UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

**Síntese de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos em
microrreator de fluxo contínuo e suas aplicações**

Evelin Fornari Pereira

**Dissertação para obtenção do Título de
MESTRE**

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

**Síntese de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos em
microrreator de fluxo contínuo e suas aplicações**

Evelin Fornari Pereira

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CoPGr 6018

**Dissertação para obtenção do Título de
MESTRE**

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

P436s Pereira, Evelin Fornari
Síntese de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos em microrreator
de fluxo contínuo e suas aplicações / Evelin Fornari Pereira. --
São Paulo, 2017.
105p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia
Orientador : Stefani, Hélio Alexandre

I. Fármaco : Síntese : Química farmacêutica I. T. II. Stefani,
Hélio Alexandre, orientador.

615.19015 CDD

Evelin Fornari Pereira

**Síntese de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos em
microrreator de fluxo contínuo e suas aplicações**

Comissão Julgadora da Dissertação
para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani
Orientador/Presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

São Paulo
2017

O trabalho apresentado é dedicado aos meus pais, Sueli e Walter, que
nunca mediram esforços para eu realizar todos os meus sonhos.

Vocês são fundamentais para cada conquista.

Amo vocês!!!

Dedico também à Tia Fátima e ao meu irmão Luis Alberto
por darem todo o apoio quando eu mais precisei.

*Tente uma, duas, três vezes e se possível tente a quarta, a quinta e quantas vezes for necessário. Só não desista nas primeiras tentativas, a persistência é amiga da conquista.
Se você quer chegar onde a maioria não chega, faça o que a maioria não faz.*

Bill Gates

AGRADECIMENTOS

Quero deixar aqui registrado os meus agradecimentos a todos que contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

Ao Prof. Dr. Hélio A. Stefani, por aceitar a ser meu orientador. Sou extremamente grata por ter aceitado a minha transferência num momento tão difícil. Procurei superar as adversidades e espero ter correspondido às expectativas. Muito obrigada mesmo! Foi fundamental para a conclusão do meu Mestrado.

A CAPES pela bolsa concedida.

Ao doutorando Stanley Vasconcelos, por toda a ajuda e paciência.

Aos meus amigos de IC: Gustavo e Felipe... começamos em 2013 e depois de tantas dificuldades nós podemos dizer: Conseguimos!

Aos alunos de Iniciação Científica da “primeira parte” do meu mestrado; vocês me incentivaram e não me deixaram desistir, mesmo quando tudo estava dando errado vocês ficaram ao meu lado. Muito obrigada, Raísa, Lucas, Tainã e Gleicy. A Raísa além de me apoiar se tornou uma grande amiga.

A aluna e colega de laboratório Ariane Cavalcante.

Agradeço aos meus irmãos, Willians e Luis, minhas cunhadas, Carolina e Alessandra, aos meus primos e tios, que me apoiaram e ajudaram.

Também quero agradecer as pessoas que sempre acreditaram em mim, mas não chegaram a ver a conclusão deste projeto: Ao Titio, que nos deixou bem no meio do mestrado, mas estava super orgulhoso por saber que eu estava estudando. Ao Vovô... que sempre me apoiou e só tenho boas recordações. Ao Titio Toninho, que sempre me mimou e até me ensinou a torcer pelo Corinthians!

Aos colegas do laboratório e do Bloco 13.

Muito obrigada!!!

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	12
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE ESQUEMAS	16
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS	18
1.1. Reações Multicomponentes	18
1.2. Microrreatores de fluxo contínuo	23
1.3. Triazóis.....	27
2. OBJETIVOS.....	30
2.1. Objetivos Gerais.....	30
2.2. Objetivos Específicos	30
3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	32
3.1. Compostos α -amino 1,3-dicarbonílicos	32
3.2. Scale-up da reação de Ugi	39
3.3. Síntese de 1,2,3-triazóis	39
3.4. Ligação Amídica	44
4. EXPERIMENTAL.....	47
4.1. Material.....	47
4.1.1 Equipamento Experimental.....	47
4.1.2. Reagentes e Solventes.....	48
4.2. Métodos	49
4.2.1. Planejamento Experimental	49

4.2.2.	Procedimento Experimental - Compostos α -amino 1,3-dicarbonílicos	49
4.2.3.	Procedimento Experimental – Scale-up da Reação de Ugi	58
4.2.4.	Procedimento Experimental – Obtenção de 1,2,3-Triazóis	59
4.2.5.	Procedimento Experimental - Ligação amídica	64
4.3.	Espectros RMN ^1H e ^{13}C	66
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
	ANEXOS	90
	Anexo 1: Ficha do Aluno	90
	Anexo 2: Currículo Lattes	92
	Anexo 3: Artigo – Molecular Diversity	95

RESUMO

Pereira, Evelin Fornari. **Síntese de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos em microrreator de fluxo contínuo e suas aplicações**. 2017. 105f. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Na primeira parte deste trabalho apresentamos uma forma eficiente para sintetizar quinze novos compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos através da reação multicomponente de Ugi. Para estas sínteses foi utilizado o microrreator de fluxo contínuo, um aparelho que possibilita uma excelente transferência de calor, de massa e alta relação superfície / volume. Algumas das vantagens em se utilizar um microrreator de fluxo contínuo na síntese são: redução do tempo de reação, aumento de rendimento, seletividade das reações e menor geração de resíduos. Foi possível assim estudar as reações químicas em condições inéditas, variando parâmetros como: temperatura, pressão, tempo de residência e relação estequiométrica. Um comparativo de rendimento da síntese de quatro moléculas foi realizado e pôde-se notar a eficiência do equipamento utilizado, pois os rendimentos obtidos foram superiores quando as mesmas moléculas foram sintetizadas através da reação *one-pot*. Um *scale-up* da reação de Ugi também foi realizado e apresentou um resultado satisfatório.

Na segunda parte alguns destes compostos foram utilizados como intermediários na formação de uma ligação amídica e também aplicamos a metodologia relacionada à cicloadição catalisada por cobre entre alquinos e azidas na síntese de cinco novos compostos 1,2,3-triazóis.

Este foi o primeiro trabalho realizado no Laboratório de Compostos Heterocíclicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas utilizando o microrreator de fluxo contínuo e este equipamento atendeu as necessidades deste trabalho com efetividade.

Palavras chave: reação multicomponente, química de fluxo, microrreator, Ugi, triazol

ABSTRACT

Pereira, Evelin Fornari. **Synthesis of α -amino-1,3-dicarbonyl compounds in continuous flow micro-reactor and their applications**. 2017. 105f. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

The first part of this work we present an efficient way to synthesize fifteen new α -amino-1,3-dicarbonyl compounds through the multicomponent Ugi reaction. For these syntheses was used the continuous flow micro-reactor, an equipment that allows an excellent transfer of heat, mass and high surface / volume ratio. Some of the advantages of using a continuous flow micro-reactor in the synthesis are: reduction of reaction time, increase of yield, selectivity of reactions and less generation of residues. It was possible to study the chemical reactions under new conditions, varying parameters such as: temperature, pressure, residence time and stoichiometric ratio. A yield comparison of the synthesis of four molecules was carried out and it was possible to note the efficiency of the equipment used, because the obtained yields were superior when the same molecules were synthesized through the one-pot reaction. A scale-up of the Ugi reaction was also performed and presented a satisfactory result.

In the second part some of these compounds were used as intermediates in the formation of an amide bond and we also apply the methodology related to the copper catalyzed cycloaddition between alkynes and azides in the synthesis of five new 1,2,3-triazoles compounds.

It was the first work performed in the Laboratory of Heterocyclic Compounds of the Faculty of Pharmaceutical Sciences using the continuous flow micro-reactor and this equipment met the needs of this work with effectiveness.

Keywords: multicomponent reaction, flow chemistry, micro-reactor, Ugi reaction, triazole

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACN	Acetonitrila
AcOEt	Acetato de etila
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
δ	Deslocamento químico
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>dt</i>	Duplo tripleto
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetila
eq.	Equivalente
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ETA	triethylamina
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HRMS	Espectrometria de massa de alta resolução
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
m/z	Razão da massa sobre a carga
MeOH	Metanol
nm	Nanômetro

PF	Ponto de fusão
PMDETA	1,1,4,7,7-Pentametildietilenotriamina
ppm	Partes por milhão
<i>q</i>	Quarteto
<i>qn</i>	Quinteto
R	Grupamento orgânico
RMC	Reação multicomponente
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
<i>s</i>	Simpleto
<i>s/</i>	Simpleto largo
<i>sx</i>	Sexteto
τ	Tempo de residência
<i>t</i>	Tripleto
<i>td</i>	Triplo duplete
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	<i>N,N</i> -Tetrametiletilenodiamina
TMS	Trimetilsilano
t.a.	Temperatura ambiente

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. Crescimento do número de publicações sobre reações multicomponentes. ...</i>	<i>19</i>
<i>Figura 2. Compostos biologicamente ativos.</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3. Microrreator de fluxo contínuo.</i>	<i>24</i>
<i>Figura 4. Chip utilizado no microrreator de fluxo contínuo.</i>	<i>25</i>
<i>Figura 5. Número de publicações relacionadas à síntese em MR.</i>	<i>27</i>
<i>Figura 6. Estruturas dos triazóis.</i>	<i>27</i>
<i>Figura 7. 4-iril-1,2,3-triazol utilizado no tratamento contra o câncer.</i>	<i>28</i>
<i>Figura 8. Molécula sintetizada como inibidor da protease resistente ao HIV.</i>	<i>28</i>
<i>Figura 9. Imagem de cristalografia de raio X da estrutura do composto 5c.</i>	<i>37</i>
<i>Figura 10. RMN ¹H do produto 5o.</i>	<i>41</i>
<i>Figura 11. RMN ¹H do produto 7d.</i>	<i>42</i>
<i>Figura 12. Infravermelho do produto 7d.</i>	<i>42</i>
<i>Figura 13. Fluorescência do produto 10 na presença de luz ultravioleta 365 nm.</i>	<i>45</i>
<i>Figura 14. Modelo ilustrativo de kit de microrreator da marca Asia.</i>	<i>47</i>

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1. Otimização das condições de reação no microrreator de fluxo contínuo</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 2. Reações multicomponentes variando aminas e ácidos carboxílicos</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 3. Comparativo de rendimentos: Bancada x Microrreator</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 4. Otimização da síntese de 1,2,3-triazol</i>	<i>40</i>
<i>Tabela 5. 1,2,3-Triazóis obtidos.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 6. Reagentes para o scale-up da reação de Ugi.....</i>	<i>58</i>

LISTA DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1. Reação geral de Strecker.</i>	19
<i>Esquema 2. Reação de Hantzsch</i>	20
<i>Esquema 3. Reação de Biginelli</i>	20
<i>Esquema 4. Reação geral de Mannich</i>	20
<i>Esquema 5. Reação de Passerini</i>	21
<i>Esquema 6. Reação de Ugi</i>	21
<i>Esquema 7. Mecanismo da Reação de Ugi</i>	22
<i>Esquema 8. Disposição inicial para a formação do produto da reação de Ugi</i>	32
<i>Esquema 9. Disposição final da reação de Ugi</i>	35
<i>Esquema 10. Scale-up da reação de Ugi</i>	39
<i>Esquema 11. Formação de 1,2,3-triazol</i>	41
<i>Esquema 12. Formação de anel triazólico</i>	43
<i>Esquema 13. Produto Ugi aplicado na formação de um peptídeo</i>	44
<i>Esquema 14. Disposição geral da reação de Ugi</i>	50
<i>Esquema 15. Disposição geral da reação de Ugi one-pot.</i>	50
<i>Esquema 16. Disposição geral do scale-up da reação de Ugi.</i>	58
<i>Esquema 17. Disposição da reação para a obtenção de 1,2,3-triazóis.</i>	59
<i>Esquema 18. Síntese das azidas.</i>	63
<i>Esquema 19. Obtenção do ácido carboxílico a partir do éster.</i>	64
<i>Esquema 20. Obtenção do peptídeo a partir do ácido carboxílico.</i>	64

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS

1.1. Reações Multicomponentes

Reação multicomponente (RMC) é um processo em que três ou mais reagentes são adicionados para formar um produto que contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos na reação. A possibilidade de maiores rendimentos e a praticidade do processo, se comparadas às metodologias lineares, torna as RMCs uma classe de reações de grande interesse na área de síntese orgânica. Além disso, a possibilidade de obtenção de compostos com estruturas altamente funcionalizadas aumenta o interesse das RMCs em outras áreas relacionadas, como a Química Medicinal.¹

Os compostos heterocíclicos são aqueles que possuem no anel um elemento diferente do carbono e hidrogênio, como o nitrogênio, enxofre, oxigênio, selênio entre outros. Muitos desses compostos são encontrados na natureza e suas funções são de grande importância para os organismos, pois atuam como componentes-chave em processos biológicos. Estes compostos estão envolvidos num grande número de reações e têm diversas aplicações como na biossíntese de aminoácidos, fotossíntese, pesticidas, esteroides, drogas veterinárias, corantes, agentes fluorescentes, cosméticos e de extrema importância na síntese de fármacos.²

Através do desenvolvimento de novos processos químicos mais eficientes e ambientalmente amigáveis, a síntese orgânica tem se tornado uma prática com maior foco na sustentabilidade e contempla alguns princípios da química verde.^{3,4,5} Um destes conceitos tem como base a economia atômica, que mede a eficiência de uma reação sendo expressa pela quantidade relativa de átomos dos reagentes que são incorporados ao produto segundo a estequiometria da reação.^{6,7}

¹ Waller, R.; Diorazio, L.; Taylor, B.; Motherwell, W.; Sheppard, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 6496.

