

NOVA ABORDAGEM SINTÉTICA PARA OXAZÓIS E SUA UTILIZAÇÃO EM  
REAÇÕES DE DIELS-ALDER.

**MONIQUE KORT-KAMP FIGUEIREDO**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE -UENF  
CAMPOS DOS GOYTACAZES –RJ

Agosto – 2006



NOVA ABORDAGEM SINTÉTICA PARA OXAZÓIS E SUA UTILIZAÇÃO EM  
REAÇÕES DE DIELS-ALDER.

**MONIQUE KORT-KAMP FIGUEIREDO**

“Monografia apresentada no Centro de Ciência e Tecnologia, da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para obtenção de título de graduada em Licenciatura em Química”.

Orientador: Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

CAMPOS DOS GOYTACAZES –RJ

Agosto – 2006

NOVA ABORDAGEM SINTÉTICA PARA OXAZÓIS E SUA UTILIZAÇÃO EM  
REAÇÕES DE DIELS-ALDER.

**MONIQUE KORT-KAMP FIGUEIREDO**

“Monografia apresentada no Centro de Ciência e Tecnologia, da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para obtenção de título de graduada em Licenciatura em Química”.

Aprovada em 04 de agosto de 2006

Comissão Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup> Rosana Giacomini (Doutora, Química Orgânica) - UENF

---

Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos (Doutor, Química Orgânica) - UENF

---

Prof. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (Doutor, Química Orgânica) - UENF

Orientador

## **Agradecimentos**

A DEUS

A minha mãe e meu pai, presentes em todos os momentos física ou espiritualmente.

Ao meu irmão Denisson e aos demais familiares por todo apoio.

Ao meu namorado Raphael por todo apoio e companheirismo.

As minhas amigas de estudo e companheirismo Juliana, Luciana, Paula e Letícia e todas as companheiras de república pelo apoio e compreensão.

Aos colegas de laboratório, principalmente o Jorge Eduardo Cassani e o Almir Andreão pelo apoio e cooperação.

Ao professor Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda, pela orientação.

A todos os professores da graduação pelos conhecimentos transmitidos.

## Sumário

<b>1. Introdução</b> -----	01
1.1. Ocorrência -----	02
1.2. Propriedades físicas e químicas do oxazol-----	03
1.2.a. Reações:-----	04
1.2.a <sub>1</sub> . N-protonação -----	04
1.2.a <sub>2</sub> . C-substituição -----	05
1.2.a <sub>3</sub> . Reações Diels-Alder -----	06
<b>2. Objetivos</b> -----	08
<b>3. Abordagem sintética empregada</b> -----	08
<b>4. Materiais e métodos</b> -----	09
4.1. Primeira metodologia empregada -----	11
4.1.a Preparação dos hidrocloreto dos aminoésteres -----	11
4.1.b. Preparação dos N-formilaminoésteres -----	12
4.1.c. Ciclização dos N-formilaminoésteres -----	13
4.1.d. Tentativa de preparação das isoquinolinodionas -----	14
<b>4.2. Segunda metodologia empregada</b> -----	14
4.2.a. N-formilação dos aminoácidos -----	14
4.2.b. Preparação do diazometano (CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ) -----	15
4.2.c. Esterificação dos N-formilaminoésteres via diazometano -----	15
4.2.d. Ciclização dos N-formilaminoésteres via P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> .-----	16
<b>4.3. Terceira metodologia empregada</b> -----	16
4.3.a. Preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.-----	17
4.3.b. Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida -----	17
4.3.c. Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida por ácido p-toluenossulfônico -----	18
4.3.d. Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida -----	18
<b>5. Resultados e Discussão</b> -----	19

<b>5.1.Primeira metodologia sintética empregada</b> .....	19
5.1.a. Esterificação dos aminoácidos .....	19
5.1.b. Formilação dos hidrocloreto aminoésteres .....	22
5.1.c..Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo .....	24
5.1.d. Tentativa de preparação das isoquinolinodionas .....	26
<b>2.A segunda metodologia sintética empregada</b> .....	28
5.2.a. A formilação dos aminoácidos .....	29
5.2.b.Esterificação dos N-formilaminoácidos via diazometano .....	29
5.2.c.Ciclização via pentóxido de fósforo e clorofórmio .....	33
5.2.d. Tentativa de preparação das isoquinolinodionas .....	35
<b>5.3. A terceira metodologia sintética empregada</b> .....	40
5.3.a.Preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida .....	40
5.3.b. Ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida .....	41
<b>6. Conclusão</b> .....	42
<b>7.Referências Bibliográficas</b> .....	42

## Listas dos esquemas

<b>Esquema 1:</b> O oxazol -----	01
<b>Esquema 2:</b> O núcleo 6H-pirido[4,3-b]carbazol e seus derivados elipticina e olivacina -----	01
<b>Esquema 3:</b> A similaridade estrutural entre a 9-metoxielipticina e o par de base purina-pirimidina encontrado no DNA.-----	02
<b>Esquema 4:</b> Alguns alcalóides oxazólicos 2,5-dissubstituídos, como a anulonina,pimprinina,griseoviridina e conglobactina.-----	03
<b>Esquema 5:</b> Os valores de $pK_a$ do imidazol, do tiazol e do oxazol -----	04
<b>Esquema 6:</b> Oxazol protonado -----	04
<b>Esquema 7:</b> Oxazóis como deidropeptídeos mascarados -----	04
<b>Esquema 8:</b> Reação de N-protonação -----	05
<b>Esquema 9:</b> A primeira reação de formilação de Vielsmeyer-Haack em oxazóis ---	05
<b>Esquema 10:</b> Demonstração da dependência da estrutura do dienofilo, para o destino da reação de cicloadição com o oxazol.-----	06
<b>Esquema 11:</b> Reação de Diels-Alder com demanda eletrônica inversa.-----	07
<b>Esquema 12:</b> Reação de Diels-Alder estereoespecífica -----	08
<b>Esquema 13:</b> Abordagem sintética empregada -----	08
<b>Esquema 14:</b> Preparação dos hidrocloreto dos aminoésteres -----	12
<b>Esquema 15:</b> Preparação dos N-formilaminoésteres -----	12
<b>Esquema 16:</b> Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo -----	13
<b>Esquema 17:</b> Tentativa de preparação das isoquinolinodionas -----	14
<b>Esquema 18:</b> N-formilação dos aminoácidos -----	14
<b>Esquema 19:</b> Esterificação dos N-formilaminoácidos via diazometano.-----	15
<b>Esquema 20:</b> Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo.-----	16
<b>Esquema 21:</b> Preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida -----	17
<b>Esquema 22:</b> Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida -----	17
<b>Esquema 23:</b> Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida por ácido p-toluenossulfônico -----	18



<b>Esquema 24:</b> Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida -----	18
<b>Esquema 25:</b> Esterificação dos aminoácidos -----	19
<b>Esquema 26:</b> Mecanismo geral da esterificação de Fischer -----	19
<b>Esquema 27:</b> Mecanismo para esterificação de aminoácidos utilizando cloreto de tionila e álcool -----	21
<b>Esquema 28:</b> Formilação dos hidrocloreto aminoésteres -----	23
<b>Esquema 29:</b> Um provável mecanismo para a formilação dos hidrocloreto aminoésteres -----	23
<b>Esquema 30:</b> Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo.-----	26
<b>Esquema 31:</b> Mecanismo geral da ciclização de formilaminoésteres -----	26
<b>Esquema 32:</b> Tentativa de formação das isoquinolinodionas -----	28
<b>Esquema 33:</b> Formilação dos aminoácidos -----	29
<b>Esquema 34:</b> Mecanismo de formação do anidrido fórmico acético -----	30
<b>Esquema 35:</b> Mecanismo de formação do N-formilaminoésteres.-----	30
<b>Esquema 36:</b> Esterificação dos N-formilaminoésteres -----	33
<b>Esquema 37:</b> Esterificação dos N-formilaminoésteres via diazometano -----	33
<b>Esquema 38:</b> Um provável mecanismo para a preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.-----	41

### Lista das Tabelas

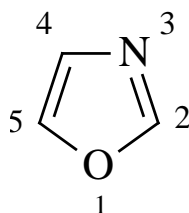
<b>Tabela 1:</b> Rendimentos dos hidrocloreto dos aminoésteres.-----	21
<b>Tabela 02:</b> Rendimento dos N-formilaminoésteres -----	24
<b>Tabela 03:</b> Rendimentos dos oxazois obtidos na primeira rota sintética empregada	27
<b>Tabela 04:</b> Rendimentos dos N-formilaminoácidos -----	31
<b>Tabela 05:</b> Rendimentos dos N-formilaminoésteres-----	34
<b>Tabela 06:</b> Rendimentos dos oxazóis, obtidos na segunda metodologia -----	36

**Resumo:**

A metodologia descrita neste trabalho nos permitiu a obtenção de oxazóis alcoilados na posição 5, o que em princípio aumentaria a reatividades destes frente à benzoquinona. A abordagem empregada envolve a N-formilação de amino ácidos simples seguida pela esterificação do material obtido por diazometano ou cloreto de tionila em álcoois. Os 2-alkil-2-aminoformilacetatos de alkila foram preparados em ótimo rendimento global (entre 85 e 95%) e submetidos à etapa de ciclização em meio desidratante ácido. A reação de Diels-Alder dos alcóioxazóis obtidos com a p-benzoquinona não forneceu os cicloadutos esperados nem seus produtos de desidratação as isoquinolino-5,8-dionas.

## 1. Introdução

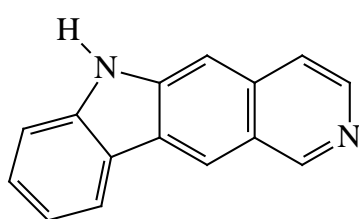
O oxazol é um heterociclo aromático de cinco membros que possui um átomo de oxigênio semelhante ao oxigênio do furano, e um átomo de nitrogênio semelhante ao nitrogênio da piridina nas posições 1 e 3 do anel respectivamente, conforme o esquema 1. Tal como a piridina, os oxazóis são substâncias básicas.



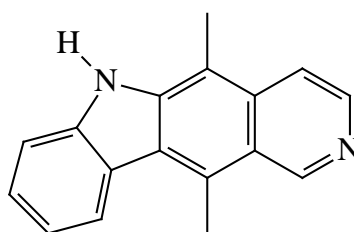
**Esquema 1:** O oxazol

Os oxazóis são considerados substâncias de elevado interesse devido à sua ocorrência como sub-unidade de vários produtos naturais biologicamente ativos [HASSNER e FISCHER, 1993], como precursores em transformações sintéticas úteis [EICHER E HAUPTMANN, 1995] e também por serem reagentes de alto custo.

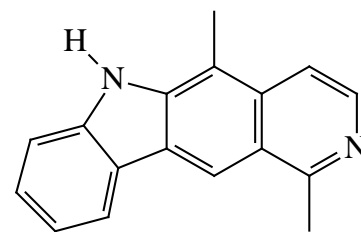
Um exemplo de substância natural biologicamente ativa que contém o oxazol como intermediário é o núcleo 6H-pirido [4,3-b] carbazol que encontra-se presente em alguns alcalóides de plantas do gênero *Aspidospermae* como a elipticina [GOODWIN, et al, 1959] e a olivacina [SVOBODA, et al, 1968].



6H-pirido[4,3-b]carbazol



Elipticina



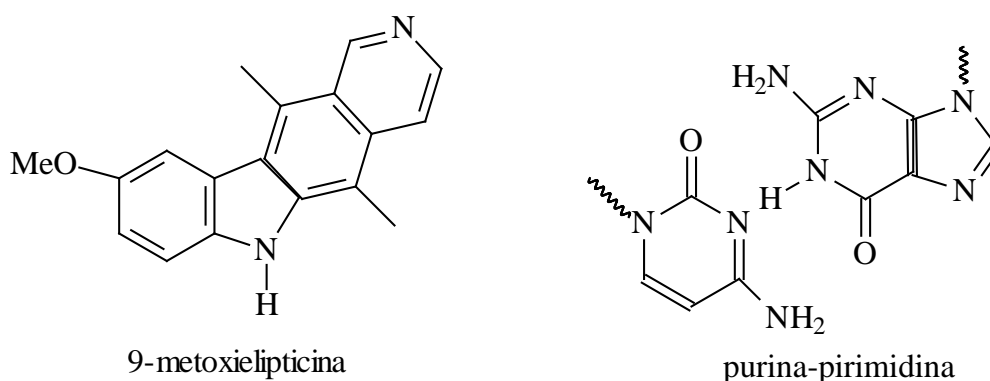
Olivacina

**Esquema 2:** O núcleo 6H-pirido[4,3-b]carbazol e seus derivados elipticina e olivacina.

Os alcalóides elipticina, olivacina, e alguns de seus derivados são considerados de interesse devido à sua atividade antitumoral intensa [DALTON; et al, 1967]. Análogos da elipticina, tal como a 9-metoxielipticina já possuem comprovada ação anticancerígena no tratamento de pacientes com leucemia mieloblástica grave e em outros cânceres que não respondem satisfatoriamente as outras drogas comumente utilizadas em quimioterapia [PAOLETTI, 1969].

A atividade anticancerígena da elipticina, e de seus derivados está relacionada à sua capacidade de se intercalar ao DNA e causar quebras em sua fita dupla [RALPH, et al, 1983]. Moléculas intercaladoras são moléculas planares que mimetizam pares de bases e são capazes de se inserir (intercalar) entre as bases nitrogenadas empilhadas no cerne da dupla hélice de DNA.

No caso da elipticina e seus derivados observa-se uma grande similaridade estrutural com a par purina-pirimidina existentes no DNA.



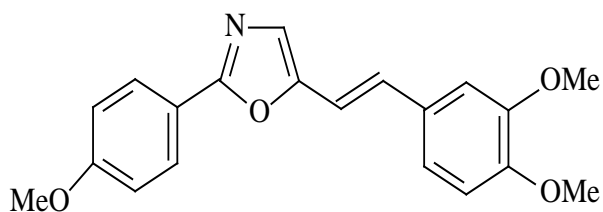
**Esquema 3:** A similaridade estrutural entre a 9-metoxielipticina e o par de base purina-pirimidina encontrado no DNA.

