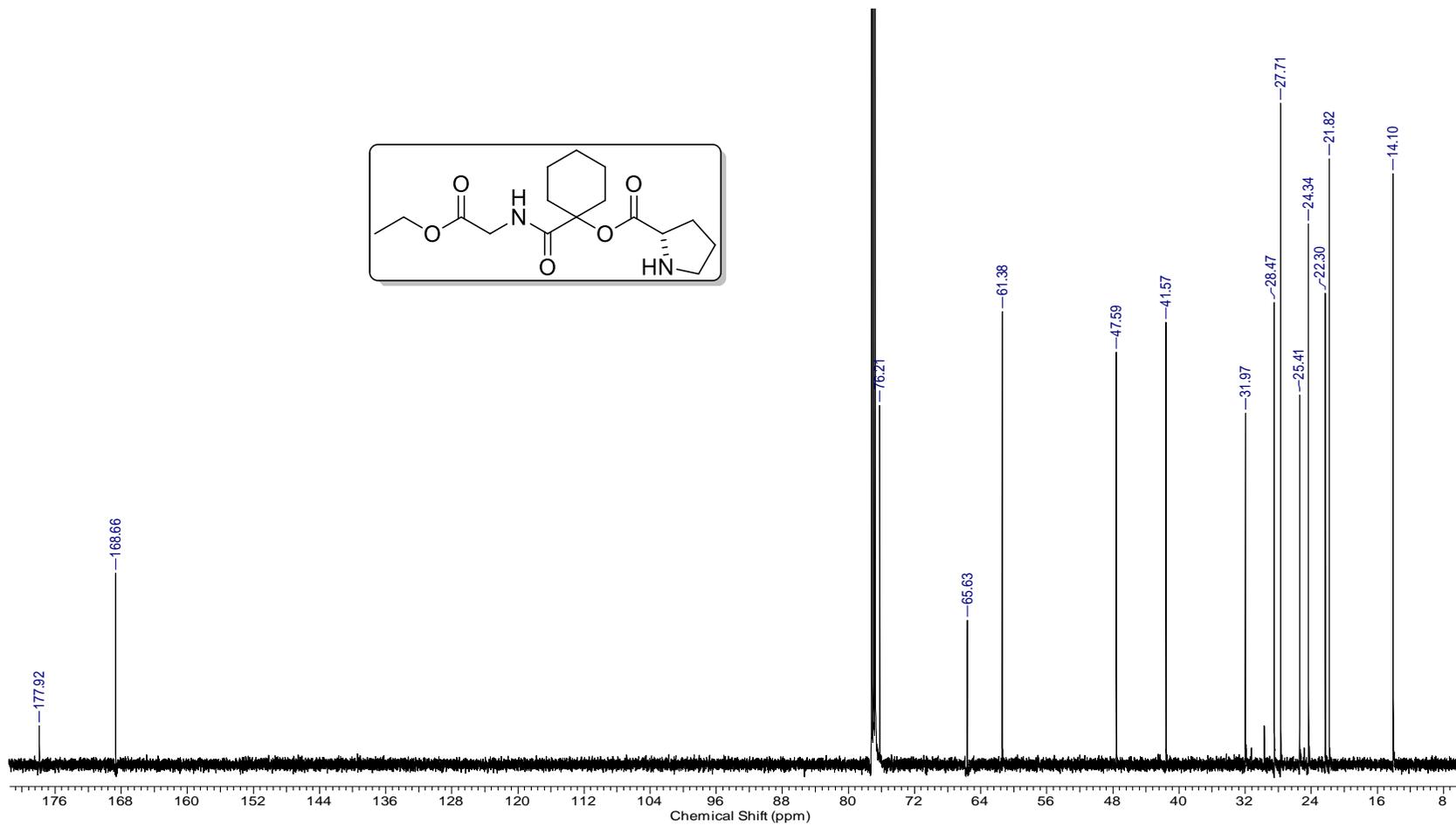
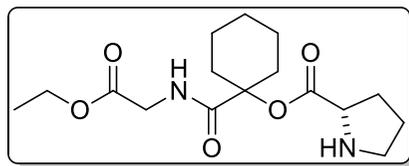
Espectro E-8.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do (*S*)-metil 1-(1-((2-etox-2-oxoetil)carbamoil)ciclohexil)pirrolidina-2-carboxilato (147)



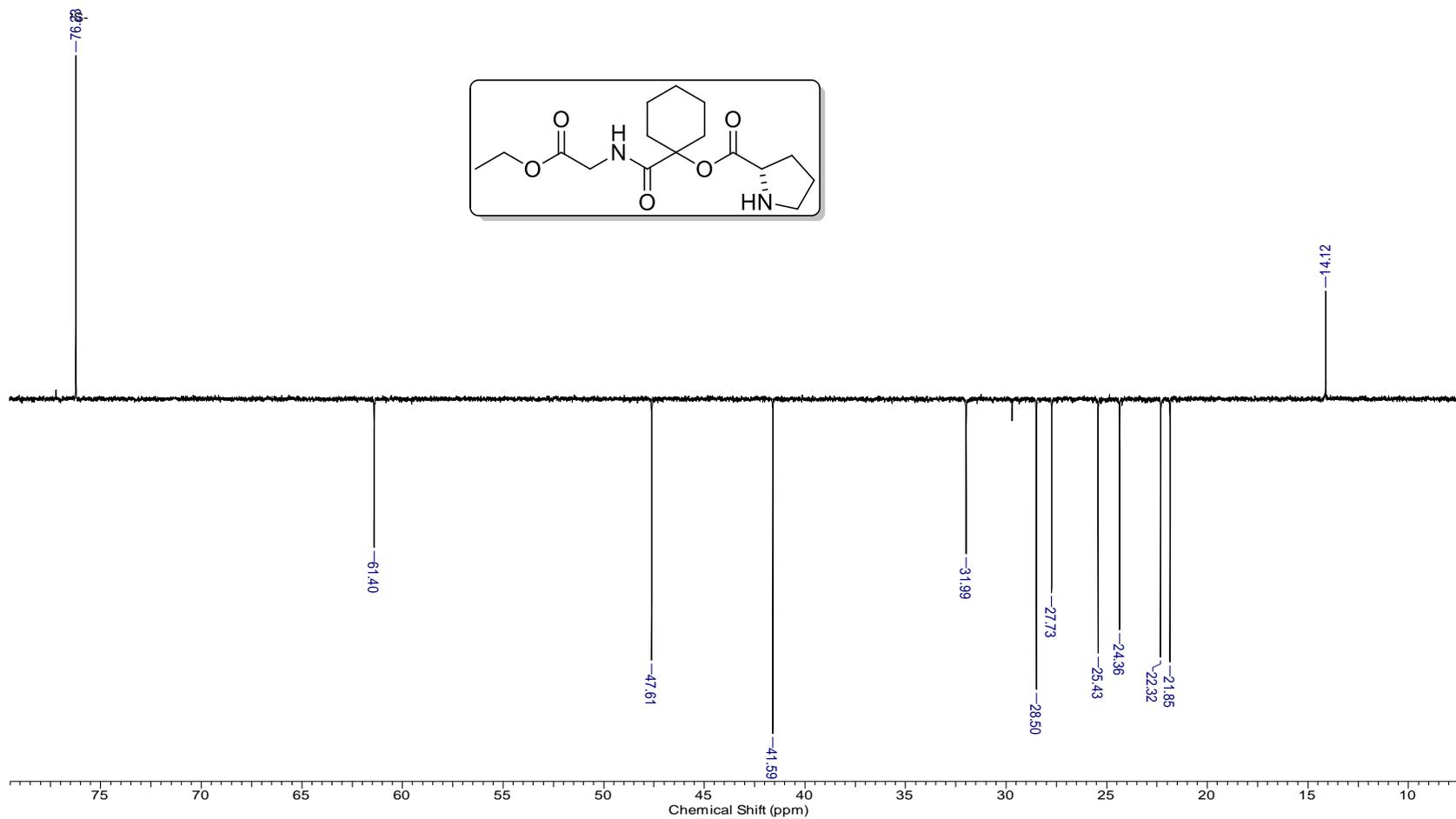
Espectro E-8.2 - (RMN de ¹³C, 150 MHz, CDCl₃) do (S)-metil 1-(1-((2-etox-2-oxoetil)carbamoil)ciclohexil)pirrolidina-2-carboxilato (147)



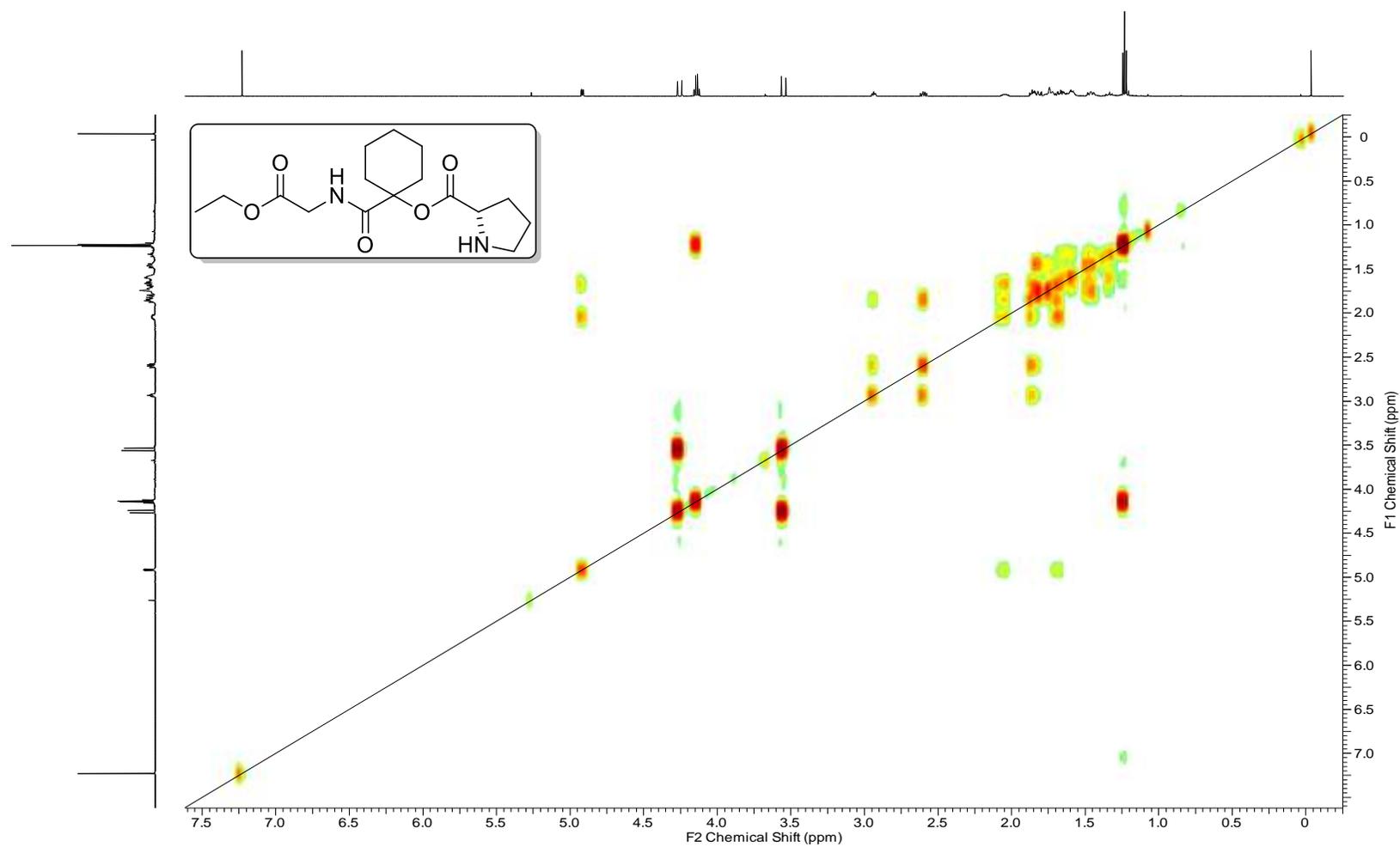
Espectro E-9.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do (S)-1-((2-etóxi-2-oxoetil)carbamoi)cicloexil pirrolidin-2-carboxilato (148**).**



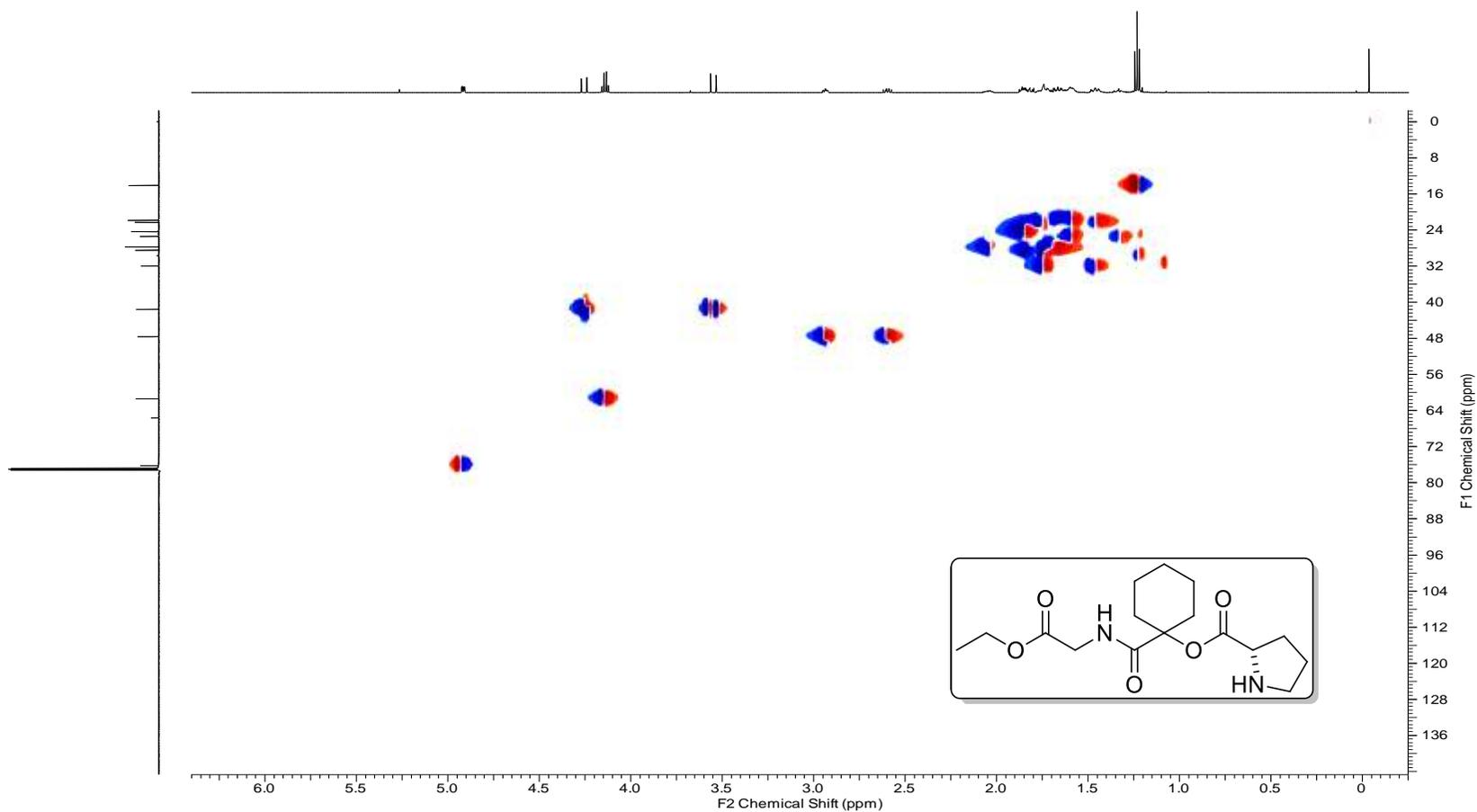
Espectro E-9.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do (S)-1-((2-etóxi-2-oxoetil)carbamoil)cicloexil pirrolidin-2-carboxilato (**148**).