² Stefani, H. A. Introdução à Síntese de Compostos Heterocíclicos. **2009**.

³ Anastas, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 1026.

⁴ Tucker, J. L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 328

⁵ Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, 9, 1273.

⁶ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695.

⁷ Merat, L. M. O. C.; Gil, R. A. S. S. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 779.

Estas reações possuem outras vantagens sobre as reações lineares, pois são feitas em menor número de etapas, possibilidade de automação, menor número de processos de purificação, redução do uso de solventes e acaba por gerar menos resíduos.⁸ A figura 1 mostra o crescimento das publicações das reações multicomponentes.

Figura 1. Crescimento do número de publicações sobre reações multicomponentes nos últimos 50 anos.

A evolução das RMCs pode ser vista na literatura a partir de 1850 com a publicação da reação de Strecker, que foi feita a partir de três componentes: uma mistura de acetaldeído ($R^1 = \text{CH}_3$ e $R^2 = \text{H}$), amônia (NH_3) e ácido cianídrico (HCN), gerando uma aminonitrila, que após ser hidrolisada fornece o aminoácido alanina ($R_1 = \text{CH}_3$ e $R_2 = \text{H}$).⁹ O esquema 1 ilustra a reação geral de Strecker:

Esquema 1. Reação geral de Strecker.

⁸ Batalha, P. *Rev. Virtual Quím.* **2012**, 4, 13.

⁹ Rogerio, K. R.; Vítório, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S. *Rev. Virtual Quím.* **2016**, 8, 1934.

A partir de 1882 outras importantes reações foram relatadas, como as reações de Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1917), Passerini (1921) e Ugi (1959).

A reação que Arthur Hantzsch realizou em 1882 (Esquema 2) foi feita através da condensação de 2 equivalentes de acetoacetato de etila, 1 equivalente de acetaldeído e amônia (NH₃) obtendo uma 1,4-diidropiridina simetricamente substituída.⁹

Esquema 2. Reação de Hantzsch

Pietro Biginelli foi responsável pelo desenvolvimento de uma reação tricomponente entre acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia (Esquema 3). A reação foi realizada sob refluxo em etanol e catálise ácida com HCl, gerando como produto uma 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona.⁹

Esquema 3. Reação de Biginelli

A reação geral de Mannich (Esquema 4) consiste na reação de um aldeído ou cetona com uma amina primária, secundária ou amônia e um aldeído não enolizável, tendo como produto final aminas alquiladas.⁹

Esquema 4. Reação geral de Mannich

A reação de Passerini é uma reação tricomponente que envolve o uso de um composto carbonílico (aldeído ou cetona), um isocianeto e um ácido carboxílico levando a formação de uma α -aciloxicarboxiamida.⁹

Esquema 5. Reação de Passerini baseada na química das isonitrilas.

Em 1959 o químico alemão Ivar Karl Ugi fez uma grande contribuição para as reações multicomponentes ao realizar a primeira reação tetracomponente (Esquema 6).¹⁰ A reação a partir de um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila é um método rápido e eficiente para preparar derivados de α -aminoacilamidas.¹¹

Esquema 6. Reação de Ugi

Os produtos da reação de Ugi possuem uma grande variedade de substituições o que permite sintetizar moléculas com possível aplicação na Química Medicinal.¹² Também pode ser utilizada para sintetizar uma variedade de peptídeos e peptídeos miméticos com aplicabilidade biológica,¹³ bem como nos produtos naturais como as penicilinas.¹⁴ A síntese de alguns fármacos já aprovados no mercado pode ser feita através desta reação.

A reação de Ugi foi feita a partir dos reagentes utilizados na reação de Passerini com a adição de isonitrila e resulta na formação de α -N-aciloaminoamida. O esquema 7 ilustra o mecanismo da reação de Ugi:

¹⁰ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, 71, 386.

¹¹ Ugi, I. *Pure App. Chem.* **2001**, 73, 187.

¹² Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1017.

¹³ Dolle, R.; Le Bourdonnec, B.; Morales, G.; Moriarty, K.; Salvino, J. J. *Comb.Chem.* **2006**, 8, 597.

¹⁴ Liu, H.; William, S.; Herdtweck, E.; Botros, S.; Domling, C. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, 29, 470.

Esquema 7. Mecanismo da Reação de Ugi.

Atualmente a reação de Ugi tem desempenhado um papel importante na obtenção de compostos biologicamente ativos, como o GSK221149A, um potente e seletivo antagonista de oxitocina, hormônio que promove o bem estar; sua falta pode causar depressão.^{15,16} A metodologia de Ugi é importante também na obtenção do intermediário do indinavir, utilizado como antirretroviral para tratar o HIV;¹⁷ a trabectedina, um medicamento antitumoral¹⁸ e a lemonomicina, um alcalóide da família tetraidroisoquinolina de antibióticos antitumorais a qual foi isolada inicialmente do caldo de fermentação da *Streptomyces candidus* e apresenta atividade antibacteriana e compreende produtos naturais complexos.^{19, 20} A figura 2 mostra alguns compostos biologicamente ativos:

¹⁵ Liddle, J.; Allen, M.J.; Borthwick, A.D.; Brooks, D.P.; Davies, D.E.; Edwards, R.M.; Exall, A.M.; Hamlett, C.; Irving, W.R.; Mason, A.M.; McCafferty, G.P.; Nerozzi, F.; Peace, S.; Philp, J.; Pollard, D.; Pullen, M.A.; Shabbir, S.S.; Sollis, S.L.; Westfall, T.D.; Woollard, P.M.; Wuc, C.; Hickey, D.M.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 90.

¹⁶ Sollis, S.L.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4735

¹⁷ Rossen, K.; Pye, P.J.; Michelc, L.M.; Volante, R.P.; Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.

¹⁸ Corey, E.J.; Gin, D.Y.; Kania R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202

¹⁹ Ashley, E.R.; Cruz, E.G.; Stoltz, B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000.

²⁰ Yoshida, A.; Akaiwa, M.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T.; Kan, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11192.

Figura 2. Compostos biologicamente ativos.

1.2. Microrreatores de fluxo contínuo

Questões ambientais têm recebido grande destaque quando se trata da redução de emissões ou o controle da degradação de reservas naturais - o desenvolvimento sustentável que pode ser definido como o “progresso industrial que atende às necessidades do presente sem comprometer a capacidade das futuras gerações satisfazerem as suas próprias necessidades”²¹.

No início da década de 90 surgiu uma nova tendência na maneira como a questão dos resíduos químicos deve ser tratada. Esta nova visão do problema, com a proposição de novas e desafiadoras soluções, considera que é preciso buscar uma alternativa que evite ou minimize a produção de resíduos, evitando assim o tratamento do resíduo no fim da linha de produção. Este direcionamento na questão da redução do impacto da atividade química ao ambiente é chamado de "green chemistry", ou química verde, química limpa, química ambientalmente benigna, ou ainda, química

²¹ Oxford University Press. *World Commission on Environment and Development, Our Common Future*. 1987.

autossustentável.²² A Química Verde é definida como o projeto, planejamento e implementação de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde e ao meio ambiente.²³

Este conceito, que pode também ser atribuído à tecnologia limpa, já é relativamente comum em aplicações industriais, especialmente em países com indústria química bastante desenvolvida e que apresentam controle rigoroso na emissão de poluentes e vem, gradativamente, sendo incorporado ao meio acadêmico, no ensino e pesquisa.²⁴

Os princípios da tecnologia de microrreatores são baseados na intensificação de processos para obter o máximo resultado com menor investimento,²⁵ são aparelhos que podem ser descritos como reatores com estruturas tridimensionais e dimensões internas variando entre dez e cem micrômetros,²⁶ possibilitam sintetizar produtos químicos como nos reatores convencionais, mas com quantidades menores. Os microrreatores permitem explorar a operação em novas condições de processo (“*New Process Windows*”) como altas temperaturas e elevadas pressões, aumentando o rendimento e a seletividade das reações.^{27, 28} A figura 3 mostra a imagem de um microrreator de fluxo contínuo:

Figura 3. Microrreator de fluxo contínuo. Fonte: Superlab

²² Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D.S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1207.

²³ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press. **1998**, 30.

²⁴ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista A. C. F.; Silveira, C. *Quím. Nova*. **2003**, 26, 1.

²⁵ Teuschel, U. *Rev. Mol. Biotechnol.* **2001**, 82, 87.

²⁶ Jänisch, V. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 406.

²⁷ McQuade, D.T.; Seeberger, P.H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6384.

²⁸ Webb, D.; Jamison, T.F. *Chem. Sci.* **2010**, 1, 675.

A química de fluxo contínuo baseada em microrreatores utilizando chip (Figura 4) vem crescendo como uma tecnologia inovadora para a síntese de moléculas pequenas.²⁹ A aplicação deste método permite a produção de bibliotecas de estruturas com potencial farmacológico (principalmente compostos heterocíclicos) beneficiando o processo de descoberta de fármacos. Esta tecnologia permite alta conversão e seletividade,³⁰ é eficaz na síntese de pequenas quantidades de produtos, na pesquisa e desenvolvimento e produção industrial; o “scale-up” é mais seguro e pode ser feito através da paralelização.^{31, 32, 33}

Figura 4. Chip utilizado no microrreator de fluxo contínuo. Fonte: Syrris.

Devido à sua dimensão, os microrreatores têm características singulares:

- **Volume do reator:** Os parâmetros do processo, tais como pressão, temperatura, tempo de residência e taxa de fluxo, são mais facilmente controlados em reações que ocorrem em pequenos volumes, sendo assim, uma falha no aparelho não apresentaria tantos riscos devido à sua pequena dimensão a quantidade de produtos químicos liberados em um eventual acidente é mais fácil de ser contida.³⁴

²⁹ Herath, A.; Cosford, N. D. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5182.

³⁰ Yoshida, J.; Nagaki, A.; Iwasaki, T.; Suga, S. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28, 259.

³¹ Wiles, C.; Watts, P.; *Chem. Today.* **2010**, 28, 3.

³² Zaborenko, N.; Bedore, M. W.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 131.

³³ Shirazi, A. G.; Rolando, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8059.

³⁴ Jensen, K. F.; *Chem. Eng. Sci.* **2001**, 56, 293

- **Área de superfície:** Para os volumes destes reatores calcula-se que possuem proporções de superfície interna muito altas ($5000 - 50000 \text{ m}^2/\text{m}^3$), enquanto os reatores tipicamente maiores têm apenas uma área de superfície de aproximadamente $100 \text{ m}^2/\text{m}^3$.
- **Tempo de mistura:** Em misturadores otimizados, os tempos típicos para misturas líquidas são inferiores a 1 segundo. Em alguns casos, os tempos de mistura de milissegundos também foram comprovados. Isto é mais rápido do que a maioria dos agitadores convencionais, que têm tempos de um segundo a alguns minutos.
- **Fluxo laminar:** Os fluxos laminares conduzem a uma mistura que ocorre por difusão; Em muitos micromisturadores, que são partes importantes de microrreatores, o fluxo do reagente é dividido em muitos segmentos de laminação para aumentar a área de contato e reduzir os comprimentos de difusão, assim a influência do transporte de massa na velocidade de uma reação pode ser consideravelmente reduzida.

Na maioria dos casos, os microrreatores apresentam fluxo laminar e assim a mistura de volta é suprimida, o que ajuda a evitar reações secundárias. No fluxo segmentado, cada segmento comporta-se como um único reator e devido a circulações internas pode-se conseguir um aumento na transferência de massa.

Na química de fluxo, uma reação química é executada de modo a levar a formação do produto continuamente ao invés da produção de lotes, como acontece nos laboratórios atualmente.

A indústria químico-farmacêutica tem características singulares como alto valor agregado, reações em múltiplas etapas, reagentes e produtos perigosos ou muito tóxicos, baixo rendimento, prazo de patente para gerar retorno dos investimentos, necessidade de redução substancial do tempo entre síntese da molécula com atividade farmacológica e a sua produção industrial. Estas necessidades da indústria podem ser satisfeitas através da síntese em fluxo contínuo em microrreatores.^{35, 36, 37, 38} A figura 5 mostra o crescimento do número de publicações utilizando o reator de fluxo contínuo na área da saúde:

³⁵ Gernaey, K.V.; Padrell, A.E.C.; Woodley, J.M. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1371.

