

**Síntese de 5-alcoxioxazóis e suas aplicações em reações
de Diels-Alder com a *p*-benzoquinona**

JORGE EDUARDO MARTINS CASSANI

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE
CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ
JANEIRO - 2006**

Síntese de 5-alcoxioxazóis e suas aplicações em reações de Diels-Alder com a *p*-benzoquinona

JORGE EDUARDO MARTINS CASSANI

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Tecnológicas da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Cezar Muniz de Lacerda
Miranda**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ
JANEIRO – 2006**

À

minha mãe e irmãos pelo incentivo em todos os meus desafios. Ao meu pai hoje ausente pela companhia constante e amizade, mesmo que distante, nos momentos em que mais me senti só

Dedico

Agradecimentos

Ao corpo de técnicos e professores do departamento de Química e da Pós-Graduação em Ciências Naturais da Universidade Estadual do Norte Fluminense.

Aos colegas e amigos Arivan, Lindomar, Grazieli, Karina, Ana Brígida, Elaine, Diego, Monique e tantos outros, pelo companheirismo de sempre.

À Rosana Giacomini pelo apoio e presença constantes.

Ao meu orientador, Paulo Miranda, pela atuação irrepreensível.

Àqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

ÍNDICE ANALÍTICO

ABSTRACT	6
RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Ocorrência em moléculas com atividade biológica	8
1.2. Propriedades químicas e reatividade	10
1.2.1. Atuação como dienos em cicloadições de Diels-Alder	12
2. OBJETIVOS	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	17
3.1. Preparação dos 5-alcoxioxazóis (31)	17
3.1.1. Esterificação dos α -aminoácidos (27) pela rota "a"	18
3.1.2. Formação dos hidrocloreto dos ésteres de α -aminoácidos (28).	20
3.1.2.1. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a) via anidrido fórmico-acético.	20
3.1.2.2. Preparação dos ésteres N-formilados (30a, 30b, 30c e 30d) pelo emprego dos ortoésteres TMOF e TEOF.	23
3.1.3. N-formilação dos α -aminoácidos (27) – rota "b"	28
3.1.4. Esterificação dos N-formil α -aminoácidos (29a) e (29e) via diazometano	29
3.1.5. Preparação dos 5-alcoxioxazóis (31)	30
3.1.5.1. Ciclodesidratação dos N-formilaminoésteres (30) mediada por P ₂ O ₅	30
3.1.5.2. Outras tentativas de obtenção dos 5-alcoxioxazóis (31)	33
3.2. Tentativas de cicloadição de Diels-Alder	34
3.2.1. Reações envolvendo 2,4,5-trimetiloxazol (33)	34
3.2.2. Reações envolvendo 5-alcoxioxazóis (31)	36
4. CONCLUSÃO	39
5. PARTE EXPERIMENTAL	40
5.1. Materiais e Métodos	40
5.2. Esterificação dos α -aminoácidos via Fischer.	41
5.2.1. Preparação do hidrocloreto do éster metílico da glicina (28a).	41
5.2.2. Preparação do hidrocloreto do éster metílico da L-alanina (28b).	42
5.2.3. Preparação do hidrocloreto do éster etílico da L-alanina (28c).	43
5.2.4. Preparação do hidrocloreto do éster metílico da L-valina (28d).	44
5.3. N-Formilação dos hidrocloreto dos ésteres de α -aminoácidos.	45
5.3.1. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a) via anidrido fórmico-acético.	45
5.3.2. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a) via ortoformiato de trimetila.	46
5.3.3. Preparação do L-N-formilalaninato de metila (30b) via ortoformiato de trimetila.	47
5.3.4. Preparação do L-N-formilalaninato de etila (30c) via ortoformiato de trietila.	48
5.3.5. Preparação do L-N-formilvalinato de metila (30d)	49

5.4. N-formilação dos α-aminoácidos	50
5.4.1. Preparação da N-formilglicina (29a)	50
5.4.2. Preparação da L-N-formilvalina (29d)	51
5.4.3. Preparação da L-N-formil-leucina (29e)	52
5.5. Esterificação dos α-aminoácidos N-formilados (30) mediada por diazometano	53
5.5.1. Preparação do diazometano	53
5.5.2. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a)	54
5.5.3. Preparação do L-N-formil-leucinato de metila (30e)	55
5.6. Preparação dos 5-alcoxioxazóis (31)	56
5.6.1. Tentativa de preparação do 5-metoxioxazol (31a)	56
5.6.2. Preparação do 4-metil-5-metoxioxazol (31b)	57
5.6.3. Preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c)	58
5.6.4. Preparação do 4-s-propil-5-metoxioxazol (31d)	59
5.6.5. Preparação do 4-isobutil-5-metoxioxazol (31e)	60
5.6.6. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c) via TEOF	61
5.6.7. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (25c) via iodo/trifenilfosfina	61
5.6.8. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c) via fosgênio	62
5.6.9. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c) via 1,3,5-triclorotriazina	62
5.6.10. Tentativa de preparação do 5-metoxioxazol (25a) via dicicloexilcarbodiimida (DCC).	62
.	
5.7. Tentativas de cicloadição de Diels-Alder	63
5.7.1. Tentativas de cicloadição mediadas por 2,4,5-trimetiloxazol (33)	63
5.7.1.1. Primeira tentativa	63
5.7.1.2. Segunda tentativa	63
5.7.1.3. Terceira tentativa	64
5.7.1.4. Quarta tentativa	64
5.7.2. Tentativas de cicloadição do 4-metil-5-etoxioxazol (31c)	65
5.7.2.1. Primeira tentativa	65
5.7.2.2. Segunda tentativa	65
5.7.2.3. Terceira tentativa	65
5.7.3. Tentativa de cicloadição mediada por 4-metil-5-metoxioxazol (31b)	66
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
ANEXOS	71
Composto 28a - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O)	72
Composto 28a - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, APT, D ₂ O)	73
Composto 28a - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	74
Composto 28b - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD)	75
Composto 28b - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, APT, CD ₃ OD)	76
Composto 28c - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD)	77
Composto 28c - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, APT, CD ₃ OD)	78
Composto 28d - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD)	79
Composto 28d - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, APT, CD ₃ OD)	80
Composto 28d - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	81

Composto 30a - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	82
Composto 30a - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	83
Composto 30a - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	84
Composto 30a - Espectro de Massas	84
Composto 30b - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	85
Composto 30b - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	86
Composto 30b - Espectro de Massas	87
Composto 30c - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	88
Composto 30c - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	89
Composto 30c - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	90
Composto 30c - Espectro de Massas	90
Composto 30d - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	91
Composto 30d - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	92
Composto 30d - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	93
Composto 30d - Espectro de Massas	93
Composto 30e - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	94
Composto 30e - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	95
Composto 30e - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	96
Composto 30e - Espectro de Massas	96
Composto 29a - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O)	97
Composto 29a - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	98
Composto 29d - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O)	99
Composto 29d - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	100
Composto 29e - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O)	101
Composto 29e - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	102
Composto 31b - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	103
Composto 31b - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	104
Composto 31c - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	105
Composto 31c - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	106
Composto 31c - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	107

Composto 31c - Espectro de Massas	107
Composto 31d - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	108
Composto 31d - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	109
Composto 31d - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	110
Composto 31d - Espectro de Massas	110
Composto 31e - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	111
Composto 31e - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)	112
Composto 31e - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)	113
Composto 31e - Espectro de Massas	113
Composto 31e - Espectro de Correlação Heteronuclear	114

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: O anel oxazol (1) e os azóis (2) e (3).	8
Esquema 2: Ocorrência do anel oxazol (1) em moléculas biologicamente ativas.	9
Esquema 3: Nitração de feniloxazóis (11).	10
Esquema 4: Substituição nucleofílica de 2-cloro-oxazóis (13).	11
Esquema 5: Difênil oxazóis e respectivos híbridos de ressonância.	12
Esquema 6: A molécula da piridoxina (19).	13
Esquema 7: O primeiro estágio de uma reação de Diels-Alder de um oxazol.	13
Esquema 8: Produtos da aromatização do cicloaduto (22).	14
Esquema 9: Rota sintética proposta para a preparação dos 5-alcoxioxazóis (31).	15
Esquema 10: Variante da síntese de 5-alcoxioxazóis (31) a partir de α -aminoácidos (27).	15
Esquema 11: Cicloadição de Diels-Alder entre 5-alcoxioxazóis (31) e 2,4,5-trimetiloxazol (33) com <i>p</i> -benzoquinona (32).	16
Esquema 12: Análogos da elipticina (38).	16
Esquema 13: Abordagem sintética proposta para a obtenção de 5-alcoxioxazóis (31).	17
Esquema 14: Mecanismo geral da esterificação de Fischer.	18
Esquema 15: Esterificação de Fischer dos α -aminoácidos (27).	19
Esquema 16: N-Formilação do hidrocloreto do éster da glicina (28a).	20

Esquema 17: Mecanismo de formação do anidrido fórmico acético.	21
Esquema 18: Mecanismo de formação do éster N-formilado (30a).	22
Esquema 19: Preparação dos ésteres N-formilados (30) pela ação de ortoésteres.	23
Esquema 20: Possível mecanismo para a N-formilação via ortoésteres.	24
Esquema 21: N-formilação dos α -aminoácidos (27).	28
Esquema 22: Esterificação dos N-formil α -aminoácidos (29a) e (29e).	29
Esquema 23: Ciclo desidratação dos ésteres N-formilados (30).	30
Esquema 24: Enolização da α -acilamino cetona, proposta por Wiley.	30
Esquema 25: Rotas de ciclização propostas por Wasserman e Vinick.	31
Esquema 26: Sistemas estudados por Toltiskov et alli.	34
Esquema 27: Tentativas de cicloadição mediadas por 2,4,5-trimetiloxazol (33).	35
Esquema 28: Diversas sínteses de piridinas substituídas a partir de 4-metil-5-etoxioxazol (31c) descritas por Karpeiskii e Florent'ev.	37
Esquema 29: Tentativas de cicloadição mediadas por 4-metil-5-etoxioxazol (31c).	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sinais de RMN- ¹ H do hidrogênio do grupo N-formil, no composto 30a .	25
Figura 2: Variação da constante de acoplamento em função do ângulo de diedro.	27

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

APT - Attached Proton Test
DCC – Dicicloexilcarbodiimida
 E_s – Parâmetro estéreo de Taft
HOMO – Highest occupied molecular orbital
LUMO – Lowest unoccupied molecular orbital
 σ_m – Parâmetro de Hammett
TEOF - Triethyl orthoformate
TMOF – Trimethyl orthoformate

Abstract

In the first part of this work 5-alkoxyoxazoles were prepared from α -aminoacids glycine, *L*-alanine, *L*-valine and *L*-leucine. These α -aminoacids were esterified and then N-formylated. In addition, some α -aminoacids were N-formylated in a first step and subsequently esterified by diazomethane.

N-Formylated aminoesters were submitted to cyclodehydration with phosphorus pentoxide to furnish 5-alkoxyoxazoles in 5-50% yield. A whole series of others dehydrating agents was used in this step but, unfortunately, with no improvement in the yield of this reaction.

In the second part of this work, commercial 2,4,5-trimethyloxazole and some prepared 5-alkoxyoxazoles were tested in Diels-Alder cycloaddition with *p*-benzoquinone. No evidence of cycloaddition products was observed.

Resumo

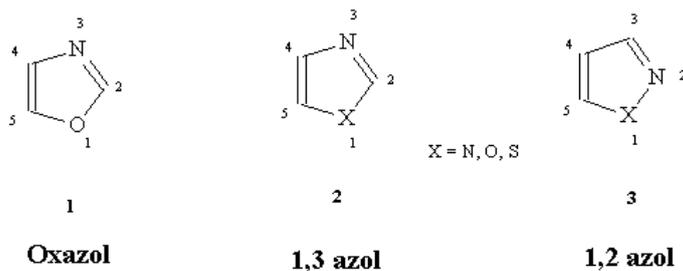
Na primeira parte deste trabalho 5-alcoxioxazóis foram preparados a partir dos α -aminoácidos glicina, L-alanina, L-valina e L-leucina. Estes α -aminoácidos foram esterificados e, em seguida, N-formilados. Alternativamente, alguns α -aminoácidos foram N-formilados em um primeiro estágio sendo, posteriormente, esterificados por diazometano.

Os ésteres N-formilados preparados foram então submetidos a uma reação de ciclodesidratação, mediada por pentóxido de fósforo, para a obtenção dos 5-alcoxioxazóis almejados com rendimentos entre 5-50%. Uma série de outros agentes desidratantes foi utilizada nesta etapa, porém sem aumento do rendimento anterior.

Na segunda parte deste trabalho, o 2,4,5-trimetiloxazol comercial e alguns dos 5-alcoxioxazóis sintetizados foram testados na cicloadição de Diels–Alder com a *p*-benzoquinona. Não foram detectados produtos de cicloadição.

1. Introdução

O oxazol (1) é um heterociclo pertencente à classe dos azóis (2, 3), destacados no esquema 1. Estes compostos são heteroaromáticos com anel de cinco membros, isoeletrônicos ao ânion aromático ciclopentadienila, possuindo dois de seus átomos de carbono substituídos por um átomo de nitrogênio e um outro heteroátomo (esquema 1).



Esquema 1: O anel oxazol (1) e os azóis (2) e (3).

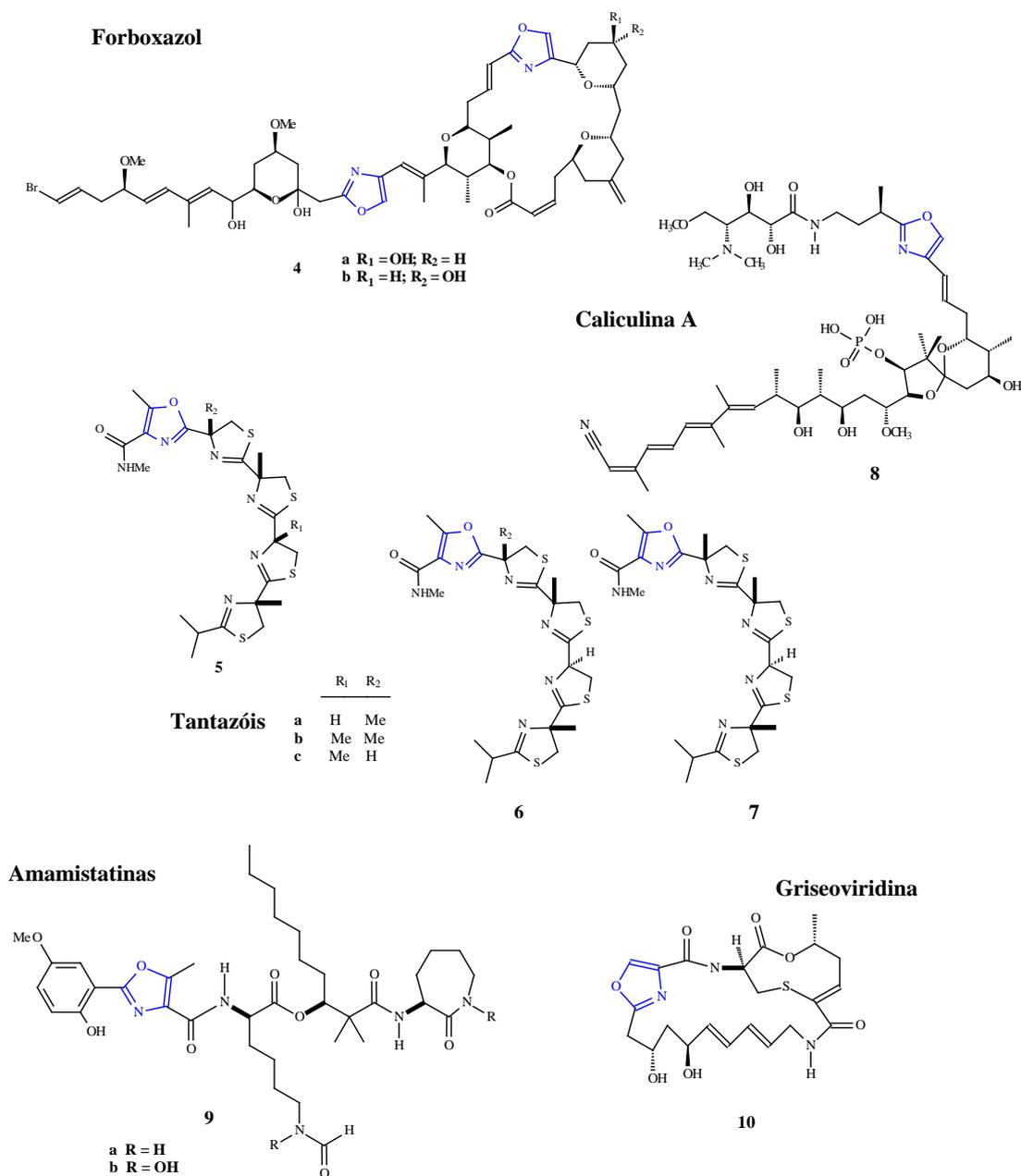
Em todas as substâncias pertencentes a essa classe se observa uma unidade azometino (C=N), tal como na molécula de piridina. Combinações interessantes de estruturas e propriedades físicas e químicas são obtidas através da presença de um segundo heteroátomo. Quando esta segunda unidade é semelhante ao pirrol, onde X é um átomo de nitrogênio, forma-se o heterociclo imidazol. Quando a segunda unidade é semelhante ao furano, onde X é um átomo de oxigênio, forma-se o heterociclo oxazol. E, finalmente, quando a segunda unidade é semelhante ao tiofeno, onde X é um átomo de enxofre, forma-se o composto heterocíclico tiazol. Portanto, no caso do oxazol (1), temos um nitrogênio semelhante ao nitrogênio da piridina e um oxigênio semelhante ao oxigênio do furano, ambos determinantes para a reatividade desses compostos (JOULE *et alli*, 1995).

1.1. Ocorrência em moléculas com atividade biológica

O grande interesse pela química dos oxazóis surgiu quando se acreditou, equivocadamente, que esse heterociclo era parte do antibiótico penicilina (LAKHAN e TERNAL, 1974). A partir de então estudos intensivos revelaram a presença de uma ou mais unidades do oxazol em moléculas com atividade biológica, naturais ou não. Entre os diferentes tipos de atividade

encontrados citam-se: citotoxinas (CARMELI *et alli*, 1995 e SEARLE e MOLINSKI, 1995), inibidores tumorais (KATO *et alli*, 1986; ROESENER e SCHEUER, 1986 e SUENAGA *et alli*, 1999), antibióticos (LIESCH e RINEHART, 1977 e MEYERS e AMOS, 1980), entre outros.

Entre as citotoxinas podemos destacar os forboxazóis (**4a** e **4b**) e os tantazóis (**5a**, **5b**, **5c**, **6** e **7**), destacados no esquema 2, todos encontrados em organismos marinhos.

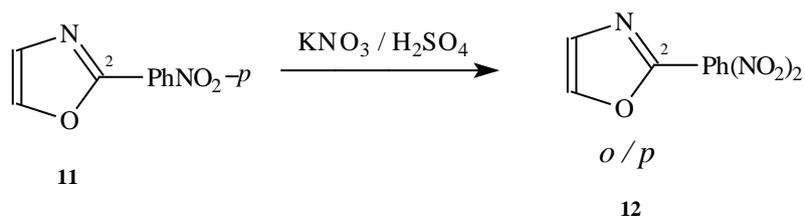


Esquema 2: Ocorrência do anel oxazol (1) em moléculas biologicamente ativas.

A caliculina A (**8**), bem como as amamistatinas (**9a** e **9b**) são exemplos de substâncias com propriedades antitumorais. A griseoviridina (**10**) é pertencente à família dos antibióticos streptogramínicos, encontrados em culturas de *Streptomyces graminofaciens*, os quais possuem um amplo espectro de atuação (MEYERS e AMOS, 1980).

1.2. Propriedades químicas e reatividade

Os oxazóis apresentam uma reatividade típica, assemelhando-se tanto a piridinas quanto a furanos. Assim, os oxazóis são menos susceptíveis a substituições eletrofílicas que o benzeno, porém mais suscetíveis a ataques nucleofílicos (JOULE *et alli*, 1995). A menor reatividade frente a agentes eletrofílicos em relação ao benzeno deve-se ao efeito elétron-retirador causado pelo átomo de nitrogênio com hibridação sp^2 que desativa fortemente os carbonos adjacentes, especialmente o carbono na posição 2. O mesmo caso é observado nas piridinas em relação aos carbonos α -piridínicos. Exemplo claro é visto na nitração de feniloxazóis (**11**) (ROSENBAUM e CASS, 1942), em que o grupo fenil é quem sofre a substituição eletrofílica, como é destacado no esquema 3.



Esquema 3: Nitração de feniloxazóis (**11**).

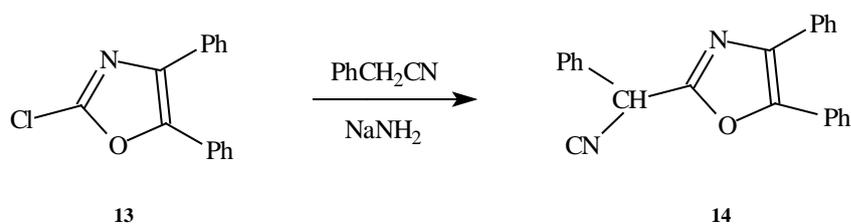
A regioquímica do ataque eletrofílico no oxazol pode ser bem analisada através da comparação do caráter individual de cada carbono do anel em relação aos carbonos α e γ da piridina (JOULE *et alli*, 1995). Assim, o carbono na posição 2 do oxazol é o mais desativado por ser como um carbono semelhante ao α -piridínico e estar entre dois átomos de alta eletronegatividade. O carbono na posição 5 é menos fortemente desativado por estar na posição β

em relação ao nitrogênio. O carbono na posição 4 também é desativado por ser adjacente ao nitrogênio, porém menos fortemente que na posição 2.

Os oxazóis, assim como os demais heterociclos que possuem a unidade azometino (C=N), não utilizam o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio em seu sistema π aromático, logo esse par fica disponível para agentes eletrofílicos. Desta maneira, o oxazol é susceptível de sofrer adição eletrofílica na posição 3, correspondente à localização do átomo de nitrogênio.

Nesse aspecto, são muito comuns as reações de formação de sais, chamados de sais de oxazólio, (OTT *et alli*, 1995). Em reações reversíveis como a protonação a posição de equilíbrio dependerá do pK_a do oxazol, o qual é influenciado pelos substituintes presentes no anel. Exemplificando, a formação de sal por protonação do nitrogênio ocorre preferencialmente em alquioxazóis, pois grupos doadores de elétrons incrementam a basicidade dos oxazóis por efeito indutivo. Igualmente, tais substituintes favorecem adições eletrofílicas nas posições 4 e 5.

Oxazóis também podem sofrer substituição nucleofílica, embora essas reações sejam raras. A adição nucleofílica ocorre preferencialmente na posição 2. Por exemplo, 2-cloro-oxazóis (**13**) podem facilmente sofrer substituição nucleofílica na posição 2, como observamos no esquema 4.

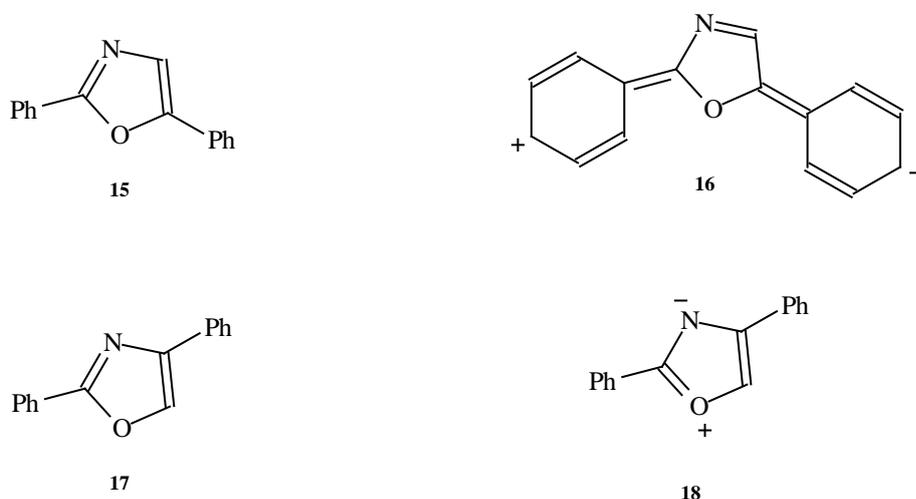


Esquema 4: Substituição nucleofílica de 2-cloro-oxazóis (**13**).

Com frequência, a substituição nucleofílica é acompanhada pela abertura no anel heterocíclico (TURCHI e DEWAR, 1975). Dependendo do reagente pode haver nova ciclização com a troca do heteroátomo, como acontece com a amônia e também com a formamida em reações nas quais se formam imidazóis (THEILIG e BREDERECK, 1953).

De forma análoga aos furanos, dados de ultravioleta também sugerem que os oxazóis se comportam mais como um dieno conjugado do que como um

sistema totalmente aromático (LAKHAN e TERNAL, 1974). O espectro de ultravioleta do 2,5-difeniloxazol (**15**) mostra uma absorção de alta intensidade acima de 300 nm, enquanto o espectro de 2,4-difeniloxazol (**16**) não exibe tal absorção acima de 276 nm. O pico de baixa energia do isômero 2,5 difeniloxazol (**15**), no esquema 5, é atribuído à conjugação existente na estrutura de ressonância (**16**). O espectro do 2,4 difeniloxazol (**17**), por sua vez, é quase uma superposição dos espectros de 2- e 4-feniloxazóis, o que sugere que a estrutura de ressonância (**18**) pouco contribui à estrutura total do oxazol. Estas observações indicam que os oxazóis possuem um ótimo caráter de dienos.



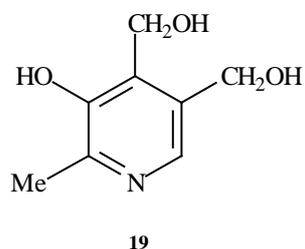
Esquema 5: Difenil oxazóis e respectivos híbridos de ressonância.

Também como os furanos, os oxazóis apresentam grande facilidade para reagir com dienófilos em reações de Diels-Alder.

1.2.1. Atuação como dienos em cicloadições de Diels-Alder

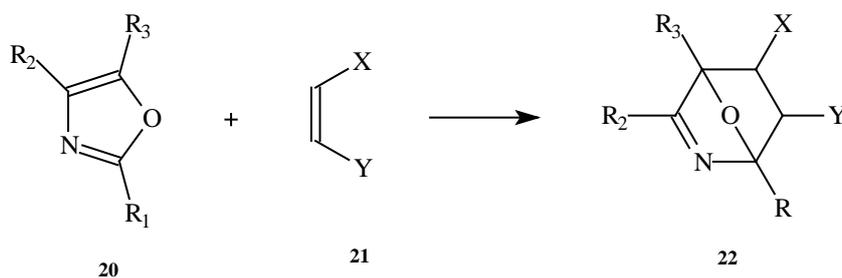
A participação dos oxazóis como dienos em reações de Diels-Alder tem sido um dos aspectos mais largamente explorados na química desses compostos. Muitas cicloadições de oxazóis com vários dienófilos foram estudadas para a síntese de piridinas substituídas [HARRIS e FIRESTONE,

1967], especialmente na formação da piridoxina I (Vitamina B6) (**19**) e seus análogos [KARPEISKII e FLORENT'EV, 1969 e MÜHLRADT *et alii*, 1967].



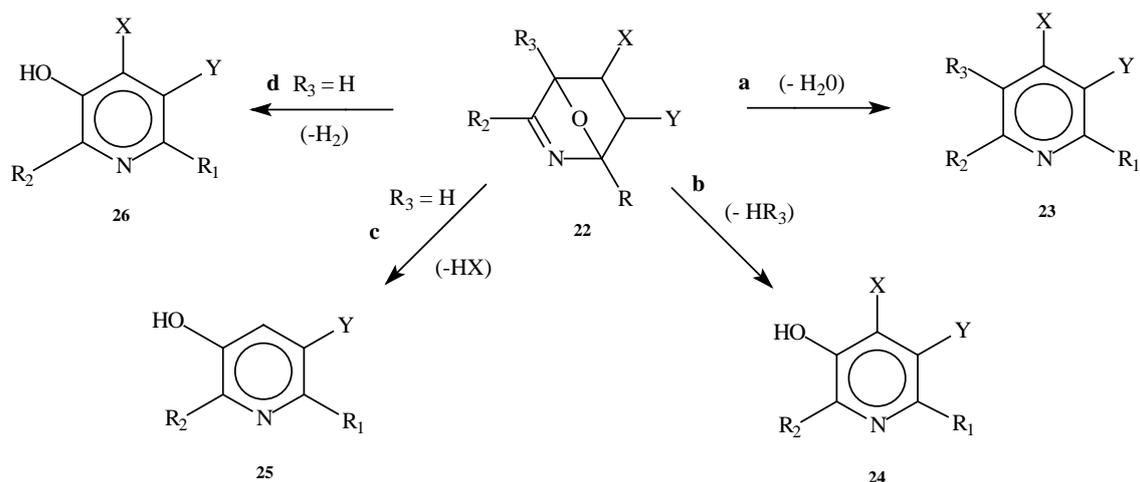
Esquema 6: A molécula da piridoxina (**19**).

A síntese de piridinas substituídas através da condensação de oxazóis com determinados dienófilos ocorre num processo de dois estágios [KARPEISKII e FLORENT'EV, 1969]. O primeiro estágio é a formação de um aduto bicíclico (**22**).



Esquema 7: O primeiro estágio de uma reação de Diels-Alder de um oxazol.

Estes adutos de Diels-Alder sofrem aromatização, particularmente em meio ácido, por serem muito sensíveis a esse meio. Essa aromatização pode ocorrer por quatro principais vias, dependendo dos materiais de partida [KARPEISKII e FLORENT'EV, 1969].



Esquema 8: Produtos da aromatização do cicloaduto (**22**).

A aromatização onde ocorre a eliminação de uma molécula de água (rota “a”) é mais conhecida como reação de Kondrat’eva, que se assemelha à aromatização de adutos formados da condensação de derivados de furanos com dienófilos e usualmente ocorre se os substituintes R₃ e X no aduto não mostram uma tendência de ser eliminados na forma de ânions [KARPEISKII e FLORENT’EV, 1969].

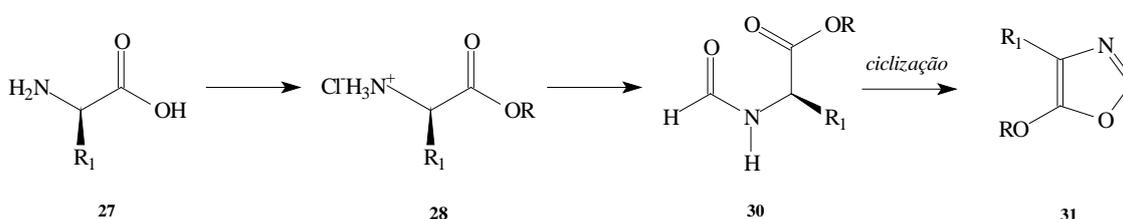
Aromatizações onde ocorre eliminação de uma molécula de álcool ou de ácido hidrocianico (rota “b”) são comuns em reações em que R₃ = O-álquil, OCOOC₂H₅ ou CN. Esse mecanismo é esperado, por exemplo, para reações em que se utilizam 5-cianooxazóis e 5-alcoioxazóis.

A aromatização dos adutos pelas rotas “c” e “d” no esquema 8 é característica da interação de oxazóis não substituídos na posição 5 com dienófilos cujos substituintes tendem a ser eliminados como ânions [KARPEISKII e FLORENT’EV, 1969].

2. Objetivos

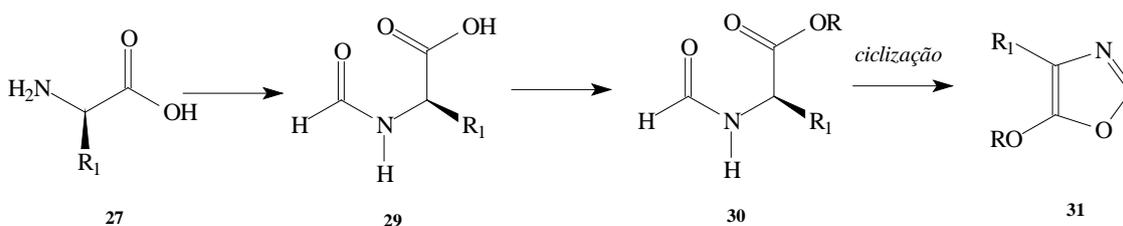
Um dos objetivos do presente trabalho é a obtenção de oxazóis substituídos que possuam elevada reatividade em reações de cicloadição de Diels-Alder frente a dienófilos deficientes em elétrons. Tais condições são satisfeitas pelos 5-alcoxioxazóis, em que a densidade eletrônica do anel é incrementada pela presença do grupo alcóxi.

Os 5-alcoxioxazóis (**31**) podem ser obtidos a partir de α -aminoácidos (**27**), em acordo com a metodologia descrita no esquema 9.



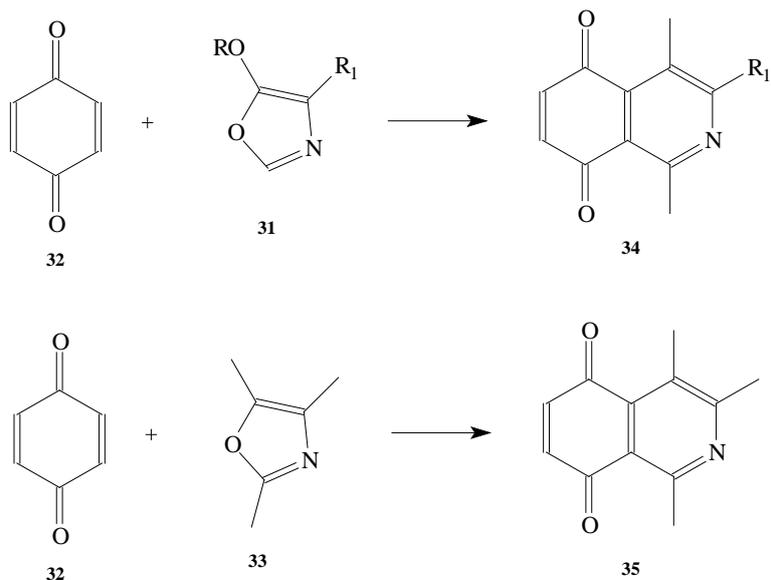
Esquema 9: Rota sintética proposta para a preparação dos 5-alcoxioxazóis (**31**).

Uma abordagem sintética alternativa também será estudada, a qual se encontra descrita no esquema 10. Esta será útil para efeito de comparação da eficiência das metodologias.



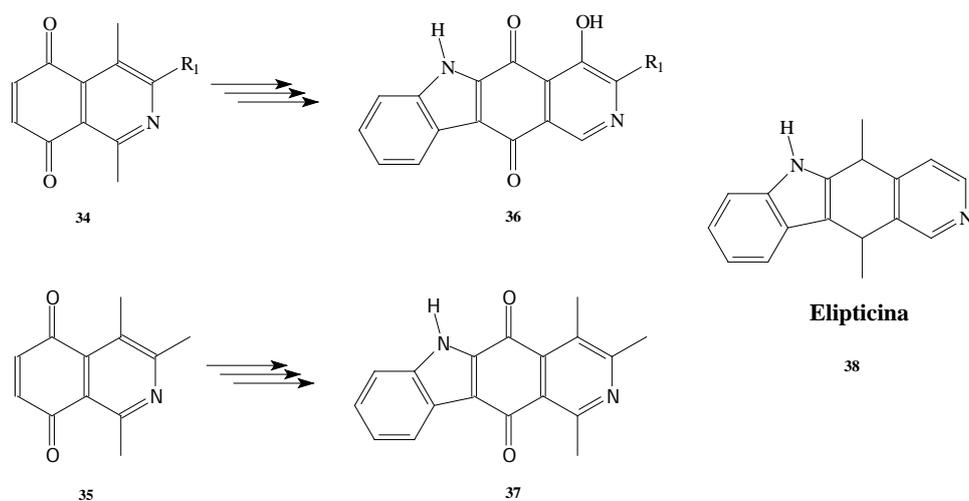
Esquema 10: Variante da síntese de 5-alcoxioxazóis (**31**) a partir de α -aminoácidos (**27**).

Uma vez preparados os oxazóis desejados, pretende-se utilizá-los em reações de Diels-Alder com a *p*-benzoquinona (**32**), juntamente com um oxazol disponível comercialmente, o 2,4,5-trimetiloxazol (**33**).



Esquema 11: Cicloadição de Diels-Alder entre 5-alcoxioxazóis (**31**) e 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) com *p*-benzoquinona (**32**).

A obtenção dos compostos (**34**) e (**35**) seria útil para trabalhos futuros do grupo, pois serão intermediários sintéticos para a preparação de análogos da elipticina (**38**), como os compostos (**36**) e (**37**). A elipticina é um agente antitumoral bastante conhecido [WILMAN, 1990 e HEWLINS *et alli*, 1983], sendo que certos derivados já foram utilizados na terapêutica contra o câncer [PAOLETTI, 1979].