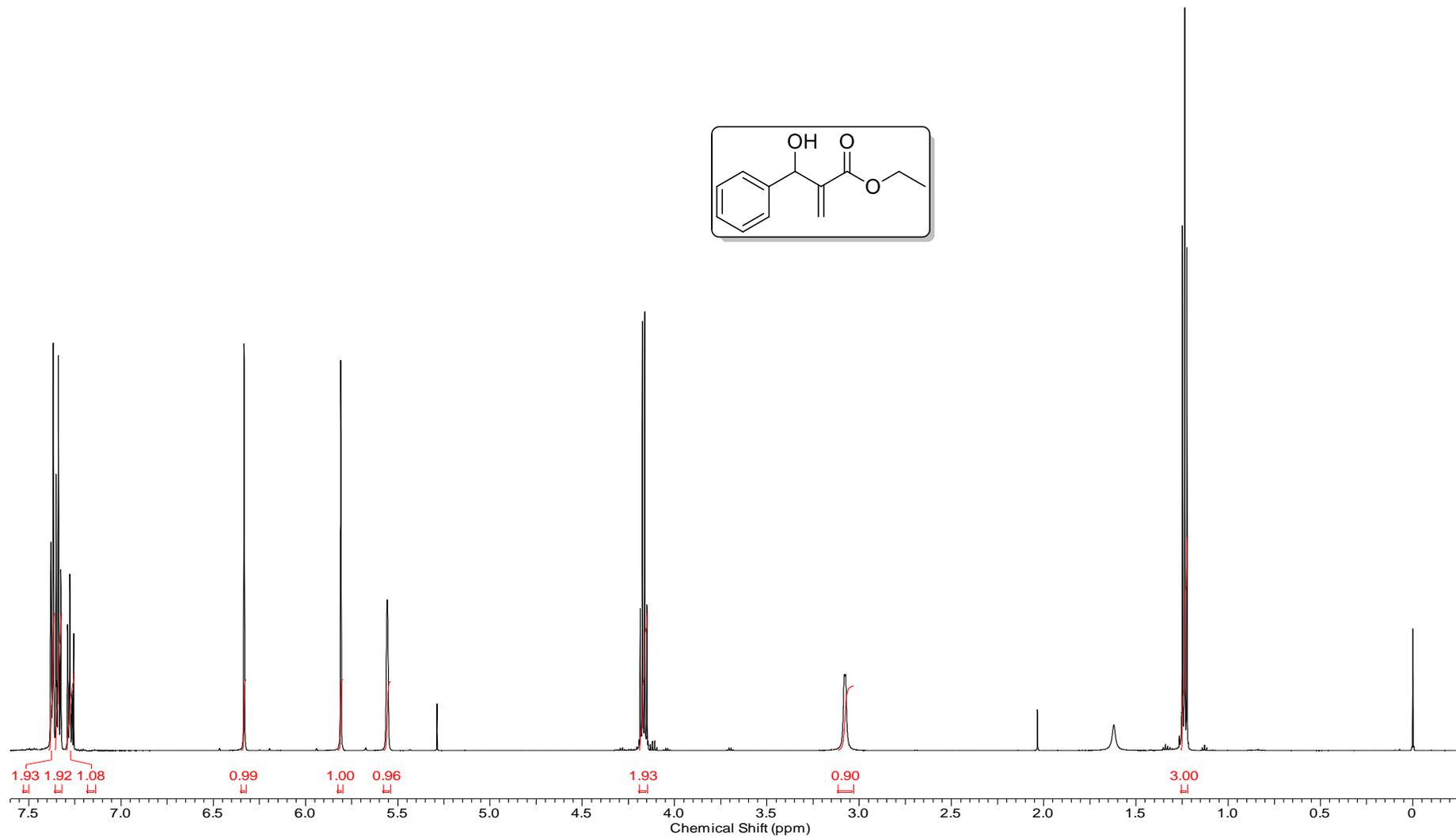
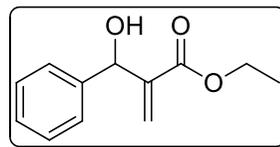
Espectro E-9.3 - (RMN de ¹³C, APT, 150 MHz, CDCl₃) do (S)-1-((2-étoxi-2-oxoetil)carbamoil)cicloexil pirrolidin-2-carboxilato (148)



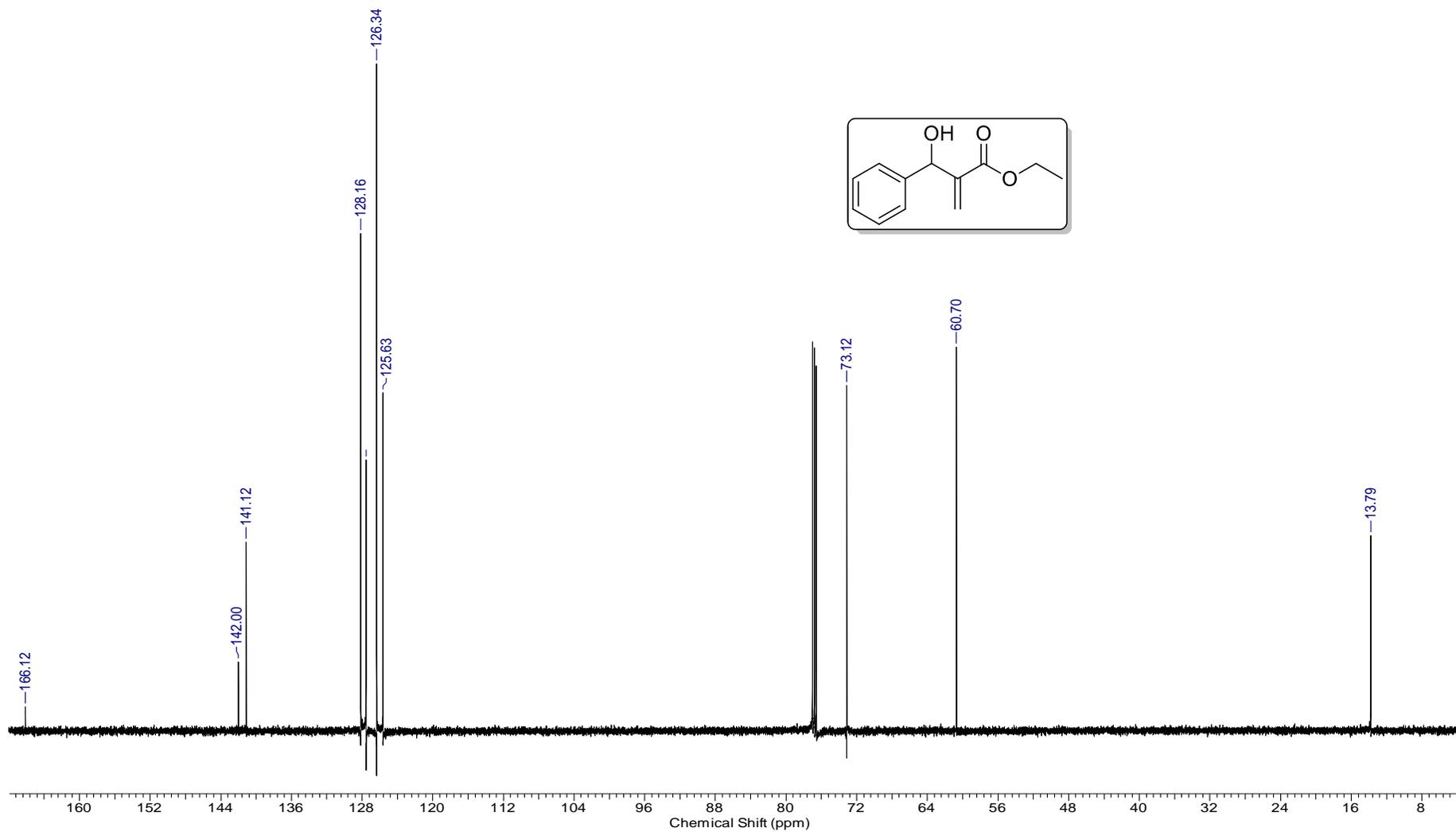
Espectro E-9.4 - (RMN de ^1H , COSY, 600 MHz, CDCl_3) do (S)-1-((2-étoxi-2-oxoetil)carbamoil)cicloexil pirrolidin-2-carboxilato (**148**).



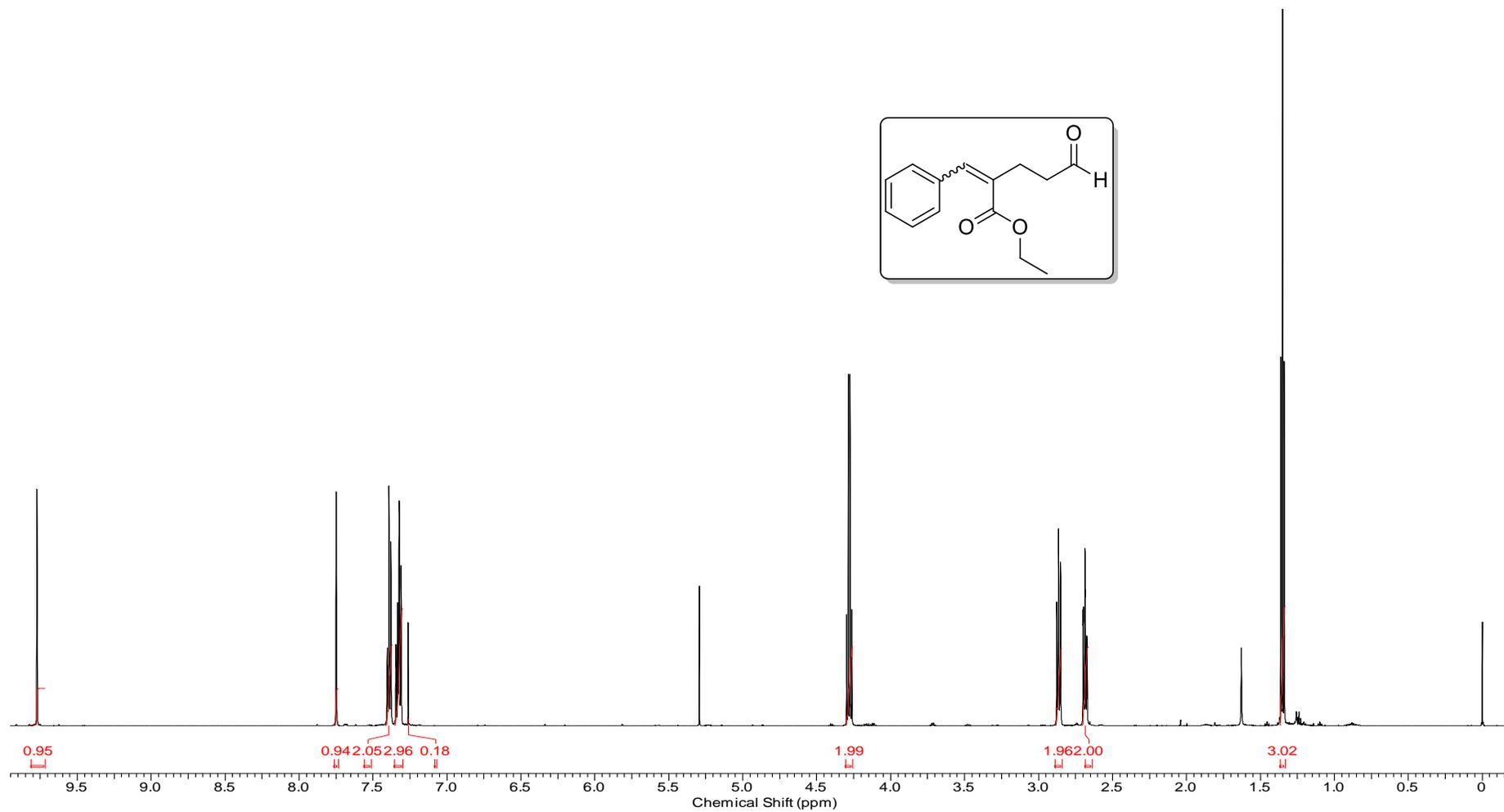
Espectro E-9.5 - (RMN Bidimensional, HSQC, 600 MHz, CDCl_3) do (S)-1-((2-etóxi-2-oxoetil)carbamoil)cicloexil pirrolidin-2-carboxilato (**148**)



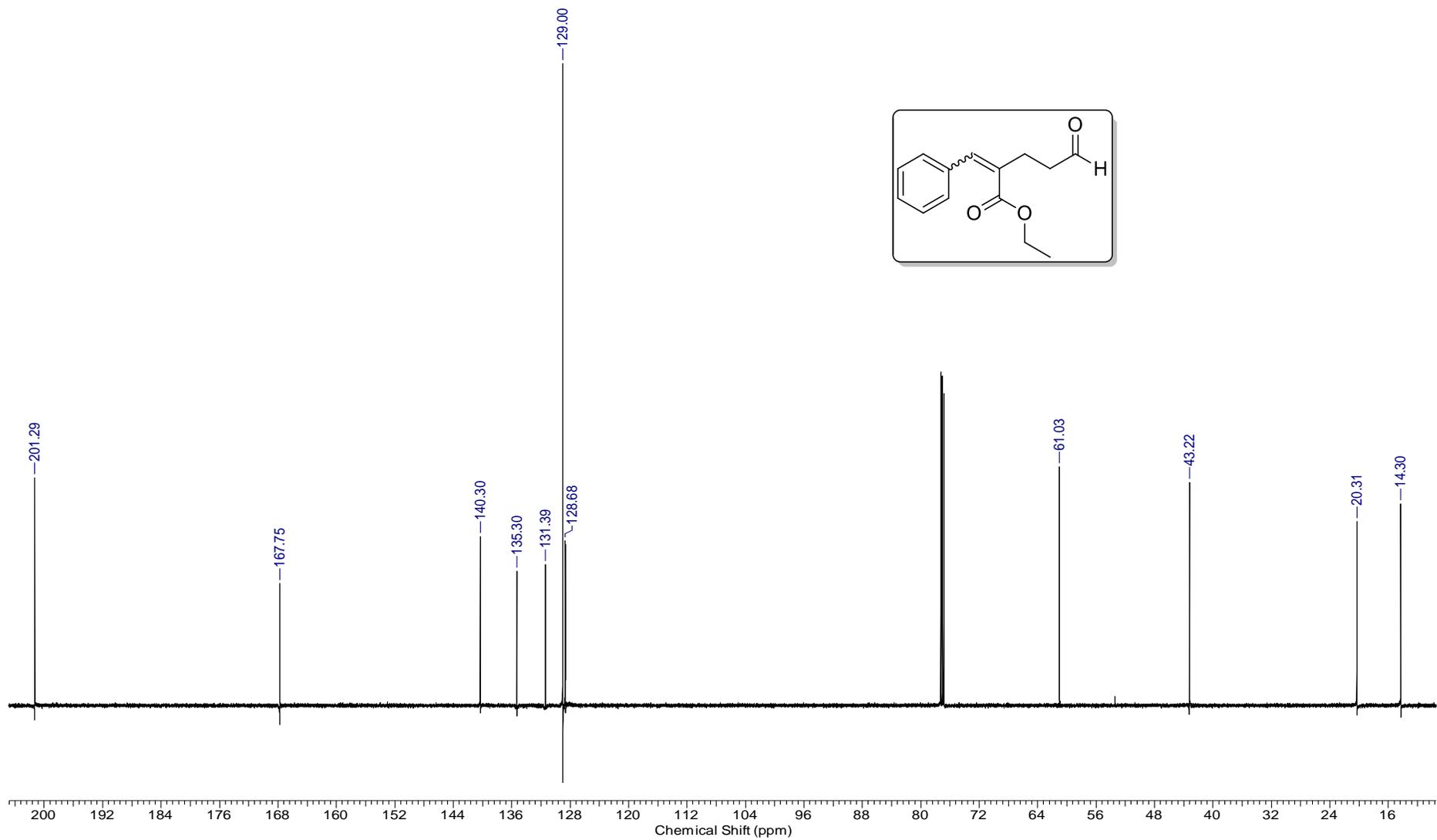
Espectro E-10.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-(hidrox(phenil)metil)acrilato (154)



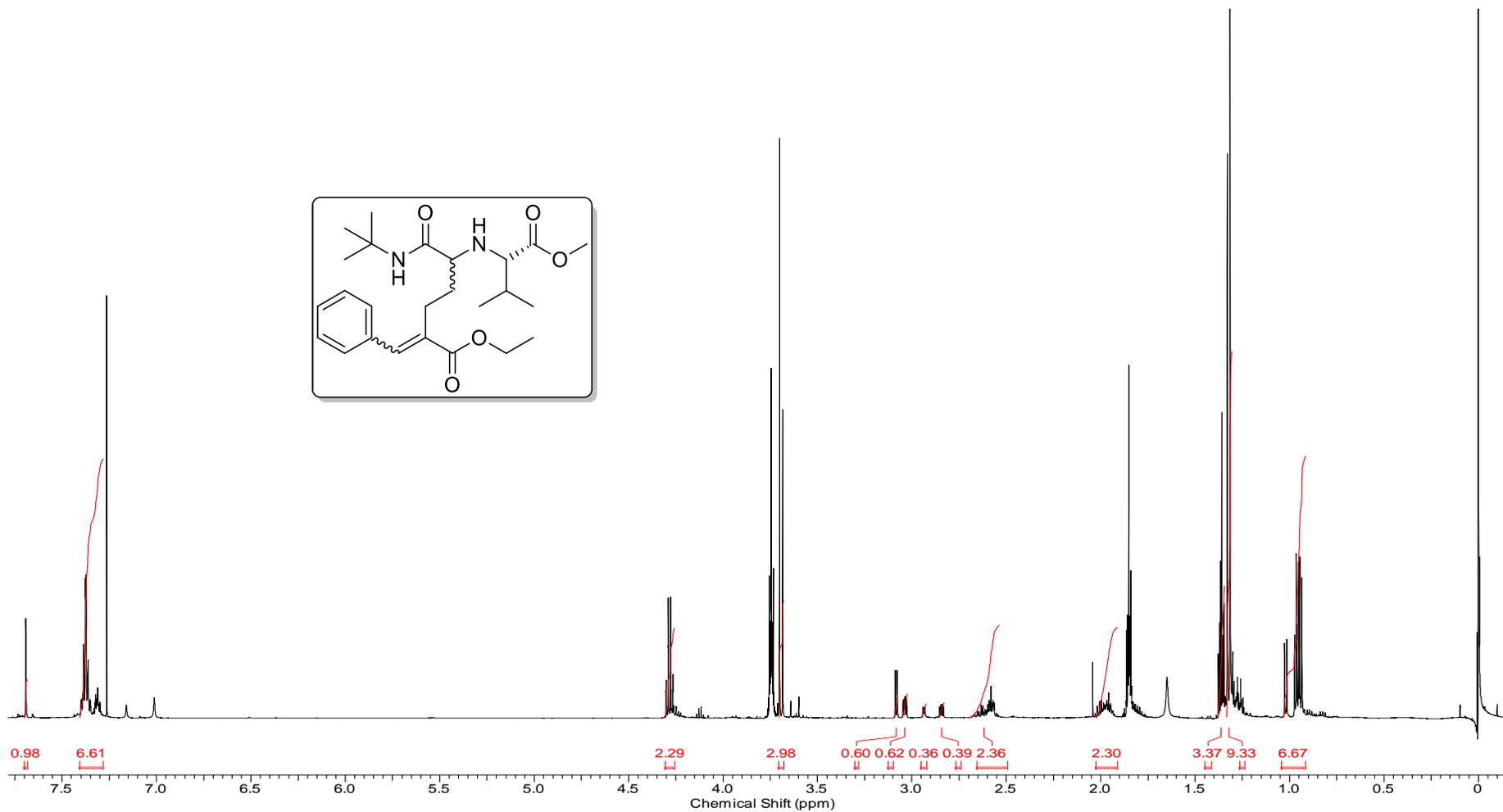
Espectro E-10.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-(hidrox(phenil)metil)acrilato (154)