³⁶ Wiles, C.; Watts, P.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 55.

³⁷ De Souza, R.O.M.A.; Miranda, L.S.M. *Rev. Virtual Quím.* **2014**, *6*, 34.

³⁸ Wiles, C.; Watts, P.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 38.

Figura 5. Número de publicações relacionadas à síntese em MR nos últimos 50 anos na área da saúde. Fonte: PubMed, 2017

1.3. Triazóis

A partir de um dos produtos da reação de Ugi, foi possível sintetizar triazóis que são compostos cíclicos formados por um anel de cinco membros sendo três átomos de nitrogênio.³⁹ Possui dois isômeros: 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol e não são encontrados na natureza (Figura 6).

Figura 6. Estruturas dos triazóis.

O primeiro fármaco sintetizado que possui um anel triazólico foi à ribavirina, utilizada no combate ao vírus da hepatite.⁴⁰ Os triazóis também possuem ação antineoplásica e apresentam eficácia no tratamento contra o câncer (Figura 7)⁴¹, uma vez que a inibição da angiogênese tem grande significado no tratamento contra tumores e metástases.⁴²

³⁹ Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Ferreira, R. B.; Alves, G. R.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. *Quím. Nova*. **2011**, *34*, 1791.

⁴⁰ Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Lui, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1695.

⁴¹ Pore, V. S.; Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; *Asian J. Chem.* **2011**, *6*, 2696.

⁴² Kallander, L. S.; et al; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644.

Figura 7. 4-aryl-1,2,3-triazol - utilizado no tratamento contra o câncer.

A principal forma de obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos é a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um acetileno terminal e uma azida. Esta reação normalmente ocorre em alta temperatura e foi otimizada em 2002 utilizando cobre como catalisador.^{43, 44} O uso do cobre permite a obtenção do produto com maior rendimento, sem mistura de isômeros, não favorecendo a degradação do material de partida e não dispensou o uso de altas temperaturas.

Giffin e seus colaboradores apresentaram um trabalho em 2008 mostrando um composto derivado de 1,2,3-triazol catalisado com cobre (I) o qual exibe eficácia contra o HIV (Figura 8)⁴⁵:

Figura 8. Molécula sintetizada como inibidor da protease resistente ao HIV.

⁴³ Sharpless, K. B.; Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

⁴⁴ Meldal, M.; Tornøe, C. W.; Christensen, C. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

⁴⁵ Giffin, M. J. et al; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6263.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

O objetivo deste trabalho é utilizar um microrreator de fluxo contínuo para produzir uma biblioteca de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos. Síntese e caracterização dos novos produtos e também determinar as variáveis de processo (temperatura, pressão, tempo de residência e relação estequiométrica) para produzir moléculas com potencial farmacológico com alto rendimento e seletividade.

2.2. Objetivos Específicos

- Realizar a reação multicomponente de Ugi através do microrreator de fluxo contínuo para desenvolver novos compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos;
- Determinar as melhores condições de funcionamento do microrreator de fluxo contínuo, como: temperatura, pressão, tempo de residência e relação estequiométrica de reagentes e o rendimento dos produtos desejados;
- Caracterizar os produtos sintetizados;
- Utilizar os produtos obtidos como intermediários na obtenção de 1,2,3-triazóis.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Compostos α -amino 1,3-dicarbonílicos

Iniciaram-se os testes para a obtenção do produto da reação de Ugi conforme o esquema 8:

Esquema 8. Disposição inicial para a formação do produto da reação de Ugi.

Os resultados apresentados na tabela 1 referem-se aos ensaios realizados para determinar a taxa de conversão da imina, visando estabelecer as condições ideais de temperatura e tempo de residência para o uso do microrreator de fluxo contínuo. A formação da imina ocorre através da reação da amina com o aldeído.

A amina utilizada foi a *p*-anisidina (**1a**) juntamente com o ácido 3-clorobenzoico (**2a**) e o glicoxalato de etila (**3a**) os quais foram diluídos em MeOH e injetados através da bomba 1 e na bomba 2 foi injetado o isocianeto de *t*-butila (**4a**) também diluído em MeOH. O fluxo de cada bomba foi ajustado de modo que o tempo de residência da mistura fosse de 1 minuto no interior do microrreator à 25 °C. As concentrações dos reagentes foram mantidas em 0,5 mol / L, nesta condição, a conversão de imina foi de apenas 12% determinada por GC-FID (Tabela 1, entrada 1). Quando o sistema foi aquecido a 60 °C a conversão do produto foi de 40% (Tabela 1, entrada 2), por isso, decidiu-se mudar o tempo de residência para 5 minutos a 40 °C e obteve-se 49% de conversão (Tabela 1, entrada 3). Quando aumentamos o tempo de residência para 10 minutos, foi notado o aumento da conversão do produto numa faixa de temperatura, de 25 °C a 80 °C (Tabela 1, entradas 4-7). No entanto, acima de 80 °C, uma diminuição na

taxa de conversão foi observada (Tabela 1, as entradas 8 e 9). Uma conversão de 83% foi detectada (Tabela 1, entrada 10), quando o tempo de residência aumentou para 20 minutos se comparada a conversão com o tempo de residência igual a 10 minutos.

Para melhorar as taxas de conversão, decidiu-se dobrar a concentração dos reagentes no meio de reação, o que levou a conversão do produto em 97% (Tabela 1, entrada 12). Ao manter a concentração dos reagentes a 1 mol/L no meio de reação com 10 minutos de tempo de residência, utilizou-se temperatura menor, mas a conversão foi reduzida para 65% (Tabela 1, entrada 11). Foram obtidos resultados semelhantes quando se alterou o solvente para uma mistura de ACN: MeOH na proporção de 1:1 (Tabela 1, entrada 13) e quando reduziu-se o tempo de residência para 1 minuto (Tabela 1, entrada 14), também notou-se que com maior tempo de residência (5 minutos), a conversão foi aumentada para 91% (Tabela 1, entrada 15) .

Com as melhores condições de tempo de residência e da temperatura obtidos, foi investigada a melhor relação estequiométrica entre os reagentes, inicialmente, a concentração do isocianeto foi reduzida para 0,5 mol/L e a dos demais reagentes foi mantida em 1 mol/L. O produto foi obtido com 97% de conversão e 61% de rendimento isolado (Tabela 1, entrada 16). Quando se dobrou a concentração do aldeído (**3a**) a 2 mol/L e mantivemos a concentração dos outros reagentes em 1 mol/L, a taxa de conversão permaneceu constante, porém o rendimento isolado aumentou para 69%. Quando usamos o isocianeto (**4a**) como reagente limitante e um ligeiro excesso dos outros reagentes (1,2 eq), houve uma diminuição no rendimento isolado (Tabela 1, entrada 18).

A disposição inicial e a estequiometria dos reagentes foram alteradas, de modo que o isocianeto (0,5 mol/L) e a amina (1 mol/L) foram bombeados através do injetor 1, enquanto o aldeído (2 mol/L) e o ácido (1 mol/L) foram bombeados através do injetor 2. Nestas condições ocorreu um aumento na taxa de conversão e do rendimento isolado (Tabela 1, entrada 19). Um novo teste foi realizado aumentando o tempo de residência para 20 minutos (Tabela 1, entrada 20) e o produto desejado foi isolado em 85% de rendimento.

Com estes resultados, foi possível analisar e definir as melhores condições para o uso do microrreator de fluxo contínuo e observou-se que a melhor taxa da conversão em imina e rendimento isolado foram obtidos com tempo de residência igual a 20

minutos e a melhor temperatura encontrada foi de 80 °C representado pelo ensaio 20 da tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições de reação no microrreator de fluxo contínuo^a

#	Tempo de Residência (min)	Temperatura (°C)	Molaridade 1a:2a:3a:4a	(%) ^{c,d}
1	1	25	0.5:0.5:0.5:0.5	12 ^c
2	1	60	0.5:0.5:0.5:0.5	40 ^c
3	5	40	0.5:0.5:0.5:0.5	49 ^c
4	10	25	0.5:0.5:0.5:0.5	68 ^c
5	10	40	0.5:0.5:0.5:0.5	75 ^c
6	10	60	0.5:0.5:0.5:0.5	86 ^c
7	10	80	0.5:0.5:0.5:0.5	90 ^c
8	10	90	0.5:0.5:0.5:0.5	88 ^c
9	10	100	0.5:0.5:0.5:0.5	87 ^c
10	20	40	0.5:0.5:0.5:0.5	83 ^c
11	10	25	1:1:1:1	65 ^c
12	10	80	1:1:1:1	97 ^c
13 ^b	10	80	1:1:1:1	66 ^c
14	1	80	1:1:1:1	62 ^c
15	5	80	1:1:1:1	91 ^c
16	10	80	0.5:1:1:1	97 ^c , 61 ^d
17	10	80	1:2:1:1	97 ^c , 68 ^d
18	10	80	1:1.2:1.2:1.2	52 ^d
19	10	80	0.5:2:1:1	99 ^c , 72 ^d
20	20	80	0.5:2:1:1	99 ^c , 85 ^d

^aCondições das reações: 1 mL de solvente foi utilizado em cada seringa, pressão a 7 bar.

^bMeOH/ACN (1:1) como solvente. ^cConversão determinada pelo GC-FID. ^dRendimento isolado. Ultrassom, 20 min., 64% de rendimento isolado. Sob agitação convencional em temperatura ambiente o rendimento isolado foi de 69%.

Quando iniciamos os testes para a determinação da relação estequiométrica, também aumentamos o tempo de residência dos melhores resultados obtidos até então

para 20 minutos e houve uma melhora no rendimento, assim, adotamos as condições do esquema 9 para todas as sínteses:

Esquema 9. Disposição final da reação: *p*-anisidina (**1a**) + ácido 3-clorobenzoico (**2a**) + glioalato de etila (**3**) + isocianeto de *t*-butila (**4**) = 3-oxopropanoato de 3(*t*-butilamino)-2,3-cloro-*N*-(4-metoxifenil)benzamidoetila (**5a**)

Tabela 2. Reações multicomponentes variando aminas e ácidos carboxílicos

Ensaio	Amina	Ácido Carboxílico	Produto	Rendimento (%)
1	1a	2a	5a	85
2	1b	2a	5b	56
3	1c	2a	5c	73
4	1d	2a	5d	71

5	1e	2a	5e	89
6	1a	2b	5f	54
7	1f	2a	5g	40
8	1a	2c	5h	50
9	1a	2d	5i	46
10	1g	2a	5j	40
11	1a	2e	5k	80
12	1a	2f	5l	84

Nas reações em que o ácido 3-clorobenzóico (**2a**) foi substituído pelos ácidos benzóico (**2b**), cloro-acrílico (**2c**) e salicílico (**2d**), houve uma queda no rendimento, uma vez que a primeira reação teve bom rendimento (85%) e os outros ácidos tiveram um rendimento razoável, por volta de 50%.

Aminas que apresentam haletos, como a 2-cloro-anilina (**1b**) e 4-iodo-anilina (**1f**) apresentaram rendimentos razoáveis (56% e 40% respectivamente). As aminas cíclicas, benzilamina (**1d**) e ciclohexilamina (**1h**) tiveram rendimentos bem variados: 71% e 40% respectivamente; já a alilamina que apresenta cadeia aberta (**1c**) permitiu a obtenção do produto com bom rendimento (73%). Na reação com a alilamina (Tabela 2, entrada 3) houve formação de cristais, conforme mostra a figura 9.

Figura 9. Imagem de cristalografia de raio X da estrutura do composto **5c**.

Com a amina propargílica (**1e**) também de cadeia aberta foi obtido o melhor resultado de todos os ensaios realizados (89%). Ácido carboxílico contendo bromo na posição *para* foi utilizado com algumas aminas; o produto da reação com a benzilamina apresentou rendimento de 74% (**5m**); um aumento de rendimento foi observado quando utilizamos anilina ao invés de amina alquílica, onde se notou rendimento de 80% nos produtos **5k** e **5o**. A presença de iodo na posição *orto* do ácido carboxílico apresentou bons rendimentos nos produtos **5l** (84%) e **5n** (88%).

Os produtos **5a**, **5m**, **5n** e **5o** também foram sintetizados na bancada de forma *one-pot* e os rendimentos foram 65%, 38%, 36% e 31% respectivamente, o que mais uma vez evidencia a eficiência do microrreator de fluxo contínuo (Tabela3). Estas reações foram realizadas na bancada para verificar a solubilidade dos reagentes antes de injetar no loop (injetor de reagentes) do microrreator de fluxo contínuo.