### 1.1. Ocorrência

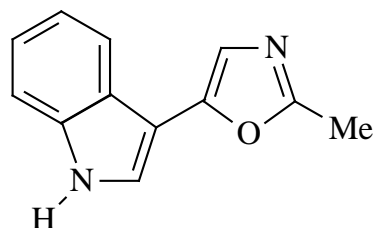
A primeira síntese de um núcleo oxazólico descrita na literatura é a do composto 2-metil-benzoxazol [LADENBURG, 1876]. O anel 1,3-oxazólico propriamente dito foi sintetizado pela primeira vez em 1947.

O núcleo oxazólico não representa importante papel em processos bioquímicos normais, muito embora existam metabólitos secundários que incorporam

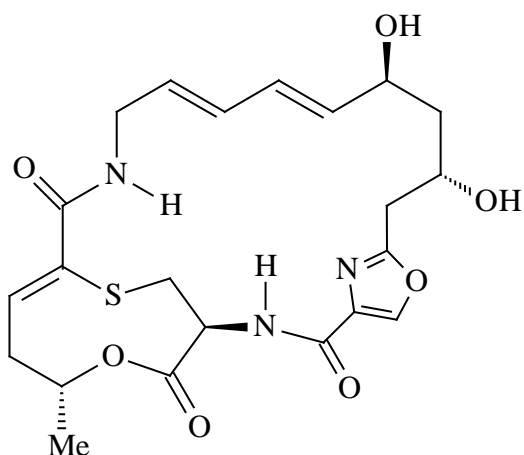
unidades oxazólicas [PATTENDEN, 1992]. Alguns destes apresentando importantes atividades biológicas. [BOYCE, et al, 1994]. Desta forma, encontram-se na natureza alguns alcalóides que são oxazóis 2,5-dissubstituídos, como a anulolina e a pimprinina, assim como antibióticos macrocíclicos, tais como a griseoviridina e a conglobactina. (esquema 4) [CHATTOPADHYAY e PATTENDEN, 1995].



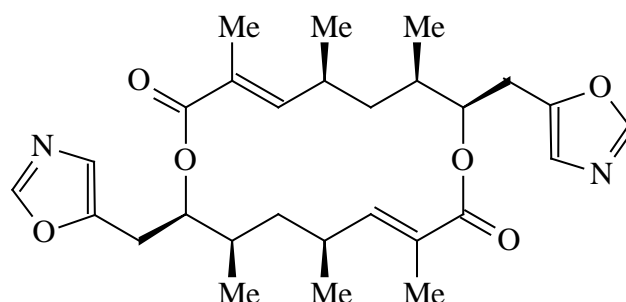
**Anulolina**



**Pimprinina**



**Griseoviridina**



**Conglobactina**

**Esquema 4:** Alguns alcalóides que são oxazóis 2,5-dissubstituídos, como a anulolina, pimprinina, griseoviridina e conglobactina.

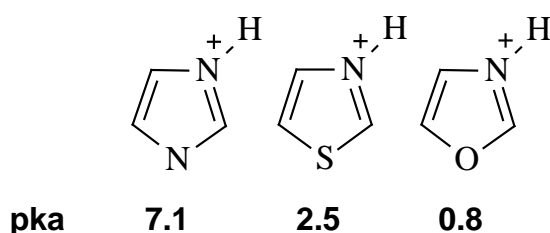
## 1.2. Propriedades físicas e químicas do oxazol

O oxazol é um líquido miscível em água com odor semelhante à piridina. Possui ponto de ebulição de 69°C e momento dipolo de 1,4D [TURCHI e DEWAR, 1975].

## 1.2.a.Reações

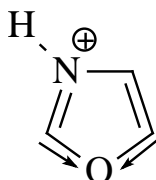
### 1.2.a1. N-Protonação.

O valor de  $pK_a$  para o oxazol é de 0,8. Bem inferior aos seus análogos nitrogenados (o imidazol) e sulfurado (o tiazol).



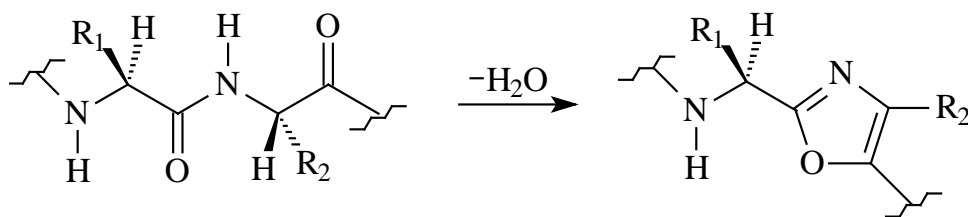
**Esquema 5:** Os valores de  $pK_a$  do imidazol, do tiazol e do oxazol.

A sua reduzida basicidade pode ser compreendida admitindo-se uma combinação do efeito eletro-atrativo do oxigênio e da baixa capacidade deste átomo em estabilizar cargas por ressonância. Isto explica o fato do oxazol não formar sais estáveis com ácidos fortes, através da protonação no nitrogênio. O núcleo oxazólico é desestabilizado por grupos carbonila presentes na posição C-4.



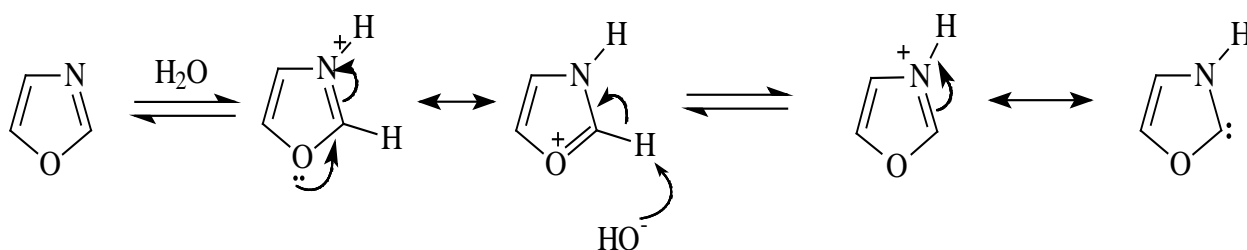
**Esquema 6:** Oxazol protonado

Um outro desdobramento da química de oxazóis que ganhou um grande desenvolvimento foi a observação de que tais núcleos representam, em moléculas naturais, deidropeptídeos mascarados. A utilização do oxazol como grupamento quimiomimético na síntese de peptídeos fisiologicamente importantes exalta o fato de que este anel torna os novos derivados peptídicos quimicamente e enzimaticamente estáveis, aumentando, desta forma, a potência farmacológica do peptídeo original [GORDON, et al, 1993].



**Esquema 7:** Oxazóis como deidropeptídeos mascarados.

Em solução ácida ou neutra, há uma troca de hidrogênio na posição C-2, regioseletivamente. Esta troca ocorre via um mecanismo seqüenciado de adição e perda, inicialmente através de N-protonação, seguido da perda do hidrogênio em C-2, levando à formação de um ílideo, para o qual uma forma de ressonância envolvendo um carbeno traz uma importante contribuição à estrutura.



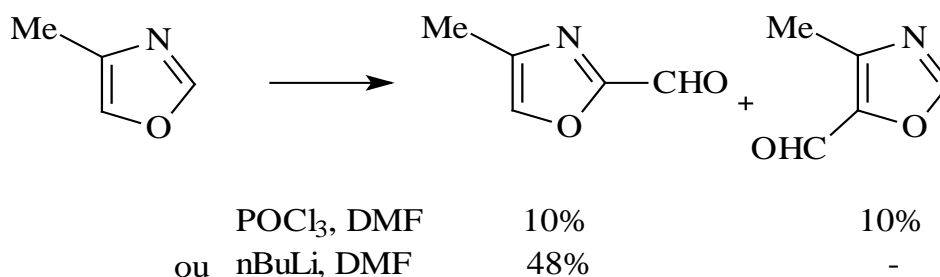
**Esquema 8:** Reação de N-protonação.

A velocidade de troca para íon oxazólico, através do mecanismo via ílideo, é cerca de 10.000 vezes mais rápida que o imidazólio e 100 vezes mais rápida que o tiazólio [TAKEUCHI, et al, 1978].

### 1.2.a2. C-substituição.

O núcleo oxazólico não é suscetível às reações de substituição eletrofílica mais clássicas, como nitração, halogenação e sulfonação. Pelo fato de ser mais pobre em elétrons que o imidazol ou o tiazol. Encontra-se também descrita a primeira reação de formilação de Vielsmeyer-Haack em oxazóis e sua respectiva versão via metalação *orto*-dirigida do anel em oxazóis no esquema 9 [SINDLER-KULIK, et al, 1994].





**Esquema 9:** A primeira reação de formilação de Vielsmeyer-Haack em oxazóis.

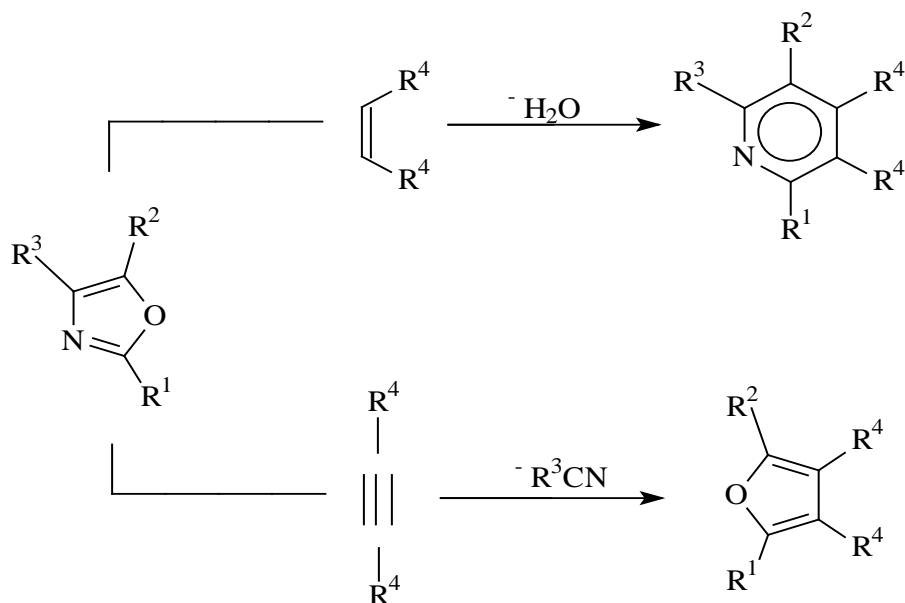
Já existe reação de acilação descrita para oxazóis substituídos [WILLIAMS, et al, 1993], bem como a preparação de oxazóis 2-acil-substituídos via acilação de haleto de 2-oxazolil-zinco mediada por cobre [HARN, et al, 1995]. A mercuriação do núcleo oxazol com Hg (OAc)<sub>2</sub> ocorre nas posições C-4 e C-5, desde que não estejam substituídas, fornecendo compostos mercuriais que podem, por exemplo, sofrer uma reação de substituição eletrofílica com halogênios, fornecendo haloxazóis úteis como intermediários de síntese [HAMMAR e RUSTAD, 1981].

### 1.2.a3. Reações Diels-Alder.

Em 1928 dois químicos alemães, Otto Diels e Kurt Alder, descobriram a reação de cicloadição 1,4 dos dienos que, desde então, tem o nome deles. A reação foi tão versátil e é de tal utilidade sintética, que Diels-Alder foram agraciados com o Prêmio Nobel de Química em 1950. [SOLOMONS e FRYHLE, 2002]

Desde as primeiras notícias de que os alquinoxazóis poderiam participar da reação de Diels-Alder com o anidrido maléico, extensivos estudos têm definido o emprego desta abordagem em sínteses totais. Esta tática tem sido matéria de vários artigos [BOGER, 1983].

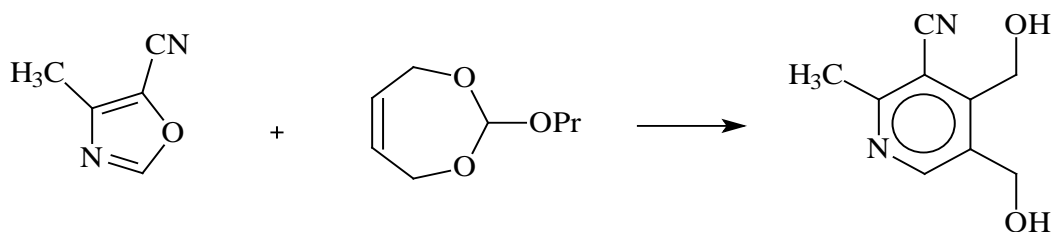
Notou-se que a reação do Diels-Alder de oxazóis é dependente da estrutura do dienófilo, esquema 10, bem como das condições empregadas na reação.



**Esquema 10:** Demonstração da dependência da estrutura do dienófilo, para o destino da reação de cicloadição com o oxazol.

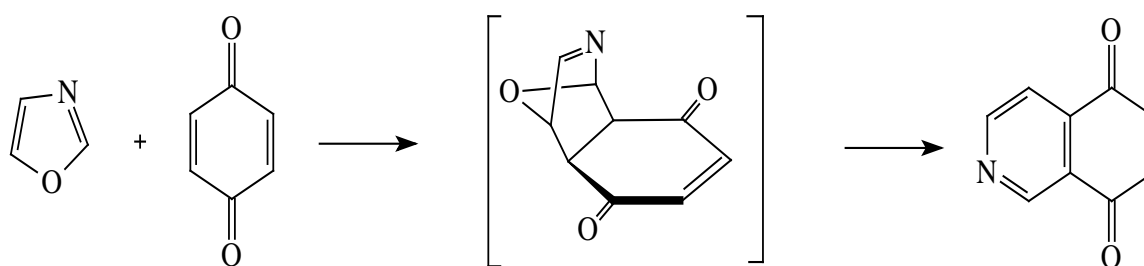
Geralmente mais de um caminho é seguido e misturas de produtos são obtidas. Conseqüentemente, precisa-se fazer uma seleção cuidadosa de oxazóis (e.g.,  $R^2 = \text{OEt}, \text{OSiMe}_3, \text{CN}$ ), para complementar um dienófilo olefínico (e.g.,  $R^4 = \text{alquil vs CN}$ ). As condições de isolamento da reação: HOAc vs.  $\text{C}_6\text{H}_6$ , podem determinar o curso da mesma. A adição de substituintes doadores de elétrons nos oxazóis nucleares, aumenta a velocidade da reação na seguinte seqüência: OR > alquil > 4-fenil >  $\text{COCH}_3 > \text{CO}_2\text{R} \gg 2$  ou 5-fenil.