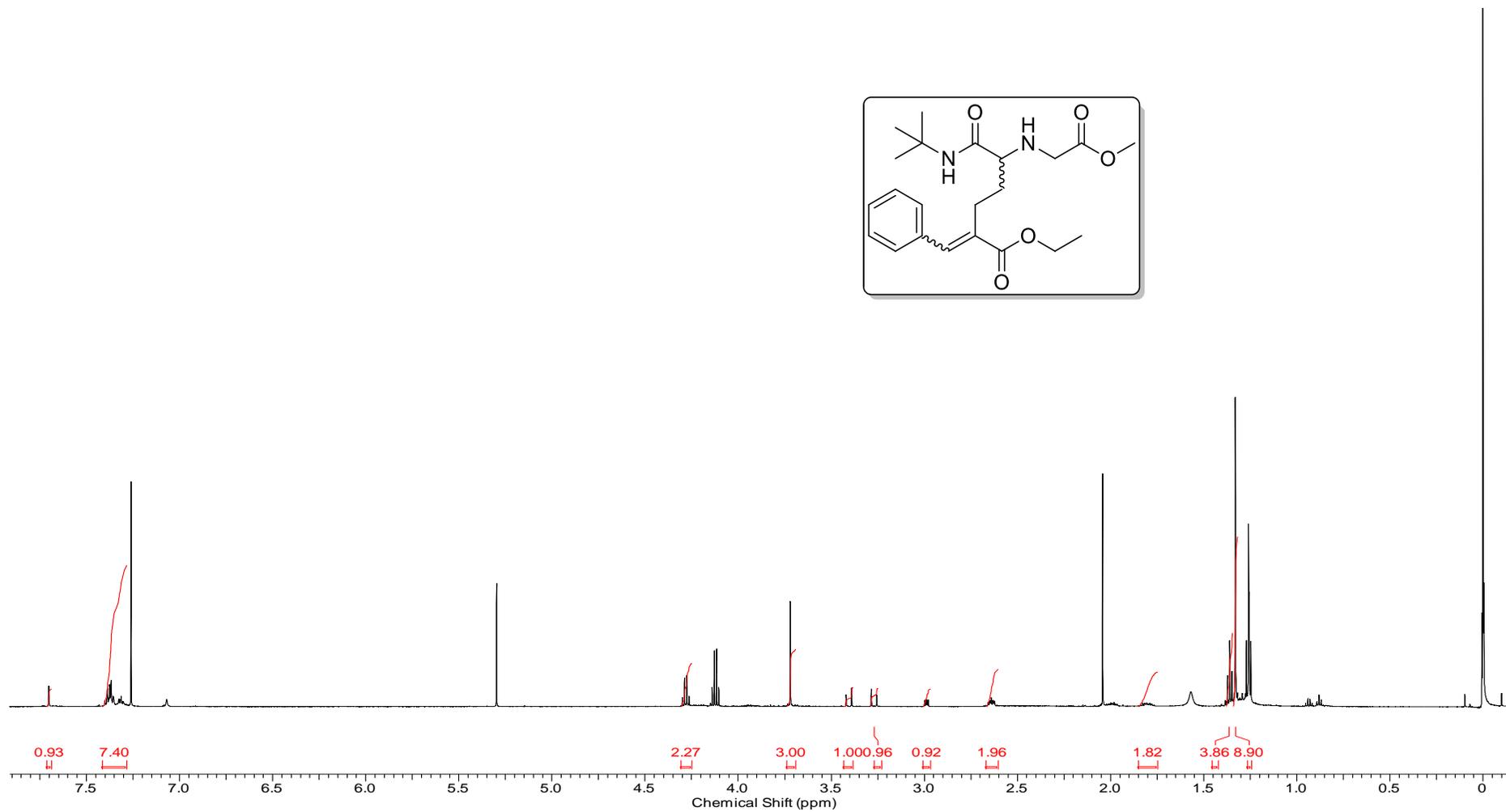
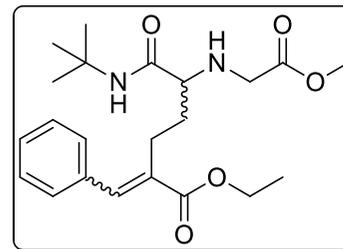
Espectro E-11.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-oxopentanoato (**155**)



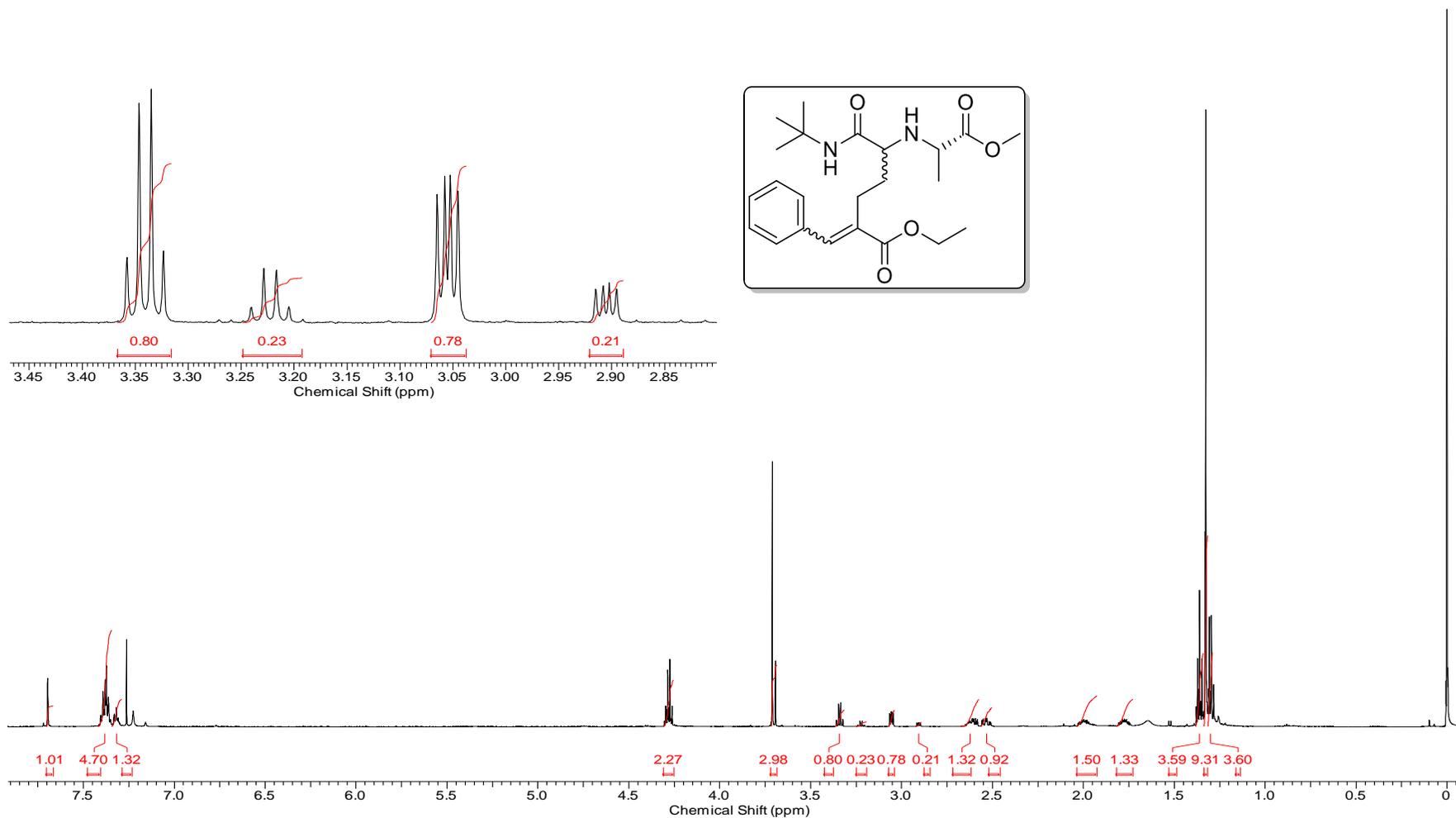
Espectro E-11.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-oxopentanoato (155)



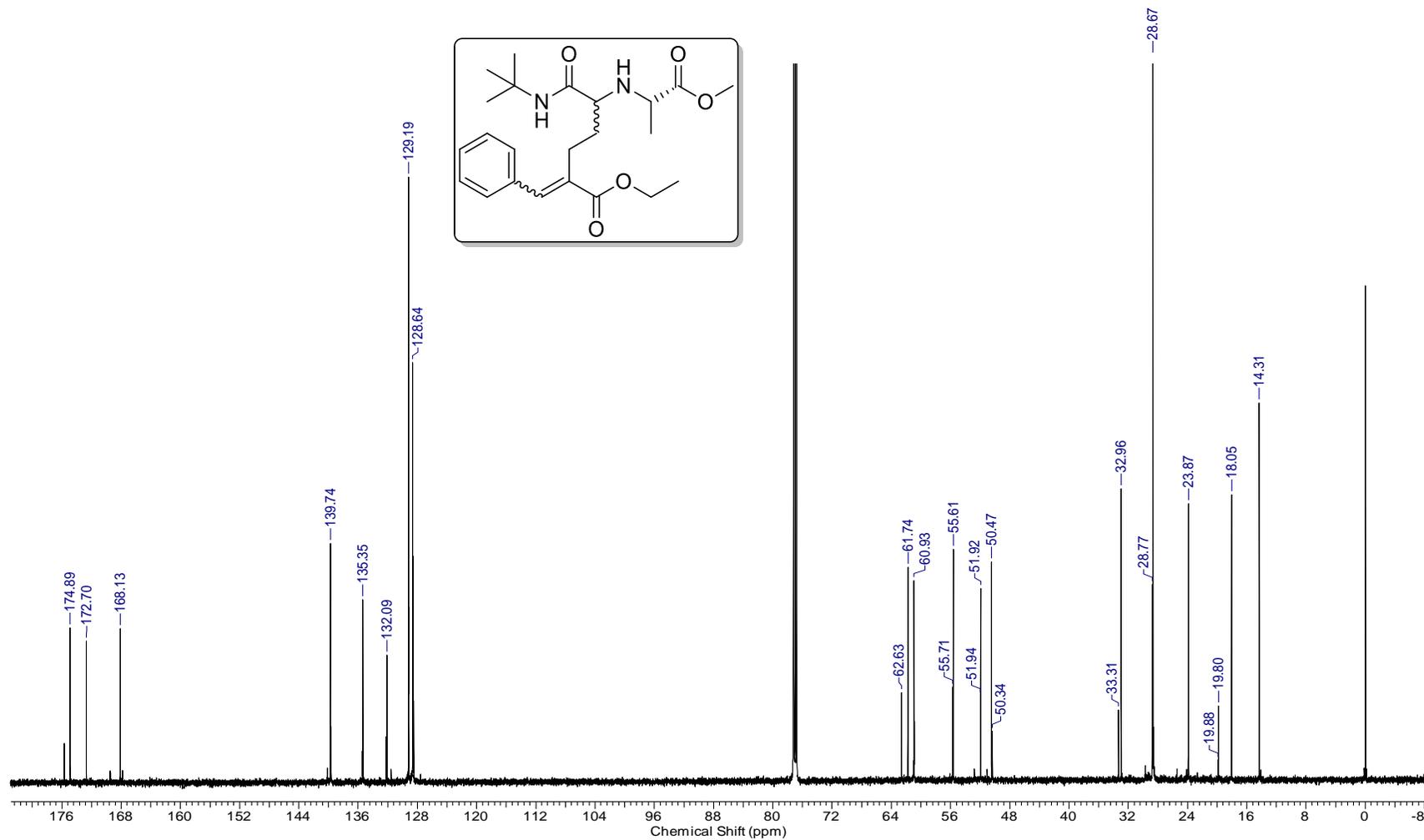
Espectro E-12.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 2-benzilidene-6-(*tert*-butilamino)-5-(((*S*)-1-metox-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-6-oxoexanoato (**160**)



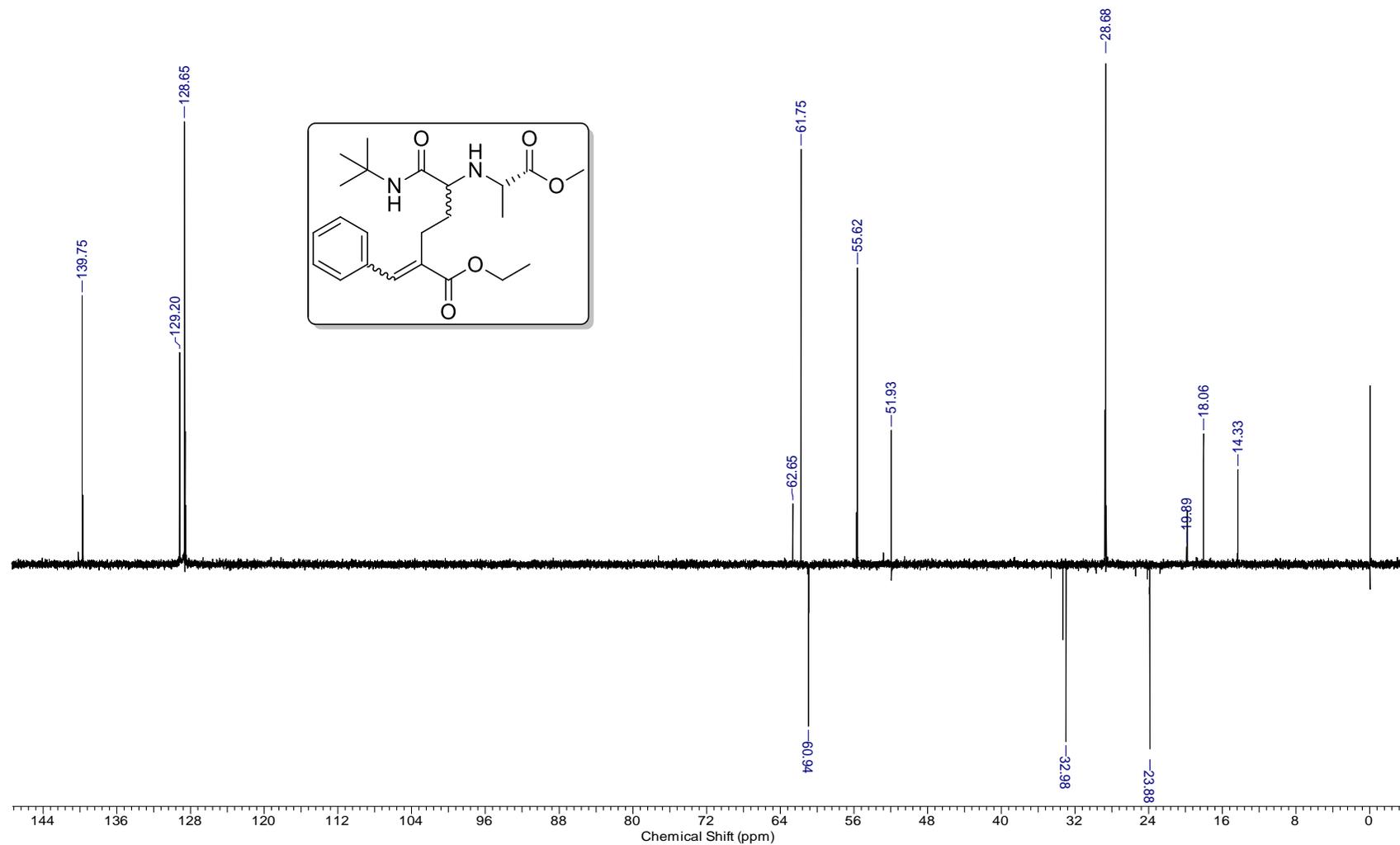
Espectro E-13.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-6-(*tert*-butylamino)-5-((2-metox-2oxoetil)amino)6-oxoexanoato (161)