Tabela 3. Comparativo de rendimentos: Bancada x Microrreator

#	Estrutura	Rendimento Bancada (%)	Rendimento Microrreator (%)
1	<p>5a</p>	65	85
2	<p>5m</p>	38	74
3	<p>5n</p>	36	88
4	<p>5o</p>	31	80

3.2. Scale-up da reação de Ugi

Um scale-up da reação de Ugi foi realizado sob as mesmas condições da reação descrita para a obtenção do produto **5e** (Tabela 2, entrada 5). Para isto, os reagentes foram adicionados em dois frascos de vidro e as bombas do microrreator foram ajustadas para 25 μL / min, mantendo o tempo de residência em 20 minutos. O procedimento foi realizado em 14 horas sem interrupção. Após 14 horas 3,39 g do produto puro foi obtido, o que corresponde a 60% de rendimento (Esquema 10).

Esquema 10. Scale-up da reação de Ugi

3.3. Síntese de 1,2,3-triazóis

Para funcionalizar o produto obtido na primeira parte deste projeto, iniciamos os testes para síntese de triazol a partir do produto (**5e**).

Uma triagem foi feita para determinar as melhores condições de reação, onde inicialmente alguns catalisadores foram testados como o iodeto de cobre, sulfato de cobre, cianeto de cobre, carbonato de cobre e brometo de cobre. O catalisador que apresentou melhor rendimento foi o iodeto de cobre (tabela 4, entrada 13), os primeiros testes foram realizados em temperatura ambiente. Decidimos então aumentar a temperatura para 60 °C e utilizar o iodeto de cobre como catalisador para esta nova

fase da triagem. Com estes novos resultados obtidos passamos a testar alguns solventes como o diclorometano (DCM), tetraidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) e *t*-butanol / água. A azida utilizada foi a azida benzílica (**6d**), previamente sintetizada.

Tabela 4. Otimização da síntese de 1,2,3-triazol

Teste	Catalisador	Base	Solvente	Rendimento (%)
1 ^a	CuI	PMDETA	THF	-
2 ^a	CuI	ETA	THF	-
3 ^b	CuSO ₄	Ascorbato de sódio	DCM	-
4 ^b	CuI	DIPEA	DCM	-
5 ^b	CuI	DIPEA	DMF	-
6 ^a	CuCN	ETA	DCM	-
7 ^a	CuSO ₄	ETA	DCM	-
8 ^a	CuCO ₃	ETA	DCM	20
9 ^a	CuBr ₂	ETA	DCM	11
10 ^a	CuI	DIPEA	DCM	14
11 ^a	CuI	PMDETA	DCM	20
12 ^a	CuI	TMEDA	DCM	20
13 ^a	CuI	ETA	DCM	29
14 ^b	CuI	ETA	DCM	10
10 ^b	CuI	TMEDA	DCM	9
15 ^b	CuI	PMDETA	DCM	15
16 ^b	CuCO ₃	PMDETA	DCM	-
17 ^b	CuI	ETA	THF	10
18 ^b	CuI	PMDETA	<i>t</i> -butanol / água	-
19 ^b	CuI	ETA	<i>t</i> -butanol / água	-
20 ^b	CuI	PMDETA	THF	62

^atemperatura ambiente, ^b60 °C.

Após esta triagem, a RMN não mostrava a formação de triazol como produto isolado então utilizamos o produto **5o** nas mesmas condições da tabela 4, entrada 20 e desta vez observamos a formação de triazol, conforme o esquema 11:

Esquema 11. Formação de 1,2,3-triazol.

Quando comparadas as ressonâncias magnéticas nucleares de ^1H do produto **5o** (figura 10) e do produto **7d** (figura 11), nota-se um pico na figura 13 que representa 2 H em 5,48 indicando a formação do produto da reação com a azida benzílica. Também se notam novos picos próximos a 7,3 referentes aos 5 H da benzila e um pico em 7,63 referente ao H presente no anel triazólico.

Figura 10. RMN ^1H do produto **5o**.

Figura 11. RMN ^1H do produto **7d**.

O infravermelho também foi realizado e pôde-se observar a absorção na região entre $2.300 - 1.900\text{ cm}^{-1}$ que é associada às vibrações de deformação axial de triplas ligações e duplas acumuladas. A figura 12 apresenta em destaque o número de onda 2097 cm^{-1} que indica a formação de 1,2,3-triazol.

Figura 12. Infravermelho do produto **7d**.

Algumas azidas foram testadas nas condições de cicloadição de alquino-azida catalisada por cobre (I) (CuAAC). Os resultados obtidos estão representados no esquema 10. O uso da 4-iodo fenilazida resultou no produto **7a** com 61% de rendimento; a azida benzílica levou a formação do produto **7d** com 62% do produto isolado. A 6-azido-benzotiazol resultou no produto **7b** com apenas 25% de rendimento. Quando comparados os produtos **7c** e **7e**, observou-se que o melhor rendimento atribuído ao produto **7c** (68%) deve-se à presença de um grupo doador de elétrons na azida o que contribuiu para um melhor rendimento, enquanto a azida com grupo retirador de elétrons apresentou 52% de rendimento.

Esquema 12. Formação de anel triazólico

Tabela 5. 1,2,3-Triazóis obtidos

#	Azida	1,2,3-Triazol	Rendimento (%)
1	 6a	 7a	61
2	 6b	 7b	25

3.4. Ligação Amídica

O uso do glioxalato de etila (**3a**) possibilitou a funcionalização do produto **5a** na formação de um peptídeo. Para isso foi realizada a conversão do grupo funcional do éster no ácido carboxílico livre (**8**). Através da hidrólise com NaOH 6 mol / L com 90% de rendimento. O produto foi utilizado após uma extração simples e reagiu na presença da *L*-tirosina metil éster (**9**) usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) em diclorometano (DCM) por 12 horas. Depois da purificação, o resultado foi o peptídeo **10** com rendimento de 48% (Esquema 13):

Esquema 13. Produto Ugi aplicado na formação de um peptídeo.

O produto foi obtido na forma líquida. Na figura 13 pode-se observar a fluorescência do produto na presença de luz ultravioleta a 365 nm.

Figura 13. Fluorescência do produto **10** na presença de luz ultravioleta 365 nm.

EXPERIMENTAL

4. EXPERIMENTAL

4.1. Material

4.1.1 Equipamento Experimental

O microrreator utilizado está instalado no Laboratório de Compostos Heterocíclicos. O equipamento consiste de 1 bomba Asia de 2 canais, sistema de aquecimento e resfriamento de chips (-15 °C a 150 °C), controlador de pressão para o sistema Asia, cabeçote do chip para microrreatores, seringa para a bomba Asia, kit de tubos para Asia 110, microrreator com volume de 1000 µl de 3 entradas, adaptador de microrreator para Asia heater, módulo Asia heater (Figura 14):

Figura 14. Modelo ilustrativo de kit de microrreator da marca Asia.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em um equipamento Bruker DPX-300. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizados como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , e CDCl_3 para espectros de ^{13}C RMN. Entre parênteses estão dispostas informações referentes à multiplicidade dos picos (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, qn = quinteto, sex = sexteto, m = multipleto, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete). A dedução do número de

hidrogênios foi realizada através da integração relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

Para a remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados rotaevaporadores marca Büchi, modelos R210 e R205, linha de vácuo equipada com uma bomba de alto vácuo, marca Boc Edwards, modelo RV8 Rotary Vane.

A espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) foi obtida em aparelho ESI-IT-ToF (Shimadzu Co., Japão). Para injeção manual foi utilizado injetor Rheodyne, com fluxo constante de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$; voltagem da interface 4,5 kV, voltagem do detector 1,76 kV, e temperatura do CDL 200 °C. Os espectros são obtidos na faixa de 50 a 2000 m/z . Outros compostos foram utilizados no aparelho MALDI modelo Axima Performance (Shimadzu Co., Japão) adquirido em modo positivo no modo reflectron, em matriz. As análises foram realizadas no Instituto Butantã pelo Dr. Daniel C. Pimenta.

Espectros de Infravermelho (IR) foram obtidos usando o espectrofotômetro Agilent Technologies modelo Cary 630 FTIR.

As medidas do ponto de fusão foram determinadas através do aparelho Büchi Melting Point B-545.

4.1.2. Reagentes e Solventes

Todas as reações sensíveis ao ar e/ou a água foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio (N_2) e em condições anidras.

As placas de cromatografia delgada, ferramenta para acompanhamento das reações, são de sílica gel 60 F_{254} (0,20 mm) marca Merck, obtidas comercialmente. Solução ácida de vanilina (5% de vanilina em 10% de ácido sulfúrico), com posterior aquecimento para revelação, luz ultravioleta e uma cuba contendo iodo triturado foram empregados no acompanhamento da reação, na indicação e revelação do provável produto. A purificação de produtos através de cromatografia em coluna foi realizada utilizando colunas de vidro, sílica gel 60 (230-400 mesh - Merck) e um solvente ou mistura de solventes com gradiente adequado para cada produto.

4.2. Métodos

4.2.1. Planejamento Experimental

A rota básica para a síntese dos compostos segue a reação de Ugi e foi adaptada pelo doutorando Stanley Vasconcelos – FCF – USP, colaborador deste projeto, com base nas informações da literatura.⁴⁶ A reação multicomponente consistiu na mistura de uma amina (*p*-anisidina), um aldeído (glioalato de etila), um ácido carboxílico (ácido 3-clorobenzóico) e isocianeto (isocianeto de *t*-butila). Metanol foi utilizado como solvente. A partir desta primeira reação foram identificadas as melhores condições para o uso do microrreator de fluxo contínuo e a estequiometria de reação. Todos os produtos obtidos foram purificados e posteriormente analisados.

Os ensaios realizados foram planejados utilizando 3 variáveis independentes, que se referem à temperatura, T , tempo de residência, τ , e molaridade (relação estequiométrica) dos reagentes. Os valores de τ (tempo de residência) foram calculados nas condições normais de operação do reator Asia, atualmente instalado, de 1000 μL de volume.

Os valores de molaridade foram calculados com base na condição ideal estequiométrica, utilizando-se o isocianeto de *t*-butila como reagente limitante.

As três variáveis independentes foram escolhidas devido à grande influência que elas exercem no processo.

4.2.2. Procedimento Experimental - Compostos α -amino 1,3-dicarbonílicos

O procedimento experimental descrito a seguir foi utilizado para as sínteses dos produtos **5a** a **5o**, substituindo a amina e o ácido carboxílico, conforme a tabela 3 apresentada na discussão dos resultados.

Em um bequer de 5 mL foi pesado 1 mmol (123,2 mg) de *p*-anisidina (**1a**) com 0,5 mmol (56,5 μL) de isocianeto de *t*-butila (**4a**) e dissolvido em 1 mL de MeOH. Em outro bequer de 5 mL foi pesado 1 mmol (156 mg) de ácido 3-clorobenzóico (**2a**)

⁴⁶ Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 8.

adicionado 2 mmol (0,4 mL) de glioalato de etila (**3a**) e diluído em 0,6 mL de MeOH. Encheu-se a seringa **1** com a mistura do primeiro bequer e a seringa **2** com a mistura do segundo bequer. Injetou-se manualmente 1 mL em cada injetor do loop do microrreator. A reação multicomponente ocorreu por difusão no chip com tempo de residência de 20 minutos. O esquema 14 mostra a disposição geral da reação:

Esquema 14. Disposição geral da reação com a amina (**1**) + ácido carboxílico (**2**) + glioalato de etila (**3a**) + isocianeto de *t*-butila (**4a**)

Quando as reações de Ugi foram realizadas de forma one-pot os reagentes foram adicionados na sequência apresentada no esquema 15:

Esquema 15. Disposição geral da reação de Ugi one-pot.

Procedimento: Num balão de 2 bocas sob agitação constante e temperatura de 60 °C foi adicionado 1 mmol da amina, 2 mmol (0,4 mL) de glioalato de etila (**3a**), 1 mmol do ácido, 0,5 mmol (56,5 μ L) de isocianeto de *t*-butila (**4a**) e dissolvido em 2 mL de MeOH. A reação ocorreu após 16 horas.

Produtos obtidos:

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino) 2-3-cloro-*N*-(4-metoxifenil) benzamidoetila (5a)

Produto obtido na forma pastosa de coloração marrom com rendimento de 85%. Foi proveniente da reação da *p*-anisidina (**1a**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,46 – 6,98 (m, 6H); 6,83 – 6,66 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,39 – 4,05 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 16,8 Hz, 12H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ 172,27; 159,08, 155,06; 134,33; 131,62; 130,48; 128,24; 123,52; 112,60; 110,95; 93,51; 85,58; 79,97; 55,92; 54,55; 52,21; 37,30; 28,30. **HRMS** calculada para [C₂₃H₂₇ClN₂O₅ + H]⁺: 447,16867. Massa encontrada: 447,1541. **IV** (cm⁻¹): 3313, 3073, 2983, 2937, 1762, 1687, 1628, 1512, 1216, 1171.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(3-cloro-*N*-(2-clorofenil) benzamida) (5b)

Produto obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 56%. Foi proveniente da reação da 2-cloro anilina (**1b**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,32 (dq, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 166,06; 163,81; 161,54; 134,81; 133,83; 130,38; 130,03; 129,92; 128,10; 73,43; 62,62; 52,10; 28,58; 14,00. **HRMS** calculada para [C₂₂H₂₄Cl₂N₂O₄ + H]⁺: 451,1191. Massa encontrada: 451,1190. **IV** (cm⁻¹): 3328, 3298, 2972, 1762, 1734, 1667, 1564, 1223, 750. **PF**: 72-75 °C.