Os sistemas heterocíclicos azadiênicos são tipicamente deficientes de elétrons. Poucos estudos têm sido realizados para uma exploração do potencial de aplicação de oxazóis deficientes em elétrons em reações de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons. Um exemplo desta reação é apresentado no esquema 11.



**Esquema 11:** Reação de Diels-Alder com demanda eletrônica inversa.

Uma das características úteis da reação de Diels-Alder é ser estereoespecífica: onde a estereoquímica do dienófilo é mantida durante a reação, resultando em um único produto; o dieno e o par dienófilo se arranjam de forma que o produto *endo* seja preferencialmente formado em relação ao produto *exo*, devido a sobreposição de orbital entre dieno e dienófilo ser maior quando os reagentes posicionam-se diretamente na extremidade um do outro de maneira que o substituinte retirador de elétrons sobre o dienófilo esteja sob o dieno. Como exemplo mostra-se a reação de Diels-Alder do oxazol com a p-benzoquinona. [ SOLOMONS e FRYHLE, 2002]



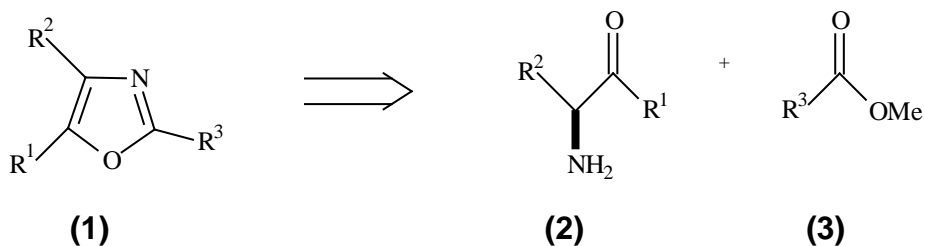
**Esquema 12:** Reação de Diels-Alder estereoespecífica.

## 2. Objetivos

Preparar oxazóis reativos (oxazóis substituídos na posição 5 ou 4 e 5, os quais são mais estáveis), oxazóis não substituídos e utilizar em reações de Diels-Alder a fim de se obter isoquinolinodionas.

## 3. Abordagem sintética empregada

Aplicamos a abordagem sintética descrita no esquema 12 para a síntese dos oxazóis (**1**). Nela aplicamos a ciclização de um composto  $\alpha$ -aminocarbonilado (**2**) com um segundo composto carbonilado (**3**) que, em uma das rotas sintéticas empregada, é um derivado do ácido fórmico.



**Esquema 13:** Abordagem sintética empregada.

Empregamos ésteres metílicos de aminoácidos como modelos de compostos do tipo ( $R^1=OMe$ ). Também investigamos a reatividade de  $\alpha$ -aminoaldeídos ( $R^1=H$ ). A incorporação da porção formiato foi feita pela acilação com anidrido fórmico-acético e ortoformiato de metila e ortoformiato de etila.

#### 4. Materiais e métodos.

⇒ Os equipamentos utilizados para a caracterização dos compostos foram os seguintes:

- Aparelho de ponto de fusão Fisher-Johns.
- Aparelho de ressonância magnética nuclear Jeol Eclipse+ 400.
- Aparelho de infravermelho Shimadzu por transformada de Fourier.  
FTIR-8300.
- Aparelho de espectrometria de massas Shimadzu QP-5050A acoplado ao cromatógrafo gasoso Shimadzu GC-17A.

⇒ Tratamento de solventes e reagentes [PERRIN e colaboradores 1980].

- Diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ).

Um litro de diclorometano foi lavado com ácido sulfúrico e, em seguida, com água destilada. Após a separação da fase aquosa adicionou-se cloreto de cálcio e deixou-se em repouso por alguns dias. Após este período a suspensão foi filtrada e destilada. Em seguida o destilado foi mantido em refluxo com hidreto de cálcio por várias horas antes de seu uso.

- Tolueno (  $C_7H_8$  )

Lavou-se o tolueno com ácido sulfúrico concentrado três vezes, após colocou-se óxido de cálcio e deixou-se refluxando por uma hora após este tempo começou-se a coletar.

- Metanol (MeOH)

Em um balão colocou-se metanol e acrescentaram-se pedaços de magnésio metálico e alguns cristais de iodo. Montou-se o aparelho para refluxo, o qual foi mantido por uma noite.

- Tetraidrofurano (THF)

O THF disponível no laboratório estava com muita água, sendo assim foi preciso fazer uma pré-secagem colocando  $LiAlH_4$  (sólido cinza) em um balão que continha o solvente. Montou-se o aparelho para refluxo e fez-se por 2 dias até o término do desprendimento de gases, ou seja, até que se finalizou a reação, pois o  $LiAlH_4$  reage com água liberando o gás hidrogênio. Após isso, destilou-se o THF e adicionou-se um pouco de sódio metálico, colocando-se um pouco de benzofenona como indicador. Permitiu-se o refluxo por mais algumas horas até que a mistura se tornasse azul.

- Clorofórmio ( $CHCl_3$ ).

Um litro de clorofórmio foi lavado com água destilada (para remover o etanol), e após a separação da fase aquosa adicionou-se cloreto de cálcio e deixou-se em repouso por alguns dias. Após este período a suspensão foi filtrada e destilada fracionadamente. Em seguida o destilado foi mantido em refluxo com hidreto de cálcio por várias horas antes de seu uso.

- Diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Um litro de diclorometano foi lavado com ácido sulfúrico e, em seguida, com água destilada. Após a separação da fase aquosa adicionou-se cloreto de cálcio e deixou-se em repouso por alguns dias. Após este período a suspensão foi filtrada e destilada. Em seguida o destilado foi mantido em refluxo com hidreto de cálcio por várias horas antes de seu uso.

- Anidrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ).

Colocou-se anidrido acético em um balão e acrescentou-se carvão de cálcio. Em seguida montou-se o aparelho para refluxo e este foi mantido por uma noite. Ao final deste período o anidrido acético puro e seco foi obtido por destilação desta suspensão.

⇒ Métodos de purificação:

- Cromatografia plana (TLC).

Cortou-se uma placa de TLC com 2cm X 5cm, e aplicou-se a amostra dissolvida em diclorometano em um determinado ponto com o auxílio de um capilar. Colocou-se para eluir dentro de um pequeno béquer que continha uma solução do eluente adequado. Ao final da eluição aplicou-se o agente revelador com o auxílio de um borrifador e, quando necessário, aqueceu-se para melhor visualização.

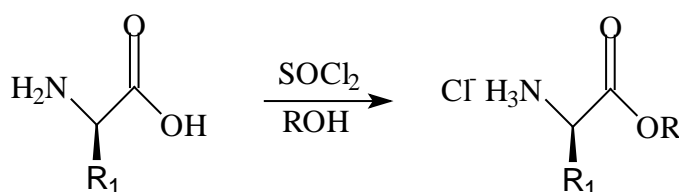
- Cromatografia em coluna:

Colocou-se um pequeno pedaço de algodão na parte inferior da coluna, mediu-se a quantidade de sílica a ser utilizada e esta foi colocada em um erlenmeyer com hexano. Após isto colocou-se um funil na parte superior da coluna e despejou-se a suspensão de sílica em hexano. Retirou-se o excesso de hexano deixando seu

nível um pouco acima ao da sílica, acrescentou-se a pastilha seca feita com uma determinada amostra em mistura com sílica e diclorometano. Finalmente colocou-se o solvente escolhido coletando-se pequenos volumes da amostra eluída na coluna em frascos limpos.

#### 4.1.Primeira metodologia empregada:

##### 4.1a. Preparação de hidrocloreto dos aminoésteres.



Legenda:

R=CH<sub>3</sub>; para o metanol.

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; para o etanol.

R<sub>1</sub>=H; para o aminoácido glicina.

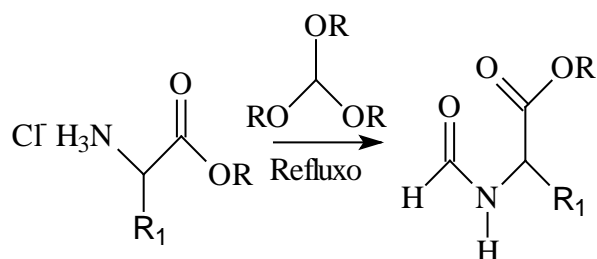
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; para o aminoácido alanina.

R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; para o aminoácido valina.

**Esquema 14:** Preparação de hidrocloreto dos aminoésteres utilizando cloreto de tionila e álcool.

O cloreto de tionila 150,7 mmol foi adicionado, gota a gota, sob agitação a metanol seco 186,3 mmol mantendo a temperatura entre -6 a -4<sup>o</sup>C. Feito isso, foram adicionados 133,2 mmol da alanina e colocou-se sob agitação por uma hora, após isto a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o precipitado formado foi filtrado.

##### 4.1.b. Preparação dos N-formilaminoésteres.



Legenda:

R=CH<sub>3</sub>; para o ortoformiato de metila.

R<sub>1</sub>=H; para o derivado da glicina.

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; para o ortoformiato de etila.

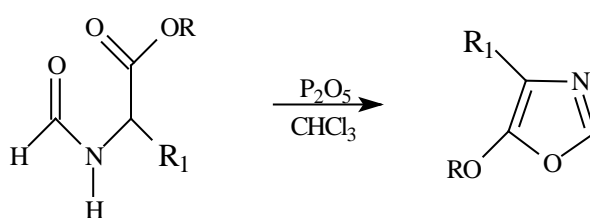
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; para o derivado da alanina.

R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; para o derivado da valina.

#### Esquema 15: Preparação dos N-formilaminoésteres.

Em um balão colocaram-se 133,2 mmol do hidrocloreto do alaninato de metila em ortoformiato de trietila 400 mmol e aumentou-se gradualmente a temperatura até  $\pm 120^{\circ}\text{C}$ . Após uma hora em refluxo, retirou-se o aquecimento permitindo o meio atingir a temperatura ambiente. O produto foi purificado por destilação fracionada e submetido à análise de Ressonância Magnética Nuclear.

#### 4.1.c. Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo.



Legenda:

R=CH<sub>3</sub>; para o éster metílico.

R<sub>1</sub>=H; para o derivado da glicina.

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; para o éster etílico.

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; para o derivado da alanina.

R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; para o derivado da valina.

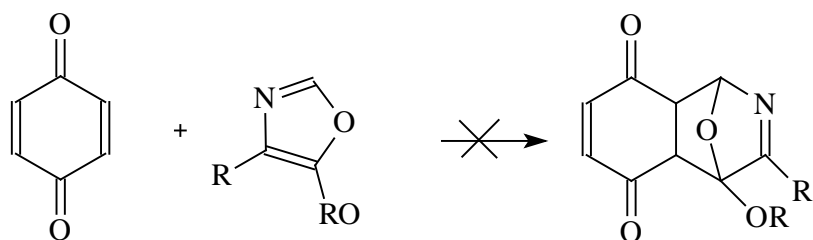
#### Esquema 16: Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo.

Em um balão com magneto colocaram-se 502 mmol de clorofórmio, e 65,5



mmol de pentóxido de fósforo. Em seguida adicionaram-se lentamente 31 mmol do N-formilvalinato dissolvido em clorofórmio, de modo que esta adição durou uma hora. A suspensão foi colocada em refluxo por uma hora. Após este tempo, a reação foi resfriada e se acrescentou mais uma porção de pentóxido de fósforo e aqueceu-se novamente, ao refluxo por mais duas horas. Após este tempo, a reação foi resfriada e novamente se acrescentou mais uma porção de pentóxido de fósforo e retornou-se ao refluxo por mais duas horas. Após o término da reação, foram colocados aos poucos hidróxido de sódio intercalado com gelo até que o pH ficou entre 3 e 4. A solução foi extraída com éter e posteriormente seca com sulfato de magnésio. O produto foi purificado por cromatografia de coluna e submetido à análises de ressonância magnética nuclear e infravermelho.

#### 4.1.d. Tentativa de preparação das isoquinolinodionas



Legenda:

R=CH<sub>3</sub>; para o éster metílico.

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; para o éster etílico.

R<sub>1</sub>=H; para o derivado da glicina.

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; para o derivado da alanina.

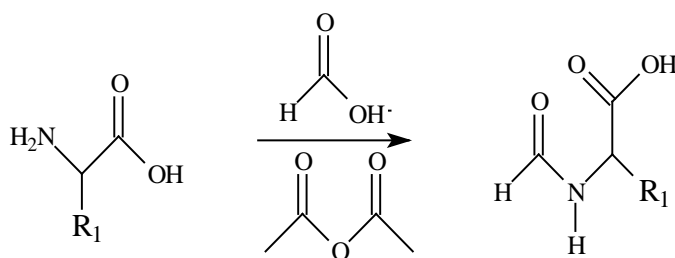
R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; para o derivado da valina.

#### Esquema 17: Tentativa de preparação das isoquinolinodionas

Em um balão contendo 2,43 mmol do alcóxiozazol foi adicionado éter até a solubilização completa e em seguida 2,43 mmol da benzoquinona. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente e acompanhou-se a reação por cromatografia de camada delgada, mas não se observou a formação do produto desejado.

## 4.2. Segunda metodologia empregada:

### 4.2.a. N-formilação dos aminoácidos.



Legenda:

$R_1=H$ ; para o derivado da glicina.

$R_1=CH_3$ ; para o derivado da alanina.

$R_1=CH(CH_3)_2$ ; para o derivado da valina.

$R_1=(CH_2)_2(CH_3)_3$ ; para o derivado da leucina

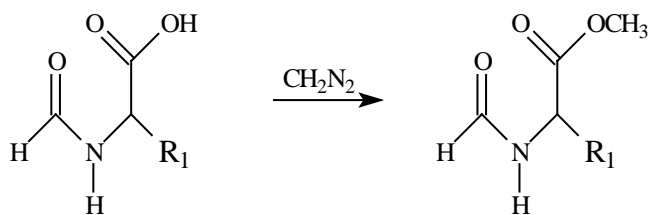
#### Esquema 18: N-formilação dos aminoácidos.

Em um balão contendo uma mistura de 25 mmol de aminoácido com 1140 mmol de ácido fórmico foi adicionado, gota a gota, 170 mmol de anidrido acético. A temperatura foi controlada de modo a manter a temperatura entre 5 e 15°C. Após a adição completa, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. No final deste período foi adicionada uma mistura de água-gelo e a solução final foi concentrada a pressão reduzida. E submetida a análises de ressonância magnética nuclear e infravermelho.