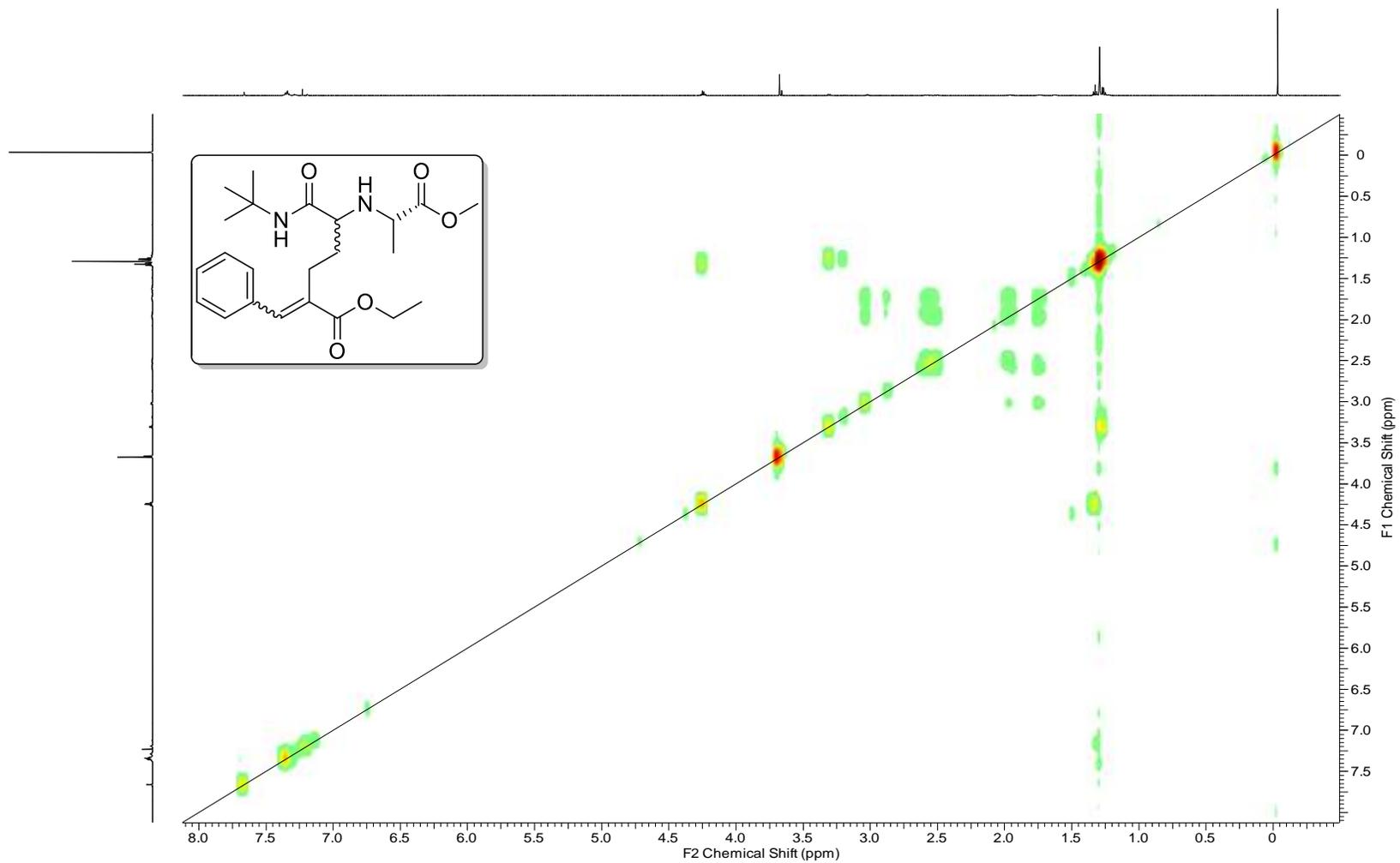
Espectro E-14.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-6-(*tert*-butilamino)-5-(((*S*)-1-metox-1-oxopropan-2-il)amino)-6-oxohexanoato (**162**)



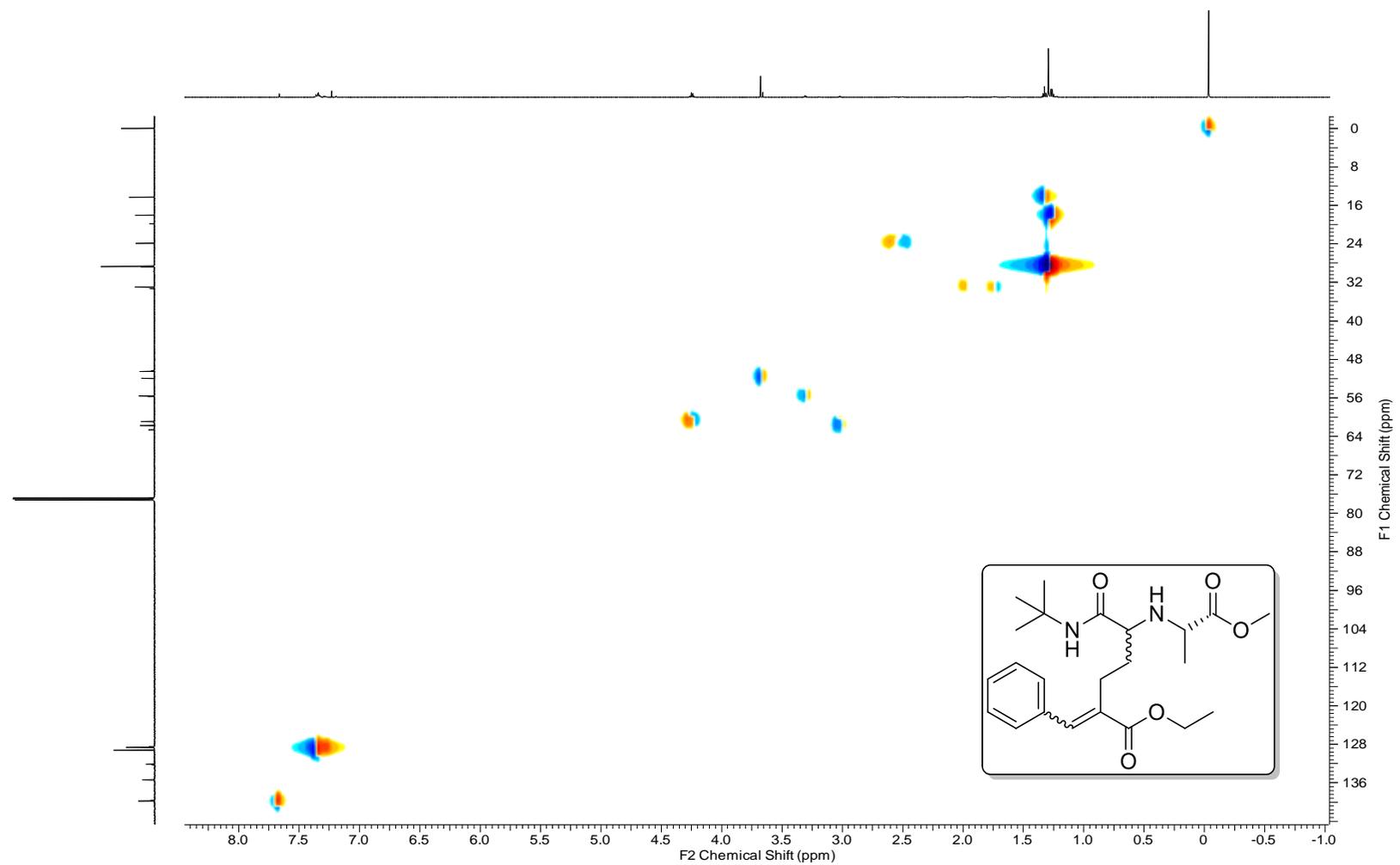
Espectro E-14.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-6-(*tert*-butilamino)-5-(((*S*)-1-metox-1-oxopropan-2-il)amino)-6-oxohexanoato (**162**)



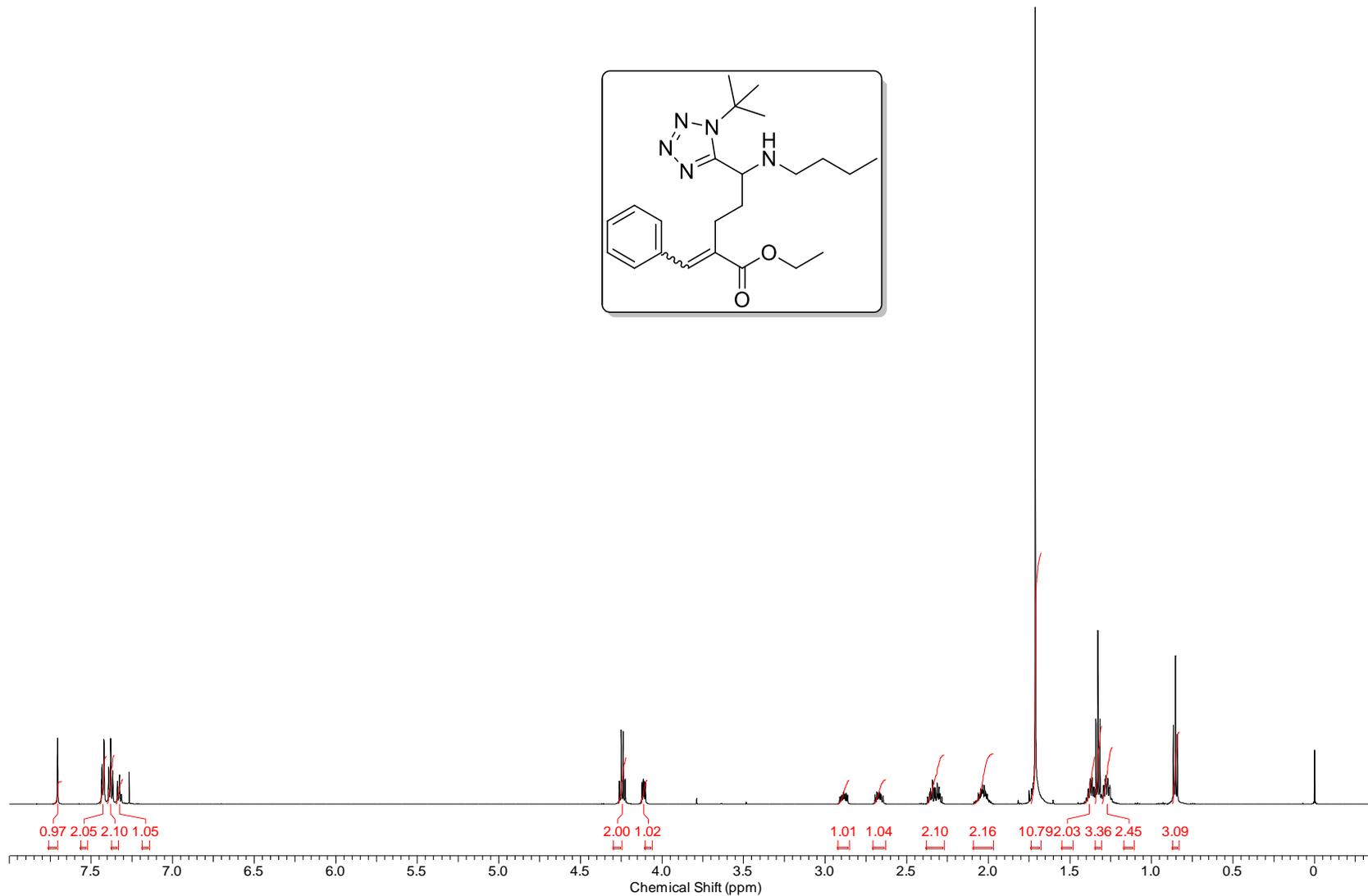
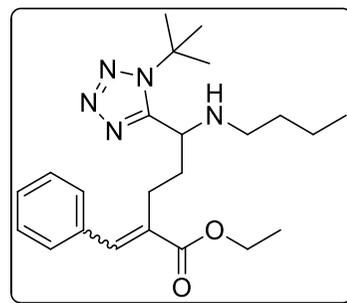
Espectro E-14.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-6-(*tert*-butylamino)-5-(((*S*)-1-metox-1-oxopropan-2-il)amino)-6-oxoexanoato (**162**)



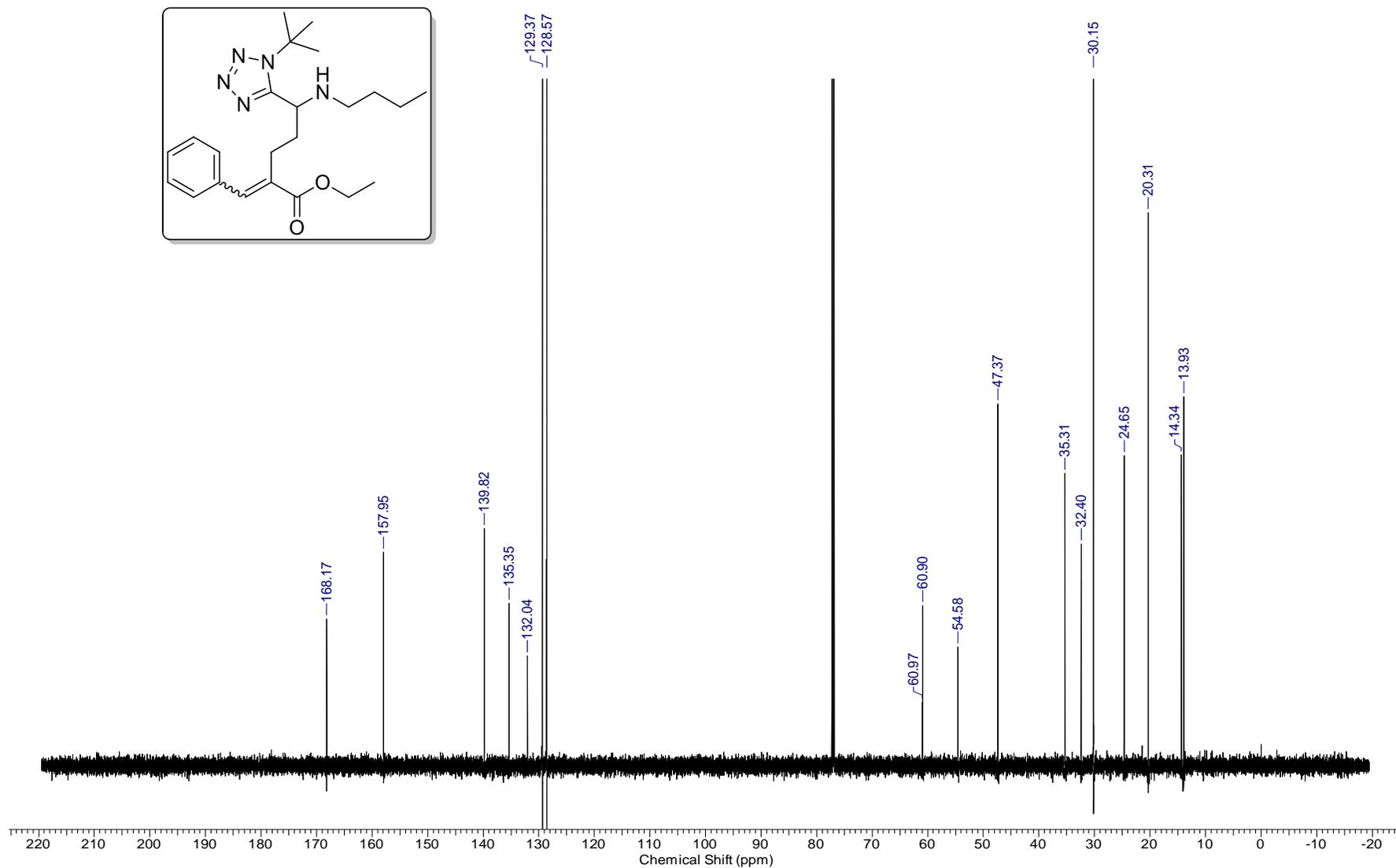
Espectro E-14.4 - (RMN de ^1H , COSY, 600 MHz, CDCl_3) do 2-benziliden-6-(*terc*-butilamino)-5-(((*S*)-1-metóxi-1-oxopropan-2-il)amino)-6-oxoexanoato de Etila (**162**)