3-Oxopropanoato de acetato de 2-(*N*-alil-3-clorobenzamido)-3-(*t*-butilamina) (5c)

Produto obtido na forma de um cristal amarelo com rendimento de 73%. Foi enviado para a cristalografia e obteve-se o raio-X apresentado página 38. Foi proveniente da reação da alilamina (**1e**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 – 7,18 (m, 1H), 5,31 (dd, *J* = 31,0, 13,8 Hz, 1H), 4,51 – 3,97 (m, 1H), 1,51 – 1,11 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 170,88; 134,59; 132,62; 130,41; 129,83; 127,15; 125,00; 77,43; 77,01; 76,59; 62,18; 51,50; 29,06; 29,04; 28,59; 14,00. **HRMS** calculada para [C₁₉H₂₅ClN₂O₄ + H]⁺: 381,15811. Massa encontrada: 381,1400. **IV** (cm⁻¹): 3293, 2978, 2965, 1758, 1615, 1447, 1182, 1156, 804, 700. **PF**: 109-114° C.

3-Oxopropanoato de acetato de 2-(*N*-benzil-3-clorobenzamido)-3-(*t*-butilamina) (5d)

Produto obtido na forma de um sólido branco-amarelado com rendimento de 71%. Foi proveniente da reação da benzilamina (**1d**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 8H), 4,71 (q, *J* = 16,6, 14,8 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 168,16; 136,70; 134,71; 130,35; 129,89; 128,71; 127,95; 127,26; 124,87; 62,16; 51,52; 28,58; 23,59. **HRMS** calculada para [C₂₃H₂₇ClN₂O₄ + H]⁺: 431,17376. Massa encontrada: 431,1574. **IV** (cm⁻¹): 3306, 3071, 2969, 2928, 1771, 1689, 1607, 1449, 1203, 1154, 696. **PF**: 129-135 °C.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(3-cloro-*N*-(prop-2-ínil)benzamida) (5e)

Produto obtido na forma pastosa de coloração amarela com rendimento de 89%. Foi proveniente da reação da amina propargílica (**1b**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,13 – 7,89 (m, 1H); 7,72 – 7,20 (m, 4H); 4,91 (s, 1H); 4,28 (q, J = 2,6 Hz, 2H); 1,36 (d, J = 26,8 Hz, 7H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,36; 134,72; 130,68; 129,97; 127,39; 125,21; 77,97; 77,46; 77,03; 76,61; 73,84; 62,32; 51,72; 29,08; 28,98; 28,56; 13,95. **HRMS** calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 379,14246; massa encontrada: 379,1265. **IV** (cm^{-1}): 3326, 2963, 2933, 1745, 1657, 1510, 1248, 1184, 1041, 840.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(*N*-(4-metoxifenil)benzamida) (**5f**)

Produto obtido na forma pastosa de coloração marrom com rendimento de 54%. Foi proveniente da reação da *p*-anisidina (**1a**) e o ácido benzóico (**2b**). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H); 7,40 – 7,10 (m, 6H); 6,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H); 4,30 (dd, J = 14,4; 7,2 Hz; 1H); 3,73 (s; 3H); 1,36 (d; J = 18,3 Hz; 10H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,41; 168,89; 163,81; 158,44; 136,94; 134,82; 129,84; 128,99; 128,68; 127,70; 114,26; 77,44; 77,02; 76,60; 68,09; 62,13; 55,35; 51,44; 28,62; 14,06. **HRMS** calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 413,20765; massa encontrada: 413,1875. **IV** (cm^{-1}): 3339, 2969, 2935, 1633, 1510, 1248, 1030, 840, 732, 700.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(3-cloro-*N*-(4-iodofenil) benzamida) (**5g**)

Produto obtido na forma pastosa de coloração marrom com rendimento de 40%. Foi proveniente da reação da 4-iodoanilina (**1f**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,08; 8,07; 8,00; 7,97; 7,58; 7,57; 7,56; 7,55; 7,46; 7,45; 7,44; 7,43; 7,42; 7,40; 7,37; 7,11; 7,03; 6,47; 6,45; 6,44; 6,40; 6,38; 6,37; 5,58; 5,58; 4,67; 4,34; 4,33; 4,32; 4,31; 4,30; 4,28; 4,26; 1,40; 1,39; 1,37; 1,34; 1,32; 1,30; 1,29; 1,28; 1,25, **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 168,96; 168,72; 166,07; 164,50; 163,82; 162,92; 161,56;

146,10; 145,19; 144,54; 143,51; 138,47; 138,03; 137,97; 137,88; 136,06; 134,82; 134,17; 133,85; 130,42; 130,37; 130,03; 129,93; 129,52; 129,21; 128,86; 128,11; 126,76; 121,91; 117,27; 116,21; 115,89; 92,55; 80,50; 79,28; 73,44; 66,96; 62,65; 52,11; 51,69; 28,61; 28,46. **HRMS** calculada para $[C_{22}H_{24}ClIN_2O_4 + H]^+$: 543,05475; massa encontrada: 543,0440. **IV** (cm^{-1}): 3363, 2969, 2933, 1730, 1488, 1249, 1222, 817, 750, 735.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(*N*-(4-metoxifenil) cinamamida (5h)

Produto obtido na forma pastosa de coloração marrom com rendimento de 50%. Foi proveniente da reação da *p*-anisidina (**1a**) e o ácido cinâmico (**2c**). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,16 – 7,04 (m, 1H), 6,97 – 6,65 (m, 5H), 6,57 – 6,48 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,29 (dd, J = 23,8, 7,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 4H), 1,36 (d, J = 30,9 Hz, 16H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,57; 169,12; 163,49; 158,54; 136,68; 132,54; 129,72; 128,39; 118,25; 114,48; 67,62; 62,39; 55,40; 51,80; 28,60; 13,97. **HRMS** calculada para $[C_{25}H_{30}N_2O_5 + H]^+$: 438,2155; massa encontrada: 438,2042. **IV** (cm^{-1}): 3332, 3082, 2970, 2935, 2840, 1726, 1631, 1512, 1246, 1220, 1032, 732.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(2-hidroxi-*N*-(4-metoxifenil) benzamida) (5i)

Produto obtido na forma pastosa de coloração amarela com rendimento de 46%. Foi proveniente da reação da *p*-anisidina (**1a**) e o ácido salicílico (**2d**). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 4H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177,83; 168,51; 166,68; 164,34; 159,36; 143,08; 135,16; 134,92; 129,58; 128,67; 127,99; 117,68; 114,71; 68,20; 62,10; 55,52; 51,41; 28,60; 14,04. **HRMS** calculada para

[C₂₃H₂₈N₂O₆ + H]⁺: 428,19474; massa encontrada: 428,1956. **IV** (cm⁻¹): 3332, 2967, 2935, 2840, 1728, 1650, 1613, 1248, 1033, 734.

3-Oxopropanoato de 3-(*t*-butilamino)-2-(3-cloro-*N*-ciclohexil benzamida) (5j)

Produto obtido na forma pastosa de coloração amarela com rendimento de 40%. Foi proveniente da reação da ciclohexilamina (**1g**) e o ácido 3-clorobenzóico (**2a**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,30 (ddd, *J* = 11,0, 7,2, 4,5 Hz, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 1,96 – 1,67 (m, 4H), 1,64 – 1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,31 – 1,08 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 170,68; 167,72; 165,91; 151,33; 137,32; 134,76; 130,05; 129,97; 129,94; 126,34; 124,03; 62,27; 62,03; 59,94; 51,16; 33,45; 31,74; 28,50; 25,49; 24,85; 14,01. **HRMS** calculada para [C₂₂H₃₁ClN₂O₄ + H]⁺: 423,20506; massa encontrada: 423,1908. **IV** (cm⁻¹): 2933, 2859, 1745, 1680, 1544, 1225, 1033, 914, 732.

3-Oxopropanoato de etil 3-(*t*-butilamino)-2-(4-bromo-*N*-metoxifenil)benzamida) (5k)

Produto obtido na forma pastosa de coloração marrom com rendimento de 80%. Foi proveniente da reação da *p*-anisidina (**1a**) com o ácido 4-bromobenzóico (**2e**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,5; 1,7 Hz, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 4H), 6,79 – 6,71 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,43 – 4,19 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,32 (td, *J* = 7,1; 1,7 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 169,25; 168,89; 163,41; 158,59; 136,59; 133,69; 130,99; 130,37; 128,93; 124,43; 114,41; 77,26; 67,71; 62,24; 55,38; 51,50; 28,61; 14,07. **HRMS** calculada para (C₂₃H₂₇BrN₂O₅ + H)⁺: 491,1181; massa encontrada: 491,1175. **IV** (cm⁻¹): 3343, 2969, 1728, 1641, 1510, 1246, 1032, 1015, 838, 734.

3-Oxopropanoato de etil 3-(*t*-butilamino)-2-(2-iodo-*N*-(4-metoxifenil)benzamida) (5l)

Produto obtido na forma sólida de coloração marrom claro com rendimento de 84%. Foi proveniente da reação da *p*-anisidina (**1a**) com o ácido 2-iodobenzóico (**2f**). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,71 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,21 (dt, $J = 6,9; 3,5$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 10,4$ Hz, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170,28; 168,18; 163,68; 158,67; 140,76; 139,06; 135,32; 130,08; 129,05; 128,90; 127,28; 114,46; 114,06; 93,21; 77,38; 62,21; 55,17; 51,41; 28,54; 14,16. **HRMS** calculada para $(\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$: 539.1043; massa encontrada: 539.1038. **IV** (cm^{-1}): 3369, 2978, 1685, 1650, 1514, 1253, 1030, 765. **PF**: 141-143 °C.

3-Oxopropanoato de etil 2-(*N*-benzil-4-bromobenzamido)-3-(*t*-butilamina) (5m)

Produto obtido na forma sólida de coloração amarela com rendimento de 74%. Foi proveniente da reação da benzilamina (**1d**) com o ácido 4-bromobenzóico (**2e**). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (td, $J = 18,1, 17,2; 9,0$ Hz, 7H), 4,73 (q, $J = 15,8$ Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 1,35 (s, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 171,80; 168,11; 163,83; 135,84; 133,80; 131,75; 128,70; 128,63; 127,85; 127,50; 124,67; 77,30; 63,27; 62,10; 55,10; 51,43; 28,54; 13,97. **HRMS** calculada para $(\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4 + \text{H})^+$: 475,1232; massa encontrada: 475,1225. **IV** (cm^{-1}): 3969, 1771, 1594, 1559, 1449, 1179, 10201, 1147, 830, 702. **PF**: 146-148 °C.

3-Oxopropanoato de etil 2-(N-benzil-2-iodobenzamido)-3-(*t*-butilamina) (5n)

Produto obtido na forma pastosa de coloração amarela com rendimento de 88%. Foi proveniente da reação da benzilamina (**1d**) com o ácido 2-iodobenzóico (**2f**). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 – 7,20 (m, 8H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,22 (ddd, $J = 23,9, 12,7, 7,3$ Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 171,62; 166,69; 164,74; 140,70; 139,40; 134,47; 130,81; 128,58; 128,24; 127,40; 92,59; 61,95; 54,86; 51,43; 28,64; 14,13. **HRMS** calculada para $(\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_4 + \text{H})^+$: 523,1093; massa encontrada: 523,1090. **IV** (cm^{-1}): 3317, 2969, 1745, 1685, 1179, 1166, 1030, 752, 700.

3-Oxopropanoato de etil 2-(4-bromo-*N*-(4-etinilfenil)benzamida)-3-(*t*-butilamina) (5o)

Produto obtido na forma sólida de coloração amarela com rendimento de 80%. Foi proveniente da reação da etinilanilina (**1h**) com o ácido 4-bromobenzóico (**2e**). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 4H), 4,70 (s, 1H), 4,39 – 4,18 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 1,39 (s, 11H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 169,01; 168,83; 162,98; 144,14; 133,20; 133,09; 131,20; 130,43; 127,43; 124,95; 121,13; 82,54; 78,42; 66,94; 62,40; 51,63; 28,60; 14,03. **HRMS** calculada para $(\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4 + \text{H})^+$: 485,1076; massa encontrada: 485,1074. **IV** (cm^{-1}) 3358, 3259, 2910, 1732, 1646, 1220, 1015, 842, 773. **PF**: 145-147 °C.

