

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.718

NOME: BEECHAM GROUP p.l.c., britânica, industrial, Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE OXAZOLE"

INVENTORES: Peter John O'Hanlon e Graham Walker

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Reino Unido, 12 de Abril de 1989, No.8908284.6 e 8908285.3

93718



BEECHAM GROUP p.l.c.

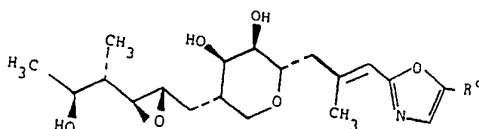
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE OXAZOLE"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

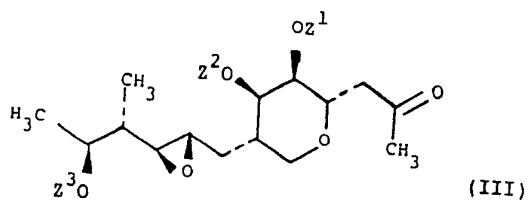
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I):



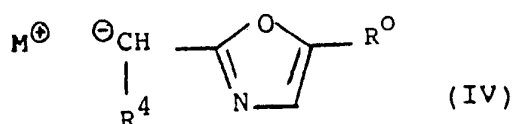
(I)

na qual R^D indica um grupo isoxazol-5-ilo, fur-2-ilo ou fur-3-ilo facultativamente substituído, o qual que tem actividade antibacteriana e antimicoplasmática e que pode ser preparado por uma variedade de processos a partir de derivados adequados do ácido mónico A.

Mais concretamente, o processo para a sua preparação consiste, por exemplo, na reacção de um composto de fórmula (III):



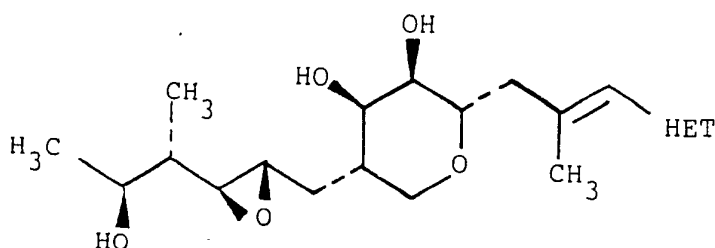
na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo, com um composto de fórmula (IV):



na qual R^O é definido como anteriormente em relação à fórmula (I), M^+ é um catião metálico, e R^4 é um grupo que estabiliza o anião que será eliminado espontaneamente com um grupo β -hidroxilo para produzir uma olefina; e, quando necessário, a remoção de quaisquer grupos de protecção de hidroxilo.

O presente invento refere-se a uma classe de compostos que tem actividade antibacteriana e antimicoplasmática, a processos para a sua preparação e à sua utilização em medicina humana e veterinária e refere-se também a intermediários para utilização na preparação destes compostos.

Os compostos de fórmula geral (A):



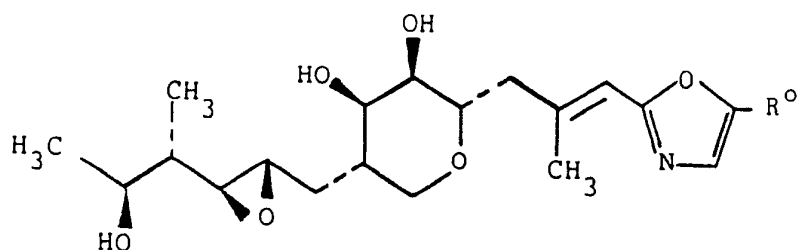
(A)

na qual o grupo HET representa um anel heteroarilo de 5 membros facultativamente substituído que contém de 1 a 4 heteroátomos escolhidos de entre oxigénio, azoto e enxofre, foram anteriormente revelados na EP-0 087 953 (Beecham Group p.l.c.) e EP-0 123 376 (Beecham Group p.l.c.) e serão reconhecidos como derivados do ácido mónico no qual o grupo ácido carboxílico foi substituído pelo grupo HET. Estes compostos mostraram ter actividade antibacteriana e antimicoplasmática.

Entre os compostos de fórmula (A) descritos na EP-0 087 953 existem exemplos em que o grupo HET é um anel oxazolidino, substituído com uma gama de grupos que inclui fenil substituído, alquil substituído e tienilo.

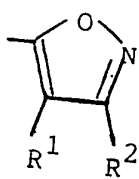
Surpreendentemente, verificou-se agora que a actividade biológica pode ser aumentada em outros tipos de derivados de oxazolilo substituído comparada com a descrita na EP-0 087 953.

De acordo com isto o presente invento proporciona um composto de fórmula (I):

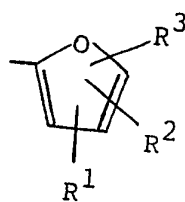


(I)

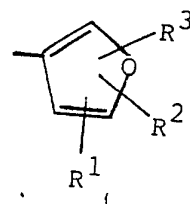
na qual R^0 indica um grupo de fórmulas (a), (b) ou (c):



(a)



(b)



(c)

nas quais R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e cada um deles é escolhido entre hidrogénio, halogéneo, facultativamente

substituído alquilo(C₁₋₆), arilo, aralquilo, heterociclilo, alcóxilo(C₁₋₆), hidróxilo, carboxilo e seus sais, alcóxi(C₁₋₆)-carbonilo, carbamoílo, mono ou di-alquil(C₁₋₆)carbamoílo, sulfamoílo, mono e di-alquil(C₁₋₆)sulfamoílo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquil(C₁₋₆)amino, acilamino, ureído, alcóxi(C₁₋₆)carbonilamino, alcóxi(C₁₋₆)imino, 2,2,2-tricloroetóxi-carbonilamino, acilo, alquiltio(C₁₋₆), ariltio, alcanossulfinilo(C₁₋₆), arilsulfinilo, alcanossulfonilo(C₁₋₆) e arilsulfonilo.

Adequadamente, R⁰ é um grupo de fórmula (a) e R¹ é preferivelmente hidrogénio e R² é preferivelmente alquilo(C₁₋₆) ou R⁰ é um grupo de fórmula (b) e R¹ e R³ são preferivelmente hidrogénio e R² é preferivelmente ciano.

Preferivelmente R¹ e R³ são cada um deles hidrogénio.

Quando aqui utilizado, o termo "arilo" inclui por exemplo fenilo e neftilo facultativamente substituídos com até cinco, preferivelmente até três, grupos escolhidos entre halogénio, facultativamente substituído alquilo(C₁₋₆), fenilo, alcóxilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₆), hidróxilo, amino, mono ou di-alquil(C₁₋₆)amino, nitro, carboxilo, alcóxi(C₁₋₆)carbonilo, facultativamente substituído alcóxi(C₁₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)carboniloxilo, alquil(C₁₋₆)carbonilo, alquiltio(C₁₋₆), alcanossulfinilo(C₁₋₆) e alcanossulfonilo(C₁₋₆).

Quando aqui utilizado, o termo "aralquilo" inclui grupos em que a porção arilo é um grupo fenilo que pode ser facultativamente substituído como anteriormente foi definido para o arilo e em que o radical alquileno tem desde 1 até 4 átomos de carbono.

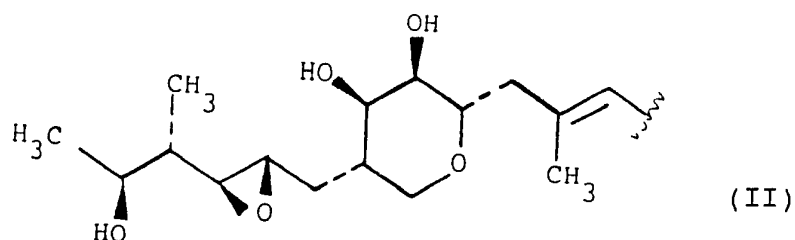
Quando aqui utilizado, o termo "heterociclilo" inclui por exemplo anéis condensados ou isolados que compreendem até quatro heteroátomos no anel escolhidos entre oxigénio, azoto e enxofre e facultativamente substituído com até três grupos escolhidos entre halogénio, facultativamente substituído alquilo- (C_{1-6}) , alcóxilo (C_{1-6}) , haloalquilo (C_{1-6}) , hidróxilo, amino, mono ou di-alquil (C_{1-6}) amino, carboxilo, alcóxi (C_{1-6}) carbonilo, alcóxi (C_{1-6}) carbonilalquilo (C_{1-6}) , arilo ou oxo.

Adequadamente o anel heterocíclico compreende de 4 até 7 átomos no anel, preferivelmente 5 ou 6 átomos.

Quando aqui utilizado, o termo "halogénico" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os substituintes adequados para alquilo incluem por exemplo halogénico, hidróxilo, alcóxilo (C_{1-6}) , carboxilo e seus sais, alcóxi (C_{1-6}) carbonilo, carbamoilo, mono ou di-alquil (C_{1-6}) -carbamoilo, sulfamoilo, mono e di-alquil (C_{1-6}) sulfamoilo, amino, mono ou di-alquil (C_{1-6}) amino, acilamino, ureído, alcóxi (C_{1-6}) carbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, arilo, heterociclilo, oxo, acilo, 2-tenoilo, alquiltio (C_{1-6}) , ariltio, alcanosulfinilo (C_{1-6}) , arilsulfinilo, alcanossulfonilo (C_{1-6}) e arilsulfonilo, alcóxi (C_{1-6}) imino, hidróxiimino, hidrazono, benzo-hidróxiimoilo e 2-tiofenocarbo-hidróxiimoilo.

Os compostos de fórmula (I) podem convenientemente ser denominados "(1-normon-2-il)heterociclos". Normonilo é o nome trivial para o radical 3-[(2S, 3S, 4S, 5S)-5-(2S, 4S, 5S)-2,3-epoxi-5-hidróxi-4-metil-hexil]-3,4-di-hidroxitetra-hidropiran-2-il]-2-metilprop-1(E)-enilo, como é mostrado na fórmula (II):



Apreciar-se-á que nos compostos de fórmula (I) R^1 , R^2 e R^3 possam conter um ou mais centros de quiralidade. O presente invento abrange todas as possibilidades de isomeria resultantes.

Os compostos específicos dentro deste invento incluem os seguintes:

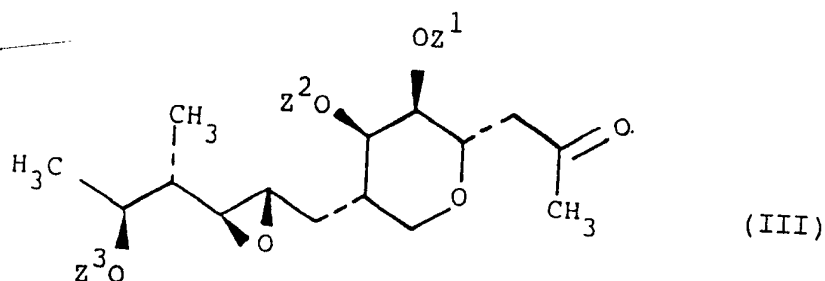
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-fenilisoxazol-5-il)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-p-metiltiofenilisoxazol-5-il)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-p-metilsulfonilfenilisoxazol-5-il)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-metilisoxazol-5-il)oxazole;
- 5-(3-bromo-5-isoxazolil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)oxazole;
- 5-(3-t-butil-5-isoxazolil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-etoxicarbonil-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-formil-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-hidroxiometil-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-pirrolidin-1-il-5-isoxazolil)oxazole;

 - 8 -

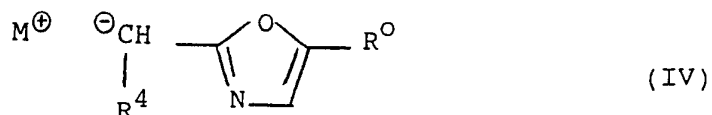
5-(2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-bromo-2-furil)-2-(normon-2-il)oxazole;
5-(3-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-metil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-metoxycarbonil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-hidroximetil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-carboxilato-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole de sódio;
5-(5-carboxiamido-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-metoxiformimidoil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(2,5-dimetil-3-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(4-ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(5-ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(4-formil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(2-cianofuran-4-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(2-metoxiformimidoilfuran-4-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
5-(4-metilfuran-2-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole; e
5-(4-hidroximetilfur-2-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por analogia com os métodos descritos na EP-A-0 087 953 e na EP-A-0 123 378.

Em particular, o presente invento proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (III):



na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo, com um composto de fórmula (IV):



na qual:

R^0 é definido como anteriormente em relação à fórmula (I),

M^+ é um catião metálico, preferivelmente um catião de metal alcalino, mais preferivelmente um catião de lítio ou de sódio, e R^4 é um grupo que estabiliza o anião que se eliminará espontaneamente com um grupo β -hidroxilo para produzir uma olifina,

preferivelmente um grupo trialquilsililo ou um grupo dialquiltosfonato; e,

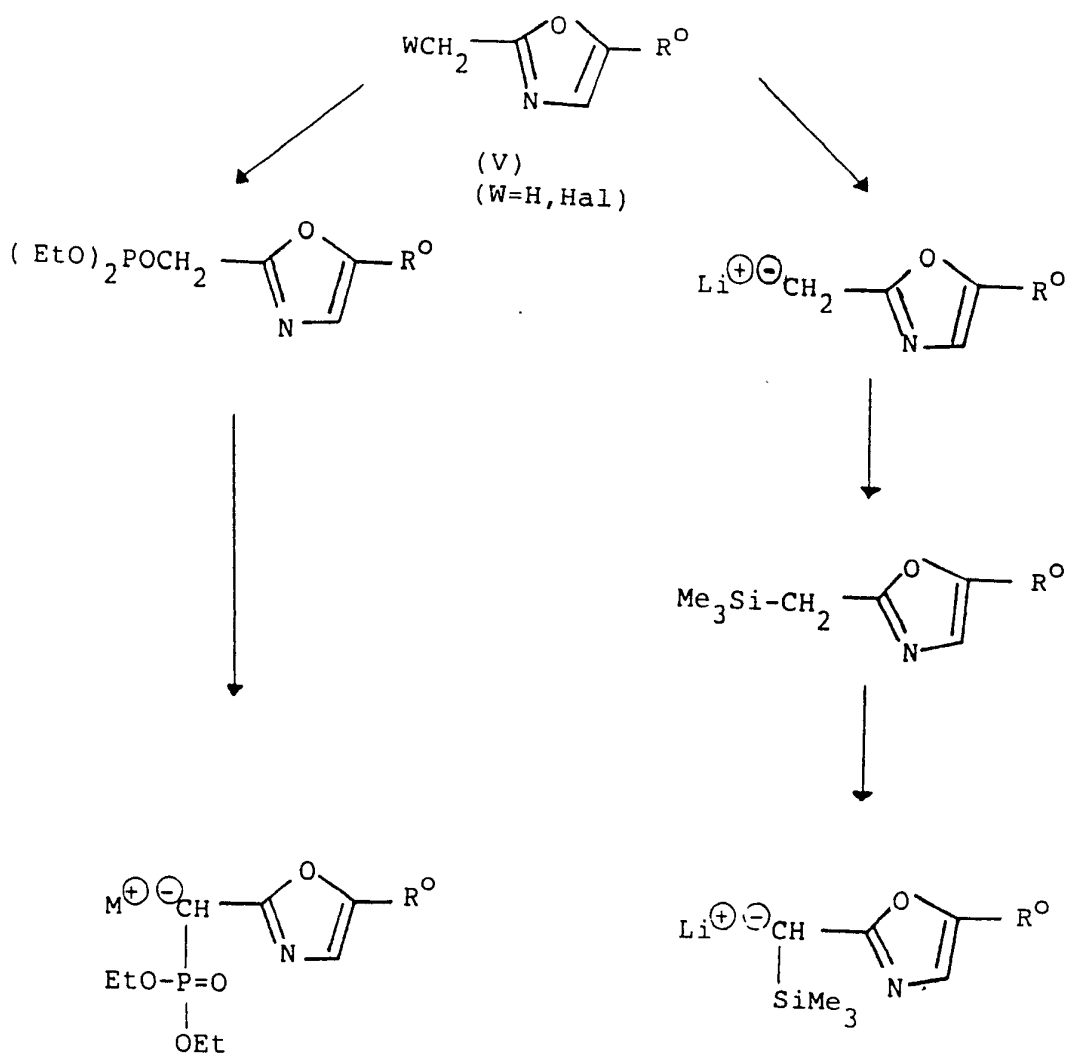
onde necessário, a remoção de quaisquer grupos de protecção de hidroxilo e, se desejado, a conversão de um composto de fórmula (I) para um outro composto de fórmula (I).

A reacção de um composto de fórmula (III) com um composto de fórmula (IV) pode convenientemente ser efectuada num solvente orgânico, tal como tetra-hidrofurano, éter dietílico ou dimetilsulfóxido, desde uma reduzida até uma elevada temperatura, tal como desde -80 °C até 100 °C.

O composto de fórmula (III) em que cada Z^1 , Z^2 e Z_3 é hidrogénio, e os processos para a sua produção, estão descritos na GB 1 587 060. Os seus derivados em que Z^1 , Z^2 e Z_3 são grupos de protecção a hidroxilo podem ser produzidos por métodos convencionais tais como os abaixo mencionados. Quando este composto é produzido com grupos de protecção a hidroxilo já no lugar ele pode ser utilizado directamente ou mesmo in situ na reacção anterior ou pode ser facultativamente desprotegido e/ou isolado.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser produzidos por métodos convencionais tal como se descreve na EP-A-0 123 378 e se mostra no Esquema I.

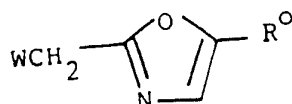
ESQUEMA I



(IVa); $R^4 = PO(OEt)_2$. (IVb); $M = Li$, $R^4 = SiMe_3$.

Em que Et e Me representam etilo e metilo respectivamente.

O material de partida utilizado no Esquema I, o composto de fórmula (V):



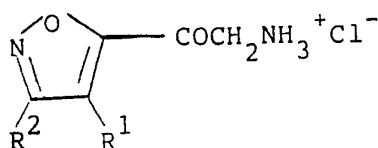
(V)

na qual R° é definido como anteriormente e W é hidrogénio ou halogénio,

é um 2-substituído-5-(isoxazol-5-il)oxazole, um 2-substituído-5-(fur-2-il)oxazole ou um 2-substituído-5-(fur-3-il)oxazole e pode ser preparado por adaptação da metodologia convencional utilizada para a preparação de oxazoles 2,5-disubstituídos e oxazoles 5-substituídos ou furanos 2- ou 3-substituídos, respectivamente. A metodologia adequada está descrita em Comprehensive Heterocyclic Chemistry, ed. Katritzky and Rees 6, capítulos 4.18 (oxazoles) e 4.16 (isoxazoles) e 4, capítulos 3.03 e 3.12 (furanos).

A título de ilustração, por exemplo quando R° é um grupo 5-isoxazolilo, uma estratégia de síntese conveniente toma como ponto de partida um 5-acetil-isoxazole que está comercialmente disponível ou é bem conhecido ou é preparado a partir de materiais de partida prontamente disponíveis por adaptação de metodologia convencional. O substituinte 5-acetilo pode ser manipulado utilizando processos semelhantes aos descritos em

Organic Synthesis, Coll. Vol. V, 989, para dar uma α -aminocetona de fórmula (VI):



(VI)

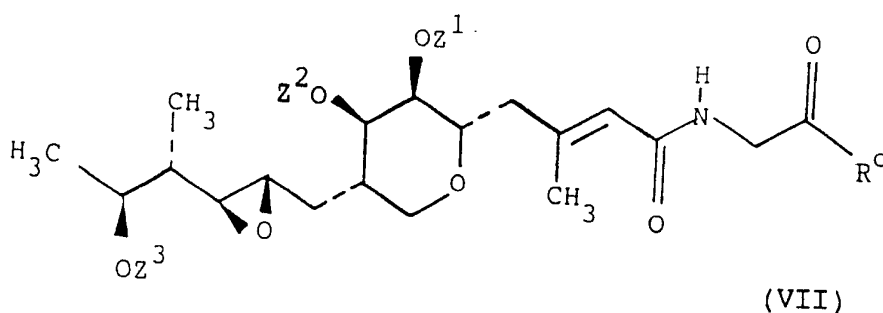
na qual R^1 e R^2 são definidos como anteriormente.

A função α -aminocetona pode em seguida ser utilizada para formar um anel oxazole, de acordo com a metodologia descrita por J. L. La Mattina, J. Org. Chem., 1980, 45, 2261.

Um processo semelhante pode ser utilizado para a situação em que R^0 é um grupo furilo, utilizando um acetilfurano como material de partida.

As condições de reação adequadas para a preparação de compostos de fórmulas gerais (IVa) e (IVb) estão descritas por W. S. Waddsworth Jr., Organic Reactions, 1977, 25, 73 e por E. J. Corey e D. L. Boger, Tet. Letters, 1978, 5; T. H. Chan, Acc. Chem. Res., 1977, 10, 442 e B. H. Lipshutz e K. W. Hungate, J. Org. Chem., 1981, 46, 1410, respectivamente.

O presente invento também proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), processo esse que compreende a ciclização de um composto de fórmula (VII):



na qual R^O é definido como anteriormente em relação à fórmula (I), e Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo; para formar um composto de fórmula (I) e, onde necessário, a remoção de quaisquer grupos de protecção de hidroxilo, e, se desejado, a conversão de um composto de fórmula (I) para um outro composto de fórmula (I).

A ciclização de um composto de fórmula (VII) é adequadamente efectuada utilizando um agente de cloração tal como oxiclóreto de fósforo, fosgénio, clóreto de tionilo ou pentaclóreto de fósforo na presença de uma amina terciária, tal como trietilamina ou piridina. Estas reacções são convenientemente efectuadas num solvente orgânico, por exemplo diclorometano ou tetra-hidrofurano, desde uma reduzida até uma elevada temperatura, tal como desde -80°C até 100°C , durante um período de várias horas até poucos dias. Preferivelmente utiliza-se fosgénio

ou oxiclureto de fósforo, a uma temperatura desde 0 °C até 20 °C.

Alternativamente, a ciclização pode ser efectuada utilizando trifenilfosfina e tetracloreto de carbono como agente de cloração, na presença de uma amina terciária, por exemplo trietilamina, num solvente inerte tal como acetonitrilo ou acetonitrilo-piridina. Este tipo de processo está descrito por H. Vorbruggen e K. Krolikiewicz em Tet. Letters, 1981, 4471: é particularmente vantajoso que a formação de compostos de fórmula (VII) e a ciclização destes para compostos de fórmula (I) possa ser conduzida in situ.

Os compostos de fórmula (VII) podem ser também ciclizados utilizando um anidrido carboxílico ou anidrido misto ou clureto de ácido, tal como anidrido trifluoroacético ou anidrido tricloroacético ou clureto de tricloroacetilo sendo este último usado na presença de piridina e 4-dimetilaminopiridina. Nesta reacção os grupos hidroxilo do radical 1-normon-2-ilo torna-se acilado e deve subsequentemente ser desprotegido. Os grupos tri-haloacetilo formados durante a ciclização podem ser removidos utilizando carbonato de potássio em solventes tais como água, alcanóis ou suas misturas.

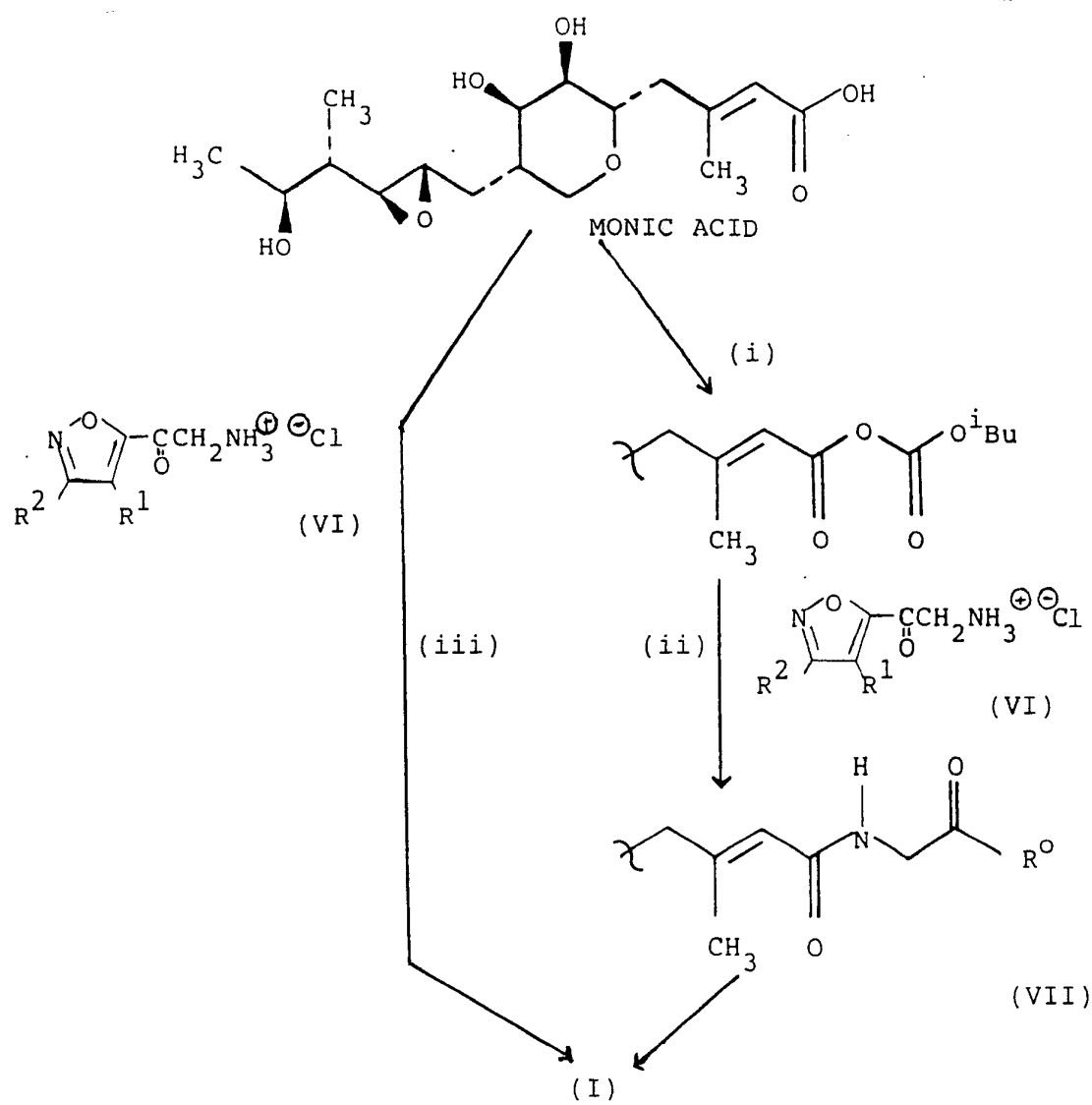
As condições de desprotecção apropriadas para a remoção de outros resíduos acilo rapidamente se tornarão aparentes aos peritos na técnica. Alternativamente, os grupos hidroxilo do radical 1-normon-2-ilo podem ser protegidos, antes da ciclização com um anidrido carboxílico, e desprotegidos por métodos convencionais tais como os descritos abaixo.

