

Reações Ugi assistidas por microondas na síntese de peptóides.

Otilie E. Vercillo (PQ), Angélica de Fátima S. Barreto (IC), Carlos Kleber Z. Andrade (PQ)*

ckleber@unb.br

Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, 70910-970 Brasília-DF, Brasil

Palavras Chave: Reações Ugi, peptóides, microondas

Introdução

Peptóides¹ são oligômeros de N-alquilglicinas substituídas capazes de mimetizar a estrutura primária de peptídeos. Eles são compostos atrativos para a descoberta e desenvolvimento de fármacos por apresentarem atividades biológicas interessantes e estabilidade metabólica.

A reação Ugi 4-componentes (U-4CR) é uma das mais versáteis ferramentas para a construção de peptóides. Essa reação gera uma diamida (peptóide), em um único passo, a partir de quatro compostos: uma amina, um ácido carboxílico, um aldeído ou cetona, denominado oxo-componente, e um isocianeto.

Dando sequência à nossa pesquisa na síntese de peptóides com potenciais ações terapêuticas,² e com o intuito de acelerar esse processo, decidi-se empregar o uso de microondas na reação Ugi. O uso de microondas nessa reação ainda não foi muito explorado. Em 1999, Nielsen e Hoel³ empregaram essa técnica em reações em fase sólida. Posteriormente, a reação Ugi em solução assistida por microondas foi empregada na síntese de heterociclos.⁴

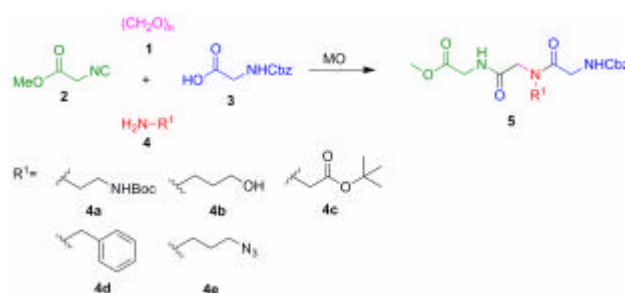
Resultados e Discussão

Aliando as vantagens da reação Ugi às melhorias ocasionadas pelo emprego da radiação microondas, decidiu-se desenvolver uma metodologia para a síntese de peptóides.

O desenvolvimento da metodologia se iniciou com o estabelecimento das condições ideais para a reação de várias aminas com paraformaldeído (1), Cbz-glicina (3) e isocianoacetato de metila (2) (Esquema 1). Inicialmente, foram testadas as seguintes aminas: etilenodiamina mono-Boc protegida (4a), 3-amino-1-propanol (4b), éster *t*-butilico da glicina (4c), benzilamina (4d) e 3-azido-1-propanamina (4e). Ao todo, 4 metodologias diferentes foram empregadas, variando o uso de solvente e a potência do microondas. No método A, foram utilizadas condições clássicas da reação Ugi (MeOH, TA); no método B, a reação foi realizada em microondas com potência de 160W e sem solvente. No método C, a reação foi feita em MeOH e em microondas, com potência de 160W. No método D, a potência do microondas foi reduzida a 70W e MeOH foi utilizado

como solvente. Em todas as condições, empregou-se um microondas caseiro (Panasonic Inverter). Os resultados estão resumidos na tabela 1.

O uso de microondas ocasionou uma drástica diminuição nos tempos reacionais, com aumentos de rendimento para as aminas 4b e 4e, utilizando o método D. No próximo passo, as reações serão testadas nestas mesmas condições, mas sem o uso de solvente, para definir as condições ideais e seguir com o desenvolvimento da metodologia.



Esquema 1. Reações Ugi testadas.

Tabela 1. Resultados

Amina	Método, tempo	Rend(%)	Amina	Método, tempo	Rend(%)
4a	A, 24h	98	4a	B, 20min	52
4a	C, 3min	60	4a	D, 10min	88
4b	A, 24h	51	4b	B, 20min	54
4c	A, 24h	84	4c	B, 22min	53
4d	A, 24h	82	4d	D, 5min	76
4e	A, 24h	89	4e	D, 10min	91

Conclusões

Os bons rendimentos até agora obtidos nas reações Ugi assistidas por microondas tornam a metodologia aqui desenvolvida bastante atrativa para aplicação na síntese de peptóides.

Agradecimentos

IQ-UnB, PIBIC, CNPq

¹Zuckermann, R. N.; Matin, E. J.; Spellmeyer, D. C.; Stauber, G. B.; Shoemaker, K. R.; Kerr, J. M.; Figliozzi, G. M.; Goff, D. A.; Siani, M.A.; Simon, R. J.; Banville, S. C.; Brown, E. G.; Wang, L.; Richter, L. S.; Moss, W. H. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2678.

² Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.

³ Hoel, A. M. L.; Nielsen, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3941.

⁴ Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774.