4.2.3. Procedimento Experimental – Scale-up da Reação de Ugi

Esquema 16. Disposição geral do scale-up da reação de Ugi.

Um *scale-up* foi realizado nas mesmas condições em que se obteve o produto **5e** conforme o esquema 16, alterando-se somente as quantidades utilizadas apresentadas na tabela 6:

Tabela 6. Reagentes para o scale-up da reação de Ugi

<i>Reagente</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Massa</i>	<i>Volume</i>
propargilamina	20 mmol		1,280 mL
isocianeto de t-butila	20 mmol		2,260 mL
glioxalato de etila	20 mmol		4,0 mL
ácido 3-clorobenzóico	20 mmol	3,120 g	
metanol			20 mL + 20 mL

Durante o procedimento experimental para a obtenção de 0,5 mmol, os reagentes foram injetados diretamente no loop do microrreator de fluxo contínuo. Para o scale-up os reagentes foram adicionados em duas garrafas e as duas bombas do microrreator foram ajustadas num fluxo de 25 μ L/min mantendo o tempo de residência em 20 minutos. O processo de scale-up foi realizado em 14 horas e após extração e purificação por cromatografia com sílica flash eluída com acetato de etila / hexano foram obtidos 3,39 g do produto com rendimento de 60%.

4.2.4. Procedimento Experimental – Obtenção de 1,2,3-Triazóis

Uma triagem foi realizada para definir as melhores condições para obtenção de 1,2,3-triazóis, conforme esquema 17:

Esquema 17. Disposição da reação para a obtenção de 1,2,3-triazóis.

Primeira etapa: Em um bequer de 5 mL foi pesado 1 mmol (117 mg) de etinilanilina (**1j**) com 0,5 mmol (56,5 μ L) de isocianeto de *t*-butila (**4a**) em 1 mL de MeOH. Em outro bequer de 5 mL foi pesado 1 mmol (201 mg) de ácido 4-bromobenzóico (**2e**), adicionado 2 mmol de glicoxalato de etila (**3a**) e diluído em 0,6 mL de MeOH. Encheu-se a seringa **1** com a mistura do primeiro bequer e a seringa **2** com a mistura do segundo bequer. Injetou-se manualmente 1 mL em cada injetor do loop do microrreator. A reação multicomponente ocorreu por difusão no chip do “climate controler” com tempo de residência de 20 minutos. Foi verificado em TLC que havia a formação do produto da reação de Ugi. O produto foi purificado e utilizado na segunda etapa do processo.

Segunda etapa: 0,2 mmol do produto obtido na primeira etapa foi transferido para um tubo, adicionou-se a 0,2 mmol da azida benzílica previamente preparada e purificada (27 mg), 0,2 mmol (38 mg) de iodeto de cobre, 0,2 mmol (42 μ L) de PMDETA

e 2 mL THF. Deixou-se sob agitação constante e aquecimento (60 °C) por 2 horas. Após este tempo foi verificado em TLC que havia a formação de 1,2,3-triazol. Foram feitas as extrações e lavado 3 vezes com AcOEt / NH₄Cl, seca com MgSO₄, filtrado, purificado em coluna AcOEt / Hexano e o solvente removido sob vácuo.

Produtos obtidos:

3-Oxopropanoato de etil 2-(4-bromo-*N*-(4-(1-(4-iodofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)benzamido)-3-(*t*-butilamina) (7a)

Produto obtido na forma sólida de coloração amarela com rendimento de 61%. Foi proveniente da reação do produto de Ugi **5o** com 1-azido 4-iodobenzeno (**6a**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 4,79 (s, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 169,13; 168,89; 163,18; 147,46; 143,86; 138,89; 136,48; 133,40; 131,15; 130,45; 129,10; 128,11; 126,71; 124,84; 121,93; 117,73; 93,76; 67,16; 62,43; 51,63; 28,64; 14,10. **HRMS** calculada para (C₃₀H₂₉BrIN₅O₄ + 3H)⁺: 732,0448; massa encontrada 732,0428. **IV** (cm⁻¹): 3358, 3259, 2910, 1732, 1646, 1220, 1015, 842, 773. **PF**: 191-193 °C.

3-Oxopropanoato de etil 2-(*N*-(4-(1-(benzo[d]tiazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-bromobenzamido)-3-(*t*-butilamina) (7b)

Produto obtido na forma sólida de coloração amarela com rendimento de 25%. Foi proveniente da reação do produto de Ugi **5o** com 6-azidobenzotiazol (**6b**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 4H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 169,15; 168,91; 163,19; 155,82; 153,19; 147,53; 143,92; 135,15; 134,43; 133,41; 131,16; 130,46; 129,13; 128,14; 126,71; 124,84; 124,70; 119,16; 118,31; 114,14; 77,26; 67,16; 62,42; 51,64; 28,64; 14,08. **IV** (cm⁻¹): 3345, 2970, 2114, 1641, 1482, 1033, 1013, 812. **HRMS** calculada para (C₃₁H₂₉BrN₆O₄S + H)⁺: 661,1232; massa encontrada: 661,1228. **PF**: 149-151 °C.

3-Oxopropanoato de etil 2-(4-bromo-*N*-(4-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)benzamido)-3-(*t*-butilamina) (7c)

Produto foi obtido na forma sólida de coloração amarela com rendimento de 68%. Foi proveniente da reação do produto de Ugi **5o** com 1-azido-4metoxibenzeno (**6c**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 2H),

4,77 (s, 1H), 4,43 – 4,19 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 169,15; 168,93; 163,19; 159,94; 147,03; 143,67; 133,45; 131,14; 130,46; 130,33; 129,49; 128,07; 126,63; 124,80; 122,17; 118,21; 114,83; 67,17; 62,40; 55,64; 51,61; 28,63; 14,08. **IV** (cm^{-1}): 3356, 2982, 2062, 1743, 1648, 1521, 1255, 1192, 1179, 832, 750. **HRMS** calculada para $(\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_5 + \text{H})^+$: 634,1665; massa encontrada: 634,1662. **PF**: 190-192 °C.

3-Oxopropanoato de etil 2-(*N*-(4-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-bromobenzamido)-3-(*t*-butilamino) (7d)

Produto obtido na forma pastosa de coloração amarela com rendimento de 62%. Foi proveniente da reação do produto de Ugi **5o** com a azida benzílica (**6d**). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,34 – 7,25 (m, 6H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 169,15; 168,92; 163,16; 147,07; 143,56; 134,47; 133,43; 131,13; 130,44; 129,64; 129,19; 128,88; 128,10; 127,97; 126,54; 124,77; 119,74; 67,17; 62,37; 54,30; 51,60; 28,62; 14,05. **HRMS** calculada para $(\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_4 + \text{H})^+$: 618,1715; massa encontrada: 618,1710. **IV** (cm^{-1}): 3343, 2967, 1728, 1641, 1222, 1015, 724, 706.

3-Oxopropanoato de etil 2-(4-bromo-*N*-(4-(1-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)benzamido)-3-(*t*-butilamina) (7e)

Produto obtido na forma sólida de coloração amarela com rendimento de 52%. Foi proveniente da reação do produto de Ugi **5o** com 1-azido-4-trifluorometilbenzeno (**6e**). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,46 – 4,20 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 169,15; 168,90; 163,17; 147,72; 144,07; 133,39; 131,17; 130,45; 128,89; 128,14; 127,19; 126,78; 124,86; 120,39; 117,69; 67,15; 62,44; 51,65; 28,63; 14,08. **HRMS** calculada para (C₂₅H₂₅BrF₃N₅O₄+ H)⁺: 672,1433; massa encontrada: 672,1425. **IV** (cm⁻¹): 3328, 3146, 2980, 2106, 1739, 1646, 1326, 1121, 825, 769. **PF**: 122-124 °C.

As azidas utilizadas foram sintetizadas no laboratório conforme o esquema 18:

Esquema 18. Síntese das azidas.

Procedimento: Uma solução de 44 mmol de azida de sódio foi preparada em 5,6 mL de água num balão de 2 bocas; 60 °C; refluxo e agitação constante. Adicionou-se 30 mmol de brometo de alila e 1,160 mL de THF. Num balão de 2 bocas adicionou-se uma proporção de 5 mmol do haleto para cada 10 mmol da azida de sódio. Foram utilizados 17 mL de DMSO como solvente. Deixou-se em refluxo por 24 horas; sob agitação e 60 °C. Após este tempo; o produto foi extraído com NaHCO₃ / AcOEt e filtrado com MgSO₄. Rotaevaporou-se o produto e deixou-se secar na bomba.

4.2.5. Procedimento Experimental - Ligação amídica

A partir do produto **5a** uma reação de saponificação foi realizada obtendo assim um ácido carboxílico a partir do éster (Esquema 19):

Esquema 19. Obtenção do ácido carboxílico a partir do éster.

Em um balão de duas bocas foram adicionados o produto da reação de Ugi **5a** (99 mg, 0,25 mmol); 1,4-dioxano (2 mL) e NaOH 6 mol/L (2 mL), a mistura foi agitada vigorosamente a 60 °C por 2 horas. Após este período foi acertado o pH para 1 utilizando uma solução de HCl 2 mol/L, em seguida removeu-se o solvente orgânico à pressão reduzida. A mistura foi extraída com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida.⁴⁷

O esquema 20 mostra a reação de formação de uma ligação amídica usando a tirosina (**9**) como fonte de amina, EDC, HOBt e DCM.

Esquema 20. Obtenção do peptídeo a partir do ácido carboxílico.

⁴⁷ Huang, Hanimin; Xia, Chugu; Xie, Pan. Patente US 2013 / 303798, **2013**.

Foi preparada uma solução de 0,2 mmol do produto **8** (83,6 mg) em DCM seco, adicionou-se 1-hidroxibenzotriazol (1,1 eq), seguido por EDC (1,2 eq). Após 5 minutos, adicionou-se a amina (46,2 mg; 0,2 mmol), seguida por *N*-metilmorfolina (1,2 eq). A mistura foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Em seguida, foi diluída com DCM e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo.

O produto foi purificado por cromatografia com sílica flash eluída com acetato de etila / hexano.

3-(4-Hidroxifenil) propanoato de metil 2-(2-(*t*-butilcarbamoil)-4-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida) (10)

Produto obtido como líquido fluorescente com rendimento de 48%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (td, *J* = 5,7, 4,8, 3,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 7,03 – 6,87 (m, 4H), 6,75 – 6,61 (m, 4H), 4,98 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,89 – 4,71 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,23 – 2,89 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 171,70; 171,53; 170,57; 170,17; 168,02; 167,84; 164,05; 163,96; 158,89; 155,24; 136,52; 136,39; 134,89; 133,90; 133,84; 130,47; 130,32; 130,15; 130,08; 129,23; 129,04; 128,93; 128,79; 127,36; 127,22; 126,87; 126,68; 115,73; 115,68; 114,53; 77,22; 67,37; 66,16; 55,42; 53,89; 53,68; 52,55; 52,49; 51,82; 51,60; 36,97; 36,50; 28,53. **HRMS** calculada para [C₃₁H₃₄ClN₃O₇ + H]⁺: 596,2163; massa encontrada: 596,2160. **IV** (cm⁻¹): 3343, 3064, 2969, 1743, 1641, 1512, 1249, 1222, 1033, 1024, 843, 734.

4.3. Espectros RMN ^1H e ^{13}C RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 5a. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 5a.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) **5b**.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) **5b**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 5d.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 5d.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 5e.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 5e.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) **5g**.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) **5g**.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **5h**.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) **5h**.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **5i**.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) **5i**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 5j.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 5j.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **5k**.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) **5k**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 5l.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 5l.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **5m**.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) **5m**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 5n.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 5n.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) **5o**.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) **5o**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7a.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 7a.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7b.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 7b.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **7c**.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) **7c**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) **7d**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) **7e**.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) **7e**.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **10**.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) **10**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho descrito foi elaborado com a finalidade de criar uma biblioteca de compostos utilizando o microrreator de fluxo contínuo para a síntese dos compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos através da reação de Ugi, estabelecendo assim o melhor tempo de residência, a melhor relação estequiométrica, temperatura e pressão, já que este aparelho permite controlar estas variáveis de forma precisa. Estes compostos foram sintetizados, caracterizados e apresentaram rendimento de moderado a bom (46% a 89%).

Algumas moléculas foram sintetizadas nas formas *one-pot* e no microrreator de fluxo contínuo; o que possibilitou um comparativo dos rendimentos obtidos dos produtos **5a**, **5m**, **5n** e **5o** que tiveram rendimentos de 65%, 38%, 36% e 31% respectivamente. Os mesmos produtos apresentaram 89%, 74%, 88% e 80% quando sintetizados no microrreator de fluxo contínuo. Com estes resultados pôde-se notar a eficiência do equipamento utilizado.

Um *scale-up* da reação de Ugi foi realizado com rendimento satisfatório (60%).