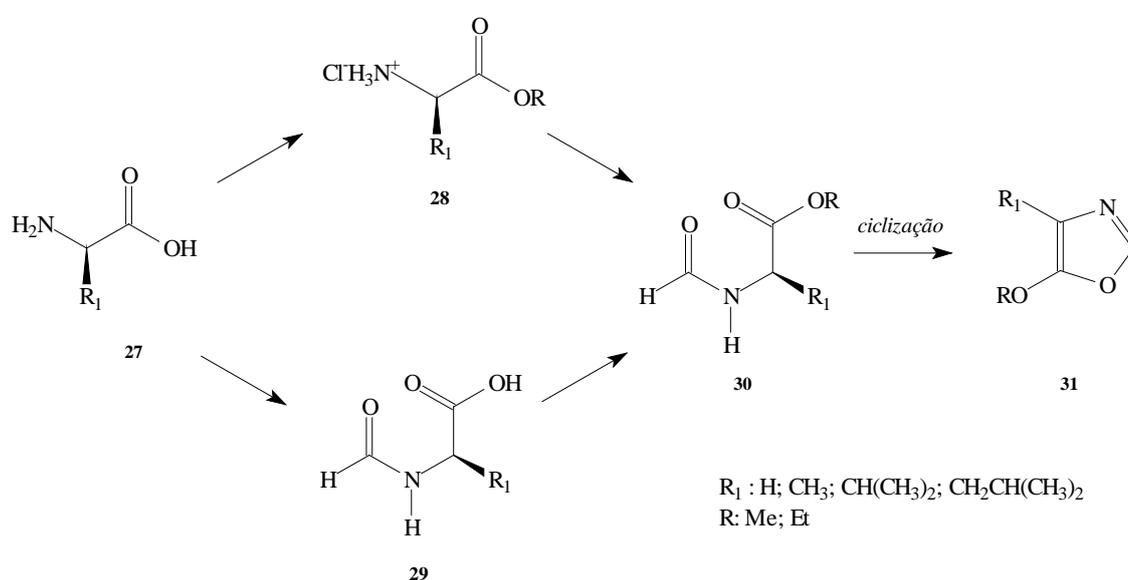


Esquema 12: Análogos da elipticina (**38**).

3. Resultados e discussões

3.1. Preparação dos 5-alcoxioxazóis (31)

A primeira etapa de nosso trabalho consistiu na obtenção dos 5-alcoxioxazóis (31) não substituídos na posição 2, a qual foi baseada na ciclodesidratação de ésteres N-formilados de α -aminoácidos (30), como se encontra descrito no esquema 13. Essa metodologia é análoga à síntese de Robinson-Gabriel [ROBINSON, 1909], a qual ocorre a partir de compostos α -acilaminocarbonílicos, e é uma das mais empregadas para a síntese desses oxazóis. Como exposto anteriormente em nossa abordagem sintética, os primeiros passos consistiram na preparação dos N-formilaminoésteres (30) a partir dos α -aminoácidos glicina, L-alanina, L-valina e L-leucina. A estereoquímica desses compostos é irrelevante para nossos propósitos sintéticos uma vez que esta informação será perdida durante a síntese. A escolha desses aminoácidos específicos deu-se puramente pela disponibilidade e conveniência à metodologia adotada para a preparação dos 5-alcoxioxazóis (31).



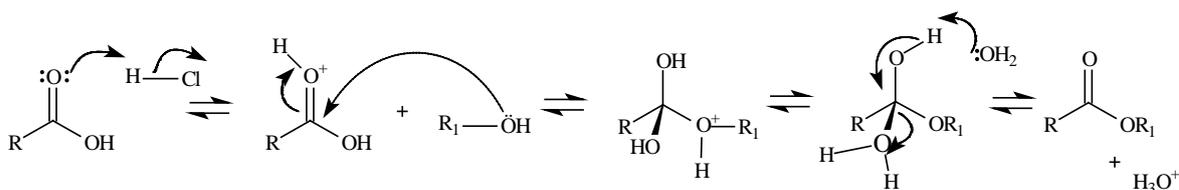
Esquema 13: Abordagem sintética proposta para a obtenção de 5-alcoxioxazóis (31).

A preparação dos intermediários sintéticos dos 5-alcoioxazóis (**31**) é simples e pode ser convenientemente executada através de reagentes e materiais facilmente disponíveis. Já a ciclodesidratação dos ésteres N-formilados de α -aminoácidos (**30**), que mostrou ser uma etapa mais delicada, foi testada com diversos agentes desidratantes.

Uma das abordagens utilizadas para a síntese dos intermediários dos alcoioxazóis foi a esterificação dos α -aminoácidos (**27**) seguida da N-formilação dos hidrocloreto ésteres formados (**28**) (rota "a"). Para comparar a eficiência dessa seqüência preparamos alguns N-formilaminoésteres (**30**) pelo caminho inverso; ou seja, procedemos inicialmente a N-formilação dos α -aminoácidos (**27**) seguida da esterificação dos N-formilaminoácidos (**29**) formados (rota "b").

3.1.1. Esterificação dos α -aminoácidos (**27**) pela rota "a"

A esterificação dos α -aminoácidos (**27**) foi realizada através do método de Fischer [HARTMAN e WEINSTOCK, 1988], na qual, de forma geral, um ácido mineral protona o oxigênio carbonílico, facilitando o ataque nucleofílico de um par de elétrons do oxigênio do álcool ao carbono carbonílico. No final do processo obtém-se o éster e o ácido é regenerado como pode ser observado no esboço mecanístico descrito no esquema 14.

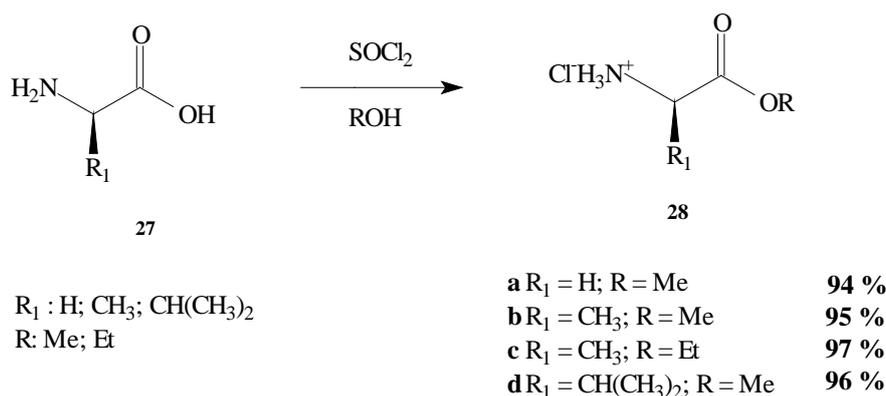


Esquema 14: Mecanismo geral da esterificação de Fischer.

Como existe equilíbrio, a reação é reversível e o rendimento pode ser baixo. Utilizando cloreto de tionila, que atua como fonte de cloreto de hidrogênio seco, em uma solução do álcool a ser incorporado na função éster a esterificação ocorre de forma irreversível e com excelentes rendimentos

[OLIVEIRA *et alli*, 1998]. Foram preparados ésteres metílicos e etílicos dos α -aminoácidos descritos anteriormente segundo o esquema 15.

Todos os hidrocloreto de ésteres obtidos são substâncias higroscópicas. Alguns, como os ésteres derivados da *L*-alanina, chegam a ser de difícil manipulação devido a essa característica, razão pela qual optamos por não realizar análises de infravermelho em todos os produtos.



Esquema 15: Esterificação de Fischer dos α -aminoácidos (**27**).

Os espectros de infravermelho das substâncias **28a** (pág. 74) e **28d** (pág. 81) apresentaram sinais característicos de ligação N-H por volta de 3250-2250 cm^{-1} como um sinal forte e largo, da carbonila de éster em 1750 cm^{-1} e da deformação angular simétrica do grupamento NH_3^+ em 1500 cm^{-1} . No espectro de **28d** este último sinal encontra-se deslocado para a região de 1600 cm^{-1} .

Todos os hidrocloreto formados apresentam dois grupos de sinais de RMN- ^1H característicos, que são os sinais referentes ao éster e aos substituintes α -carbonílicos. No composto **28a** (pág. 72), o derivado da glicina (**27a**), os sinais em δ 3,84 e δ 53,8 dos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C (pág. 73) respectivamente, são característicos do grupo éster inserido no α -aminoácido. Já no hidrocloreto do éster **28b** (págs. 75 e 76) os sinais da metoxila encontram-se em δ 3,83 e δ 52,4. No composto **28c** (pág. 77) os sinais da etoxila surgem como um tripleto em δ 1,31 e um quarteto em δ 4,29. Já os sinais dos carbonos da etoxila no espectro de RMN- ^{13}C (pág. 78) encontram-se em δ 14,9 e δ 62,3. O composto **28d** (págs. 79 e 80), originário da *L*-valina, apresentou sinais de

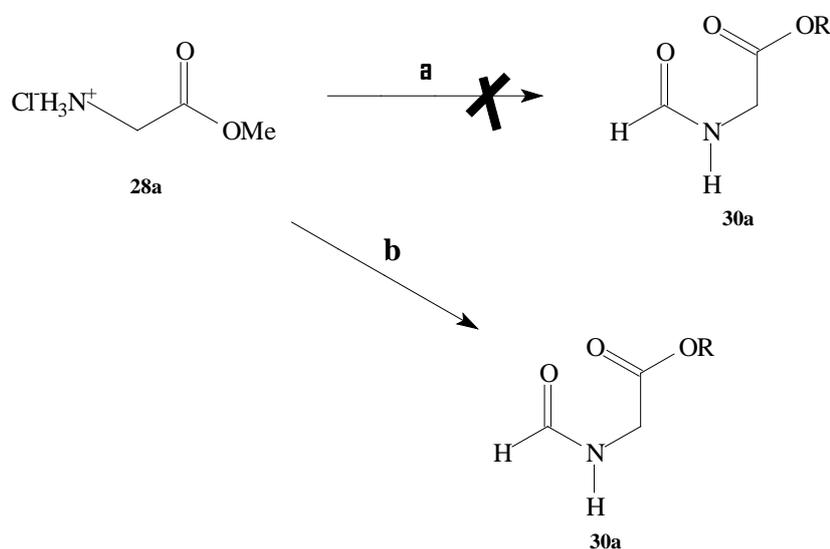
RMN-¹H e RMN-¹³C correspondentes à metoxila em δ 3,84 e δ 58,1, respectivamente.

Os hidrogênios α -carbonílicos destes compostos se apresentam com valores de deslocamento químico entre δ 3,86 e δ 4,29, sendo δ 3,95 (singleto) para **28a**, δ 4,12 (quarteto) para **28b**, δ 4,08 (quarteto) para **28c** e δ 3,86 (dubleto) para o composto **28d**.

3.1.2. Formação dos hidrocloreto dos ésteres de α -aminoácidos (28).

3.1.2.1. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a) via anidrido fórmico-acético.

As primeiras tentativas de obtenção dos compostos N-formilados (**30**) foram realizadas utilizando anidrido fórmico-acético gerado *in situ* pela reação entre o anidrido acético e o ácido fórmico reacional [SHEEHAN e YANG, 1958] nas condições descritas no esquema 16.



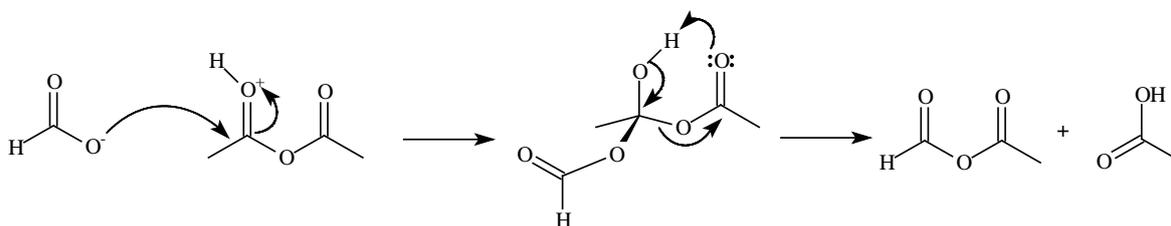
Reação	Condições	Rendimento
a	anidrido acético, ácido fórmico, 0-10 °C	-
b	anidrido acético, ácido fórmico, AcONa, 0-10 °C	57 %

Esquema 16: N-Formilação do hidrocloreto do éster da glicina (**28a**).

A N-formilação do hidrocloreto do éster da glicina (**28a**) *via* anidrido misto não ocorreu apesar da formação deste no meio reacional, como descrito na tentativa “**a**”. Pela falta de uma espécie suficientemente básica no meio reacional não houve a desprotonação do nitrogênio quaternário, assim o anidrido misto formado se decompunha a ácido acético e CO antes de efetuar a N-formilação.

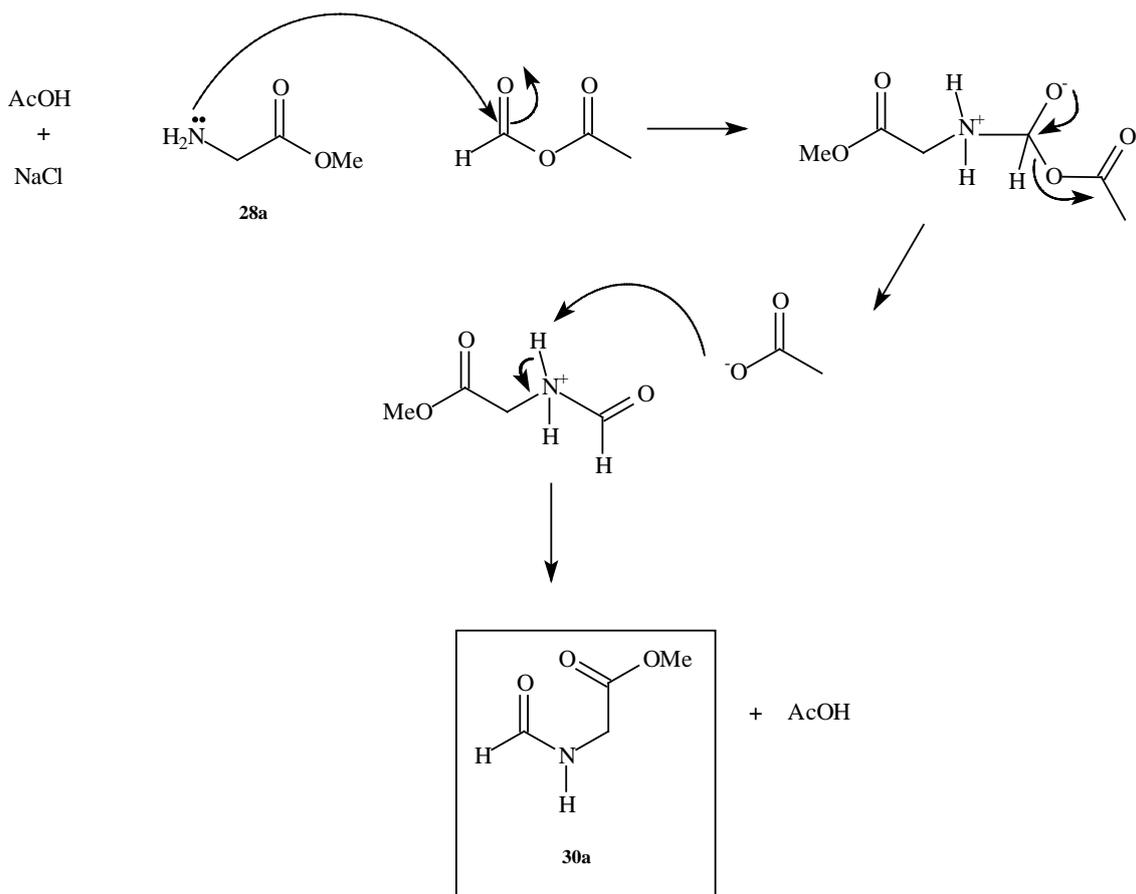
Na tentativa subsequente “**b**” a temperatura foi diminuída a cerca de 5°C com o intuito de minimizar a taxa de decomposição do anidrido misto, e adicionou-se ao meio um excesso de acetato de sódio. Com esta variação no protocolo experimental observou-se a formação do produto desejado (**30a**).

A formação do anidrido misto e a N-formilação são dois processos de substituição nucleofílica. Uma sugestão razoável para o mecanismo da primeira transformação seria o ataque à carbonila do anidrido acético pelo ácido fórmico seguida da saída de uma molécula de ácido acético, segundo o descrito no esquema 17.



Esquema 17: Mecanismo de formação do anidrido fórmico acético.

A presença do acetato de sódio ajuda a tamponar o meio reacional e permite o estabelecimento de equilíbrios ácido-base. Desta maneira, agora o grupamento amônio pode ser desprotonado e a amina formada agora pode agir como um nucleófilo, como pode ser observado no esquema 18.



Esquema 18: Mecanismo de formação do éster N-formilado (**30a**).

O ataque nucleofílico preferencial à molécula do anidrido misto ocorre na carbonila da porção formiato porque é essa a carbonila com menor restrição estérea. Segundo MACPHEE e colaboradores em 1978 e 1980, o parâmetro estéreo de Taft (E_s) para o grupo metila é -0,08 e para o hidrogênio é 0,00. Este fato ajudaria a explicar que o ataque nucleofílico observado esteja ocorrendo apenas na carbonila da porção formiato. Apenas para comparação, os mesmos autores colocam o grupamento *tert*-butila, um grupo reconhecidamente volumoso, com um valor de E_s de -1,63.

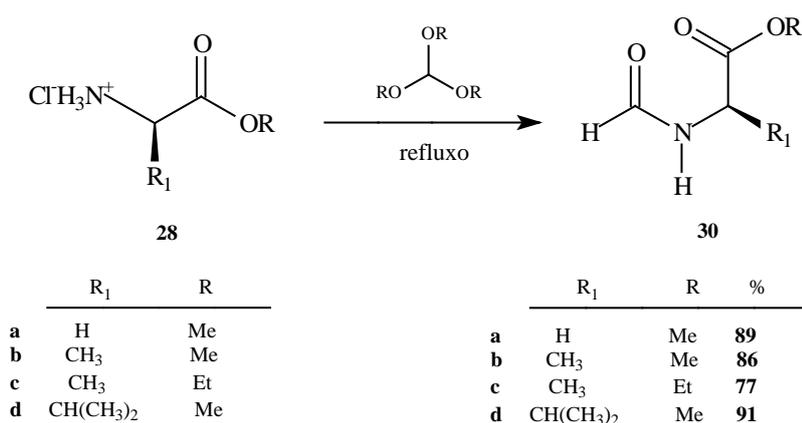
Associado ao fenômeno descrito anteriormente tem-se o efeito eletrônico dos substituintes. A carbonila da porção formiato é menos rica em elétrons, se for considerado o parâmetro σ_m de Hammett para os dois substituintes: 0,00 para o hidrogênio e -0,07 para a metila [HANSCH *et alli*, 1973]. Mais uma vez citando um exemplo apenas para comparação, os mesmos autores colocam o grupamento fenolato ($-\text{O}^-$), um grupo reconhecidamente doador de elétrons,

com um valor de σ_m de -0,47. Desta forma tem-se que o ataque nucleofílico observado, exclusivamente na carbonila oriunda do formiato, é justificado tanto pelo menor impedimento estérico quanto pela menor densidade eletrônica desta quando comparada a da porção acetato.

O anidrido misto formado nestas condições é uma espécie bastante reativa e com alguma instabilidade, tendo sido necessário diminuir a temperatura do meio reacional para aumentar o seu tempo de vida.

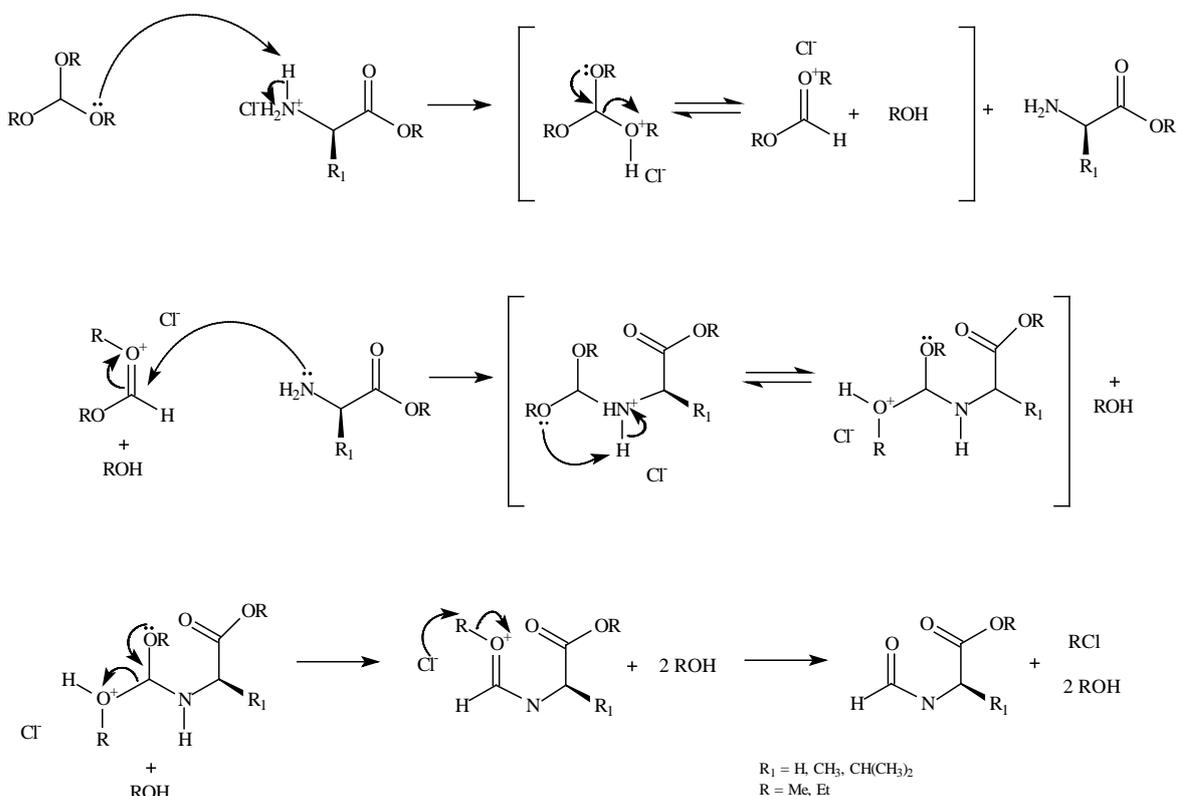
3.1.2.2. Preparação dos ésteres N-formilados (30a, 30b, 30c e 30d) pelo emprego dos ortoésteres TMOF e TEOF.

Os ésteres N-formilados de α -aminoácidos (**30**) podem ser preparados de forma mais simples e eficiente através dos ortoésteres ortoformiato de trimetila (TMOF) e ortoformiato de trietila (TEOF) [CHANCELLOR e MORTON, 1994], como pode ser observado no esquema 19. A metodologia para essa N-formilação é praticamente a mesma para os dois reagentes, sendo que a escolha entre um ou outro depende apenas do álcool empregado na etapa de esterificação, de forma que se o éster desejado for o metílico, deve-se usar o TMOF; se o éster é etílico, emprega-se o TEOF. Isso se deve à possibilidade de, sob aquecimento, haver a transesterificação mediada pelo ortoéster em questão.



Esquema 19: Preparação dos ésteres N-formilados (**30**) pela ação de ortoésteres.

Um mecanismo possível para essa transformação envolveria primeiramente a protonação do ortoéster. A fonte ácida para esse evento é o próprio hidrocloreto, como se observa no esquema 20.



Esquema 20: Possível mecanismo para a N-formilação via ortoésteres.

Os espectros de infravermelho de todos os produtos preparados nessa etapa apresentaram um sinal em torno de $3450\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, relativa à deformação axial da ligação N-H da formamida. Os sinais característicos da carbonila de amida nos espectros de infravermelho dos compostos **30a**, **30c** e **30d** (págs. 84, 90 e 93, respectivamente) surgem todos como absorções intensas por volta de 1650 cm^{-1} . Os espectros de massas dos compostos **30a**, **30b**, **30c**, **30d** e **30e** (págs. 84, 87, 90, 93 e 96, respectivamente) são condizentes com suas estruturas, apresentando sempre o pico do íon molecular.

Os sinais de RMN- ^1H referentes ao grupo N-formil introduzido nesta etapa aparecem todos como um singlete, sempre acompanhados de um

pequeno dubleto correspondente ao rotâmero, numa proporção de aproximadamente 1:25 entre os dois sinais. Os sinais dos rotâmeros surgem em função do acoplamento entre os hidrogênios do aldeído e o do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida advindo da rotação restrita do grupo formil em torno da ligação de amida. O mesmo fenômeno ocorre com os hidrogênios α -carbonílicos. Um dos rotâmeros (rotâmero 1), o de maior proporção, fornece um singlete para o sinal do hidrogênio do grupamento formil em δ 8,22 (para o N-formilglicinato de metila, **30a**). O outro rotâmero (rotâmero 2) fornece o dubleto em δ 8,01 pelo acoplamento com o hidrogênio da amida (também para **30a**), sendo que a integração conjunta dos dois sinais corresponde a um único hidrogênio, como pode ser observado na figura 1.

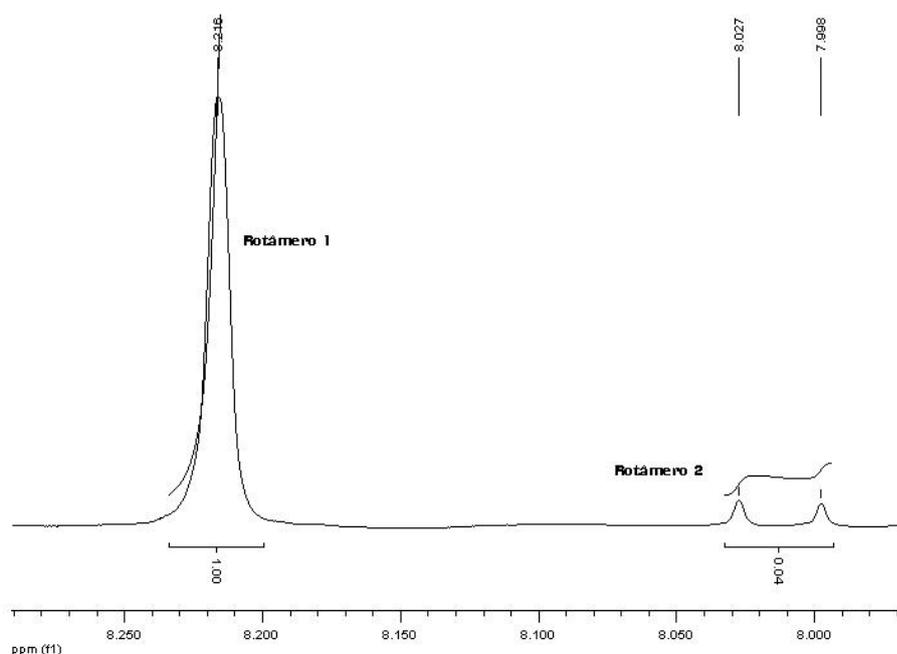


Figura 1: Sinais de RMN-¹H do hidrogênio do grupo N-formil, no composto **30a**.

A diferença entre os padrões de acoplamento pode ser justificada pela equação de Karplus [KARPLUS, 1963 e HAASNOOT *et alli*, 1980], onde se tem que a constante de acoplamento entre dois hidrogênios vicinais é dependente do ângulo de diedro entre estes hidrogênios. Para tentar compreender o fenômeno realizamos alguns cálculos teóricos para o composto N-formilglicinato de metila (**30a**) com o programa SPARTAN[®] empregando dois métodos semi-empíricos: o AM1 [DEWAR *et alli*, 1985], e o PM3 [STEWART,

1989] e dois métodos *ab initio* com os conjuntos de bases STO-3G [HEHRE *et alli*, 1969] e 6-31G* [DEWAR e O'CONNOR, 1987]. Na tabela 1 expõem-se os resultados de forma concisa.

Rotâmero	Propriedade	Método empregado			
		AM1	PM3	STO-3G	6-31G*
<i>s-cis</i>	ΔH_{form} (KJ.mol ⁻¹)	-525,9736	-513,0647	-530,98319	-531,09491
	Ângulo de diedro (ϕ)	-13,47	-30,37	-36,23	-15,11
	Afastamento ($0-\phi$)	13,47	30,37	36,23	15,11
<i>s-trans</i>	ΔH_{form} (KJ.mol ⁻¹)	-525,1937	-517,9620	-529,10150	-523,27512
	Ângulo de diedro (ϕ)	173,63	166,91	164,55	175,76
	Afastamento ($180^\circ-\phi$)	6,37	13,09	15,45	4,24
	$\Delta\Delta H_{\text{form}}$ (KJ.mol ⁻¹)	0,7799	-4,8973	1,88169585	7,8197892
	($0^\circ-\phi$) - ($180^\circ-\phi$)	7,10	17,28	20,78	10,87
	Proporção teórica	1:1,37	7,21:1	1:2,14	1:23,44

Tabela 1: Valores teóricos de energia, ângulos de diedro e proporção de rotâmeros para o N-formilglicinato de metila **30a**.

Os resultados ajudam a compreender o que está ocorrendo mesmo tendo em mente que a constante de acoplamento J^{β} observada depende não só do ângulo de diedro (ϕ) entre os dois núcleos que estejam acoplando, mas também da eletronegatividade e da hibridação dos átomos envolvidos no sistema estudado [KARPLUS, 1963 e HAASNOOT *et alli*, 1980]. Pelos cálculos vemos que o rotâmero em maior proporção é o *s-cis* (com o ângulo de diedro próximo a 0), pois este é o rotâmero com o menor valor de calor de formação em três dos quatro métodos empregados: o semiempírico AM1 e os *ab initio* STO-3G e 6-31G*. Na tabela 1 vemos que a proporção dos rotâmeros varia significativamente: de 1:1,37 até 1:23,44. O valor experimental encontrado (1:25), encontra-se muito próximo a do método *ab initio* utilizando o conjunto de bases 6-31G* empregado (1:23,44). Este fato é corroborado pelo dado experimental, visto que o sinal de maior intensidade é o singleto em torno de $\delta 8,22$, ou seja o de menor constante de acoplamento, e o sinal dubleto, o de maior constante de acoplamento, encontra-se em torno de $\delta 8,05$. Pela equação de Karplus tem-se que há dois máximos para a constante de acoplamento: em 0° e 180° , e dois mínimos: em 90° e 270° . Entretanto o

máximo que ocorre em 180° sempre terá maior valor do que o máximo que ocorre em 0° [KARPLUS, 1963 e HAASNOOT *et alli*, 1980], como pode ser visto na figura 2. Um segundo ponto corroborado pelo dado experimental é que para o rotâmero *s-cis* o afastamento calculado para ângulo de referência 0° é sempre maior que o afastamento calculado para o ângulo de referência 180° do rotâmero *s-trans* como também pode ser observado na tabela 1. Isso significa que além de possuir a menor constante de acoplamento intrínseca pela equação de Karplus, o rotâmero *s-cis* terá sua constante de acoplamento reduzida de forma mais significativa por estar mais afastado do seu ângulo de referência, neste caso 0°. Um ponto interessante é que este afastamento do ângulo de referência foi maior para o rotâmero *s-cis* em todos os métodos teóricos empregados (semiempíricos ou *ab initio*): AM1, PM3, STO-3G e 6-31G*.

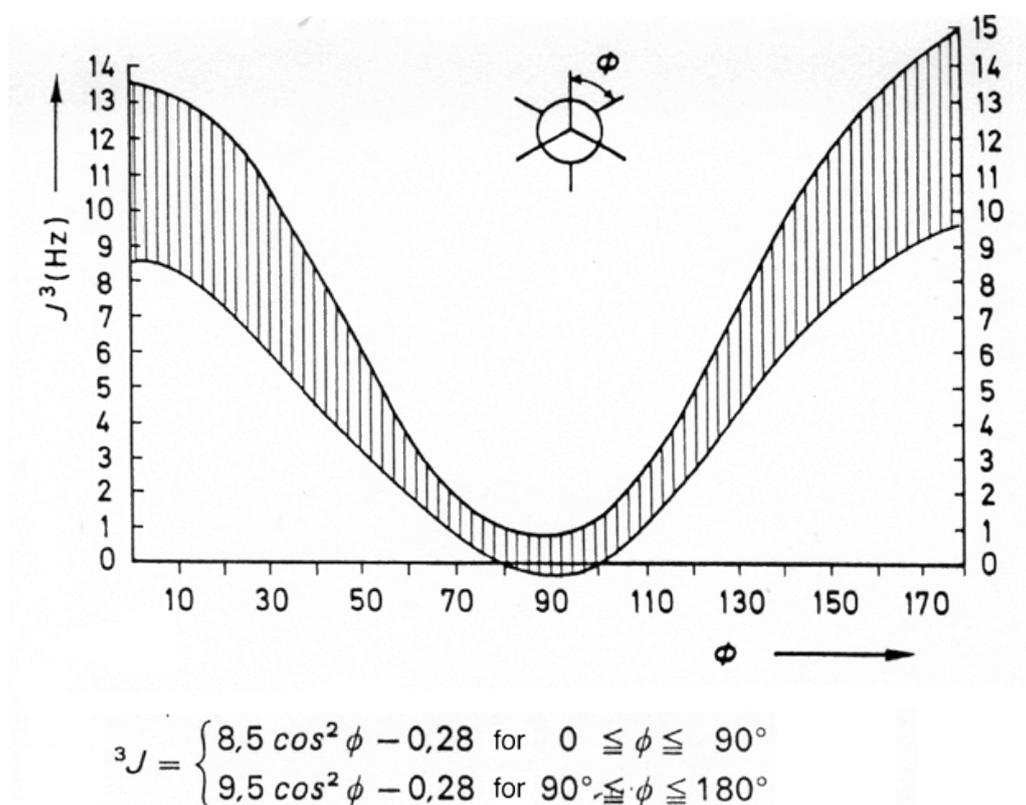


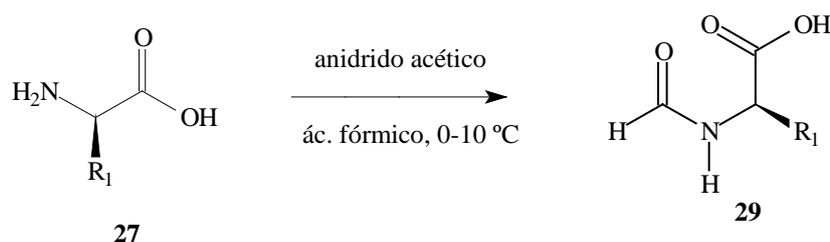
Figura 2: Variação da constante de acoplamento em função do ângulo de diedro.

No composto **30a** os sinais de RMN-¹H e RMN-¹³C (págs. 82 e 83) referentes ao grupo N-formil surgem em δ 8,22 e δ 161,3 para o rotâmero majoritário. Já nos compostos **30b** (pág. 85) e **30c** (pág. 88), ambos derivados da *L*-alanina, estes sinais surgem em δ 8,15 e δ 8,17, respectivamente, para os

rotâmeros majoritários. Para os mesmos compostos, os sinais de RMN-¹³C surgem em δ 160,6 (pág. 86) e δ 160,8 (pág. 89), respectivamente. No composto **30d** os sinais de RMN-¹H e RMN-¹³C (págs. 91 e 92) para o mesmo rotâmero surgem em δ 8,23 e δ 161,1. Finalmente, no composto **30e**, preparado posteriormente pelo procedimento do anidrido fórmico-acético, seguido de esterificação por diazometano (parte experimental pág. 55), os sinais de RMN-¹H e RMN-¹³C (págs. 94 e 95) do rotâmero 1 surgem em δ 8,17 e δ 160,9 ppm, respectivamente.

3.1.3. N-formilação dos α -aminoácidos (**27**) – rota “b”

Como proposto em nossa metodologia, procedemos a uma rota sintética alternativa à rota “a”, para efeito de comparação. Logo, o primeiro passo é a N-formilação dos α -aminoácidos (esquema 21).



a R ₁ = H	89 %
d R ₁ = CH(CH ₃) ₂	85 %
e R ₁ = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	90 %

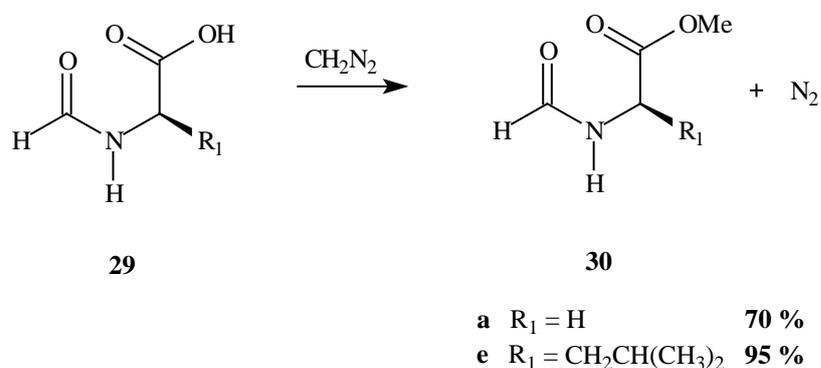
Esquema 21: N-formilação dos α -aminoácidos (**27**).

Nessa tentativa não foi necessária a adição de acetato de sódio ao meio, uma vez que o grupo amina encontra-se livre. Os rendimentos dessa reação são excelentes e os produtos são facilmente purificados por recristalização.

Os espectros de infravermelho dos compostos **29a**, **29d** e **29e** (págs. 98, 100 e 102, respectivamente) obtidos destes compostos apresentaram sinais característicos de C=O do ácido carboxílico em cerca de 1740 cm⁻¹ e de C=O de aldeído em cerca de 1645 cm⁻¹. Os espectros de RMN-¹H dos mesmos compostos (págs. 97, 99 e 101, respectivamente) mostram os sinais do hidrogênio do grupo N-formil todos em δ 8,11 ppm.

3.1.4. Esterificação dos N-formil α -aminoácidos (29a) e (29e) via diazometano

Num primeiro momento propomos realizar a esterificação dos aminoácidos N-formilados (29) através método de Fischer. Porém, testes preliminares indicaram que ocorria clivagem do grupo N-formil nas condições reacionais empregadas nessa metodologia, com conseqüente formação do respectivo hidrocloreto do éster. Portanto, optamos por realizar essa transformação através do diazometano. Esse reagente promove a esterificação de ácidos de forma muito rápida e eficiente, como se observa em seus rendimentos (esquema 22).

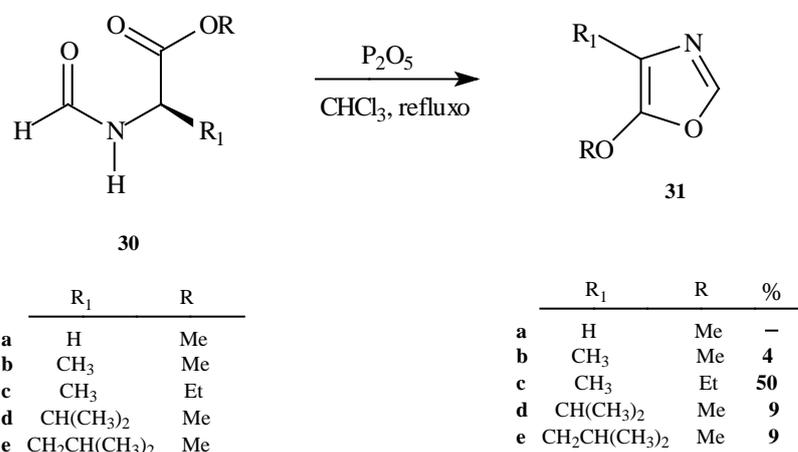


Esquema 22: Esterificação dos N-formil α -aminoácidos (29a) e (29e).