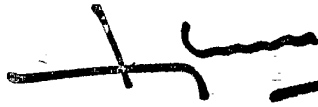
Os compostos de fórmula (VII) como anteriormente definidos são novos e úteis como intermediários químicos no processo acima mencionado.

Desta maneira, o presente invento também proporciona um composto de fórmula (VII), como anteriormente foi definido.

Os compostos de fórmula (VII) podem ser produzidos de acordo com a sequência de reação previamente descrita na EP 0 087 953 e mostrada no esquema II seguinte. Os compostos de fórmula (VI) utilizados neste Esquema podem ser preparados como anteriormente se descreveu.

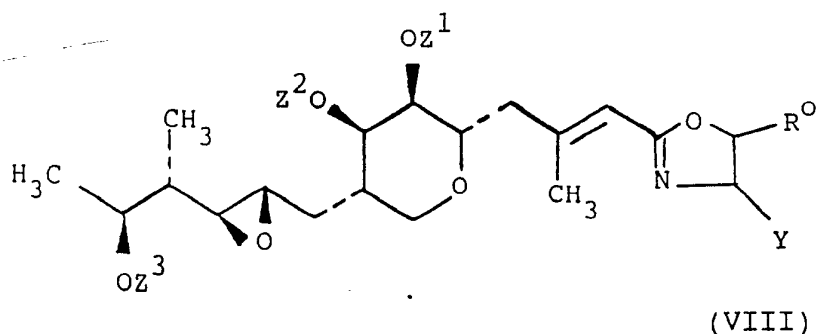
Esquema II



 18 -

- (i) cloroformato de isobutilo / tetra-hidrofurano / trietil-
-amina / -5 a 20 °C, ca. 30 min.
- (ii) trietilamina / -20 a 20 °C, 1-16 horas.
- (iii) trifenilfosfina / tetracloreto de carbono / trietil-
-amina.

O presente invento também proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), processo esse que compreende o tratamento de um composto de fórmula (VIII):



na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo,

R^0 é definido como anteriormente, e

Y é um grupo separável;

com uma base forte e, depois disso, se necessário, a remoção de quaisquer grupos de protecção de hidroxilo.

Os valores adequados para Y incluem, por exemplo, arilsulfunilo, por exemplo p-toluenossulfunilo, alquilsulfunilo, alquil ou arilsulfunilo, amónio quaternário, por exemplo triálquilamónio, e óxido de dialcoxifosfina.

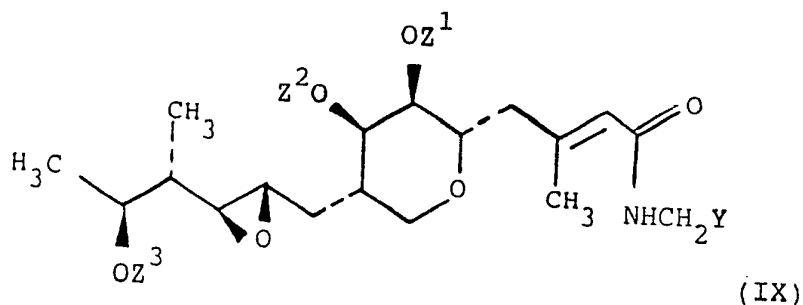
As bases fortes adequadas incluem por exemplo 1,8-diazobisciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e 1,5-diazobisciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).

A reacção é adequadamente efectuada num solvente tal como acetonitrilo e a uma temperatura no intervalo desde -20 até +80 °C.

Os compostos de fórmula (VIII) como anteriormente definidos são novos e úteis como intermediários químicos no processo acima mencionado.

Desta maneira, o presente invento também proporciona um composto de fórmula (VIII), como anteriormente foi definido.

Os compostos de fórmula (VIII) podem ser preparados pelo tratamento de um composto de fórmula (IX):



na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo e

Y é definido como anteriormente,

com um composto de fórmula (X):



na qual $R^{\oplus}$ é definido como anteriormente,

ou um seu análogo correspondente em que a função aldeído do composto de fórmula (IX) é mascarada,

sob condições de desidratação.

As condições de desidratação adequadas são semelhantes às anteriormente descritas com respeito à ciclização do composto de fórmula (VIII) para dar um composto de fórmula (I).

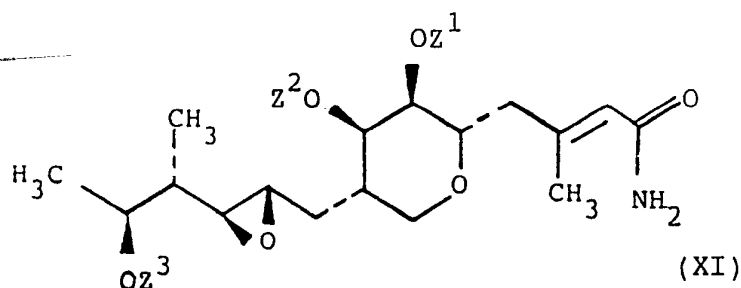
As condições particularmente adequadas incluem a utilização de trifenilfosfina em combinação com tetracloreto de carbono ou hexacloroetano, na presença de trietilamina.

Os compostos de fórmula (IX) como anteriormente definidos são novos e úteis como intermediários químicos no processo acima mencionado.

Desta maneira, o presente invento também proporciona um composto de fórmula (IX), como anteriormente foi definido.

Os compostos de fórmula (X) são reconhecíveis como derivados aldeído de furanos e isoxazoles e ou estão comercialmente disponíveis ou são bem conhecidos ou são preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis pela adaptação de metodologia convencional.

Os compostos de fórmula (IX) podem ser preparados a partir de uma amida de fórmula (XI):

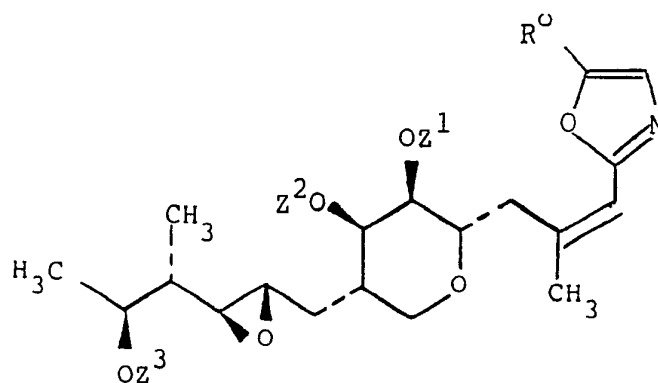


na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo, pela adaptação de metodologia convencional.

Por exemplo, uma amida de fórmula (XI) pode ser tratada com formaldeído na presença de um ácido aril ou alquilsulfónico (no caso em que Y é aril ou alquilsulfonilo).

Alternativamente, uma amida de fórmula (XI) pode ser tratada quer com N,N,N,N-tetrametilmetileno-diamina quer com iodeto de N,N-dimetilmetileno-amónio (sal de Eschenmoser), seguido por quaternização da amina intermediária e em seguida tratamento com um ácido aril ou alquilsulfónico (no caso em que Y é aril ou alquilsulfonilo).

Um composto de fórmula (I) pode também ser preparado a partir de um composto de fórmula (XII):



(XII)

na qual R⁰, Z¹, Z² e Z³ são definidos como anteriormente; por métodos conhecidos para a isomerização da dupla ligação carbono-carbono.

Os métodos de isomerização adequados são descritos por Sonnet em *Tetrahedron*, 1980, 36, 537 e incluem métodos fotoquímicos e de adição-eliminação.

Um composto de fórmula (XII) pode ser preparado por tratamento de um composto de fórmula (III) com um composto de fórmula (IV), como foi anteriormente descrito. Esta reação pode carecer de estereosseletividade e pode conduzir à formação de compostos de fórmulas (I) e (XII), os quais podem em seguida ser separados por processos convencionais tais como cromatografia.

Os compostos de fórmula (XII) como anteriormente definidos são novos e úteis como intermediários químicos no processo acima mencionado.

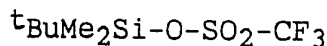
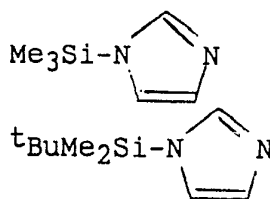
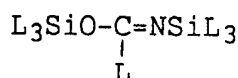
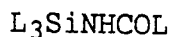
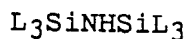
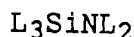
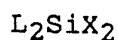
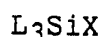
Desta maneira, o presente invento também proporciona um composto de fórmula (XII), como anteriormente foi definido.

A conversão de um composto de fórmula (I) para outro composto de fórmula (I) pode ser efectuada por métodos convencionais. Assim, por exemplo, todos ou qualquer um dos R^1 , R^2 e R^3 podem ser modificados ou convertidos. Incluídas na modificação de R^1 , R^2 e R^3 estão a salinificação e esterificação de um substituinte carboxi, a trans e desesterificação de um substituinte que contém éster, a redução de um substituinte alcóxicarbonilo e a formação do grupo carboxi livre a partir de um sal carboxilato. Outro exemplo desta conversão é a formação de compostos de alcanossulfínico e alcanossulfónico a partir do composto correspondente alquiltio de fórmula (I). Esta última conversão pode ser conseguida utilizando agentes de oxidação convencionais tais como ácidos percarboxílicos, por exemplo ácido m-cloroperbenzóico, num solvente adequado.

Quando aqui utilizado, o termo "grupo de protecção de hidroxilo" refere-se a um qualquer destes grupos conhecidos na técnica, o qual pode ser removido sem rotura do resto da molécula. Os grupos de protecção de hidroxilo adequados incluem os que são descritos em Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Green, Wiley-Interscience, New York, 1981.

Os grupos hidroxilo do ácido mónico e os compostos de fórmulas (III), (IX), (XI) e (XII) podem ser protegidos em qualquer estágio dos processos anteriores, utilizando métodos convencionais. O grupo de protecção de hidroxilo pode ser removido por métodos conhecidos na técnica, incluindo métodos enzimáticos.

Os grupos de protecção particularmente adequados são grupos sililo uma vez que estes grupos são prontamente removidos sob condições suaves. Estes grupos são introduzidos utilizando agentes de sililação convencionais, incluindo halossilanos e silazanos, com as seguintes fórmulas:



nas quais Me representa metilo, ^tBu representa t-butilo, X representa halogéneo e cada grupo L é escolhido independentemente entre hidrogénio, alquilo(C₁₋₆), alcóxilo(C₁₋₆), arilo ou aralquilo(C₁₋₄).

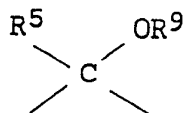
Um agente de sililação preferido é o cloreto de trimetilsililo. Os grupos de protecção particularmente adequados são os grupos trimetilsililo, t-butildimetilsililo e t-butildifenilsililo. Os grupos de protecção preferidos são os grupos trimetilsililo devido à sua fácil remoção.

A função glicol do ácido mónico e os compostos de fórmulas (III), (IX), (XI) e (XII) podem ser protegidos pela

formação de um derivado cíclico utilizando um composto de fórmula (XIII):



em que R^6 representa hidrogénio ou alquilo (C_{1-6}) e cada um dos R^6 , R^7 e R^8 é alquilo (C_{1-6}). No derivado cíclico Z^1 e Z^2 conjuntamente representam uma porção:



em que R^9 representa alquilo (C_{1-6}).

Adequadamente R^5 é hidrogénio, metilo, etilo, n- ou iso-propilo; mais adequadamente R^5 é hidrogénio. Os grupos R^6 , R^7 e R^8 são adequadamente metilo, etilo, n- ou iso-propilo, n-, iso-, sec- ou t-butilo; mais adequadamente é metilo.

De modo semelhante os grupos hidroxilo de um composto de fórmula (I) podem ser protegidos antes da conversão para um outro composto de fórmula (I) como se descreveu anteriormente.

Em cada caso os grupos de protecção descritos anteriormente podem ser removidos por hidrólise ácida suave seguida de hidrólise alcalina, por exemplo, como está descrito por J. P. Luk e N. H. Rogers, em "Chemistry of Pseudomonic Acid, Part II", J. C. S. Perkin Trans. I, 1979, 308.

Os compostos deste invento são úteis para o tratamento de infecções bacterianas em animais, incluindo o homem, tais como infecções do tracto respiratório, otite, meningite e infecções do tecido mole e da pele no homem, e mastite no gado e infecções respiratórias em animais tais como porcos e gado.

Os compostos deste invento são activos contra organismos não só Gram negativos mas também Gram positivos, incluindo Haemophilus por exemplo H. Influenzae Q1; Branhamella, por exemplo B. Catarrhalis 1502; Streptococci, por exemplo S. Pyogenes CN10 e S. Pneumonia PU7; e Staphylococci por exemplo S. Aureus Oxford.

Este invento também proporciona uma composição farmacêutica ou veterinária que compreende um composto de fórmula (I) (de aqui em diante referido como "droga") conjuntamente com um agente de suporte ou excipiente farmacêutica ou veterinariamente aceitável. As composições podem ser formuladas para administração por qualquer via e dependerão da doença a ser tratada. As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, preparações líquidas ou em gel, tais como suspensões orais, tópicas ou parentéricas estéreis.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar em forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno-glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo amido de batata ou agentes molhantes farmacêuticamente aceitáveis tais como sulfato de sódio e laurilo. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos tais como ésteres de glicerina, propilenoglicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico; e, se desejado, agentes de aromatização ou de coloração convencionais.

Para aplicação tópica à pele a droga pode ser posta em creme, loção ou pomada. As formulações de creme ou pomada que podem ser utilizadas para a droga são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo, como as descritas em livros de texto padrão de produtos farmacêuticos e cosméticos, tais como Harry's Cosmeticology publicada por Leonard Hill Books e a British Pharmacopoeia.

Os supositórios conterão bases de supositório convencionais, e.g. manteigas de cacau ou outro glicerídeo.

Para administração parentérica, as formas de dosagem unitária fluidas são preparadas utilizando a droga e um veículo estéril. A droga, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser suspensa no veículo. Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo adjuvantes tais como um anestésico local, um conservante e agentes de tamponização. Para aumentar a

estabilidade, a composição pode ser congelada depois do enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é em seguida selado no frasco. A droga pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de ser suspensa no veículo estéril. Vantajosamente, é incluído na suspensão um agente tensioactivo ou molhante para facilitar a distribuição uniforme da droga.

Para aplicação tópica no ouvido, a droga deve estar numa suspensão num agente de suporte líquido adequado, tal como água, glicerol, etanol diluído, propileno-glicol ou óleos estáveis.

Para aplicação tópica no olho, a droga deve ser formulada como uma suspensão num veículo aquoso ou não aquoso, estéril e adequado. Podem também ser incluídos aditivos, por exemplo tampões tais como metabissulfito de sódio ou edetato de dissódio; conservantes incluindo agentes bactericidas e fungicidas, tais como acetato ou nitrato fenilmercúrico, cloro-hexidina ou cloreto de benzalcónio; e agentes espessantes tais como hipromelose.

As dosagens empregues para as composições administradas topicamente dependerão, com certeza, da dimensão da área a ser tratada. Para os ouvidos e olhos cada dose situar-se-á tipicamente numa gama desde 10 até 100 mg de droga.

As composições veterinárias para tratamento intramamário de desordens mamárias em animais, especialmente mastite bovina, conterão geralmente uma suspensão da droga num veículo oleoso.

As composições podem conter desde 0,1 % até 99 % numa base ponderal, preferivelmente 10-60 % numa base ponderal, da droga, dependendo do método de administração. Quando as composições estão em forma de dose unitária, cada unidade de dosagem conterá preferivelmente 50-500 mg da droga. A dosagem quando empregue para o tratamento de humanos adultos situar-se-á preferivelmente na gama desde 100 mg até 3 g por dia, por exemplo desde 250 mg até 2 g da droga por dia, dependendo da via e da frequência da administração.

Alternativamente, a droga pode ser administrada como parte da porção dietética total. Neste caso a quantidade de droga empregue pode ser menor do que 1 % numa base ponderal da dieta e preferivelmente não maior do que 0,5 % numa base ponderal. A dieta para animais pode consistir de géneros alimentícios normais aos quais pode ser adicionada a droga ou então a droga pode ser incluída numa pré-mistura para mistura com os géneros alimentícios. Um método adequado de administração da droga a animais consiste em adicioná-la à água para beber dos animais. Neste caso a concentração da droga na água para beber é de cerca de 5-500 µg/ml, por exemplo 5-200 µg/ml, é adequada.

O presente invento também proporciona um método para o tratamento de humanos ou animais não humanos, método esse que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) a um humano ou animal não humano com necessidade desta terapia.

Alternativamente, pode ser empregue no tratamento uma composição farmacêutica como anteriormente foi descrita.

Em aspectos particulares do tratamento há métodos proporcionados para o tratamento de infecções bacterianas de

humanos ou animais não humanos, especialmente infecções respiratórias em humanos ou animais não humanos.

Os exemplos seguintes ilustram o invento, mas não pretendem limitar de modo nenhum a sua abrangência.

Nos Exemplos utilizam-se as seguintes abreviaturas:

DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
THF	Tetra-hidrofurano
MgSO ₄	Sulfato de magnésio anidro

As cromatografias e cromatografias flash foram executadas utilizando gel de sílica como adsorvente.

HP2055 é um grau de resina de copolímero de estireno-divinilbenzeno DIAION HP20 (Marca Registada).

O ácido mónico A é obtido a partir do ácido pseudomónico de acordo com o processo descrito na GB 1 587 058.

2-Acetonil-3,4-bis(t-butildimetilsililoxi)-5-(5-t-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-4-metil-hexil)tetra-hidropirano (TBDMS-protetido cetona)

Foi adicionado t-butildimetilsilil-trifluorometanossulfonato (1,30 ml; 5,7 mmol) a uma solução que continha acetona de 3,4-di-hidroxi-5-(2,3-epoxi-5-hidroxi-4-metil-hexil)tetra-hidropiran-2-ilo (0,36 g; 1,2 mmol), 2,6-lutidina (1,1 ml; 10 mmol) e THF (10 ml) a -20 °C.

Após 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados cloreto de amônio aquoso e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado (sílica, éter / hexano) para dar o éter de silil-enol cru do composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (0,4 g; 45 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1630 cm^{-1} .

Este produto cru (0,1 g; 0,13 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml) / ácido clorídrico 5 M (1 gota) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 10 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado (sílica, éter / hexano) para dar o éter de silil-enol cru do composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (0,04 g; 37 %; 12 % total);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1715 cm^{-1} ;

δ_{H} (CDCl_3) 1,41 (30H, s, t_{Bu} , 17- H_3), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 7,0 Hz, 14- H_3), 1,38 (1H, d-quinteto, $\underline{J}$ 3,3, 7,3 Hz, 12-H), 1,52 (1H, dd, $\underline{J}$ 6,2, 16,4 Hz, 9_a-H), 1,72 (2H, m, 8-H, 9_b-H), 2,18 (3H, s, 15- H_3), 2,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 10,4, 15,2 Hz, 4_{ax}-H), 2,67 (3H, m, 4eq-H, 10-H, 11-H), 3,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 2,1, 9,3 Hz, 6-H), 3,54 (1H, d, $\underline{J}$ 22,1 Hz, 16eq-H), 3,88 (3H, m, 16_{ax}-H, 7-H, 13-H) e 4,11 (1H, dt, $\underline{J}$ 2,4, 9,7 Hz, 5-H).

2-Acetonil-3,4-bis(t-butildimetilsililoxi)-5-(5-t-butildimetilsililoxi-2,3-epoxi-4-metil-hexil)tetra-hidropirano (TBDMS-protegido cetona)

A uma solução de acetona de 3,4-di-hidroxi-5-(2,3-epoxi-5-hidroxi-4-metil-hexil)tetra-hidropiran-2-ilo (151 mg; 0,5 mmol) em THF seco (20 ml) foi adicionado trietilamina

(0,6 ml; 4,3 mmol), cloreto de trimetilsililo (0,5 ml; 4,0 mmol) e uma quantidade catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

Após agitação à temperatura ambiente durante 2 h o hidrocloreto de trietilamina foi separado por filtração e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi recebido em éter anidro, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um óleo incolor que foi utilizado sem purificação;

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1715 cm^{-1} .

Método geral de preparação de uma monamida

A uma solução de ácido mónico A em THF (5 ml/mmol) a 0°C foi adicionado trietilamina (1,1 equiv.) e cloroformato de isobutilo (1 equiv.). Após 0,5 h a 0°C o sal de amónio apropriado (1 equiv.) e a trietilamina (1 equiv.) foram adicionados e a mistura foi agitada a 0°C durante 3 h. Foi adicionado acetato de etilo e a solução foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso e água salgada, em seguida foi seco (MgSO_4) e evaporada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia (gel de sílica, eluindo com 0 a 6 % de metanol em diclorometano) até se obter a monamida pura.

Método geral de preparação de um oxazole a partir de uma monamida

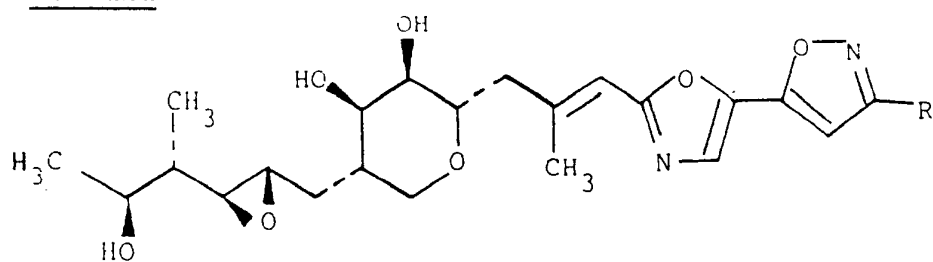
Foi adicionado cloreto de tricloroacetilo (9 equiv.) a uma solução de monamida, 4-dimetilaminopiridina (poucos cristais / mmol) e piridina (20 equiv.) em diclorometano (10 ml/mmol), arrefecida num banho de gelo. Após 0,5 h a solução foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso e em seguida foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi

dissolvido em metanol (5 ml/mmol) e a solução foi arrefecida até 0 °C antes de ser adicionado carbonato de potássio (3 equiv.).

Após 15 min a 0 °C foram adicionados água salgada e acetato de etilo e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extractada com acetato de etilo e os extractos combinados foram lavados com água salgada, secos (MgSO_4) e em seguida evaporados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi cromatografado sobre sílica (0 a 10 % de metanol em diclorometano) para dar o oxazole puro.

~~SECRET~~ - 35 -

Formula



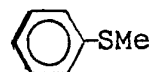
Exemplo

R

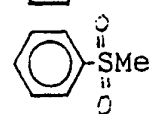
1

Ph

2



3



4

-Me

5

-Br

6

-OMe

7

-Prⁱ

8

-Bu^t

9

-CO₂Et

10

-CHO

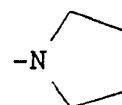
11

-CH₂OH

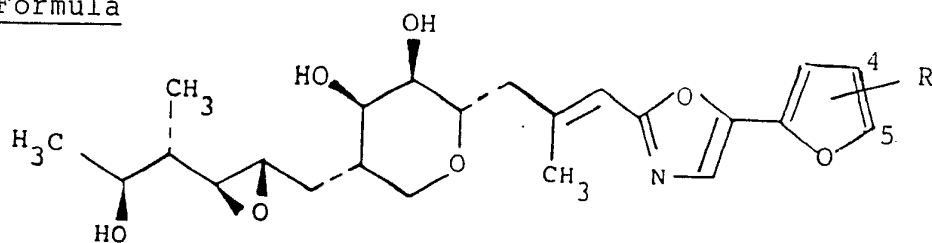
12

-Me

13

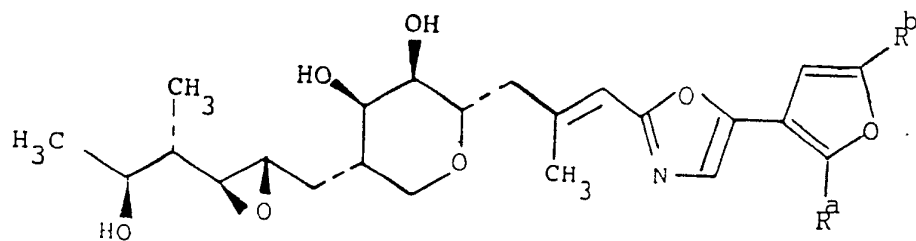


Formula



Exemplo

	<u>R</u>
14	H
15	5-Br
17	5-Me
18	5-CO ₂ Me
19	5-CH ₂ OH
20	5-CO ₂ Na
21	5-CONH ₂
22	5-C(=NH)OMe
24	4-CN
25	5-CN
26	4-CHO
29	4-Me
30	4-CH ₂ OH



Exemplo

	<u>R^a</u>	<u>R^b</u>
16	H	H
23	Me	Me
27	H	CN
28	H	C(=NH)OMe

Exemplo 1

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-fenilisoxazol-5-il)oxazole

a) 5-Acetil-3-fenilisoxazole

Uma mistura vigorosamente agitada de 3-butin-2-ona (1,6 ml; 1,4 g; 20 mmol), diclorometano (20 ml) e hipoclorito de sódio aquoso (1,3 M; 26 ml; 34 mmol) foi tratada a 0 °C com uma solução de oxima de benzaldeído (3,2 g; 26 mmol) em diclorometano (20 ml) a 0 °C.