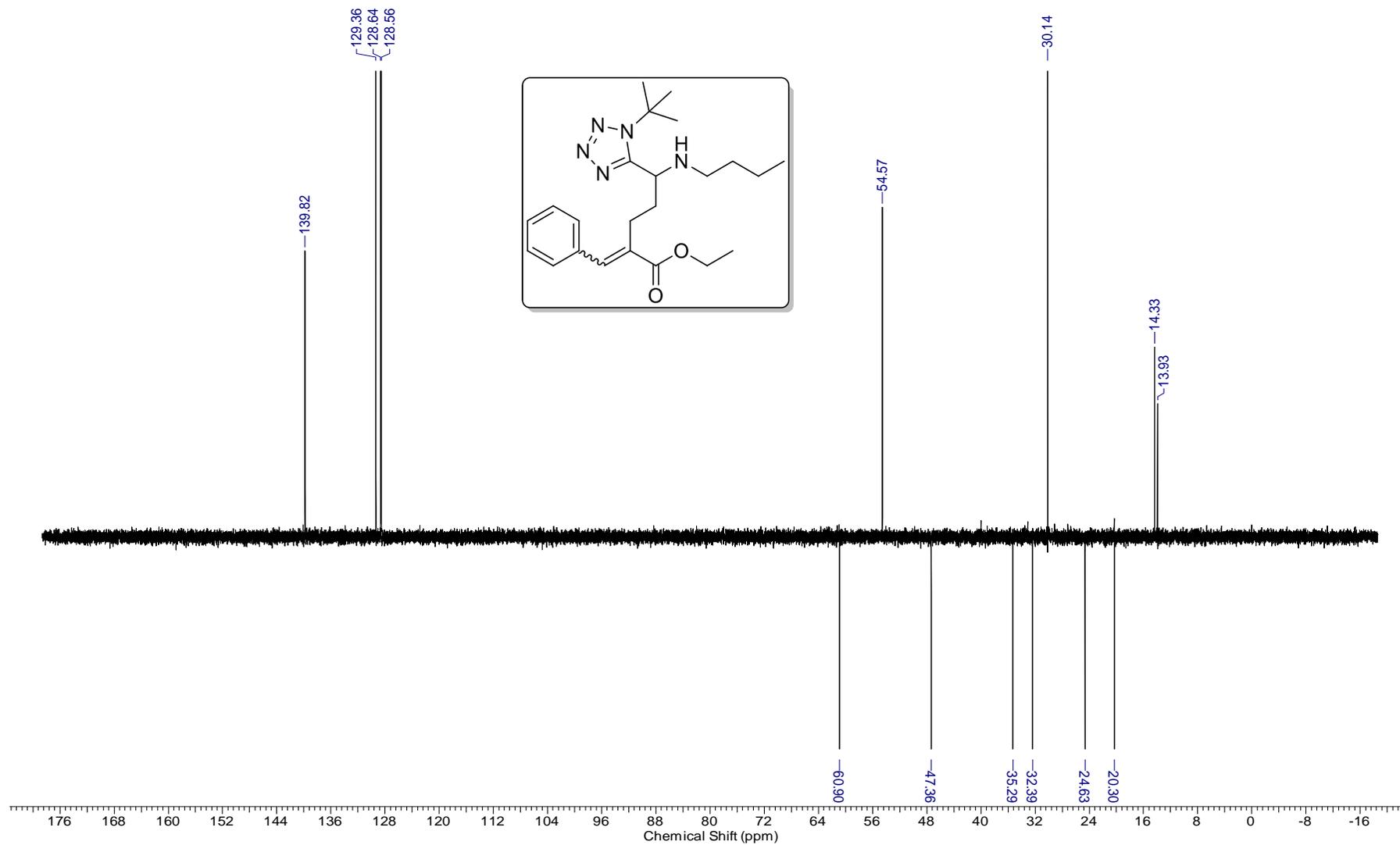
Espectro E-14.5 - (RMN de correlação 2D ¹H-¹³C, HSQC, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 2-benzilidene-6-(*tert*-butylamino)-5-(((*S*)-1-metox-1-oxopropan-2-il)amino)-6-oxoexanoato (**162**)



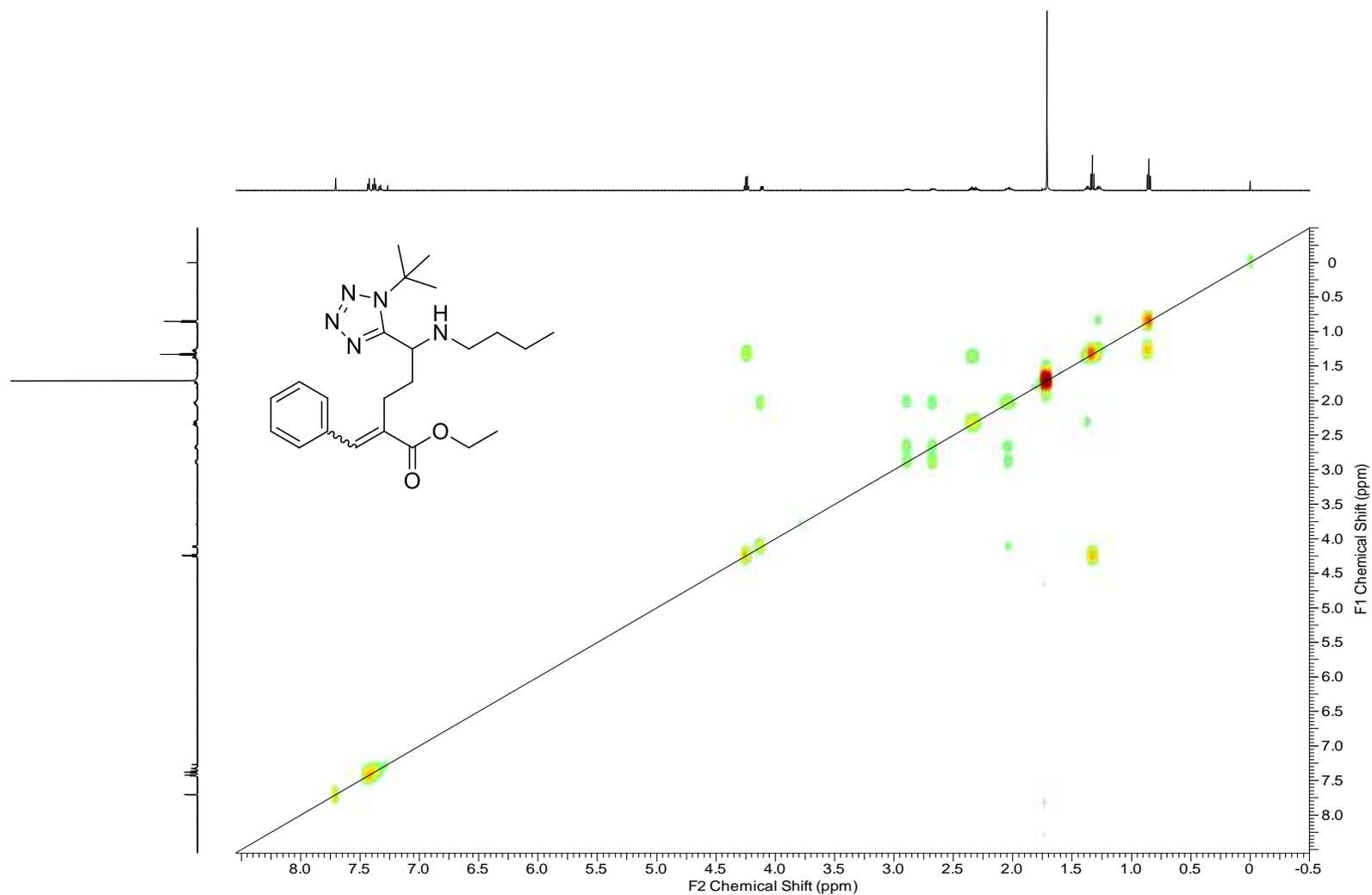
Espectro E-15.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*tert*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(butilamino)pentanoato (166)



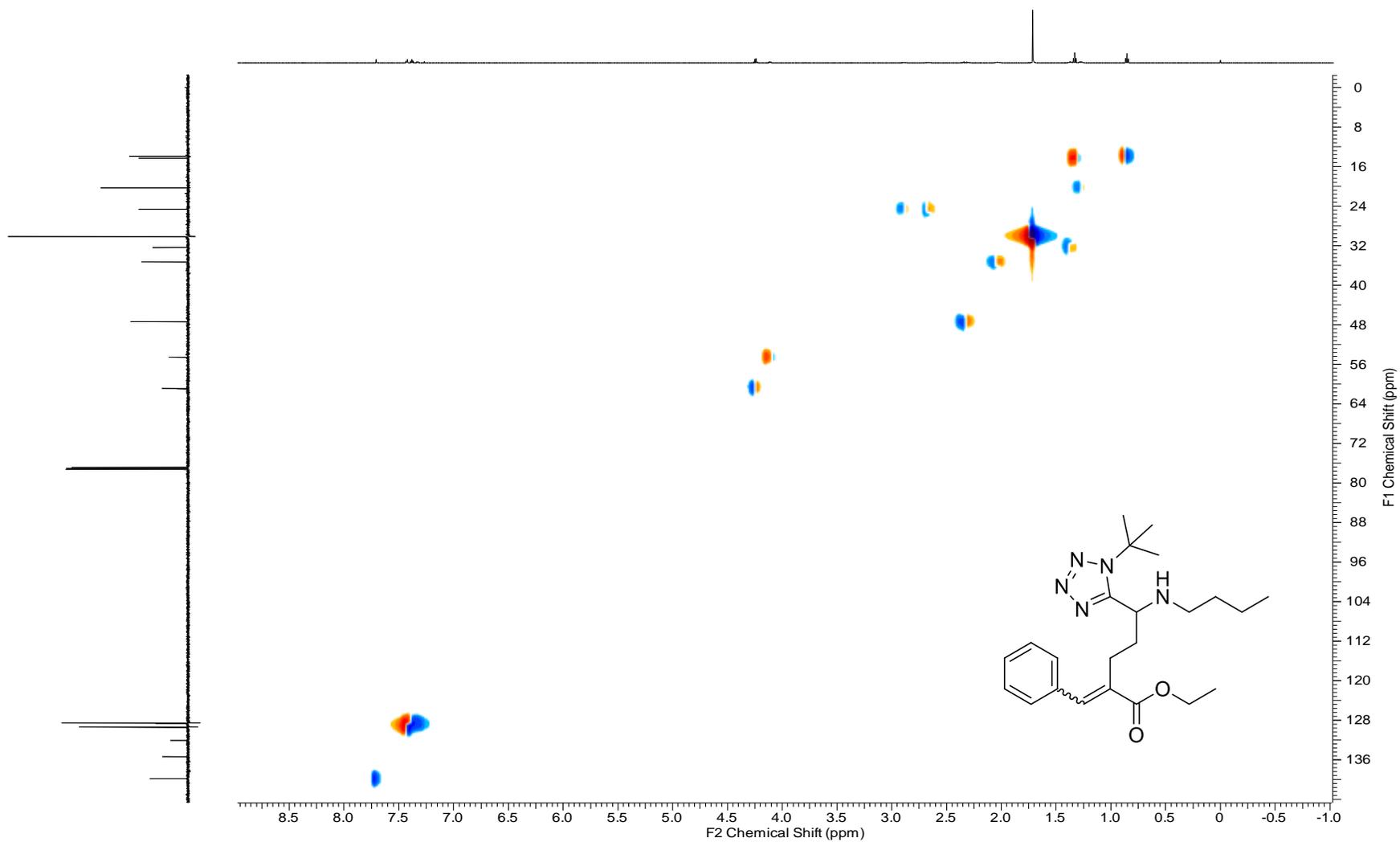
Espectro E-15.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*tert*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(butilamino)pentanoato (166)



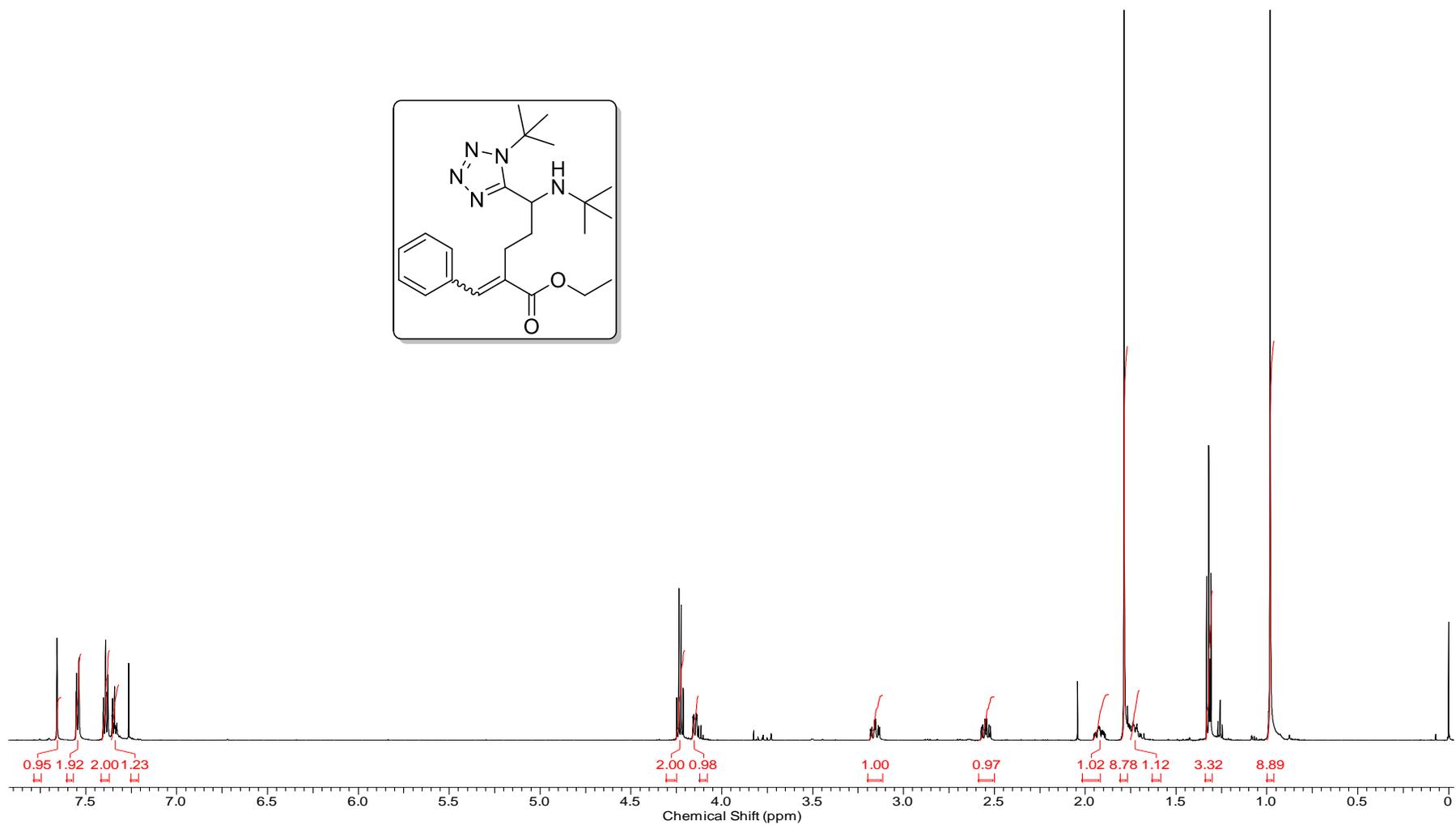
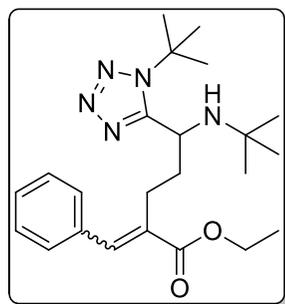
Espectro E-15.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(butilamino)pentanoato (**166**)



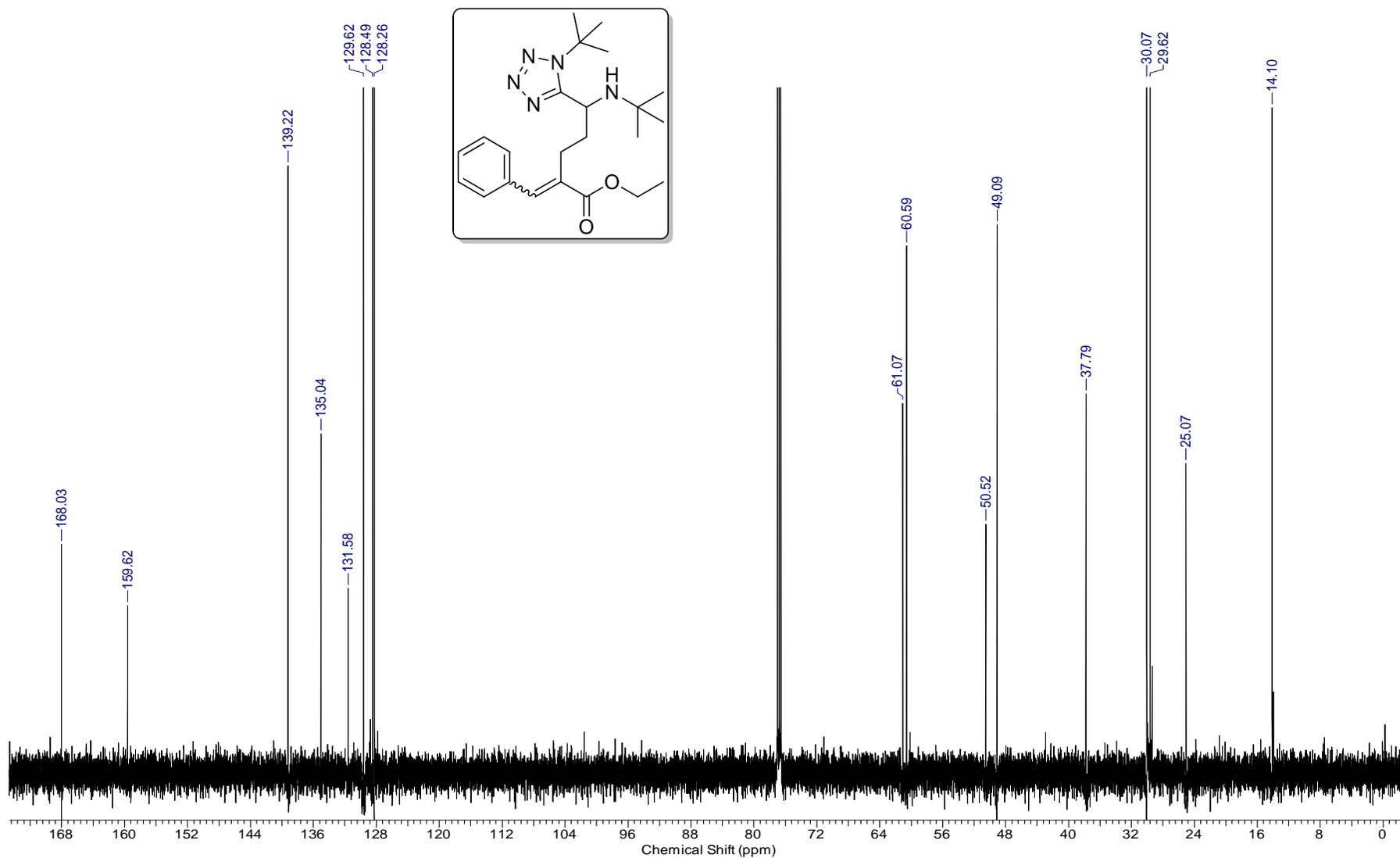
Espectro E-15.4 - (RMN de ^1H , COSY, 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(butilamino)pentanoato (**166**)