### 4.2.b. Preparação do diazometano.

O hidróxido de potássio foi diluído em água destilada e em seguida foram adicionados o etanol e o éter etílico. Foi montado o equipamento para a realização da reação. Logo após foram adicionados 10 g de Diazald® ( $CH_3C_6H_4SO_2N(CH_3)NO$ ), o qual reagiu com hidróxido de potássio em solução aquosa formando o diazometano.

### 4.2.c. Esterificação dos N-formilaminoácidos via diazometano.



Legenda:

$R_1=H$ ; para o derivado da glicina.

$R_1=CH_3$ ; para o derivado da alanina.

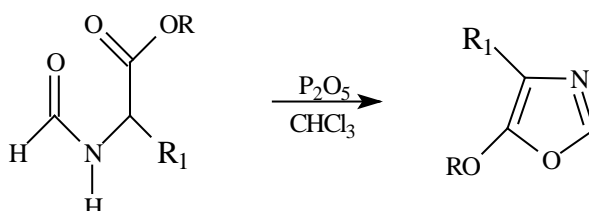
$R_1=CH(CH_3)_2$ ; para o derivado da valina.

$R_1=(CH_2)_2(CH_3)_3$ ; para o derivado da leucina

**Esquema 19:** Esterificação dos N-formilaminoácidos via diazometano.

Em um balão contendo 20,05 mmol do N-formilaminoácido dissolvido em metanol foi acrescentado, com uma pipeta, 35 mmol do diazometano em solução etérea até a formação do N-formilaminoéster. O final da reação pode ser detectado visualmente, uma vez que a partir deste momento o meio reacional não desprende mais gás e se tornou amarelado.

**4.2.d.** Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo.



Legenda:

$R=CH_3$ ; para o éster metílico.

$R=CH_2CH_3$ ; para o éster etílico.

$R_1=H$ ; para o derivado da glicina.

$R_1=CH_3$ ; para o derivado da alanina.

$R_1=CH(CH_3)_2$ ; para o derivado da valina.

$R_1=(CH_2)_2(CH_3)_3$ ; para o derivado da leucina.

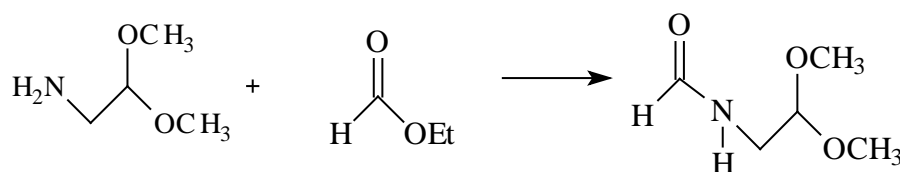
**Esquema 20:** Ciclização dos N-formilaminoésteres via pentóxido de fósforo.

Em um balão com magneto colocaram-se 502 mmol de clorofórmio ( $CHCl_3$ ), e

65,5 mmol de pentóxido de fósforo. Em seguida adicionaram-se lentamente 31 mmol do N-formilvalinato dissolvido em clorofórmio, de modo que esta adição durou uma hora. A suspensão foi colocada em refluxo por uma hora. Após este tempo, a reação foi resfriada e se acrescentou mais uma porção de pentóxido de fósforo e aqueceu-se a suspensão, ao refluxo por mais duas horas. Após este tempo, a reação foi resfriada e novamente se acrescentou mais uma porção de pentóxido de fósforo e retornamos ao refluxo por mais duas horas. Após o termino da reação, foram colocados aos poucos hidróxido de sódio intercalado com gelo até que o pH ficou entre 3 e 4. A solução foi extraída com éter e posteriormente seca com sulfato de magnésio. O produto foi submetido à análises de ressonância magnetita nuclear e infravermelho.

### 4.3. Terceira metodologia empregada:

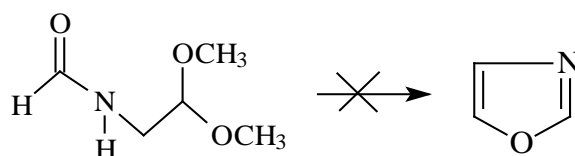
#### 4.3.a. Preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.



**Esquema 21:** Preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.

E um balão de 25mL foram colocados 10mL de metanol, 0,8mL de formiato de etila e 1,1mL de aminoacetal. Após a adição de todos os reagentes, colocou-se sob refluxo por três dias. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, usando o seguinte eluente diclorometano/metanol 1:1.

#### 4.3.b. Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida por catálise ácido-básico.

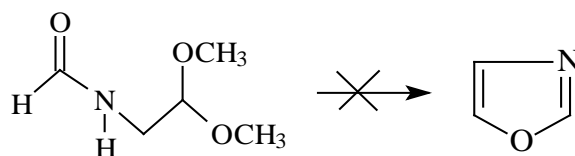


**Esquema 22:** Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida. por catálise ácido-básico.

Em um balão colocaram-se 7,3 mmol de  $\text{BF}_3$  com 23 mmol de diclorometano

sob agitação. E em banho de nitrogênio e acetato, foi adicionado gota a gota, 1 mmol do N-(2,2-dimetoxietil)formamida dissolvido em diclorometano e deixou-se sob agitação por mais três horas. Após este tempo foi retirado o banho e retornou-se a agitação em temperatura ambiente por mais dois dias. Então foi feita a extração com hidróxido de sódio concentrado. Porém não se obteve o produto esperado.

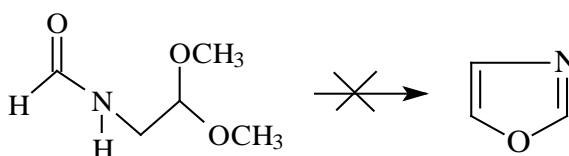
**4.3.c.** Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida por ácido p-toluenossulfônico.



**Esquema 23:** Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida por ácido p-toluenossulfônico.

Em um balão contendo magneto, colocaram-se 405mg do N-(2,2-dimetoxietil)formamida e 10mL de diclorometano, deixou-se agitando por 5 minutos sob banho de gelo e sal. Após adicionou-se o ácido p-toluenossulfônico dissolvido em 10mL de diclorometano aos poucos e deixou-se agitando a temperatura ambiente por mais quatro dias. O produto obtido foi filtrado a vácuo, destilado e analisado, chegando a conclusão que essa metodologia também não funcionou.

**4.3.d.** Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.



**Esquema 24:** Tentativa de ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.

Em um balão de 150ml colocaram-se 655,75 mg de trifetilfosfina e 634,5 mg de iodo. Após acrescentou-se 8 mL de diclorometano seco e colocou-se para agitar por dez minutos. Após este tempo acrescentaram-se 505 mg de trietilamina e deixou-

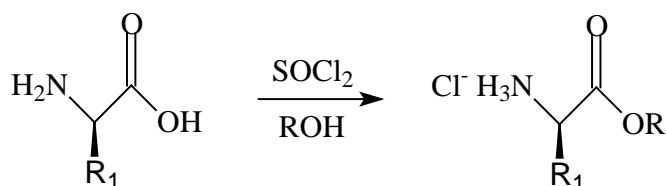
se agitando por mais três horas. E em seguida adicionaram-se 200 mg do N-(2,2-dimetoxietil)formamida dissolvido em diclorometano aos poucos. Deixou-se sob agitação por mais um dia. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e verificou-se que o produto obtido não foi o esperado.

## 5. Resultados e Discussões

### 5.1. Primeira metodologia sintética empregada:

#### 5.1.a. Esterificação dos aminoácidos:

Iniciou-se a primeira metodologia com a preparação do esterificado usando cloreto de tionila e álcool. De acordo com o esquema abaixo:



Legenda:

R=CH<sub>3</sub>; para o metanol.

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; para o etanol.

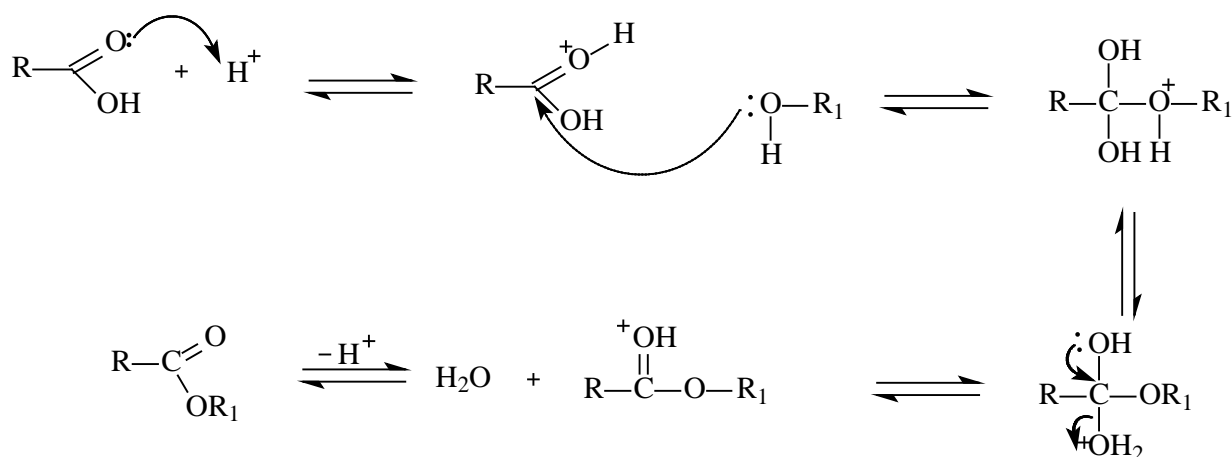
R<sub>1</sub>=H; para o aminoácido glicina.

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; para o aminoácido alanina.

R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; para o aminoácido valina.

**Esquema 25:** Esterificação dos aminoácidos utilizando cloreto de tionila e álcool.

As esterificações dos α-aminoácidos foram feitas por uma metodologia análoga a de Fischer. Um mecanismo possível está descrito abaixo:

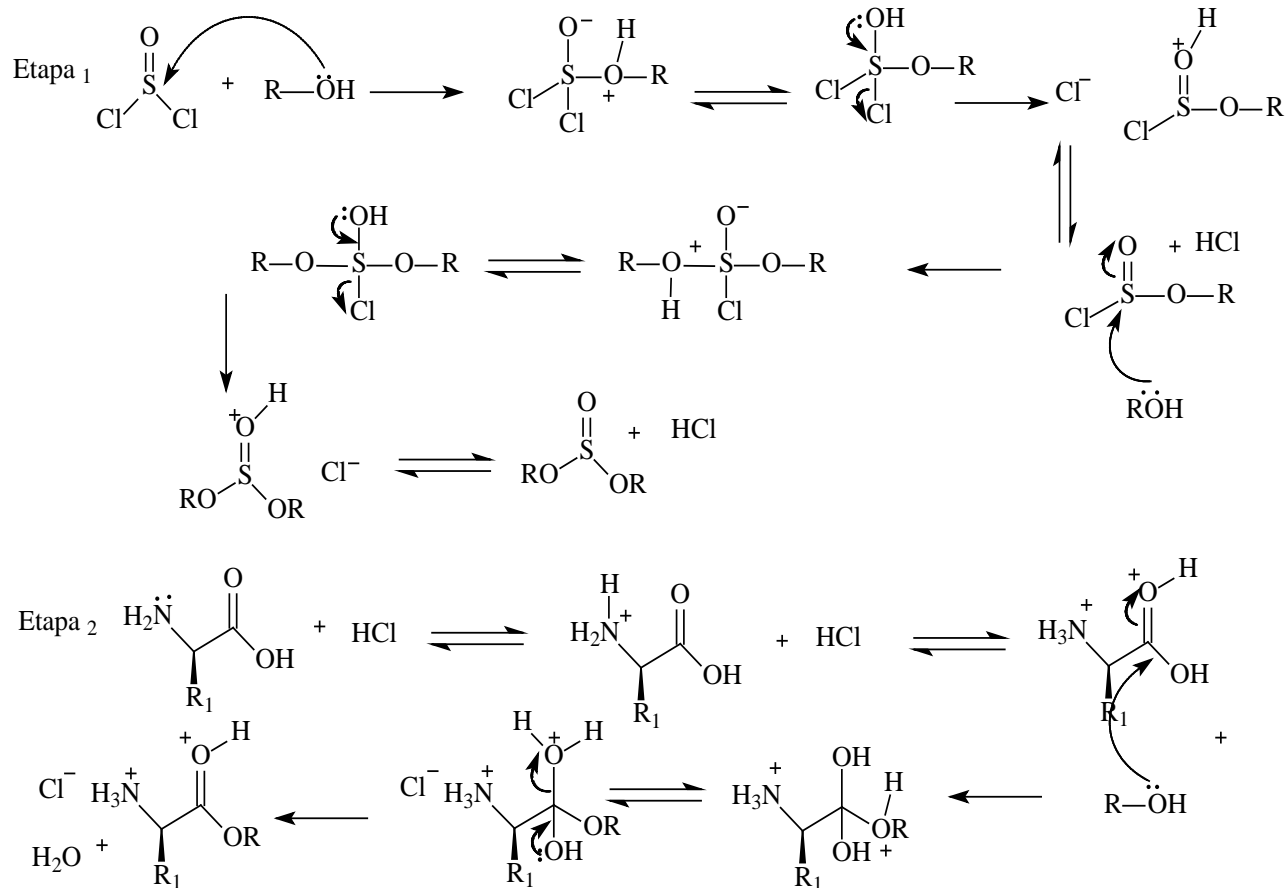


**Esquema 26:** Mecanismo geral da esterificação de Fischer.

Essa reação é catalisada por ácido forte e a função desse ácido é a de converter o ácido carboxílico no ácido conjugado. A carbonila do ácido conjugado sofre o ataque nucleofílico do oxigênio do álcool, dando uma espécie protonada.

A transferência de próton ocorre entre átomos de oxigênio próximo a  $R_1$ , que se adiciona a um dos outros oxigênios. Os elétrons deslocam-se então, para eliminar uma molécula de água e formar o ácido conjugado do éster, quando então perde um próton para formar o éster.