Após 5 minutos as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água salgada semi-saturada, seca ($MgSO_4$) e evaporada, produzindo um sólido amarelo (3,6 g; 96 %). Este foi cromatografado, eluindo com hexano a 50 % em diclorometano, e em seguida com diclorometano limpo, para dar 5-acetil-3-fenilisoxazole na forma de um sólido branco (2,01 g; 54 %), p.f. 103-105 °C (etanol);

δ_H ($CDCl_3$) 2,75 (3H, s, CH_3), 7,15 (1H, s, Het-H), 7,45 (3H, m, ArH) e 7,80 (2H, m, ArH);
 ν_{max} (CH_2Cl_2) 1705, 1600, 1580 e 1435 cm^{-1} .

b) 5-Bromoacetil-3-fenilisoxazole

Uma solução da metilcetona (1,37 g; 7,3 mmol) [preparada em (a)] em clorofórmio (30 ml) foi tratada com bromo (0,4 ml; 1,2 g; 7,7 mmol) e em seguida refluxada durante 0,25 h. A evaporação produziu um sólido esbranquiçado (1,37 g) que foi recristalizado a partir de etanol produzindo 5-bromoacetil-3-fenilisoxazole na forma de cristais brancos (1,2 g; 62 %), p.f. 113-115 °C;

δ_H ($CDCl_3$) 4,45 (2H, s, CH_2Br), 7,30 (1H, s, Het-H), 7,45 (3H, m, ArH) e 7,80 (2H, m, ArH);
 ν_{max} (KBr) 1720, 1705, 1600, 1580 e 1440 cm^{-1} .

c) Hidrocloreto de 5-aminoacetil-3-fenilisoxazole

Uma solução do brometo (3,38 g; 12,7 mmol) [preparada em (b)] em diclorometano (100 ml) foi tratada com hexametilenotetramina (1,96 g; 14 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente, formando-se durante este intervalo de tempo um precipitado. A mistura de reação foi guardada num frigorífico durante 1 h e em seguida foi filtrada produzindo um sólido branco (4,43 g).

Uma suspensão deste material em ácido clorídrico concentrado - etanol (10 ml - 20 ml) foi agitada a 15 °C (temperatura ambiente) durante 1,5 h. Foi adicionada água (10 ml) e a agitação continuou durante mais 1 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi guardado no frigorífico durante a noite. Uma filtração deu em seguida uma segunda colheita que foi combinada com a primeira, produzindo hidrocloreto de 5-aminoacetil-3-fenilisoxazole na forma de um sólido branco (1,76 g; 58 %), p.f. 180-193 °C;

δ_H [$(CD_3)_2SO$] 4,50 (2H, bs, CH_2CO), 7,60 (3H, m, ArH) 8,00 (2H, m, 2 x ArH), 8,30 (1H, s, Het-H) e 8,80 (3H, m, NH_3);
 ν_{max} (KBr) 3300-3400, 2800-3100, 1710, 1600, 1580 e 1545 cm^{-1} .

d) N-[2-Oxo-2-(3-fenilisoxazol-5-il)etil]monamida

Uma solução de ácido mónico (1,53 g; 4,45 mmol) em tetra-hidrofurano (120 ml) foi tratada com trietilamina (0,7 ml; 0,5 g; 4,9 mmol) e em seguida a 0 °C com cloroformato de isobutirilo (0,58 ml; 0,6 g; 4,45 mmol).

Após 0,75 h a 0 °C, a mistura de reacção foi tratada com trietilamina (0,7 ml; 0,5 g; 4,9 mmol) e em seguida com o hidrocloreto de amina anterior (1,062 g; 4,45 mmol). A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 1,5 h e em seguida foi repartida entre acetato de etilo - água salgada semi-saturada. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada produzindo uma espuma amarela (2,4 g). Uma cromatografia, eluindo com metanol a 0-6 % em diclorometano produziu N-[2-oxo-2-(3-fenilisoxazol-5-il)etil]-monamida na forma de uma espuma amarela (0,67 g; 29 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3300-3600, 2900, 1710, 1665 e 1640 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 0,89 (3H, d, $\underline{J}$ 6,7 Hz, 17- H_3), 1,18 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3 Hz, 14- H_3), 1,31 (1H, m, 12-H), 1,70 (2H, m, 9- H_2), 1,99 (1H, m, 8-H), 2,17 (3H, s, 15- H_3), 2,25 (1H, m, 4-H), 2,55-2,78 (3H, m, 4-H, 10- e 11-H), 3,45-3,89 (9H, m, 16- H_2 , 5-, 6-, 7- e 13-H e 3 x OH), 4,75 (2H, s, CH_2N), 5,85 (1H, s, 2-H), 7,02 (1H, s, Het-H), 7,44 (3H, m, 3 x ArH) e 7,79 (2H, m, 2 x ArH);

δ_{C} (CDCl_3) 184,8 (C-2'), 167,6 (C-1), 165,1 e 163,2 (C-5'' e -3''), 153,1 (C-3), 130,8 (1 x Ph), 129,2 (2 x Ph), 127,6 (1 x Ph), 126,9 (2 x Ph), 119,2 (C-2), 106,5 (C-4''), 75,0 (C-5), 71,3 (C-13), 70,5 (C-7), 68,9 (C-6), 65,3 (C-16), 61,2 (C-11), 55,7 (C-10), 47,0 (C-1'), 42,8 (C-12), 42,6 (C-4), 39,6 (C-8), 31,7 (C-9), 20,9 (C-14), 19,0 (C-15) e 12,8 (C-17);

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 236 nm (ϵ_{m} 29,150); e
 m/z 529 (MH^+ , (F.A.B., matriz de tioglicerol).

e) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-fenilisoxazol-5-il)oxazole

Uma solução da monamida (330 mg; 0,65 mmol) [preparada em (d)] em diclorometano (6 ml) foi tratada a 0 °C com piridina (1,05 ml; 1,01 g; 12,8 mmol), N,N-dimetilaminopiridina catalítica e cloreto de tricloroacetilo (0,65 ml; 1,05 g; 5,8 mmol).

Após 0,5 h a mistura de reacção foi repartida entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada produzindo um óleo castanho. Este óleo foi dissolvido em metanol (12 ml) e tratado a 0 °C com carbonato de potássio (0,3 g). Após 0,25 h a mistura de reacção foi repartida entre acetato de etilo e água salgada semi-saturada. A fase orgânica foi ainda extractada com acetato

de etilo e os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e evaporados produzindo uma espuma de cor castanha escura (0,4 g).

Esta espuma foi sujeita a cromatografia (0 a 4 % de metanol em diclorometano) e o produto parcialmente purificado foi recromatografado (0 a 4 % de etanol em acetato de etilo) produzindo o oxazole mencionado em título na forma de uma espuma laranja pálida (128 mg; 40 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3600, 3560, 2940, 1730, 1650, 1540 e 1460 cm^{-1} .

δ_{H} (CDCl_3) 0,92 (3H, d, J 6,7 Hz, 17- H_3), 1,29 (3H, d, J 7,1 Hz, 14- H_3), 1,34 (1H, m, 12-H), 1,75 (2H, m, 9- H_2), 2,05 (1H, m, 8-H), 2,34 (3H, s, 15- H_3), 2,41 (1H, m, 4-H), 2,71-2,84 (3H, m, 4-H, 10- e 11-H), 3,50-4,00 (6H, m, 16- H_2 , 5-, 6-, 7- e 13-H), 5,30 (1H, s, 2-H), 6,78 (1H, s, 4'-H), 7,48 (3H, m, 3 x PhH), 7,60 (1H, s, 4'-H) e 7,85 (2H, m, 2 x PhH);

δ_{C} (CDCl_3) 162,8, 162,5 e 159,7 (C-1, 5' e -3'), 149,8 (C-3), 139,0 (C-5'), 130,4 (1 x Ph), 129,1 (2 x Ph), 128,4 (C-4'), 127,7 (1 x Ph), 127,0 (2 x Ph), 112,5 (C-2), 98,5 (C-4'), 75,1 (C-5), 71,5 (C-13), 70,5 (C-7), 69,0 (C-6), 65,5 (C-16), 61,4 (C-11), 55,6 (C-10), 43,0 (C-4), 42,9 (C-12), 39,6 (C-8), 31,7 (C-9), 20,9 (C-14), 19,8 (C-15) e 12,8 (C-17);

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 306 nm (ϵ_m 30,500);

(Encontrado: m/z M^+ , 510,23040; $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2$ requer: 510,2360).

Exemplo 2

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-p-metiltiofenil-isoxazol-5-il)-oxazole

a) 3-p-Metiltiofenil-5-acetil-isoxazole

Uma solução de p-metiltiobenzaldoxima (3,3 g; 20 mmol) em diclorometano (20 ml) foi lentamente adicionada a uma mistura de but-3-in-2-ona (1,6 ml; 20 mmol), hipoclorito de sódio aquoso (30 ml x 1,3 M; 40 mmol) e diclorometano (20 ml) a 0 °C. Após 10 min a 0 °C, a fase orgânica foi separada, lavada com água, seca (MgSO₄) e evaporada.

O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, diclorometano) para dar 3-p-metiltiofenil-5-acetil-isoxazole na forma de rombos brancos (0,9 g; 19 %); p.f. 135-138 °C (etanol);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1690 e 1590 cm⁻¹.

δ_{H} (CDCl₃) 2,5 (3H, s, SMe), 2,6 (3H, s, CMe), 7,2 (1H, s, het), 7,4 (2H, d, arilo) e 7,8 (2H, d, arilo);

Encontrado : C - 61,7; H - 4,6; N - 6,1 %;

C₁₂H₁₁NO₂S requer: C - 61,8; H - 4,8; N - 6,0 %).

b) 3-p-Metiltiofenil-5-bromoacetil-isoxazole

Uma solução contendo a cetona anterior (0,5 g; 3 mmol), bromo (0,15 ml; 3 mmol), diclorometano (5 ml) e umas poucas gotas de cloreto de hidrogénio metanólico entrou em ebulição durante poucos minutos e em seguida foi mantida no local a 20 °C durante 1,5 h.

A evaporação deu 3-p-metiltiofenil-5-bromoacetil-isoxazolo na forma de rombos brancos (0,63 g; 67 %); p.f. 156-159 °C (etanol);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1710 e 1600 cm^{-1} .

δ_{H} (CDCl_3) 2,5 (3H, s, Me), 4,5 (2H, s, CH_2), 7,4 (1H, s, het), 7,5 (2H, d, arilo) e 7,9 (2H, d, arilo).

c) Hidrocloreto de 3-p-metiltiofenil-5-aminoacetil-isoxazole

Uma solução contendo o brometo anterior (0,6 g; 2,0 mmol), hexametilenotetramina (0,3 g; 2,2 mmol) e diclorometano (10 ml) foi agitada a 20 °C durante 1 h e em seguida foi filtrada. O resíduo foi agitado com etanol (2 ml) e ácido clorídrico concentrado (1 ml) a 20 °C durante 2 h e em seguida foi arrefecido até 0 °C e filtrado para dar hidrocloreto de 3-p-metiltiofenil-5-aminoacetil-isoxazole na forma de um pó branco (0,35 g; 62 %);

δ_{H} (d_6 -DMSO) 2,5 (3H, s, Me), 4,5 (2H, d, CH_2) 7,4 (2H, d, arilo), 8,2 (1H, s, het) e 8,5 (3H, t, NH_3^+).

d) 3-p-Metiltiofenilisoxazol-5-il-carbonilmetil-monoamida

Utilizando o método geral, mas adicionando o hidrocloreto de amina em solução de metanol, o sal anterior (0,5 g; 1,8 mmol) foi convertido para 3-p-metiltiofenilisoxazol-5-il-carbonilmetilmonoamida, obtida na forma de uma goma amarela extremamente insolúvel (0,61 g; 58 %).

Não se pôde obter um espectro de r.m.n. ^1H satisfatório deste composto.

e) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-p-metiltiofenilisoxazol-5-il)oxazole

Utilizando o método geral, esta amida crua (0,3 g; 0,54 mmol) foi convertida para o composto mencionado em título, obtido na forma de uma espuma amarela (0,11 g; 37 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1650, 1630 e 1600 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 303 nm (ϵ_m 36 200);

δ_{H} (CDCl_3 - CD_3OD) 0,94 (3H, d, 17- H_3), 1,22 (3H, d, 14- H_3), 2,35 (3H, s, 15- H_3), 2,56 (3H, s, 8Me), 6,31 (1H, s, 2-H), 6,72 (1H, s, isoxazole), 7,32 (2H, d, arilo), 7,59 (1H, s, oxazole) e 7,77 (2H, d, arilo);

δ_{C} (CDCl_3 - CD_3OD) 12,5 (C-17), 15,2 (8Me), 19,7 (C-15), 20,6 (C-14), 31,7 (C-9), 39,6 (C-8), 42,6 e 43,0 (C-4, -12), 55,6 (C-10), 61,1 (C-11), 65,6 (C-16), 68,6 (C-6), 70,1 (C-7), 70,9 (C-13), 75,0 (C-5), 98,4 (isoxazole C-4), 112,3 (C-2), 124,6, 126,3, 127,2 (aril C-2, 3, 4, 5, 6), 127,5 (oxazole C-5), 139,0 (oxazole C-4), 141,9 (aril C-1), 150,2 (C-3), 159,7, 162,3, 162,7 (C-1, isoxazole C-3, 5);

m/z (tioglicerol C. I.) 557 (MH^+).

Exemplo 3

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-p-metilsulfonilfenil-isoxazol-5-il)-oxazole

Uma solução que continha o sulfureto (Exemplo 2)



(65 mg; 0,12 mmol), hidrogenocarbonato de sódio (25 mg; 0,25 - mmol) e metanol (5 ml) foi agitada durante 1 h a 20 °C. Foram em seguida adicionados hidrogenocarbonato de sódio aquoso a acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com água salgada, seca (MgSO_4) e depois evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, misturas de metanol - diclorometano) para dar o composto mencionado em título na forma de lâminas amarelas (32 mg; 45 %); p.f. 141-144 °C (etanol);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1620, 1630 e 1640 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 306 nm (ϵ_m 25 200);

δ_H (CDCl_3 - CD_3OD) 0,96 (3H, d, 17- H_3), 1,22 (3H, d, 14- H_3), 2,36 (3H, s, 15- H_3), 3,17 (3H, s, SO_2Me), 6,33 (1H, s, 2-H), 7,04 (1H, s, isoxazole), 7,69 (1H, s, oxazole) e 8,1 (4H, m, arilo);

δ_C (CDCl_3 - CD_3OD) 12,5 (C-17), 19,7 (C-15), 20,6 (C-14), 31,7 (C-9), 39,6 (C-8), 42,6 (C-12), 43,0 (C-4), 44,4 (SO_2Me), 55,6 (C-10), 61,1 (C-11), 65,6 (C-16), 68,7 (C-6), 70,1 (C-7), 71,0 (C-13), 75,0 (C-5), 98,4 (isoxazole C-4), 112,2 (C-2), 127,9, 128,1, 128,2 (oxazole C-5, arilo C-2, 3, 5, 6), 133,7 (arilo C-4), 139,5 (oxazole C-4), 141,9 (aril C-1), 150,7 (C-13), 160,6, 161,2, 162,9 (C-1, isoxazole C-3, 5);

m/z (tioglicerol C. I.) 589 (MH^+).

Exemplo 4

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-metilisoxazol-5-il)-oxazole

a) 3-Metil-5-isoxazolilmetanol

Adicionou-se cloro (12 g; 0,17 mmol) a acetaldoxima

(10 g; 0,17 mmol) em ácido clorídrico (40 ml; 1,5 M) a -5 °C. Foi em seguida adicionada solução aquosa saturada de sulfato de amónio e a solução foi extractada com éter.

Os extractos combinados foram adicionados durante 30 min a uma mistura bem agitada de hidrogenocarbonato de potássio (44 g; 0,45 mmol), but-2-in-1-ol (18 ml; 0,30 mmol), acetato de etilo (600 ml) e água (6 ml). Após 18 horas a solução foi lavada com água, seca e evaporada para dar 3-metil-5-isoxazolil-metanol na forma de um óleo amarelo;

δ_H (CDCl₃) 2,3 (3H, s, Me), 4,1 (1H, bs, OH), 4,8 (2H, s, CH₂) e 6,2 (1H, s, CH).

b) Ácido 3-metilisoxazole-5-carboxílico

O álcool anterior (6,8 g; 50 mmol) em hidróxido de sódio aquoso (200 ml; 0,5 M) foi tratado com manganato de potássio (VII) em água (300 ml). Após 1 h foram adicionados ácido sulfúrico e sulfito de sódio aquoso até a solução ficar límpida e acidica.

A extracção com éter deu em seguida o ácido 3-metilisoxazole-5-carboxílico na forma de um pó branco (3,8 g; 59 %);

δ_H (CDCl₃ - C₃D₆O) 2,4 (3H, s, Me) e 6,9 (1H, s, het).

c) Cloreto de 3-metilisoxazole-5-carbonilo

O ácido anterior (0,45 g; 3,5 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionilo (5 ml) / DMF (5 gotas) e a solução foi refluxada durante 1 h e em seguida foi evaporada para dar cloreto de 3-metilisoxazole-5-carbonilo na forma de um óleo castanho;

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1770 cm⁻¹.

d) 3-Metil-5-diazoacetilisoxazole

Todo o cloreto de ácido cru anterior, em éter (5 ml), foi adicionado gota a gota a diazometano (ca. 10 mmol) em éter (100 ml) a 0 °C. Depois de outra hora a 0 °C, o excesso de diazometano foi separado por sopro com argon.

A evaporação e trituração com éter / hexano deu 3-metil-5-diazoacetilisoxazole na forma de agulhas cremosas (0,4 g; 76 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2130 e 1610 cm^{-1} .

δ_{H} (CDCl_3) 2,4 (3H, s, Me), 6,1 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}_2$) e 6,8 (1H, s, het).

e) 2-Clorometil-5-(3-metil-5-isoxazolil)oxazole

A diazocetona anterior (0,15 g; 1 mmol) em cloroacetoneitrilo (2 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de trifluoreto de boro (0,24 g; 3,6 mmol) em mais cloroacetoneitrilo (2 ml) a 10 °C. Depois de outra hora a 20 °C, foram adicionados água e éter. A camada orgânica foi lavada com água salgada, seca (MgSO_4) e evaporada.

O resíduo foi extractado com hexano em ebulição para dar, após evaporação, 2-clorometil-5-(3-metil-5-isoxazolil)oxazole na forma de rombos brancos (0,16 g; 80 %);

δ_{H} (CDCl_3) 2,4 (3H, s, Me), 4,7 (2H, s, CH_2), 6,5 (1H, s, isoxazole-H) e 7,6 (1H, s, oxazole-H).

f) 2-Dietilfosfonometil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-oxazole

O clorometiloxazole anterior (0,10 g; 0,5 mmol) e trietilfosfito (0,16 ml; 1,0 mmol) foram conjuntamente aquecidos a 150 °C durante 30 min e em seguida a mistura foi purificado por cromatografia (sílica, diclorometano / metanol) para dar 2-dietilfosfonometil-5-(3-metil-5-isoxazolil)oxazole na forma de um óleo amarelo (0,12 g; 80 %);

δ_H (CDCl₃) 1,4 (6H, t, etil-CH₃), 3,5 (2H, d, J 22 Hz, PCH₂), 4,3 (4H, m, etil-CH₂), 6,5 (1H, s, isoxazole-H) e 7,5 (1H, s, oxazole-H).

g) Foi adicionado hidreto de sódio (24 mg x 50 % em óleo; 0,5 mmol) a uma solução do fosfonato anterior (120 mg; 0,4 mmol) em THF (2 ml) a 0 °C. Desenvolveu-se vigorosamente hidrogénio. Após 20 min a 0 °C a solução muito escura foi tratada com uma solução da TMS-protégido cetona (0,5 mmol) em THF (5 ml). Depois de 1 h sem arrefecimento foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado.

A solução foi extractada com acetato de etilo e os extractos foram secos (MgSO₄) e evaporados e o resíduo resultante foi dissolvido numa mistura de THF (20 ml), água (5) e ácido clorídrico concentrado (5 gotas). Após 5 min a 20 °C foram adicionados hidrogenocarbonato de sódio aquoso e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com água salgada, seca (MgSO₄), evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, metanol / diclorometano) para dar uma espuma amarela (0,03 g; 14 %);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1630 cm^{-1} .

$\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 299 nm ($\epsilon_{\text{m}} 25 000$);

δ_{H} (CDCl_3) $0,93$ (3H, d, 17-H_3), $1,22$ (3H, d, 14-H_3), $2,31, 2,33$ (6H, 2s, het-Me, 15-H_3), $6,27, 6,29$ (2H, s, 2-H isoxazole-H), $7,52$ (1H, s, isoxazole-H);

δ_{C} (CDCl_3) $11,3$ (het-Me), $12,7$ (C-17), $19,6$ (C-15), $20,8$ (C-14), $31,6$ (C-9), $39,6$ (C-8), $42,8$ (C-12), $42,9$ (C-4), $55,5$ (C-10), $61,3$ (C-11), $65,4$ (C-16), $68,9$ (C-6), $70,4$ (C-7), $71,4$ (C-13), $75,0$ (C-5), $101,1$ (isoxazole C-4), $112,5$ (C-2), $127,3$ (oxazole C-4), $139,1$ (oxazole C-5), $149,4$ (C-3), $159,0, 160,1, 162,3$ (C-1, isoxazole C-3, 5);

m/z 448 (M^+ , 12 %), 204 (100).

Exemplo 5

5-(3-Bromo-5-isoxazolil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

a) 3-Bromo-5-diazoacetilisoxazole

Ácido 3-bromoisoxazole-5-carboxílico (3,5 g; 18 mmol), cloreto de tionilo (10 ml) e DMF (10 gotas) foram refluxados durante 1 h, em seguida evaporados e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 ml) e adicionado lentamente a diazometano (ca. 50 mmol) em éter (150 ml) a 0°C . Após 1 h a 0°C o excesso de diazometano foi separado por sopro com argon e a solução foi evaporada para dar 3-bromo-5-diazoacetilisoxazole na forma de um pó cor de rosa a partir de éter / hexano (2,3 g; 58 %);

δ_{H} (CDCl_3) $6,1$ (1H, s, $-\text{CH}=\text{N}_2$) e $7,0$ (1H, s, het-H).

~~50~~

b) 5-(3-Bromo-5-isoxazolil)-2-clorometiloxazole

A diazocetona anterior (1,1 g; 5 mmol) em cloroacetoni-trilo (10 ml) foi lentamente adicionada a uma solução de cloreto de alumínio (1,4 g; 11 mmol) em cloroacetonnitrilo (10 ml) a 20 °C. Após 10 min a 20 °C foram adicionados água e éter. A camada orgânica foi seca e evaporada para dar 5-(3-Bromo-5-isoxazolil)-2-clorometiloxazole na forma de rombos brancos a partir de hexano (1,0 g; 76 %);

δ_H (CDCl₃) 4,7 (2H, s, CH₂), 6,7 (1H, s, isoxazole) e 7,7 (1H, s, oxazole);

m/z 262 (M⁺, 37 %) e 227 (100%).

c) 5-(3-Bromo-5-isoxazolil)-2-dietilfosfonometil-oxazole

O cloreto anterior (1,0 g; 3,8 mmol) e trietilfosfito (0,6 ml; 4,0 mmol) foram conjuntamente aquecidos a 160 °C durante 30 min e em seguida fez-se uma cromatografia (sílica, metanol /- diclorometano) para dar 5-(3-bromo-5-isoxazolil)-2-dietilfosfonometil-oxazole na forma de um óleo amarelo (0,6 g; 43 %);

δ_H (CDCl₃) 1,3 (6H, m, Me), 3,5 (2H, d, J 22 Hz, CH₂P), 4,2 (4H, m, CH₂O), 6,7 (1H, s, isoxazole) e 7,6 (1H, s, oxazole).

d) 5-(3-Bromo-5-isoxazolil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

A uma solução do fosfonato anterior (0,12 g; 0,33 mmol) em DME (2 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,02 g; 50 % em óleo; 0,40 mmol) e após 30 min foram adicionados TMS-prottegido cetona (0,52 g; 1,00 mmol) em DME (2 ml). Depois de 1 h a 0 °C

foram adicionados cloreto de amônio e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi dissolvido em THF / ácido clorídrico 0,1 M (4:1; 50 ml).

Após 10 min foram adicionados acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio aquoso e a camada orgânica foi lavada com água salgada, seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,035 g; 21 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1640 cm^{-1} .

$\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 303 nm (ϵ_m 24 800);

δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,31 (3H, s, 15- H_3), 6,31 (1H, s, 2-H), 6,52 (1H, s, isoxazole-H) e 7,63 (1H, s, oxazole);

δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 19,7 (C-15), 20,8 (C-14), 31,6 (C-9), 39,6 (C-8), 42,8 (C-12), 43,0 (C-4), 55,5 (C-10), 61,3 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 75,0 (C-5), 103,5 (isoxazole-4), 112,3 (C-2), 128,7 (oxazole-4), 136,7 (oxazole-3), 140,6 (oxazole-5), 150,5 (C-3), 160,9 (isoxazole-5) e 162,9 (C-1);

m/z 512 (M^+ , 8 %) e 227 (79).