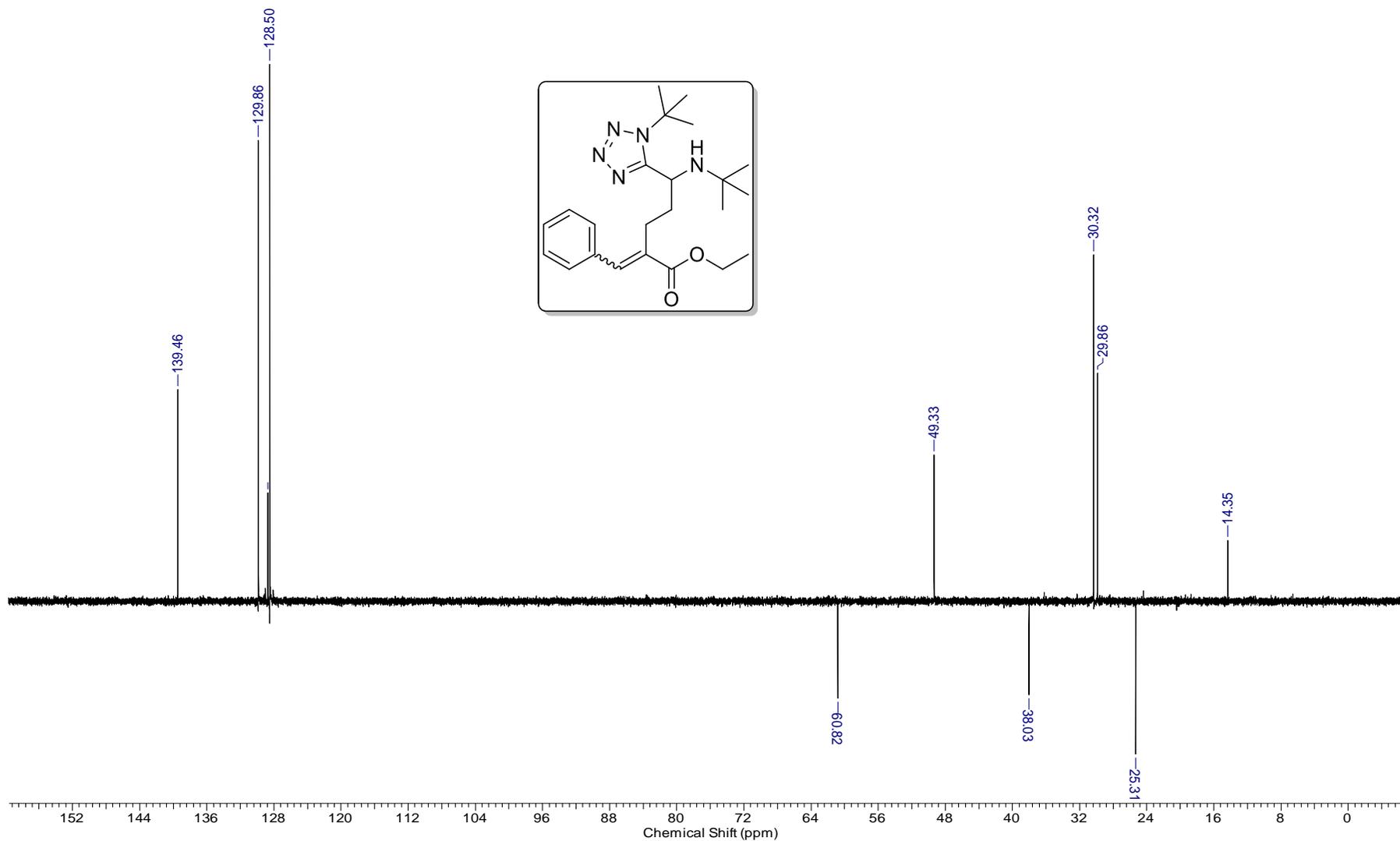
Espectro E-15.5 - (RMN de correlação 2D ¹H-¹³C, HSQC, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(butilamino)pentanoato (**166**)



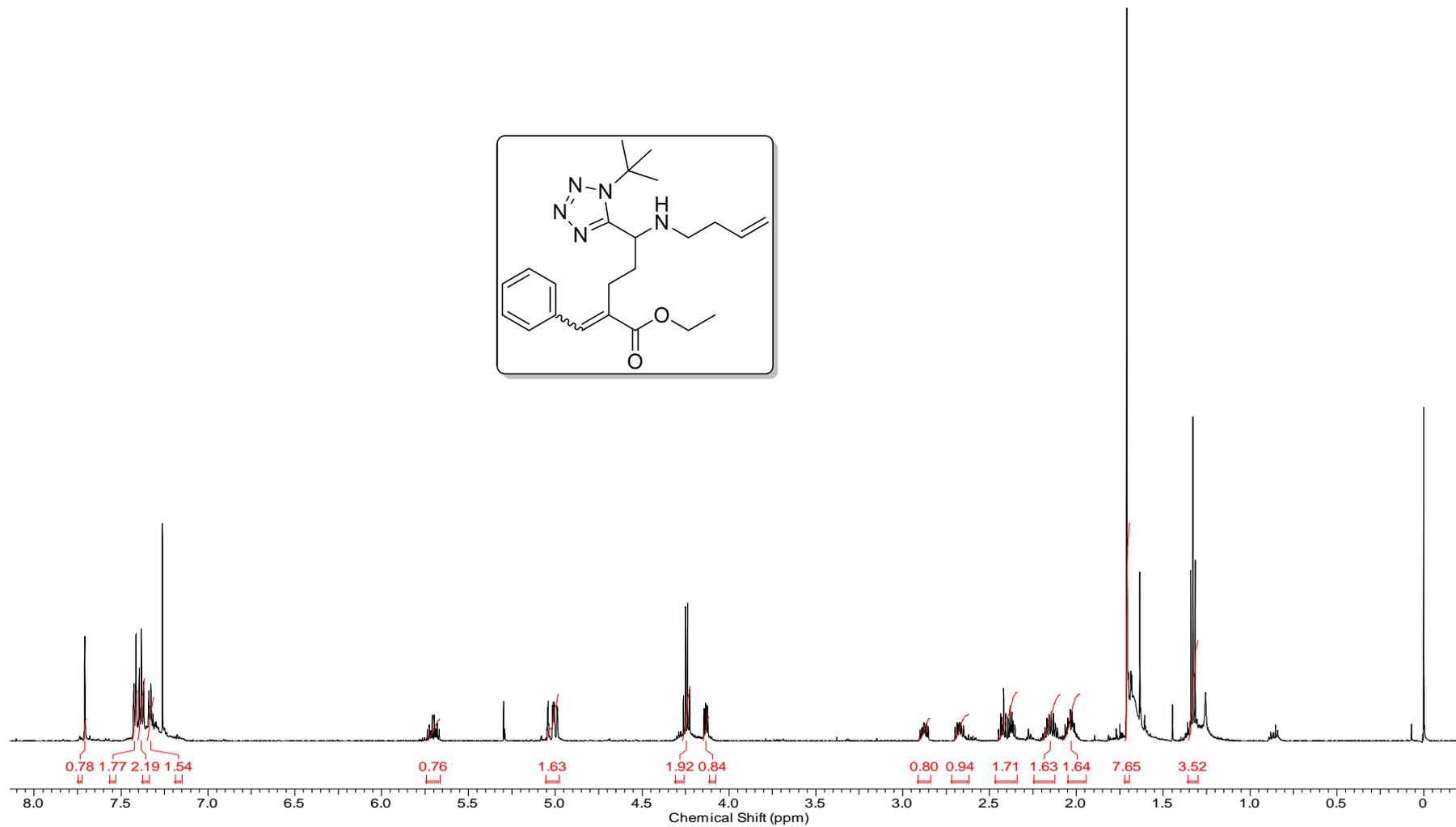
Espectro E-16.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*tert*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(*tert*-butilamino)pentanoato (167)



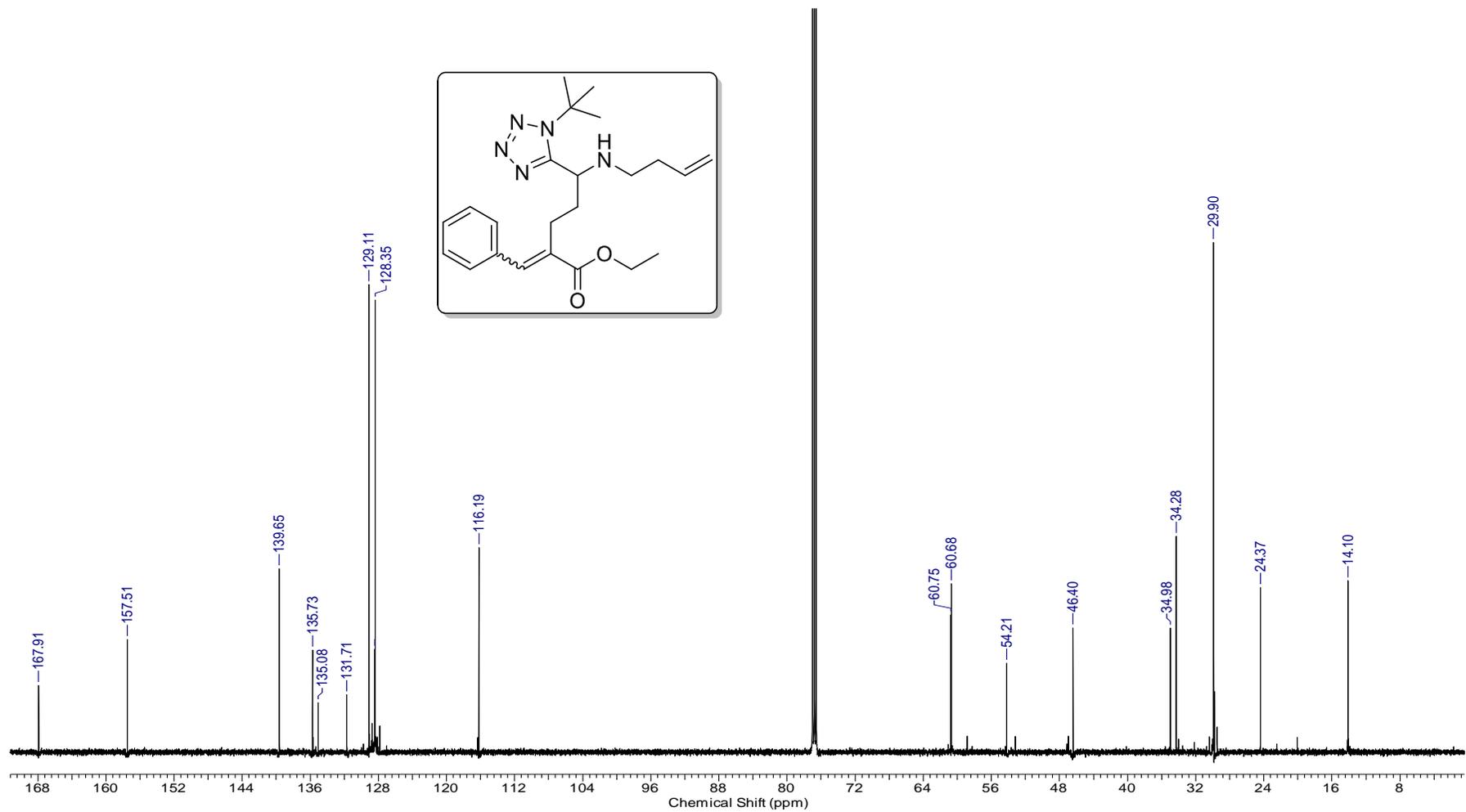
Espectro E-16.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(*terc*-butilamino)pentanoato (**167**)



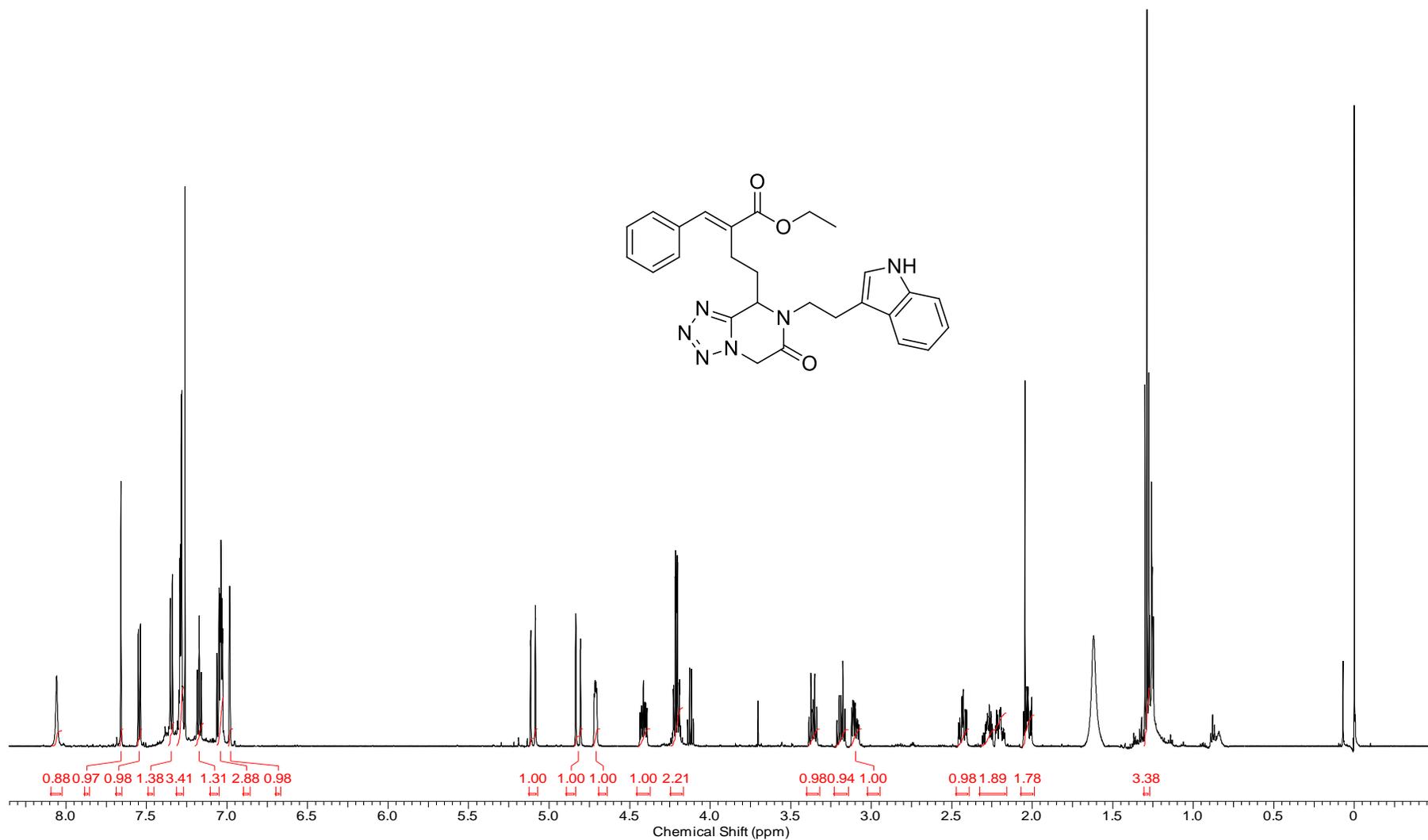
Espectro E-16.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(*terc*-butilamino)pentanoato (**167**)