A preparação da solução etérea de diazometano encontra-se exposta detalhadamente na pág. 53 da Parte Experimental.

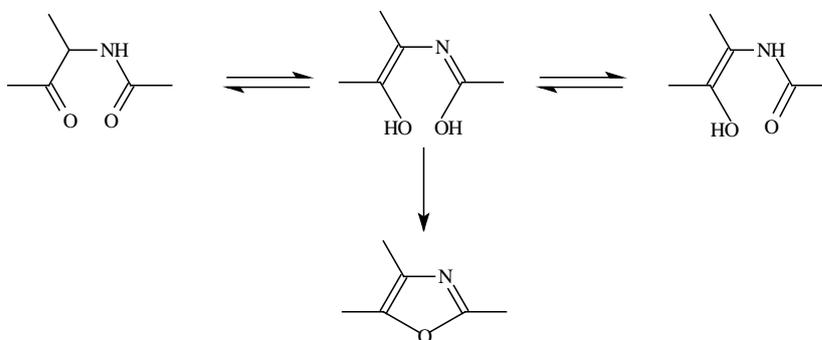
3.1.5. Preparação dos 5-alcoioxazóis (31)

3.1.5.1. Ciclodesidratação dos N-formilaminoésteres (30) mediada por P₂O₅



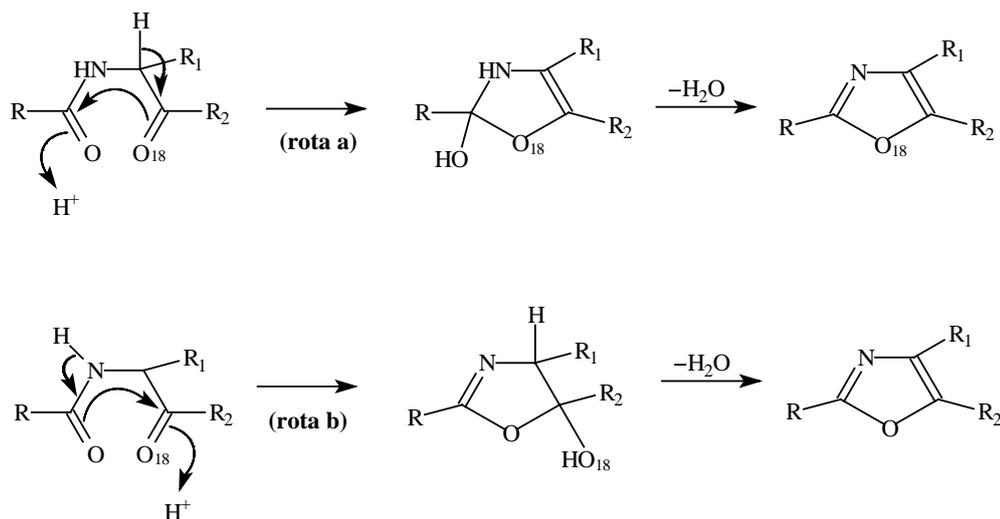
Esquema 23: Ciclodesidratação dos ésteres N-formilados (30).

Como dito anteriormente, essa síntese é análoga ao método clássico de formação de oxazóis, o qual ocorre a partir da ciclização de compostos α -acilamino carbonílicos. Durante 60 anos o mecanismo dessa ciclização não foi completamente elucidado, assim como a exata natureza da participação do agente desidratante. Wiley [WILEY, 1947] propôs que essa transformação ocorre pela enolização de dois grupos carbonílicos (esquema 24). Quando esse mecanismo foi proposto também era incerto qual dos oxigênios estaria sendo expelido na ciclização.



Esquema 24: Enolização da α -acilamino cetona, proposta por Wiley.

Wasserman e Vinick [WASSERMAN e VINICK, 1973] apresentaram posteriormente um estudo utilizando oxigênio-18 e espectrometria de massas de alta resolução para elucidar o mecanismo dessa síntese. Estes pesquisadores partiram da hipótese de a ciclização ocorrer por duas possíveis rotas: após a ativação da carbonila de amida ou da carbonila de cetona (esquema 25).



Esquema 25: Rotas de ciclização propostas por Wasserman e Vinick.

Os resultados obtidos indicaram que o oxigênio da cetona é expelido, enquanto o oxigênio da amida é incorporado ao anel aromático. Logo, o mecanismo mais provável para essa ciclização, segundo os autores, ocorre através da rota “b”.

Os rendimentos obtidos utilizando o P_2O_5 como agente desidratante [MÜHLRADT, 1967] variam de medianos a baixos, particularmente quando os produtos são purificados através de destilação a vácuo, porque o aquecimento requerido nesse processo promove uma extensa polimerização dos oxazóis. A purificação por coluna cromatográfica eleva um pouco os rendimentos frente à destilação, embora não proporcione o mesmo grau de pureza.

Quanto aos oxazóis obtidos, observa-se que todos são substituídos na posição 4. O oxazol não substituído nessa posição, derivado da glicina, não foi detectado no meio reacional na única tentativa de síntese promovida. Karrer e colaboradores obtiveram esse oxazol nas mesmas condições com 3-5% de

rendimento, o que sugere que anéis menos substituídos são menos estáveis e proporcionam piores rendimentos [MÜHLRADT, 1967].

Os espectros de infravermelho de alguns oxazóis preparados nessa etapa apresentaram um sinal em torno de 1680-1670 cm^{-1} , relativo à deformação axial da ligação C=C do anel aromático. Os sinais característicos do grupo alcoxila nos espectros de infravermelho dos compostos **31c**, **31d** e **31e** (páginas 107, 110 e 113, respectivamente) surgem todos como absorções intensas por volta de 1225-1215 cm^{-1} . Os espectros de massas dos oxazóis **31c**, **31d** e **31e** (páginas 107, 110 e 113, respectivamente) são condizentes com suas estruturas e apresentam todos os respectivos íons moleculares.

Quanto aos espectros de ressonância magnética, as análises individuais dos compostos podem ser feitas de forma generalizada, devido ao padrão de sinais observado. Como os oxazóis preparados são substituídos nas posições quatro e cinco, o sinal de RMN- ^1H característico destes compostos restringe-se ao hidrogênio aromático na posição 2, que surge sempre na faixa entre $\delta 7,33$ e $\delta 7,38$. Os demais sinais dependerão do substrato analisado. Interessante notar como os espectros tornam-se mais simplificados após a ciclização, Esses dados poderão ser conferidos nos espectros expostos nas páginas 103, 105, 108 e 111.

Nos espectros de RMN- ^{13}C (páginas 104, 105, 109 e 112) pode-se observar claramente o surgimento dos três carbonos aromáticos. O carbono mais desprotegido, o da posição 5, oscila entre $\delta 152,2$ e $\delta 155,7$ para os compostos preparados. O carbono da posição 2 surge sempre entre $\delta 141,9$ e $\delta 142,3$. Já o carbono da posição 4 varia entre $\delta 111,1$ e $\delta 120,9$. Um fenômeno que merece destaque é a inversão do sinal do carbono na posição 2 dos oxazóis nos espectros de APT, fato observado em todos os oxazóis preparados. Acredita-se que este fato esteja correlacionado com a constante de acoplamento J' entre o hidrogênio e o carbono deste sistema. Usualmente a constante de acoplamento para sistemas semelhantes, em função da eletronegatividade dos substituintes envolvidos, tem um valor de 210 Hz [PROVASI *et alli*, 2001]. No imidazol, por exemplo, o valor de J' para o carbono e hidrogênio na posição 2 é de 206 Hz [PRETSCH *et alli*, 1989]. Um valor de J'

maior que este é esperado para um sistema como o oxazol, devido à maior eletronegatividade do oxigênio. Como a frequência usualmente empregada para este experimento é de 140 Hz o sinal pode estar sendo detectado com uma diferença de fase de aproximadamente 180° gerando, portanto, a inversão observada. Uma correlação heteronuclear (página 114) foi realizada para o composto **31e**, na qual é mostrado que o hidrogênio aromático encontra-se ligado ao carbono cujo sinal apresenta-se invertido, ou seja, o carbono na posição 2.

3.1.5.2. Outras tentativas de obtenção dos 5-alcoxioxazóis (31)

Com o objetivo de aumentar o rendimento da ciclodesidratação, procuramos obter os 5-alcoxioxazóis (**31**) por meio de outros reagentes com propriedades desidratantes. Entre os quais, utilizamos ortoformiato de trietila, conforme descrição de uma síntese semelhante encontrada na literatura [LAMATTINA, 1980], dicianodimetilcarbodiimida (DCC), trifetilfosfina em presença de iodo molecular [WIPF, 1993], trifosgênio [MAEDA *et alli*, 1968], 1,3,5-triclorotriazina e cloreto de sulfurila.

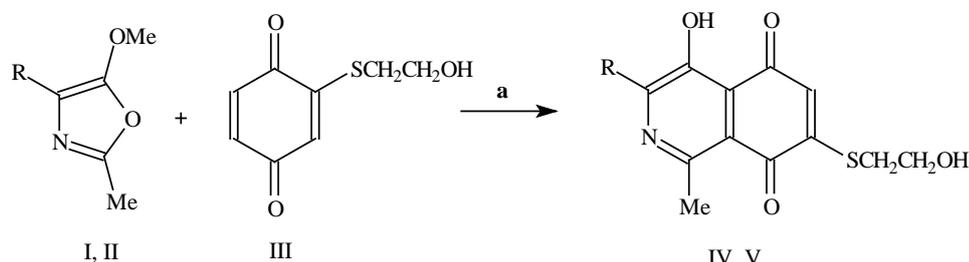
A transformação em questão é mais complexa do que pode parecer a primeira vista existindo pelo menos mais duas reações concorrentes. A primeira é a reação de conversão do grupamento aminofornil em um grupamento isonitrila, sendo que esta reação também se processa em meio ácido/desidratante [KERCHER e LIVINGHOUSE, 1997; MAZURKIEWICZ, 1992; OBRECHT *et alli*, 1985 e SKORNA e UGI, 1977]. A segunda é a reação de desproteção/polimerização que também se processa em meio ácido. Note-se que tanto a formilação de aminas quanto a hidrólise de formamidas ocorrem em velocidades em torno de uma ordem de grandeza superior a de outras amidas [GUTHRIE, 1974 e GUTHRIE, 2000]. Desta forma, na realidade, existe um problema que envolve um fino ajuste entre força ácida do meio, o poder desidratante dos reagentes em questão, e a seletividade de cada um dos processos. Na reação que envolve o uso de ortoésteres cabe lembrar que os ortoformiatos são excelentes agentes de formilação [CHANCELLOR e MORTON, 1994]. Assim o fato de não ter sido observado o produto de

ciclodesidratação poderia estar mascarando na realidade uma seqüência de reações de proteção e desproteção (uma troca de grupo protetor) neste meio. Entretanto, a conclusão final sobre este último aspecto exigiria reações que, realmente, não foram feitas (por exemplo, marcação isotópica em um dos reagentes). Maiores detalhes a respeito dessas tentativas poderão ser encontradas na parte experimental, nas páginas 61 e 62.

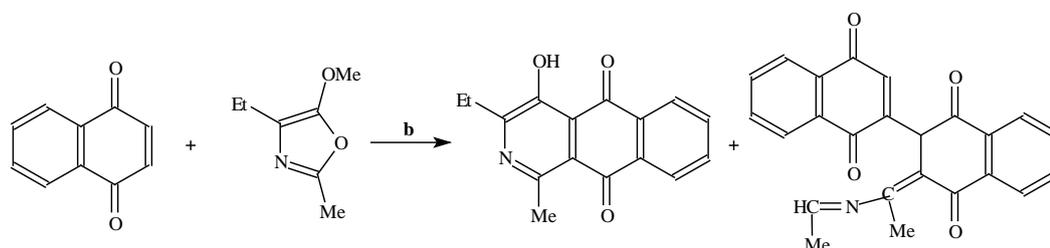
3.2. Tentativas de cicloadição de Diels-Alder

3.2.1. Reações envolvendo 2,4,5-trimetiloxazol (33)

Um dos objetivos iniciais deste trabalho visava a cicloadição $[4\pi_s+2\pi_s]$ de oxazóis comerciais com a *p*-benzoquinona (**32**). Relatos anteriores na literatura [TOLTISKOV *et alli*, 1989; TOLTISKOV *et alli*, 1994] descrevem experimentos semelhantes aos que objetivávamos (esquema 26).



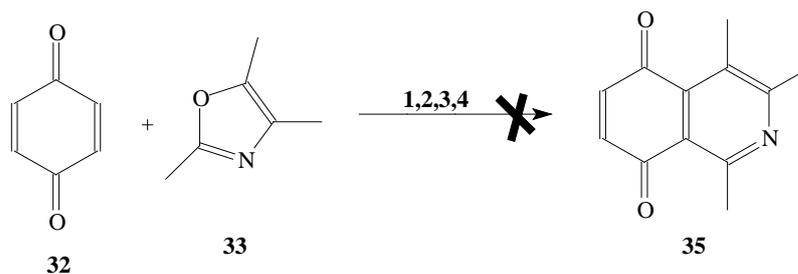
a) benzeno, HOAc, hidroquinona, 50-60 °C, 30 h.



b) HOAc, 50 °C, 6h.

Esquema 26: Sistemas estudados por Toltiskov *et alli*.

Entretanto, diversas tentativas (esquema 27) realizadas por nós envolvendo o 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) e a *p*-benzoquinona (**32**) para fornecer a 2,3,10-trimetil-5,8-isoquinolinadona (**35**) foram infrutíferas. A primeira tentativa foi realizada nas condições sugeridas pela literatura [TOLTISKOV *et alli*, 1994]. A dificuldade de isolamento dos produtos através de extração por solvente nos conduziu a uma segunda tentativa, nas mesmas condições de reação, porém modificando a estratégia de isolamento.



1-HOAc, hidroquinona, 60 °C, 18 h;

2-HOAc, hidroquinona, 60 °C, 27 h;

3-HOAc, hidroquinona, benzeno, 140 °C, 60 h;

4-Benzeno, hidroquinona, 140 °C, pressão, 60 h.

Esquema 27: Tentativas de cicloadição mediadas por 2,4,5-trimetiloxazol (**33**).

O isolamento dos produtos da reação em sua segunda tentativa consistiu na dissolução do meio reacional seguida da precipitação de um de seus componentes. O material obtido foi submetido a análises de RMN-¹H e infravermelho. No entanto, a quantidade elevada de sinais observada em ambas as técnicas não permitiu uma análise adequada.

Os materiais de partida da reação e os solventes foram purificados para novos procedimentos. O 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) foi bi-destilado e revelou-se bastante instável, pois no dia seguinte já indicava sinais de decomposição. Diante dessa evidência, foi sugerido que este oxazol seria susceptível de sofrer uma abertura em seu anel catalisada pelo ácido acético presente no meio reacional. O ácido acético utilizado teria as funções de solvente da reação e também de catalisar a desidratação do aduto de Diels-Alder. Então optamos

por realizar essa cicloadição uma terceira vez, porém inserindo o benzeno como solvente e adicionando ácido acético em quantidade catalítica.

Analisando o sistema escolhido para essa reação observa-se também que o 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) é um dieno pobre em elétrons. Logo, para que essa reação ocorresse efetivamente, sugerimos utilizar condições mais enérgicas. Portanto, realizamos a terceira tentativa sob pressão e aumento da temperatura.

Análise por cromatografia em camada fina no produto desta terceira tentativa revelou as mesmas substâncias obtidas anteriormente e com baixa taxa de conversão. A estratégia de isolamento foi novamente modificada, submetendo o material escuro à purificação por coluna cromatográfica. As frações coletadas foram separadas e analisadas por RMN-¹H, cujos sinais observados não indicaram a formação da 2,3,10-trimetil-5,8-isoquinolinadona (**35**), porém não foram conclusivos a respeito dos produtos devido à quantidade de sinais. Uma grande porção do material ficou retida na origem da coluna, indicando que essa reação fornece principalmente produtos de decomposição e de polimerização.

Uma quarta tentativa foi realizada, eliminando-se o ácido acético definitivamente do meio reacional, mas observamos os mesmos resultados anteriormente citados.

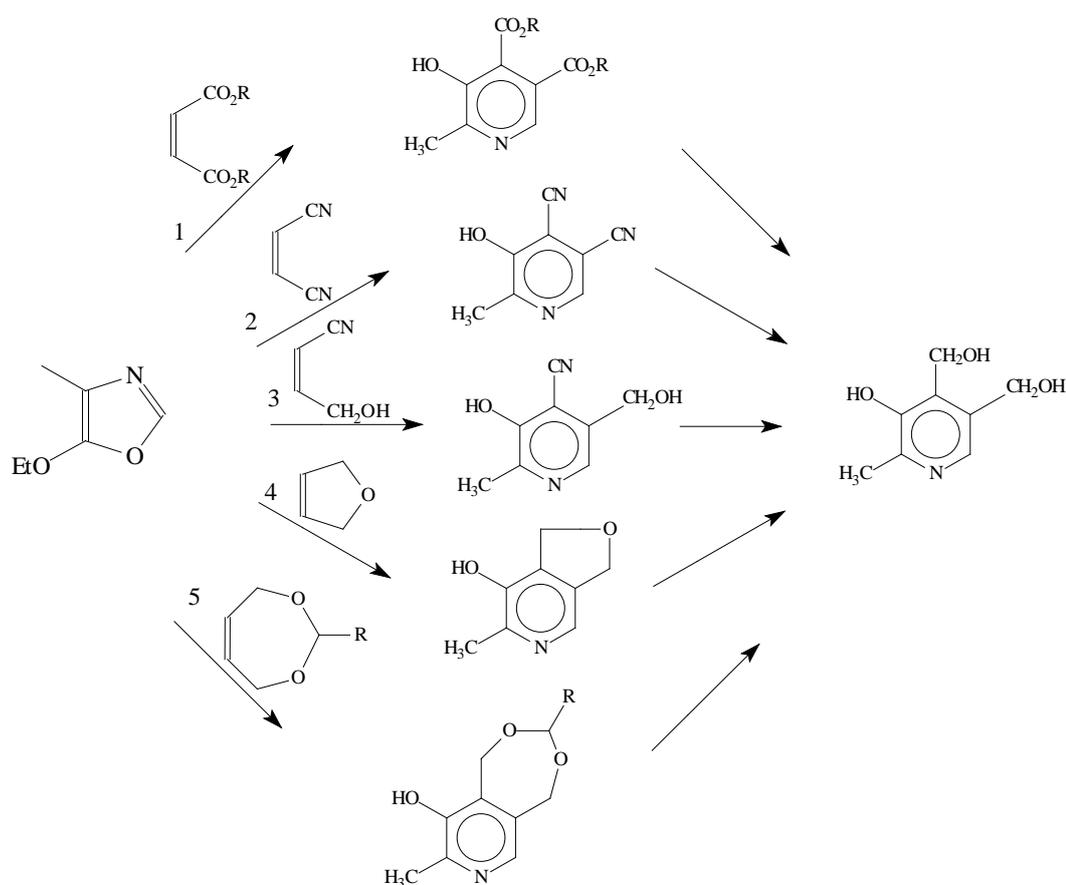
Portanto, em todas as tentativas realizadas observou-se apenas decomposição e polimerização e dos materiais de partida, indicada pela alta polaridade do material retido na origem da coluna cromatográfica. Essa característica provavelmente é devida ao 2,4,5-trimetiloxazol (**33**), que se mostrou bastante instável.

3.2.2. Reações envolvendo 5-alcioxazóis (31)

Os resultados obtidos preliminarmente, através das tentativas de cicloadição da *p*-benzoquinona (**32**) com o 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) sugeriram que essa transformação poderia se realizar empregando-se oxazóis mais reativos frente uma Diels-Alder de demanda eletrônica normal ao invés dos

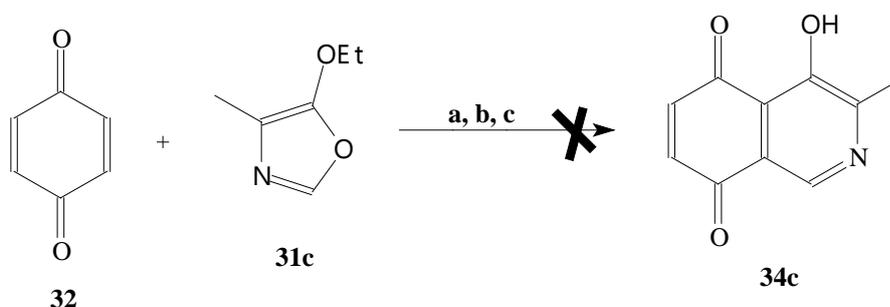
utilizados anteriormente. Nosso propósito a partir de então foi o de selecionar o oxazol ou oxazóis que seriam capazes de realizar efetivamente a cicloadição com a *p*-benzoquinona (**32**); ou seja, escolher oxazóis que possuísem o HOMO o mais próximo possível em energia do LUMO do dienófilo, a *p*-benzoquinona (**32**). Nesse intuito, escolhemos os 5-alcoxioxazois (**31**) por possuírem elevada densidade eletrônica em seu anel aromático, motivada pela presença da alcoxila na posição 5.

Nos testes realizados (esquema 29) empregamos, na maioria das vezes o 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**) por questão de disponibilidade de reagente, uma vez que este oxazol foi preparado em maior escala, por ter fornecido os melhores rendimentos em sua preparação e também por este reagente ter sido utilizado [KARPEISKII e FLORENT'EV, 1969] eficientemente em diversas reações semelhantes (esquema 28). Também foi feito um teste com o 4-metil-5-metoxioxazol (**31b**).



Esquema 28: Diversas sínteses de piridinas substituídas a partir de 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**) descritas por Karpeiskii e Florent'ev.

Na primeira tentativa reproduzimos as mesmas condições descritas na literatura [TOLTISKOV *et alli*, 1994] e o resultado observado foi muito semelhante aos resultados obtidos nas tentativas anteriores, quando se utilizou o 2,4,5-trimetiloxazol (**33**), obtendo-se um material escuro, viscoso, pouco solúvel e de separação muito complicada.



- a- HOAc, hidroquinona, 50 °C, 6 h;
- b- Et₂O, 25 °C, 5 h;
- c- 1) benceno, 50 °C, 5 h
2) HCl metabólico.

Esquema 29: Tentativas de cicloadição mediadas por 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**).

Baseados em relatos de outros pesquisadores [JOHNSEN e UNDHEIM, 1983], conduzimos a reação em éter dietílico, numa segunda tentativa. Essa modificação produziu os mesmos resultados observados até então. Segundo esses mesmos autores, a aromatização do cicloaduto formado fornece melhores rendimentos quando este é tratado com HCl etanólico do que quando o mesmo é tratado com ácido acético. Então optamos por realizar mais um experimento, combinando as condições reacionais sugeridas anteriormente [TOLTISKOV *et alli*, 1994] com as sugeridas por Johnsen e Undheim para a aromatização do suposto cicloaduto. O produto obtido desse último experimento manteve as características já apontadas anteriormente.

4. Conclusão

Um dos principais objetivos do presente trabalho foi conquistado, o qual consistiu na obtenção de oxazóis substituídos altamente reativos. Ainda que em baixos rendimentos, dois oxazóis foram sintetizados ineditamente, como foram os casos do 4-s-propil-5-metoxioxazol (**31d**) e do 4-isobutil-5-metoxioxazol (**31e**).

A síntese dos 5-alcóioxazóis ainda necessita de aprimoramentos para elevar a sua eficiência, exclusivamente no ponto da ciclodesidratação, o qual apresentou os resultados menos apreciados dentro das metodologias abordadas. Os agentes desidratantes testados nessa etapa foram pouco investigados para esse objetivo e poderiam, ainda que já testados com insucesso, voltar a ser utilizados num estudo mais aprofundado. Outros agentes também poderiam ser testados.

Quanto às metodologias abordadas para o preparo dos precursores sintéticos dos 5-alcóioxazóis, ambas mostraram-se muito eficientes, proporcionando os materiais desejados em bons rendimentos. No entanto, a rota "a" é a mais indicada, por possuir reagentes menos tóxicos e mais baratos do que a rota "b".

Outro de nossos objetivos seria o de promover uma ciclização de Diels – Alder entre os oxazóis e o nucleófilo *p*-benzoquinona.. Muitos testes foram realizados, porém em nenhum deles detectamos os produtos desejados. Um estudo para otimizar essa etapa poderia ser útil, devido à grande versatilidade sintética proporcionada por reações dessa natureza.

5. Parte experimental

5.1. Materiais e métodos

Durante a realização das etapas desse trabalho, todas as reações químicas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (ccd), sendo utilizadas cromatofolhas de alumínio MERCK com sílica gel 60 GF₂₅₄ como fase estacionária.

Todos os solventes utilizados nas reações e separações foram de grau técnico, tendo sido previamente tratados de acordo como é indicado por Perrin e Armarego (1988). Os solventes foram evaporados em um evaporador rotatório FISATOM, operando à pressão reduzida.

As análises de CG-EM dos compostos foram feitas em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massas SHIMADZU modelo QP5050A (LCQUI-UENF) utilizando-se um método com as seguintes especificações:

- Coluna: DB-5, 30 metros, DI 0,25 mm.
- Gás de arraste: Hélio.
- Temperatura do injetor: 100 °C.
- Programa de temperatura para a coluna:
 - Temperatura inicial: 50 °C (5 min).
 - Temperatura final: 100 °C (7 min).
 - Gradiente de temperatura: 5 °C/min (10 min).
- Temperatura do detector: 150 °C.
- Programa de pressão:
 - Pressão inicial: 87,5 kPa (5 min).
 - Pressão final: 108 kPa (7 min).
 - Gradiente de Pressão: 2,0 kPa/min (10,25 min).
 - Ionização por impacto eletrônico (IE) 70 eV.
 - Obtenção do cromatograma de íons totais (TIC)

As análises de CG-DIC dos compostos foram feitas em um cromatógrafo gasoso acoplado a detector de ionização por chama SHIMADZU modelo 17A (LCQUI-UENF) utilizando-se um método com as seguintes especificações:

- Coluna: DB-1, 30 metros, DI 0,25 mm .
- Gás de arraste: Hidrogênio.
- Temperatura do injetor: 200 °C.
- Programa de temperatura para a coluna:
 - Temperatura inicial: 50 °C.
 - Temperatura final: 200 °C (5 min).
 - Gradiente de temperatura: 15 °C/min (10 min).
- Temperatura do detector: 230 °C.
- Programa de pressão:
 - Pressão inicial: 50 kPa.

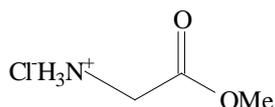
- Pressão final: 65 kPa (5 min).
- Gradiente de Pressão: 1,0 kPa/min (10 min).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos nas frequências de 400 MHz e 100 MHz respectivamente em um espectrômetro JEOL Eclipse+ 400 (LCQUI-UENF), utilizando como solvente clorofórmio deuterado.

As análises na região do infravermelho foram realizadas em um espectrômetro SHIMADZU, modelo FTIR 8300 (LCQUI-UENF). As amostras sólidas foram analisadas em pastilha de KBr, já as amostra líquidas foram analisadas na forma de filme entre pastilhas de NaCl. As medidas de ponto de fusão foram realizada em um aparelho Fisher-Johns, sem correção.

5.2. Esterificação dos α -aminoácidos via Fischer

5.2.1. Preparação do hidrocloreto do éster metílico da glicina (28a).



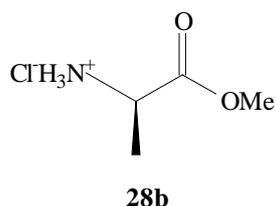
28a

Cerca de cinco mililitros e meio de cloreto de tionila (75,4 mmol) foram adicionados gota-a-gota, sob agitação magnética, a 20,0 mL de metanol (493,1 mmol) seco. Manteve-se a temperatura em torno de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante a adição de cloreto de tionila. Ao término dessa adição, esperou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e então pequenas porções de glicina (27a) foram adicionadas, totalizando 5,00 g (66,6 mmol). Após a finalização da adição a mistura foi aquecida a $40\text{-}45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Observou-se a formação de um precipitado branco volumoso após vinte minutos de reação. Ao fim de duas horas a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o sólido foi filtrado e seco ao ar até a diminuição do forte cheiro. O sólido foi recristalizado em metanol, obtendo-se 94% de rendimento (7,86 g).

Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)	151
IV, KBr, $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$	Sinal largo entre 3250-2250; 1750 e 1500.
RMN- ^1H , 400 MHz, D_2O (δ)	3,95 (s; 2H) e 3,84 (s; 3H).
RMN- ^{13}C , 100 MHz, D_2O	169.0 (C, C-2); 53.8 (CH_3 , C-3); 40.5 (CH_2 , C-1).

(δ)	
--------------	--

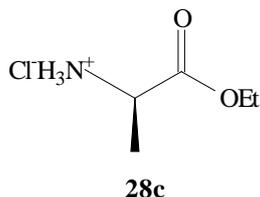
5.2.2. Preparação do hidrocloreto do éster metílico da *L*-alanina (28b).



Cinco mililitros e meio de cloreto de tionila (75,4 mmol) foram adicionados gota-a-gota, sob agitação magnética, a 20,0 mL de metanol (493,1 mmol) seco. Manteve-se a temperatura em torno de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante a adição de cloreto de tionila. Ao término dessa adição, esperou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e então pequenas porções de *L*-alanina (**27b**) foram adicionadas, totalizando 5,94 g (66,6 mmol). Após a finalização da adição a mistura foi aquecida a $40\text{-}45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Observou-se a formação de um precipitado branco volumoso após vinte minutos de reação, com sua subsequente dissolução no decorrer da reação. Ao fim de duas horas o meio reacional foi concentrado a pressão reduzida e o sólido branco resultante mostrou-se extremamente higroscópico. O sólido foi recristalizado em metanol, obtendo-se 95% de rendimento (8,83 g).

RMN- ^1H , 400 MHz, D_2O (δ)	4,12 (q; 1H; $J = 7,4\text{ Hz}$); 3,83 (s; 3H) e 1,54 (d; 3H; $J = 7,2\text{ Hz}$).
RMN- ^{13}C , 100 MHz, D_2O (δ)	170.1 (C, C-2); 52.4 (CH_3 , C-4); 48.6 (CH, C-1); 14.9 (CH_3 , C-3).

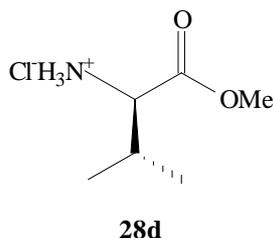
5.2.3. Preparação do hidrocloreto do éster etílico da *L*-alanina (28c).



Cinco mililitros e meio de cloreto de tionila (75,4 mmol) foram adicionados gota-a-gota, sob agitação magnética, a 20,0 mL de etanol (343 mmol) seco. Manteve-se a temperatura em torno de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante a adição de cloreto de tionila. Ao término dessa adição, esperou-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente e então pequenas porções de *L*-alanina (**27b**) foram adicionadas, totalizando 5,94 g (66,6 mmol). Após a finalização da adição a mistura foi aquecida a $40\text{-}45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ao fim de duas horas de reação a solução foi concentrada a pressão reduzida fornecendo um sólido branco. Este sólido foi recristalizado em etanol obtendo-se 97% de rendimento (9,92 g).

RMN- ^1H , 400 MHz, D_2O (δ)	4.29 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz); 4.08 (q, 1H, $J = 7.3$ Hz); 1.54 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz); 1.31 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz).
RMN- ^{13}C , 100 MHz, D_2O (δ)	169.7 (C, C-2); 62.3 (CH_2 , C-4); 48.6 (CH, C-1); 14.9 (CH_3 , C-5); 13.0 (CH_3 , C-3)

5.2.4. Preparação do hidrocloreto do éster metílico da *L*-valina (28d).

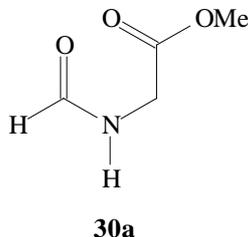


Onze mililitros de cloreto de tionila (150,8 mmol) foram adicionados gota-a-gota, sob agitação magnética, a 40,0 mL de metanol (986,2 mmol) seco. Manteve-se a temperatura em torno de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante a adição de cloreto de tionila. Ao término dessa adição, esperou-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente e então pequenas porções de *L*-valina (**27d**) foram adicionadas, totalizando 7,80 g (66,6 mmol). Após a finalização da adição a mistura foi aquecida a $40\text{-}45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ao fim de uma hora de reação a solução foi concentrada a pressão reduzida fornecendo um sólido branco. Este sólido foi recristalizado em etanol obtendo-se 96% de rendimento (10,72 g).

Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)	168
IV, KBr, $\nu_{\max}\text{ cm}^{-1}$	Sinal largo entre 3250-2250; 1750; 1600 e 1500.
RMN- ^1H , 400 MHz, D_2O (δ)	3,86 (d; $J = 4,4\text{ Hz}$, 1H); 3,84 (s; 1H); 2,31 (m; 1H); 1,09 (s; 3H) e 1,08 (s, 3H)
RMN- ^{13}C , 100 MHz, D_2O (δ)	169,1 (C, C-2); 58,1 (CH_3 , C-6); 52,1 (CH, C-1); 29,7 e 29,4 (CH_3 e CH_3 , C-4 e C-5); 17,0 (CH, C-3).

5.3. N-Formilação dos hidrocloreto dos ésteres de α -aminoácidos.

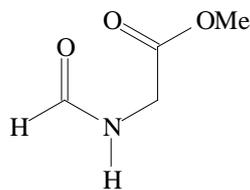
5.3.1. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a) via anidrido fórmico-acético.



Vinte e cinco mililitros de ácido fórmico (663 mmol) foram misturados a 1,204 g do hidrocloreto do éster metílico da glicina (**28a**) (10 mmol). A essa solução foram adicionados 4,102 g de acetato de sódio (50 mmol) e o meio reacional foi resfriado a cerca de 5-10 °C. Em seguida foram adicionados 8,3 mL de anidrido acético (87 mmol) gota-a-gota e a mistura formada foi agitada magneticamente à temperatura ambiente. Após uma hora foram adicionados 8 mL de uma mistura água / gelo. A solução foi concentrada à pressão reduzida e o produto foi extraído da mistura sólida resultante com diclorometano. Após secagem do solvente com sulfato de sódio anidro, removeu-se o solvente a pressão reduzida. Obtiveram-se 0,6674 g de um óleo incolor perfazendo 57% de rendimento.

IV, KBr, $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$	Sinal largo entre 3450-3200 e 1650.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,22 (s; 1H; rotâmero 1); 8,00 (d; $J = 12,1$ Hz; 0,04H; rotâmero 2); 6,50 (sl; 1H); 4,06 (d; $J = 5,1$ Hz; 1,98H; rotâmero 1); 3,98 (d; $J = 6,2$ Hz; 0,08H; rotâmero 2) e 3,74 (s; 3H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	170,1 (C, C-3); 161,3 (CH, C-1); 52,6 (CH ₃ , C-4) e 39,9 (CH ₂ , C-2).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	89 (31%); 74 (5%); 58 (100%).

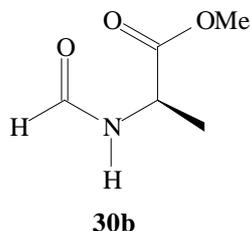
5.3.2. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a) via ortoformiato de trimetila.



30a

Quatorze mililitros e seis décimos de ortoformiato de trimetila (133 mmol) foram misturados a 16,723 g do hidrocloreto do éster metílico da glicina (**28a**) (133 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada e a temperatura foi gradualmente aumentada a aproximadamente 100 °C, até o começo do refluxo. Após uma hora de refluxo a mistura foi destilada à pressão atmosférica. O formiato de metila e o metanol destilaram a 63 °C e a 65 °C, respectivamente. O resíduo foi dissolvido em CHCl₃ e agitado por 30 minutos com carbonato de sódio anidro, filtrado, concentrado e destilado a alto vácuo na temperatura de 147 °C. O rendimento final obtido foi de 86% (13,3925 g) de um óleo incolor.

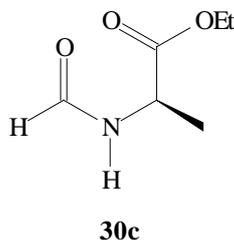
5.3.3. Preparação do *L*-N-formilalaninato de metila (**30b**) via ortoformiato de trimetila.



Vinte mililitros e sete décimos de ortoformiato de trimetila (189 mmol) foram misturados a 8,805 g do hidrocloreto do éster metílico da *L*-alanina (**28b**) (63 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada e a temperatura foi gradualmente aumentada a aproximadamente 100 °C, até o começo do refluxo. Após uma hora de refluxo a mistura foi destilada à pressão atmosférica. O formiato de metila e o metanol destilaram a 63 °C e a 65 °C, respectivamente. O resíduo foi dissolvido em CHCl₃ e agitado por 30 minutos com carbonato de sódio anidro, filtrado, concentrado e destilado a alto vácuo na temperatura de 113 °C. O rendimento final obtido foi de 89% (7,3514 g) de um óleo incolor.

RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,15 (s; 1H; rotâmero 1); 8,07 (d; <i>J</i> = 11,7 Hz; 0,02H; rotâmero 2); 6,44 (sl; 1H); 4,65 (m; 1H; rotâmero 1); 4,25 (m; 0,04H; rotâmero 2); 3,78 (s; 1H); 1,46 (d; <i>J</i> = 7,3 Hz; 0,25H; rotâmero 2) e 1,41 (d; <i>J</i> = 6,9 Hz; 2,99H; rotâmero 1).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	173,1 (C, C-4); 160,6 (CH, C-1); 52,7 (CH ₃ , C-5); 46,9 (CH, C-2) e 18,5 (CH ₃ , C-3).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	59 (5%); 72 (100%).

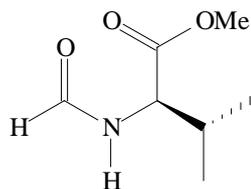
5.3.4. Preparação do *L*-N-formilalaninato de etila (30c) via ortoformiato de trietila.



Sessenta e seis mililitros e seis décimos de ortoformiato de trietila (400 mmol) foram misturados a 20,5 g do hidrocloreto do éster etílico da *L*-alanina (**28c**) (133 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada e a temperatura foi gradualmente aumentada até atingir a ebulição. Após uma hora de refluxo a mistura foi destilada à pressão atmosférica. O resíduo foi dissolvido em CHCl₃ e agitado por 30 minutos com carbonato de sódio anidro, filtrado, concentrado e destilado a alto vácuo na temperatura de 113 °C. O rendimento final obtido foi de 77% (14,8643 g) de um óleo incolor.

IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	Sinal largo entre 3450-3200 e 1650.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,17 (s; 1H; rotâmero 1); 8,03 (d; $J = 12,1$ Hz; 0,01H; rotâmero 2); 6,69 (sl; 1H); 4,65 (p; $J = 7,3$ Hz, $J = 6,96$; 1H); 4,15 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 1,43 (d; $J = 7,3$ Hz; 0,3H; rotâmero 2); 1,37 (d; $J = 6,9$ Hz; 2,7H; rotâmero 1) e 1,22 (t; $J = 7,0$ Hz; 3H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	172,7 (C, C-4); 160,8 (CH, C-1); 61,7 (CH ₂ , C-5); 46,9 (CH, C-2); 18,4 (CH ₃ , C-3) e 14,1 (CH ₃ , C-6).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	72 (100%).

5.3.5. Preparação do *L*-N-formilvalinato de metila (30d)



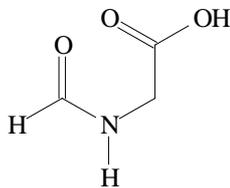
30d

Cinqüenta e seis mililitros de ortoformiato de trimetila (511 mmol) foram misturados a 5,60 g do hidrocloreto do éster metílico da *L*-valina (**28d**) (33 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada e a temperatura foi gradualmente aumentada até atingir a ebulição, por volta de 95 °C. Após uma hora de refluxo a mistura foi evaporada à pressão reduzida. O solvente residual foi removido à vácuo e o resíduo sólido foi submetido a uma sublimação. O rendimento final obtido foi de 91,2% (4,8433 g) de um sólido branco.

Ponto de fusão (°C)	59
IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	Sinal largo entre 3450-3200 e 1650.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,23 (s; 1H; rotâmero 1); 7,96 (d; $J = 12,1$ Hz; 0,08H; rotâmero 2); 6,40 (sl; 1H); 4,61 (dd; $J = 7,3$ Hz, $J = 6,96$; 1H, rotâmero 1); 3,89 (dd; $J = 5,2$ Hz, $J = 13,6$ Hz; 0,07H, rotâmero 2); 3,72 (s; 3H); 2,16 (m; 1H) e 0,90 (dd; $J = 7,0$ Hz, $J = 18,7$ Hz; 6H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	172,2 (C, C-3); 161,1 (CH, C-1); 55,7 (CH ₃ , C-7); 52,4 (CH, C-2) e 31,3 (CH, C-4). 19,0 e 17,7 (2CH ₃ , C-5 e C-6)
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	72 (36%); 85 (62%); 100 (79%); 114 (14%); 55 (100%).

5.4. N-formilação dos α -aminoácidos

5.4.1. Preparação da N-formilglicina (29a)

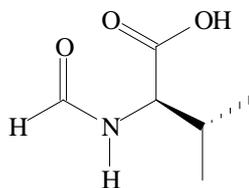


29a

A um balão contendo 1,9 g de glicina (**27a**)(25 mmol) foram adicionados cinquenta e três mililitros de ácido fórmico 98%. Após essa mistura ter sido resfriada a cerca de 5-10 °C, foram adicionados lentamente dezoito mililitros de anidrido acético. Após essa adição, a mistura teve sua temperatura aumentada à temperatura ambiente, na qual se iniciou a sua agitação. Aos uma hora de reação, foram adicionados à mistura cerca de 18 mililitros de uma mistura água/gelo. O produto foi concentrado à pressão reduzida e o resíduo branco foi recristalizado com etanol aquoso. O rendimento obtido foi de 89 %.

Ponto de fusão (°C)	119
IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	1740; 1645
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,11 (s, 1H, rotâmero 1); 7,93 (s, 0,06 H, rotâmero 2); 4,00 (s, 2H)

5.4.2. Preparação da L-N-formilvalina (29d)

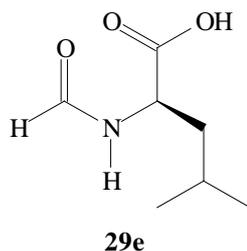


29d

A um balão contendo 2,9 g de *L*-valina (**27d**)(25 mmol) foram adicionados cinquenta e três mililitros de ácido fórmico 98%. Após essa mistura ter sido resfriada a cerca de 5-10 °C, foram adicionados lentamente dezoito mililitros de anidrido acético. Após essa adição, a mistura teve sua temperatura aumentada à temperatura ambiente, na qual se iniciou a sua agitação. Aos uma hora de reação, foram adicionados à mistura cerca de 18 mililitros de uma mistura água/gelo. O produto foi concentrado à pressão reduzida e o resíduo branco foi recristalizado com etanol aquoso. O rendimento obtido foi de 85 %.

Ponto de fusão (°C)	126
IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	1740; 1645
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,11 (s, 1H, rotâmero 1); 7,94 (s, 0,04 H, rotâmero 2); 4,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H, rotâmero 1); 4,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,04 H, rotâmero 2); 2,21 (m, 1 H); 0,92 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 6 H)

5.4.3. Preparação da L-N-formil-leucina (29e)



A um balão contendo 3,2 g de L-leucina (**27e**)(25 mmol) foram adicionados cinquenta e três mililitros de ácido fórmico 98%. Após essa mistura ter sido resfriada a cerca de 5-10 °C, foram adicionados lentamente dezoito mililitros de anidrido acético. Após essa adição, a mistura teve sua temperatura aumentada à temperatura ambiente, na qual se iniciou a sua agitação. Aos uma hora de reação, foram adicionados à mistura cerca de 18 mililitros de uma mistura água/gelo. O produto foi concentrado à pressão reduzida e o resíduo branco foi recristalizado com etanol aquoso. O rendimento obtido foi de 90 %.

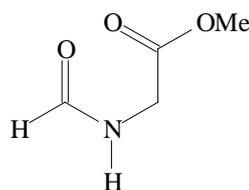
Ponto de fusão (°C)	131
IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	1740; 1645
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,11 (s, 1H, rotâmero 1); 8,02 (s, 0,02 H, rotâmero 2); 4,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 1,68 (m, 3 H); 0,92 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 6 H)

5.5. Esterificação dos α -aminoácidos N-formilados (30) mediada por diazometano

5.5.1. Preparação do diazometano

Em um sistema de destilação livre de pontas e superfícies esmerilhadas adequado, foi adicionada uma solução de 2,5 g de KOH em 4 mL de H₂O e 12 mL de ETOH (balão). Uma solução de 10 g de Diazalde (p-toluilsulfonilmetilnitrosamida) em 100 mililitros de éter dietílico foi introduzida em um balão de separação, o qual foi anexado ao sistema de destilação. Um recipiente coletor contendo 10 mL de éter dietílico foi também anexado ao sistema, tendo sua temperatura mantida a cerca de 6 °C em banho de gelo. A solução de KOH, H₂O e etanol teve sua temperatura aumentada e estabilizada a 65 °C, então iniciou-se uma lenta adição, gota-a-gota, da solução de Diazalde à solução alcalina. O diazometano etéreo resultante foi coletado no recipiente resfriado e estocado em geladeira, em ausência de luz.

5.5.2. Preparação do N-formilglicinato de metila (30a)

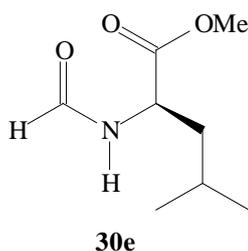


30a

A um balão contendo 2,1 g de N-formilglicina (**29a**) (20 mmol) dissolvido em metanol, foi adicionado lentamente diazometano etéreo recém preparado. A adição durou até o ponto em que a solução se tornou amarelada, tendo sido adicionados o equivalente a cerca de 35 mmol de diazometano. Durante a adição, observou-se a precipitação de uma pequena parte do material de partida, devido ao fato de que a N-formilglicina (**29a**) é pouco solúvel em éter. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com clorofórmio e finalmente filtrado. A fase líquida obtida foi concentrada e o resíduo obtido foi destilado à vácuo à temperatura de 150-152°C, fornecendo 1,650 g de um líquido translúcido. O rendimento obtido foi de 70 %.

IV, KBr, $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$	Sinal largo entre 3450-3200 e 1650.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,22 (s; 1H; rotâmero 1); 8,00 (d; $J = 12,1$ Hz; 0,04H; rotâmero 2); 6,50 (sl; 1H); 4,06 (d; $J = 5,1$ Hz; 1,98H; rotâmero 1); 3,98 (d; $J = 6,2$ Hz; 0,08H; rotâmero 2) e 3,74 (s; 3H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	170,1 (C, C-3); 161,3 (CH, C-1); 52,6 (CH ₃ , C-4) e 39,9 (CH ₂ , C-2).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	89 (31%); 74 (5%); 58 (100%).

5.5.3. Preparação do *L*-N-formil-leucinato de metila (30e)

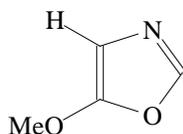


A um balão contendo 1,3 g de *L*-N-formil-leucina (**29e**) (20 mmol) dissolvido em metanol, foi adicionado lentamente diazometano etéreo recém preparado. A adição durou até o ponto em que a solução se tornou amarelada, tendo sido adicionados o equivalente a cerca de 35 mmol de diazometano. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de diclorometano, hexano e metanol 5:4:1 como eluente. As frações desejadas foram misturadas e o produto foi concentrado. O rendimento obtido foi de 95%.

IV, KBr, $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$	Sinal largo entre 3450-3200 e 1650.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	8,17 (s; 1H; rotâmero 1); 8,01 (d; $J = 12,1$ Hz; 0,01H; rotâmero 2); 6,32 (sl; 1H); 4,61 (sx; $J = 4,8$ Hz, $J = 4,4$ Hz; 1H, rotâmero 1); 3,71 (s; 3H); 1,63 (m; 3H) e 0,91 (dd; $J = 4,4$ Hz, $J = 10,0$ Hz; 6H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	173,2 (C, C-3); 160,9 (CH, C-1); 52,5 (CH ₃ , C-4); 49,4 (CH, C-2); 41,6 (CH ₂ , C-5); 24,8 (CH, C-6); 22,8 e 21,97 (2CH ₃ , C-7 e C-8)
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	55 (8%); 70 (10%); 86 (100%).

5.6. Preparação dos 5-alcoioxazóis (31)

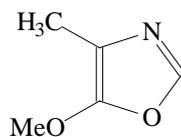
5.6.1 Tentativa de preparação do 5-metoxiazol (31a)



31a

Quatrocentos e quarenta e dois miligramas de pentóxido de fósforo (3,1 mmol) foram suspensos em 7,4 mL de clorofórmio recém destilado em pentóxido de fósforo. Foram adicionados 460 mg de N-formilglicinato de metila (24a) (0,25 mmol) em porções à suspensão em refluxo, durante trinta minutos. Após quinze minutos de refluxo adicionou-se uma porção de 221 mg de P₂O₅ (1,56 mmol). A mistura foi novamente deixada em refluxo e após quarenta minutos uma segunda porção de 221 miligramas de P₂O₅ (1,56 mmol) foi adicionada. Ao total, a suspensão foi mantida sob refluxo por cinco horas. Após resfriar a mistura à temperatura ambiente, o clorofórmio foi decantado e descartado. O resíduo marrom escuro foi dissolvido com gelo e Na₂CO₃ sólido alternadamente, de forma que a temperatura não ultrapassasse 3^oC e o pH por volta 5. A solução resultante foi extraída com éter dietílico e o extrato foi seco com Na₂SO₄, filtrado e submetido à purificação por coluna cromatográfica, utilizando uma mistura de diclorometano, hexano e metanol 5:4:1 como eluente. Os produtos separados foram submetidos à análise de RMN. Não foi observada a presença do oxazol desejado em nenhuma das amostras.

5.6.2. Preparação do 4-metil-5-metoxiazol (31b)

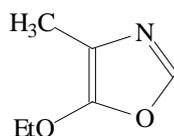


31b

Seis gramas e dois décimos de pentóxido de fósforo (43,5 mmol) foram suspensos em 104 mL de clorofórmio recém destilado em pentóxido de fósforo. Foram adicionados 7,8 g de *L*-N-formilalaninato de metila (**30b**) (60,2 mmol) dissolvidos em 10 mL de clorofórmio, durante trinta minutos. Após trinta minutos adicionais de refluxo resfriou-se a mistura e adicionou-se uma porção de 3,1 g de P₂O₅ (21,8 mmol). A mistura foi novamente deixada sob refluxo e após trinta minutos uma segunda porção de 3,1 gramas de P₂O₅ (21,8 mmol) foi adicionada. Ao total, a suspensão foi mantida sob refluxo por cinco horas. Após resfriar a mistura à temperatura ambiente, o clorofórmio foi decantado e descartado. O resíduo marrom escuro foi dissolvido com gelo e Na₂CO₃ sólido alternadamente, de forma que a temperatura não ultrapassasse 3^oC e o pH por volta 5. Após pronta essa solução, o extrato de NaOH do clorofórmio foi adicionado e o pH aumentado a 9. A solução resultante (cerca de 300 mL) foi extraída com cerca de 200 mL de éter etílico, seguida por mais duas extrações com 150 mL do mesmo solvente. O extrato (fase orgânica) foi seco com Na₂SO₄ e decantado. O éter foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi destilado à pressão reduzida a uma temperatura de 74 ^oC. Durante a destilação observou-se uma extensa polimerização do produto. O rendimento obtido foi de 4%, para 269 mg de material purificado.

RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	7,33 (s; 1H); 3,9 (s; 3H); 2,00 (s, 3H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	155,2 (C, C-3); 141,9 (CH, C-1); 111,1 (C, C-2); 60,9 (CH ₃ , C-5); 9,9 (CH ₃ , C-4).

5.6.3. Preparação do 4-metil-5-etoxiazol (31c)

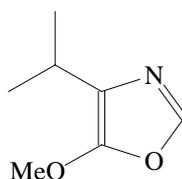


31c

Quatorze gramas de pentóxido de fósforo (5,6 mmol) foram solubilizados em 180 mL de clorofórmio recém destilado em pentóxido de fósforo. Foram adicionados à suspensão em refluxo 13 g de *L*-N-formilalaninato de etila (**30c**) (90 mmol) dissolvidos em 15 mL de clorofórmio, durante uma hora. Após uma hora adicional sob refluxo resfriou-se a mistura e adicionou-se uma porção de 7,0 g de P₂O₅ (2,8 mmol). A mistura foi novamente deixada sob refluxo e após trinta minutos uma segunda porção de 7,0 g de P₂O₅ (2,8 mmol) foi adicionada. No total a suspensão foi mantida sob refluxo por cinco horas. Após resfriar a mistura à temperatura ambiente, o clorofórmio foi decantado e concentrado a 30 mL e extraído com NaOH aquoso pouco concentrado. O resíduo marrom escuro foi dissolvido pela adição lenta de lentilhas de NaOH e gelo, mantendo a temperatura entre 0-5 °C e o pH entre 3 e 5. Após pronta essa solução, o extrato de NaOH do clorofórmio foi adicionado e o pH aumentado a 9. A solução alcalina foi extraída ao todo com 110 mL de éter etílico. O extrato etéreo foi combinado com o CHCl₃, seco com Na₂SO₄ e concentrado à pressão atmosférica até uma temperatura máxima de 70 °C, para diminuir perdas por decomposição térmica. O resíduo foi destilado a vácuo, propiciando um rendimento de 25 %. Esse rendimento aumenta para 50 % se o método de purificação utilizado for a cromatografia em coluna, utilizando hexano, clorofórmio e acetato de etila na proporção 2:2:1.

IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	1680-1670; 1225-1215.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	7,34 (s; 1H); 4,10 (q; 2H); 1,99 (s, 3H); 1,3 (t, 3H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	154,3 (C, C-3); 142,3 (CH, C-1); 112,3 (C, C-2); 63,5 (CH ₂ , C-5); 25,0 (CH ₃ , C-6); 9,9 (CH ₃ , C-4).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	55 (12%); 99 (57%); 127 (45%); 71 (100%)

5.6.4. Preparação do 4-s-propil-5-metoxioxazol (31d)

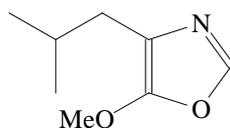


31d

Um grama e seis décimos de pentóxido de fósforo (10,5 mmol) foi suspenso em 15 mL de clorofórmio recém destilado de pentóxido de fósforo. Foi adicionado à suspensão em refluxo 1,4 g de *L*-N-formilvalinato de metila (30d) (8,8 mmol) dissolvido em 5 mL de clorofórmio, durante uma hora. Após uma hora adicional de refluxo resfriou-se a mistura e adicionou-se uma porção de 0,8 g de P₂O₅ (5,3 mmol). A mistura foi novamente deixada em refluxo e após mais uma hora uma segunda porção de 0,8 g de P₂O₅ (5,3 mmol) foi adicionada. Ao total, a suspensão foi mantida sob refluxo por cinco horas. Após resfriar o meio à temperatura ambiente, o clorofórmio foi decantado e concentrado a 15 mL e extraído com NaOH aquoso diluído. O resíduo marrom escuro foi dissolvido pela adição lenta de lentilhas de NaOH e gelo, mantendo a temperatura entre 0-5 °C e o pH entre 3 e 5. Após pronta essa solução, o extrato de NaOH do clorofórmio foi adicionado e o pH levado a 9. A solução alcalina foi extraída com 30 mL, seguida por mais três porções de 20 mL de éter dietílico. O extrato etéreo foi combinado com o clorofórmio, seco com Na₂SO₄ e concentrado à pressão atmosférica até uma temperatura de 70 °C. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com uma mistura de hexano, diclorometano e acetato de etila 11:9:1 fornecendo um rendimento de 9 %.

IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	1680-1670; 1225-1215.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	7,38 (s; 1H); 3,89 (s; 3H); 1,93 (h, 1H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	153,9 (C, C-3); 142,1 (CH, C-1); 120,9 (C, C-2); 61,2 (CH ₃ , C-4); 24,0 (CH, C-5); 21,7 (2CH ₃ , C-6 e C-7).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	59 (28%); 68 (40%); 83 (26%); 126 (52%); 141(41%); 98 (100%)

5.6.5. Preparação do 4-isobutil-5-metoxiazol (31e)



31e

Um grama e meio de pentóxido de fósforo (10,5 mmol) foi suspenso em 15 mL de clorofórmio recém destilado de pentóxido de fósforo. Lentamente adicionou-se 1,5 g de *L*-N-formil-leucinato de metila (30e) (8,6 mmol) dissolvido em 5 mL de clorofórmio, perfazendo uma hora de adição. Após uma hora adicional de refluxo resfriou-se a mistura e adicionou-se uma porção de 0,8 g de P₂O₅ (5,3 mmol). A mistura foi novamente deixada em refluxo e após uma hora uma segunda porção de 0,8 g de P₂O₅ (5,3 mmol) foi adicionada. Ao total, a suspensão foi mantida sob refluxo por cinco horas. Já à temperatura ambiente, o clorofórmio foi decantado e concentrado a 20 mL e extraído com NaOH aquoso diluído. O resíduo marrom escuro foi dissolvido pela adição lenta de lentilhas de NaOH e gelo, mantendo a temperatura em 0-5 °C e o pH entre 3 e 5. Após pronta essa solução, o extrato de NaOH do clorofórmio foi adicionado e o pH elevado a 9. A solução alcalina foi extraída com uma porção de 30 mL e mais três de 20 mL de éter etílico. O extrato etéreo foi combinado com o clorofórmio, seco com Na₂SO₄ e concentrado à pressão atmosférica até uma temperatura de 70 °C, para reduzir perdas por decomposição térmica. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com uma mistura de hexano, diclorometano e acetato de etila 11:9:1 fornecendo um rendimento de 8,8 %

IV, KBr, ν_{max} cm^{-1}	1680-1670; 1225-1215.
RMN- ¹ H, 400 MHz, CDCl ₃ (δ)	7,38 (s; 1H); 3,80 (s; 3H); 2,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 1,93 (h, J = 6,4 Hz, 1H); 0,90 (d, J = 10,4 Hz, 6H).
RMN- ¹³ C, 100 MHz, CDCl ₃ (δ)	155,7 (C, C-3); 142,0 (CH, C-1); 114,7 (C, C-2); 60,9 (CH ₃ , C-4); 33,6 (CH ₂ , C-5); 27,9 (CH-C-7) e 22,2 (2CH ₃ , C-6 e C-8).
EM, IE, 70 Ev, m/z (%)	54 (70%); 68 (6%); 98 (5%); 112 (61%); 155(70%); 84 (100%)

5.6.6. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c) via TEOF

A uma mistura de 100 mg de *L*-N-formilalaninato de etila (**30c**) (0,7 mmol) e 4 mg de ácido *p*-toluenossulfônico foi adicionado 1,15 mL de TEOF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de três horas, observando-se através de cromatografia em camada delgada (hexano, acetato de etila 3:1) a formação de uma substância de $R_f = 0,50$. A mistura foi aquecida a refluxo por 3 horas, observando-se a formação de outra substância, com $R_f = 0,65$. A reação foi cessada, o excesso de TEOF foi evaporado ao ar e adicionou-se Na_2SO_4 e CHCl_3 . A solução foi filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi submetido à purificação cromatográfica e os produtos separados foram analisados por RMN. Em nenhum deles se observou sinais característicos do oxazol desejado.

5.6.7. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (25c) via iodo/trifenilfosfina

Oitenta e dois mg e quatro décimos de *L*-N-formilalaninato de etila (**30c**) (0,56 mmol) foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano seco e transferidos a um balão contendo uma solução previamente preparada de 300 mg de Ph_3P (1,15 mmol) e 288 mg de I_2 (1,13 mmol) em 2,3 mL de trietilamina e 10 mL de diclorometano. O balão contendo o substrato foi lavado com mais 15 mL de diclorometano. O balão foi agitado e após 15 minutos a mistura foi transferida para um funil de separação, onde foi tratada com 60 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso e extraído com 200 mL de éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com 40 mL de solução de NaHCO_3 saturada e então seca com Na_2SO_4 anidro. A solução foi filtrada e concentrada e o produto obtido, um sólido amarelado, mostrou não ser o oxazol desejado.

5.6.8. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c) via fosgênio

Em 1,4 mL de clorofórmio, 200 mg de *L*-N-formilalaninato de etila (**30c**) (1,4 mmol) e 0,57 mL de trietilamina (4,1 mmol) foram dissolvidos. Uma solução pré-preparada contendo 1,4 mL de clorofórmio e 205 g de trifosgênio foi lentamente introduzida à mistura anterior, à temperatura ambiente. A temperatura foi então elevada a 50 °C e assim mantida por uma hora. Análises por cromatografia em camada delgada não sugeriram a formação de qualquer produto.

5.6.9. Tentativa de preparação do 4-metil-5-etoxioxazol (31c) via 1,3,5-triclorotriazina.

A uma solução contendo 160 mg de 1,3,5-triclorotriazina (0,86 mmol) em THF sob agitação foram adicionados 367 mg de *L*-N-formilalaninato de metila (**30c**) (2,5 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada utilizando como eluente um solução de hexano, diclorometano e metanol 5:4:1. Não foi observada nenhuma mudança na composição da mistura.

5.6.10. Tentativa de preparação do 5-metoxioxazol (25a) via dicioexilcarbodiimida (DCC)

Cem miligramas do N-formilglicinato de metila (**30a**) (0,85 mmol) dissolvidos em THF seco foram misturadas a 211 mg de DCC sob agitação e à temperatura ambiente. Após três horas a solução foi aquecida a refluxo. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (hexano, acetato de etila 5:1) e observou-se a formação de um único produto. Após 4 horas em refluxo a reação foi cessada e a solução foi concentrada, revelando que o produto obtido foi um sólido branco, a N,N-dicioexiluréia.

5.7. Tentativas de cicloadição de Diels-Alder

5.7.1. Tentativas de cicloadição mediadas por 2,4,5-trimetiloxazol (33)

5.7.1.1. Primeira tentativa

A uma mistura contendo 108 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (1 mmol) e 10 mililitros de ácido acético foram adicionados 127 mg de 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) (1,14 mmol) e quantidade catalítica de hidroquinona. A mistura foi aquecida a 59 °C e após 18 horas a reação foi finalizada. O material escuro e viscoso obtido foi neutralizado com uma solução de NaOH (6,8 g, em 5 mL de água) sob agitação e banho de gelo. Tentou-se fazer uma extração com acetato de etila, porém se formou uma emulsão muito consistente, de forma que não foi possível separar os produtos da reação por extração. O material foi evaporado ao ar e testes de solubilidade no produto sólido revelaram que este é muito solúvel em piridina, razoavelmente solúvel em metanol e parcialmente solúvel em benzeno. Tentou-se, então, promover uma recristalização com piridina e benzeno. O sólido preto obtido foi submetido para análise de RMN, mas sua análise não foi possível devido à complexidade dos sinais, indicando que havia varias substâncias na amostra submetida à análise.

5.7.1.2. Segunda tentativa

A uma mistura contendo 108 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (1 mmol) e 10 mililitros de ácido acético foram adicionados 127 mg de 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) (1,14 mmol) e quantidade catalítica de hidroquinona. A mistura foi aquecida a 60 °C e após 27 horas a reação foi finalizada. O material obtido foi seco ao ar e então tentamos promover uma recristalização com piridina e benzeno. O sólido preto obtido foi submetido para análise de RMN, mas sua análise não foi possível devido à complexidade dos sinais, indicando certamente que haviam varias substancias na amostra submetida a análise. Este material foi descartado.

5.7.1.3. Terceira tentativa

Foi feita uma mistura contendo 57 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (0,53 mmol), 10 mL de benzeno e 67 mg de 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) (0,60 mmol), num reator de pressão. O banho foi aquecido a 140 °C e após 60 horas a reação foi finalizada. O material obtido foi seco ao ar e então O produto foi submetido à análise por RMN, mas novamente os resultados não forneceram indícios da formação do produto de cicloadição.

5.7.1.4. Quarta tentativa

Foi feita uma mistura contendo 57 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (0,53 mmol), 0,1 mL de ácido acético, 10 mL de benzeno e 67 mg de 2,4,5-trimetiloxazol (**33**) (0,60 mmol), num reator de pressão. O banho foi aquecido a 140 °C e após 60 horas a reação foi finalizada. Uma análise por cromatografia em camada delgada foi realizada (diclorometano, 4% de metanol) indicou que o produto obtido foi o mesmo das tentativas anteriores.

5.7.2. Tentativas de cicloadição do 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**)

5.7.2.1. Primeira tentativa

A uma mistura contendo 2,3 gramas de *p*-benzoquinona (**32**) (21 mmol) e 200 mL de ácido acético foram adicionados 3 gramas de 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**) (24,2 mmol) e quantidade catalítica de hidroquinona. A mistura foi aquecida a 50 °C e após 6 horas a reação foi finalizada. Análises por cromatografia em camada delgada indicaram que a reação teria se processado da mesma forma observada nas tentativas anteriores.

5.7.2.2. Segunda tentativa

A um balão contendo 108 mg de 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**) (0,85 mmol) foram adicionados 5 mL de éter dietílico, seguido de 92 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (0,85 mmol). A mistura foi agitada e aos poucos se observou o seu escurecimento, num indicio de que os materiais estariam se decompondo. A reação foi cessada.

5.7.2.3. Terceira tentativa

A uma mistura de 263 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (2,4 mmol) e 25 mL de benzeno foram adicionados 309 mg de 4-metil-5-etoxioxazol (**31c**). Essa mistura foi aquecida a 50 °C durante seis horas, então, foi tratada com adição lenta de 5 mL de ácido clorídrico metanólico. Foi feito um monitoramento da adição da solução de HCl/MeOH por meio de cromatografia em camada delgada e foi observado que houve uma mudança nos R_{fs} das substancias envolvidas, num indício e que os supostos cicloadutos estariam se aromatizando, no entanto seu aspecto não diferia dos demais produtos já obtidos. O material foi seco ao ar e dissolvido em metanol. O excesso de ácido foi neutralizado com Na_2CO_3 e o material foi novamente exposto ao ar para secagem. O produto escuro, então, foi submetido a uma sublimação, de onde se obteve um sólido cristalino amarelo, que foi submetido às análises espectroscópicas e não foi detectado o cicloaduto desejado.

5.7.3. Tentativa de cicloadição mediada por 4-metil-5-metoxioxazol (31b)

A uma mistura de 142 mg de *p*-benzoquinona (**32**) (1,4 mmol) e 15 mL de benzeno foram adicionados 180 mg de 4-metil-5-metoxioxazol (**31b**). Essa mistura foi aquecida a 50 °C durante seis horas e então tratada com adição lenta de 5 mL de ácido clorídrico metanólico. O material foi seco ao ar e dissolvido em metanol. O excesso de ácido foi neutralizado com Na₂CO₃ e o material foi novamente exposto ao ar para secagem. O produto escuro foi, então, submetido a uma sublimação, de onde se extraiu um sólido cristalino amarelo, que foi submetido às análises espectroscópicas não revelando a presença do cicloaduto desejado.

6. Referências Bibliográficas

- CARMELI, S.; MOORE, R. E.; PATTERSON, G. M. L.; CORBETT, T. H e VALERIOTE, F. ^a (1990) Tantazoles: Unusual cytotoxic alkaloids from the blue-green alga *Scytonema mirabile*. *J. Am. Chem. Soc.*, 112: 8195-8197.
- CHANCELLOR, T. e MORTON, C. (1994) A facile procedure for the synthesis of *N*-formyl amino-acids esters. *Synthesis*, (10): 1023-1025.
- DEWAR, M. J. S. e O'CONNOR, B. M. (1987) Testing *ab initio* procedures – The 6–31G* model. *Chem. Phys. Lett.*, 138: 141-145.
- DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F. e STEWART, J. J. P. (1985) Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, 107: 3902-3909.
- FIRESTONE, R. A.; HARRIS, E. E. e REUTER, W. (1967) Synthesis of pyridoxine by Diels–Alder reactions with 4-methyl-5-alkoxy oxazoles. *Tetrahedron*, 23: 943-955.
- GUTHRIE, J. P. (1974) Hydration of carboxamides. Evaluation of the free energy change for addition of water to acetamide and formamide derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 96: 3608-3615.
- GUTHRIE, J. P. (2000) Hydration of Carbonyl Compounds, an Analysis in Terms of Multidimensional Marcus Theory. *J. Am. Chem. Soc.*, 122: 5529-5538.
- HAASNOOT, C. A. G.; DE LEEUW, F. A. A. M. e C. ALTONA, C. (1980) The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities. I. An empirical generalization of the Karplus equation. *Tetrahedron*, 36: 2783-2792.
- HANSCH, C.; LEO, A.; UNGER, S. H.; KIM, K. H.; XIKAITANI, D. e LIEN, E. J. (1973) “Aromatic” substituent constants for structure-activity correlations. *J. Med. Chem.*, 16: 1207-1216.
- HARTMAN, G. D. e WEINSTOCK, L. M. (1988) Thiazoles from ethyl isocynoacetate and thiono esters: Ethyl thiazole-4-carboxylate. *Organic Syntheses*, Collective Volume 6: 620-624.
- HEHRE, W. J.; STEWART, R. F. e POPLE, J. A. (1969) Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals. *J. Chem. Phys.*, 51: 2657-2664.
- HEWLINS, M. J. E.; OLIVEIRA-CAMPOS, A. M. e SHANNON, P. V. R. (1983) Synthetic approaches to ellipticines and other derivatives and analogues of 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole. *Synthesis*, 289-302.

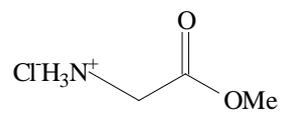
- JOHNSEN, B. A. e UNDHEIM, K. (1983) Oxazoles in Diels-Alder Reactions. Transformation of The Adducts to Either Pyridines or Pyrroles. *Acta Chemica Scandinavica B*, 37: 127-132.
- JOULE, J. A.; MILLS, K. e SMITH, G. F. (1995) *Heterocyclic Chemistry*. 3^a ed. Londres: Chapman & Hall, 516p.
- KARPEISKII, M. Ya e FLORENT'EV, V. L. (1969) Condensation of Oxazoles with Dienophiles – A new method for the synthesis of pyridine bases. *Russian Chemical Reviews*, 38: 540-546.
- KARPLUS, M. (1963) Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance. *J. Am. Chem. Soc.*, 85: 2870-2871.
- KARRER, P.; MYAMICHI, E.; STORM, H. C. e WIDMER, R. (1925) *Helv. Chem. Acta*, 8: 205 *Apud* MÜHLRADT, P. F.; MORINO, Y. e SNELL, E. E. (1967) Vitamin B₂ analogs. Synthesis and biological activity of homologs of pyridoxal 5'-phosphate. *J. Med. Chem.*, 10: 341-344.
- KATO, Y.; FUSETANI, N.; MATSUNAGA, S. e HASHIMOTO, K. (1986) The bioactive marine metabolites. 16. Calyculin-A, a novel antitumor metabolite from the marine sponge *Discodermia calyx*. *J. Am. Chem. Soc.*, 108: 2780-2781.
- KERCHE, T. e LIVINGHOUSE T. (1997) Stereocontrolled Synthesis of 5-Acyl-3,4-dihydro-2H-pyrroles and Related Heterocycles via Intramolecular 2-Propylidene-1,3-bis(silane)-AcylNitrilium Ion Cyclizations. *J. Org. Chem.*, 62: 805-812.
- LAKHAN, R. e TERNAL, B. (1974) Advances in Oxazole Chemistry. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 17: 99-212.
- LAMATTINA, J. L. (1980) Reaction of α -Amino Ketone Hydrochlorides with Ortho Esters: An Oxazole Synthesis. *J. Org. Chem.*, 45: 2261-2262.
- LIESCH, J. M. e RINEHART, K. L. (1977) Berninamycin. 3. Total structure of berninamycin-A. *J. Am. Chem. Soc.*, 99: 1645-1646.
- MACPHEE, J. A.; PANAYE, A. e DUBOIS, J. E. (1978) Steric effects. 1. Critical-examination of the Taft steric parameter- E_s - Definition of a revised, broader and homogeneous scale - Extension to highly congested alkyl-groups. *Tetrahedron*, 34: 3553-3562.
- MACPHEE, J. A.; PANAYE, A. e DUBOIS, J. E. (1980) Steric effects. 4. Multiparameter correlation models. Geometrical and proximity site effects for carboxylic acid esterification and related reactions. *J. Org. Chem.*, 45: 1164-1166.
- MAEDA, I.; TAKEHARA, M.; TOGO, K.; ASAI, S.; YOSHIDA, R. (1968) The Synthetic Intermediate of Pyridoxine. I. A Novel Synthesis of 5-Alkoxy-2-carboxy-4-methyloxazole. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 42: 1435-1437.

- MAZURKIEWICZ, R.; (1992) An Efficient Synthesis of N,N-Disubstituted 5-Aminooxazoles. *Synthesis*, (10): 941-943.
- MEYERS, A. I. e AMOS, R. A. (1980) Studies directed toward the total synthesis of streptogramin antibiotics. Enantiospecific approach to the 9-membered macrocycle of griseoviridin. *J. Am. Chem. Soc.*, 102: 870-872.
- MÜHLRADT, P. F.; MORINO, Y. e SNELL, E. E. (1967) Vitamin B₂ analogs. Synthesis and biological activity of homologs of pyridoxal 5'-phosphate. *J. Med. Chem.*, 10: 341-344.
- OBRECHT, R.; HERRMANN, R. e UGI, I. (1985) Isocyanide Synthesis with Phosphoryl Chloride and Diisopropylamine. *Synthesis*, (4): 400-402.
- OLIVEIRA, D. F.; MIRANDA, P. C. M. L. e CORREIA, C. R. D. (1998) Efficient and expeditious protocols for the synthesis of racemic and enantiomerically pure endocyclic enecarbamates from N-acyl lactams and N-acyl pyrrolidines. *J. Org. Chem.*, 64: 6646-6652.
- OTT, D. G.; HAYES, F. N. e KERR, V. N. (1956) Oxazole quaternary salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 78: 1941-1944.
- PAOLETTI, C.; CROS, S.; XUONG, N. D.; LECOINTE, P. e MOISAND, A. (1979) Comparative cytotoxic and antitumoral effects of ellipticine derivatives on mouse L 1210 leukemia. *Chem. Biol. Interact.*, 25: 45-58.
- PROVASI, P. F.; AUCAR, G. A. e SAUER, S. P. A. (2001) The effect of lone pairs and electronegativity on the indirect nuclear spin-spin coupling constants in CH₂X (X=CH₂, NH, O, S): Ab initio calculations using optimized contracted basis sets. *J. Chem. Phys.*, 115: 1324-1334.
- PRETSCH, E.; SEIBL, J.; SIMON, W.; CLERC, T. (1989) tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds, 2^a ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- ROBINSON, R. (1909) A New Synthesis of Oxazole Derivatives. *Journal of Chemical Society*, 95: 2167-2174.
- ROESENER, J. A. e SCHEUER, P., J. (1986) Ulapualide-A and ulapualide-B, extraordinary antitumor macrolides from nudibranch eggmasses. *J. Am. Chem. Soc.*, 108: 846-847.
- ROSENBAUM, J. J. e CASS, W. E. (1942) 2-Phenyloxazole; para-substituted derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 64: 2444-2445.
- SEARLE, P. A. e MOLINSKI, T. F. (1995) Phorboxazole-A and phorboxazole-B: Potent cytostatic macrolides from marine sponge *Phorbas* Sp. *J. Am. Chem. Soc.*, 117: 8126-8131.
- SHEEHAN, J. C. e YANG, D. D. H. (1958) The use of N-formylamino acids in peptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 80: 1154-1158.

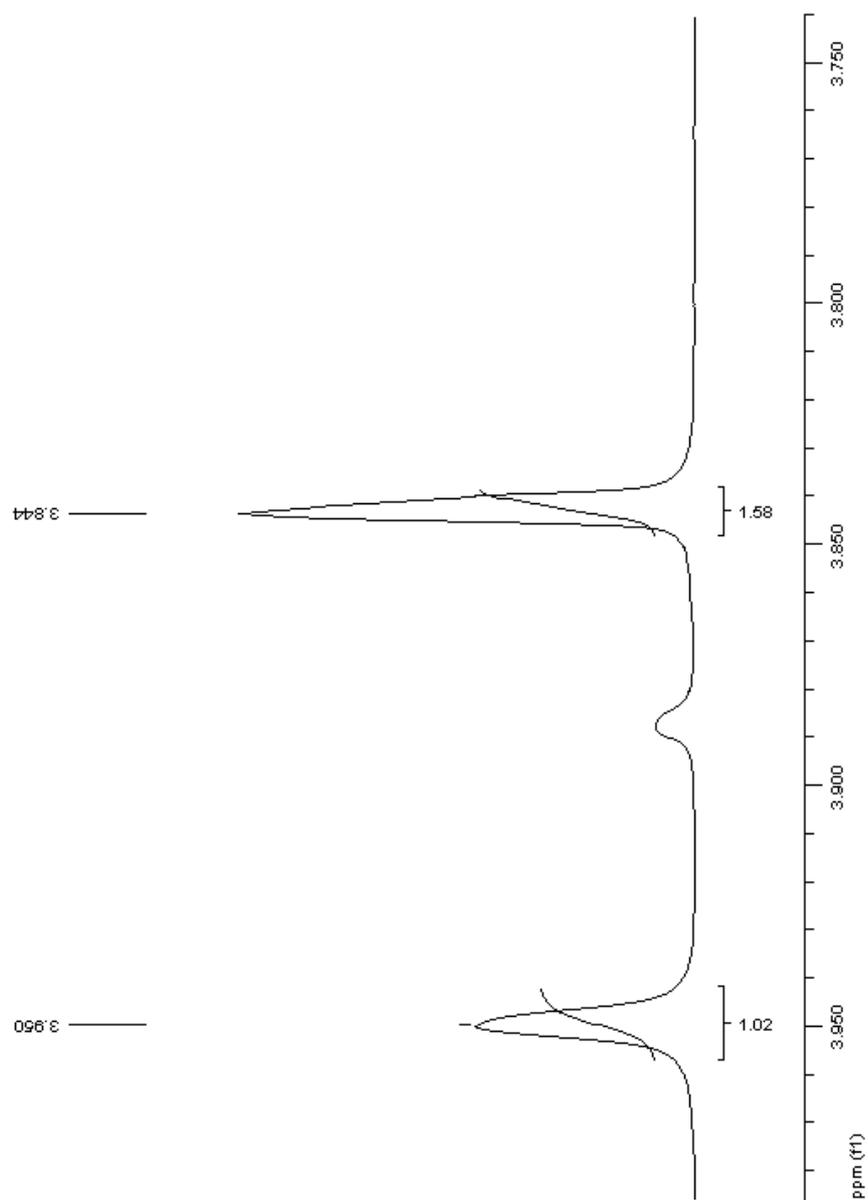
- SKORNA, G e UGI I. (1977) Isocyanide Synthesis with Diphosgene. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16: 259-260.
- STEWART, J. J. P. (1989) Optimization of parameters for semiempirical methods. I. Method. *J. Comp. Chem.*, 10: 209-220.
- SUENAGA, K.; KOKUBO, S.; SHINOHARA, C.; TSUJI, T. e UEMURA, D. (1999) Structures of amamistatins A and B, novel growth inhibitors of human tumor cell lines from an actinomycete. *Tetrahedron Lett.*, 40: 1945-1948.
- THEILIG, G. e BREDERECK, H. (1953) Imidazolsynthesen mit formamid (formamid-reaktionen. 1. *Chemische Berichte-Recueil*, 86; 88-96.
- TOLTISKOV, G. A.; SHUL'TS, E. E.; VAFINA, G. F.; (1989) Convenient Method for Synthesis of 5,8-Isoquinolinequinones. *Russian J. Org. Chem.*, 25: 2032-2033.
- TOLTISKOV, G. A.; SHUL'TS, E. E.; VAFINA, G. F.; KASHAPOVA, E. K.; BAIKOVA, I. P. e SPIRIKHIN, L. V. (1994) Reactions of Oxazoles with Naftoquinones. Synthesis of Analogs of the Antibiotic Bostrycoidin. *Russian J. Org. Chem.*, 30: 1091-1099.
- TURCHI, I. J. e DEWAR, M. J. S. (1975) Chemistry of oxazoles. *Chemical Reviews*, 75: 389-437.
- WASSERMAN, H. H, VINICK, F. J. (1973) Mechanism of Robinson-Gabriel synthesis of oxazoles. *J. Org. Chem.*, 38: 2407-2408.
- WILEY, R. H. (1947) The conversion of α -amino acids to oxazoles. *J. Org. Chem.*, 12: 43-46.
- WILMAN, D. E. e WILMAN, D. E. V. (1990) Chemistry of Antitumor Agents. Springer-Verlag, Glasgow: Black, 411-435, 460p. Primeira edição.
- WIPF, P. e MILLER, C. P. (1993) A New Synthesis of Highly Funcionalized Oxazoles. *J. Org. Chem.* 58:3604-3606.

Anexos

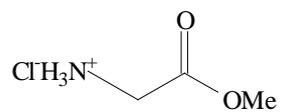
Composto **28a** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, D₂O)



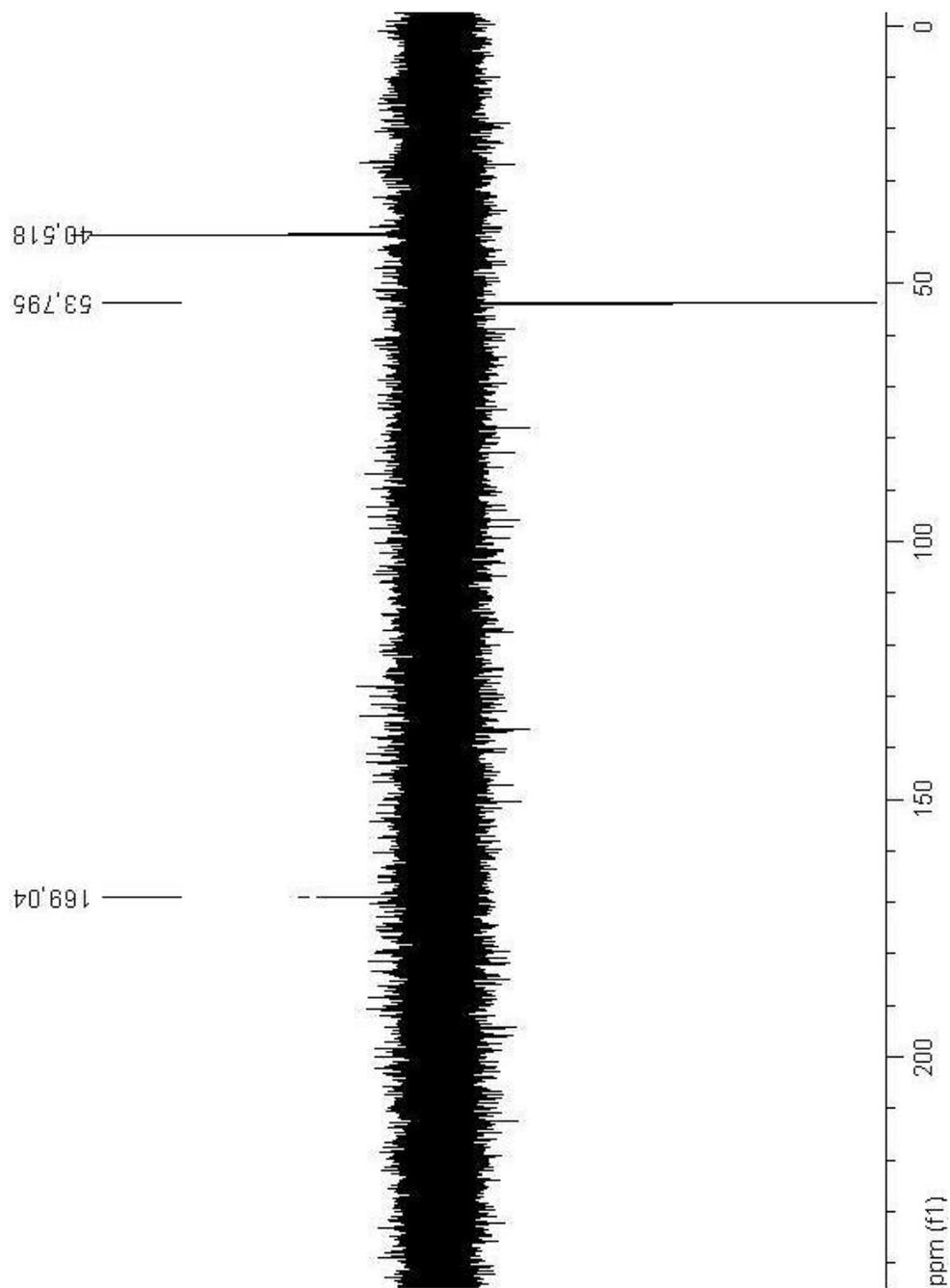
28a



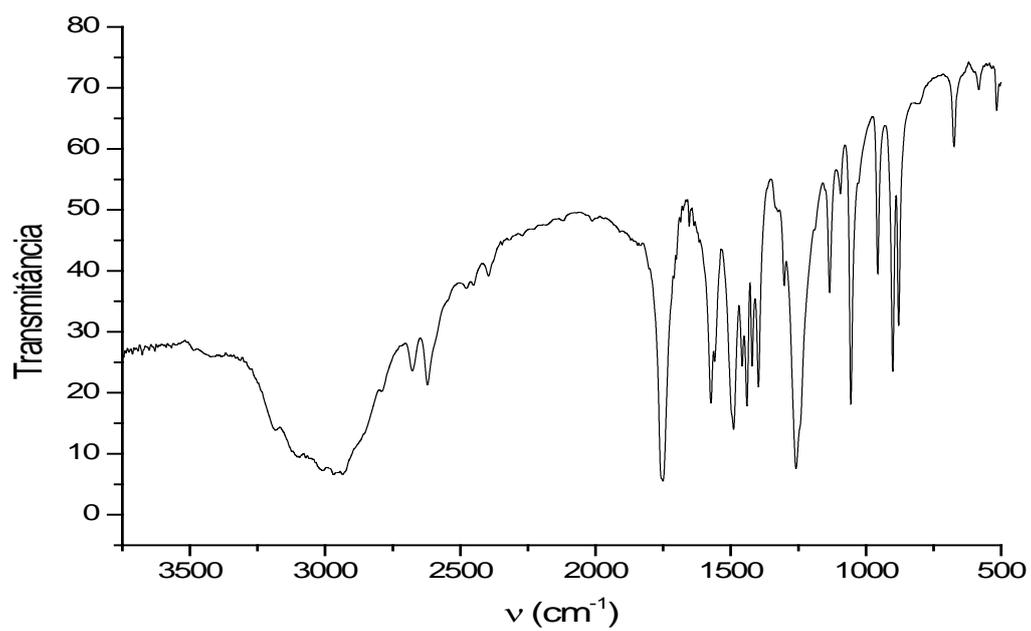
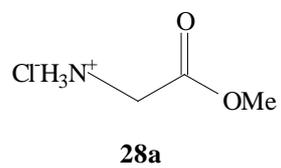
Composto **28a** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, APT, D₂O)



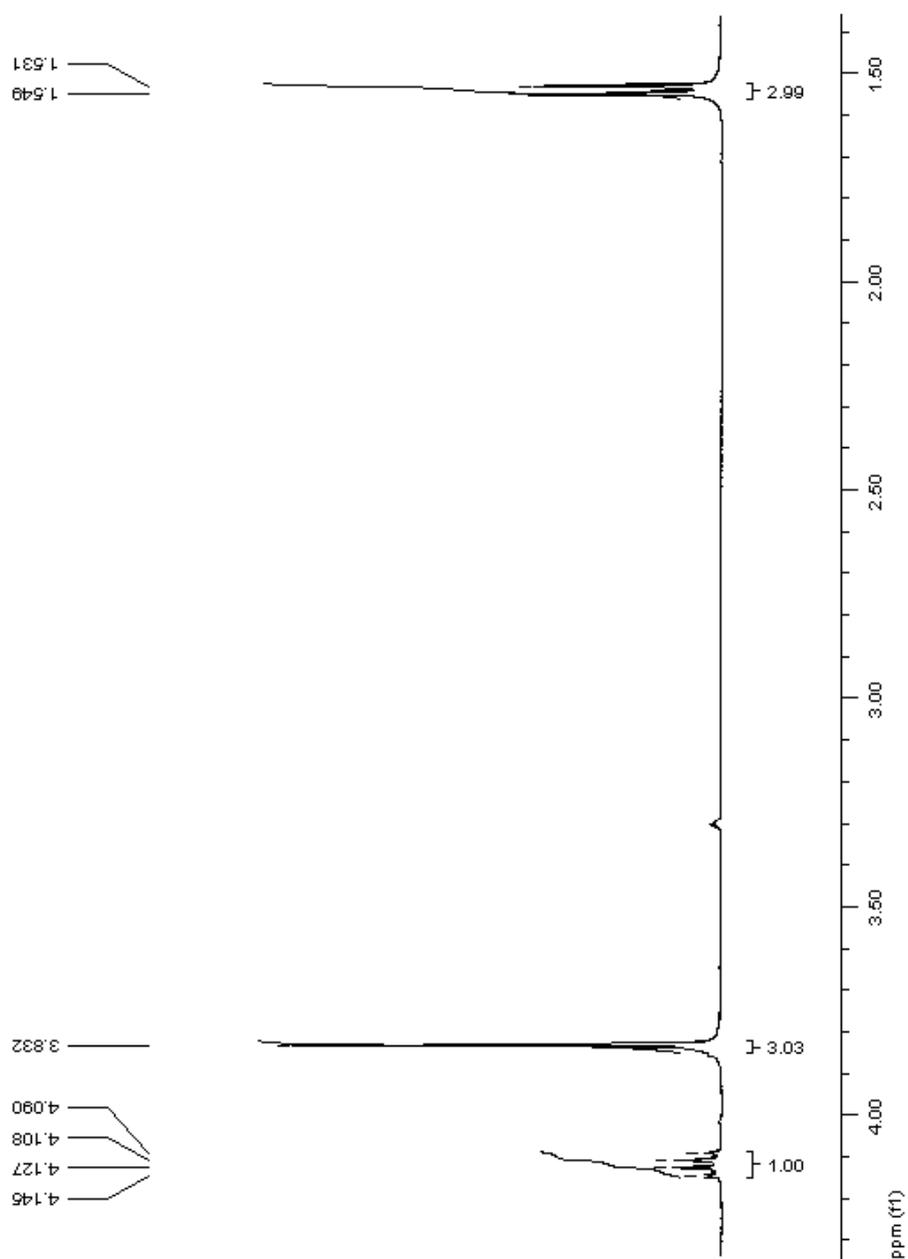
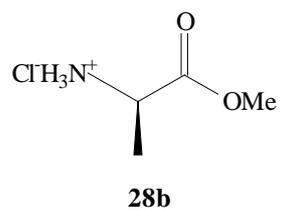
28a



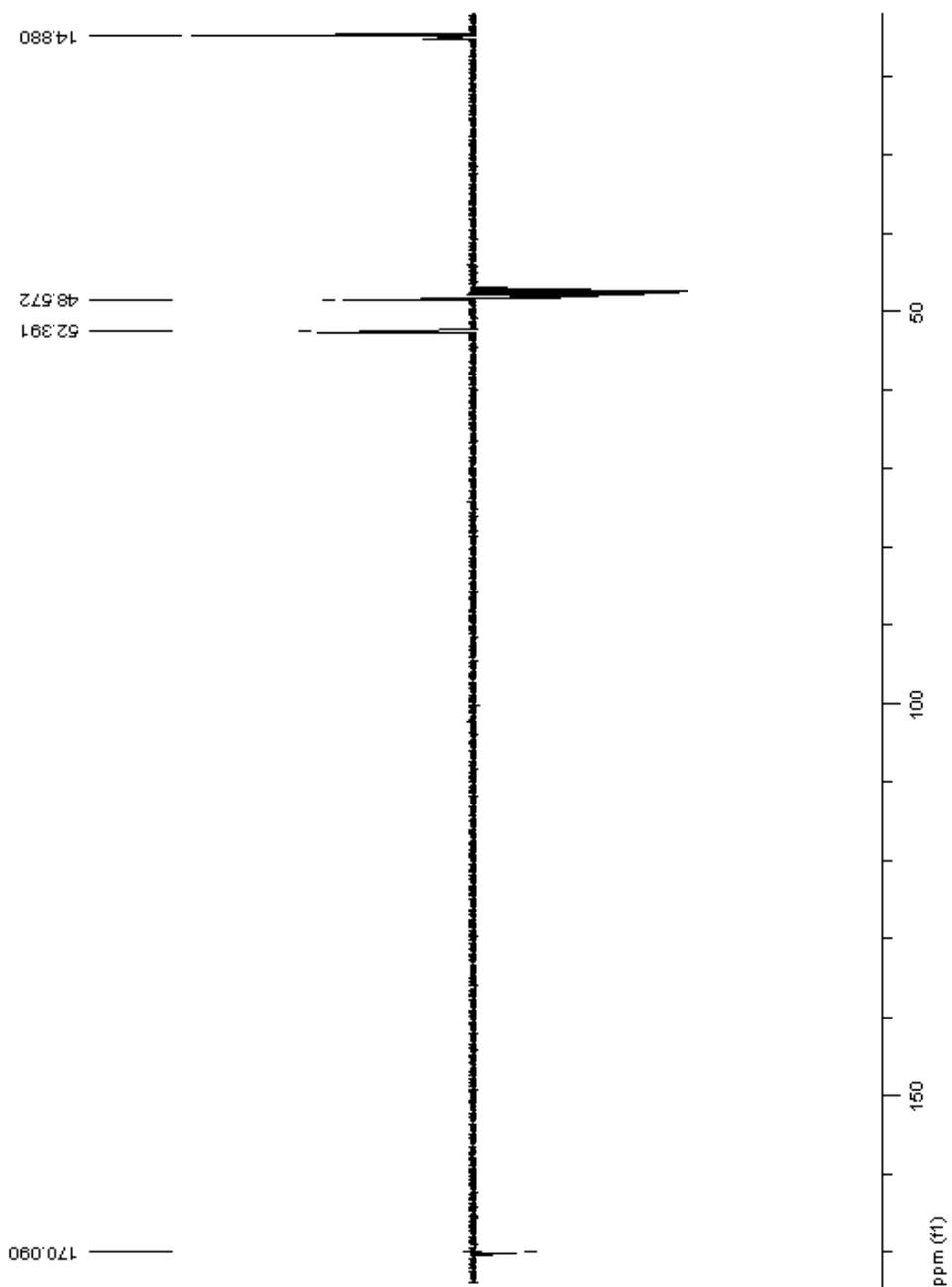
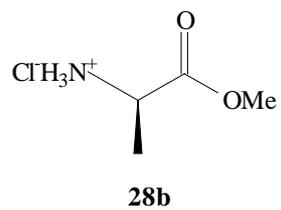
Composto **28a** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



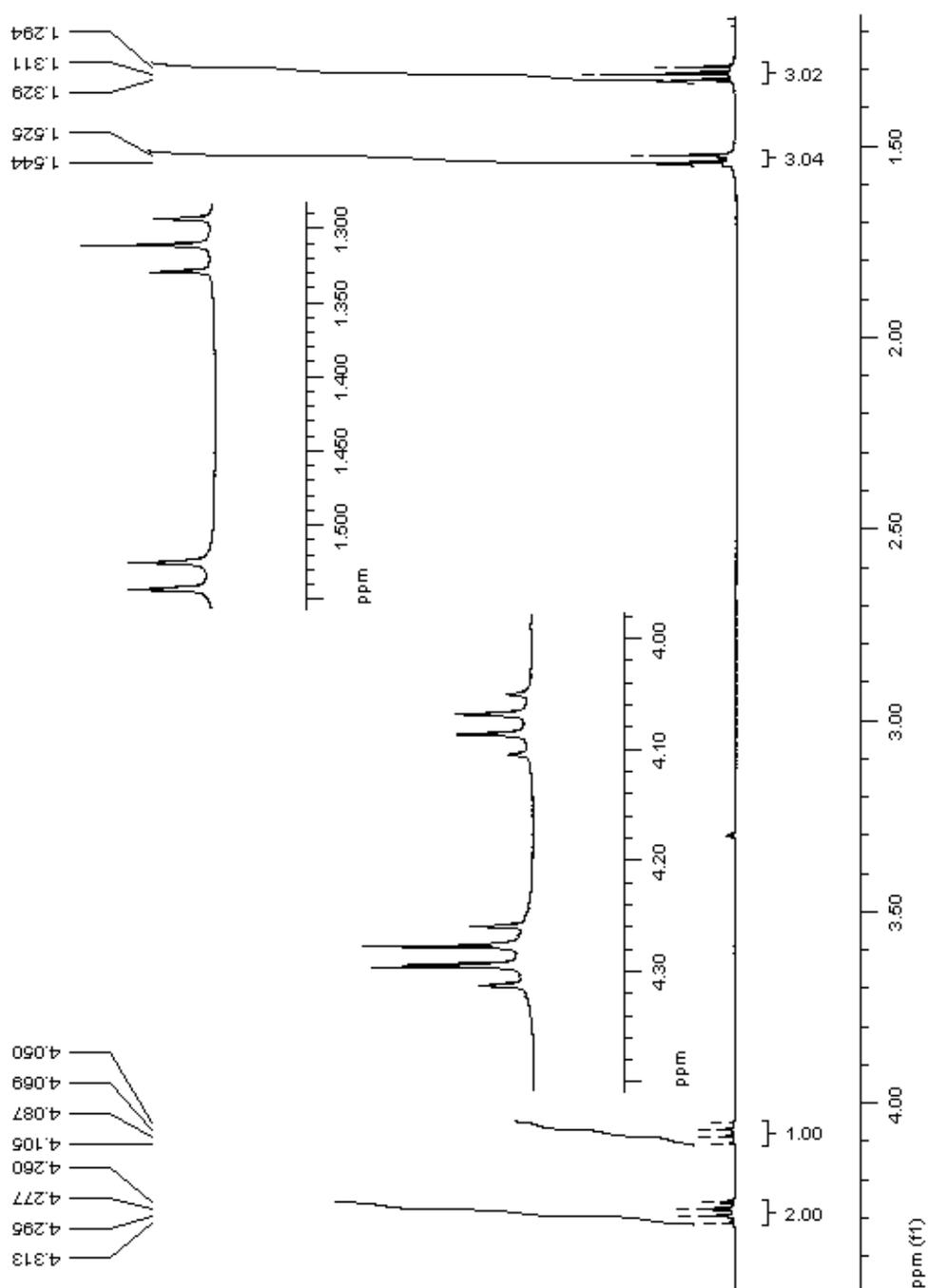
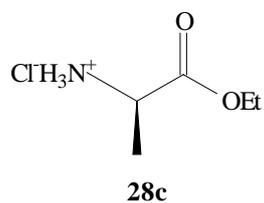
Composto **28b** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CD₃OD)



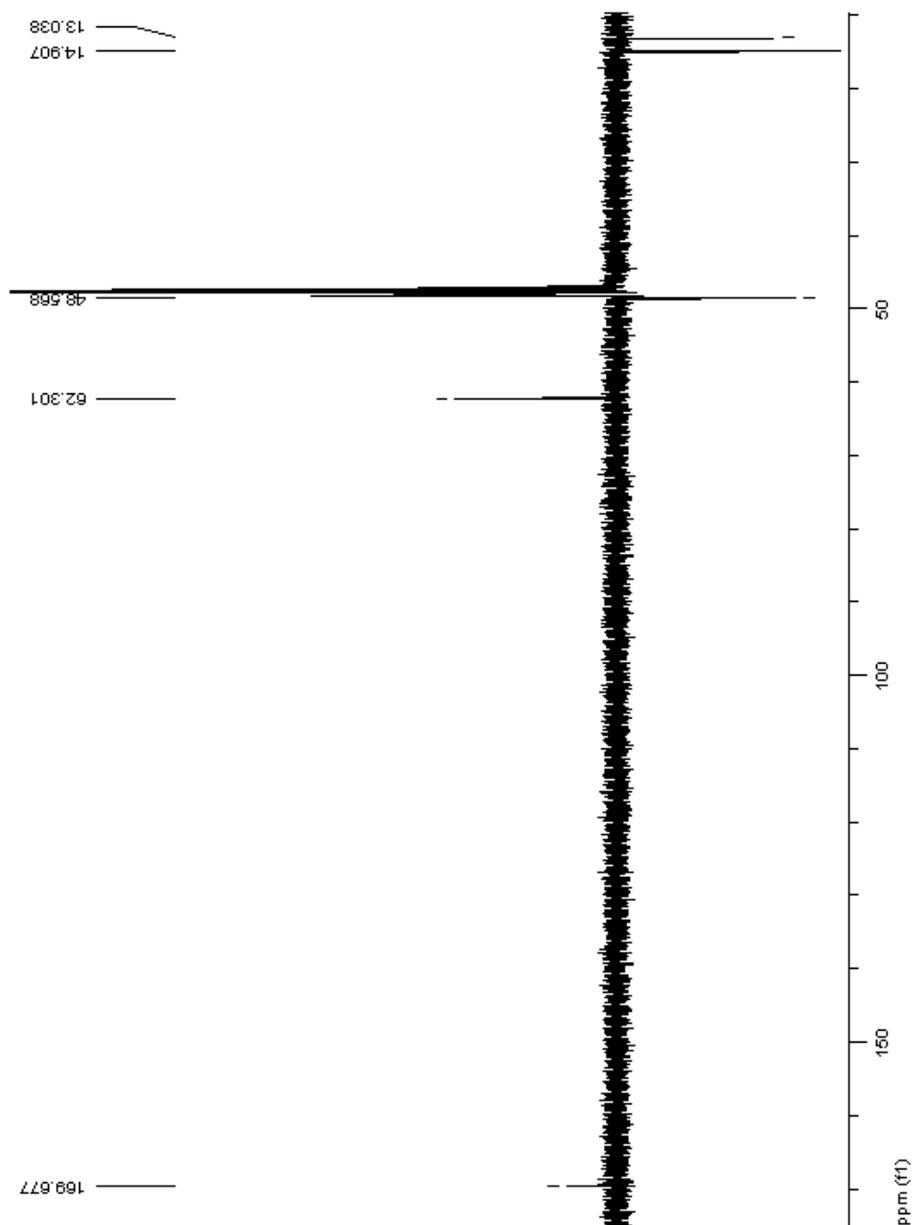
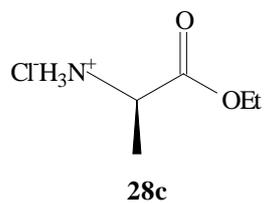
Composto **28b** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, APT, CD₃OD)



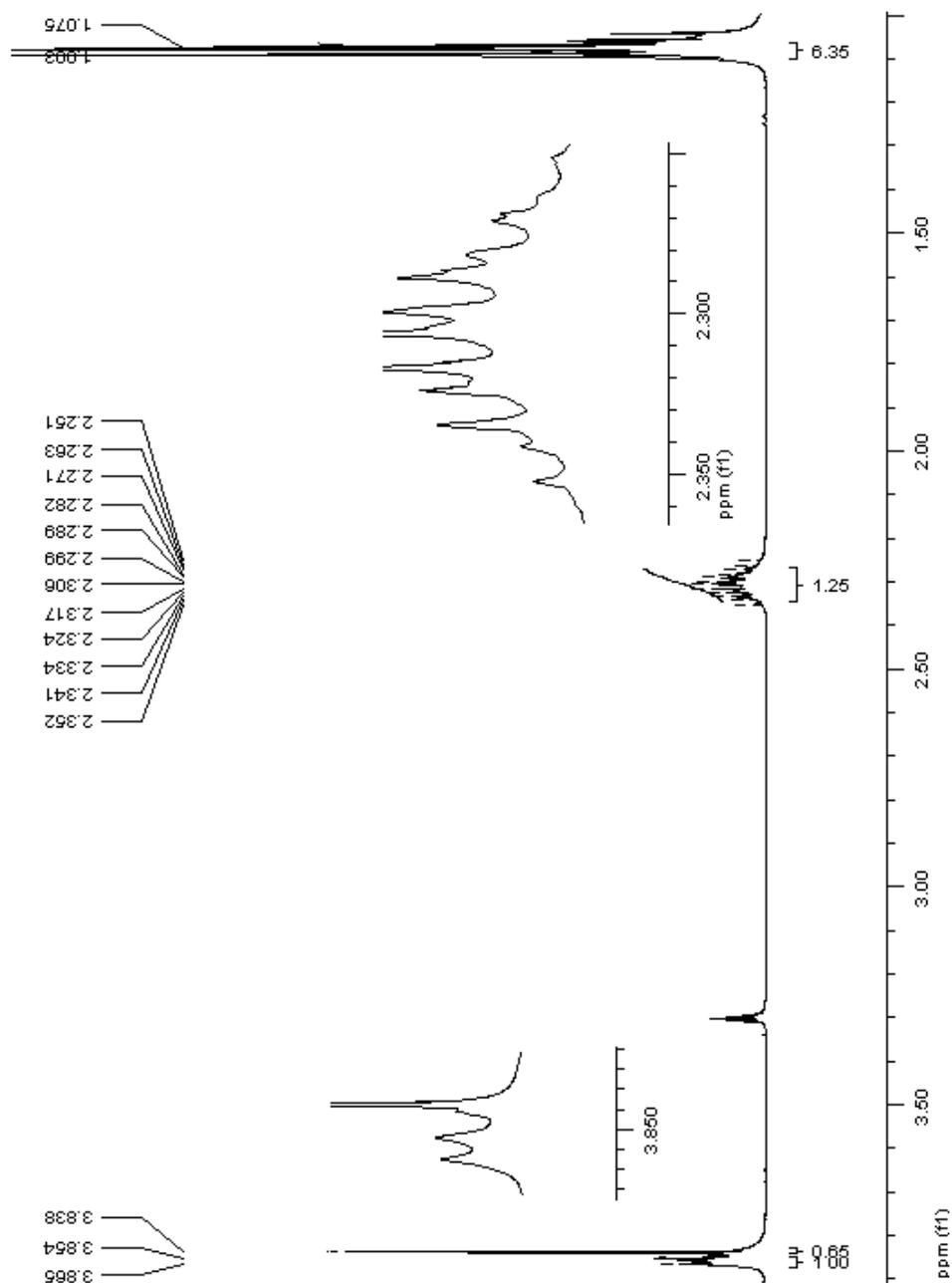
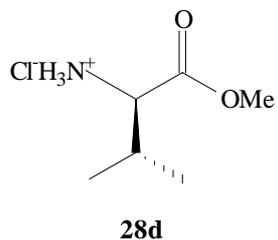
Composto **28c** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CD₃OD)



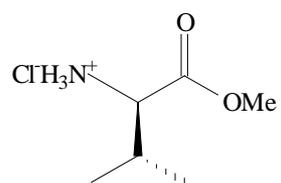
Composto **28c** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, APT, CD₃OD)



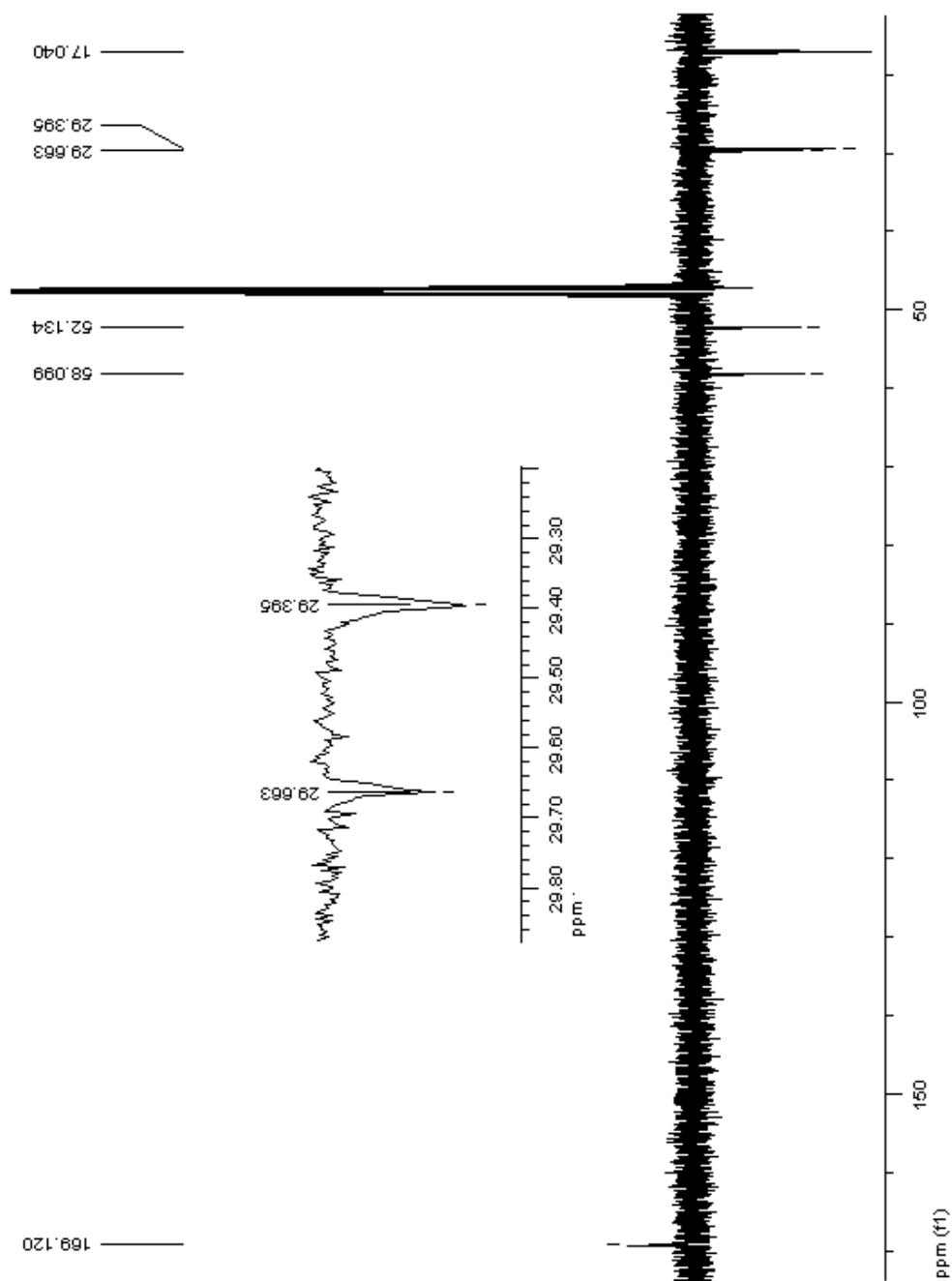
Composto **28d** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CD₃OD)



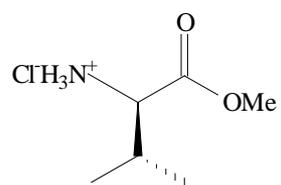
Composto **28d** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, APT, CD₃OD)



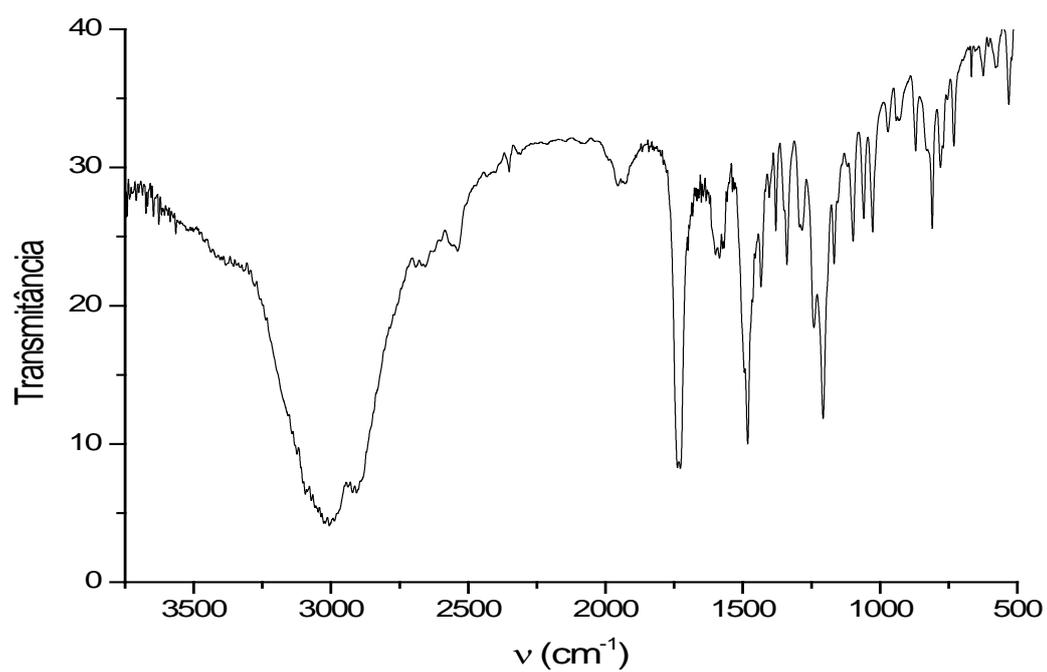
28d



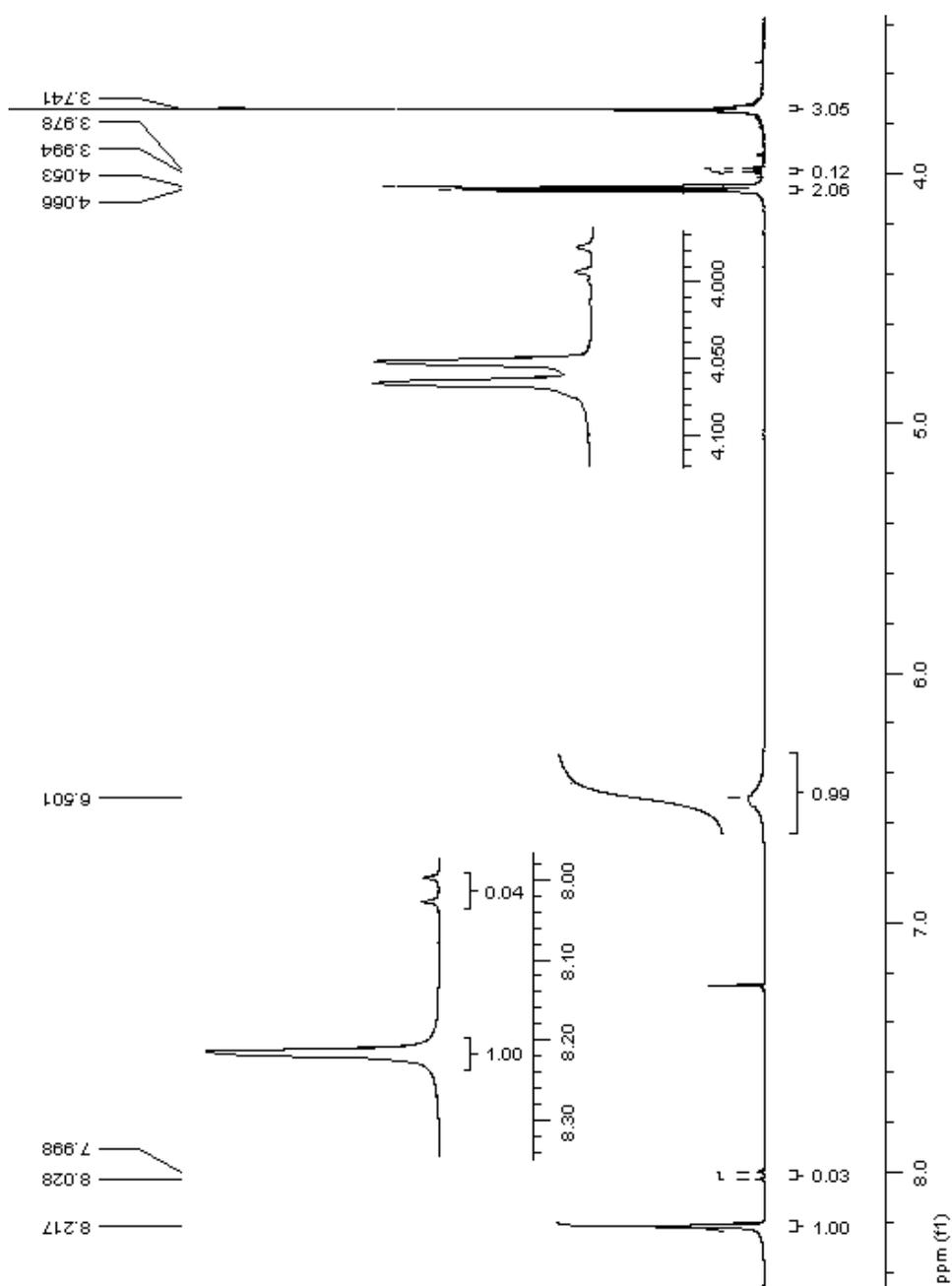
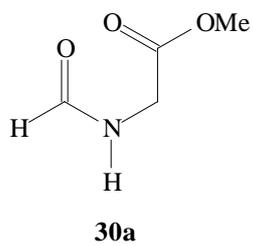
Composto **28d** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



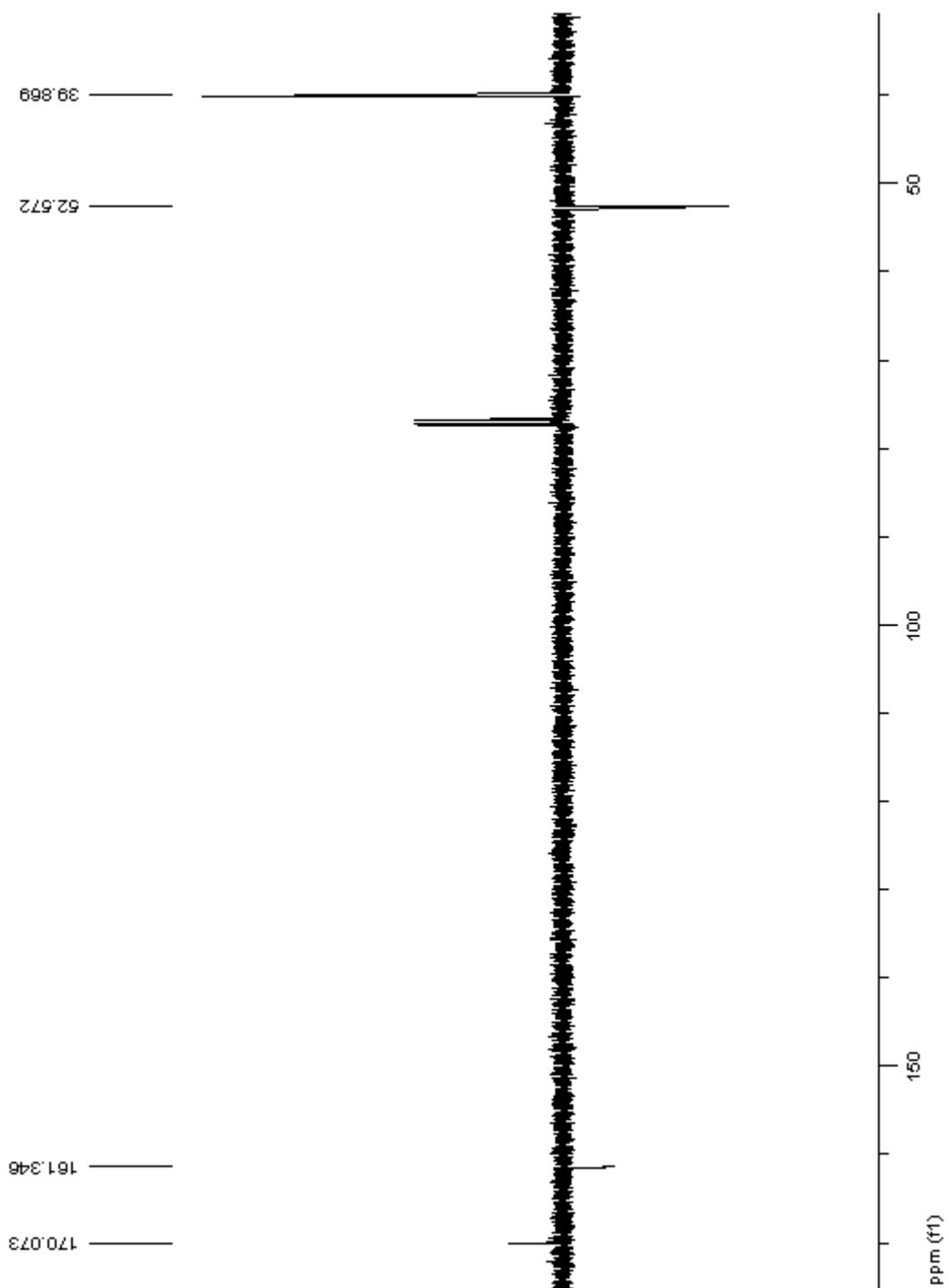
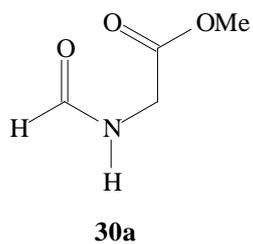
28d



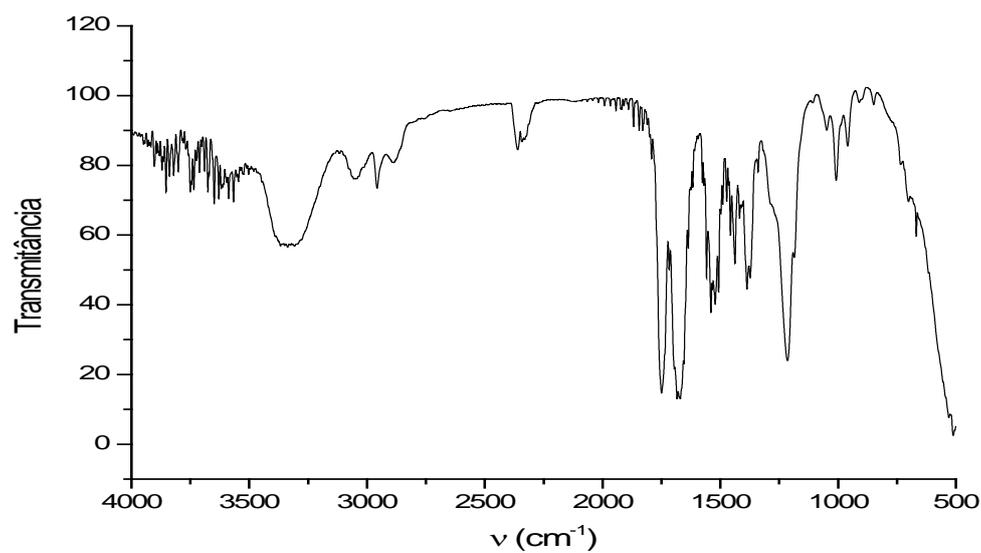
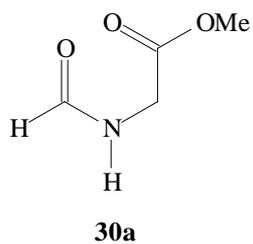
Composto **30a** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



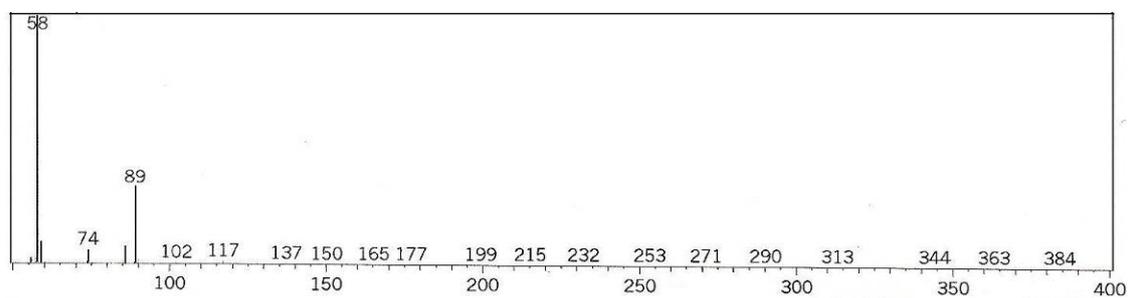
Composto **30a** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



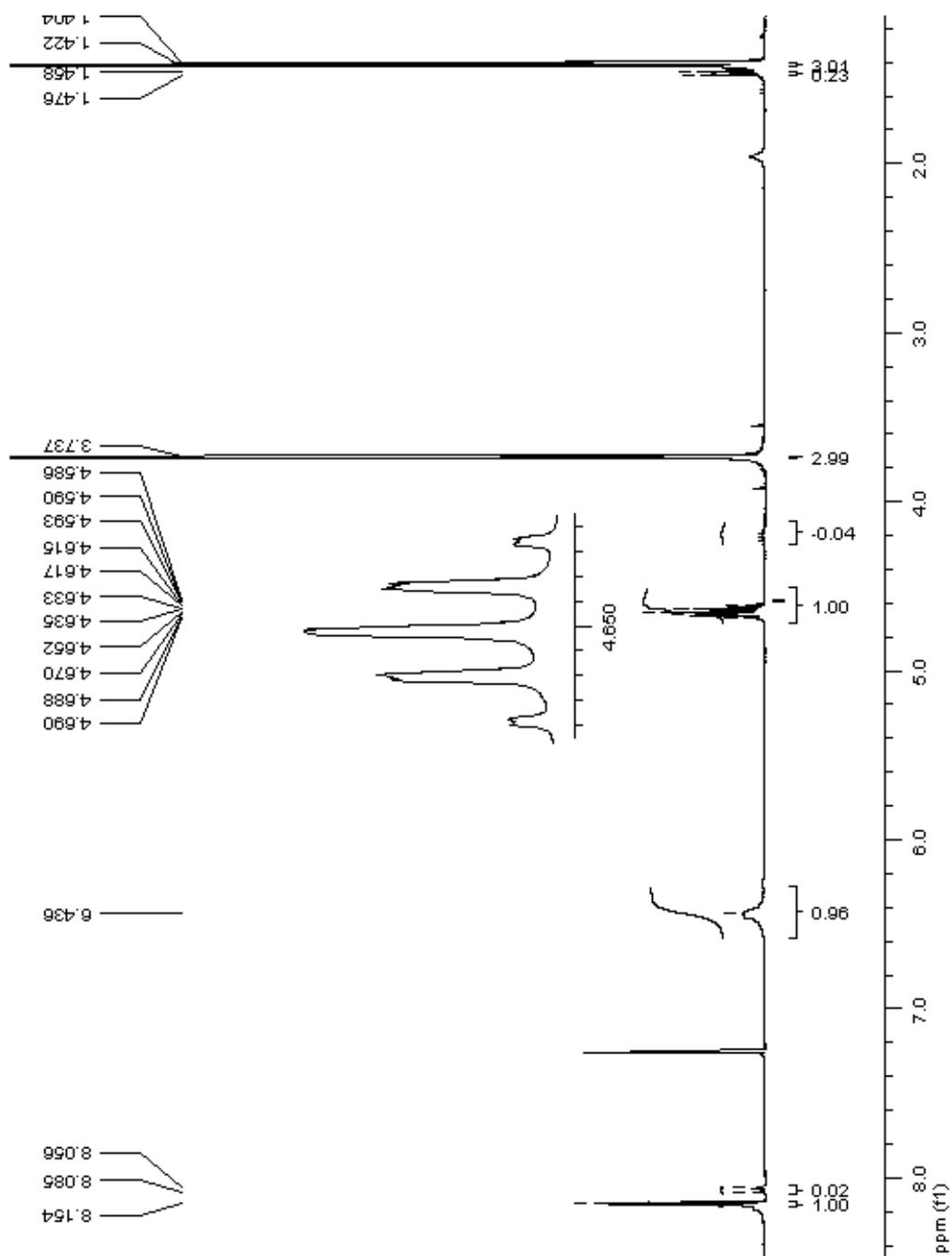
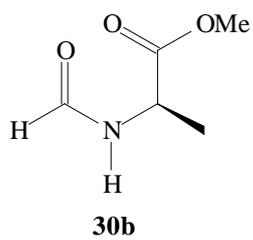
Composto **30a** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



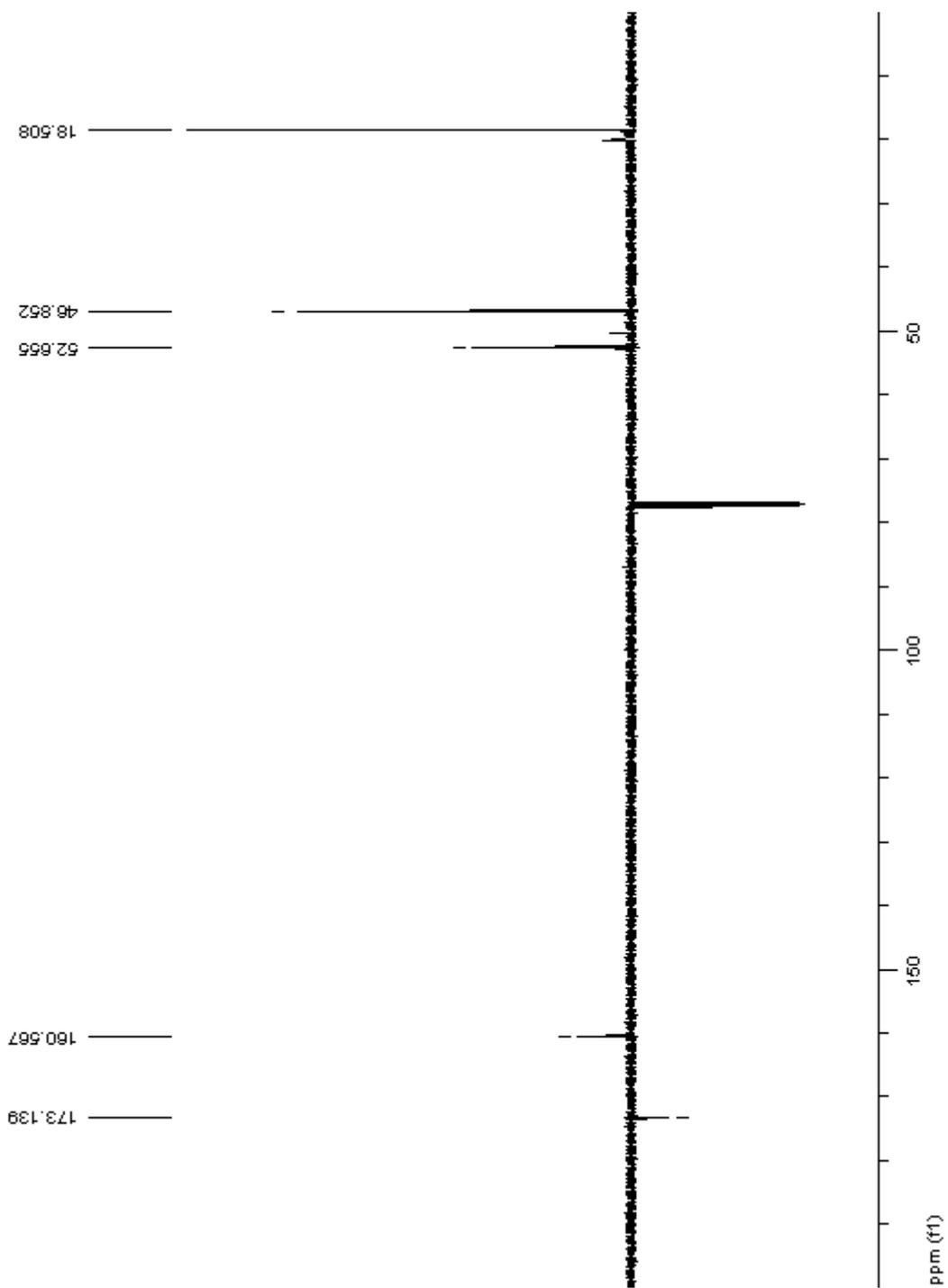
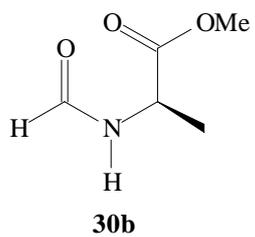
Composto **30a** - Espectro de Massas



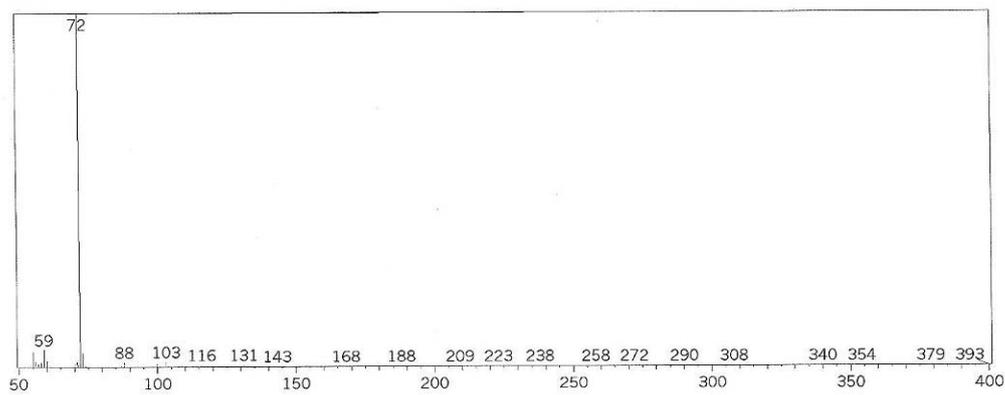
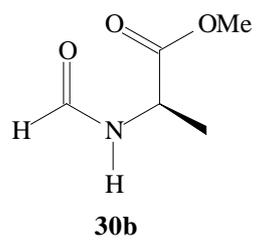
Composto **30b** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



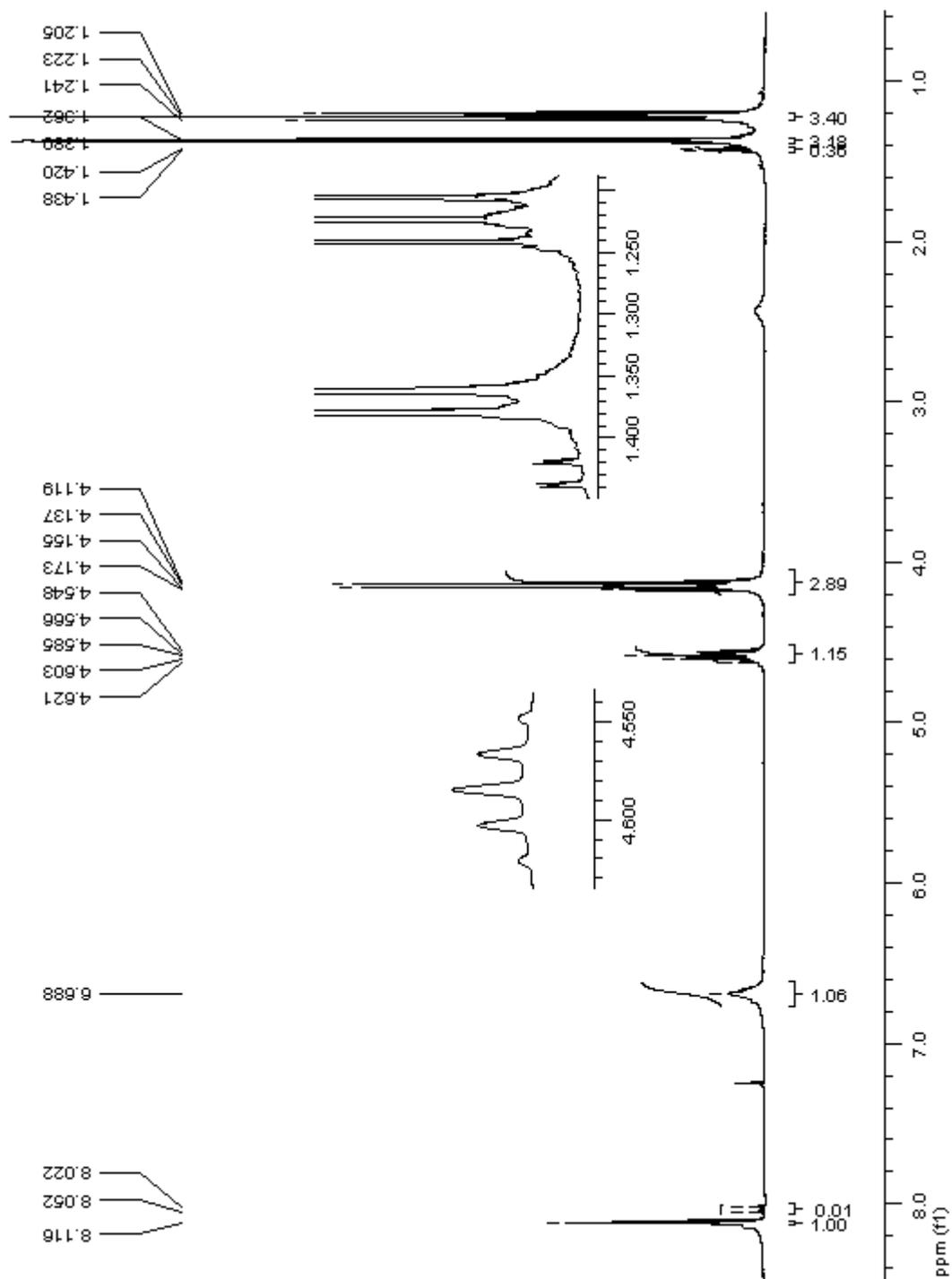
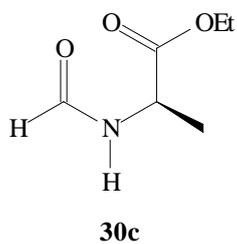
Composto **30b** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



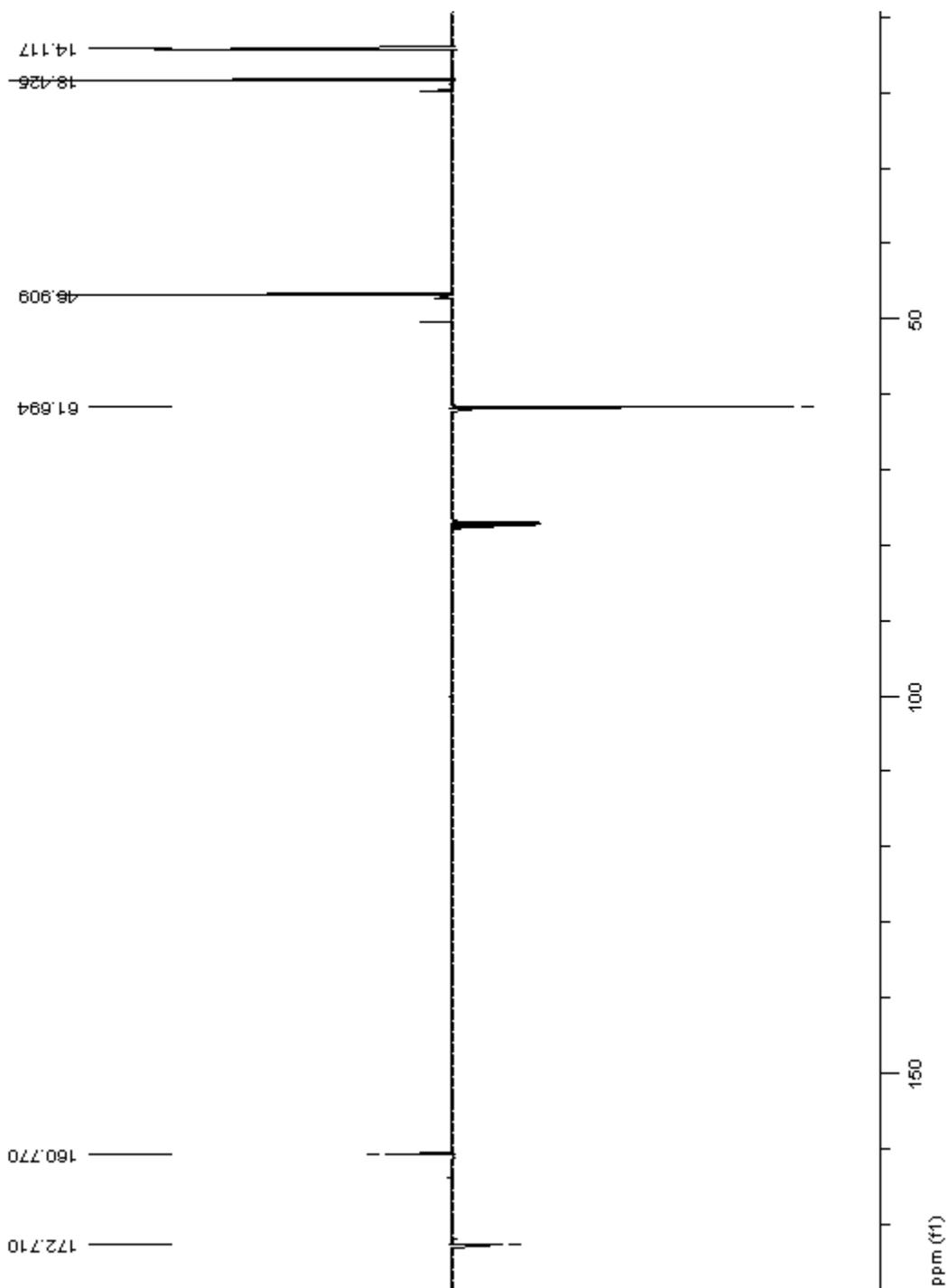
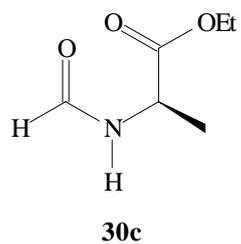
Composto **30b** - Espectro de Massas



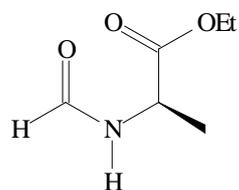
Composto **30c** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



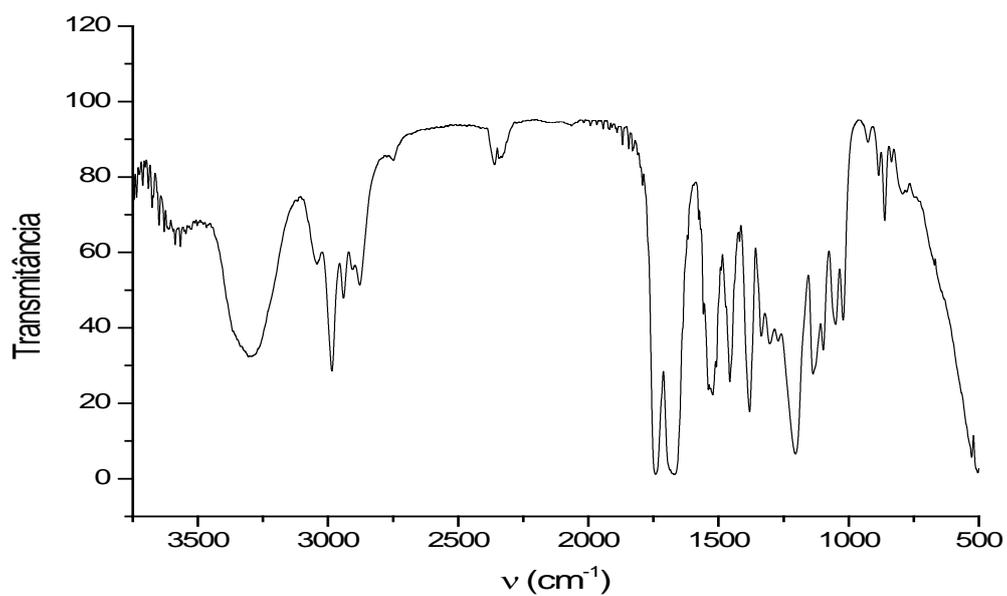
Composto **30c** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



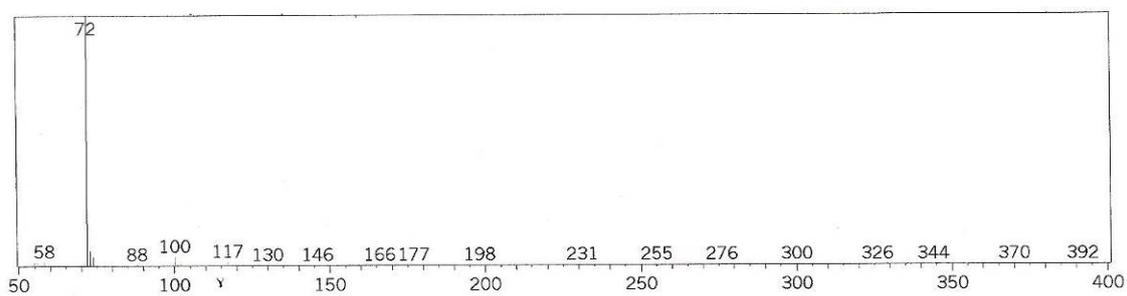
Composto **30c** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



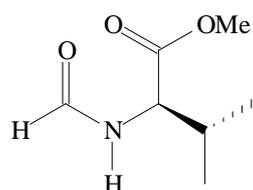
30c



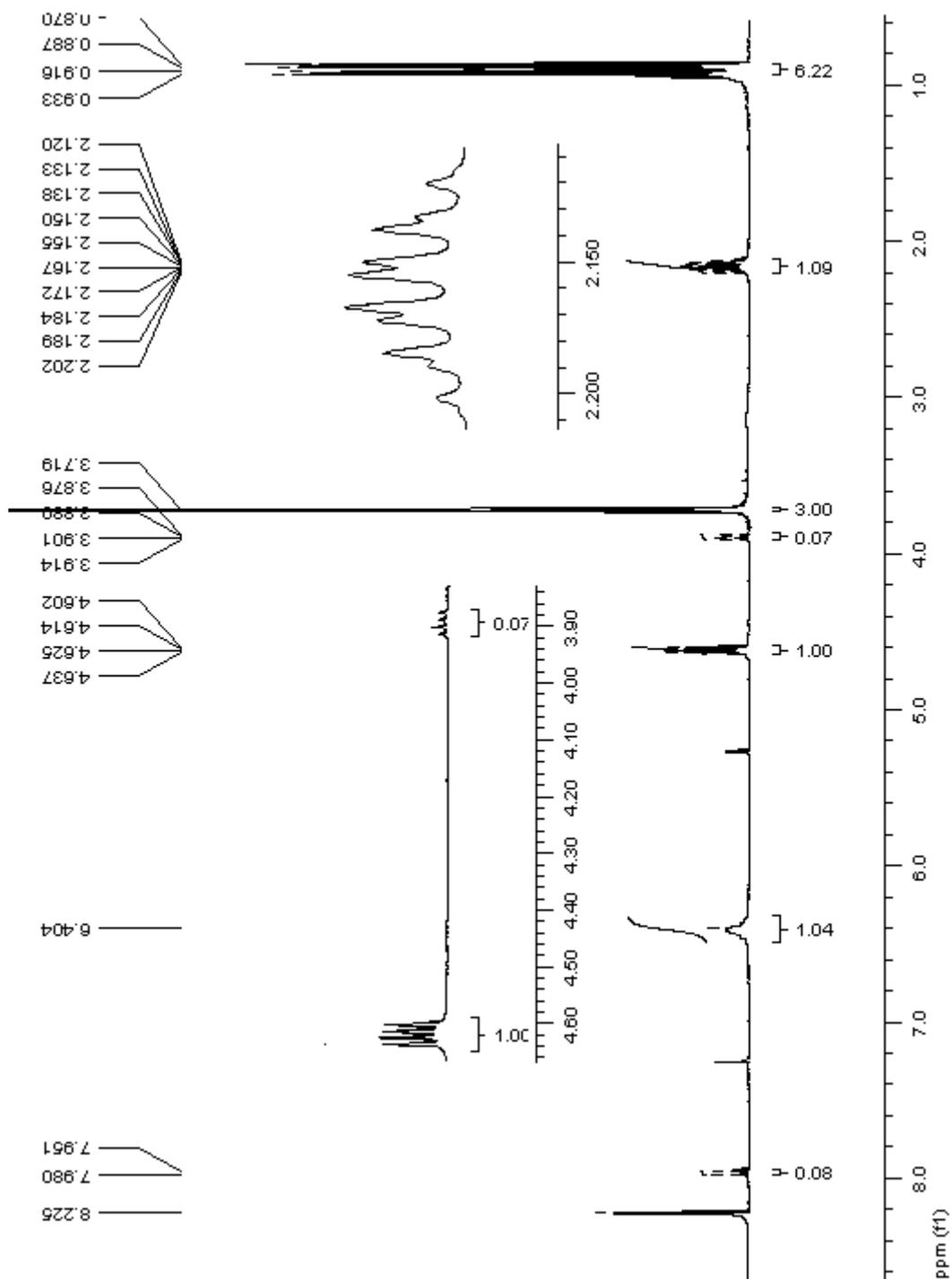
Composto **30c** - Espectro de Massas



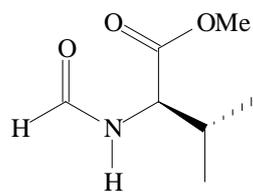
Composto **30d** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



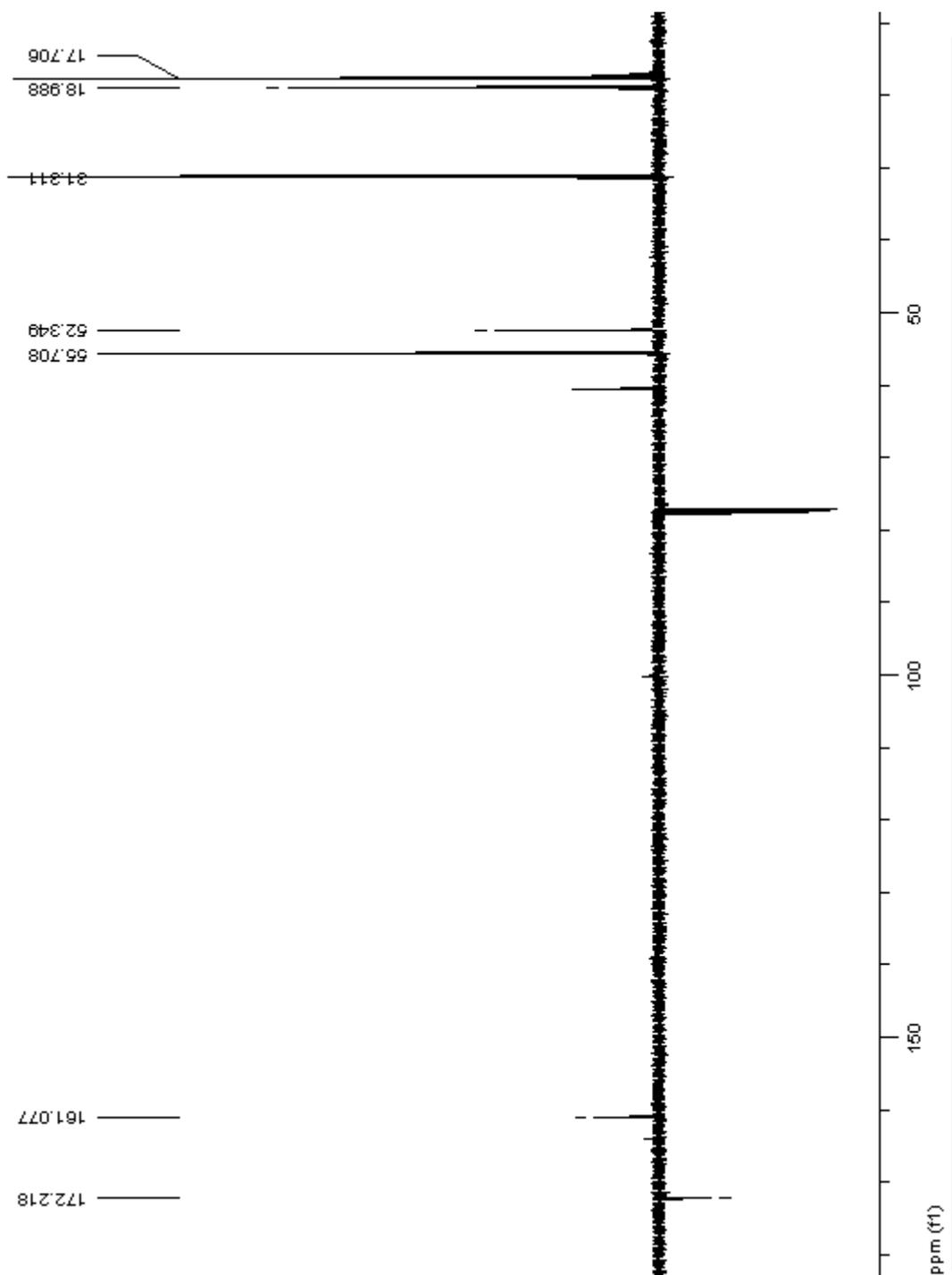
30d



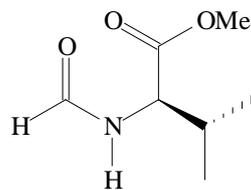
Composto **30d** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