Exemplo 6

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)-oxazole e

2-(1-Norisomon-2-il)-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)-oxazole

a) 5-Diazoacetil-3-metoxiisoxazole

Ácido 3-metoxiisoxazole-5-carboxílico (1,5 g; 10 mmol),

cloreto de tionilo (10 ml) e DMF (1 gota) foram refluxados durante 1 h, em seguida evaporados e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 ml) e adicionado lentamente a diazometano (ca. 35 mmol) em éter (100 ml) a 0 °C. Após 1 h a 0 °C o excesso de diazometano foi separado por sopro com árgon e a solução foi evaporada para dar 5-diazoacetil-3-metoxiisoxazole na forma de rombos castanhos claros a partir de éter / hexano (1,7 g; 60 %);

δ_H (CDCl₃ - CD₃OD) 3,8 (3H, s, CH₃), 6,0 (1H, s, -CH=N₂) e 6,3 (1H, s, isoxazole).

b) 2-Clorometil-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)oxazole

A diazocetona anterior (1,5 g; 9 mmol) em cloroacetoni-
trilo (20 ml) foi lentamente adicionada a uma solução de cloreto
de alumínio (2,7 g; 20 mmol) em cloroacetoni-
trilo (20 ml) a 20 °C. Após 30 min a 20 °C foram adicionados água e éter. A
camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi cromatogra-
fado (sílica, éter / hexano) para dar 2-clorometil-5-(3-metoxi-5-
isoxazolil)oxazole na forma de um pó branco (0,7 g; 37 %);

δ_H (CDCl₃) 4,0 (3H, s, CH₃), 4,7 (2H, s, CH₂), 6,2
(1H, s, isoxazole) e 7,6 (1H, s, oxazole);
 m/z 214 (M^+ , 48 %) e 179 (100).

c) 2-Dietilfosfonometil-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)-
oxazole

O cloreto anterior (0,43 g; 2 mmol) e trietilfosfito
(0,32 ml; 2 mmol) foram conjuntamente aquecidos a 160 °C durante
30 min e em seguida fez-se uma cromatografia (sílica, metanol /
diclorometano) para dar 2-dietilfosfonometil-5-(3-metoxi-5-isoxa-
zolil)oxazole na forma de um óleo amarelo (0,56 g; 89 %);



δ_H ($CDCl_3$) 1,3 (6H, m, CCH_3), 3,5 (2H, d, J 22 Hz, PCH_2), 4,2 (7H, m, OCH_2 , OCH_3), 6,2 (1H, isoxazole) e 7,5 (1H, s, oxazole).

d) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)oxazole

A uma solução do fosfonato anterior (0,57 g; 1,8 mmol) em DME (3 ml) foi adicionado a 0 °C hidreto de sódio (0,10 g; 50 % em óleo; 2,0 mmol) e, após 20 min a 0 °C, foram adicionados TMS-protetido cetona (1,04 g; 2,0 mmol) em DME (2 ml). Depois de 1,5 h a 20 °C foram adicionados cloreto de amônio aquoso e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi dissolvido em THF / ácido clorídrico 0,1 M (4:1; 100 ml).

Após 10 min foram adicionados acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio aquoso e a camada orgânica foi lavada com água salgada, seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado (sílica, metanol / diclorometano) para dar: o isômero Z na forma de uma espuma branca (0,11 g; 13 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1660 cm^{-1} .

$\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 298 nm (ϵ_m 19 600);

δ_H (CDCl_3) 0,93 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,14 (3H, d, J 0,9 Hz, 15- H_3), 4,03 (3H, s, OCH₃), 6,12 (1H, s, isoxazole), 6,29 (1H, s, 2-H) e 7,47 (1H, s, oxazole);

δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 20,6 (C-14), 27,6 (C-15), 31,7 (C-9), 36,2 (C-4), 38,8 (C-8), 42,9 (C-12), 56,0 (C-10), 57,4 (Ome), 61,4 (C-11), 65,5 (C-16), 67,1 (C-6), 70,1 (C-7), 71,3 (C-13), 76,9 (C-5), 92,2 (isoxazole-4), 111,7 (C-2), 126,3 (oxazole-4), 139,2 (oxazole-5), 153,4 (C-3), 159,2 (isoxazole-5), 162,1 (C-1) e 172,4 (isoxazole-3);

m/z 464 (M^+ , 11 %) e 220 (100);

e o isômero E na forma de uma espuma branca (0,18 g; 22 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1660 cm^{-1} .

$\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 298 nm (ϵ_m 23 500);

δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,31 (3H, s, 15- H_3), 4,05 (3H, s, OMe), 6,07 (1H, s, isoxazole), 6,26 (1H, s, 2-H) e 7,51 (1H, s, oxazole);

δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 19,7 (C-15), 20,8 (C-14), 31,6 (C-9), 39,6 (C-8), 42,8 (C-12), 43,0 (C-4), 55,5 (C-10), 57,3 (Ome), 61,3 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 75,0 (C-5), 91,6 (isoxazole-4), 112,3 (C-2), 127,4 (oxazole-4), 139,9 (oxazole-5), 149,9 (C-3), 159,8 (isoxazole-5), 162,4 (C-1) e 172,4 (isoxazole-3);

m/z 464 (M^+ , 9 %) e 220 (100).

Exemplo 7

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)-oxazole

a) 3-Isopropil-isoxazole-5-carboxilato de metilo

Uma solução de isobutiraldoxima (8,5 g; 0,10 mmol) em diclorometano (100 ml) foi lentamente adicionada a uma mistura de hipoclorito de sódio aquoso 1,3 M (100 ml; 0,13 mmol), propiolato de metilo (8,9 ml; 0,10 mmol) e diclorometano (100 ml) a 0 °C até 10 °C (interna). Após 1 h a esta temperatura a camada orgânica foi seca e evaporada para dar 3-isopropil-isoxazole-5-carboxilato de metilo na forma de um óleo azul (11,5 g; 70 %);

δ_H (CDCl₃) 1,3 (6H, d, $\underline{J}$ 7,0 Hz, OMe), 3,2 (1H, sept, $\underline{J}$ 7,0 Hz, CHMe₂), 4,0 (3H, s, OMe) e 6,9 (1H, s, isoxazole).

b) Ácido 3-isopropil-isoxazole-5-carboxílico

O éster anterior (11,5 g; 170 mmol) e hidróxido de sódio aquoso 1 M (75 ml; 75 mmol) foram aquecidos até 100 °C, em seguida arrefecidos, acidificados e extractados com éter que foi seco e evaporado para dar o ácido 3-isopropil-isoxazole-5-carboxílico na forma de um óleo verde pálido (10,8 g; 89 %);

δ_H (CDCl₃) 1,3 (6H, d, $\underline{J}$ 7,0 Hz, Me), 3,2 (1H, sept, $\underline{J}$ 7,0 Hz, CHMe₂) e 7,0 (1H, s, isoxazole).

c) 5-Diazoacetil-3-isopropil-isoxazole

O ácido anterior (4,8 g; 31 mmol) e cloreto de tionilo



(15 ml) foram refluxados conjuntamente durante 1 h, em seguida evaporados e o resíduo foi adicionado lentamente a diazometano (ca. 70 mmol) em éter (200 ml) a 0 °C. Após 1 h a 0 °C o excesso de diazometano foi separado por sopro com argon e a solução foi evaporada para dar 5-diazoacetil-3-isopropil-isoxazole na forma de um sólido amarelo a partir de éter / hexano (1,7 g; 32 %);

δ_H (CDCl₃) 1,3 (6H, d, J 7,0 Hz, Me), 3,2 (1H, sept, J 7,0 Hz, CHMe₂) 6,1 (1H, s, -CH=N₂) e 6,9 (1H, s, isoxazole).

d) 2-Clorometil-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)oxazole

A diazocetona anterior (0,9 g; 5 mmol) em cloroacetoni-trilo (5 ml) foi lentamente adicionada a uma solução de cloreto de alumínio (1,6 g; 12 mmol) em cloroacetoni-trilo (5 ml) a 20 °C. Após 5 min a 20 °C foram adicionados éter e água. A camada orgânica foi seca e evaporada para dar 2-clorometil-5-(3-isopro-pil-5-isoxazolil)oxazole na forma de um sólido amarelo de baixo p.f. a partir de hexano (0,16 g; 18 %);

δ_H (CDCl₃) 1,3 (6H, d, J 7,0 Hz, Me), 3,2 (1H, sept, J 67,0 Hz, CHMe₂) 4,7 (2H, s, CH₂), 6,52 (1H, s, isoxazo-le) e 7,6 (1H, s, oxazole).

e) 2-Dietilfosfometil-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)-oxazole

O cloreto anterior (0,16 g; 0,9 mmol) e trietilfosfito (0,16 ml; 1,0 mmol) foram conjuntamente aquecidos durante 1 h a 160 °C e em seguida foram arrefecidos e fez-se uma cromatografia (sílica, metanol / diclorometano) para dar



2-dietilfosfonometil-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)oxazole na forma de um óleo amarelo (0,16 g; 54 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,4 (12H, m, Me), 3,2 (1H, d, J 7,0 Hz, $CHMe_2$), 3,5 (2H, d, J 22,0 Hz, CH_2P), 4,2 (4H, m, CH_2O), 6,5 (1H, isoxazole) e 7,6 (1H, s, oxazole).

f) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)-oxazole

A uma solução do fosfonato anterior (0,16 g; 0,50 mmol) em DME (3 ml) foi adicionado, a 0 °C, hidreto de sódio (24 mg; 55 % em óleo; 0,55 mmol) e, após 5 min a 0 °C, foi adicionada TMS-protetido cetona (0,26 g; 0,50 mmol). Depois de 2 h a 20 °C, foram adicionados cloreto de amônio aquoso e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi dissolvido em THF / ácido clorídrico 0,1 M (4:1; 25 ml).

Após 10 min foram adicionados acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio aquoso e a camada orgânica foi lavada com água salgada, seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (30 mg; 13 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1650 cm^{-1} .
 $\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 300 nm (ϵ_m 26 000);
 δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 1,32 (6H, d, J 7,0 Hz, CHMe_2), 2,31 (3H, s, 15- H_3), 3,10 (1H, sept, J 7,0 Hz, CHMe_2), 6,26 (1H, s, 2-H), 6,35 (1H, s, isoxazole) e 7,51 (1H, s, oxazole);
 δ_C (CDCl_3) 12,8 (C-17), 19,7 (C-15), 20,8 (C-14), 21,7 (CHMe_2), 26,4 (CHMe_2), 31,6 (C-9), 39,6 (C-8), 42,8 (C-12), 43,0 (C-4), 55,5 (C-10), 61,3 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 75,5 (C-5), 98,6 (isoxazole-4), 112,6 (C-2), 127,2 (oxazole-4), 139,2 (oxazole-5), 149,2 (C-3), 158,9 (isoxazole-5), 162,2 (C-1) e 169,6 (isoxazole-3);
 m/z 476 (M^+ , 11 %) e 232 (84);
 (Encontrado: M^+ 476,2517.
 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ requer M 476,2523).

Exemplo 8

5-(3-t-Butil-5-isoxazolil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

a) 3-t-Butil-isoxazole-5-carboxilato de metilo

Uma solução de pivaldoxima (7,5 g; 0,074 mmol) em diclorometano (75 ml) foi lentamente adicionada a uma mistura bem agitada de propiolato de metilo (6,7 ml; 75 mmol) e hipoclorito de sódio aquoso (75 ml) a 0 °C até 10 °C (interna). Após 1 h a 20 °C a camada orgânica foi seca e evaporada para dar 3-t-butil-isoxazole-5-carboxilato de metilo na forma de um óleo verde (9,1 g; 65 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,3 (9H, s, t_{Bu}), 3,8 (3H, s, OMe) e 6,8 (1H, s, het).

b) Ácido 3-t-butil-isoxazole-5-carboxílico

O éster anterior (9,1 g; 50 mmol) e hidróxido de sódio aquoso (75 ml; 1 M; 75 mmol) foram aquecidos até 100 °C, em seguida arrefecidos, acidificados e extractados com éter que foi seco e evaporado para dar o ácido 3-t-butil-isoxazole-5-carboxílico na forma de um pó branco (7,9 g; 96 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,4 (9H, s, t_{Bu}), 7,1 (1H, s, het) e 11,4 (1H, s, OH).

c) 3-t-Butil-5-diazoacetil-isoxazole

O ácido anterior (5,1 g; 30 mmol), cloreto de tionilo (10 ml) e DMF (0,1 ml) foram refluxados conjuntamente durante 1 h, em seguida evaporados e o residuo foi adicionado a diazometano (ca. 70 mmol) em éter (200 ml) a 0 °C. Após 1 h a 0 °C o excesso de diazometano foi separado por sopro com árgon e a solução foi evaporada para dar 3-t-butil-5-diazoacetil-isoxazole na forma de um sólido amarelo a partir de éter / hexano (3,3 g; 57 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,4 (9H, s, t_{Bu}), 6,1 (1H, s, $-CH=N_2$) e 6,9 (1H, s, het).

d) 5-(3-t-Butil-5-isoxazolil)-2-clorometil-oxazole

A diazocetona anterior (1,0 g; 5 mmol) em cloroacetoni-trilo (5 ml) foi lentamente adicionada a uma solução de trifluoreto de boro (1,2 g; 18 mmol) em cloroacetoni-trilo (10 ml) a 20 °C. Após 5 min, foram adicionados éter e água. A camada orgânica foi lavada com água salgada, seca e evaporada para dar



5-(3-t-butil-5-isoxazolil)-2-clorometil-oxazole na forma de um óleo amarelo (0,9 g; 75 %);

δ_H (CDCl₃) 1,4 (9H, s, t_{Bu}), 4,8 (2H, s, CH₂), 6,6 (1H, s, isoxazole) e 7,6 (1H, s, oxazole).

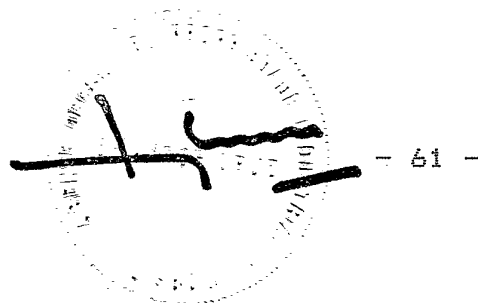
e) 5-(3-t-Butil-5-isoxazolil)-2-dietilfosfonometil-oxazole

O cloreto anterior (0,9 g; 3,8 mmol) e trietilfosfito (0,8 ml; 5,0 mmol) foram conjuntamente aquecidos durante 1 h a 160 °C e em seguida foram arrefecidos e fez-se uma cromatografia (sílica, metanol / diclorometano) para dar 5-(3-t-Butil-5-isoxazolil)-2-dietilfosfonometil-oxazole na forma de um óleo amarelo (0,9 g; 70 %);

δ_H (CDCl₃) 1,4 (15H, m, Me), 3,5 (2H, d, J 22,0 Hz, CH₂P), 4,2 (4H, m, CH₂O), 6,5 (1H, s, isoxazole) e 7,6 (1H, s, oxazole).

f) 5-(3-t-Butil-5-isoxazolil)2-(1-normon-2-il)-oxazole

A uma solução do fosfonato anterior (0,34 g; 1 mmol) em DME (2 ml), a 20 °C, foi adicionado hidreto de sódio (50 mg; 50 %; 1 mmol) e, após 10 min a 20 °C, foi adicionada TBDMS-protetido cetona (0,65 g; 1 mmol) em DME (2 ml). Depois de 4 h, foram adicionados cloreto de amónio aquoso e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo resultante foi cromatografado (sílica, éter / hexano) para dar o composto mencionado em título protegido e cru na forma de um óleo que foi dissolvido em THF (20 ml) que continha di-hidrato do fluoreto de tetra-n-butil-amónio (1,6 g; 5 mmol).



Após 16 h a 20 °C, foram adicionados acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado por duas vezes (sílica, metanol / diclorometano e depois metanol / acetato de metilo) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (80 mg; 16 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1650 cm^{-1} .
 $\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 299 nm (ϵ_{m} 23 700);
 δ_{H} (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,23 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 1,47 (9H, s, t_{Bu}), 6,28 (1H, s, 2-H), 6,39 (1H, s, isoxazole) e 7,52 (1H, s, oxazole);
 δ_{C} (CDCl_3) 12,7 (C-17), 19,7 (C-15), 20,6 (C-14), 29,5 (CMe_3), 31,6 (CMe_3), 42,1 (C-9), 39,6 (C-8), 42,8 (C-12), 43,0 (C-4), 55,5 (C-10), 61,4 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 75,0 (C-5), 98,6 (isoxazole-4), 112,4 (C-2), 127,1 (oxazole-4), 139,3 (oxazole-5), 149,4 (C-3), 158,7 (isoxazole-5), 162,2 (C-1) e 172,4 (isoxazole-3);
 m/z 490 (M^+ , 8 %) e 246 (100);
(Encontrado: M^+ 490,2654.
 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ requer M 490,2679).

Exemplo 9

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-etoxicarbonil-5-isoxazolil)-oxazole

a) 5-Hidroxi metil-isoxazole-3-carboxilato de etilo

Uma solução de cloro-oximinoacetato de etilo (30 g; 0,2 mmol) em acetato de etilo (200 ml) foi adicionada gota a gota a uma mistura de álcool propargílico (24 ml; 0,4 mmol), hidrogenocarbonato de potássio (60 g; 0,6 mmol), acetato de etilo

(800 ml) e água (10 ml) a 20 °C. Após 24 h a 20 °C a solução foi lavada com água e foi seca e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (23 g; 61 %);

δ_H (CDCl₃) 1,4 (3H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz, Me), 4,5 (2H, q, $\underline{J}$ 7,0 Hz, $\underline{CH_2}$ -Me), 5,0 (2H, s, $\underline{CH_2}$ -OH) e 6,8 (1H, s, het-H).

b) Acido 3-etoxicarbonil-isoxazole-5-carboxílico

O álcool anterior (20,4 g; 0,12 mmol) em acetona (120 ml) foi tratado gota a gota com reagente de Jones (100 ml; 2 M em ácido crómico; 0,20 mmol) a 15 °C até 20 °C (interna).

Após 30 min foram adicionados água salgada e éter. A camada orgânica foi lavada com hidrogeno-sulfito de sódio aquoso e água salgada e em seguida foi extractada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Este extracto foi levado a pH 2 e em seguida foi extractado por duas vezes com éter. Os extractos combinados foram lavados com água salgada, secos (MgSO₄) e evaporados para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (16 g; 70 %);

δ_H (acetona-d₆) 1,4 (3H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz, CH₃), 4,5 (2H, q, $\underline{J}$ 7,0 Hz, CH₂) e 7,5 (1H, s, isoxazole).

c) 5-Diazoacetil-isoxazole-3-carboxilato de etilo

O ácido anterior (6,0 g; 30 mmol) foi refluxado com cloreto de tionilo (10 ml) e DMF (0,1 ml) durante 2 h e em seguida foram evaporados para dar o cloreto de ácido na forma de um óleo amarelo, que foi adicionado a diazometano (ca. 70 mmol) em éter (200 ml) a 0 °C. Após 30 min a 0 °C a evaporação deu o

composto mencionado em título na forma de agulhas a partir de éter / hexano, contendo alguma cloroacetona (4,8 g; 48 %);

δ_H (CDCl₃) 1,45 (3H, t, J 7,0 Hz, CH₃), 4,52 (2H, q, J 7,0 Hz, CH₂), 6,24 (1H, s, het) e 7,37 (2H, s, CHN₂).

d) 2-Clorometil-5-(3etoxicarbonil-5-isoxazolil)-oxazole

A diazocetona anterior (4,8 g; 15 mmol) em cloroacetonitrilo (15 ml) foi adicionada a trifluoreto de boro (3,3 g; 50 mmol) em mais cloroacetonitrilo (30 ml) a 20 °C. Após 15 min, foram adicionados éter e água, e a camada orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada para dar um óleo que foi purificado por cromatografia (sílica, éter / hexano) para dar o composto mencionado em título novamente contaminado com cloroacetona (5,4 g; 98 %);

δ_H (CDCl₃) 1,45 (3H, t, J 7,0 Hz, CH₃), 4,52 (2H, q, J 7,0 Hz, MeCH₂), 4,84 (2H, s, CH₂Cl), 7,05 (1H, s, isoxazole) e 7,71 (2H, s, isoxazole).

e) 2-Dietilfosfonometil-5-(3-etoxicarbonil-5-isoxazolil)oxazole

O clorometiloxazole anterior (0,8 g; 2 mmol) e trietilfosfito (0,64 ml; 4 mmol) foram conjuntamente aquecidos durante 1 h a 160 °C e em seguida foram arrefecidos e cromatografados (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (0,5 g; 70 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,4 (6H, m, Me), 3,52 (2H, d, J 22,0 Hz, CH_2P), 4,3 (6H, m, CH_2D), 7,01 (1H, s, isoxazole) e 7,69 (1H, s, oxazole).

f) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-etoxicarbonil-5-isoxazolil)-oxazole

A uma solução do fosfonato anterior (0,57 g; 1,8 mmol) em DME (3 ml) foram adicionados, a 0 °C, hidreto de sódio (0,10 g x 50 % em óleo; 2,0 mmol) e, após 20 min a 0 °C, TMS-protegido cetona (1,04 g; 2,0 mmol) em DME (2 ml). Depois de 1,5 h a 20 °C, foram adicionados cloreto de amônio aquoso e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi dissolvido em THF / ácido clorídrico 0,1 M (4:1; 100 ml).

Após 10 min, foram adicionados acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio aquoso e a camada orgânica foi lavada com água salgada, foi seca e evaporada e o resíduo foi cromatografado (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,20 g; 20 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1740 e 1640 cm^{-1} ;
 $\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 306 nm (ϵ_m 20 700);
 δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 1,46 (3H, t, J 7,0 Hz, CH_3 de éster), 2,31 (3H, s, 15- H_3), 4,50 (2H, q, J 7,0 Hz, CH_2 de éster), 6,31 (1H, s, 2-H), 6,88 (1H, s, isoxazole) e 7,63 (1H, s, oxazole);

δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 14,1 (CH_3 de éster), 19,7 (C-15), 20,8 (C-15), 20,8 (C-14), 31,6 (C-9), 39,6 (C-8), 42,8 (C-12), 43,0 (C-4), 55,5 (C-10), 61,3 (C-11), 62,4 (CH_2 de éster), 65,5 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,3 (C-13), 75,0 (C-5), 100,6 (isoxazole-4), 112,2 (C-2), 120,7 (oxazole-4), 138,1 (oxazole-5), 150,5 (C-3), 156,7 (CO de éster), 159,5 (isoxazole-5), 161,0 (C-1) e 162,9 (isoxazole-3);

m/z 506 (M^+ , 4 %) e 262 (100);

(Encontrado: M^+ 506,2266.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$ requer M 506,2264).

Exemplo 10

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-formil-5-isoxazolil)-oxazole

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-etoxicarbonil-5-isoxazolil)-oxazole (0,25 g; 0,5 mmol) (Exemplo 9) em THF (10 ml) a 20 °C foi tratado com trietilamina (0,28 ml; 2,0 mmol) e cloro(trimetil)silano (0,26 ml; 2,0 mmol) durante 3 h e em seguida foi filtrado e evaporado. O resíduo, em diclorometano (5 ml) a 0 °C, foi tratado com hidreto de diisobutil-alumínio (0,7 x 1,5 M em tolueno; 1,0 mmol) durante 15 min e em seguida a mistura de reação foi extinta e evaporada. O resíduo foi dissolvido em THF / água (4:1; 25 ml) e foi-lhe adicionado ácido clorídrico (5 M; 20 gotas).

Após 5 min foi adicionado acetato de etilo e a solução foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso, foi seca e evaporada. O resíduo foi cromatografado (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título (0,15 g; 56 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1710 cm^{-1} ;
 $\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 300 nm (ϵ_m 26 600);
 δ_H (DMSO- d_6) 0,83 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,15 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,32 (3H, s, 15- H_3), 7,31 (1H, s, isoxazole), 8,02 (1H, s, oxazole) e 10,13 (1H, s, CHO);
 δ_C (CDCl $_3$) 12,5 (C-17), 19,7 (C-15), 20,6 (C-14), 31,7 (C-9), 39,6 (C-8), 42,6 (C-12), 43,0 (C-4), 54,5 (C-10), 61,1 (C-11), 65,6 (C-16), 68,6 (C-6), 70,2 (C-7), 70,9 (C-13), 75,1 (C-5), 97,2 (isoxazole-4), 112,3 (C-2), 128,7 (oxazole-4), 138,9 (oxazole-5), 151,2 (C-3), 162,0, 162,2, 162,4 (C-1, isoxazole-3 e -5) e 184,2 (CHO);
 m/z 462 (M^+ , 17 %) e 218 (100);
 (Encontrado: M^+ 462,2011.
 $C_{23}H_{30}N_2O_4$ requer M 462,2002).

Exemplo 11

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-hidroximetil-5-isoxazolil)-oxazole

Foi adicionado boro-hidreto de sódio (5 mg; 0,12 mmol) a 2-(1-normon-2-il)-5-(3-formil-5-isoxazolil)-oxazole (Exemplo 10) (23 mg; 0,045 mmol) em metanol (1 ml) a 20 °C. Após 30 min foi adicionado ácido acético (3 gotas) e a solução foi evaporada e cromatografada para se obter o composto mencionado em título (16 mg; 74 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1650 cm^{-1} ;

$\gamma_{\text{máx}}$ (EtOH) 300 nm (ϵ_{m} 23 200);

δ_{H} (DMSO- d_6) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,23 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,29 (3H, s, 15- H_3), 4,73 (2H, s, CH_2OH), 6,31 (1H, s, 2-H), 6,61 (1H, s, oxazole) e 7,57 (1H, s, oxazole);

δ_{C} (CDCl_3) 12,5 (C-17), 19,7 (C-15), 20,7 (C-14), 31,7 (C-9), 39,6 (C-8), 42,6 (C-12), 42,9 (C-4), 55,6 (C-10), 56,2 (CH_2OH), 65,6 (C-16), 68,6 (C-6), 70,2 (C-7), 71,1 (C-13), 75,1 (C-5), 99,5 (isoxazole-4), 112,3 (C-2), 127,4 (oxazole-4), 139,0 (oxazole-5), 150,2 (C-3), 159,4 (C-1, isoxazole-5), 162,6 (C-1) e 164,4 (isoxazole-3);

m/z 464 (M^+ , 9 %) e 220 (100);

(Encontrado: M^+ 464,2128.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ requer M 464,2159).