Como existe equilíbrio, a reação é reversível e o rendimento pode ser baixo. Utilizando o cloreto de tionila, que atua como fonte de HCl seco, a esterificação ocorre de forma irreversível e com excelentes rendimentos. O mecanismo abaixo, mostra a esterificação de Fischer utilizando cloreto de tionila e álcool. [ALLINGER; et al, 1976]

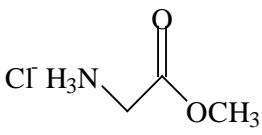
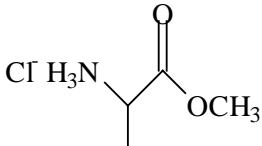
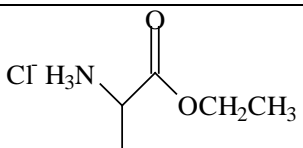
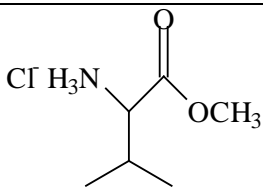


**Esquema 27:** Mecanismo para esterificação de aminoácidos utilizando cloreto de tionila e álcool.

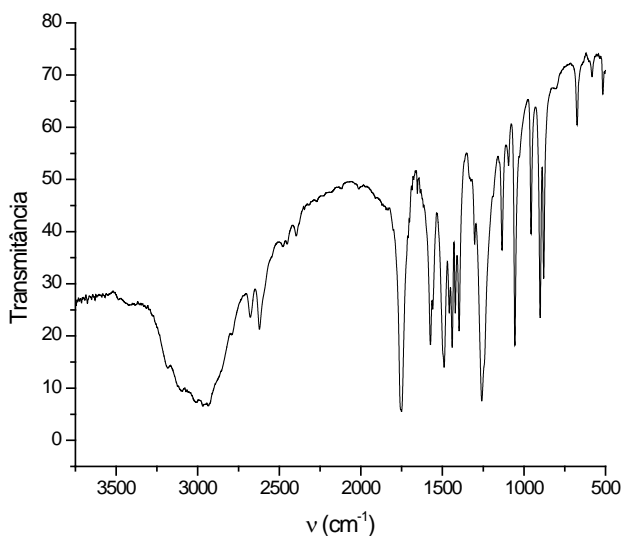
Todos os rendimentos dessa etapa foram satisfatórios, como mostra a tabela abaixo:



**Tabela 1:** Rendimentos dos hidrocloreto dos aminoésteres.

Hidrocloreto dos aminoésteres	Rendimento
	78%
	95%
	97%
	96%

Porém quase todos os hidrocloreto dos aminoésteres obtidos são substâncias higroscópicas, com exceção para o do éster da glicina, e por isso não se realizou análises de infravermelho dos demais hidrocloreto. A análise de infravermelho do hidrocloreto éster da glicina esta representado no espectro abaixo:

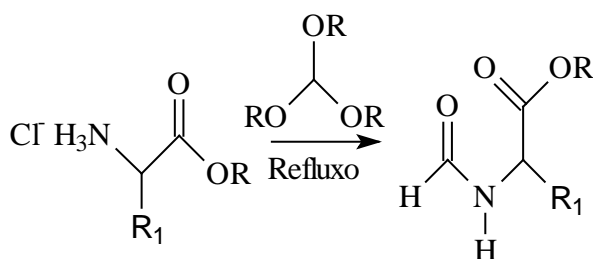


**Espectro 01:** Análise de infravermelho do hidrocloreto do glicinato de metila.

A informação mais importante tirada do espectro na região do infravermelho é o aparecimento da absorção em  $1250\text{ cm}^{-1}$  relativo a ligação C-O, com o respectivo desaparecimento da absorção relativa ao grupo hidroxila.

### 5.1.b. Formilação dos hidrocloreto aminoésteres.

As formilações dos hidrocloreto aminoésteres foram realizadas utilizando ortoformiato de trimetila ou ortoformiato de trietila, onde a escolha entre um dos dois reagentes depende do álcool empregado na etapa de esterificação. Se o álcool metílico for usado na esterificação, na formilação irá se utilizar o ortoformiato de trimetila. Isso se deve a possibilidade de haver troca entre os grupos alcóxila ligados ao éster e ao álcool gerado na reação.



Legenda:

$R = \text{CH}_3$ ; para o éster metílico.

$R_1 = \text{H}$ ; para o derivado da glicina.

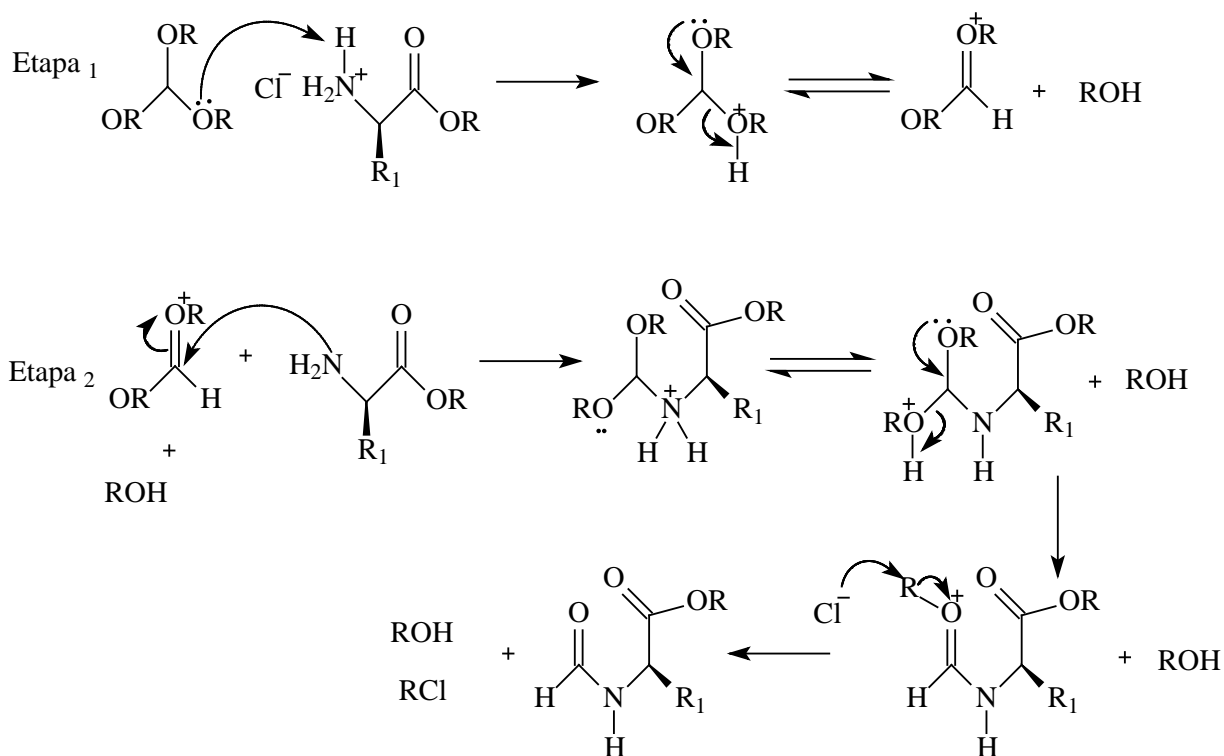
$R=CH_2CH_3$ ; para o éster etílico.

$R_1=CH_3$ ; para o derivado da alanina.

$R_1=CH(CH_3)_2$ ; para o derivado da valina.

### Esquema 28: Formilação dos hidrocloretos aminoésteres

Um provável mecanismo para essa reação está descrito abaixo:



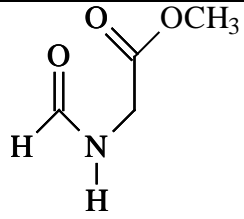
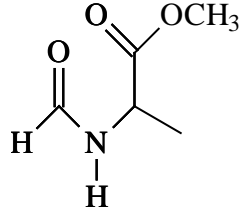
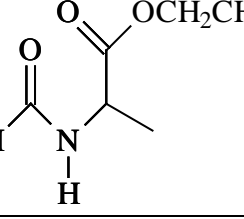
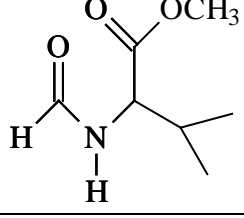
### Esquema 29: Um possível mecanismo para a formilação dos hidrocloretos aminoésteres.

Há transferência de prótons entre o átomo de oxigênio e o nitrogênio. O ortoformiato é protonado pelo próprio hidroclorato aminoéster, deixando o nitrogênio do aminoéster com elétrons livres para atacar o ortoformiato protonado. Os elétrons

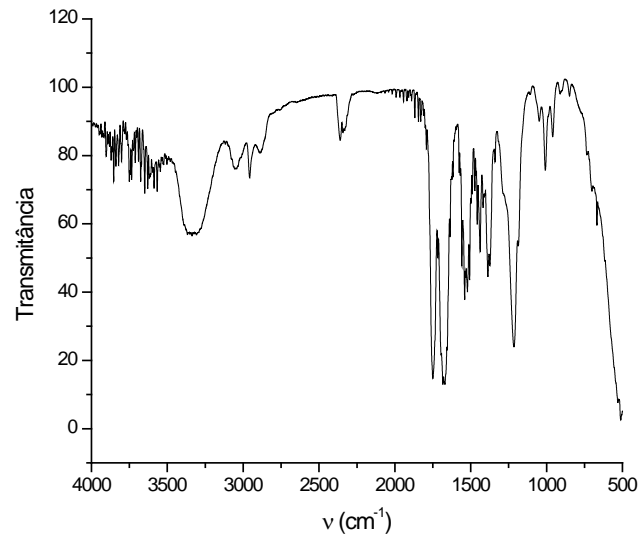
livres do oxigênio então se deslocam para eliminar uma molécula de álcool. E por fim o íon cloreto presente na solução captura o grupo alquila, formando o N-formilaminoéster e um cloreto de alquila. [ALLINGER; et al, 1976]

Essa reação mostrou bons rendimentos como esta descrito na tabela abaixo:

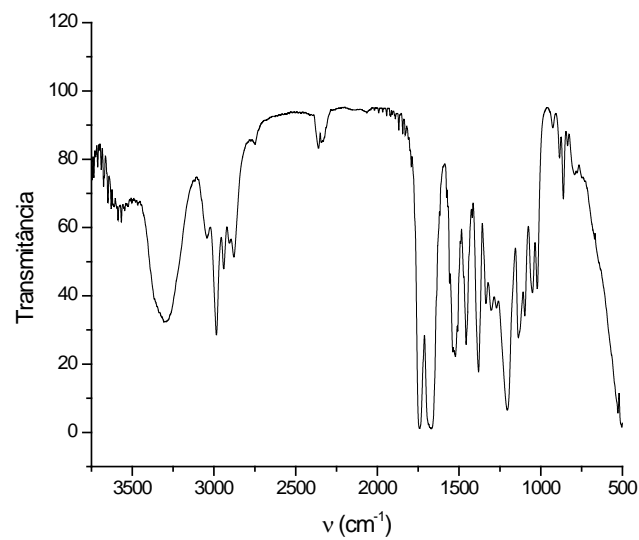
**Tabela 02:** Rendimento dos N-formilados dos compostos esterificados.

N-formilados	RENDIMENTO
	75%
	89%
	77%
	91%

Esses compostos foram purificados por destilação a vácuo e submetido a análises de ressonância magnética nuclear e infravermelho. Os espectros de infravermelho do formilglicinato de metila e formilalaninato de etila estão respectivamente representados abaixo:



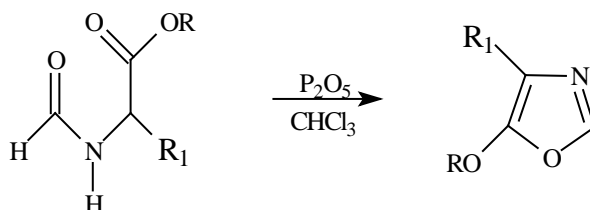
**Espectro 02:** Análise de infravermelho do N-formilglicinato de metila.



**Espectro 03:** Análise de infravermelho do N-formilalaninato de etila.

A informação mais importante tirada dos espectros na região do infravermelho é o sinal duplo referente as duas carbonilas e o aparecimento da absorção em 3400 cm<sup>-1</sup>, relativo ao hidrogênio do grupo amida. Indicando a presença de um grupo amida monosubstituído. [SILVERSTEIN e WEBESTER, 1998].

### 5.1.c..Ciclização dos N-formilaminoésteres via o desidratante pentóxido de fósforo.



Legenda:

R=CH<sub>3</sub>; para o éster metílico.

R<sub>1</sub>=H; para o derivado da glicina.

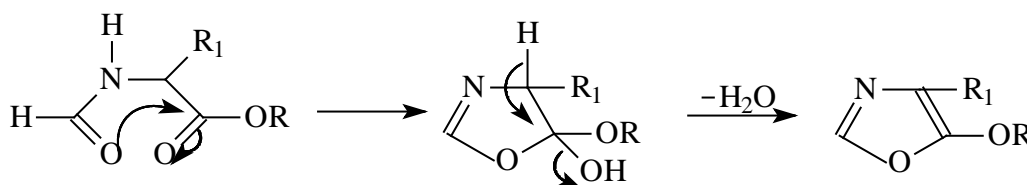
R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; para o éster etílico.

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; para o derivado da alanina.

R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; para o derivado da valina.

**Esquema 30:** Ciclização dos N-formilaminoésteres via o desidratante pentóxido de fósforo.

Acredita-se que o mecanismo da ciclização ocorreu da seguinte forma:

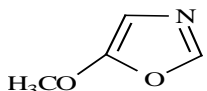
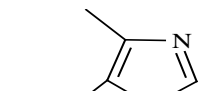
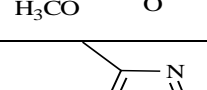
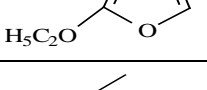


**Esquema 31:** Mecanismo geral da ciclização dos N-formilaminoésteres.

Essa transformação ocorre pela enolização de dois grupos carbonílicos, onde o oxigênio da cetona é expelido, enquanto o oxigênio da amida é incorporado ao anel. [SOLOMOS e FRYHLE, 2002]

Os rendimentos obtidos utilizando o pentóxido de fósforo são baixos, pois quando se faz a purificação por destilação a vácuo, o aquecimento necessário nesse processo promove polimerização dos oxazóis. Já a purificação por coluna cromatográfica não proporciona o mesmo grau de pureza, mas obtem-se rendimentos um pouco maior.