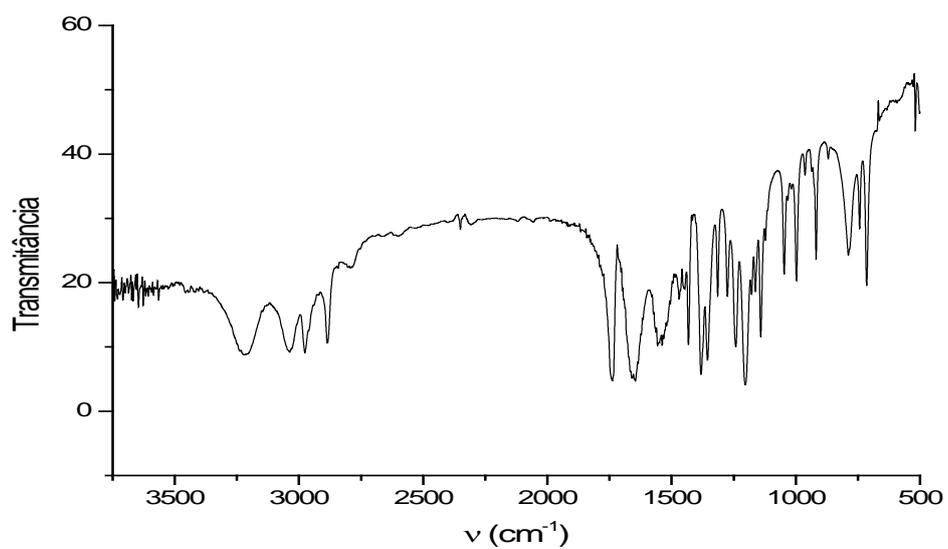
30d



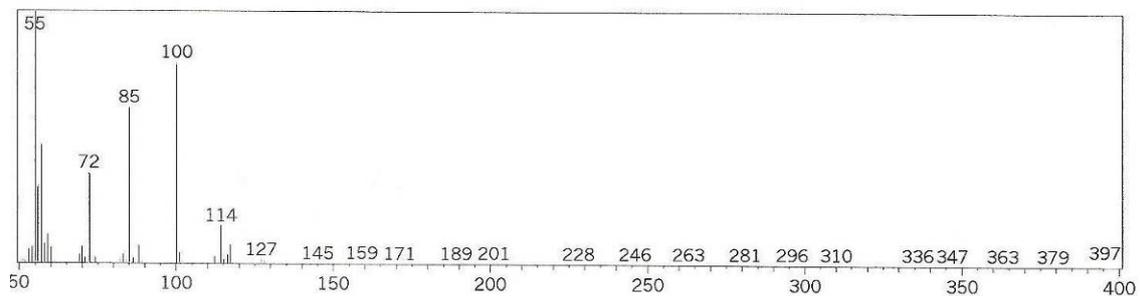
Composto **30d** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



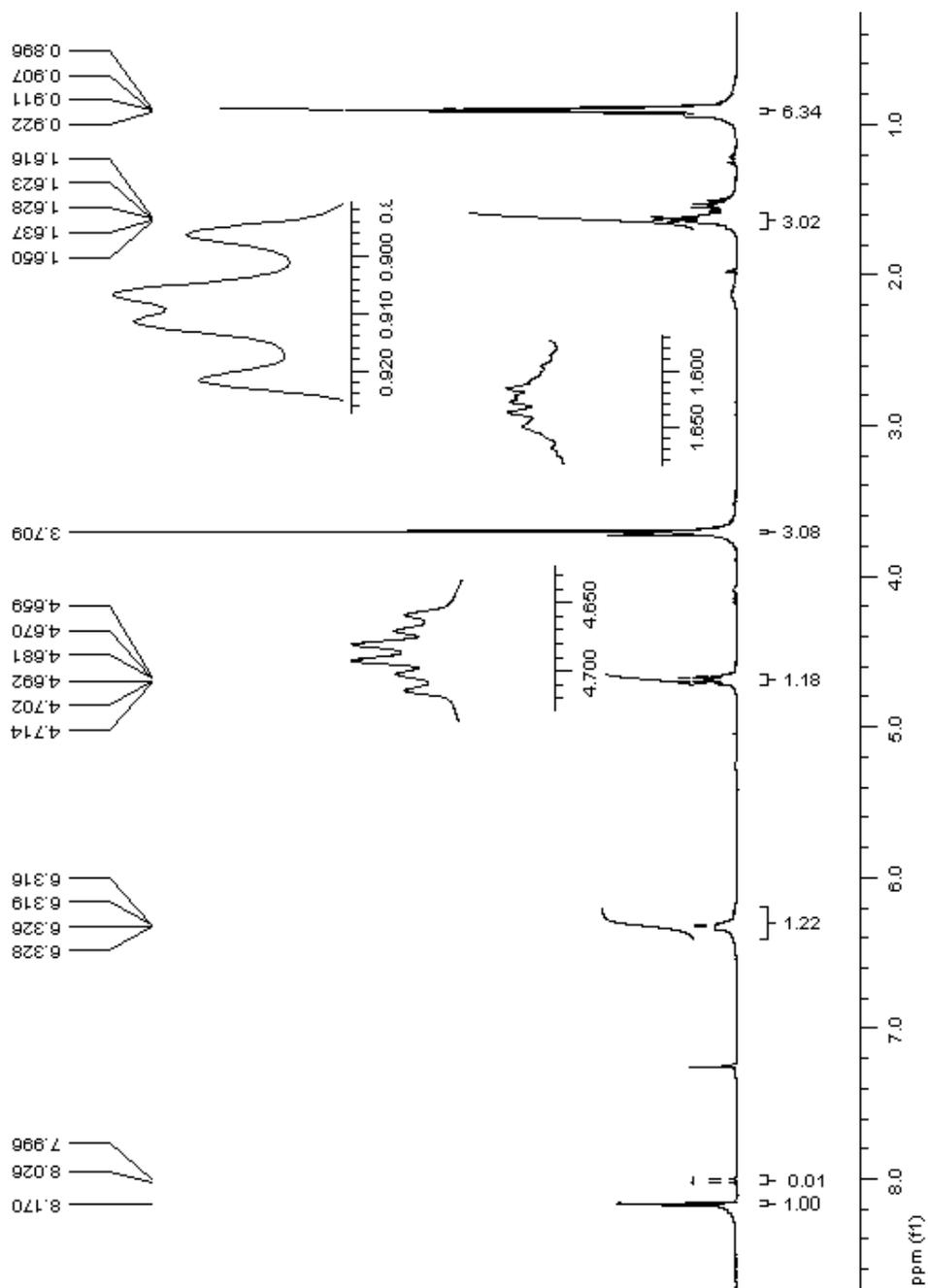
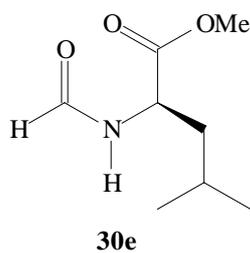
30d



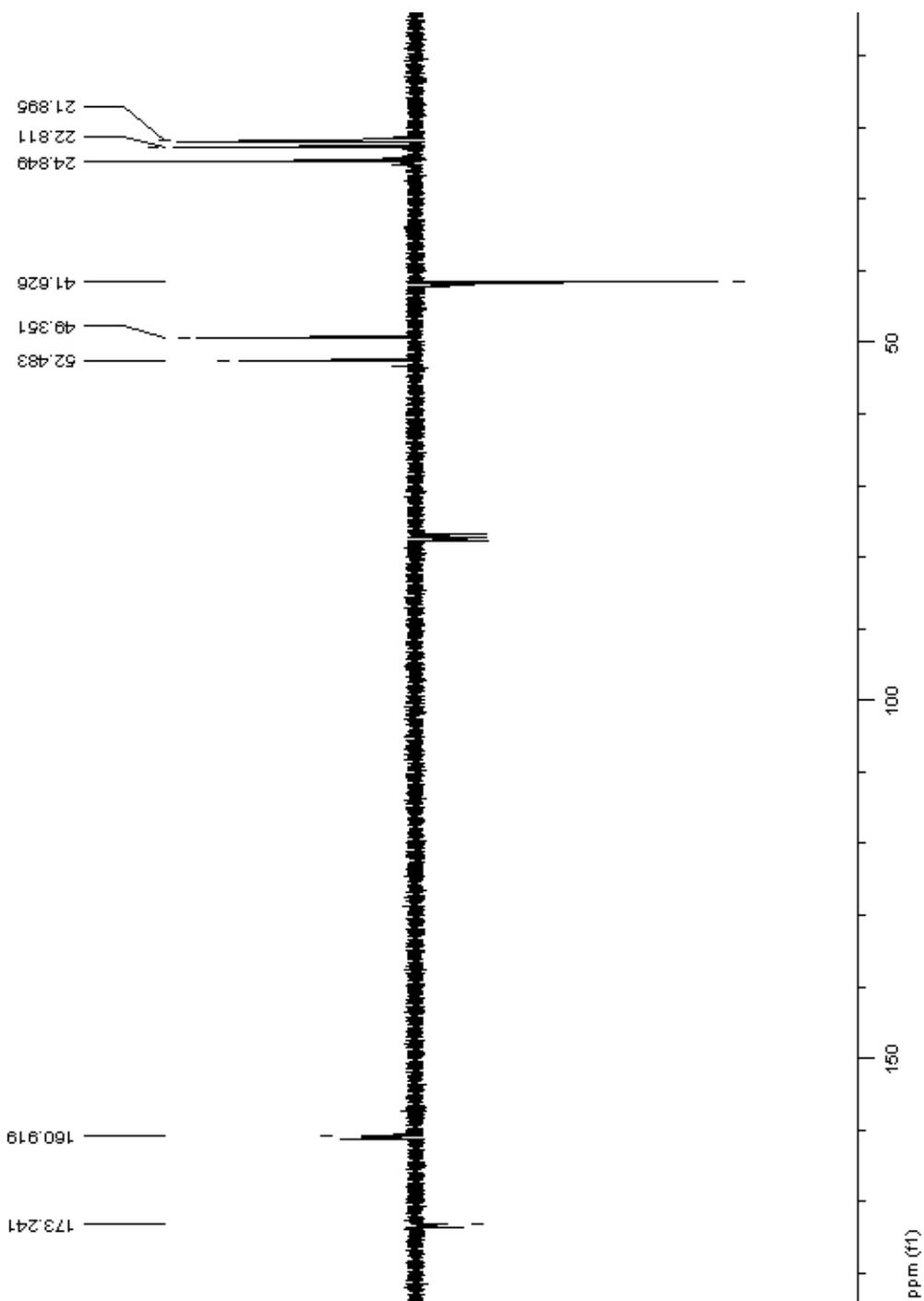
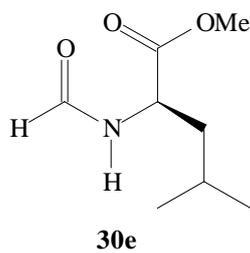
Composto **30d** - Espectro de Massas



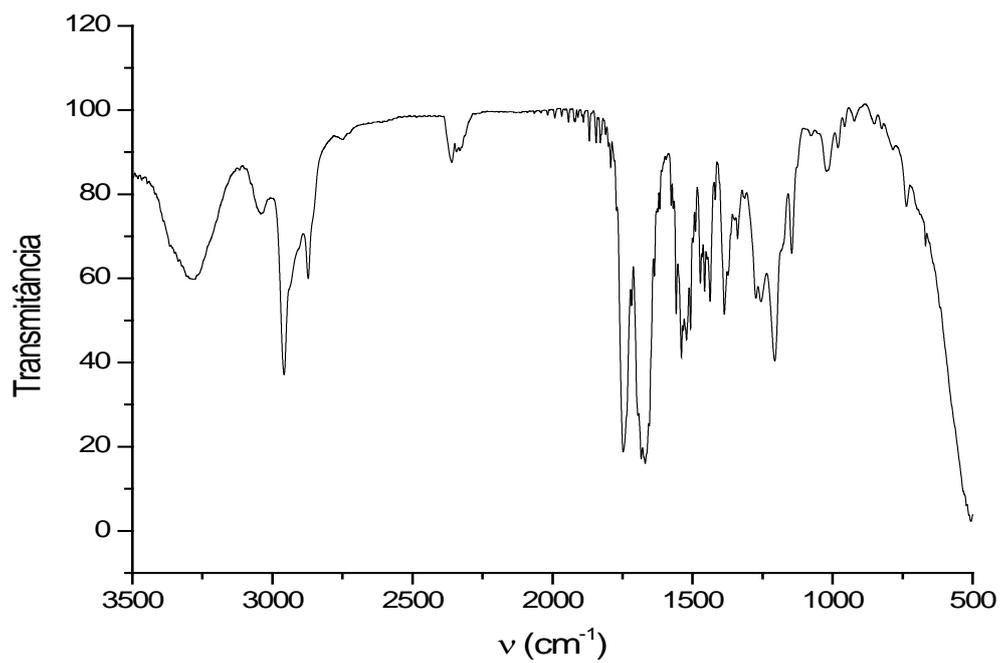
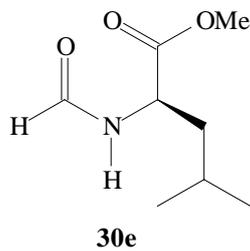
Composto **30e** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



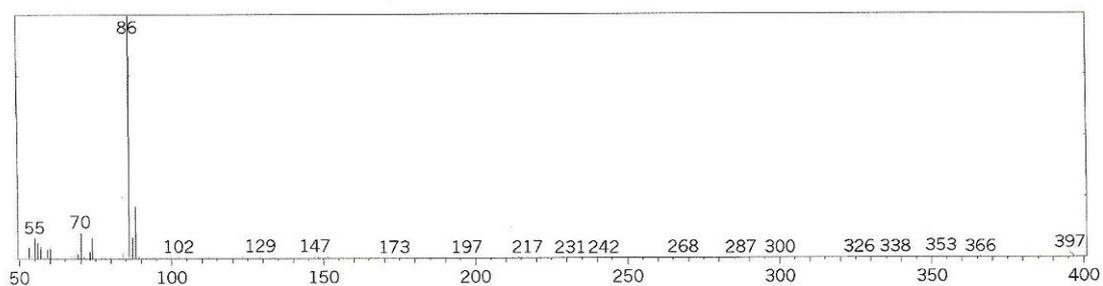
Composto **30e** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



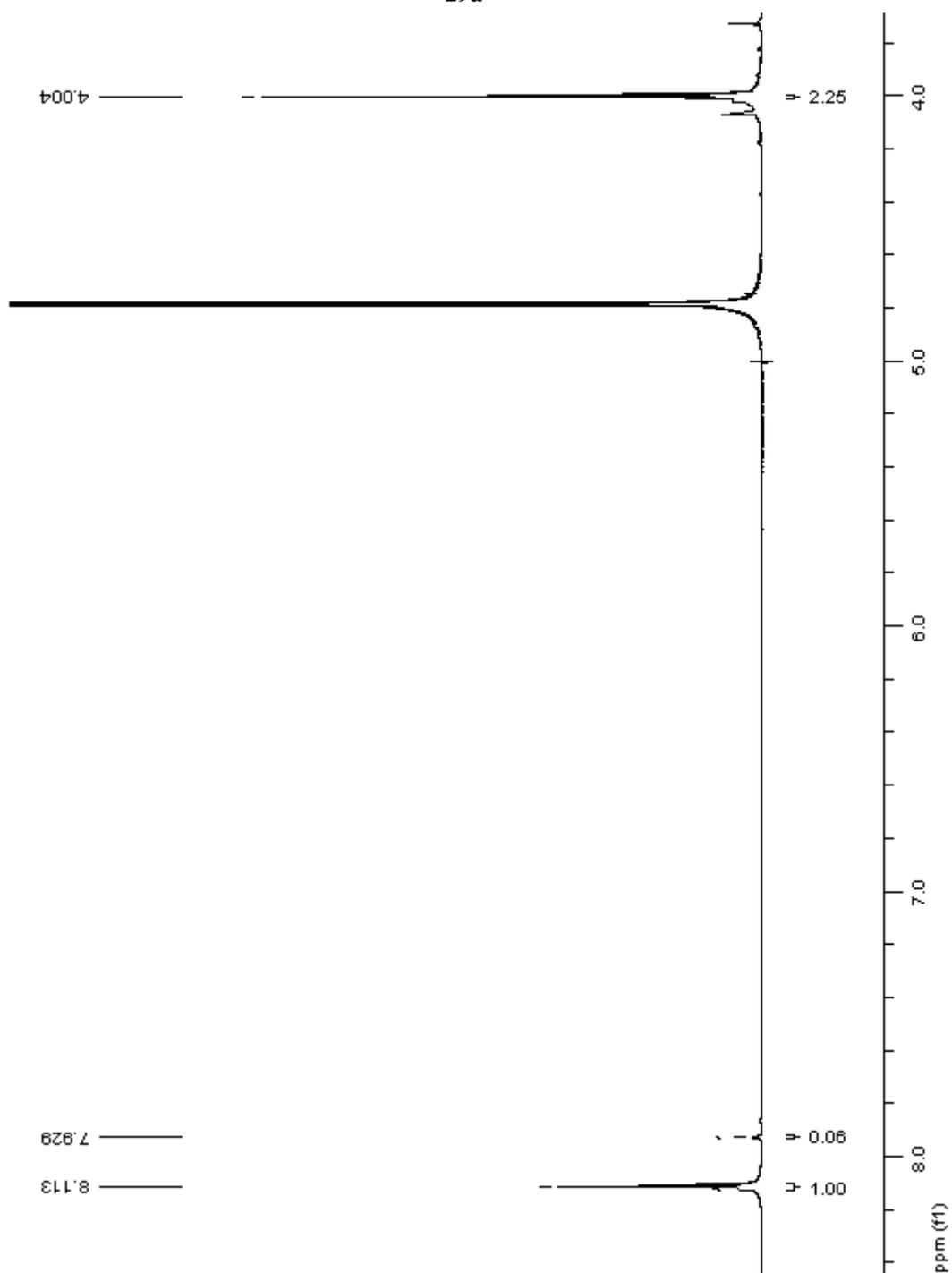
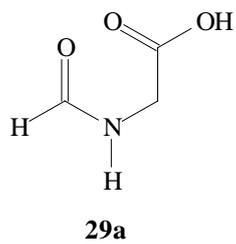
Composto **30e** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



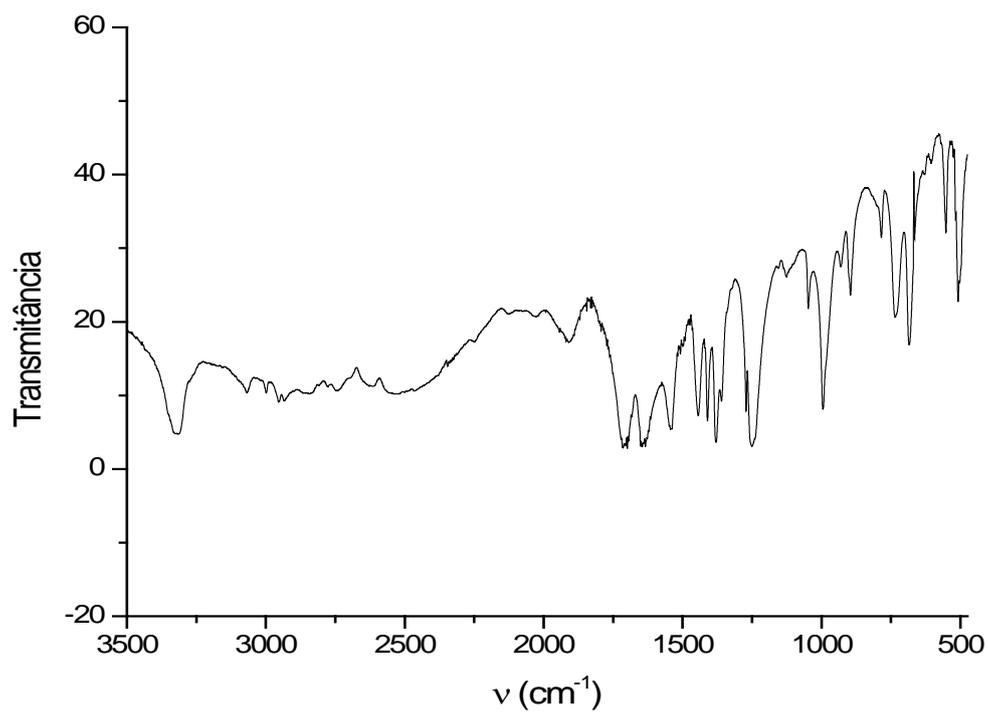
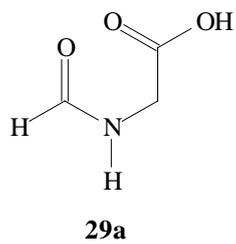
Composto **30e** - Espectro de Massas



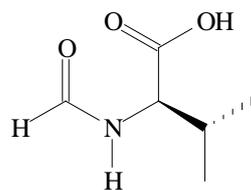
Composto **29a** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, D₂O)



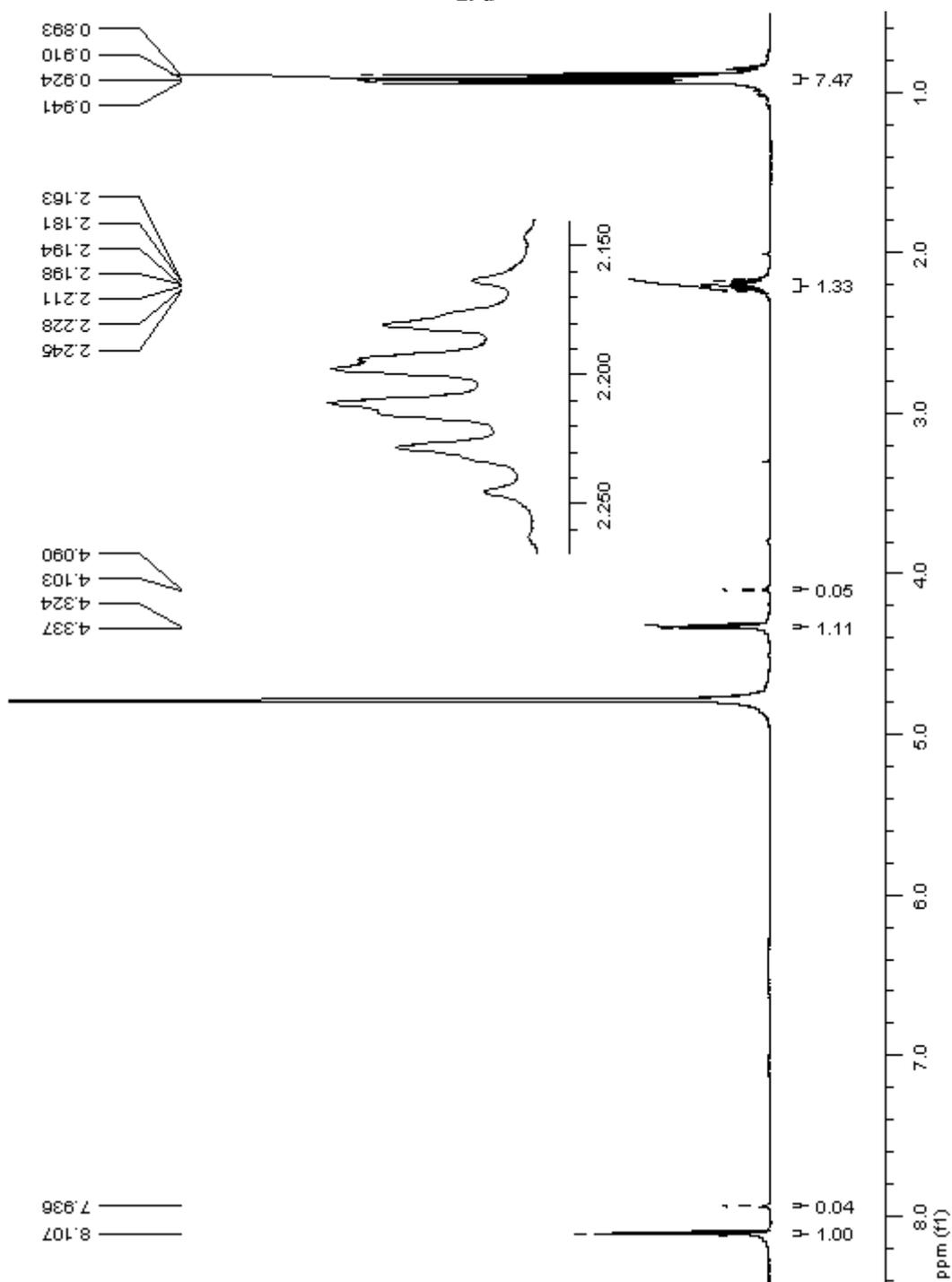
Composto **29a** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



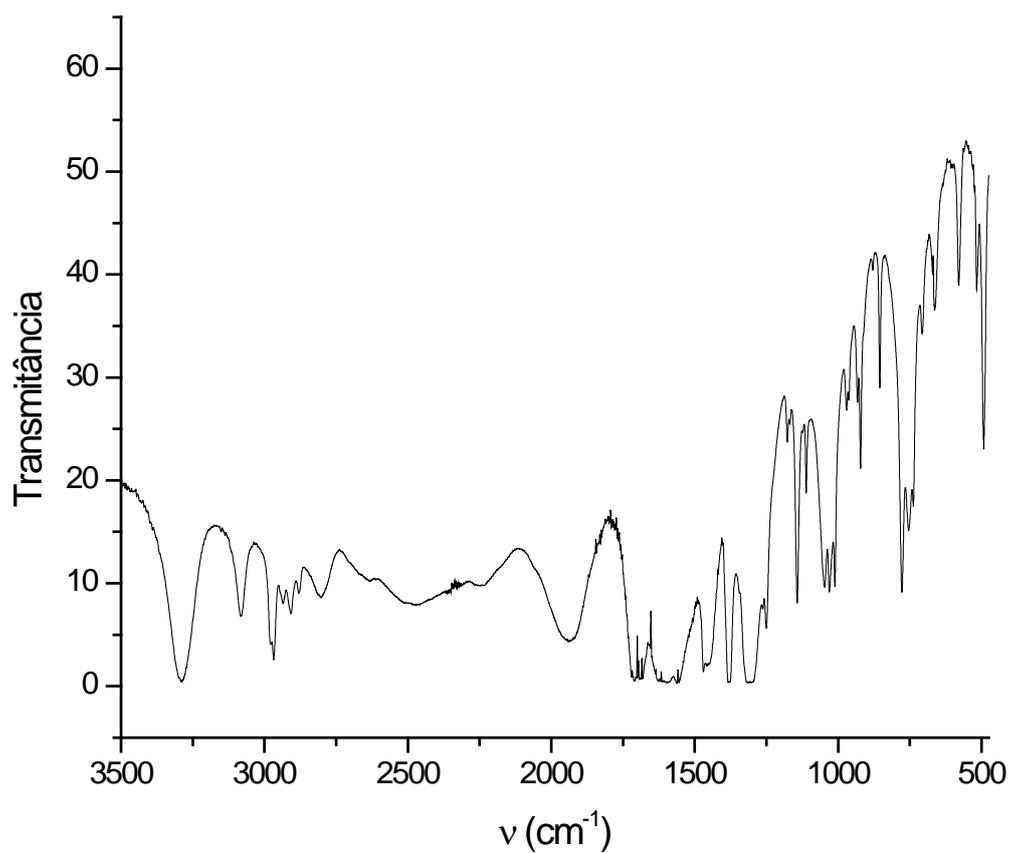
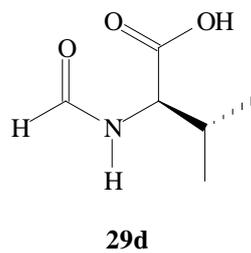
Composto **29d** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, D₂O)



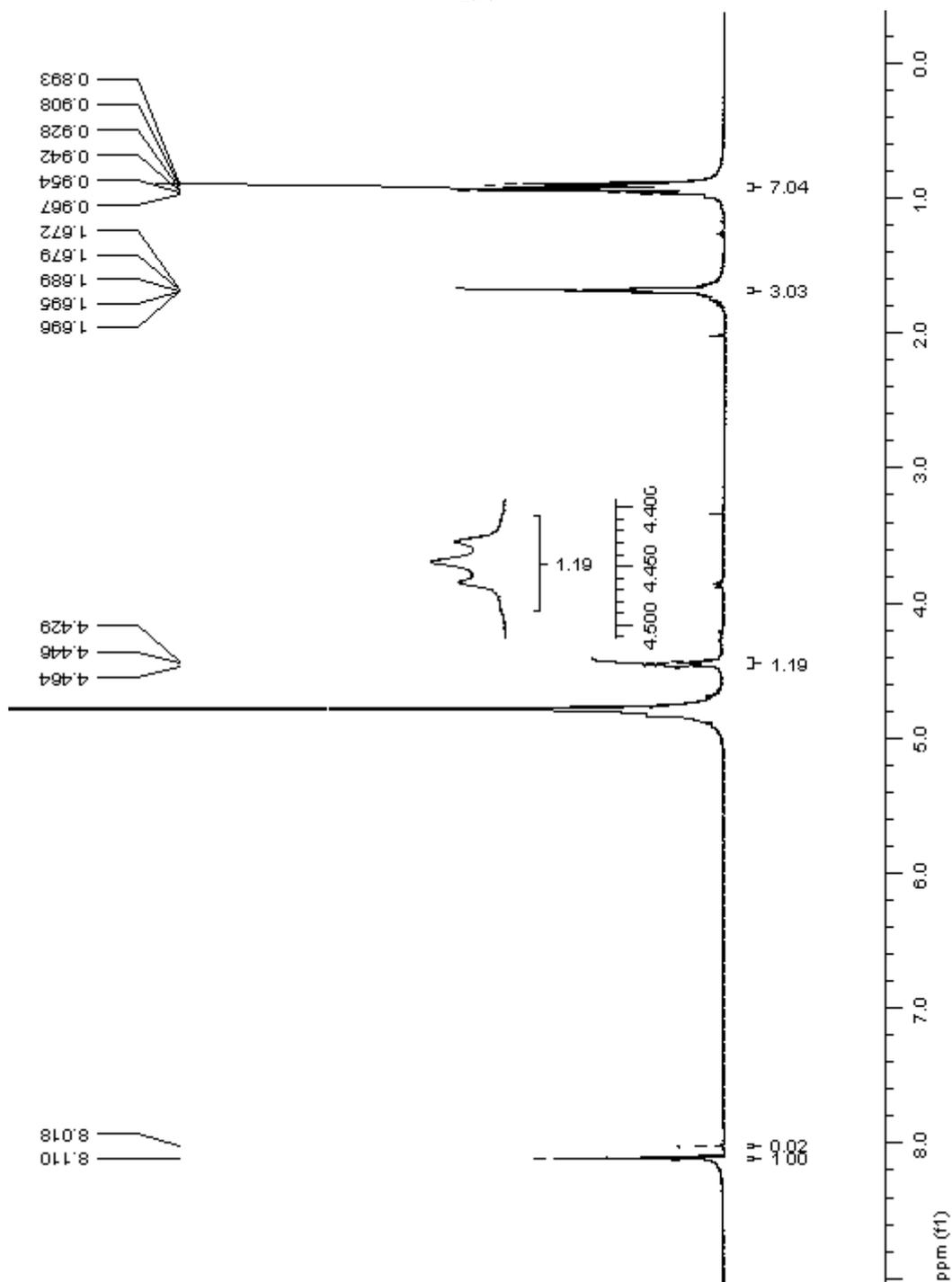
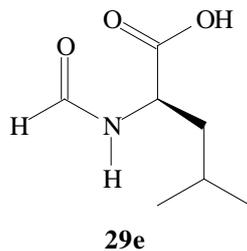
29d



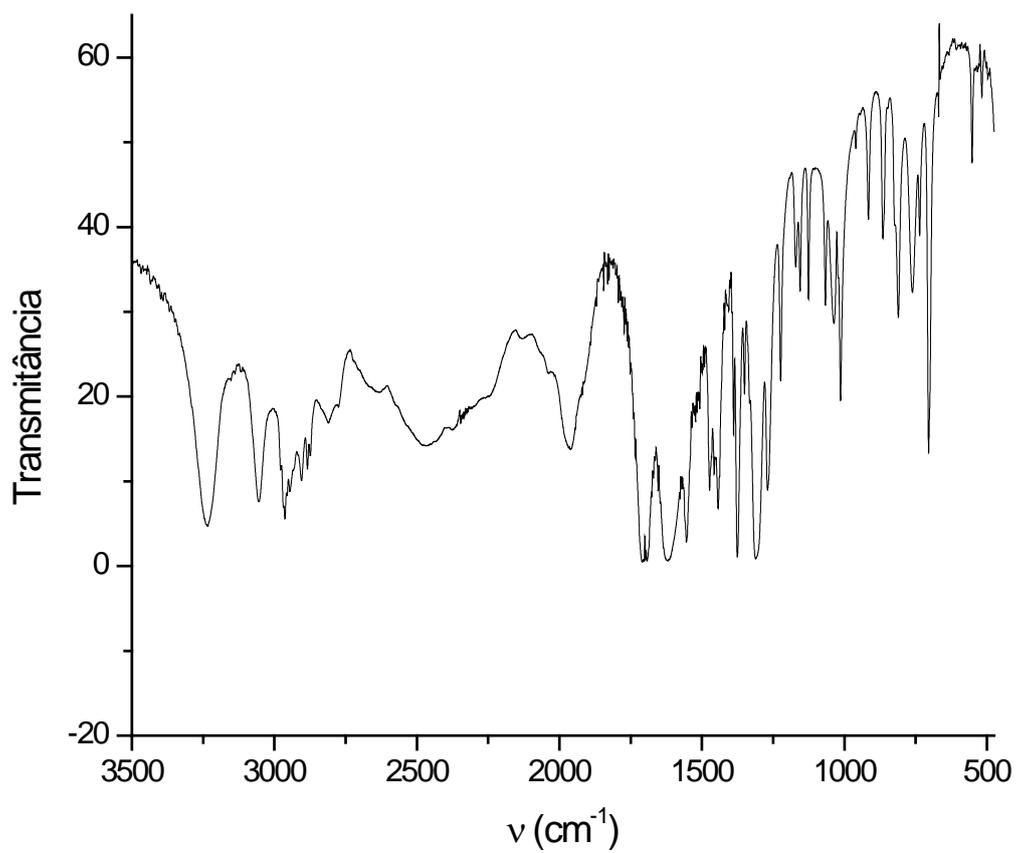
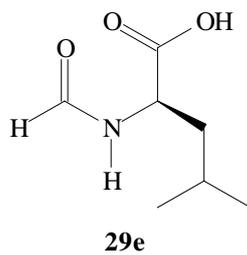
Composto **29d** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



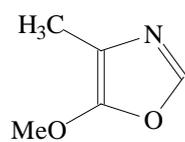
Composto **29e** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, D₂O)