Exemplo 12

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-metilisoxazol-5-il)oxazole

a) 3-Metilisoxazole-5-carboxaldeído

Uma mistura de 3-metilisoxazole-5-metanol (2 g), dióxido de manganês activo (3 g) e benzeno (20 ml) foi refluxada sob um dispositivo de Dean e Stark durante 2 h e em seguida foi filtrada e evaporada para dar o aldeído na forma de lâminas brancas (1,0 g; 49 %);

δ_{H} (CDCl_3) 2,5 (3H, s, Me), 7,0 (1H, s, isoxazole) e 10,1 (1H, s, CHO);

b) Tris(trimetilsilil)-N-dimetilaminometil-monamida

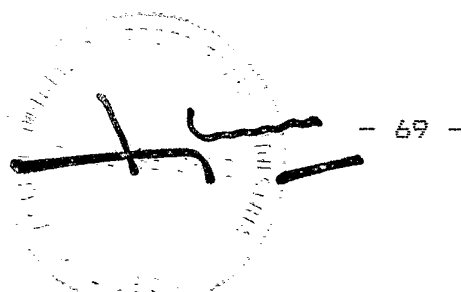
(i) Uma mistura de monamida (1,7 g; 5 mmol), trietilamina (2,8 ml; 20 mmol), clorotrimetilsilano (2,5 ml; 20 mmol) e THF (50 ml) foi agitada durante 2 h a 20 °C e em seguida foi filtrada e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, diclorometano / metanol) para dar tris(trimetilsililo)-monamida na forma de um óleo incolor.

Este foi dissolvido em N,N,N',N'-tetrametilmetileno-diamina (20 ml) contendo ácido acético (20 gotas). Após 18 h a 20 °C uma evaporação e uma cromatografia (sílica, metanol / diclorometano) deu tris(trimetil)silil-N-(dimetilaminometil)-monamida na forma de uma espuma (0,5 g; 20 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3300, 1660, 1640 e 1250 cm^{-1} ;
 δ_{H} (CDCl_3) 0,93 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,22 (3H, s, 15- H_3), 2,29 (6H, s, NMe_2), 4,11 (2H, d, J 6,0 Hz, 1'- H_2), 5,62 (1H, s, 2-H) e 6,0 (1H, bt, NH).

(ii) Foi adicionado sal de Eschenmoser (iodeto de N,N-dimetilmetilenoamónio; 0,4 g; 2,0 mmol) a uma solução de tris(trimetilsilil)monamida (1,0 g; 1,8 mmol) em tetra-hidrofurano (20 ml) a 20 °C. Após 1 h a 20 °C a solução foi repartida entre hidrogenocarbonato de sódio aquoso e acetato de etilo.

A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título idêntico ao preparado anteriormente (0,8 g; 72 %).



c) Tris(trimetilsilil)-N-tosilmetilmonamida

A tris(trimetilsilil)-N-dimetilaminometilmonamida anterior (1,0 g; 1,6 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml) a 0 °C foi tratada com iodometano (0,6 ml; 19 mmol). Após 60 min a mistura foi evaporada até à secura e foram adicionados DMF (20 ml), p-toluenossulfonato (0,5 g; 2,3 mmol) e trietilamina (0,6 ml; 4,3 mmol).

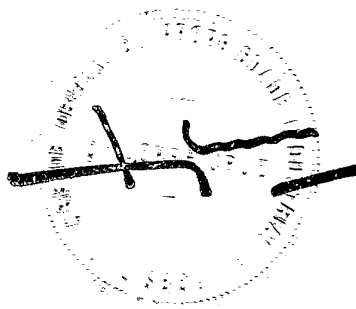
Após 18 h a partição entre hidrogenocarbonato de sódio / acetato de etilo e uma cromatografia (sílica, metanol / diclorometano) deu tris(trimetilsilil)-N-(tosilmetil)monamida na forma de um óleo incolor (1,00 g; 85 %);

δ_H (CDCl₃) 0,91 (3H, d, J 7,0 Hz, 17-H₃), 1,23 (3H, d, J 7,0 Hz, 14-H₃), 2,02 (3H, s, 15-H₃), 2,42 (3H, s, aril-Me), 4,72 (2H, d, J 7,0 Hz, 1'-H₂), 5,59 (1H, s, 2-H), 6,10 (1H, t, J 7,0 Hz, NH), 7,28 (2H, t, J 8,0 Hz, aril) e 7,75 (2H, d, J 8,0 Hz, aril).

d) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-metil-5-isoxazolil)-oxazole

Foi adicionado tetracloreto de carbono (0,15 ml; 1,5 mmol) a uma solução que continha a tris(trimetilsilil)-N-tosilmetilmonamida (90 mg; 0,12 mmol), 3-metilisoxazole-5-carboxaldeído (33 mg; 0,30 mmol), trifenilfosfina (120 mg; 0,45 mmol), trietilamina (0,09 ml; 0,60 mmol) e acetonitrilo (1 ml) a 20 °C.

Após 2h a 20 °C a partição entre hidrogenocarbonato de sódio aquoso / acetato de etilo e uma cromatografia (sílica, éter / hexano) deu 5-(3-metil-5-isoxazolil)-2-(1-normon-2-il)-4-tosil-2-isoxazolina de tris(trimetilsililo) na forma de uma espuma branca (0,055 g; 56 %);



δ_H ($CDCl_3$) 0,91 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 7,0 Hz, 14- H_3), 2,13 (3H, s, 15- H_3), 2,30 (3H, s, het-Me), 2,43 (3H, s, aril-Me), 5,36 (1H, d, J 5,0 Hz, oxazolina-5H), 5,82 (1H, s, 2-H), 6,03 (1H, t, J 5,0 Hz, oxazolina-4H), 6,21 (1H, s, isoxazole-H), 7,37 (2H, d, J 8,0 Hz, aril) e 7,82 (2H, d, J 8,0 Hz, aril).

Uma mistura desta oxazolina (55 mg; 0,07 mmol), DBU (2 gotas) e acetonitrilo (1 ml) foi agitada durante 1 h a 20 °C e, em seguida, a partição entre acetato de etilo / cloreto de amônio aquoso e uma cromatografia (sílica, éter / hexano) deu o tris(trimetilsililo) protegido do composto mencionado em título que foi desprotegido como na preparação anterior para dar o composto mencionado em título (20 mg; 49 %) idêntico ao do Exemplo 4.

Exemplo 13

2-(1-Normon-2-il)-5-(3-pirrolidin-1-il-5-isoxazolil)-oxazole

a) Ácido 3-(1-pirrolidinil)isoxazole-5-carboxílico

Ácido 3-bromoizoxazole-5-carboxílico (5 g; 26 mmol) e pirrolidina (50 ml; 600 mmol) foram refluxados a 80 °C durante 66 h e em seguida foram adicionados a ácido clorídrico 5 M (125 ml) para dar um pH resultante igual a 2. O produto foi extractado utilizando éter dietílico, a camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar o ácido 3-(1-pirrolidinil)isoxazole-5-carboxílico na forma de rombos brancos (2,31 g; 49 %);

δ_H ($CDCl_3$) 2,0 (4H, m, CH_2), 3,3 (4H, m, N- CH_2) e 6,45 (1H, s, isoxazole);

b) 3-(1-Pirrolidinil)isoxazole-5-carboxaldeído

Ao ácido anterior (2,28 g; 12,5 mmol) em tetra-hidrofurano foram adicionados trietilamina (1,7 ml; 12,5 mmol) e clorofornato de isobutilo (4,7 ml; 12,5 mmol) sob azoto a 0 °C. Após 30 min foi adicionado N,O-dimetil-hidroxilamina (3,66 g; 37,5 mmol) em diclorometano (36 ml). Após 1/4 h a 0 °C foi adicionada água e a camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e evaporada.

Ao produto (0,9 g; 4 mmol), em tetra-hidrofurano (7 ml), foi adicionado hidreto de diisobutil-alumínio em tolueno (14 ml, excesso) a 0 °C sob azoto. Foram adicionados metanol (30 ml) e ácido clorídrico 1 M e o produto foi extractado com acetato de etilo, seca ($MgSO_4$) e evaporado e o resíduo foi cromatografado (sílica, acetato de etilo) para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (0,214 g; 33 %);

δ_H ($CDCl_3$) 2,4 (4H, m, CH_2), 3,3 (4H, m, N- CH_2), 6,4 (1H, s, isoxazole) e 9,75 (1H, s, aldeído).

c) 2-(1-Normon-2-il)-5-(3-pirrolidin-1-il-5-isoxazolil)oxazole

A uma solução do aldeído anterior (0,275 g; 1,66 mmol) em acetonitrilo (35 ml) foi adicionado, a 20 °C, tris(trimetilsilil)-N-tosilmetilmonamida (1,513 g; 2,08 mmol), trifenilfosfina (1,749 g; 6,66 mmol), trietilamina (1,38 ml; 10 mmol) e hexaclo-roetano (3,95 g; 16,66 mmol). Após 15 min foram adicionados hidrogenocarbonato de sódio aquoso e acetato de etilo e a camada

orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e evaporada, e o resíduo foi cromatografado (sílica, acetato de etilo / hexano).

A uma solução do produto em acetonitrila (3 ml) foram adicionadas quatro gotas de DBU a 20 °C. Após 1/4 h foram adicionados cloreto de amônio aquoso e acetato de etilo e a camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e evaporada. Ao resíduo foram adicionados tetra-hidrofurano (4 ml), água (1 ml) e duas gotas de ácido clorídrico 5 M.

Após 5 min foram adicionados solução de hidrogenocarbonato de sódio aquoso e acetato de etilo e a camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e evaporada, e o resíduo foi cromatografado (sílica, metanol / diclorometano) para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (0,039 g; 13 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1665 cm^{-1} ;
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 299 nm (ϵ_m 22 200);
 δ_H (CDCl_3) 0,94 (3H, d, CH_3), 1,22 (3H, d, CH_3), 2,0 (4H, m, CH_2), 2,21 (3H, s, CH_3), 3,35 (4H, m, N- CH_2), 6,0 (1H, s, isoxazole), 6,25 (1H, s olifina), e 7,5 (1H, s, isoxazole);

m/z 503 (M^+ , 30 %) e 259 (100);

Exemplo 14

5-(2-Furil)-2-(1-norborn-2-il)-oxazole

a) Hidrocloreto de 2-aminoacetilfurano

Foi adicionado bromo (2,1 ml) a uma solução de 2-acetilfurano (5,5 g) em éter (100 ml). Quando desapareceu a cor do bromo a solução foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de

sódio e água salgada e, em seguida, foi seca (MgSO_4) e rapidamente reduzida até dar um óleo. O óleo foi dissolvido em cloreto de metileno (25 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 1 h com hexametileno-tetramina (7 g).

O produto foi separado por filtração e lavado com cloreto de metileno e, em seguida, foi seco e redissolvido em etanol (40 ml) - ácido clorídrico concentrado (20 ml). Após duas horas, a mistura de reacção foi arrefecida num frigorífico e o produto foi separado por filtração e, em seguida, foi recristalizado a partir de água para produzir o produto final (1,7 g; 21 %);

δ_{H} (DMSO- d_6) 4,3 (2H, m, CH_2), 6,25 (1H, m, 4-H), 7,63 (1H, d, 3-H), 8,08 (1H, m, 5-H) e 8,52 (3H, br, NH_3);

b) N-[2-Oxo-2-(2-furil)etil]monoamida

Foi adicionando o hidrocloreto de 2-aminoacetilfurano (0,808 g) em água (5 ml) a uma solução de anidrido misto isobuto-xifórmico de ácido mónico (5 mmol) a 0 °C em THF (25 ml).

A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e, em seguida, foi vertida em água (100 ml) e extractada com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram lavados com solução de hidrogenocarbonato de sódio, água salgada e, em seguida, foram secos (MgSO_4) e evaporados até dar um óleo.

A cromatografia sobre sílica (10 g), eluindo com metanol a 8 % em diclorometano, deu o produto na forma de um óleo (0,71 g; 31 %);



$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3420, 1680, 1663, 1637, 1572 e 1506 cm^{-1} ;

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 269 nm (ϵ_m 16 324), e 221 nm (15 239)

δ_H (CDCl_3) 0,90 (3H, d, 17- H_3), 1,17 (3H, d, 14- H_3), 2,15 (3H, s, 15- H_3), 4,58 (2H, d, 1'- H_2), 5,78 (1H, s, 2-H), 6,51 (1H, m, 4''-H), 6,78 (1H, t, NH), 7,27 (1H, d, 3''-H) e 7,59 (1H, m, 5''-H).

c) 5-(2-Furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

Foi adicionado cloreto de tricloroacetilo (0,22 ml; 4,5 eq) a uma solução do derivado de monamida (200 mg) [preparado em (b)], em cloreto de metileno (20 ml), piridina (0,22 ml; 6 eq) e DMAP (poucos cristais) a 0 °C.

Após 1 h a solução foi evaporada até à secura e o residuo foi dissolvido em metanol (30 ml) e tratado com carbonato de potássio (0,44 g; 6 eq) e umas poucas gotas de água. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, foi evaporada até à secura e o residuo foi dissolvido em acetato de etilo que foi lavado com água salgada.

Após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente o produto cru foi cromatografado sobre sílica (5 g) eluindo com metanol a 0 até 6 % em diclorometano para produzir o produto puro (30 mg; 16 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 1652 e 1540 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 306 nm (ϵ_m 20 238), e 232 nm
(7 006);

δ_H (CDCl_3) 0,90 (3H, d, 17- H_3), 1,17 (3H, d, 14- H_3),
2,27 (3H, s, 15- H_3), 6,21 (1H, m, 2-H), 6,50 (2H, m, 5'-H
e 4''-H), 7,20 (1H, m, 3''-H) e 7,41 (1H, m, 5''-H).

Exemplo 15

5-(5-Bromo-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)-oxazole

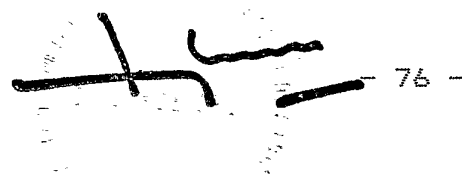
a) 5-Bromo-2-bromoacetilfurano

Foram aquecidos sob refluxo durante 3 h ácido 5-bromo-
-2-furânico (10 g; 52 mM) e cloreto de tionilo (10 ml; 136 mM). O
cloreto de tionilo foi em seguida evaporado sob pressão reduzida
e o resíduo foi seco sob vácuo para dar o cloreto de ácido
(10,2 g; 93 %);

δ_H (CDCl_3) 7,33 (1H, d, 3-H) e 6,6 (1H, d, 4-H).

Este cloreto de ácido (8 g) em diclorometano (50 ml)
foi adicionado gota a gota a diazometano (ca. 80 mM) em éter
(250 ml) a 0°C com agitação. A mistura foi agitada a 0°C
durante 2 h. Depois deste intervalo de tempo foi cuidadosamente
adicionado ácido bromídrico conc. (50 ml) e, em seguida, a
mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante
30 min.

A mistura foi diluída com acetato de etilo e depois de
se separar a fase aquosa foi lavada com água salgada. A solução

 76 -

de acetato de etilo foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar a bromoacetona (9,5 g; 92 %);

δ_{H} (CDCl_3) 7,4 (1H, d, 3-H), 6,55 (1H, d, 4-H) e 4,27 (2H, s, CH_2).

b) Hidrocloreto de 2-aminoacetil-5-bromofurano

Foi adicionada hexamina (4,8 g; 34 mM) em diclorometano a 5-bromo-2-bromoacetilfurano (9 g; 33 mM) em diclorometano com agitação. Após agitação à temperatura ambiente durante 1,5 h o sólido resultante foi separado por filtração e seco. Este sólido foi agitado numa mistura de metanol (50 ml), água (50 ml) e ácido clorídrico concentrado (15 ml) durante 24 h.

A mistura foi em seguida evaporada para dar o hidrocloreto de amina na forma de um sólido de cor creme que foi recristalizado a partir de água para dar o produto final (4,5 g; 55 %);

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8,75 (brs, NH), 7,93 (1H, d, 3-H), 7,12 (1H, d, 4-H) e 4,4 (2H, s, CH_2).

c) 5-(5-Bromo-2-furil)-2-(normon-2-il)oxazole

Converteu-se ácido mónico (2,85 g; 8,3mM) para o anidrido misto de isobutiloxilo procedendo-se em seguida à reacção com hidrocloreto de 2-amino-5-bromofurano (2 g; 8,3 mM) para dar a cetoamida (1,55 g; 35 %) após purificação por cromatografia sobre sílica (gradiente de metanol em diclorometano);



δ_H ($CDCl_3$) 7,27 (1H, d, 4'-H), 6,93 (1H, t, NH), 6,53 (1H, d, 3-H), 5,83 (1H, s, 2-H), 4,6 (2H, d, CH_2CD), 2,15 (3H, s, 15- H_3), 1,2 (3H, d, 14- H_3) e 0,9 (3H, d, 17- H_3).

Esta cetoamida (1,4 g) foi ciclizada para dar o oxazole (550 mg; 40,6 %) depois de cromatografia em coluna sobre sílica (gradiente de metanol em diclorometano);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3390 e 1660 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 312 nm (ϵ_m 18 465);
 δ_H ($CDCl_3$) 7,25 (1H, s, 4'-H), 6,53 (1H, t, 3''-H), 6,40 (1H, d, 4''-H), 6,25 (1H, s, 2-H), 2,27 (3H, s, 15- H_3), 1,24 (3H, d, 14- H_3) e 0,93 (3H, d, 15- H_3);
 m/z (rel. int.) 511 (M^+ , 10 %), 366 (4), 296 (8) e 269 (87) (Encontrado: 511,1197. $C_{23}H_{30}NO_7Br$ requer: 511,1206).

Exemplo 16

5-(3-Furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

a) 3-Bromoacetilfurano

Foi adicionado lentamente cloreto de 3-furoilo (5 g; 38 mM) em diclorometano (40 ml) a diazometano (ca. 80 mol) em éter (250 ml) a 0 °C com agitação. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 1,5 h. Depois deste intervalo de tempo foi cuidadosamente adicionado ácido bromídrico concentrado (50 ml) a 0 °C e, em seguida, a mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante 0,5 h.

A mistura foi diluída com água e acetato de etilo. As duas camadas foram separadas e a solução de acetato de etilo foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso e água, sendo em seguida seca (MgSO_4). O acetato de etilo foi evaporado para dar o brometo (6,25 g; 86 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1680, 1560 e 1410 cm^{-1} .

δ_{H} (CDCl_3) 8,2 (1H, d, 2-H), 7,48 (1H, t, 4-H), 6,8 (1H, d, 5-H) e 4,23 (2H, s, CH_2).

b) Hidrocloreto de 3-aminoacetilfurano

Foi dissolvido 3-bromoacetilfurano (5,5 g) em acetona (45 ml) e água (15 ml) e, em seguida, foi tratado com azida de sódio (2,08 g). A mistura foi agitada durante 1,5 h e, em seguida, diluída com água e extractada com éter. Os extractos de éter foram lavados com água salgada, secos (MgSO_4) e evaporados. O resíduo foi recebido em etanol (200 ml) e ácido clorídrico 1 M (50 ml) e, em seguida, hidrogenado sobre carvão vegetal à pressão atmosférica.

A mistura foi em seguida filtrada e evaporada para dar um sólido que foi triturado com acetona para dar um sólido branco (2,48 g; 53 %);

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8,87 (1H, d, 2-H), 7,9 (1H, t, 4-H), 6,92 (1H, d, 5-H) e 4,33 (2H, s, CH_2).

c) N-[2-(3-Furil)-2-oxoetil]monamida

Convertiu-se ácido mónico (3,2 g; 9,3 mM) para o seu anidrido misto de isobutiloxilo procedendo-se em seguida à reacção com hidrocloreto de 3-aminoacetilfurano (1,5 g; 9,3 mM)

para dar a monamida (2,2 g; 52 %) após cromatografia sobre sílica (eluente de metanol em diclorometano);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3390, 1690, 1660 e 1630 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 218 nm (ϵ_m 21 988);
 δ_H (CDCl_3) 8,17 (1H, d, 2''-H), 7,49 (1H, t, 4''-H), 6,81 (1H, st, 5''-H), 6,54 (1H, t, NH), 5,80 (1H, s, 2-H), 4,6 (2H, d, HNCH_2CO), 2,21 (3H, s, 15- H_3), 1,23 (3H, m, 14- H_3) e 0,94 (3H, d, 17- H_3);
 δ_C (CDCl_3) 189,9 (C-2'), 167,3 (C-1), 152,3 (C-3), 147,9 (C-2''), 144,4 (C-5''), 124,9 (C-3''), 119,3 (C-2), 108,1 (C-4''), 74,7 (C-5), 70,7 (C-13), 70,2 (C-7), 68,7 (C-6), 65,1 (C-16), 60,8 (C-11), 55,5 (C-10), 46,8 (C-1'), 42,5 (C-4 e C-12), 39,5 (C-8), 31,5 (C-9), 20,5 (C-14), 18,7 (C-15) e 12,4 (C-17);
 m/z 451 (M^+ , 2 %), 349 (4), 306 (14), 227 (28) e 207 (86) (Encontrado: 451,2201. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ requer: 451,2206).

d) 5-(Furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

A N-[2-(3-furil)-2-oxoetil]monamida (1,8 g) foi ciclizada para dar o oxazole requerido (0,625 g; 36,6 %) depois de cromatografia sobre sílica (eluindo com metanol em diclorometano);

~~_____~~ - 80 -

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3400 (br), 1705, 1500, 1380 e 1335 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 290 nm (ϵ_m 14 663);
 δ_H (CDCl_3) 7,74 (1H, s, 2''-H), 7,47 (1H, t, 4''-H),
7,11 (1H, s, 4'-H), 6,61 (1H, d, 5''-H), 6,24 (1H, s,
2-H), 2,29 (3H, s, 15-H₃), 1,23 (3H, d, 14-H₃) e 0,93
(3H, d, 1-H₃);
 δ_C (CDCl_3) 160,4 (C-1), 146,7 (C-3), 143,8 (C-2''),
143,6 (C-5'), 138,7 (C-5''), 122,0 (C-4'), 114,4 (C-3''),
112,6 (C-2), 107,4 (C-4''), 75,1 (C-5), 70,9 (C-13),
70,2 (C-7), 68,6 (C-6), 65,3 (C-16), 61,0 (C-11), 55,4
(C-10), 42,5 (C-4 e C-12), 39,3 (C-8), 31,5 (C-9), 20,6
(C-14), 19,4 (C-15) e 12,5 (C-17);
 m/z (M^+ , 14 %), 361 (3), 218 (15) e 189 (100)
(Encontrado: 433,2100. $C_{23}H_{31}NO_7Br$ requer: 433,3100).

Exemplo 17

5-(5-Metil-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

a) Hidrocloreto de 2-aminoacetil-5-metilfurano

Foi adicionado bromo (2,1 ml) a uma solução de 2-acetil-5-metilfurano (6,2 g) em éter (100 ml). Quando desapareceu a cor do bromo a solução foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio e água salgada e, em seguida, foi seca (MgSO_4) e rapidamente reduzida até dar um óleo. O óleo foi dissolvido em cloreto de metileno (25 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 3 h com hexametileno-tetramina (7 g).

O produto foi separado por filtração e lavado com cloreto de metileno e, em seguida, foi seco e redissolvido em metanol (40 ml) - ácido clorídrico concentrado (20 ml). Após

1,5 h, a mistura de reacção foi arrefecida num banho de gelo e o produto foi separado por filtração e, em seguida, foi recristalizado a partir de água para produzir o composto mencionado em título (1,45 g; 16 %);

b) N-[2-Oxo-2-(5-metil-2-furil)etilmonamida

O hidrocloreto de 2-aminoacetil-5-metilfurano (0,7 g) foi adicionado a uma solução de anidrido misto de isobutiloxilo de ácido mónico (4 mM) a 5 °C em THF (40 ml) contendo trietilamina (0,56 ml).

Deixou-se processar a reacção de acordo com o método geral e a monamida foi isolada (1,3 g; 63 %);

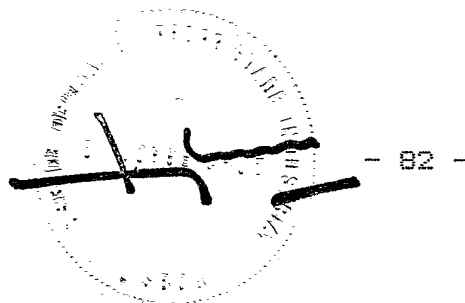
$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3400, 1660, 1630 e 1500 cm⁻¹.

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 282 nm (ϵ_m 16 900) e 219 nm (ϵ_m 16 400);

δ_H (CDCl₃) 0,94 (3H, d, J 7 Hz, 17-H₃), 1,24 (3H, d, J 6,5 Hz, 14-H₃), 2,22 (3H, s, 15-H₃), 2,43 (3H, s, 5''-Me), 4,61 (2H, d, J 5 Hz, colapsos até um singelete em CD₃OD, 1'-H₂), 5,81 (1H, s, 2-H), 6,20 (1H, d, J 4 Hz, 3''-H), 6,62-6,70 (1H, t, colapsos até um singelete em CD₃OD 2-H, -NH-), 7,25 (1H, d, J 4 Hz, 4''-H);

δ_C (CDCl₃) 12,7 (C-17), 14,1 (furano, CH₃), 18,9 (C-15), 20,8 (C-14), 31,7 (C-9), 39,5 (C-8), 42,6 (C-4), 42,7 (C-12), 45,3 (C-1'), 55,6 (C-10), 61,1 (C-11), 65,4 (C-16), 68,8 (C-6), 70,4 (C-7), 71,1 (C-13), 74,9 (C-5), 109,5 (C-4'), 119,6 (C-3'), 120,4 (C-2), 149,5 (C-2'), 152,2 (C-3), 158,8 (C-5'), 167,4 (C-1), 183,2 (C-2');

m/z 465 (M⁺, 20 %) e 221 (100 %).



c) 5-(5-Metil-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

A monamida (de (a); 0,63 g) foi ciclizada de acordo com o método geral para dar o oxazole mencionado em título (0,43 g; 71 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 1650 e 1580 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 313 nm (ϵ_m 21 600);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, $\underline{J}$ 7 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, 14- H_3), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (3H, s, 5'-Me), 6,15 (1H, singeleto alargado, 3'-H), 6,20 (1H, singeleto alargado, 2-H), 6,57 (1H, d, $\underline{J}$ 3 Hz, 4'-H) e 7,20 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 13,4 (5'- CH_3), 19,7 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,6 (C-8), 43,7 (C-12), 43,9 (C-4), 56,9 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 108,7 (C-4'), 109,4 (C-3'), 122,0 (C-4'), 143,1 (C-2'), 144,1 (C-3), 149,2 (C-2'), 154,4 (C-5') e 161,8 (C-5').