Também foi possível aplicar a metodologia relacionada à cicloadição catalisada por cobre entre alquinos e azidas para a síntese de compostos 1,2,3-triazóis; estes produtos estão disponíveis no laboratório e é possível dar continuidade a este trabalho realizando testes biológicos.

Este foi o primeiro trabalho realizado no Laboratório de Compostos Heterocíclicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas utilizando o microrreator de fluxo contínuo e poderá servir como referência a novos projetos visto que atendeu as necessidades deste trabalho com efetividade.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: Ficha do Aluno

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9138 - 9233858/1 - Evelin Fornari Pereira

Email: evelin.fornari@usp.br
Data de Nascimento: 28/08/1978
Cédula de Identidade: RG - 28.957.114-5 - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas - Faculdade de São Bernardo do Campo - São Paulo - Brasil - 2003

Curso: Mestrado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Insumos Farmacêuticos
Data de Matrícula: 28/01/2015
Início da Contagem de Prazo: 28/01/2015
Data Limite para o Depósito: 28/07/2017
Orientador: Prof(a). Dr(a). Helio Alexandre Stefani - 27/08/2015 até o presente.
Email: hstefani@usp.br

Proficiência em Línguas: Inglês; Aprovado em 28/01/2015

Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 08/03/2016

Data do Depósito do Trabalho:

Título do Trabalho:

Data Máxima para Aprovação da Banca:

Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:

Data da Defesa:

Resultado da Defesa:

Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 28/01/2015

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor a partir de 20/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula Regular em 13/07/2016

Impresso em: 01/02/2017 17:32:46

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências
Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9138 - 9233858/1 - Evelin Fornari Pereira

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5712-7/1	Introdução à Síntese de Fármacos	02/03/2015	10/05/2015	150	10	90	B	N	Concluída
FBT5717-1/1	Intensificação de Processos Químico-Farmacêuticos com Aplicações da Química Verde	17/03/2015	19/05/2015	90	6	87	A	N	Concluída
FBF5704-6/4	Análise Espectrométrica de Fármacos	02/03/2016	14/06/2016	150	10	82	A	N	Concluída
FBF5777-3/6	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos I	10/03/2016	30/06/2016	45	3	100	A	N	Concluída
FBA5728-4/3	Aprimoramento Pedagógico	16/08/2016	12/09/2016	60	4	89	A	S	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	0	25	29
Estágios:			
Total:	0	25	29

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:
A - Excelente; com direito a crédito; B - Bom; com direito a crédito; C - Regular; com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.
Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula Regular em 13/07/2016

Impresso em: 01/02/2017 17:32:46

Anexo 2: Currículo Lattes

±Evelin Fornari Pereira

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7938467219723572>
- Última atualização do currículo em 23/02/2017

. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Evelin Fornari Pereira

Nome

FORNARI, E.

Nome em citações bibliográficas

Endereço

Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
Avenida Professor Lineu Prestes, 580
Butantã
05508000 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30913116

Endereço Profissional

Formação acadêmica/titulação

2015

Mestrado em andamento em Fármacos e Medicamentos (Conceito CAPES 4).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Síntese de compostos α -amino-1,3-dicarbonílicos em microrreator de fluxo contínuo e suas aplicações, Orientador: 😊 Hélio Alexandre Stefani.
Palavras-chave: microrreator; multicomponente; síntese.
Grande área: Ciências Exatas e da Terra

2012 interrompida

Graduação interrompida em 2013 em Biomedicina.
Universidade Paulista, UNIP, Brasil.
Ano de interrupção: 2013

2002 - 2003

Graduação em Química.
Faculdade de São Bernardo do Campo, FASB, Brasil.

1999 interrompida

Graduação interrompida em 2001 em Química.
Universidade Presbiteriana Mackenzie, MACKENZIE, Brasil.
Ano de interrupção: 2001

1994 - 1997

Curso técnico/profissionalizante em Laboratorista Industrial.
ETEC Lauro Gomes, ETEC, Brasil.

Formação Complementar

Cambridge Certificate in Advanced English. (Carga horária: 200h). English Language School In Sydney, ELSIS, Austrália.	2012 - 2012
Gerenciamento de Projetos. (Carga horária: 20h). Green Treinamento, GREEN, Brasil.	2010 - 2010
COBIT 4 Foundation. (Carga horária: 16h). Green Treinamento, GREEN, Brasil.	2010 - 2010
ITIL - Fundamentos ITIL V3. (Carga horária: 28h). Green Treinamento, GREEN, Brasil.	2010 - 2010
Técnicas de Gerência de Projetos. (Carga horária: 5h). Fundação Getúlio Vargas, FGV, Brasil.	2010 - 2010
Gestão da Tecnologia da Informação. (Carga horária: 5h). Fundação Getúlio Vargas, FGV, Brasil.	2010 - 2010
Managing a MS Windows Server Environment. (Carga horária: 20h). Microsoft Corporation, MC*, Estados Unidos.	2008 - 2008
Maintaining MS Windows Server Environment. (Carga horária: 20h). Microsoft Corporation, MC*, Estados Unidos.	2008 - 2008

Atuação Profissional

BASF - Matriz São Paulo, BASF, Brasil.

Vínculo institucional

1998 - 1998

Vínculo: Estágio, Enquadramento Funcional: Estágio, Carga horária: 40, Regime: Dedicação exclusiva.

Outras informações

Laboratório de Desenvolvimento de Tintas e Vernizes - Estágio obrigatório - ETE Lauro Gomes

Akzo Nobel, AKZO NOBEL, Brasil.

Vínculo institucional

2001 - 2002

Vínculo: Estágio, Enquadramento Funcional: Estágio, Carga horária: 40

Outras informações

Laboratório de Colorimetria Computadorizada: Estágio obrigatório - Universidade Presbiteriana Mackenzie

Áreas de atuação

Grande área: Ciências Biológicas / Área: Bioquímica.

1.

Idiomas

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Inglês

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Espanhol

Compreende Pouco, Fala Pouco, Lê Pouco, Escreve Pouco.

Alemão

Produções

Produção bibliográfica

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

Capacitação Teórica/Prática e Operacional no Reator Asia. 2015. (Outra).

1.

Palestra: Química em fluxo contínuo. 2015. (Outra).

2.

Palestra: Transition metal catalysis. 2015. (Outra).

3.

Palestra - Parcerias em P&D. 2015. (Outra).

4.

Workshop SciFinder. 2015. (Outra).

5.

Vascular Biology Symposium. 2013. (Simpósio).

6.

II Jornada da Saúde. 2012. (Seminário).

7.

Anexo 3: Artigo – Molecular Diversity

Molecular Diversity - MODI-D-17-00066

Synthesis of α -amino-1,3-dicarbonyl compounds via Ugi flow chemistry reaction: access to functionalized 1,2,3-triazolyl core

Stanley N. S. Vasconcelos,^{a*} Evelin Fornari,^a Ignez Caracelli,^b Hlio A. Stefani^{a*}

^a Departamento de Farmcia, Faculdade de Cincias Farmacuticas, Universidade de So Paulo, So Paulo, SP – Brasil. ^b Departamento de Fsica Universidade Federal de So Carlos, So Carlos - SP, Brasil.

Corresponding author: stanley@usp.br; hstefani@usp.br. Tel: 55 11 3091-3654

Abstract: The Ugi multicomponent reaction has been used as an important synthetic route to obtain compounds with potential biological activity. Supported by a continuous flow reactor, we present the rapid and efficient synthesis of α -amino-1,3-dicarbonyl compounds with yields ranging from moderate to good via a Ugi flow chemistry reaction. Such α -amino-1,3-dicarbonyl compounds act as precursors for the production of α -amino acids via hydrolysis of the ethyl ester as well as building block in the synthesis of novel structural 1,2,3-triazole ring. The α -amino acid derivatives of the Ugi flow products were shown to be a key substrate for the synthesis of novel synthetic peptide structure.

Keywords: Multicomponent reaction, Ugi reaction, Click Chemistry, Triazole, Flow chemistry

Introduction

In recent years, advances in flow chemistry have allowed the use of microreactor-based (microfluidic-chip) technologies as a powerful tool for the synthesis of small molecule libraries, benefiting the drug discovery process [1-2]. Some advantages of this technology include optimal heat transfer, the development of processes that would be difficult to perform safely in traditional batch equipment [3], enhanced reagent mixing, precise reaction times, lower costs for optimisation of reaction conditions, and the ability to conduct multistep reactions in a single, unbroken microreactor sequence [4-5].

Microreactors have been used for photochemical applications [6], cross-coupling reactions [7-8], hydrogenation [9], oxidation of alcohols [10] and heterocycle chemistry [11] via Cu-catalysed azide-alkyne cycloaddition reactions using copper tube reactors [12], including multicomponent reactions [13-14].

The Ugi four-component reaction [15] fits into the context of multicomponent reactions and it has played an important role in obtaining biologically active compounds, such as GSK221149A, a potent and selective oxytocin antagonist [16-17]. Indinavir intermediate, used as an antiretroviral therapy to treat HIV [18], Trabectedin [19], an anti-tumour drug; and Lemonomycin, an alkaloid member of the tetrahydroisoquinoline family of antitumour antibiotics. Lemonomycin was first isolated from the fermentation broth of *Streptomyces candidus* [20-21], that shows antibacterial activity and comprises complex natural products (Figure 1).

Figure 1. Biologically active compounds

In this sense, Ugi products can be achieved via flow chemistry using a microreactor to provide rapid and efficient access to α -amino-1,3-dicarbonyl derivatives, until then, to obtain the same class of compounds was only possible via overnight reaction with moderate yields [22]. These structures, which are generated from the addition of four different compounds in the same reactor, can produce highly functionalised synthetic α -amino acids derivatives, among them an intermediate in the synthesis of novel 1,2,3-triazolyl compounds.

Results and Discussion

We began our studies by obtaining the Ugi product **5a** with the reagents prepared according to table 1. Amine **4a**, ethylglyoxalate **2a**, and acid **3a** in MeOH were injected through pump 1 and the isocyanate **1a** in MeOH was injected through pump 2. The flow of each pump was adjusted so that the residence time of the mixture inside the microreactor was one minute, at 25 °C. The reagent concentrations were maintained at 0.5 mol/L. Under these conditions, the conversion of imine (reaction product between ethylglyoxalate and *p*-anisidine) to the product was only 12% via GC-FID (Table 1, entry 1).

When heated to 60 °C the conversion to product was 40% (Table 1, entry 2), so we decided to change the residence time to 5 minutes at 40 °C, achieving 49% conversion (Table 1, entry 3). Using a residence time of 10 minutes led to an increase of conversion product with increasing temperature, from 25 °C to 80 °C (Table 1, entries 4–7) however, above 80 °C a decrease was observed in product conversion (Table 1, entries 8 and 9). Lower conversion was detected using 20 minutes of residence time, 83% (Table 1, entry 10) compared with the conversion with 10 minutes residence.

Table 1. Reaction conditions in continuous flow.^a

Ent ry	Residen ce	Temperatu re	Molarity 1a:2a:3a:4a	Yiel d
1	1	25	0.5:0.5:0.5:	12 ^c
2	1	60	0.5:0.5:0.5:	40 ^c
3	5	40	0.5:0.5:0.5:	49 ^c
4	10	25	0.5:0.5:0.5:	68 ^c
5	10	40	0.5:0.5:0.5:	75 ^c
6	10	60	0.5:0.5:0.5:	86 ^c
7	10	80	0.5:0.5:0.5:	90 ^c
8	10	90	0.5:0.5:0.5:	88 ^c
9	10	100	0.5:0.5:0.5:	87 ^c
10	20	40	0.5:0.5:0.5:	83 ^c
11	10	25	1:1:1:1	65 ^c
12	10	80	1:1:1:1	97 ^c
13	10	80	1:1:1:1	66 ^{b,c}
14	1	80	1:1:1:1	62 ^c
15	5	80	1:1:1:1	91 ^c
16	10	80	0.5:1:1:1	97 ^c ,
17	10	80	1:2:1:1	97 ^c ,
18	10	80	1:1.2:1.2:1.	52 ^d

19	10	80	0.5:2:1:1	99 ^c ,
20	20	80	0.5:2:1:1	99 ^c ,

^aReaction conditions: 1 mL of solvent was used in each syringe

^bMeOH/ACN (1:1) as solvent. ^cConsumption of imine was determined by GC-FID. ^dIsolated yield. Ultrasound, 20 min., 64% isolated yield.

Conventional stirring at room temperature, 69% isolated yield.

In an attempt to improve the conversion rates, we decided to double the concentration of the reactants in the reaction medium, which led to the conversion of 97% of the product (Table 1, entry 12). Maintaining the reagents at 1 mol/L in the reaction medium with 10 minutes residence time, we investigated the use of the milder temperature 25 °C, but the conversion was reduced to 65% (Table 1, entry 11). Similar results were obtained using the solvent mixture ACN:MeOH in the proportion of 1:1 (Table 1, entry 13) or when reducing the residence time to 1 minute (Table 1, entry 14) however, keeping the reactants in the microreactor for 5 minutes, the conversion increased considerably to 91% (Table 1, entry 15).

Using the best conditions of residence time and temperature, we investigated the best stoichiometric ratio among the reactants. Initially we reduced the isocyanide charge to 0.5 mol/L and kept all other reagents at 1 mol/L, obtaining 97% conversion and 61% isolated yield (Table 1, entry 16).

When we doubled the concentration of aldehyde **2a** to 2 mol/L, and the other reagents were maintained at 1 mol/L, the conversion rate remained constant, but the isolated yield increased to 68%. When we used the isocyanide as the limiting reactant with a slight excess of the other reagents (1.2 eq), there was a decrease in the isolated yield (Table 1, entry 18).

The arrangement and stoichiometry of the reagents were changed, so that the isocyanide **1a** (0.5 mol/L) and the amine **4a** (1 mol/L) were pumped by injector 1 while the aldehyde **2a** (2 mol/L) and the acid **3a** (1 mol/L) were pumped by injector 2 (Scheme 1). Under these conditions, which led to an improved conversion rate and 72% isolated yield (Table 1, entry 19), we increased the residence time to 20 minutes in an attempt to improve the isolated yield (Table 1, entry 20), and the desired product was isolated at a yield of 85%.

Scheme 1. Optimized disposal for Ugi reaction.

With the best conditions established, we expanded the scope of the reaction in order to obtain different α -amino-1,3-dicarbonyl compounds. To this end, we exchanged the source of carboxylic acid and amine, as shown in Figure 2. When 2-chloro-aniline was used, the product **5b** was obtained in 56% yield. Allyl, benzyl and propargyl amines were used and their respective products were obtained in 73%, 71% and 89% yield. When *t*-butyl amine was applied the yield was 73% (product **5f**). Product **5g** was synthesised using 4-iodoaniline and the yield presented was 40%. A test with cyclohexylamine resulted in a 40% yield (**5h**). Benzoic acid was used to replace 3-chlorobenzoic acid, and the desired product **5i** was obtained at 54% isolated yield. Chloroacrylic acid was also used to replace 3-chlorobenzoic acid and the product **5j** was obtained in 51% of yield. The product synthesised as **5k** using cinnamic acid had a yield of 50%. We also synthesised product **5l** using salicylic acid and the yield presented was 46%.

^aYield of isolated product.

Figure 2. Ugi products achieved via flow chemistry reactor.

Carboxylic acid containing bromine attached at position *para* was used with different amines, the reaction with benzyl amine provided the desired product **5o** in 74%, an increase in the yield was observed when used anilines instead of alkyl amine, as showed in figure 2, the products **5m** and **5q** were achieved with the same yields, 80%. The presence of iodine on the *ortho* position at carboxylic acid fragment let to good yields products **5n** (84%) and **5p** (88%).

Confirmation of the NMR results was accomplished by the X-ray crystal structure determination of compound **5c**, slow recrystallization from ethyl acetate provided crystals (Figure 3).

Figure 3. The molecular structure of ethyl 2-(*tert*-butylcarbamoyl -2-[1-(3-chlorophenyl)-*N*-(prop-2-en-1-yl)formamido]acetate (**5c**).

In addition, the reaction was scaled up under the same optimized conditions described above to achieve the **5e** product. For scale-up, the reactants were added in two bottles and the microreactor pumps were adjusted to 25 μ L / min, maintaining the residence time in 20 minutes. The scale-up procedure was carried out for continuous 14 hours providing 0.24 g of the product per hour, at the end of 14 hours, 3.39 g of pure product was obtained, which corresponds 60% of yield (Scheme 2).

Scheme 2. Scale-up for the continuous flow.

Stimulated with the possibility to form triazole rings from product **5q**, we investigated different azides under copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) conditions, the result of the application is presented in Scheme 3. The use of 4-iodo phenylazide provided the product **7a** in 61% of yield, as well as, benzyl azide, the desired **7d** product was isolated in 62% of yield. Azide attached at fused heterocyclic ring for our surprise, led to the product in just 25% of yield, small amount of start material was recovered. When we compare the products **7c** and

7e, we observe a better yield, 68% attributed to product **7c**, we believed that the presence of an electron-donor group at azide contributes positively to yields, while the electron withdraw group takes 52% of yield.

Scheme 3. Triazole ring formation.^a

^aYield of isolated product.

The use of ethylglyoxalate as aldehyde source allow us the possibility to increase the functionality of the Ugi product **5a** applied in a peptide formation. For this purpose we promoted the selective functional group conversion of ethyl ester to the free carboxylic acid **8** by hydrolysis with 6 M NaOH with 90% yield. The product could be used after a simple extraction. The crude product was reacted in the presence of *L*-tyrosine methyl ester **9** using 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) in DCM for 12 h. After purification, the resulting synthetic peptide **10** was isolated with 48% yield, as illustrated in scheme 4.

Scheme 4. Ugi product applied in a peptide formation.

Summary

Based on the results presented here, we conclude that α -amino-1,3-dicarbonyl compounds can be obtained quickly and in good yields via flow chemistry, acting as a powerful intermediate for CuAAC, providing 1,2,3-triazole ring derivative in moderate yields. We also show that from the Ugi product, it was possible to achieve α -amino acid derivatives after simple alkaline hydrolysis of the ethyl ester, the acid was then reacted with *L*-tyrosine methyl ester to form the peptide **10**. The combination of different substrates via the current methodology opens the possibility of the creation of a synthetic peptides library, as well as the development of chiral Ugi products in large scale, as demonstrated here. These studies are currently underway.

Experimental section

^1H NMR ^{13}C NMR and spectra were recorded on a Bruker DPX 300 at 300 MHz and 75 MHz, respectively, using CDCl_3 . Chemical shifts are reported in *ppm*, referenced to the solvent peak of CDCl_3 or tetramethylsilane (TMS) as the external reference. Data are reported as follows: chemical shift (δ), multiplicity, coupling constant (*J*) in Hertz and integrated intensity. Abbreviations to denote the multiplicity of a particular signal are s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), sex (sextet) and m (multiplet). Column chromatography was performed using silica gel (230-400 mesh). Thin Layer Chromatography (TLC) was performed using silica gel UV254, 0.20 mm thickness. IR spectra were recorded using an Agilent Cary 630 FTIR Spectrometer. High-Resolution Mass Spectra were obtained using a high-resolution ESI-TOF mass spectrometer Shimadzu LCMS-IT-TOF. A Syrris Asia system equipped with Asia pump (2 channels), Asia reagent injector, Asia 250 μL microreactor glass chip and an Asia back pressure controller.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge financial support from the São Paulo Research Foundation (FAPESP - grant 2012/00424-2 and fellowship 2013/17960-7 to S.N.S.V.)

and The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for a fellowship (306119–2014-5 to HAS and 306121/2013-1 to IC). We thank Professor Regina H. A. Santos from IQSC-USP for the X-ray data collection.

1. References 1. Herath A, Cosford NDP (2010) One-Step Continuous Flow Synthesis of Highly Substituted Pyrrole-3-carboxylic Acid Derivatives via in Situ Hydrolysis of tert-Butyl Esters. *Org Lett* 12:5182–5185. doi: 10.1021/ol102216x. 2.
2. Kappe CO, Van der Eycken E (2010) Click chemistry under non-classical reaction conditions. *Chem Soc Rev* 39:1280-1290. doi: 10.1039/B901973C.
3. Gutmann B, Cantillo D, Kappe CO (2015) Continuous-Flow Technology—A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. *Angew Chem Int Ed* 54:6688 –6728. doi: 10.1002/anie.201409318.
4. Razzaq T, Kappe CO (2010) Continuous Flow Organic Synthesis under High-Temperature/Pressure Conditions. *Chem Asian J* 5:1274–1289. doi: 10.1002/asia.201000010.
5. Pagano N, Herath A, Cosford NDP (2011) An Automated Process for a Sequential Heterocycle/Multicomponent Reaction: Multistep Continuous Flow Synthesis of 5-(Thiazol-2-yl)-3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *J Flow Chem* 1:28–31. doi: 10.1556/jfchem.2011.00001.
6. Sugiono E, Rueping M (2013) A combined continuous microflow photochemistry and asymmetric organocatalysis approach for the enantioselective synthesis of tetrahydroquinolines. *Beilstein J Org Chem* 9:2457–2462. doi: 10.3762/bjoc.9.284.
7. Dalla-Vechia L, Reichart B, Glasnov T, Miranda LSM, Kappe CO, de Souza ROMA (2011) A three step continuous flow synthesis of the biaryl unit of the HIV protease inhibitor Atazanavir. *Org Biomol Chem* 11:6806–6813. doi: 10.1039/C3OB41464G.
8. Noël T, Musacchio AJ (2011) Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Heteroaryl Halides and Arylboronic Acids in Continuous Flow. *Org Lett* 13:5180–5183. doi: 10.1021/ol202052q.
9. Kleinke AS, Jamison TF (2013) Hydrogen-Free Alkene Reduction in Continuous Flow. *Org Lett* 15:710–713. doi: 10.1021/ol400051n.
10. Ambreen N, Kumar R, Wirth T (2013) Hypervalent iodine/TEMPO-mediated oxidation in flow systems: a fast and efficient protocol for alcohol oxidation. *Beilstein J Org Chem* 9:1437–1442. doi: 10.3762/bjoc.9.162.

11. Herath A, Cosford NDP (2010) One-Step Continuous Flow Synthesis of Highly Substituted Pyrrole-3-carboxylic Acid Derivatives via in Situ Hydrolysis of *tert*-Butyl Esters. *Org Lett* 12:5182–5185. doi: 10.1021/ol102216x.
12. Varas AC, Noël T, Wang Q, Hessel V (2012) Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloadditions in Microflow: Catalyst Activity, High-T Operation, and an Integrated Continuous Copper Scavenging Unit. *ChemSusChem* 5:1703–1707. doi: 10.1002/cssc.201200323.
13. Bagley MC, Fusillo V, Jenkins RL, Lubinu MC, Mason C (2013) One-step synthesis of pyridines and dihydropyridines in a continuous flow microwave reactor. *Beilstein J Org Chem* 9:1957–1968. doi: 10.3762/bjoc.9.232.
14. Salvador, CEM, Pieber B, Neu PM, Torvisco A, Andrade CKZ, Kappe CO (2015) A Sequential Ugi Multicomponent/Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Approach for the Continuous Flow Generation of Cyclic Peptoids. *J Org Chem* 80:4590–4602. doi: 10.1021/acs.joc.5b00445
15. Ugi I (1962) The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions *Angew Chem Int Ed* 1:8–20. doi: 10.1002/anie.19620008.
16. Liddle J, Allen MJ, Borthwick AD, Brooks DP, Davies DE, Edwards RM, Exall AM, Hamlett C, Irving WR, Mason AM, McCafferty GP, Nerozzi F, Peace S, Philp J, Pollard D, Pullen MA, Shabbir SS, Sollis SL, Westfall TD, Woollard PM, Wuc C, Hickeya DMB (2008) The discovery of GSK221149A: A potent and selective oxytocin antagonist. *Bioorg Med Chem Lett* 18:90–94. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.11.008.
17. Sollis SL (2005) Short and Novel Stereospecific Synthesis of Trisubstituted 2,5-Diketopiperazines. *J Org Chem* 70:4735–4740. doi: 10.1021/jo0501137.
18. Rossen K, Pye PJ, DiMichelc LM, Volante RP, Reider PJ (1998) An Efficient Asymmetric Hydrogenation Approach to the Synthesis of the Crixivan® Piperazine Intermediate Tetrahedron *Lett* 39:6823–6826. doi: 10.1016/S0040-4039(98)01484-1.
19. Corey EJ, Gin DY, Kania RS (1996) Enantioselective Total Synthesis of Ecteinascidin 743. *J Am Chem Soc* 118:9202–9203. doi: 10.1021/ja962480t.
20. Ashley ER, Cruz EG, Stoltz BM (2003) The Total Synthesis of (–)-Lemonomycin. *J Am Chem Soc* 125:15000–15001. doi: 10.1021/ja039223q.

21. Yoshida A, Akaiwa M, Asakawa T, Hamashima Y, Yokoshima S, Fukuyama T, Kan T (2012) Total Synthesis of (–)-Lemonomycin. *Chem Eur J* 18:11192–11195. doi: 10.1002/chem.201202073.
22. Martinez-Ariza G, Ayaz M, Roberts SA, Rabanal-León WA, Arratia-Pérez R, Hulme C (2015) The Synthesis of Stable, Complex Organocesium Tetramic Acids through the Ugi Reaction and Cesium-Carbonate-Promoted Cascades. *Angew Chem Int Ed* 54:11672–11676. doi: 10.1002/anie.201504377.