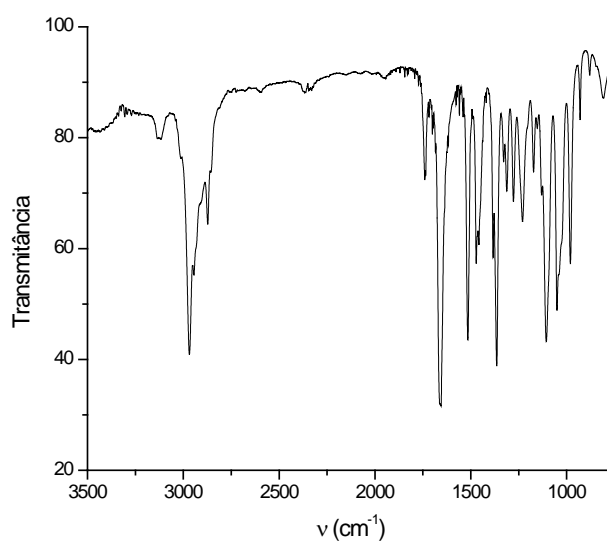
**Tabela 03:** Rendimentos dos oxazóis obtidos na primeira rota sintética empregada.

OXAZÓIS	RENDIMENTO
	5%
	39%
	45%
	15%

Os melhores rendimentos obtidos foram para os oxazóis substituídos na posição quatro. Isso se deve a maior estabilidade destes em relação aos oxazóis menos substituídos, os quais são muito instáveis.

Os oxazóis obtidos foram purificados e submetido a análises de infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas.

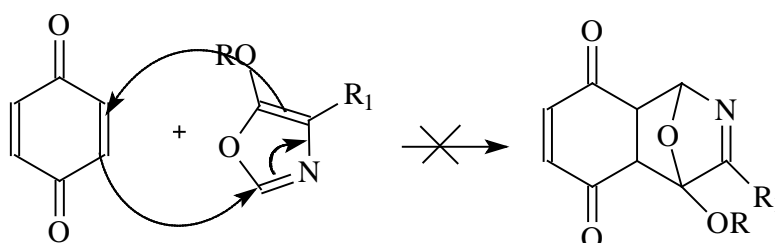
O espectro de infravermelho do 4-(1-metiletil)-5-metoxioxazol encontra-se abaixo:

**Espectro.04:** Análise de infravermelho do 4-(1-metiletil)-5-metoxioxazol.

A informação mais importante tirada do espectro na região do infravermelho é o aparecimento da absorção em  $1200\text{ cm}^{-1}$ , relativo à ligação C-O, e o sinal entre  $1500$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$  referente ao anel (o heterociclo). [SILVERSTEIN e WEBESTER, 1998].

#### 5.1.d. Tentativa de preparação das isoquinolinodionas

Foram feitas tentativas, através da reação de Diels-Alder, utilizando os oxazóis obtidos anteriormente com a p-benzoquinona como dienófilo. Podemos explicar todas as mudanças das ligações na reação Diels-Alder, usando setas curvas da seguinte maneira:



Legenda:

$R=\text{CH}_3$ ; para o éster metílico.

$R=\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; para o éster etílico.

$R_1=\text{H}$ ; para o derivado da glicina.

$R_1=\text{CH}_3$ ; para o derivado da alanina.

$R_1=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; para o derivado da valina.

#### Esquema 32: Tentativa de formação das isoquinolinodionas.

Em termos gerais, a reação ocorre entre um dieno conjugado (os oxazóis obtidos) e um composto contendo uma ligação dupla, chamado dienófilo (benzoquinona). O produto dessa reação é chamado de aduto (isoquinolinodionas).

Na reação Diels-Alder, duas novas ligações  $\delta$  são formadas à custa de duas ligações  $\pi$  do dieno e do dienófilo. Como as ligações  $\delta$  são normalmente mais fortes que as ligações  $\pi$ , a formação do aduto é geralmente favorecida energeticamente, mas a maioria das reações Diels-Alder são reversíveis.

A reação Diels-Alder é favorecida pela presença de grupos retirantes de elétrons no



dienófilo e pelos grupos que doam elétrons no dieno. Pesquisas (De C.K.Bradsher) mostraram que as localizações dos grupos retirantes de elétrons e que doam elétrons no dienófilo e no dieno podem ser invertidos sem reduzir os rendimentos dos adutos. Os dienos com grupos retiradores de elétrons reagem rapidamente com dienófilos que contem grupos que doam elétrons [SOLOMONS e FRYHLE, 2002]

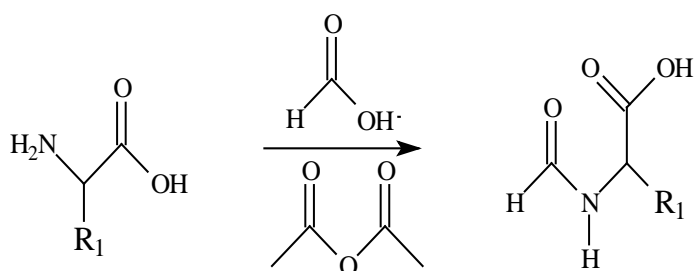
Foram feitas varias tentativas e não foi possível obter a isoquinolinodiona, pois o produto da reação era muito viscoso e de coloração preta e não conseguidos isolar esse composto.

## 5.2. A segunda metodologia sintética empregada:

A segunda metodologia inicia-se pela formilação dos aminoácidos com ácido fórmico e anidrido acético como reagentes, e em seguida fez-se a esterificação usando diazometano, na última etapa também utilizou-se clorofórmio e pentóxido de fósforo para a ciclização dos compostos.

### 5.2.a. A formilação dos aminoácidos:

Na primeira etapa dessa metodologia fez-se a N-formilação usando ácido fórmico e anidrido acético. De acordo com o esquema abaixo:



Legenda:

$\text{R}_1=\text{H}$ ; para o derivado da glicina

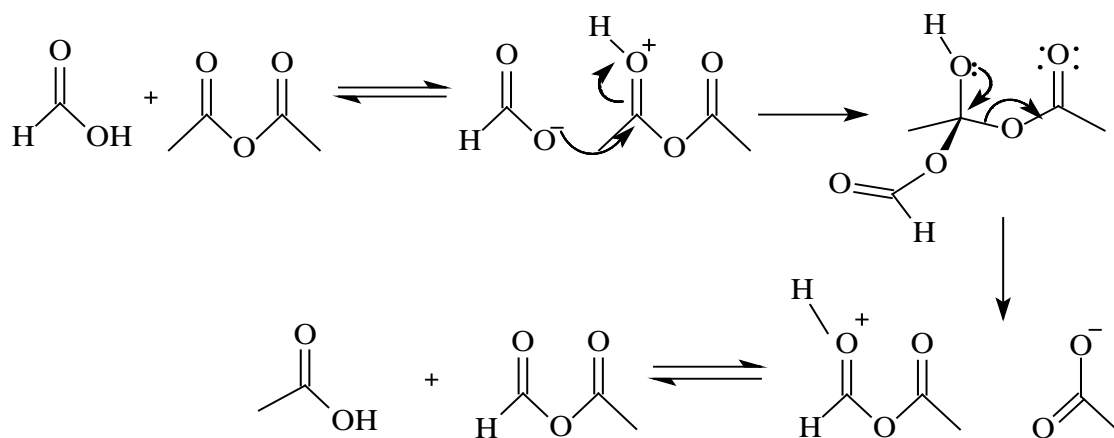
$\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; para o derivado da alanina

$\text{R}_1=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; para o derivado da valina.

$\text{R}_1=(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)$ ; para o derivado da leucina

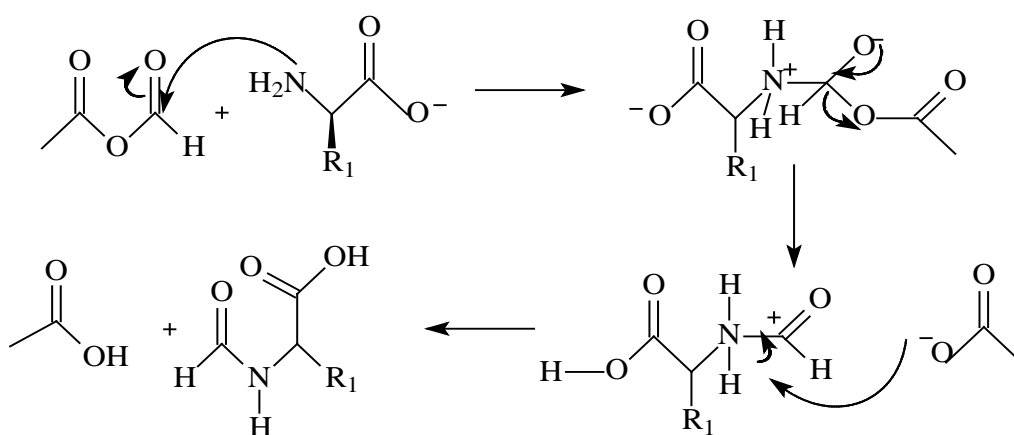
**Esquema 33:** Formilação dos aminoácidos:

A formilação dos aminoácidos é um processo de substituição nucleofílica, e o possível mecanismo está descrito abaixo.



**Esquema 34:** Mecanismo de formação do anidrido fórmico acético.

Primeiro ocorre a formação do anidrido fórmico acético, o qual é uma espécie muito reativa. Após este composto ser formado, reage com o aminoácido da seguinte forma:

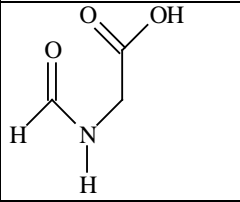
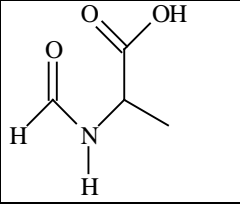
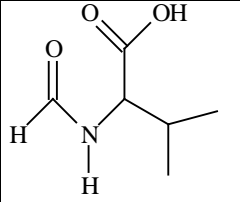
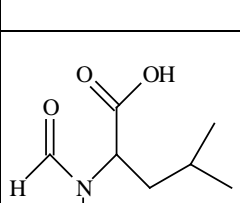


**Esquema 35:** Mecanismo de formação do N-formilaminoácido.

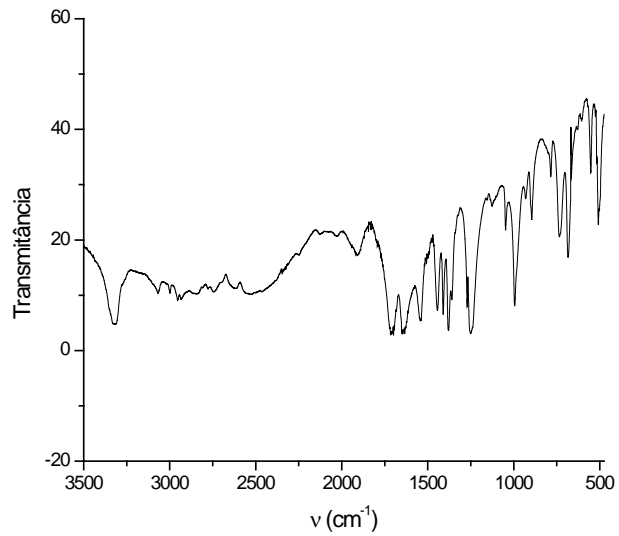
Os dois mecanismos descritos acima ocorrem através da substituição nucleofílica, onde a adição de um nucleófilo ao grupo carbonila ocorre, rendendo um intermediário tetraédrico. Um par de elétrons do oxigênio desloca o grupo de saída, gerando um novo composto carbonilado como produto. [MC MURRY, 2005]

A tabela abaixo mostra que os rendimentos encontrados foram bons.

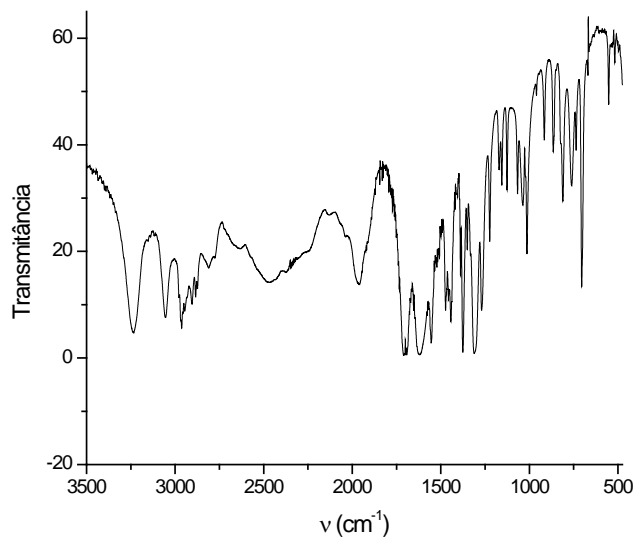
**Tabela 04:** Rendimentos dos N-formilaminoácidos.

N-formilaminoácidos	Rendimento
	57%
	70%
	85%
	90 %

Esses compostos foram caracterizados através de análises de ressonância magnética nuclear, infravermelho. Alguns dos espectros de infravermelho estão relacionados abaixo:



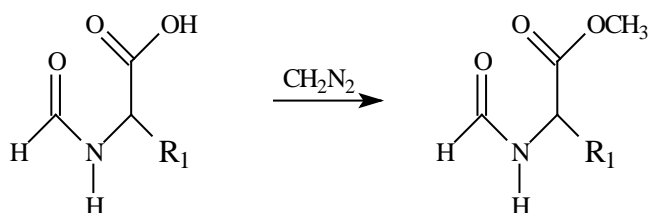
**Espectro 05:** Análise de infravermelho do N-formilglicinato de metila.



**Espectro 06:** Análise de infravermelho do N-formileucinato de metila.

Onde se pode detectar a formação do produto pelo sinal duplo referente as duas carbonilas e o aparecimento da absorção em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , relativo ao grupo amida. [SILVERSTEIN e WEBESTER, 1998].

### 5.2.b. Esterificação dos N-formilados via diazometano.



Legenda:

$\text{R}_1=\text{H}$ ; para o derivado da glicina.