Exemplo 18

5-(5-Metoxycarbonil-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

a) 2-Acetilfurano-5-carboxilato de metilo

Cloreto estânico (4,6 ml; 39 mmol) e anidrido acético (15 ml; 160 mmol) a 5 °C sob argon foram tratados gota a gota com uma solução de furoato de metilo (4,2 ml; 39 mmol) em benzeno seco (20 ml). Ao completar-se a adição, o banho de arrefecimento foi removido e a mistura foi deixada durante três dias à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi em seguida neutralizada

cuidadosamente com solução de carbonato de potássio a 30 % e extractada com acetato de etilo.

Os extractos orgânicos foram lavados com água salgada, secos (MgSO_4) e evaporados. A cromatografia sobre sílica deu uma mistura de 2-acetilfurano-5-carboxilato de metilo contaminado com 2-acetoacetilfurano-5-carboxilato de metilo. Esta impureza foi removida como quelato de sódio por extracção repetida com solução saturada de carbonato de sódio fria até dar o composto mencionado em título na forma de um sólido de cor amarela clara com um rendimento de ca. de 15 %;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1715 e 1690 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 2,57 (3H, s, CH_3CO), 3,97 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,28 (2H, s, aromáticos).

b) 2-Bromoacetilfurano-5-carboxilato de metilo

Uma solução de 2-acetilfurano-5-carboxilato de metilo (1,4 g; 8,3 mmol) em diclorometano (25 ml) sob Argon foi sequencialmente tratada com trietilamina (1,74 ml; 12,5 mmol) e triflato de trimetilsililo (2,35 ml; 12,2 mmol), deixada a reagir durante 0,5 h à temperatura ambiente e em seguida tratada com N-bromo-succinimida (1,62 g; 9,1 mmol).

Após mais 0,75 h à temperatura ambiente a mistura de reacção foi lavada com água e com água salgada saturada, seca (MgSO_4), evaporada e o produto cru foi sujeito a cromatografia sobre sílica eluindo com diclorometano para dar o composto mencionado em título (1,7 g; 83 %), p.f. 87-88 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1730 e 1685 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 3,96 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,43 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{CO}-$), 7,20-7,55 (2H, m, aromáticos);
 m/z 246 e 248 (M^+ , 3 % cada) e 153 (100 %).

c) 2-Azidoacetilfurano-5-carboxilato de metilo

Uma solução da α -bromocetona anterior (1,5 g; 6 mmol) em acetona (12 ml) e água (3,5 ml) a 5 °C foi tratada com azida de sódio (0,39 g; 6 mmol) e deixada a reagir durante 0,5 h a 5 °C seguido por 1 h à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi em seguida diluída com éter, lavada com água salgada, seca (MgSO_4), evaporada e sujeita a cromatografia sobre sílica eluindo com diclorometano, resultando no isolamento do composto mencionado em título (1,2 g; 96 %), p.f. 80-82 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2110, 1730 e 1700 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 3,96 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,54 (2H, s, $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}-$), 7,25-7,50 (2H, m, aromáticos);
 m/z 209 (M^+ , 2 %) e 153 (100 %).

d) Hidrocloreto de 2-aminoacetil-5-metoxycarbonil-furano

A α -azidocetona anterior (1,1 g; 5,2 mM) foi sujeita a hidrogenação em metanol (60 ml) na presença de ácido clorídrico 2 N (30 ml) utilizando paládio a 5 % sobre carvão vegetal (0,11 g) como catalizador. Após, 15 min uma t.l.c. indicou a completação da reacção e uma manipulação deu o sal mencionado em título (1 g; 87 %);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3700-2200 (b), 1728 e 1683 cm^{-1} .
 δ_{H} (D_2O) 3,93 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,55 (2H, s, $-\text{CH}_2$),
 7,25-7,56 (2H, d, $\underline{J}$ 4 Hz, 3-H).

e) N-[2-Oxo-2-(5-metoxycarbonil-2-furil)etil]monamida

O hidrocloreto de amina anterior (1,0 g; 4,5 mM) reagiu com o anidrido misto isobutifórmico de ácido mónico de acordo com o processo estabelecido e a monamida mencionada em título foi isolada (1,3 g; 57 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400 (br), 1720, 1690, 1660 e 1630 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 273 nm (ϵ_{m} 22 000) e 281 (sh) nm (ϵ_{m} 19 200);

δ_{H} (CD_3OD) 0,9-1,02 (3H, d, $\underline{J}$ 7 Hz, 17- H_3), 1,16-1,26 (3H, d, $\underline{J}$ 6 Hz, 14- H_3), 2,18 (3H, s, 15- H_3), 3,92 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4,60 (2H, s, 2'- H_2), 5,88 (1H, s, 2-H), 7,30-7,37 (1H, d, $\underline{J}$ 4 Hz, 3''-H), 7,40-7,47 (1H, d, $\underline{J}$ 4 Hz, 4''-H);

δ_{C} (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,0 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-12 e C-4), 46,7 (C-1'), 52,9 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 56,7 (C-10), 61,2 (C-11), 66,3 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,2 (C-5), 118,9 (C-4''), 119,8 (C-3''), 120,5 (C-2), 147,9 (C-2''), 153,5 (C-3), 153,9 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 159,8 (C-5''), 169,8 (C-1), 186,2 (C-2');

m/z 509 (M^+ , 4 %) e 82 (100 %).

f) 5-(5-Metoxycarbonil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)-oxazole

A monamida anterior (184 mg; 0,36 mM) foi ciclizada

utilizando a metodologia estabelecida para dar o oxazole mencionado em título (120 mg; 68 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 1720 e 1655 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 326 nm (ϵ_m 26 900) e 243 nm (ϵ_m 5 800);

δ_H (CD_3OD) 0,92-0,98 (3H, d, J 7 Hz, 17- H_3), 1,17-1,23 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 3,91 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,27 (1H, s, 2-H), 6,83-6,86 (1H, d, J 3,5 Hz, 3'-H), 7,31-7,35 (1H, d, J 3,5 Hz, 4'-H), 7,54 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,9 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-12), 44,0 (C-4), 52,6 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 109,6 (C-4'), 113,1 (C-2), 120,8 (C-4'), 126,0 (C-3'), 142,5 (C-2'), 145,3 (C-3), 148,0 (C-2'), 151,2 (C-5'), 160,2 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$) e 163,0 (C-5');

m/z 491 (M^+ , 12 %) e 247 (100 %).

Exemplo 19

5-(5-Hidroximetil-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

Uma suspensão do derivado de metoxycarbonilfurilo (Exemplo 18) (0,05 g; 0,1 mmol) em THF (2 ml) a 5 °C sob uma atmosfera de argon foi sequencialmente tratada com dimetilamino-piridina (quantidade catalítica), trietilamina (0,045 ml; 0,33 mmol) e cloreto de trimetilsililo (0,038 ml; 0,33 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 5 °C durante 2,5 h, filtrada e evaporada. O produto foi recebido em éter seco (5 ml), foi refiltrado e o solvente foi removido deixando um óleo amarelo. Este óleo foi dissolvido em diclorometano (2 ml), arrefecido até

5 °C sob árgon e tratado com hidreto de diisobutil-alumínio (1,5 M em tolueno; 0,11 ml).

A reacção prosseguiu durante a noite e foi adicionada uma outra quantidade do hidreto (0,10 ml) em duas porções durante 1 h. Foi em seguida adicionado metanol : diclorometano (1:1; 1 ml) para decompor o hidreto residual e os solventes foram evaporados. A desprotecção foi efectuada por dissolução do resíduo em THF : água (4:1; 5 ml) e tratamento com duas gotas de ácido clorídrico 5 M.

Após 5 minutos à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de hidrogenocarbonato de sódio até pH 8, a mistura de reacção foi repartida entre acetato de etilo e água salgada, as fases foram separadas e a fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e evaporada.

Uma cromatografia (metanol - diclorometano 5 - 10 %) deu o oxazole mencionado em título na forma de uma espuma esbranquiçada (0,025 g; 54 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400 e 1655 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 234 nm (ϵ_m 6 530) e 310 nm (ϵ_m 20 665);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 4,56 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6,22 (1H, s, 2-H), 6,44 (1H, d, J 3,5 Hz, 3'-H), 6,55 (1H, d, J 3,5 Hz, 4'-H), 7,29 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,8 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-12), 43,9 (C-4), 56,9 (C-10), 57,3 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 109,1 (C-4'), 110,4 (C-3'), 113,3 (C-2), 122,9 (C-4'), 143,8 (C-2'), 144,4 (C-3), 149,7 (C-2'), 156,9 (C-5'), 162,2 (C-5');

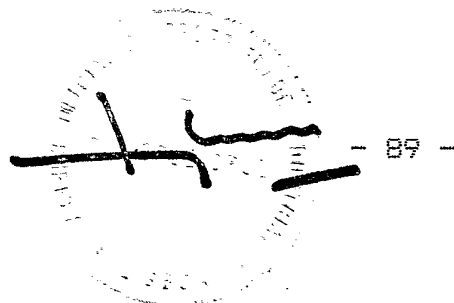
m/z 463 (M^+ , 24 %) e 219 (100 %).

Exemplo 20

5-(5-Carboxilato-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole de sódio

O furaniloxazole (Exemplo 18) (0,10 g; 0,2 mmol) foi dissolvido em ortoformato de trimetilo (1 ml) e tratado com um cristal de ácido p-tolueno-sulfônico à temperatura ambiente. Após 5 minutos a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio e água salgada, seca (MgSO_4) e evaporada deixando uma goma amarela. Esta goma foi dissolvida em THF (1,8 ml) e foi-lhe adicionada solução 1 M de hidróxido de sódio (1,8 ml).

Após refluxo durante 2 horas, a mistura foi arrefecida, o seu pH foi ajustado para 2 e foi agitada durante 0,5 horas. Foi



em seguida adicionada água salgada e a solução foi extractada com acetato de etilo. Os extractos foram lavados com água salgada, secos (MgSO_4) e evaporados para dar uma espuma de cor creme (0,11 g). Este produto foi dissolvido em metanol (1,8 ml) e foi-lhe adicionado carbonato de potássio (0,153 g) a 5 °C. A mistura foi agitada durante 0,5 horas, diluída com água ajustada até pH 2 e extractada com acetato de etilo.

Os extractos foram lavados com água salgada, secos (MgSO_4) e evaporados para dar o ácido livre (0,07 g).

Este produto foi tratado com solução diluída de hidróxido de sódio até pH 7 e a solução resultante foi purificada por cromatografia de HP20SS, eluindo com THF 1-10 % em água, para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido seco por congelação branco (0,045 g; 45 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3400 (largo), 1650 (pat.) e 1555 cm^{-1} ,
 $\lambda_{\text{máx}}$ (H_2O) 320 nm (ϵ_m 25 600), 238 (6 900) e 201 nm (ϵ_m 1 700);

δ_{H} (D_2O) 0,90 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,15 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,13 (3H, s, 15- H_3), 6,09 (1H, s, 2-H), 6,69 (1H, d, J 3,5 Hz, 3''-H), 7,00 (1H, d, J 3,5 Hz, 4''-H) e 7,35 (1H, s, 4'-H);

δ_{C} (D_2O) 24,7 (C-17), 32,0 (C-15), 32,4 (C-14), 44,7 (C-9), 52,4 (C-8), 55,3 (C-4), 55,6 (C-12), 70,4 (C-10), 75,1 (C-11), 78,6 (C-16), 82,2 (C-6), 83,2 (C-13), 83,3 (C-7), 88,4 (C-5), 122,5 (C-4'), 125,7 (C-3'), 130,0 (C-2), 136,4 (C-4'), 155,5 (C-3), 157,7 (C-5'), 162,1 (C-2'), 162,7 (C-2''), 174,5 (C-5'), 179,4 ($-\text{CO}_2\text{Na}$);

m/z (FAB tioglicerol) 500 (MH^+ , 100 %) e 522 (MH^+ , 20 %).



Exemplo 21

5-(5-Carboxiamido-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

O furaniloxazole (Exemplo 20) foi convertido para o ácido livre (0,11 g), suspenso em diclorometano (15 ml) e trietilamina (0,035 ml). Foi arrefecido até 5 °C e tratado com cloroformato de isobutilo (0,033 ml). Após 1,3 horas a 5 °C, foi borbulhado gás de amônia através da mistura de reação durante 2 minutos e, em seguida, foi feita uma agitação durante 15 minutos antes de diluição com acetato de etilo. Esta fase orgânica foi lavada com água e água salgada, foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar o produto cru.

Uma cromatografia em coluna eluindo com metanol a 5/15 % em diclorometano deu o oxazole mencionado em título (0,05 g; 45 %);

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 239 nm (ϵ_m 5 390) e 325 nm (ϵ_m 25 100);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 6,26 (1H, s, 2-H), 6,82 (1H, d, J 3,5 Hz, 3''-H), 7,24 (1H, d, J 3,5 Hz, 4'-H) e 7,40 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,9 (C-15), 20,4 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,8 (C-12), 44,0 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,1 (C-6), 70,7 (C-7), 71,7 (C-13), 76,4 (C-5), 109,8 (C-4'), 113,1 (C-3'), 117,6 (C-2), 125,6 (C-4'), 142,7 (C-3), 146,7 (C-5'), 148,5 (C-2'), 150,9 (C-2'), 162,3 ($-\text{CONH}_2$) e 163,1 (C-5');

m/z 476 (M^+ , 5 %) e 43 (100 %) (Encontrados: M^+ , 476,2166. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ requer M , 476,2159).

Exemplo 22

5-(5-Metoxiformimidoil-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)-oxazole

O furaniloxazole (Exemplo 21) (0,045 g; 0,094 mmol) em THF seco (1,4 ml) foi tratado com trietilamina (0,071 ml; 0,52 mmol) e cloreto de tricloroacetilo (0,047 ml; 0,41 mmol) a 5 °C sob uma atmosfera de árgon. Após 0,75 horas a mistura de reação foi repartida entre acetato de etilo e ácido clorídrico 1 M, as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água salgada (x2), seca (MgSO_4) e evaporada.

O resíduo foi em seguida dissolvido em metanol (2 ml), arrefecido até 5 °C sob árgon e tratado com carbonato de potássio (0,064 g; 0,47 mmol). A mistura foi agitada durante 0,75 horas e em seguida foi repartida entre acetato de etilo e água salgada, a fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada e o produto cru foi sujeito a uma cromatografia sobre sílica (eluindo com metanol a 10 % em diclorometano) para dar o oxazole mencionado em título na forma de uma espuma esbranquiçada (0,043 g; 75 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3350 e 1650 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 242 nm (ϵ_m 5 300) e 327 nm (ϵ_m 23 000);

δ_H (CD_3OD) 0,93 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 3,89 (3H, s, OCH_3), 6,25 (1H, s, 2-H), 6,80 (1H, d, J 3,5 Hz, 3'-H), 7,00 (1H, d, J 3,5 Hz, 4'-H) e 7,54 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CDCl_3) 12,8 (C-17), 19,7 (C-15), 21,0 (C-14), 31,6 (C-9), 39,3 (C-8), 42,7 (C-4), 42,8 (C-12), 53,2 ($-\text{OCH}_3$), 55,7 (C-10), 61,6 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,6 (C-7), 71,4 (C-13), 75,3 (C-5), 108,6 (C-3'), 112,6 (C-2), 113,1 (C-4'), 123,3 (C-4'), 141,3 (C-3), 144,9 (C-5'), 145,6 (C-2'), 148,4 (C-2'), 160,0 ($>\text{C}=\text{NH}$) e 161,5 (C-5');

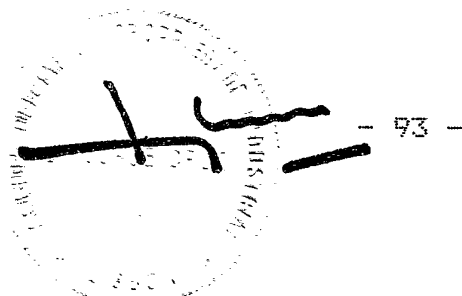
m/z (FAB tioglicerol) 491 (MH^+ , 100 %) e 513 (MNa^+ , 7 %).

Exemplo 23

5-(2,5-Dimetil-3-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

a) 3-Bromoacetil-2,5-dimetilfurano

Foi dissolvido 3-acetil-2,5-dimetilfurano (1 ml; 7,5 mmol) em diclorometano (25 ml) que se tratou sequencialmente com trietilamina (1,62 ml; 11,25 mmol) e trimetilsilil-trifluorometilsulfonato (2,25 ml; 11,25 mmol) a 5 °C sob uma atmosfera de árgon. Após 0,5 horas o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reação foi tratada com N-bromo-succinimida sólida (1,54 g; 8,6 mmol).



Após mais 0,75 h a mistura de reação foi lavada com água, seca (MgSO_4), evaporada e sujeita a cromatografia sobre sílica para dar um sólido amarelo pálido (0,58 g; 36 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1670 e 1575 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 2,25 (3H, s), 2,50 (3H, s), 4,13 (2H, s) e 6,28 (1H, s).

b) 3-Azidoacetil-2,5-dimetilfurano

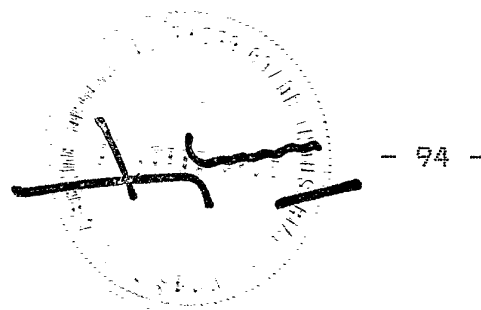
A α -bromocetona anterior (0,566 g; 2,6 mmol) foi tratada com azida de sódio (0,17 g; 2,6 mmol) em acetona aquosa (1,5:5 ml) a 5 °C durante 0,5 h e o produto foi isolado após, cromatografia, na forma de um sólido de cor creme (0,43 g; 92 %), p.f. 46-48 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2250, 1680 e 1570 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 2,28 (3H, s), 2,58 (3H, s), 4,24 (2H, s) e 6,22 (1H, s).
 m/z 179 (M^+ , 13 %) e 123 (100 %).

c) Hidrocloreto de 3-aminoacetil-2,5-dimetilfurano

O 3-azidoacetil-2,5-dimetilfurano (0,43 g; 2,4 mmol) foi dissolvido em metanol (30 ml) e foi-lhe adicionado ácido clorídrico 2 M (15 ml). Esta mistura foi hidrogenada na presença de paládio a 5 % sobre carvão vegetal (50 mg) à temperatura e pressão ambiente durante 12 minutos.

O catalizador foi em seguida removido e o filtrado foi evaporado para dar o produto mencionado em título na forma de um sólido amorfo de cor amarela clara (0,36 g; 79 %);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1677, 1572 e 1498 cm^{-1} ;
 δ_{H} (D_2O) 2,21 (3H, s), 2,49 (3H, s), 4,28 (2H, s)
e 6,32 (1H, s);
 m/z 153 (M^+ , 31 %) e 123 (100 %) (Encontrado:
153,0795. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ requer 153,0790).

d) N-[2-Oxo-2-(2,5-dimetil-3-furil)etil]monamida

O 3-aminoacetil-2,5-dimetilfurano (0,19 g; 1 mmol) reagiu com o anidrido isobutilfórmico de ácido mônico de acordo com o processo usual e a monamida mencionada em título foi isolada na forma de uma goma incolor (0,23 g; 47 %);

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 216 nm (ϵ_{m} 20 230) e 270 nm (ϵ_{m} 4 380);

δ_{H} (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,17 (3H, s, 15- H_3), 2,27 (3H, s, 5''- CH_3), 2,53 (3H, s, 2'- CH_3), 4,39 (2H, s, 1'-H), 5,88 (1H, s, 2-H) e 6,40 (1H, s, 4''-H);

δ_{C} (CD_3OD) 10,5 (C-17), 11,2 (C-2'' metil), 12,5 (C-5'' metil), 17,2 (C-15), 18,5 (C-14), 31,2 (C-9), 39,7 (C-8), 41,9 (C-12 e C-4), 47,2 (C-1'), 55,1 (C-10), 59,4 (C-11), 64,5 (C-16), 66,2 (C-6), 66,9 (C-7), 69,6 (C-13), 74,4 (C-5), 104,1 (C-4''), 119,0 (C-2), 119,1 (C-3''), 150,2 (C-3), 151,3 (C-5'), 157,1 (C-2'), 167,9 (C-1) e 190,7 (C-2');

m/z 479 (M^+ , 32 %) e 123 (100 %) (Encontrado:
479,2506. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ requer 479,2519).

e) 5-(2,5-Dimetil-3-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

A monamida anterior (0,18 g; 0,3 mmol) foi ciclizada

utilizando o processo padrão e o oxazole foi isolado na forma de uma espuma (0,1 g; 65 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 1660 e 1600 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 298 nm (ϵ_m 16 000);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,18 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,25 (6H, s, 15- H_3 e 5''- CH_3), 2,46 (3H, s, 2''- CH_3), 6,19 (2H, s, 2-H e 4'-H) e 7,08 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 13,2 (C-2'' metil), 13,3 (C-5'' metil), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,8 (C-12), 43,9 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,7 (C-13), 76,5 (C-5), 105,5 (C-4'), 111,0 (C-3'), 113,7 (C-2), 122,4 (C-4'), 146,9 (C-3), 148,0 (C-2'), 148,2 (C-2''), 152,2 (C-5') e 161,5 (C-5');

m/z 461 (M^+ , 11 %) e 217 (100 %).

Exemplo 24

5-(4-Ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

a) 2-Acetil-4-furoato de etilo

Fez-se reagir 3-furoato de etilo (12,4 g; 88 mmol) com anidrido acético na presença de eterato de trifluoreto de boro de acordo com o método de C. Eugster et al., Helv. Chim. Acta., **40**, 888 (1957).

Uma cromatografia sobre sílica (eluindo com hexano : acetato de etilo 2:1) deu o material de partida que não reagiu (3 g; 25 %) e o derivado de furano requerido na forma de um sólido semelhante a uma cera (8 g; 50 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1720, 1680 e 1580 cm^{-1} .
 δ_{H} (CHCl_3) 1,38 (3H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 2,50 (3H, s),
 4,15-4,38 (2H, q, $\underline{J}$ 7,0 Hz), 7,54 (1H, s) e 8,20 (1H, s);
 m/z 182 (M^+ , 67 %) e 137 (100 %) (Encontrado: M^+ ,
 182,0583. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ requer M , 182,0579).

b) Acido 2-acetil-4-furóico

Dissolveu-se 2-acetil-4-furoato de etilo (5 g; 27,4 mmol) em etanol (34 ml) e foi-lhe adicionado uma solução de hidróxido de potássio (2,36 g; 41,1 mmol) em água (16 ml). A solução densamente colorida resultante foi aquecida durante 15 minutos a 60°C e, em seguida, arrefecida, acidificada e extrac-tada com acetato de etilo (x4).

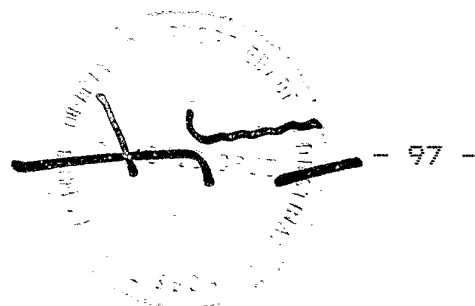
Os extractos combinados foram lavados com um pequeno volume de água salgada, secos (MgSO_4) e evaporados para dar um sólido amorfo castanho (3,0 g; 70 %);

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 2,48 (3H, s), 7,06 (1H, largo), 7,55 (1H, s) e 8,27 (1H, s).

c) 2-Acetil-4-carbamoilfurano

O ácido 2-acetil-4-furóico (3,7 g; 24 mmol) foi suspen-so em diclorometano (80 ml) e tratado com cloreto de oxalilo (2,1 ml; 24 mmol) seguido por dimetilformamida (quantidade catalítica). A mistura de reacção foi agitada durante 0,5 horas à temperatura ambiente.

Fez-se em seguida borbulhar árgon através da mistura de reacção durante 1 hora antes de se fazer uma evaporação até dar um sólido semelhante a cera de cor castanha;



$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1760 e 1680 cm^{-1} .

Este produto foi dissolvido em THF seco (150 ml), arrefecido até 5 °C e fez-se reagir com gás de amónia durante 0,5 horas. Fez-se em seguida borbulhar árgon através da mistura de reacção durante 0,5 horas antes de ser repartida entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi em seguida lavada com água salgada, seca (MgSO_4) e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de um pó castanho (2,69 g; 73 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1670, 1620 e 1580 cm^{-1} .
 M^+ , 153 (100 %).

d) 2-Acetil-4-cianofurano

O 2-acetil-4-carbamoilfurano (1,5 g; 9,8 mmol) foi suspenso em diclorometano (50 ml), arrefecido até 5 °C e tratado com trietilamina (2,73 ml; 19,6 mmol) e cloreto de tricloroacetilo (1,21 ml; 10,8 mmol). A mistura foi agitada durante 0,5 horas, diluída com diclorometano e lavada sequencialmente com hidróxido de sódio 1 M, água, ácido clorídrico 1 M e água salgada, em seguida foi seca (MgSO_4), evaporada e sujeita a cromatografia sobre sílica (elução gradiente de acetato de etilo - hexano 30 %/100 %). O furano mencionado em título foi isolado na forma de um sólido de cor creme, p.f. 92 °C - 93 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2240 e 1685 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 2,52 (3H, s), 7,42 (1H, s) e 8,20 (1H, s);
 m/z 135 (M^+ , 135,0323. $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$ requer M , 135,0320).

e) 2-Bromoacetil-4-cianofurano

2-Acetil-4-cianofurano (0,7 g; 5,2 mmol) em diclorometano (20 ml) a 5 °C foi tratado com trietilamina (1,09 ml; 7,8 mmol) seguida por trimetilsilil-trifluorometilsulfonato (1,5 ml; 7,8 mmol). O banho de arrefecimento foi em seguida removido e a mistura de reacção foi deixada durante 0,5 horas. Adicionou-se depois N-bromo-succinimida (1,06 g; 5,9 mmol) e a reacção prosseguiu.