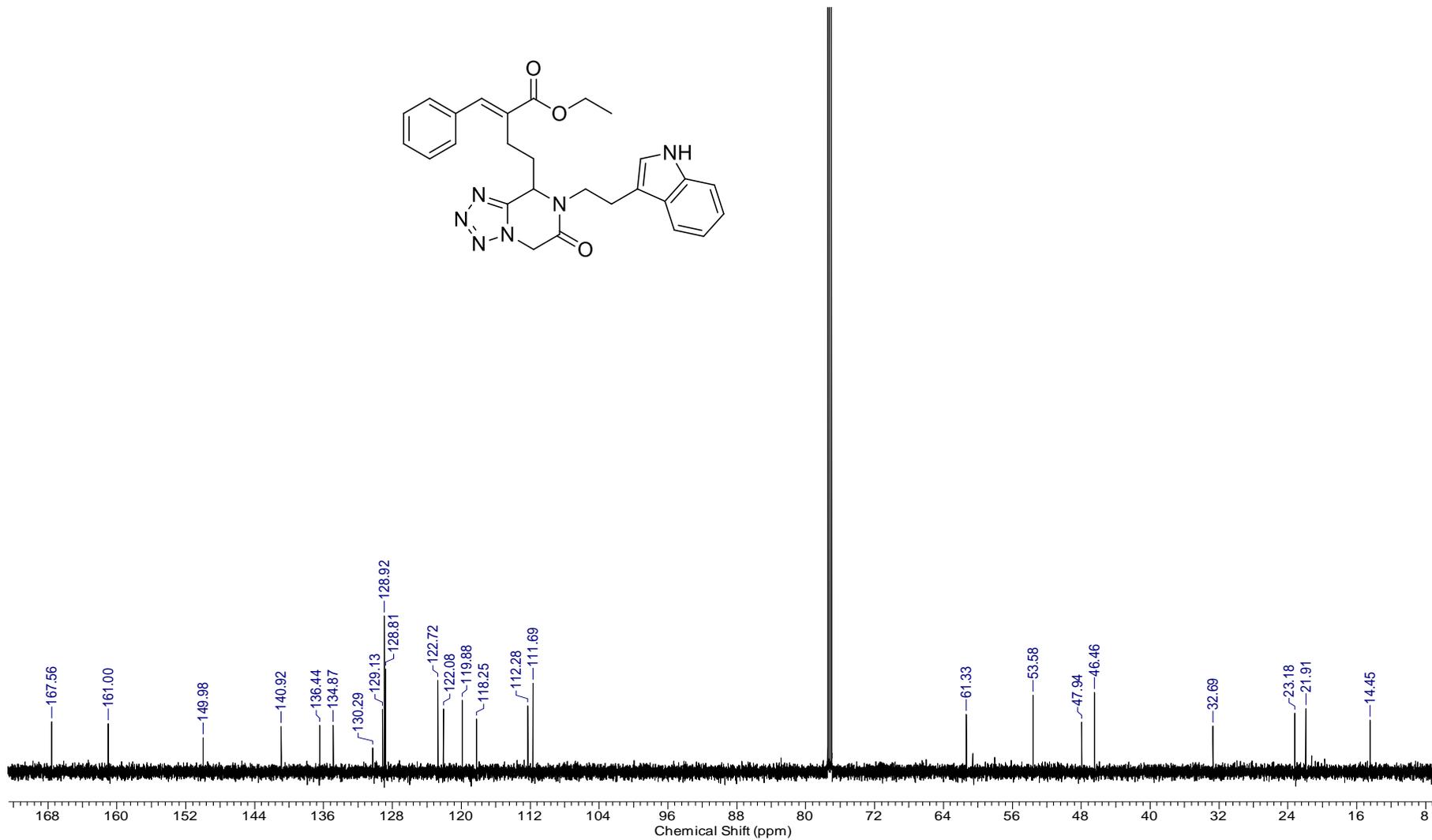
Espectro E-17.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 2-benzilidene-5-(but-3-en-1-ilamino)-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-9l)pentanoato (**168**)



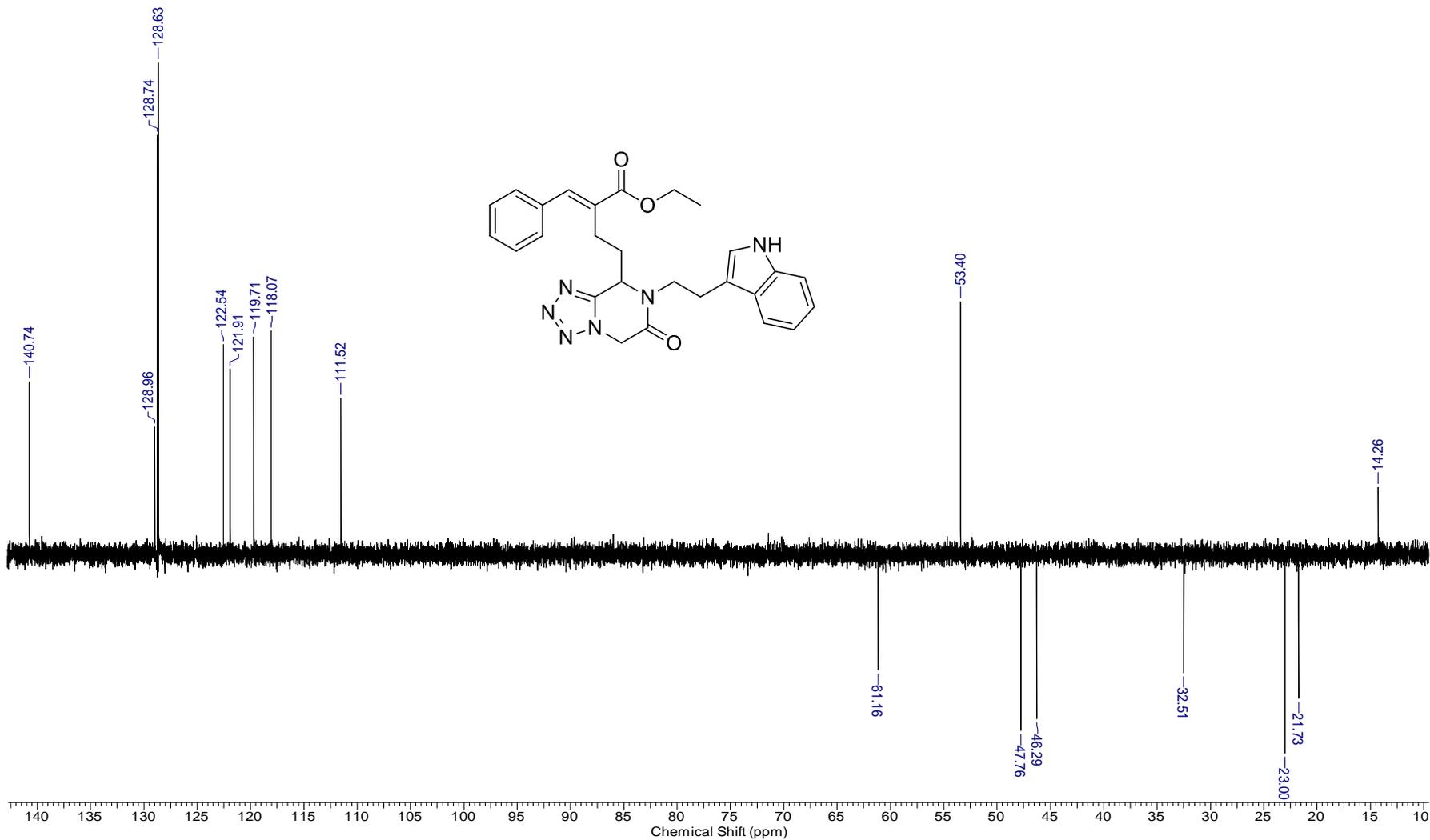
Espectro E-17.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(but-3-en-1-ilamino)-5-(1-(*terc*-butil)-1H-tetrazol-5-il)pentanoato (**168**)



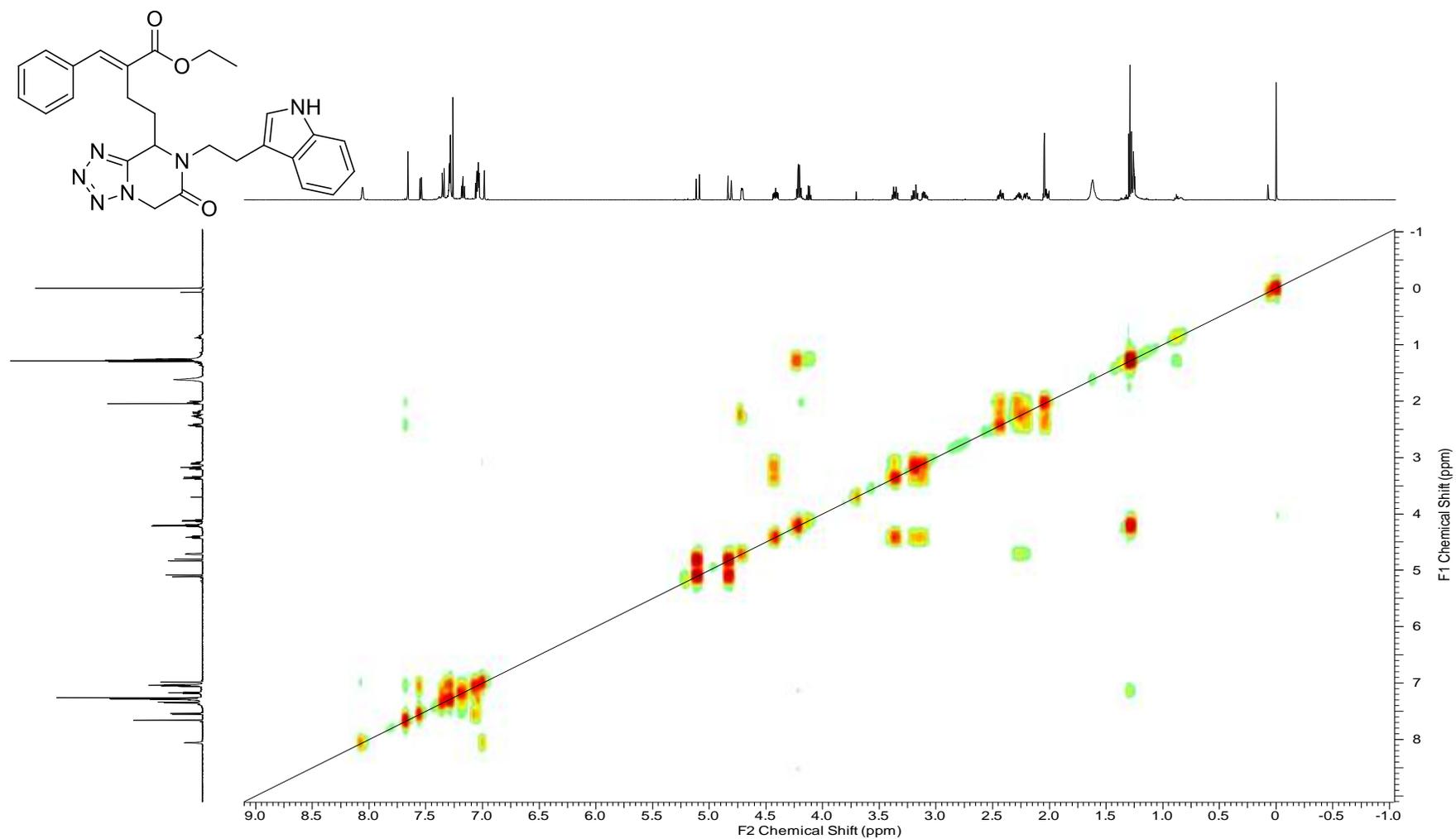
Espectro E-18.1 – (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 4-(7-(2-(1H-indol-3-yl)etil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidrotetrazol[1,5-a]pirazin-8-il)-2-benzilidenobutanoato (**174**)



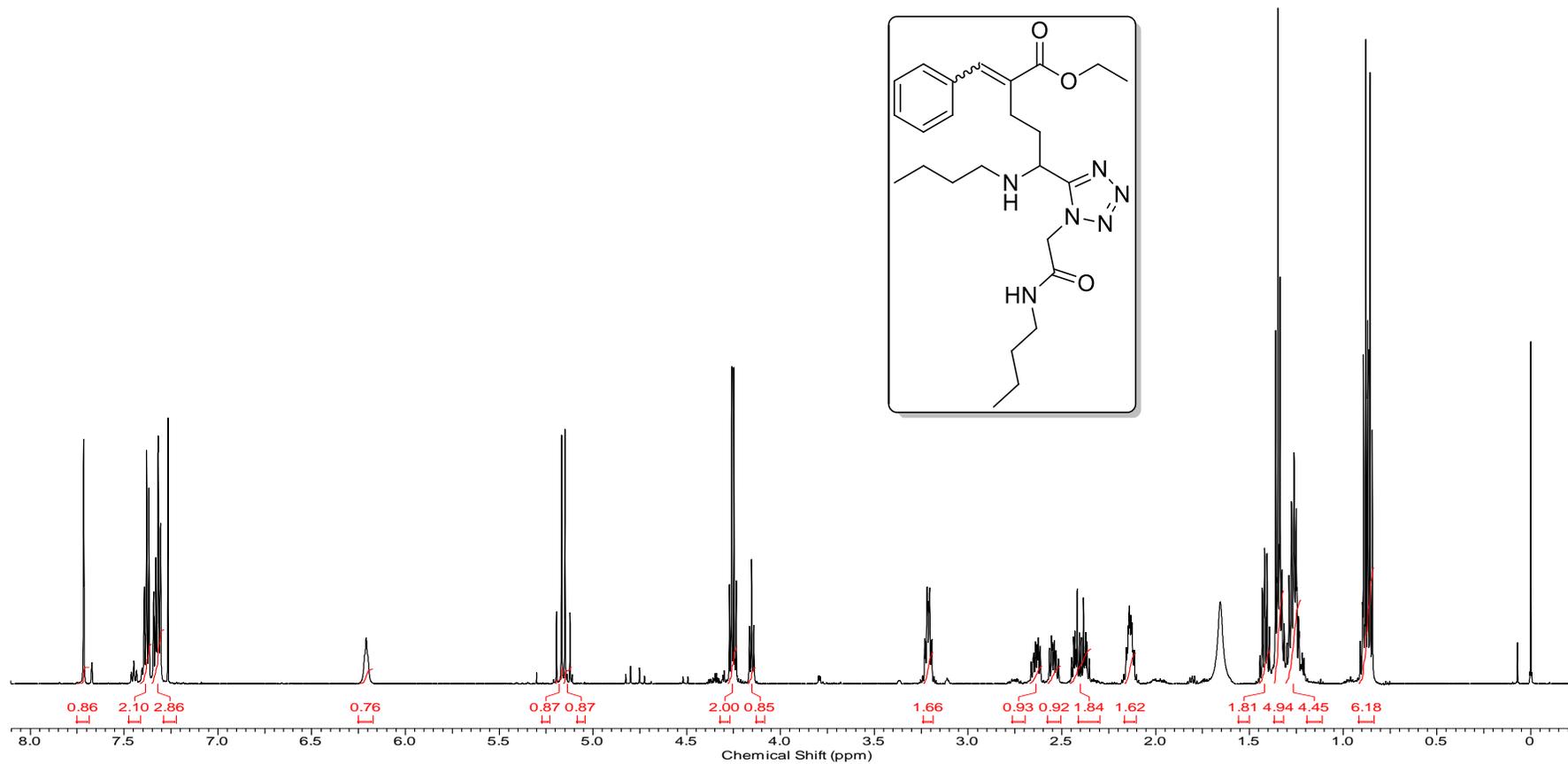
Espectro E-18.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 4-(7-(2-(1H-indol-3-yl)etil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidrotetrazol[1,5-a]pirazin-8-il)-2-benzilidenobutanoato (**174**)



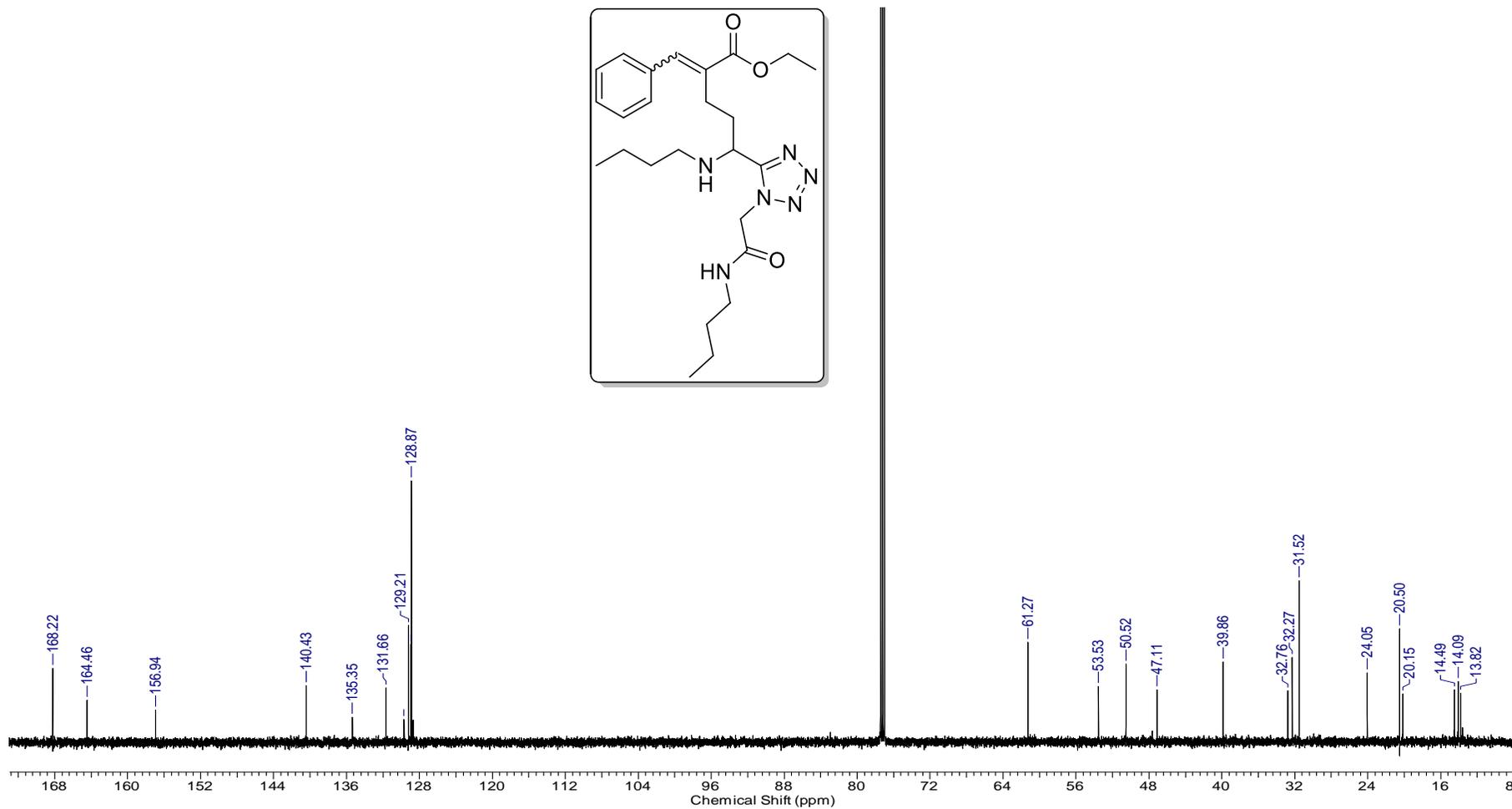
Espectro E-18.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do Etil 4-(7-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidrotetrazol[1,5-a]pirazin-8-il)-2-benzilidenobutanoato (**174**)



Espectro E-18.4 - (RMN de ^1H , COSY, 600 MHz, CDCl_3) do Etil 4-(7-(2-(1H-indol-3-yl)etil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidrotetrazol[1,5-a]pirazin-8-il)-2-benzilidenobutanoato (**174**)

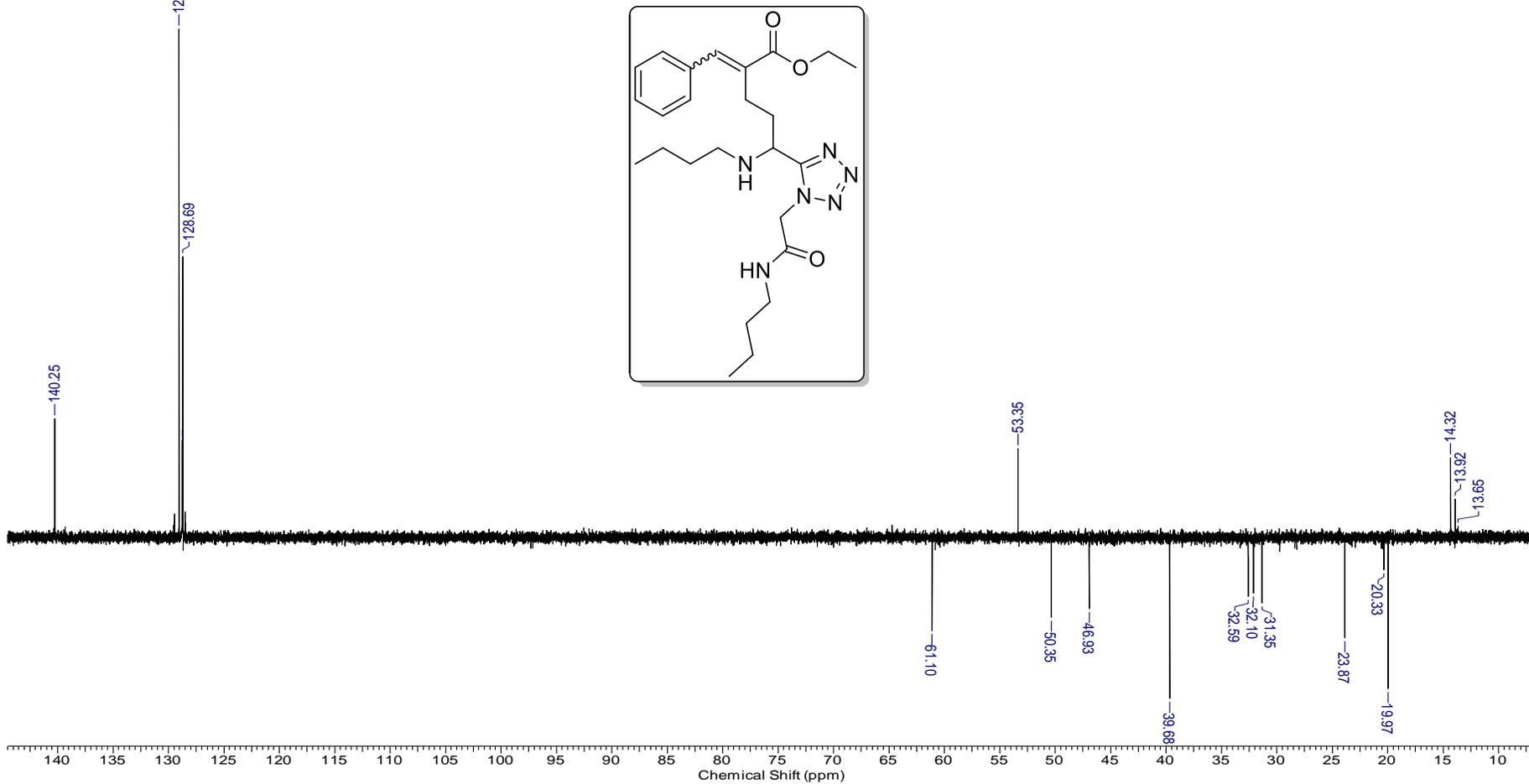


Espectro E-19.1 - (RMN de ¹H, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 2-benzilidene-5-(butilamino)-5-(1-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-1H-tetrazol-5-yl)pentanoato (**177**)

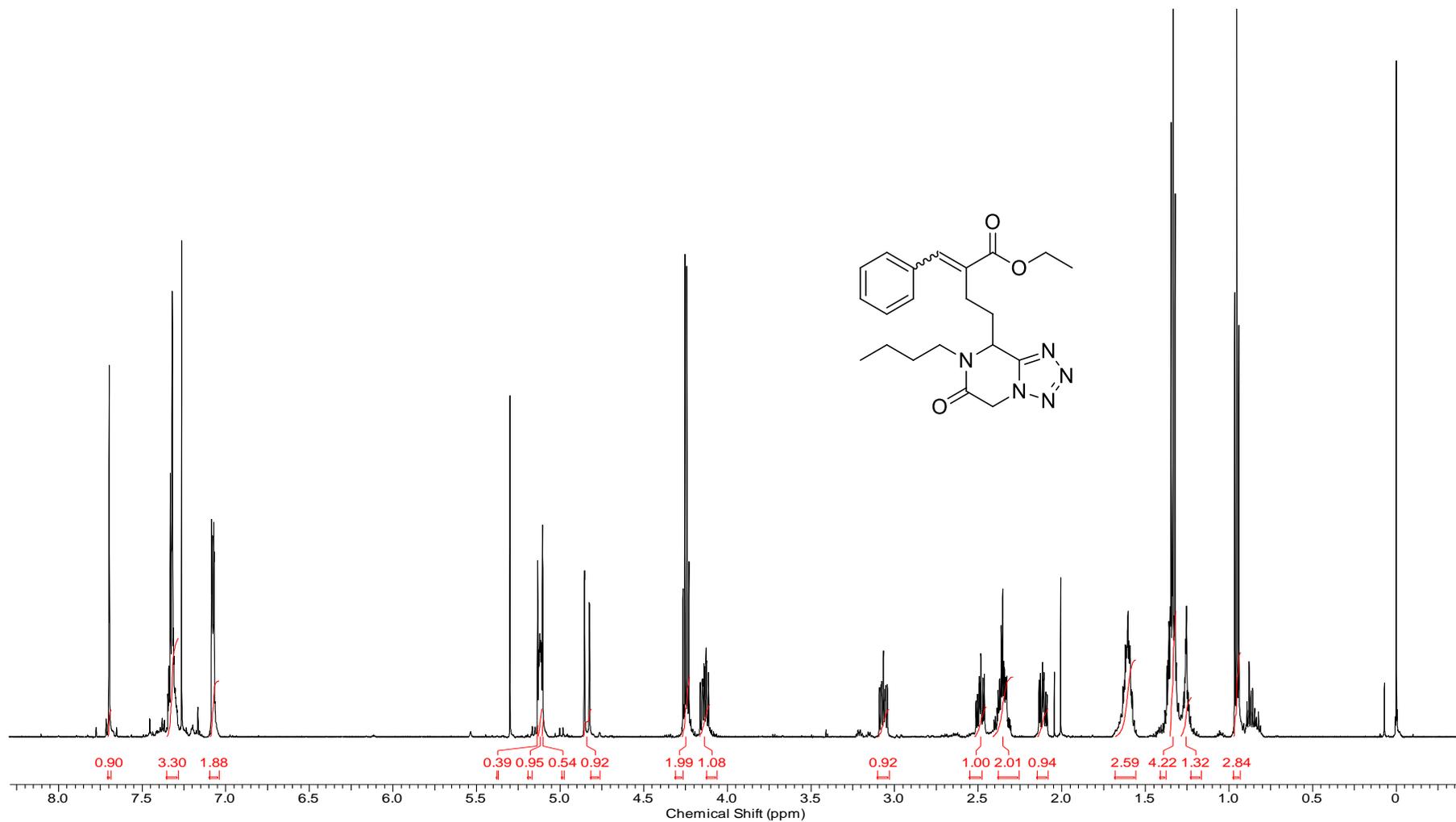


Espectro E-19.2 - (RMN de ^{13}C , 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(butilamino)-5-(1-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-1H-tetrazol-5-il)pentanoato (**177**).

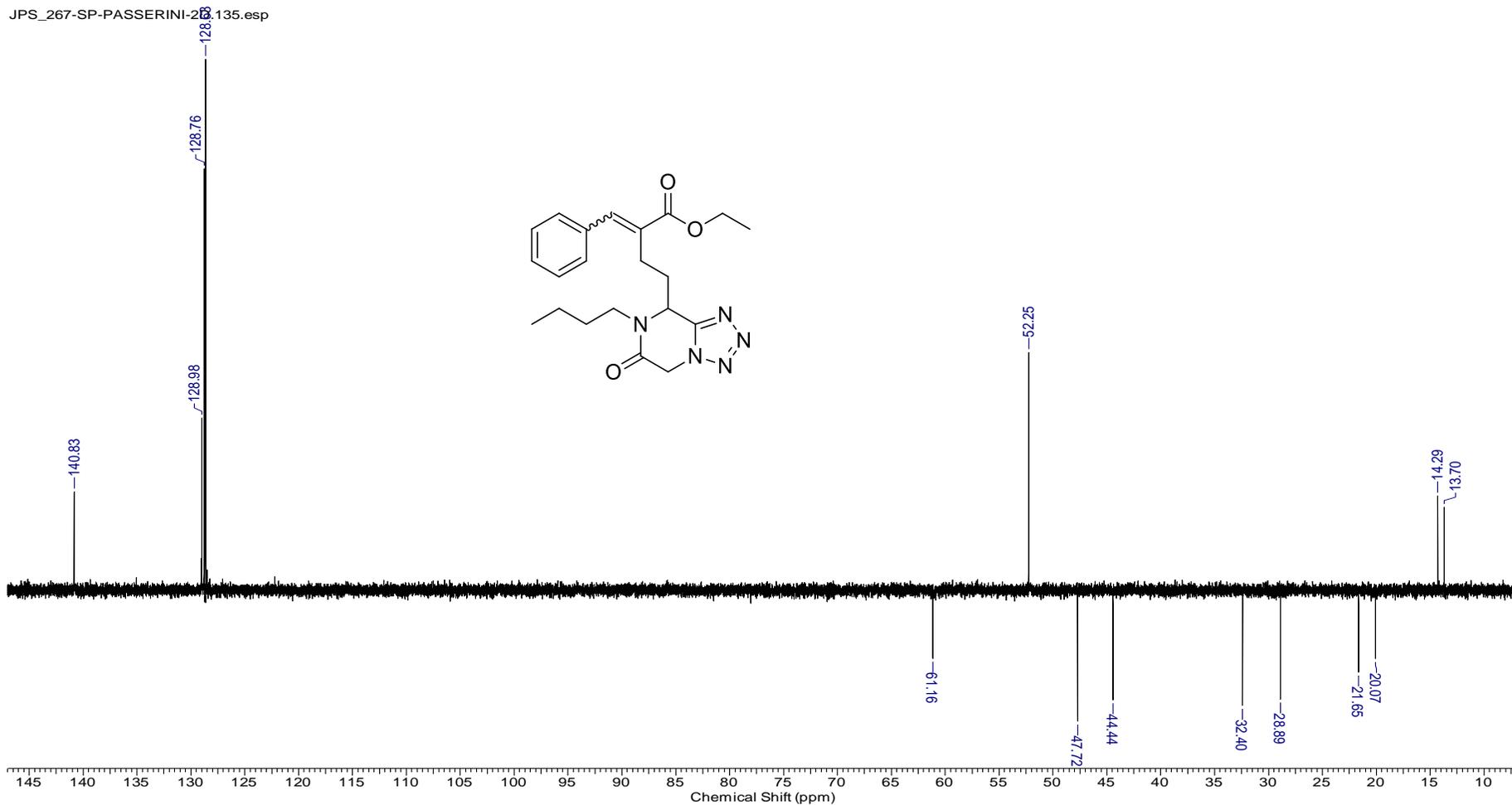
JPS_268-UGI-AMIDA.129.045.esp



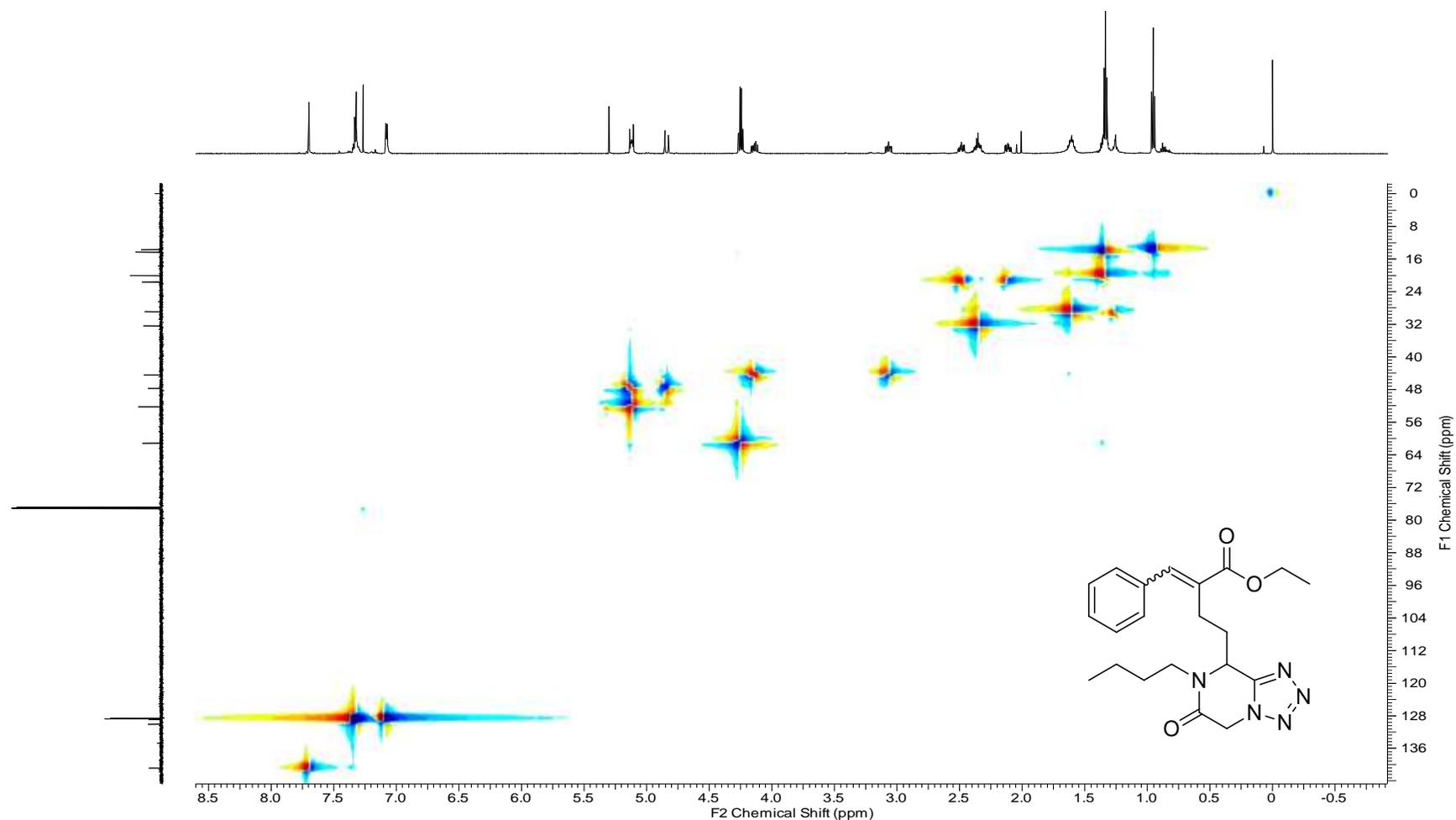
Espectro E-19.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(butilamino)-5-(1-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-1H-tetrazol-5-il)pentanoato (**177**)



Espectro E-20.1 - (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-hidroxi-pentanoato (177)



Espectro E-20.2 - (RMN de ^{13}C , APT, 150 MHz, CDCl_3) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-hidroxipentanoato(177)



Espectro E-20.3 - (RMN de correlação 2D ¹H-¹³C, HSQC, 600 MHz, CDCl₃) do Etil 2-benzilidene-5-(1-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-hidroxipentanoato (**177**).