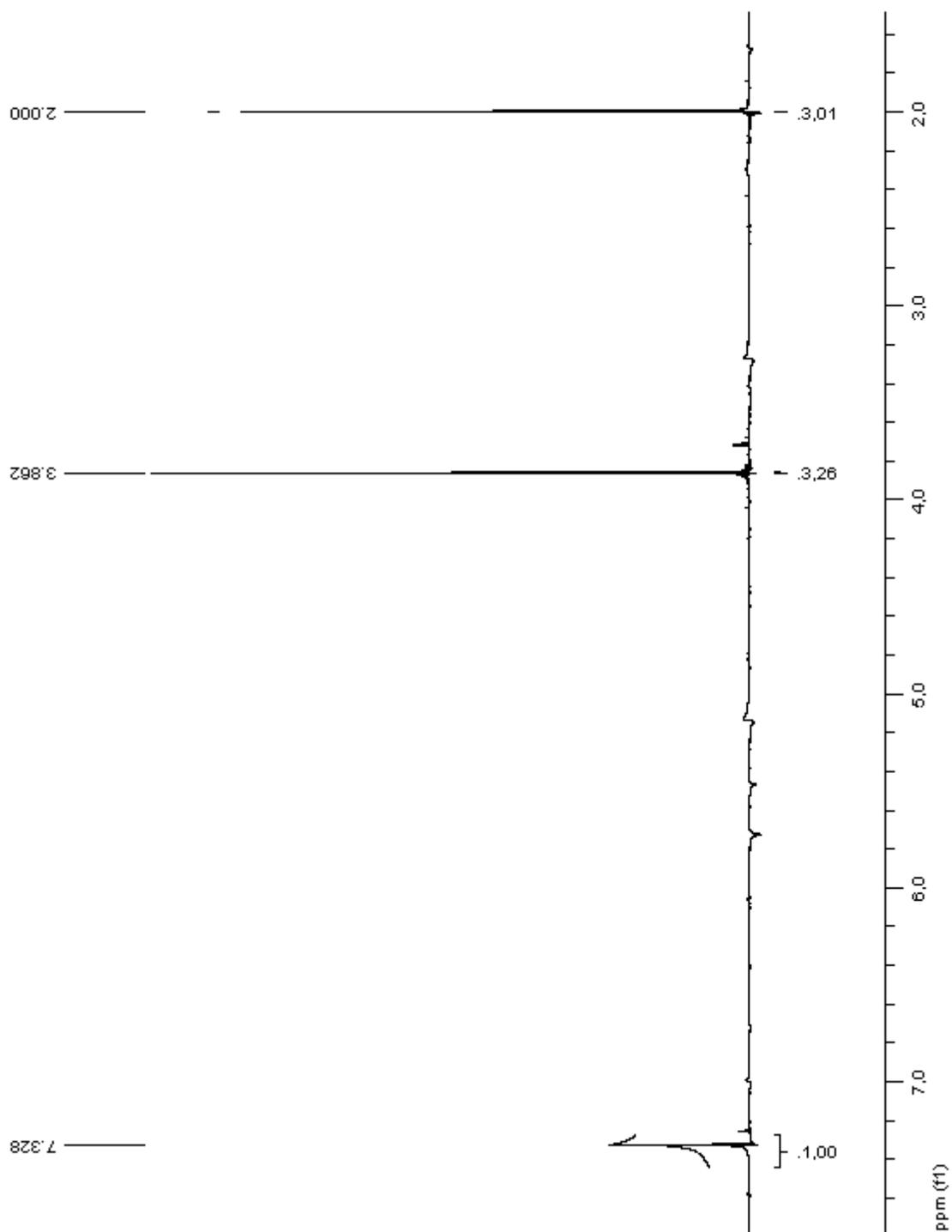
Composto **29e** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



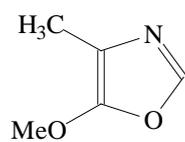
Composto **31b** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



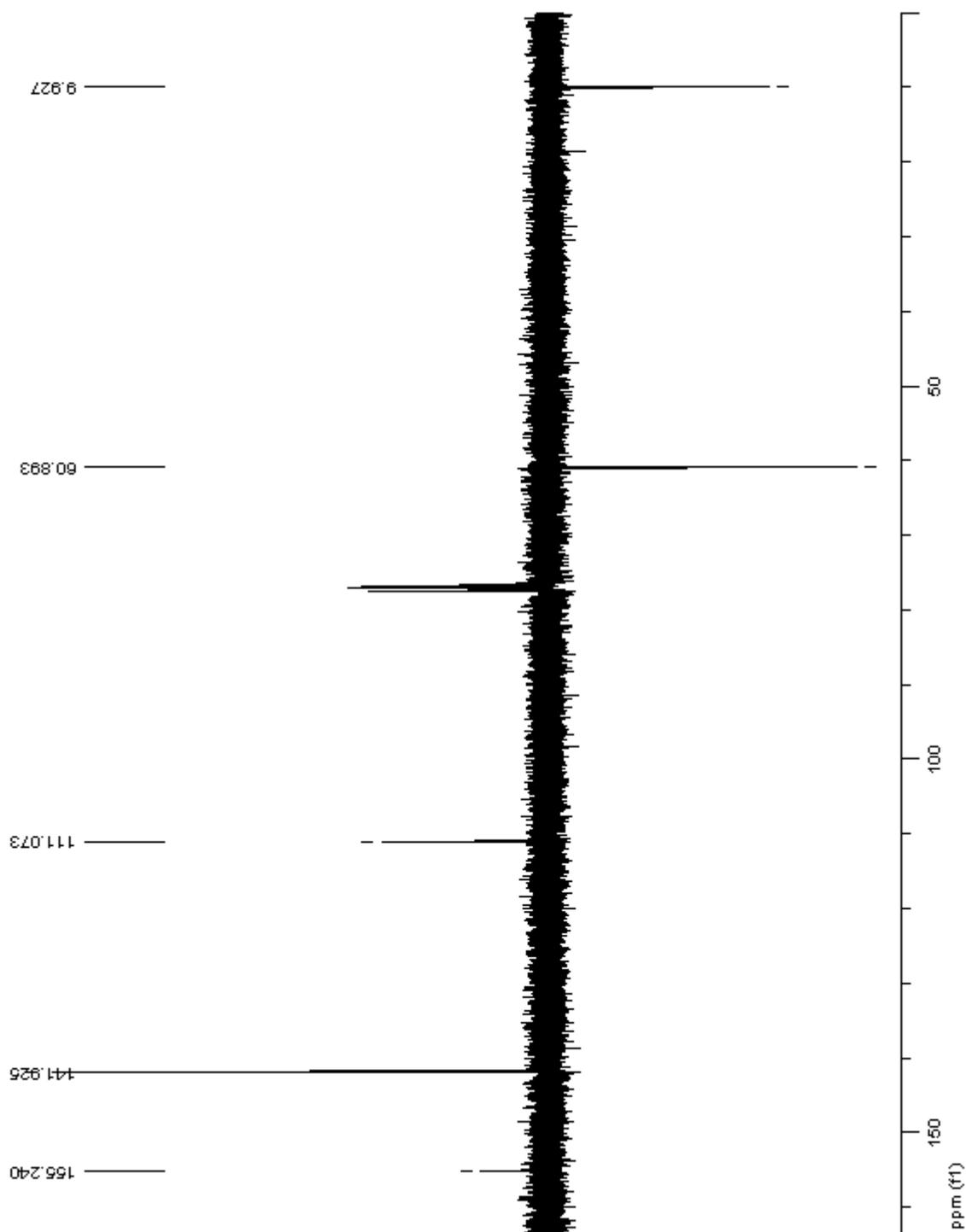
31b



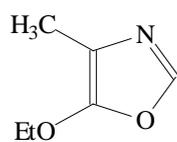
Composto **31b** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



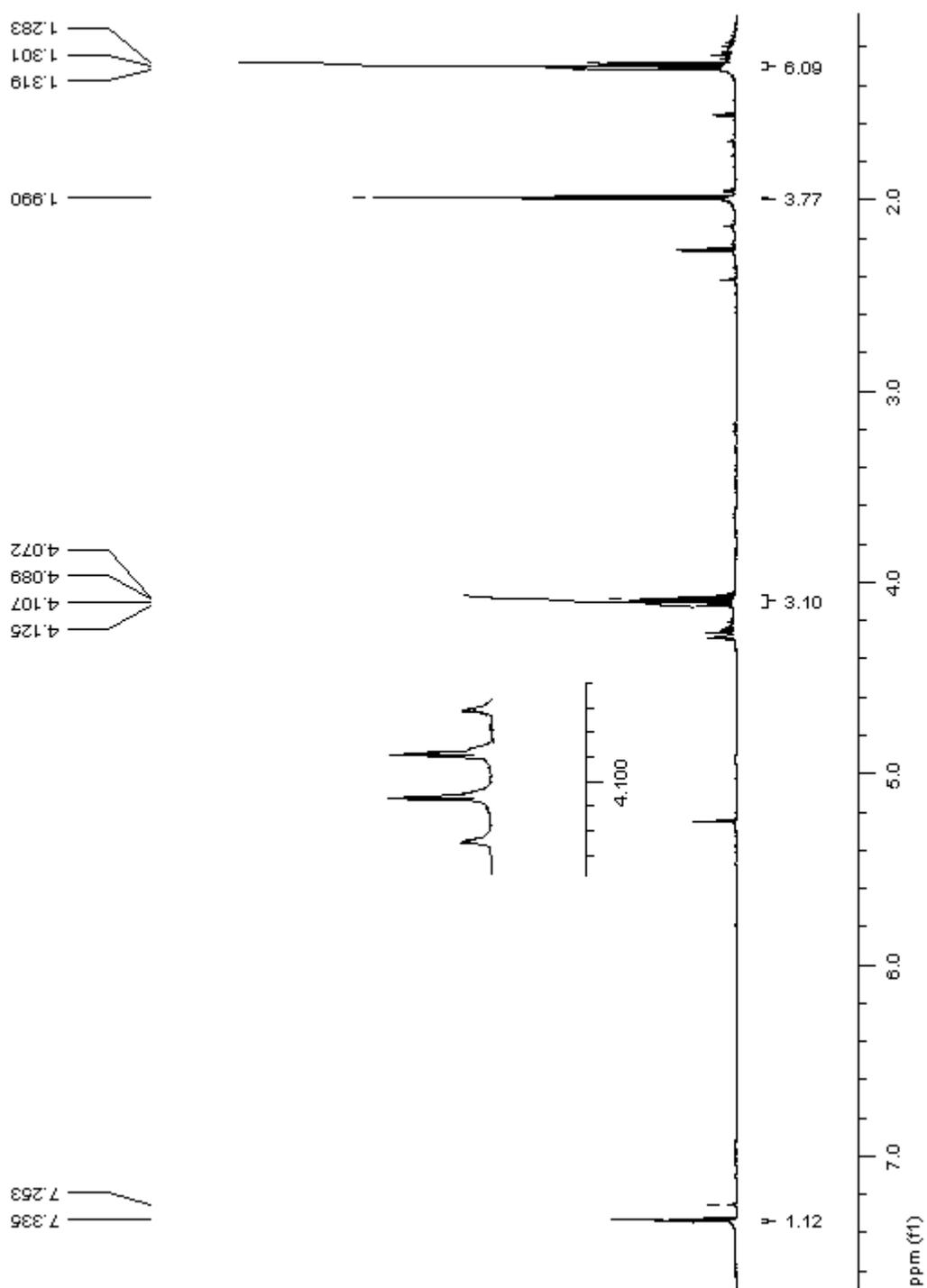
31b



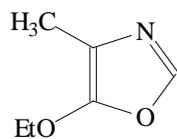
Composto **31c** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



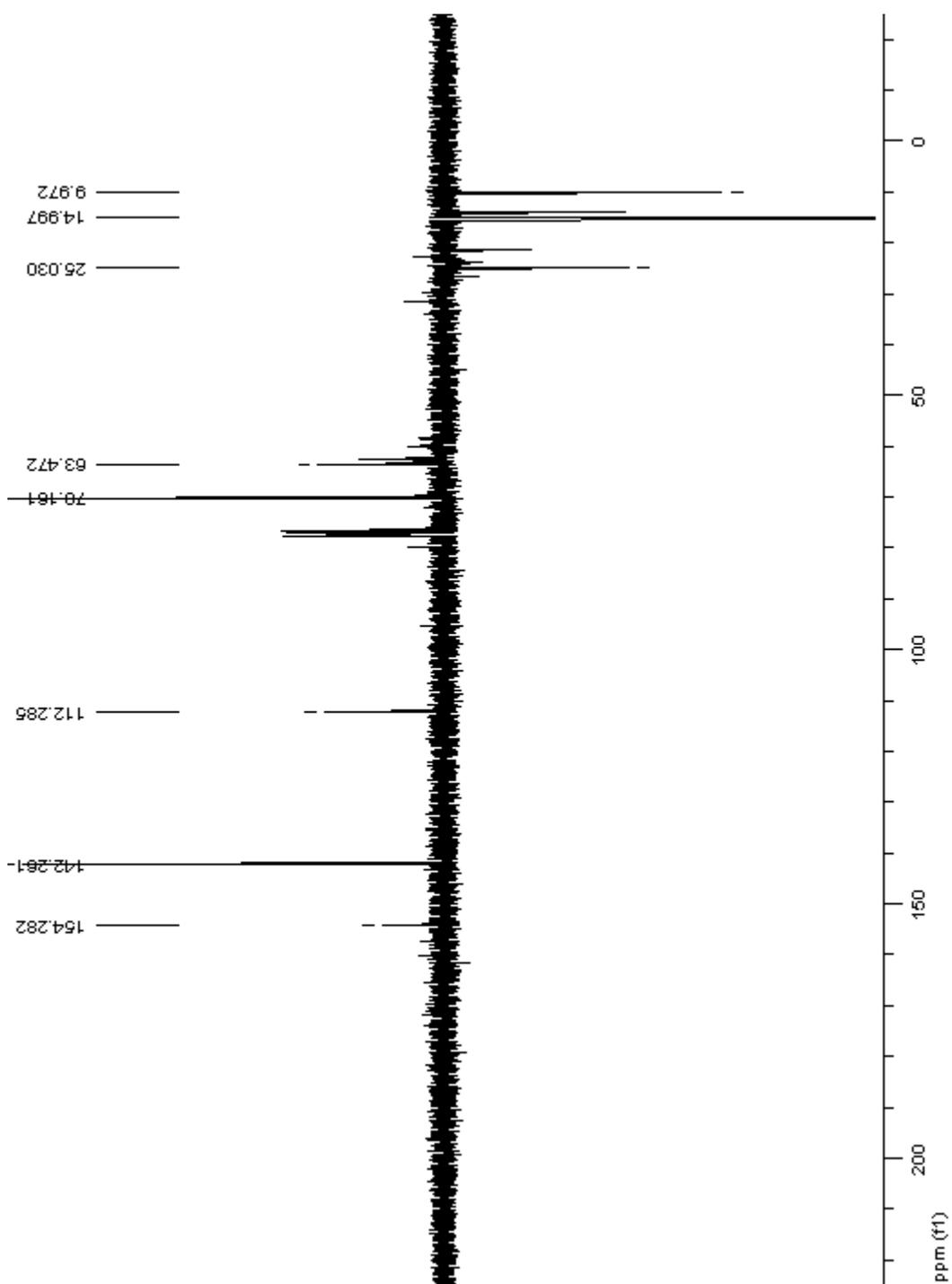
31c



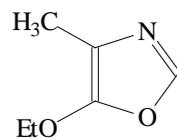
Composto **31c** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



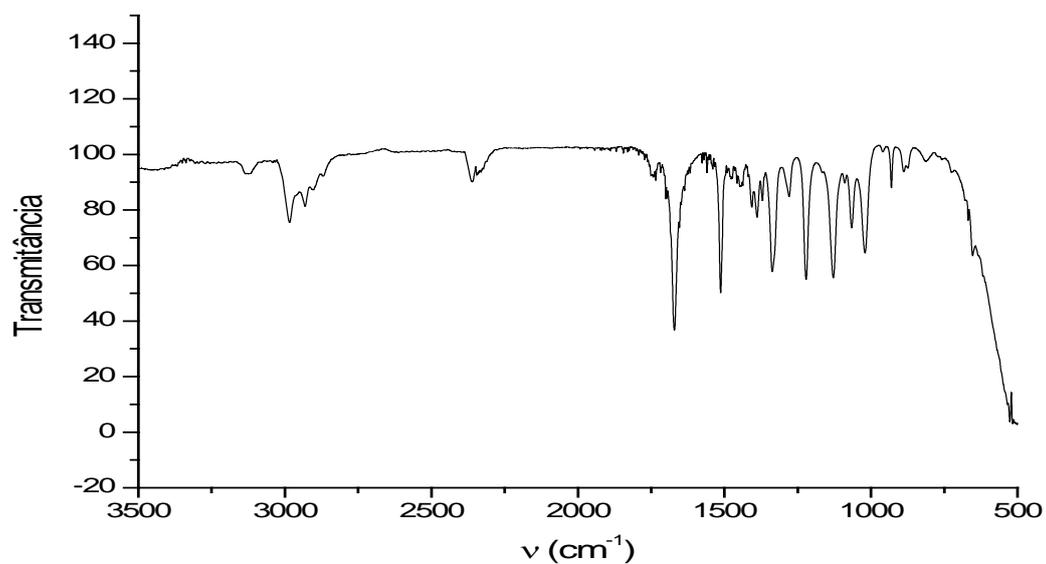
31c



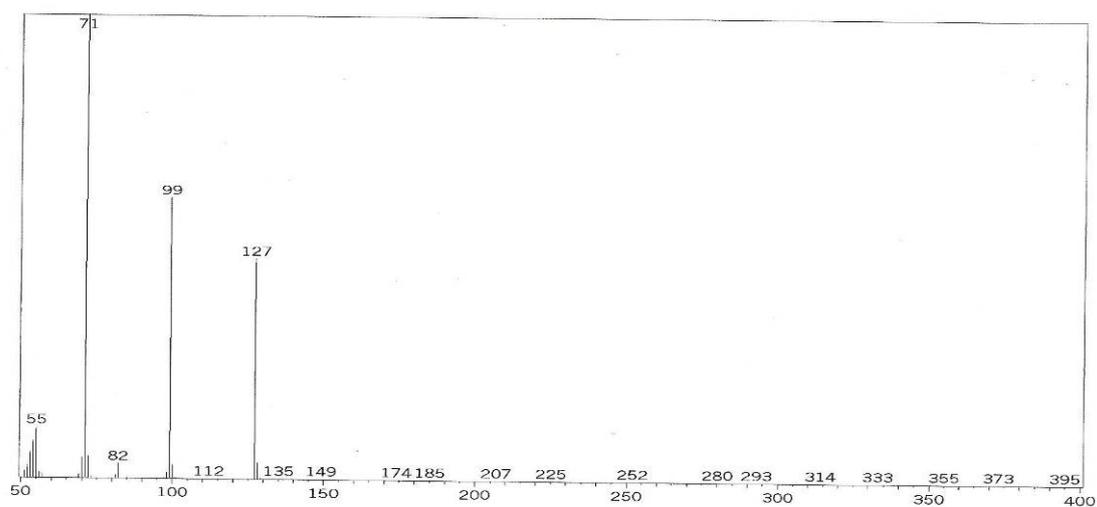
Composto **31c** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



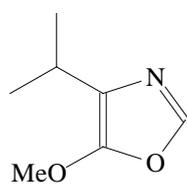
31c



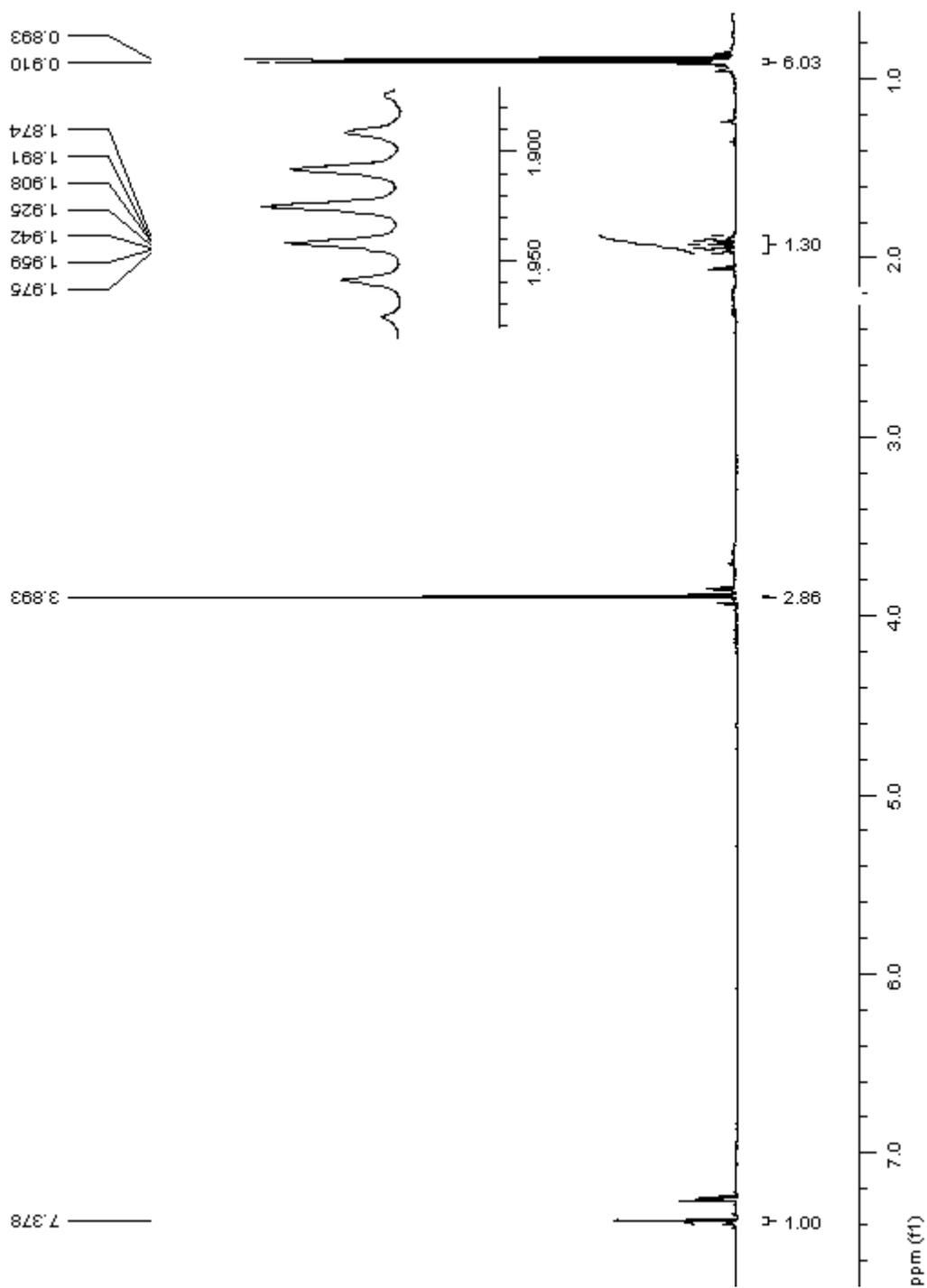
Composto **31c** - Espectro de Massas



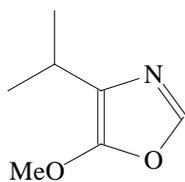
Composto **31d** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



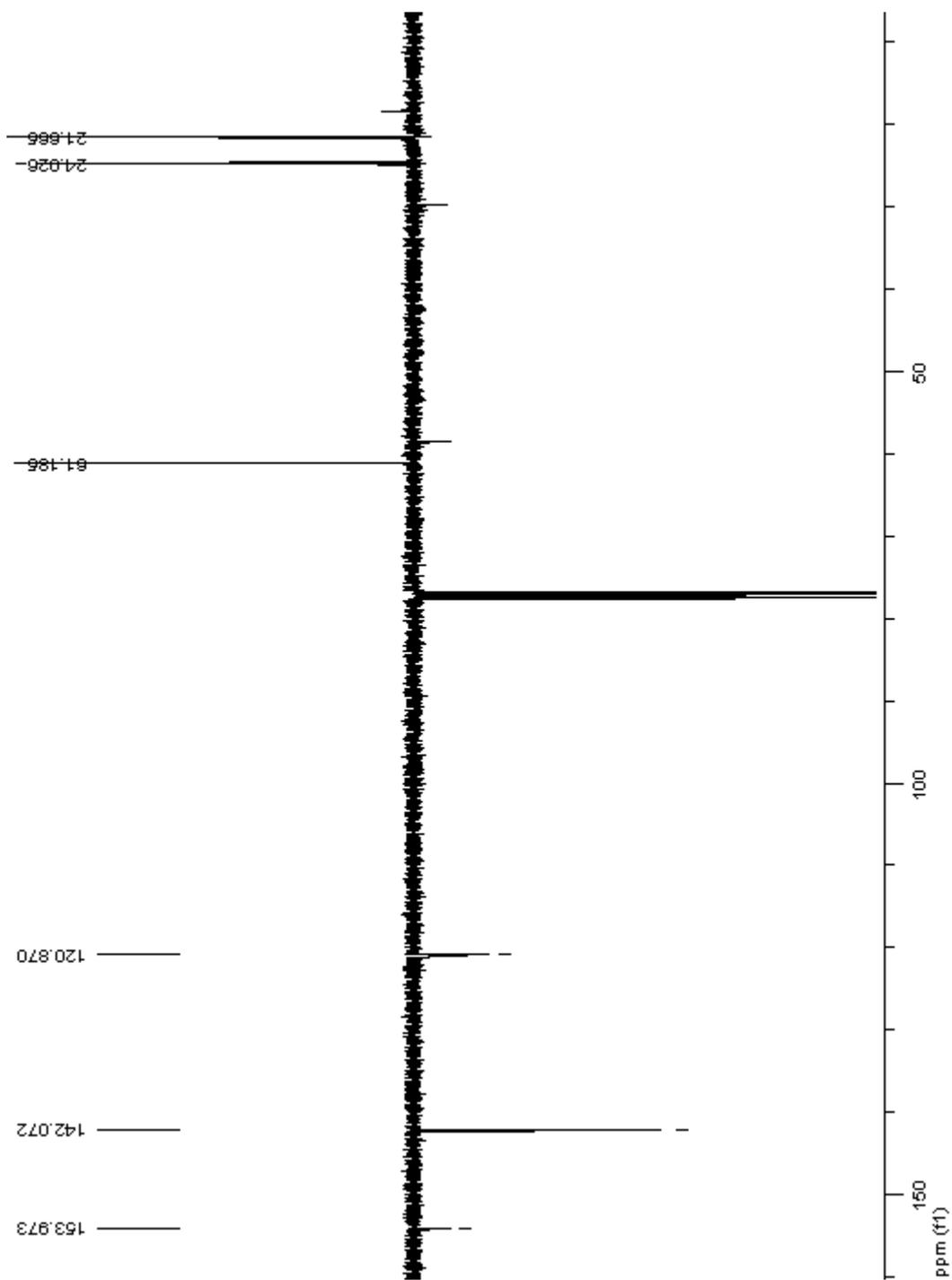
31d



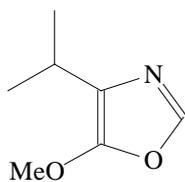
Composto **31d** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



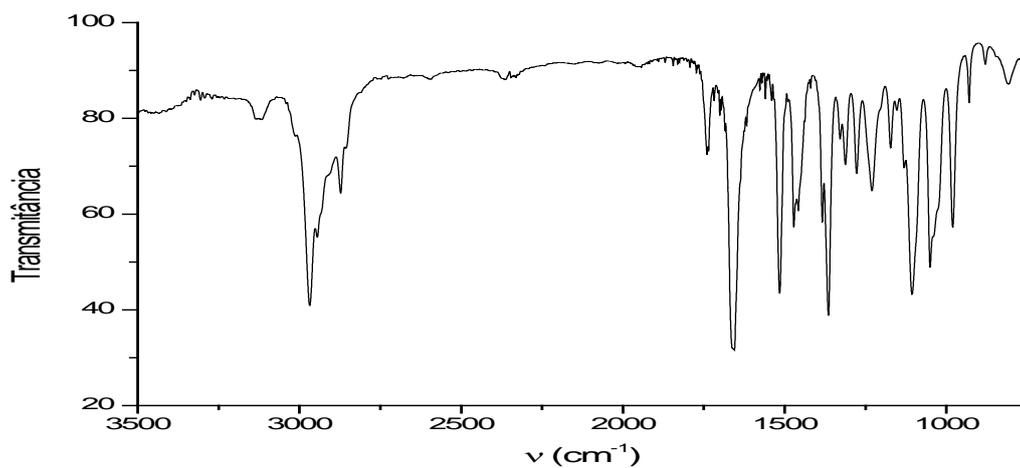
31d



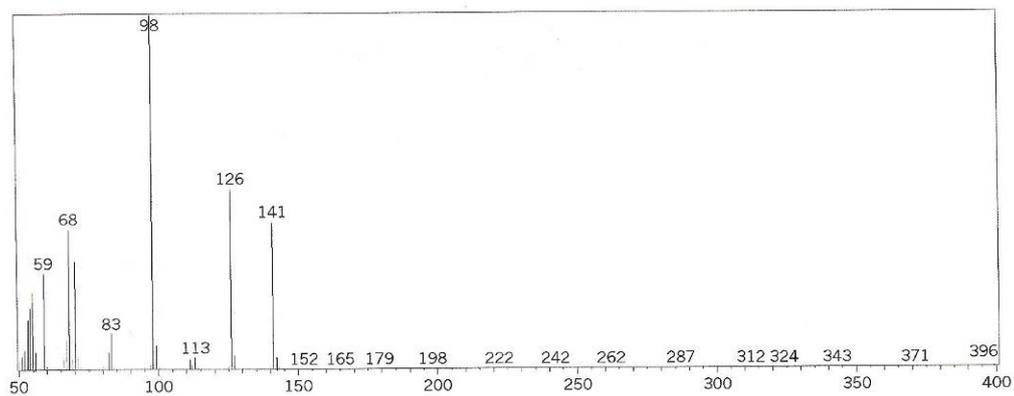
Composto **31d** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



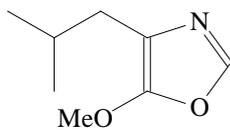
31d



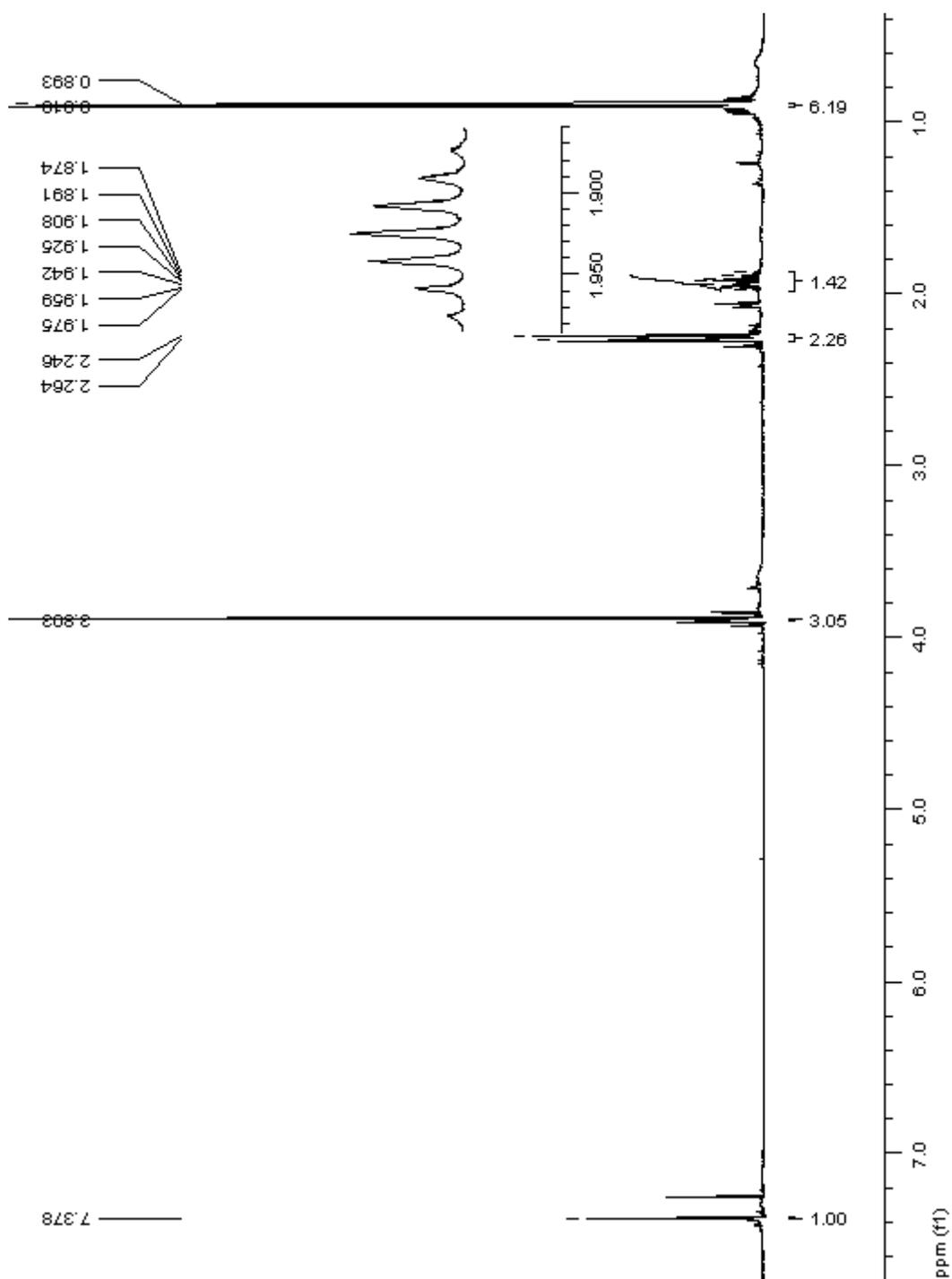
Composto **31d** - Espectro de Massas



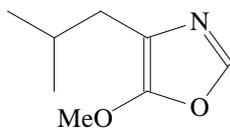
Composto **31e** - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)



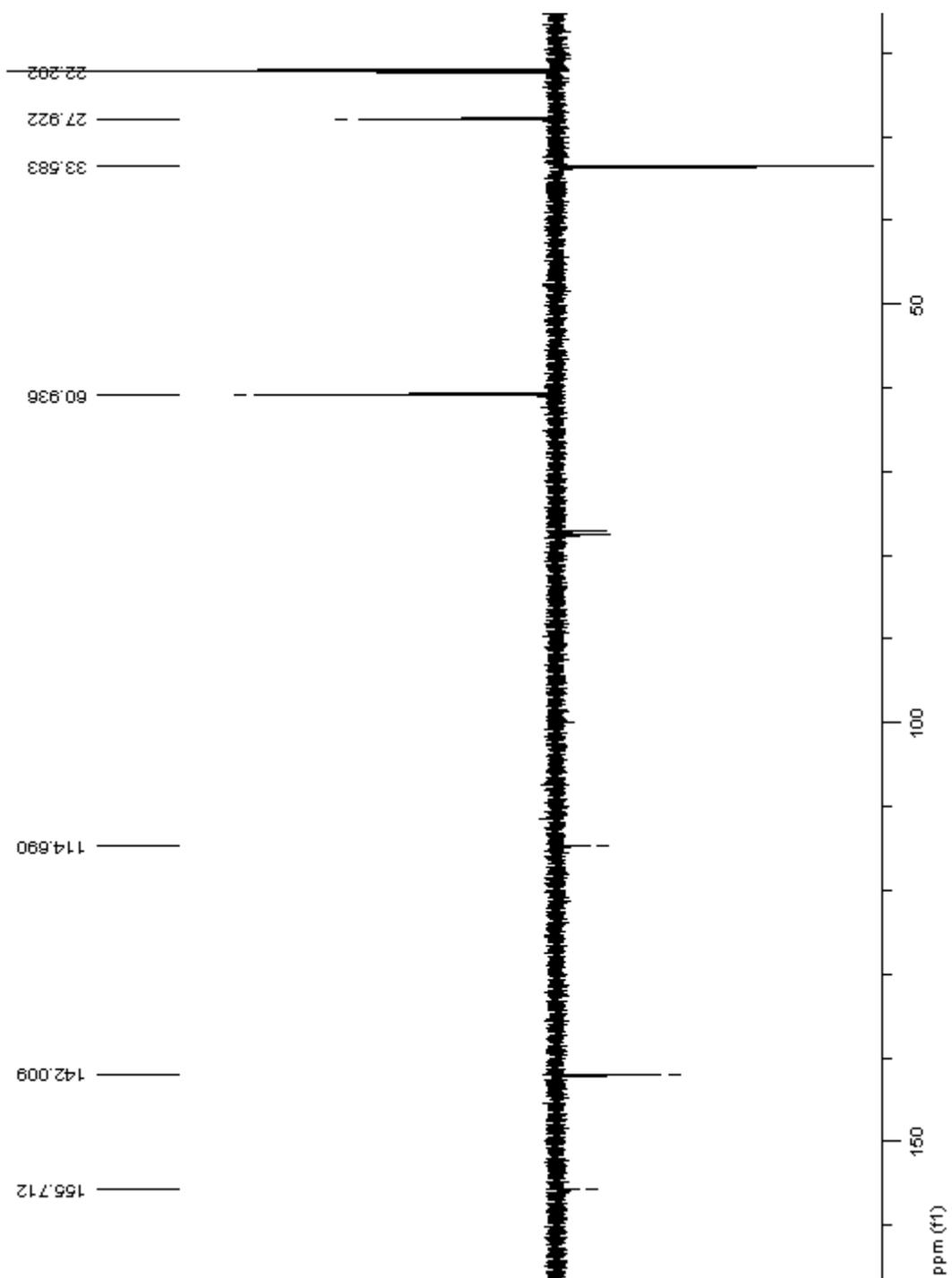
31e



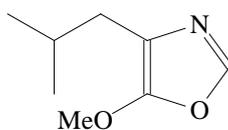
Composto **31e** - Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)



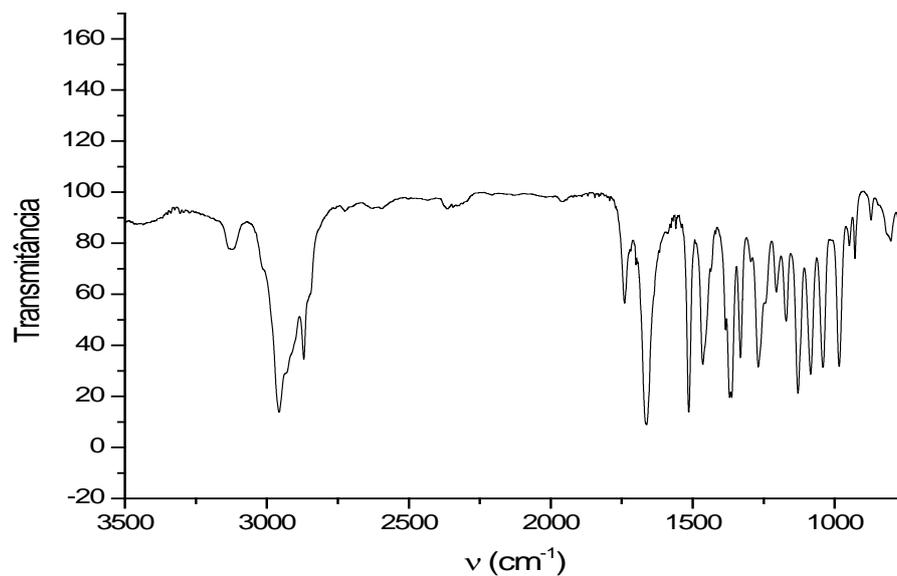
31e



Composto **31e** - Espectro de Infravermelho (pastilha KBr)



31e



Composto **31e** - Espectro de Massas