Após 0,75 h a mistura de reacção foi lavada com água, seca (MgSO_4), evaporada e cromatografada para dar o composto mencionado em título (0,25 g; 23 %);

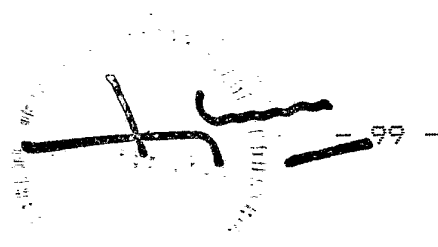
$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2250, 1685 e 1575 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 4,41 (2H, s), 7,73 (1H, s) e 8,38 (1H, s);
 m/z 213 (M^+ , 9 %), 215 (M^+ , 9 %) e 120 (100 %)

f) N-[2-Oxo-2-(4-ciano-2-furil)etil]monamida

Foi adicionada hexametilenotetramina (2,45 g; 17,5 mmol) a uma solução de 2-bromoacetil-4-cianofurano (3,75 g; 17,5 mmol) em diclorometano (35 ml) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O produto precipitado foi separado por filtração, lavado e seco (6,2 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2245, 1705, 1573 e 1499 cm^{-1} .

Este produto foi em seguida suspenso em metanol (15 ml), foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (7,5 ml) e a mistura foi agitada durante 1,5 horas à temperatura ambiente.



O sólido foi separado por filtração e seco in vacuo (3,15 g; 96 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2250 e 1694 cm^{-1} ;
 δ_{H} (D_2O) 7,70 (1H, s) e 8,50 (1H, s).

Fez-se reagir a α -aminocetona (0,4 g) com o anidrido isobutoxifórmico de ácido mónico utilizando o método padronizado para dar o composto mencionado em título (0,11 g; 6 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 2240, 1720, 1660 e 1630 cm^{-1} ;
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 220 nm (ϵ_{m} 15 200);
 δ_{H} (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,15 (3H, s, 15- H_3), 4,53 (2H, s, 1'-H), 5,87 (1H, s, 2-H), 7,71 (1H, s, 3''-H) e 8,54 (1H, s, 5''-H);
 δ_{C} (CD_3OD) 10,7 (C-17), 17,4 (C-15), 18,7 (C-14), 31,4 (C-9), 40,1 (C-8), 42,1 (C-12 e C-4), 45,0 (C-1'), 55,3 (C-10), 59,6 (C-11), 64,7 (C-16), 68,4 (C-6), 69,1 (C-7), 70,0 (C-13), 74,6 (C-5), 99,5 (C-4'), 111,1 (-CN), 117,0 (C-3'), 118,8 (C-2), 151,4 (C-3), 152,1 (C-2'), 153,4 (C-5'), 168,2 (C-1) e 183,7 (C-2');
 m/z (FAB tioglicerol) 477 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 38 %), 499 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 14 %) e 200 (100 %).

g) 5-(4-Ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

A monamida anterior (0,09 g; 0,19 mmol) foi ciclizada de acordo com o processo geral e o oxazole foi isolado na forma de uma espuma encaracolada (0,038 g; 44 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 2250 e 1650 cm^{-1} .

δ_{H} (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,29 (3H, s, 15- H_3), 6,25 (1H, s, 2-H), 7,03 (1H, s, 3'-H), 7,48 (1H, s, 4'-H) e 8,38 (1H, s, 5'-H);

δ_{C} (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,7 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 44,0 (C-4), 56,7 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 100,7 (C-4''), 108,1 (C-3''), 113,0 (C-2), 113,4 (-CN), 125,7 (C-4'), 141,6 (C-3), 146,8 (C-2'), 151,2 (C-2''), 152,0 (C-5'') e 163,2 (C-5');

m/z 458 (M^+ , 10 %) e 214 (100 %) (Encontrado: 458,2009. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ requer 458,2053).

Exemplo 25

5-(5-Ciano-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

a) Acido 2-acetil-5-furóico

Dissolveu-se 2-acetil-5-furoato de etilo (1 g; 6 mmol) em metanol (10 ml) e foi-lhe adicionado uma solução de hidróxido de potássio (0,5 g; 8,7 mmol) em água (4 ml). A solução resultante foi aquecida durante 30 minutos a 60 °C e, em seguida, foi arrefecida, acidificada e extractada com acetato de etilo (x2).

Os extractos combinados foram lavados com um pequeno volume de água salgada saturada, secos (MgSO_4) e evaporados para dar um sólido amorfo castanho (0,92 g; 99 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3500-2200, 1690, 1570 e 1510 cm^{-1} .

b) 2-Acetil-5-carbamoylfurano

O ácido 2-acetil-4-furóico (0,92 g; 6 mmol) foi suspenso em diclorometano (20 ml) e tratado com cloreto de oxalilo (0,53 ml; 6 mmol) seguido por dimetilformamida (quantidade catalítica). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas.

Fez-se em seguida borbulhar árgon através da mistura de reacção durante 0,5 h antes de se fazer uma evaporação até dar um sólido castanho;

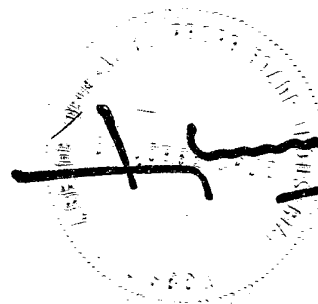
$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1750 e 1690 cm^{-1} .

Este produto foi dissolvido em THF seco (25 ml), arrefecido até 5 °C e fez-se reagir com gás de amónia durante 15 minutos. Fez-se em seguida borbulhar árgon através da mistura de reacção durante 0,5 horas antes de ser repartida entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi em seguida lavada com água salgada, seca (MgSO_4) e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de um pó de cor bege (0,75 g; 75 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3400, 1690 e 1670 cm^{-1} ;
 m/z 153 (M^+ , 87,5 %), e 130 (100)

c) 2-Acetil-5-cianofurano

O 2-acetil-5-carbamoylfurano (0,75 g; 4,9 mmol) foi suspenso em diclorometano (25 ml), arrefecido até 5 °C e tratado com trietilamina (1,36 ml; 9,8 mmol) e cloreto de tricloroacetilo (0,61 ml; 5,4 mmol).



A mistura foi agitada durante 0,5 horas, diluída com diclorometano e lavada sequencialmente com ácido clorídrico 1 M, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso e água salgada, em seguida foi seca (MgSO_4), evaporada e sujeita a cromatografia sobre sílica eluindo com diclorometano.

O furano mencionado em título foi isolado na forma de um sólido de baixo ponto de fusão (0,5 g; 75 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2240, 1690, 1570 e 1495 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 2,57 (3H, s) e 7,30 (2H, s);

d) 2-Bromoacetil-5-cianofurano

2-Acetil-5-cianofurano (0,47 g; 3,5 mmol) em diclorometano (15 ml) a 5 °C sob argon foi tratado com trietilamina (0,73 ml; 5,25 mmol) seguida por trimetilsilil-trifluorometano-sulfonato (1 ml; 5,25 mmol). O banho de arrefecimento foi em seguida removido e a mistura de reacção foi abandonada durante 0,5 horas. Adicionou-se depois N-bromo-succinimida (0,7 g; 3,85 mmol) e a reacção prosseguiu.

Após 0,5 h a mistura de reacção foi diluída com diclorometano, lavada com água e água salgada, foi seca (MgSO_4) e evaporada. O produto cru foi purificado por cromatografia sobre sílica (eluindo com n-hexano : acetato de etilo 3:1) para dar o furano mencionado em título na forma de um líquido móvel que cristalizou lentamente (0,59 g; 80 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2240, 1690, 1570 e 1495 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 4,40 (2H, s), 7,35 (1H, d, J 4,5 Hz) e 8,38 (1H, d, J 4,5 Hz);

e) N-[2-Oxo-2-(5-ciano-2-furil)etil]monamida

Foi adicionada hexametilenotetramina (0,385 g; 2,75 mmol) a uma solução de 2-bromoacetil-5-cianofurano (0,59 g; 2,75 mmol) em diclorometano (6 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. O sólido cristalino resultante foi separado por filtração, lavado e seco (0,39 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2230, 1690, 1545, 1500 e 1460 cm^{-1} .

Este produto foi em seguida suspenso em metanol (2 ml), foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (1 ml) e a mistura foi agitada durante 1,5 horas à temperatura ambiente. O sólido foi separado por filtração, lavado com metanol e seco in vacuo (0,38 g; 74 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2240, 1705, 1570, 1485 e 1420 cm^{-1} .

Fez-se reagir a α -aminocetona (0,38 g) assim formada com o anidrido isobutoxifórmico de ácido mónico utilizando o método padronizado para dar a monamida mencionada em título (0,57 g; 60 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3420, 2230, 1700, 1660 e 1630 cm⁻¹;
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 267 nm (ϵ_m 18 300) e 220 nm (ϵ_m 14 500)

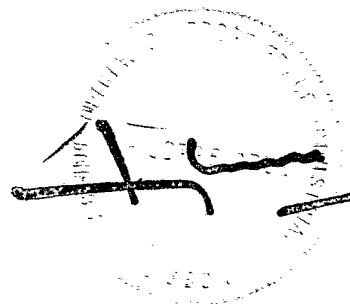
δ_H (CD₃OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17-H₃), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14-H₃), 2,16 (3H, s, 15-H₃), 4,56 (2H, s, 1'-H), 5,88 (1H, s, 2-H), 7,48 (1H, s, 3''-H e 4'-H);

δ_C (CD₃OD) 12,3 (C-17), 19,1 (C-15), 20,4 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,8 (C-4 e C-12), 46,8 (C-1'), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,3 (C-16), 70,1 (C-6), 70,8 (C-7), 71,6 (C-13), 79,4 (C-5), 111,5 (-CN), 118,3 (C-4''), 120,4 (C-2), 124,6 (C-3''), 129,5 (C-5''), 153,7 (C-3), 155,0 (C-2''), 169,9 (C-1) e 185,4 (C-2');

m/z (FAB tioglicerol) 477 ($[M+H]^+$, 38 %), 499 ($[M+Na]^+$, 10 %) e 111 (100 %).

f) 5-(5-Ciano-2-furil)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

A monamida anterior (0,35 g; 0,73 mmol) foi ciclizada de acordo com o processo geral e o oxazole foi isolado na forma de uma espuma (0,14 g; 41 %);



- 105 -

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400, 2220, 1650, 1630, 1520 e 1505 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 322 nm (ϵ_m 29 360) e 240 nm (ϵ_m 7 460)

δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 6,27 (1H, s, 2-H), 6,89 (1H, d, J 3,8 Hz, 3''-H), 7,44 (1H, d, J 3,8 Hz, 4''-H) e 7,58 (1H, s, 4'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,9 (C-15), 20,4 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-12), 44,0 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 109,0 (C-4'), 112,2 (-CN), 113,0 (C-2), 125,3 (C-3'), 126,8 (C-5'), 126,9 (C-4'), 141,8 (C-3), 149,2 (C-2'), 151,7 (C-2'') e 163,5 (C-5');

m/z 458 (M^+ , 27 %) e 214 (100 %) (Encontrado: 458,2059. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ requer 458,2053).

Exemplo 26

5-(4-Formil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole

Foi adicionado cloreto de trimetilsililo (0,26 ml; 2,1 mM) a uma solução de 5-(4-ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)-oxazole (0,105 g; 0,23 mM) (Exemplo 24) em THF seco (10 ml) e trietilamina (0,29 ml; 2,13 mM), contendo uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina.

A mistura foi agitada durante 1 h a 5 °C e, em seguida, foi filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (8 ml), arrefecido até -40 °C e foi-lhe lentamente adicionado hidreto de diisobutil-alumínio (1,5 M em tolueno; 0,30 ml; 0,45 mM), sob uma atmosfera de argon. Após 1,75 h de reação a -30 °C foi adicionada uma outra quantidade de hidreto de



diisobutil-alumínio (0,3 ml; 0,45 mM) e a reacção continuou durante mais 0,5 h.

Os solventes foram evaporados e o gel residual foi tratado com acetato de etilo (10 ml) e água (5 ml), filtrado e separado. A fase orgânica foi seca e evaporada para dar um óleo que foi dissolvido em THF (4 ml) e foi-lhe adicionado água (1 ml) e ácido clorídrico 5 N (2 gotas). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, foi diluída com solução de hidrogenocarbonato de sódio e extractada com acetato de etilo (2 x 10 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados para dar uma goma amarela.

Este produto cru foi sujeito a uma cromatografia sobre sílica eluindo com metanol em diclorometano 5-10 % para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,048 g; 48 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1690 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (CH_3CN) 303 nm (ϵ_m 26 900) e 207 nm (ϵ_m 14 000);

δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,31 (3H, s, 15- H_3), 6,27 (1H, s, 2-H), 6,93 (1H, d, 3''-H), 7,36 (1H, s, 4'-H), 8,08 (1H, s, 4'-H) e 9,96 (1H, s, -CHO);

δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 19,6 (C-15), 20,8 (C-14), 31,7 (C-9), 39,6 (C-8), 42,8 (C-12), 42,9 (C-4), 55,6 (C-10), 61,3 (C-11), 65,5 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,3 (C-13), 75,2 (C-5), 103,0 (C-5'), 112,6 (C-2), 124,5 (C-4'), 130,1 (C-4''), 140,7 (C-2''), 146,2 (C-3), 148,6 (C-2'), 150,8 (C-3'), 161,6 (C-5') e 184,0 (-CHO);

m/z 461 (M^+ , 11 %) e 217 (100 %).

Exemplo 27

5-(2-Cianofuran-4-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole

a) 2-Bromo-4-furoato de etilo

3-Furoato de etilo (6,0 g; 42 mM) dissolvido em cloro-
fórmio seco em alumina (30 ml) foi tratado gota a gota com uma
solução de bromo (1,9 ml; 71 mM) dissolvido em clorofórmio seco
(10 ml). A mistura resultante foi em seguida aquecida em refluxo
suave durante 15 h.

A mistura arrefecida foi diluída com diclorometano,
lavada com solução de carbonato de sódio a 10 % (1 x 50 ml) e
água (2 x 50 ml), e foi seca ($MgSO_4$) e evaporada. O produto cru
foi sujeito a cromatografia sobre sílica eluindo com diclorometa-
no / hexano 20-50 % para dar o composto mencionado em título na
forma de um óleo incolor (5,5 g; 60 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,35 (3H, t, $\downarrow$ 7,0 Hz, CH_3CH_2), 4,36 (2H,
q, $\downarrow$ 7,0 Hz, CH_3CH_2), 6,74 (1H, s, 3-H) e 8,05 (1H, s,
5-H).

b) Ácido 2-bromo-4-furóico

2-Bromo-4-furoato de etilo (4,0 g; 18,2 mmol) dissolvi-
do em etanol (50 ml) foi tratado com hidróxido de potássio
(1,53 g; 27,3 mmol) em água (50 ml) e a mistura foi aquecida a
60 °C durante 0,5 h. O etanol foi em seguida evaporado e o
resíduo foi dissolvido em água (20 ml), coberto com acetato de
etilo (50 ml) e acidificado até pH 1,0. A fase orgânica foi
lavada com água (x1) e com água salgada (x1), e foi seca ($MgSO_4$)

e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amorfo branco (3,0 g; 86 %), p.f. 55 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3600-2400 e 1700 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 6,78 (1H, s, 3-H) e 8,15 (1H, s, 5-H).

c) 2-Bromofurano-4-N-metoxi-N-metilamida

O ácido 2-bromo-4-furóico (1,35 g; 7,0 mM) foi dissolvido em diclorometano (20 ml) a 5 °C e tratado com trietilamina (1,07 ml; 7,7 mM) seguido por cloroformato de etilo (0,57 ml; 7,1 mM). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 horas a 5 °C e, em seguida, tratada com trietilamina (1,39 ml; 10 mM) seguida por hidrocloreto de N,N-dimetil-hidroxilamina (0,70 g; 7,2 mM) e abandonada durante outras 2,0 h.

A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água, seca (MgSO_4) e evaporada. A cromatografia sobre sílica, eluindo com hexano : acetato de etilo 2:1, deu o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (1,10 g; 70 %) contaminado com 5-10 % (rmn) de uma impureza não identificada;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1630 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) inter alia 3,30 (3H, s, NCH_3), 3,70 (3H, s, OCH_3), 6,75 (1H, s, 3-H) e 7,95 (1H, s, 5-H).

d) 4-Acetil-2-bromofurano

N-Metoxi-N-metil-2-bromo-4-furamida (1,10 g; 4,7mM) em THF seco (30 ml) a 5 °C sob argon foi tratada com iodeto de metil-magnésio (solução 3 M em éter; 1,86 ml; 5,5 mM) e a mistura de reação foi agitada durante 1,5 h. Foi em seguida adicionada cuidadosamente solução saturada de cloreto de amônio até cessar a

efervescência e a mistura foi extractada com acetato de etilo, lavada com água salgada (x1), seca e evaporada. A cromatografia sobre sílica, eluindo com hexano : acetato de etilo 2:1, deu o composto mencionado em título (0,40 g; 45 %) na forma de um sólido de cor creme, p.f. 68 °C - 70 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 1680 cm⁻¹.

δ_{H} (CDCl₃) 2,40 (3H, s, CH₃), 6,80 (1H, s, 3-H) e 8,08 (1H, s, 5-H);

e) 4-Acetil-2-cianofurano

4-Acetil-2-bromofurano (0,36 g; 2,0 mM) foi dissolvido em N-metilpirrolidona (2,5 ml), em seguida foi-lhe adicionado cianeto cuproso (0,18 g; 2,1 mM) e a mistura foi aquecida a 200 °C durante 2,5 h. A mistura de reacção foi arrefecida, tratada com ácido clorídrico 2 N com agitação vigorosa e extractada com diclorometano. Os extractos orgânicos foram lavados com água (x1) e água salgada (x1), e foram secos e concentrados até um pequeno volume.

Este produto cru, revestido por sílica (0,5 g), foi aplicado a uma coluna eluída com hexano : acetato de etilo 3:1. O produto requerido foi isolado (0,20 g; 93 %) na forma de um óleo que solidificou ao arrefecer;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 2230, 1730 e 1695 cm⁻¹.

δ_{H} (CDCl₃) 2,48 (3H, s, CH₃), 7,53 (1H, s, 3-H) e 8,23 (1H, s, 5-H);

f) 4-Bromoacetil-2-cianofurano

4-Acetil-2-cianofurano (0,50 g; 3,7 mmol) dissolvido em



diclorometano (14 ml) a 5 °C foi tratado com trietilamina (0,77 ml; 5,5 mmol) seguida por triflato de trimetilsililo (1,07 ml; 5,5 mmol) sob uma atmosfera de árgon. A mistura de reacção foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante 0,5 horas e, em seguida, foi tratada com N-bromo-succinimida (0,74 g; 4,1 mmol).

Após 0,5 h a mistura de reacção foi diluída com diclorometano, lavada com água (x2), seca (MgSO_4) e evaporada. A cromatografia sobre sílica (eluindo com diclorometano : hexano 2:1) do produto cru produziu o composto mencionado em título (0,60 g; 76 %) na forma de um sólido amarelo, p.f. 72-75 °C;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2240 e 1690 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 4,25 (2H, s, CH_2), 7,60 (1H, s, 3-H) e 8,40 (1H, s, 5-H).

g) 4-Azidoacetil-2-cianofurano

Foi adicionada azida de sódio (0,17 g; 2,6 mmol) a uma solução de 4-bromocetil-2-cianofurano (0,56 g; 2,6 mmol) numa mistura de acetona (5 ml) e água (1,5 ml) a 5 °C. A mistura foi agitada durante 1,0 h, diluída com éter, lavada com água salgada (x1), seca (MgSO_4) e evaporada. O produto cru foi purificado por cromatografia sobre sílica (gradiente de eluição: 2:1 até 3,5:1 diclorometano : hexano) para dar o composto mencionado em título (0,36 g; 80 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2240, 2120 e 1700 cm^{-1} .
 δ_{H} (CDCl_3) 4,38 (2H, s, CH_2), 7,58 (1H, s, 2-H) e 8,38 (1H, s, 5-H).

h) 4-Aminoacetil-2-cianofurano

4-Azidoacetil-2-cianofurano (0,28 g; 16,0 mM) foi dissolvido em THF (10 ml) e a esta solução foram adicionados água (5 ml) e ácido clorídrico 1 N (3,4 ml). Esta solução foi sujeita a hidrogenação utilizando paládio a 10 % sobre carbono (0,05 g) como catalizador durante 5 minutos. O catalizador foi removido sobre uma almofada de celite e o filtrado foi lavado com acetato de etilo e evaporada para dar o produto requerido (0,26 g; 90 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2250 e 1690 cm^{-1} .

δ_{H} (D_2O) 4,48 (2H, s, CH_2), 7,70 (1H, s, 3-H) e 8,60 (1H, s, 5-H);

i) N-[2-Oxo-2-(2-cianofuran-4-il)etil]monamida

Fez-se reagir 4-aminoacetil-2-cianofurano (0,36 g; 2,0 mmol) para dar a monamida mencionada em título (0,28 g; 29 %) utilizando o método geral;

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2240, 1775, 1700 1660 e 1640 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 227 nm (ϵ_m 25 000);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,15 (3H, s, 15- H_3), 4,48 (2H, s, 1'- H_2), 5,85 (1H, s, 2-H), 7,70 (1H, s, 3''-H) e 8,67 (1H, s, 5''-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,0 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-4 e C-12), 56,7 (C-10), 61,2 (C-11), 66,3 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,2 (C-5), 111,3 (C=N), 120,4 (C-3'), 121,4 (C-2), 127,4 (C-4'), 128,8 (C-2'), 153,2 (C-5'), 153,6 (C-3), 169,8 (C-1) e 190,3 (C-2');

m/z (FAB 3-NOBA/Na) 499 (MNa^+ , 11 %), 176 (100) e 154 (100).

j) N-[2-Oxo-2-(2-cianofuran-4-il)etil](6,7,13-tris-trimetilsililoxi)monamida

Uma solução da monamida (0,26 g; 0,55 mmol) em THF seco a 5 °C sob argon foi tratada sequencialmente com uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, trietilamina (0,62 ml; 4,4 mmol) e cloreto de trimetilsililo (0,42 ml; 3,3 mmol) e a mistura de reacção foi agitada durante 2,0 h. Os sólidos precipitados foram separados por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi cromatografado numa coluna de sílica (15 g) eluindo com acetato de etilo a 40 % / hexano para dar a monamida mencionada em título (0,34 g; 88 %);

δ_H (CDCl_3) 0,07 até 0,23 (27H, m, metilos de sililo), 0,90 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,20 (3H, s, 15- H_3), 4,56 (2H, d, J 4,7 Hz, 1'- H_2), 5,75 (1H, s, 2-H), 6,25 (1H, t, J 4,7 Hz, NH), 7,48 (1H, s, 3''-H) e 8,26 (1H, s, 5''-H).

k) 5-(2-Cianofuran-4-il)-2-(1-nor-6,7,13-tris-trimetilsililoximon-2-il)oxazole

Uma solução do oxazole (0,12 g; 0,18 mmol) em THF (4 ml) e água (1 ml) foi tratada com ácido clorídrico 5 N (2 gotas) à temperatura ambiente com agitação sob argon durante 4 minutos. A reação foi em seguida extinta com solução de hidrogenocarbonato de sódio e água e a fase orgânica foi lavada com água salgada, seca (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi sujeito a uma cromatografia em coluna sobre sílica (2,5 g) eluindo com metanol a 7,5 % / diclorometano para dar o oxazole mencionado em título (0,073 g; 90 %) na forma de uma espuma branca;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2230 e 1655 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 284 nm (ϵ_m 24 300);

δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 6,22 (1H, s, 2-H), 7,33 (1H, s, 4'-H), 7,68 (1H, s, 3''-H) e 8,23 (1H, s, 5''-H);

δ_C (CD_3OD) 11,3 (C-17), 18,8 (C-15), 19,3 (C-14), 32,0 (C-9), 40,7 (C-8), 42,8 (C-12), 42,9 (C-4), 55,9 (C-10), 60,3 (C-11), 65,4 (C-16), 69,0 (C-6), 69,7 (C-7), 70,7 (C-13), 75,4 (C-5), 110,7 (C=N), 112,2 (C-2), 116,8 (C-2''), 119,5 (C-3''), 124,1 (C-4'), 127,6 (C-4''), 141,8 (C-3), 144,0 (C-5''), 149,2 (C-2') e 161,8 (C-5');

m/z 458 (M^+ , 22 %) e 214 (100 %) (Encontrado: M^+ , 458,2041. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ requer 458,2053).



Exemplo 28

5-(2-Metoxiformimidoilfuran-4-il)-2-(1-norborn-2-il)-oxazole

A monamida [Exemplo 27(i)] (0,094 g; 0,2 mmol) foi ciclizada de acordo com o método geral. O oxazole mencionado em título foi o produto mais importante (0,045 g; 46 %) [o cianofurâniloxazole (Exemplo 27) foi também isolado (0,01 g; 10 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1660 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 240 nm (ϵ_m 15 900) e 286 nm (ϵ_m 20 900);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 3,89 (3H, s, OCH_3), 6,22 (1H, s, 2-H), 7,20 (1H, s, 3'-H), 7,34 (1H, s, 4'-H) e 8,08 (1H, s, 5'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,8 (C-15), 20,4 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,8 (C-12), 43,9 (C-4), 53,9 (OCH_3), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,1 (C-6), 70,1 (C-7), 71,7 (C-13), 76,4 (C-5), 110,3 (C-3''), 113,4 (C-2), 118,0 (C-2'), 124,2 (C-4'), 142,4 (C-5'), 144,1 (C-3), 147,6 (C-2'), 149,6 (C-4'), 161,3 (C=N) e 162,5 (C-5');

m/z 490 (M^+ , 17,5 %) e (246, 100). [Encontrado:

M^+ , 490,2317. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$ requer M^+ , 490,2315].