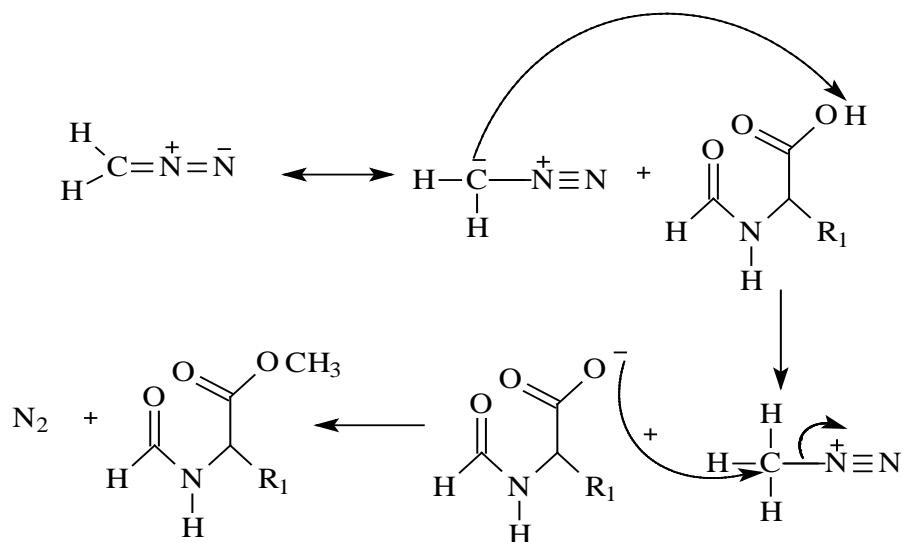
$\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; para o derivado da alanina.

$\text{R}_1=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; para o derivado da valina.

$\text{R}_1=(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)$ ; para o derivado da leucina

### Esquema 36: Esterificação dos N-formilaminoácidos via diazometano.

Um provável mecanismo para essa reação está descrito abaixo.



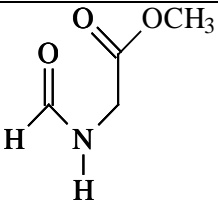
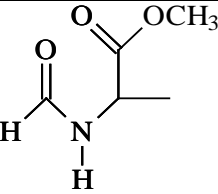
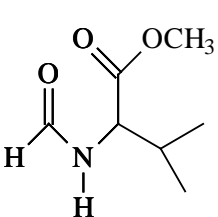
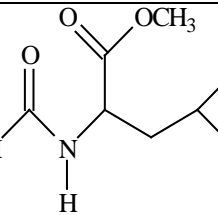
### Esquema 37: Esterificação dos formilados via diazometano

O carbânion do diazometano ataca o hidrogênio do ácido, e assim o ácido ataca a metila do diazometano protonado, esterificando assim o ácido.

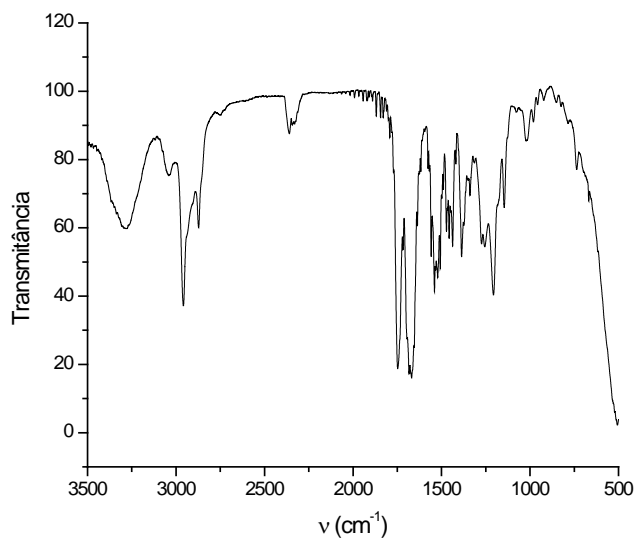
Os rendimentos dessa reação foram ótimos, e estão descritos na tabela

abaixo:

**Tabela 05:** Rendimentos da esterificação dos N-formilaminoácidos via diazometano.

Ésteres	Rendimento
	89%
	94%
	95%
	96%

Esses compostos foram caracterizados por análises de ressonância magnética nuclear, infravermelho. Um dos espectros de infravermelho está relacionado abaixo:



**Espectro 07:** Análise de infravermelho do hidrocloreto do leucinato de metila.

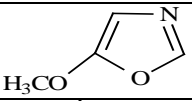
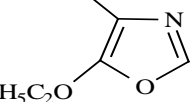
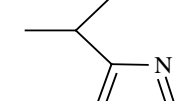
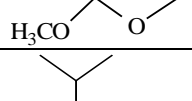
A informação mais importante tirada do espectro de infravermelho é o aparecimento de um sinal em  $1300\text{ cm}^{-1}$ , referente a ligação C-O, com o respectivo desaparecimento da absorção relativa ao hidrogênio ácido. [SILVERSTEIN e WEBESTER, 1998].

**5.2.c.** Ciclização via pentóxido de fósforo e clorofórmio.

A ciclização ocorre da mesma forma que ocorreu na primeira metodologia, até os reagentes são os mesmos. Os únicos pontos que diferem da primeira metodologia são os rendimentos e os espectros, além de que nessa segunda metodologia foi utilizado um outro tipo de aminoácido a leucina.

A tabela com os rendimentos dos oxazóis obtidos encontra-se abaixo:

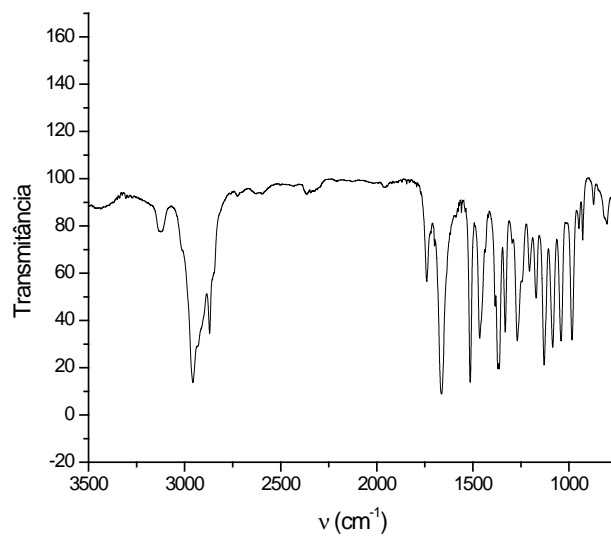
**Tabela 06:** Rendimento dos oxazóis, obtidos na segunda metodologia.

Oxazóis	Rendimento
 <chem>COC1=CN=CO1</chem>	6%
 <chem>CCOC1=CN=CO1</chem>	12%
 <chem>CC(C)COC1=CN=CO1</chem>	50%
 <chem>CC(C)CCOC1=CN=CO1</chem>	18%

Os rendimentos dessa etapa foram de medianos a baixos e os melhores rendimentos foram para os oxazóis substituídos na posição 4, devido a sua maior estabilidade.

As substâncias foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e infravermelho. Um espectro de infravermelho está descrito abaixo:

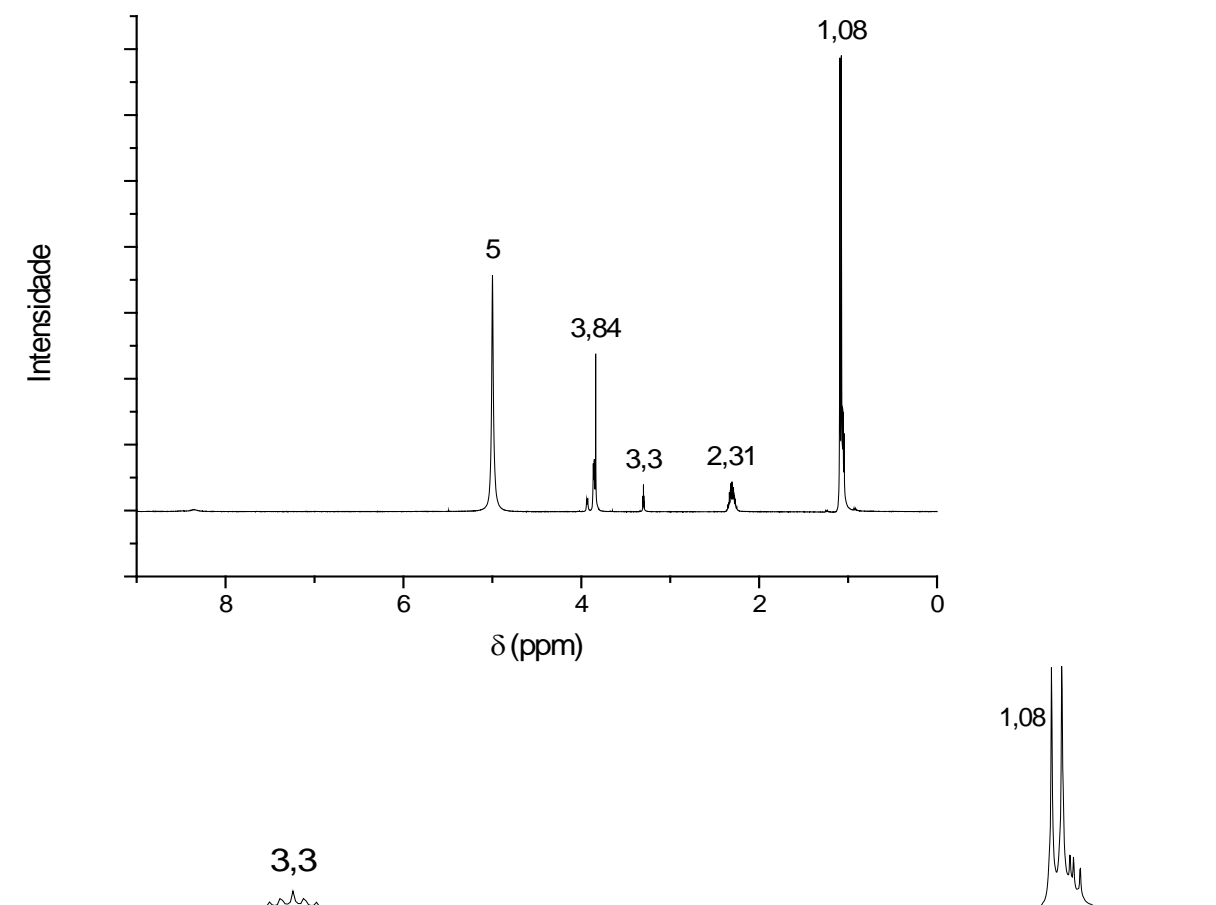




**Espectro 08:** Análise de infravermelho do 4-(2-metil) propil-5-metoxiazol.

A informação mais importante tirada dos espectros na região do infravermelho é o aparecimento da absorção em  $1200\text{ cm}^{-1}$ , relativo a ligação C-O, e o sinal em  $2800\text{ cm}^{-1}$ , referente a amina secundária. [SILVERSTEIN e WEBESTER, 1998].

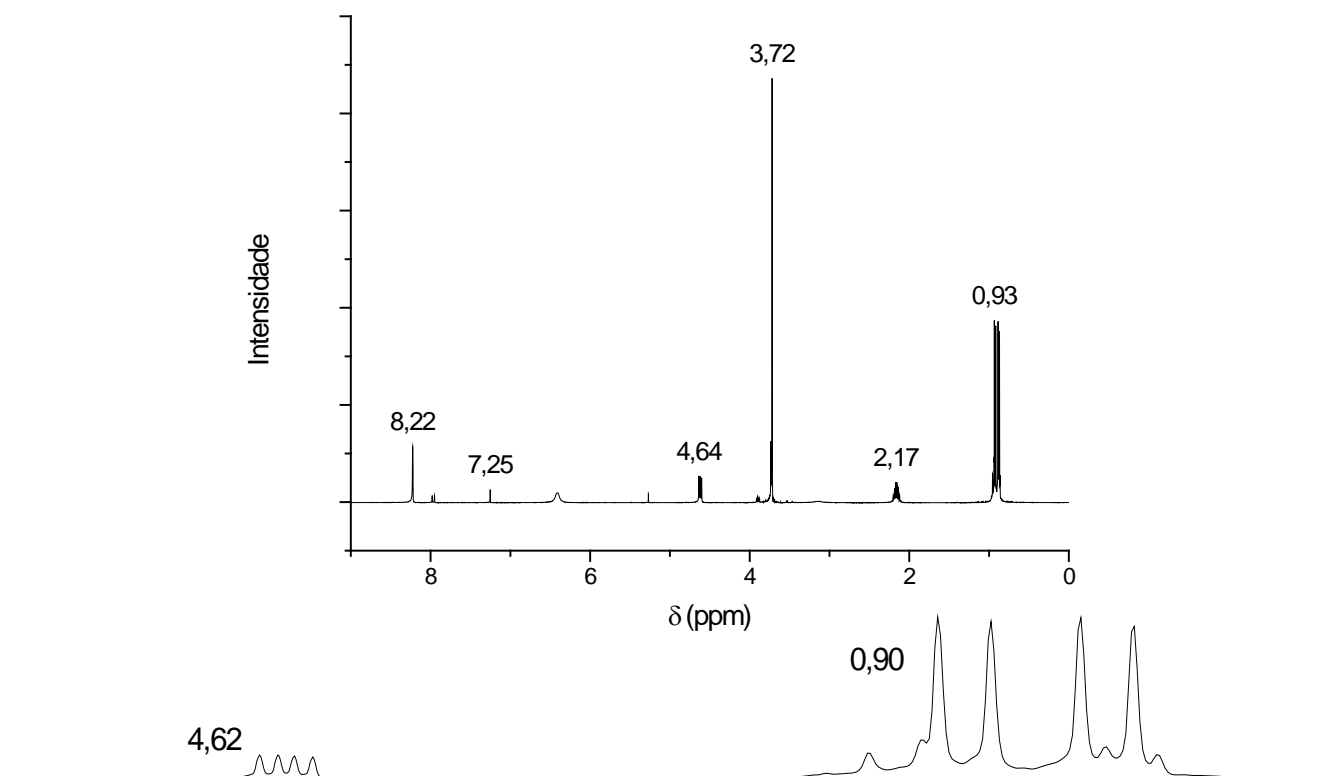
Alguns dos espectros de ressonância magnética nuclear, dos hidrocloreto dos aminoésteres, dos N-formilaminoácidos e dos oxazóis estão representados abaixo:



**Espectro 09:** Análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do hidrocloreto do valinato de metila.

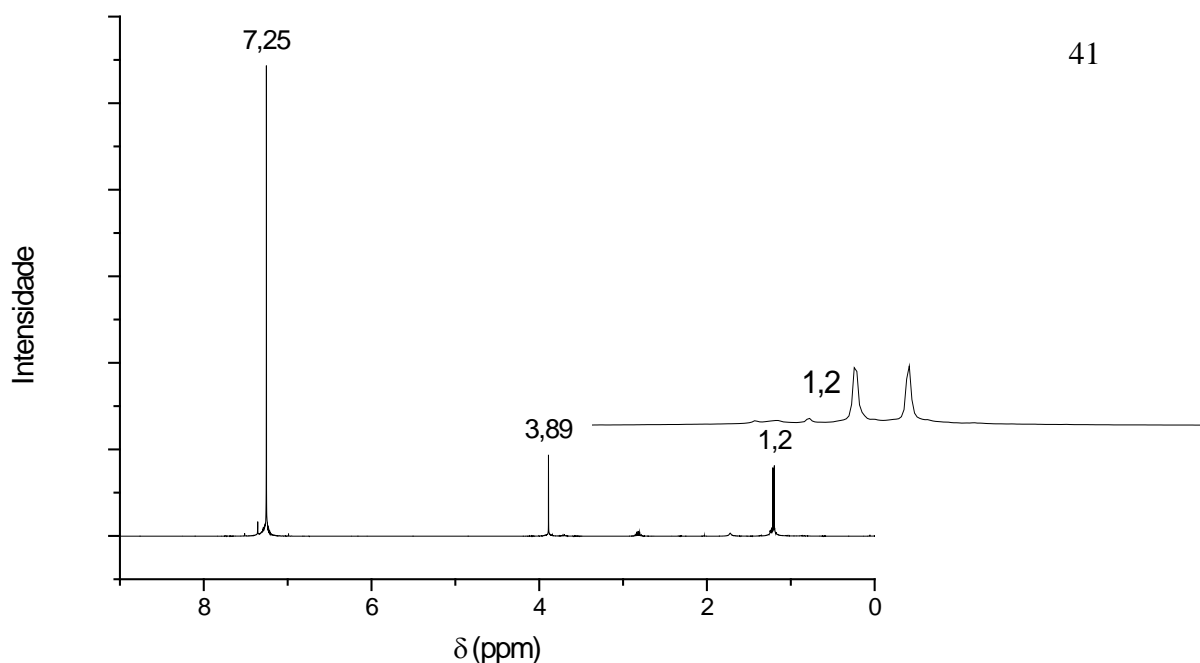
Como exemplo discute-se o espectro de ressonância magnética de hidrogênio do hidrocloreto do valinato de metila, que pode ser comprovado pelo sinal singlete que apareceu em  $\delta$  3,84 referente a metoxila, pelo sinal duplete em  $\delta$  1,08 referente ao próton da metila, pelo sinal multiplete em  $\delta$  2,31 referente ao próton ligado ao

carbono terciário e pelo sinal quinteto em  $\delta$  3,3 referente ao próton ligado a amina primária. O sinal em  $\delta$  5 é provavelmente referente ao hidrogênio deuterado.



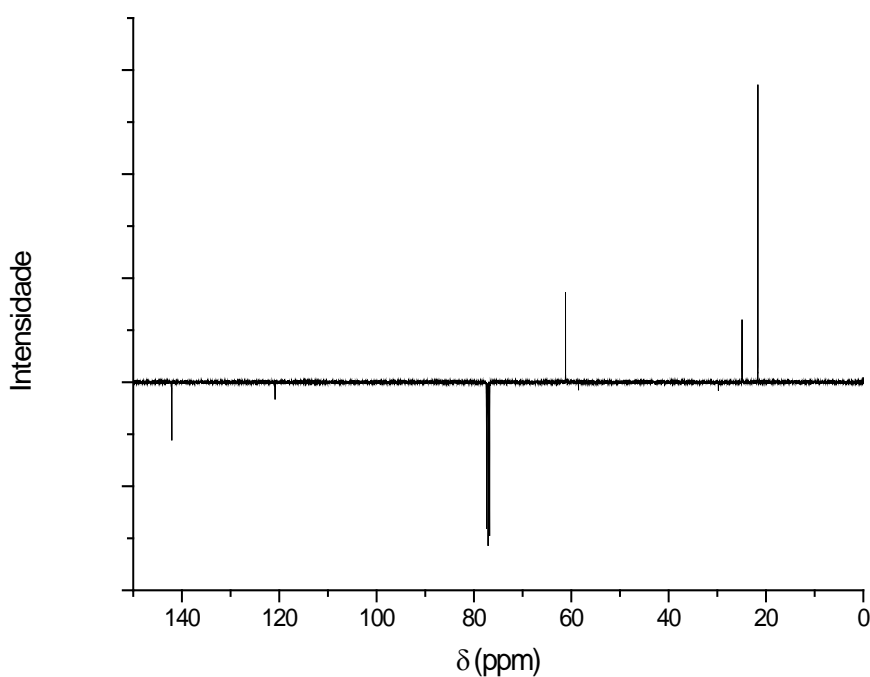
**Espectro 10:** Análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do N-formilvalinato de metila.

O espectro de ressonância magnética de hidrogênio do N-formilvalinato de metila pode ser comprovado pelo sinal duplo duplete em  $\delta$  0,90 referente ao próton da metila, pelo sinal singleto em  $\delta$  3,72 referente ao próton ligado a metoxila, pelo sinal multiplete em  $\delta$  2,17 referente ao próton ligado ao carbono terciário, pelo sinal singleto em  $\delta$  8,22 referente ao próton da formila, pelo sinal singleto em  $\delta$  6,44 referente ao próton ligado a uma amida secundária e pelo sinal duplo duplete em  $\delta$  4,62 referente ao próton ligado ao carbono  $\alpha$  carbonílico.



**Espectro 11:** Análise de ressonância magnética de hidrogênio do 4-(1-metiletil)-5-metoxioxazol.

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 4-(1-metiletil)-5-metoxioxazol, pode ser comprovado pelo sinal singlete que apareceu em  $\delta$  3,89 referente a metoxila ligada ao oxazol, pelo sinal singlete em  $\delta$  7,25 referente ao próton ligado ao anel, pelo sinal duplete em  $\delta$  1,20 referente ao próton da metila e pelo sinal multiplete em  $\delta$  2,83 referente ao próton ligado ao carbono terciário.



**Espectro 12:** Análise de ressonância magnética de carbono do 4-(1-metiletil)-5-metoxioxazol

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono do 4-(1-metiletil)-5-metoxioxazol pode ser comprovado pelo aparecimento de um sinal em 20 ppm referente aos carbonos das metilas, pelo sinal em 25 ppm referente ao carbono terciário, pelo sinal em 63 ppm referente ao carbono da metoxila, pelo sinal em 120 ppm referente ao carbono adjacente ao nitrogênio e um sinal em 140 ppm referente ao carbono adjacente ao oxigênio e ligado a carbonila.

#### **5.2.d.** Tentativa de preparação das isoquinolinodionas

Também foram feitas tentativas para obtenção da isoquinolinodiona, através da reação de Diels-Alder, utilizando os oxazóis obtidos na segunda metodologia com a *p*-benzoquinona como dienófilo. Porém não obtivemos êxito como descrito na primeira metodologia.

Com esses resultados obtidos pode-se dizer que, as duas metodologias sintéticas funcionaram bem, foram obtidos vários tipos de oxazóis com pureza e rendimento razoável. A exceção foi o derivado da glicina o qual não se mostrou muito eficiente.

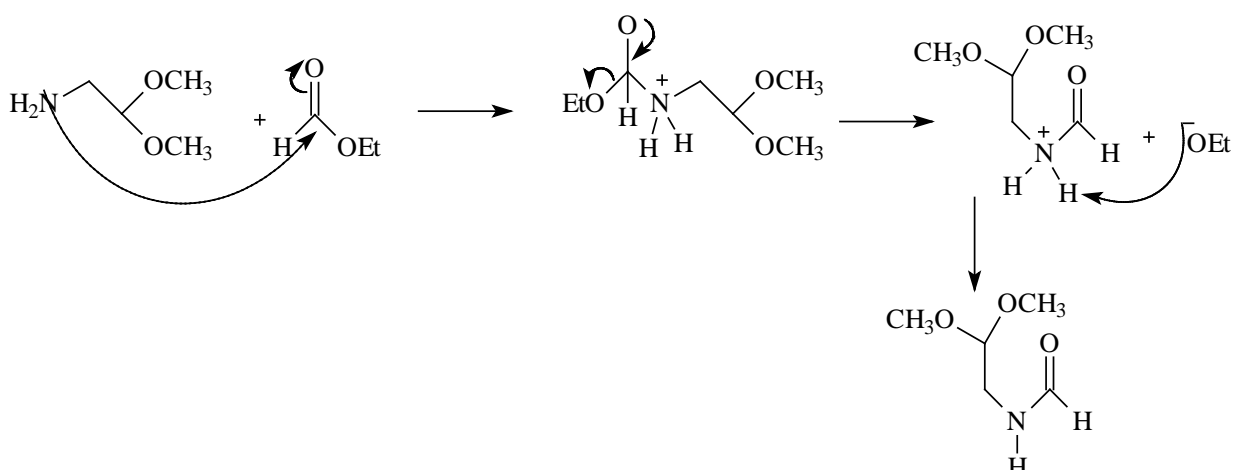
Em comparação com as duas metodologias sintéticas empregadas pode-se perceber que as duas funcionaram bem. Porém a primeira metodologia é preferível porque é a metodologia mais econômica além da segunda metodologia conter um reagente que é altamente explosivo e tóxico, o diazometano.

#### **5.3. A terceira metodologia sintética empregada:**

Na terceira metodologia pretendíamos obter oxazóis não substituídos, para que esses reagissem frente a benzoquinona, sob a reação de Diels-Alder, mas não obtivemos êxito nessa metodologia.

### 5.3.a. Preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.

Um provável mecanismo para essa reação está descrito abaixo:



**Esquema 38:** Um possível mecanismo para a preparação do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.

A carbonila do formiato de metila sofre ataque nucleofílico do nitrogênio do aminoacetal, dando uma espécie protonada. Os elétrons livres do oxigênio se deslocam então para eliminar uma molécula de álcool e formar o ácido conjugado do N-(2,2-dimetoxietil)formamida, quando então perde um próton para formar o N-(2,2-dimetoxietil)formamida. [ALLINGER; CAVA; JONGH; JOHNSON; LEBEL e STEVENS, 1976]

### 5.3.b. Ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida.

Tentou-se de várias maneiras fazer a ciclização do N-(2,2-dimetoxietil)formamida como descrito na metodologia, mas nenhuma funcionou.

## 6) Conclusão

As duas primeiras metodologias sintéticas funcionaram bem, obtiveram-se bons rendimentos e devido a termos econômicos preferiu-se a primeira metodologia. Essas duas metodologias poderão ser utilizadas para a obtenção de oxazóis como intermediário em síntese de várias substâncias biologicamente ativas, mas não como intermediário para a obtenção de isoquinolinodionas, pois esta metodologia não se mostrou muito eficiente.

A terceira metodologia não obteve-se êxito e sendo assim não é recomendada para a obtenção de oxazóis como intermediários em síntese de substâncias biologicamente ativas.

## 7) Referências Bibliográficas

ALLINGER N.L.; CAVA M.P.; JONGH D.C.; JOHNSON C.R.;LEBEL N.A.; STVENS C.L.;"Química Orgânica" segunda edição; Editora JC; Rio de Janeiro; 1976.

BOYCE, R.J.,MULQUEEN,G.C.,PATTENDEN,G., Tetrahedron Lett.35, 5705. ,1994.

BOYD, G.V. e POTTS,K.T, Comprehensive heterocyclic Chemistry;Ed., Pergamon; Oxford, Englad, vol.6, pp 195-197,1984.

C. C. CHENG; "Structural Aspects of Antineoplastic Agents - A new Approach" em "Progress in Medicinal Chemistry", eds. G. P. Ellis e G. B. West, 1998, Elsevier, Amsterdam.

C. PAOLETTI et al; Nouv. Presse Med. 8, 1495;1979.

CHATTOPADHYAY,S.K., PATTENDEN,. G., Tetrahedron Lett.36, 5271, 1995.

DALTON, L. K; DEMERAC, S; EUMEUS, B. C; LODER, J. W; SWAN, J. M; TEITEI, T; AUST. J. Chem, 20, 2715,

EICHER, T. e HAUPTMANN, S.;The Chemistry of Heterocycles, SUSCHITZKY, H. e SUSCHITZKY, J. ( trads.), primeira impressão, thieme Verlag, New York,504pp e referências citadas. 1995.

G. H. SVOBODA, G. A. POORE e M. L. MONTFORT; J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1720.

GORDON,T.D., SINGH, J., HANSEN, P.E., MORGAN,B.A., 1993 Tetrahedron Lett. 34,1901.

HAMMAR, W.J.,RUSTAD, M.R., J. Heterocycl Chem, 18, 885, 1981.

HARN, N.K., GRAMER, C.K., ANDERSON, B.A., Tetrahedron Lett 36, 9453; 1995

HASSER,A., FISCHER,B., Heterocycles 35,1441; 1993.

MC MURRY JOHN; "Química Orgânica" volume 2; sexta edição; editora thomson; São Paulo; 2005.

R. K. RALPH, B. MARSHALL S. DARKIN;Trends in Biochemical Sciences, 212, 1983.

S. GOODWIN, A. F., SMITH e B. C. HORNING; J. Am. Chem. Soc. 81,1959, 1903.

SILVERSTEIN R.M. E WEBESTER F. X. "Identificação Espectrométrica de compostos orgânicos" sexta edição; editora J.C.;Rio de Janeiro; 1998.

SINDLER,M., VOJNOVIC,D., DEFTERDAROVIC,N., MARINIC,Z., SRZIC, D., Heterocycles, 38, 1791; 1994.

SOLOMONS G. E FRYHLE C; "Química Orgânica" volume 1; sétima edição; editora LTC; Rio de Janeiro; 2000.



SOLOMONS G. E FRYHLE C; "Química Orgânica" volume 2; sétima edição; editora LTC; Rio de Janeiro; 2000.

TAKEUCHI, Y., YEY, H.J., KIRK., COHEN, L.A., J. Org.Chem.43, 3565; 1978.

TURCHI. I.J.,DEWAR,M.J.S., Chem.Rev.,75,389; 1975.

WEINRED, S. M.; LEVIN, J. I.J. Am.Chem. soc.,105, 1397; 1983.

WILLIAMS,D.R., Mc CLYMONT, E., LYNN, E., Tetrahedron,34, 7705; 1993.

Z. SHABAROVA; A. BOGDAMOV; "Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids", VCH, 1984.