Exemplo 29

5-(4-Metilfuran-2-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole

a) 4-Metilfurano-2-carbaldeído acetal dietílico

2-Bromofurfural acetal dietílico (7,4 g; 30 mM) em THF seco foi adicionado gota a gota a n-butil-lítio (1,26 M em hexano; 25 ml; 31 mmol) a -70 °C com agitação sob Argon. Após 0,5 h a -70 °C foi adicionado iodeto de metilo (2,5 ml; 40 mmol) e a mistura de reacção foi deixada aquecer até 0 °C durante 2,5 h.

A mistura de reacção foi em seguida repartida entre acetato de etilo (100 ml) e água salgada (50 ml) e a fase orgânica foi separada e lavada x1 com água salgada, seca ($MgSO_4$) e evaporada. Uma cromatografia sobre sílica (diclorometano : hexano 1:1) deu o produto requerido na forma de um líquido de cor amarela clara (4 g; 69 %) contaminado com aprox. 5-10 % (rmn) por uma impureza não identificada;

δ_H ($CDCl_3$) inter alia 1,23 (6H, t, J 7,5 Hz), 2,02 (3H, s), 3,64 (4H, q, J 7,5 Hz), 5,54 (1H, s), 6,34 [1H, s (alargado), 3-H] e 7,23 [1H, s (alargado), 5-H];
 m/z 184 (M^+ , 7 %) e 111 (100).

b) Ácido 4-metilfuróico

4-Metilfurfural acetal dietílico (4 g; 22 mM) dissolvido em éter dietílico (30 ml) foi tratado com ácido clorídrico 2 N (16 ml) e agitado à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura de reacção foi diluída com éter e lavada consecutivamente

com água, solução de hidrogenocarbonato de sódio, água salgada e em seguida foi concentrada.

δ_H (Et₂O) inter alia 7,12 (1H, s, 3-H), 7,60 (1H, s, 5-H) e 9,66 (1H, s, CHO).

Este aldeído, num pequeno volume de éter dietílico, foi adicionado a uma solução de Tollens contendo nitrato de prata (7,6 g; 44 mmol) em água (75 ml) + hidróxido de sódio (7,6 g) em água (75 g) com amónia concentrada (0,88 g/ml) adicionado até a solução obtida clarear e a mistura resultante foi agitada num frasco rolhado durante 3,0 h nas condições ambientais.

A mistura de reacção foi em seguida filtrada sobre uma almofada de celite, o filtrado foi diluído em éter e foi adicionado ácido sulfúrico a 30 % até pH 2,0. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extractada x2 com éter. Os extractos orgânicos combinados foram lavados x2 com água salgada, secos (MgSO₄) e evaporados para dar o composto mencionado em título (2,0 g; 74 %) na forma de um sólido;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3600-2400, 1690 e 1600 cm⁻¹.

δ_H (CDCl₃) inter alia 2,08 (3H, s, CH₃), 7,25 (1H, s, 3-H), 7,48 (1H, s, 5-H) e 9,69 (1H, s, trocas com D₂O, CO₂H);

m/z 126 (M^+ , 100 %).

c) 2-Bromoacetil-4-metilfurano

O ácido 4-metilfuróico (2,09 g; 16,6 mM) dissolvido em diclorometano seco sob argon foi tratado gota a gota com cloreto de oxalilo (1,59 ml; 18,2 mM) seguido por dimetilformamida (2 gotas) e reacção foi deixada durante 1,5 h em condições

ambientais. A solução resultante foi evaporada e tornada azeotrópica x2 com benzeno seco. Este cloreto de ácido dissolvido em diclorometano (ca. 20 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução de diazometano (ca. 20 mM) em éter a 5 °C e a mistura de reacção foi abandonada durante 0,5 h.

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2100 (v.s.), 1680 e 1600 cm^{-1} .

Foi em seguida adicionado ácido bromídrico concentrado até não restar diazocetona. A mistura foi diluída com éter e água (10 ml), as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso e água salgada, seca (MgSO_4) e evaporada.

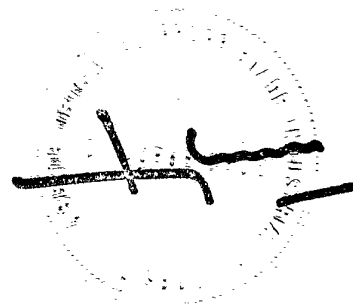
O produto cru foi sujeito a uma cromatografia em coluna sobre sílica (50 g, diclorometano) e o composto mencionado em título foi isolado na forma de um óleo móvel (2,12 g; 64 %) contaminado com ca. 15 % de composto de cloroacetilo;

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1670 e 1660 cm^{-1} .

δ_{H} (CDCl_3) 2,08 (3H, s, CH_3), 4,28 e 4,54 (2H, 2s, CH_2Br CH_2Cl), 7,24 (1H, s, 3-H) e 7,49 [1H, s (perturbado), 5-H].

d) 4-Azidoacetil-4-metilfurano

Foi adicionada azida de tetrametil-guanidínio (0,58 g; 3,6 mol) a uma solução arrefecida em gelo de 4-bromoacetil-4-metilfurano (0,67 g; 3,3 mM) em diclorometano (25 ml) sob árgon. A mistura de reacção foi agitada durante 1,5 h, reduzida em volume e foi sujeita a uma cromatografia em coluna sobre sílica (20 g) eluindo com hexano : acetato de etilo 2:1. O composto mencionado



em título foi isolado na forma de um sólido amarelo pálido de baixo ponto de fusão (0,53 g; 96 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2100, 1690 e 1600 cm^{-1} .

δ_{H} (CDCl_3) 2,10 (3H, s, CH_3), 4,42 (2H, 2s, CH_2N_3), 7,25 (1H, s, 3-H) e 7,52 (1H, s (perturbado), 5-H).

e) Hidrocloreto de 2-aminoacetil-4-metilfurano

2-Azidoacetil-4-metilfurano (0,49 g; 3,0 mmol) foi dissolvido em THF (20 ml) e a esta solução foram adicionados água (6 ml) e ácido clorídrico 1 N (6 ml; 6,0 mmol). A mistura foi hidrogenada sobre paládio a 10 % em carbono (0,1 g) durante 10 minutos, filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi lavado com acetato de etilo e evaporada para dar o produto requerido (0,5 g; 95 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1680 e 1480 cm^{-1} .

δ_{H} (D_2O) 2,05 (3H, s, CH_3), 4,43 (2H, s, CH_2), 7,40 (1H, s, 3-H) e 8,42 (1H, s (al.), 5-H);

m/z 139 (M^+ , 95 %) e 109 (100).

f) N-[2-Oxo-2-(4-metilfuran-2-il)etil]monamida

Fez-se reagir hidrocloreto de 2-aminoacetil-4-metilfurano (0,48 g; 2,3 mmol) para dar a monamida mencionada em título (0,44 g; 41 %) utilizando o método geral;

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1665, 1635 e 1595 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 222 nm (ϵ_m 17 000) e 278 nm (ϵ_m 14 800);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,10 (3H, s, furano CH_3), 2,16 (3H, s, 15- H_3), 4,50 (2H, s, 1'- H_2), 5,88 (1H, s, 2-H), 7,28 (1H, s, 3''-H) e 7,58 (1H, s, 5''-H);

δ_C (CD_3OD) 9,3 (furano CH_3), 12,2 (C-17), 19,0 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,6 (C-8), 43,7 (C-4 e C-12), 46,1 (C-1'), 56,9 (C-10), 61,2 (C-11), 66,3 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,2 (C-5), 120,6 (C-2), 121,3 (C-3''), 124,4 (C-4), 145,8 (C-5''), 152,3 (C-3), 153,2 (C-2), 169,8 (C-1) e 185,7 (C-2');

m/z 465 (M^+ , 22 %) e 221 (100). (Encontrado: M^+ , 465,2362. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ requer M 465,2363).

g) 5-(4-Metilfuran-2-il)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

A monamida (0,43 g; 0,92 mmol) foi ciclizada de acordo com o método geral para dar o oxazole mencionado em título (0,25 g; 60 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1710, 1655 e 1585 cm^{-1} .
 $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 233 nm (ϵ_m 7 150) e 310 nm (ϵ_m 22 900);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,08 (3H, s, furano CH_3), 2,27 (3H, s, 15- H_3), 6,22 (1H, s, 2-H), 6,57 (1H, s, 3'-H), 7,24 (1H, s, 4'-H) e 7,36 (1H, s, 5'-H);

δ_C (CD_3OD) 9,5 (furano CH_3), 12,2 (C-17), 19,7 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,6 (C-8), 43,7 (C-12), 43,9 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 110,8 (C-3'), 113,3 (C-2), 122,7 (C-4'), 123,3 (C-4''), 141,1 (C-5''), 144,0 (C-2''), 144,7 (C-3), 149,5 (C-2') e 162,0 (C-5');

m/z 447 (M^+ , 24 %) e 203 (100). (Encontrado: M^+ , 447,2254. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ requer M 447,2257).

Exemplo 30

5-(4-Hidroximetilfur-2-il)-2-(1-norborn-2-il)oxazole

Uma solução de 5-(4-formilfuran-2-il)-2-(1-norborn-2-il)oxazole (Exemplo 13) (0,065 g; 0,14 mmol) em metanol (5 ml) foi tratada com boro-hidreto de sódio (0,031 g; 0,33 mmol) à temperatura ambiente sob argon. Após 15 minutos, foi adicionado ácido acético glacial (2 gotas) para extinguir a reação e a mistura foi revestida por sílica (0,2 g) e foi aplicada a uma coluna de sílica (2 g) eluindo com metano a 2-10 % em diclorometano para dar o oxazole mencionado em título (0,06 g; 92 %);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3400 e 1655 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 308 nm (ϵ_m 23 310);

δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 2,27 (3H, s, 15- H_3), 4,51 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6,23 (1H, s, 2-H), 6,73 (1H, s, 3'-H), 7,29 (1H, s, 4'-H) e 7,55 (1H, s, 5'-H);

δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 19,7 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-12), 43,9 (C-4), 56,4 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 108,5 (C-3'), 113,3 (C-2), 123,1 (C-4'), 129,2 (C-4''), 141,5 (C-5''), 143,6 (C-2''), 145,2 (C-3), 149,5 (C-2') e 162,2 (C-5');

m/z 463 (M^+ , 21 %) e 219 (100). (Encontrado: M^+ , 463,2211. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ requer M 463,2206).



Dados Biológicos

A actividade dos derivados normonil dos Exemplos contra várias bactérias que são importantes nas doenças de seres humanos foi ensaiada in vitro utilizando diluições em série em ágar nutriente com sangue de cavalo achocolatado a 5 %. Os MICs foram determinados depois de incubação durante 18 h a 37 °C e mostram-se na Tabela.

MICs (µg/ml) contra Bactérias de Humananos

<u>Organismo</u>	<u>Exemplo Nº</u>									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>H. influenzae</u> Q1	4	8	2	0,25	-	0,5	1	2	4	1
<u>B. catarrhalis</u> 1502	4	8	2	0,25	64	1	1	0,5	1	-
<u>Strep. pyogenes</u> CN10	0,5	8	1	1	32	0,5	0,5	0,25	0,25	-
<u>Strep. pneumoniae</u> PU7	0,25	4	1	-	32	1	0,25	0,5	2	0,5
<u>Staph. aureus</u> Oxford	1	8	2	1	32	1	0,5	0,5	1	1

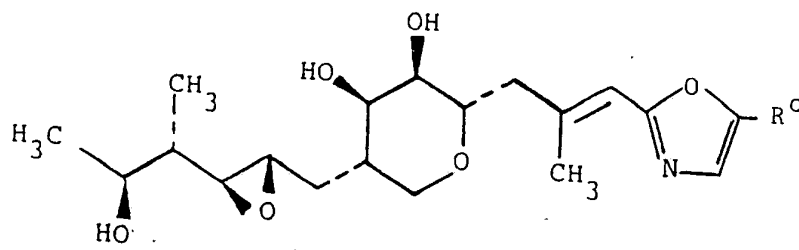
<u>Organismo</u>	<u>Exemplo Nº</u>									
	11	13	14	15	16	17	18	19	20	
<u>H. influenzae</u> Q1	0,25	-	2	3	0,5	1	1	0,5	16	
<u>B. catarrhalis</u> 1502	-	4	4	8	4	4	2	2	64	
<u>Strep.pyogenes</u> CN10	-	1	1	4	1	1	2	1	64	
<u>Strep.pneumoniae</u> PU7	1	1	1	-	-	0,25	2	2	128	
<u>Staph.aureus</u> Oxford	2	1	2	2	1	2	2	2	>128	

MICs ($\mu\text{g/ml}$) contra Bactérias de Humananos

<u>Organismo</u>	<u>Exemplo Nº</u>									
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
<u>H. influenzae</u> Q1	0,5	16	4	0,5	2	2	-	4	1	0,5
<u>B. catarrhalis</u> 1502	8	32	8	0,03	2	2	2	8	4	2
<u>Strep. pyogenes</u> CN10	0,5	8	4	1	1	1	-	-	2	1
<u>Strep. pneumoniae</u> PU7	1	32	16	1	0,13	2	0,5	16	2	1
<u>Staph. aureus</u> Oxford	8	64	2	0,5	2	2	-	16	2	2

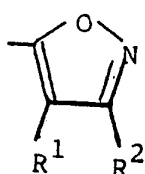
REIVINDICAÇÕES:

12. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I):

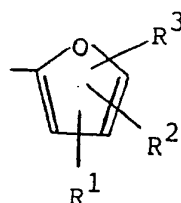


(I)

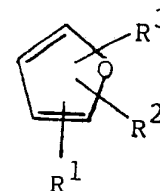
na qual R⁰ indica um grupo de fórmulas (a), (b) ou (c):



(a)



(b)

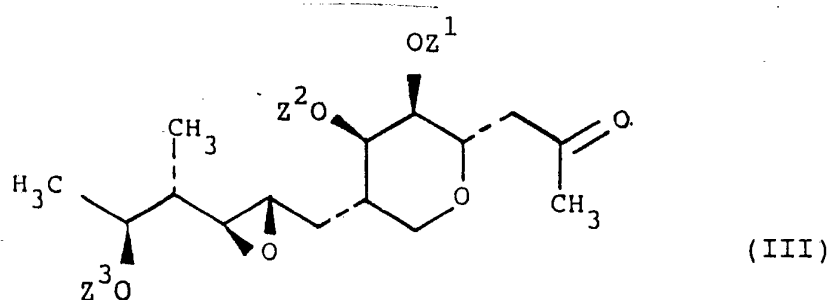


(c)

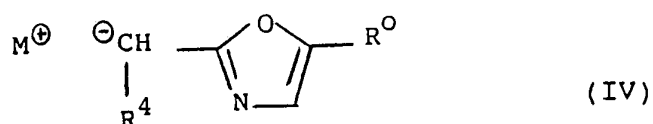
nas quais R¹, R² e R³ são iguais ou diferentes e cada um deles é escolhido entre hidrogénio, halogéneo, alquilo(C₁₋₆), arilo, aralquilo, heterociclilo, alcoxilo(C₁₋₆), hidroxilo, carboxilo e seus sais, alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, carbamoilo, mono ou di-alquil(C₁₋₆)carbamoilo, sulfamoilo, mono ou di-alquil(C₁₋₆)sulfamoilo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquil(C₁₋₆)amino, acilamino, ureído, alcoxi(C₁₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₁₋₆)imino, 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino, acilo, alquiltio(C₁₋₆),

ariltio, alcanossulfinilo(C₁₋₆), arilsulfinilo, alcanossulfoni-
lo(C₁₋₆) e arilsulfonilo;

caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula
(III):



na qual Z¹, Z² e Z³ são iguais ou diferentes e cada um deles é
hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo,
com um composto de fórmula (IV):



na qual:

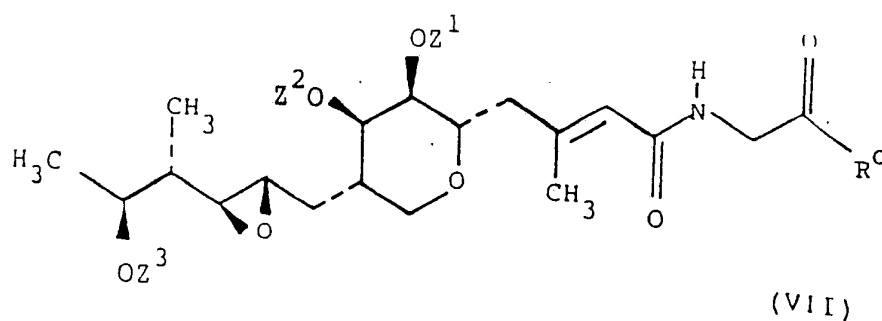
R^O é definido como anteriormente em relação à fórmula (I),
M⁺ é um catião metálico, e R⁴ é um grupo que estabiliza o anião
que será eliminado espontaneamente com um grupo β-hidroxilo para
produzir uma olefina;

e, quando necessário, a remoção de quaisquer grupos de protecção
de hidroxilo.



23. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido anteriormente na reivindicação 1,

caracterizado por compreender a ciclização de um composto de fórmula (VII):



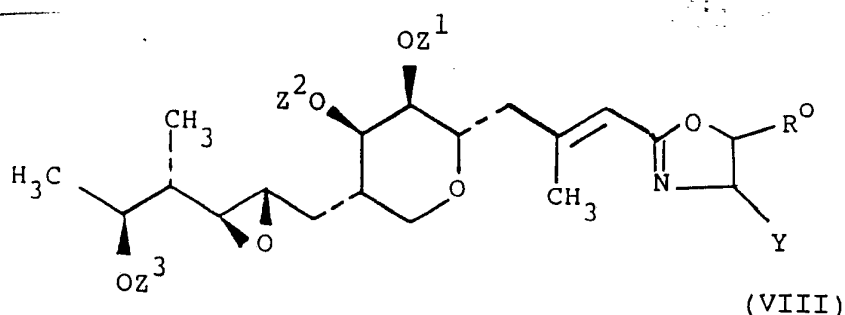
na qual R^O é definido como anteriormente em relação à fórmula (I), e Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo;

e, quando necessário, a remoção de quaisquer grupos de protecção de hidroxilo.

32. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a ciclização ser efectuada utilizando um agente de cloração; um anidrido carboxílico, uma anidrido misto ou um cloreto de ácido.

42. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido anteriormente na reivindicação 1,

caracterizado por compreender o tratamento de um composto de fórmula (VIII):



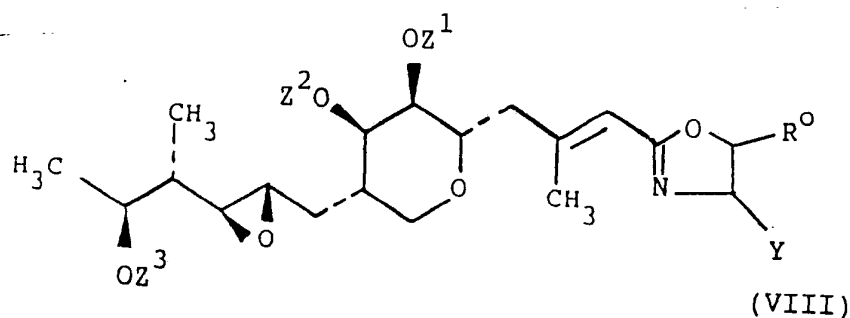
na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo, R^O é definido como anteriormente na reivindicação 1 e Y é um grupo separável; com uma base forte;

e, quando necessário, a remoção de qualquer grupo de protecção de hidroxilo.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por Y ser arilsulfonilo.

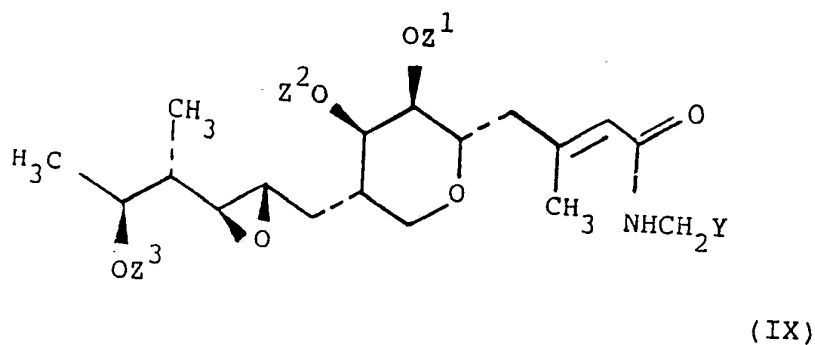
6a. - Processo de acordo com a reivindicação 4 ou reivindicação 5, caracterizado por a base forte ser 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno ou 1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-eno.

7a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (VIII):



na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é um grupo de protecção de hidroxilo, R^0 é definido como anteriormente na reivindicação 1 e Y é um grupo separável;

caracterizado por compreender o tratamento de um composto de fórmula (IX):

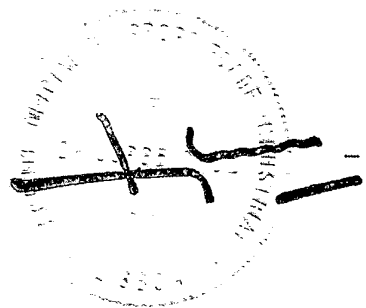


na qual Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo e Y é definido como anteriormente na reivindicação 10,

com um composto de fórmula (X):



na qual R^0 é definido como anteriormente na reivindicação 1,



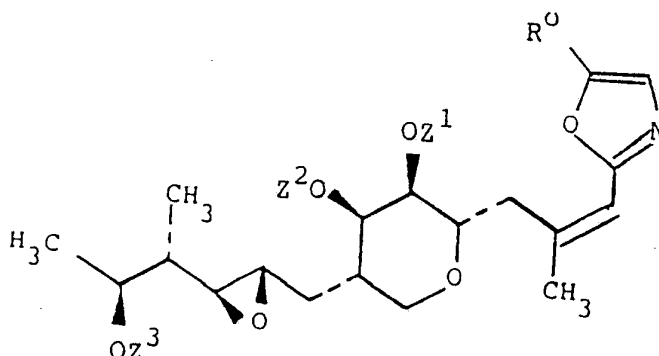
ou um seu análogo correspondente em que a função aldeído do composto de fórmula (IX) é mascarada,

sob condições de desidratação.

82. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por as condições de desidratação compreenderem a utilização de trifenilfosfina em combinação com tetracloreto de carbono ou hexacloroetano, na presença de trietilamina.

92. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) como definido anteriormente na reivindicação 1,

caracterizado por compreender o tratamento de um composto de fórmula (XII):



(XII)

na qual R^O é definido como anteriormente na reivindicação 1 e Z¹, Z² e Z³ são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo, sob condições eficazes para a isomerização da dupla ligação carbono-carbono do composto de fórmula (XII).



10a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) na qual R^0 é um grupo de fórmula (a) e R^1 é hidrogénio.

11a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) na qual R^0 é um grupo de fórmula (b) e R^1 e R^3 são cada um deles hidrogénio.

12a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) na qual R^1 e R^3 são cada um deles hidrogénio.

13a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se preparar um dos composto de fórmula (I) seguintes:

2-(1-normon-2-il)-5-(3-fenilisoxazol-5-il)oxazole;

2-(1-normon-2-il)-5-(3-metiltiofenilisoxazol-5-il)oxazole;

2-(1-normon-2-il)-5-(3-metilsulfonilfenilisoxazol-5-il)oxazole;

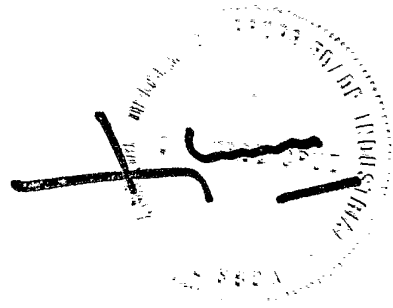
2-(1-normon-2-il)-5-(3-metilisoxazol-5-il)oxazole;

5-(3-bromo-5-isoxazolil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;

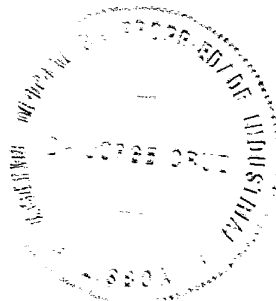
2-(1-normon-2-il)-5-(3-metoxi-5-isoxazolil)oxazole;

2-(1-normon-2-il)-5-(3-isopropil-5-isoxazolil)oxazole;

5-(3-t-butil-5-isoxazolil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;



- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-etoxycarbonil-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-formil-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-hidroxiometil-5-isoxazolil)oxazole;
- 2-(1-normon-2-il)-5-(3-pirrolidin-1-il-5-isoxazolil)oxazole;
- 5-(2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-bromo-2-furil)-2-(normon-2-il)oxazole;
- 5-(3-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-metil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-metoxycarbonil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-hidroxiometil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-carboxilato-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole sódico;
- 5-(5-carboxiamido-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-metoxiformimidoil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(2,5-dimetil-3-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(4-ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(5-ciano-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;
- 5-(4-formil-2-furil)-2-(1-normon-2-il)oxazole;



5-(2-cianofuran-4-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole;

5-(2-metoxiformimidofuran-4-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole;

5-(4-metilfuran-2-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole; e

5-(4-hidroximetilfur-2-il)-2-(1-normon-2-il)oxazole.

14a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica ou veterinária, caracterizado por compreender a mistura de um composto de fórmula I como definido anteriormente na reivindicação 1 conjuntamente com um agente de suporte ou excipiente farmacêutica ou veterinariamente aceitável.

Lisboa, 10 de Abril de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA